

平成22年 5月 28日現在

研究種目：特定領域研究

研究期間：2008～2009

課題番号：17013022

研究課題名（和文）造血系の制御機構の解析とゲノム異常の網羅的探索による造血器腫瘍発症機構の解明

研究課題名（英文）Analysis of regulatory mechanism of hematopoiesis and exploration of the pathogenesis of hematopoietic neoplasms through comprehensive genetic analysis

研究代表者

小川 誠司（OGAWA SEISHI）

東京大学・医学部附属病院・特任准教授

研究者番号：60292900

研究成果の概要（和文）：

造血器腫瘍は造血系の様々な構成要素の細胞が正常の制御を逸脱することによって生ずる腫瘍性疾患と考えられる。実際、これまでに造血器腫瘍の原因として同定された遺伝子変異の多くが、正常造血において重要な役割を担う遺伝子に生ずる異常であることが知られている。本研究では2000検体を越える多数の造血器腫瘍について高密度SNPアレイによる網羅的なゲノム解析を通じて造血器腫瘍の原因となる遺伝子異常を明らかにすることにより、造血器腫瘍の病態解明を図るとともに造血系の制御機構を明らかにすることを目的として行われた。研究の結果、骨髄系腫瘍におけるc-CBL遺伝子の活性化変異、B細胞悪性リンパ腫におけるA20遺伝子の不活化変異を含む多数の遺伝子変異・ゲノム異常が同定され、これらの変異が腫瘍化に及ぼす効果の詳細が明らかにされた。これらの知見は、造血器腫瘍の病態の理解と正常造血の制御機構の解明に資するとともに、造血器腫瘍の新規治療診断技術の開発に有用であると考えられる。

研究成果の概要（英文）：

Hematopoietic neoplasms are caused by deregulation of normal components of the hematopoietic system by gene mutations. In fact, many of genetic changes identified as a cause of hematopoietic neoplasms involves those genes implicated in normal regulation of hematopoiesis. In this study, we performed comprehensive genetic analyses of more than 2,000 hematopoietic neoplasms using high-density SNP arrays. We identified a number of genetic alterations involved in the pathogenesis of hematopoietic neoplasms, including gain-of-function mutations of c-CBL in myeloid neoplasms and inactivation mutations of A20 in B-lineage lymphomas, followed by their functional analysis. These findings are thought to contribute not only to our understanding of molecular pathogenesis of hematopoietic cancers, but also to adding our knowledge on regulatory mechanisms of normal hematopoiesis, together with the development of novel diagnostics and therapeutics for these neoplasms.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
平成20年度	12,800,000	0	12,800,000
平成21年度	12,800,000	0	12,800,000
年度			
年度			
年度			
総計	25,600,000		25,600,000

研究分野：特定領域研究

科研費の分科・細目：

キーワード：

1. 研究開始当初の背景

白血病・悪性リンパ腫に代表される造血器腫瘍は造血系の様々な構成要素の細胞に遺伝的な変異が加わる結果、正常の制御を逸脱して腫瘍化に至ったものと考えられる。実際、1990年代を中心として解析が進んだ造血器腫瘍特異的な染色体転座の解析の結果、白血病や悪性リンパ腫において異常を来す遺伝子の多くが、正常の造血系の発生、維持、分化に本質的に関わる遺伝子であることは、このような考え方を強く裏付けるものとなっている。このことは、造血器悪性腫瘍の発症に関わる遺伝子変異を同定することによって、造血器腫瘍の発症メカニズムのみならず、正常造血の制御についても理解が得られる可能性を示している。一方、21世紀を迎えてからのヒトゲノム計画の成果に代表されるゲノム科学の進展は著しく、従来多くの労力と時間を要していた造血器腫瘍の発症に関わる遺伝子(ゲノム)異常を同定する技術的な基盤が急速に整備されつつある。

2. 研究の目的

以上の背景を踏まえ、本研究は、先端的なゲノミクスを用いて造血器腫瘍の発症に関わる遺伝的变化を網羅的に探索・同定することにより、造血器腫瘍の発症メカニズムを解析すると同時に、変化を受けている遺伝子の機能的な解析を通じて正常造血の制御機構を明らかにすることを目的として遂行された。

