

令和 3 年 6 月 17 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K08317

研究課題名(和文) 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

研究課題名(英文) Study for oncovirus-mediated epigenetic abnormality in the early phase of tumorigenesis

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・特任講師

研究者番号：90625261

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：腫瘍ウイルスによる宿主エピゲノムへの影響を明らかにするために、多層的オミックス技術を用いてHTLV-1感染からATL発症までの継時的な解析を行い、感染によって特徴的なエピゲノムへと変化したATL前駆細胞が形成されることを明らかにした。またその後の腫瘍化過程で獲得するさらなるエピゲノム異常や遺伝子変異と共役し、高悪性度の腫瘍細胞へと進展することを見出した。さらに、HTLV-1やEBVによるEZH1/2依存的なエピゲノム異常の機能的な重要性を示し、エピゲノム治療が有望であることを証明した(Cell Rep 2019)。シングルセル解析技術による感染細胞の高感度解析プラットフォームも確立した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

前癌状態の解明は、癌の予防、早期治療介入を達成する上で不可欠である。HTLV-1及びEBV感染は最初のhitであることは自明であるが、発症リスク評価は確立されておらず、臨床的に有効な介入法もない。関連疾患発症後の予後は極めて不良である。本研究の成果は、将来の早期治療介入の実現において重要な基礎的データであり、今後のさらなる研究によってエピゲノム異常を標的としたより安全で効果の高い治療法の開発が促進されると期待される。また、エピゲノム異常による素地の形成が、がんの進化過程において不可欠であることを示す重要な成果である。

研究成果の概要(英文)：We performed integrative molecular analyses of over time samples from patients with ATL and asymptomatic HTLV-1 carriers (AC) to provide direct evidence of molecular time and disease progression and to identify the common epigenetic abnormalities. We found that the HTLV-1 infected cells from all infected individuals including patients with ATL and also AC with low proviral loads showed abnormal transcriptome with largely common pattern. ATAC-seq and ChIP-seq revealed that epigenetic dysregulation of infected cells is a background characteristic of the abnormal transcriptome. Importantly, disease-specific chromatin structure and histone modification pattern are involved in the progression of infected cells. The results provide the possible mechanism of virus-associated epigenetic abnormality that is a molecular basis of ATL development. Furthermore, we successfully identified some important functional genes involved in the pathogenesis of ATL.

研究分野：ウイルス学

キーワード：HTLV-1 EBV エピジェネティクス シングルセル解析

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

がん細胞の成立過程は起源となる細胞種によって異なる。遺伝子の異常は癌の本体であり、細胞の運命を大きく変化させるが、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、腫瘍化初期の不死化と増殖サイクルが必須である。一方エピジェネティック異常は、複数の複合体に制御される一連のプロセスであり、細胞分裂を発生条件としない。ほぼ全ての癌腫で特徴的なエピジェネティック異常があり、腫瘍化過程の初期、及びその後の進化過程において深く関わっていることは明らかである。

がんウイルスの感染は腫瘍化過程の最初の hit である。Human T-cell leukemia virus type 1 (HTLV-1) 及び Epstein-Barr virus (EBV) は感染後にウイルス遺伝子産物によって感染細胞を不死化させ、異常増殖を引き起こす。感染細胞の宿主遺伝子の一部は各種シグナル伝達経路の異常活性化により攪乱されるが、クロマチン構造の変化を伴う遺伝子発現全体に与える影響は不明であった。研究代表者は研究開始時までに、ATL におけるエピジェネティック異常による microRNA の全体的な発現減少を明らかにし (*Cancer Cell*, 2012)、さらに HTLV-1 が宿主エピゲノム全体に影響を与え、ウイルス発現消失後も形質が記憶されることを明らかにしてきた (*Blood*, 2016)。興味深いことに、未発症者で形成されているヒストン修飾 (H3K27me3) のパターンが腫瘍細胞のパターンと酷似しており、発現異常の基盤を発症以前に獲得していると考えられた。

