

令和 4 年 6 月 16 日現在

機関番号：32713

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K08004

研究課題名(和文)HAMにおけるウイルス感染細胞に起因した中枢神経傷害分子機構の解明

研究課題名(英文)Mechanism of Neuronal Damage by virus-infected cells in HAM/TSP.

研究代表者

新谷 奈津美 (Araya, Natsumi)

聖マリアンナ医科大学・医学研究科・助教

研究者番号：80440353

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：HTLV-1関連脊髄症(HAM)は、HTLV-1感染細胞に起因した過剰な免疫応答による脊髄の慢性炎症によって引き起こされる神経障害を特徴とする難治性疾患である。本研究は、HAMのHTLV-1感染細胞が脊髄における慢性炎症の形成のみならず神経障害にも寄与することを初めて証明するものである。また、その中核因子を同定し、重要性を明らかにすることによりHAMの病態に対して炎症の抑制だけではなく、その中核因子を介した神経障害の抑制が重要な治療戦略となることを提案するものである。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これまで、HAMの治療薬開発はHAMの感染細胞や慢性炎症に対する探索や評価に限られていたが、本研究成果によりHAMの神経障害機構が明らかになることにより、治療戦略として新たに神経障害の抑制を標的とした新薬開発が可能となる。従って、学術的にも臨床的にも重要な課題の解決に結びつく成果になると考える。また、HAMは先進国の中でその患者が多いのは日本のみであるため、HAMの病態や発症予防法・治療法に関する我が国での研究成果は世界中から期待されており、本研究の成果は国際的にも社会貢献という側面からも意義あるものとなる。

研究成果の概要(英文)：Human T-lymphotropic virus type 1 (HTLV-1)-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP) is a rare neurodegenerative chronic inflammatory disease clearly caused by HTLV-1 retroviral infection. However, the direct evidence by which HTLV-1-induced hyperactive immune response induce the central nervous system damage has not yet been demonstrated. This study is the first to demonstrate that HTLV-1-infected cells in HAM/TSP patients contribute not only to chronic inflammation but also to neural cell damage. We also identified a factor that plays an important role in neuronal damage by HTLV-1-infected cells. Therefore, this study could suggest a new therapeutic strategy for HAM/TSP that targets neuropathy mediated by this factor.

研究分野：神経免疫

キーワード：HTLV-1 HTLV-1関連脊髄症(HAM) 神経障害 Tax

1. 研究開始当初の背景

HTLV-1 の感染者は本邦で約 108 万人存在し、感染者の一部に発症する HAM は、未だ有効な治療法が乏しい難治性疾患である。その主病態は、HTLV-1 感染細胞に起因した脊髄の慢性炎症の結果生じる神経傷害と変性による痙性脊髄麻痺であり、病態機序に即した画期的な治療薬の開発が急務である。

我々は、これまで感染細胞に着目した HAM 病態形成機構の研究を進め (Blood 2009, PLoS One 2009)、最近、HTLV-1 がケモカイン受容体 CCR4 を発現する CD4+T 細胞に主に感染しており、感染細胞の機能異常と増殖を引き起こすことで生体の免疫バランスを破綻させ、過剰な免疫応答を引き起こすことを見出した (J Clin Invest 2014)。また、重要なことに HAM の脊髄病変部では、機能異常変化した感染 T 細胞が占拠し、脊髄における慢性的な炎症の形成・維持にはたらくことが HAM の病態に重要な役割を担っていることを明らかにした (Brain 2013)。難治性疾患である HAM の治療には、その病態から ①感染細胞の制御、②脊髄炎症の鎮静化、③脊髄神経傷害の阻止と再生が必要と考えられる。現時点では、②に対する治療法としてステロイドや IFN α が主に用いられているが、効果は不十分であることが多い。最近、研究代表者らは、感染細胞を標的とする抗 CCR4 抗体療法が HTLV-1 感染細胞を減少させることで (①)、HAM の脊髄炎症を軽減し (②)、症状改善効果を示すことを証明したが (N Engl J Med. 2018)、一方で神経傷害が進行した症例では効果が乏しく、HAM の克服には、③の脊髄神経傷害の阻止と再生を標的とした治療法開発の必要性が改めて明らかとなった。

本研究では、③を実現する治療法の標的候補分子として、最近我々が HAM 感染細胞特異的に発現することを発見した RGMa に着目する。これまでの先行研究において、RGMa の機能阻害が神経損傷の抑制 (Tanabe et al. Cell Rep 2014, Demicheva et al. Cell Rep. 2015) のみならず、中枢神経系の軸索再生を誘導し運動機能を回復させることが明らかとされ (Nakagawa et al. Cereb Cortex. 2019)、多発性硬化症や脊髄損傷に対する RGMa 中和抗体療法の第 1 相試験が進行中である。よって、本研究において、RGMa を介した HAM の神経細胞傷害機構を明らかにし、治療標的分子としての有用性を証明することは、未だ実現されていない HAM 患者の神経傷害の阻止・進行抑制と中枢神経再生による症状改善が期待できる新規治療法となることが期待される。

2. 研究の目的

HAM 脊髄病変部へ浸潤する HTLV-1 感染細胞による直接的な神経傷害作用を予想し、HTLV-1 感染細胞を主に含む CD4+T 細胞の網羅的遺伝子発現解析を実施した。その結果、中枢神経再生阻害因子 RGMa が HAM 特異的に発現上昇していることを発見した。RGMa は脊髄損傷や多発性硬化症における神経障害や再生阻害に作用する主要分子として注目されている。そこで、HTLV-1 感染細胞が高発現する RGMa を介して直接的に神経細胞の障害を誘導すると仮説し、本仮説の検証により HAM の神経障害機構を明らかにし、RGMa を標的とした HAM 新規治療法の有効性について検討することを本研究の目的とする。

3. 研究の方法

(1) CD4+T 細胞分離

CD4+T 細胞分離は、末梢血から分離した末梢血単核球 (PBMC) より human CD4+ isolation kit (Miltenyi Biotec) を用いて行った。

(2) HAM 及び成人 T 細胞白血病リンパ腫 (ALT ; adult T-cell leukemia/lymphoma) における発現遺伝子の網羅的比較解析

HTLV-1 感染未発症者の検体については、CD4 陽性細胞のうち、HTLV-1 感染細胞の指標である CADM1 と、CD7 により分類された群 P、D、N について、mRNA の発現解析を行った (図 1)。また HAM は、HAM 患者末梢血単核細胞から、磁気ビーズで濃縮した CD4 陽性細胞と CD4 陰性細胞も 4 例ずつ解析した。HTLV-1 非感染健常者 (Normal) についても同様に分離した。ATL (smoldering, chronic, acute の各病型) は、主に CD4 陽性細胞からなる PBMC を用いた。アジレントテクノロジー株式会社製の一色マイクロアレイ遺伝子発現解析法を行った。

(3) 遺伝子発現解析

分離した細胞から全 RNA を回収し、cDNA を作製した。作製された cDNA を用いて HAM 患者 CD4 陽性 T 細胞と健常者 CD4 陽性 T 細胞との間における RGMa の発現量の差を Real time PCR により解析した。インターナルコントロールには 18srRNA または RPL1 を用いた。

(4) 全プロモーター上の H3K27me3 レベルの解析

正常 T 細胞 3 例 (Normal T cell)、HAM 患者由来 CD4 陽性 T 細胞 4 例 (HAM)、急性型 ATL 患者由来 PBMC 3 例 (ATL) について、Agilent Technologies 社の SurePrint G3 Human

Promoter 2x400K Microarray を用いて全プロモーター上の H3K27me3 レベルを取得し、標準化したのち、RGMa 遺伝子の転写開始点から-2,916bp 上流付近の H3K27me3 レベルを解析した。

