

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 次世代がん医療創生研究事業  
(英語) Project for Cancer Research and Therapeutic Evolution

研究開発課題名： (日本語) 分子プロファイリングを基盤とした小児期から AYA 世代に発症する難治がんの新規治療法の開発  
(英語) Development of novel therapeutic strategies for intractable cancers in children, adolescents and young adults based on the molecular profiling

研究開発担当者 (日本語) 国立大学法人東京大学 大学院医学系研究科 准教授 滝田 順子  
所属 役職 氏名： (英語) Junko Takita, Associate Professor, Graduate School of Medicine,  
The University of Tokyo

実施期間： 平成 28 年 5 月 25 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日

分担研究 (日本語) 多層的オミックス解析による小児・AYA 世代の難治がんにおける ALK、PI3K 阻害剤による新たな治療スキームの構築、治療の最適化

開発課題名： (英語) Optimization treatment using ALK/PI3K inhibitors for pediatric and AYA patients based on Multi-omics analysis

研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人東京大学 大学院医学系研究科 准教授 滝田 順子  
所属 役職 氏名： (英語) Junko Takita, Associate Professor, Graduate School of Medicine,  
The University of Tokyo

分担研究 (日本語) 治療抵抗性腫瘍の転移・再発、同一症例のマルチサンプリングを対象とした多層的オミックス解析

開発課題名： (英語) Development of novel therapeutic strategies for intractable cancers in children, adolescents and young adults based on the molecular profiling

研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人東京大学 医学部附属病院 講師 樋渡 光輝  
所属 役職 氏名： (英語) Mitsuteru Hiwatari, Lecturer, Tokyo University Hospital

分担研究 (日本語) 治療抵抗性腫瘍の病理診断、免疫学的染色法による検討  
開発課題名: (英語) Studies on refractory tumors based on the pathological findings and immunohistochemical results  
研究開発分担者 (日本語) 学校法人慶應義塾 医学部 准教授 大喜多 肇  
所属 役職 氏名: (英語) Hajime Okita, Associate Professor, Keio University School of Medicine

分担研究 (日本語) ALK 発現とゲノム異常の解析ならびに治療対象の正確なターゲティング法の確立  
開発課題名: (英語) Analyses of ALK expression and genetic alterations and establish for accurate targeting strategies for patients with cancers  
研究開発分担者 (日本語) 国立研究開発法人国立成育医療研究センター 小児がんセンター 医長 加藤 元博  
所属 役職 氏名: (英語) Motohiro Kato, Chief, Children's Cancer Center, National Center for Child Health and Development

分担研究 (日本語) 希少肉腫および類縁腫瘍を対象とした新規バイオマーカーの有用性の検討  
開発課題名: (英語) Assessment for prognostic values of novel biomarkers for rare sarcoma and related disease  
研究開発分担者 (日本語) 地方独立行政法人神奈川県立病院機構神奈川県立こども医療センター 血液再生医療科 部長 後藤 裕明  
所属 役職 氏名: (英語) Hiroaki Goto, Chief of Division, Division of Hemato-Oncology and Regenerative Medicine, Kanagawa Children's Medical Center

## II. 成果の概要 (総括研究報告)

### 和文

東京大学医学部附属病院無菌治療部 樋渡光輝講師、慶應義塾大学医学部病理部 大喜多肇准教授、成育医療研究センター小児がんセンター細胞移植科 加藤元博医長、神奈川県立こども医療センター血液再生医療科 後藤裕明部長らのグループとともに、小児がんにおけるゲノム・エピゲノム解析を行い、以下の成果を得た。

小児 T 細胞性急性リンパ性白血病 (T-ALL) のうち、再発・非寛解例は依然として予後不良であり、有効な治療法も確立されていない。また予後不良を規定する分子マーカーも同定されていない。そこで、難治性小児 T-ALL の分子病態を解明し、新たな治療標的およびバイオマーカーを同定するために 120 例にコホートに対して、RNA シーケンスを行った。その結果、重複する PU.1 関連新規融合遺伝子を約 4% の例に見出した。PU.1 融合遺伝子を強制発現させた細胞では、PU.1 の活性化と細胞増殖効果が認められ、PU.1 融合遺伝子は、白血病化に関与することが明らかとなった。また、PU.1 融合遺伝子を有する例は RAS 経路の変異が集積し、また TERT の発現上昇が高頻度に生じ

ていることが判明した、臨床的には、再発率が高く極めて予後不良であり、他の群とは遺伝学的特性も異なるサブグループであることが判明した。これまで小児 T-ALL において予後予測バイオマーカーは同定されていなかった。従って、本研究で同定された PU.1 融合遺伝子は、世界発の T-ALL における予後不良マーカーとして、臨床的有用性が期待される。さらに、PU.1 融合遺伝子陽性 T-ALL を抽出し、治療を強化することは、この群に対する予後の改善につながり、小児 T-ALL の治療成績の向上にも寄与するものと思われる。

