

201447015A

厚生労働科学研究委託費

新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業

HTLV-1感染疾患機序における
自然免疫の役割解明と疾患リスク予知への応用

平成26年度 委託業務成果報告書

業務主任者 神奈木 真理

平成27(2015)年 3月

厚生労働科学研究委託費

新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業

HTLV-1感染疾患機序における
自然免疫の役割解明と疾患リスク予知への応用

平成26年度 委託業務成果報告書

業務主任者 神奈木 真理

平成27（2015）年 3月

本報告書は、厚生労働省の厚生労働科学研究委託事業（新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業）による委託業務として、国立大学法人東京医科歯科大学（学長 吉澤靖之）が実施した平成26年度「HTLV-1 感染疾患機序における自然免疫の役割解明と疾患リスク予知への応用」の成果を取りまとめたものです。

目 次

I. 委託業務成果報告（総括）	1
HTLV-1感染疾患機序における自然免疫の役割解明と疾患リスク予知への応用 東京医科歯科大学 医歯学総合研究科 神奈木真理	2
II. 委託業務成果報告（業務項目）	8
1. HTLV-1感染における免疫応答の解析 東京医科歯科大学 医歯学総合研究科 神奈木真理	9
2. HTLV-1感染におけるNF κ B活性化意義の解析 東京医科歯科大学 医歯学総合研究科 山岡 昇司	14
3. HAM/TSP患者病態の臨床研究 聖マリアンナ医科大学 難病治療研究センター 佐藤 知雄	17
4. ATL患者における病態解析 九州がんセンター 血液内科 崔 日承	25
5. ATLおよび無症候HTLV-1キャリアの病態解析 大阪南医療センター がん疾患センター 前田 裕弘	28
III. 学会等発表実績	30
IV. 研究成果の刊行物・別刷	37

I . 委託業務成果報告（総括）

HTLV-1感染疾患機序における自然免疫の役割解明と疾患リスク予知への応用

業務主任者 神奈木真理 東京医科歯科大学 医歯学総合研究科 教授

研究要旨

ヒトT細胞白血病ウイルス1型（HTLV-1）感染者の約5%が成人T細胞白血病（ATL）を、約1%がHTLV-1関連脊髄症（HAM/TSP）を発症する。妊婦への感染告知が行われている現在、感染者に対する発症リスク予知や発症予防方法の開発は急務である。これまでに我々が開発した抗ATL治療ワクチン（Taxペプチド添加樹状細胞）については他方でその臨床試験が進んでいる。これをさらに次のステップであるATL発症予防ワクチンへと発展させるためには、無症候HTLV-1キャリアの発症リスクを知る手立てが必要となる。最近の数年間に我々は生体内のHTLV-1発現抑制機序に自然免疫に対するHTLV-1感染細胞の感受性について先駆的な知見を得、疾患発症の宿主側の要因として自然免疫を想定するに至った。本研究の目的は、HTLV-1疾患機序における自然免疫の役割を解明し、疾患発症リスク指標を見いだすことである。臨床に根ざした基礎研究を進めるため、本研究班の構成は、HTLV-1の免疫と細胞内シグナルを専門とする基礎研究者（神奈木、山岡）と、宿主免疫と病態の關係に着目しているATLやHAM/TSPの臨床研究者（佐藤、崔、前田）の混成である。初年度は、基礎臨床の協力体制の構築を行うとともに、神奈木らがHTLV-1感染細胞内のNF κ B活性化機序に宿主の自然免疫であるRNAセンサーが関与することを見出し、山岡らがNF κ B下流の分子A20が感染細胞の生存に重要であることを示す等、従来の研究概念を変える大きな研究進展があった。NF κ BはHTLV-1の病原性（腫瘍化と炎症）の両者の中心的役割を果たす転写因子であり、これらの発見は疾患機序への自然免疫の関与を強く示唆する。今後、臨床検体を用い疾患間の比較検討を行う計画である。

業務項目の担当責任者氏名・所属研究機関名及び所属研究機関における職名

神奈木真理（代表）・東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科 教授

山岡 昇司（分担）・東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科 教授

佐藤 知雄（分担）・聖マリアンナ医科大学難病治療研究センター 講師

崔 日承（分担）・独立行政法人国立病院機構九州がんセンター 医師

前田 裕弘（分担）・国立病院機構 大阪南医療センター がん疾患センター 部長

A 研究目的

HTLV-1は、成人T細胞白血病（ATL）とHTLV-1関連脊髄症（HAM/TSP）をおこす。両者の病態は全く異なり、同一患者に同時に両疾患が混在することは無い。ウイルス側には疾患特異的な違いは見つかっていないことから、宿主側の要因が疾患を分けると考えられている。本研究の目的は、HTLV-1感染症の疾患機序における宿主免疫の役割を解明し、疾患発症リスク指標を見いだすことである。

2010年秋から妊婦検診時のHTLV-1抗体検査の推奨レベルが上がり、妊婦への感染告知が行われている。しかし、母乳を禁じても数%の児には感染が成立し、また、妊婦自身に対する対策は確立していないため、HTLV-1感染者に対する発症リスクの予知や発症予防方法の確立は急務である。

発症リスク指標が分かれば、無症候HTLV-1キャリアの中から高危険群を絞り込み、少なくともATL発症危険群に対しては、他方で臨床試験進行中の抗ATLワクチン療法により発症予防への道が拓けることが期待される。また、HAM/TSPについても治療法開発に有用な情報が得られる可能性がある。

B 研究方法

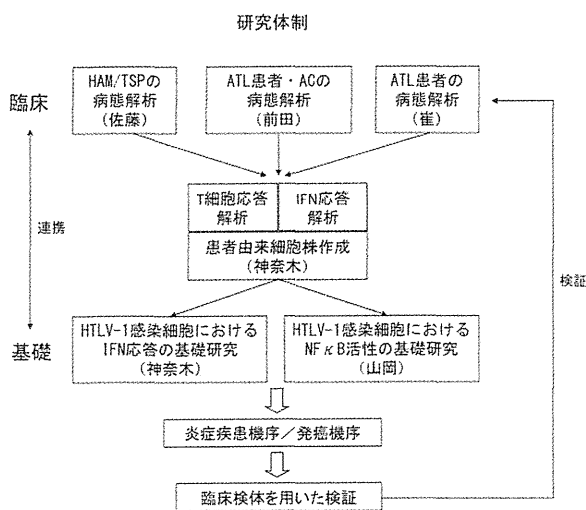
1. 研究体制の構築

臨床に役立つ基礎研究を進めるため、本研究班は、基礎と臨床の融合を図り、血液内科、神経内科の垣根も越えた研究者の混合で構成する。

臨床側から基礎側へ臨床サンプルの提供を行うため、研究打ち合わせ、臨床研究の倫理審査申請書類の作成、申請を行った。

2. 研究計画

HTLV-1 病原性に関与する分子を洗い出し役割を解析するとともに、ATL 患者、HAM/TSP 患者検体から細胞株の樹立を行い疾患間の比較検討を行う。違いのあった候補分子について臨床検体を用いて検証し、それぞれの疾患機序における役割の解明と指標としての妥当性の評価を行う。



