

05_oooooooooooooooooooo

oooooooooooooooooooooooo

Image

特別企画

対談

フィジシャン・サイエンティストの 視点と 血液学研究



坂田(柳元) 麻実子 先生

筑波大学
医学医療系 血液内科学
トランスポーター医学研究センター 先端血液腫瘍学
教授



井上 大地 先生

大阪大学大学院
医学系研究科 がん病理学講座
生命機能研究科 がん病理学教室
教授

基礎と臨床との距離が近いといわれる血液学。シングルセル解析などのシーケンス技術の急速な進歩に伴い、血液学研究ではさまざまな網羅的解析が行われるようになっています。大規模データの時代にあって、血液内科医であり、基礎研究者でもある研究者の目には何が映るのでしょうか。お二人の先生方にお話しいただきました。

対談: 2024年8月23日 トラストシティカンファレンス京橋(東京都)にて収録

ご所属はインタビュー時のものです

PIには他の研究グループとの 「窓」を持つことが求められる

坂田 井上先生はこの4月に大阪大学大学院医学系研究科・がん病理学講座の教授に就任されました。きょうはまず井上先生の近況をうかがいたいと思います。私が井上先生と初めてじっくりとお話ししたのは、2013年12月の米国血液学会(ASH、開催地はニューオリンズ)へ向かう途中のダラス国際空港でした。井上先生はASHでの口演に加えて留学先とのインバビューワーク(面接)を予定されているとおっしゃっていましたね。

井上 あのときはブリザードのために滑走路が閉鎖され、長時間にわたりダラスで足止めされたのですが、災い転じて坂田先生とさまざまな議論をさせていただくことができました。おかげさまで無事に面接も終え、2015年10月からはニューヨークのMemorial Sloan Kettering Cancer Centerへ留学、2019年には神戸に戻りました。神戸医療産業都市機構先端医療研究センターで独立研究者(PI)として5年過ごし、今年からは大阪大学での研究の機会をいただきました。私は大学という組織で仕事をするのは実質的に初めてで、大阪大学には医学系研究科、また生命機

能研究科にも数多くの研究室があり、多様な分野において知の巨人ともいるべきエキスパートの先生方がいらっしゃることに圧倒されています。特にがんや免疫の分野についても勉強する機会が多く、非常に刺激的な日々を送っています。

ところで、2013年にお目にかかったときもそうでしたが、坂田先生は二つの点でロールモデルとなる方だと思います。ひとつはフィジシャン・サイエンティストとして臨床に携わりつつ、非常に高いレベルでの基礎研究をなさっている。もうひとつは女性医師・研究者としてのロールモデルです。でも、とてもご多忙なのではないですか。

坂田 臨床の教室では、病棟、外来での診療に加え、毎週の回診やカンファレンスもあります。このため基礎研究については、世界の第一線で活躍なさっている他の研究者たちと切磋琢磨するにはどうすれば良いだろうか、と常に自らに問うようにしています。忙しいなかでも、自分のラボにはそれこそ朝昼夜、一日に何度も足を運び、大学院生の皆さんとは常にコミュニケーションをとるようにしています。先ほど出た実験データはどうでしたか、と聞くこともあります。単に元気にやっているかな、とか。あるいはビッグデータ解析に取り組んでいる大学院生も多いですので、特にこうした大学院生とは日に何度も解析の方向性をディスカッションしています。臨床では患者さんと接したり、レジデントと議論したりする楽しさがありますが、基礎研究には別の面での刺激があり、それぞれの良さがありますね。私は海外の研究者を含むコラボレーター、すなわちともに研究をする仲間との交流がとても大切だと考えているのですが、井上先生の環境はそのような外部からの刺激が多いのではないかですか。

井上 ニューヨークには3年半留学していましたが、そのとき交流のあった日本人研究者の方々が、いま日本各地の大学のさまざまな分野で活躍されています。最近もそうした研究者の方と共同研究に取り組み、一緒に論文を書いています。研究では、あるグループにとっては簡単なことでも、他のグループが同じことを始めようとすると非常に難しいということがありますよね。共同研究では、私とは専門の異なる方々に教

