

201220010A

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

難治性小児がんに対する組織的・包括的取り組みに基づく
臨床的特性に関する分子情報の体系的解析と、その知見を
活用した診断・治療法の開発

平成24年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 清河 信敬

平成25（2013）年 3月

目 次

I. 総括研究報告

- 難治性小児がんに対する組織的・包括的取り組みに基づく臨床的特性に関する
分子情報の体系的解析と、その知見を活用した診断・治療法の開発 ----- 1
清河信敬

II. 分担研究報告

1. 臨床応用を目的とした難治性小児がんの発症・治療モデルの構築 ----- 14
清河信敬
2. 小児がんの分子病理所見に基づく悪性度の判定とその治療への応用 ----- 19
中川温子
3. 難治性小児リンパ系腫瘍の分子プロファイリングとその臨床応用 ----- 23
森鉄也
4. 難治性小児固形がんのエピゲノムを中心とした生物学的特性解析と
新規診断・治療法開発への応用 ----- 26
大喜多肇
5. 小児がんの臨床特性にかかわる遺伝子変異解析とその診断治療への応用 ----- 29
林泰秀
6. 難治性小児リンパ系腫瘍に対する分子 MRD 量に基づく治療法の開発研究 ----- 34
鶴澤正仁
7. 難治性小児腫瘍のゲノムプロファイリングによる臨床病態・予後指標の探索 ----- 36
小川誠司
8. ゲノム・遺伝子発現情報からみた小児がんの臨床的特性の解明と治療への応用 ----- 42
大平美紀
9. 腫瘍細胞特異的遺伝子発現の経時的変化と治療の有効性についての研究 ----- 45
福島敬

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

----- 52

IV. 研究成果の刊行物・別刷

----- 56

難治性小児がんに対する組織的・包括的取り組みに基づく
臨床的特性に関する分子情報の体系的解析と、
その知見を活用した診断・治療法の開発

研究代表者 清河 信敬 (独)国立成育医療研究センター研究所 小児血液・腫瘍研究部長

研究要旨： 本研究では、難治性小児がん、特に急速な進展や再発を繰り返す予後不良な亜型について、様々な手法を用いた網羅的・体系的な遺伝子・蛋白等のプロファイリングを行ない、その分子特性の新たな側面を明らかにし、得られた知見に基づいて有効な予後予測法を確立し、治療層別化法として臨床に応用することを目標とする。1)分子MRD法による治療層別化法の標準化に関して、免疫受容体遺伝子再構成を利用した定量PCR法で90例、10カラーフローサイトメトリー法で143例、キメラ遺伝子を標的とした定量PCR法で31例のMRD解析を行い、それぞれの臨床の有用性を確認した。2)ALLのキメラ遺伝子陰性症例の中に、各キメラ陽性群と類似する遺伝子発現プロファイルを示す症例を認め、特にBCR-ABL1陽性例に類似したPh-likeは無病生存率34.4%（全体は78.0%）と極めて予後不良であることを示し、3)AMLのNUP98-NSD1陽性例とこれに類似した遺伝子発現プロファイルを示す症例が極めて予後不良であることを示して、それぞれ治療層別化法としての可能性を見いだした。4)ETP-ALLの鑑別においてCD5の発現の有無が予後予測に重要であることを示した。5)ゲノムプロファイリングに基づく骨肉腫の化学療法感受性予測システムの構築を目指し、6カ所の領域の異常を点数化することにより化学療法に対する感受性が予測可能であることを示した。6)神経芽腫の新規予後分類として提唱されたゲノム分類とINPC病理組織分類、組織像との間に相関が認められることを明らかにした。7)小児腎肉腫のエピゲノムの特徴に基づく鑑別診断法を開発した。8)横紋筋肉腫のゲノム解析により細胞増殖シグナル経路に関与する複数の遺伝子の異常を明らかにした。9)パーキットリンパ腫特異的な発現分子ZNF385Bがp53の機能調節によってアポトーシスに関与することを明らかにした。

研究分担者

中澤温子

・(独)国立成育医療研究センター 部長
森鉄也

・(独)国立成育医療研究センター 医長
大喜多肇

・(独)国立成育医療研究センター 室長
林泰秀

・群馬県立小児医療センター 院長

鶴澤正仁

・愛知医科大学 教授

小川誠司

・東京大学特任 准教授

大平美紀

・千葉県がんセンター 室長

福島敬

・筑波大学大学院 准教授

し、多くの症例で治癒が望める状況にある。しかし、一部に依然として治療抵抗性で再発を繰り返す亜群が存在し、分子標的療法などのより有効な治療法の開発が望まれている。逆に、治療反応例については、高い治療効果を維持しつつも、晩期障害の軽減とQOL向上を目指した、治療の軽減が重要な課題となっている。その克服には、全ゲノム構造やエピゲノム異常、遺伝子・蛋白発現等の網羅的解析による包括的な分子異常解明を行って、難治性症例や治療反応例を事前に鑑別可能な層別化法の確立や、新規治療法の標的となる病因分子の探索が必須である。また、小児がんは種類が多いため、病型ごとの症例数は非常に少ないものもあり、上記目的達成のためには、組織的・包括的な取り組みが不可欠である。

そこで本研究では、全国規模の研究グループで、ほぼすべての小児がんを網羅する日本小児白血病リンパ腫研究グループ（JPLSG、

A. 研究目的

小児がんは小児期死亡の主要原因の上位を占め、成育医療分野では非常に重要な疾患である。近年小児がんの治療成績は著しく向上

造血器腫瘍) および小児固形がん臨床試験共同機構(6つの小児固形がん臨床研究グループが共同で運営する臨床試験の共通部分に関する共同機構)と密接に連携し、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について、臨床検体に対する包括的・体系的な生体分子情報解析(オミックス)手法を用いて、その臨床的特性に関する分子情報プロファイルを網羅的に明らかにし、得られた知見に基づいて培養細胞やモデル動物を用いた小児がんの発症・治療モデルを構築、解析して、層別化を含む新規診断法や、新規治療法開発を行い、臨床応用することを目的とする。特に、我国の小児がん関連の臨床・基礎の研究組織と相互補完的に研究を進め、他で実施されていない分野において現在臨床の場で早急に実用化が求められている治療層別化法の開発や、これまで検討が遅れていた疾患についての集中的な網羅的分子特性解析などを進めるとともに、先行研究の成果を治療研究に反映させることに重点をおく。

本研究の実施によって、難治性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、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やQOL改善に寄与することが期待され、その結果として、健全な次世代を育む環境整備を通じて、厚生労働行政に貢献することを目指す。

B. 研究方法

1. 対象：倫理的手続きを経て、研究への使用について同意が得られた小児がん患児の臨床検体を用いた。
2. DNA異常の解析：腫瘍試料から抽出したゲノムDNAにつき、GenChip 50K/250K Array (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。
3. 抽出したDNAに対して、Illumina, Infinium DNAメチル化アッセイ(HumanMethylation27 BeadChip)を用いて主に遺伝子プロモーター領域に存在するCpGサイトのメチル化状態を解析し、Bioconductor in Rを用いて、階層的クラスタリングを行った。上記解析により選択された10遺伝子のCpG islandのメチル化状態をEpiTYPER assay(SEQUENOM)によって、さらに詳細に解析した。一部の遺伝子については、

パイサルファイトしたゲノムDNAを用いてCpG island内の特定の領域をPCRで増幅し、CpGサイトを認識する制限酵素であるHpyCH4IVで消化してそのバンドのパターンでメチル化状態を解析するCOBRA assay法を確立した。

4. 網羅的遺伝子発現解析とRNA異常の解析：小児腫瘍細胞検体からtotal RNAを抽出し、WT-Ovation Pico RNA Amplification System(NuGen社)によりcDNAを合成、増幅し、Affimetrix社GeneChip Human Genome U133 Plus 2.0 Arrayにより網羅的遺伝子発現を行った。得られたデータはGeneSpring(Agilent社)を用いて解析した。

キメラ遺伝子については、定量PCRあるいはreverse transcriptase (RT)-PCRと直接塩基配列決定により解析した。

5. 分子MRD量解析：初発時のALL細胞から抽出したDNAにIg/TCRのmultiplex PCRによってMRDターゲットを検出し、直接塩基配列によりプライマーを設定して、定量PCRを行った。

6. 小児ALLのマーカー解析：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。

7. 分子病理学的解析：パラフィン切片HE染色標本の病理診断に加え、各病型や組織型に応じた免疫組織化学染色およびRT-PCR, FISH法による分子病理学的解析をおこなった。

8. 標的遺伝子の機能解析：テトラサイクリン依存的な発現誘導系を用いて、培養細胞に標的遺伝子を発現させ、その機能解析を行なった。

(倫理面への配慮)

関連法規を遵守し、各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. 分子MRD法による治療層別化法の標準化、均てん化(鶴澤、清河、福島)

小児白血病において、治療経過中の残存白血病細胞の数が独立した予後因子である可能性が示され、微小残存病変(MRD)量のモニタリングによって難治例を層別化し治療法を強化することが、難治例の予後向上に有効

であることが国際的に確立されつつある。治療法の違いや人種差による影響により、有効な検出法や、層別化における閾値の設定が異なると考えられることから、我が国独自の検討が必要である。そこで本研究では、急性リンパ芽球性白血病 (ALL) およびリンパ芽球性リンパ腫 (LBL) を対象とし、分子情報に基づくMRD量のモニタリングによる治療層別化法の臨床応用に向けた研究に重点を置いている。

鶴澤は、ALLに対する免疫受容体 Immunoglobulin/T cell receptor (Ig/TCR) 遺伝子再構成を利用した定量PCRによる「分子MRD法」を用いた腫瘍細胞のクロナリティの変化及び治療後の骨髄MRD量の定量解析に基づく治療層別化法の標準化と均てん化を進めており、JPLSGの全国統一治療研究の中で、現在進行中の再発ALLに対するALL-R08研究、2011年から始まった T-ALL に対するALL-T11研究等において予後層別化法として採用され、実際の臨床応用が開始されている。本年度はプロトコール治療に登録できなかった症例等、ALL 74例 (BCP 68例、T 4例、分類不能2例) を含めた計90例を対象としてMRD定量を試み、MRDスクリーニングが完了した48例中MRD再構成ターゲット検出例は42例、定量完了に至った症例は40例 (87.5%) であった。2004年7月～2011年9月において解析した初発ALL 219例についても同様の検討を行い、199例(91%)で10⁻⁴以下の感度を持つsensitive targetが検出された。

MRD検出では、上記定量PCR法が最も確立された方法であるが、コストが高く高度な技術を必要とし、標的となる遺伝子再構成を検出できない場合もある。そこで、本研究ではこれを補完する他の解析法についても検討を行っている。清河は、昨年までに確立したBCP-ALLの10カラーフローサイトメトリー (FCM) を用いたMRD検出法について臨床応用をさらに進め、のべ143例の解析を行った。特に、上記 ALL-B12研究において登録症例での解析を開始し、現在、遺伝子再構成を利用した定量PCR法との相関性についての検討を進めている。

T-ALLに対して、同様に10カラー解析でのCD45/CD7/CD5/CD2/CD1a/CD3/CD4/CD8/CD9/CD56 の組み合わせによるMRD検出法を確立し、上記 ALL-T11研究において、登録症例のMRD解析を開始し、こちらも定量PCR法との相関性について検討を進めている。一方、

福島は、キメラ遺伝子を標的とした定量PCRによるMRD定量法について検討を行っており、今年度新規31例を追加して、のべ135例でのMRD追跡を行ない、上記遺伝子再構成を利用した定量PCR法やFCM法との相関性について検討を進めた。

2. 遺伝子プロファイルに基づくB前駆細胞性 (BCP-) ALLの治療層別化法の開発 (清河、森、林)

白血病の中でも最も頻度が高いBCP-ALLでは、種々のキメラ遺伝子や、染色体の数的異常が明らかにされており、それぞれ予後と強い相関を示す。例えば、*BCR-ABL1*や*E2A-PBX1*、*MLL*関連キメラ陽性群および染色体低2倍体 (hypodiploid) 群は著しく予後不良で、*TEL-AML1*陽性群や染色体高2倍体

