

令和 2 年 7 月 3 日現在

機関番号：17601

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17H03581

研究課題名(和文) 癌化につながるNDRG2欠損に依存した新規ストレス情報伝達制御異常

研究課題名(英文) Dysregulation of stress signaling leading to oncogenesis by NDRG2-deficiency

研究代表者

森下 和広 (Morishita, Kazuhiro)

宮崎大学・医学部・教授

研究者番号：80260321

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,000,000円

研究成果の概要(和文)：我々は成人T細胞白血病のゲノム解析からがん抑制遺伝子NDRG2を新規PTEN結合タンパク質として単離、PP2AによるPTENの脱リン酸化機構によりPTEN活性調節に重要な役割を明らかにした。NDRG2は多種のがんにおいてその発症に関わり、新規にHSP90/PRMT5複合体を形成することを同定した。特にPRMT5発現低下はATL/がん細胞においてHSP90機能異常をきたし、AKTを含む多くのClient protein群の分解とアポトーシスを引き起こす。従ってNDRG2欠損癌細胞ではリン酸化・アルギニンメチル化異常をきたしており、がん細胞特異的なHSP90の活性上昇との関連性が示唆される。

研究成果の学術的意義や社会的意義

この研究ではNDRG2癌抑制遺伝子機能異常を中心に研究を行っており、NDRG2異常をきたす癌・白血病におけるタンパク質リン酸化、メチル化修飾異常を網羅的に明らかにしている。その中心として新たながん細胞特異的HSP90の新規活性調節機構としてPRMT5によるアルギニンメチル化を同定した。この発癌機構を基礎とした新規治療薬の開発へつながる重要な研究である。

研究成果の概要(英文)：We have identified a novel PTEN-binding NDRG2 tumor suppressor gene from the genome analysis of adult T-cell leukemia Isolated as a protein and used for the regulation of PTEN activity by PP2A-mediated dephosphorylation of PTEN NDRG2 has been implicated in the pathogenesis of multiple cancers and has been shown to play a key role in the development of new HSP 90/PRMT5 complex. In particular, down-regulation of PRMT5 expression caused HSP90 dysfunction in ATL/cancer cells and reduced AKT The degradation and apoptosis of many Client proteins, including NDRG2 Therefore, NDRG2-deficient cancer cells show abnormalities in phosphorylation and arginine methylation, and cancer cells It is suggested that this is associated with a specific increase in HSP90 activity.

研究分野：分子生物学、生化学、血液学、感染症学

キーワード：ATL HTLV-1 NDRG2 PRMT5 HSP90 アルギニンメチル化 PP2A

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

我々は成人 T 細胞白血病(ATL)のゲノム解析からがん抑制遺伝子 NDRG2 を新規 PTEN 結合タンパク質として単離、PP2A による PTEN の脱リン酸化機構により PTEN 活性調節に重要な役割を有することを同定した(Nature Comm 2014)。NDRG2 は多種のがんにおいてその発症に関わり、新規に HSP90/PRMT5 複合体を形成することを同定した。特に PRMT5 発現低下は ATL/がん細胞において HSP90 機能異常をきたし、AKT を含む多くの Client protein 群の分解とアポトーシスを引き起こす。従って NDRG2 欠損癌細胞ではリン酸化・アルギニンメチル化異常をきたしており、がん細胞特異的な HSP90 の活性上昇との関連性が示唆される。この研究では癌・白血病におけるタンパク質リン酸化、メチル化修飾異常を網羅的に明らかにし、その中心として新たながん細胞特異的 HSP90 の新規活性調節機構を解明、さらにはその機構を基礎とした新規治療薬の開発へつなげる。

