

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 16 日現在

機関番号：82302

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2013～2015

課題番号：25670482

研究課題名(和文)次世代シーケンサーによる小児AMLの初発から再発へのクローン進化の解析

研究課題名(英文)Clonal evolution analyses between relapse and diagnosis samples in pediatric acute myeloid leukemia by 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) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：初診時の小児急性骨髄性白血病(AML)19例と初診と再発の10例の全エクソン解析でコーヒシン関連遺伝子やBCOR/BCORL1, RAD2などの新規の原因遺伝子変異を同定した。またTarget Sequenceで小児AML192例で32変異が見出され、BCOR/BCORL1変異は約7%、コーヒシン関連遺伝子変異を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ったが予後との相関はみられなかった。トランスクリプトーム解析によりMEL1高発現群から種々の新規融合遺伝子が見つかった。初発から再発へのクローン進化でも初発時に種々のsubcloneが見られた。網羅的メチル化解析を進めている。

研究成果の概要(英文)：Whole-exome resequencing of 19 cases with acute myeloid leukemia (AML) at diagnosis and 10 cases both at diagnosis and relapse was performed with a mean coverage of approximately x100. Several genes including BCOR/BCORL1 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 identified, however, no associations of these genes with the prognosis were found. Transcriptome analysis of AML cases with MEL1 high expression identified novel chimeric fusions, and clonal evolutions were found. Our results indicated that a subset of subclone emerged at relapse, suggesting heterogeneity in AML. Extensive methylation analysis is going to be done.

研究分野：小児血液・腫瘍学、分子細胞遺伝学

キーワード：遺伝子 ゲノム マイクロアレイ 癌 臨床

1. 研究開始当初の背景

近年の治療法の進歩にもかかわらず AML では依然として約50%が再発、死亡している。また近年の分子遺伝学の進歩により、小児白血病では、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・遺伝子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異常が多数の検体で迅速に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 200 例を検索し、*ALK* 遺伝子の変異が神経芽腫に關与することを(Nature,2008)、リンパ腫から A20 の変異を(Nature,2009)、さらに成人の骨髄増殖性疾患(MDS/MPN)でも *CBL* 遺伝子を同定した(Nature,2009)。またダウン症候群に発症する一過性骨髄増殖症(TAM)と巨核芽球性白血病(AMKL)では、次世代シーケンサーを用いてその移行に關与するコヒーシンの複数の遺伝子を(Nature Genet,2013)、横紋筋肉腫では網羅的メチル化解析で新規遺伝子を見出し、これを用いて病型分類が可能であることをみい出した(Nature Communication, 2015)。これらのことは、申請者らのこれらの手法が新規の重要な遺伝子を見出すことができることを示している。この手法を用いて、初診時の小児急性骨髄性白血病(AML)の新規原因遺伝子の探索と初診、再発の検体を用いて検索し、再発、進展(クローン進化、clonal evolution)に關与する遺伝子を見出す。さらにゲノムインプリンティングの網羅的な探索を通じて進展に關与する遺伝子を見出す。

初診時 AML の全エクソン解析が世界的に開始され、解析症例数は多くないが新規遺伝子が見い出されつつある。我々も小児 AML 19 例で初診時検体を用いた検討を開始し、年齢と共に異常の頻度が増加していることを確認し(図1)、さらに新規遺伝子を探索している。初診と再発の両方の検体の検索は急性リンパ性白血病(ALL)では Mullighan ら(Science 2008)により報告されているが、AML では世界的にもまだ少なく、クローン進化について世界に先駆けて開始した。小児AMLの発症機構の研究は、がん化のメカニズムを効率よく解明し、治療成績の向上に著しく貢献するのみならず、発生・発達や老化などの生命現象全体の解明のためにも極めて重要な役割を果たすことが期待される。

