

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 5 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24591383

研究課題名(和文) ATLヒト化マウスを用いた腫瘍化機構と新規同定癌幹細胞分画の解析による治療法開発

研究課題名(英文) Analyzing the mechanisms underlying ATL leukemogenesis and identifying new markers of ATL stem cell using ATL humanized mice

研究代表者

矢持 忠徳 (Yamochi, Tadanori)

東京大学・新領域創成科学研究科・特任研究員

研究者番号：80306844

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：成人T細胞白血病(ATL)において癌幹細胞が存在するか検討した。我々はATLの癌幹細胞を生着能を有する細胞集団と定義した。この目的の達成のためにATLにおいて連続移植継代株を作成した。ATL患者由来の末梢血からNOJマウスへ肝臓内移植により作成したヒト化マウスの連続移植継代を複数例成功させた。その中でCD4+ CCR4+でソーティングし連続移植継代したものから生着した細胞集団はATL様のPhenotypeを示した。この細胞集団において生着能に差をおける細胞集団が存在するかを連続移植継代株の網羅的染色を用いて検討しており、複数の候補が存在していることを確認できた。

研究成果の概要(英文)：We have been searching for cancer stem cells (CSCs) of adult T cell leukemia (ATL). We have defined CSCs in the tumor as tumorigenic cells capable of dividing into tumorigenic cells and non-tumorigenic cells, which can be distinguished based on their cell surface markers and serial transplantability in immunodeficient mice. We successfully established a number of serially transplanted cell lines by intra-liver transplantation of PBMC from ATL patients into NOJ mice. One of the cell lines, derived from CD4+ CCR4+ sorted cells showed ATL-like phenotypes such as the infiltration into spleen, liver, lung and bone marrow, and the surface markers of CD4+, CCR4+, CD5+, cytoplasmic CD3+ and surface CD3-. This cell line harbored complicated chromosomal abnormalities including t(11, 14) translocation and a partial trisomy of chromosome 14. We have identified candidate markers that can discriminate the tumorigenic cells from non-tumorigenic cells in the CD4+ CCR4+ transplanted cell line.

研究分野：腫瘍学

キーワード：Adult T cell leukemia Cancer stem cells Tumor initiating cells

1. 研究開始当初の背景

研究代表者はこれまでに ATL 患者末梢血由来の細胞集団を NOJ (NOD-SCID/ Jak3 Null) マウス (岡田誠次先生から供与頂いた) (Int J Hematol 88(5):476-482, 2008) に移植することにより ATL 細胞そのものを連続的に移植しその細胞の性質を観察した。

2. 研究の目的

成人 T 細胞白血病 (ATL) は HTLV-1 感染が原因で発症するがその感染から発症までに約 50 年以上要し、約 5% が発症する。また発症すると化学療法耐性を示し極めて予後不良である。そのためその治療対策が極めて深刻な研究課題となっている。最近多くの化学療法耐性の腫瘍疾患において癌幹細胞の存在が報告されている。ATL においてもそのような細胞集団が存在するのか、存在する場合の性質などを検証することを目的とした。

3. 研究の方法

連続移植継代株作成

ATL 患者末梢血由来の細胞をフィコールにて分離した PBMC をあるいはヒト細胞表面マーカー (CD4, CCR4, CD3) を Cell Sorter (Mo Flo) を用いてソーティングをおこなった細胞集団を NOD-SCID/Jak3 null マウスの肝臓内あるいは腹腔内に Injection した。

移植細胞の動態解析

移植細胞を NOJ マウスに移植後、腫瘍による衰弱が確認出来た時点で供死させ、脾臓、血液、骨髄を単核球分離し FACS 解析を行った。

HTLV-1 プロウイルスの解析

末梢血および脾臓より単核球を分離して HTLV1 Px 領域内に設定した PCR Primer と内部標準 RNAseP 遺伝子を用い Taqman プローブ法において定量的 PCR を行った。プロウイルス量は $px / (RNAseP/2) * 100$ で算出した。

