

令和 6 年 6 月 17 日現在

機関番号：17401

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2020～2022

課題番号：20H03514

研究課題名（和文）HTLV-1によるマルチモードウイルス発がん機序の解明

研究課題名（英文）Multimodal mechanisms of oncogenesis induced by HTLV-1

研究代表者

安永 純一郎（Yasunaga, Jun-ichiou）

熊本大学・大学院生命科学研究部（医）・教授

研究者番号：40362404

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,600,000円

研究成果の概要（和文）：ATLの発がん機序においてHBZが重要な役割を果たしている。HBZはcoding機能とnon-coding機能を併せ持つbifunctional RNAとして作用するが、HBZ RNAとタンパク質はそれぞれ異なる機序でヒトTP73遺伝子を発現誘導し、「がん代謝」及び「エピゲノム異常」を促進することを報告した（Toyoda K, Yasunaga JI, et al. Blood Cancer Discov, 2023）。さらにHBZタンパク質がhA3Gを介してTGF-beta経路を活性化する機序を報告した（Shichijo T, Yasunaga JI, et al. PNAS, 2024）。

研究成果の学術的意義や社会的意義

HTLV-1 bZIP factor RNA及びタンパク質による発がん機序を明らかにし、新規治療標的として乳酸トランスポーターMCT1、MCT4を同定した。またATL細胞の増殖、生存にTGF-beta経路の活性化が必須であることも見出し、TGF-beta阻害剤、Smad阻害剤がATL細胞に細胞死を誘導することから、TGF-beta/Smad経路も治療標的となることを証明した。これらの知見は、ATLに対する新規治療法の開発に繋がる。

研究成果の概要（英文）：HBZ plays important roles in the oncogenic mechanisms of ATL. HBZ acts as a bifunctional RNA with both coding and non-coding functions. I have reported that HBZ RNA and protein induce expression of the human TP73 gene by different mechanisms, promoting cancer metabolism and epigenetic alteration in ATL cells (Toyoda K, Yasunaga JI, et al. Blood Cancer Discov, 2023). Furthermore, a mechanism by which HBZ protein activates the TGF-beta pathway via interaction with hA3G was reported (Shichijo T, Yasunaga JI, et al. PNAS, 2024).

研究分野：血液内科

キーワード：HTLV-1 ATL HBZ

1. 研究開始当初の背景

(a) ATL 細胞のごく一部の細胞が一過性に Tax を発現し、細胞集団の生存を維持する

ATL の発がんには HTLV-1 プロウイルスのプラス鎖とマイナス鎖に各々コードされる Tax と HBZ が重要な役割を果たすと考えられるが、これらの機能及び発現様式は全く異なり (図 1)、発がんにおける作用機序は依然として不明である。

Tax は抗原性が高く宿主免疫の標的となるため、感染細胞、ATL 細胞における発現は厳密に制御されている。申請者は、臨床検体と同等の Tax 発現を有する ATL 細胞株 (MT-1、KK-1) では、少数の分画 (1~5%) が Tax を一過性に発現することを見出した (図 2a; Mahgoub, PNAS, 2018)。この一過性 Tax の発現時間は平均 19 時間と短時間であるにも関わらず、Tax を shRNA でノックダウンすると全ての細胞が死滅することから、少数の細胞に一過性に発現する Tax が ATL の維持に必要であると考えられた (図 2b)。シングルセル発現解析と細胞増殖のコンピューターシミュレーションの結果より、Tax の一過性発現がアポトーシス抑制シグナルのスイッチを入れ、その効果が Tax 発現消失後も持続することが ATL 細胞集団の維持に必要であることが示唆された (図 2c)。また、Tax の発現時は HBZ の転写が一時的に抑制されることも明らかとなり、Tax と HBZ は相互排他的に機能することが示唆された。約半数の ATL 症例では、*ex vivo* での培養にて Tax 発現が誘導されることから、こういった症例ではストレス環境下での Tax 発現が ATL 細胞の生存に必須であると考えられる。しかしながら、短時間で消失する Tax の発現、及びそれに起因する宿主遺伝子発現の誘導と遷延の分子機構は不明である。

