

令和 5 年 6 月 20 日現在

機関番号：17201

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K07593

研究課題名(和文)成人T細胞白血病・リンパ腫におけるDNAメチル化異常の細胞生物学的意義の解明

研究課題名(英文)Biological significance of DNA methylation abnormalities in ATL leukemogenesis

研究代表者

渡邊 達郎 (Watanabe, Tatsuro)

佐賀大学・医学部・特任教授

研究者番号：20595714

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：成人T細胞白血病・リンパ腫(ATL)はHTLV-1ウイルスがT細胞に感染し、T細胞ががん化することで発症する、悪性度の高い血液腫瘍である。今回、ATL細胞において特定の遺伝子のメチル化異常ががん細胞の性質を変化させることを見出した。また、ATL細胞のピリミジンヌクレオチド代謝酵素に異常が起こると、DNA脱メチル化薬が効かなくなることを明らかにした。さらに、ATL細胞にDNAのメチル化異常が形成・維持される機序について、DNAメチル化酵素DNMT1の発現亢進とメチオニン代謝が関与することを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

成人T細胞白血病・リンパ腫(ATL)は原因であるHTLV-1の感染から数十年の潜伏期間を経てごく一部の感染者で発症する極めて予後不良の血液腫瘍であり、効果的な治療法や発症予防、病態の進展予防法の開発が望まれている。本研究において、DNA脱メチル化薬を用いた治療が開始された際に問題となる耐性化細胞の出現について、その分子機構を予め理解することが出来た。また、ATL細胞で特徴的なエピゲノム異常について、新たにメチオニン代謝の関与を明らかにしたことから、既存の対処療法では無く、メチオニン代謝を標的にした、新しいATL治療、あるいは予防法の開発の足掛かりとなる成果を得た。

研究成果の概要(英文)：Adult T-cell leukemia lymphoma is a highly malignant T-cell malignancy caused by HTLV-1 infection. Since DNA hypermethylation is linked to leukemogenesis in ATL, DNA hypomethylation by DNA demethylating agents is a possible therapeutic approach. Here, we found that reconstitution of THEMIS, whose expression was silenced in ATL cells by promoter hypermethylation, inhibited tumor cell growth in axillary lymph nodes in a xenograft mouse model which subcutaneously inoculated with ATL cells. Furthermore, we revealed that down-regulated expression of the pyrimidine metabolism enzymes UCK2 and DCK correlates with acquired resistance to azacitidine and decitabine, respectively. Methionine restriction suppressed the growth of HTLV-1-infected cell lines with DNA hypomethylation in vitro. The expression of SLC7A5 which acts as a methionine transporter, was induced in tissue samples from patients with ATL, suggesting that methionine metabolism is related to DNA hypermethylation in ATL cells.

研究分野：血液腫瘍学

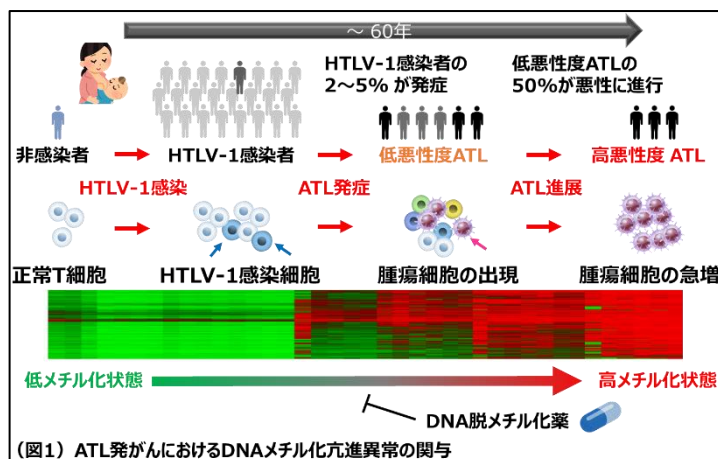
キーワード：ATL DNA methylation Acquired resistance Pyrimidine metabolism Methionine metabolism DNA demethylating agents

