

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 23 日現在

機関番号：14301

研究種目：新学術領域研究（研究領域提案型）

研究期間：2010～2014

課題番号：22114003

研究課題名（和文）ヒトT細胞白血病ウイルス1型による免疫系の破綻機構

研究課題名（英文）Perturbed immune system by HTLV-1

研究代表者

松岡 雅雄（Matsuoka, Masao）

京都大学・ウイルス研究所・教授

研究者番号：10244138

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 99,900,000円

研究成果の概要（和文）：ヒトT細胞白血病ウイルス1型（HTLV-1）プロウイルスのマイナス鎖がコードするHBZ遺伝子は成人T細胞白血病細胞、HTLV-1感染細胞で恒常的に発現している。HBZはTGF- β 経路を活性化してFoxp3遺伝子の転写を亢進するが、そのFoxp3発現は不安定でありFoxp3陰性となった細胞がインターフェロンガンマを高産生し炎症を引き起こすことを明らかにした。この炎症は発がんに関連していた。Wnt経路の転写因子であるTCF1、LEF1はTaxの機能を抑制することを見出し、これがTCF1、LEF1を高発現する胸腺でHTLV-1感染細胞が少ないメカニズムであることを示した。

研究成果の概要（英文）：HTLV-1 bZIP factor (HBZ) gene is encoded in the minus strand of HTLV-1 provirus. The HBZ gene is constantly expressed in ATL cells and HTLV-1 infected cells. HBZ enhances transcription of Foxp3 gene through activation of TGF- β pathway. However, since this expression is unstable, Foxp3+ T cells are converted to Foxp3- T cells, which highly produce IFN- γ . Overproduction of IFN- γ is associated with inflammation and lymphomagenesis. Transcription factors, TCF1 and LEF1, inhibit function of Tax. Therefore, HTLV-1 infected cells are rare in thymic T cells that highly express TCF1 and LEF1. This is the mechanism why HTLV-1 favors effector/memory T cells in vivo.

研究分野：ウイルス学

キーワード：HTLV-1 HBZ Foxp3 Tax 炎症 ウイルス発がん

1. 研究開始当初の背景

ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型 (HTLV-1) は成人 T 細胞白血病 (ATL)、HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) の原因ウイルスであり、感染細胞を介してのみ感染を拡大できるという特性を有する。HTLV-1 は、がんと炎症を引き起こすが、その機序は不明であった。我々の研究から HTLV-1 プロウイルスのマイナス鎖にコードされる HTLV-1 bZIP factor (HBZ) は全ての ATL で保存され発現していることが明らかになった。このことから HBZ は ATL、HAM の発症に重要な役割を担っていることが示唆されていた。

2. 研究の目的

本研究で HTLV-1 感染が免疫系で中心的な働きをしている CD4 陽性 T リンパ球、制御性 T リンパ球を如何に変調させ免疫系をハイジャックし、発がんへと繋がっているかを明らかにし HTLV-1 感染・免疫失調・発がんへと繋がる発がんスパイラルを解明する。また、その成果を基盤として HTLV-1 を標的とした治療法開発へと繋げる。

3. 研究の方法

1) HBZ トランスジェニックマウスの作製
CD4 遺伝子特異的プロモーター・エンハンサー・サイレンサーにより HBZ を発現するトランスジェニックマウスを作製した (HBZ-Tg)。HBZ-Tg では CD4 陽性 T リンパ球でのみ HBZ を発現していた。

2) サル T 細胞白血病ウイルス 1 型 (STLV-1) 感染ニホンザルは京都大学霊長類研究所から供与を受けた。

3) その他の実験方法は常法に従った。

4. 研究成果

1) TCF1, LEF1 は Tax を阻害し HTLV-1 の末梢性 T リンパ球指向性を決定する (Ma G, et al., PNAS, 2015)

