

201313008B

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22年度～25年度 総合研究報告書

研究代表者 清河 信敬

平成26（2014）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 清河信敬	----- 1
---	---------

II. 研究成果の刊行に関する一覧表

----- 27

III. 研究成果の刊行物・別刷

----- 31

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した。さらにその成果を発展させて、新規診断法や分子標的療法を開発することにより、難治性小児がんの QOL 改善に貢献可能な治療モデルの提示を目指した。これまでに網羅されていなかった稀少疾患や、症例数が最も多い白血病の難治例などの臨床的に必要性が高い疾患を優先的に解析している。研究期間に、(I) 多施設治療研究グループとの連携によって治療層別化法として治療プロトコルに応用されている研究成果、治療プロトコルにおける評価が進められている研究成果として、1) 小児急性リンパ芽球性白血病 (ALL) の新たな予後不良亜群である Ph-like ALL、ETO-ALL について、我が国における発症の実態や、臨床像、分子病態を明らかにし、*in vitro* での薬剤感受性解析系を確立し、2) ALL の遺伝子再構成を用いた定量 PCR による MRD 検出、10 カラー FCM による MRD 検出、キメラ遺伝子を指標とした MRD 検出法の相関性と臨床的有用性について、臨床研究登録例に対する体系的な検討を進め、3) 急性骨髄性白血病における遺伝子異常と予後について検討を行なった。II) 多施設治療研究への導入を目指して臨床症例における評価を進めている治療層別化法開発研究成果として、4) 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さらに進め、5) 神経芽腫における病理組織所見にアレイ CGH 分類と MYCN および ALK の異常を加味して、予後との関連についての解析を進め、6) 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として、腎横紋筋肉腫様腫瘍、腎明細胞肉腫、間葉芽腎腫に対して、THBS1 と RASSF1A 遺伝子のメチル化解析を併用することで、3 つの組織型が鑑別可能であることを示し、(III) 臨床応用を視野にいれた分子プロファイリングや病態モデル構築の基礎研究成果として、7) 散発性肺芽腫をはじめとする種々の固形がんのゲノム解析を実施し、8) 小児リンパ腫の遺伝子発現プロファイル解析を行なった。

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/京都大学教授
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

研究協力者

堀 壽成
愛知医科大学医学部小児科特任准教授
滝田 順子
東京大学 小児科
飯島一智
国立成育医療研究センター
南木 融
筑波大学附属病院検査部技師長・副部長

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、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した。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いた。

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した。

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、バ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、その結果本法は、JPLSGの全国統一治療研究の中で、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研究と、2012年11月に開始された BCP-ALL治療研究 ALL-B12（前述）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。H22年度からH25年度の間、再発ALL 39例、乳児ALL 21例、T-ALL 62例を含むのべ250例のリンパ性腫瘍について検討を行った。

MRDターゲット検出に用いるプライマーを49種類に増やし、さらにターゲット検出率が低いT-ALLに対してSIL-TAL1融合遺伝子もタ

ーゲットの候補に加えるなどの工夫によって、最終年度の疾患別の再構成検出率はBCP-ALL95%、T-ALL79%、で、再構成ターゲットの内訳はIgH 16(28.1%)、Igκ 1(1.8%)、TCRγ 9(15.8%)、TCRδ 18(31.6%)、TCRβ 10(17.5%)、SIL-Tal 3(5.3%)であった。またこの57例における定量感度は10-5 39例、10-4 18例で、10-3.5以上の症例はなかった。以上のような成果に基づいて、鶴澤は、このMRD検出法を高度先進医療として申請し、承認されており、現在、さらに実績を重ね、将来的な保険収載を視野にいれた解析を進めている。

MRD検出では、Ig/TCR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がある。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、10カラーフローサイトメトリーを用いたBCP-ALLのMRD検出法について検討を進め、正常細胞の場合は、B細胞は分化段階に応じてCD58/ CD38/ CD44/ CD45RAの4つの抗原の発現量が常に一定であるのに対して、白血病細胞ではこのうちの少なくとも一つ以上の抗原の発現量が正常の値からはずれることが明らかになり、CD45/ CD19/ CD34/ CD10/ CD20/ 非B細胞抗原と上記抗原の発現を同時に測定することで、ほぼ全例で正常と白血病細胞を区別し、MRD検出が可能と考えられた。この方法では、初発時の情報がなくてもMRD検出が可能である利点が明らかとなった。また、T-ALLについても、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、これら方法を用いて、H22年度からH25年度の間、のべ626例のALLのMRD解析を行ない、本法の有用性を確立した。現在、さらに、Ig/TCR定量PCR法との相関性について検討を行い、臨床応用をさらに進めている。また、福島は、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進め、ALLの初診時のスクリーニングで検出されたTEL-AML1、BCR-ABL、E2A-PBX1、SIL-TAL1、MLL再構成のそれぞれのキメラ遺伝子について、day15、day29、day43（寛解導入療法後）の骨髄で定量PCRを行い、MRDの状況を追跡することが可能であることが確認し、この方法を用いて、のべ156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

相関について検討を進めた。現在、この3者によるMRDの解析を平行して進めており、今後相互の相関性、臨床的有用性について検討し、より効率的で有用なMRD検査体制を構築する。

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

Early T-cell precursor (ETP-)ALLは、近年、発現遺伝子プロファイリングによって同定されたT-ALLの亜群であるが特徴的なマーカー蛋白の発現によって区別可能で、極めて予後不良な一群として報告されていることから、本邦のALLの治療プロトコールのリスク分類の中でのその位置づけについて早急に決定する必要性が求められている。清河、マーカー所見の解析から、本邦におけるETP-ALLの発症頻度がT-lineage ALLの20.5%と欧米よりもやや高いことを明らかにした。さらに、ETP-ALL 18例とT-ALL 68例等の網羅的な発現遺伝子プロファイリングを行い、特徴を比較した結果、1) ETP-ALLと診断された症例では、幹細胞関連遺伝子の高発現とT細胞関連遺伝子の低発現など、欧米の症例で報告されている遺伝子発現の特徴が確認された。新たな所見として、2) 上記遺伝子群の発現のみした場合、ETP-ALL、 $\gamma\delta$ -T-ALL、NK白血病、AMLは類似した遺伝子発現様式を示し、T-ALLとは異なった特徴を示すこと、3) ETP-ALLとAML M0は時に鑑別が困難であるが、T細胞関連遺伝子の発現に着目すると両者の鑑別が可能と考えられた。4) T-ALLのうちETP-ALL様であるがCD5が強陽性である5例(以下、ETP-likeと表記)が存在し、遺伝子発現の特徴もETP-ALLに類似していた。上記症例のうち、観察期間4年以上の41例(ETP-ALL 7例、ETP-like 5例を含む)について、予後について詳細に解析した結果、ETP-ALLは、最高リスク群に分類される症例が多く、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、ETP-like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こと、を明らかにした。以上の成果から、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。

