

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年6月19日現在

機関番号：82302

研究種目：基盤研究C

研究期間：2010～2012

課題番号：22591171

研究課題名（和文） 若年性骨髄単球性白血病と小児骨髄異形成症候群の網羅的ゲノム・エピゲノム解析

研究課題名（英文） Whole genome and epigenome analysis of Juvenile myelomonocytic leukemia and pediatric myelodysplastic syndrome

研究代表者

外松 学 (SOTOMATSU MANABU)

群馬県衛生環境研究所・研究企画係・研究員

研究者番号：70251113

研究成果の概要（和文）：SNP アレイ解析で *CBL* 遺伝子の exon7-9 について、小児白血病 149 例と MDS 65 例で検討し、変異は JMML 40 例中 3 例にみられいずれも UPD があり、AML 81 例中急性巨核芽球性白血病 1 例にのみみられ、小児 ALL 28 例では変異はみられなかった。*ASXL1*、*IDH1*、*IDH2*、*DNMT3A* 遺伝子について検討し、*ASXL1* 変異は JMML 40 例中 1 例にみられ *IDH1*、*IDH2*、*DNMT3A* 遺伝子の変異はみられなかった。*SETBP1* 遺伝子変異は JMML 40 例中 3 例にみられ、これらの症例は *PTPN11* や *RAS* 遺伝子の変異もみられ、*SETBP1* 遺伝子は JMML の進展に関与することが示唆された。*GATA2* 遺伝子の変異はみられなかった。

研究成果の概要（英文）：SNP array analysis of exon 7-9 of *CBL* gene revealed the mutation in 3 of 40 JMML, one of 81 AML, but not in 28 cases with ALL. *ASXL1* mutation was found in one of 40 JMML. No *IDH1*, *IDH2*, *DNMT3A* genes were found in these cases. *SETBP1* mutation was found in 3 of 40 JMML, but not in AML or ALL. No mutations of *GATA2* gene were found in these cases. *SETBP1* was suggested to be associated with the development of JMML.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2011年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2012年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学

キーワード：小児血液学

1. 研究開始当初の背景

これまで悪性腫瘍のゲノム研究の領域では、正常組織の混入が正確な解析を困難にする大きな要因であった。CNAG/AsCNAR 解析ツールは、正常細胞が混入した検体でも正確な解析を行うことができ、我々は成人の myelodysplastic syndrome (MDS)/myeloproliferative neoplasm (MPN) で 11q uniparental disomy (UPD) から *CBL* 遺伝子を同定した (Nature 459:712-716, 2009)。

この解析系での一回の解析に必要な検体量は DNA としてわずか 400ng であり、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。白血病に比べて juvenile myelomonocytic leukemia (JMML) や小児 MDS は正常細胞を伴っているものも多く、正常組織の混入が避けられない点、また特に乳幼児では十分量の検体確保が困難なことも多い点を考慮すると、JMML と小児 MDS を対象としたゲノム解析にこのシステム

を用いることは大きな利点がある。また JMML と小児 MDS を対象とした網羅的メチル化解析は国内外でまだ報告されていないため、本研究の遂行は新たな研究フロンティアの創生に寄与することが予想される。

JMML と小児 MDS は希少疾患であることから、症例集積が困難であり本申請のような多数例の研究はこれまで少ない。しかし、全日本的規模で研究を行うことにより JMML や小児 MDS の遺伝子学的特性が明らかとなり、JMML と小児 MDS の発症機構の研究は、がん化のメカニズムを効率よく解明するのみならず、発生・発達や老化などの生命現象全体の解明のためにも極めて重要な役割を果たすことが期待される。

2. 研究の目的

JMML は2歳以下の乳幼児にみられることが多く、小児 MDS の約30%、小児白血病の約1%を占める。JMML は Noonan 症候群や神経線維腫症などの先天性疾患との合併が多く報告されている。JMML に対しては有効な抗白血病薬がなく、近年の造血幹細胞移植にもかかわらず5年全生存率は約30%にとどまっている。近年 *NFI* 遺伝子の異常に加え、*PTPN11* や *KRAS*, *NRAS* 遺伝子などの異常が JMML において高頻度に検出され、JMML の成因に RAS 経路の活性化が重要であることが示唆されている。しかし、20~30%の症例ではこれらの遺伝子に異常はみられない。我々のグループは、成人の MDS の SNP アレイ解析で多数の UPD や欠失領域をみ出し、この中で *CBL* が高頻度であり、癌抑制遺伝子と同時に癌遺伝子の機能を有することをみ出した (*Nature* 459 : 712-716, 2009)。

