

令和 2 年 7 月 3 日現在

機関番号：17601

研究種目：基盤研究(B) (海外学術調査)

研究期間：2017～2019

課題番号：17H04600

研究課題名(和文)ペルーにおけるHTLV-1重複感染による高頻度ATL発症の比較ゲノム解析

研究課題名(英文)Comparative genomic analysis of high frequent ATL development due to HTLV-1 superinfection in Peru

研究代表者

森下 和広 (Morishita, Kazuhiro)

宮崎大学・医学部・教授

研究者番号：80260321

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,800,000円

研究成果の概要(和文)：ペルーでは、ヒトT細胞白血病ウイルス1型(HTLV-1)キャリアへの糞線虫感染が早期かつ高頻度に成人T細胞白血病(ATL)を発症させる。ペルーにおけるATL発症機構を解明するため、宿主及び寄生因子のゲノム解析を行った。糞線虫重複感染キャリアでは、CADM1陽性ATL様細胞の割合が有意に上昇し、HTLV-1感染細胞のクローナル増殖を生じた。糞線虫重複感染キャリアからATLを発症した症例では、ドライバー変異の速やかな蓄積が見られたことから、糞線虫重複感染は、腸内細菌叢を含む感染免疫防御機構の破綻を介して、HTLV-1感染細胞のゲノム変異の蓄積を促進する可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

HTLV-1感染者は世界で2000万人以上と言われており、日本以外の地域では、糞線虫症がATL発症の最大の危険因子と考えられる。本研究で得られた糞線虫重複感染により促進されるATL発症機構は、ペルーのみならず、アフリカなどの開発途上国におけるATL発症予防、治療に還元できる重要な基礎データとなりうる。さらに、宿主(感染リンパ球、腸内細菌叢)及び病原体(HTLV-1)の包括的なゲノム情報及びバイオマテリアルは、HTLV-1感染から長期の潜伏期に起こる宿主-病原体の相互作用に基づいた感染細胞のがん化メカニズムの理解において重要な情報を与えるものと思われる。

研究成果の概要(英文)：In Peru, Strongyloides stercoralis infection of human T-cell leukemia virus type 1 (HTLV-1) carriers causes adult T-cell leukemia (ATL) early and frequently. To elucidate the mechanism of ATL development in Peru, we performed a genome analysis of host and parasitic factors. In the *S. stercoralis*-coinfected carriers, the proportion of CADM1-positive ATL-like cells increased significantly, resulting in clonal proliferation of infected cells. Accelerated accumulation of driver mutations was observed in cases of ATL developed from *S. stercoralis*-coinfected carriers. Therefore, it is speculated that *S. stercoralis* coinfection may promote the accumulation of genomic mutations by abnormality of infectious immune defense mechanisms including gut microbiota.

研究分野：分子生物学、生化学、血液学、感染症学

キーワード：ATLL HTLV-1 ペルー 糞線虫症 腸内細菌

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

HTLV-1 感染症は、日本、南米、アフリカという特殊な地域に集簇する地域特異性の慢性ウイルス疾患である。日本には約 100 万人の HTLV-1 キャリアが存在しており、全世界では 2000 万人以上と推定されている。HTLV-1 感染は母子感染が主で、水平感染による感染もある。HTLV-1 キャリアの 95%は症状がなく無症候性であるが、50 歳代を過ぎてから全体の数%において HTLV-1 脊髄症(HAM)、ぶどう膜炎、難治性白血病である成人 T 細胞白血病(ATL)を発症する。一旦発症した HAM や ATL は進行を止めることが難しく、麻痺による QOL の低下や ATL に至っては、多剤抗癌剤併用化学療法や骨髄移植等で治療しても 5 年生存率は 10%前後と極めて予後不良である。

HTLV-1 ウイルスは CD4 陽性 T リンパ球に感染し、生涯にわたってリンパ球内にとどまる。ATL 発症まで数十年かかることから、感染リンパ球に蓄積するゲノム・エピゲノム異常が発症に重要であると考えられ、近年、我々を含めて、ATL 細胞に蓄積するゲノム解析が進展し、その多様なゲノム異常が明らかになってきた(Nakahata et al. Nat Commun. 2014)。

