

令和元年6月11日現在

機関番号：32713

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16H05323

研究課題名(和文)HAMの病態形成におけるエピゲノム異常の統合的解析と新規制御機構の解明

研究課題名(英文)Integrative analysis of epigenome abnormality in the pathogenesis of HTLV-1-associated myelopathy.

研究代表者

山野 嘉久(Yamano, Yoshihisa)

聖マリアンナ医科大学・医学研究科・教授

研究者番号：80445882

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,300,000円

研究成果の概要(和文)：HTLV-1関連脊髄症(HAM)の主病態は、HTLV-1感染細胞の異常に起因した過剰な免疫応答による脊髄の慢性炎症と考えられているが、その発生メカニズムについては不明な点が多かった。我々は、HAM患者のHTLV-1感染細胞において炎症性遺伝子(IFN-gamma, T-bet, CXCR3)の発現が、同じHTLV-1により引き起こされる成人T細胞白血病(ATL)細胞との重要な相違点であることを示し、その異常形質の獲得と維持にヒストンメチル化酵素の過剰発現が関与していることを証明した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

近年、エピゲノム創薬は様々な疾患においても有望視されており、本研究で推進するHTLV-1関連脊髄症(HAM)の病態形成におけるエピゲノム異常の役割に関する解析は、HAMを起点として多くの難病への病態解明や新薬開発にも貴重な情報となり、将来の医療発展にも大きく寄与すると期待される。

研究成果の概要(英文)：The main feature of Human T-cell leukemia virus type I (HTLV-1)-associated myelopathy (HAM) pathogenesis is a virus-induced hyperactive immune response that produces chronic inflammation in the central nervous system (CNS), but the mechanism by which HTLV-1 deregulates the immune response is unknown. We demonstrated that the overexpression of proinflammatory genes such as interferon-gamma, T-bet, C-X-C motif chemokine receptor 3 (CXCR3) were the key difference of HTLV-1 infected cells in patients with HAM compared to those in patients with adult T-cell leukemia/lymphoma (ATL), a cancer caused by the same HTLV-1 virus that causes HAM. Furthermore, we found that the overexpression of histone methylation enzyme is involved in the acquisition and maintenance of those traits.

研究分野：神経内科学、神経免疫学、ウイルス免疫学、HTLV-1感染症、HTLV-1関連脊髄症(HAM)

キーワード：神経病態免疫学 HAM HTLV-1 エピジェネティクス エピゲノム操作

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

これまで我々は、ヒト T 細胞白血病ウイルス (HTLV-1) 関連脊髄症 (HAM) では、Th1 様の炎症促進的な形質を獲得した HTLV-1 感染細胞の発生と増加が HAM の病態形成に強く関与していることを証明してきたが、この HTLV-1 の異常形質が形成、維持される機構については不明であった。

### 2. 研究の目的

HAM は、HTLV-1 感染細胞に起因する脊髄の慢性炎症性疾患であり、感染細胞の詳細な解析は HAM 発症機構の理解及びその制御に必須である。申請者は近年、HAM において感染 T 細胞が特徴的な遺伝子発現パターンを示し、炎症促進的な形質を獲得することがその病態形成に重要であることを証明した。そこで本研究では、この特異な細胞特性を規定する分子機構を明らかにするため、HAM 感染 T 細胞に特化した遺伝子発現の包括的記載を行い、その基盤となるエピジェネティクス制御の異常について統合的に解析し、HAM 感染 T 細胞の表現型を規定する分子機構の究明と、エピゲノム操作による新規治療戦略への分子基盤構築を目指す。

### 3. 研究の方法

HAM において特徴的に認められる HAM 的感染 T 細胞を用いて、エピゲノム異常解析における HAM 的 T 細胞の使用の妥当性の検討、HAM 的 T 細胞におけるエピゲノム異常の解析を行い、非感染細胞や ATL 細胞と比較検討することで、HAM 的感染 T 細胞の発生・維持過程の解明を目指す。さらに、既存のエピゲノム薬を用いて、HAM に対するエピゲノム治療の検討を行う。

### 4. 研究成果

HAM の主病態は、HTLV-1 感染細胞の異常に起因した過剰な免疫応答による脊髄の慢性炎症と考えられているが、その発生メカニズムについては不明な点が多かった。我々は、HAM 患者の HTLV-1 感染細胞において炎症性遺伝子 (IFN-gamma, T-bet, CXCR3) の発現が、同じ HTLV-1 により引き起こされる成人 T 細胞白血病 (ATL) 細胞との重要な相違点であることを示し、その異常形質の獲得と維持に、特定のヒストンメチル化酵素の過剰発現が関与していることを証明した。