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

(1) 成人 T 細胞白血病・リンパ腫(ATL)はレトロウイルスである HTLV-1 が T 細胞に感染し、質転換した T 細胞がクローン性の増殖能を獲得することで発症する予後不良の血液腫瘍である。日本には世界で有数の HTLV-1 感染流行地域であり、およそ 80 万人の感染者が存在するとされる。しかしながら、感染者の中で ATL を発症するのは感染者全体の 3~5%と非常に限られている。ATL はその臨床病態から比較的低悪性度のくすぶり型や、慢性型、と悪性度が高く治療の必要を有する急性型やリンパ腫型に分類される。低悪性度型 ATL では日本では、積極的な治療は行わずに、経過観察を行うが、低悪性度 ATL のおよそ半数が高悪性度 ATL に進展(急性転化)するため、効果的な治療法だけでなく、発症や病態の進行の予防法の開発が望まれている。

(2) 我々は、臨床検体を用いた網羅的な DNA メチル化解析を実施し、ATL の発症や病態の進行に伴って、メチル化が異常に亢進する領域を見出し、DNA メチル化異常に伴い遺伝子発現が減少するいくつかの遺伝子を同定した。さらに、DNA 脱メチル化薬の処理により ATL 細胞の増殖が抑制されたことから、DNA メチル化亢進異常が ATL 細胞の増殖・生存を支持し、ATL の病態形成に関わることを明らかにしていた(図 1)。



(図1) ATL発がんにおけるDNAメチル化亢進異常の関与

(3) ATL の発がんにおける DNA メチル化亢進異常、及び DNA 脱メチル化薬による抗 ATL 効果という『現象』を先行研究により捉えていたが、DNA メチル化亢進異常がどのような機序で ATL の発がんを促進しているのか、逆に DNA 脱メチル化剤がどのような作用機序で抗 ATL 効果を発揮しているのか、不明であった。また、そもそも、『なぜ』、『どのようにして』HTLV-1 感染細胞では特徴的なメチル化亢進異常が蓄積していくのか、も明らかでなかった。そこで、本申請研究では先行研究により見いだされた『現象』がどのような『機序』で成り立っているのか? の問いに答える。

2. 研究の目的

本研究の目的は、ATL における特徴的な DNA メチル化異常について、その細胞生物学的意義と DNA 脱メチル化薬の抗 ATL 作用の分子機構を明らかにすることである。具体的には以下の3つについて明らかにする。

- (1) DNA メチル化異常が HTLV-1 感染細胞の増殖・生存にどのように働きかけるのか?
- (2) DNA 脱メチル化剤の抗 ATL 効果の作用機構・標的分子は何か?
- (3) HTLV-1 感染細胞における DNA メチル化異常は なぜ、どのようにして起こるのか?

3. 研究の方法

(1) 細胞培養・遺伝子導入

HTLV-1 感染細胞株 MT-2、ATL 細胞株 TL-0m1 は 10% FBS を含む RPMI-1640 にて培養した。ヒト *Themis*, *DCK*, *UCK2* 遺伝子のクローニング、レンチウイルスへのパッケージングは vector builder 社にて実施された。レンチウイルスの感染は RetroNectin (タカラバイオ) を用いて行い、バイシストロニックに発現する GFP を指標に遺伝子導入細胞をフローサイトメーター(FACS Verse)により検出あるいは、セルソーター(SONY MA900)により分取した。

(2) 皮下移植

Themis 遺伝子導入細胞をソーティングした後、高度免疫不全マウス BRJ(Balb/c, Rag2^{-/-}, JAK3^{-/-})の皮下に移植した。経時的に腫瘍の大きさをノギスで測定し、移植 38 日の時点で解剖し、移植部の皮下腫瘍、及び腋窩リンパ節に形成された腫瘍を摘出した。

(3) DNA 脱メチル化薬耐性細胞の樹立

TL-0m1 細胞、MT-2 細胞に DNA 脱メチル化薬 (アザシチジン、デシタピン) を段階的に濃度を上げながら長期間(200 日以上)曝露し続け、耐性細胞を樹立した。樹立後の耐性細胞については DNA 脱メチル化薬非存在下で培養や各試験を実施した。

