

研究助成 2022 – がん領域 –

研究成果報告書（最終） <概要>

現 所 属	国立がん研究センター研究所がん進展研究分野
氏 名	吉田 健一
研 究 テーマ	正常肺組織のゲノム解析による肺がんの病態解明研究
<ul style="list-style-type: none"> ● 研究助成報告として財団ホームページ等に公表するので、その点を留意すること。 ● 構成は自由とするが、研究目的、研究手法、研究成果等 1 ページにまとめること。 (図表、写真等の貼付を含む) 	

研究目的

本研究では禁煙率の低下により重要性が増している非喫煙者に生じる肺がんの病態を、正常気管支上皮細胞あるいは肺胞上皮細胞で加齢や環境因子などの原因によりどのような遺伝子異常が起こり、前がん病変や肺がん発症につながっているか、正常気管支、肺胞上皮においてがんの発生につながるクローンの拡大が起こっているのかといった視点で明らかにすることを目的とする。また、肺がんはしばしば多発肺がんとして発見される症例もあるが、複数病変の同時解析により多発肺がんがどのような背景で起こっているかを明らかにする。

研究手法

本研究では、単一細胞レベルで肺の正常組織（気管支上皮細胞および肺胞上皮細胞）のゲノム解析を中心としたオミックス解析を行い、正常気管支上皮細胞および肺胞上皮細胞に蓄積する遺伝子異常およびそれによる表現型の変化の解析を行った。さらに、多発する肺がんあるいは前がん病変について、レーザーマイクロディセクション（LMD）による微小サンプリングによる空間的なゲノム解析を行い、正常気管支あるいは肺胞上皮においてドライバー変異の獲得とともにクローン拡大がみられる様子を明らかにし、多発肺がんの機序の解析を行った。

研究成果

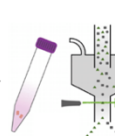
肺がん疑いで手術を受けた症例から正常な中枢あるいは末梢の気管支上皮細胞由来のオルガノイド作製を行なった。その結果、7 例から合計 184 個のオルガノイドが樹立され、このうち 4 例が非喫煙者、3 例が喫煙者であった。樹立されたオルガノイドのうち 142 検体について全ゲノム解析を行なった（症例あたり 10-32 個）（**図上**）。その結果、5 つの変異シグネチャーが同定され、また末梢気管支に比べて中枢気管支ではより喫煙による変異が多く蓄積していることが明らかになった。

前がん病変の解析については、6 症例から 19 病変（うち 11 検体が前がん病変）を LMD により採取して全ゲノム解析を行った（**図下**）。全ての病変で何らかのドライバー変異が認められたが、同一症例に生じている複数の病変で共通するドライバー遺伝子異常は少なく、共通したドライバー変異を認めた場合にも他には共通する変異がなかったことから独立して獲得された変異であると考えられ、それぞれの病変が独立して生じていることが示唆された。また、前がん病変から浸潤がんへと段階が進行するにつれて、ゲノム異常の増加が認められており、変異の蓄積する過程も変化していることが明らかになった。