小児の MDS は成人に比べて頻度が低く、Fanconi 貧血や先天性骨髄不全症候群の関与も考えられる。これまで *NRAS*, *KRAS* の変異が報告されているが、発症機序に関連する異常の報告はまだない。我々は SNP アレイを用いてゲノムの網羅的解析を行ない、*PTPN11*, *RAS*, *NFI*, *CBL* などの既知の遺伝子異常以外の新しい遺伝子異常をみだし、JMML と小児 MDS の発症、進展の分子機構を明らかにする。

3. 研究の方法

JMML 50 例と小児 MDS 40 例を対象にして Affymetrix GeneChip 100K/500K array、解析プログラムである CNAG プログラムを用いる。検体から抽出したゲノム DNA を適切な制限酵素で消化し、断端に共通のアダプターを付加した後、PCR により増幅する。PCR 産物の精製後に DNaseI 処理によりさらに断片化し、biotin ラベルをした後、GenChip 500K アレイ上でハイブリダイゼーションを行う。CNAG/AsCNAR アルゴリズムを用いてデータを分析し網羅的なゲノムコピー数の解析を行う。JMML と小児 MDS におけるゲノムコピー数の変化のうちホモ欠失、LOH、UPD、gain および amplification の共通領域内に存在す

る有用な遺伝子(群)につき、real-time PCR を用いて発現解析を行う。また変異解析およびコピーアッセイなどにより、腫瘍化との関連性のさらなる検証を行い、標的遺伝子の同定を試みる。並行して網羅的メチル化解析の結果より抽出した候補標的遺伝子についても同様の遺伝子の性状解析を行う。これらの結果と臨床像の相関を明らかにする。

4. 研究成果

平成 22 年度は、SNP アレイ解析で抽出した *CBL* 遺伝子の解析を行った。これまで変異の報告のある *CBL* 遺伝子の exon7-9 (linker/RING finger domain) について、PCR 法と直接塩基決定法にて変異の有無を検討し、小児白血病 149 例と MDS 65 例における *CBL* 遺伝子と臨床像の関係を検討した。MDS のうち、JMML 40 例の検討では、*CBL* 遺伝子変異は 3 例(7.5%) にみられ、いずれも 11q-aUPD がみられ、*PTPN11* や *RAS* 遺伝子の変異はみられず、*CBL* 遺伝子は JMML の原因遺伝子の 1 つであると思われた (*Leukemia* 24 : 1090, 2010)。これらの 3 例の年齢は 2 例が 2 ヶ月、1 例が 3 ヶ月で、1 例が移植の副作用で 32 ヶ月で死亡したが残り 2 例は 12 ヶ月と 68 ヶ月無病生存中であり、*CBL* 変異例は予後良好であることが示唆され、欧米の報告と一致した。欧米では *CBL* 遺伝子の胚細胞変異が報告されているが、正常細胞が入取できなかったため、今回は検討できなかった。成人の急性骨髄性白血病(AML) 81 例の検討では、急性巨核芽球性白血病(AMKL) 1 例(1.2%)にのみ変異がみられた。また検索した CMML 1 例で変異がみられたが、小児 ALL 28 例では変異はみられなかった。*CBL* 遺伝子変異は JMML で頻度が高く、AMKL でもみられるが、他の AML、MDS や ALL ではまれであることが示唆された。

近年、成人の AML と MDS で *ASXL1*, *IDH1*, *IDH2*, *DNMT3A* 遺伝子等の変異がみられ、予後と関連することが報告された。平成 23 年度は、polycomb 関連遺伝子の *ASXL1* 遺伝子と DNA メチル化に関与する *IDH1*, *IDH2*, *DNMT3A* 遺伝子について JMML 40 例と MDS 65 例、AML 20 例で変異の有無の解析を行った。JMML 40 例の検討では、*ASXL1* 遺伝子変異は 1 例(2.5%) にみられ、この症例は *PTPN11* や *RAS* 遺伝子の変異はみられず、*ASXL1* 遺伝子は JMML の原因遺伝子の 1 つであることが示唆された。*ASXL1* 遺伝子変異は MDS ではみられなかった。また JMML と MDS における *IDH1*, *IDH2*, *DNMT3A* 遺伝子の変異はみられなかった。*ASXL1* 遺伝子変異は成人の AML と MDS では約 20%に変異がみられるが、小児 MDS ではまれであり、JMML で 1 例だけ認められ、これまでの報告と合わせると JMML の一部の発症と進展に関与するものと思われた。小児 AML では *ASXL1*, *IDH1*, *DNMT3A* 遺伝子の変異はみられなかったが、1 例に *IDH2* の R140Q 変異がみられ、この症例は

