

200924010B

厚生労働科学研究費補助金

第3次対がん総合戦略 研究事業

難治性小児がんの臨床的特性に関する分子情報の体系的解析と、
その知見に基づく診断治療法の開発に関する研究に関する研究

平成19年度～21年度 総合研究報告書

研究代表者 清河 信敬

平成22(2010)年 3月

厚生労働科学研究費補助金
第3次対がん総合戦略 研究事業

難治性小児がんの臨床的特性に関する分子情報の体系的解析と、
その知見に基づく診断治療法の開発に関する研究に関する研究

平成19年度～21年度 総合研究報告書

研究代表者 清河 信敬

平成22(2010)年 3月

目 次

I. 総合研究報告

難治性小児がんの臨床的特性に関する分子情報の体系的解析と、
その知見に基づく診断治療法の開発に関する研究

----- 1

清河信敬

II. 研究成果の刊行に関する一覧表

----- 26

III. 研究成果の刊行物・別刷

----- 35

難治性小児がんの臨床的特性に関する分子情報の体系的解析と、
その知見に基づく診断治療法の開発に関する研究

研究代表者 清河 信敬 国立成育医療センター研究所 発生・分化研究部長

研究要旨： 難治性小児がんの治療予後向上を目指し、臨床的特性に関する分子情報の体系的解析とその知見の診断治療法開発への応用を目的とした包括的・体系的な生体分子情報解析を行った。(1) マイクロアレイにより小児固形腫瘍 488 例、小児急性リンパ芽球性白血病(ALL)202 例の網羅的ゲノム構造解析、小児固形腫瘍 44 例、ALL40 例の発現遺伝子解析を行い、神経芽腫を含む小児固形腫瘍の治療標的因子として ALK 等を、Ewing 肉腫の標的因子として DKK1/2 を同定した他、ALL 各病型に特徴的なゲノム構造異常や発現遺伝子を明らかにし、肝芽腫における遺伝子発現およびゲノム異常プロファイルの治療予後層別化への有用性を示した。(2)小児急性骨髄性白血病(AML)について予後と関連する遺伝子異常を明らかにし、キメラ遺伝子の正確な発現頻度を示してその治療反応モニタリングへの有用性につき検討した。(3)小児 ALL 細胞の液体クロマトグラフィー質量分析による網羅的発現糖鎖解析により、各病型における特徴的な糖鎖発現様式を明らかにした。(4) Ewing 肉腫に対する骨髄間葉系前駆細胞を用いた発症モデルを確立し、EWS/ETS 融合遺伝子の腫瘍発生における機能解析を行った。悪性リンパ腫細胞株の細胞周期・増殖関連タンパクの発現解析を行い、病型亜群間の多様性を見だし、ALCL 細胞株に対する p16INK4a 機能性ペプチドを用いた治療モデルを確立した。(5)小児がんのトランスレーショナルリサーチ推進を支えるためのパイオリソース形成を目的に小児固形腫瘍・白血病の中央診断と検体保存体制を確立し、小児 ALL に対する薬物治療の効果や毒性の個体差と薬物代謝関連分子の遺伝子多型の関連を検証する研究の実施に向けた準備を行った。フローサイトメトリーによる 10 カラー解析や新規検査項目を加えた新たな小児白血病マーカー診断システムや、治療 8 日目の末梢血残存白血病細胞数測定法の確立を行なった。

研究分担者

藤本純一郎

・国立成育医療センター研究所副所長

林泰秀

・群馬県立小児医療センター院長

小川誠司

・東京大学医学部附属病院 特任准教授

大平美紀

・千葉県がんセンター 室長

中川温子

・国立成育医療センター 医長

森鉄也

・国立成育医療センター 医長

大喜多肇

・国立成育医療センター研究所 室長

横澤敏也

・独立行政法人国立病院機構名古屋医療センター 室長

小児がんは小児期の死因の上位を占め、成育医療領域では非常に重要な疾患である。近年の集学的治療法の進歩によりその一部では適切な治療を行えば完全治癒が期待され得る状況になっており、発症時に正確に診断し、完全治癒を目指した適切な治療法を選択するとともに、各症例の治療反応性に応じて QOL を考慮した治療層別化を体系的に行っていくことが今後の課題となっている。この課題を達成するためには、各小児がん疾患あるいは各症例の生物学的特性を分子レベルで明らかにしていくことが必要である。これに関して、小児がんに対する小児がんに対して遺伝子異常の発見や網羅的発現遺伝子解析が進み、その成果の臨床への還元が試みられているが、十分な治療成績改善には結びついておらず、一部の小児がんは依然予後不良である。このような現状の克服には、上記解析に加え、全ゲノム的な遺伝子構造やエピゲノムの異

A. 研究目的

常、蛋白糖鎖発現等の生体分子情報を網羅的に解析し、小児がんの臨床的特性にかかわる異常を包括的に解明していくことが必須である。また、人種差を考慮すると我国独自の研究の推進が必要である。

そこで本研究では、Ewing 肉腫、横紋筋肉腫、Wilms 腫瘍、神経芽腫、難治例や再発例を含む小児白血病等の臨床検体に対し、包括的・体系的な生体分子情報解析（オミックス）を行って、難治性小児がんの臨床的特性に関する分子情報を網羅的に明らかにし、その知見に基づいた新規診断・治療法開発を行うことを目的とする。特に、急速な進展や再発を繰り返す亜型の分子特性を明らかにし、QOL 改善を目標とした予後予知法確立や新規治療モデルの提示を目指す。小児がんは、成人のがんと比較した場合、発生頻度としては非常に低く、症例数も少ない希少疾患であり、上記目的を達成するためには、全国的規模の臨床共同研究の枠組みの中で中央診断および検体保存を行い、保存された臨床検体を有効に基礎研究に活用することが不可欠である。また、このようなシステムを構築することにより、基礎研究で得られた知見を診断・治療面で臨床へフィードバックすることが容易になり、トランスレーショナルリサーチの推進にも寄与するものと期待される。

一方、本邦においては、小児がんの登録システムさえも十分に確立されていない。そこで本研究では、種々の小児固形腫瘍および白血病・リンパ腫に対する中央診断と検体保存のシステムを構築するとともに、診断や治療層別化に応用可能な研究的検査法を開発して臨床に還元する研究も合わせて実施する。本研究の実施によって、小児がんの臨床特性に関連する分子情報が明らかになり、その成果が新たな分子標的の同定に結びついて、診断法の標準化や新規治療戦略を提案することが可能となり、難治性小児がんの治療成績向上に寄与でき、小児がんの予後や QOL が改善され、健全な次世代を育む環境整備が可能となる。以上により、厚生労働行政にも貢献可能である。

B. 研究方法

・ゲノム異常の網羅的探索：

腫瘍試料から抽出したゲノム DNA につ

き、GenChip 50K/250KArray、(Affimetrix 社)、ヒトオリゴアレイ(Agilent 社)あるいは BAC アレイ(UCSF 製)を用いて網羅的ゲノムコピー数解析を行った。結果につき、FISH、real-time PCR 解析、Heteroduplex mobility assay、直接塩基配列決定による変異解析により腫瘍化との関連性の検証を行い、培養細胞を用いた発現導入やノックダウン免疫不全マウスへの移植によって標的遺伝子の性状を解析した。

・網羅的遺伝子発現解析：

小児がん臨床検体から total RNA を RNeasy Plus kit (Qiagen 社)等により抽出し、WT-Ovation Pico RNA Amplification System (NyGen 社)による cDNA を合成、Biotin 標識法を用いたマイクロアレイ(Affimetrix 社 GeneChip Human Genome U133 Plus 2.0 Array)解析、あるいは直接蛍光標識法を用いたカスタム cDNA アレイ解析等による網羅的遺伝子発現を行った。得られたデータは GeneSpring(Agilent 社)や Cluster Treeview(スタンフォード大)等の解析ソフトを用いてクラスタリング解析を行った。

・AML の遺伝子解析：

初診時および治療開始後の患児検体から RNA 抽出を行い、定量的 RT-PCR 法によって急性骨髄性白血病での代表的なキメラ遺伝子 8 種を測定した。また、reverse transcriptase (RT)-PCR/直接塩基配列決定による *FLT3*、*KIT*、等の遺伝子の変異解析と real-time PCR 法による *WT1* 遺伝子の発現解析の結果と予後との関係を検討した。

・小児 ALL の網羅的発現糖鎖解析：

小児 ALL 細胞から抽出した糖脂質を液体クロマトグラフィー質量分析 (LC-MS/MS) によって解析した。

・Ewing 肉腫発症モデル系の解析：

間葉系細胞で tetracycline 誘導性に EWS/ETS 遺伝子を発現する細胞系を用いて、ヌードマウス移植による腫瘍形成、Soft agar 上での colony 形成能、遊走能、Matrigel 内での浸潤能の測定を行った。

・機能ペプチドによるリンパ腫の治療モデル構築：

悪性リンパ腫、神経芽腫の細胞株について、western blot 法にて、細胞周期関連分子の発現を検討した。ALCL 細胞 2 株 (DEL、Su-DHL1)を 96 穴プレートに 5000/well の濃度で蒔き、p16^{INK4a} ペプチド

を添加し、37°Cで3日間培養し、WSTアッセイにて生細胞数を計測し、増殖抑制効果を検討した。

・小児 ALL のマーカー解析：

初診時検体に対して4カラーあるいは10カラー全血法の蛍光染色を行いフローサイトメトリーにより解析した。

・小児がんの検体保存中央診断：

小児がんの治療を効率的に実施するため、中央病理診断の迅速化を目的とし、Rapid ReviewとGroup Review(最終診断)による中央病理診断システムにより病理診断を行った。各小児がんの組織型に応じた免疫組織化学染色パネルを作成し、保存検体の配分方法について検討を行った。

小児 ALL に対する薬物治療効果、毒性の個体差と薬物代謝関連分子の遺伝子多型の関連の前方視的研究の準備を行った。

(倫理面への配慮)

関連法規を遵守し、倫理委員会ならびに実施機関長の承認を経た上で、検体提供者への人権擁護、個人情報保護に細心の注意を払って実施した。動物実験についても、同様に関連法規を遵守して動物愛護と動物福祉の観点に立った倫理的配慮を行った。

C. 研究結果

1. 小児がんのゲノム構造および発現遺伝子解析：

マイクロアレイにより小児固形腫瘍 488 例、ALL 202 例の網羅的ゲノム構造解析、小児固形腫瘍 44 例、ALL 40 例の発現遺伝子解析を行った。

神経芽腫のゲノム解析で、最も高頻度なゲノム変異は 17q の増幅であった(全検体中 80%)。また MYCN 増幅と 1p の LOH には有意な相関が認められた ($P < 0.001$)。染色体 2p、1q および 7q の増幅もそれぞれ高頻度に検出され、特に MYCN 非増幅群に頻度が高い傾向がみられた。MYCN を含む 2p24 領域の高度増幅は神経芽腫において最も有名なゲノム変異であるが、今回のゲノムアレイの解析結果から、この領域は極めて複雑なゲノム構造であることが判明した。11q13 領域の高度増幅例の解析から MYEOV が、1p31 領域のホモ欠失例の解析から NEGR1 が神経芽腫における新たな標的因子候補として同定され、その機能的な検証を行

った。

さらに新鮮腫瘍 5 例、細胞株 1 株で 2p23 上の ALK が高度増幅を来していることを見出し、新鮮腫瘍 6.1%、細胞株 33%に ALK のミスセンス変異を検出した。変異 ALK を NIH3T3 細胞に導入したところ、野生型に比べて強いコロニー形成が認められた。また変異 ALK 陽性細胞を接種したヌードマウスでは腫瘍形成が認められた。

そこで、神経芽腫以外の小児難治性腫瘍についても、ALK の異常の解析を行なった。横紋筋肉腫の細胞株 8 検体、臨床検体 62 検体に対して検討を行った結果、胞巣型横紋筋肉腫の臨床検体の 1 例において ALK 遺伝子の高度増幅を検出した。この 1 検体は横紋筋肉腫に特異的である PAX3/FKHR 融合遺伝子も検出された。ALK 遺伝子の変異は検出されなかった。Ewing 肉腫の細胞株 17 検体、臨床検体 26 例に対して検討を行った結果、臨床検体 2 例と、うち 1 例から樹立した細胞株において ALK の kinase domain 内に変異 (R1192G および A1280V) を検出した。A1280V 変異は腫瘍細胞では片親性ダイソミーの結果、ホモ変異となっていることが確認された。また、いずれの症例でも Ewing 肉腫に特異的な EWS 遺伝子の転座が検出された。

ALK 変異をみとめた細胞株に対して、ALK 阻害剤を付加したところ、その細胞増殖は抑制され、siRNA を用いた ALK 遺伝子の knock down によっても増殖は抑制された。横紋筋肉腫および Ewing 肉腫以外の疾患(肝芽腫、悪性ラブドイド腫瘍など)においては、ALK 遺伝子の異常は検出されなかった。

肝芽腫 60 症例についてアレイ CGH 解析を行い、ゲノムコピー数異常のパターンと予後との比較から、コピー数変化が染色体の長腕あるいは短腕全体に高頻度に起こっているパターンの症例に予後不良症例が多数含まれることが示された。また、同サンプルセットを対象とした小児がん DNA チップを用いた遺伝子発現解析からも遺伝子発現プロファイルが肝芽腫の予後と強く相関することを示した。そこで、さらに、これらの結果を追加症例 20 例で検証し、特に重要と考えられるゲノム異常と遺伝子発現を絞り込んだ。

