

令和 3 年 6 月 15 日現在

機関番号：83901

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2018～2020

課題番号：18H03329

研究課題名（和文）多次元異種データ統合モデルによる個別化病態の経過予測とその制御

研究課題名（英文）Study on statistical methods to integrate high-dimensional and heterogenous biomedical data for predicting and controlling disease progression

研究代表者

山口 類 (Yamaguchi, Rui)

愛知県がんセンター（研究所）・システム解析学分野・分野長

研究者番号：90380675

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 10,000,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では個人から得られる異種多次元情報を統合し、病態の経過を予測しかつ制御するための情報を抽出する数理的方法論を構築することを目指し研究を進めた。まずベイズ的情報統合手法にもとづく複数領域サンプルからの高精度体細胞変異検出手法の開発を行った。また複雑なデータから有用情報を抽出する、説明可能人工知能技術の開発につなげた。また血液がんを対象に腫瘍由来循環DNA(ctDNA)の計測に基づく微小残存病変検出技術の開発を行い、実際にctDNA計測が病態遷移の予測に有用なことが示された。これらの結果は、今後ctDNA時系列およびその他の異種情報を統合的に活用する病態予測モデルの開発への発展が期待される。

研究成果の学術的意義や社会的意義

技術の進展により、患者一人ひとりから多種多様な生体データの情報が得られるようになりつつある。本研究では、それらの異種かつ多要素の膨大なデータを統合的に活用し、個人ごとに異なる病態の経過を、予測しかつ制御するための情報を抽出する数理的方法論を構築することを目指した。その結果、新たな情報統合および情報抽出のための手法を複数開発した。また実際の臨床データの計測と解析から腫瘍由来循環DNAが血液がんの病態の進展の予測に有用である知見も得た。これらの知見は、今後の更なる精緻な病態遷移予測モデルの開発につながることを期待される。

研究成果の概要（英文）：In this research project, we studied computational methodologies to extract useful information from heterogeneous and multi-dimensional biomedical data from each patient in order to predict and control disease progression. We proposed a new method to integrate Bayes Factors from multiple models. Using that, we can build an accurate somatic mutation caller for multiple samples within a single patient. We also devised an explainable AI to extract useful information from the complex biomedical data such as networks. In addition, we monitored circulating tumor DNAs (ctDNAs) to identify minimal residual diseases (MRDs) for blood cancer patients. We showed ctDNA is useful for predicting disease progression of blood cancers. We are continuing to make a method combining ctDNA and other biomedical data for more accurate prediction of disease progression.

研究分野：メディカルバイオインフォマティクス

キーワード：病態予測 情報統合 異種多次元データ

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

近年、シーケンス計測技術の革新による精度向上と劇的なコスト低下を背景に、患者個人の DNA 配列データを得て、データ解析により抽出された変異情報を臨床の現場で活用し、診療や治療法選択の最適化を目指す臨床シーケンス (clinical sequencing) と呼ばれる試みが国内外で急速に進んでいる。これは個別化医療 (personalized medicine) や精密化医療 (precision medicine) と呼ばれる医療の中で中核をなすものであり、特にがんを対象とした分野で研究および実践が進みつつある。また DNA に加え、遺伝子発現およびエピゲノム情報等の多種オミクスデータも同時に取得することも可能となっており、他のバイタル情報も含め、各個人から計測される情報は、未だかつて無く多種多様かつ高次元なものとなっている。更に生体中での病態の進展に伴って、上記の情報は変化する。例えば DNA 変異でさえも、がん細胞集団は一様クローンではなく、異なる変異で特徴づけられた複数種のサブクローン細胞集団が治療などに応じて時間と共に進化していくことがわかってきている。今後は研究だけでなく臨床の現場においても、前述のようなデータが、時系列に取得されより詳細かつ膨大な情報が得られると期待される。このような患者固有の詳細情報により医療の精密化を図ることは、近未来の医療の目指す姿であることは言をまたない。

しかしながら現在世界中で行われている臨床シーケンスのほとんどにおいて、個人の単一ヶ所および単一時点のサンプルを対象に、限られた種類の遺伝子における変異の有無の二値情報に対して既存の文献情報をもとに解釈が試みられるに留まっている。なぜならば、個人から得られる多種多様なデータを統合して解釈する方法論がなく、既存の文献だけでは得られた情報を解釈し、診断や治療へ結びつけることが困難だからである。申請者らも、これまで臨床シーケンス研究に携わり、おもに血液腫瘍、消化器がんを対象とした多くの症例を経験するなかで、同困難に直面し、上記の問いに答えるための方法論を開発する必要性を考えるに至った。

