

HIV ゲノムの潜伏化・再活性化に関わる エピジェネティック調節機構とその制御

研究分担者 渡邊 俊樹 東京大学大学院新領域創成科学研究科・教授
研究協力者 山岸 誠 東京大学大学院新領域科学研究
メディカルゲノム専攻病態医療科学分野

研究要旨：

HIV 潜伏化の分子メカニズムを知るためには、感染細胞集団全体を正確に可視化した上で LTR の活性レベルをモニターする必要がある。本研究では新たな dual-color reporter を作成し、感染初期及び後期における感染細胞集団の特定と分子レベルでの潜伏化メカニズムの検証を行った。その結果、感染細胞の一部において感染後非常に早期に LTR が不活性化する集団が存在することが明らかになった。感染初期に LTR の活性レベルが異なる集団を分取し、分子レベルでの検討を重ねた結果、潜伏化集団では LTR の転写レベルで不活化されており、主にヒストン修飾によるエピジェネティックな変化が原因であることがわかった。また残る集団については時間依存的な LTR が抑制が観察された。このエピジェネティック変化を制御する PRC2 に対する阻害剤は潜伏化集団に対して再活性化能をもつことが分かったが、一方で感染初期に成立した一部の集団は応答性が乏しく、非常に強固に抑制されていることがわかった。

A. 研究目的

HIV-1 は体内で CD4⁺T 細胞に感染し、感染細胞を破壊することで、感染者に重篤な免疫不全を引き起こす。2009 年の報告では世界中に約 3400 万人の HIV-1 感染者がいると推定されており、社会に大きな影響を与えている感染症のひとつである。現在 HIV-1 感染者に対しては複数の抗 HIV 薬を併用する多剤併用療法(HAART)が行われており、AIDS の発症を効果的に防ぐことが可能である。しかし体内の様々な組織に HIV-1 latent reservoir と呼ばれる感染細胞が残存しているため、HAART によって体内から完全に HIV-1 を排除することは不可能である。Latent reservoir からのウイルスの再活性化を防ぐために、患者は長期に渡り抗 HIV 薬を服用しなければならず、薬剤耐性ウイルスの出現、重篤な副作用、医療費などの問題が生じており、潜伏感染ウイルスの排除が新たな課題となっている。HIV-1 latent reservoir の中でもウイルス血症の主な原因となっているのは潜伏感染 CD4⁺T cell である。この細胞ではプロウイルスの状態では HIV-1 遺伝子の発現が抑制されており、従って

抗 HIV 薬の標的とならない。

このような潜伏感染細胞集団の解析と LTR の不活性化の分子メカニズムの解明が世界中で進められているが、どのような細胞において潜伏感染が成立しているのかは未だ明らかにされておらず、潜伏化成立段階に関わる分子群の特定も不十分である。

本年度は、感染細胞集団を特定し、さらに LTR 活性を動的にモニターできる新規レポーターウイルスを作成し、感染細胞中の LTR の制御メカニズムの解析を行った。

B. 研究方法

1. dual-color reporter ウイルスの作成

dual-color reporter は理化学研究所バイオリソースセンター三好浩之教授が開発したレンチウイルスベクターを骨格にし、LTR の下流に Tat-IRES-Venus を挿入した。さらに下流に EF1 プロモーターとその直下に mRFP 遺伝子を挿入した。このベクターと VSV-G を用いて single-round ウイルス液を調製し、遠心によって濃縮した後、各種細胞に感染させた。

2. 感染細胞集団の分取と分子生物学的解析

dual-color reporter 感染細胞における Venus 及び mRFP の検出、定量は FACSCalibur (BD)を用いた。感染細胞の分取は FACS AriaII (BD)で行い、分取後は通常の条件下で培養を行った。ウイルスゲノムの検出は PCR 法を用いた。ウイルス mRNA 量は qRT-PCR で定量した。メチル化 DNA の検出はバイサルファイト法を用いた。LTR 上の修飾ヒストンの定量は、ChIP assay によって検討した。LTR 上 3 箇所 PCR プライマーを設計し、転写開始点からの距離と修飾の蓄積の関係を検討した。

