

機関番号：24303

研究種目：基盤研究 (C)

研究期間：2008-2010

課題番号：20591257

研究課題名 (和文) キメラ遺伝子産物の多様性の白血病病態への影響と治療への応用

研究課題名 (英文) Analysis of the variety of chimeric genes in leukemic cells

研究代表者

滝 智彦 (TAKI TOMOHIKO)

京都府立医科大学・医学研究科・講師

研究者番号：50322053

研究成果の概要 (和文)：白血病および悪性リンパ腫において、3種類の新しいタイプの融合遺伝子、*MOZ-LEUTX*, *PAX5-FOXP2*, *IGH-BACH2*を同定した。また、骨髄腫における *DCC* 遺伝子の解析から、従来の方法では検出することが不可能な、また、これまで知られていない全く新しいタイプの異常転写産物を同定した。このような未知のタイプの遺伝子変異はもっと多く存在すると考えられ、このような新しいタイプの転写産物のさらに詳細な解析から、これまで知られていない腫瘍化のメカニズムが解明できると考えられる。

研究成果の概要 (英文)：We have identified three novel chimeric transcripts, *MOZ-LEUTX*, *PAX5-FOXP2*, *IGH-BACH2*, in leukemia or lymphoma samples. We also identified novel types of abnormal transcripts of *DCC* gene in multiple myeloma. Further analysis of these transcripts will reveal the unknown mechanism in tumorigenesis of various types of malignancies.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,400,000	420,000	1,820,000
2009年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2010年度	1,100,000	330,000	1,430,000
年度			
年度			
総計	3,600,000	1,080,000	4,680,000

研究分野：血液・腫瘍学、分子遺伝学

科研費の分科・細目：小児科学・小児血液学

キーワード：白血病、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫、染色体転座、キメラ遺伝子、スプライシング異常

## 1. 研究開始当初の背景

造血器腫瘍では、染色体転座によるキメラ遺伝子の形成が病型や予後に大きく影響することが知られており、染色体分析やキメラ遺伝子解析は治療法の選択の上で欠くことができない。さらに近年は、白血病の予後因子としてチロシンキナーゼ遺伝子の変異が注目されている。しかし、チロシンキナーゼの変異だけでも明確に予後が予測できるわ

けではなく、その病態にはこれまで知られていないさまざまな遺伝子異常が関与していると考えられる。これまで我々は白血病の代表的な染色体転座である 11q23, 11p15, 12p13, 21q22 転座から多くの新規キメラ遺伝子を同定してきた。さらに既知のさまざまな染色体転座の解析から、これまで比較的均一と思われていたキメラ遺伝子産物が、症例によりかなり多様であることを見いだした。

最近我々が解析した3例の11q23転座から同定された新規のキメラ遺伝子では、いずれの切断点も従来知られていた切断点集中領域の外側に存在し、形成される融合蛋白はDNA結合や蛋白相互作用に関与すると考えられるPHDフィンガーを全く含まないものとPHDフィンガーをすべて含むものとに分かれ、大きく異なっていた。このような蛋白構造の大きな違いからは機能的な差異が予想され、悪性度などの臨床像への影響が異なる可能性も示唆され、最近それを裏付けるような報告がされている。

Stamらはt(4;11)-急性リンパ性白血病(ALL)ではMLL-AF4キメラ転写産物の中にMLLのエクソン8(古いエクソン番号)が含まれるかどうかによって白血病細胞の遺伝子発現プロファイルが異なり、臨床像も異なる可能性を示唆した(I-BFM meeting, ベルギー, 2007)。また、これまではt(4;11)-ALLで形成されるMLL-AF4とAF4-MLLの2種類の融合転写産物のうちMLL-AF4のみが重要と考えられていたが、Gaussmannらは*in vitro*の培養系を用いて、MLL-AF4だけよりも、MLL-AF4とAF4-MLLの両方が存在するときにもっとも強いアポトーシス抵抗性や細胞増殖能、形質転換能を有することを示した(Oncogene 26: 3352-3363, 2007)。このようなキメラ遺伝子産物の細かい違いについてはこれまでほとんど注目されていなかったが、これらは我々がこれまで行ってきたキメラ遺伝子の詳細な解析が非常に重要であることを支持するものと考えられた。