神経芽腫は小児の難治性固形腫瘍の代表であり、小児がん関連死の約 15% を占める。MYCN の増幅、ALK の変異・増幅や 1 番染色体短腕 (1p) のヘテロヘ都合性の消失 (LOH)、17 番染色体長腕 (17q) の増加が報告されているが、ゲノム異常の全体像は明らかになっていない。そこで、神経芽腫 500 例の臨床検体を用いて、神経芽腫関連遺伝子 10 個のターゲットキャプチャーシーケンス、SNP アレイを用いた網羅的ゲノムコピー数解析を行った。その結果、神経芽腫は、ゲノム異常の特性により 6 つのサブグループに分類されることが判明し、これらのサブグループは臨床的特徴とよく相関することが明らかとなった。サブグループは以下の通りである。グループ A (ALK 異常を伴う群)、グループ B (他の遺伝子変異を伴う群)、グループ C (MYCN 増幅を伴う群)、グループ D (11q LOH を伴う群)、グループ E (少なくとも 1 か所のゲノムコピー数の変化を伴う群) およびグループ F (サイレント群)。グループ A から D は予後不良であり、グループ E、F は予後良好であった。また、ALK 異常は 46 例 (約 10%) に見出され、これらの例は、MYCN 増幅の有無によって遺伝学的特性の異なる 2 群に分類されることが判明した。さらに ALK の免疫染色を 259 例の検体で検討し、ALK 蛋白が高発現を呈する群の遺伝学的特性も検討した。その結果、グループ A では、既知の予後因子である MYCN の増幅は有意な予後マーカーとはならなかったが、ALK 蛋白の高発現が有意な予後不良因子となることが明らかとなった。さらに、ゲノム異常の関連解析を行ったところ、MYCN の増幅と 1p LOH の共存、および 3p LOH と 11q LOH の共存は有意な再発を予測するマーカーとなりうるが見いだされた。

英文

The outcome of pediatric T-cell acute lymphoblastic leukemia (T-ALL) with primary resistant or relapsed disease remains extremely poor. To identify relevant oncogenic drivers for intractable pediatric T-ALL, we conducted whole transcriptome sequencing (WTS) in total of 121 pediatric T-ALL cases. Through WTS analysis, we identified novel recurrent rearrangements involving *SPI1*, which encodes the ETS family transcription factor PU.1 (ref), in total of 5 cases using our pipeline called Genomon2 (<http://genomon-project.github.io/GenomonPages/>). We further analyzed PU.1 fusions in validation cohort (60 cases with pediatric T-ALL) by RT-PCR analysis and found *TCF7-PU.1* fusions in additional 2 cases. Therefore, analysis of the combined cohorts showed that PU.1 fusions were present in 3.9% of pediatric T-ALL. PU.1 fusions expressing mouse precursor

stem cells expanded *in vitro* and remained at an immature stage. Based on the consensus clustering, 4 clusters characterized by high-expression of TAL1, TLX, LYL1, and PU.1 were clearly defined. Notably, PU.1 cluster have a distinct clinical and genetic features with extremely poor prognosis and frequent mutations of *KRAS/NRAS*, high expression of TERT and up-regulated mTOR pathway. Our findings implicating that PU.1 fusions can be the first example of an oncogenic driver associated with aggressive phenotype in pediatric T-ALL, and cases with PU.1 fusions may be a novel clinical/genetic entity.

Neuroblastoma is the most common pediatric extracranial solid tumor and accounts for approximately 15% of all pediatric cancer-related deaths. To provide better insight into the genetic signatures of neuroblastomas and assess their clinical impact, we analyzed 500 neuroblastomas using targeted deep sequencing for 10 actionable genes and SNP arrays analysis. ALK expression was evaluated using immunohistochemical analysis in 259 samples. Based on genetic alterations, the following 6 genetic subgroups were identified: groups A (*ALK* abnormalities), B (other gene mutations), C (*MYCN* amplification), D (11q loss of heterozygosity [LOH]), E (at least 1 copy number variants), and F (no genetic changes). These subgroups were well correlated with clinical characteristics. Groups A to D showed advanced disease and poor prognosis, whereas groups E and F showed excellent prognosis. Intriguingly, in group A, *MYCN* amplification was not a significant prognostic marker, while high ALK expression was a relevant indicator for prognosis ( $P=0.033$ ). Notably, the co-existence of *MYCN* amplification and 1p LOH, and the co-deletion of 3p and 11q were significant predictors of relapse ( $P = 0.043$  and  $P = 0.040$ ). Our comprehensive genetic overview clarifies the clinical impact of genetic signatures.

### III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 7 件、国際誌 23 件）

1. Osumi T, Kato M, Ouchi-Uchiyama M, Tomizawa D, Kataoka K, Fujii Y, Seki M, Takita J, Ogawa S, Uchiyama T, Ohki K, Kiyokawa N. Blastic transformation of juvenile myelomonocytic leukemia caused by the copy number gain of oncogenic KRAS. *Pediatr Blood Cancer*. 2017 Feb 28. [Epub ahead of print]
2. Ohta S, Isojima T, Mizuno Y, Kato M, Mimaki M, Seki M, Sato Y, Ogawa S, Takita J, Kitanaka S, Oka A. Partial monosomy of 10p and duplication of another chromosome in two patients. *Pediatr Int*. 2017, 59, 99-102
3. Hirabayashi S, Ohki K, Nakabayashi K, Ichikawa H, Momozawa Y, Okamura K, Yaguchi A, Terada K, Saito Y, Yoshimi A, Ogata-Kawata H, Sakamoto H, Kato M, Fujimura J, Hino M, Kinoshita A,

