

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 2 日現在

機関番号：32713

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26293226

研究課題名(和文)ATL細胞の表現型の基盤となる量的・質的遺伝子発現異常の包括的解析

研究課題名(英文)Integrated analysis of abnormal expression profiles that define phenotype of ATL cells

研究代表者

渡邊 俊樹 (Watanabe, Toshiki)

聖マリアンナ医科大学・医学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：30182934

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,900,000円

研究成果の概要(和文)：成人T細胞白血病(ATL)、及びHTLV-1感染細胞の全遺伝子発現、エピゲノム、スプライシング、遺伝子翻訳の異常を網羅的且つ統合的に解析し、ATL細胞の複雑な成立過程の一端を明らかにした。HTLV-1感染初期に誘導されるエピゲノム異常を起点に遺伝子発現異常が起こり、さらにmRNAスプライシングの異常が蓄積していく様子を明らかにした。この遺伝子発現の量と質の変化は、NF- κ B経路、Hedgehog経路、TAK1-p38経路などの活性化を引き起こし、ATL細胞の表現型を規定していることがわかった。さらに複数の治療標的候補分子を同定し、各種阻害剤の有効性と特異性に関する非臨床POCを取得した。

研究成果の概要(英文)：To decipher the molecular characteristics of adult T cell leukemia-lymphoma (ATL) and HTLV-1 infected cells, we conducted whole gene expression analysis, epigenome analysis, comprehensive splicing pattern analysis, and translational analysis. We found that (1) epigenetic abnormality and its biological impact on gene expression, (2) abnormal splicing pattern involved in the leukemogenesis, (3) promoted translation efficiency in acute phase, and (4) persistent activation of signaling pathways including NF- κ B, Hedgehog, and TAK1-p38. We also identified some promising molecules for clinical targeting and biomarker. The identified aberrant "quality" and "quantity" of the gene expression pattern appears to be involved in the pathogenesis and development of ATL.

研究分野：ウイルス腫瘍学

キーワード：血液腫瘍学 ゲノム機能発現

1. 研究開始当初の背景

成人 T 細胞白血病 (adult T-cell leukemia-lymphoma, ATL) は Human T-cell Leukemia Virus Type I (HTLV-1) 感染細胞の腫瘍化によって発症する。我が国では約 110 万人の感染者から毎年約 1000 人以上が ATL を発症するが、有効な治療法は未だに存在せず、予後は極めて不良である。ATL 細胞の主要な表現型は、NF- κ B 依存的な異常細胞増殖能である。我々はこれまでに、ATL 腫瘍細胞における恒常的 NF- κ B の活性化と、腫瘍細胞の増殖、生存に対する寄与を証明し、NF- κ B 特異的阻害剤による ATL 細胞の細胞死の誘導を報告した。また、ATL 患者 (n=52) と健常人 (n=21) の血液検体を用いて mRNA と miRNA の発現プロファイリング解析を行い、健常人 T 細胞と比較して、数万を超える mRNA の発現レベルの攪乱と数十を超える miRNA の発現低下を明らかにした。しかし、このような特異的かつ異常な遺伝子発現の分子基盤は未だ不明である。この分子基盤の実態解明は、発症機構の新たな理解とそれに基づく新規治療法の開発や発症予防介入を可能にすると考えられる。そのためには、ATL 細胞という終末像のみならず、数十年間の多段階発がん過程で蓄積する遺伝子発現の「量」の制御異常に加え「質」の管理異常に着目する必要がある。我々はこれまでに、HTLV-1 Tax が様々なヒストンメチル化酵素と相互作用し、それらの機能に影響を与えること、ATL 細胞における EZH2 依存的なエピジェネティック制御異常を確認しており、遺伝子発現の「量」の制御に異常をもたらす証拠を蓄積してきた。また発現解析で発現上昇が認められた mRNA の詳細な解析から、過剰発現の内実はドミナントネガティブなタンパク質をコードする異常なスプライシングバリエーションを発現する遺伝子を複数確認している。我々はこれらの異常バリエーションが、キャリアの段階から出現することを確認しており、腫瘍化の過程で mRNA の「質」の管理機構に異常が起こり始めると想定していた。さらに我々の研究室では HTLV-1 感染細胞および ATL 細胞において nonsense-mediated mRNA decay (NMD) 活性が恒常的に抑制されており、premature termination codon (PTC) を含む mRNA が安定化されている証拠を得ていた。このように ATL 細胞では遺伝子発現の蛇口が過剰に開き、それに応答してさらに悪質な mRNA の発現上昇が起こる場が構築されることにより、双方の異常の影響が増幅されているのではないかという仮説に到達した。この仮説に基づき、エピジェネティクス異常とスプライシング異常を統合的に解析し、両者の異常の相乗的な影響を明確化することが、ATL 細胞での細胞機能の破綻の分子メカニズムを理解する上で必須であると考えた。

