

平 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) 革新的がん医療実用化研究事業
(英語) Practical Research for Innovative Cancer Control
- 研究開発課題名： (日本語) 小児白血病におけるバイオマーカーによる早期診断技術の確立と実用化に関する研究
(英語) Establishment and practical application of early detection technology by biomarkers in pediatric leukemia
- 研究開発担当者 (日本語) 独立行政法人国立病院機構名古屋医療センター 臨床研究センター
部長 真田 昌
- 所属 役職 氏名： (英語) Department of Advanced Diagnosis, Clinical Research Center, Nagoya Medical Center, National Hospital Organization, Director, Masashi Sanada
- 実施期間： 平成28年4月1日 ～ 平成29年3月31日
- 分担研究 (日本語) 難治性白血病におけるバイオマーカーの同定と実用化
開発課題名： (英語) Identification and clinical application of biomarkers for pediatric refractory leukemia
- 研究開発担当者 (日本語) 独立行政法人国立病院機構名古屋医療センター 臨床研究センター
部長 真田 昌
- 所属 役職 氏名： (英語) Department of Advanced Diagnosis, Clinical Research Center, Nagoya Medical Center, National Hospital Organization, Director, Masashi Sanada
- 分担研究 (日本語) 小児リンパ性腫瘍の分子発現に基づく予後層別化法の開発
開発課題名： (英語) Development of the convalescence stratification method based on the molecular onset of childhood lymphoid malignancies

- 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研究所 小児血液・腫瘍研究部 部長 清河信敬
- 所属 役職 氏名 : (英 語) Nobutaka Kiyokawa, Head, Department of Pediatric Hematology and Oncology Research, National Research Institute for Child Health and Development
- 分担研究 (日本語) 小児 ALL における網羅的遺伝子解析研究による新規予後不良因子の同定と治療開始早期の層別化の検討
- 開発課題名 : (英 語) Identification of novel prognostic marker in pediatric acute lymphoblastic leukemia using comprehensive genomic analysis in early phase of treatment
- 研究開発分担者 (日本語) 京都府立大学法人京都府立医科大学大学院医学研究科 小児発達医学 今村俊彦
- 所属 役職 氏名 : (英 語) Toshihiko Imamura, Lecturer, Department of Pediatrics, Kyoto Prefectural University of Medicine, Graduate School of Medical Science
- 分担研究 (日本語) 欠失型および複雑型染色体異常の評価法および診断法の開発
- 開発課題名 : (英 語) Establishment of the diagnostic tool for genomic abnormalities in leukemia cases with complex chromosome abnormalities or chromosome deletions
- 研究開発分担者 (日本語) 京都府立医科大学 講師 滝 智彦
- 所属 役職 氏名 : (英 語) Kyoto Prefectural University of Medicine, Assistant Professor, Tomohiko Taki
- 分担研究 (日本語) 白血病のキャンサーパネルの確立
- 開発課題名 : (英 語) Establishment of cancer panel for pediatric leukemia
- 研究開発分担者 (日本語) 嶋田 明 岡山大学病院 小児血液腫瘍科 准教授
- 所属 役職 氏名 : (英 語) Akira Shimada, Associate Professor, Department of Pediatric Hematology/Oncology, Okayama University Hospital
- 分担研究 (日本語) 次世代シーケンサーを用いた超高感度微小残存白血病の検出
- 開発課題名 : (英 語) Detection of micro residual disease using high-throughput sequencer

研究開発分担者 (日本語) 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, Children's Cancer Center, National Center for Child Health and Development

分担研究 (日本語) MicroRNA を標的とした MRD 測定系の開発と白血病制御に関する基盤技術の開発に関する研究
開発課題名 : (英語) Development of microRNA targeted MRD detection and microRNA associated leukemic cell controlling system

研究開発分担者 (日本語) 平松 英文 国立大学法人京都大学 大学院医学研究科 発達小児科学
所属 役職 氏名 : (英語) Graduate School of Medicine, Kyoto University, Lecturer, Hidefumi Hiramatsu

