

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 17 日現在

機関番号：82302

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25461611

研究課題名(和文)次世代シーケンサーによる小児骨髄異形成症候群と若年性骨髄単球性白血病の解析

研究課題名(英文)Molecular analysis of pediatric myelodysplastic syndrome (MDS) and juvenile myelomonocytic leukemia (JMML) by next generation sequencer

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

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：CSF3R変異はMDSとJMMLではみられず、AMLでは534例中10例にみられ、Exon 17の変異10例中7例が生存中であった。CALR遺伝子の変異は血小板増多症 21例中1例にみられ、MDSとJMMLではみられなかった。非ダウン症候群急性巨核芽球性白血病(non-DS-AMKL) 43例中CBFA2T3-GLIS2を12例、NUP98-JARID1Aを4例、OTT-MALを10例認め、OTT-MAL以外は予後不良であった。またTAMは21トリソミーとGATA1変異のみで発症し、MDS/AML移行はコヒーシン複合体、エピゲノム制御因子、シグナル伝達系分子が関与していた。

研究成果の概要(英文)：We analysed CSF3R exons 14 and 17, and calreticulin (CALR) exon 9, in pediatric AML(521 cases), JMML(40), MDS(20) and essential thrombocythemia (ET;21). CSF3R mutations were found in 10 (1.2%) of 521 patients with AML; 2 in exon 14 and 8 in exon 17. All of the patients with the mutations in CSF3R exon 17 had chromosomal translocations. No CSF3R mutations were found in cases of MDS, JMML or ET. CALR mutation was found in one ET patient. We examined 41 transient abnormal myelopoiesis (TAM), 49 DS-AMKL and 19 non-DS-AMKL samples by whole-exome sequencing. TAM appeared to be caused by a single GATA1 mutation and constitutive trisomy 21. Subsequent AMKL evolves through the acquisition of additional mutations, including cohesin components and other epigenetic regulators. We identified CBFA2T3-GLIS2, NUP98-JARID1A, and RBM15-MKL1, in 12, 4, and 2 patients out of 44 pediatric non-DS-AMKL patients. CBFA2T3-GLIS2 is considered to be a significant poor prognostic factor in non-DS-AMKL patients.

研究分野：小児血液・腫瘍学、分子細胞遺伝学

キーワード：遺伝子 ゲノム マイクロアレイ 癌 臨床

1. 研究開始当初の背景

小児の myelodysplastic syndrome(MDS)は成人に比べて頻度が低く、先天的な Fanconi 貧血や小児骨髄不全症候群の関与も考えられる。MDS のうち refractory anemia with excess of blast (RAEB)と RAEB transformation (RAEBT)は化学療法の反応は悪く造血幹細胞移植以外には治療法がなく予後不良である。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ほとんどない。今回、我々は次世代シーケンサーを用いて網羅的な遺伝子解析を行ない、発症メカニズムを解明する。また、Juvenile myelomonocytic leukemia (JMML)は2歳以下の乳幼児にみられることが多く、Noonan 症候群や神経線維腫症 (Blood 79:1311,1992)などの先天性疾患との合併が多く報告されている。JMML の根治療法として造血幹細胞移植が行われるようになったが、依然として5年全生存率は約30%にとどまっている。近年 *NF1* 遺伝子の異常 (Nature Genet 12:137, 1996)に加え、*PTPN11* (Nature Genet 34:148,2003)や *KRAS*、*NRAS* 遺伝子などの異常が JMML において高頻度(約70%)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 や欠失領域をみい出し、この中で *CBL* 遺伝子の変異が高頻度であり、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い出した(Nature 459 : 712-716, 2009)。さらに我々は JMML 40例において SNP アレイにより3例で *CBL* 遺伝子の変異をみいだした(Leukemia 2010)。成人の MDS で小川らがみい出した RNA スプライシング関連遺伝子(Nature 478:64-69,2011)についても解析を行い、2例で変異をみい出した(Leukemia 2012)。さらに成人の MDS で報告されている *TET2* 遺伝子、*MPL* 遺伝子の解析を行っており、今回は cohesin 関連遺伝子の解析を行なう。さらに、エクソーム解析を加え、エピゲノム解析により新規原因遺伝子の検索を行う。