(4) メチオニン制限

通常の培養で使用される RPMI-1640 培地には 100 μM のメチオニンが含まれている。メチオニン制限は、メチオニン無添加の RPMI-1640(Gibco)に L-メチオニンを添加し、様々な濃度のメチ

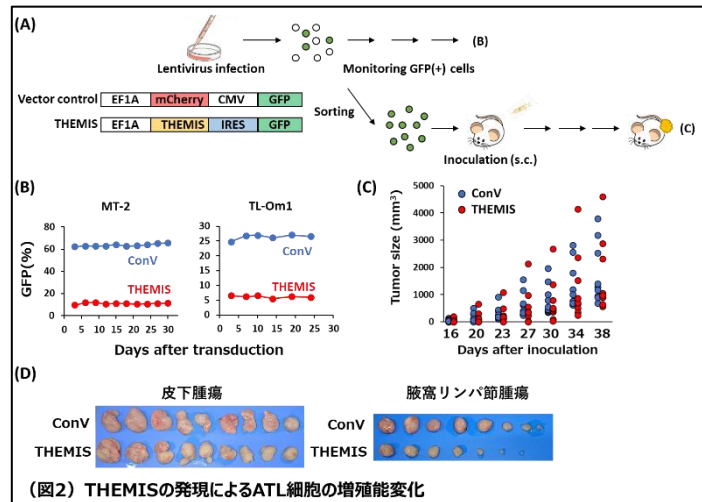
オニンを含む RPMI-1640 培養液を調整した。FBS については透析済みの FBS を使用した。

(5) 網羅的 DNA メチル化解析

細胞から DNA を QIAamp DNA 抽出 Kit(キアゲン)を用いて抽出後、イルミナ社の Infinium MethylationEPIC を用いて網羅的 DNA メチル化解析を行った。メチル化の程度は 0~1 の値で表され、0 が非メチル状態、1 が完全メチル状態を示す。

