

厚労科学研究費補助金（がん対策推進総合研究事業）

分担研究年度終了報告書

遺伝子パネル検査による遺伝子プロファイリングに基づく複数の標的治療に関する
患者申出療養に関する研究

研究分担者 小川誠司 京都大学医学部腫瘍生物学講座

研究要旨

全ゲノム解析は、これまで行われた全エクソン解析や標的シーケンスでは捉えることができない異常を検出することで、より広範な異常のプロファイルが得られることが期待できる一方、標的を限定した解析方法と比べると検出感度が低下し、小さな変異やサブクローン構造の把握には適さない可能性がある。そこで、本研究では大腸癌検体をもちいた高深度の全ゲノムシーケンスや、経時的に採取された造血器腫瘍検体の全ゲノムシーケンスを解析し、全ゲノムシーケンスの実行可能性や解析性能の評価を行った。その結果、全ゲノムシーケンスに対して、解析にGPUを用いることで必要時間が大きく短縮できること、腫瘍 100~200x、正常 50x 強の深度を用いたシーケンスにより腫瘍内サブクローン構造の解析が可能であること、100x の深度では低アレル域の感度が低いこと、経時的検体の解析によってクローン構造の変化が観察できることなどが示された。現在、異なるデータ解析手法の比較や、全ゲノムメチル化シーケンスや、全ゲノムシーケンスを中心とした様々な解析を組み合わせることで包括的な病態の解明を進めるべく、大腸オルガノイドを用いた長鎖シーケンスなど新規技術の検討が進行中である。

A. 研究目的

本研究では①全ゲノム解析におけるシーケンス深度と検出感度の関係を調べること、②深度を高めた全ゲノム解析(腫瘍 200x, 正常コントロール 100x)の実行可能性と、変異やサブクローン構造の検出性能を検証すること、③同一患者から経時的に複数のポイントで採取された検体を用いて全ゲノム解析を行うことで、病態の変化に伴うクローン構造の変化の検出の可能性を検証することを目的とする。

B. 研究方法

研究項目①：ヒト大腸癌 5 症例(腫瘍 5 検体、正常コントロール 5 検体、計 10 検体)について、従来法(深度：腫瘍 50x、正常 30x)よりもよりディープにシーケンスを行う(深度：腫瘍 200x、正常 100x)。

研究項目②：得られたシーケンスデータをヒトリファレンスゲノムにマッピングする際に、従来の CPU を用いた演算法と新たな GPU を用いた演算法の実施時間を計測し、解析に要する時間を比較する。

研究項目③：サブクローンの検出能力の比較は、得られたシーケンスデータをランダムにダウンサンプリングし(深度：腫瘍 100x および 50x、正常 50x および 30x)、データ量によって検出できるサブクローンの腫瘍内分画サイズを検討する。また、アーチファクトについても検討する。

研究項目④：時系列的なクローン構造の変化を評価するため、複数のタイミングで検体が採取された 25 症例の造血器腫瘍の症例について、異なるタイミングの検体の全ゲノムシーケンスを実施した (図 1)。

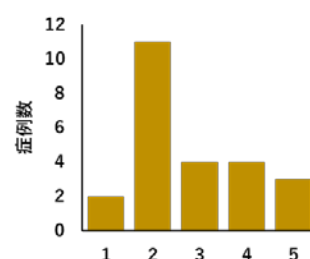
1 症例あたり 1-5 回の測定を実施した (図 2)。

シーケンス解析の深度は x100 を基本としたが、解析深度の増加に伴う精度の改善を評価するため、一例では x150 で評価を行った。これらの症例では標的シーケンスが行われているため、標的シーケンスをゴールドスタンダードとした際の全ゲノム解析の感度も検討した。このうち 7 例は、2020 年の調査で生存が確認されている。

図 1：症例数と診断内訳

疾患	症例数
ALL	1
AML	7
CML	1
MDS	14
MDS/MPN	1
MPN	1
	25

図 2：症例あたり測定回数



(倫理面への配慮)

本研究で実施される臨床検体を用いた遺伝子解析研究は、「ヒトゲノム・遺伝子に関する倫理指針」を遵守し、事前に臨床検体提供施設の倫理委員会の承認を得た上で、研究対象者から文書による同意を得た上で研究を行う。本研究計画にある遺伝子解析研究内容を含む研究計画は京都大学「医の倫理委員会」に承認されている(「固形腫瘍における遺伝子異常の網羅的解析(G605)」、「造血器腫瘍における遺伝子異常の網羅的解析(G608)」)。本研究目的に採取された検体は、採取施設において連結可能匿名化がなされ、個人情報をもたない試料が遺伝子解析施設に提供され、遺伝子解析およびデータ解析に携わる者は、個人情報を知らない。これらの情報は厳重な管理を行い、第三者に知られないように通常可能な最大限のセキュリティ対策のもと、解析担当者以外はデータにアクセスできないように管理し、情報の漏えいの防止に努める。

組換え DNA 実験に関しては、遺伝子組換え生物等の第二種使用等拡散防止措置を講じ、機関承認を受けた上で遺伝子改変マウスに関わる実験を行う。動物実験に関しては、動物愛護の観点から、平成 18 年文部科学省告示第 71 号「研究機関等における動物実験等の実施に関する基本指針」および所属機関ごとにそれぞれ「京都大学における動物実験の実施に関する規程」「慶応義塾動物実験規定」を遵守して行う。

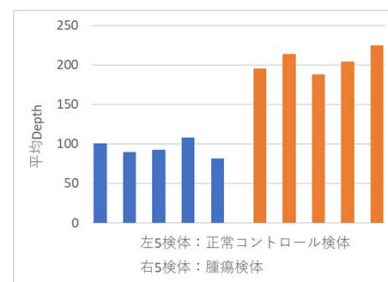
C. 研究結果

研究項目①：

腫瘍および正常コントロール検体から抽出したゲノムDNAを用いてPCR Free でシーケンスライブラリを作成し、Illumina 社 NovaSeq 6000 でシーケンスを実施した。

腫瘍および正常検体について、概ね目標深度のデータを取得した(図3)。

図3: 全ゲノム解析の深度



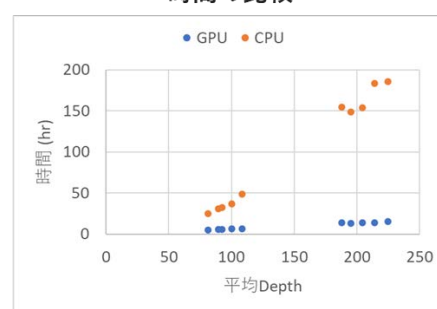
研究項目②：

東京大学医科学研究所ヒトゲノム解析センターのスーパーコンピュータ Shirokane において、得られたシーケンスデータをヒトリファレンス配列にマッピングを行った。この際、演算装置として従来のCPUを用いたパイプラインと、新たにGPUを用いたパイプラインによる解析を実施し、両方で解析に要する時間を比較した。

深度 100x ではGPUはCPUに比較して4.9-7.2倍、深度 200x では11-13倍高速であった(図4)。

本解析では1つのデータあたりGPU4基を使用し、深度 100x で平均 1.45 日、深度 200x で平均 6.88 日を要した。現在、Shirokane ではGPU 演算装置 80 基 (8 基×10 ノード)を備えているが、将来、大規模に全ゲノム解析を実施する際にはGPU 演算装置の拡充は必須であると考えられた。

図4: 全CPUとGPUを用いた計算処理時間の比較

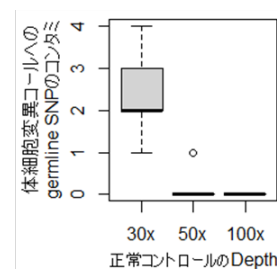


研究項目③：

germline SNP および体細胞変異コールはShirokaneのGenomon2パイプラインを用いて実施した。

(i) 体細胞変異コールへのgermline SNPのコンタミネーションの評価
germline SNPと判明しているvariantが腫瘍細胞検体に誤ってコールされることがある。その偽陽性コールはシーケンス深度に依存するため、正常コントロールの深度によって偽陽性コールがどの程度検出されるかを検討した。正常コントロールの深度が30xでもSNPのコンタミネーション数は~4個と非常に少なかった(図5)。この観点からは正常コントロール検体の深度は30xで十分であると考えられた。

