

令和 4 年 9 月 13 日現在

機関番号：13501

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2019～2021

課題番号：19H03615

研究課題名（和文）難治性急性リンパ性白血病に対するプレジジョン・メディシンを目指した異分野融合研究

研究課題名（英文）Integrated study aiming at development of precision medicine for poor prognostic acute lymphoblastic leukemia

研究代表者

犬飼 岳史（Inukai, Takeshi）

山梨大学・大学院総合研究部・教授

研究者番号：30293450

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 6,800,000円

研究成果の概要（和文）：日本国内では年間に約500例の小児が急性リンパ性白血病(ALL)を発症し、そのうち2割前後が難治性とされる。難治性症例における治療成績の向上には、個々の症例の薬剤感受性予測に基づく個別化治療が求められる。本研究では、難治性ALL症例から樹立された100種類を超える多様な白血病細胞株をモデル実験系として活用して解析を進め、代表的な治療薬であるステロイド、アスパラギナーゼ、チオプリン感受性に深く寄与するゲノム情報を明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

難治性ALL症例における個別化治療を目指すには、各症例の薬剤感受性の情報が必須である。しかし、多剤が併用投与されているために、臨床経過から個々の薬剤感受性を評価することは困難である。本研究では、国内の年間症例数を凌駕する多様なALL細胞株をモデル実験系に用いることで、代表的な治療薬に対する感受性を規定するゲノム情報を明らかにすることができた。本研究の成果は、難治性ALL症例に対する個別化治療の開発に寄与すると期待される。

研究成果の概要（英文）：In Japan, approximately 500 children develop acute lymphocytic leukemia (ALL) annually, and about 20% of the cases are considered to be high risk. In order to further improve treatment outcome in these high-risk cases, development of individualized treatment based on predicted drug sensitivity is required. In this study, using approximately 100 leukemia cell lines established from refractory ALL cases as a model system, we clarified pharmacogenomic backgrounds that are highly associated with the sensitivities to representative chemo-therapeutic agents including steroid, asparaginase, and thiopurine.

研究分野：小児科学

キーワード：急性リンパ性白血病 難治性 薬剤感受性 ゲノム編集 個別化治療

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

小児急性リンパ性白血病(ALL)の治療成績は劇的に向上したが、依然として難治の症例がある。多剤併用の化学療法が基本であり、年齢・白血球数・染色体異常等に基づくリスクごとに統一されたレジメンが適応されている。このため、さらなる治療成績の向上には、特に難治性症例において効果が期待できる薬剤を選択して投与する個別化治療を確立する必要がある。個別化治療を目指す上で必須なのは、症例の薬剤感受性の情報である。しかし、10種類以上の多様な作用を持つ化学療法剤が併用で投与されているために、臨床経過から個々の薬剤の感受性を評価することは事実上不可能である。一方、各症例の白血病細胞を培養環境で十分に増やすことは容易でないため、治療方針の決定に各症例の薬剤感受性試験を活用することは困難である。近年は免疫不全マウスに移植する研究も行われているが、全ての症例で行うことは現実的ではない。

2. 研究の目的

がん細胞の遺伝子変異を網羅的に調べ、変異によって活性化された分子を標的にした低分子化合物を選択し投与する「ゲノム医療」が展開されている。「ゲノム医療」はまさしく個別化治療であり、がん診療に変革をもたらすものと期待されている。しかし、小児 ALL において臨床応用されている低分子化合物は、現状ではフィラデルフィア染色体およびその類縁転座を持つ症例に対する TKI に限られ、全体の 1 割程度の症例に過ぎない。既存の化学療法剤においても、その感受性には多様なゲノム情報が関連する。そこには、体細胞と共通の遺伝子多型に加えて、白血病細胞が獲得したゲノム異常が関与し、後者にはエピゲノム修飾も関与していると想定される。したがって、既存の化学療法剤に対する感受性に関連するゲノム情報を明らかにすることができれば、難治性の小児 ALL 症例に対して「ゲノム医療」としての個別化治療を展開することが可能になると期待される。

