

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

- 事業名：(日本語) 臨床ゲノム情報統合データベース整備事業
(英語) Program for an Integrated Database of Clinical and Genomic Information.
- 研究開発課題名：(日本語) ヒトとウイルスのゲノム情報と臨床情報の統合による HTLV-1 関連疾患の診療支援全国ネットワークの確立
(英語) Establishment of nation-wide diagnosis support network of HTLV-1 associated diseases based on integrated analysis of human and virus genomes, and clinical parameters.
- 研究開発担当者
研究開発課題名：(日本語) 京都大学大学院医学研究科・教授・松田文彦
(英語) Fumihiko Matsuda, Professor, Kyoto University Graduate School of Medicine
- 実施期間：平成 29 年 9 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日
- 分担研究
開発課題名：(日本語) HTLV-1 関連疾患における臨床・ゲノム情報を統合したデータストレージの構築と疾患関連遺伝因子の同定
(英語) Development of genotype phenotype-integrated database of HTLV-1 related diseases for identification of pathogenic genetic variations.
- 研究開発分担者
所属 役職 氏名：(日本語) 京都大学大学院医学研究科・教授・松田 文彦
(英語) Fumihiko Matsuda, Professor, Kyoto University Graduate School of Medicine
- 分担研究
開発課題名：(日本語) HAM 患者悉皆登録システムと連動した臨床ゲノム情報基盤の構築
(英語) Establishment of Clinical and Genomic Information Platform by using HAM patients comprehensive registration system
- 研究開発分担者
所属 役職 氏名：(日本語) 聖マリアンナ医科大学大学院・教授 山野嘉久
(英語) Yoshihisa Yamano, Professor, Graduate School of Medicine, St.Marianna University School of Medicine.
- 分担研究
開発課題名：(日本語) 全国共同 HTLV-1 キャリアのコホート研究組織(JSPFAD)を通じた検体供給と疫学情報解析およびキャリアサポート体制整備
(英語) Sample collection, epidemiological analysis and establishment of support system of HTLV-1 infected persons collaborating with Joint Study on Prognostic Factors of ATL Development (JSPFAD)
- 研究開発分担者
所属 役職 氏名：(日本語) 東京大学大学院新領域創成科学研究科・教授 内丸 薫
(英語) Kaoru Uchimaru, Professor, Graduate School of Frontier Sciences, The University of Tokyo
- 分担研究
開発課題名：(日本語) HTLV-1 プロウイルスとゲノム組み込み部位の解析による病態解明と発症危険群の同定
(英語) Analysis of HTLV-1 pathogenesis and identification of high-risk carriers by characterization of HTLV-1 provirus and its integration sites.
- 研究開発分担者
所属 役職 氏名：(日本語) 熊本大学大学院生命科学研究部・教授・松岡雅雄
(英語) Masao Matsuoka, Professor, Kumamoto University Faculty of Life Sciences,

分担研究 開発課題名：	(日本語)	HTLV-1 感染者および関連疾患患者に合併する炎症性疾患の炎症促進因子の探索
	(英語)	Acceleration of inflammation by HTLV-1 infection in carriers and patients with rheumatic diseases
研究開発分担者 所属 役職 氏名：	(日本語)	宮崎大学医学部内科学・教授 岡山昭彦
	(英語)	Akihiko Okayama, Professor, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, University of Miyazaki
分担研究 開発課題名：	(日本語)	大規模前向きコホートを用いた HTLV-1 感染と関連疾患の発症に関わるリスク因子の解明
	(英語)	Large-scale prospective cohort study investigating the risk factors relevant to onset with HTLV-I-associated diseases.
研究開発分担者 所属 役職 氏名：	(日本語)	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科・教授 川上 純
	(英語)	Atsushi Kawakami, Professor, Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences.
分担研究 開発課題名：	(日本語)	HTLV-1 感染多発地域におけるキャリア対策と発症リスク因子の解明
	(英語)	A study for welfare of HTLV-1 carriers and elucidation of their risk to develop ATL.
研究開発分担者 所属 役職 氏名：	(日本語)	鹿児島大学学術研究院医歯学域医学系・教授 石塚賢治
	(英語)	Kenji Ishitsuka, Professor, Center for Chronic Viral Diseases, Kagoshima University Graduate School of Medical and Dental Sciences

II. 成果の概要（総括研究報告）

① 全国の医療機関を通じた検体収集

全国規模での検体収集の実現に向けて、収集する検体の範囲、効率的な収集体制、収集にあたっての課題等を研究班で議論し、意見集約を行った。一連の議論を踏まえて、まずは既に収集済み、あるいは本年度に収集した患者（HAM/TSP・ATL）、無症候 HTLV-1 キャリア、健常者（HTLV-1 非感染者）の検体提供を受けた。検体の内訳は、HTLV-1 非感染者 1,135 検体（うち HTLV-1 感染未測定 150 検体含む）、無症候 HTLV-1 キャリア 563 検体、HAM/TSP 症例 224 検体、ATL 症例 57 検体の計 1,979 検体であった。検体の収集体制については、次年度以降も引き続き検討する。

