

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 9 月 7 日現在

機関番号：82609

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2010～2013

課題番号：22591172

研究課題名(和文) 白血病における新規 JAK2 関連融合遺伝子の同定とその分子病態の解明

研究課題名(英文) Identification of a novel JAK2-related fusion gene and elucidation of molecular mechanism in leukemia

研究代表者

川村 眞智子 (KAWAMURA, Machiko)

公益財団法人東京都医学総合研究所・ゲノム医科学研究分野・研究員

研究者番号：80450592

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：予後不良な14歳男児の骨髄抗原陽性のB細胞性急性リンパ性白血病(ALL)にt(9;17)(p24;q21)を検出し、次世代シーケンサーによるmRNA-sequencingを用い、新規のSPAG9-JAK2融合遺伝子を同定した。SNPアレイおよびmultiple ligation-dependent probe amplification法によりCDKN2Aのホモ欠失とCDKN2B, PAX5, BTG1, IKZF1のヘミ欠失も同定した。この白血病は遺伝子発現がBCR-ABL1 ALLに類似した予後不良のPh like ALLと考えられ、JAK2阻害剤が分子標的治療となることが示唆された。

研究成果の概要(英文)：We observed a t(9;17)(p24;q21) translocation in a 14-year old male with B-progenitor acute lymphoblastic leukemia having myeloid antigen who had poor prognosis, and identified a novel SPAG9-JAK2 fusion gene using paired end messenger RNA sequencing (mRNA-seq). Further SNP array and multiple ligation-dependent probe amplification analysis (MLPA) identified the homozygous deletion of CDKN2A and hemizygous deletion of CDKN2B, PAX5, BTG1, and IKZF1. This ALL having both rearrangement of activating tyrosine kinase and genomic lesions affecting lymphoid transcription factors is similar to the Philadelphia chromosome (Ph) /BCR-ABL1 like ALL subgroup. This novel translocation identifies JAK2 gene as a possible therapeutics target in ALL.

研究分野：小児科

キーワード：JAK2遺伝子 白血病 融合遺伝子 染色体転座 SPAG9遺伝子

## 1. 研究開始当初の背景

かつて「不治の病」と言われた小児の白血病は、近年治癒可能となった。この進歩は、徹底したリスク分類を行い、予後不良予測による治療強化、極めて予後不良例には造血幹細胞移植をも行った結果による。リスク分類は、免疫表面抗原による白血病の表現型、特異的な染色体転座、非特異的な癌遺伝子・癌抑制遺伝子の解析、染色体転座に基づく遺伝子診断等によって行われ、微少残存病変 (MRD) を検出して治療効果の判定に利用するなど、著しい進歩があった。しかし、こうしたリスク分類に従い同一治療を行っても治癒する例と難治例が存在する。申請者らは、*t(1:19)* 急性リンパ性白血病 (ALL) について *p53* 遺伝子異常が予後不良であることを報告した (Kawamura *et al.*, Blood 85:2546, 1995)。また小児の T 細胞性 ALL は *p16/MTS1* 遺伝子点突然変異ではなく、*homozygous deletion* が発症に関与し (Ohnishi, Kawamura *et al.*, Blood 86:187, 1995)、各々の症例について *p53*, *p21*, *p16*, *p15* および *RAS* 遺伝子の変異と予後との関連を報告した (Kawamura *et al.*, Leuk Res 23:115, 1999)。

申請者らは ALL と診断された 14 歳男児に対し、強力な治療を行うも治療中再発し、自家末梢血幹細胞移植を行ったが救命し得なかった、極めて予後不良の症例を経験した。本症例は、初診時白血球数 80,000/ $\mu$ l、FAB 分類 L2、骨髓系マーカー陽性 ALL で *t(9;17)(p24;q21)* の染色体異常が見られた。当時この染色体転座に手がかりはなかったが、1997 年 *9p24* に非受容体型チロシンキナーゼ Janus kinase 2 (JAK2) が存在し、*t(9;12)(p24;p13)* を持つ小児 T 細胞性 ALL から TEL-JAK2 融合タンパクが産生されるとの報告がなされた (Science 278:1309, 1997)。これをきっかけに、*t(9;12)(p24;p13)* を持つ小児 B 前駆型 ALL から TEL-JAK2 融合タンパクが、また *t(9;15;12)(p24;q15;p13)* を持つ成人 CML から TEL-JAK2 および TEL-EV11 融合タンパクが産生されるとの報告がなされ、JAK2 の白血病への関与が明らかになった (Blood 90:2535, 1997)。さらに、*t(8;9)(p22;p24)* を持つ CML から PCM1-JAK2 融合タンパク (Oncogene 24:7248, 2005)、*t(9;22)(q34;q11.2)* を持つ