EBV については、感染細胞のエピゲノム異常 (特にアセチル化や DNA メチル化) が報告されているが、原因メカニズムや標的分子の同定には至っておらず、また腫瘍化プロセスにおける意義も不明な点が多い。研究代表者は研究開始時までに、特に EBV 陽性 B 細胞リンパ腫における H3K27me3 の蓄積が miR-31, miR-200b/c, miR-203 のなどの機能的な microRNA の発現減少を引き起こし、慢性的な BCR 経路の活性化に重要であることを示した (*Sci Rep*, 2016)。

ウイルスは感染初期にどのように宿主細胞の遺伝子発現を変え、長期潜伏期を経て表現型を獲得するのか? これまでにも多くの研究者が検討してきたが、終末像である腫瘍細胞との時空間的な対比による、遺伝子制御全体に影響を与えるエピゲノム異常の実態把握と原因メカニズムの解析は、重要な研究課題として残されていた。前癌状態の解明は、癌の予防、早期介入に必須である。HTLV-1 及び EBV 感染は最初の hit であることは自明であるが、発症リスク評価は確立されておらず、臨床的に有効な介入法もない。関連疾患発症後の予後は極めて不良である。

2. 研究の目的

本研究では、腫瘍ウイルスによる遺伝子発現異常及びエピジェネティック異常の全貌を明らかにし、新たな腫瘍化機構の解明と新規治療法/予防法のシーズの探索を目的とした。疾患エピジェネティクスはこれまで、終末像であるがん細胞に着目する研究が主体であった。本研究はむしろ外来因子であるウイルスが宿主のエピゲノム (具体的にはクロマチン制御と下流の一連のプロセス) を積極的に支配して運命を大きく変える、という新たな仮説を立証することを目的とした。

3. 研究の方法

(1) 感染細胞の Transcriptome 解析

健常者、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、RNA-seq 解析によって全遺伝子の発現パターンを解析した。また関西医科大学 藤澤教授が樹立したヒト化マウス感染モデルから同手法を用いて感染細胞を分取し、全遺伝子発現パターンの比較解析を行った。

(2) 感染細胞のエピゲノム異常の検出

健常者、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、H3K27me3 及び H3K27ac 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。さらに、Tax を安定的に発現させるレンチウイルスベクターを用いて Tax 発現 CD4+細胞を樹立し、Tax 発現後早期の遺伝子発現及びエピゲノムを検討した。また、B 細胞由来の複数のリンパ腫細胞株を対象に遺伝子発現解析、エピゲノム解析を行った。EBV 感染モデルとして、複数のリンパ芽球細胞株 (LCL) を新たに樹立し、継代数の少ない (感染初期の) LCL における遺伝子発現及びエピゲノムの解析を行い、リンパ腫細胞との比較解析を行った。

(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. 研究成果

(1) HTLV-1 感染細胞の網羅的遺伝子発現パターン

HTLV-1 キャリアに存在する感染細胞は末梢血中の頻度が低く、正確な特徴は明らかにされていなかった。そこでキャリア、HAM、ATL 累計 110 症例から特異的表面抗原を用いて非感染細胞、HTLV-1 感染細胞、腫瘍細胞を分取し、発現アレイ及び RNA-seq によって全遺伝子発現データを取得した。HTLV-1 キャリアの感染細胞は、ATL 細胞と同様に細胞増殖やアポトーシス抵抗性に関連する多数の遺伝子の発現異常をすでに獲得していることが明らかになり、キャリアから共通する分子異常を標的とすることで、早期に治療介入することが理論上可能であると考えられた。ATL もしくは HAM への進展は、各疾患の特徴的な発現異常をさらに蓄積することで発症に至ることも見出した。本研究から発症に重要な遺伝子発現異常も複数同定した。

