

令和 2 年 6 月 8 日現在

機関番号：17401

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2016～2018

課題番号：16H05336

研究課題名（和文）ヒトT細胞白血病ウイルス1型による発がん機構の解明

研究課題名（英文）Analysis of leukemogenesis by HTLV-1

研究代表者

松岡 雅雄（Matsuoka, Masao）

熊本大学・大学院生命科学研究部（医）・教授

研究者番号：10244138

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,200,000円

研究成果の概要（和文）：HTLV-1感染細胞、ATL細胞ではtax, HBZが重要な役割を担っているが、その詳細な機構は明らかではない。HTLV-1による発がん機構を明らかにするためにtax, HBZの機能解析を行った。Taxが一過性に発現しており発現細胞の転写プロファイルを変化させ抗アポトーシスに寄与することを明らかにした。HBZはCCR4, TIGITの発現を誘導してATL細胞の免疫形質を決定していることが示された。CCR4は発現細胞の増殖、TIGITはIL-10産生を介して免疫抑制に関与することを明らかにした。tax, HBZは異なる機能を有しており、その解析はATL発がん機構の解明に繋がることが期待される。

研究成果の学術的意義や社会的意義

HTLV-1はATL, HAMという難治性疾患の原因であるが、その発症機構には不明な点が多く残されている。本研究で明らかにしたTaxの間歇的発現はウイルス遺伝子における最初の報告であり、これまで知られていなかったTax発現機構を明らかにし治療法確立にも繋がる成果である。また、HBZがATL細胞の免疫形質に重要であるCCR4, TIGIT発現を誘導することを明らかにしtaxとは異なる機能を解明した。これらの研究成果はHTLV-1による発がん機構解明に大きく貢献するものである。

研究成果の概要（英文）：The tax and HBZ genes play important roles in leukemogenesis by HTLV-1. We studied functions of Tax and HBZ to clarify the molecular mechanisms of leukemogenesis. Tax is transiently expressed, which changes transcription profile of expressing cells and contributes to anti-apoptosis. HBZ induces expression of CCR4 and TIGIT. CCR4 expression promotes proliferation of expressing cells and TIGIT increases IL-10 production, which suppresses the immune responses. Thus, tax and HBZ exert different functions. Studies on these functions reveal the mechanism of leukemogenesis by HTLV-1.

研究分野：血液内科学、ウイルス学

キーワード：HTLV-1 ATL HAM Tax HBZ TIGIT CCR4

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

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) は感染後、長い潜伏期間を経て一部の感染者に成人 T 細胞白血病 (ATL) を引き起こす。HTLV-1 は複雑レトロウイルスに属し tax, rex などの制御遺伝子、p12, p13 p30, HTLV-1 bZIP factor (HBZ) などのアクセサリ遺伝子をコードしている。我々はマイナス鎖にコードされる HBZ 遺伝子は全ての ATL 症例で発現しており T リンパ球の増殖を促進することを報告してきた (Satou et al., PNAS 2006)。

HBZ トランスジェニックマウス (HBZ-Tg) は、T リンパ腫、炎症性疾患を高率に発症する (Satou et al., PLoS Pathog 2011) この結果は HBZ が HTLV-1 による病原性発現に重要な役割を担っていることを示している。また、我々は HBZ が TGF- β /Smad 経路を活性化して Foxp3 遺伝子の転写を亢進し HBZ-Tg では Foxp3 陽性細胞が増加することを明らかにした (Zhao T, et al., Blood 2011; Satou Y, et al, PLoS Pathog, 2011) 。ATL 症例の約 80% は Foxp3 陽性であり (Satou Y, et al., Retrovirology, 2012) HBZ が、その原因として考えられる。HBZ 発現細胞における Foxp3 発現は不安定であり、Foxp3 陰性となりインターフェロンガンマを高産生する細胞に変換することが炎症の基盤となっており (Yamamoto-Taguchi N, et al., PLoS Pathog, 2013) また発がんとも関連していた (Mitagami Y, et al., PLoS Pathog, 2015) 。

