

令和 5 年 6 月 5 日現在

機関番号：17401

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19H03689

研究課題名(和文) ヒトT細胞白血病ウイルス1型による発がん機構の解明と治療への展開

研究課題名(英文) Mechanisms of leukemogenesis by HTLV-1 and development of novel therapies

研究代表者

松岡 雅雄 (Matsuoka, Masao)

熊本大学・大学院生命科学研究部(医)・教授

研究者番号：10244138

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,400,000円

研究成果の概要(和文)：ヒトT細胞白血病ウイルス1型(HTLV-1)のマイナス鎖にコードされるHTLV-1 bZIP factor (HBZ)の病原性発現機構を解析した。IL-6欠失によりHBZの病原性が亢進することを見出し、その機構として制御性Tリンパ球への分化が促進されIL-10の発現が増加し同時にHBZがIL-10受容体から下流シグナルの変調を起こし増殖を促進することを明らかにした。HBZ RNAが核内に局在する機構を同定して、それがレトロウイルスアンチセンス鎖に共通する機構であることを示した。HBZ RNA, HBZタンパク質のエピゲノム変化機構を解析しTAp73の活性化機構、発がんにおける意義を明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

HTLV-1感染者は本邦に多くATL発症は社会的問題となっている。本研究はHTLV-1による新たな発がん機構を明らかにし、今後の治療法開発を進める上で有用な情報を提供した。また、HBZ mRNAがタンパク質をコードするだけでなくRNA自身も機能を有することを世界に先駆けて明らかにしたが、その機構をさらに解明し、レトロウイルスアンチセンス鎖に共通する性質であることを示したことは今後のレトロウイルス研究に大きな貢献が期待できる。

研究成果の概要(英文)：We studied mechanism how HTLV-1 bZIP factor (HBZ) causes diseases like adult T-cell leukemia (ATL). Loss of IL-6 increased pathogenesis by HBZ. As mechanisms, loss of IL-6 promotes differentiation of HBZ expressing T cells to regulatory T cells, and increases IL-10 production. IL-10 promotes T-cell proliferation in the presence of HBZ. HBZ interacts with STAT1, 3, resulting in enhanced proliferation of T cells. We identified mechanisms why HBZ RNA is mainly localized in the nucleus, and found it as a common phenomenon in retroviruses. We also analyze epigenetic changes induced by HBZ protein and RNA, and found that increased TAp73 promotes oncogenesis by metabolic changes.

研究分野：血液内科学

キーワード：HTLV-1 成人T細胞白血病 HBZ ウイルス発がん

1. 研究開始当初の背景

ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型 (HTLV-1) は感染後、長い潜伏期間を経て一部の感染者に成人 T 細胞白血病 (ATL) を引き起こす。日本では依然として約 80 万人が感染しており毎年約 1000 名が ATL を発症していると推定されている。年間 4000 名以上の水平感染が存在すると推定されており、今後共、HTLV-1 感染は重大な問題である。

(a) HTLV-1 bZIP factor (HBZ) は T リンパ腫、炎症性疾患を引き起こす

HTLV-1 は複雑レトロウイルスに属し tax, rex などの制御遺伝子、p12, p13 p30, HTLV-1 bZIP factor (HBZ) などのアクセサリ遺伝子をコードしている。我々はマイナス鎖にコードされる HBZ 遺伝子は全ての ATL 症例で発現しており T リンパ球の増殖を促進することを明らかにした (Satou Y, et al., PNAS 2006)。HBZ トランスジェニックマウス (HBZ-Tg) は、T リンパ腫、炎症性疾患を高率に発症する (Satou Y, et al., PLoS Pathog 2011) (図 1)。これは HBZ が HTLV-1 による病原性発現に重要な役割を担っていることを示している。