(5) FACS 解析

20 μ g/ml 塩化カドミウム処理及び未処理の JPX9 細胞を、Foxp3/Transcription Factor Staining Buffer Kit (eBioscience)を用いて細胞透過処理を行った。その後、抗 Tax-FITC 抗体 (Lt-4 : 琉球大学 田中先生より分与) を添加して 4°C で 1 時間処理することにより細胞内に発現する Tax タンパク質を染色した。また、同 JPX9 細胞に抗 RGMa 抗体 (IBL) を添加して 4°C で 30 分間処理した。その後、細胞を洗浄し、抗 mouse IgG-PE 抗体 (BioLegend) を添加し 4°C で 30 分間反応させ、JPX9 に発現する RGMa タンパク質を染色した。染色された Tax および RGMa タンパク質は CantoII を用いた FACS 解析により検出した。

(6) HAM 患者 PBMC に対する RGMa 抗体処理

4 例の HAM 患者 PBMC を培地 (10% FBS を含む RPMI1640 培地) に懸濁し、1e5 cells ずつ 96 well round bottom plate に播種し、終濃度 10 μ g/ml となるよう RGMa 抗体 (R&D Systems 製) を加え 37°C、5% CO₂ 条件下で 7 日間培養した。未処理群 (Medium)、及び同濃度の Normal Goat IgG (Santa Cruz Biotechnology) 添加群 (Normal IgG) をコントロールとした。

(7) HAM-PBMC の自発増殖活性測定

(6) の培養開始から 6 日後、各ウェルに 1 μ Ci 3H-Thymidine を添加し、37°C、5% CO₂ 条件下で 16 時間培養を行った。その後、MicroBeta (WALLAC MicroBeta TriLux 1450-021) を用いて細胞に取り込まれた 3H-Thymidine 量の測定を行った

(8) HTLV-1 プロウイルス量測定

(6) の HAM 患者 PBMC からゲノム DNA 抽出を行い、抽出されたゲノム DNA を用いてリアルタイム PCR により HTLV-1 プロウイルス量 (感染細胞率) の測定を行った (PLoS One 2009)。

(9) CXCL10 および各種サイトカインの測定

(6) の HAM 患者 PBMC 培養上清における CXCL10、IFN γ 、TNF、IL-2、IL-10 濃度を Cytokine Beads Array kit (BD Biosciences) を用いて、フローサイトメーター FACSCantoII (BD Biosciences) により測定した。

(10) アポトーシス細胞解析

神経細胞株 NB-1 を 6well plate に播種し 24 時間培養後、未刺激 JPX9 (JPX9(-)) または 20 μ M 塩化カドミウムを 24 時間添加して Tax 発現を誘導した JPX9 (JPX9(+CdCl₂)) を加えて共培養を行った。また、NB-1 細胞と (JPX9(+CdCl₂)) の共培養に終濃度 10 μ g/ml になるように Normal Mouse IgG2b (MBL) または RGMa 抗体 (IBL) を加えた。共培養開始から 48 時間後に培地とともに添加した JPX9 を除去し、PBS で洗浄後に神経細胞株を回収した。回収された各神経細胞株について、アポトーシスにより DNA 断片化を起こしている細胞を特異的に検出する TUNEL 法 (MEBSTAIN Apoptosis TUNEL Kit Direct (MBL)) により解析を行った。洗浄除去できずに残存した JPX9 細胞を除去解析するため、抗 CD45-V450 抗体を加えて染色し、CD45+細胞以外の細胞について解析を行った。