一方、多くの染色体転座以外の予後因子となる遺伝子異常が同定されてきても尚、染色体転座によって形成されるキメラ遺伝子や、-7, 5qなどのようにまだ原因遺伝子が明らかになっていない染色体異常が重要な予後因子として認識されている。近年は治療薬に直結するチロシンキナーゼ異常に関心が向きがちであるが、このような染色体異常に注目した研究は今後も尚重要であると思われる。白血病は多くの遺伝子異常の蓄積によって生じることが近年の研究によって明らかになってきたが、キメラ遺伝子を形成する染色体転座はそのもっとも初期に生じていると考えられ、その結果形成されるキメラ遺伝子の機能は白血病の病態に非常に重要な役割を果たしていると考えられる。造血器腫瘍ではその分類、治療の層別化など、染色体異常はさまざまな段階で非常に重要な役割を果たしているが、その病態への影響についての知見はまだ十分ではない。本研究での詳細なキメラ遺伝子の解析によって、これまで見過ごされていた新しい治療法につながる可能性のある重要な知見が得られることが期待される。

## 2. 研究の目的

多様なキメラ遺伝子産物と白血病の病態との関係を解析することにより、白血病の発生や悪性度を決定する分子メカニズムを解明することを目的とする。造血器腫瘍における既知のキメラ遺伝子産物の構造の詳細な解析および新規のキメラ遺伝子産物の同定を行い、その生物学的および臨床的意義を明らかにする。これらの中に新たな悪性度や治療の標的となる分子マーカーが存在することがわかれば、将来の新しい診断法や治療戦略の開発につながることを期待できる。

## 3. 研究の方法

これまで知られていないさまざまなタイプのキメラ遺伝子産物を同定するために、通常のキメラ遺伝子スクリーニングでキメラ遺伝子が検出できない検体を中心に、幅広い領域にプライマーを設定してRT-PCR法によりキメラ遺伝子産物を同定する。現在t(4;11)(q21;q23), t(9;11)(p22;q23), t(11;19)(q23;p13.1), t(11;19)(q23;p13.3), t(8;16)(p11;p13), t(4;12)(q11-q12;p13), t(4;11)(q21;p15)などの既知のキメラ遺伝子が予想される染色体異常でありながら、通常のRT-PCR法によりキメラ遺伝子が同定できない検体を複数有している。これらについてはまず切断点が通常とは大きく異なるキメラ遺伝子産物の可能性を考えて解析を行う。

染色体検査結果から予想されるキメラ遺伝子がRT-PCR法ではどうしても同定できない場合は、FISH解析、SKY解析なども併用し、新規のキメラ遺伝子の可能性も考えて、最近我々が未知のキメラ遺伝子産物の同定ができるように改良したバブルPCR法なども用いて解析を行う。

キメラ転写産物が同定できた場合は、アイソフォームや逆向きのキメラ遺伝子産物についても詳細に解析し、できるだけ正確なキメラ遺伝子産物の検出を試みる。

## 4. 研究成果

(1) t(8;19)(p11;p13)を有する急性骨髄性白血病におけるMOZ-LEUTX融合遺伝子の同定

t(8;19)(p11;p13)を有する急性骨髄性白血病症例からMOZの新たな転座相手としてLEUTX遺伝子を同定した。LEUTX遺伝子は2つのエクソンからなる遺伝子構造をしており、ホメオボックス遺伝子の一つと考えられている。これまでMOZの転座相手として同定された遺伝子は4種類(CBP, p300, TIF2, NCOA3)あるが、これらはすべてヒストンアセチル化酵素活性を持つタンパクをコードしており、いずれも共通の機能に関与すると思われる共通の構造をとる。LEUTX遺伝子がコードすると思われるタンパクにはこれら

