

令和 6 年 5 月 29 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K08386

研究課題名（和文）ゲノム異常とエピゲノム異常によるATLの協奏的クローン進化メカニズムの解明

研究課題名（英文）Mechanism of cooperative clonal evolution of ATL by genomic and epigenomic abnormalities

研究代表者

山岸 誠（Yamagishi, Makoto）

東京大学・大学院新領域創成科学研究科・准教授

研究者番号：90625261

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：HTLV-1感染者の遺伝子発現解析を実施し、ATLの基本的性質がキャリア体内で形成されていることを証明した。またTaxが宿主細胞の性質を変化させ、腫瘍化のエピゲノム特性が初期形成されていることを明らかにした。さらに、感染細胞は長期潜伏期に遺伝子変異を段階的に獲得することで徐々に変化し、腫瘍細胞へとクローン進化する過程を示した（Nat Commun 2021）。さらに、感染細胞で形成されるEZH1/2に依存したH3K27me3の異常パターンが腫瘍化において重要であることを示し、このエピゲノム異常を標的とした新規EZH1/2阻害薬の開発に成功した（Nature 2024）。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の成果により、ATLの発症に至る長期過程においてゲノムおよびエピゲノムに蓄積する異常の全体像が示され、特に初期形成されるエピゲノム異常の重要性が明らかになった。またこのエピゲノム異常を標的としたEZH1/2阻害薬パレメトスタットが、多数のゲノム異常が蓄積したATL症例に対して有効であったことが臨床的に示され、さらにその作用機序も明らかになったことは、学術的、臨床的意義が大きく、基礎的な理解を踏まえた新しい治療の確立に繋がった。

研究成果の概要（英文）：We performed gene expression analyses in HTLV-1-infected individuals and demonstrated that the fundamental properties underlying ATL cells are formed in the HTLV-1 carriers.

We also showed that Tax causes genome-wide changes in the epigenetic properties of host cells, indicating that epigenomic characteristics essential for tumorigenesis are established early in the development of tumor cells. Furthermore, we showed that infected cells undergo a process of clonal evolution into tumor cells by gradually acquiring genetic mutations during a long-term latent period (Nat Commun 2021). Furthermore, we demonstrated that an abnormal pattern of EZH1/2-dependent H3K27me3 formed in infected cells is critical in tumorigenesis. The development of a novel EZH1/2 inhibitor targeting this epigenomic abnormality was successfully achieved (Nature 2024).

研究分野：分子生物学

キーワード：HTLV-1 ゲノム エピゲノム ATL がん クローン進化

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

遺伝子の異常は癌の本体であり、免疫応答を含む環境(エコシステム)において前癌クローンのドライバーとして機能する。細胞分裂に伴う DNA 複製エラーと修復機能異常が主な発生条件であり、腫瘍化初期の増殖サイクルが必須である。一方エピゲノム異常は環境変化、ストレス、ウイルス感染などによって引き起こされ、前癌集団の形成と遺伝子異常によるクローン進化の背景的性質を担う。また遺伝子異常によってもエピゲノム異常が引き起こされる。全ての癌腫で特徴的な遺伝子異常とエピゲノム異常の両方が検出されることから、両者の相互関係が腫瘍化過程とその後の集団維持に不可欠であることは明白である。

成人 T 細胞白血病リンパ腫(adult T-cell leukemia-lymphoma; ATL)は極めて予後不良な T 細胞腫瘍で、有効な治療法は確立されていない。研究代表者は健康人、HTLV-1 キャリア、HAM、ATL を対象に計 150 人を超える大規模なコホートの多層的オミクス解析を実施し、ATL におけるゲノム、エピゲノム異常それぞれの重要性和新たな分子標的を明らかにしてきた(*Cancer Cell* 2012; *Blood* 2016; *Cell Rep* 2019; *PNAS* 2020 など)。興味深いことに、感染初期に形成される EZH1/2 依存的なヒストン修飾とクロマチン構造は腫瘍細胞と酷似しており、ATL の性質を下支えする基本的特徴であることを突き止めた(H30~R2 基盤 C 研究)。

一方で、T 細胞受容体(TCR)経路や NOTCH1 経路などの T 細胞増殖や分化制御に重要な遺伝子群の変異の存在が明らかにされたが、ATL 発症における機能、臨床的意義、分子標的は不明である。研究代表者は、新たな遺伝子パネルの開発とシングルセル解析を含めたオミクス解析を実施し、HTLV-1 感染によってエピゲノム異常を獲得したポリクローナルな前癌集団から、T 細胞増殖などに関わる遺伝子異常を複数獲得した特定のクローンが選択され、高悪性度の ATL 細胞へと進化することを示す興味深いデータを得た。これらの発見は、ゲノム異常のドライバーとしての機能と、背景的エピゲノム異常との相互干渉を強く示唆している。

