

平成 26 年 6 月 24 日現在

機関番号：82302

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23591560

研究課題名(和文) SNPアレイとメチル化アレイを用いたT細胞型急性リンパ性白血病の統合的遺伝子解析

研究課題名(英文) Integrated molecular analyses of T cell acute lymphoblastic leukemia using SNP and methylation arrays

研究代表者

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

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円、(間接経費) 1,140,000円

研究成果の概要(和文)：小児T-ALLのJACLS 67例とTCCSGの70例のSNPアレイ解析を行ない、4q,6q,11p,9p,17p13等の異常をみいだした。この中でLEF1遺伝子の解析を行い、67例中5例(7.5%)に異常がみられ、年齢が10才以下に多くみられ、予後の差はみられなかった。IL7Rの遺伝子解析では55例中4例(7.2%)にIL7Rの異常がみられた。再発症例6例を含むT-ALL 16例において全エクソン解析では、平均19個の体細胞変異がみられ、再発例と非再発例の変異数は同等であった。NOTCH1変異は56%、FBXW7変異は32%に認められ、新規遺伝子もみられ今後解析する。

研究成果の概要(英文)：Molecular analysis was performed on 55 newly diagnosed T-ALL and 14 T-NHL patients treated by JACLS protocol using SNP array. Alterations were identified in 4q,6q,11p,9p,and 17p13 locus. Among them LEF1 alteration was found in 5(7.5%) of 67 patients. LEF1 alteration was associated with a younger age, but not with sex, white blood cell count(WBC) or event-free survival.. IL7R mutations were found in 4 (7.2%) of 55 T-ALL and none (0%) of 14 T-NHL patients. IL7R gene mutation was not associated with event-free survival in T-ALL children. Notably, all 4 patients with IL7R mutations have been alive without relapse. IL7R mutation was not associated with sex or WBC. Whole exome sequencing was performed in 16 T-ALL patients, including 6 relapsed patients. Mean alteration was found in 19 genes per one patient. Mutations of NOTCH1 and FBXW7 genes were found in 56 % and 32% patients, respectively. Novel mutations identified will be further examined in future.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・小児科学

キーワード：遺伝子 ゲノム 癌 マイクロアレイ

1. 研究開始当初の背景

近年急性リンパ性白血病(ALL)の治療成績が向上してきたが、T細胞型ALL(T-ALL)はALLの約10%にみられ予後不良な例も多い。そのためT-ALLについて予後因子を抽出し、治療の層別化を行うことは重要である。我々は、平成19年度から平成21年度の科研費で小児白血病治療研究会(JACLS)で収集されたT-ALLとT細胞型ホジキンリンパ腫(T-NHL)でNOTCH1とFBXW7遺伝子の解析を行ない、T-ALL 52例中16例(30.8%)、T-NHL 17例中6例(35.3%)でNOTCH1遺伝子の変異を認め、有意に予後良好であることを明らかにした。FBXW7遺伝子はT-ALL 55例中8例(14.6%)、T-NHL 14例中3例(21.4%)にみられ、予後良好な傾向がみられた。またどちらかの異常がみられた症例は予後良好であった。またPTEN遺伝子の解析では、T-ALL細胞株9株中4株(44.4%)、T-ALL新鮮検体50例中8例(16.0%)、T-NHL17例中2例(11.7%)に異常がみられた。近年、Affymetrix社のGeneChipの報告があるので、CNAG/AsNARを用いてSNPアレイ解析を行ない、T-ALLの発症、進展に關与する遺伝子を抽出し予後因子を見いだす。

2. 研究の目的

これまでに比較的まれなT-ALLの検体をJACLS 69例と東京小児がん研究グループ(TCCSG)の70例、合計139検体を収集している。これまでの検体を用いてT-ALLのSNPアレイで解析を行ない、T細胞受容体領域(7q35,14q11)の増幅と欠失および4q, 6q, 11p, 9p, 17p13等のホモ欠失やuniparental disomy(UPD)をみだしている。11p13のWT1、4qのLEF1、およびNOTCH1経路に關連する遺伝子を含む複数の新規遺伝子の変異の解析と、変異を有する症例の臨床的特徴について解析を行い、予後不良因子となる遺伝子変異を同定して治療成績の向上に役立て、さらにその遺伝子産物の機能解析を行ない、T-ALLの病態の解明を行う。さらにメチル化アレイを加え、エピジェネティックな解析を行う。

3. 研究の方法

白血病細胞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、Affymetrix社製GenChip 100K/500Kアレイ上でハイブリダイゼーションを行った。小川らが開発したCNAG/AsNARアルゴリズムを用いてデータを分析し、平均解像度24kb~6kbでゲノム全域にわたる網羅的なゲノムコピー数の解析を行った。

対象症例はJACLSのプロコールで治療された69例と東京小児がん研究グループ(TCCSG)の70例である。白血病細胞から抽出したDNA

及びRNAを用いて、PCR法、高速液体高感度クロマトグラフィ法(WAVE analysis)を用いて標的箇所についてスクリーニングを行い、塩基配列については直接塩基決定法を用いて遺伝子変異を検索した。LEF1遺伝子とNOTCH1関連の遺伝子を含む複数の新規遺伝子についても検索を行い、変異を有する症例の臨床的特徴、予後との相関について解析を行い、治療の層別化に役立てる。

4. 研究成果

小児T-ALLのJACLS 67例とTCCSGの70例の検体をSNPアレイ解析を行ない、4q, 6q, 11p, 9p, 17p13等のホモ欠失やUPDをみだした。11p13のWT1、4qのLEF1、およびNOTCH1経路に關連する遺伝子を含む複数の新規遺伝子の変異解析と臨床的解析を行い、予後因子となる遺伝子変異を同定して治療成績の向上とT-ALLの病態解明を行った。

まず、SNPアレイ解析でみだされたLEF1遺伝子の解析を行い、JACLSのT-ALL 67例中5例(7.5%)に異常がみられ(図1)、年齢が10才以下に多くみられ(p=0.03)、予後の差はみられなかったが、表面マーカー解析による細胞の分化段階は初期段階(未分化型)であった。LEF1遺伝子異常のみられた5例に、同時にNOTCH1遺伝子の異常を認め、LEF1とNOTCH1遺伝子の両方の変異がみられる症例の存在より、NOTCH1からのシグナル経路とLEF1からの経路が異なることも想定され、今後下流のAKT/PI3経路の遺伝子の異常の検索を予定している。さらにTCCSGのT-ALL 60例の変異の結果もほぼJACLSと同様であった。

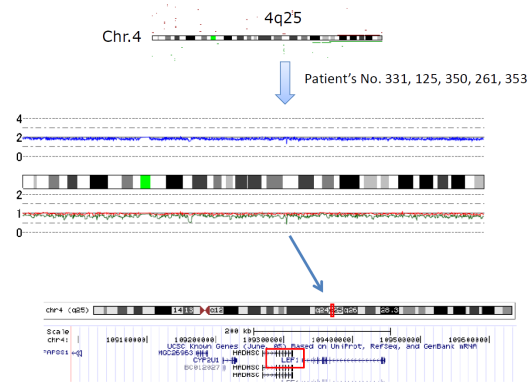


図1

SNPアレイ解析でLEF1遺伝子が座位する4q25の領域の欠失を5例に認めた。

その他のSNPアレイの解析では、9pのp16/p15遺伝子、6q, 11p, 17p13等のホモ欠失やUPDがみられ、11p13ではWT1遺伝子が同定され、T-ALLの検討では5例に変異がみられ、そのうちUPDが4例にみられた。WT1変異例は予後不良の傾向がみられた。さらにいくつかの新規遺伝子のホモ欠失とUPDをみだしている。そのうちの1つはT細胞の胸腺分化に關与する遺伝子であった。

2年目はタイプ サイトカイン受容体ファミリーで interleukin 7(IL7)の受容体でガンマーと複合体を形成する IL7R の遺伝子解析を行った。IL7R は5p13 に座位し機能を喪失すると免疫不全症候群を引き起こす。JACLS の T-ALL 55 例中 4 例 (7.2%) に IL7R の異常がみられ (図 2)、T-NHL 14 例では変異はみられなかった。みられた 4 変異のうち 3 変異はエクソン 6 の膜貫通部位にあり、挿入と欠失によるフレームシフトがみられ、1 変異はエクソン 6 の V235G のミスセンス変異であった。JACLS ALL-97 では 4 例いずれも再発がなく、予後良好かと思われた。この変異は表面マーカー、性、末梢白血球数、中枢神経浸潤、前縦隔腫瘍の有無との相関はみられなかった。4 例中 3 例に、同時に *NOTCH1* 遺伝子の異常を認め、下流の AKT/PI3 経路の遺伝子の異常の検索が必要と思われた。TCCSG の T-ALL 60 例を加え臨床像との関係を詳細に検討したが、ほぼ JACLS の結果と同様であった。さらに SNP アレイを用いて T-ALL と T-NHL の発症と進展に関与する新規遺伝子の抽出を行い、新たに *BCL11B* 遺伝子等の新規遺伝子をみだし、*BCL11B* 遺伝子の変異と臨床像との関係を検討中である。

IL-7R mutations

Patient's No.	exon	amino acid*	NOTCH1 mutation	FBXW7 mutation	LEF1 mutation
297	6	V253G	+	+	-
321	6	244 Ins SCDET	-	-	-
323	6	241 Ins FSOCPY	+	-	-
342	6	244 Ins TISPRGRCV	+	-	-



Protein number is according to the GenBank accession number NP_002176.2

図 2

IL-7R 遺伝子異常は、exon 6 における挿入欠失変異を 3 例、ミスセンス変異を 1 例に認めた。IL-7R 遺伝子変異を認めた 4 例中 3 例に *NOTCH1* 遺伝子の変異、1 例に *FBXW7* 遺伝子の変異を同時に認めた。

3年目は再発症例 6 例を含む T-ALL 16 例において全エクソーム解析を行った。平均 19 個の体細胞変異が抽出され、再発例と非再発例の変異数は同等であった。*NOTCH1* 変異が最も多く、全体の 56% に認められ、再発例に多くを認めた (87%)。FBXW7 変異は 32% に認められたが、その他 3 症例以上で重複する遺伝子変異は認めなかった。近年 *CNOT3* 変異は小児に比し、成人 T-ALLI に多い事が報告されたが、今回の検討では 2 例に認められた。*NT5C2* 変異は再発特異的な変異として報告されたが、再発 6 例のうち 1 例の再発検体のみに認められた。それぞれの再発例において初発時と再発時に共有する遺伝子変異が認められた。今後さらに多数例で再発特異的な変異を

検討することにより再発クローン発生の病態解明に貢献すると思われる。

5. 主な発表論文等

(雑誌論文) (計 22 件) (全て査読あり)