② 収集検体の宿主ゲノム解析・ウイルスゲノム解析・PVL 測定

本年度は、HAM/TSP 患者検体を対象に、全ゲノムシーケンス（100 例）、網羅的 SNP 解析（60 例）を実施した。加えて、本年度に収集した 1,919 検体について、研究開発者らが独自に開発した方法を用いて、HLA アレルのタイピング（HLA-A、-C、-B、-DRB1、-DQB1、-DPB1）を行った（Kawaguchi *et al.*, *Hum Mut*, 2017）。ウイルスゲノムに関しては、松田班では、プロウイルス組込み部位とウイルスゲノム配列を同時に効率良く解析できる新手法の開発に着手した。テストケースとして 10 検体を選択し、制限酵素や PCR 条件等の最適化を行って計 636 箇所（検体当たり 30～120 箇所）のプロウイルス組込み部位を同定した。松岡班では、Long PCR 増幅によるプロウイルス内部配列解析法を確立し、HTLV-1 キャリアおよび HAM 検体の計 48 検体のプロウイルスの変異解析と PVL 測定を行った。今後、従来法や全ゲノムシーケンス結果との比較解析を行いこれらの実験系の統合や実用性評価を進める。

これまでに網羅的 SNP 解析が完了した、HAM/TSP 患者（753 例）と無症候性キャリア（899 検体）を用いてゲノムワイド関連解析を行い、HLA 領域が疾患と関連することを明らかにした。加えて、HLA 6 遺伝子のタイピング結果の解析（HAM/TSP 患者 651 検体、無症候性キャリア 804 検体）から、HAM/TSP と関連する 4 種類のリスクアレルと 3 種類の抵抗性アレルを同定した。この結果は、抗原提示ドメインに関わる特定のアミノ酸残基が、HAM/TSP と有意に関連していることを示している。

③ 臨床ゲノム情報を統合したデータストレージの構築

分担研究機関から提供を受けたデータの蓄積・共有のためのデータストレージ (DS) の構築、ならびに管理・運営体制を整備した。この DS では、研究代表者らが別途開発した情報管理システムを活用している。当該システムでは、クラウド上で個人情報と臨床・ゲノム情報とを管理できるようにすることで、他施設にまたがる患者の情報統合を可能になっている。登録された個人情報は、高いセキュリティレベルで暗号化され、登録情報を統合するための検索や照合は、暗号化した個人情報を複号することなく行える。本年度に整備した DS には、事業の開始以前に収集した検体を含め、1,319 検体の情報を DS に登録した。これらの検体には個人情報が付随していないため、DS に個人情報は登録されていないが、これから収集・登録する検体については、倫理承認を得て個人情報の登録を積極的に進める。なお、臨床ゲノム情報統合データベースへの登録に関して、2次班 (奥野班) と協議の上、特に本課題で重要な HLA 情報の登録に適したフォーマットの策定を行った。

④ 患者フォローアップ・診断ネットワークの整備

ゲノム解析結果に基づく診断支援ネットワークを確立するための基本的プロトコルについて、特に一連の研究の成果として得られた HLA の遺伝型をリスク評価に活用する方法について検討を進めた。HAM 患者悉皆登録システムや JSPFAD の登録者を端緒として、ゲノム情報を臨床に活用する方法について、次年度以降も継続して検討を行う。

① Collection of samples through medical institutions nationwide

In order to implement a nationwide collection of samples, we held discussions regarding the types of samples to be collected, efficient collection systems, issues for collection, etc., and exchanged opinions. We decided to start by accepting DNA samples from patients (HAM / TSP · ATL), asymptomatic HTLV-1 carriers, and healthy individuals (HTLV-1 non-infected persons) that had already been collected or were collected this year. We received 1,135 samples of HTLV-1 non-infected persons (including 150 samples from persons of unknown HTLV-1 infection status), 563 asymptomatic HTLV-1 carriers, 224 HAM / TSP cases and 57 samples of ATL cases totaling 1,979 samples. We will continue to consider the collection system of samples from the next fiscal year onwards.

② Host genome analysis of collected samples · Viral genome analysis · PVL measurement

This fiscal year, we conducted whole genome sequencing (100 cases) and comprehensive SNP analysis (in 60 cases) for HAM / TSP patient samples. In addition, for 1,919 samples collected this fiscal year, we performed HLA allele typing (HLA-A, -C, -B, -DRB1, -DQB1, -DPB1) by using a method that we developed (Kawaguchi et al., Hum Mut, 2017). Regarding the viral genome, Matsuda group has started to develop a new method that can efficiently analyze the provirus integration site and the viral genome sequence at the same time. Ten samples were selected as test cases, optimization of restriction enzymes and PCR conditions were performed to identify a total of 636 provirus integration sites (30 to 120 sites per sample). Matsuoka group established a proviral internal sequence analysis method by Long PCR amplification and performed mutation analysis and PVL measurement of 48 HTLV-1 carrier samples and HAM samples. We will compare our results with those obtained by conventional methods and whole genome sequencing, and evaluate the practicality of these experimental systems.