本研究の目的は、難治性白血病細胞の薬剤耐性に関与するゲノム情報を、大規模な白血病細胞株バンクをモデル実験系として用いることで探索し、さらにゲノム編集技術も活用して検証することによって、エビデンス・レベルの高いデータを蓄積し、「ゲノム情報に立脚して効果が確実に期待できる薬剤を選択する」安全で効果的な個別化治療を開発する基盤を築くことである。

3. 研究の方法

白血病細胞株は、液体培養下で安定して維持されるようになった白血病細胞である。1 割前後の症例で株化することが知られており、大部分は難治性の ALL 症例から樹立されている。われわれは、国内の年間の再発症例数の 2 倍以上に相当する 100 株を超える世界最大の規模の ALL 細胞株バンクを立ち上げて、全ての化学療法剤に対する感受性とゲノム情報のデータベース化を進めている。本研究では、ALL 細胞株における多様な化学療法剤に対する感受性を評価し、白血病細胞株の遺伝子における多様な多形、変異、メチル化との関連性を解析した。

4. 研究成果

(1) 遺伝子多形の影響

・小児 ALL の化学療法において最も重要な薬剤であるステロイド剤の感受性に関与する遺伝子多形を明らかにするために、日本人由来の 72 株の B 前駆細胞型 ALL (BCP-ALL) 細胞株においてステロイド剤感受性に関するゲノムワイド関連解析 (GWAS) を行い、同定された候補遺伝子の臨床的な意義を、ALL 臨床検体の公開データベースを用いて検証した。その結果、GWAS で同定された遺伝子の多くが、再発リスクと関連していることを検証することができた (J Cell Mol Med.2020;24:12920)。

・小児 ALL の発症および予後と有意に相関する *ARID5B* 遺伝子の遺伝子多形について、日本人由来の 72 株の BCP-ALL 細胞株において各種の薬剤感受性と有意に関連していることを明らかにした (Cancer Cell Int.2020;20:434)。

(2) 遺伝子変異の影響

・90 株近い BCP-ALL 細胞株のうち、既知の染色体転座を持たない 28 株中 19 株 (68%) に、*MEF2D* 遺伝子に転座を認めた。臨床症例における既報と同様に、発症時年齢が高く、細胞表面抗原で CD5 が高頻度に陽性で、*CDKN2A1/CDKN2B* 遺伝子の欠失が高頻度に認められた。さらに、大部分の化学療法剤に対して比較的良好な感受性を示す一方で、アントラサイクリン系抗癌剤に耐性傾向を示したことから、*MEF2D* 転座陽性 ALL の予後不良の背景に、アントラサイクリン系抗癌剤に対する耐性が関与している可能性を明らかにした (Hematol Oncol.2020;38:614)。

・小児 ALL の維持療法における基本薬である 6MP 感受性において、薬物動態に基づいた条件で 100 株を超える ALL 細胞株をモデルにして評価し、*NUDT15* 遺伝子の多形に加えて *NT5C2* および *PRPS1* 遺伝子における変異が有意に関連することを、米国 St Jude Children's Research Hospital との共同研究で検証した (J Cell Mol Med.2021;25:105218)。

・120 株を超える ALL 細胞株を対象にして、再発時に樹立された細胞株において高頻度にステロイド受容体 (*NR3C1*) 遺伝子に変異を検出し、*NR3C1* 遺伝子および *WHS1* 遺伝子の変異が ALL 細胞

株のテロイド剤耐性と関連することを明らかにするとともに、ゲノム編集技術を活用して検証した(J Steroid Biochem Mol Biol.2022;218:106068)。s

(3) メチル化の影響

・BCP-ALL の治療成績の向上に欠かせない治療薬であるアスパラギナーゼ感受性において、ASNS 遺伝子のメチル化状態の重要性を、スウェーデンの Uppsala University や英国の Wellcome Sanger Institute 等との共同研究によって、細胞株および臨床検体を用いて検証した (Blood.2020;136:2319)。

・T-ALL においても ASNS 遺伝子のメチル化状態のアスパラギナーゼ感受性における重要性を、米国の Dana-Farber Cancer Institute 等との共同研究で明らかにした (Blood Adv. 2022;6:212)。

