

令和 4 年 6 月 28 日現在

機関番号：22701
研究種目：基盤研究(C)（一般）
研究期間：2019～2021
課題番号：19K08350
研究課題名（和文）難治性小児急性骨髄性白血病のエピゲノム機構の解明

研究課題名（英文）Epigenomic analysis in refractory AML

研究代表者

柴 徳生 (SHIBA, Norio)

横浜市立大学・附属病院・講師

研究者番号：50600615

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：PRDM16高発現であるNUP98-NSD1陽性AML症例の検体を用いて、CHIP-seqを施行した。その結果、SKI、RUNX1等の既知のがん関連遺伝子に加え、複数の新規候補遺伝子を同定した。また、ATAC-seqにて、PRDM16高発現遺伝子AML群ではプロモーター領域がオープンとなっていることを突き止め、同領域のDNA低メチル化とあわせ、PRDM16の活性化によりAMLの難治化に寄与していることを同定した。さらに、様々な遺伝子背景をもつ小児AML48例でmicroRNAシーケンスを施行した。その結果、発現パターンから4つのクラスターに分類され、一部は既存の遺伝子異常と関連していた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

難治AML症例より同定された遺伝子異常の機能的な意義を解明することで、AMLの発症原因を解明し、創薬開発に繋げていくことで難治AML患者を救命することが可能となる。層別化については、これまでの解析にて概ね完了している。しかしながら、まだ約10%の患者においては、driverとなる遺伝子異常を見いだすことが出来ていない（これらの症例の多くは複雑な染色体の構造異常を認め、予後不良である）。よって、より高精度の治療層別化フローチャートを作成し、すべての小児AML症例の再発リスク、予後予測に基づいた適切な治療強度を選択できるようにするため、これらの10%の症例の発病原因を探索することに注力する。

研究成果の概要（英文）：CHIP-seq was performed using a sample with acute myeloid leukemia harboring NUP98-NSD1 with high expression of PRDM16. As a result, some novel candidate genes were identified, in addition to known cancer-related genes such as SKI and RUNX1. ATAC-seq found that the promoter region of PRDM16 is open in the AML samples showing PRDM16 high expression. Intriguingly, same region showed low DNA methylation pattern, although gene body of PRDM16 gene itself was highly methylated resulting in inhibiting binding with Polycomb complex. These alteration contributes to the refractory AML. Furthermore, microRNA sequences were performed on 48 pediatric AMLs with carrying various genetic backgrounds. They classified them into four clusters based on expression patterns, some of which correlated with existing genetic abnormalities.

研究分野：白血病

キーワード：急性骨髄性白血病

1. 研究開始当初の背景

近年の分子標的薬を含めた新規抗がん剤の開発、化学療法骨格の確立、抗生剤の進歩による骨髄抑制中の感染症管理の向上により、小児がん全体の治療成績は急速に向上している。しかしながら、小児急性骨髄性白血病(AML)は3年全生存率が70%前後にとどまっており、小児がんの中でも予後不良な疾患の1つである。

小児AMLにおける網羅的な遺伝子発現アレイ解析を施行した結果、予後不良な遺伝子再構成である *NUP98-NSD1* 症例全例において *PRDM16* 遺伝子が高発現していることを同定し、さらにAMLの予後不良例の多くで、*PRDM16* 遺伝子が高発現を呈していることを見出した。*PRDM16* 高発現症例では高頻度にエピゲノム・クロマチン修飾に関連する遺伝子に異常をきたしており、*PRDM16* 遺伝子全長に渡って高度にメチル化され、特にポリコーム遺伝子群との結合部位の高メチル化が顕著であり、相互作用に影響を及ぼしている可能性を見出した。ポリコーム遺伝子群は *HOX* 遺伝子群に作用し、幹細胞制御にかかわる重要な遺伝子群であり、これらの関係を明らかにし、創薬につながる分子標的の同定を試みる。

2. 研究の目的

これまでの遺伝子解析により、約90%の症例で予後を予測する分子マーカーの同定が可能となっているが、まだ約10%の症例においては、発症原因となる遺伝子異常を見いだすことが出来ていない。よって、これらの10%の症例のAMLの発病、予後に関連する因子を探索するとともに、既存の遺伝子異常を含め、分子標的となり得るかについても検討を行いたいと考えている。