HBZ トランスジェニックマウスではエフェクター・メモリー細胞が増加しており、HTLV-1 感染細胞、ATL 細胞と類似した形質を有する。一方、Tax トランスジェニックマウスでは、そのような変化は認められない。これらの結果から HTLV-1 感染細胞、ATL 細胞が有する形質は HBZ が責任分子であることが示唆される。一方、我々は Tax が胸腺で高発現する TCF-1/LEF-1 により抑制されることを示し、これが HTLV-1 感染の末梢性 T リンパ球指向性の一因であることを報告した (Ma et al., PNAS, 2015) 。さらに、我々は HBZ がコードするタンパク質だけでなく RNA も異なる機能を有することを報告してきた。これは一つの遺伝子が RNA とタンパク質として異なる機能を担うことを明らかにした最初の報告である (Satou et al., PNAS 2006) 。さらにトランスクリプトームの解析から HBZ タンパク質は主に免疫に関連する遺伝子の転写に関与し、HBZ RNA は細胞増殖・アポトーシスに関連する経路に影響を与えることを明らかにした (Mitobe et al., Cancer Res, 2015) 。このように HBZ は HTLV-1 感染細胞、ATL 細胞の形質を決定し増殖・アポトーシスにも重要なウイルス遺伝子であるが、その作用機序には未だ不明な部分が多く残されている。

Tax トランスジェニックマウスでは腫瘍の発生が報告されており、Tax も発がん作用を有することは明らかである。約 40% の ATL 症例では 5'側 long terminal repeat (LTR) の DNA メチル化、ナンセンス変異・欠失などにより Tax は発現できないが、それ以外の症例では Tax を発現できると考えられるが、多くの症例で tax 発現の確証が得られていなかった。

MT-1 細胞は最初に樹立された ATL の細胞株であるが、1%以下の細胞しか Tax を発現していない。しかし、我々は shRNA による Tax の発現抑制により MT-1 の増殖が強く抑制されることを見出した。この結果から Tax が一過性に発現していることを予想し、Tax に反応して半減期 2 時間の destabilized GFP (d2EGFP) を発現するレポーターを導入したところ MT-1 細胞では Tax が間歇的に発現していた (持続時間約 20-30 時間) 。このことは間歇的な Tax 発現が MT-1 細胞の生存、増殖に必須であることを示している。この間歇的な発現はウイルス遺伝子では初めての発見である。このように HBZ は持続性に発現し、細胞の形質・増殖に重要であり、一方、間歇的な Tax 発現も ATL の生存に必要であることが示されている。これは Tax の免疫原性が高く細胞傷害性 T リンパ球の標的となりやすいのに対して HBZ は免疫原性が低く標的となりにくいことが関連していると考えられる。本研究では、ウイルス遺伝子 tax, HBZ が T リンパ球を発がんへ導く分子機構を明らかにすることを目的とする

2. 研究の目的

本研究では以下のような HTLV-1 による発がんの新たな機構を明らかにすることを目的とした。

1) Tax の間歇性発現機構と発がんにおける意義

MT-1 細胞で認められた Tax の間歇的な発現は、他の ATL 細胞株でも確認できており ATL で広く認められる現象である。Tax の間歇的な発現機構、ATL 発症における意義を明らかにする。

2) HBZ による ATL 形質の獲得機序・意義

HBZ は ATL 細胞、HTLV-1 感染細胞の形質決定に大きな役割を果たしている。HBZ は発現細胞自身に抑制性免疫受容体 PD-1, T cell Immunoglobulin and ITIM domain (TIGIT) の発現を誘導することを見出した。これまで細胞傷害性 T リンパ球上の PD-1, TIGIT が免疫疲弊を起こすため抗 PD-1 抗体、抗 TIGIT 抗体が免疫を活性化ことが報告されているが、本研究は感染細胞、ATL 細胞が発現する PD-1, TIGIT が免疫抑制に関与していることを明らかにしようとする研究である。これらの分子の発現誘導機序と意義を明らかにする。また CCR4 は感染細胞、ATL 細胞に発現しているが、我々は HBZ が CCR4 発現を誘導することを見出している。CCR4 発現機構、病態における意義を解析する。