・同種造血幹細胞移植や CAR-T 細胞療法および Blinatumomab の免疫学的な抗白血病効果を仲介する細胞傷害因子である TRAIL 受容体遺伝子のメチル化状態の意義について、細胞株および臨床検体を用いて明らかにした (Genes.2021;12:864)。

(4) ゲノム編集技術を利用したモデルの樹立

・世界に先駆けて CRISPR/Cas9 による相同組換えで、BCR/ABL1 遺伝子における T315I 変異陽性の白血病細胞株を樹立し (Sci Rep.2018;8:9966)、国内・外の複数の研究者から共同研究の申し出があった。このうち、ドイツの Georg-Speyer-Haus and Goethe University との研究成果は Leukemia.2020;34:2087 に、スウェーデンの Karolinska University Hospital との研究成果は Cell Death Dis.2021;12:875 に、京都大学との研究成果は Immunohorizons.2021;5:687 に、それぞれ論文発表された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計24件（うち査読付論文 24件／うち国際共著 7件／うちオープンアクセス 21件）

1. 著者名 Oishi Saori, Tsukiji Nagaharu, Otake Shimon, Oishi Naoki, Sasaki Tomoyuki, Shirai Toshiaki, Yoshikawa Yuri, Takano Katsuhiko, Shinmori Hideyuki, Inukai Takeshi, Kondo Tetsuo, Suzuki-Inoue Katsue	4. 巻 5
2. 論文標題 Heme activates platelets and exacerbates rhabdomyolysis-induced acute kidney injury via CLEC-2 and GPVI/FcR	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Blood Advances	6. 最初と最後の頁 2017～2026
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1182/bloodadvances.2020001698	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Akahane Koshi, Watanabe Atsushi, Somazu Shinpei, Harama Daisuke, Shinohara Tamao, Kasai Shin, Oshiro Hiroko, Goi Kumiko, Hasuda Norio, Ozawa Chihiro, Sugita Kanji, Inukai Takeshi	4. 巻 101
2. 論文標題 Successful treatment of intractable gastrointestinal tract graft-vs-host disease with oral beclomethasone dipropionate in pediatric and young adult patients	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Medicine	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1097/MD.00000000000029054	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Harama Daisuke, Yahata Takashi, Kagami Keiko, Abe Masako, Ando Norie, Kasai Shin, Tamai Minoru, Akahane Koshi, Inukai Takeshi, Kiyokawa Nobutaka, Ibrahim Abd Aziz, Ando Kiyoshi, Sugita Kanji	4. 巻 7
2. 論文標題 IMiDs uniquely synergize with TKIs to upregulate apoptosis of Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia cells expressing a dominant-negative IKZF1 isoform	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cell Death Discovery	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41420-021-00523-y	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Watanabe Atsushi, Miyake Kunio, Akahane Koshi, Goi Kumiko, Kagami Keiko, Yagita Hideo, Inukai Takeshi	4. 巻 12
2. 論文標題 Epigenetic Modification of Death Receptor Genes for TRAIL and TRAIL Resistance in Childhood B-Cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Genes	6. 最初と最後の頁 864～864
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/genes12060864	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Izumi Kiyotaka, Shindo Takero, Ngo Huong Thi, Nakayama-Hosoya Kaori, Akahane Koshi, Tamai Minoru, Nguyen Thao T. T., Kawana-Tachikawa Ai, Inukai Takeshi, Takaori-Kondo Akifumi	4. 巻 5
2. 論文標題 KIR3DL1 Allotype-Dependent Modulation of NK Cell Immunity against Chronic Myeloid Leukemia	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 ImmunoHorizons	6. 最初と最後の頁 687 ~ 702
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4049/immunohorizons.2100054	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Akahane K, Kimura S, Miyake K, Watanabe A, Kagami K, Yoshimura K, Shinohara T, Harama D, Kasai S, Goi K, Kawai T, Hata K, Kiyokawa N, Koh K, Imamura T, Horibe K, Look AT, Minegishi M, Sugita K, Takita J, Inukai T.	4. 巻 6
2. 論文標題 Association of allele-specific methylation of the ASNS gene with asparaginase sensitivity and prognosis in T-ALL	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Blood Advances	6. 最初と最後の頁 212 ~ 224
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1182/bloodadvances.2021004271	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Malyukova Alena, Ujvari Dorina, Yektaei-Karin Elham, Zovko Ana, Madapura Harsha S., Keszei Marton, Nagy Noemi, Lotfi Kouros, Björn Niclas, Wallvik Jonas, Tamai Minoru, Nguyen Thao T. T., Akahane Koshi, Inukai Takeshi, Stenke Leif, Salamon Daniel	4. 巻 12