3. Ph-like ALLの分子病態解析：

近年欧米において、網羅的遺伝子発現プロファイリングにより、キメラ陰性のBCP-ALL (B-others)の一部の予後不良の亜群はPh1-ALLと類似した遺伝子プロファイルを示し、多様な新規TK関連キメラを発現することが示され、チロシンキナーゼ抑制剤 (TKI) が有効な症例が存在することから“Ph-like ALL”と呼ばれて注目を集めている。Ph-like ALLは、“BCR-ABL1陰性だがPh1-ALLと類似した遺伝子プロファイル=Ph-like signature=を示す症例”という点で国際的コンセンサスが得られているものの、診断法については確定されていないため、今年度は、Ph-like ALLの診断法に関する検討を進めた。これまでに米国COG-St. Jude 小児病院グループの診断法

(Clustering-St. Jude) と、オランダ-ドイツのDCOG-COALLグループからの報告

(Clustering-DCOG) 2つのがあり、いずれもマイクロアレイによる遺伝子発現プロファイルに基づいているが、それぞれ診断に用いる遺伝子の項目 (probe set) が異なる。さらに、上記診断法は一定規模の集団に対するグループ分けであるため個々のデータに対する診断は困難であるが、Gene Set Enrichment analysis (GSEA) を応用することで個々の症例の診断が可能である。東京小児がん研究グループ

(TCCSG)の第16次治療研究に登録されたBCP-ALL235例(うちB-others 154例)に対して、上記3つの異なる方法を用いたPh-like signatureの判定を行ない、比較解析した結果、BCP-ALL全体235例では、1)4年生存率83.2%、2)再発15.0%、3)死亡7.0%、4)初発時白血球数35,389/ μ l、5)初発時平均年齢5.7歳、6)IKZF1遺伝子欠失11.9%であるのに対し、A)

Clustering-St. Jude法では9例がPh-likeと判定され、1)4年生存率66.7%、2)再発33.3%、3)死亡22.2%、4)初発時白血球数140,994/ μ l、5)初発時平均年齢11.2歳、6)IKZF1遺伝子欠失62.5%であった。同様にB) Clustering-DCOG法では13例、1)4年生存率41.7%、2)再発58.3%、3)死亡16.7%、4)初発時白血球数143,664/ μ l、5)初発時平均年齢7.8歳、6)IKZF1欠失58.3%で、C) GSEA法では14例、1)4年生存率35.7%、2)再発57.1%、3)死亡35.7%、4)初発時白血球数81,565/ μ l、5)初発時平均年齢7.8歳、6)IKZF1欠失30.8%であった。3つの診断法で合わせて

23例がPh-like signatureと判定された (BCP-ALLの9.8%、B-othersの14.9%) が、重複して診断された症例は約30-60%であり、すべての方法で共通して判定された症例は5例のみであった。この5例についてPCRによる稀少キメラ遺伝子のスクリーニングを行ったところ、4例に多様なチロシンキナーゼ関連のキメラ遺伝子が検出された。以上より、Ph-like ALLの概念は、BCP-ALLの新たな予後不良亜群の分類として有用であるが、細胞遺伝学的背景が異なる様々な症例群を含んでいることが示唆され、今後その詳細を明らかにするとともに、診断基準や疾患概念の整理が必要と考えられる。しかし、チロシンキナーゼ関連のキメラ遺伝子陽性症例についてはTKIが有効である可能性があり、別途治療層別化の対象として検討を進める。

4. 小児急性骨髄性白血病 (AML) 難治例の予後層別化開発 (林) :

小児白血病 149例とMDS 65例におけるCBL遺伝子と臨床像との関係についての検討では、MDSのうちJMML 40例中3例(いずれも11番長腕 - acquired uniparental disomy)に、AML 81例中急性巨核芽球形白血病1例に、また治療関連白血病20例中MLL再構成のある1例に、それぞれCBL遺伝子の変異がみられたが、ALL 28例では変異はみられなかった。

AML138例における、DNAメチルトランスフェラーゼDNMT3A 遺伝子の変異については、エクソン17からエクソン23までのRT-PCR-直接塩基決定法で解析を行ったが、変異は全く見られなかった。一方、NUP98再構成を有する症例は有意に予後不良との報告があることから、NUP98-NSD1,2,3の転座についてPCR法と直接塩基決定法で解析を行った結果、6/157 (3.8%) にNUP98-NSD1転写産物を認めたが、NUP98-NSD2、NUP98-NSD3の転写産物はみられなかった。5例中3例は正常核型 (いずれも死亡)、2例は9q-の症例 (いずれも生存) であり、全例、染色体G-bandingではt(5;11)は同定不可能であった。さらに、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結果、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。

非Down症候群の急性巨核芽球形白血病 (non-DS-AMKL)はAML99およびAML-05研究に登録されたnon-DS-AMKLの43例でCBFA2T3-GLIS2、NUP98-JARID1A、OTT-MAL、MLL-AF9、MLL-AF10融合遺伝子の検索を行い、CBFA2T3-GLIS2を12例(27.9%)、NUP98-JARID1Aを4例(9.3%)、OTT-MALを10例(23.6%)、MLL-AF9を2例(4.7%)、MLL-AF10を1例(2.3%)で認め、臨床像の検討では、CBFA23-GLIS2、NUP98-JARID1Aは予後不良、OTT-MALは予後良好であることが示唆された。他の遺伝子変異の検索では、これらの融合遺伝子を有する症例でFLT3-ITD、KIT、RAS、WT1の各変異とMLL-PTDは比較的稀であった。さらにAML19例で次世代シーケンサーによる全エクソーム解析を行い、RAD21やSTAG2などのコーヒシン関連遺伝子やBCOR/BCORL1などの新規の原因遺伝子変異を同定した。これまでの既知の知られた遺伝子についてもtarget deep sequencingを行っている。

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) :

大平は、ゲノムおよび発現遺伝子プロファイリングを基盤とした難治性小児がんの治療層別化法の開発を行っており、肝芽腫に対する簡便な層別化法のプロトタイプを確定している。先行研究から、肝芽腫の予後不良パターンで特徴的なゲノム異常は2、6、8、12、20番染色体全体の増加と4qの欠失であった。

検討の結果、予後と特に有意に相関を示す因子は上記ゲノム異常マーカー ($p < 0.01$, Hazard ratio: 10.6)と病期($p < 0.01$, Hazard ratio: 9.0)で、これらは予後に関して独立のマーカーであり、診断時年齢、病理診断、AFPタンパク質のレベルなど、その他の既知の臨床マーカーやβカテニン遺伝子変異は予後との強い相関は見られなかった

