

令和 5 年 6 月 22 日現在

機関番号：82302
研究種目：基盤研究(C) (一般)
研究期間：2020～2022
課題番号：20K08744
研究課題名(和文) 小児急性骨髄性白血病の網羅的メチル化解析を中心とした統合的解析とその臨床応用
研究課題名(英文) Integrated analyses including general epigenetic analysis in pediatric acute myeloid leukemia
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) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：小児急性骨髄性白血病のAML-05研究でパネルシーケンスやRNAシーケンスでRAS関連遺伝子のうちPTPN11やNF1遺伝子が予後因子であることを明らかにした。monosomy 7の7番染色体上の遺伝子異常の解析を行い、31例に同定されたKMT2C変異は15例(4.5%)に認められ有意に予後不良であった。みられたITDの中でUBTF-ITDが6例(1.2%)にみられ予後不良因子であることを見出した。TP53とRB1遺伝子の解析ではそれぞれが7例(2.1%)と6例(1.8%)にみられいずれも予後不良であった。さらに網羅的メチル化解析を行った64例では高メチル化群は著しく予後不良であった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

難治性の小児急性骨髄性白血病(AML)の遺伝子研究で次世代シーケンスを用いてRAS関連遺伝子、TP53とRB1遺伝子、7番染色体上のKMT2C遺伝子等が予後因子であることを明らかにした。遺伝子の縦列重複を同定した遺伝子の中でUBTF-ITDが予後不良因子であることを見出した。さらに網羅的メチル化解析で高メチル化群は著しく予後不良であった。新たに予後と相関する遺伝子の多数の発見は小児AMLの治療の層別化と予後の改善に貢献するだけでなく、がんの発生に根源的に関与すると思われる小児がんで見出したデータは成人のがんの発生の基盤となり、すべてのがんの研究と治療にも貢献すると思われる。

研究成果の概要(英文)：The prognosis of pediatric acute myeloid leukemia (AML) has improved via stratification therapy. RAS pathway alterations were detected in 80 (24.4%) of 328 patients: NF1 (n=7, 2.1%), PTPN11 (n=15, 4.6%), CBL (n=6, 1.8%), NRAS (n=44, 13.4%), KRAS (n=12, 3.7%). NF1 alterations were frequently detected in cases with complex karyotype (P=0.031) and were found to be independent predictors of poor overall survival in multivariate analysis (P=0.007). We detected recurrent internal tandem duplication in upstream binding transcription factor (UBTF-ITD) in 1.2% (6/503) of pediatric AML patients with de novo AML. Among AML cases with 7 monosomy, KMT2C was frequently found in 15 cases (4.5%) and associated with poor prognosis. Genome-wide DNA methylation patterns in 64 pediatric AML patients were categorized into 4 clusters. Our results suggest that DNA methylation levels at specific CpG sites are useful to support genetic alterations and gene expression patterns of AML cases.

研究分野：小児血液・がん

キーワード：小児白血病 次世代シーケンサー 網羅的メチル化解析 7モノソミー RAS関連遺伝子 TP53遺伝子 予後因子

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小児急性骨髄性白血病(AML)は約40%が再発、死亡しており、AML患者の予後を改善することが本研究の目標である。小児AMLの治療層別化因子としては染色体異常、*NUP98-NSD1*等の融合遺伝子、*FLT3-ITD*等の遺伝子重複異常が用いられている。近年の次世代シーケンサーの登場により、成人AMLでは新規遺伝子が次々と見出されているが、小児AMLの報告は少ない。そのために小児AMLの遺伝学的背景の全貌を明らかにして、どの治療を選択するのか決定し、新規分子標的療法を見出して予後を改善する必要がある。本研究ではこれまでの研究の成果をさらに進めてトランスクリプトーム解析、網羅的メチル化解析とAML関連の343遺伝子のTargetシーケンス解析による統合的解析を行い、新規予後因子となる遺伝子を見出して治療の層別化に貢献し、さらに分子標的療法に通じる分子遺伝学的基盤を構築する。

2. 研究の目的

本邦の小児AMLの治療層別化因子としては染色体異常、*RUNX1-RUNX1T1*、*CBFB-MYH11*、*NUP98-NSD1*等の融合遺伝子、*FLT3-ITD*等の遺伝子異常が用いられている。これらと治療反応性を組み合わせ、適切な治療強度による層別化治療が可能となり長期生存率は60-70%まで上昇しているが、予後因子となる分子生物学的異常が同定される症例は約半数であり、多くの症例は中間リスク群として扱われる。その一部に再発難治の経過をたどる予後不良群が存在しており、より適切な層別化治療を行うべく詳細な予後因子解析が求められている。