南米ペルーは、人口 3 千万人のうち、貧困層の割合が 7 割を占め、これらの貧困層の住民は、公衆衛生の問題から、多くの感染症の蔓延を引き起こしている。主要疾患別死亡者数の多くには、いまだに感染症及び寄生虫感染、肺炎、結核が依然として多く存在し、その中に顧みられない慢性感染症として、HTLV-1 感染症と糞線虫感染症がある。ペルー国民のうち、約 1%が HTLV-1 キャリアであり、ATL 発症年齢は 30 歳以降で日本と比べてかなり若い。重要なこととして、結核や糞線虫などとの重複感染が非常に効率に見られている(Am J Trop Med Hyg 1999)。これらのことはペルーのみならず、理論上は、感染予防法が確立しているはずの HTLV-1 感染症、および熱帯地方の風土病ともいえる糞線虫症の患者が未だ途上国に多く、世界的な対策が十分に出来ていない現状がある(Lancet Infect Dis. 2007)。

ペルーでは、HTLV-1 キャリアの 85%が糞線虫症を合併するという異常に高い合併率が示されている(Am J Trop Med Hyg. 1999)。また反対に、糞線虫症に占める HTLV-1 キャリアは 29%で、HTLV1 感染と糞線虫症の強い相関は明らかである。さらに HTLV-1 キャリアでは、重症化しなくても、イベルメクチンを用いた一般的な糞線虫治療の成績が悪いことがわかっている(Trop Gastroenterol. 2007)。つまり、HTLV-1 キャリアにおける何らかに免疫変調が糞線虫症の経過に悪影響を及ぼしていることは明らかである。また、糞線虫症を合併している HTLV1 キャリアは、10 年という短い期間に 18.6%という極めて高い頻度で、ATL を発症することが明らかになっている(共同研究者カジェタノ大学 Gotuzzo 博士 私信)。さらに、これらの患者は重症糞線虫症に陥り、悪ければ死亡に至る悲惨な状態にある。

従って、この重複感染は ATL 発症に多大な影響を与えていることが示唆されるため、本研究では、ペルーにおける糞線虫の重複感染による ATL 発症加速機構の基礎解明を行った。糞線虫重複感染による ATL 発症への加速因子、危険因子群を明らかにし、HTLV 1 キャリアから HTLV-1 関連疾患の発症予防を確立する。ペルーをはじめとした HTLV1 が集積する南米やアフリカ諸国、ひいては日本においても感染対策に多大な貢献が期待できる。

2. 研究の目的

ペルーにおける HTLV-1 キャリアには糞線虫を主として重複感染症を合併する確率が高く、その重複感染症を有する HTLV-1 キャリアは、治療抵抗性を示し、しばしば重篤、生命の危険さもある。しかも普通よりも数倍、高率に ATL を、若年性として発症する特徴を有することから、糞線虫を主とする重複感染症は、腸内細菌叢の異常を含め病状の悪化、HTLV-1 関連疾患の進行度合いを急速に引き起こす悪化因子として働いている。

そこで、本研究では、次世代シーケンスを用いた網羅的なゲノム解析を行い、腸内細菌叢の異常の特徴をゲノムレベルで同定し、腸内細菌の遺伝子、代謝産物のメタ解析により HTLV-1 感染に及ぼす根本原因を同定する。また糞線虫重複感染を有する HTLV-1 キャリアの HTLV-1 感染細

胞のゲノム・エピゲノム解析を行うことで、蓄積するゲノム異常の内容から、ATL を含む HTLV-1 関連疾患への発症危険因子群を同定する。

3. 研究の方法

(1) 糞線虫重複感染症を有する HTLV-1 キャリアと有さない HTLV-1 キャリアにおける感染細胞のゲノム異常の比較

ペルーにおける糞線虫重複感染を有する HTLV-1 キャリアと有さないキャリアの末梢血リンパ球を分離、ゲノム解析を次世代シーケンスで行う。HTLV-1 感染細胞および HTLV-1 プロウイルスゲノムの網羅的 point mutation の解析を行い、さらにプロウイルスの組み込み部位を決定、ゲノム異常の多様性と共に、ウイルス量の検討とクローナリティを検討する。

(2) 糞線虫重複感染症を有する HTLV-1 キャリアと有さない HTLV-1 キャリアから発症した ATL ゲノム異常の比較

ペルーにおける ATL 患者の発症年齢は特に 30 歳代と若いため、そのゲノム異常の蓄積と重複感染症等の関連は非常に大きい因子となっている可能性が高い。従って重複感染がある場合、短期で ATL 発症に至るため ATL 細胞に見られるゲノム異常が多いため、これらの患者検体を時系列に並べ、そのゲノム異常の蓄積を見ていくことが重要であると考えられる。これら患者末梢血リンパ球を用いた次世代シーケンスによる ATL 細胞の網羅的 point mutation 解析を行い、データを蓄積していく。

