

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 8 日現在

機関番号：17601

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25293081

研究課題名(和文) HTLV-1感染防御機構破綻に伴うATL発症機構の解明

研究課題名(英文) Analysis of ATL leukemogenesis through breakage of defense mechanism of HTLV-1 infection

研究代表者

森下 和広 (Kazuhiro, Morishita)

宮崎大学・医学部・教授

研究者番号：80260321

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)：NDRG2は新規PTEN結合蛋白質であり、脱リン酸化による活性調節を行なうストレス応答因子であった。ATLを含む多くのがんでは発現低下し、PTENは高リン酸化・不活化型としてPI3K/AKTの恒常的活性化に関与し、NDRG2欠損マウスはTリンパ腫を含み多種の癌を発症した。またNDRG2の発現低下は、canonical及びnoncanonical pathway両者を活性化し、NF- $\kappa$ B活性化に寄与していた。すなわちNDRG2はストレス応答に関わる重要な情報伝達系を負に制御し細胞の恒常性を保つ働きを持っており、NDRG2不活化はストレスによるがんの発症に大きく寄与する可能性を示唆した。

研究成果の概要(英文)：Constitutive PI3K/AKT activation has a causal role in adult T-cell leukaemia-lymphoma (ATLL) and other cancers. ATLL cells do not harbour genetic alterations in PTEN and PI3KCA but express high levels of PTEN that is highly phosphorylated at its C-terminal tail. Here we report a mechanism for the N-myc downstream-regulated gene 2 (NDRG2)-dependent regulation of PTEN phosphatase activity via the dephosphorylation of PTEN at the Ser380, Thr382 and Thr383 cluster within the C-terminal tail. We show that NDRG2 is a PTEN-binding protein that recruits protein phosphatase 2A (PP2A) to PTEN. The expression of NDRG2 is frequently downregulated in ATLL, resulting in enhanced phosphorylation of PTEN at the Ser380/Thr382/Thr383 cluster and enhanced activation of the PI3K-AKT pathway. Given the high incidence of T-cell lymphoma and other cancers in NDRG2-deficient mice, PI3K-AKT activation via enhanced PTEN phosphorylation may be critical for the development of cancer.

研究分野：分子生物学。血液学

キーワード：HTLV-1 成人T細胞白血病 NDRG2 PTEN

### 1. 研究開始当初の背景

HTLV-1 感染リンパ球から発症した ATL 細胞は多くのゲノム・エピゲノム異常が積み重なっており、固形がんと類似する複雑な核型・ゲノム異常が多数存在する。我々は統合的ゲノム解析を行い、これまでに TSLC1、TCF8/ZEB1(Blood 2008)、NDRG2(BBRC 2010)、SMAD7 (Oncogene 2010)、CDKN1A(J of Virol.2010)等複数個の癌遺伝子、癌抑制遺伝子異常を同定し、さらに遺伝子改変マウスの作成を含み ATL の病態解析を行ってきた。NDRG2 はストレス応答タンパク質として知られ、低酸素応答、炎症反応などにより転写活性化される。HTLV-1 感染により一端活性化された PI3K/Akt、NF- $\kappa$ B 情報伝達系の過剰な刺激を NDRG2 は負に制御し細胞の恒常性を保つ。しかし HTLV-1 慢性炎症は NDRG2 プロモーターを標的として DNA メチル化が促進され、NDRG2 の発現低下を引き起こし、最終的に PI3K/Akt・NF- $\kappa$ B 情報伝達系の恒常的活性化に繋がる。この現象がさらなる細胞増殖、ゲノム・エピゲノム異常の蓄積に寄与することから白血病発症に繋がる事が示唆される。NDRG2 転写低下には、DNA プロモーターメチル化異常が ATL 発症初期から重要因子の一つとして考えられる為、NDRG2 転写調節に関わるメチル化異常解析は、ゲノム異常の解析並びに標的遺伝子解析と共に、重要な ATL 発症解析である。従ってこのプロジェクトでは、PTEN 制御に関わる NDRG2 の機能解析を中心にして、HTLV-1 感染によるメチル化異常機構の解明、網羅的な DNA メチル化解析及びゲノム解析・標的遺伝子群の機能解析を進め、慢性炎症としての HTLV-1 感染を基盤とした ATL 発症に至る段階的 ATL 発症分子機構の解明の突破口を拓く。

