

厚生労働科学研究費補助金（がん臨床研究事業）
分担研究報告書

成人難治性白血病におけるバイオマーカーに基づく層別化治療法の確立
急性骨髄性白血病臨床試験

分担研究者 清井 仁 名古屋大学大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科学 准教授

研究要旨

急性骨髄性白血病（AML）において新たなバイオマーカー探索を行う後方視的および前方視的試験を実施した。JALSG-AML201登録症例197例において、網羅的遺伝子変異解析を実施し、8種類の遺伝子変異状態により、成人AML症例の寛解導入率、全生存率、無病生存率を3群に層別化可能であることを明らかにした。この結果を検証するために「染色体・遺伝子変異が成人急性骨髄性白血病の予後に及ぼす影響に関する観察研究AML209-GS」試験を実施し、1433例の検体と臨床情報の集積を行った。分子病態に基づく個別化治療の有効性を評価する目的で、「成人core binding factor急性骨髄性白血病に対するシタラピン大量療法のKIT遺伝子型別反応性を評価する臨床第IV相試験CBF-AML209-KIT」試験および「FLT3/ITD変異陽性成人急性骨髄性白血病を対象とした同種造血幹細胞移植療法の有効性と安全性に関する臨床第II相試験AML209-FLT3-SCT」試験を実施し、それぞれ174例、35例の症例登録を得た。

A. 研究目的

急性骨髄性白血病（AML）は化学療法の進歩と同種造血幹細胞移植療法の導入により治療可能な疾患となったが、5年生存率は40%前後に留まっている。これまでに多くの予後予測因子が提案されてきた。中でも染色体核型に基づく予後層別化システムは臨床的に汎用されてきた。しかし、臨床的にも生物学的にも多様な疾患であるAMLにおいては従来の層別化システムのみでは十分な予後予測に繋がらず、新たな層別化システムの確立が求められている。特に、AMLにおいて認められる異常分子を標的とした分子標的治療薬の開発が精力的に進められている現状では、分子病態に基づく予後層別化システムの構築と個別化治療法の確立が急務である。本研究では同一の臨床試験に登録されたAML症例の分子病態を網羅的に解析することにより、予後層別化可能な分子病態を後方視的に明らかにし、その結果を大規模コホートにより前方視的に実証すること、また、分子層別化に基づく個別化治療の有効性と安全性を臨床試験によって検証することを目的とした。

B. 研究方法

JALSG（日本成人白血病治療共同研究グループ）AML201試験に登録された197症例において、染色体核型、51種類の遺伝子における変異、11種類のキメラ遺伝子異常の有無を検索し、寛解導入率、長期予後に関係する分子異常を同定するとともに、分子層別化システムの確立を行った。

後方視的に構築された分子層別化システムを前方視的かつ大規模コホートで検証するために、分子疫学研究である、「染色体・遺伝子変異が成人急性骨髄性白血病の予後に及ぼす影響に関する観察研究AML209-GS」試験を実施した。本試験では、16歳以上65歳未満の成人未治療AML症例を対象とし、治療前白血病細胞において11種類のキメラ遺伝子とFLT3/ITD遺伝子変異検索を行い、残余検体をJALSG検体保存センターに連結可能匿名化の上保存し、網羅的遺伝子変異解析を実施した。

染色体転座 $t(8;21)$ あるいは $inv(16)(p13.1q22)$ / $t(16;16)$ を有するAML（CBF白血病）において、KIT遺伝子変異の有無による治療反応性の違いを解析するため、AML209GS登録症例のうち、キメラ遺伝子検査によりCBF-AMLと同等された患者を対象に「成人core binding factor急性骨髄性白血病に対するシタラピン大量療法のKIT遺伝子型別反応性を評価する臨床第IV相試験CBF-AML209-KIT」試験を実施した。またAMLの予後不良因子であることが明らかなFLT3/ITD変異陽性症例において、第一寛解期での積極的な同種造血幹細胞移植療法の有用性と安全性を検証するために、AML209GS登録症例のうち、FLT3/ITD変異陽性で50歳未満の患者を対象に「FLT3/ITD変異陽性成人急性骨髄性白血病を対象とした同種造血幹細胞移植療法の有効性と安全性に関する臨床第II相試