(倫理面への配慮)

東京医科歯科大学、大阪南医療センター、九州がんセンター、聖マリアンナ医科大学の間の臨床検体の解析研究のため、「HTLV-1感染疾患機序における自然免疫の役割解明と疾患リスク予知への応用に関する研究」の倫理審査を東京医科歯科大学の倫理審査委員会に申請し承認済みである。その後大阪南医療センターでも承認された。なお、聖マリアンナ医科大学と九州がんセンターから東京医科歯科大学への検体提供に関しては既に両機関の倫理審査委員会の承認済みである。

C 研究結果

1. 研究体制の構築

平成 26 年 11 月に研究分担者の「打ち合わせ会議」を行い、基礎研究で得られている実験結果と、臨床における種々の治療効果について情報交換を行った。これにより、基礎・臨床の協力関係を強化するだけでなく、治療効果の機序について有用な討論ができた。

また、東京医科歯科大学、大阪南医療センター、九州がんセンター、聖マリアンナ医科大学の間の臨床検体の解析研究のため倫理審査申請を行い承認された。

2. HTLV-1感染におけるIFN応答の基礎研究 (神奈木真理)

HTLV-1感染細胞におけるNFκBの活性化機序にRNAを認識する自然免疫分子PKRが関与することを発見した(論文印刷中)。これは、Tax-1辺倒であったHTLV-1のNFκB活性化機序のこれまでの概念を変えるものであり、宿主の自然免疫応答によるHTLV-1病原性の機序解明のブレークスルーとなる可能性がある。

3. HTLV-1感染におけるNFκB活性の基礎研究 (山岡昇司)

NF-κB依存性に発現することが知られているA20分子がATL患者由来末梢血単核球細胞、ATL由来細胞株、HTLV-1感染細胞株で高発現しており、A20は感染細胞生存・増殖に大きな役割を果たしていることが判明した(論文投稿中)。これは新たな治療標的となる可能性を持つ。

4. HAM/TSP患者病態の臨床研究 (佐藤知雄)

臨床検体の提供を行うとともに、自然免疫を担う $\gamma\delta T$ 細胞に関して解析を進めた。その結果、HTLV-1感染者由来の $\gamma\delta T$ 細胞がほとんどHTLV-1に感染していないことを見出した。HTLV-1感染者由来の $\gamma\delta T$ 細胞も体外で増殖できることから、 $\gamma\delta T$ 細胞療法の実施可能性が示唆された。

5. ATL患者における病態解析 (崔日承)

臨床検体の提供を行うとともに、造血幹細胞移植術を施行したATL患者の、移植前後の臨床データ、免疫解析結果を収集し検討した。

6. ATLおよび無症候HTLV-1キャリアの病態解析 (前田裕弘)

臨床検体の提供を行うとともに、ATL患者に対するATRA、CCR4抗体等による治療効果に関して、臨床データ、免疫解析結果を収集し検討を行った。

D 考察

HTLV-1感染細胞内ではNF κ Bが恒常的に活性化しており、腫瘍化にも炎症にも大きな役割を果たすと考えられる。HTLV-1 Taxは強いNF κ B活性化能を持つため、これまで、感染細胞におけるNF κ B活性化機序はTaxで説明されてきた。しかし本研究では、感染細胞内の宿主側の抗ウイルス機構がNF κ B活性化に寄与することが分かった。これはHTLV-1研究に全く新しい概念を導入する発見である。

また、従来NF κ B活性の抑制的なフィードバック因子と位置づけられ、腫瘍では減少することも多いA20が、HTLV-1感染細胞では増加しており細胞の生存に重要であるという特異な現象が明らかになった。これらの成果はHTLV-1感染症特有の自然免疫シグナルの存在を示唆する。

NF κ B活性以外にも、自然免疫の担い手の一つである $\gamma\delta T$ 細胞や、移植前後の免疫応答、ATL治療による細胞老化について、臨床的な観点から検討が行われた。

今後、臨床検体由来の細胞株を作成し、得られた知見を疾患間で比較検討する予定

である。

E 結論

HTLV-1の病原性(腫瘍化と炎症)の中心的役割を果たす転写因子NF κ Bの活性化機序に宿主のIFN応答因子が関与することや、NF κ B下流のA20が細胞生存に重要であること等が明らかになった。これは、これまでの概念を変える知見であり、自然免疫の関与する疾患機序の解明に向けた大きな前進である。また、研究の倫理審査が承認され、円滑な臨床検体の提供を通して疾患間の比較を行うための基礎臨床の協力体制ができた。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Suehiro, Y., Hasegawa, A., Iino, T., Sasada, A., Watanabe, N., Matsuoka, M., Takamori, A., Tanosaki, R., Utsunomiya, A., Choi, I., Fukuda, T., Miura, O., Takaishi, S., Teshima, T., Akashi, K., Kannagi, M. (corresponding author), Uike, N. & Okamura, J. Clinical outcomes of a novel therapeutic vaccine with Tax peptide-pulsed dendritic cells for adult T cell leukaemia/lymphoma in a pilot study. *British journal of haematology*, (2015). doi: 10.1111/bjh.13302, in press.
2. Kinpara, S., Ito, S., Takahata, T., Saitoh, Y., Hasegawa, A., Kijiyama, M., Utsunomiya, A., Masuda, M., Miyazaki, Y., Matsuoka, M., Nakamura, M., Yamaoka, S., Masuda, T. & Kannagi, M. Involvement of double-stranded RNA-dependent protein kinase and antisense viral RNA in the constitutive NF κ B activation in adult T-cell leukemia/lymphoma cells. *Leukemia*, (2015). doi: 10.1038/leu.2015.1, in press.
3. Y. Tanaka, Y. Takahashi, R. Tanaka, A. Kodama, H. Fujii, A. Hasegawa, M. Kannagi, A. A. Ansari, M. Saito, Elimination of human T cell leukemia virus type-1-infected cells by neutralizing and antibody-dependent cellular cytotoxicity-inducing antibodies against human T cell leukemia virus type-1 envelope gp46. *AIDS Res Hum Retroviruses* 30, 542-552 (2014).
4. 神奈木真理、長谷川温彦、金原秀一、末廣陽子. 成人 T 細胞白血病に対する