### 5. 主な発表論文等

#### [雑誌論文] (計 36 件)

1. Yamauchi J, Yamano Y, Yuzawa K. Risk of Human T-cell Leukemia Virus Type 1 Infection in Kidney Transplantation. *N Engl J Med*, 査読有, 380(3): 296-298, 2019. doi:10.1056/NEJMc1809779
2. 山野嘉久. HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) に対する新規治療法. *Annual Review 神経 2019*, 査読無, 149-154, 2019.
3. Sato T, Yamano Y. Targeting human T lymphotropic virus type 1 infected cells with an anti C C chemokine receptor 4 antibody in T lymphotropic virus type 1 associated myelopathy. *Clin Exp Neuroimmunol*, 査読有, 9(3): 153-154, 2018. doi: 10.1111/cen3.12467
4. Sato T, Yagishita N, Tamaki K, Yamano Y, et.al. (13 人中 13 番目) Proposal of Classification Criteria for HTLV-1-Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis Disease Activity. *Front Microbiol*, 査読有, 9:1651, Published online 2018. doi: 10.3389/fmicb.2018.01651
5. 山野嘉久. HTLV-1 関連脊髄症. *感染症*, 査読無, 48(6):25-28, 2018.
6. 山野嘉久. 特集 HTLV-1 関連脊髄症 病態解明と治療の最新情報 はじめに. *医学のあゆみ*, 査読無, 267(10):735, 2018.
7. 山野嘉久, 山内淳司, 新谷奈津美, 八木下尚子, 佐藤知雄. HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) の病態・診断・治療. *神経内科*, 査読無, 89(3):297-303, 2018.
8. 八木下尚子, 山野嘉久. 希少難病 HAM の患者レジストリを活用した治療薬開発への取り組みと展望. *Jpn Pharmacol Ther (薬理と治療)*, 査読無, 46(7):1113-1116, 2018.
9. Yamagishi M, Fujikawa D, Watanabe T, Uchimarui K. HTLV-1-Mediated Epigenetic Pathway to Adult T-Cell Leukemia-Lymphoma. *Front Microbiol*, 査読有, 24(9): 1686, 2018. doi: 10.3389/fmicb.2018.01686.
10. Kobayashi-Ishihara M, Terahara K, Martinez JP, Yamagishi M, et.al. (10 人中 4 番目) HIV LTR-driven antisense RNA by itself has regulatory function and may curtail virus reactivation from latency. *Front Microbiol*, 査読有, 25(9): 1066, 2018. doi: 10.3389/fmicb.2018.01066.
11. 山岸誠. 悪性リンパ腫における EZH1/EZH2 依存性エピゲノム異常と創薬. *血液内科*, 査読有, 78(1): 87-92, 2018.
12. 山岸誠. HTLV-1 感染細胞におけるゲノム・エピゲノム異常. *医学のあゆみ*, 査読有, 267(10): 771-775, 2018.
13. 山岸誠. 成人 T 細胞白血病・リンパ腫のエピゲノム異常と新規 EZH1/2 阻害剤の開発. *臨床血液*, 査読有, 59(4): 432-438, 2018.
14. Sato T, Coler-Reilly ALG, Yagishita N, Yamano Y, et.al. (12 人中 12 番目) Mogamulizumab (Anti-CCR4) in HTLV-1-Associated Myelopathy. *N Engl J Med*, 査読有, 378(6):529-538, 2018.