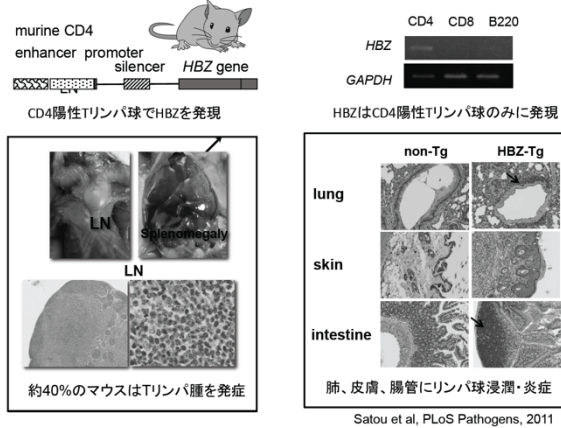


図1 HBZトランスジェニックマウスはTリンパ腫、炎症を発症する

起こされる炎症は発がんとも密接に関連していた (Mitagami Y, et al., PLoS Pathog, 2015)。HBZ は TIGIT, PD-1 などの免疫抑制性受容体、CCR4 の発現も誘導する (Yasuma K, et al., PLoS Pathog, 2016; Sugata K, et al., Cancer Res, 2016)。HBZ により誘導される Foxp3, CCR4, TIGIT などの分子は HTLV-1 感染細胞、ATL 細胞の免疫形質に大きく寄与しており、これらの結果から HTLV-1 感染細胞、ATL 細胞が有する形質は HBZ が責任分子であることが示唆される。

(c) HBZ タンパク質だけでなく HBZ RNA も機能を有する

我々は HBZ がコードするタンパク質だけでなく RNA も異なる機能を有することを報告してきた (Satou Y, et al., PNAS 2006; Mitobe Y, et al., Cancer Res, 2015)。これは mRNA がタンパク質産生だけでなく RNA としても機能することを明らかにした報告である。さらにトランスクリプトームの解析から HBZ タンパク質は主に免疫に関連する遺伝子の転写に関与し、HBZ RNA は主に細胞増殖・アポトーシスに関連する経路に影響を与えることを明らかにした (Mitobe Y, et al., Cancer Res, 2015)。このように HBZ は HTLV-1 感染細胞、ATL 細胞の形質を決定し増殖・アポトーシスにも重要なウイルス遺伝子であるが、その作用機序には未だ不明な部分が多く残されている。最近、我々は RNA FISH により多くの ATL 細胞では HBZ mRNA が核に局在することを見出した (図 2)。HBZ は核内に存在する時には RNA として機能して細胞質ではタンパク質を産生して機能していると推測される。このように HBZ は複雑な機能発現機序を有しており、HTLV-1 の病原性解明のためには、その全体像を明らかにすることが必要である。

(b) HBZ は HTLV-1 感染細胞、ATL 細胞の免疫形質に重要である

我々は HBZ が TGF- $\beta$ /Smad 経路を活性化して Foxp3 遺伝子の転写を亢進し HBZ-Tg では Foxp3 陽性細胞が増加することを明らかにした (Zhao T, et al., Blood 2011; Satou Y, et al, PLoS Pathog, 2011)。ATL 症例の約 80% は Foxp3 陽性であり (Satou Y, et al., Retrovirology, 2012)、HBZ がその原因として考えられる。HBZ 発現細胞における Foxp3 発現は不安定であり、Foxp3 陰性となりインターフェロンガンマ (IFN $\gamma$ ) を高産生する細胞に変換することが炎症の基盤となっており (Yamamoto-Taguchi N, et al., PLoS Pathog, 2013)、また、この HBZ により引き

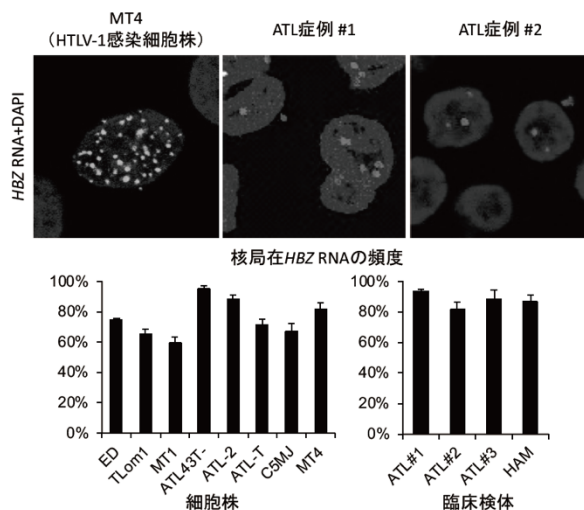


図2 HBZ RNAは主に核内に局在する

2. 研究の目的

HTLV-1 が ATL の原因ウイルスとして発見され、分子生物学的解析から Tax が発がんの中心的な役割を担っていると推測されてきた。しかし、新鮮 ATL 症例の解析から Tax は約半数の ATL