- 免疫療法 (AZT/IFN- α 、骨髄移植、樹状細胞ワクチンなど) . 血液フロンティア, 医薬ジャーナル社 24: 1631-8, 2014
5. Ishihara M, Araya N, Sato T, Saichi N, Fujii R, Yamano Y, Sugano S, Ueda K. A plasma diagnostic model of human T-cell leukemia virus-1 associated myelopathy. *Ann Clin Transl Neurol*, 2015 *in press*.
 7. Yamauchi J, Coler-Reilly A, Sato T, Araya N, Yagishita N, Ando H, Kunitomo Y, Takahashi K, Tanaka Y, Shibagaki Y, Nishioka K, Nakajima T, Hasegawa Y, Utsunomiya A, Kimura K, Yamano Y. Anti-CCR4 antibody mogamulizumab targets human T-lymphotropic virus type I-infected CD8+ as well as CD4+ T cells to treat associated myelopathy. *J Infect Dis*, 211(2): 238-248, 2015.
 8. Araya N, Sato T, Ando H, Tomaru U, Yoshida M, Coler-Reilly A, Yagishita N, Yamauchi J, Hasegawa A, Kannagi M, Hasegawa Y, Takahashi K, Kunitomo Y, Tanaka Y, Nakajima T, Nishioka K, Utsunomiya A, Jacobson S, Yamano Y. HTLV-1 induces a Th1-like state in *J Clin Invest*, 124(8):3431-3442, 2014.
 9. Kato K, Choi I, Wake A, Uike N, Taniguchi S, Moriuchi Y, Miyazaki Y, Nakamae H, Oku E, Murata M, Eto T, Akashi K, Sakamaki H, Kato K, Suzuki R, Yamanaka T, Utsunomiya A. Treatment of patients with adult T cell leukemia/lymphoma with cord blood transplantation: a Japanese nationwide retrospective survey. *Biol Blood Marrow Transplant*. (2014) 20 (1968-1974)
 11. Maeda Y, et al. Senescence induction therapy for the treatment of adult T-cell leukemia. *Leukemia & Lymphoma* 52:150-152, 2011
 12. Maeda Y, et al. Retrovirus infection and retinoid. *T-cell leukemia*. Edited by Olga Babusikova et al. *InTECH*, 2011
 13. Maeda Y, et al. Effects of tamibarotene for treatment of adult T-cell leukemia. *Ann Hematology* 91:629-631, 2012
 14. Ohyama Y, Maeda Y, et al. Induction of molecular remission by using anti-CC-chemokine receptor 4 (anti-CCR4) antibodies for adult T-cell leukemia: a risk of opportunistic infection after treatment with anti-CCR4 antibodies. *Ann Hematology* 93:169-71, 2014
- ## 2. 学会発表
1. Kannagi M. Immune control of the retrovirus-induced adult T-cell leukemia: fighting with invisible enemy.第73回日本癌学会総会シンポジウム 2014年9月, 横浜
 2. Shuichi Kinpara, Yasunori Saitoh, Atsuhiko Hasegawa, Atae Utsunomiya, Masato Masuda, Yasushi Miyazaki, Masao Matsuoka, Masataka Nakamura, Shoji Yamaoka, Takao Masuda, Mari Kannagi. Involvement of PKR and anti-sense HTLV-1 transcripts in the constitutive activation of NF κ B in ATL cells. 第73回日本癌学会 9/25-27/2014 横浜
 3. Mari Kannagi, Atsuhiko Hasegawa, Shuichi Kinpara, Youko Suehiro. The roles of acquired and innate immunity in HTLV1-infection: Implication for therapy and pathogenesis. 第62回日本ウイルス学会学術集会、シンポジウム (S06 ウイルス感染に対する免疫応答) 2014年11月10-12日、横浜
 4. 神奈木真理. 成人T細胞白血病の基礎免疫研究から発予防・治療ワクチンへ」第18回日本がん免疫学会モーニングレクチャー (2) 臨床 2014年8月
 5. 金原秀一、斉藤愛記、長谷川温彦、宇都宮與、増田昌人、宮崎泰司、松岡雅雄、中村正孝、山岡昇司、増田貴夫、神奈木真理. ATL細胞内 NF- κ B 経路活性化に対する PKR 分子と HTLV-1 LTR 領域由来転写産物の寄与. 2014 HTLV-1 学会 8/23-24/2014
 6. 伊藤さやか、金原秀一、金井秀美、野上開、Sawada Leila, 永野佳子、長谷川温彦、神奈木真理. HTLV-1 感染細胞における自然免疫応答の検討. 2014 HTLV-1 学会 8/23-24/2014

7. 安藤聡美、長谷川温彦、村上悠二、神奈木真理. CTL エピトープペプチドパルス樹状細胞によるウイルス特異的 T 細胞の誘導および感染細胞の制御. 血液疾患免疫療法学会 京都 9/5-6, 2014.
8. Ando S, Hasegawa A, Murakami Y, Takatsuka N, Maeda Y, Masuda T, Kannagi M. CTL epitope peptide-pulsed dendritic cell vaccine has the potential to restore HTLV-1-specific CTLs to eliminate infected cells. 第43回日本免疫学会学術集会. 2014年12月10-12日、京都
9. Murakami Y, Ando S, Tanaka Y, Tanaka R, Masuda T, Kannagi M, Hasegawa A. Evaluation of anti-gp46 neutralizing monoclonal antibody vaccine against primary HTLV-1 infection to rats. 第43回日本免疫学会学術集会. 2014年12月10-12日、京都
10. Kinpara S, Saitoh Y, Hasegawa A, Nakamura M, Yamaoka S, Matsuoka M, Masuda T, Kannagi M. A link between HTLV-1 leukemogenesis and innate immunity; involvement of PKR in the constitutive NF κ B activation in adult T-cell leukemia cells. 第43回日本免疫学会学術集会. 2014年12月10-12日、京都市
11. HTLV-1感染細胞におけるA20はユビキチン化修飾酵素活性非依存的に細胞生存を支える 齋藤愛記、持田佳奈子、鶴山恵理、徳永文稔、山岡昇司 第1回日本HTLV-1学会学術集会 2014年8月23日 東京
12. A20 はそのユビキチン修飾活性に依存せずTNF- α によるcaspase-3 活性化を抑制する 鶴山恵理、齋藤愛記、山岡昇司 第73回癌学会総会 2014年9月25日 横浜
13. ヒト単球系細胞株THP-1分化モデルを用いたTNFIP3/A20の抗アポトーシス機能の解析 山口 遼、大迫 美穂、齋藤 愛記、持田 佳奈子、山岡 昇司 第37回日本分子生物学会年会 2014年11月26日 横浜
14. Ishihara M, Araya N, Sato T, Fujii R, Tatsuguchi A, Saichi N, Nakagawa H, Yamano Y, Ueda K. Quantitative membrane proteome profiling to discover therapeutic targets for adult T-cell leukemia (ATL). AACR Annual Meeting 2014, 5-9 April, 2014, San Diego, USA.
15. 佐藤知雄、新谷奈津美、安藤仁、山内淳司、國友康夫、高橋克典、齋藤祐美、石川美穂、八木下尚子、山野嘉久. HAM における Th1 様異常 T 細胞の発生機構および病態への関与, 第 19 回日本神経感染症学会総会学術集会・第 26 回日本神経免疫学会学術集会合同学術集会, 2014 年 9 月 4 日～6 日, 石川県 (金沢市)
16. 山内淳司, 新谷奈津美, 安藤仁, Ariella Coler-Reilly, 國友康夫, 高橋克典, 八木下尚子, 佐藤知雄, 宇都宮與, 山野嘉久. HAM における抗 CCR4 抗体療法の有用性および CCR4+CD8+T 細胞の異常に関する検討. 第 19 回日本神経感染症学会総会学術集会・第 26 回日本神経免疫学会学術集会合同学術集会, 2014 年 9 月 4 日～6 日, 石川県 (金沢市) .
17. 山野嘉久, 木村美也子, 八木下尚子, 鈴木弘子, 石川美穂, 小池美佳子, 齋藤祐美, 新谷奈津美, 佐藤知雄, 高田礼子. HAM 患者登録システム「HAM ねっと」を用いた疫学的解析. 第 1 回日本 HTLV-1 学会学術集会, 2014 年 8 月 22 日～24 日, 東京都 (港区)
18. 佐藤知雄, 井上永介, 新谷奈津美, 高橋克典, 國友康夫, Ariella Coler-Reilly, 山内淳司, 八木下尚子, 山野嘉久. HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) の臨床的評価指標の有用性に関する検討. 第 1 回日本 HTLV-1 学会学術集会, 2014 年 8 月 22 日～24 日, 東京都 (港区) .
19. 新谷奈津美, 佐藤知雄, 安藤仁, 外丸詩野, Ariella Coler-Reilly, 八木下尚子, 山内淳司, 長谷川温彦, 神奈木真理, 田中勇悦, 宇都宮與, 山野嘉久. HTLV-1 による HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) 病原性 T 細胞の発生機構の解析. 第 1 回日本 HTLV-1 学会学術集会, 2014 年 8 月 22 日～24 日, 東京都 (港区)