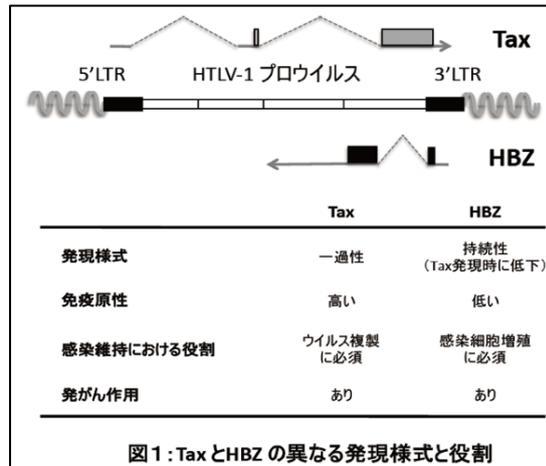


図 1: Tax と HBZ の異なる発現様式と役割

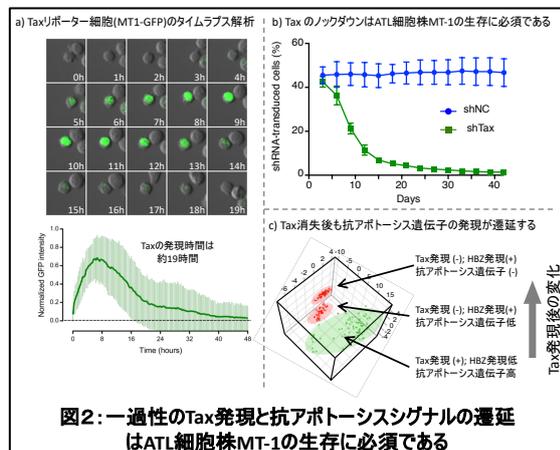


図 2: 一過性の Tax 発現と抗アポトーシスシグナルの遷延は ATL 細胞株 MT-1 の生存に必須である

また、Tax の発現時は HBZ の転写が一時的に抑制されることも明らかとなり、Tax と HBZ は相互排他的に機能することが示唆された。約半数の ATL 症例では、*ex vivo* での培養にて Tax 発現が誘導されることから、こういった症例ではストレス環境下での Tax 発現が ATL 細胞の生存に必須であると考えられる。しかしながら、短時間で消失する Tax の発現、及びそれに起因する宿主遺伝子発現の誘導と遷延の分子機構は不明である。

(b) HBZ は RNA、タンパク質として機能し、T 細胞の増殖に寄与する

申請者は、HBZ が全 ATL 症例で発現し、感染細胞の増殖に必須であることを明らかにしてきた。HBZ はタンパク質として様々な転写因子やヒストン修飾酵素と結合し宿主遺伝子発現を制御するのみならず、HBZ RNA 自体も long non-coding RNA 様の機能を有する (Satou, PNAS, 2006; Mitobe, Cancer Res, 2016)。単一の HBZ 遺伝子が、タンパク質と RNA の機能を使い分ける機序、またこれらの発現制御機構については未だ明らかとなっていない。先行研究にて、HBZ タンパク質と HBZ RNA が共にヒストンメチル化酵素である EZH2 に結合することを見出している (図 3)。EZH2 は ATL 細胞で高発現し、その生存に重要な

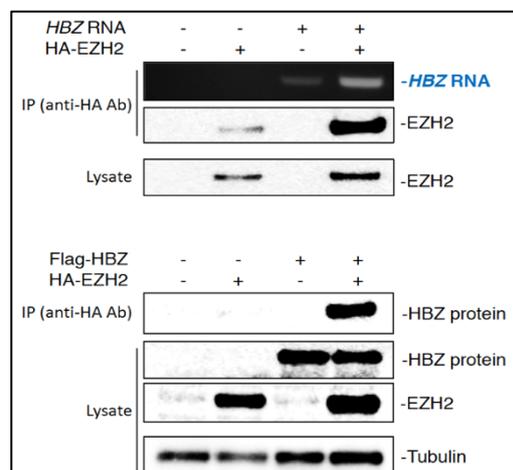


図 3: HBZ RNA、タンパク質は共に EZH2 と結合する

役割を果たすことが知られているが、HBZ タンパク質、HBZ RNA が EZH2 の活性に与える影響は不明である。

## 2. 研究の目的

本研究課題では、Tax 及び HBZ の時間的・空間的（構造的）発現変動と作用機構の解析を通して、ATL の発がん機序を明らかにすることを目的とした。

- ①Tax の一過性発現が惹起するクロマチン構造の解析
- ②Tax の一過性発現の分子機構
- ③シングルセルレベルでの Tax、HBZ、宿主遺伝子発現プロファイルの解析
- ④HBZ タンパク質、HBZ RNA の発がんにおける意義
- ⑤HBZ タンパク質、HBZ RNA の発現制御機構

## 3. 研究の方法

### ①Tax の一過性発現が惹起するクロマチン構造の解析

Tax の一過性発現により宿主遺伝子発現の変動が惹起されるが、Tax 発現が消失した後も、その効果が一定時間持続することから、Tax がクロマチン構造やエピジェネティックな変化のスイッチを入れていると考えられる。Tax の発現が GFP 発現を惹起する Tax レポーター細胞株 MT1GFP および KK1GFP から Tax 発現細胞と非発現細胞をセルソーターにて分取し、ATAC-seq、ChIP-seq (H3K27ac) の結果を元に、ATL 細胞の生存、増殖の維持におけるクロマチン構造変動の意義について解析した。

### ②Tax の一過性発現の分子機構

Tax レポーター細胞である MT-1GFP、KK-1GFP を、プロモドメインタンパク質 BRD2、BRD3、BRD4 や転写コファクター p300 に対する阻害剤で処理すると Tax の発現が誘導されることを見出している。一過性 Tax 発現を制御する分子機構について解析した。

### ③シングルセルレベルでの Tax、HBZ、宿主遺伝子発現プロファイルの解析

Tax、HBZ の発現は ATL 細胞、感染細胞毎に異なり、また時間的変動により宿主遺伝子発現プロファイルも劇的に変動する。Tax、HBZ の役割を明らかにするためには、臨床検体でのシングルセルレベルの解析が必要である。

