

平成 21 年 4 月 13 日現在

研究種目：基盤研究 (C)

研究期間：2007～2008

課題番号：19591123

研究課題名 (和文) カベオリンによる HTLV-I の発がん分子機構

研究課題名 (英文) Expression of caveolin-1 in adult T-cell leukemia

研究代表者

森 直樹 (MORI NAOKI)

国立大学法人 琉球大学・医学研究科・教授

研究者番号：10220013

研究成果の概要:細胞膜の陥凹構造カベオラの主要構成タンパク質としてカベオリン-1(Cav-1)が同定されている。Cav-1 は、膜タンパク質であり、種々のシグナル伝達分子と会合し、細胞増殖などの機能制御を行う。シグナル伝達分子との会合には、Cav-1 のリン酸化が重要である。成人 T 細胞白血病 (ATL) の原因ウイルス HTLV-I の感染や HTLV-I のトランスフォーミングタンパク質 Tax の発現誘導が CD4<sup>+</sup>T 細胞に Cav-1 の発現を誘導し、HTLV-I 感染 T 細胞株や ATL 白血病細胞は Cav-1 を高発現していた。感染 T 細胞株で発現している Cav-1 はリン酸化していた。Tax による Cav-1 発現の誘導には、NF- $\kappa$ B と CREB 経路の活性化が重要であったが、Tax 応答領域の同定は今後の課題である。Cav-1 は I 型 TGF- $\beta$  受容体と会合し、TGF- $\beta$  シグナルを抑制することで、感染 T 細胞に特徴的な TGF- $\beta$  不応性を誘導した。さらに、精製 Cav-1 は CD4<sup>+</sup>T 細胞の増殖を促進した。ウェスタンブロットにて、ATL 患者血漿中に健常人に比べて高濃度の可溶性 Cav-1 を検出し、リン酸化を認めた。Tax 誘導性の Cav-1 は TGF- $\beta$  不応性や細胞増殖を誘導し、発がんに関与すると考えられる。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	2,200,000	660,000	2,860,000
2008年度	1,300,000	390,000	1,690,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：血液腫瘍学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・血液内科学

キーワード：HTLV-I・ATL・カベオリン・シグナル伝達・発現制御

## 1. 研究開始当初の背景

(1) HTLV-I：成人 T 細胞白血病 (ATL) の発症にはレトロウイルス、ヒトリンパ向性ウイルス I 型 (HTLV-I) が関与している。HTLV-I は CD4<sup>+</sup>T 細胞に感染し、腫瘍化させるが、その発がん機構は解明されておらず、有効な治療法も確立されていない。HTLV-I がコードするトランスフォーミングタンパク質 Tax は感

染したリンパ球の不死化に必須の役割をしており、その多彩な機能が発がんの中心を占めている。

(2) カベオリン (Cav)：カベオラは、細胞膜の陥凹構造であり、細い開口部と 50-80nm の内腔をもつ。脂肪細胞、内皮細胞、線維芽細胞、平滑筋細胞にはカベオラが存在するのに対し、神経細胞、リンパ球などにはカベオラ

は存在しない。Cav-1 はカベオラの主要構成タンパク質として同定された。Cav-1 は、膜タンパク質であり、中央よりややC末側の33アミノ酸からなる疎水性領域が細胞膜内でヘアピンループを作って、N末、C末共に細胞質側に存在している。Cav-1 は scaffolding domain を介してオリゴマーを形成すると同時に、そのC末はパルミトイル化を受け細胞膜にアンカーしている。3つの独立した遺伝子でコードされる Cav-1、-2、-3 が同定されている。Cav-1 はカベオラ形成能の機能の他にも scaffolding domain を介して様々なシグナル伝達分子と結合し、細胞増殖などの機能制御を行う。その際、Cav-1 の Tyr14 のリン酸化が重要である。また、Cav は、膜タンパク質であるが、可溶化型 Cav として細胞質にも存在し、細胞外にも分泌される。ヒト前立腺がん細胞において、Cav-1 の発現が増加するとともに、分泌が亢進していることも報告されている。前立腺がん患者の可溶化型 Cav-1 の血中レベルは、健常者と比し高く、Cav-1 はヒト前立腺がんの兆候マーカーになり得る。分泌された Cav が、autocrine/paracrine 因子として働き、前立腺がんの転移に寄与しているという報告もある。このように発がんや転移との関連が示唆される Cav-1 であるが、乳がんにおける遺伝子変異の解析では、がん抑制遺伝子としての働きも示されている。