3) HBZ と Rb の結合により生じる細胞周期制御異常と発がんにおける役割

HBZ が Rb と結合し E2F1 の過剰な活性化、細胞周期促進作用を有することを見出している。HBZ と Rb との相互作用により増殖・発がん促進に作用する機序を明らかにする

3. 研究の方法

1) Tax の間歇性発現機構

Tax 反応性プロモーターにより destabilized GFP (d2EGFP) (半減期 2 時間) を発現するレポーターをトランスポゾンで組み込んだ MT-1 からバックドラウンドが低く反応性が良いクローンを選別した。この細胞を用いて以下の点を解析した。

a) Tax 発現細胞のストレス耐性

これまでの結果から Tax 陽性細胞は陰性細胞と比較して抗癌剤などに耐性であることが示唆されている。Tax 反応性プロモーター-MT-1 細胞を抗癌剤 (シスプラチン、VP-16、アドレアマイシン) 放射線、酸化ストレスで処理し Tax 陽性細胞率の変化を解析した。

b) Tax 発現、非発現 MT-1 細胞のトランスクリプトーム解析

Tax 反応性プロモーター-MT-1 細胞を用いて Tax 陽性、陰性 MT-1 を分離することが可能となった。両者間のトランスクリプトームを RNA-seq により解析した。

c) Tax 発現、非発現細胞のシングルセル解析

シングルセル分離・核酸増幅装置であるフリューダタイム C1 システムを用いてシングルセル由来 cDNA を合成し、発現解析装置フリューダタイム BioMarkHD システムを用いて各々の細胞における発現プロファイルを解析した。

2) HBZ による抑制性免疫受容体分子の発現誘導、免疫抑制

HBZ により PD-1, TIGIT の発現誘導が見出された。臨床サンプルでも ATL 細胞、HTLV-1 感染細胞は PD-1, TIGIT を発現している。CD8 陽性 T リンパ球に発現する PD-1, TIGIT は免疫疲弊に関与していることが報告されているが、腫瘍細胞自体における PD-1, TIGIT の役割は不明な点が多い。HBZ により感染細胞、ATL 細胞に発現増強する、これらの分子の HTLV-1 感染症、ATL 発症における役割を解析した。

a) PD-1, TIGIT 遺伝子転写に対する HBZ の作用: PD-1, TIGIT 遺伝子プロモーター領域を luciferase 発現ベクターに挿入しレポーターを作製した。HBZ は、その転写活性を亢進させる。欠損変異体、転写因子結合変異体を作製して転写亢進の分子機構を解析した。

b) TIGIT のリガンドである CD155、PD-1 のリガンドである PD-L1 発現細胞で刺激し、免疫抑制サイトカインである IL-10 の産生を ELISA で測定した。

3) HBZ による CCR4 発現機構

ATL 細胞で HBZ 発現を抑制すると CCR4 発現抑制が起こり、HBZ をマウス、ヒト T リンパ球に発現させると CCR4 発現が誘導される。CCR4 プロモーター領域を luciferase 遺伝子に連結したレポーターを作製した。HBZ による CCR4 遺伝子転写亢進機構を解析した。

4) HBZ と Rb の結合により生じる細胞周期制御異常

HBZ が Rb と結合することを見出し、HBZ は activation domain で Rb に結合する。Rb 欠失体を用いて HBZ 結合部位を特定した。HBZ を発現させた場合の細胞周期促進に関しては、マウス T リンパ球に HBZ をレトロウイルスベクターにて導入し、DAPI 染色による DNA 含量測定と細胞周期関連核タンパクである Ki-67 の発現をフローサイトメトリーで解析した。