### 2. 研究の目的

上記の背景並びに研究成果をもとに、本研究は HTLV-1 感染から ATL に至る段階的な発症機構について、ゲノム異常、エピゲノム異常を中心に、特に HTLV-1 感染に伴うメチル化に依存した NDRG2 発現低下による PI3K/AKT・NF- $\kappa$ B 情報伝達系の恒常的活性化機構等、HTLV-1 感染から ATL に至る段階的発癌機構を明らかにする。

### 3. 研究の方法

(1) NDRG2/PP2A による PTEN 脱リン酸化による PTEN phosphatase 活性制御機構を明らかにすると共に、網羅的 PTEN 並びに NDRG2 結合タンパク質を質量分析計にて同定し、含まれる serine/threonine kinase の機能解析を行う。同時に ATL 細胞内での PI3K/AKT 情報伝達制御を HTLV-1 感染細胞から段階的に検討する。

- (2) HTLV-1 Tax による PI3K/AKT 並びに NF- $\kappa$ B 情報伝達活性化と、NDRG2 による情報伝達抑制効果の分子機構を明らかにする。
- (3) HTLV-1 感染細胞及び ATL 特異的各種ヒストン、DNA 修飾酵素群を同定し、同時にメチル化アレイ解析を行い HTLV-1 感染後段階的な DNA メチル化異常について明らかにする。同時に RNA シークエンス、Exon シークエンスを行い、遺伝子発現とメチル化の関連性、並びに遺伝子ゲノム異常との関連性を検討する。
- (4) HTLV-1 感染、並びに ATL 細胞において恒常的な NF- $\kappa$ B 情報伝達系活性化が見られるが、この現象と NDRG2 転写低下との関連性を調べ、HTLV-1 感染による感染防御機構に対する NDRG2 発現との関連性を検討する。
- (5) HTLV-1 感染から ATL への移行期の異常の一つとして TSLC1 転写制御異常、並びに BCL11B RNA splicing 異常についてその機構を明らかにする。

### 4. 研究成果

- (1) NDRG2/PP2A による PTEN 脱リン酸化による PTEN phosphatase 活性制御機構 NDRG2 の機能解析として質量分析計により結合蛋白質を網羅的に同定した処、新規 PTEN 結合蛋白質であることがわかった。NDRG2 は protein phosphatase 2A (PP2A) をリクルートし PTEN/C-terminal 領域の S380/T382/T383 の脱リン酸化させ、PTEN 活性型を保つ。ATL では、NDRG2 欠失や promoter メチル化により発現低下し、PTEN は高リン酸化・不活性化型として PI3K/AKT の恒常的活性化に関わっていた。NDRG2 欠損マウスは T リンパ腫を含み肝臓がん、肺がん等多種の癌を発症するため、ATL のみならず固形がんにおいてもがん抑制遺伝子であることが示唆された (*Nature Comm* 2014)
- 2) HTLV-1 感染後段階的な DNA メチル化異常 NDRG2 の DNA メチル化と遺伝子発現レベルをリンパ球から、Tax 導入不死化リンパ球、くすぶり型、慢性型、急性型 ATL と段階的に遺伝子発現が低下し、かつメチル化が進行していた。メチル化に関わる遺伝子群を検討したところ、EZH2 の高発現とメチル化が可憐することがわかった。(論文準備中)
- 3) NF- $\kappa$ B 情報伝達系活性化と NDRG2 転写低下の関連解析 NF- $\kappa$ B 情報伝達系は、NDRG2 発現低下に寄る PTEN リン酸化、PI3K/AKT 活性化により canonical pathway が活性化していた。さらに NDRG2 は NF- $\kappa$ B inducible kinase (NIK) に結合し、PP2A リクルートにより脱リン酸化、活性阻害に繋がることがわかった。すなわち

ATL では、NDRG2 発現低下が NIK の過剰なリン酸化・活性化状態となり、non-canonical pathway の活性化につながっていた。すなわち NDRG2 の発現低下は、canonical 及び noncanonical pathway 両者を活性化し、NF-κB 活性化に寄与していた。(Scientific reports 2015)

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 14 件)