験 AML209-FLT3-SCT」試験を行った。

(倫理面への配慮)

AML201 試験登録症例における網羅的遺伝子変異解析にあたっては、ゲノム指針に準拠し、関係施設の倫理委員会での承認と連結不可能匿名化を行った上で実施した。AML209GS、CBF-AML209-KIT、AML209-FLT3-SCT 試験は、各参加施設の規約に基づいて倫理委員会での承認を得て、厚生労働省の臨床研究・疫学研究の倫理指針、およびゲノム指針に従って実施されている。臨床情報および検体の収集・保存においては、患者の同意を文書で得て、連結可能匿名化により個人情報の保護を行っている。また、臨床研究の概要ならびに参加施設名は JALSG ホームページで公開している (<http://www.jalsg.jp/index.html>)。

C. 研究結果

AML201試験登録症例197例において網羅的遺伝子変異解析を行い、44種類の遺伝子に変異を認めることを明らかにした。このうち、*RUNX1-RUNX1T1* または *CBFB-MYH11* キメラ遺伝子を有する CBF-AML、*NPM1* 遺伝子変異、*CEBPA-D* 変異が寛解達成に対する良好因子であり、*TP53* 遺伝子変異が不良因子として抽出され、多変量解析の結果、*NPM1* 遺伝子変異を有しないことおよび *TP53* 遺伝子変異が独立した不良因子であることを明らかにした (表1)。

Fisher's exact test

Mutations	CR rate (%)		P value
	Positive	Negative	
<i>NPM1</i>	97	78	0.0041
<i>CEBPA D-Mt.</i>	100	80	0.0273
<i>KIT</i>	96	79	0.0326
<i>RUNX1-RUNX1T1</i> or <i>CBFB-MYH11</i>	91	78	0.0409
<i>TP53</i>	14	84	0.0002

Multivariate analysis

Mutations	HR (95% CI)	P value
Wild- <i>NPM1</i>	96.206 (2.247-411.9)	<0.0001
<i>TP53</i> mutation	22.222 (1.597-333.3)	0.0172

表1. 寛解導入率に影響を与える遺伝子変異

また、全生存率に対しては、*FLT3-ITD*、*DNMT3A*、*TP53*、*MLL-PTD*、*RUNX1* 遺伝子変異と CBF-AML でないことが予後不良因子として抽出され、多変量解析の結果、*TP53*、*MLL-PTD*、*RUNX1* 遺伝子変異と CBF-AML でないことが独立した予後不良因子として同定された (表2)。

Univariate analysis

Mutations	HR (95% CI)	P value
<i>TP53</i>	15.167 (6.555-35.094)	<0.0001
<i>MLL-PTD</i>	3.782 (1.948-7.346)	<0.0001
Non CBF	2.786 (1.608-4.831)	0.0003
<i>RUNX1</i>	2.301 (1.278-4.146)	0.0055
<i>FLT3-ITD</i>	1.805 (2.247-4.119)	0.0135
<i>DNMT3A</i>	1.696 (1.055-2.725)	0.0291

Multivariate analysis

Mutations	HR (95% CI)	P value
<i>TP53</i>	14.803 (6.259-35.009)	<0.0001
<i>MLL-PTD</i>	2.853 (1.4017-5.810)	0.0039
Non CBF	2.353 (1.342-4.132)	0.0028
<i>RUNX1</i>	1.965 (1.054-3.663)	0.0336

表2. 全生存率に対して予後不良の遺伝子変異

これら遺伝子変異解析結果をもとに、予後層別化システムの構築を行い、8種類の遺伝子変異の状態によりAMLの全生存率を3群に層別化可能であることを明らかにした (図1 A, B)。更にこの層別化システムにおいて、無病生存率、寛解導入率も層別化可能であることを明らかにした (図1 C, D)。