CML から BCR-JAK2 融合タンパク (Genes Chromosomes Cancer 44:329, 2005)、および *t(5;9)(q14.1;p24.1)* を持つ pre-B ALL から SSBP2-JAK2 融合タンパク (Genes Chromosomes Cancer 47:884, 2008) 等の報告が続く、JAK2 遺伝子関連白血病は他にも存在する可能性が示唆された。そこで我々の症例も染色体の核型から *9p24* の JAK2 遺伝子との関連を疑い、FISH 解析を行い、JAK2 遺伝子が転座に関わることを確認し、これを契機に本症の病態解明研究を開始した。

一方、真性赤血球増加症、本態性血小板血症、特発性骨髓線維症は一つの多能性前駆細胞に起因するクローン性の Myeloproliferative disorder (MPD) と考えられているが、JAK2 の変異 (V617F) が真性赤血球増加症で 57%、本態性血小板血症で 23%、特発性骨髓線維症で 23% の患者に報告された。体細胞変異による JAK2 の異常活性化が発症に関与するものと考えられ、JAK2 は新たな治療標的として注目された (N Engl J Med 352:1779, 2005)。またダウン症の ALL の 18% に JAK2 の 683 番の変異が報告され (Lancet 372:1484, 2008)、JAK2 遺伝子と ALL の関与が注目された。

現在、難治性白血病の治療戦略において、抗がん剤治療で根治できない場合は、造血幹細胞移植を行うことで生命的な予後は改善された。しかし、放射線や大量化学療法による治療関連死亡や晩期障害が問題となり、できるだけ症例を限る必要がある。様々な標的分子阻害剤も開発されており、造血に重要なチロシンキナーゼである JAK2 遺伝子は有力なターゲットになり、本症例の発癌機構の解明は、新たな治療法の確立に役立つと考えられた。

## 2. 研究の目的

本研究は、*t(9;17)(p24;q21)* を持つ難治性の ALL の発がん機構を解明し、その治療法の開発への糸口をつかむことを目的とした。

1) この転座に認められる新規融合遺伝子の同定: JAK2 遺伝子が転座に関与していることを FISH で確認しており、相手遺伝子のクロニングを行う。

2) 新規融合遺伝子および転座相手遺伝子の細胞培養系を用いた機能解析。

3) マイクロアレイ解析を用いた関連遺伝子の探索。

4) 分子標的治療法の可能性に関する解析 .

### 3 . 研究の方法

1) FISH法 : 患者骨髄白血病細胞から *JAK2* を挟む2つのBACクローンRP11-114N5 (赤) と RP11-980L14 (緑) を用いてダブルカラー-FISH を行った .

2) 相手遺伝子の同定 : *JAK2* と融合する転写産物を同定のため、滝らが報告したcDNA bubble PCR法を用いた . cDNAを作製し、制限酵素 *Rsa* I で切断し、Bubble oligoをつないだのち、*JAK2* およびBubble oligoの配列を利用した nested PCRにより *JAK2* 遺伝子の転座相手遺伝子をクローニングする方法であったが、同定できなかった . 次にPCRを原理とする5'RACE法も用いたが同定できなかった .

