

令和 2 年 6 月 22 日現在

機関番号：83904

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K10136

研究課題名(和文) 急性リンパ性白血病におけるクローン多様性の解析に基づく病態理解

研究課題名(英文) The molecular pathogenesis of pediatric acute lymphoblastic leukemia through the understanding of clonal architectures

研究代表者

真田 昌 (Masashi, Sanada)

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

研究者番号：20529044

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：急性リンパ性白血病(ALL)におけるIg・TCR遺伝子の再構成の同定を目的に、Target-capture sequencingを用いた網羅的な再構成の検索を行い、微小残存病変測定に用いられていた再構成以外にも非常に多くの再構成が検出された。再発例の経時的検体での検討では、再発時期、初発時のクローン多様性と寛解の深さが、クローン変化に寄与していると推測され、ALLの病態理解ならびに治療後のモニタリングにおいて、クローン構造の理解は重要であると考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ALL診療において、腫瘍細胞特異的なIg/TCR再構成に基づく、微小残存病変の定量評価は、治療反応性を直接的に反映し、治療最適化に必須の検査となっている。PCR-MRDにおいて、腫瘍細胞特異的な再構成の同定の過程は非常に煩雑であったが、今回開発した検出系は効率的であり、有用性が高い。クローン構造の理解は、白血病の病態理解ならびに治療後のモニタリングのみならず、ALL以外のリンパ系腫瘍用においても有用であり、形質細胞性腫瘍のゲノム解析にも応用可能であった。

研究成果の概要(英文)：For the purpose of identifying of Ig/TCR rearrangements in acute lymphoblastic leukemia (ALL), a comprehensive analysis of rearrangements using target-capture sequencing was performed, and in addition to the rearrangements used for the measurement of minimal residual disease, an extremely large number of rearrangements were detected. A time-course study of relapsed B-ALL cases suggests that the time to relapse, clonal diversity at the time of initial diagnosis, and depth of remission contributed to clonal changes. Understanding the clonal structure was considered important for understanding the pathogenesis of ALL and monitoring after treatment.

研究分野：分子遺伝学、造血器腫瘍

キーワード：急性リンパ性白血病 クローン

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

近年、急速に技術進歩を遂げた網羅的遺伝子解析研究により、多くの腫瘍性疾患は、共通の細胞起源に端を発するにも関わらず、その発症・進展過程において遺伝学的に多様な複数 (~多数) のクローンから成ることが、観察される遺伝子異常の頻度の差異、multiple sampling や single cell での解析に基づく直接的な観察結果として示されている。がんを構成するクローンの多様性こそが、がん診療における様々な問題点、すなわち、再発、治療抵抗性の獲得、遠隔転移などの大きな要因となっていると考えられ、クローンの構造や発症・進展過程の解明は、がんの病態理解において重要である。

