

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 16 日現在

機関番号：82302

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2012～2014

課題番号：24390268

研究課題名(和文)次世代シーケンサーを用いた小児急性骨髄性白血病の解析と分子標的療法の基盤整備

研究課題名(英文)Molecular analyses and the development of targeting therapy of pediatric acute myeloid leukemia using next generation sequencer

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

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,200,000円

研究成果の概要(和文)：小児AMLにおける新規原因遺伝子を同定するために、小児AML19例の初発時、寛解時のペア検体から抽出したDNAを次世代シーケンサーにより全エクソーム解析を施行した。さらに、抽出された遺伝子に対しサンガーシーケンスにより変異の確認を行い、確認された変異に対し、小児AML192例の検体を用いて変異の頻度をターゲットシーケンスし、BCOR, BCORL1 (約7%)およびコヒーシン複合体を構成する遺伝子群(約10%)の変異を同定した。これらの変異はそれぞれ相互に排他的であり、各々がAML発症に寄与しているものと考えられた。さらに臨床的意義について検討を行った。

研究成果の概要(英文)：Whole-exome resequencing of 19 cases with acute myeloid leukemia (AML) was analyzed with a mean coverage of approximately x100. A total of 80 somatic mutations or 4.2 mutations per sample was identified. The mean number of somatic mutations in pediatric AML might be fewer than in adult AML. Many mutations identified in this study involved previously reported targets in AML. On the other hand, several genes including BCOR, BCORL1, ASXL2, MLL2,3, SMC3 and RAD21 were newly identified. Furthermore, we examined mutations of these genes in pediatric 192 AML patients by gene targeting. In total, 32 mutations were identified in 31 of these specimens. The mutually exclusive pattern of the mutations in these BCOR, BCORL1 and cohesin components genes was confirmed in this study, suggesting a common impact of these mutations on the pathogenesis of pediatric AML. Our results indicated that a subset of pediatric AML represents a discrete entity different from the adult AML.

研究分野：小児血液・腫瘍学

キーワード：次世代シーケンサー コヒーシン 急性骨髄性白血病

1. 研究開始当初の背景

近年の治療法の進歩により小児急性リンパ性白血病では約80%が長期生存、治癒ようになってきたが、小児急性骨髄性白血病(AML)では依然として約50%が再発、死亡している。また近年の全ゲノムのシーケンスの解読にともない、マイクロアレイによる網羅的な遺伝子発現プロファイルの検索とSNPアレイにより各染色体の細かい異常が同定されるようになり、さらに次世代シーケンサー技術の進歩により全エクソンの解析が短期間で同定されるようになった。これらの手法を用いて、小児AMLの新規原因遺伝子の探索を行い、さらに次世代シーケンサーを用いた網羅的な探索を通じて新規原因遺伝子を単離・同定する。

2. 研究の目的

次世代シーケンサーにより全エクソンの異常が短期間で同定されるようになった。申請者らはSNPアレイを用いて神経芽腫においては*ALK* 遺伝子を (Nature, 2008)、リンパ腫では*A20* 遺伝子を(Nature, 2009)、MDS/MPNでは*CBL* 遺伝子を(Nature, 2009)みいだした。また、次世代シーケンサーによるダウン症候群に発症する一過性骨髄異常増殖症から急性巨核芽球性白血病(AMKL)への進展を解析した成果(Nature Genet, 2013)をふまえて、小児AML 400例の次世代シーケンサーによる全エクソン解析とAML関連30標的遺伝子のgene targetingを行い、小児AMLの未知の原因遺伝子をみだし、分子標的療法を開発するための分子遺伝学的基盤を構築する。

具体的には日本小児白血病リンパ腫研究グループ(JPLSG)のAML-05 プロトコールに登録されたAML 400例を用いて、1)SNPアレイによるゲノムコピー数の網羅的解析2)AML関連30標的遺伝子のgene targeting、3)小児AML20例の全エクソン解析と抽出された遺伝子を400例での次世代シーケンサーを用いたgene targetingを行う。