- Kakuda H, Kurosawa H, Kato K, Kajiwara R, Moriwaki K, Morimoto T, Nakamura K, Noguchi Y, Osumi T, Sakashita K, Takita J, Yuza Y, Matsuda K, Yoshida T, Matsumoto K, Hata K, Kubo M, Matsubara Y, Fukushima T, Koh K, Manabe A, Ohara A, Kiyokawa N. ZNF384-related fusion genes consist of a subgroup with a characteristic immunophenotype in childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*. 2017, 102, 118-129
4. Yoshida M, Hamanoue S, Seki M, Tanaka M, Yoshida K, Goto H, Ogawa S, Takita J, Tanaka Y. Metachronous anaplastic sarcoma of the kidney and thyroid follicular carcinoma as manifestations of DICER1 abnormalities. *Hum Pathol*. 2017, 61, 205-209
  5. Kato M, Ishimaru S, Seki M, Yoshida K, Shiraishi Y, Chiba K, Kakiuchi N, Sato Y, Ueno H, Tanaka H, Inukai T, Tomizawa D, Hasegawa D, Osumi T, Arakawa Y, Aoki T, Okuya M, Kaizu K, Kato K, Taneyama Y, Goto H, Taki T, Takagi M, Sanada M, Koh K, Takita J, Miyano S, Ogawa S, Ohara A, Tsuchida M, Manabe A. Long-term outcome of six-month maintenance chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia in children. *Leukemia*. 2017, 31, 580-584
  6. Aoki T, Koh K, Kawano Y, Mori M, Arakawa Y, Kato M, Hanada R. Safety of Live Attenuated High-titer Varicella-zoster Virus Vaccine in Pediatric Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation Recipients. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016, 22, 771-775
  7. Hirano Y, Itonaga T, Yasudo H, Isojima T, Miura K, Harita Y, Sekiguchi M, Kato M, Takita J, Oka A. Systemic lupus erythematosus presenting with mixed-type fulminant autoimmune hemolytic anemia. *Pediatr Int*. 2016, 58, 527-530
  8. Yasuda T, Tsuzuki S, Kawazu M, Hayakawa F, Kojima S, Ueno T, Imoto N, Kohsaka S, Kunita A, Doi K, Sakura T, Yujiri T, Kondo E, Fujimaki K, Ueda Y, Aoyama Y, Ohtake S, Takita J, Sai E, Taniwaki M, Kurokawa M, Morishita S, Fukayama M, Kiyoi H, Miyazaki Y, Naoe T, Mano H. Recurrent DUX4 fusions in B cell acute lymphoblastic leukemia of adolescents and young adults. *Nat Genet*. 2016, 48, 569-574
  9. 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, 476-489
  10. Muraoka M, Okuma, C, Kanamitsu K, Ishida H, Kanazawa Y, Washino K, Seki M, Kato M, Takita J, Sato Y, Ogawa S, Tsukahara H, Oda M. Adults with germline CBL mutation complicated with juvenile myelomonocytic leukemia at infancy. *J Hum Genet*. 2016, 61, 523-526
  11. Ueda T, Nakata Y, Yamasaki N, Oda H, Sentani K, Kanai A, Onishi N, Ikeda K, Sera Y, Honda Z, Tanaka K, Sata M, Ogawa S, Yasui W, Saya H, Takita J, Honda H. ALKR1275Q perturbs extracellular matrix, enhances cell invasion, and leads to the development of neuroblastoma in cooperation with MYCN. *Oncogene*. 2016, 25, 4447-4458
  12. Kato K, Oh Y, Takita J, Gunji Y, Kobayashi C, Yoshimi A, Nakao T, Noma M, Koike K, Morimoto A, Iijima S, Hojo H, Tsuchida M. Molecular genetic and cytogenetic analysis of a primary cutaneous CD8-positive aggressive epidermotropic cytotoxic T-cell lymphoma. *Int J Hematol*. 2016, 103, 196-201

13. Kato M, Seki M, Yoshida K, Sato Y, Oyama R, Arakawa Y, Kishimoto H, Taki T, Akiyama M, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Mitsuiki N, Kajiwara M, Mizutani S, Sanada M, Miyano S, Ogawa S, Koh K, Takita J. Genomic analysis of clonal origin of Langerhans cell histiocytosis following acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol*. 2016, 175, 169-172
14. Kato M, Seki M, Yoshida K, Sato Y, Oyama R, Arakawa Y, Kishimoto H, Taki T, Akiyama M, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Mitsuiki N, Kajiwara M, Mizutani S, Sanada M, Miyano S, Ogawa S, Koh K, Takita J. Genomic analysis of clonal origin of Langerhans cell histiocytosis following acute lymphoblastic leukemia. *Br J Haematol*. 2016, 175, 169-72.
15. Kato M, Yamashita T, Suzuki R, Matsumoto K, Nishimori H, Takahashi S, Iwato K, Nakaseko C, Kondo T, Imada K, Kimura F, Ichinohe T, Hashii Y, Kato K, Atsuta Y, Taniguchi S, Fukuda T. Donor cell-derived hematologic malignancy: a survey by the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. *Leukemia*. 2016, 30, 1742-1745.
16. Imamura T, Kiyokawa N, Kato M, Imai C, Okamoto Y, Yano M, Ohki K, Yamashita Y, Kodama Y, Saito A, Mori M, Ishimaru S, Deguchi T, Hashii Y, Shimomura Y, Hori T, Kato K, Goto H, Ogawa C, Koh K, Taki T, Manabe A, Sato A, Kikuta A, Adachi S, Horibe K, Ohara A, Watanabe A, Kawano Y, Ishii E, Shimada H. Characterization of pediatric Philadelphia-negative B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia with kinase fusions in Japan. *Blood Cancer J*. 2016, 6, e419
17. Schmiegelow K, Attarbaschi A, Baruchel A, Barzilai S, Escherich G, Frandsen T, Halsey C, Hough R, Kato M, Liang DC, Mikkelsen TS, Mörnicke A, Piette C, Putti C, Raetz E, Jeha S, Silverman L, Skinner R, Tuckuviene R, Sluis I, Zapotocka E. Consensus definitions of severe toxicities during childhood acute lymphoblastic leukaemia therapy. *Lancet Oncology*. 2016, 17, e231-6
18. Moriyama T, Nishii R, Perez-Andreu V, Yang W, Klussmann FA, Zhao X, Lin TN, Hoshitsuki K, Nersting J, Kihira K, Hofmann U, Komada Y, Kato M, McCorkle R, Li L, Koh K, Najera CR, Kham S, Isobe T, Chen Z, Chiew E, Bhojwani D, Jeffries C, Lu Y, Schwab M, Inaba H, Pui CH, Relling MV, Manabe A, Hori H, Schmiegelow K, Yeoh AE, Evans WE, Yang JJ. NUDT15 Polymorphisms Alter Thiopurine Metabolism and Hematopoietic Toxicity. *Nat Genet*. 2016, 48, 367-373
19. Aoki T, Koh K, Kawano Y, Mori M, Arakawa Y, Kato M, Hanada R. Safety of Live Attenuated High-titer Varicella-zoster Virus Vaccine in Pediatric Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation Recipients. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016, 22, 771-775
20. Kodama Y, Manabe A, Kawasaki H, Kato I, Kato K, Sato A, Matsumoto K, Kato M, Hiramatsu H, Sano H, Kaneko T, Oda M, Sait AM, Adachi S, Horibe K, Mizutani S, Ishii E, Shimada H. Salvage therapy for children with relapsed or refractory Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* [in press]
21. Oshima K, Khiabani H, da Silva-Almeida AC, Tzoneva G, Abate F, Ambesi-Impiombato A, Sanchez-Martin M, Carpenter Z, Penson A, Perez-Garcia A, Eckert C, Nicolas C, Balbin M, Sulis ML, Kato M, Koh K, Paganin M, Basso G, Gastier-Foster JM, Devidas M, Loh ML, Kirschner-Schwabe R, Palomero T, Rabadan R, Ferrando AA. Mutational landscape, clonal evolution patterns and role of RAS mutations in relapsed acute lymphoblastic leukemia *Proc Natl Acad Sci*. 2016, 113, 11306-11311
22. 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 Nov 12[Epub ahead of print]
23. Yamada Y, Osumi T, Imadome K, Takahashi E, Ohye T, Yoshikawa T, Tomizawa D, Kato M, Matsumoto K. Transmission of chromosomally integrated human herpesvirus 6 via cord blood transplantation. Transpl Infect Dis. 2017, 19, e12636.
  24. 滝田順子：小児白血病のゲノム・エピゲノム異常と臨床応用. 臨床血液. 2016, 57, 2294-2300
  25. 滝田順子：骨髄増殖性腫瘍のマネジメントと最近の展開】 若年性骨髄単球性白血病の病態と遺伝子異常. 血液内科. 2016, 73, 340-344
  26. 滝田順子：【ガイドラインと最新文献による小児科学レビュー2016-'17】 疾患編 血液、腫瘍 固形腫瘍. 小児科学レビュー. 2016, 17, 375-382
  27. 片山菜穂子, 加藤元博, 渡邊健太郎, 樋渡光輝, 張田豊, 滝田順子, 岡明：小児血液・腫瘍患者のカテーテルへの colonization に対する抗生剤ロック療法. 日本小児血液・がん学会雑誌. 2016, 52, 409-413
  28. 竹原広基, 関口昌央, 加藤元博, 塩澤亮輔, 林泰祐, 清水信隆, 渡邊健太郎, 樋渡光輝, 滝田順子, 岡明：慢性心不全を合併した Down 症候群患児に発症した急性巨核芽球性白血病. 日本小児科学会雑誌. 120, 752-755
  29. 長澤武, 渡邊健太郎, 加藤元博, 関口昌央, 樋渡光輝, 岡明, 滝田順子：ALK 増幅難治性神経芽腫における Crizotinib の使用経験. 日本小児血液・がん学会雑誌. 2016, 53, 8-12
  30. 関口昌央, 荒川ゆうき, 大隅朋生, 磯部清孝, 滝田順子, 花田良二, 富澤大輔, 松本公一, 岡明, 康勝好, 加藤元博：中心静脈カテーテルからの逆流採血方法の差異とタクロリムス血中濃度測定の誤差に関する検討. 日本造血細胞移植学会誌. 2016, 5, 87-92

