

令和 2 年 6 月 10 日現在

機関番号：12608

研究種目：新学術領域研究（研究領域提案型）

研究期間：2015～2019

課題番号：15H05979

研究課題名（和文）染色体高次構造情報の計算機的再構築および染色体構造と表現型の連関解析

研究課題名（英文）Computational reconstruction of the higher-order structure of chromosomes and linkage analysis between chromosome structure and phenotype

研究代表者

伊藤 武彦 (Itoh, Takehiko)

東京工業大学・生命理工学院・教授

研究者番号：90501106

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 73,300,000 円

研究成果の概要（和文）：まずオリジナルな解析手法を含めた、4C、Hi-Cなど染色体高次構造解析パイプラインの構築、解析に不可欠な高精度ゲノム配列決定手法の新規開発、ChIP-seqなど各種NGS解析パイプラインの構築を実現した。これらの使用により、酵母からヒト・マウスに至るまで種々の染色体構造解析を実現し、多くの班員と共同研究成果を挙げることに成功した。また骨髄異形成症候群に関する解析では、遺伝子発現調節の異常のメカニズム発見などの成果につながった。一方、開発したパイプラインおよび解析された各種データは、構築した染色体OSプラットフォーム上に様々な公開データとともに格納され、結果を比較閲覧できる体制を整えた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により開発された解析手法およびパイプラインの活用により、種々の高次構造解析データを比較的容易に解析することが可能となり、当該分野の研究発展に寄与することが期待される。これらの手法、パイプラインは、ダウンロードして使用することも可能であるとともに、染色体OSプラットフォームにNGSデータをWWW経由でアップロードすることにより解析できる機能も実装しているため、計算環境が整っていない研究者においても容易に使用することができる。また、染色体OSプラットフォームでは、公開データとともに自身の解析結果を視覚的に確認することが可能であり、新規知見を見出すための手助けとして機能することが期待される。

研究成果の概要（英文）：The construction of a 4C, Hi-C and other higher order structure analysis pipeline including the original analysis method was realized. Also, the development of a novel high-precision genome assembly method and the construction of various NGS analysis pipelines such as ChIP-seq analysis was performed. By using these, we have realized various chromosomal structure analyzes from yeast to human and mouse, and succeeded in achieving joint research results with many members. In the analysis of myelodysplastic syndrome, analysis of mouse experimental data led to the discovery of a mechanism of abnormal gene expression regulation. On the other hand, the developed pipeline and various analyzed data are stored together with various public data on the newly constructed chromosome OS platform. By uploading the users own NGS data through WWW service, the user can perform various analysis in the platform, and the result can be browsed and compared with the public data on this platform.

研究分野：ゲノム情報学

キーワード：Hi-C法 染色体高次構造 エピゲノム

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

Next Generation Sequencing (NGS)技術の進展に伴ってChIA-PET法やHi-C法など、ゲノムの一次元座標上では離れた領域の相互作用をゲノムワイドに計測する実験手法が、近年数多く提案されている。これらの先進的技術から得られた計測結果を基に、細胞中における染色体高次構造の様相が明らかとなり、高次構造が転写に影響を与えていることなどが示されつつある。染色体の高次構造は、遺伝子の発現調節や、染色体組換え、細胞周期、減数分裂、分化、癌化などに影響を及ぼすと考えられており、これら技術の応用範囲は計り知れない。研究開始当初、これらの研究は黎明期という事もあり、実験的な手法に加えてデータ情報解析手法も完全には整備されておらず、また得られたデータに基づいて「解釈・推定された」立体構造が真の立体構造を反映したものであるかについても議論の余地が残っている状況であった。しかし、ゲノムという一次元軸を対象とした解析のみでは染色体が関与する遺伝子転写、複製、組換え、修復、分配などの現象を完全には理解できないことは自明であり、染色体上に配置されたシス・トランス因子についてその機能を構造と関連づけて理解するため、時空間的な情報を正しく測定・考慮した解析が必要とされていた。

