

令和 2 年 6 月 8 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K07166

研究課題名(和文) HTLV-1 Taxの新たな間歇的発現機構の解明と複合免疫療法への展開

研究課題名(英文) Analysis of the mechanisms for transient expression of HTLV-1 Tax and development of novel immunotherapy

研究代表者

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

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：ATL細胞株MT-1、KK-1ではTaxの一過性発現とHBZの持続性発現が共に細胞集団の維持に重要であることを報告した(Mahgoub et al. PNAS, 2018)。Taxの一過性発現に伴う宿主のエピジェネティックな変化をATAC-seq、ChIP-seqにて解析した。HBZトランスジェニックマウスを用いて解析し、HBZによるT細胞増殖にIL-10が重要な役割を果たしていることを見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

Taxは強力ながん蛋白質であるが、免疫原性が高いためATL細胞では発現が抑制されており、発がんにおける意義は不明であった。本研究により、Taxの一過性発現とHBZの持続発現の発がんにおける意義を初めて報告した。本研究で得られた知見はHTLV-1の潜伏機構、発がん機構の解明に寄与できると考える。本研究で行ったTaxの発現誘導とTaxワクチンの併用療法の開発をさらに推進することで、ATLの発症予防法、再発予防法の開発に繋がると考える。

研究成果の概要(英文)：It was found that both transient expression of Tax and continuous expression of HBZ are important for the maintenance of ATL cell lines, such as MT-1 and KK-1. This finding was published PNAS (Mahgoub M, Yasunaga JI, Iwami S, Nakaoka S, Koizumi Y, Shimura K, and Matsuoka M. Sporadic on/off switching of HTLV-1 Tax expression is crucial to maintain the whole population of virus-induced leukemic cells. Proc Natl Acad Sci USA, 2018. doi: 10.1073/pnas.1715724115). ATAC-seq and ChIP-seq were carried out to see the effect of the transient expression of Tax on the epigenetic status of host cells. Analysis using HBZ transgenic mice showed that IL-10 plays important roles in T-cell proliferation induced by HBZ.

研究分野：ウイルス学

キーワード：HTLV-1

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

HTLV-1 は CD4 陽性 T 細胞の悪性腫瘍である ATL 及び慢性進行性の炎症性疾患である HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) の原因ウイルスであり、HTLV-1 プロウイルスのプラス鎖にコードされる Tax とマイナス鎖にコードされる HBZ が病原性に重要な役割を果たしている。Tax は強力なトランスアクチベーターであり、ウイルス複製のみならず、様々なシグナル伝達経路を活性化する。その一方で、免疫原性が高いため、生体内では発現が抑制されている。HBZ は ATL 細胞で恒常的に発現する唯一のウイルス遺伝子であり、T 細胞の増殖を促進する。Tax と HBZ は共に発がんを促進的に機能するにもかかわらず、多くの宿主因子に対して相反する機能を有しており、ATL 発がんにおける役割分担の詳細は不明であった。申請者は、Tax 及び HBZ の発現レベルが新鮮 ATL 細胞と同等とされる ATL 細胞株 (MT-1、KK-1) では、ごく少数の分画 (0.5-3%) が一過性に Tax を発現していることを見出した。一方、HBZ は殆どの細胞で発現が認められたが、Tax 発現細胞では低下しており、相互排他的な発現パターンであった。これらの細胞株で Tax もしくは HBZ をノックダウンすると、速やかに全ての細胞がアポトーシスに陥ることから、Tax、HBZ 共に ATL 細胞の生存に必須であると考えられた。これらの所見は、ATL 発がん及び維持には、一過性の Tax 誘導と持続的な HBZ 発現による宿主遺伝子発現の時間的制御が重要であることを示していた。

2. 研究の目的

(1) Tax 一過性発現、HBZ 持続発現の病原性における意義

Tax 発現細胞及び HBZ 発現細胞における形質の違いに関して、トランスクリプトーム解析及び表現型解析を行い明らかにする。

(2) Tax の一過性発現機構の解析と Tax ワクチンの開発

Tax 発現を誘導する化合物を用いて、Tax の一過性発現が形成される分子機構を解析する。さらに、Tax の誘導と Tax ワクチンを組み合わせた複合免疫療法の確立するため、Tax 発現ワクシニアウイルスの開発を行う。

