

機関番号：17401

研究種目：基盤研究 (C)

研究期間：2008 ～ 2010

課題番号：20591136

研究課題名 (和文) 急性骨髄性白血病の遺伝子変異による予後予測

研究課題名 (英文) Prognostic implication of gene mutations in patients with acute myeloid leukemia

研究代表者

麻生 範雄 (ASOU NORIO)

熊本大学・大学院生命科学研究部・准教授

研究者番号：50175171

研究成果の概要 (和文)：

急性骨髄性白血病 (AML) 190 例中、FLT3-ITD を 18%、NPM1 変異を 23%、CEBPA 変異を 12% に認め、FLT3-ITD 例と遺伝子変異を認めない例の予後が不良であった。また、IDH1 変異を 8%、IDH2 変異を 10% に認め、IDH2 変異例は有意に予後不良であった。既知の遺伝子変異がない AML 症例で、RNA 結合蛋白 TIS11D の欠失を新しく同定した。野生型 TIS11D は S 期進行の遅延による増殖抑制を来し、変異型では増殖が亢進した。これらの知見による予後予測因子としての意義をさらに確立する。

研究成果の概要 (英文)：

Of 190 patients with acute myeloid leukemia (AML), mutations in the *FLT3-ITD*, *NPM1*, and *CEBPA* genes were detected in 18%, 23% and 12%, respectively. AML patients with FLT3-ITD or without any mutation had a poor clinical outcome. In addition, 8% and 10% showed IDH1 and IDH2 mutations. IDH2 mutation was associated with a poor overall survival. Of patients lacking these mutations, we identified deletion mutations in the RNA binding protein TIS11D. Wild-type TIS11D induced growth inhibition and an S phase checkpoint response, while the deletion mutant showed a diminished effect. We establish the prognostic factors in AML according to these results.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008 年度	1,500,000	450,000	1,950,000
2009 年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2010 年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

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：急性骨髄性白血病、正常染色体、FLT3、NPM1、CEBPA、IDH1、IDH2、TIS11D、遺伝子変異、予後予測因子、RNA 結合蛋白

## 1. 研究開始当初の背景

急性骨髄性白血病 (AML) は成人では最も多い白血病であり、高齢化とともに増加する傾向にある。AML の治療成績は少しずつ改善

されているものの全体では未だ予後不良の疾患である。AML の 30~40% に認める染色体転座についてはその融合遺伝子の機能解析やマウスモデルによって白血病発症機構や

病態への関与が急速に明らかにされてきた。融合遺伝子の研究は臨床的にも診断に有効であるのみならず、治療においても正確な予後予測や微小残存白血病細胞の検出に有用であることが証明されている。さらに t(15;17)由来の PML-RAR $\alpha$ に対するトレチノイン (ATRA) や t(9;22)由来の BCR-ABL に対するイマチニブのように一部では分子標的として直接治療へ応用されている。しかしながら、転座を認めない染色体の数の異常例や正常染色体例ではその発症機構の解析や遺伝子異常の臨床応用は著しく遅れていると言わざるを得ない。ところが、この 10 年間に多くの遺伝子変異が白血病細胞で同定されてきた。受容体型チロシンキナーゼのひとつ FLT3 の膜近傍部の繰り返し変異 (FLT3-ITD) や KIT の活性化変異は予後不良と強く関連し、NPM1 変異は予後良好とされる。さらに、染色体転座の関連遺伝子の多くは造血を調節する転写因子であるが、転写因子自体の点突然変異が白血病発症に関与することが AML1、C/EBP $\alpha$ 、PU. 1、GATA1 などで明らかにされた。