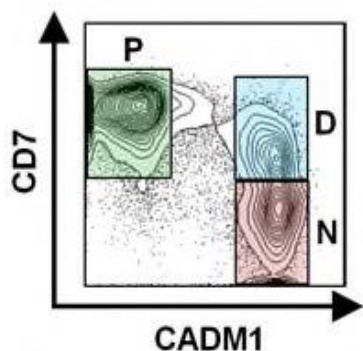
4. 研究成果

(1) HAM 患者 CD4+T 細胞特異的な RGMa 発現の同定

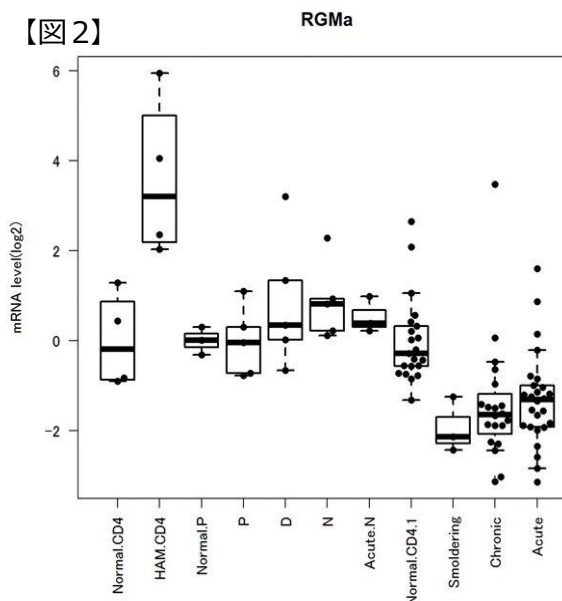
HTLV-1 は CD4+T 細胞に主に感染していることから、正常 T 細胞 (Normal.CD4)、HAM 患者由来 CD4 陽性 T 細胞 (HAM.CD4)、健康人由来 CD4 陽性/CADM1 陰性/CD7 陽性 T 細胞 (Normal.P)、HTLV-1 感染者 CD4 陽性/CADM1 陰性/CD7 陽性 T 細胞 (P 群)、HTLV-1 感染者 CD4 陽性/CADM1 陽性/CD7 陽性 T 細胞 (D 群)、HTLV-1 感染者 CD4 陽性/CADM1 陽性/CD7 陰性 T 細胞 (N 群)、急性型 ATL 患者 CD4 陽性/CADM1 陽性/CD7 陰性 T 細胞 (Acute.N)、健康人 CD4 陽性 T 細胞 (Normal.CD4.1)、くすぶり型 ATL 患者由来 PBMC (Smoldering)、慢性型 ATL 患者由来 PBMC (Chronic)、急性型 ATL 患者由来 PBMC (Acute) における遺伝子発現解析を行い神経に関連する分子について網羅的に比較解析したところ、HAM 患者由来 CD4 陽性 T 細胞群は、その他の全ての群と有意差をもって RGMa の発現が顕著に上昇していた (P <

0.05) (図2)。

【図1】



【図2】



また、正常 T 細胞 (Normal T cell)、HAM 患者 CD4 陽性 T 細胞 (HAM)、急性型 ATL 患者 PBMC (ATL) について、RGMa 遺伝子の転写開始点から -2,916bp 上流付近の H3K27me3 レベルを解析した結果、HAM においては H3K27me3 修飾の低下が認められ、HAM 患者由来の CD4+T 細胞では、RGMa の遺伝子発現抑制が解除されていることが示唆された。

さらに、HAM 患者または健常者の CD4+T 細胞を分離し、RGMa の発現量の差を Real time PCR により解析した結果においても健常者に比べ HAM 患者 CD4+T 細胞において RGMa の発現上昇が確認された。よって、HAM では HTLV-1 感染細胞において RGMa 遺伝子が特異的に発現上昇していることが明らかとなった。

(2) HTLV-1 Tax 依存的な RGMa 発現誘導

HTLV-1 は機能性遺伝子である Tax を発現し、HTLV-1 ウイルスの発現や宿主の細胞機能へ影響を与える。そこで、RGMa 発現に対する Tax の作用を検討するため、ヒト CD4 陽性 T 細胞白血病細胞株 Jurkat に対し、HTLV-1 Tax をコードする cDNA を挿入するレンチウイルスベクターを導入し、導入後 3 日間の継続的な RGMa 遺伝子 mRNA のレベルを定量的 RT-PCR で測定した。その結果、Tax の導入により RGMa 遺伝子の発現上昇が認められた。