1. Ichikawa T, Nakahata S, Fujii M, Iha H, Morishita K. Loss of NDRG2 enhanced activation of the NF-κB pathway by PTEN and NIK phosphorylation for ATL and other cancer development. *Scientific Reports* 5:12841 (2015) (査読有り)
2. Ichikawa T, Nakahata S, Tamura T, Manachai N, Morishita K. The loss of NDRG2 expression improves depressive behavior through increased phosphorylation of GSK3β. *Cell Signal.* 27:2087-98. (2015) (査読有り)
3. 4) Shigemura T, Shiohara M, Kato M, Furuta S, Kaneda K, Morishita K, Hasegawa H, Fujii M, Gorlach A, Koike K, Kamata T. Superoxide-Generating Nox5α Is Functionally Required for the Human T-Cell Leukemia Virus Type 1-Induced Cell Transformation Phenotype. *J Virol.* 89:9080-9. (2015) (査読有り)
4. Hiyoshi M, Okuma K, Morishita K, et al (13人中 8 番目) Furin-dependent CCL17-fused recombinant toxin controls HTLV-1 infection by targeting and eliminating infected CCR4-expressing cells in vitro and in vivo. *Retrovirology.* 12:73, 2015 (査読有り)
5. Saito Y, Morishita K. Maintenance of leukemic and normal hematopoietic stem cells in bone marrow niches by EVI1-regulated GPR56. *Int J Hematology.* 56:375-83, 2015 (査読有り)
6. S Miyauchi, K Umekita, T Hidaka, K Umeki, Y Aratake, N Takahashi, A Sawaguchi, A Nakatake, I Morinaga, Morishita K and A Okayama, Increased plasma lactoferrin levels in leucocytapheresis therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 53:1966-72 2014
7. Kai H, Akamatsu E, Torii E, Kodama H, Yukizaki C, Akagi I, Ino H, Sakakibara Y, Suiko M, Yamamoto I, Okayama A, Morishita K, Kataoka H, Matsuno K. Identification of a bioactive compound against adult T-cell leukemia from bitter gourd seeds. *Plants* 3:18-26 (2014) (査読有り)
8. Nakahata S, Ichikawa T, Maneesaay P, Saito Y, Nagai K, Tamura T, Manachai N, Yamakawa N, Hamasaki M, Kitabayashi I, Arai Y, Kanai Y, Taki T, Abe T, Kiyonari H, Shimoda K, Ohshima K, Horii A, Shima H, Taniwaki M, Yamaguchi R, Morishita K. Loss of NDRG2 expression activates PI3K-AKT signalling via PTEN phosphorylation in ATLL and other cancers. *Nature Comm.* 5: 3393 (2014)
9. K Nagahama, N Etoh, Y Sakakibara, Y Matsushita, K Sugamoto, Morishita K, M Suiko. Oligomeric proanthocyanidins from rabbiteye blueberry leaves inhibits the proliferation of human T-cell lymphotropic virus type 1-associated cell lines via apoptosis and cell cycle arrest. *Journal of Functional Foods* 6: 356-366. (2014) (査読有り)
10. Saito Y, Kaneda K, Suekane A, Ichihara E, Nakahata S, Yamakawa N, Nagai K, Mizuno N, Kogawa K, Miura I, Itoh H, Morishita K : Maintenance of the hematopoietic stem cell pool in bone marrow niches by EVI1-regulated GPR56. *Leukemia* 27: 1637-1649 (2013) (査読有り)
11. Sugie S, Mukai S, Tsukino H, Toda Y, Yamauchi T, Nishikata I, Kuroda Y, Morishita K, Kamoto T: Increased plasma caveolin-1 levels are associated with progression of prostate cancer among Japanese men. *Anticancer Res.* 33: 1893-1897 (2013) (査読有り)
12. Ikebe E, Kawaguchi A, Tezuka K, Taguchi S, Hirose S, Matsumoto T, Mitsui T, Senba K, Nishizono A, Hori M, Hasegawa H, Yamada Y, Ueno T, Tanaka Y, Sawa H, Hall W, Minami Y, Jeang KT, Ogata M, Morishita K, Hasegawa H, Fujisawa J, Iha H: Oral administration of an HSP90 inhibitor, 17-DMAG, intervenes tumor-cell infiltration into multiple organs and improves survival period for ATL model mice. *Blood Cancer J.* 3: e132. (2013) (査読有り)
13. Yamamura A, Miura K, Karasawa H, Morishita K, Abe K, Mizuguchi Y, Saiki Y, Fukushige S, Kaneko N, Sase T, Nagase H, Sunamura M, Motoi F, Egawa S, Shibata C, Unno M, Sasaki I, Horii A: Suppressed expression of NDRG2 correlates with poor prognosis in pancreatic cancer. *Biochem Biophys Res Commun.* 441:102-107 (2013) (査読有り)
14. Yamasaki M, Mine Y, Nishimura M, Fujita S, Sakakibara Y, Suiko M, Morishita K, Nishiyama K.: Genistein induces apoptotic cell death associated with inhibition of the NF-κB pathway in adult T-cell leukemia cells. *Cell Biol Int.* 37:742-747. (2013) (査読有り)