アレイ CGH により得られたデータに関しては、予後と相関するゲノム異常の指標として染色体内の breakpoint 数をカウントするとともに各染色体の平均対数蛍光比の絶対値を合計し、それぞれ中央値を境界に二値化したところ、追加症例においても染色体腕レベルの増減をほとんど持たない症例群はほぼ予後良好（8 例中 1 例のみ死亡）であり、これまでのデータを合わせると 39 例中 2 例のみの死亡であった。一方、染色体腕レベルの増減が多く見られた症例群 39 例については、死亡例は 14 例であり、アレイ CGH により予後不良となる可能性の高い症例群の層別化に有用であることが改めて示された。染色体内 breakpoint 数による分類においても同様の結果が得られたが、層別化の性能は前者の染色体腕レベルによる判定の方が優っていた。統計解析により診断時年齢、病期、病理診断、AFP タンパク質のレベルなど既知の臨床マーカーや β カテニン遺伝子変異の有無とともに、ゲノム異常パターンによる分類の予後因子としての評価を行うと、予後と特に有意に相関を示す因子は病期 ($p < 0.01$, Hazard ratio: 9.0) とゲノム異常パターン ($p < 0.01$, Hazard ratio: 10.6) であった。また、多変量解析による独立性の検討では、病期とゲノム異常パターンはそれぞれ予後に関して独立の因子であり ($p < 0.05$)、病期に優る新規予後マーカーとしての性能が示された。予後不良パターンで特徴的なゲノム異常は 2、6、8、12、20 番染色体全体の増加と 4q の欠失であり、1p の欠失と 1q の増加は予後良好タイプを含む肝芽腫全体に高頻度に見られる異常であった。

Kaplan-Meier 解析では、ゲノム異常パターンによる分類で予後良好パターンに分類された症例群は 5 年生存率が 95% 以上であるのに対し、予後不良パターンに分類された症例群は約 70% であることから、後者の症例群に対してはアレイ CGH による分類に加え、他のマーカーを用いたさらなる予後分類が必要である。これまでに我々は DNA チップによる遺伝子発現データが予後と強く相関することを見いだしており、今回相関の強い上位ランキングの遺伝子 100 遺伝子を独立した 16 例を用いた半定量 RT-PCR 法を行うことにより再現性の検証を進めた。その結果、特に

良好な再現性を示した遺伝子は約 20 遺伝子であった。

T-ALL の臨床検体 63 例の網羅的なゲノムコピー数の解析を行った結果、4 例以上に共通して欠失あるいは増幅のコピー数の異常を認めた領域が 45 カ所（従来報告されていない領域を含む）存在し、T-ALL のゲノムにおける微小異常の集積点の候補と考えられた。さらに B-cell precursor (BCP) ALL についても同様の解析を行ない、特徴的なゲノム構造異常を検出した。

BCP-ALL、T-ALL の網羅的発現遺伝子解析を行い、対象としての成熟 B-ALL を加えた 3 者間での、発現遺伝子を比較し、BCP-ALL、T-ALL に特徴的に発現する遺伝子群を明らかにし、その一部について、RT-PCR による、発現の特異性を確認した。さらに症例を増やして解析を進めるとともに、選択された各遺伝子について、ゲノム解析の結果との関連性や生物学的意義についての解析により、診断・治療の標的因子としての可能性について検討を進めている。

T-ALL 細胞株 14 株、T-ALL 52 例、T-非ホジキンリンパ腫 (T-NHL) 17 例で NOTCH1 変異の解析を行い、T-ALL 細胞株 14 株中 10 株 (71.4%)、T-ALL 52 例中 16 例 (30.8%)、T-NHL 17 例中 6 例 (35.3%) に変異を認め、同遺伝子の変異をもつ群は有意に予後良好であることを明らかにした。FBXW7 遺伝子については T-ALL 55 例中 8 例 (14.6%)、T-NHL 14 例中 3 例 (21.4%) に変異がみられ、予後良好な傾向がみられた。

2. AML の遺伝子解析：

AML の遺伝子異常と予後との関係について検討し、FLT3-ITD 陽性例は有意に予後不良であること、KIT 遺伝子変異陽性例は陰性例より有意に予後不良であること、等を明らかにした。さらに WT1 の異常との関係について検討したところ、AML138 例では WT1 遺伝子変異を有する症例は有さない症例と比べて FLT3-ITD の頻度は高くはなかったが、KIT 変異を有する割合が有意に高かった。また、WT1 遺伝子変異を認める症例では、寛解導入率、無病生存率、全生存率が低い傾向がみられた。今後、現在行われている小児 AML-05 プロトコールにおける WT1 遺伝子変異の臨床的意義を前方視的に検討す

る予定である。

まれな 11p15 転座型小児白血病 10 例の FLT3-ITD、RAS、KIT、WT1、AML1、NPM1、CEBPA 遺伝子の解析では、KIT、FLT3-ITD と WT1 遺伝子の変異が高頻度であり、これらの変異を有する症例は予後不良例が多かったことにより 11p15 転座型白血病の予後不良の原因と考えられた。この 10 例には AML1、NPM1、CEBPA 遺伝子の変異はみられなかった。

診断時のキメラ遺伝子スクリーニングにおいては、現在までに解析した 361 例中 157 例 (43.5%) にいずれかのキメラ遺伝子が検出された。その内訳は、AML1-ETO 99 例、CBF β -MYH11 20 例、MLL-AF6 2 例、MLL-AF9 25 例、MLL-ELL 6 例、TLS/FUS-ERG 3 例、PML-RAR α 2 例であった。NUP98-HOXA9 は 1 例も検出されなかった。

治療後のキメラ遺伝子の経時的なモニタリングを行う MRD 解析には、診断時のスクリーニングでキメラ遺伝子が陽性の症例から 69 例が登録され、242 検体の解析を行った。69 例中 46 例が AML1-ETO 陽性の症例であり、10 例以上の経時的な検討が可能であった。AML1-ETO の診断時の RNA 1 μ g あたりの発現量は中央値で 3.7x10⁵ コピーであったが、寛解導入療法 1 コース後では、中央値 1.3x10³ コピー、寛解導入療法第 2 コース後では、中央値 4.7x10² コピー、強化療法 1 コース後では、中央値 3.1x10² コピー、強化療法 2 コース後では、中央値 2.4x10² コピー、強化療法 3 コース後 (全治療終了時点) では、中央値 1.6x10² コピーであった。

3. 小児 ALL の系統的抗原発現解析と、網羅的発現糖鎖解析：

東京小児がん研究グループ ALL 治療プロトコール登録症例を中心に小児-ALL 194 例の表面マーカー解析を行い、T-ALL の基準を満たす症例 20 例と、過去 4 年間の T-ALL および T-NHL 解析例を合わせた 106 例について、詳細な解析したところ、T-I (pro-T) = 9 例、T-II (pre-T) 37 例、T-III (Cortical-T) = 27 例、T-IV (Mature-T) = 23 例で、T-IV には 9 例の γ/δ 型が含まれていた。また、この他に CD56 陽性が 10 例存在し、上記と同様に分類すると、T-I = 2 例、T-II 6 例、T-III = 1 例、T-IV = 1 例であった。CD99、CD10、CD34、骨髄系抗原の発現

には、亜群における特徴が認められ、B 細胞特異抗原とされる CD79a が T-ALL の 3 割以上で弱～中等度陽性になることが示され、このうち一部については、メッセージレベルでもその発現を確認した。

小児 ALL の診断に有用な新規マーカーについて検討を行ない、7.1(NG2)を、CD65(+), CD10(-), CD24(-)と組み合わせることにより、MLL 遺伝子関連のキメラ遺伝子、特に MLL-AF4 を有する亜群をほぼ完全に検出可能であることが確認された。

LC-MS を用いて、小児白血病細胞臨床検体から抽出した糖脂質糖鎖を網羅的に解析し、成熟 B-ALL に特徴的な Gb3Cer の発現を確認し、B-前駆細胞性 (B-precursor) ALL では、Lc3Cer の発現が特徴的であること、T-ALL、B-precursor ALL では、LacCer の含有率が高い傾向を認めた。

4. 難治性小児がんの発症・治療モデル：

間葉系細胞で tetracycline 誘導性に EWS/ETS 遺伝子を発現する Ewing 肉腫発症モデル系、U-ET13/TR/EWS/FLI1 および /ERG 細胞を確立した。これらの細胞をヌードマウスの皮下に移植しキメラ遺伝子の発現を誘導したが、明らかな腫瘍形成は認めなかった。また、soft agar 上でのコロニー形成能を認めず、遊走能にも有意な変化は認めなかったが、キメラ遺伝子の発現によってマトリゲル中を浸潤する能力が有意に上昇した。

トランスクリプトーム解析より Ewing 肉腫のみで高発現の DKK2、低発現の DKK1 (低発現) を同定し、定量 PCR 法でさらに確認した。UET-13/TR/EWS/FLI1 および /ERG 細胞を用いた解析により EWS/ETS がこれらの遺伝子の発現調節を行っていることを確認し、レポーターアッセイによって DKK2 の転写調節領域のうち 2ヶ所の ETS 認識配列がこの調節に関与していることを明らかにした。以上の結果から、DKK2 は EWS/ETS の直接の標的遺伝子、DKK1 は間接的標的分子と考えられた。

DKK1 過剰発現 SK-ES1 細胞及び DKK2 過剰発現 SK-ES1 細胞を用いて網羅的遺伝子解析発現を行った。DKK1、DKK2 によって発現が上昇あるいは低下する遺伝子群を同定し、その中で、G protein family の一分子が、DKK1 によって過剰発現、

DKK2 によって発現抑制されることが明らかとなった。この分子は DKK2 ノックダウンにより発現が上昇し、DKK1/2 の下流因子と考えられ、現在、この分子について更に解析中である。

SK-ES1 細胞に DKK2 の shRNA を安定遺伝子導入し定量 PCR 法で DKK2 の発現抑制を確認した。shRNA DKK2 SK-ES1 細胞は、増殖能が軽度低下傾向にあった一方で、DKK2 発現量と浸潤能、遊走能には強い相関は認められなかった。このことから、EWS/ETS 依存的 DKK2 発現上昇は、Ewing 肉腫腫瘍形成に関与している可能性が考えられた。

Ewing 肉腫細胞での WNT シグナルについて、EWS/FLI1 が WNT3a による TCF/LEF 活性化を抑制することが示された。

小児難治性がん細胞株を用いて、細胞周期関連分子の発現解析を行なった。Burkitt リンパ腫 7 株においては、全て p16^{INK4a} 発現がなく、Rb/phospho-Rb は過剰発現の傾向がみられた。P21, p27 発現については細胞株の間でばらつきがあり、一定の傾向を示さなかった。ALCL4 株においては、1 株(Su-DHL1)を除いて p16^{INK4a} 発現がなく、Rb/phospho-Rb, p27 は全株で発現していた。神経芽腫 7 株においては、1 株(SMS-KCNR)を除いて p16^{INK4a} 発現がなく、p27 は全株で発現が認められた。

そこで、ALCL 細胞 2 株(DEL, Su-DHL1)に p16INK4a ペプチドの導入による細胞増殖への影響について検討した。ペプチド導入後 72 時間の時点での増殖抑制率は 16 μ M でそれぞれ 76%、75%であった。同様の実験を健常者の末梢血単核球を用いて行ったが、ペプチド複合体導入は認められたが、細胞傷害効果はみられなかった。p16INK4a ペプチド 8 μ M 皮下注による in vivo 抗腫瘍(DEL)効果は、投与 1 日目を 100%とすると 4 日目で対照(PBS)が 150%であったのに対し、ペプチドのみが 110%、ペプチド複合体(機能性ペプチド+輸送体ペプチド)では 40%と明らかな腫瘍縮小効果が得られた。

5. 小児がんの中央診断とバイオリソース形成:

小児がんのトランスレーショナルリサーチ推進を支えるためのバイオリソース形成を目的として、小児固形腫瘍の検体保存、ALL のマーカー中央診断および検

体保存、急性骨髄性白血病の検体保存システムを確立、これを運用した中央診断と検体保存を行なった。

悪性リンパ腫として登録された症例について Rapid Review による中央病理診断を行い、最終的に Group Review によるコンセンサス診断確定するシステムで中央診断を実施、免疫組織化学染色を全例に施行した。

神経芽腫について中央病理診断システムにより、病理診断(INPC 病理国際分類)を行った。undifferentiated subtype については、HE 染色のみでは鑑別診断が困難であるため、tyrosine hydroxylase, PGP9.5, synaptophysin, CD99, desmin, CD3, CD20, CD79a, TdT などの免疫組織化学染色を加えた。重要な予後因子である MYCN 遺伝子増幅については、パラフィン切片上でも一部の固定条件などが不良な切片を除いては、MYCN, 2p の良好なシグナルが得られ、MYCN 増幅(4 copies 以上)についての判定を行うことができた。