さらに、骨肉腫に対する層別化法開発を目指し、化学療法感受性のマーカーとなる遺伝子群の解明を目的に、アレイCGH法によるゲノムプロファイル解析を進めた。治療法は世界標準治療に基づき、1stラインのMAP療法により奏効を確認した後、レスポンス不良であった症例群に対しては2ndライン治療としてIFOを使用した。均一な背景を持つ小児骨肉腫の予後良好例8例(2年以上無病生存)と予後不良例8例(転帰死亡)を対象としてゲノム解析を行い、予後良好群における1q22と予後不良群における12q13の2領域でそれぞれ特異的に増幅を認め、特に12q13のgainは化学療法奏効群(予後良好群中8例)と化学療法不奏効群(予後不良群中6例)との比較においても、有意に不奏効群で高頻度であった。また5p、9q領域がさらなる候補として抽出された。そこで、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。これらのマーカー候補について新規追加症例を用いて検証を進めており、これまでに高い再現性が得られている。

また、次世代シーケンサーを用いた409種の既知がん関連遺伝子の網羅的変異解析を行い、一部症例について新規変異を見いだした。以上のようなゲノムコピー数解析と遺伝子変異を組み合わせることにより、特に治療反応性の乏しい群を早期に予測する特徴的なプロファイルの検索と検証を進める。

6. 神経芽腫における遺伝子異常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。部分的に染色体増幅・喪失を見る群 (Partial chromosomal gain/loss; P)はUH群が多く、神経芽腫の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。また染色体全体にわたる増幅・喪失のある群 (Whole chromosomal gain/loss; W)では、FH群が多く、典型的な神経芽腫の組織像 (conventional neuroblastoma) 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された。

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。大喜多は、上記腫瘍と正常腎組織各3例について、BeadChip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た。さらに、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腫瘍を分類可能であった。特に、この中から選択した一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腎明細胞肉腫を他の小児腎腫瘍から鑑別可能であった。さらに、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。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を鑑別可能であることを示した。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。

また、RASSF1Aに着目して解析を進めたところ、腎横紋筋肉腫様腫瘍、腎明細胞肉腫では、高メチル化を示し、間葉芽腎腫では、低メチル化を示し組織型により特徴的なパターンを示した。さらにTHBS1とRASSF1A遺伝子のメチル化解析を併用することで、3つの組織

型が鑑別可能であることを示した。*RASSF1A*は癌抑制遺伝子であり、腎横紋筋肉腫様腫瘍において*RASSF1A*がDNAメチル化により転写抑制されていることが示唆されており、病態との関連について更に検討中である。

8. 小児固形がんのゲノム解析 (小川、滝田) :

IDH1 D143X(G435 1bp deletionによる frameshift mutation)、*IDH1* I154Vを神経芽腫の新鮮腫瘍2例と*IDH1* S389CをEwing肉腫新鮮腫瘍1例に検出し、*IDH2* V8Gを神経膠腫細胞株1株、*IDH2* L160X(V121 1bp insertionによる frameshift mutation)を横紋筋肉腫細胞株1株、*IDH2* P23Rを神経芽腫新鮮腫瘍1例および*IDH2* I142LをEwing肉腫新鮮腫瘍1例に検出(*IDH1* 変異を計3検体、*IDH2*変異を計4検体)したが、いずれもこれまでに報告のないものであった。Mutation testingの結果、*IDH2* V8Gを除きすべてdisease causingであり、*IDH2* I142Lは機能喪失型の変異であることが判明した。

*ALK*は神経細胞に特異的に発現する膜受容型チロシンキナーゼであり、神経芽腫の標的分子の一つであり、その約10%に変異や増幅が報告されているが、転座等の異常は報告されていない。小川はこれまでに神経芽腫細胞株30株における*ALK*蛋白の発現解析を行いNB-1細胞株で短縮型*ALK*を見出したため、短縮型*ALK*の構造解析ならびに機能解析を行った。SNPアレイおよびRT-PCRにより、NB-1ではintron 1と4に切断点を有し、exon2、3が欠失するアレルが優位に高度増幅していることが判明した。短縮型*ALK*をマウスの線維芽細胞(NIH3T3)に強制発現させると自己リン酸化や下流分子の活性化が見出された。また短縮型*ALK*発現細胞では有意なコロニー増生能が観察され、さらに*in vivo*においても造腫瘍能が認められた。

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・転移巣では、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。

散発性肺芽腫の発症分子機構を解明するために、初発、再発例を含む肺芽腫12例を用いて、SNPアレイによるゲノムコピー数の解析、次世代シーケンサーによるexom解析を行った。SNPアレイでは、8番染色体の増加が最も特徴的であり、次いでTP53を含む17番染色体短腕(17p)領域のヘテロ接合性の消失(LOH)が高頻度に認められた。また、19qの高度増幅も3例に認められた。7例におけるExom解析の結果、DICER1とTP53の重複変異が検出された。計12例のdeep sequencingでは、11例にDICER1が見出され、8例にTP53の変異が見出された。興味深いことに、11例中10例では、DICER1のcompound hetero変異もしくはホモ変異が検出された。compound hetero変異の片側変異はすべてナンセンスもしくは、フレームシフト変異であり、もう一方の変異はRNaseIIIbドメインに集中していた。RNaseIIIbドメイン内のホットスポット変異G1809Rの機能解析を行うために、microRNA sequencingを行ったところ、G1809Rでは有意に5pの産生が低下していた。以上の結果より、散発性肺芽腫の発症には、DICER1のbiallelic変異が重要な役割を果たしており、また、TP53変異はセカンドヒットであることが示された。

9. リンパ腫の遺伝子プロファイル解析 (森) :

森は、全国規模での組織的、包括的な、小児リンパ腫の網羅的分子解析研究に着手し、過去に収集されたT-NHL 4例とB-NHL 6例の検体を用いて、分子プロファイリングを開始し、ETP-ALL様の形質を示すNHL症例が、遺伝子プロファイルもETP様であることや、B-NHL症例で、本研究で明らかにしたBurkitt型に特異的な発現遺伝子*ZNF385B* (後述) がやはり高値であることを確認した。さらに症例数を増やして、分子プロファイリング情報を収集して行く。

10. 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)

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た。この分子は同じ成熟Bリンパ腫である瀰漫大細胞型B細胞性リンパ腫(DLBCL)には発現を認めない。種々の分化段階のBリンパ性腫瘍細胞株について、RT-PCRで検討した結果、ZNF385BのBurkitリンパ腫特異的発現が確認された。

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。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。

11. 小児がん治療モデルの構築と解析(中澤)：先行研究の成果に基づく、発症、治療モデル構築を行った。p16INK4a機能性ペプチドは、異型大細胞性リンパ腫細胞(ALCL)細胞に対して増殖抑制とアポトーシス誘導を示すが、健常者末梢血単核球に対しては細胞傷害効果を認めなかった。p16非発現株では、p16機能性ペプチド導入によるRb蛋白のリン酸化の低下を認めた。免疫不全マウス **xenograft**を用いた検討では、p16機能性ペプチド皮下注4日後に腫瘍が43%に縮小した(p=0.007)。