図5: 正常コントロールの深度と偽陽性コールの数

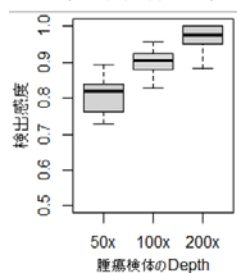


(ii) 体細胞変異の検出感度・正確性の評価 ～正常コントロールの深度～

腫瘍検体の深度を一定としたときに、正常コントロール検体の深度が体細胞変異コールに与える影響を検討した。各ペア検体において、深度：腫瘍 200x、正常コントロール 100x でシーケンスした際の変異コール結果をゴールドスタンダードとして用いた。偽陽性（アーチファクト）の割合は正常コントロールの深度が増えることで減少した（図6）。一方、感度は正常コントロール検体の深度が 50x で飽和しつつあった（図7）。正常コントロールの深度 50x でも偽陽性コールの割合

は十分に低く、検出感度・偽陽性率の観点から正常コントロールの深度は 50x 強でよいと考えられた。正常コントロールの深度を

図8: 腫瘍検体の深度と検出感度の関係 (正常検体50x)



50x としたときの、腫瘍検体の深度による遺伝子変異の検出感度を検討したところ、腫瘍検体の深度が増加するほど感度が上昇した（図8）。偽陰性となった変異コールの変異アレル頻度の分布を検討したところ、腫瘍の深度 50x ではメジャークローンとともにサブクローンが有する変異を検出できていないことが判明した。腫瘍の深度 100x でも約 10%の変異を検出できておらず、メジャークローンおよびサブクローンの変異を感度高く検出するためには腫瘍の深度として 100~200x が必要と考えられた（図9）。

以上の結果から、本検討の結論として深度：腫瘍 100~200x、正常 50x 強でのシーケンスにより腫瘍内サブクローンが有する遺伝子変異を高感度に検出できると考えられた。

研究項目④：

図6: 腫瘍・正常検体の深度と偽陽性コールの関係

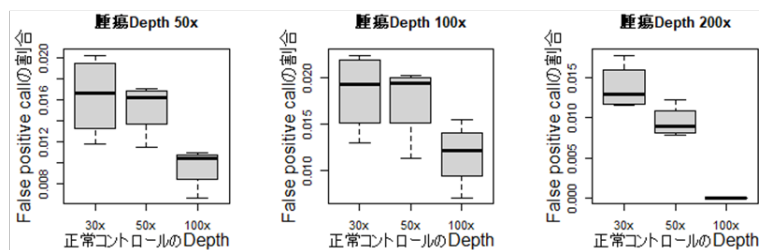


図7: 腫瘍・正常検体の深度と検出感度の関係

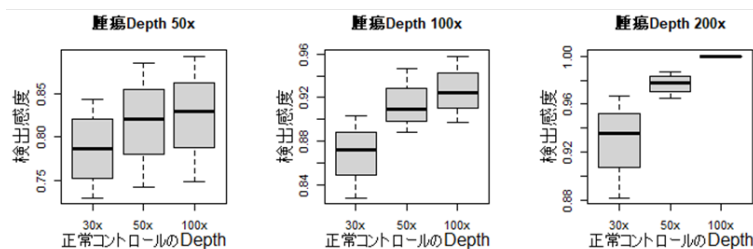
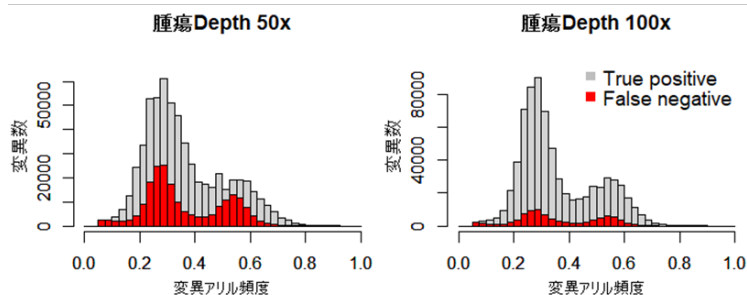
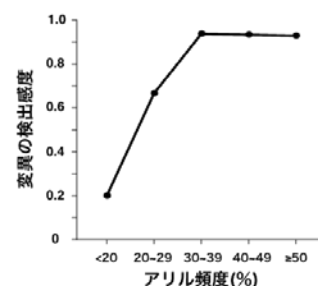


図9: 変異アレル頻度別にみた偽陰性コール数



標的シーケンスと比較した場合、全ゲノムシーケンスにおける遺伝子変異の検出感度はクローンサイズに依存し、アリル頻度の低い変異では感度の低下を認めたものの、アリル頻度 30%以上では9割以上の感度を得た(図10)。一方でコピー数異常については、標的シーケンス解析で検出可能な異常の全てが全ゲノムシーケンスでも検出可能であった。また、時系列解析を行なった症例については、体細胞変異のアリル頻度の経時的な変化に基づいて、クローン構造の変化を明確に捉えることが可能であった。例として、

図10: 変異アリル頻度別にみた全ゲノム解析の変異検出感度



TP53 変異と複雑核型を伴う MDS 症例について時系列解析を行なったが、標的シーケンス解析のみでは明確でなかったクローンの拡大・消退を捉えることができた(図11)。また、*JAK2* 変異陽性 MPN から、*JAK2* 変

図11: *TP53*変異陽性MDS症例の時系列解析 (解析深度: x100)

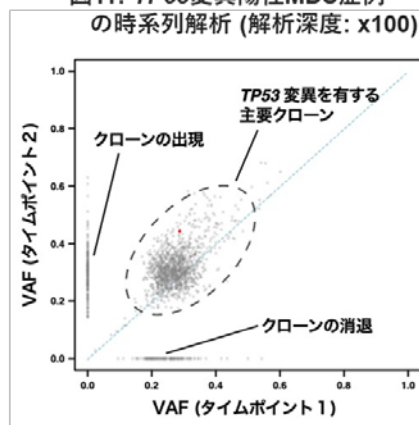
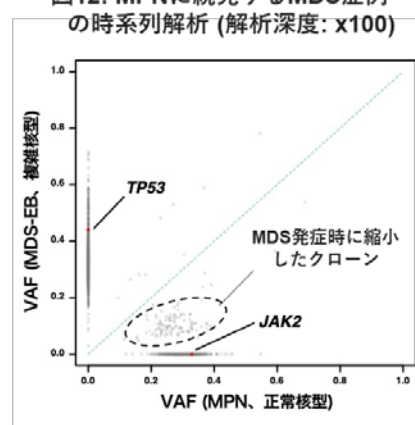


図12: MPNに続発するMDS症例の時系列解析 (解析深度: x100)



異陰性、*TP53* 変異陽性の MDS が発症した症例では、*JAK2* 変異を含み MDS 発症時に消失したクローン、*TP53* 変異を含み MPN 発症時には存在せず MDS 発症時に新たに出現したクローンのほかに、MPN, MDS の時期を通じて存在したクローンの存在が明らかになった(図12)。以上の結果から、解析深度 100x の全ゲノムシーケンスは変異検出とクローン構造の推定において十分な精度を達成できること、標的シーケンスでは検出できないクローン構造の変化が観察されることが示された。

以上の解析によって、全ゲノムシーケンスに対して、解析に GPU を用いることで必要時間が大きく短縮できること、深度: 腫瘍 100~200x、正常 50x 強でのシーケンスにより腫瘍内サブクローン構造の解析が可能であること、100x の深度では低アリル域の感度が低いこと、経時的検体の解析によってクローン構造の変化が観察できることなどが示された。現在、異なるデータ解析手法の比較や、全ゲノムメチル化シーケンスや、全ゲノムシーケンスを中心とした様々な解析を組み合わせることで包括的な病態の解明を進めるべく、大腸オルガノイドを用いた長鎖シーケンスなど新規技術の検討が進行中である。