よって、本研究の目的は下記の疑問を明らかとすることである。

- ① なぜ *PRDM16* 高発現症例は予後不良なのか？
- ② *PRDM16* 高発現例ではクロマチン修飾関連遺伝子の異常が多発するのか？
- ③ *PRDM16* 高発現症例の上流、下流にはどのような遺伝子が関与しているのか？
- ④ *PRDM16* 遺伝子のbodyの高メチルにより、ポリコームとのinteractionがどのように変化するのか？
- ⑤ *PRDM16* の共因子を同定し、分子標的薬の開発に繋がる標的を同定する。

3. 研究の方法

(1) droplet digital PCR (ddPCR) を用いたマイナークロンの同定

白血病細胞は、初診時より様々なクロンが存在しており (Shiba et al. BJH, 2016)、0.1%レベルでの変異の同定が可能なddPCRを用いて解析することで、マイナークロンの同定を試みた。また、再発時にどのようなクロン変化が起きているかを検討した。

(2) microRNA seqを用いた遺伝子発現解析

近年のエクソソーム解析において、細胞間の相互作用にmicroRNAが重要な役割を果たしていることが多数報告されている。これまでの遺伝子解析の結果から、48例のサンプルを選別してミニモデルを作成し、microRNAシーケンスを施行した。遺伝子異常や遺伝子発現データと照合することで、予後良好例、不良例の差異を見出すと同時に白血病進展に関連するパスウェイの同定を試みた。

(3) ATAC-seq

ATAC-seq (Assay for Transposase-Accessible Chromatin Sequencing) は、トランスポゼースを利用して、シーケンス用のプライマーをオープンクロマチン領域に挿入し、次世代シーケンサーを用いて網羅的にオープンクロマチン領域を決定する手法である。オープンクロマチン領域、すなわち活性化領域を同定することで、エピゲノムな変化を検出するとともに結合している転写因子を同定したり、強調して白血病化に寄与していると考えられる遺伝子群の抽出が可能となる。本研究では10例で実施した。

(4) CHIP-seq

PRDM16 に対する抗体を利用して、CHIP-seq を施行した。PRDM16 が下流のシグナルとして、どのような遺伝子に作用しているかを検証した。

(5) プロテオーム解析 (RIME 法)

PRDM16の近傍に存在する共役因子を同定する目的で、Rapid immunoprecipitation mass Spectrometry of endogeneous proteins (RIME)法により、PRDM16に対する抗体を用いてプロテオーム解析を実施する。RIME法による解析により、転写因子相互作用因子および共役因子を同定した。

4. 研究成果

(1) Droplet digital PCR (ddPCR) を用いたマイナークローンの同定

RUNX1-RUNX1T1 融合遺伝子陽性小児 AML は全体の約 25%を占める一群であり、予後良好群として知られている。しかしながら、*KIT* D816V 変異を持つ症例は再発率が高いという報告がある。そこで我々は、ddPCR を用いて、*KIT* D816V の正確な頻度を測定した。

その結果、*KIT* D816V 変異は *RUNX1-RUNX1T1* 陽性例もしくは *CBFB-MYH11* 陽性例に高頻度に認められる一方、他の遺伝子異常との合併は少数であった(図1)。興味深いことに、*RUNX1-RUNX1T1* 陽性 AML では、低頻度に *KIT* D816V 変異を持っていることが

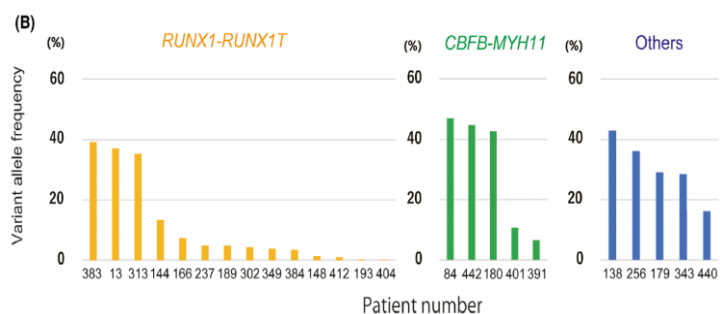


図1. 遺伝子異常ごとの *KIT* D816V 変異陽性症例数

判明し、初発時に低頻度であっても、*KIT* D816V 変異陽性例の再発率が高いことから、*KIT* D816V 変異陽性クローンは化学療法に抵抗性であり、化学療法に伴い、このマイナークローンが優勢に増殖してくることが予想された。