(3) 糞線虫重複感染症の有無による腸内細菌叢の比較

糞線虫は大腸内に侵入するため、腸内細菌叢の検討が必要となる。これまで日本の ATL 患者の腸内細菌叢を調べた結果、バクテロイデス属の一部細菌が高率に ATL で見られることから、その発症に関係する可能性を同定してきている。従って、同様にペルーにおいてもその腸内細菌叢に何らかの傾向が見られる可能性がある。HTLV-1 キャリアで重複感染の有無により分別し、それぞれの便から腸内細菌を採取し、DNA を単離、次世代シーケンスによりその塩基配列を検討し、データベースを構築する。

(4) 糞線虫重複感染症の有無による HTLV-1 キャリア感染細胞と ATL 患者白血病細胞におけるゲノム異常情報に基づく進展因子、発症促進因子群の解明

ゲノム情報に基づき、それぞれの検体に蓄積するゲノム異常の差異を比較検討する。それにより重複感染を有する HTLV-1 キャリアが有さないキャリアと比較して、既に有するゲノム異常の特徴は何か、また ATL に発症した場合、これら重複感染症を有する ATL 患者では特異的に出現するゲノム異常を同定する。日本では既に重複感染症を有さない、急性型 ATL を中心としたゲノム解析の結果が示されており (Kataoka et al. Nat Genet 2015)、これらの結果と比較検討する。これらのゲノム異常を比較し、蓄積する発症危険因子群の性状を明らかにする。

4. 研究成果

(1) 糞線虫重複感染症を有する HTLV-1 キャリアと有さない HTLV-1 キャリアにおける感染細胞のゲノム異常の比較

糞線虫重複感染を有する HTLV-1 キャリアまたは有さないキャリアから血液検体 99 例を収集し、68 例についてターゲットエンリッチメント法を用いて、HTLV-1 プロウイルスの多型、HTLV-1 感染細胞における HTLV-1 の挿入部位等をターゲットエンリッチメントによるディープシーケンス法により解析した。また CADM1 陽性細胞数の割合を我々が開発した CADM1 抗体によるフローサイトメトリー法にて解析した。その結果、糞線虫重複感染を有する HTLV-1 キャリアにお

いて、CADM1 陽性 CD7 陰性の ATL 様細胞分画の増加が見られた (Open Forum Infect Dis. 2017 Fall)。また、クロナリティ解析から、この重複感染者からの ATL 発症例において、約 60%以上を占める HTLV-1 感染リンパ球のクローナルな増殖が生じていることがわかった。さらに、この症例において、HTLV-1 プロウイルス上に複数の G to A 変異が生じたクローン増殖が起こっていることが示唆された。HTLV-1 プロウイルスの G to A 変異は APOBEC3G が関わり、ナンセンス変異を誘導することが報告されている (Fan J et al. J Virol. 2010)。このナンセンス変異は HTLV-1 プロウイルスのセンス鎖で生じており、感染防御免疫機構の回避に関わっている可能性が推測される (Fan J et al. J Virol. 2010)。また、ペルーの HTLV-1 の SNV 解析から、過去の報告と同じく (Van Dooren S et al. J Gen Virol. 1998)、HTLV-1a の大陸間サブグループが同定された。

(2) 糞線虫重複感染症を有する HTLV-1 キャリアと有さない HTLV-1 キャリアから発症した ATL ゲノム異常の比較

糞線虫重複感染を有する HTLV-1 キャリアまたは有さないキャリアから血液検体 99 例を収集し、68 例についてターゲットエンリッチメント法を用いて、HTLV-1 感染細胞と ATL 細胞のゲノム変異をディープシーケンスにより解析した。また、糞線虫重複感染を有するキャリア 1 例については、ATL への進展が起こったため、キャリア時と ATL 発症後の検体を取得し、発症過程におけるゲノム異常の蓄積を検討した。糞線虫重複感染を有するまたは有さないキャリアの解析から、がん関連遺伝子パネル 280 種類の遺伝子のうち、キャリアの段階ですでに 0~3 個の遺伝子に点突然変異が生じていることがわかった。糞線虫重複感染を有するキャリアから ATL を発症した症例の遺伝子変異を解析したところ、PRKCB や IRF4 など、がん関連変異の蓄積が生じていることがわかった。これらの変異は日本の ATL 患者の大規模ゲノム解析でドライバー変異として同定されており (Kataoka et al. Nat. Genet. 2015)、日本とペルーの ATL 発症に共通な機構が存在している可能性が示唆された。