ウイルスベクターを用いて Tax を導入した T 細胞を同手法で解析した結果、Tax は感染後早期に NF- κ B 経路などを介して様々な遺伝子発現異常を引き起こし、ATL 細胞の素地を形成することを明らかにした。興味深いことに、H3K27me3 によって抑制される遺伝子の多くは、Tax の発現によって早期に抑制が始まっており、ウイルス遺伝子によってエピゲノム異常が形成されていると考えられた。

そこで、遺伝子発現異常の原因となるエピゲノム変化を明らかにするため、キャリア、HAM、ATL の感染細胞分画、及び正常 T 細胞を対象に、ATAC-seq および ChIP-seq によるエピゲノム解析を実施した。遺伝子発現データとの統合解析の結果、全ての感染細胞に共通する特徴的なクロマチン構造の存在を明らかにし、また ATL、HAM それぞれへの進展に伴うさらなるエピゲノムの変化を捉えることにも成功した。ポリクローナルな感染細胞集団は Th1 様の性質を持ち炎症が強い一方で、遺伝子異常によってモノクローナルに増殖した細胞は炎症形質が低く、ATL 細胞により近い性質を保持していた。このクローン進化モデルには H3K27me3 パターンとクロマチン構造変化が密接に関わっており、感染初期から長期潜伏期における継続的なエピゲノム変化の実態が明らかになった。以上の発見は、共通エピゲノムの形成が初期に起こり、その後のさらなるエピゲノムの変化が ATL、HAM という異なる疾患を引き起こす原因メカニズムであることを強く示唆している。

さらに、HTLV-1 感染から ATL を発症するまでの進展メカニズムを検討するために、ヒト化マウス感染モデルを用いて、感染初期のエピゲノムの検討を行った。マウス個体内において感染後 3 ヶ月間で形成された感染細胞集団は、キャリアの感染細胞と酷似しており、HTLV-1 感染によってエピゲノムが特徴的に変化した ATL 前駆細胞が形成されることが証明された。多層のオミックス解析技術を用いて感染細胞のクローン進化を継続的に検討したところ、感染細胞は共通する特徴的なクロマチン構造の形成によって悪性細胞の素地が完成されており、さらにその後の腫瘍化過程で獲得する遺伝子変異と共役し、高悪性度の腫瘍細胞へと進展することを見出した。

感染細胞で全ゲノム領域に渡って起こるクロマチン構造の変化は、遺伝子の発現量を変化させるだけでなく、新規の RNA 分子の異常発現を引き起こすことも見出した。ATAC-seq と RNA-seq の統合解析から、エピゲノム変化が原因となる複数の新規 RNA 分子の発現や異常スプライシングバリエーションの存在を初めて示した。症例特異的な RNA や、全症例に共通する RNA など多様なパターンを示すこれらの新規 RNA は意外にも発現量も高く、また翻訳され感染細胞のネオ抗原となる可能性があり、抗ウイルス免疫誘導や感染細胞の高感度検出を考える上で極めて重要な知見である。またこのような局所的なエンハンサー形成は、H3K27ac の劇的な変化を伴うものであり、新たなエピゲノム創薬への分子基盤にもなると考えられた。

(2) 感染細胞における EZH1/2 依存的なエピゲノム異常と阻害剤の有効性の検証

ChIP-seq の結果、HTLV-1 感染細胞で共通して見られる局所的なクロマチンの凝集は、H3K27me3 の高度な蓄積とよく相関することがわかった。このことは、感染初期から H3K27me3 を誘導する EZH1 及び EZH2 の機能的な変化が感染細胞集団の形成に極めて重要であることを示唆している (*Curr. Opin. Oncol.* 2017)。そこでキャリア計 35 例の PBMC を対象に EZH1/2 阻害剤 (valemistat) 処理条件下で培養し、投薬後の感染細胞除去効率を評価した

