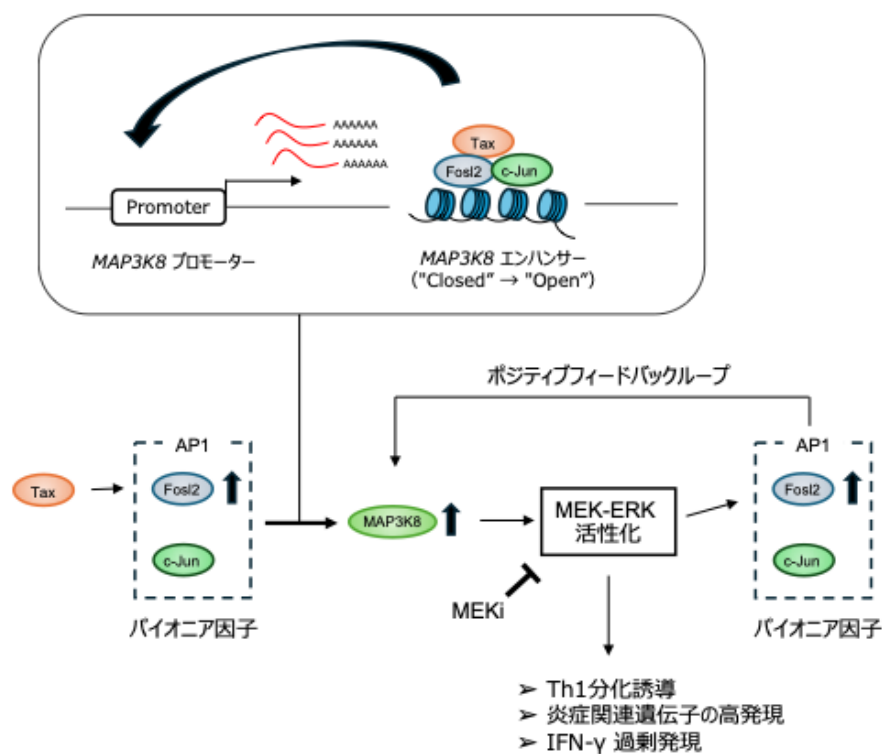




タイトル：HTLV-1 感染が宿主細胞のクロマチン構造（遺伝子発現の設計図）を再構築：ウイルス因子が HAM の炎症を引き起こす遺伝子を増幅させるメカニズムを発見

発表のポイント

- ◆指定難病の神経疾患「HTLV-1 関連脊髄症（HAM）」で炎症を引き起こす原因分子 MAP3K8 を、シングルセルマルチオーム解析（細胞を 1 つずつ調べる最新技術）により世界で初めて特定しました。
- ◆ウイルス因子と宿主因子の協調作用により、細胞の「クロマチン構造（遺伝子の ON/OFF を決める設計図）」が異常に作り替えられ、炎症が強まる新しい機序を解明しました。
- ◆この分子を標的にした薬（MEK 阻害剤）が HAM の炎症を抑える可能性を示し、新たな治療法開発への道を開きました。



HAM 患者の感染細胞では、ウイルス因子が MAP3K8 遺伝子を過剰に活性化することで、炎症反応の増幅サイクルが形成される。

発表概要

聖マリアンナ医科大学脳神経内科の山野嘉久主任教授、聖マリアンナ医科大学難病治療研究センター病因病態解析部門の中島誠助教、東京大学大学院新領域創成科学研究科の山岸誠准教授らの研究グループは、ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型（HTLV-1）関連脊髄症

(HAM、注 1) の炎症を引き起こす中心的な分子 MAP3K8 を突き止めました。さらに MAP3K8 は HTLV-1 Tax というウイルス因子によるクロマチン構造の作り替え (リモデリング) を通じて過剰発現するメカニズムを明らかにしました。この MAP3K8 から続く MAP3K8-MEK-ERK 経路を狙う薬が、強い炎症抑制効果を持つ可能性を示しました。