12歳男児でt(8;21)を有し、寛解に導入されたが再発し、死亡している。

平成24年度はJMML 40例とMDS 20例、AML 157例とALL 30例および白血球細胞株 20株でSETBP1とGATA2遺伝子変異の有無の解析を行った。SETBP1遺伝子変異はJMML 40例の検討では、3例(7.5%)にみられ、これらの症例はPTPN11やRAS遺伝子の変異もみられ、SETBP1遺伝子はJMMLの進展に関与する原因遺伝子の1つであることが示唆された。SETBP1遺伝子変異はAMLとALLではみられなかった。またGATA2遺伝子の変異はJMML、MDS、ALLと白血球細胞株ではみられなかった。SETBP1遺伝子の高発現は成人のAMLでは予後不良とされ、その変異は成人の非定型的骨髄増殖症では約20%に変異がみられると報告されているが、JMMLではまだ報告がない。今回の結果は、SETBP1遺伝子の変異はJMMLの一部の発症と進展に関与するものと思われた。またGATA2遺伝子はこれらの疾患に関与しないものと思われた。

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 29 件)(すべて査読あり)

1. Toki T, Kanezaki R, Kobayashi E, Kaneko H, Suzuki M, Wang R, Terui K, Kanegane H, Maeda M, Endo M, Mizuochi T, Adachi S, Hayashi Y, Yamamoto M, Shimizu R, Ito E. Naturally occurring oncogenic GATA1 mutants with internal deletions in transient abnormal myelopoiesis in Down syndrome. *Blood* 12 : 3181-3184, 2013 doi: 10.1182/blood-2012-01-405746
2. Wakai K, Sano H, Shimada A, Shiozawa Y, Park MJ, Sotomatsu M, Yanagisawa R, Koike K, Kozawa K, Ryo A, Tsukagoshi H, Kimura H, Hayashi Y. Cytomegalovirus Retinitis During Maintenance Therapy for T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 35 : 162-163, 2013 doi: 10.1097/MPH.0b013e318279e920
3. Gruber TA, Larson Gedman A, Zhang J, Koss CS, Marada S, Ta HQ, Chen SC, Su X, Ogden SK, Dang J, Wu G, Gupta V, Andersson AK, Pounds S, Shi L, Easton J, Barbato MI, Mulder HL, Manne J, Wang J, Rusch M, Ranade S, Ganti R, Parker M, Ma J, Radtke I, Ding L, Cazzaniga G, Biondi A, Kornblau SM, Ravandi F, Kantarjian H, Nimer SD, Döhner K, Döhner H, Ley TJ, Ballerini P, Shurtleff S, Tomizawa D, Adachi S, Hayashi Y, Tawa A, Shih LY, Liang DC, Rubnitz JE, Pui CH, Mardis ER, Wilson RK, Downing JR. An Inv(16)(p13.3q24.3)-Encoded CBFA2T3-GLIS2 Fusion Protein Defines an Aggressive Subtype of Pediatric Acute Megakaryoblastic Leukemia. *Cancer Cell*. 22 : 683-697, 2012 doi: 10.1016/j.ccr.2012.10.007
4. Shimada A, Taki T, Koga D, Tabuchi K, Tawa A, Hanada R, Tsuchida M, Horibe K, Tsukimoto I, Adachi S, Kojima S, Hayashi Y. High WT1 mRNA expression after induction chemotherapy and FLT3-ITD have prognostic impact in pediatric acute myeloid leukemia: a study of the Japanese Childhood AML Cooperative Study Group. *Int J Hematol*. 96 : 469-476, 2012 doi: 10.1007/s12185-012-1163-1
5. Doisaki S, Muramatsu H, Shimada A, Takahashi Y, Mori-Ezaki M, Sato M, Kawaguchi H, Kinoshita A, Sotomatsu M, Hayashi Y, Furukawa-Hibi Y, Yamada K, Hoshino H, Kiyoi H, Yoshida N, Sakaguchi H, Narita A, Wang X, Ismael O, Xu Y, Nishio N, Tanaka M, Hama A, Koike K, Kojima S. Somatic mosaicism for oncogenic NRAS mutations in juvenile myelomonocytic leukemia. *Blood*. 120 : 1485-1488, 2012 doi: 10.1182/blood-2012-02-406090
6. Kawashima N, Shimada A, Taketani T, Hayashi Y, Yoshida N, Matsumoto K, Takahashi Y, Kojima S, Kato K. Childhood acute myeloid leukemia with bone marrow eosinophilia caused by t(16;21)(q24;q22). *Int J Hematol*. 95 : 577-580, 2012 doi: 10.1007/s12185-012-1044-7
7. Sano H, Shimada A, Taki T, Murata C, Park MJ, Sotomatsu M, Tabuchi K, Tawa A, Kobayashi R, Horibe K, Tsuchida M, Hanada R, Tsukimoto I, Hayashi Y. RAS mutations are frequent in FAB type M4 and M5 of acute myeloid leukemia, and related to late relapse: a study of the Japanese Childhood AML Cooperative Study Group. *Int J Hematol* 95 : 509-515, 2012 doi: 10.1038/leu.2012.45
8. Takita J, Yoshida K, Sanada M, Nishimura R, Okubo J, Motomura A, Hiwatari M, Oki K, Igarashi T, Hayashi Y, Ogawa S. Novel splicing factor mutations in juvenile myelomonocytic leukemia. *Leukemia*. 26 : 1879-1898, 2012 doi: 10.1038/leu.2012.45
9. Yokoyama T, Toki T, Aoki Y, Kanezaki R, Park MJ, Kanno Y, Takahara T, Yamazaki Y, Ito E, Hayashi Y, Nakamura T. Identification of TRIB1 R107L gain-of-function mutation in human acute megakaryocytic leukemia. *Blood* 119 :