2. 研究の目的

がんの本質を理解し適切な分子標的を同定するには、個々の異常を遺伝子名やシグナル伝達経路から推定するだけでなく、モデルによる機能的意義の検討と検体/臨床データを用いた臨床的意義の検証が不可欠である。本研究では「ATL の複雑なゲノム/エピゲノム異常の機能的意義とクローン進化メカニズムの解明」を目的とし、臨床データに基づき病型進展、薬剤耐性、予後不良等の臨床的 중요度が高い遺伝子異常を抽出し、モデルを樹立して実験検証を進めた。研究には臨床検体のゲノム、エピゲノム、シングルセル等のオミクスデータを利活用し、より実際の疾患を反映した分子病態を検討した。また本研究では、個々の遺伝子変異の意義を明らかにするだけでなく、腫瘍細胞のゲノムとエピゲノムの異常を統合的に検討した。

3. 研究の方法

(1) 感染細胞の RNA-seq 解析

健康者、HTLV-1 感染キャリア、及び ATL 患者の末梢血単核球(PBMC)から CD4+/CADM1+の感染細胞をフローサイトメトリーで分取し(HAS-Flow 法)、RNA-seq 解析によって全遺伝子の発現パターンを解析した。

(2) 感染細胞のエピゲノム異常の解析

健康者、HTLV-1 感染キャリア、及び ATL 患者から分取した感染細胞を対象に ATAC-seq 解析を実施し、全ゲノム領域のクロマチン構造データを取得した。(1)で取得した遺伝子発現データと統合し、エピゲノム変化が遺伝子発現に与える影響を検討した。また、十分に検体が確保できた正常 CD4+T 細胞及び ATL 細胞を対象に、ヒストン修飾及び各種転写因子の ChIP-seq 解析を行い、ヒストン修飾パターンがクロマチン構造と遺伝子発現に与える影響を検討した。

(3) 感染細胞を対象としたシングルセル解析

感染した細胞を高感度、高解像度に解析できる技術を確立するため、HTLV-1 キャリア PBMC を対象として、シングルセル RNA-seq (scRNA-seq)及びシングルセル ATAC-seq (scATAC-seq)を実施し、感染細胞特異的な遺伝子発現データ及びクロマチン構造データを解析するパイプラインの構築を行なった。また複数の ATL 及びキャリアのシングルセルデータから、感染細胞の新たな特性を探索した。

(4) 感染細胞、ATL 細胞のゲノム解析

結果に示す通り、ATL 細胞を解析する遺伝子パネルをデザインし、次世代シーケンズによる高深度ゲノム解析を実施した。また網羅的な解析には全ゲノム解析、全エクソン解析も実施した。

(5) EZH1/2 阻害薬パレメトスタット投薬症例の解析

再発難治 ATL を対象としたパレメトスタットの第 1 相、第 2 相臨床試験に参加した症例のうち、附随研究について同意が得られた症例の PBMC を用いて、効果の検証、作用機序の検討、耐性化の機序の検討を行った。

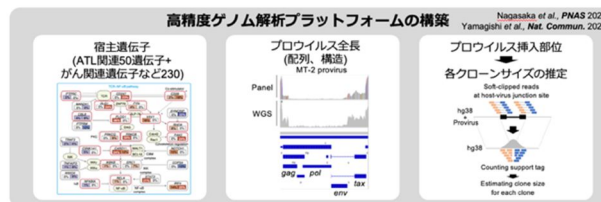
4. 研究成果

(1) ATL のゲノム解析プラットフォームの開発、多段階発がんメカニズムの同定

ATL に対する大規模なゲノム解析研究の成果により、ゲノム異常の全体像が明らかにされた。しかしその実態は、非常に複雑なゲノム構造であり、複数の遺伝子異常の蓄積によってどのように ATL 細胞へと進展するかは不明であった。そこで本研究では、HTLV-1 感染細胞の宿主ゲノム及びウイルスゲノムの異常やクローン構造を明らかにするために、ATL や他の悪性腫瘍で重要な宿主ゲノム領域とウイルスゲノムをカバーした新たな遺伝子パネル(HTLV-1/ATL 遺伝子パネル)の開発を行い、技術面と開発パイプラインの両面で最適化を行なった。これにより、HTLV-1 感染細胞や ATL 細胞のゲノム異常、プロウイルス配列、ウイルス挿入部位について、高精度に解析することが可能になった。

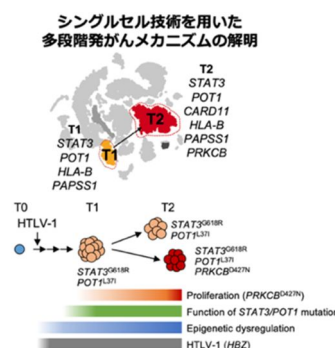
この遺伝子パネルを使ったゲノム解析では、

1. 発症メカニズムの理解や治療法の選択
2. ATL の予後予測や治療効果の評価
3. 高精度の ATL 発症リスク予測
4. 早期に出現する ATL 細胞や治療後の微小残存病変の高感度検出

