

201128038B

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

**「ダウン症候群でみられる一過性骨髄異常  
増殖症の重症度分類のための診断基準と  
治療指針の作成に関する研究」**

平成22年度～ 23年度 総合研究報告書

研究代表者 林 泰秀

平成24（2012）年3月



# 目 次

I. 総合研究報告	
ダウン症候群でみられる一過性骨髄異常増殖症の重症度分類のための診断基準と 治療指針の作成に関する研究	
林    泰  秀 .....	1
II. 疾患概要.....	17
III. 班員名簿.....	21
IV. 班会議・プログラム.....	27
V. TAMに対する他施設共同観察研究  TAM-10（実施計画書の一部） .....	37
VI. 研究成果の刊行に関する一覧表.....	47
VII. 研究成果の代表的論文.....	57

# I. 総合研究報告書

ダウン症候群でみられる一過性骨髄異常増殖症の重症度分類のための  
診断基準と治療指針の作成に関する研究

研究代表者 林 泰秀 群馬県立小児医療センター院長

研究要旨:研究要旨:ダウン症候群では新生児期に一過性に白血病様芽球が末梢血中に増加することがあり、一過性骨髄異常増殖症(transient abnormal myelopoiesis, TAM)と呼ばれている。新生児期に発症するため新生児施設で診断、治療されることも多く、また自然治癒する予後良好な疾患と考えられていたため登録もされず、正確な数の把握はされていなかった。最近の多数例の検討で、TAMの死亡例が20～30%みられることが報告された。これまで新生児専門医と小児血液専門医で別々に行なわれていたTAMの診断と治療が、平成21年度から開始され、23年度までの班研究により日本小児血液学会の疾患登録システムと新生児側のサーベイランス等により全体像も把握できるようになった。さらに、昨年度開始された日本小児血液学会のシステム等を用いたTAMの登録と重症例に対する観察研究は順調に進んでいる。また、重症例の抽出と病態解明のために、マーカー、染色体、GATA1、網羅的ゲノムアレイによる解析と次世代シーケンサーによる解析を開始し、TAMに関連する遺伝子の異常が把握できるようになった。GATA1遺伝子について、平成22年度はGATA1の高発現と低発現変異群に分類すると低発現変異群が高率に白血病化することを明らかにした。平成23年度は2種類のGATA1内部欠失変異(GATA1ID)を6例のTAM患者で見出した。多くのGATA1変異は第2エクソンに存在するが、これらの症例では第3エクソンに存在し、alternative splicingが生じていた。その結果、43(GATA1 ID type-1)あるいは15アミノ酸の内部欠損(GATA1 ID type-2)が生じていた。さらに、これらをML-DS細胞株やGATA1の発現を欠いたマウスの胎児巨核球前駆細胞にレトロウイルス・ベクターを用いて発現させても、GATA1sと同様に、その増殖を抑制できなかった。興味深いことに、これらのGATA1変異蛋白はいずれも、正常な赤血球造血に不可欠なGATA1のRB結合モチーフを欠いており、TAM発症の仕組みの解明に重要な示唆を与えられた。また、平成23年度からのNOGマウスの検討で、マウスにTAM細胞の移植が可能となり、今後TAMの発症機序の解明に貢献できると思われる。登録が開始された多数の症例の保存細胞と血清の解析は、TAMでみられる高サイトカイン血症や肝線維症の機序やTAMの分子機構およびモザイク型ダウン症候群や正常児に発生したTAMの機序の解明に役立つ。また、TAMから白血病に進展する機序も明らかになり、白血病ひいては成人のがんの発生と進展機構の解明にも貢献すると思われる。

研究分担者氏名

伊藤悦朗 弘前大学医学部小児科 教授  
滝智彦 京都府立医科大学大学院医学研究科  
分子診断・治療医学講師  
大喜多肇 国立成育医療研究センター研究所  
小児血液・腫瘍研究部 分子病理研究室  
室長  
小川誠司 東京大学医学部附属病院 Cancer Board  
特任准教授  
菊地陽 帝京大学医学部小児科 教授  
村松秀城 名古屋大学医学部小児科 助教  
田村正徳 埼玉医科大学総合医療センター 教授  
塚本桂子 国立成育医療研究センター  
周産期診療部 新生児科 医員  
(平成23年度から)  
渡邊健一郎 京都大学医学部小児科 講師  
齋藤明子 名古屋医療センター臨床研究センター  
臨床疫学研究室 室長

A. 研究目的

ダウン症候群では新生児期に一過性に白血病様芽球が末梢血中に増加することがあり、一過性骨髄異常増殖症(transient abnormal myelopoiesis, TAM)と呼ばれている。その頻度は約10%(100人/年)とされているが、新生児期に発症するため新生児施設で診断、治療されることも多く、また自然治癒する予後良好な疾患と考えられていたため登録もされず、正確な数の把握はされていなかった。近年の多数例の検討で、死亡例が20～30%みられることが判明し、重症例を診断するための診断基準も、重症例に対する標準的治療もまだ確立していなかった。近年、重症例に対して少量シタラビンによる治療の有効性が示されている。今後前方視的試験により国内のTAM症例の重症度の診断と予後を正確に把握する必要がある。TAMの登録システムを小児血液と新生児の側で立ち上げて全数把握ができるようになったので、重症例の診断基準を確立し、観察研究により標準的治療の確立を目指し、予後の改善と生存の質を向上させることが研究の目的である。

## B. 研究方法

### 1) 疾患登録システムの確立(図1)

#### ① 日本小児血液学会の登録システム

日本小児血液学会の疾患登録システムの中で TAM の登録システムを立ち上げ、これを用いて新生児科の医師も小児血液学会員を通してオンラインによる登録ができるようにした。この研究は日本小児白血病リンパ腫研究グループ(JPLSG)に平成 22 年度から設置された TAM 委員会が実施主体となって行われた。

#### ② 日本未熟児新生児学会の登録システム

A) 日本未熟児新生児学会の学会事業としての稀有疾患サーベイランスの利用

TAMは血液疾患ではあるが、新生児期に発症する疾患であり、新生児集中治療室(NICU)施設で診療することが多い。そして、NICU施設に小児血液専門医がいない場合には、日本未熟児新生児学会の稀有疾患サーベイランスで症例を把握することにし、運用を開始している。

#### B) サーベイランス非参加施設の調査

TAM 委員会が主導となって、前方視的調査が整備されつつあるが、実際に TAM 症例に最初に遭遇する機会が最も多いのは新生児医療の現場であり、この日本小児血液学会の疾患登録のみでは TAM 症例全数を把握することは困難な可能性がある。このような新生児医療現場において TAM 症例を有効に登録するシステムを構築することを目的とした。

#### C) 日本小児血液学会のアンケート調査

2003 年から 2005 年診断例に対する全国アンケート調査および 2006 年から 2008 年に小児血液学会疾患登録がなされた症例に対する二次調査の結果、解析可能であった計 153 例の調査結果について検討した。

#### D) TAM の臨床試験

平成22年に設置されたJPLSGのTAM委員会において計7回の検討を行い、TAMの実態解明を目的とした観察研究計画を立案した。GATA1変異を弘前大学小児科、表面マーカーを三重大学小児科、血球形態を名古屋大学小児科でそれぞれ中央診断として行い、末梢血中の微小残存腫瘍を三重大学小児科、サイトカインプロファイルを群馬県立小児医療センターでそれぞれ中央検査として行うことを盛り込んだ観察研究計画で、日本小児血液学会臨床研究審査委員会の承認を得て各施設に研究計画書を配布し、実施されている。

#### 2) 重症例の抽出と病態解析

また、重症 TAM 症例に対する治療に関しては、今回の研究計画では介入試験は時期尚早であるとして盛り込まれなかったが、新生児領域を中心に重症 TAM 症例に対する治療指針作成の要望が強いため、従来行われてきて報告のあるものについてその内容をまとめて、推奨治療という形で日本小児血液学会雑誌に総説として呈示した(1 村松秀城他、日小血会誌 25:179-194, 2011)。

#### ① 染色体・遺伝子解析

TAMの経過後に発症した染色体異常を有する急性巨

核芽球性白血病(AMKL)症例と骨髄異形成症候群(MDS)症例の各1例のDNAを用いて、Affymetrix社のGenome-Wide Human SNP Array 6.0によりゲノムコピー数の増減を検討した。コピー数の変化が生じている部位に存在する遺伝子と融合する遺伝子を、cDNAバブルPCR法、inverse PCR法などを用いて同定を試みる。

#### ② GATA1 遺伝子等の解析

これまでに全国から弘前大学小児科に集められた 100 例以上の TAM の臨床検体の遺伝子解析を行った。末梢血から DNA および RNA を抽出し、TAM のほとんどの症例で遺伝子変異が検出される GATA1 遺伝子を解析した。

#### ③ 網羅的ゲノム解析

TAM 11 例および AMKL 5 例の DNA を用いて、ヒト全エクソン領域をターゲットとするビオチン化された cRNA (Agilent 社 SureSelect ®)を用いて濃縮したのち、高速シーケンサー(illumina 社 GA IIx, Hiseq 2000)で解析を行った。寛解期に採取した末梢血由来の DNA を自己正常検体として、TAM あるいは AMKL における腫瘍細胞特異的な変異を検出した。

#### ④ マーカー解析

TAMの白血球のマーカー解析の発現状況について、末梢血、骨髄、臍帯血を全血法により蛍光3~10重染色し、Beckman-Coulter社のフローサイトメトリーFC500(2レーザー・5カラー)およびGallios(3レーザー・10カラー)を用いて解析し、3カラー(CD45-gating+2カラー)、5カラー(CD45-gating+4カラー)、10カラー(CD45-gating+9カラー)のそれぞれの解析の精度について比較を行なった。解析後の残余白血球の保存法について検討した。

#### ⑤ NOG マウス

TAM細胞はin vitroで維持することは困難で、十分に病態を再現できている遺伝子改変マウスモデルの報告も限られている。本研究は TAM の病態、AMKL への移行のメカニズムを解明し治療法を開発するため、高度免疫不全マウス NOG マウスを用いてヒト化マウスを作成し、新たな疾患解析モデルを確立することを目的とする。

