

「RAS 関連自己免疫性リンパ球増殖症候群様疾患(RALD)の実態調査および病態病因解析に関する研究」

—RAS による *Cdkn2a* 遺伝子発現調節メカニズムに関する研究—

研究分担者 杉本 昌隆

(国立長寿医療研究センター老化細胞研究プロジェクトチーム・プロジェクトリーダー)

研究要旨： RASシグナルの亢進は、正常細胞においては*Cdkn2a*遺伝子の発現を誘導することにより細胞増殖に対して反作用を示す。昨年度行った解析から、RALDにおいてはRASシグナルの亢進とともに*Cdkn2a*遺伝子の発現が亢進していることが示された。本研究ではRALDの原因となる分子機構を理解することを目的として、RASシグナルによる*Cdkn2a*遺伝子の発現調節機構の解析を行い、RASシグナルによる新たな*Cdkn2a*遺伝子発現調節経路が存在することを明らかにした。

#### A. 研究目的

自己免疫性リンパ球増殖症候群（ALPS）類縁疾患として、研究代表者らにより近年RAS 関連自己免疫性リンパ球増殖症候群様疾患（RALD）が発見された。RALD ではKRAS 遺伝子の変異が認められており、この変異に起因したRASシグナル経路の亢進が病態を引き起こすと考えられる。ヒトを含む哺乳動物においては、RAS などの癌遺伝子が異常に活性化すると、細胞周期チェックポイント機構の働きにより細胞老化または細胞死が誘導される等、生体にとって潜在的に危険な細胞を排除するメカニズムが活性化される。異常な増殖シグナルを感知してチェックポイントを活性化させるためには、*Cdkn2a* 遺伝子座にコードされるINK4a と ARF タンパク質が不可欠な役割を持つ。昨年度我々は、RALD 検体の解析を行い、*Cdkn2a* 遺伝子の発現が亢進していることを見出した。近年 *Cdkn2a* 遺伝子の発現には、クロマチンレベルの構造変化を介した転写制御とともに、転写後発現調節機構

も重要な役割を持つことが報告されている。我々はRASなどを介した*Cdkn2a* 遺伝子の発現にRNA結合タンパク質HuRが関与することを示唆する結果を得ている。HuRは数多くの細胞増殖制御タンパク質の発現を制御しており、様々な癌においてその発現の亢進が認められている。

本研究では、RALD発症メカニズムを分子レベルで理解することを目的とし、マウス細胞を用いて*Cdkn2a* 遺伝子に関わるRNA制御機構の解析を行った。

#### B. 研究方法

野生型マウスより胚性線維芽細胞（MEF）を調製し、活性化型RAS遺伝子をウイルスにより導入した。またウイルスベクターを用いたshort hairpin RNA発現系を作製し、HuRのノックダウンを行った。これらの細胞を用いて生化学的解析を行った。

(倫理面への配慮)

実験上必要とされる遺伝子サンプル、動物の取り扱いは「生物の多様性に関する条約のバイオセーフティに関するカルタヘナ議定書」に基づく「遺伝子組み換え生物等の使用等の規則による生物多様性の確保に関する法律」を遵守して行った。

### C. 研究結果

MEF をモデルとして、細胞老化に伴う *Cdkn2a* 遺伝子の発現と HuR の関連について解析を行った。既に他のグループから報告があるように、細胞老化とともに HuR の発現は低下する傾向にある。そこで RALD で見られるような活性化型 RAS を MEF に導入したときの HuR の発現を解析した結果、HuR は ARF タンパク質の誘導とともに低下する傾向にあった (図 1)。

次に HuR の発現低下が *Cdkn2a* 遺伝子の発現に対しどのような影響を持つかを調べるために、RNAi を用いて MEF において HuR の発現阻害を行った。その結果、HuR 非存在下においては ARF タンパク質の発現に著しい上昇が見られた (図 2)。またこの様な条件下においては、早期に細胞老化 (増殖停止、細胞の扁平化、SA- $\beta$  Gal 活性の上昇) が誘導されることがわかった (図 3)。しかしながらこのときの ARF mRNA 量には有意な変化は見られなかったことから、HuR による ARF タンパク質発現制御は、転写後調節を介しているものと考えられる (図 4)。実際にこれらの細胞をシヨ糖密動勾配による分画を行い ARF mRNA の分布を測定したところ、HuR 非存在下においては明らかにポリソーム画分に ARF mRNA 量の増加が見られた (データ省略)。

以上の結果から、HuR は ARF タンパク質の発現を抑制することにより、細胞の増殖性を維持している可能性が考えられた。この可能性について検証するために、ARF 遺伝子もしくはその下流の p53 遺伝子を欠損した MEF を調整し、同様に HuR ノックダウン実験を行った。野生型 MEF においては HuR ノックダウンにより細胞老化が早期に誘導されたが、ARF 遺伝子もしくは p53 遺伝子を欠損した MEF においては、細胞増殖

の停止や細胞老化に特徴的な変化 (形態変化、SA- $\beta$  Gal) は認められなかった (図 5)。したがって HuR 非存在下による細胞老化の誘導は ARF タンパク質の発現に依存する現象であると考えられる。

図 1. RASによるARFタンパク質の誘導とHuRタンパク質の発現低下。MEFに活性化型RASを導入し、上記タンパク質の発現をイムノブロットングにより評価した。Lamin A/Cはローディングコントロールとして使用した。