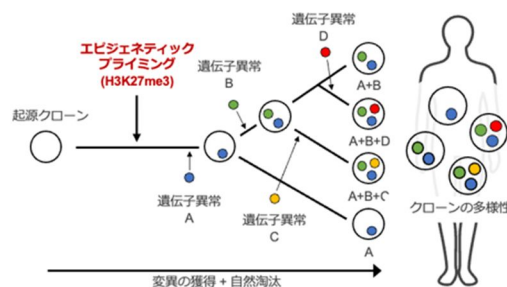
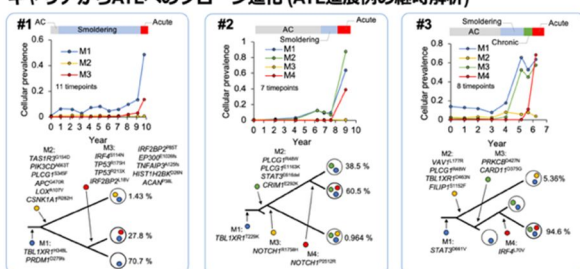


などの多岐にわたる利用法が想定される。HTLV-1 感染症に対するゲノム医療を実現する上で有用な技術であり、自験例でこれらの利用法を想定した性能評価も完了した。さらに、HTLV-1/ATL 遺伝子パネルによる高深度ゲノム解析とシングルセル解析技術と組み合わせることで、複雑なゲノム異常による多段階発がん過程を高精度に解析することが可能となった。

そこで、HTLV-1 感染細胞から ATL 細胞へと進展する過程を詳細に解析するために、キャリアから ATL への進展例の解析や、くすぶり型 ATL から急性型 ATL へと進展した症例などを対象に、平均 9 年以上の追跡期間の時系列的な解析を実施した。その結果、特定の HTLV-1 感染クローンに段階的に遺伝子異常が蓄積し、その後急激なクローン増殖を伴う高悪性度 ATL 細胞へと進化する過程を初めて示した。急激なクローン増殖には、NOTCH1 経路、T 細胞受容体(TCR)経路、TP53、IRF4 などの遺伝子異常が極めて重要であった。さらに、これらの遺伝子異常の意義をシングルセル解析、および実験的検証によって機能的意義の検討を行なった。その結果、クローン拡大させる遺伝子異常は、想定されたシグナル伝達経路の恒常的な活性化に加えて、遺伝子名からは想定されなかった PI3K-Akt 経路や TGF-β 経路などの様々なシグナル伝達経路の活性化を引き起こしていることを示した。これらの結果は、ATL 細胞における遺伝子異常の重要性和、複雑な分子ネットワークの存在を明らかにした。これらの成果は、ATL の多段階発がんメカニズムとして論文で発表した(Yamagishi et al. Nat Commun 2021)。



キャリアからATLへのクローン進化 (ATL進展例の経時解析)



(2) NOTCH1 変異の生物学的意義の検討

NOTCH1 変異の意義について検証するため、ATL 症例でクローン増殖が見られた遺伝子変異 (NOTCH1 P2514fs など) を発現する細胞モデルを樹立し、NOTCH1 変異の機能を検討した。その結果、C 末端の PEST 配列を欠損する変異体は NOTCH1 の転写活性化ドメインの安定化を引き起こし、NOTCH1 シグナルが恒常的に誘導されることを明らかにした。

そこで、ATL 細胞における NOTCH1 の標的遺伝子を ChIP-seq によって明らかにした。NOTCH1 はアセチル化ヒストンや NF-κB などの他の転写因子と共役して多くの遺伝子プロモーター/エンハンサーに結合し、T 細胞の増殖や分化制御に関わる遺伝子の発現に関与することが明らかになった。さらに、上記に作成した変異体発現モデルの遺伝子発現を RNA-seq で解析し、同定した NOTCH1 標的遺伝子の発現を強く誘導することを示した。

(3) NOTCH1 変異クローンのシングルセル解析

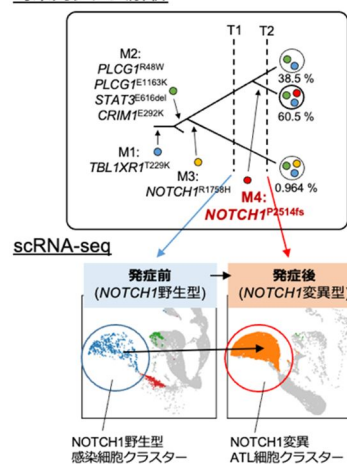
確立したシングルセル解析とパイプラインを用いて、NOTCH1 変異症例のシングルセル解析を

