

令和4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5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4年度）の事業実施計画 .....   | - 1 -  |
| 3. 当該年度（令和4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 例の全ゲノムシーケンスデータ解析を実施する .....   | - 2 -  |
| 3.1.2 バイジアンネットワークに基づく SiGN-BN や構造方程式モデルに基づく SiGN-L1 (Network Profiler 及びその改良アプリ) の発展型により、極めて多数の数千ノードからなるネットワークを推定する ..... | - 2 -  |
| 3.1.3 引き続き説明可能な人工知能 Deep Tensor 等による解釈とあわせ、科学的成果の創出につなぐ .....   | - 42 - |
| 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 .....  | - 43 - |
| 3.2.1 高齢健常人のクローン性造血の解析のために、多数の単一細胞で同時に変異と発現を解析可能なプラットフォームを用いてクローン性造血の解析を行う .....  | - 43 - |
| 3.2.2 全ゲノム解析を用いた新規の発がん・抵抗性獲得メカニズムの解明のために、骨髄系腫瘍 500 例について、全ゲノムシーケンスと、長鎖リードシーケンスないし疑似長鎖リードを補完的に用い、がんゲノムの構造異常の解明を試みる .....   | - 46 - |
| 3.2.3 大規模な検体集積を行ってきた大腸がんについて 3,000 例を超える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 .....  | - 49 - |
| 3.3 プロジェクトの総合的推進 .....  | - 51 - |
| 3.3.1 運営委員会 .....   | - 52 - |
| 3.3.2 ニュースレター発行（電子版） .....  | - 53 - |
| 4. 活動（研究会の活動等） .....  | - 54 - |
| 4.1 研究会 .....   | - 54 - |
| 4.2 受賞等 .....   | - 54 - |
| 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 .....  | - 54 - |
| 4.4 書籍 .....  | - 55 - |
| 5. 実施体制 .....   | - 56 - |
| 5.1 業務主任者 .....   | - 56 - |

## 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4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 例の全ゲノムシーケンスデータ解析を実施する。
- ・ ベイジアンネットワークに基づく SiGN-BN や構造方程式モデルに基づく SiGN-L1 (Network Profiler 及びその改良アプリ) の発展型により、極めて多数の数千ノードからなるネットワークを推定する。
- ・ 引き続き説明可能な人工知能 Deep Tensor 等による解釈とあわせ、科学的成果の創出につなぐ。

#### (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

- ・ 高齢健常人のクローン性造血の解析のために、多数の単一細胞で同時に変異と発現を解析可能なプラットフォームを用いてクローン性造血の解析を行う。
- ・ 全ゲノム解析を用いた新規の発がん・抵抗性獲得メカニズムの解明のために、骨髄系腫瘍 500 例について、全ゲノムシーケンスと、長鎖リードシーケンスないし疑似長鎖リードを補完的に用い、がんゲノムの構造異常の解明を試みる。
- ・ 大規模な検体集積を行ってきた大腸がんについて 3,000 例を超える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広く公開した形で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として、本課題が主催者となって公開シンポジウムを開催する。ニュースレター（電子版）を発行し、重要な成果はプレス発表する。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4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 例の全ゲノムシーケンスデータ解析を実施する

昨年度実施した、Genomon の富岳における最適化の結果に従い、1年を通じて安定的に解析を実施することが出来た。すなわち、1,920 ノードを運用単位とし、20 検体（正常・腫瘍ペア 10 セット）を 1 パイプラインで解析する設定である。ジョブ運用の効率化のため、4 ジョブをまとめて 1 バルクジョブとしてシステムに投入した。解析時間は最速のジョブで 3 時間 22 分、最長で 23 時間 10 分、平均 5 時間 43 分であった。146 万ノード時間を使用し 2,320 検体の解析を実施したが、これは本年度割当量である 150 万ノード時間にほぼ等しく、予想をやや下回る解析量である。分析の結果、非常に長い解析時間（20 時間超）を要した検体が複数あり、それらを含むパイプラインの実行時間が長時間化したことにより平均としての解析パフォーマンスが下がったことが要因である。今後、各検体の解析に要する資源量の見積もりには現状より長い時間を想定する必要がある。

解析した検体データは 3.2 節各項の検体データであり、東京大学医科学研究所ヒトゲノム解析センター-SHIROKANE システムでの解析検体と合わせて（合計 3,000 検体以上）、後述の各項目における分析に使用された、科学的成果の導出に寄与した。

##### 3.1.2 ベイジアンネットワークに基づく SiGN-BN や構造方程式モデルに基づく SiGN-L1（Network Profiler 及びその改良アプリ）の発展型により、極めて多数の数千ノードからなるネットワークを推定する

SiGN-L1 (NetworkProfiler) (Shimamura T, et al. PLoS One. 2011; 6(6):e20804)をデータに対応するように改良したネットワーク推定法として新開発し、がんの多様性がもたらす抗がん剤に対する治療抵抗性に寄与する遺伝子群を同定するという科学的成果を得た。

##### 3.1.2.1 抗がん剤応答予測ネットワーク推定法 PredictiveNetwork による感受性・耐性マーカーの同定方法

薬剤感受性・耐性の予測能力をもった遺伝子ネットワークを推定するための新しいデータ解析方法を開発した。この方法は、遺伝子ネットワークの推定と臨床的特性（薬剤応答など）の予測を同時に行えるように開発したものである。そのために、遺伝子ネットワークの推定のエラーと薬剤応答予測のエラーを最小限に抑えるようにするようにモデルを定義した。

#### PredictiveNetwork のアイデア

薬剤耐性・感受性の解析対象となっているがん細胞株（サンプル）の個数を  $n$  とする。本研究では  $n$  は約 1000 である。遺伝子発現データは、ヒトの場合、計測方法によるが、各サンプルについての全遺伝子（microRNA を含む場合もある）の個々の遺伝子の発現量（タンパク質をコードしている遺伝子の場合は mRNA の量、microRNA の場合はその RNA 自身の量）に対応する実数値（通常、数値をそのまま使うのではなく、正規化などの処理をしたもの）からなる実数値ベクトルである。遺伝子発現データの計測の対象となっている遺伝子が  $m$  個の場合（通常、1 万～2 万個）、サンプル  $i$  の遺伝子発現データをベクトル  $\mathbf{x}_i = (x_{i1}, \dots, x_{im})$  で表している。  $x_{il}$  のサブスクリプト  $l$  は発現している遺伝子に対応している。遺伝子ネットワーク推定では、制御する側の遺伝子  $gene_i$  と制御される側の遺伝子  $gene_j$  の組  $(gene_i, gene_j)$  の集合として

遺伝子ネットワークの構造を定義するが、制御する強さを重み $w_{ij}$ （発現量を増やす制御調節の場合は正の実数値、抑制の場合は負の実数値）をエッジにのせた $(i, j, w_{ij})$ の集合として表す（遺伝子名 $gene_i$ とそのインデックス $i$ の対応表を用意しておく）。グラフィカルに表現するときは $w_{ij} = 0$ のエッジは消しておく。「制御」は転写制御に限らず、生物学的には様々なものがある。

制御する側の遺伝子（制御遺伝子とよぶ）の個数を $p \leq m$ 、制御される遺伝子（ターゲット遺伝子とよぶ）の数を $k \leq m$ とする。そのとき以下の議論では、必要がある場合を除いて遺伝子名とそのインデックスを混同して使う。 $p$ 個の遺伝子の $n$ 個のサンプルにおける遺伝子発現データを $n \times p$ 行列 $\mathbf{X} = (\mathbf{x}_1, \mathbf{x}_2, \dots, \mathbf{x}_n)^T \in \mathbb{R}^{n \times p}$ で与えることにする。ここで全遺伝子をターゲットとするときは $\mathbf{x}_i = (x_{i1}, \dots, x_{im})$ である。ベクトル $\mathbf{x}_i$ のサブスクリプト $i$ はサンプルに対応し、そのベクトルの要素 $x_{il}$ はサンプル $i$ における遺伝子 $l$ の発現量を表していることになる。特定の制御遺伝子、ターゲット遺伝子に制限しない場合は $p = k = m$ と考えればよい。インデックスの理解に混乱が起これないようにするために、サンプル $i$ 、制御遺伝子 $l$ 、ターゲット遺伝子 $j$ といった表現を使う。

ターゲット遺伝子 $j$ の $(j = 1, \dots, k)$ の $n$ 個のサンプルにおける発現量をベクトルにした $\mathbf{y}_j = (y_{1j}, \dots, y_{nj})^T$ は、次の線形回帰モデルで表されものとする。 $p$ 個の制御遺伝子が $n$ 個のサンプルにおいてどのようにターゲット遺伝子 $j$ を制御調節しているかを表している。 $\beta_{jl}$ はターゲット遺伝子 $j$ に対する制御遺伝子 $l$ の影響の大きさを表す回帰係数である。ここで $\boldsymbol{\epsilon}_j = (\epsilon_{1j}, \dots, \epsilon_{nj})^T$ は、平均 0 分散 $\sigma_j^2$ の独立同分布のランダム誤差ベクトルである。

$$\begin{pmatrix} y_{1j} \\ y_{2j} \\ y_{3j} \\ \vdots \\ y_{nj} \end{pmatrix} = \beta_{j1} \begin{pmatrix} x_{11} \\ x_{21} \\ x_{31} \\ \vdots \\ x_{n1} \end{pmatrix} + \beta_{j2} \begin{pmatrix} x_{12} \\ x_{22} \\ x_{32} \\ \vdots \\ x_{n2} \end{pmatrix} + \dots + \beta_{jp} \begin{pmatrix} x_{1p} \\ x_{2p} \\ x_{3p} \\ \vdots \\ x_{np} \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} \epsilon_{1j} \\ \epsilon_{2j} \\ \epsilon_{3j} \\ \vdots \\ \epsilon_{nj} \end{pmatrix}$$

$\boldsymbol{\beta}_j = (\beta_{j1}, \dots, \beta_{jp})^T$ と表すと、 $\mathbf{x}_i = (x_{i1}, \dots, x_{ip})$ を用いて、上式は以下のようにも表される。そして、 $\mathbf{B} = (\boldsymbol{\beta}_1, \boldsymbol{\beta}_2, \dots, \boldsymbol{\beta}_k)$ は遺伝子間の制御関係を表す $p \times k$ 行列となる。

$$y_{ij} = \boldsymbol{\beta}_j^T \mathbf{x}_i + \epsilon_{ij} \quad (i = 1, \dots, n, \quad j = 1, \dots, k) \quad (3.1.2.1.1)$$

これまで NetworkProfiler (SiGN-L1) (Shimamura T, et al. 2011)に始まるネットワーク推定では、次の $L_1$ タイプの正則化を行ってきた(lasso, elastic, fused lasso 等)。

$$\hat{\boldsymbol{\beta}}_j = \underset{\boldsymbol{\beta}_j}{\operatorname{argmin}} \left\{ \frac{1}{2} \sum_{i=1}^n (y_{ij} - \sum_{l=1}^p x_{il} \beta_{jl})^2 + P_{\lambda_1 \lambda_2}(\boldsymbol{\beta}_j) \right\} \quad (3.1.2.1.2)$$

ここで

$$P_{\lambda_1 \lambda_2}(\boldsymbol{\beta}_j) = \lambda_1 \sum_{l=1}^p \frac{1}{2} \beta_{jl}^2 + \lambda_2 \sum_{l=1}^p |\beta_{jl}|$$

であり、 $\lambda_1, \lambda_2 > 0$ は $\boldsymbol{\beta}_j$ の正則化パラメーターである。

しかしこれらの方法では、ネットワークバイオロジーの観点から、ネットワーク推定と予測を切り離して行わねばならず、予測結果の解釈がうまくできないという難点があった。そこで、ネットワーク推定とバイオロジカルな特性を同時に予測する方法 **PredictiveNetwork** を開発した。

応答変数  $\mathbf{z} = (z_1, \dots, z_n)^T$  に対する  $n$  個の独立な観測値があるとする。このとき、ネットワーク推定と応答変数の予測を同時に行うことができる新たなモデルを考案した。

$$\arg \min_{\mathbf{B}, \boldsymbol{\theta}} \left\{ \sum_{i=1}^n (z_i - \theta_0 - \boldsymbol{\theta}^T \mathbf{B}^T \mathbf{x}_i)^2 + \sum_{j=1}^k \sum_{i=1}^n \|y_{ij} - \boldsymbol{\beta}_j^T \mathbf{x}_i\|^2 + \lambda_1 \sum_{j=1}^k \|\boldsymbol{\beta}_j\| + \lambda_2 \sum_{j=1}^k \|\boldsymbol{\beta}_j\|^2 + \lambda_3 \sum_{j=1}^k \|\boldsymbol{\theta}_j\| \right\} \quad (3.1.2.1.3)$$

ここで  $\theta_0$  は切片(intersept)、 $\boldsymbol{\theta} = (\theta_1, \dots, \theta_k)^T$  は応答変数  $\mathbf{z}$  に対する遺伝子発現レベルからなる係数ベクトル、 $\mathbf{B} = (\boldsymbol{\beta}_1, \dots, \boldsymbol{\beta}_k)$  は制御遺伝子・ターゲット遺伝子の関係を記述した  $p \times k$  行列、 $\lambda_3 > 0$  は予測モデルにおいて  $\boldsymbol{\theta}$  にスパース性を課す正則化パラメーターである。上の式(3.1.2.1.3)の第1項は遺伝子ネットワーク上で応答変数の予測に対するロス関数を指している。第2項は遺伝子ネットワーク推定のロス関数である。

このモデルでは遺伝子間の制御システムを表す  $\mathbf{B}$  は、ネットワーク推定と予測の両方に対する誤差を最小化するように推定されている。このため、バイオロジカルなメカニズムを理解するための鍵となっている情報を抽出できる。さらに、バイオロジカルに解釈可能な予測結果を得るために、“network constraint regularization” (Li C, Li H. *Bioinformatics*. 2008; 24(9):1175-1182, Sun H, et al. *Stat Sin*. 2014; 24(3):1443-1459) という方法を使って、予測モデルにネットワークバイオロジーを組み込むことを考えた。

第2項に基づいて推定されるネットワークは推定された遺伝子ネットワークグラフ表現  $G$  のエッジ  $(i, j) \in E$  の重み  $w_{ij} \in W$  を与えることになる (後で定義する)。グラフ  $G$  に対する正規化ラプラシアン行列  $\mathbf{L}$  は次のように与えられる。

$$\mathbf{L} = l_{ij} = \begin{cases} 1 - \frac{w_{ij}}{d_i} & \text{if } i = j \text{ and } d_i \neq 0, \\ -\frac{w_{ij}}{\sqrt{d_i d_j}} & \text{if } (i, j) \in E, \\ 0 & \text{otherwise} \end{cases} \quad (3.1.2.1.4)$$

ここで  $d_i$  は遺伝子  $i$  に対して  $d_i = \sum_{i \sim j} w_{ij}$  として定義される次数であり、ノード  $i$  に隣接しているノードの重みの総数である。 $i \sim j$  はノード  $i$  とノード  $j$  が隣接していることを表す。

この方法では、ターゲット遺伝子に対する制御遺伝子の影響は  $\mathbf{B}$  として推定される。そして遺伝子  $i$  から遺伝子  $j$  への影響  $B_{ij}$  と遺伝子  $j$  から遺伝子  $i$  への影響  $B_{ji}$  に基づき、エッジの重みは次のように計算される。

$$w_{ij} = \frac{|B_{ij}| + |B_{ji}|}{2} \quad (3.1.2.1.5)$$

次にラプラシアン行列  $\mathbf{L}$  に基づいて遺伝子ネットワークを推定し、そのネットワークを  $\mathbf{L}$  に基づいて作られた予測モデルに組み込む。予測モデルは次のようになる。

$$\begin{aligned}
& \arg \min_{\mathbf{B}, \boldsymbol{\theta}} \left\{ \sum_{i=1}^n (z_i - \theta_0 - \boldsymbol{\theta}^T \mathbf{B}^T \mathbf{x}_i)^2 + \sum_{j=1}^k \sum_{i=1}^n \|y_{ij} - \boldsymbol{\beta}_j^T \mathbf{x}_i\|^2 \right\} \\
& + \lambda_1 \sum_{j=1}^k \|\boldsymbol{\beta}_j\| + \lambda_2 \sum_{j=1}^k \|\boldsymbol{\beta}_j\|^2 + \lambda_3 \|\boldsymbol{\theta}\| + \lambda_4 \boldsymbol{\theta}^T \mathbf{L}^a \boldsymbol{\theta} \\
& = \arg \min_{\mathbf{B}, \boldsymbol{\theta}} \left\{ \sum_{i=1}^n (z_i - \theta_0 - \boldsymbol{\theta}^T \mathbf{B}^T \mathbf{x}_i)^2 + \sum_{j=1}^k \sum_{i=1}^n \|y_{ij} - \boldsymbol{\beta}_j^T \mathbf{x}_i\|^2 \right. \\
& \left. + \lambda_1 \sum_{j=1}^k \|\boldsymbol{\beta}_j\| + \lambda_2 \sum_{j=1}^k \|\boldsymbol{\beta}_j\|^2 + \lambda_3 \|\boldsymbol{\theta}\| + \lambda_4 \sum_{q=1}^k \sum_{j=1}^k \left( \frac{\text{sgn}(\theta_q)\theta_q}{\sqrt{d_q}} - \frac{\text{sgn}(\theta_j)\theta_j}{\sqrt{d_j}} \right)^2 w_{qj} \right\}
\end{aligned} \tag{3.1.2.1.6}$$

ここで  $\mathbf{S} = \text{diag}(\text{sgn}(\hat{\theta}_1), \dots, \text{sgn}(\hat{\theta}_k))$  とするとき  $\mathbf{L}^a = \mathbf{S}^T \mathbf{L} \mathbf{S}$  である。上式の最後の項はネットワークにおいて隣り合う遺伝子間の係数の違いにペナルティを与えるものである。次の  $L_1$  タイプのペナルティの local quadratic approximation (Fan J, Li R. *J Am Stat Assoc.* 2001; 96: 1348-1360)

$$|\theta_j| \approx |\tilde{\theta}_j| + \text{sgn}(\tilde{\theta}_j)(\theta_j - \tilde{\theta}_j) = \text{sgn}(\tilde{\theta}_j)\theta_j \quad \text{for } \theta_j \approx \tilde{\theta}_j. \tag{3.1.2.1.7}$$

を使うと、上式の最後の項は次のように表現できる。

$$\begin{aligned}
& \lambda_4 \sum_{q=1}^k \sum_{j=1}^k \left( \frac{\text{sgn}(\theta_q)\theta_q}{\sqrt{d_q}} - \frac{\text{sgn}(\theta_j)\theta_j}{\sqrt{d_j}} \right)^2 w_{qj} \\
& = \lambda_4 \sum_{q=1}^k \sum_{j=1}^k \left( \frac{|\theta_q|}{\sqrt{d_q}} - \frac{|\theta_j|}{\sqrt{d_j}} \right)^2 w_{qj}.
\end{aligned} \tag{3.1.2.1.8}$$

ここでは、推定した複数のネットワークに渡ってつながりがある遺伝子は類似した機能をもっていると考え。そこで、ネットワーク制約ペナルティを使い、予測モデルにおける係数の類似性に着目する。このペナルティの項により、隣り合うネットワークを類似に配置し、隣あう遺伝子の係数の符号が逆になっている場合にも類似性に関与する遺伝子の選択を可能にしている。たくさんの遺伝子のハブになっている遺伝子は、バイオロジカルなプロセスの遺伝子制御においてキー的な役割をしていることはよく知られている(e.g. Yu D et al. *BMC Bioinformatics.* 2017; 18(1):186)。同様に、本方法で選択された遺伝子は、特定のバイオロジカルなメカニズムを理解するための重要なマーカーと考えられる。この研究でのモデルでは、係数を次数の平方根で再スケーリング(re-scaling)することにより、推定されたネットワークのハブ遺伝子に比較的小きなペナルティが課せられるようになっている。このスケーリングにより、ハブ遺伝子とその制御遺伝子/ターゲット遺伝子に比較的大きな係数が付けられることになる。これらは隣接する遺伝子間の係数のペナルティによって簡単に選択される。このように、この方法は、重要なサブネットワークに基づいて予測モデルを構築するため、ネットワーク生物学の知見を取り込むことで、予測結果を解釈しやすくし、同時に予測マーカーの同定につなげることが可能となっている。

行列  $\mathbf{B}$  によって記述された遺伝子ネットワークは、ネットワーク推定だけでなく予測でも誤差を最小限

に抑えるように推定されている。これは、ネットワークが応答変数 $\mathbf{z}$ を説明するために最適化されているように推定されていることを意味する。したがって、推定された遺伝子ネットワークに基づいて、応答変数の生物学的なメカニズムを効果的に明らかにすることができると考える。さらに、係数 $\theta$ は、制御遺伝子 $l$ のターゲット遺伝子 $j$ への影響 $(\mathbf{x}_l \hat{\beta}_{jl})$ の変化として、応答変数 $\mathbf{z}$ の変化を説明している。つまり、特定の生物学的な特性（細胞株の薬剤感受性など）の変化は、遺伝子間の調節システムとして説明できる。つまり、単一の遺伝子ではなく、遺伝子間の分子相互作用に基づいて複雑な生物学的なメカニズムを解釈することができ、生物学的に信頼できる解釈につながるようになっている。

### 実装アルゴリズム

$\mathbf{B}$ と $\theta$ を推定するために座標効果法(e.g. Friedman J, et al. *J Stat Softw.* 2010; 33(1): 1-22)を用いた。

**Step 1.**  $\theta$ と $\theta_0$ が与えられているとき、 $\beta_{jl}$ の最適解は次のように与えられる。

$$\hat{\beta}_{jl} \leftarrow \frac{S(\sum_{i=1}^n x_{il}(\theta_j(z_i - z_i^{(j)})) + (y_{ij} - y_{ij}^{(l)})), \frac{1}{2}\lambda_1)}{\sum_{i=1}^n x_{il}^2(\theta_j^2 + 1) + \lambda_2} \quad l = 1, \dots, p; \quad j = 1, \dots, k, \quad (3.1.2.1.9)$$

ここで $z_i^{(j)}$ と $y_{ij}^{(l)}$ は次のものである。

$$z_i^{(j)} = \theta_0 + \sum_{j=1}^k \sum_{r \neq l} \theta_j \beta_{jr} x_{ir} + \sum_{g \neq j} \theta_g \beta_{gl} x_{il}, \quad j = 1, \dots, k$$

$$y_{ij}^{(l)} = \sum_{r \neq l} \beta_{jr} x_{ir},$$

そして $S(\theta, \lambda)$ は次のような閾値関数である。

$$S(\theta, \lambda) = \begin{cases} \theta - \lambda & \text{if } \theta > 0 \text{ and } \lambda < |\theta|, \\ \theta + \lambda & \text{if } \theta < 0 \text{ and } \lambda < |\theta|, \\ 0 & \text{if } \lambda \geq |\theta|. \end{cases} \quad (3.1.2.1.10)$$

**Step 2.** 式(3.1.2.1.4)と(3.1.2.1.5)に基づき、 $\mathbf{W}$ を計算する。 $\mathbf{B}$ 、 $\mathbf{L}$ 、 $\theta_0$ が与えられているとき、座標ごとのアップデートは次のようになる。

$$\hat{\theta}_j \leftarrow \frac{S(\sum_{i=1}^n \beta_j^T \mathbf{x}_i (z_i - z_i^{(j)}) - \lambda_4 \sum_{q \neq j} l_{qj}^a \theta_q, \frac{\lambda_3}{2})}{\sum_{i=1}^n (\beta_j^T \mathbf{x}_i)^2 + \lambda_4 L_{jj}^a}, \quad (3.1.2.1.11)$$

ここで $z_i^{(j)} = \theta_0 + \sum_{g \neq j} \theta_g \beta_g^T \mathbf{x}_i$ である。

**Step 3.**  $\mathbf{B}$ と $\theta$ が与えられているとき、 $\theta_0$ の推定値は次のようになる。

$$\hat{\theta}_0 = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \left( z_i - \sum_{j=1}^k \theta_j \sum_{l=1}^p \beta_{jl} x_{il} \right) \quad (3.1.2.1.12)$$

**Step 4.** パラメーター $\hat{\mathbf{B}}$ 、 $\hat{\theta}$ 、 $\hat{\theta}_0$ を収束するまでアップデートを繰り返す。

### 計算の効率化のための共分散のアップデート法

本手法は  $p$  個の変数からなる  $\boldsymbol{\theta}$  と  $p \times k$  個の変数  $\beta_{jl}$  を同時にアップデートしている。これは、PredictiveNetwork の推定が大きな計算量を必要とすることを意味している。遺伝子発現データは通常、多数の要素から構成されているため、この計算には膨大な計算量が必要となる。この計算の複雑さを軽減するために、先に示した Friedman J et al. (2010) の方法で共分散の更新を行った。

式(3.1.2.1.9)における  $\mathbf{B}$  の座標のアップデートは次のように書き換えることができる。

$$\begin{aligned} & \sum_{i=1}^n x_{il} \left\{ \theta_j (z_i - z_i^{(j)}) + (y_{ij} - y_{ij}^{(j)}) \right\} \\ &= \sum_{i=1}^n x_{il} \left\{ \theta_j (r_i^z + \theta_j \tilde{\beta}_{jl} x_{il}) + (r_{ij}^y + \tilde{\beta}_{jl} x_{il}) \right\} \\ &= \tilde{\beta}_{jl} \sum_{i=1}^n x_{il}^2 (\theta_j^2 + 1) + \theta_j \sum_{i=1}^n x_{il} r_i^z + \sum_{i=1}^n x_{il} r_{ij}^y \end{aligned} \quad (3.1.2.1.13)$$

ここで、 $\tilde{\beta}_{jl}$  はその前のアップデートである  $r_i^z = z_i - \theta_0 - \sum_{j=1}^k \sum_{r=1}^p \theta_j \tilde{\beta}_{jr} x_{ir}$  から得られた  $\beta_{jl}$  の推定値である。そして、 $r_{ij}^y = y_{ij} - \sum_{r=1}^p \tilde{\beta}_{jr} x_{ir}$  である。式(3.1.2.1.13)の第2項は次のように表される。

$$\begin{aligned} \theta_j \sum_{i=1}^n x_{il} r_i^z &= \theta_j \left( \sum_{i=1}^n x_{il} z_i - \theta_0 \sum_{i=1}^n x_{il} - \sum_{j=1}^k \sum_{r=1}^p \theta_j \tilde{\beta}_{jr} \mathbf{x}_r^T \mathbf{x}_l \right) \\ &= \theta_j \left( \sum_{i=1}^n x_{il} z_i - \theta_0 \sum_{i=1}^n x_{il} - \sum_{j,r:|\tilde{\beta}_{jr}|>0} \theta_j \tilde{\beta}_{jr} \mathbf{x}_r^T \mathbf{x}_l \right) \end{aligned} \quad (3.1.2.1.14)$$

さらに第3項は次のように与えられる。

$$\begin{aligned} \sum_{i=1}^n x_{il} r_{ij}^y &= \sum_{i=1}^n x_{il} y_{ij} - \sum_{r=1}^p \tilde{\beta}_{jr} \mathbf{x}_r^T \mathbf{x}_l \\ &= \sum_{i=1}^n x_{il} y_{ij} - \sum_{r:|\tilde{\beta}_{jr}|>0} \tilde{\beta}_{jr} \mathbf{x}_r^T \mathbf{x}_l \end{aligned} \quad (3.1.2.1.15)$$

これは、 $\tilde{\beta}_{jl} \neq 0$  の場合に、式(3.1.2.1.14)と(3.1.2.1.15)の最後の項が更新されることを意味する。したがって、 $\mathbf{B}$  を推定するための計算の複雑さを軽減できる。

$\boldsymbol{\theta}$  を推定するために、式(3.1.2.1.11)のアップデートの一部は次のように書き換えることができる。

$$\begin{aligned} & \sum_{i=1}^n \boldsymbol{\beta}_j^T \mathbf{x}_i (z_i - z_i^{(j)}) \\ &= \sum_{i=1}^n \boldsymbol{\beta}_j^T \mathbf{x}_i z_i - \theta_0 \sum_{i=1}^n \boldsymbol{\beta}_j^T \mathbf{x}_i - \sum_{i=1}^n \boldsymbol{\beta}_j^T \mathbf{x}_i \sum_{r=1}^k \tilde{\theta}_j \tilde{\beta}_{jr}^T \mathbf{x}_i + \tilde{\theta}_j \sum_{i=1}^n (\boldsymbol{\beta}_j^T \mathbf{x}_i)^2 \\ &= \sum_{i=1}^n \boldsymbol{\beta}_j^T \mathbf{x}_i z_i - \theta_0 \sum_{i=1}^n \boldsymbol{\beta}_j^T \mathbf{x}_i - \sum_{r:\tilde{\theta}_j \tilde{\beta}_{jr}^T > 0} \tilde{\theta}_j (\mathbf{X} \boldsymbol{\beta}_j)^T (\mathbf{X} \boldsymbol{\beta}_r) + \tilde{\theta}_j \sum_{i=1}^n (\boldsymbol{\beta}_j^T \mathbf{x}_i)^2 \end{aligned} \quad (3.1.2.1.16)$$

ここで  $\tilde{\theta}_j$  は直前のアップデートから得られた  $\theta_j$  の推定値である。式(3.1.2.1.16)の第3項は  $\tilde{\theta}_j \neq 0$  のとき

にのみアップデートされ、これにより $\theta$ を推定するための計算量を大幅に削減することができている。

### Monte Carlo シミュレーションによる PredictiveNetwork のパフォーマンスの検証

開発した手法の有効性を示すために、モンテカルロシミュレーションを実行した。シミュレーション結果は、本研究の戦略が遺伝子ネットワークの推定と予測における特徴選択に対して優れた性能を発揮することを示した。シミュレーションは、複数のシナリオをネットワーク正則化ベンチマークに従って行うことで行った(Li C, et al. *Bioinformatics*. 2008;24(9):1175–82, Sun H, et al. *Stat Sin*. 2014;24(3):1433–59)。その詳細は膨大な量になるため本報告には記述していない(Park H, et al. *BMC Bioinformatics*. 2022; 23(1):342 に詳細を記載している)。

### PredictiveNetwork による抗がん剤感受性・耐性の予測と予測マーカーの発見

英国 Sanger Institute の Cancer Genome Project で公開されている大規模なファーマコゲノミクスデータセット“Sanger Genomics of Drug Sensitivity in Cancer (GDSC)”を用いた。このデータは、多数のがん細胞株についての遺伝子発現データ (Cell\_line\_RMA\_proc\_basalExp.txt) と薬剤感受性データから構成されている。薬剤感受性としては IC50 が用いられ、345 の化合物に対する Z スコア (GDSC1\_fitted\_dose\_response\_25Feb20.xlsx) が与えられている

([https://www.Cancerrxgene.org/downloads/bulk\\_download](https://www.Cancerrxgene.org/downloads/bulk_download))。ここでは米国 FDA 承認されている胃がんの薬剤に焦点を当てた (<https://www.cancer.gov/about-cancer/treat/drugs/stoach>)。承認されている 18 の抗がん剤のうち、GDSC データセットに薬剤感受性値があるドキソルビシン(doxorubicin)、マイトマイシン-c(Mitomycin-c)、5-フルオロウラシル (5-Fluorouracil (5-FU))、およびドセタキセル(Docetaxel)の 4 つの薬について検討した。

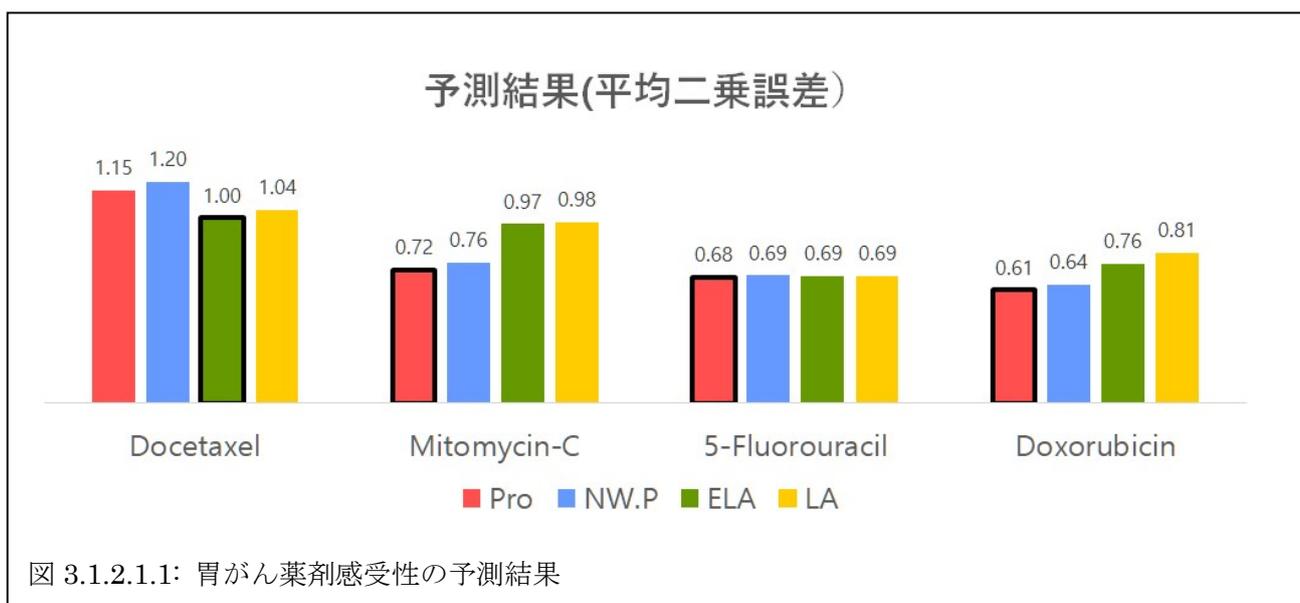
すべてのがん細胞株で遺伝子発現量の分散が最大となっている遺伝子の 10% (976 遺伝子) の遺伝子発現レベルを、PredictiveNetwork による推定に使用した。すなわち、各がん細胞株に対して、976 ノードからなるネットワークが推定されている。各薬剤について、各がん細胞株の遺伝子発現レベルと薬剤感受性 (IC50 値の Z スコア) をマッチさせた。IC50 (半数阻害濃度) とは、化合物の生物学的または生化学的阻害作用の有効度を示す値である。どの濃度で、その薬物 (毒など) が標的としている細胞の半数 (50%) の働きを阻害できるかを示す。このマッチングにより、ドキソルビシン、マイトマイシン-c、5-FU、およびドセタキセルに対して、それぞれ 948、855、891、948 のがん細胞株が選ばれ薬剤感受性ネットワーク推定の対象となった。がんの種類は全部で約 30 であった。

表 3.1.2.1.1 : “Gastric cancer drug”と “Gastric cancer”の列は、それぞれ、薬剤の関与メカニズムと胃がんに関するメカニズムについてのこれまでに研究された文献からのエビデンスを示す文献である。

| Genes          | Gastric cancer drug | Gastric cancer |
|----------------|---------------------|----------------|
| <i>AKR1C1</i>  | [a-g]               | [b, d, h, i]   |
| <i>ZG16B1</i>  | [j, k]              | [l]            |
| <i>CRYAB</i>   | [m]                 | [n-p]          |
| <i>ZNF204P</i> | -                   | -              |
| <i>CIQL1</i>   | -                   | -              |
| <i>TMEM139</i> | -                   | [q]            |
| <i>PEG10</i>   | [r-t]               | [r, u]         |

- |  |   |
|--|---|
| a) Chen C, et al. <i>Biochem Pharmacol.</i> 2013;86(7):872-87.         | l) Yoo W, et al. <i>Exp Mol Med.</i> 2021;53(3):432-45.               |
| b) Phoo N, et al. <i>Int J Mol Sci.</i> 2021;22(22):12512.             | m) Zhang L, et al. <i>Oxid Med Cell Longev.</i> 2020; 2020:7182428.   |
| c) Heibein A, et al. <i>BMC Cancer.</i> 2012;12:381.                   | n) Chen D, et al. <i>J Cell Mol Med.</i> 2018;22(6):3215-22.          |
| d) Chang W, et al. <i>J Exp Clin Cancer Res.</i> 2019;38(1):245.       | o) Yang M, et al. <i>Medicine (Baltimore).</i> 2021; 100(7):e24831.   |
| e) Penning T, et al. <i>Pharmacol Rev.</i> 2021;73(3):1150-71.         | p) Tao X, et al. <i>Medicine (Baltimore).</i> 2019;98(45):e17799.     |
| f) Shiiba M, et al. <i>Oncol Rep.</i> 2017;37(4):2025-32.              | q) Companioni O, et al. <i>PLoS ONE.</i> 2017;12(4): e0176043.        |
| g) Matsumoto R, et al. <i>Sci Rep.</i> 2016;6:34625.                   | r) Ishii S, et al. <i>Oncotarget.</i> 2017;8(43):74567-81.            |
| h) Zheng S, et al. <i>J Comput Biol.</i> 2019;26(11):1316-25.          | s) Xiong J, et al. <i>Clin Invest Med.</i> 2012;35(3):E117-25.        |
| i) Singh H, et al. <i>Gastroenterology.</i> 2021; 161(3): 924-939.e11. | t) Kim S, et al. <i>J Mol Endocrinol.</i> 2019;63(1):39-49.           |
| j) Cho J, et al. <i>Oncotarget.</i> 2017; 8(44): 76398-407.            | u) Wang S, et al. <i>Gastroenterol Res Pract.</i> 2020; 2020:4159298. |
| k) Lu H, et al. <i>Open Med (Wars).</i> 2020;16(1):1-13.               |   |

予測モデルには、トレーニング、検証、テストそれぞれに、データセットのがん細胞株の 80%、10%、10%を使った。がん細胞株ごとに個別に推定されたネットワーク (Network Profiler NW.P) に基づく予測結果と、lasso (LA) および elastic net (EL) による予測を比較することにより、この方法の予測精度を評価した。胃がんの薬剤感受性の予測結果を図 3.1.2.1.1 に示す。