3. 研究の方法

(1) Tax 一過性発現、HBZ 持続発現の病原性における意義

Tax 反応性に EGFP を発現する MT-1 及び KK-1 (MT1GFP、KK1GFP) を用いて、Tax 発現細胞 (EGFP 陽性細胞) 及び HBZ 発現細胞 (EGFP 陰性細胞) をセルソーターにて分取 (図 1) し、以下の項目における違いを詳細に解析し、発がんにおける役割分担について検討する。

- ・ クロマチン構造: ATAC-seq
- ・ ヒストンアセチル化プロファイル: H3K27ac ChIP-seq
- ・ 発現プロファイル: RNA-seq
- ・ 同定遺伝子の機能解析: 上記の網羅的解析により同定した Tax、HBZ により脱制御されている宿主遺伝子の機能に関して、ノックダウンもしくは強制発現を行い形質の変化を解析する。
- ・ 持続的に発現する HBZ の機能に関して、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) 由来のリンパ球の発現プロファイルを解析し、増殖に関わる遺伝子の同定を試みる。

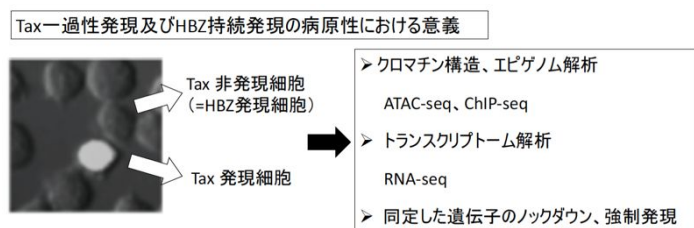


図1: Tax発現細胞及びHBZ発現細胞の形質の比較解析の概要

(2) Tax の一過性発現機構の解析と Tax ワクチンの開発

- ・ 標的分子が明らかとなっている小分子化合物のライブラリーを MT1GFP 及び KK1GFP 細胞に添加し、Tax の持続発現を誘導する化合物を同定する。これらは、ATL 細胞では Tax の発現を抑制する作用を有し、一過性発現のパターン形成に関与することが示唆される。
- ・ Tax 発現抑制分子 (一過性発現パターン形成分子) の同定: スクリーニングにて見出した化合物の標的分子の情報を基に、関与が疑われる宿主因子を探索する。
- ・ Tax 発現誘導と Tax ワクチン接種による新規複合免疫療法を開発するため、ウイルス複製能を欠失するワクシニアウイルス株を用いて、Tax 発現ワクシニアウイルスを作成する。

4. 研究成果

(1) Tax 一過性発現、HBZ 持続発現の病原性における意義

Tax 反応性配列 (Tax responsive elements) の制御下に不安定型 EGFP (d2EGFP) を発現する MT1GFP および KK1GFP は Tax の一過性発現を鋭敏に可視化できる優れたレポーター細胞株である。本

細胞株の EGFP 発現細胞では Tax を高発現し、非発現細胞は Tax と相反する発現パターンを取る HBZ を発現している。この特性を利用し、セルソーターにて Tax 発現細胞 (EGFP+)、HBZ 発現細胞 (EGFP-) を分取し、Tax 一過性発現に伴う宿主遺伝子発現プロファイル、クロマチン構造の変化を解析するために RNA-seq、ATAC-seq を施行した。トランスクリプトーム解析の結果、Tax 発現細胞では NF- κ B やアポトーシス抑制経路の活性化、非発現細胞では細胞増殖促進に関連した経路の活性化が認められ、