保護者の同意が得られた患者の末梢血から単核球を分離して、NOG マウスに尾静脈より移植した。経時的にマウス骨髄における患者由来TAM細胞のキメリズムをフローサイトメトリーで解析した。生着した細胞については、形態、表面抗原、GATA1 遺伝子変異、染色体を調べ、患者末梢血球の TAM 細胞と同一であることを検討した。

#### ⑥ iPS 細胞

東京大学医科学研究所の辻浩一郎准教授とダウン症候群および TAM 細胞からの iPS 細胞作成につき研究を開始した。

#### 3) 細胞保存

マーカー解析後の余剰検体の細胞を保存するために国立成育医療研究センター内に TAM 患児の末梢血由来の余剰検体の保管システムを構築した。これまでの成育の検体保存システムと可能なかぎり統一した手順を採用することにより効率良い検体保存システムを目指して作成した。

(倫理面への配慮)

本研究事業で行われる臨床試験は、日本小児血液学会臨床研究審査委員会の承認の後、各施設の倫理委員会の承認を得て実施している。本研究で行うゲノム解析は、政府の定める各種倫理指針に準拠し、参加研究施設の倫理委員会の審査・承認を得て行われた。

またJPLSGのもとで行なわれる観察研究は、文書による説明同意を行い、同意の得られた症例のみが観察研究の対象となる。また、連結可能匿名化により、症例の登録・追跡調査を行うことにより、対象症例の個人情報外部に流出する危険を限りなくゼロにする配慮をしている。また、研究の安全性を担保するため、本研究は介入試験における効果安全性評価委員会の役割をもつものとして JPLSGの倫理委員会の監視の下に行われている。

## C. 研究結果

### 1) 疾患登録システムの確立(図1)

①日本小児血液学会の登録システムとTAMの観察研究  
2006年から日本小児血液学会で始まったオンラインによる登録システムにTAMの項目を入れたことにより患者数把握が可能になった。

昨年設置されたJPLSGのTAM委員会において計7回の検討を行い、TAMの実態解明を目的とした観察研究計画を立案し、日本小児血液学会臨床研究審査委員会の承認を得て各施設に研究計画書を配布し、2011年3月から研究を開始した。2012年2月15日までに76施設で倫理委員会承認済みであり、24症例が登録されている。

### ②日本小児血液学会疾患登録例のアンケート調査

初診時白血球数の中央値は37,800/ $\mu$ L(4,400- 356,900)、在胎週数の中央値は37週(27-40)であった。31例(20%)が診断後9ヶ月以内に死亡した。少量シタラビン療法を施行した症例は28例(18%)であった。投与量および投与期間の中央値はそれぞれ、0.95 mg/kg/day(0.4-3.1 mg/kg/day)、7日間(2-15日間)であった。白血球数100,000/ $\mu$ L以上の症例に限定したサブグループ解析の結果、診断後10日以内に治療開始された症例の予後は有意に予後良好であった(1年全生存率66.1  $\pm$  13.9% (n = 13) vs. 33.3  $\pm$  8.6% (n = 30);  $p$  = 0.035、図2)。少量シタラビンを投与した28例のうち、3例(10%)で腫瘍崩壊症候群を発症し、高K血症、敗血症、多臓器不全によりそれぞれ死亡した。

### ③日本未熟児新生児学会の登録システム

A)日本未熟児新生児学会の学会事業としてのサーベイランス

2010年3月より日本未熟児新生児学会のサーベイランス事業が開始された。今後3年間の予定で全国120の主要な新生児集中治療室(NICU)のあるモニター施設から症例登録があることになる。2010年度は21例の報告があり、16例について二次調査が終了している。2011年度は11月末までで16例の報告がある。直近の報告も含まれているため二次調査が終了しているものは半数の8

例である。二次調査の終了した24例中7例に化学療法が行われている。死亡例は4例で、うち3例に対して化学療法が施行されていたことが判明した。

## B) サーベイランス非参加施設

アンケート回収率は40.0%で、各NICU入院数に対するダウン症候群の割合は1.3%、そのうちの8.6%がTAMであった。TAM症例の日本小児血液学会疾患登録率は28.7%であった。また、これらの施設のうち、相談可能な小児血液専門医がいる施設は約半数であった。

### <2次調査票の検討>

A)早期死亡危険因子…2次調査票が得られた79例について詳細に検討した。生後6カ月以内の早期死亡例は19例(24%)であった。早期死亡に関連する因子について、カットオフ値を用いて多変量解析を行った。統計学的に有意と判断された因子は、出血症状あり、LDH 1200IU/L以上、末梢血白血球数10万/ $\mu$ L以上で、腹水ありが関連する傾向がみられた。

B)少量シタラビン療法…施行例は14例で、増加する傾向があった。開始日齢中央値9[範囲1-50]から、シタラビン1.0 $\pm$ 0.5mg/kg/日を6 $\pm$ 2日間投与された。副作用は、貧血、好中球・血小板減少、凝固異常などであった。TAMに対して、交換輸血・ステロイド・化学療法など何らかの介入を要した症例で検討すると、少量シタラビン療法はOR7.2[95%CI: 1.2-62.0]( $p$ =0.0277)で、生存に寄与していた。生存曲線の検討でも、 $p$ =0.0193で少量シタラビン療法あり群のほうが生存率が良好であった。

## 2) 重症例の抽出と病態解析

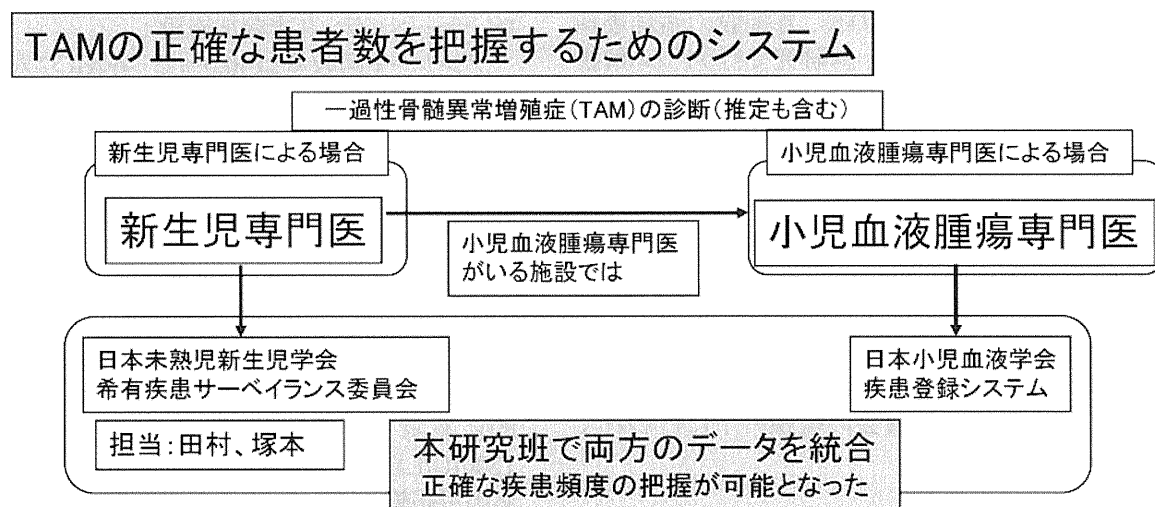
### ①染色体・遺伝子解析

TAMおよびAMKLの両方の時期にder(7)t(1;7)(q25;p15)を有した症例のAMKL細胞のSNPアレイ解析では、1q25および7p15領域でのゲノムコピー数の変化が確認された。1q25領域のコピー数が変化していた箇所近傍には3つの遺伝子が存在し、そのうちの1つは白血病との関連が知られている遺伝子であった。存在した3つの遺伝子のどれかが染色体転座に関与していると考え、cDNAバブルPCR法、inverse-PCR法などを用いて相手遺伝子の同定を試みている。現時点で相手遺伝子の同定には成功していないが、引き続き解析を行っている。一方、t(7;11)(p13;p14)を有するMDS症例では、染色体分析での切断点に相当する箇所にはコピー数の変化は観察されなかった。

### ②GATA1遺伝子の解析

2003年から2010年までに106例のTAMの臨床検体を収集し、GATA1遺伝子の解析を行った。GATA1変異はそのうち99例に検出された。GATA1 cDNAの解析では、ほとんどがN末端の83アミノ酸を欠いたGATA1蛋白(GATA1s)のみが発現する変異であった。しかし、6例のTAM患者で、129塩基あるいは45塩基がin frameで欠失し、84番目のメチオニンを含む43(GATA1 ID type-1)あるいは15アミノ酸の内部欠損(GATA1 ID type-2)蛋白が発現していると推定された。Western blot解析により、GATA1 ID type 1変異をもつ2例のTAM細

図1



**TAMの診断基準、治療指針の作成のためのシステム**

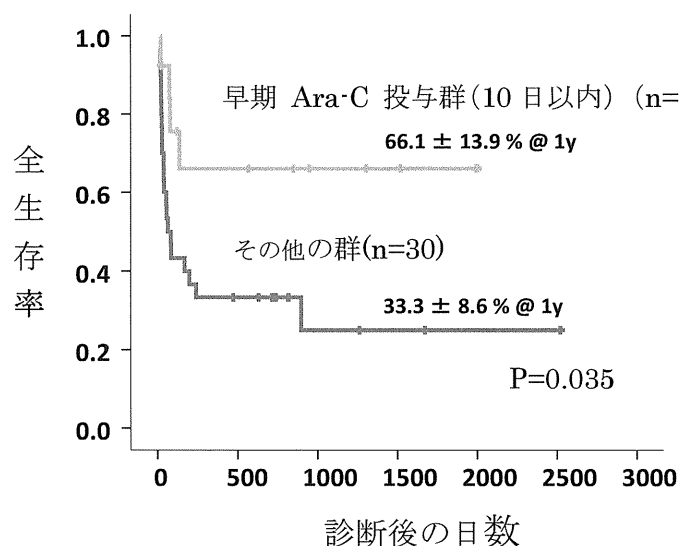
日本小児白血病リンパ腫研究グループ(JPLSG)  
TAM委員会

ダウン症候群に合併したTAMに対する多施設共同観察研究  
(研究計画書→平成22年度早期に日本小児血液学会研究  
審査委員会に提出し了承され、登録を開始した)

- ・診断基準の作成につながる因子の抽出
- ・治療指針の作成につながるデータの収集

- ・中央診断: 末梢血 *GATA1* 解析、
- ・末梢血マーカー診断→(残細胞保存)
- ・血清: サイトカインの解析

図2 白血球数 10 万以上の症例の少量シタラビン療法の有無による Kaplan-Meier 解析



胞で、GATA1 ID蛋白の発現を確認することができた。次に、genomic DNAの解析から、これらの症例では、2から21塩基の挿入あるいは欠失が第3エクソンに存在することが明らかになった。GATA1遺伝子のmini-geneを用いた遺伝子導入実験を用いて、これらの症例では変異のためにalternative splicingが生じていることが証明された。

GATA1 IDの機能解析を解析するために、一過性の遺伝子導入実験を行った。その結果、GATA1sは、転写活性化能が正常のGATA1に比べ約60%に低下していたが、GATA1 IDは活性低下は認められなかった。さらに、GATA1 IDをML-DS細胞株やGATA1の発現を欠いたマウスの胎児巨核球前駆細胞にレトロウイルス・ベクターを用いて発現させた。GATA1を発現させると、巨核球の増殖は著しく抑制されたが、IDを発現させても巨核球の異常増殖を抑制することはできなかった。

### ③ 次世代シーケンサーによる解析

TAMでは症例あたり平均して1.5個、AMKLでは平均して7個のsomatic mutationが同定された。AMKLではこれまでにGATA1変異に加えてこれまでも報告があったTP53遺伝子のなど変異も同定されたが、多くはAMKLで報告のない遺伝子変異だった。

### ④ マーカー解析

TAM患児8例の末梢血および臍帯血の白血球球マーカー解析を行なった。TAMの芽球に特徴的なマーカー発現は、骨髄球系のCD33に加えて、CD7, CD117, CD34, CD244, CD56と考えられた。CD41, CD42bの巨核球・血小板系抗原およびCD36, CD61の関連抗原発現の状況は多様であり、必ずしも陽性でない症例が認められた。3カラー、5カラー、10カラー解析の比較を行なったところ、10カラー解析でも抗体の組合せを工夫することにより、蛍光補正や抗体結合の干渉などの問題もなく、精度の高い解析が可能であり、さらに同時に多くの抗原を検出することによって、抗体の相互の発現状況について把握することが可能であった。

### ⑤ NOGマウス

現在までに10例のTAM患者検体を移植し、うち3例で生着を確認した。いずれも生着したヒト細胞は、形態、フローサイトメトリーによる表面抗原解析、GATA1遺伝子変異解析で患者検体と同一の特徴を示していた。生着した細胞は移植後12週と長期に渡りNOGマウス内で維持が可能であった。3例中1例では、生着した細胞を別のNOGマウスに移植し継代することが可能であった。

### 3) 細胞保存

検体保存は、患者ひとりにつき末梢血由来のTAM芽球検体を最大5本保存し、検査後の検体は-80℃で凍結、液体窒素タンクで保管した。検体1個につき個別の保存用匿名化番号(乱数)を発行し、登録研究の登録番号、検査施設整理番号とは異なる独自の番号で管理し、保存用匿名化番号は、検体保存施設である国立成育医療研究センター研究所で発行し、検査担当施設に事前に送付され、検査担当施設で検体チューブに添付し、検体の保存用匿名化番号、種類、量、保管場所等

は専用の検体情報シートにて管理した。検査担当施設に、一定数の検体が集まった時点で、検体と情報を記入した検体情報シートを検体保存施設に送付する予定である。

### D. 考察

これまでの研究班の活動により新生児科医師が日本小児血液学会の疾患登録システムを用いることによりTAMの全体像の把握が可能となり、これまで診療する医師により分断されていたTAMの診断と治療が統一される画期的なことになった。また、このシステムに登録されていない新生児側の症例については、日本未熟児新生児学会の希有疾患サーベイランス委員会の対象疾患として承認されたので、これまで把握ができなかった新生児施設のみに入院したTAM症例も把握できるようになった。実際はサーベイランス事業は始まったばかりで報告数が少ないのが課題であり、今後さらに学会等で啓蒙する必要がある、平成23年8月に開催された第114回日本小児科学会でもTAMのシンポジウムを開催し(林班長が座長)、本年(平成24年)7月の周産期新生児学会(田村班員が会長)でも産科、新生児科向けのシンポジウムを開催する予定である。TAMの場合GATA1遺伝子の異常がこれまで報告されている。しかし、今回二次調査を行った24例中10例では遺伝子異常の検索が行われておらず、TAMの診療について地域間、施設間の均てん化を測っていく必要があると考えられる。

#### <日本小児血液学会のアンケート調査>

少量シタラビン療法施行の副作用は全般には少なく、早期に治療介入を行うことで白血球数高値の症例において予後を改善しうる可能性が示された。一方、3例(10%)と無視できない割合で腫瘍崩壊症候群を合併することが判明した。今後、非常に白血球数が高値(30万/ $\mu$ L以上)の症例においては、交換輸血等により腫瘍量を減じること、ラスブリカーゼの使用の検討、電解質バランスおよび腎機能悪化に注意を十分に払って少量シタラビン療法を施行する必要があるものと考えられる。

#### <サーベイランス参加施設と非参加施設への調査>

今回、新生児期に発症し、日本小児血液学会の疾患登録されない症例を把握するために、新生児施設での登録事業、アンケートによる調査が重要であることが、再確認された。今後も、引き続き、①日本未熟児新生児学会希有疾患サーベイランス事業と、②サーベイランス非参加施設へのアンケート調査を通じて、実態の把握に努めるとともに、各関連学会等での発表や雑誌掲載、インターネットを介した情報提供などで、TAMの管理治療指針が、広く新生児科医に提供されることが望まれる。

#### <JPLSG TAM 委員会の観察研究>

今回の観察研究の開始により、日本のTAM症例の均質な情報が集積され、推奨治療の提示によりTAMに対する対応が統一して行われ、症例の把握と重症例の治療などが標準化されて行われるようになり、予後不良であったTAMの予後を改善することができ、死亡例を



減少させるのみならず、重症例の生存の質(QOL)を改善し、長期入院する患者が少なくなり、経済的効果も得られると思われる。

少量シタラビン療法施行例の検討では、副作用は少なく、早期に治療介入を行うことで白血球数高値の症例において予後を改善しうる可能性が示された。今後、ハイリスク TAM に対する前向き治療研究による確認が必要である。

#### <細胞を用いた研究>

**マーカー解析では**、CD244は一般にはNK細胞、細胞傷害性T、単球のマーカーとされているが、骨髄の非腫瘍性骨髄系細胞の一部にも陽性であることが明らかになり、未分化な骨髄球にも発現していることが示唆された。MRD解析を考慮した場合、末梢血中におけるTAM芽球の検出に関しては、CD34やCD117等、通常末梢血白血球では発現を認めない抗原を指標に追跡する方法が最も確実であり、これらの抗原の発現を認めない症例の場合には、CD33、CD7、CD244、CD56の中から、各症例の初発時のマーカー所見を基本に、末梢血中の正常白血球と区別可能な抗体の組み合わせを選択する方法が最も現実的で確実と考えられた。

TAM 患児から採取可能な検体量は非常に限られている。そのため、マーカー解析では、マルチカラー解析によって少量の検体で多数の抗原に対する精密かつ詳細な解析を行ない、多くの情報を収集するとともに、少しでも多くの検体を残して有効に保存し、将来的な基礎研究に活用するために工夫している。

**NOG マウスでは**、海外でTAM 細胞を別の免疫不全マウスの骨髄内に移植をした報告はあるが、十分な生着は得られていない(Leukemia, 2010;24:1012-7)。今回の我々の検討では、TAM の中には NOG マウスの骨髄環境で長期に維持できるものが存在することが示された。この系を用いれば、TAM の病態、AMKL 発症機構の解析が可能になると考えられた。

**染色体遺伝子異常の解析では**、同一症例での TAM および AMKL に共通して観察された転座切断点近傍に存在する遺伝子の中に、TAM および AMKL の発症に関与する遺伝子が存在する可能性を考え解析を行っている。データベース上にはこの症例と同一の染色体異常は存在しなかったが、いずれか一方の切断点を有する症例は複数存在していた。このような症例の切断点には共通の遺伝子に関与している可能性が示唆される。近年、染色体転座関連遺伝子が、染色体転座を伴わない変異によってさまざまな悪性腫瘍に関与していることが知られている。このことは、染色体転座を手掛かりとした関連遺伝子の同定が、染色体転座を有さない症例の腫瘍化のメカニズムの解明にも役立つことを示唆している。

**次世代シーケンサーの解析では**、TAM 検体では変異数は 1.5 個と比較的少なく、これまで考えられていた trisomy 21 に加えて、GATA1 遺伝子変異が起こることにより TAM を発症するというモデルを裏付ける結果となった。一方、AMKL では GATA1 遺伝子変異に加えていく

つかの変異が同定され、現在、Sanger sequencing で validation を行い、今後さらに症例を増やして解析を行う必要がある。また、新たに同定された遺伝子変異については TAM、AMKL の発症にどのように関与しているか、あるいは多数例での頻度などについて、さらに詳細な検討の必要があると考えられた。

また、**TAM 検体では somatic mutation の候補が** AMKL 検体に比べて少なく、これまで考えられていた trisomy 21 (first event)に加えて、GATA1 遺伝子変異が起こる(second hit)ことにより TAM を発症し、TAM における GATA1 遺伝子異常に加えていくつかの遺伝子変異が蓄積して AMKL を発症するというダウン症候群における TAM、AMKL 発症のモデルを裏付けるものであると考えられた。今後さらに複数例で同様の解析を行って、同様の傾向がみられるか検討する必要がある。また、GATA1 遺伝子以外に同定された変異遺伝子については TAM、AMKL の発症にどのように関与しているか、あるいは複数症例で共通する遺伝子変異があるかなど、さらに詳細な検討の必要があると考えられた。