と共通の構造は全く存在せず、全く異なる種類のものと考えられる。一方では、LEUTX 遺伝子は偽遺伝子の可能性もあり、現時点ではどのような遺伝子であるかはっきりしない。もし、本当に偽遺伝子であった場合、このような塩基配列が MOZ のような白血病関連遺伝子と融合することにより白血病化に関与することになるというのは大変興味深く、白血病化のメカニズムについての新しい重要な知見になると思われる。MOZ 関連白血病は単球系の白血病でみられるなど、いずれも共通の臨床的特徴を持つ。今回 MOZ-LEUTX を同定した症例の白血病も、他の MOZ 関連白血病と同様の特徴を持つことから、やはりこれまで同定された MOZ 関連遺伝子と何らかの共通の白血病化のメカニズムが存在するのではないかと予想される。現在、MOZ-LEUTX タンパクがこれまで同定された MOZ 関連タンパクと同様のヒストンアセチル化酵素活性を有するかどうかについて検討を行っている。

#### (2) t(9;12)(p24;p13)を有する急性リンパ性白血病における PAX5-FOXP2 融合遺伝子の同定

白血病症例から新規のキメラ遺伝子産物を同定した。症例は B 前駆型急性リンパ性白血病の 13 歳男児で、染色体分析では 46, XY, t(9;12)(p24;p13), t(11;12)(p15;p13) を認めた。t(9;12)(p24;p13)からは ETV6-JAK2 キメラ遺伝子の形成が予想されたが、RT-PCR ではキメラ転写産物は同定できず、FISH 法でも ETV6 と JAK2 のいずれのスプリットも確認できなかった。また、t(11;12)(p15;p13)の 11p15 では NUP98 の関与が示唆されたが、こちらでも FISH でスプリットは確認できなかった。そこで次に、Affymetrix 社の高密度オリゴヌクレオチドアレイ (human mapping 250K Sty アレイ) を用いて、ゲノムコピー数の変化を検討した。その結果、9 番染色体上では JAK2 が存在する 9p24 には変化はなく、9p13 の PAX5 遺伝子の中でコピー数が変化していた。PAX5 ではこれまでに多くの融合遺伝子が同定されており、そこで他のコピー数が変化している箇所について検討したところ、7q31 に存在する FOXP2 遺伝子の中でコピー数が変化していることを見出した。FOXP2 のファミリー遺伝子である FOXP1 が PAX5 と融合することが知られており、この症例の PAX5 の融合相手遺伝子は FOXP2 ではないかと予想して RT-PCR を行ったところ、両者の in-frame での融合を確認できた。これまで同定された PAX5 の融合相手遺伝子には、構造や機能に共通のものではなく、今回初めて既知の融合相手遺伝子と関係の深い新規相手遺伝子を同定した。PAX5 融合遺伝子の白血病化における役割はまだ不明であるが、共通の構造を持つ融合遺伝子

が同定されたことにより、融合遺伝子の共通の機能の存在が示唆され、このような希少な症例の丁寧な解析が重要であると思われた。

#### (3) IGH-MYC 転座を有する悪性リンパ腫におけるもうひとつの IGH 融合遺伝子、IGH-BACH2 の同定

IGH-MYC 転座を有する難治性 B 細胞性リンパ腫症例から、IGH 遺伝子のもう一つの転座相手として B 細胞系に特異的な転写因子である BACH2 遺伝子を同定した。この症例の IGH-BACH2 では IGHC  $\delta$  のエクソン 1 と BACH2 のエクソン 2 が融合し、キメラ mRNA を発現していた。しかし、BACH2 の蛋白コード領域はエクソン 7 から 9 に存在するため、このキメラ mRNA では BACH2 蛋白のみを発現していると考えられた。B 細胞性悪性リンパ腫と多発性骨髄腫の細胞株を用いたリアルタイム PCR 法による検討では、悪性リンパ腫細胞株では BACH2 の再構成を認めないにもかかわらず、いずれも発現を認めており、BACH2 は転座以外のメカニズムでも B 細胞性リンパ腫の腫瘍化に関与している可能性が示唆された。