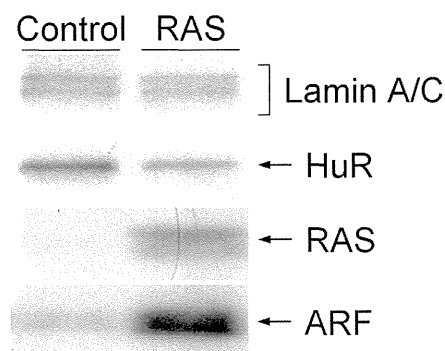


図 2. HuR発現阻害によりARFタンパク質は増加する。MEFにHuR RNAiウィルスベクターを感染し、上記タンパク質の発現をイムノブロットングにより評価した。 $\alpha$  Tubulinはローディングコントロールとして使用した。

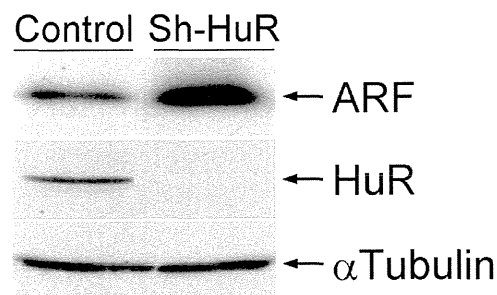


図 3. 野生型MEFにおいてHuRの発現を阻害すると細胞老化が誘導される。

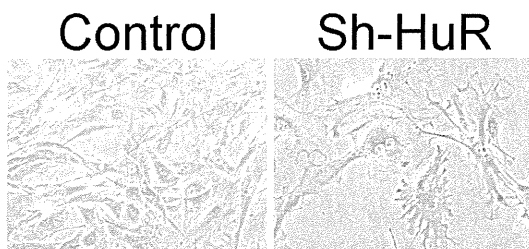


図4. HuRはARF mRNAの転写に影響を与えない。HuRの発現を阻害したMEFにおいてARF mRNAの量をリアルタイムPCR法により測定した。

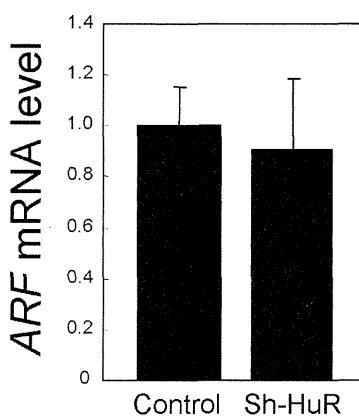
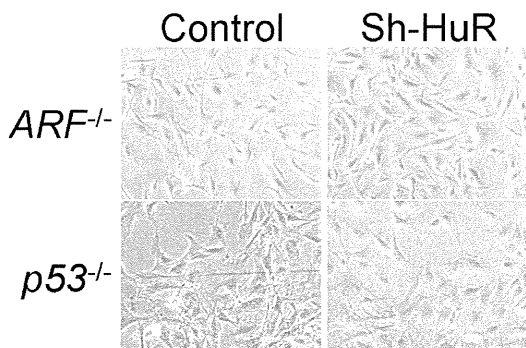


図5. HuR発現阻害はARF-p53経路依存的な細胞老化を誘導する。ARF（上段）もしくはp53（下段）ノックアウトMEFにおいてHuRの発現を阻害した。図3の野生型MEFで見られたような細胞老化に特徴的な形態的变化は見られない。



#### D. 考察

*Cdkn2a* 遺伝子の発現は極めて複雑である。本研究および他のグループの報告から、この遺伝子座の調節には RNA 結合タンパク質 HuR を介した転写後発現調節機構が深く関与することが明らかになった。MEFにおいて活性化型 RAS を導入すると、ARF タンパク質および INK4a タンパク質の発現上昇とともに HuR タンパク質の発現低下が認められた。この細胞では HuR の発現阻害により ARF タンパク質に依存した細胞老化が誘導されることから、RAS による細胞老化誘導に HuR の活性変化（発現低下を含む）による *Cdkn2a* 遺伝子座の転写後調節が貢献していることが考えられる。

昨年度の我々の解析により、RALD においては RAS に活性化変異により、増殖シグナルの亢進が確認された。またこれらのサンプルでは過剰な増殖シグナルに対するは反作用として、*Cdkn2a* 遺伝子の発現が亢進していた。我々は本年度、RAS シグナルによる *Cdkn2a* 遺伝子の発現調節に、HuR を介した転写後発現調節機構が関与する可能性を見出した。RALD においてもこの様な発現調節機構が関与するのかという点については非常に興味深い。RNA の翻訳制御は、細胞のストレス応答において重要な役割を果たしている。しかしながら転写後調節については、従来の網羅的遺伝子発現プロファイリング法では解析が困難であるためにその役割が過小に評価され、見逃している部分も多いと思われるため、より注意深い観察が必要とされる。

また RAS 癌遺伝子は *Cdkn2a* 遺伝子に依存した細胞老化を誘導する。細胞老化のマーカーとして簡便な SA- $\beta$  Gal 染色が汎用されているが、RALD においても RAS の活性化型変異と *Cdkn2a* 遺伝子の上昇が見られるため、SA- $\beta$  Gal がマーカーとして利用可能であるかも知れない。