20. 八木下尚子, 有福厚孝, 菊池崇之, 木村未祐奈, 佐藤健太郎, 石川美穂, 鈴木弘子, 小池美佳子, 齊藤祐美, 新谷奈津美, 佐藤知雄, 木村美也子, 高田礼子, 山野嘉久. HTLV-1 関連脊髄症(HAM)患者登録システム「HAM ねっと」の患者満足度調査. 第1回日本HTLV-1学会学術集会, 2014年8月22日~24日, 東京都(港区).
21. 山内淳司, 新谷奈津美, 安藤仁, 國友康夫, 高橋克典, Ariella Coler-Reilly, 八木下尚子, 佐藤知雄, 宇都宮與, 山野嘉久. HAMにおける抗CCR4抗体療法の有用性およびCCR4+CD8+T細胞の異常に関する検討. 第1回日本HTLV-1学会学術集会, 2014年8月22日~24日, 東京都(港区).
22. 石原誠人, 新谷奈津美, 佐藤知雄, 藤井理沙, 最知直美, 宇都宮與, 山野嘉久, 菅野純夫, 植田幸嗣. CD4陽性T細胞を用いた膜プロテオーム解析によるHTLV-1関連脊髄症に対する新規治療標的分子の探索. 第1回日本HTLV-1学会学術集会, 2014年8月22日~24日, 東京都(港区).
23. 崔日承, ATLLに対する骨髄移植・末梢血幹細胞移植の最適化, 第36回日本造血細胞移植学会総会 シンポジウム「成人T細胞白血病/リンパ腫(ATLL)に対する造血幹細胞移植の最適化」 沖縄 2014年3月5日~7日
24. Choi I, Eto T, Tanosaki R, Shimokawa M, Takatsuka Y, Utsunomiya A, Takemoto S, Taguchi J, Fukushima T, Kato K, Teshima T, Nakamae H, Suehiro Y, Yamanaka T, Okamura J, Uike N, Unrelated bone marrow transplantation with reduced intensity conditioning regimen for elderly patients with adult T-cell leukemia/lymphoma, feasibility study with two year follow up data, 19th Congress Of The European Hematology Association (Poster, 14-June-2014, Milan, Italy)
25. Choi I, Uike N, Allogeneic hematopoietic cell transplantation for adult T cell leukemia/lymphoma, 12th Annual Meeting of Japanese Society of Clinical Oncology (Workshop, 17-July-2014, Fukuoka)
26. Tanosaki R, Choi I, Shimokawa M, Utsunomiya A, Tokunaga M, Nakano N, Fukuda T, Nakamae H, Takemoto S, Kusumoto S, Tomoyose T, Sueoka E, Shiratsuchi M, Suehiro Y, Yamanaka T, Okamura J, and Uike N, Allogeneic Peripheral Blood Stem Cell Transplantation Using Reduced-Intensity Conditioning Regimen with Fludarabine and Busulfan from HLA-Matched Related Donor for Elderly Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma: Results of Multicenter Phase II Study (ATL-NST-3), 56th American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition (Poster, 7-December-2014, San Francisco, CA)
27. Maeda Y et al. Cellular senescence induction by retinoid on adult T-cell leukemia cells. 15th International Conference on Retrovirology HTLV-1 and Related viruses (Leuven, Belgium) June 5-8, 2011
28. Eguchi G, Maeda Y, et al. Effects of anti-CCR4 antibodies for adult T-cell leukemia and a risk for Viral infection. 第75回日本血液学会学術集会 2013年10月11日~13日
29. 江口 剛、前田裕弘、他. 成人T細胞白血病に対するCCR4抗体投与による臨床効果の評価および皮膚障害と再発例に対する対応について. 第111回日本内科学会講演会 平成26年4月11日~平成26年4月13日
30. 前田裕弘、他. レチノイドによる細胞老化誘導療法. 第18回日本がん分子標的治療学会学術集会 平成26年6月25日~平成26年6月27日

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

II. 委託業務成果報告（業務項目）

HTLV-1感染疾患機序における自然免疫の役割解明と疾患リスク予知への応用

HTLV-1感染における免疫応答の解析

業務主任者/担当責任者 神奈木真理 東京医科歯科大学 医歯学総合研究科 教授

研究要旨

ヒトT細胞白血病ウイルス1型 (HTLV-1) 感染では、腫瘍性疾患である成人T細胞白血病 (ATL) と、炎症性疾患であるHTLV-1関連脊髄症 (HAM/TSP) が起こる。1種類のウイルスが全く異なる2つの疾患をおこす背景には宿主の要因があると考えられるが、その要因は不明である。我々はこれまでHTLV-1特異的細胞傷害性T細胞 (CTL) の抗腫瘍効果について研究しこれを活性化させる抗ATLワクチン療法を開発した。現在、その臨床試験が進められているが、これをさらにATL発症予防ワクチンへと発展させるためには、無症候キャリアがどちらの発症リスクを有するか予知する必要がある。これまでに知られているATLとHAM/TSPの相違点の一つはHTLV-1特異的CTL応答でありATLでは減弱、HAM/TSPでは亢進している。二つ目はHTLV-1 mRNA発現レベルでありHAM/TSPで他より高い。三つ目はATL患者における強い免疫抑制である。これらの相違が生じる機序は、疾患機序や発症リスクに直結することが予想されるが現時点では不明である。本研究で我々は、その宿主要因として自然免疫応答を想定した。その根拠の一つは、生体内のHTLV-1発現抑制機序にI型インターフェロン (IFN) が関与することである (*J Virol*, 2009)。この発見を基に我々は、機序不明のまま欧米で15年以上もATL治療に使われて来たAZT/IFN- α 併用療法の作用機序に、Tax発現低下とp53シグナルの回復が関与することを見だし (*Retrovirology*, 2013)、自然免疫が感染細胞の生存にも影響することを示した。これらの研究経緯を踏まえ本研究課題では、HTLV-1感染症の疾患機序における自然免疫の役割を解明し発症リスク指標を見つけることを目的とした。平成26年度(初年度)は、HTLV-1感染細胞内のNF κ B活性と自然免疫の関係を調べ、IFN応答因子の一つであるPKRがNF κ B活性化に関与することを見いだした (*Leukemia. in press*)。NF κ B活性はHTLV-1感染症の病態の本質である腫瘍化と炎症の両者に深く関わる転写因子であり、PKRはウイルスRNAを感知してウイルス発現を抑制する自然免疫の担い手である。本研究結果は、HTLV-1感染細胞におけるNF κ B活性化機序をTax機能に帰結させてきたこれまでの研究概念を打ち破ると同時に、宿主の自然免疫がHTLV-1関連疾患機序に関与していることを強く示唆する。