- (2) **microRNA seq** を用いた遺伝子発現解析
 様々な遺伝子背景をもつ小児 AML48 例で microRNA シーケンスを施行した。その結果、発現パターンから 4 つのクラスターに分類され (図 2)、一部は既存の遺伝子異常と関連していた。現在、遺伝子発現データ等との関連につき、統合解析を行っている。

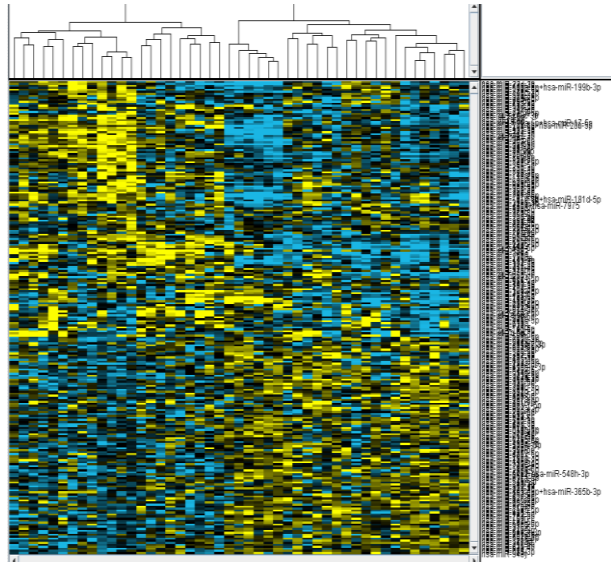


図 2. miRNA-seq によるクラスタリング

- (3) **ATAC-seq**

ATAC-seqにて、*PRDM16*高発現遺伝子AML群ではプロモーター領域がオープンとなっていることを突き止め、同領域のDNA低メチル化とあわせ、*PRDM16*の活性化によりAMLの難治化に寄与していることを証明した (図 3)。

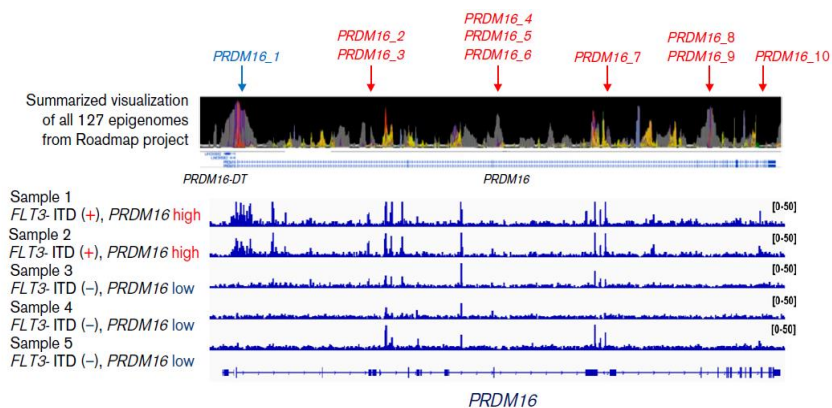


図 3. 遺伝子異常に基づいたPRDM16遺伝子のメチル化状態とオープンクロマチン領域

また、*PRDM16*高発現AMLでは*PRDM16*のgene body自体もクロマチンがオープン状態になっており、特に抑制性ポリコームとの結合領域に一致して開存が見られた。しかしながら、メチル化解析の結果からはこの領域は高度にメチル化されており、*PRDM16*高発現が抑制性ポリコームとの結合を阻害することで、*PRDM16*発現が高値で維持されているものと考えられた。

- (4) **CHIP-seq**

PRDM16 高発現である *NUP98-NSD1* 陽性 AML 症例の検体を用いて、CHIP-seq を施行した。その結果、*SKI*、*RUNX1* 等の既知のがん関連遺伝子に加え、複数の新規候補遺伝子を同定した (図 4)。今後、Western blot 法にて標的遺伝子の検証を行う。

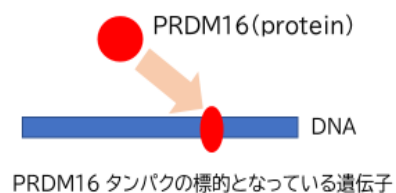


図 4. PRDM16 の標的遺伝子の同定

(5) プロテオーム解析 (RIME 法)