・ATL 症例、HTLV-1 感染者の検体を用いて、Tax、HBZ、宿主遺伝子の発現を single-cell RNA-seq (scrRNA-seq)、CyTOF にて解析し、Tax 及び HBZ の発がんにおける意義について解析した。また、異なる病型からの解析症例数を増やし、ウイルス遺伝子の発現と宿主遺伝子発現プロファイルとの関係を解析した。

### ④HBZ タンパク質、HBZ RNA と EZH2 結合の発がんにおける意義

申請者はこれまでの解析にて HBZ タンパク質、HBZ RNA が共にヒストンメチル化酵素 EZH2 に結合することを見出した。また、各々を導入した CD4 陽性 T リンパ球を用いた RNA-seq、ATAC-seq の結果から、HBZ タンパク質、HBZ RNA 共に EZH2 が関連する分子やパスウェイに影響を及ぼすことが示唆されている。その分子基盤を解析した。

・HBZ タンパク質、HBZ RNA が EZH2 との結合を介して制御する宿主遺伝子を RNA-seq、ATAC-seq の結果より同定し、ATL 細胞株でのノックダウン (RNAi)、ノックアウト (CRISPR/CAS9) を通して ATL 発がんにおける役割について解析した。

・HBZ-Tg マウスと EZH2 のコンディショナルノックアウトマウスの作製を進めており、HBZ が惹起する炎症及び T リンパ腫への関与を生体レベルで解析した。

### ⑤HBZ タンパク質、HBZ RNA の発現制御機構

先行研究にて、HBZ のプロモーター活性が HBZ RNA の細胞内局在に関与することを見出している。この所見は HBZ が核内で機能的 RNA として作用するか、細胞質で HBZ タンパク質の鋳型となるかに HBZ RNA の発現レベルが関与していることを示唆している。HBZ RNA とタンパク質の発現レベルとその作用について解析した（細胞株及び臨床検体）。

#### 4. 研究成果

##### ①Tax の一過性発現が惹起するクロマチン構造の解析

Tax の発現が GFP 発現を惹起する Tax レポーター細胞株 MT1GFP および KK1GFP から Tax 発現細胞と非発現細胞をセルソーターにて分取し、ATAC-seq、ChIP-seq (H3K27ac) を施行した。パスウェイ解析、モチーフ解析の結果、Tax 発現細胞では NF- $\kappa$ B および AP-1 family に属する転写因子の結合配列を含む領域のクロマチン構造が一時的に開き、非発現細胞では CTCF 結合モチーフが有意に開いているという結果が得られ (図 4a)、短時間の Tax 発現に伴いクロマチン構造が変動していると考えられた。また、H3K27ac の ChIP-seq の結果から、Tax の発現に伴い一過性に出現する super-enhancer (SE) 領域を 263 箇所同定した (図 4b)。

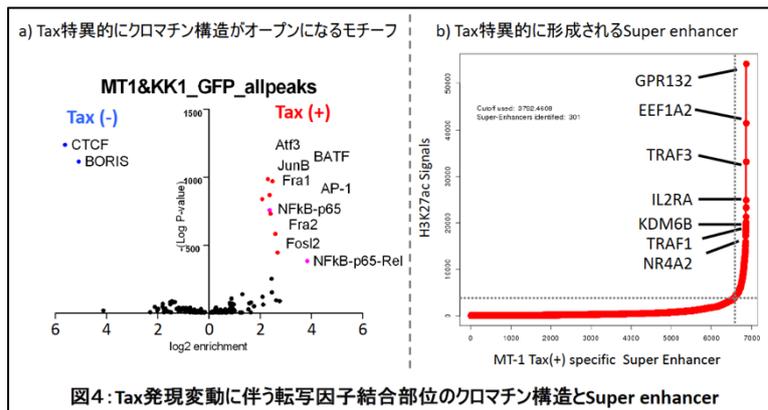


図4: Tax発現変動に伴う転写因子結合部位のクロマチン構造とSuper enhancer

領域のクロマチン構造が一時的に開き、非発現細胞では CTCF 結合モチーフが有意に開いているという結果が得られ (図 4a)、短時間の Tax 発現に伴いクロマチン構造が変動していると考えられた。また、H3K27ac の ChIP-seq の結果から、Tax の発現に伴い一過性に出現する super-enhancer (SE) 領域を 263 箇所同定した (図 4b)。SE に位置する宿主遺伝子に着目し、MT-1 細胞及び KK-1 細胞にてノックダウンを行うと、細胞増殖及び HTLV-1 の感染性が低下することが判明した。この結果より、Tax の一過性発現による SE 形成が、HTLV-1 感染細胞のクローナル増殖と新規感染の双方に重要であることが示唆された。本研究結果に関して、現在論文作成中である。

##### ②Tax の一過性発現の分子機構

臨床症例由来の ATL 細胞および感染細胞を用いて ATAC-seq を行い、完全型プロウイルスを持つ 14 例全てでプロウイルス DNA の 4000-5000bp 付近にオープンクロマチン領域を認め、同領域に転写制御因子として知られるタンパク質 EOMES が結合することを見出した。野生型・変異型 HTLV-1 クローンを導入した 293T 細胞株による p19 の産生は、変異型において有意に増加したことから、EOMES は HTLV-1 プロウイルス DNA のオープンクロマチン領域に結合し、Tax の一過性発現を制御している可能性がある。本研究結果に関し論文作成中である。

