

令和 4 年 5 月 25 日現在

機関番号：30109

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2021

課題番号：18K06036

研究課題名(和文)成人T細胞白血病の病態モデルとしての牛白血病：新規がん抑制遺伝子DOKの解析

研究課題名(英文)Bovine leukemia virus infection as a model of HTLV-1 -Dok genes function-

研究代表者

大杉 剛生 (Ohsugi, Takeo)

酪農学園大学・獣医学群・教授

研究者番号：00211102

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：Downstream of tyrosine kinase(DOK)ファミリー分子は癌化抑制に働く。そこで、まだよく検索されていない健康牛の血液細胞におけるDOK遺伝子の発現、牛白血病腫瘍およびその腫瘍株における発現についても検索した。健康牛血液細胞では、T細胞でDOK1/2、B細胞ではDOK1/3が発現しており、マウスでの報告と同様であった。一方、B細胞由来である牛白血病細胞株KU-1のDOK3遺伝子発現量は正常B細胞と比較すると4倍以上発現していた。野外牛リンパ腫のDOK3遺伝子も正常B細胞の平均2倍程度高く発現していた。一方、DOK1/2遺伝子は、健康牛と発現は変わらなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

DOK1/2/3遺伝子は血液細胞に発現し白血病的発症を抑制すると考えられている。健康牛ではB細胞では、DOK3の発現が認められるが、牛白血病を発生するとさらにその発現が増加する。本来DOK3はがん発生を抑制するはずであるが、その抑制機構が暴走している可能性がある。この機構を探索することにより牛白血病の発症のメカニズムを解明できる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：Downstream of tyrosine kinase (DOK) family molecules act suppressively on cancer development. Therefore, we also searched for the expression of the DOK gene in the blood cells of healthy cattle, which has not been well known, and the expression in bovine leukemia tumors and their tumor lines. In healthy bovine blood cells, DOK1 / 2 was expressed in T cells and DOK1 / 3 was expressed in B cells, which was similar to the report in mice. On the other hand, the expression level of the DOK3 gene in the bovine leukemia cell line KU-1, which is derived from B cells, was more than 4-fold higher than that in normal B cells. The DOK3 gene in field bovine lymphoma was also expressed about twice as high as normal B cells on average. On the other hand, the expression of the DOK1 / 2 gene was the same as that of healthy cattle.

研究分野：実験動物学

キーワード：ウシ 牛白血病 DOK1遺伝子 DOK2遺伝子 DOK3遺伝子 HTLV-1 BLV

1. 研究開始当初の背景

ヒトT細胞白血病ウイルス (Human T cell leukemia virus type 1 : HTLV-I) は、主に母乳を介して感染し、約 60 年間もの長い潜伏期間の後、感染キャリアのおおよそ 5% に腫瘍疾患である成人T細胞白血病 (Adult T-cell leukemia: ATL) を引き起こす[1]。また、近縁のウイルスであるウシ白血病ウイルス (Bovine leukemia virus : BLV) は感染後、長い潜伏期間の後、約 30% がリンパ球増多症もしくは持続性リンパ球増多症を示し、病態が進むと 2~3% にウシ白血病を引き起こす[2]。HTLV-I および BLV はデルタレトロウイルス属に分類され、ウイルスの構造遺伝子およびアクセサリー遺伝子は非常に良く似ている[1, 2]。これらのことから、BLV は HTLV-I とウイルス性状、宿主に対する病原性等が類似しており、HTLV-I 感染症のモデルとして有用であると考えられる[2]。

Downstream of tyrosine kinase (DOK) ファミリー分子は、チロシンキナーゼシグナル伝達において、抑制的に働くホスト側のアダプター分子である[3]。DOK ファミリー分子は NH₂ 末端にプレクトリン相同 (PH) ドメイン、中央にホスホチロシン (PTB) ドメイン、そして、COOH 末端にプロリンまたはチロシンが続く類似の構造を持つ。DOK ファミリー分子は、DOK1-7 までが同定されており、DOK1-3 は主に造血細胞および骨髄細胞に発現し、DOK4-6 は神経系、DOK7 は骨格筋および心筋に優位に発現する[3]。DOK 遺伝子のうち、DOK1-3 は、種々の癌の発生に抑制的に働く遺伝子であることが報告されている[3]。HTLV-I 感染症においても DOK1-3 が抑制的に関与していることが示唆されている[4, 5]。一方、近縁のウイルスである BLV については、ウシでの正常な DOK 遺伝子の発現を含め、詳細は良くわかっていない。