また、HTLV-1-Tax 発現に伴う RGMa タンパク質発現を解析するため、塩化カドミウム依存的に HTLV-1 Tax を発現する細胞株である JPX-9 細胞における Tax および RGMa の発現を FACS により解析した。その結果、塩化カドミウムを添加し 1~3 日目にかけて Tax 発現細胞が増加するのに伴い RGMa 発現細胞の増加が認められた。よって、HTLV-1 ウイルスより発現する Tax によって RGMa 発現が引き起こされることが示唆された。

(3) HAM 患者 PBMC に対する RGMa 抗体の作用検討

HAM 患者 PBMC は培養により感染細胞の増殖とそれに対する免疫細胞の応答反応により自発的に増殖し、IFN γ など HAM に特徴的な炎症性サイトカインや CXCL10 を過剰産生する。この現象は HAM の病態を反映する有用なモデルである。よって、HAM の病態における RGMa の重要性および RGMa を標的とした治療の有効性を検討するため、このモデルに対する抗 RGMa 抗体の作用を検討した。その結果、抗 RGMa 抗体は HAM 患者 PBMC の自発増殖活性や HTLV-1 プロウイルス量に対しては変化を示さなかった。また、HAM 病態において重要であるケモカインやサイトカインの産生変化について解析を行った結果、抗 RGMa 抗体は CXCL10 および IL-2 の産生を有意に抑制すると共に抗炎症性サイトカインである IL-10 産生を上昇させた。しかしながら、IFN γ 、TNF α の産生には変化は認められなかった。

(4) HTLV-1 Tax 発現 T 細胞株により誘導される神経細胞株のアポトーシスに対する RGMa 抗体の抑制作用

神経細胞株 NB-1 に対する Tax 発現 JPX9 細胞の作用について解析した結果、塩化カドミウム未処理 JPX9 細胞共培養に比べ塩化カドミウム処理により Tax 発現誘導した JPX9 細胞は NB-1 細胞のアポトーシスを誘導が確認された。その作用における RGMa のはたらきを明らかにするため、Tax 発現 JPX9 細胞と NB-1 の共培養中に RGMa 抗体を添加すると、アポトーシスを起こす NB-1 細胞の減少が認められた。従って、Tax 発現 JPX9 細胞による NB-1 細胞のア

ポトーシスに RGMa が関与していることが示唆された。

以上の結果から、HTLV-1 感染細胞では Tax 依存的に RGMa の発現が誘導され、RGMa の発現は HAM 患者 PBMC における CXCL10 や IL-2 および IL-10 の発現制御に関与することで HAM の慢性炎症の増幅に寄与することが予想された。また、Tax 発現 T 細胞による神経細胞のアポトーシス誘導における RGMa の関与が認められることから、RGMa を発現する HTLV-1 感染細胞が脊髄病変部において神経細胞死の誘導に作用し HAM の病態形成に関与していることが予想された。よって、抗 RGMa 抗体は HAM 特有の炎症反応を抑制するのみでなく、HAM 患者の病原的な細胞である HTLV-1 Tax 発現細胞による神経細胞死を抑制することができるため、HAM に有効的な治療薬となり得ることが期待された。

<引用文献>

Yamano, Y., et al., Abnormally high levels of virus-infected IFN-gamma+ CCR4+ CD4+ CD25+ T cells in a retrovirus-associated neuroinflammatory disorder. PLoS One, 2009. 4(8): p. e6517.

Ando, H., et al., Positive feedback loop via astrocytes causes chronic inflammation in virus-associated myelopathy. Brain, 2013. 136(Pt 9): p. 2876-87.

Araya, N., et al., HTLV-1 induces a Th1-like state in CD4+CCR4+ T cells. J Clin Invest, 2014. 124(8): p. 3431-42.

