

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 6 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2011～2013

課題番号：23390250

研究課題名(和文) ATL細胞の癌遺伝子中毒と「ポリコーム-miRNA-シグナル伝達分子」回路の異常

研究課題名(英文) Oncogene addiction of ATL cells and abnormal Polycomb-miRNA-signal transduction

## 研究代表者

渡邊 俊樹 (Watanabe, Toshiki)

東京大学・新領域創成科学研究科・教授

研究者番号：30182934

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,900,000円、(間接経費) 4,470,000円

研究成果の概要(和文)：ATL検体を用いた大規模解析データを基盤に、ATL細胞のシグナル伝達及びエピジェネティック異常を中心に解析を行った。CD7/TSLC1の発現パターンでATL細胞を分取する新たな系の構築に成功し、各病型の腫瘍細胞の正確な遺伝子発現パターンを明らかにした。またATL細胞におけるp38及びHedgehog経路の活性化、Helios遺伝子のスプライシング異常を発見し、機能的役割についても明らかにした。さらにエピジェネティック異常の原因であるEZH2の過剰発現の分子機構やATL細胞のエピジェネティックな異常の全体像を明らかにした。ATL細胞はエピジェネティック異常に強く依存した腫瘍細胞であった。

研究成果の概要(英文)：Based on our comprehensive dataset from ATL patient samples, we addressed the exact molecular mechanism of ATL, which should be targeted in clinical regimens. Using a microarray technique, we identified leukemic cell-specific gene expression pattern. In addition, we revealed activation of p38 and Hedgehog signaling pathways, which supported pro-survival capability. We performed global histone methylation profiling of patient-derived primary ATL cells. We successfully detected the numerous gene promoters with aberrant repressive H3K27me3 mark in ATL cells. Interestingly, Tax-triggered immortalizing cells partially mimicked the methylation pattern observed in ATL cells. In parallel, we identified an intimate relationship between NF- $\kappa$ B signaling and EZH2. Despite the absence of EZH2 active mutation observed in DLBCL, EZH2 inhibitors significantly killed patient ATL cells. Our findings indicate that ATL is characterized by EZH2-dependent robust and global epigenetic rearrangement.

研究分野：医歯薬学

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：血液腫瘍学 HTLV-1 NP- B エピジェネティクス シグナル伝達

### 1. 研究開始当初の背景

我々はこれまでに ATL の腫瘍化に関わる新たな分子基盤を創設する為、文部科学省科学研究費による全国的な HTLV-1 疫学調査および検体バンク組織 JSPFAD (<http://htlv1.org/>) の全面的な協力を得て、ATL 検体を用いた miRNA の網羅的解析に着手した。その結果、ATL 全検体において microRNA-31 (miR-31) が異常な減少を示すことを明らかにした。すべての患者検体において認められたこの異常は、腫瘍細胞の特徴と機能を担うものであると考えられたことから、miR-31 に注目しその機能及び制御機構の解析を行った。miR-31 は NF- $\kappa$ B シグナルの上流に位置する NF- $\kappa$ B Inducing Kinase (NIK) を負に制御し、新規 NF- $\kappa$ B 抑制因子として働くことがわかった。ATL 腫瘍細胞における miR-31 の異常な発現低下は、NIK の発現誘導を介した NF- $\kappa$ B の恒常的活性化に寄与していることがわかった。さらに Polycomb ファミリーによるヒストン H3K27 のトリメチル化が、miR-31 の減少に寄与していることがわかった。腫瘍細胞では Polycomb ファミリーが活性化しており、miR-31 の発現抑制を介して NF- $\kappa$ B シグナルに寄与していることを明らかにした。