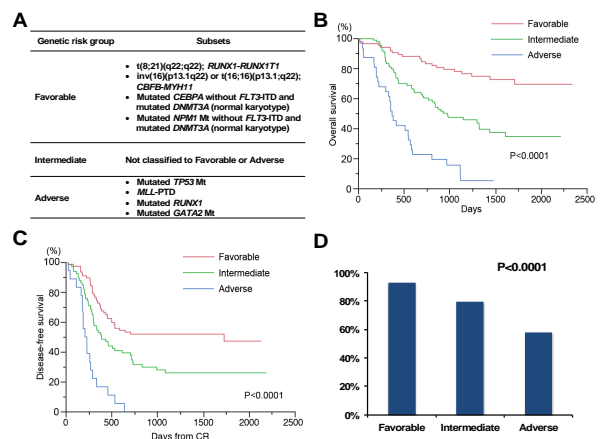


図1. 分子病態に基づく予後層別化システム

AML209GS試験は順調に登録が行われた。2014年1月末現在で145施設において倫理委員会の承認と施設登録が行われ、1439例の症例登録があった。登録症例において初診時白血病細胞を用いて11種類のキメラ遺伝子スクリーニング検査とFLT3/ITD遺伝子変異検索を行い、残余検体の中央保管を行った (図2)。目標症例数 (1500例) まで登録を継続し、遺伝子変異解析を順次施行するとともに、AML201試験の結果を検証中である。

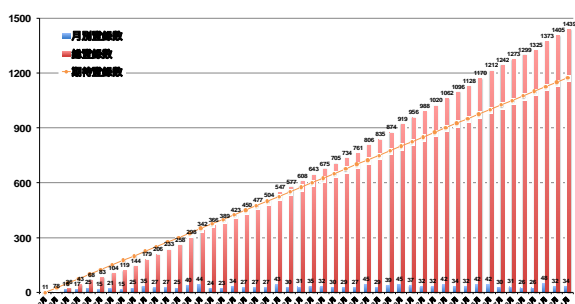


図2. AML209GS試験の登録状況

CBF-AML209-KIT試験では174例の登録が得られ、KIT遺伝子変異解析を実施した。プロトコルに規定されている中間解析を実施するために臨床データの固定化を実施中である。AML209-FLT3-SCT試験には35例の登録が得られ、目標症例数の達成に向けて登録継続中である。

D. 考察

AML201試験登録症例における網羅的遺伝子変異解析により、日本人成人AML症例における分子病態に基づく予後層別化システムを構築した。AMLの発症・進展に關与する多くの分子異常が同定されてきているが、個々の分子異常のみならず、それらを複合的に評価することにより、治療反応性、長期予後を予測する層別化システムを構築することが求められている。本研究により、8種類の遺伝子編の状態によりAMLの予後を層別化することが可能であることが示されたが、今後更に大規模かつ前方向視的なコホートにより検証することが必要である。そのための1500例を対象としたAML209GS試験は登録予定期間を約7ヶ月先行して症例登録と検体保存が施行され、極めて順調に実施されている。本試験登録症例における分子病態の解析と臨床情報との統合解析の結果は、更に精細な予後層別化システムの構築に大きく寄与するものと期待される。また、分子病態に基づく個別化治療の検証試験も順調に進行しており、本邦における個別化療法の有用性と安全性を評価する初めての成果が期待できる。