横紋筋肉腫について中央病理診断システムにより、病理診断を行った。HE 染色に加え、鍍銀染色、免疫組織化学染色(desmin, MyoD1, myogenin)を全例に施行した。FKHR 遺伝子増幅については、パラフィン切片上でも一部の固定条件などが不良な切片を除いては、良好なシグナルが得られ、FKHR 遺伝子転座についての判定を行うことができた。

ALL 患児の薬物代謝関連分子遺伝子多型と治療経過の関連性を検証する研究計画について、施設倫理審査委員会の承認を得て、現在治療研究グループに研究審査、及び多施設共同研究による検体提供の手配を依頼したが、多型解析対象遺伝子の特定、遺伝子多型解析結果の開示などの事項について議論が生じた。報告書作成時点まで TCCSG 研究審査委員会による審査結果は未着で臨床研究の開始には至っていない。

デジタル 4 カラーフローサイトメトリー (FCM) を用いた自動測定システムを用いて、同一プロトコールで治療された小児 ALL 120 例の治療 8 日目の末梢血残存白血病細胞絶対数を測定した。このうち 30 症例の結果を従来からの目算方での結果と比較解析した結果、両者の間には一定の相関性が認められたが、FCM 法の測

定値の法が低い傾向があり、特に治療 8 日目の末梢血残存白血病細胞絶対数が高い症例でその傾向が著しかった。測定値が不一致の症例についてさらに詳細な検討を行なった結果、絶対数のみではなく、全白血球に対する芽球の割合も著しく低下していることが明らかとなった。

東京小児がん研究グループ(TCCSG)の ALL 治療プロトコール登録症例を中心として 30 例について、現行の 5 カラー解析と並行して、10 カラー解析を試験的に実施し、後者の有用性について検討した。最新の Digital flow cytometry を用いることにより、従来非常に困難であった 10 カラー解析を簡便かつ高い信頼性で実施することが可能であった。さらに、同時に多数の抗原を測定することにより、白血病細胞の表面抗原の発現の相互関係が詳細に解析可能であり、同一症例に含まれる異なった抗原発現様式を示す白血病細胞の亜群検出に有用であった。

考察

1. 小児がんのゲノム構造および発現遺伝子解析：

神経芽腫における molecular allelo-karyotype 解析の結果、神経芽腫に最も特徴的なゲノム変異は 17 q の gain、MYCN 領域の増幅および 1p の欠失で従来の報告通りであった。これらの異常をもたない腫瘍では 1q、2p および 7 番染色体の gain が比較的選択的に生じていたことから、進行神経芽腫はゲノム上複数の subtype が存在する可能性が示唆された。本研究で MYCN 領域の複雑な構造が明らかとなったが、amplicon を有する新鮮腫瘍 6 例中 3 例では MYCN を含む比較的大きな一続きの amplicon が検出されたことから、2p24 領域の複数の小さな amplicon は、腫瘍の進展の過程で大きな amplicon から派生した可能性が推測され興味深い。これらの amplicon に最も共通して含まれる遺伝子は MYCN であるが、それ以外にも NAG、NSE、ROCK2 などが含まれていることが判明し、これらの遺伝子も腫瘍の進展に関与している可能性が示唆された。11q13 領域では CCND1 が標的がん遺伝子と考えられているが、本研究で神経芽腫における同領域の共通増幅領域に唯一 MYEOV が存在することが明らかとなった。この

遺伝子は多発性骨髄腫より同定されたがん遺伝子であり、培養細胞を用いた機能解析からも MYEOV が神経芽腫の新たながん遺伝子である可能性が示唆された。またホモ欠失領域内にみいだされた NEGR1 はホモ欠失と染色体切断という 2 つ異なるメカニズムによって不活化されている可能性が考えられ、定量発現解より神経芽腫の新たな予後を規定する遺伝子である可能性が示唆された。特に NEGR1 の発現導入により細胞増殖の抑制が認められたことから、この遺伝子は神経芽腫の進展に関与する標的遺伝子である可能性が推定された。

神経芽腫のゲノムコピー数異常解析から、新たに ALK 遺伝子が分子標的として同定され、今後分子標的治療を考慮した腫瘍のゲノム異常情報に基づく新しい腫瘍層別化システムの可能性が拓けた。

変異が検出された横紋筋肉腫および Ewing 肉腫の検体はいずれもそれぞれの疾患に特徴的な転座を併せ持っており、ALK 遺伝子の異常は広く小児固形腫瘍の発生に関与しており、それぞれの転座遺伝子などが腫瘍の表現型に関与していることが推定された。この成果は ALK 活性を抑制する分子標的薬が、神経芽腫のみならず同じく難治性小児腫瘍である胞巣型横紋筋肉腫や Ewing 肉腫の画期的な治療薬になりうることを示した。

肝芽腫の予後診断においては、病理組織型（高分化型、低分化型、未分化型）や病期が従来取り入れられてきたが、病期に関しては欧米で使用されている分類とやや異なるため、過去の症例については海外のスタディとの比較が容易ではなかった。本研究で症例ごとに明らかにした分子情報、特にグローバルなゲノム異常の情報は解析プラットフォームが異なっても得られる結果に大きな違いはないため、異なるスタディ間でも容易に共有でき、汎用性のある層別化の実現に非常に有用である。今後さらなるデータの蓄積と独立試験、各染色体領域の悪性度への寄与の評価が必須である。

小児 ALL の各亜群に特徴的なゲノム異常や、発現遺伝子が明らかとなった。今後さらに症例を増やし、これまでに行なってきたゲノム構造解析の結果や、治療反応性や臨床予後等との相関解析を行な

うことにより、診断・治療に有用な標的因子の同定に結びつくことが期待される。

T-ALL の NOTCH1 および FBXW7 遺伝子変異と予後との関連性が示唆されており、今後さらにその予後予測因子としての有用性について検討を進める。

2. AML の遺伝子解析：

今回、小児の AML において、t(8;21)-AML のみならず全体としても KIT 遺伝子変異は予後不良因子であることが明らかになった。一方、近年 WT1 遺伝子の変異のある AML 症例は有意に予後不良であると報告された。我々の AML99 プロトコールの 138 例における WT1 遺伝子変異の解析では、WT1 遺伝子変異を有する症例では有さない症例と比べ、KIT 変異を有する割合が有意に高かった。また、WT1 遺伝子変異を認める症例では、寛解導入率、無病生存率、全生存率が低い傾向がみられた。今後小児 AML における WT1 遺伝子変異の臨床的意義を検討するためには、より多数例での DNA を用いた解析が必要であり、現在 AML-05 プロトコール 350 症例の解析を準備している。

まれな 11p15 転座型小児白血病 10 例の FLT3-ITD、RAS、KIT、WT1、AML1、NPM1、CEBPA 遺伝子の解析では、KIT、FLT3-ITD と WT1 遺伝子の変異が高頻度であり、重複例もみられ、11p15 転座型白血病の予後不良の原因と考えられた。

小児 AML361 例のキメラ遺伝子スクリーニングで、AML1-ETO のキメラ遺伝子の頻度は約 27% であり、欧米の報告と比べて高頻度であるが、我が国の成人においても同様の傾向にあり、人種による違いと考えられる。AML1-ETO に比べて CBF β -MYH11 はおよそ 5 分の 1 であり、全体の約 5% と低頻度であった。

AML1-ETO のキメラ遺伝子を対象にした MRD の解析では、寛解導入量法終了時の MRD の残存の程度には症例間でのばらつきがみられるため、個々の症例における治療反応性を判定する指標として用いることが可能と考えている。小児 AML では高い完全寛解率を得られるため AML1-ETO 以外のキメラ遺伝子も含めて MRD の検討により、寛解例での治療反応性を更に分類することができれば、予後判定への応用が期待される。

3. 小児 ALL の系統的抗原発現解析と、網羅的発現糖鎖解析：

BCP-ALL では、aberrant 抗原の発現様式がキメラ遺伝子の発現と一定の関係を示すことや、一部の aberrant 抗原を発現する群は高危険群に含まれる症例の頻度が非常に高いことが示唆された。近年の小児 ALL 治療プロトコールにおいては、一般に、予後と明確に関連する表面マーカー抗原は存在しないと考えられている。しかし、治療法の進歩や、新たな細胞表面抗原を認識する抗体の導入に伴い、予後と関連するものも存在する可能性があると考えており、今後、診断用の抗体のパネルとは別に、ALL の予後や生物学的特性と関連した抗原の発現様式について、さらに検討を進める

小児 T-ALL でも、その表面抗原発現に基づく亜群の特徴とその多様性が明らかとなった。今後、予後との関係について解析を進める。

糖鎖 LC-MS による発現糖鎖解析法は、微量の検体を用いて構造推定まで行うことが可能であり、今後さらに症例数を増やして発現糖鎖を解析し、病態や予後との関係について検討を進める。

4. 難治性小児がんの発症・治療モデル：

DKK1/2 が DKK1/2 は、EWS/ETS の直接的、あるいは間接的な標的遺伝子の一つとして機能していると考えられ、EWS/ETS による腫瘍発生に関与していると考えられる。今回、G protein family の一分子を DKK1/2 の下流因子の候補として同定した。更に本分子について解析することにより、DKK1/2 が Ewing 肉腫の発生に関与する経路が解明されることが期待される

ALCL 細胞株において、輸送体ペプチドと p16INK4a 機能性ペプチドの複合体を添加後 72 時間で、有意な増殖抑制効果が認められた。p16INK4a が発現していない細胞株 (DEL) においては、p16INK4a 複合体ペプチド導入により Rb のリン酸化が抑制され、p16INK4a の機能が補填されることが確認された。マウス ALCL xenograft への p16INK4a 機能性ペプチド皮下注による in vivo での増殖抑制効果も明らかに認められた。ALCL は再発率の高いリンパ腫で、多剤併用療法による初期治療の後に皮下腫瘍として再発してくる症

例も多いため、p16INK4a 機能性ペプチドの皮下注は分子標的療法としての臨床応用が期待できる。

5. 小児がんの中央診断とバイオリソース形成：

白血病、悪性リンパ腫、神経芽腫、横紋筋肉腫の中央病理診断システムと検体保存、ならびにその分配の実施するシステムについてはすでに確立し、標準的診断法も免疫組織化学染色パネルを含め統一できた。それぞれの小児がんにおいて、典型的な病理組織像や免疫形質を示さない症例についてさらに詳細な生物学的特性の検討を加えることにより、新規病型や予後予測因子の抽出が今後は可能と思われる。

薬物代謝関連分子の遺伝子多型の頻度は人種により異なることが知られており、国内の小児 ALL の治療において薬物代謝関連分子の遺伝子多型と治療効果、毒性の関連の検証を行うことは、重要な意義を持つ。現在その実施に向けた努力をおこなっているが、ヒトゲノム研究実施に際して、倫理手続き等のハードルは以前高い状態にあり、今後その改善が望まれる。

小児 ALL 30 例について、治療 8 日目の末梢血残存白血病細胞の絶対数を、FCM と法と目算法との間で比較し、一定の相関を認めた。今後は、両者を併用することによって、さらに正確かつ詳細な治療層別化法の確立が期待される。

小児 ALL の診断における 10 カラー解析の有用性が明らかとなり、今後、特定の生物学的な特徴を有する ALL 亜群の検出に有用なマーカーを組み合わせて小児 ALL の中央診断に実用化して行くことにより、初期診断や治療の層別化に必要なより多くの情報が得られ、さらに、検査時間の短縮や使用検体を減らすことが可能である。

E. 結論

これまでの研究の成果により、難治性小児がんの治療予後向上を目指して、その臨床的特性に関する分子情報の体系的解析を行い、ゲノム構造解析や発現遺伝子解析によって、複数の診断・治療標的因子、あるいはその候補が同定されており、現在その臨床応用に向けた研究がさ

らに進められている。また、本研究の成果として、難治性小児がんの中央診断や検体保存のシステムが確立され、また新たな診断法の開発も進んだ。今後はさらにその成果を発展させ、難治性小児がんの治療に応用し、予後向上に寄与することを目指す。