MLL 遺伝子の転座相手遺伝子の*AF4*、*AF6*、*AF5*、*CREBBP*、*P300*、*AB11*、*AF5q31*、*AF10q22*、*SEPTIN6*、*TET1*、*TET2*等、polycomb 遺伝子およびメチル化関連遺伝子(*DNMT3A*、*TET2*、*ASXL1*等)(NEJM 2011)等を標的として全エクソン解析を行い、分子標的薬開発の分子基盤を構築する。

3. 研究の方法

小児AML 400例について、Affymetrix社の高密度SNPアレイを用いた網羅的ゲノム解析とイルミナ社の次世代シーケンサー(HiSeq 2000)を用いた全エクソン解析により候補遺伝子を抽出し、Sanger Sequencingでvalidationを行い、遺伝子異常を同定する。これらの解析から、各腫瘍における発がんに関与する遺伝子を絞り込み、候補として抽出された遺伝子について発現解析、変異解析、FISH解析などを行い、遺伝子の性状および造腫瘍性等の

機能解析を行う。

1) 次世代シーケンサーによる解析

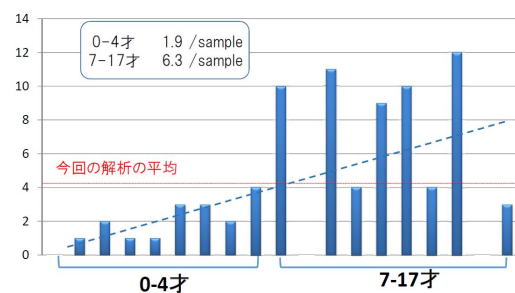
大量並列シーケンスは近年開発された高速DNA塩基配列決定技術で、検体から抽出したゲノムDNAをAgilent社のSureSelect human all exonキットを使用し、exon領域を抽出した後、200bp程度に断片化し、アダプター配列をつけてフローセルに結合させる。その後PCR反応で増幅してクラスターを形成させ、変異解析を行う。その後、Somatic 変異の候補遺伝子を抽出し、Sanger sequencingでvalidationを行い、候補遺伝子をしぼり込む。

2) 本研究で集積した大量の遺伝子データおよびJPLSGと群馬県立小児医療センターの白血病データベースによる臨床データの解析により、白血病の病型と関連のあるゲノムパターンの異常に基づいた、病型診断、予後予測が構築できる可能性について詳細な検討を行う。

3) 標的遺伝子の同定と遺伝子性状の解析

解析した白血病の全エクソン解析やSNPアレイによる新たな遺伝子異常につき、real-time PCRや発現アレイを用いて発現解析を行う。また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。

図. 小児AML 19例の年齢別体細胞変異数



4. 研究成果

今回我々は、小児AML19例の初発時、寛解時のペア検体から抽出したDNAで全エクソン解析を施行した(図)。AML19例の次世代シーケンサーによる解析では、*RAD21*や*STAG2*などのコーヒシン関連遺伝子や*BCOR/BCORL1*などの新規の原因遺伝子変異を同定した。さらに小児AML192例をgene targetingで検討したところ、*BCOR*と*BCORL1*の変異は合わせて約7%、cohesin complexを構成する遺伝子群(*SMC1A*、*SMC3*、*RAD21*、*STAG*)の変異を約10%に同定した。これらの変異はそれぞれ相互に排他的であり、各々がAML発症に寄与しているものと考えられた。さらに、同定された候補遺伝子に対して、同様にHiSeq 2000による深読みシーケンス(targeting)により変異の確認を行った。全体で80の体細胞変異がみられ、1検体あたり4.2