D. 研究危険情報

特になし

E. 研究発表

1. 論文発表

- 1: Lundgren S, Keränen MAI, Kankainen M, Huuhtanen J, Walldin G, Kerr CM, Clemente M, Ebeling F, Rajala H, Brück O, Lähdesmäki H, Hannula S, Hannunen T, Ellonen P, Young NS, Ogawa S, Maciejewski JP, Hellström-Lindberg E, *Mustjoki S. Somatic mutations in lymphocytes in patients with immune-mediated aplastic anemia. *Leukemia*. 2021 doi: 10.1038/s41375-021-01231-3. Epub ahead of print.
- 2: Okabe M, Morishita T, Yasuda T, Sakaguchi H, Sanada M, Kataoka K, Ogawa S, Shiraishi Y, Ichiki T, Kawaguchi Y, Ohbiki M, Matsumoto R, Osaki M, Goto T, Ozawa Y, *Miyamura K. Targeted deep next generation sequencing identifies potential somatic and germline variants for predisposition to familial Burkitt lymphoma. *Eur J Haematol*. 2021 doi: 10.1111/ejh.13629. Epub ahead of print.
- 3: Hosokawa K, Mizumaki H, Yoroidaka T, Maruyama H, Imi T, Tsuji N, Urushihara R, Tanabe M, Zaimoku Y, Nguyen MAT, Tran DC, Ishiyama K, Yamazaki H, Katagiri T, Takamatsu H, Hosomichi K, Tajima A, Azuma F, Ogawa S, *Nakao S. HLA class I allele-lacking leukocytes predict rare clonal evolution to MDS/AML in patients with acquired aplastic anemia. *Blood*. 2021 doi: 10.1182/blood.2020010586. Epub ahead of print.
- 4: Yasudo H, Ando T, Maehara A, Ando T, Izawa K, Tanabe A, Kaitani A, Nomura S, Seki M, Yoshida K, Oda H, Okamoto Y, Wang H, Kamei A, Kojima M, Kimura M, Uchida K, Nakano N, Kaneko J, Ebihara N, Hasegawa K, Shimizu T, Takita J, Ogawa H, Okumura K, Ogawa S, Tamura N, *Kitaura J. A possible association between a novel NLRP1 mutation and an autoinflammatory disease involving liver cirrhosis. *Hepatology*. 2021 doi: 10.1002/hep.31818. Epub ahead of print.
- 5: Tamamitsu AM, Nakagama Y, Domoto Y, Yoshida K, Ogawa S, Hirono K, Shindo T, Ogawa Y, Nakano K, Asakai H, Hirata Y, Matsui H, *Inuzuka R. Poor Myocardial Compaction in a Patient with Recessive MYL2 Myopathy. *Int Heart J*. 2021 62(2):445-447.
- 6: Kaburagi T, Yamato G, Shiba N, Yoshida K, Hara Y, Tabuchi K, Shiraishi Y, Ohki K, Sotomatsu M, Arakawa H, Matsuo H, Shimada A, Taki T, Kiyokawa N, Tomizawa D, Horibe K, Miyano S, Taga T, Adachi S, Ogawa S, *Hayashi Y. Clinical significance of RAS pathway alterations in pediatric acute myeloid leukemia. *Haematologica*. 2021 doi: 10.3324/haematol.2020.269431. Epub ahead of print.
- 7: Kakiuchi N, *Ogawa S. Clonal expansion in non-cancer tissues. *Nat Rev Cancer*. 2021 21(4):239-256.
- 8: Boons E, Nogueira TC, Dierckx T, Menezes SM, Jacquemyn M, Tamir S, Landesman Y, Farré L, Bittencourt A, Kataoka K, Ogawa S, Snoeck R, Andrei G, Van Weyenbergh J, *Daelemans D. XPO1 inhibitors represent a novel therapeutic option in Adult T-cell Leukemia, triggering p53-mediated caspase-dependent apoptosis. *Blood Cancer J*. 2021 11(2):27.
- 9: Mu A, Hira A, Niwa A, Osawa M, Yoshida K, Mori M, Okamoto Y, Inoue K, Kondo K, Kanemaki MT, Matsuda T, Ito E, Kojima S, Nakahata T, Ogawa S, Tanaka K, Matsuo K, Saito MK, *Takata M. Analysis of disease model iPSCs derived from patients with a novel Fanconi anemia-like IBMFS ADH5/ALDH2 deficiency. *Blood*. 2021 doi: 10.1182/blood.2020009111. Epub ahead of print.
- 10: Shimada K, Yoshida K, Suzuki Y, Iriyama C, Inoue Y, Sanada M, Kataoka K, Yuge M, Takagi Y, Kusumoto S, Masaki Y, Ito T, Inagaki Y, Okamoto A, Kuwatsuka Y, Nakatochi M, Shimada S, Miyoshi H, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Miyano S, Shiozawa Y, Nannya Y, Okabe A, Kohno K, Atsuta Y, Ohshima K, Nakamura S, Ogawa S, Tomita A, *Kiyoi H. Frequent genetic alterations in immune checkpoint-related genes in intravascular large B-cell lymphoma. *Blood*. 2021 137(11):1491-1502.
- 11: Fujishima N, Kohmaru J, Koyota S, Kuba K, Saga T, Omokawa A, Moritoki Y, Ueki S, Ishida F, Nakao S, Matsuda A, Ohta A, Tohyama K, Yamasaki H, Usuki K, Nakashima Y, Sato S, Miyazaki Y, Nannya Y, Ogawa S, Sawada K, Mitani K, *Hirokawa M. Clonal hematopoiesis in adult pure red cell aplasia. *Sci Rep*. 2021 11(1):2253.
- 12: Li X, Kim W, Arif M, Gao C, Hober A, Kotol D, Strandberg L, Forsström B, Sivertsson Å, Oksvold P, Turkez H, Grötli M, Sato Y, Kume H, Ogawa S, Boren J, Nielsen J, Uhlen M, Zhang C, *Mardinoglu A. Discovery of Functional Alternatively Spliced PKM Transcripts in Human Cancers. *Cancers (Basel)*. 2021 13(2):348.
- 13: Kimura S, Sekiguchi M, Watanabe K, Hiwatarai M, Seki M, Yoshida K, Isobe T, Shiozawa Y, Suzuki H, Hoshino N, Hayashi Y, Oka A, Miyano S, Ogawa S, *Takita J. Association of high-risk neuroblastoma classification based on expression profiles with differentiation