F. 健康危険情報

該当事項なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Suzuki K, Kiyokawa N, Taguchi T, Takenouchi H, Saito M, Shimizu T, Okita H, Fujimoto J. Characterization of monocyte-macrophage-lineage cells induced from CD34+ bone marrow cells in vitro. *Int J Hematol.* 85:384-389, 2007.
- 2) Taguchi T, Takenouchi H, Shiozawa Y, Matsui J, Kitamura N, Miyagawa Y, Katagiri YU, Takahashi T, Okita H, Fujimoto J, Kiyokawa N. Interleukin-7 contributes to human pro-B-cell development in a mouse stromal cell-dependent culture system. *Exp Hematol.* 35:1398-1407, 2007.
- 3) Katagiri YU, Sato B, Miyagawa Y, Horiuchi Y, Nakajima H, Okita H, Fujimoto J, Kiyokawa N. The detergent-insoluble microdomains, rafts can be used as an effective immunogen. *Glycoconj J.* (in press)
- 4) Ashihara E, Nakamura S, Inaba T, Taki T, Hayashi Y, Shimazaki C. A novel AF10-CALM fusion transcript in gamma/delta-T cell type lymphoblastic lymphoma. *Am J Hematol.* 82:859-860, 2007.
- 5) Chen Y, Takita J, Mizuguchi M, Tanaka K, Ida K, Koh K, Igarashi T, Hanada R, Tanaka Y, Park MJ, Hayashi Y. Mutation and expression analyses of the MET and CDKN2A genes in rhabdomyosarcoma with emphasis on MET overexpression. *Genes Chromosomes Cancer.* 46:348-358, 2007.
- 6) Shimada A, Ichikawa H, Kubota C, Taki T, Hongo T, Sako M, Morimoto A, Horibe K, Tsukimoto I, Hayashi H. Low frequency of KIT mutations in pediatric acute myeloid leukemia with inv(16)(p13q22): a study of the Japanese Childhood AML Cooperative Study Group. *Int J Hematol.* 86:289-290, 2007.
- 7) Furuichi Y, Goi K, Inukai T, Sato H, Nemoto A, Takahashi K, Akahane K, Hirose K, Honna H, Kuroda I, Zhang X, Kagami K, Hayashi Y, Harigaya K, Nakazawa S, Sugita K. Fms-like Tyrosine Kinase 3 Ligand Stimulation Induces MLL-Rearranged Leukemia Cells into Quiescence Resistant to Antileukemic Agents. *Cancer Res.* 67:9852-9861, 2007.
- 8) Shimada A, Taketani T, Kikuchi A, Hanada R, Arakawa H, Kimura H, Chen Y, Hayashi Y. AML1 mutation and FLT3-internal tandem duplication in leukemia transformed from myelodysplastic syndrome. *J Pediatr Hematol Oncol.* 29:666-667, 2007.
- 9) Tomizawa D, Koh K, Sato T, Kinukawa N, Morimoto A, Isoyama K, Kosaka Y, Oda T, Oda M, Hayashi Y, Eguchi M, Horibe K, Nakahata T,

- Mizutani S, Ishii E. Outcome of risk-based therapy for infant acute lymphoblastic leukemia with or without an MLL gene rearrangement, with emphasis on late effects: a final report of two consecutive studies, MLL96 and MLL98, of the Japan Infant Leukemia Study Group. *Leukemia*. 21:2258-2263, 2007.
- 10) Nemoto N, Suzukawa K, Shimizu S, Shinagawa A, Takei N, Taki T, Hayashi Y, Kojima H, Kawakami Y, Nagasawa T. Identification of a novel fusion gene MLL-MAML2 in secondary acute myelogenous leukemia and myelodysplastic syndrome with inv(11)(q21q23). *Genes Chromosomes Cancer*. 46:813-819, 2007.
- 11) Shimada A, Taki T, Kubota C, Itou T, Tawa A, Horibe K, Tsuchida M, Hanada R, Tsukimoto I, Hayashi Y. N822 mutation of KIT gene was frequent in pediatric acute myeloid leukemia patients with t(8;21) in Japan: a study of the Japanese childhood AML cooperative study group. *Leukemia*. 21:2218-2219, 2007.
- 12) Shimada A, Taki T, Kubota C, Tawa A, Horibe K, Tsuchida M, Hanada R, Tsukimoto I, Hayashi Y. No nucleophosmin mutations in pediatric acute myeloid leukemia with normal karyotype: a study of the Japanese Childhood AML Cooperative Study Group. *Leukemia*. 21:1307, 2007.
- 13) Shimada A, Hayashi Y, Ogasawara M, Park MJ, Katoh M, Minakami H, Kitoh T, Kojima S, Kawa K, Kimura H. Pro-inflammatory cytokinemia is frequently found in Down syndrome patients with hematological disorders. *Leuk Res*. 31:1207-1211, 2007.
- 14) Komuro H, Saihara R, Shinya M, Takita J, Kaneko S, Kaneko M, Hayashi Y. Identification of side population cells (stem-like cell population) in pediatric solid tumor cell lines. *J Pediatr Surg*. 42:2040-2045, 2007.
- 15) Shimada A, Taki T, Tabuchi K, Taketani T, Hanada R, Tawa A, Tsuchida M, Horibe K, Tsukimoto I, Hayashi Y. Tandem duplications of MLL and FLT3 are correlated with poor prognoses in pediatric acute myeloid leukemia: A study of the Japanese childhood AML Cooperative Study Group. *Pediatr Blood Cancer*. 50:264-269, 2008.
- 16) Shimada A, Hirato J, Kuroiwa M, Kikuchi A, Hanada R, Wakai K, Hayashi Y. Expression of KIT and PDGFR is associated with a good prognosis in neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer*. 50:264-269, 2007.
- 17) Yamamoto G, Nannya Y, Kato M, Sanada M, Levine RL, Kawamata N, Hangaishi A, Kurokawa M, Chiba S, Gilliland DG, Koeffler HP, Ogawa S. Highly sensitive method for genomewide detection of allelic composition in nonpaired, primary tumor specimens by use of affymetrix single-nucleotide-polymorphism genotyping microarrays. *Am J Hum Genet*. 81:114-126, 2007.
- 18) Nannya Y, Taura K, Kurokawa M, Chiba S, Ogawa S. Evaluation of genome-wide power of genetic association studies based on empirical data from the HapMap project. *Hum Mol Genet*. 16:3494-3505, 2007.
- 19) Lips EH, de Graaf EJ, Tollenaar RA, van Eijk R, Oosting J, Szuhai K, Karsten T, Nanya Y, Ogawa S, van de Velde CJ, Eilers PH, van Wezel T, Morreau H. Single nucleotide polymorphism array analysis of chromosomal instability patterns discriminates rectal adenomas from carcinomas. *J Pathol*. 212:269-277, 2007.
- 20) Kawazu M, Yamamoto G, Yoshimi M, Yamamoto K, Asai T, Ichikawa M, Seo S, Nakagawa M, Chiba S, Kurokawa M, Ogawa S. Expression profiling of immature thymocytes revealed a novel homeobox gene that regulates double-negative thymocyte development. *J Immunol*. 179:5335-5345, 2007.
- 21) Jacobs S, Thompson ER, Nannya Y, Yamamoto G, Pillai R, Ogawa S, Bailey DK, Campbell IG. Genome-wide, high-resolution detection of copy number, loss of heterozygosity, and genotypes from formalin-fixed, paraffin-embedded tumor tissue using microarrays. *Cancer Res*. 67:2544-2551, 2007.
- 22) Nakamura Y, Ozaki T, Niizuma H, Ohira M, Kamijo T, Nakagawara A. Functional characterization of a new p53 mutant generated by homozygous deletion in a neuroblastoma cell line. *Biochem Biophys Res Commun*. 354:892-898, 2007.
- 23) Kaneko S, Ohira M, Nakamura Y, Isogai E, Nakagawara A, Kaneko M. Relationship of DDX1 and NAG gene amplification/overexpression to the prognosis of patients with MYCN-amplified neuroblastoma. *J Cancer Res Clin Oncol*. 133:185-192, 2007.
- 24) Takenaga K, Nygren J, Zelenina M, Ohira M, Iuchi T, Lukanidin E, Sjoquist M, Kozlova NE. Modified expression of S100A4/Mts1 protein in C6 glioma cells or surrounding astrocytes affects migration of tumor cells in vitro and in vivo. *Neurobiol Dis*. 25:455-463, 2007.
- 25) 37) Toita N, Hatano N, Ono S, Yamada, Kobayashi R, Kobayashi I, Kawamura N, Okano M, Satoh A, Nakagawa A, Oshima K, Shindoh M, Takami T, Kobayashi K, Ariga T. Epstein-Barr virus-associated B-cell lymphoma in a patient with DNA ligase IV (LIG4) syndrome. *Am J Med Genet A*. 143:742-745, 2007.
- 26) Li C, Takino H, Eimoto T, Ishida T, Inagaki A, Ueda R, Suzuki R, Yoshino T, Nakagawa A, Nakamura S, Inagaki H. Prognostic significance of NPM-ALK fusion transcript overexpression in ALK-positive anaplastic large cell lymphoma. *Mod Pathol* 20:648-55, 2007.
- 27) Yokoyama S, Kasahara M, Morioka D, Fukuda A, Arai K, Mori T, Shioda Y, Nakagawa S, Shimizu N, Nakagawa A. Successful living-donor liver transplantation for Wilson's disease with hemophagocytic syndrome. *Transplantation*. 84:1067-1069, 2007.
- 28) Yokoyama S, Kasahara M, Fukuda A, Morioka D, Mori T, Nakagawa S, Shimizu N, Saito O, Nakagawa A. Evans syndrome after successful living-donor liver transplantation for neonatal giant cell hepatitis. *Transplantation*. 84:798-799, 2007.
- 29) Watanabe N, Haruta M, Soejima H, Fukushi D, Yokomori K, Nakadate H, Okita H, Hata JI, Fukuzawa M, Kaneko Y. Duplication of the paternal IGF2 allele in trisomy 11 and elevated expression levels of IGF2 mRNA in congenital mesoblastic nephroma of the cellular or mixed type. *Genes Chromosomes Cancer*. 46:929-935, 2007.
- 30) Maeda M, Tsuda A, Yamanishi S, Uchikoba Y, Fukunaga Y, Okita H, Hata J. Ewing sarcoma/primitive neuroectodermal tumor of the kidney in a child. *Pediatr Blood Cancer*. 50:180-183, 2008.
- 31) Narimatsu H, Emi N, Kohno A, Iwai M, Yanada M, Yokozawa T, Saito S, Shimada K,