変異であり、これまでの成人の報告(10変異)より低頻度であった。乳児期や幼児期発症が多いMLL再構成例やAMKL例の体細胞変異はさらに低頻度であり、変異の頻度は年齢と相関していた(図)。380例のsecond cohortにおいて次世代シーケンサーを用いたターゲットリシーケンス解析を行った。これまでに報告されているFLT3、CEBPA、KIT、CBL、NRAS、WT1、EZH2に加えMLL3、ASXL2、cohesin群、polycomb群など12種の新規候補遺伝子を同定した。候補遺伝子につき小児AML192例のsecond cohort検体を用いて、変異の頻度、他の遺伝子変異との相関や臨床的な意義について検討した。我々はこれまでに小児AMLのIDH1/2、DNMT3A、NPM1遺伝子等の変異はまれであることを報告したが、今回の全エクソン解析でも同様に成人に比べて頻度が低いという結果であった。

融合遺伝子の解析では、非ダウン症AMKL43例中CBFA2T3-GLIS2を12例(27.9%)、NUP98-JARIDIAを4例(9.3%)、OTT-MALを10例(23.6%)、MLL-AF9を2例(4.7%)、MLL-AF10を1例(2.3%)認め、CBFA23-GLIS2、NUP98-JARIDIAは予後不良、OTT-MALは予後良好であった。これらの症例におけるFLT3-ITD、KIT、RAS、WT1の各変異とMLL-PTDは比較的稀であり、これらのキメラ遺伝子を有する症例は1つのsubgroupと思われた。

AMLでNUP98-NSD1陽性例は予後不良であることを見出したが、今年度はこれらはEVIIとMEL1遺伝子が高発現であり、EVII遺伝子高発現群はM7やMLL再構成群では有意に予後不良であり、MEL1高発現群は全体の中でも予後不良であることを見出した。特にFLT3-ITD陽性例の中でMEL1高発現例は予後不良であるが、低発現例は予後良好であることを見出した。これらによりAMLの病態解明と分子標的療法の基盤整備に貢献することができた。

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25件)全て査読あり

- Hanada I, Terui K, Ikeda F, Toki T, Kanazaki R, Sato T, Kamio T, Kudo K, Sasaki S, Takahashi Y, Hayashi Y(24人中11番目), Ito E, et al. Gene alterations involving the CRLF2-JAK pathway and recurrent gene deletions in Down syndrome-associated acute lymphoblastic leukemia in Japan. *Genes Chromosomes Cancer*. 53 : 902-10, 2014 doi: 10.1002/gcc.22201
- Kinoshita A, Ohki K(17人中13番目), Hayashi Y(14番目), Adachi S, et al. Acute myeloid leukaemia with myelodysplastic features in children: a report of Japanese Paediatric Leukaemia/Lymphoma Study Group. *Br J Haematol*. 167 : 80-6, 2014 doi: 10.1111/bjh.12993
- Matsuo H, Ohki K(20人中17番目), Hayashi Y(18番目), Adachi S, et al. EVII overexpression is a poor prognostic factor in pediatric patients with mixed lineage leukemia-AF9 rearranged acute myeloid leukemia. *Haematologica*. 99 : e225-7, 2014 doi: 10.3324/haematol.2014.107128