## 2. 研究の目的

HTLV-I の発がん機構における Cav の関与を明らかにする。

## 3. 研究の方法

(1) Cav の発現解析：細胞株や末梢血単核球 (PBMC) における Cav-1 と Cav-2 の発現は RT-PCR、ウェスタンブロット、フローサイトメトリーで検討した。免疫組織染色にて臓器浸潤した ATL 細胞における発現も調べた。

(2) HTLV-I 感染実験：感染 T 細胞株 MT-2 との共培養により、感染を行った。感染の確認ため Tax mRNA の発現を調べた。

(3) Cav-1 遺伝子発現制御機構の解析：転写開始点より上流-2080/-1569 bp を含む Cav-1 プロモーターのルシフェラーゼ (LUC) 発現プラスミド (pGL2-cav1) を非感染 T 細胞株 Jurkat に、種々の発現プラスミドとともに導入し、LUC 活性を測定することで解析した。

(4) TGF- $\beta$  シグナル伝達機構の解析：Smad 結合配列を含むレポータープラスミド p3TP-Lux を HepG2 細胞に導入後、LUC アッセイを行った。I 型 TGF- $\beta$  受容体や Smad2 の発現を RT-PCR、ウェスタンブロット、共焦点レーザー顕微鏡を用いて観察した。

(5) 細胞増殖能の解析：WST-8 法を用いた。

(6) 遺伝子ノックダウン：siRNA を用いた。

## 4. 研究成果

(1) Cav-1 の HTLV-I 感染 T 細胞選択的発現：

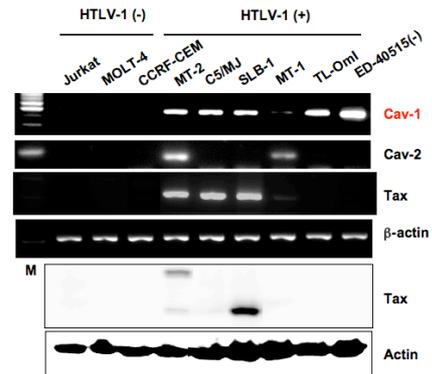


図1 T細胞株におけるCav-1の発現

図1に示すように、HTLV-I 感染 T 細胞株に選択的に Cav-1 mRNA の発現を認めた。Cav-2 の発現は感染 T 細胞株 2 株でのみ認められた。Tax と Cav-1 発現との間に関連はみられなかった。急性型 ATL 9 例全例で Cav-1 mRNA の発現を認めたが、健常人 2 例の PBMC には発現がみられなかった。一方、Cav-2 の発現は健常人 PBMC でも認められ、ATL ではむしろ減弱していた。ATL 6 例のリンパ節と 10 例の皮膚で免疫染色にて浸潤した ATL 細胞に Cav-1 の発現を認めた。図2に示すように、膜透過処理後、抗体を用いてフローサイトメトリーで Cav-1 の発現を検討したが、やはり HTLV-I 感染 T 細胞株 (A) や ATL 細胞 (B) で強い発現を認めた。なお、ウェスタンブロットでも感染 T 細胞株で Cav-1 の発現を確認でき、Tyr14 のリン酸化も認めた。健常人 PBMC を PHA で刺激しても Cav-1 の発現誘導はみられなかったことより、Cav-1 は活性化マーカーではないと考えられた。

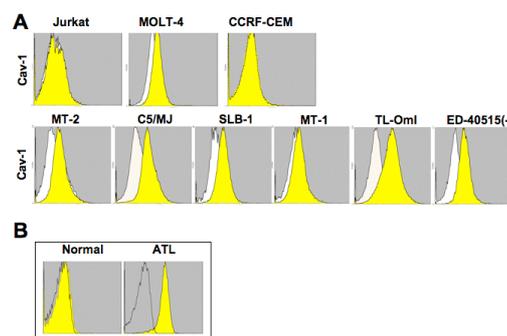


図2 T細胞株およびATL細胞におけるCav-1の細胞内発現

(2) HTLV-I 感染による Cav-1 の発現誘導：T 細胞株 TY8-3、上皮細胞株 A549、健常人 PBMC に HTLV-I を感染させ、Cav-1 mRNA の発現を検討したところ、いずれの細胞でもその誘導が確認された。