- and metabolism. *PLoS One*. 2021 16(1):e0245526.
- 14: Sakurai M, Nannya Y, Yamazaki R, Yamaguchi K, Koda Y, Abe R, Yokoyama K, Ogawa S, *Mori T. Germline RUNX1 translocation in familial platelet disorder with propensity to myeloid malignancies. *Ann Hematol*. 2021 doi: 10.1007/s00277-021-04430-1. Epub ahead of print.
 - 15: Nakamura F, Arai H, Nannya Y, Ichikawa M, Furuichi S, Nagasawa F, Takahashi W, Handa T, Nakamura Y, Tanaka H, Nakamura Y, Sasaki K, Miyano S, Ogawa S, *Mitani K. Development of Philadelphia chromosome-negative acute myeloid leukemia with IDH2 and NPM1 mutations in a patient with chronic myeloid leukemia who showed a major molecular response to tyrosine kinase inhibitor therapy. *Int J Hematol*. 2021 doi: 10.1007/s12185-020-03074-7. Epub ahead of print.
 - 16: Todisco G, Creignou M, Galli A, Guglielmelli P, Rumi E, Roncador M, Rizzo E, Nannya Y, Pietra D, Elena C, Bono E, Molteni E, Rosti V, Catricalá S, Sarchi M, Dimitriou M, Ungerstedt J, Vannucchi AM, Hellström-Lindberg E, Ogawa S, Cazzola M, *Malcovati L. Co-mutation pattern, clonal hierarchy, and clone size concur to determine disease phenotype of SRSF2 P95-mutated neoplasms. *Leukemia*. 2020 doi: 10.1038/s41375-020-01106-z. Epub ahead of print.
 - 17: Ishida Y, Kakiuchi N, Yoshida K, Inoue Y, Irie H, Kataoka TR, Hirata M, Funakoshi T, Matsushita S, Hata H, Uchi H, Yamamoto Y, Fujisawa Y, Fujimura T, Saiki R, Takeuchi K, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Otsuka A, Miyano S, Kabashima K, *Ogawa S. Unbiased Detection of Driver Mutations in Extramammary Paget Disease. *Clin Cancer Res*. 2021 27(6):1756-1765.
 - 18: Ogura H, Ohga S, Aoki T, Utsugisawa T, Takahashi H, Iwai A, Watanabe K, Okuno Y, Yoshida K, Ogawa S, Miyano S, Kojima S, Yamamoto T, Yamamoto-Shimajima K, *Kanno H. Novel COL4A1 mutations identified in infants with congenital hemolytic anemia in association with brain malformations. *Hum Genome Var*. 2020 7(1):42
 - 19: Nishimura A, Hirabayashi S, Hasegawa D, Yoshida K, Shiraishi Y, Ashiarai M, Hosoya Y, Fujiwara T, Harigae H, Miyano S, Ogawa S, *Manabe A. Acquisition of monosomy 7 and a RUNX1 mutation in Pearson syndrome. *Pediatr Blood Cancer*. 2021 68(2):e28799.
 - 20: Dingler FA, Wang M, Mu A, Millington CL, Oberbeck N, Watcham S, Pontel LB, Kamimae-Lanning AN, Langevin F, Nadler C, Cordell RL, Monks PS, Yu R, Wilson NK, Hira A, Yoshida K, Mori M, Okamoto Y, Okuno Y, Muramatsu H, Shiraishi Y, Kobayashi M, Moriguchi T, Osumi T, Kato M, Miyano S, Ito E, Kojima S, Yabe H, Yabe M, Matsuo K, Ogawa S, Göttgens B, Hodskinson MRG, Takata M, *Patel KJ. Two Aldehyde Clearance Systems Are Essential to Prevent Lethal Formaldehyde Accumulation in Mice and Humans. *Mol Cell*. 2020 80(6):996-1012.
 - 21: Klimkowska M, Nannya Y, Gran C, Månsson R, Douagi I, Ogawa S, Nahi H, *Tobiasson M. Absence of a common founder mutation in patients with cooccurring myelodysplastic syndrome and plasma cell disorder. *Blood*. 2021 137(9):1260-1263.
 - 22: Ueno H, Yoshida K, Shiozawa Y, Nannya Y, Iijima-Yamashita Y, Kiyokawa N, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Isobe T, Seki M, Kimura S, Makishima H, Nakagawa MM, Kakiuchi N, Kataoka K, Yoshizato T, Nishijima D, Deguchi T, Ohki K, Sato A, Takahashi H, Hashii Y, Tokimasa S, Hara J, Kosaka Y, Kato K, Inukai T, Takita J, Imamura T, Miyano S, Manabe A, Horibe K, Ogawa S, *Sanada M. Landscape of driver mutations and their clinical impacts in pediatric B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Blood Adv*. 2020 4(20):5165-5173.
 - 23: Inagaki-Kawata Y, Yoshida K, Kawaguchi-Sakita N, Kawashima M, Nishimura T, Senda N, Shiozawa Y, Takeuchi Y, Inoue Y, Sato-Otsubo A, Fujii Y, Nannya Y, Suzuki E, Takada M, Tanaka H, Shiraishi Y, Chiba K, Kataoka Y, Torii M, Yoshibayashi H, Yamagami K, Okamura R, Moriguchi Y, Kato H, Tsuyuki S, Yamauchi A, Suwa H, Inamoto T, Miyano S, Ogawa S, *Toi M. Genetic and clinical landscape of breast cancers with germline BRCA1/2 variants. *Commun Biol*. 2020 16;3(1):578.
 - 24: Koyamaishi S, Kamio T, Kobayashi A, Sato T, Kudo K, Sasaki S, Kanezaki R, Hasegawa D, Muramatsu H, Takahashi Y, Sasahara Y, Hiramatsu H, Kakuda H, Tanaka M, Ishimura M, Nishi M, Ishiguro A, Yabe H, Sarashina T, Yamamoto M, Yuza Y, Hyakuna N, Yoshida K, Kanno H, Ohga S, Ohara A, Kojima S, Miyano S, Ogawa S, Toki T, Terui K, *Ito E. Correction: Reduced-intensity conditioning is effective for hematopoietic stem cell transplantation in young pediatric patients with Diamond-Blackfan anemia. *Bone Marrow Transplant*. 2020 doi: 10.1038/s41409-020-01076-x. Epub ahead of print.
 - 25: Kubota Y, Seki M, Kawai T, Isobe T, Yoshida M, Sekiguchi M, Kimura S, Watanabe K, Sato-Otsubo A, Yoshida K, Suzuki H, Kataoka K, Fujii Y, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H,

- Hiwatari M, Oka A, Hayashi Y, Miyano S, Ogawa S, Hata K, Tanaka Y, *Takita J. Comprehensive genetic analysis of pediatric germ cell tumors identifies potential drug targets. *Commun Biol.* 2020 3(1):544.
- 26: Fukumoto K, Sakata-Yanagimoto M, Fujisawa M, Sakamoto T, Miyoshi H, Suehara Y, Nguyen TB, Suma S, Yanagimoto S, Shiraishi Y, Chiba K, Bouska A, Kataoka K, Ogawa S, Iqbal J, Ohshima K, *Chiba S. VAV1 mutations contribute to development of T-cell neoplasms in mice. *Blood.* 2020 136(26):3018-3032.
- 27: Matsuo H, Yoshida K, Nakatani K, Harata Y, Higashitani M, Ito Y, Kamikubo Y, Shiozawa Y, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Okada A, Nannya Y, Takeda J, Ueno H, Kiyokawa N, Tomizawa D, Taga T, Tawa A, Miyano S, Meggendorfer M, Haferlach C, Ogawa S, *Adachi S. Fusion partner-specific mutation profiles and KRAS mutations as adverse prognostic factors in MLL-rearranged AML. *Blood Adv.* 2020 4(19):4623-4631.
- 28: Polprasert C, Takeuchi Y, Makishima H, Wudhikarn K, Kakiuchi N, Tangnuntachai N, Assanasen T, Sitthi W, Muhamad H, Lawasut P, Kongkiatkamon S, Bunworasate U, Izutsu K, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Miyano S, Ogawa S, Yoshida K, *Rojnuckarin P. Frequent mutations in HLA and related genes in extranodal NK/T cell lymphomas. *Leuk Lymphoma.* 2021 62(1):95-103.
- 29: Koyamaishi S, Kamio T, Kobayashi A, Sato T, Kudo K, Sasaki S, Kanezaki R, Hasegawa D, Muramatsu H, Takahashi Y, Sasahara Y, Hiramatsu H, Kakuda H, Tanaka M, Ishimura M, Nishi M, Ishiguro A, Yabe H, Sarashina T, Yamamoto M, Yuza Y, Hyakuna N, Yoshida K, Kanno H, Ohga S, Ohara A, Kojima S, Miyano S, Ogawa S, Toki T, Terui K, *Ito E. Reduced-intensity conditioning is effective for hematopoietic stem cell transplantation in young pediatric patients with Diamond-Blackfan anemia. *Bone Marrow Transplant.* 2020 doi: 10.1038/s41409-020-01056-1. Epub ahead of print.
- 30: Miyazaki K, Watanabe H, Yoshikawa G, Chen K, Hidaka R, Aitani Y, Osawa K, Takeda R, Ochi Y, Tani-Ichi S, Uehata T, Takeuchi O, Ikuta K, Ogawa S, Kondoh G, Lin YC, Ogata H, *Miyazaki M. The transcription factor E2A activates multiple enhancers that drive Rag expression in developing T and B cells. *Sci Immunol.* 2020 5(51):eabb1455.
- 31: Bernard E, Nannya Y, Hasserjian RP, Devlin SM, Tuechler H, Medina-Martinez JS, Yoshizato T, Shiozawa Y, Saiki R, Malcovati L, Levine MF, Arango JE, Zhou Y, Solé F, Cargo CA, Haase D, Creignou M, Germing U, Zhang Y, Gundem G, Sarian A, van de Loosdrecht AA, Jädersten M, Tobiasson M, Kosmider O, Follo MY, Thol F, Pinheiro RF, Santini V, Kotsianidis I, Boulwood J, Santos FPS, Schanz J, Kasahara S, Ishikawa T, Tsurumi H, Takaori-Kondo A, Kiguchi T, Polprasert C, Bennett JM, Klimek VM, Savona MR, Belickova M, Ganster C, Palomo L, Sanz G, Ades L, Della Porta MG, Smith AG, Werner Y, Patel M, Viale A, Vanness K, Neuberg DS, Stevenson KE, Menghrajani K, Bolton KL, Fenaux P, Pellagatti A, Platzbecker U, Heuser M, Valent P, Chiba S, Miyazaki Y, Finelli C, Voso MT, Shih LY, Fontenay M, Jansen JH, Cervera J, Atsuta Y, Gattermann N, Ebert BL, Bejar R, Greenberg PL, Cazzola M, Hellström-Lindberg E, Ogawa S, *Papaemmanuil E. Implications of TP53 allelic state for genome stability, clinical presentation and outcomes in myelodysplastic syndromes. *Nat Med.* 2020 26(10):1549-1556.
- 32: Nguyen MAT, Hosokawa K, Yoroidaka T, Maruyama H, Espinoza JL, Elbadry MI, Mohiuddin M, Tanabe M, Katagiri T, Nakagawa N, Chonabayashi K, Yoshida Y, Arima N, Kashiwase K, Saji H, Ogawa S, *Nakao S. Resistance of KIR Ligand-Missing Leukocytes to NK Cells In Vivo in Patients with Acquired Aplastic Anemia. *Immunohorizons.* 2020 4(7):430-441.
- 33: Sekiguchi M, Seki M, Kawai T, Yoshida K, Yoshida M, Isobe T, Hoshino N, Shirai R, Tanaka M, Souzaki R, Watanabe K, Arakawa Y, Nannya Y, Suzuki H, Fujii Y, Kataoka K, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Shimamura T, Sato Y, Sato-Otsubo A, Kimura S, Kubota Y, Hiwatari M, Koh K, Hayashi Y, Kanamori Y, Kasahara M, Kohashi K, Kato M, Yoshioka T, Matsumoto K, Oka A, Taguchi T, Sanada M, Tanaka Y, Miyano S, Hata K, Ogawa S, *Takita J. Integrated multiomics analysis of hepatoblastoma unravels its heterogeneity and provides novel druggable targets. *NPJ Precis Oncol.* 2020 4:20.
- 34: Yasuda T, Sanada M, Nishijima D, Kanamori T, Iijima Y, Hattori H, Saito A, Miyoshi H, Ishikawa Y, Asou N, Usuki K, Hirabayashi S, Kato M, Ri M, Handa H, Ishida T, Shibayama H, Abe M, Iriyama C, Karube K, Nishikori M, Ohshima K, Kataoka K, Yoshida K, Shiraishi Y, Goto H, Adachi S, Kobayashi R, Kiyoi H, Miyazaki Y, Ogawa S, Kurahashi H, Yokoyama H, Manabe A, Iida S, Tomita A, *Horibe K. Clinical utility of target capture-based panel sequencing in hematological malignancies: A multicenter feasibility study. *Cancer Sci.* 2020 111(9):3367-3378.

