

令和3年度高性能汎用計算機高度利用事業  
「富岳」成果創出加速プログラム  
「大規模データ解析と人工知能技術による  
がんの起源と多様性の解明」  
成果報告書

令和4年5月30日  
国立大学法人 東京医科歯科大学

宮野 悟

## 目次

補助事業の名称 .....	- 1 -
1. 補助事業の目的.....	- 1 -
2. 当該年度（令和3年度）の事業実施計画.....	- 1 -
3. 当該年度（令和3年度）の実施内容（成果） .....	- 2 -
3.1 大規模データ解析アプリケーションの実装と実行 .....	- 2 -
3.1.1 Genomon で 3,000 例の解析を実施する。 .....	- 2 -
3.1.2 クローンを単位としたネットワークの時間変化を SIGN でネットワークとして捉える方式を開発。 .....	- 4 -
3.1.3 説明可能な Deep Tensor に得られたネットワークデータをもちこみクローン間の因果関係の抽出を検討する。 .....	- 7 -
3.2 大規模データ創出によるとがんの起源と多様性の解明.....	- 9 -
3.2.1 膵がん、大腸がん、胃がん、および乳がんの初期病変の全ゲノムシーケンシスによるクロン履歴を推定。 .....	- 9 -
3.2.2 新規シングルセル解析プラットフォームを用いることにより、同一患者内で同一環境内に存在する複数クロンを区別して比較することで、新たな変異を獲得することにより引き起こされる形質変化や、特定の変異が選択される環境変化の改正を行う。 .....	- 10 -
3.2.3 大規模な検体集積を行ってきた骨髄性腫瘍 4000 検体、小児急性リンパ性白血病 1000 検体、悪性リンパ腫 500 検体の大規模な試料を用いた網羅的なドライバー遺伝子異常の解析を行う。 .....	- 11 -
3.3 プロジェクトの総合的推進 .....	- 12 -
3.3.1 運営委員会 .....	- 12 -
3.3.2 ニュースレター発行（電子版） .....	- 12 -
4. 活動（研究会の活動等） .....	- 13 -
4.1 研究会 .....	- 13 -
4.2 受賞等 .....	- 13 -
4.3 メディアへの情報発信、ウェブサイト等での情報公開.....	- 13 -
4.4 書籍.....	- 13 -
5. 実施体制.....	- 14 -
5.1 業務主任者 .....	- 14 -
5.2 業務項目別実施区分.....	- 14 -

## 補助事業の名称

「富岳」成果創出加速プログラム

大規模データ解析と人工知能技術によるがんの起源と多様性の解明

### 1. 補助事業の目的

ゲノムシーケンスデータ解析パイプライン **Genomon** 及びネットワーク解析アプリケーションとネットワーク深層学習システム **Deep Tensor** 等により、正常組織においてどのように遺伝子変異クローンが生じるのか、遺伝子変異ないしその組み合わせがどのように細胞の表現型を決定するのか、さらには、その多様性・複雑性のために研究が進んでいないゲノムの構造異常が発がんにどう関わるのか、について解明する。

### 2. 当該年度（令和3年度）の事業実施計画

#### (1) 大規模データ解析アプリケーションの実装と実行

- ・ **Genomon** で 3,000 例の解析を実施する。
- ・ クローンを単位としたネットワークの時間変化を **SiGN** でネットワークとして捉える方式を開発。
- ・ 説明可能な **Deep Tensor** に得られたネットワークデータをもちこみクローン間の因果関係の抽出を検討する。

#### (2) 大規模データ創出によるとがんの起源と多様性の解明

- ・ 膵がん、大腸がん、胃がん、および乳がんの初期病変の全ゲノムシーケンスによるクローン履歴を推定。
- ・ 新規シングルセル解析プラットフォームを用いることにより、同一患者内で同一環境内に存在する複数クローンを区別して比較することで、新たな変異を獲得することにより引き起こされる形質変化や、特定の変異が選択される環境変化の改正を行う。
- ・ 大規模な検体集積を行ってきた骨髄性腫瘍 4000 検体、小児急性リンパ性白血病 1000 検体、悪性リンパ腫 500 検体の大規模な試料を用いた網羅的なドライバー遺伝子異常の解析を行う。

#### (3) プロジェクトの総合的推進

プロジェクト全体の連携を密としつつ円滑に運営してするための運営会議をビデオ会議システムなどを適宜利用して 1 ヶ月～3 ヶ月に 1 回の頻度で開催し、進捗状況を把握し、研究開発の進め方や課題等について検討する。プロジェクト内の研究の進捗状況および成果の発表のためのワークショップ等を年 1 回程度の頻度で開催する。プロジェクトで得られた成果については学会発表や当該事業で開設したホームページ上で、積極的に公表する。一般を対象としたアウトリーチ活動を研究の進捗を見ながら行う。また、他のプロジェクトとの連携などにより、効率的・効果的な研究の推進を行う。

### 3. 当該年度（令和3年度）の実施内容（成果）

#### 3.1 大規模データ解析アプリケーションの実装と実行

##### 3.1.1 Genomon で 3,000 例の解析を実施する。

本年度、最初に取り組んだ課題は Genomon による多数検体の同時解析における障害の原因解明である。「富岳」上での多数検体同時解析に障害があることは、昨年度の成果報告書にて記載した通りである。表 1 に、「富岳」ジョブスケジューラの実出力したログファイル等から確認された障害の一覧を示す。このうち、再現性のある障害は SIO エラーおよび結果出力の異常の 2 種である。以降、この二つに関して、「富岳」運用部門との共同による原因究明の結果を説明する。

表 3.1.1-1 多数検体同時解析時の障害リスト

症状	再現性
ラージページ使用時にメモリ消費量が多くなってしまふ	×
異常なメモリ消費量を示す	×
SIO エラーが起きているジョブがある	○
ジョブ終了ステータスは正常 (Normal) なのに、結果が一部のみ	○

今回の多数検体解析では 10 パイプライン（異なる入力データセット 10 個）を同時に、独立に投入する形である。障害の原因として考えられる問題は、(A)パイプラインの多数検体同時解析機能そのもの、(B)入力データセットの不具合、(C)「富岳」と多数検体解析に起因する不具合、の 3 つである。まず、(A)および(B)の可能性について調査を実施した。

Genomon の性能評価では、1 パイプラインに対し 96 ノードを割り当て、入力データのサイズはおよそ 410GB 程度であった。障害のあったデータセット（以後、本データセットと呼ぶ）は平均約 370GB であり、データ量的には性能評価に使用した標準データセットより小さく、従って計算ノードのディスク容量およびメモリ容量で問題が起こることはない。先の(A)および(B)の可能性を調査するため、ここでは 960 ノードを使用し 1 パイプラインおよび 5 パイプラインのテスト計算を実施した。その結果、どちらのテストもジョブが正常に終了することが確認された（図 3.1.1-1）。5 パイプラインについては、残り

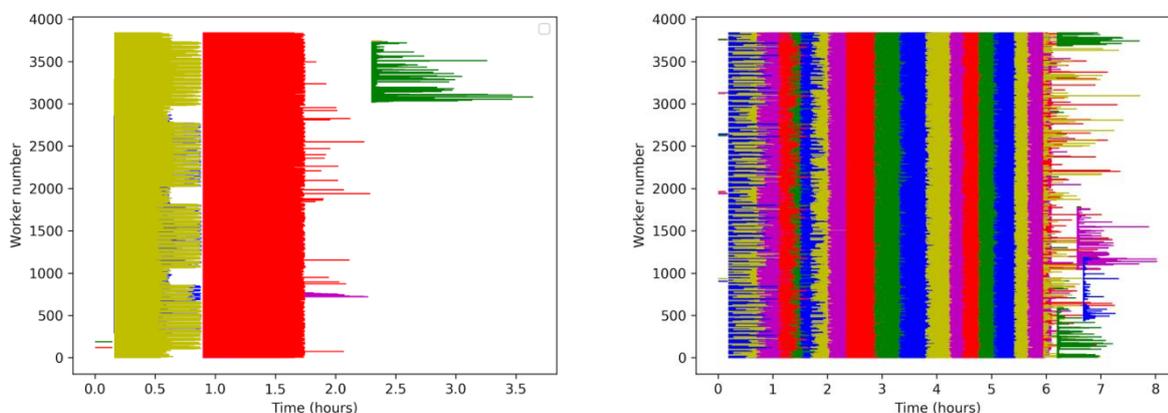


図 3.1.1-1 960 ノード使用した本データセットに対する検証結果

(左：1 パイプライン、右：5 パイプライン、カラーは各プロセスが実行中のタスク分類を示す。)

のデータセットについても同様に計算ジョブを実行し、正常に結果を得ることが出来た。よって、Genomon の複数検体解析機能に問題がないこと(A)、および、全入力データの健全性(B)が確認された。このことから、今回の障害は、「富岳」上で Genomon による多数検体の同時解析を実施する際にのみ起こる不具合が原因であると推測される。

図 3.1.1-1 に示したテスト計算における VGE (Virtual Grid Engine) 各ワーカーの動作状況では、1 パイプラインと 5 パイプラインでの計算完了に要する時間に 2 倍以上の開きを確認できる。本テスト計算における各パイプラインは独立動作であり、パイプライン間の依存関係は存在しない (Embarrassingly Parallel: EP)。すなわち、1 パイプラインに対して 96 ノード分の計算資源を割り当て、10 パイプライン分の計算を 1 ジョブにまとめた (96 ノード 1 パイプラインに対し、960 ノードで 10 パイプライン) だけの状態である。複数パイプラインの計算を纏めることによる負荷上昇は、Genomon の動作補助を担当している VGE 部分にのみ発生するが、こちらは京コンピュータ上で約 25,000 ワーカー (ノード) [3.1.1-1]および 75,000 ワーカー (ノード) での実績があり、約 4,000 ワーカーを使用する本テストではオーバーヘッドはほぼ無視しうることが分かっている。よって、本テスト計算における 2 ケースの解析時間に大きな開きは生じないはずであるが、テスト結果からは大きな開きを確認できるため、原因は「富岳」における複数パイプラインの同時解析の際に発生する不具合(C)と断定した。

以上のことから、「富岳」運用部門との共同調査を実施し、複数の原因の特定に至った。第 1 に、システムの Quota 制限に到達したことでファイル書き込みが制限された。デフォルトの i-node 数制限が 30M であり、これを越えたためにジョブが停止させられていたのである。こちらは、上限拡大申請により速やかに問題が解決した。第 2 に、ファイルシステムへの過負荷が確認された。Genomon では最初の処理がインプットファイルの分割であり、基本的にはファイルシステムの性能がそのまま処理時間に直結する。10 パイプラインを同時に計算した場合、この分割処理で発生する I/O 負荷が「富岳」ファイルシステムにとって非常に大きな負担であることが確認された。そのため、ファイルシステムの処理能力を最大限発揮できるよう、ジョブの割り当て形状を変更し、出来得る限り SIO/GIO ノードを沢山使用できる割り当て形状に変更した。この改良によりファイル I/O (unlink) に掛かる処理時間を 8.2 時間から 4 時間に短縮することに成功した。しかし、この改良を実施しても MDS の性能限界のためにパイプライン数を増やすことは出来ず、これ以上の高速化は不可能であるとの結論に至った。なぜなら、本ジョブの計算量で MDS への負荷が 50% (2 台中 1 台へのもの) であり、他ユーザジョブとの競合を考えた場合、これ以上増やせないとの判断になったからである。そのため、「富岳」の大規模ノード数の利用と VGE による動的負荷分散の効率的利用を断念し、インプットファイルの分割数を削減することにした。最終的に、初期設定の 25%まで分割数を削減することで、ノード形状変更後の 2.2 倍程度まで高速化に成功した (図 3.1.1-2)。