We performed a genome-wide association analysis using 753 HAM / TSP patients and 899 asymptomatic carriers and revealed the association of the HLA region with disease. In addition, we sequenced six HLA genes in 651 HAM / TSP patients and 804 asymptomatic carriers, and identified four risk alleles and three protective alleles associated with HAM / TSP. Our results showed that specific amino acid residues in the antigen presenting domain are significantly associated with HAM / TSP.

③ Construction of data storage that integrates clinical genomic information

The construction of data storage (DS) for accumulation and sharing of data received from collaborators, and maintenance and development of a management system were undertaken. The DS utilizes an information management system that we developed. By allowing cloud-based management of personal information and clinical / genomic information, it is possible to integrate patient information from various facilities. Personal information is encrypted, and retrieval / collation to integrate patient information can be performed without decrypting personal information. This fiscal year, we registered information of 1,319 samples in the DS, including samples collected before the start of the project. Personal information is not registered in the DS since it was not provided for these samples, but for future samples we will proactively register personal information after obtaining ethical approval. Regarding registration in the clinical genome information consolidated database, we devised a format suitable for registration of HLA information in consultation with Okuno group.

④ Patient follow-up · Development of a diagnostic network

We examined the basic protocols for establishing a diagnostic support network based on the results of genomic analyses, especially on methods to utilize the HLA genotypes for risk assessment. We will continue to develop methods to clinically utilize genomic information, beginning with those registered in the HAM patient registration system and JSPFAD registrants.

Ⅲ. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧 (国内誌 7 件、国際誌 12 件)

1. Kawaguchi, S., Higasa, K., Shimizu, M., Yamada, R. and Matsuda, F. (2017) HLA-HD: An accurate HLA typing algorithm for next-generation sequencing data. *Hum. Mutat.* in press.
2. Willems, L., Hasegawa, H., Accolla, R., Bangham, C., Bazarbachi, A., Bertazzoni, U., Carneiro-Proietti, A.B., Cheng, H., Chieco-Bianchi, L., Ciminale, V., Coelho-Dos-Reis, J., Esparza, J., Gallo, R.C., Gessain, A., Gotuzzo, E., Hall, W., Harford, J., Hermine, O., Jacobson, S., Macchi, B., Macpherson, C., Mahieux, R., Matsuoka, M., Murphy, E., Peloponese, J.M., Simon, V., Tagaya, Y., Taylor, G.P., Watanabe, T. and Yamano, Y. (2016) Reducing the global burden of HTLV-1 infection: An agenda for research and action. *Antiviral. Res.* 11, 41-48.
3. Gallo, R.C., Willems, L., Hasegawa, H.; Global Virus Network's Task Force on HTLV-1: Accolla, R., Bangham, C., Bazarbachi, A., Bertazzoni, U., Anna, B., Cheng, H., Chieco-Bianchi, L., Ciminale, V., Gessain, A., Gotuzzo, E., Hall, W., Hermine, O., Jacobson, S., Macchi, B., Mahieux, R., Matsuoka, M., McSweeney, E., Murphy, E.L., Péloponèse, J.M., Reis, J., Simon, V., Tagaya, Y., Taylor, G.P., Watanabe, T. and Yamano, Y. (2016) Screening transplant donors for HTLV-1 and -2. *Blood.* 128, 3029-3031.
4. Terada, Y., Kamoi, K., Ohno-Matsui, K., Miyata, K., Yamano, C., Coler-Reilly, A. and Yamano, Y. (2017)

Treatment of rheumatoid arthritis with biologics may exacerbate HTLV-1-associated conditions: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 96, e6021.