研究チームは、HAM 患者および成人 T 細胞白血病リンパ腫 (ATL) 患者を含む HTLV-1 関連疾患横断的に HTLV-1 感染 T 細胞の遺伝子発現およびクロマチン構造データを比較しました。その結果、HAM に特有のクロマチン構造異常が存在し、その中でもっとも大きく影響を受けていた遺伝子が MAP3K8 でした。さらに MAP3K8 は炎症誘導能を有することを実験的に証明しました。

この成果は、いまだ治療法が確立していない HAM の新しい治療法開発につながるだけでなく、同じような仕組みで炎症が続く他の疾患にも応用できる可能性があります。

本研究は、英国科学雑誌『*Nature Communications*』2025 年 11 月 10 日版に掲載されます。

発表内容

HTLV-1 は、主に免疫細胞である CD4 陽性 T 細胞に感染するヒトレトロウイルスであり、感染者の約 5% が ATL や HAM といった重篤な疾患を発症します。

HAM は治療法が確立していない神経難病であり、その病理像は HTLV-1 に感染した T 細胞が脊髄に浸潤し、慢性的な炎症を惹起することで最終的に神経組織が破壊されていきます。研究チームはこれまでに、HAM 患者では、HTLV-1 に感染した T 細胞がヘルパー T 細胞 1 型 (Th1) 様の異常形質を獲得することを明らかにしてきましたが、なぜ炎症型の性質が維持されるのか、その詳細な分子機序は不明なままでした。近年、HTLV-1 感染が宿主 T 細胞のクロマチン構造 (注) を広範に変化させることを研究チームは明らかにしました。そこで、本研究では、このクロマチン構造の異常が炎症の原因因子を過剰発現させるのではないかと仮説を立て、シングルセルレベルで遺伝子発現プロファイルとオープンクロマチン領域を解析することで、この仮説の検証を行いました。

その結果、HAM 患者の HTLV-1 感染細胞と無症候性キャリアの HTLV-1 感染細胞は、その特徴が異なり、最も大きく変動していたクロマチン構造領域が MAP3K8 遺伝子座であることが明らかになりました。擬似時間解析を実施すると、無症候性キャリアの HTLV-1 感染 T 細胞は HAM の発症に伴い、MAP3K8 遺伝子座に疾患特異的なオープンクロマチン領域が形成される結果が予測されました (図 1)。