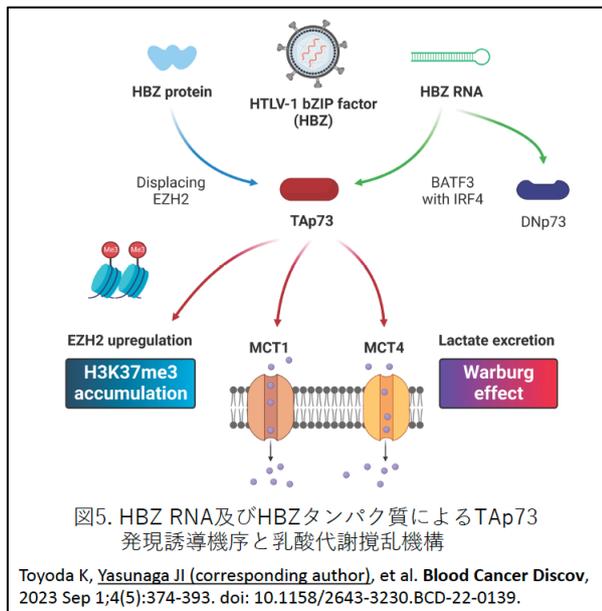
##### ③シングルセルレベルでの Tax、HBZ、宿主遺伝子発現プロファイルの解析

抗 CCR4 抗体が有効であった ATL 症例の投与前後における末梢血単核球の発現プロファイル single-cell RNA-seq (scRNA-seq) にて解析し、Tax、HBZ、宿主遺伝子発現プロファイルの解析を行った。ATL 細胞および、CD8 T 細胞において共に活性が変動しているシグナル経路を同定した。申請者は以前、本経路が ATL で活性化しており細胞増殖亢進を惹起することを報告しており、同経路が CTL に対しても作用することで免疫疲弊を惹起し、ATL 発症に関与している可能性を示唆している。現在、その分子機序に関して解析を進めている。

##### ④HBZ タンパク質、HBZ RNA における EZH2 結合の発がんにおける意義

HBZ 遺伝子の RNA 及びタンパク質をそれぞれマウスの CD4 陽性 T リンパ球へ遺伝子導入し、共に TP73 遺伝子の発現を誘導することを見出した。TP73 にはスプライシング アイソフォームとして、アポトーシス (細胞死) 促進機能を持つ TAp73 とそれを阻害する DNp73 が存在するが、HBZ RNA は TAp73・DNp73 の双方の発現を、HBZ タンパク質は TAp73 を誘導することが判明した。これらの知見と一致して、ATL の患者検体では TAp73 と DNp73 がともに高発現していること、さらに ATL 細胞株において TAp73 遺伝子をノックダウンすると細胞死が誘導されることから、TAp73 が ATL 細胞の生存に必須であると考えられた。その分子機序として、TAp73 が細胞膜に存在する乳酸輸送担体である MCT1 および MCT4 をコードする遺伝子の転写を活性化す

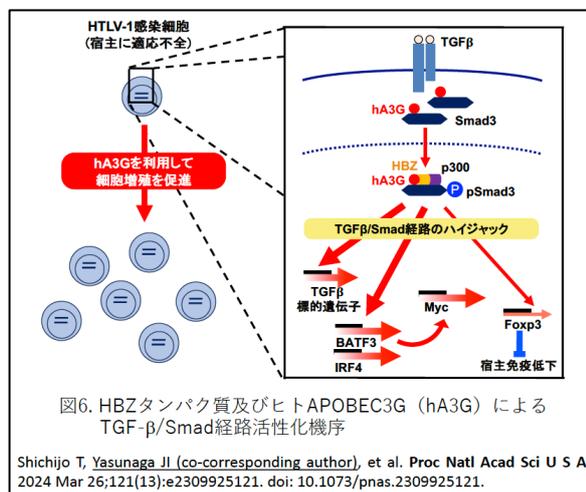
ること、さらには ATL 細胞のエピゲノム異常に重要な EZH2 も、同様の機序でその転写が活性化されることが明らかとなった。MCT1・MCT4 阻害剤である syrosingopine の有効性を検討したところ、同薬剤は *in vitro*、*in vivo* の双方で ATL 細胞株の増殖抑制効果が確認された。これらの結果は、HBZ RNA 及びタンパク質が惹起する新たな ATL 発がん機構を示しており (図 5)、国際誌 *Blood Cancer Discovery* に報告した (Toyoda K, Yasunaga JI, Shichijo T, Arima Y, Tsujita K, Tanaka A, Salah T, Zhang W, Hussein O, Sonoda M, Watanabe M, Kurita D, Nakashima K, Yamada K, Miyoshi H, Ohshima K and Matsuoka M. HTLV-1 bZIP factor-



induced reprogramming of lactate metabolism and epigenetic status promote leukemic cell expansion. *Blood Cancer Discov*, 2023 Sep 1;4(5):374-393. doi: 10.1158/2643-3230.BCD-22-0139.)。