### 2. 研究の目的

本研究の目的は患者個人から得られる異種多次元情報を統合し、個別の病態の経過を予測しかつ制御するための情報を抽出する数理的方法論を構築することである。

本研究の独自性は、これまで計測技術の制約から得ることが出来ず、それ故、未だ十分にその活用法が開発されていない、患者個々人の異種・多次元生体データを、統計的モデリングを通じて統合的に活用することで、データの背後に潜む生体・病態システムの状態をあぶり出し、患者集団の平均的描像では無く、患者個別の病態システムの変化を予測する方法論を構築することを目指す点にある。

### 3. 研究の方法

本研究では、上記の目的の下、血液腫瘍を中心とした実臨床データによる、ゲノム解析、臨床データ抽出、パラメータ設定の検討を行い、それらのデータへの適用を見据えた数理的方法論の開発を進めた。

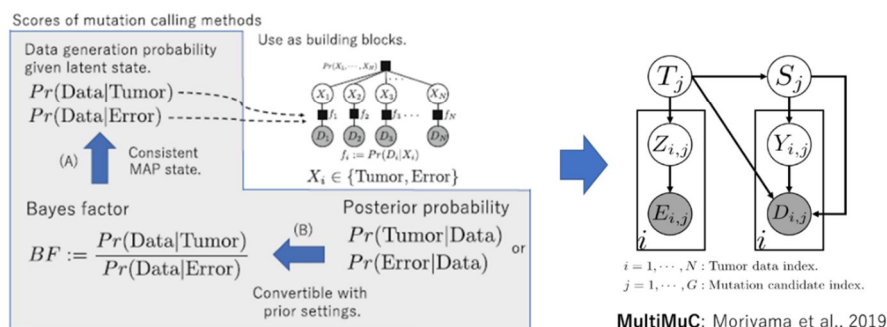
### 4. 研究成果

#### 「ベイズ的変異検出情報統合手法の開発」

患者ごとに得られる、異種複数情報の統合を目指して、ベイズ統計モデリングに基づく新たな情報統合手法の開発を進めた。ここでは個人の複数の腫瘍の領域から得られた DNA シーケンスデータの情報を統合し、より高精度な体細胞変異の検出を目指す問題を対象に開発を進めた。開発した枠組みは他の設定の問題およびデータ (例: 時系列で得られたシーケンスデータ等) へも拡張可能である。

同一個人内においても、腫瘍不均一性やサブクローンの存在また、シーケンス計測のエラーから、個々の領域から得られる変異検出の結果は異なる。これらの計測データから正確に体細胞変異を検出することは、本研究における ctDNA による微小残存病変の時系列計測等の臨床シーケンスの分野においても、またクローン構造の正確な推定等がんの生物学においても重要な課題である。

図1 複数領域の腫瘍サンプル情報のベイズ的統合に基づく高精度体細胞変異検出手法(MultiMuC)の開発



ここでは、ある変異が複数個所に共通して存在するが、場所ごとに腫瘍含有比率やクローンの存在比率に違いや、読み取り深度の違い等がある状況を考える。そして個別のサンプルを対象とする変異検出手法では、ある場所では変異が検出されるが、他の場所では検出感度以下の情報しかデータに含まれず見つからない場合(False Negative)を想定する。この場合、他の領域での検出情報を利用することにより、領域全体としての変異検出感度を上げることが期待できる。そしてそのようなアイデアで複数検体からの変異検出感度を上げる手法がいくつか提案されている(multiSNV等)。我々はこの問題を深く考察することで、これらの既存の手法において下記の二つの問題点があることを指摘した。問題点 1) 変異を検出したが、実際にはいずれの場所においても変異が無い場合(No-TP case)に対する考慮がなされていないこと。問題点 2) 個々の箇所での変異検出には開発者が独自に開発した特定の確率モデルから得られた評価値が用いられるが、日進月歩で開発の進む他のよりよい確率モデルベースの変異検出手法の評価値を活用できない。上記の問題点を克服するために、まず問題点 1) に対しては、どのような場合に No-TP case が生じるのか、それを改善するにはどのような方策が考えられるかの知見を得るために、No-TP case が生じる場合の確率を理論的に考察した。その結果、No-TP case が生じる確率を小さくするためには、個々の領域における変異の検出特異度を上げること、また測定領域の数を増やすことが重要であることを明らかにした。