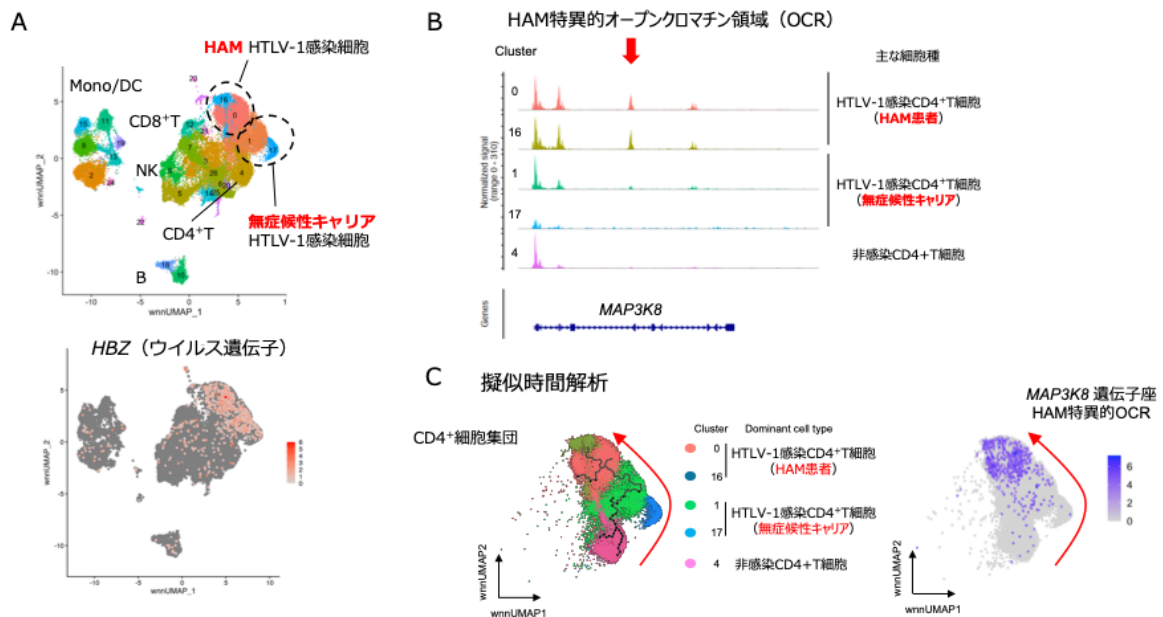


図 1 : HAM 患者の感染細胞に疾患特異的なオープンクロマチン領域が *MAP3K8* 遺伝子座に生じる

A. UMAP 法による HTLV-1 感染細胞の同定。B. HAM 患者の感染細胞特異的なオープンクロマチン領域。C. 擬似時間解析による HAM 患者に伴う感染細胞の推移。

本研究により、HAM 発症に伴う感染細胞のクロマチンリモデリング異常が HTLV-1 因子と宿主因子の協調作用により起こることを発見し、そこから慢性炎症を誘導する機序を明らかにしました。また *MAP3K8*-MEK-ERK 経路を標的とした MEK 阻害剤が抗炎症効果を有することから、HAM に対する新規治療法のコンセプトも示しました (図 2)。今後、HAM に対する治療薬開発の促進や発展に寄与することが期待されます。

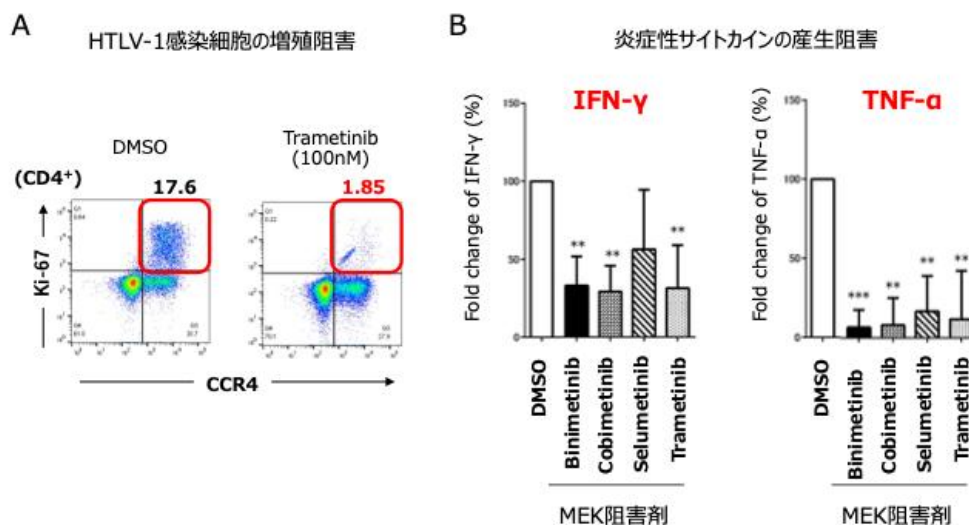


図 2 : HAM 患者の末梢血細胞を用いた MEK 阻害剤の効果

A. MEK 阻害剤による HTLV-1 感染細胞の増殖阻害効果。B. HAM 患者の末梢血細胞の培養モデルに対する MEK 阻害剤による炎症阻害効果。

関連情報

「プレスリリース①HTLV-1 感染が引き起こす神経障害 HAM の「新・犯人」を特定 ―難治性の神経疾患「HTLV-1 関連脊髄症」に対する新たな治療標的を発見―」（2025/6/10）

https://www.marianna-u.ac.jp/houjin/today/20250610_01/

用語解説

（注 1）ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型（HTLV-1）関連脊髄症（HAM）：HTLV-1 感染者の約 0.3%が発症する神経免疫疾患。厚生労働省が定める指定難病に含まれる。日本国内に約 3000 人、世界で約 6～10 万人の患者が存在すると推定されている。