**GATA1 遺伝子の解析では**、GATA1s と IDs に共通して欠損している GATA1 の領域には、興味深いことに、正常な赤血球造血に不可欠な GATA1 の RB 結合モチーフが含まれていた。RB との結合が失われることが TAM の発症に重要であることが示唆され、今後詳細な検討を行う予定である。

**検体保存では**、TAMの登録システムの末梢血の細胞表面マーカーの余剰分を検体保存を行うことにより、これらの研究が推進されることが期待される。今後、この細胞保存システムを利用して次世代シーケンサーを用いて解析すれば、TAMでみられる高サイトカイン血症や肝線維症の機序やTAMの分子機構およびモザイク型ダウン症候群や正常児に発生したTAMの機序の解明に役立ち、TAMから白血病に進展する機序も明らかになり、小児白血病ひいては成人のがんの発生と進展機構の解明にも貢献すると思われる。

#### E. 結論

これまでの班活動により、中央診断による確実な症例の把握とそれらの症例の確実な追跡を目的とした前方視的登録による観察研究を開始できた。今後、この観察研究の蓄積により、より正確な情報が得られ、重症TAMの予後の改善につながる情報が得られるものと期待される。また新生児側の症例も把握できるシステムが確立したので、本邦のTAMの実態が明らかにされ、機序の解明や患者のQOLも改善されるものと思われる。細胞保存を利用した次世代シーケンサーの解析も始まり、近い将来、TAMの病態の解明が期待される。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

<2010年(平成22年)>

1. Kanezaki R, Toki T, Terui K, Xu G, Wang R, Shimada A, Hama A, Kanegane H, Kawakami K, Endo M, Hasegawa D, Kogawa K, Adachi S, Ikeda Y, Iwamoto S, Taga T, Kosaka Y, Kojima S, Hayashi Y, Ito E. Down syndrome and GATA1 mutations in transient abnormal myeloproliferative disorder: mutation classes correlate with progression to myeloid leukemia. *Blood*. 116 : 4631-4638, 2010
2. 林 泰秀. ダウン症候群に発症した transient abnormal myelopoiesis (TAM) への対応. *周産期医学*, 40 : 937-941, 2010
3. 川村眞智子, 菊地 陽. 特集: 新 WHO 分類 – MDS 委員会/白血病委員会ダウン症候群に関連した骨髄増殖症 -2008 WHO 分類より-日本小児血液学会雑誌 24 : 168-174, 2010
4. Kawamura M, Kaku H, Ito T, Funata N, Taki T, Shimada A, Hayashi Y. FLT3-internal tandem duplication, CD56 expression, and obstructive jaundice due to granulocytic sarcoma at relapse in a pediatric patient with t(8;21) acute myeloid leukemia. *Cancer Genet Cytogenet* 203 : 292-296, 2010
5. Taketani T, Taki T, Nakamura T, Kobayashi Y, Ito E, Fukuda S, Yamaguchi S, Hayashi Y. High frequencies of simultaneous FLT3-ITD, WT1 and KIT mutations in hematological malignancies with NUP98-fusion genes. *Leukemia*. 24 : 1975-1977, 2010
6. Shiba N, Kanazawa T, Park MJ, Okuno H, Tamura K, Tsukada S, Hayashi Y, Arakawa H. NOTCH1 mutation in a female with myeloid/NK cell precursor acute leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 55 : 1406-1409, 2010
7. Mizushima Y, Taki T, Shimada A, Yui Y, Hiraumi Y, Matsubara H, Watanabe M, Watanabe K, Kamitsuji Y, Hayashi Y, Tsukimoto I, Kobayashi R, Horibe K, Tawa A, Nakahata T, Adachi S. Prognostic significance of the BAALC isoform pattern and CEBPA mutations in pediatric acute myeloid leukemia with normal karyotype: a study by the Japanese Childhood AML Cooperative Study Group. *Int J Hematol*. 91 : 831-837, 2010
8. Shiba N, Kato M, Park MJ, Sanada M, Ito E, Fukushima K, Sako M, Arakawa H, Ogawa S, Hayashi Y. CBL mutations in juvenile myelomonocytic leukemia and pediatric myelodysplastic syndrome. *Leukemia*. 24 : 1090-1092, 2010
9. Muramatsu H, Makishima H, Jankowska AM, Cazzolli H, O'Keefe C, Yoshida N, Xu Y, Nishio N, Hama A, Yagasaki H, Takahashi Y, Kato K, Manabe A, Kojima S, Maciejewski JP. Mutations of E3 ubiquitin ligase Cbl family members but not TET2 mutations are pathogenic in Juvenile Myelomonocytic Leukemia. *Blood* 115 : 1969-1975, 2010
10. Sugimoto Y, Muramatsu H, Makishima H, Prince C, Jankowska AM, Yoshida N, Xu Y, Nishio N, Hama A, Yagasaki H, Takahashi Y, Kato K, Manabe A, Kojima S, Maciejewski JP. Spectrum of molecular defects in juvenile myelomonocytic leukaemia includes ASXL1 mutations. *Brit J of haematol* 150 : 83-87, 2010
11. Yamashita Y, Yuan J, Suetake I, Suzuki H, Ishikawa Y, Choi YL, Ueno T, Soda M, Hamada T, Haruta H, Takada S, Miyazaki Y, Kiyoi H, Ito E, Naoe T, Tomonaga M, Toyota M, Tajima S, Iwama A, Mano H. Array-based genomic resequencing of human leukemia. *Oncogene*. 29 : 3723-3731, 2010.
12. Aikawa Y, Katsumoto T, Zhang P, Shima H, Shino M, Terui K, Ito E, Ohno H, Stanley ER, Singh H, Tenen DG and Kitabayashi I. PU.1-mediated upregulation of *M-CSFR* is critical for MOZ-leukemia stem cell potential. *Nature Medicine*. 16 : 580-585, 2010.
13. Ogawa S, Shih LY, Suzuki T, Otsu M, Nakauchi H, Koeffler HP, Sanada M. Deregulated Intracellular Signaling by Mutated c-CBL in Myeloid Neoplasms. *Clin Cancer Res*. 16 : 3825-3831, 2010
14. Ogawa S, Sanada M, Shih LY, Suzuki T, Otsu M, Nakauchi H, Koeffler HP. Gain-of-function c-CBL mutations associated with uniparental disomy of 11q in myeloid neoplasms. *Cell Cycle*. 9 : 1051-1056, 2010

<2011年度(平成23年)>

15. 村松秀城、菊地陽. 一過性骨髄異常増殖症(TAM)の治療戦略. *日本小児血液学会雑誌* 25: 179-184, 2011
16. Takita J, Yoshida K, Sanada M, Nishimura R, Okubo J, Motomura A, Hiwatari M, Oki K, Igarashi T, Hayashi Y, Ogawa S. Novel splicing factor mutations in juvenile myelomonocytic leukemia. *Leukemia*. (in press)
17. Yokoyama T, Toki T, Aoki Y, Kanezaki R, Park MJ, Kanno Y, Takahara T, Yamazaki Y, Ito E, Hayashi Y, Nakamura T. Identification of TRIB1 R107L gain-of-function mutation in human acute megakaryocytic leukemia. *Blood* 119 : 2608-2611, 2012
18. Shiba N, Taki T, Park MJ, Nagasawa M, Kanazawa T, Takita J, Ohnishi H, Sotomatsu M, Arakawa H, Hayashi Y. CBL mutation in childhood therapy-related leukemia. *Leukemia* 25 : 1356-1358, 2011
19. Oki K, Takita J, Hiwatari M, Nishimura R, Sanada M, Okubo J, Adachi M, Sotomatsu M, Kikuchi A, Igarashi T, Hayashi Y, Ogawa S. IDH1 and IDH2 mutations are rare in pediatric myeloid malignancies. *Leukemia* 25 : 382-384, 2011
20. Yoshida K, Sanada M, Shiraishi Y, Nowak D, Nagata Y, Yamamoto R, Sato Y, Sato-Otsubo A, Kon A, Nagasaki M, Chalkidis G, Suzuki Y, Shiosaka M, Kawahata R, Yamaguchi T, Otsu M, Obara N, Sakata-Yanagimoto M, Ishiyama K, Mori H, Nolte F, Hofmann WK, Miyawaki S, Sugano S, Haferlach C, Koeffler HP, Shih LY, Haferlach T, Chiba S, Nakauchi H, Miyano S, Ogawa S. Frequent pathway mutations of splicing machinery in myelodysplasia. *Nature*. 478 : 64-69, 2011
21. Takagi M, Shinoda K, Piao J, Mitsuiki N, Matsuda