2. 研究の目的

本研究では、我々がこれまでに培った知見及び研究環境を基盤として、複数の新たな技術を駆使して ATL 細胞の特性を規定する遺伝子発現の「量的」及び「質的」異常の包括的記載を行い、さらにそれらの基盤となるエピジェネティクス制御および転写後調節の異常を明らかにし、ATL 細胞の表現型を規定する分子基盤の解明を目指す。これらを通じて感染細胞の腫瘍化のマーカー探索や異常遺伝子発現の「蛇口を閉める」新しい治療法および早期治療介入の可能性を探索する。

3. 研究の方法

ATL 及び HTLV-1 キャリア検体

ATL 検体および HTLV-1 無症候性キャリア検体は、HTLV-1 感染者コホート共同研究班 (Joint Study on Predisposing Factors of ATL Development, JSPFAD) より供与されたものを使用した。健常者の採血は、東京大学医科学研究所の研究用採血の指針に従って行った。検体採取は、書面によるインフォームドコンセントを得たうえで行った。本研究は東京大学の倫理審査委員会の承認を得ている。

遺伝子発現アレイ解析

DNase 処理後の全 RNA から Cy3 で標識した cRNA を調製し、4 \times 44K Whole Human Genome Oligo Microarray (Agilent Technologies) にハイブリダイズした。Agilent microarray scanner (Agilent Technologies) で取得したシグナルを Feature Extraction software (Agilent Technologies) によって数値化した。解析は Gene Spring GX (Agilent Technologies) を用いて行い、データの取り込み、補正、正規化を行った。Gene Ontology/Pathway 解析は DAVID を用いて行った。

ChIP-on-chip (Coc) 法エピゲノム解析

ChIP-on-chip は Agilent ChIP-on-chip protocol (v11.0) に従って行った。1 \times 10⁷ 個の細胞を、1%ホルムアルデヒドを含む PBS で、10 分間室温で固定反応後の核を抽出し、MNase によってクロマチンの断片化を行なった。超音波破砕機で核抽出液を回収し、あらかじめ Dynabeads と結合させた各抗体と反応させ、クロマチン免疫沈降を行った。磁気ビーズを洗浄後、SDS 溶液で溶出し、熱処理により脱クロスリンクを行った。RNase、ProK 処理後、DNA を精製し、続いて T4 polymerase による末端の平滑化、T4 ligase による linker のライゲーションを行なった。その後、linker 配列に対するプライマーを用いた増幅反応を行い、規定量の DNA を得た。Input を Cy3、IP サンプルを Cy5 でラベリングし、Sureprint G3

Human Promoter Microarray (Agilent Technologies)と 65°C で 40 時間反応させた。アレイの洗浄、アレイの画像化は全て定められているプロトコールに従って行った。得られた画像は Feature Extraction ソフトウェアを用いて数値化し、Gene Spring GX (Agilent Technologies)で正規化を行い、Cy5/Cy3 のシグナル値を算出した。その際、微量の発光しか検出されなかった probe については除外した。

スプライシング異常の解析

スプライシング異常、特にエクソン選択の異常を検出するため、One-color Microarray-based Exon Analysis (Agilent Technologies) を用いて解析を行った。健常人 CD4+ T 細胞(n=8)と急性型 ATL 患者 PBMC (n=16)より total-RNA を抽出し、Low Input Quick Amp WT Labeling kit を用いて Cy3 で標識した cRNA を得た。これを SurePrint G3 Human Exon 2×400K Microarray (Agilent Technologies) にハイブリダイズし、Agilent microarray scanner C (Agilent Technologies)で取得したシグナルを Feature Extraction software (Agilent Technologies)によって数値化した。解析は Gene Spring GX(Agilent Technologies)を用いて行い、正常細胞に比べ ATL 細胞でエクソンの重複または欠損の起こっている mRNA リストを作成した。