PRC2 のノックダウンについては、各種因子に対する特異的な shRNA を設計、検証し、効率よくノックダウンできるレトロウイルスベクターを作成した。このレトロウイルスを細胞に感染させてノックダウン細胞を樹立したのち、dual-reporter ウイルスを感染させることで PRC2 による潜伏化への影響を検討した。

3. Single-Round HIV-1 を用いた実験

HIV-1 の潜伏化モデルには、細胞株に慢性的に感染している IIIB 株の他に、NL4-3 株及び *nef* 領域に EGFP を搭載した single-round HIV-1 (Fukumori *et al.* Microbes and Infection 2000)を使用した。これらのモデルにおける分子細胞学的に手法については上記と同様に行った。

4. エピジェネティック薬を用いた潜伏化ウイルスの再活性化

HDAC の阻害には TSA、SAHA、及び VPA を至適濃度で使用した。また PRC2 の阻害には EZH2 の特異的阻害剤である DZNep 及び GSK126 を至適濃度で使用した。LTR の活性化には TNF- α 及び PMA/Ionomycin を用いた。

C. 研究結果

1. 潜伏感染をモニターする新たなレポーターウイルスの作成と感染実験

これまでの多くの研究成果から、潜伏化の誘導はインテグレートした LTR が不活性化されることが原因であると考えられた。そこで感染細胞の細胞死を誘導するウイルス遺伝子を排除し、LTR の下流に Venus を搭載したレポーター

レトロウイルスベクターを新たに構築した。このとき、これらの下流に EF1 プロモーターから mRFP を発現する構造を付け加えたことにより、恒常的に発現する mRFP によって感染細胞に限定した解析が可能になった。また潜伏化の誘導に対する Tat の関わりを明らかにするために、LTR の下流に Tat を持つウイルスと持たないウイルスの両者を作成した。これらのウイルスベクターを VSV-G でパッケージングを行い、様々な T 細胞株に対して感染実験を行った。感染成立後初期において FACS を用いて mRFP の発現から感染細胞を特定し、その集団における LTR の活性レベルを Venus の発現で検討したところ、感染細胞集団における LTR の活性レベルが不均一であり、主に LTR の活性が非常に強い集団と、Tat を持つウイルスにも関わらず LTR の活性が非常に弱い集団が存在することが分かった。この現象は検討した多くの T 細胞株で共通して観察されたことから、普遍的な現象であると考えられた。

また、この感染モデルを長期に培養すると、LTR の活性レベルが徐々に低下し、感染後 1 ヶ月程でほとんどすべての集団の LTR が不活性化した。

2. 感染初期における潜伏化の分子メカニズム

感染初期における LTR の活性制御の分子メカニズムを明らかにするために、上記で得られた LTR の活性レベルが異なる 2 集団について、Venus の発現レベルに基づき FACS を用いて感染細胞の分取を行った。この 2 集団について、まず感染細胞ゲノムの存在するウイルス DNA の検出を用いて行った。その結果、LTR の活性が低い集団においても全長ウイルスゲノムが確認された。次にこれらの集団間の Venus の発現の差異について、qRT-PCR を用いて転写レベルを検討した結果、Venus の発現が低い集団では Venus mRNA の存在量が著しく低下していることがわかった。このことから Venus の発現低下は LTR からの転写の不活性化によることが示された。

これまでの多くの研究報告と我々の研究成果から、LTR の制御がエピジェネティック依存的であることが強く疑われた。そこでまず両者の LTR 上の DNA メチル化を検証するために、バ

イサルファイト法を用いてメチル化 DNA の検出を行った。しかしながら、LTR の活性レベルの強弱に関わらず、感染初期には LTR 上のメチル化 DNA は検出されなかった。