実施した。NOTCH1 変異による影響を直接検出するために、NOTCH1 変異を獲得する前後のペア検体からそれぞれ ATL 細胞を検出し、NOTCH1 変異獲得前後の遺伝子発現変化の比較を行った。

シングルセル解析で検出された NOTCH1 変異リードから変異クローンを特定することに成功した。その結果、(2)で同定した NOTCH1 標的遺伝子の多くが、変異獲得後に発現が急上昇しており、活性型変異が NOTCH1 の活性を増強し、ATL 細胞の特性を劇的に変化させていることを明らかにした。一方で、NOTCH1 の結合が強くみられる標的遺伝子(HES4 など)は、変異獲得前から腫瘍細胞で異常に高発現していることも見出した。このことは、NOTCH1 変異クローンは NOTCH1 経路の活性を著しく増強するが、変異獲得前にもすでに活性が別のメカニズムで増強されており、変異前後の変化に連続性があることも見出した。このことは NOTCH1 変異を獲得する前に、HES4 などの鋭敏なマーカー遺伝子発現を用いることで、早期に変異クローンの出現を予測できる可能性を示唆しており、ATL の増悪マーカーの良い候補であると考えられた。

さらに、変異前後に共通する遺伝子発現異常と、これまでに蓄積してきた遺伝子発現データ(RNA-seq)を統合的に解析した結果、NOTCH1 変異クローンも含めて共通する ATL の異常として、H3K27me3 蓄積によるエピゲノム異常を同定した。H3K27me3 は我々がこれまでに報告してきた ATL の重要な性質であり(Blood 2016; Cell Rep 2019 など)、予後不良な NOTCH1 変異症例に対しても良い治療標的となると考えられた。

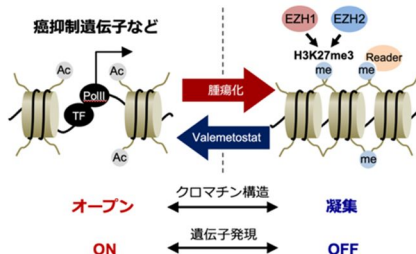
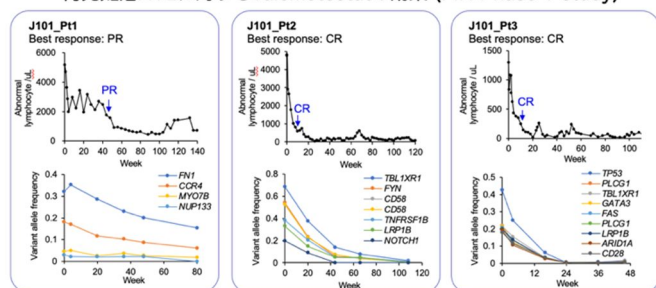
時系列ゲノム解析



(4) EZH1/2 阻害薬の有効性評価

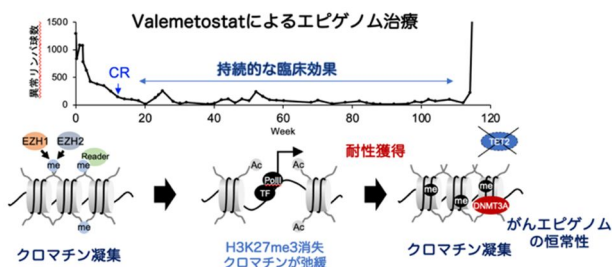
パレトスタット第 1 相、第 2 相臨床試験に付随し、パレトスタット投薬前から継続的に検体と臨床情報を収集し、投薬による HTLV-1 感染クローンの変化を解析した。その結果、解析可能だった 10 症例全てにおいて、NOTCH1, TP53, PRKCB, IRF4, CARD11 などの変異を有する高悪性度メジャークローンのサイズを長期間に渡って抑制できることを示した。さらに背景に存在する HTLV-1 感染マイナークローンも投薬によって著しく減少したことから、ATL 細胞だけでなく HTLV-1 感染細胞集団全体に対して有効であることが示された(Yamagishi et al. Nature 2024)。

再発難治ATLに対するvalemestostatの効果 (FIH Phase 1 study)



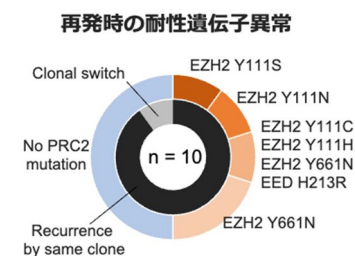
(5) EZH1/2 阻害薬の作用機序の解明

本研究開発で確立したシングルセル解析プラットフォームを用いて、国内外の臨床試験に付随して多数例の投薬前後のオミクス解析を実施し、高い治療効果と作用メカニズムを明らかにした(Yamagishi et al. Nature 2024)。EZH1/2 標的治療はゲノムワイドに蓄積したメチル化ヒストン(H3K27me3)を消失させ、さらにアセチル化ヒストンと遺伝子発現を正常化させた。これは HDAC 阻害の効果も同時に機能することを示している。H3K27me3 を標的することで、ゲノム異常をもったクローンも正常に近い状態へとリプログラミングできたことを直接示したエビデンスである。可塑性の高い H3K27me3 が高い治療効果と持続性を実践できる優れた治療標的であることが実証された。