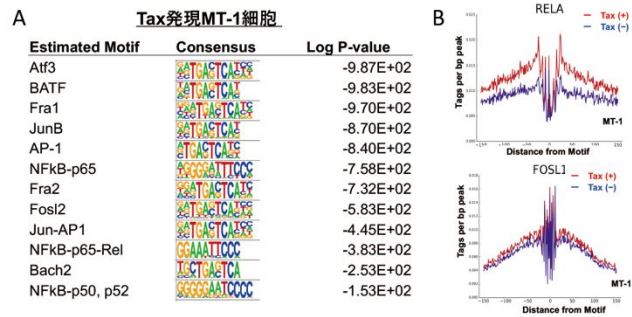


図2: Tax発現・非発現MT-1細胞のオープンクロマチン領域におけるモチーフ解析 (A) ATAC-seqにて同定したTax発現細胞特異的のピークに存在する転写因子結合モチーフ (by Homer) (B) 上記モチーフのfootprinting解析 (by protein interaction quantification method)

各々、Tax、HBZ が重要な役割を果たしていると考えられた (Mahgoub M, Yasunaga JI, et al. Sporadic on/off switching of HTLV-1 Tax expression is crucial to maintain the whole population of virus-induced leukemic cells. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2018. doi: 10.1073/pnas.1715724115)。オープンクロマチン領域の網羅的検索結果を元にモチーフ解析を行った結果、Tax 発現細胞では NF- κ B および AP-1 family に属する転写因子の結合配列が有意に検出されており、各転写因子のモチーフ周囲のピーク数を描出する Foot-print 解析にて転写因子のリクルートによる転写活性化が実際に生じていることを示唆する結果が得られた (図 2)。HBZ 発現細胞では CTCF 結合モチーフが有意にオープンになっているという結果が得られた。次に Tax の発現に伴うエピジェネティックな変化を解析する目的にて、分取した Tax 発現細胞 (EGFP+)、HBZ 発現細胞 (EGFP-) を用いて H3K27 アセチル化の ChIP-seq を行なった。Tax 発現細胞特異的にアセチル化状態が変化するエンハンサー領域が存在することを見出した。これらの結果は、Tax の一過性発現に伴い、スーパーエンハンサーの出現と NF- κ B、AP-1 標的遺伝子の活性化が生じ、ATL 細胞の発現プロファイルを劇的に変化させることを示唆している。同定したスーパーエンハンサー出現により発現が誘導される 2 つの遺伝子 *NR4A2* と *TRAF1* に関して、MT1 および KK1 にて shRNA によるノックダウンを行ったところ、これらの発現抑制により細胞増殖が阻害されることを見出した。このことより、一連のエピジェネティックな変化とこれらの発現誘導が、ATL 細胞 (MT-1、KK-1) の生存に必須であることを示唆している。その詳細な分子機構を明らかにするために、CRISPR/CAS9 を用いたゲノム編集によりこれらのノックアウト細胞を作成し、RNA-seq にて遺伝子発現プロファイルの変化を解析している。

一方、HBZ が T 細胞の増殖を促進する機構について、CD4 陽性 T リンパ球特異的に HBZ を発現する HBZ-Tg を用いて解析を行なった。HBZ-Tg では制御性 T 細胞 (regulatory T cell: Treg) のマスター遺伝子 *Foxp3* を高発現する T 細胞分画が増加しており、免疫調節性サイトカインである IL-10 の発現も亢進していた。HBZ-Tg 由来の CD4 陽性 T リンパ球を *ex vivo* で培養し、IL-10 を添加すると細胞増殖が促進することが明らかとなった。これらの所見は HBZ による T 細胞増殖に IL-10 が重要な役割を果たしていることを示唆している。

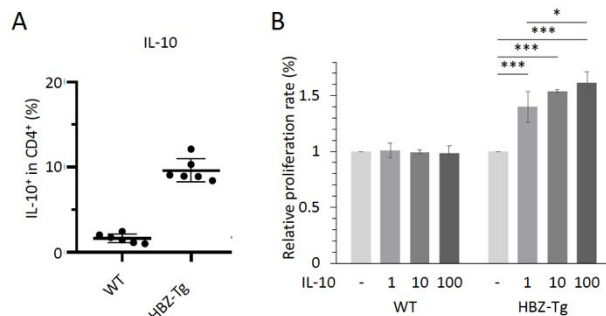


図3: HBZ-Tg由来CD4陽性T細胞におけるIL-10発現上昇と細胞増殖促進 (A) HBZ-Tg由来のCD4陽性T細胞ではIL-10の発現が高い (B) HBZ-Tg由来のCD4陽性T細胞はIL-10の添加により細胞増殖が亢進する

