

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 3 日現在

機関番号：32713

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2015

課題番号：24790898

研究課題名(和文) 制御性T細胞特異的レトロウイルス発現によるHAM免疫異常発症機構に関する研究

研究課題名(英文) Development of abnormal immune system by regulatory T-cell specific HTLV-1 expression in HAM/TSP

研究代表者

新谷 奈津美 (Araya, Natsumi)

聖マリアンナ医科大学・医学(系)研究科(研究院)・助教

研究者番号：80440353

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：HTLV-1は、感染者の一部に脊髄の慢性炎症性疾患であるHAMを引き起こす。申請者のこれまでの研究から、制御性T細胞(Treg)におけるHTLV-1機能遺伝子Taxの発現がHAMにおける炎症性T細胞の発生に関与し、HAM病態形成に重要な役割を果たしていることが示唆された。本研究では、Treg特異的Tax発現ノックインマウスを作製し、個体レベルでの検討を行った。その結果、耳介と尾部における慢性炎症像、脾細胞からの異常な炎症性サイトカイン産生および自己免疫性の炎症に対する感受性の変化が観察された。従って、TregにおけるTaxの発現は生体に異常な免疫状態を誘導し得ることが明らかとなった。

研究成果の概要(英文)：Human T-lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) harness CD4+ T-cell plasticity to effect changes in infected T-cells via HTLV-1 Tax that cause once suppressive Treg cells to lose FOXP3 expression and produce IFN- γ . We hypothesized that the transformation of Tax expressed Treg cells plays a key role in the pathogenesis of HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP). In this study, I created the knock-in mice expressing Tax in treg cells and indicated some abnormal immune responses in this mouse (chronic inflammation of the ear and tail, inflammatory cytokine production from spleen cells and hyper-responsiveness to EAE). Therefore, these results suggested that abnormal immune responses induced by expression of Tax in Treg cells play an important role in development and pathogenesis of HAM/TSP.

研究分野：医歯薬学

キーワード：HTLV-1 HTLV-1関連脊髄症 Tax 制御性T細胞 IFN-

1. 研究開始当初の背景

HTLV-1 は、免疫の司令塔である CD4+ヘルパーT (Th) 細胞に持続感染するレトロウイルスであり、感染者の一部に脊髄の慢性炎症を特徴とする免疫性神経疾患 (HAM) を引き起こす。HAM は、未だ治療法の確立していない難治性疾患であり、病態解明に基づく治療法開発が望まれている。その病態の特徴は、HTLV-1 感染細胞に起因した過剰な免疫応答による脊髄炎症と考えられており、感染細胞の詳細な解析は発症機構の理解及びその制御に必須である。

最近、我々は、CD4+CD25+CCR4+ T 細胞が HTLV-1 の主な感染細胞であることを報告した (*PLoS ONE* 2009)。この T 細胞群は、健常者では主に制御性 T 細胞 (Treg 細胞) と、Th2 細胞から構成されている。特に Treg 細胞は、過剰な免疫応答を抑制することで免疫寛容と免疫恒常性の維持に必須の役割を担っている。従来は、その分化は不可逆的であり、Foxp3 がその分化決定を担う転写因子であると捉えられてきた。しかしながら最近、一部の Treg 細胞は置かれた環境により Foxp3 発現と抑制機能を失い、他のヘルパー T 細胞へ “分化転換” する可塑性を有することが示され、このような Treg 細胞の可塑性が自己免疫や炎症など様々な病態形成に寄与している可能性が提唱されている (*Zhou Nat. Immunol.* 2009, *Miyara Immunity* 2009)。興味深いことに、申請者は HAM における HTLV-1 感染 CD4+CD25+CCR4+ T 細胞群では Foxp3 発現が低下し、炎症性サイトカイン IFN- γ を産生する Th1 細胞様の異常細胞に変化し増加していることを証明した (*PLoS ONE* 2009)。更に、HAM の HTLV-1 感染 CD4+CD25+CCR4+ T 細胞における HTLV-1 機能遺伝子 Tax の発現が、Th1 細胞のマスター転写因子 Tbet の転写を直接活性化誘導し、IFN- γ 産生および Treg 細胞機能の消失を誘導することを明らかにした (論文投稿中) (図 1)。従って、Treg 細胞における Tax 発現は、Treg 細胞から炎症促進的な IFN- γ 産生細胞への分化転換を誘導すると共に、Treg 細胞の機能異常が生体の免疫恒常性破綻の起因となり異常な免疫応答を引き起こすことが HAM 発症の重要な引き金となっていると予想し (図 1)、その解析に着手する。

