

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) アジア国際共同臨床試験を通じた DS-ALL における標準治療の開発
(英語) Establishment of standard therapy for acute lymphoblastic leukemia in children with Down syndrome through collaboration Asian countries.
- 研究開発担当者 (日本語) 岡本康裕
所属 役職 氏名： (英語) Department of Pediatrics, Kagoshima University, Associate Professor
Yasuhiro Okamoto
- 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) DS-ALL を対象とした国際共同臨床試験の遂行
開発課題名： (英語) Perform International Study for Acute lymphoblastic Leukemia in
Children with Down syndrome
- 研究開発分担者 (日本語) 岡本康裕
所属 役職 氏名： (英語) Department of Pediatrics, Kagoshima University, Associate Professor
Yasuhiro Okamoto
- 分担研究 (日本語) DS-ALL 発症と治療経過に関する分子遺伝学的異常の探索
開発課題名： (英語) Analysis of molecular genetic aberrations associated with the
onset and response to chemotherapy in acute lymphoblastic leukemia
with Down syndrome.
- 研究開発分担者 (日本語) 弘前大学大学院医学研究科小児科学講座 教授 伊藤 悦朗
所属 役職 氏名： (英語) Etsuro Ito, Professor, Department of Pediatrics, Hirosaki University
Graduate School of Medicine

分担研究 (日本語) DS-ALL を対象とした国際共同臨床試験 (Asia DS-ALL) の遂行
 開発課題名: (英語) To perform of an International trial for DS-ALL (Asia DS-ALL)

研究開発分担者 (日本語) 聖路加国際病院 小児科 医長 真部 淳
 所属 役職 氏名: (英語) Chief, Department of Pediatrics, St. Luke's International Hospital

分担研究 (日本語) DS-ALL を対象とした国際共同臨床試験 (Asia DS-ALL) の遂行ならびに
 DS-ALL 発症と治療経過に関する分子遺伝学的異常の探索
 開発課題名: (英語) Study for molecular and genetic abnormalities associating with
 leukemogenesis and clinical course in DS-ALL

研究開発分担者 (日本語) 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, Division Chief, Division of Hemato-Oncology and
 Regenerative Medicine, Kanagawa Children's Medical Center

分担研究 (日本語) DS-ALL を対象とした国際共同臨床試験 (Asia DS-ALL2016) の遂行及
 び DS-ALL 発症と治療経過に関する分子遺伝学的異常の探索
 開発課題名: (英語) Conducting an international clinical trial (Asia DS-ALL 2016) for
 Down syndrome patients with acute lymphoblastic leukemia (DS-ALL),
 and investigation molecular etiology underlying development and
 treatment response for DS-ALL.

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 移植・細胞治療科 医長
 加藤元博
 所属 役職 氏名: (英語) National Center for Child Health and Development, Children's Cancer
 Center, Department of Transplantation and Cell Therapy, Chief
 Motohiro Kato

分担研究 (日本語) 研究計画デザインと解析・データ管理
 開発課題名: (英語) Methodological consideration of the clinical trial design,
 statistical analysis and data management for DS-ALL project

研究開発分担者 (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・室長
 齋藤 明子
 所属 役職 氏名: (英語) Laboratory of Clinical, Epidemiological and Health Services Research,
 National Hospital Organization Nagoya Medical Center Clinical
 Research Center, Chief. Akiko Saito

II. 成果の概要（総括研究報告）

和文

アジア各国に臨床研究グループの代表者と打ち合わせを行い、国際共同臨床試験の遂行についての合意は得て、日本、シンガポール、マレーシア、台湾、香港の臨床研究グループが参加をすることになった。韓国は、韓国内の研究グループにおいて参加を検討中である。