- K, Muramatsu H, Doisaki S, Nagasawa M, Morio T, Kasahara Y, Koike K, Kojima S, Takao A, Mizutani S. Autoimmune lymphoproliferative syndrome-like disease with somatic KRAS mutation. *Blood* 117 : 2887-2890, 2011
22. Takita J, Chen Y, Okubo J, Sanada M, Adachi M, Ohki K, Nishimura R, Hanada R, Igarashi T, Hayashi Y, Ogawa S. Aberrations of NEGR1 on 1p31 and MYEOV on 11q13 in neuroblastoma. *Cancer Sci* 102 : 1645-1650, 2011
23. Sekimizu M, Sunami S, Nakazawa A, Hayashi Y, Okimoto Y, Saito AM, Horibe K, Tsurusawa M, Mori T. Chromosome abnormalities in advanced stage T-cell lymphoblastic lymphoma of children and adolescents: a report from Japanese Paediatric Leukaemia/Lymphoma Study Group (JPLSG) and review of the literature. *Br J Haematol.* 154 : 612-617, 2011
24. Yoshida K, Sanada M, Kato M, Kawahata R, Matsubara A, Takita J, Shih LY, Mori H, Koefler HP, Ogawa S. A nonsense mutation of IDH1 in myelodysplastic syndromes and related disorders. *Leukemia.* 25 : 184-186, 2011
25. Takita J, Chen Y, Okubo J, Sanada M, Adachi M, Ohki K, Nishimura R, Hanada R, Igarashi T, Hayashi Y, Ogawa S. Aberrations of NEGR1 on 1p31 and MYEOV on 11q13 in neuroblastoma. *Cancer Sci.* 102 : 1645-1650, 2011.
26. Ogawa S, Takita J, Sanada M, Hayashi Y. Oncogenic mutations of ALK in neuroblastoma. *Cancer Sci.* 2011;102 : 302-308.
27. Isome K, Matsubara K, Taki T, Nigami H, Yura K, Iwata A, Wada T, Taniwaki M, Fukaya T. Spinal cord compression by epidural involvement over 21 vertebral levels in acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 33: 153-157, 2011
28. Shima H, Tokuyama M, Tanizawa A, Tono C, Hamamoto K, Muramatsu H, Watanabe A, Hotta N, Ito M, Kurosawa H, Kato K, Tsurusawa M, Horibe K, Shimada H. Distinct impact of imatinib on growth at prepubertal and pubertal ages of children with chronic myeloid leukemia. *J Pediatr* 159 : 676-681, 2011
29. Nishio N, Takahashi Y, Tanaka M, Xu Y, Yoshida N, Sakaguchi H, Doisaki S, Hama A, Muramatsu H, Shimada A, Kojima S. Aberrant phosphorylation of STAT5 by granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in infant cytomegalovirus infection mimicking juvenile myelomonocytic leukemia. *Leukemia Res* 35 : 1261-1264, 2011
30. Muramatsu H, Takahashi Y, Shimoyama Y, Doisaki S, Nishio N, Ito Y, Hama A, Shimada A, Yagasaki H, Ito M, Kojima S. CD20-negative Epstein-Barr virus-associated post-transplant lymphoproliferative disease refractory to rituximab in a patient with severe aplastic anemia. *Int J Hematol* 93 : 779-781, 2011
31. Muramatsu H, Takahashi Y, Sakaguchi H, Shimada A, Nishio N, Hama A, Doisaki S, Yagasaki H, Matsumoto K, Kato K, Kojima S. Excellent outcomes of children with CML treated with imatinib mesylate compared to that in pre-imatinib era. *Int J Hematol* 93 : 186-191, 2011
32. Ismael O, Shimada A, Hama A, Sakaguchi H, Doisaki S, Muramatsu H, Yoshida N, Ito M, Takahashi Y, Akita N, Sunami S, Ohtsuka Y, Asada Y, Fujisaki H, Kojima S. Mutations profile of polycythemia vera and essential thrombocythemia among Japanese children. *Pediatr Blood Cancer* (in press)
33. Hama A, Muramatsu H, Makishima H, Sugimoto Y, Szpurka H, Jasek M, O'Keefe C, Takahashi Y, Sakaguchi H, Doisaki S, Shimada A, Watanabe N, Kato K, Kiyoi H, Naoe T, Kojima S, Maciejewski JP. Molecular lesions in childhood and adult acute megakaryoblastic leukaemia. *Brit J Haematol* 156 : 316-325, 2012
34. Shiba N, Hasegawa D, Park MJ, Murata C, Matsubara A, Ogawa C, Manabe A, Arakawa H, Ogawa S, Hayashi Y. CBL mutation in chronic myelomonocytic leukemia secondary to familial platelet disorder with propensity to develop acute myeloid leukemia (FPD/AML). *Blood* 119 : 2612-2614, 2012
35. Kuramitsu M, Sato-Otsubo A, Morio T, Takagi M, Toki T, Terui K, RuNan W, Kanno H, Ohga S, Ohara A, Kojima S, Kitoh T, Goi K, Kudo K, Matsubayashi T, Mizue N, Ozeki M, Masumi A, Momose H, Takizawa K, Mizukami T, Yamaguchi K, Ogawa S, Ito E, Hamaguchi I. Extensive gene deletions in Japanese patients with Diamond-Blackfan anemia. *Blood* 119 : 2376-2384, 2012
36. Shiba N, Park MJ, Taki T, Takita J, Hiwatari M, Kanazawa T, Sotomatsu M, Ishii E, Arakawa H, Ogawa S, Hayashi Y. CBL mutations in infant acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol* 156 : 672-674, 2012
37. Okubo J, Takita J, Chen Y, Oki K, Nishimura R, Kato M, Sanada M, Hiwatari M, Hayashi Y, Igarashi T, Ogawa S. Aberrant activation of ALK kinase by a novel truncated form ALK protein in neuroblastoma. *Oncogene* (in press)
38. Yamagishi M, Nakano K, Miyake A, Yamochi T, Kagami T, Tsutsumi A, Sato-Otsubo A, Muto S, Utsunomiya A, Yamaguchi K, Ogawa S, Watanabe T. Polycomb-mediated loss of miR-31 activates NIK-dependent NF- $\kappa$ B pathway in adult T-cell leukemia and other cancers. *Cancer Cell* 21 : 121-135, 2012
39. Shiba N, Taki T, Park MJ, Shimada A, Sotomatsu M, Adachi S, Tawa A, Horibe K, Tsuchida M, Hanada R, Tsukimoto I, Arakawa H, Hayashi Y. DNMT3A mutations are rare in childhood acute myeloid leukaemia, myelodysplastic syndromes and juvenile myelomonocytic leukaemia. *Br J Haematol* 156 : 413-414, 2012
40. Gotou M, Hanamura I, Nagoshi H, Wakabayashi M, Sakamoto N, Tsunekawa N, Horio T, Goto M, Mizuno S, Takahashi M, Suganuma K, Yamamoto H, Hiramatsu A, Watarai M, Shikami M, Imamura A, Mihara H, Taki T, Miwa H, Taniwaki M, Nitta M. Establishment of a novel human myeloid leukemia cell line, AMU-AML1, carrying t(12;22)(p13;q11) without chimeric MN1-TEL and with high expression

# 参考

<2009年(平成21年)>(フィジビリティスタディ期間)