また、本来抗レトロウイルス因子として知られている APOBEC3G (A3G)が、HBZ タンパク質と結合し、TGF- $\beta$  経路を活性化することを見出した。TGF- $\beta$  経路阻害剤 (SB431542; TGF- $\beta$  受容体 I 阻害剤, SIS3-HCl; Smad3 リン酸化阻害剤)の ATL 細胞増殖への影響を解析したところ、共に ATL 細胞の増殖を抑制した。TGF- $\beta$  経路活性化は通常 T 細胞の増殖に対しては抑制性シグナルとして働くことが知られているが、ATL 細胞においては増殖促進に寄与することが明らかとなり、ATL では TGF- $\beta$  経路活性化により周囲の宿主 T 細胞からの免疫逃避と共に自身の細胞増殖にも利用していることが明らかとなった。以上の結果より、HTLV-1 は元来抗レトロウイルス作用を持つヒト A3G を利用し、HBZ による TGF-

$\beta$  経路活性化を増強することで宿主免疫逃避と ATL 細胞増殖の両方に寄与していると考えられる (図 6)。本研究成果を国際誌 *PNAS* に報告した (Shichijo T, Yasunaga JI, Sato K, Nosaka K, Toyoda K, Watanabe M, Zhang W, Koyanagi Y, Murphy EL, Bruhn RL, Koh KR, Akari H, Ikeda T, Harris RS, Green PL, and Matsuoka M. Vulnerability to APOBEC3G linked to the pathogenicity of deltaretroviruses. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2024 Mar 26;121(13):e2309925121. doi: 10.1073/pnas.2309925121.)。



### ⑤HBZ タンパク質、HBZ RNA の発現制御機構

TGF- $\beta$ 刺激は ATL 細胞の増殖に重要な役割を果たしているが、ATL 細胞株では TGF- $\beta$ 添加により HBZ タンパク質が細胞質から核内に移行し、細胞増殖促進機能を発揮することを見出した。一方、ATL 細胞ではなく HTLV-1 感染細胞由来の細胞株では HBZ の核内移動は観察されなかった。この現象の分子機序に関して、現在論文を執筆中である。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計21件（うち査読付論文 21件 / うち国際共著 4件 / うちオープンアクセス 15件）