これまで国内外で AML におけるこれらの遺伝子変異については多くの研究が行われ、ひとつひとつの遺伝子異常の染色体転座や予後との関係の報告は多い。とくに、FLT3-ITD は最初に日本から報告され、治療との関係も日本人において最初に明らかにされた。C/EBP $\alpha$ や NPM1 の異常は欧米から報告され、日本人での検索は未だ少ない。また、WT1 や BAALC の異常発現と予後との関係をみた報告は国内外で多く行われている。しかしながら、多くの遺伝子変異を同一の症例で解析した報告は少なく、治療反応性との関係をみた報告はまれである。これまでドイツのウルム大学のグループ、日本では小児白血病研究グループが遺伝子変異解析の有用性を報告しているのみである。白血病の頻度や病態も欧米人と日本人では大きく異なるが、日本成人における遺伝子変異の網羅的解析はほとんどなく、予後予測因子としての有用性に関する研究も極めて乏しい。

## 2. 研究の目的

AML 症例の白血病細胞を用いて、既知の遺伝子変異の有無を解析する。年齢、FAB および WHO 分類、染色体異常ごとに遺伝子変異の有無との関係を検討する。さらに、治療成績との関係を明らかにして予後予測因子としての有用性を検討する。正常染色体例で遺伝子変異を認めない症例においては未知の遺伝子変異を有する可能性がある。これらの症

例において新たな遺伝子変異の同定を行う。まず、cDNA 発現マイクロアレイによって、遺伝子変異のない群が単一グループかどうかを検討する。発現プロファイルを参考にしながら、新規遺伝子変異の候補者を検討する。とくに造血に関与する転写因子については網羅的に変異の有無を調べて探索を行う。新たな遺伝子変異が見いだされれば、その変異による機能異常を試験管内および細胞レベルで解析する。さらに病態との関係、治療反応性との関係を検討し、臨床的有用性を明らかにする。

## 3. 研究の方法

(1) 急性骨髄性白血病 (AML) 症例における遺伝子変異の解析：

AML 症例の白血病細胞において、既知の遺伝子変異として、シグナル伝達経路の FLT3、KIT、PDGFR $\beta$ 、N-RAS、K-RAS、PTPN11、転写因子の C/EBP $\alpha$ 、MLL、AML1、PU. 1、GATA1 および NPM1 や p53 等の遺伝子変異の有無を解析する。200 例以上の AML 症例の末梢血液あるいは骨髄液の単核細胞から DNA および RNA を抽出し、PCR 法により目的の遺伝子を増幅する。その塩基配列を直接シーケンス法で決定して変異の有無を検索する。

(2) 新たな遺伝子変異の同定：

正常染色体 AML 例のうち遺伝子変異を認めない症例を対象に新たな遺伝子変異の同定を行う。ひとつは正常染色体例において FLT3 や NPM1 および C/EBP $\alpha$ 変異例を対照に遺伝子変異を認めない症例の cDNA マイクロアレイによる遺伝子発現プロファイルにより特有の遺伝子発現のパターンの検出を行う。このグループに共通の高発現遺伝子あるいはその関連遺伝子の変異の有無を検索する。また、骨髄系細胞の分化増殖を調節する転写因子の変異の有無を網羅的に検索する。C/EBP $\beta$ 、C/EBP $\epsilon$ 、GATA2、GATA3、TAL-1 (SCL)、Rbtn-2 (LMO-2)、NF-EL、C-JUN、EKLF などの遺伝子を PCR 法で増幅後、直接シーケンス法で変異の有無を解析する。

(3) 新しく異常を認めた遺伝子の機能解析：

新しく同定した遺伝子変異の機能解析を試験管内および細胞株作成によって行う。とくに、細胞増殖、アポトーシス、細胞周期との関係を検索する。

(4) AML における遺伝子異常と臨床病態との関係の解析：

遺伝子変異と病態とくに治療反応性との関係を解析し、日本人の AML 症例における遺伝子変異の予後予測因子としての有用性を検討する

#### 4. 研究成果

急性骨髄性白血病 (AML) は染色体転座や遺伝子変異などによる複数の遺伝子異常を基盤に発症し、それぞれ病態や治療反応性が異なることが明らかにされつつある、しかし、まだ遺伝子異常が明らかでない病型も多く、その検索は重要な課題である。本研究により以下の研究成果を得た。