また問題点 2) に対しては、単一サンプルからの変異検出を目的として高精度化が進む確率モデルベースの変異検出手法からの評価値を利用して情報統合を行う枠組みを開発した。もし個々の確率モデルベースの手法から、変異の有無が与えられた下でのデータの生成確率の情報を得ることができれば、それらの値を基に複数検体同士の関係性を考慮しつつ、それらの情報を統合した変異検出確率モデルを構成することができる。そしてそのモデルに対してデータを与えた下で、各領域での変異の有無のラベルを、最大事後確率推定値(MAP値)により得ることで変異検出を行う。しかしながら通常、個々の変異検出モデルからは、変異の有無のレベルを与えた下でのデータの生成確率の値を得ることはできない。その代わりに、それらの比であるベイズファクター(BF)ないし事後確率のみが得られる(BFと事後確率は、事前確率のオッズを用いることで相互変換可能)。我々は、これらの多くのモデルの出力として利用可能なBF(もしくは事後確率)の情報をを用いて、複数個所からの情報を統合した確率モデルを構成し、そのモデルから得られた変異のラベルのMAP値を基に変異を推定する方法を考案した。さらに、その結果得られる変異のラベルの事後確率が、緩やかな仮定の下、データの生成確率値を直接的に利用可能な場合の事後確率値と一致することを数理的に証明した。その結果、先進的な単一サンプル向けの確率モデルに基づく変異推定手法(Strelka, Mutect2, OHVerFinder)の結果を、部品のように組み合わせ統合する新たな確率モデルの構成法を提案した(図1左)。そしてその方式に基づき、具体的に複数個所からの情報を統合した手法(MultiMuC)を開発した(図1右: Moriyama et al., 2019)。提案した手法により、既存変異検出手法を統合したモデルを構成し、

変異検出の精度が向上することを確認した。

#### 「個人ごとの大規模ネットワークデータからの情報抽出法の開発」

個人ごとに遺伝子発現情報、遺伝子変異情報、等、それぞれ高次元の情報が得られるようになっている、それらを組み合わせることにより、より高次の情報（一般的にはテンソル）を得る。これらの高次元情報から人間が理解できる形で有用情報を抽出する方法論が必要である。そのために新たな説明可能 AI (Explainable AI: XAI) の手法の開発を進め、高次元情報に含まれる、有用データの構造を保存した低次元空間への射影方法を開発した。その方法を、個人ごとに推定された、遺伝子発現ネットワーク（二次元テンソル）データ対象（13,581 遺伝子からなる 762 人分のネットワーク）に、開発した XAI の手法を適用した。このような大規模ネットワークは、たとえ可視化することができたとしても、そこから人間が意味のある情報を抽出することは困難であるが、我々の開発した手法では、上皮間葉転換のプロセスにおいて重要であるネットワークの部分構造抽出することができ、またその結果が実験的に確かめられてきた既知の情報と整合的であることを確認することができた (Park et al., 2020)。この手法は時系列情報や、複数の情報の組み合わせからなるテンソル情報にも適用可能であり、今後の研究の展開へつながることが期待される。

#### 「ctDNA 検出による病態遷移予測」

本研究は、個人から得られるゲノム時系列データを含む異種多次元情報を統合し、個人の異質性を考慮した上で、病態の経過を予測しかつ制御するための情報を抽出する数理的方法論を構築することを目的としている。この目的の為、ゲノム解析、臨床データ抽出、パラメータの検討を行なった。

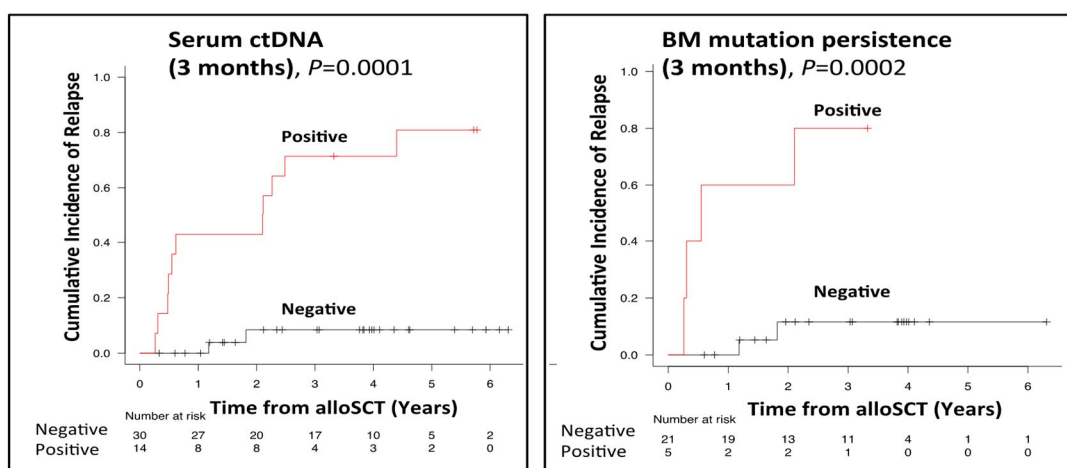
まず、患者個人の予後に潜在的に寄与する可能性のあるバイオマーカーとして、血清中に存在する腫瘍由来循環 DNA (ctDNA) に注目し、AML と MDS 症例を後方視的に解析し、血清検体が骨髄検体の非侵襲的な代替となる可能性があるかについて検討した (n=53)。

まず、腫瘍（骨髄または末梢血）とペア血清は診断時（腫瘍 53 検体、血清 53 検体）、移植後 1 ヶ月（骨髄 38 検体、血清 47 検体）、移植後 3 ヶ月（骨髄 26 検体、血清 44 検体）を収集した。53 症例を対象として 54 もしくは 141 遺伝子パネル (n=31)、22 例で全エクソン解析による NGS でドライバー変異のスクリーニングを行い、96% (n=51) でドライバー変異を検出することができた。次に、ドライバー変異同定が可能であった 51 例で検出した変異の中から ddPCR 法に適した変異を抽出し、57 の ddPCR アッセイを作成し解析を行った。作成した ddPCR アッセイの検出限界の中央値は 0.04% であった。確認のために同一腫瘍検体を用いて NGS と ddPCR を用いて測定した VAF を比較した。利用可能な 45 検体、58 遺伝子異常において NGS と ddPCR を用いて測定した VAF は強く相関していた ( $R^2 = 0.78$ ,  $p < 0.0001$ )。そして次に ctDNA が従来の骨髄検査の非侵襲的な代替となるか検証するため、診断時の骨髄検体 (T0) と、診断時の血清 cfDNA (S0) を用いて、利用可能な 47 検体、63 遺伝子異常に対して ddPCR によるドライバー変異の VAF の比較を行った。その結果、T0 で検出した全ドライバー変異を S0 で検出することができた。さらに検出した変異の VAF は T0 と S0 で有意な相関が観察された ( $R^2 = 0.67$ ,  $p < 0.0001$ )。移植後の観察期間中（中央値 32 ヶ月）に、51 例中 16 例が再発した。再発までの中央値は 7 ヶ月 (1.9 - 53.6 ヶ月) であった。次に、ctDNA の残存 (ctDNA-positive: CP) と、骨髄中のドライバー変異の残存 (mutation-positive: MP) による予後の検討を行った。検体として、それぞれ移植後 1 ヶ月 (CP1 または MP1) と 3 ヶ月 (CP3 または MP3) の時点のものを用いた。その結果、CP1 と MP1、CP3 と MP3 の一致度を表す  $\kappa$  係数は極めて高かった (CP1 と MP1 = 0.66; ; CP3 と MP3 = 1.0) その結果、ctDNA や骨髄中のドライバー変異が残存している症例は有意に累積再発率 (cumulative incidence of relapse: CIR) が高く (図 2)、全生存率 (overall survival: OS) も低かった (3 年 CIR [3 年 OS]: MP1 対 non-MP1, 72.9 [50.0%] 対 13.8 [88.0%],  $P = 0.0012$  [0.0304]; CP1 対 non-CP1, 65.6 [45.8%] 対 9.0 [91.7%],  $P = 0.0002$  [0.0014]; MP3 対 non-MP3, 80.0 [30.0%] 対 11.6 [94.1%],  $P = 0.0002$  [0.0007]; CP3 対 non-CP3, 71.4 [53.4%] 対 8.4 [92.5%],  $P = 0.0001$  [0.0021])。再発予測における CP1 の感度は 1 ヶ月時点 71%; 3 ヶ月時点 88% であり、特異度は CP1 77%; CP3 83% であった。次に CP と MP の再発予測能の比較を行った。DeLong 法により、ROC 曲線の AUC を用いて再発の診断能を評価した。その結果、CP と MP を比較したところ有意な差は認めなかった。さらに CP1 と CP3 を比較すると、CP3 の方が再発や生存を予測する精度が高かった。これらの結果から非侵襲的な ctDNA を用いた検査は、従来の骨髄検体による遺伝子検査やキメリズム法と同等に、AML や MDS

の移植後再発のリスクが高い症例を特定できる可能性が示唆された。以上より、血清を用いた個別化 ctDNA による MRD 検査法は、骨髄による MRD 検査の非侵襲的な代替となる可能性が示唆された。

さらに検討を進め、前方視的に造血幹細胞移植を受けた急性骨髄性白血病(AML)の症例において治療前の腫瘍検体を用いた全エクソン解析と全ゲノム解析を 24 例行ない、症例毎にドライバ

図2 AMLの後方視解析では、移植後3ヶ月時点でctDNA陽性の例は骨髄中に変異が残存する例と同様に累積再発率が有意に高い



ー変異を同定した。ドライバ変異数は、1 個 (n=17), 2 (n=5), 3 (n=2)) であった。遺伝子変異の内訳は、DNMT3A, CEBPA, NRAS, CEBPA, TET2, PTPN11, NPM1, IDH2, TP53, SMC3, RUNX1, JAK2, FLT3 であり、構造変異としては、CBFB/MYH11 逆位, KMT2A/MLL3 融合遺伝子, KMT2A/AFDN 遺伝子であった。次にこれらのドライバ変異の情報に基づき、20 例において血清中 ctDNA を検出可能なアッセイを作成し、治療後血清検体を用いて ctDNA の検出を試み、ctDNA 残存の有無と予後としての相関を検討した。観察期間中央値は 119.5 日において、6 例で中央値移植後 4 ヶ月の時点で再発が見られた(1-10 ヶ月)。MRD 検体が利用可能な、14 例の中間解析の結果では、4 例は移植後 3 ヶ月時点で、平均 1.52%(アレル頻度, 0.12-5.0%)の ctDNA 残存が見られた。これらの移植後 3 ヶ月時点で ctDNA が残存する 4 例では移植後 10 ヶ月時点における累積再発率(CIR)が有意に高く予後不良であった(p=0.026, EBMT 2020 第 46 回欧州骨髄移植学会議)。以上より、ctDNA は急性骨髄性白血病において、再発を予測する非侵襲的なゲノムバイオマーカーとなり得ると考えられた。2021 年 5 月時点で目標登録症例の 70 例を達成し、現在観察期間中であり、研究は順調に進捗している。

同様に後方視的に造血幹細胞移植(n=14)を受けた急性リンパ性白血病(ALL)の症例に解析対象を広げ、全ゲノム解析を行なった。その結果、14 人中 12 人でドライバを同定可能であった。ドライバ変異数は、1 個 (n=9), 2 (n=2), 3 (n=1)) であった。遺伝子変異の内訳は、DNMT3A, FLT3, KRAS, CSF3R であり、構造変異としては、融合遺伝子の ZNF384/TAF15, ZNF384/ARID1B, ZNF384/EP300, BCR/ABL1, RCSD1/ABL1 であった。そのうち 10 例はドライバ SV であった。移植後 3 ヶ月までの ctDNA 残存は、骨髄中の変異残存と同様に、臨床再発と有意に相関するリスク因子であった (p=0.002, 論文投稿準備中)。この知見から治療後の骨髄などの腫瘍検体が得られない症例においては、ゲノム時系列データの代替として、ctDNA を動的パラメータとして組み込む事も、病態の経過を予測する数理モデルの開発において有用であると考えられた。現在この知見を AML と急性リンパ性白血病を対象として前方視的に検証している。プロトコル作成後、2019 年 7 月倫理委員会に申請し承認された。現在報告時点において、目標登録数 50 例中 27 例の登録が得られており、2023 年に論文発表予定である。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計15件（うち査読付論文 15件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 横山 和明	4. 巻 61
2. 論文標題 血液がんのプレジジョン・メディスンにおけるAI活用の試み	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 臨床血液	6. 最初と最後の頁 554 ~ 563
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11406/rinketsu.61.554	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 横山和明	4. 巻 -
2. 論文標題 急性骨髄性白血病や骨髄異形成症候群において同種移植後の循環腫瘍DNA残存は再発を予測するバイオマーカーである	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 臨床血液	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 Hijikata Yasuki, Yokoyama Kazuaki, Yokoyama Nozomi, Matsubara Yasuo, Shimizu Eigo, Nakashima Makoto, Yamagishi Makoto, Ota Yasunori, Lim Lay Ahyoung, Yamaguchi Rui, Ito Mika, Tanaka Yukihisa, Denda Tamami, Tani Kenzaburo, Yotsuyanagi Hiroshi, Imoto Seiya, Miyano Satoru, Uchimaru Kaoru, Tojo Arinobu	4. 巻 -
2. 論文標題 Successful Clinical Sequencing by Molecular Tumor Board in an Elderly Patient With Refractory S2zary Syndrome	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 JCO Precision Oncology	6. 最初と最後の頁 534 ~ 560
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1200/PO.19.00254	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 Moriyama Takuya, Imoto Seiya, Miyano Satoru, Yamaguchi Rui	4. 巻 12508
2. 論文標題 Theoretical Foundation of the Performance of Phylogeny-Based Somatic Variant Detection	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Lecture Note in Computer Science	6. 最初と最後の頁 87 ~ 101
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/978-3-030-64511-3_9	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 Park Heewon, Yamaguchi Rui, Imoto Seiya, Miyano Satoru	4. 巻 -
2. 論文標題 Automatic sparse principal component analysis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Canadian Journal of Statistics	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cjs.11579	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 Park Heewon, Maruhashi Koji, Yamaguchi Rui, Imoto Seiya, Miyano Satoru	4. 巻 15
2. 論文標題 Global gene network exploration based on explainable artificial intelligence approach	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0241508	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 Hijikata Yasuki, Yokoyama Kazuaki, Yokoyama Nozomi, Matsubara Yasuo, Shimizu Eigo, Nakashima Makoto, Yamagishi Makoto, Ota Yasunori, Lim Lay Ahyoung, Yamaguchi Rui, Ito Mika, Tanaka Yukihisa, Denda Tamami, Tani Kenzaburo, Yotsuyanagi Hiroshi, Imoto Seiya, Miyano Satoru, Uchimaru Kaoru, Tojo Arinobu	4. 巻 4
2. 論文標題 Successful Clinical Sequencing by Molecular Tumor Board in an Elderly Patient With Refractory S2zary Syndrome	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 JCO Precision Oncology	6. 最初と最後の頁 534 ~ 560
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1200/P0.19.00254	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 Takeda Reina, Yokoyama Kazuaki, Kobayashi Seiichiro, Kawamata Toyotaka, Nakamura Sousuke, Fukuyama Tomofusa, Ito Mika, Yusa Nozomi, Shimizu Eigo, Ohno Nobuhiro, Yamaguchi Rui, Imoto Seiya, Miyano Satoru, Uchimaru Kaoru, Tojo Arinobu	4. 巻 2019
2. 論文標題 An Unusually Short Latent Period of Therapy-Related Myeloid Neoplasm Harboring a Rare MLL-EP300 Rearrangement: Case Report and Literature Review	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Case Reports in Hematology	6. 最初と最後の頁 1 ~ 6
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1155/2019/4532434	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 Nakamura Sousuke, Yokoyama Kazuaki, Shimizu Eigo, Yusa Nozomi, Kondoh Kanya, Ogawa Miho, Takei Tomomi, Kobayashi Asako, Ito Mika, Isobe Masamichi, Konuma Takaaki, Kato Seiko, Kasajima Rika, Wada Yuka, Nagamura-Inoue Tokiko, Yamaguchi Rui, Takahashi Satoshi, Imoto Seiya, Miyano Satoru, Tojo Arinobu	4. 巻 133
2. 論文標題 Prognostic impact of circulating tumor DNA status post-allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in AML and MDS	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Blood	6. 最初と最後の頁 2682 ~ 2695
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1182/blood-2018-10-880690	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 Takeda Reina, Yokoyama Kazuaki, Ogawa Miho, Kawamata Toyotaka, Fukuyama Tomofusa, Kondoh Kanya, Takei Tomomi, Nakamura Sousuke, Ito Mika, Yusa Nozomi, Shimizu Eigo, Ohno Nobuhiro, Uchimaru Kaoru, Yamaguchi Rui, Imoto Seiya, Miyano Satoru, Tojo Arinobu	4. 巻 60
2. 論文標題 The first case of elderly TCF3-HLF-positive B-cell acute lymphoblastic leukemia	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Leukemia & Lymphoma	6. 最初と最後の頁 2821 ~ 2824
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/10428194.2019.1602267	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 Moriyama Takuya, Imoto Seiya, Miyano Satoru, Yamaguchi Rui	4. 巻 11826
2. 論文標題 Accurate and Flexible Bayesian Mutation Call from Multi-regional Tumor Samples	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Lecture Notes in Computer Science	6. 最初と最後の頁 47 ~ 61
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/978-3-030-35210-3_4	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 Takeda Reina, Yokoyama Kazuaki, Ogawa Miho, Kawamata Toyotaka, Fukuyama Tomofusa, Kondoh Kanya, Takei Tomomi, Nakamura Sousuke, Ito Mika, Yusa Nozomi, Shimizu Eigo, Ohno Nobuhiro, Uchimaru Kaoru, Yamaguchi Rui, Imoto Seiya, Miyano Satoru, Tojo Arinobu	4. 巻 60
2. 論文標題 The first case of elderly TCF3-HLF-positive B-cell acute lymphoblastic leukemia	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Leukemia & Lymphoma	6. 最初と最後の頁 2821 ~ 2824
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/10428194.2019.1602267	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 Nakamura Sousuke, Yokoyama Kazuaki, Shimizu Eigo, Yusa Nozomi, Kondoh Kanya, Ogawa Miho, Takei Tomomi, Kobayashi Asako, Ito Mika, Isobe Masamichi, Konuma Takaaki, Kato Seiko, Kasajima Rika, Wada Yuka, Nagamura-Inoue Tokiko, Yamaguchi Rui, Takahashi Satoshi, Imoto Seiya, Miyano Satoru, Tojo Arinobu	4. 巻 133
2. 論文標題 Prognostic impact of circulating tumor DNA status post?allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in AML and MDS	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Blood	6. 最初と最後の頁 2682 ~ 2695
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1182/blood-2018-10-880690	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 Konuma Takaaki, Kato Seiko, Oiwa-Monna Maki, Mizusawa Mai, Isobe Masamichi, Yokoyama Kazuaki, Takahashi Satoshi, Tojo Arinobu	4. 巻 60
2. 論文標題 Myeloablative single-unit cord blood transplantation overcomes the negative prognostic impact of FLT3-ITD in adult acute myeloid leukemia	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Leukemia & Lymphoma	6. 最初と最後の頁 2320 ~ 2323
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/10428194.2019.1579325	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 Nakamura Sousuke, Yokoyama Kazuaki, Yusa Nozomi, Ogawa Miho, Takei Tomomi, Kobayashi Asako, Ito Mika, Shimizu Eigo, Kasajima Rika, Wada Yuka, Yamaguchi Rui, Imoto Seiya, Nagamura-Inoue Tokiko, Miyano Satoru, Tojo Arinobu	4. 巻 108
2. 論文標題 Circulating tumor DNA dynamically predicts response and/or relapse in patients with hematological malignancies	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 International Journal of Hematology	6. 最初と最後の頁 402 ~ 410
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12185-018-2487-2	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 -