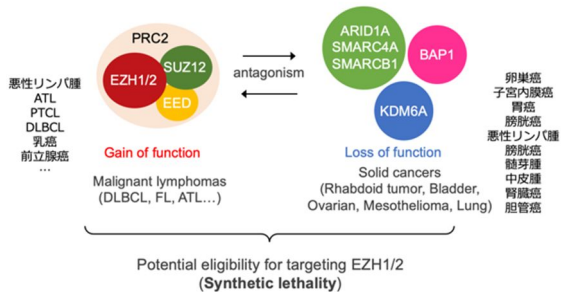


図1. さまざまながん種に対するEZH1/2を中心としたエピゲノム異常

ところ、31例(88.6%)において有意な除去効果を認めた。以上より、HTLV-1感染細胞に対する非臨床POCを取得した。さらに、ATLだけでなく、ARID1Aなどのエピゲノム因子に遺伝子異常を持つ卵巣癌などの複数のがん腫において、EZH1/2依存性なエピゲノム異常の存在を示し、valmetostatが有効であることを示した。さらに、B細胞リンパ腫や前癌状態であるEBV感染不死化細胞LCLもEZH1/2に依存したエピゲノム異常を持ち、上記阻害剤に対して高い感受性を示すことも見出した(*Cell Rep.* 2019)(図1)。

(3) シングルセル解析を用いた感染細胞の高解像度解析

感染者から継時的に採取したPBMCを対象に、シングルセルRNA-seq/ATAC-seqを実施し、1細胞単位の統合解析を実施した。解析には、遺伝子変異、ウイルス遺伝子発現、プロウイルスを検出することで、高感度に感染細胞や悪性細胞を解析できる新たな解析プラットフォームの確立にも成功した(図2)。本研究では、感染細胞は長期潜伏期に多段階で遺伝子変異を獲得することで徐々に変化し、極めて異常なエピゲノム特性を持つ腫瘍細胞へと進化することを見出した。特に、腫瘍細胞特異的な転写因子の利用や、遺伝子変異による複数のシグナル伝達経路の異常な活性化が顕著であり、発症メカニズムにおいてこれらのメカニズムが重要であることを示した。一方、未発症の感染者体内には、エピゲノム特性の異なる感染細胞の多様性が見られ、そのうちの一部は高悪性度細胞の特性を保持していた。また多様なエピゲノムパターンの中から、細胞増殖に関わる遺伝子などの発現を助長する特徴的な共通エピゲノム特性を見出すことにも成功した。