次に両細胞集団に対して ChIP assay を行い、LTR 上のヒストン修飾の比較検討を行った。その結果、感染初期において LTR の活性が弱い集団において遺伝子発現の抑制に関わる H3K27me3 の蓄積が認められた。一方 LTR の活性が強い集団では H3K27me3 の蓄積はなく、逆に遺伝子発現の活性化に関わるヒストンのアセチル化の導入が検出された。そこでこれらのヒストン修飾と LTR からの転写レベルの関係を明らかにするために、両細胞集団に対して各種エピジェネティック薬を投与し、その後の応答を検証した結果、LTR の活性が弱い集団で若干の反応が見られた。さらに、潜伏化集団の成立における PRC2 の機能を検討するために、PRC2 に対する特異的 shRNA を用いてノックダウンを行った結果、感染初期に形成される潜伏化集団の割合の低下が見られた。以上のことから、感染初期における LTR の抑制にはこれらのヒストン修飾が関わっていることが示された。

3. Single-Round HIV-1 を用いた検証

上記について別の実験系で検証するために、single-round HIV-1 を用いて潜伏化モデルを作成した。single-round HIV-1 を T 細胞株に感染させ、その直後もしくは感染前に各種エピジェネティック薬を投与することで、感染初期におけるエピジェネティック変化の影響を検討した。その結果、single-round HIV-1 においても、感染初期に感染細胞の一部の集団がエピジェネティック依存的に抑制されていることが示された。

4. 時間依存的な LTR の不活性化の分子メカニズムについて

上記の dual-color reporter を感染後、Venus の発現が高い集団を分取し、その後通常条件で培養すると、LTR の活性レベルが時間依存的に徐々に抑制されていくことがわかった。そこでこの集団の感染後初期と後期においてサンプリングを行い、ChIP assay によってヒストン修飾の変化を検討した結果、感染後後期において

H3K27me3 及び H3K9me3 の蓄積が認められた。また感染初期に LTR が不活性化していた集団についても同様の検討をした結果、同様に H3K27me3 の更なる蓄積と H3K9me3 の導入が認められた。

5. エピジェネティック薬を用いた潜伏化ウイルスの再活性化

以上の結果より、潜伏感染細胞における LTR の不活性化様式は不均一であり、感染初期における急速な抑制と、感染後後期における時間依存的な抑制が存在することがわかった。そこでこれらの集団によって形成される潜伏後期過程における刺激応答性の違いを検討した。それぞれの集団を感染初期に分取し、その後感染後半年間培養し、異なる潜伏感染細胞集団を得た。これらの集団に対して各種再活性化シグナル及びエピジェネティック薬を処理してその後の応答性を検証した結果、感染初期に活性が強く時間依存的に抑制された集団は再活性化刺激に対して過敏に応答し、LTR が容易に活性化した。一方で感染初期に急激に抑制された集団は、様々な再活性化刺激に対する応答性が鈍く、集団中の LTR のほとんどが不活性化したままであった。

D. 考察

今回作成した新たなレポーターウイルスは、感染細胞集団の一部に含まれる潜伏化集団をリアルタイムで検出、解析できる系であり、潜伏感染の分子メカニズムを知る非常に有用である。驚くべき事に、感染後非常に早期に LTR の活性レベルが低い、もしくは検出できないレベルの集団が形成されることがわかった。潜伏感染細胞集団の形成が感染後早期であることはこれまでの研究から推察されてきたことであったが、実験的に証明したのは本研究が初めてである。また興味深い事に、これまで多くの研究で扱ってきた長期培養によって得られる潜伏感染細胞集団が、実は異なる経路で形成されたヘテロな集団であることがわかった。さらに感染初期に形成された集団は再活性化刺激に対してほとんど応答せず、非常に強力に抑制された集団であることが考えられた。

本研究では、このモデルを用いて潜伏化の分子

メカニズムについても検討を行った。これまでに様々なモデルで潜伏化メカニズムが提唱されているが、我々の結果から LTR を取り巻くヒストン修飾、とくに PRC2 によって導入される H3K27me3 の蓄積が重要であることが強く示唆された。またこれまでに潜伏化に重要であると報告されている H3K9me3 については感染後期にその蓄積が検出されており、感染後の LTR のダイナミックな制御の一端が明らかとなった。PRC2 に対する阻害剤もしくはノックダウンが潜伏化の導入及び維持に対して影響したことは、現在使用されている HDAC 阻害剤に加えて PRC2 阻害剤が有効であることが強く示唆している。しかしながら HDAC と同様 PRC2 は宿主ゲノム制御においても重要な因子であり、LTR 特異的な制御を目指す上で、LTR におけるエピジェネティック変化の更なる分子メカニズムの検証が必要である。

E. 結論

HIV の潜伏化には複数のエピジェネティックメカニズムが存在し、ヘテロな集団の形成を担っている。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Asanuma S, Yamagishi M, Kawanami K, Nakano K, Sato-Otsubo A, Muto S, Sanada M, Yamochi T, Kobayashi S, Utsunomiya A, Iwanaga M, Yamaguchi K, Uchimaru K, Ogawa S, Watanabe T. Adult T-cell leukemia cells are characterized by abnormalities of Helios expression that promotes T-cell growth. *Cancer Sci* 104(8):1097-1106, Aug. 2013 (doi: 10.1111/cas.12181)
- 2) Tsukasaki K, Imaizumi Y, Tokura Y, Ohshima K, Kawai K, Utsunomiya A, Amano M, Watanabe T, Nakamura S, Iwatsuki K, Kamihira S, Yamaguchi K, Shimoyama M. Meeting report on the possible proposal of an extra-nodal primary cutaneous variant in the lymphoma type of adult T-cell leukemia-lymphoma. *J Dermatol* in press
- 3) Togano T, Nakashima M, Watanabe M, Umezawa K, Watanabe T, Higashihara M, Horie R. Synergistic Effect of 5-Azacytidine and

NF- κ B Inhibitor DHMEQ on Apoptosis Induction in Myeloid Leukemia Cells. *Oncol Res* 20(12):571-577, 2013 (doi: 10.3727/096504013X13775486749371)

- 4) Ly BT, Chi HT, Yamagishi M, Kano Y, Hara Y, Nakano K, Sato Y, Watanabe T. Inhibition of FLT3 expression by green tea catechins in FLT3 mutated-AML cells. *PLoS One* 8(6):e66378, Jun. 2013 (doi: 10.1371/journal.pone.0066378)
- 5) Mahieux R, Watanabe T. Forefront studies on HTLV-1 oncogenesis. *Front Microbiol* 4:156, Jun. 2013 (doi: 10.3389/fmicb.2013.00156)
- 6) Nakano K, Ando T, Yamagishi M, Yokoyama K, Ishida T, Ohsugi T, Tanaka Y, Brighty D-W, Watanabe T. Viral interference with host mRNA surveillance, the nonsense-mediated mRNA decay (NMD) pathway, through a new function of HTLV-1 Rex: implications for retroviral replication. *Microbes Infect* 15(6-7):491-505, Jun. 2013 (doi: 10.1016/j.micinf.2013.03.006)
- 7) Yuki H, Ueno S, Tatetsu H, Niuro H, Iino T, Endo S, Kawano Y, Komohara Y, Takeya M, Hata H, Okada S, Watanabe T, Akashi K, Mitsuya H, Okuno Y. PU.1 is a potent tumor suppressor in classical Hodgkin lymphoma cells. *Blood* 121(6):962-970, Feb. 2013 (doi: 10.1182/blood-2012-05-431429)

(総説)

- 1) 山岸誠、渡邊俊樹、特集/血液疾患におけるエピゲノム異常と治療「ATL発症におけるエピゲノム解析の進歩 (The State of the Art in Epigenomics of Adult T Cell Leukemia)」、血液内科、66(2)、2013年2月1.
- 2) 渡邊俊樹、特集：リンパ系腫瘍—最新の病態解析と治療—「成人T細胞白血病/リンパ腫の分子病態解析と治療の進歩」、最新医学、68(10)：40-47、2013年10月1.
- 3) 渡邊俊樹 (分担執筆)、「IV.リンパ球系 3. 成人T細胞白血病/リンパ腫におけるNF- κ B経路の活性化」、Annual Review 2014 血液、147-152、総239ページ程度、中外医学社、2014年1月