古典的 Wnt 経路の転写因子である TCF1, LEF1 は胸腺で発現が高く、ナイーブ T リンパ球、エフェクター・メモリー T リンパ球になると発現量が減少することが報告されていた。我々は HTLV-1 感染細胞、ATL 細胞株で TCF1, LEF1 発現が抑制されていることを見出した。TCF1, LEF1 は Tax の機能を強く抑制し、5'側 long terminal repeat からの HTLV-1 ウイルス遺伝子の転写、HTLV-1 複製も抑制した。この結果から TCF1, LEF1 は Tax の阻害によりウイルス複製を抑制することが示された。STLV-1 感染ニホンザルは HTLV-1 感染の良い動物モデルである。STLV-1 感染ニホンザルの胸腺を解析したところ、CD4+CD8+ T リンパ球では TCF1, LEF1 発現が高く、STLV-1 プロウイルス量は極めて低かった。この結果は in vivo でも TCF1, LEF1 によりウイルス量が低くコントロールされていることを示している。この機構は HTLV-1 が末梢 T リンパ球に指向性を有する

分子基盤の一つであると考えられた。

2) HTLV-1 bZIP factor (HBZ) は Foxo3a の機能阻害と局在の変化によりアポトーシスを抑制する (Tanaka-Nakanishi A, et al., Cancer Res, 2014)。

HBZ 発現 T 細胞株が細胞活性化によって誘導されるアポトーシスに耐性であることを見出し、その機序として HBZ が Bim 遺伝子、Fas ligand 遺伝子の転写を抑制することを明らかにした。この発現抑制機序として HBZ が Bim 及び FasL の転写因子である FoxO3a 分子と結合し、その DNA 結合能を低下させ、転写因子としての機能を阻害することを明らかにした。さらに HBZ は本来核外に輸送されるべきリン酸化型 FoxO3a の核外輸送を阻害し、リン酸化 FoxO3a の核内への異常な蓄積を引き起こしていることも見出した。これらの FoxO3a を介した経路の他に Bim の発現低下はプロモーター領域のヒストン修飾によっても引き起こされていることが分かり、このメカニズムにも HBZ が関与していた。本研究は HBZ 遺伝子がアポトーシスを抑制することによって HTLV-1 によって引き起こされる発がんに関与していることを示している。

3) HTLV-1 bZIP factor (HBZ) は不安定な Foxp3 発現により炎症を引き起こす (Yamamoto-Taguchi N, et al., PLoS Pathogens, 2013)

HBZ は Foxp3 遺伝子の発現を亢進するが、HBZ トランスジェニックマウスでは Foxp3 陽性細胞が増加している。HBZ トランスジェニックマウスでは皮膚、肺に炎症が高率に認められた。炎症性サイトカインの産生を解析したところ、CD4+Foxp3- T リンパ球分画でインターフェロンガンマの産生亢進が認められた。HBZ トランスジェニックマウスに増加している Foxp3 陽性細胞は induced Treg の形質を有していたが、HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) 患者でも同様に induced Treg が増加していた。HBZ トランスジェニックマウスから Foxp3 陽性細胞を分離して培養したところ、Foxp3 陽性率の低下と Foxp3 陰性細胞でのインターフェロンガンマの産生亢進を認めた。以上の結果から HBZ で誘導される Foxp3 陽性細胞は induced Treg が多く、その Foxp3 発現が不安定であり陰性細胞へと変換されインターフェロンガンマ産生から炎症を引き起こすことが推測された。

4) HBZ は T リンパ腫と炎症を引き起こす (Satou Y, et al., PLoS Pathogens, 2011)

HBZ は HTLV-1 がコードする遺伝子の中で唯一、恒常的に発現している。また、HBZ は ATL 細胞の増殖に必須であることが示されている。HBZ の HTLV-1 関連疾患病態における役割を明らかにするために CD4 陽性 T リンパ球で HBZ を発現するトランスジェニックマウスを作製した。このマウスの約 40% は T リンパ腫を発症した。また、殆どのトランスジェニックマウスで皮膚炎を認め、病理学