(3) Tax による Cav-1 の発現誘導：メタロチオネイン遺伝子プロモーターの下流に Tax 遺

伝子を繋いだプラスミドを Jurkat 細胞に安定導入した JPX-9 細胞を用いて、解析した。培地中に CdCl<sub>2</sub> を添加することで、JPX-9 細胞は Tax を発現誘導したが、それに伴い Cav-1 の発現誘導も認められた。一方、Cav-2 の発現はみられなかった。

(4) Tax による Cav-1 遺伝子のプロモーター活性化：図 3 に示すように、Tax は容量依存性に Cav-1 遺伝子のプロモーター活性を増強した (A)。また、NF- $\kappa$ B 活性化を欠失した Tax 変異体 M22 や CREB 活性化を欠失した 703 は Cav-1 遺伝子のプロモーター活性を増強できなかった (B)。以上の結果より、Tax による Cav-1 遺伝子の転写活性化には、NF- $\kappa$ B 活性化と CREB 活性化の両者が必要であった。

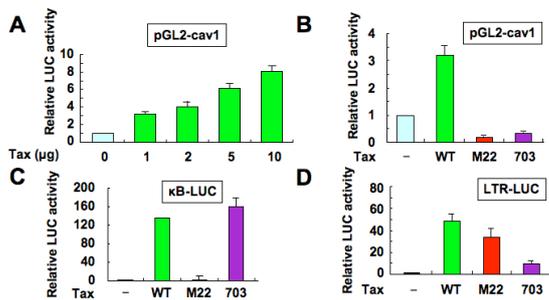


図3 TaxによるCav-1遺伝子のプロモーター活性化

NF- $\kappa$ B シグナルの重要性を検証するために、NIK、IKK $\alpha$ 、IKK $\beta$ 、IKK $\gamma$ 、I $\kappa$ B $\beta$  の優性抑制変異体を Tax 発現プラスミドと共に Jurkat 細胞に導入し、LUC アッセイを行った (図 4)。Tax 誘導性 Cav-1 遺伝子の転写活性化はこれらの優性抑制変異体の導入で阻害された (A)。NF- $\kappa$ B p65 の発現プラスミドは Cav-1 遺伝子の転写を活性化し (B)、NF- $\kappa$ B 阻害薬 Bay11-7082 や LLnL の添加 (C)、p65 のノックダウン (D) は HTLV-1 感染 T 細胞株 MT-2 の Cav-1 発現を抑制した。以上の結果は、Tax 誘導性 Cav-1 遺伝子の転写活性化における NF- $\kappa$ B シグナルの重要性を示唆させた。

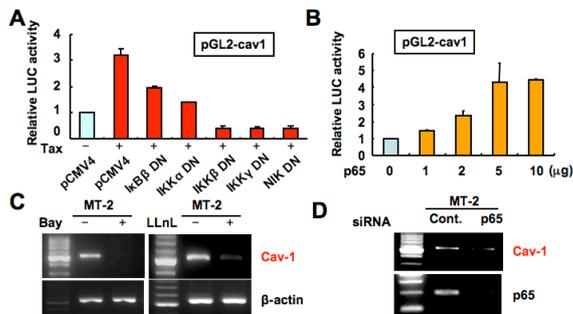


図4 Tax誘導性Cav-1遺伝子の転写活性化におけるNF- $\kappa$ Bシグナルの関与

一方、CREB の活性化に関しても、CREB 優性抑制変異体を用いて LUC アッセイを行った。

CREB 優性抑制変異体は、Tax 誘導性 Cav-1 遺伝子の転写活性化を抑制した。

Cav-1 遺伝子の -2080/-1569 bp には CRE 配列が 3 カ所、NF- $\kappa$ B 配列が 1 カ所存在した。これらの配列をプローブにして、ゲルシフトアッセイを行ったが、HTLV-1 感染 T 細胞株の核抽出液では、目指すバンドが認められず、Tax 応答領域の決定には至らなかった。

