

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年6月13日現在

機関番号：82302

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2009～2011

課題番号：21390316

研究課題名（和文） 網羅的ゲノム・エピゲノム解析による小児固形腫瘍の分子機構解析と分子標的療法の開発

研究課題名（英文） Molecular analysis and development of targeting therapy in pediatric solid tumors by use of whole genomic and epigenomic resolution

研究代表者

林 泰秀 (HAYASHI YASUhide)

研究者番号：30238133

研究成果の概要（和文）：*ALK* 遺伝子の解析で神経芽腫(NB)では、部分欠損型 *ALK* も腫瘍化に関与することが示され、ユーイング肉腫では新規のミスセンス変異の4例は活性化変異であることが判明した。横紋筋肉腫 50 検体の解析では高頻度に *ALK* の高発現を確認した。IDH1/2 遺伝子の解析では NB を含め4種の腫瘍で変異が同定された。さらに次世代シーケンサーのエクソーム解析と *ALK* 経路に関連する遺伝子群の解析で新規異常を複数検出し、*ALK* 経路はNBの発症と進展に重要な役割を果しており、治療標的になりうることが示唆された。

研究成果の概要（英文）：Partial deficient *ALK* was found to be involved in tumorigenesis of neuroblastoma (NB), and novel activating mutations of *ALK* gene were found in Ewing Sarcoma. High expression of *ALK* gene was found in 50 cases with rhabdomyosarcoma. Aberrations of *ILD1* and 2 genes were found in 4 pediatric tumors including NB. Furthermore, exome analysis using next generation sequencer and analysis of *ALK* pathway-related genes revealed several new aberrations in NB, suggesting that *ALK* pathway plays an important role in the development and advance of neuroblastoma and could be molecular target for treatment.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	5,000,000	1,500,000	6,500,000
2010年度	4,200,000	1,260,000	5,460,000
2011年度	4,100,000	1,230,000	5,330,000
年度			
年度			
総計	13,300,000	3,990,000	17,290,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・小児科学

キーワード：小児腫瘍学

1. 研究開始当初の背景

(1)近年の治療の進歩により小児がんの治療成績は著しい向上がみられているが、予後不良な小児固形腫瘍も多く、さらなる治療成績の向上が望まれる。化学療法や幹細胞移植では治癒が期待できない症例に対して新たな治療法の開発が必須と考えられる。そのためには、腫瘍細胞のみを選択的に攻撃する分子標的薬の導入

が望まれるが、このような新規薬剤開発の基盤となる小児固形腫瘍の発症分子機構の研究は、その希少性から成人癌にくらべて著しく立ち遅れている。

(2)我々は、これまで小児固形腫瘍の分子病態の解明に取り組んできた。すなわち、小児難治性固形腫瘍の一つである神経芽腫において高頻度に欠失を伴う領域を 2q, 9p, 18q に同定し、

Caspase 8, *p16*, *DCC* が神経芽腫の候補癌抑制遺伝子であることを明らかにした。さらに神経芽腫で高頻度に欠失がみられる 1p35-36 領域の 35Mb の tiling BAC アレイを用いた詳細な欠失マップの作成を行うとともに、更に高密度マイクロアレイを用いた神経芽腫の発現プロファイル解析を行い、*API2*, *p19/INK4D*, *BAF60c*, *CRABP2* が神経芽腫の新規予後関連遺伝子であることを報告した。一方、横紋筋肉腫およびラブドイド腫瘍についても、それぞれ *MET*, *SNF5/INI1* と腫瘍化との関連を明らかにした。近年、ヒトゲノムに関する膨大な情報基盤の整備が進み、またゲノム解析技術が格段の進歩をとげつつあり、最先端のゲノム解析技術とゲノム情報を駆使して小児固形腫瘍の網羅的な分子レベルでの解明を試みる研究は重要である。我々は SNP アレイを用いて神経芽腫 200 例を検索し *ALK* 遺伝子の増幅領域をみい出し、さらにこの活性化変異が神経芽腫の進展に関与することをみだし報告した(Nature 455:971-974, 2008)。本研究の成果として、小児腫瘍の発症に関わる一群の分子の同定と腫瘍化におけるそれらの機能的役割が解明され、より効果的で副作用の少ない次世代の分子標的療法を開発するための分子遺伝学的基盤が構築されることが期待される。

2. 研究の目的

近年の分子生物学的解析技術の進歩により、従来の腫瘍細胞に生じている個々の異常を対象に研究を進めてゆく手法から、膨大な遺伝子情報を高速にかつ網羅的に解析する手法が開発され、様々ながんの研究に応用されている。またがん細胞ではエピゲノム異常が体系的に生じ、腫瘍の発症や進展に関与することが知られている。本年度までの研究で、我々は神経芽腫においては *ALK* 遺伝子の活性化変異をみだしている。本研究の目的は小児固形腫瘍に関わるこれまでの成果を踏まえ、小児の神経芽腫、横紋筋肉腫、ニューイング肉腫、肝芽腫およびラブドイド腫瘍について、発症や進展に関与する新規がん関連遺伝子を同定し、発症分子機構を明らかにし、それを手がかりとした新規分子標的療法の基盤を構築することである。

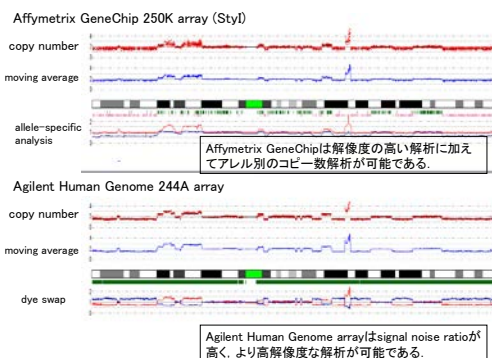
本研究では以下の如く、まず神経芽腫における *ALK* 遺伝子関連の詳細な解析を行い、さらにそれぞれの疾患の特有の標的遺伝子を同定し、次世代分子標的薬の創生のための小児固形腫瘍の分子基盤を構築する。

- 1) *ALK* の上流、下流のシグナルに関与する分子を明らかにする。
- 2) 神経芽腫以外の小児固形腫瘍で最新のゲノム解析技術である GeneChip を用いた網羅的ゲノム解析を行う。
- 3) MeDIP-on-CHIP とタイリングアレイを用いた網羅的メチル化解析を行う。

3. 研究の方法

① *ALK* 変異のみられた神経芽腫の細胞株に対して *ALK* 阻害薬、*Mek* 阻害薬、*PI3K* 阻害薬を用いて解析し、下流のシグナルに関与する分子を同定する。

② Affymetrix 社製 100K/500K GeneChip microarray を用いたゲノム異常の網羅的探索
 神経芽腫以外の腫瘍から抽出したゲノム DNA を適切な制限酵素で消化し、断端に共通のアダプターを付加した後、PCR により増幅する。PCR 産物の精製後に DNaseI 処理によりさらに断片化し、biotin ラベルをした後、GenChip 100K/500K アレイ上でハイブリダイゼーションを行う。我々が開発した CNAG/AsCNAR アルゴリズムを用いてデータを分析し、平均解像度 24kb~6kb でゲノム全域にわたる網羅的なゲノムコピー数の解析を行う(図)。Affymetrix 社製 array の解析でゲノム変異が silent な腫瘍に対してはさらに Agilent 社製 array でも同様の解析を行う。



③ 標的遺伝子の同定と遺伝子性状の解析
 解析した腫瘍におけるゲノムコピー数の変化のうちホモ欠失、LOH、UPD、gain および amplification の共通領域内に存在する有用な遺伝子(群)につき、real-time PCR を用いて発現解析を行う。また Heteroduplex mobility assay 法、直接塩基配列決定法による変異解析およびコロニーアッセイなどにより、腫瘍化との関連性のさらなる検証を行い、標的遺伝子の同定を試みる。

④ in vitro における造腫瘍性に関する検討
 さらに候補がん遺伝子として同定された遺伝子群ないし変異型遺伝子については、これらを NIH3T3 あるいは c-myc を発現させたラットの初代培養系にレトロウイルスを用いて遺伝子導入し、in vitro におけるコロニー形成能の解析、増殖速度の検討、さらにはヌードマウスにおける可植性の解析を行うことにより、それらの造腫瘍性について検討する。また、がん抑制遺伝子の候補については、目的の遺伝子の不活化を有する当該腫瘍由来

の細胞株にこれらの遺伝子を強制発現させることにより、造腫瘍能に及ぼす影響を解析する。機能的性状の知られた遺伝子については、該当する機能に従って、それらの機能に当該遺伝子変異が及ぼす効果を検討する。