A 研究目的

本研究の目的は、HTLV-1感染症の疾患機序における自然免疫の役割を解明し、疾患発症リスク指標を見いだすことである。

HTLV-1感染によって起こる疾患のうち、成人T細胞白血病 (ATL) は腫瘍性疾患、HTLV-1関連脊髄症 (HAM/TSP) は炎症性疾患である。ウイルス側には疾患特異的な違い

はなく、宿主側の要因が疾患を分けると考えられている。

我々は長年HTLV-1に対する獲得免疫について研究し、Tax特異的細胞傷害性T細胞 (CTL) が抗腫瘍効果を持ちATL患者ではCTL活性が減弱していることを示してきた。そしてこれを活性化する抗ATLワクチン療法を開発した。これは、現在ATL患者を対象に

臨床試験が進んでおり、近い将来無症候 HTLV-1キャリアに対するATL発症予防ワクチンとして発展し得る。

一方、HAM/TSPではCTL活性もウイルス発現量も増加しており、獲得免疫以外の全く異なる疾患機序があると考えられる。最近の我々の研究で、生体内のHTLV-1発現レベルには、I型インターフェロン(IFN)をはじめとする自然免疫が関与することが判明したことから、HTLV-1感染症の疾患差における自然免疫応答の役割を解明することが重要と考えた。

B 研究方法

1. HTLV-1 感染細胞の Tax 発現調節の評価
以前の研究で我々は HTLV-1 感染細胞における Tax 発現が I 型 IFN で抑制されることを報告した。この機序を解析するため、Tax 発現の比較的低い IL-2 依存性の感染細胞株を用い、フローサイトメーターを用いて Tax 発現を評価した。

2. HTLV-1 感染細胞における NF κ B 活性の評価

Tax 陰性の ATL 細胞株である ED40515(-), MT-1 細胞株に NF κ B と thymidine kinase promoter 活性のレポーター遺伝子を導入したレポーター細胞株を作成し、ルシフェラーゼ活性により NF κ B 活性を評価した。また、NF κ B inducing kinase (NIK)、種々の NF κ B 分子、NF κ B で活性化される下流の分子の検出には Western blotting を用いた。

(倫理面への配慮)

東京医科歯科大学、大阪南医療センター、九州がんセンター、聖マリアンナ医科大学の間の臨床検体の解析研究のため、「HTLV-1 感染疾患機序における自然免疫の役割解明と疾患リスク予知への応用に関する研究」の倫理審査を東京医科歯科大学の倫理審査委員会に申請し承認済みである。

C 研究結果

1. I 型 IFN による HTLV-1 感染細胞の Tax 発現抑制への PKR の関与

IL-2 依存性の HTLV-1 細胞株 ILTs に IFN α を添加すると 24 時間以内に Tax 蛋白の発現量に低下が認められた。この時点では Tax をコードしている pX mRNA 量は不変であった。48 時間以降は蛋白レベルでも mRNA でも HTLV-1 発現量が低下した。蛋白量の低下が mRNA 量の低下に先行したことから、IFN α によるウイルス発現低下には転写以降のレベルでの抑制機構が働くことが想定された。代表的な IFN-stimulated gene (ISG) の一つである ds RNA-dependent protein kinase (PKR) のウイルス抑制機序は翻訳抑制であることから PKR の関与を疑い、PKR 阻害剤の影響を調べた。この結果、IFN α による Tax 発現抑制は PKR の阻害により解除された。(図 1)

2. HTLV-1 感染における PKR 発現増加

上記実験の際、対象として IFN α 無添加で PKR 阻害剤を加えた細胞においても Tax の発現増加が認められた。これは、感染細胞内で PKR が自発的に Tax 発現をある程度調節していることを示唆する。

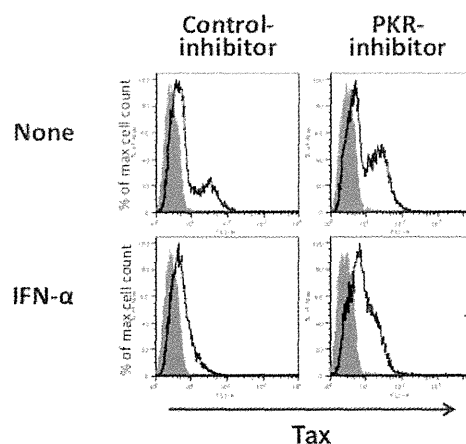


図 1. IFN による Tax 発現抑制への PKR の関与。
IL-2 依存性 HTLV-1 感染細胞株 ILT-29 に PKR 阻害剤またはその negative control 剤 (500 nM) 存在下で IFN α (3000 u/ml) を添加または無添加で 24 時間培養し、細胞内の Tax 蛋白発現をフローサイトメトリーで解析した。

そこで我々は、これらの細胞における PKR 発現を RT-PCR で評価した。その結果、非感染細胞株に比べてこれらの細胞では PKR 発現が高く、IFN α を加えるとこれらはさらに増加することが分かった。(図2)

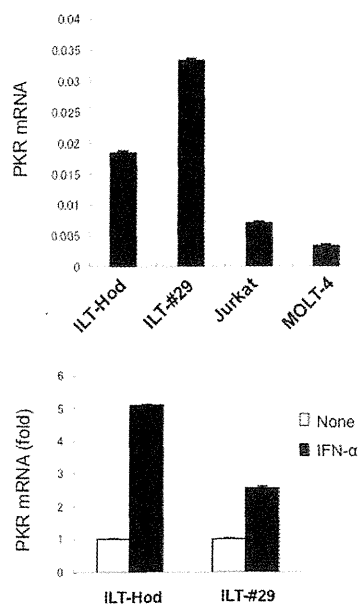


図2. HTLV-1 感染細胞における PKR 発現。(上) IL-2 依存性 HTLV-1 感染細胞 (ILT-Hod, ILT-#29) と非感染細胞 (Jurkat, MOLT4) の PKR mRNA 発現。(下) IFN α 添加 24 時間後の PKR 発現増加。

3. HTLV-1 感染細胞の NF κ B 活性化への PKR の関与

PKR は代表的な ISG であるとともに NF κ B を活性化させることが報告されている。我々は、HTLV-1 感染細胞における NF κ B 活性化に PKR が関与する可能性を想定し、この検証を行った。