(5) TGF- $\beta$  シグナル伝達阻害と Cav-1 の関与：HTLV-1 の発がん機構の一つに感染 T 細胞の TGF- $\beta$  耐性がある。そこで、I 型および II 型 TGF- $\beta$  受容体の発現を RT-PCR で検討した。非感染 T 細胞株 3 株は両受容体の発現を認め、感染 T 細胞株 6 株中 2 株 (SLB-1、TL-0mI) で II 型受容体の欠失を認めた。

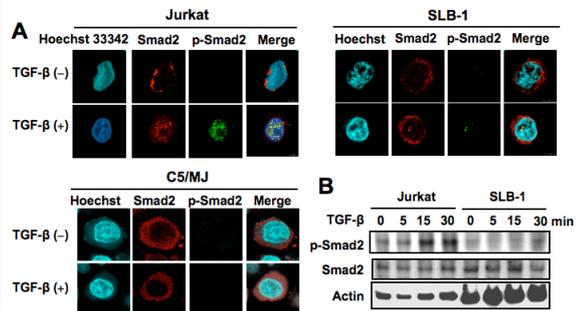


図5 HTLV-1感染T細胞株のTGF- $\beta$ シグナル伝達阻害

図 5 に示すように、感染 T 細胞株に TGF- $\beta$  を添加すると、Smad2 のリン酸化と核内移行が見られたが、II 型受容体を欠失した SLB-1 および II 型受容体を有する感染 T 細胞株 C5/MJ でも Smad2 のリン酸化と核内移行がみられなかった (A)。

さらに、感染 T 細胞株 (MT-2、C5/MJ、ED-40515 (-)) では、I 型 TGF- $\beta$  受容体と Cav-1 の共局在が共焦点レーザー顕微鏡で観察された。図 6 に示すように、恒常的活性型 I 型受容体発現プラスミド、T $\beta$ RI (T204D) と p3TP-Lux を HepG2 細胞株に導入すると、著明な LUC 活性の増強がみられたが、Cav-1 や Tax 発現プラスミドの導入は、T $\beta$ RI (T204D) 誘導性の LUC 活性を抑制し、Tax と Cav-1 発現プラスミドの共導入は相乗的に LUC 活性を抑制した。

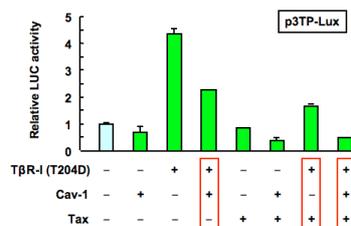


図6 Cav-1によるTGF- $\beta$ シグナル伝達阻害

C5/MJ 細胞に TGF- $\beta$  を添加しても細胞増殖の抑制はみられなかったが、Cav-1 遺伝子をノックダウン後、TGF- $\beta$  を添加すると増殖抑制が観察された。

(6) 精製 Cav-1 の T 細胞増殖に及ぼす影響：精製 Cav-1 を非感染 T 細胞株 Jurkat に添加すると細胞増殖の促進がみられた。

(7) 血漿中の可溶化型 Cav-1：ウェスタンブロットにて、健常人 2 例、ATL 9 例の血漿 Cav-1 の検出を試みた。図 7 に示すように、可溶化型 Cav-1 が検出され、ATL 7 例で健常人より強いバンドが観察された (B)。可溶化型 Cav-1 でも Tyr14 のリン酸化がみられた。