症例では発現できないことが明らかになった。一方、HBZ の構造と発現は全ての ATL 症例で保存されている。また、重要なことは Tax に認められるナンセンス変異は宿主の抗レトロウイルス因子である APOBEC3G によりウイルス感染時に生じている (Fan J, et al., J Virol, 2010)。tax 遺伝子のナンセンス変異は約 10% の ATL 症例で認められており、このような症例では Tax 非依存性に発がんに至っていることは明らかであり HBZ が発がんの責任ウイルス遺伝子であると考えられる。

本研究では以下の点を明らかにすることを目的とする。

- 1) HBZ による炎症、発がん機構への IL-6 の影響
- 2) HBZ RNA の核局在機構と作用分子機構
- 3) HBZ による宿主エピゲノム変化の解析
- 4) HBZ を標的とするワクチン療法の開発

### 3. 研究の方法

#### 1. HBZ による炎症、発がん機構への IL-6 の影響

我々は HBZ により発現が亢進する IFN $\gamma$  が炎症と発がんに重要であることを報告した (Yamamoto-Taguchi N, et al., PLoS Pathog, 2013; Mitagami Y, et al., PLoS Pathog, 2015)。IL-6 は IFN $\gamma$  と同様に炎症性サイトカインとして知られているが、同時に多彩な生物活性を有することが報告されている。従って、IL-6 欠失は HBZ による炎症、発がんを抑制することを予想した。我々が HBZ-Tg と IL-6 ノックアウトマウスを交配したところ驚くことに予想に反して炎症が悪化し T リンパ腫の発症が著しく増加することを見出した (図 3)。その機序として Foxp3 発現の増加を見出している。Foxp3 は発現量が高くない細胞は IFN $\gamma$  を高産生して炎症を引き起こすことが知られている。本研究では IL-6 欠損が、どのような機構で発がんに関与するかを明らかにする。HBZ-Tg と HBZ-Tg/IL-6KO マウスの RNA-seq による発現プロファイルの解析で発がんに関与することが予想される分子を見出している。この中で免疫抑制性サイトカイン IL-10 が増加していた。IL-10 は炎症性サイトカインの産生抑制、マクロファージの MHC 分子・共刺激分子の発現低下などにより免疫抑制作用を有するが、HTLV-1 感染細胞、ATL 細胞に対しては増殖促進効果が報告されている。我々は HBZ が IL-10 受容体からのシグナルを変調させ感染細胞、ATL 細胞を増殖させているのではないかと考え、実験を進めたところ HBZ 発現細胞では、IL-10 により細胞増殖が促進されることが示唆された。このため IL-10 による細胞増殖作用を確定し、その分子機構を明らかにする。

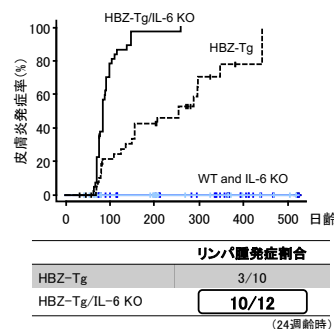


図3 IL-6のノックアウトはHBZによる炎症と発がんを抑制する

1) HBZ 発現 T リンパ球における IL-10 の増殖促進作用 (研究担当: 松岡、安永): HBZ トランスジェニックマウスの T リンパ球とコントロール T リンパ球に対する IL-10 の増殖促進作用を解析する。Preliminary data では IL-10 はコントロール T リンパ球の増殖は促進しないが HBZ 存在下では増殖促進に作用することを見出している。

2) HBZ による IL-10 受容体からのシグナル変調 (研究担当: 安永): IL-10 からの細胞内シグナルに対する HBZ の作用を解析し IL-10 の増殖促進作用の分子機構を解析する。IL-10 からのシグナルは JAK-STAT 系を介して細胞側遺伝子の転写活性化へと繋がる。IL-10 では STAT1, 3 が重要であることが知られており、STAT1, STAT3 と HBZ の相互作用に関して解析を行う。