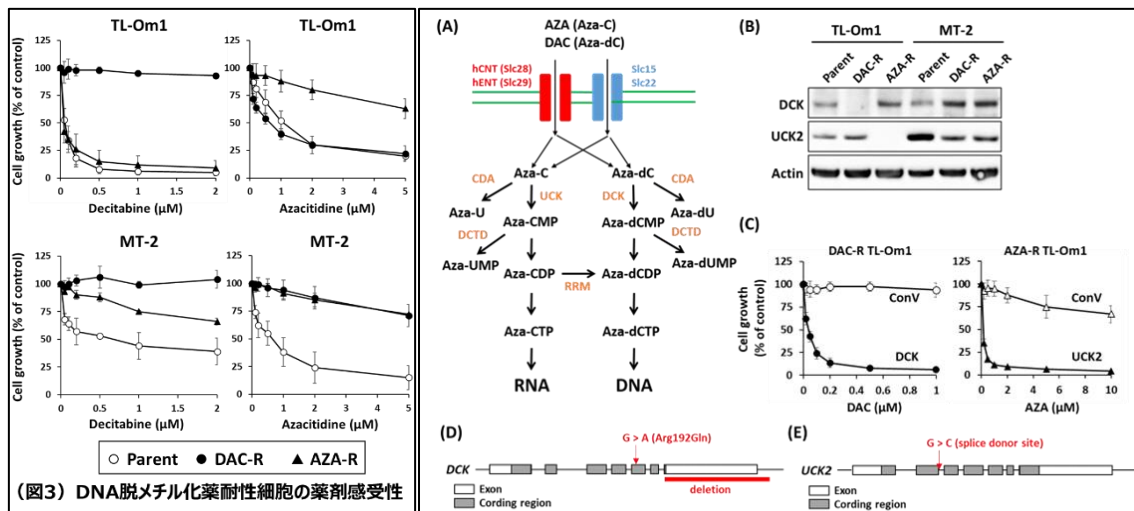
4. 研究成果

(1) 我々は、HTLV-1 感染細胞、ATL 細胞において DNA メチル化異常により発現が抑制されているいくつかの因子を同定していた。それらの遺伝子の発現抑制が HTLV-1 感染細胞の増殖に機能的に寄与するか明らかにするため、それらの遺伝子について、レンチウイルスによる遺伝子導入を行った。T 細胞受容体シグナルの調節因子として報告されていた Themis について、遺伝子導入にて発現を回復させた際の表現型を解析した(図 2 A)。MT-2 細胞と TL-Om1 細胞について、GFP と Themis をバイシストロニックに発現させたところ、Themis 遺伝子が導入された GFP 陽性細胞は、ウイルス非感染細胞(GFP(-)細胞)と比べて *in vitro* の増殖には差が認められなかった(図 2 B)。また、TL-Om1 細胞において、Themis 発現細胞をソーティングし、免疫不全マウスの皮下に移植したところ、移植部位の皮下腫瘍の増殖には Themis 発現の影響は認められなかった(図 2 C, D)が、興味深いことに、腋窩リンパ節に形成される転移腫瘍については、Themis 導入細胞で顕著に小さい傾向を示した(図 2 D)。Themis 発現により、特定の微小環境での増殖が抑制された可能性があり、リンパ腫型の ATL においては、Themis の不活化が ATL 細胞の増殖や生存に重要であると考えられる。一方、一部の造血器腫瘍において腫瘍抑制因子として既に報告されている FHIT 遺伝子を導入したところ、顕著な表現型の変化は認められなかった。



(図2) THEMISの発現によるATL細胞の増殖能変化

(2) 続いて、DNA 脱メチル化薬の感受性に影響を与える細胞内因子を明らかにするため、DNA 脱メチル化薬としてアザシチジン、あるいはデシタビンを長期曝露し、アザシチジン耐性細胞(AZA-R)、デシタビン耐性細胞(DAC-R)を樹立した。TL-Om1 細胞由来の AZA-R はデシタビンに感受性を示し、DAC-R はアザシチジンへの感受性を示した(図 3)。一方、MT-2 細胞由来の AZA-R はデシタビンへの感受性が減弱し、DAC-R はアザシチジンにも耐性を示した(図 3)。