### 2. 研究の目的

本研究提案では、まずChIA-PET, 4C, Hi-CといったNGSデータから染色体の立体構造を含む高次構造をなるべく正確に導き出す情報学的解析アルゴリズムをその検証手法と共に確立し、ツールとして整備することを第一の目標とする。その際に必要となる高精度な新規ゲノム決定手法を始め、各種ゲノム解析手法の開発・改良も試みる。また様々な班員との共同研究により種々の動的過程において取得される染色体立体構造情報解析を進め、ChIP-seq、遺伝子発現などあらゆる染色体に付随した情報と共に解析を行う。さらにはこれらの解析結果を格納する染色体OS情報プラットフォームを計算機上に構築することで、班員間での情報共有や、俯瞰のみならず仮説構築などに用いることが可能なデータベース構築を目指す。本研究班の重要な目的の一つとして、開発するパイプライン・プラットフォームの有効活用による、各班員との共同研究の遂行・促進が挙げられる。

研究班内においてもモデルケースの一つとして、骨髄異形成症候群(MDS)および急性巨核芽急性白血病を取り上げる。これらの疾患ではいずれもコヒーシオン複合体の変異が高頻度にみられ、その分子病態としては、染色体構造の変化を介した種々の機能破綻が考えられる。そこで、造血細胞特異的にコヒーシオン遺伝子を欠失・変異を導入させた白血病マウスモデル・クローン細胞を用いて、Hi-C、RNA-seq、ChIP-seqなどの網羅的・経時的データを取得・解析し、腫瘍の発症およびクローン進化の背景にある分子メカニズムを明らかにすることを目的とする。

### 3. 研究の方法

上記目的を実現するために、(1)NGSデータを入力とした各種染色体解析を実現するための新規アルゴリズムおよび情報解析パイプラインの研究開発、(2)各種実データの共同研究を中心とした解析の遂行、(3)染色体OSプラットフォームの開発、(4)モデルケースとして本計画班内での実データの解析実施の4項目において研究を進めた。

具体的には(1)においては、4C, Hi-Cデータなどを入力とした参照ゲノム配列へのマッピング、フィルタリング、ノーマライズ、TADを中心とした高次構造の抽出、比較解析、可視化までの一連の情報解析が可能となる染色体構造解析パイプラインの構築、さらにはIllumina, PacBio, 10Xといった最新のシーケンズデータを統合的に取り扱うことが可能な高精度新規ゲノム配列決定手法の開発という手順で行われ、また(2)においては、酵母からヒト・マウスに至るまで幅広い生物を対象とし、各班員との共同研究の形でゲノム、エピゲノム、染色体高次構造解析の形で実施された。(3)においては、(1)で開発されたアルゴリズム、解析パイプラインの実装、提供のためのWWWサービス機能開発、および(2)で実施された解析データ格納のためのデータベース開発の形で実施された。(4)に関しては、主に分担者の京都大学において骨髄異形成症候群(MDS)および急性巨核芽急性白血病をターゲットとした、エピゲノム解析、高次構造解析などをマウス細胞を主な対象に行うことで実施された。

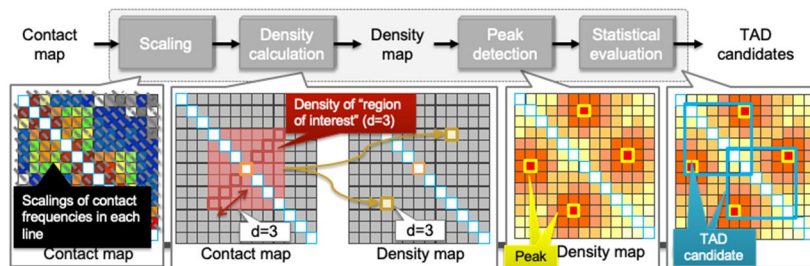
### 4. 研究成果

#### (1) 各種染色体解析のための新規アルゴリズム、情報解析パイプラインの研究開発

まず、参照ゲノム配列へのマッピング、フィルタリング、ノーマライズ、3Dモデリング、可視化までの一連の情報解析が可能となるパイプラインの構築を行い、各種データの解析体制を整備した。このパイプラインでは、既存研究にて頻度高く用いられている複数のツール群から用いるツールを選択できるようになっており、既に論文にて公開されているChIA-PET, 4C, Hi-Cデータを用いて検証を実施した。続いてパイプラインにおける各ステップの精度解析などを行い、特に結果に大きな影響を与えるノーマライズに関して既存ツールの精度比較に加え、独自手法アルゴリズムの研究開発を進めた。また、独自にin-situ Hi-Cの系を酵母で立ち上げ、アルゴリズムが機能していることも実験により確認した。