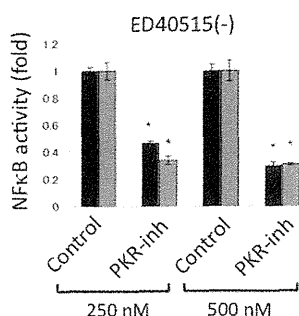


図3. HTLV-1 感染細胞における NF κ B 活性化への PKR の関与. Tax 発現の無い ATL 細胞株 ED40515(-) 細胞を PKR 阻害剤またはその negative control 剤存在下で 24h (黒)、48h (灰) 培養後、NF κ B レポーター活性を測定した。

Tax 蛋白は強い NF κ B 活性化能を有するため、Tax 発現の無い ATL 細胞株 ED40515(-), MT-1 を実験に用いた。これらの細胞に PKR 阻害剤を添加したところ有意に細胞内 NF κ B 経路の活性化が阻害された。(図3)

この NF κ B 経路活性化の阻害の一部は NIK mRNA の発現低下を伴っており、これに続く non-canonical pathway の NF κ B 分子の p100 分子のリン酸化が低下していた。また、canonical pathway の NF κ B 分子 p65 のリン酸化の低下も認められた。(図4) さらに、NF κ B 下流の分子である CD25 や I κ B α の発現にも減少が認められた。

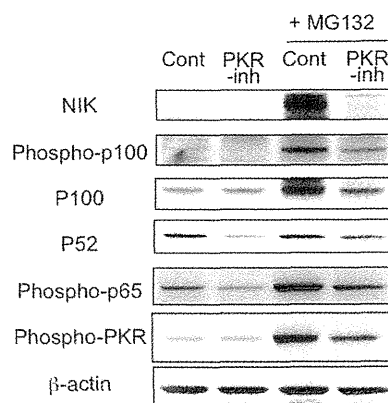


図4. PKR 阻害剤による NF κ B 活性化経路の抑制. ED40515(-) 細胞への PKR 阻害剤とコントロール剤添加培養 72 時間後の NIK および NF κ B 分子の発現を Western blotting で解析した。

D 考察

HTLV-1 感染細胞では NF κ B が恒常的に活性化していることが知られている。NF κ B は腫瘍化、炎症に重要な転写因子であり、HTLV-1 感染症の疾患機序に深く関わると考えられる。HTLV-1 の産物である Tax 蛋白が強い NF κ B 活性化能を持つことが知られており、これまで、HTLV-1 の NF κ B 活性は Tax で説明されてきた。しかし、Tax 陰性の

ATL細胞においてNFκBが活性化しており、その機序は未解明のまま残されてきた。

我々は本研究で、HTLV-1感染T細胞株において、PKR分子がHTLV-1遺伝子発現を自発的に抑制し、さらにNFκB活性化にも関与することを示した。PKR分子は代表的なISGの一つであり抗ウイルス効果を発揮するが、同時にNF-κB経路の活性化に寄与することが報告されている。

本研究結果は、HTLV-1感染細胞におけるNFκB活性化機序に、宿主側の自然免疫分子が関与することを示しており、ウイルス側のTax蛋白に帰結させてきたこれまでの概念を打ち破るものである。また、生体内のウイルス発現が低いにも拘らず病原性を発揮する、HTLV-1感染症の一見矛盾した特徴を説明しており、疾患機序の解明への手がかりとして期待される。

我々はPKRの活性化にはHTLV-1の転写産物が関与することを示唆するデータを得ており、PKRに限らず他の自然免疫因子の中にも同様にNFκB活性化に寄与しているものがあると考えている。今後、これらの研究をすすめると同時に、疾患間の比較を行い相違点を検討したい。

E 結論

HTLV-1感染細胞内で、本来、病原体等に応答して発動される自然免疫関連経路の一部が恒常的に活性化しており、それがNFκB活性化に関与することが分かった。これは、Tax一辺倒であったHTLV-1のNFκB活性化機序のこれまでの概念を変えるものであり、宿主の自然免疫応答によるHTLV-1病原性の機序解明のブレークスルーとなる可能性がある。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Kinpara, S., Ito, S., Takahata, T., Saitoh, Y., Hasegawa, A., Kijiyama, M., Utsunomiya, A., Masuda, M., Miyazaki, Y., Matsuoka, M., Nakamura, M., Yamaoka, S., Masuda, T. & Kannagi, M. (corresponding author). Involvement of double-stranded RNA-dependent protein kinase and antisense viral RNA in the constitutive NFκB activation in adult T-cell

leukemia/lymphoma cells. *Leukemia*, (2015). doi: 10.1038/leu.2015.1, in press.

2. Suehiro, Y., Hasegawa, A., Iino, T., Sasada, A., Watanabe, N., Matsuoka, M., Takamori, A., Tanosaki, R., Utsunomiya, A., Choi, I., Fukuda, T., Miura, O., Takaishi, S., Teshima, T., Akashi, K., Kannagi, M. (corresponding author), Uike, N. & Okamura, J. Clinical outcomes of a novel therapeutic vaccine with Tax peptide-pulsed dendritic cells for adult T cell leukaemia/lymphoma in a pilot study. *British journal of haematology*, (2015). doi: 10.1111/bjh.13302, in press.
3. N. Araya, T. Sato, H. Ando, U. Tomaru, M. Yoshida, A. Coler-Reilly, N. Yagishita, J. Yamauchi, A. Hasegawa, M. Kannagi, Y. Hasegawa, K. Takahashi, Y. Kunitomo, Y. Tanaka, T. Nakajima, K. Nishioka, A. Utsunomiya, S. Jacobson, Y. Yamano, HTLV-1 induces a Th1-like state in CD4+CCR4+ T cells. *J Clin Invest*, (2014).
4. Y. Tanaka, Y. Takahashi, R. Tanaka, A. Kodama, H. Fujii, A. Hasegawa, M. Kannagi, A. A. Ansari, M. Saito, Elimination of human T cell leukemia virus type-1-infected cells by neutralizing and antibody-dependent cellular cytotoxicity-inducing antibodies against human T cell leukemia virus type-1 envelope gp46. *AIDS Res Hum Retroviruses* 30, 542-552 (2014).
5. 神奈木真理、長谷川温彦、金原秀一、末廣陽子. 成人T細胞白血病に対する免疫療法 (AZT/IFN-α、骨髄移植、樹状細胞ワクチンなど). 血液フロンティア, 医薬ジャーナル社 24: 1631-8, 2014

2. 学会発表

(国内学会)

1. Kannagi M. Immune control of the retrovirus-induced adult T-cell leukemia: fighting with invisible enemy. 第73回日本癌学会総会シンポジウム 2014年9月, 横浜
2. Shuichi Kinpara, Yasunori Saitoh, Atsuhiko Hasegawa, Atae Utsunomiya, Masato Masuda, Yasushi Miyazaki, Masao Matsuoka, Masataka Nakamura, Shoji Yamaoka, Takao Masuda, Mari Kannagi.