的解析では肺、皮膚にリンパ球浸潤を認めた。末梢 T リンパ球の解析から、エフェクター・メモリー T リンパ球、Foxp3 陽性 T リンパ球が増加していることが明らかになった。HBZ は Foxp3 遺伝子の転写を亢進することで Foxp3 発現を増加させていた。この研究は HBZ が HTLV-1 によって引き起こされる T リンパ腫と炎症性疾患において重要な役割を担う分子であることを明らかにした。

5) HBZ は TGF- β シグナルを活性化する (Zhao T, et al., *Blood*, 2011)

HBZ は様々なシグナル経路で Tax と相反する作用を有している。TGF- β シグナルに対して Tax は活性化するが、HBZ は抑制することを見出した。HBZ は Smad2/3, p300 と相互作用することによって TGF- β シグナルを強く活性化していた。この活性化には N 末端の activation ドメインが重要であり、特に LXXLL like motif が責任部位であった。HBZ による TGF- β シグナル活性化により Foxp3 遺伝子の転写も活性化された。HBZ による TGF- β シグナル活性化は選択性があり、p21, p15 などの細胞周期抑制因子の転写には影響を与えなかった。

6) APOBEC3G は HTLV-1 プロウイルスにナンセンス変異を生じさせる (Fan J, et al., *J Virol*, 2010)

APOBEC3G はレトロウイルスが感染して逆転写反応が起こる際にマイナス鎖 1 本鎖 DNA を標的として G-to-A 変異を生じさせレトロウイルスの複製を阻害する宿主の抗レトロウイルス因子である。その変異導入には塩基配列特異性があることが明らかになっていた。我々は ATL 症例の HTLV-1 プロウイルスの塩基配列を決定し、多くの G-to-A 変異があり、ナンセンス変異を多く生じていることを見出した。このナンセンス変異は HBZ 以外全てのウイルス遺伝子に認められ、tax 遺伝子には 17% で変異があり Tax タンパク質が産生できなくなっていた。以上の結果から、プロウイルスのナンセンス変異はウイルス感染時に生じており、HBZ 以外のウイルス遺伝子は、ATL 発症に必須ではないことが示唆された。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 28 件)

1. Ma G, Yasunaga J-I, Akari H, and Matsuoka M. TCF1 and LEF1 act as T-cell intrinsic HTLV-1 antagonists by targeting Tax. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 112: 2216-2221, 2015.
2. Kinpara S, Ito S, Takahata T, Saitoh Y, Hasegawa A, Kijiyama M, Utsunomiya A, Masuda M, Miyazaki Y, Matsuoka M, Nakamura M, Yamaoka S, Masuda T, Kannagi M. Involvement of double-stranded RNA-dependent protein kinase and anti-sense viral RNA in the constitutive NF κ B activation in adult T-cell leukemia/lymphoma cells. *Leukemia* (in press).
3. Suehiro Y, Hasegawa A, Iino T, Sasada A, Watanabe N, Matsuoka M, Takamori A, Tanosaki R, Utsunomiya A, Choi I, Fukuda T, Miura O, Takaishi S, Teshima T, Akashi K, Kannagi M, Uike N, Okamura J. Clinical outcomes of a novel therapeutic vaccine with Tax peptide-pulsed dendritic cells for adult T-cell leukemia/lymphoma in a pilot study. *Br J Haematol* 169: 356-367, 2015.
4. Niederer HA, Laydon DJ, Melamed A, Elemans M, Asquith B, Matsuoka M, Bangham CR. HTLV-1 proviral integration sites differ between asymptomatic carriers and patients with HAM/TSP. *Virology J*. 11: 172, 2014.
5. Lavorgna A, Matsuoka M, Harhaj EW. A critical role for IL-17RB signaling in HTLV-1 Tax-induced NF- κ B activation and T-cell transformation. *PLoS Pathogens* 10: e1004418, 2014.
6. Cook LB, Melamed A, Niederer H, Valganon M, Laydon D, Foroni L, Taylor GP, Matsuoka M, Bangham CR. The role of HTLV-1 clonality, proviral structure and genomic integration site in adult T cell leukemia/lymphoma. *Blood*, 123: 3925-3931, 2014.
7. Zhao, T, Satou Y and Matsuoka M. Development of T cell lymphoma in HTLV-1 bZIP factor and Tax double transgenic mice. *Arch Virol*, 159: 1849-1856, 2014.
8. Azuma Y, Kükenshöner T, Ma G, Yasunaga JI, Imanishi M, Arndt KM, Matsuoka M, and Futaki S. Controlling leucine-zipper partner recognition in cells through modifications of a-g interactions. *Chem. Commun.* 50: 6364-6367, 2014.
9. Tanaka-Nakanishi A, Yasunaga J-I, Takai K and Matsuoka M. HTLV-1 bZIP factor suppresses apoptosis by attenuating the function of FoxO3a and altering its localization. *Cancer Res*, 74:188-200, 2014.