#### (4) がん関連遺伝子における新しいタイプの遺伝子変異の同定

多発性骨髄腫における 18q の癌関連遺伝子の解析から、これまで知られていない新しいタイプの異常 DCC 転写産物を同定した。DCC の複数の領域を増幅するためのプライマーを設定して RT-PCR を行ったところ、エクソン 1 を含んだ転写産物だけが増幅できない細胞株が複数存在した。そこで、これらの細胞株では、転座などによってエクソン 1 の代わりに別の遺伝子領域が融合した新規のキメラ遺伝子が形成されている可能性を考え、cDNA バブル PCR 法を用いて相手遺伝子の同定を試みた。その結果、DCC のエクソン 2 につながる 2 種類の未知の配列を同定し、データベース検索の結果、この配列はいずれもエクソン 2 とは連続しない、DCC のイントロン 1 の配列であることが判明した。融合したイントロン配列近傍の解析から、この融合はスプライシングの異常に由来するものであると考えられた。最近、同様のスプライシング異常によると思われる異常転写産物をいくつか同定しており、これらの異常転写産物の腫瘍化における役割について現在解析中である。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 26 件)

1. Kobayashi S, Taki T, Chinen Y, Tsutsumi Y, Ohshiro M, Kobayashi T, Matsumoto Y,

- Kuroda J, Horiike S, Nishida K, Taniwaki M. Identification of IGHC  $\delta$ -BACH2 fusion transcripts resulting from cryptic chromosomal rearrangements of 14q32 with 6q15 in aggressive B-cell lymphoma/leukemia. *Genes Chromosomes Cancer* 50: 207-216, 2011
2. Isome K, Matsubara K, Taki T, Nigami H, Yura K, Iwata A, Wada T, Taniwaki M, Fukaya T. Spinal cord compression by epidural involvement over 21 vertebral levels in acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 33: 153-157, 2011
3. Kawamura M, Kaku H, Ito C, Funada N Taki T, Shimada A, Hayashi Y. FLT3-internal tandem duplication in a pediatric patient with t(8;21) acute myeloid leukemia. *Cancer Genet Cytogenet* 203: 292-296, 2010
4. Taketani T, Taki T, Nakamura T, Ohyashiki K, Kobayashi Y, Fukuda S, Yamaguchi S, Hayashi Y. High frequencies of simultaneous FLT3-ITD and WT1 mutations in myeloid leukemia with NUP98-HOX fusion genes. *Leukemia* 24: 1975-1977, 2010
5. Mizushima Y, Taki T, Shimada A, Yui M, Hiraumi Y, Matsubara H, Watanabe M, Watanabe K, Kamitsuji Y, Hayashi Y, Tsukimoto I, Kobayashi R, Horibe K, Tawa A, Nakahata T, Adachi S. Prognostic significance of the BAALC isoform pattern and CEBPA mutations in pediatric acute myeloid leukemia with normal karyotype: a study by the Japanese Childhood AML Cooperative Study Group. *Int J Hematol* 91: 831-837, 2010
6. Watanabe M, Nakahata S, Hamasaki M, Saito Y, Kawano Y, Hidaka T, Yamashita K, Umeki K, Taki T, Taniwaki M, Okayama A, Morishita K. Down-regulation of CDKN1A in adult T cell leukemia/lymphoma despite overexpression of CDKN1A in HTLV-1-infected cell lines. *J Virol* 84: 6966-6977, 2010
7. Ono R, Kumagai H, Nakajima H, Hishiya A, Taki T, Horikawa K, Takatsu K, Satoh T, Hayashi Y, Kitamura T, Nosaka T. MLL fusion protein collaborates with Raf to induce acute leukemia through aberrant Hox expression and Raf activation. *Leukemia* 23: 2197-2209, 2009
8. Isoda T, Ford AM, Tomizawa D, van Delft FW, Gonzalez De Castro D, Mitsuiki N, Score J, Taki T, Morio T, Takagi M, Saji H, Greaves M, Mizutani S. Immunologically silent cancer clone transmission from mother to offspring. *Proc Natl Acad Sci USA* 106: 17882-17885, 2009