急性リンパ性白血病 (ALL) は、小児領域で最も多いがん種であり、1970 年代までの治療成績は不良であったが、現在は小児例では 90% 近くの症例で治癒が期待できるまでになった。新規薬剤の開発や支持療法、移植治療の進歩に加え、治療中の微小残存病変 (MRD) の評価に基づく治療反応性不良例に対する治療強化も大きく貢献しており、MRD は ALL 治療における必須のバイオマーカーとなっている。個々の患者における治療反応性は、腫瘍細胞自体の生物学的特性のみならず、患者側の薬物代謝能等、様々な要因により変動し得るため、現時点において完全に予測することは困難であるが、MRD は実際の患者における治療反応性を直接的に評価することが可能である。ALL 細胞では、正常なリンパ球の分化過程と同様に免疫グロブリンならびに T 細胞受容体 (TCR) 遺伝子の再構成が観察される。遺伝子再構成により、非常に膨大な種類の多様な組み合わせが生じることが、免疫系の構築において重要な意義を有しているが、ランダムかつ不可逆的に生じることから、特異性の高い "fingerprint" として、微小残存病変 (MRD) 測定など白血病クローンの同定と追跡に応用されている。現在、標準的に行われている評価は、再構成検出用に設計されたプライマーを用いた PCR 増幅により、白血病細胞を多く含む試料においてクローナルに増える配列を同定し、追跡に用いている。しかし、本方法では、minor clone も含めたクローン構造を十分に評価ができていない可能性があり、Gawad ら (2012 Blood) による次世代シーケンサー (NGS) を用いた IGH 再構成の評価では、再構成の違いという観点において、最大で 4024 種類と非常に多様なクローンが混在していることが示されている。すなわち、技術的には、高感度な解析が可能となりつつあるが、解析結果が正確に腫瘍量を反映しているかという最も根源的な観点において、検討が必要である。一方、再発 ALL においては、初発時と同一の IGH/TCR 再構成であることも多く、このような症例では、白血病細胞の一部が寛解中も体内に維持されて再発クローンの起源となっていると考えられ、しばしば白血病幹細胞が再発の起点となる急性骨髄性白血病 AML とは大きく異なっていると推測される。申請者がこれまでにに行った 25 例の再発 ALL 例の経時的検体の全エクソンシーケンス解析においても、比較的早期に再発した症例においては、IGH 再構成・遺伝子変異ともに、初発時と共通性が高いが、治療終了後 5 年間以上の年月を経た後に再発を来した症例においても、共通したゲノム異常から同一のクローンを起源とすることが証明される症例が多いが、共通性は低く、より始祖に近いクローンからの再発の可能性が考えられた。全エクソン解析の結果、初発時の段階で異なる遺伝子変異を有する複数のクローンからなり、この不均一な細胞集団に含まれる治療感受性の低い白血病細胞が治療後に残存することが、再発の起源になると想定されるが、初発時のクローン構造の複雑性を規定する病態ならびに臨床的な意義付けや、いわゆる前白血病細胞や白血病幹細胞と呼ばれる段階の細胞が生体内で維持されているのか等、未だ不明な点も多く残されている。

### 2. 研究の目的

クローン進化と多様性は悪性腫瘍に共通する現象であり、クローン構造や進展過程の解明は、がんの病態理解において重要である。急性リンパ性白血病 (ALL) においては、腫瘍クローンの量的評価である微小残存病変 (MRD) の定量値が治療層別化における重要な指標として臨床応用されている。遺伝子解析技術の進歩に伴い、より高感度な MRD 測定が可能となる一方で、ALL においても初診時より観察されるクローンの多様性が、MRD 評価・解釈にも影響し得ると考えられる。本研究では、NGS を用いた網羅的な Ig/TCR 再構成の検出系を構築し、ALL の発症・治癒・再発に至る経時的な検体を用いて、クローン構造の推移を詳細に解析することにより、腫瘍クローンの階層構造と進展・選択過程を理解し、多様な病態との関連や発症基盤の違いを明らかにすることを目指した。

### 3. 研究の方法

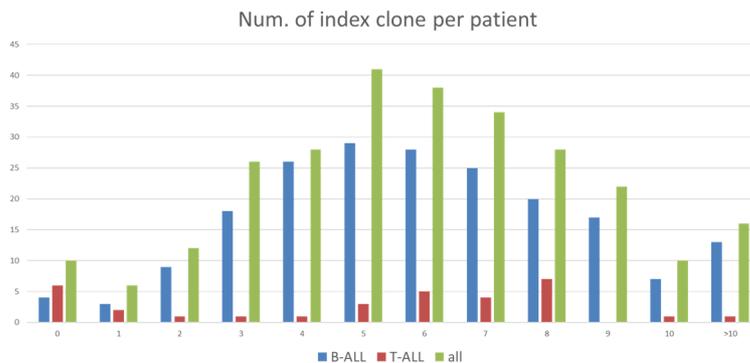
Ig/TCR 再構成領域周辺のゲノム配列に相補的なカスタムベイトを作成し、同領域を濃縮後に NGS でシーケンス解析を行うことで、網羅的かつ効率的に再構成を同定する検出系を構築した。PCR-MRD 測定済みの試料を用いて、従来の Sanger シーケンスを用いた再構成同定系で検出、PCR-MRD 測定用マーカーとして用いられていた再構成の検出率、PCR-MRD 評価不能例における検出率、検出された再構成の病型による違い等について比較検討した。

これまでに進めてきた再発 ALL 症例の全エクソン解析に加えて、Ig/TCR 再構成に基づくクローン解析を経時的に採取された ALL 検体について行うことにより、発症から治療中・治癒・再発に至る過程で変化するクローンの階層構造と進展・選択の過程を解析した。更には、再発例と治癒例、ならびに病型毎のクローン構造を比較することにより、その発症過程における遺伝学的基盤の差異をクローン構造との関連から明らかにすることを目指した。

#### 4. 研究成果

Ig/TCR 遺伝子の再構成領域に相補的なカスタムベイトを作成し、NGS によるキャプチャーシーケンスを用いた再構成の同定を行った。PCR を用いた long-reads シーケンスによる再構成検出に開発された解析プログラム Vidjil を転用し、パラメーターの適正化を行った。

従来法に基づく PCR-MRD 評価が行われた小児 ALL の治療試験に参加をした 201 例の B-ALL ならびに 31 例の T-ALL の初発時検体を用いて、キャプチャーシーケンスを用いた再構成解析を行った。B-ALL においては 198 例 (98.5%) に腫瘍細胞由来と推測されるクローナルな再構成が同定され、1 例あたり中央値 7 個の再構成、最大で 27 個の再構成が検出された。T-ALL においては、26 例 (84%) でクローナルな再構成が検出され、中央値 6 個、最大で 11 個の再構成が検出された (右図)。



B-ALL では IGH 遺伝子の再構成が最も多かったが、約半数は TCR 遺伝子の再構成が占めていた。T-ALL における TCR 再構成では TCRG が 30% 近くを占めるが、TCRA も約 20% 認められた。T-ALL においても IgH 再構成は一部の症例で認められたが、IgK, IgL はほぼ認められなかった。TCF3/PBX1 陽性 B-ALL においては、D<sub>H</sub>/J<sub>H</sub> の再構成で止まっている incomplete な IGH 再構成が半数以上の症例で認められる一方で、他の遺伝子の再構成が検出されることは非常に限られるなど、融合遺伝子や染色体異常に基づく分子病型に特徴的な再構成パターンが認められ、再構成パターンは ALL の発症基盤と関連しているものと考えられた。

各症例において検出された再構成には、MRD 評価に用いられていた再構成はすべて含まれていたが、B-ALL においては新規に同定された再構成を用いることで、PCR-MRD の評価可能率は改善し、96% の症例で高感度な MRD 測定が可能となった。PCR を用いた方法に比し、処理検体数が増えてもコンタミのリスクは低く、MRD マーカーの探索目的においても、非常に有用性が高い方法であると考えられた。一方で、T-ALL においては、MRD の検出感度が向上する症例はあったが、clonal な再構成が同定されずに MRD 評価ができない症例は従来法と変わらずにあり、T-ALL の MRD 評価率の向上は今後の課題である。

さらに、経時的に採取された 30 例の小児再発 B-ALL 検体を用いて、初発時と再発時における再構成の比較を行った。治療早期に再発した症例においては同定される再構成の割合に初発時と大きな差異がなかったのに対し、再発時期が遅くなるに伴い、再構成に変化が認められ、再構成の変化は白血病クローンの選択・進化を反映していると推測された。初発時クローンの多様性と寛解の深さが、再発時におけるクローン変化に寄与しており、クローン構造の理解は、白血病の病態理解ならびに治療後のモニタリングにおいて、重要であると考えられた。

Ig/TCR を用いたクローン構造の評価は、ALL 以外のリンパ系腫瘍用においても有用であり、形質細胞性腫瘍である多発性骨髄腫や POEMS 症候群のゲノム解析にも応用可能であった。多発性骨髄腫においては、髄外病変を含め、病変の空間的な不均一性が存在し、局所の骨髄病変の評価の限界が指摘をされている。Target-capture sequence 法は断片化された DNA の解析も可能であることを利用し、骨髄腫患者の血漿中の遊離 DNA を用いて Ig/TCR 再構成評価を行い、腫瘍細胞由来と考えられる Ig/TCR 再構成の検出に成功した。POEMS 症候群は、形質細胞のクローナルな増殖に伴う症候群であるが、病変の存在部位が必ずしも明確ではないが、本法を活用することで POEMS 症候群のクローナルな再構成と遺伝子異常を明らかとした。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 10件 / うち国際共著 2件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Polprasert C, Takeuchi Y, Kakiuchi N, Yoshida K, Assanasen T, Sitthi W, Bunworasate U, Pirunsarn A, Wudhikarn K, Lawasut P, Uaprasert N, Kongkiatkamon S, Moonla C, Sanada M, Akita N, Takeda J, Fujii Y, Suzuki H, Nannya Y, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Miyano S, Rojnuckarin P, Ogawa S, Makishima H	4. 巻 3
2. 論文標題 Frequent germline mutations of HAVCR2 in sporadic subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Blood Advances	6. 最初と最後の頁 588 ~ 595
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1182/bloodadvances.2018028340	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Kataoka K, Miyoshi H, Sakata S, Dobashi A, Couronn L, Kogure Y, Kakiuchi N, Shiozawa Y, Yoshizato T, Yoshiki Y, Ishida T, Suzuki K, Shimada K, Tomita A, Kato M, Ota Y, Izutsu K, Demachi-Okamura A, Akatsuka Y, Miyano S, Yoshino T, Gaulard P, Hermine O, Takeuchi K, Ohshima K, Ogawa S.	4. 巻 -
2. 論文標題 Frequent structural variations involving programmed death ligands in Epstein-Barr virus-associated lymphomas	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Leukemia	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41375-019-0380-5	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Nagao Y, Mimura N, Takeda J, Yoshida K, Shiozawa Y, Oshima M, Aoyama K, Nishijima D, Isshiki Y, Kayamori K, Kawajiri-Manako C, Oshima-Hasegawa N, Tsukamoto S, Mitsukawa S, Takeda Y, Ohwada C, Takeuchi M, Iseki T, Misawa S, Miyano S, Ohara O, Yokote K, Sakaida E, Kuwabara S, Sanada M, Iwama A, Ogawa S, Nakaseko C.	4. 巻 -
2. 論文標題 Genetic and transcriptional landscape of plasma cells in POEMS syndrome	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Leukemia	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41375-018-0348-x	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Seki Masafumi, Kimura Shunsuke, Isobe Tomoya, et.al.	4. 巻 49
2. 論文標題 Recurrent SPI1 (PU.1) fusions in high-risk pediatric T cell acute lymphoblastic leukemia	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Nature Genetics	6. 最初と最後の頁 1274 ~ 1281
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/ng.3900	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tanaka Tomoyuki, Nakajima-Takagi Yaeko, Aoyama Kazumasa, Tara Shiro, Oshima Motohiko, Saraya Atsunori, Koide Shuhei, Si Sha, Manabe Ichiro, Sanada Masashi, Nakayama Manabu, Masuko Masayoshi, Sone Hirohito, Koseki Haruhiko, Iwama Atsushi	4. 巻 214
2. 論文標題 Internal deletion of BCOR reveals a tumor suppressor function for BCOR in T lymphocyte malignancies	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 The Journal of Experimental Medicine	6. 最初と最後の頁 2901 ~ 2913
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1084/jem.20170167	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kato Itaru, Nishinaka Yoko, Nakamura Masahiro, et al.	4. 巻 129
2. 論文標題 Hypoxic adaptation of leukemic cells infiltrating the CNS affords a therapeutic strategy targeting VEGFA	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Blood	6. 最初と最後の頁 3126 ~ 3129
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1182/blood-2016-06-721712	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Kanamori T, Sanada M, Ri M, Ueno H, Nishijima D, Yasuda T, Tachita T, Narita T, Kusumoto S, Inagaki A, Ishihara R, Murakami Y, Kobayashi N, Shiozawa Y, Yoshida K, Nakagawa M M., Nannya Y, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Miyano S, Horibe K, Handa H, Ogawa S, Iida S	4. 巻 -
2. 論文標題 Genomic analysis of multiple myeloma using targeted capture sequencing in the Japanese cohort	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 British Journal of Haematology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1111/bjh.16720	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kimura S, Seki M, Kawai T, Goto H, Yoshida K, Isobe T, Sekiguchi M, Watanabe K, Kubota Y, Nannya Y, Ueno H, Shiozawa Y, Suzuki H, Shiraishi Y, Ohki K, Kato M, Koh K, Kobayashi R, Deguchi T, Hashii Y, Imamura T, Sato A, Kiyokawa N, Manabe A, Sanada M, et. al	4. 巻 34
2. 論文標題 DNA methylation-based classification reveals difference between pediatric T-cell acute lymphoblastic leukemia and normal thymocytes	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Leukemia	6. 最初と最後の頁 1163 ~ 1168
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41375-019-0626-2	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 真田 昌	4. 巻 60
2. 論文標題 ゲノム情報を用いたAMLにおける最適医療	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 臨床血液	6. 最初と最後の頁 847 ~ 853
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11406/rinketsu.60.847	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Watatani Y, Sato Y, Miyoshi H, Sakamoto K, Nishida K, Gion Y, Nagata Y, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Zhao L, Ochi Y, Takeuchi Y, Takeda J, Ueno H, Kogure Y, Shiozawa Y, Kakiuchi N, Yoshizato T, Nakagawa M., Nanya Y, Yoshida K, Makishima H, Sanada M, et. al	4. 巻 33
2. 論文標題 Molecular heterogeneity in peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified revealed by comprehensive genetic profiling	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Leukemia	6. 最初と最後の頁 2867 ~ 2883
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41375-019-0473-1	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計23件（うち招待講演 4件 / うち国際学会 12件）

1. 発表者名 Masashi Sanada, Tomomi Yamada, Yuka Iijima-Yamashita, Dai Nishijima, Takashi Kanamori, Daisuke Tomizawa, Toshinori Hori, Keizo Horibe
2. 発表標題 Targeted-Capture Sequencing Is a Useful Method for MRD Markers Screening in KMT2A (MLL) Rearranged Leukemia
3. 学会等名 61st ASH Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 真田 昌
2. 発表標題 小児白血病におけるゲノム医療の必要性
3. 学会等名 第61回日本小児血液・がん学会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 飯島友加、出口隆生、清河信敬、河崎裕英、嶋田博之、佐藤篤、中筋美穂、堀部敬三、真田昌
2. 発表標題 JPLSG ALL-Ph13 治療研究における minimal residual disease(MRD)の検討
3. 学会等名 第61回日本小児血液・がん学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Masashi Sanada
2. 発表標題 Role of Blood Testing
3. 学会等名 3rd Annual Asian Myeloma Net Work Summit 2019 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Masashi Sanada
2. 発表標題 Clonality analysis of patients with infant leukemia by target-capture sequence.
3. 学会等名 8th ESLHO Educational meeting (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 真田 昌
2. 発表標題 小児白血病のクリニカルシーケンスの展望
3. 学会等名 第78回日本癌学会学術総会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1 . 発表者名 M Svaton, E Fronkova, T Reigl, A Caye, M de Bie, E Genuardi, H Jelinkova, E H Lim, D Nishijima, K Pal, D Salemi, M E Sarasquete, S Songia, M Tosi, P Villarese, S Wakeman, H Cave, G Cazzaniga, S Frrero, R Garcia Sanz, J Hancock, E Macintyre, K Plevova, M Sanada, et al., J Trka
2 . 発表標題 Multicentre standardization of minimal residual disease detection and quantitation using the euroclonality-NGS assay.
3 . 学会等名 24th Congress of the European Hematology Association (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Kanamori T, Sanada M, Ri M, Ueno H, Nishijima D, Yasuda T, Tachita T, Narita T, Kusumoto S, Inagaki A, Ishihara R, Murakami Y, Kobayashi N, Shiozawa Y, Yoshida K, Nakagawa M M., Nannya Y, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Miyano S, Horibe K, Handa H, Ogawa S, Iida S
2 . 発表標題 Comprehensive genetic analysis of multiple myeloma in Japan.
3 . 学会等名 24th Congress of the European Hematology Association (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Masashi Sanada, Tomomi Yamada, Dai Nishijima, Yuka Iijima-Yamashita, Toshinori Hori, Keizo Horibe
2 . 発表標題 Target Capture Sequencing Method for Screening MRD Markers in Infant Leukemia.
3 . 学会等名 1st International Conference-Acute Lymphoblastic Leukaemia (国際学会)
4 . 発表年 2019年

1 . 発表者名 Hiroo Ueno, Kenichi Yoshida, Yasuhito Nannya, Yuka Iijima, Yusuke Shiozawa, Yuishi Shiraishi, Tomomi Ishida, Toshihiko Imamura, Satoru Miyano, Seishi Ogawa, Keizo Horibe, Masashi Sanada
2 . 発表標題 landscape of driver mutations and their clinical impacts in pediatric patients with B-progenitor acute lymphoblastic leukemia
3 . 学会等名 29th Annual Meeting of the International BFM Study Group (国際学会)
4 . 発表年 2018年

1. 発表者名 安田貴彦, 西島大, 小島進也, 河津正人, 上野敏秀, 都築忍, 清井仁, 松村到, 宮崎泰司, 堀部敬三, 間野博行, 直江知樹, 真田昌, 早川文彦
2. 発表標題 成人B細胞性急性リンパ性白血病のゲノム学的・臨床的な特徴
3. 学会等名 第80回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 西島大, 赤井畑美津子, 飯島友加, 山田朋美, 堀壽成, 白石友一, 田中洋子, 宮野悟, 堀部敬三, 真田昌
2. 発表標題 キャプチャー・シーケンス法を用いたIg/TCR遺伝子再構成クローンの効率的スクリーニングプロセス
3. 学会等名 第80回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 金森貴之, 真田昌, 李政樹, 上野浩生, 西島大, 安田貴彦, 青木奨, 吉田嵩, 木下史緒理, 成田朋, 伊藤旭, 楠本茂, 増田裕太, 小林宣彦, 塩澤裕介, 吉田健一, 中川正宏, 南谷泰仁, 白石友一, 千葉健一, 田中洋子, 小松弘和, 宮野悟, 半田寛, 小川誠司, 飯田 真介
2. 発表標題 新規診断多発性骨髄腫における網羅的ゲノム解析
3. 学会等名 第80回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 赤井畑美津子, 山田朋美, 山田美穂, 飯島友加, 西島大, 毛利真由, 石田智美, 麩山美華, 岡田佳奈子, 堀壽成, 真田昌, 堀部敬三
2. 発表標題 小児急性リンパ性白血病MRD測定不能例でのNGSによる新たなMRD測定マーカーの同定
3. 学会等名 第80回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 木村俊介, 関正史, 吉田健一, 上野浩生, 塩澤裕介, 磯部知弥, 大木健太郎, 加藤元博, 康勝好, 小林良二, 出口隆生, 橋井佳子, 今村俊彦, 佐藤篤, 清河信敬, 真部淳, 堀部敬三, 小原明, 真田昌, 小林正夫, 岡明, 林泰秀, 宮野悟, 小川誠司, 滝田順子
2. 発表標題 小児T細胞性急性リンパ性白血病におけるNOTCH1シグナル活性化変異の種類と臨床的特徴の解析
3. 学会等名 第80回日本血液学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Nishijima D, Akaihata M, Iijima-Yamashita Y, Yamada T, Shiraishi Y, Tanaka H, Hori T, Miyano S, Horibe K, Sanada M
2. 発表標題 High-throughput clonality analysis based on Ig/TCR gene rearrangements in acute lymphoblastic leukemia with capture sequencing
3. 学会等名 7th ESLHO Symposium (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Dai Nishijima, Mitsuko Akaihata, Yuka Iijima-Yamashita, Tomomi Yamada, Yuichi Shiraishi, Hiroko Tanaka, Toshinori Hori, Satoru Miyano, Keizo Horibe and Masashi Sanada
2. 発表標題 Capture Sequencing Is a Useful Method for Comprehensive Clonality Analysis Based on Ig/TCR Gene Rearrangements in Acute Lymphoblastic Leukemia.
3. 学会等名 ASH2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Takahiko Yasuda, Dai Nishijima, Shinya Kojima, Masahito Kawazu, Toshihide Ueno, Shinobu Tsuzuki, Hitoshi Kiyoi, Itaru Matsumura, Yasushi Miyazaki, Keizo Horibe, Hiroyuki Mano, Tomoki Naoe, Masashi Sanada and Fumihiko Hayakawa
2. 発表標題 Genomic and Clinical Characterization of Adult Ph-Negative B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia.
3. 学会等名 ASH2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hiroo Ueno, Kenichi Yoshida, Yusuke Shiozawa, Yasuhito Nannya, Yuka Iijima-Yamashita, Nobutaka Kiyokawa, Yoshiyuki Kosaka, Koji Kato, Takeshi Inukai, Junko Takita, Toshihiko Imamura, Satoru Miyano, Atsushi Manabe, Keizo Horibe Seishi Ogawa and Masashi Sanada
2. 発表標題 The Prognostic Value of TP53 Mutations Depends on Clinical Backgrounds in Pediatric Patients with Acute Lymphoblastic Leukemia
3. 学会等名 ASH2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Shunsuke Kimura, Masafumi Seki, Kenichi Yoshida, Hiroo Ueno, Yasuhito Nannya, Kentaro Ohki, Motohiro Kato, Katsuyoshi Koh, Atsushi Sato, Nobutaka Kiyokawa, Atsushi Manabe, Keizo Horibe, Akira Ohara, Masashi Sanada, Mitsuteru Hiwatari, Masao Kobayashi, Akira Oka, Satoru Miyano, Seishi Ogawa and Junko Takita
2. 発表標題 Distribution and Clinical Features of NOTCH1 Signaling Activating Alterations in Pediatric T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia (T-ALL)
3. 学会等名 ASH2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Dai Nishijima, Yuka Iijima-Yamashita, Shun Fujiwara, Yuichi Shiraishi, Hiroko Tanaka, Satoru Miyano, Tomomi Ishida, Mika Fuyama, Keizo Horibe, Masashi Sanada
2. 発表標題 Caputture sequencing approach to identify clonality of Ig/TCR gene rearrangement
3. 学会等名 79th Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Tomoo Osumi, Yuka Iijima-Yamashita, Shin-ichi Tsujimoto, Toru Uchiyama, Daisuke Tomizawa, Nobutaka Kiyokawa, Masashi Sanada, Motohiro Kato
2. 発表標題 Quantitative detection of MRD targeting leukemia-specific single nucleotide variant
3. 学会等名 79th Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Masashi Sanada
2. 発表標題 Biomarker researches in acute leukemia for precision medicine
3. 学会等名 76th Annual Meeting of Japanese Cancer Association (招待講演)
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 金倉譲、木崎昌弘、鈴木律朗、神田善伸、北中明、大島孝一、牧島秀樹、吉里哲一、山崎宏人、後藤明彦、町田真一郎、新谷直樹、原田浩徳、鈴木隆浩、前田嘉信、川口辰哉、上野志貴子、小原直、眞田昌、宮本敏浩 他	4. 発行年 2018年
2. 出版社 中外医学社	5. 総ページ数 567
3. 書名 EBM血液疾患の治療2019-2020	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----