Araya, N., et al., HTLV-1 induces a Th1-like state in CD4+CCR4+ T cells. J Clin Invest, 2014. 124(8): p. 3431-42.

Sato T., et al., Mogamulizumab (Anti-CCR4) in HTLV-1-Associated Myelopathy. N Engl J Med. 2018. 378(6): p. 529-538

Tanabe et al., Repulsive guidance molecule-a is involved in Th17-cell-induced neurodegeneration in autoimmune encephalomyelitis. Cell Rep. 2014. 9(4): p. 1459-70. sCell Rep 2014,

Demicheva et al., Targeting repulsive guidance molecule A to promote regeneration and neuroprotection in multiple sclerosis. Cell Rep. 2015. 10(11): p. 1887-98

Nakagawa et al., Treatment With the Neutralizing Antibody Against Repulsive Guidance Molecule-a Promotes Recovery From Impaired Manual Dexterity in a Primate Model of Spinal Cord Injury. Cereb Cortex. 2018. 29(2): p. 561-572.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計15件（うち査読付論文 13件／うち国際共著 6件／うちオープンアクセス 12件）

1. 著者名 Wada Y, Sato T, Hasegawa H, Matsudaira T, Naganori N, Araya N, et al.(33人中17番目)	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 Commun Biol	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 Kimura M, Yamauchi J, Sato T, Yagishita N, Araya N, Aratani S, Tanabe K, Horibe E, Watanabe T, Coler-Reilly ALG, Nagasaka M, Akasu Y, Kaburagi K, Kikuchi T, Shibata S, Matsumoto H, Koseki A, Inoue S, Takata A, Yamano Y.	4. 巻 9
2. 論文標題 Health-related quality of life evaluation using the Short Form-36 in patients with human T-lymphotropic virus type 1-associated myelopathy.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Front. Med	6. 最初と最後の頁 879379
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fmed.2022.879379	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 Yamauchi J, Tanabe K, Sato T, Nakagawa M, Matsuura E, Tsuboi Y, Tamaki K, Sakima H, Ishihara S, Ohta Y, Matsumoto N, Kono K, Yagishita N, Araya N, Takahashi K, Kunitomo Y, Nagasaka M, Coler-Reilly ALG, Hasegawa Y, Araujo A, Jacobson S, Grassi MFR, Galvao-Castro B, Bland M, Taylor GP, Martin F, Yamano Y.	4. 巻 14(1)
2. 論文標題 Efficacy of corticosteroid therapy for HTLV-1-associated myelopathy: A randomized controlled trial (HAMLET-P).	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Viruses	6. 最初と最後の頁 136
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/v14010136.	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 Iijima N, Yamauchi J, Yagishita N, Araya N, Aratani S, Tanabe K, Sato T, Takata A, Yamano Y.	4. 巻 16(1)
2. 論文標題 Clinical course of neurogenic bladder dysfunction in human T-cell leukemia virus type-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis: A nationwide registry study in Japan.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Orphanet J Rare Dis	6. 最初と最後の頁 355
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s13023-021-01990-3.	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 Yamauchi J, Araya N, Yagishita N, Sato T, Yamano Y.	4. 巻 218
2. 論文標題 An update on human T-cell leukemia virus type I (HTLV-1)-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP) focusing on clinical and laboratory biomarkers.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Pharmacol Ther	6. 最初と最後の頁 107669
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.pharmthera.2020.107669	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 山内淳司, 新谷奈津美, 八木下尚子, 佐藤知雄, 湯沢賢治, 山野嘉久.	4. 巻 56(4)
2. 論文標題 HTLV-1陽性臓器移植のエビデンス・プラクティスギャップに関する全国アンケート調査	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 移植	6. 最初と最後の頁 377-387
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 Nagasaka M, Yamagishi M, Yagishita N, Araya N, Kobayashi S, Makiyama J, Kubokawa M, Yamauchi J, Hasegawa D, Coler-Reilly ALG, Tsutsumi S, Uemura Y, Arai A, Takata A, Inoue E, Hasegawa Y, Watanabe T, Suzuki Y, Uchimar K, Sato T, Yamano Y.	4. 巻 117(21)