##### (1) AML における既知の遺伝子変異の解析：

自施設の AML 症例 146 例における *FLT3*、*CEBPA*、*NPM1*、および *WT1* 遺伝子変異を検索し、その組み合わせが予後予測に有用であることを示した。*FLT3-ITD* を 27 例 (18%)、*FLT3-TKD* を 10 例 (7%)、*NPM1* 変異を 33 例 (23%)、*CEBPA* 変異を 17 例 (12%) および *WT1* 変異を 7 例 (5%) に認めた。*FLT3-ITD* と *NPM1* 変異は重複例が多く、全体では 45% にこれらの遺伝子変異を認めた。正常核型 AML の 53 例では 75% に遺伝子変異が認められた。正常核型 AML においては *FLT3-ITD* 陽性例とともに遺伝子変異を認めない症例群の予後が不良であった。(論文準備中)

##### (2) AML における *JAK2* 変異の解析：

真性多血症などの慢性骨髄増殖性腫瘍において高頻度に遺伝子変異を認める *JAK2* 遺伝子の異常の有無を AML 症例において解析した。その結果、182 例中 4 例に変異を認めた。そのうち 3 例は *t(8;21)* 染色体転座陽性 AML であり、45 例中 3 例 (7%) と *t(8;21)* 陽性 AML に高頻度に認められた。さらに、*JAK2* 変異例は *KIT* 変異例とともに予後不良の傾向が認められた。(Iwanaga *et al.* Haematol 2009)

##### (3) APL における *STAT5B-RARA* の同定：

急性前骨髄球性白血病 (APL) は AML の一病型であり、トレチノイン (ATRA) が有効である。ATRA が無効であった APL 例において *STAT5B-RARA* 融合遺伝子を同定した。世界で 4 例目に当たり、融合遺伝子の *STAT5B* 部にミスセンス変異も同定した。今後の症例集積による治療法の開発が必要と考えられた。(Iwanaga *et al.* Euro J Haematol 2009)

##### (4) 家族性 AML における *C/EBPα* 変異の同定：

AML はまれに家族性に発症する。世界で 6 番目の *CEBPA* 遺伝子変異を認める家族性 AML 例を見いだした。家族内で共通の N 端変異と異なる C 端変異を認めた。1 例は再発時に共通の N 端変異とともに初発時と異なる C 端変異を認め、N 端変異は対立遺伝子の C 端変異

を促進して発症に至ることが強く示唆された。家族性 AML の原因遺伝子の解析は通常の AML の発症機構の解析に寄与すると考えられる。(Nanri *et al.* Gene Chromosome, Cancer 2010)

##### (5) 治療関連骨髄性腫瘍における *TEL-PDGFRB* 融合遺伝子の同定：

APL に対する ATRA と化学療法による長期寛解例において徐々に白血球増加を認め、臨床的に治療関連骨髄性腫瘍と診断した。本例に *TEL-PDGFRB* 融合遺伝子を同定した。*PDGFRB* を標的に少量イマチニブ治療を行ない、速やかに寛解を得た。治療関連白血病の予後は一般に極めて不良であるが、このように、原因遺伝子の同定により分子標的治療が可能な場合もあり、遺伝子異常の解析は治療上有用と考えられた。(Asou *et al.* Haematol 2010)

##### (6) AML における *IDH1* および *IDH2* 遺伝子変異の解析：

米国における AML 症例の全ゲノム決定により新たに *IDH1* 遺伝子変異が同定された。細胞内エネルギー関連酵素である *IDH1* と *IDH2* は脳腫瘍においてその変異が同定されていた。日本人症例の検索はまだ少ないので自験例 190 例における変異解析を行なった。*IDH1* は 16 例 (8%)、*IDH2* は 18 例 (10%)、計 34 例 (18%) と高頻度に変異を認めた。さらに、*IDH2* 変異例は有意に全生存率が不良であった。(論文準備中)