2. 論文標題 Combination of tyrosine kinase inhibitors and the MCL1 inhibitor S63845 exerts synergistic antitumorigenic effects on CML cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cell Death & Disease	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41419-021-04154-0	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Sasaki Kensuke, Yamauchi Takuji, Semba Yuichiro, Nogami Jumpei, Imanaga Hiroshi, Terasaki Tatsuya, Nakao Fumihiko, Akahane Koshi, Inukai Takeshi, Verhoeyen Els, Akashi Koichi, Maeda Takahiro	4. 巻 139
2. 論文標題 Genome-wide CRISPR-Cas9 screen identifies rationally designed combination therapies for CRLF2-rearranged Ph-like ALL	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Blood	6. 最初と最後の頁 748 ~ 760
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1182/blood.2021012976	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Somazu Shinpei, Tanaka Yoichi, Tamai Minori, Watanabe Atsushi, Kagami Keiko, Abe Masako, Harama Daisuke, Shinohara Tamao, Akahane Koshi, Goi Kumiko, Sugita Kanji, Moriyama Takaya, Yang Jun, Goto Hiroaki, Minegishi Masayoshi, Iwamoto Shotaro, Takita Junko, Inukai Takeshi	4. 巻 25
2. 論文標題 NUDT15 polymorphism and NT5C and PRPS1 mutations influence thiopurine sensitivity in acute lymphoblastic leukaemia cells	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Cellular and Molecular Medicine	6. 最初と最後の頁 10521 ~ 10533
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jcmm.16981	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Imayoshi Natsuki, Yoshioka Makoto, Tanaka Kuniaki, Yang Shyh-Ming, Akahane Koshi, Toda Yuki, Hosogi Shigekuni, Inukai Takeshi, Okada Seiji, Maloney David J., Nakahata Tatsutoshi, Takita Junko, Kato Itaru, Ashihara Eishi	4. 巻 590
2. 論文標題 CN470 is a BET/CBP/p300 multi-bromodomain inhibitor and has an anti-tumor activity against MLL-rearranged acute lymphoblastic leukemia	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 49 ~ 54
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2021.12.078	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Tamai Minori, Kasai Shin, Akahane Koshi, Thu Thao Nguyen, Kagami Keiko, Komatsu Chiaki, Abe Masako, Watanabe Atsushi, Goi Kumiko, Miyake Kunio, Inaba Toshiya, Takita Junko, Goto Hiroaki, Minegishi Masayoshi, Iwamoto Shotaro, Sugita Kanji, Inukai Takeshi	4. 巻 218
2. 論文標題 Glucocorticoid receptor gene mutations confer glucocorticoid resistance in B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology	6. 最初と最後の頁 106068 ~ 106068
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jsbmb.2022.106068	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ueno H, Yoshida K, Shiozawa Y, Nannya Y, Iijima-Yamashita Y, Kiyokawa N, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Isobe T, Seki M, Kimura S, Makishima H, Nakagawa MM, Kakiuchi N, Kataoka K, Yoshizato T, Nishijima D, Deguchi T, Ohki K, Sato A, Takahashi H, Hashii Y, Tokimasa S, Hara J, Kosaka Y, Kato K, Inukai T, et al.	4. 巻 4
2. 論文標題 Landscape of driver mutations and their clinical impacts in pediatric B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Blood Advances	6. 最初と最後の頁 5165 ~ 5173
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1182/bloodadvances.2019001307	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kumar R, Pereira RS, Zanetti C, Minciacchi VR, Merten M, Meister M, Niemann J, Dietz MS, Russel N, Schnutgen F, Tamai M, Akahane K, Inukai T, Oellerich T, Kvasnicka HM, Pfeifer H, Nicolini FE, Heilemann M, Van Etten RA, Krause DS.	4. 巻 34
2. 論文標題 Specific, targetable interactions with the microenvironment influence imatinib-resistant chronic myeloid leukemia.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Leukemia	6. 最初と最後の頁 2087-2101
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41375-020-0866-1	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する
1. 著者名 Ohki K, Takahashi H, Fukushima T, Nanmoku T, Kusano S, Mori M, Nakazawa Y, Yuza Y, Migita M, Okuno H, Morimoto A, Yoshino H, Kato M, Hayashi Y, Manabe A, Ohara A, Hasegawa D, Inukai T, Tomizawa D, Koh K, Kiyokawa N; Tokyo Children's Cancer Study Group (TCCSG).	4. 巻 59
2. 論文標題 Impact of immunophenotypic characteristics on genetic subgrouping in childhood acute lymphoblastic leukemia: Tokyo Children's Cancer Study Group (TCCSG) study L04-16.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Genes Chromosomes Cancer	6. 最初と最後の頁 551-561
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/gcc.22858	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Tamai M, Huang M, Kagami K, Abe M, Somazu S, Shinohara T, Harama D, Watanabe A, Akahane K, Goi K, Sugita K, Goto H, Minegishi M, Iwamoto S, Inukai T.	4. 巻 20
2. 論文標題 Association of relapse-linked ARID5B single nucleotide polymorphisms with drug resistance in B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia cell lines.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Cell Int	6. 最初と最後の頁 434
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12935-020-01524-0	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Shinohara T, Urayama KY, Watanabe A, Akahane K, Goi K, Huang M, Kagami K, Abe M, Sugita K, Okada Y, Goto H, Minegishi M, Iwamoto S, Inukai T.	4. 巻 24
2. 論文標題 Inherited genetic variants associated with glucocorticoid sensitivity in leukaemia cells.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Cell Mol Med	6. 最初と最後の頁 12920-12932
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jcmm.15882	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Watanabe A, Miyake K, Nordlund J, Syvunen AC, van der Weyden L, Honda H, Yamasaki N, Nagamachi A, Inaba T, Ikawa T, Urayama KY, Kiyokawa N, Ohara A, Kimura S, Kubota Y, Takita J, Goto H, Sakaguchi K, Minegishi M, Iwamoto S, Shinohara T, Kagami K, Abe M, Akahane K, Goi K, Sugita K, Inukai T.	4. 巻 136
2. 論文標題 Association of aberrant ASNS imprinting with asparaginase sensitivity and chromosomal abnormality in childhood BCP-ALL.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Blood	6. 最初と最後の頁 2319-2333
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1182/blood.2019004090	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Akahane K, Yasuda T, Tsuzuki S, Hayakawa F, Kiyokawa N, Somazu S, Watanabe A, Kagami K, Abe M, Harama D, Goi K, Kawazu M, Kojima S, Imamura T, Goto H, Iwamoto S, Minegishi M, Abe M, Hojo H, Inaba T, Mano H, Sugita K, Inukai T.	4. 巻 38
2. 論文標題 High prevalence of MEF2D fusion in human B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia cell lines.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Hematol Oncol	6. 最初と最後の頁 614-617
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/hon.2762	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Goto H, Yoshino Y, Ito M, Nagai J, Kumamoto T, Inukai T, Sakurai Y, Miyagawa N, Keino D, Yokosuka T, Iwasaki F, Hamanoue S, Shiomi M, Goto S.	4. 巻 85
2. 論文標題 Aurora B kinase as a therapeutic target in acute lymphoblastic leukemia.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Chemother Pharmacol	6. 最初と最後の頁 773-783
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00280-020-04045-9	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hanihara M, Miyake K, Watanabe A, Yamada Y, Oishi N, Kawataki T, Inukai T, Kondo T, Kinouchi H.	4. 巻 12
2. 論文標題 Assessment of MGMT methylation status using high-performance liquid chromatography in newly diagnosed glioblastoma.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clin Epigenetics	6. 最初と最後の頁 174
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13148-020-00968-5	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ishimaru S, Okamoto Y, Imai C, Sakaguchi H, Taki T, Hasegawa D, Cho Y, Kakuda H, Sano H, Manabe A, Imamura T, Kato M, Arakawa Y, Shimonodan H, Sato A, Suenobu S, Inukai T, Watanabe A, Kawano Y, Kikuta A, Horibe K, Ohara A, Koh K.	4. 巻 11
2. 論文標題 Nationwide survey of pediatric hypodiploid acute lymphoblastic leukemia in Japan.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Pediatr Int.	6. 最初と最後の頁 1103-1108
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ped.14006.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Akahane K, Murakami Y, Kagami K, Abe M, Harama D, Shinohara T, Watanabe A, Goi K, Nishi R, Yamauchi T, Kimura S, Takita J, Look AT, Minegishi M, Sugita K, Inukai T.	4. 巻 4
2. 論文標題 High ENT1 and DCK gene expression levels are a potential biomarker to predict favorable response to nelarabine therapy in T-cell acute lymphoblastic leukemia.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Hematol Oncol.	6. 最初と最後の頁 516-519
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/hon.2654.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する