えられることが多いにあります。

坂田 研究者同士の交流については、対面の場も大事ですが、今はwebミーティングという手段もありますので、モチベーションをしっかりと持つていれば、今までよりもずっと世界の研究者との交流が広がりやすくなっていますね。筑波大学では2023年4月より、カナダ・ブリティッシュコロンビアがん研究所(British Columbia Cancer Research Institute、以後BC Cancer)、ブリティッシュコロンビア大学のChristian Steidl先生を教授として招聘して、共同研究を行っています。Steidl先生のラボのメンバーを含めて月1-2回程度のwebミーティングを行っており、加えてSteidl先生にときどき来日していただいたら、逆に私がBC Cancerを訪問して講演や講義をしたり、互いのラボメンバーと直接ディスカッションしたり、というオンラインサイトの交流もしています。Steidl先生はリンパ腫研究の分野では憧れの大スターですが、偶然にも私と同じ年で、とてもフランクに良いお付き合いをさせていただいている。大学院生や若手スタッフは投稿予定のデータや論文をSteidl先生ご自身に読んでいただいて直接アドバイスをもらっていますので、とても良い刺激になっているように思います。その他にも、データサイエンスのラボに若手スタッフが毎週通って、シングルセル発現解析や空間解析などの最新のテクノロジーを学んで、ラボの中に最先端の技術を常に取り入れるようにしています。シングルセル解析などに関するテクノロジーが発展すると、今まで見えていなかったものがどんどん見えるようになってとても刺激的なのですが、現在はそのcutting edge(最先端)自体が日々変化していくような状況ですね。

井上 ゴールポストがどんどん動いていくという。

坂田 そのような状況では、他のグループへの「窓」を持つことがやはり重要になってきます。

井上 おっしゃるとおりです。PIやラボを運営する人にとって、ラボの研究者たちにそのような窓、あるいはチャネルを提供することは、最も重要な役割のひとつだと考えています。

坂田 私は子供の頃はとてもシャイで引っ込み思案でした。私が子供の頃に抱いていた研究者あるいは

科学者像というのは、ひとりでコツコツと何かを丹念に観察するようなものだったので、実際に研究を発展させていきたいと思ったら、シャイなままでは駄目ですね。実際に海外の研究者はしばしばパーティを開くなど、色々な場を設けて積極的に交流していますよね。

井上 私もどちらかといえばシャイなほうなのですが、ニューヨーク留学中に海外の研究者たちが公私ともに積極的に交流しているのを見て、それを見習う必要があると気づきました。私も研究の世界に入る前は、研究というのはひとりで黙って考えて仕事をするものだと思っていたのです。それはもちろん大切ですが、実際に研究の世界に入ってみると、社会的な活動の部分がとても大きく、米国で成功している人を見ても、研究者同士がネットワークを形成して、どんどん共同研究を進めていることがわかります。

坂田 BC CancerではBC Cancer's Centre for Lymphoid Cancer (CLC) という臨床データ、病理データ、臨床サンプルなどをすべて統合して管理するシステムの構築に大きな資源が割かれていることに感銘を受けました。このため、研究用の臨床サンプルもきわめて豊富で、世界の第一線のリンパ腫研究者の緊密なネットワークの中心にいつもBC Cancerがあるという体制ができあがっています。どうしたら日本でこのような共同研究ネットワークを作ることができるのだろうと考えています。

Data-driven scienceか、それとも hypothesis-driven scienceか

坂田 研究では先のお話のようにネットワークを作ることはとても重要ですが、コツコツ取り組むことは今もとても大切ですよね。

井上 コツコツ取り組むという意味では、かつては、例えばこの研究者はこの分子を同定した人、この研究者はこの受容体を発見した人、というように、ある分子や受容体をクローニングしたというような業績

が、その研究者の代名詞となっていた時代がありました。何のデータベースも存在しない時代にあって、そのような分子を同定するのには大変な努力が必要であり、それは本当に尊敬に値することだと思います。これに対し、現在は大規模なデータを解析して論文が書ける時代になってきています。一方で、テクノロジーが進化することで、果たしてサイエンティフィックな疑問がどれだけ解決できているのだろうか、とも考えるのです。例えばシングルセル解析も以前に比べればそのコストは下がってきてますが、では、シングルセル解析でなければ得られなかつたことがわかったのかというと、必ずしもそうではない場合もあると思うのです。たしかに、研究の入口としては大規模データで得られた知見が重要ですが、それを証明することに関しては、自分で立てた仮説を泥臭いサイエンスで明らかにしていくことのほうが、私自身としてはワクワクします。

坂田 非常に重要な指摘です。今はさまざまなデータを得ることが可能な時代で、hypothesis-driven scienceからdata-driven scienceの時代に変わりつつあるといわれますが、データがあれば誰でも論文が書けるというわけではなく、データを解釈するためにはやはり仮説がなくてはなりません。ただ、ずっと実験をやってきてステップアップしようとする場合や、あるいは最初の入口を考えるときには、大規模データを参考にすることが増えてきていると思います。