転写因子の DNA への結合は遺伝子調節の中心的なメカニズムの一つであるが、転写因子は、単独で作用することはなく、複合体として機能していることが多い。つまり関連する共役因子と結合して適切な遺伝子発現プロファイルを導いているものと考えられる。よって、PRDM16 の共役因子を同定することは間接的に PRDM16 の働きを抑えられる可能性がある。現在、得られた遺伝子リストに対して、重要と考えられる遺伝子の絞り込みを行い、標的となる遺伝子の同定の検証を行っている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計15件（うち査読付論文 15件／うち国際共著 1件／うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Yamato G, Kawai T, Shiba N, Ikeda J, Hara Y, Ohki K, Tsujimoto SI, Kaburagi T, Yoshida K, Shiraishi Y, Miyano S, Kiyokawa N, Tomizawa D, Shimada A, Sotomatsu M, Arakawa H, Adachi S, Taga T, Horibe K, Ogawa S, Hata K, Hayashi Y.	4. 巻 in press
2. 論文標題 Genome-wide DNA Methylation Analysis in Pediatric Acute Myeloid Leukemia.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Blood advances	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) 10.1182/bloodadvances.2021005381.	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 Kudo K, Kubota Y, Toki T, Kanazaki R, Kobayashi A, Sato T, Kamio T, Sasaki S, Shiba N, Tomizawa D, Adachi S, Yoshida K, Ogawa S, Seki M, Takita J, Terui K.	4. 巻 6(10)
2. 論文標題 Childhood acute myeloid leukemia with 5q deletion and HNRNP1-MLLT10 fusion: the first case report.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Blood Advances	6. 最初と最後の頁 3162-3166
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1182/bloodadvances.2021006383	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 Kaburagi T, Yamato G, Shiba N, Yoshida K, Hara Y, Tabuchi K, Shiraishi Y, Ohki K, Sotomatsu M, Arakawa H, Matsuo H, Shimada A, Taki T, Kiyokawa N, Tomizawa D, Horibe K, Miyano S, Taga T, Adachi S, Ogawa S, Hayashi Y.	4. 巻 107(3)
2. 論文標題 Clinical significance of RAS pathway alterations in pediatric acute myeloid leukemia.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Haematologica	6. 最初と最後の頁 583-592
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3324/haematol.2020.269431.	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 Sasaki K, Tsujimoto S, Miyake M, Uchiyama Y, Ikeda J, Yoshitomi M, Shimosato Y, Tokumasu M, Matsuo H, Yoshida K, Ohki K, Kaburagi T, Yamato G, Hara Y, Takeuchi M, Kinoshita A, Tomizawa D, Taga T, Adachi S, Tawa A, Horibe K, Hayashi Y, Matsumoto N, Ito S, Shiba N.	4. 巻 194(2)
2. 論文標題 Droplet digital polymerase chain reaction assay for the detection of the minor clone of KIT D816V in paediatric acute myeloid leukaemia especially showing RUNX1-RUNX1T1 transcripts.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 British Journal of Haematology	6. 最初と最後の頁 414-422
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/bjh.17569	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 Aoki T, Takahashi H, Tanaka S, Shiba N, Hasegawa D, Iwamoto S, Terui K, Moritake H, Nakayama H, Shimada A, Koh K, Goto H, Kosaka Y, Saito AM, Horibe K, Kinoshita A, Tawa A, Taga T, Adachi S, Tomizawa D.	4. 巻 193(1)
2. 論文標題 Predisposition to prolonged neutropenia after chemotherapy for paediatric acute myeloid leukaemia is associated with better prognosis in the Japanese Paediatric Leukaemia/Lymphoma Study Group AML-05 study.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 British Journal of Haematology	6. 最初と最後の頁 176-180
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/bjh.16656.	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 Moritake H, Tanaka S, Miyamura T, Nakayama H, Shiba N, Shimada A, Terui K, Yuza Y, Koh K, Goto H, Kakuda H, Saito A, Hasegawa D, Iwamoto S, Taga T, Adachi S, Tomizawa D.	4. 巻 68(1)
2. 論文標題 The outcomes of relapsed acute myeloid leukemia in children: Results from the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group AML-05R study.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Pediatric Blood & Cancer.	6. 最初と最後の頁 e28736
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/pbc.28736.	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 Abematsu T, Nishikawa T, Shiba N, Iijima-Yamashita Y, Inaba Y, Takahashi Y, Nakagawa S, Kodama Y, Okamoto Y, Kawano Y.	4. 巻 68(11)
2. 論文標題 Pediatric acute myeloid leukemia co- expressing FLT3/ITD and NUP98/NSD1 treated with gilteritinib plus allogeneic peripheral blood stem cell transplantation: A case report.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Pediatric Blood & Cancer	6. 最初と最後の頁 e29216
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/pbc.29216	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 Hara Y, Shiba N, Yamato G, Ohki K, Tabuchi K, Sotomatsu M, Tomizawa D, Kinoshita A, Arakawa H, Saito AM, Kiyokawa N, Tawa A, Horibe K, Taga T, Adachi S, Taki T, Hayashi Y.	4. 巻 188(4)
2. 論文標題 Patients aged less than 3 years with acute myeloid leukaemia characterize a molecularly and clinically distinct subgroup.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 British Journal of Haematology	6. 最初と最後の頁 528-539
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/bjh.16203	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 該当する