〔学会発表〕(計 5 7 件)

- 1) Nishikawa I, Nakahata S, Ichikawa T, Fujii M, Iha H, Tanaka Y, Morishita K Progeosomal degradation of p47 by HTLV-1 Tax and p47 promoter methylation enhanced CADM1 expression in ATLL cells (第 38 回日本分子生物学会年会・第 88 回日本生化学大会・合同大会 兵庫県神戸市、2015.12.3.
- 2) 中畑新吾、市川朝永、齋藤祐介、滝智彦、谷脇雅史、森下和広 ATL における NDRG2

- 発現低下による低酸素応答の異常調節 (第38回日本分子生物学会年会・第88回日本生化学会・合同大会 兵庫県神戸市、2015.12.2.)
- 3) Ikebe E, Shimozaki S, Fife N, Hori M, Hasegawa H, Morishita K. Direct growth inhibitory effects of immunomodulatory drug against various blood cell tumors (第38回日本分子生物学会年会・第88回日本生化学会・合同大会 兵庫県神戸市、2015.12.2.)
  - 4) 市川朝永、中畑新吾、田村知文、Manachai N、森下和広 NDRG2発現低下が AKT 情報伝達系の亢進を介して抗うつ状態を改善する(第38回日本分子生物学会年会・第88回日本生化学会・合同大会 兵庫県神戸市、2015.12.2.)
  - 5) 中畑新吾、市川朝永、齋藤祐介、滝智彦、谷脇雅史、森下和広 Dysregulation of hypoxia response by NDRG2 down-regulation in ATL (第77回日本血液学会学術集会、石川県金沢市、2015.10.17)
  - 6) 兼田加珠子、下崎俊介、末金彰、齋藤祐介、渡部 隆義、長瀬浩喜 森下和広 PIポリアミドを用いた EVI1 依存的 GPR56 転写制御(第77回日本血液学会、石川県金沢市、2015.10.16-18)
  - 7) 兼田加珠子、下崎俊介、末金彰、齋藤祐介、渡部 隆義、長瀬浩喜 森下和広 PIポリアミドを用いた EVI1 依存的 GPR56 転写制御(第77回日本血液学会、石川県金沢市、2015.10.16-18)
  - 8) 田村知文、市川朝永、中畑新吾、近藤雄大、馬場貴、長井健太郎、田川友梨、山本晃士、二口充、山下善弘、森下和広 NDRG2 は口腔癌の発癌およびリンパ節転移に関与する癌抑制遺伝子の候補である 第74回日本癌学会学術総会 愛知県名古屋市 2015.10.10
  - 9) 岩月啓氏、岩田浩明、藤井一恭、森下和広、大島孝一 CADM1/TSLC1 発現は進行性セザリ-症候群の生物学的マーカーである 第74回日本癌学会学術総会 愛知県名古屋市 2015.10.10
  - 10) 市川朝永、中畑新吾、藤井雅寛、伊波英克、森下和広 NDRG2 発現低下が PTEN およびNIK リン酸化によってNF- $\kappa$ B活性が促進され ATLL を発症する 第74回日本癌学会学術総会 愛知県名古屋市 2015.10.8