4. 研究成果

1) Tax の間歇的発現機構とその意義

MT-1 細胞を用いてシングルセル解析を行い約 1% の細胞が Tax を発現することを見出した。しかし、Tax のノックダウンにより 2 - 3 週間で全ての細胞が死滅したことから Tax 発現が間歇的であることが示された。Tax に反応して EGFP を発現するレポーターを導入したところ Tax 発現は間歇的であり、発現時間は平均 19 時間であることを見出した。Tax 発現細胞を分離して、そのトランスクリプトームを RNA-seq で解析した。Tax で発現増加する遺伝子群をピックアップして、シングルセルレベルでの発現解析を行い、Tax 陰性細胞でも抗アポトーシス遺伝子の発現に 2 峰性があることを見出した。この結果から一過性の Tax 発現が抗アポトーシス遺伝子発現の高い細胞群を生み出し、この細胞の増殖が亢進していること、抗アポトーシス遺伝子発現が低下した細胞群は高率にアポトーシスに陥ることを明らかにした。この現象を数理モデルを構築して検証した。一過性の Tax 発現は酸化ストレスなどにより誘導されることが明らかになった。

2) HBZ による免疫抑制性受容体 TIGIT の発現誘導とその意義

HBZ をマウス T リンパ球に発現させ、その遺伝子発現変化を RNA-seq により解析したところ、我々が以前に同定した Foxp3, CCR4 などに加えて免疫抑制性受容体 TIGIT を見出した。TIGIT は HTLV-1 感染細胞、ATL 細胞で発現していた。HBZ により TIGIT を発現した細胞を TIGIT のリガンドである CD155 で刺激したところ IL-10 の産生が亢進していた。また、TIGIT が樹状細胞上の CD155 と結合すると、リバースシグナルにより樹状細胞からの IL-10 の産生が増大することも明らかにした。IL-10 は免疫抑制性サイトカインであり、宿主免疫の抑制とも関連していることが示唆された。このように HBZ は免疫抑制性受容体である TIGIT の発現亢進により宿主免疫を抑制して、感染細胞、ATL 細胞の生存に有利に作用しているものと推測された。

3) HBZ による CCR4 発現誘導

HTLV-1 感染細胞、ATL 細胞では恒常的に HBZ を発現しており、同時には高率に CCR4 を発現している。このことから HBZ が CCR4 発現の原因であると想定した。レトロウイルスベクターで HBZ を T リンパ球に発現させると CCR4 の発現が誘導された。更に ATL 細胞で HBZ 発現を shRNA によ

り抑制すると CCR4 発現が减弱した。このことから HBZ が CCR4 の発現を誘導することが確認された。CCR4 遺伝子のプロモーター領域をルシフェラーゼ遺伝子に連結してレポーターを作成して解析したところ、HBZ による CCR4 遺伝子の転写活性化には GATA3 が重要であることを見出した。HBZ は GATA3 遺伝子の転写を活性化して CCR4 遺伝子の転写を亢進させていた。CCR4 陽性細胞では増殖マーカーである Ki67 陽性率が増加しており、CCR4 発現と増殖の関連が示唆された。このため HBZ-Tg に CCR4 阻害剤を投与したところ、Ki67 陽性率の減少が認められ CCR4 発現が増殖と関連することが明らかとなった。CCR4 と共に CD103 が増殖シグナルに関連することが報告されており、これらのリガンドである CCL17/22, E-cadherin で刺激すると HBZ-Tg の T リンパ球では増殖が亢進した。CCL17/22 と E-cadherin は皮膚で発現しており、ATL 細胞の皮膚浸潤に関連することが示された。

4) HBZ と Rb の結合により生じる細胞周期制御異常

HBZ タンパク質が宿主がん抑制タンパク質である Rb と相互作用することを見出した。Rb はヒストン脱アセチル化酵素を転写因子 E2F-1 にリクルートすることによって、E2F-1 により誘導される細胞周期開始とアポトーシスを抑制していることが知られている。我々は、HBZ タンパク質がヒストン脱アセチル化酵素 HDAC3 と Rb/E2F-1 複合体間の結合を阻害することを明らかにした。また、HBZ 強制発現 CD4 陽性 T 細胞及び HBZ トランスジェニックマウス (HBZ-Tg) 由来 CD4 陽性 T 細胞では E2F-1 の標的遺伝子発現が上昇しており、細胞増殖とアポトーシスが亢進していることも見出した。さらに、HBZ SM-Tg では CD4 陽性 T 細胞の増殖が亢進し E2F-1 標的遺伝子の発現上昇も認められた。これらの結果から、HBZ タンパク質が Rb との結合を介して E2F-1 活性を増強し感染細胞の増殖に寄与していることが示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計12件（うち査読付論文 12件 / うち国際共著 4件 / うちオープンアクセス 11件）