(2) Tax の一過性発現機構の解析と Tax ワクチンの開発

Tax 発現をモニター可能な MT1GFP を用いて Tax 誘導能のある化合物の探索を行なった。本課題では市販されている既存薬 (プロモドメインを有するタンパク質の阻害剤、ヒストン修飾酵素阻害剤のライブラリー) を用い、Tax 誘導能を有する候補化合物として SAHA、Panobinostat、C646、OTX015、PFI-1、Disulfiram を同定した。ワクチン開発に関しては、これまで使用していた NF- κ B 非活性化型 Tax 変異体および p300 非結合型 HBZ 変異体を搭載したワクシニアウイルスの改良を行った。具体的には、各タンパク質を分割し、別々に発現させることで安全性をさらに高めた。また、ヒトへの実用化を見据え、以前使用したワクシニアウイルス株 (LCm8 株) を改良し、安全性が高い複製不能ワクシニアウイルス株 (rDis 株) を用いたワクチンの開発を行った。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 10件 / うち国際共著 3件 / うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Ma Guangyong, Yasunaga Jun-ichirou, Ohshima Koichi, Matsumoto Tadashi, Matsuoka Masao	4. 巻 93
2. 論文標題 Pentosan Polysulfate Demonstrates Anti-human T-Cell Leukemia Virus Type 1 Activities In Vitro and In Vivo	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Virology	6. 最初と最後の頁 e00413-19
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1128/JVI.00413-19	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Cui Guangwei, Shimba Akihiro, Ma Guangyong, Takahara Kazuhiko, Tani-ichi Shizue, Zhu Yuanbo, Asahi Takuma, Abe Akifumi, Miyachi Hitoshi, Kitano Satsuki, Hara Takahiro, Yasunaga Jun-ichirou, Suwanai Hirotsugu, Yamada Hisakata, Matsuoka Masao, Ueki Kohjiro, Yoshikai Yasunobu, Ikuta Koichi	4. 巻 204
2. 論文標題 IL-7R-Dependent Phosphatidylinositol 3-Kinase Competes with the STAT5 Signal to Modulate T Cell Development and Homeostasis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Journal of Immunology	6. 最初と最後の頁 844 ~ 857
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4049/jimmunol.1900456	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Maeda M, Tanabe-Shibuya J, Miyazato P, Masutani H, Yasunaga JI, Usami K, Shimizu A, Matsuoka M.	4. 巻 11
2. 論文標題 IL-2/IL-2 Receptor Pathway Plays a Crucial Role in the Growth and Malignant Transformation of HTLV-1-Infected T Cells to Develop Adult T-Cell Leukemia.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Frontiers in Microbiology	6. 最初と最後の頁 NA
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fmicb.2020.00356	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 Naito Tadasuke, Yasunaga Jun-ichirou, Mitobe Yuichi, Shirai Kazumasa, Sejima Hiroe, Ushirogawa Hiroshi, Tanaka Yuetsu, Nakamura Tatsufumi, Hanada Kousuke, Fujii Masahiro, Matsuoka Masao, Saito Mineki	4. 巻 15
2. 論文標題 Distinct gene expression signatures induced by viral transactivators of different HTLV-1 subgroups that confer a different risk of HAM/TSP	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Retrovirology	6. 最初と最後の頁 72
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12977-018-0454-x	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 Song Zaowen, Wu Wencai, Chen Mengyun, Cheng Wenzhao, Yu Juntao, Fang Jinyong, Xu Lingling, Yasunaga Jun-ichirou, Matsuoka Masao, Zhao Tiejun	4. 巻 92