  - 11) 池辺詠美、下崎俊介、ファイフ ニコール、堀光雄、長谷川寛雄、森下和広、伊波 レナリミドの直接的な ATL 細胞増殖抑制効果の評価 第74回日本癌学会学術総会 愛知県名古屋市 2015.10.8
  - 12) 森下和広、西片一朗、中畑新吾、市川朝永、藤井雅寛、伊波英克、田中勇悦 ATL 細胞における CADM1 高発現は P47 発現阻害に働く HTLV1 Tax とプロモーターメチル化に依存する 第74回日本癌学会学術総会 愛知県名古屋市 2015.10.8
  - 13) 中畑新吾、市川朝永、齋藤祐介、森下和広 NDRG2 はPI3K シグナル伝達系の負のフィードバック因子として働く一低酸素ストレス抵抗性への関与(第二回 HTLV-1 学会学術集会、東京都港区、2015.8.22)
  - 14) 市川朝永、中畑新吾、中武彩子、森永樹、森下和広 HTLV-1 感染によるがん抑制遺伝子 NDRG2 発現調節機構の解析(第二回 HTLV-1 学会学術集会、東京都港区、2015.8.22)
  - 15) 下崎俊介、黒澤仁、張黎臨、須藤幸夫、黒澤和良、中畑新吾、市川朝永、森下和広 成人 T 細胞白血病に対する抗トランスフェリン受容体抗体治療薬の開発(第二回 HTLV-1 学会学術集会、東京都港区、2015.8.22)
  - 16) 市川朝永、中畑新吾、森下和広 PTEN リン酸化異常におけるATLがん発症機構(第19回造血器腫瘍研究会プログラム、佐賀県佐賀市、2015.1.23)
  - 17) 森下和広 HTLV-1関連疾患に対する大学の取り組みについて 宮崎県宮崎市 2015.1.10
  - 18) 中畑新吾、市川朝永、新井康仁、滝智彦、谷脇雅史、森下和広 PI3Kシグナルによるエンドサイトーシス制御に関与する分子の探索(第37回日本分子生物学会年会 2014.11.27 神奈川県横浜市)
  - 19) 伊波英克、池辺詠美、森下和広 (他9名)、細胞外排出低分子量メタボライトの定量によるATL細胞のプロファイリング(第37回日本分子生物学会年会 2014.11.25 神奈川県横浜市)
  - 20) 中畑新吾、市川朝永、齋藤祐介、滝智彦、谷脇雅史、森下和広 ATLやその他のがんにおけるNDRG2発現低下はPTENリン酸化異常をきたし、PI3K/AKT経路を活性化させる(第76回日本血液学会学術集会 2014.11.1 大阪府大阪市)
  - 21) Kaneda K、Suekane A、Kurosawa G、Sudo Y、Furuya A、Morishita K Improvement therapeutic efficacy by neutralizing antibody of integrinA6/B4 for EVI1 high AML (第76回日本血液学会学術集会 2014.10.31 大阪府大阪市)
  - 22) 兼田加珠子、井川加織、太田智美、関本朝久、帖佐悦男、迫田隅男、今泉和則、マサイ・プディ、山口良二、森下和広 骨軟骨分化におけるMEL1/PRDM16の機能解析(第87回日本生化学会大会 京都府左京区 2014.10.18)
  - 23) 森下和広、中畑新吾、市川朝永 PTENリン酸化異常に伴う白血病、癌発症機構(第87回日本生化学会大会 京都府左京区 2014.10.18)

- 24) 市川朝永、中畑新吾、森下和広 新規がん抑制遺伝子NdrG2欠損マウスはAKT活性の亢進を介して抗うつ状態を改善する (第87回日本生化学会大会 京都府左京区 2014.10.16)
- 25) Shingo Nakahata S, Ichikawa T, Arai Y, Tomohiko Taki T, Taniwaki M, Morishita K NDRG2 S332 phosphorylation is necessary to recruit PP2A to dephosphorylate PTEN in a feedback loop in the PI3K pathway (第73回日本癌学会学術総会 神奈川県横浜市 2014.9.27)
- 26) 田村知丈、市川朝永、中畑新吾、近藤雄大、馬場貴、長井健太郎、山下善弘、森下和広 がん抑制遺伝子NDRG2欠損マウスによる4-NQO誘導性口腔がん発症機構の解析 (第73回日本癌学会学術総会 神奈川県横浜市 2014.9.27)
- 27) 市川朝永、中畑新吾、藤井雅寛、伊波英克、森下和広 NDRG2はPPA2を介してNIK活性を制御し、恒常的NF-κB活性を抑制する(第73回日本癌学会学術総会 神奈川県横浜市 2014.9.25)
- 28) 森下和広、中畑新吾、市川朝永 NDRG2はPPA2と共にHTLV-1感染による活性化PI3K/AKTとNF-κB情報伝達を阻害する(第73回日本癌学会学術総会 神奈川県横浜市 2014.9.25)
- 29) 末金彰、兼田加珠子、Manachai Nawin、森下和広 EVI1高発現急性骨髄性白血病におけるmonosomy7ゲノム異常の解析(第73回日本癌学会学術総会 神奈川県横浜市 2014.9.25)
- 30) 中武彩子、小林行治、中畑新吾、西片一郎、森下和広(他10名) 血中可溶性CADM1/TSLC1測定によるATL診断法の開発(第1回日本HTLV-1学会学術集会 東京都港区 2014.8.24)
- 31) 西片一郎、市川朝永、中畑新吾、藤井雅寛、伊波英克、白神俊幸、田中勇悦、井上純一郎、森下和広 ATL細胞におけるCADM1高発現に必須なNF-κB活性化には新規制御因子p47の発現低下が関係する(第1回日本HTLV-1学会学術集会 東京都港区 2014.8.24)
- 32) 市川朝永、中畑新吾、森下和広 ATLにおける新規PTENキナーゼの同定と機能解析(第1回日本HTLV-1学会学術集会 東京都港区 2014.8.23-25)
- 33) Kaneda K, Suekane A, Kurosawa G, Sudo Y, Furuya A, Morishita K New therapeutic approach using anti-human ITGA6/B4 neutralizing antibody for EVI1 high AML (TENTH INTERNATIONAL WORKSHOP May 4-7, 2014 Cincinnati USA)
- 34) 兼田加珠子、末金彰、二口充、平井卓哉、山口良二、森下和広: MEL1遺伝子欠失による腫瘍形成能の検討. 平成25年度個体レベルでのがん研究支援ワークショップ. 滋賀県大津市. 2014.2.17.
- 35) 市川朝永、中畑新吾、藤井雅寛、伊波英克、森下和広: NDRG2はPP2AリクルーターとしてPTEN及びNIK活性調節に関わる. 第18回造血管腫瘍研究会. 東京都江東区. 2014.2.7
- 36) 伊波英克、池辺詠美、森下和広、(他12名): Oral administration of an HSP90 inhibitor, 17-DMAG, intervenes tumor-cell infiltration into multiple organs and improves survival period for ATL model mice. 第36回日本分子生物学会年会 兵庫県神戸市 2013.12.5
- 37) 兼田加珠子、末金彰、齋藤祐介、森下和広: GPR56は白血病幹細胞の新規治療標的である. 第36回日本分子生物学会年会 兵庫県神戸市 2013.12.3
- 38) 兼田加珠子、井川加織、太田智美、黒木修司、関本朝久、帖佐悦男、迫田隅男、森下和広: 骨軟骨分化制御におけるMEL1/PRDM16の機能解析. 第36回日本分子生物学会年会 兵庫県神戸市 2013.12.3
- 39) Yamamoto H, Yokoyama K, Lu J, Oba S, Kawamata T, Yoshimi A, Morishita K, Kurokawa M, Koutani A: Identification of miRNA targeting Evi 1. 第75回日本血液学会学術集会. 北海道札幌市. 2013.10.8
- 40) Kaneda K, Suekane A, Yamakawa N, Saito Y, Morishita K: Survival and drug resistance of LSCs Cell by integrin alpha 6 in EVI1<sup>high</sup> AML. 第75回日本血液学会学術集会. 北海道札幌市. 2013.10.8
- 41) Nakahata S, Ichikawa T, Saito Y, Arai Y, Taki T, Taniwaki M, Morishita K: Down-regulation of NDRG2 induces activation of the P13K pathway through PTEN inactivation in ATL. 第75回日本血液学会学術集会. 北海道札幌市. 2013.10.8
- 42) Ichikawa T, Nakahata S, Tamura T, Sakoda S, Morishita K: Molecular mechanisms of 4-nitroquinoline-1-oxide (4-NQO)-induced oral carcinogenesis in NDRG2-deficient mice. 72th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association. 神奈川県横浜市 2013.10.5
- 43) 市川朝永、中畑新吾、田村知丈、迫田隅男、森下和広: がん抑制遺伝子NDRG2欠損マウスにおける4-NQO誘導性口腔がん発症機構の解析. 第72回日本癌学会学術総会 神奈川県横浜市 2013.10.5
- 44) Nagai K, Nakahata S, Ichikawa T, Meda K, Utsunomiya A, Kanai Y, Sueoka E, Morishita K: DNA methylation profiles of various types of ATLL associated with development of ATLL. 72th Annual Meeting of the

- Japanese Cancer Association. 神奈川県横浜市 2013.10.5
- 45) 長井健太郎、中畑新吾、市川朝永、前田宏一、宇都宮與、金井弥栄、末岡榮三朗、森下和広：ATLL の DNA メチル化は ATLL の発症に関連する。第 72 回日本癌学会学術総会 神奈川県横浜市 2013.10.5
- 46) 兼田加珠子、末金彰、齋藤祐介、山川哲生、黒澤仁、森下和広：AML に対するインテグリン中和抗体の治療効果に関する検討。第 72 回日本癌学会学術総会 神奈川県横浜市 2013.10.5
- 47) Nakahata S, Ichikawa T, Saito Y, Arai Y, Taki T, Taniwaki M, Morishita K : NDRG2 inactivation in cancer cells leads to activation of the P13K/AKT pathway via sustained phosphorylation of PTEN. 72th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association. 神奈川県横浜市 2013.10.3
- 48) 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：癌細胞における NDRG2 の不活性化は PTEN の恒常的なリン酸化を促し、P13/AKT 経路の活性化を引き起こす。第 72 回日本癌学会学術総会 神奈川県横浜市 2013.10.3
- 49) 兼田加珠子、井川香織、太田智美、岡本朝久、帖佐悦男、迫田隅男、森下和広：MEL/1PRDM16 による骨分化制御機構の解明。第 86 回日本生化学会大会。神奈川県横浜市。2013.9.12
- 50) 市川朝永、田村知丈、中畑新吾、迫田隅男、森下和広：がん抑制遺伝子 NDRG2 欠損マウスによる 4-NQO 誘導性口腔がん発症機構の解析。第 86 回日本生化学会大会。神奈川県横浜市。2013.9.11
- 51) 市川朝永、田村知丈、中畑新吾、迫田隅男、森下和広：がん抑制遺伝子 NDRG2 欠損マウスによる 4-NQO 誘導性口腔がん発症機構の解析。第 86 回日本生化学会大会。神奈川県横浜市。2013.9.11
- 52) 市川朝永、中畑新吾、藤井雅寛、伊波英克、森下和広：NDRG2 は PP2A リクルーターとして PTEN 及び NIK 活性調節に関わる。第 6 回 HTLV-1 研究会・シンポジウム。東京都港区。2013.8.25
- 53) 中武彩子、小林行治、西片一朗、中畑新吾、岩永正子、相良康子、北中明、天野正宏、前田宏一、末岡榮三朗、瀬戸口充、岡山昭彦、宇都宮與、下田和哉、渡邊俊樹、森下和広：血中可溶型 CADM1/TSLC1 測定による ATL 診断法の開発。第 6 回 HTLV-1 研究会・シンポジウム。東京都港区。2013.8.25
- 54) 西片一朗、市川朝永、中畑新吾、藤井雅寛、伊波英克、白神俊幸、田中勇悦、森下和広：ATL 細胞における CADM1 高発現は HTLV-1 Tax を含む NF-κB 活性化に依存する。第 6 回 HTLV-1 研究会・シンポジウム。東京都港区。2013.8.24-25
- 55) 市川朝永、中畑新吾、森下和広：がん抑制遺伝子 NDRG2 による HTLV-1/Tax 誘導性 NFκB 活性抑制機構の解析。第 34 回日本炎症・再生医学会。京都府左京区。2013.7.2
- 56) Nakahata S, Morishita K : 16<sup>th</sup> International Conference on Human Retrovirology: HTLV and Related Viruses. CANADA (Montreal). 2013.6.26-30
- 57) Kaneda K, Morishita K : Integrin A6 as a special marker of refractory leukemia is important for maintaining of leukemia stem cells. The 11<sup>th</sup> Stem Cell Research Symposium. (第 11 回幹細胞シンポジウム) 東京都文京区。2013.5.17

## 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 Masfumi)  
京都府立医科大学・医学研究科・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

市川朝永 (ICHIKAWA Tomonaga)  
宮崎大学・医学部・助教  
研究者番号：80586230

兼田加珠子 (KANEDA Kazuko)  
宮崎大学・医学部・助教  
研究者番号：00533209  
(平成 26 年 8 月 31 日退職のため分担から削除)

西片一朗 (NISHIKATA Ichiro)  
宮崎大学・医学部・助教  
研究者番号：00533209  
(平成 27 年 3 月 31 日退職のため分担から削除)