今後独立した病変が生じる原因となっている環境因子や遺伝学的背景があるのか、性別差の原因などさらなる研究が必要である。

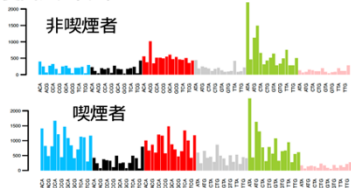
正常気管支・肺胞上皮細胞の解析

肺手術検体

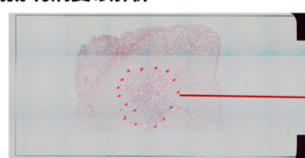


単一細胞由来
オルガノイド

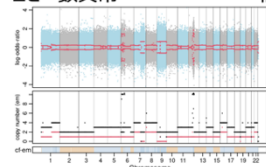
変異シグネチャー



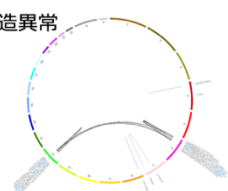
前がん病変の解析



コピー数異常



構造異常



研究助成 2022 – がん領域 –

研究成果報告書（最終）＜発表実績/予定一覧＞

現 所 属	国立がん研究センター研究所がん進展研究分野
氏 名	吉田 健一
<ul style="list-style-type: none"> ● 研究助成報告として財団ホームページ等に公表するので、その点を留意すること。 ● 欄が足りない場合は増やして記入すること。 	
1. 論文発表実績	
<ul style="list-style-type: none"> ● 掲載年次順（新しいものから）に記入すること。ただし、本研究助成交付後のものに限る。 ● 著者名、論文名、掲載誌名、巻、最初と最後の頁、発表年（西暦）、査読の有無について記入すること。なお、著者名は省略せず全てを記入し、自分の名前に<u>下線</u>を引くこと。 ● 国内外雑誌を問わない。 ● 印刷中は in press と記入し、投稿中の論文および学会のアブストラクトは含めない。 	
1	Spencer Chapman, M., Mitchell, E., <u>Yoshida, K.</u> , Williams, N., Fabre, M. A., Ranzoni, A. M., Robinson, P. S., Kregar, L. D., Wilk, M., Boettcher, S., Mahbubani, K., Saeb Parsy, K., Gowers, K. H. C., Janes, S. M., Ng, S. W. K., Hoare, M., Green, A. R., Vassiliou, G. S., Cvejic, A., Manz, M. G., Laurenti, E., Martincorena, I., Stratton, M. R., Nangalia, J., Coorens, T. H. H., Campbell, P. J.: Prolonged persistence of mutagenic DNA lesions in somatic cells. <i>Nature</i> , in press（査読あり）
2	<u>Yoshida, K.</u> Clonal hematopoiesis in cancer predisposition syndromes. <i>Int J Hematol.</i> , in press (2025). (査読あり)
3	Halik, A., Tilgner, M., Silva, P., Estrada, N., Altwasser, R., Jahn, E., Heuser, M., Hou, H. A., Pratcorona, M., Hills, R. K., Metzeler, K. H., Fenwarth, L., Dolnik, A., Terre, C., Kopp, K., Blau, O., Szyska, M., Christen, F., Kronke, J., Vasseur, L., Lowenberg, B., Esteve, J., Valk, P. J. M., Duchmann, M., Chou, W. C., Linch, D. C., Dohner, H., Gale, R. E., Dohner, K., Bullinger, L., <u>Yoshida, K.</u> , Damm, F.: Genomic characterization of AML with aberrations of chromosome 7: a multinational cohort of 519 patients. <i>J Hematol Oncol</i> , 17: 70 (2024). (査読あり)
4	Sato, T., <u>Yoshida, K.</u> , Toki, T., Kanazaki, R., Terui, K., Saiki, R., Ojima, M., Ochi, Y., Mizuno, S., Yoshihara, M., Uechi, T., Kenmochi, N., Tanaka, S., Matsubayashi, J., Kisai, K., Kudo, K., Yuzawa, K., Takahashi, Y., Tanaka, T., Yamamoto, Y., Kobayashi, A., Kamio, T., Sasaki, S., Shiraishi, Y., Chiba, K., Tanaka, H., Muramatsu, H., Hama, A., Hasegawa, D., Sato, A., Koh, K., Karakawa, S., Kobayashi, M., Hara, J., Taneyama, Y., Imai, C., Hasegawa, D., Fujita, N., Yoshitomi, M., Iwamoto, S., Yamato, G., Saida, S., Kiyokawa, N., Deguchi, T., Ito, M., Matsuo, H., Adachi, S. P., Hayashi, Y., Taga, T., Moriya Saito, A., Horibe, K., Watanabe, K., Tomizawa, D., Miyano, S., Takahashi, S., Ogawa, S., Ito, E.: Landscape of driver mutations and their clinical effects on Down syndrome-related myeloid neoplasms. <i>Blood</i> , 143:2627-2643 (2024). (査読あり)
5	Iyoda, S., <u>Yoshida, K.</u> , Shoji, K., Ito, N., Tanaka, M., Nannya, Y., Yamato, G., Tsujimoto, S., Shiba, N., Hayashi, Y., Shiozawa, Y., Shiraishi, Y., Chiba, K., Okada, A., Tanaka, H., Miyano, S., Koga, Y., Goto, H., Moritake, H., Terui, K., Ito, E., Kiyokawa, N., Tomizawa, D., Taga, T., Tawa, A., Takita, J., Nishikori, M., Adachi, S., Ogawa, S., Matsuo, H.: KRAS G12 mutations as adverse prognostic factors in KMT2A-rearranged acute myeloid leukemia. <i>Leukemia</i> , 38:1609-1612 (2024). (査読あり)
6	Noerenberg, D., Briest, F., Hennch, C., <u>Yoshida, K.</u> , Hablesreiter, R., Takeuchi, Y., Ueno, H., Staiger, A. M., Ziepert, M., Asmar, F., Locher, B. N., Toth, E., Weber, T., Amini, R. M., Klapper, W., Bouzani, M., Poeschel, V., Rosenwald, A., Held, G., Campo, E., Ishaque, N., Stamatopoulos, K., Kanellis, G., Anagnostopoulos, I., Bullinger, L., Goldschmidt, N., Zinzani, P. L., Bodor, C., Rosenquist, R., Vassilakopoulos, T. P., Ott, G., Ogawa, S., Damm, F.: Genetic Characterization of Primary Mediastinal B-Cell Lymphoma: Pathogenesis and Patient Outcomes. <i>J Clin Oncol</i> , 42:452-466 (2024). (査読あり)
7	Aoki, T., Shiba, N., Tsujimoto, S., Yamato, G., Hara, Y., Kato, S., <u>Yoshida, K.</u> , Ogawa, S., Hayashi, Y., Iwamoto, S., Taki, T., Shimada, A., Iijima-Yamashita, Y., Horibe, K., Tawa, A., Taga, T., Adachi, S., Tomizawa, D.: High IL2RA/CD25 expression is a prognostic stem cell biomarker for pediatric acute myeloid leukemia without a core-binding factor. <i>Pediatr Blood Cancer</i> , 71:e30803 (2024). (査読あり)

8	Takagi, M., Hoshino, A., Bousset, K., Roddecke, J., Martin, H. L., Folcut, I., Tomomasa, D., Yang, X., Kobayashi, J., Sakata, N., Yoshida, K. , Miyano, S., Ogawa, S., Kojima, S., Morio, T., Dork, T., Kanegane, H.: Bone Marrow Failure and Immunodeficiency Associated with Human RAD50 Variants. <i>J Clin Immunol</i> , 43: 2136-2145 (2023). (査読あり)
9	Nishimura, T., Kakiuchi, N., Yoshida, K. , Sakurai, T., Kataoka, T. R., Kondoh, E., Chigusa, Y., Kawai, M., Sawada, M., Inoue, T., Takeuchi, Y., Maeda, H., Baba, S., Shiozawa, Y., Saiki, R., Nakagawa, M. M., Nannya, Y., Ochi, Y., Hirano, T., Nakagawa, T., Inagaki-Kawata, Y., Aoki, K., Hirata, M., Nanki, K., Matano, M., Saito, M., Suzuki, E., Takada, M., Kawashima, M., Kawaguchi, K., Chiba, K., Shiraishi, Y., Takita, J., Miyano, S., Mandai, M., Sato, T., Takeuchi, K., Haga, H., Toi, M., Ogawa, S.: Evolutionary histories of breast cancer and related clones. <i>Nature</i> , 620: 607-614 (2023). (査読あり)
10	Nannya, Y., Tobiasson, M., Sato, S., Bernard, E., Ohtake, S., Takeda, J., Creignou, M., Zhao, L., Kusakabe, M., Shibata, Y., Nakamura, N., Watanabe, M., Hiramoto, N., Shiozawa, Y., Shiraishi, Y., Tanaka, H., Yoshida, K. , Kakiuchi, N., Makishima, H., Nakagawa, M., Usuki, K., Watanabe, M., Imada, K., Handa, H., Taguchi, M., Kiguchi, T., Ohyashiki, K., Ishikawa, T., Takaori-Kondo, A., Tsurumi, H., Kasahara, S., Chiba, S., Naoe, T., Miyano, S., Papaemanuil, E., Miyazaki, Y., Hellstrom-Lindberg, E., Ogawa, S.: Postazacitidine clone size predicts long-term outcome of patients with myelodysplastic syndromes and related myeloid neoplasms. <i>Blood Adv</i> , 7: 3624-3636 (2023). (査読あり)
11	Makishima, H., Saiki, R., Nannya, Y., Korotev, S. C., 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, M. M., Okuda, R., Mori, T., Yoda, A., Itonaga, H., Miyazaki, Y., Sanada, M., Ishikawa, T., Chiba, S., Tsurumi, H., Kasahara, S., Muller-Tidow, C., Takaori-Kondo, A., Ohyashiki, K., Kiguchi, T., Matsuda, F., Jansen, J. H., Polprasert, C., Blombery, P., Kamatani, Y., Miyano, S., Malcovati, L., Haferlach, T., Kubo, M., Cazzola, M., Kulasekararaj, A. G., Godley, L. A., Maciejewski, J. P., Ogawa, S.: Germline DDX41 mutations define a unique subtype of myeloid neoplasms. <i>Blood</i> , 141: 534-549 (2023). (査読あり)
12	Kaburagi, T., Shiba, N., Yamato, G., Yoshida, K. , Tabuchi, K., Ohki, K., Ishikita, E., Hara, Y., Shiraishi, Y., Kawasaki, H., Sotomatsu, M., Takizawa, T., Taki, T., Kiyokawa, N., Tomizawa, D., Horibe, K., Miyano, S., Taga, T., Adachi, S., Ogawa, S., Hayashi, Y.: UBTF-internal tandem duplication as a novel poor prognostic factor in pediatric acute myeloid leukemia. <i>Genes Chromosomes Cancer</i> , 62: 202-209 (2023). (査読あり)
13	Hara, Y., Shiba, N., Yoshida, K. , Yamato, G., Kaburagi, T., Shiraishi, Y., Ohki, K., Shiozawa, Y., Kawamura, M., Kawasaki, H., Sotomatsu, M., Takizawa, T., Matsuo, H., Shimada, A., Kiyokawa, N., Tomizawa, D., Taga, T., Ito, E., Horibe, K., Miyano, S., Adachi, S., Taki, T., Ogawa, S., Hayashi, Y.: TP53 and RB1 alterations characterize poor prognostic subgroups in pediatric acute myeloid leukemia. <i>Genes Chromosomes Cancer</i> , 62: 412-422 (2023). (査読あり)
14	Briest, F., Noerenberg, D., Hennch, C., Yoshida, K. , Hablesreiter, R., Nimo, J., Sasca, D., Kirchner, M., Mansouri, L., Inoue, Y., Wiegand, L., Staiger, A. M., Casadei, B., Korkolopoulou, P., Weiner, J., Lopez-Guillermo, A., Warth, A., Schneider, T., Nagy, A., Klapper, W., Hummel, M., Kanellis, G., Anagnostopoulos, I., Mertins, P., Bullinger, L., Rosenquist, R., Vassilakopoulos, T. P., Ott, G., Ogawa, S., Damm, F.: Frequent ZNF217 mutations lead to transcriptional deregulation of interferon signal transduction via altered chromatin accessibility in B cell lymphoma. <i>Leukemia</i> , 37: 2237-2249 (2023). (査読あり)