- 2608-2611, 2012 doi: 10.1182/blood-2010-12-324806
10. Okubo J, Takita J, Chen Y, Oki K, Nishimura R, Kato M, Sanada M, Hiwatari M, Hayashi Y, Igarashi T, Ogawa S. Aberrant activation of ALK kinase by a novel truncated form ALK protein in neuroblastoma. *Oncogene*. 31 : 4667-4676, 2012 doi: 10.1038/onc.2011.616
 11. Shiba N, Hasegawa D, Park MJ, Murata C, Matsubara A, Ogawa C, Manabe A, Arakawa H, Ogawa S, Hayashi Y. *CBL* mutation in chronic myelomonocytic leukemia secondary to familial platelet disorder with propensity to develop acute myeloid leukemia. *Blood* 119 : 2612-2614, 2012 doi: 10.1182/blood-2011-02-333435
 12. Inukai T, Kiyokawa N, Campana D, Coustan-Smith E, Kikuchi A, Kobayashi M, Takahashi H, Koh K, Manabe A, Kumagai M, Ikuta K, Hayashi Y, Tsuchida M, Sugita K, Ohara A. Clinical significance of early T-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia: Results of the Tokyo Children's Cancer Study Group Study L99-15. *Brit J Haematol* 156 : 358-365, 2012 doi: 10.1111/j.1365-2141.2011.08955.x
 13. Shiba N, Taki T, Park MJ, Shimada A, Sotomatsu M, Adachi S, Tawa A, Horibe K, Tsuchida M, Hanada R, Tsukimoto I, Arakawa H, Hayashi Y. DNMT3A mutations are rare in childhood acute myeloid leukaemia, myelodysplastic syndromes and juvenile myelomonocytic leukaemia. *Br J Haematol* 156 : 413-414, 2012 doi: 10.1111/j.1365-2141.2011.08879.x
 14. Shiba N, Park MJ, Taki T, Takita J, Hiwatari M, Kanazawa T, Sotomatsu M, Ishii E, Arakawa H, Ogawa S, Hayashi Y. *CBL* mutations in infant acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol* 156 : 672-674, 2012 doi: 10.1111/j.1365-2141.2011.08900.x
 15. Takita J, Chen Y, Okubo J, Sanada M, Adachi M, Ohki K, Nishimura R, Hanada R, Igarashi T, Hayashi Y, Ogawa S. Aberrations of *NEGR1* on 1p31 and *MYEOV* on 11q13 in neuroblastoma. *Cancer Sci* 102 : 1645-1650, 2011 doi: 10.1111/j.1349-7006.2011.01995.x
 16. Shiba N, Taki T, Park MJ, Nagasawa M, Kanazawa T, Takita J, Ohnishi H, Sotomatsu M, Arakawa H, Hayashi Y. *CBL* mutation in childhood therapy-related leukemia. *Leukemia* 25 : 1356-1358, 2011 doi: 10.1038/leu.2011.75
 17. Sekimizu M, Sunami S, Nakazawa A, Hayashi Y, Okimoto Y, Saito AM, Horibe K, Tsurusawa M, Mori T. Chromosome abnormalities in advanced stage T-cell lymphoblastic lymphoma of children and adolescents: a report from Japanese Paediatric Leukaemia/Lymphoma Study Group (JPLSG) and review of the literature. *Br J Haematol*. 154 : 612-617, 2011 doi:10.1111/j.1365-2141.2011.08788.x.
 18. 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 doi: 10.1038/leu.2010.307
 19. Ogawa S, Takita J, Sanada M, Hayashi Y. Oncogenic mutations of *ALK* in neuroblastoma. *Cancer Science* 102 : 302-308, 2011 doi: 10.1111/j.1349-7006.2010.01825.x.
 20. Kawamura M, Kaku H, Ito T, Funata N, Taki T, Shimada A, Hayashi Y. *FLT3*-internal tandem duplication, *CD56* expression, and obstructive jaundice due to granulocytic sarcoma at relapse in a pediatric patient with t(8;21) acute myeloid leukemia. *Cancer Genet Cytogenet* 203 : 292-296, 2010 doi: 10.1016/j.cancergencyto.2010.07.130
 21. Seki M, Kimura H, Mori A, Shimada A, Yamada Y, Maruyama K, Hayashi Y, Agematsu K, Morio T, Yachie A, Kato M. Prominent eosinophilia but less eosinophil activation in a patient with Omenn syndrome. *Pediatr Int* 52 : e196-199, 2010 doi: 10.1111/j.1442-200X.2010.03135.x
 22. Taketani T, Taki T, Nakamura T, Kobayashi Y, Ito E, Fukuda S, Yamaguchi S, Hayashi Y. High frequencies of simultaneous *FLT3*-ITD, *WT1* and *KIT* mutations in hematological malignancies with *NUP98*-fusion genes. *Leukemia* 24 : 1975-1977, 2010 doi: 10.1038/leu.2010.207
 23. Shiba N, Kanazawa T, Park MJ, Okuno H, Tamura K, Tsukada S, Hayashi Y, Arakawa H. *NOTCH1* mutation in a female with myeloid/NK cell precursor acute leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 55 : 1406-1409, 2010 doi: 10.1002/pbc.22758
 24. Kanezaki R, Toki T, Terui K, Xu G, Wang R, Shimada A, Hama A, Kanegane H, Kawakami K, Endo M, Hasegawa D, Kogawa K, Adachi S, Ikeda Y, Iwamoto S, Taga T, Kosaka Y, Kojima S, Hayashi Y, Ito