次世代シーケンサーは極めて少量の検体から膨大な遺伝情報を抽出することができる。今回はAML-05試験に登録された443例中、臨床情報および保存検体として初発時ゲノムDNA余剰検体が利用可能な330例を対象とし、次世代シーケンサーを用いパネルシーケンスを行う。今回のパネルシーケンスではこれまで固形腫瘍や造血器腫瘍などの悪性腫瘍においてドライバー遺伝子や治療標的となり得る可能性が報告されている343遺伝子を対象とし以下の検討を行う。

1) 日本小児白血病リンパ腫研究グループ(JPLSG) AML-05臨床試験に登録された328症例を対象にサンガーシーケンス法と次世代シーケンサーを用いてRAS経路異常の網羅的解析を行い、臨床像との関連を検討する。

2) Monosomy 7は小児AMLの予後不良因子のひとつであり、成人AML、骨髄異形成症候群(MDS)においても認められる代表的な染色体異常である。近年、成人AMLやMDSにおけるmonosomy 7や7番染色体長腕欠損[del(7q)]の責任遺伝子として*SAMD9/9L*、*KMT2C*、*EZH2*、*CUX1*等が注目されている。小児AMLにおいてもmonosomy 7は予後不良因子であるが責任遺伝子は同定されておらず、del(7q)との違いや成人で注目されている*KMT2C*、*EZH2*、*CUX1*等の遺伝子異常の頻度、臨床的意義は明らかになっていない。7番染色体上の遺伝子の詳細な解析により小児AMLにおけるmonosomy 7の意義や他の分子生物学的背景との関連、新たな予後因子を見出す。

3) パネルシーケンスにて複数の遺伝子の縦列重複(internal tandem duplication, ITD)を同定し、*UBTF-ITD*が小児AMLのみに特徴的に見られるのか、小児AMLにおける頻度と予後不良因子であるかを検討する。

4) 小児AMLを対象とした網羅的DNAメチル化解析は国内外でほとんど報告されていない。我々は国立成育医療研究センターとの共同研究で網羅的メチル化解析の系を確立しており、これを用いて世界に先駆けて小児AMLの網羅的メチル化解析をAML 64例で解析を行ない、メチル化部位はプロモーター領域ではなくて、これまで見出した高発現を示す*PRDM16*遺伝子上に存在するCpGサイトにみられることを同定している。今回はさらにt(9;11)-AMLとMLL再構成陽性AMLの40例を解析に加えさらに詳細な検討を行う。

5) これまでトランスクリプトーム解析により小児AMLの未知の遺伝子を多数見出してきた。今回はトランスクリプトーム解析症例も追加し、またAML関連343遺伝子のTargetシーケンスにより関連遺伝子を見出し、小児AMLの予後の指標を見出し治療法の決定に貢献し、分子遺伝学的基盤を構築する。まず*TP53*と*RB1*遺伝子の解析を328例で行った。

3. 研究の方法

1) 次世代シーケンサーを用いたパネルシーケンス

AML-05試験に登録された443例中初発時ゲノムDNA余剰検体が利用可能な330例を対象とし、次世代シーケンサーを用いパネルシーケンスを行った。今回のパネルシーケンスではこれまで固形腫瘍や造血器腫瘍などの悪性腫瘍においてドライバー遺伝子や治療標的となり得る可能性が報告されている343遺伝子を用いて、RAS関連遺伝子、*RB1*、*TP53*遺伝子、および遺伝子縦列重複(ITD)の解析を行った。7番染色体上の遺伝子としては短腕上の遺伝子として*TNRC18*、*IKZF1*、*EGFR*、長腕上の遺伝子として*SBDS*、*CDK6*、*SAMD9*、*SAMD9L*、*TAF6*、*STAG3*、*GNB2*、*GIGYF1*、*CUX1*、

KMT2E, PIK3CG, DOCK4, MET, SMO, LUC7L2, BRAF, EZH2, SMARCD3, KMT2C, XRCCを解析対象とした。

2) トランスクリプトーム解析 (RNA Sequencing)