5. 山野嘉久 (2016) HAM に対するヒト化 CCR4 抗体の医師主導治験 *臨床評価* 43, 418-421.
6. 新谷奈津美・山野嘉久 (2017) HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) の分子病態と治療 *血液内科* 74, 373-379.
7. Aoki, S., Firouzi, S., López, Y., Yamochi, T., Nakano, K., Uchimaru, K., Utsunomiya, A., Iwanaga, M. and Watanabe, T. (2016) Transition of adult T-cell leukemia/lymphoma clones during clinical progression. *Int. J. Hematol.* 104, 330-337.
8. Fuji, S., Inoue, Y., Utsunomiya, A., Moriuchi, Y., Uchimaru, K., Choi, I., Otsuka, E., Henzan, H., Kato, K., Tomoyose, T., Yamamoto, H., Kurosawa, S., Matsuoka, K.I., Yamaguchi, T. and Fukuda, T. (2016) Pretransplantation Anti-CCR4 Antibody Mogamulizumab Against Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma Is Associated With Significantly Increased Risks of Severe and Corticosteroid-Refractory Graft-Versus-Host Disease, Non-relapse Mortality, and Overall Mortality. *J. Clin. Oncol.* 34, 3426-3433.
9. Nakano, K., Uchimaru, K., Utsunomiya, A., Yamaguchi, K. and Watanabe, T. (2016) Dysregulation of c-Myb pathway by aberrant expression of proto-oncogene MYB provides the basis for malignancy in adult T-cell leukemia/lymphoma cells. *Clin. Cancer Res.* 22, 5915-5928.
10. Farmanbar, A., Firouzi, S., Park, S.J., Nakai, K., Uchimaru, K. and Watanabe, T. (2017) Multidisciplinary insight into clonal expansion of HTLV-1-infected cells in adult T-cell leukemia via modeling by deterministic finite automata coupled with high-throughput sequencing. *BMC Med. Genomics.* 10, 4.
11. Fuji, S., Yamaguchi, T., Inoue, Y., Utsunomiya, A., Moriuchi, Y., Uchimaru, K., Owatari, S., Miyagi, T., Taguchi, J., Choi, I., Otsuka, E., Nakachi, S., Yamamoto, H., Kurosawa, S., Tobinai, K., Fukuda, T. (2017) Development of a modified prognostic index of patients with aggressive adult T-cell leukemia-lymphoma aged 70 years or younger: a possible risk-adapted management strategies including allogeneic transplantation. *Haematologica*. 2017 pii: haematol.2017.164996.
12. Kinoshita, H., Yasunaga, J.I., Shimura, K., Miyazato, P., Onishi, C., Iyoda, T., Inaba, K. and Matsuoka, M. (2017) HTLV-1 bZIP Factor Enhances T-Cell Proliferation by Impeding the Suppressive Signaling of Co-inhibitory Receptors. *PLoS Pathog.* 13, e1006120.
13. 安永純一郎・松岡雅雄 (2016) HTLV-1 プロウイルスマイナス鎖にコードされる HBZ による病原性発現機構 *血液フロンティア* 26, 513-520.
14. 古田梨愛・松岡雅雄 (2016) ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型の感染特異性 *医学のあゆみ* 257, 317-318.
15. Hashikura, Y., Umeki, K., Umekita, K., Nomura, H., Yamada, A., Yamamoto, I., Hasegawa, H., Yanagihara, K., Okayama, A. (2017) Infection of defective human T-lymphotropic virus type 1. *Hum. Cell.* 30, 117-123.
16. 岡山昭彦・梅北邦彦 (2016) HTLV-1 感染と関節リウマチ. *臨床免疫・アレルギー科* 66, 428-433.
17. Fukui, S., Nakamura, H., Takahashi, Y., Iwamoto, N., Hasegawa, H., Yanagihara, K., Nakamura, T., Okayama, A., Kawakami, A. (2017) Tumor necrosis factor alpha inhibitors have no effect on a human T-lymphotropic virus type-I (HTLV-I)-infected cell line from patients with HTLV-I-associated myelopathy. *BMC Immunol.* 18, 7.
18. 中村英樹 (2016) 【リウマチ性疾患とウイルス感染の関連】 HTLV-1 とシェーグレン症候群 *臨床免疫アレルギー科* 66, 419-427.
19. 中村英樹 (2016) 慢性炎症の病態 シェーグレン症候群 *別冊 Bio Clinica 慢性炎症と疾患* 5, 58-63.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Matsuda, F. Genomic Epidemiology of HTLV-1 Associated Diseases, Towards the Understanding of Underlying Molecular Mechanisms from HTLV-1 Infection to ATL and HAM. The 18th International Conference on Human Retrovirology: HTLV and Related Viruses. 2017年3月10日. 国内. 口頭発表.
2. 日笠幸一郎. 日本人の遺伝子リファレンスデータベースの紹介と今後の展望. 生命医薬情報学連合大会. 2016年10月1日. 国内. 口頭発表.
3. 松田文彦. 集約的オミックス解析による難病の原因究明と疾患別遺伝子診断ネットワークの構築.

難治性疾患実用化研究事業及び免疫アレルギー疾患等実用化研究事業 2016 年度合同成果報告会.
2017 年 2 月 10 日. 国内. ポスター発表.