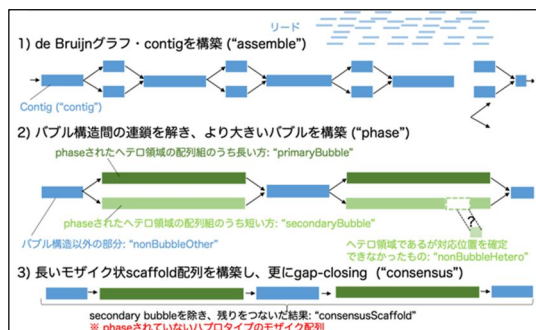
上記解析パイプラインの構築と並行し、染色体高次構造解析の中最も研究の必要性が大きいと考えられる、TAD領域抽出に関し、対角項からの距離に応じたノーマライズ手法を取り入れるこ

とによる Mb スケールの大規模な構造を推定するアルゴリズムや、データ間の比較差分解析が可能となる独自アルゴリズムの開発を進め、パイプラインへの組み込みを図った。具体的には、染色体間距離が近い場合



に比べて、染色体間距離が離れた場合にはコンタクト頻度が小さくとも実在する（見逃してはならない）コンタクトは存在するため、染色体間距離が同程度のコンタクト頻度（具体的には行列対角項と平行に一定数離れた成分群：上図左端の行列で「ライン」と表現した成分群）で平均・分散を取得し、各成分はその分布に基づいて Z スコアに変換することでこの問題に対処することを目指した。上述の方法で計算した Z スコアをセットした行列を基に、注目領域（対角項上のあるセルを中心に一定距離（d）だけ上下左右に広げた区画（上図左から二番目の図で赤色の領域）で Z スコアの密度を計算し、得られた密度を対角項に直行するライン上（d 離れた成分）にその密度をセットする（上図の右から二番目の図）。次に、ある成分を取り囲む周りの 8 成分よりも密度が高いものをピークとする。ここではピークを右上・左下をする部分行列を TAD 候補としてリストアップしている。これにより全染色体にも渡る膨大な結果から、目視による全染色体探索の工程を抑え、着目すべき点を容易に発見することが可能となった。この工程を自動化することにより、TAD 抽出におけるサブオプティマルの結果なども同時に評価することが可能となり、より精度の高い解析が期待される。これらの解析は白髭グループや深川グループから得られたヒト HeLa, 562, RPE 細胞、ニワトリ DT40 細胞からの Hi-C データを中心に行なった。

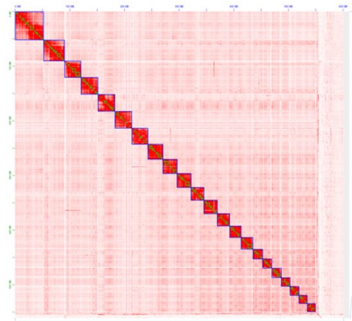
他にも高精度 SNPs 探索手法や ChIP-seq 解析手法を含め、各種 NGS データに基づいた情報解析手法を新規に開発したが、その一つに新規ゲノムアセンブル手法の開発が挙げられる。近年では、ヒトやマウスといった一般的なモデル生物のみならず、研究コミュニティの小さい生物種を扱っての実験解析や、セントロメア・テロメアといった従来はゲノム配列の取得が困難であった領域もタンパク質局在などを調べることで、細胞周期や癌化などの解明に繋がるケースも散見される。この際に基盤となるのが高精度かつ



Assembler	Input data	Recall (%)	Precision (%)	F-measure (%)
Piatanus-alice	PE + 3 MP(≤16 kb)	84.420	92.371	88.217
	PE + PacBio(x20)	85.122	91.928	88.394
	PE + 1 MP(5 kb) + PacBio(x20)	<b>86.759</b>	92.277	89.433
	PE + 3 MP(≤16 kb) + PacBio(x20)	86.688	<b>92.375</b>	<b>89.441</b>
FALCON-Unzip	PacBio(x80)	63.674	62.778	63.223
	PacBio(x120)	74.721	68.987	71.739
	PacBio(x160)	78.950	70.193	74.315
	PacBio(x192)	80.603	70.708	75.332
FALCON-Unzip, Pilon, PH	PacBio(x80) + PE	74.026	74.346	74.186
	PacBio(x120) + PE	82.157	76.761	79.367
	PacBio(x160) + PE	84.756	76.399	80.361
	PacBio(x192) + PE	85.747	76.282	80.738

網羅性の高いゲノム配列であり、その取得を実現するために各種最新型の次世代シーケンサーデータを入力とした新規ゲノム配列決定手法を開発した。この手法は相同染色体間の差異をも別々にアセンブルすることで認識できるほどの精度を持った手法であり(アルゴリズムの概要を上図に示す)、同様の機能を持つとされる PacBio 用アセンブラ FALCON-Unzip と比べても高い精度が達成できている(線

虫ゲノムを用いたベンチマーク結果を左表に示す)。この手法では、従来の Illumina PE, MP といったシーケンサーデータに加え、PacBio, Nanopore といったロングリードや 10X Chromium によりライブラリ調整されたデータ、さらには Hi-C 法のデータからゲノム上の遠距離相互作用情報を抽出し、これらを活用することにより、染色体レベルまでのゲノムアセンブルが行えることももう一つの大きな特徴である。右はイトマキヒトゲノムを Illumina PE, MP, PacBio, Hi-C データからアセンブルした結果に対して Hi-C データを再マップすることで、コンタクトマップを描画したものである。先行研究により既知となっている 22 本の染色体構造が再現できていることが確認できる。



これら新規に開発した手法を組んだ、各種解析パイプラインを班員などの共同研究に利用することで解析を進めた。

## (2) 各班員との共同研究で実施された各種 NGS 解析

(1) で開発したアルゴリズム、パイプラインを用いて種々の実データ解析を行った。本研究班においても酵母 *S. cerevisiae* と *S. eubayanus* のハイブリッド株を生成後、Hi-C 解析により相同染色体を区別した染色体高次構造解析を実施し、相同染色体同士の近接性を明らかにするなどの成果を挙げた。一方、本解析手法は数多くの共同研究に用いられ、以下に示すような数多くの

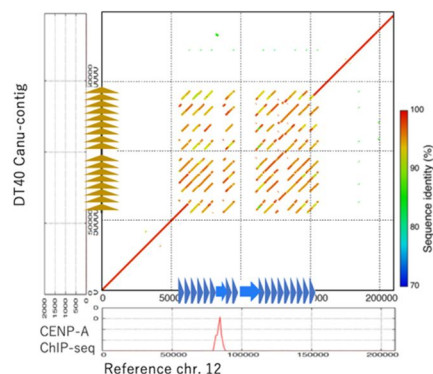
成果を挙げている。広田班とは、酵母分裂期進行制御の数値モデル構築および、分裂酵母染色体再編成株のゲノム配列、Hi-C 解析を行い、岩崎班とは、深海酵母のゲノムおよび RNA-seq 解析を、今井班とはウイルス感染時におけるマウス培養細胞の高次構造変化について 4C, Hi-C, 各種 ChIP-seq, RNA-seq 解析を、深川班とは、ニワトリ DT40 細胞ネオセントロメア形成株を用いた 4C, Hi-C 解析を、白髭班とは、ヒトおよびマウスに関する Hi-C 解析の共同研究を実施した。これらの成果は、共著で論文の形に随時まとめられている。ここでは、深川班と共同実施している DT40 細胞および、赤色野鶏のゲノム解析、CENP-A ChIP-seq 解析に基づいた、セントロメア配列の変化とセントロメアタンパク質の局在について比較解析を行った結果を例として示す。

高等真核生物を用いたセントロメア機能解析などを行うにあたり、ヒトなどに認められる数 100kb~数 Mb にもおよぶ繰り返し配列からなるセントロメア領域は、ゲノム配列も正確には解読されておらず、厳密なタンパク質局在の解析などには妨げとなっていた。このため、繰り返し配列型ではなくユニークなセントロメア配列を一部の染色体で持つニワトリは、セントロメア機能の研究には適した生物種である。これらの研究は一般的には、DT40 培養細胞を用いて行われており、この細胞は白色レグホン由来である。しかし、解析に用いられているニワトリゲノム配列は赤色野鶏由来のものしか存在せず、系統の差が及ぼす影響は不明なまま用いられている現状であった。そのため本研究において、実際に ChIP-seq, Hi-C 解析などに用いられている DT40 細胞由来 DNA から高精度なゲノム決定を実施し、解析結果への影響などを網羅的に調査した。

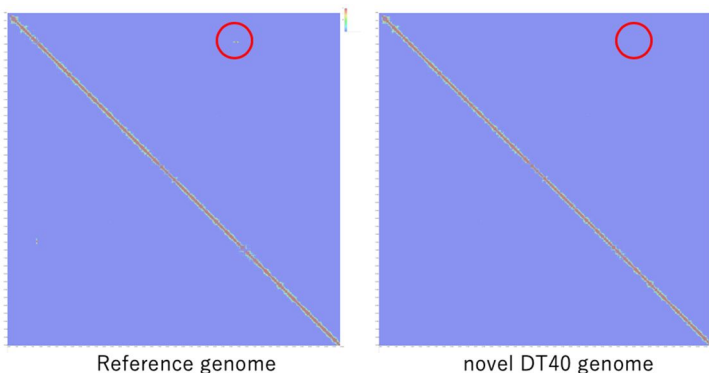
その結果、Reference ゲノムとされている galGal5 が総塩基長 1,016Mb、N50 91.3Mb のところ、総塩基長 1,023Mb、N50 91.0Mb と遜色のない連続性の DT40 ゲノム配列の構築に成功した。この配列を用いて赤色野鶏ゲノム配列と比較解析を実施し、以下のようなことが明らかとなった。

両者間には、約 287 万箇所の SNPs, <100kb の小規模変異が 1,792 箇所、>100kb の大規模変異が 50 箇所認められ、平均相同性は 99.4%であった。さらに驚くべきことに染色体 2 番がトリソミーであることが明らかとなった。

違いを精査すると局所的な違いが数多く認められ、例えば右図に示すように染色体 12 番のセントロメア領域では、配列相同性が低い繰り返し配列単位から形成されていることが確認できる。また 1 番染色体において 500kb にも渡る大規模な転座が観察された。左



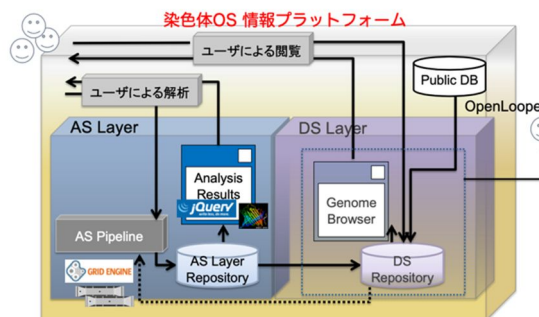
図は DT40 細胞より得られた Hi-C データから、赤色野鶏参照配列(左)、新規に決定した DT40 ゲノム配列それぞれに対して描画したコンタクトマップである。赤丸で囲んだ、赤色野鶏ゲノム使用時には遠距離相互作用と思われるコンタクトは、ゲノムと Hi-C データの由来を同じものに変更することで消えていることが確認できる。以上から、各種解析のベースとなるゲノム配列を決定することの意義が改



めて示された。なおこれらの解析は、後述する染色体 OS プラットフォームに格納された解析パイプラインを通じて実行され、結果は同プラットフォーム内に格納されている。

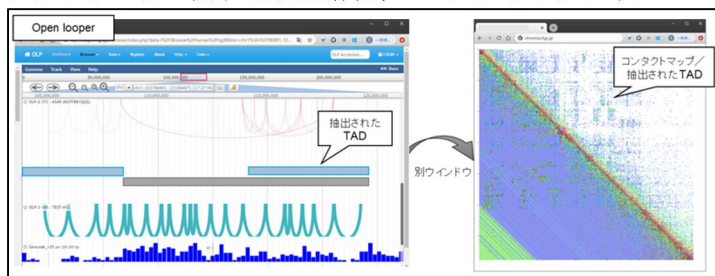
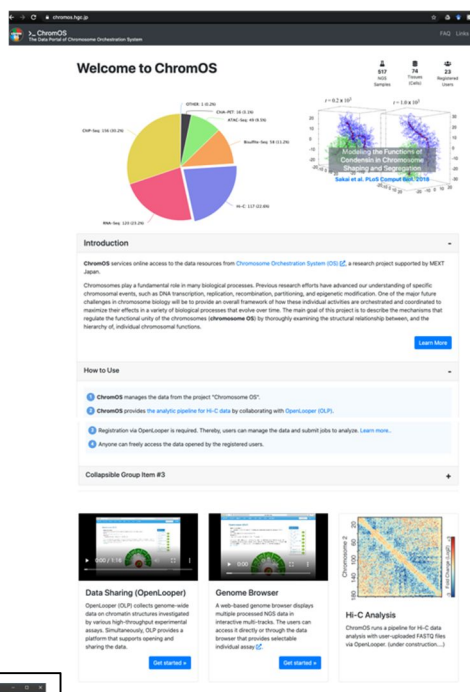
### (3) 染色体 OS 情報プラットフォームの開発

染色体 OS 情報プラットフォームは、本新学術領域研究において共通の情報研究基盤として開発されたものであり、多くの計算コストを必要とする染色体高次構造解析機能を Web サービスとして研究者に提供する「計算サービス機能 (Analysis Layer)」と計算された解析結果および公開データの格納、WWW 経由での閲覧機能を提供する「データリポジトリ機能 (Database Layer)」とより構成される。計算サービス機能では、上述した様に開発された新規情報解析アルゴリズムや、既存の公開解析プログラムを取り込んだ解析パイプラインが構築され、ユーザからデータを WWW 経由で受け付けることで、Web サービスとして利用可能な形となっている。また、データリポジトリ機能では、計算サービス機能を通じて解析された結果や、公開データをパイプラインに従って解析した結果をユーザが閲覧できる機能を提供している。



このモジュールは OpenLooper (<https://openlooper.hgc.jp/>)として中井班により独立に開発されてきたものであり、引き続き単体でも機能する。ユーザ管理機能も整備されており、データの一般公開のみならず、特定の研究者コミュニティ内での利用も可能であり、染色体 OS 班員以外にも広く公開されている。染色体 OS 情報プラットフォームは、本研究領域終了後の保守・維持体制を考慮し、東京工業大学のサーバから東京大学・医科学研究所ヒトゲノム解析センターが運用しているスーパーコンピュータ-SIROKANEに移設し、最終的に <https://chromos.hgc.jp/> より公開されている。

本解析機能を利用した、例えばユーザが Hi-C 解析データを解析したい場合、OpenLooper の機能を利用してブラウザからデータをアップロードすると、マッピング～コンタクトマップ生成～ICE ノーマライズ、フォーマット変換～TAD 抽出～画像生成と解析がサーバー上で実行される。具体的には bowtie, ICE, HiC-Pro, CaTCH, MSTD, (1)で述べた自作解析ツールなどが、東京大学医科学研究所ヒトゲノム解析センターが保有するスーパーコンピュータ上で、UGE を通じたジョブ管理システムに従って実行される。解析終了後には、コンタクトマップに関する統計情報、コンタクトマップ(生



の結果、ICE ノーマライズ結果、Z スコア)、TAD 抽出結果などをユーザは得ることが可能である。特にコンタクトマップ、抽出された TAD 情報は左図に示すように OpenLooper 上で表示され、インタラクティブな操作が可能である。

#### (4) モデルケースとしての骨髄異形成症候群などを対象としたエピゲノム、高次構造解析

コヒーシ複合体の変異が報告されている造血器腫瘍である骨髄異形成症候群 (MDS)、ダウン症候群に合併する急性巨核芽急性白血病 (DS-AMKL)、さらには急性赤白血病 (AEL) 及び上部尿路上皮癌 (UTUC) について、全エクソンシーケンスおよび RNA シーケンスにより、コヒーシ複合体関係の遺伝子変異を含む遺伝子異常を調べた。MDS では 16.4%に、DS-AMKL には 27.5%にコヒーシ複合体関係の遺伝子変異が認められた。AEL および UTUC においては、コヒーシ複合体の変異例で染色体異常の数に増加傾向はみられず、コヒーシ複合体の異常は aneuploidy 以外のメカニズムで白血病化に関わっていると考えられる結果が得られた。

一方、*Stag2* 遺伝子の造血細胞特異的なコンディショナルノックアウトマウスを作成して造血系の表現系を解析することにより、*Stag2* 変異造血幹細胞は、自己複製能亢進および分化異常を呈すること、*Stag2* 変異造血細胞のオープンクロマチン領域には、*Runx* ファミリー等の転写因子の結合領域が濃縮されていることが明らかとなった。マウス造血前駆細胞 (HSPC) を用いた ChIP-seq により、*Stag1* および *Stag2* のゲノムへの結合領域は、エンハンサー領域、CTCF 結合部位と共通する領域の 2 つにクラスタリングされ、前者において *STAG2* と *RUNX1* の結合部位が一致すること等が明らかとなった。また、急性骨髄性白血病の一つである急性赤白血球の遺伝子解析を行い、*STAG2* 変異と *MLL* 遺伝子の partial tandem duplication を併せ持つ症例が他の急性骨髄性白血病に比べて極めて多いことを明らかにした。

さらに、*Stag2* と *Runx1* に関するダブルノックアウト (DKO) マウスの解析を通じて、DKO マウスは骨髄系細胞への分化の偏りと HSPC 分画の増加をもたらす、大部分が致死性の MDS を発症することを明らかにした。RNA シーケンス、ChIP シーケンス、Hi-C 解析により、*Stag2* と *Runx1* は、染色体のエンハンサー領域において共同在しており、両者が欠失することによって、エンハンサー-プロモーターのループ構造が破壊される結果、遺伝子発現調節の異常がおきることを見出した。とくに、*Hox* 遺伝子群の発現異常が白血病化に重要な役割を果たすことを同定した。

以上示したように本研究では、解析パイプラインの構築、染色体 OS 情報プラットフォームの構築、種々の解析の実施と期初の目標をほぼ達成できた。中でも構築された染色体 OS 情報プラットフォームは、本研究期間終了後もメンテ・維持されていく予定であり、今後も染色体研究の発展に寄与していくことが可能であると考えている。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11件（うち査読付論文 11件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 8件）

1. 著者名 Nishimura K, Komiya M, Hori T, Itoh T, Fukagawa T	4. 巻 218(1)
2. 論文標題 3D genomic architecture reveals that neocentromeres associate with heterochromatin regions.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Cell Biol.	6. 最初と最後の頁 134-149
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1083/jcb.201805003	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Kajitani R, Yoshimura D, Okuno M, Minakuchi Y, Kagoshima H, Fujiyama A, Kubokawa K, Kohara Y, Toyoda A, Itoh T	4. 巻 10(1)
2. 論文標題 Platanus-allee is a de novo haplotype assembler enabling a comprehensive access to divergent heterozygous regions.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nat Commun.	6. 最初と最後の頁 1702
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-019-09575-2	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Yoshimura D, Kajitani R, Gotoh Y, Katahira K, Okuno M, Ogura Y, Hayashi T, Itoh T	4. 巻 5(5)
2. 論文標題 Evaluation of SNP calling methods for closely related bacterial isolates and a novel high-accuracy pipeline: BactSNP	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Microb Genom.	6. 最初と最後の頁 e000261
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1099/mgen.0.000261	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Konishi M, Shindo N, Komiya M, Tanaka K, Itoh T, Hirota T	4. 巻 39(2)
2. 論文標題 Quantitative analyses of the metaphase-to-anaphase transition reveal differential kinetic regulation for securin and cyclin B1	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biomed Res.	6. 最初と最後の頁 75-85
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.2220/biomedres.39.75	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Iijima T, Kajitani R, Komata S, Lin CP, Sota T, Itoh T, Fujiwara H	4. 巻 4(4)
2. 論文標題 Parallel evolution of Batesian mimicry supergene in two Papilio butterflies, <i>P. polytes</i> and <i>P. Memnon</i>	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Sci Adv.	6. 最初と最後の頁 eao5416
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1126/sciadv.aao5416.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Okuno M, Kajitani R, Ryusui R, Morimoto H, Kodama Y, Itoh T	4. 巻 23(1)
2. 論文標題 Next-generation sequencing analysis of lager brewing yeast strains reveals the evolutionary history of interspecies hybridization	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 DNA Research	6. 最初と最後の頁 67-80
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1093/dnares/dsv037	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ochi Y, Kon A, Sakata T, Nakagawa MM, Nakazawa N, . . . , 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	4. 巻 10(6)
2. 論文標題 Combined Cohesin-Runx1 Deficiency Synergistically Perturbs Chromatin Looping and Causes Myelodysplastic Syndromes	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Discov.	6. 最初と最後の頁 836-853
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1158/2159-8290.CD-19-0982	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kakiuchi N, Yoshida K, Uchino M, . . . , Kon A, . . . , Chiba T, Takeuchi O, Miyano S, Seno H, Ogawa S	4. 巻 577(7789)
2. 論文標題 Frequent mutations that converge on the NFKBIZ pathway in ulcerative colitis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nature	6. 最初と最後の頁 260-265
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1038/s41586-019-1856-1	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kotani S, Yoda A, Kon A (co-first), Kataoka K, Ochi Y, ..., Maciejewski JP, Takaori-Kondo A, Ogawa S, Makishima H	4. 巻 33(3)
2. 論文標題 Molecular pathogenesis of disease progression in MLL-rearranged AML	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Leukemia	6. 最初と最後の頁 612-624
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1038/s41375-018-0253-3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kon A, Yamazaki S, Nannya Y, Kataoka K, Ota Y, Nakagawa MM, Yoshida K, Shiozawa Y, Morita M, Yoshizato T, Sanada M, Nakayama M, Koseki H, *Nakauchi H, Ogawa S	4. 巻 131(6)
2. 論文標題 Physiological Srsf2 P95H expression causes impaired hematopoietic stem cell functions and aberrant RNA splicing in mice	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Blood	6. 最初と最後の頁 621-635
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1182/blood-2017-01-762393	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計12件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 Kajitani R, Okuno M, Tanaka H, Toyoda A, Itoh T
2. 発表標題 Platanus-allee is a de novo haplotype assembler designed for organisms with highly divergent haplotypes: an update
3. 学会等名 Plant and Animal Genome XXVIII Conference (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 佐藤 証幸, 西村 浩平, 堀 哲也, 深川 竜郎, 伊藤 武彦
2. 発表標題 Hi-Cを用いたネオセントロメア形成に伴う染色体高次構造の変化の解析
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2019年