(hyperdiploid) 群は治療に反応し予後良好であるため、治療の層別化が行なわれている。しかし、BCP-ALL全体の約1/3では既知の遺伝子異常が検出されず、治療反応性が多様で、一部に著しく予後不良の亜群が存在することから、その層別化法開発がALL全体のQOL向上の上で急務である。これに対し、近年欧米において、網羅的遺伝子発現プロファイリングの結果に基づき、既知の遺伝子異常が検出されない群の中に*BCR-ABL1*陽性例 (Ph 1-ALL) と類似した遺伝子プロファイルを示す亜群が存在し、Ph 1-ALLと同等の治療抵抗性を示すことから治療層別化の対象となり得ることが報告され、“Ph-like ALL”と呼ばれて注目を集めている。そこで、今年度は、これまで継続して行なってきた東京小児がん研究グループ (TCCSG) の第16次治療研究 (L04/06-16、2004～2007) に登録されたBCP-ALLのマイクロアレイを用いた網羅的発現遺伝子プロファイリングを、全235例について完了し、本邦における“Ph-like ALL”の実態について検討を行った。Gene Set Enrichment analysis (GSEA) を用いた解析の結果、既知のキメラ遺伝子陰性 {キメラ (-)} の157例のうち、23例 (全体の9.3%) が Ph-like ALL と判定され、再発率42.9%、死亡率22.7%で、本邦の該当症例も Ph 1-ALL と同等に極めて予後不良であることが明らかとなった (BCP-ALL全体の再発率15.0%、死亡率7.0%)。また、同様の解析により、キメラ (-) 群の中に他のキメラ遺伝子陽性と類似の遺伝子発現プロファイルを示す症例が存在する事が明らかとなり、“E2A-PBX1-like”は全体の7.2%、再発率17.6%、死亡率11.8%、

“TEL-AML1-like”は全体の12.3%、再発率23.8%、死亡率9.5%であったのに対し、いずれのキメラ陽性群とも類似性を示さない群(no signature)は再発率17.2%、死亡率3.4%であり、no signature群は死亡率が低いのに対して、“E2A-PBX1-like”および“TEL-AML1-like”群は死亡率が相対的に高いという興味深い結果が得られた。一方、“MLL-AF4-like”は全体の1.3%で再発率、死亡率ともに0.0%と非常に予後良好であった。以上の結果から、キメラ(-)群を遺伝子発現プロファイルに基づいて層別可能であることが明らかとなり、“Ph-like”はPh1-ALLと類似した臨床経過を示すが、その他のキメラとの類似性を示す亜群は、いずれも特徴的な臨床経過を示すものの、それぞれのキメラ陽性群の臨床像とは必ずしも一致しないという興味深い結果が得られた。以上の成果について、新たな治療層別化法として全国規模の臨床研究グループ日本小児白血病リンパ腫研究会への提言を行っており、今後、昨年11月から開始されたBCP-ALL治療研究 ALL-B12においてさらに検討を進めることになっている。

3. 小児急性骨髄性白血病(AML)難治例の層別化法開発-NUP98-NSD1検出による予後層別化(林)

AMLの治療成績向上を目指し、治療開始前に難治例を同定して治療を強化する層別化法の開発を目的に、AML臨床検体の遺伝子解析を継続して行っている。今年度は、JPLSG AML99研究で治療されたAML157例においてNUP98-NSD1キメラ遺伝子検出に加え、マイクロアレイによる網羅的発現解析を行った。その結果、6例(3.8%)にNUP98-NSD1を認め、さらに遺伝子発現解析で、NUP98-NSD1を認めた6症例に酷似した遺伝子発現パターン(NUP98-NSD1-like)を示した18例を同定した。NUP98-NSD1を同定した6例全例がG-bandingでは同定不可能であった。NUP98-NSD1を認めた6例およびNUP98-NSD1-like 18例は、既知のキメラ遺伝子は検出されず、ともに高率にFLT3-ITDとWT1変異を伴っており、NUP98-NSD1の有無にかかわらず、有意に予後不良であった。この24例中、16例は中間リスク群に層別化されており、t(6;11)/MLL-AF10、t(7;11)/NUP98-HOXA9、t(6;9)/DEK-NUP214等のキメラ融合遺伝子がみられた。今後、NUP98-NSD1陽性例とNUP98-NSD1-like症例についてリスク層別化の再検討および治療戦略の再考が必要であると考えられる

ことをJPLSGに提言し、次期AML治療プロトコールでは同キメラが予後不良因子として臨床研究に応用されることが決定した。

また、小児AMLにおけるGATA2異常について直接塩基決定法で検討を行い、157例中に7例(4.5%)でGATA2遺伝子変異を同定した。現在、その臨床像について解析を進めている他、次世代シーケンサー(NGS)によるエクソーム解析によってAMLの発症にかかわるゲノム異常について解析を開始した。

4. Early T-cell precursor (ETP-)ALLの分子プロファイリングと臨床特性(清河)

引き続き、T-ALLの中の予後不良亜群であるETP-ALLについて、本邦の症例における分子プロファイリングと予後との関係について検討を進めた。ETP-ALL 7例を含むT-ALL 41例について、詳細に検討した結果、治療開始時のリスク分類は一般のT-ALLと差がないこと、再発率、死亡率とも60.0%(T-ALL各42.0%、33.3%)と予後不良であるが、現行の治療法も一定の効果を示していること、ETP-ALL該当症例のうち、Myeloid-NK/T-ALLとしてプロトコールから除外されてAMLに対する治療を受けた2例は無病生存している事、分子発現プロファイルはETP-ALLに酷似しているがCD5が強陽性という点のみ合致しない症例群(ETP-like)が5例認められ、いずれも無病生存で非常に予後良好であることから、CD5が予後予測の上で最も重要な因子である可能性が考えられた。以上の結果から、ETP-ALLに関しては、今後、前方視的に解析を進めて、将来的な予後層別化法確立の中に組み込んで行く必要性が示唆され、現在実施されているJPLSG ALL-T11の登録症例に対する検討を進める予定である。

5. ゲノムプロファイリングに基づく骨肉腫の化学療法感受性予測システムの構築(大平)

小児骨肉腫の治療層別化法確立を目的として、アレイCGH法によるゲノムプロファイル解析によって化学療法感受性のマーカーとなる遺伝子群の探索を行っている。昨年度までにMAP療法奏効群8例、IFO奏効群6例、最終的な不奏効群8例の3群間のゲノムコピー数変化のプロファイルから治療感受性に強く相関する領域として12q、5p、9q等を抽出したが、今年度、治療抵抗性であった症例のバイオプシー検体8例の解析を追加し、特に相関が強い領域を限定した。この結果、1p21 gain、5p12 gain、3q13 loss、9q22 loss、10q23 loss、12q14 ampの5カ所の領域の異常

を点数化することにより化学療法に対する感受性を予測するシステムを構築した。今後さらに症例数を増やして評価を進め、治療研究グループへの提言を目指す。また、各群について新たな治療標的を探索するため、NGSによる既知がん関連遺伝子の変異検索を開始した。

6. 神経芽腫におけるアレイCGH分類と病理組織との関連 (中澤)

神経芽腫の新規予後分類として提唱されたゲノム分類は、INPC病理組織分類、組織像との相関が認められた。染色体の部分増幅・喪失をみる群 (P群) はUnfavorable Histology(UH)群が多く (49例中44)、典型的な組織像を示すものが少なく、大型核を有する多形性の目立つ腫瘍細胞が特徴的と考えられた。染色体全体の増幅・喪失群 (W群) では、Favorable Histology(FH)群が多く (35例中H27)、典型的な神経芽腫の組織像を示すものが多くみられた。MYCN増幅例では、ゲノム分類にかかわらず、神経線維の乏しい、未分化な腫瘍細胞が密に増殖し、核分裂・核崩壊像が目立つという特徴的な組織像を示した。神経芽腫では、従来、MYCN増幅が非常に強力な予後因子とされ、MYCN増幅のない症例について、さらなる予後因子の抽出、それによる治療の層別化が望まれている。本研究により、ゲノム分類はMYCN増幅のない症例において、独立した予後因子となり、病理組織像もゲノム分類別に異なることが示唆される。

7. 小児腎肉腫のエピゲノムの特徴に基づく鑑別診断法開発 (大喜多)

小児腎腫瘍には、腎芽腫以外に、腎明細胞肉腫(CCSK)、腎横紋筋肉腫様腫瘍(RTK)、Ewing肉腫(ES)等の肉腫が含まれ、予後や治療法が全く異なるが、病理学的鑑別が困難である。昨年度までに Infiniumアッセイを用いた網羅的メチル化解析を行って各病型のエピゲノムの特徴を明らかにし、それぞれの腫瘍に特異的に高メチル化、低メチル化な16プローブを抽出したところ、腫瘍特異的なメチル化パターンのみで各肉腫を分類可能であった。今年度、この中から選択したTHBS1遺伝子のプロモーター領域近傍のCpGアイランドのメチル化解析のみで、高い感度と特異度でCCSKを他の小児腎腫瘍から鑑別可能であることを示し、COBRA法による鑑別診断法を確立して、Second cohortでの解析により鑑別診断として臨床応用可能であることを確認した。さらに、RASFI遺伝子のCpGアイラン

ドのメチル化解析を併用することでRTKを鑑別可能である事を示した。今後、腎肉腫の中央遺伝子診断への導入を図るとともに、病態との関係について解析を進める。

8. 横紋筋肉腫(RMS)のゲノム解析 (小川)

初発、転移・再発例を含むRMS15例(胞巣型8例、胎児型7例)に対しNGSによるexom解析、一部全ゲノム解析を行った。その結果、RMSにおける腫瘍特異的な変異は成人がんと比較すると少数であり、1検体につき平均8.3個であった。RAS、p53など既知の変異に加えて、新規の細胞シグナル経路の異常が複数例で検出された。全ゲノム解析による初発、再発・転移例では、それぞれ共通する変異に加えて、独立した変異も散見され、がん細胞集団進化の機序が示唆された。以上の結果より、RMSでは細胞増殖シグナル経路に関与する複数の遺伝子が、その発症に関与している可能性が示唆され、また、再発や転移のメカニズムとして、がん細胞集団進化の機序が示唆された。今後、症例を増やして解析を進める。

9. バーキットリンパ腫 (BL) 特異的な発現分子ZNF385Bの任意発現モデル (清河、中澤)

昨年度までに、成熟B細胞リンパ腫の分子プロファイリングにより、BL特異的な発現分子としてジンクフィンガー (ZF) 型蛋白ZNF385Bを同定し、この分子をテトラサイクリン存在化で誘導可能なB細胞株を樹立してその機能解析を行なっている。ZNF385Bには、ZFドメインを4つ有するタイプ1と、N末側の1つを欠き3個有するタイプ2,3のアイソフォームが同定されている。検討の結果、タイプ1はそれ自身がアポトーシス誘導性に作用するが、タイプ2,3に相当するタイプ1のN末側欠損変異体は、逆にB細胞のアポトーシス誘導を抑制することが明らかとなった。一方、正常のリンパ濾胞では、BLの発生源母体である胚中心のcentroblastがこの分子を発現していることが判明した。そこで、発現するZNF385BのサブタイプをRT-PCRで検討した結果、正常のcentroblastがタイプ2,3優位であるのに対し、BL細胞ではタイプ1優位であることが明らかとなった。BL細胞にアポトーシス誘導性のZNF385Bタイプ1が優位に発現している事は一見すると矛盾しているように思われる。しかし、検討の結果、ZNF385Bがp53の機能制御を介してアポトーシス調節に関与していることが明らかとなり、またBL細胞ではp53に異常を認めその機能を欠損し

ている場合が多いことを考え合わせると、ZNF385Bが正常のB細胞分化においてp53の機能調節を介して正負の選択に関与しており、BLは本来排除されるべきcentroblastがアポトーシスに対する抵抗性を獲得した場合に発症する可能性がある。今後、さらに、BL発症とZNF385Bとの関連について検討を進める。