#### E. 結論

RAS による *Cdkn2a* 遺伝子の発現変化には、従来から知られていた転写制御だけでなく、HuR などの RNA 結合タンパク質を介した転写後発現調節機構も重要な役割を持

つ。RALD においてもこのような転写後発現制御機構が病態の発症に関与する可能性が考えられる。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Kawagishi, H., Hashimoto, M., Nakamura, H., Tsugawa, T., Watanabe, A., Kontoyiannis, D. L., and Sugimoto, M. HuR maintains replicative lifespan by suppressing ARF tumor suppressor. *Mol. Cell. Biol.* (In press)

### 2. 学会発表

1. Sugimoto, M., Kawagishi, H., Tsugawa, T., and Hashimoto, M. HuR maintains replicative lifespan by repressing ARF tumor suppressor. Keystone Symposia Aging and Diseases of Aging, October, 2012
2. 杉本昌隆、川岸裕幸、津川貴行、中村英亮 RNA 結合タンパク質 HuR は癌抑制タンパク質 ARF を抑制することにより細胞の分裂寿命を維持する 日本基礎老化学会第 35 回大会, 2012 年 7 月
3. Tsugawa, T., Michihiro, H., Kawagishi, H., and Sugimoto, M. HuR regulates senescence-associated secretory phenotype through DNA damage response pathway. 第 35 回大会 日本分子生物学会年会 (ワークショップ) 福岡, 2012 年 12 月

## G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金〔難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）〕

分担研究報告書

「RAS 関連自己免疫性リンパ球増殖症候群様疾患(RALD)の実態調査および病態病因解析に関する研究」

—皮膚粘膜カンジダ症候群の経過中に Evans 症候群と心嚢液貯留を認めた症例の遺伝子解析—

研究分担者 林泰秀、朴明子、加藤政彦

(群馬県立小児医療センター)

**研究要旨** 皮膚粘膜カンジダ症候群の経過中にEvans症候群と心嚢液貯留を認めた症例を経験し、*AIRE*, *CARD9*, *CLEC7A*, *IL2RA*, *FAS*, *NRAS*, *KRAS*, *STAT1*等遺伝子解析を行い *STAT1*のみにエクソン14のP.T385Mの変異がみられた。この変異はDNA-binding domainの変異でSTAT1蛋白の恒常的リン酸化がみられ、gain of functionの変異と思われた。さらにAML99の157例の*RAS*遺伝子を解析し、29例に変異がみられた。*RAS*遺伝子陽性例は晩期再発例に高頻度 (p=0.02) であったが、生存率では陰性例と有意差がみられなかった。今後AMLで*RAS*変異のみられる患者における*RAS*遺伝子の胚細胞変異やモザイク例の検討が必要と思われた。増殖や悪化性における*RAS*遺伝子変異の意義は今後の検討課題である。

#### A. 研究目的

自己免疫性リンパ増殖症(Autoimmune lympho-proliferative syndrome,ALPS)は FAS 依存のアポトーシス経路の障害で、リンパ増殖症を呈し、リンパ節腫脹、脾腫などを特徴とし、自己免疫疾患を合併する症候群である。RAS-MAPK 経路の異常が病態の中心にあると考えられ、RAS、PTPN11、NF1 や CBL などの遺伝子異常が認められる。また RAS-MAPK 経路の胚細胞変異は Cardio-facio- cutaneous (CFC) 症候群、Costello 症候群などを発症することが知られている。また、NRAS、KRAS 変異のある ALPS 類似の病態が RAS associated ALPS like disease (RALD)という新しい疾患概念として提唱されている

我々はこれらを疑わせる症例を経験し詳細な解析を行い、*STAT1*遺伝子の変異をみだしたので報告する。

さらに、小児急性骨髄性白血病(AML)のAML99プロトコール登録症例における*RAS* 遺伝子の解析を行ったので *RAS* 遺伝子変異の臨床的意義についても報告する。

#### B. 研究方法

＜本症例の遺伝子解析＞

本症例の末梢血により DNA を抽出し、*AIRE*, *CARD9*, *CLEC7A*, *IL2RA*, *FAS*, *NRAS*, *KRAS*, *STAT1* 遺伝子にプライマーを作成し、PCR で増幅して直接塩基決定法にて検索した。

#### <リン酸化の解析>

STAT1 のリン酸化の解析を行った。

#### <AML99 症例の RAS 遺伝子の解析>

AML99 登録 157 例において RAS 遺伝子にプライマーを作成し、PCR で増幅して直接塩基決定法にて変異解析を行った。

#### <症例と臨床経過>

症例は皮膚粘膜カンジダ症候群と診断した 12 歳の男児で、ステロイド投与により、フェリチンは低下傾向となり、血小板低下は改善し、外来経過観察となった。その後も発熱を契機に、血小板低下と貧血、心嚢液貯留を認めたが、増悪と軽快を繰り返している。現在は溶血性貧血と血小板低下、心嚢液貯留を認めている。