(3) 糞線虫重複感染症の有無による腸内細菌叢の比較

糞線虫重複感染を有する HTLV-1 キャリアまたは有さないキャリア、ATL 患者を含む糞便検体 99 例を収集し、22 例の糞便 DNA を用いて 16SrDNA の次世代シーケンス解析による腸内細菌叢解析を行った。その結果、糞線虫重複感染を有する HTLV-1 キャリアにおいて、腸内細菌叢が特異的に変化する可能性が示唆された。そのうち、Prevotella はペルー人に特有の優勢菌として同定した。また、日本人とペルー人の腸内細菌叢の比較から、優勢細菌の構成が異なっており、腸内環境の違い、ひいてはそれに伴う感染防御免疫の質的な違いが存在する可能性が推測された。

(4) 糞線虫重複感染症の有無による HTLV-1 キャリア感染細胞と ATL 患者白血病細胞におけるゲノム異常情報に基づく進展因子、発症促進因子群の解明

糞線虫重複感染を有するまたは有さない ATL 患者 18 例の DNA を収集した。ゲノム変異をディープシーケンスにより解析している。糞線虫重複感染の有無による蓄積するゲノム異常の違いなどが明らかになるものと思われる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 2件/うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Permatasari H., Nakahata S., Ichikawa T., Morishita K.	4. 巻 490
2. 論文標題 BCL11B is frequently downregulated in HTLV-1-infected T-cells through Tax-mediated proteasomal degradation	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 1086 - 1092
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.bbrc.2017.06.172	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する
1. 著者名 Kai, Hisahiro; Uesawa, Yoshihiro; Kunitake, Hisato; Morishita, Kazuhiro; Okada, Yoshihito; Matsuno, Koji:	4. 巻 85
2. 論文標題 Direct-Injection Electron Ionization-Mass Spectrometry Metabolomics Method for Analyzing Blueberry Leaf Metabolites That Inhibit Adult T-cell Leukemia Proliferation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Planta Med.	6. 最初と最後の頁 81-87.
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1055/a-0725-8295	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Ichikawa T, Nakahata S, Fujii M, Iha H, Shimoda K, Morishita K.	4. 巻 1865
2. 論文標題 The regulation of NDRG2 expression during ATLL development after HTLV-1 infection.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.	6. 最初と最後の頁 2633-2646
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.bbadis.2019.07.001.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Nakahata S, Syahrul C, Nakatake A, Sakamoto K, Yoshihama M, Nishikata I, Ukai Y, Matsuura T, Kameda T, Shide K, Kubuki Y, Hidaka T, Kitanaka A, Ito A, Takemoto S, Nakano N, Saito M, Iwanaga M, Sagara Y, Mochida K, Amano M, Maeda K, Sueoka E, Okayama A, Utsunomiya A, Shimoda K, Watanabe T, Morishita K	4. 巻 234096
2. 論文標題 Clinical significance of soluble CADM1 as a novel marker for adult T-cell leukemia/lymphoma.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Haematologica,	6. 最初と最後の頁 1-74
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3324/haematol.2019.234096.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

1. 著者名 Yamaguchi M, Morizane S, Hamada T, Miyake T, Sugaya M, Iwata H, Fujii K, Haramoto-Shiratsuki R, Nakagawa Y, Miura M, Ohshima K, Morishita K, Takahashi T, Imada M, Okada K, Uehara J, Sowa-Osako J, Iwatsuki K.	4. 巻 46
2. 論文標題 The expression of cell adhesion molecule 1 and its splicing variants in Sezary cells and cell lines from cutaneous T-cell lymphoma.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Dermatol.	6. 最初と最後の頁 967-977
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1346-8138.15078.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計27件 (うち招待講演 4件 / うち国際学会 5件)

1. 発表者名 西片一朗, 中畑新吾, 市川朝永, 藤井雅寛, 伊波英克, 森下和広
2. 発表標題 Down-regulation of p47 induces high expression of CADM1 via the NF- κ B pathway in adult T-cell leukemia Bidhan Sarkar,
3. 学会等名 平成29年度日本生化学会九州支部例会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 中畑新吾, 市川朝永, 齋藤祐介, 滝智彦, 谷脇雅史, 森下和広
2. 発表標題 Short-from of BCL11B contributes to tumorigenesis of adult T-cell leukemia Happy Permatasari
3. 学会等名 日本生化学会九州支部例会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 市川朝永, Obeid Shanab, 中畑新吾, 伊波英克, 尾野雅哉, 中武彩子, 阪本訓代, 森下和広
2. 発表標題 成人T細胞白血病(ATL)に対するアルギニンメチル化転移酵素PRMT5阻害による抗腫瘍効果の検討
3. 学会等名 第4回日本HTLV-1学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 中畑新吾、市川朝永、斎藤祐介、滝智彦、谷脇雅史、森下和広
2. 発表標題 ATLにおけるNDRG2発現低下は細胞ストレス応答異常に関与する
3. 学会等名 第4回日本HTLV-1学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Syahrul Chilmi、中畑新吾、市川朝永、須藤幸夫、黒澤仁、森下和広
2. 発表標題 Development of a therapeutic monoclonal antibody targeting CADM1 for the treatment of adult T-cell leukemia/lymphoma
3. 学会等名 第4回日本HTLV-1学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 西片一郎、中畑新吾、市川朝永、藤井雅寛、井上純一郎、伊波英克、森下和広
2. 発表標題 own-regulation of p47 induces high expression of CADM1 via the NF- B pathway in adult T-cell leukemia Bidhan Sarkar
3. 学会等名 第4回日本HTLV-1学会.
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 森下和広
2. 発表標題 成人T細胞白血病/リンパ腫(ATLL)の発症機構
3. 学会等名 日本人類遺伝学会(招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kazuhiro Morishita
2. 発表標題 HTLV-1 infection in Peru and Japan
3. 学会等名 第18回日秘国際医学シンポジウム ペルー（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Tomonaga Ichikawa, Shingo Nakahata, and Kazuhiro Morishita
2. 発表標題 EZH2 overexpression in ATL promotes epigenetic silencing of tumor suppressor gene NDRG2.
3. 学会等名 The 9th JSH International Symposium. (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 中畑新吾、下崎俊介、市川朝永、亀田拓郎、日高智徳、久富木庸子、黒澤仁、下田和哉、森下和広。
2. 発表標題 ランスフェリン受容体抗体はモガムリズマブ治療難治性のATLLの増殖抑制に有効である。
3. 学会等名 第5回日本HTLV-1学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 市川朝永、Obeid Shanab、中畑新吾、尾野雅哉、伊波英克、中武彩子、阪本訓代
2. 発表標題 アルギニンメチル化転移酵素PRMT5異常活性によるATL発症機構の解析。
3. 学会等名 第5回日本HTLV-1学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名	Shingo Nakahata, Tomonaga Ichikawa, Kotaro Shide, Takuro Kameda, Kazuya Shimoda, Masaya Ono, Kazuhiro Morishita.
2. 発表標題	Short-form of BCL11B contributes to tumorigenesis of adult T-cell leukemia/lymphoma
3. 学会等名	第5回日本HTLV-1学会学術集会
4. 発表年	2018年

1. 発表者名	中畑新吾、Bidhan Sarkar、西片一郎、市川朝永、藤井雅寛、井上純一郎、伊波英克、下田和哉、森下和広.
2. 発表標題	ATLにおけるオートファジーによるNF- κ Bの制御因子p47の不活化は、NF- κ Bシグナルを増強しCADM1高発現をもたらす.
3. 学会等名	第91回日本生化学会大会
4. 発表年	2018年

1. 発表者名	Tomonaga Ichikawa, Obeid Shanab, Shingo Nakahata, Masaya Ono, Hidekatsu Iha, and Kazuhiro Morishita.
2. 発表標題	Arginine methylation of HSP90A by protein arginine methyltransferase PRMT5 promotes development of adult T-cell leukemia.
3. 学会等名	第77回日本癌学会.
4. 発表年	2018年

1. 発表者名	Tomonaga Ichikawa, Shingo Nakahata, Kazuhiro Morishita.
2. 発表標題	Overexpression of EZH2 confers ATL development through the suppression of tumor suppressor gene NDRG2.
3. 学会等名	第80回日本血液学会.
4. 発表年	2018年

1. 発表者名 市川朝永、中畑新吾、山口良二、二口充、森下和広
2. 発表標題 新規がん抑制遺伝子NDRG2欠損マウスにおける脂質代謝異常および腫瘍形成機能の解析
3. 学会等名 先端モデル動物支援プラットフォーム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kazuhiro Morishita ¹ , Tomonaga Ichikawa ¹ , Shingo Nakahata ¹ , Masaya Ono
2. 発表標題 Maintenance of HSP90A by PRMT5 arginine methylation by NDRG2-deficient ATLL and other cancers.
3. 学会等名 11th AACR-JCA Joint Conference (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shingo Nakahata, Shunsuke Shimosaki, Tomonaga Ichikawa, Takuro Kameda, Tomonori Hidaka, Yoko Kubuki, Gene Kurosawa, Kazuya Shimoda, Kazuhiro Morishita
2. 発表標題 Anti-transferrin receptor1(TFR1)antibody is a promising drug candidate for the treatment of adult T-cell leukemia/lymphoma
3. 学会等名 19th INTERNATIONAL CONFERENCE ON HUMAN RETROVIROLOGY (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shingo Nakahata, Eiji Nagayasu, Kazuhiro Morishita, Hruhiko Maruyama, Yutaka Suzuki, Masao Iwanaga, Yuetsu Tanaka, Martin Montes, Eduardo Gotuzzo
2. 発表標題 Toward the practical application of novel diagnostic tests and development of early detection markers for Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma in HTLV-1-carriers by host-parasite interaction in peru
3. 学会等名 19th INTERNATIONAL CONFERENCE ON HUMAN RETROVIROLOGY (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tomonaga Ichikawa, Ayako Nakatake, Bidhan Sarker, Shingo Nakahata, Kuniyo Sakamoto, Shunsuke Shimosaki, Ichiro Nishikata, Toshiyuki Shiraga, Kazuhiro Morishita
2. 発表標題 Cell adhesion molecule 1 (CADM1) is an attractive target for the diagnosis and treatment of adult T-cell leukemia/lymphoma.
3. 学会等名 9th INTERNATIONAL CONFERENCE ON HUMAN RETROVIROLOGY (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中畑新吾、Chilmi Syahrul、Yanuar Fauzi、市川朝永、森下和広
2. 発表標題 ATLにおけるCADM1発現の機能とその臨床的意義
3. 学会等名 第6回日本HTLV-1学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 吉浜麻生、中畑新吾、市川朝永、森下和広
2. 発表標題 ATLLにおける可溶性CADM1の産生機序
3. 学会等名 第6回日本HTLV-1学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 市川朝永、中畑新吾、尾野雅哉、中武彩子、阪本訓代、森下和広
2. 発表標題 がん抑制遺伝子NDRG2発現低下によるJak/STAT情報伝達系活性化機構
3. 学会等名 第6回日本HTLV-1学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 森下和広、中畑新吾、長安英治、丸山治彦、鈴木穰、岩永正子、田中勇悦、モンテス・マーティン、ゴッツァ・イト`アルト`
2. 発表標題 ペルーにおける糞線虫重複感染によるATLL発症機構解明とその発症予防・治療法の開発を目指して
3. 学会等名 第6回日本HTLV-1学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tomonaga Ichikawa, Shingo Nakahata, Kazuhiro Morishita.
2. 発表標題 The inhibition of EZH2 suppresses ATL development through the up-regulation of novel tumor suppressor gene NDRG2.
3. 学会等名 第92回日本生化学会.
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tomonaga Ichikawa, Shingo Nakahata, Mitsuru Futakuchi, Kazuhiro Morishita.
2. 発表標題 Analysis of the molecular mechanism of metabolism and tumorigenesis through the loss of tumor suppressor gene NDRG2.
3. 学会等名 第78回日本癌学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tomonaga Ichikawa, Obeid Shanab, Shingo Nakahata, Masaya Ono, Hidekatsu Iha, and Kazuhiro Morishita.
2. 発表標題 PRMT5 inhibition is synthetic lethal with loss of NDRG2 through the suppression of HSP90A in ATL.
3. 学会等名 第81回日本血液学会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	鈴木 穰 (Suzuki Akira) (40323646)	東京大学・大学院新領域創成科学研究科・教授 (12601)	
研究分担者	中畑 新吾 (Nakahata Shingo) (80437938)	宮崎大学・医学部・准教授 (17601)	
研究分担者	市川 朝永 (Ichikawa Tomonaga) (80586230)	宮崎大学・医学部・助教 (17601)	