そこで次世代シーケンサーによる RAN sequencing により相手遺伝子の同定を行った . 白血病細胞から total RNA を抽出し、Agilent Bioanalyzer によって RNA の量および質を評価した . Total RNA の分解度 RIN (RNA Integrity Number) は 9.60 で良好であった . これから、Dynabeads® Oligo (dT) 25 mRNA isolation beads (Life technologies) を用いて mRNA を抽出した . そして mRNA より、NEBNext mRNA Library Prep Master Mix Set for Illumina (#E6110S) と NEBNext Multiplex Oligos for Illumina (Index Primers 1-12) を用いて Illumina シーケンシング用のライブラリーを調製し、得られた DNA は 12 サイクルの PCR で増幅した . 取得ライブラリーに対し、Illumina HiSeq 2000 により 100 bp , paired end のシーケンシングを行った . シーケンスデータから融合遺伝子を検出する解析は deFuse (<http://compbio.bccrc.ca>) を用いた .

3) 細胞培養系を用いた機能解析は相手遺伝子同定の遅れから次期研究に延期した .

4) ゲノムアレイ解析 : 白血病細胞から抽出した DNA で高密度オリゴヌクレオチドアレイ (Affymetrix社製 Human Mapping 250K Sty array) 解析を行った .

5) 分子標的治療に関して Ph/BCR-ABL1 との関連を解析 : BCR-ABL1 を持つ Ph 陽性 ALL に似た発現プロファイルを持つ Ph/BCR-ABL1 like ALL との関連を調べるため、multiplex ligation-dependent probe amplification (SALSA MLPA kit P335-A1, MRC Holland, Amsterdam, The Netherlands) MLPA 法によって *IKZF1* (8 probes), *CDKN2A/2B* (3 probes), *PAX5* (6 probes),

*EBF1* (4 probes), *ETV6* (6 probes), *BTG1* (4 probes), *RBI* (5 probes) を解析した . 白血病に関わる *N, H, K-ras, CRLF2, JAK2, TP53* について PCR 法とダイレクトシーケンスで変異を同定した .

### 4 . 研究成果

#### 1) ダブルカラー-FISH :

正常 9 番染色体上での 2 つのシグナルの融合と、der(9)t(9;17) 上に赤、der(17)t(9;17) 上に

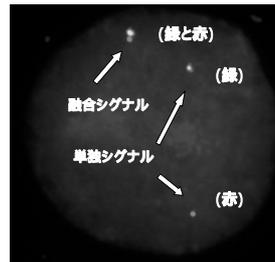


図1 ダブルカラー-FISH

緑のそれぞれ単独のシグナルを認め、本症例の転座に *JAK2* 遺伝子が関わっていることを確認していた (図1) .

#### 2) RNA-sequencing による遺伝子同定 :

相手遺伝子は次世代シーケンサーによる RNA-sequencing によって同定した (Illumina GA II and HiSeq, 2000). deFuse によって *JAK2* 遺伝子と 17q21.33 の *SPAG9* 遺伝子との新規融合遺伝子を同定した . 融合部位をターゲットとした RT-PCR とダイレクトシーケンシングで in frame であることを確認した (図2) .

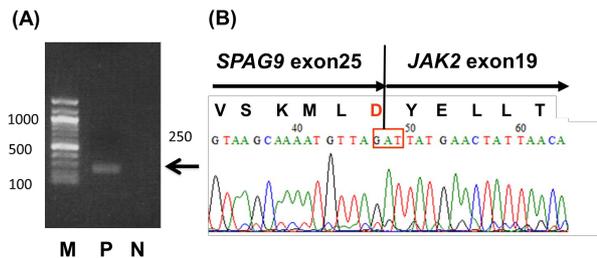


図2 RT-PCRとダイレクトシーケンス

*SPAG9* 遺伝子は近年、様々ながんでは overexpression が報告されているが、白血病に関する融合遺伝子の報告はこれがはじめてである (Kawamura *et al.*, *Genes Chromosomes Cancer*, 54:401-8, 2015) . *SPAG9* 遺伝子は c-Jun N-terminal kinase-interacting protein としての働きを持つ . *SPAG9-JAK2* 融合遺伝子は、5'側の *SPAG9* 遺伝子には coiled-coil 構造モチーフを持ち二量体を形成し、3'側は他の融合遺伝子の白血病にみられるように *JAK2* 遺伝子のチロシンキナーゼドメインと融合して恒常的活性化されたチロシンキナーゼが生じると予想され、これが白血病の発症、悪性化に関わっていると考えられる (図3)