4. 研究成果

我々はこれまで Affymetrix 社の SNP アレイを用いて神経芽腫200例の検索で遺伝子の増幅領域をみ出し、これが *ALK* 遺伝子であることを同定し、さらに *ALK* 遺伝子の活性化変異が神経芽腫の進展に関与することをみいだした。

(1)まず *ALK* の発現解析を行い、NB 細胞株 NB-1 では exon 2, 3 を欠失した部分欠失型転写産物を発現していることを見出した。NB-1 のこの部分欠損型転写産物はゲノム上の intron 1 から 4 の約 300kb のゲノムの欠失により生じていることが判明し、またアレイ解析によりこの欠失アレルが有意に増幅していることを見出された。部分欠失型 *ALK* は強い自己リン酸化能力をもち、NIH3T3 細胞を使った colony 形性能やマウスの移植実験でも強い造腫瘍性を示した。また、*ALK* 阻害剤により部分欠損型 *ALK* を発現する NB-1 では野生型 *ALK* を発現する細胞に比べて著しい増殖抑制が観察され、部分欠損型 *ALK* の活性化が NB-1 の悪性化に重要であると考えられた。部分欠損型 *ALK* も変異、転座、増幅の異常と同様に活性化をきたし、腫瘍化に関与することが示された。

(2)ユーイング肉腫(Ewing sarcoma family of tumors, ESFT) 99検体(細胞株17株、新鮮腫瘍82例)を用い、RT-PCRによる発現解析、DHPLC法、直接塩基配列決定法を用いた変異解析、SNP arrayによる*ALK*領域のゲノムコピー数の解析、NIH3T3細胞発現系を用いて、ESFTで検出された変異*ALK*の機能解析を行った。*ALK*の発現はRT-PCRを施行したESFT臨床検体 46例全例で確認された。*ALK*遺伝子の変異解析を行ったところ、新規のミスセンス変異が4例に認められた。その一部について機能解析を行ったところ、ウェスタンブロットにおける自己リン酸化の亢進、siRNAによる*ALK* knockdownでの細胞増殖の抑制、コロニーアッセイにおいて足場非依存性増殖、ヌードマウスアッセイにて腫瘍形成が観察された。また、*ALK*阻害剤の投与にて、*ALK*変異を持つESFT細胞株においても高い効果を認めた。神経芽腫のみでなく、一部ESFTにおいても*ALK*が関与することや治療の標的になることが示唆された。*ALK*の発現はESFT 46例全例で確認され、ESFTの中では極めて稀な鼻腔原発の2例にkinase domainの胚細胞変異(活性型)を確認した。

(3)横紋筋肉腫 50 検体(細胞株 8 株、新鮮腫瘍 42 例)の解析では、RT-PCRを施行した 29 検体中 17 検体(59%)で *ALK* の高発現を確認し、SNP アレイでは新鮮腫瘍 1 検体(胞巣型)で *ALK* 領域の高度増幅を検出した。*ALK* 阻害剤により一部細胞株で増殖抑制効果が認められた。*ALK* は横紋筋肉腫の発症・進展に関与している可能性が示唆された。

(4)Isocitrate dehydrogenase (IDH)はクエン酸回路の酵素で、脳腫瘍のゲノム解析により変異がみい出され、変異が悪性度の低い神経膠腫、急性骨髄性白血病(AML)でみられることが報告されている。平成 23 年度は、IDH1/2 変異の関与を、神経芽腫、横紋筋肉腫、ユーイング肉腫、悪性ラブドイド腫瘍、脳腫瘍などの新鮮腫瘍や細胞株 419 検体で解析を行った。神経芽腫の2例で 1 塩基挿入による frame shift (FS) 変異 (D143X)とミスセンス変異 (I154V)を見出し、PNET の1例で変異 (S389C)を検出した。また *IDH2*は1塩基欠失によるframeshift変異が横紋筋肉腫の細胞株にみられ、神経芽腫1例 (P23R)、ユーイング肉腫1例 (I142L)、神経膠芽腫1株 (V8A)にミスセンス変異が同定された。*IDH*変異の頻度は神経芽腫 132 例中3例(2.3%)、ユーイング肉腫 55 例中1例(1.8%)、PNET22 例中1例(4.5%)と低いが、一部の腫瘍の発症・進展に関与している可能性が示唆された。

(5)次世代シーケンサー(Illumina 社)を用いて、エクソーム解析と STAT3, AKT など *ALK* pathway に関連する遺伝子群の解析を行った。エクソーム解析には病期 4 の神経芽腫3例を、また *ALK* pathway の遺伝子解析には神経芽腫 80 例を検討し、新規異常を複数検出した。*ALK* pathway を阻害する低分子化合物、TAW684、2, 4-PDD(pyrimidinediamine derivative) および PF02341066 の神経芽腫 24 株とユーイング肉腫、横紋筋肉腫 16 株で IC50 値と細胞増殖速度を測定したところ、神経芽腫はユーイング肉腫、横紋筋肉腫と比べて比較的阻害剤の効果が高いことが判明した。*ALK* pathway は神経芽腫の発症に重要な役割をはたしており、治療標的になりうるということが示唆された。

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 39 件)

全て査読あり

1. Okubo J, Takita J, Chen Y, Oki K, Nishimura R, Kato M, Sanada M, Hiwatari M, Hayashi Y, Igarashi T, Ogawa S. Aberrant activation of *ALK* kinase by a novel truncated form *ALK* protein in neuroblastoma. *Oncogene* (in press)

- DOI:10.1038/onc.2011.616.
2. Takita J, Yoshida K, Sanada M, Nishimura R, Okubo J, Motomura A, Hiwatari M, Oki K, Igarashi T, Hayashi Y, Ogawa S. Novel splicing factor mutations in juvenile myelomonocytic leukemia. *Leukemia*. (in press)
DOI: 10.1038/onc.2011.616.
 3. Sano H, Shimada A, Taki T, Murata C, Park MJ, Sotomatsu M, Tabuchi K, Tawa A, Kobayashi R, Horibe K, Tsuchida M, Hanada R, Tsukimoto I, Hayashi Y. RAS mutations are frequent in FAB type M4 and M5 of acute myeloid leukemia, and related to late relapse: a study of the Japanese Childhood AML Cooperative Study Group. *Int J Hematol* 95 : 509–515, 2012
DOI: 10.1007/s12185-012-1033-x
 4. Yokoyama T, Toki T, Aoki Y, Kanezaki R, Park MJ, Kanno Y, Takahara T, Yamazaki Y, Ito E, Hayashi Y, Nakamura T. Identification of TRIB1 R107L gain-of-function mutation in human acute megakaryocytic leukemia. *Blood* 119 : 2608–2611, 2012
DOI: 10.1182/blood-2010-12-324806
 5. Shiba N, Hasegawa D, Park MJ, Murata C, Matsubara A, Ogawa C, Manabe A, Arakawa H, Ogawa S, Hayashi Y. *CBL* mutation in chronic myelomonocytic leukemia secondary to familial platelet disorder with propensity to develop acute myeloid leukemia. *Blood* 119 : 2612–2614, 2012
DOI: 10.1182/blood-2011-02-333435
 6. Inukai T, Kiyokawa N, Campana D, Coustan-Smith E, Kikuchi A, Kobayashi M, Takahashi H, Koh K, Manabe A, Kumagai M, Ikuta K, Hayashi Y, Tsuchida M, Sugita K, Ohara A. Clinical significance of early T-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia: Results of the Tokyo Children's Cancer Study Group Study L99-15. *Brit J Haematol* 156 : 358–365, 2012
DOI: 10.1111/j.1365-2141.2011.08955.x
 7. Shiba N, Taki T, Park MJ, Shimada A, Sotomatsu M, Adachi S, Tawa A, Horibe K, Tsuchida M, Hanada R, Tsukimoto I, Arakawa H, Hayashi Y. DNMT3A mutations are rare in childhood acute myeloid leukaemia, myelodysplastic syndromes and juvenile myelomonocytic leukaemia. *Br J Haematol* 156 : 413–414, 2012
DOI: 10.1111/j.1365-2141.2011.08879.x
 8. Shiba N, Park MJ, Taki T, Takita J, Hiwatari M, Kanazawa T, Sotomatsu M, Ishii E, Arakawa H, Ogawa S, Hayashi Y. *CBL* mutations in infant acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol* 156 : 672–674, 2012
DOI: 10.1111/j.1365-2141.2011.08900.x
 9. Takita J, Chen Y, Okubo J, Sanada M, Adachi M, Ohki K, Nishimura R, Hanada R, Igarashi T, Hayashi Y, Ogawa S. Aberrations of NEGR1 on 1p31 and MYEOV on 11q13 in neuroblastoma. *Cancer Sci* 102 : 1645–1650, 2011
DOI: 10.1111/j.1349-7006.2011.01995.x
 10. Shiba N, Taki T, Park MJ, Nagasawa M, Kanazawa T, Takita J, Ohnishi H, Sotomatsu M, Arakawa H, Hayashi Y. *CBL* mutation in childhood therapy-related leukemia. *Leukemia* 25 : 1356–1358, 2011
DOI: 10.1038/leu.2011.75
 11. Sekimizu M, Sunami S, Nakazawa A, Hayashi Y, Okimoto Y, Saito AM, Horibe K, Tsurusawa M, Mori T. Chromosome abnormalities in advanced stage T-cell lymphoblastic lymphoma of children and adolescents: a report from Japanese Paediatric Leukaemia/Lymphoma Study Group (JPLSG) and review of the literature. *Br J Haematol*. 154 : 612–617, 2011
DOI: 10.1111/j.1365-2141.2011.08788.x
 12. Oki K, Takita J, Hiwatari M, Nishimura R, Sanada M, Okubo J, Adachi M, Sotomatsu M, Kikuchi A, Igarashi T, Hayashi Y, Ogawa S. IDH1 and IDH2 mutations are rare in pediatric myeloid malignancies. *Leukemia* 25 : 382–384, 2011
DOI: 10.1038/leu.2010.307
 13. Ogawa S, Takita J, Sanada M, Hayashi Y. Oncogenic mutations of ALK in neuroblastoma. *Cancer Science* 102 : 302–308, 2011
DOI: 10.1111/j.1349-7006.2010.01825.x
 14. Kawamura M, Kaku H, Ito T, Funata N, Taki T, Shimada A, Hayashi Y. FLT3-internal tandem duplication, CD56 expression, and obstructive jaundice due to granulocytic sarcoma at relapse in a pediatric patient with t(8;21) acute myeloid leukemia. *Cancer Genet Cytogenet* 203 : 292–296, 2010
DOI:org/10.1016/j.cancergencyto.2010.07.130
 15. Seki M, Kimura H, Mori A, Shimada A, Yamada Y, Maruyama K, Hayashi Y, Agematsu K, Morio T, Yachie A, Kato M. Prominent eosinophilia but less eosinophil activation in a patient with Omenn syndrome. *Pediatr Int* 52 : e196–199, 2010
DOI:10.1111/j.1442-200X.2010.03135.x