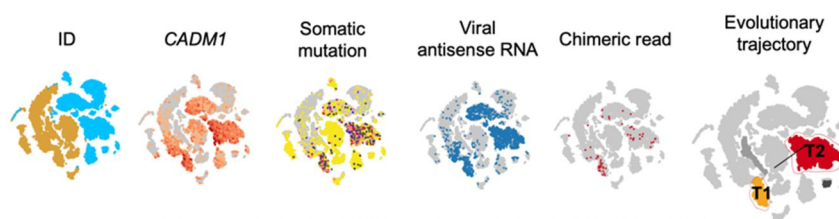


図2. シングルセル解析技術を用いた感染細胞の高感度検出法の開発

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計13件（うち査読付論文 8件 / うち国際共著 2件 / うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Nagasaka M, Yamagishi M, Yagishita N, Araya N, Kobayashi S, Makiyama J, Kubokawa M, Yamauchi J, Hasegawa D, Coler-Reilly A, Tsutsumi S, Uemura Y, Arai A, Takata A, Inoue E, Hasegawa Y, Watanabe T, Suzuki Y, Uchimaru K, Sato T, Yamano Y.	4. 巻 117
2. 論文標題 Mortality and risk of progression to adult T-cell leukemia/lymphoma in patients with HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Proc. Natl. Acad. Sci. U S A	6. 最初と最後の頁 11685-11691
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 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 該当する
1. 著者名 Ikebe E, Matsuoka S, Tezuka K, Kuramitsu M, Okuma K, Nakashima M, Kobayashi S, Makiyama J, Yamagishi M, Oyadomari S, Uchimaru K, Hamaguchi I.	4. 巻 4
2. 論文標題 Activation of PERK-ATF4-CHOP pathway as a novel therapeutic approach for efficient elimination of HTLV-1-infected cells.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Blood Adv	6. 最初と最後の頁 1845-1858
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 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 M, Hori M, Fujikawa D, Ohsugi T, Honma D, Adachi N, Katano H, Hishima T, Kobayashi S, Nakano K, Nakashima M, Iwanaga M, Utsunomiya A, Tanaka Y, Okada S, Tsukasaki K, Tobinai K, Araki K, Watanabe T, Uchimaru K.	4. 巻 29(8)
2. 論文標題 Targeting Excessive EZH1 and EZH2 Activities for Abnormal Histone Methylation and Transcription Network in Malignant Lymphomas.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cell Rep.	6. 最初と最後の頁 2321-2337
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2019.10.083.	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 Makiyama J, Kobayashi S, Watanabe E, Ishigaki T, Kawamata T, Nakashima M, Yamagishi M, Nakano K, Tojo A, Watanabe T, Uchimaru K.	4. 巻 110(12)
2. 論文標題 CD4+ CADM1+ cell percentage predicts disease progression in HTLV-1 carriers and indolent adult T-cell leukemia/lymphoma.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancer Sci.	6. 最初と最後の頁 3746-3753.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14219.	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 Katsuya H, Islam S, Tan BJY, Ito J, Miyazato P, Matsuo M, Inada Y, Iwase SC, Uchiyama Y, Hata H, Sato T, Yagishita N, Araya N, Ueno T, Nosaka K, Tokunaga M, Yamagishi M, Watanabe T, Uchimaru K, Fujisawa J, Utsunomiya A, Yamano Y, Satou Y.	4. 巻 29(3)
2. 論文標題 The Nature of the HTLV-1 Provirus in Naturally Infected Individuals Analyzed by the Viral DNA-Capture-Seq Approach.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cell Rep.	6. 最初と最後の頁 724-735
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.celrep.2019.09.016.	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、鈴木穰、渡邊俊樹、内丸薫	4. 巻 37(20)
2. 論文標題 成人T細胞白血病研究におけるシングルセル解析の有用性	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 実験医学	6. 最初と最後の頁 3448-3453
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、内丸薫	4. 巻 51(10)
2. 論文標題 HTLV-1感染細胞の腫瘍化メカニズム	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 細胞	6. 最初と最後の頁 8-11
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 Ishikawa M, Osaki M, Yamagishi M, Onuma K, Ito H, Okada F, Endo H.	4. 巻 38(24)
2. 論文標題 Correlation of two distinct metastasis-associated proteins, MTA1 and S100A4, in angiogenesis for promoting tumor growth.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Oncogene	6. 最初と最後の頁 4715-4728
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41388-019-0748-z.	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, Fujikawa D, Watanabe T, Uchimaru K.	4. 巻 9
2. 論文標題 HTLV-1-Mediated Epigenetic Pathway to Adult T-Cell Leukemia-Lymphoma.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Front Microbiol.	6. 最初と最後の頁 1686
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fmicb.2018.01686.	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, Terahara K, Martinez JP, Yamagishi M, Iwabuchi R, Brander C, Ato M, Watanabe T, Meyerhans A, Tsunetsugu-Yokota Y.	4. 巻 9