#### 2. HBZ RNA の核局在機構と作用分子機構

mRNA のポリ A 鎖が核-細胞質の移行に重要であるという報告 (Huang Y, et al., MCB, 1996) があることから HBZ RNA の核局在機構としてポリ A 鎖に着目した。HBZ 発現細胞におけるポリ A の半定量的解析を行ったところ、ATL 細胞ではポリ A 鎖付加の不全があることが明らかになった (図 4)。

HBZ RNA の作用を明らかにするために以下の実験を行う。

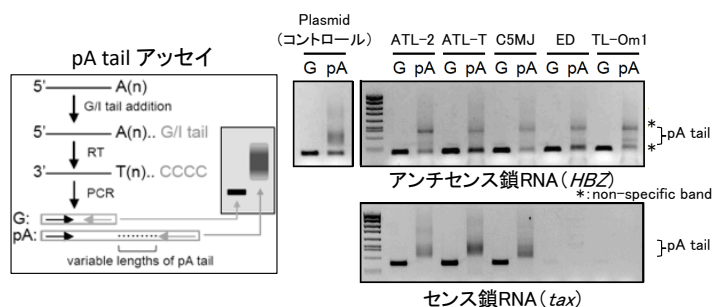


図4 HBZ RNAのポリA付加はtax RNAと比較し減弱している

1) HBZ RNA 核局在機構の解析 (研究担当: 松岡): 我々の研究から HBZ のポリ A 鎖は殆ど認められないことが明らかになった。このポリ A 鎖に関してはプロモーターを native なもの (3' LTR)



から強い活性のもの (SRalpha など) に変更すると長くなり、HBZ RNA が細胞質に移行することを見出した。HBZ の native プロモーターを使いポリ A 付加シグナルに関連する宿主因子が結合しているかをクロマチン免疫沈降法を用い検証する。

2) 核局在と HBZ RNA の機能の相関 (研究担当: 松岡): 核内に存在する HBZ RNA の機能との相関を解析するためにポリ A 付加シグナルを部分的に欠失した変異体を作製しポリ A 鎖が短くなり、HBZ RNA が核内に局在することを確認している。この変異体と野生体を用いて HBZ RNA の機能を解析する。Preliminary data では核内に局在する変異体 RNA で細胞増殖の亢進が認められた。導入細胞株の RNA-seq によるトランスクリプトーム解析を行う

3) HBZ RNA の機能解析 (研究担当: 松岡): HBZ RNA (開始コドン ATG を TTG に置換し翻訳されない変異体) を T リンパ球に発現させ転写プロファイルの変化とオープンクロマチン領域を RNA-seq, Transposome による網羅的オープンクロマチン領域解析 (Assay for transposase accessible chromatin using sequencing: ATAC-seq) で解析する。結合する転写因子の予測が可能であり ChIP-seq により結合が変動する転写因子の結合を検証する。

3. HBZ による宿主エピゲノム変化の解析 (研究担当: 安永)

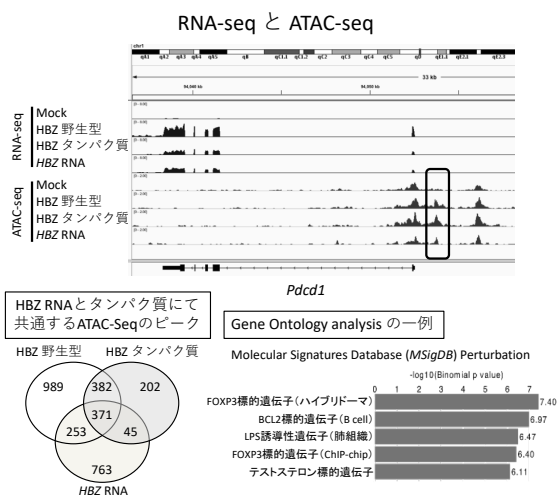


図5 HBZタンパク質、RNA導入細胞のRNA-seq, ATAC-seqによる解析

4. HBZ を標的とするワクチン療法の開発 (研究担当: 松岡, 安永)

HBZ は ATL 細胞、HTLV-1 感染細胞で恒常的に発現している唯一のウイルス遺伝子であり免疫原性は弱いが細胞傷害性 T リンパ球の存在も確認できている。HBZ 発現ワクチニアウイルスの作製に成功しており、HBZ ワクチンによる ATL の発症予防、免疫療法の開発を行う。

#### 4. 研究成果

1) HBZ による炎症、発がん機構への IL-6 の影響

HBZ-Tg マウスを使い IL-6 欠失により HBZ の病原性が亢進することを見出したが、そのメカニズムとして IL-6 欠失により制御性 T リンパ球への分化が亢進して、その結果、IL-10 の産生が増加することを見出した。さらに IL-10 は HBZ 発現 CD4 T リンパ球の増殖を促進していた。その原因として HBZ が IL-10 受容体からのシグナル伝達系を担う STAT1, 3 と結合していることを明らかにした。このように HBZ は免疫抑制性サイトカインである IL-10 の下流シグナルの変調を起こし増殖へと導いている (Higuchi Y, et al., PNAS, 2020)。HBZ の作用により IL-10 産生亢進から宿主免疫の抑制と同時に自身へは増殖を誘導するというウイルスの戦略が明らかになった。

2) HBZ RNA の核局在機構と作用分子機構

HBZ mRNA はタンパク質をコードするだけでなく RNA としても機能を有する。細胞内局在を RNA FISH で解析すると HBZ RNA は主に核内に存在することを見出した。核局在のメカニズムとしてポリ A 鎖が短いことを同定した。転写活性が強いプロモーターで発現させると HBZ mRNA は主に細胞質に存在するが、本来のプロモーターである 3' 側 LTR を使って発現させると主に核に存在しポリ A 鎖も短いことが示された。HBZ RNA を主に核内に存在するように発現させると T 細胞株の増殖を促進した。このように HBZ mRNA は核内で RNA として機能していることが示された (Ma G., et al., PNAS, 2021)。HIV-1 のアンチセンス鎖転写産物である ASP 遺伝子についても細胞内局在を解析し HBZ と同様に主に核内に存在することを見出した。ASP 遺伝子の発現抑制によりプラス鎖転写産物の増加を認め、ASP 遺伝子は HIV-1 プラス鎖に転写抑制能を有することが示された。このように核内局在と RNA としての機能はレトロウイルスアンチセンス転写産物に共通することが示唆された。

3) HBZ による宿主エピゲノム変化の解析

HBZ タンパク質をコードするが、変異により RNA 構造を変えた変異体 (HBZ-SM),

RNA 構造は同じだがタンパク質をコードできない TTG-HBZ を使って HBZ タンパク質、HBZ RNA が誘導する転写の変化、オープン領域の変化を RNA-seq, ATAC-seq で解析して両者に共通した標的として TAp73 を同定した。HBZ タンパク質は EZH2 と結合し TAp73 遺伝子プロモーター部分に結合していた。一方、HBZ RNA は BATF3-IRF4 を介して TAp73 の転写を亢進していた。TAp73 の発現亢進は乳酸トランスポーターである MCT1、MCT4 の発現を増加させ ATL 細胞の増殖と関連することを明らかにした (Toyoda K., et al., Blood Can Discov, in press)。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計17件（うち査読付論文 17件/うち国際共著 11件/うちオープンアクセス 17件）

1. 著者名 Ma Guangyong, Yasunaga Jun-ichirou, Shimura Kazuya, Takemoto Keiko, Watanabe Miho, Amano Masayuki, Nakata Hiroto, Liu Benquan, Zuo Xiaorui, Matsuoka Masao	4. 巻 118
2. 論文標題 Human retroviral antisense mRNAs are retained in the nuclei of infected cells for viral persistence	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences	6. 最初と最後の頁 e2014783118
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.2014783118	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 Penova M, Kawaguchi S, Yasunaga JI, Kawaguchi T, Sato T, Takahashi M, Shimizu M, Saito M, Tsukasaki K, Nakagawa M, Takenouchi N, Hara H, Matsuura E, Nozuma S, Takashima H, Izumo S, Watanabe T, Uchimar K, Iwanaga M, Utsunomiya A, Tabara Y, Paul R, Yamano Y, Matsuoka M and Matsuda F.	4. 巻 118
2. 論文標題 Genome wide association study of HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis in the Japanese population	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences	6. 最初と最後の頁 e2004199118
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.2004199118	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 Nosaka Kisato, Matsuoka Masao	4. 巻 112
2. 論文標題 Adult T cell leukemia lymphoma as a viral disease: Subtypes based on viral aspects	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 1688-1694
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14869	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 Huang Jinhua, Gou Hongwei, Yao Jia, Yi Kaining, Jin Zhigang, Matsuoka Masao, Zhao Tiejun	4. 巻 112
2. 論文標題 The noncanonical role of EZH2 in cancer	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 1376 ~ 1382
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14840	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 Penova M, Kawaguchi S, Yasunaga JI, Kawaguchi T, Sato T, Takahashi M, Shimizu M, Saito M, Tsukasaki K, Nakagawa M, Takenouchi N, Hara H, Matsuura E, Nozuma S, Takashima H, Izumo S, Watanabe T, Uchimarui K, Iwanaga M, Utsunomiya A, Tabara Y, Paul R, Yamano Y, Matsuoka M, Matsuda F.	4. 巻 118
2. 論文標題 Genome wide association study of HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis in the Japanese population.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Proc Natl Acad Sci USA.	6. 最初と最後の頁 e2004199118.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.2004199118.	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 Ma G, Yasunaga JI, Shimura K, Takemoto K, Watanabe M, Amano M, Nakata H, Liu B, Zuo X, Matsuoka M.	4. 巻 118
2. 論文標題 Human retroviral antisense mRNAs are retained in the nuclei of infected cells for viral persistence.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Proc Natl Acad Sci USA.	6. 最初と最後の頁 e2014783118
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.2014783118.	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 Nosaka Kisato, Matsuoka Masao	4. 巻 112
2. 論文標題 Adult T cell leukemia lymphoma as a viral disease: Subtypes based on viral aspects	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 1688 ~ 1694
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14869	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 Huang Jinhua, Gou Hongwei, Yao Jia, Yi Kaining, Jin Zhigang, Matsuoka Masao, Zhao Tiejun	4. 巻 112
2. 論文標題 The noncanonical role of EZH2 in cancer	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 1376 ~ 1382
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14840	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 Izaki Mikiko, Yasunaga Jun-ichirou, Nosaka Kisato, Sugata Kenji, Utsunomiya Hayato, Suehiro Youko, Shichijo Takafumi, Yamada Asami, Sugawara Yasuhiko, Hibi Taizo, Inomata Yukihiko, Akari Hirofumi, Melamed Anat, Bangham Charles, Matsuoka Masao	4. 巻 17
2. 論文標題 In vivo dynamics and adaptation of HTLV-1-infected clones under different clinical conditions	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 PLOS Pathogens	6. 最初と最後の頁 e1009271
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.ppat.1009271	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 Tanaka Azusa, Ishitsuka Yasuhiro, Ohta Hiroki, Fujimoto Akihiro, Yasunaga Jun-ichirou, Matsuoka Masao	4. 巻 16
2. 論文標題 Systematic clustering algorithm for chromatin accessibility data and its application to hematopoietic cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 PLOS Computational Biology	6. 最初と最後の頁 e1008422
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pcbi.1008422	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 Murata Megumi, Yasunaga Jun-ichirou, Washizaki Ayaka, Seki Yohei, Kuramitsu Madoka, Tan Wei Keat, Hu Anna, Okuma Kazu, Hamaguchi Isao, Mizukami Takuo, Matsuoka Masao, Akari Hirofumi	4. 巻 17
2. 論文標題 Frequent horizontal and mother-to-child transmission may contribute to high prevalence of STLV-1 infection in Japanese macaques	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Retrovirology	6. 最初と最後の頁 15
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12977-020-00525-1	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 Higuchi Yusuke, Yasunaga Jun-ichirou, Mitagami Yu, Tsukamoto Hirotake, Nakashima Kazutaka, Ohshima Koichi, Matsuoka Masao	4. 巻 117
2. 論文標題 HTLV-1 induces T cell malignancy and inflammation by viral antisense factor-mediated modulation of the cytokine signaling	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences	6. 最初と最後の頁 13740 ~ 13749
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.1922884117	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 Maeda Michiyuki, Tanabe-Shibuya Junko, Miyazato Paola, Masutani Hiroshi, Yasunaga Jun-ichirou, Usami Kazumasa, Shimizu Akira, Matsuoka Masao	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 356
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 Matsuoka Masao, Mesnard Jean-Michel	4. 巻 17
2. 論文標題 HTLV-1 bZIP factor: the key viral gene for pathogenesis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Retrovirology	6. 最初と最後の頁 2
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12977-020-0511-0	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

1. 著者名 Bangham Charles R.M., Miura Michi, Kulkarni Anurag, Matsuoka Masao	4. 巻 6
2. 論文標題 Regulation of Latency in the Human T Cell Leukemia Virus, HTLV-1	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Annual Review of Virology	6. 最初と最後の頁 365 ~ 385
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1146/annurev-virology-092818-015501	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 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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Tagaya Yutaka, Matsuoka Masao, Gallo Robert	4. 巻 8
2. 論文標題 40 years of the human T-cell leukemia virus: past, present, and future	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 F1000Research	6. 最初と最後の頁 228 ~ 228
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.12688/f1000research.17479.1	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 該当する

[学会発表] 計27件(うち招待講演 3件/うち国際学会 2件)

1. 発表者名 Kawano Y, Kushima S, Hata H, Matsuoka M.
2. 発表標題 The Role of CD38 in Multiple Myeloma Cell Biology
3. 学会等名 63th ASH Annual Meeting & Exposition: (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 豊田康祐, 安永純一郎, 有馬勇一郎, 田中梓, 辻田賢一, 渡辺美穂, 園田未祐, 七條敬文, 松岡雅雄
2. 発表標題 HBZ Protein and RNA Dysregulate PRC2-TP73 Epigenetic Circuits to Contribute to the Warburg Effect
3. 学会等名 第12回JSH国際シンポジウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 井崎幹子, 安永純一郎, 野坂生郷, 宇都宮勇人, 末廣陽子, 七條敬文, 山田麻美, 松岡雅雄
2. 発表標題 Dynamics of HTLV-1 infected cell clones and the influence of host immune response
3. 学会等名 第83回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 豊田康祐, 安永純一郎, 有馬勇一郎, 田中梓, 辻田賢一, 渡辺美穂, 園田未祐, 七條敬文, 松岡雅雄
2. 発表標題 HBZタンパク質とRNAはEZH2の抑制を介してTP73の発現を誘導しWarburg効果に貢献する
3. 学会等名 第83回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 七條敬文, 安永純一郎, 高起良, 野坂生郷, 松岡 雅雄
2. 発表標題 宿主抗レトロウイルス因子に対する不適応がATL発がんに寄与する
3. 学会等名 第83回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 園田未祐, 安永純一郎, 樋口悠介, 井上明威, 野坂生郷, 大島孝一, 松岡雅雄
2. 発表標題 In vivo loss of PD-1 accelerates neoplastic and inflammatory diseases induced by HTLV-1 bZIP factor
3. 学会等名 第83回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 七條敬文, 安永純一郎, 渡辺美穂, 豊田康祐, 野坂生郷, 松岡 雅雄
2. 発表標題 Maladaptation of HTLV-1 to host and its association with its pathogenesis
3. 学会等名 第80回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山田麻美, 安永純一郎, 野坂生郷, 松岡雅雄
2. 発表標題 Evaluation of risk of HTLV-1-associated diseases by analyzing the host immune responses
3. 学会等名 第80回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 渡辺美穂, 安永純一郎, 野坂生郷, 松岡雅雄
2. 発表標題 Association between heterogeneity in HTLV-1-infected cells and disease status analyzed at single cell level
3. 学会等名 第80回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松岡雅雄
2. 発表標題 HTLV-1の病原性発現機構：これまでの軌跡と将来への展望