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、あるいは検討されている。分子MRD法については、全国統一の多施設共同治療研究の中で、相互の相関性や臨床的有用性に関する評価が進められており、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。Ph-like ALLについては、全国規模のワーキンググループが作られ、前向きにその診断や治療に対する体制作りが進められているが、本研究の成果は、国内では唯一のPh-like ALLの体系的な分子プロファイルおよび臨床データであって、その活動の基盤となっている。一方、林は、本研究において、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、一貫してAMLの遺伝子異常と予後との関係について解析を行なってきたこと、その成果は、全国統一治療プロトコールの中で、予後層別化因子として応用されており、今後の治療成績向上への寄与が期待される。

また、5、6については、現在、治療研究グループへの提言を行っており、将来的な小児がんの治療法改善への貢献が期待される他、7は腎腫瘍に対する中央診断の中で必要に応じて実施が可能な体制が整っている。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、分子病態の解明や、新規診断・治療標的探索に結びつくことが期待される。

E. 結論

先行研究で得られた知見をさらに拡充し、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。本研究の成果が、今後、治療層別化

法として臨床へ応用され、将来的な新規治療法開発へ結びつくことで、難治性小児がんの治療予後向上に寄与することが期待される。

F. 健康危険情報

該当事項なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Onda K, Iijima K, Katagiri YU, Okita H, Saito M, Shimizu T, Kiyokawa N. Differential effects of BAFF on B cell precursor acute lymphoblastic leukemia and Burkitt lymphoma. *Int J Hematol.* 2010 Jun;91(5):808-19.
- 2) Kaneko T, Okita H, Nakajima H, Iijima K, Ogasawara N, Miyagawa Y, Katagiri YU, Nakagawa A, Kiyokawa N, Sato T, Fujimoto J. Neuroblastoma cells can be classified according to distinctive glycosphingolipid expression profiles identified by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Int J Oncol.* 2010 Nov;37(5):1279-88.
- 3) Kobayashi R, Yamato K, Tanaka F, Takashima Y, Inada H, Kikuchi A, Kumagai MA, Sunami S, Nakagawa A, Fukano R, Fujita N, Mitsui T, Tsurusawa M, Mori T. Lymphoma Committee, Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group. Retrospective analysis of non-anaplastic peripheral T-cell lymphoma in pediatric patients in Japan. *Pediatr Blood Cancer.* 54(2):212-5, 2010.
- 4) Tsurusawa M, Shimomura Y, Asami K, Kikuta A, Watanabe A, Horikoshi Y, Matsushita T, Kanegane H, Ohta S, Iwai A, Mugishima H, Koizumi S; Japanese Childhood Cancer and Leukemia Study Group. Long-term results of the Japanese Childhood Cancer and Leukemia Study Group studies 811, 841, 874 and 911 on childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia.* 2010 Feb;24(2):335-44.
- 5) Yamaji K, Okamoto T, Yokota S, Watanabe A, Horikoshi Y, Asami K, Kikuta A, Hyakuna N, Saikawa Y, Ueyama J, Watanabe T, Okada M, Taga T, Kanegane H, Kogawa K, Chin M, Iwai A, Matsushita T, Shimomura Y, Hori T, Tsurusawa M; Japanese Childhood Cancer Leukemia Study Group. Minimal residual disease-based augmented therapy in childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Japanese Childhood Cancer and Leukemia Study Group. *Pediatr Blood Cancer.* 2010 Dec 15;55(7):1287-95.
- 6) Maeda N, Horibe K, Kato K, Kojima S, Tsurusawa M. Survey of childhood cancer survivors who stopped follow-up physician visits. *Pediatr Int.* 2010 Oct;52(5):806-12.
- 7) 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.* 2010 May;24(5):1090-2.
- 8) Thoennissen NH, Krug UO, Lee DH, Kawamata N, Iwanski GB, Lasho T, Weiss T, Nowak D, Koren-Michowitz M, Kato M, Sanada M, Shih LY, Nagler A, Raynaud SD, Muller-Tidow C, Mesa R, Haferlach T, Gilliland DG, Tefferi A, Ogawa S, Koeffler HP. Prevalence and prognostic impact of allelic imbalances associated with leukemic transformation of Philadelphia chromosome-negative myeloproliferative neoplasms. *Blood.* 2010 Apr 8;115(14):2882-90.
- 9) 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.* 2011 Aug;25(8):1356-1358.
- 10) 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.* 2012 Feb;156(3):358-365.
- 11) Iwamoto S, Deguchi T, Ohta H, Kiyokawa N, Tsurusawa M, Yamada T, Takase K, Fujimoto J, Hanada R, Hori H, Horibe K, Komada Y. Flow cytometric analysis of de novo acute lymphoblastic leukemia in childhood: report from the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group. *Int J Hematol.* 2011 Aug;94(2):185-92.
- 12) 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.* 2011 Sep;154(5):612-617.
- 13) 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.* 2011 Oct;159(4):676-81.
- 14) Taga T, Shimomura Y, Horikoshi Y, Ogawa A, Itoh M, Okada M, Ueyama J, Higa T, Watanabe A, Kanegane H, Iwai A, Saiwakawa Y, Kogawa K, Yamanaka J, Tsurusawa M. Continuous and high-dose cytarabine combined chemotherapy in children with down syndrome and acute myeloid leukemia: Report from the Japanese children's cancer and leukemia study group (JCCLSG) AML 9805 down study. *Pediatr Blood Cancer.* 2011 Jul 15;57(1):36-40.
- 15) Ohta H, Iwamoto S, Kiyokawa N, Tsurusawa M, Deguchi T, Takase K, Fujimoto J, Horibe K, Komada Y. Flow cytometric analysis of de novo acute myeloid leukemia in childhood: report from the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group. *Int J Hematol.* 2011 Jan;93(1):135-7.
- 16) Shimomura Y, Baba R, Watanabe A, Horikoshi Y, Asami K, Hyakuna N, Iwai A, Matsushita T, Yamaji K, Hori T, Tsurusawa M; Japanese Childhood Cancer and Leukemia Study Group (JCCLSG). Assessment of late cardiotoxicity of