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Major Symposium, Characteristics of ALK-related pediatric cancers, 口頭, Takita J, AACR2016, New Orleans, U.S.A., 2016/4/18, 国外.
2. 小児固形腫瘍の病態解明を目指した統合的ゲノム・エピゲノム解析, 口頭, 滝田順子, 第12回北関東小児がんセミナー, 群馬, 2016/5/ 21, 国内.
3. 分子生物学の進歩：神経芽腫, 口頭, 滝田順子, TCCSG夏季例会, 東京, 2016/7/ 23, 国内.
4. 小児固形腫瘍の分子病態の解明, 口頭, 滝田順子, 第22回北愛媛小児血液・悪性腫瘍研究会, 愛媛, 2016/6/ 17, 国内.
5. Genetic and epigenetic alterations in childhood leukemia, 口頭, Takita J, The 5th JCA-AACR Special Joint Conference Meet the Expert Evening Thursday, Chiba, 2016/7/14, 国内.
6. Integrated Genetic Analysis of Pediatric T-cell Acute Lymphoblastic Leukemia, 口頭, Takita J, The 5th JCA-AACR Special Joint Conference, Chiba, 2016/7/15, 国内.
7. 小児固形腫瘍のゲノム・エピゲノム異常, 口頭, 滝田順子, 臨床遺伝子学セミナー, 東京, 2016/8/21, 国内.

8. 小児固形腫瘍の治療と分子病態の解明, 口頭, 滝田順子, 2016年小児血液・がんセミナー in 関西, 大阪, 2016/9/25, 国内.
9. Genetic and epigenetic alterations of pediatric leukemia and application. 口頭, Takita J, 日本血液学会, 横浜, 2016/10/15, 国内.
10. Genetic and epigenetic alterations of pediatric leukemia, 口頭, Takita J, Pediatric Hematology Forum 2016, Nagoya, 2016/11/19, 国内.
11. ALK 関連小児固形腫瘍の遺伝学的特性, 口頭, 滝田順子, 第一回日本肉腫学会・日本臨床肉腫学会合同年次集会, 京都, 2016/12/ 2, 国内.
12. Duration of maintenance therapy: long-term outcome of TCCSG L92-13, 口頭, 加藤元博, 康勝好, 真部淳, I-BFM 国際会議, Athene, Greece, 2016/4/23, 国外
13. 血病を合併したマフッチ症候群におけるエクソーム解析, 口頭, 関正史, 吉田健一, 加藤元博, 秋山正晴, 百名伸之, 真部淳, 小川誠司, 滝田順子, 岡明, 第119回日本小児科学会学術集会, 札幌, 2016/5/13, 国内.
14. Down-ALLと non Down-All における遺伝子背景の相違, 口頭, 瓜生久美子, 吉田健一, 関正史, 樋渡光輝, 康勝好, 後藤裕明, 小川誠司, 宮野悟, 滝田順子, 岡明, 第119回日本小児科学会学術集会, 札幌, 2016/5/13, 国内.
15. 中枢神経浸潤を伴うALCLに対し大量MTX療法と髄注を強化した化学療法を行った2歳男児例, ポスター, 関口昌央, 樋渡光輝, 半谷まゆみ, 久保田泰央, 滝田順子, 岡明, 第119回日本小児科学会学術集会, 札幌, 2016/5/14, 国内.
16. 神経芽腫におけるATMとその関連遺伝子の解析, 口頭, 吉田美沙, 瓜生久美子, 関正史, 星野諭子, 樋渡光輝, 吉田健一, 小川誠司, 林泰秀, 滝田順子, 岡明, 第119回日本小児科学会学術集会, 札幌, 2016/5/13, 国内.
17. Genetic characteristics of 494 neuroblastomas using genome-wide analysis combined with immunohistochemistry, ポスター, Uryu K, Nishimura R, Yoshida K, Kataoka K, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Seki M, Hoshino N, Hiwatari M, Oka A, Hayashi Y, Nakazawa A, Takimoto T, Tajiri T, Nakagawara A, Miyano S, Ogawa S, Takita J, ANR, Cairns, 2016/6/20, 国外.
18. Identification of novel pathways and molecules able to down regulate oncogenes expression by in vitro drug screening approaches in neuroblastoma cells, ポスター, Hiwatari M, Seki M, Oka A, Takita J, ANR, Cairns, 2016/6/21, 国外.
19. DNA methylation analysis in acute lymphoblastic leukemia of Down syndrome, ポスター, Kubota Y, Uryu K, Kawai T, Ito T, Hanada I, Toki T, Seki M, Yoshida K, Sato Y, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Miyano S, Oka A, Hayashi Y, Ogawa S, Terui K, Sato A, Hata K, Ito E, Takita J, The 35th Sapporo International Cancer Symposium, 2016/6/24, 国内.
20. 統合的ゲノム解析による小児T細胞性急性リンパ性白血病における新規標的の同定, 口頭, 滝田順子, 第75回日本癌学会学術総会, 2016/10/8, 国内.
21. Genetic characteristic of 500 neuroblastomas using genomewide combined with immunohistochemistry, 口頭, Uryu K, Yoshida K, Kataoka K, Seki M, Hiwatari M, Hayashi Y, Nakazawa A, Takimoto T, Tajiri T, Nakagawara A, Miyano S, Ogawa S, Takita J, 第75回日本癌学会学術総会, 横浜, 2016/10/ 6, 国内.