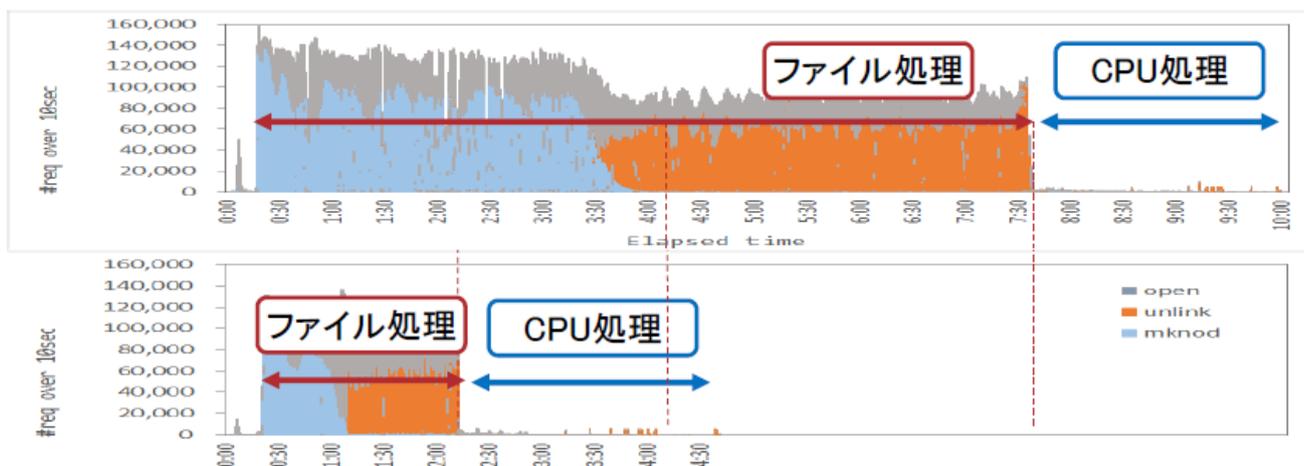


図 3.1.1-2 分割数削減前後での計算時間の変化（上：削減前、下：25%に削減後）

これ以上の分割数削減では計算時間の高速化が見られなかったため、この設定をもって「富岳」での Genomon の安定稼働状態とした。

この設定を用いて多数検体の解析を実施し、東京大学ヒトゲノム解析センター（HGC）SHIROKANE システムでの解析と合わせて計 3,000 検体の解析を実施した。

#### 参考文献

[3.1.1-1] Ito, S., Yadome, M., Nishiki, T. et al. Virtual Grid Engine: a simulated grid engine environment for large-scale supercomputers. BMC Bioinformatics 20, 591 (2019).

### 3.1.2 クロウンを単位としたネットワークの時間変化を SiGN でネットワークとして捉える方式を開発。

本年度は、一細胞遺伝子発現データにおける実時間および仮想時間、また各種特徴量次元に沿った細胞クローンネットワークの推定およびネットワーク群の解釈方式の開発を目指して、SiGN モデルを基にした機械学習モデル群を開発した(Park et al., J Comp Biol, 2022; PLoS one, 2022)。同手法群では、多次元細胞空間における各種コンテキストに沿った細胞クローンごとのネットワーク推定およびネットワーク群の解釈を可能することを目指している。本年度は、異なる表現型および genetic dependency を持つ細胞株をクローンとみなし、多種の細胞株からなるデータセットに同方式を適用することで、抗がん剤の耐性を獲得するメカニズムの解明を目指し、薬剤感受性・耐性を支配している機構を反映した遺伝子ネットワークの推定および解析を行い、関連するマーカー探索や遺伝子間の制御関係を抽出した。以下に、各手法について説明する。

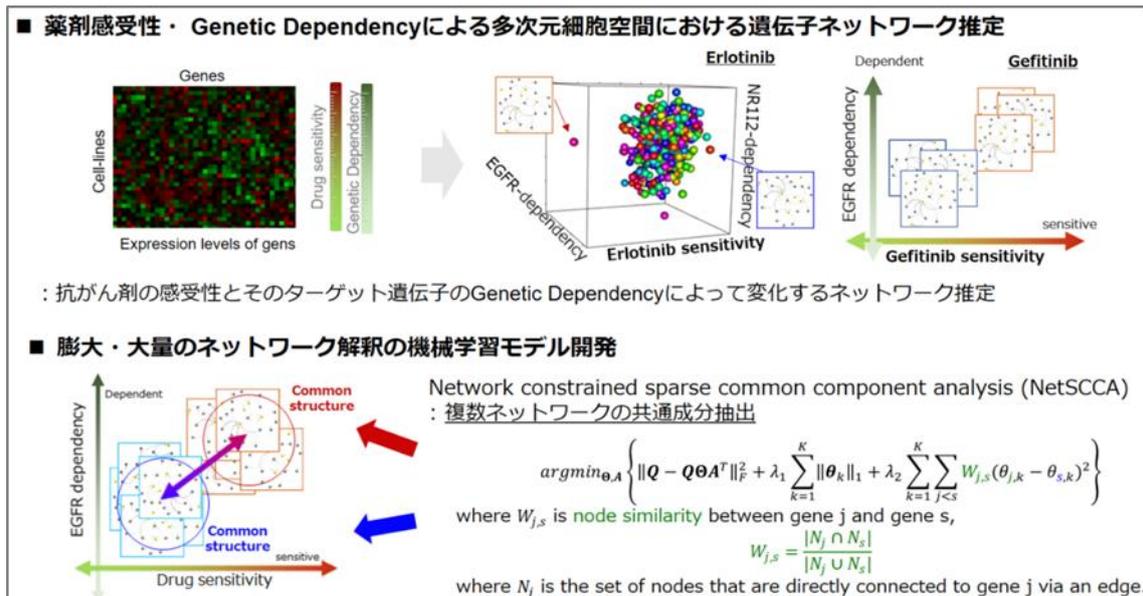


図 3.1.2-1 多次元細胞空間における遺伝子ネットワーク推定手法

まず、薬剤感受性・Genetic Dependency による多次元細胞空間における遺伝子ネットワーク推定手法 (Park et al., J Comp Biol, 2022) について説明する。抗がん剤の耐性を獲得するメカニズムの解明のため、細胞の特徴として、抗がん剤感受性とそのターゲット遺伝子の Genetic Dependency を考慮し、多次元細胞空間における遺伝子ネットワークを推定した。推定された膨大・大量のネットワークを解釈のための数理モデル (NetSCCA) を開発した (図 3.1.2-1)。NetSCCA は、「薬剤感受性を持ち、その薬剤のターゲット遺伝子に依存している細胞」と「薬剤耐性を持ち、その薬剤の target 遺伝子に依存しない細胞」におけるそれぞれの遺伝子ネットワークを説明するのに重要な成分を抽出する技術であり、抽出された重要成分を解析することによって、その細胞における特徴を遺伝子間の因果関係として抽出可能な技術である。本研究では、Erlotinib と Gefitinib に着目し、「Erlotinib sensitivity & EGFR/NR112 dependency specific network」と「Gefitinib sensitivity & EGFR dependency specific network」を推定し、2つ薬剤の耐性のマーカー探索を行った。解析の結果、P63 に対する Keratin gene family の影響が薬剤感受性を持つ細胞から耐性を持つ細胞に変化することによって、弱くなるまたは消失することが確認でき、P63 と Keratin gene family 間の因果関係を Erlotinib と Gefitinib 耐性のマーカーとして提案した。

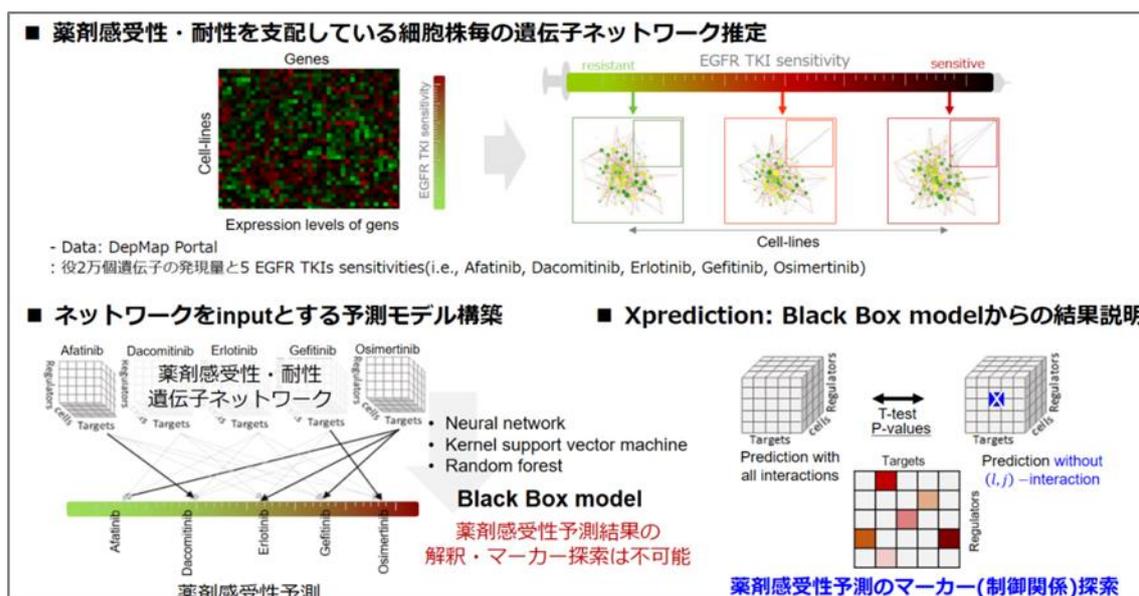


図 3.1.2-2 細胞（株 or クローン）遺伝子ネットワーク推定手法および重要制御関係発見技術

次に、薬剤感受性・体制を支配する細胞株ごとの遺伝子ネットワーク推定および重要制御関係発見技術（Park et al., PLoS One, 2022）について説明する。従来の研究（発現量ベクトルに基づく予測モデル）の改善のため、薬剤感受性ネットワークを一細胞株単位で推定し、ネットワークを input とする予測モデルを構築した。予測モデルとして、予測精度を優先し深層学習モデル（deep neural network, kernel support vector machine, random forest）を使用した。しかしながら、深層学習モデルは、予測結果に関する解釈やマーカー探索が不可能という限界があり（Black box model）、感受性・耐性メカニズム解明には不十分である。Black Box 問題を解決するため、薬剤感受性の予測・説明における各 gene-gene interaction の重要度を提示可能な Xprediction を開発した（図 3.1.2-2）。開発した技術は、推定されたネットワークから各 gene-gene interaction を消去した時の予測結果と消去なし場合の予測結果を評価・比較することによって、各 gene-gene interaction の薬剤耐性の予測に対する重要度を評価する技術である。深層学習モデルの結果に重要な input を提示することで、薬剤感受性・耐性獲得メカニズム解明に重要なエビデンス提供や関連マーカー探索を可能にする技術である。開発した Xprediction を用いて、5 個の EGFR TKIs（afatinib, dacomitinib, erlotinib, gefitinib, and osimertinib）の薬剤感受性ネットワーク解析を行い、EGFR TKIs マーカーを抽出した。開発された技術は EGFR TKIs の薬剤感受性予測において、高予測精度を達成することが確認できた。また、抽出されたマーカーを従来の文献に基づいて validation した結果、強いエビデンスを持っていることが確認できた。以上のように、単一細胞クローンネットワークの解析につながる結果を得た。

#### 参考文献

- [3.1.2-1] Park H, Yamaguchi R, Imoto S, Miyano S. Uncovering Molecular Mechanisms of Drug Resistance via Network-Constrained Common Structure Identification. J Comput Biol. 29(3):257-75 (2022).
- [3.1.2-2] Park H, Yamaguchi R, Imoto S, Miyano S. Xprediction: Explainable EGFR-TKIs response prediction based on drug sensitivity specific gene networks. PLoS One. 17(5):e0261630 (2022).

### 3.1.3 説明可能な Deep Tensor に得られたネットワークデータをもちこみクローン間の因果関係の抽出を検討する。

令和 2 年度実施の説明可能な AI である Deep Tensor による分析を発展させ、令和 3 年度は説明可能な AI である Wide Learning を用いて開発した特徴的な因果関係を持つ条件を網羅的に抽出する技術「発見する AI」による分析を実施した。しかし、ヒトの全 2 万個の遺伝子を対象とした網羅的な探索には通常の計算機で 4,000 年以上かかる試算であったため、処理の高速化が課題であった。今回、ヒトの全遺伝子を実用的な時間で分析できるよう条件探索と因果探索を行うアルゴリズムを並列化し、「富岳」上に実装することで、計算性能を最大限引き出した。DepMap[3.1.3-1]の公開データに対して本技術を実行した結果、ヒトの全遺伝子に対して条件と因果関係を一日以内で網羅的に探索し、肺がんの治療薬に耐性を持つ原因となる遺伝子を特定することに成功した。本成果は富士通と東京医科歯科大学の合同プレスリリースとして 2022 年 3 月 7 日に発表した[3.1.3-4]。以降、詳細を報告する。

薬剤開発や既存薬の再配置では臨床治験を効率よく実施することが求められている。そのためには、その薬剤の効果が期待される（遺伝子発現量や変異についての「条件」に合致する）患者をおおまかに同定する必要がある。しかし、薬剤の効果は、個人や臓器における遺伝子やその発現量などの条件によって異なる。その条件を単純に枚挙してもその総数は全人類の総数をはるかに上回り、1,000 兆通りを超える(注 1)ほど膨大である。専門家は、これまでの研究成果とデータに基づき、特定の条件を設定し、実証してきた。しかし、こうした限界が見えてくる中、AI を活用して起こり得る条件を網羅的に探索しながら、データ駆動型の研究を加速し、医療や創薬を劇的に進歩させることが強く期待されている。

富士通では、重要な組み合わせを漏れなく超高速に見つける技術「Wide Learning[3.1.3-2]」を用いることで、特徴的な因果関係をもつ条件を網羅的に抽出する技術を開発した[3.1.3-3]。しかし、ヒトの全遺伝子を対象とした網羅的な探索には通常の PC だと 4,000 年以上かかる（試算）ため、処理の高速化が課題となっていた。

今回、ヒトの全遺伝子に対して 1 日以内の実用的な時間で分析できるよう、条件探索技術と因果探索技術を並列化し、スーパーコンピュータ「富岳」上で実装した。「富岳」の持つプロセッサ間とプロセッサ内の並列性にあわせてアプリケーションを階層的に並列化することで、計算性能を最大限引き出している。更に、統計的な情報から AI を使い、有望な遺伝子の組み合わせに絞り込むことで、網羅的探索を実用的な時間内に収める事ができた。

通常、一般に知られているデータマイニング技術は、専門家なら誰もが知っているたくさんのあまり価値のない事実を提示することが多い。そのため、現場は、「その中にはひょっとしてだれも見えていない有用な事実があるかもしれないが、それを探しだすことは大変な労力が必要で合理性がない」と考える。本技術はその思考を一変する端緒となることが期待できる。

本技術を「富岳」上にて 10,000 ノード（「富岳」全体では 158,976 ノード）を用いて実行したところ、ヒトの全遺伝子に対して条件と因果関係を 1 日以内で網羅的に探索することができた。肺がんの治療薬として知られるゲフィチニブは、EGFR 経路というがんの増殖を促進するメカニズムを標的とした分子標的薬であり、この活性化を押さえることでがんの進行を抑える薬として開発された。ところがゲフィチニブの経口投与を続けると耐性が発生する現象が知られている。そこで、前出の DepMap の肺がん細胞株約 300 種についてその遺伝子発現データとゲフィチニブの感受性・耐性データを解析し、ゲフィチニ

ブが効かない「がん細胞株の条件」と「ゲフィチニブが効かないメカニズム」を網羅的に探索した。その結果、「3つの転写因子 ZNF516, E2F6, EMX1 の発現量が低い」という「条件」を探り当て、その条件を満たす肺がん細胞株では、転写因子 SP7 と PRRX1 をトリガーとするメカニズムが耐性を生み出していることが最も強い因果として示唆された (図 3.1.3-1)。



図 3.1.3-1 「転写因子 ZNF516, E2F6, EMX1 の発現量が低い」条件下で新たに見出された因果関係

(1) ZNF516 : EGFR の発現を抑えることに寄与している遺伝子で、EGFR 経路を抑制することで細胞増殖をおさえる機能がある(Nat Commun. 2017 Sep 25;8(1):691)。この発現が低いことは、ゲフィチニブが標的としている経路が活性化している可能性があり、ゲフィチニブの効果期待できる可能性がある。

(2) E2F6 : 転写因子 E2F ファミリーのひとつで、転写因子 E2F1 と E2F2 が細胞周期経路を回して細胞増殖を促進する一方、この遺伝子はその機能を阻害して細胞周期が回りにくくするといわれている (肝臓がんでの実験)。しかし、その機構は未解明である(Cell Signal. 2014 May;26(5):1075-1081)。この遺伝子の発現が低い、つまり、細胞周期経路に抑制がかかっていない可能性があり、細胞増殖が促進されている可能性がある。ゲフィチニブ標的の対象外の経路である。

(3) EMX1 : 腫瘍抑制遺伝子としての EMX1 および EMX2 の可能性は、いくつかのがんで示唆されている。Wnt 経路は細胞周期経路を促進することが知られているが(Crit Rev Biochem Mol Biol. 2017 Dec;52(6):614-637)、EMX1 遺伝子は Wnt 経路を抑制することが知られている(J Exp Clin Cancer Res. 2021 Aug 7;40(1):247)。この遺伝子の発現が低い、つまり、Wnt 経路は抑制されず、細胞周期がよく回っているため細胞増殖が進行している可能性が考えられる。これもゲフィチニブ標的の対象外の経路である。

以上をまとめると、Wide Learning は、ゲフィチニブあっても細胞増殖がとまらない (ゲフィチニブが効かない) がん細胞株の「条件」を探し出したと推察される。この条件を満たすがん細胞株において Wide Learning が示唆した遺伝子間の因果関係を調べた。すると、骨形成において、遺伝子発現のスイッチとして働くことが知られている転写因子 SP7 (別名 Osterix) (Developmental Cell. 9 May 2016; 373: 238-253)が、ゲフィチニブが効かないことの因果の上流に位置していた。

転写因子 SP7 は、主に幹細胞や骨分化・形成との関連において注目されてきた。最近、乳がんのリンパ節転移に関連しており、浸潤・転移に関与しているという報告があったが、薬剤耐性についての言及はない(Cell Death Dis. 2019 Jan 10;10(1):28)。

PRRX1 は、胚芽中胚葉の発達の初期などの間葉系の細胞で発現する転写因子で、SP7 とともに幹細胞研究の中で注目されてきた(Nature. 2013 Mar 14;495(7440):227-30)。間葉系細胞は細胞遊走性をもっている細胞である。PRRX1 は幹細胞性の維持に貢献し、また上皮間葉転換 (EMT) (がんが転移する際に上皮系の細胞から遊走性を獲得した間葉系の細胞に転換する現象) を制御することが知られている(Transl Lung Cancer Res. 2020 Jun;9(3):731-744)。そして、EMT が肺がんにおけるゲフィチニブ耐性のメカニズムであるという総説も最近出ている(Biochim Biophys Acta Rev Cancer. 2019 Jan;1871(1):29-39)。しかし、現時点において、SP7 をゲフィチニブ耐性につなぐ一貫した論文は発表されておらず、実験系の研究によって詳細な詰めが行われることが期待される。

今回の研究で驚くべきことは、「富岳」でパワーアップした Wide Learning が、1日で、わずか300ほどのがん細胞株データから上述のストーリーを示唆したことである。また、ゲフィチニブ以外の薬剤に対しても同様の方法で、データから、特定の細胞株における強い因果関係を抽出することが可能である。

(注1) 考えられる条件の総数は1,000兆通りを超える:がんに関係することがわかっている主な50個の遺伝子の組み合わせに限定しても、各遺伝子の発現量は最低でも2分類あり(遺伝子の発現の「有り」「無し」など)、2を50乗した場合、1,000兆通りを超える。

## 参考文献

[3.1.3-1] DepMap (<https://depmap.org/portal/>)

[3.1.3-2] 正解が少ないデータでも高精度に学習するAIの新技术「Wide Learning」を開発 (2018年9月19日プレスリリース) (<https://pr.fujitsu.com/jp/news/2018/09/19-2.html>)

[3.1.3-3] ヒトやモノなどのデータの一つひとつが持つ特徴的な因果関係を発見する技術を開発(2020年12月17日プレスリリース) (<https://pr.fujitsu.com/jp/news/2020/12/17.html>)

[3.1.3-4] スーパーコンピュータ「富岳」と「発見するAI」で、がんの薬剤耐性に関わる未知の因果メカニズムを高速に発見する新技术を開発 (2022年3月7日プレスリリース) (<https://pr.fujitsu.com/jp/news/2022/03/7.html>)

## 3.2 大規模データ創出によるとがんの起源と多様性の解明

### 3.2.1 膵がん、大腸がん、胃がん、および乳がんの初期病変の全ゲノムシーケンシスによるクローン履歴を推定。

がんの初期病変は、しばしば正常組織中の正常細胞にまで起源をたどることが可能である。今年度は主に乳腺および膵において癌患者の切除組織を用いた検討を行った。正常組織中の遺伝子変異クローンは微小であるため、新鮮凍結標本もしくはアルコールベースの固定後標本から切片を作成した後、レーザーマイクロダイセクションを用いて上皮細胞を採取し、全ゲノム解析ないし全エクソン解析により遺伝子変異を同定した。同定した変異のアレル頻度は、検体中の変異細胞分画を表し、同一症例由来の複数検体で検出された遺伝子変異情報を用いてクローン構造解析を行った。乳腺では癌と共通する起源を有する前癌病変や正常細胞を検出し得た。正常細胞から癌へと至る系統樹において、各分岐点の遺伝子変異の数

から年代推定が可能である。このため、様々な年齢の患者から上皮細胞を採取し、単一細胞由来コロニーを全ゲノム解析することで乳腺において変異蓄積速度を求めた。この結果に基づけば、乳がんの起源細胞は診断の約 10~20 年前に生じ、特に幼少期にまで遡ることが判明した。今後はさらに症例の蓄積し、正常組織における遺伝子変異クローンからの発がんについて解析を続ける。

また、本課題での成果のがんの多様性の解明について、がん発症後のがんの進化モデルの観点から宮野のグループを中心として研究してきたものを総括した **Review** 論文発表した(Niida et al. *J. of Human Genet.* 2021;66: 869–878)。これは、本課題におけるもう一つのテーマ「がんの起源の解明」は、がんが発症する前の状態に注力し、がんへの移行をゲノムの変異としてとらえるものである。この **Review** 論文は、本課題では、その 2 つをブリッジするものである。2019 年度に終了した新学術領域「システム癌新次元（領域番号：4701：領域代表 宮野悟）では、当時「がんの起源」と「がんの多様性」の両面からの研究は、その端緒はつけられてはいたが、科学的成果の発表までには至っていなかった。その後、がんの起源の解明が、がん研究の中心の一つになっている現在、発がん後のがんの進化による多様性の獲得についての知見を数理モデルによるアプローチとして総括しておくことががんの起源から発がん、そして多様性の獲得を理解するために学問上重要と考えこの **Review** を発表した。

以上のことから、本研究の背景には「富岳」以前に終了した新学術領域研究によるデータ獲得と多様性に関連する初等的データ解析研究があり、「富岳」では「がんの起源と多様性の解明」につなげることができた。小川の研究の方向を的確にすることに貢献したことは言うまでもない。