##### (7) AML に認めた *TIS11D* 遺伝子異常の機能解析：

cDNA 発現マイクロアレイのデータベースから骨髄前駆細胞において高発現する遺伝子群を AML の新規遺伝子異常の候補遺伝子とした。既知の遺伝子変異がない AML 症例において、RNA 結合蛋白 *TIS11D* の欠失による遺伝子変異を新しく同定し、その機能解析を行なった。*TIS11D* 遺伝子を HeLa 細胞へ導入したところ、野生型では増殖抑制を来すのに対し、変異型では増殖亢進を示した。野生型ではカスパーゼ 3 や H2AX などのアポトーシス分子のリン酸化の亢進を認めたが、変異型では認めなかった。細胞周期解析では野生型は著明な S 期進行の遅延を認めたのに対し、変異型では異常を認めなかった。さらに、野生型では *CHK1* や *P53* などの S 期チェックポイントの活性化がみられ、*P21* の発現は低下していた。このように、RNA 結合蛋白 *TIS11D* は細胞周期 S 期の進行遅延に関与する蛋白であり、急性骨髄性白血病で認めた変異型では細胞

周期回転を促進し、細胞増殖に寄与していると考えられた。TIS11Dの標的分子はまだ十分同定されていないのでさらなる解析を要する。(Iwanaga *et al.* Int J Oncol 2011)

今後はこれらの知見を同一治療プロトコール登録例において検証し、予後予測因子としての意義を確立する。

#### 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 20 件)

- ① Miyawaki S, Ohtake S, Fujisawa S, Kiyoi H, Shinagawa K, Usui N, Sakura T, Miyamura K, Nakaseko C, Miyazaki Y, Fujieda A, Nagai T, Yamane T, Taniwaki M, Takahashi M, Yagasaki F, Kimura Y, Asou N, Sakamaki H, Handa H, Honda S, Ohnishi K, Naoe T, Ohno R. A randomized comparison of four courses of standard-dose multiagent chemotherapy versus three courses of high-dose cytarabine alone in post-remission therapy for acute myeloid leukemia in adults: the JALSG AML201 study. Blood 2011;117:2366-2372. (査読有)
- ② Ohtake S, Miyawaki S, Fujita H, Kiyoi H, Shinagawa K, Usui N, Okumura H, Miyamura K, Nakaseko C, Miyazaki Y, Fujieda A, Nagai T, Yamane T, Taniwaki M, Takahashi M, Yagasaki F, Kimura Y, Asou N, Sakamaki H, Handa H, Honda S, Ohnishi K, Naoe T, Ohno R. Randomized study of induction therapy comparing standard-dose idarubicin with high-dose daunorubicin in adult patients with previously untreated acute myeloid leukemia: JALSG AML201 Study. Blood 2011;117:2358-2365. (査読有)
- ③ Iwanaga E, Nanri T, Mitsuya H, Asou N. Mutation in the RNA binding protein TIS11D/ZFP36L2 is associated with the pathogenesis of acute leukemia. Int J Oncol 2011 Jan;38(1):25-31. (査読有)
- ④ Ono T, Takeshita A, Iwanaga M, Asou N, Naoe T, Ohno R. Impact of additional chromosomal abnormalities in patients with acute promyelocytic leukemia - 10 years' results of the Japan Adult Leukaemia Study Group APL97 study -Haematologica 2011;96:174-176. (査読有)