これまで AML-05 の 64 検体の RNA を用いて検討してきたが、今回は CBF、複雑核型を中心に 40 例で Hi-Seq にて解析を行う

3) 網羅的 DNA メチル化解析

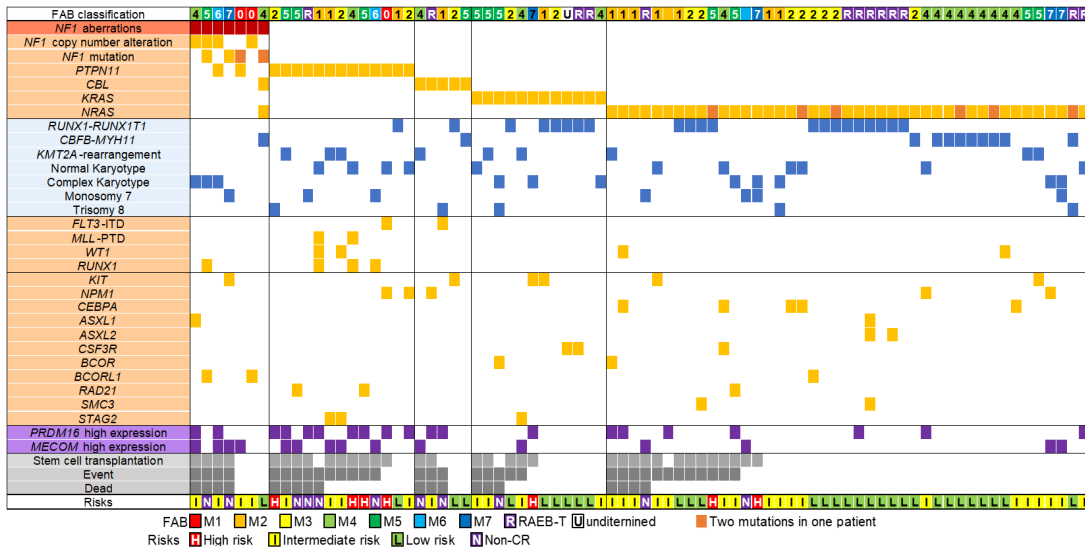
小児 AML 64 例を用いて Illumina 社の Infinium® HumanMethylation450 BeadChip assay 解析を行ってきたが、今回は t(9;11)-AML を中心にさらに MLL 再構成例の 40 例で行う。これは SNP アレイ技術を応用し 1 検体あたり 485,000 以上のメチル化サイトの解析が可能である。Infinium Assay 法ではバイサルファイト処理後配列の伸長反応でメチル化頻度を解析するため、1 アレイ 1 検体での解析が可能である。その他、プローブ数が多い、安価であるなどの利点から本法での解析を行った。さらに DNA メチル化変化と発現変化が相関する遺伝子群を抽出し、DNA メチル化により発現制御を受ける候補遺伝子の同定を試みた。遺伝子相互の関連性については、クラスタリング解析、パスウェイ解析を含めたバイオインフォマティクス的手法を用いて統合的に解析し、機能的に関連する候補遺伝子・ハブ遺伝子の絞り込みを行う。得られた結果をもとに重要と思われる遺伝子を選択し、パイロシーケンス法によりプロモーター領域と遺伝子上の CpG サイトのメチル化の解析を行う。これらと臨床データを合わせ臨床的意義を検討する。

4. 研究成果

- 1) JPLSG の AML-05 臨床試験に登録された 328 症例を対象にサンガーシーケンス法と次世代シーケンサーを用いて RAS 経路異常の網羅的解析を行い、臨床像との関連を検討した。同定した異常は *NF1* (7 例, 2.1%), *PTPN11* (15 例, 4.6%), *CBL* (6 例, 1.8%), *NRAS* (44 例, 13.4%), *KRAS* (12 例, 3.7%) であり、これらは相互排他的であった (図 1)。予後解析では *NF1* 異常は予後不良因子、*NRAS* 変異は予後良好因子であり、*PTPN11* 変異症例は再発や非寛解症例が多い傾向にあった。これまで *NF1* は遺伝子が大きいため報告が少なく、実験では mTOR 阻害剤が有効であり、分子標的薬の開発により予後の改善も期待できると思われた。また *NRAS* 変異は *CBFB-MYH11* 症例に有意に多く認められ予後良好因子であったが、この研究で同じ RAS 経路異常でも原因遺伝子により予後が異なることが判明した。