- 35: Okano T, Imai K, Naruto T, Okada S, Yamashita M, Yeh TW, Ono S, Tanaka K, Okamoto K, Tanita K, Matsumoto K, Toyofuku E, Kumaki-Matsumoto E, Okamura M, Ueno H, Ogawa S, Ohara O, Takagi M, Kanegane H, *Morio T. Whole-Exome Sequencing- Based Approach for Germline Mutations in Patients with Inborn Errors of Immunity. *J Clin Immunol*. 2020 40(5):729-740.
- 36: Mizumaki H, Hosomichi K, Hosokawa K, Yoroidaka T, Imi T, Zaimoku Y, Katagiri T, Nguyen MAT, Tran DC, Elbadry MIY, Chonabayashi K, Yoshida Y, Takamatsu H, Ozawa T, Azuma F, Kishi H, Fujii Y, Ogawa S, Tajima A, *Nakao S. A frequent nonsense mutation in exon 1 across certain HLA-A and -B alleles in leukocytes of patients with acquired aplastic anemia. *Haematologica*. 2020 doi: 10.3324/haematol.2020.247809. Epub ahead of print.
- 37: Imataki O, Ishida T, Kubo H, Uemura M, Nanya Y, Kawakami K, Ogawa S, *Kadowaki N. A Case of Tyrosine Kinase Inhibitor-Resistant Chronic Myeloid Leukemia, Chronic Phase with ASXL1 Mutation. *Case Rep Oncol*. 2020 13(1):449-455.
- 38: Kanamori T, Sanada M, Ri M, Ueno H, Nishijima D, Yasuda T, Tachita T, Narita T, Kusumoto S, Inagaki A, Ishihara R, Murakami Y, Kobayashi N, Shiozawa Y, Yoshida K, Nakagawa MM, Nannya Y, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Miyano S, Horibe K, Handa H, Ogawa S, *Iida S. Genomic analysis of multiple myeloma using targeted capture sequencing in the Japanese cohort. *Br J Haematol*. 2020 191(5):755-763.
- 39: Malcovati L, Stevenson K, Papaemmanuil E, Neuberg D, Bejar R, Boulton J, Bowen DT, Campbell PJ, Ebert BL, Fenaux P, Haferlach T, Heuser M, Jansen JH, Komrokji RS, Maciejewski JP, Walter MJ, Fontenay M, Garcia-Manero G, Graubert TA, Karsan A, Meggendorfer M, Pellagatti A, Sallman DA, Savona MR, Sekeres MA, Steensma DP, Tauro S, Thol F, Vyas P, Van de Loosdrecht AA, Haase D, Tüchler H, Greenberg PL, Ogawa S, Hellstrom-Lindberg E, *Cazzola M. SF3B1-mutant MDS as a distinct disease subtype: a proposal from the International Working Group for the Prognosis of MDS. *Blood*. 2020 136(2):157-170.
- 40: Jo T, Nishikori M, Kogure Y, Arima H, Sasaki K, Sasaki Y, Nakagawa T, Iwai F, Momose S, Shiraishi A, Kiyonari H, Kagaya N, Onuki T, Shin-Ya K, Yoshida M, Kataoka K, Ogawa S, Iwai K, *Takaori-Kondo A. LUBAC accelerates B-cell lymphomagenesis by conferring resistance to genotoxic stress on B cells. *Blood*. 2020 136(6):684-697.
- 41: Ochi Y, Kon A, Sakata T, Nakagawa MM, Nakazawa N, Kakuta M, Kataoka K, Koseki H, Nakayama M, Morishita D, Tsuruyama T, Saiki R, Yoda A, Okuda R, Yoshizato T, Yoshida K, Shiozawa Y, Nannya Y, Kotani S, Kogure Y, Kakiuchi N, Nishimura T, Makishima H, Malcovati L, Yokoyama A, Takeuchi K, Sugihara E, Sato TA, Sanada M, Takaori-Kondo A, Cazzola M, Kengaku M, Miyano S, Shirahige K, Suzuki HI, *Ogawa S. Combined Cohesin-RUNX1 Deficiency Synergistically Perturbs Chromatin Looping and Causes Myelodysplastic Syndromes. *Cancer Discov*. 2020 10(6):836-853.
- 42: Mori M, Hira A, Yoshida K, Muramatsu H, Okuno Y, Shiraishi Y, Anmae M, Yasuda J, Tadaka S, Kinoshita K, Osumi T, Noguchi Y, Adachi S, Kobayashi R, Kawabata H, Imai K, Morio T, Tamura K, Takaori-Kondo A, Yamamoto M, Miyano S, Kojima S, Ito E, Ogawa S, Matsuo K, Yabe H, Yabe M, *Takata M. Pathogenic mutations identified by a multimodality approach in 117 Japanese Fanconi anemia patients. *Haematologica*. 2020 105(4):1166-1167.
- 43: Shirai R, Osumi T, Terashima K, Kiyotani C, Uchiyama M, Tsujimoto S, Yoshida M, Yoshida K, Uchiyama T, Tomizawa D, Shioda Y, Sekiguchi M, Watanabe K, Keino D, Ueno-Yokohata H, Ohki K, Takita J, Ito S, Deguchi T, Kiyokawa N, Ogiwara H, Hishiki T, Ogawa S, Okita H, Matsumoto K, Yoshioka T, *Kato M. High prevalence of SMARCB1 constitutional abnormalities including mosaicism in malignant rhabdoid tumors. *Eur J Hum Genet*. 2020 28(8):1124-1128.
- 44: Secardin L, Limia CEG, di Stefano A, Bonamino MH, Saliba J, Kataoka K, Rehen SK, Raslova H, Marty C, Ogawa S, Vainchenker W, Monte-Mor BDCR, *Plo I. TET2 haploinsufficiency alters reprogramming into induced pluripotent stem cells. *Stem Cell Res*. 2020 44:101755.
- 45: *Ogawa S. Genetic basis of myelodysplastic syndromes. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci*. 2020 96(3):107-121.
- 46: Shrestha R, Sakata-Yanagimoto M, Maie K, Oshima M, Ishihara M, Suehara Y, Fukumoto K, Nakajima-Takagi Y, Matsui H, Kato T, Muto H, Sakamoto T, Kusakabe M, Nannya Y, Makishima H, Ueno H, Saiki R, Ogawa S, Chiba K, Shiraishi Y, Miyano S, Mouly E, Bernard OA, Inaba T, Koseki H, Iwama A, *Chiba S. Molecular pathogenesis of progression to myeloid leukemia from TET-insufficient status. *Blood Adv*. 2020 4(5):845-854.
- 47: Nguyen TB, Sakata-Yanagimoto M, Fujisawa M, Nuhath ST, Miyoshi H, Nannya Y, Hashimoto K, Fukumoto K, Bernard OA, Kiyoki Y, Ishitsuka K, Momose H, Sukegawa S, Shinagawa A, Suyama T, Sato Y, Nishikii H, Obara N, Kusakabe M, Yanagimoto S, Ogawa S, Ohshima K, *Chiba S. Dasatinib Is an Effective Treatment for Angioimmunoblastic T-cell Lymphoma. *Cancer Res*.