- Involvement of PKR and anti-sense HTLV-1 transcripts in the constitutive activation of NFκB in ATL cells. 第73回日本癌学会 9/25-27/2014 横浜
3. Mari Kannagi, Atsuhiko Hasegawa, Shuichi Kinpara, Youko Suehiro. The roles of acquired and innate immunity in HTLV-1-infection: Implication for therapy and pathogenesis. 第62回日本ウイルス学会学術集会、シンポジウム（S06 ウイルス感染に対する免疫応答）2014年11月10-12日、横浜
 4. 神奈木真理. 成人 T 細胞白血病の基礎免疫研究から発予防・治療ワクチンへ」第18回日本がん免疫学会モーニングレクチャー（2）臨床 2014年8月
 5. 金原秀一、斉藤愛記、長谷川温彦、宇都宮興、増田昌人、宮崎泰司、松岡雅雄、中村正孝、山岡昇司、増田貴夫、神奈木真理. ATL細胞内 NF-κB 経路活性化に対する PKR 分子と HTLV-1 LTR 領域由来転写産物の寄与. 2014 HTLV-1 学会 8/23-24/2014
 6. 伊藤さやか、金原秀一、金井秀美、野上開、Sawada Leila、永野佳子、長谷川温彦、神奈木真理. HTLV-1 感染細胞における自然免疫応答の検討. 2014 HTLV-1 学会 8/23-24/2014
 7. 安藤聡美、長谷川温彦、村上悠二、神奈木真理. CTL エピトープペプチドパルス樹状細胞によるウイルス特異的 T 細胞の誘導および感染細胞の制御. 血液疾患免疫療法学会 京都 9/5-6, 2014.
 8. Ando S, Hasegawa A, Murakami Y, Takatsuka N, Maeda Y, Masuda T, Kannagi M. CTL epitope peptide-pulsed dendritic cell vaccine has the potential to restore HTLV-1-specific CTLs to eliminate infected cells. 第43回日本免疫学会学術集会. 2014年12月10-12日、京都
 9. Murakami Y, Ando S, Tanaka Y, Tanaka R, Masuda T, Kannagi M, Hasegawa A. Evaluation of anti-gp46 neutralizing monoclonal antibody vaccine against primary HTLV-1 infection to rats. 第43回日本免疫学会学術集会. 2014年12月10-12日、京都
 10. Kinpara S, Saitoh Y, Hasegawa A, Nakamura M, Yamaoka S, Matsuoka M, Masuda T, Kannagi M. A link between HTLV-1 leukemogenesis and innate immunity; involvement of PKR in the constitutive NFκB activation in adult T-cell leukemia cells. 第43回日本免疫学会学術集会. 2014年12月10-12日、京都市

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

HTLV-1感染疾患機序における自然免疫の役割解明と疾患リスク予知への応用

HTLV-1感染におけるNF κ B活性化意義の解析

担当責任者 山岡 昇司 東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科 教授

研究要旨

HTLV-1感染細胞では恒常的に転写因子NF- κ Bが活性化し、その下流にあるA20が高発現している。A20は転写因子NF- κ BとInterferon regulatory factor 3 (IRF3)の活性化を抑制することが知られ、これまでA20の欠損・変異がB細胞リンパ腫発症の原因となることが報告されてきたが、本研究はHTLV-1感染細胞では変異のないA20が高発現していることを示し、A20がHTLV-1感染細胞の細胞死を抑制しその生存に必須であることを明らかにした。また、A20の自然免疫への作用を解析するために、I型Interferon遺伝子プロモーターを組み込んだレポーターレンチウイルスベクターを作出した。今後、A20による細胞死抑制の分子メカニズム解明により治療標的分子を見出し、HTLV-1関連疾患の新たな治療方法開発に貢献することをめざしている。

A. 研究目的

本研究は、HTLV-1感染細胞において恒常的に活性化するNF- κ Bによって発現誘導されるA20の細胞生存と自然免疫における役割と細胞死抑制メカニズムを明らかにし、HTLV-1関連疾患の新たな治療標的と疾患発症リスクの指標を見いだすことを目的とする。

B. 研究方法

(1)HTLV-1感染細胞におけるA20の発現について

HTLV-1感染細胞株およびATL患者末梢血由来単核球細胞におけるA20の発現は、mRNAレベルを定量RT-PCR法により解析し、タンパク質レベルをwestern blottingにより解析した。発現するA20分子の欠損・変異の有無については、RT-PCRによりcDNAをクローニングして塩基配列をシークエンス解析した。

(倫理面への配慮)ATL患者末梢血サンプルは東京大学の渡邊俊樹教授と鹿児島市今村病院分院の宇都宮與先生との共同研究としてJSPFADから供与されたもので、東京大学の倫理審査委員会の承認(承認番号10-50)と今村病院分院の倫理審査委員会の承認(承認番号12-10)を受けている。

(2)A20の細胞生存における役割について

A20特異的なshRNAを発現するレンチウイルスベクターを用いてHTLV-1感染細胞株におけるA20発現をノックダウンし、細胞数を測定することで増殖への影響を評価した。Annexin V、7-AAD、細胞周期の変化等の細胞死マーカーはFACSで解析した。

(3)A20の自然免疫における役割について

我々は以前、A20はI型インターフェロンであるIFN β 遺伝子の転写を促進する転写因子IRF3の活性化を抑制することを発見し報告した。HTLV-1感染細胞ではIRF3活性化が起こりにくいことが報告されており、その一因としてA20の過剰発現が考えられる。その因果関係を調べる目的で、今年度は、IFN β のpromoter領域をルシフェラーゼ遺伝子に繋いだp125-luciferaseおよびIRF3の結合配列であるISRE配列をルシフェラーゼ遺伝子に繋いだISRE-luciferaseという2種類のレポーター遺伝子を構築し、これをレンチウイルスベクターに組み込んだ。

C. 研究結果

(1)HTLV-1感染細胞におけるA20の発現

A20のmRNAがATL患者末梢血由来単核球細胞で過剰発現していることが、定量RT-PCR法により明らかとなった(図1)。

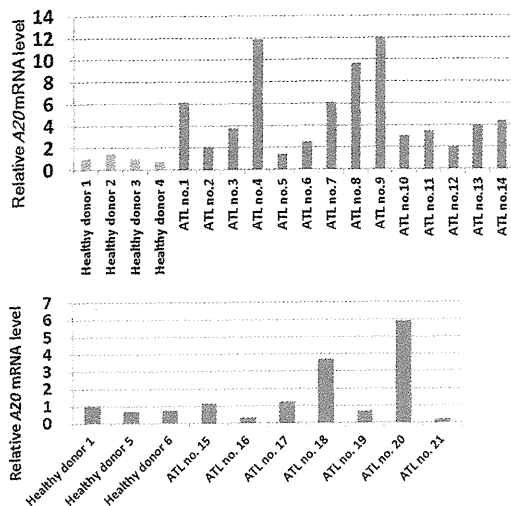


図1 ATL患者由来末梢血単核球よりRNAを抽出し、A20特異的な定量RT-PCRでA20 mRNA量を測定した。

HTLV-1感染細胞株におけるA20タンパク質の発現は、特にTaxを発現する細胞株で顕著に増加していることが、ウェスタンブロッティングの結果明らかとなった(図2)。