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

- doi: 10.1056/NEJMoa1704827.
15. 山岸誠. 成人T細胞白血病・リンパ腫のエピゲノム異常と新規 EZH1/2 阻害剤の開発. **臨床血液**, 査読有, 59(4) : 432-438, 2018. doi: org/10.11406/rinketsu.59.432.
  16. Terada Y, Kamoi K, Ohno-Matsui K, Miyata K, Yamano C, Coler-Reilly A, Yamano Y. Treatment of rheumatoid arthritis with biologics may exacerbate HTLV-1-associated conditions: A case report. **Medicine (Baltimore)**, 査読有, 96(6):e6021, 2017. doi: 10.1097/MD.00000000000006021
  17. Yamagishi M, Uchimar K. Targeting EZH2 in cancer therapy. **Current Opin in Oncology**, 査読有, 29: 375-381, 2017. doi:10.1097/CCO.0000000000000390.
  18. Tanaka M, Ishikawa S, Yamagishi M, et.al.(14人中6番目) EVI1 modulates oncogenic role of GPC1 in pancreatic carcinogenesis. **Oncotarget**, 査読有, 8: 99552-99566, 2017. doi: 10.18632/oncotarget.20601.
  19. Yamano Y, Coler-Reilly A. HTLV-1 induces a Th1-like state in CD4+ CCR4+ T cells that produces an inflammatory positive feedback loop via astrocytes in HAM/TSP. **J Neuroimmunol**. 査読有, 304:51-55, 2017. doi: 10.1016/j.jneuroim.2016.08.012
  20. Coler-Reilly ALG, Sato T, Matsuzaki T, Yamano Y. et.al.(12人中12番目) Effectiveness of Daily Prednisolone to Slow Progression of HTLV-1-Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis: A Multi-Center Retrospective Cohort Study. **Neurotherapeutics**, 査読有, 14(4):1084-1094, 2017. doi: 10.1007/s13311-017-0533-z.
  21. Terada Y, Kamoi K, Ohno-Matsui K, Miyata K, Yamano C, Coler-Reilly A, Yamano Y. Treatment of rheumatoid arthritis with biologics may exacerbate HTLV-1-associated conditions: A case report. **Medicine (Baltimore)**, 査読有, 96(6):e6021, 2017. doi: 10.1097/MD.00000000000006021
  22. 新谷奈津美, 山野嘉久. HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) の分子病態と治療. **血液内科**, 査読無, 74(3):373-379, 2017.
  23. 山野嘉久. HTLV-1 関連脊髄症の診断と治療. **日本内科学会雑誌**, 査読無, 106(7): 1404-1409, 2017.
  24. 山野嘉久. HTLV-1 関連脊髄症に対するヒト化抗 CCR4 抗体療法開発の背景. **神経治療学**, 査読無, 34(4): 453-457, 2017.
  25. 八木下尚子, 山野嘉久. HAM 患者レジストリ「HAM ねっと」によるリアルワールドデータの活用. **PHARMSTAGE**, 査読無, 17(6):19-22, 2017.
  26. 山岸誠, 内丸薫. ATL 発症における遺伝子翻訳異常. **血液内科**, 査読無, 74: 314-319, 2017.
  27. 山岸誠, 内丸薫, 特集 / 成人T細胞白血病リンパ腫(ATL)研究と診療の進歩「ATL 発症における遺伝子翻訳異常」. **血液内科**, 査読無, 74(3), 314-319, 2017.
  28. Gallo RC, Willems L, Hasegawa H, Yamano Y,; Global Virus Network 's Task Force on HTLV-1: et.al.(28人中28番目) Screening transplant donors for HTLV-1 and -2. **Blood**. 査読有, 2016, 128(26):3029-3031. doi: 10.1182/blood-2016-09-739433. Epub 2016.
  29. Coler-Reilly ALG, Yagishita N, Suzuki H, Sato T, Araya N, Inoue E, Takata A, Yamano Y. Nation-wide epidemiological study of Japanese patients with rare viral myelopathy using novel registration system (HAM-net). **Orphanet J Rare Dis**, 査読有, 11(1):69, 2016. doi: 10.1186/s13023-016-0451-x.
  30. Tsunetsugu-Yokota Y, Kobayahi-Ishihara M, Yamagishi M, et.al.(10人中8番目) Homeostatically Maintained Resting Naive CD4+ T Cells Resist Latent HIV Reactivation. **Front. Microbiol**. 査読有, 7: 1944, 2016. doi: 10.3389/fmicb.2016.01944.
  31. Fujikawa D, Nakagawa S, Hori M, Yamagishi M, et.al.(15人中14番目)(\*corresponding author), Polycomb-dependent epigenetic landscape in adult T-cell leukemia. **Blood**, 査読有, 127: 1790-1802, 2016. doi: 10.1182/blood-2015-08-662593.
  32. 山野嘉久, 齋藤滋. HTLV-1. **産科と婦人科**, 査読無, 83(9): 1021-1026, 2016.
  33. 山野嘉久. HTLV-1 関連脊髄症の病態に基づいた疾患修飾薬の開発. **Modern Physician**, 査読無, 36(7):682-687, 2016.
  34. 新谷奈津美, 佐藤知雄, アリエラ・コラライリー, 八木下尚子, 山野嘉久. HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) の分子病態解明による治療薬開発の新展開. **Jpn J Clin Immunol**, 査読無, 39(3):207-212, 2016. doi: 10.2177/jsci.39.207.
  35. 山岸誠, 渡邊俊樹, 特集/成人T細胞白血病(ATL)研究の現状「ATL 細胞における EZH1/2 依存的なエピゲノム制御異常」. **血液フロンティア**, 査読無, 26(4) : 35(505) ~ 42(512)、2016.