上記以外にも、様々な小児がんの分子プロファイリングを行なった（業績参照）。

D. 考察

上記 1. から 4. の成果は、全国統一多施設臨床研究であるJPLSG研究において、すでに応用されている。1. のうち、鶴澤の免疫受容体遺伝子再構成を利用した定量PCRによる分子MRD法は、国内における検査法としての標準化が確立し、実際にALL治療プロトコールの中で治療強度を層別化する方法として採用されている他、高度先進医療として承認され、今後その普及が図られ、治療成績向上への貢献が期待される。また、FCMによるMRD法は上記ALL治療プロトコールの中でPCR法との相関性の検討が開始されており、今後PCR法を補完する方法として期待される。また、3. AMLのNUP98-NSD1検出は、次期治療プロトコールで難治例の層別化法として採用が決まっており、今後AML治療成績向上への貢献が期待される。また、他の成果も、治療層別化における重要性が認識され、JPLSG研究の中で前方視的な有用性の検討が開始されており、将来的な予後層別化法としての臨床応用が期待される。また、5. から 7. については、今後、治療研究グループへの提言を目指しており、将来的な小児がんの治療法改善への貢献が期待される。さらに、8.、9. の研究成果については、今後知見を蓄積する事によって、治療層別化法の開発や、新規診断・治療標的探索に結びつく可能性が期待される。

E. 結論

先行研究で得られた知見をもとに、分子情報に基づく治療層別化法の臨床応用に関する研究を進め、ALLの遺伝子発現プロファイル、特定のキメラ遺伝子の発現、分子MRD法等

による層別化法や、ゲノムプロファイル解析に基づく骨肉腫の化学療法感受性予測法について実用化に向けた検討を行った。また、難治性小児がんの分子プロファイリングを進めて診断・治療の標的因子を探索し、同定された標的因子候補について小児がんの発症、治療モデル構築を目的とした解析を行なった。今後さらに、これまでの研究成果の臨床への応用の実現、特に治療層別化法としての臨床応用に力を注ぎ、将来的な新規治療法開発への発展も視野に置き、難治性小児がんの治療予後向上に寄与することを目指して、研究を進める。

F. 健康危険情報

該当事項なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Iijima K, Yamada H, Miharu M, Imadome KI, Miyagawa Y, Akimoto S, Kobayashi K, Okita H, Nakazawa A, Fujiwara S, Fujimoto J, Kiyokawa N. ZNF385B is characteristically expressed in germinal center B cells and involved in B-cell apoptosis. *Eur J Immunol.* 2012 Dec;42(12):3405-15.
- 2) Sato B, Katagiri YU, Iijima K, Yamada H, Ito S, Kawasaki N, Okita H, Fujimoto J, Kiyokawa N. The human CD10 lacking an N-glycan at Asn(628) is deficient in surface expression and neutral endopeptidase activity. *Biochim Biophys Acta.* 2012 Nov;1820(11):1715-23.
- 3) Yamada H, Iijima K, Tomita O, Taguchi T, Miharu M, Kobayashi K, Okita H, Saito M, Shimizu T, Kiyokawa N. Effects of insulin-like growth factor-1 on B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Int J Hematol.* 2013 Jan;97(1):73-82.
- 4) Nemoto A, Inukai T, Uno K, Kiyokawa N, Miyagawa Y, Takahashi K, Sato H, Akahane K, Hirose K, Honna-Oshiro H, Goi K, Kagami K, Nakazawa S, Fujimoto J, Inaba T, Sugita K. Diverse underlying proliferation response to growth factors in imatinib-treated Philadelphia chromosome-positive leukemias. *Leuk Res.* 2013 Jan;37(1):93-101.
- 5) Kato M, Yasui N, Seki M, Kishimoto H, Sato-Otsubo A, Hasegawa D, Kiyokawa N, Hanada R, Ogawa S, Manabe A, Takita J, Koh K. Aggressive Transformation of Juvenile Myelomonocytic Leukemia Associated with Duplication of Oncogenic KRAS due to Acquired Uniparental Disomy. *J Pediatr.* In press.
- 6) Oschlies I, Lisfeld J, Lamant L, Nakazawa A, D'Amore E, Hansson U, Hebeda K, Simonisch-Klupp I, Malydyk J, Muellauer L, Tinguely M, Stuecker M, Ledele MC, Siebert R, Reiter A, Brugieres L, Klapper W, Woessmann W. ALK-positive anaplastic large cell lymphoma limited to the skin: clinical, histopathological and molecular analysis of

- 6 pediatric cases- a report from the ALCL99 study. *Haematologica*. 2012 Jul 6. [Epub ahead of print].
- 7) 古賀友紀, 熊谷昌明, 瀧本哲也, 三間屋純一, 中澤温子, 堀部敬三, 小林良二, 鶴沢正仁, 稲田浩子, 森鉄也. 本邦における小児 Hodgkin リンパ腫 157 例の後方視野的検討 - 小児がん研究 4 グループによる調査 -. *臨床血液* 2012 ; 53 : 443-450.
- 8) 岡松千都子, 中澤温子. 神経芽腫群腫瘍. *病理と臨床* 30:1224-1229, 2012.
- 9) 中澤温子. 小児がんの臨床研究と中央病理診断, リスク分類. *病理と臨床* 30:1247-1250, 2012.
- 10) Gruber TA, Larson Gedman A, Zhang J, Koss CS, Marada S, Ta HQ, Chen SC, Su X, Ogden SK, Dang J, Wu G, Gupta V, Andersson AK, Pounds S, Shi L, Easton J, Barbato MI, Mulder HL, Manne J, Wang J, Rusch M, Ranade S, Ganti R, Parker M, Ma J, Radtke I, Ding L, Cazzaniga G, Biondi A, Kornblau SM, Ravandi F, Kantarjian H, Nimer SD, Döhner K, Döhner H, Ley TJ, Ballerini P, Shurtleff S, Tomizawa D, Adachi S, Hayashi Y, Tawa A, Shih LY, Liang DC, Rubnitz JE, Pui CH, Mardis ER, Wilson RK, Downing JR. An Inv(16)(p13.3q24.3)-Encoded CBFA2T3-GLIS2 Fusion Protein Defines an Aggressive Subtype of Pediatric Acute Megakaryoblastic Leukemia. *Cancer Cell*. 22 : 683-697, 2012
- 11) Shimada A, Taki T, Koga D, Tabuchi K, Tawa A, Hanada R, Tsuchida M, Horibe K, Tsukimoto I, Adachi S, Kojima S, Hayashi Y. High WT1 mRNA expression after induction chemotherapy and FLT3-ITD have prognostic impact in pediatric acute myeloid leukemia: a study of the Japanese Childhood AML Cooperative Study Group. *Int J Hematol*. 96 : 469-476, 2012
- 12) Doisaki S, Muramatsu H, Shimada A, Takahashi Y, Mori-Ezaki M, Sato M, Kawaguchi H, Kinoshita A, Sotomatsu M, Hayashi Y, Furukawa-Hibi Y, Yamada K, Hoshino H, Kiyoi H, Yoshida N, Sakaguchi H, Narita A, Wang X, Ismael O, Xu Y, Nishio N, Tanaka M, Hama A, Koike K, Kojima S. Somatic mosaicism for oncogenic NRAS mutations in juvenile myelomonocytic leukemia. *Blood*. 120 : 1485-1488, 2012
- 13) 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. *Blood* 119 : 2612-2614, 2012
- 14) 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
- 15) 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
- 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*. 26 : 1879-1898, 2012
- 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) Kawashima N, Shimada A, Taketani T, Hayashi Y, Yoshida N, Matsumoto K, Takahashi Y, Kojima S, Kato K. Childhood acute myeloid leukemia with bone marrow eosinophilia caused by t(16;21)(q24;q22). *Int J Hematol*. 95 : 577-580, 2012
- 19) Sano H, Shimada A, Taki T, Murata C, Park MJ, Sotomatsu M, Tabuchi K, Tawa A, Kobayashi R, Horibe K, Tsuchida M, Hanada R, Tsukimoto I, Hayashi Y. RAS mutations are frequent in FAB type M4 and M5 of acute myeloid leukemia, and related to late relapse: a study of the Japanese Childhood AML Cooperative Study Group. *Int J Hematol* 95 : 509-515, 2012
- 20) 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*. 31 : 4667-4676, 2012
- 21) Tsurusawa M, Hori T. Measurement of minimal residual disease and its implication. *日本臨床* 2012、70 Suppl 2:731-6.
- 22) Yamamura T, Hikita J, Bleakley M, Hirose T, Sato-Otsubo A, Torikai H, Hamajima T, Nannya Y, Demachi-Okamura A, Maruya E, Saji H, Yamamoto Y, Takahashi T, Emi N, Morishima Y, Koderia Y, Kuzushima K, Riddell SR, Ogawa S, Akatsuka Y. HapMap SNP Scanner: an online program to mine SNPs responsible for cell phenotype. *Tissue Antigens*;80:119-25, 2012.
- 23) Yamagishi M, Nakano K, Miyake A, Yamochi T, Kagami Y, Tsutsumi A, Matsuda Y, Sato-Otsubo A, Muto S, Utsunomiya A, Yamaguchi K, Uchiaru K, Ogawa S, Watanabe T. Polycomb-Mediated Loss of miR-31 Activates NIK-Dependent NF-kappaB Pathway in Adult T Cell Leukemia and Other Cancers. *Cancer cell*;21:121-35, 2012.
- 42) Ueda T, Sanada M, Matsui H, Yamasaki N, Honda ZI, Shih LY, Mori H, Inaba T, Ogawa S, Honda H. EED mutants impair polycomb repressive complex 2 in myelodysplastic syndrome and related neoplasms. *Leukemia*;26:2557-60, 2012.
- 25) Tanaka T, Takahashi K, Yamane M, Tomida S, Nakamura S, Oshima K, Niwa A, Nishikomori R, Kambe N, Hara H, Mitsuyama M, Morone N, Heuser JE, Yamamoto T, Watanabe A, Sato-Otsubo A, Ogawa S, Asaka I, Heike T, Yamanaka S, Nakahata T, Saito MK. Induced pluripotent stem cells from CINCA syndrome patients as a model for dissecting somatic mosaicism and drug discovery.