16. Taketani T, Taki T, Nakamura T, Kobayashi Y, Ito E, Fukuda S, Yamaguchi S, Hayashi Y. High frequencies of simultaneous FLT3-ITD, WT1 and KIT mutations in hematological malignancies with NUP98-fusion genes. *Leukemia* 24 : 1975-1977, 2010
DOI:10.1038/leu.2010.207
17. Shiba N, Kanazawa T, Park MJ, Okuno H, Tamura K, Tsukada S, Hayashi Y, Arakawa H. NOTCH1 mutation in a female with myeloid/NK cell precursor acute leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 55 : 1406-1409, 2010
DOI:10.1002/pbc.22758
18. Kanezaki R, Toki T, Terui K, Xu G, Wang R, Shimada A, Hama A, Kanegane H, Kawakami K, Endo M, Hasegawa D, Kogawa K, Adachi S, Ikeda Y, Iwamoto S, Taga T, Kosaka Y, Kojima S, Hayashi Y, Ito E. Down syndrome and GATA1 mutations in transient abnormal myeloproliferative disorder: mutation classes correlate with progression to myeloid leukemia. *Blood* 116 : 4631-4638, 2010
DOI:10.1182/blood-2010-05-282426
19. Minobe K, Ono R, Matsumine A, Shibata-Minoshima F, Izawa K, Oki T, Kitaura J, Iino T, Takita J, Iwamoto S, Hori H, Komada Y, Uchida A, Hayashi Y, Kitamura T, Nosaka T. Expression of ADAMTS4 in Ewing's sarcoma. *Int J Oncol* 37 : 569-581, 2010
DOI:10.3892/ijo_00000706
20. Mizushima Y, Taki T, Shimada A, Yui Y, 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
DOI:10.1007/s12185-010-0585-x
21. Komeno Y, Kitaura J, Watanabe-Okochi N, Kato N, Oki T, Nakahara F, Harada Y, Harada H, Shinkura R, Nagaoka H, Hayashi Y, Honjo T, Kitamura T. AID-induced T-lymphoma or B-leukemia/lymphoma in a mouse BMT model. *Leukemia* 24 : 1018-1024, 2010
doi:10.1038/leu.2010.40
22. Tsuchida M, Ohara A, Manabe A, Kumagai M, Shimada H, Kikuchi A, Mori T, Saito M, Akiyama M, Fukushima T, Koike K, Shiobara M, Ogawa C, Kanazawa T, Noguchi Y, Oota S, Okimoto Y, Yabe H, Kajiwara M, Tomizawa D, Ko K, Sugita K, Kaneko T, Maeda M, Inukai T, Goto H, Takahashi H, Isoyama K, Hayashi Y, Hosoya R, Hanada R; Tokyo Children's Cancer Study Group. Long-term results of Tokyo Children's Cancer Study Group trials for childhood acute lymphoblastic leukemia, 1984-1999. *Leukemia* 24 : 383-396, 2010
DOI:10.1038/leu.2009.260
23. Shiba N, Kato M, Park MJ, Sanada M, Ito E, Fukushima K, Sako M, Arakawa H, Ogawa S, Hayashi Y. CBL mutations in juvenile myelomonocytic leukemia and pediatric myelodysplastic syndrome. *Leukemia* 24 : 1090-1092, 2010
DOI:10.1038/leu.2010.49
24. Ono R, Kumagai H, Nakajima H, Hishiya A, Taki T, Horikawa K, Takatsu K, Satoh T, Hayashi Y, Kitamura T, Nosaka T. Mixed-lineage-leukemia (MLL) fusion protein collaborates with Ras to induce acute leukemia through aberrant Hox expression and Raf activation. *Leukemia* 23 : 2197-2209, 2009
DOI:10.1038/leu.2009.177
25. Kuroiwa M, Sakamoto J, Shimada A, Suzuki N, Hirato J, Park MJ, Sotomatsu M, Hayashi Y. Manifestation of alveolar rhabdomyosarcoma as primary cutaneous lesions in a neonate with Beckwith-Wiedemann syndrome. *J Pediatr Surg*. 44 : 31-35, 2009.
DOI:10.1016/j.jpedsurg.2008.12.010
26. Kurosawa H, Okuya M, Matsushita T, Kubota T, Endoh K, Kuwashima S, Hagsawa S, Sato Y, Fukushima K, Sugita K, Okada Y, Park MJ, Hayashi Y, Arisaka O. JAK2V617F mutation-positive childhood essential thrombocythemia associated with cerebral venous sinus thrombosis. *J Pediatr Hematol Oncol*. 31 : 678-680, 2009
DOI:10.1097/MPH.0b013e3181b1ec9e
27. Sanada M, Suzuki T, Shih LY, Otsu M, Kato M, Yamazaki S, Tamura A, Honda H, Sakata-Yanagimoto M, Kumano K, Oda H, Yamagata T, Takita J, Gotoh N, Nakazaki K, Kawamata N, Onodera M, Nobuyoshi M, Hayashi Y, Harada H, Kurokawa M, Chiba S, Mori H, Ozawa K, Omine M, Hirai H, Nakauchi H, Koeffler HP, Ogawa S. Gain-of-function of mutated C-CBL tumour suppressor in myeloid neoplasms. *Nature*. 460 : 904-908, 2009
DOI:10.1038/nature08240
28. Takita J, Motomura A, Koh K, Ida K, Taki