〔学会発表〕(計 66 件)

1. 山野嘉久, 神経難病 HTLV-1 関連脊髄症(HAM)の患者が支える研究と創薬. 口頭, 第 92 回日本薬理学会年会, 2019. [招待講演]
2. Yamano Y. Treatment of HAM/TSP. 口頭, IRVA Tokyo Conference 2018 & International Symposium, 2018. [招待講演]
3. Yamano Y. Recent progress of therapeutic strategy for HTLV-1-associated myelopathy (HAM/TSP). 口頭, The 14th International Congress of Neuroimmunology (ISNI 2018), 2018. [招待講演]
4. Yamano Y. Current situation of patient centered medicines development in Japan. 口頭, The 19th International Conference on Pharmaceutical Medicine (ICPM2018), 2018. [招待講演]
5. Yamano Y. Anti-C-C chemokine receptor 4 monoclonal antibody therapy in human T-lymphotropic virus type 1-associated myelopathy (HAM/TSP). 口頭, 11th Pan-Asian Committee on Treatment and Research in Multiple Sclerosis (PACTRIMS CONGRESS 2018), 2018. [招待講演]
6. 山野嘉久. 患者レジストリが支える HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) 研究の最近の進歩 Recent Progress

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

- in the research for HTLV-1-associated Myelopathy (HAM) brought by patient registry. 口頭, 第 59 回日本神経学会学術大会, 2018. [招待講演]
7. 山野嘉久. 希少難病 HAM に対する新規治療薬の開発. 口頭, 第 75 回聖マリアンナ医科大学医学学会学術集会, 2018. [招待講演]
  8. 山野嘉久. HAM の病態に基づく治療薬開発. 口頭, 第 5 回日本 HTLV-1 学会学術集会, 2018. [招待講演]
  9. 佐藤知雄, 八木下尚子, 新谷奈津美, et.al. (11 人中 11 番目) HAM 患者に対する抗 CCR4 抗体製剤 (モガムリズマブ) の安全性と有効性. 口頭, 第 5 回日本 HTLV-1 学会学術集会, 2018.
  10. 八木下尚子, 高橋克典, 山内淳司, 佐藤知雄, 山野嘉久. HAM 患者レジストリ「HAM ねっと」の運営. ポスター, 第 5 回日本 HTLV-1 学会学術集会, 2018.
  11. 山内淳司, 山野嘉久, 佐藤知雄, et.al. (12 人中 2 番目) 腎移植における HTLV-1 感染症の危険性. 口頭, 第 5 回日本 HTLV-1 学会学術集会, 2018.
  12. 山野嘉久. HAM における分子標的療法. 第 30 回日本神経免疫学会, 口頭, 2018. [招待講演]
  13. 佐藤知雄, 八木下尚子, 新谷奈津美, et.al. (11 人中 11 番目) HTLV-1 関連脊髄症に対する抗 CCR4 抗体製剤 (モガムリズマブ) の医師主導治験. 口頭, 第 30 回日本神経免疫学会, 2018.
  14. 八木下尚子, 山内淳司, 佐藤知雄, 山野嘉久. 希少疾患 HAM に対する患者レジストリの活用. 口頭, 第 30 回日本神経免疫学会, 2018.
  15. 山内淳司, 山野嘉久, 佐藤知雄, et.al. (13 人中 2 番目) 腎移植後 HTLV-1 関連疾患の発症に関する全国調査. 口頭, 第 30 回日本神経免疫学会, 2018.
  16. 山野嘉久. 医師主導治験の実際 ~ 希少難病 HAM を例に ~. 口頭, 日本線維筋痛症学会第 10 回学術集会, 2018. [招待講演]
  17. 山内淳司, 山野嘉久, 佐藤知雄, et.al. (13 人中 2 番目) HTLV-1 陽性臓器移植患者レジストリの構築. 口頭, 第 54 回日本移植学会, 2018.
  18. 佐藤知雄, 八木下尚子, 新谷奈津美, 山野嘉久, et.al. (11 人中 11 番目) HAM 治療薬としての抗 CCR4 抗体製剤 (モガムリズマブ). 口頭, 第 23 回日本神経感染症学会総会・学術大会, 2018.
  19. 山内淳司, 山野嘉久, 佐藤知雄, et.al. (13 人中 2 番目) 腎移植患者の HTLV-1 関連疾患発症に関する全国調査. 口頭, 第 23 回日本神経感染症学会総会・学術大会, 2018.
  20. 山岸誠. ウイルスと宿主を標的としたクリニカルシーケンス技術の開発. 第 77 回日本癌学会学術総会, 2018.
  21. 山岸誠. 悪性リンパ腫における EZH1/EZH2 依存的なエピゲノム異常と創薬. 第 22 回日本がん分子標的治療学会学術集会, 2018.
  22. Yamagishi M. Development of an epigenetic drug against ATL, IRVA Tokyo Conference 2018 & International Symposium, 2018.
  23. Ishizaki I, Yamagishi M, et.al. (7 人中 2 番目) Functional importance of JAK-STAT pathways in HTLV-1 infected cells. 第 77 回日本癌学会学術総会, 2018.
  24. 山岸誠, 新谷奈津美, 石崎伊純, et.al. (13 人中 1 番目, 12 番目) ATL 及び HAM 発症に至る遺伝子発現異常の推移と運命制御メカニズム. 第 5 回日本 HTLV-1 学会学術集会, 2018.