2. 研究の目的

小児 MDS 10例と JMML 10例に対して、次世代シーケンサーによるエクソーム解析とエピゲノム解析を行い、小児 MDS と JMML の発症、進展の分子機構を解明する。これまでに検討を行った *RAS*、*PTPN11*、*CBL* 遺伝子に加え、次世代シーケンサーを用いたターゲットリシーケンスにより *TET2*、*NF1*、*MPL* 遺伝子、RNA スプライシング関連遺伝子や cohesin 関連遺伝子の変異を解析し、さらにエクソーム解析とエピゲノム解析により未知の遺伝子の検索を行い、診断と治療に役立てる。

3. 研究の方法

小児 MDS と JMML の検体から抽出したゲノム DNA を PCR により増幅し、次世代シーケンサー HiSeq2000 (Illumina 社)を用いて解析を行い、サンガー法で検証を行う。検出された小児 MDS と JMML における遺伝子変異につき、多数例でターゲットリシーケンス解析を行う。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や再発例の詳細な解析を行い、発症・進展の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。

(1)次世代シーケンサーを用いたエクソーム解析

小児 MDS と JMML 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、Illumina 社製次世代シーケンサー解析で変異をみい出し、さらに deep sequencer で詳細な解析を行う。大量並列シーケンスは近年開発された高速 DNA 塩基配列決定技術で、大量の DNA 塩基配列情報の高速な解読を可能にする技術で、一回の解析により約 6000 億塩基の塩基配列が解読できる。ゲノム DNA を Agilent 社の SureSelect human all exon キットを使用し、exon 領域を抽出した後、変異解析を行う。その後、Somatic 変異の候補遺伝子を抽出し、Sanger sequencing で検証を行い、候補遺伝子をしぼり込む。

(2) 標的遺伝子の同定と遺伝子性状の解析

小児 MDS と JMML でみい出された変異につき、次世代シーケンサーを用いて40例でターゲットリシーケンスを行う。また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。

(3) メチル化の網羅的解析

メチル化の有無に関して網羅的に検討し、エピジェネティックな転写抑制機構の解明を試みる。Genomic DNA を断片化し、PCR で増幅してメチル化を検出する。検出されたメチル化領域に関しては、発現解析および bisulfate sequencing により検証を行う。

4. 研究成果

小児 MDS と JMML の発症分子機構を解明するために、これまで小児 MDS 40例と JMML 40例で既知の遺伝子異常の解析を行ってきた。

GCSF 受容体である *CSF3R* 遺伝子のエクソン 14、17 と *CALR* 遺伝子のエクソン 9 の解析を行った。*CSF3R* 遺伝子の変異は MDS と JMML ではみられなかった。AML では 534 例中 10 例 (1.87%)に変異がみられた(図1)。エクソン 14 では2例が(PoT618I)、エクソン 17 では8変異(3例が frame shift 変異、5例がミスセンス変異)であった。エクソン 17 に変異がみられた症例はすべて t(8;21) 5例を含む転座がみられ、10例中7例が生存中であった。*CSF3R* 変異の細胞増殖のメカ

ニズムを図2に示す。

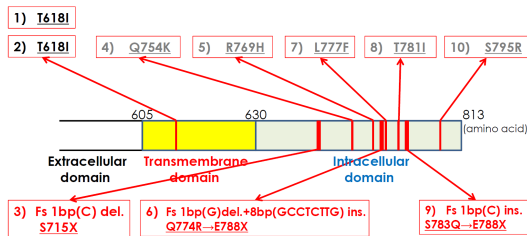


図1 CSF3R 遺伝子変異例の模式図

CALR 遺伝子の変異は血小板増多症(ET) 21例中1例にみられたが、MDSとJMMLではみられなかった。AMLでは534例中10例(1.87%)に変異がみられた。小児ETでのCALR遺伝子の変異は本邦では初めての症例である。