分担研究 (日本語) 小児 AML における RNA シーケンスによるリスク層別化技術の精度向上
開発課題名 : (英語) Improvement of risk stratification by RNA sequencing in pediatric AML

研究開発分担者 (日本語) 群馬大学小児科 助教 柴 徳生
所属 役職 氏名 : (英語) Department of Pediatrics, Assistant professor, Norio Shiba

分担研究 (日本語) RNA シーケンスを用いた小児 ALL における融合遺伝子スクリーニング
開発課題名 : (英語) Fusion gene detection using RNA-sequencing in pediatric acute lymphoblastic leukemia

研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人京都大学 大学院医学研究科 腫瘍生物学 特定助教 片岡圭亮
所属 役職 氏名 : (英語) Project Assistant Professor in Department of Pathology and Tumor biology, Graduate School of Medicine, Kyoto University. Keisuke Kataoka

II. 成果の概要（総括研究報告）

日本小児白血病リンパ腫研究グループ **JPLSG** および傘下のグループに属する臨床検体と臨床情報データベースを活用し、最新の研究成果をもとに協調をして、次世代のバイオマーカーを用いた早期診断技術の確立に取り組む。すなわち、既に有用性が確立されている、もしくは強く期待されるバイオマーカーにおける新たな遺伝子解析技術の応用を含む実用化へ向けた検討を推し進めるとともに、網羅的な遺伝子解析手法を用いた、既存のマーカーでは層別化不能な症例における新規バイオマーカーの探索と再発危険群を早期に捕捉可能な診断技術の確立を目指した。

経時的に検体保存されていた再発急性リンパ性白血病（**ALL**）症例に対する全エクソンシーケンスならびに **deep sequencing** を行い、再発関連遺伝子異常の同定、再発に至るクローンの変化・推移を明らかとし、再発後の予後が不良である早期再発例においては、初診時の段階で治療抵抗性を獲得している可能性が考えられた。そこで、**JPLSG** 傘下の **JACLS**（日本小児白血病研究会）の多施設共同治療開発試験である **ALL02** 研究の登録症例 525 例の初発時保存検体を用いて、**target capture sequencing** を行い、臨床データとの関連を解析した結果、**TP53, IKZF1, KMT2D** の遺伝子変異ならびに欠失例は再発率が高く、予後不良であることを明らかとした。標準的なリスク予測モデルである **NCI-risk** とは独立した予後因子であり、**NCI-risk** と 3 遺伝子異常の有無を組み合わせるにより、正確な予後予測が可能であることを示した（真田）。29 遺伝子の発現プロファイルにより、既知の遺伝子異常を認めない **ALL** 症例の中から難治性の **Ph1/Ph-like ALL** を鑑別可能であることを明らかとした（清河）。**ABL1, PDGFRB, JAK2** の **FISH** 解析系を確立し、**ABL1, PDGFRB** の **FISH** については、全国レベルでのスクリーニングが稼働し、遺伝子再構成陽性症例が同定されている。さらには **LNK** の発現量が **BCP-ALL** の予後と治療反応性予測に有用であることを示した（今村）。**AML-05** 登録症例 49 例と **AML-D05** 登録症例 18 例のゲノムアレイデータの解析から、複雑核型の中に含まれる染色体診断上の **5q** が必ずしもゲノムレベルでの **5q** の欠失を反映していないことが確認された（滝）。小児白血病の早期予後診断を目指して、小児白血病関連候補遺伝子 163 種類からなる白血病パネルの開発を行った。**ALL** 約 50 例 **AML** 約 30 例について、初発期検体、寛解期検体、（再発例は再発期検体も）を本方法で解析したところ、0-5 個/症例の体細胞変異と **KRAS** などの **germline variant** が見つかった（嶋田）。短期維持療法を受けた **ALL** 症例について、**target intron capture** にてゲノムプロファイルを確認した結果から、維持療法が長期に必要な群と短縮可能な群を層別化することが可能であった（Kato M et al. *Leukemia* 2017）。残存病変の推移を経時的に採取された試料を用いて、**IG/TCR** を標的とした **PCR-MRD** と点突然変異を標的とした **ddPCR** とで比較したところ、再発前の検体で、**PCR-MRD** は検出できていない残存病変を **ddPCR** では検出可能であった。**ddPCR** による **MRD** 検出は、**PCR-MRD** よりも広い対象に適用可能であり、かつ同等以上の感度と、より優れた定量性を持っている検出系であると考えられた（加藤）。血中 **microRNA** 測定の臨床応用の検討により、**AML1-ETO** 陽性の **AML** では末梢血において高発現している **microRNA** のプロフィールが類似しており、共通して初診時に高値を認めたマイクロ RNA が寛解導入療法後に著明に減少し、再発をきたした症例では再度上昇がみられたことから、少なくとも複数のマイクロ RNA が病状を反映しうることを示唆された（平松）。小児 **AML150** 例において、トランスクリプトーム解析（**RNA** シークエンス）を施行し、**PRDM1-SKI** 等の新規遺伝子再構成（染色体転座）の候補を同定した（柴）。今年度は、特に、**RUNX1-ETV6** や **BCR-ABL1, TCF3-PBX1, MLL** 関連転座など既知の融合遺伝子を事前にスクリーニングし、それらが認められない症例を選択して行い、複数の **IgH-DUX4** や **BCL9-MEF2D** などの融合遺伝子を持つ症例を同定した。中でも、**BCL9-MEF2D** 融合遺伝子を持つ症例は予後不良であった（片岡）。