2. 論文標題 Long Noncoding RNA ANRIL Supports Proliferation of Adult T-Cell Leukemia Cells through Cooperation with EZH2	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Virology	6. 最初と最後の頁 pii: e00909-18
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1128/JVI.00909-18	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Mahgoub Mohamed, Yasunaga Jun-ichirou, Iwami Shingo, Nakaoka Shinji, Koizumi Yoshiki, Shimura Kazuya, Matsuoka Masao	4. 巻 115
2. 論文標題 Sporadic on/off switching of HTLV-1 Tax expression is crucial to maintain the whole population of virus-induced leukemic cells	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences	6. 最初と最後の頁 E1269 ~ E1278
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.1715724115	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 Furuta Rie, Yasunaga Jun-ichirou, Miura Michi, Sugata Kenji, Saito Akatsuki, Akari Hirofumi, Ueno Takaharu, Takenouchi Norihiro, Fujisawa Jun-ichi, Koh Ki-Ryang, Higuchi Yusuke, Mahgoub Mohamed, Shimizu Masakazu, Matsuda Fumihiko, Melamed Anat, Bangham Charles R., Matsuoka Masao	4. 巻 13
2. 論文標題 Human T-cell leukemia virus type 1 infects multiple lineage hematopoietic cells in vivo	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 PLOS Pathogens	6. 最初と最後の頁 e1006722
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.ppat.1006722	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 Yasunaga Jun-ichirou, Matsuoka Masao	4. 巻 109
2. 論文標題 Oncogenic spiral by infectious pathogens: Cooperation of multiple factors in cancer development	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 24 ~ 32
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.13443	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kataoka Keisuke, Iwanaga Masako, Yasunaga Jun-ichirou, et al.	4. 巻 131
2. 論文標題 Prognostic relevance of integrated genetic profiling in adult T-cell leukemia/lymphoma	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Blood	6. 最初と最後の頁 215 ~ 225
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1182/blood-2017-01-761874	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Takiuchi Yoko, Kobayashi Masayuki, Tada Kohei, Iwai Fumie, Sakurada Maki, Hirabayashi Shigeki, Nagata Kayoko, Shirakawa Kotaro, Shindo Keisuke, Yasunaga Jun-ichirou, Murakawa Yasuhiro, Rajapakse Vinodh, Pommier Yves, Matsuoka Masao, Takaori-Kondo Akifumi	4. 巻 7
2. 論文標題 HTLV-1 bZIP factor suppresses TDP1 expression through inhibition of NRF-1 in adult T-cell leukemia	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 12849
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-017-12924-0	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