2. 研究の目的

本研究では、HTLV-I と近縁である BLV が誘発するリンパ腫において、その癌化機構に DOK 遺伝子の関与があるかどうかを検討するために健常牛末梢血単核球(peripheral blood mononuclear cell: PBMC)、T細胞 rich、B細胞 rich、牛白血病細胞株 KU-1 および野外牛リンパ腫を用いて DOK1-3 遺伝子の発現量について比較検討し、BLV における DOK 遺伝子の関与について調べた。

3. 研究の方法

1) 材料

酪農学園大学動物医療センターで飼育されている健常な実習牛 10 頭の頸静脈から、血液を採取し、PBMC を分離した。PBMC は、magnetic cell sorting (MACS)法を用いてさらに CD21⁻ (T細胞 rich) および CD21⁺ (B細胞 rich) 分画に分けた。BLV 感染の材料としては、ウシ B細胞白血病細胞株 KU-1 および野外リンパ腫検体 (北海道医療大学薬学部免疫微生物学岡崎克則教授提供) を使用した。

2) 各細胞および組織からの total RNA の抽出

分離した PBMC、CD21⁻、CD21⁺ および KU-1 細胞培養液を total RNA 抽出用試薬 ISOGEN (NIPPON Gene 社) を使用して RNA を抽出した。RNA later に浸して保存していた 40 検体の牛リンパ腫細胞は、5mm 角に切り出し、ISOGEN を添加し、RNA を抽出した。

3) 定量 PCR

抽出 RNA より ReverTra Ace® qPCR RT Master Mix with gDNA Remover キット (TOYOBO) を用い、cDNA を合成した。

各 cDNA から KOD SYBR® qPCR Mix (TOYOBO)、表 1 に示したプライマーを用いてリアルタイム PCR を実施し、各遺伝子を定量した。

表 1. 定量 PCR に用いたプライマー

Gene	Primer Sequence	
DOK1	Sense	5'-ATTGGAGCCACTTCTTTTCTGG-3'
	Antisense	5'-GTCATTTCCCTGTGCCGTCT-3'
DOK2	Sense	5'-TGGCCTCAAGCATGGCTAC-3'
	Antisense	5'-CATCTCCTCCACGCTCCATC-3'
DOK3	Sense	5'-AATGCTGGCGGAAGGTATG-3'
	Antisense	5'-AATGATCCGCCGTTCTCC-3'
β-actin	Sense	5'-GCGTGGCTACAGCTTACC-3'
	Antisense	5'-TTGATGTCACGGACGATTTTC-3'

4) BLV 感染確認のための PCR 解析

QIAamp DNAMini Kit (QIAGEN) を用いて、採取したリンパ腫から DNA を抽出後、BLV tax 遺伝子を標的とした PCR を行った。用いたプライマーは表 2 に示してある。

表 2 . BLV tax 遺伝子プライマー

Gene	Primer Sequence	
Tax Primer	Sense	5'- GCTCGCCTAGGGGTAGAATAC -3'
	Antisense	5'-TGGAAACAACCTTAGTAACGCATC -3'

5) 統計解析

各細胞の DOK1、DOK2 および DOK3 の発現比率は β -actin を内部標準として補正し、健常牛 PBMC における各 DOK 遺伝子の発現量を 1 としたときの相対的な発現量で算出した。統計処理には、フリーの統計ソフト R を用い Steel-Dwass 検定を使用し、信頼区間 95%、有意水準が両側で 5%にて分析を行った。