In this project, we attempted to establish early detection technology for pediatric leukemia using next-generation biomarkers by genetic studies of clinical specimens and clinical information databases belonging to the JCCG/JPLSG and its affiliated group. We promoted the study of the practical application using new genome analysis technologies in biomarkers that have already been or are expected to be useful, and also developed novel biomarkers in cases where stratification is impossible and established diagnostic technology capable of detecting the recurrence risk group at an early stage.

Sanada, et al. performed targeted-capture sequencing of known or putative 142 driver genes for B-ALL in a total of 525 pediatric patients, who were enrolled in the Japan Association of Childhood Leukemia Study (JACLS) ALL-02 protocol. In a multivariable Cox regression model, the presence of mutations or focal deletions in three genes retained independent prognostic significance: *TP53*, *KMT2D*, and *IKZF1*. Combining alterations in these three genes with the National Cancer Institute (NCI) criteria, the prediction of prognosis was improved. According to the expression profile of 29 genes, Kiyokawa, et al. revealed that it is possible to distinguish Ph1/Ph1-like ALL from ALL cases without recurrent genetic abnormality. Imamura, et al. established the FISH analysis system for detection of fusions with *ABL1*, *PDGFRB*, and *JAK2*, and nationwide screening services for *ABL1* and *PDGFRB* fusions has been started. Furthermore, the expression level of *LYK* was shown to be useful biomarkers predicting prognosis and treatment response in patients with B-ALL. Taki, et al. performed genome array analysis for patients registered AML-05 or AML-D05 studies, and showed that loss of 5q in complex karyotype by cytogenetic analysis did not always reflect 5q deletions at the genome level. Shimada, et al. developed a diagnostic gene panel for pediatric leukemia containing 163 candidate genes, for predicting prognosis. They analyzed 50 cases with ALL and 30 cases with AML and identified 0-5 somatic mutations per case and several germline variants such as *KRAS* mutation. Kato, et al. showed target intron capture based fusion detection is a useful method for stratification the group requiring long-term maintenance and shortening maintenance from the study for short-term maintenance therapy for pediatric B-ALL (Leukemia 2017). Furthermore, they studied the utilities of residual disease detection using ddPCR targeted for single nucleotide mutations and showed this method is more robust than standard PCR-MRD and its sensitivity and quantitative is same or higher than PCR-MRD. Hiramatsu, et al. examined the usefulness of blood microRNA measurement in leukemia cases, the microRNA profile was similar in AML cases with *AML1/ETO* and in highly expressed microRNA at initial diagnosis was remarkably reduced after induction therapy. In relapse cases expression level of some microRNA increased again, measuring microRNA could be useful for disease monitoring. Shiba, et al. performed transcriptome analysis for 150 cases with childhood AML and identified novel translocations such as *PRDM1-SKI*. Kataoka, et al. performed RNA sequencing for pediatric B-ALL without recurrent fusion genes and identified various translocations including *IGH/DUX4* and *BCL9/MEF2D*. They showed patients with *BCL9/MEF2D* fusion had a poor prognosis.

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 3 件、国際誌 25 件)

1. Shiba N, Yoshida K, Shiraiishi 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.
2. 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, 13;6:e419.
3. 今村俊彦. 小児急性リンパ性白血病の分子的理解と臨床応用. *血液フロンティア*. 2016, 26, 23-28.
4. 今村俊彦 Ph-like ALL 最新医学. 2016, 71, 2128-2133.
5. Sakamoto K, Tanaka S, Tomoyasu C, Tomii T, Yano M, Takagi T, Yasuhiko T, Uoshima N, Komatsu H, Imamura T. Development of acute lymphoblastic leukemia with *IgH-EPOR* in a patient with secondary erythrocytosis. *Int J Hematol*. 2016, 104, 741-743.
6. T Imamura, M Yano, D Asai, A Moriya-Saito, S-I Suenobu, D Hasegawa, T Deguchi, Y Hashii, H Kawasaki, H Hori, K Yumura-Yagi, J Hara, K Horibe and A Sato. IKZF1 deletion is enriched in pediatric B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia patients showing prednisolone resistance. *Leukemia*. 2016 30, 1801-3.
7. Ishida H., Kanamitsu K, Washio K, Muraoka M, Sakakibara K, Matsubara T, Kanzaki H, Shimada A. Relapsed infant MLL-rearranged acute lymphoblastic leukemia with additional genetic alterations. *Ped Blood Cancer*. 2016, 63, 2059-60.
8. Yamada A, Moritake H, Kinoshita M, Sawa D, Kamimura S, Iwamoto S, Yamashita Y, Inagaki J, Takahashi T, Shimada A, Obara M, Nunoi H. Relapsed AML patient with inv(16) harboring a low FLT3-ITD allelic burden and KIT mutations. *Pediatric Int*. 2016, 58, 905-8.
9. Takahashi H, Watanabe T, Kinoshita A, Yuza Y, Moritake H, Terui K, Iwamoto S, Nakayama H, Shimada A, Kudo K, Taki T, Yabe M, Matsushita H, Yamashita Y, Koike K, Ogawa A, Kosaka Y, Tomizawa D, Taga T, Saito AM, Horibe K, Nakahata T, Miyachi H, Tawa A, Adachi S. High event-free survival rate with minimum-dose-anthracycline treatment in childhood acute promyelocytic leukemia: A nationwide prospective study by the Japanese Pediatric Leukemia / Lymphoma Study Group (JPLSG). *Br J Haematol*. 2016, 174, 437-43.
10. Muraoka M, Okuma C, Kanamitsu K, Ishida H, Kanazawa Y, Washio K, Seki M, Kato M, Takita J, Sato Y, Ogawa S, Tsukahara H, Oda M, Shimada A. Adults with germline CBL mutation complicated with Juvenile Myelomonocytic Leukemia at infancy. *Journal of Human Genetics*. 2016, 61, 523-6.
11. Taga T, Watanabe T, Tomizawa D, Kudo K, Terui K, Moritake H, Kinoshita A, Iwamoto S, Nakayama H, Takahashi H, Shimada A, Taki T, Toki T, Ito E, Goto, H, Koh K, Saito A, Horibe K, Nakahata T, Tawa A, Adachi S. Preserved high probability of overall survival with significant reduction of chemotherapy for