- Kiyoi H, Naoe T, Yamamoto K, Morishita Y. High incidence of secondary failure of platelet recovery after autologous and syngeneic peripheral blood stem cell transplantation in acute promyelocytic leukemia. *Bone Marrow Transplant.* 40:773-778, 2007.
- 32) Miyagawa Y, Okita H, Nakajima H, Horiuchi Y, Sato B, Taguchi T, Toyoda M, Katagiri YU, Fujimoto J, Hata J, Umezawa A, Kiyokawa N. Inducible expression of chimeric EWS/ETS proteins confers Ewing's family tumor-like phenotypes to human mesenchymal progenitor cells. *Mol Cell Biol.* 2008 Apr;28(7):2125-37. Epub 2008 Jan 22.
- 33) Saito Y, Miyagawa Y, Onda K, Nakajima H, Sato B, Horiuchi Y, Okita H, Katagiri YU, Saito M, Shimizu T, Fujimoto J, Kiyokawa N. B-cell-activating factor inhibits CD20-mediated and B-cell receptor-mediated apoptosis in human B cells. *Immunology.* 2008 Dec 125;(12):570-590.
- 34) Shiozawa Y, Takenouchi H, Taguchi T, Saito M, Katagiri YU, Okita H, Shimizu T, Yamashiro Y, Fujimoto J, Kiyokawa N. Human Osteoblasts Support Hematopoietic Cell Development in vitro. *Acta Haematologica.* 2008;120(3):134-145.
- 35) Park MJ, Taki T, Oda M, Watanabe T, Yumura-Yagi K, Kobayashi R, Suzuki N, Hara J, Horibe K, Hayashi Y. FBXW7 and NOTCH1 mutations in childhood T cell acute lymphoblastic leukaemia and T cell non-Hodgkin lymphoma. *Brit J Haematol* (in press)
- 36) Jo A, Tsukimoto I, Ishii E, Asou N, Mitani S, Shimada A, Igarashi T, Hayashi Y, Ichikawa H. Age-associated difference in gene expression of pediatric acute myelomonocytic lineage leukemia (FAB M4 and M5 subtypes) and its correlation with prognosis. *Brit J Haematol* (in press)
- 37) Kitoh T, Taki T, Hayashi Y, Nakamura K, Irino T, Osaka M. Transient abnormal myelopoiesis in a Down syndrome newborn followed by acute myeloid leukemia: identification of the same chromosomal abnormality in both stages. *Cancer Genet Cytogenet.* 188 : 99-102, 2009
- 38) Shimada A, Hirato J, Kuroiwa M, Kikuchi A, Hanada R, Wakai K, Hayashi Y. Expression of KIT and PDGFR is associated with a good prognosis in neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer.* 50 : 213-7, 2008
- 39) Kawamura M, Kaku H, Taketani T, Taki T, Shimada A, Hayashi Y. Mutations of GATA1, FLT3, MLL-partial tandem duplication, NRAS, and RUNX1 genes are not found in a 7-year-old Down syndrome patient with acute myeloid leukemia (FAB-M2) having a good prognosis. *Cancer Genet Cytogenet.* 180 : 74-78, 2008
- 40) Matsuoka S, Oike Y, Onoyama I, Iwama A, Arai F, Takubo K, Mashimo Y, Oguro H, Nitta E, Ito K, Miyamoto K, Yoshiwara H, Hosokawa K, Nakamura Y, Gomei Y, Iwasaki H, Hayashi Y, Matsuzaki Y, Nakayama K, Ikeda Y, Hata A, Chiba S, Nakayama KI, Suda T. Fbxw7 acts as a critical fail-safe against premature loss of hematopoietic stem cells and development of T-ALL. *Genes Dev.* 22 :986-991, 2008
- 41) Tauchi H, Tomizawa D, Eguchi M, Eguchi-Ishimae M, Koh K, Hirayama M, Miyamura N, Kinukawa N, Hayashi Y, Horibe K, Ishii E. Clinical features and outcome of MLL gene rearranged acute lymphoblastic leukemia in infants with additional chromosomal abnormalities other than 11q23 translocation. *Leuk Res.* 32 : 1523-1529, 2008
- 42) Shimada A, Taki T, Tabuchi K, Taketani T, Hanada R, Tawa A, Tsuchida M, Horibe K, Tsukimoto I, Hayashi Y. Tandem duplications of MLL and FLT3 are correlated with poor prognoses in pediatric acute myeloid leukemia: A study of the Japanese childhood AML Cooperative Study Group. *Pediatr Blood Cancer.* 50 : 264-269, 2008
- 43) Chinen Y, Taki T, Nishida K, Shimizu D, Okuda T, Yoshida N, Kobayashi C, Koike K, Tsuchida M, Hayashi Y, Taniwaki M. Identification of the novel AML1 fusion partner gene, LAF4, a fusion partner of MLL, in childhood T-cell acute lymphoblastic leukemia with t(2;21)(q11;q22) by bubble PCR method for cDNA. *Oncogene.* 27 : 2249-2256, 2008
- 44) Suzuki M, Kato M, Chen Y, Takita J, Sanada M, Nannya Y, Yamamoto G, Takahashi A, Ikeda H, Kuwano H, Ogawa S, Hayashi Y. Whole genome profiling of chromosomal aberrations in hepatoblastoma using high-density single nucleotide polymorphism genotyping microarrays *Cancer Science.* 99 : 564-570, 2008
- 45) Manabe A, Ohara A, Hasegawa D, Koh K, Saito T, Kiyokawa N, Kikuchi A, Takahashi H, Ikuta K, Hayashi Y, Hanada R, Tsuchida M. Significance of the complete clearance of peripheral blasts after 7 days of prednisolone treatment in children with acute lymphoblastic leukemia: the Tokyo Children's Cancer Study Group Study L99-15. *Haematologica.* 93 : 1155-60, 2008
- 46) Sawada T, Nishiyama C, Kishi T, Sasazuki T, Komazawa-Sakon S, Xue X, Piao JH, Ogata H, Nakayama J, Taki T, Hayashi Y, Watanabe M, Yagita H, Okumura K, Nakano H. Fusion of OTT to BSAC results in aberrant up-regulation of transcriptional activity. *J Biol Chem.* 283: 26820-8, 2008
- 47) Chen Y, Takita J, Choi YL, Kato M, Ohira M, Sanada M, Wang L, Soda M, Kikuchi A, Igarashi T, Nakagawara A, Hayashi Y, Mano H, Ogawa S. Oncogenic mutations of ALK kinase in neuroblastoma. *Nature.* 455:971-974, 2008
- 48) Hiwatari M, Ono R, Taki T, Hishiya A, Ishii E, Kitamura T, Hayashi Y, Nosaka T. Novel gain-of-function mutation in the extracellular domain of the PDGFRA gene in infant acute lymphoblastic leukemia with t(4;11)(q21;q23). *Leukemia.* 22 : 2279-2280, 2008
- 49) Taketani T, Taki T, Sako M, Ishii T, Yamaguchi S, Hayashi Y. MNX1-ETV6 fusion gene in an acute megakaryoblastic leukemia and expression of the MNX1 gene in leukemia and normal B cell lines. *Cancer Genet Cytogenet.* 186 : 115-119, 2008
- 50) Shimada A, Kato M, Tamura K, Hirato J, Kanegane H, Takechi Y, Park MJ, Sotomatsu M, Hatakeyama S, Hayashi Y. Hemophagocytic lymphohistiocytosis associated with uncontrolled inflammatory cytokinemia and chemokinememia which were caused by systemic anaplastic large cell lymphoma: A case report and review of the literature *J Pediatr Hematol Oncol* 30 : 785-787, 2008
- 51) Matsushita H, Nakajima H, Nakamura Y, Tsukamoto H, Tanaka Y, Jin G, Yabe M, Asai S, Ono R, Nosaka T, Sugita K, Morimoto A, Hayashi Y, Hotta T, Ando K, Miyachi H. C/EBPalpha and C/EBP varepsilon induce the monocytic differentiation of myelomonocytic cells with the MLL-chimeric fusion gene. *Oncogene.* 27 : 6749-6760, 2008

- 52) Ohnishi H, Taki T, Yoshino H, Takita J, Ida K, Ishii M, Nishida K, Hayashi Y, Taniwaki M, Bessho F, Watanabe T. A complex t(1;22;11)(q44;q13;q23) translocation causing MLL-p300 fusion gene in therapy-related acute myeloid leukemia. *Eur J Haematol* 81 : 475-480, 2008
- 53) Kawamata N, Ogawa S, Zimmermann M, Niebuhr B, Stocking C, Sanada M, Hemminki K, Yamamoto G, Nannya Y, Koehler R, Flohr T, Miller CW, Harbott J, Ludwig WD, Stanulla M, Schrappe M, Bartram CR, Koeffler HP. Cloning of genes involved in chromosomal translocations by high-resolution single nucleotide polymorphism genomic microarray. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 105:11921-26, 2008.
- 54) Kawamata N, Ogawa S, Zimmermann M, Kato M, Sanada M, Hemminki K, Yamamoto G, Nannya Y, Koehler R, Flohr T, Miller CW, Harbott J, Ludwig WD, Stanulla M, Schrappe M, Bartram CR, Koeffler HP. Molecular allelokaryotyping of pediatric acute lymphoblastic leukemias by high-resolution single nucleotide polymorphism oligonucleotide genomic microarray. *Blood*. 111:776-784, 2008.
- 55) Tomioka N, Oba S, Ohira M, Misra A, Fridlyand J, Ishii S, Nakamura Y, Isogai E, Hirata T, Yoshida Y, Todo S, Kaneko Y, Albertson D, Pinkel D, Feuerstein B, Nakagawara A. Novel risk stratification of patients with neuroblastoma by genomic signature which is independent of molecular signature. *Oncogene*. 27:441-449, 2008.
- 56) Kurata K, Yanagisawa R, Ohira M, Kitagawa M, Nakagawara A, Kamiyo T. tress via p53 pathway causes apoptosis by mitochondrial Noxa up-regulation in doxorubicin-treated neuroblastoma cells. *Oncogene*. 27:741-754, 2008.
- 57) Honda S, Arai Y, Haruta M, Sasaki F, Ohira M, Yamaoka H, Horie H, Nakagawara A, Hiyama E, Todo S, Kaneko Y. Loss of imprinting of IGF2 correlates with hypermethylation of the H19 differentially methylated region in hepatoblastoma. *Br. J. Cancer* 99: 1891-9, 2008.
- 58) Ikematsu S, Nakagawara A, Nakamura Y, Ohira M, Shinjo M, Kishida S, Kadomatsu K. Plasma midkine level is a prognostic factor for human neuroblastoma. *Cancer Sci*. 99: 2070-4, 2008
- 59) Ando K, Ohira M, Ozaki T, Nakagawa A, Akazawa K, Suenaga Y, Nakamura Y, Koda T, Kamiyo T, Murakami Y, Nakagawara A. Expression of TSLC1, a candidate tumor suppressor gene mapped to chromosome 11q23, is down-regulated in unfavorable neuroblastoma without promoter hypermethylation. *Int. J. Cancer* 123: 2087-94, 2008.
- 60) Nakagawa H, Ohira M, Hayashi S, Abe S, Saito S, Nagahori N, Monde K, Shinohara Y, Fujitani N, Kondo H, Akiyama S, Nakagawara A, Nishimura S. Alterations in the glycoform of cisplatin-resistant human carcinoma cells are caused by defects in the endoplasmic reticulum-associated degradation system. *Cancer Lett* 270: 295-301, 2008.
- 61) Honda S, Haruta M, Sugawara W, Sasaki F, Ohira M, Matsunaga T, Yamaoka H, Horie H, Ohnuma N, Nakagawara A, Hiyama E, Todo S, Kaneko Y. The methylation status of RASSF1 promoter predicts responsiveness to chemotherapy and eventual cure in hepatoblastoma patients. *Int J Cancer* 123: 1117-25, 2008.
- 62) Abe M, Watanabe N, McDonnell N, Takato T, Ohira M, Nakagawara A, Ushijima T. Identification of genes targeted by CpG island methylator phenotype in neuroblastomas, and their possible integrative involvement in poor prognosis. *Oncology* 74: 50-60, 2008.
- 63) Sato T, Kaneda M, Ichikawa M, Suzuki D, Nakagawa A, Kobayashi R. Current approaches to management of central fungal infection in pediatric patients with hematologic disorders. *J Pediatr Hematol Oncol* 30(3):249-253, 2008
- 64) Hossain MS, Ozaki T, Wang H, Nakagawa A, Takenobu H, Ohira M, Kamiyo T, Nakagawara A. N-MYC promotes cell proliferation through a direct transactivation of neuronal leucine-rich repeat protein-1 (NLRR1) gene in neuroblastoma. *Oncogene* 27(46):6075-6082, 2008
- 65) Yokoyama S, Kasahara M, Fukuda A, Sato S, Koda F, Nakagawa A. Epstein-Barr virus-associated erythema nodosum after living-donor liver transplant – a case report. *Liver Transplantation* [in press]
- 66) Yajima M, Inadome K, Nakagawa A, Watanabe S, Terashima K, Nakamura H, Ito M, Shimizu N, Honda M, Yamamoto N, Fujiwara S. A new humanized mouse model of Epstein-Barr virus infection that produces persistent infection, lymphoproliferative disorder, and cell-mediated and humoral immune responses. *J Infectious Dis* 198(5):673-682, 2008
- 67) Matsubara K, Tanaka T, Taki T, Nakagawa A, Nigami H, Tamura A, Fukaya T. ATIC-ALK-positive anaplastic large cell lymphoma: a case report and review of the literature. *臨床血液* 49(5):325-330, 2008
- 68) Fujita N, Mori T, Mitsui T, Inada H, Horibe K, Tsurusawa M; Lymphoma Committee of the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group. The role of hematopoietic stem cell transplantation with relapsed or primary refractory childhood B-cell non-Hodgkin lymphoma and mature B-cell leukemia: a retrospective analysis of enrolled cases in Japan. *Pediatr Blood Cancer*. 2008; 51: 188-92.
- 69) Kikuchi A, Mori T, Fujimoto J, Kumagai M, Sunami S, Okimoto Y, Tsuchida M. Outcome of childhood B-cell non-Hodgkin lymphoma and B-cell acute lymphoblastic leukemia treated with the Tokyo Children's Cancer Study Group NHL B9604 protocol. *Leuk Lymphoma*. 2008; 49: 757-62.
- 70) Shimasaki N, Mori T, Torii C, Sato R, Shimada H, Tanigawara Y, Kosaki K, Takahashi T. Influence of MTHFR and RFC1 polymorphisms on toxicities during maintenance chemotherapy for childhood acute lymphoblastic leukemia or lymphoma. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2008; 30: 347-52.
- 71) Narimatsu H, Yokozawa T, Iida H, Tsuzuki M, Hayakawa M, Takeo T, Iino M, Ichihashi T, Kato C, Sawamoto A, Sao H, Yanada M, Emi N, Kiyoi H, Yamaguchi T, Naoe T, Suzuki R, Sugiura I. Clinical characteristics and outcomes in patients with t(8;21) acute myeloid leukemia in Japan. *Leukemia*. 22:428-432, 2008.
- 72) Narimatsu H, Iino M, Ichihashi T, Yokozawa T, Hayakawa M, Kiyoi H, Takeo T, Sawamoto A, Iida H, Tsuzuki M, Yanada M, Naoe T, Suzuki R, Sugiura I. Clinical significance of minimal residual disease in patients with t(8;21) acute myeloid leukemia in Japan. *Int J Hematol*. 2008 Aug; 88(2):154-8.