41. 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.* 2009, 188:99-102.
42. 菊地陽. ダウン症候群と transient abnormal myelopoiesis (TAM) について. *日小血会誌* 2009, 23:58-61.
43. 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.* 2009, 23 : 2197-2209.
44. 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.* 2009, 31 : 678-680.
45. 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.* 2009, 460 : 904-908.
46. 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.* 2009, 83 : 149-153.
47. 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.* 2009, 190 : 108-112.
48. 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.* 2009, 89 : 470-481.
49. 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.* 2009, 84 : 295-297.
50. 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.* 2009, 145:198-206.
51. 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.* 2009, 144: 917-929.
52. Toki T, Kanazaki R, Adachi S, Fujino H, Xu G, Sato T, Suzuki K, Tauchi H, Endo M and Ito E. The key role of stem cell factor/KIT signaling in the proliferation of blast cells from Down syndrome-related leukemia. *Leukemia.* 2009, 23:95-103.
53. Matsuda K, Sakashita K, Taira C, Tanaka-Yanagisawa M, Yanagisawa R, Shiohara M, Kanegane H, Hasegawa D, Kawasaki K, Endo M, Yajima S, Sasaki S, Kato K, Koike K, Kikuchi A, Ogawa A, Watanabe A, Sotomatsu M, Nonoyama S and Koike K. Quantitative assessment of PTPN11 or RAS mutations at the neonatal period and during the clinical course in patients with juvenile myelomonocytic leukaemia. *Br J Haematol.* 2010 (in press)
54. Hasegawa D, Manabe A, Yagasaki H, Ohtsuka Y, Inoue M, Kikuchi A, Ohara A, Tsuchida M, Kojima S, Nakahata T. on behalf of Japanese Childhood MDS Study Group Treatment of children with refractory anemia: the Japanese childhood MDS Study Group. *Pediatr Blood Cancer.* 2009, 53: 1011-1015.
55. Yoshida N, Yagasaki H, Yoshimi A, Takahashi Y, Xu Y, Hama A, Nishio N, Muramatsu H, Watanabe N, Matsumoto K, Kato K, Ueyama J, Inada H, Goto H, Yabe M, Mimaya J, Kikuchi A, Manabe A, Kojima S. Clinical features and prognostic impact of GM-CSF signaling pathway-related genes in juvenile myelomonocytic leukemia. *Pediatr Res.* 2009, 65: 334-340.
56. Matsumoto Y, Taki T, Fujimoto Y, Taniguchi K, Shimizu D, Shimura K, Uchiyama H, Kuroda J, Nomura K, Inaba T, Shimazaki C, Horiike S, Taniwaki M. Monosomies 7p and 12p and FLT3 internal tandem duplication: possible markers for diagnosis of T/myeloid biphenotypic acute leukemia and its clonal evolution. *Int J Hematol.* 2009, 89: 352-358.
57. 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*. 2009, 459:712-716.
58. 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*. 2009, 113:6584-6592.
  59. Ezaki S, Suzuki K, Kurishima C, Miura M, Moriwaki K, Arakawa H, Kunikata T, Sobajima H, Tamura M. Levels of catecholamines, arginine vasopressin and atrial natriuretic peptide in hypotensive extremely low birth weight infants in the first 24 hours after birth. *Neonatology*. 2009, 95:248-255.
- ## 2. 学会発表
- <2010 年(平成 22 年)>
1. 朴 明子, 外松 学, 林 泰秀. 肝機能障害を伴う TAM の臨床像について. 第 114 回小児血液腫瘍懇話会, 東京 2010.10.29
  2. 村松秀城, 菊地 陽, 林 泰秀, 川村眞智子, 小島勢二, 矢部みはる, 磯山恵一, 滝 智彦, 辻浩一郎, 土田昌宏, 真部 淳. ダウン症候群に合併した一過性骨髄異常増殖症 148 例の後方視的解析. 第 52 回日本小児血液学会総会・第 26 回日本小児がん学会学術集会, 大阪, 2010.12.17
  3. Muramatsu H, Hayashi Y, Kawamura M, Kojima S, Yabe M, Isoyama K, Taki T, Tsuji K, Tsuchida M, Manabe A, Ito E, Iwamoto S, Kato H, Sumie A, Taga T, Nomura K, Hasegawa D, Watanabe K, Kikuchi A. Low-dose cytosine arabinoside therapy for neonates with down syndrome (DS) and transient leukemia (TL). The 53rd ASH Annual Meeting and Exposition, Orlando, U.S.A. 2010.12.6
  4. Ito E, Kanezaki R, Toki T, Terui K, Wang RN, Toki T. Down syndrome and *GATA1* mutations in transient abnormal myeloproliferative disorder: mutation classes affect the phenotype of the disorder. 5<sup>th</sup> International Symposium on GATA factors. November 17-19, 2010, Sendai (invited speaker).
  5. 伊藤悦朗, 照井君典, 土岐力. TAM の分子診断 (シンポジウム: 小児血液疾患の分子診断の進歩とその臨床応用). 第 113 回日本小児科学会学術集会, 平成 22 年 4 月 23~25 日, 盛岡市.
  6. 伊藤加奈子, 本島由紀子, 山名啓司, 栗嶋クララ, 國方徹也, 森脇浩一, 側島久典, 田村正徳. 十二指腸閉鎖症を伴った一過性異常骨髄増殖症(TAM) の 1 例. 第 86 回埼玉県小児血液同好会, さいたま, 2010.12.2
  7. Toki T, Kanezaki R, Wang RN, Terui K, Hayashi Y, Miura M, Maeda M, Ito E. Internal deletions of transcription factor *GATA1* observed in transient abnormal myelopoiesis. 第 72 回日本血液学会学術集会, 横浜, 2010.9.25
  8. 鮫島希代子, 丸山健一, 林 泰秀. ダウン症候群グループ診療のとりくみ. 第 185 回日本小児科学会群馬地方会講話会, 前橋, 2010.11.28
  9. 朴 明子, 加藤元博, 清河信敬, 滝田順子, 真田 昌, 小川誠司, 林 泰秀. 小児 T 細胞性急性リンパ性白血病における網羅的ゲノム解析. 第 113 回日本小児科学会学術集会, 岩手, 2010.4.24
  10. 柴 徳生, 加藤元博, 朴 明子, 真田 昌, 金澤崇, 黒澤秀光, 伊藤悦朗, 荒川浩一, 小川誠司, 林 泰秀. 若年性骨髄単球性白血病における CBL 遺伝子の解析. 第 113 回日本小児科学会学術集会, 岩手, 2010.4.24
  11. 滝田順子, 西村 力, 大木健太郎, 金兼弘和, 大喜多肇, 藤本純一郎, 菊地 陽, 林 泰秀, 五十嵐隆, 小川誠司. Ewing/PNET family における ALK 遺伝子の解析. 第 113 回日本小児科学会学術集会, 岩手, 2010.4.24
  12. 外松 学, 佐野弘純, 朴 明子, 山田佳之, 加藤政彦, 林 泰秀. 当科にて経験した血球貧食症候群 12 例の臨床的検討. 第 113 回日本小児科学会学術集会, 岩手, 2010.4.24
  13. 大木健太郎, 滝田順子, 西村 力, 加藤元博, 陳玉彦, 真田 昌, 菊地 陽, 林 泰秀, 五十嵐隆, 小川誠司. 神経芽腫における部分欠損型 ALK の活性化. 第 113 回日本小児科学会学術集会, 岩手, 2010.4.24
  14. 林 泰秀. 小児白血病の発症, 進展の分子遺伝学. 113 回日本小児科学会学術集会, 岩手, 2010.4.25
  15. 柴徳生, 加藤元博, 朴明子, 真田昌, 金澤崇, 福島啓太郎, 伊藤悦朗, 工藤寿子, 荒川浩一, 小川誠司, 林泰秀. 小児白血病と MDS における CBL と MPL 遺伝子の解析. 第 7 回北関東小児がんセミナー, 高崎, 2010.5.15
  16. 西村力, 滝田順子, 真田昌, 大久保淳, 大木健太郎, 加藤元博, 五十嵐隆, 林泰秀, 小川誠司. 難治性小児固形腫瘍における ALK 変異と臨床応用. 第 7 回北関東小児がんセミナー, 高崎, 2010.5.15
  17. Takita J, Nishimura R, Sanada M, Ohki K, Motohiro K, Chen YY, Kanegane H, Okita H, Fujimoto J, Kikuchi A, Igarashi T, Hayashi Y, Ogawa S. ALK gene aberrations in pediatric solid tumors. 第 6 回小児研究アジア学会, 台北, 2010.4.15
  18. Nishimura R, Takita J, Ohki K, Kato M, Chen YY, Sanada M, Kikuchi A, Igarashi T, Hayashi Y, Ogawa S. High resolution copy number analysis of Ewing sarcoma family of tumors using high-density SNP-genotyping microarrays. 第 6 回小児研究アジア学会, 台北, 2010.4.15
  19. 樋渡光輝, 滝田順子, 大久保淳, 西村 力, 大木健太郎, 内坂直樹, 安達正時, 真田 昌, 加藤啓輔, 五十嵐 隆, 林 泰秀, 小川誠司. 小児固形腫瘍における ALK 阻害剤を用いた抗腫瘍効果の検討. 第 69 回日本癌学会学術総会, 大阪,

2010.9.22

20. 大久保淳, 滝田順子, 大木健太郎, 西村 力, 内坂直樹, 安達正時, 真田 昌, 加藤啓輔, 林 泰秀, 五十嵐隆, 小川誠司. 胸膜肺芽腫における網羅的ゲノム解析. 第 69 回日本癌学会学術総会, 大阪, 2010.9.23
21. 滝田順子, 西村 力, 大木健太郎, 樋渡光輝, 大久保淳, 内坂直樹, 真田 昌, 大喜多肇, 藤本純一郎, 金兼弘和, 五十嵐隆, 林 泰秀, 小川誠司. 小児固形腫瘍における ALK 遺伝子の関与. 第 69 回日本癌学会学術総会, 大阪, 2010.9.23
22. 柴 徳生, 加藤元博, 朴 明子, 真田 昌, 花田良二, 伊藤悦朗, 荒川浩一, 小川誠司, 林 泰秀. 小児悪性造血腫瘍における CBL 遺伝子と MPL 遺伝子の変異解析. 第 69 回日本癌学会学術総会, 大阪, 2010.9.24
23. 朴 明子, 加藤元博, 清河信敬, 滝田順子, 小川誠司, 林 泰秀. 小児 T 細胞性造血器腫瘍における LEF1 遺伝子の異常. 第 69 回日本癌学会学術総会, 大阪, 2010.9.23
24. Oki K, Takita J, Hiwatari M, Nishimura R, Sanada M, Ohkubo J, Uchisaka N, Igarashi T, Hayashi Y, Ogawa S. Genome-wide scanning of pediatric acute myeloid leukemia using SNP-genotyping microarrays. 第 72 回日本血液学会学術集会, 横浜, 2010.9.24
25. Oki K, Takita J, Hiwatari M, Nishimura R, Sanada M, Ohkubo J, Uchisaka N, Igarashi T, Hayashi Y, Ogawa S. Mutations of IDH1 and IDH2 in pediatric acute myeloid leukemia. 第 72 回日本血液学会学術集会, 横浜, 2010.9.24
26. Shiba N, Kato M, Park MJ, Sanada M, Fukushima K, Kudo K, Hanada R, Ito E, Arakawa H, Ogawa S, Hayashi Y. Mutation analyses of CBL and MPL genes in childhood leukemia and myelodysplastic syndrome. 第 72 回日本血液学会学術集会, 横浜, 2010.9.26
27. Matsubara A, Kato M, Sanada M, Takita J, Chiba S, Hayashi Y, Kobayashi Y, Watanabe T, Yoshino T, Koeffler JP, Bartram CR, Ogawa S. Genome-wide analysis using high-density SNP microarrays in various types of hematologic malignancies. 第 72 回日本血液学会学術集会, 横浜, 2010.9.25
28. Park MJ, Kato M, Kiyokawa N, Takita J, Ogawa S, Hayashi Y. Mutations of LEF1 gene in pediatric T cell acute lymphoblastic leukemia. 第 72 回日本血液学会学術集会, 横浜, 2010.9.25
29. 柴 徳生, 朴 明子, 林 泰秀. 小児急性白血病と骨髄異形成症候群における CBL 遺伝子の解析. 第 114 回小児血液腫瘍懇話会, 東京 2010.10.29
30. Park MJ, Kiyokawa N, Kato M, Suzuki N, Oda M, Hara J, Kobayashi R, Horibe K, Ogawa S, Hayashi Y. LEF1 gene mutations in childhood T-cell acute lymphoblastic leukemia and T cell non-hodgkin's lymphoma. The 53rd ASH Annual Meeting and Exposition, Orlando, U.S.A. 2010.12.6
31. Shiba N, Taki T, Park MJ, Nagasawa M, Takita J, Kato M, Kanazaw T, Sotomatsu M, Arakawa H, Hayashi Y. CBL mutations in therapy-related leukemia and infant leukemia. The 53rd ASH Annual Meeting and Exposition, Orlando, U.S.A. 2010.12.7
32. 西村 力, 滝田順子, 大木健太郎, 金兼弘和, 大喜多肇, 藤本純一郎, 陳 玉彦, 真田 昌, 五十嵐隆, 林 泰秀, 小川誠司. 小児固形腫瘍における ALK 遺伝子の解析. 第 52 回日本小児血液学会総会・第 26 回日本小児がん学会学術集会, 大阪, 2010.12.17
33. 大久保淳, 滝田順子, 大木健太郎, 西村 力, 内坂直樹, 安達正時, 真田 昌, 加藤啓輔, 林 泰秀, 小川誠司, 五十嵐隆. 高密度 SNP アレイを用いた胸膜肺芽腫における網羅的ゲノム解析. 第 52 回日本小児血液学会総会・第 26 回日本小児がん学会学術集会, 大阪, 2010.12.17
34. 佐野弘純, 嶋田 明, 村田知里, 朴 明子, 外松学, 滝 智彦, 田渕 健, 多和昭雄, 堀部敬三, 土田昌宏, 花田良二, 月本一郎, 林 泰秀. 急性骨髄性白血病における RAS 遺伝子変異と臨床像. 第 52 回日本小児血液学会総会・第 26 回日本小児がん学会学術集会, 大阪, 2010.12.18
35. 柴 徳生, 滝 智彦, 朴 明子, 長澤正之, 金澤崇, 外松 学, 荒川浩一, 林 泰秀. 治療関連白血病における CBL と RAS 遺伝子の解析. 第 52 回日本小児血液学会総会・第 26 回日本小児がん学会学術集会, 大阪, 2010.12.18
36. 吉田健一, 滝田順子, 西村 力, 安達正時, 大木健太郎, 大久保淳, 永田安伸, 真田 昌, 林 泰秀, 五十嵐隆, 小川誠司. 次世代シーケンサーを用いたエクソンシーケンスによる神経芽腫の標的分子の解析. 第 52 回日本小児血液学会総会・第 26 回日本小児がん学会学術集会, 大阪, 2010.12.18
37. 清河信敬, 犬飼岳史, 高橋浩之, 康 勝好, 杉田完爾, 真部 淳, 菊地 陽, 熊谷昌明, 小原 明, 林 泰秀, 土田昌宏. 東京小児がん研究グループ急性リンパ性白血病中央診断における Early T-cell precursor ALL のマーカーの特徴. 第 52 回日本小児血液学会総会・第 26 回日本小児がん学会学術集会, 大阪, 2010.12.18
38. 大木健太郎, 滝田順子, 樋渡光輝, 西村 力, 大久保淳, 安達正時, 真田 昌, 外松 学, 林 泰秀, 小川誠司, 五十嵐隆. 小児悪性腫瘍における Isocitrate dehydrogenase 1/2 の変異解析. 第 52 回日本小児血液学会総会・第 26 回日本小児がん学会学術集会, 大阪, 2010.12.18
39. 朴 明子, 清河信敬, 加藤元博, 鈴木信寛, 小田慈, 原 純一, 小林良二, 小川誠司, 堀部敬三, 林 泰秀. T 細胞性急性リンパ性白血病における LEF1 遺伝子異常の解析. 第 52 回日本小児血液学会総会・第 26 回日本小児がん学会学術集会, 大阪, 2010.12.19
40. Kinoshita A, Miyachi H, Matsushita H, Taki T, Yabe