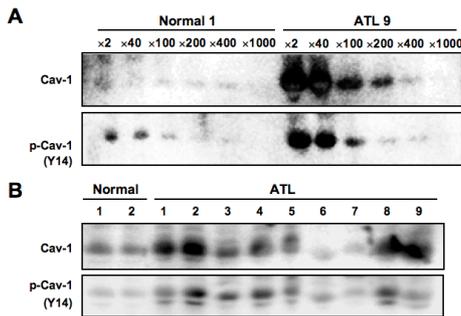


図7 血漿中可溶型Cav-1の検出

(8) まとめ：図 8 にまとめを示す。Tax は i) 転写共役因子である CBP との結合や ii) Smad との結合、iii) JNK の活性化などにより TGF- $\beta$  シグナル伝達を阻害する。また、Tax を発現していない ATL 細胞では MEL1S が CBP と結合することで、TGF- $\beta$  シグナル伝達を抑制する。今回、新たな Tax による TGF- $\beta$  シグナル伝達抑制機構を提唱する。Tax は NF- $\kappa$ B や CREB 活性化を介して、Cav-1 の発現を誘導する。Cav-1 は I 型 TGF- $\beta$  受容体と会合し、TGF- $\beta$  刺激による Smad のリン酸化を抑制する。一方、感染 T 細胞株の中には、II 型受容体の欠失を認める株も存在することがわかった。さらに、ATL 症例の血漿中可溶化型 Cav-1 は健常人に比べ高く、Cav-1 を細胞外から作用させると増殖を促進することも明らかとなった。今後は、ELISA による血漿中 Cav-1 の検出系を構築し、ATL のバイオマーカーとしての有用性を検証するとともに、Cav-1 の Tyr14 リン酸化の意義を明ら

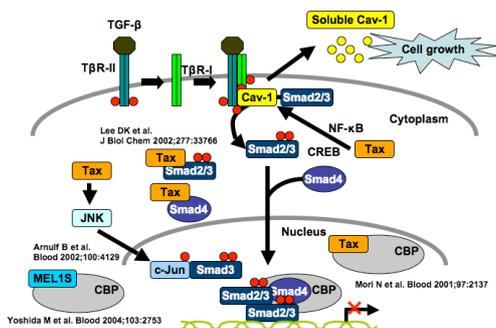


図8 まとめ

かにする予定である。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 17 件)

- ① Machijima Y, Ishikawa C, Sawada S, Okudaira T, Uchihara J, Tanaka Y, Taira N, Mori N. Anti-adult T-cell leukemia/lymphoma effects of indole-3-carbinol. *Retrovirology* 6:7, 2009. 査読有
- ② Tomita M, Toyota M, Ishikawa C, Nakazato T, Okudaira T, Matsuda T, Uchihara J-N, Taira N, Ohshiro K, Senba M, Tanaka Y, Ohshima K, Saya H, Tokino T, Mori N. Overexpression of aurora A by loss of CHFR gene expression increases the growth and survival of HTLV-1-infected T cells through enhanced NF- $\kappa$ B activity. *Int J Cancer* 124:2607-2615, 2009. 査読有
- ③ Mori N. Cell signaling modifiers for molecular targeted therapy in ATLL. *Front Biosci* 14:1479-1489, 2009. 査読無
- ④ Mori N. Application of signal transduction inhibition as a therapeutic strategy for adult T-cell leukemia. *Austral-Asian Journal of Cancer* 7:21-28, 2008. 査読無
- ⑤ Mori N. Application of signal transduction inhibition as a therapeutic strategy for adult T-cell leukemia. *Recent Advances and Research Updates* 9:47-58, 2008. 査読無
- ⑥ Teruya H, Tomita M, Senba M, Ishikawa C, Tamayose M, Miyazato A, Yara S, Tanaka Y, Iwakura Y, Fujita J, Mori N. Human T-cell leukemia virus type I can infect human lung epithelial cells and induce gene expression of cytokines, chemokines and cell adhesion molecules. *Retrovirology* 5:86, 2008. 査読有
- ⑦ Ishikawa C, Tafuku S, Kadekaru T, Sawada S, Tomita M, Okudaira T, Nakazato T, Toda T, Uchihara J, Taira N, Ohshiro K, Yasumoto T, Ohta T, Mori N. Anti-adult T-cell leukemia effects of brown algae fucoxanthin and its deacetylated product, fucoxanthinol. *Int J Cancer* 123: 2702-2712, 2008. 査読有
- ⑧ Nakazato T, Okudaira T, Ishikawa C, Nakama S, Sawada S, Tomita M, Uchihara J, Taira N, Masuda M, Tanaka Y, Ohshiro K, Takasu N, Mori N. Anti-adult T-cell leukemia effects of a novel synthetic retinoid, Am80 (Tamibarotene). *Cancer Sci* 99: 2286-2294, 2008. 査読有
- ⑨ Isogawa M, Higuchi M, Takahashi M, Oie M, Mori N, Tanaka Y, Aoyagi Y, Fujii M. Rearranged NF- $\kappa$ B2 gene in the adult T-cell leukemia cell line. *Cancer Sci* 99: 792-798, 2008. 査読有
- ⑩ 森 直樹, 富田真理子: HTLV-1 による細