- 73) Miyagawa Y, Okita H, Katagiri YU, Fujimoto J, Hata J-I, Umezawa A, Kiyokawa N. EWS/ETS regulates the expression of the Dickkopf family in Ewing's family tumor cells. *PLoS ONE*. 2009 Mar; 4(2): e4634-e4645
- 74) Kitamura N, Katagiri YU, Itagaki M, Miyagawa Y, Onda K, Okita H, Mori A, Fujimoto J, Kiyokawa N. The expression of granulysin in systemic anaplastic large cell lymphoma in childhood. *Leuk Res*. 2009 Jul;33(7):908-12. Epub 2009 Feb 24.
- 75) Horiuchi Y, Onodera M, Miyagawa Y, Sato B, Onda K, Katagiri YU, Okita H, Okada M, Otsu M, Kume A, Okuyama T, Fujimoto J, Kuratsuji T, Kiyokawa N. Kinetics and Effect of Integrin Expression on Human CD34(+) Cells during Murine Leukemia Virus-Derived Retroviral Transduction with Recombinant Fibronectin for Stem Cell Gene Therapy. *Hum Gene Ther*. 2009 Jul;20(7):777-83.
- 76) Miyagawa Y, Kiyokawa N, Ochiai N, Imadome K-I, Horiuchi Y, Onda K, Yajima M, Nakamura H, Katagiri YU, Okita H, Morio T, Shimizu N, Fujimoto J, Fujiwara S. Ex vivo expanded cord blood CD4 T lymphocytes exhibit distinct expression profile of cytokine-related genes from those of peripheral blood origin. *Immunology*. 2009 Nov;128(3):405-19.
- 77) Onda K, Iijima K, Katagiri YU, Okita H, Saito M, Shimizu T, Kiyokawa N. Differential effects of BAFF on B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia and Burkitt lymphoma. *Int J Hematol*. (in press).
- 78) Yang L, Fujimoto J, Qiu D, Sakamoto N. Trends in cancer mortality in Japanese adolescents and young adults aged 15 to 29 years, 1970-2006. *Ann Oncol*. 2009;20(4):758-66.
- 79) Tsuchida M, Ohara A, Manabe A, Kumagai M, Shimada H, Kikuchi A, Mori T, Saito M, Akiyama M, Fukushima T, Koike K, Shiobara M, Ogawa C, Kanazawa T, Noguchi Y, Oota S, Okimoto Y, Yabe H, Kajiwara M, Tomizawa D, Ko K, Sugita K, Kaneko T, Maeda M, Inukai T, Goto H, Takahashi H, Isoyama K, Hayashi Y, Hosoya R, Hanada R. Long-term results of Tokyo Children's Cancer Study Group trials for childhood acute lymphoblastic leukemia, 1984-1999. *Leukemia* 24 : 383-396, 2010.
- 80) Ono R, Kumagai H, Nakajima H, Hishiya A, Taki T, Horikawa K, Takatsu K, Satoh T, Hayashi Y, Kitamura T, Nosaka T. Mixed-lineage-leukemia (MLL) fusion protein collaborates with Ras to induce acute leukemia through aberrant Hox expression and Raf activation. *Leukemia* 23 : 2197-2209, 2009
- 81) Kuroiwa M, Sakamoto J, Shimada A, Suzuki N, Hirato J, Park MJ, Sotomatsu M, Hayashi Y. Manifestation of alveolar rhabdomyosarcoma as primary cutaneous lesions in a neonate with Beckwith-Wiedemann syndrome. *J Pediatr Surg*. 44 : 31-35, 2009.
- 82) Kurosawa H, Okuya M, Matsushita T, Kubota T, Endoh K, Kuwashima S, Hagiwara S, Sato Y, Fukushima K, Sugita K, Okada Y, Park MJ, Hayashi Y, Arisaka O. JAK2V617F mutation-positive childhood essential thrombocythemia associated with cerebral venous sinus thrombosis. *J Pediatr Hematol Oncol*. 31 : 678-680, 2009
- 83) Sanada M, Suzuki T, Shih LY, Otsu M, Kato M, Yamazaki S, Tamura A, Honda H, Sakata-Yanagimoto M, Kumano K, Oda H, Yamagata T, Takita J, Gotoh N, Nakazaki K, Kawamata N, Onodera M, Nobuyoshi M, Hayashi Y, Harada H, Kurokawa M, Chiba S, Mori H, Ozawa K, Omine M, Hirai H, Nakauchi H, Koeffler HP, Ogawa S. Gain-of-function of mutated C-CBL tumour suppressor in myeloid neoplasms. *Nature*. 460 : 904-908, 2009
- 84) Takita J, Motomura A, Koh K, Ida K, Taki T, Hayashi Y, Igarashi T. Acute megakaryoblastic leukemia in a child with the MLL-AF4 fusion gene. *Eur J Haematol*. 83 : 149-153, 2009
- 85) Kato M, Sanada M, Kato I, Sato Y, Takita J, Takeuchi K, Niwa A, Chen Y, Nakazaki K, Nomoto J, Asakura Y, Muto S, Tamura A, Iio M, Akatsuka Y, Hayashi Y, Mori H, Igarashi T, Kurokawa M, Chiba S, Mori S, Ishikawa Y, Okamoto K, Tobinai K, Nakagama H, Nakahata T, Yoshino T, Kobayashi Y, Ogawa S. Frequent inactivation of A20 in B-cell lymphomas. *Nature*. 459 : 712-716, 2009
- 86) Taketani T, Taki T, Nakamura H, Taniwaki M, Masuda J, Hayashi Y. NUP98-NSD3 fusion gene in radiation-associated myelodysplastic syndrome with t(8;11)(p11;p15) and expression pattern of NSD family genes. *Cancer Genet Cytogenet*. 190 : 108-112, 2009
- 87) Watanabe-Okochi N, Oki T, Komeno Y, Kato N, Yuji K, Ono R, Harada Y, Harada H, Hayashi Y, Nakajima H, Nosaka T, Kitaura J, Kitamura T. Possible involvement of RasGRP4 in leukemogenesis. *Int J Hematol*. 89 : 470-481, 2009
- 88) Mizoguchi Y, Fujita N, Taki T, Hayashi Y, Hamamoto K. Juvenile myelomonocytic leukemia with t(7;11)(p15;p15) and NUP98-HOXA11 fusion. *Am J Hematol*. 84 : 295-297, 2009
- 89) Park MJ, Taki T, Oda M, Watanabe T, Yumura-Yagi K, Kobayashi R, Suzuki N, Hara J, Horibe K, Hayashi Y. FBXW7 and NOTCH1 mutations in childhood T cell acute lymphoblastic leukaemia and T cell non-Hodgkin lymphoma. *Brit J Haematol* 145:198-206, 2009
- 90) Jo A, Tsukimoto I, Ishii E, Asou N, Mitani S, Shimada A, Igarashi T, Hayashi Y, Ichikawa H. Age-associated difference in gene expression of pediatric acute myelomonocytic lineage leukemia (FAB M4 and M5 subtypes) and its correlation with prognosis. *Brit J Haematology* 144: 917-929, 2009
- 91) Kitoh T, Taki T, Hayashi Y, Nakamura K, Irino T, Osaka M. Transient abnormal myelopoiesis in a Down syndrome newborn followed by acute myeloid leukemia: identification of the same chromosomal abnormality in both stages. *Cancer Genet Cytogenet*. 188:99-102, 2009
- 92) Masuda S, Kumano K, Suzuki T, Tomita T, Iwatsubo T, Natsugari H, Tojo A, Shibutani M, Mitsumori K, Hanazono Y, Ogawa S, Kurokawa M, Chiba S. Dual antitumor mechanisms of Notch signaling inhibitor in a T-cell acute lymphoblastic leukemia xenograft model. *Cancer Sci*. 2009 Aug 27. (Epub ahead of print)
- 93) Akagi T, Shih LY, Ogawa S, Gerss J, Moore SR, Schreck R, Kawamata N, Liang DC, Sanada M, Nannya Y, Deneberg S, Zachariadis V, Nordgren A, Song JH, Dugas M, Lehmann S, Koeffler HP. Single nucleotide polymorphism genomic arrays analysis of t(8;21) acute myeloid leukemia cells. *Haematologica*. 94:1301-6, 2009.
- 94) Kawamata N, Ogawa S, Gueller S, Ross SH, Huynh T, Chen J, Chang A, Nabavi-Nouis S, Megrabian N, Siebert R, Martinez-Climent JA,

- Koeffler HP. Identified hidden genomic changes in mantle cell lymphoma using high-resolution single nucleotide polymorphism genomic array. *Exp Hematol.* 37:937-946, 2009.
- 95) Sanada M, Suzuki T, Shih LY, Otsu M, Kato M, Yamazaki S, Tamura A, Honda H, Sakata-Yanagimoto M, Kumano K, Oda H, Yamagata T, Takita J, Gotoh N, Nakazaki K, Kawamata N, Onodera M, Nobuyoshi M, Hayashi Y, Harada H, Kurokawa M, Chiba S, Mori H, Ozawa K, Omine M, Hirai H, Nakauchi H, Koeffler HP, Ogawa S. Gain-of-function of mutated C-CBL tumour suppressor in myeloid neoplasms. *Nature.* 460:904-8, 2009.
- 96) Kawamata N, Ogawa S, Seeger K, Kirschner-Schwabe R, Huynh T, Chen J, Megrabian N, Harbott J, Zimmermann M, Henze G, Schrappe M, Bartram CR, Koeffler HP. Molecular allelokaryotyping of relapsed pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Int J Oncol.* 34:1603-1612, 2009.
- 97) Haraguchi K, Suzuki T, Koyama N, Kumano K, Nakahara F, Matsumoto A, Yokoyama Y, Sakata-Yanagimoto M, Masuda S, Takahashi T, Kamijo A, Takahashi K, Takanashi M, Okuyama Y, Yasutomo K, Sakano S, Yagita H, Kurokawa M, Ogawa S, Chiba S. Notch activation induces the generation of functional NK cells from human cord blood CD34-positive cells devoid of IL-15. *J Immunol.* 18210:6168-6178, 2009.
- 98) Kato M, Sanada M, Kato I, Sato Y, Takita J, Takeuchi K, Niwa A, Chen Y, Nakazaki K, Nomoto J, Asakura Y, Muto S, Tamura A, Iio M, Akatsuka Y, Hayashi Y, Mori H, Igarashi T, Kurokawa M, Chiba S, Mori S, Ishikawa Y, Okamoto K, Tobinai K, Nakagama H, Nakahata T, Yoshino T, Kobayashi Y, Ogawa S. Frequent inactivation of A20 in B-cell lymphomas. *Nature.* 459:712-6, 2009.
- 99) Lee SY, Kumano K, Nakazaki K, Sanada M, Matsumoto A, Yamamoto G, Nannya Y, Suzuki R, Ota S, Ota Y, Izutsu K, Sakata-Yanagimoto M, Hangaishi A, Yagita H, Fukayama M, Seto M, Kurokawa M, Ogawa S, Chiba S. Gain-of-function mutations and copy number increases of Notch2 in diffuse large B-cell lymphoma. *Cancer Sci.* 100:920-6, 2009.
- 100) Yin D, Ogawa S, Kawamata N, Tunici P, Finocchiaro G, Eoli M, Ruckert C, Huynh T, Liu G, Kato M, Sanada M, Jauch A, Dugas M, Black KL, Koeffler HP. High-resolution genomic copy number profiling of glioblastoma multiforme by single nucleotide polymorphism DNA microarray. *Mol Cancer Res.* 7:665-77, 2009.
- 101) Akagi T, Shih LY, Kato M, Kawamata N, Yamamoto G, Sanada M, Okamoto R, Miller CW, Liang DC, Ogawa S, Koeffler HP. Hidden abnormalities and novel classification of t(15;17) acute promyelocytic leukemia (APL) based on genomic alterations. *Blood.* 113:1741-8, 2009.
- 102) Akagi T, Ogawa S, Dugas M, Kawamata N, Yamamoto G, Nannya Y, Sanada M, Miller CW, Yung A, Schnittger S, Haferlach T, Haferlach C, Koeffler HP. Frequent genomic abnormalities in acute myeloid leukemia/myelodysplastic syndrome with normal karyotype. *Haematologica.* 94:213-23, 2009.
- 103) Ogawa S, Matsubara A, Onizuka M, Kashiwase K, Sanada M, Kato M, Nannya Y, Akatsuka Y, Satake M, Takita J, Chiba S, Saji H, Maruya E, Inoko H, Morishima Y, Kodera Y, Takehiko S. Exploration of the genetic basis of GVHD by genetic association studies. *Japan Marrow Donation Program (JMDDP).* *Biol Blood Marrow Transplant.* 15(1 Suppl):39-41, 2009.
- 104) Nowak D, Le Toriéllec E, Stern MH, Kawamata N, Akagi T, Dyer MJ, Hofmann WK, Ogawa S, Koeffler HP. Molecular allelokaryotyping of T-cell prolymphocytic leukemia cells with high density single nucleotide polymorphism arrays identifies novel common genomic lesions and acquired uniparental disomy. *Haematologica.* 94:518-527, 2009.
- 105) Yokoyama Y, Suzuki T, Sakata-Yanagimoto M, Kumano K, Higashi K, Takato T, Kurokawa M, Ogawa S, Chiba S. Derivation of functional mature neutrophils from human embryonic stem cells. *Blood.* 113:6584-6592, 2009.
- 106) Suzuki I, Takenouchi T, Ohira M, Oba S, Ishii S. Robust Model Selection for Classification of Microarrays. *Cancer Informatics* 7: 141-57, 2009.
- 107) Yu M, Ohira M, Li Y, Niizuma H, Oo ML, Zhu Y, Ozaki T, Isogai E, Kamijo T, Nakamura Y, Koda T, Oba S, Yu B, Nakagawara A. High expression of ncRAN, a novel non-coding RNA mapped to 17q25.1, is associated with poor prognosis in neuroblastoma. *Int. J. Oncol.* 34(4):931-8, 2009.
- 108) Miyake I, Ohira M, Nakagawara A, Sakai R. Distinct role of ShcC docking protein in the differentiation of neuroblastoma. *Oncogene* 28(5): 662-73, 2009.
- 109) Kusuki S, Hashii Y, Fukushima N, Takizawa S, Tokimasa S, Kogaki S, Ohta H, Tsuda E, Nakagawa A, Ozono K. Pediatric post-transplant diffuse large B cell lymphoma after cardiac transplantation. *Int J Hematol* 89:209-213, 2009.
- 110) Watanabe N, Okita H, Matsuoka K, Kiyotani C, Fujii E, Kumagai M and Nakagawa A. Vaginal yolk sac (endodermal sinus) tumors in infancy presenting persistent vaginal bleeding. *J Obstet Gynaecol Res* 36(1) 213-216, 2010.
- 111) Kobayashi R, Yamato K, Tanaka F, Takashima Y, Inada H, Kikuchi A, Kumagai MA, Sunami S, Nakagawa A, Fukano R, Fujita N, Mitsui T, Tsurusawa M, Mori T; Lymphoma Committee, Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group. Retrospective analysis of non-anaplastic peripheral T-cell lymphoma in pediatric patients in Japan. *Pediatr Blood Cancer* 2010; 54: 212-5.
- 112) Mitsui T, Mori T, Fujita N, Inada H, Horibe K, Tsurusawa M; Lymphoma Committee, Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group. Retrospective analysis of relapsed or primary refractory childhood lymphoblastic lymphoma in Japan. *Pediatr Blood Cancer* 2009; 52: 591-5.
- 113) Ohashi H, Arita K, Fukami S, Oguri K, Nagai H, Yokozawa T, Hotta T, Hanada S. Two rare MPL gene mutations in patients with essential thrombocythemia. *Int J Hematol.* 2009 Oct;90(3):431-432.
- 114) Nishiwaki S, Terakura S, Yasuda T, Imahashi N, Sao H, Iida H, Kamiya Y, Niimi K, Morishita Y, Kohno A, Yokozawa T, Ohashi H, Sawa M, Kodera Y, Miyamura K. Outcome of allogeneic bone marrow transplantation from unrelated donors for adult Philadelphia chromosome-negative acute lymphocytic leukemia in first complete-remission. *Int J Hematol.* 2010 Feb 10.