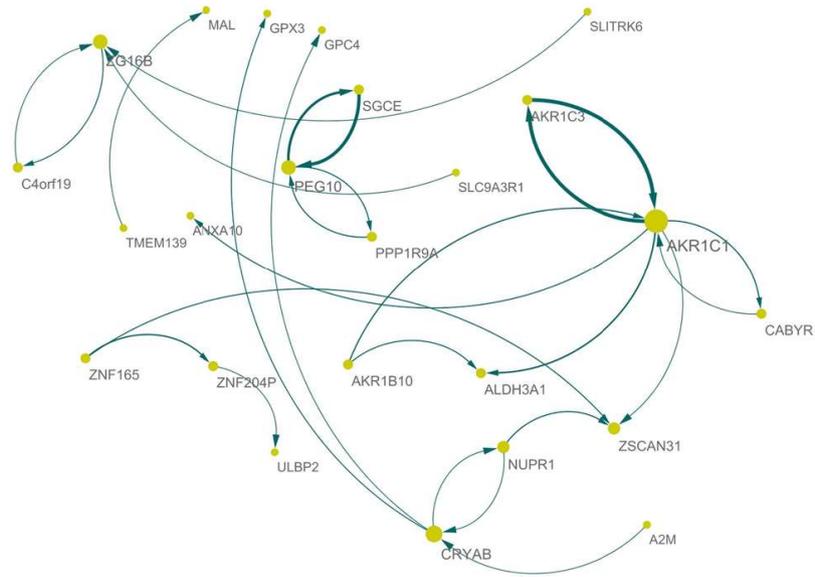
本研究で開発した方法は、マイトマイシン-c、5-FU、およびドセタキセルに対する感受性を予測するための有効な結果を示しているが、*elastic net* はドキソルビシンに対して優れた性能を示していた。

次に、胃癌に対する薬剤反応予測マーカーの同定について検討した。ゼロでない係数値( $\theta$ )をもつ遺伝子を薬剤応答予測マーカーと考えた。4つの薬剤に共通して本研究で特定されたマーカーを表3.1.2.1.1に示している。この表からわかるようにマーカーの半分以上が、既存研究において抗がん剤と胃癌のマーカーとして特定されていた。*AKRIC1* は薬剤耐性のよく知られたマーカーである。獲得した抗がん剤耐性の根底にある *AKRIC1* のメカニズムは、大きな注目を集めている。

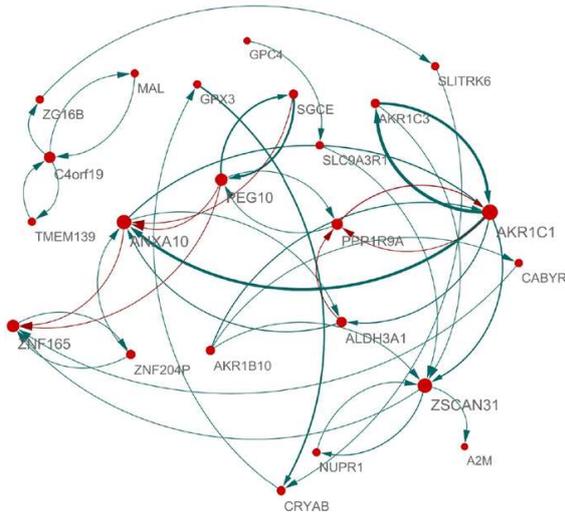
胃癌の抗がん剤の応答に関与する共通の制御システムを明らかにするために、共通のマーカーのターゲット遺伝子と制御遺伝子に基づいて遺伝子ネットワークを構築した。

4つの薬剤に対する4つの遺伝子ネットワークから同定された共通マーカーに対して、それぞれ共通マーカーの制御遺伝子を調べた。そして、4つのうち2以上のネットワークで共通している制御遺伝子を共通マーカーの制御遺伝子とした。ターゲット遺伝子についても同様のやり方で抽出した。

### Networks of identified gastric cancer drug markers



### Drug sensitive network



### Drug resistant network

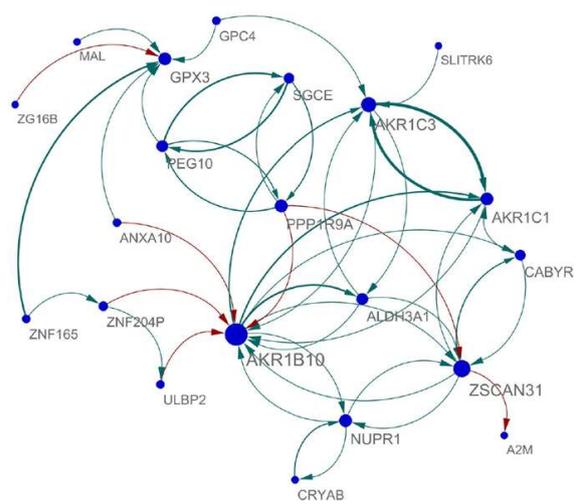


図 3.1.2.1.2: 薬剤感受性株および薬剤耐性細胞株で同定された胃癌薬剤マーカーの遺伝子ネットワーク。エッジの太さは、標的遺伝子に対するレギュレーターの影響の強さを表し、色は効果の兆候を示す (赤: "-" および青: "+")。ノードサイズは、ネットワーク内の各遺伝子の接続の程度 (つまり、ハブ性) を表す。

以下、共通遺伝子、共通制御遺伝子およびターゲット遺伝子を、同定された胃癌抗がん剤マーカーと呼ぶ。 $\hat{B}^{\text{doxorubicin}}$ 、 $\hat{B}^{\text{mitomycin-c}}$ 、 $\hat{B}^{\text{5-FU}}$ 、 $\hat{B}^{\text{docetaxel}}$  から、同定された胃癌抗がん剤マーカーのネットワークを抽出した。ネットワークを視覚化するために、 $B_{jl}$  の絶対値が 0.1 より大きいエッジを考える。次に、エッジサイズの中央値を計算した ( $\hat{B}_{jl}^{\text{doxorubicin}}$ 、 $\hat{B}_{jl}^{\text{mitomycin-c}}$ 、 $\hat{B}_{jl}^{\text{5-FU}}$ 、 $\hat{B}_{jl}^{\text{docetaxel}}$ )。これは遺伝子  $l$  の遺伝子  $j$  への影響の強さを示している。このエッジサイズの中央値に基づく影響の強さを  $B_{jl}^{CM}$  と記述する。図 3.1.2.1.2 の上部は、 $B_{jl}^{CM}$  によって記述された遺伝子ネットワークを示している。薬剤耐性の重要なマーカーである  $AKR1C1$  は、胃癌抗がん剤感受性予測遺伝子ネットワークのハブ遺伝子となっている。 $AKR1C1$  と  $AKR1C3$  の間の強い相互作用がネットワークに存在していることがわかる。これは、 $AKR$  フ

ファミリー遺伝子が腫瘍形成因子であり、胃がんの診断マーカーであることに対応している。さらに、この結果は、これらの遺伝子が単一の遺伝子の活性ではなく、相互作用によって活性化される可能性があることを示唆している。 *AKRIC1* と *AKRIC3* を含む *AKRIC* ファミリーが、胃がんの薬剤耐性に重要な役割を果たしているという多くのエビデンスが既存研究の中で示されている。これらの発見は、この方法が生物学的に信頼できる結果を提供し、構築された胃がん治療薬のネットワークがメカニズム関連の治療抵抗性と薬剤療法の有効性を明らかにする重要な情報を持っている可能性があることを示唆していると考えている。重要なことは、これらの要因は分子間相互作用を考慮せずに特定することはできないということである。本研究の特徴はこの点にある。

胃がんの薬剤感受性および耐性の分子相互作用を特定するために、同定された胃がんの薬剤マーカーに基づいて、薬剤感受性および耐性のネットワークを推定した。400 の薬剤感受性および耐性細胞株からデータを抽出した。次に、4 つの薬剤について重複する薬剤感受性および薬剤耐性の細胞株を抽出し (95 の薬剤感受性および 95 の薬剤耐性細胞株が抽出された)、これらの細胞株に基づいて遺伝子ネットワークを推定した。95 の薬剤感受性および 95 の薬剤耐性細胞株ごとに、薬剤感受性および薬剤耐性遺伝子ネットワークを推定した。これらのネットワークは 976 遺伝子の約 10% の遺伝子から構成されている。これらのネットワークをそれぞれ感受性ネットワーク  $\hat{B}^{st}$ 、耐性ネットワークと  $\hat{B}^{rs}$  書くことにする。図 3.1.2.1.2 の下部は、同定された胃がんの薬剤感受性および耐性細胞株のマーカーの遺伝子ネットワークを示している。

この結果は、同定されたマーカーが、薬剤感受性細胞株と耐性細胞株で異なる制御システムを持っていることを示している。 *AKRIC1* と *AKRIC3* は、薬剤感受性細胞株と薬剤耐性細胞株の両方で強い相互作用を示している。*AKRIB10* のハブ性は、薬剤耐性胃がん細胞の特徴となっている。実際、*AKRIB10* のハブ性は、感受性細胞株と比較して薬剤耐性細胞で有意に小さくなっていた。*AKRIC3* のハブ性も、薬剤耐性細胞株から推定されたネットワークと比較して、薬剤感受性細胞株で小さくなっていた。薬剤耐性細胞株における *AKR* ファミリー遺伝子の活性は、以前の研究 [a-g, v, w] によって強く支持されている(v: Li W, et al. *Oncotarget*. 2016;7(16):21542–55. w: Penning T. *Chem Res Toxicol*. 2017;30(1):162–76)。

これとは対照的に、*ANXA10* と *ZNF165* のハブ性は、薬剤感受性胃がん細胞の特徴となっている。*ANXA10* については以下のことが知られている。*ANXA10AKRIC1* は、薬剤感受性細胞株で強い相互作用を示すが、薬剤耐性細胞株では相互作用が消失している。*ZNF165* のハブ性は、耐性細胞株にくらべて薬剤感受性株では小さくなっている。したがって、*ANXA10* と *ZNF165* の高い活性は、薬剤感受性細胞株のシグニチャーと考えることができる。*ANXA10* は胃がんの重要なマーカーであることが認識されており、その薬剤感受性の関連メカニズムは次のように説明されてきた。*ANXA1* は、二重胃腸細胞(dual stomach-intestinal cell)において広範な組織およびサブクローンでの不均一性を示している(Singh S, et al. *Cancers (Basel)*. 2021;13(23):5930)。さらに、*ANXA10* は胃がんで有意に発現量が上がり、胃がんの発がん過程では発現量が下がることが知られている(Kim J, et al. *Oncol Rep*. 2010;24(3):607–12)。また、以下のこともわかっている(Ishikawa A, et al. *Oncol Rep*. 2020;43(2):581–90)。MKN-1 ヒト胃腺扁平上皮がん細胞において *ANXA10* を過剰発現させると、細胞増殖が抑えられアポトーシス細胞が増加する。つまり、*ANXA10* は細胞増殖を抑制し、基底アポトーシスを誘導することにより、胃がん細胞の腫瘍抑制因子として重要な役割を果たすことを示唆している。胃がんの約半数で *ANXA10* の発現が検出されるが、*ANXA10* が発現しなくなることは、胃がんの進行および予後不良と有意に関連していることが知られている。また、細胞増殖の抑制が、

*ANXA10* をノックダウンしたヒト胃オルガノイドで観察されている。そして *KLK6* と *ANXA10* が、がんオルガノイドでの実験において高発現しているとき、抗がん剤エルロチニブに対してより高い感受性を示している (Saito Y, et al. *Cell Rep.* 2019;27(4):1265-1276.e4)。ヒト上皮がん細胞で *ANXA10* を過剰発現させると、ドキシソルビシン誘導アポトーシスに対する感受性が高まり、クローン形成能力が低下することも知られている(Quiskamp N, et al. *Cell Mol Life Sci.* 2014;71(2):311–29)。

*ZNF165* は、体液性免疫応答を誘発できる新しいがん抗原である(Dong X, et al. *Br J Cancer.* 2004;91(8):1566–15070)。さらに、*ZNF165* は、胃がん、結腸がん、および非小細胞肺がんに発現している。これまでの研究は、高い *ANXA10* 活性が薬剤感受性胃がん細胞の特徴であるという本研究の結果を強く支持している。こうしたことから薬剤感受性 (および/または) 耐性特異的分子相互作用は、薬剤耐性/感受性メカニズムを解明するための重要な手がかりになる可能性がある。

薬剤感受性および耐性特異的マーカーの制御効果について述べる。ここで、制御効果とは、複合レギュレーターが発現レベルとそのターゲット遺伝子に対する制御の強さによって定義する。薬剤感受性および耐性細胞株それぞれで、制御遺伝子  $l$  のターゲット遺伝子  $j$  への制御効果を  $x_l^{st} \hat{\beta}_{jl}^{st}$  および  $x_l^{rs} \hat{\beta}_{jl}^{rs}$  で表す。ここで  $x_l^{st}$  ( $x_l^{rs}$ ) は、薬剤感受性細胞株 (薬剤耐性細胞株) における  $l$  番目の遺伝子の発現レベルをデータベース GDSC から得たものである  $\hat{\beta}_{jl}^{st}$  ( $\hat{\beta}_{jl}^{rs}$ ) は、制御遺伝子  $l$  のターゲット遺伝子  $j$  への制御効果の推定値である ( $\hat{B}^{st}$  および  $\hat{B}^{rs}$  のネットワークにおいて (図 3.1.2.1.2.2 の下の部分のネットワーク))。こうして、遺伝子活性を調節効果によって記述することができる。図 3.1.2.1.2.3 は、薬剤感受性および薬剤耐性マーカーとして同定された遺伝子のターゲット遺伝子に対する制御効果を示したものである。薬剤感受性マーカーとして同定された *ANXA10* および *ZNF165* は、薬剤感受性細胞株で高い活性を示している。また、*ANXA10* および *ZNF165* に対するそれらの制御効果は、薬剤耐性細胞株では消失していることがわかる。特に、それらの調節因子が、薬剤感受性細胞株において、*ANXA10* および *ZNF165* に大きな制御効果を示していることもわかる。これらの制御効果は、薬剤耐性細胞株では小さくなっている。薬剤耐性マーカーも、薬剤感受性細胞株と薬剤耐性細胞株の間で明らかに異なる活性を示している。*AKR1B10* を制御する遺伝子は、薬剤耐性細胞株でのみ作用し、その制御遺伝子と *AKR1B10* の間の相互作用は薬剤感受性細胞株では消失している。

次に、薬剤感受性細胞株と薬剤耐性細胞株の間で大幅に異なる制御システムを示す分子相互作用を特定した。95 の細胞株をランダムに選択し、図 3.1.2.1.2.2 の下部のネットワークと同様のネットワークを推定した。2 つのネットワーク間の差を、ランダムに選択された 1000 個の順列サンプル ( $DF(pm), pm = 1, \dots, 1000$ ) に対して計算した。図 3.1.2.1.2.2 に示す 2 つのネットワーク ( $DF_{true}$ ) と  $DF(pm)$  の違いに基づいて、次のパーミュテーション  $p$  値を計算した。

$$p \text{ value}_{pm} = \frac{\sum_{pm=1}^{1000} I(|DF_{true}| < |DF(pm)|)}{1000} \quad (18)$$

ここで  $I(\cdot)$  は指示関数(indicator function)である。 $p \text{ value}_{pm}$  は、薬剤感受性細胞株と薬剤耐性細胞株 ( $DF_{true}$ ) のエッジの絶対値差と、1000 個の並べ替えられたサンプル  $DF(pm)$  から計算されたエッジの絶対差よりも小さい割合を表している。 $p \text{ value}_{pm}$  は、2 つの遺伝子が薬剤感受性細胞株と薬剤耐性細胞株の間で非常に異なる制御システムを示すことを表している。

図 3.1.2.1.2.4 は、同定された薬剤マーカーの制御システムの違いを検定するパーミュテーション検

定  $p$  value<sub>pm</sub> を示している。ここでマーカーは制御遺伝子（行）だけでなく、ターゲット（列）遺伝子としても考慮されている。同定された薬剤耐性マーカー *AKR1B10* は、*AKR1C3* に対して有意に異なる制御効果を示している。さらに、別の薬剤耐性マーカーである *ZNF165* は、そのターゲット遺伝子（すなわち、*GPX3*、*MAL*、*PEG10*、および *SLITRK6*）に対していくつかの大きく異なる分子相互作用を有していることがわかる。さらに、薬剤感受性マーカーである *AKR1C3* と *ANXA10* は、それらの制御遺伝子（*AKR1C3*: *GPC4* と *EG10*、*ANXA10*: *AKR1C1*）で大きく異なる制御システムになっていることもわかる。*ANXA10*、*ZNF165*、*AKR1C1*、*AKR1B10* に加えて、4 つの胃癌治療薬に共通な予測マーカーとしてさらにいくつかの遺伝子（つまり、ネットワーク内の遺伝子）を特定した。これらの遺伝子は、薬剤感受性株および耐性細胞株のネットワークに有意差を示した ( $p$  値  $\leq 0.05$ )。これらの結果は、PredictiveNetwork で見つけた胃癌の抗がん剤マーカーが、薬剤感受性細胞株と薬剤耐性細胞株の間で遺伝子ネットワークとして有意に異なる制御システムを構成していることを示唆している。

これらの結果から、*AKR* ファミリー遺伝子の高い活性が薬剤耐性の獲得に関与している可能性が示唆される。したがって、*AKR* ファミリー遺伝子の抑制遺伝子を制御することで、胃癌治療薬に対する感受性が高まる可能性がある。また、*ANXA10* 活性の喪失が薬剤耐性につながる可能性があることも示唆している。胃癌または抗がん剤に関連するメカニズムについては、既存論文からは *ZNF165* の役割に関するエビデンスは見つからなかったが、*ZNF165* が胃癌の薬剤応答の新規マーカーであることが強く示唆される。*ANXA10* および *ZNF165* の制御インデューサーは、薬剤感受性の向上につながる可能性もある。

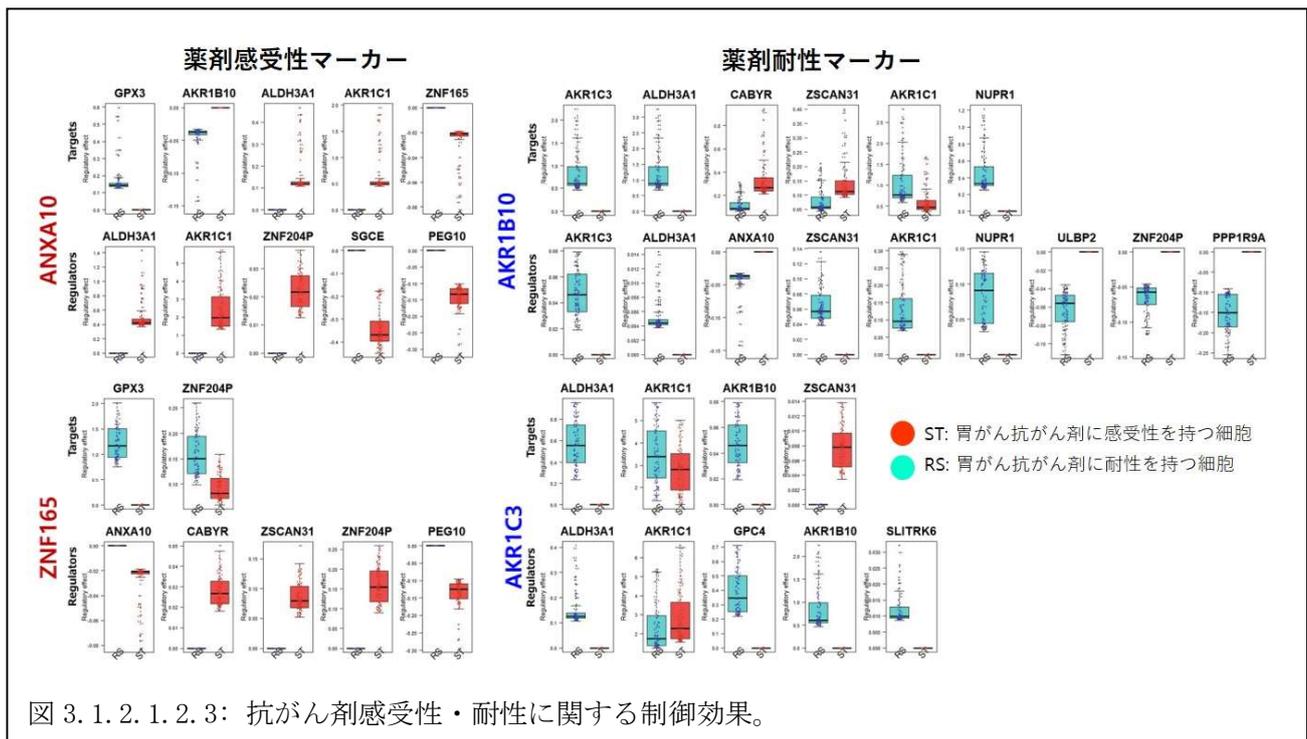
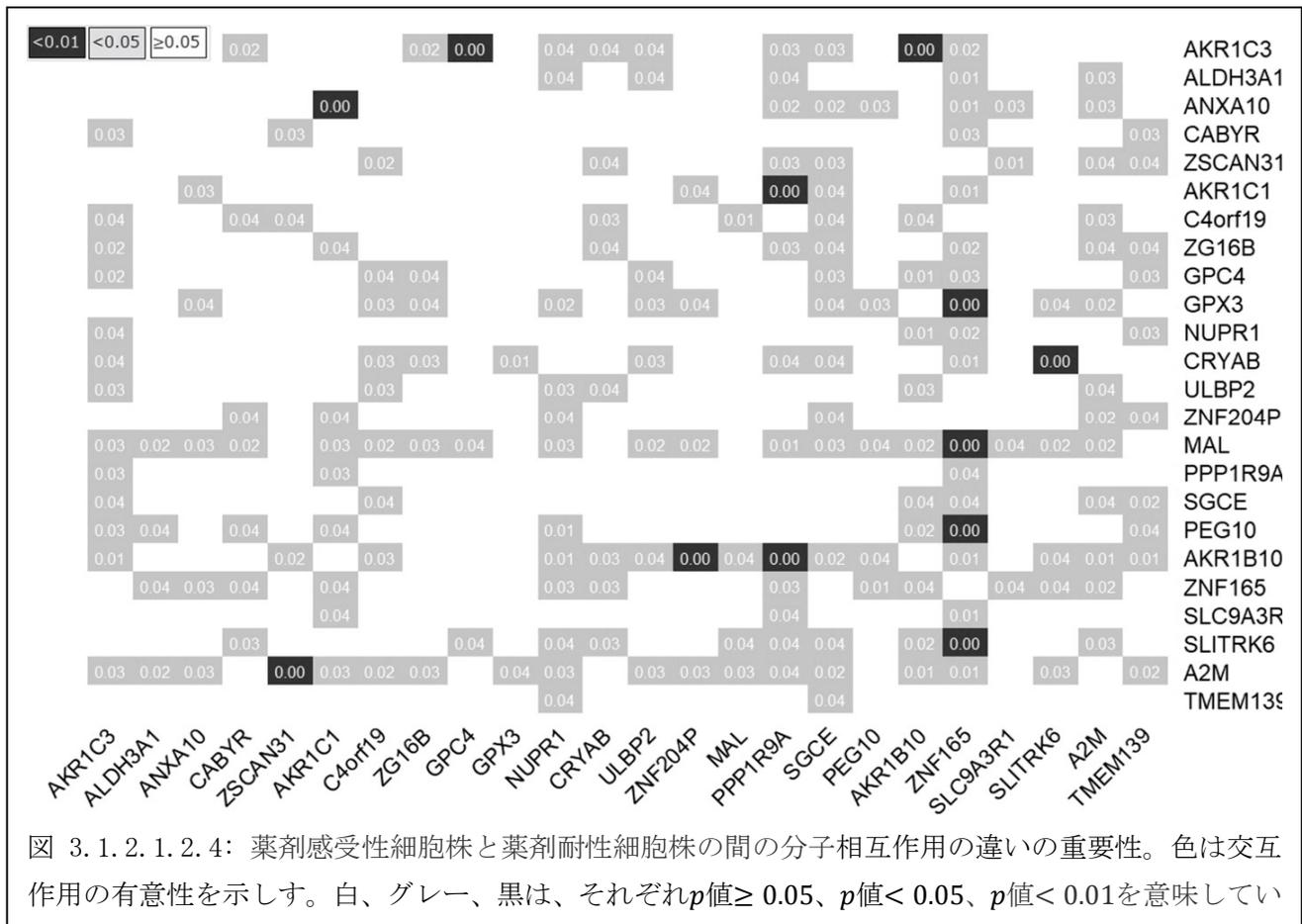


図 3.1.2.1.2.3: 抗がん剤感受性・耐性に関する制御効果。



### データとアプリケーションの入手先

- Sanger Genomics of Drug Sensitivity in Cancer (GDSC) : <https://www.cancerrxgene.org/>
- PredictiveNetwork の R コード : [https://drive.google.com/file/d/1DdxnWtHeYcF\\_6H4yQQYN3NTNGTRYtD\\_f/view?usp=sharing](https://drive.google.com/file/d/1DdxnWtHeYcF_6H4yQQYN3NTNGTRYtD_f/view?usp=sharing).

### まとめ

PredictiveNetwork により GDSC のデータから推定されたネットワークを解析することにより、薬剤応答予測マーカーと薬剤感受性/耐性特異的マーカー *AKR1B10*、*AKR1C3*、*ANXA10*、*ZNF165* を同定した。これらの薬剤感受性/耐性特異的分子のパスウェイにおける相互作用は、これまでに行われてきた過去の実験に基づく結果に強く支持されているものであった。本研究開発のネットワークバイオロジー戦略は、がんの進行や薬剤耐性などの特定の生物学的メカニズムに限らず、未知の生体分子間相互作用の解明に切り込んでいくための有用なツールとなることが期待できる。

### 成果の発表

- **Park H**, Imoto S, **Miyano S**. PredictiveNetwork: predictive gene network estimation with application to gastric cancer drug response-predictive network analysis. *BMC Bioinformatics*. 2022;23(1):342. doi: 10.1186/s12859-022-04871-z (太字は課題参加者)

### 3.1.2.2 Gene Regulatory Network Classifier の開発と抗がん剤 5-Fluorouracil 耐性メカニズムの解明

前項 3.1.2.1 では、ネットワークの推定と抗がん剤感受性・耐性予測を同時に行う手法により、4つの抗がん剤について共通して、その薬剤感受性・薬剤耐性に寄与している遺伝子群（ネットワーク構造）を発見したことについて報告した。その研究の重要なメッセージは「治療抵抗性の要因は分子間相互作用（ネットワーク構造）を考慮せずに特定することはできないということである」であった。つまり、これらの背景にあるメカニズムを理解するには単一の遺伝子ベースの分析では不十分であることを意味している。がん細胞株は、IC50 に基づく Z スコアで並べて、ネットワーク推定を行っていた。ここでは、IC50 というスコアでがん細胞株の状態を見るのみであった。

一方、本項では、遺伝子ネットワーク推定とがん細胞株の分類を同時に行うことができる Gene Regulatory Network Classifier (GRN classifier) という新たな手法を開発したことを報告する。ここでは、遺伝子ネットワークは、遺伝子ネットワーク推定の誤差と細胞株を分類するための負の対数尤度を最小限に抑えることで目的を達成している。したがって、がん細胞株の状態に固有の遺伝子制御システムを特定できるため、生物学的に信頼できる分類の解釈が可能となっている。

前項では 4 つの抗がん剤に共通という視点で方法論を構築したが、本項では 5-フルオロウラシル (5-FU) に焦点を絞り、GRN classifier を適用して、がん細胞株を抗がん剤関連状態、つまり 5-FU 感受性/耐性および 5-FU 標的/非標的がん細胞株に分類することができた。そして、5-FU 関連のがん細胞株分類固有の遺伝子ネットワーク推定に基づいて、5-FU マーカーを特定した。同定されたマーカーのメカニズムは、文献調査を通じて検証された。さらに、MYOF と AHNAK2 の間の分子相互作用が薬剤耐性に重要な役割を果たしている可能性が示唆された。また、MYOF/AHNAK2 や AKRIC1/AKRIC3 などの同定された 5-FU マーカーの抑制が、がん細胞株の 5-FU 耐性を改善する可能性があることも示唆された。

#### 既存手法の解説

ペナルティ付ロジスティック回帰について用語をまとめる。 $\{(z_i, \mathbf{x}_i); i = 1, \dots, n\}$  を  $n$  個の独立な観測値とする。ここで、 $z_i$  は値として 0 または 1 をとるランダム応答変数である。 $z_i = 1$  は  $i$  番目のがん細胞株がクラス 1 に入ることを意味する。同様に  $z_i = 0$  は  $i$  番目のがん細胞株がクラス 0 に入ることを意味する。このときロジスティック回帰モデルは次のことを仮定する。

$$\Pr(z_i = 1 | \mathbf{x}_i) = \pi(\mathbf{x}_i), \Pr(z_i = 0 | \mathbf{x}_i) = 1 - \pi(\mathbf{x}_i) \quad (3.1.2.2.1)$$

ここで  $\mathbf{x}_i = (x_{i1}, \dots, x_{ip})^T$  と  $z_i$  は次の Bernoulli 分布に従う。

$$f(z_i | \mathbf{x}_i; \boldsymbol{\delta}) = \pi(\mathbf{x}_i)^{z_i} \{1 - \pi(\mathbf{x}_i)\}^{1-z_i}, z_i = 0, 1. \quad (3.1.2.2.2)$$

このロジスティック回帰モデルはクラス条件付き確率を次のように与える。

$$\pi(\mathbf{x}_i) = \frac{\exp(\mathbf{x}_i^T \boldsymbol{\delta})}{1 + \exp(\mathbf{x}_i^T \boldsymbol{\delta})}, \log \frac{\pi(\mathbf{x}_i)}{1 - \pi(\mathbf{x}_i)} = \mathbf{x}_i^T \boldsymbol{\delta} \quad (3.1.2.2.3)$$

ここで  $\mathbf{x}_i^T \boldsymbol{\delta} = \delta_0 + \delta_1 x_{i1} + \dots + \delta_p x_{ip}$  する。

$z_i$  の対数尤度関数は次のように与えられる。

$$l(\boldsymbol{\delta}) = \sum_{i=1}^n [z_i \log \pi(\mathbf{x}_i) + (1 - z_i) \log \{1 - \pi(\mathbf{x}_i)\}] = \sum_{i=1}^n [z_i \mathbf{x}_i^T \boldsymbol{\delta} - \log \{1 + \exp(\mathbf{x}_i^T \boldsymbol{\delta})\}] \quad (3.1.2.2.4)$$

ペナルティ付き最尤法はロジスティック回帰モデルの推定に広く、特に高次元データの場合に、用いられてきた。

$$l_\lambda(\boldsymbol{\delta}) = \sum_{i=1}^n [z_i \mathbf{x}_i^T \boldsymbol{\delta} - \log \{1 + \exp(\mathbf{x}_i^T \boldsymbol{\delta})\}] - P_{\gamma, \lambda}(\boldsymbol{\delta}) \quad (3.1.2.2.5)$$

ここで $P(\boldsymbol{\delta})$ は $L_1$ タイプのペナルティである。例えば以下のものが用いられてきた。

- lasso (Tibshirani, 1996):  $P_\lambda(\boldsymbol{\delta}) = \lambda \sum_{j=1}^p |\delta_j|$
- elastic net (Zou and Hastie, 2005):  $P_{\gamma,\lambda}(\boldsymbol{\delta}) = \lambda \sum_{j=1}^p \left\{ \frac{1}{2} \gamma \delta_j^2 + (1 - \gamma) |\delta_j| \right\}$

ここで $\lambda, \gamma > 0$ は $\boldsymbol{\delta}$ の正則化パラメーターである。

次に、3.1.2.1 項と重複記載となるが線形回帰モデルを定義する。ここでは $n$ 個のサンプルがあるとし、 $p$ を遺伝子の数とする。 $n \times p$  行列  $\mathbf{X} = (\mathbf{x}_1, \dots, \mathbf{x}_n)^T \in \mathbb{R}^{n \times p}$  は制御遺伝子とターゲット遺伝子の遺伝子発現関係を表したデータ行列である。遺伝子 $j$ の各サンプルにおける遺伝子発現量をベクトルにしたものを  $\mathbf{y}_j \in \mathbb{R}^n$  ( $j = 1, \dots, k$ )は次の線形回帰モデルで表されているものとする。 $k$ は制御を受ける遺伝子の数であるが、 $k = p$ としておいてもよい。制御する遺伝子か制御される（ターゲット）遺伝子であるかを明確にしたいときは、制御遺伝子 $l$ 、ターゲット遺伝子 $j$ という表現をする。次の線形回帰モデルを考える。

$$\begin{pmatrix} y_{1j} \\ y_{2j} \\ y_{3j} \\ \vdots \\ y_{nj} \end{pmatrix} = \theta_{j1} \begin{pmatrix} x_{11} \\ x_{21} \\ x_{31} \\ \vdots \\ x_{n1} \end{pmatrix} + \theta_{j2} \begin{pmatrix} x_{12} \\ x_{22} \\ x_{32} \\ \vdots \\ x_{n2} \end{pmatrix} + \dots + \theta_{jp} \begin{pmatrix} x_{1p} \\ x_{2p} \\ x_{3p} \\ \vdots \\ x_{np} \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} \epsilon_{1j} \\ \epsilon_{2j} \\ \epsilon_{3j} \\ \vdots \\ \epsilon_{nj} \end{pmatrix}$$

$$y_{ij} = \boldsymbol{\theta}_j^T \mathbf{x}_i + \epsilon_{ij}, \quad i = 1, \dots, n, \quad j = 1, \dots, k \quad (3.1.2.2.6)$$

ここで $\mathbf{x}_i = (x_{i1}, \dots, x_{ip})$ 、 $\boldsymbol{\theta}_j = (\theta_{j1}, \dots, \theta_{jp})$ は回帰係数で、 $\boldsymbol{\epsilon}_j = (\epsilon_{1j}, \dots, \epsilon_{nj})^T$ は、平均0、分散 $\sigma_j^2$ である独立同分布のランダム誤差ベクトルである。

$$\hat{\boldsymbol{\theta}}_j = \operatorname{argmin}_{\boldsymbol{\theta}_j} \left\{ \sum_{i=1}^n (y_{ij} - \sum_{l=1}^p x_{il} \theta_{jl})^2 + P_{\gamma,\lambda}(\boldsymbol{\theta}_j) \right\} \quad (3.1.2.2.7)$$

### GRN classifier の定義

前項 3.2.1.1 で考案した方法を、本項では遺伝子ネットワーク推定とがん細胞株の分類を同時に行うことができる方法を開発した。

式(1)で与えられる2値応答変数 $z_i$ 及び回帰モデルを考える。遺伝子発現レベル $\mathbf{X} = (\mathbf{x}_1, \dots, \mathbf{x}_n)^T$ とその制御システム $\boldsymbol{\Theta} = (\boldsymbol{\theta}_1, \dots, \boldsymbol{\theta}_k) \in \mathbb{R}^{p \times k}$ が与えられるとき、 $z_i$ は次のBernoulli分布に従っているものとする。

$$f(z_i | \mathbf{x}_i; \boldsymbol{\Theta}, \boldsymbol{\delta}) = \pi(\mathbf{x}_i)^{z_i} \{1 - \pi(\mathbf{x}_i)\}^{1-z_i}, \quad z_i = 0, 1 \quad (3.1.2.2.8)$$

ここで $\boldsymbol{\delta} = (\delta_1, \dots, \delta_k)^T$ は応答変数 $\mathbf{z}$ のもとの遺伝子の制御関係を表す係数ベクトルである $(\mathbf{X}\boldsymbol{\Theta})$ 。また、

$$\pi(\mathbf{x}_i) = \frac{\exp(\mathbf{x}_i^T \boldsymbol{\Theta} \boldsymbol{\delta})}{1 + \exp(\mathbf{x}_i^T \boldsymbol{\Theta} \boldsymbol{\delta})} \quad \text{or} \quad \log \frac{\pi(\mathbf{x}_i)}{1 - \pi(\mathbf{x}_i)} = \mathbf{x}_i^T \boldsymbol{\Theta} \boldsymbol{\delta}.$$

$$(3.1.2.2.9)$$

であり、ここで $\mathbf{x}_i^T \boldsymbol{\Theta} \boldsymbol{\delta} = \delta_0 + \delta_1 \sum_{l=1}^p \theta_{1l} x_{il} + \delta_2 \sum_{l=1}^p \theta_{2l} x_{il} + \dots + \delta_k \sum_{l=1}^p \theta_{kl} x_{il}$ である。 $z_i$ の対数尤度関数は、

$\Theta$ と $\delta$ を使って次のように与えられる。

$$\ell^{NW}(\Theta, \delta) = \sum_{i=1}^n [z_i \mathbf{x}_i^T \Theta \delta - \log\{1 + \exp(\mathbf{x}_i^T \Theta \delta)\}] \quad (3.1.2.2.10)$$

遺伝子ネットワーク推定とがん細胞株の分類を同時に行うために、新たに次のモデルを考えた。

$$\operatorname{argmin}_{\Theta, \delta} \left\{ -\ell^{NW}(\Theta, \delta) + \sum_{j=1}^k \sum_{i=1}^n \|y_{ij} - \theta_j^T \mathbf{x}_i\|^2 + \lambda_1 \sum_{j=1}^k \|\theta_j\| + \lambda_2 \sum_{j=1}^k \|\theta_j\|^2 + \lambda_3 \sum_{j=1}^k \|\delta_j\| \right\} \quad (3.1.2.2.11)$$

ここで $\Theta$ は有向グラフとしての遺伝子ネットワークを表している。つまり、 $\mathbf{x}_i \rightarrow \mathbf{x}_j$ の影響が $\Theta_{ij}$ として与えられている。式(3.1.2.2.11)の第1項は分類モデルのロス関数、第2項は遺伝子ネットワーク推定のロス関数である。 $\Theta$ として記述される遺伝子ネットワークはネットワーク推定における誤差と分類のための負の符号をつけた対数尤度を最小化するように推定されている。そしてGRN classifierは $\Theta$ から構築されている。