移植細胞のクローナリティの解析

HTLV-1 プロウイルスの一部および、その組み込み部位に隣接したヒトゲノム DNA を増幅するために、Inverse PCR (IV PCR) 法を用いた。ゲノム DNA を、PstI で反応させた後 T4 ligase

により環状化させ、PCR の鋳型とした。Primer は HTLV-1 の LTR および px 領域を用いた。

4. 研究成果

その上記の目的を達成するために我々は癌幹細胞を生着能を有する細胞集団 (Tumorigenic cells) ととらえ以下の 4 つのような細胞集団が存在するかを検討した。1. 腫瘍原性のある少数の細胞集団、2. 免疫不全マウスに連続移植可能、3. 腫瘍原性のない細胞とマーカーで区別できる、4. その細胞が分裂・増殖した際に、再び腫瘍原性のあるものとならないものからなる集団を生じる、以上のような定義を満たす細胞集団を作成するため

にまず連続移植継代株の作成を検討した。

患者 PBMC を用いた継代

まず ATL 患者末梢血 PBMC を NOJ マウスに移植して継代を行った。施行した中で最も継代ができたもので 3 代の継代が可能となった。しかしこれは高い Proviral load (2 代目で 770%) を示し 4 代目以降の継代は不可能であった。このことはまずウイルスロードが非常に高いこと、また病理診断によるとこれらの細胞の形態は Spindle Shape であることが特徴的でありいわゆるリンパ腫タイプとは形態的に異なっていた。また宮崎大学の岡山先生の報告によると HTLV1 キャリア由来の PBMC の 2 代までの連続移植を行うとウイルスロードが 1000% 程度に上昇した。さらに FISH により 1 細胞当たり HTLV1 のシグナルが 10 個ほど検出されていた (*Intervirolgy*, 2010;53(4):229-39)。我々の細胞株においても類似した現象が起こっていると推察している。従って我々はこの 3 から 4 代目までの移植において移植が停止する現象はウイルス異常感染による増殖であると考えた。

患者 PBMC を Sorting した継代

そこで次にウイルスの感染を低く抑えるために ATL 細胞とそれ以外の細胞を分けて移植を行うことにした。これにより感染する細胞は低く抑えられると考えた。しかし ATL 細胞の存在する細胞表面マーカーは現在までに完全に同定されているわけではない。そこで 2 種類の組み合わせでソーティングを行った。その 2 種類は CD4+CCR4+ を ATL 分画とするものあるいは CD4+CD3Lo を ATL 分画とするものがある。

CD4+CCR4+ 連続移植継代株

ATL 患者末梢血 (Chronic type) から CD4+CCR4+ cell をソーティングして 10 代まで連続移植継代ができた。一方コントロールとして CD4+CCR4+ depleted Fraction と PBMC においては数代しか継代できなかった (表 1)。しかもこの細胞株は Frozen Stock したのものからでも移植が可能であった。これらの脾臓単核球のウイルスロードは Frozen Stock (4 代目)、7 代目、8 代目でそれぞれ 131%、174%、181% (図 1) さらにそれぞれの Human CD45 陽性細胞のキメラ率はそれぞれ 61%、86%、75% であった。また HTLV1 のインテグレーションサイトは IV PCR 解析の結果、2 本見られその 2 本のインテグレーションサイトが 4 代目以降でも確認され、他のメジャーインテグレーションサイトは確認出来なかった (図 1)。このことは HTLV-1 がクローナリティに増殖していることを示唆しており、生着している細胞は腫瘍であることが強く示唆された。またこれは preliminary な結果であるが次世代シーケンサーによる HTLV-1 によるクローナリティ解析によりメジャーインテグレーションサイトの一つは