1. 著者名 Shichijo Takafumi, Yasunaga Jun-ichirou, Sato Kei, Nosaka Kisato, Toyoda Kosuke, Watanabe Miho, Zhang Wenyi, Koyanagi Yoshio, Murphy Edward L., Bruhn Roberta L., Koh Ki-Ryang, Akari Hirofumi, Ikeda Terumasa, Harris Reuben S., Green Patrick L., Matsuoka Masao	4. 巻 121
2. 論文標題 Vulnerability to APOBEC3G linked to the pathogenicity of deltaretroviruses	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences	6. 最初と最後の頁 e2309925121
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.2309925121	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 Yamada Asami, Yasunaga Jun ichirou, Liang Lihan, Zhang Wenyi, Sunagawa Junya, Nakaoka Shinji, Iwami Shingo, Kogure Yasunori, Ito Yuta, Kataoka Keisuke, Nakagawa Masanori, Iwanaga Masako, Utsunomiya Atae, Koh Ki Ryang, Watanabe Toshiki, Nosaka Kisato, Matsuoka Masao	4. 巻 115
2. 論文標題 Anti HTLV 1 immunity combined with proviral load as predictive biomarkers for adult T cell leukemia lymphoma	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 310 ~ 320
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.15997	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 Hirano Taichi, Tatetsu Hiro, Ueno Shikiko, Shichijo Takafumi, Furukawa Shota, Tsujihashi Mizuho, Miyakawa Toshikazu, Shiraiishi Shinya, Higuchi Yusuke, Uchiba Mitsuhiro, Yasunaga Jun-ichirou, Nosaka Kisato, Matsuoka Masao	4. 巻 63
2. 論文標題 Significant response of patients with transformed follicular lymphoma with rapid disease progression to CAR-T therapy	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Clinical and Experimental Hematopathology	6. 最初と最後の頁 266 ~ 269
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3960/jslrt.23033	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 Nakamura Tomofumi, Okumura Mayu, Takamune Nobutoki, Hirotsu Tatsunori, Sugiura Masaharu, Yasunaga Junichiro, Nakata Hiroto	4. 巻 3
2. 論文標題 Conversion of raltegravir carrying a 1,3,4-oxadiazole ring to a hydrolysis product upon pH changes decreases its antiviral activity	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 PNAS Nexus	6. 最初と最後の頁 1 ~ 12
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/pnasnexus/pgad446	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 Furuta Rie, Tatetsu Hiro, Yasunaga Jun-ichirou, Ueno Mitsunori, Oshiro Kento, Kumanomido Satoshi, Kawano Yawara, Higuchi Yusuke, Honda Yumi, Mikami Yoshiki, Nosaka Kisato, Matsuoka Masao	4. 巻 20
2. 論文標題 Waldenstrom's macroglobulinemia-like B cell lymphoma with MYD88 L265P mutation and t(14;18)(q32;q21) involving IGH-MALT1	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Leukemia Research Reports	6. 最初と最後の頁 100389 ~ 100389
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.lrr.2023.100389	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 Shichijo Takafumi, Tatetsu Hiro, Nosaka Kisato, Higuchi Yusuke, Kikukawa Yoshitaka, Toyoda Kosuke, Shiraishi Shinya, Yasunaga Jun-ichirou, Matsuoka Masao	4. 巻 64
2. 論文標題 Robust prognostic value of histologic transformation in patients with early progression of follicular lymphoma	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Leukemia & Lymphoma	6. 最初と最後の頁 1706 ~ 1710
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/10428194.2023.2226429	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 Tatetsu Hiro, Higuchi Yusuke, Shichijo Takafumi, Oda Kazutaka, Nakata Hiroto, Yasunaga Jun-ichirou, Nosaka Kisato, Matsuoka Masao	4. 巻 118
2. 論文標題 Prophylactic effect of tixagevimab-cilgavimab on COVID-19 infection and death in Japanese patients with B cell lymphoma	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 International Journal of Hematology	6. 最初と最後の頁 303 ~ 305
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12185-023-03629-4	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 Beauvois Aurelie, Gazon Helene, Chauhan Pradeep Singh, Jamakhani Majeed, Jacques Jean-Rock, Thiry Marc, Dejardin Emmanuel, Valentin Emmanuel Di, Twizere Jean-Claude, Peloponese Jean-Marie, Njock Makon-Sebastien, Yasunaga Jun-ichirou, Matsuoka Masao, Hamaidia Malik, Willems Luc	4. 巻 120
2. 論文標題 The helicase-like transcription factor redirects the autophagic flux and restricts human T cell leukemia virus 1 infection	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences	6. 最初と最後の頁 e2216127120
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.2216127120	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 Toyoda Kosuke, Yasunaga Jun-ichirou, Shichijo Takafumi, Arima Yuichiro, Tsujita Kenichi, Tanaka Azusa, Salah Tarig, Zhang Wenyi, Hussein Osama, Sonoda Miyu, Watanabe Miho, Kurita Daisuke, Nakashima Kazutaka, Yamada Kyohei, Miyoshi Hiroaki, Ohshima Koichi, Matsuoka Masao	4. 巻 4
2. 論文標題 HTLV-1 bZIP Factor-Induced Reprogramming of Lactate Metabolism and Epigenetic Status Promote Leukemic Cell Expansion	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Blood Cancer Discovery	6. 最初と最後の頁 374 ~ 393
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/2643-3230.BCD-22-0139	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 Sakurada-Aono Maki, Sakamoto Takashi, Kobayashi Masayuki, Takiuchi Yoko, Iwai Fumie, Tada Kohei, Sasanuma Hiroyuki, Hirabayashi Shigeki, Murakawa Yasuhiro, Shirakawa Kotaro, Sakamoto Chihiro, Shindo Keisuke, Yasunaga Jun-ichirou, Matsuoka Masao, Pommier Yves, Takeda Shunichi, Takaori-Kondo Akifumi	4. 巻 657
2. 論文標題 HTLV-1 bZIP factor impairs DNA mismatch repair system	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 43 ~ 49