- ⑤ Tsuji T, Takatsu N, Nosaka K, Kawakita T, Nanri T, Horikawa K, Mitsuya H, Asou N. Extramedullary tumors presenting double vision in patients with t(8;21)(q22;q22) acute myeloid leukemia lacking mutations in the receptor tyrosine kinase genes KIT or FLT3. Leuk Res 2010;34:e320-e322. (査読有)
- ⑥ Asou N, Iwanaga E, Nanri T, Mitsuya H. Successful treatment with low-dose imatinib mesylate of therapy-related myeloid neoplasm harboring TEL-PDGFRB in a patient with acute promyelocytic leukemia. Haematologica 2010;95:e1-e2. (査読有)
- ⑦ Yamada R, Horikawa K, Ishihara S, Hoshino K, Kawaguchi T, Iyama K, Mitsuya H, Asou N. Successful treatment of Aspergillus liver abscesses in a patient with acute monoblastic leukemia using combination antifungal therapy including micafungin as a key drug. Int J Hematol 2010;91:711-715. (査読有)
- ⑧ Suzushima H, Wada N, Yamasaki H, Eto K, Shimomura T, Kugimiya MH, Horikawa K, Nishimura S, Tsuda H, Mitsuya H, Asou N. Low-dose cytarabine and aclarubicin in combination with granulocyte colony-stimulating factor for elderly patients with previously untreated acute myeloid leukemia. Leuk Res 2010;34:610-614. (査読有)
- ⑨ Sakamaki H, Miyawaki S, Ohtake S, Emi N, Yagasaki F, Mitani K, Matsuda S, Kishimoto Y, Miyazaki Y, Asou N, Takahashi M, Ogawa Y, Honda S, Ohno R. Allogeneic stem cell transplantation versus chemotherapy as post-remission therapy for intermediate or poor risk adult acute myeloid leukemia: results of the JALSG AML97 study. Int J Hematol 2010;91:284-292. (査読有)
- ⑩ Ohtake S, Miyawaki S, Kiyoi H, Miyazaki Y, Okumura H, Matsuda S, Nagai T, Kishimoto Y, Okada M, Takahashi M, Handa H, Takeuchi J, Kageyama S, Asou N, Yagasaki F, Maeda Y, Ohnishi K, Naoe T, Ohno R. Randomized trial of response-oriented individualized versus fixed-schedule induction chemotherapy with idarubicin and cytarabine in adult acute myeloid leukemia: the JALSG AML95 study. Int J Hematol 2010;91:276-283. (査読有)
- ⑪ Jacob B, Osato M, Yamashita N, Wang CQ, Taniuchi I, Littman DR, Asou N, and Ito Y. Stem cell exhaustion due to Runx1 deficiency is prevented by Evi5 activation in leukemogenesis. Blood 2010;115:1610-1620. (査読有)