移植前の患者の HTLV-1 integration site と同一のものであることが確認出来ている。この結果は先ほどの PBMC で NOJ マウスに移植しそのウイルスロードが2代目で 770%を示したものに比べて明らかにウイルスロードが低くまた病理学的な形態はリンパ腫型の形態を示していた。以上の点から移植細胞は腫瘍増殖を起こしていると推察している。

	1st	2nd	3rd	4th	5th	6th	7th	8th	9th
CD4+CCR4+(1.7X10 ⁴)	80	37	22	25	23	26	21	21	21
CD4+CCR4+ depleted (6.3X10 ⁴)	34	23	Stop						
PBMC (1X10 ⁴)	34	65	Stop						

表 1 連続移植継代各代に要する日数

またコントロール分画として PBMC と PBMC から Sorting した CD4+ CCR4+ Depleted Cell Fraction においては数代だけの継代しか成功できなかった(表 1)。

また CD4+ CCR4+ sorted Cell fraction においては HTLV-1 のクローナルな増殖が確認出来ており、移植されたマウスにがん幹細胞が存在する事も強く示唆された。そこでこの CD4+CCR4+ 連続移植継代株は ATL に類似しているか否かを検討するために腫瘍の浸潤先を病理学的に検討した。16 回の Frozen Stock 5 代目 CCR4 移植マウスの病理学的検討の結果必ず浸潤する部位は脾臓、肝臓、肺、骨髄であった。しかしその他の臓器への浸潤も見られたが 16 回全てで見ることは出来なかった。

次になぜ CD4+CCR4+ のみに生着し PBMC も含めてそれ以外の分画が生着しないのかを検討した。ウイルスロードが上昇せず HTLV1 のクローナルな増殖が CCR4+CD4+ において確認出来ていることから CD4+CCR4+ においてのみ移植中に何らかの ATL 化する事象が起こっているのではないかと考えた。その 1 つの仮説として複雑な染色体転座の有無について検討した。その結果連続移植継代の 4 代目において t(11,14)に加えて、14 番染色体上に部分 Trisomy が存在する事までが明らかにした。したがって分子生物学的にいつ染色体転座が発生したか検討できるところまで到達している。そしてその染色体転座は 1 代目に発症している可能性が極めて高いことが示唆されている。そこでその転座が発症した時点を同定できた場合このモデルを ATL 発症モデルとして発表する予定である。また十代移植した細胞集団の細胞表面マーカーも CD4+ CCR4+ surface CD3- Cytoplasmic CD3+ CD5+ CD25+を保持していた。

以上より、連続的に移植できた細胞集団は HTLV-1 をプロウイルスとして保持して Proviral load が 200%前後で ATL Like な細胞表面マーカーを有し、複雑な染色体転座も有する ATL に類似した細胞集団が存在すると

判断した。以上より我々が定義した癌幹細胞条件の 1 つである連続移植継代が可能であることは示された。そこでそれらの生着能を有する細胞集団がマーカーで分けられるかを検討した。

細胞表面マーカーの網羅的染色において陽性であるものを検討した。この細胞集団に生着能に差のある CD4+ CCR4+ 由来の連続移植継代株に共通して生着能に差のある細胞表面マーカーを検討した。まず 4 代目において CD5Hi と CD5Lo で Sorting したところ若干の生着能の差が見られた。しかしこの差は 5 代目以降のものに見られなかった。そこでさらに候補を調べ複数の候補を検討中である。