〔学会発表〕 計47件 (うち招待講演 4件 / うち国際学会 12件)

1. 発表者名 Jun-ichirou Yasunaga
2. 発表標題 Molecular mechanisms for persistent infection and oncogenesis by human T-cell Leukemia virus type 1
3. 学会等名 The 18th Awaji International Forum on Infection and Immunity (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Jun-ichirou Yasunaga, Yusuke Higuchi, Yu Mitagami, Koichi Ohshima, Masao Matsuoka
2. 発表標題 Loss of IL-6 accelerates inflammation and lymphomagenesis in HTLV-1: bZIP factor transgenic mice by modulating Foxp3/IL-10 axis
3. 学会等名 19th International Conference on Human Retrovirology HTLV and Related Viruses (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yusuke Higuchi, Jun-ichirou Yasunaga, Yu Mitagami, Koichi Ohshima, Masao Matsuoka
2. 発表標題 HTLV-1 Dysregulates IL-6 and IL-10-JAK/STAT Signaling and Induces Leukemia/Lymphoma CD4+T-Cell with Regulatory T-Cell-like Signatures
3. 学会等名 The 61st American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 田中 梓、安永 純一郎、藤本 明洋、松岡 雅雄
2. 発表標題 成人T細胞白血病のクロマチン構造解析
3. 学会等名 第6回日本HTLV-1学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 井崎 幹子、安永 純一郎、松本 美穂、七條 敬文、井上 明威、河北 敏郎、アナート メラメッド、野坂 生郷、末廣 陽子、松岡 雅雄
2. 発表標題 臨床病態におけるHTLV-1感染細胞クローンの生体内動態
3. 学会等名 第6回日本HTLV-1学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 豊田 康祐、安永 純一郎、崔 日承、末廣 陽子、鶴池 直邦、岡村 純、松岡 雅雄
2. 発表標題 ATLに対する同種造血幹細胞移植におけるHTLV-1プロウイルス配列の臨床的意義
3. 学会等名 第6回日本HTLV-1学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 七條 敬文、安永 純一郎、大西 知帆、志村 和也、高 起良、竹之内 徳博、佐藤 佳、小柳 義夫、明里 宏文、野坂 生郷、松岡 雅雄
2. 発表標題 HTLV-1 及びSTLV-1プロウイルス配列の網羅的解析
3. 学会等名 第6回日本HTLV-1学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 馬 広勇、安永 純一郎、大島 孝一、松本 正、松岡 雅雄
2. 発表標題 Pentosan polysulfate suppresses HTLV-1 transmission and systemic inflammation induced by HBZ
3. 学会等名 第6回日本HTLV-1学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 村田 めぐみ、鷲崎 彩夏、関 洋平、Wei Keat TAN、森本 真弓、兼子 明久、夏目 尊好、鈴木 樹理、安永 純一郎、松岡 雅雄、水上 拓郎、明里 宏文
2. 発表標題 母子感染における抗体価・PVLの動態長期的調査-STLV-1自然感染ニホンザルを用いて-
3. 学会等名 第6回日本HTLV-1学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 長谷川 温彦、飯野 忠史、白土 基明、宇都宮 勇人、大野 博文、北浦 一孝、松谷 隆治、鈴木 隆二、永野 佳子、松岡 雅雄、神奈木 真理、末廣 陽子
2. 発表標題 Tax ベプチドパルス樹状細胞療法後の残存ATL 細胞およびTax 特異的CTL のTCR レパトア解析
3. 学会等名 第6回日本HTLV-1学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 川口 修治、清水 正和、安永 純一郎、高橋 めい子、岡山 昭彦、山野 嘉久、内丸 薫、研究協力施設 JSPFAD、川上 純、松岡 雅雄、松田 文彦
2. 発表標題 大規模検体におけるHLA・HTLV-1プロウイルス量の統合解析におけるHAM/TSP発症リスクの推定
3. 学会等名 第6回日本HTLV-1学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 樋口悠介、安永純一郎、松岡雅雄
2. 発表標題 IL-6/IL-10 シグナル経路の攪乱におけるHTLV-1 bZIP factorの病原性発現機構
3. 学会等名 第6回日本HTLV-1学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 安永純一郎、松岡雅雄
2. 発表標題 レトロウイルスがコードするアンチセンスRNAの核局在はウイルスの持続感染に関与する
3. 学会等名 第78回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 栗田大輔、安永純一郎、田中梓、松岡雅雄
2. 発表標題 Epigenetic alterations by transient expression of HTLV-1 Tax in ATL cell
3. 学会等名 第81回日本血液学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 樋口悠介、安永純一朗、三田上悠、大島孝一、松岡雅雄
2. 発表標題 IL-10-JAK-STAT signaling pathway is involved in inflammation and oncogenesis induced by HTLV-1 bZIP factor
3. 学会等名 第81回日本血液学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 松岡雅雄、安永純一朗
2. 発表標題 ヒトT細胞白血病ウイルス1型の免疫逃避機構と治療戦略
3. 学会等名 第5回日本HTLV-1学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 七條敬文、安永純一朗、大西知帆、エドワードマーフィー、松岡雅雄
2. 発表標題 HTLV-1 及びHTLV-2 キャリアにおけるプロウイルス配列の網羅的解析
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 村田めぐみ、鷺崎彩夏、関洋平、安永純一朗、松岡雅雄、水上拓郎、明里宏文