- 胞死制御異常の分子機構. 臨床血液, 49: 215-224, 2008. 査読無
- ⑬ 森 直樹: ATLにおける腫瘍化の機序. 血液・腫瘍科, 56: 491-502, 2008. 査読無
- ⑭ Tomita M, Semenza GL, Michiels C, Matsuda T, Uchihara J, Okudaira T, Tanaka Y, Taira N, Ohshiro K, Mori N. Activation of hypoxia-inducible factor 1 in human T-cell leukemia virus type 1-infected cell lines and primary adult T-cell leukemia cells. *Biochem J* 406: 317-323, 2007. 査読有
- ⑮ Okudaira T, Hirashima M, Ishikawa C, Makishi S, Tomita M, Matsuda T, Kawakami H, Taira N, Ohshiro K, Masuda M, Takasu N, Mori N. A modified version of galectin-9 suppresses cell growth and induces apoptosis of human T-cell leukemia virus type 1-infected T-cell lines. *Int J Cancer* 120: 2251-2261, 2007. 査読有
- ⑯ Kawakami H, Tomita M, Okudaira T, Ishikawa C, Matsuda T, Tanaka Y, Nakazato T, Taira N, Ohshiro K, Mori N. Inhibition of heat shock protein 90 modulates multiple functions required for survival of human T-cell leukemia virus type 1-infected T-cell lines and adult T-cell leukemia cells. *Int J Cancer* 120: 1811-1820, 2007. 査読有
- ⑰ Ishikawa C, Matsuda T, Okudaira T, Tomita M, Kawakami H, Tanaka Y, Masuda M, Ohshiro K, Ohta T, Mori N. Bisphosphonate incadronate inhibits growth of human T-cell leukaemia virus type 1-infected T-cell lines and primary adult T-cell leukaemia cells by interfering with the mevalonate pathway. *Br J Haematol* 136: 424-432, 2007. 査読有
- ⑱ 森 直樹: ATL の分子標的療法. *VIRUS REPORT*, 4: 60-71, 2007. 査読無
- ⑲ 森 直樹: 成人 T 細胞白血病・リンパ腫の分子標的療法. 『日本臨牀』2007 年増刊「造血器腫瘍-基礎・臨床研究における最新の研究動向-」, 日本臨牀, 65: 709-718, 2007.
- [学会発表] (計 30 件)
- ① Sawada S. Human T-cell leukemia virus type 1 Tax activates caveolin-1 gene expression. 50<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Society of Hematology, December 6-9, 2008, San Francisco, California.