（注 2）クロマチン：DNA がヒストンタンパク質に巻き付いた複合体で、遺伝子の ON/OFF を調節する仕組み。

（注 3）Th1 細胞（ヘルパー T 細胞 1 型）：免疫を活性化するリンパ球の一種。主にウイルスや細菌に対抗するために働くが、過剰に活性化すると慢性炎症や組織破壊を引き起こす。

（注 4）MEK 阻害剤：細胞内の「MEK-ERK 経路」と呼ばれる炎症やがんの増殖に関わるシグナルを止める薬。すでに一部の癌治療薬として開発・使用されている。

論文情報

雑誌名：*Nature Communications*

題名：Chromatin remodeling enhances MAP3K8 expression in HAM: a key pathogenesis for therapeutic intervention

著者名：Nakashima M, Nagai K, Takao N, Araya N, Kuze Y, Mizuike J, Tosaka S, Aratani S, Yagishita N, Horibe E, Watanabe T, Sato T, Nannya Y, Suzuki Y, Uchimaru K, Yamagishi M*, Yamano Y*

DOI: 10.1038/s41467-025-64836-7

URL: <https://www.nature.com/articles/s41467-025-64836-7>

研究助成

本研究は、日本医療研究開発機構（AMED）難治性疾患実用化研究事業の診療に直結するエビデンス創出研究「HAM・HTLV-1 陽性難治性疾患の患者レジストリを活用したエビデンス創出研究（JP24ek0109735）」（研究代表者 山野嘉久）

日本医療研究開発機構（AMED）新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業「ウイルス因子と宿主トランスクリプトームの融合による超高精度 HTLV-1 関連疾患発症予測法および革新的発症予防法の開発（JP25fk0108733）」（研究代表者 山野嘉久）

日本医療研究開発機構（AMED）難治性疾患実用化研究事業の診療に直結するエビデンス創出研究「HTLV-1 関連脊髄症の自己免疫仮説の実証に基づく新規治療法開発（JP25ek0109827）」（研究代表者 中島誠）

日本医療研究開発機構（AMED）新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業「ゲノム情報を基盤とした HTLV-1 感染症の病態形成機序の解明及び発症リスク予知アルゴリズム開発に関する総合的研究（JP23fk0108672）」（研究代表者 山岸誠）

科研費「基盤研究（B）（一般）（課題番号：25K02584）」、基盤研究（B）（一般）（課題番号：23K24248）」、基盤研究（C）（一般）（課題番号：24K10148）」などの支援により実施されました。

研究者プロフィール

聖マリアンナ医科大学 脳神経内科学
山野 嘉久 主任教授

聖マリアンナ医科大学 難病治療研究センター 病因病態解析部門
中島 誠 助教

東京大学 大学院新領域創成科学研究科
山岸 誠 准教授

問い合わせ先

研究に関すること

聖マリアンナ医科大学 脳神経内科学
山野 嘉久 主任教授
e-mail: yyamano@marianna-u.ac.jp

東京大学 大学院新領域創成科学研究科
山岸 誠 准教授
e-mail: myamagishi@edu.k.u-tokyo.ac.jp

報道に関すること

聖マリアンナ医科大学 総務課

〒216-8511 川崎市宮前区菅生 2-16-1

Tel: 044-977-8111 (内線 3185)

e-mail: soumu@marianna-u.ac.jp

Title:

HTLV-1 infection rewires the host cell's chromatin structure (the blueprint of gene expression): Discovery of a viral-driven mechanism that amplifies inflammation in HAM

Key Points

- ◆ For the first time worldwide, researchers identified MAP3K8, a molecule that drives inflammation in the rare neuroinflammatory disease HTLV-1–associated myelopathy (HAM), using single-cell multi-omics analysis (a cutting-edge method that analyzes individual cells).
- ◆ The team discovered a new mechanism: viral and host factors act together to remodel the cell's chromatin structure (the blueprint that controls which genes are switched on or off), leading to abnormal activation of inflammation.
- ◆ Drugs that block this pathway (MEK inhibitors) were shown to reduce inflammation, opening the way to new treatment options for HAM.