小児AML 19例の年齢別体細胞変異数

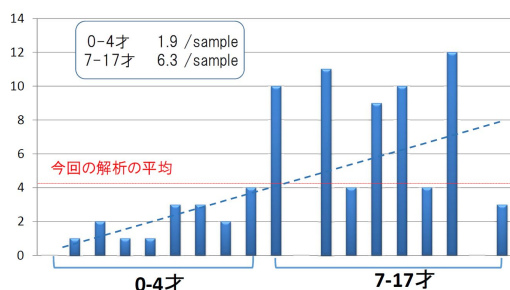


図1 AML の年齢と変異数

2. 研究の目的

小児 AML は集学的治療にもかかわらず予後不良な疾患である。これまで染色体転座が予後の指標になっていたが十分ではなく、遺伝子発現プロファイルや SNP アレイにより遺伝子異常が明らかになった。また近年の高速 DNA 塩基配列決定技術の進歩により全エクソンの異常の解析が可能になった。申請者らはこれまでの萌芽研究で 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)、骨髄増殖性疾患では *CBL* 遺伝子を(Nature, 2009)をみいだした。これらのことは、我々の手法が新規の重要な遺伝子を見出すことができることを示している。小児の初診と再発 AML の次世代シーケンサーによる全エクソン解析とゲノムインプリンティングの網羅的な探索を行い、小児 AML の再発、進展(クローン進化、clonal evolution)に關与する新規遺伝子を見出し、予後の予測や新規治療薬の開発の基盤を確立する。

3. 研究の方法

小児の初診と再発 AML 10 例について、イルミナ社の次世代シーケンサー Hi Seq2000 を用いた全エクソン解析により進展に關与する新規遺伝子を見出し、Sanger Sequencing で validation を行い遺伝子を絞り込み、遺伝子異常を同定する。抽出された遺伝子については、JPLSG AML-05 研究に登録された 380 検体でターゲットリシーケンスを行い頻度や臨床像との関係を明らかにする。また AML の病型別ゲノム変異およびエピゲノム変異の特性を明らかにすることにより、これまで不明であった再発、進展機構の解明を行い、これらの遺伝子異常の初診時からの異常の有無についての検索を行い、予後不良因子の検出も試みる。

(1) 次世代シーケンサーによる解析

検体から抽出したゲノム DNA を Agilent 社の SureSelect human all exon キットにより、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 PCR 反応で増幅してクラスターを形成させ、塩基配列を決定し、変異解析を行う。その後、Somatic 変異の候補遺伝子を見出し、Sanger sequencing で validation を行い、候補遺伝子をしぼり込む。抽出された遺伝子については、JPLSG AML-05 研究に登録された 380 検体でターゲットリシーケンスを行い頻度や臨床像との関係を明らかにする。

(2) メチル化の網羅的解析

メチル化の有無に關して網羅的に検討し、エピジェネティックな転写抑制機構の解明を試みる。

(3) 新規分子診断法の開発とリスク別層別化の実用化

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遺伝子異常や、メチル化の特徴を抽出し、遺伝子・ゲノム、エピゲノムの異常に基づいた、予後や再発の予測システ

ムが構築できる可能性について詳細な検討を行う。

(4) 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。並行して網羅的メチル化解析の結果より抽出した候補標的遺伝子についても同様の遺伝子の性状解析を行う。

4. 研究成果

小児の初診と再発の AML 10 例について、全エクソン解析により再発、進展に与える遺伝子を抽出し、AML380 検体でターゲットシーケンスを行い頻度や臨床像との関係を検討した。これらの解析から、初診と再発 AML における再発と進展に与える遺伝子を一部抽出していた(図2)。さらにこれらの遺伝子に関して細胞株やマウスを用いて機能解析を行い、クローン進化の機構を明らかにし、分子標的薬の基盤を確立する予定である。初診時の全エクソン解析を AML19 例で行い、*RAD21* や *STAG2* などのコヒーシオン関連遺伝子や *BCOR/BCORL1* などの新規の原因遺伝子変異を同定した(図3)。さらにターゲットシーケンスによりこれまで AML で報告されている遺伝子の詳細な解析を行っている。

融合遺伝子の解析では、non-DS-AMKL 43 例中 *CBFA2T3-GLIS2* を 12 例(27.9%)、*NUP98-JARID1A* 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、*OTT-MAL* 以外は予後不良であった。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、臨床像との詳細な解析を行っている。