- pirarubicin (THP) in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2011 Sep;57(3):461-6.
- 17) Isogai E, Ohira M, Ozaki T, Oba S, Nakamura Y, Nakagawara A. Oncogenic LMO3 collaborates with HEN2 to enhance neuroblastoma cell growth through transactivation of Mash1. *PLOS One* 6(5):e19297, 2011.
- 18) Akter J, Takatori A, Hossain MS, Ozaki T, Nakagawa A, Ohira M, Suenaga Y, Nakagawara A. Expression of NLRR3 orphan receptor gene is negatively regulated by MYCN and Miz-1, and its downregulation is associated with unfavorable outcome in neuroblastoma. *Clin Cancer Res*. 2011 Nov 1;17(21):6681-92.
- 19) 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* 2011 Sep;102(9):1645-1650.
- 20) Ogawa S, Takita J, Sanada M, Hayashi Y. Oncogenic mutations of ALK in neuroblastoma. *Cancer Science* 2011 Feb;102(2):302-308.
- 21) 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*. 2012 Mar 15;119(11):2612-4.
- 22) 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*. 2012 Mar;156(5):672-4.
- 23) 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*. 2012 Aug;26(8):1879-81.
- 24) 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*. 2012 Nov 1;31(44):4667-76.
- 25) 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* 2012 Feb;156(3):413-414.
- 26) 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.
- 27) 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.
- 28) 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.
- 29) Kobayashi K, Mitsui K, Ichikawa H, Nakabayashi K, Matsuoka M, Kojima Y, Takahashi H, Iijima K, Ootsubo K, Oboki K, Okita H, Yasuda H, Sakamoto, Hata K, Yoshida T, Matsumoto K, Kiyokawa N, Ohara A. ATF7IP as a novel PDGFRB fusion partner in acute lymphoblastic leukemia in children. *Br J Haematol*. In press.
- 30) Kiyokawa N, Iijima K, Tomita O, Miharu M, Hasegawa D, Kobayashi K, Okita H, Kajiwara M, Shimada H, Inukai T, Makimoto A, Fukushima T, Nanmoku T, Koh K, Manabe A, Kikuchi A, Sugita K, Fujimoto J, Hayashi Y, Ohara A. Significance of CD66c expression in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Res*. 2014 Jan;38(1):42-8.
- 31) Masuzawa A, Kiyotani C, Osumi T, Shioda Y, Iijima K, Tomita O, Nakabayashi K, Oboki K, Yasuda K, Sakamoto H, Ichikawa H, Hata K, Yoshida T, Matsumoto K, Kiyokawa N, Mori T. Poor responses to tyrosine kinase inhibitors in a child with precursor B-cell acute lymphoblastic leukemia with SNX2-ABL1 chimeric transcript. *Eur J Haematol*. 2014 Mar;92(3):263-7.
- 32) Tomita O, Iijima K, Ishibashi T, Osumi T, Kobayashi K, Okita H, Saito M, Mori T, Shimizu T, Kiyokawa N. Sensitivity of SNX2-ABL1 toward tyrosine kinase inhibitors distinct from that of BCR-ABL1. *Leuk Res*. 2014 Mar;38(3):361-70.
- 33) Ueno H, Okita H, Akimoto S, Kobayashi K, Nakabayashi K, Hata K, Fujimoto J, Hata J, Fukuzawa M, Kiyokawa N. DNA methylation profile distinguishes clear cell sarcoma of the kidney from other pediatric renal tumors. *PLoS One*. 2013 Apr 26;8(4):e62233.
- 34) Hyakuna N, Shimomura Y, Watanabe A, Taga T, Kikuta A, Matsushita T, Kogawa K, Kawakami C, Horikoshi Y, Iwai T, Okamoto Y, Tsurusawa M, Asami K; Japanese Childhood Cancer and Leukemia Study Group (JCCLSG). Assessment of corticosteroid-induced osteonecrosis in children undergoing chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia: a report from the Japanese Childhood Cancer and Leukemia Study Group. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2014 Jan;36(1):22-9.
- 35) Yamashita Y1, Shimada A, Yamada T, Yamaji K, Hori T, Tsurusawa M, Watanabe A, Kikuta A, Asami K, Saito AM, Horibe K. IKZF1 and CRLF2 gene alterations correlate with poor prognosis in Japanese BCR-ABL1-negative high-risk B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2013 Oct;60(10):1587-92.
- 36) Tsurusawa M, Mori T, Kikuchi A, Mitsui T, Sunami S, Kobayashi R, Takimoto T, Saito A, Watanabe T, Fujimoto J, Nakazawa A, Ohshima K, Horibe K; lymphoma committee of the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group.

Improved treatment results of children with B-cell non-Hodgkin lymphoma: A report from the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group B-NHL03 study. *Pediatr Blood Cancer*. 2014 Jul;61(7):1215-21.

37) Yamazaki F, Nakazawa A, Osumi T, Shimojima N, Tanaka T, Nakagawara A, Shimada H. Two cases of neuroblastoma comprising two distinct clones. *Pediatr Blood Cancer*. 2014, 61:760-762

38) Shiba N, Funato M, Ohki K, Park MJ, Mizushima Y, Adachi S, Kobayashi M, Kinoshita A, Sotomatsu M, Arakawa H, Tawa A, Horibe K, Tsukimoto I, Hayashi Y. Mutations of the GATA2 and CEBPA genes in paediatric acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol*. 2014;164:142-59.

39) Shiba N1, Ichikawa H, Taki T, Park MJ, 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 gene fusion and its related gene expression signature are strongly associated with a poor prognosis in pediatric acute myeloid leukemia. *Genes Chromosomes Cancer*. 2013 Jul;52(7):683-93.

40) Fukushima H, Fukushima T, Sakai A, Suzuki R, Nakajima-Yamaguchi R, Kobayashi C, Iwabuchi A, Saito M, Yoshimi A, Nakao T, Kato K, Tsuchida M, Takahashi H, Koike K, Kiyokawa N, Noguchi E, Sumazaki R. Polymorphisms of MTHFR Associated with Higher Relapse/Death Ratio and Delayed Weekly MTX Administration in Pediatric Lymphoid Malignancies. *Leuk Res Treatment*. 2013;2013:238528.

41) Takagi D, Tatsumi Y, Yokochi T, Takatori A, Ohira M, Kamijo T, Kondo S, Fujii Y, Nakagawara A. Novel adaptor protein Shf interacts with ALK receptor and negatively regulates its downstream signals in neuroblastoma. *Cancer Sci*. 104(5):563-72, 2013.

42) Asada K, Watanabe N, Nakamura Y, Ohira M, Westermann F, Schwab M, Nakagawara A, Ushijima T. Stronger prognostic power of the CpG island methylator phenotype than methylation of individual genes in neuroblastomas. *Jpn J Clin Oncol*. 43(6):641-5, 2013.

2. 学会発表

H22年度

1) 恩田恵子, 玉一博之, 山田浩之, 齋藤洋平, 鈴木恭子, 藤村純也, 齋藤正博, 清水俊明, 清河信敬. 小児 B 細胞性腫瘍における BAFF 受容体の発現と BAFF の作用. 第 113 回日本小児科学会学術集会, 盛岡, 4 月 23 日-25 日, 2010.

2) 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, 4 月 23-25 日, 2010.

3) 橋本互, 清河信敬. 小児造血器腫瘍のマルチカラーFCM 分析. (シンポジウム) 第 20 回日本サイトメトリー学会学術集会, 東京, 6 月 26 日-27 日, 2010.