2. 学会発表

(国際学会)

- 1) Yamagishi M, Watanabe T, "EPIGENETIC DEREGULATION OF MIRNA IN MALIGNANT LYMPHOMAS", 18th Congress of EHA, Stockholm, Sweden, June 16(June 12-June 16), 2013 (Oral)

- 2) Nagata Y, Sato-Otsubo A, Okuno Y, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Kon A, Yoshida K, Sanada M, Ishiyama K, Miyawaki S, Kitanaka A, Shimoda K, Miyano S, Watanabe T, Ogawa S, “Whole exome analysis reveals mutations of TET2 in adult T-cell leukemia/lymphoma”, 18th Congress of EHA, Stockholm, Sweden, June 14(June 12-June 16), 2013 (Poster)
- 3) Takemoto S, Uzawa K, Morita K, Pornkuna1 R, Haga Y, Iwanaga M, Sagara Y, Kawano F, Watanabe T, “Adult T-cell leukemia/lymphoma following elevation of serum levels of soluble cytokine receptors, sCD25 and Scd30”, 16th International Conference on Human Retrovirology HTLV and Related Viruses, Montreal, Canada, June 26-30, 2013(Poster)
- 4) Watanabe T, “Hematological neoplasms and viral Infections”, XXVI Symposium IACRLRD, Lingotto Conference Center, Torino, Italy, Sept. 14(Sept. 11- Sept. 14), 2013(Invited)
- 5) Yamagishi M, Fujikawa D, Kurokawa N, Soejima A, Takahashi R, Sakai N, Nakagawa S, Nakano K, Kobayashi S, Utsunomiya A, Yamaguchi K, Uchimaru K, Ogawa S, Watanabe T, “Molecular hallmarks of adult T cell leukemia: miRNA, epigenetics, and emerging signaling abnormalities”, 16th International Conference on Human Retrovirology HTLV and Related Viruses, Montreal, Canada, June 29(June 26-30), 2013(Oral) HTLV 2013 Young Investigator Travel Award
- 6) Nakano K, Utsunomiya A, Yamaguchi K, Uchimaru K, Watanabe T, “Disorders of the cMyb proto-oncogene expression and its significance in the course of ATL development”, 16th International Conference on Human Retrovirology HTLV and Related Viruses, Montreal, Canada, June 26-30, 2013(Poster)