3. 研究の方法

(1) 急性白血病、慢性骨髄性白血病、骨髄異形性症候群、骨髄増殖性疾患、悪性リンパ腫を含む約2,500例の造血器腫瘍について、高密度 SNP アレイを用いた網羅的なゲノムコピー数変化およびアレル不均衡の解析を行い、各腫瘍を特徴づける遺伝的变化とその責任遺伝子の同定を行う。

(2) (1)で同定された責任遺伝子については、それらの腫瘍化における機能的意義について検討を行うとともに、正常造血の制御における役割についてマウスモデルを用いた解析を行う。

4. 研究成果

(1) 造血器腫瘍におけるゲノム異常の特徴
2,500例の造血器腫瘍のゲノムプロファイルの解析から、それぞれの腫瘍の病型とゲノムプロファイルの密接な関連が認められた。と

くに従来の解析技術では同定が困難であった片親性二倍体の異常が造血器腫瘍においては高頻度に認められ、かつ特定の腫瘍の病型と密接に関連していることが明らかとなった。

(2) 遺伝子標的の同定

これらの病型特異的な異常の多くは、染色体のバンドレベルの異常であるが、いくつかの領域についてはコピー数変化の異常を示す領域が十分小さく、小児 ALL における PAX5 遺伝子の異常、B 細胞リンパ腫における A20 の不活化変異、骨髄系腫瘍における c-CBL の機能獲得型変異など、造血器腫瘍の発症に関わる複数の新規遺伝子異常が同定された。

(3) 造血系の制御の解析

一連の解析により、c-CBL 遺伝子変異は、新 WHO 分類において MDS/MPD に分類される病型の 10%内外に認められる特徴的な異常であることが明らかとなった。これらの c-CBL 変異を有する腫瘍では c-CBL の存在する 11q が片親性二倍体を生ずることにより c-CBL 変異がホモ接合として観察される。c-CBL は c-Kit, JAK2, FLT3 など、サイトカインシグナルの伝達に関わるチロシンキナーゼを負に調節する制御因子であるが、c-CBL を遺伝的に欠失したマウスでは、脾腫を伴う造血幹細胞プールの拡大が認められることから、造血組織においては、c-CBL がサイトカインシグナルの負の制御に重要な役割を担っていることが明らかとなった。

以上、本研究による一連の解析を通じて造血器腫瘍の発症に関わる複数の新規遺伝子異常とその正常造血の制御における意義を明らかにすることが出来た。

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) 全て査読あり。

1. Warren EH, Fujii N, Akatsuka Y, Chaney CN, Mito JK, Loeb KR, Gooley TA, Brown ML, Koo KK, Rosinski KV, Ogawa S, Matsubara A, Appelbaum FR, Riddell SR. Therapy of relapsed leukemia after allogeneic hematopoietic cell transplant with T cells specific for minor histocompatibility antigens. Blood. in press.

2. Villalobos I, Takahashi Y, Akatsuka Y, Muramatsu H, Nishio N, Hama A, Yagasaki H, Saji H, Kato M, Ogawa S, Kojima S. Relapse of leukemia with loss of mismatched HLA due

to uniparental disomy following haploidentical hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*. in press.

3. Tada M, Kanai F, Tanaka Y, Sanada M, Nannya Y, Tateishi K, Ohta M, Asaoka Y, Seto M, Imazeki F, Yoshida H, Ogawa S, Yokosuka O, Omata M. Prognostic significance of genetic alterations detected by high-density single nucleotide polymorphism array in gastric cancer. *Cancer Sci*. in press.

4. Shiba N, Kato M, Myoung-ja P, Sanada M, Ito E, Fukushima K, Sako M, Arakawa H, Ogawa S, Hayashi Y. CBL mutations in juvenile myelomonocytic leukemia, but not in pediatric myelodysplastic syndrome. *Leukemia*. in press.

5. Okamoto R, Ogawa S, Nowak D, Kawamata N, Akagi T, Kato K, Sanada M, Weiss T, Haferlach C, Dugas M, Ruckert C, Haferlach T, Koefler H. Genomic profiling of adult acute lymphoblastic leukemia (ALL) by single nucleotide polymorphism oligonucleotide microarray and comparison to pediatric ALL. *Haematologica*. in press.