我々はこれまでに ATL 及び多くのがん種におけるがん抑制遺伝子として NDRG2 を同定し、新規 PTEN 結合タンパク質として、PP2A と共に PTEN 脱リン酸化による PTEN phosphatase 活性の維持に関わる事を突き止めた(中畑ら Nature Comm 2014)。さらに NDRG2 は ATL のみならず、多くの固形癌においてもメチル化異常により発現低下し、その結果 PTEN 高リン酸化による phosphatase 活性抑制を引き起こし、PI3K/AKT 情報伝達系の恒常的活性につながることを証明した。また NDRG2 欠損マウスにおいては肺がん、すい臓がん、肝がん、T リンパ腫等他種類のがんが出現することから、多くの癌白血病発症に関わるがん抑制遺伝子であることを示した(中畑ら Nature Comm 2014)。この NDRG2 は低酸素、慢性炎症などの細胞ストレス時に、転写誘導され PI3K/AKT のみならず NF-kB (市川ら Scientific reports 2015)、JAK/STAT (paper in preparation)情報伝達系をも負に制御しており、ストレス後の細胞恒常性の維持に重要だと考えられた。

そこで新たなストレス応答機能を明らかにするために NDRG2/PTEN 結合タンパク質を網羅的に検索した処、NDRG2 は PRMT5/MEP50 複合体、PRMT5/HSP90 複合体を形成することがわかってきた。PRMT5 はアルギニンメチル化酵素の一つであり、細胞質と核に存在し、JAK などのキナーゼやレセプターとの結合、また核内ではヒストンメチル化等による転写抑制機構、細胞周期の停止等多彩な働きが報告されている。しかしながら癌に対してはがん遺伝子として、またはがん抑制遺伝子としての報告があり、細胞内での局在の相違と共にその分子機構が不明である。しかし正常から良性腫瘍においては核内のがん抑制遺伝子として、悪性腫瘍では局在が変わり細胞質で癌遺伝子としての報告がある。一方で HSP90 はタンパク質変性ストレスにより誘導される分子シャペロンとして同定され、DNA 損傷修復や複製ストレスに関わるタンパク質群の安定性、細胞内局在の制御を介し、細胞の抗がん剤感受性や突然変異の発生に重要な役割が明らかになりつつある。しかしながら癌においてなぜその蛋白安定性等の機能が亢進しているのかその理由はあきらかではない。治療薬として開発中のゲルダナマイシン等の HSP90 阻害薬は毒性の問題等があり、改良型が開発されている途中である。

NDRG2 発現が低下している ATL や固形癌では、PRMT5 は細胞質に局在し、未知の Kinase によりリン酸化を受け、HSP90 複合体を形成し、HSP90 のアルギニンメチル化修飾を行っている。面白いことに PRMT5 発現低下させると、HSP90 の機能異常をおこし、AKT PTEN NEMO 等多くの client protein 群のタンパク質が分解され、細胞死を引き起こす。一方で NDRG2 を導入したがん細胞株では、PTEN/PRMT5 複合体が核へと移行し、HSP90 はアルギニン脱メチル化、脱リン酸化状態となった。この状態で PRMT5 の発現低下による HSP90 の機能低下は見られず、細胞は NDRG2 による情報伝達系阻害により低増殖のままであった。この結果を総合すると、NDRG2 欠失は PRMT5/HSP90 複合体の形成を促進し、HSP90 のアルギニンメチル化修飾により HSP90 活性を亢進維持させ、がん細胞の維持に寄与することが示唆される。

2. 研究の目的

NDRG2/HSP90/PRMT5 複合体が各種細胞ストレスから細胞を守るためのゲートキーパーとして働いている可能性がある。従ってこれらのタンパク質群の働きによる新たなストレス応答機構が明らかになる可能性が高い。さらに NDRG2 欠失によるアルギニンメチル化、リン酸化修飾異常が癌の多くで起こっていることが証明できれば、正常細胞とがん細胞の違い、さらにはがん細胞における HSP90 特異的な活性化の分子機構を明らかにすることができる。それは新しいコンセプトに基づく HSP90 を中心とした新規治療薬開発の先駆けになる可能性が高い。