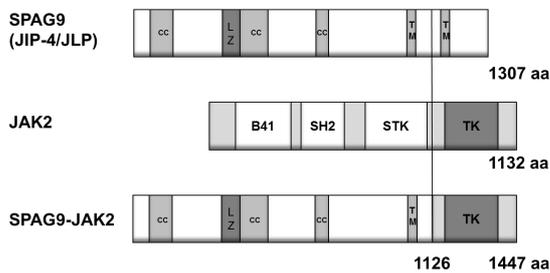


図3 SPAG9-JAK2 タンパクの模式図

またその融合部位は *JAK2* 遺伝子の exon19 に見出され、同部位は *PAX5-JAK2* の全例、*BCR-JAK2*、*PPFIBP1-JAK2*、*TERF2-JAK2* にも見出されている。これらはキナーゼドメインのみを持ち pseudokinase ドメインを持たないと報告があり、これによって *JAK2* 阻害剤の効果にも違いがあるとの報告がある。

### 3) SNP アレイ法による *JAK2* 領域の解析:

SNP アレイでは 9p24 と 17q21 付近にはゲノムコピー数の変化はみられなかったが、9番染色体上では 9p21 の p16, p15 領域および 9p13 の *PAX5* 遺伝子領域の欠失がみられた(図4)。また *CDKN2B*、*PAX5*、*BTG1*、*CDK6*、*ADARB2*、*IKZF1* の hemizygous deletion と *CDKN2B* の homozygous deletion を確認した。

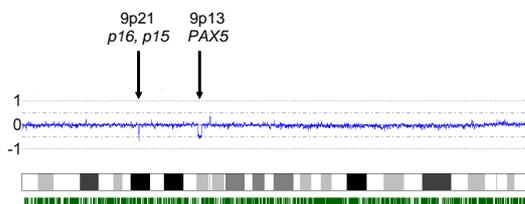


図4 オリゴヌクレオチドアレイ解析結果

### 4) MLPA 法による解析:

Multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA) 法の P202 B1 (*IKZF1*)、P294 A1 (Tumor Loss)、P335 A4 (*IKZF1*-ALL) キットを用いた解析で、SNP array の結果に加えより詳細な情報が得られた。*CDKN2A* の exons 2-5 と *CDKN2B* の exon 1 では hemizygous deletion、その間の *CDKN2B* exon 2 to *CDKN2A* intron1 では homozygous deletion であり、*IKZF1* では exon 2-7 の hemizygous deletion も明らかになった(図5)

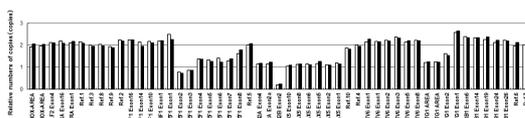


図5 MLPA analysis (P335 *IKZF1*-ALL)

## まとめと考察

上記のように、申請者らは思春期の予後不良の B 前駆細胞性 ALL で *JAK2* の新規融合遺伝子を持つ白血病の解析を行ってきた。2009 年オランダの Den Boer らは、*BCR-ABL1* 陽性 ALL と類似した遺伝子発現プロファイル、リンパ系転写因子をコードする遺伝子の変異、予後不良を特徴とする *BCR-ABL1*-like ALL が B 前駆細胞性 ALL の中で重要な一群であることを示した (Den Boer ML, Lancet Oncol 10, 2009)。その一群の中で *JAK2* 融合遺伝子を持つ白血病は非常に頻度が低く、様々な融合遺伝子を持つことが示されている。しかし近年 *JAK2* 阻害剤の出現により、この予後不良の一群に新たな分子標的治療の可能性が期待できるようになった。チロシンキナーゼの活性化と *IKZF1* 遺伝子の欠失を持つ B-ALL を、Ph/*BCR-ABL1* like ALL と分類し、治療研究が行われ始めている。本症例は、遺伝子発現解析は行っていないが、MLPA 法の解析結果より Ph-like ALL と考えられた。