  25. 石崎伊純, 山岸誠, 志賀遥菜, 新谷奈津美, 宇都宮與, 中村龍文, 田中勇悦, 山野嘉久, 渡邊俊樹, 内丸薫. HTLV-1 関連疾患の発症メカニズムにおける JAK-STAT 経路の機能的意義の検討. 第 5 回日本 HTLV-1 学会学術集会, 2018.
  26. Yamano Y, Sato T, A. Coler-Reilly, (12 人中 1 番目) Phase 1/2a study of Mogamulizumab, an anti-CCR4 monoclonal antibody, in patients with HTLV-1-associated myelopathy (HAM/TSP). XXIII World Congress of Neurology, 2017.
  27. Yamagishi M, Fujikawa D, et.al. (13 人中 1 番目) Tumor cell-of-origin and mutation landscape for EZH1/2 targeting precision therapy. 第 76 回日本癌学会学術総会, 2017.
  28. Yamagishi M, Hori M, et.al. (17 人中 1 番目) Development and molecular analysis of synthetic lethality by targeting EZH1 and EZH2 in malignant lymphomas. 第 79 回日本血液学会学術集会, 2017.
  29. Yamagishi M, Fujikawa D, et.al. (14 人中 1 番目) EZH1/2, SWI/SNF, and MLL2 dependent heterochromatin formation and abnormal transcriptome in hematological malignancies. 59th ASH Annual Meeting, 2017.
  30. Yamagishi M, Ishizaki I, et.al. (11 人中 1 番目) NF- $\kappa$ B and JAK-STAT pathways shape transcription landscape in adult T-cell leukemia-lymphoma. 10th T-cell lymphoma forum, 2018.
  31. Yamano Y. The New Phase of HAM/TSP Research. 18th International Conference on Human Retrovirology: HTLV and Related Viruses, 2017.
  32. Sato T, Inoue E, Yagishita N, Araya N, Takata A, Yamano Y. Effectiveness of Low-Dose Oral Prednisolone to Treat and Slow Progression of HAM/TSP: A Nationwide Prospective Cohort Study. 18th International Conference on Human Retrovirology: HTLV and Related Viruses, 2017.
  33. Araya N, Sato T, Yagishita N, Coler-Reilly A, Uchimar K, Yamano Y. Prevalence, Incidence, and Evidence of High ATL Risk among HAM/TSP Patients. 18th International Conference on Human Retrovirology: HTLV and Related Viruses, 2017.
  34. Coler-Reilly A, Sato T, Matsuzaki T, Yamano Y, et.al. (11 人中 11 番目) Daily Prednisolone Slows the Progression of HAM/TSP. 18th International Conference on Human Retrovirology: HTLV and Related Viruses, 7-10 March 2017.
  35. Inoue E, Coler-Reilly A, Araya N, Yagishita N, Sato T, Takata A, Yamano Y. Progression Patterns of Osame's Motor Disability Score for HAM/TSP Patients. 18th International Conference on Human Retrovirology: HTLV and Related Viruses, 2017.
  36. Yamagishi M, Nakano K, Fujikawa D, et.al. (13 人中 1 番目, 11 番目) Comparative Transcriptome Analysis of HTLV-1-infected Cells and ATL Cells. 18th International Conference on Human Retrovirology: HTLV and Related Viruses, 2017.
  37. Suzuki H, Sato K, Kikuchi T, Yamano Y, et.al. (18 人中 18 番目) Patient Satisfaction Survey for HAM-net Registrants. 18th International Conference on Human Retrovirology: HTLV and Related Viruses, 2017.
  38. Yamakawa N, Amano S, Kawakami H, Yamano Y, et.al. (10 人中 10 番目) A New Index Describing