3. 研究の方法

(1)NDRG2 発現調節機構の解析

ATL を含む多くの腫瘍で NDRG2 が発現低下し、その結果、情報伝達系の異常亢進が惹起されがん発症・進展に關与することを示した。エピジェネティック(DNA プロモーターメチル化やヒストンのアセチル化、メチル化等の化学修飾)の観点から NDRG2 の発現調節機構を解析する。

(2)NDRG2 によるリン酸化調節タンパク質群の網羅的同定

NDRG2 は多くのタンパク質群に結合し PP2A をリクルートすることで、多くの情報伝達系のリン酸化修飾による活性調節を行っている。新規プロテオーム解析法として 2DICAL 法(国がん研センター尾野博士)を用いて、網羅的にリン酸化調節タンパク質群を同定し、NDRG2 の全体としての働きを明らかにし、ストレス応答とがん化の関連性を明確にする。

(3)がんにおける HSP90 のタンパク質修飾異常による活性調節機構

HSP90 はリン酸化調節機構を含めたタンパク質修飾によりその活性が調節されているとされている。しかしがんにおいて HSP90 のリン酸化、アルギニンメチル化等による調節機構の全貌は明らかではない。そこで 2DICAL 法をもちいた HSP90 の網羅的修飾、及び結合タンパク質群を同定し、クライアントタンパク質群以外の癌における調節機構を明らかにする。

(4)既存 PRMT5 阻害剤の検討

既知の汎アルギニンメチル化阻害剤、特異的 PRMT5 阻害剤をさまざまな細胞株に付加して、HSP90 アルギニンメチル化、クライアントタンパク質、情報伝達系および細胞表現系を検討する。

4. 研究成果

(1)NDRG2 発現調節機構の解析

当研究室では ATL を含む多くの腫瘍で酸化ストレス、ウイルス感染や炎症によって一過性に新規がん抑制遺伝子 NDRG2 発現が亢進し、ストレス応答を負に制御していることを明らかにした。さらに、慢性的なストレス反応による PRC2 複合体の EZH2 発現亢進がプロモーターメチル化を引き起こして、NDRG2 発現低下によるストレス応答破綻が腫瘍形成に關与することを見出した(*Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis* 2019)。NDRG2 は脱リン酸化酵素 PP2A(Protein phosphatase 2A)と複合体を形成し、様々な情報伝達系(PI3K/AKT、NF- κ B、Jak/STAT)の調節因子(PTEN、NIK、STAT5)を脱リン酸化して過度なストレス反応を負に制御していた。NDRG2 が発現低下すると PP2A と基質が複合体を形成できず、基質の高リン酸化が維持され情報伝達系の異常亢進を誘導する。その機構により腫瘍形成に關与することを見出した。ATL および悪性度の高い固形がんでは、ゲノムやエピゲノム異常により NDRG2 発現低下が高頻度に認められ、脱リン酸化 negative feedback 機構が破綻し細胞内リン酸化修飾が亢進していることが示唆された。これらを要因とする情報伝達系および翻訳後修飾の異常が、ATL を含む様々な腫瘍の発症・進展に關わると考えられる。

(2)NDRG2 によるリン酸化調節タンパク質群の網羅的同定

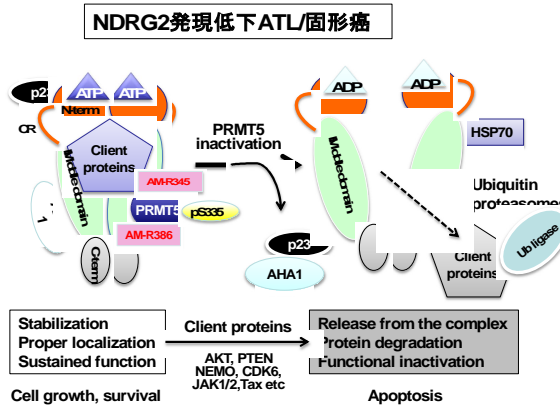
NDRG2 発現低下に伴うリン酸化異常を同定するために、LC/MS(Liquid Chromatography/Mass Spectrometry 高速液体クロマトグラフ質量分析計)を使った NDRG2 結合タンパク質同定および国立がん研究センター尾野博士が開発した 2DICAL 法(2-Dimensional Image Converted Analysis of Liquid chromatography and mass spectrometry)を用いた翻訳後修飾を網羅的に解析した。その結果、NDRG2 結合して脱リン酸化されるタンパク質群としてアルギニンメチル基転移酵素群