臨床試験の体制としては、シンガポール国立大学の Allen EJ Yeoh 氏と Mackay Memorial Hospital（台湾）の Der-Cheng Liang 氏、The Chinese University of Hong Kong（香港）の Chi Kong Li 氏ならびに、本研究開発の代表者である岡本康裕の4名が研究代表者（Study Chair）となった。試験事務局、データセンター管理、モニタリング、契約等を含めた本臨床試験の GCP 上のスポンサー業務は国立病院機構名古屋医療センターが行ってきた。各国の co-sponsor との契約を行った。本臨床試験の名称は「ASIA DS-ALL 2016」Asia-wide, multicenter open-label, phase II non-randomised study involving children with Down syndrome under 21 year-old with newly diagnosed, treatment naïve acute lymphoblastic leukemia と決定し、プロトコールは ver 0.9 である。日本の co-sponsor である JCCG(日本小児がん研究グループ)においてプロトコールコンセプトの審査を終えた。平成 29 年 5 月にプロトコールの申請を代表施設において行う予定であり、臨床試験を行う体制が整った。

臨床試験に登録して治療を受けた症例のうち国内施設からの登録症例については、診断時および寛解期の骨髄検体を収集するシステムを構築した。

DS-ALL に高頻度にみられる *P2RY8-CRLF2*JAK2 変異、BTG1 欠失、IKZF1 欠失などの検査、分子標的療法、および既存の抗がん剤の有効性を探るために in vitro/in vivo での薬剤感受性試験、メルカプトプリン代謝に関連する遺伝子(*NUDT15* 遺伝子)の多型のタイピングについては各分担研究者において、その検査方法が確立された。実際の臨床試験に登録されえた検体は平成 28 年度は収集されていない。

DS-ALL 4 5 症例について、分子遺伝学的異常の解析を行った。DS-ALL で変異の報告のある遺伝子を含め 3 2 遺伝子について Haloplex Target Enrichment System あるいは GeneRead DNA-seq System を用いてターゲットシーケンスを行った。次に、RT-PCR 法を用いた *P2RY8-CRLF2* キメラ遺伝子の解析および MLPA 法による遺伝子コピー数解析を行った。この結果、*P2RY8-CRLF2* キメラ陽性が 1 2 例 (26.7%) で、その内 *JAK2* 変異陽性は 8 例であった。RAS pathway の遺伝子変異は、*KRAS* 4 例(8.9%)、*NRAS* 3 例(6.7%)、*PTPN11* 2 例(4.4%)、*FLT3* 6 例(13.3%)で、全体の 33.3%を占めた。JAK/STAT pathway にも RAS pathway にも変異の見られなかった症例は、2 2 例 (48.9%) であった。遺伝子の欠失は、*IKZF1* (15.6%)、*PAX5* (17.8%)、*CDKN2A* (17.8%)であった。なお、*ETV6-RUNX1* キメラは、4 例 (8.9%) とダウン症以外の ALL 症例に見られる頻度より低値であった。

英文

We had a meeting with representatives of clinical research groups in Asian countries and agreed on the execution of international clinical trials. Clinical research groups in Japan, Singapore, Malaysia, Taiwan, and Hong Kong will participate. Korea is still under consideration for participation. As clinical trial organizations, Dr. Allen EJ Yeoh of National University of Singapore, Dr. Der-Cheng Liang of Mackay Memorial Hospital (Taiwan), Dr. Chi Kong Li of The Chinese University of Hong Kong (Hong Kong) and representative of this research Yasuhiro Okamoto became steering committee members. The National Hospital Organization Nagoya Medical Center has conducted the sponsorship work of GCP on this clinical trial including the examination secretariat, data center management, monitoring, contracts, etc. We made a contract with each country's co-sponsor. The name of this clinical trial was determined as "ASIA DS-ALL 2016" Asia-wide, multicenter open-label, phase II non-randomized study involving children with Down syndrome under 21 years-old with newly diagnosed, treatment naïve acute lymphoblastic leukemia. The current version of protocol is 0.9. We completed the review of the protocol concept at JCCG (Japan Children's Cancer Research Group), a co-sponsor in Japan. We are planning to submit application of protocols at the representative facility in May 2007, and the system to conduct clinical trial is in place.