もっと信頼のおけるマーカーを同定するために、ネットワークバイオロジーの知識を、“network-constrained regularization”いう第3.1.2.1で行った方法と同様にしてGRN classifierに組み込んでいる。遺伝子ネットワークをグラフ $G$ として表したとき、エッジの重みを第3.1.2.1の式(3.1.2.1.4)と(3.1.2.1.5)と同じく定義する。そして、GRN classifierを第3.1.2.1と同じようにして、以下のように定義する。

$$\mathbf{W} = w_{lj} = \frac{|\Theta_{lj}| + |\Theta_{jl}|}{2} \quad (3.1.2.2.12)$$

ラプラシアン行列 $\mathbf{L}$ の定義も第3.1.2.1と同じで $d_l = \sum_{l \sim j} w_{lj}$ である。

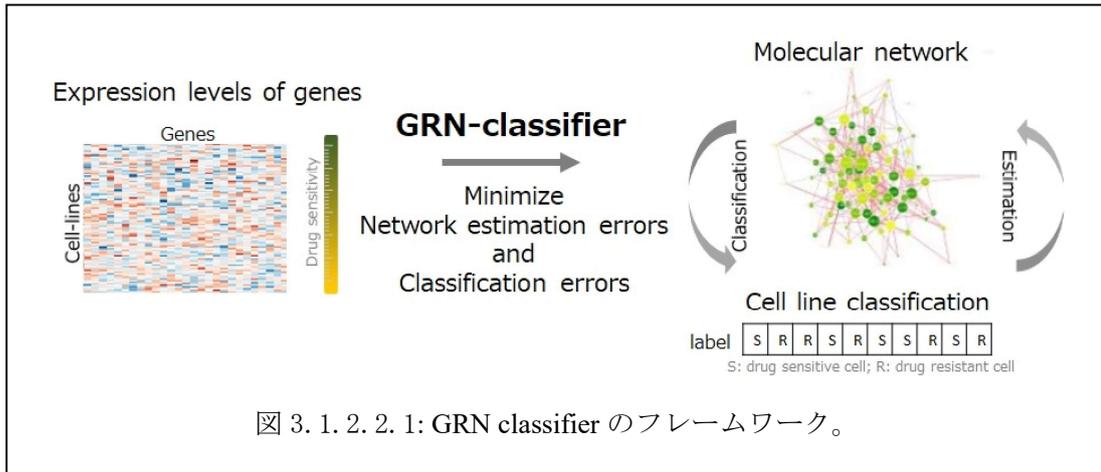
$$\mathbf{L} = l_{lj} = \begin{cases} 1 - \frac{w_{lj}}{d_l} & \text{if } l=j \text{ and } d_l \neq 0, \\ -\frac{w_{lj}}{\sqrt{d_l d_j}} & \text{if } (l, j) \in E, \\ 0 & \text{otherwise,} \end{cases} \quad (3.1.2.2.13)$$

新たなネットワークに基づく classifier、GRN classifier を前節にならって定義する(Park H, et al. *BMC Bioinformatics*, 2022;23(1):342)。

$$\begin{aligned} (\hat{\Theta}, \hat{\delta}) &= \operatorname{argmin}_{\Theta, \delta} \left\{ -\ell^{NW}(\Theta, \delta) + \sum_{j=1}^k \sum_{i=1}^n \|y_{ij} - \theta_j^T \mathbf{x}_i\|^2 \right. \\ &\quad \left. + \lambda_1 \sum_{j=1}^k \|\theta_j\| + \lambda_2 \sum_{j=1}^k \|\theta_j\|^2 + \lambda_3 \|\delta\| + \lambda_4 \delta^T \mathbf{L}^s \delta \right\}, \\ &= \operatorname{argmin}_{\Theta, \delta} \left\{ -\ell^{NW}(\Theta, \delta) + \sum_{j=1}^k \sum_{i=1}^n \|y_{ij} - \theta_j^T \mathbf{x}_i\|^2 \right. \\ &\quad \left. + \lambda_1 \sum_{j=1}^k \|\theta_j\| + \lambda_2 \sum_{j=1}^k \|\theta_j\|^2 + \lambda_3 \|\delta\| + \lambda_4 \sum_{q=1}^k \sum_{j=1}^k \left( \frac{\operatorname{sgn}(\delta_q) \delta_q}{\sqrt{d_q}} - \frac{\operatorname{sgn}(\delta_j) \delta_j}{\sqrt{d_j}} \right)^2 w_{qj} \right\} \end{aligned} \quad (3.1.2.2.14)$$

ここで $\lambda_3, \lambda_4 > 0$ は $\delta$ の正則化パラメーターで、 $\mathbf{S} = \text{diag}(\text{sgn}(\hat{\delta}_1), \dots, \text{sgn}(\hat{\delta}_k))$ とすると $\mathbf{L}^s = \mathbf{S}^T \mathbf{L} \mathbf{S}$ とする。式(14)の最後の項は、複数のネットワークにわたって互いに隣接する遺伝子は類似の生物学的な機能を持ち、また、大きなハブとなっている遺伝子は重要な働きをするというネットワークの生物学的知見にもとづいて、その知識を組み込んだものである。図 3. 1. 2. 2. 1 は GRN classifier を概観したものである。

このモデルでは、係数 $\delta$ は、対数オッズの変化率を遺伝子間の制御の影響の変化として記述している。つまり、この対数オッズをがん細胞株の状態として解釈できる。これにより、1 遺伝子ではなく遺伝子間の関係に基づいてがん細胞株の状態に関する生物学的なメカニズムを解釈することができ、解釈の信頼性をあげることができる。



### 実装アルゴリズム

式(3. 1. 2. 2. 14)における GRN classifier を未知のパラメーター $\Theta$ 、 $\delta_0$ 、 $\delta$ について最適化するプロセスは非線形であり、正確な解を得ることは難しい。そこで、Friedman et al. (*J Stat Softw.* 2010; 33(1): 1-22)にならって、マイナス対数尤度関数を現時点での推定値 $\hat{\Theta}$ 、 $\hat{\delta}_0$ 、 $\hat{\delta}$ の周りで2次テイラー展開して考える。すると、式(14)の最適化問題は、以下の近似的最小化問題となる。

$$\begin{aligned}
 (\hat{\Theta}, \hat{\delta}) = \underset{\Theta, \delta}{\operatorname{argmin}} \{ & \frac{1}{2} \sum_{i=1}^n \zeta_i (k_i - \mathbf{x}_i^T \Theta \delta)^2 + \sum_{j=1}^k \sum_{i=1}^n \|y_{ij} - \theta_j^T \mathbf{x}_i\|^2 \\
 & + \lambda_1 \sum_{j=1}^k \|\theta_j\| + \lambda_2 \sum_{j=1}^k \|\theta_j\|^2 + \lambda_3 \|\delta\| + \lambda_4 \sum_{q=1}^k \sum_{j=1}^k \left( \frac{\operatorname{sgn}(\delta_q) \delta_q}{\sqrt{d_q}} - \frac{\operatorname{sgn}(\delta_j) \delta_j}{\sqrt{d_j}} \right)^2 w_{qj} \}
 \end{aligned}
 \tag{3. 1. 2. 2. 15}$$

ここで $\mathbf{K}^{(r)} = (k_1^{(r)}, \dots, k_1^{(r)}) = \mathbf{X} \hat{\Theta}^{(r)} \hat{\delta}^{(r)} + \{\Pi^{(r)} (\mathbf{I}_n - \Pi^{(r)})\}^{-1} (z - \Pi^{(r)} \mathbf{I}_n)$ 、 $\zeta_i = \Pi^{(r)} (\mathbf{I}_n - \Pi^{(r)})$ である。 $\Pi^{(r)}$ は $\delta$ と $\Theta$ の第 $r$ 推定に対する $\pi(\mathbf{x}_i)$ を対角とする $n \times n$ 対角行列である。 $\mathbf{I}_n$ は単位行列である。

座標降下法(e.g. Friedman J, et al. *J Stat Softw.* 2010; 33(1): 1-22, Kawano et al. *Comp Stat Data Ana.* 2015; 89:192-203)により、GRN classifier を実装した。 $\delta$ と $\delta_0$ が与えられているとき、式(15)の $\theta_{jl}$ を次のように最適化する。

$$\theta_{jl} \leftarrow \frac{S(\delta_j \sum_{i=1}^n x_{il} \{\zeta_i(k_i - k_i^{(j)})\} + \sum_{i=1}^n \{x_{il}(y_{ij} - y_{ij}^{(l)})\}, \lambda_1)}{\sum_{i=1}^n x_{il}^2 + \delta_j^2 \sum_{i=1}^n \zeta_i x_{il}^2 + \lambda_2} \quad l=1, \dots, p; \quad j=1, \dots, k \quad (3.1.2.2.16)$$

ここで

$$k_i^{(j)} = \delta_0 + \sum_{j=1}^k \sum_{r \neq l} \delta_j \theta_{jr} x_{ir} + \sum_{g \neq j} \delta_g \theta_{gl} x_{il} \quad \text{and} \quad y_{ij}^{(l)} = \sum_{r \neq l} \theta_{jr} x_{ir}$$

であり、 $S(\delta, \lambda)$ は以下のように与えられる閾値関数である。

$$S(a, b) = \begin{cases} a - b & \text{if } a > 0 \text{ and } b < |a|, \\ a + b & \text{if } a < 0 \text{ and } b < |a|, \\ 0 & \text{if } b \geq |a|. \end{cases} \quad (3.1.2.2.17)$$

$L^s$ は $\hat{\Theta} = (\hat{\theta}_1, \dots, \hat{\theta}_k)$ から計算する。 $\Theta$ 、 $L^s$ 、 $\delta_0$ が与えられているとき、 $\delta_j$ は以下のようにアップデートされる。

$$\delta_j \leftarrow \frac{S(\sum_{i=1}^n \zeta_i (\theta_j^T \mathbf{x}_i) (k_i - k_i^{(j)}) - \lambda_4 \sum_{q \neq j} l_{qj}^a \delta_q, \lambda_3)}{\sum_{i=1}^n \zeta_i (\theta_j^T \mathbf{x}_i)^2 + \lambda_4 l_{jj}^a}, \quad j=1, \dots, k. \quad (3.1.2.2.18)$$

ここで $k_i^{(j)} = \delta_0 + \sum_{g \neq j} \delta_g \theta_g^T \mathbf{x}_i$ である。 $\Theta$ と $\delta_0$ が与えられているとき、

$$\hat{\delta}_0 = \frac{1}{\sum_{i=1}^n \zeta_i} \sum_{i=1}^n \zeta_i (k_i - \sum_{j=1}^k \delta_j \sum_{l=1}^p \theta_{jl} x_{il}) \quad (3.1.2.2.19)$$

正則化パラメーター $(\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3, \lambda_4)$ に対して、最適化アルゴリズムのプロセスは次のようになる。

- Step 1:**  $\hat{\Theta}$ 、 $\hat{\delta}$ 、 $\hat{\delta}_0$ を初期化し、 $\hat{\eta} = (\mathbf{x}_1^T \hat{\Theta} \hat{\delta}, \dots, \mathbf{x}_n^T \hat{\Theta} \hat{\delta})^T$ を計算する。
- Step 2:**  $k_i$ と $\zeta_i$ を計算する( $i = 1, \dots, n$ )。
- Step 3:** 式(3.1.2.2.16)の $\theta_{jl}$ のアップデートを繰り返す( $l = 1, \dots, p, j = 1, \dots, k$ )。
- Step 4:**  $L^s$ を計算する。
- Step 5:** 式(3.1.2.2.18)の $\delta_j$ のアップデートを繰り返す( $j = 1, \dots, k$ )。
- Step 6:**  $\hat{\eta} = (\mathbf{x}_1^T \hat{\Theta} \hat{\delta}, \dots, \mathbf{x}_n^T \hat{\Theta} \hat{\delta})^T$ をアップデートする。
- Step 7:** Step 2 から Step 6 を収束するまで繰り返す。

### 正則化パラメーターの選択

本方法は多くの正則化パラメーターを含んでいる。こうしたパラメーターの選択にはクロス・バリデーション(CV)が使われるが、このCVの計算量は大きい。そこで、次のようなベイズ情報量基準を考える。これはバリデーションのためのデータセットを独立に選ぶものである。

$$BIC = -2 \sum_{i \in C_{vl}} [z_i \mathbf{x}_i^T \hat{\Theta}^{tr} \hat{\delta}^{tr} - \log \{1 + \exp(\mathbf{x}_i^T \hat{\Theta}^{tr} \hat{\delta}^{tr})\}] + \log(n_{vl}) df \quad (3.1.2.2.20)$$

ここで $C_{vl}$ はバリデーションデータのインデックスの集合、 $n_{vl}$ は $C_{vl}$ の集合のサイズである。 $\hat{\Theta}^{tr}$ と $\hat{\delta}^{tr}$ はトレーニングセットで推定されたパラメーターである。 $df$ はGRN classifierの自由度である。そして $\delta$ の非ゼロの要素の数を自由度の推定値として用いている(Jang W, et al. *J Kor Stat Soc.* 2014;44(3):352–365; Tibshirani R, et al. *J Roy Stat Soc Ser B.* 2005;67:91–108; Zou H, et al. *Anna Stat.* 2007;35:2173–2192)。

## 5-FU 遺伝子ネットワーク推定とその結果

Monte Carlo シミュレーションを行って有効性を確認した後、第 3.1.2.1 と同じく“Sanger Genomics of Drug Sensitivity in Cancer (GDSC)”のデータを用いて、遺伝子ネットワーク推定とがん細胞株の分類を同時に行った。

胃がん (GC) と胃がん治療薬のマーカー同定に応用した。5-FU は、CRC、食道がん、GC、膵臓がんなどのさまざまな固形がんの治療に最も一般的に使用される薬剤の 1 つである。ここでは、FDA によって承認された GC 薬剤の中で、フルオロピリミジン系抗がん剤である 5-FU に焦点を当てた。5-FU は代謝拮抗剤としての役割を果たし (つまり、がん細胞の生成と DNA の修復を停止させる)、がん細胞を無力化するものである。5-FU は、胃がんだけでなく、乳がん、結腸直腸がん、膵臓がんの治療にも FDA は承認している。

2 つのデータセット (すなわち、遺伝子の発現レベルと IC50 値として与えられる 5-FU 感受性) に基づいて細胞株を照合し、一致した細胞株の IC50 値とそのパーセンタイルに基づいて薬剤感受性細胞株と耐性細胞株を定義した。すなわち、IC50 値が P10 より小さい細胞 (IC50>P10) を薬剤感受性細胞、IC50 値が P90 より大きい細胞 (IC50>P90) を薬剤耐性細胞と定義した。これらに一致した細胞株の 80%、10%、および 10%を、それぞれトレーニングデータセット、検証データセット、およびテストデータセットとした。GRN classifier を構築し、細胞株を 5-FU 感受性細胞と 5-FU 耐性細胞に分類した。表 3.1.2.2.1 は、50、100、200、300、400、および 500 個の遺伝子に基づいて細胞株の 5-FU 感受性状態を分類するための GRN classifier を構築するための実行時間を示している。

表 3.1.2.2.1 : 50、100、200、300、400、および 500 個の遺伝子に基づいて細胞株の 5-フルオロウラシル(5-FU)感受性状態を分類するための遺伝子制御ネットワーク分類器を構築するための秒単位の計算時間。

| <i>No. genes</i> | <i>50</i> | <i>100</i> | <i>200</i> | <i>300</i> | <i>400</i> | <i>500</i> |
|------------------|-----------|------------|------------|------------|------------|------------|
| Times            | 102       | 449        | 3253       | 10,387     | 34,489     | 83,844     |

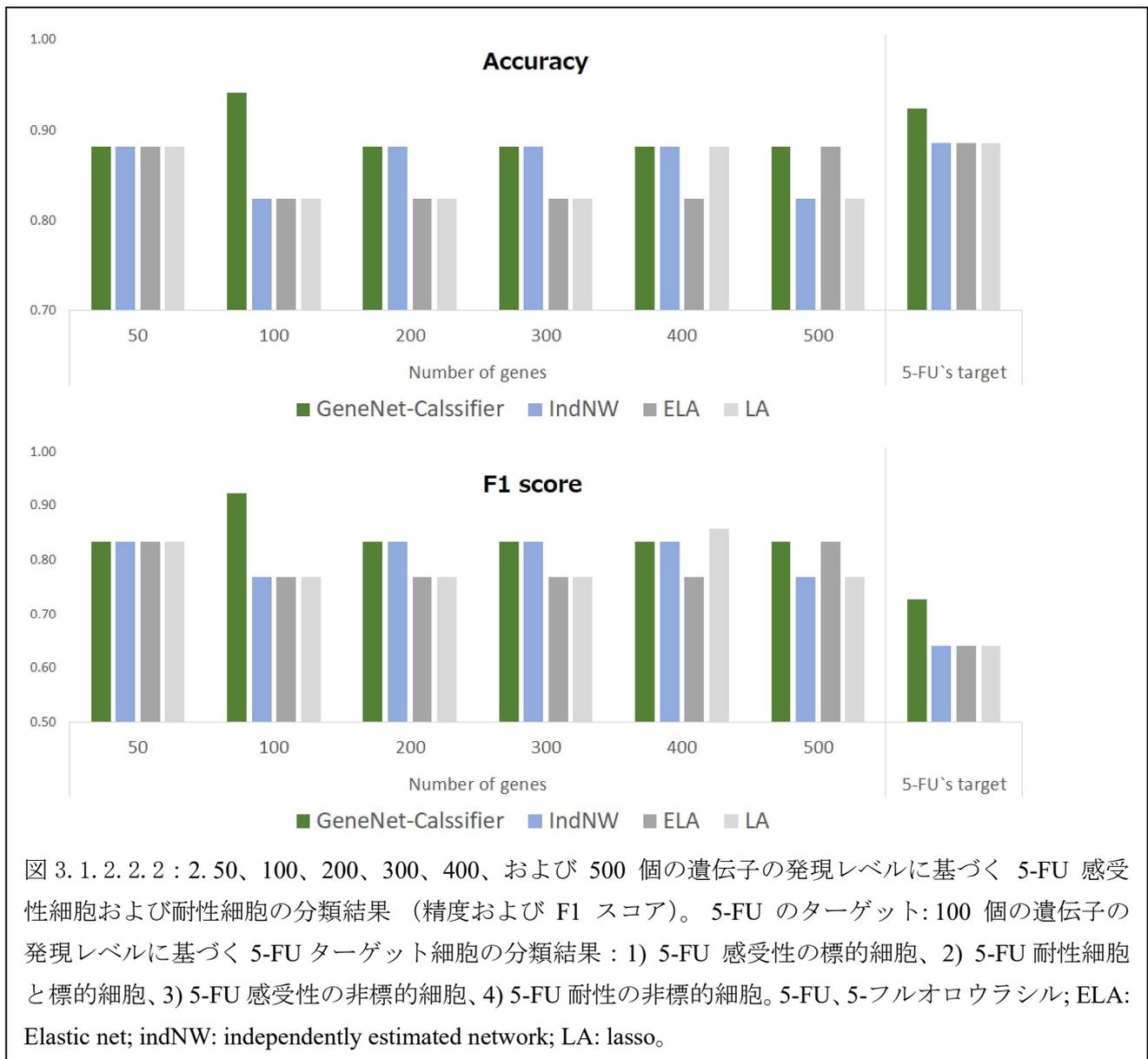


図 3. 1. 2. 2. 2 : 2. 50、100、200、300、400、および 500 個の遺伝子の発現レベルに基づく 5-FU 感受性細胞および耐性細胞の分類結果（精度および F1 スコア）。5-FU のターゲット: 100 個の遺伝子の発現レベルに基づく 5-FU ターゲット細胞の分類結果：1) 5-FU 感受性の標的細胞、2) 5-FU 耐性細胞と標的細胞、3) 5-FU 感受性の非標的細胞、4) 5-FU 耐性の非標的細胞。5-FU、5-フルオロウラシル; ELA: Elastic net; indNW: independently estimated network; LA: lasso。

図 3. 1. 2. 2. 2 は、細胞株における分散が最も大きい 50、100、200、300、400、および 500 個の遺伝子の発現レベルに基づく分類結果（精度および F1 スコア）を示している。ここで、ネットワークベースの分類の入力は、 $p$ 個の遺伝子の発現レベルから推定されたネットワークである。Elastic net と lasso により、 $p$ 個の遺伝子の発現レベルに基づいて細胞株の分類を行った。図 3. 1. 2. 2. 2 に示すように、本研究で開発した方法は細胞株の薬剤感受性状態の分類に有効なパフォーマンスを示している。特に、100 個の遺伝子ベースの分類からなる遺伝子ネットワークが最も顕著な結果をもたらした。

5-FU マーカーを特定するために、5-FU 標的がん細胞分類も考慮した。5-FU は胃がん、乳がん、結腸直腸がん、膵臓がんの治療に FDA によって承認されているため、胃腺がん、浸潤性乳がん、結腸腺がん (COAD) および直腸腺がん、および膵臓腺がんを 5-FU の標的がん細胞株とした。標的がん細胞株を抽出し、細胞株内で最も分散が大きい 100 個の遺伝子に基づいて細胞株を 5-FU 標的がん細胞株と非標的がん細胞株に分類した。図 3. 1. 2. 2. 2 の「5-FU ターゲット」列は、5-FU ターゲットがん細胞株の分類の精度を示している。GRN classifier は、他のアプローチと比較して、5-FU 標的がん細胞株分類に有効な精度も示していることがわかる。この結果は、この戦略ががん細胞株の 5-FU 関連状態を明確に分類している

ことを示唆している。分子相互作用は、各遺伝子の発現レベルだけでは抽出できない細胞株の状態を説明する重要な情報を提供すると考えられる。また、ネットワーク推定を実行し、classifierを構築するという本研究の戦略は、細胞株関連した疾患の状態のバイオリジカルなメカニズムを明らかにするための重要な情報を提供する可能性がある

## 5-FU マーカーの同定

5-FU 感受性/耐性および 5-FU 標的/非標的癌細胞株のネットワークベースの分類を通じて 5-FU マーカーの同定を実行した。表 3. 1. 2. 2. 2 は、5-FU 感受性状態と 5-FU 標的細胞株を分類するために両方のモデルで選択され同定されたマーカーを示している。本研究で発見されたマーカーは文献調査を通じて検証された。表 3. 1. 2. 2. 2 の列「がん」(Cancer)、「抗がん剤薬剤」(Anticancer)、および「参考文献」(References)

表 3. 1. 2. 2. 2 : 同定された 5-FU のバイオマーカー、関連癌、抗癌剤および関連参考文献

| <i>Genes</i>    | <i>Cancer</i>                  | <i>Anticancer drug</i>  | <i>References</i>  |
|-----------------|--------------------------------|---|--|
| <i>AKR1C1</i>   |                                | 5-FU, cyclophosphamide, cisplatin, daunorubicin, haloperidol                                      | Chen et al (2013), Chen et al (2018), Chang et al (2019), Gao et al (2014), Morikawa et al (2015), Zheng et al (2019)                |
|                 | OV, GC, HNSC, GBM, ESCN, NSCLC | mitomycin.c, temozolomide, oxaliplatin  | Heibein et al (2012), Li et al (2016), Penning (2017), Shiiba et al (2017), Singh et al (2021)                                       |
|                 |                                | oracin, idarubicin, carboplatin, doxorubicin, gemcitabine, cyclophosphamide, daunorubicin,        |  |
| <i>AKR1B10</i>  | GC, CRC, MB, BRCA, PC          | idarubicin, carboplatin, gemcitabine, mitomycin.c, oxaliplatin, doxorubicin, docetaxel, cisplatin | Endo et al (2021), Matsunaga et al (2012), Penning (2017), Phoo et al (2021)   |
| <i>CSTA</i>     | —                              | —   | —  |
| <i>DUSP4</i>    | GC, BRCA, CRC                  | doxorubicin, nintedanib, 5-FU, cetuximab  | Cheng et al (2021), Kang et al (2017), Giri (2020), Park et al (2019), Du et al (2019)   |
| <i>EPCAM</i>    | BRCA, HCC                      | 5-FU, cisplatin, doxorubicin  | Gao et al (2014), Ohashi et al (2016), Vasanthakumar et al (2017), Zhang et al (2017)  |
| <i>IL-8</i>     | CRC, GC, PC,                   | cisplatin, oxaliplatin, 5-FU, irinotecan, erlotinib, doxorubicin                                  | Schimek et al (2022), Yamada et al (2019), Abdellateif et al (2020)  |
|                 | HNSCCs, BRCA                   | paclitaxel, temozolomide, oxaliplatin   | Sommer et al (2017), Ladner et al (2007), Kast (2015)  |
| <i>KRT19</i>    | CRC, HCC, ESCN, LSCC,          | topotecan, etoposide, etoposide, doxorubicin, 5-FU, sorafenib                                     | Angelis et al (2006), Govaere et al (2014), Schmidt et al (2004), Wu et al (2018)  |
|                 | GC, KIRC, LUAD, PAAD           | Paclitaxel  |  |
| <i>LAPTM5</i>   | —                              | —   | —  |
| <i>MAP1B</i>    | BRCA, OV                       | Paclitaxel  | Yu et al (2015)  |
| <i>MIR205HG</i> | —                              | —   | —  |
| <i>MYOF</i>     | GC                             | Oxaliplatin   | Harada et al (2021)  |
| <i>NUPR1</i>    | BRCA                           | Doxorubicin   | Maiuthed et al (2018)  |
| <i>S100A16</i>  | OV, BC, NMIBC                  | paclitaxel, mitomycin.c   | Hua et al (2020), Wang et al (2019)  |
| <i>S100A6</i>   | GC, CRC, BRCA                  | doxorubicin, 5-FU, trastuzumab  | Grahn et al (2020), Hua et al (2020), Wang et al (2022), Wang et al (2017), Wang et al (2010), Yang et al (2007), Zhang et al (2014) |
| <i>SGK1</i>     | CRC                            | 5-FU  | Liang et al (2018)   |
| <i>SPP1</i>     | GC, COAD, HNSC,                | —   | Junnila et al (2020), Song et al (2019), Sun et al (2021), Wang et al (2021), Wei et al (2020)                                       |
|                 | LUAD, LUSC                     |   |  |
| <i>SULF2</i>    | GC, CRC, BRCA                  | cisplatin, 5-FU   | Shen et al (2013), Zheng et al (2015)  |
| <i>TFF3</i>     | CRC                            | 5-FU  | Chen et al (2019)  |
| <i>UCHL1</i>    | CRC, NSCLC                     | 5-FU, PEMC, cisplatin   | Ding et al (2020), Ma et al (2021)   |

5-FU, 5-fluorouracil; BC, breast cancer; BRCA, breast invasive carcinoma; COAD, colon adenocarcinoma; CRC, colorectal cancer; ESCN, esophageal squamous-cell neoplasia; GBM, glioblastoma; GC, gastric cancer; HCC, hepatocellular carcinoma; HNSC, head and neck squamous cell carcinoma; HNSCCs, head and neck squamous cell carcinomas; KIRC, kidney renal clear cell carcinoma; LSCC, laryngeal squamous cell carcinoma; LUAD, lung adenocarcinoma; LUSC, lung squamous cell carcinoma; MB, medulloblastoma; NMIBC, nonmuscle-invasive bladder; NSCLC, non-small-cell lung carcinoma; OV, ovarian cancer; PC, prostate cancer; PAAD, pancreatic adenocarcinoma; PEMC, PEM-based chemotherapy.

は、それぞれ、関連するがん、抗がん剤、および既存の研究論文で示唆されたマーカーの参考文献を示している。本研究で同定したマーカーは、抗がん剤（5-FU、シスプラチン、ドキソルビシン、ドセタキセル）のマーカーとして有力な証拠を有していることがわかる。

GRN classifier により見出された遺伝子を表 3.1.2.2.2 の「遺伝子」(Genes)の列にリストしているが、それらの遺伝子について、薬剤耐性・感受性およびがん生物学の既存研究の知識を以下に整理する。

- *AKRIC1*: *AKRIC1* は、さまざまながんにおける薬剤耐性の獲得において重要な役割を果たしている。つまり、*AKRIC1* は、薬剤の代謝を増加させ、免疫系を調節し、上皮間葉転換を促進することによって薬剤耐性を促進している(Phoo et al. 2021)。獲得したシスプラチン耐性および転移性GC細胞では、*AKRIC1* が化学療法耐性を促進する(Chang et al. 2019)。Chang et al (2019) は、*AKRIC1* が STAT1/3 シグナル伝達経路とのクロストークを通じて頭頸部扁平上皮がん(HNSC)におけるシスプラチン耐性を制御していることを明らかにしている。*AKRIC* ファミリー (すなわち、*AKRIC1*、*AKRIC2*、*AKRIC3*、*AKRIC4*) がノックダウンされた場合、シスプラチンおよび5-FUに対する感受性は回復することが知られている(Shiiba et al. 2017)。Heibein et al (2012) は、ドキソルビシン、ダウノルビシン、ハロペリドールなどのさまざまな抗がん剤が、*AKR* スーパーファミリー (*AKR1A1*、*AKR1B1*、*AKR1B10*、*AKRIC1*、*AKRIC2*、および *AKRIC3*) によって代謝され、がん細胞における薬剤耐性の獲得に関与していることを明らかにしている。
- がん化学療法剤 (すなわち、シスプラチン、ドキソルビシン、ダウノルビシン、マイトマイシン、テモゾロミド、シクロホスホファミド、オラシン) に耐性のあるがん細胞において *AKR* 遺伝子が過剰発現していることはよく知られている(Penning et al. 2021)。そして *AKRIC1* は GC の潜在的なバイオマーカーおよび治療標的であることが明らかになった(Zheng et al. 2019)。*AKR1B1*、*AKRIC1*、*AKRIC2*、および *AKRIC3* は、過剰発現するとドキソルビシン薬剤耐性の原因となり、*AKRIC1* および *AKRIC3* は GC のシスプラチン耐性において重要な役割を果たしていることが知られている (Penning et al. 2021)。
- *AKR1B10* : シクロホスファミド (髄芽腫における) およびメトトレキサート (結腸がん細胞における) に対する耐性の大きさは、*AKR1B10* および *AKRIC1* の上方制御と相関している (Matsunaga et al. 2012)。マイトマイシン.c 耐性における *AKR1B10* の関与は、部分的にはこの薬剤を代謝する能力によるものである(Matsunaga et al. 2012)。*AKR1B10* は、CRC、GC、肺がん、乳がん、前立腺がん、髄芽腫など、さまざまながんに対するいくつかの抗がん剤、つまりオキサリプラチン、マイトマイシン.c、シスプラチン、ドキソルビシン、ドセタキセル、シクロホスファミドに対する耐性を獲得する上で重要な役割を果たしている可能性がある(Endo et al. 2021)。
- *DUSP4*: *DUSP4* は 5-FU および他の化学療法への耐性に関与している (Giri. 2020)。*DUSP4* は、CRC 患者のセツキシマブ耐性を克服するための潜在的な標的として同定された(Park et al. 2019)。
- *EPCAM*: 以前の研究では、乳がん細胞における *EPCAM* のノックダウンが 5-FU に対する感受性を高めることが示されていた(Gao et al. 2014)。*EPCAM* が高発現すると、Bcl-2 レベルを維持することによる抗アポトーシス効果を通じて 5-FU に対する化学療法耐性を誘導される(Obashi et al. 2016)。Vasanthakumar et al (2017) は、*EPCAM* サイレンシング肝細胞癌細胞株がさまざまな抗癌剤、つまりドキソルビシン、シスプラチン、5-FU に対して感受性があることを示している。
- *IL-8*: Yamaha et al (2019) は、薬剤介入後の *IL-8* の上方制御が、GC 患者におけるシスプラチン、オ

キサリプラチン、5-FU、およびイリノテカンの耐性をモニタリングする際の予測バイオマーカーとして有用である可能性があることを示している。5-FU とシスプラチンが頭頸部がん(HNC)細胞における *IL-8* の増加を引き起こすことが観察されている (Ladner et al. 2007)。

- *KRT19*: *KRT19* は、5-FU の感受性細胞と耐性細胞を区別するための重要な遺伝子と考えられていた (Schmidt et al. 2004)。 *KRT19* をノックダウンすると、浸潤の減少、浸潤足形成の喪失、およびドキソルビシン、5-FU、およびソラフェニブに対する耐性が減少する(Govaere et al. 2014)。 Wu et al (2018) は、*KRT19* が 5-FU およびパクリタキセル療法への反応に関与していることを明らかにしている。さらに、彼らは、獲得されたパクリタキセル耐性が、それぞれ *KRT19* 遺伝子とプロテアソーム遺伝子の発現レベルによってマークされる可能性があることを示している。
- *MAP1B*: *MAP1B* とそのチロシンリン酸化型はパクリタキセル耐性細胞においてアップレギュレートされ、*MAP1B* の発現レベルが高いほどパクリタキセルに対する感受性が低いことが関連しており、卵巣がん細胞のパクリタキセル耐性における *MAP1B* チロシンリン酸化の関がさらに示唆されている(Maiuthed et al. 2018)。
- *MYOF* : *MYOF* は GC におけるオキサリプラチン耐性と腫瘍の進行に深く関与しているため、*MYOF* はオキサリプラチン耐性 GC のバイオマーカーおよび治療標的と考えることができる(Harada et al. 2021)。
- *NUPRI*: Maiuthed et al (2018) は、*p53* 陰性炎症性乳がん細胞で機能する *NUPRI-PI-3-K/Akt-phospho-p21* 軸が乳がんの化学療法抵抗性を増強し、*NUPRI* がドキソルビシン抵抗性を媒介することを明らかにしている。
- *S100A16* : *S100A16* は、マイトマイシン.c に対する非筋浸潤性膀胱 (NMIBC) がん細胞の耐性を促進する(Hua et al. 2020)。 *S100A16* は、NMIBC 治療の潜在的な予後マーカーおよび治療標的となる可能性がある(Wang et al. 2019)。
- *S100A6* : *S100A6* は、ドキソルビシン感受性 GC よりもドキソルビシン耐性がんにおいて低い発現レベルを示している(Hua et al. 2020)。 *S100A6* の過剰発現は、上皮間葉転換 (EMT) マーカー *Twist1* の発現を促進することにより、乳がんにおけるトラスツズマブ耐性を誘導する可能性がある(Grahn et al. 2020)。 *S100A6* は、全応答者においてより低い発現を示し、5-FU 耐性との正の相関を示している(Wang et al. 2022)。 Yang et al (2007) は、*S100A6* が 5-FU またはドキソルビシン治療の場合の DNA 複製機構とは異なる治療標的として考えられる可能性があることを示唆している。
- *SGK1*: *SGK1* は CRC 細胞の増殖と遊走を促進し、5-FU 誘導性のアポトーシスを阻害する (Liang et al, 2017)。
- *SPPI*: *SPPI* ノックダウンは GC 細胞株の放射線感受性を高め、GC 患者における免疫療法反応の予測に役立つ可能性がある (Sun et al. 2021)。 *SPPI* は、GC、COAD、HNSC、肺腺がん(LUAD)、および LUSC の潜在的なバイオマーカーと考えられている(Junnila et al. 2010; Wei et al. 2020)。
- *SULF2* : *SULF2* のメチル化は、GC 患者におけるシスプラチン感受性および臨床効果と関連している (Shen et al. 2013)。 *SULF2* は、5-FU 耐性細胞株に由来する上方制御された遺伝子として同定された (Zheng et al. 2015)。
- *TFF3*: Chen et al (2019) は、5-FU 治療に反応して *TFF3* 発現の増加が観察され、*TFF3* 発現の増加により 5-FU に対する CRC 細胞の感受性が低下することを実証した。さらに、5-FU 処理により *TFF3*

発現が増加し、そのような *TF3* の上昇により 5-FU に対する CMS4 CRC 細胞の耐性が強化されたことも示された。

- *UCHL1* : ペメトレキセド (PEM) 耐性細胞における *UCHL1* サイレンシングは、5-FU およびシスプラチンの IC50 値を劇的に減少させた(Ma et al. 2021)。これは、*UCHL1* が多剤耐性において重要な役割を果たしていることを示唆している。*UCHL1* は、非小細胞肺癌細胞における PEM、5-FU、およびシスプラチンに対する耐性の媒介に関与していた(Ding et al. 2020)。

表 3.1.2.2.2 の 19 個のマーカーについて、推定された 5-FU 感受性/耐性および標的/非標的細胞株分類に特異的な遺伝子を、推定した遺伝子ネットワークから、ターゲット遺伝子と制御遺伝子を抽出した。同定したマーカー、そのターゲット、および制御遺伝子を 5-FU マーカーと見なした。次に、細胞株を、5-FU 感受性および標的細胞株、5-FU 耐性および標的細胞株、5-FU 感受性および非標的細胞株、5-FU 耐性および非標的細胞株として 4 つの区分に分類した。耐性細胞株を、5-FU の IC50 値の第 1 分位数と第 3 分位数によって定義する。4 つの区分について、各区分の遺伝子発現レベルに基づいて 5-FU マーカーからなる遺伝子ネットワークを構築した。式 (3.1.2.2.7) の lasso を使用して遺伝子制御システムを推測した。可視化するために、構築された遺伝子ネットワークから絶対値サイズが 0.4 (つまり  $|\theta_{jl}| > 0.4$ ) を超えるエッジを抽出した。4 つの領域のネットワークのすべてのエッジは補足データに示されている。図 3.1.2.2.3 に 遺伝子ネットワークを示している。