CD3Hi CD4+および CD3Lo CD4+連続移植継代株

次に別の ATL 患者においても同様に連続移植継代が可能か検討した。この患者は ATL Acute type の患者でマウスに移植するために PBMC から Sorting を行ったところ、すでに CCR4 はほとんど発現が認められなかった。そこで CD3 に着目した。その理由は ATL 細胞において CD3 の発現の減弱が認められる事が報告されているためである。そこで CD4 陽性細胞の分画中で CD3 強弱の発現の差で Sorting を行った。そしてこれらをマウスへ移植した結果驚いたことに ATL 細胞が存在すると思われる CD3Lo の分画より CD3Hi の分画において先に 5 代以上の連続移植が可能であることが示された。さらにその生着した細胞集団の CD3 の発現強度は連続移植継代の 2 代目以降は CD3Hi と思われる細胞集団はほとんど認められず CD3Lo へ移行していた。このことは CD3Hi の細胞集団が CD3Lo へ移行することを示唆しており、その移行後も連続移植継代できたことを示している。

	1st	2nd	3rd	4th	5th
CD3Hi CD4+ (3X10 ⁴)	60	37	60	28	24
CD3Lo CD4+ (3X10 ⁴)	62				
PBMC (3X10 ⁴)	67	42	49	49	

表 2 CD3HiCD4+ 連続継代株が 5 代に達した時点での各分画との継代に要した日数の比較

	1st	2nd	3rd	4th	5th
CD3Lo CD4+ (3X10 ⁴)	62	201	124	53	111

表 3 CD3Lo CD4+が 5 代まで達した日数

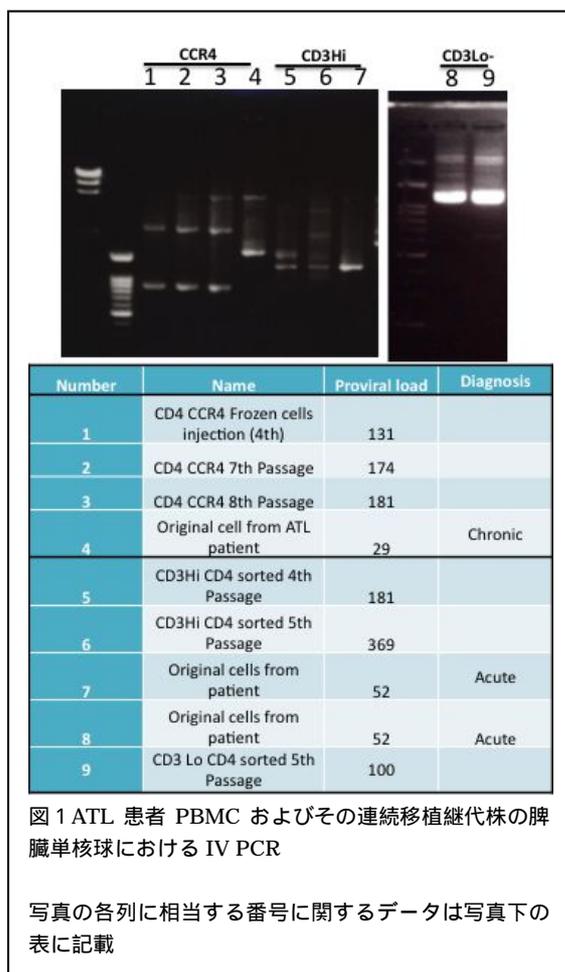
そこでこのように CD3Lo 移行後にも生着能が示される細胞集団がヒト患者内にも存在するのでは無いか、もしいるとすれば CD3Lo で Sorting した細胞集団も連続移植継代される可能性があると考え、着目したところ CD3Lo は CD3Hi より生着日数は明らかに時間を要するが、生着することが確認できた(表 2、

表3)。

次に連続移植継代株の HTLV-1 インテグレーションサイトを IV PCR で調べたところ CD3Hi、CD3Lo とともに患者の Major Integration site と同一であることが示された(図1)。

しかしながら CD3Hi は PVL が移植継代を重ねると上昇するが 3Lo の PVL は 100% を示しそれ以降上昇は見られていない(図1)。このことは同一 Integration site を有するにも関わらず、この2つの細胞集団において腫瘍の増殖速度および HTLV-1 ウイルスの感染能が異なることを強く示唆している。