9. Nakahata S, Saito Y, Hamasaki M, Hidaka T, Arai Y, Taki T, Taniwaki M, Morishita K. Alteration of enhancer of polycomb 1 at 10p11.2 is one of the genetic events for developing adult T-cell leukemia/lymphoma. *Genes Chromosomes Cancer* 48: 768-776, 2009
10. Mizoguchi Y, Fujita N, Taki T, Hayashi Y, Hamamoto K. Juvenile myelomonocytic leukaemia with t(7;11)(p15;p15) and NUP98-HOXA11 fusion. *Am J Hematol* 84: 295-297, 2009
11. Park M, Taki T, Oda M, Watanabe T, Yumura-Yagi K, Kobayashi R, Suzuki N, Hara J, Horibe K, Hayashi Y. FBXW7 and NOTCH1 mutations in childhood T-cell acute lymphoblastic leukemia and T cell non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Haematol* 145: 198-206, 2009
12. Matsumoto Y, Taki T, Fujimoto Y, Taniguchi K, Shimizu D, Shimura K, Uchiyama H, Kuroda J, Nomura K, Inaba T, Shimazaki C, Horiike S, Taniwaki M. Monosomies 7p and 12p and FLT3 internal tandem duplication: possible markers for diagnosis of T/myeloid biphenotypic acute leukemia and its clonal evolution. *Int J Hematol* 89: 352-358, 2009
13. Taketani T, Taki T, Nakamura H, Taniwaki M, Masuda J, Hayashi Y. NUP98-NSD3 fusion gene in radiation-associated myelodysplastic syndrome with t(8;11)(p11;p15) and expression pattern of the NSD family genes. *Cancer Genet Cytogenet* 190: 108-112, 2009
14. Kitoh T, Taki T, Hayashi Y, Nakamura K, Irino T, Osaka M. Transient abnormal myelopoiesis in a newborn with Down syndrome followed by an acute myeloid leukemia: identification of the same structural chromosomal abnormality at both stage of TAM and leukemia. *Cancer Genet Cytogenet* 188: 99-102, 2009
15. Ohnishi H, Taki T, Yoshino H, Takita J, Ida K, Ishii M, Nishida K, Hayashi Y, Taniwaki M, Bessho F, Watanabe T. Complex t(1;22;11)(q44;q13;q23) translocation causing MLL-p300 fusion gene in therapy-related acute myeloid leukemia. *Eur J Haematol* 81: 475-480, 2008
16. Sawada T, Nishiyama C, Kishi T, Sasazuki T, Komazawa-Sakon S, Xue X, Piao JH, Ogata H, Nakayama J, Taki T, Hayashi Y, Watanabe M, Yagita H, Okumura K, Nakano H. Fusion of OTT to BSAC results in aberrant up-regulation of transcriptional activity. *J Biol Chem* 283: 26820-26828, 2008

17. Taketani T, Taki T, Sako M, Ishii T, Hayashi Y. HLXB9-ETV6 fusion gene in an acute megakaryoblastic leukemia patient and expression of the HLXB9 gene in leukemia and normal B cell lines. *Cancer Genet Cytogenet* 186: 115-119, 2008

18. Hiwatari M, Ono R, Taki T, Hishiya A, Ishii E, Kitamura T, Hayashi Y, Nosaka T. Novel gain-of-function mutation in the extracellular domain of the PDGFRA gene in infant acute lymphoblastic leukemia with t(4;11)(q21;q23). *Leukemia* 22: 2279-2280, 2008

19. Hidaka T, Nakahata S, Hatakeyama K, Hamasaki M, Yamashita K, Kohno T, Arai Y, Taki T, Nishida K, Okayama A, Asada Y, Yamaguchi R, Tsubouchi H, Yokota J, Taniwaki M, Higashi Y, Morishita K. Down-regulation of TCF8 is involved in the leukemogenesis of adult-T cell leukemia/lymphoma. *Blood* 112: 383-393, 2008