- ⑫ Nanri T, Uike N, Kawakita T, Iwanaga E, Mitsuya H, and Asou N. A family harboring a germ-line N-terminal C/EBP $\alpha$  mutation and development of acute myeloid leukemia with an additional somatic C-terminal C/EBP $\alpha$  mutation. *Genes Chromosomes Cancer* 2010;49:237-241. (査読有)
- ⑬ Fujiwara S, Miyake H, Nosaka K, Yoshida M, Ishihara S, Horikawa K, Yonemura Y, Iyama K, Mitsuya H, and Asou N. Hairy cell leukemia responsive to anti-thymocyte globulin used as immunosuppressive therapy for aplastic anemia. *Int J Hematol* 2009;90:471-475. (査読有)
- ⑭ Powell JA, Thomas D, Barry EF, Kok CH, McClure BJ, Tsykin A, To LB, Brown A, Lewis ID, Herbert K, Goodall GJ, Speed TP, Asou N, Jacob B, Osato M, Haylock DN, Nilsson SK, D'Andrea RJ, Lopez AF, and Guthridge MA. Expression profiling of a hemopoietic cell survival transcriptome implicates osteopontin as a functional prognostic factor in AML. *Blood* 2009;114:4859-4870. (査読有)
- ⑮ Iwanaga E, Nakamura M, Nanri T, Kawakita T, Horikawa K, Mitsuya H, Asou N. Acute promyelocytic leukemia harboring a *STAT5B-RARA* fusion gene and a G596V missense mutation in the STAT5B SH2 domain of the *STAT5B-RARA*. *Euro J Haematol* 2009;83:499-501. (査読有)
- ⑯ Iwanaga E, Nanri T, Matsuno N, Kawakita T, Mitsuya H, and Asou N. A JAK2-V617F activating mutation in addition to KIT and FLT3 mutations is associated with clinical outcome in patients with t(8;21)(q22;q22) acute myeloid leukemia. *Haematologica* 2009;94:433-435. (査読有)
- ⑰ Nanri T, Iwanaga E, Fujie S, Yamada Y, Horikawa K, Mitsuya H and Asou N. Micafungin-induced immune hemolysis attacks. *Int J Hematol* 2009;89:139-141. (査読有)
- ⑱ Jo A, Tsukimoto I, Ishii E, Asou N, Mitani S, Shimada A, Igarashi T, Hayashi Y and Ichikawa H. Age-associated difference in gene expression of pediatric acute myelomonocytic lineage leukemia (FAB M4 and M5 subtypes) and its correlation with prognosis. *Br J Haematol* 2009;144:917-929. (査読有)
- ⑲ Tatetsu H, Matsuno F, Takatsu N, Miyake H, Hoshino K, Nosaka K, Horikawa K, Hata H, Mitsuya H and Asou N. Treatment of therapy-related acute myeloid leukemia occurring in elderly non-Hodgkin lymphoma patients with low-dose cytarabine, aclarubicin and granulocyte colony-stimulating factor. *Leuk Res* 2009;33:197-200. (査読有)
- ⑳ Yamada Y, Ito K, Watanabe Y, Nosaka K, Horikawa K, Hidaka M, Kawano F, Sasaki Y, Mitsuya H, Asou N. Allogeneic bone marrow transplantation after l-asparaginase-induced pancreatitis in a patient with acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Res* 2008;32:1944-1946. (査読有)
- [学会発表] (計 13 件)
- ① Ono T, Takeshita A, Kishimoto Y\*, Kiyoi H, Okada M, Kawai Y, Tsuzuki M, Horikawa K, Matsuda M, Shinagawa K, Monma F, Ohtake S, Nakaseko C, Takahashi M, Yagasaki F, Kimura Y, Iwanaga M, Asou N, Naoe T and Ohno R. Clinical Features and Outcomes of Elderly Patients with Acute Promyelocytic Leukemia (APL) - the Japan Adult Leukemia Study Group APL97 Study - 52<sup>nd</sup> ASH Annual Meeting, Dec 4-7 2010, Orange Country Convention Center, Orlando, U. S. A
- ② 鈴島仁、山崎浩、江藤健一郎、下村泰三、堀川健太郎、麻生範雄 高齢者急性骨髄性白血病に対する CAG 療法における早期死亡例の解析 第 72 回日本血液学会学術集会 パシフィコ横浜、横浜 2010 年 9 月 24 日-26 日
- ③ Enomoto Y, Shimanuki M, Hatakeyama K, Taniwaki M, Asou N, Nakakuma H, Kitamura T, and Sonoki T. Over-expression of miR125 induces proliferation of multi-lineage hematopoietic cells and develops malignant tumors of lymphoid cells in vivo. 第 72 回日本血液学会学術集会 パシフィコ横浜、横浜 2010 年 9 月 24 日-26 日
- ④ 麻生範雄、南里知子、岩永栄作、満屋裕明 APL 治療後に併発した t(5;12) 陽性慢性骨髄単球性白血病に対する少量イマチニブ療法 第 71 回日本血液学会総会 2009 年 10 月 23 日~10 月 25 日、国立京都国際会館、京都
- ⑤ 宮下要、本多絵美、崔日承、油布祐二、阿南建一、麻生範雄、鶴池直邦 カップ様 (cup-like) の核形態を呈する HLA-DR 陰性急性骨髄性白血病の臨床病理学的解析 第 71 回日本血液学会総会 2009 年 10 月 23 日~10 月 25 日、国立京都国際会館、京都
- ⑥ Miyawaki S, Ohtake S, Fujisawa S, Kiyoi