- Moriwaki K, Manabe A, Taketani T, Kikuchi A, Nakahata T, Hayashi Y. Cytogenetics and clinical features of pediatric myelodysplastic syndrome in Japan. *Int J Hematol*. 100 : 478-84, 2014 doi: 10.1007/s12185-014-1674-z
- Nakayama H, Hayashi Y(20人中11番目), Adachi S, et al. Outcome of children with relapsed acute myeloid leukemia following initial therapy under the AML99 protocol. *Int J Hematol*. 100 : 171-9, 2014 doi: 10.1007/s12185-014-1616-9.
- Seki M, Park MJ(21人中14番目), Hayashi Y(19番目), Ogawa S(20番目), Takita J, et al. Biallelic DICER1 mutations in sporadic pleuropulmonary blastoma. *Cancer Res*. 74 : 2742-9, 2014 doi: 10.1158/0008-5472.CAN-13-2470
- Yoshimi A, Hayashi Y(18人中12番目), Kurokawa M, et al. Recurrent CDC25C mutations drive malignant transformation in FPD/AML. *Nat Commun*. 5: 4770, 2014 doi: 10.1038/ncomms5770
- Park MJ, Sotomatsu M, Ohki K, Arai K, Maruyama K, Kobayashi T, Nishi A, Sameshima K, Takagi T, Hayashi Y. Liver disease is frequently observed in Down syndrome patients with transient abnormal myelopoiesis. *Int J Hematol* 99 : 154-161, 2014 doi: 10.1007/s12185-013-1487-5
- Shiba N, Ohki K, Park MJ, Sotomatsu M, Kudo K, Ito E, Sako M, Arakawa H, Hayashi Y. SETBP1 mutations in juvenile myelomonocytic leukaemia and myelodysplastic syndrome but not in paediatric acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol* 164 : 156-159, 2014 doi: 10.1111/bjh.12595
- Shiraishi Y, Hayashi Y(13人中8番目), Ogawa S(12番目), et al. An empirical Bayesian framework for somatic mutation detection from cancer genome sequencing data. *Nucleic Acids Res*. 41 : e89, 2013 doi: 10.1093/nar/gkt126
- Toki T, Hayashi Y(16人中13番目), Ito E, et al. Naturally occurring oncogenic GATA1 mutants with internal deletions in transient abnormal myelopoiesis in Down syndrome. *Blood* 121 : 3181-3184, 2013 doi: 10.1182/blood-2012-01-405746

12. Yoshida K, TPark MJ(33人中8番目), Hayashi Y(29番目), Ogawa S(最後), et al. The landscape of somatic mutations in Down syndrome-related myeloid disorders. *Nat Genet.* 45 : 1293-1299, 2013 doi: 10.1038/ng.2759.
 13. Sano H, Park MJ(16人6番目), Ohki K(7番目), Sotomatsu M(8番目), Hayashi Y(最後), et al. WT1 mutation in pediatric patients with acute myeloid leukemia: a report from the Japanese Childhood AML Cooperative Study Group. *Int J Hematol* 98: 437-445, 2013 doi: 10.1007/s12185-013-1409-6
 14. Shiba N, Ohki K(14人中3番目), Park MJ(4番目), Sotomatsu M(9番目), Hayashi Y(最後), et al. Mutations of the GATA2 and CEBPA genes in paediatric acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol* 164 : 142-159, 2014 doi: 10.1111/bjh.12559
 15. Shiba N, IPark MJ(17人中4番目), Sotomatsu M(9番目), Hayashi Y(最後), et al. NUP98-NSD1 gene fusion and its related gene expression signature are strongly associated with a poor prognosis in pediatric acute myeloid leukemia. *Genes Chromosomes Cancer.* 52 : 683-693, 2013 doi: 10.1002/gcc.22064
 16. Gruber TA, Hayashi Y(49人中41番目), Wilson RK, Downing JR. An Inv(16)(p13.3q24.3)-encoded CBFA2T3-GLIS2 fusion protein defines an aggressive subtype of pediatric acute megakaryoblastic leukemia. *Cancer Cell.* 22 : 683-697, 2012 doi: 10.1016/j.ccr.2012.10.007
 17. Shimada A, Hayashi Y(12人中最後), et al. High WT1 mRNA expression after induction chemotherapy and FLT3-ITD have prognostic impact in pediatric acute myeloid leukemia: a study of the Japanese Childhood AML Cooperative Study Group. *Int J Hematol.* 96 : 469-476, 2012 doi: 10.1007/s12185-012-1163-1
 18. Doisaki S, Sotomatsu M(25人中9番目), Hayashi Y(10番目), Kojima S, et al. Somatic mosaicism for oncogenic NRAS mutations in juvenile myelomonocytic leukemia. *Blood.* 120 : 1485-1488, 2012 doi: 10.1182/blood-2012-02-406090
 19. Sano H, Park MJ(14人中5番目), Sotomatsu M(6番目), Hayashi Y(最後), et al. 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
 20. Takita J, Hayashi Y(11人10番目), Ogawa S(最後), et al. Novel splicing factor mutations in juvenile myelomonocytic leukemia. *Leukemia.* 26 : 1879-1898, 2012 doi: 10.1038/leu.2012.45
 21. Yokoyama T, Park MJ(11人中5番目), Hayashi Y(10番目), et al. 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
 22. Shiba N, Park MJ(10人中3番目), Ogawa S(9番目), Hayashi Y(最後), et al. *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
 23. Inukai T, Hayashi Y(15人中12番目), Ohara A, et al. 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
 24. Shiba N, Park MJ(13人中3番目), Sotomatsu M(5番目), Hayashi Y(最後), et al. 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
 25. 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
- 〔学会発表〕(計38件)
1. 原 勇介, 大木健太郎, 朴 明子, 林 泰秀, 他. 小児急性骨髄性白血病における寛解導入療法終了後非寛解例の分子生物学的異常の同定と臨床像の検討. 第73回日本癌学会学術総会, 横浜, 2014.9.26
 2. Sano H, Ohki K, Park MJ, SSotomatsu M, Hayashi Y, et al. CSF3R and CALR mutations and cytogenetic findings in pediatric myeloid malignancies. 第76回日本血液学会学術集会, 大阪, 2014.11.1
 3. Shimada A, Ohki K, Hayashi Y, et al. Pediatric AML with FLT3-ITD /WT, NUP98-NSD1, NPM1 and WT1 mutations affected the clinical outcome. 第76回日本血液学会学術集会, 大阪, 2014.11.1
 4. Hara Y, Ohki K, Hayashi Y, et al. Genetic analysis of patients who did not achieve complete remission after induction therapy. 第76回日本血液学会学術集会, 大阪, 2014.11.1
 5. Shiba N, Ohki K, Park MJ, Sotomatsu M,

- Hayashi Y, et al. The prognostic impact of high EVI-related genes expression in pediatric acute myeloid leukemia. 第 76 回日本血液学会学術集会, 大阪, 2014.11.2
6. 大和玄季, 大木健太郎, 朴 明子, 外松学, 小川誠司, 林 泰秀, 他. 小児急性骨髄性白血病における ASXL1、ASXL2 遺伝子変異と臨床像 (Clinical features of Patients with ASXL1 and ASXL2 mutations in pediatric acute myeloid leukemia). 第 56 回日本小児血液・がん学会学術集会, 岡山, 2014.11. 29
 7. Shiba N, Ohki K, Park MJ, Sotomatsu M, Hayashi Y. The Prognostic Impact of High MEL1 Gene Expression in Pediatric Acute Myeloid Leukemia. 56th ASH Annual Meeting and Exposition, San Francisco, 2014.12.6
 8. Hara Y, Ohki K, Park MJ, Hayashi Y, et al. Poor Prognosis Associated with FAB Subtypes M4 and M5 in Japanese Pediatric Acute Myeloid Leukemia Patients with FLT3-ITD. 56th ASH Annual Meeting and Exposition, San Francisco, 2014.12. 6
 9. Yamato G, Ohki K, Park MJ, Sotomatsu M, Ogawa S, Hayashi Y, et al. Clinical Features of Patients with ASXL1 and ASXL2 Mutations in Pediatric Acute Myeloid Leukemia. 56th ASH Annual Meeting and Exposition, San Francisco, 2014.12.6
 10. Seki M, Hayashi Y, Ogawa S, et al. Whole Exome and Transcriptome Analyses in Pediatric T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. 56th ASH Annual Meeting and Exposition, San Francisco, 2014.12. 8
 11. 柴 徳生, 朴 明子, 林 泰秀, 他. 小児急性骨髄性白血病における GATA2 遺伝子変異の解析. 第 116 回日本小児科学会学術集会, 広島, 2013. 4. 20
 12. Hara Y, Hayashi Y, et al. NUP98-MSD1 gene fusion is a strong poor prognostic factor in pediatric AML. 45th Congress of the International Society of Pediatric Oncology. Hong Kong, 2013. 9. 26
 13. 三谷幸代, 坂本裕美, 柴 徳生, 林 泰秀, 吉田輝彦, 市川 仁. RNA シークエンシングによる小児 AML の融合遺伝子探索. 第 72 回日本癌学会学術総会. 横浜, 2013. 10. 4
 14. 原 勇介, 柴 徳生, 大木健太郎, 朴 明子, 林 泰秀, 他. 小児 non-Down 急性巨核芽球性白血病における遺伝子解析. 第 72 回日本癌学会学術総会. 横浜, 2013. 10. 5
 15. 大木健太郎, 柴 徳生, 朴 明子, 富澤大輔, 多賀 崇, 堀部敬三, 多和昭雄, 足立壮一, 林 泰秀. JPLSG AML05 臨床試験登録症例において MLPA 法による MLL-PTD の頻度はこれまでの報告より少なく予後不良である. 第 72 回日本癌学会学術総会. 横浜, 2013. 10. 5
 16. Takahashi H, Hayashi Y, et al. A diversity of cases in AML with promyelocytic differentiation; A report from JPLSG. The 75th Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology. Sapporo, 2013. 10. 11
 17. Tokumasu M, Ohki K, Hayashi Y, et al. Prognostic impact of KIT mutaton in t(8;21) childhood AML: The JPLSG AML-05 trial. The 75th Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology. Sapporo, 2013. 10. 11
 18. Hara Y, Hayashi Y, et al. NUP98-NSD1 gene fusion is a strong poor prognostic factor in pediatric AML. The 75th Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology. Sapporo, 2013. 10. 11
 19. Yoshida K, Park MJ, Hayashi Y, Ogawa S, et al. Genetic basis of myeloid leukemogenesis in Down syndrome. The 75th Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology. Sapporo, 2013. 10. 11
 20. Hara Y, Shiba N, Oki K, Park MJ, Sotomatsu M, Hayashi Y, et al. Gata2 mutations are found in pediatric AML but not in other leukemias including JMML. The 75th Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology. Sapporo, 2013. 10. 12
 21. Shiba N, Ohki K, Park MJ, Ogawa S, Hayashi Y, et al. Whole-exome resequencing reveals novel pathogenetic gene mutations in pediatric AML. The 75th Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology. Sapporo, 2013. 10. 12
 22. 柴 徳生, 林 泰秀. 全エクソーム解析による小児急性骨髄性白血病の新規原因遺伝子の同定. 第 55 回日本小児血液・がん学会学術集会 (シンポジウム), 福岡, 2013. 11. 29
 23. Shiba N, Ohki K, Park MJ, Ogawa S, Hayashi Y, et al. Whole-Exome Resequencing Identifies Somatic Mutations Of BCOR and BCORL1 Transcriptional Corepressor Genes and Major Cohesin Complex Component Genes In Pediatric Acute Myeloid Leukemia. 55rd Annual Meeting of the American Society of Hematology, New Orleans, December 7-10, 2013
 24. Yoshida K, Hayashi Y, Ogawa S, et al. Whole Exome Sequencing Reveals Clonal Evolution Pattern and Driver Mutations Of Relapsed Pediatric AML. 55rd Annual Meeting of the American Society of Hematology, New Orleans, December 7-10, 2013
 25. Shimada A, Hayashi Y, SAdachi S, et al. Poor Prognosis With Different Induction Rate Was Observed In Children With Acute

- Myeloid Leukemia and FLT3-ITD According To The ITD/WT Allelic Ratio: A Result From The Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group. 55rd Annual Meeting of the American Society of Hematology, New Orleans, December 7-10, 2013
26. Hara Y, Shiba n, Ohki K, Park MJ, Hayashi Y, et al. Comprehensive Fusion Gene Analysis Of Pediatric Non-Down Syndrome Acute Megakaryoblastic Leukemia. 55rd Annual Meeting of the American Society of Hematology, New Orleans, December 7-10, 2013
27. Yoshimi A, Hayashi Y, Ito E, et al. The Genetic Landscape Of FPD/AML Revealed CDC25C Mutation As a Driver That Promotes Malignant Transformation. 55rd Annual Meeting of the American Society of Hematology, New Orleans, December 7-10, 2013
28. Sano H, Ohki K, Park MJ, Hayashi Y, et al. *CSF3R* Gene Mutations In Myeloid Malignancy Of Childhood. 55rd Annual Meeting of the American Society of Hematology, New Orleans, December 7-10, 2013
29. 三谷幸代, 林 泰秀, 他, 市川 仁. 2 遺伝子の発現に基づく高リスク小児急性骨髄性白血病の同定. 第 71 回日本癌学会学術総会, 札幌, 2012.9.19
30. 柴 徳生, 小川誠司, 林 泰秀, 他. 全エクソーム解析による小児急性骨髄性白血病の新規発症原因遺伝子変異の同定. 第 71 回日本癌学会学術総会, 札幌, 2012.9.21
31. Shiba N, Ohki K, Park MJ, Ogawa S, Hayashi Y, et al. Whole exome resequencing reveals novel gene mutations in pediatric AML. 第 74 回日本血液学会学術集会, 京都, 2012.10.20
32. Okuno Y, Ohki K, Park MJ, Hayashi Y, Ogawa S, et al. Clonal architecture and evolution of pediatric AML. 第 74 回日本血液学会学術集会, 京都, 2012.10.20
33. Shiba N, Park MJ, Sotomatsu M, Hayashi Y, et al. NUP98-NSD1 related gene expression signature is associated with a poor prognosis in pediatric AML. 第 74 回日本血液学会学術集会, 京都, 2012.10.21
34. 柴 徳生, 大木健太郎, 朴 明子, 小川誠司, 林 泰秀, 他. 全エクソーム解析による小児急性骨髄性白血病の新規発症原因遺伝子変異の同定. 第 54 回日本小児血液・がん学会学術集会, 横浜, 2012.12.1
35. Shiba N, MJ Park, JSotomatsu M, Hayashi Y, et al. *NUP98-NSD1* related gene expression signature is strongly associated with a poor prognosis in pediatric acute myeloid leukemia. 54rd Annual Meeting of the American Society of Hematology, Atlanta, December 8, 2012
36. Shiba N, Ohki K, MJ Park, Ogawa S, Hayashi Y, et al. Whole exome sequencing reveals spectrum of gene mutations in pediatric AML. 54rd Annual Meeting of the American Society of Hematology, Atlanta, December 9, 2012
37. Shiba N, Ohki K, MJ Park, Sotomatsu M, Hayashi Y, et al. *GATA2* mutations in pediatric acute myeloid leukemia: a study of the Japanese Childhood AML Cooperative Study Group. 54rd Annual Meeting of the American Society of Hematology, Atlanta, December 9, 2012
38. Yoshida K, Park MJ, Hayashi Y, Ogawa S, et al. Genetic basis of myeloid proliferation related to down syndrome. 54rd Annual Meeting of the American Society of Hematology, Atlanta, December 9, 2012
- 〔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〕
ホームページ等
6. 研究組織
(1)研究代表者
林 泰秀 (Yasuhide Hayashi)
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
市川 仁 (Hitoshi Ichikawa)
独立行政法人国立がん研究センター・その他
部局等・その他
研究者番号: 30201924
- 大木健太郎 (Kentaro Ohki)
群馬県衛生環境研究所・研究企画係・研究員
研究者番号: 50400966
- 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
- 外松 学 (Manabu Sotomatsu)
群馬県衛生環境研究所・研究企画係・研究員
研究者番号: 70251113
- (3)連携研究者
小川誠司 (Seishi Ogawa)
国立大学法人京都大学大学院医学研究科・腫瘍生物学・教授
研究者番号: 50292900