井上 たしかに仮説と実験だけでは乗り越えられない課題が出てくることがあります。そのときにはdata-drivenによるパワーが助けになります。新しいテクノロジーが登場したときには皆でそれを使ってみて、そこから次のステップが見出されるという面もありますので、多くの結果が積み重ねられていくのは良いことではないかと考えています。

坂田 研究にはさまざまなスタイルがありますが、研究者としての資質としては、やはり新しいことに挑戦したい、あるいは新しいものを見てみたいという動機を持つことも不可欠だと思います。

研究における「臨床医の視点」の重要性

井上 坂田先生の研究を拝見していますと、クローン性造血や、あるいは今まで病態がなかなかわからなかったT細胞リンパ腫に関する研究など、新しいテクノロジーを用いてクリニカルクエスチョン（CQ）を解決しようとされており、基礎と臨床をつなぐような研究をなさっていることは本当に素晴らしいと思います。

坂田 ありがとうございます。私たちの研究にはいくつかの偶然の発見があって、その意味を考えるうちにCQに結び付いた、というような面もあるのです。

井上 その点では臨床医の視点というのは大事ですね。臨床医にはヒトとしての表現型をみる機会が与えられているといえるかもしれません。一度診た症例は忘れないですよね。私はレジデントの時代にPOEMS症候群の症例に遭遇したのですが、実際の患者さんを前に色々悩んだ経験は得難いものでした¹。また、最近私たちはマイナーイントロンのスプライシングにかかるZRSR2変異に関する研究を行いました²。ZRSR2変異は骨髄異形成症候群（MDS）や芽球性形質細胞様樹状細胞腫瘍（BPDCN）にみられるものですが、この研究についても、レジデントのときに担当したBPDCNの患者さんに提供いただいた細胞を培養したことが大きな経験となっています³。臨床医というものは、ある疾患名を目にしたときに、自分が担当したその疾患の患者さんの顔が浮かぶんですね。その患者さんがどんなことで苦労されていたか、また診療する側もどんなことが大変だったかということが思い出されます。研究においても、そのような視点はとても重要だと思うのです。その視点は、坂田先生がおっしゃるように、ある現象の意味を考えたときにCQに立ち返って考える、ということにもつながると思います。

坂田 研究の過程で悩んだときにCQが浮かんでくる、ということもありますね。

井上 坂田先生は悪性リンパ腫のなかでも、血管免疫芽球性T細胞リンパ腫（AITL）のゲノム解析^{4,5}、最近ではT滤胞ヘルパー（TFH）リンパ腫の微小環境⁶

などに関する研究をなさっています。AITLにおけるRHOA変異に関する研究⁴にたどりつくまでには、どのような経緯があったのですか。

坂田 2008年に筑波大学に移った際にはMDSの病態について研究を行いたいと考えていたのです。ただ、何から始めたら良いかわからず、レジデント時代に指導医であった小川誠司先生（現：京都大学大学院医学研究科腫瘍生物学教授）に相談に行ったのですが、小川先生からは「自分で何を研究したいのかわからないうちは研究なんてできないんだ」というお言葉をいただきて、この日は本当に途方に暮れました（笑）。でも、小川先生は私のやりたいことが見つかるまで、何度も相談にのってくださって、まさに私の研究における騎士（ナイト）です。小川先生の研究室では、当時、次世代シークエンサーを導入されたばかりでしたので、筑波大学から東京大学の小川先生の研究室まで毎週通って、これを使ったプロジェクトのお手伝いをしながら、がんゲノムやビッグデータ解析の基礎を学びました。その頃、MDSなどの造血器腫瘍でTET2遺伝子に機能欠損型変異が高頻度に見つかるという報告がいくつかあったのですが、TET2遺伝子の役割はほとんどわかっておらず、私はこれに着目して研究を始めることにしました。あれこれ試行錯誤しているなかで、TET2遺伝子はDNAの脱メチル化を担う酵素をコードしているらしいということがわかってきていましたので、MDSの患者さんの骨髄でTET2変異とDNAメチル化異常の関連を調べたいと思いまして、偶然に、リンパ腫の患者さんの病期診断のために採取した骨髄を「TET2変異のないコントロール」として調べはじめたところ、偶然にTET2変異が見つかって本当に驚きました。ここから、「AITLの多段階発がん説」についての研究を始めることになります。大学院時代の研究のリバイズ実験（後にBlood誌に掲載）、さらには新しい環境での臨床や教育などの両立という葛藤もあって、Nature Geneticsに論文が掲載されるまでには実に6年もかかってしまいました。