10. Miyazato P and Matsuoka M. Human T-cell leukemia virus type 1 and Foxp3 expression: viral strategy *in vivo*. **Int Immunol**, 26: 419-425, 2014.
11. Zhao T, Coutts A, Xu L, Yu J, Ohshima K, Matsuoka M. HTLV-1 bZIP factor supports proliferation of adult T cell leukemia cells through suppression of C/EBP α signaling. **Retrovirology**, 10: 159, 2013.
12. Miura M, Yasunaga J-I, Tanabe J, Sugata K, Zhao T, Ma G, Miyazato P, Ohshima K, Kaneko A, Watanabe A, Saito A, Akari H and Matsuoka M. Characterization of simian T-cell leukemia virus type 1 in naturally infected Japanese macaques as a model of HTLV-1 infection. **Retrovirology**, 10: 118, 2013.
13. Yamamoto-Taguchi N, Satou Y, Miyazato P, Ohshima K, Nakagawa M, Katagiri K, Kinashi T, and Matsuoka M. HTLV-1 bZIP factor induces inflammation through labile Foxp3 expression. **PLoS Pathogens**, 9: e1003630, 2013.
14. Sato K, Misawa N, Iwami S, Satou Y, Matsuoka M, Ishizaka Y, Ito M, Aihara K, An DS, and Koyanagi Y. HIV-1 Vpr accelerates viral replication during acute infection by exploiting proliferating CD4⁺ T cells *in vivo*. **PLoS Pathogens** 9: e1003812, 2013.
15. Ma G, Yasunaga J-I, Fan J, Yanagawa S-I, Matsuoka M. HTLV-1 bZIP factor dysregulates the Wnt pathways to support proliferation and migration of adult T-cell leukemia cells. **Oncogene** 32: 4222-4230, 2013.
16. Matsuoka M and Yasunaga J-I. Human T-cell leukemia virus type 1: replication, proliferation and propagation by Tax and HTLV-1 bZIP factor. **Curr Opin Virol**, 3: 1-8, 2013.
17. Satou Y and Matsuoka M. Virological and immunological mechanisms in the pathogenesis of human T-cell leukemia virus type 1. **Rev Med Virol**, 23: 269-280 2013.
18. Satou Y, Utsunomiya A, Tanabe J, Nakagawa M, Nosaka K, Matsuoka M. HTLV-1 modulates the frequency and phenotype of FoxP3⁺CD4⁺ T cells in HTLV-1 infected individuals. **Retrovirology** 9: 46, 2012.
19. Sugata K, Satou Y, Yasunaga JI, Hara H, Ohshima K, Utsunomiya A, Mitsuyama M, Matsuoka M. HTLV-1 bZIP factor impairs cell-mediated immunity by suppressing production of Th1 cytokines. **Blood** 119: 434-44, 2012.
20. Gazon H, Lemasson I, Polakowski N, Cesaire R, Matsuoka M, Barbeau B, Mesnard JM, and Peloponese JM, Jr. Human T-cell leukemia virus type 1 (HTLV-1) bZIP factor requires cellular transcription factor JunD to upregulate HTLV-1 antisense transcription from the 3' long terminal repeat. **J Virol**. 86: 9070-9078, 2012.
21. Zhao T, and Matsuoka M. HBZ and its roles in HTLV-1 oncogenesis, **Front in Microbiol**, 3:247, 2012.
22. Satou Y, Yasunaga J, Zhao T, Yoshida M, Miyazato P, Takai K, Shimizu K, Ohshima K, Green PL, Ohkura N, Yamaguchi T, Ono M, Sakaguchi S, Matsuoka M. *HTLV-1 bZIP factor* induces T-cell lymphoma and systemic inflammation *in vivo*. **PLoS Pathog** 7: e1001274, 2011.
23. Hagiya K, Yasunaga J, Satou Y, Ohshima K, Matsuoka M. ATF3, an HTLV-1 bZip factor binding protein, promotes proliferation of adult T-cell leukemia cells. **Retrovirology** 8: 19, 2011.
24. Zhao T, Satou Y, Sugata K, Miyazato P, Green PL, Imamura T, Matsuoka M. HTLV-1 bZIP factor enhances TGF- β signaling through p300 coactivator. **Blood** 118: 1865-1876, 2011.
25. Yasunaga J, Matsuoka M. Molecular mechanisms of HTLV-1 infection and pathogenesis. **Int J Hematol**, 94: 435-42, 2011.
26. Matsuoka M and Jeang KT. Human T cell leukemia virus type 1 (HTLV-1) and leukemic transformation: viral infectivity, Tax, HBZ, and therapy. **Oncogene** 30:1379-89, 2011.
27. Fan J, Ma G, Nosaka K, Tanabe J, Satou Y, Koito A, Wain-Hobson S, Vartanian JP, Matsuoka M. APOBEC3G generates nonsense mutations in HTLV-1 proviral genomes *in vivo*. **J Virol** 84: 7278-7287, 2010.
28. Matsuoka M. HTLV-1 bZIP factor gene: its roles in HTLV-1 pathogenesis. **Molecular**