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2023.03.049	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 Kameda Takuro, Kataoka Keisuke, Kamiunten Ayako, Hidaka Michihiro, Miyoshi Hiroaki, Nakano Nobuaki, Nosaka Kisato, Yoshimitsu Makoto, Yasunaga Jun-ichirou, et al.	4. 巻 NA
2. 論文標題 Integrated genetic and clinical prognostic factors for aggressive adult T-cell leukemia/lymphoma	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Haematologica	6. 最初と最後の頁 NA
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3324/haematol.2022.281510	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 Yasunaga Jun-ichirou	4. 巻 117
2. 論文標題 Viral, genetic, and immune factors in the oncogenesis of adult T-cell leukemia/lymphoma	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 International Journal of Hematology	6. 最初と最後の頁 504 ~ 511
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12185-023-03547-5	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 Fuji Shigeo, Yasunaga Jun-ichirou, Watanabe Eri, Matsuoka Masao, Uchimar Kaoru, Ishikawa Jun	4. 巻 107
2. 論文標題 Pseudo-progression of adult T-cell leukemia-lymphoma after cord blood transplantation	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Haematologica	6. 最初と最後の頁 2756 ~ 2759
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3324/haematol.2022.281175	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 Shichijo Takafumi, Nosaka Kisato, Tatetsu Hiro, Higuchi Yusuke, Endo Shinya, Inoue Yoshitaka, Toyoda Kosuke, Kikukawa Yoshitaka, Kawakita Toshiro, Yasunaga Jun ichirou, Matsuoka Masao	4. 巻 198
2. 論文標題 Beneficial impact of first line mogamulizumab containing chemotherapy in adult T cell leukaemia lymphoma	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 British Journal of Haematology	6. 最初と最後の頁 983 ~ 987
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/bjh.18281	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 Shichijo Takafumi, Tatetsu Hiro, Nosaka Kisato, Higuchi Yusuke, Kikukawa Yoshitaka, Inoue Yoshitaka, Toyoda Kosuke, Yasunaga Jun ichirou, Matsuoka Masao	4. 巻 3
2. 論文標題 Predictive impact of soluble interleukin 2 receptor and number of extranodal sites for identification of patients at very high risk of CNS relapse in diffuse large B cell lymphoma	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 eJHaem	6. 最初と最後の頁 385 ~ 393
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jha2.393	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 Yasunaga Jun-ichirou	4. 巻 11
2. 論文標題 Strategies of Human T-Cell Leukemia Virus Type 1 for Persistent Infection: Implications for Leukemogenesis of Adult T-Cell Leukemia-Lymphoma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Frontiers in Microbiology	6. 最初と最後の頁 979
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fmicb.2020.00979	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 Higuchi Yusuke, Yasunaga Jun-ichirou, Mitagami Yu, Tsukamoto Hirotake, Nakashima Kazutaka, Ohshima Koichi, Matsuoka Masao	4. 巻 117
2. 論文標題 HTLV-1 induces T cell malignancy and inflammation by viral antisense factor-mediated modulation of the cytokine signaling	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences	6. 最初と最後の頁 13740 ~ 13749
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.1922884117	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 Murata Megumi, Yasunaga Jun-ichirou, Washizaki Ayaka, Seki Yohei, Kuramitsu Madoka, Tan Wei Keat, Hu Anna, Okuma Kazu, Hamaguchi Isao, Mizukami Takuo, Matsuoka Masao, Akari Hirofumi	4. 巻 17
2. 論文標題 Frequent horizontal and mother-to-child transmission may contribute to high prevalence of STLV-1 infection in Japanese macaques	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Retrovirology	6. 最初と最後の頁 15
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12977-020-00525-1	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 Azusa, Ishitsuka Yasuhiro, Ohta Hiroki, Fujimoto Akihiro, Yasunaga Jun-ichirou, Matsuoka Masao	4. 巻 16
2. 論文標題 Systematic clustering algorithm for chromatin accessibility data and its application to hematopoietic cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 PLOS Computational Biology	6. 最初と最後の頁 e1008422
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pcbi.1008422	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 Penova Marina, Kawaguchi Shuji, Yasunaga Jun-ichirou, et al.	4. 巻 118
2. 論文標題 Genome wide association study of HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis in the Japanese population	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences	6. 最初と最後の頁 e2004199118
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.2004199118	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 Izaki Mikiko, Yasunaga Jun-ichirou, Nosaka Kisato, Sugata Kenji, Utsunomiya Hayato, Suehiro Youko, Shichijo Takafumi, Yamada Asami, Sugawara Yasuhiko, Hibi Taizo, Inomata Yukihiro, Akari Hirofumi, Melamed Anat, Bangham Charles, Matsuoka Masao	4. 巻 17
2. 論文標題 In vivo dynamics and adaptation of HTLV-1-infected clones under different clinical conditions	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 PLOS Pathogens	6. 最初と最後の頁 e1009271
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.ppat.1009271	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27件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 山田麻美、安永純一郎、Lihan Liang, Wenyi Zhang, 砂川純也、中岡慎治、岩見真吾、木暮泰寛、伊藤勇太、片岡圭亮、中川正法、岩永正子、宇都宮與、高起良、渡邊俊樹、野坂生郷、松岡雅雄
2. 発表標題 HTLV-1関連疾患発症リスク判定におけるGag免疫応答の意義
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 渡辺 美穂、安永 純一郎、Salah Tarig, Hussein Osama, 野坂 生郷、松岡 雅雄
2. 発表標題 樹状細胞形質を有するATL細胞のHTLV-1特異的免疫応答における意義
3. 学会等名 第9回日本HTLV-1学会総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Osama Hussein, Kosuke Toyoda, Masao Matsuoka, Jun-ichirou Yasunaga.
2. 発表標題 Unveiling the impact of anti-CCR4 mAb treatment on immune cell dynamics in ATL patients.
3. 学会等名 9th Annual Meeting of the Japanese HTLV-1 Society
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 張 文怡, 安永 純一郎, 七條 敬文, 松岡 雅雄
2. 発表標題 TGF- 活性化によるHBZタンパクの局在変化はATL発がんに寄与する
3. 学会等名 第85回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 平野太一, 立津央, 樋口悠介, 七條敬文, 上野志貴子, 安永 純一郎, 野坂生郷, 松岡雅雄
2. 発表標題 Effect of CAR-T therapy on LBCL patients with progression disease (PD) just before infusion
3. 学会等名 第85回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Kisato Nosaka, Hiro Tatetsu , Yusuke Higuchi, Takafumi Shichijo, Kazutaka Oda ,Hiroto Nakata, Jun-ichirou Yasunaga, Masao Matsuoka
2. 発表標題 Prophylactic effect of tixagevimab-cilgavimab on COVID-19 infection in B-cell lymphoma
3. 学会等名 第85回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Miho Watanabe, Jun-ichirou Yasunaga, Salah Tarig, Hussein Osama, Kisato Nosaka, Masao Matsuoka.
2. 発表標題 ATL cells with dendritic cell markers induce immune responses to HTLV-1.
3. 学会等名 第85回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Hiro Tatetsu, Takafumi Shichijo, Kisato Nosaka, Yusuke Higuchi, Jun-ichirou Yasunaga, Masao Matsuoka.
2. 発表標題 Impact of sensitivity to 2nd and 3rd line therapy in refractory/relapsed large B-cell lymphoma.
3. 学会等名 第85回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Mikiko Izaki, Hiro Tatetsu, Kiho Yokoo, Hotaka Namie, Himari Kudo, Yusuke Higuchi, Takafumi Shichijo, Jun-ichirou Yasunaga, Yoshiki Mikami, Kisato Nosaka, Masao Matsuoka.
2. 発表標題 EBV-associated T and B cell lymphoproliferative disorder after autologous PBSCT for B cell lymphoma.
3. 学会等名 第85回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Nao Nishimura, Kisato Nosaka, Mizuho Tsujihashi, Hayato Daitoku, Hiroto Nakata, Jun-ichirou Yasunaga, Masao Matsuoka.
2. 発表標題 Five months lasting persistent positivity of SARS-CoV-2 and recurrent COVID-19 in a patient with CLL.
3. 学会等名 第85回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 園田未祐, 安永純一郎, 野坂生郷, 田中梓, 松岡雅雄
2. 発表標題 A novel mechanism for HTLV-1 replication by open chromatin region in the provirus
3. 学会等名 第70回日本ウイルス学会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Tarig Salah, Jun-ichirou Yasunaga, Takafumi Shichijo, Masao Matsuoka.
2. 発表標題 The Roles of Yin Yang 1 in the persistence of HTLV-1.
3. 学会等名 82nd Annual Meeting of the Japanese Cancer Association
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Osama Hussein, Kosuke Toyoda, Masao Matsuoka, Jun-ichirou Yasunaga.
2. 発表標題 Immune Restoration in ATL Patients After Anti-CCR4 mAb Treatment.
3. 学会等名 82nd Annual Meeting of the Japanese Cancer Association
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 野坂生郷、立津央、樋口悠介、古川翔大、七條敬文、安永純一朗、川上史、三上芳喜、加留部謙之輔、松岡雅雄
2. 発表標題 診断に苦慮したATLL with HTLV-1-infected HRS-like cellsの1例
3. 学会等名 第63回日本リンパ網内系学会総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Jun-ichirou Yasunaga
2. 発表標題 Strategies of HTLV-1 for persistent infection and leukemogenesis of 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 豊田 康祐、安永 純一朗、田中 梓、栗田 大輔、渡辺 美穂、七條 敬文、三好 寛明、大島 孝一、松岡 雅雄
2. 発表標題 HTLV-1 bZIP factorが誘導するTAp73は、MCT1・MCT4双方の発現を介してがん代謝の乳酸排泄を促進する
3. 学会等名 第81回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 張 文怡、安永 純一朗、七條 敬文、栗田 大輔、松岡 雅雄
2. 発表標題 HTLV-1 bZIP factorタンパク質の細胞内局在変動と病原性における役割
3. 学会等名 第81回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 山田 麻美、安永 純一朗、砂川 純也、中岡 慎治、岩見 真吾、木暮 泰寛、伊藤 勇太、片岡 圭亮、中川 正法、岩永 正子、内丸 薫、宇都宮 與、高 起良、渡邊 俊樹、野坂 生郷、松岡 雅雄
2. 発表標題 Evaluation of the risk of HTLV-1-associated diseases by analyzing immune responses and proviral load
3. 学会等名 第84回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 渡辺 美穂、安永 純一朗、野坂 生郷、松岡 雅雄
2. 発表標題 Monocyte/macrophage-like subpopulation in adult T-cell leukemia cells identified by mass cytometry
3. 学会等名 第84回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 七條 敬文、野坂 生郷、立津 央、樋口 悠介、遠藤 慎也、井上 明威、豊田 康祐、菊川 佳敬、河北 敏郎、安永 純一郎、松岡 雅雄
2. 発表標題 Impact of mogamulizumab-containing chemotherapy on survival in newly diagnosed aggressive ATL
3. 学会等名 第84回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 園田 未祐、安永 純一郎、野坂 生郷、田中 梓、松岡 雅雄
2. 発表標題 HTLV-1プロウイルス内部に存在するオープンクロマチン領域による新たなウイルス複製制御機構
3. 学会等名 第69回日本ウイルス学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 栗田大輔、安永純一郎、田中梓、松岡雅雄
2. 発表標題 Transient activation of super-enhancers and transcription of cellular genes induced by HTLV-1 Tax
3. 学会等名 第79回日本癌学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 井崎幹子、安永純一郎、野坂生郷、松岡雅雄
2. 発表標題 Dynamics of HTLV-1 infected cell clones and the influence of host immune response
3. 学会等名 第79回日本癌学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 豊田康祐、安永純一郎、田中梓、松岡雅雄
2. 発表標題 HTLV-1 bZIP factor RNA and Protein induce TP73 to enhance the survival of ATL cells
3. 学会等名 第79回日本癌学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 豊田康祐、安永純一郎、田中梓、渡辺美穂、松岡雅雄
2. 発表標題 HBZ RNAとタンパク質はEZH2を機能阻害することによりTP73を発現誘導する
3. 学会等名 第82回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山田麻美、七條敬文、樋口悠介、安永純一郎、野坂生郷、松岡雅雄、中川正法
2. 発表標題 HTLV-1 関連疾患におけるプロウイルス構造と宿主免疫の違い
3. 学会等名 第82回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Jun-ichirou Yasunaga
2. 発表標題 Molecular mechanisms of oncogenesis induced by HTLV-1
3. 学会等名 The 21st Kumamoto AIDS Seminar (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020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
---------	---------