4) 清河信敬, 恩田恵子, 橋本互, 長谷川大輔, 飯島一智, 福島敬, 齋藤正博, 藤本純一郎, 康勝好, 真部淳, 菊地陽, 熊谷昌明, 小原明, 林泰秀, 土田昌宏. 5 カラーおよび 10 カラーによる小児白血病のマーカー中央診断. 第 20 回日本サイトメトリー学会学術集会, 東京, 6 月 26 日-27 日, 2010.

5) 飯島一智, 藤本純一郎, 中川温子, 清河信敬. Analysis on molecules characteristically expressed in childhood mature B-cell lymphoma/leukemia. 第 69 回日本癌学会学術総会, 大阪, 9 月 22 日-24 日, 2010.

6) 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, 9 月 22 日~24 日, 2010

7) 清河信敬, 恩田恵子, 橋本互, 長谷川大輔, 飯島一智, 福島敬, 齋藤正博, 藤本純一郎, 康勝好, 真部淳, 菊地陽, 熊谷昌明, 小原明, 林泰秀, 土田昌宏. 小児白血病のマーカー中央診断に対する 10 カラーフローサイトメトリー解析の有用性. 第 72 回日本血液学会学術集会, 横浜, 9 月 24 日-26 日, 2010.

8) 飯島一智, 恩田恵子, 中川温子, 藤本純一郎, 清河信敬. 小児成熟 B 細胞性リンパ腫/白血病に特徴的に発現する遺伝子の解析. 第 72 回日本血液学会学術集会, 横浜, 9 月 24 日-26 日, 2010.

9) 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, 9 月 24 日-26 日, 2010.

10) 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., 12.4-7, 2010.

11) 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学術総会, 大阪, 12 月 17 日-19 日, 2010.

12) 犬飼岳史, 清河信敬, 高橋浩之, 康勝好, 真部淳, 熊谷昌明, 小原明, Dario Campana, 杉田完爾. Early T-cell precursor ALL 同定のための汎用抗原を用いたスコアリング・システム. 第 52 回日本小児血液学会学術総会, 大阪, 12 月 17 日-19 日, 2010.

13) Nakazawa A. Central Pathology Review System for Pediatric Cancers in Japan. 9th International Conference of The Asian Clinical Oncology Society. Workshop 9 「Current state and problem for

childhood cancers in Asia」 Gifu, Japan, August 26, 2010.

14) 中澤温子, 大島孝一, 北條洋, 松野吉宏, 田丸淳一, 藤本純一郎, 中村栄男, 中峯寛和, 吉野正, 森鉄也, 鶴澤正仁. Nodular Lymphocyte Predominant Hodgkin Lymphoma の臨床病理学的検討. 第 52 回日本小児血液学会総会. 大阪, 12月19日, 2011.

15) Okita H, Haruta M, Kaneko Y, Koshinaga T, Hinotsu S, Fukuzawa M, Horie H, Hata J, Kiyokawa N. WT1 alterations in nephroblastoma and the genotype-phenotype correlation in Japan. 9th International Conference of The Asian Clinical Oncology Society, Gifu, August 25-27, 2010.

16) 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, 4月23-25日, 2010.

17) 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, 4月23-25日, 2010.

18) 林泰秀. 小児白血病の発症, 進展の分子遺伝学. 第 113 回日本小児科学会学術集会, 岩手, 4月23-25日, 2010.

19) 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, 5月15日, 2010.

20) 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, 5月15日, 2010.

21) 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, 9月22日~24日, 2010.

22) 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, 9月22日~24日, 2010.

23) 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, 9月22日~24日, 2010.

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, 9月24日-26日, 2010.

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, 9月24日-26日, 2010.

26) Uchisaka N, Kato M, Takita J, Sanada M, Nishimura R, Oki K, Okubo J, Igarashi T, Hayashi Y, Ogawa S. Mutation analysis of lymphocyte tyrosine kinase (LTK) in acute lymphoblastic leukemia. 第 72 回日本血液学会学術集会, 横浜, 9月24日-26日, 2010.

27) 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, 9月24日-26日, 2010.

28) 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, 9月24日-26日, 2010.

29) Uchisaka N, Kato M, Takita J, Sanada M, Nishimura R, Oki K, Okubo J, Igarashi T, Hayashi Y, Ogawa S. Mutation analysis of lymphocyte tyrosine kinase (LTK) in acute lymphoblastic leukemia. 第 72 回日本血液学会学術集会, 横浜, 9月24日-26日, 2010.

30) Shiba N, Taki T, Park MJ, Nagasawa M, Takita J, Kato M, Kanazawa 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., 12.4-7, 2010.

31) 佐野弘純, 嶋田明, 村田知里, 朴明子, 外松学, 滝智彦, 田淵健, 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学術総会・第 26 回日本小児がん学会学術集会, 大阪, 12月17日-19日, 2010.

32) 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学術総会・第 26 回日本小児がん学会学術集会, 大阪, 12月17日-19日, 2010.

33) 堀壽成, 山田朋美, 山路和孝, 鶴澤正仁, 横田昇平, 渡辺新, 菊田敦, 百名伸之, 今井千速. CCLSGALL2004 研究における Ig/Tc 遺伝子再構成のパターンと RPCR-MRD への適応性. 第 52 回日本小児血液学会学術総会, 大阪, 12月17日-19日, 2010.

34) Ohira M, Kojima T, Niwa T, Oba S, Ishii S, Takita J, Kato M, Ogawa S, Nakamura Y, Kamijo T,

Nakagawara A.: Clinical application of genomic signature including ALK mutation to the new tumor risk classification for neuroblastoma. American Association for Cancer Research 100th Annual Meeting (AACR) 2010, Washington D.C., USA. April 17-21, 2010.

35) Ohira M, Nakamura Y, Kojima T, Niwa T, Takita J, Kato M, Ogawa S, Oba S, Ishii S, Kamiyo T, Nakagawara A.: Risk stratification of neuroblastoma by genomic signature including ALK abnormality. Advances in Neuroblastoma Research 2010 (ANR2010), Stockholm Sweden, June 21-24, 2010.

36) Ohira M, Nakamura Y, Kamiyo T, Oba S, Ishii S, Nakagawara A.: Genomic and expression profiles specifically characterize therapy-resistant aggressive neuroblastomas. 第 69 回日本癌学会学術総会, 大阪, 9月 22 日-24 日, 2010.

37) 岩田慎太郎, 大平美紀, 上條岳彦, 米本司, 石井猛, 館崎慎一郎, 中川原章. Genomic approach による骨肉腫の化学療法感受性予測. 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 合同開催, 大阪, 12 月 17 日-19 日, 2010.

38) 大平美紀, 大羽成征, 中村洋子, 上條岳彦, 淵岡美佐, 好田忠行, 石井信, 中川原章. 神経芽腫のカスタム化遺伝子発現ミニチップの clinical validation と腫瘍リスク分類構築における意義の検討. 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 合同開催, 大阪, 12 月 17 日-19 日, 2010.