1. 著者名 Shimosato Y, Tanoshima R, Tsujimoto SI, Takeuchi M, Shiba N, Kobayashi T, Ito S.	4. 巻 26(1)
2. 論文標題 Allogeneic Bone Marrow Transplantation versus Peripheral Blood Stem Cell Transplantation for Hematologic Malignancies in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biology of Blood and Marrow Transplantation	6. 最初と最後の頁 88-93
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbmt.2019.07.025	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 Shiba N, Yoshida K, Hara Y, Yamato G, Shiraishi Y, Matsuo H, Okuno Y, Chiba K, Tanaka H, Kaburagi T, Takeuchi M, Ohki K, Sanada M, Okubo J, Tomizawa D, Taki T, Shimada A, Sotomatsu M, Horibe K, Taga T, Adachi S, Tawa A, Miyano S, Ogawa S, Hayashi Y	4. 巻 3(20)
2. 論文標題 Transcriptome analysis offers a comprehensive illustration of the genetic background of pediatric acute myeloid leukemia	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Blood Advances	6. 最初と最後の頁 3157-3169
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1182/bloodadvances.2019000404	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 Sakamoto K, Shiba N, Deguchi T, Kiyokawa N, Hashii Y, Moriya-Saito A, Tomizawa D, Taga T, Adachi S, Horibe K, Imamura T	4. 巻 187(3)
2. 論文標題 Negative CD19 expression is associated with inferior relapse free survival in children with RUNX1 RUNX1T1 positive acute myeloid leukaemia: results from the Japanese Paediatric Leukaemia/Lymphoma Study Group AML 05 study	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 British Journal of Haematology	6. 最初と最後の頁 372-376
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/bjh.16080	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 Ikeda J, Shiba N, Tsujimoto SI, Yoshida M, Nakabayashi K, Ogata-Kawata H, Okamura K, Takeuchi M, Osumi T, Tomizawa D, Hata K, Kiyokawa N, Ito S, Kato M	4. 巻 58(9)
2. 論文標題 Whole transcriptome sequencing reveals a KMT2A USP2 fusion in infant acute myeloid leukemia	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Genes, Chromosomes and Cancer	6. 最初と最後の頁 669-672
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/gcc.22751	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 Miyamura T, Moritake H, Nakayama H, Tanaka S, Tomizawa D, Shiba N, Saito AM, Tawa A, Shimada A, Iwamoto S, Hayashi Y, Koike T, Horibe K, Manabe A, Mizutani S, Taga T, Adachi S	4. 巻 185(2)
2. 論文標題 Clinical and biological features of paediatric acute myeloid leukaemia (AML) with primary induction failure in the Japanese Paediatric Leukaemia/Lymphoma Study Group AML 05 study	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 British Journal of Haematology	6. 最初と最後の頁 284-288
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/bjh.15799	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 Sakaguchi H, Muramatsu H, Hasegawa D, Kudo K, Ishida H, Yoshida N, Koh K, Noguchi M, Shiba N, Tokimasa S, Fukuda T, Goto H, Miyamura T, Nakazawa Y, Hashii Y, Inoue M, Atsuta Y	4. 巻 66(1)
2. 論文標題 Comparison of conditioning regimens for autologous stem cell transplantation in children with acute myeloid leukemia: A nationwide retrospective study in Japan	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Pediatric Blood & Cancer	6. 最初と最後の頁 e27459
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/pbc.27459	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 Tomizawa D, Yoshida M, Kondo T, Miyamura T, Taga T, Adachi S, Koh K, Noguchi M, Kakuda H, Watanabe K, Cho Y, Fukuda T, Kato M, Shiba N, Goto H, Okada K, Inoue M, Hashii Y, Atsuta Y, Ishida H	4. 巻 54(3)
2. 論文標題 Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for children and adolescents with high-risk cytogenetic AML: distinctly poor outcomes of FUS-ERG-positive cases	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Bone Marrow Transplantation	6. 最初と最後の頁 393-401
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41409-018-0273-7	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 -