遺伝子翻訳の定量

各遺伝子の翻訳レベルを検討するために、シヨ糖密度勾配遠心分離法を用いてリボソーム及びポリソーム画分の mRNA 量を定量した。遠沈管チューブ (Beckman Coulter)に 15-40%の均一なシヨ糖密度勾配を調製し、100 µg/ml cycloheximide を処理した細胞質溶液を重層した。SW41Ti ローターを用いて 38,000 rpm、4 °C で 2 時間遠心を行った後、500 µl × 24 フラクシオンを回収した。254 nm の吸光度を測定したのち、RNA の抽出を行った。標的遺伝子の翻訳レベルは、heavy fraction と light fraction の比で算出した。また全遺伝子の翻訳レベルの定量は、heavy fraction と light fraction、及び Input の全 RNA について上述の 4×44K Whole Human Genome Oligo Microarray で解析した。

4 . 研究成果

(1) ATL 細胞の遺伝子発現パターンとエピジェネティック異常

急性型 ATL 細胞のエピゲノム異常を ChIP-on-chip を用いて検討したところ、ATL 細胞は H3K27me3 パターンが劇的に変化しており、非常に特徴的なエピジェネティックパターンを持つことがわかった。これまでに取得した ATL 細胞の全遺伝子発現データとの統合解析を行った結果、特徴的なエピゲノム異

常が遺伝子の約半数で見られ、遺伝子転写異常の基盤となっていることを明らかにした (Blood, 2016)。

制御される遺伝子群には多くのガン抑制性遺伝子に加え、機能未知な転写因子、microRNA、エピジェネティック因子が多数同定され、さらに複雑な遺伝子制御ネットワークの存在が示唆された。また Tax によって不死化した T 細胞は ATL 細胞に酷似したエピゲノム異常を示したことから、Tax による腫瘍化初期過程の一部が明らかになった。

蓄積する H3K27me3 の責任因子を同定するために ChIP-on-chip を行ったところ、EZH1 及び EZH2 がそれぞれ独立に、また協調して H3K27me3 の蓄積を誘導していることがわかった。EZH1、EZH2 両者にノックダウンは相乗的な細胞増殖能の低下を引き起こし、また EZH1 のノックダウンにより EZH2 阻害剤の薬効が劇的に上昇したことから、ATL のエピゲノム異常を標的とする上で、EZH1 及び EZH2 の両者を阻害する必要が示された。

EZH1/2 に依存した遺伝子発現抑制は、無症候キャリア中の CADM1 陽性感染細胞においても確認されたことから、この異常が ATL 腫瘍化過程の早期イベントとして重要であると考えられた。

(2) ATL 細胞におけるスプライシング異常の実態と機能的意義

これまで研究代表者らの研究によって、ATL 細胞には *IKZF2* (Asanuma et al., 2014)、*MYB* (Nakano et al., 2016)、*CASP8*、*FAS* (Nakano 未発表データ) mRNA の異常なスプライシング・バリエーションの蓄積を発見しており、スプライシング制御機構そのものの異常が示唆されていた。本研究において、健常人 CD4+ T 細胞(n=8)と急性型 ATL 患者 PBMC (n=16)でエクソン・マイクロアレイ解析を行い、ATL 細胞のスプライシング異常、特にエクソン選択異常について網羅的に解析を行った。その結果、ATL 細胞で約 10,000 mRNA のエクソンに有意な欠損や重複が起こっていることを見出した。特に、ATL で過剰発現が顕著な mRNA (*CADM1*、*EVC*、*MAP3K14*、*MYB*、*TIAM2* など) で一部のエクソンが欠損するパターンが集積していることを見出し、異常タンパク質の過剰発現の可能性を示した。このようなスプライシング異常による mRNA の“質”の変化は、コードされるタンパク質の機能に直接関わるものであり、ATL 細胞の分子異常の基盤の一つであると予想している。また、遺伝子発現マイクロアレイ解析より、ATL 細胞では多くのスプライシング因子の発現が有意に低下していることが分かり、スプライシング制御機構の異常の原因である可能性が示唆された。