(6) EZH1/2 阻害薬の耐性機序の解明

バレメトスタット治療中の患者の一部は長期投与の後に再発に至ったが、(1) PRC2 とバレメトスタットの結合親和性が低下する耐性変異の獲得、(2) de novo DNA メチル化による標的遺伝子の再抑制、の2つのメカニズムが、耐性化と臨床的再発に重要であることを発見した。阻害剤による H3K27me3 の急激な減少という変化(外圧)に対して、クロマチン構造(=エピゲノム)を維持するために TET2 や DNMT3A などを通じて DNA のメチル化パターンが柔軟に変化することは、がんエピゲノムの恒常性という根本的なメカニズムを示す重大な発見であった。治療前と増悪時において全ての症例で観察されたクロマチン凝集が腫瘍の特性、維持に極めて重要であることが明らかになった。このエピゲノムの恒常性維持(ホメオスタシス)は、EZH1 と EZH2 の補償効果の発見(*Cell Rep* 2019)においても経験しており、より持続的な次世代型エピゲノム治療に発展させる上で、今後の重要な課題であると考えられた。



以上の成果を含め、研究代表者はファーストインクラス EZH1/2 阻害剤バレメトスタットの開発を進め、ATL や HTLV-1 感染細胞に有効であることを示した。First-in-human 試験にて安全性、忍容性が確認されたのち、再発難治 ATL に対する有効性が国内第 2 相臨床試験で検討され、臨床 POC の取得し、バレメトスタットは再発難治 ATL に対して 2022 年 9 月に承認され、2022 年 12 月より販売が開始された。新たな治療薬が予後不良の ATL の治療に大きく貢献することが見込まれ、すでに多くの患者に投与が開始されている。この EZH1/2 に依存したエピゲノム異常はアグレッシブ ATL だけでなく、キャリアや indolent ATL、さらには多くの固形がんや難治がんなどにも見られるがんに共通する異常である。ATL の治療薬としてだけでなく、疾患発症予防法や他のがん種への適応拡大など、研究開発がさらに進むことが期待された。

<引用文献>

Yamagishi M, Kubokawa M, Kuze Y, Suzuki A, Yokomizo A, Kobayashi S, Nakashima M, Makiyama J, Iwanaga M, Fukuda T, Watanabe T, Suzuki Y, Uchimaru K. Chronological genome and single-cell transcriptome integration characterizes the evolutionary process of adult T cell leukemia-lymphoma. *Nat Commun.* 2021, 12, 4821.

Yamagishi M*, Kuze Y, Kobayashi S, Nakashima M, Morishima S, Kawamata T, Makiyama J, Suzuki K, Seki M, Abe K, Imamura K, Watanabe E, Tsuchiya K, Yasumatsu I, Takayama G, Hizukuri Y, Ito K, Taira Y, Nannya Y, Tojo A, Watanabe T, Tsutsumi S, Suzuki Y*, Uchimaru K*. Mechanisms of action and resistance in histone methylation-targeted therapy. *Nature*, 2024, 627, 221-228.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計15件（うち査読付論文 11件／うち国際共著 1件／うちオープンアクセス 8件）