4 . 研究成果

1) 健常牛 PBMC、CD21⁻分画、CD21⁺分画およびウシ白血病細胞株 KU-1 における DOK 遺伝子の発現量の比較

DOK1 遺伝子の発現量の比較

各細胞および牛白血病細胞株 KU-1 株において健常牛 PBMC と比較して DOK1 遺伝子平均発現量は有意な差は見られなかったが、健常牛 CD21⁻分画においてやや増加傾向が見られた (図 1)

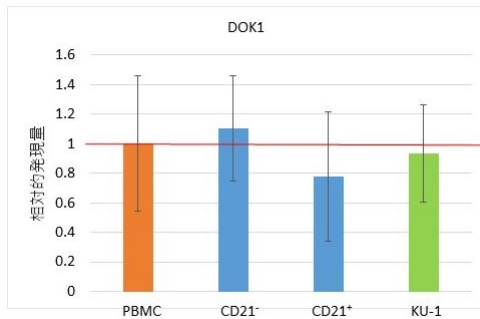


図 1 . 健常牛 PBMC、CD21⁻分画、CD21⁺分画および牛白血病細胞株 KU-1 における DOK1 遺伝子の発現。PBMC、CD21⁻、CD21⁺および KU-1 の平均発現量と標準誤差を示す。縦軸は、健常牛 PBMC での平均発現量を 1 としたときの相対的発現量として示し、横軸は各細胞および KU-1 を示す。

DOK2 遺伝子の発現量の比較

各細胞および牛白血病細胞株 KU-1 における DOK2 の平均発現量では、健常牛 PBMC と比較し、健常牛 CD21⁻分画は有意な上昇を示す一方、CD21⁺分画および KU-1 において顕著な減少を示した (図 2)

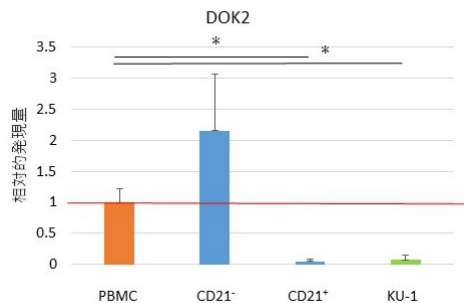


図 2 . 健常牛 PBMC、CD21⁻分画、CD21⁺分画および牛白血病細胞株 KU-1 における DOK2 遺伝子の発現。PBMC、CD21⁻、CD21⁺および KU-1 の平均発現量と標準誤差を示す。縦軸は、健常牛 PBMC での平均発現量を 1 としたときの相対的発現量として示し、横軸は各細胞および KU-1 を示す。

DOK3 遺伝子の発現量の比較

各細胞における DOK3 の平均発現量では、健康牛 PBMC と比較して健康牛 CD21⁺分画、牛白血病細胞株 KU-1 は有意な増加がみられた (図 3)。

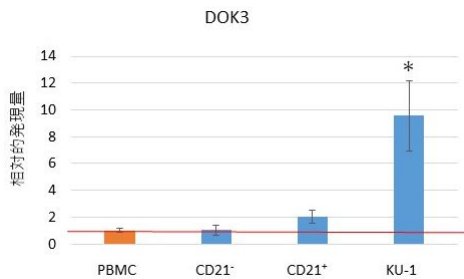


図3. 健康牛PBMC、CD21⁻分画、CD21⁺分画および牛白血病細胞株 KU-1 における DOK3 遺伝子の発現。PBMC、CD21⁻、CD21⁺および KU-1 の平均発現量と標準誤差を示す。縦軸は、健康牛 PBMC での平均発現量を 1 としたときの相対的発現量として示し、横軸は各細胞および KU-1 を示す。