1. 著者名 Mahgoub M, Yasunaga J-I, Iwami S, Nakaoka S, Koizumi Y, Shimura K, and Matsuoka M.	4. 巻 378
2. 論文標題 Sporadic on/off switching of HTLV-1 Tax expression is crucial to maintain the whole population of virus-induced leukemic cells.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Proc Natl Acad Sci USA	6. 最初と最後の頁 529-538
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.1715724115	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Yasuma-Mitobe K and Matsuoka M.	4. 巻 9
2. 論文標題 The Roles of coinhibitory receptors in pathogenesis of human retroviral infections.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Front Immunol	6. 最初と最後の頁 2755
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fimmu.2018.02755	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Tanaka A, Matsuoka M.	4. 巻 9
2. 論文標題 HTLV-1 Alters T Cells for viral persistence and transmission.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Front Microbiol,	6. 最初と最後の頁 461
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fmicb.2018.00461	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Sato T, Coler-Reilly ALG, Yagishita N, Araya N, Inoue E, Furuta R, Watanabe T, Uchimaru K, Matsuoka M, Matsumoto N, Hasegawa Y, and Yamano Y.	4. 巻 378
2. 論文標題 Mogamulizumab (Anti-CCR4) in HTLV-1-Associated Myelopathy.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 New Engl J Med,	6. 最初と最後の頁 529-538
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1056/NEJMoa1704827	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Song Z, Wu W, Chen M, Cheng W, Yu J, Fang J, Xu L, Yasunaga J-I, Matsuoka M, and Zhao T.	4. 巻 92
2. 論文標題 Long noncoding RNA ANRIL supports proliferation of adult T-cell leukemia cells through cooperation with EZH2.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Virol	6. 最初と最後の頁 e00909-18
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1128/JVI.00909-18	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Mahgoub Mohamed, Yasunaga Jun-ichirou, Iwami Shingo, Nakaoka Shinji, Koizumi Yoshiki, Shimura Kazuya, Matsuoka Masao	4. 巻 115
2. 論文標題 Sporadic on/off switching of HTLV-1 Tax expression is crucial to maintain the whole population of virus-induced leukemic cells	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences	6. 最初と最後の頁 1269 ~ 1278
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.1715724115	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Sato Tomoo, Coler-Reilly Ariella L.G., Yagishita Naoko, Araya Natsumi, Inoue Eisuke, Furuta Rie, Watanabe Toshiki, Uchimarum Kaoru, Matsuoka Masao, Matsumoto Naoki, Hasegawa Yasuhiro, Yamano Yoshihisa	4. 巻 378
2. 論文標題 Mogamulizumab (Anti-CCR4) in HTLV-1-Associated Myelopathy	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 New England Journal of Medicine	6. 最初と最後の頁 529 ~ 538
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1056/NEJMoa1704827	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tanaka Azusa, Matsuoka Masao	4. 巻 9
2. 論文標題 HTLV-1 Alters T Cells for Viral Persistence and Transmission	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Frontiers in Microbiology	6. 最初と最後の頁 461
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fmicb.2018.00461	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Furuta Rie, Yasunaga Jun-ichirou, Miura Michi, Sugata Kenji, Saito Akatsuki, Akari Hirofumi, Ueno Takaharu, Takenouchi Norihiro, Fujisawa Jun-ichi, Koh Ki-Ryang, Higuchi Yusuke, Mahgoub Mohamed, Shimizu Masakazu, Matsuda Fumihiko, Melamed Anat, Bangham Charles R., Matsuoka Masao	4. 巻 13
2. 論文標題 Human T-cell leukemia virus type 1 infects multiple lineage hematopoietic cells in vivo	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 PLOS Pathogens	6. 最初と最後の頁 e1006722