- Blood;120:1299-1308, 2012.
- 26) Sato-Otsubo A, Sanada M, Ogawa S. Single-Nucleotide Polymorphism Array Karyotyping in Clinical Practice: Where, When, and How? *Seminars in Oncology*;39:13-25 2012.
- 27) Ohba R, Furuyama K, Yoshida K, Fujiwara T, Fukuhara N, Onishi Y, Manabe A, Ito E, Ozawa K, Kojima S, Ogawa S, Harigae H. Clinical and genetic characteristics of congenital sideroblastic anemia: comparison with myelodysplastic syndrome with ring sideroblast (MDS-RS). *Annals of hematology*;92:1-9, 2013.
- 28) Ogawa S. Splicing factor mutations in myelodysplasia. *International journal of hematology*;96:438-42, 2012.
- 29) Nowak D, Klaumuenzer M, Hanfstein B, Mossner M, Nolte F, Nowak V, Oblaender J, Hecht A, Hutter G, Ogawa S, Kohlmann A, Haferlach C, Schlegelberger B, Braess J, Seifarth W, Fabarius A, Erben P, Saussele S, Muller MC, Reiter A, Buechner T, Weiss C, Hofmann WK, Lengfelder E. SNP array analysis of acute promyelocytic leukemia may be of prognostic relevance and identifies a potential high risk group with recurrent deletions on chromosomal subband 1q31.3. *Genes Chromosomes Cancer*;51:756-67 2012.
- 30) Nomoto J, Hiramoto N, Kato M, Sanada M, Maeshima AM, Taniguchi H, Hosoda F, Asakura Y, Munakata W, Sekiguchi N, Maruyama D, Watanabe T, Nakagama H, Takeuchi K, Tobinai K, Ogawa S, Kobayashi Y. Deletion of the TNFAIP3/A20 gene detected by FICTION analysis in classical Hodgkin lymphoma. *BMC Cancer*;12:457 2012.
- 31) Meggendorfer M, Roller A, Haferlach T, Eder C, Dicker F, Grossmann V, Kohlmann A, Alpermann T, Yoshida K, Ogawa S, Koeffler HP, Kern W, Haferlach C, Schnittger S. SRSF2 mutations in 275 cases with chronic myelomonocytic leukemia (CMML). *Blood*;120:3080-8, 2012.
- 32) Kuramitsu M, Sato-Otsubo A, Morio T, Takagi M, Toki T, Terui K, Wang R, 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*;119:2376-84, 2012.
- 33) Koren-Michowitz M, Sato-Otsubo A, Nagler A, Haferlach T, Ogawa S, Koeffler HP. Older patients with normal karyotype acute myeloid leukemia have a higher rate of genomic changes compared to young patients as determined by SNP array analysis. *Leuk Res*;36:467-473 2012.
- 34) Kohno T, Ichikawa H, Totoki Y, Yasuda K, Hiramoto M, Nammo T, Sakamoto H, Tsuta K, Furuta K, Shimada Y, Iwakawa R, Ogiwara H, Oike T, Enari M, Schetter AJ, Okayama H, Haugen A, Skaug V, Chiku S, Yamanaka I, Arai Y, Watanabe SI, Sekine I, Ogawa S, Harris CC, Tsuda H, Yoshida T, Yokota J, Shibata T. KIF5B-RET fusions in lung adenocarcinoma. *Nat Med*;18:375-7, 2012.
- 35) Kamada Y, Sakata-Yanagimoto M, Sanada M, Sato-Otsubo A, Enami T, Suzukawa K, Kurita N, Nishikii H, Yokoyama Y, Okoshi Y, Hasegawa Y, Ogawa S, Chiba S. Identification of unbalanced genome copy number abnormalities in patients with multiple myeloma by single-nucleotide polymorphism genotyping microarray analysis. *International journal of hematology*;96:492-500, 2012.
- 36) Iwakawa R, Okayama H, Kohno T, Sato-Otsubo A, Ogawa S, Yokota J. Contribution of germline mutations to PARK2 gene inactivation in lung adenocarcinoma. *Genes Chromosomes Cancer*;51:462-72, 2012.
- 37) Hosokawa K, Katagiri T, Sugimori N, Ishiyama K, Sasaki Y, Seiki Y, Sato-Otsubo A, Sanada M, Ogawa S, Nakao S. Favorable outcome of patients who have 13q deletion: a suggestion for revision of the WHO 'MDS-U' designation. *Haematologica*;97:1845-9, 2012.
- 38) Hirabayashi S, Flotho C, Moetter J, Heuser M, Hasle H, Gruhn B, Klingebiel T, Thol F, Schlegelberger B, Baumann I, Strahm B, Stary J, Locatelli F, Zecca M, Bergstraesser E, Dworzak M, van den Heuvel-Eibrink MM, De Moerloose B, Ogawa S, Niemeyer CM, Wlodarski MW. Spliceosomal gene aberrations are rare, coexist with oncogenic mutations, and are unlikely to exert a driver effect in childhood MDS and JMML. *Blood*;119:e96-9, 2012.
- 39) Sanada M, Ogawa S. Genome-wide analysis of myelodysplastic syndromes. *Curr Pharm Des.*;18:3163-9.2012.
- 40) Yoshida K, Sanada M, Ogawa S. Deep Sequencing in Cancer Research. *Jpn J Clin Oncol.* 2012 Dec 5. [Epub ahead of print]
- 41) Yin D, Ogawa S, Kawamata N, Leiter A, Ham M, Li D, Doan NB, Said JW, Black KL, Phillip Koeffler H. miR-34a functions as a tumor suppressor modulating EGFR in glioblastoma multiforme. *Oncogene* 2012 [epub ahead of printing]
- 42) Sugimoto T, Gotoh T, Yagyu S, Kuroda H, Iehara T, Hosoi H, Ohta S, Ohira M, Nakagawara A. A MYCN-amplified cell line derived from a long-term event-free survivor among our sixteen established neuroblastoma cell lines. *Cancer Lett.* 331:115-21, 2013.
- 43) Chand D, Yamazaki Y, Ruuth K, Schönherr C, Martinsson T, Kogner P, Attiyeh EF, Maris J, Morozova O, Marra MA, Ohira M, Nakagawara A, Sandström PE, Palmer R, Hallberg B. Cell and Drosophila model system define three classes of ALK mutations in neuroblastoma. *Dis. Model Mech.* in press. 2012.
- 44) Shum CKY, Lau ST, Tsoi LLS, Chan LK, Yam JWP, Ohira M, Nakagawara A, Tam PKH, Ngan ESW. Kruppel-Like Factor 4 (KLF4) suppresses neuroblastoma cell growth and determines non-tumorigenic lineage differentiation. *Oncogene* in press. 2012.
- 45) Hashizume O, Shimizu A, Yokota M, Sugiyama A, Nakada K, Miyoshi H, Itami M, Ohira M, Nagase H, Takenaga K, Hayashi J. Specific mitochondrial DNA mutation in mice regulates diabetes and

lymphoma development. Proc. Natl. Acad. Sci. 109(26):10528-33, 2012.

46) Kimura H, Nakajima T, Takeuchi K, Soda M, Mano H, Iizasa T, Matsui Y, Yoshino M, Shingyoji M, Itakura M, Itami M, Ikebe D, Yokoi S, Kageyama H, Ohira M, Nakagawara A. ALK fusion gene positive lung cancer and 3 cases treated with an inhibitor for ALK kinase activity. Lung Cancer 75(1):66-72, 2012.

2. 学会発表 (主要なもののみ記載)

1) 上野瞳, 大喜多肇, 秋元信吾, 福澤正洋, 藤本純一郎, 秦順一, 清河信敬. 網羅的 DNA メチル化解析による腎明細胞肉腫(CCSK)の分子マーカー. 第 101 回日本病理学会総会, 東京, 4月26日-28日, 2012.

2) 大喜多肇, 秋元信吾, 宮川世志幸, 近森穰, 藤本純一郎, 小林健一郎, 秦順一, 清河信敬. ユーイング肉腫ファミリー腫瘍における EWS/ETS 融合遺伝子の標的遺伝子 DKK1/DKK2 の腫瘍形成における役割. 第 101 回日本病理学会総会, 東京, 4月26日-28日, 2012.

3) 三春晶嗣, 清河信敬, 小林健一郎, 大喜多肇, 飯島一智, 森鉄也, 齋藤正博, 福島敬, 康勝好, 真部淳, 菊地陽, 林泰秀, 小原明. 小児白血病 MRD 検出における 10 カラーフローサイトメトリーの有用性. 第 22 回日本サイトメトリー学会学術集会, 大阪, 6月29日-30日, 2012.

4) 富田理, 三春晶嗣, 飯島一智, 橋本互, 小林健一郎, 大喜多肇, 清河信敬. 白血病診断におけるフローサイトメトリーによるミエロペルオキシダーゼ測定条件の検討. 第 22 回日本サイトメトリー学会学術集会, 大阪, 6月29日-30日, 2012.

5) 清河信敬, 福島敬, 小林健一郎, 三春晶嗣, 大喜多肇, 飯島一智, 森鉄也, 齋藤正博, 康勝好, 真部淳, 菊地陽, 林泰秀, 小原明. 小児リンパ芽球性白血病のキメラ遺伝子、細胞マーカーと遺伝子発現プロファイルの特徴. 第 22 回日本サイトメトリー学会学術集会, 大阪, 6月29日-30日, 2012.

6) 飯島一智, 長谷川大輔, 清河信敬, 小林健一郎, 大喜多肇, 三春晶嗣, 森鉄也, 福島敬, 齋藤正博, 康勝好, 花田良二, 土田昌宏, 真部淳, 菊地陽, 藤本純一郎, 林泰秀, 小原明. Gene expression profile related to prognosis of childhood ALL without fusion genes. 第 74 回日本血液学会学術集会, 京都, 10月19日-21日, 2012.

7) 清河信敬, 松本健治, 飯島一智, 長谷川大輔, 大保木 啓介, 小林健一郎, 大喜多肇, 高田修治, 浅原 弘嗣, 森鉄也, 福島敬, 齋藤正博, 康勝好, 花田良二, 土田昌宏, 真部淳, 菊地陽, 齋藤博久, 藤本純一郎, 林泰秀, 小原明. Fusion gene-specific signature of microRNA expression in childhood ALL. 第 74 回日本血液

学会学術集会, 京都, 10月19日-21日, 2012.
8) 高橋浩之, 康勝好, 加藤元博, 福島敬, 犬飼岳史, 清河信敬, 滝智彦, 齋藤正博, 梶原道子, 小川千登世, 前田美穂, 真部淳, 菊地陽, 林泰秀, 花田良二, 土田昌宏, 小原明. Characteristics and prognostic impacts of structural chromosomal abnormalities in childhood ALL. 第 74 回日本血液学会学術集会, 京都, 10月19日-21日, 2012.

9) 中村こずえ, 清河信敬, 飯島一智, 林美佳智, 高橋寛吉, 康勝好, 花田良二, 菊地陽. Gene expression analysis of lineage switch of acute leukemia of ambiguous lineage. 第 74 回日本血液学会学術集会, 京都, 10月19日-21日, 2012.
10) 大木健太郎, 大喜多肇, 小林健一郎, 柴徳生, 朴明子, 外松学, 福島敬, 康勝好, 花田良二, 真部淳, 菊地陽, 土田昌宏, 小原明, 清河信敬, 林泰秀. Analysis of CRLF2 and IKZF1, JAK, IL7R genes in pediatric B-precursor ALL treated on TCCSG protocol. 第 74 回日本血液学会学術集会, 京都, 10月19日-21日, 2012.

11) Diagnostic prospects and isoform-dependent functions of Burkitt lymphoma specific protein ZNF385B. Iijima K, Yamada H, Nakasawa A, Fujimoto J, Kobayashi K, Okita H, Kiyokawa N. The 44th Congress of the International Society of Paediatric Oncology (SIOP), London, 5-8 October, 2012.

12) Yamada H, Iijima K, Taguchi T, Miharuru M, Kobayashi K, Ohkita H, Kiyokawa N, Saito M, Shimizu T. Effect of IGF-1 and IGF1R on B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia cells. The 44th Congress of the International Society of Paediatric Oncology (SIOP), London, 5-8 October, 2012.

13) Kato K, Yoshimi A, Nakao T, Kobayashi C, Koike K, Kiyokawa N, Tsuchida M. Establishment of continuing growing cell line derived from myeloid/NK precursor leukemia. The 44th Congress of the International Society of Paediatric Oncology (SIOP), London, 5-8 October, 2012.

14) Iijima K, Nakazawa A, Fujimoto J, Okita H, Kiyokawa N. バーキットリンパ腫特異的分子 ZNF385B のアイソフォーム特異的な機能. 第 71 回日本癌学会学術総会, 札幌, 9月19日-21日, 2012.

15) Ueno H, Okita H, Nakabayashi K, Hata K, Fujimoto J, Hata J, Kobayashi K, Kiyokawa N. 小児腎腫瘍における RASSF1A の DNA メチル化解析. 第 71 回日本癌学会学術総会, 札幌, 9月19日-21日, 2012.