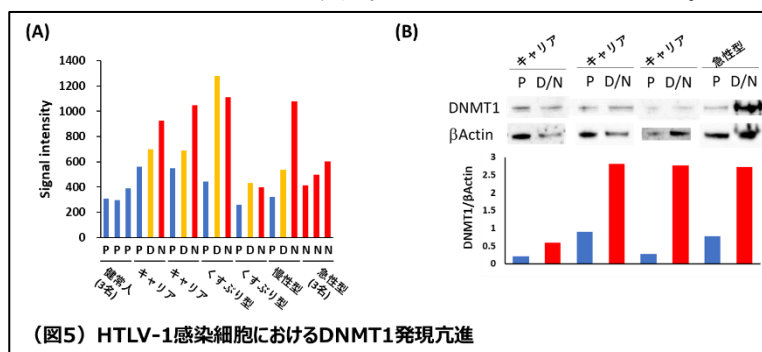
(図3) DNA脱メチル化薬耐性細胞の薬剤感受性

(図4) ピリミジンヌクレオチド代謝酵素の不活化によるDNA脱メチル化薬耐性化

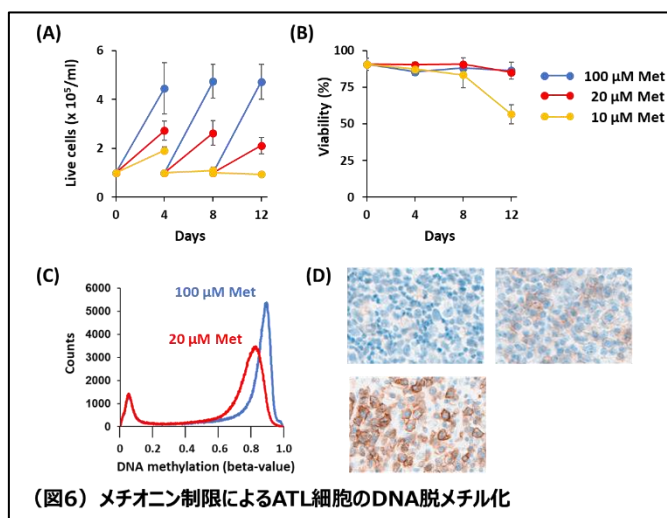
(3) アザシチジンやデシタビンの代謝(活性化体への変換)に関わる酵素(図 4 A)について、ウェスタンブロットにより発現量を比較したところ、デシタビンに耐性を示した TL-Om1 DAC-R, MT-2 DAC-R, MT-2 AZA-R において、deoxy cytidine kinase (DCK) の発現が明らかに減少していた(図 4 B)。一方、アザシチジンに耐性を示した、TL-Om1 AZA-R, MT-2 DAC-R, MT-2 AZA-R において uridine cytidine kinase 2 (UCK2) の発現が減少していた(図 4 B)。TL-Om1 DAC-R と AZA-R はそれぞれ、DCK と UCK2 が全く検出されなかったため、レンチウイルスを用いた遺伝子導入に

よる発現回復実験を行った。予想通り、DCK の発現回復は DAC-R のデシタビン耐性を解除し、UCK2 の発現回復は AZA-R のアザシチジン耐性を解除した(図 4 C)。全ゲノムシーケンスの結果、TL-0m1 DAC-R の DCK 遺伝子において、最終エクソンと 3' -UTR を含むおよそ 3K bp の欠失が認められ(図 4 D)、TL-0m1 AZA-R の UCK2 遺伝子において、スプライスドナーサイトに変異が認められ(図 4 E)、スプライシングの異常産物が検出された。以上の結果より、DCK 遺伝子の発現量がデシタビン感受性に、UCK2 発現量がアザシチジン感受性に影響を与えることが明らかとなった。アザシチジンやデシタビン治療中に再燃した患者由来の骨髓細胞において、UCK2 や DCK の発現減少が報告されている(*Leukemia* 35: 1023-1036 (2021))ことから、これらピリミジンヌクレオチド代謝酵素の発現が臨床でも有用なバイオマーカーとなることが期待される。

(4) ATL 発がんにおいて、HTLV-1 感染細胞・ATL 細胞に DNA メチル化異常が形成される機序を明らかにするため、初めに MCBI の GEO に記載されている、ATL 患者検体の遺伝子発現データセット (GSE55851) を用いて、DNA メチル化の修飾制御に関わる遺伝子について、発現を比較したところ、DNA メチル化維持酵素 DNMT1 の発現が、HTLV-1 非感染 T 細胞画分 (P) に比べて、HTLV-1 感染細胞(ATL 細胞)画分 (D, N) では亢進していることを確認した(図 5 A)。さらに、ATL 患者由来の末梢血単核球から P, D/N 画分をソーティングし、ウェスタンブロットにより解析したところ、遺伝子発現と同様に、HTLV-1 感染細胞画分である D/N 画分において DNMT1 の過剰発現を確認した(図 5 B)。HTLV-1 感染細胞、ATL 細胞における DNA メチル化異常の維持に DNMT1 の過剰発現が関与していると考えられる。また、ATL 細胞において DNA 脱メチル化薬が優れた抗腫瘍活性を発揮するのは、ATL 細胞における DNMT1 の過剰発現によるものと予想される。



(5) 近年、T 細胞における DNA や RNA、ヒストンタンパク質のメチル化にメチオニン代謝が関わることが報告されている(*eLIFE* 8: e44210 (2019))。そこで、HTLV-1 感染細胞・ATL 細胞における DNA メチル化異常の形成・維持におけるメチオニン代謝の関与について検討した。通常の培養条件である 100 μM メチオニン存在下と比較して、メチオニン制限(10-20 μM)下では、MT-2 細胞の増殖はメチオニン濃度、あるいは処理時間依存的に抑制された(図 6 A, B)。この時の DNA メチル化状態について、網羅的に解析したところ、予想通り、メチオニン制限下で DNA の脱メチル化が認められた(図 6 C)。メチオニンの細胞内への



の取り込みを担う S1c7A5 について、ATL 患者組織を用いて免疫染色を行ったところ、一部の患者検体において過剰発現が認められた(図 6 D)。つまり、HTLV-1 感染細胞・ATL 細胞ではメチオニン輸送体の発現亢進を介して、メチオニンを積極的に取り込むことで、細胞内の s-アデノシルメチオニン量を保ち、DNA や RNA、ヒストンタンパク質のメチル化の維持に繋がっていると考えられる。ATL においては、ヒストン H3K27 のトリメチル化の異常亢進が認められ、その触媒酵素である EZH タンパク質の分子標的薬が近年、ATL 治療において日本で承認された。我々は DNA 脱メチル化薬による抗 ATL 効果を見出している(*Blood* 136: 871-884 (2020))が、メチオニン代謝の抑制が新しいエピゲノム調節法として、ATL 治療に貢献できると期待される。S1c7A5 に対する分子標的薬が固形がんを対象に臨床試験が進められているため、ATL に対する抗腫瘍効果について今後検討したいと考えている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Yoshida Nao, Sakai Nao, Watanabe Tatsuro, Yamamoto Yuta, Ureshino Hiroshi, Kamachi Kazuharu, Kurahashi Yuki, Fukuda Kurahashi Yuki, Kimura Shinya	4. 巻 150
2. 論文標題 Adult T cell leukemia lymphoma acquires resistance to <scp>DNA</scp> demethylating agents through dysregulation of enzymes involved in pyrimidine metabolism	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Cancer	6. 最初と最後の頁 1184 ~ 1197
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ijc.33901	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 Kamachi Kazuharu, Ureshino Hiroshi, Watanabe Tatsuro, Yoshida Nao, Yamamoto Yuta, Kurahashi Yuki, Fukuda-Kurahashi Yuki, Hayashi Yoshihiro, Hirai Hideyo, Yamashita Satoshi, Ushijima Toshikazu, Okada Seiji, Kimura Shinya	4. 巻 526
2. 論文標題 Targeting DNMT1 by demethylating agent OR-2100 increases tyrosine kinase inhibitors-sensitivity and depletes leukemic stem cells in chronic myeloid leukemia	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancer Letters	6. 最初と最後の頁 273 ~ 283
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.canlet.2021.11.032	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 Ureshino Hiroshi, Kurahashi Yuki, Watanabe Tatsuro, Yamashita Satoshi, Kamachi Kazuharu, Yamamoto Yuta, Fukuda-Kurahashi Yuki, Yoshida-Sakai Nao, Hattori Naoko, Hayashi Yoshihiro, Kawaguchi Atsushi, Tohyama Kaoru, Okada Seiji, Harada Hironori, Ushijima Toshikazu, Kimura Shinya	4. 巻 20
2. 論文標題 Silylation of Deoxynucleotide Analog Yields an Orally Available Drug with Antileukemia Effects	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Molecular Cancer Therapeutics	6. 最初と最後の頁 1412 ~ 1421
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/1535-7163.MCT-20-1125	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 Suganuma Masami, Watanabe Tatsuro, Sueoka Eisaburo, Lim In Kyoung, Fujiki Hirota	4. 巻 13
2. 論文標題 Role of TNF- α -Inducing Protein Secreted by Helicobacter pylori as a Tumor Promoter in Gastric Cancer and Emerging Preventive Strategies	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Toxins	6. 最初と最後の頁 181 ~ 181
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/toxins13030181	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 Watanabe Tatsuro, Yamashita Satoshi, Ureshino Hiroshi, Kamachi Kazuharu, Kurahashi Yuki, Fukuda-Kurahashi Yuki, Yoshida Nao, Hattori Naoko, Nakamura Hideaki, Sato Akemi, Kawaguchi Atsushi, Sueoka-Aragane Naoko, Kojima Kensuke, Okada Seiji, Ushijima Toshikazu, Kimura Shinya, Sueoka Eisaburo	4. 巻 136
2. 論文標題 Targeting aberrant DNA hypermethylation as a driver of ATL leukemogenesis by using the new oral demethylating agent OR-2100	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Blood	6. 最初と最後の頁 871 ~ 884
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1182/blood.2019003084	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 渡邊達郎	4. 巻 82
2. 論文標題 経口脱メチル化薬によるATLの標的治療	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 血液内科	6. 最初と最後の頁 561 ~ 567
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 Kamachi Kazuharu, Ureshino Hiroshi, Watanabe Tatsuro, Yoshida-Sakai Nao, Fukuda-Kurahashi Yuki, Kawasoe Kazunori, Hoshiko Toshimi, Yamamoto Yuta, Kurahashi Yuki, Kimura Shinya	4. 巻 3
2. 論文標題 Combination of a New Oral Demethylating Agent, OR2100, and Venetoclax for Treatment of Acute Myeloid Leukemia	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Cancer Research Communications	6. 最初と最後の頁 297 ~ 308
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/2767-9764.CRC-22-0259	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19件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 Watanabe T, Yoshida N, Yamamoto Y, Ureshino H, Kamachi K, Kurahashi Y, Fukuda-Kurahashi Y, Kimura S
2. 発表標題 Molecular Mechanism of Acquired Resistance to DNA Demethylating Agents in Adult T-cell Leukemia/ Lymphoma
3. 学会等名 The 12th JSH International Symposium 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Watanabe T, Yamamoto Y, Kamachi K, Kurahashi Y, Yoshida N, Ureshino H, Fukuda-Kurahashi Y, Nakamura H, Sueoka E, Kimura S
2. 発表標題 Aberrant epigenetic regulation through metabolic reprogramming in ATL leukemogenesis
3. 学会等名 EHA2021 Virtual Congress (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 渡邊達郎, 吉田奈央, 倉橋祐樹, 蒲池和晴, 山本雄大, 嬉野博志, 末岡榮三朗, 木村晋也
2. 発表標題 成人T細胞白血病/リンパ腫の発がん及びアザシチジン耐性獲得におけるUCK2の役割
3. 学会等名 第25回日本がん分子標的治療学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 渡邊達郎, 嬉野博志, 中村秀明, 末岡榮三朗, 木村晋也
2. 発表標題 成人T細胞白血病/リンパ腫におけるメチオニンを介したエピジェネティクス制御
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 渡邊達郎, 吉田奈央, 蒲池和晴, 倉橋祐樹, 倉橋佑紀, 嬉野博志, 中村秀明, 末岡榮三朗, 木村信也
2. 発表標題 Aberrant epigenetic regulation through reprogramming of methionine metabolism in ATL leukemogenesis
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 渡邊達郎, 吉田奈央, 山本雄大, 嬉野博志, 蒲池和晴, 倉橋祐樹, 倉橋佑紀, 中村秀明, 服部奈緒子, 山下 聡, 岡田誠治, 牛島俊和, 末岡榮三朗, 木村晋也
2. 発表標題 メチオニン代謝を介した HTLV-1 感染細胞のエピゲノム調節
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 渡邊達郎, 嬉野博志, 倉橋祐樹, 蒲池和晴, 吉田奈央, 山本雄大, 末岡榮三朗, 木村晋也
2. 発表標題 成人T細胞白血病/リンパ腫におけるDNAメチル化異常によるT細胞受容体シグナル制御の破綻
3. 学会等名 第24回日本がん分子治療学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 吉田奈央, 渡邊達郎, 嬉野博志, 倉橋祐樹, 蒲池和晴, 末岡榮三朗, 木村晋也
2. 発表標題 ATLL細胞株におけるDNA脱メチル化剤耐性獲得機序の解明
