

令和 5 年 6 月 26 日現在

機関番号：83904

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K08723

研究課題名(和文) 難治性急性リンパ性白血病におけるクローン解析に基づく発症・再発様式の解明

研究課題名(英文) Understanding of the onset and recurrence pattern of intractable acute lymphocytic leukemia based on clone analysis

研究代表者

真田 昌 (Sanada, Masashi)

独立行政法人国立病院機構(名古屋医療センター臨床研究センター)・その他部局等・高度診断研究部長

研究者番号：20529044

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)：MLL転座陽性ALLに対して次世代シーケンス技術を用いてIGH再構成ならびに転座切断点を同定し、droplet-digital PCRによる定量を行い、詳細なクローン構造を明らかとした。KMT2A::AFF1とKMT2A::MLLT1例では、複数のIGH-DJ再構成からなる多数のminor cloneで構成される症例が多く、IGH再構成ではなく転座切断点を用いたMRD評価が必要と考えられた。一方でAFF1やMLLT1以外の相手遺伝子との転座例では、比較的均一なクローンから成っている症例が多く、転座の有無や相手遺伝子によりクローン構造が大きく異なることが明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

乳児ALLがoligoclonalな再構成を有していることは既に知られていたが、本解析により単に再構成の数では表せないクローン構造を正確に示すことができた。KMT2A転座例において転座切断点を用いたMRD評価の有用性は次期臨床試験において前向きに検証予定であるが、転座相手遺伝子によって、その重要性は異なることが明らかとなった。クローン構造の理解に基づく正確なMRD評価は、再発リスク評価による治療成績の改善や新規治療開発の治療判定に寄与するとともに、不必要な造血幹細胞移植やCART療法を回避することの臨床上、医療経済的な意義は非常に大きいと考える。

研究成果の概要(英文)：In this study, we performed target-capture sequencing to identify clonal IGH-VDJ rearrangements and genomic breakpoints of MLL (KMT2A) rearrangements. We quantified these clone sizes by droplet-digital PCR to elucidate detailed clonal structures in ALL cases with MLL rearrangement.

In the KMT2A::AFF1 or KMT2A::MLLT1 cases, multiple IGH-DJ rearrangements were identified, and most cases were composed of various minor clones in cells with KMT2A rearrangement. On the other hand, ALL cases with MLL rearrangement to other genes have a limited number of rearrangements and were composed of simple monoclonal structures. Oligoclonal IGH rearrangements were also identified in infant ALL cases without KMT2A rearrangements, but most of the rearrangements were complete V(D)J type. KMT2A::AFF1 and MLLT1 cases were often difficult to evaluate minimal residual disease using IGH rearrangements, and MRD evaluation using genomic KMT2A breakpoints was considered useful alternative.

研究分野：血液腫瘍学

キーワード：急性リンパ性白血病 微小残存病変 クローン構造 乳児白血病 KMT2A転座

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

クローン進化に基づく多様性の獲得は多くのがんに共通する現象であり、クローン構造や進展過程の解明は、がんの病態理解において重要である。急性リンパ性白血病 (ALL) においては、免疫グロブリンおよび T 細胞受容体遺伝子 (Ig/TCR) の V(D)J 遺伝子再構成を用いた腫瘍クローンの定量評価に基づく微小残存病変 (MRD) 測定が行われている。MRD は実際に行われた治療に対する反応性を反映するとともに、再発や生存率と強く相関することから、MRD の残存レベルに応じた層別化治療が標準的に行われている。造血幹細胞移植や近年開発が進む細胞免疫療法の適応判断に用いる重要な臨床指標となっており、MRD 評価の正確性が強く求められている。米国では次世代シーケンス (NGS) 技術などを用いた高感度な測定技術の実用化されているが、複雑なクローン構造をとる症例の評価や前白血病クローン残存の臨床的意義など、MRD 測定結果の正確な解釈は必ずしも容易ではない。

2. 研究の目的

本研究では、難治かつ従来法での MRD 評価が困難とされる MLL (*KMT2A*) 転座陽性 ALL を主たる対象として、転座のゲノム上の切断点評価を合わせて行うことで、白血病細胞の正確なクローン構造を明らかとし、本病型に最適な MRD 評価系の構築を目指す。