H23 年度

1) 清河信敬, 三春晶嗣, 山田浩之, 橋本互, 飯島一智, 森鉄也, 斎藤正博, 福島敬, 康勝好, 真部淳, 菊地陽, 熊谷昌明, 林泰秀, 土田昌宏, 小原明. 10 カラーフローサイトメトリーを用いた小児白血病 MRD 検出の試み. 第 21 回日本サイトメトリー学会学術集会, 京都, 6 月 25 日-26 日, 2011.

2) 山田浩之, 清河信敬, 橋本互, 飯島一智, 嶋晴子, 嶋博之, 森鉄也, 福島敬, 康勝好, 真部淳, 菊地陽, 熊谷昌明, 小原明, 林泰秀, 土田昌宏. 小児白血病における CD66c 発現の意義. 第 21 回日本サイトメトリー学会学術集会, 京都, 6 月 25 日-26 日, 2011.

3) 清河信敬, 山田浩之, 福島敬, 康勝好, 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ト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, 8 月 12 日-14 日, 2011.

4) 福島敬, 南木融, 清河信敬, 康勝好, 真部淳, 菊地陽, 熊谷昌明, 林泰秀, 土田昌宏, 小原明. TCCSG 登録例における小児 ALL 関連キメラ遺伝子発現の推移について. 第 114 回日本小児科学会学術集会, 東京, 8 月 12 日-14 日, 2011.

5) 大喜多肇, 飯島一智, 上野瞳, 藤本純一郎,

清河信敬. バイオフラボノイドによる Ewing 肉腫細胞に対するアポトーシス誘導効果に関する検討. 第 70 回日本癌学会学術総会, 名古屋, 10 月 3 日-5 日, 2011.

6) 清河信敬, 飯島一智, 加藤元博, 藤本純一郎, 林泰秀, 小原明. MLL 関連キメラが検出されない CD10 陰性 ALL のマーカーと発現遺伝子の特徴. 第 70 回日本癌学会学術総会, 名古屋, 10 月 3 日-5 日, 2011.

7) 飯島一智, 山田浩之, 三春晶嗣, 中澤温子, 藤本純一郎, 大喜多肇, 清河信敬. バーキットリンパ腫特異的分子 ZNF385B は p53 を介してアポトーシスを制御する. 第 73 回日本血液学会学術集会, 名古屋, 10 月 14 日-16 日, 2011.

8) 清河信敬, 飯島一智, 犬飼岳史, 高橋浩之, 福島敬, 康勝好, 杉田完爾, 真部淳, 菊地陽, 熊谷昌明, 小原明, 藤本純一郎, 林泰秀, 土田昌宏. 東京小児がん研究グループ(TCCSG)治療研究における Early T-cell precursor ALL と T-ALL の発現分子特性. 第 73 回日本血液学会学術集会, 名古屋, 10 月 14 日-16 日, 2011.

9) 犬飼岳史, 清河信敬, 小原明, 高橋浩之, 康勝好, 真部淳, 熊谷昌明, 生田孝一郎, 林泰秀, 土田昌宏, Dario Campana, 杉田完爾. Clinical significance of ETP-ALL in childhood T-ALL; the TCCSG L99-15 study. 第 73 回日本血液学会学術集会, 名古屋, 10 月 14 日-16 日, 2011.

10) 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 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 の解析. 第 53 回日本小児血液・がん学会学術集会, 前橋, 11 月 25 日-27 日, 2011.

11) 小林 健一郎, 福島敬, 南木融, 清河信敬, 三春晶嗣, 山田浩之, 飯島一智, 大喜多肇, 森鉄也, 熊谷昌明, 藤本純一郎, 斎藤正博, 康勝好, 真部淳, 菊地陽, 林泰秀, 土田昌宏, 小原明. TCCSG ALL 登録症例のキメラ遺伝子発現と細胞マーカーとの関連に関する検討. 第 53 回日本小児血液・がん学会学術集会, 前橋, 11 月 25 日-27 日, 2011.

12) 三春晶嗣, 清河信敬, 小林 健一郎, 大喜多肇, 山田浩之, 飯島一智, 森鉄也, 福島敬, 斎藤正博, 康勝好, 真部淳, 菊地陽, 熊谷昌明, 藤本純一郎, 林泰秀, 土田昌宏, 小原明. 10 カラーフローサイトメトリーを用いた B 前駆細胞急性リンパ芽球性白血病の MRD 検出. 第 53 回日本小児血液・がん学会学術集会, 前橋, 11 月 25 日-27 日, 2011.

13) 飯島一智, 清河信敬, 小林 健一郎, 大喜多肇, 山田浩之, 三春晶嗣, 森鉄也, 福島敬, 南木融, 斎藤正博, 康勝好, 真部淳, 菊地陽, 熊谷昌明, 藤本純一郎, 林泰秀, 土田昌宏, 小原明. 東京小児がん研究グループ(TCCSG)ALL

- 治療研究登録症例の網羅的遺伝子発現解析. 第 53 回日本小児血液・がん学会学術集会, 前橋, 11月25日-27日, 2011.
- 14) 山田浩之, 田口智子, 小林健一郎, 三春晶嗣, 飯島一智, 大喜多肇, 清河信敬. B 前駆細胞性 ALL 細胞に対する IGF-1、IGFBP の作用の検討. 第 53 回日本小児血液・がん学会学術集会, 前橋, 11月25日-27日, 2011.
- 15) Gene expression profiles of early T-cell precursor (ETP-) ALL and T-ALL treated in TCCSG trials. Kiyokawa N, Ohara A, Hayashi Y. 第 53 回日本小児血液・がん学会学術集会, 前橋, 11月25日-27日, 2011.
- 16) Katagiri YU, Kiyokawa N. The human CD10 lacking an N-glycan at Asn628 is deficient in surface expression and neutralendopeptidase activity. 第 40 回日本免疫学会学術集会, 千葉, 11月27日-29日, 2011.
- 17) Iijima K, Yamada Y, Miharu M, Nakazawa A, Fujimoto J, Kobayashi K, Okita H, Kiyokawa N. Burkitt Lymphoma Specific Zinc Finger Protein ZNF385B Is Involved in Regulation of B Cell Apoptosis. 53rd ASH Annual Meeting and Exposition, San Diego, CA, December 10-13, 2011.
- 18) Sekimizu M, Maeda N, Moritani S, Ichihara S, Nakazawa A, Takita H, Matasusita C, Takeda M, Goto M, Minowa S, Horibe K: Extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue in teenage siblings. 73th Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology 2011 Oct.14. Nagoya.
- 19) Osumi T, Miharu M, Tanaka R, Fujimura E, Yamazaki F, Kanazaki S, Nakazawa A, Mori T, Shimada H: EBV-related DLBCL presenting with facial palsy in immunocompetent children: report of two cases. 73th Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology 2011 Oct.14. Nagoya.
- 20) 岡松千都子, 中澤温子, 大平美紀, 上條岳彦, 中川原 章: 神経芽腫におけるゲノム分類と国際病理分類(INPC) との比較検討. 第 53 回日本小児血液・がん学会学術集会 前橋 2011.11.27.
- 21) 大喜多肇, 秦順一, 柴田理恵, 高田礼子, 菊池春人, 藤本純一郎, 金子安比古, 堀江弘, 田中祐吉, 福澤正洋, 清河信敬. 日本における WT1 遺伝子変異を有するウィルムス腫瘍の臨床病理学的検討. 第 100 回日本病理学会総会, 横浜, 4月28日-30日, 2011.
- 22) 廣瀬衣子, 犬飼岳史, 菊池次郎, 古川雄祐, 伊川友活, 河本宏, S. Helen Oram, Berthold Gottgens, 清河信敬, 宮川世志幸, 大喜多肇, 赤羽弘資, 張曉春, 黒田格, 大城(本名)浩子, 加賀美恵子, 合井久美子, 黒澤秀光, A. Thomas Look, 松井啓隆, 稲葉俊哉, 杉田完爾. Aberrant induction of LMO2 by the E2A-HLF chimeric transcription factor and its implication in leukemogenesis of B-precursor ALL with t(17;19). 第 53 回日本小児血液・がん学会学術集会, 前橋, 11月25日-27日, 2011.
- 23) 大島淳二郎, 春田雅之, 渡辺直樹, 新井康仁, 寺下友佳代, 長祐子, 井口晶裕, 有賀正, 大喜多肇, 越永従道, 大植孝治, 樋之津史郎, 中舘尚也, 堀江弘, 福澤正洋, 金子安比古. がん抑制遺伝子 RASSF1A のプロモーターメチル化は Wilms 腫瘍の予後不良因子である. 第 53 回日本小児血液・がん学会学術集会, 前橋, 11月25日-27日, 2011.
- 24) 大喜多肇, 近森穰, 宮川世志幸, 秋元信吾, 小林健一郎, 藤本純一郎, 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 Dickkopf ファミリー分子の発現制御とその意義. 第 53 回日本小児血液・がん学会学術集会, 前橋, 11月25日-27日, 2011.
- 25) 上野瞳, 大喜多肇, 清河信敬. 小児腎肉腫における DNA メチル化解析. 第 34 回日本分子生物学会年会, 横浜, 12月13日-16日, 2011.
- 26) 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
- 27) 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
- 28) 安達正時, 滝田順子, 西村力, 真田昌, 樋渡光輝, 大木健太郎, 大久保淳, 林泰秀, 五十嵐隆, 小川誠司. 神経芽腫における全エクソン領域のシーケンス解析. 第 114 回日本小児科学会学術集会, 東京, 2011.8.12
- 29) 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
- 30) 樋渡光輝, 滝田順子, 真田昌, 西村力, 大久保淳, 井田孔明, 外松学, 菊地陽, 五十嵐隆, 林泰秀, 小川誠司. 乳児白血病における IDH 1/2 遺伝子の変異解析. 第 70 回日本癌学会学術総会, 名古屋, 2011.10.3
- 31) 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
- 32) 朴明子, 清河信敬, 小田慈, 真部淳, 小原明, 花田良二, 土田昌宏, 小川誠司, 堀部敬三, 林泰秀. 小児 T 細胞性急性リンパ性白血病における LEF1 遺伝子の異常と臨床像について. 第 70 回日本癌学会学術総会, 名古屋, 2011.10.4
- 33) 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
- 34) 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
- 35) 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
- 36) Yoshida K, Toki T, Park MJ, Nagata Y, Wang R, 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
- 37) Motomura A, Oki K, Takita J, Nishimura R, Okubo J, Hiwatari M, Sanada M, Igarashi T, Hayashi Y, Ogawa S. Aberrations of DNMT3A in pediatric myeloid malignancies. 第 73 回日本血液学会学術集会, 名古屋, 2011.10.15
- 38) Park MJ, Kiyokawa N, Oda M, Manabe A, Hara J, Ohara A, Hanada R, Tsuchida M, Ogawa S, Horibe K, Hayashi Y. The clinical significance of LEF1 mutation in childhood acute lymphoblastic leukemia. 第 73 回日本血液学会学術集会, 名古屋, 2011.10.15
- 39) 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
- 40) 嶋田明, 富澤大輔, 木下明俊, 浜本和子, 月本一郎, 小川淳, 多賀崇, 今村俊彦, 多和昭雄, 堀部敬三, 滝智彦, 林泰秀, 足立壮一. 乳児 AML の後方視的解析. 第 53 回日本小児血液・がん学会学術集会, 前橋, 2011.11.25
- 41) 柴徳生, 朴明子, 村田知里, 嶋田明, 滝智彦, 外松学, 田淵健, 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. 小児急性白血病における DNMT3A 遺伝子変異の解析. 第 53 回日本小児血液・がん学会学術集会, 前橋, 2011.11.25
- 42) 木下明俊, 宮地勇人, 滝智彦, 松下弘道, 矢部はるみ, 清河信敬, 照井君典, 太田秀明, 出口隆生, 高橋浩之, 多賀崇, 林泰秀, 多和昭雄, 足立壮一. JPLSG AML-05 臨床試験における WHO 分類に基づいた小児急性骨髄性白血病の中央診断. 第 53 回日本小児血液・がん学会学術集会, 前橋, 2011.11.25
- 43) 柴徳生, 朴明子, 村田知里, 嶋田明, 滝智彦, 外松学, 田淵健, 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
- 44) 竹谷健, 滝智彦, 日向瑞貴, 安部真理子, 福田誠司, 山口清次, 林泰秀. 染色体 11p15 異常を有する造血器腫瘍における遺伝子変異と臨床像の関連. 第 53 回日本小児血液・がん学会学術集会, 前橋, 2011.11.25
- 45) 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
- 46) 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
- 47) 樋渡光輝, 大木健太郎, 滝田順子, 西村力, 真田昌, 大久保淳, 外松学, 菊地陽, 五十嵐隆, 林泰秀, 小川誠司. 乳児白血病における IDH1 および IDH2 遺伝子の解析. 第 53 回日本小児血液・がん学会学術集会, 前橋, 2011.11.25
- 48) 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) の全エクソームシーケンス. 第 53 回日本小児血液・がん学会学術集会, 前橋, 2011.11.25
- 49) 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, December 9-13, 2011
- 50) 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, San Diego, December 9-13, 2011.
- H24 年度
- 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, 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, Miharuru M, Kobayashi K, Ohkita H, Kiyokawa N, Saito M, Shimizu T. Effect of IGF-1 and IGFBPs 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, 齊藤博久, 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, 中舘尚也, 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
- 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
- 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, 畠山信逸, 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イ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
- 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,田淵健,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