2. 学会発表

- 1) 中島英規, 宮川世志幸, 大喜多肇, 梅澤明弘, 清河信敬, 藤本純一郎. 間葉系幹細胞株 UET-13 の Ewing 肉腫原因融合遺伝子 EWS-Fli1 誘導による発現糖鎖の変化. 第 27 回日本糖質学会年会, 福岡, 8 月 1 日-3 日, 2007.
- 2) 宮川世志幸, 大喜多肇, 中島英規, 片桐洋子, 藤本純一郎, 秦順一, 梅澤明弘, 清河信敬. Regulation of Dickkopf family protein expression by EWS/ETS. 第 66 回日本癌学会学術総会, 横浜, 10 月 3-5 日, 2007.
- 3) 大喜多肇, 梅澤明弘, 宮川世志幸, 片桐洋子, 藤本純一郎, 秦順一, 竹田直樹, 千葉英樹, 清河信敬. EAT/mcl1, a gene related to embryonal carcinoma cells, is crucial for embryonic development and cell survival. 第 66 回日本癌学会学術総会, 横浜, 10 月 3-5 日, 2007.
- 4) 田口智子, 宮川世志幸, 堀内保臣, 齋藤洋平, 竹野内寿美, 北村紀子, 松井淳, 佐藤伴, 鈴木恭子, 齋藤正博, 片桐洋子, 大喜多肇, 藤本純一郎, 清河信敬. oncostatin M の造血調節作用に関する in vitro での検討. 第 69 回日本血液学会総会・第 49 回日本臨床血液学会総会 合同開催, 横浜, 10 月 11 日-13 日, 2007.
- 5) 片桐洋子, 佐藤伴, 田口智子, 石垣宏仁, 伊藤靖, 大喜多肇, 小笠原一誠, 藤本純一郎, 清河信敬. 同系腫瘍細胞及びヒト腎癌由来細胞株 ACHN ラフト免疫により誘導される免疫応答. 第 37 回日本免疫学会総会, 東京, 11 月 20 日-22 日, 2007.
- 6) 片桐洋子, 佐藤伴, 川崎ナナ, 伊藤さつき, 中島英規, 大喜多肇, 藤本純一郎, 清河信敬. ヒト B 前駆細胞株に発現する CD10 の糖鎖の多様性と endopeptidase 活性. 第 30 回日本分子生物学会第 80 回日本生化学会大会合同大会, 横浜, 12 月 11 日-15 日, 2007.
- 7) 中島英規, 宮川世志幸, 大喜多肇, 佐藤伴, 堀内保臣, 片桐洋子, 梅澤明弘, 清河信敬, 藤本純一郎. ヒト間葉系前駆細胞を用いた Ewing's family tumor 発現融合遺伝子 EWS/FLI1 による糖脂質の変化. 第 30 回日本分子生物学会第 80 回日本生化学会大会合同大会, 横浜, 12 月 11 日-15 日, 2007.
- 8) 宮川世志幸, 大喜多肇, 梅澤明弘, 藤本純一郎, 清河信敬. ヒト間葉系前駆細胞における Ewing 腫瘍特異的融合遺伝子 EWS/ETS 発現は Ewing 腫瘍様形質を誘導する. 第 30 回日本分子生物学会第 80 回日本生化学会大会合同大会, 横浜, 12 月 11 日-15 日, 2007.
- 9) 清河信敬, 藤本純一郎, 田口智子, 塩沢裕介, 齋藤洋平, 大喜多肇, 梶原道子, 福島敬, 河崎裕英, 犬飼岳史, 牧本敦, 真部淳, 康勝好, 小原明, 林泰秀, 花田良二, 土田昌宏. 東京小児がん研究グループ ALL 治療第 16 次研究 (TCCSG L04-16/06-16) におけるマーカー中央診断. 第 49 回日本小児血液学会総会・第 23 回日本小児がん学会学術集会 合同開催, 仙台, 12 月 14 日-16 日, 2007.
- 10) 北村紀子, 清河信敬, 片桐洋子, 板垣光子, 宮川世志幸, 大喜多肇, 森晶夫, 藤本純一郎. 小児悪性リンパ腫における Granulysin 発現の解析. 第 49 回日本小児血液学会総会・第 23 回日本小児がん学会学術集会 合同開催, 仙台, 12 月 14 日-16 日, 2007.
- 11) 齋藤洋平, 清河信敬, 田口智子, 宮川世志幸, 中島英規, 佐藤伴, 堀内保臣, 片桐洋子, 大喜多肇, 齋藤正博, 清水俊明, 藤本純一郎. BAFF による B 細胞アポトーシスの抑制. 第 49 回日本小児血液学会総会・第 23 回日本小児がん学会学術集会 合同開催, 仙台, 12 月 14 日-16 日, 2007.
- 12) 森鉄也, 熊谷昌明, 中川温子, 黒田達夫, 森川信行, 大喜多肇, 清河信敬, 清谷知賀子, 塩田曜子, 正木英一, 藤本純一郎. 小児がんに関連する卒後教育体制の整備を目指して: 国立成育医療センターにおける公開小児がん系統講義の試み. 第 49 回日本小児血液学会総会・第 23 回日本小児がん学会学術集会 合同開催, 仙台, 12 月 14 日-16 日, 2007.
- 13) 宮川世志幸, 大喜多肇, 中島英規, 梅澤明弘, 藤本純一郎, 清河信敬. Ewing family tumor 特異的融合遺伝子 EWS/ETS による Wnt シグナル関連因子 Dickkopf family の発現制御. 第 49 回日本小児血液学会総会・第 23 回日本小児がん学会学術集会 合同開催, 仙台, 12 月 14 日-16 日, 2007.
- 14) 藤本純一郎. 「CCS の内分泌障害をめぐって」. 全国フォローアップシステムの確立とがん登録. 第 41 回日本小児内分泌学会学術集会. 横浜, 11 月 7-9 日, 2007.
- 15) 藤本純一郎. 「小児がん経験者の長期フォローアップシステムの構築」. 長期フォローセンターと拠点病院構想. 第 23 回日本小児がん学会・第 49 回日本小児血液学会. 仙台, 12 月 14-16 日, 2007.
- 16) 藤本純一郎. 「どうする小児固形がん多施設共同研究」. 中央診断と検体保存システムによるトランスレーショナル研究推進基盤. 第 23 回日本小児がん学会・第 49 回日本小児血液学会. 仙台, 12 月 14-16 日, 2007.
- 17) 朴明子, 滝智彦, 嶋田明, 外松学, 滝田順子, 五十嵐隆, 花田良二, 堀部敬三, 林泰秀: T 細胞型白血病における NOTCH1 と P53 遺伝子変異についての解析. 第 110 回日本小児科学会学術集会 京都 2007.4
- 18) 加藤元博, 滝田順子, 陳玉彦, 山本豪, 南谷泰仁, 真田昌, 滝智彦, 小川誠司, 林泰秀: 小児骨髄性疾患における Molecular allelo-karyotyping. 第 4 回 JPLSG 研究会 名古屋 2007.6.
- 19) 嶋田明, 滝智彦, 多和昭雄, 花田良二, 堀部敬三, 土田昌宏, 月下一郎, 林泰秀: 小児急性骨髄性白血病における WT1 の高発現は FLT3 遺伝子変異と相関する. 第 4 回 JPLSG 研究会 名古屋 2007.6
- 20) 朴明子, 滝智彦, 鈴木信寛, 小田慈, 八木啓子, 小林良二, 原純一, 堀部敬三, 林泰秀: 小児 T-ALL と T-NHL における NOTCH1 遺伝子の解析と臨床的意義. 第 4 回 JPLSG 研究会 名古屋 2007.6
- 21) 城青衣, 月本一郎, 石井榮一, 林泰秀, 市川仁: マイクロアレイ解析により明らかとなった単球系 AML の発症年齢依存的な遺伝子発現と予後. 第 4 回 JPLSG 研究会 名古屋 2007.6
- 22) 滝智彦, 清水大介, 知念良顕, 柳井文男, 滝田順子, 迫正廣, 林泰秀, 谷脇雅史: 同一の遺伝子が関与するキメラ遺伝子産物の多様性とその評価. 日本人類遺伝学会第 52 回大会 東京 2007.9
- 23) 加藤元博, 中村文彦, 滝田順子, 山本豪, 陳玉彦, 真田昌, 菊地陽, 五十嵐隆, 林泰秀, 小川誠司: 高密度オリゴヌクレオチドアレイを用いた神経芽腫における網羅的エピゲノム解析. 第 66 回日本癌学会学術総会 横浜 2007.10
- 24) 朴明子, 滝智彦, 小田慈, 堀部敬三, 林泰秀: 小児 T 細胞型白血病における