図 1

RAS経路異常を有する小児AML 80例における分子生物学的異常と臨床的特徴



RAS pathway異常の内訳はNF1が7例、PTPN11が15例、CBLが6例、KRASが12例、NRASが44例であり、これらは概ね相互排他的であった。また、他のシグナル伝達経路異常であるFLT3-ITDやKIT変異とも排他的であった。NRASでは低リスク群となるRUNX1-RUNX1T1、CBFB-MYH16が多くみられた一方、PTPN11ではそれらが有意に少なく、近年予後不良と関連があるとされているPRDM16やMECOMの高発現が多く認められた。また、PTPN11では再発や非寛解イベントが多く、造血細胞移植を受けた例も多くみられた。

- 2) Monosomy 7 は小児 AML の予後不良因子のひとつであり、成人 AML や MDS 領域においても認められるが、その責任遺伝子は長年の解析によっても明らかになっていない。7 番染色体上の遺伝子の詳細な解析により小児 AML における Monosomy 7 の意義や他の分子生物学的背景との関連、新たな予後因子の同定につながる可能性を検討した。KMT2C, EZH2, BRAF, CUX1, SAMD9, SAMD9L 変異を 31 例に同定した。特に KMT2C 変異は 15 例 (4.5%) と比較的高頻度に認められ、有意に予後不良であった。

- 3) AML-05 研究症例でのパネルシーケンスで *UBTF*-ITD が同定され、前研究である AML-99 研究症例や成人 AML 症例、造血器腫瘍や固形腫瘍の細胞株を用いサンガーシーケンス法で解析した結果、*UBTF*-ITD が小児 AML のみに特徴的に見られ、予後不良因子である可能性を見出した (図 2)。*UBTF* 以外にも複数の遺伝子で小児 AML において報告のない ITD が検出されており、これらの臨床学的意義は今後の検討課題である。

図 2

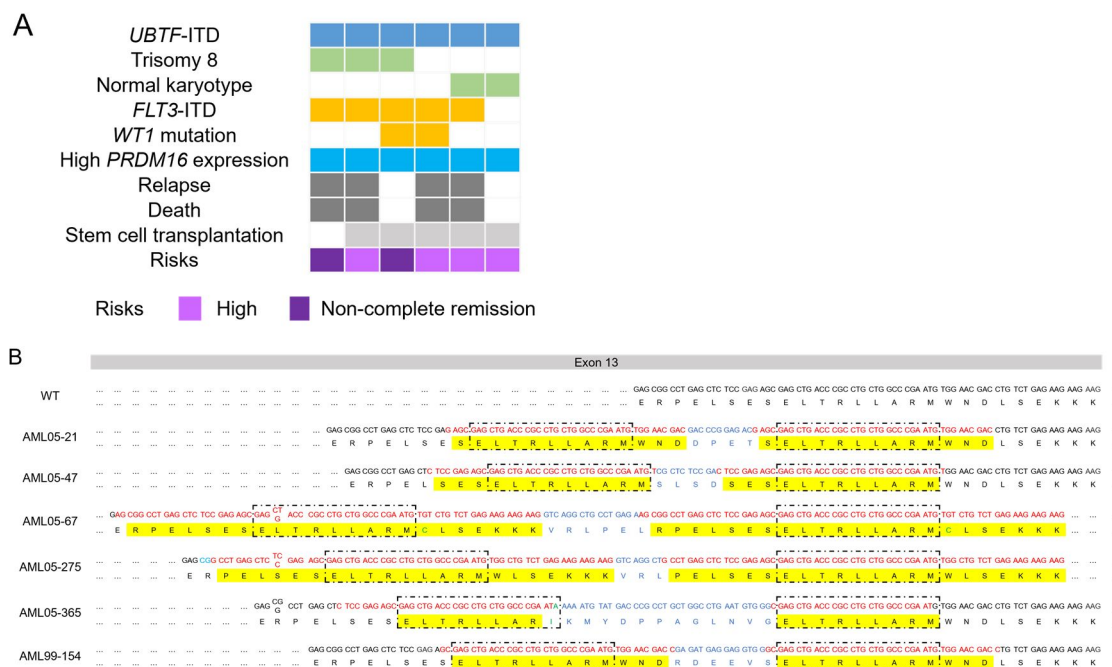


図 2A *UBTF*-ITD を有する症例の分子生物学的特徴と臨床的特徴：*UBTF*-ITD を有する 6 症例を 6 列に示している。8 トリソミー、*FLT3*-ITD、*WT1* 遺伝子変異、*PRDM16* 遺伝子高発現との合併を多く認めた。