### 2. 研究の目的

これまでの多くの研究成果から、ATL の発症には、HTLV-1 感染から長期間に渡りゲノム異常が蓄積する多段階発がんモデルが当てはまると考えられているが、実際の急性型の腫瘍細胞には非常に多彩なゲノム異常があり、他のがんで見られるような、腫瘍細胞を特徴づけるような定義的なゲノム異常は見つかっていない。一方でこれまでの多くの研究から、ATL 細胞の特徴として非常に多くの遺伝子の発現異常が報告されている。その原因にはサイトカインなどによる細胞微小環境、エピジェネティックな異常、microRNA の発現欠失、スプライシング異常などが報告されているが、それらの異常を増幅し細胞の性質に直接影響しているのは、多くのシグナル伝達異常である。これまでに ATL 細胞における NF- $\kappa$ B 経路や JAK-STAT 経路など数多くのシグナル伝達系の異常が報告されているが、正常細胞の機能や分化などにおいて重要な他のシグナル伝達系の ATL における役割については不明な点が多く残されている。また各シグナル伝達経路のクロストークはシグナル伝達研究をより深く正確に理解する上で重要な研究課題である。そこで ATL 細胞における分子レベルの異常の全貌解明を目的とし、これまでに研究を進めてきたエピジェネティック、特に polycomb family 依存的な異常の詳細な解析に加え、大規模解析を基盤とした ATL 細胞における新たなシグナル伝達異常に注目し、研究を行った。

### 3. 研究の方法

#### (1) ATL の網羅的解析データの集約及び pathway 解析

研究に使用した ATL 検体は JSPFAD の協力を得て利用した。遺伝子発現解析は、発現アレイのデータ解析及び real-time PCR により検討を行った。発現アレイデータを用いた pathway 解析は、NCI の Pathway Interaction Database を用いた。

#### (2) ATL における EZH2 の発現制御機構の解析

EZH2 の発現レベルは real-time PCR 及び Western blot によって定量を行った。

また EZH2 のプロモーター活性の評価は luciferase レポーターアッセイ及び ChIP assay によって検証した。EZH2 の遺伝子変異は EZH2 遺伝子の 641 番目のアミノ酸をコードする領域を含む DNA を PCR で増幅、精製した後、ダイレクトシーケンシング法により配列の解析を行った。

#### (3) ATL 細胞におけるエピジェネティック異常の全体像の解析

Tax 発現不死化細胞と ATL 患者由来腫瘍細胞、及び健康人 CD4+T 細胞について ChIP-on-chip (アジレントテクノロジー) を用いて H3K27me3 の網羅的解析を行った。データは GeneSpring を用いて解析した。

### 4. 研究成果

#### (1) ATL の網羅的解析データの整理データベースへの登録

まず、ATL の研究領域全体の基盤となるゲノム、mRNA、及び miRNA の網羅的解析のデータをまとめ、データベースに登録を行った。ATL 細胞における miR-31 の発現減少と、その原因となるゲノム異常、エピジェネティック因子の挙動は、ATL の特徴として顕著であった。miR-31 の発現低下は例外がなく、程度も著しいため、腫瘍細胞の新たなマーカーとしても有用と考えられた。また NF- $\kappa$ B 経路の新しい活性化メカニズムを明らかにし、ATL における Polycomb 依存的なエピジェネティックな異常をまとめ、論文に報告した (Yamagishi et al., Cancer Cell, 2012)。ATL 患者由来腫瘍細胞に対して miR-31 の補充もしくは Polycomb ファミリーの阻害を行うことで、直接アポトーシスを誘導できたことから、これらの分子のバランスが遺伝子発現の攪乱と表現型に重要であり、分子標的として有用であることを明らかにした。

さらに、同定した Polycomb-miR-31-NF- $\kappa$ B の経路について、一般性の検討を行った。miR-31 の減少が報告されている転移性乳がん細胞や、NF- $\kappa$ B 経路が正常機能に必須である B 細胞においても、この経路が保存されていることがわかった。miR-31 の発現低下はがん細胞の一般的な特徴であり、またその厳密な制御機構が細胞機能に重要であることがわかった。Polycomb、miR-31、NF- $\kappa$ B はそれぞれが遺伝子制御の上流に位置する因子と

して広範な遺伝子を制御するが、それらが今回明らかにしたクロストークを形成することにより、より複雑な遺伝子制御システムを構築していると考えられた。

#### (2) miR-31 の発現レベルの再検証と病態との関連について

内丸らがこれまでに開発を進めてきた multi-color FACS を用いた HTLV-1 感染細胞/ATL 細胞の病態の進行の解析を進め、CD7/TSLC1(CADM1)の発現により HTLV-1 感染細胞/ATL 細胞を解析するシステムを構築した。これらの各集団をソーティングし、miR-31 の発現量を検討したところ、いずれの ATL 及びキャリアにおいても TSLC1 陽性の集団ですでに大幅に発現が減少していることを見いだした。さらにこれらの分画について発現アレイ解析を行った結果、キャリアを含め、病型に関わらず TSLC1 陽性細胞は同じクラスターに分類されたことから、HTLV-1 無症候性キャリアのうち、末血中プロウイルス量が高い発症ハイリスク症例の中には一部すでに ATL の腫瘍化過程が進行しているクローンが存在することがわかった。また興味深いことに、miR-31 が減少している感染不死化細胞では EZH2 の発現がすでに上昇していることも明らかになった。このことは、腫瘍化以前の感染細胞集団においてもエピジェネティックな異常の蓄積があることを示唆している。

#### (3) ATL 細胞におけるエピジェネティック異常の原因となる EZH2 の過剰発現の分子メカニズムの検討

ATL 細胞の発現異常、シグナル伝達異常の背景には polycomb family 依存的なエピジェネティック異常が存在することが強く示唆された。実際に ATL 細胞で過剰発現している EZH2 をノックダウンすると、ATL 細胞株及び患者由来腫瘍細胞に対してアポトーシスを誘導できる。この polycomb family の活性は活性中心である EZH2 の発現レベル及び活性レベルで規定されることが分かっているが、EZH2 の発現レベルを制御するメカニズムは非常に複雑であり、また T 細胞における詳細な解析は行われていなかった。そこでまず EZH2 遺伝子のプロモーター配列を搭載したレポーターを用いて、EZH2 の転写制御を分子レベルで解析を行った。その結果、EZH2 の転写開始点上流-1000bp が大幅な転写誘導を起こす事、またそのなかでも複数の NF- $\kappa$ B 結合配列が重要であることが変異体を用いた解析から明らかになった。次に ChIP assay によって、ATL 細胞中の EZH2 プロモーター領域における NF- $\kappa$ B 因子の結合を確認した結果、定型的経路の RelA、及び非定型的経路の RelB の両者が恒常的にリクルートされていることがわかった。これらの結果より、ATL 細胞においては、強力に活性化した NF- $\kappa$ B シグナルが EZH2 の過剰発現を誘導、維持し

ていることが強く示唆された。

さらに上記について、ATL 患者由来腫瘍細胞を用いて検証を行った。複数の患者末梢血から腫瘍細胞を採取し、NF- $\kappa$ B 阻害剤を処理したのち、ウエスタンブロットにより解析した結果、EZH2 の発現が著しく低下することがわかった。

#### (4) ATL における EZH2 遺伝子変異の解析

ATL における polycomb の活性変化と遺伝子変異の関係を調べるために、B 細胞リンパ腫において高頻度に変異が認められる 641 番目のアミノ酸領域について、JSPFAD で管理する ATL 由来ゲノム DNA を用いて検討を行った。ATL 検体はプロウイルス率が 30%以上の症例を用いた。これまでのところ、ATL50 症例（急性型 27 症例、慢性型 13 症例、くすぶり型 4 症例、病型不明 6 症例）において、EZH2 の 641 番目のアミノ酸変異は検出されなかった。

#### (5) ATL 細胞に対する EZH2 阻害の効果

上述のように EZH2 の分子異常は多くのがんで共通する特徴であり、分子標的として注目されている。従来はこのようなヒストンメチル化酵素に対しては非特異的な阻害剤しか存在しなかったが、近年になり特異的な阻害剤の開発が進み、EZH2 遺伝子変異を持つリンパ腫に対する有効性が報告され始めている。そこで次世代の EZH2 阻害剤 GSK126 に注目し、ATL 細胞に対する有効性を検証した。その結果、ATL 患者由来腫瘍細胞に GSK126 を処理した際にコントロール群と比較して約 3 倍から 5 倍のアポトーシスを誘導することがわかった。以上より、ATL 細胞において過剰に発現する EZH2 は NF- $\kappa$ B シグナルの活性化によって引き起こされており、また分子標的として有力であることが示唆された。

#### (6) ATL 細胞におけるエピジェネティック異常の全体像の解析

正常 T 細胞、Tax 発現不死化細胞、及び急性型 ATL 患者由来細胞における H3K27me3 の全体像を明らかにするため、ChIP-on-chip を用いて網羅的な解析を行った。その結果、ATL 細胞及び Tax 発現不死化細胞において、H3K27me3 が導入されたクロマチンの全体像が増加していること、また全体的なパターンが変化していることを明らかにした。ATL 細胞は全体的には活性化 T 細胞で見られるメチル化パターンと近接したが、一方腫瘍細胞特異的、もしくは腫瘍細胞と Tax 発現細胞に共通する異常の同定に成功した。その中にはこれまでに我々が報告した miR-31 領域における異常なメチル化の蓄積も含まれていた。この事から Tax によって長期的に誘導されたエピジェネティック異常により miR-31 の発現も抑制されることが示唆された。現在このような網羅的解析のプラットフォームの構築を完了し、今後解析検体や調べるメチル化の種類を増やすことにより、ATL 細胞における

エピジェネティック異常の全体像と分子標的を明らかにする予定である。

(7) ATL 細胞の生存シグナルに与える p38 及び Hedgehog 経路の活性化  
ATL 検体の大規模発現アレイデータについて NCI database を用いて Pathway 解析を行った。その結果、細胞の生存や増殖に関わる様々なシグナル伝達系の異常の存在が明らかになった。その中で特に異常を示したのが p38 MAPK 経路であった。p38 経路は固形癌においてはがん抑制因子として機能しているが、リンパ球細胞における活性化が細胞にどのような影響を与えるかは不明な点が多い。そこで ATL 細胞の生存に与える影響を調べるために、p38 のリン酸化を阻害する 2 種類の阻害剤を用いて ATL 由来細胞株及び ATL 患者由来細胞の生存率を検討したところ、腫瘍細胞の生存率が著しく低下する事が分かった。さらにこの細胞死の詳細を検討したところ、p38 のリン酸化レベルが低下することで ATL 細胞に強力なアポトーシスを誘導することがわかった。

ATL 検体の網羅的発現解析からは、正常 T 細胞に比べて著しく過剰に発現している新規遺伝子が複数明らかになった。その中でも EVC1 及び EVC2 は正常 T 細胞に比べて 10-100 倍過剰に発現しており、ATL 細胞の特徴に寄与していると考えられた。

EVC は元々 Hedgehog 経路の活性化に関与することが示されているが、その分子メカニズムは不明な点が多く、また T 細胞においては通常は EVC の発現が低いためその機能も不明であった。そこで EVC1 及び EVC2 をノックダウンする shRNA を設計し、ATL 細胞に対して処理したところ、Hedgehog 経路に応答する遺伝子発現が低下し、さらに細胞にアポトーシスを引き起こすことがわかった。さらに Hedgehog 経路の転写因子である GLI の阻害剤を処理することにより ATL 患者由来細胞がアポトーシスを起こすことがわかった。以上のことから、ATL 細胞における EVC の過剰発現は、Hedgehog 経路の活性化を介して腫瘍細胞の生存に寄与していることが示唆された。遺伝子発現の活性化に関わるヒストン修飾に注目し ChIP assay を用いて細胞株パネル及び ATL 患者由来細胞における EVC 領域のヒストン修飾の定量を行った。その結果、ATL 細胞において H3K4 のトリメチル化、及び H3 のアセチル化が異常に蓄積していることが明らかになった。また同時に抑制的な修飾である H3K27me3 は ATL 細胞で減少していた。興味深い事に、レンチウイルスを用いて Tax を発現させた Jurkat 細胞では EVC の発現が誘導され、また上記のようなエピジェネティックな変化が認められた。以上の結果から、ATL 細胞において遺伝子発現の活性化に関わるエピジェネティック異常が存在すること、またその異常が遺伝子発現を介してシグナル伝達系に影響していることが強く示唆さ

れた。

(8) ATL 細胞における Helios のスプライシング異常と細胞へ影響の解析

腫瘍細胞における遺伝子発現は、発現レベルだけでなく、スプライシング異常による mRNA 構造の異常が散見される。我々は ATL 検体 168 例のコピーナンバー解析から明らかになった Helios 遺伝子欠損の意義を検討する過程で、ATL 細胞において Helios mRNA のスプライシング制御が高頻度に異常を示すことを明らかにした。これは各病型を含む 37 症例中 32 例 (86.4%) と非常に高頻度に認められ、ヘテロな ATL 細胞に共通する重要な分子背景の一つであると考えられた。またゲノムの欠損は急性型及びリンパ腫型でのみ検出されており、progression に重要なゲノム異常だと考えられた。

実験的に検証を行った結果、ATL で観察される異常アイソフォームは DNA 結合ドメインを大きく欠損しており、転写因子として機能しないことがわかった。さらに二量体化能を有しているために正常の Helios や Ikaros に対してもドミナントネガティブとして働き、ATL 細胞では Helios による正常な遺伝子制御が損なわれていることを明らかにした。

Helios のノックダウンもしくは ATL 型 Helios の過剰発現を Jurkat 細胞に誘導すると、細胞増殖能が上昇することがわかった。さらにこれらの細胞の遺伝子発現を網羅的に解析し、Helios の下流で制御される遺伝子の同定に成功した。Pathway の結果から、T 細胞の増殖やホーミングに重要な S1P pathway の活性化に関わっていることがわかった。

## 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 24 件)

1. Kobayashi S, Nakano K, Watanabe E, Ishigaki T, Ohno N, Yuji K, Oyaizu N, Asanuma S, Yamagishi M, Yamochi T, Watanabe N, Tojo A, Watanabe T, Uchimaru K. CADM1 expression and stepwise downregulation of CD7 are closely associated with clonal expansion of HTLV-1-infected cells in adult T-cell leukemia/lymphoma. *Clin Cancer Res* 2014, in press (査読有)
2. Asanuma S, Yamagishi M, Kawanami K, Nakano K, Sato-Otsubo A, Muto S, Sanada M, Yamochi T, Kobayashi S, Utsunomiya A, Iwanaga M, Yamaguchi K, Uchimaru K, Ogawa S, Watanabe T. Adult T-cell leukemia cells are characterized by abnormalities of Helios expression that promotes T-cell growth. *Cancer*

- Sci 104(8):1097-1106, 2013 (doi: 10.1111/cas.12181) (査読有)
3. D'Agostino DM, Zanovello P, Watanabe T, Ciminale V. The microRNA regulatory network in normal- and HTLV-1-transformed T cells. **Adv Cancer Res** 113:45-83, 2012 (doi: 10.1016/B978-0-12-394280-7.00002-6) (査読有)
  4. Yamagishi M, Watanabe T. New Paradigm of T cell Signaling: Learning from Malignancies (Review Article). **J Clin Cell Immunol** S12:007, 15pp, 2012 (doi:10.4172/2155-9899) Epub (査読有)
  5. Yamagishi M, Watanabe T. Molecular Hallmarks of Adult T Cell Leukemia. (Review Article) **Front. Microbiol** 3:334. Sep. 2012 (doi: 10.3389/fmicb.2012.00334) Epub (査読有)
  6. Yamagishi M, Nakano K, Miyake A, Yamochi T, Kagami Y, Tsutsumi A, Matsuda Y, Sato-Otsubo A, Muto S, Utsunomiya A, Yamaguchi K, Uchimaruk, Ogawa S, Watanabe T. Polycomb-mediated loss of miR-31 activates NIK-dependent NF- $\kappa$ B pathway in adult T-cell leukemia and other cancers. **Cancer Cell** 21(1):121-135, 2012 (DOI 10.1016/j.ccr.2011.12.015) (査読有)

[総説] (全て査読なし)

7. 渡邊俊樹、特集：ATL/HTLV-1 研究の最近の進展「miRNA を用いた成人 T 細胞白血病 (ATL) がん幹細胞を標的とした新規治療法開発研究の現状」、血液内科、68(1)：65-70、2014 年 1 月
8. 渡邊俊樹、特集：リンパ系腫瘍—最新の病態解析と治療—「成人 T 細胞白血病/リンパ腫の分子病態解析と治療の進歩」、最新医学、68(10)：40-47、2013 年 10 月
9. 山岸 誠、渡邊俊樹、特集：血液疾患におけるエピゲノム異常と治療「ATL 発症におけるエピゲノム解析の進歩 (The State of the Art in Epigenomics of Adult T Cell Leukemia)」、血液内科、66(3)：308-315、2013 年 3 月
10. 山岸 誠、渡邊俊樹、特集：microRNA の発現制御の異常と疾患「成人 T 細胞白血病 (ATL) における microRNA の発現異常」、細胞、44(10)：15-22、2012 年 9 月
11. 渡邊俊樹、特集：ATL の基礎と臨床「総論 ATL 研究の進展」、細胞、44(8)：2-5、2012 年 7 月
12. 山岸 誠、渡邊俊樹、特集：ATL の基礎と臨床「ATL 細胞のゲノム エピゲノム異常と発現異常」、細胞、44(8)：18-22、2012 年 7 月
13. 山岸 誠、渡邊俊樹、総説「2. HTLV-1 感染症と miRNA」、ウイルス、62(1)：9-18、

2012 年 6 月

14. 渡邊俊樹、特集(1):HTLV-1感染の検査と臨床「成人T細胞白血病(ATL)とHTLV-1研究の現状」、医療と検査機器・試薬/別冊機器・試薬、34(4)：437-446、2011年8月

[学会発表](計 52 件)

(国際学会)

1. Yamagishi M, Watanabe T, “EPIGENETIC Deregulation of miRNA in Malignant Lymphomas”, 18<sup>th</sup> Congress of EHA, Stockholm, Sweden, June 16(June 12-June 16), 2013
2. Yamagishi M, Fujikawa D, Kurokawa N, Soejima A, Takahashi R, Sakai N, Nakagawa S, Nakano K, Kobayashi S, Utsunomiya A, Yamaguchi K, Uchimaruk, Ogawa S, Watanabe T, “Molecular hallmarks of adult T cell leukemia: miRNA, pigenetics, and emerging signaling abnormalities”, 16<sup>th</sup> International Conference on Human Retrovirology HTLV and Related Viruses, Montreal, Canada, June 29(June 26-30), 2013(Oral)
3. Watanabe T, “Hematological neoplasms and viral Infections”, XXVI Symposium IACRLRD, Lingotto Conference Center, Torino, Italy, Sept. 14(Sept. 11- Sept. 14), 2013(Invited)
4. Yamagishi M, Nakano K, Yamochi T, Miyake A, Kagami Y, Tsutsumi A, Otsubo A, Ogawa S, Utsunomiya A, Yamaguchi K, Uchimaruk, Watanabe T, “Genetic and Epigenetic Loss of miR-31 Activates NIK-dependent NF- $\kappa$ B Pathway in Adult T-cell Leukemia”, The 15<sup>th</sup> International Conference on Human Retrovirology: HTLV and Related Viruses, Lueven, Belgium, June 5-8, 2011

(国内学会)

5. Yamagishi M, Fujikawa D, Kurokawa N, Soejima A, Nakagawa S, Nakano K, Utsunomiya A, Yamaguchi K, Uchimaruk, Watanabe T, “Diverse ways of modulating Polycomb group function and host epigenome in adult T cell leukemia”, 第75回日本血液学会学術集会、ロイトン札幌、札幌、2013年10月13日(2013年10月11日-10月13日)
6. Kobayashi S, Watanabe E, Ishigaki T, Ohno N, Yuji K, Nakano K, Yamochi T, Watanabe T, Watanabe N, Tojo A, Uchimaruk, “The CD7 vs CADM1 plot in FACS is useful for selection of advanced HTLV-1 carriers”, 第75回日本血液学会学術集会、ロイトン札幌、札幌、2013年10月11日(2013年10月11日-10月13日)
7. 渡邊俊樹、「ATLの分子病態を基盤とした