- T, Hayashi Y, Igarashi T. Acute megakaryoblastic leukemia in a child with the MLL-AF4 fusion gene. *Eur J Haematol.* 83 : 149-153, 2009
DOI:10.1111/j.1600-0609.2009.01275.x
29. Kato M, Sanada M, Kato I, Sato Y, Takita J, Takeuchi K, Niwa A, Chen Y, Nakazaki K, Nomoto J, Asakura Y, Muto S, Tamura A, Iio M, Akatsuka Y, Hayashi Y, Mori H, Igarashi T, Kurokawa M, Chiba S, Mori S, Ishikawa Y, Okamoto K, Tobinai K, Nakagama H, Nakahata T, Yoshino T, Kobayashi Y, Ogawa S. Frequent inactivation of A20 in B-cell lymphomas. *Nature.* 459 : 712-716, 2009
DOI:10.1038/nature07969
30. 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 NSD family genes. *Cancer Genet Cytogenet.* 190 : 108-112, 2009
DOI:10.1016/j.cancergencyto.2008.12.008
31. Watanabe-Okochi N, Oki T, Komeno Y, Kato N, Yuji K, Ono R, Harada Y, Harada H, Hayashi Y, Nakajima H, Nosaka T, Kitaura J, Kitamura T. Possible involvement of RasGRP4 in leukemogenesis. *Int J Hematol.* 89 : 470-481, 2009
DOI:10.1007/s12185-009-0299-0
32. Mizoguchi Y, Fujita N, Taki T, Hayashi Y, Hamamoto K. Juvenile myelomonocytic leukemia with t(7;11)(p15;p15) and NUP98-HOXA11 fusion. *Am J Hematol.* 84 : 295-297. 2009
DOI:10.1002/ajh.21373
33. Park MJ, 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 leukaemia and T cell non-Hodgkin lymphoma. *Brit J Haematol* 145:198-206, 2009
DOI:10.1111/j.1365-2141.2009.07607.x
34. Jo A, Tsukimoto I, Ishii E, Asou N, Mitani S, Shimada A, Igarashi T, Hayashi Y, Ichikawa H. Age-associated difference in gene expression of pediatric acute myelomonocytic lineage leukemia (FAB M4 and M5 subtypes) and its correlation with prognosis. *Brit J Haematology* 144: 917-929, 2009
DOI:10.1111/j.1365-2141.2008.07531.x
35. Kitoh T, Taki T, Hayashi Y, Nakamura K, Irino T, Osaka M. Transient abnormal myelopoiesis in a Down syndrome newborn

followed by acute myeloid leukemia: identification of the same chromosomal abnormality in both stages. *Cancer Genet Cytogenet.* 188:99-102, 2009
DOI:10.1016/j.cancergencyto.2008.08.011

[学会発表](計 185 件)

- 1) 滝田順子, 西村 力, 安達正時, 大木健太郎, 大久保 淳, 樋渡光輝, 真田 昌, 林泰秀, 小川誠司, 五十嵐 隆. 革新的ゲノム解析技術を用いた難治性小児固形腫瘍における発症分子機構の解明. 第 114 回日本小児科学会学術集会, 東京, 2011.8.12
- 2) 安達正時, 滝田順子, 西村 力, 真田 昌, 樋渡光輝, 大木健太郎, 大久保 淳, 林泰秀, 五十嵐 隆, 小川誠司. 神経芽腫における全エクソン領域のシーケンス解析. 第 114 回日本小児科学会学術集会, 東京, 2011.8.12
- 3) 大久保 淳, 滝田順子, 大木健太郎, 西村明, 安達正時, 加藤元博, 真田 昌, 林泰秀, 小川誠司, 五十嵐 隆. 神経芽腫における部分欠損型 ALK の造腫瘍性に関する検討. 第 114 回日本小児科学会学術集会, 東京, 2011.8.14
- 4) 大久保 淳, 滝田順子, 大木健太郎, 西村力, 安達正時, 真田 昌, 加藤啓輔, 林泰秀, 小川誠司, 五十嵐 隆. 高密度 SNP アレイを用いた胸膜肺芽腫における網羅的ゲノム解析. 第 114 回日本小児科学会学術集会, 東京, 2011.8.14
- 5) 大木健太郎, 滝田順子, 樋渡光輝, 西村力, 大久保淳, 安達正時, 外松学, 林泰秀, 小川誠司, 五十嵐隆. 小児悪性腫瘍における Isocitrate dehydrogenase 1/2 の変異解析. 第 114 回日本小児科学会学術集会, 東京, 2011.8.14
- 6) 大久保淳, 大木健太郎, 滝田順子, 樋渡光輝, 西村 力, 真田 昌, 五十嵐隆, 林泰秀, 小川誠司. 小児固形腫瘍における IDH 変異の解析. 第 70 回日本癌学会学術総会, 名古屋, 2011.10.3
- 7) 小川誠司, 加藤元博, 林泰秀. TAM における遺伝学的基盤探索. 第 114 回日本小児科学会学術集会, 東京, 2011.8.12
- 8) 柴 徳生, 滝 智彦, 朴明子, 加藤元博, 滝田順子, 金澤 崇, 外松学, 長澤正之, 荒川浩一, 林泰秀. 治療関連白血病と乳児白血病における CBL 遺伝子変異の解析. 第 114 回日本小児科学会学術集会, 東京, 2011.8.13
- 9) 福島 敬, 南木 融, 清河信敬, 康 勝好, 真部 淳, 菊地 陽, 熊谷昌明, 林泰秀, 土田昌宏, 小原 明. TCCSG 登録例における小児 ALL 関連キメラ遺伝子発現量の推移について. 第 114 回日本小児科学会学術集会, 東京, 2011.8.13

- 10) 清河信敬, 山田浩之, 康 勝好, 福島 敬, 真部 淳, 菊地 陽, 熊谷昌明, 小原 明, 林泰秀, 土田昌宏. 10 カラーフローサイトメトリ解析による小児白血病のマーカー診断. 第114回日本小児科学会学術集会, 東京, 2011.8.13
- 11) 樋渡光輝, 滝田順子, 真田 昌, 西村 力, 大久保淳, 井田孔明, 外松学, 菊地 陽, 五十嵐隆, 林泰秀, 小川誠司. 乳児白血病におけるIDH1/2 遺伝子の変異解析. 第70回日本癌学会学術総会, 名古屋, 2011.10.3
- 12) 清河信敬, 飯島一智, 加藤元博, 福島 敬, 康 勝好, 真部 淳, 菊地 陽, 熊谷昌明, 藤本純一郎, 林泰秀, 小原 明. MLL 関連キメラが検出されない CD10 陰性 ALL のマーカーと発現遺伝子の特徴. 第70回日本癌学会学術総会, 名古屋, 2011.10.3
- 13) 西村 力, 滝田順子, 吉田健一, 白石友一, 川幡亮一郎, 永田安伸, 大久保淳, 真田昌, 五十嵐隆, 林泰秀, 宮野 悟, 小川誠司. 次世代シーケンサーによる神経芽腫のエクソーム解析. 第70回日本癌学会学術総会, 名古屋, 2011.10.4
- 14) 朴明子, 清河信敬, 小田 慈, 真部 淳, 小原 明, 花田良二, 土田昌宏, 小川誠司, 堀部敬三, 林泰秀. 小児 T 細胞性急性リンパ性白血病における LEF1 遺伝子の異常と臨床像について. 第70回日本癌学会学術総会, 名古屋, 2011.10.4
- 15) Hiwatari M, Ohki K, Takita J, Nishimura R, Sanada M, Okubo J, Sotomatsu M, Kikuchi A, Igarashi T, Hayashi Y, Ogawa S. Mutation analysis for IDH1 and IDH2 in infantile leukemia. 第73回日本血液学会学術集会, 名古屋, 2011.10.14
- 16) Shiba N, Hasegawa D, Park MJ, Murata C, Matsubara A, Ogawa C, Manabe A, Arakawa H, Ogawa S, Hayashi Y. CBL mutation in CMML secondary to familial platelet disorder with propensity to develop AML. 第73回日本血液学会学術集会, 名古屋, 2011.10.15
- 17) Inukai T, Kiyokawa N, Ohara A, Takahashi H, Koh K, Manabe A, Kumagai M, Ikuta K, Hayashi Y, Tsuchida M, Campana D, Sugita K. Clinical significance of ETP-ALL in childhood T-ALL; the TCCSG L99-15 study. 第73回日本血液学会学術集会, 名古屋, 2011.10.15
- 18) Kiyokawa N, Iijima K, Inukai T, Takahashi H, Fukushima T, Koh Y, Sugita K, Manabe A, Kikuchi A, Kumagai M, Ohara A, Fujimoto J, Hayashi Y. Molecular characteristics of early T-cell precursor (ETP) ALL and T-ALL treated in TCCSG trials. 第73回日本血液学会学術集会, 名古屋, 2011.10.15
- 19) Toki T, Kobayashi E, Kanezaki R, Wang R, Terui K, Kanegane H, Maeda M, Koike T, Endo M, Adachi S, Hayashi Y, Shimizu R, Yamamoto M, Ito E. Novel GATA1 mutants with internal deletions in transient abnormal myelopoiesis in down syndrome. 第73回日本血液学会学術集会, 名古屋, 2011.10.15
- 20) Yoshida K, Toki T, Park MJ, Nagata Y, Wang R, Shiraishi Y, Sanada M, Nagasaki M, Miyano S, kanegane H, Kawakami K, Kato K, Hayashi Y, Ito E, Ogawa S. Whole exome analysis of transient abnormal myelopoiesis and acute megakaryocytic leukemia with Down syndrome. 第73回日本血液学会学術集会, 名古屋, 2011.10.15
- 21) Motomura A, Oki K, Takita J, Nishimura R, Okubo J, Hiwatari M, Sanada M, Igarashi T, Hayashi Y, Ogawa S. Aberrations of DNMT3A in pediatric myeloid malignancies. 第73回日本血液学会学術集会, 名古屋, 2011.10.15
- 22) Park MJ, Kiyokawa N, Oda M, Manabe A, Hara J, Ohara A, Hanada R, Tsuchida M, Ogawa S, Horibe K, Hayashi Y. The clinical significance of LEF1 mutation in childhood acute lymphoblastic leukemia. 第73回日本血液学会学術集会, 名古屋, 2011.10.15
- 23) 大木健太郎, 大喜多肇, 小林健一郎, 清河信敬, 朴明子, 新井 心, 外松学, 柴 徳生, 福島 敬, 康 勝好, 花田良二, 真部 淳, 菊地 陽, 小原 明, 土田昌宏, 林泰秀. TCCSG 小児 B 前駆細胞型急性リンパ性白血病における *CRLF2* と *IKZF1* の解析. 第53回日本小児血液・がん学会学術集会, 前橋, 2011.11.27
- 24) 花田 勇, 照井君典, 土岐 力, 工藤 耕, 佐藤知彦, 神尾卓哉, 佐々木伸也, 高橋良博, 林泰秀, 杉田完爾, 小島勢二, 小池健一, 小阪嘉之, 小林正夫, 伊藤悦朗. ダウン症候群関連 ALL の発症における JAK2、および *CRLF2* 遺伝子異常の解析. 第53回日本小児血液・がん学会学術集会, 前橋, 2011.11.27
- 25) 柴 徳生, 朴明子, 村田知里, 嶋田 明, 滝智彦, 外松学, 田渕 健, 足立壮一, 多和昭雄, 堀部敬三, 土田昌宏, 花田良二, 月本一郎, 荒川浩一, 林泰秀. 小児急性白血病における DNMT3A 遺伝子変異の解析. 第53回日本小児血液・がん学会学術集会, 前橋, 2011.11.25
- 26) 柴 徳生, 朴明子, 村田知里, 嶋田 明, 滝智彦, 外松学, 田渕 健, 足立壮一, 多和昭雄, 堀部敬三, 土田昌宏, 花田良二, 月本一郎, 荒川浩一, 林泰秀. 小児急性骨髄性白血病における *NUP98-NSD* 転座の解析. 第53回日本小児血液・がん学会学術集会, 前橋, 2011.11.25