E. 結論

日本人成人AML症例における分子病態に基づく予後層別化システムを構築した。この結果を更に詳細に検証するための前向き分子疫学研究AML209GS試験ならびに分子層別化システムに基づく個別化治療を検証するCBF-AML209-KIT試験、AML209-FLT3-SCT試験を実施し、順調な症例登録を得た。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Kihara R, Nagata Y, Kiyoi H, Kato T, Yamamoto E, Suzuki K, Chen F, Asou N, Ohtake S, Miyawaki S, Miyazaki Y, Sakura T, Ozawa Y, Usui N, Kanamori H, Kiguchi T, Imai K, Uike N, Kimura F, Kitamura K, Nakaseko C, Onizuka M, Takeshita A, Ishida F, Suzushima H, Kato Y, Miwa H, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Miyano S, Ogawa S, Naoe T. Comprehensive analysis of genetic alterations and their prognostic impacts in adult acute myeloid leukemia patients. **Leukemia**. 2014 Feb 3. doi: 10.1038/leu.2014.55. [Epub ahead of print].
2. Ono T, Takeshita A, Kishimoto Y, Kiyoi H, Okada M, Yamauchi T, Emi N, Horikawa K, Matsuda M, Shinagawa K, Monma F, Ohtake S, Nakaseko C, Takahashi M, Kimura Y, Iwanaga M, Asou N, Naoe T; The Japan Adult Leukemia Study Group. Expression of CD56 is an unfavorable prognostic factor for acute promyelocytic leukemia with higher initial white blood cell counts. **Cancer Sci**. 2014; 105: 97-104.
3. Tokunaga T, Tomita A, Sugimoto K, Shimada K, Iriyama C, Hirose T, Shirahata-Adachi M, Suzuki Y, Mizuno H, Kiyoi H, Asano N, Nakamura S, Kinoshita T, Naoe T. De novo diffuse large B-cell lymphoma with a CD20 immunohistochemistry-positive and flow cytometry-negative phenotype: Molecular mechanisms and correlation with rituximab sensitivity. **Cancer Sci**. 2014; 105: 35-43.
4. Yasuda T, Ueno T, Fukumura K, Yamato A, Ando M, Yamaguchi H, Soda M, Kawazu M, Sai E, Yamashita Y, Murata M, Kiyoi H, Naoe T, Mano H. Leukemic evolution of donor-derived cells harboring IDH2 and DNMT3A mutations after allogeneic stem cell transplantation. **Leukemia**. 2013 Sep 26. doi: 10.1038/leu.2013.278. [Epub ahead of print]
5. Fujita H, Asou N, Iwanaga M, Hyo R, Nomura S, Kiyoi H, Okada M, Inaguma Y, Matsuda M, Yamauchi T, Ohtake S, Izumi T, Nakaseko C, Ishigatsubo Y, Shinagawa K, Takeshita A, Miyazaki Y, Ohnishi K, Miyawaki S, Naoe T; Japan Adult Leukemia Study Group. Role of hematopoietic stem cell transplantation for relapsed acute promyelocytic leukemia: a retrospective analysis of JALSG-APL97. **Cancer Sci**. 2013; 104: 1339-45.