- 7) Fujikawa D, Yamagishi M, Kurokawa N, Soejima A, Ishida T, Tanaka Y, Nakano K, Watanabe T, “HTLV-1 Tax disrupts the host epigenome by interacting with a Polycomb group protein EZH2”, 16th International Conference on Human Retrovirology HTLV and Related Viruses, Montreal, Canada, June 29(June 26-June 30), 2013(Poster) Top10 posters
- 8) Ly BTK, Chi HT, Yamagishi M, Kano Y, Hara Y, Nakano K, Sato Y, Watanabe T, “Inhibition of FLT3 expression by EGCG in FLT3 mutated-AML cells”, The 5th International Conference on O-CHA (Tea) Culture and Science(第5回国際 O-CHA 学術会議), Shizuoka Convention & Arts Center, Shizuoka, November. 8(November 6- November 8), 2013 (Poster) Outstanding Poster Award
- (国内学会)
- 1) Ly BTK, Chi HT, Yamagishi M, Kano Y, Hara Y, Nakano K, Sato Y, Watanabe T, “Inhibition of FLT3 Expression by EGCG in FLT3 mutated-AML Cells”, 平成25年度東京大学医科学研究所研究成果発表会, 東京大学医科学研究所, 2013年5月30日-31日(ポスター発表)
- 2) Fujikawa D, Yamagishi M, Kurokawa N, Soejima A, Ishida T, Tanaka Y, Nakano K, Watanabe T, “HTLV-1 Tax disrupts the host epigenome by interacting with a Polycomb group protein EZH2”, 平成25年度東京大学医科学研究所研究成果発表会, 東京大学医科学研究所, 2013年5月30日-31日(ポスター発表)ポスター賞
- 3) 中野和民、安東友美、山岸誠、横山弘一、唐澤伸明、橋爪大明、高橋隆太郎、高橋碧、石田尚臣、大杉剛生、田中勇悦、David W. Brighty、渡邊俊樹、「ウィルス複製を有利にするHTLV-1 Rexの新たな機能の可能性と宿主細胞への影響」, 第2回ATLシンポジウム、第6回HTLV-1研究会・シンポジウム、東京大学医科学研究所, 2013年8月24日(2012年8月23日-8月25日)(シンポジウム発表)
- 4) 渡邊俊樹、「我が国におけるHTLV-1 / ATL研究の現状」, 大河内メモリアルシンポジウム1:HTLV-1の現状、第61回日本輸血・細胞治療学会総会、パシフィコ横浜、横浜、2013年5月16日(2013年5月16日-5月18日)(招待講演)
- 5) 堀江良一、渡邊真理子、伊藤金次、梅野富輝, Marshall E. Kadin, 渡邊俊樹、東原正明、「Hodgkinリンパ腫と未分化大細胞型リンパ腫におけるCD30過剰発現機構の解析」, 第53回日本リンパ網内系学会総会、国立京都国際会館、京都、2013年5月18日(2013年5月16日-5月18日)(ポスター発表)
- 6) 若林翼、矢持忠徳、矢持淑子、佐々木陽介、Sanaz Firouzi、瀧本雅文、渡邊俊樹、「成人T細胞白血病/リンパ腫(ATLL)における、がん幹細胞微小環境の組織病理学的同定の試み」, 第102回日本病理学会総会、ロイトン札幌、札幌、2013年6月6日-6月8日(ポスター発表)