4. 松田文彦. HTLV-1 関連疾患のゲノム疫学～HTLV-1 感染から ATL および HAM の発症への分子機構解明に向けて. 第 18 回国際人レトロウィルス HTLV 会議. 2017 年 3 月 10 日. 国外. 口頭発表.
5. Yamano, Y. Viruses in neuroimmunological disorders. 13th International Congress of Neuroimmunology (ISNI 2016). 2016 年 9 月 26-29 日. 国外. 口頭発表.
6. Yamano, Y. The New Phase of HAM/TSP Research. 18th International Conference on Human Retrovirology: HTLV and Related Viruses. 2017 年 3 月 7 日. 国内. 口頭発表.
7. Araya, N., Sato, T., Yagishita, N., Coler-Reilly, A., Uchimaru, K. and Yamano, Y. Prevalence, Incidence, and Evidence of High ATL Risk among HAM/TSP Patients. 18th International Conference on Human Retrovirology: HTLV and Related Viruses. 2017 年 3 月 8 日. 国内. 口頭発表.
8. Sato, T., Inoue, E., Yagishita, N., Araya, N., Takata, A. and Yamano, Y. Effectiveness of Low-Dose Oral Prednisolone to Treat and Slow Progression of HAM/TSP: A Nationwide Prospective Cohort Study. 18th International Conference on Human Retrovirology: HTLV and Related Viruses. 2017 年 3 月 7-10 日. 国内. ポスター発表.
9. Coler-Reilly, A., Sato, T., Matsuzaki, T., Nakagawa, M., Niino, M., Nagai, M., Nakamura, T., Takenouchi, N., Araya, N., Yagishita, N. and Yamano, Y. Daily Prednisolone Slows the Progression of HAM/TSP. 18th International Conference on Human Retrovirology: HTLV and Related Viruses. 2017 年 3 月 7-10 日. 国内. ポスター発表.
10. Yamakawa, N., Amano, S., Kawakami, H., Yamashita, H., Yagishita, N., Araya, N., Sato, T., Takata, A., Matsuo, T. and Yamano, Y. A New Index Describing Urinary Dysfunction in Patients with Human T-lymphotropic Virus Type 1-associated Myelopathy. 18th International Conference on Human Retrovirology: HTLV and Related Viruses. 2017 年 3 月 7-10 日. 国内. ポスター発表.
11. Inoue, E., Coler-Reilly, A., Araya, N., Yagishita, N., Sato, T., Takata, A. and Yamano, Y. Progression Patterns of Osame's Motor Disability Score for HAM/TSP Patients. 18th International Conference on Human Retrovirology: HTLV and Related Viruses. 2017 年 3 月 7-10 日. 国内. ポスター発表.
12. Suzuki, H., Sato, K., Kikuchi, T., Kimura, M., Arifuku, H., Komita, M., Shimada, K., Seki, K., Tachibana, M., Yagishita, N., Coler-Reilly, A., Sato, T., Araya, N., Ishikawa, M., Koike, M., Saito, Y., Takata, A. and Yamano, Y. Patient Satisfaction Survey for HAM-net Registrants. 18th International Conference on Human Retrovirology: HTLV and Related Viruses. 2017 年 3 月 7-10 日. 国内. ポスター発表.
13. Higashikuse, Y., Nagai, G., Araya, N., Yagishita, N., Sato, T. and Yamano, Y. Development of a New Assay for Quantification of HTLV-1 Proviral DNA. 18th International Conference on Human Retrovirology: HTLV and Related Viruses. 2017 年 3 月 7-10 日. 国内. ポスター発表.
14. Yuzawa, K., Matsuoka, M., Yamano, Y., Ichimaru, N., Nishikido, M., Shibagaki, Y., Sugitani, A., Nakamura, N., Mieno, M. and Yamauchi, J. High Risk with Human T-cell Leukemia Virus Type 1 for HTLV-1 Associated Myelopathy after Living Kidney Transplantation in Japan. 18th International Conference on Human Retrovirology: HTLV and Related Viruses. 2017 年 3 月 7-10 日. 国内. ポスター発表.
15. Sawada, L., Nagano, Y., Hasegawa, A., Ito, S., Sato, T. and Yamano, Y., Tanaka, Y., Masuda, T. and Kannagi, M. IL-10-mediated Signals as a Switch to Proliferation in HTLV-1-infected T Cells. 18th International Conference on Human Retrovirology: HTLV and Related Viruses. 2017 年 3 月 10 日. 国内. 口頭発表.
16. Biomarkers for Predicting Treatment Response in Patients with HTLV-1-Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis (HAM/TSP). Tamaki, K., Sato, T., Coler-Reilly, A., Inoue, E., Tsugawa, J., Yamano, Y. and Tsuboi, Y. 18th International Conference on Human Retrovirology: HTLV and Related Viruses. 2017 年 3 月 7-10 日, 国内. ポスター発表.
17. Effect of Biologic Agents on HAM/TSP with Rheumatoid Arthritis. Matsuzaki, T., Saito, M., Yamano, Y., Nagai, M., Takashima, H., Izumihara, T., Yoshitama, T. and Kubota, R. 18th International Conference on Human Retrovirology: HTLV and Related Viruses. 2017 年 3 月 7-10 日. 国内. ポスター発表.
18. Tada, M., Yamano, Y., Sato, T., Sasaki, M., Sakate, R., Hinomura, A., Hirata, M., Tanaka, H., Kojima, H., Ko-