井上 先日小川先生とお話しする機会があったのですが、「坂田先生は最後までの研究をやり遂げたか

ら本当に偉い」とおっしゃっていました。それらの研究にCQを加えてT細胞リンパ腫の病態解析をなさつていて、さらにはクローン性造血、最近では固形がんを含む腫瘍細胞の微小環境まで、ご自分の世界を見つけて独自の研究分野を広げておられるのはすごいことです。それでも坂田先生の研究の中心には血液学があるのですね。

坂田 研修医の先生方に血液内科の魅力を語る際によくいわれることですが、血液学は、慢性骨髓性白血病(CML)に対するチロシンキナーゼ阻害薬(TKI)の臨床応用にみられるように、病態研究とそれに基づく治療法開発が最も早く進んできた分野だと思うのです。

井上 近年のキメラ抗原受容体遺伝子改変T細胞(CAR-T)療法や、二重特異性T細胞誘導(BiTET)抗体にしても、あるいはもう少し遡って悪性リンパ腫に対する抗体療法にしても、血液学もしくは血液がん研究が歴史的な先駆けとなってきたのは確かです。私がレジデントの頃はまだ形態学で判断していましたが、その後クリニカルシークエンスが行われるようになつたのも血液疾患の分野では早かったといえます。また、血液がんは他の固形がんに比べ、血液や骨髄などの検体を豊富に得られやすいという利点が進歩を後押ししてきた面もあるでしょう。さらに、造血幹細胞移植という形でシステムをそっくり入れ替えるような治療法は他の分野ではみられません。クローン性造血という概念については、以前からX染色体の不活性化の割合の偏りという現象によってその存在が推察されていましたし、意義不明の単クローン性免疫グロブリン血症(MGUS)のように、前がん病変のような概念の存在は古くから知られていました。これらも血液学の分野が他に先んじている例だと思います。

坂田 私の場合は、クローン性造血もそうですが、血液学を理解することを通じて、さらには全身を理解する、あるいは他の病気を理解したいといいますか、「やはり血液学は面白い」ということを広く世界に発信していきたいという思いがあります。

基礎研究の経験は 血液内科の臨床でどう役立つか

井上 現在は多くの血液疾患で治療薬が充実し、造血幹細胞移植についても大きな進歩がみられています。最近は若い血液内科医の方がキャリアを考えるうえで、ずっと臨床医としてやっていくことを志向するこども多いと思いますが、坂田先生はどのようにお考えですか。

坂田 血液内科の臨床医としての立場であっても、臨床研究に携わったり、診断法あるいは治療法の開発に参加される機会は少なくないと思います。そのようなときには、大学院における基礎研究の経験や知識、あるいは基礎の研究者と協力して研究を進めた経験がきっと役に立つはずです。社会人大学院など、今は色々な形で研究に参加することができますので、若い医師の方にはぜひそのような経験をしていただきたいと考えています。

井上 私も若い臨床医には基礎研究を一度経験していただきたいと思います。私は臨床を経験してから基礎に移りましたが、基礎研究ではなかなか結果が出ないことが多いのです。それでも、それを乗り越えて何かひとつでも見つけることで新しい世界が広がります。大学院で基礎研究をした後に臨床に戻る場合でも、基礎研究の論文をある程度理解できることは非常に有益だと思います。

坂田 血液内科では、基礎研究での知見がクリニカルシークエンスなどの形で次々と短期間のうちに臨床の現場に導入されていきます。臨床においても、ゲノム異常などを含め、検査の結果をみて病態を深く理解するうえで、基礎研究に関する知識や経験が今後ますます重要になってくるのではないかと考えています。

ところで、基礎研究でなかなか結果が出ずに苦しんでいる大学院生には、先生はどのように接しておられますか。

井上 私がまず大事にしているのは、「ひとりにさせない」ことです。ひとりで悩んで苦しまないようにすることが大切です。私たちのラボでは、プロジェクトごとにSlackのチャネルがあり、生データはもちろん、悩