がんはゲノムが進化していく過程で複雑性（ヘテロ性）を獲得することがこれまでの研究で知られているが、その背景にある数理的仕組みはよくわかっていなかった。これまで多くの研究者のチャレンジはあったが、小規模トイモデルにとどまっていた。大規模なエージェントモデリングのためには、大規模な 4 次元情報（位置、時間）を含むがんゲノムデータが不可欠であるが、本課題が始まる前に終了していた新学術領域で、小川とともに九州大学病院別府病院外科の三森功士教授は大腸がんに関する最適なデータを取得しており、新井田と宮野はそのデータに基づく数理モデリング（100 万細胞レベル）をとおして、大腸がんの早期から末期に至るまでのがんの多様性の獲得について大腸がんの手術検体との比較により重要な知見を得ていた。国立がん研究センターの柴田龍彦教授は本 **Review** を書く際に、これまでの知見について情報を提供した。その観点から、三森教授と柴田教授は 2021 年度の本研究課題の協力者とはしていない。がんの起源を解明する研究に重要な研究手法をあたえる **Review** である。

### 3.2.2 新規シングルセル解析プラットフォームを用いることにより、同一患者内で同一環境内に存在する複数クローンを区別して比較することで、新たな変異を獲得することにより引き起こされる形質変化や、特定の変異が選択される環境変化の改正を行う。

ドライバー変異の獲得とクローン選択の繰り返しによってがんは発症、進展する。遺伝子変異の有無に基づいて細胞を分離することは不可能であるため、我々は遺伝子変異と遺伝子発現を同時に測定可能なシングルセル解析プラットフォームを開発した。この系を用いて、骨髄異形成症候群（MDS）から急性白血病（AML）に進展した症例と、健常高齢者の骨髄で認められる前白血病細胞であるクローン造血の症例の解析を行った。治療下での白血病進展例の解析では、複数の異なる RAS 経路の変異を有する独立したクローンを認めた。興味深いことに、拡大傾向にあるクローンでは、E2F 経路などの増殖シグナルや

UPR シグナルの亢進を認め、難治性クローンの病態を理解する上で興味深い結果であった。

健常高齢者における、白血病ドライバー変異を有する細胞（クローン性造血）の解析では、変異を有する細胞で同様に E2F 経路などの増殖シグナルの亢進を認めた。重要なことに、TET2 変異を有する高齢者の、TET2 変異を有しない細胞に増殖シグナルやインターフェロン反応の亢進を認め、骨髄環境に異常を生じていることが明らかになった。いずれの系も引き続き詳細な解析を継続している。

### 3.2.3 大規模な検体集積を行ってきた骨髄性腫瘍 4,000 検体、小児急性リンパ性白血病 1,000 検体、悪性リンパ腫 500 検体の大規模な試料を用いた網羅的なドライバー遺伝子異常の解析を行う。

骨髄系腫瘍については、全ゲノムシーケンス 436 例、全エクソームシーケンス 673 例の解析を実施することで、遺伝子変異、コピー数異常、構造異常といったゲノム異常の全体像を明らかにすると共に、CHD4、NFIX、HNRNPK などの新規ドライバー遺伝子の候補を検出した。また、全ゲノムシーケンスに基づく非コード領域の変異から、転写調節領域や non-coding RNA における新規ドライバー候補を探索した。小児急性リンパ性白血病については、1,003 例のターゲットシーケンス解析を実施し、CCND3、CIC などリンパ性白血病では報告のなかったドライバー遺伝子の変異を見出した。また、ゲノム異常の統合解析によって、ETV6-RUNX1 サブタイプと CCND3 変異、hypodiploid サブタイプと CIC 変異、TCF3-PBX1 サブタイプと PHF6 変異の間に興味深い共存関係を発見した。今後は、900 例の骨髄系腫瘍について解析深度の高い全ゲノムシーケンスを実施することで、コーディング領域、非コード領域のドライバーの探索、並びにコピー数異常、構造異常についても、さらに詳細な解析を行っていく。

悪性リンパ腫の最頻病型である DLBCL の 456 例の検体を用いて、臨床病理学的・分子病理学的検討を行い、\*BCL2、MYC\*転座を有する症例群の本邦における実態を調べ、診断基準の変更を提唱した。PTCL-NOS の遺伝学的特徴から大きく 3 つの亜型に分類できる事を示した。384 検体のウイルス関連リンパ腫を含む様々な亜型のリンパ腫を解析し、EBV 関連リンパ腫の 22%に PD-L1/PD-L2 の異常があることを発見した。皮下脂肪織炎様 T 細胞リンパ腫(SPTCL)の原因遺伝子として\*TIM3\*の胚細胞変異を発見した。

### 3.3 プロジェクトの総合的推進

プロジェクト全体の連携を密としつつ円滑に運営していくため、運営委員会や研究会の開催等、参画各機関の連携・調整を行った。特に、プロジェクト全体の進捗状況を確認しつつ計画の合理化を検討し、必要に応じて調査或いは外部有識者を招聘して意見を聞くなどの方策を取り、プロジェクトを推進した。またニュースレター（電子版）発行、ホームページ運営、シンポジウム等の参加、人材育成活動、広報活動やアウトリーチ活動への参加などを通じて研究の進捗と連携を推進した。プロジェクトの今後の展開に資するため、得られた成果については、積極的に公表した。

#### 3.3.1 運営委員会

プロジェクト運営を円滑かつ効率的に行うために、本課題責任者、参加機関および協力機関の関係者などで構成した運営委員会を実施している。研究開発およびプロジェクトの総合的推進における活動進捗の確認や計算資源の配分、課題についての調整等を、参画各機関と協調して行った。

令和3年度は以下の日程で開催した。

- 第1回 6月25日（金）ZOOMによるオンライン開催
- 第2回 7月29日（木）ZOOMによるオンライン開催
- 第3回 8月27日（金）ZOOMによるオンライン開催
- 第4回 9月24日（金）ZOOMによるオンライン開催
- 第5回 10月22日（金）ZOOMによるオンライン開催
- 第6回 11月26日（金）ZOOMによるオンライン開催
- 第7回 12月24日（金）ZOOMによるオンライン開催
- 第8回 1月28日（金）ZOOMによるオンライン開催
- 第9回 2月25日（金）ZOOMによるオンライン開催
- 第10回 3月25日（金）ZOOMによるオンライン開催

#### 3.3.2 ニュースレター発行（電子版）

一般および企業等を対象として、研究開発の進捗や成果などを分かりやすく説明することで研究活動の理解を深めるとともに、社会における重要性や価値の理解促進を図るため、ニュースレター(図 3.3.3-1)を発行しホームページ上で公開した。



図 3.3.3-1 ニュースレター（No.2～No.4）

## 4. 活動（研究会の活動等）

### 4.1 研究会

日時	研究会名	場所	人数
2022年3月3日	令和3年度シンポジウム 大規模データ解析と人工知能技術によるがんの起源と多様性の解明	オンライン	181

### 4.2 受賞等

小川弥穂, 次世代研究者賞, 「富岳」成果創出加速プログラム研究交流会, 2022年3月13-14日

### 4.3 メディアへの情報発信、ウェブサイト等での情報公開

スーパーコンピュータ「富岳」と「発見するAI」で、がんの薬剤耐性に関わる未知の因果メカニズムを高速に発見する新技術を開発(2022年3月7日プレスリリース)

<https://pr.fujitsu.com/jp/news/2022/03/7.html>

### 4.4 書籍

特記事項なし。

## 5. 実施体制

### 5.1 業務主任者

(受託者(委託先))

役職・氏名 国立大学法人東京医科歯科大学 M&D データ科学センター 特任教授 宮野 悟

E-メールアドレス : miyano[あつとまーく]hgc.jp

(再委託先)

役職・氏名 国立大学法人京都大学大学院 医学研究科腫瘍生物学講座 教授 小川 誠司

E-メールアドレス : sogawa-ky[あつとまーく]umin.ac.jp

(再委託先)

役職・氏名 愛知県がんセンター研究所 システム解析学分野 分野長 山口 類

E-メールアドレス : r.yamaguchi[あつとまーく]aichi-cc.jp

※[あつとまーく]は適切な記号に変換して使用すること。

### 5.2 業務項目別実施区分

業務項目	担当機関	担当責任者
(1) 大規模データ解析アプリケーションの実装と実行	東京医科歯科大学 M&D データ科学センター	宮野 悟 (特任教授)
	愛知県がんセンター研究所システム解析学分野	山口 類 (分野長)
(2) 大規模データ創出によるとがんの起源と多様性の解明	京都大学大学院医学研究科腫瘍生物学講座	小川 誠司 (教授)
(3) プロジェクトの総合的推進	東京医科歯科大学M&Dデータ科学センター	宮野 悟 (特任教授)

## 別添1 学会等発表実績

### 学術論文誌発表リスト

掲載した論文 (発表題目)	発表者氏名	発表した場所 (学会誌・雑誌等名)	発表した 時期	国内・ 外 の 別
Uncovering Molecular Mechanisms of Drug Resistance via Network-Constrained Common Structure Identification	Park H, Yamaguchi R, Imoto S, Miyano S.	J Comput Biol., 29(3):257-75.	2022 年1 月	国外
Molecular classification and diagnostics of upper urinary tract urothelial carcinoma.	Fujii Y, Sato Y, Suzuki H, Kakiuchi N, Yoshizato T, Lenis AT, Maekawa S, Yokoyama A, Takeuchi Y, Inoue Y, Ochi Y, Shiozawa Y, Aoki K, Yoshida K, Kataoka K, Nakagawa MM, Nannya Y, Makishima H, Miyakawa J, Kawai T, Morikawa T, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Nagae G, Sanada M, Sugihara E, Sato TA, Nakagawa T, Fukayama M, Ushiku T, Aburatani H, Miyano S, Coleman JA, Homma Y, Solit DB, Kume H, Ogawa S.	Cancer Cell. 2021;39(6):793-809 e798.	2021 年6 月	国外
A genetically defined signature of responsiveness to	Hoyer K, Hablesreiter R, Inoue Y, Yoshida K,	EBioMedicine. 2021;66:103327.	2021 年4 月	国外

erlotinib in early-stage pancreatic cancer patients: Results from the CONKO-005 trial.	Briest F, Christen F, Kakiuchi N, Yoshizato T, Shiozawa Y, Shiraishi Y, Striefler JK, Bischoff S, Lohneis P, Putter H, Blau O, Keilholz U, Bullinger L, Pelzer U, Hummel M, Riess H, Ogawa S, Sinn M, Damm F.			
High prevalence of myeloid malignancies in progeria with Werner syndrome is associated with p53 insufficiency.	Kato H, Maezawa Y, Nishijima D, Iwamoto E, Takeda J, Kanamori T, Yamaga M, Mishina T, Takeda Y, Izumi S, Hino Y, Nishi H, Ishiko J, Takeuchi M, Kaneko H, Koshizaka M, Mimura N, Kuzuya M, Sakaida E, Takemoto M, Shiraishi Y, Miyano S, Ogawa S, Iwama A, Sanada M, Yokote K.	Exp Hematol. 2022.	2022年2月	国外
Discovery of Functional Alternatively Spliced PKM Transcripts in Human Cancers.	Li X, Kim W, Arif M, Gao C, Hober A, Kotol D, Strandberg L, Forsstrom B, Sivertsson A, Oksvold P, Turkez H, Grotli M, Sato Y, Kume H, Ogawa S, Boren J, Nielsen J,	Cancers (Basel). 2021;13(2)	2021年1月	国外

	Uhlen M, Zhang C, Mardinoglu A.			
Stratification of patients with clear cell renal cell carcinoma to facilitate drug repositioning.	Li X, Kim W, Juszczak K, Arif M, Sato Y, Kume H, Ogawa S, Turkez H, Boren J, Nielsen J, Uhlen M, Zhang C, Mardinoglu A.	iScience. 2021;24(7):102722.	2021年7月	国外
Alteration of the immune environment in bone marrow from children with recurrent B cell precursor acute lymphoblastic leukemia.	Mikami T, Kato I, Wing JB, Ueno H, Tasaka K, Tanaka K, Kubota H, Saida S, Umeda K, Hiramatsu H, Isobe T, Hiwatari M, Okada A, Chiba K, Shiraishi Y, Tanaka H, Miyano S, Arakawa Y, Oshima K, Koh K, Adachi S, Iwaisako K, Ogawa S, Sakaguchi S, Takita J.	Cancer Sci. 2022;113(1):41-52.	2021年11月	国外
Indolent feature of Helicobacter pylori-uninfected intramucosal signet ring cell carcinomas with CDH1 mutations.	Nikaido M, Kakiuchi N, Miyamoto S, Hirano T, Takeuchi Y, Funakoshi T, Yokoyama A, Ogasawara T, Yamamoto Y, Yamada A, Setoyama T, Shimizu T, Kato Y, Uose S, Sakurai T, Minamiguchi S, Obama K, Sakai Y, Muto M, Chiba T, Ogawa S, Seno H.	Gastric Cancer. 2021.	2021年5月	国外

<p>Clonal evolution and clinical implications of genetic abnormalities in blastic transformation of chronic myeloid leukaemia.</p>	<p>Ochi Y, Yoshida K, Huang YJ, Kuo MC, Nannya Y, Sasaki K, Mitani K, Hosoya N, Hiramoto N, Ishikawa T, Branford S, Shanmuganathan N, Ohyashiki K, Takahashi N, Takaku T, Tsuchiya S, Kanemura N, Nakamura N, Ueda Y, Yoshihara S, Bera R, Shiozawa Y, Zhao L, Takeda J, Watatani Y, Okuda R, Makishima H, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Sanada M, Takaori-Kondo A, Miyano S, Ogawa S, Shih LY.</p>	<p>Nat Commun. 2021;12(1):2833.</p>	<p>2021 年 5 月</p>	<p>国外</p>
<p>Frequent mutations in HLA and related genes in extranodal NK/T cell lymphomas.</p>	<p>Polprasert C, Takeuchi Y, Makishima H, Wudhikarn K, Kakiuchi N, Tangnuntachai N, Assanasen T, Sitthi W, Muhamad H, Lawasut P, Kongkiatkamon S, Bunworasate U, Izutsu K, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Miyano S, Ogawa</p>	<p>Leuk Lymphoma. 2021;62(1):95-103.</p>	<p>2020 年 9 月</p>	<p>国外</p>

	S, Yoshida K, Rojnuckarin P.			
Soluble PD-L1 works as a decoy in lung cancer immunotherapy via alternative polyadenylation.	Sagawa R, Sakata S, Gong B, Seto Y, Takemoto A, Takagi S, Ninomiya H, Yanagitani N, Nakao M, Mun M, Uchibori K, Nishio M, Miyazaki Y, Shiraishi Y, Ogawa S, Kataoka K, Fujita N, Takeuchi K, Katayama R.	JCI Insight. 2022;7(1).	2022 年1 月	国外
Combined landscape of single-nucleotide variants and copy number alterations in clonal hematopoiesis.	Saiki R, Momozawa Y, Nannya Y, Nakagawa MM, Ochi Y, Yoshizato T, Terao C, Kuroda Y, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Niida A, Imoto S, Matsuda K, Morisaki T, Murakami Y, Kamatani Y, Matsuda S, Kubo M, Miyano S, Makishima H, Ogawa S.	Nat Med. 2021.	2022 年7 月	国外
Genomic analysis of two rare cases of pediatric Ph-positive T-ALL.	Sato-Otsubo A, Osumi T, Yoshida M, Iguchi A, Fukushima T, Nakabayashi K, Ogawa S, Hata K, Kato M.	Pediatr Blood Cancer. 2022;69(3):e29427.	2022 年3 月	国外
Frequent genetic alterations in immune checkpoint-related genes	Shimada K, Yoshida K, Suzuki Y, Iriyama C, Inoue Y, Sanada M, Kataoka	Blood. 2021;137(11):1491-1502.	2021 年3 月	国外

in intravascular large B-cell lymphoma.	K, Yuge M, Takagi Y, Kusumoto S, Masaki Y, Ito T, Inagaki Y, Okamoto A, Kuwatsuka Y, Nakatochi M, Shimada S, Miyoshi H, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Miyano S, Shiozawa Y, Nannya Y, Okabe A, Kohno K, Atsuta Y, Ohshima K, Nakamura S, Ogawa S, Tomita A, Kiyoi H.			
Clinical Characteristics of Patients with Coronavirus Disease (COVID-19): Preliminary Baseline Report of Japan COVID-19 Task Force, a Nation-wide Consortium to Investigate Host Genetics of COVID-19.	Tanaka H, Lee H, Morita A, Namkoong H, Chubachi S, Kabata H, Kamata H, Ishii M, Hasegawa N, Harada N, Ueda T, Ueda S, Ishiguro T, Arimura K, Saito F, Yoshiyama T, Nakano Y, Mutoh Y, Suzuki Y, Murakami K, Okada Y, Koike R, Kitagawa Y, Tokunaga K, Kimura A, Imoto S, Miyano S, Ogawa S, Kanai T, Fukunaga K, Japan C-TF.	Int J Infect Dis. 2021.	2021年9月	国外
Oncogenic FGFR1 mutation and amplification in common cellular origin in a	Tasaka K, Ueno H, Yamasaki K, Okuno T, Isobe T, Kimura	Cancer Sci. 2021.	2022年2月	国外

composite tumor with neuroblastoma and pheochromocytoma.	S, Umeda K, Hara J, Ogawa S, Takita J.			
A possible association between a novel NLRP1 mutation and an autoinflammatory disease involving liver cirrhosis.	Yasudo H, Ando T, Maehara A, Ando T, Izawa K, Tanabe A, Kaitani A, Nomura S, Seki M, Yoshida K, Oda H, Okamoto Y, Wang H, Kamei A, Kojima M, Kimura M, Uchida K, Nakano N, Kaneko J, Ebihara N, Hasegawa K, Shimizu T, Takita J, Ogawa H, Okumura K, Ogawa S, Tamura N, Kitaura J.	Hepatology. 2021.	2021年3月	国外
Clonal expansion in non-cancer tissues.	Kakiuchi N, Ogawa S.	Nat Rev Cancer. 2021.	2021年2月	国外
A growing genetic tree in the soil of prostate.	Ogawa S.	Cell Stem Cell. 2021;28(7):1185-1187.	2021年7月	国外
Mathematical Modeling and Mutational Analysis Reveal Optimal Therapy to Prevent Malignant Transformation in Grade II IDH-Mutant Gliomas.	Aoki K, Suzuki H, Yamamoto T, Yamamoto KN, Maeda S, Okuno Y, Ranjit M, Motomura K, Ohka F, Tanahashi K, Hirano M, Nishikawa T, Shimizu H, Kitano Y, Yamaguchi J, Yamazaki S, Nakamura H, Takahashi M, Narita Y, Nakada M, Deguchi S,	Cancer Res. 2021;81(18):4861-4873.	2021年7月	国外

	Mizoguchi M, Momii Y, Muragaki Y, Abe T, Akimoto J, Wakabayashi T, Saito R, Ogawa S, Haeno H, Natsume A.			
Clonal hematopoiesis is associated with improved survival in patients with metastatic colorectal cancer from the FIRE-3 trial.	Arends CM, Dimitriou S, Stahler A, Hablesreiter R, Strzelecka PM, Stein CM, Tilgner M, Saiki R, Ogawa S, Bullinger L, Modest DP, Stintzing S, Heinemann V, Damm F.	Blood. 2022;139(10):1593-1597.	2022年3月	国外
Patient-specific MDS-RS iPSCs define the mis-spliced transcript repertoire and chromatin landscape of SF3B1-mutant HSPCs.	Asimomitis G, Deslauriers AG, Kotini AG, Bernard E, Esposito D, Olszewska M, Spyrou N, Arango Ossa JE, Mortera-Blanco T, Koche RP, Nannya Y, Malcovati L, Ogawa S, Cazzola M, Aaronson SA, Hellstrom-Lindberg E, Papaemmanuil E, Papapetrou EP.	Blood Adv. 2022.	2022年1月	国外
Aged healthy mice acquire clonal hematopoiesis mutations.	Chin DWL, Yoshizato T, Virding Culleton S, Grasso F, Barbachowska M, Ogawa S, Jacobsen SEW, Woll PS.	Blood. 2022;139(4):629-634.	2022年1月	国外

Proteogenomic identification of an immunogenic HLA class I neoantigen in mismatch-repair-deficient colorectal cancer tissue.	Hirama T, Tokita S, Nakatsugawa M, Murata K, Nannya Y, Matsuo K, Inoko H, Hirohashi Y, Hashimoto S, Ogawa S, Takemasa I, Sato N, Hata F, Kanaseki T, Torigoe T.	JCI Insight. 2021.	2021年7月	国外
The Evolving Genomic Landscape of Esophageal Squamous Cell Carcinoma Under Chemoradiotherapy.	Hirata H, Niida A, Kakiuchi N, Uchi R, Sugimachi K, Masuda T, Saito T, Kageyama SI, Motomura Y, Ito S, Yoshitake T, Tsurumaru D, Nishimuta Y, Yokoyama A, Hasegawa T, Chiba K, Shiraishi Y, Du J, Miura F, Morita M, Toh Y, Hirakawa M, Shioyama Y, Ito T, Akimoto T, Miyano S, Shibata T, Mori M, Suzuki Y, Ogawa S, Ishigami K, Mimori K.	Cancer Res. 2021.	2021年10月	国外
Successful treatment of hepatosplenic T-cell lymphoma with fludarabine, high-dose cytarabine and subsequent unrelated umbilical cord blood transplantation.	Honda T, Yamaoka M, Terao YM, Hasegawa D, Kumamoto T, Takagi M, Yoshida K, Ogawa S, Goto H, Akiyama M.	Int J Hematol. 2022;115(1):140-145.	2021年9月	国外

Mapping the human genetic architecture of COVID-19.	Initiative C-HG.	Nature. 2021.	2021年7月	国外
Reduced-intensity conditioning is effective for hematopoietic stem cell transplantation in young pediatric patients with Diamond-Blackfan anemia.	Koyamaishi S, Kamio T, Kobayashi A, Sato T, Kudo K, Sasaki S, Kanezaki R, Hasegawa D, Muramatsu H, Takahashi Y, Sasahara Y, Hiramatsu H, Kakuda H, Tanaka M, Ishimura M, Nishi M, Ishiguro A, Yabe H, Sarashina T, Yamamoto M, Yuza Y, Hyakuna N, Yoshida K, Kanno H, Ohga S, Ohara A, Kojima S, Miyano S, Ogawa S, Toki T, Terui K, Ito E.	Bone Marrow Transplant. 2021;56(5):1013-1020.	2021年5月	国外
Patient-specific MDS-RS iPSCs define the mis-spliced transcript repertoire and chromatin landscape of SF3B1-mutant HSPCs	Asimomitis G, Deslauriers AG, Kotini AG, Bernard E, Esposito D, Olszewska M, Spyrou N, Arango Ossa JE, Mortera-Blanco T, Koche RP, Nannya Y, Malcovati L, Ogawa S, Cazzola M, Aaronson SA, Hellstrom-Lindberg E, Papaemmanuil E, Papapetrou EP.	Blood Adv. 2022.	2022年1月	国外