- 2020 80(9):1875–1884.
- 48: Li X, Turanli B, Juszczak K, Kim W, Arif M, Sato Y, Ogawa S, Turkez H, Nielsen J, Boren J, Uhlen M, Zhang C, *Mardinoglu A. Classification of clear cell renal cell carcinoma based on PKM alternative splicing. *Heliyon*. 2020 6(2):e03440.
 - 49: Mylonas E, Yoshida K, Frick M, Hoyer K, Christen F, Kaeda J, Obenaus M, Noerenberg D, Hennch C, Chan W, Ochi Y, Shiraishi Y, Shiozawa Y, Zenz T, Oakes CC, Sawitzki B, Schwarz M, Bullinger L, le Coutre P, Rose-Zerilli MJJ, Ogawa S, *Damm F. Single-cell analysis based dissection of clonality in myelofibrosis. *Nat Commun*. 2020 11(1):73.
 - 50: Nakagama Y, Takeda N, Ogawa S, Takeda H, Furutani Y, Nakanishi T, Sato T, Hirata Y, Oka A, *Inuzuka R. Noonan syndrome-associated biallelic LZTR1 mutations cause cardiac hypertrophy and vascular malformations in zebrafish. *Mol Genet Genomic Med*. 2020 Mar;8(3):e1107.
 - 51: Hashimoto M, Itonaga H, Nannya Y, Taniguchi H, Fukuda Y, Furumoto T, Fujioka M, Kasai S, Taguchi M, Taniguchi H, Sato S, Sawayama Y, Atogami S, Iwasaki K, Hata T, Soda H, Moriuchi Y, Nakata K, Ogawa S, *Miyazaki Y. Secondary Pulmonary Alveolar Proteinosis Following Treatment with Azacitidine for Myelodysplastic Syndrome. *Intern Med*. 2020 59(8):1081–1086.
 - 52: Nagata Y, Makishima H, Kerr CM, Przychodzen BP, Aly M, Goyal A, Awada H, Asad MF, Kuzmanovic T, Suzuki H, Yoshizato T, Yoshida K, Chiba K, Tanaka H, Shiraishi Y, Miyano S, Mukherjee S, LaFramboise T, Nazha A, Sekeres MA, Radivoyevitch T, Haferlach T, Ogawa S, *Maciejewski JP. Invariant patterns of clonal succession determine specific clinical features of myelodysplastic syndromes. *Nat Commun*. 2019 10(1):5386.
 - 53: Kimura S, Seki M, Kawai T, Goto H, Yoshida K, Isobe T, Sekiguchi M, Watanabe K, Kubota Y, Nannya Y, Ueno H, Shiozawa Y, Suzuki H, Shiraishi Y, Ohki K, Kato M, Koh K, Kobayashi R, Deguchi T, Hashii Y, Imamura T, Sato A, Kiyokawa N, Manabe A, Sanada M, Mansour MR, Ohara A, Horibe K, Kobayashi M, Oka A, Hayashi Y, Miyano S, Hata K, Ogawa S, *Takita J. DNA methylation-based classification reveals difference between pediatric T-cell acute lymphoblastic leukemia and normal thymocytes. *Leukemia*. 2020 34(4):1163–1168.
 - 54: Chonabayashi K, Yoshida Y, Kitawaki T, Nannya Y, Nakamura M, Oshima S, Hishizawa M, Yamashita K, Ogawa S, *Takaori-Kondo A. Acute myeloid leukemia with a cryptic NUP98/PRRX2 rearrangement developing after low-dose methotrexate therapy for rheumatoid arthritis. *Ann Hematol*. 2019 98(12):2841–2843.
 - 55: Polprasert C, Takeda J, Niparuck P, Rattanathammethee T, Pirunsarn A, Suksusut A, Kobbuaklee S, Wudhikarn K, Lawasut P, Kongkiatkamon S, Chuncharunee S, Songserm K, Phowthongkum P, Bunworasate U, Nannya Y, Yoshida K, Makishima H, Ogawa S, *Rojnuckarin P. Novel DDX41 variants in Thai patients with myeloid neoplasms. *Int J Hematol*. 2020 111(2):241–246.
 - 56: Katagiri S, Makishima H, Azuma K, Nannya Y, Saitoh Y, Yoshizawa S, Akahane D, Fujimoto H, Ito Y, Velaga R, Umezue T, Ohyashiki JH, Ogawa S, *Ohyashiki K. Predisposed genomic instability in pre-treatment bone marrow evolves to therapy-related myeloid neoplasms in malignant lymphoma. *Haematologica*. 2020 105(7):e337–e339.
 - 57: Madan V, Li J, Zhou S, Teoh WW, Han L, Meggendorfer M, Malcovati L, Cazzola M, Ogawa S, Haferlach T, Yang H, *Koeffler HP. Distinct and convergent consequences of splice factor mutations in myelodysplastic syndromes. *Am J Hematol*. 2020 95(2):133–143.
 - 58: Gu M, Zwiebel M, Ong SH, Boughton N, Nomdedeu J, Basheer F, Nannya Y, Quiros PM, Ogawa S, Cazzola M, Rad R, Butler AP, Vijayabaskar MS, *Vassiliou GS. RNAmut: robust identification of somatic mutations in acute myeloid leukemia using RNA-sequencing. *Haematologica*. 2020 105(6):e290–e293.
 - 59: Berger G, Gerritsen M, Yi G, Koorenhof-Scheele TN, Kroeze LI, Stevens-Kroef M, Yoshida K, Shiraishi Y, van den Berg E, Schepers H, Huls G, Mulder AB, Ogawa S, Martens JHA, Jansen JH, *Vellenga E. Ring sideroblasts in AML are associated with adverse risk characteristics and have a distinct gene expression pattern. *Blood Adv*. 2019 3(20):3111–3122.
 - 60: Shiba N, Yoshida K, Hara Y, Yamato G, Shiraishi Y, Matsuo H, Okuno Y, Chiba K, Tanaka H, Kaburagi T, Takeuchi M, Ohki K, Sanada M, Okubo J, Tomizawa D, Taki T, Shimada A, Sotomatsu M, Horibe K, Taga T, Adachi S, Tawa A, Miyano S, Ogawa S, *Hayashi Y. Transcriptome analysis offers a comprehensive illustration of the genetic background of pediatric acute myeloid leukemia. *Blood Adv*. 2019 3(20):3157–3169.
 - 61: Fujioka M, Itonaga H, Kato T, Nannya Y, Hashimoto M, Kasai S, Toriyama E, Kamiyo R,