1. 発表者名 Kon A, Nakagawa MM, Nannya Y, Kataoka K, Ochi Y, Takeda J, Yoshida K, Nakayama M, Koseki H, Makishima H, Ogawa S
2. 発表標題 The role of compound DDX41 germline and somatic mutations in myeloid neoplasms
3. 学会等名 第81回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Nakamura Y, Kajitani R, Kobayashi F, Yuasa H, Itoh T
2. 発表標題 ドラフトゲノムの不完全性が遺伝子構造アノテーションに及ぼす影響の解析
3. 学会等名 第8回生命医薬情報学連合大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 伊藤武彦
2. 発表標題 様々なゲノム解析から見えてきたゲノムの不均一な多様性とその意義
3. 学会等名 第71回日本細胞生物学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kon A, Nannya Y, Kataoka K, Nakayama M, Koseki H, Sanada M, Makishima H, Nakagawa MM, Ogawa S
2. 発表標題 Biological characterization of the U2af1 S34F mutation in the pathogenesis of myelodysplasia
3. 学会等名 24th Congress of the European Hematology Association (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kon A
2. 発表標題 STAG2 mutations alter epigenetic and transcriptional dynamics in myeloid neoplasms
3. 学会等名 Meeting of Leukemic and Hematopoietic Stem Cells in Tokyo
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kon A
2. 発表標題 スプライシング因子変異による骨髄異形成症候群発症の分子病態の解明
3. 学会等名 第77回日本癌学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 古宮正隆, 西村浩平, 堀哲也, 深川竜郎, 伊藤武彦
2. 発表標題 4C-Seqを用いたネオセントロメア形成に伴う染色体高次構造変化の解析
3. 学会等名 第40回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 角崎太郎, 石毛大輔, 岩崎博史, 伊藤武彦
2. 発表標題 Hi-Cを用いた二倍体出芽酵母の染色体構造解析
3. 学会等名 第40回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 西村浩平, 堀哲也, 古宮正隆, 伊藤武彦, 深川竜郎
2. 発表標題 ネオセントロメアから迫るセントロメア領域における染色体構造の解析
3. 学会等名 第39回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2016年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	昆 彩奈 (Kon Ayana)  (20772403)	京都大学・医学研究科・助教  (14301)	
研究分担者	吉田 健一 (Yoshida Kenichi)  (50738226)	京都大学・医学研究科・助教  (14301)	