

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 29 年 6 月 22 日現在

機関番号：82302

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26461598

研究課題名(和文) ダウン症候群の一過性骨髄異常増殖症と巨核芽球性白血病の次世代シーケンサー解析

研究課題名(英文) Next generation sequencing analysis of transient abnormal myelopoiesis and acute megakaryoblastic leukemia in Down syndrome

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) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：一過性骨髄異常増殖症(TAM) 126例の血清サイトカイン27種類の測定でIL-1, IL-2, IL-17等の高値が示されたが特異的上昇は認めなかった。TAMで高頻度にみられるGATA1変異についてAML-05に登録250症例の検討で8例に変異がみられその意義を検討している。非ダウン症AMKLでは、コヒーシン、EZH2、JAK2などの変異はDS-AMKLより頻度は少なく、非ダウン症AMKLで比較的高頻度でみられたCBFA2T3-GLIS2やOTT-MALキメラ遺伝子は、TAMとDS-AMKLには検出されず、ダウン症と非ダウン症AMKLは分子遺伝学的に異なった疾患群であることが示唆された。

研究成果の概要(英文)：Cytokine analyses of 27 serum cytokines in 126 patients with transient abnormal myelopoiesis (TAM) in Down syndrome (DS), revealed high value of IL-1, IL-2, and IL-17, but specific cytokine for TAM was not found. Eight patients having GATA1 mutation were found in 250 patients with acute myeloid leukemia (AML) and association of the 8 patients with clinical features was examined.

Cohesin complex, EZH2, and JAK2, which were frequently found by whole-exome sequencing in DS-acute megakaryoblastic leukemia (AMKL) were not found in any patients with non-DS AMKL. No CBFA2T3-GLIS2 or OTT-MAL chimeric RNAs were found in TAM and DS-AMKL, suggesting that DS-AMKL was biologically different disease entity from non-DS-AMKL.

研究分野：小児血液腫瘍学

キーワード：遺伝子 ゲノム マイクロアレイ 癌 ダウン症候群 一過性骨髄異常増殖症 急性巨核芽球性白血病

## 1. 研究開始当初の背景

ダウン症候群 (DS) の一過性骨髄異常増殖症 (TAM) は、頻度は約 10% で比較的予後良好と考えられていたが、近年、死亡例が 20 ~ 30% みられることが報告され、さらに約 20% が白血病化して急性巨核芽球性白血病 (AMKL) を発症する。我々はこれまでに染色体異常は TAM ではみられず白血病になると出現することを報告した。最近欧米のグループが TAM の前方視的検討を報告しているが、我々の本邦の後方視的解析では在胎週数 38 週以前、血清ビリルビン 5mg/dl 以上等が予後不良因子であった。これまで TAM 症例とその検体を蓄積し、種々の臨床データと次世代シーケンサーを含む遺伝子解析のデータを解析し、重症例を予測可能な指標を抽出し、TAM から AMKL への発症・進展の機序を解析してきた。この中で *GATA1* の高発現と低発現変異群の比較では低発現変異群が高率に白血病化すること、また 2 種類の *GATA1* 内部欠失変異を複数例の TAM 患者で見出し、変異蛋白は正常な赤血球造血に不可欠な *GATA1* の RB 結合モチーフを欠いていることを報告した。次世代シーケンサーによる 15 例の TAM 症例と 14 例の DS-AMKL 症例の全エクソン解析では、同定された 1 症例あたりの体細胞遺伝子変異数は TAM では 1.7 個と少なく、これは他の種々の腫瘍と比較してはるかに少数であり、DS-AMKL では 5.8 個と、より有意に多く変異が認められ、TAM は 21 番染色体の過剰と *GATA1* 遺伝子変異により発症することを明らかにした (Nature Genetics 2013)。