- E. Down syndrome and GATA1 mutations in transient abnormal myeloproliferative disorder: mutation classes correlate with progression to myeloid leukemia. *Blood* 116 : 4631-4638, 2010 doi: 10.1182/blood-2010-05-282426
25. Minobe K, Ono R, Matsumine A, Shibata-Minoshima F, Izawa K, Oki T, Kitaura J, Iino T, Takita J, Iwamoto S, Hori H, Komada Y, Uchida A, Hayashi Y, Kitamura T, Nosaka T. Expression of ADAMTS4 in Ewing's sarcoma. *Int J Oncol* 37 : 569-581, 2010 doi:なし
 26. Mizushima Y, Taki T, Shimada A, Yui Y, Hiraumi Y, Matsubara H, Watanabe M, Watanabe K, Kamitsuji Y, Hayashi Y, Tsukimoto I, Kobayashi R, Horibe K, Tawa A, Nakahata T, Adachi S. Prognostic significance of the BAALC isoform pattern and CEBPA mutations in pediatric acute myeloid leukemia with normal karyotype: a study by the Japanese Childhood AML Cooperative Study Group. *Int J Hematol* 91 : 831-837, 2010 doi: 10.1007/s12185-010-0585-x
 27. Komeno Y, Kitaura J, Watanabe-Okochi N, Kato N, Oki T, Nakahara F, Harada Y, Harada H, Shinkura R, Nagaoka H, Hayashi Y, Honjo T, Kitamura T. AID-induced T-lymphoma or B-leukemia/lymphoma in a mouse BMT model. *Leukemia* 24 : 1018-1024, 2010 doi:10.1038/leu.2010.40
 28. Tsuchida M, Ohara A, Manabe A, Kumagai M, Shimada H, Kikuchi A, Mori T, Saito M, Akiyama M, Fukushima T, Koike K, Shiobara M, Ogawa C, Kanazawa T, Noguchi Y, Oota S, Okimoto Y, Yabe H, Kajiwara M, Tomizawa D, Ko K, Sugita K, Kaneko T, Maeda M, Inukai T, Goto H, Takahashi H, Isoyama K, Hayashi Y, Hosoya R, Hanada R; Tokyo Children's Cancer Study Group. Long-term results of Tokyo Children's Cancer Study Group trials for childhood acute lymphoblastic leukemia, 1984-1999. *Leukemia* 24 : 383-396, 2010 doi: 10.1038/leu.2009.260
 29. 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 doi: 10.1038/leu.2010.49
- [学会発表] (計 44 件)
1. Shiba N, Ohki K, MJ Park, Sotomatsu M, Hayashi Y, et al. *GATA2* mutations in pediatric acute myeloid leukemia: a study of the Japanese Childhood AML Cooperative Study Group. 54rd Annual Meeting of the American Society of Hematology, Atlanta, December 9, 2012
 2. Shiba N, Ohki K, MJ Park, Hayashi Y, et al. Whole exome sequencing reveals spectrum of gene mutations in pediatric AML. 54rd Annual Meeting of the American Society of Hematology, Atlanta, December 9, 2012
 3. Shiba N, Sotomatsu M, Hayashi Y, et al. *NUP98-NSD1* related gene expression signature is strongly associated with a poor prognosis in pediatric acute myeloid leukemia. 54rd Annual Meeting of the American Society of Hematology, Atlanta, December 8, 2012
 4. 嶋田明, 林泰秀, 他. 小児骨髄増殖疾患における *JAK2V617F* 遺伝子変異. 第 54 回日本小児血液・がん学会学術集会, 横浜, 2012.12.2
 5. 柴徳生, 大木健太郎, 朴 明子, 外松 学, 林泰秀, 他. 小児急性骨髄性白血病における *GATA2* 遺伝子変異同定. 第 54 回日本小児血液・がん学会学術集会, 横浜, 2012.12.1
 6. 柴徳生, 大木健太郎, 朴明子, 林泰秀, 他. 全エクソーム解析による小児急性骨髄性白血病の新規発症原因遺伝子変異の同定. 第 54 回日本小児血液・がん学会学術集会, 横浜, 2012.12.1
 7. Shiba N, Ohki K, Park MJ, Hayashi Y, et al. Whole exome resequencing reveals novel gene mutations in pediatric AML. 第 74 回日本血液学会学術集会, 京都, 2012.10.20
 8. Shimada A, Hayashi Y, et al. *JAK2 V617F* mutation in pediatric myeloproliferative neoplasm. 第 74 回日本血液学会学術集会, 京都, 2012.10.20
 9. Oki K, Park MJ, Sotomatsu M, Hayashi Y, et al. Analysis of *CRLF2* and *IKZF1*, *JAK*, *IL7R* genes in pediatric B-precursor ALL treated on TCCSG protocol. 第 74 回日本血液学会学術集会, 京都, 2012.10.19
 10. Park MJ, Hayashi Y, et al. *IL-7R* gene mutations in childhood T-cell acute lymphoblastic leukemia. 第 74 回日本血液学会学術集会, 京都, 2012.10.19
 11. 柴徳生, 林泰秀, 他. 全エクソーム解析による小児急性骨髄性白血病の新規発症原因遺伝子変異の同定, 第 71 回日本癌学会学術総会, 札幌, 2012.9.21
 12. 三谷幸代, 林泰秀, 他. 2 遺伝子の発現に基づく高リスク小児急性骨髄性白血病の同定. 第 71 回日本癌学会学術総会, 札幌, 2012.9.19