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.ppat.1006722	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Yasunaga Jun-ichirou, Matsuoka Masao	4. 巻 109
2. 論文標題 Oncogenic spiral by infectious pathogens: Cooperation of multiple factors in cancer development	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 24 ~ 32
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.13443	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Takiuchi Yoko, Kobayashi Masayuki, Tada Kohei, Iwai Fumie, Sakurada Maki, Hirabayashi Shigeki, Nagata Kayoko, Shirakawa Kotaro, Shindo Keisuke, Yasunaga Jun-ichirou, Murakawa Yasuhiro, Rajapakse Vinodh, Pommier Yves, Matsuoka Masao, Takaori-Kondo Akifumi	4. 巻 7
2. 論文標題 HTLV-1 bZIP factor suppresses TDP1 expression through inhibition of NRF-1 in adult T-cell leukemia	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 12849
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-017-12924-0	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Bangham Charles R. M., Matsuoka Masao	4. 巻 372
2. 論文標題 Human T-cell leukaemia virus type 1: parasitism and pathogenesis	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences	6. 最初と最後の頁 20160272
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1098/rstb.2016.0272	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計12件（うち招待講演 3件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Matsuoka, M.
2. 発表標題 Strategy and pathogenesis of human T-cell leukemia virus type 1.
3. 学会等名 20th Annual International Meeting of the Institute of Human Virology, (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 松岡雅雄、安永純一郎
2. 発表標題 ヒトT細胞白血病ウイルス1型の免疫逃避機構と治療戦略
3. 学会等名 第5回日本HTLV-1学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 栗田大輔、安永純一郎、田中梓、Mahgoub Mohamed、松岡雅雄
2. 発表標題 間欠的HTLV-1 Tax発現に伴うクロマチン構造およびトランスクリプトーム変化
3. 学会等名 第77回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 馬広勇、安永純一郎、松岡雅雄
2. 発表標題 HTLV-1 bZIP factor RNAはプロモーター活性依存的に核に局在し、ATL細胞の増殖を促進する
3. 学会等名 第77回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 豊田康祐、安永純一朗、崔日承、末廣陽子、鶴池直邦、岡村純、松岡雅雄
2. 発表標題 ATLに対する同種造血幹細胞移植における欠損型HTLV-1プロウイルスの臨床的意義：ATL-NST試験併合解析結果
3. 学会等名 第80回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 松岡雅雄
2. 発表標題 ヒトT細胞白血病ウイルス1型感染細胞の特性・体内動態に基づいた治療戦略
3. 学会等名 第4回日本HTLV-1学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 松岡雅雄
2. 発表標題 ヒトT細胞白血病ウイルス1型の感染・病原性発現機構
3. 学会等名 第53回日本移植学会総会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Mahgoub, M. Yasunaga, JI., Tanabe, J., Matsuoka, M.
2. 発表標題 Characterization of p12, p30 and p13 Accessory Genes Conservation in Simian T-cell Leukemia Virus Type-1
3. 学会等名 第4回日本HTLV-1学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 安永純一朗
2. 発表標題 HTLV-1がコードする2つのがん遺伝子taxとHTLV-1 bZIP factor の相反する機能と役割
3. 学会等名 第4回日本HTLV-1学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Yasunaga, JI., and Matsuoka, M.
2. 発表標題 HTLV-1 bZIP factor downregulates miR-455, a tumor suppressor microRNA in ATL.
3. 学会等名 第76回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Higuchi, Y., Yasunaga, J., Mitagami, Y., Ohshima, K., and Matsuoka, M.
2. 発表標題 Loss of IL-6 accelerates inflammation and lymphomagenesis in HTLV-1 bZIP factor transgenic mice lymphomagenesis in HTLV-1 bZIP factor transgenic mice.
3. 学会等名 第79回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Mahgoub, M., Yasunaga, JI., and Matsuoka, M.
2. 発表標題 Evolutional insight on accessory genes of simian T-cell leukemia virus type 1
3. 学会等名 第65回日本ウイルス学会学術集会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分担 者	安永 純一郎 (Yasunaga Jun-ichirou) (40362404)	京都大学・ウイルス・再生医科学研究所・講師 (14301)	