健康牛における DOK1 の発現は、PBMC、CD21⁻分画(T 細胞 rich) CD21⁺ (B 細胞 rich) とともに発現量に差はなかった。DOK2 の発現は、CD21⁻分画で有意に高く、CD21⁺分画では低かった。DOK3 の発現は、CD21⁺分画で有意に高く、CD21⁻分画では低かった。一方、牛白血病由来細胞株である KU-1 (B 細胞) は、DOK2 の有意な低下、DOK3 の有意な上昇が特徴的であった。これらのことより、ウシの血液細胞における DOK1/2/3 の発現は、マウスの報告と同様に T 細胞では DOK1/2 が、B 細胞では DOK1/3 が発現していると考えられる[3]。また、B 細胞の腫瘍細胞株である KU-1 は、DOK1/3 が発現し B 細胞の特徴を示しており、DOK 3 の高発現が特徴的であった。

2) 野外牛リンパ腫における DOK3 の発現

野外リンパ腫からの BLV プロウイルスの検出

次に、野外においてリンパ腫と判断された牛のリンパ腫における DOK1/2/3 の発現を検討した。まず BLV のプロウイルスが検出されるか、BLV tax 領域を標的とした PCR を実施した。図 7 に示すように 40 例中 39 例に BLV が検出され、1 例 (No.9) が陰性であった (図 4)。

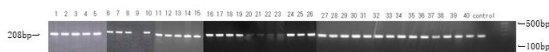


図4. 野外牛リンパ腫 40 例からの BLV プロウイルスの検出

野外牛リンパ腫における DOK3 の発現

健康牛 CD21⁺分画 (B 細胞 rich) と野外牛リンパ腫における DOK3 の平均遺伝子発現量を比較すると、KU-1 では 4 倍以上発現し、野外牛リンパ腫でも 2 倍程度高く発現していた (図 5)。野外牛リンパ腫各サンプルで見ると、BLV 陰性リンパ腫 (No.9) を含めた 7 検体を除き、健康牛 B 細胞分画と比較して増加傾向であった (図 6)。

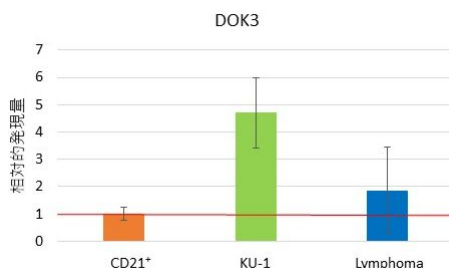


図5. 健康牛 CD21⁺分画 (B 細胞 rich)、牛白血病細胞株 KU-1 および野外牛リンパ腫における DOK3 遺伝子の平均発現量。CD21⁺分画、KU-1 およびリンパ腫における DOK3 遺伝子の平均発現量と標準誤差を示す。縦軸は、健康牛 CD21⁺分画での平均発現量を 1 としたときの相対的発現量として示し、横軸は、各細胞を示す。

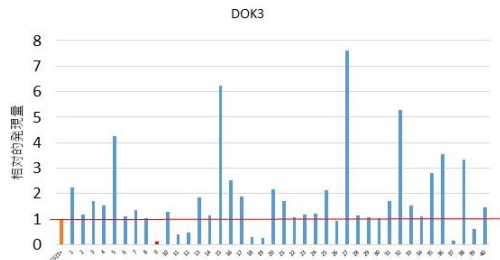


図6. 健常牛 CD21+分画(B細胞 rich)と野外出リンパ腫における DOK3 遺伝子発現量の比較。CD21+分画、リンパ腫各サンプルにおける DOK3 遺伝子発現量を示す。縦軸は PBMC の DOK3 遺伝子発現量を 1 とした時の相対的発現量を示し、横軸は各サンプルを示す。

DOK 3 が低値を示したサンプルのうち、BLV 陰性サンプル (No.9) は、DOK1 が健常牛と同等の発現であったが、DOK2 の値が健常牛の 2 倍程度を示し、T 細胞系の腫瘍であった可能性が示唆される。BLV 陽性 39 サンプルのうち、DOK 3 が低発現を示した 6 サンプル (No.11, 12, 18, 19, 37 および 39) は、再検査でも DOK 3 が低値を示し、6 サンプルともに DOK1 は健常牛と同等、DOK2 は低値を示した。

HTLV-I 感染細胞株を使用した DOK1/2/3 遺伝子発現量を検索した研究では HTLV-I 感染細胞株は、ヒト T 細胞株 Jurkat と比較すると DOK1/2/3 の顕著な低下がみられ、DOK 遺伝子と HTLV-I 感染症の関連が示唆されている[5]。Tax 遺伝子ががん抑制遺伝子である DOK 遺伝子の発現を抑制し、白血病や癌化を促進している可能性が考えられた[4]。このことから、BLV 感染症においても、DOK 遺伝子発現量の低下が予想されたが、BLV 陽性リンパ腫 39 検体中 33 検体 (約 85%) で DOK3 遺伝子の発現が逆に増加しており、その機能面での検索が必要と思われた。一方、6 検体 (約 15%) には、DOK3 の低発現がみられた。他 DOK1/2 に関しては、B 細胞系の性質を示していた。この DOK3 の低発現は、リンパ腫の採取部位における各ステージの違いなどを反映しているのかもしれない。今後、白血病の進行、各ステージにおける DOK3 の発現さらにはその機能に変化がないかを検索する必要がある。

成果まとめ

1. 健常牛の血液細胞における、DOK1/2/3 の発現は、マウスで報告されていたものと同様であった。
2. 牛白血病における DOK1/2/3 の発現は、DOK1 および DOK2 の発現は B 細胞系の性質を示し、正常牛と同様であった。一方 DOK3 は、正常 B 細胞より高く発現していた。
3. 一方、DOK3 の低発現を示すリンパ腫 (約 15%) も存在し、白血病進行のステージの違いを反映しているのかもしれない。

<引用文献>

1. Watanabe T: Adult T-cell leukemia: molecular basis for clonal expansion and transformation of HTLV-1-infected T cells. *Blood*, 129: 1071–1081, 2017.
2. Aida Y, Murakami H, Takahashi M and Takeshima SN : Mechanisms of pathogenesis induced by bovine leukemia virus as a model for human T-cell leukemia virus. *Front Microbiol*, 4: 328, 2013.
3. Mashima R, Hishida Y, Tezuka T, Yamanashi Y: The roles of Dok family adapters in immunoreceptor signaling. *Immunol Rev*, 232:273-85, 2009.
4. Ohsugi T, Wakamiya M, Morikawa S, Fujita M : Expression of DOK1, 2, and 3 genes in HTLV-1-infected T cells, *Acta Virol*, 60: 211-3, 2016.
5. Ohsugi T : Effects of expressing human T-cell leukemia virus type 1 (HTLV-I) oncoprotein Tax on DOK1, DOK2 and DOK3 gene expression in mice. *J Vet Med Sci*, 79: 935-938, 2017.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計12件（うち査読付論文 12件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 8件）