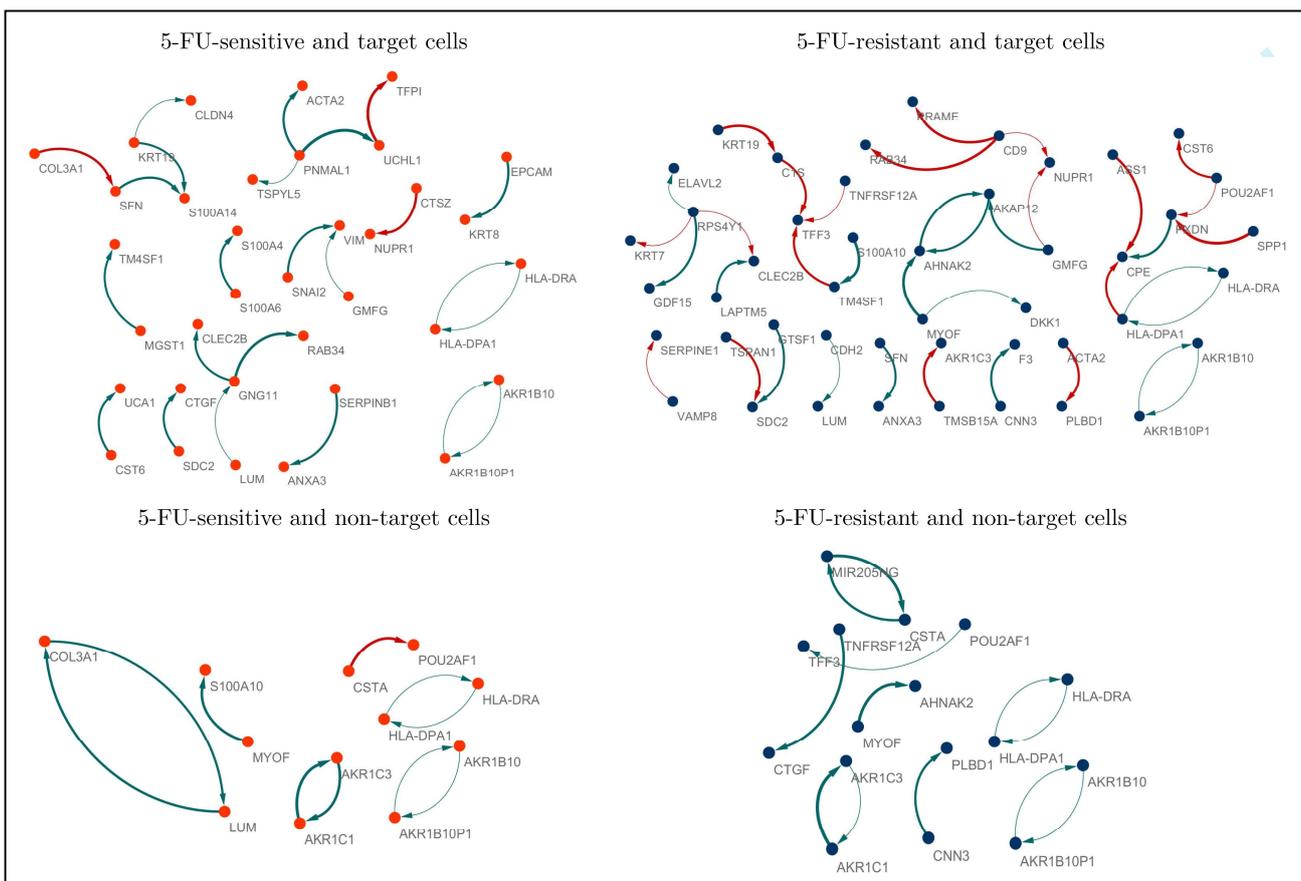


図 3.1.2.2.3 : 5-FU 感受性細胞株および標的細胞株、5-FU 耐性細胞株および標的細胞株、5-FU 感受性細胞株および非標的細胞株、および 5-FU 耐性細胞株および非標的細胞株の遺伝子制御ネットワーク。エッジの太さは標的遺伝子に対するレギュレーターの効果の強さを表し、色は効果のサインを示します (赤 : 陰性、青 : 陽性)。 5-FU 感受性の標的細胞。 5-FU 耐性細胞と標的細胞。 5-FU 感受性の非標的細胞。 5-FU 耐性の非標的細胞。

図 3.1.2.2.3 に示すように、5-FU 耐性細胞株と 5-FU 感受性細胞株は大きく異なる遺伝子制御システムを示し、5-FU 耐性細胞株は 5-FU 耐性細胞株と比較して比較的高密度の遺伝子ネットワークを持っていることがわかる。すなわち、同定された 5-FU マーカーは、5-FU 感受性細胞株と比較して、5-FU 耐性細胞株において比較的活性な制御システムを有している。*AKRIC1* と *AKRIC3* の間の相互作用は、薬剤感受性細胞株と薬剤耐性細胞株の両方について、5-FU 非標的細胞株でのみ示されている。これは、特に *AKRIC1* に対する *AKRIC3* の効果が 5-FU 感受性細胞株から耐性細胞株になるほど弱くなるため、分子相互作用が 5-FU 非標的細胞株の特徴であると考えられることを意味している。また、*MYOF* と *AHNAK2* の間の分子相互作用は、5-FU 標的細胞と非標的細胞の両方について、5-FU 耐性細胞にのみ存在することがわかる。これは、*AHNAK2* に対する *MYOF* の効果が 5-FU 耐性に特有の特性と考えられることを意味する。*AHNAK2* は、明細胞腎細胞がん(clear cell renal cell carcinoma)、膵管がん(pancreatic ductal carcinoma)、甲状腺乳頭がん(papillary thyroid carcinoma)、腺がん(LUAD)など、さまざまながんの予後不良バイオマーカーとして知られている(Cui et al. 2022)。

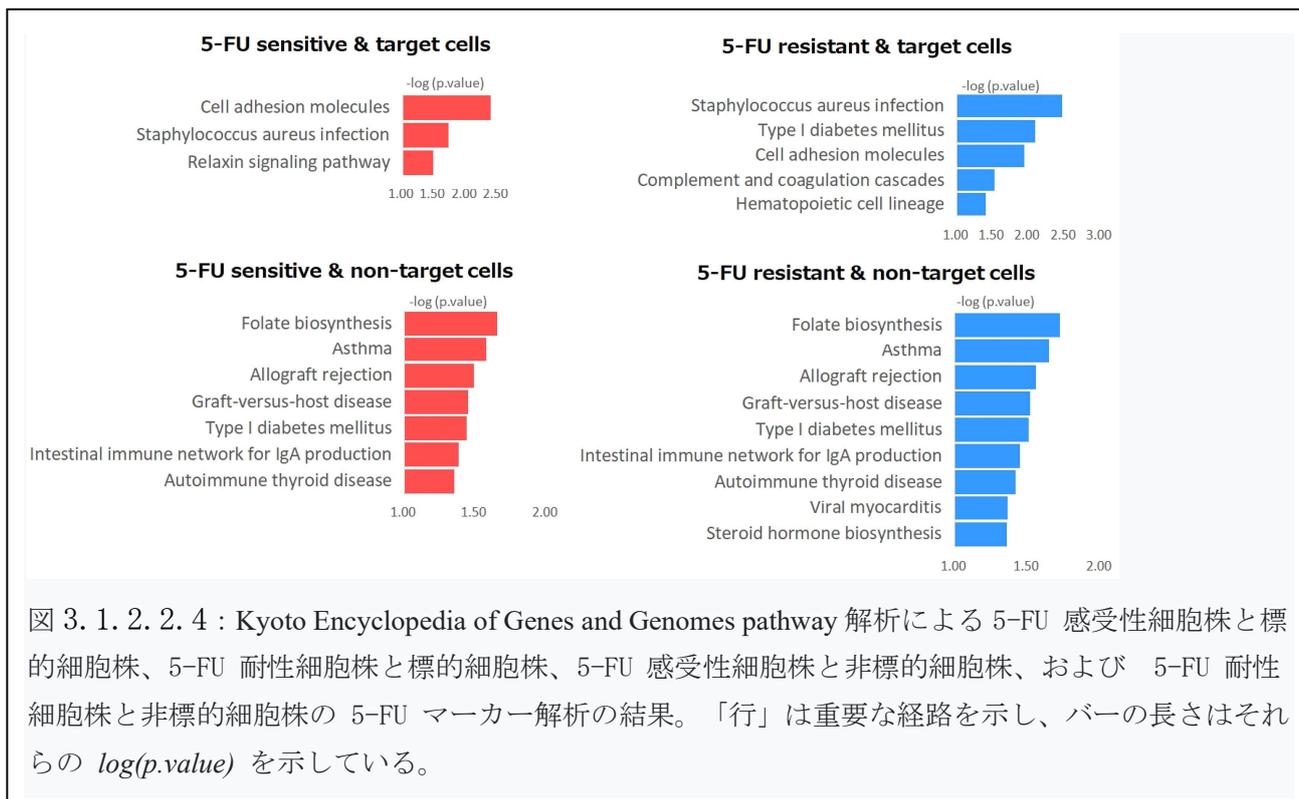
*AHNAK2* は、MAPK 経路および TGF- $\beta$ /Smad3 経路を介して、LUAD における細胞の増殖、遊走、浸潤、および上皮間葉転換を促進する。*MYOF* の N 末端ドメインも *AHNAK* のカルボキシ末端ドメインと相互作用することが実証されている (Huang et al. 2007)。さらに、*AHNAK2* は、5-FU およびシスプラチンの耐性に関連するバイオマーカーと考えられた(Ohura et al. 2019; Zardab et al, 2022)。これらの既存の研究は、*MYOF* と *AHNAK2* の間の相互作用が 5-FU の化学療法抵抗性のマーカーであるという本研究の結果を裏付けている。これらの結果から、*MYOF* と *AHNAK2* の間の相互作用が 5-FU の化学療法抵抗性において重要な役割を果たしている可能性があり、*MYOF* と *AHNAK2* の阻害により 5-FU の化学療法効率が向上する可能性があることが示唆される。また、*MYOF/AHNAK2* および *AKRIC1/AKRIC3* など本研究で同定された 5-FU マーカーの活性を阻害すると、がん細胞株の 5-FU 耐性が改善される可能性があることも期待できる。

### KEGG を使った 5-FU マーカーの経路解析

KEGG を使った経路解析を、同定された 5-FU マーカーに関連する生物学的意味と重要な経路を理解するために実施した。図 3.1.2.2.4 は、4 つの区分のそれぞれについて、 $p < 0.05$  および  $-\log(p. value)$  を使用して選択された有意な経路を示している。KEGG 経路解析により、黄色ブドウ球菌感染および細胞接着分子には、5-FU 標的細胞株のネットワークからなる遺伝子が大幅に豊富に存在することが示された。5-FU 標的細胞株のネットワークの場合、リラキシングシグナル伝達経路は 5-FU 感受性細胞株の特徴であると考えられているが、造血細胞系譜、補体および凝固カスケード、および I 型糖尿病は、5-FU 耐性細胞株から構成される遺伝子ネットワークの経路を特徴付けている。非標的細胞株のネットワーク (図 3.1.2.2.4 の下) は、5-FU 感受性細胞株と耐性細胞株のネットワーク間で同様に豊富な経路を示しており、ステロイドホルモン生合成とウイルス性心筋炎のみが 5-FU 耐性特異的経路と考えられる。

### データとアプリケーションの入手先

- GRN classifier の R スクリプト：  
<https://www.kaggle.com/datasets/heewonn/supplementary-data-for-grnclassifier>
- GDSC データセット：[https://www.cancerrxgene.org/downloads/bulk\\_download](https://www.cancerrxgene.org/downloads/bulk_download)



## まとめ

分類固有の 遺伝子ネットワークを推定し、遺伝子ネットワークをベースとした分類器を構築するための新しい戦略を開発した。細胞株のがん関連状態を記述し、解釈可能な分類を達成できる遺伝子ネットワークを推定するために、GRN classifier と呼ばれるシステムを開発した。これは、遺伝子ネットワークの推定と細胞株の分類を同時に行うものである。この場合、遺伝子ネットワークは、ネットワーク推定誤差だけでなく、分類における負の対数尤度も最小化するように推定されている。したがって、推定された分類特異的遺伝子ネットワークに基づいて細胞株のがん関連状態を解釈できることになる。これは、がん細胞株の状態を分類する生物学的に信頼できる解釈につながると考えている。

また、シミュレーション研究から、GRN classifier は分類モデルにおける特徴選択だけでなく、ネットワーク推定におけるエッジ選択にも効果的な結果を提供することがわかった。さらに、この方法は優れた分類精度を示している。この GRN classifier を GDSC データセットに適用し、5-FU 関連癌細胞株分類に基づいた方法を説明した。GRN classifier は、5-FU 感受性/耐性、および 5-FU 標的/非標的がん細胞株の分類に有効な結果を示した。次に、推定された 5-FU 関連ステータス分類特異的遺伝子ネットワークに基づいて、5-FU マーカーを発見した。既存文献を通じて、同定された 5-FU マーカーがさまざまな固形がんや抗がん剤にとって重要なバイオマーカーであることが分かった。これらの結果は、MYOF と AHNAK2 の間の分子相互作用が 5-FU 耐性の重要なマーカーであり、5-FU の化学療法効果に関する情報を提供できることを示唆している。同定された 5-FU マーカーの阻害により、がん細胞株の 5-FU 耐性が改善される可能性があることも示唆された。

この研究では、GDSC データ分析のみに基づいて 5-FU マーカーの同定を行ったが、マーカー同定に関してより信頼性の高い結果を提供するには、Cancer Cell Line Encyclopedia、The Cancer Genome Project、

The Cancer Genome Atlas, Cancer Therapeutics Response Portal などのさまざまなデータベースを使用して戦略の再現性を評価する必要がある。この研究の作業では、GRN classifier の再現性を評価するだけでなく、マーカー同定のための包括的で信頼できる結果を提供するために、さまざまなデータセットの分析を今後検討しなければならないと考えている。

## 成果の発表

- **Park H**, Imoto S, **Miyano S**. Gene Regulatory Network-Classifer: Gene Regulatory Network-Based Classifier and Its Applications to Gastric Cancer Drug (5-Fluorouracil) Marker Identification. *J Comput Biol*. 2023 Feb;30(2):223-243. doi: 10.1089/cmb.2022.0181. (太字は課題参加者)

## 参考文献

1. Aghdam R, Ganjali M, Zhang X, et al. CN: A consensus algorithm for inferring gene regulatory networks using the SORDER algorithm and conditional mutual information test. *Mol Biosyst* 2015;11(3):942–949; doi: 10.1039/c4mb00413b
2. Angelis PM, Svendsrud DH, Kravik KL, et al. Cellular response to 5-fluorouracil (5-FU) in 5-FU-resistant colon cancer cell lines during treatment and recovery. *Mol Cancer* 2006;5:20; doi: 10.1186/1476-4598-5-20
3. Abdellateif MS, Salem SE, Badr DM, et al. The prognostic significance of 5-fluorouracil induced inflammation and immuno-modulation in colorectal cancer patients. *J Inflamm Res* 2020;13:1245–1259; doi: 10.2147/JIR.S283069
4. Chang WM, Chang YC, Yang YC, et al. AKR1C1 controls cisplatin-resistance in head and neck squamous cell carcinoma through cross-talk with the STAT1/3 signaling pathway. *J Exp Clin Cancer Res* 2019;38(1):245.
5. Chen CC, Chu CB, Liu KJ, et al. Gene expression profiling for analysis acquired oxaliplatin resistant factors in human gastric carcinoma TSGH-S3 cells: The role of IL-6 signaling and Nrf2/AKR1C axis identification. *Biochem Phar* 2013;86(7):872–887; doi: 10.1186/s13046-019-1256-2
6. Chen D, Cao G, Qiao C, et al. Alpha B-crystallin promotes the invasion and metastasis of gastric cancer via NF- $\kappa$ B-induced epithelial-mesenchymal transition. *J Cell Mol Med* 2018;22(6):3215–3222; doi: 10.1111/jcmm.13602
7. Chen RM, Chiou YS, Chong QY, et al. Pharmacological inhibition of TFF3 enhances sensitivity of CMS4 colorectal carcinoma to 5-fluorouracil through inhibition of p44/42 MAPK. *Int J Mol Sci* 2019;20(24):6215; doi: 10.3390/ijms20246215
8. Cheng F, Kovacs I, Barabasi A. Network-based prediction of drug combinations. *Nature Comm* 2019;10(1):1197; doi: 10.1038/s41467-019-09186-x
9. Cheng G, Li Y, Liu Z, et al. The microRNA-429/DUSP4 axis regulates the sensitivity of colorectal cancer cells to nintedanib. *Mol Med Rep* 2021;23(4):228; doi: 10.3892/mmr.2021.11867
10. Cui Y, Liu X, Wu Y, et al. Deleterious AHNK2 mutation as a novel biomarker for immune checkpoint inhibitors in non-small cell lung cancer. *Front Oncol* 2022;12:798401; doi: 10.3389/fonc.2022.798401
11. Daoud M, Mayo M. A survey of neural network-based cancer prediction models from microarray data. *Artif Intell Med* 2019;97:204–214; doi: 10.1016/j.artmed.2019.01.006

12. Ding X, Gu Y, Jin M, et al. The deubiquitinating enzyme UCHL1 promotes resistance to pemetrexed in non-small cell lung cancer by upregulating thymidylate synthase. *Theranostics* 2020;10(13):6048–6060; doi: 10.7150/thno.42096
13. Du F, Yu L, Wu, Y, et al. miR-137 alleviates doxorubicin resistance in breast cancer through inhibition of epithelial- mesenchymal transition by targeting DUSP4. *Cell Death Dis* 2019;10(12):922; doi: 10.1038/s41419-019-2164-2
- Endo S, Matsunaga T, Nishinaka T. The role of AKR1B10 in physiology and pathophysiology. *Metabolites* 2021;11(6):332; doi: 10.3390/metabo11060332
14. Fout A, Byrd J, Shariat B, et al. Protein interface prediction using graph convolutional networks. *NIPS'17: Proceedings of the 31st International Conference on Neural Information Processing Systems*; 2017; pp. 6533–6542.
15. Friedman J, Hastie T, Tibshirani R. Regularization paths for generalized linear models via coordinate descent. *J Stat Softw* 2010;33(1):1–22.
16. Gao J, Yan Q, Liu S, et al. Knockdown of EpCAM enhances the chemosensitivity of breast cancer cells to 5-fluorouracil by downregulating the antiapoptotic factor Bcl-2. *PLoS One* 2014;9(7):e102590; doi: 10.1371/journal.pone.0102590
17. Grahn THM, Niroula A, Ve'gva'ri A, et al. S100A6 is a critical regulator of hematopoietic stem cells. *Leukemia* 2020;34(12):3323–3337; doi: 10.1038/s41375-020-0901-2
18. Harada K, Sakamoto N, Ukai S, et al. Establishment of oxaliplatin-resistant gastric cancer organoids: Importance of myoferlin in the acquisition of oxaliplatin resistance. *Gastric Cancer* 2021;24(6):1264–1277; doi: 10.1007/s10120-021-01206-4
19. Heibein AD, Guo B, Sprowl JA, et al. Role of aldo-keto reductases and other doxorubicin pharmacokinetic genes in doxorubicin resistance, DNA binding, and subcellular localization. *BMC Cancer* 2012;12:381; doi: 10.1186/1471-2407-12-381
20. Hua X, Zhang H, Jia J, et al. Roles of S100 family members in drug resistance in tumors: Status and prospects. *Biomed Pharmac* 2020;127:110156; doi: 10.1016/j.biopha.2020.110156
21. Huang Y, Laval SH, Remoortere A, et al. AHNAK, a novel component of the dysferlin protein complex, redistributes to the cytoplasm with dysferlin during skeletal muscle regeneration. *FASEB J* 2007;21(3):732–742; doi: 10.1096/fj.06-6628com
22. Jang W, Lima Y, Lazar NA, et al. Some properties of generalized fused lasso and its applications to high dimensional data. *J Kor Stat Soc* 2014;44(3):352–365; doi: 10.1016/j.jkss.2014.10.002
23. Junnila S, Kokkola A, Mizuguchi T, et al. Gene expression analysis identifies over-expression of CXCL1, SPARC, SPP1, and SULF1 in gastric cancer. *Genes Chrom Cancer* 2010;49(1):28–39; doi: 10.1002/gcc.20715
24. Kang X, Li M, Zhu H, et al. DUSP4 promotes doxorubicin resistance in gastric cancer through epithelial-mesenchymal transition. *Oncotarget* 2017;8(55):94028–94039; doi: 10.18632/oncotarget.21522
25. Kast RE. Erlotinib augmentation with dapsone for rash mitigation and increased anti-cancer effectiveness. *Springerplus* 2015;4:638; doi: 10.1186/s40064-015-1441-5
26. Kawano S, Fujisawa H, Takada T, et al. Sparse principal component regression with adaptive loading. *Comp Stat Data Ana* 2015;89:192–203; doi: 10.1111/joa.12794

27. Kim S, Bae S, Piao Y, et al. Graph convolutional network for drug response prediction using gene expression data. *Math* 2021;9(7):772; doi: 10.3390/math9070772
28. Giri AK. ETV5 expression positively correlates with promoter methylation and predicts response for 5-FU-based adjuvant therapy response in proximal colon cancer. *Front Pharmacol* 2020;11:620811; doi: 10.1101/2020.09.08.287953
29. Govaere O, Komuta M, Berkers J, et al. Keratin 19: A key role player in the invasion of human hepatocellular carcinomas. *Gut* 2014;63(4):674–685; doi: 10.1136/gutjnl-2012-304351
30. Ladner RD, Gordon MA, Zhang W, et al. Polymorphisms in estrogen receptor beta, interleukin-8, and interleukin-8 receptor associated with clinical outcome in metastatic colorectal cancer (mCRC) patients treated with 5-fluorouracil/ oxaliplatin. *J Clin Oncol* 2007;25(18):4130–4130; doi: 10.1200/jco.2007.25.18\_suppl.4130
31. Li C, Li H. Network-constrained regularization and variable selection for analysis of genomic data. *Bioinformatics* 2008;24(9):1175–1182; doi: 10.1093/bioinformatics/btn081
32. Li W, Hou G, Zhou D, et al. The roles of AKR1C1 and AKR1C2 in ethyl-3,4-dihydroxybenzoate induced esophageal squamous cell carcinoma cell death. *Oncotarget* 2016;7(16):21542–21555; doi: 10.18632/oncotarget.7775
33. Liang X, Lan C, Jiao G, et al. Therapeutic inhibition of SGK1 suppresses colorectal cancer. *Exp Mol Med* 2017; 49(11):e399; doi: 10.1038/emm.2017.184
34. Ma L, Wu C, Ding L, et al. UCHL1 promotes chemoresistance to 5-fluorouracil based adjuvant chemotherapy and is a prognostic marker for stage II colon cancer patients. 2021; doi: 10.21203/rs.3.rs-532218/v1 (preprinted in Research Square).
35. Mahmoodi SH, Aghdam R, Eslahchi C. An order independent algorithm for inferring gene regulatory network using quantile value for conditional independence tests. *Sci Rep* 2021;11(1):7605; doi: 10.1038/s41598-021-87074-5
36. Maiuthed A, Ninsontia C, Erlenbach-Wuensch K, et al. Cytoplasmic p21 mediates 5-fluorouracil resistance by inhibiting pro-apoptotic Chk2. *Cancers (Basel)* 2018;10(10):373; doi: 10.3390/cancers10100373
37. Matsunaga T, Wada Y, Endo S, et al. Aldo-keto reductase 1B10 and its role in proliferation capacity of drug-resistant cancers. *Front Pharmacol* 2012;3:5; doi: 10.3389/fphar.2012.00005
38. Mi Z, Guo B, Yin Z, et al. Disease classification via gene network integrating modules and pathways. *R Soc Open Sci* 2019;6(7):190214; doi: 10.1098/rsos.190214
39. Mochida K, Koda S, Inoue K, et al. Statistical and machine learning approaches to predict gene regulatory networks from transcriptome datasets. *Front Plant Sci* 2018;9:1770; doi: 10.3389/fpls.2018.01770
40. Morikawa Y, Kezuka C, Endo S, et al. Acquisition of doxorubicin resistance facilitates migrating and invasive potentials of gastric cancer MKN45 cells through up-regulating aldo-keto reductase 1B10. *Chem Biol Interact* 2015;230:30–39; doi: 10.1016/j.cbi.2015.02.005
41. Ohashi R, Kawahara K, Fujii T, et al. Higher expression of EpCAM is associated with poor clinical and pathological responses in breast cancer patients undergoing neoadjuvant chemotherapy. *Pathol Int* 2016;66(4):210–217; doi: 10.1111/pin.12404

42. Ohmura H, Ito M, Uchino K, et al. Methylation of drug resistance-related genes in chemotherapy-sensitive Epstein-Barr virus-associated gastric cancer. *FEBS Open Bio* 2019;10(1):147–157; doi: 10.1002/2211-5463.12765
43. Park H, Imoto S, Miyano S. PredictiveNetwork: Predictive gene network estimation with application to gastric cancer drug response-predictive network analysis. *BMC Bioinformatics* 2022;23:342; doi: 10.1186/s12859-022-04871-z
44. Park SM, Hwang CY, Cho SH, et al. Systems analysis identifies potential target genes to overcome cetuximab resistance in colorectal cancer cells. *FEBS J* 2019;286(7):1305–1318; doi: 10.1111/febs.14773
45. Penning TM. Aldo-keto reductase regulation by the Nrf2 system: Implications for stress response, chemotherapy drug resistance, and carcinogenesis. *Chem Res Toxicol* 2017;30(1):162–176; doi: 10.1021/acs.chemrestox.6b00319
46. Penning TM, Jonnalagadda S, Trippier PC, et al. Aldo-keto reductases and cancer drug resistance. *Pharmacol Rev* 2021;3(3):1150–1171; doi: 10.1124/pharmrev.120.000122
47. Phoo NLL, Dejkriengkraikul P, Khaw-On P, et al. Transcriptomic profiling reveals AKR1C1 and AKR1C3 mediate cisplatin resistance in signet ring cell gastric carcinoma via autophagic cell death. *Int J Mol Sci* 2021;22(22):12512; doi: 10.3390/ijms222212512.
48. Pinheiro LC, Durand J, Dogne' JM. An application of machine learning in pharmacovigilance: Estimating likely patient genotype from phenotypical manifestations of fluoropyrimidine toxicity. *Clin Pharmacol Ther* 2020;107(4):944–947; doi: 10.1002/cpt.1789
49. Rapaport F, Zinovyev A, Dutreix M, et al. Classification of microarray data using gene networks. *BMC Bioinformatic* 2007;8:35; doi: 10.1186/1471-2105-8-35
50. Shen J, Wang JWH, Yang Y, et al. SULF2 methylation is associated with in vitro cisplatin sensitivity and clinical efficacy for gastric cancer patients treated with a modified FOLFOX regimen. *PLoS One* 2013;8(10):e75564; doi: 10.1371/journal.pone.0075564
51. Schimek V, Strasser K, Beer A, et al. Tumour cell apoptosis modulates the colorectal cancer immune microenvironment via interleukin-8-dependent neutrophil recruitment. *Cell Death Dis* 2022;13(2):113; doi: 10.1038/s41419-022-04585-3
52. Schmidt WM, Kalipcian M, Dornstauder E, et al. Dissecting progressive stages of 5-fluorouracil resistance in vitro using RNA expression profiling. *Int J Cancer* 2004;112(2):200–212; doi: 10.1002/ijc.20401
53. Shiiba M, Yamagami H, Yamamoto A, et al. Mefenamic acid enhances anticancer drug sensitivity via inhibition of aldo-keto reductase 1C enzyme activity. *Oncol Rep* 2017;37(4):2025–2032; doi: 10.3892/or.2017.5480
54. Shimamura T, Imoto S, Shimada Y, Hosono Y, Niida A, Nagasaki M, Yamaguchi R, Takahashi T, Miyano S. A novel network profiling analysis reveals system changes in epithelial-mesenchymal transition. *PLoS One*. 2011;6(6):e20804. doi: 10.1371/journal.pone.0020804.
55. Singh S, Bhat MY, Sathe G, et al. Proteomic signatures of diffuse and intestinal subtypes of gastric cancer. *Cancers (Basel)* 2021;13(23):5930; doi: 10.3390/cancers13235930
56. Sokolov A, Carlin DE, Paull EO, et al. Pathway-based genomics prediction using generalized elastic net.

PLoS Comp Biol 2016;12(3):e1004790; doi: 10.1371/journal.pcbi.1004790

57. Sommer J, Mahli A, Freese K, et al. Analysis of molecular mechanisms of 5-fluorouracil-induced steatosis and inflammation in vitro and in mice. *Oncotarget* 2017;8(8):13059–13072; doi: 10.18632/oncotarget.14371
58. Song SZ, Lin S, Liu JN, et al. Targeting of SPP1 by microRNA-340 inhibits gastric cancer cell epithelial-mesenchymal transition through inhibition of the PI3K/AKT signaling pathway. *J Cell Physiol* 2019;234(10):18587–18601; doi: 10.1002/jcp.28497
59. Sun G, Shang Z, Liu W. SPP1 regulates radiotherapy sensitivity of gastric adenocarcinoma via the Wnt/Beta-Catenin Pathway. *J Oncol* 2021;2021:1642852; doi: 10.1155/2021/1642852
60. Sun H, Lin W, Feng R, et al. Network-regularized high-dimensional cox regression for analysis of genomic data. *Stat Sin* 2014;24(3):1433–1459; doi: 10.5705/ss.2012.317
61. Tibshirani R. Regression shrinkage and selection via the lasso. *J Roy Stat Soc Ser B* 1996;58:267–288; doi: 10.1111/j.2517-6161.1996.tb02080.x
62. Tibshirani R, Saunders M, Rosset S, et al. Sparsity and smoothness via the fused lasso. *J Roy Stat Soc Ser B* 2005;67:91–108; doi: 10.1111/j.1467-9868.2005.00490.x
63. Traganitis PA, Shen Y, Giannakis GB. Network topology inference via elastic net structural equation models. 25th European Signal Processing Conference (EUSIPCO) 2017; Electronic ISSN: 2076-1465; doi: 10.23919/EUSIPCO.2017.8081186
64. Vasanthakumar S, Sasikala P, Padma M, et al. EpCAM as a novel therapeutic target for hepatocellular carcinoma. *J Oncol Sci* 2017;3(2):71–76; doi: 10.1016/j.jons.2017.04.002
65. Wang C, Zhu X, Li A, et al. S100A16 regulated by Snail promotes the chemoresistance of nonmuscle invasive bladder cancer through the AKT/Bcl-2 pathway. *Cancer Manag Res* 2019;11:2449–2456; doi: 10.2147/CMAR.S196450 Wang J, Liu J, Wang J, et al. Identification of proteomic markers for prediction of the response to 5-fluorouracil based neoadjuvant chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer patients. *Cancer Cell Int* 2022;22(1):117; doi: 10.1186/s12935-022-02530-0
66. Wang XH, Du H, Li L, et al. Increased expression of S100A6 promotes cell proliferation in gastric cancer cells. *Oncol Lett* 2017;13(1):222–230; doi: 10.3892/ol.2016.5419
67. Wang XH, Zhang LH, Zhong XY, et al. S100A6 overexpression is associated with poor prognosis and is epigenetically up-regulated in gastric cancer. *Am J Pathol* 2010;177(2):586–597; doi: 10.2353/ajpath.2010.091217
68. Wang Y, Zheng K, Chen X, et al. Bioinformatics analysis identifies COL1A1, THBS2 and SPP1 as potential predictors of patient prognosis and immunotherapy response in gastric cancer. *Biosci Rep* 2021;41(1):BSR20202564; doi: 10.1042/BSR20202564
69. Wei T, Bi G, Bian Y, et al. The significance of secreted phosphoprotein 1 in multiple human cancers. *Front Mol Biosci* 2020;7:565383; doi: 10.3389/fmolb.2020.565383
70. Wu H, Chen S, Yu J, et al. Single-cell transcriptome analyses reveal molecular signals to intrinsic and acquired paclitaxel resistance in esophageal squamous cancer cells. *Cancer Lett* 2018;420:156–167; doi: 10.1016/j.canlet.2018.01.059
71. Yamada SL, Wongsirisin P, Podkeeree S, et al. Interleukin-8 associated with chemosensitivity and poor

- chemotherapeutic response to gastric cancer. *J Gastrointest Oncol* 2019;10(6):1120–1132; doi: 10.21037/jgo.2019.09.02
72. Yang YQ, Zhang LJ, Dong H, et al. Upregulated expression of S100A6 in human gastric cancer. *J Dig Dis* 2007;8(4):186–193; doi: 10.1111/j.1751–2980.2007.00311.x
73. Yu Y, Gaillard S, Phillip JM, et al. Inhibition of spleen tyrosine kinase potentiates paclitaxel-induced cytotoxicity in ovarian cancer cells by stabilizing microtubules. *Cancer Cell* 2015;28(1):82–96; doi: 10.1016/j.ccell.2015.05.009 Yuan Y Bar-Joseph Z. Deep learning for inferring gene relationships from single-cell expression data. *Proc Natl Acad Sci USA* 2019; 116(52): 27151–27158; doi: 10.1073/pnas.1911536116
74. Zardab M, Stasinou K, Grose RP, et al. The obscure potential of AHNAK2. *Cancers (Basel)* 2022;14(3):528; doi: 10.3390/cancers14030528
75. Zhang D, Liu X, Gao J, et al. The role of epithelial cell adhesion molecule N-glycosylation on apoptosis in breast cancer cells. *Tumour Biol* 2017;39(3):1010428317695973; doi: 10.1177/1010428317695973
76. Zhang J, Ibrahim F, Najmulski E, et al., Developmental gene regulatory network connections predicted by machine learning from gene expression data alone. *PLoS One* 2021;16(12):e0261926; doi: 10.1371/journal.pone.0261926 Zhang J, Zhang K, Jiang X, et al. S100A6 as a potential serum prognostic biomarker and therapeutic target in gastric cancer. *Dig Dis Sci* 2014; 59(9):2136–2144; doi: 10.1007/s10620-014-3137-z
77. Zheng S, Yang L, Dai Y, et al. Screening and survival analysis of hub genes in gastric cancer based on bioinformatics. *J Comput Biol* 2019;26(11):1316–1325; doi: 10.1089/cmb.2019.0119
78. Zheng Y, Zhou J, Tong Y. Gene signatures of drug resistance predict patient survival in colorectal cancer *Pharma- cogenomics J* 2015;15(2):135–143; doi: 10.1038/tpj.2014.45
79. Zou H, Hastie T. Regularization and variable selection via the elastic net. *J Roy Stat Soc Ser B* 2005;67:301–320; doi: 10.1111/j.1467-9868.2005.00503.x
80. Zou H, Hastie T, Tibshirani R. On the degrees of freedom of the lasso. *Anna Stat* 2007;35:2173–2192; doi: 10.1214/009053607000000127

### 3.2.1.3 がんネットワーク生物学の精緻化のための計算科学の体系化

ネットワーク生物学は、がんの複雑なシステムを理解する上で多大な注目を集めている。がんの根底にあるメカニズムには、単一遺伝子の障害ではなく、分子ネットワークの特定の機能の不調が関与しているためである。この総説では、特に個別化抗がん療法に焦点を当てて、遺伝子ネットワーク解析のためのさまざまな計算戦略をレビューし、「富岳」成果創出プログラムの本課題で新規に開発した手法を位置づけた。3つの主要トピックを取り上げ、それぞれのデータ解析手法を解説した。

- (1) 細胞株 (または患者) のがん特性に特有の遺伝子ネットワークの推定。これにより、細胞株 (または患者) のがん特性のさまざまな条件下での分子相互作用を明らかにすることができる。
- (2) 多数の巨大なネットワークを解釈するための計算的アプローチ。
- (3) がんの分子機構と関連マーカーの同定を明らかにするためのネットワークベースのアプリケーション。

この総説では、がんの病態の理解とその適格な医療を目指すうえで、個別化された計算ネットワーク生物学が重要な役割を果たしていることを解説した。

遺伝子ネットワークは、遺伝子間の機能的相互作用を記述するもので、ネットワークのノードが遺伝子に対応し、ノード間のエッジが遺伝子間の制御相互作用を表すグラフによって表している(Ristevski et al. *Advan Comp.* **2015**, 97: 111–145; Aittokallio et al. *Brief Bioinform.* **2006**, 7: 243–255)。遺伝子ネットワークは、生物的活動を分析および視覚化するための有用なツールとなっており、がんの場合、その複雑な生物学的プロセスを理解するために非常に重要となっている。それは、疾患の根底にある分子機構は、単一遺伝子の異常の結果というよりもむしろ複雑な細胞ネットワーク内の分子の特定の機能の摂動を反映しているからである(Ahmed et al. *BMC Med Genom.* **2020**, 13 (Suppl. 11), 193)。