PRMT5(Protein Arginine methyltransferase 5)/MEP50(Methylome Protein 50)、シャペロン分子 HSP90A 等の重要なタンパク質群を新たに同定した。

(3)がんにおける HSP90 のタンパク質修飾異常による活性調節機構

正常 CD4-T 細胞と NDRG2 発現低下 ATL 細胞では PRMT5 発現量は変化していなかったが、正常 CD4-T 細胞では核内に存在してヒストンをアルギニンメチル化していた。一方で ATL 細胞では PRMT5 の高リン酸化が維持され、主として細胞質に存在し、HSP90A と複合体を形成していた。NDRG2 発現低下 ATL 特異的な PRMT5/HSP90A 複合体は PRMT5 による HSP90A のアルギニンメチル化(R345、R386)を惹起し、HSP90A のシャペロン活性を亢進させ、細胞増殖亢進、アポトー

NDRG2発現低下 ATL及びその他癌におけるPRMT5不活化に伴うHSP90依存性アポトーシス誘導機構



ATLを含むNDRG2発現低下がん細胞ではPRMT5阻害剤は新規HSP90阻害剤として働く。

シス抑制および分化制御に関するクライアントタンパク質の安定化に寄与していた。NDRG2 発現低下 ATL 細胞で PRMT5 を発現低下させると、HSP90A のアルギニンメチル化が消失してシャペロン活性が低下し、クライアントタンパク質の分解を誘導して細胞死を引き起こした。NDRG2 発現正常細胞で PRMT5 を発現低下させてもこのような細胞変化が起きないので、NDRG2 発現低下 ATL における PRMT5 阻害が合成致死性(Synthetic lethality)を惹起することを見出した (*Biochim Biophys Acta Mol Cell Res* 2020)(上図)。

(4)既存 PRMT5 阻害剤の検討

多くのがん種で PRMT5 の発現量および酵素活性の亢進が認められ、リン酸化、アセチル化、ニトロシル化等の翻訳後修飾を介した HSP90 のシャペロン活性の亢進はがん細胞の抗がん剤耐性や悪性化に関与している。ATL 細胞で PRMT5 阻害効果の高い阻害剤を開発する手がかりとして、既知の PRMT5 酵素阻害剤および PRMT5/MEP50 標的阻害剤を検討した。細胞増殖低下やクライアントタンパク質分解等の特異性の高い効果が正常細胞と差異が少なく、ATL を標的とした使用目的に合致しないことがわかってきた(第 76 回日本癌学会 International Sessions 2019)。我々の見地を基盤とした PRMT5/HSP90 複合体の機構解析は、がん分子標的として NDRG2 欠損がん・白血病に選択的に効果のある阻害剤開発に繋がる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 4件/うちオープンアクセス 7件）

1. 著者名 Permatasari H., Nakahata S., Ichikawa T., Morishita K.	4. 巻 490
2. 論文標題 BCL11B is frequently downregulated in HTLV-1-infected T-cells through Tax-mediated proteasomal degradation	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 1086 - 1092
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.bbrc.2017.06.172	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する
1. 著者名 Komohara Y, Ma C, Yano H, Pan C, Horlad H, Saito Y, Ohnishi K, Fujiwara Y, Okuno Y, Nosaka K, Shimosaki S, Morishita K, Matsuoka M, Wakayama T, Takeya M	4. 巻 106
2. 論文標題 Cell adhesion molecule-1 (CADM1) expressed on adult T-cell leukemia/lymphoma cells is not involved in the interaction with macrophages.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of clinical and experimental hematopathology	6. 最初と最後の頁 15 - 20
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） https://doi.org/10.3960/jslrt.17003	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する
1. 著者名 Sarkar B., Nishikata I., Nakahata S., Ichikawa T., Shiraga T., Saha H., Fujii M., Tanaka Y., Shimoda K., Morishita K.	4. 巻 9
2. 論文標題 Degradation of p47 by autophagy contributes to CADM1 overexpression in ATLL cells through the activation of NF- B	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 3491
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-019-39424-7	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する
1. 著者名 Ichikawa T, Nakahata S, Fujii M, Iha H, Shimoda K, Morishita K.	4. 巻 1865
2. 論文標題 The regulation of NDRG2 expression during ATLL development after HTLV-1 infection.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis	6. 最初と最後の頁 2633-2646
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.bbadis.2019.07.001.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Nakahata S, Syahrul C, Nakatake A, Sakamoto K, Yoshihama M, Nishikata I, Ukai Y, Matsuura T, Kameda T, Shide K, Kubuki Y, Hidaka T, Kitanaka A, Ito A, Takemoto S, Nakano N, Saito M, Iwanaga M, Sagara Y, Mochida K, Amano M, Maeda K, Sueoka E, Okayama A, Utsunomiya A, Shimoda K, Watanabe T, Morishita K	4. 巻 105
2. 論文標題 Clinical significance of soluble CADM1 as a novel marker for adult T-cell leukemia/lymphoma.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Haematologica	6. 最初と最後の頁 1
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3324/haematol.2019.234096.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Ichikawa T, Shanab O, Nakahata S, Shimosaki S, Manachai N, Ono M, Iha H, Shimoda K, Morishita K.	4. 巻 1867
2. 論文標題 Novel PRMT5-mediated arginine methylations of HSP90A are essential for maintenance of HSP90A function in NDRG2low ATL and various cancer cells.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biochim Biophys Acta Mol Cell Res.	6. 最初と最後の頁 118615
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbamcr.2019.118615.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yamaguchi M, Morizane S, Hamada T, Miyake T, Sugaya M, Iwata H, Fujii K, Haramoto-Shiratsuki R, Nakagawa Y, Miura M, Ohshima K, Morishita K, Takahashi T, Imada M, Okada K, Uehara J, Sowa-Osako J, Iwatsuki K.	4. 巻 46
2. 論文標題 The expression of cell adhesion molecule 1 and its splicing variants in Sezary cells and cell lines from cutaneous T-cell lymphoma.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Dermatol	6. 最初と最後の頁 967-977
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1346-8138.15078	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計25件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 4件)

1. 発表者名 Bidhan Sarkar, 西片一朗, 中畑新吾, 市川朝永, 藤井雅寛, 伊波英克, 森下和広
2. 発表標題 Down-regulation of p47 induces high expression of CADM1 via the NF- κ B pathway in adult T-cell leukemia
3. 学会等名 平成29年度日本生化学会九州支部例会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Happy Permatasari, 中畑新吾, 市川朝永, 齋藤祐介, 滝智彦, 谷脇雅史, 森下和広
2. 発表標題 Short-from of BCL11B contributes to tumorigenesis of adult T-cell leukemia
3. 学会等名 平成29年度日本生化学会九州支部例会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 市川朝永, Obeid Shanab, 中畑新吾, 伊波英克, 尾野雅哉, 中武彩子, 阪本訓代, 森下和広
2. 発表標題 アルギニンメチル化によるHSP90A活性調節機構の解析
3. 学会等名 平成29年度日本生化学会九州支部例会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 市川朝永、Obeid Shanab、中畑新吾、伊波英克、尾野雅哉、中武彩子、阪本訓代、森下和広
2. 発表標題 成人T細胞白血病(ATL)に対するアルギニンメチル化転移酵素PRMT5阻害による抗腫瘍効果の検討
3. 学会等名 第4回日本HTLV-1学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 中畑新吾、市川朝永、齋藤祐介、滝智彦、谷脇雅史、森下和広
2. 発表標題 ATLにおけるNDRG2発現低下は細胞ストレス応答異常に関与する
3. 学会等名 第4回日本HTLV-1学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Tomonaga Ichikawa, Obeid Shanab, Shingo Nakahata, Shunsuke Shimosaki, Nawin Manachai, Hidekatsu Iha, Kazuya Shimoda, Masaya Ono, Mohammed N. Ismail, Ahmed Y. Nassar and Kazuhiro Morishita
2. 発表標題 Synthetic lethality of PRMT5 inhibition in NDRG2-deficient adult T-cell leukemia through HSP90A dysfunction
3. 学会等名 第76回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 市川朝永、田村知丈、中畑新吾、二口充、森下和広.
2. 発表標題 新規がん抑制遺伝子NDRG2によるがん進展および転移の分子機構の解明
3. 学会等名 第76回日本癌学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Kazuhiro Morishita
2. 発表標題 HTLV-1 infection in Peru and Japan
3. 学会等名 第18回日秘国際医学シンポジウム ペルー（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 ZH2 overexpression in ATL promotes epigenetic silencing of tumor suppressor gene NDRG2.
2. 発表標題 Tomonaga Ichikawa, Shingo Nakahata, and Kazuhiro Morishita
3. 学会等名 The 9th JSH International Symposium. (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 中畑新吾、下崎俊介、市川朝永、亀田拓郎、日高智徳、久富木庸子、黒澤仁、下田和哉、森下和広.
2. 発表標題 トランスフェリン受容体抗体はモガムリズマブ治療難治性のATLLの増殖抑制に有効である.
3. 学会等名 第5回日本HTLV-1学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 市川朝永、Obeid Shanab、中畑新吾、尾野雅哉、伊波英克、中武彩子、阪本訓代
2. 発表標題 アルギニンメチル化転移酵素PRMT5異常活性によるATL発症機構の解析.
3. 学会等名 第5回日本HTLV-1学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Shingo Nakahata, Tomonaga Ichikawa, Kotaro Shide, Takuro Kameda, Kazuya Shimoda, Masaya Ono, Kazuhiro Morishita.
2. 発表標題 Short-form of BCL11B contributes to tumorigenesis of adult T-cell leukemia/lymphoma
3. 学会等名 第5回日本HTLV-1学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 中畑新吾、Bidhan Sarkar、西片一郎、市川朝永、藤井雅寛、井上純一郎、伊波英克、下田和哉、森下和広.
2. 発表標題 ATLにおけるオートファジーによるNF- κ B負の制御因子p47の不活化は、NF- κ Bシグナルを増強しCADM1高発現をもたらす.
3. 学会等名 第91回日本生化学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Tomonaga Ichikawa, Obeid Shanab, Shingo Nakahata, Masaya Ono, Hidekatsu Iha, and Kazuhiro Morishita.
2. 発表標題 Arginine methylation of HSP90A by protein arginine methyltransferase PRMT5 promotes development of adult T-cell leukemia.
3. 学会等名 第77回日本癌学会.
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Tomonaga Ichikawa, Shingo Nakahata, Kazuhiro Morishita.