Summary

A research team led by Professor and Chairman Yoshihisa Yamano (Department of Neurology, St. Marianna University School of Medicine), Dr. Makoto Nakashima (Department of Rare Disease Research, St. Marianna University School of Medicine), and Associate Professor Makoto Yamagishi (Graduate School of Frontier Sciences, The University of Tokyo) identified MAP3K8 as a central driver of inflammation in HAM. They revealed that MAP3K8 is abnormally activated through chromatin remodeling triggered by the viral protein HTLV-1 Tax. Importantly, drugs that target the downstream MAP3K8-MEK-ERK pathway demonstrated strong potential to suppress inflammation. The researchers compared gene expression and chromatin accessibility profiles of HTLV-1–infected T cells across HAM patients, adult T-cell leukemia/lymphoma (ATL) patients, and asymptomatic carriers. They found that HAM-specific open chromatin regions exist, with MAP3K8 showing the most striking changes. Laboratory experiments confirmed that MAP3K8 has strong inflammation-inducing ability.

This discovery not only paves the way for new therapies for HAM, a disease with no established cure, but may also offer insights into other inflammatory diseases driven by similar mechanisms.

This study was published in Nature Communications on [Nov 12, 2025].

Suggested Visuals

Figure 1. HAM-specific open chromatin regions emerge at the *MAP3K8* locus in HTLV-1–

infected cells from HAM patients

- A. Identification of HTLV-1–infected T cells using UMAP analysis
- B. HAM patient–specific open chromatin regions in infected cells
- C. Pseudotime analysis showing the trajectory of infected cells during HAM development

Figure 2. Effects of MEK inhibitors on peripheral blood mononuclear cells from HAM patients

- A. Growth-inhibitory effect of MEK inhibitors on HTLV-1–infected cells
- B. In vitro inflammation model using peripheral blood mononuclear cells from HAM patients: suppression of pro-inflammatory cytokine production by MEK inhibitors

Publication Information

Title:

Chromatin remodeling enhances MAP3K8 expression in HAM: a key pathogenesis for therapeutic intervention

Journal: *Nature Communications*

Publication date: Nov 10, 2025,

Authors: Makoto Nakashima, Kaho Nagai, Naoki Takao, Natsumi Araya, Yuuta Kuze, Jun Mizuike, Shu Tosaka, Satoko Aratani, Naoko Yagishita, Erika Horibe, Toshiki Watanabe, Tomoo Sato, Yasuhito Nannya, Yutaka Suzuki, Kaoru Uchimaru, Makoto Yamagishi, Yoshihisa Yamano

DOI: 10.1038/s41467-025-64836-7

Contact Information

For scientific inquiries

Yoshihisa Yamano, MD, PhD

Professor and Chair, Department of Neurology

St. Marianna University School of Medicine

e-mail: yyamano@marianna-u.ac.jp

Phone: +81-44-977-8111

Makoto Yamagishi, PhD

Associate Professor

Laboratory of Viral Oncology and Genomics

Department of Computational Biology and Medical Sciences

Graduate School of Frontier Sciences
The University of Tokyo
e-mail: myamagishi@edu.k.u-tokyo.ac.jp
Phone: +81-3-5449-5296

For press/media inquiries

General Affairs Office
St. Marianna University School of Medicine
Tel: +81-44-977-8111 (ext. 3185)
e-mail: soumu@marianna-u.ac.jp
Public Relations Office
Graduate School of Frontier Sciences, The University of Tokyo
Tel: 04-7136-5450
e-mail: press@k.u-tokyo.ac.jp