1. 著者名 Tomohiro Kozako, Naho Kato, Takeo Ohsugi, Yu-Ichiro Uchida, Makoto Yoshimitsu, Kenji Ishitsuka, Yasuki Higaki, Haruna Sato, Akiyoshi Aikawa, Shin-Ichiro Honda	4. 巻 in press
2. 論文標題 SRT1720 induces SIRT1-independent cell death in adult T-cell leukemia/lymphoma	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 FEBS J	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/febs.16353	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 Nakano, K., Karasawa N., Hashizume M., Tanaka, Y, Ohsugi, T., Uchimaru. K. and Watanabe, T.	4. 巻 14
2. 論文標題 Elucidation of the mechanism of host NMD suppression by HTLV-1 Rex: Dissection of Rex to identify the NMD inhibitory domain	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Viruses	6. 最初と最後の頁 344
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/v14020344	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 1.Aikawa A, Kozako T, Uchida Y, Yoshimitsu M, Ishitsuka K, Ohsugi T, Honda SI.	4. 巻 287
2. 論文標題 Cell death induced by dorsomorphin in adult T-cell leukemia/lymphoma is AMPK-independent	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 FEBS J.	6. 最初と最後の頁 4005-4015
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/febs.15239	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 Ohsugi Takeo, Tanaka Shuhei, Iwasaki Keigo, Nagano Yusuke, Kozako Tomohiro, Matsuda Kazuya, Hirose Takuya, Takehana Kazushige	4. 巻 2
2. 論文標題 A novel mouse model of adult T cell leukemia cell invasion into the spinal cord	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Animal Models and Experimental Medicine	6. 最初と最後の頁 64 ~ 67
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ame2.12053	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 TSUKAMOTO Yoriko, YAMADA Norihide, MIYOSHI Kenjiro, YAMASHITA Kazuto, OHSUGI Takeo	4. 巻 81
2. 論文標題 Anesthetic effect of a mixture of alfaxalone, medetomidine, and butorphanol for inducing surgical anesthesia in ICR, BALB/c, and C57BL/6 mouse strains	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Veterinary Medical Science	6. 最初と最後の頁 937 ~ 945
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1292/jvms.18-0712	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 Ali Taha F.S., Ciftci Halil I., Radwan Mohamed O., Koga Ryoko, Ohsugi Takeo, Okiyama Yoshio, Honma Teruki, Nakata Akiko, Ito Akihiro, Yoshida Minoru, Fujita Mikako, Otsuka Masami	4. 巻 27
2. 論文標題 New SIRT2 inhibitors: Histidine-based bleomycin spin-off	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Bioorganic & Medicinal Chemistry	6. 最初と最後の頁 1767 ~ 1775
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bmc.2019.03.003	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 Masunaga Takuya, Muraio Naoki, Tateishi Hiroshi, Koga Ryoko, Ohsugi Takeo, Otsuka Masami, Fujita Mikako	4. 巻 92
2. 論文標題 Anti-cancer activity of the cell membrane-permeable phytic acid prodrug	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Bioorganic Chemistry	6. 最初と最後の頁 103240 ~ 103240
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bioorg.2019.103240	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 Kozako Tomohiro, Aikawa Akiyoshi, Ohsugi Takeo, Uchida Yu-ichiro, Kato Naho, Sato Keisuke, Ishitsuka Kenji, Yoshimitsu Makoto, Honda Shin-ichiro	4. 巻 865
2. 論文標題 High expression of NAMPT in adult T-cell leukemia/lymphoma and anti-tumor activity of a NAMPT inhibitor	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 European Journal of Pharmacology	6. 最初と最後の頁 172738 ~ 172738
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ejphar.2019.172738	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 Yamagishi M., Hori M., Fujikawa D., Ohsugi T., Honma D., Adachi N., Katano H., Hishima T., Kobayashi S., Nakano K., Nakashima M., Iwanaga M., Utsunomiya A., Tanaka Y., Okada S., Tsukasaki K., Tobinai K., Araki K., Watanabe T., Uchimaru K.	4. 巻 29
2. 論文標題 Targeting Excessive EZH1 and EZH2 Activities for Abnormal Histone Methylation and Transcription Network in Malignant Lymphomas	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cell Reports	6. 最初と最後の頁 2321~2337.e7
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2019.10.083	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 Kozako, T., Mellini, P., Ohsugi, T., Aikawa, A., Uchida, Y. I., Honda, S. I., Suzuki, T.	4. 巻 18
2. 論文標題 Novel small molecule SIRT2 inhibitors induce cell death in leukemic cell lines.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 BMC Cancer	6. 最初と最後の頁 791
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12885-018-4710-1	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 Ohsugi, T., Tanaka, S., Iwasaki, K., Nagano, Y., Kozako, T., Matsuda, K., Hirose, T. and Takehana, K.	4. 巻 2
2. 論文標題 A novel mouse model of adult T cell leukemia cell invasion into the spinal cord.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Animal Model Exp. Med.	6. 最初と最後の頁 64-67
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ame2.12053	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 Taha F.S. Ali, Halil I. Ciftci, Mohamed O. Radwan, Ryoko Koga, Takeo Ohsugi, Yoshio Okiyama, Teruki Honma, Akiko Nakata, Akihiro Ito, Minoru Yoshida, Mikako Fujita, Masami Otsuka	4. 巻 27
2. 論文標題 New SIRT2 inhibitors: histidine-based bleomycin spin-off.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Bioorganic & Medicinal Chemistry	6. 最初と最後の頁 1767-1775
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bmc.2019.03.003	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13件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 2. 大杉剛生、小迫知弘、飯沼海仁、猪狩陽希、橋本祐樹、加藤奈歩、佐藤 陽菜、相川 晃慶、本田 伸一郎
2. 発表標題 成人T細胞白血病（ATL）細胞株に対するSIRT1活性化剤SRT1720の腫瘍抑制効果
3. 学会等名 第68回日本実験動物学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 3. 吉永佳乃、島崎ルシア、白崎有莉、橋本祐樹、岡崎克則、川本 哲、菊 佳男、大塚浩通、大杉剛生：
2. 発表標題 健康ウシ末梢血単核球および牛白血病におけるDOK1/2/3遺伝子の発現
3. 学会等名 第164回日本獣医学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 1. 小迫 知弘、加藤 奈歩、大杉 剛生、相川 晃慶、佐藤 陽菜、本田 伸一郎
2. 発表標題 成人T細胞白血病におけるSRT1720の抗腫瘍効果
3. 学会等名 日本分子生物学会オンライン開催
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 松山真也、堀尾春佳、三好健二郎、山下和人、大杉剛生
2. 発表標題 アルファキサロンを用いた新規麻酔薬に対するアチバメゾールの拮抗効果
3. 学会等名 第66回日本実験動物学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 相川晃慶、小迫知弘、吉満誠、大杉剛生、本田 伸一郎
2. 発表標題 AICARを用いた新規成人T細胞白血病治療法の検討
3. 学会等名 日本薬学会第139年会（千葉）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 加藤奈歩、小迫知弘、大杉剛生、内田友一朗、吉満誠、石塚賢治、佐藤啓介、相川晃慶、本田伸一郎
2. 発表標題 NAMPT阻害剤による成人T細胞白血病細胞における抗腫瘍効果の検討
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 山崎 七恵、相川 晃慶、小迫 知弘、大杉 剛生、本田 伸一郎
2. 発表標題 AICARによるHTLV-1感染細胞株の細胞死誘導機序についての検討
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 Tomohiro Kozako, Takeo Ohsugi, Yu-ichiro Uchida, Makoto Yoshimitsu, Kenji Ishitsuka, Naho Kato, Keisuke Sato, Akiyoshi Aikawa, and Shin-ichiro Honda
2. 発表標題 High NAMPT expression and anti-tumor activity of NAMPT inhibitor in adult T-cell leukemia/lymphoma.
3. 学会等名 ESMO 2019 Congress (Barcelona, Spain) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 塚本依子、山田典英、三好健二郎、山下和人、大杉剛生
2. 発表標題 アルファキサロンを用いた新規混合麻酔薬の各マウス系統での評価
3. 学会等名 第65回日本実験動物学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 加藤奈歩、小迫知弘、大杉剛生、吉満誠、内田友一朗、石塚賢、相川晃慶、本田伸一郎
2. 発表標題 成人T細胞白血病細胞におけるNAMPT阻害剤による細胞死の検討
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 Tomohiro Kozako, Takeo Ohsugi, Makoto Yoshimitsu, Yu-ichiro Uchida, Kenji Ishitsuka, Naho Kato, Akiyoshi Aikawa, and Shin-ichiro Honda
2. 発表標題 Overexpression of NAMPT in adult T-cell leukemia/lymphoma patients and antitumor activity of a NAMPT inhibitor in vivo.
3. 学会等名 ESMO 2018 Congress (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 松山真也、堀尾春佳、三好健二郎、山下和人、大杉剛生
2. 発表標題 アルファキサロンを用いた新規麻酔薬に対するアチパメゾールの拮抗効果
3. 学会等名 第66回日本実験動物学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 相川晃慶、小迫知弘、吉満誠、大杉剛生、本田 伸一郎
2. 発表標題 AICARを用いた新規成人T細胞白血病治療法の検討
3. 学会等名 日本薬学会第139年会
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
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------