[Acquired platelet dysfunction with severe bleeding tendency in triple-negative myelofibrosis].	Momose H, Nishikii H, Kozuma Y, Ota-Tsutsumi I, Nannya Y, Yoshida C, Komeno T, Kusakabe M, Yokoyama Y, Kato T, Kurita N, Sootome A, Sakata-Yanagimoto M, Obara N, Hasegawa Y, Ogawa S, Chiba S.	Rinsho Ketsueki. 2021;62(9):1406-1411.	2021年9月	国内
Analysis of disease model iPSCs derived from patients with a novel Fanconi anemia-like IBMFS ADH5/ALDH2 deficiency.	Mu A, Hira A, Niwa A, Osawa M, Yoshida K, Mori M, Okamoto Y, Inoue K, Kondo K, Kanemaki MT, Matsuda T, Ito E, Kojima S, Nakahata T, Ogawa S, Tanaka K, Matsuo K, Saito MK, Takata M.	Blood. 2021;137(15):2021-2032.	2021年4月	国外
Clonal Cytopenia of Undetermined Significance in a Patient with Congenital Wilms' Tumor 1 and Acquired DNMT3A Gene Mutations.	Murakami K, Yamaguchi Y, Kida Y, Morikawa Y, Ujiie H, Sugahara H, Nannya Y, Ogawa S, Kanakura Y.	Intern Med. 2021.	2021年5月	国外
Development of Philadelphia chromosome-negative acute myeloid leukemia with IDH2 and NPM1 mutations in a patient with chronic myeloid leukemia who showed a major molecular response to tyrosine	Nakamura F, Arai H, Nannya Y, Ichikawa M, Furuichi S, Nagasawa F, Takahashi W, Handa T, Nakamura Y, Tanaka H, Nakamura Y, Sasaki K, Miyano S, Ogawa S, Mitani K.	Int J Hematol. 2021.	2021年1月	国外

kinase inhibitor therapy.				
Targeted deep next generation sequencing identifies potential somatic and germline variants for predisposition to familial Burkitt lymphoma.	Okabe M, Morishita T, Yasuda T, Sakaguchi H, Sanada M, Kataoka K, Ogawa S, Shiraishi Y, Ichiki T, Kawaguchi Y, Ohbiki M, Matsumoto R, Osaki M, Goto T, Ozawa Y, Miyamura K.	Eur J Haematol. 2021.	2021年7月	国外
Clonal evidence for the development of neuroblastoma with extensive copy-neutral loss of heterozygosity arising in a mature teratoma.	Ono R, Ueno H, Yoshida K, Takahashi S, Yoshihara H, Nozaki T, Suzuki K, Nakazawa A, Saiki R, Seki M, Takita J, Ogawa S, Manabe A, Hasegawa D.	Cancer Sci. 2021.	2021年5月	国外
Complete Bone Marrow Necrosis with Charcot-Leyden Crystals Caused by Myeloid Neoplasm with Mutated NPM1 and TET2.	Saito K, Sato T, Notohara K, Nannya Y, Ogawa S, Ueda Y.	Intern Med. 2022.	2022年2月	国外
Germline RUNX1 translocation in familial platelet disorder with propensity to myeloid malignancies.	Sakurai M, Nannya Y, Yamazaki R, Yamaguchi K, Koda Y, Abe R, Yokoyama K, Ogawa S, Mori T.	Ann Hematol. 2022;101(1):237-239.	2022年1月	国外
Essential thrombocythaemia with aggressive megakaryocytosis after myelofibrotic transformation.	Sasaki K, Nannya Y, Nakamura Y, Ichikawa M, Ogawa S, Mitani K.	Hematology. 2021;26(1):594-600.	2021年12月	国外

<p>Optimization of prediction methods for risk assessment of pathogenic germline variants in the Japanese population.</p>	<p>Senda N, Kawaguchi-Sakita N, Kawashima M, Inagaki-Kawata Y, Yoshida K, Takada M, Kataoka M, Torii M, Nishimura T, Kawaguchi K, Suzuki E, Kataoka Y, Matsumoto Y, Yoshibayashi H, Yamagami K, Tsuyuki S, Takahara S, Yamauchi A, Shinkura N, Kato H, Moriguchi Y, Okamura R, Kan N, Suwa H, Sakata S, Mashima S, Yotsumoto F, Tachibana T, Tanaka M, Togashi K, Haga H, Yamada T, Kosugi S, Inamoto T, Sugimoto M, Ogawa S, Toi M.</p>	<p>Cancer Sci. 2021.</p>	<p>2021 年6 月</p>	<p>国外</p>
<p>Identification of an asymptomatic Shwachman-Bodian-Diamond syndrome mutation in a patient with acute myeloid leukemia.</p>	<p>Shibata S, Inano S, Watanabe M, Fujiwara K, Ueno H, Nannya Y, Kanda J, Kawasaki N, Okamoto Y, Takiuchi Y, Fukunaga A, Tabata S, Ogawa S, Takaori-Kondo A, Kitano T.</p>	<p>Int J Hematol. 2022;115(3):428-434.</p>	<p>2021 年10 月</p>	<p>国外</p>

Next-generation sequencing in two cases of de novo acute basophilic leukaemia.	Shimizu T, Kondo T, Nannya Y, Watanabe M, Kitawaki T, Shindo T, Hishizawa M, Yamashita K, Ogawa S, Takaori-Kondo A.	J Cell Mol Med. 2021;25(14):7095-7099.	2021年6月	国外
Genetic features of B-cell lymphoblastic lymphoma with TCF3-PBX1.	Shirai R, Osumi T, Sato-Otsubo A, Nakabayashi K, Mori T, Yoshida M, Yoshida K, Kohri M, Ishihara T, Yasue S, Imamura T, Endo M, Miyamoto S, Ohki K, Sanada M, Kiyokawa N, Ogawa S, Yoshioka T, Hata K, Takagi M, Kato M.	Cancer Rep (Hoboken). 2021:e1559.	2021年9月	国外
Profiling the inhibitory receptors LAG-3, TIM-3, and TIGIT in renal cell carcinoma reveals malignancy.	Takamatsu K, Tanaka N, Hakozaiki K, Takahashi R, Teranishi Y, Murakami T, Kufukihara R, Niwa N, Mikami S, Shinojima T, Sasaki T, Sato Y, Kume H, Ogawa S, Kakimi K, Kamatani T, Miya F, Tsunoda T, Aimoto E, Nishihara H, Sawada K, Imamura T, Mizuno R, Oya M.	Nat Commun. 2021;12(1):5547.	2021年9月	国外
Basal cell carcinoma on the ventral site of the	Takata M, Komori T, Ishida Y, Fujimoto	J Eur Acad Dermatol Venereol. 2022;36(2):e128-e130.	2021年9月	国外

finger with an intronic deletion of SUFU gene.	M, Ogawa S, Kabashima K.			
Highly immunogenic cancer cells require activation of the WNT pathway for immunological escape.	Takeuchi Y, Tanegashima T, Sato E, Irie T, Sai A, Itahashi K, Kumagai S, Tada Y, Togashi Y, Koyama S, Akbay EA, Karasaki T, Kataoka K, Funaki S, Shintani Y, Nagatomo I, Kida H, Ishii G, Miyoshi T, Aokage K, Kakimi K, Ogawa S, Okumura M, Eto M, Kumanogoh A, Tsuboi M, Nishikawa H.	Sci Immunol. 2021;6(65):eabc6424.	2021年11月	国外
Co-mutation pattern, clonal hierarchy, and clone size concur to determine disease phenotype of SRSF2(P95)-mutated neoplasms.	Todisco G, Creignou M, Galli A, Guglielmelli P, Rumi E, Roncador M, Rizzo E, Nannya Y, Pietra D, Elena C, Bono E, Molteni E, Rosti V, Catricala S, Sarchi M, Dimitriou M, Ungerstedt J, Vannucchi AM, Hellstrom-Lindberg E, Ogawa S, Cazzola M, Malcovati L.	Leukemia. 2021;35(8):2371-2381.	2020年12月	国外
The HTLV-1 viral oncoproteins Tax and HBZ reprogram the cellular mRNA splicing landscape.	Vandermeulen C, O'Grady T, Wayet J, Galvan B, Maseko S, Cherkaoui M, Desbuleux A, Coppin	PLoS Pathog. 2021;17(9):e1009919.	2021年9月	国外

	G, Olivet J, Ben Aneur L, Kataoka K, Ogawa S, Hermine O, Marçais A, Thiry M, Mortreux F, Calderwood MA, Van Weyenbergh J, Peloponese JM, Charloteaux B, Van den Broeke A, Hill DE, Vidal M, Dequiedt F, Twizere JC.			
Maturing papillomatous nevoid melanoma in the scalp mimicking recurrent melanocytic nevus: A case report of previously undescribed subtype of nevoid melanoma.	Tsujimura M, Kaku Y, Takeuchi Y, Ishida Y, Fujimoto M, Usui S, Yamada Y, Ogawa S, Shea CR, Haga H.	Pathol Int. 2022;72(1):59-64.	2021年10月	国外
Dramatic response to encorafenib in a patient with Erdheim-Chester disease harboring the BRAF(V600E) mutation	Wada F, Hiramoto N, Yamashita D, Hara S, Furukawa Y, Ishii J, Nagata K, Nannya Y, Ogawa S, Ishikawa T.	. Am J Hematol. 2021.	2021年5月	国外
A histone modifier, ASXL1, interacts with NONO and is involved in paraspeckle formation in hematopoietic cells.	Yamamoto K, Goyama S, Asada S, Fujino T, Yonezawa T, Sato N, Takeda R, Tsuchiya A, Fukuyama T, Tanaka Y, Yokoyama A, Toya H, Kon A, Nannya Y, Onoguchi-Mizutani R, Nakagawa S, Hirose T, Ogawa S,	Cell Rep. 2021;36(8):109576.	2021年8月	国外

	Akimitsu N, Kitamura T.			
Two novel high-risk adult B-cell acute lymphoblastic leukemia subtypes with high expression of CDX2 and IDH1/2 mutations.	Yasuda T, Sanada M, Kawazu M, Kojima S, Tsuzuki S, Ueno H, Iwamoto E, Iijima-Yamashita Y, Yamada T, Kanamori T, Nishimura R, Kuwatsuka Y, Takada S, Tanaka M, Ota S, Dobashi N, Yamazaki E, Hirose A, Murayama T, Sumi M, Sato S, Tange N, Nakamura Y, Katsuoka Y, Sakaida E, Kawamata T, Iida H, Shiraishi Y, Nannya Y, Ogawa S, Taniwaki M, Asou N, Hatta Y, Kiyoi H, Matsumura I, Horibe K, Mano H, Naoe T, Miyazaki Y, Hayakawa F.	Blood. 2021.	2022 年 3 月	国外
Hematopoietic stem progenitor cells lacking HLA differ from those lacking GPI-anchored proteins in the hierarchical stage and sensitivity to immune attack in patients with acquired aplastic anemia.	Yoroidaka T, Hosokawa K, Imi T, Mizumaki H, Katagiri T, Ishiyama K, Yamazaki H, Azuma F, Nanya Y, Ogawa S, Nakao S.	Leukemia. 2021.	2021 年 4 月	国外

<p>NUDT15 variants confer high incidence of second malignancies in children with acute lymphoblastic leukemia.</p>	<p>Yoshida M, Nakabayashi K, Yang W, Sato-Otsubo A, Tsujimoto SI, Ogata-Kawata H, Kawai T, Ishiwata K, Sakamoto M, Okamura K, Yoshida K, Shirai R, Osumi T, Moriyama T, Nishii R, Takahashi H, Kiyotani C, Shioda Y, Terashima K, Ishimaru S, Yuza Y, Takagi M, Arakawa Y, Kinoshita A, Hino M, Imamura T, Hasegawa D, Nakazawa Y, Okuya M, Kakuda H, Takasugi N, Inoue A, Ohki K, Yoshioka T, Ito S, Tomizawa D, Koh K, Matsumoto K, Sanada M, Kiyokawa N, Ohara A, Ogawa S, Manabe A, Niwa A, Hata K, Yang JJ, Kato M.</p>	<p>Blood Adv. 2021.</p>	<p>2021 年 12 月</p>	<p>国外</p>
<p>HLA class I allele-lacking leukocytes predict rare clonal evolution to MDS/AML in patients with acquired aplastic anemia.</p>	<p>Hosokawa K, Mizumaki H, Yoroidaka T, Maruyama H, Imi T, Tsuji N, Urushihara R, Tanabe M, Zaimoku Y, Nguyen MAT, Tran DC,</p>	<p>Blood. 2021.</p>	<p>2021 年 6 月</p>	<p>国外</p>