#### (倫理面への配慮)

遺伝子解析にあたっては、三省合同のゲノム指針に則り、患者又は両親から同意を得、当センターの倫理委員会の承認を得て行った。

#### C. 研究結果

- ・遺伝子解析: *AIRE*, *CARD9*, *CLEC7A*, *IL2RA*, *FAS*, *NRAS*, *KRAS*, *STAT1* 遺伝子の解析で変異は認められなかった。
- ・慢性非悪性リンパ増殖症はなかった。
- ・STAT1 の解析でエクソン 14 の c.1153C>T の変異がみられ、これは DNA-binding domain の変異で、これにより STAT1 の恒常的リン酸化がみられた。
- ・AML99 157 例中 29 例 (18.5%) に RAS 遺伝子の変異がみられ、NRAS 18 例 (62%)、KRAS 11 例 (38%) であった。RAS 遺伝子陽性例は M4 と M5 で高頻度であり (p=0.02)、晩期再発例に高頻度 (p=0.02) であったが、生存率では RAS 陰性例とくらべて有意差がみられなかった。

#### D. 考察

溶血性貧血、免疫性血小板減少症、心嚢液貯留、肝腫大、低身長、ばち指等がみられ、慢性皮膚粘膜カンジダ症の臨床診断であったが、種々の遺伝子検査の結果等からは ALPS の診断に一致しなかったが、STAT1 の変異がみられ、この変異は DNA-binding domain の変異で、恒常的リン酸化がみられた。

AML99 の 157 例の解析で 29 例に RAS 遺伝子変異がみられた。RAS 遺伝子陽性例は晩期再発例に高頻度 (p=0.02) であったが、生存率では陰性例とくらべて有意差がみられなかった。今後 AML で RAS 変異のみられる患者における RAS 遺伝子の胚細胞変異やモザイクの検討が必要と思われた。また増殖や悪化性における RAS 遺伝子変異の意義は、今後の検討課題である。

#### E. 結論

皮膚粘膜カンジダ症候群の経過中に Evans 症候群と心嚢液貯留を認めた一例を経験し、STAT1 の変異がみられ、恒常的リン酸化がみられた。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Toki T, Kanezaki R, Kobayashi E, Kaneko H, Suzuki M, Wang R, Terui K, Kanegane H, Maeda M, Endo M, Mizuochi T, Adachi S, Hayashi Y, Yamamoto M, Shimizu R, Ito E. Naturally occurring oncogenic GATA1 mutants with internal deletions in transient abnormal myelopoiesis in Down syndrome. *Blood*(in press)
2. 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

3. Wakai K, Sano H, Shimada A, Shiozawa Y, Park MJ, Sotomatsu M, Yanagisawa R, Koike K, Kozawa K, Ryo A, Tsukagoshi H, Kimura H, Hayashi Y. Cytomegalovirus Retinitis During Maintenance Therapy for T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol.* 35 : 162-163, 2013
4. 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
5. 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
6. 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
7. Yamada Y, Kato M, Toki F, Watanabe M, Nishi A, Matsushita I, Hirato J, Hayashi Y. Eosinophilic gastrointestinal disorder in an infant with feeding dysfunction. *Int Arch Allergy Immunol.* 158 Suppl 1:83-86, 2012
8. Kato M, Ishioka T, Kita H, Kozawa K, Hayashi Y, Kimura H. Eosinophil granular proteins damage bronchial epithelial cells infected with respiratory syncytial virus. *Int Arch Allergy Immunol.* 158 Suppl 1:11-18, 2012
9. 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
10. 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
11. Yokoyama T, Toki T, Aoki Y, Kanazaki 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
12. 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
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. Inukai T, Kiyokawa N, Campana D, Coustan-Smith E, Kikuchi A, Kobayashi M, Takahashi H, Koh K, Manabe A, Kumagai M, Ikuta K, Hayashi Y, Tsuchida M, Sugita K, Ohara A. Clinical significance of early T-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia: Results of the Tokyo Children's Cancer Study Group Study L99-15. *Brit J Haematol* 156 : 358-365, 2012
15. 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
16. 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
2. 学会発表
1. 櫻井信晴, 加藤政彦, 朴 明子, 山田佳之, 丸山健一, 林 泰秀, 吉橋博史, 竹崎俊一郎, 山田雅文, 金兼弘和. 慢性粘膜皮膚カンジダ症の2例, 前橋, 2012.7.14
  2. 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. 先端的ゲノムスキ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
  3. 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
  4. 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
  5. 柴 徳生, 市川 仁, 滝 智彦, 朴明子, 嶋田 明, 田渕 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
  6. 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
  7. 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前駆細胞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
  8. 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
  9. 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
  10. 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
  11. 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
  12. 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
13. 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
  14. Kiyokawa N, Matsumoto K, Iijima K, Hasegawa D, Oboki K, Kobayashi K, Okita H, Takada S, Asahara H, Mori T, Fukushima T, Saito M, Koh K, Hanada R, Tsuchida M, Manage A, Kikuchi A, Saito H, Fujimoto J, Hayashi Y, Ohara A. 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, 2012.10.19
  15. Iijima K, Hasegawa D, Kiyokawa N, Kobayashi K, Okita H, Miharuru M, Mori T, Kikuchi A, Fujimoto J, Hayashi Y, Ohara A. 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, 2012.10.19
  16. 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
  17. 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
  18. 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
  19. 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
  20. 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
  21. Takahashi H, Koh K, Kato M, Fukushima T, Inukai T, Kiyokawa N, Taki T, Saito M, Kajiwara M, Ogawa C, Maeda M, Manabe A, Kikuchi A, Hayashi Y, Hanada R, Tsuchida M, Ohara A. 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, 2012.10.21
  22. 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
  23. 大木健太郎, 柴 徳生, 新井 心, 朴明子, 外松 学, 清河信敬, 林 泰秀. 小児B前駆細胞型急性リンパ性白血病における clonal evolution 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
  24. 関 正史, 西村 力, 星野倫子, 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
  25. 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
26. 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
27. 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
28. 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
29. 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
30. 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. ダウン症候群に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
31. 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
32. Shiba N, Ichikawa H, Taki T, MJ Park, Jo A, Mitani S, Kobayashi T, Shimada A, Sotomatsu M, Arakawa H, Adachi S, Tawa A, Horibe K, Tsuchida M, Hanada R, Tsukimoto I, Hayashi Y. NUP98-NSD1 related gene expression signature is strongly associated with a poor prognosis in pediatric acute myeloid leukemia. 54rd Annual Meeting of the American Society of Hematology, Atlanta, December 8, 2012
33. Shiba N, Yoshida K, Okuno Y, Shiraishi Y, Nagata Y, Ohki K, Kato M, MJ Park, Takita J, Kanazawa T, Kudo K, Ito E, Sanada M, Miyano S, Ogawa S, Hayashi Y. Whole exome sequencing reveals spectrum of gene mutations in pediatric AML. 54rd Annual Meeting of the American Society of Hematology, Atlanta, December 9, 2012
34. Shiba N, Ohki K, MJ Park, Adachi S, Kobayashi M, Kinoshita A, Sotomatsu M, Arakawa H, Tawa A, Horibe K, Tsukimoto I, Hayashi Y. GATA2 mutations in pediatric acute myeloid leukemia: a study of the Japanese Childhood AML Cooperative Study Group. 54rd Annual Meeting of the American Society of Hematology, Atlanta, December 9, 2012