- NOTCH1 細胞周期関連遺伝子の解析。第 66 回日本癌学会学術総会 横浜 2007.10
- 25) 滝田順子、陳玉彦、山本豪、加藤元博、真田昌、王茉莉、南谷泰仁、菊地陽、五十嵐隆、林泰秀、小川誠司：神経芽腫における網羅的ゲノム解析と 17q 上の候補がん遺伝子である NBA17 遺伝子の同定。第 66 回日本癌学会学術総会 横浜 2007.10
- 26) 小笠良一、熊谷英敏、中島秀明、殿塚行雄、菱谷愛、滝智彦、林泰秀、北村俊雄、野阪哲哉：Hoxa9 と Ras-MAP キナーゼ系の協調作用が MLL 融合蛋白による急性白血病の発症に重要である。第 66 回日本癌学会学術総会 横浜 2007.10
- 27) 知念良顕、滝智彦、西田一弘、清水大介、奥田隆史、吉田直久、小林千恵、小池和俊、土田昌宏、林泰秀、谷脇雅史：バブル PCR 法を応用した新しいキメラ転写産物同定法による t(2;21) を有する T-ALL からの AML1-LAF4 融合遺伝子の単離。第 66 回日本癌学会学術総会 横浜 2007.10
- 28) 城青衣、月下一郎、石井榮一、麻生範雄、五十嵐隆、林泰秀、市川仁：単球系および MLL 遺伝子再構成急性骨髄性白血病における発症年齢依存的な遺伝子発現。第 66 回日本癌学会学術総会 横浜 2007.10
- 29) 嶋田明、滝智彦、多和昭雄、花田良二、堀部敬三、土田昌宏、月本一郎、林泰秀：急性骨髄性白血病における WT1 mRNA の高発現は FLT3 遺伝子変異と相関する。第 69 回日本血液学会、第 49 回日本臨床血液学会 横浜 2007.10
- 30) 小笠良一、熊谷英敏、中島秀明、殿塚行雄、菱谷愛、滝智彦、林泰秀、北村俊雄、野阪哲哉：MLL 融合蛋白は Ras-MAP キナーゼ系の活性化と相乗的に協調して急性白血病を発症する。第 69 回日本血液学会、第 49 回日本臨床血液学会 横浜 2007.10
- 31) 滝田順子、加藤元博、中村文彦、山本豪、真田昌、南谷泰仁、陳玉彦、井田孔明、康勝好、古屋彩夏、五十嵐隆、林泰秀、小川誠司：高密度アレイを用いた乳児白血病の網羅的なゲノム・エピゲノム解析。第 69 回日本血液学会、第 49 回日本臨床血液学会 横浜 2007.10
- 32) 知念良顕、滝智彦、西田一弘、清水大介、奥田隆史、吉田直久、小林千恵、小池和俊、土田昌宏、林泰秀、谷脇雅史：バブル PCR 法を応用した新しいキメラ転写産物同定法による t(2;21) を有する T-ALL からの AML1-LAF4 の同定。第 69 回日本血液学会、第 49 回日本臨床血液学会 横浜 2007.10
- 33) 滝智彦、清水大介、知念良顕、柳井文男、迫正廣、滝田順子、林泰秀、谷脇雅史：切断点集中領域の外側に切断点を有する MLL 再構成陽性白血病症例の解析。第 69 回日本血液学会、第 49 回日本臨床血液学会 横浜 2007.10
- 34) 朴明子、滝智彦、小田慈、八木啓子、小林良二、鈴木信寛、原純一、堀部敬三、林泰秀：小児 T 細胞型白血病における NOTCH1 遺伝子変異についての解析と臨床的意義。第 69 回日本血液学会、第 49 回日本臨床血液学会 横浜 2007.10
- 35) 陳玉彦、加藤元博、中村文彦、山本豪、真田昌、南谷泰仁、井田孔明、康勝好、古屋彩夏、滝田順子、五十嵐隆、小川誠司、林泰秀：最新のマイクロアレイ技術を用いた若年性急性骨髄単球性白血病における網羅的ゲノム・メチル化解析。第 69 回日本血液学会、第 49 回日本臨床血液学会 横浜 2007.10
- 36) 大西宏明、吉野浩、滝智彦、滝田順子、井田孔明、康勝好、古屋彩夏、谷脇雅史、林泰秀、渡邊卓、別所文雄：MLL-p 300 キメラ遺伝子を認めた二次性白血病の 1 例。第 69 回日本血液学会、第 49 回日本臨床血液学会 横浜 2007.10
- 37) 林泰秀、嶋田明、朴明子：小児造血器腫瘍におけるチロシンキナーゼの臨床的意義。第 45 回癌治療学会総会 京都 2007.10
- 38) 坂爪悟、椎原隆、丸山健一、林泰秀：小脳低形成を伴う若年型ハンチントン病。第 176 回日本小児科学会群馬地方会講話会 群馬 2007.11
- 39) Chinen Y, Taki T, Nishida K, Shimizu D, Okuda T, Yoshida N, Kobayashi C, Koike K, Tsuchida M, Hayashi Y, Taniwaki M: Cloning of AML1-LAF4 fusion gene in childhood T-cell acute lymphoblastic leukemia with t(2;21)(q11;q22) by bubble PCR method for cDNA. 第 49 回アメリカ血液学会(ASH) アトランタ 2007.12
- 40) Park MJ, Taki T, Suzuki N, Oda M, Yagi K, Kobayashi R, Hara J, Horibe K, Hayashi Y: CDC4 and NOTCH1 mutations in childhood T-cell acute lymphoblastic leukemia and T cell non-Hodgkin's lymphoma; a Japan Association of Childhood Leukemia Study Group. 第 49 回アメリカ血液学会(ASH) アトランタ 2007.12
- 41) Jo A, Tsukimoto I, Ishii E, Asou N, Igarashi T, Hayashi Y, Ichikawa H: Age-associated difference in gene expression of pediatric myelomonocytic and MLL-rearranged AML. 第 49 回アメリカ血液学会(ASH) アトランタ 2007.12
- 42) Takita J, Kato M, Nakamura F, Chen Y, Yamamoto G, Nannya Y, Sanada M, Taki T, Kikuchi A, Igarashi T, Hayashi Y, Ogawa S: High-resolution analyses of genetic and epigenetic aberrations in infant leukemia with MLL rearrangement. 第 49 回アメリカ血液学会(ASH) アトランタ 2007.12
- 43) 富澤大輔、磯山恵一、小原明、福島啓太郎、金子隆、加藤陽子、野口靖、太田節雄、嶋田博之、矢部普正、康勝好、真部淳、林泰秀、花田良二、土田昌宏：1 歳の小児急性リンパ性白血病の臨床像及び治療成績の検討：東京小児がん研究グループ (TCCSG) からの報告。第 49 回日本小児血液学会、第 23 回日本小児がん学会学術集会 仙台 2007.12
- 44) 高橋浩之、小原明、齋藤正博、福島敬、梶原道子、小嶋靖子、菊地陽、小川千登世、前田美穂、塩原正明、康勝好、真部淳、林泰秀、花田良二、土田昌宏：急性リンパ性白血病の染色体・遺伝子異常と予後：TCCSG ALL L95-14・L99-15 研究。第 49 回日本小児血液学会、第 23 回日本小児がん学会学術集会 仙台 2007.12
- 45) 城青衣、嶋田明、月本一郎、五十嵐隆、林泰秀、市川仁：DNA マイクロアレイによる AML99 登録 130 症例の網羅的遺伝子発現解析。第 49 回日本小児血液学会、第 23 回日本小児がん学会学術集会 仙台 2007.12
- 46) 加藤元博、滝田順子、陳玉彦、中村文彦、山本豪、南谷泰仁、真田昌、康勝好、井田孔明、古屋彩夏、滝智彦、五十嵐隆、林泰秀、小川誠司：乳児白血病における網羅的エピゲノム解析。第 49 回日本小児血液学会、第 23 回日本小児がん学会学術集会 仙台 2007.12
- 47) 嶋田明、滝智彦、多和昭雄、花田良二、堀部敬三、土田昌宏、月本一郎、林泰秀：急性骨髄性白血病の化学療法後の

- WT1mRNA の高発現は FLT3 遺伝子変異および予後と相関する。第 49 回日本小児血液学会、第 23 回日本小児がん学会学術集会 仙台 2007.12
- 48) 滝田順子、陳玉彦、加藤元博、山本豪、南谷泰仁、真田昌、古屋彩夏、康勝好、井田孔明、菊地陽、五十嵐隆、林泰秀、小川誠司：横紋筋肉腫における網羅的ゲノム解析。第 49 回日本小児血液学会、第 23 回日本小児がん学会学術集会 仙台 2007.12
- 49) 陳玉彦、加藤元博、滝田順子、中村文彦、山本豪、真田昌、南谷泰仁、井田孔明、康勝好、古屋彩夏、林泰秀、五十嵐隆、小川誠司：若年性急性骨髄単球性白血病における網羅的ゲノム・メチル化解析。第 49 回日本小児血液学会、第 23 回日本小児がん学会学術集会 仙台 2007.12
- 50) 加藤元博、滝田順子、陳玉彦、中村文彦、山本豪、真田昌、南谷泰仁、康勝好、井田孔明、古屋彩夏、菊地陽、五十嵐隆、林泰秀、小川誠司：神経芽腫における DNA メチル化領域の網羅的解析。第 49 回日本小児血液学会、第 23 回日本小児がん学会学術集会 仙台 2007.12
- 51) 川村眞智子、賀来秀文、滝智彦、林泰秀：JAK2 遺伝子が転座に関与した t(9;17)(p24;q23) をもつ急性リンパ性白血病 (ALL)。第 49 回日本小児血液学会、第 23 回日本小児がん学会学術集会 仙台 2007.12
- 52) 朴明子、滝智彦、鈴木信寛、小田慈、八木啓子、原純一、小林良二、堀部敬三、林泰秀：小児 T-ALL と T-NHL における NOTCH1 と CDC4 遺伝子の解析と臨床的意義。第 49 回日本小児血液学会、第 23 回日本小児がん学会学術集会 仙台 2007.12
- 53) Takita J, Chen Y, Yamamoto G, Nannya Y, Sanada M, Kato M, Kikuchi A, Hayashi Y, Ogawa S. Molecular allelotyping analysis of neuroblastoma using high-density SNP-genotyping microarrays. 98th AACR Annual meeting. Los Angeles, April 14-18, 2007.
- 54) Takita J, Kato M, Chen Y, Yamamoto G, Nannya Y, Sanada M, Furuya A, Koh K, Ida K, Hayashi Y, Igarashi T, Ogawa S. High resolution copy number analysis of rhabdomyosarcoma using SNP-genotyping microarrays. 3rd ASPR Annual meeting, Tokyo October 6-8, 2007.
- 55) 滝田順子、陳玉彦、加藤元博、山本豪、南谷泰仁、真田昌、菊地陽、林泰秀、小川誠司、五十嵐隆。横紋筋肉腫における網羅的ゲノム解析。第 110 回日本小児科学会学術集会 京都 4 月 20 日~22 日、2007.
- 56) 滝田順子、加藤元博、中村文彦、陳玉彦、山本豪、南谷泰仁、真田昌、菊地陽、林泰秀、五十嵐隆、小川誠司。神経芽腫における molecular allelo-karyotyping と 17 番染色体高度増幅領域の標的遺伝子の同定。第 66 回日本癌学会学術集会総会、横浜 10 月 3 日~6 日、2007.
- 57) Ohira M, Oba S, Tomioka N, Misra A, Fridlyand J, Nakamura Y, Isogai E, Koda T, Todo S, Kaneko Y, Fuchida Y, Fuchioka M, Albertson DG, Pinkel D, Ishii S, Feuerstein BG, Nakagawara A.: Risk classification of neuroblastoma by combined genomic and molecular signatures. American Association for Cancer Research 98th Annual Meeting (AACR) 2007, Los Angeles, USA. April 14-18, 2007.
- 58) Ohira M, Oba S, Tomioka N, Nakamura Y, Isogai E, Kamijō T, Koda T, Todo S, Kaneko Y, Ishii S, Nakagawara A.: Combined microarray-based genomic and expression analysis of neuroblastoma. 第 49 回日本小児血液学会総会・第 66 回日本癌学会学術集会総会、横浜、10 月 3 日-5 日、2007.
- 59) 大平美紀、富岡伸元、大羽成征、中村洋子、磯貝恵理子、好田忠行、于萌、李元元、ミヤットリンウー、新妻秀剛、川崎篤史、安藤清宏、尾崎俊文、金子安比古、上條岳彦、石井信、中川原章。ゲノム異常及び遺伝子発現の統合的解析による神経芽腫関連遺伝子の同定。第 49 回日本小児血液学会総会・第 23 回日本小児がん学会学術集会合同開催、仙台、12 月 14 日-16 日、2007.
- 60) 中川温子。小児における稀な悪性リンパ腫の病理像。小児白血病研究会セミナー 2007 in 桂浜。高知 7 月 8 日、2007.
- 61) 中川温子。Biological relevance of the International Neuroblastoma Pathology Classification. 第 10 回神経芽腫基礎研究会・第 1 回依存性受容体研究会。東京、10 月 6 日、2007.
- 62) 中川温子。「小児がん」における遺伝子・病理診断。第 25 回日本染色体遺伝子検査学会学術集会、東京、11 月 16-17 日、2007.
- 63) 中川温子、大喜多肇、岡岡健太郎。Favorable Histology を呈した MYCN 増幅神経芽腫の臨床病理学的検討。第 49 回日本小児血液学会総会・第 23 回日本小児がん学会学術集会 合同開催、仙台、12 月 14 日-16 日、2007.
- 64) 森 鉄也、角南 勝介、近藤 健介、石井 栄三郎、磯田 健志、井田 孔明、沖本 由理、菊地 陽、熊谷 昌明、黒木 文子、小林 千恵、藤本 純一郎、土田 昌宏。小児リンパ芽球性リンパ腫に対する TCCSG NHL-T0105 登録と治療成績：NHL-BFM90 の大量 MTX 減量の可能性。第 49 回日本小児血液学会総会・第 23 回日本小児がん学会学術集会 合同開催、仙台、12 月 14 日-16 日、2007.
- 65) 森 鉄也、小林 良二、稲田 浩子、瀧本 哲也、堀部 敬三、鶴澤 正仁。縦隔大細胞型 B 細胞性リンパ腫例の予後の検証：JPLSG リンパ腫委員会による後方視的解析。第 49 回日本小児血液学会総会・第 23 回日本小児がん学会学術集会 合同開催、仙台、12 月 14 日-16 日、2007.
- 66) 近藤健介、菊地 陽、石井 栄三郎、磯田 健志、井田 孔明、沖本 由理、熊谷 昌明、黒木 文子、小林 千恵、角南勝介、藤本 純一郎、森 鉄也、土田 昌宏。TCCSG non-Hodgkin lymphoma (NHL) 01-05 登録症例の成熟 B 細胞性腫瘍における治療成績。第 49 回日本小児血液学会総会・第 23 回日本小児がん学会学術集会 合同開催、仙台、12 月 14 日-16 日、2007.
- 67) 小林 千恵、石井 栄三郎、磯田 健志、井田 孔明、沖本 由理、菊地 陽、熊谷 昌明、黒木 文子、近藤 健介、角南 勝介、藤本 純一郎、森 鉄也、土田 昌宏。東京小児がん研究グループ (TCCSG) 非ホジキンリンパ腫登録症例における染色体解析の検討。第 49 回日本小児血液学会総会・第 23 回日本小児がん学会学術集会 合同開催、仙台、12 月 14 日-16 日、2007.
- 68) 宇野 光昭、塩田 曜子、清谷 知賀子、熊谷 昌明、森 鉄也。FDG-PET により残存腫瘍の評価を行った小児成熟 B 細胞非ホジキンリンパ腫の 3 例。第 49 回日本小児血液学会総会・第 23 回日本小児がん学会学術集会 合同開催、仙台、12 月 14 日-16 日、2007.
- 69) 塩田 曜子、宇野 光昭、清谷 知賀子、森 鉄也、熊谷 昌明。非寛解の急性リンパ性白血病に対する Bu を加えた TBI レジメン (Bu+TBI+VP16+LPAM) の試み。第 49 回