20. Tanaka R, Kuroda J, Stevenson W, Ashihara E, Ishikawa T, Taki T, Kobayashi Y, Kamitsuji Y, Kawata E, Takeuchi M, Murotani Y, Yokota A, Hirai M, Majima S, Taniwaki M, Maekawa T, Kimura S. Fully automated and super-rapid system for the detection of JAK2V617F mutation. *Leuk Res* 32: 1462-1467, 2008

21. Chinen Y, Taki T, Nishida K, Shimizu D, Okuda T, Yoshida N, Kobayashi C, Koike K, Tsuchida M, Hayashi Y, Taniwaki M. Identification of the novel AML1 fusion partner gene, LAF4, a fusion partner of MLL, in childhood T-cell acute lymphoblastic leukemia with t(2;21)(q11;q22) by bubble PCR method for cDNA. *Oncogene* 27: 2249-2256, 2008

22. Shimada A, Taki T, Tabuchi K, Taketani T, Hanada R, Tawa A, Tsuchida M, Horibe K, Tsukimoto I, Hayashi Y. Tandem duplications of MLL and FLT3 are correlated with poor prognoses in pediatric acute myeloid leukemia: a study of the Japanese childhood AML Cooperative Study Group. *Pediatr Blood Cancer* 50: 264-269, 2008

23. Kawamura M, Kaku H, Taketani T, Taki T, Shimada A, Hayashi Y. Good prognosis for 7-year-old Down syndrome patient with acute myeloid leukemia (FAB-M2), lacking mutations in GATA1, FLT3, MLL, NRAS and AML1 genes. *Cancer Genet Cytogenet* 180: 74-78, 2008

[学会発表] (計 50 件)

1. Kobayashi S, Taki T, Chinen Y, Tsutsumi Y, Ohshiro M, Kobayashi T, Matsumoto Y, Kuroda J, Horiike S, Nishida K, Taniwaki M. Identification of a novel IGHC-BACH2 fusion transcript in B-cell lymphoma/leukemia and the expression analysis of BACH2 related with other B-cell differentiation-associated genes in B-cell malignancies. 52nd Annual Meeting of the American Society of Hematology, Orlando, December 4-7, 2010

2. Nagoshi H, Taki T, Kuroda J, Nishida K, Gotoh M, Okuda K, Kobayashi S, Yamamoto M, Tsutsumi Y, Kobayashi T, Matsumoto Y, Horiike S, Otsuki T, Taniwaki M. Identification and functional significance of novel type of structurally aberrant transcripts of DCC in B-cell malignancies. 52nd Annual Meeting of the American Society of Hematology, Orlando, December 4-7, 2010

3. 名越久朗, 滝 智彦, 黒田純也, 西田一弘, 後藤美奈子, 奥田恵子, 小林 寛, 山本未央, 隄 康彦, 古林 勉, 松本洋典, 堀池重夫, 大槻剛巳, 谷脇雅史: 多発性骨髄腫と悪性リンパ腫における癌関連遺伝子 DCC の新しいタイプの異常転写産物の同定とその意義. 日本人類遺伝学会第 55 回大会, さいたま, 2010 年 10 月 27~30 日

4. Hisao Nagoshi, Tomohiko Taki, Junya Kuroda, Kazuhiro Nishida, Minako Gotoh, Keiko Okuda, Satoru Kobayashi, Mio Yamamoto, Yasuhiko Tsutsumi, Tsutomu Kobayashi, Yosuke Matsumoto, Shigeo Horiike, Takemi Otsuki, Msafumi Taniwaki. Expression of altered DCC gene in multiple myeloma and non-Hodgkin's lymphoma. 第 72 回日本血液学会学術集会, 横浜, 2010 年 9 月 24~26 日