〔学会発表〕 計19件（うち招待講演 3件 / うち国際学会 7件）

1. 発表者名 Yamaguchi Rui
2. 発表標題 Data science and artificial intelligence toward genomic precision medicine
3. 学会等名 The Power of Data Science to Accelerate Health Medical Research (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Ogawa M, Yokoyama K, et al.
2. 発表標題 The impact of circulating tumor DNA status on acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes with alloSCT: Interim results of a prospective study
3. 学会等名 46th EBMT2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 横山和明
2. 発表標題 急性骨髄性白血病や骨髄異形成症候群において同種移植後の循環腫瘍DNA残存は再発を予測するバイオマーカーである
3. 学会等名 第82回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Moriyama T, Imoto S, Miyano S, Yamaguchi R
2. 発表標題 Theoretical Foundation of the Performance of Phylogeny-Based Somatic Variant Detection
3. 学会等名 International Symposium on Mathematical and Computational Oncology
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 横山和明
2. 発表標題 がんのプレジジョン・メディスンにおけるAI活用の試み
3. 学会等名 日本血液学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 横山和明
2. 発表標題 腫瘍由来循環DNAを用いたAMLおよびMDSの移植後微小残存病変検出に関する後方視的解析
3. 学会等名 神奈川移植Forum (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 近藤 幹也, 横山 和明, 遊佐 希, 伊藤 美香, 清水 英悟, 中村 聡介, 小川 弥穂, 武井 智美, 小林 麻子, 笠島 理加, 和田 結花, 山口 類, 井元 清哉, 長村 登紀子, 内丸 薫, 宮野 悟, 東條 有伸
2. 発表標題 治療関連骨髄系腫瘍15例のゲノム解析と液体生検によるファウンダークロンの後方視的追跡
3. 学会等名 日本血液学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小川 弥穂, 横山 和明, 塚田 信弘, 余語 孝夫 <sup>3</sup> , 近藤 幹也, 武井 智美, 中村 聡介, 伊藤 美香, 小林 麻子, 遊佐 希, 山本 茉莉, 笠島 理加, 清水 英悟, 山口 類, 井元 清哉, 宮野 悟, 東條 有伸
2. 発表標題 臨床シーケンスにて確定診断に至った慢性好中球性白血病の2例
3. 学会等名 日本血液学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Moriyama Takuya, Imoto Seiya, Miyano Satoru, Yamaguchi Rui
2. 発表標題 Accurate and Flexible Bayesian Mutation Call from Multi-regional Tumor Samples
3. 学会等名 International Symposium on Mathematical and Computational Oncology (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kazuaki Yokoyama, Nozomi Yusa, Mika Ito, Miho Ogawa, Kanya Kondoh, Eigo Shimizu, Seiya Imoto, Arinobu Tojo, Satoshi Takahashi
2. 発表標題 Cell free-DNA based detection of minimal residual disease post allogenic-stem cell transplantation in acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes
3. 学会等名 7th US-Japan Workshop on Biomarkers for Cancer Early Detection (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Tomomi Takei, Kazuaki Yokoyama, Sousuke Nakamura, Miho Ogawa, Kanya Kondoh, Eigo Shimizu, Rika Kasajima, Rui Yamaguchi, Seiya Imoto, Satoru Miyano, Arinobu Tojo
2. 発表標題 The utility of exome sequence of circulating tumor DNA in drug-resistant and/or advanced phase chronic myeloid leukemia
3. 学会等名 日本癌学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Nakamura S, Yokoyama K, Shimizu E, Yusa N, Ogawa M, Takei T, Kobayashi A, Ito M, Isobe M, Konuma T, Kato S, Kasajima R, Wada Y, Nagamura-Inoue T, Yamaguchi R, Takahashi S, Imoto S, Miyano S, Tojo A
2. 発表標題 Circulating tumor DNA predicts post-allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in AML and MDS
3. 学会等名 Molecular Med Tri-Con (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Nakamura S, Yokoyama K, Shimizu E, Yusa N, Kondoh K, Ogawa M, Takei T, Kobayashi A, Ito M, Isobe M, Konuma T, Kato S, Kasajima R, Wada Y, Inoue-Nagamura T, Yamaguchi R, Takahashi S, Imoto S, Miyano S, Tojo A
2. 発表標題 Prognostic Impact of Circulating Tumor DNA Status Post-Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndrome
3. 学会等名 60th ASH Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Nakamura S, Yokoyama K, Yusa N, Kondo K, Ogawa M, Takei T, Kobayashi A, Ito M, Jimbo K, Tanoue S, Isobe M, Konuma T, Kato S, Shimizu E, Kasajima R, Wada Y, Yamaguchi R, Imoto S, Nagamura-Inoue T, Takahashi S, Miyano S, Tojo A
2. 発表標題 Residual circulating tumor DNA status in relapse prediction post allogeneic hematopoietic stem cell transplantation
3. 学会等名 第13回生命医科学研究所ネットワーク国際シンポジウム(国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Nakamura S, Yokoyama K, Yusa N, Kondo K, Ogawa M, Takei T, Kobayashi A, Ito M, Jimbo K, Tanoue S, Isobe M, Konuma T, Kato S, Shimizu E, Kasajima R, Wada Y, Yamaguchi R, Imoto S, Nagamura-Inoue T, Takahashi S, Miyano S, Tojo A
2. 発表標題 腫瘍由来循環DNAを用いたAMLおよびMDSの移植後微小残存病変の検出に関する後方視的解析
3. 学会等名 第80回日本血液学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 中村聡介、横山和明、近藤幹也、武井智美、清水英悟、笠島理加、山口類、井元清哉、宮野悟、東條有伸
2. 発表標題 Circulating tumor DNA predicts relapse after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in AML and MDS
3. 学会等名 第77回日本癌学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 水澤 舞、小川弥穂、横山和明、川俣豊隆、安藤匠平、近藤幹也、武井智美、中村聡介、伊藤美香、遊佐 希、笠島理加、清水英悟、牧山純也、安井 寛、山口 類、井本清哉、宮野 悟、吉川賢忠、田中廣壽、今井陽一、東條有伸
2. 発表標題 Successful application of RHOA p.G17V for diagnosis and disease monitoring in a case of AITL
3. 学会等名 第80回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 中村 聡介、横山 和明、遊佐 希、近藤 幹也、小川 弥穂、武井 智美、小林 麻子、伊藤 美香、神保 光児、田上 晋、磯部 優理、小沼 貴晶、加藤 せい子、清水 英悟、笠島 理加、和田 結花、山口 類、井元 清哉、長村 登紀子、高橋 聡、宮野 悟、東條 有伸
2. 発表標題 Residual circulating tumor DNA status in relapse prediction post allogeneic hematopoietic stem cell transplantation
3. 学会等名 第18回東京大学生命科学シンポジウム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Nakamura S, Yokoyama K, Yusa N, Kondo K, Ogawa M, Takei T, Kobayashi A, Ito M, Jimbo K, Tanoue S, Isobe M, Konuma T, Kato S, Shimizu E, Kasajima R, Wada Y, Yamaguchi R, Imoto S, Nagamura-Inoue T, Takahashi S, Miyano S, Tojo A
2. 発表標題 Impact of residual circulating tumor DNA status post allogeneic hematopoietic stem cell transplantation on outcome in acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome
3. 学会等名 45th IMSUT Founding Commemorative Symposium
4. 発表年 2018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	横山 和明  (Yokoyama Kazuaki)  (00647498)	東京大学・医科学研究所・助教    (12601)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------