16) 清河信敬, 飯島一智, 富田理, 小林健一郎, 大喜多肇, 長谷川大輔, 森鉄也, 福島敬, 齋藤正博, 康勝好, 花田良二, 土田昌宏, 真部淳, 菊地陽, 藤本純一郎, 林泰秀, 小原明. Analysis on gene expression profile in childhood ALL using Gene Set Enrichment Analysis. 第 54

- 回日本小児血液・がん学会学術総集会, 横浜, 11月30日-12月2日, 2012.
- 17) 飯島一智, 清河信敬, 犬飼岳史, 高橋浩之, 小林健一郎, 大喜多肇, 山田浩之, 森鉄也, 福島敬, 南木融, 斎藤正博, 康勝好, 真部淳, 菊地陽, 杉田完爾, 藤本純一郎, 林泰秀, 花田良二, 土田昌宏, 小原明. Importance of CD5 in the diagnosis of early T cell precursor-type acute lymphoblastic leukemia. 第54回日本小児血液・がん学会学術総集会, 横浜, 11月30日-12月2日, 2012.
- 18) 富田理, 清河信敬, 三春晶嗣, 小林健一郎, 大喜多肇, 長谷川大輔, 嶋田博之, 森鉄也, 福島敬, 斎藤正博, 犬飼岳史, 康勝好, 杉田完爾, 花田良二, 土田昌宏, 真部淳, 菊地陽, 藤本純一郎, 林泰秀, 小原明. Significance of CD66c expression in childhood ALL. 第54回日本小児血液・がん学会学術総集会, 横浜, 11月30日-12月2日, 2012.
- 19) 大隅朋生, 塩田曜子, 清谷知賀子, 飯島一智, 小林健一郎, 大喜多肇, 安田和基, 坂本裕美, 市川仁, 吉田輝彦, 中林一彦, 秦健一郎, 松本健治, 斎藤博久, 森鉄也, 藤本純一郎, 清河信敬. Detection of fusion genes in acute lymphoblastic leukemia by RNAseq using next generation sequencer. 第54回日本小児血液・がん学会学術総集会, 横浜, 11月30日-12月2日, 2012.
- 20) Okamatsu C, Nakazawa A, Ohira M, Kamijo T, Nakagawara A: Correlation between Pathology Classification and Genomic Signature in Neuroblastoma. Advances in Neuroblastoma Research Conference 2012, Toronto, 2012.6.18.
- 21) 中澤温子, 大喜多肇, 田中祐吉, 中川原章, 滝田順子, 家原知子, 田尻達郎, 池田均, 秦順一. 神経芽腫における ALK 発現と国際神経芽腫病理分類との関連. 第71回日本癌学会学術総会, 札幌, 2012.9.21.
- 22) 辰野美知子, 小野ひろみ, 内田清乃, 岡林舞, 飯島健太, 佐久間武史, 柿島裕樹, 山崎茂樹, 松林守, 松岡健太郎, 奥山虎之, 中澤温子. MLPA 法を用いた神経芽腫組織における遺伝子異常解析の検討. 第30回日本染色体遺伝子検査学会総会・学術集会, 2012.11.10.
- 23) 小林健一郎, 中澤温子. 発生の機能ゲノミクスを活用した神経芽腫の病態解明. 第54回日本小児血液・がん学会学術集会, 横浜, 2012.12.1.
- 24) 岡松千都子, 大平美紀, 上條岳彦, 中川原章, 中澤温子. 神経芽腫におけるゲノム分類と組織学的特徴. 第54回日本小児血液・がん学会学術集会, 横浜, 2012.11.30.
- 25) 岩淵英人, 浜崎豊, 横山繁昭, 岸本宏志, 堀江弘, 中澤温子, 秦順一, 田中祐吉, 井上健, 小林庸次, 中山雅弘, 桑江優子. 新生児期・乳児早期神経芽腫における病理組織学的検討. 第54回日本小児血液・がん学会学術集会, 横浜, 2012.11.30.
- 26) 山崎文登, 中澤温子, 下島直樹, 大隅朋生, 藤村絵里子, 田中丈夫, 瀧本康史, 星野健, 中川原章, 黒田達夫, 嶋田博之. 異なるクローンが認められた進行性神経芽腫の2例. 第54回日本小児血液・がん学会学術集会, 横浜, 2012.11.30.
- 27) 大喜多肇. 小児腎腫瘍の病理. 第101回日本病理学会総会 (コンパニオンミーティング小児病理研究会), 東京, 4月26日-28日, 2012.
- 28) 春田雅之, 新井康仁, 大喜多肇, 福澤正洋, 金子安比古. WTX 遺伝子異常は Wilms 腫瘍 (腎芽腫) の予後予測因子である. 第71回日本癌学会学術総会, 札幌, 9月19日~21日, 2012.
- 28) 春田雅之, 越永従道, 大植孝治, 樋之津史郎, 中館尚也, 大喜多肇, 田中祐吉, 堀江弘, 福澤正洋, 金子安比古. WTX 遺伝子変異は腎芽腫の予後予測因子である. 第54回日本小児血液・がん学会学術集会, 横浜, 11月30日~12月2日, 2012.
- 29) Okita H, Tanaka Y, Horie H, Hata J. Pathology of renal tumors in Japanese children. The 54th Annual Meeting of the Japanese Society of Pediatric Hematology and Oncology, Yokohama, 30 November - 2 December, 2012.
- 30) 滝田順子, 西村力, 大久保純, 吉田健一, 星野諭子, 真田昌, 林泰秀, 宮野悟, 小川誠司, 五十嵐隆. 先端的ゲノムスクニングを用いた難治性小児固形腫瘍における標的分子の探索. 第115回日本小児科学会学術集会, 福岡, 2012.4.21.
- 31) 西村力, 滝田順子, 吉田健一, 白石友一, 大久保純, 真田昌, 林泰秀, 宮野悟, 小川誠司, 五十嵐隆. 次世代シーケンサーを用いた神経芽腫のエクソーム解析. 第115回日本小児科学会学術集会, 福岡, 2012.4.21.
- 32) 大久保純, 滝田順子, 西村力, 星野諭子, 吉田健一, 白石友一, 林泰秀, 宮野悟, 小川誠司, 五十嵐隆. 次世代シーケンサーを用いた Ewing 肉腫のエクソーム解析. 第115回日本小児科学会学術集会, 福岡, 2012.4.21.
- 33) 柴徳生, 市川仁, 滝智彦, 朴明子, 嶋田明, 田淵健, 荒川浩一, 足立壮一, 堀部敬三, 林泰秀. 発現アレイを用いた小児急性骨髄性白血病における NUP98-NSD1 融合遺伝子の解析. 第115回日本小児科学会学術集会, 福岡, 2012.4.21.
- 34) 大木健太郎, 大喜多肇, 清河信敬, 朴明子, 康勝好, 花田良二, 真部淳, 菊地陽, 小原明, 林泰秀. TCCSG の小児 B 前駆細胞型急性リンパ性白血病における CRLF2 と IKZF1、JAK 遺伝子解析. 第115回日本小児科学会学術集会, 福岡, 2012.4.21.
- 35) 大木健太郎, 奥野はるな, 柴徳生, 金

- 澤 崇, 朴 明子, 外松 学, 神谷尚宏, 小川千登世, 林 泰秀. 第 2 再発時に初めて MLL-AF4 陽性となった B 前駆型急性リンパ性白血病 1 例におけるクローン構造の検討. 第 8 回来た関東小児がんセミナー, 高崎, 2012.5.19
- 36) 朴 明子, 林 泰秀. TAM に合併する肝機能障害について. 第 48 回日本周産期・新生児医学会学術集会, さいたま, 2012.7.8
- 37) 土岐文彰, 山本英輝, 西 明, 鈴木則夫, 平戸純子, 昌山信逸, 新井 心, 大木健太郎, 朴 明子, 外松 学, 林 泰秀. 治療に難渋し救命し得なかった乳児進行神経芽腫の 1 例. 第 23 回群馬小児がん研究会, 前橋, 2012.8.24
- 38) 三谷幸代, 城 青衣, 嶋田 明, 柴 徳生, 林 泰秀, 市川 仁. 2 遺伝子の発現に基づく高リスク小児急性骨髄性白血病の同定. 第 71 回日本癌学会学術総会, 札幌, 2012.9.19
- 39) 倉田盛人, 後飯塚僚, 北村大介, 滝田順子, 林 泰秀, 北川正伸, 中村卓郎. BLNK 欠損 preB-ALL と B 細胞分化における C/EBPb の働き. 第 71 回日本癌学会学術総会, 札幌, 2012.9.20
- 40) 星野諭子, 西村 力, 奥野友介, 樋渡光輝, 永田安伸, 吉田健一, 真田 昌, 白石友一, 宮野 悟, 林 泰秀, 小川誠司, 滝田順子. 神経芽腫におけるエピジェネティック関連遺伝子の網羅的ゲノム解析. 第 71 回日本癌学会学術総会, 札幌, 2012.9.20
- 41) 柴 徳生, 吉田健一, 奥野友介, 白石友一, 田中洋子, 永田安伸, 滝田順子, 荒川浩一, 伊藤悦朗, 真田 昌, 宮野 悟, 小川誠司, 林 泰秀. 全エクソーム解析による小児急性骨髄性白血病の新規発症原因遺伝子変異の同定. 第 71 回日本癌学会学術総会, 札幌, 2012.9.21
- 42) 関 正史, 西村 力, 奥野友介, 白石友一, 千葉健一, 田中洋子, 吉田健一, 真田 昌, 林 泰秀, 宮野 悟, 小川誠司, 滝田順子. 次世代シーケンサーによる再発肺芽腫のエクソーム解析. 第 71 回日本癌学会学術総会, 札幌, 2012.9.21
- 43) 西村 力, 吉田健一, 白石友一, 奥野友介, 千葉健一, 田中洋子, 佐藤悠佑, 真田 昌, 林 泰秀, 宮野 悟, 小川誠司, 滝田順子. SNP アレイをエクソーム解析を用いた横紋筋肉腫の初発・再発/転移巣のクローン比較. 第 71 回日本癌学会学術総会, 札幌, 2012.9.21
- 44) 樋渡光輝, 西村 力, 吉田健一, 白石友一, 奥野友介, 大久保淳, 永田安伸, 五十嵐隆, 宮野 悟, 林 泰秀, 小川誠司, 滝田順子. 次世代シーケンサーを用いたユーング肉腫発生の分子生物学的検討. 第 71 回日本癌学会学術総会, 札幌, 2012.9.21
- 45) Park MJ, Oda M, Kobayashi R, Suzuki N, Hara J, Horibe K, Hayashi Y. IL-7R gene mutations in childhood T-cell acute lymphoblastic leukemia. 第 74 回日本血液学会学術集会, 京都, 2012.10.19
- 46) Oki K, Okita H, Kobayashi K, Shiba N, Park MJ, Sotomatsu M, Fukushima T, Koh K, Hanada R, Manabe A, Kikuchi A, Tsuchida M, Ohara A, Kiyokawa N, Hayashi Y. Analysis of CRLF2 and IKZF1, JAK, IL7R genes in pediatric B-precursor ALL treated on TCCSG protocol. 第 74 回日本血液学会学術集会, 京都, 2012.10.19
- 47) Shimada A, Olfat I, Xu Y, Goto A, Nagai T, Narita A, Sakaguchi H, Doisaki S, Muramatsu H, Hama A, Takahashi Y, Yamada Y, Hayashi Y, Ogawa S. JAK2 V617F mutation in pediatric myeloproliferative neoplasm. 第 74 回日本血液学会学術集会, 京都, 2012.10.20
- 48) Shiba N, Yoshida K, Okuno Y, Shiraishi Y, Tanaka H, Chiba K, Nagata Y, Ohki K, Kato M, Park MJ, Takita J, Kanazawa T, Kudo K, Arakawa H, Ito E, Sanada M, Miyano S, Ogawa S, Hayashi Y. Whole exome resequencing reveals novel gene mutations in pediatric AML. 第 74 回日本血液学会学術集会, 京都, 2012.10.20
- 49) Okuno Y, Shiba N, Shiraishi Y, Yoshida K, Nagata Y, Sato Y, Ohki K, Kato M, Park MJ, Kanazawa T, Kudo K, Chiba K, Tanaka H, Ito E, Takita J, Sanada M, Hayashi Y, Miyano S, Ogawa S. Clonal architecture and evolution of pediatric AML. 第 74 回日本血液学会学術集会, 京都, 2012.10.20
- 50) Shiba N, Ichikawa H, Taki T, Park MJ, Jo A, Mitani S, Shimada A, Sotomatsu M, Arakawa H, Tabuchi K, Adachi S, Tawa A, Horibe K, Tsuchida M, Hanada R, Tsukimoto I, Hayashi Y. NUP98-NSD1 related gene expression signature is associated with a poor prognosis in pediatric AML. 第 74 回日本血液学会学術集会, 京都, 2012.10.21
- 51) 関水匡大, 角南勝介, 中澤温子, 林 泰秀, 沖本由理, 齋藤明子, 堀部敬三, 鶴澤正仁, 森鉄也. 進行期 T 細胞性リンパ芽球性リンパ腫の染色体異常解析—JPLSG からの報告. 第 54 回日本小児血液・がん学会学術集会, 横浜, 2012.11.30
- 52) 関 正史, 西村 力, 星野諭子, 奥野友介, 白石友一, 吉田健一, 千葉健一, 田中陽子, 真田 昌, 加藤啓輔, 土田昌宏, 宮野 悟, 林 泰秀, 小川誠司, 滝田順子. 先端的ゲノム解析技術を用いた胸膜肺芽腫における発症分子機構の解明. 第 54 回日本小児血液・がん学会学術集会, 横浜, 2012.11.30
- 53) 朴 明子, 大木健太郎, 新井 心, 外松学, 清河信敬, 小田 慈, 堀部敬三, 林 泰秀. MLPA 法を用いた T-ALL 遺伝子異常についての解析. 第 54 回日本小児血液・がん学会学術集会, 横浜, 2012.11.30
- 54) 西 眞範, 磯村直子, 野村優子, 柳井文男, 犬飼岳史, 渡辺 新, 林 泰秀. t(17;19)(q22;p13.3)を含む染色体異常を呈した T