[学会発表] (計 33 件)

1. Matsuoka M. Mechanism of leukemogenesis by human T-cell leukemia virus type 1: The 12th Annual Meeting of Japanese Society of Medical Oncology. Fukuoka, 17-19 July, 2014.
2. 松岡雅雄: HTLV-1 による発がん機構: 第 73 回日本癌学会学術総会、横浜、2014 年 9 月 25-27 日
3. 川月章弘、安永純一朗、松岡雅雄: HTLV-1 bZIP factor (HBZ) は Rb タンパクと相互作用し、E2F-1/Rb 経路を改変する: 第 73 回日本癌学会学術総会、横浜、2014 年 9 月 25-27 日
4. 安永純一朗、松岡雅雄: 転写因子 TCF1、LEF1 は HTLV-1 Tax を阻害し末梢 T リンパ球への感染指向性に関与する: 第 73 回日本癌学会学術総会、横浜、2014 年 9 月 25-27 日
5. 三田上侑生、安永純一朗、大島孝一、松岡雅雄: HTLV-1 bZIP factor が惹起する炎症における IFN γ の役割: 第 62 回日本ウイルス学会学術集会、横浜、2014 年 11 月 10-12 日
6. 菅田謙治、安永純一朗、三浦未知、明里宏文、小柳義夫、小原道法、松岡雅雄: Anti-CCR4 抗体は Treg と感染細胞を同時に標的にする事で、STLV-1 自然感染ニホンザルでのウイルス特異的免疫反応を活性化させる: 第 62 回日本ウイルス学会学術集会、横浜、2014 年 11 月 10-12 日
7. Matsuoka M.: How Human T-cell Leukemia Virus Type 1 induces leukemia: The 4th JSH International Symposium 2013, YAMATOYA-HONTEN, Ehime, Japan, May 24-25, 2013
8. Tanaka-Nakanishi A, Yasunaga JI, Takai K, Matsuoka M.: Molecular mechanisms of apoptosis suppression by HTLV-1 bZIP factor in HTLV-1 infected cells: 16th International Conference on Human Retrovirology: HTLV and Related Viruses 2013, Holiday Inn Montreal-Midtown, Montreal, Canada, June26-30, 2013.
9. Ma G, Yasunaga JI, Fan J, Yanagawa SI, Matsuoka M.: HTLV-1 mediated dysregulation of the Wnt pathways: Roles of Tax and HBZ: 16th International Conference on Human Retrovirology: HTLV and Related Viruses 2013, Holiday Inn Montreal-Midtown, Montreal, Canada, June26-30, 2013.
10. Kawatsuki A, Yasunaga JI, Matsuoka M.: HTLV-1 bZIP factor suppresses c-Fos transcription and impairs T cell activation: HTLV and Related Viruses 2013, Holiday Inn Montreal-Midtown, Montreal, Canada, June26-30, 2013.
11. Matsuoka M.: Molecular Pathogenesis by HTLV-1 bZIP Factor: The 15th Annual International Meeting of the Institute of Human Virology, Moscow, Russia, September 8-12, 2013.