22. Mutation analysis of NOTCH1 and FBXW7 in pediatric T cell acute lymphoblastic leukemia (T-ALL), 口頭, Kimura S, Seki M, Yoshida K, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Akiyama M, Koh K, Miyano S, Imamura T, Ogawa S, Takita J, 第75回日本癌学会学術総会, 横浜, 2016/10/7, 国内.
23. 小児胚細胞腫瘍の遺伝子発現プロファイルに基づくクラスタリン, ポスター, 久保田泰央, 関正史, 吉田健一, 佐藤悠佑, 白石友一, 千葉健一, 田中洋子, 田中祐吉, 宮野悟, 岡明, 林泰秀, 小川誠司, 滝田順子, 第75回日本癌学会学術総会, 横浜, 2016/10/7, 国内.
24. 小児T-ALLにおけるSPI1高発現を呈する新規高悪性度群の同定, ポスター, 関正史, 吉田健一, 木村俊介, 白石友一, 今村俊彦, 堀部敬三, 清河信敬, 小原明, 眞田昌, 間野博行, 宮野悟, 小川誠司, 滝田順子, 第75回日本癌学会学術総会, 第75回日本癌学会学術総会, 横浜, 2016/10/7, 国内.
25. Clustering analysis on gene expression data of pediatric hepatoblastoma, 口頭, Sekiguchi M, Seki M, Hoshino N, Yoshida K, Shiraishi Y, Yoshida M, Souzaki R, Tanaka Y, Taguchi T, Miyano S, Hayashi Y, Ogawa S, Takita J, 第75回日本癌学会学術総会, 横浜, 2016/10/8, 国内.
26. Identifications of novel recurrent SP11 fusions in highly aggressive phenotype of pediatric T-ALL, 口頭, Seki M, Yoshida K, Kimura S, Ueno H, Shiraishi Y, Takagi M, Iwama A, Kataoka K, Shiozawa Y, Kato M, Moritake H, Koh K, Hanada R, Hashii Y, Deguchi T, Kobayashi R, Sato A, Imamura T, Horibe K, Ohki K, Kiyokawa N, Manabe A, Ohara A, Sanada M, Mano H, Oka A, Miyano S, Hayashi Y, Ogawa S, Takita J, 第78回日本血液学会学術集会, 横浜, 2016/10/13, 国内.
27. Donor cell-derived hematologic malignancy, 口頭, 加藤元博, 第78回日本血液学会学術総会, 2016/10/14, 国内.
28. 日本人小児 ALL/LBL 患者の生殖細胞系列における NUDT15 遺伝子多型の頻度, ポスター, 大隅朋生, 加藤元博, 他, 第78回日本血液学会学術総会, 2016/10/15, 国内.
29. Prognostic Impact of Pathological Classification and Fusion Gene Status in Paediatric Rhabdomyosarcoma from The Japan Rhabdomyosarcoma Study Group (JRSG), ポスター, Okita H, Hojo H, Nakazawa A, Hata J, Ishida T, Oda Y, Hamazaki M, Fujimoto J, Kiyokawa N, Takimoto T, Teramukai S, Miyachi M, Tsuchiya K, Hara J, Kuroda T, Morikawa Y, Hosoi H. The 48th Congress of the International Society of Paediatric Oncology, Dublin, Ireland, 2016/10/19-22, 国外.
30. Characteristics of The Anaplastic Histology Wilms' Tumors Registered to The Japan Wilms' Tumour Study Group., ポスター, Oue T, Koshinaga T, Takimoto T, Okita H, Nozaki M, Tanaka Y, Haruta M, Kaneko Y, Fukuzawa M. The 48th Congress of the International Society of Paediatric Oncology, Dublin, Ireland, 2016/10/19-22, 国外.
31. TAL1 abnormalities in childhood T-Cell acute lymphoblastic leukemia, ポスター, Seki M, Yoshida K, Kimura S, Isobe T, Shiraishi Y, Kato M, Koh K, Hanada R, Deguchi T, Imamura T, Horibe K, Kiyokawa N, Manabe A, Ohara A, Sanada M, Mano H, Hayashi Y, Miyano S, Oka A, Ogawa S, Takita J, The 48th Annual Congress of the International Society of Paediatric Oncology, Dublin, Ireland, 2016/10/19-22, 国外.
32. Preclinical Drug Testing of Multikinase Inhibitors in Metastatic Hepatoblastoma by Collagen-Gel Droplet Embedded Culture Drug Sensitivity Test, ポスター, Goto H, Keino D, Sugiyama M, Miyagawa N, Yokosuka T, Hamanoue S, Iwasaki F, Shiomi M, Miyashita M, Goto S, Kitagawa N,

- Tanaka Y, Sekiguchi H, Miyagi Y, The 48th Annual Congress of the International Society of Paediatric Oncology, Dublin, Ireland, 2016/10/19-22, 国外
33. Genome-wide multi-omic analysis of pediatric pancreatoblastom, 口頭, Isobe T, Seki M, Yoshida K, Iguchi A, Hama A, Taguchi T, Tanaka Y, Akiyama M, Fujimura J, Inoue A, Ito T, Deguchi T, Kato M, Kiyotani C, Yagyu S, Iehara T, Hosoi H, Miyano S, Ogawa S, Takita J, The 48th Annual Congress of the International Society of Paediatric Oncology, Dublin, Ireland, 2016/10/21, 国外.
  34. Gene expression-based classification of paediatric germ cell tumors. 口頭, Kubota Y, Seki M, Isobe T, Yoshida K, Sat Y, Kataoka K, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Hiwatari M, Miyano S, Hayashi Y, Oka A, Ogawa S, Takita J, The 48th Annual Congress of the International Society of Paediatric Oncology, Dublin, Ireland, 2016/10/21, 国外.
  35. TAL1 super enhancer aberration and STIL-TAL1 fusion in pediatric T cell acute lymphoblastic leukemia (T-ALL), ポスター, Kimura S, Seki M, Yoshida K, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Suzuki H, Kataoka K, Kato M, Koh K, Hanada R, Imamura T, Kiyokawa N, Hashii Y, Ohara A, Deguchi T, Horibe K, Hayashi Y, Miyano S, Ogawa S, Takita J, Asian Society for Pediatric Research, Bangkok, 2016/11/10, 国外.
  36. A case of 14q terminal deletion syndrome with pleuropulmonary blastoma, ポスター, Kubota Y, Seki M, Yoshida K, Sato Y, Oka A, Ogawa S, Takita J, Asian Society for Pediatric Research 2016, Bangkok, 2016/11/10, 国外.
  37. Integrated Genetic and Epigenetic Analysis of Hepatoblastoma, ポスター, Sekiguchi M, Seki M, Isobe M, Hoshino N, Yoshida K, Shiraishi Y, Kawai T, Yoshida M, Chiba K, Tanaka H, Sozaki R, Hata K, Tanaka Y, Taguchi T, Miyano S, Hayashi Y, Ogawa S, Takita J, Asian Society for Pediatric Research 2016, Bangkok, 2016/11/10, 国外.
  38. Gene Expression Profiles and Methylation Analysis in Down Syndrome Related Acute Lymphoblastic Leukemia, ポスター, Kubota Y, Uryu K, Kawai T, Ito T, Hanada I, Toki T, Seki M, Yoshida K, kataoka K, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Miyano S, Oka A, Yasuhide Hayashi Y, Ogawa S, Terui K, Sato A, Hata K, Ito E, Takita J, 58<sup>th</sup> ASH Annual Meeting & Exposition, San Diego, U.S.A., 2016/12/5, 国外.
  39. Genome-Wide Mutational Landscape of Infant Acute Lymphoblastic Leukemi, 口頭, Isobe T, Yoshida K, Kobayashi C, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Fukuda S, Yamamoto S, Tatsuno K, Aoki Y, Miyamura T, Tsutsumi S, Kiyokawa N, Ishihara T, Tomizawa D, Ishii E, Miyano S, Ogawa S, Aburatani H, Mizutani S, Takita J, Takagi M, 58<sup>th</sup> ASH Annual Meeting & Exposition, San Diego, U.S.A., 2016/12/5, 国外.
  40. Identifications of Highly Aggressive Phenotype with SP11 Overexpression in Pediatric T Cell Acute Lymphoblastic Leukemia/Lymphoma, 口頭, Seki M, Kimura S, Yoshida K, Isobe T, Ueno H, Suzuki H, Shiozawa Y, Kataoka K, Fujii Y, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Takagi M, Iwama A, Oki K, Kato M, Koh K, Hanada R, Moritake H, Kobayashi R, MD, Deguchi T, Hashii Y, Imamura T, Sato A, Horibe K, Kiyokawa N, Manabe A, Ohara A, Sanada M, Hayashi Y, Mano H, Miyano S, Oka A, Ogawa S, Takita J, 58<sup>th</sup> ASH Annual Meeting & Exposition, San Diego, U.S.A., 2016/12/5, 国外.