KMT2A 転座陽性 ALL の治療成績の改善には、より正確な微小残存病変 (MRD) 評価が不可欠であるが、免疫グロブリン・T 細胞受容体遺伝子 (Ig/TCR) 再構成がオリゴクローナルに観察され、未熟な再構成も多いために、標準的な Ig/TCR 再構成を用いた MRD 評価が可能である症例は半数程度に留まる。先行研究において申請者が開発した Ig/TCR 再構成の網羅的な解析法により MRD 評価率の改善は得られているが、評価可能症例においても MRD 陰性到達後に早期に再発をすることも散見され、MRD 評価上の課題は解決に至っていない。転座のゲノム上の切断点に基づく MRD 評価を行うことで、より正確なクローン構造を明らかとし、難治性 ALL の MRD 評価法ならびに治療開発の基盤となる再発・難治に関わる病態の解明を目指した。

3. 研究の方法

JCCG (日本小児がん研究グループ) が乳児 ALL を対象に行った臨床試験 MLL10 研究に登録された *KMT2A* 転座陽性例 72 例および転座陰性例 15 例について、クローナルな Ig/TCR 再構成ならびに *KMT2A* 転座切断点の同定を行った。Ig/TCR の VDJ 領域ならびに *KMT2A* および転座パートナー遺伝子である *AFF1*, *MLLT1*, *MLLT3* の既知の転座切断点を網羅するように設計した capture bait を用いて、NGS で Ig/TCR 再構成と *KMT2A* 転座の切断点を合わせて解析した。シーケンスされた配列から Vidjil パイプラインを用いて Ig/TCR 再構成を同定し、Genomon-SV を用いて転座切断点を検出した。クローナルと判断された Ig/TCR 再構成に対しては EuroMRD のガイドラインに基づいて特異的プライマーを設計し、定量 PCR による MRD 評価を行った。

さらには、定量性評価に優れる droplet digital PCR (ddPCR) を用いて、再構成ならびに転座配列に相補的に設計したプライマーを用いて、各クローンサイズの定量を行った。

4. 研究成果

(1) *KMT2A* 切断点の同定

KMT2A 転座切断点の解析では、62 例 (86%) において、ゲノム上の切断点が同定された。比較的稀な partner 遺伝子であったために、partner 遺伝子側にベイトが設計されていない *MLLT4*, *MLLT6*, *AFF3* などとの転座例においても、*KMT2A* 側のベイトにより 4 例で切断点を捕捉可能であった。*KMT2A::AFF1* や *KMT2A::MLLT1* の多くは *KMT2A* の切断点は exon9 から exon11 にかけて分布するのに対して、*KMT2A::MLLT3* やその他の partner 遺伝子との転座においては *KMT2A* 上の切断点が exon8 から exon10 に分布する症例が多い傾向が認められた。

(2) *KMT2A* 切断点を用いた MRD 測定技術の開発

ゲノム上の *KMT2A* 転座切断点に対して相補的なプライマーおよび蛍光プローブを作成し、定量 PCR を用いて微小残存病変

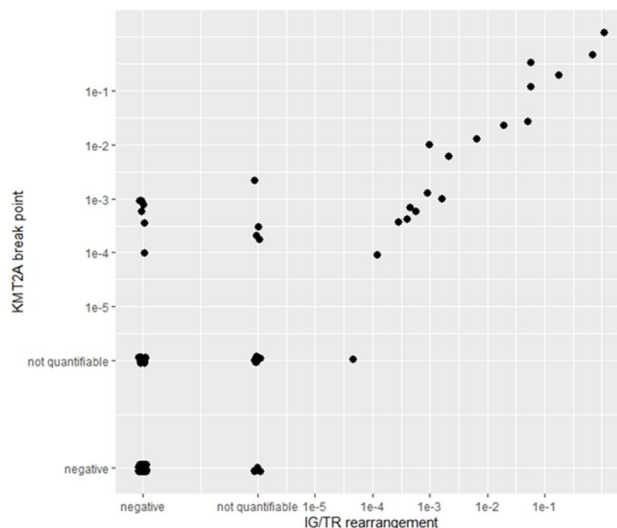


図1 Ig/TCR 再構成を用いた MRD 結果と *KMT2A* 切断点を用いた MRD 結果の比較

(MRD)の定量評価を行ったところ、54例で 1×10^{-4} 以下での高感度な測定が可能となり、IG/TCR再構成によるMRD測定を組み合わせると、ほぼ全例でMRDの定量評価が可能となった。Target-capture sequenceで切断点が同定できなかった6例についてinverse PCRなどを用いて切断点の同定を行ったが、切断点はAluなどの反復配列内に存在しており、定量PCR用のプライマーは設計不能であった。すなわち、Target-capture sequenceで全例の切断点決定はできないものの、MRD評価を目的とした切断点の同定には有効な方法であると考えられた。MLL10臨床研究において治療経過中に採取された骨髄検体を用いて、*KMT2A*転座切断点およびIG再構成の両者でMRD評価可能であった測定結果を比較すると、 1×10^{-3} よりも低いレベルでは定量結果の乖離がある症例があり、IG再構成ではMRDが消失しているにも関わらず、*KMT2A*切断点では陽性となる症例が散見された(図1)。臨床経過を比較するとIG/TCRによるMRDが消失時に*KMT2A*切断点MRDが残存している症例は再発率が高く、*KMT2A*切断点でのMRD評価で陰性となった症例は、IG再構成で陰性となった症例に比し、再発率が低く、予後は良好であった。

(3) 乳児白血病におけるIGH再構成の特徴とクローン構造

*KMT2A::AFF1*と*KMT2A::MLLT1*陽性ALLでは、平均3個のIGH再構成が同定された。*KMT2A::AFF1*例の大半はIGH以外のIg/TCR再構成は認めなかった。*AFF1*以外の症例ではTCRの再構成は高頻度に認められるものの、他のTCR遺伝子の再構成の頻度は低かった。IGK再構成は、*KMT2A*転座陰性例の約70%で認められるものの、*KMT2A*転座例では稀であった。*KMT2A*転座の有無や転座相手遺伝子によって、V(D)J再構成の進行度すなわちリンパ球系細胞としての分化度が異なっていると推測された。

IGH再構成においては、*IGHD3.9*や*IGHJ6*など限られた再構成で選択されるUsageに顕著な偏りが観察された。また、VD間の再構成を生じていないIGH-DJ再構成を複数個認めることが多く、ddPCRによる定量評価の結果、大半の白血病細胞に共通した再構成を有する症例は限られ、比較的小さいサイズの様々なcloneで構成される症例も認められ、複雑なクローン構造を有する症例に再発例が多い傾向が認められた。

一方で*AFF1*や*MLLT1*以外の相手遺伝子との*KMT2A*転座例では、観察される再構成数は限られ、比較的均一なクローンから成っていると考えられる症例が多く、転座相手遺伝子によりクローン構造が大きく異なると考えられた。*KMT2A*転座陰性例についても解析を行ったところ、陽性例同様に再構成数は多い傾向にあったが、VDJ再構成が多く、Usageの偏りも少なく、*AFF1*転座例における再構成とは異なっていた。(図2)

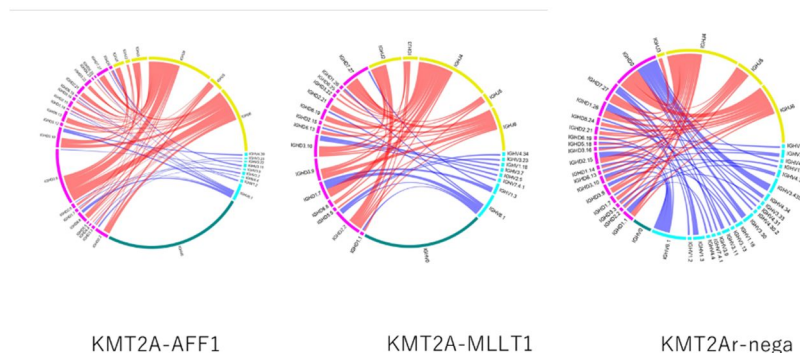


図2 IGH V(D)J再構成は*KMT2A*転座の有無や相手遺伝子によってUsageの偏りが異なる。赤線はDJ再構成、青線はVD再構成を示す。

*KMT2A*転座切断点はすべての白血病細胞に共通して認められるため、多数の再構成を有している症例においても、治療経過中のクローン変化の影響を受けずに、MRDの定量評価が可能となる。その一方で、切断点毎に蛍光プローブの作成が必要であること、治療介入すべきMRD値の解釈など課題も残されている。*AFF1*や*MLLT1*以外の相手遺伝子との*KMT2A*転座例などクローン構造が均一と思われる症例はMLL10研究で行われた治療で良好な治療成績が得られており、よりクローン構造が複雑である*KMT2A::AFF1*および*MLLT1*例においては*KMT2A*切断点を用いたMRD評価の有用性が高いと考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計14件（うち査読付論文 14件／うち国際共著 8件／うちオープンアクセス 8件）