(3) c-MYB の異常発現による ATL の腫瘍化メカニズム

遺伝子発現マイクロアレイ技術を用いた ATL 細胞での遺伝子発現プロファイル異常の解析より、研究代表者らは、多くの遺伝子発現が ATL 細胞で過剰に上昇していることを見出し、その中で特に proto-oncogene MYB 遺伝子の過剰発現の影響に注目して、研究を行ってきた。MYB 遺伝子がコードする c-Myb は主に血球系細胞の分化と増殖のバランスを制御する転写因子で、その機能異常は細胞の異常な増殖とがん化を引き起こすことが知られている。選択的エクソンの使い分けによって MYB mRNA には少なくとも 7 種類のスプライシング・バリエーションが知られている。そのうちエクソン 9A 持つ mRNA から翻訳される c-Myb-9A は、エクソン 9A 中に生じるナンセンス・コドンによって、C 末側の自己制御ドメインを大幅に欠損しており、野生型 c-Myb に比べて 100 倍以上の転写活性を持つことが知られている。研究代表者らは、ATL 細胞において total MYB mRNA だけでなく、MYB-9A mRNA の発現量が有意に上昇していることを発見し、その生物学的意義について検討を行ってきた。その結果、まず c-Myb は MYB 自身、FoxM1、NIK、EZH2 などの遺伝子発現を正に制御しており、c-Myb-9A は野生型 c-Myb に比べてこれらの標的遺伝子の転写を有意かつ大幅に上昇されることを明らかにした。また c-Myb-9A が細胞のがん化と NF- κ B の活性化を誘導することを発見し、c-Myb の過剰発現、特に c-Myb-9A の過剰発現が ATL 細胞の悪性化形質獲得の基盤の一つになっていることを報告した (Nakano et al., 2016)。

(4) TAK1-p38 経路の活性化と遺伝子翻訳異常

TAK1 は NF- κ B 経路の活性化制御において重要な因子であるが、ATL 細胞における機能は不明であった。ATL 細胞において TAK1 が活性化していることを見出したため、TAK1 が NF- κ B 経路に与える影響を検証した。ATL 細胞株に対して TAK1 阻害剤を処理すると、ATL 細胞株の I κ B α のリン酸化レベルの低下と濃度依存的な NF- κ B の活性低下が確認された。興味深いことに、TAK1 の活性を阻害すると noncanonical 経路の活性化因子である NIK の発現量が濃度依存的に減少し、さらにプロテアソーム阻害剤によって回復することが分かった。

ATL 細胞に対して TAK1 阻害剤を処理すると、p38 のリン酸化レベルが著しく低下したことから、ATL 細胞における p38 の恒常的な活性化は TAK1 からのリン酸化カスケードによるものと考えられた。p38 の下流因子の一つに MNK1/2 が存在する。MNK1/2 は翻訳開始に中心的役割を果たす eIF4E (eukaryotic

initiation factor 4E) をリン酸化して、タンパク合成を促進することが報告されている。TAK1 の活性を阻害すると ATL 細胞株において p38、MNK1、eIF4E のリン酸化レベルが全て低下した。従って、活性化 TAK1 が p38、MNK1、eIF4E の活性化に寄与していることがわかった。

TAK1 が p38 シグナル経路を介して eIF4E の活性化に関与していることから、ショ糖密度勾配法を使用して、ATL 細胞における TAK1 の活性化が遺伝子の翻訳制御に与える影響を調べた。ATL 細胞株に対して TAK1 阻害剤を処理すると、翻訳が活性化しているポリソーム分画の RNA 量が減少し、逆に翻訳が活性化していないモノソーム(非翻訳)分画の RNA 量が増加したことから、活性化 TAK1 がタンパク質合成促進に寄与していることが示唆された。そこで、ATL 細胞株における TAK1 阻害剤処理後の全 RNA 及びポリソーム分画の RNA を調製し、発現アレイ解析によって TAK1 が遺伝子発現に与える影響を網羅的に検討した。その結果、TAK1 は様々な遺伝子の翻訳制御に関わることが明らかになり、特に RNA スプライシング関連遺伝子やヒストンなどのヌクレオソーム構造関連遺伝子が顕著であった。一方で、TAK1 は同時に多くの遺伝子発現を転写段階でも制御しており、腫瘍細胞の特徴に寄与する可能性がある細胞周期関連遺伝子やサイトカイン群の遺伝子の活性化が示唆された。

以上の結果から、ATL 細胞において TAK1 は p38 シグナル経路と NF- κ B 経路の活性化に寄与し、転写段階と翻訳段階の両方で発現制御に関与することで ATL 細胞の生存と増殖において重要な役割を果たしていることが示唆された。

また ATL 細胞における TAK1-p38-eIF4E の活性化、eIF4A の活性化、及び microRNA の大規模な発現減少をそれぞれ発見し、ATL 細胞における遺伝子翻訳の異常な活性化の存在を明らかにした。さらにリボソーム解析と発現アレイを組み合わせた翻訳標的遺伝子群の同定に成功し、ATL 細胞の新たな特徴と分子標的としての可能性を明らかにした。

(5) Hedgehog 経路の活性化

ATL 検体の網羅的発現解析から、EVC1 及び EVC2 が正常 T 細胞に比べて 10~100 倍過剰に発現していることがわかった。EVC1/2 は Hedgehog 経路の活性化に必要な膜タンパクであるが、その機能的意義や発現変動の意義は不明であった。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 に対する

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。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 9 件)

1. Firouzi S, Farmanbar A, Nakai K, Iwanaga M, Uchimaru K, Utsunomiya A, Suzuki Y, Watanabe T. Clonality of HTLV-1-infected T-cells as a risk indicator for development and progression of adult T-cell leukemia. **Blood Advances** 2017 in press
2. Watanabe T. Adult T-cell leukemia (ATL): Molecular basis for clonal expansion and transformation of HTLV-1-infected T cells. **Blood**, 129:1071-1081, 2017 (doi: 10.1182/blood-2016-09-692574) **Invited paper**
3. Nakano K, Uchimaru K, Utsunomiya A, Yamaguchi K, Watanabe T. Dysregulation of c-Myb Pathway by Aberrant Expression of Proto-oncogene MYB Provides the Basis for Malignancy in Adult T-cell Leukemia/lymphoma Cells. **Clin Cancer Res** 22(23): 5915-5928, 2016 (DOI: 10.1158/1078-0432)
4. Aoki S, Firouzi S, López Y, Yamochi T, Nakan K, Uchimaru K, Utsunomiya A, Iwanaga M, Watanabe T. Transition of adult T-cell leukemia/lymphoma clones during clinical progression. **Int J Hematol** 104(3):330-337, Sep. 2016 (DOI: 10.1007/s12185-016-2049-4)
5. Fujikawa D, Nakagawa S, Hori M, Kurokawa N, Soejima A, Nakano K, Yamochi T, Nakashima M, Kobayashi S, Tanaka Y, Iwanaga M, Utsunomiya A, Uchimaru K, Yamagishi M, Watanabe T. Polycomb- dependent epigenetic landscape in adult T-cell leukemia. **Blood** 127(14):1790-1802, 2016 (doi:10.1182/blood-2015-08-662593)
6. Kobayashi S, Watanabe E, Ishigaki T, Ohno N, Yuji K, Nakano K, Yamochi T, Watanabe N, Tojo A, Watanabe T, Uchimaru K. Advanced HTLV-1 carriers and early-stage indolent ATLs are indistinguishable based on CADM1 positivity in flow cytometry. **Cancer Sci** 106(5):598-603, 2015(doi: 10.1111/cas.12639)
7. Takahashi R, Yamagishi M, Nakano K, Yamochi T, Yamochi T, Fujikawa D, Nakashima M, Tanaka Y, Uchimaru K, Utsunomiya A, Watanabe T. Epigenetic deregulation of *Ellis Van Creveld* confers robust Hedgehog signaling in adult T-cell leukemia. **Cancer Sci** 105(9):1160-1169, 2014 (doi: 10.1111/cas.12480)
8. Firouzi S, López Y, Suzuki Y, Nakai K, Sugano S, Yamochi T, Watanabe T. Development and validation of a new high-throughput method to investigate the clonality of HTLV-1-infected cells based on provirus integration sites.

Genome Med 6(6):46, 2014 (doi:10.1186/gm568)

9. 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** 20(11):2851-2861, 2014 (DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-3169)

〔学会発表〕(計 14 件)

(国際学会)

1. Yamagishi M, Hori M, Fujikawa D, Honma D, Adachi N, Ohsugi T, Nakano K, Nakashima M, Kobayashi S, Iwanaga M, Utsunomiya A, Tanaka Y, Okada S, Tsukasaki K, Tobinai K, Araki K, Watanabe T, Uchimaru K, “Development and Molecular Analysis of Synthetic Lethality by Targeting EZH1/2 in ATL and HTLV-1-infected cells”, 18th International Conference on Human Retrovirology : HTLV and Related Viruses, Hotel Grand Ark Hanzomon, Tokyo, Mar. 10, 2017 **優秀口演賞**
2. Watanabe T, “Recent Advances in HTLV-1 and ATL Research”, 18th International Conference on Human Retrovirology : HTLV and Related Viruses, Hotel Grand Ark Hanzomon, Tokyo, Mar. 8, 2017 (Keynote Presentation) **Invited**
3. Yamagishi M, Nakano K, Fujikawa D, Kobayashi S, Araya N, Sato T, Yagishita N, Iwanaga M, Utsunomiya A, Tanaka Y, Yamano Y, Watanabe T, Uchimaru K, “Comparative Transcriptome Analysis of HTLV-1-infected cells and ATL cells”, 18th International Conference on Human Retrovirology : HTLV and Related Viruses, Hotel Grand Ark Hanzomon, Tokyo, Mar. 7-8, 2017 **優秀ポスター賞**
4. Yamagishi M, Hori M, Fujikawa D, Honma D, Adachi N, Ohsugi T, Nakano K, Nakashima M, Kobayashi S, Iwanaga M, Utsunomiya A, Okada S, Tsukasaki K, Tobinai K, Araki K, Watanabe T, Uchimaru K, “Development and molecular analysis of synthetic lethality by targeting EZH1 and EZH2 in T cell lymphomas”, 9th T-Cell Lymphoma Forum, San Francisco, U.S.A., Jan. 28, 2017 (Oral)
5. Yamagishi M, Hori M, Fujikawa D, Honma D, Adachi N, Ohsugi T, Nakano K, Nakashima M, Kobayashi S, Iwanaga M, Utsunomiya A, Okada S, Tsukasaki K, Tobinai K, Araki K, Watanabe T, Uchimaru K, “Development and Molecular Analysis of Synthetic Lethality By Targeting EZH1 and EZH2 in Non-Hodgkin Lymphomas”, the 58th ASH Annual Meeting and Exposition, San Diego, U.S.A., Dec. 4, 2016 (Oral & Poster) **ASH Abstract Achievement Award**
6. Yamagishi M, Fujikawa D, Ohsugi T, Honma D,