- M, Kiyokawa N, Terui K, Ohta H, Deguchi T, Takahashi H, Taga T, Hayashi Y, Tawa A, Adachi S, Tsurusawa M, Horibe K. A rapid approach for the integrated central review of acute myeloid leukemia diagnosis in a nationwide clinical trial for children. 52nd Annual Meeting of the American Society of Hematology, Orlando, December 4-7, 2010
41. Takita J, Nishimura R, Sanada M, Ohki K, Kato M, Chen Y, Kanegane H, Okita H, Fujimoto J, Kikuchi A, Igarashi T, Hayashi Y, Ogawa S: ALK gene aberrations in pediatric solid tumors. The 6th Congress of Asian Society for Pediatric Research & 51st Annual Meeting of Taiwan Pediatric Association, Taipei, Taiwan, April 15 ~18, 2010
- <2011 年(平成 23 年)>
42. 小川誠司, 加藤元博, 林 泰秀. TAM における遺伝学的基盤探索. 第 114 回日本小児科学会学術集会, 東京, 2011.8.12
  43. 土岐力, 伊藤悦朗. TAM にみられた GATA1 遺伝子異常の最近の話題(シンポジウム: ダウン症候群に発症する一過性骨髄異常増殖症(TAM)). 第 114 回日本小児科学会学術集会, 2011.8.12~14, 東京.
  44. 村松秀城, 菊地 陽, 林 泰秀, 真部 淳. ダウン症候群に合併した一過性骨髄異常増殖症 153 例の後方視的解析. 第 114 回日本小児科学会学術集会, 東京, 2011.8.12
  45. 塚本桂子, 伊藤祐司, 林 泰秀, 田村正徳. ダウン症候群にみられる一過性骨髄異常増殖症(TAM)についての新生児施設への調査. 第 114 回日本小児科学会学術集会, 東京, 2011.8.12
  46. Yoshida K, Toki T, Park MJ, Nagata Y, RuNan Wang, Shiraishi Y, Sanada M, Nagasaki M, Miyano S, Kanegane H, Kawakami K, Kato K, Hayashi Y, Ito E, Ogawa S. Whole exome analysis of transient abnormal myelopoiesis and acute megakaryocytic leukemia with Down syndrome. 第 73 回日本血液学会学術集会, 名古屋, 2011.10.15
  47. Toki T, Kobayashi E, Kanezaki R, RuNan Wang, Terui K, Kanegane H, Maeda M, Endo M, Mizuochi T, Adachi S, Hayashi Y, Shimizu R, Yamamoto M, Ito E. GATA1 Mutants lacking Rb-Binding motif observed in transient abnormal myelopoiesis in Down Syndrome. 第 54 回アメリカ血液学会, 米国・サンディエゴ 2011.12.9~13
  48. 鮫島希代子, 林 泰秀. ダウン症候群の診断告知に関するアンケート. 遺伝医学合同学術集会 2011, 京都, 2011.6.19.
  49. 鮫島希代子, 高木剛, 家坂直子, 竹中俊文, 丸山憲一, 林 泰秀, 尾崎 守. 出生前診断を行った 13 番染色体部分トリソミー、21 番染色体モノソミーの 1 例. 日本人類遺伝学会第 56 回大会, 第 11 回東アジア人類遺伝学会 2011.11.9-12
  50. 朴 明子, 外松 学, 林 泰秀. 肝機能障害を伴う TAM の臨床像について. 第 114 回日本小児科学会学術集会, 東京, 2011.8.12
  51. Toki T, Kobayashi E, Kanezaki R, Wang R, Terui K, Kanegane H, Maeda M, Koike T, Endo M, Adachi S, Hayashi Y, Shimizu R, Yamamoto M, Ito E. Novel GATA1 mutants with internal deletions in transient abnormal myelopoiesis in down syndrome. 第 73 回日本血液学会学術集会, 名古屋, 2011.10.15
  52. Yoshida K, Toki T, Park MJ, Nagata Y, Wang R, Shiraishi Y, Sanada M, Nagasaki M, Miyano S, Kanegane H, Kawakami K, Kato K, Kojima S, Hayashi Y, Ito E, Ogawa S. Whole exome analysis of transient abnormal myelopoiesis (TAM) and AMKL with down syndrome. 第 73 回日本血液学会学術集会, 名古屋, 2011.10.15
  53. 吉田健一, 土岐 力, 朴 明子, 永田安伸, 王 汝南, 白石友一, 真田 昌, 昆 彩菜, 佐藤亜依子, 長崎正朗, 宮野 悟, 金兼弘和, 川上 清, 加藤剛二, 小島勢二, 林 泰秀, 伊藤悦朗, 小川誠司. ダウン症候群に合併した一過性骨髄増殖症(TAM)および急性巨核芽球性白血病(AMKL)の全エクソシーケンス. 第 53 回日本小児血液・がん学会学術集会, 前橋, 2011.11.25
  54. 花田 勇, 照井君典, 土岐 力, 工藤 耕, 佐藤知彦, 神尾卓哉, 佐々木伸也, 高橋良博, 林 泰秀, 杉田完爾, 小島勢二, 小池健一, 小阪嘉之, 小林正夫, 伊藤悦朗. ダウン症候群関連 ALL の発症における JAK2、および CRLF2 遺伝子異常の解析. 第 53 回日本小児血液・がん学会学術集会, 前橋, 2011.11.27
  55. 清河信敬, 山田浩之, 康 勝好, 福島 敬, 真部 淳, 菊地 陽, 熊谷昌明, 小原 明, 林 泰秀, 土田昌宏. 10 カラーフローサイトメリー解析による小児白血病のマーカー診断. 第 114 回日本小児科学会学術集会, 東京, 2011.8.13
  56. 滝田順子, 西村 力, 安達正時, 大木健太郎, 大久保 淳, 樋渡光輝, 真田 昌, 林 泰秀, 小川誠司, 五十嵐 隆. 革新的ゲノム解析技術を用いた難治性小児固形腫瘍における発症分子機構の解明. 第 114 回日本小児科学会学術集会, 東京, 2011.8.12
  57. 西村 力, 滝田順子, 吉田健一, 白石友一, 川幡亮一郎, 永田安伸, 大久保淳, 真田 昌, 五十嵐隆, 林 泰秀, 宮野 悟, 小川誠司. 次世代シーケンサーによる神経芽腫のエクソーム解析. 第 70 回日本癌学会学術総会, 名古屋, 2011.10.4
  58. Kobayashi S, Taki T, Tsutsumi Y, Nagoshi H, Matsumoto Y, Kuroda J, Horiike S, Nishida K, Taniwaki M. Expression analysis of *BACH2*-related genes in B-cell malignancies. 第 70 回日本癌学会学術総会, 名古屋, 2011.10.4
  59. Nagoshi H, Taki T, Hanamura I, Nishida K, Kuroda J, Okuda K, Kobayashi S, Yamamoto M, Tsutsumi Y, Kobayashi T, Matsumoto Y, Horiike S, Otsuki T, Nitta M, Taniwaki M. Recurrent involvement of *PVT1* gene in multiple myeloma with 8q24 abnormality. 第 70 回日本癌学会学術総会, 名古屋, 2011.10.3~5
  60. Taki T, Nishida K, Ohtake S, Miyazaki Y, Takeuchi J,

- Miura I, Jinnai I, Ohyashiki K, Sakamaki H, Miyawaki S, Honda S, Ohnishi K, Ohno R, Naoe T, Taniwaki M. Clinical significance of cytogenetic abnormalities in acute myeloid leukemia: the JALSG AML201 study. 第 73 回日本血液学会学術集会, 名古屋, 2011.10.14~16
61. Kobayashi S, Taki T, Tsutsumi T, Nagoshi H, Matsumoto Y, Kuroda J, Horiike S, Nishida K, Taniwaki M. Analysis of *BACH2*-Related Genes in B-cell Malignancies. 第 73 回日本血液学会学術集会, 名古屋, 2011.10.14~16
62. Nagoshi H, Taki T, Hanamura I, Nishida K, Kuroda J, Okuda K, Kobayashi S, Yamamoto M, Tsutsumi Y, Kobayashi T, Matsumoto Y, Horiike S, Otsuki T, Nitta M, Taniwaki M. Analysis of *PVT1* rearrangements in multiple myeloma and identification of a chimeric gene *PVT1-NBEA*. 第 73 回日本血液学会学術集会, 名古屋, 2011.10.14
63. Hiwatari M, Ohki K, Takita J, Nishimura R, Sanada M, Okubo J, Sotomatsu M, Kikuchi A, Igarashi T, Hayashi Y, Ogawa S. Mutation analysis for IDH1 and IDH2 in infantile leukemia. 第 73 回日本血液学会学術集会, 名古屋, 2011.10.14
64. Shiba N, Hasegawa D, Park MJ, Murata C, Matsubara A, Ogawa C, Manabe A, Arakawa H, Ogawa S, Hayashi Y. CBL mutation in CMML secondary to familial platelet disorder with propensity to develop AML. 第 73 回日本血液学会学術集会, 名古屋, 2011.10.15
65. 大木健太郎, 大喜多肇, 小林健一郎, 清河信敬, 朴 明子, 新井 心, 外松 学, 柴 徳生, 福島 敬, 康 勝好, 花田良二, 真部 淳, 菊地 陽, 小原 明, 土田昌宏, 林 泰秀. TCCSG 小児 B 前駆細胞型急性リンパ性白血病における *CRLF2* と *IKZF1* の解析. 第 53 回日本小児血液・がん学会学術集会, 前橋, 2011.11.27
66. 柴 徳生, 朴 明子, 村田知里, 嶋田 明, 滝 智彦, 外松 学, 田渕 健, 足立壮一, 多和昭雄, 堀部敬三, 土田昌宏, 花田良二, 月本一郎, 荒川浩一, 林 泰秀. 小児急性骨髄性白血病における *NUP98-NSD* 転座の解析. 第 53 回日本小児血液・がん学会学術集会, 前橋, 2011.11.25
67. 朴 明子, 清河信敬, 小田 慈, 真部 淳, 原 純一, 小原 明, 花田良二, 土田昌宏, 小川誠司, 堀部敬三, 林 泰秀. T 細胞型小児急性リンパ性白血病における遺伝子異常の解析. 第 53 回日本小児血液・がん学会学術集会, 前橋, 2011.11.25
68. 堤 修一, 王 凌華, 朴 明子, 照井君典, 佐々木伸也, 伊藤悦朗, 林 泰秀, 油谷浩幸. MLL 再構成陽性の小児急性リンパ性白血病のエクソーム解析. 第 53 回日本小児血液・がん学会学術集会, 前橋, 2011.11.25
69. 西村 力, 滝田順子, 吉田健一, 白石友一, 川幡亮一郎, 永田安伸, 大久保淳, 真田 昌, 林 泰秀, 五十嵐隆, 宮野 悟, 小川誠司. 次世代シーケンサによる神経芽腫のエクソーム解析. 第 53 回日本小児血液・がん学会学術集会, 前橋, 2011.11.26
70. Shiba N, Taki T, Park M, Murata C, Oki K, Ichikawa H, Shimada A, Kanazawa T, Sotomatsu M, Tabuchi K, Adachi S, Tawa A, Horibe K, Tsuchida M, Hanada R, Tsukimoto I, Arakawa H, Hayashi Y. *NUP98-NSD1* fusion gene is strongly associated with a poor prognosis in pediatric acute myeloid leukemia: a study of the Japanese Childhood AML99 Cooperative Study Group. 53rd Annual Meeting of the American Society of Hematology, San Diego(ASH), December 9-13, 2011
71. Taketani T, Taki T, Fukuda S, Hyuga M, Onishi C, Yamaguchi S, Hayashi Y. The Concurrent mutations in hematological malignancies with *NUP98*-fusion genes are associated with clinical prognosis. 53rd Annual Meeting of the American Society of Hematology(ASH), San Diego, December 9-13, 2011

### 参考

<2009 年(平成 21 年)> (フィジビリティスタディ期間)

72. 朴明子, 佐野弘純, 小笠原水穂, 嶋田明, 外松学, 井田孔明, 林泰秀. Down 症候群に伴う transient abnormal myelopoiesis (TAM) の予後因子についての検討. 第 51 回日本小児血液学会, 千葉, 2009.11.27-29
73. 加藤元博, 滝田順子, 朴明子, 真田昌, 川俣紀彦, Claus Bartrum, H Phillip Koeffler, 菊地陽, 五十嵐隆, 小川誠司, 林泰秀. 21 trisomy と小児急性リンパ性白血病. 第 51 回日本小児血液学会, 千葉, 2009.11.27-29
74. 土岐力, 伊藤悦朗. ダウン症候群と血液腫瘍(シンポジウム: 小児血液腫瘍の発症リスクと先天異常). 第 71 回日本血液学会学術集会、平成 21 年 10 月 25 日、京都市.
75. 松原亜以子, 加藤元博, 真田昌, 滝田順子, 千葉滋, 林泰秀, 小俣政男, 小林幸夫, 渡邊俊樹, 石川雄一, 吉野正, 小川誠司. 各種腫瘍における高密度 SNP アレイを用いた網羅的ゲノムプロファイリング. 第 68 回日本癌学会学術総会, 横浜, 2009.10.1-3
76. 朴明子, 加藤元博, 清河信敬, 真田昌, 滝田順子, 小川誠司, 林泰秀. 小児 T 細胞型急性リンパ性白血病における網羅的ゲノム解析. 第 68 回日本癌学会学術総会, 横浜, 2009.10.1-3
77. Hasegawa D, Ogawa C, Hirabayashi S, Park MJ, Hayashi Y, Manabe A, Hosoya R. A Japanese pedigree with *RUNX1* mutation resulting in FPD/AML. 第 71 回日本血液学会, 京都, 2009.10.23-25
78. Park MJ, Kato M, Kiyokawa N, Sanada M, Takita J, Ogawa S, Hayashi Y. Genome-wide analysis of pediatric T-cell acute lymphoblastic leukemia. 第 71 回日本血液学会, 京都, 2009.10.23-25
79. Taketani T, Taki T, Fukada S, Yamaguchi S,



Hayashi Y. Clinical significance of somatic mutations in hematological malignancies with NUP98-fusion genes. 第71回日本血液学会, 京都, 2009.10.23-25

80. Okubo J, Kato M, Takita J, Sanada M, Ohki K, Nishimura R, Kikuchi A, Igarashi T, Hayashi Y, Ogawa S. Molecular allelo-karyotype of adult acute lymphoblastic leukemia(ALL) and pediatric ALL. 第71回日本血液学会, 京都, 2009.10.23-25
81. 佐野弘純, 朴明子, 外松学, 今野友貴, 伊藤悦朗, 林泰秀. 新規のリボソームタンパク遺伝子変異を認めた Diamond-Blackfan 貧血の一例. 第51回日本小児血液学会, 千葉, 2009. 11.27-29

G. 知的財産権の出願・登録状況  
(予定を含む。)

1. 特許取得  
該当なし
2. 実用新案登録  
該当なし
3. その他  
該当なし

## Ⅱ. 疾患概要

## 研究奨励分野 研究対象 疾患概要

【疾患名】	一過性骨髄異常増殖症(TAM)
【患者数】	年間100人位(正確な数字は不明)
【概要】	<p>一過性骨髄異常増殖症(TAM)は主としてダウン症候群でみられる新生児期に白血病様芽球が末梢血中に増加する疾患である。これまで、TAMは無治療経過観察のみで芽球は自然に消失し、比較的予後良好であると考えられていた。しかし、小児の血液専門医がいない新生児施設で診断されることが多く、その実態は不明であった。近年臓器障害のために早期死亡する症例が20～30%にみられることが報告されており、必ずしも予後良好の疾患ではないことが明らかになってきた。</p>
【原因の解明】	<p>造血転写因子GATA1の遺伝子変異が起こっていることが明らかされ、この結果、TAMの細胞では転写活性化ドメインを欠く約40kDの変異GATA1タンパクのみが発現している。しかし、GATA1変異によるTAM発症のメカニズムはまだ解明されていない。TAM発症にはGATA1変異のほかに、21番染色体の片親性ダイソミー(uniparental disomy)の関与が考えられ、さらにエピジェネティックな転写制御機構などによりGATA1変異と協調して働く21番染色体上の遺伝子がTAMの発症に重要な役割を果たしている可能性が示唆されている。</p>
【主な症状】	<p>TAMの症状には、肝脾腫、白血球増多、血小板減少などがあり、肝脾腫による著明な腹部膨満がみられることや著明な出血傾向がみられることがある。重症の場合は肝機能異常、閉塞性黄疸、播種性血管内凝固症候群、全身性浮腫を呈することが多く、高サイトカイン血症による症状と考えられる。また、ダウン症候群では高頻度に先天性心疾患を合併するため、そのような患者ではTAMをきっかけにチアノーゼを呈し心不全に至ることもある。</p>
【主な合併症】	<p>肝線維症、肝不全、播種性血管内凝固症候群などを合併する場合は炎症性サイトカインが高値を示し、サイトカインストームの症状を呈する。特に重症例では高サイトカイン血症の制御が重要になる。肝不全、腎不全、心不全等で死亡することもある。約20%の患者が1～3年後に急性巨核芽球性白血病を発症する。</p>
【主な治療法】	<p>重篤な例は20～30%にみられ、その場合は支持療法とともに早期治療介入が必要である。交換輸血、強心剤、ステロイド投与により一時的に芽球の数が減少し、症状が緩和されることもあるが、無効であることが多い。白血球数が10万以上、全身性浮腫、肝機能障害が増悪傾向である場合は抗がん剤の投与を考慮する。少量キロサイド1mg/kgを5日～7日投与することにより肝不全が軽快、治癒する例も報告されている。無治療経過観察のみで自然治癒する例も多いが、患者ごとの治療の要否の判断は必ずしも容易でない。</p>
【研究班】	ダウン症候群の一過性骨髄異常増殖症の調査研究班

### Ⅲ. 班員名簿