Ph-like ALL の頻度は、標準リスク小児 ALL の 10%、若年成人 ALL の 27%と年齢とともに上昇し、Ph-like ALL は予後不良である (Roberts KG, N Engl J Med 371, 2014)。この中の *JAK2* 融合遺伝子白血病は、*JAK2* 阻害剤に感受性を示し、この融合遺伝子を検出することは難治性白血病の治療成績を向上させる可能性がある。近年晩期合併症を考える時、特に小児においては正常組織への影響の少ない治療薬を用いた治療法の開発が必要になってくる。今後は、細胞を用いた実験系でこの白血病細胞に対する *JAK2* 阻害剤の効果も確認する必要がある。

## 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 24 件)

1. Kawamura M, Taki T, H Kaku H, Ohki K, Hayashi Y. Identification of *SPAG9* as a novel *JAK2* fusion partner gene in pediatric acute lymphoblastic leukemia with t(9;17)(p24;q21). Genes Chromosomes Cancer 54:401-8, 2015 査読有
2. Nakayama R, Matsumoto Y, Horiike S, Kobayashi S, Nakao R, Nagoshi H, Tsutsumi Y, Nishimura A, Shimura K, Kobayashi T, Uchiyama H, Kuroda J, Taki T, Inaba T, Nishida K, Yokota S, Yanagisawa A, Taniwaki M. Close pathogenetic relationship between ocular IgG4-related disease and ocular adnexal MALT