1. 著者名 Ohki K, Butler ER, Kiyokawa N, Hirabayashi S, Bergmann AK, Moricke A, Boer JM, Cave H, Cazzaniga G, Yeoh AEJ, Sanada M, Imamura T, Inaba H, Mullighan CG, Loh ML, Noren-Nyström U, Shih LY, Zaliouva M, Pui CH, Haas OA, Harrison CJ, Moorman AV, Manabe A.	4. 巻 37
2. 論文標題 Clinical characteristics and outcomes of B-cell precursor ALL with MEF2D rearrangements: a retrospective study by the Ponte di Legno Childhood ALL Working Group.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Leukemia	6. 最初と最後の頁 212-216
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41375-022-01737-4.	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 Odaira K, Yasuda T, Okada K, Shimooka T, Kojima Y, Noura M, Tamura S, Kurahashi S, Iwamoto E, Sanada M, Matsumura I, Miyazaki Y, Kojima T, Kiyoi H, Tsuzuki S, Hayakawa F.	4. 巻 114
2. 論文標題 Functional inhibition of MEF2 by C/EBP is a possible mechanism of leukemia development by CEBP-IGH fusion gene.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 781-792
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.15641.	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 Yasuda T, Sanada M, Kawazu M, Kojima S, Tsuzuki S, Sumi M, Sato S, Tange N, Nakamura Y, Katsuoka Y, Sakaida E, Kawamata T, Iida H, Shiraishi Y, Nannya Y, Ogawa S, Taniwaki M, Asou N, Hata Y, Kiyoi H, Matsumura I, Horibe K, Mano H, Naoe T, Miyazaki Y, Hayakawa F.	4. 巻 139
2. 論文標題 Two novel high-risk adult B-cell acute lymphoblastic leukemia subtypes with high expression of <i>CDX2</i> and <i>IDH1/2</i> mutations	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Blood	6. 最初と最後の頁 1850 ~ 1862
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1182/blood.2021011921	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 Yoshida M, Nakabayashi K, Yang W, Sato-Otsubo A, Tsujimoto SI, Ogawa S, Manabe A, Niwa A, Hata K, Yang JJ, Kato M.	4. 巻 5
2. 論文標題 <i>NUDT15</i> variants confer high incidence of second malignancies in children with acute lymphoblastic leukemia	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Blood Advances	6. 最初と最後の頁 5420 ~ 5428
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1182/bloodadvances.2021005507	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 Shirai R, Osumi T, Sato-Otsubo A, Nakabayashi K, Mori T, Yoshida M, Yoshida K, Kohri M, Ishihara T, Yasue S, Imamura T, Endo M, Miyamoto S, Ohki K, Sanada M, Kiyokawa N, Ogawa S, Yoshioka T, Hata K, Takagi M, Kato M	4. 巻 Sep 23
2. 論文標題 Genetic features of B cell lymphoblastic lymphoma with PBX1</i> </scp> <i>TCF3	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Reports	6. 最初と最後の頁 e1559
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cnr2.1559	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 Kimura K, Tsukamoto S, Miyazaki K, Kawajiri-Manako C, Ishii A, Rahmutulla B, Fukuyo M, Oshima-Hasegawa N, Mitsukawa S, Takeda Y, Mimura N, Takeuchi M, Ohwada C, Iseki T, Matsusaka K, Sanada M, Yokote K, Kaneda A, Ishida T, Suzuki K, Nakaseko C, Sakaida E.	4. 巻 101-102
2. 論文標題 Identification of clonal immunoglobulin light-chain gene rearrangements in AL amyloidosis using next-generation sequencing	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Experimental Hematology	6. 最初と最後の頁 34 ~ 41.e4
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.exphem.2021.08.001	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 Kunou Shunsuke, Shimada Kazuyuki, Takai Mika, Sakamoto Akihiko, Aoki Tomohiro, Hikita Tomoya, Kagaya Yusuke, Iwamoto Eisuke, Sanada Masashi, Shimada Satoko, Hayakawa Fumihiko, Oneyama Chitose, Kiyoi Hitoshi	4. 巻 40
2. 論文標題 Exosomes secreted from cancer-associated fibroblasts elicit anti-pyrimidine drug resistance through modulation of its transporter in malignant lymphoma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Oncogene	6. 最初と最後の頁 3989 ~ 4003
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41388-021-01829-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 Ochi Y, Yoshida K, Huang YJ, Kuo MC, Nannya Y, Shiraiishi Y, Chiba K, Tanaka H, Sanada M, Takaori-Kondo A, Miyano S, Ogawa S, Shih LY.	4. 巻 12
2. 論文標題 Clonal evolution and clinical implications of genetic abnormalities in blastic transformation of chronic myeloid leukaemia	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 2833
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-021-23097-w	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 Hirabayashi S, et al, Sanada M, et al, Manabe A	4. 巻 0
2. 論文標題 Clinical characteristics and outcomes of B-ALL with ZNF384 rearrangements: a retrospective analysis by the Ponte di Legno Childhood ALL Working Group	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Leukemia	6. 最初と最後の頁 0
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41375-021-01199-0	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 Ueno H, Yoshida K, et al, , Sanada M	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 該当する