1. 著者名 Yamagishi M, Kuze Y, Kobayashi S, Nakashima M, Morishima S, Kawamata T, Makiyama J, Suzuki K, Seki M, Abe K, Imamura K, Watanabe E, Tsuchiya K, Yasumatsu I, Takayama G, Hizukuri Y, Ito K, Taira Y, Nannya Y, Tojo A, Watanabe T, Tsutsumi S, Suzuki Y, Uchimaru K.	4. 巻 627
2. 論文標題 Mechanisms of action and resistance in histone methylation-targeted therapy.	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Nature	6. 最初と最後の頁 221-228
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41586-024-07103-x	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 Jimbo K, Yamagishi M, Suzuki Y, Suzuki K, Mizukami M, Yokoyama K, Sato A, Nagamura-Inoue T, Nannya Y, Uchimaru K.	4. 巻 4
2. 論文標題 Progression of adult T-cell leukemia/lymphoma from smoldering to acute type due to branched subclonal evolution.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 eJHaem	6. 最初と最後の頁 1188-1190
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jha2.776	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 Koseki A, Araya N, Yamagishi M (co-first author), Yamauchi J, Yagishita N, Takao N, Takahashi K, Kunitomo Y, Honma D, Araki K, Uchimaru K, Sato T, Yamano Y.	4. 巻 14
2. 論文標題 EZH1/2 dual inhibitors suppress HTLV-1-infected cell proliferation and hyperimmune response in HTLV-1-associated myelopathy.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Frontiers in Microbiology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fmicb.2023.1175762	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 Kobayashi-Ishihara M, Smutna K, Alonso FE, Argilaguuet J, Esteve-Codina A, Geiger K, Genesca M, Grau-Exposito J, Duran-Castells C, Rogenmoser S, Bottcher R, Jungfleisch J, Oliva B, Martinez JP, Li M, David M, Yamagishi M, Riol MR, Brander C, Tsunetsugu-Yokota Y, Buzon MJ, Diez Anton J, Meyerhans A.	4. 巻 6
2. 論文標題 Schlafen 12 restricts HIV-1 latency reversal by a codon-usage dependent post-transcriptional block in CD4+ T cells.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Communications Biology	6. 最初と最後の頁 487
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s42003-023-04841-y	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 Sato T, Yamauchi J, Yagishita N, Araya N, Takao N, Ohta Y, Inoue E, Takahashi M, Yamagishi M, Suzuki Y, Uchimar K, Matsumoto N, Hasegawa Y, Yamano Y.	4. 巻 146
2. 論文標題 Long-term safety and efficacy of mogamulizumab (anti-CCR4) for treating virus-associated myelopathy	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Brain	6. 最初と最後の頁 3181-3191
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/brain/awad139.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yamagishi M	4. 巻 116
2. 論文標題 The role of epigenetics in T-cell lymphoma	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Hematology	6. 最初と最後の頁 828-836
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12185-022-03470-1.	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 Tanaka M, Kunita A, Yamagishi M, Ishikawa S, Katoh H, Yamamoto H, Abe J, Arita J, Hasegawa K, Shibata T, and Ushiku T.	4. 巻 42
2. 論文標題 KRAS mutation in intrahepatic cholangiocarcinoma: linkage with metastasis-free survival and reduced E-cadherin expression.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Liver International	6. 最初と最後の頁 2329-2340
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/liv.15366.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Wada Y, Sato T, Hasegawa H, et al.	4. 巻 5
2. 論文標題 RAISING is a high-performance method for identifying random transgene integration sites	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Communications Biology	6. 最初と最後の頁 535
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s42003-022-03467-w.	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 山岸誠	4. 巻 63
2. 論文標題 悪性リンパ腫におけるエピゲノム異常	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 臨床血液	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yamagishi Makoto, Suzuki Yutaka, Watanabe Toshiki, Uchimaruru Kaoru	4. 巻 14
2. 論文標題 Clonal Selection and Evolution of HTLV-1-Infected Cells Driven by Genetic and Epigenetic Alteration	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Viruses	6. 最初と最後の頁 587 ~ 587
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/v14030587	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 Yamagishi Makoto, Kubokawa Miyuki, Kuze Yuta, Suzuki Ayako, Yokomizo Akari, Kobayashi Seiichiro, Nakashima Makoto, Makiyama Junya, Iwanaga Masako, Fukuda Takahiro, Watanabe Toshiki, Suzuki Yutaka, Uchimaruru Kaoru	4. 巻 12
2. 論文標題 Chronological genome and single-cell transcriptome integration characterizes the evolutionary process of adult T cell leukemia-lymphoma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-021-25101-9	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 Benjy J.Y., Sugata K, Reda O, Matsuo M, Uchiyama K, Miyazato P, Hahaut V, Yamagishi M, Uchimaruru K, Suzuki Y, Ueno T, Suzushima H, Katsuya H, Tokunaga M, Uchiyama Y, Nakamura H, Sueoka E, Utsunomiya A, Ono M, Satou Y	4. 巻 131
2. 論文標題 HTLV-1 infection promotes excessive T cell activation and transformation into adult T cell leukemia/lymphoma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Investigation	6. 最初と最後の頁 e150472
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1172/JCI150472	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 山岸誠	4. 巻 -
2. 論文標題 新型コロナウイルス感染症をはじめとする新興感染症の恐怖	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 第24回日本歯科医学会学術大会 記録集	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 山岸誠	4. 巻 5
2. 論文標題 腫瘍ウイルス感染初期のエピゲノム異常と多段階発がん機構に関する多層のオミックス解析	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 アグリバイオ	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 山岸誠	4. 巻 53
2. 論文標題 腫瘍ウイルス感染初期に形成されるエピゲノム異常と発がん機構の解明に向けた統合解析	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 細胞	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計39件 (うち招待講演 20件 / うち国際学会 7件)