6. Yanada M, Ohtake S, Miyawaki S, Sakamaki H, Sakura T, Maeda T, Miyamura K, Asou N, Oh I, Miyatake J, Kanbayashi H, Takeuchi J, Takahashi M, Dobashi N, [Kiyoi H](#), Miyazaki Y, Emi N, Kobayashi Y, Ohno R, Naoe T; Japan Adult Leukemia Study Group. The demarcation between younger and older acute myeloid leukemia patients: a pooled analysis of 3 prospective studies. **Cancer**. 2013; 119: 3326-33.
7. Tomita A, [Kiyoi H](#), Naoe T. Mechanisms of action and resistance to all-trans retinoic acid (ATRA) and arsenic trioxide (As₂O₃) in acute promyelocytic leukemia. **Int J Hematol**. 2013; 97: 717-25.
8. [Kiyoi H](#). Guest editorial: efficacy of and resistance to molecularly targeted therapy for myeloid malignancies. **Int J Hematol**. 2013; 97: 681-2.
9. Niimi K, [Kiyoi H](#), Ishikawa Y, Hayakawa F, Kurahashi S, Kihara R, Tomita A and Naoe T. GATA2 zinc finger 2 mutation found in acute myeloid leukemia impairs myeloid differentiation. **Leukemia Research Reports** 2013; 2: 21-25.
10. Ando K, Tsushima H, Matsuo E, Horio K, Tominaga-Sato S, Imanishi D, Imaizumi Y, Iwanaga M, Itonaga H, Yoshida S, Hata T, Moriuchi R, [Kiyoi H](#), Nimer S, Mano H, Naoe T, Tomonaga M, Miyazaki Y. Mutations in the nucleolar phosphoprotein, nucleophosmin, promote the expression of the oncogenic transcription factor MEF/ELF4 in leukemia cells and potentiates transformation. **J Biol Chem**. 2013; 288: 9457-67.
11. Naoe T, [Kiyoi H](#). Gene mutations of acute myeloid leukemia in the genome era. **Int J Hematol**. 2013; 97:165-74.
12. Ono T, Takeshita A, Kishimoto Y, [Kiyoi H](#), Okada M, Yamauchi T, Tsuzuki M, Horikawa K, Matsuda M, Shinagawa K, Monma F, Ohtake S, Nakaseko C, Takahashi M, Kimura Y, Iwanaga M, Asou N, Naoe T. Long-term outcome and prognostic factors of elderly patients with acute promyelocytic leukemia. **Cancer Sci**. 2012; 103:1974-1978.
13. 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**. 2012; 120: 1485-8.
14. Wakita A, Ohtake S, Takada S, Yagasaki F, Komatsu H, Miyazaki Y, Kubo K, Kimura Y, Takeshita A, Adachi Y, [Kiyoi H](#), Yamaguchi T, Yoshida M, Ohnishi K, Miyawaki S, Naoe T, Ueda R, Ohno R. Randomized comparison of fixed-schedule versus response-oriented individualized induction therapy and use of ubenimex during and after consolidation therapy for elderly patients with acute myeloid leukemia: the JALSG GML200 Study. **Int J Hematol**. 2012; 96: 84-93.
15. Shimada K, Tomita A, Minami Y, Abe A, Hind CK, [Kiyoi H](#), Cragg MS, Naoe T. CML cells expressing the TEL/MDS1/EVI1 fusion are resistant to imatinib-induced apoptosis through inhibition of BAD, but are resensitized with ABT-737. **Exp Hematol**. 2012; 40: 724-737.
16. Sugimoto T, Tomita A, Abe A, Iriyama C, [Kiyoi H](#), Naoe T. Chimeric antisense RNA derived from chromosomal translocation modulates target gene expression. **Haematologica**. 2012; 97: 1278-80.
17. Iriyama C, Tomita A, Hoshino H, Shirahata M, Furukawa-Hibi Y, Yamada K, [Kiyoi H](#), Naoe T. Using peripheral blood circulating DNAs to detect CpG global methylation status and genetic mutations in patients with myelodysplastic syndrome. **Biochem Biophys Res Commun**. 2012; 419: 662-9.
18. Ohnishi K, Nakaseko C, Takeuchi J, Fujisawa S, Nagai T, Yamazaki H, Tauchi T, Imai K, Mori N, Yagasaki F, Maeda Y, Usui N, Miyazaki Y, Miyamura K, [Kiyoi H](#), Ohtake S, Naoe T. Long-term outcome of imatinib therapy, with assessment of its dosage and blood levels, for chronic myelogenous leukemia. **Cancer Sci**. 2012; 103:1071-8.
19. Kajiguchi T, Katsumi A, Tanizaki R, [Kiyoi H](#), Naoe T. Y654 of β -catenin is essential for FLT3/ITD-related tyrosine phosphorylation and nuclear localization of β -catenin Eur J Haematol. 2012; 88: 314-20.
20. Hama A, Muramatsu H, Makishima H, Sugimoto Y, Szpurka H, Jasek M, O'Keefe C, Takahashi Y, Sakaguchi H, Doisaki S, Shimada A, Watanabe N, Kato K, [Kiyoi H](#), Naoe T, Kojima S, Maciejewski JP. Molecular lesions in childhood and adult acute megakaryoblastic leukaemia. Br J Haematol. 2012; 156: 316-325.
21. Katsumi A, Nishida T, Murata M, Terakura S, Shimada K, Saito S, Kobayashi M, Kodaira A,

- Shibata S, Oda I, Yagi T, Kiyoi H, Matsushita T, Kojima T, Naoe T. Virus-associated hemophagocytic syndrome caused by pandemic swine-origin influenza A (H1N1) in a patient after unrelated bone marrow transplantation. **J Clin Exp Hematop** 2011; 51: 63-65.
22. Goto E, Tomita A, Hayakawa F, Atsumi A, Kiyoi H, Naoe T. Missense mutations in PML-RARA are critical for the lack of responsiveness to arsenic trioxide treatment. **Blood** 2011; 118: 1600-1609.
23. Usui N, Takeshita A, Nakaseko C, Dobashi N, Fujita H, Kiyoi H, Kobayashi Y, Sakura T, Yahagi Y, Shigeno K, Ohwada C, Miyazaki Y, Ohtake S, Miyawaki S, Naoe T, Ohnishi K; Japan Adult Leukemia Study Group. Phase I trial of gemtuzumab ozogamicin in intensive combination chemotherapy for relapsed or refractory adult acute myeloid leukemia (AML): Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG)-AML206 study. **Cancer Sci** 2011; 102: 1358-1365.
24. Kuwatsuka Y, Minami M, Minami Y, Sugimoto K, Hayakawa F, Miyata Y, Abe A, Goff DJ, Kiyoi H, Naoe T. The mTOR inhibitor, everolimus (RAD001), overcomes resistance to imatinib in quiescent Ph-positive acute lymphoblastic leukemia cells. **Blood Cancer J.** 2011; 1: e17.
25. Sakai K, Ishikawa Y, Mori Y, Kobayashi M, Iriyama C, Ozawa Y, Suzuki T, Minami Y, Ishikawa K, Kaneda N, Naoe T, Kiyoi H. A novel insertion mutation of K294RGG within *BCR-ABL* kinase domain confers imatinib-resistance: sequential analysis of the clonal evolution in a patient with chronic myeloid leukemia in blast crisis. **Int J Hematol** 2011; 93: 237-242.
26. Ishikawa Y, Kiyoi H, Naoe T. Prevalence and clinical characteristics of N-terminally truncated WT1 expression in acute myeloid leukemia. **Leuk Res** 2011; 35: 685-688.
2. 学会発表
1. Kihara R, Kiyoi H and Naoe T. DNMT3A and IDH1/2 Mutations Are Stable During the Progression of Acute Myeloid Leukemia. American Society of Hematology 53rd Annual Meeting. 2011.12.11. San Diego Convention Center (San Diego, USA).
2. 清井 仁. 急性骨髄性白血病における分子病態に基づく予後層別化と個別化治療. 第 49 回日本癌治療学会総会 (招待講演) 2011.10.27. 名古屋国際会議場 (愛知県)
3. 清井 仁. AML 病態研究の進展と最近の治療エビデンス. 第 73 回日本血液学会学術総会 (招待講演) 2011.10.16. 名古屋国際会議場 (愛知県)
4. Kihara R, Kiyoi H and Naoe T. DNMT3A and IDH1/2 mutations are stable during the progression of acute myeloid leukemia. 第 73 回日本血液学会学術総会 2011.10.15. 名古屋国際会議場 (愛知県)
5. Kihara R, Kiyoi H and Naoe T. DNMT3A and IDH1/2 mutations are stable during the progression of acute myeloid leukemia. The XXV Symposium of the International Association for Comparative Research on Leukemia and Related Diseases. 2011.9.15. 東京大学弥生会館 (東京都)
6. Hitoshi Kiyoi. AML study in JALSG. The Korean Society of Hematology KSH and JALSG joint symposium (招待講演) 2011.5.26. Asan Medical Center (Seoul, Korea)
7. 清井 仁. 白血病治療の現状と将来 第 50 回日本癌治療学会学術集会 (招待講演) 2012 年 10 月 パシフィコ横浜 (横浜)
8. 清井 仁. 急性骨髄性白血病における分子標的治療薬の開発 第 54 回日本小児血液・がん学会 (招待講演) 2012 年 12 月 パシフィコ横浜 (横浜)
9. Tomohiko Taki, Hee-Je Kim, Hitoshi Kiyoi, Tomoki Naoe et al. Incidence and Clinical Features of Core Binding Factor Acute Myeloid Leukemia: A Collaborative Study of the Japan Adult Leukemia Study Group and the Korean Society of Hematology The American Society of Hematology 54th Annual Meeting. Dec 2012, Atlanta USA.
10. Rika Kihara, Hitoshi Kiyoi, Tomoki Naoe et al. Allogeneic Stem Cell Transplantation at the Primary Induction Failure or after the 1st Relapse Dose not Conquer Poor Prognosis of AML with FLT3-ITD. 第 3 回日本血液学会国際シンポジウム 2012 年 5 月 川越プリンスホテル (川崎市)
11. 木原里香、清井 仁、直江知樹他 ELN 分子層別化システムに基づいた JALSG AML201 登録患者の予後 第 71 回日本癌学会学術総会 2012 年 9 月 ロイトン札幌 (札幌)
12. 木原里香、清井 仁、直江知樹他 Evaluation of the ELN genetic risk classification in AML patients registered to

JALSG AML201 study 第 74 回日本血液学会
学術集会 2012 年 10 月 国立京都国際会館
(京都)

13. 福島庸晃、南陽介、早川文彦、清井仁、直江知樹 Efficacy and biomarker analyses of treatment with the Hedgehog inhibitor, PF-04449913, in AML cells 第 74 回日本血液学会学術集会 2012 年 10 月 国立京都国際会館 (京都)
14. 鈴木弘太郎、清井仁、直江知樹他 「再発時に骨髄性細胞形質を呈した成人急性リンパ性白血病症例における分子病態の検討」第 11 回日本臨床腫瘍学会学術集会 (仙台市) 2013 年 8 月
15. Hitoshi Kiyoi. Prognostic impacts and clonal heterogeneity of recurrently identified mutations in AML. XXVI Symposium International Association for Comparative Research on Leukemia and Related Diseases. TORINO, LINGOTTO CONFERENCE CENTER, SEPTEMBER 11-14, 2013. (招待講演)
16. 木原里香、清井仁 「IDH2 変異は必ずしも急性骨髄性白血病発生の初期イベントではない」第 72 回日本癌学会学術総会 (横浜市) 2013 年 10 月
17. 木原里香、清井仁、直江知樹他 「急性骨髄性白血病の病勢進行におけるクローン多様性および進化」第 75 回日本血液学会学術集会 (札幌市) 2013 年 10 月
18. 鈴木弘太郎、清井仁 「再発時に骨髄性細胞形質を呈した成人急性リンパ性白血病症例における分子病態の検討」第 75 回日本血液学会学術集会 (札幌市) 2013 年 10 月
19. 加藤貴大、清井仁、直江知樹他 「Prevalence and characteristics of CEBPA double mutations on same allele in AML」第 75 回日本血液学会学術集会 (札幌市) 2013 年 10 月
20. 陳昉里、清井仁、直江知樹他 「正常及び変異 FLT3 共発現細胞の細胞増殖及び FLT3 阻害剤効果に対する FL の抑制効果」第 75 回日本血液学会学術集会 (札幌市) 2013 年 10 月

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
該当無し。
2. 実用新案登録
該当無し。
3. その他
該当無し。