- ② Tomita M. HTLV-1 transforming protein Tax induces cellular micrRNA miR-146a through NF-κB signaling pathway. Hong Kong Cancer Institute/AACR International Conference, Infection and Cancer: Biology, Therapeutics, and Prevention, December 5-7, 2008, Hong Kong SAR, China.
- ③ Tomita M: The role of ARK5 on survival of HTLV-1-infected T cells against glucose deprivation. 第 67 回日本癌学会学術総会, 2008 年 10 月 28 日~30 日, 名古屋.
- ④ Sawada S: Expression of caveolin-1 in HTLV-1-infected T-cell lines and primary ATL cells. 第 67 回日本癌学会学術総会, 2008 年 10 月 28 日~30 日, 名古屋.
- ⑤ Machijima Y: Anti-ATL effect of natural product hippuristanol. 第 67 回日本癌学会学術総会, 2008 年 10 月 28 日~30 日, 名古屋.
- ⑥ 富田真理子: HTLV-1 感染 T 細胞の生存における ARK5 の役割. 第 56 回日本ウイルス学会学術集会, 2008 年 10 月 26 日~28 日, 岡山.
- ⑦ 丹治弘江: 成人 T 細胞白血病における Twist の発現異常. 第 56 回日本ウイルス学会学術集会, 2008 年 10 月 26 日~28 日, 岡山.
- ⑧ 澤田茂樹: 成人 T 細胞白血病におけるカベオリン-1 の発現異常. 第 56 回日本ウイルス学会学術集会, 2008 年 10 月 26 日~28 日, 岡山.
- ⑨ 町島由章: サンゴ由来タンパク質翻訳阻害剤 hippuristanol による成人 T 細胞白血病治療の可能性. 第 56 回日本ウイルス学会学術集会, 2008 年 10 月 26 日~28 日, 岡山.
- ⑩ 森 直樹: HTLV-1 感染 T 細胞の新規生存シグナル分子: ARK5. 第 70 回血液学会総会, 2008 年 10 月 10 日~12 日, 京都.
- ⑪ 町島由章: サンゴ由来タンパク質翻訳阻害剤 hippuristanol による成人 T 細胞白血病治療の可能性. 第 45 回日本ウイルス学会九州支部総会, 2008 年 10 月 3 日~4 日, 熊本.
- ⑫ 丹治弘江: 成人 T 細胞白血病における Twist の発現異常. 第 45 回日本ウイルス学会九州支部総会, 2008 年 10 月 3 日~4 日, 熊本.
- ⑬ 澤田茂樹: 成人 T 細胞白血病におけるカベオリン-1 の発現異常. 第 45 回日本ウイルス学会九州支部総会, 2008 年 10 月 3 日~4 日, 熊本.
- ⑭ Tomita M. Overexpression and activation of hypoxia-inducible factor 1 through PI3K/Akt signaling pathway in human T-cell leukaemia virus type 1-infected T cells. 20<sup>th</sup> Meeting of the European Association for Cancer Research, July 5-8, 2008, Lyon, France.
- ⑮ Tomita M. ARK5 regulates the growth of HTLV-1-infected T cells during glucose starvation. Annual Meeting of the American Association for Cancer Research 2008, April 12-16, 2008, San Diego, California.
- ⑯ 町島由章: インドール 3 カルビノールによる成人 T 細胞白血病治療の可能性. 第 55 回日本ウイルス学会学術集会, 2007 年 10 月 21 日~23 日, 札幌.
- ⑰ 富田真理子: 成人 T 細胞白血病における