細胞のプロセスおよびパスウェイ（経路）に関与する遺伝子間の分子相互作用を、統計モデルおよび数学モデルによってとらえることができる。遺伝子発現データ(mRNA や microRNA の発現量)から大規模な遺伝子ネットワークを推定する計算戦略は、計算科学としても注目されてきた。ガウスグラフィカルモデル (GGM)、つまり確率モデルは、遺伝子セットの条件依存構造を推論するためによく使用されてきた。GGM は、どの遺伝子 (変数) が相互に予測するかを表し、共分散構造のスパースモデリングを可能にし、遺伝子間の潜在的な因果関係を炙り出すことができる(Epskamp et al. *Multivariate Behav Res.* **2018**, 53, 453–480)。有向非巡回グラフを記述する確率的グラフィカルモデルであるベイジアンネットワーク(BN)も、がんのメカニズムの解明に寄与してきた。例えば、クローンがんの独特ながん分子機構(Liu et al. *IEEE/ACM Trans. Comput Biol Bioinform.* **2021**, 18:1325–1335)、骨、脳、または肺への乳房転移の因果ネットワーク(Park S, et al. *Clin Exp Metastasis* **2020**, 37, 657–674)、乳がんのリスク評価(Huang et al. *Acad Radiol.* **2020**, 37: 282–291)などである。離散モデルであるブーリアンネットワーク(Boolean network)は、遺伝子制御システムを推定・記述するために古くから使用されている手法のひとつである。ブーリアンネットワークモデルでは、遺伝子発現レベルは離散化され、各遺伝子に対応する変数は 2 つの値をとる。つまり、遺伝子発現が閾値を超えている場合は 1、そうでない場合は 0、遺伝子間の相互作用は AND、OR、NOT などのブール関数で記述される(Xiao Y, et al. *Curr Genom.* **2009**, 10:511–525)。ブーリアンネットワークは、例えば、がんに対する創薬(Biane C, et al. *IEEE/ACM Trans Comput Biol Bioinform.* **2019**, 16: 574–1585)、肺がんの診断および予後バイオマーカーの同定(Guo N, et al. *Cancer Inform.* **2014**, 16:37–47)、腫瘍形成のメカニズムと前立腺がんの治療反応の予測(Montagud A, et al. *eLife* **2022**, 11: e72626)などで、さまざまながん研究を支えてきた。さらに様々なモデルと戦略（微分方程式ベースのモデル、人工ニューラルネットワーク (ANN)、相関ネットワーク、情報理論など）が展開・開発され、がん研究に適用されてきた。こうしたネットワークベースのアプローチの有効性は、がんの予測、薬剤の組み合わせの同定、タンパク質間相互作用など、さまざまな研究分野で証明されてきた(Daoud M et al. *Artif Intell Med.* **2019**, 97:204–214; Cheng F, et al. *Nat Comm.* **2019**, 10: 1197; Fout A et al. Proceedings of the NIPS'17: 31st International Conference on Neural Information Processing Systems, Long Beach, CA, USA, 4–9 December 2017; pp. 6533–6542)。

遺伝子制御ネットワーク推定のための多くの計算手法が開発され、推定された遺伝子ネットワークに基づいてがんのメカニズムを解明するために数多くの研究が行われてきたが、既存の研究はすべての細胞株の平均化された遺伝子ネットワークによって行われていた。したがって、がんの真の病態の理解と適格ながん医療にとって重要な情報を効果的に特定することには困難があった。

この総説では、細胞株 (または患者) のがん特性に関する特有の遺伝子ネットワーク解析のための計算戦略をレビューした。特に、さまざまな係数モデルに対する機械学習アプローチをレビューした。このアプローチでは、さまざまな係数を導入して、各細胞株の特定の特性に関する遺伝子間の相互作用の強さをとらえようとしている。つまり、このモデルを使用すると、細胞株のがんに関連する特定の状態に対する遺伝子制御ネットワークを構築することができる。細胞株の特性を反映した遺伝子ネットワーク推定では、数百の細胞株に対して数百のネットワークが提供される。各ネットワークは、ターゲット遺伝子の場合には約 20,000 列、制御遺伝子の場合には 2000 行の行列形式として与えられる。行列の要素は制御調節の強度を表し、制御因子とターゲット遺伝子間の相互作用の解析が行われる。複数かつ大規模なネットワークの分析と解釈は非常に困難な作業であり、計算生物学における重大な課題のままとっていた。この総説では、本研究参加者らによる、第 3.1.2.1 や第 3.1.2.2 で報告した手法も含め、大規模ネットワークの包括的な分析と解釈のためのいくつかの計算戦略もレビューした。

遺伝子ネットワーク推定では、回帰モデルフレームワークを紹介している。計算戦略として、サンプル特異的な遺伝子ネットワークを推定し、細胞株の特徴をとらえる遺伝子制御ネットワークの推定法を解説している。遺伝子ネットワークは多次元細胞株空間における解析され、推定された複数かつ大規模な遺伝子ネットワークは機械学習や人工知能のアプローチで包括的に解析されることが示されている。そして、これらの計算戦略で、その一例として、ネットワークベースの抗がん剤予測や関連マーカーの同定ができることを紹介している。そのための議論では以下の論文を引用している。

## 参考文献

1. Hoerl, A.E.; Kennard, R.W. Ridge regression: Biased estimation for nonorthogonal problems. *Technometrics* **1970**, *12*, 55–67. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
2. Tibshirani, R. Regression shrinkage and selection via the lasso. *J. Roy. Stat. Soc. Ser. B* **1996**, *58*, 267–288. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
3. Zou, H.; Hastie, T. Regularization and variable selection via the elastic net. *J. R. Stat. Soc. Ser. B* **2005**, *67*, 301–320. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)][[Green Version](#)]
4. Hastie, T.; Tibshirani, R. Varying-coefficient models. *J. R. Stat. Soc. Ser. B* **1993**, *55*, 757–796. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
5. Shimamura, T.; Imoto, S.; Shimada, Y.; Hosono, Y.; Niida, A.; Nagasaki, M.; Yamaguchi, R.; Takahashi, T.; Miyano, S. A novel network profiling analysis reveals system changes in epithelial-mesenchymal transition. *PLoS ONE* **2011**, *6*, e20804. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
6. Park, H.; Shimamura, T.; Imoto, S.; Miyano, S. Adaptive NetworkProfiler for Identifying Cancer Characteristic-Specific Gene Regulatory Networks. *J. Comput. Biol.* **2018**, *25*, 130–145. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
7. Terrell, G.; Scott, D. Variable kernel density estimation. *Ann. Stat.* **1992**, *20*, 1236–1265. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
8. Park, H.; Yamaguchi, R.; Imoto, S.; Miyano, S. Uncovering Molecular Mechanisms of Drug Resistance via Network-Constrained Common Structure Identification. *J. Comput. Biol.* **2022**, *29*, 257–275. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

9. Wang, H.; Banerjee, A.; Boley, D. Common component analysis for multiple covariance matrices. In Proceedings of the Publication: KDD 11: 17th ACM SIGKDD International Conference on Knowledge Discovery and Data Mining, San Diego, CA, USA, 21–24 August 2011; pp. 956–964. [[Google Scholar](#)]
10. Li, Y.; Luo, P.; Wu, C. A new network node similarity measure method and its applications. *arXiv* **2014**, arXiv:1403.4303. [[Google Scholar](#)]
11. Zou, H.; Hastie, T.; Tibshirani, R. Sparse principal component analysis. *J. Comput. Graph. Stat.* **2006**, *15*, 265–286. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)][[Green Version](#)]
12. Li, C.; Li, H. Network-constrained regularization and variable selection for analysis of genomic data. *Bioinformatics* **2008**, *24*, 1175–1182. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)][[Green Version](#)]
13. Sun, H.; Lin, W.; Feng, R.; Li, H. Network-regularized high dimensional cox regression for analysis of genomic data. *Stat. Sin.* **2014**, *24*, 1433–1459. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)][[Green Version](#)]
14. Park, H.; Yamaguchi, R.; Imoto, S.; Miyano, S. Xprediction: Explainable EGFR-TKIs response prediction based on drug sensitivity specific gene networks. *PLoS ONE* **2022**, *17*, e0261630. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
15. Mizushima, T.; Ikeda, M.; Kato, T.; Ikeda, A.; Nishimura, J.; Hata, T.; Matsuda, C.; Satoh, T.; Mori, M.; Doki, M. Postoperative XELOX therapy for patients with curatively resected high-risk stage II and stage III rectal cancer without preoperative chemoradiation: A prospective, multicenter, open-label, single-arm phase II study. *BMC Cancer* **2019**, *19*, 929. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
16. Satake, H.; Yasui, H.; Kotake, T.; Okita, Y.; Hatachi, Y.; Kotaka, Y.; Kato, T.; Tsuji, A. First-line chemotherapy with capecitabine/oxaliplatin for advanced gastric cancer: A phase I study. *Mol. Clin. Oncol.* **2017**, *7*, 347–350. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)][[Green Version](#)]
17. Quek, R.; Lim, W.; Foo, K.; Koo, W.; A-Manaf, A.; Toh, H. Capecitabine and oxaliplatin (XELOX) is safe and effective in patients with advanced gastric cancer. *Acta. Oncol.* **2007**, *46*, 1032–1034. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)][[Green Version](#)]
18. Qu, Y.; Gao, N.; Wu, T. Expression and clinical significance of SYNE1 and MAGI2 gene promoter methylation in gastric cancer. *Medicine* **2021**, *100*, e23788. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
19. Ogony, J.; Choi, H.; Lui, A.; Cristofanilli, M.; Lewis-Wambi, J. Interferon-induced transmembrane protein 1 (IFITM1) overexpression enhances the aggressive phenotype of SUM149 inflammatory breast cancer cells in a signal transducer and activator of transcription 2 (STAT2)-dependent manner. *Breast Cancer Res.* **2016**, *18*, 25. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)][[Green Version](#)]
20. Ahn, J.; Han, B.; Lee, M. Induction of Resistance to BRAF Inhibitor Is Associated with the Inability of Spry2 to Inhibit BRAF-V600E Activity in BRAF Mutant Cells. *Biomol. Ther.* **2015**, *23*, 320–326. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
21. Li, Y.; Umbach, D.; Krahn, J.; Shats, I.; Li, X.; Li, L. Predicting tumor response to drugs based on gene-expression biomarkers of sensitivity learned from cancer cell lines. *BMC Genom.* **2021**, *22*, 272. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
22. Sun, L.; Ke, M.; Wang, X.; Yin, M.; Wei, J.; Xu, L.; Tian, X.; Wang, F.; Zhang, H.; Fu, S.; et al. FAP high  $\alpha$ -SMA low cancer-associated fibroblast-derived SLPI protein encapsulated in extracellular vesicles

- promotes ovarian cancer development via activation of PI3K/AKT and downstream signaling pathways. *Mol. Carcinog.* 2022; *online ahead of print*. [[Google Scholar](#)]
23. Sasaki, T.; Fujiwara-Tani, R.; Kishi, S.; Mori, S.; Luo, Y.; Ohmori, H.; Kawahara, I.; Goto, K.; Nishiguchi, Y.; Mori, T.; et al. Targeting claudin-4 enhances chemosensitivity of pancreatic ductal carcinomas. *Cancer Med.* **2019**, *15*, 6700–6708. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
  24. Yoshida, H.; Sumi, T.; Zhi, X.; Yasui, T.; Honda, K.; Ishiko, O. Claudin-4: A potential therapeutic target in chemotherapy-resistant ovarian cancer. *Anticancer Res.* **2011**, *31*, 1271–1277. [[Google Scholar](#)]
  25. Breed, C.; Hicks, D.; Webb, P.; Galimanis, C.; Bitler, B.; Behbakht, K.; Baumgartner, H. Ovarian Tumor Cell Expression of Claudin-4 Reduces Apoptotic Response to Paclitaxel. *Mol. Cancer. Res.* **2019**, *17*, 741–750. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)][[Green Version](#)]
  26. Hicks, D.; Galimanis, C.; Webb, P.; Spillman, M.; Behbakht, K.; Neville, M.; Baumgartner, H. Claudin-4 activity in ovarian tumor cell apoptosis resistance and migration. *BMC Cancer* **2016**, *16*, 788. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)][[Green Version](#)]
  27. Nishiguchi, Y.; Fujiwara-Tani, R.; Sasaki, T.; Luo, Y.; Ohmori, H.; Kishi, S.; Mori, S.; Goto, K.; Yasui, W.; Sho, M.; et al. Targeting claudin-4 enhances CDDP-chemosensitivity in gastric cancer. *Oncotarget* **2019**, *10*, 2189–2202. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)][[Green Version](#)]
  28. Chen, Y.; Jiang, K.; Bai, X.; Liu, M.; Lin, S.; Xu, T.; Wei, J.; Li, D.; Xiong, Y.; Xin, W.; et al. ZEB1 Induces Ddr1 Promoter Hypermethylation and Contributes to the Chronic Pain in Spinal Cord in Rats Following Oxaliplatin Treatment. *Neuroch. Res.* **2021**, *46*, 2181–2191. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
  29. Tao, Y.; Wang, R.; Lai, Q.; Wu, Q.; Wang, Y.; Jiang, X.; Zeng, L.; Zhou, S.; Li, Z.; Yang, T.; et al. Targeting of DDR1 with antibody-drug conjugates has antitumor effects in a mouse model of colon carcinoma. *Mol. Oncol.* **2019**, *13*, 1855–1873. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
  30. Hur, H.; Ham, I.; Lee, D.; Jin, H.; Aguilera, K.; Oh, H.; Han, S.; Kwon, J.; Kim, Y.; Ding, K.; et al. Discoidin domain receptor 1 activity drives an aggressive phenotype in gastric carcinoma. *BMC Cancer* **2017**, *17*, 87. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)][[Green Version](#)]
  31. Menor, M.; Zhu, Y.; Wang, Y.; Zhang, J.; Jiang, B.; Deng, Y. Development of somatic mutation signatures for risk stratification and prognosis in lung and colorectal adenocarcinomas. *BMC Med. Genom.* **2019**, *12* (Suppl. 1), 24. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)][[Green Version](#)]
  32. Chen, J.; Yuan, D.; Hao, Q.; Zhu, D.; Chen, Z. LncRNA PCGEM1 mediates oxaliplatin resistance in hepatocellular carcinoma via miR-129-5p/ETV1 axis in vitro. *Adv. Clin. Exp. Med.* **2021**, *30*, 831–838. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
  33. Na, D.; Chae, J.; Cho, S.; Kang, W.; Lee, A.; Min, S.; Kang, J.; Kim, M.; Choi, J.; Lee, W.; et al. Predictive biomarkers for 5-fluorouracil and oxaliplatin-based chemotherapy in gastric cancers via profiling of patient-derived xenografts. *Nat. Commun.* **2021**, *12*, 4840. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
  34. Giri, A. ETV5 expression positively correlates with promoter methylation and predicts response for 5-FU-based adjuvant therapy response in proximal colon cancer. *bioRxiv* **2020**. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]

35. Borg, D.; Hedner, C.; Gaber, A.; Nodin, B.; Fristedt, R.; Jirstrom, K.; Eberhard, J.; Johnsson, A. Expression of IFITM1 as a prognostic biomarker in resected gastric and esophageal adenocarcinoma. *Biomark. Res.* **2016**, *58*, 10. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)][[Green Version](#)]
36. Virag, P.; Fischer-Fodor, E.; Perde-Schrepler, M.; Brie, I.; Tatomir, C.; Balacescu, L.; Berindan-Neagoe, I.; Victor, B.; Balacescu, O. Oxaliplatin induces different cellular and molecular chemoresistance patterns in colorectal cancer cell lines of identical origins. *BMC Genom.* **2013**, *14*, 480. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)][[Green Version](#)]
37. Lin, H.; Zhang, T.; Chen, M.; Shen, J. Novel biomarkers for the diagnosis and prognosis of gallbladder cancer. *J. Dig. Dis.* **2021**, *22*, 62–71. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
38. Mohanty, A.; Nam, A.; Pozhitkov, A.; Yang, L.; Srivastava, S.; Nathan, A.; Wu, X.; Mambetsariev, I.; Nelson, M.; Subbalakshmi, A.; et al. A Non-genetic Mechanism Involving the Integrin  $\beta$ 4/Paxillin Axis Contributes to Chemoresistance in Lung Cancer. *iScience* **2022**, *23*, 101496. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
39. Penzvalto, Z.; Tegze, B.; Szasz, A.; Sztupinszki, Z.; Liko, I.; Szendroi, A.; Schafer, R.; Gyorffy, B. Identifying resistance mechanisms against five tyrosine kinase inhibitors targeting the ERBB/RAS pathway in 45 cancer cell lines. *PLoS ONE* **2013**, *8*, e59503. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)][[Green Version](#)]
40. Riedesser, J.; Ebert, M. Precision medicine for metastatic colorectal cancer in clinical practice. *Ther. Adv. Med. Oncol.* **2022**, *14*, 17588359211072703. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
41. Zhang, Y.; Xia, F.; Liu, X.; Yu, X.; Xie, L.; Liu, L.; Chen, C.; Jiang, H.; Hao, X.; He, X.; et al. JAM3 maintains leukemia-initiating cell self-renewal through LRP5/AKT/ $\beta$ -catenin/CCND1 signaling. *J. Clin. Investig.* **2018**, *128*, 1737–1751. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)][[Green Version](#)]
42. Zhang, Y.; Xu, Z.; Sun, Y.; Chi, P.; Lu, X. Knockdown of KLK11 reverses oxaliplatin resistance by inhibiting proliferation and activating apoptosis via suppressing the PI3K/AKT signal pathway in colorectal cancer cell. *Onco. Targets Ther.* **2018**, *11*, 809–821. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
43. Hua, Q.; Li, T.; Liu, Y.; Shen, X.; Zhu, X.; Xu, P. Upregulation of KLK8 Predicts Poor Prognosis in Pancreatic Cancer. *Front. Oncol.* **2021**, *11*, 624837. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
44. Zhang, Z.; Lee, J.; Lin, L.; Olivas, V.; Au, V.; LaFramboise, T.; Abdel-Rahman, M.; Wang, X.; Levine, A.; Rho, J.; et al. Activation of the AXL kinase causes resistance to EGFR-targeted therapy in lung cancer. *Nat. Genet.* **2012**, *44*, 852–860. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
45. Masica, D.; Karchin, R. Collections of simultaneously altered genes as biomarkers of cancer cell drug response. *Cancer Res.* **2013**, *73*, 1699–1708. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)][[Green Version](#)]
46. Luo, L.; McGarvey, P.; Madhavan, S.; Kumar, R.; Gusev, Y.; Upadhyay, G. Distinct lymphocyte antigens 6 (Ly6) family members Ly6D, Ly6E, Ly6K and Ly6H drive tumorigenesis and clinical outcome. *Oncotarget* **2016**, *7*, 11165–11193. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
47. AlHossiny, M.; Luo, L.; Frazier, W.; Steiner, N.; Gusev, Y.; Kallakury, B.; Glasgow, E.; Creswell, K.; Madhavan, S.; Kumar, R.; et al. Ly6E/K Signaling to TGF $\beta$  Promotes Breast Cancer Progression, Immune Escape, and Drug Resistance. *Cancer Res.* **2016**, *76*, 3376–3386. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)][[Green Version](#)]

48. Burg, S. Correlates of immune and clinical activity of novel cancer vaccines. *Semin. Immunol.* **2018**, *39*, 119–136. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
49. Hu, T.; Zhang, Y.; Yang, T.; He, Q.; Zhao, M. LYPD3, a New Biomarker and Therapeutic Target for Acute Myelogenous Leukemia. *Front. Genet.* **2022**, *13*, 795820. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
50. Das, D.; Satapathy, S.; Siddharth, S.; Nayak, A.; Kundu, C. NECTIN-4 increased the 5-FU resistance in colon cancer cells by inducing the PI3K-AKT cascade. *Cancer Chemother. Pharmacol.* **2015**, *76*, 471–479. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
51. Jin, S.; Sun, Y.; Liang, X.; Gu, X.; Ning, J.; Xu, Y.; Chen, S.; Pan, S. Emerging new therapeutic antibody derivatives for cancer treatment. *Signal Transduct. Target Ther.* **2022**, *7*, 39. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
52. Lu, W.; Fu, D.; Kong, X.; Huang, Z.; Hwang, M.; Zhu, Y.; Chen, L.; Jiang, K.; Li, X.; Wu, Y.; et al. FOLFOX treatment response prediction in metastatic or recurrent colorectal cancer patients via machine learning algorithms. *Cancer Med.* **2020**, *9*, 419–429. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
53. Zhou, M.; Dong, J.; Huang, J.; Ye, W.; Zheng, Z.; Huang, K.; Pan, Y.; Cen, J.; Liang, Y.; Shu, G.; et al. Chitosan-Gelatin-EGCG Nanoparticle-Meditated LncRNA TMEM44-AS1 Silencing to Activate the P53 Signaling Pathway for the Synergistic Reversal of 5-FU Resistance in Gastric Cancer. *Adv. Sci.* **2022**, *9*, e2105077. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
54. Allert, C.; Waclawiczek, A.; Zimmermann, S.; Gollner, S.; Heid, D.; Janssen, M.; Renders, S.; Rohde, C.; Bauer, M.; Bruckmann, M.; et al. Maximilian Felix Blank 9 Protein tyrosine kinase 2b inhibition reverts niche-associated resistance to tyrosine kinase inhibitors in AML. *Leukemia*, 2022; *online ahead of print*. [[Google Scholar](#)]
55. Zhang, Q.; Zhu, M.; Cheng, W.; Xing, R.; Li, W.; Zhao, W.; Xu, L.; Li, E.; Luo, G.; Lu, Y. Downregulation of 425G>a variant of calcium-binding protein S100A14 associated with poor differentiation and prognosis in gastric cancer. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* **2015**, *141*, 691–703. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
56. Feng, Y.; Wu, C.; Shiao, A.; Lee, J.; Chang, J.; Lu, P.; Tung, C.; Feng, L.; Huang, W.; Tsao, C. MicroRNA-21-mediated regulation of Sprouty2 protein expression enhances the cytotoxic effect of 5-fluorouracil and metformin in colon cancer cells. *Int. J. Mol. Med.* **2012**, *39*, 920–926. [[Google Scholar](#)]
57. Luo, J.; Chen, J.; Zhou, J.; Han, K.; Li, S.; Duan, J.; Cao, C.; Lin, J.; Xie, X.; Wang, F. TBX20 inhibits colorectal cancer tumorigenesis by impairing NHEJ-mediated DNA repair. *Cancer Sci.* **2022**, *113*, 2008–2021. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
58. Tasaka, R.; Fukuda, T.; Shimomura, M.; Inoue, Y.; Wada, T.; Kawanishi, M.; Yasui, T.; Sumi, T. TBX2 expression is associated with platinum-sensitivity of ovarian serous carcinoma. *Oncol. Lett.* **2018**, *14*, 3085–3090. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)][[Green Version](#)]
59. Esposito, A.; Bardelli, A.; Criscitiello, C.; Colombo, N.; Gelao, L.; Fumagalli, L.; Minchella, I.; Locatelli, M.; Goldhirsch, A.; Curigliano, G. Monitoring tumor-derived cell-free DNA in patients with solid tumors: Clinical perspectives and research opportunities. *Cancer Treat. Rev.* **2014**, *40*, 648–655. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]

60. Sreekumar, R.; Al-Saihati, H.; Emaduddin, M.; Moutasim, K.; Mellone, M.; Patel, A.; Kilic, S.; Cetin, M.; Erdemir, S.; Navio, S.; et al. The ZEB2-dependent EMT transcriptional programme drives therapy resistance by activating nucleotide excision repair genes ERCC1 and ERCC4 in colorectal cancer. *Mol. Oncol.* **2021**, *15*, 2065–2083. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
61. Guo, Q.; Jing, F.; Xu, W.; Li, X.; Li, X.; Sun, J.; Xing, X.; Zhou, C.; Jing, F. Ubenimex induces autophagy inhibition and EMT suppression to overcome cisplatin resistance in GC cells by perturbing the CD13/EMP3/PI3K/AKT/NF- $\kappa$ B axis. *Aging* **2019**, *12*, 80–105. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
62. Zhou, X.; Men, X.; Zhao, R.; Han, J.; Fan, Z.; Wang, Y.; Lv, Y.; Zuo, J.; Zhao, L.; Sang, M.; et al. miR-200c inhibits TGF- $\beta$ -induced-EMT to restore trastuzumab sensitivity by targeting ZEB1 and ZEB2 in gastric cancer. *Cancer Gene Ther.* **2018**, *25*, 68–76. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

## 成果の発表

- **Park H, Miyano S.** Computational Tactics for Precision Cancer Network Biology. *Int J Mol Sci.* 2022 Nov 19;23(22):14398. doi: 10.3390/ijms232214398. (ネットワークバイオロジーに関する総説。本研究の成果を含む。)

### 3.1.2.4 Comprehensive Information-based differential gene regulatory networks analysis (CIdrgn)

#### の開発による胃がんにおける化学療法応答遺伝子ネットワークの解析

生物的条件応答性遺伝子ネットワーク解析は、疾患の根底にあるメカニズムに関与する経路や遺伝子モジュールを特定できるため、重要な研究課題である。多くの症状特異的な遺伝子ネットワークの同定方法が開発されているが、それらは部分的または不完全な遺伝子制御ネットワーク情報に基づいており、ほとんどの研究は遺伝子間の発現レベルの差や相関のみを考慮している。しかし、単一遺伝子ベースの分析では、単一遺伝子の障害ではなく特定の分子ネットワーク機能の不調を反映する疾患の根底にあるメカニズムに関与する分子相互作用を効果的に特定することは難しい。差次的に制御される遺伝子ネットワークを包括的に特定するために、我々は差次的遺伝子制御ネットワークの包括的解析 (Comprehensive Information-based differential gene regulatory networks analysis: CIdrgn) と呼ばれる新しい計算戦略を開発した。この戦略には、遺伝子発現レベル、エッジ構造、制御効果など、遺伝子間のネットワークに関する包括的な情報が組み込まれており、ネットワーク間の非類似性を測定する。そして CIdrgn を細胞株の特性に特異的な遺伝子ネットワーク解析に拡張した。モンテカルロ シミュレーションでは、異なるネットワーク構造とスケールを持つ差次的に制御された遺伝子ネットワークを特定することにおいて、CIdrgn の有効性を示すことができた。さらに、細胞株特性特異的な遺伝子ネットワーク解析における条件応答性ネットワークの同定が検証した。Cancer Dependency Map (DepMap: <https://depmap.org/portal/>) に基づいて胃がんとその化学療法 (カペシタビンおよびオキサリプラチン) 反応性ネットワークを特定するために CIdrgn を適用した。ケモカインの CXC ファミリーとカドヘリン遺伝子ファミリーのネットワークが胃がん特異的な遺伝子ネットワークであることが同定され、文献調査を通じて検証した。ASCL1/FOS ファミリーを伴う嗅覚受容体ファミリーのネットワークは、カペシタビンおよびオキサリプラチン感受性特異的な遺伝子ネットワークとして同定された。この CIdrgn 法は、がんのステージや獲得した抗がん剤耐性など、がん細胞の特定の生物的条件に関与する重要な分子相互作用を同定するための有

用なツールとなることが期待される。

## 成果の発表

- **Park H, Imoto S, Miyano S.** Comprehensive information-based differential gene regulatory networks analysis (CIIdrgn): application to gastric cancer and chemotherapy-responsive gene network identification. *PLoS One*. In press.

### 3.1.3 引き続き説明可能な人工知能 Deep Tensor 等による解釈とあわせ、科学的成果の創出につなぐ

Deep Tensor をベースとした説明可能 AI については、複数の因果グラフの背景にあるメカニズムを見出す技術を開発した。また、連携機関である富士通研究所が開発した正解が少ないデータでも高精度に学習する発見 AI 技術「Wide Learning」を令和 3 年度に「富岳」に実装したが、この技術を薬剤開発の際の重要なバイオマーカー探索に応用した。30 例（きわめて少数のデータ）ほどからのゲノムデータおよびオミックスデータで計算機実験を行い、新薬開発において薬剤の効果が期待できる治験対象者を予測するマーカー（遺伝子変異や遺伝子発現情報）探索を行った。データ数が極めて少ない状況でのこの種のマーカー探索の課題が判明した。今後のデータ取得に期待するところで課題終了となった。しかし、この間に改良された富岳を活用した技術とサンプルに関する課題の理解は、この研究をリードした小川誠司（京都大学）のもとで、富士通の因果発見技術を用い（富士通の AI プラットフォーム「Kozuchi」から提供されている。<https://pr.fujitsu.com/jp/news/2023/04/20-1.html>）、薬剤候補化合物の設計・改良を行う企業が共同して、がんの新薬に対するバイオマーカーの発見に向けた実証実験の計画へと発展しており、共同研究開始のプレス発表があった(<https://pr.fujitsu.com/jp/news/2023/05/17.html>)。がん生物学、スーパーコンピュータ、薬剤化合物の設計・改良が一体となった産学共同研究へ発展したことは、本課題の大きな成果の一つと考えている。

### 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 高齢健常人のクローン性造血の解析のために、多数の単一細胞で同時に変異と発現を解析可能なプラットフォームを用いてクローン性造血の解析を行う

クローン性造血とは、健常高齢者で高頻度に認められる、白血病関連遺伝子の体細胞変異クローンの血液中での拡大である。陽性例では造血器腫瘍発症のリスクの上昇を伴い、このクローンは白血病的起源細胞と考えられるが、これらのクローンがどのように選択され、白血病へと進展していくのかは未だ明らかで無い。病態解明への大きな困難となるのが、変異クローンを同定、純化することが実験的に困難な点である。我々は遺伝子変異と遺伝子発現とを同時に解析可能な単一細胞解析技術を開発し、京都大学医学部附属病院整形外科との共同研究で、健常高齢者の骨髄を採取し、クローン性造血の病態解明を試みた。整形外科で大腿骨頭置換術を行った、血液疾患を有しない176症例の骨髄細胞において白血病関連遺伝子変異を標的シーケンスで行い、34症例の陽性例を認めた(図3.2.1.1)。

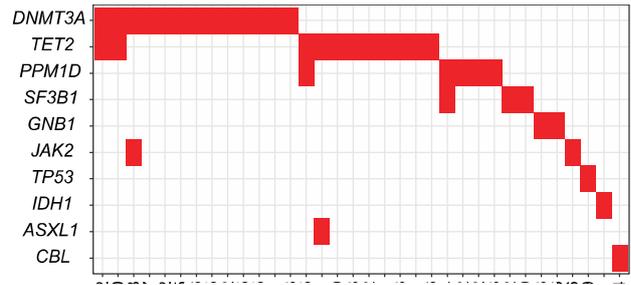


図 3.2.1.1 同定された変異

これらの症例中、クローン性造血陽性症例を11例、陰性コントロールを17例選択し、骨髄中の未分化な細胞集団である造血幹前駆細胞を純化し、我々の開発した変異同定可能な単一細胞解析を行った。

合計 10,179 細胞が解析可能であり、遺伝子発現により6個のクラスターに分けられ、既知の細胞分画のマーカー遺伝子発現からは、より未分化な造血幹細胞が濃縮された分画が認められた(c1とc2, 図3.2.1.2)。

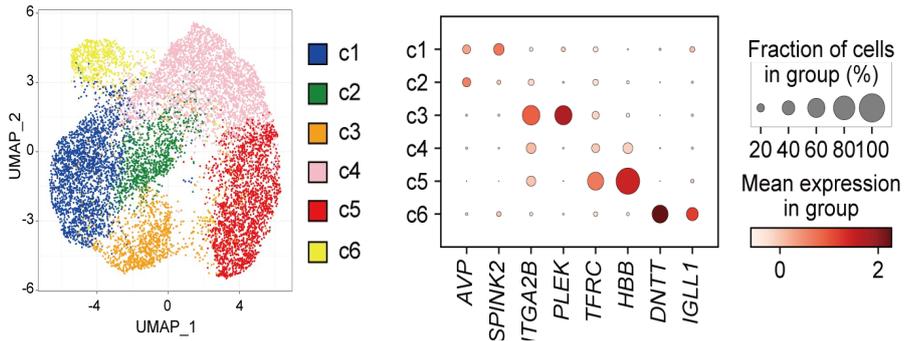


図 3.2.1.2 : 次元削減(UMAP)、クラスタリングとマーカー遺伝子発現

#### CD34<sup>+</sup> CH(-)

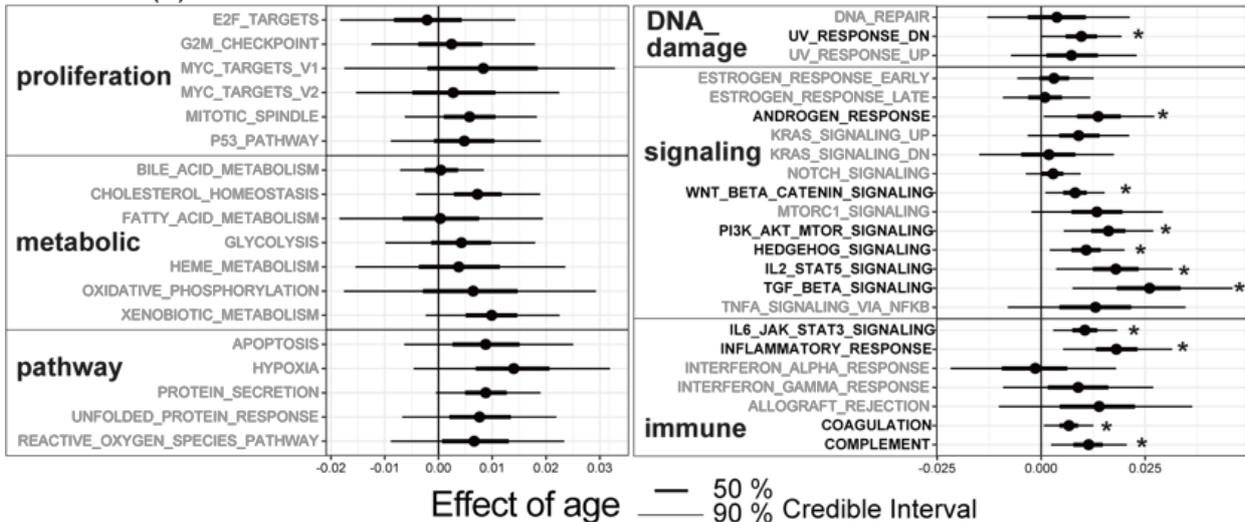


図 3.2.1.3 : 加齢と相関するパスウェイ

CH MUT vs. WT significance ■ padj<0.1 ▒ 0.1<=padj<0.25

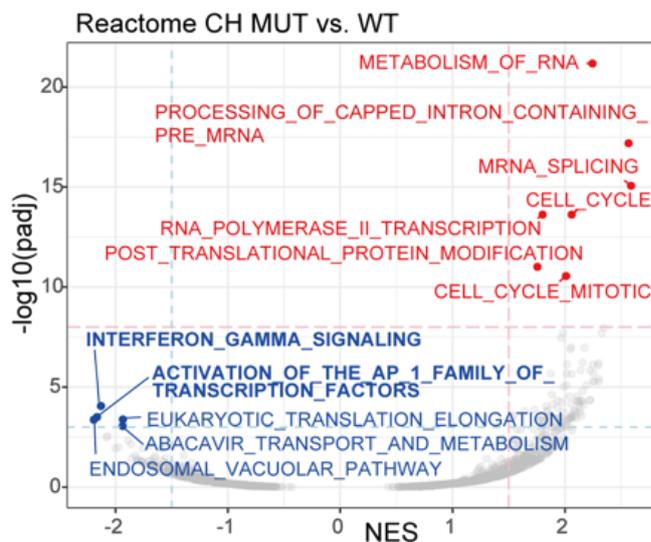
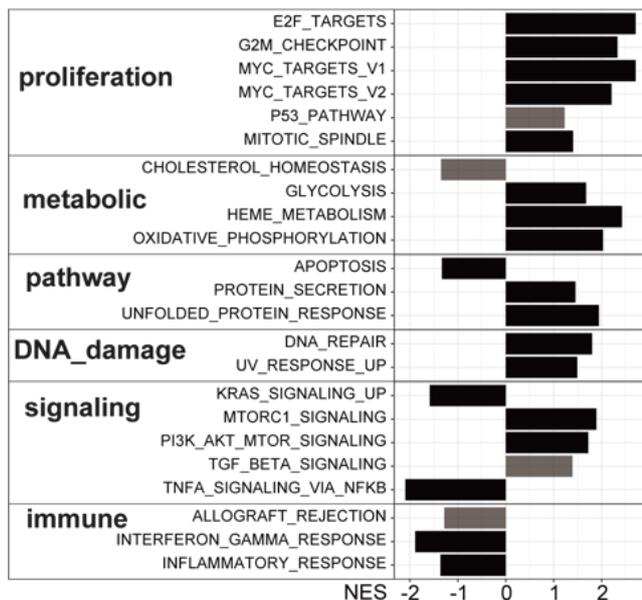


図 3.2.1.4 : 同一症例の変異細胞で亢進しているパスウェイ

次に、クローン性造血は高齢者でより認められるため、高齢者における骨髄の状態を評価するため、クローン性造血陰性症例において、加齢と相関するシグナルを探索した。その結果、TGF-beta, IL2, IL6等の炎症性サイトカイン反応が、加齢と共に亢進していた (図 3.2.1.3)。続いて同一症例内での変異細胞と野生型細胞の遺伝子発現を比較した。比較的クローンサイズの小さい10症例 (*DNMT3A* 4例、*TET2* 3例、*SF3B1* 2例、*IDH1* 1例) を選択し、パスウェイのデータベースである Hallmark pathway (図 3.2.1.4 左) と Reactome pathway (図 3.2.1.4 右) の解析を行った。クローンが選択されることに合致した所見として、変異細胞では E2F 標的の遺伝子やなどの細胞増殖関連遺伝子の発現が亢進していた。さらに大変興味深いことに、変異細胞では、インターフェロン反応や炎症反応などに関する遺伝子の発現が低下しており、高炎症下にある環境により適合する性質を有していると考えられた。このことはクローン性造血陽性症例の骨髄環境が高炎症下にある可能性を示唆するものであり、我々は続いて骨髄環境の変化を観察するために、クローン性造血陽性症例の野生型細胞の遺伝子発現を解析した。造血幹細胞が濃縮しているクラスターでの解析では、特に *TET2* 変異を有する症例の野生型細胞が強い形質を示し、細胞増殖関連遺伝子や、インターフェロン反応関連遺伝子の発現が亢進していた (図 3.2.1.5)。このことは *TET2* 変異を有する症例の骨髄環境がクローン性造血陰性症例の骨髄環境と比較して変化していることを示唆するものである。この変化が *TET2* 変異細胞の存在によって引き起こされているものを検証するため、*Tet2* 遺伝子欠失マウスを用いて競合的骨髄移植を行い、*Tet2* 欠失細胞と共存する細胞に起こる遺伝子発現の変化を、ヒトの *TET2* 変異を有する症例の野生型細胞に起こる変化と比較した (図 3.2.1.6)。1384 の Reactome pathway の解析では、両者は有意に活性化するパスウェイが重複しており、それらは細胞増殖関連、インターフェロンやサイトカイン反応関連等のパスウェイであった。このことは *Tet2* 欠失細胞 / *TET2* 変異細胞が非細胞自律性の影響を有し、その存在によって骨髄環境がより高炎症下になり、*TET2* 変異細胞の選択に有利な状態となっていることを示唆するものである。野生型細胞で細胞増殖関連遺伝子の発現が亢進していることは一見クローン選択に不利に働くようにも見えるが、最近の数学モデルを駆使した報告によれば、クローン選択はクローンのもつ選択の有利性と、骨髄全体の造血幹細胞の細胞増殖性の相乗効果によって加速されることが示されており、この *TET2* 変異細胞によって引き起こされる