- lymphoma. *Leuk Lymphoma* 55:1198-202, 2014 査読有
3. Shiba N, Ichikawa H, [Taki T](#), Park M, Jo A, Mitani S, Shimada A, Sotomatsu M, Arakawa H, Tabuchi K, Adachi S, Tawa A, Horibe K, Tsuchida M, Hanada R, Tsukimoto I, [Hayashi Y](#). NUP98-NSD1 related gene expression signature is strongly associated with a poor prognosis in pediatric acute myeloid leukemia: a study of the Japanese Childhood AML Cooperative Study Group Cooperative Study Group. *Genes Chromosomes Cancer* 52: 683-693, 2013 査読有
  4. Tsutsumi Y, Chinen Y, Sakamoto N, Nagoshi H, Nishida K, K, Yokokawa Y, [Taki T](#), Sasaki N, Yamamoto-Sugitani M, Kobayashi T, Matsumoto Y, Horiike S, Kuroda J, Taniwaki M. Deletion or methylation of CDKN2A/2B and PVT1 rearrangement occur frequently in highly aggressive B-cell lymphomas harboring 8q24 abnormality. *Leuk Lymphoma* 54:2760-4, 2013 査読有
  5. Iriyama N, Hatta Y, Takeuchi J, Ogawa Y, Ohtake S, Sakura T, Mitani K, Ishida F, Takahashi M, Maeda T, Izumi T, Sakamaki H, Miyawaki S, Honda S, Miyazaki Y, [Taki T](#), Taniwaki M, Naoe T. CD56 expression is an independent prognostic factor for relapse in acute myeloid leukemia with t(8;21). *Leuk Res* 37: 1021-1026, 2013 査読有
  6. Sano H, Shimada A, Tabuchi K, [Taki T](#), Murata C, Park M, Sotomatsu Tawa A, Kobayashi R, Horibe K, Tsuchida M, Hanada R, Tsukimoto I, [Hayashi Y](#). *WT1* mutation in pediatric patients with acute myeloid leukemia: A study of the Japanese Childhood AML Cooperative Study Group. *Int J Hematol* 98:437-45, 2013 査読有
  7. Shiba N, Park M, [Taki T](#), Shimada A, Tabuchi K, Adachi S, Tawa A, Horibe K, Tsuchida M, Hanada R, Tsukimoto I, Arakawa H, [Hayashi Y](#). DNMT3A mutations are rare in childhood acute myeloid leukemia, myelodysplastic syndromes and juvenile myelomonocytic leukemia. *Br J Haematol* 156: 413-414, 2012 査読有
  8. Sano H, Shimada A, [Taki T](#), Murata C, Park M, 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 査読有
  9. Taga T, Moriya Saito A, Kudo K, Tomizawa D, Terui K, Moritake H, Kinoshita A, Iwamoto S, Nakayama H, Takahashi H, Tawa A, Shimada A, [Taki T](#), Kigawasa H, Koh K, Adachi S. Clinical characteristics and outcome of refractory/relapsed myeloid leukemia in children with Down syndrome. *Blood* 120: 1810-1815, 2012 査読有
  10. Nagoshi H, [Taki T](#), Hanamura I, Nitta M, Otsuki T, Nishida K, Okuda K, Sakamoto N, Kobayashi S, Yamamoto-Sugitani M, Tsutsumi Y, Kobayashi T, Matsumoto Y, Horiike S, Kuroda J, Taniwaki M. Frequent PVT1 rearrangement and novel chimeric genes PVT1-NBEA and PVT1-WWOX occur in multiple myeloma with 8q24 abnormality. *Cancer Res* 72: 4954-4962, 2012 査読有
  11. 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 査読有
  12. Gotou M, Hanamura I, Nagoshi H, Wakabayashi M, Sakamoto N, Tsunekawa N, Horio T, Goto M, Mizuno S, Takahashi M, Sukanuma K, Yamamoto H, Hiramatsu A, Watarai M, Shikami M, Imamura A, Mihara H, [Taki T](#), Miwa H, Taniwaki M, Nitta M. Establishment of a novel human myeloid leukemia cell line, AMU-AML1, carrying t(12;22)(p13;q11) without chimeric MN1-TEL and with high expression of MN1. *Genes Chromosomes Cancer* 51: 42-53, 2012 査読有
  13. Kadono M, Kakihana K, Endo I, [Kawamura M](#), Ohashi K, Sakamaki H. Osteonecrosis of the humeral head. *Int J Hematol*. 94:222-3, 2011 査読有
  14. Isome K, Matsubara K, [Taki T](#), Nigami H, Yura K, Iwata A, Wada T, Taniwaki M, Fukaya T. Spinal cord compression by epidural involvement over 21 vertebral levels in acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 33: 153-157, 2011 査読有
  15. Kobayashi S, [Taki T](#), Chinen Y, Tsutsumi Y, Ohshiro M, Kobayashi T, Matsumoto Y, Kuroda J, Horiike S, Nishida K, Taniwaki M. Identification of IGHCδ-BACH2 fusion transcripts resulting from cryptic chromosomal rearrangements of 14q32 with 6q15 in aggressive B-cell lymphoma /leukemia. *Genes Chromosomes Cancer* 50: 207-216, 2011 査読有
  16. Shiba N, [Taki T](#), Park M, 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 査読有
  17. Sasaki N, Kuroda J, Nagoshi H, Yamamoto M, Kobayashi S, Tsutsumi Y, Kobayashi T, Shimura Y, Matsumoto Y, [Taki T](#), Nishida K, Horiike S, Akao Y, Taniwaki M. Bcl-2 is a better therapeutic target than c-Myc, but attacking both could be a more effective treatment strategy for B-cell lymphoma with concurrent Bcl-2 and c-Myc overexpression. *Exp Hematol* 39:

- 817-828, 2011 査読有
18. Yamamoto-Sugitani M, Kuroda J, Ashihara E, Nagoshi H, Kobayashi T, Matsumoto Y, Sasaki N, Shimura Y, Kiyota M, Nakayama R, Akaji K, Taki T, Uoshima N, Kobayashi Y, Horiike S, Maekawa T, Taniwaki M. Galectin-3 (Gal-3) induced by leukemia microenvironment promotes drug resistance and bone marrow lodgment in chronic myelogenous leukemia. Proc Natl Acad Sci USA 108: 17468-17473, 2011 査読有
  19. Hori T, Suzuki N, Hatakeyama N, Yamamoto M, Inazawa N, Miyachi H, Taki T, Tsutsumi H. Infantile acute promyelocytic leukemia without a RAR rearrangement. Pediatr Int 53: 1070-1073, 2011 査読有
  20. Yamamoto-Sugitani M, Kuroda J, Ashihara E, Nagoshi H, Kobayashi T, Matsumoto Y, Sasaki N, Shimura Y, Kiyota M, Nakayama R, Akaji K, Taki T, Uoshima N, Kobayashi Y, Horiike S, Maekawa T, Taniwaki M. Galectin-3 (Gal-3) induced by leukemia microenvironment promotes drug resistance and bone marrow lodgment in chronic myelogenous leukemia. Proc Natl Acad Sci USA 108: 17468-17473, 2011 査読有
  21. Shimada A, Yui M, 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 査読有
  22. Taketani T, Taki T, Nakamura T, Ohyashiki K, Kobayashi Y, Fukuda S, Yamaguchi S, Hayashi Y. High frequencies of simultaneous FLT3-ITD and WT1 mutations in myeloid leukemia with NUP98-HOX fusion genes. Leukemia 24: 1975-1977, 2010 査読有
  23. Kawamura M, Kaku H, Ito T, Funata N, Taki T, Shimada A, Hayashi Y. FLT3-internal tandem duplication in a pediatric patient with t(8;21) acute myeloid leukemia. Cancer Genet Cytogenet 203, 292, 2010 査読有
  24. Mizushima Y, Taki T, Shimada A, Yui M, Hiraumi Y, Matsubara H, Watanabe M, Watanabe K, Kamitsuji 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 査読有
- [学会発表](計8件)
1. Kawamura M, Taki T, Kaku H, Ohki K, Hayashi Y. Identification of the novel fusion gene, SPAG9-JAK2, in adolescent acute lymphoblastic

- leukemia with t(9;17)(p24;q21), and its association with gene alterations involved in Ph/BCR-ABL1-like ALL. Blood: 124 (21) (20141206)
2. 川村真智子. 難治性急性リンパ性白血病の病態解明に関する研究. 臨床遺伝学公開シンポジウム明治薬科大学(東京)(20140314).
  3. 小野敏明, 川村真智子他. 口唇炎を伴ったホジキン病の一例. 第54回日本小児血液・がん学会学術集会. パシフィコ横浜(20121202)
  4. 川村真智子, 賀来秀文, 小野敏明, 田淵健, 荒木聡, 滝智彦, 林泰秀. t(9;17)(p24;q23)を伴う JAK2 遺伝子関連急性リンパ性白血病の遺伝子解析. 第53回日本小児血液・がん学会学術集会. 前橋(20111126).
  5. 小野敏明, 川村真智子, 他. 当科にて13年フォローしているダサチニブ抵抗性 BCR-ABL1 点突然変異保有の慢性骨髄性白血病患者. 第53回日本小児血液・がん学会学術集会. 前橋(20111126)
  6. 川村真智子, 他. Adrenal crisis with acute kidney injury in hematopoietic stem cell transplantation patients. 第73回日本血液学会総会. 名古屋国際会議場(20111015)
  7. 村松秀城, 川村真智子他. ダウン症候群に合併した一過性骨髄異常増殖症148例の後方視的解析. 第52回日本小児血液学会(20101218)
  8. 川村真智子, 他. 造血器腫瘍疾患における尿中ポリアミン測定の意義. 第72回日本血液学会総会. 横浜(20100924)
- [図書](計3件)
1. 川村真智子(分担) 新がん化学療法ベストプラクティス(2012年12月)
  2. 川村真智子(分担) がん化学療法とケア(2011年2月)
  3. 川村真智子(分担) がん化学療法副作用対策ハンドブック(2010年10月)

## 6. 研究組織

- (1)研究代表者  
川村 真智子(KAWAMURA, Machiko)  
公益財団法人東京都医学総合研究所・ゲノム医科学研究分野・研究員  
研究者番号: 80450592
- (2)研究分担者  
滝 智彦(TAKI, Tomohiko)  
京都府立医科大学・大学院医学研究科・講師  
研究者番号: 50322053
- (3)連携研究者  
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  
田代 聡(TASHIRO, Satoshi)  
広島大学・原爆放射線医科学研究所・教授  
研究者番号: 20243610  
櫻庭 均(SAKURABA, Hitoshi)  
明治薬科大学・臨床遺伝学講座・教授  
研究者番号: 60114493