んでいることがあればそれを必ずプロジェクトの関係者全員が共有するようにしています。なぜこのような方法を採っているかというと、実は私自身が研究ではずっとひとりで悩んできたからなのです。ある結果が出てそれを信じて白黒が付けられれば良いのですが、そもそも自分のやっている実験系は正しいのか、というような悩みは非常に苦しいものです。そのような悩みはひとりで抱え込まずに皆で共有し、そして必要があれば私やスタッフが手を差し伸べるということをポリシーにしています。

今の大學生は私の大學生の時代よりもはるかに高度な研究を行っていますが、臨床を数年経験された後に私たちの研究室に来られた方は本当に優秀で、わずかな期間に大きく成長し、きわめて高い水準に到達されることに日々驚いています。大學生は人生の中でも最も輝ける時間、いわばプライムタイムをPIに預けてくれています。ですから、いつの日か「このラボに来て良かった」と思ってほしい。そのように考えて仕事をしています。

坂田 それは素晴らしいことですね。ラボの中のコミュニケーションはとても大切です。私たちのラボでは海外からの留学生も多く、カンファレンスも英語で行うことが多いのですが、お互い積極的に情報交換することを心がけています。医師という仕事は、患者さんと対話したり、難しい病状を説明したり、他の職種のスタッフと協力して治療を進めなければならないので、コミュニケーションをとる訓練をかなり積んでいます。その中で培われたコミュニケーションのスキルは、研究を行ううえでも大いに生かせるのではないかと思うのです。

井上 坂田先生が悪性リンパ腫を含むがんの分野を研究されるようになったことにはどのような背景があるのですか。

坂田 私は大學生の時代は正常造血や免疫、特に肥溝細胞と寄生虫感染を研究していたのです。ラットで継代した寄生虫をマウスに感染させて免疫細胞を観察し、Notchというシグナル分子の機能を調べるという実験をしていました。病理学や生理学などさまざまな分野に関心はありましたが、筑波大学という新し

い環境のなかで、私自身が血液内科医としてやるべき研究とはなんだろうと考える中で、がんの研究を主なテーマにしようと思ったのです。

井上 私もさまざまなテーマに関心を持ってきましたが、将来に向けてやることをフォーカスしなければいけないなとも考えます。正常と腫瘍を切り分けるものは何かということを知りたいと思うと、エピゲノム、ジェネティクス、RNAスプライシング、代謝という観点ではレドックス制御、坂田先生も研究されている微小環境など、どうしても色々なテーマに興味が出てきてしまいます。多くのテーマがあるというのは、ラボでは大學生がそれぞれに異なるテーマを研究できるという利点もありますが、人生は限られていますので、やはり何らかの軸を作る必要があるとも考えるようになりました。

「症例報告のすすめ」

坂田 今は血液内科医にも「働き方改革」が求められるようになりましたが、研究をしていると、実験をしている時間以外にも始終研究のことを考えていたり、指導する立場ではラボの大學生の研究についていつも考えたりしていく、結局のところオンとオフの境目がなくなってしまいます。しかし、好きで研究をしている以上、それは仕方のない面もありますね。

井上 研究者というものは、起きている間はずっと研究のことを考えているようなところがあります。考えることは楽しいですし、それは自分の内側から湧いてくるもので、誰かに教えられるようなものではないとも思います。それでも指導する立場の人間には、若い研究者の方をモチベートしたり、あるいはインスピアイアしたりする役割が求められるかもしれません。

坂田 その楽しさは研究を始めるまではわからないのですよね。

井上 研究に入るきっかけは基礎でなくとも構わないと思うのです。私が臨床の若い先生方によく話すの

は「症例報告を書いてみてはどうか」ということです。私が神戸市立医療センター中央市民病院の血液内科で後期研修を受けていた頃、指導を仰いでいた高橋隆幸先生からは「論文を3報書きなさい。何事も3回やれば習慣になる」といわれていて、症例報告を含む論文を3報書くことができ、サイエンティストとしてのスタートラインに立てたのです^{1,3,7}。症例報告は「こんな患者さんがいるのか」とか「こんな治療が有効なのか」という関心に始まりますが、背景を調べるうちに次々に疑問が沸き、同時に多くのことがわかります。昔はまず病理所見があり、わずかなFACSやPCRの所見がある、という程度でしたが、現在は臨床の現場で得られる情報量は非常に多いので、出発点は異なりますが、それでも若い先生方には症例報告を書いてみていただきたいと思います。