NUP98-NSD1 等の融合遺伝子に関する解析で、*NUP98-NSD1* 陽性例はきわめて予後不良であることを見出した。その後、これらが示す特徴的な遺伝子発現パターンから、これらの一群は *EVII* と *MEL1* 遺伝子が高発現であることを見出し、*EVII* 遺伝子高発現群は、*AMKL-M7* や *MLL* 再構成がみられる群では有意に予後不良であり、*MEL1* 高発現群は AML 全体の中でも予後不良であることを見出した。再発例はかなりの *MEL1* 高発現であることも見出し、これらを通じて、初発から再発へのクローン進化(clonal evolution)についても結果が得られた。また、トランスクリプトーム(RNA-sequencing)により *MEL1* 高発現群から種々の新規融合遺伝子が見つかった。特にこれまで正常核型とされていたもので融合遺伝子が見つかり、新規のものについては機能解析も含め詳細な解析を開始している。これらの研究により、AML のクローン進化による病態解明を明らかにし、分子標的療法の基盤整備に貢献することができた。

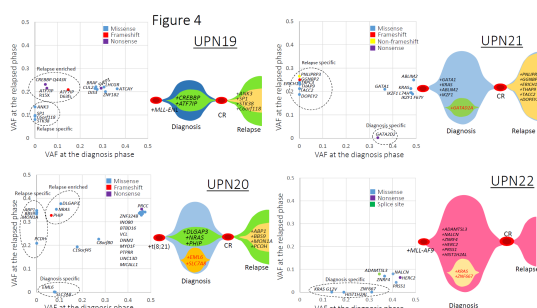


図2 AML の初診と再発によるクローン進化

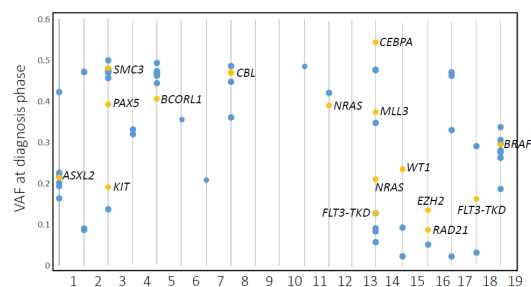


図3 初診時 AML の全エクソン解析による変異

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 19 件)

- Jo A, Shiba N, Hayashi Y(14 名中 4 番目), et al. High expression of EVI1 and MEL1 is a compelling poor prognostic marker of pediatric AML. *Leukemia*. 29(5):1076-83, 2015 doi: 10.1038/leu.2015.5.
- Sano H, Ohki K, Park MJ, Shiba N, Hara Y, Hayashi Y(13 人中最後), et al. CSF3R and CALR mutations in paediatric myeloid disorders and the association of CSF3R mutations with translocations, including t(8; 21). *Br J Haematol*. 170(3):391-7, 2015 doi: 10.1111/bjh.13439.
- Kawamura M, Taki T, Kaku H, Ohki K, Hayashi Y. Identification of SPAG9 as a novel JAK2 fusion partner gene in pediatric acute lymphoblastic leukemia with t(9;17)(p24;q21). *Genes Chromosomes Cancer*. 54(7):401-8, 2015 doi: 10.1002/gcc.22251
- Tokumasu M, Ohki K, Hayashi Y(19 人中 5 番目), et al. Adverse prognostic impact of KIT mutations in childhood CBF-AML: the results of the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group AML-05 trial. *Leukemia*. 29(12):2438-41, 2015 doi: 10.1038/leu.2015.121.
- Seki M, Hayashi Y(31 人中 29 番目), et al. Integrated genetic and epigenetic analysis defines novel molecular subgroups in rhabdomyosarcoma. *Nat Commun*. 3;6:7557. 2015 doi: 10.1038/ncomms8557.

6. Shiba N, Ohki K(17人中2番目), Park MJ(17人中9番目), Hayashi Y(17人中最後). High PRDM16 expression identifies a prognostic subgroup of pediatric acute myeloid leukaemia correlated to FLT3-ITD, KMT2A-PTD, and NUP98-NSD1: the results of the Japanese Paediatric Leukaemia/Lymphoma Study Group AML-05 trial. *Br J Haematol.* 172(4):581-91, 2016 doi: 10.1111/bjh.13869.
 7. Hanada I, Terui K, Ikeda F, Toki T, Kanezaki 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
 8. 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
 9. Matsuo H, Ohki K(20人中17番目), Hayashi Y(18番目), Adachi S, et al. EVI1 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
 10. 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.
 11. 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
 12. 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
 13. 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
 14. 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
 15. 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
 16. Yoshida K, Park 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.
 17. 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
 18. 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
 19. Shiba N, Park 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
- (学会発表) (計 26 件)
1. Ohki K, Arai K, Park M, Sotomatsu M, Hayashi Y. Analysis of genes in pediatric B-precursor ALL treated at single facility. 第 77 回日本血液学会学術総会, 金沢, 2015.10.16-18
 2. Yamato G, Yamaguchi H, Handa H, Shiba N, Wakita S, Inokuchi K, Hara Y, Ohki K, Park M, Sotomatsu M, Ichikawa H, Tomizawa D, Taga T, Adachi S, Horibe K, Tawa A, Arakawa H, Hayashi Y. The prognostic impact of PRDM16 gene expression in both adult and pediatric acute myeloid leukemia. 第 77 回日本血液学会学術総会, 金沢, 2015.10.16-18
 3. Terui K, Hanada I, Ikeda F, Ito T, Toki T, Kanezaki R, Sato T, Kamio T, Kudo K, Sasaki S, Takahashi Y, Hayashi Y, Inukai T,