したがって 3Hi 3Lo 由来の細胞集団は患者体内で生着能を有する細胞集団がすでに存在し、しかも同一患者個体内において同一 HTLV-1 Integration site を保持するにも関わらず性質の異なる細胞が存在する事が示唆され、現在はこの点を精査している。



以上より患者 PBMC をそのまま Injection すると Proviral load が異常に高くなる現象が見られるが、少なくとも ATL 患者由来 PBMC から CD4+ CCR4+由来の細胞集団と CD3LoCD4+由来の細胞集団から Sorting 後、移植した連

続移植継代株においてはウイルスの異常感染を起こさないと判断している。この2つのモデルは ATL 発症において重要であり、このモデルを中心に研究を進めている。

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 12 件)

1. Kobayashi S, Watanabe E, Ishigaki T, Ohno N, Yuji K, Nakano K, Yamochi T, Watanabe N, Tojo A, Watanabe T, Uchimaru K. Advanced human T-cell leukemia virus type 1 carriers and early-stage indolent adult T-cell leukemia-lymphoma are indistinguishable based on CADM1 positivity in flow cytometry. *Cancer Sci*. 2015;106(5):598-603.
2. Suehiro Y, Hasegawa A, Iino T, Sasada A, Watanabe N, Matsuoka M, Takamori A, Tanosaki R, Utsunomiya A, Choi I, Fukuda T, Miura O, Takaishi S, Teshima T, Akashi K, Kannagi M, Uike N, Okamura J. Clinical outcomes of a novel therapeutic vaccine with Tax peptide-pulsed dendritic cells for adult T cell leukaemia/lymphoma in a pilot study. *Br J Haematol*. 2015 ;169(3):356-367. 査読あり
3. Kuramitsu M, Okuma K, Yamagishi M, Yamochi T, Firouzi S, Momose H, Mizukami T, Takizawa K, Araki K, Sugamura K, Yamaguchi K, Watanabe T, Hamaguchi I., J Clin Microbiol. 2015;53(2):587-96. Identification of TL-Om1, an adult T-cell leukemia (ATL) cell line, as reference material for quantitative PCR for human T-lymphotropic virus 1. 査読あり
4. Ishigaki T, Zaike Y, Nojima M, Kobayashi S, Ohno N, Uchimaru K, Tojo A, Nakauchi H, Watanabe N. Quantification of adult T-cell leukemia/lymphoma cells using simple four-color flow cytometry. *Clin Chem Lab Med*. 53(1): 85-93, 2015. 査読あり
5. 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 査読あり
6. 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* 2014;105(9):1160-9 査読あり
7. 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 Medicine* 6:46, 2014 査読あり
 8. Asanuma S, Yamagishi M, Kawanami K, Nakano K, Sato-Otsubo A, Muto S, Sanada M, Yamochi T, Kobayashi S, Utsunomiya A, Iwanaga M, Yamaguchi K, Uchimaru K, Ogawa S, Watanabe T. Adult T-cell leukemia cells are characterized by abnormalities of Helios expression that promotes T-cell growth. *Cancer Sci* 104(8):1097-1106, 2013 査読あり
 9. Ohno N, Kobayashi S, Ishigaki T, Yuji K, Kobayashi M, Sato K, Watanabe N, Tojo A, Uchimaru K, Loss of CCR4 antigen expression after mogamulizumab therapy in a case of adult T-cell leukaemia-lymphoma. *Br J Haematol.* 163(5): 683-685, 2013 査読あり