- Adachi N, Nakagawa S, Hori M, Kurokawa N, Soejima A, Nakano K, Yamochi T, Nakashima M, Kobayashi S, Tanaka Y, Iwanaga M, Utsunomiya A, Uchimaruk, Tsukasaki K, Araki K, Watanabe T, “Polycomb-dependent epigenetic landscape in adult T cell leukemia (ATL); providing proof of concept for targeting EZH1/2 to selectively eliminate the HTLV-1 infected population”, 8th T-cell Lymphoma Forum, San Francisco, U.S.A., Jan. 29, 2016 (Oral/Poster)
7. Yamagishi M, Fujikawa D, Honma D, Adachi N, Nakagawa S, Hori M, Kurokawa N, Soejima A, Nakano K, Yamochi T, Nakashima M, Kobayashi S, Tanaka Y, Iwanaga M, Utsunomiya A, Uchimaruk, Tsukasaki K, Araki K, Watanabe T, “Polycomb-Dependent Epigenetic Landscape in Adult T Cell Leukemia (ATL); Providing Proof of Concept for Targeting EZH1/2 to Selectively Eliminate the HTLV-1 Infected Population”, the 57th ASH Annual Meeting and Exposition, Orlando, U.S.A., Dec. 7, 2015 (Oral) **ASH Abstract Achievement Award**
- (国内学会)
1. 渡邊俊樹, 山岸 誠, 中野和民, 内丸薫, 「ATL細胞におけるシグナル伝達系の異常な活性化の機構と意義」, 第75回日本癌学会学術集会、パシフィコ横浜、横浜、2016年10月6日(**シンポジウム招待講演**)
2. 山岸誠, 藤川大, 大杉剛生, 堀真琴, 中野和民, 小林誠一郎, 岩永正子, 宇都宮與, 内丸薫, 渡邊俊樹, 「エピジェネティクスを基盤とした成人T細胞白血病の新たな治療戦略」, 第75回日本癌学会学術集会、パシフィコ横浜、横浜、2016年10月6日(口演)
3. 山岸誠, 藤川大, 大杉剛生, 本間大輔, 安達宣明, 堀真琴, 中川翔太, 中野和民, 小林誠一郎, 田中勇悦, 岩永正子, 宇都宮與, 塚崎邦弘, 荒木一司, 内丸薫, 渡邊俊樹, 「Epigenetic landscape in adult T cell leukemia-lymphoma (ATL); proof of concept for targeting EZH1/2」, 第78回日本血液学会学術集会、パシフィコ横浜、横浜、2016年10月13日(口演)
4. 中野和民, 宇都宮與, 山口一成, 内丸 薫, 渡邊俊樹, 「Proto-oncogene MYB 発現異常による c-Myb 経路攪乱が ATL 細胞悪性化形質を規定する」, 第3回日本 HTLV-1 学会学術集会、鹿児島県市町村自治会館、鹿児島、2016年8月28日(口演)
5. 山岸誠, 澤礼乃, 藤川大, 堀真琴, 中野和民, 宇都宮與, 渡邊俊樹, 内丸薫, 「成人T細胞白血病(ATL)の遺伝子翻訳異常とその意義」, 第3回日本 HTLV-1 学会学術集会、鹿児島県市町村自治会館、鹿児島、2016年8月27日(**Young Investigator Award** 口演)

6. 藤川大, 山岸誠, 堀真琴, 中野和民, 田中勇悦, 小林誠一郎, 宇都宮與, 内丸薫, 渡邊俊樹, 「ATL細胞における EZH2 依存的なエピゲノム異常とその原因メカニズムの解析」, 第2回日本 HTLV-1 学会学術集会、東大医科研、2015年8月22日(**YIA** 口演)
7. Yamagishi M, Takahashi R, Sakai N, Fujikawa D, Nakagawa S, Yamochi T, Yamochi T, Nakano K, Uchimaruk, Utsunomiya A, Watanabe T, “Tumor-specific gene expression leads to p38 and Hedgehog signaling activation in adult T cell leukemia”, 第76回日本血液学会学術集会、大阪国際会議場、大阪、2014年11月1日(一般口演)

〔図書〕(計 1 件)

1. Watanabe T. Chapter 6 “Leukemogenesis and Molecular Characteristics of Tumor Cells” in **Adult T-cell leukemia/lymphoma** (total 169pp) Edited by Watanabe T, Fukushima T. Springer Japan KK, Tokyo, 2017 (DOI:10.1007/978-4-431-56523-9)

〔産業財産権〕

○取得状況(計 1 件)

名称:「成人T細胞白血病リンパ腫の治療及び/又は予防剤」
 発明者: 渡邊俊樹, 山岸誠, 菅野修, 渡部潤, 安達宣明, 本間大輔, 浜田義人
 権利者: 第一三共株式会社、東京大学
 種類: 用途特許
 番号: 特許第 6009135 号、PCT/JP2016/072262
 取得年月日: 平成 28 年 9 月 23 日
 国内外の別: 国内、PCT 加盟国、台湾

〔その他〕なし

6. 研究組織

(1)研究代表者

渡邊 俊樹 (WATANABE, Toshiki)
 聖マリアンナ医科大学・医学研究科・教授
 研究者番号: 30182934

(2)研究分担者

内丸 薫 (UCHIMARU, Kaoru)
 東京大学・大学院新領域創成科学研究科・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
山岸 誠 (YAMAGISHI, Makoto)
 東京大学・大学院新領域創成科学研究科・特任助教
 研究者番号: 90625261