- hara, A. and Matsuyama, A. Investigation of Human Leukocyte Antigen on Human T-Lymphotropic Virus Type-1 Associated Myelopathy (HAM) by the Rare Disease Bank. 18th International Conference on Human Retrovirology: HTLV and Related Viruses. 2017年3月7-10日. 国内. ポスター発表.
19. Kawano, N., Yamano, Y., Kawano, S., Kawamata, T., Yoshida, S., Kuriyama, T., Uchimaru, K., Marutsuka, K., Minato, S., Yamashita, K., Ochiai, H., Shimoda, K., Ishikawa, F. and Kikuchi, I. The Development of Human T-cell Leukemia Virus Type 1 (HTLV-1)-Associated Myelopathy (HAM)-Mimicking Myelitis Following Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Acute Type Adult T-cell Leukemia-lymphoma (ATL). 18th International Conference on Human Retrovirology: HTLV and Related Viruses. 2017年3月7-10日. 国内. ポスター発表.
 20. 山野嘉久. 希少難病 HAM の分子病態解明による治療薬開発の新展開. 第1回日本臨床薬理学会関東・甲信越地方会. 2016年9月3日. 国内. 口頭発表.
 21. 山野嘉久. HAM の CCR4 モノクローナル抗体療法. 第34回日本神経治療学会総会. 2016年11月3日-5日. 国内. 口頭発表.
 22. 山野嘉久. 生体腎移植における HTLV-1 感染リスクについて. 第53回大阪腎移植病理組織研究会. 2016年11月11日. 国内. 口頭発表.
 23. 山野嘉久. HAM 患者レジストリ「HAM ねっと」による難病医療の向上を目指して. AMED 連携シンポジウム. 2017年1月6日. 国内. 口頭発表.
 24. 新谷奈津美・佐藤知雄・八木下尚子・渡邊俊樹・内丸薫・山野嘉久. HAM における ATL の合併率、発症率および高リスク群に関する解析. 厚生労働省難治性疾患（神経免疫疾患）政策および実用化研究班平成28年度合同班会議. 2017年1月18-19日. 国内. 口頭発表.
 25. 山川 奈津子・天野佐亞哉・川上仁美・山下瞳・八木下尚子・新谷奈津美・佐藤知雄・松尾朋博・山野嘉久. HAM の新しい排尿障害重症度評価指標の提案. 厚生労働省難治性疾患（神経免疫疾患）政策および実用化研究班平成28年度合同班会議. 2017年1月18-19日. 国内. 口頭発表.
 26. Yamagishi, M., Nakano, K., Fujikawa, D., Kobayashi, S., Araya, K., Sato, T., Yagishita, N., Iwanaga, M., Utsunomiya, A., Tanaka, Y., Yamano, Y., Watanabe, T. and Uchimaru, K. Comparative Transcriptome Analysis of HTLV-1-infected cells and ATL cells. The 18th International Conference on Human Retrovirology, HTLV-1 and Related Viruses. 2017年3月7日. 国内. ポスター発表.
 27. Nakano, K., Yokoyama, K., Sin, S., Karasawa, N., Watanabe, T. and Uchimaru, K. Exploring New Functional aspects of HTLV-1 Rex to Manipulate Host-cellular Pathways for Viral Replication. The 18th International Conference on Human Retrovirology, HTLV-1 and Related Viruses. 2017年3月7日. 国内. ポスター発表.
 28. Kobayashi, K., Watanabe, E., Tojo, A. and Uchimaru, K. Proportion of CD4+CADM1+population predicts clinical progression in HTLV-1 asymptomatic carrier and indolent ATL. The 18th International Conference on Human Retrovirology, HTLV-1 and Related Viruses. 2017年3月8日. 国内. 口頭発表.
 29. Firouzi, S., Farmanbar, A., Sarum, S., Kobayashi, S., Nakano, K., Park, S.J., Nakai, K., Watanabe, T., Suzuki, Y. and Uchimaru, K. Comprehensive clonality Analysis of HTLV-1 infected cells integrating cells surface markers of ATL progression, genome wide profiling of provirus integration sites and mutation patterns. The 18th International Conference on Human Retrovirology, HTLV-1 and Related Viruses. 2017年3月10日. 国内. 口頭発表.
 30. Yamagishi, M., Hori, M., Fujikawa, D., Honma, D., Adachi, N., Ohsugi, T., Nakano, K., Nakashima, M., Kobayashi, S., Iwanaga, M., Utsunomiya, A., Tanaka, Y., Okada, S., Tsukasaki, K., Tobinai, K., Araki, K., Watanabe, T. and Uchimaru, K. Development and Molecular Analysis of Synthetic Lethality by Targeting EZH1/2 in ATL and HTLV-1-infected cells. The 18th International Conference on Human Retrovirology, HTLV-1 and Related Viruses. 2017年3月10日. 国内. 口頭発表.
 31. 渡邊俊樹・山岸誠・中野和民・内丸薫. がん化・悪性化の鍵となるシグナル伝達経路 ATL細胞におけるシグナル伝達系の異常な活性化の機構と意義. 第75回日本癌学会総会. 2016年10月6日. 国内. 口頭発表.
 32. Mahgoub, M., Yasunaga, J.I. and Matsuoka, M. Transient expression of human T-cell leukemia virus type 1 Tax is essential for proliferation of leukemic cells. The 23rd East Asia Joint Symposium. Taiwan. 2016年10月