	Ishiyama K, Yamazaki H, Katagiri T, Takamatsu H, Hosomichi K, Tajima A, Azuma F, Ogawa S, Nakao S.			
Clinical significance of RAS pathway alterations in pediatric acute myeloid leukemia.	Kaburagi T, Yamato G, Shiba N, Yoshida K, Hara Y, Tabuchi K, Shiraishi Y, Ohki K, Sotomatsu M, Arakawa H, Matsuo H, Shimada A, Taki T, Kiyokawa N, Tomizawa D, Horibe K, Miyano S, Taga T, Adachi S, Ogawa S, Hayashi Y.	Haematologica. 2022;107(3):583-592.	2022 年 3 月	国外
Whole-genome landscape of adult T-cell leukemia/lymphoma	Kogure Y, Kameda T, Koya J, Yoshimitsu M, Nosaka K, Yasunaga JI, Imaizumi Y, Watanabe M, Saito Y, Ito Y, McClure MB, Tabata M, Shingaki S, Yoshifuji K, Chiba K, Okada A, Kakiuchi N, Nannya Y, Kamiunten A, Tahira Y, Akizuki K, Sekine M, Shide K, Hidaka T, Kubuki Y, Kitanaka A, Hidaka M, Nakano N, Utsunomiya A, Sica	Blood. 2022;139(7):967-982.	2022 年 2 月	国外

	RA, Acuna-Villaorduna A, Janakiram M, Shah U, Ramos JC, Shibata T, Takeuchi K, Takaori-Kondo A, Miyazaki Y, Matsuoka M, Ishitsuka K, Shiraishi Y, Miyano S, Ogawa S, Ye BH, Shimoda K, Kataoka K.			
Single-Cell Analysis of the Multicellular Ecosystem in Viral Carcinogenesis by HTLV-1	Koya J, Saito Y, Kameda T, Kogure Y, Yuasa M, Nagasaki J, McClure MB, Shingaki S, Tabata M, Tahira Y, Akizuki K, Kamiunten A, Sekine M, Shide K, Kubuki Y, Hidaka T, Kitanaka A, Nakano N, Utsunomiya A, Togashi Y, Ogawa S, Shimoda K, Kataoka K.	Blood Cancer Discov. 2021;2(5):450-467.	2021年9月	国外
Modeling colorectal cancer evolution	Niida A, Mimori K, Shibata T, Miyano S.	J. of Human Genet. 2021;66: 869-878.	2021年5月	国外

## 学会等口頭発表リスト

発表した成果 (発表題目、口頭・ ポスター発表の別)	発表者氏名 (所属機関)	発表した場所 (学会等名)	発表した時 期	国内・ 外の別
スーパーコンピューターを活用した全ゲノムシーケンスに基づくがんゲノム医療の現場 (ポスター)	小川弥穂 (東京医科歯科大学 M&D データ科学センター統合解析分野, 東京大学医科学研究所造血病態制御学分野)	文部科学省 スーパーコンピューター「富岳」 成果創出加速プログラム 研究交流会	2022/3/14	国内 (web)
Molecular classification and risk stratification of colorectal cancer (ポスター)	Yoshikage Inoue, Nobuyuki Kakiuchi, Kenichi Yoshida, Yasuhito Nanya, Yusuke Shiozawa, Yasuhide Takeuchi, Yoichi Fujii, Yuichi Shiraishi, Kenichi Chiba, Tetsuichi Yoshizato, Satoshi Nagayama, Yoshiharu Sakai, Seishi Ogawa (Kyoto Univ)	American Association for Cancer Research Annual Meeting 2021	2021/4/10	国外
Genetic analysis of metachronous pancreatic cancers(ポスター)	Tomonori Hirano, Nobuyuki Kakiuchi, Yasuhide Takeuchi, Tomomi Nishimura, Toshihiko Masui, Sachiko Minamiguchi, Hironori Haga, Kenichi Chiba, Hiroko Tanaka, Yuichi Shiraishi, Satoru Miyano, Norimitsu Uza, Yuzo Kodama, Hiroshi Seno, and Seishi Ogawa, (Kyoto Univ)	American Association for Cancer Research Annual Meeting 2021	2021/4/10	国外
Clonal expansion of skin keratinocyte (口頭)	Yoshihiro Ishida; Nobuyuki Kakiuchi; Yoichi Fujii; Tomonori Hirano; Yoshikage Inoue; Tomomi Nishimura; Tatsuki Ogasawara; Hirona Maeda; Yuichi Shiraishi; Kenichi Chiba; Hiroko Tanaka; Satoru Miyano; Atsushi Otsuka; Kenji Kabashima; Seishi Ogawa (Kyoto Univ)	American Association for Cancer Research Annual Meeting 2021	2021/4/10	国外

Clonal evolution and chronic inflammation(口頭)	Seishi Ogawa(Kyoto Univ)	AACR Annual Meeting 2021	2021/4/13	国外
乳管上皮増殖性病変から乳癌へ至るクローン進化(口頭)	西村 友美、垣内 伸之、吉田 健一、竹内 康英、前田 紘奈、塩澤 裕介、中川 正宏、越智 陽太郎、佐伯 龍之介、川田 有希子、片岡 竜貴、桜井 孝規、馬場 郷子、白石 友一、千葉 健一、竹内 賢吾、羽賀 博典、宮野 悟、戸井 雅和、小川 誠司(Kyoto Univ)	第 29 回 日本乳癌学会学術総会	2021/7/1	国内
尿路上皮癌における尿中ゲノムバイオマーカーの臨床応用の可能性(口頭)	藤井陽一、佐藤悠佑、垣内伸之、白石友一、西松寛明、岡根谷利一、牧島秀樹、川合剛人、中川徹、宮野悟、小川誠司、久米春喜(Kyoto Univ)	第 86 回日本泌尿器科学会東部総会	2021/9/3	国内
Clonal expansion in apparently normal tissues (口頭)	Seishi Ogawa(Kyoto Univ)	2021 JCA-AACR 2021 Precision Cancer Medicine International Conference	2021/9/11	国外
Clonal evolution and clinical impact of genetic lesions in blast crisis of chronic myeloid leukemia. (口頭)	Yotaro Ochi, Kenichi Yoshida, Yasuhito Nannya, Ko Sasaki, Kinuko Mitani, Noriko Hosoya, Nobuhiro Hiramoto, Takayuki Ishikawa, Kazuma Ohyashiki, Naoto Takahashi, Tomoiku Takaku, Shun Tsuchiya, Nobuhiro Kanemura, Nobuhiko Nakamura, Yasunori Ueda, Satoshi Yoshihara, Yusuke Shiozawa, Lanying Zhao, June Takeda, Yosaku Watatani, Rurika Okuda, Hideki Makishima, Yuichi Shiraishi, Kenichi Chiba, Hiroko Tanaka, Masashi Sanada, Akifumi Takaori-Kondo, Satoru Miyano, Lee-	第 83 回日本血液学会学術集会	2021/9/23	国内

	Yung Shih and Seishi Ogawa. (Kyoto Univ)			
The molecular pathogenesis of DDX41-mutated myeloid neoplasms (口頭)	Ayana Kon, Masahiro M Nakagawa, Keisuke Kataoka, Ryosaku Inagaki, Hideki Makishima, Manabu Nakayama, Haruhiko Koseki, Yasuhito Nannya, Seishi Ogawa. (Kyoto Univ)	第 83 回日本血液学会学術集会	2021/9/23	国内
Post- azacitidine clone size predicts long-term clinical outcome of patients with myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia(口頭)	Nannya Yasuhito, Magnus Tobiasson, Sato Shinya, Elsa Bernard, Ohtake Shigeki, Takeda Junel, Zhao Lanying, Kusakabe Manabu, Shibata Yuhei, Nakamura Nobuhiko, Watanabe Mizuki, Hiramoto Nobuhiro, Shiozawa Yusuke1, Shiraishi Yuichi, Makishima Hideki1, Nakagawa Masahiro1, Taguchi Masataka, Kiguchi Toru, Ohyashiki Kazuma, Ishikawa Takayuki, Takaori Akifumi, Tsurumi Hisashi, Kasahara Senji, Chiba Shigeru, Naoe Tomoki, Miyano Satoru, Elli Papaemanui, Miyazaki Yasushi, Eva Hellström Lindberg, Ogawa Seishi. (Kyoto Univ)	第 83 回日本血液学会学術集会	2021/9/23	国内
造血器腫瘍臨床におけるパネル検査の活用 ~生殖細胞系列変異~(口頭)	Yasuhito Nannya(Kyoto Univ)	第 83 回日本血液学会学術集会	2021/9/23	国内
Non-cell autonomous effects of mutated cells in the pathogenesis of clonal	Masahiro M Nakagawa, Ryosaku Inagaki, Yasuhito Nannya1, Zhao Lanying, Yotaro Ochi, June Takeda1, Xingxing Qi1, Akinori Yoda, Ayana Kon, Tetsuichi Yoshizato, Nobuyuki Kakiuchi, Hideki Makishima, Shuichi	第 80 回 日本癌学会学術総会	2021/9/30	国内

hematopoiesis. (口頭)	Matsuda and Seishi Ogawa(Kyoto Univ)			
Combined landscape of single-nucleotide variants and copy-number alterations in clonal hematopoiesis (口頭)	Ryunosuke Saiki, Yukihide Momozawa, Yasuhito Nannya, Masahiro M Nakagawa, Yotaro Ochi, Tetsuichi Yoshizato, Chikashi Terao, Yutaka Kuroda, Yuichi Shiraishi, Kenichi Chiba, Hiroko Tanaka, Atsushi Niida, Seiya Imoto, Koichi Matsuda, Takayuki Morisaki, Yoshinori Murakami, Yoichiro Kamatani, Shuichi Matsuda, Michiaki Kubo, Satoru Miyano, Hideki Makishima, Seishi Ogawa(Kyoto Univ)	第 83 回日本血液学会学術集会	2021/9/23	国内
慢性疾患の克服を目指した細胞のクローン進化の解析 (口頭)	垣内 伸之 (Kyoto Univ)	第 1 回 関西共創の場 若手人材育成セミナー	2021/9/24	国内
CTX-712, a novel CLK inhibitor targeting myeloid neoplasms with SRSF2 mutation(口頭)	Akinori Yoda, Daisuke Morishita, Yotaro Ochi, Akio Mizutani, June Takeda, Hirokazu Tozaki, Yoshihiko Satoh, Yasuhito Nannya, Hideki Makishima, Hiroshi Miyake, Seishi Ogawa(Kyoto Univ)	第 83 回日本血液学会学術集会	2021/9/24	国内
EPOR/JAK/STAT Pathway is a Promising Therapeutic Target in Acute Erythroid Leukemia(口頭)	June Takeda , Kenichi Yoshida , Akinori Yoda , Masahiro Nakagawa , Yasuhito Nannya , Lee-Yung Shih, Kenichi Chiba , Yuichi Shiraishi , Yoichiro Ochi , Takuto Mori , Lanying Zhao , Rurika Okuda , Xingxing Qi , Daisuke Morishita , Yasunobu Nagata , Akira Hangaishi , Ken Ishiyama , Hisashi Tsurumi , Toshiyuki Kitano ,	第 80 回 日本癌学会学術総会	2021/9/24	国内

	Yasushi Miyazaki O , Nobuhiro Hiramoto , Takayuki Ishikawa , Akifumi Takaori-Kondo , Hiroko Tanaka , Kensuke Usuki , Shuichi Miyawaki , Satoru Miyano , Arnold Ganser , Michael Heuser , Felicitas Thol , Ming-Chung Kuo , Hideki Makishima and Seishi Ogawa(Kyoto Univ)			
Combined landscape of single-nucleotide variants and copy-number alterations in clonal hematopoiesis: analysis in 11,234 Japanese individuals. (口頭)	Ryunosuke Saiki, Yukihide Momozawa, Yasuhito Nannya, Masahiro M Nakagawa, Yotaro Ochi, Tetsuichi Yoshizato, Chikashi Terao, Yutaka Kuroda, Yuichi Shiraishi, Kenichi Chiba, Hiroko Tanaka, Atsushi Niida, Seiya Imoto, Koichi Matsuda, Takayuki Morisaki, Yoshinori Murakami, Yoichiro Kamatani, Shuichi Matsuda, Michiaki Kubo, Satoru Miyano, Hideki Makishima, Seishi Ogawa(Kyoto Univ)	16th International Congress on Myelodysplastic Syndromes	2021/9/24	国外
骨髓性腫瘍の遺伝子変異による転写異常の解明と新規治療法の開発 (口頭)	越智陽太郎(Kyoto Univ)	第83回日本血液学会学術集会	2021/9/25	国内
Disease Progression Biology (口頭)	Seishi Ogawa(Kyoto Univ)	MDS2021	2021/9/25	国外
Genetic analysis of synchronous or metachronous multiple pancreatic cancers (ポスター)	Tomonori Hirano, Nobuyuki Kakiuchi, Yasuhide Takeuchi, Toshihiko Masui, Yuichi Shiraishi, Satoru Miyano, Norimitsu Uza, Yuzo Kodama, Atsuhiko Masuda, Takeshi Tanaka, Hiroshi Seno, Tsutomu Chiba, Seishi Ogawa(Kyoto Univ)	第80回日本癌学会学術総会	2021/9/30	国内

Distinct pathogenesis of clonal hematopoiesis revealed by single-cell sequencing. (口頭)	Masahiro M Nakagawa, Ryosaku Inagaki, Yutaka Kuroda, Yasuhito Nannya, Zhao Lanying, Yotaro Ochi, June Takeda, Xingxing Qi, Akinori Yoda, Ayana Kon, Tetsuichi Yoshizato, Nobuyuki Kakiuchi, Hideki Makishima, Shuichi Matsuda and Seishi Ogawa (Kyoto Univ)	第 83 回日本血液学会学術集会	2021/9/23	国内
Clonal evolution of proliferative lesions into breast cancers (口頭)	Tomomi Nishimura, Nobuyuki Kakiuchi, Kenichi Yoshida, Yasuhide Takeuchi, Hirona Maeda, Yusuke Shiozawa, Masahiro Hirata, Tatsuki R. Kataoka, Takaki Sakurai, Satoko Baba, Kengo Takeuchi, Hironori Haga, Satoru Miyano <sup>8</sup> ), Masakazu Toi, Seishi Ogawa (Kyoto Univ)	第 80 回 日本癌学会学術総会	2021/10/1	国内
CTX-712, a novel CLK inhibitor targeting myeloid neoplasms with SRSF2 mutation (口頭)	Akinori Yoda, Daisuke Morishita, Yotaro Ochi, Akio Mizutani, June Takeda, Hirokazu Tozaki, Yoshihiko Satoh, Yasuhito Nannya, Hideki Makishima, Hiroshi Miyake, Seishi Ogawa (Kyoto Univ)	第 80 回 日本癌学会学術総会	2021/10/1	国内
Genetic classification in colorectal cancer (口頭)	Yoshikage Inoue, Nobuyuki Kakiuchi, Kenichi Yoshida, Yasuhito Nanya, Yusuke Shiozawa, Yasuhide Takeuchi, Yoichi Fujii, Yuichi Shiraishi, Kenichi Chiba, Tetsuichi Yoshizato, Satoshi Nagayama, Yoshiharu Sakai, Seishi Ogawa (Kyoto Univ)	第 80 回 日本癌学会学術総会	2021/10/1	国内
Clonal expansion in bile duct associated with chronic inflammation (口頭)	Hirona Maeda, Nobuyuki Kakiuchi, Takashi Ito, Eri Ogawa, Masahiro Shiokawa, Norimitsu Yūza, Yoko Tanaka, Yasuhito Nannya, Hideki Makishima, Hiroaki Yasuda, Yuzo Kodama, Shinji Uemoto, Satoru Miyano, Seishi Ogawa (Kyoto Univ)	第 80 回 日本癌学会学術総会	2021/10/1	国内

ETNK1 mutations defines a subclass of der(1;7)(q10;p10) in myelodysplastic syndromes (口頭)	Rurika Okuda, Yasuhito Nannya, Yotaro Ochi, Kazuhisa Chonabayashi, Hideki Makishima, Tetsuichi Yoshizato, Yasunobu Nagata, June Takeda, Kenichi Yoshida, Masashi Sanada, Ayana Kon, Yuichi Shiraishi, Satoru Miyano, Yoshiko Atsuta, Senji Kasahara, Hiroshi Handa, Shigeru Chiba, Kazuma Ohyashiki, Yoshinori Yoshida, Seishi Ogawa(Kyoto Univ)	第 83 回日本血液学会学術集会	2021/9/23	国内
Der(1;7)(q10;p10) presents with a unique genetic profile and frequent ETNK1 mutations in myeloid neoplasms (口頭)	Rurika Okuda, Yasuhito Nannya, Yotaro Ochi, Kazuhisa Chonabayashi, Hideki Makishima, Tetsuichi Yoshizato, Yasunobu Nagata, June Takeda, Kenichi Yoshida, Masashi Sanada, Ayana Kon, Yuichi Shiraishi, Satoru Miyano, Yoshiko Atsuta, Senji Kasahara, Hiroshi Handa, Shigeru Chiba, Kazuma Ohyashiki, Yoshinori Yoshida, Seishi Ogawa(Kyoto Univ)	第 80 回日本癌学会学術総会	2021/10/1	国内
がんの起源を探つて (口頭)	垣内 伸之(Kyoto Univ)	第 80 回 日本癌学会学術総会	2021/10/2	国内
Clonal evolution and prognostic impact of mutations in blast crisis of chronic myeloid leukemia (口頭)	Yotaro Ochi, Kenichi Yoshida, Yasuhito Nannya, Ko Sasaki, Kinuko Mitani, Noriko Hosoya, Takayuki Ishikawa, Kazuma Ohyashiki, Naoto Takahashi, Hideki Makishima, Yuichi Shiraishi, Masashi Sanada, Akifumi Takaori-Kondo, Satoru Miyano, and Seishi Ogawa(Kyoto Univ)	第 80 回 日本癌学会学術総会	2021/10/2	国内

The molecular pathogenesis of DDX41-mutated myeloid neoplasms (口頭)	Ayana Kon, Masahiro M Nakagawa, Keisuke Kataoka, Ryosaku Inagaki, Hideki Makishima, Manabu Nakayama, Haruhiko Koseki, Yasuhito Nannya, Seishi Ogawa(Kyoto Univ)	第 80 回 日本癌学会学術総会	2021/10/2	国内
Combined landscape of single-nucleotide variants and copy-number alterations in clonal hematopoiesis (口頭)	Ryunosuke Saiki, Yukihide Momozawa, Yasuhito Nannya, Masahiro M Nakagawa, Yotaro Ochi, Tetsuichi Yoshizato, Chikashi Terao, Yutaka Kuroda, Yuichi Shiraishi, Kenichi Chiba, Hiroko Tanaka, Atsushi Niida, Seiya Imoto, Koichi Matsuda, Takayuki Morisaki, Yoshinori Murakami, Yoichiro Kamatani, Shuichi Matsuda, Michiaki Kubo, Satoru Miyano, Hideki Makishima, Seishi Ogawa(Kyoto Univ)	The 80th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association	2021/10/2	国内
Clonal evolution and chronic inflammation (口頭)	Seishi Ogawa(Kyoto Univ)	第 80 回日本癌学会学術総会	2021/10/2	国内
Combined landscape of single-nucleotide variants and copy-number alterations in clonal hematopoiesis and their impact on hematological and cardiovascular outcomes (口頭)	Ryunosuke Saiki, Yukihide Momozawa, Yasuhito Nannya, Masahiro M Nakagawa, Yotaro Ochi, Tetsuichi Yoshizato, Chikashi Terao, Yutaka Kuroda, Yuichi Shiraishi, Kenichi Chiba, Hiroko Tanaka, Atsushi Niida, Seiya Imoto, Koichi Matsuda, Takayuki Morisaki, Yoshinori Murakami, Yoichiro Kamatani, Shuichi Matsuda, Michiaki Kubo, Satoru Miyano, Hideki Makishima, Seishi Ogawa (Kyoto Univ)	American Heart Association Scientific Sessions 2021	2021/11/13	国外

<p>コルチゾール産生 腺種における CTNNB1 の新規構造 異常と分子分類 (口頭)</p>	<p>藤井陽一、樋口誠一郎、佐藤悠佑、白石友一、宮野悟、久米春喜、市川智彦、岩間厚志、田中知明、小川誠司 (Kyoto Univ)</p>	<p>第 109 回日本泌尿器科学会総会</p>	<p>2021/12/7</p>	<p>国内</p>
<p>Functional roles of DDX41 mutations in the development of myeloid malignancies(口頭)</p>	<p>Ayana Kon, Masahiro M Nakagawa, Keisuke Kataoka, Ryosaku Inagaki, Hideki Makishima, Manabu Nakayama, Haruhiko Koseki, Yasuhito Nannya, Seishi Ogawa (Kyoto Univ)</p>	<p>63rd ASH Annual Meeting and Exposition</p>	<p>2021/12/11</p>	<p>国外</p>
<p>Distinct pathogenesis of clonal hematopoiesis revealed by single cell RNA sequencing integrated with highly sensitive genotyping method. (口頭)</p>	<p>Masahiro M Nakagawa, Ryosaku Inagaki, Yutaka Kuroda, Yasuhito Nannya, Lanying Zhao, Yotaro Ochi, June Takeda, Xingxing Qi, Akinori Yoda, Ayana Kon, Nobuyuki Kakiuchi, Hideki Makishima, Shuichi Matsuda and Seishi Ogawa (Kyoto Univ)</p>	<p>63rd ASH Annual Meeting and Exposition</p>	<p>2021/12/11</p>	<p>国外</p>
<p>EPOR/JAK/STAT Signaling Pathway as Therapeutic Target of Acute Erythroid Leukemia(口頭)</p>	<p>June Takeda , Kenichi Yoshida , Akinori Yoda , Masahiro Nakagawa , Yasuhito Nannya , Lee-Yung Shih, Kenichi Chiba , Yuichi Shiraishi , Yoichiro Ochi , Takuto Mori , Lanying Zhao , Rurika Okuda , Xingxing Qi , Daisuke Morishita , Yasunobu Nagata , Akira Hangaishi , Ken Ishiyama , Hisashi Tsurumi , Toshiyuki Kitano , Yasushi Miyazaki O , Nobuhiro Hiramoto , Takayuki Ishikawa , Akifumi Takaori-Kondo , Hiroko Tanaka , Kensuke Usuki , Shuichi Miyawaki , Satoru Miyano , Arnold</p>	<p>63rd ASH Annual Meeting and Exposition</p>	<p>2021/12/13</p>	<p>国外</p>

	Ganser , Michael Heuser , Felicitas Thol , Ming-Chung Kuo , Hideki Makishima and Seishi Ogawa (Kyoto Univ)			
潰瘍性大腸炎における上皮細胞の自然選択について ～遺伝子変異クローン進化の観点から～(口頭)	垣内 伸之 (Kyoto Univ)	Crohn's & Colitis, Let's Meet everyONE!	2022/1/20	国内
コルチゾール産生腺種における CTNNB1 の新規構造異常と分子分類(口頭)	藤井陽一、樋口誠一郎、佐藤悠佑、白石友一、宮野悟、久米春喜、市川智彦、岩間厚志、田中知明、小川誠司 (Kyoto Univ)	第 31 回泌尿器科分子・細胞研究会	2022/2/26	国内
Molecular classification and diagnostics of upper urinary tract urothelial carcinoma(口頭)	Yoichi Fujii, Haruki Kume, Seishi Ogawa (Kyoto Univ)	Global Virtual Congress on Cancer Research & Drug Development	2022/3/8	国外
Life history of breast cancer inferred from phylogenies(口頭)	Seishi Ogawa (Kyoto Univ)	The 3rd International cancer symposium	2022/3/26	国内