 10. Kobayashi S, Tian Y, Ohno N, Yuji K, Ishigaki T, Isobe M, Tsuda M, Oyaizu N, Watanabe E, Watanabe N, Tani K, Tojo A, Uchimaru K. The CD3 versus CD7 Plot in Multicolor Flow Cytometry Reflects Progression of Disease Stage in Patients Infected with HTLV-I. *PLoS One.* 2013;8(1):e53728. Epub 2013 Jan 22. 査読あり
 11. Ishigaki T, Isobe M, Kobayashi S, Yuji K, Ohno N, Watanabe N, Tojo A, Uchimaru K. Development of peripheral T-cell lymphoma not otherwise specified in an HTLV-1 carrier. *Int. J. Hematol.* 97(5): 667-672, 2013. 査読あり
 12. Yamagishi M, Nakano K, Miyake A, Yamochi T, Kagami Y, Tsutsumi A, Matsuda Y, Sato-Otsubo A, Muto S, Utsunomiya A, Yamaguchi K, Uchimaru K, Ogawa S, Watanabe T. Polycomb-mediated loss of miR-31 activates NIK-dependent NF-kB pathway in adult T-cell leukemia and other cancers. *Cancer Cell* 21(1):121-135, 2012 査読あり
- [学会発表](計 18 件)
1. Firouzi S, Yamochi T, Lopez O, Suzuki Y, Nakai K, Sugano S, Watanabe T, "Monitoring clonal composition of HTLV-1-infected cells based on provirus integration sites", 第 37 回日本分子生物学会年会、パシフィコ横浜、横浜、2014 年 11 月 27 日 (2014 年 11 月 25 日~27 日)
 2. Nakashima M, Yamochi T, Higashihara M, Watanabe T, Horie R, "CD30 expressing cells in HTLV-1 carriers reveal abnormal nuclear morphology resembling flower cells", 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 (2014 年 10 月 31 日~11 月 2 日)
 3. Yamagishi M, Takahashi R, Sakai N, Fujikawa D, Nakagawa S, Yamochi T, Yamochi T, Nakano K, Uchimaru K, 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 (2014 年 10 月 31 日~11 月 2 日)
 4. Sanaz Firouzi, Tadanori Yamochi, Yosvany López, Yutaka Suzuki, Kenta Nakai, Sumio Sugano, Toshiki Watanabe, "A new high-throughput method to investigate the clonality of HTLV-1-infected cells based on provirus integration sites", 第 73 回日本癌学会学術総会、パシフィコ横浜、横浜、2014 年 9 月 25 日 (2014 年 9 月 25 日~27 日)
 5. 矢持忠徳、守田陽平、矢持淑子、Sanaz Firouzi、佐々木陽介、渡辺信和、内丸薫、宇都宮與、渡邊俊樹、「Putative ATL tumor initiating cells の解析」、第 73 回日本癌学会学術総会、パシフィコ横浜、横浜、2014 年 9 月 25 日 (2014 年 9 月 25 日~27 日)
 6. 石垣智寛、小林誠一郎、大野伸広、中野伸亮、宇都宮與、山崎聡、渡辺信和、東條有伸、中内啓光、内丸薫、急性型 ATL における細胞表面抗原のクラスタリング解析と ATL 幹細胞マーカーの検索、第 1 回日本 HTLV-1 学会、口頭発表、2014 年 8 月 24 日 (東京大学医科学研究所、東京)
 7. Sanaz Firouzi, Tadanori Yamochi, Yosvany López, Yutaka Suzuki, Kenta Nakai, Sumio Sugano, Toshiki Watanabe, "A new high-throughput method to investigate the clonality of HTLV-1-infected cells based on provirus integration sites", 第 1 回日本 HTLV-1 学会学術集会、東京大学医科学研究所、2014 年 8 月 23 日 (2014 年 8 月 22 日-8 月 24 日)
 8. 渡辺信和、佐藤奈津子、渡辺恵理、崔日承、鶴池直邦、ATL に対する臍帯血移植後の ATL 細胞と免疫細胞の 12 カラー FACS 解析、第 1 回日本 HTLV-1 学会、口頭発表、2014 年 8 月 23 日 (東京大学医科学研究所、東京)
 9. 中島誠、矢持忠徳、東原正明、渡邊俊樹、堀江良一、「CD30 は HTLV-1 キャリアにおける異常リンパ球に発現し、核の形態変化に關与する」、第 1 回日本 HTLV-1 学