18-20 日. 国外. 口頭発表.

33. Yasunaga, J.I., Furuta, R., Miura, M., Sugata, K., Saito, A., Akari, H., Shimizu, M., Matsuda, F., Ueno, T., Takenouchi, N., Fujisawa, J., Melamed, A., Bangham, C.R., Matsuoka, M. Hematopoietic Stem Cell Infected with HTLV-1 Functions As a Viral Reservoir In Vivo. 58th ASH Annual Meeting and Exposition. 2016 年 12 月 3-6 日. 国外. ポスター発表.
34. Kinoshita, H., Yasunaga, J.I., Shimura, K., Matsuoka, M. Functional Impairment of Co-Inhibitory Receptors Promotes T-Cell Proliferation in HTLV-1 Associated Adult T-Cell Leukemia Cells. 58th ASH Annual Meeting and Exposition. 2016 年 12 月 3-6 日. 国外. ポスター発表.
35. 松岡雅雄. ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型の病原性発現機構. 第 56 回日本リンパ網内系学会総会. 2016 年 9 月 1-3 日. 国内. 口頭発表.
36. 松岡雅雄. 白血病・リンパ腫とウイルス. 第 57 回日本内科学会九州支部生涯教育講演会. 2016 年 11 月 20 日. 国内. 口頭発表.
37. Ochi, Y., Kataoka, K., Nagata, Y., Kitanaka, A., Yasunaga, J.I., Iwanaga, M., Shiraishi, Y., Chiba, K., Sato-Otsubo, A., Sanada, M., Tanaka, H., Suzuki, H., Sato, Y., Shiozawa, Y., Yoshizato, T., Yoshida, K., Nosaka, K., Hishizawa, M., Imaizumi, Y., Hidaka, T., Nakamaki, T., Miyawaki, S., Tobinai, K., Miyazaki, Y., Takaori-Kondo, A., Shibata, T., Miyano, S., Shimoda, K., Matsuoka, M., Watanabe, T., and Ogawa, S. Prognostic Relevance of Integrated Molecular Profiling in Adult T-cell Leukemia / lymphoma. 第 75 回日本癌学会学術総会. 2016 年 10 月 6-8 日. 国内. 口頭発表.
38. Matsuoka, M., and Yasunaga, J.I. Leukemogenesis by human T-cell Leukemia virus type 1 (HTLV-1). 第 75 回日本癌学会学術総会. 2016 年 10 月 6-8 日. 国内. 口頭発表.
39. Kinoshita, H., Yasunaga, J.I., and Matsuoka, M. HBZ promotes proliferation of CD4+ T cells by interfering the suppressive function of co-inhibitory molecules. 第 75 回日本癌学会学術総会. 2016 年 10 月 6-8 日. 国内. 口頭発表.
40. Mahgoub, M., Yasunaga, J.I., and Matsuoka, M. Transient expression episodes of HTLV-1 Tax are essential for survival of adult T-cell leukemic cells. 第 75 回日本癌学会学術総会. 2016 年 10 月 6-8 日. 国内. 口頭発表.
41. Kataoka, K., Nagata, Y., Kitanaka, A., Shiraishi, Y., Shimamura, T., Yasunaga, J.I., Totoki, Y., Watanabe, T., Shibata, T., Matsuoka, M., Miyano, S., Shimoda, K., and Ogawa, S. □ Integrated genetic analysis of adult T-cell leukemia / lymphoma. 第 75 回日本癌学会学術総会. 2016 年 10 月 6-8 日. 国内. 口頭発表.
42. Ochi, Y., Kataoka, K., Nagata, Y., Kitanaka, A., Yasunaga, J.I., Iwanaga, M., Shiraishi, Y., Sanada, M., Yoshizato, T., Yoshida, K., Nosaka, K., Hishizawa, M., Itonaga, H., Imaizumi, Y., Munakata, W., Shide, K., Kubuki, Y., Hidaka, T., Kameda, T., Nakamaki, T., Ishiyama, K., Miyawaki, S., Tobinai, K., Miyazaki, Y., Takaori-Kondo, A., Shibata, T., Miyano, S., Matsuoka, M., Shimoda, K., Watanabe, T., and Ogawa, S. Prognostic relevance of integrated molecular profiling in adult T-cell leukemia / lymphoma. 第 78 回日本血液学会学術集会. 2016 年 10 月 13-15 日. 国内. 口頭発表.
43. Watatani, Y., Sato, Y., Nishida, K., Miyoshi, H., Nagata, Y., Kitanaka, A., Shide, K., Shiraishi, Y., Chiba, K., Tanaka, H., Yoshizato, T., Yoshida, K., Sanada, M., Miyazaki, Y., Takaori-Kondo, A., Shibata, T., Miyano, S., Matsuoka, M., Watanabe, T., Shimoda, K., Ohshima, K., Yoshino, T., Ogawa, S., and Kataoka, K. Comparative mutational profiling of ATL and other PTCLs. 第 78 回日本血液学会学術集会. 2016 年 10 月 13-15 日. 国内. 口頭発表.
44. Furuta, R., Yasunaga, J.I., Miura, M., Saito, A., Akari, H., Ueno, T., Takenouchi, N., Fujisawa, J., Shimizu, M., Matsuda, F., Melamed, A., Bangham, C., and Matsuoka, M. HTLV-1 infects multi-lineage hematopoietic cells in vivo. 第 78 回日本血液学会学術集会. 2016 年 10 月 13-15 日. 国内. 口頭発表.
45. Yasunaga, J.I., Mahgoub, M., Shimura, K. and Matsuoka, M. Transient expression of HTLV-1 Tax is important in latency and survival of HTLV-1-infected cells. 第 64 回日本ウイルス学会学術集会. 2016 年 10 月 23-25 日. 国内. 口頭発表.
46. Kinoshita, H., Yasunaga, J.I. and Matsuoka, M. HBZ promotes proliferation of CD4+ T cells by impairing the suppressive signal from co-inhibitory molecules. 第 64 回日本ウイルス学会学術集会. 2016 年 10 月 23-25

