

## 研究 成 果 報 告 書

(国立情報学研究所の民間助成研究成果概要データベース・登録原稿)

研究テーマ (和文) AB		HTLV-1 マイナス鎖がコードする HBZ 遺伝子の発がん・関連疾患における役割			
研究テーマ (欧文) AZ		The role of HTLV-1 bZIP factor gene in oncogenesis and inflammatory diseases			
研究氏 代表 者	カナ CC	姓)マツオカ	名)マサオ	研究期間 B	20 ~ 20 年
	漢字 CB	松岡	雅雄	報告年度 YR	20 年
	ローマ字 CZ	Matsuoka	Masao	研究機関名	
研究代表者 CD 所属機関・職名		京都大学ウイルス研究所・教授			
<p>概要 EA (600 字～800 字程度にまとめてください。)</p> <p>ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型 (HTLV-1) は成人 T 細胞白血病 (ATL) の原因ウイルスであるだけでなく HTLV-1 関連脊髄症 (HAM/TSP) などの炎症性疾患も引き起こす。どのようにして HTLV-1 がこれらの疾患を惹起するかは不明な点が多く残されてきた。我々は従来、発がんにおいて重要であると考えられてきた tax 遺伝子が ATL では、しばしば発現していないが、HTLV-1 マイナス鎖にコードされる HTLV-1 bZIP factor (HBZ) 遺伝子が全ての ATL 症例で発現し増殖を促進することを明らかにした。我々は HBZ が多面的な作用を有し、HTLV-1 感染細胞、ATL 細胞の増殖、活性を制御していることを明らかにしている。</p> <p>1) HBZ 遺伝子のプロモーター領域を 3' 側 long terminal repeat (LTR) に同定し、Sp1 が重要であることを明らかにした (Yoshida M, et al. JVI, 2008)。5' 側 LTR からの転写が Tax により誘導されるのに対して、HBZ 遺伝子の転写はコンスタントであった。</p> <p>T リンパ球に対する増殖促進効果を検討したところ、spliced form HBZ のみが有していた。Spliced form HBZ は第一エクソンを LTR R 領域に有しており、この部分は Rex responsive element (RxRE) に一致していた。RxRE の RNA は強い 2 次構造を取り、Rex が結合するが、HBZ の第一エクソンも強いステムループ構造を取り、この部分が増殖促進効果と関連していることが示唆された。</p> <p>2) HBZ は p65 と結合し古典的 NF-κB 経路特異的に阻害することを明らかにした (Zhao T, et al, Blood, 2009)。HBZ は p65 の DNA 結合を阻害するだけでなく、p65 の E3 ユビキチンリガーゼである PDLIM2 の発現を増加させ p65 の分解促進という2つの異なる機序で古典的 NF-κB 経路を抑制していた。</p>					
キーワード FA	HTLV-1	ウイルス発がん	HBZ	Tax	

(以下は記入しないでください。)

助成財団コード TA					研究課題番号 AA								
研究機関番号 AC					シート番号								

発表文献（この研究を発表した雑誌・図書について記入してください。）									
雑誌	論文標題 <sup>GB</sup>	Transcriptional control of spliced and unspliced <i>HTLV-1 bZIP factor</i> gene.							
	著者名 <sup>GA</sup>	Yoshida M, Satou Y, Yasunaga J-I, Fujisawa JI, <u>Matsuoka M.</u>	雑誌名 <sup>GC</sup>	J Virol					
	ページ <sup>GF</sup>	9359～9368	発行年 <sup>GE</sup>	2008				巻号 <sup>GD</sup>	82
雑誌	論文標題 <sup>GB</sup>	Human T-cell leukemia virus type 1 bZIP factor selectively suppresses the classical pathway of NF- $\kappa$ B.							
	著者名 <sup>GA</sup>	Zhao T, Yasunaga J-I, Satou Y, Nakao M, Takahashi M, Fujii M, <u>Matsuoka M.</u>	雑誌名 <sup>GC</sup>	Blood					
	ページ <sup>GF</sup>	2755～2764	発行年 <sup>GE</sup>	2009				巻号 <sup>GD</sup>	113
雑誌	論文標題 <sup>GB</sup>	HBZ gene, a key player in HTLV-1 pathogenesis.							
	著者名 <sup>GA</sup>	<u>Matsuoka M.</u> and Green PL.	雑誌名 <sup>GC</sup>	Retrovirology					
	ページ <sup>GF</sup>	71～71	発行年 <sup>GE</sup>	2009				巻号 <sup>GD</sup>	6
図書	著者名 <sup>HA</sup>								
	書名 <sup>HC</sup>								
	出版者 <sup>HB</sup>		発行年 <sup>HD</sup>					総ページ <sup>HE</sup>	
図書	著者名 <sup>HA</sup>								
	書名 <sup>HC</sup>								
	出版者 <sup>HB</sup>		発行年 <sup>HD</sup>					総ページ <sup>HE</sup>	

#### 欧文概要<sup>EZ</sup>

Human T-cell leukemia virus type 1 (HTLV-1) is a causal agent of not only adult T-cell leukemia (ATL), but also inflammatory diseases including HTLV-1 associated myelopathy. Previous studies showed that Tax played critical role in its pathogenesis. However, we found that Tax was not expressed in more than half of ATL cases. Instead, HTLV-1 bZIP factor (HBZ) gene was expressed in all ATL cases examined. We showed that HBZ supported proliferation of ATL cells in vitro and in vivo.

1) We identified the promoter region of HBZ gene in 3' long terminal repeat (LTR). Sp1 binding sites were critical for promoter activity, indicating that promoter activity of HBZ gene is constant while 5'LTR is dependent on Tax expression. There are two splicing isoforms of HBZ genes: spliced and unspliced HBZ. Only spliced HBZ has growth-promoting activity of T-cells. The first exon of spliced HBZ corresponded to Rex responsive element (ReRE). Since the RxRE RNA forms strong stem-loop structure, it is speculated that the first exon of sHBZ mRNA forms strong stem-loop structure. It might interact with host factor(s), and induce growth-promoting activity.

2) HBZ suppressed classical pathway of NF- $\kappa$ B by interaction with p65. HBZ not only inhibited DNA binding of p65, but also induced degradation of p65 by ubiquitination. Thus, HBZ inhibits classical pathway of NF- $\kappa$ B by two mechanisms.