野生型細胞の細胞増殖関連遺伝子の発現上昇も、クローン拡大に有利に働いていることが推察される。以上より、クローン性造血における変異クローン細胞は、非細胞自律性の影響力を有し、自らのクローン選択に有利な骨髄環境を作り出すことで、クローン拡大を加速させていることが示唆された。このような骨髄環境の変化を引き起こすインターフェロンなどのサイトカイン反応は、クローン性造血から白血病への進展を阻害する有望な治療標的候補となることが期待される。

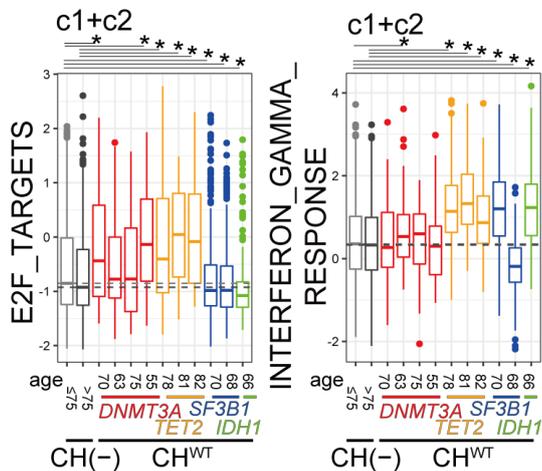


図 3.2.1.5 : クローン性造血陽性症例の野生型細胞の解析

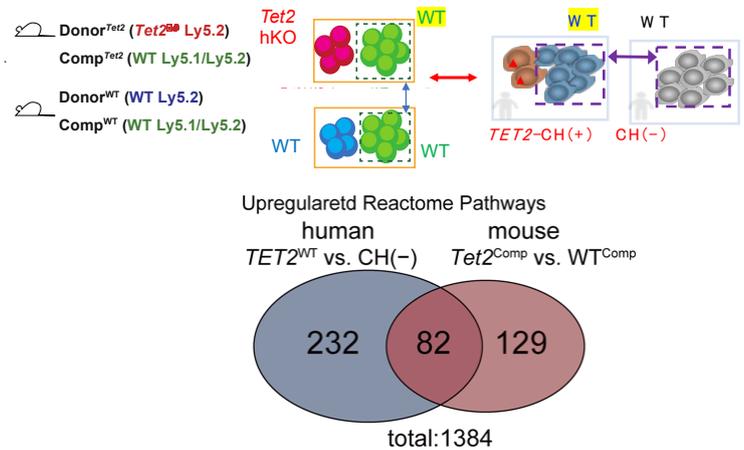


図 3.2.1.6 : *Tet2* 欠失マウスの競合的移植とヒトクローン性造血症例との比較

### 3.2.2 全ゲノム解析を用いた新規の発がん・抵抗性獲得メカニズムの解明のために、骨髄系腫瘍 500 例について、全ゲノムシーケンスと、長鎖リードシーケンスないし疑似長鎖リードを補完的に用い、がんゲノムの構造異常の解明を試みる

#### 骨髄系腫瘍の全ゲノム解析

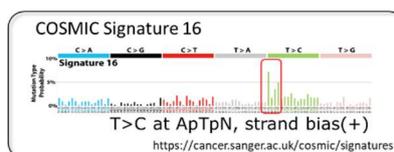
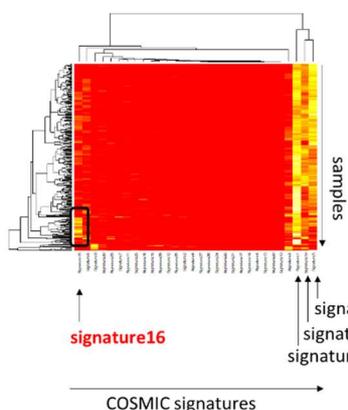
これまで骨髄系腫瘍の主要なドライバー変異はほぼ骨髄系腫瘍 450 症例に対して、全ゲノムシーケンシングを行った。

#### 変異シグネチャー：

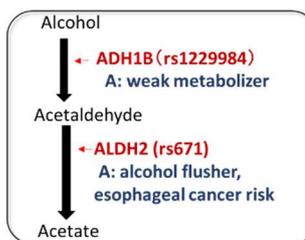
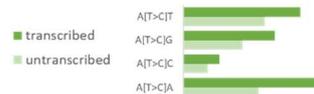
興味深いことに、病型にかかわらずほとんどの症例も同一の変異シグナチャーパターンを示した。さらに、変異を主要なクローンとサブクローンに分けて解析したがその間でも変異シグナチャーは同一のパターンを示した。さらに詳細に解析を行ったところ、一

#### Contribution of COSMIC signature 16

COSMIC signature contribution



Transcription bias of Ap[T>C]pN



Sig.16 is associated with genotype of alcohol metabolizing enzymes

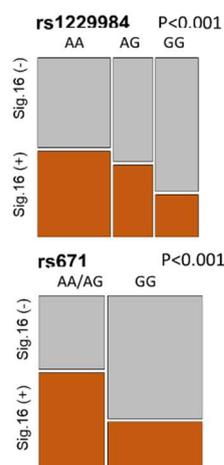
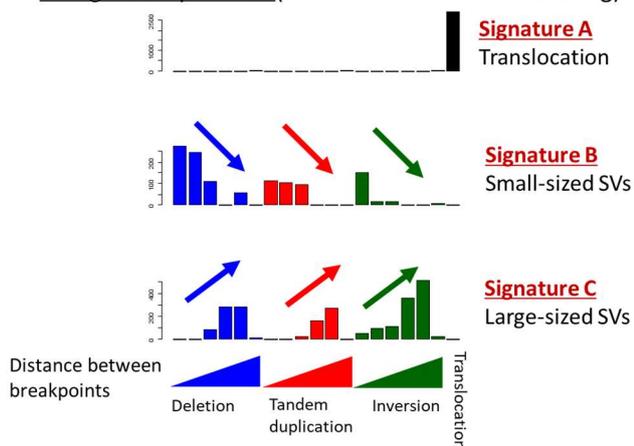


図 3.2.2.1：造血器疾患における Signature16 とアルコール代謝酵素の関

#### SV signature patterns (NMF-based de novo clustering)



#### Contribution of SV signature

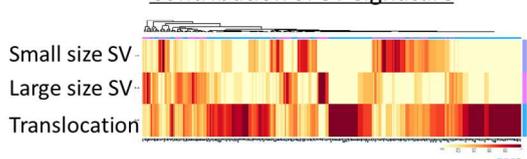


図 3.2.2.2: 構造異常のクラスタリング分類

部の症例において COSMIC シグナチャー 16 がみられ同シグナチャーに特徴的な strand bias も観察された。COSMIC シグナチャー 16 はアルコール暴露との関与が示されており、アルコール代謝酵素 ADH1B, ALDH2 の SNPs (rs1229984, rs671) との相関を調べたところ、これらの genotype と COSMIC シグナチャー 16 の出現との間に有意な相関を認めた (図 3.2.2.1)。

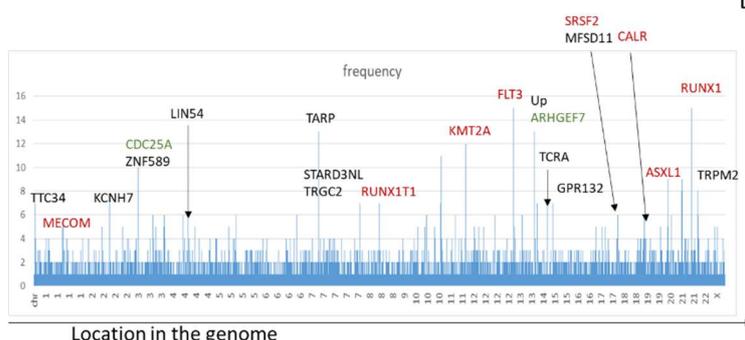
**構造異常：**構造異常は 1 症例あたり中央値 6 件、平均値 15.2 件検出された。変異の種類を、deletion, Tandem duplication, inversion などの intra-chromosome の変化とその長さ、さらに translocation を用いて分類を行い、Dirichlet 過程を用いてクラスタリングを行ったところ、3つの構造異常シグナチャーが検出された (図 3.2.2.2)。

それらは、translocation を主体とする SV シグナチャーA, 短い intra-chromosome 構造異常で構成される SV シグナチャーB, 長い intra-chromosome 構造異常で構成される SV シグナチャーC と分類され、intra-chromosome 構造異常のメカニズムはその長さによって異なるメカニズムが働くこと、そしてそれらのメカニズムは deletion, tandem duplication, inversion に共通していることが示唆された。構造異常は、既知の myeloid ドライバー遺伝子に生じることが多く、具体的には *RUNX1*, *MKT2A*, *MECOM*, *RUNX1T1*, *NF1* などの遺伝子の構造を変化させて、造血器腫瘍の発症に寄与しているものと考えられた。

### Catastrophic events :

Catastrophic event の探索を行った。まず ShatterProof プログラムを用いて、45 症例に 384 件の chromothripsis を検出した。Chromothripsis は有意に *TP53* 変異陽性症例に多くみられた。Kataegis は 39 サンプルに 50 箇所検出された。これまで Kataegis は乳がんにおいて TpCpN の context で C>T 変異 (cytosine transition) が生じる、COSMIC シグナチャー2 のパターンを取ることが知られていた。しかし骨髄系腫瘍においては TpCpN の context において C>A, C>G の変異 (cytosine transversion) がみられることがわかった。Kataegis を生じている箇所の変異シグナチャーを調べたところ、cytosine transversion が主体で cytosine transition を少数含む特異的なシグナチャーを構成しており、COSMICS シグナチャー2 と 13 で構成されていることがわかった (図 3.2.2.3)。

Positional profile of SV events and involved genes



List of most frequently affected genes.

|                |    |
|----------------|----|
| <i>RUNX1</i>   | 18 |
| <i>KMT2A</i>   | 12 |
| <i>MECOM</i>   | 8  |
| <i>RUNX1T1</i> | 8  |
| <i>ASIC2</i>   | 7  |
| <i>SOX5</i>    | 6  |
| <i>NF1</i>     | 6  |

Affect : change exon coordinate

図 3.2.2.3 : 構造異常による骨髄性腫瘍の driver 遺伝子の関与

### 長鎖リードシーケンスと疑似長鎖リードを補完的に用いた、がんゲノムの構造異常の解明 :

セントロメア領域は細胞分裂時における染色体分配において重要な役割を果たす。一方で、セントロメア配列は、約 171 塩基からなる複数の種類のモノマー配列が規則的に並んだ高次リピート配列 (High Order Repeat; HOR) の繰り返しで構成されている、非常に特殊なリピートの形式を有している。各々の HOR の同一性は 99.9%以上である。

がんにおいては、セントロメア領域は転座の切断点のホットスポットである。1 番染色体と 7 番染色体のセントロメア上の切断点を介した *der(1;7)* 派生染色体は、アジア人において骨髄異形成症候群 (MDS) で 1.5%~6%、急性骨髄性白血病 (AML) で 0.2%~2.1%で見られ、欧米人では頻度は下がる。この転座は、治療関連 MDS / AML の成人患者でより頻繁に報告されている。セントロメアを介した転座はがんにおいて高頻度で見られ、しばしば病態を決定づける重要な異常である。一方で、セントロメアのリピート性から通常のショートリードの解析ではセントロメア配列の再構成、また正確な切断点の同定が極めて困難であり、当該転座の生起メカニズムの理解が十分になされていなかった。

近年のロングリードシーケンスの革新により、リピート領域等これまでに解析が十分にできなかった領域の解析に大いに期待が高まっている。我々は、日本人の *der(1;7)* 転座を有する MDS 患者検体から腫瘍・正常対照の iPS 細胞を樹立し、Oxford Nanopore Technologies のプラットフォームによりウルトラロングリードデータを取得した。腫瘍正常で N50 はそれぞれ 65.6kbp, 78.3kbp で、深度は 68.5x, 73.0x であった。まず、1 番染色体、7 番染色体のセントロメア配列について、正常対照のセントロメア配列の復元を遂行した。1 番染色体については、シーケンス断片 DNA 配列を、6 種類のモノマーに分割し、6 文字のモノマーの文字列にコーディングされた配列でアセンブルを行うアプローチにより、再構成を進めた。また、7 番染色体については、希少に生じている k-mer 配列によりシーケンス断片を標識して、標識を元に繋げるというアプローチで行った。その結果、1 番染色体については、5,360,611 bp および 5,467,749 bp の 2 つセントロメアコンティグ配列を再構成した。また、7 番染色体については、2,681,995 bp, 3,248,064 bp, and 295,240 bp の 3 種類のコンティグを得た。そのうち、1 番目のコンティグ配列はセントロメアの全域をカバーするものであった。さらに、腫瘍 iPS 細胞から取得したシーケンス断片の中で 1 番染色体、7 番染色体のセントロメア配列の両方にアラインメントされるものを、コンティグ配列にアラインメントすることにより、切断点の同定をおこなった。その結果、転座の切断点は、1 番染色体の 3,534,189 bp ( $/ 5,360,611$  bp)、7 番染色体の 2,097,712 bp ( $/ 2,681,995$  bp) にあること解明できた (図 3.2.2.4)。

今後、セントロメア配列の再構成の方法論のさらなる精緻化、メチル化の解析ワークフローの確立を行う予定である。

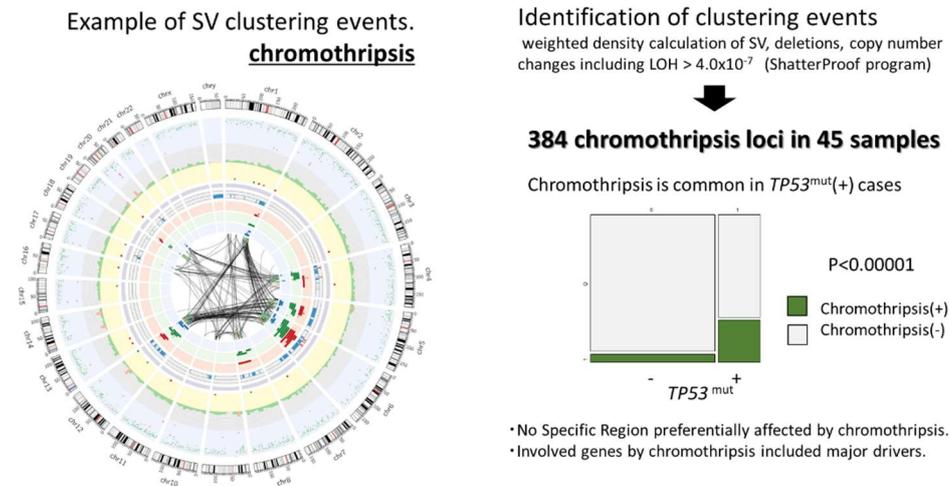


図 3.2.2.4 : 造血器腫瘍にみられた chromathripsis の例と *TP53* 変

### 3.2.3 大規模な検体集積を行ってきた大腸がんについて 3,000 例を超える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

大腸癌 (Colorectal cancer、CRC) は遺伝子変異の数に基づき、遺伝子変異が多い癌 (Hypermutated-CRC) と少ない癌 (Nonhypermutated-CRC) に大別され、Hypermutated-CRC の予後が良好であることが報告されている。CRC 全体の 80%以上を占める Nonhypermutated-CRC は、分子生物学的に異なる集団が混在していると考えられているものの、大規模コホートによる細分類の報告がないため、遺伝子変異に基づく分子分類を試みた。

3023 例の大腸癌検体から DNA/RNA を抽出した。大腸癌発癌関連遺伝子 (170 遺伝子) を対象とした Targeted Capture sequencing による遺伝子変異解析、シーケンスデータを用いたコピー数解析、遺伝子発現解析を行った。

3023 例中 2970 例に 1 つ以上の変異あるいはコピー数変化が認められた。うち、236 例はマイクロサテライト不安定性 (microsatellite instability、MSI-CRC) を有し、43 例 (1.4%) は POLE 遺伝子の proof reading domain の missense 変異が認められたため POLEmut-CRC と判断した。POLEmut-CRC と MSI-CRC を合わせて Hypermutated-CRC と定義した。Hypermutated-CRC に分類された全ての例は 25 個以上の変異を有し、Nonhypermutated-CRC (2691 例) のうち 25 個以上の変異を有するものは 2 例のみであった。POLEmut-CRC は若年者、MSI-CRC は高齢者に発症するという特徴を有していた。遺伝子発現解析において、ともに CD8+ cytotoxic T cell marker、cytolytic index (CYT) の上昇を認め、Nonhypermutated CRC と比較して抗腫瘍免疫が活性化していた。POLEmut-CRC と MSI-CRC の予後は Nonhypermutated CRC と比較して良好であった (図 3.2.3.1)。

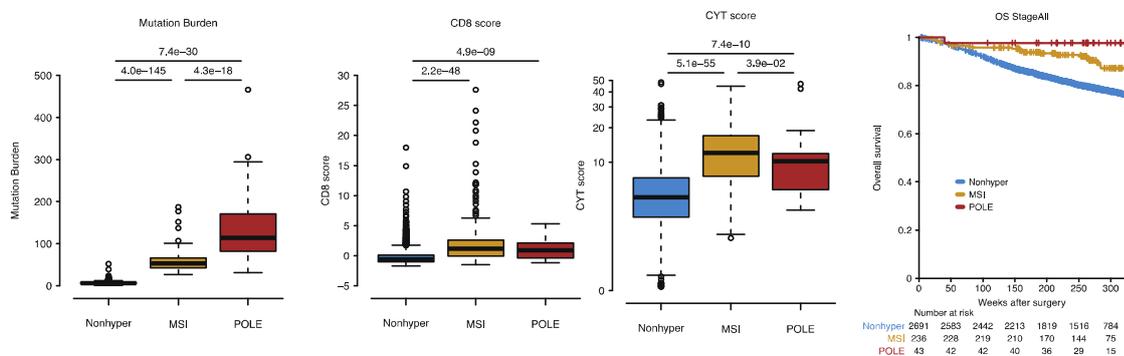


図 3.2.3.1: Nonhypermutated/MSI/POLEmut-CRC の特徴

Nonhypermutated CRC に認められる遺伝子変異の相関排他関係を解析した。大腸癌発癌の最も重要な遺伝子の一つである APC は、APC と同じ Wnt pathway に属する遺伝子である CTNNB1、RNF43、RSPO-fusion (RSPO の融合遺伝子) と排他関係にあった。RNF43/RSPO と共存する変異 (SMAD4、BRAFV600E、ACVR2A) は APC とは排他関係を示していた。大腸腺腫の内、最も頻度の高い管状腺腫は高頻度で APC 変異が認められ、鋸歯状腺腫には RNF43/RSPO 変異が多いことが報告されており、Wnt pathway に属する遺伝子の相関排他関係は大腸癌の前癌病変の違いを反映し、その違いは大腸癌発癌の過程に獲得する遺伝子変異を一部規定していると考えられた (図 3.2.3.2)。TP53 は複数の高変異頻度遺伝子 (KRAS、TCF7L2、PIK3CA、SOX9 等) と排他関係を示した。TP53 陰性-CRC は、Nonhypermutated CRC の中でも変異の数が多く、コピー数変化が少ないという特徴が認められた (図

3. 2. 3. 3)。

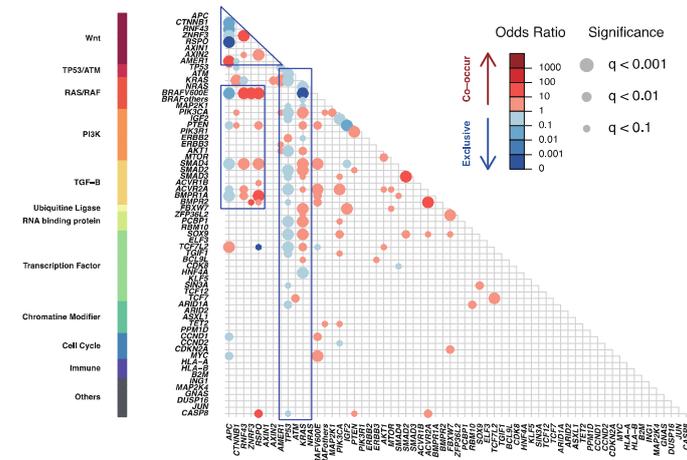


図 3.2.3.2: 遺伝子変異の相関排他関係

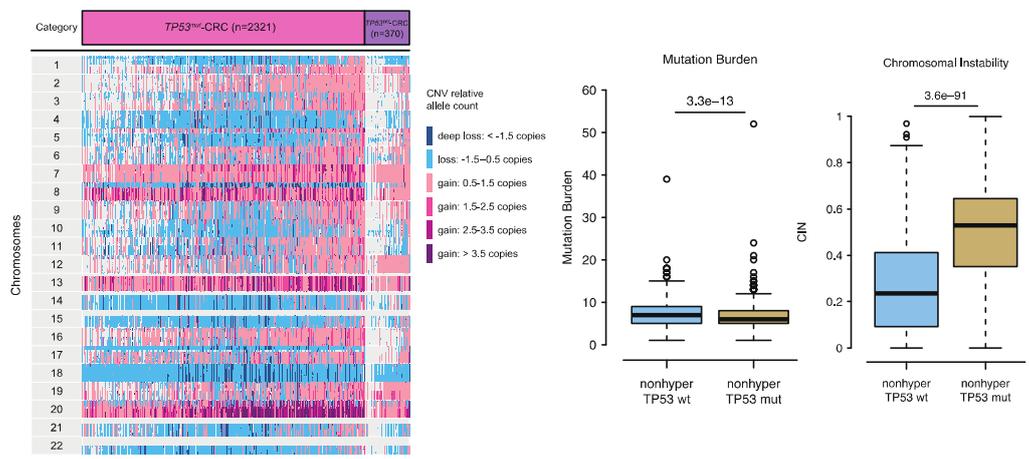


図 3.2.3.3: TP53 陰性大腸癌の特徴

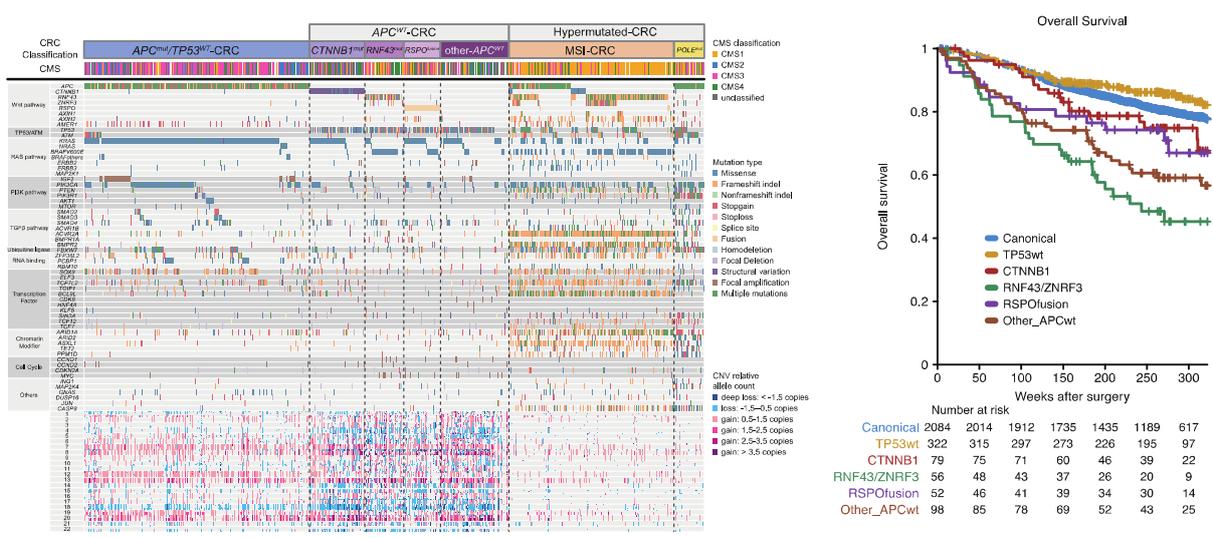


図 3.2.3.4 : TP53wt/CTNNB1/RNF43/OtherAPCwt-CRC

遺伝子変異の相関排他関係に基づき、Non-hypermuted CRC を TP53wt-CRC、CTNNB1mut-CRC、RNF43mut-CRC、RSPOfusion-CRC と Other-APCwt-CRC に分類した。残る 70%の大腸癌は APC/TP53 に変異を持つ最も標準的な大腸癌 (Canonical-CRC) と考えられた。これらの群は異なる病理学的/臨床的因子を持っており、特に Canonical-CRC と比較し、RNF43/ZNRF3mut-CRC と Other-APCwt-CRC は有意に予後不良であった (図 3. 2. 3. 4)。

Canonical-CRC に対して、Hierarchical Dirichlet Process (HDP) を用いた分類を行った。各分類を規定する遺伝子変異を持つ 16 個の細分類が得られた。得られた細分類の妥当性を確認するため、Nonnegative Matrix Factorization (NMF) による細分類も行った。NMF では、APC/TP53、APC/TP53/RAS-pathway、および APC/TP53/RAS-pathway/PI3K-pathway のみが関与する変異によって定義された最も基本的な群を細分する傾向があり、HDP ではそれらのものが一つの群に集約されていたが、全体として両分類間で得られた群の遺伝子変異の組成は高い一致率を認めた。この細分類は、大腸癌発癌において複数の経路が存在していることを示し、異なる遺伝子発現 profile を示していた (図 3. 2. 3. 5)。

以上より、我々は大腸癌における遺伝子変異に基づく分子分類を提案する。これらの一部は異なる前癌病変 (鋸歯状腺腫) に由来する癌であると考えられるなど、大腸癌発癌経路の多様性を反映したものとなっている。今後は分子学的特徴に基づく治療法の開発が期待される。

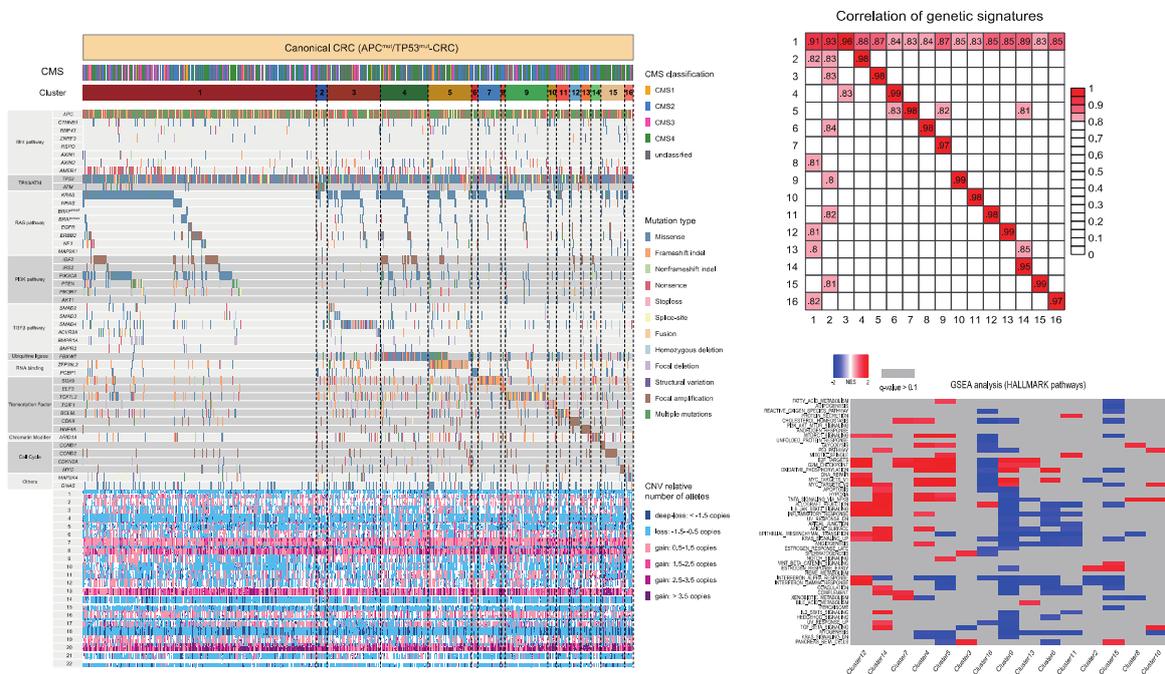


図 3.2.3.5 : Canonical-CRC の分子分類

### 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。またニューズレター（電子版計 7 号）、ホームページ運営(<https://odcla.mddsc.jp/>)、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 4 年度は以下の日程で 11 回開催した。

- 第 1 回 4 月 22 日（金）ZOOM によるオンライン開催
- 第 2 回 5 月 27 日（金）ZOOM によるオンライン開催
- 第 3 回 6 月 17 日（金）ZOOM によるオンライン開催
- 第 4 回 7 月 15 日（金）ZOOM によるオンライン開催
- 第 5 回 8 月 19 日（金）ZOOM によるオンライン開催
- 第 6 回 10 月 21 日（金）ZOOM によるオンライン開催
- 第 7 回 11 月 18 日（金）ZOOM によるオンライン開催
- 第 8 回 12 月 16 日（金）ZOOM によるオンライン開催
- 第 9 回 1 月 20 日（金）ZOOM によるオンライン開催
- 第 10 回 2 月 21 日（火）ZOOM によるオンライン開催
- 第 11 回 3 月 17 日（金）ZOOM によるオンライン開催

#### プロジェクト内打ち合わせ研究会・人材育成活動を含む

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

- 第11回 2月6日（金） ZOOMによるオンライン開催
- 第12回 3月3日（金） ZOOMによるオンライン開催
- 第13回 3月6日（月）-8日（水）東京医科歯科大学 M&D データ科学センターにおいてオンサイトで成果取りまとめの研究会
- 第14回 3月10日（金）九州大学情報基盤センター小野教授研究室においてによる成果報告に関する意見貢献研究会（伊東、宮野出席）
- 第15回 3月15日（月）-17日（水）京大医学研究科腫瘍生物学講座でのデータ移行に関するオンサイトミーティング及び作業（宮野、伊東、田中出席）
- 第16回 3月18日（土）-20日（月）韓国誠信女子大学に異動した Heewon Park 教授とオンサイト（ソウル）にて成果取りまとめ研究会（宮野、Park 出席）

### 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 3.3.2.1）を発行しホームページ上で公開した。（<https://odcla.mddsc.jp/newsletter/>）



図 3.3.2.1 : ニュースレター（No.5～No.7）

## 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12月18日 | 令和4年度シンポジウム「がんはどのようにはじまり、そしてどのように強敵にばけるのか」NPO バイオインフォマティクス・ジャパンと共同開催 | オンライン | 121 |

文部科学省 2022年度「富岳」成果創出加速プログラム  
大規模ゲノム解析と人工知能技術によるがんの起源と多様性の解明  
NPO法人バイオインフォマティクス・ジャパン  
共同開催シンポジウム

# がんはどのようにはじまり そしてどのように強敵にばけるのか

お問い合わせ [symposium\\_2022@odcla.mddsc.jp](mailto:symposium_2022@odcla.mddsc.jp)  
東京医科歯科大学  
M&Dデータ科学センター

開催方法 Zoomウェビナー

詳細とお申込み  
<https://odcla.mddsc.jp/posts/2022/09/2022-09-02-symposium-ly2022/>  
またはQRコードからお申し込みください。

2022年  
12月18日(日)  
14:00-16:30  
Zoom事前登録  
100名

プログラム

- 14:00-14:05 開会挨拶  
宮野 悟 (東京医科歯科大学M&Dデータ科学センター 特任教授)  
五斗 進 (東京医科歯科大学M&Dデータ科学センター 特任教授)
- 14:05-14:45 基壇講演  
小川誠司 (京都大学大学院医学研究科腫瘍生物学講座教授)  
がんの起源を探る
- 14:45-15:10 招待講演  
三森功士 (九州大学病院別府病棟外科教授)  
生物の進化論で考える、がんが難治である理由  
(特に大腸がんに着目して)
- 15:10-15:35 招待講演  
丸橋弘治 (富士通株式会社富士通研究所プロジェクトマネージャ)  
「未知」を発見する人工知能
- 15:05-16:00 招待講演  
Heewon Park (東京医科歯科大学M&Dデータ科学センター 特任教授)  
胃がん抗がん剤の耐性メカニズム解明を  
目指す遺伝子ネットワーク解析

参加費無料

16:00-16:30 総合討論  
16:30-16:45 閉会

### 4.2 受賞等

特記事項なし。

### 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

計4回の発信を行った。

- ・ 小川弥穂, 2022年6月公開 富岳PRインタビュー動画, 「スーパーコンピュータ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」, [https://www.youtube.com/watch?v=cnB8m-OC\\_Ck](https://www.youtube.com/watch?v=cnB8m-OC_Ck)
- ・ 宮野 悟, 2022年5月4日. AERA.dot. 「追いつかないのは倫理観か、リテラシーか、医師のマインドか ゲノム解析の課題を宮野悟特任教授が語る」, <https://dot.asahi.com/dot/2022041500054.html>
- ・ 2023年5月17日. 「京都大学、Chordia Therapeutics、富士通、因果関係を発見するAI技術を用い