1. 著者名 Tomizawa D, Miyamura T, Imamura T, Watanabe T, Saito A, Ogawa A, Takahashi Y, Hirayama M, Taki T, Deguchi T, Hori T, Sanada M, Ohmori S, Haba M, Iguchi A, Arakawa Y, Koga Y, Manabe A, Horibe K, Ishii E, Koh K	4. 巻 136
2. 論文標題 A risk-stratified therapy for infants with acute lymphoblastic leukemia: a report from the JPLSG MLL-10 trial	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Blood	6. 最初と最後の頁 1813 ~ 1823
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1182/blood.2019004741	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 Ishida Hisashi, Iguchi Akihiro, Aoe Michinori, Nishiuchi Ritsuo, Matsubara Takehiro, Keino Dai, Sanada Masashi, Shimada Akira	4. 巻 13
2. 論文標題 Panel-based next-generation sequencing facilitates the characterization of childhood acute myeloid leukemia in clinical settings	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biomedical Reports	6. 最初と最後の頁 1 ~ 1
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/br.2020.1353	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 Yasuda Takahiko, Sanada Masashi, et al.	4. 巻 111
2. 論文標題 Clinical utility of target capture based panel sequencing in hematological malignancies: A multicenter feasibility study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 3367 ~ 3378
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14552	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 Kanamori Takashi, Sanada Masashi, et al.	4. 巻 191
2. 論文標題 Genomic analysis of multiple myeloma using targeted capture sequencing in the Japanese cohort	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 British Journal of Haematology	6. 最初と最後の頁 755 ~ 763
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/bjh.16720	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