新しいテクノロジーとどう向き合うか

井上 最近の生成AIの急速な進歩には目を見張るものがあります。昔はわからない単語を調べながら論文を読んでいましたが、今はAIを用いてわずか数分でひとつの論文の内容を把握することも可能になってきています。十年後、あるいはもっと先かもしれませんのが、研究結果が論文として公表されるというプラットフォームにも大きな変化が訪れるのではないかとも想像します。論文を投稿した後、査読を経て掲載されるまでに2年近くを要する場合もありますが、将来はこうしたプロセスにも変革が起こり、膨大な知見がオープンサイエンスとして共有される時代が来るのではないかでしょうか。

坂田 私が最初の症例報告を書いた際には、病院の図書館で紙の文献を調べていましたし、症例報告の学会発表の際には、スライドもポジフィルムに焼き付けていました。PubMedの登場により得られる情報量は飛躍的に増大しましたが、その情報を解釈するうえでは個人による差があるように思います。現在はさら

に大きなパラダイムシフトが起こりつつあるのかもしれません、得られるデータ量が膨大なものとなっても、それを正しく理解できるのかという問題は残っています。

井上 現在でも、生成AIに論文のPDFを大量に読み込ませることで「知識の壁打ち」はできるのです。でもやはり、生身の研究者と対面で議論するほうが楽しいですよね。なかなか先のことは予測できませんが、先ほど話題に出たシングルセル解析と同様、新しいテクノロジーのひとつとしてAIも研究に取り入れていく必要はあると考えています。

ところで、シングルセル解析技術については、RNAシークエンスのみならず、表面抗原解析や、クロマチンのアクセシビリティ、RNAのスプライシング、ジェネティクスなど、一細胞での解析にどれだけの情報を盛り込めるかという時代になってきています。最近ではボストンの研究グループが変異型mtDNAと野生型mtDNAが混在するheteroplasmyを一細胞レベルで解析し、さらに細胞系譜解析を行うなど、驚くような方法も開発されています⁸。こうしたテクノロジーによる知見を積み重ねることで、今まで見えていなかったことがわかる可能性はあると思います。

坂田 私たちも空間オミクスのような新たな手法を用いて悪性リンパ腫の研究を行っていますが、こうした研究には、これまで優れた病理医が見てきたものを数値化・定量化していくという側面があるのではないかと考えています。これは臨床研究によって優れた臨床医の経験を数値化するという作業ともある意味では似ています。例えば病理像を形態学的に観察する能力や、患者さんの所見を診る能力に加えて、最新テクノロジーで計測したビッグデータを定量化・数値化する能力を得ることで、今は見えていない到達点にたどり着けるかもしれませんし、そうでありたいですね。また、こうしたことにチャレンジできるような次世代の血液内科医、そして血液学研究者を育てていきたいですね。井上先生、本日は貴重なお話をいただきありがとうございました。



1. Inoue D, Kato A, Tabata S, et al. Successful treatment of POEMS syndrome complicated by severe congestive heart failure with thalidomide. *Intern Med* 2010; 49: 461-466.
2. Inoue D, Polaski JT, Taylor J, et al. Minor intron retention drives clonal hematopoietic disorders and diverse cancer predisposition. *Nat Genet* 2021; 53: 707-718.
3. Inoue D, Maruyama K, Aoki K, et al. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm expressing the CD13 myeloid antigen. *Acta Haematol* 2011; 126: 122-128.
4. Sakata-Yanagimoto M, Enami T, Yoshida K, et al. Somatic RHOA mutation in angioimmunoblastic T cell lymphoma. *Nat Genet* 2014; 46: 171-175.
5. Fujisawa M, Nguyen TB, Abe Y, et al. Sakata-Yanagimoto M (責任著者). Clonal germinal center B cells function as a niche for T-cell lymphoma. *Blood* 2022; 140: 1937-1950.
6. Suma S, Suehara Y, Fujisawa M, et al. Sakata-Yanagimoto M (責任著者). Tumor heterogeneity and immune-evasive T follicular cell lymphoma phenotypes at single-cell resolution. *Leukemia* 2024; 38: 340-350.
7. Inoue D, Nagai Y, Kimura T, et al. Refractory de novo myeloid sarcoma: a case report and therapeutic strategy based on bone marrow minimal residual disease. *Int J Hematol* 2009; 90: 120-123.
8. Kotrys AV, Durham TJ, Guo XA, et al. Single-cell analysis reveals context-dependent, cell-level selection of mtDNA. *Nature* 2024; 629: 458-466.

Source URL:

https://www.pro.novartis.com/jp-ja/support/lecture/hem_mailservice/interview_05