12. Matsuoka M.: How human T-cell leukemia virus type I induces diseases: FRONTIERS OF RETROVIROLOGY, Churchill College, Cambridge University, UK, September 16-18, 2013.
13. 田中梓、安永純一朗、松岡雅雄: HTLV-1 bZIP factor suppresses intrinsic and extrinsic apoptotic pathways by targeting FoxO3a: 第 72 回日本癌学会学術総会、2013 年 10 月 3-5 日
14. 三浦未知、趙鉄軍、馬広勇、安永純一朗、松岡雅雄: Simian T-cell leukemia virus type 1-infected Japanese Macaques as a model for HTLV-1 research: 第 72 回日本癌学会学術総会、2013 年 10 月 3-5 日
15. Yasunaga JI, Ma G, Fan J, Yanagawa SI, Matsuoka M.: Perturbation of the Wnt pathway by HTLV-1 is important in viral replication and cell proliferation: 第 75 回日本血液学会学術集会、2013 年 10 月 11-13 日
16. 松岡雅雄、安永純一朗: ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型による発がん: Tax と HBZ の拮抗と協調: 第 61 回日本ウイルス学会学術集会、2013 年 11 月 10-12 日
17. Matsuoka M. New insights into the HTLV-1 genome: The 4th Annual T-Cell Lymphoma Forum. Hotel Nikko, San Francisco, U.S.A. January 26-28, 2012.
18. 安永純一朗、柳川伸一、松岡雅雄: Dysregulation of the Wnt pathways by HTLV-1 bZIP factor is involved in leukemogenesis of adult T-cell leukemia: 第 71 回日本癌学会学術総会 2012 年 9 月 19-21 日
19. 水戸部悠一、安永純一朗、佐藤賢文、中西梓、松岡雅雄: 5'UTR of HTLV-1 bZIP factor gene is important for increased CD4⁺ T-cells in vivo: 第 71 回日本癌学会学術総会、2012 年 9 月 19-21 日
20. Matsuoka M. Pathogenic roles of HTLV-1 bZIP factor gene: 14th Annual International Meeting of the Institute of Human Virology. Baltimore Marriott Waterfront, Baltimore, U.S.A, October 14-17, 2012.
21. Yasunaga J, Tanaka-Nakanishi A, Takai K and Matsuoka M.: HTLV -1 bZIP factor downregulates proapoptotic genes through perturbation of FoxO3a function. 第 74 回日本血液学会学術集会、国立京都国際会館 (京都)、2012 年 10 月 19-21 日
22. Matsuoka M. Molecular pathogenesis by HTLV-1 bZIP factor: The 3rd international