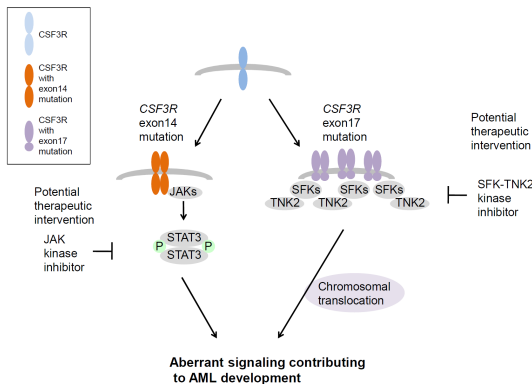


図2 CSF3R 変異の細胞増殖のメカニズム

融合遺伝子の解析では、non-DS-AMKL 43例中CBFA2T3-GLIS2を12例(27.9%)、NUP98-JARID1Aを4例(9.3%)、OTT-MALを10例(23.6%)、MLL-AF9を2例(4.7%)、MLL-AF10を1例(2.3%)認め、OTT-MAL以外は予後不良であった。これらの症例におけるFLT3-ITD、KIT、RAS、WT1の各変異とMLL-PTDは比較的多であった。

またダウン症候群のTAMからMDS/AMLへの移行につきエクソーム解析とターゲットリサーチを行った。TAMは21トリソミーとGATA1変異のみで発症すること、MDS/AMLへの移行にはコヒーシオン複合体が53%、EZなどのエピゲノムの制御因子が45%、RAS/チロシンキナーゼなどのシグナル伝達系分子が47%の遺伝子の変異が関与することを明らかにした。またiPS細胞樹立の基盤整備によりTAMからMDS/AMLへの移行の機序の解明に貢献を試みる予定である。

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13件)

1. Sano H, Ohki K, Park MJ, Shiba N, Hara Y, Sotomatsu M, Tomizawa D, Taga T, Kiyokawa N, Tawa A, Horibe K, Adachi S, Hayashi Y. CSF3R and CALR mutations in paediatric myeloid disorders and the association of CSF3R mutations with translocations, including t(8; 21). Br J Haematol. 170(3):391-7, 2015 doi: 10.1111/bjh.13439.
2. Tokumasu M, Murata C, Shimada A, Ohki K(19人中4番目), Hayashi Y(5番目), et al. Adverse prognostic impact of KIT mutations in childhood CBF-AML: the results of the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group AML-05 trial. Leukemia. 29(12):2438-41, 2015 doi: 10.1038/leu.2015.121.
3. Shiba N, Ohki K(17人中2番目), Park MJ(9番目), Sotomatsu M(11番目), Hayashi Y(最後). High PRDM16 expression identifies a prognostic subgroup of pediatric acute myeloid leukaemia correlated to FLT3-ITD, KMT2A-PTD, and NUP98-NSD1: the results of the Japanese Paediatric Leukaemia/Lymphoma Study Group AML-05 trial. Br J Haematol. 172(4):581-91, 2016 doi: 10.1111/bjh.13869.
4. Matsuo H, Ohki K(20人中17番目), Hayashi Y(18番目), Adachi S, et al. EVI1 overexpression is a poor prognostic factor in pediatric patients with mixed lineage leukemia-AF9 rearranged acute myeloid leukemia. Haematologica. 99 : e225-7, 2014 doi: 10.3324/haematol.2014.107128 doi: 10.1158/0008-5472.CAN-13-2470
5. Yoshimi A, Hayashi Y(18人中12番目), Kurokawa M, et al. Recurrent CDC25C mutations drive malignant transformation in FPD/AML. Nat Commun. 5: 4770, 2014 doi: 10.1038/ncomms5770
6. 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
7. 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 164 : 156-159, 2014