図 2B 各症例の *UBTF*-ITD の遺伝子配列：各症例で同定された *UBTF*-ITD の遺伝子配列を示している。各症例の上段は塩基配列、下段はアミノ酸配列を示している。いずれも Exon 13 内に重複を認め (黄色部分)、全症例に共通した重複配列 (点線四角) を有していた。

- 4) DNA メチル化解析を 64 例で行い、Unsupervised の解析では 4 つのクラスターに分類され、低メチル化群では既知の予後良好な遺伝子異常である *RUNX1-RUNX1T1*、*MECOM* 低発現の *KMT2A* 再構成、中間メチル化群では *CEBPA* 両アリル変異などとの関連が認められ、高メチル化で特徴づけられるクラスターは低メチル化で特徴づけられるクラスターと比較して著しく予後不良であった。また、Supervised の解析では *FLT3*-ITD 陽性 AML 症例内で DNA メチル化パターンによって予後の層別化が可能であった。*FLT3*-ITD の予後層別に関連したゲノム内の複数の DNA メチル化サイトは、エンハンサー機能を持つ領域であることが示唆され、難治であった *FLT3*-ITD 症例では *STAT5* の結合モチーフ内の低メチル化とクロマチンアクセス性が密接に関連していた。さらに *PRDM16* 遺伝子の発現と DNA メチル化パターンの関連では、一定の発現量を超えると劇的にメチル化パターンが変化していることを明らかにした。今後、メチル化解析の症例をさらに増やして検討し、他の遺伝子との統合的解析により、t(9;11)-AML の予後の指標を見出して治療法の決定に貢献し、さらに分子標的療法に通じる分子遺伝学的基盤を構築する。さらに t(9;11)-AML と MLL 再構成陽性 AML の 40 例を解析に加え関与する遺伝子を絞り込み、予後因子の抽出とその機序を検証する予定である。小児白血病の場合、発生や分化など生命現象に重要な遺伝子の変異が発症、進展に関与していることが多いことから、これらの小児 AML の発症機構の研究は、成人を含めたがん化のメカニズムの解明が期待される。
- 5) *TP53* と大きい為解析が困難な *RB1* 遺伝子の解析を 328 例で行い、それぞれが 7 例 (2.1%) と 6 例 (1.8%) にみられ、いずれも予後不良であった。現在臨床像との関係を検討中である。

