

## 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17日現在

機関番号：82302

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2010～2012

課題番号：22659196

研究課題名（和文） インプリンティング遺伝子のゲノムワイドな同定法の開発と小児固形腫瘍解析への応用

研究課題名（英文） Genome wide analysis of imprinting gene in pediatric solid tumor.

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

研究成果の概要(和文)：

ユーイング肉腫 99 検体を用い、ALK 遺伝子の変異解析を行ったところ、新規のミスセンス変異が4例に認められ、自己リン酸化の亢進とヌードマウスでは腫瘍形成が観察された。神経芽腫で Gene チップ 500k array の UPD 解析で、*MYEOV*と *NEGR1* 遺伝子が抽出され、*NEGR1* 遺伝子の発現は予後因子になりうると思われた。横紋筋肉腫(RMS) 50 検体の解析では、ALK は RMS で高率に発現し、高度増幅例も認められ、SNP アレイでは胞巢型の1例で ALK 領域の高度増幅を検出した。胎児型は高2倍体がみられ、染色体2番、8番、12番の増加がみられ、13q 増加がある患者は予後良好であった。胞巢型は近2倍体であり 15qLOH が 45.8%でみられた。

研究成果の概要(英文) : Analysis of ALK mutation in 99 cases with Ewing sarcoma revealed 4 novel missense mutations. Functional analysis of ALK showed autophosphorylation and tumor formation in nude mouse. Another mechanism of aberrant ALK activation was observed in a neuroblastoma cell line, in which a short-form ALK protein having a truncated extracellular domain is overexpressed. ALK-transduced NIH3T3 cells exhibited increased colony-forming capacity in soft agar and tumorigenicity in nude mice. SNP array analyses of 55 rhabdomyosarcoma(RMS) samples showed that the embryonal RMS was characterized by hyperploidy, significantly associated with gains of chromosomes 2, 8 and 12, whereas the majority of alveolar RMS cases exhibited near-diploid copy number profiles. Loss of heterozygosity of 15q was highly detected in alveolar RMS. Gain of 13q was significantly associated with good patient outcome in embryonal RMS.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,100,000	0	1,100,000
2011年度	900,000	270,000	1,170,000
2012年度	800,000	240,000	1,040,000
年度			
年度			
総計	2,800,000	510,000	3,310,000

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：小児腫瘍学

## 1. 研究開始当初の背景

Beckwith-Wiedeman 症候群にウィルムス腫瘍、肝芽腫や横紋筋肉腫が発症することがよく知られているが、患者では 11p15 領域が初期胚の段

階で uniparental disomy (UPD)を生ずることによりインプリンティングの異常をきたす結果、*IGF2*、*KIP2* 等の遺伝子の発現異常が腫瘍の発症に関与すると推定されている。

われわれは近年、高密度 SNP アレイと独自に開発したアレイ解析プログラムを用いて、神経芽腫の小児の腫瘍のゲノムワイドなアレルコピー数の変化の解析を進め、平成 20 年と 21 年度の萌芽研究で神経芽腫 200 例の SNP アレイ解析から MYCM(2p24)の近傍の ALK 遺伝子 (2p23)の増幅を同定し、活性化変異をみいだした(Nature 455:271,2008)。この変異は家族性神経芽腫でも米国から報告され(Nature 455:930,2008)、胚細胞変異もあることが判明した。また最近、我々は炎症と腫瘍の因果関係を示唆する NF $\kappa$ B を制御する A20 が成人の悪性リンパ腫の SNP アレイの解析から、6 番長腕の uniparental disomy (UPD)のみられる領域にあり変異を有することを明らかにした (Nature 459:712-716,2009)。さらに成人の骨髄増殖性疾患(MDS/MPN)でも 11 番の UPD から CBL 遺伝子を同定した (Nature 459:712-716, 2009)。これらの結果から、Sporadic と考えられる小児腫瘍においても、UPD が高率に生じていることを見出している。UPD によるインプリンティングの異常は細胞の正常な分化や増殖に重要な影響を及ぼすことにより、細胞を癌化に導く可能性が考えられる。これらの背景から小児固形腫瘍に高密度アレイを用いて UPD をみい出し、発症と進展に関与する遺伝子を単離・同定する。