1. 著者名 Watanabe A, Inukai T, Kagami K, Abe M, Takagi M, Fukushima T, Fukushima H, Nanmoku T, Terui K, Ito T, Toki T, Ito E, Fujimura J, Goto H, Endo M, Look T, Kamps M, Minegishi M, Takita J, Inaba T, Takahashi H, Ohara A, Harama D, Shinohara T, Somazu S, Oshiro H, Akahane K, Goi K, Sugita K.	4. 巻 11
2. 論文標題 Resistance of t(17;19)-acute lymphoblastic leukemia cell lines to multiagents in induction therapy.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Cancer Med.	6. 最初と最後の頁 5274-5288
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cam4.2356.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する
1. 著者名 Akahane K, Watanabe A, Furuichi Y, Somazu S, Oshiro H, Goi K, Sakashita K, Muramatsu H, Hama A, Takahashi Y, Koike K, Kojima S, Sugita K, Inukai T.	4. 巻 3
2. 論文標題 Successful hematopoietic stem cell transplantation from an HLA-mismatched parent for engraftment failure after unrelated cord blood transplantation in patients with juvenile myelomonocytic leukemia: Report of two cases.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Pediatr Transplant.	6. 最初と最後の頁 e13378.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/ptr.13378	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計12件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 高橋 和也, 佐藤 広樹, 齋藤 衣子, 渡邊 敦, 杉津 晋平, 赤羽 弘資, 合併 久美子, 中村 誠, 古市 嘉行, 根本 篤, 加賀美 恵子, グエ ン タオ, 杉田 完爾, 犬飼 岳史
2. 発表標題 TKIs suppress the laminin adhesion of Ph+ALL
3. 学会等名 第83回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 玉井 望雅, 笠井 慎, タオ グエン, 加賀美 恵子, 渡邊 敦, 赤羽 弘資, 矢ヶ崎 英晃, 合併 久美子, 三宅 邦夫, 後藤 裕明, 峯岸 正好, 岩本 彰太郎, 犬飼 岳史
2. 発表標題 Associations of NR3C1 mutations and glucocorticoid resistance in BCP-ALL cell lines
3. 学会等名 第83回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Nguyen Thao, Tamai Minoru, Harama Daisuke, Kagami Keiko, Kasai Shin, Watanabe Atsushi, Akahane Koshi, Goi Kumiko, Inukai Takeshi
2. 発表標題 Introduction of relapsed ALL-specific mutation in NT5C2 into lymphoid leukemia model by CRISPR/Cas9
3. 学会等名 第83回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Nguyen Thao, Tamai Minoru, Harama Daisuke, Kagami Keiko, Kasai Shin, Watanabe Atsushi, Akahane Koshi, Goi Kumiko, Inukai Takeshi
2. 発表標題 Establishment of thiopurine-resistant acute lymphoblastic human lymphoid leukemia models acquiring relapse-specific mutations in the PRPS1 gene using CRISPR/Cas9 system
3. 学会等名 第63回日本小児血液・がん学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Takeshi Inukai
2. 発表標題 Molecular mechanisms for drug-resistance of poor-prognostic and relapsed acute lymphoblastic leukemia
3. 学会等名 第82回日本血液学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Takahashi K, Inukai T, et al.
2. 発表標題 Involvement of BCR-ABL1 in higher cell surface expression level of CD49f (integrin $\alpha 6$) in Ph+ALL cells.
3. 学会等名 第61回日本小児血液・がん学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Akahane K, Inukai T, et al.
2. 発表標題 Methylation status of asparaginase synthetase (ASNS) gene in childhood T-cell acute lymphoblastic leukemia (T-ALL).
3. 学会等名 第61回日本小児血液・がん学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Somazu S, Inukai T, et al.
2. 発表標題 Association of NUDT15 gene polymorphism with cellular metabolism of thiopurine in BCP-ALL cell line.
3. 学会等名 第61回日本小児血液・がん学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Harama D, Inukai T, et al.
2. 発表標題 Induction of ponatinib-resistant T315M gatekeeper mutation into Ph+ leukemia cell lines by homologous recombination using CRISPR/Cas9 system.
3. 学会等名 第61回日本小児血液・がん学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Watanabe A, Inukai T, et al.
2. 発表標題 Significance of methylation status of DR4/DR5 genes in susceptibility of BCP-ALL cell lines to cytotoxic ligand TRAIL.
3. 学会等名 第81回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Akahane K, Inukai T, et al.
2. 発表標題 Prevalence of MEF2D fusions in B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia (BCP-ALL) cell lines.
3. 学会等名 第81回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Inukai T, et al.
2. 発表標題 Distinctive drug response profiling of MEF2D-fusion-positive ALL cell lines.
3. 学会等名 第81回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 玉井望雅, 犬飼岳史	4. 発行年 2021年
2. 出版社 技術情報協会	5. 総ページ数 12
3. 書名 ゲノム編集技術を応用した製品開発とその実用化 第5章8節「ゲノム編集技術を用いた薬剤耐性をもつ白血病細胞株の樹立と医薬品評価への応用」ゲノム編集技術を応用した製品開発とその実用化 第5章8節	