13. 柴徳生, 朴明子, 林泰秀, 他. 発現アレイを用いた小児急性骨髄性白血病における、*NUP98-NSD1* 融合遺伝子の解析. 第 115 回日本小児科学会学術集会, 福岡, 2012.4.21
14. 大木健太郎, 朴明子, 林泰秀, 他. TCCSG の小児 B 前駆細胞型急性リンパ性白血病における *CRLF2* と *IKZF1*、*JAK* 遺伝子解析. 第 115 回日本小児科学会学術集会, 福岡, 2012.4.21
15. Toki T, Hayashi Y, et al. GATA1 mutants lacking Rb-binding motif observed in transient abnormal myelopoiesis in down syndrome. 53rd Annual Meeting of the American Society of Hematology, San Diego, December 9-13, 2011
16. Shimada A, Hayashi Y, et al. Heterogeneity in infants with acute myeloid leukemia : retrospective analysis of a Japanese nationwide survey. 53rd Annual Meeting of the American Society of Hematology, San Diego, December 9-13, 2011
17. Hanada I, Hayashi Y, et al. *JAK2* mutations and *CRLF2* rearrangements in down syndrome associated acute lymphoblastic leukemia in Japan. 53rd Annual Meeting of the American Society of Hematology, San Diego, December 9-13, 2011
18. Taketani T, Hayashi Y, et al. The Concurrent mutations in hematological malignancies with *NUP98*-fusion genes are associated with clinical prognosis. 53rd Annual Meeting of the American Society of Hematology, San Diego, December 9-13, 2011
19. Shiba N, Sotomatsu M, Hayashi Y, et al. *NUP98-NSD1* fusion gene is strongly associated with a poor prognosis in pediatric acute myeloid leukemia: a study of the Japanese Childhood AML99 Cooperative Study Group. 53rd Annual Meeting of the American Society of Hematology, San Diego, December 9-13, 2011
20. 黒澤秀光, 朴明子, 林泰秀, 他. 脾破裂を契機に診断された家族性血小板血症. 第 53 回日本小児血液・がん学会学術集会, 前橋, 2011.11.25
21. 吉田健一, 朴明子, 林泰秀, 他. ダウン症候群に合併した一過性骨髄増殖症(TAM)および急性巨核芽球性白血病(AMKL)の全エクソシーケンス. 第 53 回日本小児血液・がん学会学術集会, 前橋, 2011.11.25
22. 柴徳生, 朴明子, 外松学, 林泰秀. 小児急性骨髄性白血病における *NUP98-NSD* 転座の解析. 第 53 回日本小児血液・がん学会学術集会, 前橋, 2011.11.25
23. 柴徳生, 朴明子, 外松学, 林泰秀, 他. 小児急性白血病における DNMT3A 遺伝子変異の解析. 第 53 回日本小児血液・がん学会学術集会, 前橋, 2011.11.25
24. 花田勇, 林泰秀, 他. ダウン症候群関連 ALL の発症における *JAK2*、および *CRLF2* 遺伝子異常の解析. 第 53 回日本小児血液・がん学会学術集会, 前橋, 2011.11.27
25. 大木健太郎, 朴明子, 外松学, 林泰秀, 他. TCCSG 小児 B 前駆細胞型急性リンパ性白血病における *CRLF2* と *IKZF1* の解析. 第 53 回日本小児血液・がん学会学術集会, 前橋, 2011.11.27
26. Park MJ, Hayashi Y, et al. The clinical significance of LEF1 mutation in childhood acute lymphoblastic leukemia. 第 73 回日本血液学会学術集会, 名古屋, 2011.10.15
27. Yoshida K, Park MJ, Hayashi Y, et al.. Whole exome analysis of transient abnormal myelopoiesis and acute megakaryocytic leukemia with Down syndrome. 第 73 回日本血液学会学術集会, 名古屋, 2011.10.15
28. Toki T, Hayashi Y, et al. Novel GATA1 mutants with internal deletions in transient abnormal myelopoiesis in down syndrome. 第 73 回日本血液学会学術集会, 名古屋, 2011.10.15
29. Shiba N, Park MJ, Hayashi Y, et al. CBL mutation in CMML secondary to familial platelet disorder with propensity to develop AML. 第 73 回日本血液学会学術集会, 名古屋, 2011.10.15
30. 樋渡光輝, 外松学, 林泰秀, 他. 乳児白血病における IDH 1/2 遺伝子の変異解析. 第 70 回日本癌学会学術総会, 名古屋, 2011.10.3
31. 柴徳生, 朴明子, 外松学, 林泰秀, 他. 治療関連白血病と乳児白血病における CBL 遺伝子変異の解析. 第 114 回日本小児科学会学術集会, 東京, 2011.8.13
32. 村松秀城, 林泰秀, 他. ダウン症候群に合併した一過性骨髄異常増殖症 153 例の後方視的解析. 第 114 回日本小児科学会学術集会, 東京, 2011.8.12
33. 小川誠司, 加藤元博, 林泰秀. TAM における遺伝学的基盤探索. 第 114 回日本小児科学会学術集会, 東京, 2011.8.12
34. Shiba N, Park MJ, Sotomatsu M, Hayashi Y, et al. CBL mutations in therapy-related leukemia and infant leukemia. The 53rd ASH Annual Meeting and Exposition, Orlando, U.S.A. 2010.12.7.
35. Muramatsu H, Hayashi Y, et al. Low-dose cytosine arabinoside therapy for neonates with down syndrome (DS) and transient leukemia (TL). The 53rd ASH Annual Meeting and Exposition, Orlando, U.S.A. 2010.12.6.

