

平成 30 年 4 月 28 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2017

課題番号：26460554

研究課題名(和文) HTLV-1病原性におけるTaxとHBZの機能的対立の意義

研究課題名(英文) Counteractive functions of Tax and HBZ in pathogenesis of HTLV-1

研究代表者

安永 純一郎 (Yasunaga, Jun-ichirou)

京都大学・ウイルス・再生医科学研究所・講師

研究者番号：40362404

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：HTLV-1 bZIP factor (HBZ) とTaxはがん抑制タンパク質Rbと競合的に結合し、E2F-1 標的遺伝子の発現を脱制御することを報告した。ATL細胞株MT-1ではTaxが短時間一過性に発現しており、Tax非発現細胞ではHBZが優位に発現していることを見出した。シングルセル解析によりTaxは主にアポトーシス抵抗性、HBZは細胞増殖に機能することが判明した。HBZとTaxのATL細胞増殖および生存における役割分担を明らかにした。HBZがTIGIT、CCR4、IFN-gamma等の発現を亢進し、感染細胞の免疫形質に重要な役割を果たしていることを見出し報告した。

研究成果の概要(英文)：It was found that HTLV-1 bZIP factor (HBZ) and Tax competitively bind to a tumor suppressor Rb, and dysregulate transcription of E2F-1 target genes in HTLV-1-infected cells. It was also found that Tax is transiently expressed in ATL cells and expression level of HBZ is negatively correlated with that of Tax. According to the results of single-cell qRT-PCR, it was suggested that Tax has anti-apoptotic function and HBZ accelerates cell proliferation. It was shown that HBZ induces immune-related molecules such as T-cell immunoreceptor with Ig and ITIM domains (TIGIT), C-C motif chemokine receptor 4 (CCR4), IFN-gamma, and has important roles to fix the immunophenotypes of HTLV-1-infected cells.

研究分野：血液腫瘍学

キーワード：HTLV-1

1. 研究開始当初の背景

ヒトT細胞白血病ウイルス1型(human T-cell leukemia virus type 1: HTLV-1)はCD4陽性Tリンパ球の悪性腫瘍である成人T細胞白血病(ATL)や、HTLV-1関連脊髄症(HAM/TSP)等の炎症性疾患を惹起する。これらの病態にはウイルス自身の複製よりもむしろ、感染細胞の増加が関与していると考えられる。*in vivo*ではHTLV-1の複製は抑制されており、HTLV-1感染者の血中にはウイルス粒子が検出できない。一方、HTLV-1の伝播は感染細胞と非感染細胞の接着により成立するため、ウイルスは宿主細胞をクローナルに増殖させることで感染の機会を増やし、結果として悪性化した感染細胞が約5%の感染者にATLを惹起する。ウイルス自身の複製を最小限に抑え、感染細胞を増やすというHTLV-1の戦略は、宿主の免疫機構からの回避にも関与している。HTLV-1の感染病態には、ウイルスがコードするTaxとHTLV-1 bZIP factor (HBZ)が重要な役割を果たしている。Taxはウイルスの転写に必須であり、細胞間・個体間での伝播に不可欠である。しかし、ATL細胞ではしばしば不活化されており、発がんにおける役割は不明であった。申請者はATL腫瘍細胞の解析を通じてHBZの重要性に注目してきた。HBZのみが全ATL症例で発現し(Satou Y, Yasunaga JI, et al., PNAS, 2006)。HBZトランスジェニックマウス(HBZ-TG)は皮膚炎、肺炎などの慢性炎症を発症し、約4割にTリンパ腫を合併する(Satou Y, Yasunaga JI, et al., PLoS Pathog, 2011)。これらの所見はHBZが炎症から発がんまでHTLV-1の病原性に広く関わっていることを示唆する。興味深いことにTaxとHBZは多くのシグナル伝達経路において相反する作用を有しており、しばしば、同一の宿主蛋白を標的とする(Ma G, Yasunaga JI et al., Oncogene, 2013, Matsuoka M and Yasunaga JI, Curr Opin Virol, 2013)が、その機能的対立の意義については全く不明であった。