〔学会発表〕 計24件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 8件)

1. 発表者名 Matsuo H, Yoshida K, Nannya Y, Ito Y, Saito S, Koga Y, Moritake H, Terui K, Kawaguchi K, Okamoto Y, Nakayama H, Kanno M, Hino M, Akane Y, Inoue A, Shimada A, Goto H, Ueno H, Takita J, Yamato G, Shiba N, Hayashi Y, Shiraishi Y, Miyano S, Kiyokawa N, Tomizawa D, Taga T, Tawa A, Ogawa S and Adachi S.
2. 発表標題 Clonal Evolution Pattern and Prognostic Significance of Clonal Architecture in KMT2A-Rearranged Acute Myeloid Leukemia.
3. 学会等名 The 63rd American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition(virtual) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yamato G, Park MJ, Shimada A, Shiba N, Yamada Y, Terui K, Ito E, Muramatsu H, Watanabe K, and Hayashi Y.
2. 発表標題 Cytokine Analysis in 154 Patients with Transient Abnormal Myelopoiesis: Jccg JPLSG TAM-10 Clinical Study.
3. 学会等名 The 63rd American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition(virtual) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 飯塚敦広, 辻本信一, 田野島玲大, 林 弘明, 竹内正宣, 江中牧子, 小池隆志, 山本将平, 山中正二, 柴 徳生.
2. 発表標題 再発難治AML患者のiTAMに対して高圧酸素療法が有効であった一例.
3. 学会等名 第63回日本小児血液・がん学会学術集会(WEB開催)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 神鳥達哉, 上野浩生, 才田 聡, 加藤 格, 梅田雄嗣, 平松英文, 齋藤明子, 足立壯一, 富澤大輔, 柴 徳生, 林 泰秀, 小川 誠司, 滝田 順子.
2. 発表標題 The molecular landscape of pediatric and adult minimally differentiated acute myeloid leukemia.
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 大和玄季, 河合智子, 柴 徳生, 原 勇介, 大木健太郎, 鍋木多映子, 吉田健一, 白石友一, 宮野 悟, 清河信敬, 富澤大輔, 嶋田 明, 外松学, 荒川浩一, 足立壯一, 多賀 崇, 堀部 敬三, 小川誠司, 秦 健一郎, 林 泰秀.
2. 発表標題 Genome-wide DNA methylation analysis in pediatric AML: The JCCG-JPLSG AML-05 study.
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	西村 聡, 横山和明, 成戸卓也, 中園博仁, 木村俊介, 今村俊彦, 森尾友宏, 金井昭教, 松井啓隆, 梅田雄嗣, 佐野秀樹, 小池隆志, 頼 晋也, 關中悠仁, 小川 淳, 木下明俊, 柴 徳生, 三木瑞香, 木村文彦, 中山秀樹, 中沢洋三, 多賀 崇, 滝 智彦, 足立壯一, 真部 淳, 康勝好, 石田也寸志, 滝田順子, 東條有伸, 高木正稔.
2. 発表標題	Myeloid/natural killer(NK) cell precursor acute leukemia as a novel distinctive leukemia entity.
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	松尾英将, 吉田健一, 南谷泰仁, 上久保靖彦, 齋藤章治, 古賀友紀, 盛武 浩, 照井君典, 川口晃司, 岡本康裕, 中山秀樹, 簡野美弥子, 日野もえ子, 赤根祐介, 井上彰子, 嶋田 明, 後藤裕明, 上野浩生, 滝田順子, 大和玄季, 柴 徳生, 林 泰秀, 白石友一, 宮野 悟, 清河信敬, 富澤大輔, 多賀 崇, 多和昭雄, 小川誠司, 足立壯一.
2. 発表標題	Clonal architecture and its prognostic significance in KMT2A-rearranged acute myeloid leukemia.
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	Moritake H, Tanaka S, Miyamura T, Nakayama H, Shiba N, Hasegawa D, Iwamoto S, Taga T, Adachi S, Tomizawa D.
2. 発表標題	Outcome of relapsed pediatric acute leukemia in Japan: The results of 111 cases from the JPLSG AML-05R study (本邦における再発小児急性骨髄性白血病の予後: JPLSG AML-05R登録111例の解析).
3. 学会等名	第62回日本小児血液・がん学会学術集会, 福島 (Web)
4. 発表年	2020年