2. 論文標題 Mortality and risk of progression to adult T-cell leukemia/lymphoma in 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) 10.1073/pnas.1920346117.	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 Yamauchi J, Araya N, Yagishita N, Sato T, Yamano Y.	4. 巻 218
2. 論文標題 An update on human T-cell leukemia virus type I (HTLV-1)-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP) focusing on clinical and laboratory biomarkers.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Pharmacol Ther	6. 最初と最後の頁 107669
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.pharmthera.2020.107669	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 Yamakawa N, Yagishita N, Matsuo T, Yamauchi J, Ueno T, Inoue E, Takata A, Nagasaka M, Araya N, Hasegawa D, Coler-Reilly A, Tsutsumi S, Sato T, Araujo A, Casseb J, Gotuzzo E, Jacobson S, Martin F, Puccioni-Sohler M, Taylor GP, Yamano Y; Japan Clinical Research Group on HAM/TSP.	4. 巻 15(1)
2. 論文標題 Creation and validation of a bladder dysfunction symptom score for HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Orphanet J Rare Dis	6. 最初と最後の頁 175
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13023-020-01451-3.	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 Takeda R, Ishigaki T, Ohno N, Yokoyama K, Kawamata T, Fukuyama T, Araya N, Yamano Y, Uchimaru K, Tojo A.	4. 巻 111(6)
2. 論文標題 Immunophenotypic analysis of cerebrospinal fluid reveals concurrent development of ATL in the CNS of a HAM/TSP patient.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Int J Hematol	6. 最初と最後の頁 891-896
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12185-019-02815-7.	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 新谷奈津美, 山野嘉久.	4. 巻 9(2)
2. 論文標題 HTLV-1関連脊髄症 (HAM) の病態.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 別冊B10 Clinica 神経疾患と慢性炎症	6. 最初と最後の頁 29-33
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 Yamauchi J, Sato T, Yagishita N, Araya N, Hasegawa D, Tsutsumi S, Nagasaka M, Coler-Reilly A, Inoue E, Takata A, Hasegawa Y, Yamano Y.	4. 巻 91(3)
2. 論文標題 Use of cerebrospinal fluid CXCL10 and neopterin as biomarkers in HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis treated with steroids.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Neurol Neurosurg Psychiatry	6. 最初と最後の頁 321-323
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/jnnp-2019-321955.	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 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 JI, 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 Tsutsumi S, Sato T, Yagishita N, Yamauchi J, Araya N, Hasegawa D, Nagasaka M, Coler-Reilly A, Inoue E, Takata A, Yamano Y.	4. 巻 14(1)
2. 論文標題 Real-World Clinical Course of HTLV-1-Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis (HAM/TSP) in Japan.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Orphanet Journal of Rare Diseases	6. 最初と最後の頁 227
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13023-019-1212-4.	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 Tamaki K, Sato T, Tsugawa J, Fujioka S, Yagishita N, Araya N, Yamauchi J, Coler-Reilly A, Nagasaka M, Hasegawa Y, Yamano Y, Tsuboi Y.	4. 巻 10
2. 論文標題 Cerebrospinal Fluid CXCL10 as a Candidate Surrogate Marker for HTLV-1-Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Front Microbiol	6. 最初と最後の頁 2110
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fmicb.2019.02110	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