- 一発表)
- 7) 渡邊俊樹、「ATLの分子病態を基盤とした新規治療法の可能性」、腫瘍別シンポジウム、第72回日本癌学会学術総会、パシフィコ横浜、横浜、2013年10月3日(2013年10月3日—10月5日)(口演発表)
 - 8) 矢持忠徳、守田陽平、矢持淑子、Sanaz Firoouzi、佐々木陽介、若林翼、渡辺信和、内丸薫、宇都宮與、渡邊俊樹、「Putative ATL tumor initiating cells の解析」、第72回日本癌学会学術総会、パシフィコ横浜、横浜、2013年10月3日(2013年10月3日—10月5日)(ポスター発表)
 - 9) 堀江良一、渡邊真理子、伊藤金次、梶野富輝、カディン マーシャル、梅澤一夫、渡邊俊樹、東原正明、「Hodgkinリンパ腫と未分化大細胞性リンパ腫におけるCD30過剰発現機構の解析」、第72回日本癌学会学術総会、パシフィコ横浜、横浜、2013年10月3日(2013年10月3日—10月5日)(ポスター発表)
 - 10) 福田裕章、日野原邦彦、島村徹平、渡邊俊樹、宮野悟、後藤典子、「ヒト乳がん細胞において Amphiregulin/EGFR 経路は mammosphere形成に寄与する」、第72回日本癌学会学術総会、パシフィコ横浜、横浜、2013年10月3日(2013年10月3日—10月5日)(ポスター発表)
 - 11) 山本悠貴、大野麻美子、松田浩一、渡邊俊樹、太田力、「DNA修復因子NBS1の塩基多型によるDSBR機能低下と発がんリスクの増大」、第72回日本癌学会学術総会、パシフィコ横浜、横浜、2013年10月4日(2013年10月3日—10月5日)(口演発表)
 - 12) Yamakawa N, Yokoyama K, Lu J, Imadome K, Watanabe T, Horie R, Hozumi K, Yahara T, Ando K, Nakamura N, Kotani A, “The regulation of “Inflammatory niche” with tumor derived small RNAs”, 第75回日本血液学会学術集会、ロイトン札幌、札幌、2013年10月11日(2013年10月11日—10月13日)(口演発表)
 - 13) Horie R, Watanabe M, Nakano K, Togano T, Kadin ME, Watanabe T, Higashibara M, “CD30 repression triggers global gene responses and anti-proliferative effects in Hodgkin lymphoma”, 第75回日本血液学会学術集会、ロイトン札幌、札幌、2013年10月12日(2013年10月11日—10月13日)(口演発表)
 - 14) 佐藤均、Sanaz Firouzi、渡邊俊樹、矢持忠徳、「免疫不全マウスに連続継代移植されたヒト腫瘍細胞の継代5代目における染色体解析」、染色体学会第64回年会、富山大学五福キャンパス、富山、2013年11月8日—11月10日(ポスター発表)
 - 15) 渡邊俊樹、「ウイルス複製を有利にする HTLV-1 Rexの新たな機能と宿主細胞への影響」、シンポジウム1発癌ウイルス、第61回日本ウイルス学会学術集会、神戸国際会議場、神戸、2013年11月10日(2013年11月10日—11月12日)(招待講演)
 - 16) 合田史、片貝栄樹、伊藤郁朗、五十嵐恒雄、渡邊俊樹、佐藤正通、「第2子妊娠中にHIVに感染し、EFV内服中に第3子を妊娠した一症例」、第27回日本エイズ学会学術集会・総会、市民会館崇城大学ホール、熊本、2013年11月20日—11月22日(ポスター発表)
 - 17) 唐澤伸明、中野和民、安東友美、橋爪大明、横山弘一、渡邊俊樹、「宿主mRNA品質管理機構(NMD)抑制を司るHTLV-1 Rexの機能ドメインの解析」、第36回日本分子生物学会年会、神戸ポートアイランド、2013年12月5日(2013年12月3日—12月6日)(ポスター発表)
 - 18) 渡邊俊樹、「ATL発症と病態の分子基盤解明の試み」、第11回東海リンパ腫フォーラム学術講演会、ホテルキャスルプラザ、名古屋、2013年4月20日(招待講演)
 - 19) 渡邊俊樹、「ATL多段階発癌の分子機構解明へのアプローチ」、第1回ATL疾患検討会、東京コンファレンスセンター・有明、東京、2013年7月13日(招待講演)
 - 20) 渡邊俊樹、「診断と治療法開発につながるATLの分子病態解明の試み」、長崎県産婦人科学会地方会、島原、長崎、2013年8月11日(招待講演)
 - 21) 渡邊俊樹、「HTLV-1総合対策3年目の現状」、長崎県ATLウイルス母子感染防止に関する講習会、長崎県医師会館、長崎、2013年12月18日(招待講演)
 - 22) 小林誠一郎、渡辺恵理、石垣知寛、中野和民、矢持忠徳、山岸誠、浅沼里実、大野伸広、湯地晃一郎、渡辺信和、東條有伸、渡邊俊樹、内丸薫、「HAS-Flow法を用いたHTLV-1キャリアノくすぶり型ATL境界の

- 検討」、第6回HTLV-1研究会・シンポジウム、東京大学医科学研究所、2013年8月25日(2012年8月23日-8月25日)(口演発表)
- 23) 中川翔太、山岸誠、藤川大、中野和民、宇都宮與、内丸薫、渡邊俊樹、「成人T細胞白血病細胞におけるポリコムタンパク質の過剰発現機構の解析」、第6回HTLV-1研究会・シンポジウム、東京大学医科学研究所、2012年8月24日-8月25日(ポスター発表)
- 24) 酒井直規、山岸誠、藤川大、中野和民、宇都宮與、内丸薫、渡邊俊樹、「ATL細胞におけるp38シグナル伝達系の異常とNF- κ B経路への影響」、第6回HTLV-1研究会・シンポジウム、東京大学医科学研究所、2012年8月24日-8月25日(ポスター発表)
- 25) 中川翔太、山岸誠、藤川大、中野和民、宇都宮與、内丸薫、渡邊俊樹、「ATLにおけるEZH2過剰発現の分子メカニズム」、第72回日本癌学会学術総会、パシフィコ横浜、横浜、2013年10月3日(2013年10月3日-10月5日)(ポスター発表)
- 26) 山岸誠、片野晴隆、中川翔太、中野和民、太田泰徳、比島恒和、岡田誠治、渡邊俊樹、「リンパ腫におけるエピジェネティック依存的なmiRNAの発現異常とシグナル伝達系の活性化」、腫瘍別シンポジウム、第72回日本癌学会学術総会、パシフィコ横浜、横浜、2013年10月4日(2013年10月3日-10月5日)(口演発表)
- 27) 藤川大、山岸誠、黒川直也、副島あい、石田尚臣、田中勇悦、中野和民、渡邊俊樹、「HTLV-1タンパク質Taxはポリコムタンパク質EZH2との相互作用を介してエピゲノムを攪乱する」第72回日本癌学会学術総会、パシフィコ横浜、横浜、2013年10月4日(2013年10月3日-10月5日)(ポスター発表)
- 28) 中野和民、宇都宮與、山口一成、内丸薫、渡邊俊樹、「スプライシングとmRNA品質管理機構の二重不全によるATL細胞でのPTC含有異常転写産物の高発現とその影響」第72回日本癌学会学術総会、パシフィコ横浜、横浜、2013年10月5日(2013年10月3日-10月5日)(ポスター発表)
- 29) Yamagishi M, Katano H, Nakano K, Ota Y, Hishima T, Okada S, Watanabe T, “Coordinated epigenetic regulation of mRNAs activates simultaneous signaling in malignant lymphoma”, 第75回日本血液学会学術集会、ロイトン札幌、札幌、2013年10月11日(2013年10月11日-10月13日)(口演発表)
- 30) Kobayashi S, Watanabe E, Ishigaki T, Ohno N, Yuji K, Nakano K, Yamochi T, Watanabe T, Watanabe N, Tojo A, Uchimaru K, “The CD7 vs CADM1 plot in FACS is useful for selection of advanced HTLV-1 carriers”, 第75回日本血液学会学術集会、ロイトン札幌、札幌、2013年10月11日(2013年10月11日-10月13日)(ポスター発表)
- 31) Ly BTK, Chi HT, Yamagishi M, Kano Y, Hara Y, Nakano K, Sato Y, Watanabe T, “Inhibition of FLT3 expression by green tea catechins in FLT3 mutated-AML cells”, 第75回日本血液学会学術集会、ロイトン札幌、札幌、2013年10月12日(2013年10月11日-10月13日)(ポスター発表)
- 32) Yamagishi M, Fujikawa D, Kurokawa N, Soejima A, Nakagawa S, Nakano K, Utsunomiya A, Yamaguchi K, Uchimaru K, Watanabe T, “Diverse ways of modulating Polycomb group function and host epigenome in adult T cell leukemia”, 第75回日本血液学会学術集会、ロイトン札幌、札幌、2013年10月13日(2013年10月11日-10月13日)(口演発表)
- 33) 藤川大、山岸誠、中川翔太、黒川直也、副島あい、中野和民、宇都宮與、内丸薫、石田尚臣、田中勇悦、渡邊俊樹、「HTLV-1タンパク質TaxとPolycombタンパク質EZH2との相互作用を介して宿主細胞のエピゲノムを攪乱し、腫瘍化の進行に寄与する」、第61回日本ウイルス学会学術集会、神戸国際会議場、神戸、2013年11月12日(2013年11月10日-11月12日)(一般口演)
- 34) 中川翔太、山岸誠、藤川大、中野和民、宇都宮與、内丸薫、渡邊俊樹、「成人T細胞白血病におけるポリコムファミリーの過剰発現機構の解析」、第36回日本分子生物学会年会、神戸ポートアイランド、2013年12月5日(2013年12月3日-12月6日)(ポスター発表)
- 35) 酒井直規、山岸誠、藤川大、中野和民、宇都宮與、内丸薫、渡邊俊樹、「成人T細胞白血病におけるp38シグナル伝達系の異常とその意義」、第36回日本分子生物学会年会、神戸ポートアイランド、2013年12月4日(2013年12月3日-12月6日)(ポスター発表)

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし