

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年 5月22日現在

機関番号：17601

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2009～2011

課題番号：21390098

研究課題名（和文）成人T細胞白血病（ATL）のゲノム異常に基づく白血病発症機構の解析

研究課題名（英文）Molecular analysis of leukemogenesis of adult-T cell leukemia by genomic abnormalities

研究代表者

森下 和広 (MORISHITA KAZUHIRO)

宮崎大学・医学部・教授

研究者番号：80260321

研究成果の概要（和文）：成人T細胞白血病(ATL)のゲノム解析を行い、多数のゲノム異常領域を同定し、白血病関連遺伝子として、TCF8(ZEB1)、NDRG2、TSLC1、BCL11B、EPC1/AXSL2融合遺伝子を同定した。それぞれの機能解析から、TGFbeta 抵抗性、細胞接着性の亢進に伴う臓器浸潤、細胞増殖促進等、多彩な性状を同定できた。また TCF8(ZEB1)、NDRG2、TSLC1 についてはそれぞれの遺伝子改変マウスがTリンパ腫を中心とした腫瘍発症がみられ、癌遺伝子、癌抑制遺伝子候補として証明できた。HTLV-1 感染以降、これらのゲノム異常に依存した多段階発白血病発症機構の端緒が開かれ、新規診断法や治療法の開発につなげることが可能となった。

研究成果の概要（英文）：

To elucidate the mechanism of multistep leukemogenesis of adult-T cell leukemia (ATL) after HTLV-1 infection, we performed an integrated genomic analysis of ATL using spectral karyotyping (SKY), high density SNP array, and DNA microarray. As a result, we identified three translocation breakpoint cluster regions (10p11, 14q11, and 14q32) and found TCF8 (ZEB1) at chromosome 10p11, NDRG2 at 14q11, and BCL11B at 14q32 as candidate tumor suppressor genes. Using genome-wide gene expression profiles, we also identified TSLC1 as a novel cell surface marker for ATL. We demonstrated that downregulation of TCF8 with upregulation of Smad7 renders ATL cells resistance to TGFbeta and downregulation of NDRG2 is a major cause of constitutive PI3K/AKT activation, and that overexpression of TSLC1 is associated with organ infiltration of ATL cells. The majority of TCF8-deficient and TSLC1-transgenic mice developed T-lymphoma with multiple organ invasions and a wide variety of cancers including T-cell lymphoma were developed in NDRG2-deficient mice. Therefore, this study opens the way to resolve multistep leukemogenesis of ATL and may lead to the development of novel methods of molecular diagnosis and strategies of effective molecular-targeted therapies.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	6,100,000	1,830,000	7,930,000
2010年度	4,800,000	1,440,000	6,240,000
2011年度	3,500,000	1,050,000	4,550,000
年度			
年度			
総計	14,400,000	4,320,000	18,720,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：基礎医学・病態医化学

キーワード: TSLC1/CADM1/IgSF4、TCF8(ZEB1)、NDRG2、成人 T 細胞白血病 (ATL)、BCL11B

### 1. 研究開始当初の背景

成人 T 細胞白血病(ATL)は HTLV-1 感染以降数十年の長期の潜伏を経て感染キャリアの約 5%に発症する予後不良の白血病である。HTLV-1 感染から ATL の発症過程について、HTLV-1 ウイルスからのアプローチはたくさんの方の研究者と論文発表があるが、ATL を他の白血病と同じくゲノム疾患として、その発症因子群の同定を行った研究はほとんど侵襲していなかった。他の白血病では染色体転座がその発症の一義的以上として知られていたが、1992 年に日本で行われた ATL の染色体分析の結果、染色体異常が非常に多岐に渡り ATL の発症原因となる染色体異常はほとんどわからなかった。そこで近年発達して来たアレイ解析等統合的なゲノム解析法を駆使して ATL の発症本体に迫る研究を行った。

### 2. 研究の目的

背景の如く ATL 発症には HTLV-1 感染以降少なくとも 5 つの発症因子が必要と報告されている。そこで ATL 細胞に蓄積されたゲノム異常を網羅的に同定し、HTLV-1 感染後の多段階白血病発症機構を明らかにするプロジェクトである。

### 3. 研究の方法

(1) 統合的ゲノム解析に寄る ATL 発症関連因子の同定

急性型 ATL 細胞を中心に、Spectral karyotyping (SKY)法を用いた染色体分析を基本として、60 数検体を検討し、全 600 以上の染色体切断点を解析した。その結果得られた共通染色体切断点を 3 カ所同定、さらにこの領域を中心として、高密度 SNP アレイを用いたゲノム解析を行った。その結果共通染色体切断点を中心として、ゲノム欠失領域を同定し、その欠失領域から候補遺伝子を同定する。この候補遺伝子同定の過程で、急性型 ATL 検体を中心として網羅的遺伝子発現解析を行い ATL 特異的マーカーの同定、分子標的候補の同定を行った。

(2)同定した遺伝子群の機能解析

上記のゲノム解析により同定された遺伝子群を用いた機能解析を、in vitro 細胞系を用いて行う。ATL 細胞株に寄る遺伝子過剰発現系、遺伝子発現抑制系による、アポトーシス、細胞増殖異常、細胞分化異常を主として解析し、ATL 表現型との関連性を同定する。

(3)動物モデルを用いた ATL 発症機構解析

上記のゲノム解析により同定された遺伝子群に対する遺伝子改変マウスを作製し、それぞれのマウスにおける白血病リンパ腫の発症、ならびに機能解析を行う。

(4)遺伝子異常に基づく新規診断法、治療法の開発

上記のゲノム解析により同定された遺伝子群を用いた診断法や治療法の開発につながる基礎研究を行う。

### 4. 研究成果

(1) 統合的ゲノム解析に寄る ATL 発症関連因子の同定

急性型 ATL ゲノム解析により高頻度染色体切断点集中部位として、10p11、14q11、14q32 領域を同定した。SNP アレイによる染色体コピー数の検索を行い、10p11 に共通欠失領域を同定、網羅的遺伝子発現解析により、ATL において特異的に転写低下している TCF8/ZEB1 転写因子を同定した (Blood 2008)。さらにその 10p11 共通欠失領域においては数例に EPC1 遺伝子ゲノム上に染色体切断点があり、EPC1 の遺伝子発現、ゲノム解析により、EPC1/AXSL2 融合遺伝子を同定した(Gene Chr. Cancer 2011)。また、14q11 染色体切断点は、TCR 領域に有り、その近傍にある遺伝子群の網羅的発現解析により、NDRG2 を癌抑制遺伝子候補として同定した。NDRG2 はプロモーターメチル化が高頻度に見られ、ATL における転写低下はゲノム欠失よりもエピゲノム異常が主たる原因となっていた。また t(14q11;q32)を有する ATL 検体の解析、並びに SNP アレイ解析により、染色体転座は BCL11B 近傍 N 端に集中し、BCL11B 自体はゲノム増幅領域に位置し、多くの症例において増幅が見られた。同時に alternative splicing 異常が見られ、白血病発症との関連性が疑われた。

(2)同定した遺伝子群の機能解析

ZEB1/TCF8 の機能解析において、重要な ATL との関連性は ATL 細胞の有する TGFbeta 抵抗性との関わりである。ZEB1 は分化後期に高発現し、Smad3 と結合し、TGFbeta 情報伝達により CD4+リンパ球を負に制御することがわかった。しかし ATL では ZEB1 低発現し、さらに抑制性 Smad である Smad7 が高発現し TGFbeta 情報伝達を二重にブロックすること

で ATL 細胞増殖抑制が無くなることがわかった (Oncogene 2011)。次の遺伝子である NDRG2 の機能として、これまで固形癌や ATL 細胞を用いた解析で PI3K/AKT 情報伝達系を負に制御することで増殖抑制・癌抑制遺伝子候補として働くことを同定した。しかも ATL 細胞において PTEN の点突然変異やゲノム欠失はなく、遺伝子発現は保たれており、PI3K の点突然変異も見つからなかった。従って PTEN たんぱく質修飾の可能性を考え、リン酸化を検討した所、PTEN は高頻度に C 端の SER280/THR382/THR383 がリン酸化を受けており、NDRG2 発現に伴い、このリン酸化が低下、並びに細胞増殖抑制と、AKT リン酸化の低下、FOXO 群が核内へ戻ることがわかった。従って PTEN リン酸化修飾に NDRG2 が関わっており AKT 活性化の抑制に繋がることが示唆された (論文投稿中)。さらに 14q32 領域の BCL11B は、リンパ球や他の白血病細胞と異なりたんぱく質サイズの異なる BCL11B たんぱく質が発現しており機能的に正常で見られ BCL11B とは機能が異なることがわかって来た。さらにこの異常 splicing form を高発現させた細胞株を樹立し、網羅的遺伝子発現解析 CHIP seq による結合遺伝子の網羅的同定を通して、機能異常を明らかにする予定である。

#### (3)動物モデルを用いた ATL 発症機構解析

この研究中に作製した遺伝子改変マウスは、TSLC1 TG マウス、NDRG2 欠損マウス、BCL11B 正常型 TG マウスと異常型 TG 舞ううすの 4 種類である。TSLC1 は細胞接着因子であるが ATL で高発現しており、ATL 細胞の有する臓器浸潤性との関わりが重要な機能として同定している。そこで TG マウスを作製し白血病発症との関連性を見た所、38 例中 13 例で T リンパ腫が発症、また皮膚の慢性炎症が 40% のマウスで見られたため、その発症機序について見当している。ZEB1 欠損マウスは T リンパ腫が 80% 以上の確率で発症したが、NDRG2 欠損マウスでは、キメラ、ヘテロ、ホモ欠損マウス共に、各種固形癌を始めとした腫瘍が発症した。ヘテロホモマウス両者共に T リンパ腫の発症が主であり、特にホモマウスにおいては 70% 以上がリンパ腫であった。このようにリンパ腫を主とした各種癌が発症することから癌抑制遺伝子として働くことが示唆された。

#### (4)遺伝子異常に基づく新規診断法、治療法の開発

#### 5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 22 件)

- 1) Nakahata S, Saito Y, Marutsuka K, Hidaka T, Maeda K, Hatakeyama K, Shiraga T, Goto A, Takamatsu N, Asada Y, Utsunomiya A, Okayama A, Kubuki Y, Shimoda K, Ukai Y, Kurosawa G, Morishita K. Clinical significance of CADM1/TSLC1/IgSF4 expression in adult T-cell leukemia/lymphoma Leukemia 2012 (accepted) (査読有) doi: 10.1038/leu.2011.379
- 2) Yamakawa N, Kaneda K, Saito Y, Ichihara E, Morishita K. : The Increased Expression of Integrin  $\alpha 6$  (ITGA6) Enhances Drug Resistance in EVI1 Leukemia. PLoS One. 2012;7(1):e30706. (査読有) doi:10.1371/journal.pone.0030706
- 3) Gotou M, Hanamura I, Nagoshi H, Wakabayashi M, Sakamoto N, Tsunekawa N, Horio T, Goto M, Mizuno S, Takahashi M, Suganuma K, Yamamoto H, Hiramatsu A, Watarai M, Shikami M, Imamura A, Mihara H, Taki T, Taniwaki M, Nitta M. Establishment of a novel human myeloid leukemia cell line, AMU-AML1, carrying t(12;22)(p13;q11) without chimeric MN1-TEL and with high expression of MN1. Genes Chromosomes Cancer. 51:42-53, 2012 (査読有) doi: 10.1002/gcc.20929
- 4) Tokunaga T, Shimada K, Yamamoto K, Chihara D, Ichihashi T, Oshima R, Tanimoto M, Iwasaki T, Isoda A, Sakai A, Kobayashi H, Kitamura K, Matsue K, Taniwaki M, Tamashima S, Saburi Y, Masunari T, Naoe T, Nakamura S, Kinoshita T. Retrospective analysis of prognostic factors for angioimmunoblastic T-cell lymphoma: a multicenter cooperative study in Japan. Blood. 2012 Feb 2. [Epub ahead of print] (査読有) , doi: 10.1182/blood-2011-08-374371
- 5) Takenouchi H, Umeki K, Sasaki D, Yamamoto I, Nomura H, Takajo I, Ueno S, Umekita K, Kamihira S, Morishita K, and Okayama A.: Defective human T-lymphotropic virus type 1 provirus in asymptomatic carriers. Int J Cancer. 128: 1335-43, 2011 (査読有) doi: 10.1002/ijc.25450.
- 6) Saito Y, Nakahata S, Yamakawa N, Kaneda K, Ichihara A, Suekane A, and Morishita K.: CD52 as a molecular target for immunotherapy to treat acute myeloid leukemia with high EVI1 expression. Leukemia 25: 921-931, 2011. (査読有) doi: 10.1038/leu.2011.36
- 7) Nishikata I, Nakahata S, Saito Y, Kaneda K, Ichihara E, Yamakawa N, and Morishita K.: Sumoylation of MEL1S at lysine 568 and its interaction with CtBP facilitates its repressor activity and the blockade of G-CSF-induced myeloid differentiation. Oncogene 30:196-207, 2011. (査読有) doi: 10.1038/onc.2011.132
- 8) Ichihara E, Kaneda K, Saito Y, Yamakawa N,

- Morishita K. Angiopoietin1 contributes to the maintenance of cell quiescence in EVI1 high leukemia cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 416:239-45. 2011 ( 査 読 有 ) <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbrc.2011.10.061>
- 9) Yamamoto-Sugitani M, Kuroda J, Ashihara E, Nagoshi H, Kobayashi T, Matsumoto Y, Sasaki N, Shimura Y, Kiyota M, Nakayama R, Akaji K, Taki T, Uoshima N, Kobayashi Y, Horiike S, Maekawa T, Taniwaki M. Galectin-3 (Gal-3) induced by leukemia microenvironment promotes drug resistance and bone marrow lodgment in chronic myelogenous leukemia. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 108:17468-17473, 2011 (査読有) doi: 10.1073/pnas.1111138108
- 10) Watanabe T, Tobinai K, Shibata T, Tsukasaki K, Morishima Y, Maseki N, Kinoshita T, Suzuki T, Yamaguchi M, Ando K, Ogura M, Taniwaki M. Uike N, Takeuchi K, Nawano S, Terauchi T, Hotta T. Phase II/III study of R-CHOP-21 versus R-CHOP-14 for untreated indolent B-cell non-Hodgkin's lymphoma: JCOG 0203 trial. *J Clin Oncol.* 29:3990-3998. 2011 (査読有) doi: 10.1200/JCO.2011.34.8508
- 11) Asano N, Kinoshita T, Tamaru J, Ohshima K, Yoshino T, Niitsu N, Tsukamoto N, Hirabayashi K, Izutsu K, Taniwaki M. Morishima Y, Nakamura S. Cytotoxic molecule-positive classical Hodgkin's lymphoma: a clinicopathological comparison with cytotoxic molecule-positive peripheral T-cell lymphoma of not otherwise specified type. *Haematologica.* 96:1636-1643, 2011 (査読有) doi: 10.3324/haematol.2011.041079
- 12) Matsumoto Y, Horiike S, Ohshiro M, Yamamoto M, Sasaki N, Tsutsumi Y, Kobayashi T, Shimizu D, Uchiyama H, Kuroda J, Nomura K, Shimazaki C, Taniwaki M. Expression of master regulators of helper T-cell differentiation in peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified, by immunohistochemical analysis. *Am J Clin Pathol* 133:281-290, 2010 (査読有) doi: 10.1309/AJCP0SBHYVLY5EML
- 13) Kobayashi T, Kuroda J, Ashihara E, Oomizu S, Terui Y, Taniyama A, Adachi S, Takagi T, Yamamoto M, Sasaki N, Horiike S, Hatake K, Yamauchi A, Hirashima M, Taniwaki M. Galectin-9 exhibits anti-myeloma activity through JNK and p38 MAP kinase pathways. *Leukemia* 24:843-850, 2010 ( 査 読 有 ) doi:10.1038/leu.2010.25
- 14) Shimahara A, Yamakawa N, Nishikata I. Morishita K. Acetylation of lysine 564 adjacent to the C-terminal binding protein-binding motif in EVI1 is crucial for transcriptional activation of GATA2. *J. Biol Chem.* 285: 16967-16977. 2010. (査読有) doi: 10.1074/jbc.M110.102046
- 15) Nakahata, S., Yamazaki, H., Nakauchi, H., Morishita, K.: Downregulation of ZEB1 and overexpression of Smad7 contribute to resistance to TGF- $\beta$ 1-mediated growth suppression in adult T-cell leukemia/lymphoma. *Oncogene* 29: 4157-4159. 2010. ( 査 読 有 ) doi:10.1038/onc.2010.172
- 16) Watanabe, M., Nakahata, S., Hamasaki, M., Saito, Y., Kawano, Y., Hidaka, T., Yamashita, K., Umeki, K., Taki, T., Taniwaki, M., Okayama, A., Morishita, K.: Downregulation of CDKN1A in adult T-cell leukemia/lymphoma despite overexpression of CDKN1A in human T-lymphotropic virus 1-infected cell lines. *J. Virol.* 84:6966-6977. 2010. ( 査 読 有 ) doi: 10.1128/JVI.00073-10
- 17) Furuta, H., Kondo, Y., Nakahata, S., Hamasaki, M., Sakoda, S., Morishita, K.: NDRG2 is a candidate tumor-suppressor for oral squamous-cell carcinoma. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 391:1785-1791. 2010. (査読有) <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbrc.2009.12.156>
- 18) Yamasaki M, Mukai A, Ohba M, Mine Y, Sakakibara Y, Suiko M, Morishita K, Nishiyama K.: Genistein Induced Apoptotic Cell Death in Adult T-Cell Leukemia Cells through Estrogen Receptors. *Biosci Biotechnol Biochem.* 74:2113-5, 2010 ( 査 読 有 ) <http://dx.doi.org/10.1271/bbb.100359>
- 19) Yamamoto I, Takajo I, Umeki K, Morishita K, Hatakeyama K, Kataoka H, Nomura H, Okayama A.: Multiple integrations of human T-lymphotropic virus type 1 proviruses in the engrafted cells from the asymptomatic carriers in NOD/SCID/gammacnull mice. *Intervirology.* 53:229-39 2010 ( 査 読 有 ) doi: 10.1159/000302760
- 20) Roy BC, Kohno T, Iwakawa R, Moriguchi T, Kiyono T, Morishita K, Sanchez-Cespedes M, Akiyama T, Yokota J. Involvement of LKB1 in epithelial-mesenchymal transition (EMT) of human lung cancer cells. *Lung Cancer.* 70:136-4. 2010 ( 査 読 有 ) <http://dx.doi.org/10.1016/j.lungcan.2010.02.004>
- 21) Takahata M, Inoue Y, Tsuda H, Imoto I, Koinuma D, Hayashi M, Ichikura T, Yamori T, Nagasaki K, Yoshida M, Matsuoka, K, Morishita K, Yuki K., Hanyu A, Miyazawa K, Inazawa J, Miyazono K, Imamura T: SKI and MEL1 cooperate to inhibit transforming growth factor- $\beta$  signal in gastric cancer cells. *J Biol. Chem.* 285:3334-3344. 2009 ( 査 読 有 ) doi: 10.1074/jbc.M808989200
- 22) Nakahata, S., Saito, Y., Hamasaki, M., Hidaka, T., Arai, Y., Taki, T., Taniwaki, M., Morishita, K.: Alteration of enhancer of polycomb 1 at 10p11.2 is one of the genetic events leading to development of adult T-cell leukemia/lymphoma. *Genes, Chromosomes & Cancer* 48:768-776. 2009. ( 査 読 有 ) DOI: 10.1002/gcc.20681

〔学会発表〕(計 27 件)

- 1) 市川朝永、中畑新吾、近藤雄大、長井健太郎、迫田隅男、森下和広：癌抑制遺伝子 NDRG2 の炎症反応制御機構。第 70 回日本癌学会学術総会。2011.10.3 (名古屋市)
- 2) 中畑新吾、市川朝永、齋藤祐介、新井康仁、滝智彦、谷脇雅史、森下和広：成人 T 細胞白血病におけるがん抑制遺伝子候補 NDRG2 の同定。第 70 回日本癌学会学術総会。2011.10.3 (名古屋市)
- 3) 市川朝永、中畑新吾、山口良二、西片一朗、森下和広：T 細胞特異的 TSLC1 Tg マウスは ATL 様病態を示す。第 4 回 HTLV-1 研究会。2011.9.19 (東京都文京区)
- 4) 大隈和、舘山誠司、森下和広、広瀬国孝、山本直樹、山口一成、浜口功：腫瘍溶解性ウイルス VSV を用いた ATL にたいする TSLC1 分子標的療法の開発。第 4 回 HTLV-1 研究会。2011.9.19 (東京都文京区)
- 5) 中畑新吾、市川朝永、齋藤祐介、新井康仁、滝智彦、谷脇雅史、森下和広：NDRG2 は成人 T 細胞白血病リンパ腫においてがん抑制遺伝子として働く。第 4 回 HTLV-1 研究会。2011.9.19 (東京都文京区)
- 6) Morishita K：Clinical significance of CADM1/TSLC1/IgSF4 expression in adult T-cell leukemia/lymphoma Leukemia the 15th International Conference on Human Retrovirology: HTLV and Related Retroviruses 2011.6. 8 Belgium (Leuven)
- 7) 伊波英克、Mireguli Yasen、池辺詠美、石田由布子、和田浩二、田中淳一、田中勇悦、甲斐久博、西園晃、森下和広。可食農水産物由来 NF- $\kappa$  B 制御化合物 (EPNRE) の抗 Tax・抗 ATL 細胞活性。第 33 回日本分子生物学会年会／第 83 回日本生化学会大会合同大会。2010.12.9. (神戸市)
- 8) Nakahata, S., Watanabe, M., Saito, Y., Morishita, K.：Promoter methylation and down-regulation of ZEB1 are associated with low expression of CDKN1A in ATL cells. 第 33 回日本分子生物学会年会／第 83 回日本生化学会大会合同大会。2010.12.9. (神戸市)
- 9) 眞鍋香澄、高松尚文、丸塚浩助、日高智徳、中畑新吾、前田宏一、齋藤祐介、濱崎誠、一ノ瀬孝子、岩田喬子、畠山金太、鶴飼由範、岡山昭彦、黒沢仁、浅田祐士郎、宇都宮與、森下和広：CADM1 特異抗体を用いた ATLL (成人 T 細胞白血病・リンパ腫) 診断・治療法の開発。第 72 回日本血液学会学術集会。2010.9.25. (横浜市)
- 10) 中畑新吾、渡邊正明、濱崎誠、齋藤祐介、河野洋平、森下和広：成人 T 細胞白血病にお

ける CDKN1A 遺伝子の転写はプロモーターのメチル化と ZEB1 発現低下により抑制される。第 72 回日本血液学会学術集会。2010.9.25. (横浜市)

11) Nakahata, S., Watanabe, M., Saito, Y., Morishita, K.：Promoter methylation and down-regulation of ZEB1 are associated with low expression of CDKN1A in ATL-cells. 69th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association. 2010.9.23. (大阪市)

12) 渡邊正明、中畑新吾、齋藤祐介、森下和広：ATL 細胞における CDKN1A 遺伝子の転写はプロモーターのメチル化と ZEB1 発現低下により抑制される。第 3 回 HTLV-1 研究会・合同班会議。2010.8.29. (東京都港区)

13) 大隈和、深川耕次、高馬卓也、森下和広、高浜洋一、山本直樹、山口一成、浜口功：ヒト CRTAM を発現する組換えウイルス VSV の HTLV-1 感染細胞及び ATL 細胞に対する殺傷効果。第 3 回 HTLV-1 研究会・合同班会議。2010.8.29. (東京都港区)

14) 竹之内徳博、恩額日楽、手塚健太、森下和広、鶴飼由範、黒澤仁、中川正法、日下博文、藤澤順一：HAM 患者 PBMC における TSLC-1 発現の解析。第 3 回 HTLV-1 研究会・合同班会議。2010.8.29. (東京都港区)

15) Kurosawa, G., Sumitomo, M., Muramatsu, C., Ogawa, K., Hashiba, M., Sugiura, M., Akahori, Y., Manabe, K., Ukai, Y., Morishita, K., and Kurosawa, Y. : Comprehensive isolation and characterize of anti-cancer Abs, using the human phage-Abs display system. 第 32 回日本分子生物学会年会。2009.12.12. (横浜市)

16) Yamakawa, N., Saito, Y., and Morishita, K. : ITGA6/ITGB4 dependent-cell adhesion ability in EIV1 (+) leukemia. 第 32 回日本分子生物学会年会。2009.12.9. (横浜市)

17) 眞鍋香澄、高松尚文、日高智徳、中畑新吾、前田宏一、濱崎誠、岩田喬子、鶴飼由範、岡山昭彦、坪内博仁、黒沢仁、宇都宮與、森下和広：成人 T 細胞白血病・リンパ腫 (ATLL) の TSLC1/IgSF4 による診断応用。第 71 回日本血液学会学術集会。2009.10.24. (京都市)

18) 中畑新吾、濱崎誠、渡邊正明、森下和広：成人 T 細胞白血病リンパ腫 (ATLL) における ZEB1/TCF8 転写抑制は CCNG2 及び CDKN1A の転写抑制をもたらす。第 71 回日本血液学会学術集会。2009.10.24. (京都市)

19) Manabe, K., Takamatsu, N., Hidaka, T., Nakahata, S., Naeda, K., Hamasaki, M., Iwata, T., Ukai, Y., Okayama, A., Horiuchi, H., Kurosawa, G., Utsunomiya, A., and Morishita, K.：Diagnostic application using TSLC1/IgSF4 antibodies to Adult T cell leukemia/lymphoma (ATLL). 68th Annual Meeting of the Japanese

Cancer Association. 2009.10.2. (横浜市)

20) Nakahata, S., Hamasaki, M., Watanabe, M., and Morishita, K.: Down-regulation of CDKN1A transcription by ZEB1/TCF8 inactivation in adult T-cell leukemia. 68th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association. 2009.10.1. (横浜市)

21) Hamasaki, M., Nakahata, S., Saito, Y., Kawano, Y., Arai, Y., Taki, T., Taniwaki, M., and Morishita, K.: NDRG2 is a candidate tumor suppressor gene in adult-T cell leukemia/lymphoma 68th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association. 2009.10.1. (横浜市)

22) Morishita, K., Taniwaki, M., and Nakahata, S.: Identification and characterization of tumor suppressor genes in ATL by chromosomal and genetic analyses. 68th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association. 2009.10.1. (横浜市)

23) 山川哲生, 齋藤祐介, 森下和広: Evi1 による細胞接着機構. 日本分子生物学会 第9回春季シンポジウム. 2009.5.11. (宮崎市)

24) 島原明子, 山川哲生, 齋藤祐介, 西片一郎, 森下和広: 急性骨髄性白血病の原因遺伝子 EVI1 による GATA-2 転写活性化の機能解析. 日本分子生物学会 第9回春季シンポジウム. 2009.5.11. (宮崎市)

25) 中畑新吾, 濱崎誠, 齋藤祐介, 森下和広: TCF8 は Smad7 を抑制し ATL の TGF-beta1 不能性を解除する. 日本分子生物学会 第9回春季シンポジウム. 2009.5.11. (宮崎市)

26) 古田浩史, 近藤雄大, 濱崎誠, 中畑新吾, 迫田隅男, 森下和広: 口腔扁平上皮癌における NDRG2 遺伝子の発現とその制御機構の解析. 日本分子生物学会 第9回春季シンポジウム. 2009.5.11. (宮崎市)

27) 黒澤仁, 住友万里子, 村松千徳, 小川恵子, 田中美帆, 北村由香, 杉浦元孝, 高崎昭彦, 林宣宏, 赤堀泰, 高松尚文, 森下和広, 鶴飼由範, 黒澤良和: Human phage antibody library を用いた癌細胞表面キャラクターの解析. 日本分子生物学会 第9回春季シンポジウム. 2009.5.11. (宮崎市)

[産業財産権]

○出願状況 (計1件)

名称: PTEN のリン酸化抑制剤又は脱リン酸化剤

発明者: 森下和広, 中畑新吾, 濱崎誠

権利者: 宮崎大学、宮崎県産業支援財団

種類: 特許

番号: PCT/JP2010/055378 (WO2010/116899)

出願年月日: 2010年03月26日

国内外の別: PCT (国外)

○取得状況 (計3件)

名称: 成人T細胞白血病の診断器具

発明者: 森下和広, 小林行治

権利者: みやざき TLO→宮崎県産業支援財団、アドテック

種類: 特許

番号: 特許第4536588号

取得年月日: 2010年06月25日

国内外の別: 国内

名称: Tリンパ性白血病の検出方法及び検出用キット

発明者: 森下和広, 坪内博仁, 谷脇雅史

権利者: JST、宮崎大学、

種類: 特許

番号: 特許第4794213号

取得年月日: 2011年08月05日

国内外の別: 国内

名称: ヒトT細胞白血病ウイルス感染あるいは成人T細胞白血病発症の検出法、その診断薬、ならびにその予防および治療の為の薬剤

発明者: 森下和広, 谷脇雅史, 濱崎誠

権利者: 宮崎大学、宮崎県産業支援財団

種類: 特許

番号: 特許第4751407号

取得年月日: 2011年05月27日

国内外の別: 国内

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

森下和広 (MORISHITA KAZUHIRO)

宮崎大学・医学部・教授

研究者番号: 80260321

### (2) 研究分担者

谷脇雅史 (TANIWAKI MASAFUMI)

京都府立医科大学・医学部・教授

研究者番号: 80163640

中畑新吾 (NAKAHATA SHINGO)

宮崎大学・医学部・助教

研究者番号: 80437938

西片一郎 (NISHIKATA ICHIRO)

宮崎大学・医学部・助教

研究者番号: 50253844