5. Tomohiko Taki, Natsumi Sakamoto, Junko Yamada, Yasuhiko Tsutsumi, Satoru Kobayashi, Hisao Nagoshi, Kousaku Matsubara, Kazuhiro Nishida, Masafumi Taniwaki. Novel PAX5-FOXP2 fusion gene in childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. 第 72 回日本血液学会学術集会, 横浜, 2010 年 9 月 24~26 日

6. Hisao Nagoshi, Tomohiko Taki, Ichiro Hanamura, Junya Kuroda, Kazuhiro Nishida, Satoru Kobayashi, Yasuhiko Tsutsumi, Tsutomu Kobayashi, Yosuke Matsumoto, Shigeo Horiike, Takemi Otsuki, Masakazu Nitta, Msafumi Taniwaki. Identification of novel chimeric gene PVT1-NBEA (BCL8B) in a multiple myeloma cell line with t(8;13)(q24;q13). 第 69 回日本癌学会総会, 大阪, 2010 年 9 月 22~24 日

7. Nagoshi H, Taki T, Nishida K, Goto M, Kobayashi S, Tsutsumi Y, Matsumoto Y, Kuroda J, Horiike S, Otsuki T, Taniwaki M. Alterations of DCC gene in B-cell malignancies. 51st Annual Meeting of the American Society of Hematology, New Orleans, December 5-8, 2009
8. Taketani T, Taki T, Fukuda S, Onishi C, Abe M, Yamaguchi S, Hayashi Y. High frequencies of simultaneous FLT3-ITD, WT1, and KIT mutations in NUP98-related hematologic malignancies. 51st Annual Meeting of the American Society of Hematology, New Orleans, December 5-8, 2009
9. Hisao Nagoshi, Tomohiko Taki, Kazuhiro Nishida, Minako Goto, Satoru Kobayashi, Yasuhiko Tsutsumi, Yosuke Matsumoto, Junya Kuroda, Shigeo Horiike, Takemi Otsuki, Masafumi Taniwaki. Alteration of DCC gene in multiple myeloma cell lines. 第71回日本血液学会学術集会, 京都, 2009年10月23~25日
10. Takeshi Taketani, Tomohiko Taki, Seiji Fukuda, Seiji Yamaguchi, Yasuhide Hayashi. Clinical significance of somatic mutations in hematological malignancies with NUP98-fusion genes. 第71回日本血液学会学術集会, 京都, 2009年10月23~25日
11. Satoru Kobayashi, Tomohiko Taki, Kazuhiro Nishida, Muneo Ohshiro, Kayoko Kurita, Natsumi Sakamoto, Yoshiaki Chinen, Hisao Nagoshi, Yasuhiko Tsutsumi, Yosuke Matsumoto, Junya Kuroda, Shigeo Horiike, Masafumi Taniwaki. Novel fusion of the immunoglobulin heavy chain with BACH2 gene in diffuse large B-cell lymphoma. 第71回日本血液学会学術集会, 京都, 2009年10月23~25日
12. 滝 智彦, 知念良顕, 小林 覚, 名越久朗, 堤 康彦, 栗田佳代子, 坂元奈津美, 西田一弘, 谷脇雅史: 未知のキメラ転写産物の同定を目的としたcDNAバブルPCR法の確立. 日本人類遺伝学会第54回大会, 東京, 2009年9月23~26日
13. Yoshiaki Chinen, Tomohiko Taki, Mihiko Yamashita, Yasuhiko Tsutsumi, Tsutomu Kobayashi, Satoru Kobayashi, Yosuke Matsumoto, Junya Kuroda, Shigeo Horiike, Kazuhiro Nishida, Hirofumi Ohno, Naokuni Uike, Masafumi Taniwaki. Cloning of novel fusion partner gene of MOZ in therapy-related AML with t(8;19)(p11;p13) by bubble PCR method for cDNA. 第67回日本癌学会総会, 名古屋, 2008年10月28~30日

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

滝 智彦 (TAKI TOMOHIKO)

京都府立医科大学・医学研究科・講師

研究者番号: 50322053