2. 発表標題 Overexpression of EZH2 confers ATL development through the suppression of tumor suppressor gene NDRG2.
3. 学会等名 第80回日本血液学会.
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Shingo Nakahata, Shunsuke Shimosaki, Tomonaga Ichikawa, Takuro Kameda, Tomonori Hidaka, Yoko Kubuki, Gene Kurosawa, Kazuya Shimoda, Kazuhiro Morishita
2. 発表標題 High efficacy of anti-TFR1 antibody against the growth of mogamulizumab-resistant ATLL cells.
3. 学会等名 第80回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Tomonaga Ichikawa, Shingo Nakahata, Kazuhiro Morishita.
2. 発表標題 Overexpression of EZH2 confers ATL development through the suppression of tumor suppressor gene NDRG2.
3. 学会等名 第80回日本血液学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 市川朝永、中畑新吾、山口良二、二口充、森下和広
2. 発表標題 新規がん抑制遺伝子NDRG2欠損マウスにおける脂質代謝異常および腫瘍形成機能の解析
3. 学会等名 先端モデル動物支援プラットフォーム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shingo Nakahata, Shunsuke Shimosaki, Tomonaga Ichikawa, Takuro Kameda, Tomonori Hidaka, Yoko Kubuki, Gene Kurosawa, Kazuya Shimoda, Kazuhiro Morishita
2. 発表標題 Shingo Nakahata, Shunsuke Anti-transferrin receptor1(TFR1)antibody is a promising drug candidate for the treatment of adult T-cell leukemia/lymphoma,Shimosaki, Tomonaga Ichikawa, Takuro Kameda, Tomonori Hidaka, Yoko Kubuki, Gene Kurosawa, Kazuya Shimoda, Kazuhiro Morishita
3. 学会等名 19th INTERNATIONAL CONFERENCE ON HUMAN RETROVIROLOGY (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shingo Nakahata, Eiji Nagayasu, Kazuhiro Morishita, Hruhiko Maruyama, Yutaka Suzuki, Masao Iwanaga, Yuetsu Tanaka, Martin Montes, Eduardo Gotuzzo
2. 発表標題 Toward the practical application of novel diagnostic tests and development of early detection markers for Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma in HTLV-1-carriers by host-parasite interaction in peru
3. 学会等名 19th INTERNATIONAL CONFERENCE ON HUMAN RETROVIROLOGY (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tomonaga Ichikawa, Ayako Nakatake, Bidhan Sarker, Shingo Nakahata, Kuniyo Sakamoto, Shunsuke Shimosaki, Ichiro Nishikata, Toshiyuki Shiraga, Kazuhiro Morishita
2. 発表標題 Cell adhesion molecule 1 (CADM1) is an attractive target for the diagnosis and treatment of adult T-cell leukemia/lymphoma.
3. 学会等名 19th INTERNATIONAL CONFERENCE ON HUMAN RETROVIROLOGY (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中畑新吾、Chilmi Syahrul、Yanuar Fauzi、市川朝永、森下和広
2. 発表標題 ATLにおけるCADM1発現の機能とその臨床的意義
3. 学会等名 第6回日本HTLV-1学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 吉浜麻生、中畑新吾、市川朝永、森下和広
2. 発表標題 ATLLにおける可溶性CADM1の産生機序
3. 学会等名 第6回日本HTLV-1学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 市川朝永、中畑新吾、尾野雅哉、中武彩子、阪本訓代、森下和広
2. 発表標題 がん抑制遺伝子NDRG2発現低下によるJak/STAT情報伝達系活性化機構
3. 学会等名 第6回日本HTLV-1学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 森下和広、中畑新吾、長安英治、丸山治彦、鈴木穰、岩永正子、田中勇悦、モンテス・マーティン、ゴッツォ・イト'アルド
2. 発表標題 ペルーにおける糞線虫重複感染によるATLL発症機構解明とその発症予防・治療法の開発を目指して
3. 学会等名 第6回日本HTLV-1学会学術集会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分担者	尾野 雅哉 (Ono Masaya) (00270900)	国立研究開発法人国立がん研究センター・研究所・研究員 (82606)	
研究 分担者	中畑 新吾 (Nakahata Shingo) (80437938)	宮崎大学・医学部・准教授 (17601)	
研究 分担者	市川 朝永 (Ichikawa Tomonaga) (80586230)	宮崎大学・医学部・助教 (17601)	