2. 研究の目的

ヒト T 細胞白血病ウイルス (HTLV-1) は、感染者の一部に脊髄の慢性炎症性疾患である HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) を引き起こす。我々のこれまでの研究に基づき、制御性 T 細胞 (Treg) における HTLV-1 機能遺伝子 Tax の発現が HAM における炎症性 T 細胞の発生に関与していると予想し、本研究では、Treg 特異的 Tax 発現ノックインマウスを作製し、Treg 細胞における Tax 発現が生体における免疫恒常性を破綻させ、HAM 様の炎症病態を誘導し得るか検討し、HAM における免疫

異常発症機構を明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

(1) ノックインシステムを用いた Treg 細胞特異的 Tax 発現マウスの作製

Foxp3 プロモーター制御下で配列特異的組換え酵素 Cre と GFP を発現する Tg マウス (Foxp3-GFP-Cre) を用いて Treg 細胞特異的に Tax を発現するノックインマウスを作製した。このマウスでは、Treg 細胞における Tax 発現により病原性 T 細胞への分化転換の誘導を予想しており、分化転換により Foxp3 発現の低下が生じた場合においても、細胞内での Tax 発現を維持し、その細胞を追跡可能な以下のシステムを構築した (図 1) (*Hori S. Curr Opin Immunol.* 2011)。

目的マウス作製には、Foxp3-GFP-Cre マウス (図 1-②) と全身発現性 Rosa26 領域に Tax または蛍光タンパク RFP をノックインしたマウス (図 1-①) を用いた。①のマウスには、Tax または RFP 遺伝子の直前に Cre 特異的組換え配列 loxP 間に STOP コドンを有する配列を挿入しているため、Cre 非存在下では Tax と RFP は発現しない。この 2 種類のマウスを交配して得られるマウスは、Foxp3 発現細胞 (Treg 細胞) に Cre が発現し、loxP 間の STOP コドンを欠失することにより、Rosa26 の活性により Tax と RFP を継続的に発現する Treg 細胞特異的 Tax 発現マウスとなる (図 1-③)。コントロールマウスとして、両染色体に RFP を導入したマウス (図 1-④) を用い、②マウスと交配したマウス (図 1-⑤) を作製した。

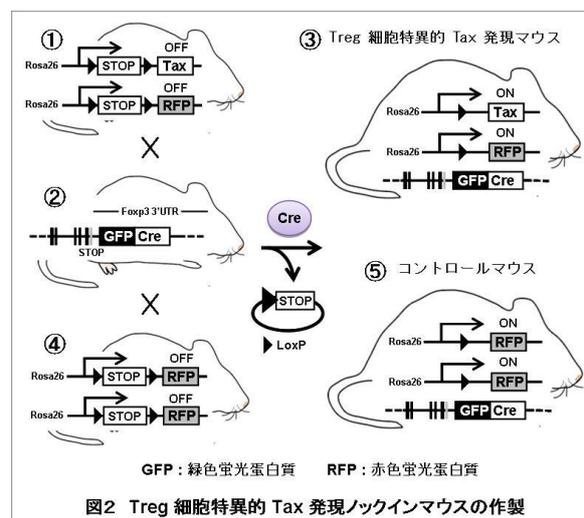


図2 Treg 細胞特異的 Tax 発現ノックインマウスの作製

(2) Treg 細胞特異的 Tax 発現マウスの生体における影響の解析

- ① 形態および行動異常 (炎症による四肢の腫れ、歩行障害、麻痺など) について観察解析を行った。
- ② 異常が観察された組織について病理学的な解析を行った。

(3) 各種炎症性サイトカインの測定

Treg 特異的 Tax 発現マウスおよびコントロールマウスの脾臓を採取し、脾細胞を分離した後に、*in vitro* で培養を行った。7 日間培養後の培養上清を回収し、Cytokine beads array 法を用いて各種サイトカイン (IFN- γ 、TNF α 、IL-2、IL-6、IL-10) 濃度の測定を行った。

(4) 自己免疫疾患モデルに対する Treg 細胞特異的 Tax 発現マウスの抵抗性の検討

12 週齢または 31 週齢の Treg 細胞特異的 Tax 発現マウスおよびコントロールマウスに MOG₃₅₋₅₅ ペプチドを免疫し免疫実験的自己免疫性脳脊髄炎 (EAE) マウスを作製し、症状の進行度の解析を行った。

4. 研究成果

(1) ノックインシステムを用いた Treg 細胞特異的 Tax 発現マウスの作製

これまで報告されている Tax 発現マウスの多くは、全身あるいは、T 細胞や CD4+T 細胞といった広範囲の細胞種で Tax を発現するトランスジェニックマウスが主であった (Daniel A. Viruses 2011)。それらの報告では、観察されるマウス表現型は関節炎やリンパ腫など定まったものではなく、また、Tax 発現量の差により発症頻度も異なっていた。そこで、本研究では、高頻度な HTLV-1 感染が観察されている Treg 細胞に限定し、ノックインシステムを採用することにより、導入遺伝子のコピー数の違いやゲノム挿入部位によるポジションエフェクトによる表現型の不安定性を回避し安定的な解析ができるものである。

また、以前の報告において、Tax は Foxp3 発現系を間接的に抑制する可能性が示唆されているが (Grant C. Blood 2008)、本研究で作製するマウスでは、Treg 細胞において Tax が誘導され Foxp3 の発現抑制が生じた場合でも、Foxp3 発現低下に伴う導入 Tax 遺伝子の発現低下や消失は生じない (図 1)。従って、一端 Foxp3 が発現した細胞では継続的に Tax 発現が維持され、Treg 細胞分化転換後の細胞変化の追跡も RFP 発現細胞を追うことにより可能である。

(2) Treg 細胞特異的 Tax 発現マウスの生体における影響の解析

樹立した Treg 特異的 Tax 発現ノックインマウスの表現型の解析を行った結果、全ての Treg において Tax を発現するマウスは、6 週齢以内に全例致死となったが、一部の Treg において Tax を発現するヘテロマウスでは、耳介の皮膚炎症状と共に、尾部の皮膚潰瘍、耳介のレイノー現象や壊疽といった表現型を呈した。これらの症状は増悪と寛解を繰り返す慢性炎症像を示した。さらに、異常が観察された組織の病理学的解析を実施した結果、皮膚潰瘍部における活発な炎症細胞浸潤および

繊維芽細胞の増生が認められると共に、神経周囲性の浮腫や線維化が観察された。

(3) 各種炎症性サイトカインの測定

Treg 特異的 Tax 発現ノックインマウスおよびコントロールマウス (図 1-⑤) より採取した脾細胞より産生されるサイトカインの測定を行った。その結果、ノックインマウス由来脾細胞からはコントロールでは認められない TNF α 、IFN- γ の産生が確認され、Treg 特異的 Tax ノックインマウス脾細胞では異常な炎症性サイトカインの産生亢進が惹起されていると考えられた。

(4) 自己免疫疾患モデルに対する Treg 細胞特異的 Tax 発現マウスの抵抗性の検討

自己免疫疾患モデルに対する抵抗性を検討するため、実験的自己免疫性脳脊髄炎 (EAE) モデルを適用した。その結果、慢性炎症が発症する以前の 12 週齢 Tax 発現マウスを用いた場合には、コントロールと比較して変化は認められなかったが、炎症を発症した 31 週齢のマウスでは、感作 2 日後に死亡した。よって、コントロールマウスに比べ Tax 発現マウスは EAE に対する感受性が高く、その応答性は週齢により異なる可能性が示唆された。今後、EAE マウスの病理組織像を解析し、Treg 細胞における Tax の発現とそれに伴う Treg 細胞の分化転換による EAE の発症と進行に対する影響を症状スコアおよび病理組織学的解析により検討する。

これまでの解析結果から、Treg 特異的 Tax 発現マウスでは、炎症性サイトカイン産生能や自己免疫性の炎症に対する感受性の亢進が誘導されており、そのような異常な免疫状態が尾部の潰瘍や耳介の炎症の発生に関与していること予想された。よって、Treg における Tax の発現は生体における炎症症状を惹起し、HAM における免疫異常の発症や形成に関与することが考えられた。

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 10 件)

1. Fujita H, Yagishita N, Aratani S, et al.(27 人中 17 番目) The E3 ligase synoviolin controls body weight and mitochondrial biogenesis through negative regulation of PGC-1 β . EMBO J, 34(8):1042-1055, 2015. 査読有 doi: 10.15252/embj.201489897.
2. 山野嘉久、新谷奈津美、八木下尚子、佐藤知雄. 免疫性神経疾患—基礎・臨床研究の最新知見—. 日本臨牀, 73 (7) : 546-553, 2015. 査読無

3. Yamauchi J, Coler-Reilly A, Sato T, Araya N, et al.(16 人中 4 番目) Mogamulizumab, an anti-CCR4 antibody, targets human T-lymphotropic virus type 1-infected CD8+ and CD4+ T cells to treat associated myelopathy. *J Infect Dis*, 211(2):238-248, 2015. 査読有 doi: 10.1093/infdis/jiu438
 4. Ishihara M, Araya N, Sato T, Saichi N, Fujii R, Yamano Y, Sugano S, Ueda K. A plasma diagnostic model of human T-cell leukemia virus-1 associated myelopathy. *Ann Clin Transl Neurol*, 2(3):231-240, 2015. 査読有 doi: 10.1002/acn3.169
 5. Araya N, Sato T, Ando H, et al.(19 人中 1 番目) HTLV-1 induces a Th1-like state in CD4+CCR4+ T cells. *J Clin Invest*, 124(8):3431-3442, 2014. 査読有 doi: 10.1172/JCI75250
 6. 新谷奈津美, 山野嘉久. HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) に対する分子標的治療薬開発の現状と将来. *血液内科*, 68 (1) 30-35, 2014. 査読無.
 7. Sato T, Coler-Reilly A, Utsunomiya A, Araya N, et al.(15 人中 4 番目) CSF CXCL10, CXCL9, and Neopterin as Candidate Prognostic Biomarkers for HTLV-1-Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis. *PLoS Negl Trop Dis.*, 7(10): e2479, 2013. 査読有 doi: 10.1371/journal.pntd.0002479
 8. Ando H, Sato T, Tomaru U, et al.(16 人中 7 番目) Positive feedback loop via astrocytes causes chronic inflammation in virus-associated myelopathy. *Brain*, 136(9) : 2876-2887, 2013. 査読有 doi: 10.1093/brain/awt183
 9. Ishihara M, Araya N, Sato T, et al.(10 人中 2 番目) Preapoptotic protease calpain-2 is frequently suppressed in adult T-cell leukemia. *Blood*, 121(21): 4340-4347, 2013. 査読有 doi: 10.1182/blood-2012-08-446922
 10. 山内淳司、八木下尚子、安藤仁、et al.(14 人中 5 番目) Human T-lymphotropic virus type 1 感染者における腎移植の影響. *日本臨床腎移植学会雑誌* 1(1), 55-60, 2013. 査読有.
- [学会発表] (計 39 件)
1. 石原誠人, 新谷奈津美, 佐藤知雄, et al.(8 人中 2 番目) 定量膜プロテオーム解析による成人 T 細胞性白血病に対する治療標的の探索. 第 74 回日本癌学会学術集会, 2015 年 10 月 9 日, 名古屋国際会議場 (愛知県名古屋市)
 2. Ishihara M, Araya N, Sato T, Saichi N, Fujii R, Yamano Y, Ueda K. Membrane Proteome Profiling to Discover Therapeutic Targets for HTLV-1 Associated Myelopathy: 14th Human Proteome Organization 27-30 September 2015, Vancouver, BC, Canada
 3. 佐藤知雄, 安藤仁, 高橋克典, et al.(8 人中 6 番目) HTLV-1 関連脊髄症(HAM)における髄液細胞のケモカイン受容体解析. 第 2 回日本 HTLV-1 学会学術集会, 2015 年 8 月 22 日~23 日, 東京大学医科学研究所 (東京都港区)
 4. 山内淳司, 佐藤知雄, 八木下尚子, 新谷奈津美, et al.(10 人中 4 番目) HTLV-1 陽性ドナーから陰性レシピエントへの生体腎移植による HAM の特徴. 第 2 回日本 HTLV-1 学会学術集会, 2015 年 8 月 22 日~23 日, 東京大学医科学研究所 (東京都港区)
 5. 石原誠人, 新谷奈津美, 佐藤知雄, et al.(8 人中 2 番目) 末梢血 CD4 陽性 T 細胞を用いた膜プロテオーム解析による HTLV-1 関連疾患に対する新規治療標的の探索. 第 2 回日本 HTLV-1 学会学術集会, 2015 年 8 月 22 日~23 日, 東京大学医科学研究所 (東京都港区)
 6. 石原誠人, 新谷奈津美, 佐藤知雄, et al.(8 人中 2 番目) 定量膜プロテオーム解析によるヒト T 細胞性白血病ウイルス 1 型 (HTLV-1) 関連疾患に対する新規治療標的の探索. 日本プロテオーム学会 2015 年会 (JHUPPO 第 13 会大会), 2015 年 7 月 23 日~24 日, くまもと森都心プラザ (熊本県熊本市)
 7. 山内淳司, 柴垣有吾, 佐藤知雄 et al.(7 人中 5 番目) HTLV-1 陽性ドナーからの生体腎移植によりレシピエントに発症する HAM の特徴. 第 60 回日本透析医学会学術集会・総会, 2015 年 6 月 26 日~28 日, パシフィコ横浜 (神奈川県横浜市)
 8. Araya N, Sato T, Tomaru U, et al.(16 人中 1 番目) HTLV-1 Tax induces Th1

- master regulator T-bet and thus IFN- γ in CD4+CCR4+ T-cells of virus-associated myelopathy patients. 17th International Conference on Human Retrovirology: HTLV and Related Viruses, 18-21 June 2015, Trois-Ilets, Martinique, French West Indies(FWI).
9. Yamano Y, Yamauchi J, Coler-Reilly A, et al.(12人中5番目) Humanized anti-CCR4 antibody KW0761 targets HTLV-1-infected CD4+CCR4+ and CD8+CCR4+ T-cells to treat HAM/TSP. 17th International Conference on Human Retrovirology: HTLV and Related Viruses, 18-21 June 2015, Trois-Ilets, Martinique, French West Indies(FWI).
 10. Ishihara M, Araya N, Sato T, Saichi N, Fujii R, Yamano Y, Ueda K. A three-factor plasma diagnostic model of human T-cell leukemia virus-1 associated myelopathy: 17th International Conference on Human Retrovirology: HTLV and Related Viruses, 18-21 June 2015, Trois-Ilets, Martinique, French West Indies(FWI).
 11. Kikuchi T, Sawabe A, Negishi Y, et al.(12人中9番目) Evaluation of clinical outcome measures for HAM/TSP. 17th International Conference on Human Retrovirology: HTLV and Related Viruses, 18-21 June 2015, Trois-Ilets, Martinique, French West Indies(FWI).
 12. Kimura M, Yamauchi J, Taisho H, et al.(12人中6番目) Characteristics of HAM/TSP after kidney transplantation from HTLV-1 positive living donors. 17th International Conference on Human Retrovirology: HTLV and Related Viruses, 18-21 June 2015, Trois-Ilets, Martinique, French West Indies(FWI).
 13. Coler-Reilly A, Yagishita N, Sato T, Araya N, et al.(10人中4番目) HAM-net national patient registration system reveals details of how Japanese patients with HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis progress over time. 17th International Conference on Human Retrovirology: HTLV and Related Viruses, 18-21 June 2015, Trois-Ilets, Martinique, French West Indies(FWI).
 14. Yamauchi J, Sato T, Yagishita N, Araya N, et al.(7人中4番目) HTLV-1-Associated Myelopathy in Preoperatively HTLV-1 Negative Recipients after Kidney Transplantation from HTLV-1 Positive Donors. 52nd ERA-EDTA Congress, 28-31 May 2015, London, United Kingdom.
 15. 沢辺愛加, 根岸由衣, 野田和里, et al.(9人中6番目) 希少難病HAMの臨床的有効性評価指標の検討. 第56回日本神経学会学術大会, 2015年5月20日~23日, 朱鷺メッセ (新潟県新潟市)
 16. 山野嘉久, 山内淳司, 大勝秀樹, et al.(9人中6番目) HTLV-1陽性ドナーからの生体腎移植によるHAMの発症率と特徴. [High incidence of HAM after Kidney transplantation from HTLV-1 positive donors.], 第56回日本神経学会学術大会, 2015年5月20日~23日, 2015年5月20日~23日, 2015年5月20日~23日, 朱鷺メッセ (新潟県新潟市)
 17. 佐藤知雄, 新谷奈津美, 安藤仁, et al.(10人中2番目) HAMにおけるTh1様異常T細胞の発生機構および病態への関与, 第19回日本神経感染症学会総会学術集会・第26回日本神経免疫学会学術集会合同学術集会, 2014年9月4日~6日, 金沢歌劇座 (石川県金沢市)
 18. 山内淳司, 新谷奈津美, 安藤仁, et al.(10人中2番目) HAMにおける抗CCR4抗体療法の有用性およびCCR4+CD8+T細胞の異常に関する検討. 第19回日本神経感染症学会総会学術集会・第26回日本神経免疫学会学術集会合同学術集会, 2014年9月4日~6日, 金沢歌劇座 (石川県金沢市)
 19. 新谷奈津美, 佐藤知雄, 安藤仁, et al.(12人中1番目) HTLV-1によるHTLV-1関連脊髄症(HAM)病原性T細胞の発生機構の解析. 第1回日本HTLV-1学会学術集会, 2014年8月22日~24日, 東京大学医科学研究所 (東京都港区)
 20. 佐藤知雄, 井上永介, 新谷奈津美, et al.(9人中3番目) HTLV-1関連脊髄症(HAM)の臨床的評価指標の有用性に関する検討. 第1回日本HTLV-1学会学術集会, 2014年8月22日~24日, 東京大学医科学研究所 (東京都港区)
 21. 山内淳司, 新谷奈津美, 安藤仁, et al.(10人中2番目) HAMにおける抗CCR4抗体療法の有用性およびCCR4+CD8+T細胞

胞の異常に関する検討. 第1回日本 HTLV-1 学会学術集会, 2014年8月22日~24日, 東京大学医科学研究所(東京都港区)

22. 石原誠人, 新谷奈津美, 佐藤知雄, et al.(9人中2番目) CD4陽性T細胞を用いた膜プロテオーム解析による HTLV-1 関連脊髄症に対する新規治療標的分子の探索. 第1回日本 HTLV-1 学会学術集会, 2014年8月22日~24日, 東京大学医科学研究所(東京都港区)
23. Ishihara M, Araya N, Sato T, et al.(9人中2番目) Quantitative membrane proteome profiling to discover therapeutic targets for adult T-cell leukemia (ATL). AACR Annual Meeting 2014, 5-9 April, 2014, San Diego, USA.
24. 山野嘉久, 山内淳司, 新谷奈津美, et al.(8人中3番目) HAMにおける抗CCR4抗体製剤の有用性に関する検討, 第25回日本神経免疫学会学術集会, 2013年11月27~29日, 海峡メッセ下関(山口県下関市)
25. 石原誠人, 新谷奈津美, 佐藤知雄, 宇都宮典, 中川英刀, 山野嘉久, 植田幸嗣. 成人T細胞白血病ウイルス関連疾患における新規治療標的の同定を目的とした定量膜プロテオームプロファイリング. 第72回日本癌学会学術総会, 2013年10月3~5日, パシフィコ横浜(神奈川県横浜市)
26. Ishihara M, Araya N, Sato T, et al.(9人中2番目) Label free quantitative proteome analysis on cerebrospinal fluid to discover severity grade markers for Human T-cell leukemia virus type 1 associated myelopathy/tropic spastic paraparesis (HAM/TSP). HUPO 2013 12th Annual World Congress, 17 Sep(Tue), 2013, Pacifico Yokohama (Yokohama, Kanagawa)
27. 佐藤知雄, 新谷奈津美, 安藤仁, et al.(7人中2番目) HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) の治療標的としての CCR4+CD4+T細胞. 第6回 HTLV-1 研究会・シンポジウム, 2013年8月23~25日, 東京大学医科学研究所(東京都港区)
28. 石原 誠人, 新谷奈津美, 佐藤知雄, 山野嘉久, 中川英刀, 植田幸嗣. 脳脊髄液プロテオーム解析によるヒトTリンパ好性ウイルス関連脊髄症(HAM/TSP)に対す

る重症度診断アルゴリズムの構築. 第6回 HTLV-1 研究会・シンポジウム, 2013年8月23~25日, 東京大学医科学研究所(東京都港区)

29. Sato T, Ando H, Tomaru U, et al.(11人中7番目) Virus-induced CXCL10-CXCR3 positive feedback loop via astrocytes is critical for maintaining chronic inflammatory lesions in HAM/TSP. The 16th International Conference on Human Retrovirology: HTLV and Related Viruses, 26-30 June, 2013, Montréal, Canada.
30. Yamano Y., Sato T., Ando H., Araya N., et al.(10人中4番目) CXCL10 and Neopterin in cerebrospinal fluid are Candidate Prognostic Biomarkers for HTLV-1-Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis. The 16th International Conference on Human Retrovirology: HTLV and Related Viruses, 26-30 June, 2013, Montréal, Canada.

[図書] (計 0 件)
該当なし

[産業財産権]
○出願状況 (計 0 件)
該当なし

○取得状況 (計 0 件)
該当なし

[その他]
ホームページ等
<http://nanchiken.jp/>

6. 研究組織
- (1)研究代表者
新谷 奈津美 (ARAYA, Natsumi)
聖マリアンナ医科大学・医学(系)研究科(研究院)・助教
研究者番号: 80440353
- (2)研究分担者
該当なし
- (3)連携研究者
該当なし