さらに 41 例の TAM、49 例の DS-AMKL、19 例の non-DS-AMKL (非ダウン症児に合併する AMKL) について詳細に検索し、TAM では *GATA1* 以外の遺伝子変異はきわめて稀であるが、AMKL ではコヒーシン複合体 (*RAD21*, *STAG2*, *NIPBL*, *SMC1A*, *SMC3*) (53%)、*CTCF* (20%)、*EZH2* などのエピゲノムの制御因子 (45%)、および *RAS*/チロシンキナーゼ (TK) などのシグナル伝達系分子 (47%) をコードする遺伝子群に高頻度に変異が存在し、特に、コヒーシン複合体にみられた遺伝子変異は DS-AMKL の発症に重要な役割を果たしていることが推定された (Nature Genet, 2013)。

## 2. 研究の目的

本研究はこれまでのデータをさらに進めるために、DS の TAM と AMKL 症例および非 DS の AMKL の検体を収集し、次世代シーケンサーを含む遺伝子解析のデータを詳細に解析し、TAM の重症例を予測可能な遺伝子変異と AMKL への発症・進展の機序の解析をさらに進める。また、我々は非 DS-AMKL の解析でいくつかの融合遺伝子をみい出しており、DS-AMKL と比較検討を行い、これらの発症機序を解明する。さらに TAM10 登録例の観察研究で集めた保存血清検体を用いて重症の TAM でみられる高サイトカイン血症や肝線維症の病態解明を行う。

## 3. 研究の方法

これまで次世代シーケンサーを用いて、エクソーム解析と全ゲノム解析を行い、新規原因遺伝子を同定したので、AML-D05 に登録された症例のこれらの遺伝子の解析を行い、臨床像との関係を明らかにし、TAM と AMKL へ進展の機序を解明し、TAM と DS-AMKL および非 DS-AMKL の治療成績の向上に役立てる。

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し、一回の解析により約 6000 億塩基の塩基配列が解読できる。検体から抽出したゲノム DNA を Agilent 社の SureSelect human all exon キットを使用し、PCR 反応で増幅してクラスターを形成させ変異解析を行う。その後、Somatic 変異の候補遺伝子を抽出し、Sanger sequencing で検証を行い、候補遺伝子をしばり込む。抽出された遺伝子について標的 deep sequencing を行い、抽出された新規遺伝子を検索する。また既知の遺伝子についても頻度を明らかにする。

TAM10 登録時の保存血清が 126 検体集まったので、網羅的なサイトカインを検索して (28 種) 肝線維症や重症度の指標に役立つか検討する。非 DS-AMKL についても AML-05 登録 250 例で融合遺伝子と RNA-sequencing を行い、新規遺伝子を見出し病態の解明と治療成績の向上を目指す。

TAM から DS-AMKL を発症する症例を正確に同定するために、次世代シーケンサーで *GATA1* 変異を用いた MRD (*GATA1*-MRD) の解析を行う。また同一の症例で、TAM、DS-AMKL と寛解時の検体のある症例では、次世代シーケンサーによる全エクソン解析、ターゲット・シーケンス法でコヒーシン/CTCF などの DS-AMKL 特異的遺伝子変異を検索する。次に、DS-AMKL 特異的遺伝子変異をもつクローンが TAM 発症時に既に存在するか高感度解析法で検討を行う。さらに、*GATA1*-MRD と DS-AMKL 進展との相関解析を行う。また、TAM 発症後の *GATA1*-MRD が白血病発症危険因子となるか解析を行う。

AML-05 症例の TAM でみられる *GATA1* 変異例の解析と臨床的意義についても解析を行う。

## 4. 研究成果

TAM の臨床研究として TAM10 の臨床研究の遂行を行い、予後と臨床像との関係を明らかにして予後因子を抽出した。また、血中サイトカインの解析とキロサイド少量療法の結果を明らかにした。

TAM 126 例の血清サイトカイン計 27 種類を測定した。TAM においては、胎便吸引症候群 (MAS) を伴う新生児と比較し、IL-1、IL-2、IL-17 をはじめとする多数のサイトカインが高値であり、多くの TAM の症例で高サイトカイン血症が存在していた。また、MAS を伴わない新生児や正常小児と比較すると、測定し