2. 論文標題 HIV LTR-driven antisense RNA by itself has regulatory function and may curtail virus reactivation from latency.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Front. Microbiol.	6. 最初と最後の頁 1066
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fmicb.2018.01066	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 山岸誠	4. 巻 59
2. 論文標題 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	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 臨床血液	6. 最初と最後の頁 432-438
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 267
2. 論文標題 HTLV-1感染細胞におけるゲノム・エピゲノム異常	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 医学のあゆみ	6. 最初と最後の頁 771-775
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 78
2. 論文標題 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	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 血液内科	6. 最初と最後の頁 87-92
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16件 (うち招待講演 7件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 山岸誠
2. 発表標題 HTLV-1関連疾患の病原性メカニズムと新規治療法の開発
3. 学会等名 SRC2019 (Summer Retrovirus Conference) (招待講演)
4. 発表年 2019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の重要性
3. 学会等名 第20回基礎血液懇話会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山岸誠
2. 発表標題 Development and molecular analysis of synthetic lethality by targeting EZH1 and EZH2 in malignant lymphomas
3. 学会等名 第13回日本エピジェネティクス研究会年会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山岸誠
2. 発表標題 がんや感染症のエピゲノム破綻を標的とした新規EZH1/2阻害薬の開発
3. 学会等名 第1回日本医学会連合Rising Starリトリート(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Makoto Yamagishi, Seiichiro Kobayashi, Junya Makiyama, Natsumi Araya, Makoto Nakashima, Masako Iwanaga, Atae Utsunomiya, Yuetu Tanaka, Toshiki Watanabe, Yoshihisa Yamano, Kaoru Uchimaru
2. 発表標題 Transcriptomic and epigenomic characteristics of HTLV-1-infected cells in asymptomatic carriers, HAM/TSP, and ATL
3. 学会等名 19th International Conference on Human Retrovirology HTLV and Related Viruses (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 牧山純也、鴨居功樹、小林誠一郎、渡辺恵理、石垣知寛、中島誠、山岸誠、中野和民、東條有伸、渡邊俊樹、大野京子、内丸薫
2. 発表標題 末梢血CD4+CADM1+細胞集団の割合とぶどう膜炎の重症度に関する検討
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 桑原彩夏、山岸誠、宇都宮與、渡邊俊樹、内丸薫
2. 発表標題 ATL細胞におけるヒストンメチル化酵素複合体の解析
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 滝澤絵梨菜、山岸誠、石崎伊純、志賀遥菜、中島誠、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
2. 発表標題 HTLV-1感染細胞におけるIFN-JAK1-STAT1経路の機能的意義
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 水池潤、山岸誠、小林誠一郎、中島誠、新谷奈津美、牧山純也、宇都宮與、田中勇悦、渡邊俊樹、山野嘉久、内丸薫
2. 発表標題 HTLV-1感染初期においてTaxが宿主に与える影響の解析
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 李小篤、山岸誠、中島誠、小林誠一郎、牧山純也、宇都宮與、渡邊俊樹、内丸薫
2. 発表標題 ATLにおけるIKZF familyの発現及び機能的意義の検討
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 山岸誠
2. 発表標題 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
3. 学会等名 第77回日本癌学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山岸誠
2. 発表標題 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
3. 学会等名 第22回日本がん分子標的治療学会学術集会、Anti-Cancer Treatment Japan 合同シンポジウム（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Makoto Yamagishi
2. 発表標題 Development of an epigenetic drug against ATL
3. 学会等名 IRVA Tokyo Conference 2018 & International Symposium（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Izumi Ishizaki, Makoto Yamagishi, Haruna Shiga, Atae Utsunomiya, Yuetsu Tanaka, Toshiki Watanabe, Kaoru Uchimaru
2. 発表標題 Functional importance of JAK-STAT pathways in HTLV-1 infected cells
3. 学会等名 第77回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山岸誠、新谷奈津美、石崎伊純、小林誠一郎、牧山純也、佐藤知雄、八木下尚子、宇都宮與、中村龍文、田中勇悦、渡邊俊樹、山野嘉久、内丸薫
2. 発表標題 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
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 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
2. 発表標題 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
3. 学会等名 第5回日本HTLV-1学会学術集会
4. 発表年 2018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
---------	---------