- 会学術集会、東京大学医科学研究所、2014年8月23日(2014年8月22日-8月24日)
10. Nobukazu Watanabe: Clinical application of multi-color flow cytometry -Analysis of pathophysiology in common diseases-, IMSUT-SIMS symposium (Nov 16, 2013, Soonchunhyang University, Korea)
 11. 佐藤均、Sanaz Firouzi、渡邊俊樹、矢持忠徳、「免疫不全マウスに連続継代移植されたヒト腫瘍細胞の継代5代目における染色体解析」、染色体学会第64回年会、富山大学五福キャンパス、富山、2013年11月8日-11月10日
 12. Seiichiro Kobayashi, Eri Watanabe, Tomohiro Ishigaki, Nobuhiro Ohno, Koichiro Yuji, Kazumi Nakano, Tadanori Yamochi, Toshiki Watanabe, Nobukazu Watanabe, Arinobu Tojo, Kaoru Uchamaru, The CD7 vs CADM1 plot in FACS is useful for selection of advanced HTLV-1 carriers. Poster, The 75th Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology, Oct. 11, 2013, Sapporo.
 13. 矢持忠徳、守田陽平、矢持淑子、Sanaz Firouzi、佐々木陽介、若林翼、渡辺信和、内丸薫、宇都宮與、渡邊俊樹、「Putative ATL tumor initiating cells の解析」、第72回日本癌学会学術総会、パシフィコ横浜、横浜、2013年10月3日(2013年10月3日-10月5日)
 14. Sanaz Firouzi、矢持忠徳、Lopez Yosvany、鈴木穰、中井謙太、菅野純夫、渡邊俊樹、Development and validation of a new high-throughput method to investigate T-cell-clonality and integration site preference among HTLV-1-infected individuals、第6回HTLV-1研究会・シンポジウム、東京大学医科学研究所、2013年8月25日(2013年8月23日-8月25日)
 15. 若林翼、矢持忠徳、矢持淑子、佐々木陽介、Sanaz Firouzi、瀧本雅文、渡邊俊樹、「成人T細胞白血病(ATL)における、がん幹細胞微小環境の組織病理学的同定の試み」、第6回HTLV-1研究会・シンポジウム、東京大学医科学研究所、2013年8月23日-8月25日
 16. 矢持忠徳、守田陽平、矢持淑子、Sanaz Firouzi、佐々木陽介、渡辺信和、内丸薫、宇都宮與、渡邊俊樹、「ATLにおけるTumor initiating cell 探索の試み」、第6回HTLV-1研究会・シンポジウム、東京大学医科学研究所、2013年8月23日-8月25日
 17. 若林翼、矢持忠徳、矢持淑子、佐々木陽介、Sanaz Firouzi、瀧本雅文、渡邊俊樹、「成人T細胞白血病/リンパ腫(ATLL)にお

- ける、がん幹細胞微小環境の組織病理学的同定の試み」、第102回日本病理学会総会、ロイトン札幌、札幌、2013年6月6日-6月8日
18. 矢持忠徳、守田陽平、矢持淑子、佐々木陽介、渡辺信和、Sanaz Firouzi、内丸薫、宇都宮與、渡邊俊樹、「成人T細胞性白血病におけるTumor Initiating Cellの探索の試み」、第5回HTLV-1研究会・シンポジウム、東京大学医科学研究所、2012年8月26日(2012年8月25日-8月26日)

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究代表者

矢持 忠徳 (Yamochi Tadanori)

東京大学・大学院新領域創成科学研究科・特任研究員

研究者番号：80306844

(2)研究分担者

渡辺 信和 (Watanabe Nobukazu)

九州がんセンター・細胞治療科・医長

研究者番号：10334278