## 2. 研究の目的

我々のこれまでの成果により、SNP アレイを用いた手法が新規の重要な遺伝子をみい出すことができることを示している。この SNP アレイの手法を用いて、これまでに収集した小児の固形腫瘍(神経芽腫 131 例、横紋筋肉腫 61 例、ユーイング肉腫 82 例、悪性ラブドイド腫瘍 20 例、肝芽腫 20 例)の UPD 領域からゲノムインプリンティングの網羅的な探索を通じて新規原因遺伝子を単離・同定する。

## 3. 研究の方法

Affymetrix 社製 500K GeneChip microarray を用いたゲノム異常の網羅的探索

小児固形腫瘍の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。我々が開発した 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。Affymetrix 社製アレイの解析でゲノム変異が silent な腫瘍に対してはさらに Agilent 社製アレイでも同様の解析を行う。解析した小児固形腫瘍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ロニ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。

## 4. 研究成果

平成 22 年度は、ユーイング肉腫ファミリー (Ewing sarcoma family of tumors, ESFT) 99 検体 (細胞株 17 株を含む)を用い、ALK 遺伝子の変異解析を行ったところ、新規のミスセンス変異が 4 例に認められた。その一部について機能解析を行ったところ、ウェスタンブロットにおける自己リン酸化の亢進、siRNA による ALK knockdown での細胞増殖の抑制、コロニーアッセイにおいて足場非依存性増殖、ヌードマウスアッセイにて腫瘍形成が観察された。また、ALK 阻害剤 (TAE684, 2,4-PDD,PF02341066)の投与にて、ALK 変異を持つ ESFT 細胞株においても高い効果を認めた。神経芽腫のみでなく、一部 ESFT においても ALK が関与することや治療の標的になることが示唆された。

平成23年度は、横紋筋肉腫(RMS) 50検体(細胞株8株、新鮮腫瘍42例)を用い、発現解析、変異解析、SNPアレイによるゲノムコピー数の解析を行った。またALK阻害剤による、細胞株の増殖抑制効果も検討した。RT-PCR を施行した29検体中17検体 (59%)でALKの高発現を確認し、SNPアレイでは胞巢型の1例でALK領域の高度増幅を検出した。この例では同時にPAX3とFKHR領域の高度増幅も検出されたが、ALK遺伝子の変異は検出されなかった。ALK阻害剤により一部の細胞株で増殖抑制効果が認められた。ALKはRMSで高率に発現し、高度増幅例も認められたことからRMSの発症・進展に関与している可能性が示唆された。

NOTCH シグナルは細胞増殖に関与し、白血病や脳腫瘍で異常が報告されているが、小児固形腫瘍への関与は不明である。今回、小児固形腫瘍の細胞株 70 株(神経芽腫 40 株、Ewing 肉腫 17 株、RMS 13 株)、新鮮腫瘍 248 例(神経芽腫 131 例、Ewing 肉腫 56 例、RMS 61 例)の NOTCH1/2 の変異解析および発現解析を行った。また si-RNA によるノックダウンの系を用いて NOTCH シグナルの細胞増殖に及ぼす影響を検討した。変異解析では NOTCH1/2 の HD domain と PEST domain に 9 個の一塩基置換を認めた。si-RNA により NOTCH シグナルをノックダウンした結果、変異 NOTCH を発現する細胞株では野生型 NOTCH を発現する細胞株に比べて著しい細胞増殖制御効果が確認された。NOTCH シグナルは一部の小児固形腫瘍の発症・進展に関与する可能性が示唆され、今後小児固形腫瘍の新たな治療標的となる可能性がある。

神経芽腫の1歳以上の進展例は予後不良である。近年チロシンキナーゼの活性化が予後と関連することが成人の固形腫瘍で報告されている。我々はこれまでに神経芽腫チロシンキナーゼの KIT、PDGFR、FLT3、RET、TRKA、ALK、EGFR