2. 学会発表実績		
<ul style="list-style-type: none"> ● 発表年順（新しいものから）に記入すること。ただし、本研究助成交付後のものに限る。 ● 発表学会名、発表者名、演題を記入すること。 ● 国内外を問わない。 		
	発表時期	発表学会名、発表者名、演題
1	2024/12/15	第 66 回日本小児血液・がん学会学術総会 Yusuke Tsumura, Kaito Mimura, Ai Okada, Kenichi Chiba, Kentaro Watanabe, Miho Kato, Takako Yoshioka, Takaharu Oue, Hajime Okita, Tatsuro Tajiri, Akihiro Yoneda, Seiya Imoto, Yuichi Shiraishi, Motohiro Kato, Kenichi Yoshida . Whole-genome sequencing of childhood kidney cancers.
2	2024/12/13	第 66 回日本小児血液・がん学会学術総会 Masataka Hasegawa, Kaito Mimura, Kentaro Watanabe, Ai Okada, Kenichi Chiba, Kotoe Katayama, Miho Kato, Takako Yoshioka, Hajime Okita, Akihiro Yoneda, Seiya Imoto, Yuichi Shiraishi, Atsushi Manabe, Motohiro Kato, Kenichi Yoshida . Whole-genome sequencing of rare soft tissue sarcomas in children.
3	2024/12/8	65th ASH Annual Meeting and Exposition. Mori, T., Shimada, K., Mimura, K., Kakiuchi, N., Maeda, H., Takaori-Kondo, A., Ogawa, S., Tomita, A., Yoshida, K. Whole-Genome Analysis Revealed the Genetic Landscape of Intravascular Large B-Cell Lymphoma.
4	2024/11/27	第 47 回日本分子生物学会年会 吉田健一 . 単一細胞由来検体のオミックス解析による初期発がん過程の理解
5	2024/10/11	第 86 回日本血液学会学術集会 三村海渡、柴徳生、岡田愛、千葉健一、渡邊健太郎、出口隆生、大木健太郎、片山琴絵、井元清哉、足立壮一、富澤大輔、多賀崇、白石友一、盛武浩、加藤元博、 吉田健一 . 小児急性骨髄性白血病 115 例の全ゲノムシーケンスによる発症機序の解明
6	2024/9/21	第 82 回日本癌学会学術総会 吉田健一 . がんや正常組織におけるドライバー遺伝子、治療標的の同定
7	2024/9/21	第 82 回日本癌学会学術総会 Yoshiaki Kurokawa, Yoichi Fujii, Kaito Mimura, Ai Okada, Kenichi Chiba, Yusuke Sato, Kouya Shiraishi, Kotoe Katayama, Seiya Imoto, Yuichi Shiraishi, Takashi Kohno, Haruki Kume, Seishi Ogawa, Kenichi Yoshida . Whole-genome sequencing of 126 upper urinary tract urothelial carcinomas.
8	2024/9/19	第 82 回日本癌学会学術総会 三村海渡、垣内伸之、前田 紘菜、白石友一、小川誠司、谷田部恭、 吉田健一 . Whole-genome sequencing of laser-microdissected lung adenocarcinoma and precancerous lesions.
9	2024/9/19	第 82 回日本癌学会学術総会 吉田健一 . 喫煙により生じる体細胞変異と発がん
10	2024/4/20	第 127 回日本小児科学会学術集会 吉田健一 . 小児がんにおけるゲノム医療の現状と課題
11	2024/3/29	2024 Korean Society of hematology international conference & 65th annual meeting Kenichi Yoshida . Clonal evolution of MDS/AML in patients with cancer predisposition syndromes.
12	2024/3/27	The 2dn KAI-X Global Conference in GSMSE Kenichi Yoshida . Somatic mutations in blood cells with constitutional genome instability.
13	2023/12/10	65th ASH Annual Meeting and Exposition. Mayu Morishita, Miharuru Yabe, Nobuyuki Kakiuchi, Minoru Takata, Kotoe Katayama, Seiya Imoto, Seishi Ogawa, Hiromasa Yabe, Kenichi Yoshida . Genetic profile of myeloid neoplasms developed with Fanconi anemia and Aldehyde degradation deficiency syndrome.

14	2023/10/15	第85回日本血液学会学術集会 Nana Ito, Hidemasa Matsuo, <u>Kenichi Yoshida</u> , Shinju Iyoda, Yasuhito Nannya, Genki Yamato, Norio Shiba, Yasuhide Hayashi, Yuichi Shiraishi, Satoru Miyano, Nobutaka Kiyokawa, Daisuke Tomizawa, Takashi Taga, Akio Tawa, Junko Takita, Momoko Nishikori, Seishi Ogawa, and Souichi Adachi. Difference of mutational landscape and prognosis between infants and children in KMT2A-rearranged AML.
15	2023/10/15	第85回日本血液学会学術集会 Shinju Iyoda, Hidemasa Matsuo, <u>Kenichi Yoshida</u> , Nana Ito, Yasuhito Nannya, Genki Yamato, Norio Shiba, Yasuhide Hayashi, Yuichi Shiraishi, Satoru Miyano, Nobutaka Kiyokawa, Daisuke Tomizawa, Takashi Taga, Akio Tawa, Junko Takita, Momoko Nishikori, Seishi Ogawa, and Souichi Adachi. KRAS codon G12 mutations as adverse prognostic factors in pediatric KMT2A-rearranged AML.
16	2023/10/15	第85回日本血液学会学術集会 Takayuki Kurosawa, Junji Ikeda, Tomoko Kawai, <u>Kenichi Yoshida</u> , Masahiro Yoshitomi, Shinichi Tsujimoto, Tatsuya Kamitori, Masanobu Takeuchi, Yusuke Okuno, Motohiro Kato, Daisuke Tomizawa, Takeshi Taga, Satoru Miyano, Akio Tawa, Junko Takita, Souichi Adachi, Seishi Ogawa, Yasuhide Hayashi, Norio Shiba. Elucidation of refractory mechanisms in acute myeloid leukemia with high PRDM16 expression.
17	2023/10/14	第85回日本血液学会学術集会 <u>Kenichi Yoshida</u> , Mayu Morishita, Miharuru Yabe, Nobuyuki Kakiuchi, Minoru Takata, Kotoe Katayama, Seiya Imoto, Seishi Ogawa, Hiromasa Yabe. Genetic landscape of myeloid neoplasms in patients with Fanconi anemia and a related disease.
18	2023/10/14	第85回日本血液学会学術集会 <u>吉田健一</u> . 胚細胞遺伝子変異を伴う骨髄系腫瘍
19	2023/10/1	第65回日本小児血液・がん学会学術総会 Mayu Morishita, Miharuru Yabe, Nobuyuki Kakiuchi, Minoru Takata, Kotoe Katayama, Seiya Imoto, Seishi Ogawa, Hiromasa Yabe, <u>Kenichi Yoshida</u> . Genetic landscape of myeloid neoplasms developed in patients with Fanconi anemia and aldehyde degradation deficiency syndrome.
20	2023/9/30	第65回日本小児血液・がん学会学術総会 <u>吉田健一</u> . 正常組織に見られるクローン進化から考える小児がんの発症.
21	2023/9/30	第65回日本小児血液・がん学会学術総会 Dan Tomomasa, Akira Nishimura, Naoki Sakata, Kenichi Sakamoto, Yasuhiro Ikawa, <u>Kenichi Yoshida</u> , Seishi Ogawa, Masatoshi Takagi, Tomohiro Morio, Hirokazu Kanegane. Exploring somatic variants in lymphoproliferative disorder with SAP deficiency.
22	2023/9/23	第82回日本癌学会学術総会 Kentaro Goshu, Shigehiro Yagishita, Nobuyuki Kakiuchi, Kotoe Katayama, Seiya Imoto, Seishi Ogawa, Akinobu Hamada, <u>Kenichi Yoshida</u> . The genomic landscape of sarcoma patient-derived xenograft models.
23	2023/9/22	第82回日本癌学会学術総会 <u>Kenichi Yoshida</u> , Peter J. Campbell. Somatic mutations and clonal evolution in normal blood cells in patients with cancer predisposition syndromes.
24	2023/9/22	第82回日本癌学会学術総会 Tomomi Nishimura, Nobuyuki Kakiuchi, <u>Kenichi Yoshida</u> , Takaki Sakurai, Tatsuki R. Kataoka, Sawada Morio, Yasuhide Takeuchi, Hirona Maeda, Junko Takita, Satoru Miyano, Masaki Mandai, Toshiro Sato, Kengo Takeuchi, Hironori Haga, Masakazu Toi, Seishi Ogawa. Evolutionary histories of breast cancer and related clones.
25		第82回日本癌学会学術総会 Yoshikage Inoue, Nobuyuki Kakiuchi, Yasuhito Nanya, <u>Kenichi Yoshida</u> , Yasuhide Takeuchi, Youichi Fujii, Kenichi Chiba, Yuichi Shiraishi, Tetsuichi Yoshizato, Youko Tanaka, Satoshi Nagayama, Satoru Miyano, Kazutaka Obama, Seishi Ogawa. Genetic classification and risk stratification of colorectal cancer.

3. 投稿、発表予定

	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1		
2		
3		
4		
5		
6		