日. 国内. 口頭発表.

47. Umekita, K., Hashikura, Y., Umeki, K., Yamamoto, I., Nomura, H. and Okayama, A. Exosome Derived From HTLV-1 Infected Cell Acts As Inflammatory Mediator to Rheumatoid Arthritis Synovial Fibroblast. 18th International Conference on Human Retrovirology : HTLV and Related Viruses. 2017年3月7日. 国内. ポスター発表.
48. 岡山昭彦. HTLV-1 陽性難治性疾患の診療の質を高めるためのエビデンス構築～難治性慢性炎症性疾患 HTLV-1 感染. 平成 28 年度厚生労働科学研究費&AMED 「HTLV-1 関連疾患研究領域」研究班合同発表会. 2017年2月4日. 国内. 口頭発表.
49. 梅北邦彦・日高利彦・宮内俊一・橋場弥生・久保和義・松田基弘・河野彩子・小村真央・岩尾浩昭・高城一郎・西英子・甲斐泰文・長友安弘・岡山昭彦. HTLV-1 陽性関節リウマチ患者の臨床的検討. 第 53 回九州リウマチ学会. 2017年3月11日. 国内. 口頭発表.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 山野嘉久. HAMについて～より良い治療を目指して～. 平成 28 年度 HTLV-1 対策講演会「知りましょう！HTLV-1 のこと～ヒト T 細胞白血病ウイルスとは～」. 2016年12月18日. 国内.
2. 山野嘉久. 医師主導の開発：市販薬の追加適応獲得, 平成 28 年度大阪大学 MEI プロフェッショナルコース. 2017年1月14日. 国内.
3. 山野嘉久. HTLV-1 って何？ 第 40 回聖マリアンナ医科大学公開講座. 2017年1月25日. 国内.
4. 山野嘉久. HTLV-1 母子感染の予防. 平成 28 年度不妊・不育・HTLV-1 相談に関する研修. 2017年2月22日. 国内.
5. 山野嘉久. HTLV-1 の基礎知識と最新情報について、キャリア妊産婦・患者への支援について. 平成 28 年度山梨県 HTLV-1 母子感染予防対策研修会. 2017年3月14日. 国内.
6. 山野嘉久. HAM について. 第 1 回 HTLV-1 治療研究講演会・第 1 回スマイルリボン全国大会. 2017年3月8日. 国内.
7. 岡山昭彦. HTLV-1 感染症について. 平成 28 年度 HTLV-1 母子感染対策事業研修会. 2017年3月25日. 国内.

(4) 特許出願

特願 2016-257041 号, 特願 2017-024397 号