- 細胞性急性リンパ性白血病の1例. 第54回日本小児血液・がん学会学術集会, 横浜, 2012.11.30
- 55) 柴 徳生, 吉田健一, 奥野友介, 白石友一, 加藤元博, 大木健太郎, 朴 明子, 金澤 崇, 工藤寿子, 滝田順子, 加藤啓輔, 荒川浩一, 伊藤悦朗, 花田良二, 真田 昌, 小川誠司, 林泰秀. 全エクソーム解析による小児急性骨髄性白血病の新規発症原因遺伝子変異の同定. 第54回日本小児血液・がん学会学術集会, 横浜, 2012.12.1
- 56) 柴 徳生, 大木健太郎, 朴 明子, 市川仁, 足立壮一, 外松 学, 荒川浩一, 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. 小児急性骨髄性白血病におけるGATA2 遺伝子変異同定. 第54回日本小児血液・がん学会学術集会, 横浜, 2012.12.1
- 57) 出口隆生, 村松秀城, 林 泰秀, 菊地 陽, 駒田美弘. TAM 芽球におけるCD117 発現と末梢血中芽球割合の相関. 第54回日本小児血液・がん学会学術集会, 横浜, 2012.12.2
- 58) 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, 真田 昌. ダウン症候群い合併した一過性骨髄異常増殖症に対する少量シタラビン療法による腫瘍崩壊症候群. 第54回日本小児血液・がん学会学術集会, 横浜, 2012.12.2
- 59) 嶋田 明, Ismael Olfa, 徐 銀嶺, 後藤綾, 永井智子, 成田 敦, 坂口大俊, 土居崎小夜子, 村松秀城, 濱 麻人, 高橋義行, 山田佳之, 林 泰秀, 小島勢二. 小児骨髄増殖疾患におけるJAK2V617F 遺伝子変異. 第54回日本小児血液・がん学会学術集会, 横浜, 2012.12.2
- 60) 黒岩 実, 柴田祐充子, 岩崎維和夫, 林泰秀, 鈴木則夫, 小原 明. 悪性胚細胞(奇形腫群腫瘍)の治療成績と問題点. 第54回日本小児血液・がん学会学術集会, 横浜, 2012.12.2
- 61) 鶴澤正仁. JPLSG 成熟B細胞性リンパ腫研究(B-NHL03)における有害事象解析第54回日本小児血液がん学会 2012/11/30 横浜
- 62) 鶴澤正仁. 小児リンパ腫治療の進歩と今後の展望: J P L S G リンパ腫研究から学んだ事第18回愛媛小児血液・悪性腫瘍研究会愛媛 2012/5/25
- 63) 鶴澤正仁. 小児白血病におけるMRD 研究の進歩と今後の動向 第10回小児白血病カンファレンス in OKAYAMA 岡山 2012/8/4
- 64) 鶴澤正仁. 造血器腫瘍における微少残存病変測定研究の進歩と今後の課題 ALL 学術講演会 in HAKATA 博多 2012/10/6
- 65) Kon A, Sanada M, Yoshida K, Shiraishi Y, Nagata Y, Sato Y, Sato-Otsubo A, Nagasaki M, Obara N, and Ogawa S. Mutations of cohesin genes in myeloid malignancy, American Association for Cancer Research 2012
- 66) Hiwatari M, Takita J, Nishimura R, Okubo J, Oki K, and Ogawa S. Mutational analysis for IDH1 and IDH2 in pediatric leukemia. American Association for Cancer Research 2012
- 67) Yoshida K, Sanada M, Shiraishi Y, N Daniel, and Ogawa S. Frequent splicing pathway mutations and aberrant RNA splicing in myelodysplasia. American Association for Cancer Research 2012
- 68) Nagata Y, Sanada M, Yoshida K, Kon A, and Ogawa S. Integral view of copy number alteration and commonly targeted genes in MDS found a new aspect of correlation and interrelationship with mutated components of the RNA splicing machinery. American Association for Cancer Research 2012
- 69) Sato Y, Mekawa S, Nagata Y, and Ogawa S. Integrated genetic analysis of clear cell renal cell carcinoma. American Association for Cancer Research 2012
- 70) Yoshida K, Sanada M, Shiraishi Y, Nowak D, and Ogawa S. Frequent splicing pathway mutations and aberrant RNA splicing in myelodysplasia. American Association for Cancer Research 2012
- 71) Ogawa S. Deregulated RNA splicing machinery in myelodysplastic syndromes. American Association for Cancer Research 2012
- 72) Ogawa S, RNA Splicing in Normal and Malignant Hematopoiesis, Scientific Committee on Hematopoiesis, American Society of Hematology 2012
- 73) 小川 誠司. ゲノム・エピゲノム研究から臨床への新展開 骨髄異形成症候群の全エクソン解析による新規パスウェイ変異の同定(会議録). 日本臨床分子医学会学術総会プログラム・抄録集 49回 Page57(2012.04)
- 74) 小川 誠司. 【MDS をめぐる最近の進歩-治療を目指して】 MDS におけるゲノム異常解析の進歩(解説/特集). 血液内科(2185-582X)65 巻 3号 Page308-315(2012.09)
- 75) 小川 誠司. 【がんと代謝 何故がん細胞が好んで解糖系を使うのか?メタボローム解析が明かすがん細胞の本質から代謝研究がもたらす創薬・診断まで】 (第2章)がん特異的代謝IDH 変異と発がん(解説/特集). 実験医学(0288-5514)30 巻 15号 Page2395-2399(2012.09)
- 76) 森島 聡子, 小川 誠司, 佐藤 亜以子, 柏瀬貢一, 笹月 健彦, 森島 泰雄. 非血縁者間骨髄移植における HLA ハプロタイプ適合性の意義(会議録). MHC: Major Histocompatibility Complex(2186-9995)19 巻 2号 Page159(2012.08)
- 77) 小川 誠司. 【白血病治療の最前線-EBM の先にあるもの】 急性骨髄性白血病の遺伝学的基盤(解説/特集). カレントセラピー(0287-8445)30 巻 10号 Page1069-1073(2012.10)
- 78) 吉田 健一, 真田 昌, 小川 誠司. 【骨髄不全症候群(特発性造血障害): 診断と治療の進歩】 造血に関する最新の話 骨髄異形成症候群の新たな分子メカニズム(解説/特集). 日本内科学会雑誌(0021-5384)101 巻 7号 Page1994-2001(2012.07)
- 79) 前 伸一, 庄野 朱美, 塩田 文彦, 小川 誠

司, McMahon Andrew P., 山中 伸弥, 長船 健二. ヒト iPS 細胞から腎構成細胞に分化しうる中間中胚葉への高効率分化誘導法の確立(会議録). 日本腎臓学会誌 (0385-2385)54 巻 3 号 Page221(2012.04)

80) 吉田 健一, 真田 昌, 小川 誠司. 骨髄異形成症候群における IDH1/2 遺伝子変異(総説). 臨床血液(0485 (0485-1439)53 巻 4 号 Page391-395(2012.04)

81) 小川 誠司. 【抗がん剤治療の最前線:分子標的薬剤の使用による進歩(前篇)】 治療につながる診断の新規技術と分子生物学の進歩 B 細胞受容体シグナル伝達と B 細胞リンパ腫(解説/特集). 最新医学(0370-8241)67 巻 6 月増刊 Page1415-1424(2012.06)

82) 小川 誠司. Myeloid Malignancy 骨髄異形成症候群におけるスプライシング装置の異常(解説). 臨床血液(0485-1439)53 巻 5 号 Page493-496(2012.05)

83) 細川 晃平, 片桐 孝和, 杉森 尚美, 石山 謙, 佐々木 祐美, 清木 ゆう, 佐藤 亜以子, 真田 昌, 小川 誠司, 中尾 眞二. 13q 欠失を伴う MDS-U は免疫抑制療法によって改善する良性の骨髄不全である(会議録). 日本内科学会雑誌 (0021-5384)101 巻 Suppl. Page200(2012.02)

84) 小川 誠司. 【造血器腫瘍学-基礎と臨床の最新研究動向-】 造血器腫瘍の基礎 白血病発症の分子機構 白血病・骨髄異形成症候群の全ゲノム解析(解説/特集). 日本臨床(0047-1852)70 巻増刊 2 造血器腫瘍学 Page113-118(2012.04)

85) 前川 滋克, 佐藤 悠祐, 佐藤 亜以子, 真田 昌, 久米 春喜, 小川 誠司, 本間 之夫. 腎盂尿管癌における網羅的ゲノム解析(会議録). 日本泌尿器科学会雑誌 (0021-5287)103 巻 2 号 Page304(2012.03)

86) 佐藤 悠祐, 前川 滋克, 永田 安伸, 吉田 健一, 佐藤 亜以子, 白石 友一, 真田 昌, 久米 春喜, 小川 誠司, 本間 之夫. SNP アレイおよび次世代シーケンサーを用いた腎細胞癌の網羅的ゲノム解析(会議録). 日本泌尿器科学会雑誌 (0021-5287)103 巻 2 号 Page215(2012.03)

87) 小川 誠司. 癌のゲノム医療 全エクソン解析による個別化医療(会議録). 日本泌尿器科学会雑誌(0021-5287)103 巻 2 号 Page74(2012.03)

88) 小川 誠司. 白血球系 急性骨髄性白血病のゲノム解析とエピゲノム異常(解説). Annual Review 血液 2012 巻 Page99-108(2012.01)

30) 小川 誠司. 【がんゲノミクスで挑む次世代のがん研究】 がんにおけるゲノムコピー数解析(解説/特集). 実験医学(0288-5514)30 巻 1 号 Page12-16(2012.01)

89) 中田 雄一郎, 長町 安希子, 上田 健, 山崎 憲政, 仙谷 和弘, 稲葉 俊哉, 滝田 順子, 小川 誠司, 本田 浩章: 活性化 ALK は増幅した MYCN と協調して神経芽腫細胞腫発症に関与する. 第 71 回日本癌学会学術総会, 札幌,

2012 年 9 月 19 日~21 日

90) 大西 伸幸, サンペトラオルデア, 杉原 英志, 清水 孝恒, 滝田 順子, 小川 誠司, 佐谷 秀行: 神経幹細胞を用いたマウス脳腫瘍モデルにおける活性化型 ALK 誘導発がんメカニズム. 第 71 回日本癌学会学術総会, 札幌, 2012 年 9 月 19 日~21 日

91) 安井 直子, 康 勝好, 関 正史, 加藤 元博, 滝田 順子, 佐藤 亜以子, 小川 誠司, 磯部 清孝, 森 麻希子, 秋山康介, 荒川 ゆうき, 林 真由美, 岸本 宏志, 清河 信敬, 花田 良二: AML に急性転化し死亡した K-RAS 変異を伴う JMML の一例, 第 54 回日本小児血液・がん学会学術集会, 横浜, 2012 年 11 月 30 日~12 月 2 日

92) 岩田慎太郎, 大平美紀, 米本司, 石井猛, 舘崎眞一郎, 中川原章. ゲノム解析による骨肉腫患者の至適化学療法予測システム. 第 45 回日本整形外科学会 骨・軟部腫瘍学術集会, 東京, 7 月 14 日-15 日, 2012.

93) Iwata S, Ohira M, Yonemoto T, Ishii T, Tatezaki S, Nakagawara A.: Genomic predictor of response to preoperative chemotherapy in patients with pediatric osteosarcoma. Connective Tissue Oncology Society, 17th Annual Meeting, チェコ・プラハ, 11 月 14 日-17 日, 2012.