とMETにつき、発現と予後の関係を検討し報告した。平成24年度は神経芽腫細胞株と新鮮腫瘍でAffymetrix社のGeneチップ500k arrayを用いて腫瘍ゲノムに生じたコピー数の変化およびUPDの解析を行い、MYEOVとNEGR1遺伝子は11q31増幅と1p31減少の標的遺伝子と思われ、NEGR1遺伝子の発現は予後因子になりうると思われた。また、神経芽腫細胞株よりALKの短縮型をみい出してその機能解析を行い、短縮型ALKは新たな活性型変異であることを明らかにした。

平成24年度は、さらに23年度の横紋筋肉腫(RMS)の研究を継続し、55検体(細胞株8株、新鮮腫瘍47例)を用いてSNPアレイによるゲノムコピー数の解析を行った。SNPアレイでは胞巢型の1例でALK領域の高度増幅を検出した。胎児型は高2倍体がみられ、染色体2番、8番、12番の増加がみられ、KRAS、NRAS領域の異常が3例でみられた。注目すべきは13q増加がある患者は予後良好であった。胞巢型は近2倍体であり15qLOHが45.8%でみられた。ALK阻害剤により一部の細胞株で増殖抑制効果が認められた。ALKはRMSで高率に発現し、高度増幅例も認められたことからRMSの発症・進展に関与している可能性が示唆された。

尚、悪性ラブライド腫瘍と肝芽腫については今後の検討課題である。

#### 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 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 査読あり
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 28 件)
1. 西村力, 林泰秀, 他. 次世代シーケンサと SNP アレイを用いた横紋筋肉腫3例における初発/再発・転移巣の比較. 第 54 回日本小児血液・がん学会学術集会, 横浜, 2012.12.2
  2. 関正史, 林泰秀, 他. 神経芽腫における網羅的メチル化解析, 第 54 回日本小児血液・がん学会学術集会, 横浜, 2012.11.30
  3. 星野諭子, 林泰秀, 他. 神経芽腫におけるエピジェネティック関連遺伝子の網羅的ゲノム解析, 第 54 回日本小児血液・がん学会学術集会, 横浜, 2012.11.30
  4. 関正史, 林泰秀, 他. 先端的ゲノム解析技術を用いた胸膜肺芽腫における発症分子機構の解明. 第 54 回日本小児血液・がん学会学術集会, 横浜, 2012.11.30
  5. 樋渡光輝, 林泰秀, 他. 次世代シーケンサーを用いたニューイング肉腫発生の分子生物学的検討. 第 71 回日本癌学会学術総会, 札幌, 2012.9.21
  6. 西村力, 林泰秀, 他. SNP アレイとエクソーム解析を用いた横紋筋肉腫の初発・再発/転移巣のクローン比較. 第 71 回日本癌学会学術総会, 札幌, 2012.9.21
  7. 関正史, 林泰秀, 他. 次世代シーケンサーによる再発肺芽腫のエクソーム解析. 第 71 回日本癌学会学術総会, 札幌, 2012.9.21
  8. 星野諭子, 林泰秀, 他. 神経芽腫におけるエピジェネティック関連遺伝子の網羅的ゲノム解析, 第 71 回日本癌学会学術総会, 札幌, 2012.9.20
  9. 滝田順子, 林泰秀, 他. 先端的ゲノムスクリーニングを用いた難治性小児固形腫瘍における標的分子の探索. 第 115 回日本小児科学会学術集会, 福岡, 2012.4.21
  10. 西村力, 林泰秀, 他. 次世代シーケンサーを用いた神経芽腫のエクソーム解析. 第 115 回日本小児科学会学術集会, 福岡, 2012.4.21
  11. 大久保純, 林泰秀, 他. 次世代シーケンサーを用いた Ewing 肉腫のエクソーム解析. 第 115 回日本小児科学会学術集会, 福岡, 2012.4.21
  12. 大久保淳, 大木健太郎, 林泰秀, 他. 小児固形腫瘍における IDH 1/2 変異の解析. 第 53 回日本小児血液・がん学会学術集会, 前橋, 2011.11.27
  13. 若井公子, 大木健太郎, 朴明子, 外松学, 林泰秀. 小児固形腫瘍組織における I 型インスリン様増殖因子受容体(IGF-1R). 第 53 回日本小児血液・がん学会学術集会, 前橋,

- 2011.11.27
14. 西村力, 林泰秀, 他. 次世代シーケンサーによる神経芽腫のエクソーム解析. 第 53 回日本小児血液・がん学会学術集会, 前橋, 2011.11.26
  15. 西村力, 林泰秀, 他. 次世代シーケンサーによる神経芽腫のエクソーム解析. 第 70 回日本癌学会学術総会, 名古屋, 2011.10.4
  16. 大久保淳, 大木健太郎, 林泰秀, 他. 小児固形腫瘍における IDH 変異の解析. 第 70 回日本癌学会学術総会, 名古屋, 2011.10.3
  17. 滝田順子, 林泰秀, 他. 革新的ゲノム解析技術を用いた難治性小児固形腫瘍における発症分子機構の解明. 第 114 回日本小児科学会学術集会, 東京, 2011.8.12
  18. 大久保淳, 大木健太郎, 林泰秀, 他. 神経芽腫における部分欠損型 ALK の造腫瘍性に関する検討. 第 114 回日本小児科学会学術集会, 東京, 2011.8.14
  19. 大久保淳, 大木健太郎, 林泰秀, 他. 高密度 SNP アレイを用いた胸膜肺芽腫における網羅的ゲノム解析. 第 114 回日本小児科学会学術集会, 東京, 2011.8.14
  20. 安達正時, 大木健太郎, 林泰秀, 他. 神経芽腫における全エクソン領域のシーケンス解析. 第 114 回日本小児科学会学術集会, 東京, 2011.8.12
  21. 大久保淳, 大木健太郎, 林泰秀, 他. 胸膜肺芽腫における網羅的ゲノム解析. 第 69 回日本癌学会学術総会, 大阪, 2010.9.23.
  22. 安達正時, 大木健太郎, 林泰秀, 他. 小児固形腫瘍における NOTCH シグナルの検討; 発現様式と遺伝子変異の解析. 第 52 回日本小児血液学会総会・第 26 回日本小児がん学会学術集会, 大阪, 2010.12.18.
  23. 滝田順子, 大木健太郎, 林泰秀, 他. 小児固形腫瘍における ALK 遺伝子の関与. 第 69 回日本癌学会学術総会, 大阪, 2010.9.23.
  24. Takita J, Hayashi Y, et al. Effects of selective ALK inhibitors to neuroblastoma. *Advances in Neuroblastoma Research*, Stockholm, Sweden, 2010.6.21-24.
  25. Okubo J, Hayashi Y, et al. Aberrant activation of ALK kinase by a short form ALK protein in neuroblastoma. *Advances in Neuroblastoma Research*, Stockholm, Sweden, 2010.6.21-24.
  26. 大久保淳, 大木健太郎, 林泰秀, 他. 小児固形腫瘍における ALK 阻害剤の効果に関する検討. 第 113 回日本小児科学会学術集会, 岩手, 2010.4.24.
  27. Takita J, Ohki K, Hayashi Y, et al. ALK gene aberrations in pediatric solid tumors. The 6th Congress of Asian Society for

Pediatric Research & 51st Annual Meeting of Taiwan Pediatric Association, Taipei, Taiwan, 2010.4.15.

28. Nishimura R, Ohki K, Hayashi Y, et al. High resolution copy number analysis of Ewing sarcoma family of tumors using high-density SNP-genotyping microarrays. The 6th Congress of Asian Society for Pediatric Research & 51st Annual Meeting of Taiwan Pediatric Association, Taipei, Taiwan, 2010.4.15.

〔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

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

### (2) 研究分担者

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

### (3) 連携研究者

柴 徳生(SHIBA NORIO)  
群馬大学医学部附属病院小児科  
研究者番号:50600615