- 27) 竹谷 健, 滝 智彦, 日向瑞貴, 安部真理子, 福田誠司, 山口清次, 林泰秀. 染色体11p15 異常を有する造血器腫瘍における遺伝子変異と臨床像の関連. 第 53 回日本小児血液・がん学会学術集会, 前橋, 2011.11.25
- 28) 飯島一智, 清河信敬, 小林健一郎, 大喜多肇, 山田浩之, 三春昌嗣, 森 鉄也, 福島敬, 南木 融, 斎藤正博, 康 勝好, 真部 淳, 菊地 陽, 熊谷昌明, 藤本純一郎, 林泰秀, 土田昌宏, 小原 明. 東京小児がんグループ(TCCSG)ALL 治療研究登録症例の網羅的遺伝子発現解析. 第 53 回日本小児血液・がん学会学術集会, 前橋, 2011.11.25
- 29) 小林健一郎, 福島 敬, 南木 融, 清河信敬, 三春昌嗣, 山田浩之, 飯島一智, 大喜多肇, 森 鉄也, 熊谷昌明, 藤本純一郎, 斎藤正博, 康 勝好, 真部 淳, 菊地 陽, 林泰秀, 土田昌宏, 小原 明. TCCSG ALL 登録症例の細胞抗原とキメラ遺伝子との関連性についての検討. 第 53 回日本小児血液・がん学会学術集会, 前橋, 2011.11.25
- 30) 朴明子, 清河信敬, 小田 慈, 真部 淳, 原純一, 小原 明, 花田良二, 土田昌宏, 小川誠司, 堀部敬三, 林泰秀. T 細胞型小児急性リンパ性白血病における遺伝子異常の解析. 第 53 回日本小児血液・がん学会学術集会, 前橋, 2011.11.25
- 31) 堤 修一, 王 凌華, 朴明子, 照井君典, 佐々木伸也, 伊藤悦朗, 林泰秀, 油谷浩幸. MLL 再構成陽性の小児急性リンパ性白血病のエクソーム解析. 第 53 回日本小児血液・がん学会学術集会, 前橋, 2011.11.25
- 32) 樋渡光輝, 大木健太郎, 滝田順子, 西村力, 真田 昌, 大久保淳, 外松学, 菊地 陽, 五十嵐隆, 林泰秀, 小川誠司. 乳児白血病における *IDH1* および *IDH2* 遺伝子の解析. 第 53 回日本小児血液・がん学会学術集会, 前橋, 2011.11.25
- 33) 吉田健一, 土岐 力, 朴明子, 永田安伸, 王 汝南, 白石友一, 真田 昌, 昆 彩菜, 佐藤亜依子, 長崎正朗, 宮野 悟, 金兼弘和, 川上 清, 加藤剛二, 小島勢二, 林泰秀, 伊藤悦朗, 小川誠司. ダウン症候群に合併した一過性骨髄増殖症(TAM)および急性巨核芽球性白血病(AMKL)の全エクソシーケンス. 第 53 回日本小児血液・がん学会学術集会, 前橋, 2011.11.25
- 34) 西村 力, 滝田順子, 吉田健一, 白石友一, 川幡亮一郎, 永田安伸, 大久保淳, 真田 昌, 林泰秀, 五十嵐隆, 宮野 悟, 小川誠司. 次世代シーケンサによる神経芽腫のエクソーム解析. 第 53 回日本小児血液・がん学会学術集会, 前橋, 2011.11.26
- 35) 清河信敬, 林泰秀, 小原 明. Gene expression profiles of early T-cell precursor (ETP-) ALL and T-ALL treated in TCCSG trials. 第 53 回日本小児血液・がん学会学術集会, 前橋, 2011.11.27
- 36) 福島 敬, 南木 融, 清河信敬, 小林千恵, 福島紘子, Mahmoud Shaza, 康 勝好, 菊地 陽, 真部 淳, 熊谷昌明, 土田昌宏, 林泰秀, 小原 明. 小児 ALL 関連キメラ遺伝子発現量の抹消血中推移と既知リスク因子との関連について. 第 53 回日本小児血液・がん学会学術集会, 前橋, 2011.11.27
- 37) 若井公子, 大木健太郎, 朴明子, 外松学, 林泰秀. 小児固形腫瘍組織における I 型インスリン様増殖因子受容体(IGF-1R). 第 53 回日本小児血液・がん学会学術集会, 前橋, 2011.11.27
- 38) 川村眞智子, 賀来秀文, 小野敏明, 田淵健, 荒木 聡, 滝 智彦, 林泰秀. t(9;17)(p24;q23)を伴う JAK2 遺伝子関連急性リンパ性白血病の遺伝子解析. 第 53 回日本小児血液・がん学会学術集会, 前橋, 2011.11.27
- 39) 奥野はるな, 金澤 崇, 柴 徳生, 朴明子, 外松学, 神谷尚宏, 小川千登世, 林泰秀, 荒川浩一. 再発後に MLL-AF4 陽性となった BCP-ALL の一例. 第 53 回日本小児血液・がん学会学術集会, 前橋, 2011.11.27
- 40) 大久保淳, 大木健太郎, 滝田順子, 樋渡光輝, 西村 力, 真田 昌, 佐藤香織, 五十嵐香織, 林泰秀, 曾我朋義, 小川誠司, 五十嵐隆. 小児固形腫瘍における *IDH1/2* 変異の解析. 第 53 回日本小児血液・がん学会学術集会, 前橋, 2011.11.27
- 41) 新井 心, 朴明子, 大木健太郎, 外松学, 土岐文彰, 山本英輝, 西 明, 鈴木則夫, 畠山信逸, 中村和人, 平戸純子, 林泰秀. ASPL-TFE3 キメラ遺伝子にて診断確定を得た腫瘍発 alveolar soft part sarcoma の一例. 第 53 回日本小児血液・がん学会学術集会, 前橋, 2011.11.27
- 42) Shiba N, Taki T, Park M, Murata C, Oki K, Ichikawa H, Shimada A, Kanazawa T, Sotomatsu M, Tabuchi K, Adachi S, Tawa A, Horibe K, Tsuchida M, Hanada R, Tsukimoto I, Arakawa H, Hayashi Y. *NUP98-NSD1* fusion gene is strongly associated with a poor prognosis in pediatric acute myeloid leukemia: a study of the Japanese Childhood AML99 Cooperative Study Group. 53rd Annual Meeting of the American Society of Hematology, San Diego, December 9-13, 2011
- 43) Taketani T, Taki T, Fukuda S, Hyuga M, Onishi C, Yamaguchi S, Hayashi Y. The Concurrent mutations in hematological malignancies with *NUP98*-fusion genes are associated with clinical prognosis. 53rd Annual Meeting of the American Society of

- Hematology, San Diego, December 9-13, 2011
- 44) Hanada I, Terui K, Toki T, Kudo K, Sato T, Kamio T, Sasaki S, Takahashi Y, Hayashi Y, Sugita K, Kojima S, Koike K, Kosaka Y, Kobayashi M, Ito E. JAK2 mutations and CRLF2 rearrangements in down syndrome associated acute lymphoblastic leukemia in Japan. 53rd Annual Meeting of the American Society of Hematology, San Diego, December 9-13, 2011
 - 45) Shimada A, Tomizawa D, Kinoshita A, Hamamoto K, Tsukimoto I, Ogawa A, Taga T, Imamura T, Tawa A, Horibe K, Taki T, Hayashi Y, Adachi S. Heterogeneity in infants with acute myeloid leukemia : retrospective analysis of a Japanese nationwide survey. 53rd Annual Meeting of the American Society of Hematology, San Diego, December 9-13, 2011
 - 46) Toki T, Kobayashi E, Kanazaki R, Wang RN, Terui K, Kanegane H, Maeda M, Endo M, Mizuochi T, Adach S, Hayashi Y, Shimizu R, Yamamoto M, Ito E. GATA1 mutants lacking Rb-binding motif observed in transient abnormal myelopoiesis in down syndrome. 53rd Annual Meeting of the American Society of Hematology, San Diego, December 9-13, 2011
 - 47) 大木健太郎, 朴明子, 外松学, 林泰秀. 再発後に MLL-AF4 陽性となった B 前駆型急性リンパ性白血病の1例. 日本血液学会第167 回例会, 東京, 2012.3.3
 - 48) Takita J, Nishimura R, Sanada M, Ohki K, Motohiro K, Chen YY, Kanegane H, Okita H, Fujimoto J, Kikuchi A, Igarashi T, Hayashi Y, Ogawa S. ALK gene aberrations in pediatric solid tumors. The 6th Congress of Asian Society for Pediatric Research & 51st Annual Meeting of Taiwan Pediatric Association, Taipei, Taiwan, 2010.4.15.
 - 49) Nishimura R, Takita J, Ohki K, Kato M, Chen YY, Sanada M, Kikuchi A, Igarashi T, Hayashi Y, Ogawa S. High resolution copy number analysis of Ewing sarcoma family of tumors using high-density SNP-genotyping microarrays. The 6th Congress of Asian Society for Pediatric Research & 51st Annual Meeting of Taiwan Pediatric Association, Taipei, Taiwan, 2010.4.15.
 - 50) 朴明子, 加藤元博, 清河信敬, 滝田順子, 真田 昌, 小川誠司, 林泰秀. 小児 T 細胞性急性リンパ性白血病における網羅的ゲノム解析. 第 113 回日本小児科学会学術集会, 岩手, 2010.4.24.
 - 51) 柴 徳生, 加藤元博, 朴明子, 真田 昌, 金澤 崇, 黒澤秀光, 伊藤悦朗, 荒川浩一, 小川誠司, 林泰秀. 若年性骨髄単球性白血病における CBL 遺伝子の解析. 第 113 回日本小児科学会学術集会, 岩手, 2010.4.24.
 - 52) 滝田順子, 西村 力, 大木健太郎, 金兼弘和, 大喜多肇, 藤本純一郎, 菊地 陽, 林泰秀, 五十嵐隆, 小川誠司. Ewing/PNET family における ALK 遺伝子の解析. 第 113 回日本小児科学会学術集会, 岩手, 2010.4.24.
 - 53) 大木健太郎, 滝田順子, 西村 力, 加藤元博, 陳 玉彦, 真田 昌, 菊地 陽, 林泰秀, 五十嵐隆, 小川誠司. 神経芽腫における部分欠損型 ALK の活性化. 第 113 回日本小児科学会学術集会, 岩手, 2010.4.24.
 - 54) 大久保淳, 滝田順子, 西村 力, 大木健太郎, 加藤元博, 真田 昌, 加藤啓輔, 菊地陽, 林泰秀, 小川誠司, 五十嵐隆. 小児固形腫瘍における ALK 阻害剤の効果に関する検討. 第 113 回日本小児科学会学術集会, 岩手, 2010.4.24.
 - 55) 林泰秀. 小児白血病の発症, 進展の分子遺伝学. 113 回日本小児科学会学術集会 (シンポジウム), 岩手, 2010.4.25.
 - 56) 西村力, 滝田順子, 真田昌, 大久保淳, 大木健太郎, 加藤元博, 五十嵐隆, 林泰秀, 小川誠司. 難治性小児固形腫瘍における ALK 変異と臨床応用. 第 7 回北関東小児がんセミナー, 高崎, 2010.5.15.
 - 57) Okubo J, Takita J, Nishimura R, Okii K, Kato M, Chen Y, Sanada M, Kikuchi A, Igarashi T, Hayashi Y, Ogawa S. Aberrant activation of ALK kinase by a short form ALK protein in neuroblastoma. Advances in Neuroblastoma Research, Stockholm, Sweden, 2010.6.21-24.
 - 58) Takita J, Okubo J, Nishimura R, Okii K, Uchisaka N, Chen Y, Sanada M, Kikuchi A, Igarashi T, Hayashi Y, Ogawa S. Effects of selective ALK inhibitors to neuroblastoma. Advances in Neuroblastoma Research, Stockholm, Sweden, 2010.6.21-24.
 - 59) 樋渡光輝, 滝田順子, 大久保淳, 西村力, 大木健太郎, 内坂直樹, 安達正時, 真田 昌, 加藤啓輔, 五十嵐隆, 林泰秀, 小川誠司. 小児固形腫瘍における ALK 阻害剤を用いた抗腫瘍効果の検討. 第 69 回日本癌学会学術総会, 大阪, 2010.9.22.
 - 60) 大久保淳, 滝田順子, 大木健太郎, 西村力, 内坂直樹, 安達正時, 真田 昌, 加藤啓輔, 林泰秀, 五十嵐隆, 小川誠司. 胸膜肺芽腫における網羅的ゲノム解析. 第 69 回日本癌学会学術総会, 大阪, 2010.9.23.
 - 61) 滝田順子, 西村 力, 大木健太郎, 樋渡

- 光輝, 大久保淳, 内坂直紀, 真田 昌, 大喜多肇, 藤本純一郎, 金兼弘和, 五十嵐隆, 林泰秀, 小川誠司. 小児固形腫瘍におけるALK 遺伝子の関与. 第69回日本癌学会学術総会, 大阪, 2010.9.23.
- 62) 柴 徳生, 加藤元博, 朴明子, 真田 昌, 花田良二, 伊藤悦朗, 荒川浩一, 小川誠司, 林泰秀. 小児悪性造血腫瘍におけるCBL 遺伝子とMPL 遺伝子の変異解析. 第69回日本癌学会学術総会, 大阪, 2010.9.24.
- 63) 朴明子, 加藤元博, 清河信敬, 滝田順子, 小川誠司, 林泰秀. 小児T細胞性造血器腫瘍におけるLEF1 遺伝子の異常. 第69回日本癌学会学術総会, 大阪, 2010.9.23.
- 64) Oki K, Takita J, Hiwatari M, Nishimura R, Sanada M, Ohkubo J, Uchisaka N, Igarashi T, Hayashi Y, Ogawa S. Genome-wide scanning of pediatric acute myeloid leukemia using SNP-genotyping microarrays. 第72回日本血液学会学術集会, 横浜, 2010.9.24.
- 65) Oki K, Takita J, Hiwatari M, Nishimura R, Sanada M, Ohkubo J, Uchisaka N, Igarashi T, Hayashi Y, Ogawa S. Mutations of IDH1 and IDH2 in pediatric acute myeloid leukemia. 第72回日本血液学会学術集会, 横浜, 2010.9.24.
- 66) Uchisaka N, Kato M, Takita J, Sanada M, Nishimura R, Oki K, Okubo J, Igarashi T, Hayashi Y, Ogawa S. Mutation analysis of lymphocyte tyrosine kinase (LTK) in acute lymphoblastic leukemia. 第72回日本血液学会学術集会, 横浜, 2010.9.25.
- 67) Shiba N, Kato M, Park MJ, Sanada M, Fukushima K, Kudo K, Hanada R, Ito E, Arakawa H, Ogawa S, Hayashi Y. Mutation analyses of CBL and MPL genes in childhood leukemia and myelodysplastic syndrome. 第72回日本血液学会学術集会, 横浜, 2010.9.26.
- 68) Matsubara A, Kato M, Sanada M, Takita J, Chiba S, Hayashi Y, Kobayashi Y, Watanabe T, Yoshino T, Koeffler JP, Bartram CR, Ogawa S. Genome-wide analysis using high-density SNP microarrays in various types of hematologic malignancies. 第72回日本血液学会学術集会, 横浜, 2010.9.25.
- 69) Park MJ, Kato M, Kiyokawa N, Takita J, Ogawa S, Hayashi Y. Mutations of LEF1 gene in pediatric T cell acute lymphoblastic leukemia. 第72回日本血液学会学術集会, 横浜, 2010.9.25.
- 70) Toki T, Kanezaki R, Wang RN, Terui K, Hayashi Y, Miura M, Maeda M, Ito E. Internal deletions of transcription factor GATA1 observed in transient abnormal myelopoiesis. 第72回日本血液学会学術集会, 横浜, 2010.9.25.
- 71) Park MJ, Kiyokawa N, Kato M, Suzuki N, Oda M, Hara J, Kobayashi R, Horibe K, Ogawa S, Hayashi Y. LEF1 gene mutations in childhood T-cell acute lymphoblastic leukemia and T cell non-hodgkin's lymphoma. The 53rd ASH Annual Meeting and Exposition, Orlando, U.S.A. 2010.12.6.
- 72) Muramatsu H, Hayashi Y, Kawamura M, Kojima S, Yabe M, Isoyama K, Taki T, Tsuji K, Tsuchida M, Manabe A, Ito E, Iwamoto S, Kato H, Sumie A, Taga T, Nomura K, Hasegawa D, Watanabe K, Kikuchi A. Low-dose cytosine arabinoside therapy for neonates with down syndrome (DS) and transient leukemia (TL). The 53rd ASH Annual Meeting and Exposition, Orlando, U.S.A. 2010.12.6.
- 73) Shiba N, Taki T, Park MJ, Nagasawa M, Takita J, Kato M, Kanazaw T, Sotomatsu M, Arakawa H, Hayashi Y. CBL mutations in therapy-related leukemia and infant leukemia. The 53rd ASH Annual Meeting and Exposition, Orlando, U.S.A. 2010.12.7.
- 74) 西村 力, 滝田順子, 大木健太郎, 金兼弘和, 大喜多肇, 藤本純一郎, 陳 玉彦, 真田 昌, 五十嵐隆, 林泰秀, 小川誠司. 小児固形腫瘍におけるALK 遺伝子の解析. 第52回日本小児血液学会総会・第26回日本小児がん学会学術集会, 大阪, 2010.12.17.
- 75) 大久保淳, 滝田順子, 大木健太郎, 西村力, 内坂直樹, 安達正時, 真田 昌, 加藤啓輔, 林泰秀, 小川誠司, 五十嵐隆. 高密度SNPアレイを用いた胸膜肺芽腫における網羅的ゲノム解析. 第52回日本小児血液学会総会・第26回日本小児がん学会学術集会, 大阪, 2010.12.17.
- 76) 佐野弘純, 嶋田 明, 村田知里, 朴明子, 外松学, 滝 智彦, 田渕 健, 多和昭雄, 堀部敬三, 土田昌宏, 花田良二, 月本一郎, 林泰秀. 急性骨髄性白血病におけるRAS 遺伝子変異と臨床像. 第52回日本小児血液学会総会・第26回日本小児がん学会学術集会, 大阪, 2010.12.18.
- 77) 柴 徳生, 滝 智彦, 朴明子, 長澤正之, 金澤 崇, 外松学, 荒川浩一, 林泰秀. 治療関連白血病におけるCBLとRAS 遺伝子の解析. 第52回日本小児血液学会総会・第26回日本小児がん学会学術集会, 大阪, 2010.12.18.
- 78) 吉田健一, 滝田順子, 西村 力, 安達正時, 大木健太郎, 大久保淳, 永田安伸, 真田 昌, 林泰秀, 五十嵐隆, 小川誠司.

- 次世代シーケンサーを用いたエクソシーケンセスによる神経芽腫の標的分子の解析. 第 52 回日本小児血液学会総会・第 26 回日本小児がん学会学術集会, 大阪, 2010.12.18.
- 79) 安達正時, 滝田順子, 樋渡光輝, 西村力, 大木健太郎, 大久保淳, 内坂直樹, 真田 昌, 小川誠司, 林泰秀, 五十嵐隆. 小児固形腫瘍における NOTCH シグナルの検討; 発現様式と遺伝子変異の解析. 第 52 回日本小児血液学会総会・第 26 回日本小児がん学会学術集会, 大阪, 2010.12.18.
- 80) 大木健太郎, 滝田順子, 樋渡光輝, 西村力, 大久保淳, 安達正時, 真田 昌, 外松学, 林泰秀, 小川誠司, 五十嵐隆. 小児悪性腫瘍における Isocitrate dehydrogenase 1/2 の変異解析. 第 52 回日本小児血液学会総会・第 26 回日本小児がん学会学術集会, 大阪, 2010.12.18.
- 81) 朴明子, 清河信敬, 加藤元博, 鈴木信寛, 小田 慈, 原 純一, 小林良二, 小川誠司, 堀部敬三, 林泰秀. T 細胞性急性リンパ性白血病における LEF1 遺伝子異常の解析. 第 52 回日本小児血液学会総会・第 26 回日本小児がん学会学術集会, 大阪, 2010.12.19.
- 82) 滝田順子, 安達正時, 西村力, 吉田健一, 小川誠司, 林泰秀. 次世代シーケンサーによる神経芽腫におけるエクソーム解析. 第 6 回 JNBSG 研究会, 東京, 2011.1.30.
- 83) 大木健太郎, 滝田順子, 加藤元博, 陳玉彦, 真田 昌, 林泰秀, 五十嵐隆, 小川誠司. 超高密度オリゴヌクレオチドアレイを用いた小児横紋筋肉腫における網羅的ゲノム解析. 第 112 回日本小児科学会学術集会, 奈良, 2009.4.17
- 84) 滝田順子, 陳玉彦, 加藤元博, 大平美紀, 菊地 陽, 中川原章, 野間博行, 林泰秀, 五十嵐隆, 小川誠司. 神経芽腫における ALK 遺伝子の解析. 第 112 回日本小児科学会学術集会, 奈良, 2009.4.18
- 85) 加藤元博, 滝田順子, 陳玉彦, 真田昌, 大木健太郎, 滝智彦, 菊地 陽, 林泰秀, 小川誠司, 五十嵐隆. 小児がんにおける網羅的な Loss of heterozygosity (LOH) 解析. 第 112 回日本小児科学会学術集会, 奈良, 2009.4.18
- 86) 滝田順子, 大木健太郎, 西村力, 陳玉彦, 加藤元博, 金兼弘和, 大喜多肇, 藤本純一郎, 真田 昌, 菊地 陽, 五十嵐隆, 林泰秀, 小川誠司. 小児固形腫瘍における ALK 遺伝子の解析. 第 54 回日本人類遺伝学会第 54 回大会, 東京, 2009.9.23-26
- 87) 松原亜以子, 加藤元博, 真田 昌, 滝田順子, 千葉 滋, 林泰秀, 小俣政男, 小
- 林幸夫, 渡邊俊樹, 石川雄一, 吉野 正, 小川誠司, Koefler HP, Bratram CR. 各種腫瘍における高密度 SNP アレイを用いた網羅的ゲノムプロファイリング. 第 54 回日本人類遺伝学会, 第 54 回大会, 東京, 2009.9.23-26
- 88) 西村力, 滝田順子, 大木健太郎, 加藤元博, 陳玉彦, 真田 昌, 菊地 陽, 五十嵐隆, 林泰秀, 小川誠司. ユーイング肉腫における高密度 SNP アレイによる網羅的遺伝子解析. 第 68 回日本癌学会学術総会, 横浜, 2009.10.1
- 89) 大木健太郎, 滝田順子, 西村力, 加藤元博, 陳玉彦, 真田 昌, 菊地 陽, 五十嵐隆, 林泰秀, 小川誠司. 神経芽細胞腫の ALK 遺伝子異常による ALK キナーゼ活性の異常増幅. 第 68 回日本癌学会学術総会, 横浜, 2009.10.1
- 90) 松原亜以子, 加藤元博, 真田 昌, 滝田順子, 千葉 滋, 林泰秀, 小俣政男, 小林幸夫, 渡邊俊樹, 石川雄一, 吉野 正, 小川誠司. 各種腫瘍における高密度 SNP アレイを用いた網羅的ゲノムプロファイリング. 第 68 回日本癌学会学術総会, 横浜, 2009.10.3
- 91) 滝田順子, 大木健太郎, 西村力, 加藤元博, 陳玉彦, 真田 昌, 金兼弘和, 大喜多肇, 藤本純一郎, 菊地 陽, 五十嵐隆, 林泰秀, 小川誠司. 小児固形腫瘍における ALK 遺伝子の増幅と変異. 第 68 回日本癌学会学術総会, 横浜, 2009.10.3
- 92) 朴明子, 加藤元博, 清河信敬, 真田 昌, 滝田順子, 小川誠司, 林泰秀. 小児 T 細胞型急性リンパ性白血病における網羅的ゲノム解析. 第 68 回日本癌学会学術総会, 横浜, 2009.10.3
- 93) 本村あい, 滝田順子, 大木健太郎, 西村力, 加藤元博, 陳玉彦, 真田 昌, 菊地陽, 五十嵐隆, 林泰秀, 小川誠司. 小児固形腫瘍における ALK 阻害剤の感受性. 第 68 回日本癌学会学術総会, 横浜, 2009.10.3
- 94) Kato M, Sanada M, Kato I, Sato Y, Takita J, Takeuchi K, Niwa A, Chen Y, Nakazaki K, Nomoto J, Asakura Y, Akatsuka Y, Hayashi Y, Mori H, Igarashi T, Kurokawa M, Chiba S, Mori S, Ishikawa Y, Okamoto K, Tobinai K, Nakagama H, Nakahata T, Yoshino T, Kobayashi Y, Ogawa S. Frequent inactivation of A20 through gene mutation in B-cell lymphomas. 第 71 回日本血液学会学術集会, 京都, 2009.10.23
- 95) Park MJ, Kato M, Kiyokawa N, Sanada M, Takita J, Ogawa S, Hayashi Y. Genome-wide analysis of pediatric T-cell acute lymphoblastic leukemia. 第 71 回日本血液学会, 京都, 2009.10.23

- 96) Hasegawa D, Ogawa C, Hirabayashi S, Park MJ, Hayashi Y, Manabe A, Hosoya R. A Japanese pedigree with RUNX1 mutation resulting in FPD/AML. 第 71 回日本血液学会, 京都, 2009.10.24
- 97) Taketani T, Taki T, Fukada S, Yamaguchi S, Hayashi Y. Clinical significance of somatic mutations in hematological malignancies with NUP98-fusion genes. 第 71 回日本血液学会, 京都, 2009.10.24
- 98) Okubo J, Kato M, Takita J, Sanada M, Ohki K, Nishimura R, Kikuchi A, Igarashi T, Hayashi Y, Ogawa S. Molecular allelo-karyotype of adult acute lymphoblastic leukemia(ALL) and pediatric ALL. 第 71 回日本血液学会, 京都, 2009.10.24
- 99) 佐野弘純, 久保田知里, 朴明子, 嶋田明, 外松学, 滝智彦, 田淵健, 多和昭雄, 堀部敬三, 土田昌宏, 花田良二, 月本一郎, 林泰秀. 小児急性骨髄性白血病におけるWT1 遺伝子変異と臨床像. 第 71 回日本血液学会, 京都, 2009.10.25
- 100) 清河信敬, 恩田恵子, 飯島一智, 長谷川大輔, 加藤元博, 大喜多肇, 齋藤正博, 森鉄也, 真部淳, 康勝好, 小原明, 林泰秀, 花田良二, 土田昌宏, 中川温子, 小川誠司, 藤本純一郎. 小児 B 細胞性リンパ腫のマイクロアレイを用いた molecular karyotyping と網羅的発現遺伝子解析. 第 71 回日本血液学会, 京都, 2009.10.25
- 101) 朴明子, 滝智彦, 小田慈, 八木啓子, 小林良二, 鈴木信寛, 原純一, 堀部敬三, 林泰秀. T細胞性急性リンパ性白血病におけるPTENとP13K-AKT経路の遺伝子解析. 第 51 回日本小児血液学会、第 25 回日本小児がん学会, 千葉, 2009.11.27
- 102) 加藤元博, 滝田順子, 陳玉彦, 大木健太郎, 西村力, 真田昌, 井田孔明, 菊地陽, 小川誠司, 林泰秀, 五十嵐隆. 神経芽腫における短縮型 ALK による活性化. 第 51 回日本小児血液学会、第 25 回日本小児がん学会, 千葉, 2009.11.27
- 103) 大木健太郎, 滝田順子, 陳玉彦, 西村力, 加藤元博, 金兼弘和, 大喜多肇, 藤本純一郎, 真田昌, 菊地陽, 五十嵐隆, 林泰秀, 小川誠司. 固形腫瘍における ALK 遺伝子の解析. 第 51 回日本小児血液学会、第 25 回日本小児がん学会, 千葉, 2009.11.27
- 104) 西村力, 滝田順子, 大木健太郎, 加藤元博, 陳玉彦, 真田昌, 菊地陽, 五十嵐隆, 林泰秀, 小川誠司. 高密度 SNP アレイを用いたユースイング肉腫における網羅的ゲノム解析. 第 51 回日本小児血液学会、第 25 回日本小児がん学会, 千葉, 2009.11.27
- 105) 朴明子, 佐野弘純, 小笠原水穂, 嶋田明, 外松学, 井田孔明, 林泰秀. Down 症候群に伴う transient abnormal myelopoiesis (TAM) の予後因子についての検討. 第 51 回日本小児血液学会、第 25 回日本小児がん学会, 千葉, 2009.11.29
- 106) 竹谷健, 滝智彦, 福田誠司, 山口清次, 林泰秀. NUP98 遺伝子再構成を有する小児造血器腫瘍に同定された遺伝子変異とその臨床的意義. 第 51 回日本小児血液学会、第 25 回日本小児がん学会, 千葉, 2009.11.29
- 107) Kato M, Sanada M, Kato I, Sato Y, Takita J, Takeuchi K, Kawahata R, Niwa A, Chen Y, Nakazaki K, Nomoto J, Asakura Y, Akatsuka Y, Hayashi Y, Igarashi T, Kurokawa M, Chiba S, Mori S, Ishikawa Y, Okamoto K, Tobinai K, Nakagama H, Nakahata T, Yoshino T, Kobayashi Y, Ogawa S. Aberrations of genes regulating NF κ B pathway in B-cell malignant lymphoma. 第 51 回 American Society of Hematology, New Orleans, 2009.12.8
- 108) 加藤元博, 真田昌, 加藤格, 佐藤康晴, 滝田順子, 竹内賢吾, 丹羽明, 陳玉彦, 中崎久美, 野本順子, 川幡亮一郎, 朝倉義崇, 赤塚美樹, 林泰秀, 森啓, 五十嵐隆, 黒川峰夫, 千葉滋, 森茂郎, 石川雄一, 岡本康司, 飛内賢正, 中釜斉, 中畑龍俊, 吉野正, 小林幸夫, 小川誠司. 第 32 回日本分子生物学会年会, 横浜, 2009.12.9-12
- 109) 滝田順子, 西村力, 大木健太郎, 陳玉彦, 加藤元博, 真田昌, 金兼弘和, 大喜多肇, 藤本純一郎, 菊地陽, 五十嵐隆, 林泰秀, 小川誠司. 小児固形腫瘍における ALK 遺伝子の解析. 第 32 回日本分子生物学会年会, 横浜, 2009.12.9-12
- 110) 朴明子, 加藤元博, 清河信敬, 滝田順子, 真田昌, 小川誠司, 林泰秀. 高密度 SNP アレイを用いた小児 T 細胞性腫瘍における網羅的ゲノム解析, 第 8 回日本臨床腫瘍学会学術集会, 東京, 2010.3.19

[図書] (計0件)

[産業財産権]

○出願状況(計0件)

○取得状況(計0件)

[その他]

<http://www.gcmc.pref.gunma.jp/>

6. 研究組織

(1)研究代表者

林泰秀 (HAYASHI YASUhide)

群馬県衛生環境研究所・研究企画係・研究員
研究者番号:30238133

(2)研究分担者

外松学 (SOTOMATSU MANABU)

群馬県衛生環境研究所・研究企画係・研究員
研究者番号:70251113

朴明子 (PARK MYOUNG-JA)

群馬県衛生環境研究所・研究企画係・研究員
研究者番号:50450375

大木健太郎 (OHKI KENTARO)

群馬県衛生環境研究所・研究企画係・研究員
研究者番号:50400966

(3)連携研究者

小川誠司 (OGAWA SEISHI)

東京大学医学部附属病院 特任教授
研究者番号:60292900