36. Park MJ, Hayashi Y, et al. LEF1 gene mutations in childhood T-cell acute lymphoblastic leukemia and T cell non-hodgkin's lymphoma. The 53rd ASH Annual Meeting and Exposition, Orlando, U.S.A. 2010.12.6.
37. Shiba N, Park MJ, Hayashi Y, et al. Mutation analyses of CBL and MPL genes in childhood leukemia and myelodysplastic syndrome. 第72回日本血液学会学術集会, 横浜, 2010.9.26.
38. Toki T, Hayashi Y, et al. Internal deletions of transcription factor GATA1 observed in transient abnormal myelopoiesis. 第72回日本血液学会学術集会, 横浜, 2010.9.25.
39. Oki K, Hayashi Y, et al. Genome-wide scanning of pediatric acute myeloid leukemia using SNP-genotyping microarrays. 第72回日本血液学会学術集会, 横浜, 2010.9.24.
40. 朴明子, 林泰秀, 他. 小児 T 細胞性造血器腫瘍における LEF1 遺伝子の異常. 第69回日本癌学会学術総会, 大阪, 2010.9.23.
41. 柴徳生, 朴明子, 林泰秀, 他. 小児白血病とMDSにおけるCBLとMPL遺伝子の解析. 第7回北関東小児がんセミナー, 高崎, 2010.5.15.
42. 林泰秀. 小児白血病の発症, 進展の分子遺伝学. 113回日本小児科学会学術集会(シンポジウム), 岩手, 2010.4.25.
43. 柴徳生, 朴明子, 林泰秀, 他. 若年性骨髄単球性白血病におけるCBL遺伝子の解析. 第113回日本小児科学会学術集会, 岩手, 2010.4.24.
44. 朴明子, 林泰秀, 他. 小児T細胞性急性リンパ性白血病における網羅的ゲノム解析. 第113回日本小児科学会学術集会, 岩手, 2010.4.24.

[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

6. 研究組織

(1) 研究代表者

外松 学(SOTOMATSU MANABU)

群馬県衛生環境研究所・研究企画係・研究員

研究者番号:70251113

(2) 研究分担者

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

朴 明子 (PARK MYOUNG-JA)

群馬県衛生環境研究所・研究企画係・研究員

研究者番号：50450375

佐野弘純 (SANO HIROZUMI) (H22)

群馬県衛生環境研究所・研究企画係・研究員

研究者番号：20469875

大木健太郎 (OHKI KENTARO) (H23-24)

群馬県衛生環境研究所・研究企画係・研究員

研究者番号:50400966