たサイトカイン全般において高値であった。今回のサイトカインの解析結果から、TAM においてはTh1/Th2のどちらかだけが優位な病態ではなかった。TAM 全例において特異的に上昇しているサイトカインは認めなかった。

また、臨床像の検討により、TAM の一部の症例では、芽球の割合が10%以下で合併症がほとんどない症例が存在し、この芽球割合の低い TAM においても、IL-1b, IL-6, IL-8, MCP-1 などのサイトカインが上昇していることが明らかになった。この一群においてもサイトカイン高値や肝の線維化のマーカーが高値であり肝障害を起こす可能性があることを明らかになった。経時的にサイトカインを測定できた症例では、芽球の増加や循環呼吸状態の悪化に伴いIL-1b, IL-6, IL-8などのサイトカインが上昇していた。

TAM10 症例の *GATA1* 変異と臨床像との関係を検討した。登録例の167例中163例で解析ができて、*GATA1* 変異例は変異の種類により3種類に分類され、この分類により好酸球増多や肝機能検査値との相関がみられた。さらに、MRD でフローサイトメトリと *GATA1*-MRD の関係を検討しつつあるが治療経過中の *GATA1*-MRD の検体収集が悪く、結論に至るだけの症例が集まらなかった。TAM のメチル化の解析では興味深い結果が得られつつある。

TAM で高頻度でみられる *GATA1* 変異についてもAML-05に登録された250症例での検討を行い、8例に変異が見られ、詳細な臨床像との関連を検討しつつある。

全エクソン解析で得られたデータの詳細な検討により、コヒーシ複合体にみられた遺伝子変異は完全に相互排他的であり、コヒーシ複合体はDS-AMKLの発症に重要な役割を果たしていることが示唆された。

一方、non-DS-AMKLでは、コヒーシ、*EZH2*、*GATA1* などの変異はDS-AMKLより頻度は少なく、non-DS-AMKLで比較的高頻度でみられた *CBFA2T3-GLIS2* や *OTT-MAL* キメラ遺伝子は、TAMとDS-AMKLには1例も検出されなかった。これらの結果より、DSとnon-DS-AMKLは細胞遺伝学的に異なった疾患群であることが示唆された。

##### 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10件)

1. Hanada I, Terui K, Ikeda F, Toki T, Kanazaki R, Sato T, Kamio T, Kudo K, Sasaki S, Takahashi Y, Hayashi Y, Inukai T, Kojima S, Koike K, Kosaka Y, Kobayashi M, Imaizumi M, Mitsui T, Hori H, Hara J, Horibe K, Nagai J, Goto H, Ito E. Gene alterations involving the CRLF2-JAK pathway and recurrent gene deletions in Down syndrome-associated acute lymphoblastic leukemia in Japan. *Genes Chromosomes Cancer*. 2014, 53 : 902-10 doi: 10.1002/gcc.22201.
2. Moriwaki K, Manabe A, Taketani T, Kikuchi A, Nakahata T, Hayashi Y. Cytogenetics and clinical features of pediatric myelodysplastic syndrome in Japan. *Int J Hematol*. 100 : 478-84, 2014 doi: 10.1007/s12185-014-1674-z.
3. 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*. 2014, 164 : 142-5 doi: 10.1111/bjh.12559.
4. Yoshimi A, Toya T, Kawazu M, Ueno T, Tsukamoto A, Iizuka H, Nakagawa M, Nannya Y, Arai S, Harada H, Usuki K, Hayashi Y, Ito E, Kirito K, Nakajima H, Ichikawa M, Mano H, Kurokawa M. Recurrent *CDC25C* mutations drive malignant transformation in FPD/AML. *Nat Commun*. 2014, 27 : 4770 doi: 10.1038/ncomms5770.
5. 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*. 2015, 170(3):391-7 doi: 10.1111/bjh.13439.
6. Shiba N, Ohki K, Kobayashi T, Hara Y, Yamato G, Tanoshima R, Ichikawa H, Tomizawa D, Park MJ, Shimada A, Sotomatsu M, Arakawa H, Horibe K, Adachi S, Taga T, Tawa A, Hayashi Y. 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*. 2016, 172(4):581-91 doi: 10.1111/bjh.13869.
7. Shiba N, Yoshida K, Shiraishi Y, Okuno Y, Yamato G, Hara Y, Nagata Y, Chiba K, Tanaka H, Terui K, Kato M, Park MJ, Ohki K, Shimada A, Takita J, Tomizawa D, Kudo K, Arakawa H, Adachi S, Taga T, Tawa A, Ito E, Horibe K, Sanada M, Miyano S, Ogawa S, Hayashi Y. Whole-exome sequencing reveals the spectrum of gene mutations and the clonal evolution patterns in paediatric acute myeloid leukaemia. *Br J*