- Taguchi M, Taniguchi H, Sato S, Atogami S, Imaizumi Y, Hata T, Moriuchi Y, Ogawa S, *Miyazaki Y. Persistent clonal cytogenetic abnormality with del(20q) from an initial diagnosis of acute promyelocytic leukemia. *Int J Hematol.* 2020 111(2):311-316.
- 62: Donovan FX, Solanki A, Mori M, Chavan N, George M, C SK, Okuno Y, Muramatsu H, Yoshida K, Shimamoto A, Takaori-Kondo A, Yabe H, Ogawa S, Kojima S, Yabe M, Ramanagoudr-Bhojappa R, Smogorzewska A, Mohan S, Rajendran A, Auerbach AD, Takata M, Chandrasekharappa SC, *Vundinti BR. A founder variant in the South Asian population leads to a high prevalence of FANCL Fanconi anemia cases in India. *Hum Mutat.* 2020 41(1):122-128.
- 63: Kubota Y, Uryu K, Ito T, Seki M, Kawai T, Isobe T, Kumagai T, Toki T, Yoshida K, Suzuki H, Kataoka K, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Ohki K, Kiyokawa N, Kagawa J, Miyano S, Oka A, Hayashi Y, Ogawa S, Terui K, Sato A, Hata K, Ito E, *Takita J. Integrated genetic and epigenetic analysis revealed heterogeneity of acute lymphoblastic leukemia in Down syndrome. *Cancer Sci.* 2019 110(10):3358-3367.
- 64: Labuhn M, Perkins K, Matzk S, Varghese L, Garnett C, Papaemmanuil E, Metzner M, Kennedy A, Amstislavskiy V, Risch T, Bhayadia R, Samulowski D, Hernandez DC, Stoilova B, Iotchkova V, Oppermann U, Scheer C, Yoshida K, Schwarzer A, Taub JW, Crispino JD, Weiss MJ, Hayashi Y, Taga T, Ito E, Ogawa S, Reinhardt D, Yaspo ML, Campbell PJ, Roberts I, Constantinescu SN, Vyas P, Heckl D, *Klusmann JH. Mechanisms of Progression of Myeloid Preleukemia to Transformed Myeloid Leukemia in Children with Down Syndrome. *Cancer Cell.* 2019 36(2):123-138.
- 65: Takashima Y, Kawaguchi A, Sato R, Yoshida K, Hayano A, Homma J, Fukai J, Iwadate Y, Kajiwara K, Ishizawa S, Hondoh H, Nakano M, Ogawa S, Tashiro K, *Yamanaka R. Differential expression of individual transcript variants of PD-1 and PD-L2 genes on Th-1/Th-2 status is guaranteed for prognosis prediction in PCNSL. *Sci Rep.* 2019 9(1):10004.
- 66: Ahn JS, Kim T, Kim YK, Cho YC, Cho S, Jung SH, Ahn SY, Jung SY, Yang DH, Lee JJ, Choi S, Lee JY, Shin MG, Yoshida K, Ogawa S, Kim IC, Zhang Z, Kim HJ, *Kim DDH. Remission clone in acute myeloid leukemia shows growth advantage after chemotherapy but is distinct from leukemic clone. *Exp Hematol.* 2019 75:26-30.
- 67: Taguchi M, Mishima H, Shiozawa Y, Hayashida C, Kinoshita A, Nannya Y, Makishima H, Horai M, Matsuo M, Sato S, Itonaga H, Kato T, Taniguchi H, Imanishi D, Imaizumi Y, Hata T, Takenaka M, Moriuchi Y, Shiraishi Y, Miyano S, Ogawa S, Yoshiura KI, *Miyazaki Y. Genome analysis of myelodysplastic syndromes among atomic bomb survivors in Nagasaki. *Haematologica.* 2020 105(2):358-365.
- 68: Watatani Y, Sato Y, Miyoshi H, Sakamoto K, Nishida K, Gion Y, Nagata Y, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Zhao L, Ochi Y, Takeuchi Y, Takeda J, Ueno H, Kogure Y, Shiozawa Y, Kakiuchi N, Yoshizato T, Nakagawa MM, Nanya Y, Yoshida K, Makishima H, Sanada M, Sakata-Yanagimoto M, Chiba S, Matsuoka R, Noguchi M, Hiramoto N, Ishikawa T, Kitagawa J, Nakamura N, Tsurumi H, Miyazaki T, Kito Y, Miyano S, Shimoda K, Takeuchi K, Ohshima K, Yoshino T, Ogawa S, *Kataoka K. Molecular heterogeneity in peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified revealed by comprehensive genetic profiling. *Leukemia.* 2019 33(12):2867-2883.
- 69: Masaki S, Ikeda S, Hata A, Shiozawa Y, Kon A, Ogawa S, Suzuki K, Hakuno F, Takahashi SI, *Kataoka N. Myelodysplastic Syndrome-Associated SRSF2 Mutations Cause Splicing Changes by Altering Binding Motif Sequences. *Front Genet.* 2019 10:338.
- 70: Kubota Y, Arakawa Y, Sekiguchi M, Watanabe K, Hiwatari M, Kishimoto H, Nakazawa A, Yoshida A, Ogawa S, Hanada R, Oka A, Takita J, *Koh K. A case of malignant rhabdoid tumor mimicking yolk sac tumor. *Pediatr Blood Cancer.* 2019 66(8):e27784.
- 71: Yoroidaka T, Hosokawa K, Imi T, Mizumaki H, Katagiri T, Ishiyama K, Yamazaki H, Azuma F, Nanya Y, Ogawa S, Nakao S. Hematopoietic stem progenitor cells lacking HLA differ from those lacking GPI-anchored proteins in the hierarchical stage and sensitivity to immune attack in patients with acquired aplastic anemia. *Leukemia.* 2021 Apr 6. doi: 10.1038/s41375-021-01202-8. Online ahead of print

2. 学会発表

- 1: Frequent abnormalities in TP53 and increased genetic instability in myxofibrosarcoma. Yas

- uhide Takeuchi American Association for Cancer Research Annual Meeting 2020:(April 24-29, 2020)”
- 2: CTX-712, a novel CLK inhibitor targeting myeloid neoplasms with SRSF mutation . Akinori Yoda The 82nd Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology:(2020/10/10/-10/12)Kyoto
 - 3: CTX-712, a novel CLK inhibitor targeting myeloid neoplasms with SRSF mutation . Akinori Yoda The 79th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association:(2020/10/1-10/3)Hiroshima
 - 4: Clonal evolution of proliferative lesions into breast cancers. Tomomi Nishimura American Association for Cancer Research Annual Meeting 2020:(44004)
 - 5: Clonal evolution of proliferative lesions into breast cancers. Tomomi Nishimura The 79th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association:(44105)Hiroshima
 - 6: 乳管上皮増殖性病変から乳癌へ至るクローン進化. 西村 友美. The 28th Annual Meeting of the Japanese Breast Cancer Society:(44117)Aichi
 - 7: Analysis of mechanisms underlying clonal evolution of MDS and AML by single-cell DNA/RNA sequencing. Ryosaku Inagaki The 79th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association:(2020/10/1-10/3)Hiroshima”
 - 8: Analysis of mechanisms underlying clonal evolution of MDS and AML by single-cell DNA/RNA sequencing. Ryosaku Inagaki The 82nd Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology:(2020/10/10/-10/12)Kyoto
 - 9: Analysis of Clonal Evolution of AML Using Simultaneous Single-cell DNA/RNA Analysis. Ryosaku Inagaki 63nd ASH Annual Meeting and Exposition:(2020/12/11-12/14)Virtual
 - 10: Genetic profiling and prognosis of blast crisis in chronic myeloid leukemia 慢性骨髄性白血病急性転化の遺伝学的機序と予後. Yotaro Ochi The 79th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association:(2020/10/1-10/3)Hiroshima”
 - 11: Prognostic Relevance of Genetic Abnormalities in Blastic Transformation of Chronic Myeloid Leukemia. Yotaro Ochi 63nd ASH Annual Meeting and Exposition:(2020/12/11-12/14)Virtual
 - 12: COMBINED COHESIN-RUNX DEFICIENCY SYNERGISTICALLY PERTURBS CHROMATIN LOOPING. Yotaro Ochi 25th Congress of the European Hematology Association : (2020/06/11-6/21)Virtual”
 - 13: Distinct ethnic, clinical, and genetic characteristics of der(1;7) in myelodysplastic syndromes. Rurika Okuda 25th Congress of the European Hematology Association : (2020/06/11-6/21)Virtual”
 - 14: Distinct ethnic, clinical, and genetic characteristics of der(1;7) in myelodysplastic syndromes. Rurika Okuda The 79th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association:(2020/10/1-10/3)Virtual
 - 15: Distinct ethnic, clinical, and genetic characteristics of der(1;7) in myelodysplastic syndromes. Rurika Okuda The 82nd Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology:(2020/10/10/-10/12)Virtual
 - 16: Multiple paragangliomas showed parallel evolution with unique HIF α mutations in cyanotic congenital heart disease. Tatsuki Ogasawara The 79th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association:(2020/10/1-10/3)Virtual
 - 17: The role of germline and somatic DDX41 mutations on myeloid malignancies. Yasuhito Nannya The 82nd Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology:(2020/10/10/-10/12)Virtual
 - 18: Precision medicine for AML in Japan and identification of novel therapeutic target. Yasuhito Nannya The 82nd Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology:(2020/10/10/-10/12)Virtual
 - 19: The role of germline and somatic DDX41 mutations on myeloid malignancies. Yasuhito Nannya The 79th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association:(2020/10/1-10/3)Virtual
 - 20: Frequent mutational alterations to evade the immune system in colorectal cancer with POLE gene mutation. Yoshikage Inoue The 79th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association:(2020/10/1-10/3)Virtual
 - 21: Frequent genomic alterations to evade the immune system in colorectal cancer with POLE gene mutation. Yoshikage Inoue American Association for Cancer Research Annual Meeting 2020:(April 24-29, 2020)San Diego, California, United States of America
 - 22: Analysis of clonal expansion in epithelium affected by ulcerative colitis reveals frequent mutations affecting IL- signaling pathway and novel cancer vulnerability. Nobuyuki Kakiuchi American Association for Cancer Research Annual Meeting 2020:(April 24-29, 2020)San Diego, California, United States of America, Virtual meeting.
 - 23: Analysis of clonal expansion in epithelium affected by ulcerative colitis reveals novel cancer vulnerability/潰瘍性大腸炎における大腸上皮クローン進化から明らかとなった大腸がんの脆弱性. Nobuyuki Kakiuchi The 79th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association:(2020/10/1-10/3)日本・広島
 - 24: Tissue remodeling by positively selected clones in esophagus and colon/遺伝子変異クローンによる食道および大腸組織の再構築の解明. Nobuyuki Kakiuchi The 79th Annual Meeting of the