- workshop on Viruses, Genes and Cancer 2012. Istituto Veneto di Scienze, Lettere ed Arti, Venice, Italy, October 25-27, 2012.
23. Yasunaga JI, Ma G, Fan J, Yanagawa SI and Matsuoka M. Noncanonical Wnt5a is induced by HTLV-1 bZIP factor, and supports proliferation and migration of adult T-cell leukemia cells :54th American Society of Hematology (ASH) Annual Meeting and Exposition, Georgia World Congress Center, Atlanta, U.S.A, December 7-11, 2012.
 24. Taguchi N, Satou Y, Ohshima K, Matsuoka M. HTLV-1 bZIP factor induces systemic inflammations in vivo: 15th INTERNATIONAL CONFERENCE ON HUMAN RETROVIROLOGY HTLV AND RELATED VIRUSES. Leuven, Belgium. June 4-8, 2011.
 25. Sugata K, Satou Y, Yasunaga JI, Nosaka K, Matsuoka M. HTLV-1 bZIP factor perturbs immune response to the pathogens in vivo by inhibiting IFN- γ production: 15th INTERNATIONAL CONFERENCE ON HUMAN RETROVIROLOGY HTLV AND RELATED VIRUSES. Leuven, Belgium. June 4-8, 2011.
 26. Zhao T, Satou Y, Sugata K, Green PL, Imamura T, Matsuoka M. HTLV-1 bZIP factor enhances TGF- β signaling through p300 coactivator: 15th INTERNATIONAL CONFERENCE ON HUMAN RETROVIROLOGY HTLV AND RELATED VIRUSES. Leuven, Belgium. June 4-8, 2011.
 27. Masao Matsuoka. Molecular mechanisms of pathogenesis by human T-cell leukemia virus type 1: 2011 ASBMB Special Symposia Series. Guangzhou, China. July 24-26, 2011.
 28. 松岡雅雄: How HTLV-1 causes diseases?: 第70回日本癌学会学術総会、名古屋、2011年10月3-5日
 29. 趙鉄軍、佐藤賢文、今村健志、松岡雅雄: Human T-cell Leukemia virus Type 1 bZIP factor enhances TGF- β signaling through p300/CBP coactivators : 第69回日本癌学会学術総会、大阪、2010年9月22-24日
 30. 中西梓、佐藤賢文、松岡雅雄: HTLV-1 bZIP factor inhibits expression of a proapoptotic factor, Bim: implication in leukemogenesis : 第69回日本癌学会学術総会、2010年9月22-24日
 31. 松岡雅雄: The HTLV-1 bZIP factor gene is responsible for leukemogenesis of adult T-cell leukemia : 第72回日本血液学会学術集会、2010年9月24-26日
 32. 菅田謙治、佐藤賢文、原英樹、光山正雄、松岡雅雄: HBZ gene expression in CD4+T

cells impairs cell-mediated immunity against *Listeria monocytogenes* : 第72回日本血液学会学術集会、2010年9月24-26日

33. 松岡雅雄: HTLV-1 アクセサリー遺伝子 HBZ の機能と意義 : 第58回日本ウイルス学会学術集会、2010年11月7-9日

[図書] (計 2 件)

1. Yasunaga JI and Matsuoka M. Human T-cell leukemia virus type 1: pathogenesis and host immune response. Viruses and human cancers, edited by Hudnall, SD, Springer, p229-262, 2014.
2. Fujii M and Matsuoka M. Human T-cell leukemia virus type 1 and 2. Fields Virology, 6th edition, Lippincott Williams & Wilkins, p1474-1501, 2013.

[産業財産権]

○出願状況 (計 1 件)

名称 : HTLV-1 関連疾患の予防及び/又は治療用ワクチン

発明者 : 松岡雅雄、菅田謙治

権利者 : 京都大学

種類 :

番号 : 0 5 2 2 2 0 1 4 J P

出願年月日 : 平成 2 6 年 7 月 31 日

国内外の別 : 国内

[その他]

ホームページ等

<http://www.virus.kyoto-u.ac.jp/Lab/VirusControl/index.html>

6. 研究組織

(1)研究代表者

松岡 雅雄 (MATSUOKA, Masao)

京都大学・ウイルス研究所・教授

研究者番号 : 1 0 2 4 4 1 3 8