3. 学会等名 第24回日本がん分子治療学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 倉橋祐樹, 渡邊達郎, 嬉野博志, 蒲池和晴, 吉田 奈央, 山本 雄大, 木村晋也
2. 発表標題 成人T細胞白血病/リンパ腫に対するDNA脱メチル化剤とEZH2阻害剤の併用療法
3. 学会等名 第24回日本がん分子治療学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 渡邊達郎、嬉野博志、山下聡、牛島俊和、岡田誠治、末岡榮三朗、木村晋也
2. 発表標題 成人T細胞白血病/リンパ腫におけるT細胞受容体シグナル制御分子THEMISのDNAメチル化異常
3. 学会等名 第79回日本癌学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 渡邊達郎、吉田 奈央、嬉野博志、蒲池和晴、倉橋祐樹、山本 雄大、山下聡、岡田誠治、牛島俊和、末岡榮三朗、木村晋也
2. 発表標題 成人T細胞白血病/リンパ腫におけるT細胞受容体シグナル制御分子のDNAメチル化異常の細胞生物学的意義
3. 学会等名 第82回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 倉橋祐樹、吉田 奈央、嬉野博志、蒲池和晴、山本 雄大、渡邊達郎、木村晋也
2. 発表標題 成人T細胞白血病/リンパ腫に対するDNA脱メチル化剤とEZH2阻害剤の併用効果と標的因子DUSP5
3. 学会等名 第82回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 吉田奈央、渡邊達郎、倉橋祐樹、嬉野博志、蒲池和晴、末岡榮三朗、木村晋也
2. 発表標題 ATLL細胞株におけるDNA脱メチル化剤耐性獲得機序の解明
3. 学会等名 第82回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 渡邊達郎、吉田 奈央、 山本 雄大、蒲池 和晴 倉橋 祐樹、倉橋 佑紀 川副 和紀、嬉野 博志 中村 秀明、末岡 榮三朗、木村 晋也
2. 発表標題 Biological significance of pyrimidine metabolism enzyme UCK2 in adult T-cell leukemia/lymphoma
3. 学会等名 84回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 渡邊 達郎、嬉野 博志、中村 秀明、末岡 榮三朗、木村 晋也
2. 発表標題 成人 T 細胞白血病/リンパ腫の発がんにおけるピリミジン代謝酵素 UCK2 の重要
3. 学会等名 第81回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 渡邊 達郎、吉田 坂井 奈央、山本 雄大、嬉野 博志、蒲池 和晴、倉橋 祐樹、川副 和紀、倉橋 佑紀、中村 秀明、岡田 誠治、末岡 榮三朗、木村 晋也
2. 発表標題 ATL 発がんにおけるピリミジンヌクレオチド代謝酵素 UCK2 の関与
3. 学会等名 第8回日本TLV-1学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 倉橋 祐樹、嬉野 博志、蒲池 和晴、山本 雄大、渡邊 達郎、木村 晋也
2. 発表標題 エピジェネティクス治療薬に耐性を獲得した成人T細胞白血病/リンパ腫細胞株に対する治療
3. 学会等名 第26回日本がん分子標的治療学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 渡邊 達郎、倉橋 祐樹、蒲池 和晴、山本 雄大、川副 和紀、嬉野 博志、末岡 榮三朗、木村 晋也
2. 発表標題 成人T細胞白血病/リンパ腫におけるメチオニン代謝を介したエピゲノム調節機構の治療標的としての可能性
3. 学会等名 第26回日本がん分子標的治療学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Tatsuro Watanabe, Yuta Yamamoto, Kazuharu Kamachi, Yuki Kurahashi, Nao Yoshida-Saka, Hiroshi Ureshino, Yuki Fukuda-Kurahashi, Hideaki Nakamura, Eisaburo Sueoka, Shinya Kimura
2. 発表標題 Biological significance of UCK2 in HTLV-1-infected cells in ATL leukemogenesis and acquired resistance to azacitidine
3. 学会等名 EHA 2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計2件

産業財産権の名称 成人T細胞白血病/リンパ腫の検出方法	発明者 渡邊達郎、末岡榮三朗、木村晋也、嬉野博志	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、PCT/JP2020/ 8206	出願年 2020年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 血液がんの診断および治療方法	発明者 木村晋也、渡邊達郎、山本雄大、倉橋祐樹、酒向孫市、脇	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2020-102904	出願年 2020年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔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	末岡 榮三朗 (Sueoka Eisaburo) (00270603)	佐賀大学・医学部・教授 (17201)	

6. 研究組織（つづき）

	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	服部 奈緒子 (Hattori Naoko) (30611090)	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)	

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