2. 発表標題 ニホンザルにおける高頻度なSTLV-1 自然感染に関する疫学調査
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 宇都宮勇人、飯野忠史、長谷川温彦、大野博文、平田聖子、安永純一郎、松岡雅雄、福田哲也、宇都宮與、赤司浩一、神奈木真理、末廣陽子
2. 発表標題 ATL に対するTax 標的樹状細胞ワクチン療法の5 年追跡調査結果
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 大野博文、長谷川温彦、宇都宮勇人、安永純一郎、松岡雅雄、飯野忠史、白土基明、福田哲也、石田高司、赤司浩一、神奈木真理、末廣陽子
2. 発表標題 抗 CCR4 抗体を併用したTax 標的樹状細胞ワクチン療法における免疫学的解析 第 1a/1b 相試験中間解析
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 馬広勇、安永純一郎、松岡雅雄
2. 発表標題 HTLV-1 bZIP factor RNAはプロモーター活性依存的に核に局在し、ATL細胞の増殖を促進する
3. 学会等名 第77回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 栗田大輔、安永純一郎、田中梓、Mahgoub Mohamed、松岡雅雄
2. 発表標題 間欠的HTLV-1 Tax発現に伴うクロマチン構造およびトランスクリプトーム変化
3. 学会等名 第77回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Ma, G., Yasunaga, JI., and Matsuoka, M.
2. 発表標題 NUCLEAR RETENTION AND FUNCTIONS OF HTLV-1 AND HIV-1 ANTISENSE RNAS
3. 学会等名 Nature Conferences, Viral Infection and Immune Response (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 豊田康祐、安永純一郎、崔日承、末廣陽子、鶴池直邦、岡村純、松岡雅雄
2. 発表標題 ATLに対する同種造血幹細胞移植における欠損型HTLV-1プロウイルスの臨床的意義：ATL-NST試験併合解析結果
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 Yasunaga, JI.
2. 発表標題 Molecular mechanisms of oncogenesis by human T-cell leukemia virus type 1.
3. 学会等名 The 13th International Symposium of the Institute Network for Biomedical Sciences (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Ma, G., Yasunaga, JI., and Matsuoka, M.
2. 発表標題 Promoter-mediated nuclear retention of HBZ RNA is involved in proliferation of adult T-cell leukemia (ATL) cells
3. 学会等名 25th East Asia Joint Symposium (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Shichijo, Jun-ichirou Yasunaga, Kazuya Shimura, Kei Sato, Yoshio Koyanagi, Patrick Green, Edward Murphy, Masao Matsuoka
2. 発表標題 Comprehensive analysis of proviral sequences in HTLV-1 and HTLV-2 carriers
3. 学会等名 第66回日本ウイルス学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yusuke Higuchi, Jun-ichirou Yasunaga, Yu Mitagami, Koichi Ohshima, Masao Matsuoka
2. 発表標題 Loss of IL-6 accelerates inflammation and lymphomagenesis in HTLV-1 bZIP factor transgenic mice
3. 学会等名 第19回熊本エイズセミナー（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kurita, D., Yasunaga, JI., Tanaka, A., Mahgoub, M., and Matsuoka, M.
2. 発表標題 Dynamic Changes of Chromatin Structure and Transcription By Transient Expression of HTLV-1 Tax in ATL Cells
3. 学会等名 The 60th American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Shiratsuchi, M., Fukuda, T., Iino, T., Hasegawa, A., Yasunaga, JI., Watanabe, K., Hirata, A., Utsunomiya, H., Ohno, H., Ishida, T., Akashi, K., Matsuoka, M., Kannagi, M. and Suehrio, Y.
2. 発表標題 Tax-targeting dendritic cell therapy for ATL: A Phase Ia/Ib clinical study
3. 学会等名 The 60th American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Furuta, R., Yasunaga, JI., Miura, M., Sugata, K., Saito, A., Akari, H., Ueno, T., Takenouchi, N., Fujisawa, J., Kouh, K., Shimizu, M., Matsuda, F., Melamed, A., Bangham, CR., and Matsuoka, M
2. 発表標題 HTLV-1 Infection in Multiple Lineages of Hematopoietic Cells.
3. 学会等名 18th Interbational Conference on Human Retrovirology HTLV and Related Viruses (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Mahgoub, M., Yasunaga, JI., Shimura, K., Furuta, R., and Matsuoka, M
2. 発表標題 Transient Tax Expression is Essential for ATL Survival: Insight Based on Single Cell Analysis