てがんの新薬に対するバイオマーカーを発見する実証実験を開始」(プレスリリース)。

<https://pr.fujitsu.com/jp/news/2023/05/17.html>

- ・ 2023年4月20日. 富士通のAIプラットフォーム「Kozuchi」

<https://pr.fujitsu.com/jp/news/2023/04/20-1.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  
(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  
(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

| 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<br>(発表題目)   | 発表者氏名  | 発表した場所<br>(学会誌・雑誌等名)   | 発表した<br>時期 | 国<br>内・<br>外の<br>別 |
|--|--|--|------------|--------------------|
| Comprehensive information-based differential gene regulatory networks analysis (CIDrgn): application to gastric cancer and chemotherapy-responsive gene network identification | Park H, Imoto S, Miyano S  | PLoS One. In press.  | 2022/5/31  | 国外                 |
| Gene Regulatory Network-Classifer: Gene Regulatory Network-Based Classifier and Its Applications to Gastric Cancer Drug (5-Fluorouracil) Marker Identification                 | Park H, Imoto S, Miyano S  | J Comput Biol. 2023 Feb;30(2):223-243. doi: 10.1089/cmb.2022.0181.                         | 2023/2/1   | 国外                 |
| Computational Tactics for Precision Cancer Network Biology   | Park H, Miyano S   | Int J Mol Sci. 2022 Nov 19;23(22):14398. doi: 10.3390/ijms232214398.                       | 2022/11/19 | 国外                 |
| PredictiveNetwork: predictive gene network estimation with application to gastric cancer drug response-predictive network analysis   | Park H, Imoto S, Miyano S  | BMC Bioinformatics. 2022 Aug 16;23(1):342. doi: 10.1186/s12859-022-04871-z.                | 2022/8/16  | 国外                 |
| Xprediction: Explainable EGFR-TKIs response prediction based on drug sensitivity specific gene networks  | Park H, Yamaguchi R, Imoto S, Miyano S   | PLoS One. 2022 May 18;17(5):e0261630. doi: 10.1371/journal.pone.0261630. eCollection 2022. | 2022/5/18  | 国外                 |
| Unrelated hematopoietic stem cell transplantation for familial platelet disorder/acute myeloid leukemia with germline <i>RUNX1</i> mutations                                   | Toratani K, Watanabe M, Kanda J, Oka T, Hyuga M, Arai Y, Iwasaki M, Sakurada M, Nannya Y, Ogawa S, Yamada T, Takaori-Kondo A   | Int J Hematol. 2023 Mar 10. doi: 10.1007/s12185-023-03575-1. Online ahead of print.        | 2023/3/10  | 国外                 |
| Transcription elongation defects link oncogenic splicing factor mutations to targetable alterations in chromatin landscape   | Boddu PC, Gupta A, Roy R, De La Pena Avalos B, Herrero AO, Neuenkirchen N, Zimmer J, Chandhok N, King D, Nannya Y, Ogawa S, Lin H, Simon M, Dray E, Kupfer G, Verma AK, Neugebauer | bioRxiv. 2023 Feb 26:2023.02.25.530019. doi: 10.1101/2023.02.25.530019. Preprint.          | 2023/3/9   | 国外                 |

|  |  |  |           |    |
|--|--|--|-----------|----|
|  | KM, Pillai MM.   |  |           |    |
| A case of vasoactive intestinal peptide-secreting tumor (VIPoma) arising from <i>MEN1</i> inactivation which recurred 15 years after the initial resection | Sakurai M, Wakabayashi T, Kondo Y, Ikeda E, Watanabe K, Takei A, Okazaki H, Okada K, Ebihara K, Kakiuchi N, Ogawa S, Fukushima N, Ishibashi S  | Endocr J. 2023 Mar 9. doi: 10.1507/endocrj.EJ22-0578. Online ahead of print.                         | 2023/3/8  | 国外 |
| Integrated genetic and clinical prognostic factors for aggressive adult T-cell leukemia/lymphoma   | Kameda T, Kataoka K, Kamiunten A, Hidaka M, Miyoshi H, Nakano N, Nosaka K, Yoshimitsu M, Yasunaga JI, Kogure Y, Shide K, Miyahara M, Sakamoto T, Akizuki K, Hidaka T, Kubuki Y, Koya J, Kawano N, Yamashita K, Kawano H, Toyama T, Maeda K, Marutsuka K, Imaizumi Y, Kato K, Sugio T, Tokunaga M, Tashiro Y, Takaori-Kondo A, Miyazaki Y, Akashi K, Ishitsuka K, Matsuoka M, Ohshima K, Watanabe T, Kitanaka A, Utsunomiya A, Ogawa S, Shimoda K | Haematologica. 2023 Feb 16. doi: 10.3324/haematol.2022.281510. Online ahead of print.                | 2023/2/16 | 国外 |
| Adult Low-Hypodiploid Acute Lymphoblastic Leukemia Evolves from <i>TP53</i> -Mutated Clonal Hematopoiesis  | Saiki R, Ogawa S   | Blood Cancer Discov. 2023 Mar 1;4(2):102-105. doi: 10.1158/2643-3230.BCD-23-0006.                    | 2023/2/13 | 国外 |
| [Hematopoietic recovery by <i>ASXL1</i> -mutated clones after immune suppressive therapy in a patient with severe aplastic anemia]                         | Shimizu Y, Nishikii H, Iitsuka T, Matsuoka R, Kurita N, Sakamoto T, Yokoyama Y, Kato T, Suehara Y, Hattori K, Maruyama Y, Nannya Y, Ogawa S, Sakata-Yanagimoto M, Chiba S, Obara N.  | Rinsho Ketsueki. 2023;64(1):49-53. doi: 10.11406/rinketsu.64.49.                                     | 2023/2/12 | 国外 |
| Diagnostic significance of secondary bacteremia in patients with COVID-19  | Nakagawara K, Kamata H, Chubachi S, Namkoong H, Tanaka H, Lee H, Otake S, Fukushima T, Kusumoto T, Morita A, Azekawa S, Watase M, Asakura T, Masaki K, Ishii M, Endo A, Koike R, Ishikura H, Takata T, Matsushita Y, Harada N, Kokutou H, Yoshiyama T, Kataoka K, Mutoh Y, Miyawaki M, Ueda S, Ono H, Ono  | J Infect Chemother. 2023 Jan 20;29(4):422-6. doi: 10.1016/j.jiac.2023.01.006. Online ahead of print. | 2023/1/22 | 国外 |

|  |   |  |            |    |
|--|---|--|------------|----|
|  | T, Shoko T, Muranaka H, Kawamura K, Mori N, Mochimaru T, Fukui M, Chihara Y, Nagasaki Y, Okamoto M, Amishima M, Odani T, Tani M, Nishi K, Shirai Y, Edahiro R, Ando A, Hashimoto N, Ogura S, Kitagawa Y, Kita T, Kagaya T, Kimura Y, Miyazawa N, Tsuchida T, Fujitani S, Murakami K, Sano H, Sato Y, Tanino Y, Otsuki R, Mashimo S, Kuramochi M, Hosoda Y, Hasegawa Y, Ueda T, Takaku Y, Ishiguro T, Fujiwara A, Kuwahara N, Kitamura H, Hagiwara E, Nakamori Y, Saito F, Kono Y, Abe S, Ishii T, Ohba T, Kusaka Y, Watanabe H, Masuda M, Watanabe H, Kimizuka Y, Kawana A, Kasamatsu Y, Hashimoto S, Okada Y, Takano T, Katayama K, Ai M, Kumanogoh A, Sato T, Tokunaga K, Imoto S, Kitagawa Y, Kimura A, Miyano S, Hasegawa N, Ogawa S, Kanai T, Fukunaga K; Japan COVID-19 Task Force. |  |            |    |
| Successful azacitidine therapy for myelodysplastic syndrome associated with VEXAS syndrome                         | Kataoka A, Mizumoto C, Kanda J, Iwasaki M, Sakurada M, Oka T, Fujimoto M, Yamamoto Y, Yamashita K, Nannya Y, Ogawa S, Takaori-Kondo A.  | Int J Hematol. 2023 Jan 14. doi: 10.1007/s12185-023-03532-y. Online ahead of print.        | 2023/1/14  | 国外 |
| On the origin of gastric tumours: analysis of a case with intramucosal gastric carcinoma and oxyntic gland adenoma | Kumagai K, Shimizu T, Nikaido M, Hirano T, Kakiuchi N, Takeuchi Y, Minamiguchi S, Sakurai T, Teramura M, Utsumi T, Hiramatsu Y, Nakanishi Y, Takai A, Miyamoto S, Ogawa S, Seno H.  | J Pathol. 2023 Apr;259(4):362-368. doi: 10.1002/path.6050. Epub 2023 Jan 26.               | 2023/1/10  | 国外 |
| Impact of accumulative smoking exposure and chronic obstructive pulmonary disease on                               | Watase M, Masaki K, Chubachi S, Namkoong H, Tanaka H, Lee H, Fukushima T, Otake S,  | Int J Infect Dis. 2023 Mar;128:121-127. doi: 10.1016/j.ijid.2022.12.019. Epub 2022 Dec 20. | 2022/12/23 | 国外 |

|  |   |  |            |    |
|--|---|--|------------|----|
| COVID-19 outcomes: report based on findings from the Japan COVID-19 task force   | Nakagawara K, Kusumoto T, Asakura T, Kamata H, Ishii M, Hasegawa N, Oyamada Y, Harada N, Ueda T, Ueda S, Ishiguro T, Arimura K, Saito F, Yoshiyama T, Nakano Y, Mutoh Y, Suzuki Y, Edahiro R, Sano H, Sato Y, Okada Y, Koike R, Kitagawa Y, Tokunaga K, Kimura A, Imoto S, Miyano S, Ogawa S, Kanai T, Fukunaga K; Japan COVID-19 Task Force  |  |            |    |
| Tumor-promoting function and regulatory landscape of PD-L2 in B-cell lymphoma  | Shingaki S, Koya J, Yuasa M, Saito Y, Tabata M, McClure MB, Ogawa S, Katayama K, Togashi Y, Imoto S, Kogure Y, Kataoka K  | Leukemia. 2023 Feb;37(2):492-496. doi: 10.1038/s41375-022-01772-1. Epub 2022 Dec 15.       | 2022/12/15 | 国外 |
| Characteristics of hospitalized patients with COVID-19 during the first to fifth waves of infection: a report from the Japan COVID-19 Task Force | Lee H, Chubachi S, Namkoong H, Asakura T, Tanaka H, Otake S, Nakagawara K, Morita A, Fukushima T, Watase M, Kusumoto T, Masaki K, 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, Kimura A, Imoto S, Miyano S, Ogawa S, Kanai T, Fukunaga K; Japan COVID-19 Task Force | BMC Infect Dis. 2022 Dec 12;22(1):935. doi: 10.1186/s12879-022-07927-w.                    | 2022/12/12 | 国外 |
| Genetic landscape of chronic myeloid leukemia  | Ochi Y  | Int J Hematol. 2023 Jan;117(1):30-36. doi: 10.1007/s12185-022-03510-w. Epub 2022 Dec 7.    | 2022/12/8  | 国外 |
| Clinical significance of the increased expression of the <i>WT1</i> gene in peripheral blood of patients with acquired aplastic anemia           | Ishiyama K, Dung TC, Imi T, Hosokawa K, Nannya Y, Yamazaki H, Ogawa S, Nakao S.   | EJHaem. 2022 Sep 20;3(4):1116-1125. doi: 10.1002/jha2.563. eCollection 2022 Nov.           | 2022/12/5  | 国外 |
| <i>UBTF</i> -internal tandem duplication as a novel poor prognostic factor in pediatric acute myeloid leukemia                                   | Kaburagi T, Shiba N, Yamato G, Yoshida K, Tabuchi K, Ohki K, Ishikita E, Hara Y, Shiraishi Y, Kawasaki H,   | Genes Chromosomes Cancer. 2023 Apr;62(4):202-209. doi: 10.1002/gcc.23110. Epub 2022 Dec 7. | 2022/11/30 | 国外 |

|   |   |   |            |    |
|---|---|---|------------|----|
|   | Sotomatsu M, Takizawa T, Taki T, Kiyokawa N, Tomizawa D, Horibe K, Miyano S, Taga T, Adachi S, Ogawa S, Hayashi Y   |   |            |    |
| <i>CARD11</i> mutation and <i>HBZ</i> expression induce lymphoproliferative disease and adult T-cell leukemia/lymphoma      | Kameda T, Shide K, Kamiunten A, Kogure Y, Morishita D, Koya J, Tahira Y, Akizuki K, Yokomizo-Nakano T, Kubota S, Marutsuka K, Sekine M, Hidaka T, Kubuki Y, Kitai Y, Matsuda T, Yoda A, Ohshima T, Sugiyama M, Sashida G, Kataoka K, Ogawa S, Shimoda K   | Commun Biol. 2022 Nov 29;5(1):1309. doi: 10.1038/s42003-022-04284-x.    | 2022/11/29 | 国外 |
| Inhibition of dopamine receptor D1 signaling promotes human bile duct cancer progression via WNT signaling                  | Yogo A, Masui T, Takaishi S, Masuo K, Chen R, Kasai Y, Nagai K, Anazawa T, Watanabe S, Sakamoto S, Watanabe A, Inagaki R, Nakagawa MM, Ogawa S, Seno H, Uemoto S, Hatano E  | Cancer Sci. 2022 Nov 28. doi: 10.1111/cas.15676. Online ahead of print. | 2022/11/28 | 国外 |
| Impact of upper and lower respiratory symptoms on COVID-19 outcomes: a multicenter retrospective cohort study               | Nakagawara K, Chubachi S, Namkoong H, Tanaka H, Lee H, Azekawa S, Otake S, Fukushima T, Morita A, Watase M, Sakurai K, Kusumoto T, Asakura T, Masaki K, 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, Edahiro R, Murakami K, Sato Y, Okada Y, Koike R, Kitagawa Y, Tokunaga K, Kimura A, Imoto S, Miyano S, Ogawa S, Kanai T, Fukunaga K | Respir Res. 2022 Nov 15;23(1):315. doi: 10.1186/s12931-022-02222-3.     | 2022/11/15 | 国外 |
| Lack of impact of the <i>ALDH2</i> rs671 variant on breast cancer development in Japanese <i>BRCA1/2</i> -mutation carriers | Mori T, Okamoto Y, Mu A, Ide Y, Yoshimura A, Senda N, Inagaki-Kawata Y, Kawashima M, Kitao H, Tokunaga E, Miyoshi Y, Ohsumi S, Tsugawa K, Ohta T, Katagiri T, Ohtsuru S, Koike K, Ogawa S, Toi M, Iwata   | Cancer Med. 2022 Nov 7. doi: 10.1002/cam4.5430. Online ahead of print.  | 2022/11/8  | 国外 |

|   |  |  |           |    |
|---|--|--|-----------|----|
|   | H, Nakamura S, Matsuo K, Takata M.   |  |           |    |
| Exome-wide association study to identify rare variants influencing COVID-19 outcomes: Results from the Host Genetics Initiative | Butler-Laporte G, Povysil G, Kosmicki JA, Cirulli ET, Drivas T, Furini S, Saad C, Schmidt A, Olszewski P, Korotko U, Quinodoz M, Çelik E, Kundu K, Walter K, Jung J, Stockwell AD, Sloofman LG, Jordan DM, Thompson RC, Del Valle D, Simons N, Cheng E, Sebra R, Schadt EE, Kim-Schulze S, Gnjatic S, Merad M, Buxbaum JD, Beckmann ND, Charney AW, Przychodzen B, Chang T, Pottinger TD, Shang N, Brand F, Fava F, Mari F, Chwialkowska K, Niemira M, Pula S, Baillie JK, Stuckey A, Salas A, Bello X, Pardo-Seco J, Gómez-Carballea A, Rivero-Calle I, Martín-Torres F, Ganna A, Karczewski KJ, Veerapen K, Bourgey M, Bourque G, Eveleigh RJ, Forgetta V, Morrison D, Langlais D, Lathrop M, Mooser V, Nakanishi T, Frithiof R, Hultström M, Lipcsey M, Marincevic-Zuniga Y, Nordlund J, Schiabor Barrett KM, Lee W, Bolze A, White S, Riffle S, Tanudjaja F, Sandoval E, Neveux I, Dabe S, Casadei N, Motameny S, Alaamery M, Massadeh S, Aljawini N, Almutairi MS, Arabi YM, Alqahtani SA, Al Harthi FS, Almutairi A, Alqubaishi F, Alotaibi S, Binowayn A, Alsolm EA, El Bardisy H, Fawzy M, Cai F, Soranzo N, Butterworth A; COVID-19 Host Genetics Initiative; | PLoS Genet. 2022 Nov 3;18(11):e1010367. doi: 10.1371/journal.pgen.1010367. eCollection 2022 Nov. | 2022/11/3 | 国外 |

|  |  |  |           |    |
|--|--|--|-----------|----|
|  | DeCOI Host Genetics Group; GEN-COVID Multicenter Study (Italy); Mount Sinai Clinical Intelligence Center; GEN-COVID consortium (Spain); GenOMICC Consortium; Japan COVID-19 Task Force, et al.   |  |           |    |
| Germ line <i>DDX41</i> mutations define a unique subtype of myeloid neoplasms  | Makishima H, Saiki R, Nannya Y, Korotev S, Gurnari C, Takeda J, Momozawa Y, Best S, Krishnamurthy P, Yoshizato T, Atsuta Y, Shiozawa Y, Iijima-Yamashita Y, Yoshida K, Shiraishi Y, Nagata Y, Kakiuchi N, Onizuka M, Chiba K, Tanaka H, Kon A, Ochi Y, Nakagawa MM, Okuda R, Mori T, Yoda A, Itonaga H, Miyazaki Y, Sanada M, Ishikawa T, Chiba S, Tsurumi H, Kasahara S, Müller-Tidow C, Takaori-Kondo A, Ohyashiki K, Kiguchi T, Matsuda F, Jansen JH, Polprasert C, Blombery P, Kamatani Y, Miyano S, Malcovati L, Haferlach T, Kubo M, Cazzola M, Kulasekararaj AG, Godley LA, Maciejewski JP, Ogawa S | Blood. 2023 Feb 2;141(5):534-549. doi: 10.1182/blood.2022018221.                       | 2022/11/2 | 国外 |
| Identification of the ultrahigh-risk subgroup in neuroblastoma cases through DNA methylation analysis and its treatment exploiting cancer metabolism | Watanabe K, Kimura S, Seki M, Isobe T, Kubota Y, Sekiguchi M, Sato-Otsubo A, Hiwatari M, Kato M, Oka A, Koh K, Sato Y, Tanaka H, Miyano S, Kawai T, Hata K, Ueno H, Nannya Y, Suzuki H, Yoshida K, Fujii Y, Nagae G, Aburatani H, Ogawa S, Takita J  | Oncogene. 2022 Nov;41(46):4994-5007. doi: 10.1038/s41388-022-02489-2. Epub 2022 Nov 1. | 2022/11/2 | 国外 |
| Genomic profiling for clinical decision making in myeloid neoplasms and acute leukemia   | Duncavage EJ, Bagg A, Hasserjian RP, DiNardo CD, Godley LA, Iacobucci I, Jaiswal S, Malcovati L, Vannucchi   | Blood. 2022 Nov 24;140(21):2228-2247. doi: 10.1182/blood.2022015853.                   | 2022/9/21 | 国外 |

|   |   |   |           |    |
|---|---|---|-----------|----|
|   | AM, Patel KP, Arber DA, Arcila ME, Bejar R, Berliner N, Borowitz MJ, Branford S, Brown AL, Cargo CA, Döhner H, Falini B, Garcia-Manero G, Haferlach T, Hellström-Lindberg E, Kim AS, Klco JM, Komrokji R, Lee-Cheun Loh M, Loghavi S, Mullighan CG, Ogawa S, Orazi A, Papaemmanuil E, Reiter A, Ross DM, Savona M, Shimamura A, Skoda RC, Solé F, Stone RM, Tefferi A, Walter MJ, Wu D, Ebert BL, Cazzola M |   |           |    |
| Novel translocation of <i>POGZ/STK11</i> in <i>de novo</i> mast cell leukemia with <i>KIT</i> D816H mutation  | Ishitsuka K, Yoshizawa Y, Nishikii H, Kusakabe M, Ito Y, Inadome Y, Sakamoto T, Kato T, Kurita N, Yokoyama Y, Obara N, Hasegawa Y, Nannya Y, Ogawa S, Sakata-Yanagimoto M, Chiba S  | Leuk Lymphoma. 2022 Dec;63(14):3475-3479. doi: 10.1080/10428194.2022.2123235. Epub 2022 Sep 20. | 2022/9/20 | 国外 |
| Tracing the evolutionary history of blood cells to the unicellular ancestor of animals  | Nagahata Y, Masuda K, Nishimura Y, Ikawa T, Kawaoka S, Kitawaki T, Nannya Y, Ogawa S, Suga H, Satou Y, Takaori-Kondo A, Kawamoto H  | Blood. 2022 Dec 15;140(24):2611-2625. doi: 10.1182/blood.2022016286.                            | 2022/9/16 | 国外 |
| Clinical clustering with prognostic implications in Japanese COVID-19 patients: report from Japan COVID-19 Task Force, a nation-wide consortium to investigate COVID-19 host genetics | Otake S, Chubachi S, Namkoong H, Nakagawara K, Tanaka H, Lee H, Morita A, Fukushima T, Watase M, Kusumoto T, Masaki K, 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, Kimura A, Imoto S, Miyano S, Ogawa S, Kanai T, Fukunaga K; Japan COVID-19 Task Force                    | BMC Infect Dis. 2022 Sep 14;22(1):735. doi: 10.1186/s12879-022-07701-y.                         | 2022/9/14 | 国外 |
| Targeting lineage plasticity overcomes  | Ogawa S   | Cancer Cell. 2022 Sep 12;40(9):905-907. doi:  | 2022/9/13 | 国外 |

|   |  |  |           |    |
|---|--|--|-----------|----|
| chemoresistance   |  | 10.1016/j.ccell.2022.08.020.   |           |    |
| Clinical significance of prediabetes, undiagnosed diabetes and diagnosed diabetes on critical outcomes in COVID-19: Integrative analysis from the Japan COVID-19 task force | Fukushima T, Chubachi S, Namkoong H, Asakura T, Tanaka H, Lee H, Azekawa S, Okada Y, Koike R, Kimura A, Imoto S, Miyano S, Ogawa S, Kanai T, Fukunaga K; Japan COVID-19 Task Force   | Diabetes Obes Metab. 2023 Jan;25(1):144-155. doi: 10.1111/dom.14857. Epub 2022 Sep 26. | 2022/9/3  | 国外 |
| Hematopoietic stem progenitor cells with malignancy-related gene mutations in patients with acquired aplastic anemia are characterized by the increased expression of CXCR4 | Katagiri T, Espinoza JL, Uemori M, Ikeda H, Hosokawa K, Ishiyama K, Yoroidaka T, Imi T, Takamatsu H, Ozawa T, Kishi H, Yamamoto Y, Elbadry MI, Yoshida Y, Chonabayashi K, Takenaka K, Akashi K, Nannya Y, Ogawa S, Nakao S   | EJHaem. 2022 Jul 3;3(3):669-680. doi: 10.1002/jha2.515. eCollection 2022 Aug.          | 2022/9/2  | 国外 |
| Multi-omics analysis defines highly refractory RAS burdened immature subgroup of infant acute lymphoblastic leukemia  | Isobe T, Takagi M, Sato-Otsubo A, Nishimura A, Nagae G, Yamagishi C, Tamura M, Tanaka Y, Asada S, Takeda R, Tsuchiya A, Wang X, Yoshida K, Nannya Y, Ueno H, Akazawa R, Kato I, Mikami T, Watanabe K, Sekiguchi M, Seki M, Kimura S, Hiwatari M, Kato M, Fukuda S, Tatsuno K, Tsutsumi S, Kanai A, Inaba T, Shiozawa Y, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Kotecha RS, Cruickshank MN, Ishikawa F, Morio T, Eguchi M, Deguchi T, Kiyokawa N, Arakawa Y, Koh K, Aoki Y, Ishihara T, Tomizawa D, Miyamura T, Ishii E, Mizutani S, Wilson NK, Göttgens B, Miyano S, Kitamura T, Goyama S, Yokoyama A, Aburatani H, Ogawa S, Takita J | Nat Commun. 2022 Aug 30;13(1):4501. doi: 10.1038/s41467-022-32266-4.                   | 2022/8/30 | 国外 |
| The whole blood transcriptional regulation landscape in 465 COVID-19 infected samples from Japan  | Wang QS, Edahiro R, Namkoong H, Hasegawa T, Shirai Y, Sonehara K, Tanaka H, Lee H, Saiki R, Hyugaji T, Shimizu E,  | Nat Commun. 2022 Aug 22;13(1):4830. doi: 10.1038/s41467-022-32276-2.                   | 2022/8/22 | 国外 |

|  |  |  |           |    |
|--|--|--|-----------|----|
| COVID-19 Task Force  | Katayama K, Kanai M, Naito T, Sasa N, Yamamoto K, Kato Y, Morita T, Takahashi K, Harada N, Naito T, Hiki M, Matsushita Y, Takagi H, Ichikawa M, Nakamura A, Harada S, Sandhu Y, Kabata H, Masaki K, Kamata H, Ikemura S, Chubachi S, Okamori S, Terai H, Morita A, Asakura T, Sasaki J, Morisaki H, Uwamino Y, Nanki K, Uchida S, Uno S, Nishimura T, Ishiguro T, Isono T, Shibata S, Matsui Y, Hosoda C, Takano K, Nishida T, Kobayashi Y, Takaku Y, Takayanagi N, Ueda S, Tada A, Miyawaki M, Yamamoto M, Yoshida E, Hayashi R, Nagasaka T, Arai S, Kaneko Y, Sasaki K, Tagaya E, Kawana M, Arimura K, Takahashi K, Anzai T, Ito S, Endo A, Uchimura Y, Miyazaki Y, Honda T, Tateishi T, Tohda S, Ichimura N, Sonobe K, Sassa CT, Nakajima J, Nakano Y, Nakajima Y, Anan R, Arai R, Kurihara Y, Harada Y, Nishio K, Ueda T, Azuma M, Saito R, Sado T, Miyazaki Y, Sato R, Haruta Y, Nagasaki T, Yasui Y, Hasegawa Y, Mutoh Y, Kimura T, Sato T, et al. |  |           |    |
| Aberrant MYCN expression drives oncogenic hijacking of EZH2 as a transcriptional activator in peripheral T-cell lymphoma | Vanden Bempt M, Debackere K, Demeyer S, Van Thillo Q, Meeuws N, Prieto C, Provost S, Mentens N, Jacobs K, Gielen O, Nittner D, Ogawa S, Kataoka K, Graux C, Tousseyn T, Cools J, Dierickx D.   | Blood. 2022 Dec 8;140(23):2463-2476. doi: 10.1182/blood.2022016428.  | 2022/8/12 | 国外 |
| Effects of mild obesity on outcomes in Japanese patients with COVID-19: a nationwide consortium                          | Lee H, Chubachi S, Namkoong H, Tanaka H, Otake S, Nakagawara K, Morita A, Fukushima T,   | Nutr Diabetes. 2022 Aug 9;12(1):38. doi: 10.1038/s41387-022-00217-z. | 2022/8/9  | 国外 |

|  |   |   |          |    |
|--|---|---|----------|----|
| to investigate COVID-19 host genetics  | Watase M, Kusumoto T, Masaki K, 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, Kimura A, Imoto S, Miyano S, Ogawa S, Kanai T, Fukunaga K; Japan COVID-19 Task Force.  |   |          |    |
| <i>DOCK2</i> is involved in the host genetics and biology of severe COVID-19 | Namkoong H, Edahiro R, Takano T, Nishihara H, Shirai Y, Sonehara K, Tanaka H, Azekawa S, Mikami Y, Lee H, Hasegawa T, Okudela K, Okuzaki D, Motooka D, Kanai M, Naito T, Yamamoto K, Wang QS, Saiki R, Ishihara R, Matsubara Y, Hamamoto J, Hayashi H, Yoshimura Y, Tachikawa N, Yanagita E, Hyugaji T, Shimizu E, Katayama K, Kato Y, Morita T, Takahashi K, Harada N, Naito T, Hiki M, Matsushita Y, Takagi H, Aoki R, Nakamura A, Harada S, Sasano H, Kabata H, Masaki K, Kamata H, Ikemura S, Chubachi S, Okamori S, Terai H, Morita A, Asakura T, Sasaki J, Morisaki H, Uwamino Y, Nanki K, Uchida S, Uno S, Nishimura T, Ishiguro T, Isono T, Shibata S, Matsui Y, Hosoda C, Takano K, Nishida T, Kobayashi Y, Takaku Y, Takayanagi N, Ueda S, Tada A, Miyawaki M, Yamamoto M, Yoshida E, Hayashi R, Nagasaka T, Arai S, Kaneko Y, Sasaki K, Tagaya E, Kawana M, Arimura K, Takahashi K, Anzai T, Ito S, Endo A, Uchimura Y, Miyazaki Y, Honda T, | Nature. 2022 Sep;609(7928):754-760. doi: 10.1038/s41586-022-05163-5. Epub 2022 Aug 8. | 2022/8/8 | 国外 |

|   |  |  |           |    |
|---|--|--|-----------|----|
|   | Tateishi T, Tohda S, Ichimura N, Sonobe K, Sassa CT, Nakajima J, Nakano Y, Nakajima Y, Anan R, Arai R, Kurihara Y, Harada Y, Nishio K, et al.  |  |           |    |
| Anti-COX-2 autoantibody is a novel biomarker of immune aplastic anemia                                | Kelkka T, Tyster M, Lundgren S, Feng X, Kerr C, Hosokawa K, Huuhtanen J, Keränen M, Patel B, Kawakami T, Maeda Y, Nieminen O, Kasanen T, Aronen P, Yadav B, Rajala H, Nakazawa H, Jaatinen T, Hellström-Lindberg E, Ogawa S, Ishida F, Nishikawa H, Nakao S, Maciejewski J, Young NS, Mustjoki S | Leukemia. 2022 Sep;36(9):2317-2327. doi: 10.1038/s41375-022-01654-6. Epub 2022 Aug 5.        | 2022/8/4  | 国外 |
| A novel <i>SREBF1::NACCI</i> gene fusion in an unclassifiable intracranial tumour                     | Takeuchi Y, Mineharu Y, Arakawa Y, Hara M, Oichi Y, Kamata T, Fukuyama K, Yamamoto Y, Yamanaka T, Kakiuchi N, Hiratomo E, Hirata M, Yokoo H, Hirose T, Minamiguchi S, Ogawa S, Muto M, Miyamoto S, Haga H.   | Neuropathol Appl Neurobiol. 2022 Dec;48(7):e12843. doi: 10.1111/nan.12843. Epub 2022 Aug 17. | 2022/7/28 | 国外 |
| The first Japanese biobank of patient-derived pediatric acute lymphoblastic leukemia xenograft models | Tanaka K, Kato I, Dobashi Y, Imai JI, Mikami T, Kubota H, Ueno H, Ito M, Ogawa S, Nakahata T, Takita J, Toyoda H, Ogawa C, Adachi S, Watanabe S, Goto H.   | Cancer Sci. 2022 Nov;113(11):3814-3825. doi: 10.1111/cas.15506. Epub 2022 Aug 30.            | 2022/7/25 | 国外 |
| Haematological malignancies in relatives of patients affected with myeloproliferative neoplasms       | Vanni D, Borsani O, Nannya Y, Sant'Antonio E, Trotti C, Casetti IC, Pietra D, Galli A, Zibellini S, Ferretti VV, Malcovati L, Ogawa S, Arcaini L, Rumi E.  | EJHaem. 2022 Mar 24;3(2):475-479. doi: 10.1002/jha2.425. eCollection 2022 May.               | 2022/7/18 | 国外 |
| Amplified <i>EPOR/JAK2</i> Genes Define a Unique Subtype of Acute Erythroid Leukemia                  | Takeda J, Yoshida K, Nakagawa MM, Nannya Y, Yoda A, Saiki R, Ochi Y, Zhao L, Okuda R, Qi X, Mori T, Kon A, Chiba K, Tanaka H, Shiraishi Y, Kuo MC, Kerr CM, Nagata Y, Morishita D, Hiramoto N, Hangaishi A, Nakazawa H, Ishiyama K, Miyano S,  | Blood Cancer Discov. 2022 Sep 6;3(5):410-427. doi: 10.1158/2643-3230.BCD-21-0192.            | 2022/7/15 | 国外 |

|  |  |  |           |    |
|--|--|--|-----------|----|
|  | Chiba S, Miyazaki Y, Kitano T, Usuki K, Sezaki N, Tsurumi H, Miyawaki S, Maciejewski JP, Ishikawa T, Ohyashiki K, Ganser A, Heuser M, Thol F, Shih LY, Takaori-Kondo A, Makishima H, Ogawa S   |  |           |    |
| <i>ASXL1</i> mutations with serum EPO levels predict poor response to darbepoetin alfa in lower-risk MDS: W-JHS MDS01 trial          | Morita Y, Nannya Y, Ichikawa M, Hanamoto H, Shibayama H, Maeda Y, Hata T, Miyamoto T, Kawabata H, Takeuchi K, Tanaka H, Kishimoto J, Miyano S, Matsumura I, Ogawa S, Akashi K, Kanakura Y, Mitani K.   | Int J Hematol. 2022 Nov;116(5):659-668. doi: 10.1007/s12185-022-03414-9. Epub 2022 Jul 12. | 2022/7/13 | 国外 |
| U-shaped association between abnormal serum uric acid levels and COVID-19 severity: reports from the Japan COVID-19 Task Force       | Fukushima T, Chubachi S, Namkoong H, Otake S, Nakagawara K, Tanaka H, Lee H, Morita A, Watase M, Kusumoto T, Masaki K, 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, Kimura A, Imoto S, Miyano S, Ogawa S, Kanai T, Fukunaga K; Japan COVID-19 Task Force.                              | Int J Infect Dis. 2022 Sep;122:747-754. doi: 10.1016/j.ijid.2022.07.014. Epub 2022 Jul 8.  | 2022/7/10 | 国外 |
| International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data | Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP, Borowitz MJ, Calvo KR, Kvasnicka HM, Wang SA, Bagg A, Barbui T, Branford S, Bueso-Ramos CE, Cortes JE, Dal Cin P, DiNardo CD, Dombret H, Duncavage EJ, Ebert BL, Estey EH, Faccchetti F, Foucar K, Gangat N, Gianelli U, Godley LA, Gökbuget N, Gotlib J, Hellström-Lindberg E, Hobbs GS, Hoffman R, Jabbour EJ, Kiladjian JJ, Larson RA, Le Beau MM, Loh ML, Löwenberg B, Macintyre | Blood. 2022 Sep 15;140(11):1200-1228. doi: 10.1182/blood.2022015850.                       | 2022/6/29 | 国外 |

|   |   |  |           |    |
|---|---|--|-----------|----|
|   | E, Malcovati L, Mullighan CG, Niemeyer C, Odenike OM, Ogawa S, Orfao A, Papaemmanuil E, Passamonti F, Porkka K, Pui CH, Radich JP, Reiter A, Rozman M, Rudelius M, Savona MR, Schiffer CA, Schmitt-Graeff A, Shimamura A, Sierra J, Stock WA, Stone RM, Tallman MS, Thiele J, Tien HF, Tzankov A, Vannucchi AM, Vyas P, Wei AH, Weinberg OK, Wierzbowska A, Cazzola M, Döhner H, Tefferi A. |  |           |    |
| An eltrombopag-induced remission of bone-marrow aplasia accompanied by marked leukoerythroblastosis and splenomegaly                                    | Arita K, Murakami J, Iwaki N, Hosono N, Tasaki T, Tsujikawa T, Okazawa H, Imi T, Nannya Y, Ogawa S, Nakao S.  | Br J Haematol. 2022 Sep;198(5):e75-e77. doi: 10.1111/bjh.18342. Epub 2022 Jun 28.              | 2022/6/29 | 国外 |
| Whole-genome sequencing analysis of an atypical teratoid/rhabdoid tumor in a patient with Phelan-McDermid syndrome: a case report and systematic review | Yamashita H, Arakawa Y, Terada Y, Takeuchi Y, Mineharu Y, Sumiyoshi S, Tokunaga S, Nakajima K, Kawabata N, Tanaka K, Tanji M, Umeda K, Minamiguchi S, Ogawa S, Haga H, Takita J, Miyamoto S   | Brain Tumor Pathol. 2022 Oct;39(4):232-239. doi: 10.1007/s10014-022-00440-7. Epub 2022 Jun 24. | 2022/6/24 | 国外 |
| Genetic Analysis of Pheochromocytoma and Paraganglioma Complicating Cyanotic Congenital Heart Disease   | Ogasawara T, Fujii Y, Kakiuchi N, Shiozawa Y, Sakamoto R, Ogawa Y, Ootani K, Ito E, Tanaka T, Watanabe K, Yoshida Y, Kimura N, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Miyano S, Ogawa S  | J Clin Endocrinol Metab. 2022 Aug 18;107(9):2545-2555. doi: 10.1210/clinem/dgac362.            | 2022/6/22 | 国外 |
| Elderly-onset systemic Epstein-Barr virus-positive T-cell lymphoma of childhood   | Nishikubo M, Hiramoto N, Yamashita D, Imoto H, Sato Y, Okuno Y, Haga H, Nannya Y, Ogawa S, Kimura H, Ishikawa T   | Pathol Int. 2022 Jul;72(7):376-378. doi: 10.1111/pin.13231. Epub 2022 May 24.                  | 2022/5/25 | 国外 |
| Feasibility and clinical utility of comprehensive genomic profiling of hematological malignancies   | Fukuhara S, Oshikawa-Kumade Y, Kogure Y, Shingaki S, Kariyazono H, Kikukawa Y, Koya J, Saito Y, Tabata M, Yoshifuji K, Mizuno K, Miyagi-Maeshima A, Matsushita H, Sugiyama  | Cancer Sci. 2022 Aug;113(8):2763-2777. doi: 10.1111/cas.15427. Epub 2022 Jun 17.               | 2022/5/17 | 国外 |

|   |  |   |           |    |
|---|--|---|-----------|----|
|   | M, Ogawa C, Inamoto Y, Fukuda T, Sugano M, Yamauchi N, Minami Y, Hirata M, Yoshida T, Kohno T, Kohsaka S, Mano H, Shiraishi Y, Ogawa S, Izutsu K, Kataoka K  |   |           |    |
| The landscape of genetic aberrations in myxofibrosarcoma  | Takeuchi Y, Yoshida K, Halik A, Kunitz A, Suzuki H, Kakiuchi N, Shiozawa Y, Yokoyama A, Inoue Y, Hirano T, Yoshizato T, Aoki K, Fujii Y, Nannya Y, Makishima H, Pfizner BM, Bullinger L, Hirata M, Jinnouchi K, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Miyano S, Okamoto T, Haga H, Ogawa S, Damm F | Int J Cancer. 2022 Aug 15;151(4):565-577. doi: 10.1002/ijc.34051. Epub 2022 May 13.     | 2022/4/29 | 国外 |
| Frequent HLA-DR loss on hematopoietic stem progenitor cells in patients with cyclosporine-dependent aplastic anemia carrying HLA-DR15 | Tsuji N, Hosokawa K, Urushihara R, Tanabe M, Katagiri T, Ozawa T, Takamatsu H, Ishiyama K, Yamazaki H, Kishi H, Ogawa S, Nakao S   | Leukemia. 2022 Jun;36(6):1666-1675. doi: 10.1038/s41375-022-01549-6. Epub 2022 Apr 26.  | 2022/4/27 | 国外 |
| Novel TENM3-ALK fusion is an alternate mechanism for ALK activation in neuroblastoma  | Hiwatari M, Seki M, Matsuno R, Yoshida K, Nagasawa T, Sato-Otsubo A, Yamamoto S, Kato M, Watanabe K, Sekiguchi M, Miyano S, Ogawa S, Takita J  | Oncogene. 2022 May;41(20):2789-2797. doi: 10.1038/s41388-022-02301-1. Epub 2022 Apr 11. | 2022/4/12 | 国外 |
| Expansion of Gastric Intestinal Metaplasia with Copy Number Aberrations Contributes to Field Cancerization                            | Kumagai K, Shimizu T, Takai A, Kakiuchi N, Takeuchi Y, Hirano T, Takeda H, Mizuguchi A, Teramura M, Ito T, Iguchi E, Nikaido M, Eso Y, Takahashi K, Ueda Y, Miyamoto S, Obama K, Ogawa S, Marusawa H, Seno H   | Cancer Res. 2022 May 3;82(9):1712-1723. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-21-1523.             | 2022/4/1  | 国外 |
| Prediction of drug candidates for clear cell renal cell carcinoma using a systems biology-based drug repositioning approach           | Li X, Shong K, Kim W, Yuan M, Yang H, Sato Y, Kume H, Ogawa S, Turkez H, Shoaie S, Boren J, Nielsen J, Uhlen M, Zhang C, Mardinoglu A  | EBioMedicine. 2022 Apr;78:103963. doi: 10.1016/j.ebiom.2022.103963. Epub 2022 Mar 25.   | 2022/3/27 | 国外 |
| A high prevalence of myeloid malignancies in progeria with Werner   | Kato H, Maezawa Y, Nishijima D, Iwamoto E, Takeda J, Kanamori T,   | Exp Hematol. 2022 May;109:11-17. doi: 10.1016/j.exphem.2022.02.005. Epub 2022 Feb 28.   | 2022/3/3  | 国外 |

|  |  |   |            |    |
|--|--|---|------------|----|
| syndrome is associated with p53 insufficiency  | 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                                 |   |            |    |
| Complete Bone Marrow Necrosis with Charcot-Leyden Crystals Caused by Myeloid Neoplasm with Mutated <i>NPM1</i> and <i>TET2</i>           | Saito K, Sato T, Notohara K, Nannya Y, Ogawa S, Ueda Y   | Intern Med. 2022 Nov 1;61(21):3265-3269. doi: 10.2169/internalmedicine.8859-21. Epub 2022 Feb 19. | 2022/2/21  | 国外 |
| Childhood acute myeloid leukemia with 5q deletion and <i>HNRNP1-MLLT10</i> fusion: the first case report                                 | Kudo K, Kubota Y, Toki T, Kanezaki R, Kobayashi A, Sato T, Kamio T, Sasaki S, Shiba N, Tomizawa D, Adachi S, Yoshida K, Ogawa S, Seki M, Takita J, Ito E, Terui K  | Blood Adv. 2022 May 24;6(10):3162-3166. doi: 10.1182/bloodadvances.2021006383.                    | 2022/2/9   | 国外 |
| Patient-specific MDS-RS iPSCs define the mis-spliced transcript repertoire and chromatin landscape of <i>SF3B1</i> -mutant HSPCs         | Asimomitis G, Deslauriers AG, Kotini AG, Bernard E, Esposito D, Olszewska M, Spyrou N, Arango Ossa J, Mortera-Blanco T, Koche R, Nannya Y, Malcovati L, Ogawa S, Cazzola M, Aaronson SA, Hellström-Lindberg E, Papaemmanuil E, Papapetrou EP | Blood Adv. 2022 May 24;6(10):2992-3005. doi: 10.1182/bloodadvances.2021006325.                    | 2022/1/18  | 国外 |
| Genome-wide DNA methylation analysis in pediatric acute myeloid leukemia   | Yamato G, Kawai T, Shiba N, Ikeda J, Hara Y, Ohki K, Tsujimoto SI, Kaburagi T, Yoshida K, Shiraishi Y, Miyano S, Kiyokawa N, Tomizawa D, Shimada A, Sotomatsu M, Arakawa H, Adachi S, Taga T, Horibe K, Ogawa S, Hata K, Hayashi Y           | Blood Adv. 2022 Jun 14;6(11):3207-3219. doi: 10.1182/bloodadvances.2021005381.                    | 2022/1/10  | 国外 |
| Oncogenic <i>FGFR1</i> mutation and amplification in common cellular origin in a composite tumor with neuroblastoma and pheochromocytoma | Tasaka K, Ueno H, Yamasaki K, Okuno T, Isobe T, Kimura S, Umeda K, Hara J, Ogawa S, Takita J   | Cancer Sci. 2022 Apr;113(4):1535-1541. doi: 10.1111/cas.15260. Epub 2022 Feb 16.                  | 2021/12/31 | 国外 |
| Genetic features of B-cell lymphoblastic lymphoma with <i>TCF3-PBX1</i>  | Shirai R, Osumi T, Sato-Otsubo A, Nakabayashi K, Mori T,   | Cancer Rep (Hoboken). 2022 Sep;5(9):e1559. doi: 10.1002/cnr2.1559. Epub 2021 Sep                  | 2021/9/23  | 国外 |

|  |   |     |  |  |
|--|---|-----|--|--|
|  | Yoshida M, Yoshida K,<br>Kohri M, Ishihara T,<br>Yasue S, Imamura T,<br>Endo M, Miyamoto S,<br>Ohki K, Sanada M,<br>Kiyokawa N, Ogawa S,<br>Yoshioka T, Hata K,<br>Takagi M, Kato M | 23. |  |  |
|--|---|-----|--|--|