- H, Shinagawa K, Usui N, Miyamura K, Nishimura M, Miyazaki Y, Nishii K, Nagai T, Yamane T, Taniwaki M, Takahashi M, Yagasaki F, Kimura Y, Asou N, Honda S, Ohnishi K, Naoe T, and Ohno R. Long-Term Follow-up of the Randomized JALSG AML 201 Study Comparing High Dose Ara-C Therapy with Conventional Consolidation Therapy in Adult Acute Myeloid Leukemia (AML). 50<sup>th</sup> ASH Annual Meeting Dec 6-9 2008, Moscone Center, San Francisco, U. S. A
- ⑦ Sakamaki H, Miyawaki S, Ohtake S, Emi N, Yagasaki F, Mitani K, Matsuda S, Kishimoto Y, Miyazaki Y, Asou N, Takahashi M, Ogawa Y, Honda S, and Ohno R. Allogeneic Stem Cell Transplantation (Allo-SCT) in Adults with Acute Myelogenous Leukemia (AML). Final Analysis of JALSG AML97 Study. 50<sup>th</sup> ASH Annual Meeting Dec 6-9 2008, Moscone Center, San Francisco, U. S. A
- ⑧ Ohtake S, Miyawaki S, Fujita H, Kiyoi H, Shinagawa K, Usui N, Miyamura K, Nishimura M, Miyazaki Y, Nishii K, Nagai T, Yamane T, Taniwaki M, Takahashi M, Yagasaki F, Kimura Y, Asou N, Honda S, Ohnishi K, Naoe T, and Ohno R. Updated Results of JALSG AML201 Study Comparing Intensified Daunorubicin with Idarubicin in Patients with De Novo Acute Myeloid Leukemia: Effect of Hematopoietic Stem Cell Transplantation. 50<sup>th</sup> ASH Annual Meeting Dec 6-9 2008, Moscone Center, San Francisco, U. S. A
- ⑨ 和田奈緒子、鈴島仁、山崎浩、江藤健一郎、釘宮倫子、下村泰三、西村慎太郎、堀川健太郎、津田弘之、満屋裕明、麻生範雄 ハイリスク骨髄異形成症候群に対する少量 cytarabine, aclarubicin および G-CSF (CAG) 療法 第 70 回日本血液学会総会 2008 年 10 月 10 日～10 月 12 日 国立京都国際会館、京都
- ⑩ 鈴島仁、和田奈緒子、山崎浩、津田弘之、江藤健一郎、西村慎太郎、下村泰三、釘宮倫子、堀川健太郎、満屋裕明、麻生範雄 高齢者急性骨髄性白血病に対する少量 cytarabine, aclarubicin および G-CSF (CAG) 療法 第 70 回日本血液学会総会 2008 年 10 月 10 日～10 月 12 日 国立京都国際会館、京都
- ⑪ 岩永栄作、南里知子、河北敏郎、松野直史、満屋裕明、麻生範雄 急性骨髄性白血病における *FLT3*、*CEBPA*、*NPM1*、*WT1* 遺伝子変異 第 70 回日本血液学会総会 2008 年 10 月 10 日～10 月 12 日 国立京都国際会館、京都
- ⑫ 小野孝明、竹下明裕、岸本裕司、清井仁、岡田昌也、河合泰一、都築基弘、松田光弘、品川克至、小林透、大竹茂樹、西村美樹、高橋正知、矢ヶ崎史治、大西一功、木村之彦、岩永正子、麻生範雄、直江知樹、大野竜三 急性前骨髄球性白血病における付加染色体異常の意義—JALSG APL97 解析 第 70 回日本血液学会総会 2008 年 10 月 10 日～10 月 12 日 国立京都国際会館、京都
- ⑬ 南里知子、麻生範雄、岸本裕司、清井仁、岡田昌也、河合泰一、都築基弘、松田光弘、品川克至、小林透、大竹茂樹、西村美樹、高橋正知、矢ヶ崎史治、竹下明裕、木村之彦、岩永正子、直江知樹、大野竜三 急性前骨髄球性白血病における RA 症候群 (JALSG APL97 研究) 第 70 回日本血液学会総会 2008 年 10 月 10 日～10 月 12 日 国立京都国際会館、京都

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

麻生 範雄 (ASOU NORIO)

熊本大学・大学院生命科学研究部・准教授  
研究者番号：50175171

### (2) 研究分担者

( )

研究者番号：

### (3) 連携研究者

( )

研究者番号：