- Haematol. 2016 175(3):476-489 doi: 10.1111/bjh.14247.
8. Takagi M, Ogata S, Ueno H, Yoshida K, Yeh T, Hoshino A, Piao J, Yamashita M, Nanya M, Okano T, Kajiwara M, Kanegane H, Muramatsu H, Okuno Y, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Bando Y, Kato M, Hayashi Y, Miyano S, Imai K, Ogawa S, Kojima S, Morio T. Haploinsufficiency of TNFAIP3 (A20) by germline mutation is involved in autoimmune lymphoproliferative syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 2016 S0091-6749(16)31286-6 doi: 10.1016/j.jaci.2016.09.038.
  9. Yamato G, Shiba N, Yoshida K, Shiraishi Y, Hara Y, Ohki K, Okubo J, Okuno H, Chiba K, Tanaka H, Kinoshita A, Moritake H, Kiyokawa N, Tomizawa D, Park MJ, Sotomatsu M, Taga T, Adachi S, Tawa A, Horibe K, Arakawa H, Miyano S, Ogawa S, Hayashi Y. ASXL2 mutations are frequently found in pediatric AML patients with t(8;21)/RUNX1-RUNX1T1 and associated with a better prognosis. *Genes Chromosomes Cancer*. 2017 56(5):382-393 doi: 10.1002/gcc.22443.
  10. Hara Y, Shiba N, Ohki K, Tabuchi K, Yamato G, Park MJ, Tomizawa D, Kinoshita A, Shimada A, Arakawa H, Saito AM, Kiyokawa N, Tawa A, Horibe K, Taga T, Adachi S, Taki T, Hayashi Y. Prognostic impact of specific molecular profiles in pediatric acute megakaryoblastic leukemia in non-Down syndrome. *Genes Chromosomes Cancer*. 2017;56(5):394-404doi: 10.1002/gcc.22444.
- [学会発表](計 26 件)
1. Yoshimi A, Toya T, Kawazu M, Ueno T, Tsukamoto A, Iizuka H, Nakagawa M, Nannya Y, Arai S, Ichikawa M, Harada H, Usuki K, Hayashi Y, Ito E, Kirito K, Nakajima H, Mano H, Kurokawa M. Recurrent CDC25C mutations drive malignant transformation in FPD/AML. ポスター, AACR Annual Meeting 2014, San Diego, 2014.4.8, 国外
  2. 原 勇介, 柴 徳生, 大木 健太郎, 朴 明子, 足立 壮一, 多賀 崇, 荒川 浩一, 多和 昭雄, 堀部 敬三, 林 泰秀. 小児急性骨髄性白血病における GATA2 変異の解析. 口頭, 第 117 回日本小児科学会学術集会, 名古屋, 2014.4.12, 国内
  3. Sano H, Ohki K, Park M, Shiba N, Hara Y, Sotomatsu M, Tomizawa D, Taga T, Kiyokawa N, Tawa A, Horibe K, Adachi A, Hayashi Y. CSF3R and CALR mutations and cytogenetic findings in pediatric myeloid malignancies. 口頭, 第 76 回日本血液学会学術集会, 大阪, 2014.10.11. 1, 国内
  4. 朴 明子, 新井 心, 大木 健太郎, 外松 学, 林 泰秀. 芽球割合の低い TAM における臨床像の解析 (Transient abnormal myelopoiesis with low blast percentage is good prognosis in Down syndrome). 口頭, 第 56 回日本小児血液・がん学会学術集会, 岡山, 2014.11.28, 国内
  5. Yamato G, Shiba N, Yoshida K, Ohki K, Park M, Hara Y, Tomizawa D, Sotomatsu M, Taga T, Adachi S, Tawa A, Horibe K, Arakawa H, Ogawa S, Hayashi Y. Clinical Features of Patients with ASXL1 and ASXL2 Mutations in Pediatric Acute Myeloid Leukemia. ポスター, 56th ASH Annual Meeting and Exposition, San Francisco, 2014.12.6, 国外
  6. 遠矢 嵩, 吉見 昭秀, 南谷 泰仁, 高岡 賢輔, 桐戸 敬太, 中島 秀明, 林 泰秀, 高橋 強志, 原田 浩徳, 小松 則夫, 市川 幹, 黒川 峰夫. 家族性血小板異常症の全国調査. ポスター, 第 74 回日本癌学会学術総会, 名古屋, 2015.10.8, 国内
  7. 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. 口頭, 第 74 回日本癌学会学術総会, 名古屋, 2015.10.10, 国内
  8. 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. ポスター, 第 77 回日本血液学会学術総会, 金沢, 2015.10.16, 国内
  9. 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. ポスター, 第 77 回日本血液学会学術総会, 金沢, 2015.10.17, 国内
  10. 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. 口頭,

- 第 77 回日本血液学会学術総会, 金沢, 2015.10.18, 国内
11. 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. 口頭, 第 77 回日本血液学会学術総会, 金沢, 2015.10.18, 国内
  12. 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. 口頭, 第 57 回日本小児血液・がん学会学術総会, 甲府, 2015.11.27, 国内
  13. 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. ポスター, 第 57 回日本小児血液・がん学会学術総会, 甲府, 2015.11.28, 国内
  14. Takagi M, Imai K, Piao J, Yamashita M, Hoshino A, Okano T, Kanegane H, Muramatsu H, Okuno Y, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Miyano S, Yoshida K, Ueno H, Ogawa S, Hayashi Y, Kojima S, Morio T. Whole-Exome Analysis of Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome-like Diseases. ポスター, 57th ASH Annual Meeting and Exposition, Orland, 2015.12.5, 国外
  15. 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. ポスター, 57th ASH Annual Meeting and Exposition, Orland, 2015.12.5, 国外
  16. Shiba N, Yoshida K, Shiraishi Y, Hara Y, Yamato G, Kaburagi T, Sanada M, Ohki 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. ポスター, 57th ASH Annual Meeting and Exposition, Orland, 2015.12.6, 国外
  17. 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. ポスター, 57th ASH Annual Meeting and Exposition, Orland, 2015.12.6, 国外
  18. 柴徳生, 吉田健一, 原勇介, 大和玄季, 富澤大輔, 多賀崇, 荒川浩一, 足立壯一, 小川誠司, 林泰秀. 小児急性骨髄性白血病におけるトランスクリプトーム解析. 口頭, 第 119 回日本小児科学会学術集会, ロイトン札幌, 2016/5/13, 国内
  19. 高岡賢輔, 吉見昭秀, 古屋淳史, 遠矢嵩, 小林隆, 南谷泰仁, 上野博則, 原田浩徳, 林泰秀, 黒川峰夫. 家族性骨髄異形成症候群/急性骨髄性白血病の本邦における疫学調査. ポスター, 第 75 回日本癌学会学術総会, パシフィコ横浜, 2016/10/8, 国内
  20. 柴徳生, 吉田健一, 大和玄季, 原勇介, 眞田昌, 白石友一, 大木健太郎, 朴明子, 鍋木多映子, 富澤大輔, 外松学, 荒川浩一, 堀部敬三, 多賀崇, 足立壯一, 多和昭雄, 宮野悟, 小川誠司, 林泰秀. Transcriptome analysis of 92 pediatric acute myeloid leukemia patients, 口頭, 第 78 回日本血液学会学術集会, パシフィコ横浜, 2016/10/13, 国内
  21. 原勇介, 柴徳生, 大木健太郎, 大和玄季, 朴明子, 富澤大輔, 滝智彦, 木下明俊, 荒川浩一, 多和昭雄, 堀部敬三, 多賀崇, 足立壯一, 林泰秀. Molecular features and their clinical impact in infant acute myeloid leukemia, 口頭, 第 78 回日本血液学会学術集会, パシフィコ横浜, 2016/10/14, 国内
  22. 高岡賢輔, 吉見昭秀, 古屋淳史, 遠矢嵩, 小林隆, 南谷泰仁, 上野博則, 鈴木憲史, 原田浩徳, 眞部淳, 林泰秀, 黒川峰夫. Nationwide survey of familial myelodysplastic syndromes/acute myeloid leukemia in Japan, ポスター, 第 78 回日本血液学会学術集会, パシフィコ横浜, 2016/10/14, 国内
  23. Shiba N, Yoshida K, Shiraishi Y, Shiraishi Y, Hara Y, Yamato G, Kaburagi T, Sanada M, Ohki K, Park MJ, Tomizawa D, Chiba K, Tanaka H, Sotomatsu M, Arakawa H, Horibe K, Taga T, Adachi S, Tawa A, Miyano S, Ogawa S, Hayashi Y. Transcriptome Analysis Revealed the Entire Genetic Understanding of Pediatric Acute Myeloid Leukemia with a Normal Karyotype, ポスター, 58th ASH Annual Meeting and Exposition, San Diego, 2016/12/4, 国外
  24. Terui K, Toki T, Hama A, Muramatsu H, Hasegawa D, Park MJ, Iwamoto S, Taga T, Yanagisawa R, Koh, Saito A,

Horibe K, Hayashi Y, Adachi A, Mizutani S, Watanabe K, Ito E, Analysis of GATA1 Mutations in Down Syndrome Infants with Transient Abnormal Myelopoiesis and Clinical Impacts of GATA1 Mutation Types: A Report from the JPLSG TAM-10 Study, ポスター, 58th ASH Annual Meeting and Exposition, San Diego, 2016/12/4, 国外

25. Kubota Y, Uryu K, Kawai T, Ito T, Hanada T, Toki T, Seki M, Yoshida K, Kataoka K, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Miyano S, Oka A, Hayashi Y, Ogawa S, Terui K, Sato A, Hata K, Ito E, Takita J, Gene Expression Profiles and Methylation Analysis in Down Syndrome Related Acute Lymphoblastic Leukemia, ポスター, 58th ASH Annual Meeting and Exposition, San Diego, 2016/12/5, 国外

26. 照井君典, 土岐力, 濱麻人, 村松秀城, 長谷川大輔, 朴明子, 岩本彰太郎, 多賀崇, 柳澤龍, 康勝好, 林泰秀, 足立壯一, 水谷修紀, 渡邊健一郎, 伊藤悦朗, 一過性異常骨髄増殖症における GATA1 遺伝子変異 JPLSG TAM-10 登録症例の解析(GATA1 mutation status in infants with transient abnormal myelopoiesis: A report from the JPLSG TAM-10 study), 口頭, 第 58 回日本小児血液・がん学会学術集会, 品川プリンスホテル, 2016/12/15, 国内

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

JCCG ホームページ

<http://jccg.jp>

JPLSG ホームページ

<http://jplsg.jp/index.htm>

## 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)

国立研究開発法人 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

(3) 連携研究者

( )

研究者番号:

(4) 研究協力者

( )