学会等口頭発表リスト

| 発表した成果<br>(発表題目、口頭・<br>ポスター発表の別)   | 発表者氏名<br>(所属機関)  | 発表した場所<br>(学会等名)  | 発表した時期     | 国内・外<br>の別 |
|--|--|---|------------|------------|
| 大規模データ解析<br>と人工知能技術に<br>よるがんの起源と<br>多様性の解明・が<br>んの転移や薬剤耐<br>性に係るメカニズ<br>ム(EMT)について<br>の過去 10 年間の発<br>見を AI が 10 年前の<br>データから一挙に<br>表出 (口演) | 宮野 悟 (東京医科歯科大学)<br>Heewon Park (東京医科歯科大学)<br>丸橋弘治 (富士通研究所) | 「富岳」成果創<br>出加速プログラ<br>ム「研究交流会」<br>(オンライン)   | 2023/3/8   | 国内         |
| 胃がん抗がん剤の<br>感受性・耐性の違い<br>を特徴付ける 遺伝<br>子ネットワーク抽<br>出 (ポスター)   | Heewon Park (東京医科歯科大学)                                     | 「富岳」成果創<br>出加速プログラ<br>ム「研究交流会」  | 2023/3/8   | 国内         |
| Cancer Research<br>Accelerated<br>Supercomputers<br>and AI (口演)  | Satoru Miyano (東京医科歯科大学)                                   | The 5th R-CCS<br>international<br>symposium<br>R-CCS, Kobe  | 2023/2/6   | 国内         |
| デジタル化と AI が<br>拓くヘルスケア DX<br>革新・がん研究に、<br>数学、スパコン、そ<br>して AI を応用した<br>経験から (口演)  | 宮野 悟 (東京医科歯科大学)  | 医薬基盤・健<br>康・栄養研究所<br>セミナー, 大阪<br>府茨木市   | 2023/1/23  | 国内         |
| がんの起源を探る<br>(口演)   | 小川誠司 (京都大学)  | 「大規模デー<br>タ解析と人工知能<br>技術によるがん<br>の起源と多様性<br>の解明」<br>NPO 法人バイ<br>オインフォマテ<br>イクス・ジャパ<br>ン共同開催シン<br>ポジウム (オン<br>ライン) | 2022/12/18 | 国内         |

|  |  |   |                   |           |
|--|--|---|-------------------|-----------|
| <p>胃がん抗がん剤の耐性メカニズム解明を目指す遺伝子ネットワーク解析 (口演)</p>                                   | <p>Heewon Park (東京医科歯科大学)</p>  | <p>「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」<br/>NPO 法人バイオインフォマテイクス・ジャパン共同開催シンポジウム (オンライン)</p> | <p>2022/12/18</p> | <p>国内</p> |
| <p>「未知」を発見する人工知能 (口演)</p>  | <p>丸橋弘治 (富士通研究所)</p>   | <p>「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」<br/>NPO 法人バイオインフォマテイクス・ジャパン共同開催シンポジウム (オンライン)</p> | <p>2022/12/18</p> | <p>国内</p> |
| <p>Clonal evolution of mammary epithelial cells into breast cancers (ポスター)</p> | <p>Tomomi Nishimura, Nobuyuki Kakiuchi, Kenichi Yoshida, Takaki Sakurai, Tatsuki R. Kataoka, Eiji Kondoh, Yoshitsugu Chigusa, Masahiko Kawai, Morio Sawada, Takuya Inoue, Yasuhide Takeuchi, Hirona Maeda, Satoko Baba, Yusuke Shiozawa, Ryunosuke Saiki, Masahiro M. Nakagawa, Yasuhito Nannya, Yotaro Ochi, Tomonori Hirano, Yukiko Inagaki-Kawata, Kosuke Aoki, Masahiro Hirata, Eiji Suzuki, Masahiro Takada, Masahiro Kawashima, Kosuke Kawaguchi, Kenichi Chiba, Yuichi Shiraishi, Junko Takita, Satoru Miyano, Masaki Mandai, Kengo Takeuchi, Hironori Haga, Masakazu Toi and Seishi Ogawa (京都大学)</p> | <p>米国/サンアントニオ</p>   | <p>2022/12/8</p>  | <p>国外</p> |

|   |   |                                    |             |    |
|---|---|------------------------------------|-------------|----|
| Functional roles of DDX41 mutations in the development of myeloid malignancies (口演)   | Ayana Kon, Masahiro M Nakagawa, Keisuke Kataoka, Nobuyuki Kakiuchi, Yotaro Ochi, Hideki Makishima, Manabu Nakayama, Haruhiko Koseki, Yasuhito Nannya, Seishi Ogawa (京都大学)   | Virtual                            | 2022/6/9-17 | 国内 |
| CTX-712, a novel splicing modulator targeting myeloid neoplasms (口演)  | Akinori Yoda, Daisuke Morishita, Yotaro Ochi, Akio Mizutani, June Takeda, Hirokazu Tozaki, Yoshihiko Satoh, Yasuhito Nannya, Hideki Makishima, Hiroshi Miyake, Seishi Ogawa (京都大学)  | 米国/ニューオーリンズ<br>(In-Person/Virtual) | 2022/12/10  | 国外 |
| Molecular landscape of myeloid neoplasms with der(1;q10;p (ポスター)  | Rurika Okuda, Yotaro Ochi, Kazuhisa Chonabayashi, Nobuhiro Hiramoto, Masashi Sanada, Hiroshi Handa, Senji Kasahara, Shinya Sato, Nobuhiro Kanemura, Toshiyuki Kitano, Mizuki Watanabe, Wolfgang Kern, Maria Creignou, Yuichi Shiraishi, Mitsumasa Watanabe, Kensuke Usuki, Shinsaku Imashuku, Eva Hellstrom-Lindberg, Torsten Haferlach, Shigeru Chiba, Nobuo Sezaki, Lee-Yung Shih, Yasushi Miyazaki, Yoshinori Yoshida, Takayuki Ishikawa, Kazuma Ohyashiki, Yoshiko Atsuta, Yusuke Shiozawa, Satoru Miyano, Hideki Makishima, Yasuhito Nannya, Seishi Ogawa (京都大学) | 米国/ニューオーリンズ<br>(In-Person/Virtual) | 2022/12/11  | 国外 |
| Distinct pathogenesis of clonal hematopoiesis revealed by single cell RNA sequencing integrated with highly sensitive genotyping method. (ポスター) | 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 (京都大学)  | New Orleans, Louisiana, USA        | 2022/12/10  | 国外 |
| Clinical Impacts of Germline DDX41 Mutations on Myeloid Neoplasms. (口演)   | Hideki Makishima, Yasuhito Nannya, June Takeda, Yukihide Momozawa, Ryunosuke Saiki, Tetsuichi Yoshizato, Yoshiko Atsuta, Yuka Iijima-Yamashita, Kenichi Yoshida, Yuichi Shiraishi, Yasunobu Nagata, Yusuke Shiozawa, Makoto Onizuka, Kenichi Chiba, Hiroko Tanaka, Nobuyuki Kakiuchi, Yotaro Ochi, Hiroo Ueno, Hidehiro Itonaga, Yoshinobu Kanda, Masashi Sanada,   | 米国/ニューオーリンズ<br>(In-Person/Virtual) | 2022/12/10  | 国外 |

|   |   |                                 |            |    |
|---|---|---------------------------------|------------|----|
|   | Ayana Kon, Yasushi Miyazaki, Keizo Horibe, Maria Creignou, Magnus Tobiasson, Hisashi Tsurumi, Senji Kasahara, Chantana Polprasert, Eva Hellstrom Lindberg, Akifumi Kondo Takaori, Toru Kiguchi, Mario Cazzola, Fumihiko Matsuda, Kazuma Ohyashiki, Jaroslaw P. Maciejewski, Torsten Haferlach, Yoichiro Kamatani, Michiaki Kubo, Satoru Miyano, Seishi Ogawa (京都大学)   |                                 |            |    |
| Mis-splicing due to somatic U2AF2 mutations in myeloid neoplasms (ポスター)   | Xingxing Qi, Testuichi Yoshizato, Yasuhito Nannya, Masahiro M Nakagawa, Takuto Mori, Ayana Kon , Akinori Yoda, Yotaro Ochi, June Takeda, Ryunosuke Saiki,Zhao Lanying, Torsten Haferlach,Nobuhiro Kanemura, Kasahara Senji,Yoshihara Satoshi,Kitano Toshiyuki,Eva Hellström Lindberg,Miyazaki Yasushi, Luca Malcovati,Kamijo Rena,Doi Yukiko,Chantana Polprasert, Ohyashiki Kazuma,Hideki Makishima,and Seishi Ogawa (京都大学)                   | 米国/ニューオーリンズ (In-Person/Virtual) | 2022/12/10 | 国外 |
| Cooperative effects of SRSF2 and STAG2 mutations on development of myelodysplastic syndrome and its related disorders. (ポスター) | Takuto Mori, Yotaro Ochi, Ayana Kon, Tetsuichi Yoshizato, Haruhiko Koseki, Manabu Nakayama, Akinori Yoda, Masahiro M Nakagawa, June Takeda, Ryunosuke Saiki, Rurika Okuda, Yasunobu Nagata, Kenichi Yoshida, Masashi Sanada, Hideki Makishima, Akifumi Takaori-Kondo, Jaroslaw P. Maciejewski, Yoshiko Atsuta, Torsten Haferlach, Yasuhito Nannya, Seishi Ogawa (京都大学)  | 米国/ニューオーリンズ (In-Person/Virtual) | 2022/12/10 | 国外 |
| Detailed analysis of the impact of clonal hematopoiesis on the risk of severe COVID-19 infection (口演)                         | Ryunosuke Saiki, Ho Namkoong, Ryuya Eda, Kyuto Sonehara, Qingbo S Wang, Takanori Hasegawa, Yukihide Momozawa, Hideki Makishima, Yasuhito Nannya, Nobuyuki Kakiuchi, Chikashi Terao, Yuichi Shiraishi, Kenichi Chiba, Hiroko Tanaka, Koichi Matsuda, Takayuki Morisaki, Yoshinori Murakami, Yoichiro Kamatani, Michiaki Kubo, Akinori Kimura, Seiya Imoto, Satoru Miyano, Takanori Kanai, Koichi Fukunaga, Yukinori Okada, Seishi Ogawa (京都大学) | New Orleans, Louisiana, USA     | 2022/12/15 | 国内 |

|  |   |   |            |    |
|--|---|---|------------|----|
| A novel drug response network analysis on supercomputers uncovered gastric cancer drug sensitivity mechanism (口頭、招待講演) | Heewon Park (東京医科歯科大学)<br>Satoru Miyano (東京医科歯科大学)                            | The 21 <sup>st</sup> International Cofrence on Systems Biology, Berlin, Germany | 2022/10/9  | 海外 |
| XAI × Fugaku uncovered EMT mechanisms via cancer characteristic specific gene network analysis (口頭、招待講演)               | Heewon Park (東京医科歯科大学)<br>Koji Maruhashi (富士通研究所)<br>Satoru Miyano (東京医科歯科大学) | The 21 <sup>st</sup> International Cofrence on Systems Biology, Berlin, Germany | 2022/10/9  | 海外 |
| AI-supported Healthcare System in Japan Society 5.0 (口演)   | Satoru Miyano (東京医科歯科大学)  | Khon Kaen University Symposium, The Prince Park Tower Tokyo                     | 2022/10/7  | 国内 |
| Supercomputer and AI changed cancer research and therapeutics (口演)   | Satoru Miyano (東京医科歯科大学)  | The 5 <sup>th</sup> Humanics Symposium, The University of Tsukuba (Online)      | 2022/09/26 | 国内 |
| ヘルスケアの未来～DSCが拓くもの～ (口演)  | 宮野 悟 (東京医科歯科大学)   | 東京医科歯科大学 M&D データ科学センター2周年記念シンポジウム、東京  | 2022/09/17 | 国内 |
| がん研究に、数学、スパコン、そしてAI (口演)   | 宮野 悟 (東京医科歯科大学)   | SIP AI ホスピタル第44回事業マネジメント会議、東京   | 2022/07/19 | 国内 |
| がん研究に、数学、スパコン、そしてAI (口演)   | 宮野 悟 (東京医科歯科大学)   | 群馬県立中央中等教育学校特別講義  | 2022/06/16 | 国内 |

|   |   |                                    |             |    |
|---|---|------------------------------------|-------------|----|
| コヒーシオン遺伝子変異によるMDS発症機構（口演）   | 越智陽太郎（京都大学）   | 東京                                 | 2022/6/4    | 国内 |
| がんゲノム解析のためのデータ解析プロセスと時間、計算機資源、及び費用 - 全ゲノム解析から始める的確な治療選択のために（口演）                     | 宮野 悟（東京医科歯科大学）  | 第4回 ゲノム医療推進研究会, ルポール麹町, 東京         | 2022/5/11   | 国内 |
| ビッグデータサイエンスと倫理（口演）  | 宮野 悟（東京医科歯科大学）  | 第2回神戸大学医学部附属病院バイオリソースセンター勉強会, 神戸   | 2022/4/27   | 国内 |
| CTX-712, a novel splicing modulator targeting myeloid neoplasms（ポスター）               | Akinori Yoda, Daisuke Morishita, Yotaro Ochi, Akio Mizutani, June Takeda, Hirokazu Tozaki, Yoshihiko Satoh, Yasuhito Nannya, Hideki Makishima, Hiroshi Miyake, Seishi Ogawa（京都大学）   | 米国/ニューオーリンズ<br>(In-Person/Virtual) | 2022/4/8-13 | 国外 |
| Clonal evolution of mammary epithelial cells into breast cancers（ポスター）              | Tomomi Nishimura, Nobuyuki Kakiuchi, Kenichi Yoshida, Yasuhide Takeuchi, Hirona Maeda, Yusuke Shiozawa, Masahiro M. Nakagawa, Ryunosuke Saiki, Yotaro Ochi, Tomonori Hirano, Yukiko Kawata, Kosuke Aoki, Masahiro Hirata, Tatsuki R. Kataoka, Takaki Sakurai, Satoko Baba, Yuichi Shiraishi, Kenichi Chiba, Kengo Takeuchi, Hironori Haga, Satoru Miyano, Masakazu Toi, and Seishi Ogawa（京都大学）                          | 米国/ニューオーリンズ<br>(In-Person/Virtual) | 2022/4/8-13 | 国外 |
| Amplified EPOR/JAK2 genes define a unique subtype of acute erythroid leukemia（ポスター） | 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, Nobuhiro Hiramoto, Takayuki Ishikawa, Akifumi Takaori-Kondo, Hiroko Tanaka, Kensuke Usuki, | 米国/ニューオーリンズ<br>(In-Person/Virtual) | 2022/4/8-13 | 国外 |

|  |  |                                 |             |    |
|--|--|---------------------------------|-------------|----|
|  | Shuichi Miyawaki , Satoru Miyano , Arnold Ganser , Michael Heuser , Felicitas Thol , Ming-Chung Kuo , Hideki Makishima and Seishi Ogawa (京都大学)   |                                 |             |    |
| Genetic analysis of metachronous pancreatic cancers (口演)   | 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 (京都大学)   | 米国/ニューオーリンズ (In-Person/Virtual) | 2022/4/8    | 国外 |
| Unbalanced translocation der(1;10)(p11;p11) as a distinct sub-type in myelodysplastic syndromes (ポスター)                         | Rurika Okuda, Yotaro Ochi, Maria Creignou, Hideki Makishima, Tetsuichi Yoshizato, Yasunobu Nagata, June Takeda, Kenichi Yoshida, Masashi Sanada, Yusuke Shiozawa, Ayana Kon, Yuichi Shiraishi, Satoru Miyano, Kazuhisa Chonabayashi, Wolfgang Kern, Constance Regina Baer, Niroshan Nadarajah, Claudia Haferlach, Yoshiko Atsuta, Senji Kasahara, Hiroshi Handa, Shigeru Chiba, Kazuma Ohyashiki, Torsten Haferlach, Nobuhiro Hiramoto, Takayuki Ishikawa, Lee-Yung Shih, Shinsaku Imashuku, Yoshinori Yoshida, Eva Hellstrom-Lindberg, Yasuhito Nannya, Seishi Ogawa (京都大学) | Virtual                         | 6/9-17/2022 | 国外 |
| Clonal evolution and clinical implications of genetic abnormalities in blastic transformation of chronic myeloid leukemia (口演) | Yotaro Ochi (京都大学)   | 長崎/日本                           | 2022/5/29   | 国外 |
| Sequential acquisition of molecular defects in MDS. (口演)   | Hideki Makishima (京都大学)  | 中国/南京                           | 2022/9/17   | 国外 |

|  |  |  |           |    |
|--|--|--|-----------|----|
| Amplified EPOR/JAK2 genes define a unique subtype of acute erythroid leukemia (ポスター) | 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 Ganser , Michael Heuser , Felicitas Thol , Ming-Chung Kuo , Hideki Makishima and Seishi Ogawa (京都大学) | オーストリア/<br>ウィーン<br>(In-Person/Vi<br>rtual) | 2022/6/10 | 国外 |
| Clonal expansion in normal tissues (口演)  | Nobuyuki Kakiuchi (京都大学)   | 札幌   | 2022/6/24 | 国内 |
| Molecular mechanism of leukemogenesis caused by cohesin mutations (口演)               | Yotaro Ochi, Hiroshi I Suzuki, Seishi Ogawa (京都大学)   | 横浜   | 2022/9/30 | 国内 |
| Clonal expansion in bile duct associated with chronic inflammation (口演)              | Hirona Maeda·Nobuyuki Kakiuchi, Takashi Ito, Eri Ogawa, Masahiro Shiokawa, Norimitsu Uza, Yoko Tanaka, Yasuhito Nanya, Hideki Makishima, Hiroaki Yasuda, Yuzo Kodama, Shinji Uemoto, Satoru Miyano, Seishi Ogawa (京都大学)  | 横浜   | 2022/9/29 | 国内 |
| Clonal expansion in bile duct associated with chronic inflammation (ポスター)            | Hirona Maeda·Nobuyuki Kakiuchi, Takashi Ito, Eri Ogawa, Masahiro Shiokawa, Norimitsu Uza, Yoko Tanaka, Yasuhito Nanya, Hideki Makishima, Hiroaki Yasuda, Yuzo Kodama, Shinji Uemoto, Satoru Miyano, Seishi Ogawa (京都大学)  | 横浜   | 2022/9/29 | 国内 |
| クローン進化に基づく病態解明 (口演)  | Nobuyuki Kakiuchi (京都大学)   | 横浜   | 2022/9/29 | 国内 |

|  |   |    |            |    |
|--|---|----|------------|----|
| Clonal evolution in normal and cancer tissues/正常およびがん組織におけるクローン進化 (口演)                             | Nobuyuki Kakiuchi (京都大学)  | 横浜 | 2022/10/1  | 国内 |
| Integrated analysis of gene mutations and copy number alterations in clonal hematopoiesis (口演)     | 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 Murakami11, Yoichiro Kamatani, Shuichi Matsuda, Michiaki Kubo, Satoru Miyano, Hideki Makishima, Seishi Ogawa (京都大学) | 横浜 | 2022/9/30  | 国内 |
| The landscape of genetic alterations in clonal hematopoiesis and impacts on clinical outcomes (口演) | 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 Murakami11, Yoichiro Kamatani, Shuichi Matsuda, Michiaki Kubo, Satoru Miyano, Hideki Makishima, Seishi Ogawa (京都大学) | 横浜 | 2022/10/1  | 国内 |
| 異時性・同時性多発膀胱癌の遺伝子解析 (口演)  | 平野 智紀、増井 俊彦、小川 誠司 (京都大学)  | 東京 | 2022/4/23  | 国内 |
| 異時性・同時性多発膀胱癌の遺伝子解析 (口演)  | 平野智紀、垣内伸之、瀧本郁久、筑後孝紀、中西梨沙、安田宗司、横出正隆、松本慎平、村本雄哉、太田彩貴子、中村武晴、岡田浩和、曾我部裕子、美馬淳志、上田樹、栗田威、西川義浩、丸野貴久、松森友昭、塩川雅広、宇座徳光、妹尾浩 (京都大学)   | 博多 | 2022/10/26 | 国内 |
| 正常乳管上皮細胞から乳癌に至るクローン進化 (口演)   | 西村 友美, 垣内 伸之, 吉田 健一, 竹内 康英, 前田 紘奈, 南谷 泰仁, 塩澤 裕介, 中川 正宏, 越智陽太郎, 佐伯 龍之介, 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 (京都大学)  | 横浜 | 2022/7/2   | 国内 |

|   |  |    |           |    |
|---|--|----|-----------|----|
| Elucidating the mechanism of clonal evolution of DDX41 mutated cells in myeloid malignancies (口演) | Ayana Kon, Masahiro M Nakagawa, Keisuke Kataoka, Hideki Makishima, Manabu Nakayama, Haruhiko Koseki, Yasuhito Nannya, Seishi Ogawa (京都大学)  | 横浜 | 2022/9/29 | 国内 |
| CTX-712, a novel splicing modulator targeting myeloid neoplasms (口演)                              | Akinori Yoda, Daisuke Morishita, Yotaro Ochi, Akio Mizutani, June Takeda, Hirokazu Tozaki, Yoshihiko Satoh, Yasuhito Nannya, Hideki Makishima, Hiroshi Miyake, Seishi Ogawa (京都大学)   | 横浜 | 2022/9/30 | 国内 |
| 不均衡転座 der(1;q10;p を有する MDS と関連疾患の特徴 (口演)  | Rurika Okuda, Yotaro Ochi, Kazuhisa Chonabayashi, Masashi Sanada, Hiroshi Handa, Yuichi Shiraishi, Shigeru Chiba, Takayuki Ishikawa, Kazuma Ohyashiki, Yoshiko Atsuta, Satoru Miyano, Hideki Makishima, Yasuhito Nannya, Seishi Ogawa (京都大学)   | 横浜 | 2022/9/30 | 国内 |
| Clonal evolution of mammary epithelial cells into breast cancers (口演)                             | Tomomi Nishimura, Nobuyuki Kakiuchi, Kenichi Yoshida, Takaki Sakurai, Tatsuki R. Kataoka, Morio Sawada, Yasuhide Takeuchi, Hirona Maeda, Satoko Baba, Junko Takita, Satoru Miyano, Masaki Mandai, Kengo Takeuchi, Hironori Haga, Masakazu Toi, and Seishi Ogawa (京都大学)   | 横浜 | 2022/10/1 | 国内 |
| Clonal expansion with driver mutations in human normal endometrium (ポスター)                         | Koichi Watanabe, Nobuyuki Kakiuchi, Shiro Takamatsu, Sachiko Kitamura, Mana Taki, Koji Yamanoi, Ryusuke Murakami, Ken Yamaguchi, Junzo Hamanishi, Hiroko Tanaka, Satoru Miyano, Masaki Mandai, Seishi Ogawa (京都大学)   | 横浜 | 2022/9/29 | 国内 |
| Mis-splicing due to somatic U2AF2 mutations in myeloid neoplasms (ポスター)                           | Xingxing Qi, Testuichi Yoshizatoi, Yasuhito Nannya, Masahiro M Nakagawa, Takuto Mori, Ayana Kon, Akinori Yoda, Yotaro Ochi, June Takeda, Ryunosuke Saiki, Zhao Lanying, Torsten Haferlach, Nobuhiro Kanemura, Kasahara Senji, Yoshihara Satoshi, Kitano Toshiyuki, Eva Hellström Lindberg, Miyazaki Yasushi, Luca Malcovati, Kamijo Rena, Doi Yukiko, Chantana Polprasert, Ohyashiki Kazuma, Hideki Makishima, and Seishi Ogawa (京都大学) | 横浜 | 2022/9/30 | 国内 |

|   |  |    |            |    |
|---|--|----|------------|----|
| Cooperative effects of SRSF2 and STAG2 mutations on development of myelodysplastic syndrome and its related disorders. (口演) | Takuto Mori, Yotaro Ochi, Ayana Kon, Tetsuichi Yoshizato, Haruhiko Koseki, Manabu Nakayama, Akinori Yoda, Masahiro M Nakagawa, June Takeda, Ryunosuke Saiki, Rurika Okuda, Yasunobu Nagata, Kenichi Yoshida, Masashi Sanada, Hideki Makishima, Akifumi Takaori-Kondo, Jaroslaw P. Maciejewski, Yoshiko Atsuta, Torsten Haferlach, Yasuhito Nannya, Seishi Ogawa (京都大学)   | 横浜 | 2022/10/1  | 国内 |
| Genomic analysis of normal kidney (ポスター)  | Kosuke Ieiri, Nobuyuki Kakiuchi, Yoichi Fujii, Tomonori Hirano, Tomomi Nishimura, Hirona Maeda, Tatsuki Ogasawara, Yoshihiro Ishida, Yoshikage Inoue, Satoru Miyano, Masaki Shiota, Junichi Inokuchi, Hideki Makishima, Masatoshi Eto and Seishi Ogawa (京都大学)  | 横浜 | 2022/9/29  | 国内 |
| Genetic analysis of synchronous and/or metachronous multiple pancreatic cancers (口演)  | Tomonori Hirano, Nobuyuki Kakiuchi, Yasuhide Takeuchi, Toshihiko Masu, Yuichi Shiraishi, Satoru Miyano, Norimitsu Uza, Yuzo Kodama, Atshiro Masuda, Takeshi Tanaka, Hiroshi Seno, and Seishi Ogawa (京都大学)  | 横浜 | 2022/9/29  | 国内 |
| CTX-712, a novel splicing modulator targeting myeloid neoplasms (口演)  | Akinori Yoda, Daisuke Morishita, Yotaro Ochi, Akio Mizutani, June Takeda, Hirokazu Tozaki, Yoshihiko Satoh, Yasuhito Nannya, Hideki Makishima, Hiroshi Miyake, Seishi Ogawa (京都大学)   | 福岡 | 2022/10/16 | 国内 |
| der(1; q10; p as a distinct subtype in myelodysplastic syndromes (口演)   | Rurika Okuda, Yotaro Ochi, Kazuhisa Chonabayashi, Nobuhiro Hiramoto, Masashi Sanada, Hiroshi Handa, Senji Kasahara, Shinya Sato, Nobuhiro Kanemura, Toshiyuki Kitano, Mizuki Watanabe, Yuichi Shiraishi, Mitsumasa Watanabe, Kensuke Usuki, Shinsaku Imashuku, Shigeru Chiba, Nobuo Sezaki, Yasushi Miyazaki, Yoshinori Yoshida, Takayuki Ishikawa, Kazuma Ohyashiki, Yoshiko Atsuta, Yusuke Shiozawa, Satoru Miyano, Hideki Makishima, Yasuhito Nannya, Seishi Ogawa (京都大学) | 福岡 | 2022/10/16 | 国内 |

|   |  |    |            |    |
|---|--|----|------------|----|
| Cooperative effects of SRSF2 and STAG2 mutations on development of myelodysplastic syndrome and its related disorders. (口演) | Takuto Mori, Yotaro Ochi, Ayana Kon, Tetsuichi Yoshizato, Haruhiko Koseki, Manabu Nakayama, Akinori Yoda, Masahiro M Nakagawa, June Takeda, Ryunosuke Saiki, Rurika Okuda, Yasunobu Nagata, Kenichi Yoshida, Masashi Sanada, Hideki Makishima, Akifumi Takaori-Kondo, Jaroslaw P. Maciejewski, Yoshiko Atsuta, Torsten Haferlach, Yasuhito Nannya, Seishi Ogawa (京都大学) | 福岡 | 2022/10/14 | 国内 |
| Elucidating the mechanism of clonal evolution of DDX41 mutated cells in myeloid malignancies (口演)                           | Ayana Kon, Masahiro M Nakagawa, Keisuke Kataoka, Hideki Makishima, Manabu Nakayama, Haruhiko Koseki, Yasuhito Nannya, Seishi Ogawa (京都大学)  | 福岡 | 2022/10/14 | 国内 |
| コヒーシオン遺伝子変異による白血病発症の分子機構 (ポスター)   | 越智陽太郎 (京都大学)   | 淡路 | 2023/3/5   | 国内 |
| Distinct pathogenesis of clonal hematopoiesis revealed by single-cell multi-omics sequencing. (口演)                          | Masahiro M Nakagawa, Ryosaku Inagaki, Yutaka Kuroda, Yasuhito Nannya, Ryunosuke Saiki, Yotaro Ochi, June Takeda, Zhao Lanying, Xingxing Qi, Akinori Yoda, Ayana Kon, Nobuyuki Kakiuchi, Hideki Makishima, Shuichi Matsuda and Seishi Ogawa (京都大学)  | 福岡 | 2022/10/14 | 国内 |
| Distinct pathogenesis of clonal hematopoiesis revealed by single-cell multi-omics sequencing. (口演)                          | Masahiro M Nakagawa, Ryosaku Inagaki, Yasuhito Nannya, Ryunosuke Saiki, Yotaro Ochi, June Takeda, Zhao Lanying, Xingxing Qi, Akinori Yoda, Ayana Kon, Nobuyuki Kakiuchi, Hideki Makishima, Shuichi Matsuda and Seishi Ogawa (京都大学)   | 横浜 | 2022/9/30  | 国内 |
| Germline DDX41 mutations define a unique subtype of myeloid neoplasms. (口演)   | Hideki Makishima, Yasuhito Nannya, June Takeda, Yukihide Momozawa, Ryunosuke Saiki, Tetsuichi Yoshizato, Yoshiko Atsuta, Yuka Iijima-Yamashita, Kenichi Yoshida, Yuichi Shiraishi, Yasunobu Nagata, Yusuke Shiozawa, Makoto Onizuka, Kenichi Chiba, Hiroko Tanaka, Nobuyuki Kakiuchi, Yotaro Ochi, Hiroo Ueno, Hidehiro Itonaga, Yoshinobu Kanda, Masashi Sanada,      | 横浜 | 2022/9/29  | 国内 |

|  |   |    |            |    |
|--|---|----|------------|----|
|  | Ayana Kon, Yasushi Miyazaki, Keizo Horibe, Maria Creignou, Magnus Tobiasson, Hisashi Tsurumi, Senji Kasahara, Chantana Polprasert, Eva Hellstrom Lindberg, Akifumi Kondo Takaori, Toru Kiguchi, Mario Cazzola, Fumihiko Matsuda, Kazuma Ohyashiki, Jaroslaw P. Maciejewski, Torsten Haferlach, Yoichiro Kamatani, Michiaki Kubo, Satoru Miyano, Seishi Ogawa (京都大学)   |    |            |    |
| Germline DDX41 mutations define a unique subtype of myeloid neoplasms. (口演)      | Hideki Makishima, Yasuhito Nannya, June Takeda, Yukihide Momozawa, Ryunosuke Saiki, Tetsuichi Yoshizato, Yoshiko Atsuta, Yuka Iijima-Yamashita, Kenichi Yoshida, Yuichi Shiraishi, Yasunobu Nagata, Yusuke Shiozawa, Makoto Onizuka, Kenichi Chiba, Hiroko Tanaka, Nobuyuki Kakiuchi, Yotaro Ochi, Hiroo Ueno, Hidehiro Itonaga, Yoshinobu Kanda, Masashi Sanada, Ayana Kon, Yasushi Miyazaki, Keizo Horibe, Maria Creignou, Magnus Tobiasson, Hisashi Tsurumi, Senji Kasahara, Chantana Polprasert, Eva Hellstrom Lindberg, Akifumi Kondo Takaori, Toru Kiguchi, Mario Cazzola, Fumihiko Matsuda, Kazuma Ohyashiki, Jaroslaw P. Maciejewski, Torsten Haferlach, Yoichiro Kamatani, Michiaki Kubo, Satoru Miyano, Seishi Ogawa (京都大学) | 福岡 | 2022/10/14 | 国内 |
| 再生不良性貧血・発作性夜間血色素尿に潜むクローン性造血 (口演)   | 牧島 秀樹 (京都大学)  | 福岡 | 2022/10/16 | 国内 |
| The impact of clonal hematopoiesis on the risk of severe COVID-19 infection (口演) | Ryunosuke Saiki, Ho Namkoong, Ryuya Eda, Kyuto Sonehara, Qingbo S Wang, Takanori Hasegawa, Yukihide Momozawa, Hideki Makishima, Yasuhito Nannya, Nobuyuki Kakiuchi, Chikashi Terao, Yuichi Shiraishi, Kenichi Chiba, Hiroko Tanaka, Koichi Matsuda, Takayuki Morisaki, Yoshinori Murakami, Yoichiro Kamatani, Michiaki Kubo, Akinori Kimura, Seiya Imoto, Satoru Miyano, Takanori Kanai, Koichi Fukunaga, Yukinori Okada, Seishi Ogawa (京都大学)   | 福岡 | 2022/10/14 | 国内 |

|  |  |                                    |           |    |
|--|--|------------------------------------|-----------|----|
| 正常組織におけるクローン拡大と発がん (口演)  | Nobuyuki Kakiuchi (京都大学)   | 京都                                 | 2022/7/1  | 国内 |
| 個体内細胞進化の多様性 (口演)   | Nobuyuki Kakiuchi (京都大学)   | 東京                                 | 2022/7/28 | 国内 |
| 潰瘍性大腸炎における大腸粘膜のクローン進化から考える細胞の個体内進化 (口演)                                    | Nobuyuki Kakiuchi (京都大学)   | 大阪                                 | 2022/9/24 | 国内 |
| 遺伝子変異クローンによる正常組織の再構築と発がん (口演)  | Nobuyuki Kakiuchi (京都大学)   | Web                                | 2022/11/5 | 国内 |
| Molecular classification and risk stratification of colorectal cancer (口演) | Yoshikage Inoue, Nobuyuki Kakiuchi, Kenichi Yoshida, Yasuhito Nanya, Yusuke Shiozawa, Yasuhide Takeuchi, Yoichi Fujii, Yuichi Shiraishi, Kenichi Chiba, Tetsuichi Yoshizato, Youko Tanaka, Satoshi Nagayama, Kazutaka Obama, Satoru Miyano and Seishi Ogawa (京都大学) | 横浜                                 | 2022/10/1 | 国内 |
| Molecular classification and risk stratification of colorectal cancer (口演) | Yoshikage Inoue, Nobuyuki Kakiuchi, Kenichi Yoshida, Yasuhito Nanya, Yusuke Shiozawa, Yasuhide Takeuchi, Yoichi Fujii, Yuichi Shiraishi, Kenichi Chiba, Tetsuichi Yoshizato, Youko Tanaka, Satoshi Nagayama, Kazutaka Obama, Satoru Miyano and Seishi Ogawa (京都大学) | 米国/ニューオーリンズ<br>(In-Person/Virtual) | 2022/4/8  | 国内 |
| Clonal evolution in normal tissues (口演)                                    | Seishi Ogawa (京都大学)  | 韓国 (Web)                           | 2022/6/17 | 国内 |

|   |                     |     |            |    |
|---|---------------------|-----|------------|----|
| 遺伝子変異とゲノムコピー数以上からみた日本人集団におけるクローン性造血 (口演)  | Seishi Ogawa (京都大学) | Web | 2022/9/18  | 国内 |
| 先端ゲノム技術によるリンパ腫の病態解明 (口演)  | Seishi Ogawa (京都大学) | 福岡  | 2022/10/16 | 国内 |
| Understanding of life history of cancer and early diagnosis/prevention of cancer (口演) | Seishi Ogawa (京都大学) | 横浜  | 2022/9/30  | 国内 |