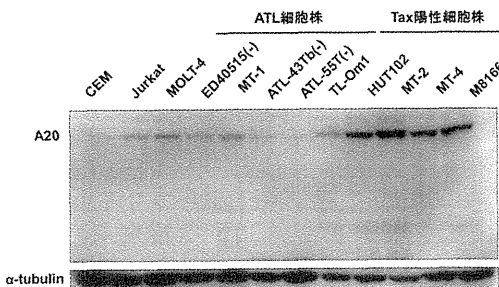


図2 ヒトT細胞株よりRIPA bufferでタンパク質を抽出してSDS-PAGE後A20特異的抗体、 α -tubulin特異的抗体でwestern blottingを行った。

ATL患者末梢血由来単核球細胞(7検体)およびHTLV-1感染細胞株(細胞株名)からA20 cDNAを合成しタンパク質コード領域の塩基配列を解析したところ、全検体でアミノ酸変異をもたらすような変異、欠損等は認められなかった。

(2) A20の細胞生存における役割

Taxを発現しないATL患者由来HTLV-1感染細胞株(TL-Om1とED40515(-))とTaxを発現するHTLV-1感染細胞株(HuT102とMT-4)で、A20発現をshRNA発現レンチウイルスベクターの感染によりノックダウンして細胞増殖

への影響を調べた。いずれの細胞株においても、A20の発現減少に伴ってその増殖は著しく抑制された(図3)。

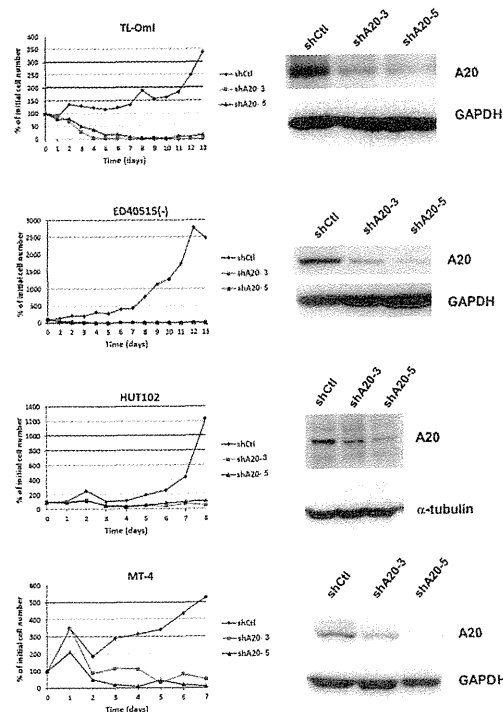


図3 HTLV-1感染細胞株にレンチウイルスベクター(コントロール配列: shCtl、A20特異的配列: shA20-3、shA20-5)を感染させ、細胞数を測定。

このような著しい細胞増殖抑制の背景には細胞死の誘導があるのではないかと予想し、アポトーシスの細胞表面マーカーであるAnnexin Vと細胞膜破綻マーカーである7-AADを指標としてFACS解析を行った。その結果、A20の発現減少によって、Annexin V陽性細胞、Annexin Vと7-AAD両者が陽性の細胞が明らかに増加したことがわかった(図4)。

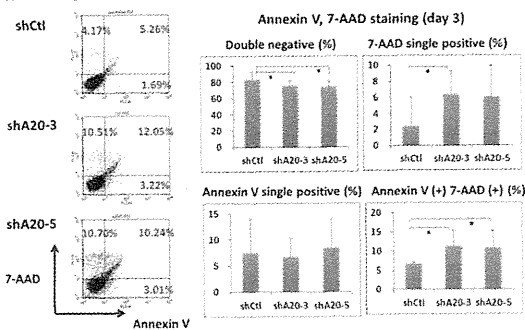


図4 HuT102細胞株でA20発現を抑制し、Annexin V(X軸)、7-AAD(Y軸)を染色してFACSにより解析した。

(3) I型IFNのpromoter活性を評価するレポーターレンチウイルスの構築

HTLV-I感染細胞はI型IFN誘導活性が低いことが報告されているが、その原因は明らかではない。一方で我々はこれまでに、A20がI型IFNであるIFN β の転写を活性化するIRF3のリン酸化と核移行を抑制することを報告しており、A20の過剰発現とI型IFN誘導活性が低いこと、さらには細胞増殖が何らかの因果関係を有する可能性がある。A20の発現抑制がI型IFN遺伝子の転写活性に及ぼす影響を調べる目的で、IFN β のpromoterの下流にルシフェラーゼ遺伝子を連結した転写ユニットを持つレンチウイルスベクターを構築した(図5)。

IFN β プロモーターレポーター発現レンチウイルスベクター

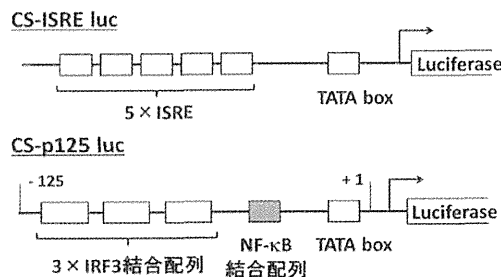


図5 ここに示すレポーター遺伝子の転写ユニットを、CSレンチウイルスベクターに組み込んだ。

D. 考察

ATL患者由来単核球細胞でもHTLV-I感染細胞株でもA20に変異が認められなかったことは、B細胞リンパ腫でしばしば変異、欠損がみられることと対照的で、NF- κ B活性調節と細胞生存に関して両タイプのリンパ系悪性腫瘍ではまったく異なる分子メカニズムが存在することを意味している。転写因子NF- κ Bの恒常的活性化がウイルス由来Taxあるいは細胞由来- κ B inducing kinase (NIK)の過剰発現によることを、我々は以前の報告で明らかにしている。A20はTNF α によるNF- κ B活性化を強く抑制するがTax、NIKによるI κ B kinase複合体活性化を抑制できないことから、

A20の過剰発現はHTLV-I感染細胞内ではNF- κ B依存性転写活性化を抑制することがないのであろうと考えられる。逆にA20は高いNF- κ B転写活性によって高発現し、その抗細胞死作用によってHTLV-I感染細胞の生存を支えている。A20の発現を抑制するだけで顕著な細胞死が誘導されるということは、HTLV-I感染細胞がいわばA20 addictionの状態にあると言え、A20が格好の治療標的分子となりうる可能性を示唆している。

E. 結論

A20はATL患者末梢血腫瘍細胞およびHTLV-I感染細胞株で高発現しており、細胞生存に重要な役割を果たしている。A20の抗細胞死メカニズムを明らかにすることができれば、HTLV-I感染細胞における有力な治療標的分子となる可能性がある。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

1. 論文発表
該当なし。

2. 学会発表

HTLV-I感染細胞におけるA20はユビキチン化修飾酵素活性非依存的に細胞生存を支える 齋藤愛記 第1回日本HTLV-1学会学術集会 2014年8月23日 東京

A20はそのユビキチン修飾活性に依存せずTNF- α によるcaspase-3活性化を抑制する 鶴山恵理、齋藤愛記、山岡昇司 第73回癌学会総会 2014年9月25日 横浜

ヒト単球系細胞株THP-1分化モデルを用いたTNFIP3/A20の抗アポトーシス機能の解析 山口 遼, 大迫 美穂, 齋藤 愛記, 持田 佳奈子, 山岡 昇司 第37回日本分子生物学会年会 2014年11月26 横浜