2. 研究の目的

TaxとHBZは各々ウイルスの複製と感染細胞増殖において役割分担をしてウイルスの生存、存続を図っていると予想される。TaxとHBZの間には直接の結合は認められないことから、共通の標的分子活性の微調整により感染細胞の動態を制御すると考えられる。本研究では、HTLV-1の感染性および病原性における、HBZとTaxの機能的拮抗性の意義および協調する機構の有無について明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

(1) HBZとTaxの機能およびATL細胞における役割

HBZ及びTax結合蛋白、制御遺伝子の同定と機能解析：酵母ツーハイブリッドスクリーニング法によって同定されたHBZ

結合蛋白に関して、結合による機能への影響を解析した。HBZ結合蛋白はしばしばTaxとも結合するため、Taxとの結合およびその影響を解析した。ATL細胞およびHBZ導入ヒト、マウス細胞を用いて、マイクロアレイ、RNA-seqにて遺伝子発現のプロファイリングを行った。

Single cell realtime PCR：上記の網羅的発現解析に加えて、HTLV-1の病原性に重要な役割を果たすと考えられる遺伝子の発現(サイトカイン及びレセプター、転写因子、細胞周期関連遺伝子、アポトーシス関連遺伝子、増殖因子等)およびHBZとTaxの発現をSingle cell realtime PCRにて細胞毎に評価した。

(2) 遺伝子改変マウスの表現型解析

CD4陽性T細胞特異的にHBZ、Taxを発現するトランスジェニックマウスを用いて、HBZが炎症、Tリンパ腫を発症する分子機序を解析した。具体的には他の遺伝子組換えマウスとの交配、CD4Tリンパ球の発現解析、遊走能解析、浸潤能解析、免疫応答解析等を行った。

4. 研究成果

(1) HBZとTaxのATL細胞増殖および生存における役割

がん抑制タンパクであるRbは細胞周期の制御に重要な役割を持つが、HBZと相互作用することを見出した。HBZはRbとB pocket 依存的に結合することによりE2F-1とともに複合体を形成する一方で、RbとHDAC3の相互作用を阻害した。これらの所見は、HBZがE2F-1に依存する遺伝子転写の活性化に関与することを示唆していた。実際、HBZトランスジェニックマウス(HBZ-Tg)マウス由来のCD4陽性T細胞では、E2F-1標的遺伝子の発現が亢進しており、細胞周期およびアポトーシスの促進を認めた。同様の遺伝子発現変化は、レトロウイルスベクターにてHBZを導入したマウスCD4陽性T細胞でも観察され、細胞周期解析にてG1/S期移行が早められることも明らかになった。以上の結果から、HBZはRbとの結合を介して機能を抑制することで細胞周期のG1/S期移行を促進する作用を有していると考えられる。TaxはしばしばHBZと同一の細胞因子を標的とするが、Rbとも結合することを確認した。ヒト胎児腎細胞株であるHEK293FT細胞にてHBZおよびTaxを共発現させると、HBZはTaxとRbの結合を阻害した。HBZとTaxは異なるタイミングでRbと結合し、細胞周期を複雑に脱制御している可能性が示唆された。本研究成果をOncogeneに発表した(Kawatsuki A et al. Oncogene, 2016)。さらにTaxとHBZの機能分担を明らかにするために、Taxの発現に反応してEGFP

を発現する ATL 細胞株 MT1GFP、KK1GFP を樹立した。MT1GFP、KK1GFP から Tax 発現細胞 (EGFP 陽性) と非発現細胞 (EGFP 陰性) をセルソーターにより分取し、RNA-seq による網羅的遺伝子発現解析を行った。パスウェイ解析を行ったところ、Tax 発現細胞分画では NF-kappaB 経路、アポトーシス関連経路の活性化、非発現細胞分画では細胞増殖に関係する経路が活性化していることが明らかとなった。Tax の発現は HBZ の発現と強い負の相関を認めたことから、Tax 非発現細胞では HBZ が優位に発現していると考えられた。これらの所見は、ATL 細胞において Tax は主にアポトーシス抵抗性、HBZ は細胞増殖に機能することを示唆していた。さらに MT1GFP を用いて、Tax 発現細胞と HBZ 発現細胞のシングルセル定量 PCR を行った。Tax 発現細胞では有意に NF-kappaB 経路関連遺伝子や抗アポトーシス遺伝子が高発現しており、Tax 非発現細胞の中に抗アポトーシス遺伝子の発現が低い細胞群と軽度発現上昇している細胞群が混在していた。これらの所見から、MT-1 は Tax の発現が消失した後も、その効果が持続することにより抗アポトーシス形質を維持し、結果として集団の維持を可能にしていると考えられた。