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

- Urinary Dysfunction in Patients with Human T-lymphotropic Virus Type 1-associated Myelopathy. 18th International Conference on Human Retrovirology: HTLV and Related Viruses, 2017.
39. Tamaki K, Sato T, Coler-Reilly A, Inoue E, Tsugawa J, Yamano Y, Tsuboi Y. Biomarkers for Predicting Treatment Response in Patients with HTLV-1-Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis (HAM/TSP). 18th International Conference on Human Retrovirology: HTLV and Related Viruses, 2017.
  40. Yuzawa K, Matsuoka M, Yamano Y, et.al.(10人中3番目) High Risk with Human T-cell Leukemia Virus Type 1 for HTLV-1 Associated Myelopathy after Living Kidney Transplantation in Japan. 18th International Conference on Human Retrovirology: HTLV and Related Viruses, 2017.
  41. Higashikuse Y, Nagai G, Araya N, Yagishita N, Sato T, Yamano Y. Development of a New Assay for Quantification of HTLV-1 Proviral DNA. 18th International Conference on Human Retrovirology: HTLV and Related Viruses, 2017.
  42. Yamagishi M, Hori M, et.al.(18人中1番目) "Development and Molecular Analysis of Synthetic Lethality by Targeting EZH1/2 in ATL and HTLV-1-infected cells", 18th International Conference on Human Retrovirology: HTLV and Related Viruses, 2017.
  43. Yamagishi M, Hori M, et.al.(17人中1番目) "Development and molecular analysis of synthetic lethality by targeting EZH1 and EZH2 in T cell lymphomas", T-cell Lymphoma Forum 2016, San Francisco, CA, U.S.A., Jan. 27, 2017.
  44. 山野嘉久. HAM に対する新規治療薬の開発. 第 22 回日本神経感染症学会, 2017. [招待講演]
  45. 山野嘉久. 希少難病 HAM の患者レジストリを活用した治療薬開発への取り組みと展望. 第 17 回 CRC と臨床試験のあり方を考える会議 2017, 2017. [招待講演]
  46. 山野嘉久. HAM の患者レジストリによるリアルワールドデータを活用した治療薬開発の展望. 第 4 回日本 HTLV - 1 学会学術集会, 2017. [招待講演]
  47. 宮地恵子, 東久世裕太, 小野達也, 山野嘉久, et.al.(11人中11番目) HTLV - 1 プロウイルス DNA 検出キットの臨床的有用性の検討. 第 4 回日本 HTLV - 1 学会学術集会, 2017.
  48. 佐藤知雄, 井上永介, 八木下尚子, 新谷奈津美, 長谷川大輔, 高田礼子, 山野嘉久. HAM 患者レジストリを活用した低用量経口ブレドニゾロン維持療法の有効性と安全性に関する検討. 第 4 回日本 HTLV - 1 学会学術集会, 2017.
  49. 八木下尚子, 佐藤知雄, 長谷川大輔, 新谷奈津美, 井上永介, 高田礼子, 山野嘉久. HTLV - 1 関連脊髄症 (HAM) の新たな運動障害重症度評価指標の提案. 第 4 回日本 HTLV - 1 学会学術集会, 2017.
  50. 長谷川大輔, 八木下尚子, 井上永介, 新谷奈津美, 高田 礼子, 長谷川泰弘, 佐藤知雄, 山野嘉久. 臨床経過とバイオマーカーに基づく HAM の疾患活動性分類基準の提案. 第 4 回日本 HTLV - 1 学会学術集会, 2017.
  51. 山岸誠. HTLV-1 感染によるエピジェネティックな NF-kB 活性化とその意義. 第 4 回日本 HTLV-1 学会学術集会, 2017.
  52. 石崎伊純, 山岸誠, 志賀遥菜, 宇都宮與, 田中勇悦, 渡邊俊樹, 内丸薫. HTLV-1 感染細胞における JAK/STAT 経路の標的遺伝子の同定と機能的意義の検討. 第 4 回日本 HTLV-1 学会学術集会, 2017.
  53. Yamano Y. Viruses in neuroimmunological disorders. 13th International Congress of Neuroimmunology (ISNI 2016), 2016. [招待講演]
  54. 山野嘉久. 生体腎移植における HTLV-1 感染リスクについて. 第 53 回大阪腎移植病理組織研究会, 2016. [招待講演]
  55. Yamagishi M, Hori M, et.al.(17人中1番目) "Development and molecular analysis of synthetic lethality by targeting EZH1 and EZH2 in non-Hodgkin lymphomas", the 58th ASH Annual Meeting and Exposition, 2016.
  56. 山野嘉久. HAM の CCR4 モノクローナル抗体療法, 第 34 回日本神経治療学会総会, 2016. [招待講演]
  57. 山野嘉久. 希少難病 HAM の分子病態解明による治療薬開発の新展開, 第 1 回日本臨床薬理学会関東・甲信越地方会, 2016. [招待講演]
  58. 山野嘉久. HAM の分子病態解明による治療薬開発の新展開, 第 3 回日本 HTLV-1 学会学術集会, 2016. [招待講演]
  59. 佐藤知雄, Ariella Coler-Reilly, 新谷奈津美, et.al.(11人中11番目) HAM 患者に対する経口ステロイド維持療法の長期的効果, 第 3 回日本 HTLV-1 学会学術集会, 2016.
  60. 新谷奈津美, 佐藤知雄, 八木下尚子, 高橋克典, 内丸薫, 山野嘉久. HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) における HAS-Flow 法を用いた ATL 発症高危険度患者の予測, 第 3 回日本 HTLV-1 学会学術集会, 2016.
  61. 井上永介, Ariella Coler-Reilly, 新谷奈津美, 八木下尚子, 佐藤知雄, 高田礼子, 山野嘉久. HAM 発症から診断までの期間における納の運動障害重症度の経時推移の解析, 第 3 回日本 HTLV-1 学会学術集会, 2016.
  62. 玉木慶子, 佐藤知雄, 津川潤, 山野嘉久, 坪井義夫. HAM 患者における治療効果を予測するバイオマーカーの検討, 第 3 回日本 HTLV-1 学会学術集会, 2016.
  63. 山岸誠, 藤川大, et.al.(16人中1番目)「Epigenetic landscape in adult T cell leukemia-lymphoma (ATL); proof of concept for targeting EZH1/2」, 第 78 回日本血液学会学術集会, 2016.
  64. 山岸誠, 藤川大, et.al.(14人中1番目)「Epigenetic-basis synthetic lethality for the therapy of adult T cell leukemia-lymphoma (ATL)」, 第 75 回日本癌学会学術集会, 2016.
  65. 山岸誠. ATL のエピゲノム異常と分子標的治療への展開, 第 3 回日本 HTLV-1 学会学術集会, 2016.
  66. 山岸誠, 澤礼乃, 藤川大, 堀真琴, 中野和民, 宇都宮與, 渡邊俊樹, 内丸薫. 成人 T 細胞白血病 (ATL) の遺伝子翻訳異常とその意義, 第 3 回日本 HTLV-1 学会学術集会, 2016.

[図書](計0件)

[産業財産権]

出願状況(計1件)

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

HTLV-1 関連脊髄症(HAM)治療又は予防剤, 特願 2018-135925, 2018, 内丸薫, 山岸誠, 石崎伊純, 山野嘉久. 国内.

取得状況 (計 0 件)

[ その他 ]

ホームページ等

<http://nanchiken.jp/>

## 6 . 研究組織

- (1)研究分担者： 山岸 誠  
ローマ字氏名： (YAMAGISHI, Makoto)  
所属機関名： 東京大学  
部局名： 大学院新領域創成科学研究科  
職名： 特任助教  
研究者番号： 90625261