- doi: 10.1111/bjh.12595
8. Shiraishi Y, Hayashi Y(13人中8番目), et al. An empirical Bayesian framework for somatic mutation detection from cancer genome sequencing data. *Nucleic Acids Res.* 41 : e89, 2013
doi: 10.1093/nar/gkt126
 9. Toki T, Hayashi Y(16人中13番目), Ito E, et al. 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
 10. Yoshida K, Park MJ(33人中8番目), Hayashi Y(29番目), Ogawa S, et al. The landscape of somatic mutations in Down syndrome-related myeloid disorders. *Nat Genet.* 45 : 1293-1299, 2013
doi: 10.1038/ng.2759.
 11. Sano H, Park MJ(16人6番目), Ohki K(7番目), Sotomatsu M(8番目), Hayashi Y(最後), et al. 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
 12. Shiba N, Ohki K(14人中3番目), Park MJ(4番目), Sotomatsu M(9番目), Hayashi Y(最後), et al. Mutations of the GATA2 and CEBPA genes in paediatric acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol* 164 : 142-159, 2014
doi: 10.1111/bjh.12559
 13. Shiba N, Park MJ(17人中4番目), Sotomatsu M(9番目), Hayashi Y(最後), et al. 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
- [学会発表] (計 32 件)
1. 高岡 賢輔, 河津 正人, 吉見 昭秀, 遠矢 嵩, 小林 隆, 南谷 泰仁, 上野 博則, 原田 浩徳, 林 泰秀, 間野 博行, 黒川 峰夫. 家族性骨髄異形成症候群とその原因候補遺伝子. 第74回日本癌学会学術総会, 名古屋, 2015.10.8-10
 2. Toya T, Yoshimi A, Takaoka K, Nannya Y, Kirito K, Ito E, Nakajima H, Hayashi Y, Takahashi T, Moriya-Saito A, Suzuki K, Harada H, Komatsu N, Usuki K, Ichikawa M, Kurokawa M. Nationwide epidemiological survey of familial platelet disorder in Japan. 第77回日本血液学会学術総会, 金沢, 2015.10.16-18
 3. Ohki K, Arai K, Park M, Sotomatsu M, Hayashi Y. Analysis of genes in pediatric B-precursor ALL treated at single facility. 第77回日本血液学会学術総会, 金沢, 2015.10.16-18
 4. Yamato G, Yamaguchi H, Handa H, Shiba N, Wakita S, Inokuchi K, Hara Y, Ohki K, Park M, Sotomatsu M, Ichikawa H, Tomizawa D, Taga T, Adachi S, Horibe K, Tawa A, Arakawa H, Hayashi Y. The prognostic impact of PRDM16 gene expression in both adult and pediatric acute myeloid leukemia. 第77回日本血液学会学術総会, 金沢, 2015.10.16-18
 5. Terui K, Hanada I, Ikeda F, Ito T, Toki T, Kanazaki R, Sato T, Kamio T, Kudo K, Sasaki S, Takahashi Y, Hayashi Y, Inukai T, Hori H, Ito E. Gene alterations in Down syndrome-associated acute lymphoblastic leukemia in Japan. 第77回日本血液学会学術総会, 金沢, 2015.10.16-18
 6. Shiba N, Yoshida K, Sanada M, Shiraishi Y, Hara Y, Yamato G, Ohki K, Park M, Tomizawa D, Sotomatsu M, Arakawa H, Horibe K, Taga T, Adachi S, Tawa A, Miyano S, Ogawa S, Hayashi Y. RNA sequencing reveals the comprehensive gene alterations of pediatric acute myeloid leukemia. 第77回日本血液学会学術総会, 金沢, 2015.10.16-18
 7. Takaoka K, Kawazu M, Yoshimi A, Toya T, Kobayashi T, Nannya Y, Ueno H, Suzuki K, Harada H, Manabe A, Hayashi Y, Mano H, Kurokawa M. Investigation of a causal gene of familial myelodysplastic syndromes. 第77回日本血液学会学術総会, 金沢, 2015.10.16-18
 8. 朴 明子, 丸山 憲一, 井上 貴博, 小泉 亜矢, 井上 文孝, 市之宮 健二, 中尾 真理子. ダウン症候群に伴うTAMの臨床像とサイトカインの解析. 第60回日本新生児成育医学会学術集会, 盛岡, 2015.10.23-25
 9. 伊東 竜也, 照井 君典, 花田 勇, 池田 史佳, 土岐 力, 金崎 里香, 佐藤 知彦, 神尾 卓哉, 工藤 耕, 佐々木 伸也, 高橋 良博, 林 泰秀, 犬飼 岳史, 堀 浩樹, 伊藤 悦朗. 本邦のダウン症候群関連急性リンパ性白血病におけるRAS経路の遺伝子変異. 第57回日本小児血液・がん学会学術総会, 甲府, 2015.11.27-29
 10. 原 勇介, 柴 徳生, 大和 玄季, 大木 健太郎, 朴 明子, 外松 学, 滝 智彦, 吉田 健一, 眞田 昌, 富澤 大輔, 荒川 浩一, 堀部 敬三, 多賀 崇, 足立 壮一, 多和 昭雄, 宮野 悟, 小川 誠司, 林 泰秀. RNA seqにより見いだされた新規遺伝子の解析と臨床像. 第57回日本小児血液・がん学会学術総会, 甲府, 2015.11.27-29
 11. 朴 明子, 大久保 淳, 外松 学, 林 泰秀. ダウン症候群に伴うTAMの臨床像とサイトカインの解析. 第57回日本小児血液・がん学会学術総会, 甲府, 2015.11.27-29
 12. Muramatsu H, Watanabe T, Hasegawa D,

- Park M, Iwamoto S, Taga T, Ito E, Toki T, Terui K, Yanagisawa R, Koh K, Saito A, Horibe K, Hayashi Y, Adachi S, Mizutani S, Watanabe K. Prospective Study of 168 Infants with Transient Abnormal Myelopoiesis with Down Syndrome: Japan Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group, TAM-10 Study. 57th ASH Annual Meeting and Exposition, Orland, 2015.12.5-8
13. Yamato G, Shiba N, Hara Y, Park M, Sotomatsu M, Ohki K, Ichikawa H, Tomizawa D, Taga T, Horibe K, Tawa A, Arakawa H, Adachi S, Hayashi Y. A Combination of EVI1 and PRDM16 Expression Clarified the Clinical Features of Intermediate/High Risk Patients in Pediatric Acute Myeloid Leukemia. 57th ASH Annual Meeting and Exposition, Orland, 2015.12.5-8
 14. Shiba N, Yoshida K, Shiraishi Y, Hara Y, Yamato G, Kaburaki T, Sanada M, Oki K, Tomizawa D, Sotomatsu M, Arakawa H, Horibe K, Park M, Taga T, Adachi S, Tawa A, Miyano S, Ogawa S, Hayashi Y. Detection of Novel Pathogenic Gene Rearrangements in Pediatric Acute Myeloid Leukemia By RNA Sequencing. 57th ASH Annual Meeting and Exposition, Orland, 2015.12.5-8
 15. Hara Y, Yamato G, Shiba N, Ohki K, Park M, Tomizawa D, Taki T, Taga T, Arakawa H, Tawa A, Horibe K, Adachi S, Hayashi Y. High BMP2 Expression Is a Poor Prognostic Factor and a Good Candidate to Identify CBFA2T3-GLIS2-like High-Risk Subgroup in Pediatric Acute Myeloid Leukemia. 57th ASH Annual Meeting and Exposition, Orland, 2015.12.5-8
 16. 原 勇介, 大木健太郎, 朴 明子, 林 泰秀, 他. 小児急性骨髄性白血病における寛解導入療法終了後非寛解例の分子生物学的異常の同定と臨床像の検討. 第 73 回日本癌学会学術総会, 横浜, 2014.9. 26
 17. Sano H, Ohki K, Park MJ, Sotomatsu M, Hayashi Y, et al. CSF3R and CALR mutations and cytogenetic findings in pediatric myeloid malignancies. 第 76 回日本血液学会学術集会, 大阪, 2014. 11.1
 18. Shiba N, Ohki K, Park MJ, Sotomatsu M, Hayashi Y, et al. The prognostic impact of high EV1-related genes expression in pediatric acute myeloid leukemia. 第 76 回日本血液学会学術集会, 大阪, 2014.11.2
 19. 大和玄季, 大木健太郎, 朴 明子, 外松学, 小川誠司, 林 泰秀, 他. 小児急性骨髄性白血病における ASXL1, ASXL2 遺伝子変異と臨床像 (Clinical features of Patients with ASXL1 and ASXL2 mutations in pediatric acute myeloid leukemia). 第 56 回日本小児血液・がん学会学術集会, 岡山, 2014.11. 29
 20. Shiba N, Ohki K, Park MJ, Sotomatsu M, Hayashi Y. The Prognostic Impact of High MEL1 Gene Expression in Pediatric Acute Myeloid Leukemia. 56th ASH Annual Meeting and Exposition, San Francisco, 2014.12.6
 21. Yamato G, Ohki K, Park MJ, Sotomatsu M, Ogawa S, Hayashi Y, et al. Clinical Features of Patients with ASXL1 and ASXL2 Mutations in Pediatric Acute Myeloid Leukemia. 56th ASH Annual Meeting and Exposition, San Francisco, 2014.12.6
 22. Hara Y, Hayashi Y, et al. NUP98-MSD1 gene fusion is a strong poor prognostic factor in pediatric AML. 45th Congress of the International Society of Pediatric Oncology. Hong Kong, 2013. 9. 26
 23. 原 勇介, 柴 徳生, 大木健太郎, 朴 明子, 林 泰秀, 他. 小児 non-Down 急性巨核芽球性白血病における遺伝子解析. 第 72 回日本癌学会学術総会. 横浜, 2013. 10. 5
 24. Tokumasu M, Ohki K, Hayashi Y, et al. Prognostic impact of KIT mutation in t(8;21) childhood AML: The JPLSG AML-05 trial. The 75th Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology. Sapporo, 2013. 10. 11
 25. Yoshida K, Park MJ, Hayashi Y, Ogawa S, et al. Genetic basis of myeloid leukemogenesis in Down syndrome. The 75th Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology. Sapporo, 2013. 10. 11
 26. Hara Y, Shiba N, Oki K, Park MJ, Sotomatsu M, Hayashi Y, et al. Gata2 mutations are found in pediatric AML but not in other leukemias including JMML. The 75th Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology. Sapporo, 2013. 10. 12
 27. Shiba N, Ohki K, Park MJ, Ogawa S, Hayashi Y, et al. Whole-exome resequencing reveals novel pathogenetic gene mutations in pediatric AML. The 75th Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology. Sapporo, 2013. 10. 12
 28. Shiba N, Ohki K, Park MJ, Ogawa S, Hayashi Y, et al. Whole-Exome Resequencing Identifies Somatic Mutations Of BCOR and BCORL1 Transcriptional Corepressor Genes and Major Cohesin Complex Component Genes In Pediatric Acute Myeloid Leukemia. 55rd Annual Meeting of the American Society of Hematology, New Orleans, December 7-10, 2013
 29. Yoshida K, Hayashi Y, Ogawa S, et al.