3. 学会等名 18th Interbational Conference on Human Retrovirology HTLV and Related Viruses (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Kinosada, H., Yasunaga, JI. Shimura, K., and Matsuoka, M
2. 発表標題 HTLV-1 bZIP Factor Promotes T-cell Proliferation by Impairing the Suppressive Function of TIGIT and PD-1
3. 学会等名 18th Interbational Conference on Human Retrovirology HTLV and Related Viruses (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 安永純一朗、菅田謙治、三浦未知、明里宏文、松岡雅雄
2. 発表標題 HTLV-1 bZIP factorを抗原としたワクチンの開発と霊長類モデルによる効果の検証
3. 学会等名 第27回抗ウイルス療法学会学術集会・総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 安永純一朗
2. 発表標題 HTLV-1による発がん機構
3. 学会等名 第20回日本レトロウイルス研究会 夏季セミナー（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 安永純一朗
2. 発表標題 HTLV-1がコードする2つのがん遺伝子taxとHTLV-1 bZIP factor の相反する機能と役割
3. 学会等名 第4回日本HTLV-1学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Ma, G., Yasunaga, JI., Miura, M., Matsumoto, T., Matsuoka, M
2. 発表標題 HBZ downregulates miR-455, a tumor suppressor microRNA in ATL
3. 学会等名 第4回日本HTLV-1学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Mahgoub, M. Yasunaga, JI., Tanabe, J., Matsuoka, M
2. 発表標題 Characterization of p12, p30 and p13 Accessory Genes Conservation in Simian T-cell Leukemia Virus Type-1
3. 学会等名 第4回日本HTLV-1学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 樋口悠介、安永純一郎、三田上侑生、大島孝一、松岡雅雄
2. 発表標題 IL-6の抑制はHBZによる炎症、発がんを加速する
3. 学会等名 第4回日本HTLV-1学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 田中梓、安永純一郎、藤本明洋、松岡雅雄
2. 発表標題 成人T細胞白血病細胞のクロマチン構造解析
3. 学会等名 第4回日本HTLV-1学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 豊田康祐、安永純一郎、川月章弘、松岡雅雄
2. 発表標題 HTLV-1 bZIP factorによる c-fos遺伝子発現制御機構
3. 学会等名 第4回日本HTLV-1学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Mahgoub, M., Yasunaga, JI., Iwami, S., and Matsuoka, M
2. 発表標題 Transient expression of HTLV-1 Tax is critical event for persistence of adult T-cell leukemia cells
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 Toyoda, K., Yasunaga, JI., Kawatsuki, A., and Matsuoka, M
2. 発表標題 HTLV-1 bZIP factor suppresses c-fos transcription to hijack cellular signaling pathways
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 Yasunaga, JI., and Matsuoka, M
2. 発表標題 HTLV-1 bZIP factor downregulates miR-455, a tumor suppressor microRNA in ATL
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 Higuchi, Y., Yasunaga, J., Mitagami, Y., Ohshima, K., and Matsuoka, M
2. 発表標題 Loss of IL-6 accelerates inflammation and lymphomagenesis in HTLV-1 bZIP factor transgenic mice lymphomagenesis in HTLV-1 bZIP factor transgenic mice
3. 学会等名 第79回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Mahgoub, M., Yasunaga, JI., and Matsuoka, M
2. 発表標題 Evolutional insight on accessory genes of simian T-cell leukemia virus type 1
3. 学会等名 第65回日本ウイルス学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Ma, G., Yasunaga, JI., and Matsuoka, M
2. 発表標題 HTLV-1 bZIP factor (HBZ) downregulates miR-455, a tumor suppressor microRNA in HTLV-1 infected cells
3. 学会等名 第65回日本ウイルス学会学術集会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>ヒトT細胞白血病ウイルス1型 (HTLV-1) の新しい感染維持機構を解明 http://www.infront.kyoto-u.ac.jp/achievements/post-3010/ ヒトT細胞白血病ウイルス1型 (HTLV-1) の新しい感染維持機構を解明 http://www.kyoto-u.ac.jp/ja/research/research_results/2017/180123_1.html The fewer the deadlier https://www.kyoto-u.ac.jp/en/research/research_results/2017/180123_1.html</p>
--

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