Chfr および Aurora A の役割. 第 55 回日本ウイルス学会学術集会, 2007 年 10 月 21 日～23 日, 札幌.

- ⑱ 中里哲郎: ATL における MMP-7 の発現異常. 第 69 回日本血液学会・第 49 回日本臨床血液学会合同総会, 2007 年 10 月 11 日～13 日, 横浜.
- ⑲ 森 直樹: ATL における M 期チェックポイント遺伝子 CHFR と Aurora キナーゼの発現制御異常. 第 69 回日本血液学会・第 49 回日本臨床血液学会合同総会, 2007 年 10 月 11 日～13 日, 横浜.
- ⑳ 森 直樹: HTLV-1 による細胞死制御異常の分子機構. 第 69 回日本血液学会・第 49 回日本臨床血液学会合同総会, 2007 年 10 月 11 日～13 日, 横浜.
- ㉑ Nakazato T: Overexpression of MMP-7 in ATL. 第 66 回日本癌学会学術総会, 2007 年 10 月 3 日～5 日, 横浜.
- ㉒ Ishikawa C: Anti-ATL effect of brown algae fucoxanthin and its deacetylated product, fucoxanthinol. 第 66 回日本癌学会学術総会, 2007 年 10 月 3 日～5 日, 横浜.
- ㉓ Nakama S: *Bidens pilosa* induces apoptosis of HTLV-1-infected T-cell lines and ATL cells. 第 66 回日本癌学会学術総会, 2007 年 10 月 3 日～5 日, 横浜.
- ㉔ Tomita M: Dysregulation of mitotic checkpoint proteins Chfr and Aurora kinase in HTLV-1-infected T cells. 第 66 回日本癌学会学術総会, 2007 年 10 月 3 日～5 日, 横浜.
- ㉕ Nakazato T: Anti-ATL effects of a novel synthetic retinoid, Am80 (Tamibarotene) through inhibition of NF- $\kappa$ B. 13<sup>th</sup> International Conference on Human Retrovirology, May 22-25, 2007, Hakone, Japan.
- ㉖ Ishikawa C: HTLV-1 Tax activates CD69 gene expression. 13<sup>th</sup> International Conference on Human Retrovirology, May 22-25, 2007, Hakone, Japan.
- ㉗ Teruya H: HTLV-1 can infect human lung epithelial cells and induce gene expression of cytokines, chemokines, and cell adhesion molecules. 13<sup>th</sup> International Conference on Human Retrovirology, May 22-25, 2007, Hakone, Japan.
- ㉘ Tomita M: Dysregulation of mitotic checkpoint proteins Chfr and Aurora A in HTLV-1-infected T-cells. 13<sup>th</sup> International Conference on Human Retrovirology, May 22-25, 2007, Hakone, Japan.
- ㉙ 照屋宏充: HTLV-1 関連呼吸器疾患における肺上皮細胞の役割. 第 47 回日本呼吸器学会学術講演会, 2007 年 5 月 10 日～12 日, 東京.
- ㉚ Tomita M: Dysregulation of mitotic checkpoint proteins Chfr and Aurora A in

HTLV-1-infected T-cells. Annual Meeting of the American Association for Cancer Research 2007, April 14-18, 2007, Los Angeles, California.

[図書] (計 8 件)

- ① Mori N, Machijima Y, Haneji K. Research Signpost, Anti-adult T-cell leukemia effects of fucoidan. In: Hawthorne S, editor. Natural Products as Future Medicinal Agents. 印刷中
- ② 森 直樹: 医学書院, レトロウイルスと感染症. 標準微生物学, 平松啓一, 中込 治 (編), 2009: 468-482.
- ③ 森 直樹: 沖縄タイムス出版部, 沖縄のウイルスと細菌から太古のヒトの流れを知る. やわらかい南の学と思想—琉球大学の知への誘い, 琉球大学(編), 2008: 430-441.
- ④ Tomita M, Mori N. Nova Science Publishers Inc., Apoptosis-inducing effects of curcumin in adult T-cell leukemia cells. In: Taylor AW, editor. Cell Apoptosis and Cancer. 2007: 113-133.
- ⑤ 森 直樹: 東洋医学舎, Fucoidan Extracted From *Cladosiphon Okamuraanus Tokida* Induces Apoptosis of Human T-Cell Leukemia Virus Type 1-Infected T-Cell Lines and Primary Adult T-Cell Leukemia Cells. ファイトケミカル研究要覧, ファイトケミカル研究会(編), 2007: 46-60.
- ⑥ 森 直樹: 東洋医学舎, オキナワモズク由来フコイダンによる成人 T 細胞性白血病(ATL)の治療の可能性. ファイトケミカル研究要覧, ファイトケミカル研究会(編), 2007: 129-137.
- ⑦ 森 直樹, 山本直樹: 文光堂, ヒトレトロウイルス研究の現状. HTLV-1 と疾患, 渡邊俊樹, 上平 憲, 山口一成(編), 2007: 124-135.
- ⑧ 森 直樹, 富田真理子: 文光堂, HTLV-1 Tax による Wnt シグナル伝達経路の制御. HTLV-1 と疾患, 渡邊俊樹, 上平 憲, 山口一成(編), 2007: 182-185.

[その他]

ホームページ

[http://www.cc.u-ryukyu.ac.jp/~virology/topall/to\\_pf.html](http://www.cc.u-ryukyu.ac.jp/~virology/topall/to_pf.html)

新聞報道

日本経済新聞夕刊 (2008 年 12 月 18 日)

「医療・健康に海藻生かせ: 血液がんの予防食」

6. 研究組織

(1) 研究代表者

森 直樹 (MORI NAOKI)

琉球大学・医学研究科・教授

研究者番号: 10220013