6. Ogawa S, Shih L, Suzuki T, Otsu M, Nakauchi H, Koefler H, Sanada M. Deregulated intracellular signaling by mutated c-CBL in myeloid neoplasms. *Clinical Cancer Research*. in press.

7. Ogawa S, Sanada M, Shih LY, Suzuki T, Otsu M, Nakauchi H, Koefler HP. Gain-of-function c-CBL mutations associated with uniparental disomy of 11q in myeloid neoplasms. *Cell Cycle*. in press.

8. Morishima S, Ogawa S, Matsubara A, Kawase T, Nannya Y, Kashiwase K, Satake M, Saji H, Inoko H, Kato S, Kodera Y, Sasazuki T, Morishima Y. Impact of highly conserved HLA haplotype on acute graft-versus-host disease. *Blood*. in press.

9. Asaoka Y, Toda M, Ikenoue T, Seto M, Imai M, Miyabayashi K, Yamamoto K, Yamamoto S, Kudo Y, Mohri D, Isomura Y, Ijichi H, Tateishi K, Kanai F, Ogawa S, Omata M, Koike K. Gastric Cancer Cell Line Hs746T Harbors a Splice Site Mutation of c-Met Causing Juxtamembrane Domain Deletion. *Biochem Biophys Res Commun*. in press.

10. Thoenissen NH, Krug UO, Lee DH, Kawamata N, Iwanski GB, Lasho T, Weiss T, Nowak D, Koren-Michowitz M, Kato M, Sanada M, Shih LY, Nagler A, Raynaud SD, Muller-Tidow C, Mesa R, Haferlach T, Gilliland DG, Tefferi A, Ogawa S, Koefler HP. Prevalence and prognostic impact of allelic imbalances associated with leukemic transformation of Philadelphia

chromosome-negative myeloproliferative neoplasms. *Blood*. 2010.

11. Nowak D, Ogawa S, Muschen M, Kato M, Kawamata N, Meixel A, Nowak V, Kim HS, Kang S, Paquette R, Chang MS, Thoenissen NH, Mossner M, Hofmann WK, Kohlmann A, Weiss T, Haferlach T, Haferlach C, Koefler HP. SNP array analysis of tyrosine kinase inhibitor-resistant chronic myeloid leukemia identifies heterogeneous secondary genomic alterations. *Blood*. 2010;115:1049-1053.

12. Nakahara F, Sakata-Yanagimoto M, Komeno Y, Kato N, Uchida T, Haraguchi K, Kumano K, Harada Y, Harada H, Kitaura J, Ogawa S, Kurokawa M, Kitamura T, Chiba S. HES1 immortalizes committed progenitors and plays a role in blast crisis transition in chronic myelogenous leukemia. *Blood*. 2010.

13. Yokoyama Y, Suzuki T, Sakata-Yanagimoto M, Kumano K, Higashi K, Takato T, Kurokawa M, Ogawa S, Chiba S. Derivation of functional mature neutrophils from human embryonic stem cells. *Blood*. 2009;113:6584-6592.

14. Yin D, Ogawa S, Kawamata N, Tunici P, Finocchiaro G, Eoli M, Ruckert C, Huynh T, Liu G, Kato M, Sanada M, Jauch A, Dugas M, Black KL, Koefler HP. High-resolution genomic copy number profiling of glioblastoma multiforme by single nucleotide polymorphism DNA microarray. *Mol Cancer Res*. 2009;7:665-677.

15. 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, Koefler HP, Ogawa S. Gain-of-function of mutated C-CBL tumour suppressor in myeloid neoplasms. *Nature*. 2009;460:904-908.

16. Nowak D, Le Toriellec E, Stern MH, Kawamata N, Akagi T, Dyer MJ, Hofmann WK, Ogawa S, Koefler HP. Molecular allelotyping of T-cell prolymphocytic leukemia cells with high density single nucleotide polymorphism arrays identifies novel common genomic lesions and acquired uniparental disomy. *Haematologica*. 2009;94:518-527.

17. Lee SY, Kumano K, Nakazaki K, Sanada M, Matsumoto A, Yamamoto G, Nannya Y, Suzuki R, Ota S, Ota Y, Izutsu K, Sakata-Yanagimoto M, Hangaishi A, Yagita H,

- Fukayama M, Seto M, Kurokawa M, Ogawa S, Chiba S. Gain-of-function mutations and copy number increases of Notch2 in diffuse large B-cell lymphoma. *Cancer Sci.* 2009;100:920-926.
18. Kawase T, Matsuo K, Kashiwase K, Inoko H, Saji H, Ogawa S, Kato S, Sasazuki T, Kodera Y, Morishima Y. HLA mismatch combinations associated with decreased risk of relapse: implications for the molecular mechanism. *Blood.* 2009;113:2851-2858.
19. Kawamata N, Zhang L, Ogawa S, Nannya Y, Dashti A, Lu D, Lim S, Schreck R, Koeffler HP. Double minute chromosomes containing MYB gene and NUP214-ABL1 fusion gene in T-cell leukemia detected by single nucleotide polymorphism DNA microarray and fluorescence in situ hybridization. *Leuk Res.* 2009;33:569-571.
20. Kawamata N, Ogawa S, Seeger K, Kirschner-Schwabe R, Huynh T, Chen J, Megrabian N, Harbott J, Zimmermann M, Henze G, Schrappe M, Bartram CR, Koeffler HP. Molecular allelokaryotyping of relapsed pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Int J Oncol.* 2009;34:1603-1612.
21. Kawamata N, Ogawa S, Gueller S, Ross SH, Huynh T, Chen J, Chang A, Nabavi-Nouis S, Megrabian N, Siebert R, Martinez-Climent JA, Koeffler HP. Identified hidden genomic changes in mantle cell lymphoma using high-resolution single nucleotide polymorphism genomic array. *Exp Hematol.* 2009;37:937-946.
22. Kato M, Takita J, Takahashi K, Mimaki M, Chen Y, Koh K, Ida K, Oka A, Mizuguchi M, Ogawa S, Igarashi T. Hepatoblastoma in a patient with sotos syndrome. *J Pediatr.* 2009;155:937-939.
23. 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.* 2009;459:712-716.
24. Kamei M, Nannya Y, Torikai H, Kawase T, Taura K, Inamoto Y, Takahashi T, Yazaki M, Morishima S, Tsujimura K, Miyamura K, Ito T, Togari H, Riddell SR, Kodera Y, Morishima Y, Kuzushima K, Ogawa S, Akatsuka Y. HapMap scanning of novel human minor histocompatibility antigens. *Blood.* 2009;113:5041-5048.
25. Haraguchi K, Suzuki T, Koyama N, Kumano K, Nakahara F, Matsumoto A, Yokoyama Y, Sakata-Yanagimoto M, Masuda S, Takahashi T, Kamijo A, Takahashi K, Takanashi M, Okuyama Y, Yasutomo K, Sakano S, Yagita H, Kurokawa M, Ogawa S, Chiba S. Notch activation induces the generation of functional NK cells from human cord blood CD34-positive cells devoid of IL-15. *J Immunol.* 2009;182:6168-6178.
26. Akagi T, Shih LY, Ogawa S, Gerss J, Moore SR, Schreck R, Kawamata N, Liang DC, Sanada M, Nannya Y, Deneberg S, Zachariadis V, Nordgren A, Song JH, Dugas M, Lehmann S, Koeffler HP. Single nucleotide polymorphism genomic arrays analysis of t(8;21) acute myeloid leukemia cells. *Haematologica.* 2009;94:1301-1306.
27. Akagi T, Shih LY, Kato M, Kawamata N, Yamamoto G, Sanada M, Okamoto R, Miller CW, Liang DC, Ogawa S, Koeffler HP. Hidden abnormalities and novel classification of t(15;17) acute promyelocytic leukemia (APL) based on genomic alterations. *Blood.* 2009;113:1741-1748.
28. Akagi T, Ogawa S, Dugas M, Kawamata N, Yamamoto G, Nannya Y, Sanada M, Miller CW, Yung A, Schnittger S, Haferlach T, Haferlach C, Koeffler HP. Frequent genomic abnormalities in acute myeloid leukemia/myelodysplastic syndrome with normal karyotype. *Haematologica.* 2009;94:213-223.
29. Akagi T, Ito T, Kato M, Jin Z, Cheng Y, Kan T, Yamamoto G, Olaru A, Kawamata N, Boulton J, Soukiasian HJ, Miller CW, Ogawa S, Meltzer SJ, Koeffler HP. Chromosomal abnormalities and novel disease-related regions in progression from Barrett's esophagus to esophageal adenocarcinoma. *Int J Cancer.* 2009;125:2349-2359.
30. Yabe T, Matsuo K, Hirayasu K, Kashiwase K, Kawamura-Ishii S, Tanaka H, Ogawa A, Takanashi M, Satake M, Nakajima K, Tokunaga K, Inoko H, Saji H, Ogawa S, Juji T, Sasazuki T, Kodera Y, Morishima Y. Donor killer immunoglobulin-like receptor (KIR) genotype-patient cognate KIR ligand combination and antithymocyte globulin preadministration are critical factors in outcome of HLA-C-KIR ligand-mismatched T cell-replete unrelated bone marrow transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2008;14:75-87.
31. Walsh CS, Ogawa S, Scoles DR, Miller CW, Kawamata N, Narod SA, Koeffler HP, Karlan BY. Genome-wide loss of

heterozygosity and uniparental disomy in BRCA1/2-associated ovarian carcinomas. *Clin Cancer Res.* 2008;14:7645-7651.

32. Walsh CS, Ogawa S, Karahashi H, Scoles DR, Pavelka JC, Tran H, Miller CW, Kawamata N, Ginther C, Dering J, Sanada M, Nannya Y, Slamon DJ, Koeffler HP, Karlan BY. ERCC5 is a novel biomarker of ovarian cancer prognosis. *J Clin Oncol.* 2008;26:2952-2958.

33. Tanaka Y, Kanai F, Tada M, Tateishi R, Sanada M, Nannya Y, Ohta M, Asaoka Y, Seto M, Shiina S, Yoshida H, Kawabe T, Yokosuka O, Ogawa S, Omata M. Gain of GRHL2 is associated with early recurrence of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2008;49:746-757.

34. Takeshita M, Ichikawa M, Nitta E, Goyama S, Asai T, Ogawa S, Chiba S, Kurokawa M. AML1-Evi-1 specifically transforms hematopoietic stem cells through fusion of the entire Evi-1 sequence to AML1. *Leukemia.* 2008.

35. Suzuki M, Kato M, Yuyan C, Takita J, Sanada M, Nannya Y, Yamamoto G, Takahashi A, Ikeda H, Kuwano H, Ogawa S, Hayashi Y. Whole-genome profiling of chromosomal aberrations in hepatoblastoma using high-density single-nucleotide polymorphism genotyping microarrays. *Cancer Sci.* 2008;99:564-570.

36. Sakata-Yanagimoto M, Nakagami-Yamaguchi E, Saito T, Kumano K, Yasutomo K, Ogawa S, Kurokawa M, Chiba S. Coordinated regulation of transcription factors through Notch2 is an important mediator of mast cell fate. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008;105:7839-7844.

37. Ogawa S, Matsubara A, Onizuka M, Kashiwase K, Sanada M, Kato M, Nannya Y, Akatsuka Y, Satake M, Takita J, Chiba S, Saji H, Maruya E, Inoko H, Morishima Y, Kodera Y, Takehiko S. Exploration of the genetic basis of GVHD by genetic association studies. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2008;15:39-41.

38. Lin LJ, Asaoka Y, Tada M, Sanada M, Nannya Y, Tanaka Y, Tateishi K, Ohta M, Seto M, Sasahira N, Kawabe T, Zheng CQ, Kanai F, Ogawa S, Omata M. Integrated analysis of copy number alterations and loss of heterozygosity in human pancreatic cancer using a high-resolution, single nucleotide polymorphism array. *Oncology.* 2008;75:102-112.

39. Lehmann S, Ogawa S, Raynaud SD, Sanada M, Nannya Y, Ticchioni M, Bastard C, Kawamata N, Koeffler HP. Molecular allelokaryotyping of early-stage, untreated

chronic lymphocytic leukemia. *Cancer.* 2008;112:1296-1305.