〔出願〕 計2件

産業財産権の名称 胃がん細胞の増殖抑制剤、胃がんの腫瘍形成抑制剤、 の医薬、及び薬効予測方法	胃がんを治療するため	発明者 犬飼岳史, 渡辺敦, 三宅邦夫, 赤羽弘資	権利者 国立大学法人山 梨大学
産業財産権の種類、番号 特許、2021-116120		出願年 2021年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 神経膠腫の予後判定方法		発明者 三宅邦夫, 犬飼岳史, 渡辺敦, 木内博之, 川 瀧智之, 埴原光人, 他	権利者 国立大学法人山 梨大学, 積水メ ディカル株式会
産業財産権の種類、番号 特許、2020-007686		出願年 2019年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

山梨大学小児科ホームページ https://yuhp-ped.jp 急性リンパ性白血病に対する治療薬のゲノム薬理学的な効果を解明 個別化治療への道を拓く成果 https://www.yamanashi.ac.jp/wp-content/uploads/2021/02/20210222press.pdf 山梨大学小児科ホームページ https://yuhp-ped.jp

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分 担 者	原間 大輔 (Harama Daisuke) (10774078)	山梨大学・大学院総合研究部・医学研究員 (13501)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	渡邊 敦 (Watanabe Atsushi) (30610498)	山梨大学・大学院総合研究部・特任助教 (13501)	
研究分担者	大城 浩子 (Oshiro Hiroko) (50377537)	山梨大学・大学院総合研究部・医学研究員 (13501)	
研究分担者	合併 久美子 (Goi Kumiko) (70324192)	山梨大学・大学院総合研究部・講師 (13501)	
研究分担者	赤羽 弘資 (Akahane Koshi) (90377531)	山梨大学・大学院総合研究部・助教 (13501)	
研究分担者	篠原 珠緒 (Shinohara Tamao) (80747452)	山梨大学・大学院総合研究部・医学研究員 (13501)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関			
シンガポール	Cancer Science Institute of Singapore			
米国	Dana-Farber Cancer Institute	St Jude Children's Research Hospital		
ドイツ	Georg-Speyer-Haus and Goethe University			
英国	Wellcome Sanger Institute			
スウェーデン	Karolinska University Hospital	Uppsala University		