- Whole Exome Sequencing Reveals Clonal Evolution Pattern and Driver Mutations Of Relapsed Pediatric AML. 55rd Annual Meeting of the American Society of Hematology, New Orleans, December 7-10, 2013
30. Hara Y, Shiba n, Ohki K, Park MJ, Hayashi Y, et al. Comprehensive Fusion Gene Analysis Of Pediatric Non-Down Syndrome Acute Megakaryoblastic Leukemia. 55rd Annual Meeting of the American Society of Hematology, New Orleans, December 7-10, 2013
31. Yoshimi A, Hayashi Y, Ito E, et al. The Genetic Landscape Of FPD/AML Revealed CDC25C Mutation As a Driver That Promotes Malignant Transformation. 55rd Annual Meeting of the American Society of Hematology, New Orleans, December 7-10, 2013
32. Sano H, Ohki K, Park MJ, Hayashi Y, et al. *CSF3R* Gene Mutations In Myeloid Malignancy Of Childhood. 55rd Annual Meeting of the American Society of Hematology, New Orleans, December 7-10, 2013

(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

大木 健太郎(OHKI, Kentarou)

国立成育医療研究センター・
小児血液・腫瘍研究部・室長
研究者番号: 50400966

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

(3) 連携研究者

()

研究者番号: