

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 22 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2013～2016

課題番号：25293219

研究課題名(和文) HTLV-1bZIP factorによる炎症性関連疾患発症機構の解析

研究課題名(英文) Analysis of HTLV-1 bZIP factor induced inflammatory diseases

研究代表者

松岡 雅雄 (Matsuoka, Masao)

京都大学・ウイルス・再生医科学研究所・客員教授

研究者番号：10244138

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,200,000円

研究成果の概要(和文)：本研究ではヒトT細胞白血病ウイルス1型(HTLV-1)にコードされるHTLV-1 bZIP factor (HBZ)が不安定なFoxp3発現を誘導してインターフェロンガンマの産生を引き起こし、炎症・発がんを誘導していることを明らかにした。また、HBZはGATA3の転写亢進によりCCR4遺伝子の転写を増加させCCR4発現を誘導することを明らかにした。このCCR4発現は浸潤・増殖と関連していた。また、HBZは免疫抑制性受容体TIGITの発現を誘導していることを見出した。TIGITはTリンパ球と樹状細胞からのIL-10産生を誘導し宿主免疫を抑制していると推測された。

研究成果の概要(英文)：In this study, we found that HTLV-1 bZIP factor (HBZ) induced unstable expression of Foxp3, which is associated with overproduction of interferon- γ (IFN- γ). IFN- γ production is linked with oncogenesis and inflammation. In addition, HBZ induced GATA3 transcription, which promoted CCR4 gene transcription. Enhanced CCR4 expression is associated with enhanced migration and proliferation. Furthermore, HBZ induced expression of TIGIT, which suppressed host immune response through increased IL-10 production from dendritic cells and T cells. HBZ causes inflammation through increased interferon gamma production.

研究分野：血液内科学

キーワード：HTLV-1 HBZ 炎症 TIGIT CCR4

1. 研究開始当初の背景

HTLV-1は感染者にATLと炎症性疾患を引き起こす。炎症性疾患としてはHTLV-1関連脊髄症 (HTLV-1 associated myelopathy: HAM)、HTLV-1ぶどう膜炎、関節症、肺炎症など多彩な疾患が存在する。HTLV-1研究では発がんに関与する一方、炎症性疾患に関しては、Taxに対する宿主免疫応答が関与するという報告があるのみで不明な点が多く残されている。

我々はATL症例のHTLV-1プロウイルスの解析から、これまで重要であると考えられてきたtax遺伝子の発現がしばしば失われているのに対してHTLV-1プロウイルスマイナス鎖にコードされるHTLV-1 bZIP factor (HBZ) 遺伝子のみが保存され発現していることを見出した (Matsuoka and Jeang, Nat Rev Can, 2007)。またHTLV-1プロウイルス解析から、tax遺伝子のナンセンス変異はプロウイルス組み込み前に起こっていることを見出した。これは発がんにおいてTax発現は必須ではないことを示している。さらに予期しない知見としてキャリアの感染細胞でtax遺伝子にナンセンス変異を有するクローンが増殖していることを見出した (Fan J, et al, J Virol, 2010)。これはATL細胞だけでなく感染細胞のクローン性増殖にもTaxは必須ではないことを示している。我々はCD4陽性Tリンパ球特異的にHBZを発現するトランスジェニックマウス (HBZ-Tg) を樹立したが、このトランスジェニックマウスではTリンパ腫に加えて、皮膚炎が高率に合併し皮膚、肺、腸にリンパ球の浸潤を認めた (Satou Y, et al, PLoS Pathogens, 2011)。感染細胞数が多いHTLV-1キャリアでは、皮膚、肺等に感染細胞が浸潤し炎症を起こすことがわかっており、HBZの発現はHTLV-1感染者に似た病態を起こしているものと考えられる。加えて我々はHTLV-1関連脊髄症患者では、HBZ発現量が感染細胞数だけでなく病勢とも密接に関連することを明らかにした (Saito M, et al, Retrovirology, 2009)。HTLV-1感染細胞でtax遺伝子にナンセンス変異を有するクローンが存在するという事実とHBZの炎症惹起能を考えるとHBZがHTLV-1関連炎症性疾患で重要な働きをしていることが示唆される。我々はHBZがSmad2/3, p300と結合することによりTGF- β /Smad経路を活性化し、この活性化はFoxp3遺伝子の転写を誘導し、感染細胞をFoxp3陽性細胞へと変換していることを明らかにした (Zhao T, et al, Blood, 2011)。この制御性Tリンパ球の増加と炎症という現象は一見、矛盾するようであるが、我々は機構を明らかにしつつある。Foxp3発現が失われると炎症性Tリンパ球に変換される (exFoxp3 Tリンパ球) が、HBZ-Tgでは、このexFoxp3 Tリンパ球が増加しておりインターフェロンガンマ (IFN- γ) の産生が亢進していた。またHBZ発現Tリンパ球では

接着・遊走が亢進しており、これが組織浸潤の原因であることを明らかにした (Yamamoto-Taguchi et al., PloS Pathog, 2013)。

2. 研究の目的

HTLV-1は発がんのみならず脊髄症、ぶどう膜炎、関節症、肺炎症、筋炎など多彩な炎症性疾患を引き起こす。しかし、その発症機構は不明なままである。我々は成人T細胞白血病 (ATL) の研究からtax遺伝子が、しばしば発現できない変異・欠失を有しているのに対して、HTLV-1 bZIP factor (HBZ) 遺伝子は保存され全ての症例で発現していることを明らかにした。HBZ発現はTリンパ腫を発症させたが、加えて炎症も引き起こした。その機序としてHBZはFoxp3遺伝子の転写を亢進しFoxp3陽性細胞を増加させるが、一部の細胞はFoxp3陰性の炎症性細胞へと変換されていることを見出した。本研究ではHBZ遺伝子の炎症性疾患における役割を解析し、HTLV-1関連疾患の発症機構を明らかにすると共に新たな治療法開発へと繋げることを目的とした。

3. 研究の方法

1) HBZ-Tgマウスをインターフェロンガンマ (IFN- γ) ノックアウトマウスと交配して炎症・発がんの解析を行った。

2) HBZ発現レトロウイルスをマウスTリンパ球に感染させ、発現細胞を回収し、HBZによる転写プロファイルの変化をRNA-seqで解析した。

3) HBZ発現ベクター、HBZに対するshRNA発現ベクターをTリンパ球に導入して、CCR4, TIGITの発現を解析した。

4. 研究成果

1) HBZによるFoxp3発現誘導とIFN- γ 産生
HBZ-Tgの解析からIFN- γ の産生が亢進していることが明らかになった。その原因としてHBZはFoxp3発現を誘導するが、Foxp3発現は不安定なためFoxp3陰性(exFoxp3)細胞となりIFN- γ を過剰に産生するようになることが炎症の原因であると推定された。Foxp3陽性細胞をコントロール、HBZ-Tgから分離して培養するとコントロールでは発現は安定しているのに対して、HBZ-Tgから分離したFoxp3陽性細胞は、陽性率が著しく減少した。このFoxp3陰性となった細胞ではIFN- γ の産生が亢進していた。この結果からHBZによりFoxp3発現が誘導されるものの、その発現が不安定であり、exFoxp3細胞となるとIFN- γ を産生するようになることが炎症の原因であることが示唆された。

2) IFN- γ がHBZによる炎症・発がんに及ぼす効果

HBZの病原性におけるIFN- γ の重要性を検証するためにHBZ-TgとIL-6KOマウスを交配して、炎症・リンパ腫の発症を解析した。

HBZ-Tg/IL-6KO では皮膚炎の発症が遅れ、その程度も軽度であった。また、24 週の時点で HBZ-Tg の 10 匹中、3 匹にリンパ腫の発症を認めたのに対して、HBZ-Tg/IL-6KO では、リンパ腫の発症を認めなかった。この結果から HBZ によって過剰に産生される IFN- γ が炎症と発がんを誘導することが示された。Foxp3 陽性細胞が腸管で常在細菌の作用で生成されるという報告があり、腸内細菌の作用を調べるために HBZ-Tg を無菌条件で飼育したが、Foxp3 陽性細胞には変化を認めなかった。従って、HBZ による Foxp3 の誘導、炎症惹起効果は HBZ のみの作用によることが示唆された。

3) TCF1/LEF1 による Tax 阻害作用の意義
Tax は Wnt/ β -catenin 経路 (古典的 Wnt 経路) を活性化するのに対し、HBZ はこのシグナルを阻害する。一方で HBZ は非古典的 Wnt 経路の代表的リガンドである Wnt5a の発現を活性化し ATL 細胞の増殖と遊走と促進することが判明した。さらに、最近、我々は Wnt 関連転写因子である TCF-1 と LEF-1 が Tax と拮抗し、これらを高発現する未熟 T リンパ球では HTLV-1 の複製が抑制されることを報告した。これらの所見は HBZ および Tax による Wnt 経路の攪乱により、HTLV-1 の指向性が成熟 T リンパ球に傾き、さらにこの細胞分画の発がんを惹起する機構を説明しうるものと考えられる。

4) HBZ による CCR4 発現誘導
HTLV-1 感染細胞、ATL 細胞は高率に CCR4 を発現している。これらの細胞で恒常的に発現しているウイルス遺伝子は HBZ であり、HBZ が CCR4 発現の原因であることが示唆された。HBZ を T リンパ球に発現させると CCR4 の発現が誘導された。また、ATL 細胞で HBZ 発現を shRNA により抑制すると CCR4 発現が減弱した。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 が重要であることが明らかになった。HBZ は GATA3 遺伝子の転写活性化で CCR4 遺伝子の転写を亢進させていた。この CCR4 発現亢進の意義を明らかにするために、HBZ-Tg にエアポーチをつくり、そこに CCL17/CCL22 を導入したところ、CCR4 陽性細胞の侵入が増加していることが明らかになった。また、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 陽性率の減少が確認でき、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。

5) 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。

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 16 件)

1. Sugata K, Yasunaga JI, Kinoshita H, Mitobe Y, Furuta R, Mahgoub M, Onishi C, Nakashima K, Ohshima K and Matsuoka M. HTLV-1 viral factor HBZ induces CCR4 to promote T cell migration and proliferation. **Cancer Res**, 76: 5068-5079, 2016. 査読あり
2. Sugata K, Yasunaga JI, Miura M, Akari H, Utsunomiya A, Nosaka K, Watanabe Y, Suzushima H, Koh KR, Nakagawa M, Kohara M, Matsuoka M. Enhancement of anti-STLV-1/HTLV-1 immune responses through multimodal effects of anti-CCR4 antibody. **Sci Rep**, 6:27150, 2016. doi: 10.1038/srep27150. 査読あり
3. Yasuma K, Matsuzaki T, Yamano Y, Takashima H, Matsuoka M, Saito M. HTLV-1 subgroups associated with the risk of HAM/TSP are related to viral and host gene expression in peripheral blood mononuclear cells, independent of the transactivation functions of the viral factors. **J Neurovirol**, 22:416-430, 2016. 査読あり
4. Yasuma K, Yasunaga JI, Takemoto K, Sugata K, Mitobe Y, Takenouchi N, Nakagawa M, Suzuki Y, and Matsuoka M. HTLV-1 bZIP factor impairs anti-viral immunity by inducing co-inhibitory molecule, T cell immunoglobulin and

- ITIM domain (TIGIT). **PLoS Pathog**, 12: e1005372, 2016. doi: 10.1371/journal.ppat.1005372 査読あり
5. Kawatsuki A, Yasunaga J-I, Mitobe Y, Green PL, and Matsuoka M. HTLV-1 bZIP factor protein targets the Rb/E2F-1 pathway to promote proliferation and apoptosis of primary CD4⁺ T cells. **Oncogene**, 35:4509-4517, 2016. 査読あり
 6. Mitobe Y, Yasunaga J-I, Furuta R, and Matsuoka M. HTLV-1 bZIP factor (HBZ) RNA and protein impart distinct functions on T cell proliferation and survival. **Cancer Res**, 75: 4143-4152, 2015. 査読あり
 7. Mitagami Y, Yasunaga J-I, Kinosada H, Ohshima K, and Matsuoka M. Interferon- γ promotes inflammation and development of T-cell lymphoma in HTLV-1 bZIP factor transgenic mice. **PLoS Pathog**, 11: e1005120, 2015. doi: 10.1371/journal.ppat.1005214. 査読あり
 8. Sugata K, Yasunaga J-I, Mitobe Y, Miura M, Miyazato P, Kohara M and Matsuoka M. Protective effect of cytotoxic T lymphocytes targeting HTLV-1 bZIP factor. **Blood**, 126: 1095-1105, 2015. 査読あり
 9. Ma G, Yasunaga J-I, Akari H, and Matsuoka M. TCF1 and LEF1 act as T-cell intrinsic HTLV-1 antagonists by targeting Tax. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, 112: 2216-2221, 2015. 査読あり
 10. Cook LB, Melamed A, Niederer H, Valganon M, Laydon D, Foroni L, Taylor GP, Matsuoka M, Bangham CR. The role of HTLV-1 clonality, proviral structure and genomic integration site in adult T cell leukemia/lymphoma. **Blood**, 123: 3925-3931, 2014. 査読あり
 11. Zhao, T, Satou Y and Matsuoka M. Development of T cell lymphoma in HTLV-1 bZIP factor and Tax double transgenic mice. **Arch Virol**, 159: 1849-1856, 2014. 査読あり
 12. Tanaka-Nakanishi A, Yasunaga J-I, Takai K and Matsuoka M. HTLV-1 bZIP factor suppresses apoptosis by attenuating the function of FoxO3a and altering its localization. **Cancer Res**, 74:188-200, 2014. 査読あり
 13. Zhao T, Coutts A, Xu L, Yu J, Ohshima K, Matsuoka M. HTLV-1 bZIP factor supports proliferation of adult T cell leukemia cells through suppression of C/EBP α signaling. **Retrovirology**, 10: 159, 2013. doi: 10.1186/1742-4690-10-159. 査読あり
 14. Miura M, Yasunaga J-I, Tanabe J, Sugata K, Zhao T, Ma G, Miyazato P, Ohshima K, Kaneko A, Watanabe A, Saito A, Akari H and Matsuoka M. Characterization of simian T-cell leukemia virus type 1 in naturally infected Japanese macaques as a model of HTLV-1 infection. **Retrovirology**, 10: 118, 2013. doi: 10.1186/1742-4690-10-118. 査読あり
 15. Yamamoto-Taguchi N, Satou Y, Miyazato P, Ohshima K, Nakagawa M, Katagiri K, Kinashi T, and Matsuoka M. HTLV-1 bZIP factor induces inflammation through labile Foxp3 expression. **PLoS Pathog**, 9: e1003630, 2013. doi: 10.1371/journal.ppat.1003630. 査読あり
 16. Ma G, Yasunaga J-I, Fan J, Yanagawa S-I, Matsuoka M. HTLV-1 bZIP factor dysregulates the Wnt pathways to support proliferation and migration of adult T-cell leukemia cells. **Oncogene** 32: 4222-4230, 2013. 査読あり
- [学会発表] (計 59 件)
1. Masao Matsuoka: State of the Art Lecture and Session Summary: 16th International Conference on Human Retrovirology: HTLV and Related Viruses 2013, Holiday Inn Montreal-Midtown, Montreal, Canada, 26-30 June 2013.
 2. Masao Matsuoka: Molecular Pathogenesis by HTLV-1 bZIP Factor: The 15th Annual International Meeting of the Institute of Human Virology, Moscow, Russia, 8-12 September 2013.
 3. Masao Matsuoka: How human T-cell leukemia virus type 1 induces diseases: FRONTIERS OF RETROVIROLOGY, Churchill College, Cambridge University, UK, 16-18 September 2013.
 4. Azusa Tanaka-Nakanishi, Jun-ichirou Yasunaga, Ken Takai, Masao Matsuoka: Molecular mechanisms of apoptosis

- suppression by HTLV-1 bZIP factor in HTLV-1 infected cells: 16th International Conference on Human Retrovirology: HTLV and Related Viruses 2013, Holiday Inn Montreal-Midtown, Montreal, Canada, 26-30 June 2013.
5. Guangyong Ma, Jun-ichirou Yasunaga, Jun fan, Shin-ichi Yanagawa, Masao Matsuoka: HTLV-1 mediated dysregulation of the Wnt pathways: Roles of Tax and HBZ: 16th International Conference on Human Retrovirology: HTLV and Related Viruses 2013, Holiday Inn Montreal-Midtown, Montreal, Canada, 26-30 June 2013.
 6. Masao Matsuoka: How Human T-cell Leukemia Virus Type 1 induces leukemia: The 4th JSH International Symposium 2013, YAMATOYA-HONTEN, Ehime, Japan, 24-25 May 2013.
 7. 松岡雅雄、安永純一朗: ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型による発がん、Tax と HBZ の拮抗と協調: 第 61 回日本ウイルス学会学術集会、兵庫、2013 年 11 月 10-12 日
 8. 田中梓、安永純一朗、松岡雅雄: HTLV-1 bZIP factor suppresses intrinsic and extrinsic apoptotic pathways by targeting FoxO3a、第 72 回日本癌学会学術総会、横浜、2013 年 10 月 3-5 日
 9. Jun-ichirou Yasunaga, Guangyong Ma, Jun Fan, Shin-ichi Yanagawa, Masao Matsuoka: Perturbation of the Wnt pathway by HTLV-1 is important in viral replication and cell proliferation: 第 75 回日本血液学会学術集会、札幌、2013 年 10 月 11-13 日
 10. 菅田謙治、安永純一朗、三浦未知、明里宏文、小柳義夫、小原道法、松岡雅雄: 組換えウイルスを用いた抗 HTLV-1 ワクチンの作製と Macaque 属での応用、第 61 回日本ウイルス学会学術集会、神戸、2013 年 11 月 10-12 日
 11. 園直希、馬広勇、萩屋啓太、安永純一朗、松岡雅雄: FBXL11 は HTLV-1 bZIP factor と Tax の機能を共に増強し ATL 細胞の増殖を促進する、第 61 回日本ウイルス学会学術集会、神戸、2013 年 11 月 10-12 日
 12. 紀ノ定明香、安永純一朗、伊豫田智典、稲葉カヨ、松岡雅雄: HBZ による CD4 陽性 T 細胞増殖促進の免疫学的機序、第 61 回日本ウイルス学会学術集会、神戸、2013 年 11 月 10-12 日
 13. Masao Matsuoka: Mechanism of leukemogenesis by human T-cell leukemia virus type I : The 12th Annual Meeting of Japanese Society of Medical Oncology. Fukuoka, 17-19 July, 2014.
 14. 松岡雅雄: HTLV-1 による発がん機構: 第 73 回日本癌学会学術総会、横浜、2014 年 9 月 25-27 日
 15. 三田上侑生、安永純一朗、大島孝一、松岡雅雄: HTLV-1 bZIP factor が惹起する炎症には IFN γ が重要な役割を果たす: 第 1 回日本 HTLV-1 学会学術集会、東京、2014 年 8 月 22-24 日
 16. Guangyong Ma, Jun-ichiro Yasunaga, Masao Matsuoka. TCF1/LEF1 are T-cell natural HTLV-1 Tax antagonists that restrict viral expansion in thymus. The 1st Annual Meeting of the Japanese Society of HTLV-1 and Associated Diseases. Tokyo, 22-24 August, 2014.
 17. 安永純一朗、松岡雅雄: 転写因子 TCF1、LEF1 は HTLV-1 Tax を阻害し末梢 T リンパ球への感染指向性に関与する: 第 73 回日本癌学会学術総会、横浜、2014 年 9 月 25-27 日
 18. 三田上侑生、安永純一朗、大島孝一、松岡雅雄: HTLV-1 bZIP factor が惹起する炎症における IFN γ の役割: 第 62 回日本ウイルス学会学術集会、横浜、2014 年 11 月 10 -12 日
 19. Masao Matsuoka : Role of HTLV-1 bZIP Factor Gene in Viral Pathogenesis : Keystone Symposia Meeting Series : Viruses and Human Cancer, Big Sky, Montana, USA, March 29-April 3, 2015
 20. Masao Matsuoka : HTLV-1 bZIP factor (HBZ) and Tax : the Yin and Yang of viral survival and pathogenesis. : 17th International Conference on Human Retrovirology : HTLV & Related Viruses, Martinique, June 18-21
 21. Kenji Sugata, Junichirou Yasunaga, Kisato Nosaka and Masao Matsuoka : Anti-CCR4 antibody activates virus specific immune response in STLV-1 infected Japanese monkey. : 17th International Conference on Human Retrovirology : HTLV & Related Viruses, Martinique, June 18-21
 22. 松岡雅雄: Molecular pathogenesis by HTLV-1 : JSPS Core-to Core Program International Research Network for Virus Infections and Host Responses 1st International Symposium Intranuclear Infection and Host Immunity、京都、2015 年 1 月 27-28 日
 23. 水戸部悠一、安永純一朗、松岡雅雄: HTLV-1 bZIP factor RNA は増殖を促進しアポトーシスを阻害する: 第 2 回日本 HTLV-1 学会学術集会、東京、2015 年 8 月 21-23 日
 24. 菅田謙治、安永純一朗、古田梨愛、松岡雅雄: HBZ は CCR4 発現を誘導する: 第 2

- 回日本 HTLV-1 学会学術集会、東京、2015 年 8 月 21-23 日
25. 安永純一郎、野坂生郷、小原道法、松岡雅雄：Immune response to STLV-1 bZIP factor is enhanced in STLV-1 infected Japanese monkeys after anti-CCR4 antibody treatment：第 74 回日本癌学会学術総会、愛知、2015 年 10 月 8 日-10 日
 26. 紀ノ定明香、安永純一郎、松岡雅雄：HTLV-1 bZIP factor promotes proliferation of CD4⁺ T cells by interfering PD-1 inhibitory pathway：第 74 回日本癌学会学術総会、愛知、2015 年 10 月 8 日-10 日
 27. 安間恵子、安永純一郎、松岡雅雄：Genome-wide analyses identify TIGIT as an HTLV-1 bZIP factor-induced gene：第 74 回日本癌学会学術総会、愛知、2015 年 10 月 8 日-10 日
 28. Jun-ichirou Yasunaga, Yu Mitagami, Haruka Kinosada, Koichi Ohshima, Masao Matsuoka：Pathogenic link between chronic inflammation and lymphomagenesis induced by HTLV-1 bZIP factor：第 77 回日本血液学会学術集会、石川、2015 年 10 月 16 日-18 日
 29. Masao Matsuoka：How HTLV-1 causes diseases：第 63 回日本ウイルス学会学術集会、福岡、2015 年 11 月 22-24 日
 30. Yu Mitagami, Jun-ichirou Yasunaga, Haruka Kinosada, Koichi Ohsima, Masao Matsuoka：The role of interfeon- γ in development of T-cell Lymphoma and inflammation by HTLV-1 bZIP factor：第 63 回日本ウイルス学会学術集会、福岡、2015 年 11 月 22-24 日
 31. Matsuoka, M. Update of HTLV-1 biology, 8th Annual T-Cell Lymphoma Forum. San Francisco, January 28-30, 2016.
 32. Yasunaga, JI. Hematopoietic Stem Cell Infected with HTLV-1 Functions As a Viral Reservoir In Vivo, 58th ASH Annual Meeting and Exposition, San Diego, December 3-6, 2016.
 33. Kinosada, H. Functional Impairment of Co-Inhibitory Receptors Promotes T-Cell Proliferation in HTLV-1 Associated Adult T-Cell Leukemia Cells, 58th ASH Annual Meeting and Exposition, San Diego, December 3-6, 2016.
 34. 安永純一郎、Mohamed Mohamed、松岡雅雄 ATL 細胞における Tax の一過性発現とその意義 第 3 回日本 HTLV-1 学会学術集会、鹿児島、2016 年 8 月 26-29 日
 35. 紀ノ定明香、安永純一郎、松岡雅雄 HTLV-1 bZIP factor は共抑制分子の機能を阻害し T 細胞の増殖を促進する 第 3 回日本 HTLV-1 学会学術集会、鹿児島、2016 年 8 月 26-29 日
 36. Matsuoka, M., and Yasunaga, JI. Leukemogenesis by human T-cell Leukemia virus type 1 (HTLV-1) 第 75 回日本癌学会学術総会、横浜市、2016 年 10 月 6-8 日
 37. Kinosada, H., Yasunaga, JI., and Matsuoka, M. HBZ promotes proliferation of CD4⁺ T cells by interfering the suppressive function of co-inhibitory molecules 第 75 回日本癌学会学術総会、横浜市、2016 年 10 月 6-8 日
 38. Mahgoub, M., Yasunaga, JI., and Matsuoka, M. Transient expression episodes of HTLV-1 Tax are essential for survival of adult T-cell leukemic cells 第 75 回日本癌学会学術総会、横浜市、2016 年 10 月 6-8 日
 39. Yasunaga, JI., Mahgoub, M., Shimura, K., and Matsuoka, M. Transient expression of HTLV-1 Tax is important in latency and survival of HTLV-1-infected cells 第 64 回日本ウイルス学会学術集会、札幌市、2016 年 10 月 23-25 日
 40. Kinosada, H., Yasunaga, JI. and Matsuoka M.: HBZ promotes proliferation of CD4⁺T cells by impairing the suppressive signal from co-inhibitory molecules 第 64 回日本ウイルス学会学術集会、札幌市、2016 年 10 月 23-25 日
- [図書] (計 2 件)
- Fujii M and Matsuoka M. (2013). Human T-cell leukemia virus type 1 and 2. *Fields Virology, 6th edition*, Lippincott Williams & Wilkins, 1474-1501.
- Masao Matsuoka, et al. (2012). IARC MONOGRAPHS/BIOLOGICAL AGENTS *vol. 100B/A* Review of Human Carcinogens: IARC (International Agency for Research on Cancer) World Health Organization.
- [産業財産権]
- 出願状況 (計 0 件)
6. 研究組織
- (1) 研究代表者
 松岡雅雄 (MATSUOKA, Masao)
 京都大学ウイルス・再生医科学研究所・客員教授
 研究者番号：10244138
- (2) 研究分担者
 安永純一郎 (YASUNAGA, Jun-ichirou)
 京都大学ウイルス・再生医科学研究所・講師
 研究者番号：40362404