1. 発表者名 山岸誠
2. 発表標題 臨床検体に対する集約的シングルセル解析と新規エピゲノム創薬
3. 学会等名 第97回日本薬理学会年会 (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 山岸誠
2. 発表標題 ATLの分子病態と治療薬開発
3. 学会等名 第9回日本HTLV-1学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 山岸誠
2. 発表標題 HTLV-1感染症におけるエピゲノム異常と新たな治療薬開発
3. 学会等名 第1回日本ウイルス療法学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 山岸誠
2. 発表標題 HTLV-1感染症のゲノム、エピゲノム異常と新たな治療薬開発
3. 学会等名 宮崎大学 最新医学セミナー（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 山岸誠
2. 発表標題 多層的オミクス解析によるHTLV-1関連疾患の理解と新規治療薬開発
3. 学会等名 第27回日本神経感染症学会総会 学術大会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 山岸誠
2. 発表標題 シングルセルマルチオミクスによる臨床検体の解析と新たなエピゲノム創薬
3. 学会等名 第82回日本癌学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 山岸誠
2. 発表標題 ATL のエピゲノム異常と新規 EZH1/2 阻害薬エザルミアの作用メカニズム
3. 学会等名 第82回日本癌学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Yamagishi M
2. 発表標題 Durable clinical impacts and mechanisms of action and resistance in histone H3K27me3 targeting epigenetic therapy
3. 学会等名 第82回日本癌学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 山岸誠
2. 発表標題 ATLのゲノム、エピゲノム異常と新たな治療薬開発
3. 学会等名 ATL Web Seminar（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 山岸誠
2. 発表標題 シングルセル解析技術の臨床検体への応用：血液がん
3. 学会等名 第31回日本医学会総会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 鈴木佳子、草柳世奈、登坂充、久世裕太、鈴木穰、内丸薫、山岸誠
2. 発表標題 HTLV-1キャリアとATL患者を対象としたTreg関連遺伝子発現の解析
3. 学会等名 第9回日本HTLV-1学会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 登坂充、水池潤、久世裕太、田中勇悦、鈴木穰、内丸薫、山岸誠
2. 発表標題 HTLV-1感染細胞株におけるスーパーエンハンサー形成とTaxのクロマチン局在の検討
3. 学会等名 第9回日本HTLV-1学会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 比嘉黎、田中勇悦、内丸薫、山岸誠
2. 発表標題 HTLV-1 RNAのN6-メチルアデノシン(m6A)修飾の検討
3. 学会等名 第9回日本HTLV-1学会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 比嘉黎、山岸誠、内丸薫
2. 発表標題 HTLV-1 RNAにおけるm6A修飾の可能性
3. 学会等名 RNAフロンティアミーティング2023
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Kako Suzuki, Seina Kusayanagi, Yuta Kuze, Jun Mizuike, Shu Tosaka, Yuetsu Tanaka, Yutaka Suzuki, Kaoru Uchimarui, Makoto Yamagishi
2. 発表標題 Single-cell multiome analysis identified genomic and epigenomic instability in HTLV-1 infected cells
3. 学会等名 第82回 日本癌学会学術総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 登坂充、水池潤、久世裕太、田中勇悦、鈴木穰、内丸薫、山岸誠
2. 発表標題 HTLV-1 confers genome-wide formation of de novo super-enhancer regions
3. 学会等名 第82回日本癌学会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 比嘉黎、久世裕太、鈴木穰、内丸薫、山岸誠
2. 発表標題 HTLV-1感染細胞における宿主およびウイルス遺伝子調節に対するYTHDF2の機能
3. 学会等名 第82回日本癌学会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Yamagishi M, Kuze Y, Nakashima M, Kobayashi S, Morishima S, Kawamata T, Makiyama J, Abe K, Imamura K, Watanabe E, Tsuchiya K, Yasumatsu I, Takayama G, Ito K, Nannya Y, Tojo A, Watanabe T, Tsutsumi S, Suzuki Y, Uchimaru K.
2. 発表標題 Durable Clinical Impacts and Mechanisms of Action and Resistance in EZH1/2-Targeting Epigenetic Therapy
3. 学会等名 64th ASH Annual Meeting and Exposition (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Gensuke Takayama, Yoshiyuki Hizukuri, Tomoyuki Fujioka, Kazuyuki Hashimoto, Kazumi Ito, Shinji Tsutsumi, Hironori Yamada, Makoto Yamagishi, Makoto Nakashima, Yutaka Suzuki, Yasuhito Nannya, Kaoru Uchimaru.
2. 発表標題 Highly sensitive detection method reveals significant anti-tumor activity of valemetostat in patients with relapsed/refractory Adult T cell leukemia.
3. 学会等名 64th ASH Annual Meeting and Exposition (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 山岸誠
2. 発表標題 ATLの発症メカニズム
3. 学会等名 第8回日本HTLV-1学会学術集会(招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 山岸誠
2. 発表標題 HTLV-1感染症に対する高深度ゲノム解析の有用性