41. TAL1 Super Enhancer Aberration and Stil-TAL1 Fusion in Pediatric T Cell Acute Lymphoblastic Leukemia, ポスター, Kimura S, Seki M, Yoshida K, Ueno H, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Suzuki H, Kataoka K, Ohki K, Kato M, Koh K, Hanada R, Kiyokawa N, Kobayashi M, Manabe A, Ohara A, MD, Hayashi Y, Miyano S, Ogawa S, Takita J, 58<sup>th</sup> ASH Annual Meeting & Exposition, San Diego, U.S.A., 2016/12/3, 国外.
42. Identifications of fatal SPI1 fusions and highly aggressive phenotype with SPI1 overexpression in pediatric T cell acute lymphoblastic leukemia/lymphoma, 口頭, Kato M, 58<sup>th</sup> Annual meeting of the American Society of Hematology, San Diego, U.S.A., 2016/12/5, 国外.
43. Recurrent Ewing's sarcoma complicated with subsequent thyroid cancer in an autistic male patient: a case report, 口頭, Sekiguchi M, Seki M, Watanabe K, Hiwatari M, Nagayama K, Niwa T, Kawano H, Oka A, Takita J, 日本肉腫学会/日本臨床肉腫学会合同シンポジウム, 京都, 2016/12/1, 国内.
44. 小児固形腫瘍における治療標的の探索, 口頭, 滝田順子, 第 58 回日本小児血液・がん学会学術集会, 東京, 2016/12/15, 国内.
45. Identifications of fatal SPI1 fusions and highly aggressive phenotype with SPI1 overexpression in pediatric T cell acute lymphoblastic leukemia/lymphoma, 口頭, Seki M, Kimura S, Yoshida K, Isobe T, Ueno H, Shiozawa Y, Shiraishi Y, Chiba K, Takagi M, Iwama A, Ohki K, Kato M, Koh K, Hanada R, Moritake H, Kobayashi R, Deguchi T, Hashii Y, Imamura T, Sato A, Horibe K, Kiyokawa N, Manabe A, Ohara A, Sanada M, Hayashi Y, Miyano S, Oka A, Ogawa S, Takita J, 第 58 回日本小児血液・がん学会学術集会, 東京, 2016/12/16, 国内.
46. Integrative genome-wide analysis of pancreatoblastoma, 口頭, Isobe T, Seki M, Yoshida K, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Sato Y, Kataoka K, Suzuki H, Shimamura T, Kawai T, Kato M, Iguchi A, Hama A, Taguchi T, Akiyama M, Fujimura J, Inoue A, Ito T, Deguchi T, Kiyotani C, Yagyu S, Iehara T, Hosoi H, Oka A, Tanaka Y, Hata K, Miyano S, Ogawa S, Takita J, 第 58 回日本小児血液・がん学会学術集会, 東京, 2016/12/16, 国内.
47. 再発神経芽腫において獲得された片親性ダイソミーによる ALK 遺伝子のホモ変異, 口頭, 木村俊介, 長谷川大輔, 代田惇朗, 関正史, 吉本優理, 平林真介, 細谷要介, 滝田順子, 真部淳, 第 58 回日本小児血液・がん学会学術集会, 東京, 2016/12/15, 国内.
48. ダウン症候群児における急性リンパ性白血病のメチル化解析, 口頭, 久保田泰央, 瓜生久美子, 河合智子, 伊東竜也, 花田勇, 土岐力, 関正史, 吉田健一, 佐藤悠佑, 白石友一, 千葉健一, 田中洋子, 宮野悟, 岡明, 林泰秀, 小川誠司, 照井君典, 佐藤篤, 秦健一郎, 伊藤悦朗, 滝田順子, 第 58 回日本小児血液・がん学会学術集会, 2016/12/15, 国内.
49. 小児 T 細胞性リンパ性白血病における TAL1 スーパーエンハンサー変異と STIL-TAL1 融合遺伝子の臨床的特徴, 口頭, 木村俊介, 関正史, 吉田健一, 上野浩生, 白石友一, 千葉健一, 田中洋子, 鈴木啓道, 片岡圭亮, 大木健太郎, 加藤元博, 康勝好, 花田良二, 清河信敬, 小林正夫, 真部淳, 小原明, 林泰秀, 宮野悟, 小川誠司, 滝田順子, 第 58 回日本小児血液・がん学会学術集会, 東京, 2016/12/15, 国内.
50. 小児がんに対する新規分子標的療法の開発, 口頭, 樋渡光輝, 関正史, 滝田順子, 第 58 回日本小児血液・がん学会学術集会, 東京, 2016/12/15, 国内.
51. 肝芽腫のゲノム・エピゲノム解析, 口頭, 関口昌央, 関正史, 磯部知弥, 星野論子, 吉田健一, 白石友一, 河合智子, 吉田美沙, 千葉健一, 田中洋子, 宗崎良太, 秦健一郎, 田中祐吉,

田口智章, 宮野悟, 林泰秀, 小川誠司, 滝田順子, 第 58 回日本小児血液・がん学会学術集会, 東京, 2016/12/16, 国内.

52. 小児胚細胞腫瘍における遺伝子発現に基づく分類, 口頭, 久保田泰央, 関正史, 塩澤亮輔, 吉田健一, 佐藤悠佑, 白石友一, 千葉健一, 田中洋子, 樋渡光輝, 宮野悟, 岡明, 林泰秀, 田中祐吉, 小川誠司, 滝田順子, 第 58 回日本小児血液・がん学会学術集会, 東京, 2016/12/17, 国内.

53. FISH 法にて検出できない NUP214-ABL1 の構造解析, ポスター, 辻本信一, 加藤元博, 他, 第 58 回日本小児血液・がん学会学術集会, 東京, 2016/12/16, 国内.

54. CD-DST 法を用いた小児固形がん組織における薬剤感受性の検討, ポスター, 後藤裕明, 中村航, 慶野大, 杉山正伸, 横須賀とも子, 浜之上聡, 岩崎史記, 後藤晶子, 塩味正栄, 宮下倫江, 北河徳彦, 田中祐吉, 第 58 回日本小児血液・がん学会学術集会, 2016/12/15-17, 国内.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

なし

(4) 特許出願

なし