1. 発表者名	Yoshitomi M, Ikeda J, Tsujimoto S, Ito S, Hasegawa D, Iwamoto S, Hayashi Y, Adachi S, Tomizawa D, Shiba N.
2. 発表標題	High gene expression of DOCK1 shows poor prognosis in children with acute myeloid leukemia (小児急性骨髄性白血病においてDOCK1遺伝子高発現は予後不良因子となり得る).
3. 学会等名	第62回日本小児血液・がん学会学術集会, 福島 (Web)
4. 発表年	2020年

1. 発表者名 Yamato G, Ueno H, Takahashi H, Shiba N, Ohki K, Yuza Y, Tomizawa D, Adachi S, Ogawa S, Hayashi Y.
2. 発表標題 The genetic landscape of pediatric acute promyelocytic leukemia - the JCCG study, JPLSG AML-P05 - (小児急性骨髄性白血病に対するカスタムパネルを用いた網羅的遺伝子解析 - the JCCG study, JPLSG AML-P05 -).
3. 学会等名 第62回日本小児血液・がん学会学術集会, 福島 (Web)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Tanoshima R, Iizuka A, Hayashi H, Shimosato Y, Sasaki K, Tsujimoto S, Takeuchi M, Ohashi N, Shiba N.
2. 発表標題 A bioadhesive barrier-forming lipid solution for oral mucositis of pediatric patients with chemotherapy or radiation therapy (小児の科学療法、放射線療法に伴う口腔粘膜炎への局所管理ハイドロゲル創傷被覆・保護剤の使用経験) .
3. 学会等名 第62回日本小児血液・がん学会学術集会, 福島 (Web)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Moritake H, Tanaka S, Miyamura T, Nakayama H, Shiba N, Shimada A, Terui K, Yuza Y, Koh K, Goto H, Kakuda H, Saito A M, Hasegawa D, Iwamoto S, Taga T, Adachi S, Tomizawa D.
2. 発表標題 Etoposide, Cytarabine and Mitoxantrone- or Fludarabine, Cytarabine and Granulocyte Colony-Stimulating Factor-Based Intensive Reinduction Chemotherapy Is Recommended for Children with Relapsed Acute Myeloid Leukemia: The Results from the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group (JPLSG) AML-05R Study.
3. 学会等名 The 62nd ASH Annual Meeting and Exposition (virtual) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Nishimura A, Yokoyama K, Yamagishi C, Imamura T, Naruto T, Morio T, Tanaka Y, Kanai A, Matsui H, Higuchi N, Takada A, Okuno H, Saito S, Karakawa S, Kobayashi S, Shiba N, Takagi M, et.al.
2. 発表標題 Comprehensive Genetic Analysis Revealed Myeloid/Natural Killer (NK) Cell Precursor Acute Leukemia As a Novel Distinctive Leukemia Entity.
3. 学会等名 The 62nd ASH Annual Meeting and Exposition (virtual) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1 . 発表者名 Sasaki K, Uchiyama Y, Ikeda J, Yoshitomi M, Shimosato-Wada Y, Tokumasu M, Matsuo H, Yoshida K, Oki K, Yamato G, Hara Y, Kinoshita A, Tomizawa D, Taga T, Adachi S, Tawa A, Horibe K, Matsumoto N, Ito S, Hayashi Y, Shiba N.
2 . 発表標題 The Detection of Minor Clones with Somatic KIT D816V Mutations Using Droplet Digital PCR in Pediatric De Novo AML: AML-05 Trial from the Japanese Pediatric Leukemia/ Lymphoma Study Group.
3 . 学会等名 The 61st American Society of Hematology Annual Meeting (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Kaburagi T, Yamato G, Shiba N, Yoshida K, Hara Y, Shiraishi Y, Ohki K, Sotomatsu M, Arakawa H, Matsuo H, Shimada A, Taki T, Kiyokawa N, Tomizawa D, Horibe K, Miyano S, Taga T, Adachi S, Ogawa S, Hayashi Y.
2 . 発表標題 Recurrent Gene Mutations in Pediatric Patients with AML By Targeted Sequencing -the Jccg Study, JPLSG AML-05-.