これらの結果は Proc Natl Acad Sci USA に報告した (Mohamed, M., Yasunaga, JI., et al. Proc Natl Acad Sci USA, 2018. doi: 10.1073/pnas.1715724115)。

(2) HBZ による HTLV-1 感染細胞の免疫形質獲得機構

HBZ が免疫抑制性受容体である T-cell immunoreceptor with Ig and ITIM domains (TIGIT) の発現を誘導する事を見出した。HBZ は TIGIT 遺伝子プロモーター領域のエピジェネティックな変化と、転写を誘導し、ATL 細胞の表面における高発現を確認した。元来 TIGIT は活性化 T 細胞などで発現し、その増殖を抑制すると同時に樹状細胞 (DC) 上の CD155 を認識し IL-10 の産生を促進し免疫応答を抑制する。HBZ-Tg の T 細胞および DC では IL-10 の発現が亢進しており、HBZ は TIGIT の発現誘導を介して宿主免疫を抑制していることが示唆された。本所見は PLoS Pathogens に報告した (Yasuna et al. PLoS pathogens, 2016)。一方、TIGIT は元来 TCR シグナルを抑制する機能を有しているため、HBZ 発現細胞 TCR-TIGIT シグナルの下流が HBZ によって抑制されていることが示唆された。さらなる解析の結果、HBZ が T 細胞に特異的に発現する thymocyte selection associated (THEMIS) と結合することで、その局在を核から細胞質に移し、さらに THEMIS と SHP-2 の複合体が TIGIT や PD1 の ITIM モチーフと結合するのを阻害することが

判明した。SHP-2 の ITIM モチーフからの解離により、TIGIT、PD1 を介した細胞増殖抑制シグナルは阻害され、結果として T 細胞の増殖が活性化されると考えられる。この研究成果は PLoS Pathogens 誌に発表した (Kinosada H., Yasunaga JI., et al. PLoS pathogens, 2017)。

HBZ-Tg は皮膚、肺、腸管など全身の臓器でリンパ球浸潤を伴う慢性炎症と T リンパ腫を発症するが、当該マウスでは血清中 IFN- γ が高値を呈し、病態への関与が示唆された。そこで、IFN- γ 産生亢進が慢性炎症と発がんに与える影響を明らかにするため、IFN- γ ノックアウトマウス (B6.129S7-Irfngtm1Ts/J, Jackson Lab) と HBZ-Tg を交配し、HBZ 発現 IFN- γ ノックアウトマウス (HBZ-Tg/IFN- γ KO) を作成した。HBZ-Tg/IFN- γ KO では、皮膚炎症が遅延し、T リンパ腫の合併が認められないことが判明した。これらの所見は、IFN- γ が HBZ による全身性炎症の誘導に極めて重要な役割を果たしていることを示している。本研究結果は PLoS Pathogens 誌に発表した (Mitagami Y., Yasunaga JI., et al., PLoS pathogens, 2015)。

さらに HBZ-Tg の生体内で増殖している CD4 陽性 T 細胞は CCR4 を強く発現していることを見出した。ヒト CD4 陽性 T 細胞に HBZ を遺伝子導入して CCR4 発現を測定したところ、HBZ により CCR4 発現が約 2 倍増加することが明らかになった。実際の ATL 症例における皮膚病変を用いて組織解析を行ったところ、ATL の皮膚浸潤の特徴であるポトリエ微小膿瘍に存在する ATL 細胞が CCR4 及び CD103 を高発現し、同時に Ki67 陽性 (細胞増殖マーカー) であることが判明した。CD103 リガンドである E-カドヘリンは皮膚表皮細胞で高発現することが知られており、HBZ は CCR4 発現を誘導することで感染細胞及び ATL 細胞の皮膚浸潤を促進し、さらに CD103 を介したシグナルを受けることで増殖を亢進させる結果、ATL 特有の皮膚病変を形成すると考えられた。本結果は Cancer Research 誌に発表した (Sugata K., Yasunaga JI., et al. Cancer Res, 2016)。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 11 件)