1. Park MJ, Sotomatsu M, Ohki K, Arai K, Maruyama K, Kobayashi T, Nishi A, Sameshima K, Takagi T, Hayashi Y. Liver disease is frequently observed in Down syndrome patients with transient abnormal myelopoiesis. *Int J Hematol* 99 : 154-161, 2014 doi: 10.1007/s12185-013-1487-5.
2. Kiyokawa N, Iijima K, Tomita O, Miharuru M, Hasegawa D, Kobayashi K, Okita H, Kajiwara M, Shimada H, Inukai T, Makimoto A, Fukushima T, Nanmoku T, Koh K, Manabe A, Kikuchi A, Sugita K, Fujimoto J, Hayashi Y, Ohara A. Significance of CD66c expression in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Res.* 38 : 42-48, 2014 doi: 10.1016/j.leukres
3. Shiba N, Ohki K, Park MJ, Sotomatsu M, Kudo K, Ito E, Sako M, Arakawa H, Hayashi Y. SETBP1 mutations in juvenile myelomonocytic leukaemia and myelodysplastic syndrome but not in paediatric acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol.* (in press) doi: 10.1111/bjh.12595.
4. Yoshida K, Toki T, Okuno Y, Kanezaki R, Shiraishi Y, Sato-Otsubo A, Sanada M, Park MJ, Terui K, Suzuki H, Kon A, Nagata Y, Sato Y, Wang R, Shiba N, Chiba K, Tanaka H, Hama A, Muramatsu H, Hasegawa D, Nakamura K, Kanegane H, Tsukamoto K, Adachi S, Kawakami K, Kato K, Nishimura R, Izraeli S, Hayashi Y, Miyano S, Kojima S, Ito E, Ogawa S. The landscape of somatic mutations in Down syndrome-related myeloid disorders. *Nat Genet.* 45 : 1293-1299, 2013 doi: 10.1038/ng.2759.
5. Sano H, Shimada A, Tabuchi K, Taki T, Murata C, Park MJ, Ohki K, Sotomatsu M, Adachi S, Tawa A, Kobayashi R, Horibe K, Tsuchida M, Hanada R, Tsukimoto I, Hayashi Y. WT1 mutation in pediatric patients with acute myeloid leukemia: a report from the Japanese Childhood AML Cooperative Study Group. *Int J Hematol* 98: 437-445, 2013 doi: 10.1007/s12185-013-1409-6.
6. Shiba N, Funato M, Ohki K, Park MJ, Mizushima Y, Adachi S, Kobayashi M, Kinoshita A, Sotomatsu M, Arakawa H, Tawa A, Horibe K, Tsukimoto I, Hayashi Y. Mutations of the GATA2 and CEBPA genes in paediatric acute myeloid

- leukaemia. *Br J Haematol* 164 : 142-159, 2014 doi: 10.1111/bjh.12559
7. Nishimura R, Takita J, Sato-Otsubo A, Kato M, Koh K, Hanada R, Tanaka Y, Kato K, Maeda D, Fukayama M, Sanada M, Hayashi Y, Ogawa S. Characterization of genetic lesions in rhabdomyosarcoma using a high-density single nucleotide polymorphism array. *Cancer Sci* 104 : 856-864, 2013 doi: 10.1111/cas.12173.
 8. Shiba N, Ichikawa H, Taki T, Park MJ, Jo A, Mitani S, Kobayashi T, Shimada A, Sotomatsu M, Arakawa H, Adachi S, Tawa A, Horibe K, Tsuchida M, Hanada R, Tsukimoto I, Hayashi Y. NUP98-NSD1 gene fusion and its related gene expression signature are strongly associated with a poor prognosis in pediatric acute myeloid leukemia. *Genes Chromosomes Cancer*. 52 : 683-693, 2013 doi:10.1002/gcc.22064
 9. Shiraishi Y, Sato Y, Chiba K, Okuno Y, Nagata Y, Yoshida K, Shiba N, Hayashi Y, Kume H, Homma Y, Sanada M, Ogawa S, Miyano S. An empirical Bayesian framework for somatic mutation detection from cancer genome sequencing data. *Nucleic Acids Res*. 41 : e89, 2013 doi: 10.1093/nar/gkt126
 10. 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* 121 : 3181-3184, 2013 doi: 10.1182/blood-2012-01-405746
 11. 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
 12. 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.
 13. 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.
 14. 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: 10.1007/s12185-012-1033-x.
 15. 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.
 16. 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.
 17. 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.

18. 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.
 19. 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.
 20. 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.
 21. 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.
 22. 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.
- 〔学会発表〕(計 27 件)
1. 朴 明子, 大木健太郎, 新井 心, 外松 学, 林 泰秀. 染色体異常を伴ったダウン症合併TAMとAMKLの遺伝子解析. 第116回日本小児科学会学術集会, 広島, 2013. 4. 20
 2. 関 正史, 西村 力, 星野諭子, 奥野友介, 白石友一, 吉田健一, 宮野悟, 林 泰秀, 小川誠司, 滝田順子. 再発T細胞性ALLにおける網羅的ゲノム解析. 第116回日本小児科学会学術集会, 広島, 2013. 4. 20
 3. 関 正史, 西村 力, 星野諭子, 吉田健一, 佐藤悠佑, 奥野雄介, 白石悠一, 加藤元博, 康 勝好, 宮野 悟, 林 泰秀, 小川誠司, 滝田順子. 小児T細胞性ALLにおける網羅的ゲノム解析. 第72回日本癌学会学術総会. 横浜, 2013. 10. 5
 4. Seki M, Hoshino N, Nishimura R, Okuno Y, Shiraishi Y, Yoshida K, Kato M, Kho K, Hanada R, Miyano S, Hayashi Y, Ogawa S, Takita J. Genome-wide analysis of relapsed T cell acute lymphoblastic leukemia. The 75th Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology. Sapporo, 2013. 10. 12
 5. 朴 明子, 吉田健一, 大木健太郎, 新井心, 外松 学, 伊藤悦朗, 小川誠司, 林 泰秀. 13q欠失を伴ったダウン症合併TAMとAMKLの遺伝子解析. The 75th Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology. Sapporo, 2013. 10. 12
 6. 関 正史, 吉田健一, 白石友一, 佐藤悠佑, 千葉健一, 田中陽子, 加藤元博, 花田良二, 岡 明, 宮野 悟, 林 泰秀, 小川誠司, 滝田順子. 網羅的ゲノム解析による小児T-ALL再発例、非再発例の検討. 第55回日本小児血液・がん学会学術集会, 福岡, 2013. 11. 29
 7. Ohki K, Park MJ, Sano H, Hara Y, Shiba N, Tomizawa D, Taga T, Moriya Saito A, Fujimoto J, Tawa A, Horibe K, Adachi S, Hayashi Y. Low Frequency and Poor Prognosis Of *MLL*-Partial Tandem Duplications In Pediatric Acute Myeloid Leukemia Using MLPA Method: The Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group (JPLSG) AML-05 Trial. 55rd ASH, New Orleans, December 7-10, 2013
 8. Yoshida K, Shiba N, Shiraishi Y, Shimada A, Terui K, Kato M, Okuno Y, Nagata Y, Kon A, Yoshizato T, Matsunawa, M, Chiba K, Tanaka H, Sanada M, Miyano S, Ito E, Hayashi Y, Ogawa S. Whole Exome Sequencing Reveals Clonal Evolution Pattern and Driver Mutations Of Relapsed Pediatric AML. 55rd ASH, New Orleans, December 7-10, 2013
 9. Seki M, Yoshida K, Sato Y, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Kato M, Hiwatari M, Koh K, Hanada R, Sanada M, Miyano S, Oka A, Hayashi Y, Ogawa S, Takita J. Genetic Landscapes Of Childhood T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. 55rd ASH, New Orleans, December 7-10, 2013
 10. 大木健太郎, 大喜多肇, 清河信敬, 朴 明子, 康 勝好, 花田良二, 真部 淳, 菊地 陽, 小原 明, 林 泰秀. 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
 11. 朴 明子, 林 泰秀. TAMに合併する肝機能障害について. 第48回日本周産期・新生児医学会学術集会, さいたま, 2012.7.8
 12. Park MJ, Oda M, Kobayashi R, Suzuki N, Hara J, Horibe K, Hayashi Y. 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
13. 関水匡大, 角南勝介, 中澤温子, 林 泰秀, 沖本由理, 齋藤明子, 堀部敬三, 鶴澤正仁, 森 鉄也. 進行期 T 細胞性リンパ芽球性リンパ腫の染色体異常解析 JPLSG からの報告. 第 54 回日本小児血液・がん学会学術集会, 横浜, 2012.11.30
 14. 朴 明子, 大木健太郎, 新井 心, 外松学, 清河信敬, 小田 慈, 堀部敬三, 林泰秀. MLPA 法を用いた T-ALL 遺伝子異常についての解析. 第 54 回日本小児血液・がん学会学術集会, 横浜, 2012.11.30
 15. 西 眞範, 磯村直子, 野村優子, 柳井文男, 犬飼岳史, 渡辺 新, 林 泰秀. t(17;19)(q22;p13.3) を含む染色体異常を呈した T 細胞性急性リンパ性白血病の 1 例. 第 54 回日本小児血液・がん学会学術集会, 横浜, 2012.11.30
 16. Shiba N, Yoshida K, Okuno Y, Shiraiishi Y, Nagata Y, Ohki K, Kato M, MJ Park, Takita J, Kanazawa T, Kudo K, Ito E, Sanada M, Miyano S, Ogawa S, Hayashi Y. Whole exome sequencing reveals spectrum of gene mutations in pediatric AML. 54rd ASH, Atlanta, December 9, 2012
 17. 朴 明子, 林 泰秀. 小児 T-ALL における LEF1 遺伝子異常と臨床像. 平成 23 年度第 1 回足立班・堀部班・牧本班・清河班合同班会議, 名古屋, 2011.6.18
 18. 朴 明子, 外松学, 林 泰秀. 肝機能障害を伴う TAM の臨床像について. 第 114 回日本小児科学会学術集会, 東京, 2011.8.12
 19. 樋渡光輝, 滝田順子, 真田 昌, 西村 力, 大久保淳, 井田孔明, 外松学, 菊地 陽, 五十嵐隆, 林 泰秀, 小川誠司. 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
 20. 朴 明子, 清河信敬, 小田 慈, 真部 淳, 小原 明, 花田良二, 土田昌宏, 小川誠司, 堀部敬三, 林 泰秀. 小児 T 細胞性急性リンパ性白血病における LEF1 遺伝子の異常と臨床像について. 第 70 回日本癌学会学術総会, 名古屋, 2011.10.4
 21. Inukai T, Kiyokawa N, Ohara A, Takahashi H, Koh K, Manabe A, Kumagai M, Ikuta K, Hayashi Y, Tsuchida M, Campana D, Sugita K. Clinical significance of ETP-ALL in childhood T-ALL; the TCCSG L99-15 study. 第 73 回日本血液学会学術集会, 名古屋, 2011.10.15
 22. Kiyokawa N, Iijima K, Inukai T, Takahashi H, Fukushima T, Koh Y, Sugita K, Manabe A, Kikuchi A, Kumagai M, Ohara A, Fujimoto J, Hayashi Y. Molecular characteristics of early T-cell precursor (ETP) ALL and T-ALL treated in TCCSG trials. 第 73 回日本血液学会学術集会, 名古屋, 2011.10.15
 23. Park MJ, Kiyokawa N, Oda M, Manabe A, Hara J, Ohara A, Hanada R, Tsuchida M, Ogawa S, Horibe K, Hayashi Y. 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
 24. 大木健太郎, 大喜多肇, 小林健一郎, 清河信敬, 朴 明子, 新井 心, 外松学, 柴 徳生, 福島 敬, 康 勝好, 花田良二, 真部 淳, 菊地 陽, 小原 明, 土田昌宏, 林 泰秀. 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
 25. 朴 明子, 清河信敬, 小田 慈, 真部 淳, 原 純一, 小原 明, 花田良二, 土田昌宏, 小川誠司, 堀部敬三, 林 泰秀. T 細胞型小児急性リンパ性白血病における遺伝子異常の解析. 第 53 回日本小児血液・がん学会学術集会, 前橋, 2011.11.25
 26. 清河信敬, 林 泰秀, 小原 明. Gene expression profiles of early T-cell precursor (ETP-) ALL and T-ALL treated in TCCSG trials. 第 53 回日本小児血液・がん学会学術集会, 前橋, 2011.11.27
 27. Shiba N, Taki T, Park M, Murata C, Oki K, Ichikawa H, Shimada A, Kanazawa T, Sotomatsu M, Tabuchi K, Adachi S, Tawa A, Horibe K, Tsuchida M, Hanada R, Tsukimoto I, Arakawa H, Hayashi Y. 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 ASH, San Diego, December 9-13, 2011
6. 研究組織
- (1) 研究代表者
 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
- (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
- 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
- 大木健太郎 (OHKI Kentaro)
 群馬県衛生環境研究所・研究企画係・研究員
 研究者番号: 50400966