〔学会発表〕 計17件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 山内淳司、新谷奈津美、八木下尚子、佐藤知雄、湯沢賢治、山野嘉久。
2. 発表標題 HTLV-1陽性臓器移植の診療に関する全国調査
3. 学会等名 第55回日本臨床腎移植学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 新谷奈津美、荒谷聡子、八木下尚子、山内淳司、佐藤知雄、山野嘉久.
2. 発表標題 HTLV-1関連脊髄症 (HAM) における神経障害機構の解析
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 佐藤知雄、八木下尚子、新谷奈津美、荒谷聡子、山内淳司、高橋克典、國友康夫、長谷川由美子、東久世裕太、宮地恵子、佐藤賢文、直亨則、齋藤益満、山野嘉久.
2. 発表標題 全血を用いた改変HTLV-1プロウイルス量定量法に関する検討
3. 学会等名 第7回日本HTLV-1学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山内淳司、新谷奈津美、八木下尚子、佐藤知雄、湯沢賢治、山野嘉久.
2. 発表標題 HTLV-1陽性の臓器移植に関する全国アンケート調査
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 飯島直樹、山内淳司、高梨世子、太刀川慶史、八木下尚子、新谷奈津美、荒谷聡子、田辺健一郎、佐藤知雄、高田礼子、山野嘉久.
2. 発表標題 リアルワールドデータにより示されたHAMの排尿障害に対するミラベグロンの有用性
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 新谷奈津美, 荒谷聡子, 八木下尚子, 山内淳司, 佐藤知雄, 山野嘉久.
2. 発表標題 HTLV-1による神経障害機構
3. 学会等名 第25回日本神経感染症学会総会・学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 新谷奈津美, 荒谷聡子, 八木下尚子, 山内淳司, 佐藤知雄, 山野嘉久.
2. 発表標題 HTLV-1関連脊髄症 (HAM)の神経障害機構
3. 学会等名 第62回日本神経学会学術大会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 飯島直樹, 山内淳司, 八木下尚子, 新谷奈津美, 荒谷聡子, 田辺健一郎, 佐藤知雄, 高田礼子, 山野嘉久.
2. 発表標題 リアルワールドデータにより示されたHAMの排尿障害に対するミラベグロンの有用性
3. 学会等名 第62回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 佐藤知雄, 山内淳司, 新谷奈津美, 高橋克典, 國友康夫, 八木下尚子, 山野嘉久.
2. 発表標題 HAM診療ガイドラインの活用実態および内容の評価に関する全国調査
3. 学会等名 第32回日本神経免疫学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Sato T, Yagishita N, Araya N, Yamauchi J, Inoue E, Matsumoto N, Hasegawa Y, Yamano Y.
2. 発表標題 Progress report on a long-term study of anti-CCR4 antibody (mogamulizumab) in patients with HAM/TSP.
3. 学会等名 The 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 Yamagishi M, Kobayashi S, Makiyama J, Araya N, Nakashima M, Iwanaga M, Utsunomiya A, Tanaka Y, Watanabe T, Yamano Y, Uchimaru K.
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 The 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 山内淳司, 佐藤知雄, 八木下尚子, 新谷奈津美, 井上永介, 山野嘉久.
2. 発表標題 HAM患者における短期の歩行機能変化の指標としての髄液CXCL10およびネオプテリンの有用性
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 佐藤知雄、八木下尚子、山内淳司、堤俊太郎、新谷奈津美、井上永介、高田礼子、山野嘉久。
2. 発表標題 HAM患者レジストリより収集分析されたHAM患者のリアルワールドデータ。
3. 学会等名 第31回日本神経免疫学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 佐藤知雄、八木下尚子、山内淳司、堤俊太郎、新谷奈津美、井上永介、高田礼子、山野嘉久。
2. 発表標題 HTLV-1関連脊髄症のヒストリカルコントロールとして利用可能な病歴データの収集分析
3. 学会等名 第37回日本神経治療学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山内淳司、佐藤知雄、八木下尚子、新谷奈津美、井上永介、山野嘉久。
2. 発表標題 HAMの短期歩行機能変化の指標としての髄液CXCL10およびネオプテリンの有用性
3. 学会等名 第37回日本神経治療学会学術集会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

聖マリアンナ医科大学 難病治療研究センター
<http://nanchiken.jp/>
難病治療研究センター
<http://nanchiken.jp/>

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
---------	---------