1. Mahgoub M, Yasunaga JI, Iwami S, Nakaoka S, Koizumi Y, Shimura K, and Matsuoka M. Sporadic on/off switching of HTLV-1 Tax expression is crucial to maintain the whole population of virus-induced leukemic cells. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2018. doi: 10.1073/pnas.1715724115
2. Furuta R, Yasunaga JI, Miura M, Sugata

- K, Saito A, Akari H, Ueno T, Takenouchi N, Fujisawa JI, Koh KR, Higuchi Y, Mahgoub M, Shimizu M, Matsuda F, Melamed A, Bangham CR, Matsuoka M. Human T-cell leukemia virus type 1 infects multiple lineage hematopoietic cells in vivo. **PLoS Pathog**, 13(11):e1006722, 2017.
3. Yasunaga JI, Matsuoka M. Oncogenic spiral by infectious pathogens: The cooperation of multiple factors in cancer development. **Cancer Sci**, 109:24-32, 2018.
 4. Kinoshita H, Yasunaga JI, Shimura K, Miyazato P, Onishi C, Iyoda T, Inaba K, Matsuoka M. HTLV-1 bZIP Factor Enhances T-Cell Proliferation by Impeding the Suppressive Signaling of Co-inhibitory Receptors. **PLoS Pathog**, 13(1):e1006120, 2017.
 5. Sugata K, Yasunaga JI, Kinoshita H, Mitobe Y, Furuta R, Mahgoub M, Onishi C, Nakashima K, Ohshima K, Matsuoka M. HTLV-1 Viral Factor HBZ Induces CCR4 to Promote T-cell Migration and Proliferation. **Cancer Res**, 76:5068-5079, 2016.
 6. Sugata K, Yasunaga JI, Miura M, Akari H, Utsunomiya A, Nosaka K, Watanabe Y, Suzushima H, Koh KR, Nakagawa M, Kohara M, Matsuoka M. Enhancement of anti-STLV-1/HTLV-1 immune responses through multimodal effects of anti-CCR4 antibody. **Sci Rep**, 6:27150, 2016.
 7. Ma G, Yasunaga JI, Matsuoka M. Multifaceted functions and roles of HBZ in HTLV-1 pathogenesis. **Retrovirology**, 13:16, 2016.
 8. Kawatsuki A, Yasunaga JI, Mitobe Y, Green PL, and Matsuoka M. HTLV-1 bZIP factor protein targets the Rb/E2F-1 pathway to promote proliferation and apoptosis of primary CD4⁺ T cells. **Oncogene**, 35:4509-4517, 2016.
 9. Yasuma K, Yasunaga JI, Takemoto K, Sugata K, Takenouchi N, Nakagawa M, Suzuki Y, and Matsuoka M. HTLV-1 bZIP Factor Impairs Anti-viral Immunity by Inducing Co-inhibitory Molecule, T cell Immunoglobulin and ITIM Domain (TIGIT). **PLoS Pathog**, 12(1): e1005372, 2016.
 10. Mitobe Y, Yasunaga JI, Furuta R, and Matsuoka M. HTLV-1 bZIP factor (HBZ) RNA and protein impart distinct functions on T cell proliferation and survival. **Cancer Res**, 75: 4143-4152, 2015.
 11. Mitagami Y, Yasunaga JI, Kinoshita H, Ohshima K, and Matsuoka M. Interferon-promotes inflammation and development of T-cell lymphoma in HTLV-1 bZIP factor transgenic mice. **PLoS Pathog**, 11(8):e1005120, 2015.
- [学会発表](計 43 件)
1. Kenji Sugata, Jun-ichirou Yasunaga, Kisato Nosaka and Masao Matsuoka : Anti-CCR4 antibody activates virus specific immune response in STLV-1 infected Japanese monkey. : 17th International Conference on Human Retrovirology : HTLV & Related Viruses, Martinique, June 18-21, 2015
 2. Keiko Yasuma, Jun-ichirou Yasunaga, Keiko Takemoto, Kenji Sugata, Norihiro Takenouchi, Masanori Nakagawa, Yutaka Suzuki, Masao Matsuoka : Identification of TIGIT as an HBZ-Induced gene by genome-wide analyses: its association with evasion of host defense. : 17th International Conference on Human Retrovirology : HTLV & Related Viruses, Martinique, June 18-21, 2015
 3. 水戸部悠一、安永純一郎、松岡雅雄:HTLV-1 bZIP factor RNA attenuates apoptosis through enhanced expression of survivin : 第 10 回研究所ネットワーク国際シンポジウム、北海道、2015年7月23-24 日
 4. 水戸部悠一、安永純一郎、松岡雅雄:HTLV-1 bZIP factor RNA は増殖を促進しアポトーシスを阻害する : 第 2 回日本 HTLV-1 学会学術集会、東京、2015 年 8 月 21-23 日
 5. 菅田謙治、安永純一郎、古田梨愛、松岡雅雄 : HBZ は CCR4 発現を誘導する : 第 2 回日本 HTLV-1 学会学術集会、東京、2015 年 8 月 21-23 日
 6. 安永純一郎、野坂生郷、小原道法、松岡雅雄 : Immune response to STLV-1 bZIP factor is enhanced in STLV-1 infected Japanese monkeys after anti-CCR4 antibody treatment : 第 74 回日本癌学会学術総会、愛知、2015 年 10 月 8 日-10 日
 7. 紀ノ定明香、安永純一郎、松岡雅雄:HTLV-1 bZIP factor promotes proliferation of CD4⁺ T cells by interfering PD-1 inhibitory pathway : 第 74 回日本癌学会学術総会、愛知、2015 年 10 月 8 日-10 日
 8. 安間恵子、安永純一郎、松岡雅雄 : Genome-wide analyses identify TIGIT as an HTLV-1 bZIP factor-induced gene : 第 74 回日本癌学会学術総会、愛知、2015 年 10 月 8 日-10 日
 9. 水戸部悠一、安永純一郎、松岡雅雄:HTLV-1 bZIP factor RNA attenuates apoptosis through enhanced expression of survivin : 第 74 回日本癌学会学術総会、愛知、2015 年 10 月 8 日-10 日
 10. Jun-ichirou Yasunaga, Yu Mitagami, Haruka Kinoshita, Koichi Ohshima, Masao Matsuoka : Pathogenic link between chronic inflammation and