3. 学会等名 第8回日本HTLV-1学会学術集会(招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 草柳世奈、山岸誠、久世裕太、鈴木佳子、水池潤、登坂充、田中勇悦、中野和民、渡邊俊樹、鈴木穰、内丸薫
2. 発表標題 シングルセルRNA / エピゲノム解析で得たHTLV-1感染初期の知見
3. 学会等名 第8回日本HTLV-1学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 登坂充、山岸誠、水池潤、草柳世奈、久世裕太、田中勇悦、渡邊俊樹、鈴木穰、内丸薫
2. 発表標題 HTLV-1感染細胞で形成されるTax-転写因子複合体の同定と機能的意義の検討
3. 学会等名 第8回日本HTLV-1学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 瀬賀亜里沙、中島誠、山岸誠、水池潤、宇都宮與、渡邊俊樹、内丸薫
2. 発表標題 ATL における CD30 発現機構の解析
3. 学会等名 第8回日本HTLV-1学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yamagishi M, Kuze Y, Yokomizo A, Suzuki Y, Uchimaru K
2. 発表標題 Chronological genome and single-cell epigenome/transcriptome integration characterizes the evolutionary process of adult T cell leukemia-lymphoma
3. 学会等名 The 23rd Kumamoto AIDS Seminar (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yamagishi M
2. 発表標題 Overall Picture of Genetic and Epigenetic Characteristics in HTLV-1-Associated Diseases
3. 学会等名 第14回国際ウイルス療法カンファレンス（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 山岸誠
2. 発表標題 悪性リンパ腫におけるエピゲノム異常
3. 学会等名 第84回日本血液学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yamagishi M
2. 発表標題 Multilayered omics data analyses for adult T-cell leukemia-lymphoma (ATL)
3. 学会等名 第81回日本癌学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yamagishi M
2. 発表標題 Overall picture of genetic, epigenetic, and transcriptomic characteristics in ATL and HAM/TSP
3. 学会等名 20th International Conference on Human Retrovirology: HTLV and Related Viruses（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yamagishi M, Kuze Y, Yokomizo A, Fukuda T, Watanabe T, Suzuki Y, Uchimaru K
2. 発表標題 Chronological genome and single-cell epigenome/transcriptome integration characterizes the evolutionary process of adult T cell leukemia-lymphoma
3. 学会等名 20th International Conference on Human Retrovirology: HTLV and Related Viruses (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Mizuike J, Yamagishi M, Tosaka S, Tanaka Y, Watanabe T, Suzuki Y, Uchimaru K
2. 発表標題 Interactome and epigenetic functions of HTLV-1 Tax
3. 学会等名 20th International Conference on Human Retrovirology: HTLV and Related Viruses (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 山岸誠
2. 発表標題 リンパ腫のエピゲノム異常と臨床的意義
3. 学会等名 第61回リンパ網内系学会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山岸誠
2. 発表標題 新型コロナウイルス感染症をはじめとする新興感染症の恐怖
3. 学会等名 第24回日本歯科医学会学術大会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山岸誠
2. 発表標題 多層的オミックスデータからみるHTLV-1関連疾患の発症機構
3. 学会等名 第7回日本HTLV-1学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 田中麻理子, 柴原純二, 加藤洋人, 石川俊平, 長谷川潔, 柴田龍弘, 山岸誠, 深山正久, 牛久哲男
2. 発表標題 肝内胆管癌におけるKRASの意義
3. 学会等名 第110回日本病理学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Mariko Tanaka, Makoto Yamagishi, Akiko Kunita, Shumpei Ishikawa, Hiroto Katoh, Junichi Arita, Kiyoshi Hasegawa, Tatsuhiro Shibata and Tetsuo Ushiku
2. 発表標題 Impact of KRAS mutations in intrahepatic cholangiocarcinoma: clinicopathological and functional analysis
3. 学会等名 第80回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 水池潤, 山岸誠, 大高時文, 中嶋伸介, 登坂充, 小林誠一郎, 中島誠, 牧山純也, 田中勇悦, 渡邊俊樹, 鈴木穰, 藤澤順一, 内丸薫
2. 発表標題 HTLV-1 Taxによる標的遺伝子制御機構と感染細胞の遺伝子発現パターン形成
3. 学会等名 第7回日本HTLV-1学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 横溝明香里、山岸誠、久世裕太、宇都宮與、福田隆浩、渡邊俊樹、鈴木穰、内丸薫
2. 発表標題 ATL細胞のクローン進化におけるVAV1/PLCG1遺伝子異常の機能的意義
3. 学会等名 第7回日本HTLV-1学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 世古怜士、山岸誠、久世裕太、比嘉黎、福田隆浩、渡邊俊樹、鈴木穰、内丸 薫
2. 発表標題 ATLにおけるNOTCH1遺伝子異常の機能的意義の検討
3. 学会等名 第7回日本HTLV-1学会学術集会
4. 発表年 2021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
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------