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

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

#### IV. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Takagi M, Sato M, Piao J, Miyamoto S, Isoda T, Kitagawa M, Honda H, Mizutani S.	ATM-dependent DNA damage-response pathway as a determinant in Chronic Myelogenous Leukemia.	DNA Repair	in press		2013
Takagi M, Piao J, Lin L, Kawaguchi H, Imai C, Ogawa A, Watanabe A, Akiyama K, Kobayashi C, Mori M, Ko K, Sugimoto M, Mizutani S.	Autoimmunity and persistent RAS-mutated clones long after the spontaneous regression of JMML	Leukemia	doi: 10.1038/leu.2013.82.	Epub ahead of print	2013
Unno J, Takagi M, Piao J, Sugimoto M, Honda F, Maeda D, Masutani M, Kiyono T, Watanabe F, Morio T, Eraoka H, Mizutani S.	Artemis-dependent DNA double-strand break formation at stalled replication forks.	Cancer Sci.	doi: 10.1111/cas.12144	Epub ahead of print	2013
Tamaichi H, Sato M, Porter AC, Shimizu T, Mizutani S, Takagi M.	Ataxia telangiectasia mutated-dependent regulation of topoisomerase II alpha expression and sensitivity to topoisomerase II inhibitor	Cancer Sci.	doi: 10.1111/cas.12067	Epub ahead of print	2013
Machida S, Tomizawa D, Tamaichi H, Okawa T, Endo A, Imai K, Nagasawa M, Morio T, Mizutani S, Takagi M.	Successful treatment of diffuse large B cell lymphoma in a patient with ataxia telangiectasia using rituximab.	J Pediatr Hematol Oncol.		Epub ahead of print	2013
Isoda T, Takagi M, Piao J, Nakagama S, Sato M, Masuda K, Ikawa T, Azuma M, Morio T, Kawamoto H, Mizutani S.	Process for immune defect and chromosomal translocation during early thymocyte development lacking ATM.	Blood.	120789-99 (4)		2012
Nakamura K, Du L, Tunuguntla R, Fike F, Cavalieri S, Morio T, Mizutani S, Bifulcoso A, Gatti RA.	Functional characterization and targeted correction of ATM mutations identified in Japanese patients with ataxia-telangiectasia.	Hum Mutat.	33(1)	198-208	2012
Honda F, Kano H, Kanegane H, Nonoyama S, Kim ES, Lee SK, Takagi M, Mizutani S, Morio T.	The kinase Btk negatively regulates the production of reactive oxygen species and stimulation-induced apoptosis in human neutrophils.	Nat Immunol.	13(4)	369-78	2012

Honda F, Hane Y, Toma T, Yachie A, Kim ES, Lee SK, Takagi M, Mizutani S, Morio T.	Transducible form of p47phox and p67phox compete for defective NADPH oxidase activity in neutrophils of patients with chronic granulomatous disease.	Biochem Biophys Res Commun.	417(1)	162-8	2012
Sato R, Iizumi S, Kim E S, Honda F, Lee SK, Adachi N, Koyama H, Mizutani S, Morio T.	Impaired cell adhesion, apoptosis, and signaling in WASP gene-disrupted Nalm-6 pre-B cells and recovery of cell adhesion using a transducible form of WASP.	Int J Hematol.	95(3)	299-310	2012
Kamae C, Nakagawa N, Saito H, Honma K, Mitsuiki N, Ohara O, Kanegane H, Pasic S, Pan-Hammarström Q, van Zelm MC, Morio T, Imai K, Nonoyama S.	Common variable immunodeficiency classification by quantifying T-cell receptor and immunoglobulin κ-deleting recombination excision circles.	J Allergy Clin Immunol.	S0091-6749(12)	1839-8	2012
Isoda T, Mitsuiki N, Ohkawa T, Kaneko S, Endo A, Ono T, Aoki Y, Tomizawa D, Kajiwara M, Araki S, Nagasawa M, Morio T, Takagi M, Mizutani S.	Irreversible Leukoencephalopathy After Reduced-intensity Stem Cell Transplantation in a Dyskeratosis Congenita Patient With TINF2 Mutation.	J Pediatr Hematol Oncol.		Epub ahead of print	2012
Fukuda S, Nanki T, Morio T, Hasegawa H, Koike R, Miyasaka N.	Recurrent mitral valve regurgitation with neutrophil infiltration in a patient with multiple aseptic abscesses.	Mod Rheumatol.		Epub ahead of print	2012
Yoshimi A, Kamachi Y, Imai K, Watanabe N, Nakada H, Kanazawa T, Ozono S, Kobayashi R, Yoshida M, Kobayashi C, Hama A, Muramatsu H, Sasahara Y, Jakob M, Morio T, Ehrl S, Manabe A, Niemeyer C, Kojima S.	Wiskott–Aldrich syndrome presenting with a clinical picture mimicking juvenile myelomonocytic leukemia.	Pediatr Blood Cancer.	doi: 10.1002/pbc.24359	Epub ahead of print	2012
Miyabe C, Miyabe Y, Miura NN, Takahashi K, Terashima Y, Morio T, Yamagata N, Ohno N, Shudo K, Suzuki J-I, Isobe M, Matsuhima K, Tsuboi R, Miyasaka N, and Nanki T.	Am80, a retinoic acid receptor agonist, ameliorates murine vasculitis through the suppression of neutrophil migration and activation.	Arthritis Rheumatism.	65	503-12	2012
Nozaki T, Takada H, Ishimura M, Ihara K, Imai K, Morio T, Kobayashi M, Nonoyama S, Hara T.	Endocrine complications in primary immunodeficiency diseases in Japan.	Clinical Endocrinol.	77	628-34	2012

Nakajima K, Hayashi M, Tanuma N, Morio T.	An autopsy case of polymicrogyria and intracerebral calcification with death by intracerebral hemorrhage.	Neuropathology.	32	207-10.	2012
Jang SH, Lim JW, Morio T, Kim H.	Lycopene inhibits Helicobacter pylori-induced ATM/ATR-dependent DNA damage response in gastric epithelial AGS cells.	Free Radical Biol. Med.	52	607-15	2012
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, Goik K, Kudo K, Matsubayashi T, Mizue N, Ozeki M, Masumi A, Momose H, Takizawa K, Mizukami T, Yamaguchi K, Ogawa S, Ito E.	Extensive gene deletions in Japanese patients with Diamond-Blackfan anemia.	Blood.	119	2376-84	2012
Uchida Y, Matsubara K, Morio T, Kasawaki Y, Iwata A, Yura K, Kamimura K, Nigami H, Fukawa T.	Acute cerebellitis and concurrent encephalitis associated with parvovirus B19 infection.	Pediatr. Infect. Dis. J.	31	427	2012
Lee SW, Kim JH, Park MC, Park YB, Chae WJ, Morio T, Lee DH, Yang SH, Lee SK, Lee SK, Lee SK.	Alleviation of rheumatoid arthritis by cell-transducible methotrexate upon transcutaneous delivery.	Biomaterials.	33	1563-72	2012
Uchida Y, Matsubara K, Wada T, Oishi K, Morio T, Takada H, Iwata A, Yura K, Kamimura K, Nigami H, Fukuya T.	Recurrent bacterial meningitis by three different pathogens in an isolated asplenic child.	J Infect Chemother.	52	607-15	2012
Nagasawa M.	Epstein-Barr virus associated B cell lymphoma of recipient origin during the elimination of clonally infected T cells by allogeneic stem cell transplantation.	Case Rep Transplant		164824	2012
Nagasawa M, Aoki Y.	A Pediatric Case of Systemic Lupus Erythematosus Developed 10 Years after Cord Blood Transplantation for Juvenile Myelomonocytic Leukemia.	Case Rep Transplant		619126	2012

Kanegane H, Yang X, Zhao M, Yamato K, Inoue M, Hamamoto K, Kobayashi C, Hosono A, Ito Y, Nakazawa Y, Terui K, Kogawa K, Ishii E, Sumazaki R, Miyawaki T.	Clinical features and outcome of X-linked lymphoproliferative syndrome type 1 (SAP deficiency) in Japan identified by the combination of flow cytometric assay and genetic analysis.	Pediatr Allergy Immunol	23	488-493	2012
Otsubo K, Horie S, Nomura K, Miyawaki T, Abe A, Kanegane H.	Acute promyelocytic leukemia following aleukemic leukemia cutis harboring NPM/RARA fusion gene.	Pediatr Blood Cancer	59	959-960	2012
Yang X, Wada T, Imadome K, Nishida N, Mukai T, Fujiwara M, Kawashima H, Kato F, Fujiwara S, Yachie A, Zhao X, Miyawaki T, Kanegane H.	Characterization of Epstein-Barr virus (EBV)-infected cells in EBV-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in two patients with X-linked lymphoproliferative syndrome type 1 and type 2.	Herpesviridae	3	1	2012
Yang X, Kanegane H, Nishida N, Imamura T, Hamamoto K, Miyashita R, Imai K, Nonoyama S, Sanayama K., Yamaide A, Kato F, Nagai K, Ishii E, van Zelm MC, Latour S, Zhao XD, Miyawaki T.	Clinical and Genetic Characteristics of XIAP Deficiency in Japan.	J Clin Immunol	32	411-420	2012
Shimizu M, Kuroda M, Sakashita N, Konishi M, Kaneda H, Igarashi N, Yamahana J, Taneichi H, Kanegane H, Ito M, Saito S, Ohtake K, Taniguchi T, Furuichi K, Wada T, Nakagawa M, Yokoyama H, Yachie A.	Cytokine profiles of patients with enterohemorrhagic Escherichia coli O111-induced hemolytic-uremic syndrome.	Cytokine	60	694-700	2012
Oshima K, Nagase T, Imai K, Nonoyama S, Obara M, Mizukami T, Nunoi H, Kanegane H, Kuribayashi F, Amemiya S, Ohara O.	A dual reporter splicing assay using Halo Tag-containing proteins.	Curr Chem Genomics	6	27-37	2012
Nakaoka H, Kanegane H, Taneichi H, Miya K, Yang X, Nomura K, Takezaki S, Yamada M, Ohara O, Kamae C, Imai K, Nonoyama S, Wada T, Yachie A, Hershfield MS, Ariga T, Miyawaki T.	Delayed onset adenosine deaminase deficiency associated with acute disseminated encephalomyelitis.	Int J Hematol	95	692-696	2012

Mohammadzadeh I, Yeganeh M, Aghamohammadi A, Parvaneh N, Behniafard N, Abolhassani H, Tabassomi F, Hemmat M, Kanegane H, Miyawaki T, Ohara O, Rezaei N.	Severe primary antibody deficiency due to a novel mutation of micro heavy chain..	J Investig Allergol Clin Immunol	22	78-79	2012
Kanegane H, Taneichi H, Nomura K, Wada T, Yachie A, Imai K, Ariga T, Santisteban I, Hershfields MS, Miyawaki T.	Successful bone marrow transplantation with reduced intensity conditioning in a patient with delayed-onset adenosine deaminase deficiency.	Pediatr Transplant	17	E29-E32	2013
Morimoto A, Shimazaki C, Takahashi S, Yoshikawa K, Nishimura R, Wakita H, Kobayashi Y, Kanegane H, Tojo A, Imamura T, Imashuku S.; Japan LCH Study Group.	Therapeutic outcome of multifocal Langerhans cell histiocytosis in adults treated with the Special C regimen formulated by the Japan LCH Study Group.	Int J Hematol	97	103-108	2013
Nomura K, Hoshino A, Miyawaki T, Hama A, Kojima S, Kanegane H.	Neutropenia and myeloid dysplasia in a patient with delayed-onset adenosine deaminase deficiency.	Pediatr Blood Cancer	60	885-886	2013
Shimizu M, Kanegane H, Wada T, Motoyoshi Y, Mori T, Candotti F, Yachie A.	Aberrant glycosylation of IgA in Wiskott-Aldrich syndrome and X-linked thrombocytopenia.	J Allergy Clin Immunol	131	587-590	2013
Marsh RA, Rao K, Satwani P, Lehmborg K, Müller I, Li D, Kim MO, Fischer A, Latour S, Sedlacek P, Barlogis V, Hamamoto K, Kanegane H, Milanovich S, Margolis DA, Dimmock D, Casper J, Douglas DN, Amrolia PJ, Veys P, Kumar AR, Jordan MB, Bleisinger JJ, Filipovich AH.	Allogeneic hematopoietic cell transplantation for XIAP deficiency: an international survey reveals poor outcomes.	Blood	121	877-883	2013
Nishi M, Eguchi-Ishimae M, Wu Z, Gao W, Iwabuchi H, Kawakami S, Tauchi H, Inukai T, Sugita K, Hamasaki Y, Ishii E, Eguchi M.	Suppression of the let-7b microRNA pathway by DNA hypermethylation in infant acute lymphoblastic leukemia with MLL gene rearrangements.	Leukemia.	27(2)	389-97	2013
Miura K, Sekine T, Takahashi K, Takita J, Harita Y, Ohki K, et al.	Mutational analyses of the ATP6V1B1 and ATP6V0A4 genes in patients with primary distal renal tubular acidosis	Nephrol Dial Transplant.	in press		2012