< 発表論文 >

1. Yamato G, Kawai T, Shiba N, Ikeda J, Hara Y, Ohki K, Tsujimoto SI, Kaburagi T, Yoshida K, Shiraishi Y, Miyano S, Kiyokawa N, Tomizawa D, Shimada A, Sotomatsu M, Arakawa H, Adachi S, Taga T, Horibe K, Ogawa S, Hata K, Hayashi Y. Genome-wide DNA methylation analysis in pediatric acute myeloid leukemia. *Blood Adv*. 2022 Jun 14;6(11):3207-3219. doi: 10.1182/bloodadvances.2021005381.
2. Kaburagi T, Yamato G, Shiba N, Yoshida K, Hara Y, Tabuchi K, Shiraishi Y, Ohki K, Sotomatsu M, Arakawa H, Matsuo H, Shimada A, Taki T, Kiyokawa N, Tomizawa D, Horibe K, Miyano S, Taga T, Adachi S, Ogawa S, Hayashi Y. Clinical significance of RAS pathway alterations in pediatric acute myeloid leukemia. *Haematologica*. 2022 Mar 1;107(3):583-592. doi: 10.3324/haematol.2020.269431.
3. Kaburagi T, Shiba N, Yamato G, Yoshida K, Tabuchi K, Ohki K, Ishikita E, Hara Y, Shiraishi Y, Kawasaki H, Sotomatsu M, Takizawa T, Taki T, Kiyokawa N, Tomizawa D, Horibe K, Miyano S, Taga T, Adachi S, Ogawa S, Hayashi Y. UBTF-internal tandem duplication as a novel poor prognostic factor in pediatric acute myeloid leukemia. *Genes Chromosomes Cancer*. 2023 Apr;62(4):202-209. doi: 10.1002/gcc.23110.
4. Hara Y, Shiba N, Yoshida K, Yamato G, Kaburagi T, Shiraishi Y, Ohki K, Shiozawa Y, Kawamura M, Kawasaki H, Sotomatsu M, Takizawa T, Matsuo H, Shimada A, Kiyokawa N, Tomizawa D, Taga T, Ito E, Horibe K, Miyano S, Adachi S, Taki T, Ogawa S, Hayashi Y. TP53 and RB1 alterations characterize poor prognostic subgroups in pediatric acute myeloid leukemia. *Genes Chromosomes Cancer*. 2023 Jul;62(7):412-422. doi: 10.1002/gcc.23147.
5. Ohki K, Kiyokawa N, Watanabe S, Iwafuchi H, Nakazawa A, Ishiwata K, Ogata-Kawata H, Nakabayashi K, Okamura K, Tanaka F, Fukano R, Hata K, Mori T, Moriya Saito A, Hayashi Y, Taga T, Sekimizu M, Kobayashi R; Japan Children's Cancer Study Group (JCCG). Characteristics of genetic alterations of peripheral T-cell lymphoma in childhood including identification of novel fusion genes: the Japan Children's Cancer Group (JCCG). *Br J Haematol*. 2021 Aug;194(4):718-729. doi: 10.1111/bjh.17639.
6. Sasaki K, Tsujimoto S, Miyake M, Uchiyama Y, Ikeda J, Yoshitomi M, Shimosato Y, Tokumasu M, Matsuo H, Yoshida K, Ohki K, Kaburagi T, Yamato G, Hara Y, Takeuchi M, Kinoshita A, Tomizawa D, Taga T, Adachi S, Horibe K, Hayashi Y, Matsumoto N, Ito S, Shiba N. Droplet digital polymerase chain reaction assay for the detection of the minor clone of KIT D816V in paediatric acute myeloid leukaemia especially showing RUNX1-RUNX1T1 transcripts. *Br J Haematol*. 2021 Jul;194(2):414-422. doi: 10.1111/bjh.17569.
7. Yamato G, Park MJ, Sotomatsu M, Kaburagi T, Maruyama K, Kobayashi T, Nishi A, Sameshima K, Ohki K, Hayashi Y. Clinical features of 35 Down syndrome patients with transient abnormal myelopoiesis at a single institution. *Int J Hematol*. 2021 May;113(5):662-667. doi: 10.1007/s12185-020-03066-7.
8. Ohki K, Takahashi H, Fukushima T, Nanmoku T, Kusano S, Mori M, Nakazawa Y, Yuza Y, Migita M, Okuno H, Morimoto A, Yoshino H, Kato M, Hayashi Y, Manabe A, Ohara A, Hasegawa D, Inukai T, Tomizawa D, Koh K, Kiyokawa N; Tokyo Children's Cancer Study Group (TCCSG). Impact of immunophenotypic characteristics on genetic subgrouping in childhood acute lymphoblastic leukemia: Tokyo Children's Cancer Study Group (TCCSG) study L04-16. *Genes Chromosomes Cancer*. 2020 Oct;59(10):551-561. doi: 10.1002/gcc.22858.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計16件（うち査読付論文 16件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Kurata Morito, Onishi Iichiro, Takahara Tomoko, Yamazaki Yukari, Ishibashi Sachiko, Goitsuka Ryo, Kitamura Daisuke, Takita Junko, Hayashi Yasuhide, Largaesapda David A, Kitagawa Masanobu, Nakamura Takuro	4. 巻 112
2. 論文標題 C/EBP induces B cell acute lymphoblastic leukemia and cooperates with mutations	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 4920 ~ 4930
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.15164	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 Yamato G, Deguchi T, Terui K, Toki T, Watanabe T, Imaizumi T, Hama A, Iwamoto S, Hasegawa D, Ueda T, Yokosuka T, Tanaka S, Yanagisawa R, Koh K, Saito Akiko M., Horibe K, Hayashi Y, Adachi S, Mizutani S, Taga T, Ito E, Watanabe K, Muramatsu H	4. 巻 35
2. 論文標題 Predictive factors for the development of leukemia in patients with transient abnormal myelopoiesis and Down syndrome	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Leukemia	6. 最初と最後の頁 1480 ~ 1484
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41375-021-01171-y	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 Shunsuke, Sekiguchi Masahiro, Watanabe Kentaro, Hiwatarai Mitsuteru, Seki Masafumi, Yoshida Kenichi, Isobe Tomoya, Shiozawa Yusuke, Suzuki Hiromichi, Hoshino Noriko, Hayashi Yasuhide, Oka Akira, Miyano Satoru, Ogawa Seishi, Takita Junko	4. 巻 16
2. 論文標題 Association of high-risk neuroblastoma classification based on expression profiles with differentiation and metabolism	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0245526
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0245526	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 Yamato Genki, Park Myoung-ja, Sotomatsu Manabu, Kaburagi Taeko, Maruyama Kenichi, Kobayashi Tomio, Nishi Akira, Sameshima Kiyoko, Ohki Kentaro, Hayashi Yasuhide	4. 巻 113
2. 論文標題 Clinical features of 35 Down syndrome patients with transient abnormal myelopoiesis at a single institution	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Hematology	6. 最初と最後の頁 662 ~ 667
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12185-020-03066-7	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 Sasaki K, Tsujimoto S, Miyake M, Uchiyama Y, Ikeda J, Yoshitomi M, Shimosato Y, Tokumasu M, Matsuo H, Yoshida K, Ohki K, Kaburagi T, Yamato G, Hara Y, Takeuchi M, Kinoshita A, Tomizawa D, Taga T, Adachi S, Tawa A, Horibe K, Hayashi Y, Matsumoto N, Ito S, Shiba N	4. 巻 194
2. 論文標題 Droplet digital polymerase chain reaction assay for the detection of the minor clone of <i>KIT</i> D816V in paediatric acute myeloid leukaemia especially showing <i>RUNX1 RUNX1T1</i> transcripts	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 British Journal of Haematology	6. 最初と最後の頁 414 ~ 422
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/bjh.17569	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 Ohki K, Kiyokawa N, Watanabe S, Iwafuchi H, Nakazawa A, Ishiwata K, Ogata Kawata Hiroko, Nakabayashi K, Okamura K, Tanaka F, Fukano R, Hata K, Mori T, Moriya Saito Akiko, Hayashi Y, Taga T, Sekimizu M, Kobayashi R, for the Japan Children's Cancer Study Group (JCCG)	4. 巻 194
2. 論文標題 Characteristics of genetic alterations of peripheral T cell lymphoma in childhood including identification of novel fusion genes: the Japan Children's Cancer Group (JCCG)	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 British Journal of Haematology	6. 最初と最後の頁 718 ~ 729
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/bjh.17639	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 Yamato G, Kawai T, Shiba N, Ikeda J, Hara Y, Ohki K, Tsujimoto S, Kaburagi T, Yoshida K, Shiraiishi Y, Miyano S, Kiyokawa N, Tomizawa D, Shimada A, Sotomatsu M, Arakawa H, Adachi S, Taga T, Horibe K, Ogawa S, Hata K, Hayashi Y	4. 巻 -
2. 論文標題 Genome-wide DNA Methylation Analysis in Pediatric Acute Myeloid Leukemia	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Blood Advances	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1182/bloodadvances.2021005381	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 Yamato G, Park MJ, Hayashi Y, et al.	4. 巻 113
2. 論文標題 Clinical features of 35 Down syndrome patients with transient abnormal myelopoiesis at a single institution.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Int J Hematol.	6. 最初と最後の頁 662-667
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12185-020-03066-7.	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 Ohki K, Hayashi Y, Ohara A, et al.	4. 巻 59
2. 論文標題 Impact of immunophenotypic characteristics on genetic subgrouping in childhood acute lymphoblastic leukemia: Tokyo Children's Cancer Study Group (TCCSG) study L04-16.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Genes Chromosome Cancer	6. 最初と最後の頁 551-561
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/gcc.22858.	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 Yamato G, Deguchi T, Terui K, Toki T, Watanabe T, Imaizumi T, Hama A, Iwamoto S, Hasegawa D, Ueda T, Yokosuka T, Tanaka S, Yanagisawa R, Koh K, Saito AM, Horibe K, Hayashi Y, Adachi S, Mizutani S, Taga T, Ito E, Watanabe K, Muramatsu H.	4. 巻 35
2. 論文標題 Predictive factors for the development of leukemia in patients with transient abnormal myelopoiesis and Down syndrome	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Leukemia.	6. 最初と最後の頁 1480-1484
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41375-021-01171-y.	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, Hayashi Y, Ogawa S, Takita J, 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 2020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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kaburagi T, Yamato G, Shiba N, Hayashi Y, et al.	4. 巻 Online ahead of print
2. 論文標題 Clinical significance of RAS pathway alterations in pediatric acute myeloid leukemia.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Haematologica.	6. 最初と最後の頁 not determined
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3324/haematol.2020.269431.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 23.林 泰秀.	4. 巻 78
2. 論文標題 白血病とリンパ腫の染色体・FISH分析と臨床への応用	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 日本臨牀	6. 最初と最後の頁 183- 192
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 Yamato G, Kawai T, Shiba N, Ikeda J, Hara Y, Ohki K, Tsujimoto SI, Kaburagi T, Yoshida K, Shiraishi Y, Miyano S, Kiyokawa N, Tomizawa D, Shimada A, Sotomatsu M, Arakawa H, Adachi S, Taga T, Horibe K, Ogawa S, Hata K, Hayashi Y.	4. 巻 14
2. 論文標題 Genome-wide DNA methylation analysis in pediatric acute myeloid leukemia.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Blood Adv.	6. 最初と最後の頁 3207-3219
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1182/bloodadvances.2021005381	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 Kaburagi T, Shiba N, Yamato G, Yoshida K, Tabuchi K, Ohki K, Ishikita E, Hara Y, Shiraishi Y, Kawasaki H, Sotomatsu M, Takizawa T, Taki T, Kiyokawa N, Tomizawa D, Horibe K, Miyano S, Taga T, Adachi S, Ogawa S, Hayashi Y.	4. 巻 62
2. 論文標題 UBTF-internal tandem duplication as a novel poor prognostic factor in pediatric acute myeloid leukemia.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Genes Chromosomes Cancer	6. 最初と最後の頁 202-209
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/gcc.23110.	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 Hara Y, Shiba N, Yoshida K, Yamato G, Kaburagi T, Shiraishi Y, Ohki K, Shiozawa Y, Kawamura M, Kawasaki H, Sotomatsu M, Takizawa T, Matsuo H, Shimada A, Kiyokawa N, Tomizawa D, Taga T, Ito E, Horibe K, Miyano S, Adachi S, Taki T, Ogawa S, Hayashi Y.	4. 巻 62
2. 論文標題 TP53 and RB1 alterations characterize poor prognostic subgroups in pediatric acute myeloid leukemia.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Genes Chromosomes Cancer	6. 最初と最後の頁 412-422
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/gcc.23147.	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5件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 1.大和玄季、河合智子、柴 徳生、原勇介、大木健太郎、鍋木多映子、吉田健一、白石友一、宮野悟、小川誠司、秦健一郎、林泰秀。
2. 発表標題 小児急性骨髄性白血病における全ゲノムDNAメチル化解析 -The JCCG-JPLSG AML-05 study-
3. 学会等名 第83回日本血液学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 2.大和玄季、朴明子、嶋田明、柴徳生、山田佳之、渡邊智之、照井君典、村松秀城、渡邊健一郎、林泰秀
2. 発表標題 一過性骨髄異常増殖症患者151例におけるサイトカイン解析
3. 学会等名 第63回日本小児血液・がん学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 3.Yamato G, Park MJ, Shimada A, Shiba N, Yamada Y, Terui K, Ito E, Muramatsu H, Watanabe K, Hayashi Y
2. 発表標題 Cytokine analysis in 154 patients with transient abnormal myelopoiesis: JCCG JPLSG TAM-10 clinical study
3. 学会等名 63rd American Society of Hematology Annual Meeting
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 吉富誠弘、富澤大輔、足立壮一、林 泰秀、多賀崇、柴徳生。
2. 発表標題 小児急性骨髄性白血病においてDOCK1遺伝子高発現は予後不良因子となり得る
3. 学会等名 第62回日本小児血液・がん学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 大和玄季, 上野博雄、高橋博之、柴徳生、富澤大輔、足立壮一、多賀崇、林泰秀。 2020年11月20-22日、郡山、国内、WEB口演。
2. 発表標題 小兒急性前骨髓性白血病に対するカスタムパネルを用いた網羅的遺伝子解析 -the JCCG study, JPLSG AML-P05-。
3. 学会等名 第61回日本小兒血液・がん学会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔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
研究分担者	外松 学 (Sotomatsu Manabu) (70251113)	群馬県衛生環境研究所・研究企画係・研究員 (82302)	
研究分担者	河崎 裕英 (Kawasaki Hirohide) (80278621)	群馬県衛生環境研究所・研究企画係・研究員 (82302)	
研究分担者	山田 佳之 (Yamada Yoshiyuki) (80309252)	群馬県衛生環境研究所・研究企画係・研究員 (82302)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------