- myeloid leukemia of Down syndrome: A nationwide prospective study in Japan. *Ped Blood Cancer*. 2016, 63, 248-45.
12. Hanada T, Kanamitsu K, Chayama K, Miyamura T, Kanazawa Y, Muraoka M, Washio K, Imada M, Kageyama M, Takeuchi A, Tamai K, Oda M, Shimada A. Long term survivor after congenital acute myeloid leukemia with t(8;16)(p11;p13). *Acta Medica Okayama*. 2016, 70, 31-5.
 13. 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, and Hayashi Y. High PRDM16 expression identifies a prognostic subgroup of pediatric acute 2 myeloid leukemia correlated to FLT3-ITD, MLL-PTD, and NUP98-NSD1: the 3 results of the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group AML-05 4 trial. *Br J Haematol*, 2016, 172, 581-91.
 14. 嶋田 明, 【小児疾患診療のための病態生理 3 改訂第 5 版】 血液・腫瘍性疾患 急性骨髄性白血病, 小児内科 2016 年, 48 巻増刊, 921-927.
 15. 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.
 16. 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, 11306-11.
 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. 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, 1742-5.
 19. Umeda K, Hiramatsu H, Kawaguchi K, Iwai A, Mikami M, Nodomi S, Saida S, Heike T, Ohomori K, Adachi S. Impact of pre-transplant minimal residual disease on the post-transplant outcome of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Transplant*. 2016, 20, 692-6.
 20. Ding LW, Sun QY, Tan KT, Chien W, Thippeswamy AM, Juh AYE, Kawamata N, Nagata Y, Xiao JF, Loh XY, Lin DC, Garg M, Lim SL, Liu LZ, Madan V, Jiang YY, Xu L, Sanada M, Fernández LT, Preethi H, Lill M, Kantarjian H, Kornblau SM, Miyano S, Ogawa S, Liang DC, Shih LY, Yang H, Koeffler HP. Mutational landscape of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Research*. 2017, 77, 390-400.
 21. 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 6-month maintenance chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia in children. *Leukemia*. 2017, 31, 580-584.
22. Sakamoto K, Imamura T, Kanayama T, Yano M, Asai D, Deguchi T, Hashii Y, Tanizawa A, Ohshima Y, Kiyokawa N, Horibe K, Sato A. Ph-like acute lymphoblastic leukemia with a novel PAX5-KIDINS220 fusion transcript. *Genes Chromosomes Cancer*. 2017, 56, 278-284.
23. Yoshida N, Sakaguchi H, Muramatsu H, Okuno Y, Song C, Dovat S, Shimada A, Ozeki M, Ohnishi H, Teramoto T, Fukao T, Kondo N, Takahashi Y, Matsumoto K, Kato K, and Kojima S. Germline IKAROS mutation associated with primary immunodeficiency that progressed to T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 2017, 31, 1221-3.
24. 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, and Hayashi Y. Prognostic impact of specific molecular profiles in pediatric acute megakaryoblastic leukemia in non-Down syndrome. *Gene Chromosome Cancer*. 2017, 56, 394-404.
25. Iwasaki Y, Nishiuchi R, Aoe M, Takahashi T, Watanabe H, Tokorotani C, Kikkawa K, Shimada A. Positive Minimal Residual Disease of FLT3-ITD positive before Hematopoietic Stem Cell Transplantation Resulted in Poor Prognosis of and Acute Myeloid leukemia. *Acta Medica Okayama*. 2017, 71, 79-83.
26. Hirabayashi S, Ohki K, Nakabayashi K, Ichikawa H, Momozawa Y, Okamura K, Yaguchi A, Terada K, Saito Y, Yoshimi A, Ogawa-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. TCF3-ZNF384 consist of a subgroup with a characteristic immunophenotype and clinical feature in childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*. 2017, 102, 118-29.
27. 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 Leukaemia Caused by Duplication of Oncogenic KRAS. *Ped Blood Cancer*. 2017, Feb 27 [Epub ahead of print]
28. 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, 382-393.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Clinical and biological landscape of driver mutations in pediatric acute lymphoblastic leukemia, ポスター, 上野浩生, 吉田健一, 山下友加, 塩澤裕介, 石田智美, 塚本裕之, 木部真由美, 白石友一, 田中洋子, 千葉健一, 出口隆生, 佐藤篤, 橋井佳子, 時政貞夫, 原純一, 小阪嘉之, 加藤剛二, 今村俊彦, 宮野悟, 小川誠司, 堀部敬三, 真田昌, 21st congress of European Hematology Association,

2016/6/9, 国外

2. Landscape of driver mutations and its clinical significance in pediatric acute lymphoblastic leukemia, 口頭, 上野浩生, 吉田健一, 山下友加, 塩澤裕介, 石田智美, 塚本裕之, 木部真由美, 白石友一, 田中洋子, 千葉健一, 出口隆生, 佐藤篤, 橋井佳子, 時政貞夫, 原純一, 小阪嘉之, 加藤剛二, 今村俊彦, 宮野悟, 小川誠司, 堀部敬三, 真田昌, 第 78 回日本血液学会学術集会, 2016/10/13, 国内
3. Prognostic relevance of integrated genetic profiling in pediatric acute lymphoblastic leukemia, ポスター, 上野浩生, 吉田健一, 山下友加, 塩澤裕介, 石田智美, 塚本裕之, 木部真由美, 白石友一, 田中洋子, 千葉健一, 出口隆生, 佐藤篤, 橋井佳子, 時政貞夫, 原純一, 小阪嘉之, 加藤剛二, 今村俊彦, 宮野悟, 小川誠司, 堀部敬三, 真田昌, 第 75 回日本癌学会学術総会, 2016/10/6, 国内
4. Landscape of Driver Mutations and Their Clinical Impacts in Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia, 口頭, 上野浩生, 吉田健一, 山下友加, 塩澤裕介, 石田智美, 塚本裕之, 木部真由美, 白石友一, 田中洋子, 千葉健一, 出口隆生, 佐藤篤, 橋井佳子, 時政貞夫, 原純一, 小阪嘉之, 加藤剛二, 今村俊彦, 宮野悟, 小川誠司, 堀部敬三, 真田昌, The 58th American Society of Hematology, 2016/12/5, 国外
5. Incidence and clinical relevance of MEF2D- and ZNF384-related fusion genes in childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia: TCCSG L0416/0616 study, 口頭, 大木健太郎, 平林真介, 加藤元博, 中林一彦, 秦健一郎, 梶原良介, 高橋浩之, 福島敬, 康勝好, 真部淳, 小原明, 清河信敬, 第 58 回日本小児血液・がん学会学術集会, 2016/12/15-17, 国内
6. Recurrent MEF2D fusions in pediatric B-precursor acute lymphoblastic leukemia, 口頭, Yuuya Saito, Kentaro Ohki, Shinsuke Hirabayashi, Akinori Yaguchi, Motohiro Kato, Kazuhiko Nakabayashi, Isao Komori, Masako Imai, Ryosuke Kajiwara, Miho Maeda, Tsuyoshi Morimoto, Manabu Sotomatsu, Shohei Yamamoto, Kenichiro Tata, Hiroyuki Takahashi, Takashi Fukushima, Katsuyoshi Koh, Atsushi Manabe, Akira Ohara, Nobutaka Kiyokawa, The 78th Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology, 2016/10/13-15, 国内.
7. Clinical and genetic characterization of pediatric pre-B acute lymphoblastic leukemia, 口頭, Asai D, Imamura T, Yano M, Deguchi T, Hashii Y, Kosaka Y, Kato K, Saito-Moriya A, Sanada M, Horibe K, Sato A, The 78th Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology, 2016/10/13-15, 国内.
8. A novel PAX5-KIDNS220 fusion transcript identified in Ph-like acute lymphoblastic leukemia. 口頭, Sakamoto K, Imamura T, Yano M, Asai D, Deguchi T, Hashii Y, Tanizawa A, Ohshima Y, Kiyokawa N, Horibe K, Sato A., The 78th Annual Meeting of the Japanese Society of Hematology, 2016/10/13-15, 国内.
9. エリスロポエチン受容体高発現急性リンパ性白血病を発症した二次性赤血球増多症の 1 例, ポスター, 田中誠治, 坂本謙一, 友安千紘, 矢野未央, 高木和貴, 小松博史, 今村俊彦, 第 119 回日本小児科学会, 2016/5/13-15, 国内
10. 大規模ゲノム解析時代における染色体情報に基づいた造血器腫瘍のゲノム医療の今後の展望と課題, 特別講演, 滝 智彦, 第 21 回湘南血液セミナー, 2016/6/30, 国内
11. 血液腫瘍診療に必要な細胞遺伝学情報の特性と意義, 教育講演, 滝 智彦, 第 23 回臨床細胞遺伝学セミナー, 2016/8/21, 国内
12. 骨髄移植後早期に再々発を来した AML with t(8;21)の一例, ポスター, 石田 悠志, 金光 喜一郎, 藤原 かおり, 鷺尾 佳奈, 檜崎 弘務, 嶋田 明, 日本小児血液がん学会学術集会, 2016/12/15-17, 国内

13. Germline variants in pediatric leukemia detected by next generation sequence, 口頭, Shimada A, Narasaki H, Hanada T and Nishiuchi R., The 13th International Congress of Human Genetics, 2016/4/3-5, 国内
14. Pediatric AML with genetic alterations, 口頭, Shimada A., 日本血液学会 JSH-EHA シンポジウム, 2016/10/13-15, 国内
15. Two infants with MLL-rearranged acute lymphoblastic leukemia and additional mutations detected by target sequencing, ポスター, Ishida H, Kanamitsu K, Fujiwara K, Washio K, Narasaki H, Shimada A., St.Jude Viva Forum, 2016/3/5, 国外
16. 再発時に *KRAS* 変異を獲得し治療抵抗性を呈した *CREBBP* 変異陽性 ALL 症例, 口頭, 今中 雄介, 溝口 洋子, 江藤 昌平, 岡田 賢, 三木 瑞香, 川口 浩史, 奥野 啓介, 上山 潤一, 嶋田 明, 小林 正夫, 日本小児血液がん学会学術集会, 2015/11/27, 国内
17. 小児がんのゲノム解析と新治療法開発 次世代シーケンサーを用いた小児急性骨髄性白血病 (AML)の新規予後因子探索, 口頭, 足立 壯一, 嶋田 明, 上久保 靖彦, 日本癌治療学会学術集会, 2015/10/29-31, 国内
18. 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, 2016/4/23, 国外
19. Donor cell-derived hematologic malignancy, 加藤元博, 第 78 回日本血液学会学術総会, 2016/10/14, 国内
20. Identification of two distinct poor prognostic subgroups related to high expression of BMP2 or PRDM16 in pediatric AML, ポスター, Hara Y, Yamato G, Shiba N, et al., 58th Annual Meeting of the American Society of Hematology (ASH), 2016/12/4, 国外.
21. Retrospective Evaluation of Correlations Between Genetic Backgrounds and Stem Cell Transplantation for De Novo Pediatric Acute Myeloid Leukemia, ポスター, Kaburagi T, Yamato G, Shiba N, et al., 58th Annual Meeting of the American Society of Hematology (ASH) , 2016/12/4, 国外.
22. Transcriptome Analysis Revealed the Entire Genetic Understanding of Pediatric Acute Myeloid Leukemia with a Normal Karyotype, ポスター, Shiba N, Yoshida K, Shiraishi Y, et al., 58th Annual Meeting of the American Society of Hematology (ASH) , 2016/12/4, 国外

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

該当なし

(4) 特許出願

該当なし