- Hori H, Ito E. Gene alterations in Down syndrome-associated acute lymphoblastic leukemia in Japan. 第77回日本血液学会学術総会, 金沢, 2015.10.16-18
4. Shiba N, Yoshida K, Sanada M, Shiraishi Y, Hara Y, Yamato G, Ohki K, Park M, Tomizawa D, Sotomatsu M, Arakawa H, Horibe K, Taga T, Adachi S, Tawa A, Miyano S, Ogawa S, Hayashi Y. RNA sequencing reveals the comprehensive gene alterations of pediatric acute myeloid leukemia. 第77回日本血液学会学術総会, 金沢, 2015.10.16-18
 5. 原 勇介, 柴 徳生, 大和 玄季, 大木 健太郎, 朴 明子, 外松 学, 滝 智彦, 吉田 健一, 眞田 昌, 富澤 大輔, 荒川 浩一, 堀部 敬三, 多賀 崇, 足立 壮一, 多和 昭雄, 宮野 悟, 小川 誠司, 林 泰秀. RNA seq により見いだされた新規遺伝子の解析と臨床像. 第57回日本小児血液・がん学会学術総会, 甲府, 2015.11.27-29
 6. Yamato G, Shiba N, Hara Y, Park M, Sotomatsu M, Ohki K, Ichikawa H, Tomizawa D, Taga T, Horibe K, Tawa A, Arakawa H, Adachi S, Hayashi Y. A Combination of EVI1 and PRDM16 Expression Clarified the Clinical Features of Intermediate/High Risk Patients in Pediatric Acute Myeloid Leukemia. 57th ASH Annual Meeting and Exposition, Orland, 2015.12.5-8
 7. Shiba N, Yoshida K, Shiraishi Y, Hara Y, Yamato G, Kaburaki T, Sanada M, Oki K, Tomizawa D, Sotomatsu M, Arakawa H, Horibe K, Park M, Taga T, Adachi S, Tawa A, Miyano S, Ogawa S, Hayashi Y. Detection of Novel Pathogenic Gene Rearrangements in Pediatric Acute Myeloid Leukemia By RNA Sequencing. 57th ASH Annual Meeting and Exposition, Orland, 2015.12.5-8
 8. Hara Y, Yamato G, Shiba N, Ohki K, Park M, Tomizawa D, Taki T, Taga T, Arakawa H, Tawa A, Horibe K, Adachi S, Hayashi Y. High BMP2 Expression Is a Poor Prognostic Factor and a Good Candidate to Identify CBFA2T3-GLIS2-like High-Risk Subgroup in Pediatric Acute Myeloid Leukemia. 57th ASH Annual Meeting and Exposition, Orland, 2015.12.5-8
 9. 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
 10. Shiba N, Ohki K, Park MJ, Sotomatsu M, Hayashi Y, et al. The prognostic impact of high EV1-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
 11. 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
 12. 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
 13. 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
 14. 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
 15. 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
 16. 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
 17. Tokumasu M, Ohki K, Hayashi Y, et al. Prognostic impact of KIT mutation 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. 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
 21. 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

- 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
22. 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
23. 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
24. 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
25. 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
26. 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

[図書](計0件)

[産業財産権]
出願状況(計0件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年月日:
国内外の別:

取得状況(計0件)

名称:

発明者:
権利者:
種類:
番号:
取得年月日:
国内外の別:

[その他]
ホームページ等

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
大木 健太郎(OHKI Kentarou)
国立成育医療研究センター・
小児血液・腫瘍研究部・室長
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

(3)連携研究者
()

研究者番号: