様式 C-19

科学研究費補助金研究成果報告書

平成２３年　６月　１０日現在

研究種目：基盤研究(B)
研究期間：2009～20011
課題番号：20390266
研究課題名（和文）先端ゲノミクスによる造血器腫瘍の治療・診断標的分子の同定
研究課題名(英文)Identification of gene targets for molecular diagnosis and therapeutics in hematopoietic malignancies based on advanced genomics
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）：
造血器腫瘍はゲノムの変異によって生ずることから、その病態を理解、有効な診断・治療技術を確立するうえで、その原因となっているゲノムの変異を明らかにすることは極めて重要である。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 変異や IDH1/2 遺伝子の変異、また 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た。これらの変異の機能的な解析を含む知見は、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貢献しうるものと考えられる。

研究成果の概要（英文）：
Hematopoietic neoplasms are caused by genetic alterations and as such, it is essential to identify the spectrum of genetic changes incriminated in the neoplastic processes for the development of novel diagnostics and therapeutics. In this study, we performed comprehensive genetic analyses of more than 2,000 hematopoietic neoplasms using high-density SNP arrays. Though the high-throughput analysis we identified a number of genetic changes that are relevant to the pathogenesis of hematopoietic neoplasms, including mutations of c-CBL and IDH1/2 in myelodysplastic syndromes, and inactivating mutation/deletion of A20 in non-Hodgkin lymphoma. Combined with subsequent functional studies on these mutations, our finding provide an important insight into the molecular pathogenesis of hemaopoietic malignancies.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合　計
2008 年度	5,700,000	1,710,000	7,410,000
2009 年度	4,500,000	1,350,000	5,850,000
2010 年度	4,100,000	1,230,000	5,330,000
総　計	14,300,000	4,290,000	18,590,000

研究分野：医歯薬学
科研費の分科・細目：内科系臨床医学・血液内科学
キーワード：ゲノミクス、分子標的、造血器腫瘍、遺伝子診断、ゲノム異常

１．研究開始当初の背景

白血病や悪性リンパ腫に代表される造血器腫瘍は、造血前駆細胞を含む造血系の様々な構成要素の細胞のゲノムに変異が加わる結

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。近年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、また急速なゲノム解析技術の進歩によって、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変化を網羅的に探索・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変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により、各腫瘍の病型を特徴づけるゲノムプロファイルが同定された。とくに従来のゲノム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、しばしば特定の遺伝子変異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

上記のアレイ解析に基づいて、各造血器腫瘍で高頻度に認められるゲノムコピー数の異常と関連する遺伝子変異を同定した。すなわち、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(標的遺伝子)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）

〔雑誌論文〕（計 55 件）全て査読あり。

1. Sakata-Yanagimoto M, Sakai T, Miyake Y, Saito T, Maruyama M, Morishita Y, Nakagami-Yamaguchi E, Kumano K, Yagita Y, Fukayama M, Ogawa S, Kurokawa M, Yasutomo K, Chiba S. Notch2 signaling is required for proper mast cell distribution and mucosal immunity in the intestine. **Blood**, In press.

2. Yoshida K, Sanada M, Kato M, Kawahata R, Matsubara A, Takita J, Shih LY, Mori H, Koeffler HP, Ogawa S. A nonsense mutation of IDH1 in myelodysplastic syndromes and related disorders. **Leukemia**. 25:184-186, 2011.

3. 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.

4. Ogawa S, Takita J, Sanada M, Hayashi Y. Oncogenic mutations of ALK in neuroblastoma. **Cancer Sci**. 102:302-308, 2011.

5. 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 transplantation with T

cells specific for minor histocompatibility antigens. **Blood**. 115:3869-3878, 2010.
6. Villalobos IB, 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 resulting from uniparental disomy after haploidentical hematopoietic stem cell transplantation. **Blood**. 115:3158-3161, 2010.
7. Thoennissen 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, Koeffler HP. Prevalence and prognostic impact of allelic imbalances associated with leukemic transformation of Philadelphia chromosome-negative myeloproliferative neoplasms. **Blood**. 115:2882-2890, 2010.
8. 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**. 101:1261-1269, 2010.
9. 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.
10. Sherborne AL, Hosking FJ, Prasad RB, Kumar R, Koehler R, Vijayakrishnan J, Papaemmanuil E, Bartram CR, Stanulla M, Schrappe M, Gast A, Dobbins SE, Ma Y, Sheridan E, Taylor M, Kinsey SE, Lightfoot T, Roman E, Irving JA, Allan JM, Moorman AV, Harrison CJ, Tomlinson IP, Richards S, Zimmermann M, Szalai C, Semsei AF, Erdelyi DJ, Krajinovic M, Sinnett D, Healy J, Neira AG, Kawamata N, Ogawa S, Koeffler HP, Hemminki K, Greaves M, Houlston RS. Variation in CDKN2A at 9p21.3 influences childhood acute lymphoblastic leukemia risk. **Nat Genet**. 42:492-494, 2010.
11. Okamoto R, Ogawa S, Nowak D, Kawamata N, Akagi T, Kato M, Sanada M, Weiss T, Haferlach C, Dugas M, Ruckert C, Haferlach T, Koeffler HP. Genomic profiling of adult acute lymphoblastic leukemia by single nucleotide polymorphism oligonucleotide microarray and comparison to pediatric acute lymphoblastic leukemia. **Haematologica**. 95:1481-1488, 2010.
12. Ogawa S, Shih LY, Suzuki T, Otsu M, Nakauchi H, Koeffler HP, Sanada M. Deregulated Intracellular Signaling by Mutated c-CBL in Myeloid Neoplasms. **Clin Cancer Res**. 16:3825-3831, 2010.
13. Ogawa S, Sanada M, Shih LY, Suzuki T, Otsu M, Nakauchi H, Koeffler HP. Gain-of-function c-CBL mutations associated with uniparental disomy of 11q in myeloid neoplasms. **Cell Cycle**. 9, 2010.
14. 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, Koeffler HP. SNP array analysis of tyrosine kinase inhibitor-resistant chronic myeloid leukemia identifies heterogeneous secondary genomic alterations. **Blood**. 115:1049-1053, 2010.
15. 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**. 115:2872-2881, 2010.
16. 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**. 115:4664-4670, 2010.
17. Lilljebjorn H, Soneson C, Andersson A, Heldrup J, Behrendtz M, Kawamata N, Ogawa S, Koeffler HP, Mitelman F, Johansson B, Fontes M, Fioretos T. The correlation pattern of acquired copy number changes in 164 ETV6/RUNX1-positive childhood acute lymphoblastic leukemias. **Hum Mol Genet**. 19:3150-3158, 2010.
18. Asaoka Y, Tada 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**. 394:1042-1046, 2010.
19. 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**. 113:6584-6592, 2009.
20. 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, Koeffler HP. High-resolution genomic copy number profiling of glioblastoma multiforme by single nucleotide polymorphism DNA microarray. **Mol Cancer Res**. 7:665-677, 2009.
21. 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.
22. Nowak D, Le Toriellec E, Stern MH, Kawamata N, Akagi T, Dyer MJ, Hofmann WK, Ogawa S, Koeffler HP. Molecular allelokaryotyping of T-cell prolymphocytic leukemia cells with high density single nucleotide polymorphism arrays identifies novel common genomic lesions and acquired uniparental disomy. **Haematologica**. 94:518-527, 2009.
23. 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**. 100:920-926, 2009.
24. 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**. 113:2851-2858, 2009.
25. 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**. 33:569-571, 2009.
26. 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**. 34:1603-1612, 2009.
27. 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**. 37:937-946, 2009.
28. 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**. 155:937-939, 2009.
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.
30. 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**. 113:5041-5048, 2009.
31. 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**. 182:6168-6178, 2009.
32. 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**. 94:1301-1306, 2009.
33. 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**. 113:1741-1748, 2009.
34. Akagi T, Ito T, Kato M, Jin Z, Cheng Y, Kan T, Yamamoto G, Olaru A, Kawamata N, Boult 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**. 125:2349-2359, 2009.
35. 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**. 14:75-87, 2008.
36. 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**. 14:7645-7651, 2008.
37. 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**. 26:2952-2958, 2008.
38. 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**. 49:746-757, 2008.
39. 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.
40. 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**. 99:564-570, 2008.
41. Shinmura K, Suzuki M, Yamada H, Tao H, Goto M, Kamo T, Nagura K, Kageyama S, Kato M, Ogawa S, Maekawa M, Takamochi K, Suzuki K, Nakamura T, Sugimura H. Characterization of adenocarcinoma of the lung in a familial adenomatous polyposis patient. **Pathol Int**. 58:706-712, 2008.
42. 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**. 105:7839-7844, 2008.
43. 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**. 15:39-41, 2008.
44. 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**. 75:102-112, 2008.
45. 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**. 112:1296-1305, 2008.
46. 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.
47. 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**. 111:3286-3294, 2008.
48. Kawamata N, Ogawa S, Zimmermann M, Niebuhr B, Stocking C, Sanada M, Hemminki K, Yamatomo 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**. 105:11921-11926, 2008.
49. Kawamata N, Ogawa S, Zimmermann M, Kato M, Sanada M, Hemminki K, Yamatomo 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**. 111:776-784, 2008.
50. 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**. 36:1471-1479, 2008.
51. 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**. 47:919-921, 2008.
52. 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**. 180:4402-4408, 2008.
53. 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**. 3:207-220, 2008.
54. 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**. 455:971-974, 2008.
55. 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**. 94:213-223, 2008.
〔学会発表〕(計 220 件)

〔図書〕(計 1 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
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

(2)研究分担者　なし

(3)連携研究者　なし