- lymphomagenesis induced by HTLV-1 bZIP factor : 第 77 回日本血液学会学術集会、石川、2015 年 10 月 16 日-18 日
11. Yu Mitagami, Jun-ichirou Yasunaga, Haruka Kinosada, Koichi Ohsima, Masao Matsuoka: The role of interfeeron- in development of T-cell Lymphoma and inflammation by HTLV-1 bZIP factor : 第 63 回日本ウイルス学会学術集会、福岡、2015 年 11 月 22-24 日
 12. Mahgoub, M., Yasunaga, JI., Matsuoka, M. Transient expression of human T-cell leukemia virus type 1 Tax is essential for proliferation of leukemic cells, The 23rd East Asia Joint Symposium. Taiwan. October 18-20, 2016.
 13. Yasunaga, JI., Furuta, R., Miura, M., Sugata, K., Saito, A., Akari, H., Shimizu, M., Matsuda, F., Ueno, T., Takenouchi, N., Fujisawa, J., Melamed, A., Bangham, CR., Matsuoka, M. Hematopoietic Stem Cell Infected with HTLV-1 Functions As a Viral Reservoir In Vivo, 58th ASH Annual Meeting and Exposition, San Diego, December 3-6, 2016.
 14. Kinosada, H., Yasunaga, JI., Shimura, K., Matsuoka, M. Functional Impairment of Co-Inhibitory Receptors Promotes T-Cell Proliferation in HTLV-1 Associated Adult T-Cell Leukemia Cells, 58th ASH Annual Meeting and Exposition, San Diego, December 3-6, 2016.
 15. 安永純一郎、松岡雅雄 HTLV-1 bZIP factor に対する細胞障害性 T リンパ球の誘導と治療効果 第 12 回血液学若手研究者勉強会(麒麟塾)、東京都、2016 年 7 月 2 日
 16. 安永純一郎、Mohamed Mohamed、松岡雅雄 ATL 細胞における Tax の一過性発現とその意義 第 3 回日本 HTLV-1 学会学術集会、鹿児島、2016 年 8 月 26-29 日
 17. 古田梨愛、安永純一郎、三浦未知、菅田謙治、齊藤暁、明里宏文、上野孝治、竹之内徳博、藤澤順一、清水正和、松田文彦、Melamed Anat、Charles Bangham、松岡雅雄 血液系細胞における HTLV-1 感染とその意義 第 3 回日本 HTLV-1 学会学術集会、鹿児島、2016 年 8 月 26-29 日
 18. 紀ノ定明香、安永純一郎、松岡雅雄 HTLV-1 bZIP factor は共抑制分子の機能を阻害し T 細胞の増殖を促進する 第 3 回日本 HTLV-1 学会学術集会、鹿児島、2016 年 8 月 26-29 日
 19. Matsuoka, M., and Yasunaga, JI. Leukemogenesis by human T-cell Leukemia virus type 1 (HTLV-1) 第 75 回日本癌学会学術総会、横浜市、2016 年 10 月 6-8 日
 20. Kinosada, H., Yasunaga, JI., and Matsuoka, M. HBZ promotes proliferation of CD4+ T cells by interfering the suppressive function of co-inhibitory molecules 第 75 回日本癌学会学術総会、横浜市、2016 年 10 月 6-8 日
 21. Mahgoub, M., Yasunaga, JI., and Matsuoka, M. Transient expression episodes of HTLV-1 Tax are essential for survival of adult T-cell leukemic cells 第 75 回日本癌学会学術総会、横浜市、2016 年 10 月 6-8 日
 22. Furuta, R., Yasunaga, JI., Miura, M., Saito, A., Akari, H., Ueno, T., Takenouti, N., Fujisawa, J., Shimizu, M., Matsuda, F., Melamed, A., Bangham, C., and Matsuoka, M. HTLV-1 infects multi-lineage hematopoietic cells in vivo 第 78 回日本血液学会学術集会、横浜市、2016 年 10 月 13-15 日
 23. Yasunaga, JI., Mahgoub, M., Shimura, K., and Matsuoka, M. Transient expression of HTLV-1 Tax is important in latency and survival of HTLV-1-infected cells 第 64 回 日本ウイルス学会学術集会、札幌市、2016 年 10 月 23-25 日
 24. Kinosada, H., Yasunaga, JI. and Matsuoka, M HBZ promotes proliferation of CD4+T cells by impairing the suppressive signal from co-inhibitory molecules 第 64 回 日本ウイルス学会学術集会、札幌市、2016 年 10 月 23-25 日
 25. Furuta, R., Yasunaga, JI., Miura, M., Sugata, K., Saito, A., Akari, H., Ueno, T., Takenouchi, N., Fujisawa, J., Kouh, K., Shimizu, M., Matsuda, F., Melamed, A., Bangham, CR., and Matsuoka, M. HTLV-1 Infection in Multiple Lineages of Hematopoietic Cells. 18th Interbational Conference on Human Retrovirology HTLV and Related Viruses, Tokyo, March 7-10, 2017.
 26. Mahgoub, M., Yasunaga, JI., Shimura, K., Furuta, R., and Matsuoka, M. Transient Tax Expression is Essential for ATL Survival: Insight Based on Single Cell Analysis. 18th Interbational Conference on Human Retrovirology HTLV and Related Viruses, Tokyo, March 7-10, 2017.
 27. Kinosada, H., Yasunaga, JI., Shimura, K., and Matsuoka, M. HTLV-1 bZIP Factor Promotes T-cell Proliferation by Impairing the Suppressive Function of TIGIT and PD-1. 18th Interbational Conference on Human Retrovirology HTLV and Related Viruses, Tokyo, March 7-10, 2017.
 28. 安永純一郎、菅田謙治、三浦未知、明里宏文、松岡雅雄 HTLV-1 bZIP factor を抗原としたワクチンの開発と霊長類モ

- デルによる効果の検証 第 27 回抗ウイルス療法学会学術集会・総会、熊本、2017 年 5 月 18-20 日
29. 安永純一朗 HTLV-1 による発がん機構 第 20 回日本レトロウイルス研究会夏季セミナー、熊本、2017 年 6 月 29-30 日
30. 安永純一朗 HTLV-1 がコードする 2 つのがん遺伝子 tax と HTLV-1 bZIP factor の相反する機能と役割 第 4 回日本 HTLV-1 学会学術集会、大阪、2017 年 8 月 18-20 日
31. Ma, G., Yasunaga, JI., Miura, M., Matsumoto, T., Matsuoka, M. HBZ downregulates miR-455, a tumor suppressor microRNA in ATL 第 4 回日本 HTLV-1 学会学術集会、大阪、2017 年 8 月 18-20 日
32. Mahgoub, M. Yasunaga, JI., Tanabe, J., Matsuoka, M. Characterization of p12, p30 and p13 Accessory Genes Conservation in Simian T-cell Leukemia Virus Type-1 第 4 回日本 HTLV-1 学会学術集会、大阪、2017 年 8 月 18-20 日
33. 樋口悠介、安永純一朗、三田上侑生、大島孝一、松岡雅雄 IL-6 の抑制は HBZ による炎症、発がんを加速する 第 4 回日本 HTLV-1 学会学術集会、大阪、2017 年 8 月 18-20 日
34. 田中梓、安永純一朗、藤本明洋、松岡雅雄 成人 T 細胞白血病細胞のクロマチン構造解析 第 4 回日本 HTLV-1 学会学術集会、大阪、2017 年 8 月 18-20 日
35. 豊田康祐、安永純一朗、川月章弘、松岡雅雄 HTLV-1 bZIP factor による c-fos 遺伝子発現制御機構 第 4 回日本 HTLV-1 学会学術集会、大阪、2017 年 8 月 18-20 日
36. Mahgoub, M., Yasunaga, JI., Iwami, S., and Matsuoka, M. Transient expression of HTLV-1 Tax is critical event for persistence of adult T-cell leukemia cells. 第 76 回日本癌学会学術総会、神奈川、2017 年 9 月 28-30 日
37. Toyoda, K., Yasunaga, JI., Kawatsuki, A., and Matsuoka, M. HTLV-1 bZIP factor suppresses c-fos transcription to hijack cellular signaling pathways. 第 76 回日本癌学会学術総会、神奈川、2017 年 9 月 28-30 日
38. Yasunaga, JI., and Matsuoka, M. HTLV-1 bZIP factor downregulates miR-455, a tumor suppressor microRNA in ATL. 第 76 回日本癌学会学術総会、神奈川、2017 年 9 月 28-30 日
39. Higuchi, Y., Yasunaga, JI., Mitagami, Y., Ohshima, K., and Matsuoka, M. Loss of IL-6 accelerates inflammation and lymphomagenesis in HTLV-1 bZIP factor transgenic mice

- lymphomagenesis in HTLV-1 bZIP factor transgenic mice. 第 79 回日本血液学会学術集会、東京、2017 年 10 月 20-22 日
40. Mahgoub, M., Yasunaga, JI., and Matsuoka, M. Evolutional insight on accessory genes of simian T-cell leukemia virus type 1 第 65 回日本ウイルス学会学術集会、大阪、2017 年 10 月 24-26 日
41. Ma, G., Yasunaga, JI., and Matsuoka, M. HTLV-1 bZIP factor (HBZ) downregulates miR-455, a tumor suppressor microRNA in HTLV-1 infected cells 第 65 回日本ウイルス学会学術集会、大阪、2017 年 10 月 24-26 日

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.virus.kyoto-u.ac.jp/about/y2015/matsuoka201508.html>

<http://www.virus.kyoto-u.ac.jp/about/y2015/matsuoka20160125.html>

<http://www.virus.kyoto-u.ac.jp/about/y2016/matsuoka1607.html>

<http://www.infront.kyoto-u.ac.jp/achievements/post-3010/>

http://www.kyoto-u.ac.jp/ja/research/research_results/2017/180123_1.html

https://www.kyoto-u.ac.jp/en/research/research_results/2017/180123_1.html

6. 研究組織

(1) 研究代表者

安永 純一朗 (YASUNAGA, Jun-ichirou)

京都大学・ウイルス・再生医科学研究所・講師

研究者番号：40362404

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：

(4) 研究協力者

()