〔学会発表〕 計14件 (うち招待講演 5件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 真田 昌
2. 発表標題 急性リンパ性白血病における分子病態の理解に基づく層別化の改善
3. 学会等名 第64回日本小児血液がん学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 山田朋美、宮村能子、江口真理子、今村俊彦、堀壽成、齋藤明子、真部 淳、堀部 敬三、富澤 大輔、真田 昌
2. 発表標題 ドロップレットデジタルPCRによるKMT2A陽性乳児白血病のクロナリティ分析
3. 学会等名 第64回日本小児血液がん学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 石原 卓、山田 朋美、荒川 ゆうぎ、宮村 能子、出口 隆生、堀 壽成、野上 由貴、石丸 紗恵、高地 貴行、矢野 未央、佐々木 伸也、齋藤 明子、真部 淳、堀部 敬三、今村 俊彦、富澤 大輔、真田 昌
2. 発表標題 PCR-MRD assay targeting KMT2A genomic breakpoint fusion sequence in infants with ALL.
3. 学会等名 第84回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yusuke Isshiki, Motohiko Oshima, Naoya Mimura, Kensuke Kayamori, Yurie Nagai, Masahide Seki, Yaeko Nakajima, Tomoya Muto, Shokichi Tsukamoto, Yusuke Takeda, Chikako Ohwada, Sonoko Misawa, Junichiro Ikeda, Masashi Sanada, Satoshi Kuwabara, Yutaka Suzuki, Emiko Sakaida, Chiaki Nakaseko, Atsushi Iwama
2. 発表標題 Identification of transcriptional features & surface markers of plasma cell clones in POEMS syndrome
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 Yuki Arakawa, Takashi Ishihara, Takako Miyamura, Takao Deguchi, Masashi Sanada, Toshinori Hori, Tomomi Yamada, MD, Yuki Aoki, Sae Ishimaru, Takayuki Takachi, Mio Yano, Shinya Sasaki, Akiko M Saito, Atsushi Manabe, Keizo Horibe, Toshihiko Imamura, Daisuke Tomizawa.
2. 発表標題 Intensification of Early-Phase Therapy to Diminish the Prognostic Effect of Myeloid Antigen Expression in Infants with KMT2A-Rearranged Acute Lymphoblastic Leukemia: A Report from the JPLSG MLL-10 Trial.
3. 学会等名 63rd American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yuki Arakawa, Takashi Ishihara, Takako Miyamura, Takao Deguchi, Toshinori Hori, Masashi Sanada, Atsushi Manabe, Keizo Horibe
2. 発表標題 KMT2A 陽性乳児急性リンパ性白血病におけるフローサイトメトリーでの微小残存病変の検討、JPLSG MLL-10 試験より
3. 学会等名 第63回日本小児血液がん学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kentaro Ohki, Satoru Watanabe, Toshihiko Imamura, Masashi Sanada, Hiroaki Goto, Chitose Ogawa, Yasuhide Hayashi, Hidemi Toyoda
2. 発表標題 晩期再発小児B前駆細胞型急性リンパ芽球性白血病のRNAシーケンス解析；JPLSG R-08研究
3. 学会等名 第63回日本小児血液がん学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yuka Iijima, Tomomi Yamada, Toshinori Hori, Takashi Taga, Dai Nishijima, Eisuke Iwamoto, Masashi Sanada
2. 発表標題 小児ALLにおけるIG/TR再構築の特徴
3. 学会等名 第63回日本小児血液がん学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Naoyuki Miyagawa, Hiroaki Goto, Atsushi Kikuta, Yoshiyuki Kosaka, Masahiro Sekimizu, Hideki Nakayama, Kenichi Yoshimura, Yuka Iijima, Masashi Sanada, Chitose Ogawa
2. 発表標題 小児急性リンパ性白血病の再発患者に対するボルテゾミブを含む多剤併用化学療法の第II相試験（医師主導治験）
3. 学会等名 第63回日本小児血液がん学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Tomomi Yamada, Yuka Iijima, Takako Miyamura, Toshihiko Imamura, Toshinori Hori, Akiko Saito, Atsushi Manabe, Keizo Horibe, Daisuke Tomizawa, Masashi Sanada
2. 発表標題 ターゲットキャプチャシーケンスによる乳児白血病のクロナリティ分析
3. 学会等名 第63回日本小児血液がん学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 真田 昌
2. 発表標題 造血器腫瘍の臨床現場におけるパネルシーケンスの有用性
3. 学会等名 第60回日本リンパ網内系学会総会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 真田 昌
2. 発表標題 成人Ph陰性ALL診療におけるMRD測定の意義
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 真田 昌
2. 発表標題 小児AYA造血器腫瘍のゲノム医療
3. 学会等名 第58回日本癌治療学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 真田 昌
2. 発表標題 MRD monitoring in ALL treatment
3. 学会等名 第18回日本臨床腫瘍学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計3件

1. 著者名 真田昌（分担執筆）	4. 発行年 2021年
2. 出版社 中山書店	5. 総ページ数 344
3. 書名 小児白血病・リンパ腫 Strategy & Practice 「ゲノム医療の現状と展望」	

1. 著者名 真田昌	4. 発行年 2021年
2. 出版社 一般社団法人 日本血液学会	5. 総ページ数 1
3. 書名 臨床血液 「PCR-MRD」	

1. 著者名 宮脇 修一、中尾 真二、清井 仁、宮本 敏浩、真田 昌（分担執筆）	4. 発行年 2020年
2. 出版社 南江堂	5. 総ページ数 366
3. 書名 白血病治療マニュアル（改訂第4版）	

〔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
---------	---------