40. Kumano K, Masuda S, Sata M, Saito T, Lee SY, Sakata-Yanagimoto M, Tomita T, Iwatsubo T, Natsugari H, Kurokawa M, Ogawa S, Chiba S. Both Notch1 and Notch2 contribute to the regulation of melanocyte homeostasis. *Pigment Cell Research.* 2008.

41. Kawase T, Nannya Y, Torikai H, Yamamoto G, Onizuka M, Morishima S, Tsujimura K, Miyamura K, Kodera Y, Morishima Y, Takahashi T, Kuzushima K, Ogawa S, Akatsuka Y. Identification of human minor histocompatibility antigens based on genetic association with highly parallel genotyping of pooled DNA. *Blood.* 2008;111:3286-3294.

42. Kawamata N, Ogawa S, Zimmermann M, Niebuhr B, Stocking C, Sanada M, Hemminki K, Yamamoto G, Nannya Y, Koehler R, Flohr T, Miller CW, Harbott J, Ludwig WD, Stanulla M, Schrappe M, Bartram CR, Koeffler HP. Cloning of genes involved in chromosomal translocations by high-resolution single nucleotide polymorphism genomic microarray. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008;105:11921-11926.

43. Kawamata N, Ogawa S, Zimmermann M, Kato M, Sanada M, Hemminki K, Yamamoto G, Nannya Y, Koehler R, Flohr T, Miller CW, Harbott J, Ludwig WD, Stanulla M, Schrappe M, Bartram CR, Koeffler HP. Molecular allelokaryotyping of pediatric acute lymphoblastic leukemias by high-resolution single nucleotide polymorphism oligonucleotide genomic microarray. *Blood.* 2008;111:776-784.

44. Kawamata N, Ogawa S, Yamamoto G, Lehmann S, Levine RL, Pikman Y, Nannya Y, Sanada M, Miller CW, Gilliland DG, Koeffler HP. Genetic profiling of myeloproliferative disorders by single-nucleotide polymorphism oligonucleotide microarray. *Exp Hematol.* 2008;36:1471-1479.

45. Kawamata N, Dashti A, Lu D, Miller B, Koeffler HP, Schreck R, Moore S, Ogawa S. Chronic phase of ETV6-ABL1 positive CML responds to imatinib. *Genes Chromosomes Cancer.* 2008;47:919-921.

46. Kamei M, Nannya Y, Torikai H, Kawase T, Taura K, Inamoto Y, Takahashi T, Yazaki M, Morishima S, Tsujimura K, Miyamura K, Ito T, Togari H, Riddell SR, Kodera Y, Morisima Y, Kuzushima K, Ogawa S, Akatsuka Y. HapMap scanning of novel human minor histocompatibility antigens. *Blood.* 2008:Epub ahead of print.

47. Ichikawa M, Goyama S, Asai T, Kawazu M, Nakagawa M, Takeshita M, Chiba S, Ogawa S, Kurokawa M. AML1/Runx1 Negatively Regulates Quiescent Hematopoietic Stem Cells in Adult Hematopoiesis. J Immunol. 2008;180:4402-4408.

48. Goyama S, Yamamoto G, Shimabe M, Sato T, Ichikawa M, Ogawa S, Chiba S, Kurokawa M. Evi-1 is a critical regulator for hematopoietic stem cells and transformed leukemic cells. Cell Stem Cell. 2008;3:207-220.

49. Chen Y, Takita J, Choi YL, Kato M, Ohira M, Sanada M, Wang L, Soda M, Kikuchi A, Igarashi T, Nakagawara A, Hayashi Y, Mano H, Ogawa S. Oncogenic mutations of ALK kinase in neuroblastoma. Nature. 2008;455:971-974.

50. Akagi T, Ogawa S, Dugas M, Kawamata N, Yamamoto G, Nannya Y, Sanada M, Miller CW, Yung A, Schnittger S, Haferlach T, Haferlach C, Koefler HP. Frequent genomic abnormalities in acute myeloid leukemia/myelodysplastic syndrome with normal karyotype. Haematologica. 2008;94:213-223.

〔雑誌論文〕（計 4 1 件）

〔学会発表〕（計 9 2 件）

〔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

<http://www.genome.umin.jp/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

小川 誠司 (OGAWA SEISHI)

東京大学・医学部附属病院・特任准教授

研究者番号：60292900