94) 大平美紀, 磯貝恵理子, 中村洋子, 上條岳彦, 中川原章. マイクロ RNA 発現レベルによる神経芽腫のリスク分類. 第 54 回日本小児血液・がん学会学術集会, 横浜, 11 月 30 日-12 月 2 日, 2012.

95) 岩田慎太郎, 大平美紀, 米本司, 石井猛, 舘崎眞一郎, 中川原章. ゲノム解析による骨肉腫患者の至適化学療法予測システム. 第 54 回日本小児血液・がん学会学術集会, 横浜, 11 月 30 日-12 月 2 日, 2012.

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得
無し
2. 実用新案登録
無し
3. その他
無し

臨床応用を目的とした難治性小児がんの発症・治療モデルの構築

研究代表者 清河 信敬 (独)国立成育医療研究センター研究所 小児血液・腫瘍研究部長

研究要旨： 1) 小児急性リンパ芽球性白血病 (ALL) の新たな予後層別化法として、遺伝子プロファイリングによる Ph-like ALL の同定の有用性を明らかにし、臨床への応用について検討を進めた。2) 10 カラー-FCM による ALL の MRD 検出法を確立し、その有用性について解析を行ない、臨床応用を目指した検討を進めた。3) Early T-cell precursor ALL の分子特性と臨床特性を解析し、治療層別化について、前方視的な検討の必要性を明らかにした。4) バーキットリンパ腫に特異的な発現分子 ZNF385B の機能について明らかにし、同リンパ腫発症との関連について検討した。

研究協力者

飯島 一智

がん研究振興財団リサーチレジデント

A. 研究目的

小児がんは小児死亡の主要な原因の一つであり、成育医療分野では非常に重要な疾患であるが、リンパ性腫瘍は其中でも最も頻度が高い。近年リンパ性腫瘍の治療成績は著しく向上しているが、一部に依然として治療抵抗性で再発を繰り返す亜群が存在し、分子標が必須である。

そこで本研究では、小児白血病治療研究グループと連携し、B 前駆細胞性 (BCP-) 急性リンパ芽球性白血病 (ALL) の治療抵抗例あるいは再発例、T-細胞性 (T-)ALL、成熟 B リンパ腫、等の難治性リンパ性腫瘍について、臨床検体に対する包括的・体系的な生体分子情報解析(オミックス)の手法を用いて、その臨床的特性に関する分子情報プロファイルを網羅的に明らかにし、得られた知見に基づいて培養細胞やモデル動物を用いた小児がんの発症・治療モデルを構築、解析して、層別化を含む新規診断法や、新規治療法開発を行い、臨床応用することを目的とする。

今年度は、1) BCP-ALL の遺伝子プロファイルに基づく難治症例の層別化法について検討を行い、2) 新たな予後層別化法として期待されている微少残存病変 (MRD) についてマルチカラーフローサイトメトリー (FCM) ITC, PE, ECD, PC5.5, PC7, APC, APC-Alexa-700, APC-Alexa-750, Pacific-Blue、Krome-Orange の 10 種類の異なる蛍光色素で標識した単クローン性抗体のセットによる全血法の蛍光染色を行った。溶血後、FCM (Gallios,

的療法などのより有効な治療法の開発が望まれている。逆に、治療反応例については、高い治療効果を維持しつつも、晩期障害の軽減と QOL 向上を目指した、治療の軽減が重要な課題となっている。その克服には、全ゲノム構造やエピゲノム異常、遺伝子・蛋白発現等の網羅的解析による包括的な分子異常解明を行って、難治性症例や治療反応例を事前に鑑別可能な層別化法の確立や、新規治療法の標的となる病因分子の探索

による検出法の臨床応用に向けた検討を進め、3) T-ALL の予後不良な疾患亜群である Early T-cell precursor (ETP-) ALL の分子特性と予後に関する解析や、4) Burkitt リンパ腫 (BL) 特異的因子として同定した ZNF385B の診断的有用性や機能についての解析を継続した。

B. 研究方法

1. 網羅的発現遺伝子解析：白血病細胞検体から total RNA を RNeasy Plus kit (Qiagen 社) で抽出し、各 50 ng を用いて WT-Ovation Pico RNA Amplification System (NuGen 社) により cDNA を合成、増幅し、Biotin 標識した後、Affimetrix 社 GeneChip Human Genome U133 Plus 2.0 Array により網羅的遺伝子発現を行った。得られたデータは解析ソフト GeneSpring (Agilent 社) を用いて解析した。

2. 細胞マーカー解析：骨髓液あるいは末梢血液について、F

Beckman-Coulter 社) を用いて 10 カラー解析を行った。

3. 培養細胞株を用いた標的因子の機能解析：標的遺伝子の cDNA は RT-PCR により増

幅し、クローニングした。培養細胞への遺伝子導入と発現誘導は、Retro-X Tet On システム (pRetroX Tight および pRetro-X Tet on advanced) を用いて、テトラサイクリン依存性の発現誘導系をレトロウイルスベクターにより目的細胞に導入した。

(倫理面への配慮)

本研究で行った臨床検体を用いた研究は、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。

C. 研究結果

1. 遺伝子プロファイルに基づく BCP-ALL の治療層別化法の開発：白血病の中で最も頻度が高い BCP-ALL では、種々のキメラ遺伝子の発現や、染色体の数的異常を伴うことがあり、それぞれ予後と強い相関を示すことが明らかにされている。例えば、BCR-ABL1 や E2A-PBX1、MLL 関連キメラ陽性群および染色体低 2 倍体 (hypodiploid) 群は著しく予後不良で、治療の層別化が行われている。一方、TEL-AML1 陽性群や染色体高 2 倍体 (hyperdiploid) 群は治療に反応し予後良好である。しかし、BCP-ALL 全体の約 1/3 では既知の遺伝子異常が検出されず、治療反応性が多様である。特に、一部の症例は著しく予後不良であり、この亜群について、その層別化法の開発が ALL 全体の QOL 向上の上で急務である。これに対し、近年、欧米において、網羅的遺伝子発現プロファイリングの結果に基づき、既知のキメラ遺伝子が検出されないキメラ (-) 群の中に、BCR-ABL1 陽性例 (Ph 1-ALL) と類似した遺伝子プロファイルを示す亜群が存在し、Ph 1-ALL と同等の治療抵抗性を示すことから、治療層別化の対象となり得ることが報告され、“Ph-like ALL” と呼ばれて注目を集めている。

そこで、今年度は、これまで継続して行ってきた東京小児がん研究グループ

(TCCSG) の第16次治療研究 (L04/06-16、2004～2007) に登録されたBCP-ALLのマイクロアレイを用いた網羅的発現遺伝子解析を、全235例について完了し、本邦におけるPh-like ALLの実態について検討を行った。遺伝子発現様式の類似性の解析には、複数の方法が用いられているが、今回は、Ph-like ALLの判定に関して、ClusteringとGene Set Enrichment analysis (GSEA)の2つの方法を比較

した。アルゴリズムK-meansを用いて Clusteringを行なったところ、キメラ (-) 157例のうち10症例 (全体の4.2%) がBCR-ABL1+症例と同じClusterに分類された。ROSE、PAM等、他のアルゴリズムでも同じ結果であった。一方、WEB上でアクセス可能なSt. Jude Children's Hospital のALL症例のマイクロアレイデータ (Yeoh et al., Cancer Cell. 2002;1:133)をリファレンスとしてGSEA解析

(NOM p-value < 0.05) を行なった結果、14例 (全体の6.0%、うち6例が Clustering選択症例と重複) がPh-likeと判定された。双方で選択された症例の臨床像について比較した結果、GSEAの方が、より効率的に予後不良症例を抽出可能であることが示唆され、以後の解析はGSEAで選択された症例をPh-like ALLとして行なった。BCP-ALL全体では再発率15.0%/死亡率7.0%だったのに対し、キメラ (-) 例では再発率19.2%/死亡率5.9%であり、このうちPh-like ALLでは再発率64.3%、死亡率35.7%、非Ph-like ALLは再発率14.9%、死亡率2.8%であった。

2. マルチカラーFCMによる小児白血病MRDの検出：近年、MRDの検出が、小児ALLの難治例を予測可能な新たな予後層別化因子として期待されている。Ig/TCR遺伝子再構成を利用した定量PCR法 (鶴澤の分担研究報告書参照) が最も確立された方法であるが、一部適応できない症例もあること、コストが高い等の問題点もあることから、これを補完する解析法として10カラーFCMを用いたMRD検出法について検討を行っている。昨年までに確立したBCP-ALLの10カラーフローサイトメトリー (FCM) を用いたMRD検出法について臨床応用をさらに進め、のべ143例の解析を行なった。特に、ALL-B12研究において登録症例での解析を開始し、現在、Ig/TCRの遺伝子再構成を利用した定量PCR法との相関性についての検討を進めている。また、T-ALLに対して同様に10カラー解析でのCD45/CD7/CD5/CD2/CD1a/CD3/CD4/CD8/CD99/CD56の組み合わせによるMRD検出法を確立し、ALL-T11研究において、登録症例のMRD解析を開始し、こちらも定量PCR法との相関性について検討を進めている。

3. 本邦におけるETP-ALLの発症状況と分子特性解析：昨年度に引き続き、T-ALLの中の予後不良亜群であるETP-ALLについて、本邦の症例における分子プロファイリングと予後との関係について検討を進めた。ETP-

ALL 7例を含む T-ALL 41例について、さらに詳細に検討した結果、治療開始時のリスク分類は一般の T-ALL と差がないこと、再発率、死亡率とも 60.0% (T-ALL 各 42.0%、33.3%) と予後不良であるが、現行の治療法も一定の効果を示していること、ETP-ALL 該当症例のうち、Myeloid-NK/T-ALL としてプロトコールから除外されて AML に対する治療を受けた 2 例は無病生存している事、分子発現プロファイルは ETP-ALL に酷似しているが CD5 が強陽性という点のみ合致しない症例群 (ETP-like) が 5 例認められ、いずれも無病生存で非常に予後良好であることが明らかとなった。また、ETP-ALL では CD244 の、非 ETP-ALL では CD28 の発現が特徴的であることが判明した。

4. バーキットリンパ腫 (BL) 特異的な発現分子 ZNF385B の機能解析：昨年度までに、成熟 B 細胞リンパ腫の分子プロファイリングにより、BL 特異的な発現分子としてジンクフィンガー (ZF) 型蛋白 ZNF385B を同定し、この分子をテトラサイクリン存在化で誘導可能な B 細胞株を樹立してその機能解析を行なっている。ZNF385B には、ZF ドメインを 4 つ有するタイプ 1 と、N 末側の 1 つを欠き 3 個有するタイプ 2,3 のアイソフォームが同定されている。検討の結果、タイプ 1 はそれ自身がアポトーシス誘導性に作用するが、タイプ 2,3 に相当するタイプ 1 の N 末側欠損変異体は、逆に B 細胞のアポトーシス誘導を抑制することが明らかとなった。一方、正常のリンパ濾胞では、BL の発生母体である胚中心の centroblast がこの分子を発現していることが判明した。そこで、発現する ZNF385B のサブタイプを RT-PCR で検討した結果、正常の centroblast がタイプ 2,3 優位であるのに対し、BL 細胞ではタイプ 1 優位であることが明らかとなった。

D. 考察

1. 遺伝子プロファイルに基づく BCP-ALL の治療層別化法の開発：今回の検討により、本邦の症例において、遺伝子発現プロファイルに基づいてキメラ (-) 群の中から予後不良な “Ph-like” 症例を層別化することが可能であることが明らかとなった。GSEA によって選択される Ph-like ALL は、Ph1-ALL と同等の治療抵抗性を示すことが明らかとなった。以上の成果については、新たな治療層別化法として全国規模の臨床研究グループ日本小児

白血病リンパ腫研究会への提言を行なっており、今後、昨年 11 月から開始された BCP-ALL 治療研究 ALL-B12 においてさらに検討を行なう計画を進めている。Ph-like ALL は、チロシンキナーゼ抑制剤に対して反応性を示す可能性があり、今後、治療への応用についても検討を行う。一方、遺伝子発現プロファイルに基づく治療層別化は、コストがかかるデメリットを持つため、今後、簡便、かつ低コストで Ph-like ALL の検出が可能な診断法の開発を目指す。

2. マルチカラーFCM による小児白血病 MRD の検出：今回の検討により、マルチカラーFCM を用いることによって、簡便かつ低コストで MRD 検出が可能であることが示された。現在、実際の治療プロトコール上で、Ig/TCR 遺伝子再構成を利用した定量 PCR 法とのデータの相関性についての検討を進めており、今後、本法による MRD 検出を治療層別化法として臨床応用するために、さらに検討を進める。

3. 本邦における ETP-ALL の発症状況と分子特性解析：これまでの検討から、ETP-ALL に関しては、症例数は少ないものの、予後不良症例が多いことから、今後、前方視的に解析を進めて、治療層別化の対象としての検討を進める必要性が示された。特に、AML 型の治療を受けた ETP-ALL2 症例が無病生存を維持している知見は、至適治療法を開発する上で重要と考えられる。また、ETP-like 症例 5 例はいずれも無病生存で非常に予後良好であることから、CD5 が予後予測の上で最も重要な因子である可能性が考えられる。さらに、CD28 や CD244 の発現の有無が ETP-ALL の鑑別に有用と考えられる。現在実施されている JPLSG ALL-T11 の登録症例に対する検討を行なう計画を進めている。

4. バーキットリンパ腫 (BL) 特異的な発現分子 ZNF385B の機能解析：BL 細胞にアポトーシス誘導性の ZNF385B タイプ 1 が優位に発現している事は一見すると矛盾しているように思われる。しかし、検討の結果、ZNF385B が p53 の機能制御を介してアポトーシス調節に関与していることが明らかとなり、また BL 細胞では p53 に異常を認めその機能を欠損している場合が多いことを考え合わせると、ZNF385B が正常の B 細胞分化において p53 の機能調節を介して正負の選択に関与しており、BL は本来排除されるべき centroblast がアポトーシスに対する抵抗性を

獲得した場合に発症する可能性がある。今後、さらに、BL 発症と ZNF385B との関連について検討を進める。

E. 結論

小児 ALL の新たな予後層別化法として、遺伝子プロファイリングによる Ph-like ALL の同定の有用性を明らかにした。今後、臨床への応用について検討を進める。10 カラー FCM による BCP-ALL および T-ALL の MRD 検出法を確立し、その有用性について解析を行ない、臨床応用を目指した検討を進めている。本邦における ETP-ALL の分子特性と臨床特性について明らかにした。今後、ETP-ALL の治療層別化について、前方視的な検討を行う。BL に特異的な発現分子 ZNF385B の機能について明らかにした。今後、BL 発症におけるその発現の意義についてさらに検討を進める。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Iijima K, Yamada H, Miharu M, Imadome KI, Miyagawa Y, Akimoto S, Kobayashi K, Okita H, Nakazawa A, Fujiwara S, Fujimoto J, Kiyokawa N. ZNF385B is characteristically expressed in germinal center B cells and involved in B-cell apoptosis. *Eur J Immunol.* 2012 Dec;42(12):3405-15.
- 2) Sato B, Katagiri YU, Iijima K, Yamada H, Ito S, Kawasaki N, Okita H, Fujimoto J, Kiyokawa N. The human CD10 lacking an N-glycan at Asn(628) is deficient in surface expression and neutral endopeptidase activity. *Biochim Biophys Acta.* 2012 Nov;1820(11):1715-23.
- 3) Yamada H, Iijima K, Tomita O, Taguchi T, Miharu M, Kobayashi K, Okita H, Saito M, Shimizu T, Kiyokawa N. Effects of insulin-like growth factor-1 on B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Int J Hematol.* 2013 Jan;97(1):73-82.
- 4) Nemoto A, Inukai T, Uno K, Kiyokawa N, Miyagawa Y, Takahashi K, Sato H, Akahane K, Hirose K, Honna-Oshiro H, Goi K, Kagami K, Nakazawa S, Fujimoto J, Inaba T, Sugita K. Diverse underlying proliferation response to growth factors in imatinib-treated Philadelphia chromosome-positive leukemias. *Leuk Res.* 2013 Jan;37(1):93-101.
- 5) Kato M, Yasui N, Seki M, Kishimoto H, Sato-Otsubo A, Hasegawa D, Kiyokawa N, Hanada R, Ogawa S, Manabe A, Takita J, Koh K. Aggressive Transformation of Juvenile Myelomonocytic Leukemia Associated with Duplication of Oncogenic KRAS due to Acquired Uniparental Disomy. *J Pediatr.* In press.

2. 学会発表

- 1) 上野瞳, 大喜多肇, 秋元信吾, 福澤正洋,

藤本純一郎, 秦順一, 清河信敬. 網羅的 DNA メチル化解析による腎明細胞肉腫(CCSK)の分子マーカー. 第 101 回日本病理学会総会, 東京, 4月26日-28日, 2012.

- 2) 大喜多肇, 秋元信吾, 宮川世志幸, 近森穰, 藤本純一郎, 小林健一郎, 秦順一, 清河信敬. ユーイング肉腫ファミリー腫瘍における EWS/ETS 融合遺伝子の標的遺伝子 DKK1/DKK2 の腫瘍形成における役割. 第 101 回日本病理学会総会, 東京, 4月26日-28日, 2012.

- 3) 三春晶嗣, 清河信敬, 小林健一郎, 大喜多肇, 飯島一智, 森鉄也, 斎藤正博, 福島敬, 康勝好, 真部淳, 菊地陽, 林泰秀, 小原明. 小児白血病 MRD 検出における 10 カラーフローサイトメトリーの有用性. 第 22 回日本サイトメトリー学会学術集会, 大阪, 6月29日-30日, 2012.

- 4) 富田理, 三春晶嗣, 飯島一智, 橋本互, 小林健一郎, 大喜多肇, 清河信敬. 白血病診断におけるフローサイトメトリーによるミクロペルオキシダーゼ測定条件の検討. 第 22 回日本サイトメトリー学会学術集会, 大阪, 6月29日-30日, 2012.

- 5) 清河信敬, 福島敬, 小林健一郎, 三春晶嗣, 大喜多肇, 飯島一智, 森鉄也, 斎藤正博, 康勝好, 真部淳, 菊地陽, 林泰秀, 小原明. 小児リンパ芽球性白血病のキメラ遺伝子、細胞マーカーと遺伝子発現プロファイルの特徴. 第 22 回日本サイトメトリー学会学術集会, 大阪, 6月29日-30日, 2012.

- 6) 飯島一智, 長谷川大輔, 清河信敬, 小林健一郎, 大喜多肇, 三春晶嗣, 森鉄也, 福島敬, 斎藤正博, 康勝好, 花田良二, 土田昌宏, 真部淳, 菊地陽, 藤本純一郎, 林泰秀, 小原明. Gene expression profile related to prognosis of childhood ALL without fusion genes. 第 74 回日本血液学会学術集会, 京都, 10月19日-21日, 2012.

- 7) 清河信敬, 松本健治, 飯島一智, 長谷川大輔, 大保木 啓介, 小林健一郎, 大喜多肇, 高田修治, 浅原 弘嗣, 森鉄也, 福島敬, 斎藤正博, 康勝好, 花田良二, 土田昌宏, 真部淳, 菊地陽, 斎藤博久, 藤本純一郎, 林泰秀, 小原明. Fusion gene-specific signature of microRNA expression in childhood ALL. 第 74 回日本血液学会学術集会, 京都, 10月19日-21日, 2012.
- 8) 高橋浩之, 康勝好, 加藤元博, 福島敬, 犬飼岳史, 清河信敬, 滝智彦, 斎藤正博, 梶原道子, 小川千登世, 前田美穂, 真部淳, 菊地陽, 林泰秀, 花田良二, 土田昌宏, 小原明. Characteristics and prognostic impacts of structural chromosomal abnormalities in childhood ALL. 第 74 回日本血液学会学術集会, 京都, 10月19日-21日, 2012.

- 9) 中村こずえ, 清河信敬, 飯島一智, 林美佳智, 高橋寛吉, 康勝好, 花田良二, 菊地陽.

Gene expression analysis of lineage switch of acute leukemia of ambiguous lineage. 第74回日本血液学会学術集会, 京都, 10月19日-21日, 2012.

10) 大木健太郎, 大喜多肇, 小林健一郎, 柴徳生, 朴明子, 外松学, 福島敬, 康勝好, 花田良二, 真部淳, 菊地陽, 土田昌宏, 小原明, 清河信敬, 林泰秀. Analysis of CRLF2 and IKZF1, JAK, IL7R genes in pediatric B-precursor ALL treated on TCCSG protocol. 第74回日本血液学会学術集会, 京都, 10月19日-21日, 2012.

11) Diagnostic prospects and isoform-dependent functions of Burkitt lymphoma specific protein ZNF385B. Iijima K, Yamada H, Nakasawa A, Fujimoto J, Kobayashi K, Okita H, Kiyokawa N. The 44th Congress of the International Society of Paediatric Oncology (SIOP), London, 5-8 October, 2012.

12) Yamada H, Iijima K, Taguchi T, Miharu M, Kobayashi K, Ohkita H, Kiyokawa N, Saito M, Shimizu T. Effect of IGF-1 and IGF1R on B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia cells. The 44th Congress of the International Society of Paediatric Oncology (SIOP), London, 5-8 October, 2012.

13) Kato K, Yoshimi A, Nakao T, Kobayashi C, Koike K, Kiyokawa N, Tsuchida M. Establishment of continuing growing cell line derived from myeloid/NK precursor leukemia. The 44th Congress of the International Society of Paediatric Oncology (SIOP), London, 5-8 October, 2012.

14) Iijima K, Nakazawa A, Fujimoto J, Okita H, Kiyokawa N. バーキットリンパ腫特異的分子 ZNF385B のアイソフォーム特異的な機能. 第71回日本癌学会学術総会, 札幌, 9月19日-21日, 2012.

15) Ueno H, Okita H, Nakabayashi K, Hata K, Fujimoto J, Hata J, Kobayashi K, Kiyokawa N. 小児腎腫瘍における RASSF1A の DNA メチル化解析. 第71回日本癌学会学術総会, 札幌, 9月19日-21日, 2012.

16) 清河信敬, 飯島一智, 富田理, 小林健一郎, 大喜多肇, 長谷川大輔, 森鉄也, 福島敬, 斎藤正博, 康勝好, 花田良二, 土田昌宏, 真部淳, 菊地陽, 藤本純一郎, 林泰秀, 小原明. Analysis on gene expression profile in childhood ALL using Gene Set Enrichment Analysis. 第54回日本小児血液・がん学会学術総集会, 横浜, 11月30日-12月2日, 2012.

17) 飯島一智, 清河信敬, 犬飼岳史, 高橋浩之, 小林健一郎, 大喜多肇, 山田浩之, 森鉄也, 福島敬, 南木融, 斎藤正博, 康勝好, 真部淳, 菊地陽, 杉田完爾, 藤本純一郎, 林泰秀, 花田良二, 土田昌宏, 小原明. Importance of CD5 in the diagnosis of early T cell precursor-type acute lymphoblastic leukemia. 第54回日本小児血液・がん学会学術総集会, 横浜, 11月30日-12月2日, 2012.

18) 富田理, 清河信敬, 三春晶嗣, 小林健一郎, 大喜多肇, 長谷川大輔, 嶋田博之, 森鉄也, 福島敬, 斎藤正博, 犬飼岳史, 康勝好, 杉田完爾, 花田良二, 土田昌宏, 真部淳, 菊地陽, 藤本純一郎, 林泰秀, 小原明. Significance of CD66c expression in childhood ALL. 第54回日本小児血液・がん学会学術総集会, 横浜, 11月30日-12月2日, 2012.

19) 大隅朋生, 塩田曜子, 清谷知賀子, 飯島一智, 小林健一郎, 大喜多肇, 安田和基, 坂本裕美, 市川仁, 吉田輝彦, 中林一彦, 秦健一郎, 松本健治, 斎藤博久, 森鉄也, 藤本純一郎, 清河信敬. Detection of fusion genes in acute lymphoblastic leukemia by RNAseq using next generation sequencer. 第54回日本小児血液・がん学会学術総集会, 横浜, 11月30日-12月2日, 2012.

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得
無し
2. 実用新案登録
無し
3. その他
無し