- Japanese Cancer Association:(2020/10/1-10/3)日本・広島
- 25: 潰瘍性大腸炎における大腸上皮細胞のクローン進化について. 垣内 伸之 第57回日本消化器免疫学会総会:(44014)日本・京都・誌上開催
 - 26: 潰瘍性大腸炎における大腸上皮細胞のクローン進化と発がん. 垣内 伸之、妹尾 浩、小川 誠司 Japan Digestive Disease Week :(2020/11/05-11/08)日本・神戸
 - 27: Analysis of clonal expansion in epithelium affected by ulcerative colitis reveals frequent mutations converging on NFKBIZ and novel cancer vulnerability/潰瘍性大腸炎における上皮細胞のクローン進化と大腸発がん. Nobuyuki Kakiuchi and Seishi Ogawa The 79th Annual Meeting of the Molecular Biology Society of Japan:(2020/12/2-12/4)日本・オンライン開催
 - 28: 潰瘍性大腸炎における上皮細胞のクローン進化. 垣内 伸之 第29回日本癌病態治療研究会:(2021/1/14-1/15)日本・群馬・誌上開催
 - 29: 炎症性腸疾患の発癌メカニズム. 垣内 伸之 日本消化器病学会近畿支部 第65回教育講演会:(44254)日本・オンライン開催
 - 30: Genetic analysis of metachronous pancreatic cancers. Tomonori Hirano American Association for Cancer Research Annual Meeting 2020:(April 24-29, 2020)Virtual
 - 31: Genetic analysis of metachronous pancreatic cancers. Tomonori Hirano The 79th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association:(2020/10/1-10/3)Virtual
 - 32: The functional role of compound DDX41 germline and somatic R525H mutations in the development of myeloid neoplasms. Kon A The 79th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association:(2020/10/1-10/3)Virtual
 - 33: The functional characterization of compound DDX41 germline and somatic R525H mutations in the development of myeloid malignancies. Kon A The 82nd Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology:(2020/10/10-10/12)日本・京都
 - 34: Functional characterization of compound DDX41 germline and somatic RH mutations in the development of myeloid malignancies. Kon A 63rd ASH Annual Meeting and Exposition:(2020/12/11-12/14)Virtual
 - 35: Distinct molecular subtypes and a high diagnostic urinary biomarker of Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma. Yoichi Fujii American Association for Cancer Research Annual Meeting 2020:(April 24-29, 2020)San Diego, California, United States of America (Online)
 - 36: Molecular subtypes and novel diagnostics of upper urinary tract urothelial carcinoma. Yoichi Fujii European Urology Association Annual Meeting 2020:(2020/07/17-07/20)Amsterdam, Netherlands (Online)
 - 37: Distinct molecular subtypes and a high diagnostic urinary biomarker of upper urinary tract urothelial carcinoma. Yoichi Fujii American Urology Association Annual Meeting :(//)Washington, District of Columbia, United States of America (Online)
 - 38: 上部尿路上皮癌の変異に基づく分子病型分類. Yoichi Fujii 第108回日本泌尿器科学会総会:(2020/12/22-12/24)Kobe, Japan (Online)
 - 39: 上部尿路上皮癌の変異に基づく分子病型分類とその臨床応用の可能性. Yoichi Fujii 第108回日本泌尿器科学会総会:(2020/12/22-12/24)Kobe, Japan (Online)
 - 40: Molecular classification and novel diagnostics of upper urinary tract urothelial carcinoma. Yoichi Fujii The 79th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association:(2020/10/1-10/3)Virtual
 - 41: Combined Landscape of Gene Mutations and Copy Number Alterations in Clonal Hematopoiesis: Analysis in , Japanese Individuals. Ryunosuke Saiki 63rd ASH Annual Meeting and Exposition:(//)Virtual
 - 42: INTEGRATED LANDSCAPE OF GENE MUTATIONS AND COPY NUMBER ALTERATIONS IN CLONAL HEMATOPOIESIS: ANALYSIS IN , JAPANESE INDIVIDUALS. Ryunosuke Saiki 25th Congress of the European Hematology Association :(2020/06/11-6/21)Virtual”
 - 43: Integrated Analysis of Gene Mutations and Copy Number Alterations in Clonal hematopoiesis. Ryunosuke Saiki The 79th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association:(2020/10/1-10/3)Hiroshima
 - 44: Landscape of Gene Mutations and Copy Number Alterations in Clonal Hematopoiesis. Ryunosuke Saiki The 82nd Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology:(2020/10/10-10/12)Kyoto
 - 45: Distinct pathogenesis of clonal hematopoiesis revealed by single cell RNA sequencing integrated with highly sensitive genotyping method. Masahiro M Nakagawa 63rd ASH Annual Meeting and Exposition:(2020/12/11-12/14)Virtual
 - 46: Early Clonal evolution of myeloid malignancies. . Masahiro M Nakagawa The 79th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association:(2020/10/1-10/3)Hiroshima
 - 47: Distinct pathogenesis of clonal hematopoiesis revealed by single-cell RNA/DNA sequencing. Masahiro M Nakagawa The 82nd Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology:(2020/10/10-10/12)Kyoto

- 48: Distinct pathogenesis of clonal hematopoiesis revealed by high throughput single cell RNA sequencing integrated with highly sensitive genotyping method. Masahiro M Nakagawa 25th Congress of the European Hematology Association : (2020/06/11-6/21)Virtual”
- 49: JAK STAT Pathway is a Promising Therapeutic target in Acute Erythroid Leukemia. June Takeda a The 79th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association: (2020/10/1-10/3)Virtual
- 50: 急性赤白血病に対するJAK STAT パスウェイ阻害薬の有用性の検討. June Takeda The 82nd Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology: (2020/10/10-10/12)Kyoto
- 51: NOVEL MOLECULAR PATHOGENESIS AND THERAPEUTIC TARGETS IN ACUTE ERYTHROID LEUKEMIA. June Takeda 25th Congress of the European Hematology Association : (2020/06/11-6/21)Virtual”
- 52: Genotype-Phenotype Relationships and Therapeutic Targets in Acute Erythroid Leukemia. June Takeda 63rd ASH Annual Meeting and Exposition: (2020/12/11-12/14)Virtual
- 53: 加齢に伴うゲノム異常と発がん. Seishi Ogawa The 79th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association: (44107)Virtual
- 54: Mutations in normal tissues. Seishi Ogawa The 79th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association: (44107)Virtual
- 55: がんの起源について. Seishi Ogawa 第31回日本消化器癌発生学会総会: (44162)Virtual
- 56: がんの起源について. Seishi Ogawa 第84回日本皮膚科学会東京支部学術大会 : (44156)Virtual
- 57: Cancer mutations in normal tissues. Seishi Ogawa CVMW2020: (2021/3/12-13)Virtual

F. 知的財産権の出願・登録状況

作成上の留意事項

1. 「A. 研究目的」について
 - ・厚生労働行政の課題との関連性を含めて記入すること。
2. 「B. 研究方法」について
 - (1) 実施経過が分かるように具体的に記入すること。
 - (2) 「(倫理面への配慮)」には、研究対象者に対する人権擁護上の配慮、研究方法による研究対象者に対する不利益、危険性の排除や説明と同意(インフォームド・コンセント)に関わる状況、実験に動物に対する動物愛護上の配慮など、当該研究を行った際に実施した倫理面への配慮の内容及び方法について、具体的に記入すること。倫理面の問題がないと判断した場合には、その旨を記入するとともに必ず理由を明記すること。なお、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針(平成25年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第1号)、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針(平成26年文部科学省・厚生労働省告示第3号)、遺伝子治療等臨床研究に関する指針(平成31年厚生労働省告示第48号)、厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針(平成18年6月1日付厚生労働省大臣官房厚生科学課長通知)及び申請者が所属する研究機関で定めた倫理規定等を遵守するとともに、あらかじめ当該研究機関の長等の承認、届出、確認等が必要な研究については、研究開始前に所定の手続を行うこと。
3. 「研究結果」について
 - ・当該年度の研究成果が明らかになるように具体的に記入すること。
4. 「健康危険情報」について
 - ・研究分担者や研究協力者の把握した情報・意見等についても研究代表者がとりまとめて総括研究報告書に記入すること。
5. その他
 - (1) 日本工業規格A列4番の用紙を用いること。
 - (2) 文字の大きさは、10～12ポイント程度とする。