3. 学会等名 第7回日本HTLV-1学会学術集会
4. 発表年 2021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 一過性HTLV1-Tax発現はT細胞早期活性化機構を模倣する
3. 学会等名 第7回日本HTLV-1学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 井崎幹子, 安永純一郎, 野坂生郷, 宇都宮勇人, 末廣陽子, 菅田謙治, 七條敬文, 山田麻美, Anat Melamed, Charles Bangham, 松岡雅雄
2. 発表標題 HTLV-1感染細胞クローンの生体内動態と宿主免疫の役割
3. 学会等名 第7回日本HTLV-1学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 豊田康祐, 安永純一郎, 有馬勇一郎, 田中梓, 辻田賢一, 渡辺美穂, 園田未祐, 七條敬文, 松岡雅雄
2. 発表標題 HBZタンパク質とRNAは異なる作用機序でTP73を誘導しATL細胞のWarburg効果に寄与する
3. 学会等名 第7回日本HTLV-1学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 七條敬文, 安永純一郎, 大西 知帆, 渡辺美穂, 豊田康祐, 高起良, 明里宏文, 野坂生郷, 松岡 雅雄
2. 発表標題 HTLV-1のAPOBEC3Gに対する進化不適合と病原性との関連
3. 学会等名 第7回日本HTLV-1学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山田麻美, 安永純一郎, 野坂生郷, 中川正法, 岩見真吾, 砂川純也, 中岡慎治, 木暮泰寛, 片岡圭亮, 岩永正子, 内丸薫, 宇都宮與, 高起良, 渡邊俊樹, 松岡雅雄
2. 発表標題 宿主免疫応答とプロウイルス量によるHTLV-1関連疾患発症リスク群の同定
3. 学会等名 第7回日本HTLV-1学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 渡辺美穂, 安永純一郎, 野坂生郷, 松岡雅雄
2. 発表標題 単一細胞マスサイトメトリーにより明らかとなったATL細胞の多様性
3. 学会等名 第7回日本HTLV-1学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 上野満徳, 安永純一郎, 福田夏希, 佐藤卓史, 森岡弘志, 野坂生郷, 松岡雅雄
2. 発表標題 Single chain antibodyを用いたHBZタンパク質の機能解析
3. 学会等名 第7回日本HTLV-1学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 園田未祐, 安永純一郎, 七條敬文, 豊田康祐, 樋口悠介, 井上明威, 野坂生郷, 村田めぐみ, 明里宏文, 中嶋一貴, 大島孝一, 松岡雅雄
2. 発表標題 PD-1 の抑制は HTLV-1 bZIP factor の病原性を促進する
3. 学会等名 第7回日本HTLV-1学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中村貴久, 安永純一郎, 横尾貴保, 高島光徳, 川上史, 樋口悠介, 立津央, 野坂生郷, 加留部謙之輔, 三上芳喜, 松岡雅雄
2. 発表標題 クローナリティの証明が困難であり確定診断に苦慮したATL症例
3. 学会等名 第7回日本HTLV-1学会学術集会
4. 発表年 2021年



1. 発表者名 豊田康祐, 安永純一郎, 松岡雅雄
2. 発表標題 HTLV-1 bZIP factor (HBZ) タンパク質とmRNAは異なる作用機序でTP73を誘導し, Warburg効果に寄与する
3. 学会等名 第68回日本ウイルス学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Masao Matsuoka
2. 発表標題 Critical roles of HBZ in HTLV-1 pathogenesis.
3. 学会等名 19th International Conference on Human Retrovirology HTLV and Related Viruses (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Masao Matsuoka
2. 発表標題 How Human T-cell Leukemia Virus Type 1 Causes Diseases.
3. 学会等名 Ohio State University Distinguished Research Award in Retrovirology (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 松岡 雅雄
2. 発表標題 ヒトT細胞白血病ウイルス1型 up-to-date
3. 学会等名 第67回日本輸血・細胞治療学会 (招待講演)
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
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 安永純一朗、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、安永純一朗、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

〔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	安永 純一郎  (Yasunaga Jun-ichirou)  (40362404)	熊本大学・生命科学研究部・准教授    (17401)	

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
---------	---------