Nishimura R, Takita J, Sato-Otsubo A, Kato M, et al.	Characterization of genetic lesions in rhabdomyosarcoma using a high-density single nucleotide polymorphism array.	Cancer Science	in press		2012
Tumurkhuu M, Saitoh M, Takita J, Mizuno M, Mizuguchi M.	A novel SOS1 mutation in Costello/CFC syndrome affects signaling in both RAS and PI3K pathways.	J Recept Signal Transduct.	in press		2012
Shinohara M, Saitoh M, Nishizawa D, Ikeda K, Hirose S, Takanashi J, Takita J, et al.	ADORA2A polymorphism predisposes children to encephalopathy with febrile status epilepticus.	Neurology	in press		2012
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 in consequence of acquired uniparental disomy.	J Pediatr.	in press		2013
Mori M, Hiwatari M, Takita J, Ida K, Kawaguchi H.	Successful syngeneic PBS-CT transplantation for a patient with refractory Evans syndrome.	Bone Marrow Transplant.	48	312-13	2013
Kato M, Shiozawa R, Koh K, Nagatoshi Y, Takita J, Ida K, Kikuchi A, Hanada R.	The Effect of the Order of Total Body Irradiation and Chemotherapy on Graft-Versus-Host Disease.	J Pediatr Hematol Oncol.		Epub ahead of print	2012
Kato M, Horikoshi Y, Okamoto Y, Takahashi Y, Hasegawa D, Koh K, Takita J et al.	Second allogeneic hematopoietic SCT for relapsed ALL in children	Bone Marrow Transplant.	47	1307-11	2012
Shiba N, Park MJ, Taki T, Takita J et al.	CBL mutations in infant acute lymphoblastic leukemia.	Br J Haematol.	156	672-4	2012
Miura K, Sekine T, Takamizawa M, Terashima H, Furuya A, Koh K, Takita J et al.	Early occurrence of nephrotic syndrome associated with cord blood stem cell transplantation.	Clin Exp Nephrol.	16	180-2	2012
Kawagishi H, Hashimoto M., Nakamura H., Tsugawa T., Watanabe A., Kontoyiannis D. L., and Sugimoto, M.	HuR maintains replicative lifespan by suppressing ARF tumor suppressor.	Mol. Cell Biol.			2013

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
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
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
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
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
星野顕宏, 金兼弘和, 西田直徳, 野村恵子, 大賀正一, 宮脇利男	抗菌薬投与により治癒し 得た再発性肝膿瘍を合併 した慢性肉芽腫症の一例.	小児感染免疫	24	175-179	2012

道野淳子, 中出祥代, 佐竹伊津子, 西野主眞, 安村敏, 芳村直樹, 野村恵子, 金兼弘和	重症複合免疫不全症2例における同種骨髄細胞移植後のキメリズム解析.	日本輸血細胞治療学会誌	58	704-709	2012
--	-----------------------------------	-------------	----	---------	------

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
高木正稔	自己免疫性リンパ増殖症候群(ALPS)およびALPS類縁疾患	近藤直実, 平家俊男	自己炎症性疾患・自然免疫不全症とその近縁疾患	診断と治療社	東京	2012	296
高木正稔	がん化学療法(殺細胞剤)における副作用の疫学データと発現機序, 診断・治療の現状 腎尿細管転送障害症/ファンコニー症候群		副作用軽減化新薬開発	技術情報協会	東京	2012	35-40
水谷修紀	毛細血管拡張性運動失調		別冊日本臨床 新領域症候群シリーズ(19) 先天代謝異常症候群(第2版)上 -病因・病態研究, 診断・治療の進歩-	日本臨床社	大阪	2012	659-61
森尾友宏	先天性免疫不全症 Wiskott-Aldrich症候群	遠藤文夫	最新ガイドライン準拠 小児科診断・治療指針	中谷書店	東京	2012	840
森尾友宏	リウマチ性疾患 アレルギー性疾患 先天性補体欠損症 免疫不全症.	ア門脇孝, 永井良三	カラー版内科学	西村書店	東京	2012	1333
森尾友宏		新潟大学医学総合病院 生命科学医療センター	大学病院などの再生医療を支える細胞プロセッシング室運営マニュアル	星雲社	東京	2012	
森尾友宏	移植片対宿主病	大関武彦, 古川漸, 横田俊一郎, 水口	今日の小児治療指針 第15版	医学書院	東京	2012	283-5
長澤正之, 水谷修紀	造血器腫瘍治療後の2次発がん		血液内科	科学評論社	東京	2012	718-25
長澤正之	臨床医学の展望2012 小児感染症学		日本医事新報	日本医事新報社	東京	2012	89-90

長澤正之	病期・病態・重症度からみた疾患別看護過程	井上智子, 佐藤千史	多剤耐性菌感染症第2版	医学書院	東京	2012	1334-41
金兼弘和	原発性免疫不全症.	大関武彦他	今日の小児治療指針第15版	医学書院	東京	2012	282-283
金兼弘和	免疫不全症- 4.免疫調節障害.	原 寿郎	小児の発熱A to Z-診断治療のTipsとPitfalls-	診断と治療社	東京	2012	174-177
金兼弘和	4.X連鎖リンパ増殖症候群(XLP).	近藤直実、平家俊男	自己炎症性疾患・自然免疫不全症とその近縁疾患	診断と治療社	東京	2012	163-165
金兼弘和	Case 15. X連鎖リンパ増殖症候群(XLP)..	近藤直実、平家俊男	自己炎症性疾患・自然免疫不全症とその近縁疾患	診断と治療社	東京	2012	230-233
西田直徳, 金兼弘和	コロナウイルス, ブニavirus, JCウイルス, プリオン	日本小児感染症学会	小児感染症マニュアル	東京医学社	東京	2012	548-561
滝田順子	貧血	五十嵐隆	こどもの病気ナビゲーター	メディカルレビュー社	東京	2012	117
滝田順子	血小板減少性紫斑病	五十嵐隆	こどもの病気ナビゲーター	メディカルレビュー社	東京	2012	116
滝田順子	アレルギー性紫斑病	五十嵐隆	こどもの病気ナビゲーター	メディカルレビュー社	東京	2012	115