

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：若手研究(B)

研究期間：2012～2013

課題番号：24790436

研究課題名(和文) ヒトレトロウイルスの潜伏化を制御する宿主細胞の多様性の分子機構

研究課題名(英文) Study of retrovirus latency and its heterogeneity

研究代表者

山岸 誠 (Yamagishi, Makoto)

東京大学・新領域創成科学研究科・特任研究員

研究者番号：90625261

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円、(間接経費) 1,050,000円

研究成果の概要(和文)：1. HIV-1の潜伏化過程を可視化できる新たなレポーターを作成し、感染初期におけるLTRの制御機構を解析した結果、感染初期にウイルス遺伝子発現の異なる集団が同時に形成、維持されることを初めて実験的に証明した。さらに感染初期に集団の一部にpolycomb依存的な転写抑制が起こり、感染細胞集団の不均一性を成立させていることがわかった。

2. ATL細胞、Tax発現T細胞及び正常T細胞におけるH3K27me3及びH3K4me3のメチル化パターンを網羅的に解析した。ATL細胞は休止期T細胞と比べてH3K27me3の蓄積が顕著であり、またTaxの発現はATL細胞で見られるメチル化異常の一部を再現した。

研究成果の概要(英文)：The HIV-1 latency remains a principal obstacle in curing AIDS. We revealed a molecular characterization of distinct populations at an early phase of HIV-1 infection. We developed an original dual-color reporter virus to monitor LTR kinetics from establishment to maintenance stage. We found that there are two ways of latency establishment i.e., by immediate silencing and slow inactivation from active infection. Histone covalent modifications, particularly PRC2-mediated H3K27 trimethylation, appeared to dominate viral transcription at the early phase. PRC2 also contributes to time-dependent LTR dormancy. To view epigenetic landscape in ATL and HTLV-1-infected cells, we performed global histone methylation profiling by high-resolution promoter array. 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.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：基礎医学・ウイルス学

キーワード：エピジェネティクス HIV-1 HTLV-1 潜伏化 ATL

1. 研究開始当初の背景

ヒトレトロウイルスによって引き起こされる病原性は現在の科学的知見を持ってしても未だ脅威である。特に AIDS を引き起こす HIV-1、成人 T 細胞白血病 (ATL) の原因となる HTLV-1 は、全く異なる性質を持ち、細胞から個体に至るまでに与える影響は一見交わらない。しかしながら、個体レベルの治癒及び予防を目標としたときの第一選択は、ウイルス感染細胞の除去である。HIV-1 は、主に末梢血に存在する休止期 T 細胞の一部にウイルス産生能力を保持し、長期生存するリザーバーが重要な役割を担う。一方で HTLV-1 は、これまでは感染細胞自身の増殖がウイルスの複製手段と考えられてきたが、最新の知見から、HTLV-1 感染細胞もウイルス産生と伝播能力を保持し、個体内で感染の拡大が起きていることが明らかとなった。また、AZT などの抗ウイルス薬が ATL の治療に有効である事実は、HTLV-1 感染症においてもウイルスを標的とする重要性を示している。感染個体内で長期生存し、かつ安定的に新規ウイルスの供給源となっているのが潜伏感染細胞集団であり、感染症の根治を目指した研究においては排除すべき集団である。多くの研究者がウイルスの潜伏という現象を説明する分子メカニズムの解明に貢献しているが、その生物学的実態と分子標的の同定に至っていない。リザーバーを構成する集団は主に休止期 T 細胞とされているが特性は不明であり、長期間生存する原因についても明らかになっていない。

以上の背景の中、我々はこれまでに、small RNA を駆使した新しい技術である Transcriptional Gene Silencing (TGS) を利用し、HIV-1 の転写制御を試みてきた。ウイルスゲノムのプロモーター領域に対する small RNA は HIV-1 の遺伝子発現を転写レベルで強力に抑制し、1 年以上のウイルス複製抑制を達成した。この実験的事実は、感染細胞に対して外から干渉することによって、ウイルスの複製をほぼ完全に止めることが可能であることを示している。申請者はさらに潜伏感染細胞で起こるエピジェネティックな抑制機構として Polycomb group (PcG) 依存的な転写抑制を同定し、新たな分子標的の可能性を挙げるとともに、TGS による長期抑制は同分子機構による強制的な潜伏化誘導であることを示した。

レトロウイルスという外来因子との共存を考えたとき、知るべきポイントは、「活性化及び潜伏化を決定する因子群のダイナミズム」である。どのような集団が潜伏化に向かうのか、そしてその集団の特徴は？という疑問に対する答えはまだ得られておらず、個体からのウイルス除去という課題に対して新たな概念を提唱するために、以上のような、これまでに無い新しい視点からのアプローチが必須であった。

我々はこれまでの以下の研究成果を挙げて

いる。TGS の利用と制御により、HIV-1 の複製を完全に沈黙させることに成功し、さらにその分子メカニズムを解明した (Yamagishi et al., 2009)。エピジェネティクスの観点から、HIV の潜伏に関わる新規複合体として PRC2 を同定し、その分子メカニズムの一端を明らかにした。HIV-1 の新規アンチセンス RNA として ALe をクローニングし、構造と発現制御機構を決定し、さらにウイルス自身に与える影響を明らかにした。さらに HTLV-1 についても同様の実験を進め新たな知見を得た。T 細胞における PRC2 の新たな機能として、miR-31 の発現抑制とその下流の NF- κ B 経路の活性化を明らかにした。腫瘍細胞の多くで観察される PcG の異常活性化が、miR-31 の発現低下と恒常的な NF- κ B の活性化の原因であった。HTLV-1 の感染によって誘導される ATL においてこれらの異常が腫瘍細胞の生存、増殖に必須であることを明らかにした (Yamagishi et al., 2012)。さらに最近、T 細胞における PcG 因子の発現の不均一性を見だし、T 細胞の活性化レベルとの新たな関係を見いだした。PcG による可逆的なエピゲノムの制御が NF- κ B 経路に影響することにより、細胞のアポトーシス抵抗性の獲得に寄与することを明らかにした。以上の実験的事実は、ヒトレトロウイルスの感染細胞集団は均一ではなく、むしろ不均一であることを示唆している。つまりウイルス遺伝子の発現レベルが異なるだけでなく、ウイルスを制御する因子自身が細胞レベルで多様性があり、したがって感染細胞群は異なる特徴を持つ細胞で形成されている可能性が高い。この仮説は潜伏細胞における miRNA の発現変化と不均一性という事実からも支持されている。これらのウイルス抑制因子の機能はウイルスに対してだけでなく、宿主細胞の様々なプロセスに非常に重要である。つまり感染細胞集団におけるウイルスのダイナミクスを検証する際には、マクロで捉えるだけでなく、その集団の不均一性に留意し細胞単位で検証する必要があると考えられる。

2. 研究の目的

本研究は「細胞の多様性によってもたらされるレトロウイルスとの共存とその制御」についての研究である。ウイルス遺伝子の発現動態が異なる 2 群を考えたとき、それらの細胞はどのように違うのか、ウイルスはどのように違うのか、そして集団間の移行は可能か、という疑問に対して実験的に検証することが重要である。同時に、ウイルス潜伏細胞の長期生存を可能にする分子メカニズムを明らかにすることを目的とした。

多様性の検証は、科学の本質の 1 つである。ヒトレトロウイルス感染細胞の集団多様性は、潜伏化というウイルスの生活環の中でも特殊なステップに取り組んだ結果に至った発想である。これまでに構築した研究背景と

評価系を活かすことにより、個体における感染細胞の長期生存の謎に対して世界に先駆けてアプローチした。これまでに検出できなかった分子レベルでの病原性の本質を明らかにし、同時に制御の可能性についても考察を行った。さらに、ヒトレトロウイルス研究から得る成果は、内在性レトロウイルスや宿主遺伝子の制御に対しても応用可能である。また、エピジェネティクス及び miRNA によって制御される細胞の不均一性と可塑性は、幹細胞研究、発生分化研究、および疾患研究においても非常に重要な研究課題であり、独自の取り組みによる新たな知見を一般化し、他分野へと還元することも目的とした。

3. 研究の方法

(1) HIV-1 の潜伏化の分子機構の検討

dual-color reporter は理化学研究所バイオリソースセンター三好浩之教授が開発したレンチウイルスベクターを骨格にし、LTR の下流に Tat-IRES-Venus を挿入した。さらに下流に EF1 プロモーターとその直下に mRFP 遺伝子を挿入した。このベクターと VSV-G を用いて single-round ウイルス液を調製し、遠心によって濃縮した後、各種細胞に感染させた。

dual-color reporter 感染細胞における Venus 及び mRFP の検出、定量は FACSCalibur を用いた。感染細胞の分取は FACS AriaII で行い、分取後は通常の条件下で培養を行った。ウイルスゲノムの検出は PCR 法を用いた。ウイルス mRNA 量は qRT-PCR で定量した。メチル化 DNA の検出はバイサルファイト法を用いた。LTR 上の修飾ヒストンの定量は、ChIP assay によって検討した。LTR 上 3 箇所 PCR プライマーを設計し、転写開始点からの距離と修飾の蓄積の関係を検討した。

PRC2 のノックダウンは、各種因子に対する特異的な shRNA を設計、検証し、効率よくノックダウンできるレトロウイルスベクターを作成した。このレトロウイルスを細胞に感染させてノックダウン細胞を樹立したのち、dual-reporter ウイルスを感染させることで PRC2 による潜伏化への影響を検討した。

(2) EZH2 の発現制御機構の解析

正常 T 細胞、ATL 細胞株及び患者由来腫瘍細胞に対して各種阻害剤処理条件下で培養し、その後の遺伝子発現を real-time PCR 及びウエスタンブロット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プロモーター配列を搭載した luciferase レポーターを用いた。EZH2 プロモーター配列に対する RelA、RelB のリクルートは ChIP assay によって検証した。

(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 cDNA を Venus 搭載レンチウイルスベク

ターを用いて健常人 PBMC もしくは CD4+T 細胞に導入し、長期培養によって Tax 発現不死化細胞を樹立した。この Tax 発現不死化細胞と ATL 患者由来腫瘍細胞、及び健常人 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) HIV 由来新規アンチセンス RNA の同定

HIV-1 の潜伏化におけるウイルス側の遺伝子発現を詳細に解析したところ、HIV-1 3' LTR から機能的なアンチセンス RNA が発現していることがわかった。この RNA の転写開始点及び終結点を同定し、機能的 RNA であることを明らかにした。このアンチセンス RNA を ASP-L と命名し、Gene bank に登録を行った。

ASP-L の挙動を検討したところ、ORF をコードする他のウイルス RNA と異なり、ASP-L は核内に局在していることがわかった。そこで ASP-L を過剰発現する系を作成し、HIV-1 感染との関係を検討した結果、ASP-L は HIV-1 の複製を抑制することがわかった。この時、予測された ORF の ATG に変異を導入した RNA も同様に HIV-1 に対して抑制的に働いたことから、RNA として機能していることが強く示唆された。逆に HIV-1 から発現する ASP-L を特異的に抑制する shRNA を設計し、HIV-1 感染系で評価したところ、ASP-L を抑制した細胞では HIV-1 の複製が促進することがわかった。以上のことから、HIV-1 は自身のゲノムの裏側に自己抑制能を持つ機能的 RNA を発現させる機能を保持していることが明らかになった。

(2) HIV の潜伏化における分子メカニズムの解明と HIV-1 感染の不均一性の同定と制御の試み

従来の複数の HIV-1 潜伏化モデルと宿主エピジェネティック因子の関係を検討した結果、宿主の polycomb ファミリーが LTR 上のエピジェネティックの状態を変化させ、転写を抑制することがわかった。

次に HIV-1 の潜伏化を可視化できる新たなレポーターを作成し、感染初期における LTR の制御機構を詳細に解析した。その結果、HIV-1 感染初期にウイルス遺伝子発現の異なる集団が同時に形成、維持されることを初めて実験的に証明した。さらにこれらの多様な集団を蛍光タンパク質の発現で分取し、LTR 上のエピジェネティック制御を解析した結果、感染初期に集団の一部に polycomb 依存的な抑制が起こり、感染細胞の不均一性を成立させていることがわかった。さらに感染後後期の潜伏化の維持にも polycomb 依存的な抑制が関わっていることがわかった。実際に polycomb に対して特異的に阻害すると潜伏化したウイルスを再活性化できることがわ

かったが、同時に感染初期に潜伏化が成立した集団は抑制が非常に強く、再活性化刺激に対して抵抗性があることもわかった。HIV-1由来アンチセンスRNAも合わせ、ウイルスと宿主の複雑な相互作用が一定の不均一性を再現性高く生み出し、それらの挙動を正確に理解することが必要であると考えられた。

(3) 宿主因子 EZH2 の制御機構とそのインパクト

HIV の潜伏化と宿主遺伝子の抑制に重要な EZH2 の T 細胞における制御メカニズムは不明であった。そこで T 細胞の複雑な活性化メカニズムと EZH2 のプロモーター構造の関連に注目し、T 細胞受容体 (TCR) からの活性化シグナルが EZH2 の発現誘導に重要であることを明らかにした。TCR の下流の NF- κ B、NFAT、MAPK などのシグナルがいずれも EZH2 の転写に働きかけることがわかった。さらに ATL における EZH2 の過剰発現の原因が、NF- κ B シグナルの恒常的な活性化によって誘導、維持されていることがわかった。

(4) HTLV-1 由来 Tax による宿主細胞への影響の解析

Tax を健常者 PBMC 及び T 細胞に導入し、継続的に観察を行い、Tax は宿主のエピジェネティクスに影響を与えて増殖や細胞死抵抗性に寄与していることを明らかにした。外来因子による宿主エピゲノムへの影響は、宿主の生存や多様性を考える上で重要な発見であった。

ATL 細胞及び HTLV-1 感染細胞は EZH2 依存的なエピジェネティック異常があり生存能に関係しているが、その全体像は不明であった。そこで ATL 細胞、Tax 発現不死化 T 細胞及び正常 T 細胞における H3K27me₃ 及び H3K4me₃ のメチル化パターンを網羅的に解析した。ATL 細胞は休止期 T 細胞と比べて H3K27me₃ の蓄積が顕著であり、初年度に明らかにした EZH2 の過剰発現による異常なメチル化の導入があることがわかった。また T 細胞における Tax の発現は ATL 細胞で見られるメチル化異常の一部を再現したことから、HTLV-1 感染から ATL 発症までのメチル化異常の実態が明らかになった。一方 ATL 細胞における EZH2 遺伝子の活性化変異はまったく検出されず、過剰発現による活性化が原因であることがわかった。シグナル伝達系の活性化が EZH2 の過剰発現を引き起こしているという研究成果は、両者が複雑なクロストークを形成して腫瘍細胞の分子レベルの特徴を規定していることを示唆しており、これらが分子標的として有用であることが強く示唆された。

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 13 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. Ly BT, Chi HT, Yamagishi M, Kano Y, Hara Y, Nakano K, Sato Y, Watanabe T. (2013). Inhibition of FLT3 expression by green tea catechins in FLT3 mutated-AML cells. **PLoS One** 8(6):e66378. (査読有)
3. 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)
4. Nakano K, Ando T, Yamagishi M, Yokoyama K, Ishida T, Ohsugi T, Tanaka Y, Brighty DW, Watanabe T. (2013). Viral interference with host mRNA surveillance, the nonsense-mediated mRNA decay (NMD) pathway, through a new function of HTLV-1 Rex: implications for retroviral replication. **Microbes Infect** 15(6-7): 491-505. (査読有)
5. 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)
6. 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)
7. Yamagishi M, Nakano K, Miyake A, Yamochi T, Kagami Y, Tsutsumi A, Matsuda Y, Sato-Otsubo A, Muto S, Utsunomiya A, Yamaguchi K, Uchimaru K, Ogawa S, Watanabe T. Polycomb-mediated loss of miR-31 activates NIK-dependent NF- κ 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)
8. Kobayashi-Ishihara M, Yamagishi M, Hara T, Matsuda Y, Miyake A, Nakano K, Ishida T, Watanabe T. (2012). Identification of a novel

HIV-1-encoded antisense RNA, ALe, that can induce prolonged suppression of HIV-1 expression. *Retrovirology*, 9: 38. (doi: 10.1186/1742-4690-9-38.) (査読有)

[総説]

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(査読無し)
10. 山岸誠、Person人と研究「成人T細胞白血病の分子レベルの全体像と、Polycomb-miR-31- NF- B経路の異常」、Trends in Hematological Malignancies、4(3)：16-19、2012年12月(査読無し)
11. 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(査読無し)
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(査読無し)
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(査読無し)

[学会発表](計19件)

(国際学会)

1. Yamagishi M, Fujikawa D, Kurokawa N, Soejima A, Takahashi R, Sakai N, Nakagawa S, Nakano K, Kobayashi S, Utsunomiya A, Yamaguchi K, Uchimaru K, Ogawa S, Watanabe T, “Molecular hallmarks of adult T cell leukemia: miRNA, pigenetics, and emerging signaling abnormalities”, 16th International Conference on Human Retrovirology HTLV and Related Viruses, Montreal, Canada, June 29(June 26-30), 2013(Oral)
2. Fujikawa D, Yamagishi M, Kurokawa N, Soejima A, Ishida T, Tanaka Y, Nakano K, Watanabe T, “HTLV-1 Tax disrupts the host epigenome by interacting with a Polycomb group protein EZH2”, 16th International Conference on Human Retrovirology HTLV and Related Viruses, Montreal, Canada, June 29(June 26-June 30), 2013
3. Yamagishi M, Watanabe T, “EPIGENETIC Deregulation of miRNA in Malignant Lymphomas”, 18th Congress of EHA, Stockholm, Sweden, June 16(June 12-June 16), 2013

(国内学会)

4. 中川翔太、山岸誠、藤川大、中野和民、宇都宮與、内丸薫、渡邊俊樹、「成人T細胞白血病におけるポリコムファミリーの過剰発現機構の解析」、第36回日本分子生物学会年会、神戸ポートアイランド、2013年12月5日(2013年12月3日-12月6日)
5. 酒井直規、山岸誠、藤川大、中野和民、宇都宮與、内丸薫、渡邊俊樹、「成人T細胞白血病における p38 シグナル伝達系の異常とその意義」、第36回日本分子生物学会年会、神戸ポートアイランド、2013年12月4日(2013年12月3日-12月6日)
6. 藤川大、山岸誠、中川翔太、黒川直也、副島あい、中野和民、宇都宮與、内丸薫、石田尚臣、田中勇悦、渡邊俊樹、「HTLV-1 タンパク質 Tax と Polycomb タンパク質 EZH2 との相互作用を介して宿主細胞のエピゲノムを攪乱し、腫瘍化の進行に寄与する」、第61回日本ウイルス学会学術集会、神戸国際会議場、神戸、2013年11月12日(2013年11月10日-11月12日)
7. Yamagishi M, Fujikawa D, Kurokawa N, Soejima A, Nakagawa S, Nakano K, Utsunomiya A, Yamaguchi K, Uchimaru K, 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)
8. 山岸誠、片野晴隆、中川翔太、中野和民、太田泰徳、比島恒和、岡田誠治、渡邊俊樹、「リンパ腫におけるエピジェネティック依存的なmiRNAの発現異常とシグナル伝達系の活性化」、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4日(2013年10月3日-10月5日)
9. 藤川大、山岸誠、黒川直也、副島あい、石田尚臣、田中勇悦、中野和民、渡邊俊樹、「HTLV-1タンパク質Taxはポリコムタンパク質EZH2との相互作用を介してエピゲノムを攪乱する」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4日(2013年10月3日-10月5日)
10. 中川翔太、山岸誠、藤川大、中野和民、宇都宮與、内丸薫、渡邊俊樹、「ATLにおけるEZH2過剰発現の分子メカニズム」、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)
11. 中川翔太、山岸誠、藤川大、中野和民、宇都宮與、内丸薫、渡邊俊樹、「成人T細胞白血病細胞におけるポリコムタンパク質の過剰発現機構の解析」、第6回HTLV-1研究会・シンポジウム、東京大学医科学研究所、2013年8月24日-8月25日
12. 酒井直規、山岸誠、藤川大、中野和民、

宇都宮與、内丸薫、渡邊俊樹、「ATL細胞におけるp38シグナル伝達系の異常とNF- κ B経路への影響」、第6回HTLV-1研究会・シンポジウム、東京大学医科学研究所、2013年8月24日-8月25日

13. Fujikawa D, Yamagishi M, Kurokawa N, Soejima A, Ishida T, Tanaka Y, Nakano K, Watanabe T, “HTLV-1 Tax disrupts the host epigenome by interacting with a Polycomb group protein EZH2”, 平成25年度東京大学医科学研究所研究成果発表会, 東京大学医科学研究所、2013年5月30日-31日
14. 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)
15. Yamagishi M, Katano H, Nakano K, Ota Y, Hishima T, Okada S, Watanabe T, “miRNA signature and its functional involvement in aggressiveness of diffuse large B cell lymphoma”, 第74回日本血液学会学術集会、京都国際会議場、2012年10月20日(2012年10月19日-10月21日)
16. 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)
17. 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)
18. 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とPolycombタンパク質との新規相互作用がT細胞に与える影響の解析」、第5回HTLV-1研究会・シンポジウム、東京大学医科学研究所、2012年8月26日(2012年8月25日-8月26日)
19. 山岸誠、中野和民、宇都宮與、山口一成、内丸薫、小川誠司、渡邊俊樹、「成人T細胞白血病から明らかになった新たなクロストーク: Polycomb-miR-31-NF- κ B経路の異常とがん」、平成24年度東京大学医科学研究所研究成果発表会, 東京大学医科学研究所、2012年5月31日-6月1日

山岸 誠 (YAMAGISHI, Makoto)
東京大学・大学院新領域創成科学研究科・特任研究員
研究者番号: 90625261