- 新規治療法の可能性」, 腫瘍別シンポジウム、第72回日本癌学会学術総会、パシフィコ横浜、横浜、2013年10月3日(2013年10月3日-10月5日)
8. 藤川大、山岸誠、黒川直也、副島あい、石田尚臣、中野和民、渡邊俊樹、「HTLV-1 タンパク質 Tax は Polycomb タンパク質 EZH2 との相互作用を介してエピジェネティクスの脱制御を誘導する」、第60回日本ウイルス学会学術集会、大阪国際会議場、2012年11月14日(2012年11月13日-11月15日)
  9. Yamagishi M, Takahashi R, Nakano K, Asanuma S, Utsunomiya A, Yamaguchi K, Uchimaru K, Ogawa S, Watanabe T, "Molecular hallmarks of adult T cell leukemia: miRNA epigenetics and emerging signaling abnormalities", 第74回日本血液学会学術集会、京都国際会議場、2012年10月19日(2012年10月19日-10月21日)
  10. 山岸 誠、渡邊俊樹、「多機能性分子 miR-31 の発現低下とがん関連シグナル伝達」、第71回日本癌学会学術総会、ロイトン札幌、札幌、2012年9月20日(2012年9月19日-9月21日)
  11. Yamagishi M, Nakano K, Yamochi T, Utsunomiya A, Yamaguchi K, Uchimaru K, Watanabe T, "Polycomb-Mediated Epigenetic Silencing of miR-31 Activates NF- B Signaling in Adult T-cell Leukemia", 第73回日本血液学会学術集会、名古屋、2011年10月14日(2011年10月14日~16日)
  12. 山岸誠、中野和民、矢持忠徳、宇都宮與、山口一成、内丸薫、渡邊俊樹、「Polycomb 依存的なエピジェネティック異常による miR-31 の発現低下と NF-kB 活性化機構」、第70回日本癌学会学術総会、名古屋、2011年10月3日(2011年10月3日~5日)
- (その他)
13. 渡邊俊樹、「ATL 多段階発癌の分子機構解明へのアプローチ」、第1回 ATL 疾患検討会、東京コンファレンスセンター・有明、東京、2013年7月13日(招待講演)
  14. 渡邊俊樹、「成人 T 細胞白血病(ATL)における microRNA 発現異常とその意義」、平成 24 年度遺伝子病制御研究所研究集会、北海道大学医学部学友会館フラテ、札幌、2012年9月18日(招待講演)
  15. 渡邊俊樹、「HTLV-1 による ATL 発症機構の解明を目指して-新規治療法開発への可能性」、平成 24 年度熊本大学名医に学ぶセミナー、熊本大学医学部、熊本、2012年5月30日(招待講演)
  16. 渡邊俊樹、「ATL 細胞の増殖の仕組みと新たな治療法の開発」、ATL シンポジウム in 沖縄、沖縄、2012年3月10日(招待講演)
  17. Watanabe T, "Polycomb -microRNA-

signal transduction linkage in adult T-cell leukemia (ATL)", Todai Forum 2011 "Forum on Systems Biology and Genomic Medicine"-Hormone Receptor and Intracellular Signaling: From Chromatin to Clinic, Lyon, France, Oct. 20 & 21, 2011

[図書](計3件)

1. 渡邊俊樹(分担執筆),「IV. リンパ球系 3. 成人 T 細胞白血病/リンパ腫における NF-kB 経路の活性化」, Annual Review 2014 血液(240頁) 147-152、中外医学社、2014年1月
2. Tsukasaki K, Watanabe T, Tobinai K. Adult T-cell leukemia-lymphoma. Chapter 108, 2072-2092, **Abeloff's Clinical Oncology** 5th Edition. Edited by Niederhuber JE, Armitage JO, Doroshow JH, Kastan MB, Tepper JE. Elsevier, 2013
3. 渡邊俊樹(分担執筆),「第1章 3 腫瘍ウイルス(HTLV, HPV, EBVなど)」, がん生物学イラストレイテッド(411頁) 43-49、羊土社、2011年7月

#### 6. 研究組織

##### (1) 研究代表者

渡邊 俊樹 (WATANABE, Toshiki)  
 東京大学・大学院新領域創成科学研究科・教授  
 研究者番号: 30182934

##### (2) 研究分担者

内丸 薫 (UCHIMARU, Kaoru)  
 東京大学・医科学研究所・准教授  
 研究者番号: 60251203

中野 和民 (NAKANO, Kazumi)  
 東京大学・大学院新領域創成科学研究科・助教  
 研究者番号: 60549591