3 . 学会等名 The 61st American Society of Hematology Annual Meeting (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Hara Y, Taki T, Yamato G, Yoshida K, Shiozawa Y, Shiba N, Kaburagi T, Shiraishi Y, Ohki K, Kawamura M, Sotomatsu M, Arakawa H, Matsuo H, Shimada A, Toki T, Kiyokawa N, Tomizawa D, Tago T, Ito E, Horibe K, Miyano S, Ogawa S, Adachi S, Hayashi Y.
2 . 発表標題 Clinical Features of Pediatric Acute Myeloid Leukemia with TP53 and CDKN2A/2B copy Number Alterations.
3 . 学会等名 The 61st American Society of Hematology Annual Meeting (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Yamato G, Kawai T, Shiba N, Hara Y, Ohki K, Kaburagi T, Yoshida K, Shiraishi Y, Miyano S, Kiyokawa N, Tomizawa D, Shimada A, Sotomatsu M, Arakawa H, Adachi S, Tago T, Horibe K, Ogawa S, Hata K, Hayashi Y.
2 . 発表標題 Significant Feature of DNA Methylation at Bivalent Promotor and Repressed Polycomb Regions in Pediatric AML-the Jccg Study, JPLSG AML-05-.
3 . 学会等名 The 61st American Society of Hematology Annual Meeting (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1. 発表者名 Yoshitomi M, Shimosato Y, Sasaki K, Oya T, Takeuchi M, Shiba N, Ito S.
2. 発表標題 Pediatric AML patients with FLT3-ITD/NUP98-NSD1 have maintained long-term complete remission.
3. 学会等名 The 81st Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kaburagi T, Yamato G, Shiba N, Yoshida K, Hara Y, Shiraishi Y, Ohki K, Sotomatsu M, Arakawa H, Matsuo H, Shimada A, Taki T, Kiyokawa N, Tomizawa D, Horibe K, Miyano S, Adachi S, Taga T, Ogawa S, Hayashi Y.
2. 発表標題 Recurrent gene mutations in pediatric AML by targeted sequencing using a 343-gene custom panel.
3. 学会等名 The 81st Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yamato G, Kawai T, Shiba N, Hara Y, Ohki K, Kaburagi T, Yoshida K, Shiraishi Y, Miyano S, Kiyokawa N, Tomizawa D, Shimada A, Sotomatsu M, Arakawa H, Adachi S, Taga T, Horibe K, Ogawa S, Hata K, Hayashi Y.
2. 発表標題 Comprehensive methylation analysis in pediatric AML patients -the JCCG, JPLSG AML-05 study-.
3. 学会等名 The 81st Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 池田順二, 柴 徳生, 飯塚淳広, 吉富誠弘, 佐々木康二, 竹内正宣, 鍋木多映子, 大和玄季, 原 勇介, 林 泰秀, 伊藤秀一.
2. 発表標題 ATAC-seqを用いた小児急性骨髄性白血病におけるオープンクロマチン領域の解析.
3. 学会等名 第61回日本小児血液・がん学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 佐々木康二, 柴 徳生, 内山由理, 徳舛麻友, 松尾英将, 吉田健一, 大木健太郎, 大和玄季, 原 勇介, 木下明俊, 富澤大輔, 多賀 崇, 足立壮一, 多和昭雄, 堀部敬三, 松本直通, 伊藤秀一.
2. 発表標題 小兒急性骨髄性白血病におけるdroplet digital PCRを用いたKIT D816V変異を有するminor cloneの検出.
3. 学会等名 第61回日本小兒血液・がん学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 鍋木多映子, 大和玄季, 柴 徳生, 吉田健一, 原 勇介, 白石友一, 大木健太郎, 外松 学, 荒川浩一, 松尾英将, 嶋田 明, 滝 智彦, 清河信敬, 富澤大輔, 堀部敬三, 宮野 悟, 足立壮一, 多賀 崇, 小川誠司, 林 泰秀.
2. 発表標題 小兒急性骨髄性白血病患者におけるKMT2C変異とPHF6変異の臨床的意義について.
3. 学会等名 第61回日本小兒血液・がん学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 原 勇介, 滝 智彦, 大和玄季, 吉田健一, 柴 徳生, 鍋木多映子, 白石友一, 大木健太郎, 川村眞智子, 外松 学, 荒川浩一, 松尾英将, 嶋田 明, 土岐 力, 清河信敬, 富澤大輔, 多賀 崇, 伊藤悦朗, 堀部敬三, 宮野 悟, 小川誠司, 足立壮一, 林 泰秀.
2. 発表標題 TP53遺伝子異常を伴う小兒急性骨髄性白血病の臨床像と分子生物学異常の解析.
3. 学会等名 第61回日本小兒血液・がん学会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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
---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------