A system was established to collect bone marrow specimens at the time of diagnosis and remission for registered cases from domestic facilities among those who registered for clinical trials and received treatment. *P2RY8-CRLF2*JAK2 mutation, BTG1 deletion, IKZF1 deletion, etc., which is frequently observed in DS-ALL, molecular target therapy, and the in vitro / in vivo investigate the effectiveness of existing anticancer agents, drug susceptibility test, polymorphism typing of genes related to the metabolism of mercaptopurine (*NUDT 15* gene) was established in each of the investigators. Samples that could be registered in actual clinical trials have not been collected in 2008.

We carried out the molecular genetic analysis of the samples from 45 patients with Down syndrome associated acute lymphoblastic leukemia (DS-ALL). We performed mutation analyses of 32 DS-ALL-related genes using target deep sequencing with Haloplex Target Enrichment System or GeneRead DNA-seq System. We next screened the DS-ALL patients for the *P2RY8-CRLF2* fusion by reverse-transcription polymerase chain reaction (RT-PCR) and the gene copy number analysis using Multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA). The *P2RY8-CRLF2* fusion was identified in 12 (26.7%), and mutations in *JAK2* were also detected in 8 patients among them. We identified RAS pathway mutations in 15 (33%), including *NRAS* (8.9%), *KRAS* (6.7%), *PTPN11* (4.4%), and *FLT3* (13.3%). No mutations in JAK/STAT and RAS pathways were detected in 22 patients (48.9%). Deletion of *IKZF1* (15.6%), *PAX5* (17.8%) and *CDKN2A* (17.8%) were detected. On the other hand, the *ETV6-RUNX1* fusion was found only in 4 (8.9%) at lower frequency than in non-DS-ALL.

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 2 件、国際誌 34 件）

1. ダウン症候群に合併した急性リンパ性白血病 ～どのように治療をするべきか～ 後藤裕明 日本小児血液・がん学会誌 2016, 53, 196-202.
2. 伊藤典子、鳥居薫、西岡絵美子、齋藤明子、堀部敬三「データマネジメント効率化を目的としたプログラミング言語 R の研修プログラムの構築」Jpn Pharmacol Ther 2016 44(s2) s155-60
3. Okamoto Y, Koga Y, Inagaki J, Ozono S, Ueda K, Shimoura M, Itonaga N, Shinkoda Y, Moritake H, Nomura Y, Nakayama H, Hotta N, Hidaka Y, Shimonodan H, Suga N, Tanabe T, Nakashima K, Fukano R, Kawano Y. Effective VCR/DEX pulse maintenance therapy in the KYCCSG ALL-02 protocol for pediatric acute lymphoblastic leukemia. Int J Hematol. 2016 Feb 103:202-209.
4. Kodama Y, Okamoto Y, Tanabe T, Nishikawa T, Abematsu T, Nakagawa S, Kurauchi K, Shinkoda Y, Ikeda N, Seki S, Wakiguchi H, Miyazono A, Kawano Y. Central venous catheter-related blood stream infection with pyomyositis due to *Stenotrophomonas maltophilia* after allogeneic bone marrow transplantation in a patient with aplastic anemia. Pediatr Transplant. 2016 Mar20:329-332.
5. 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 May 13:6:e419.
6. Miyazono A, Okamoto Y, Nagasako H, Hamasaki Y, Shishido S, Yoshioka T, Kawano Y. Multifocal EBV-Negative Post-Transplantation Lymphoproliferative Disorder Treated with Reduction of Immunosuppression. Am J Kidney Dis. 2016 May 10. S0272-6386(16)30095-6.
7. Nakagawa S, Shinkoda Y, Hazeki D, Imamura M, Okamoto Y, Kawakami K, Kawano Y. Central diabetes insipidus as very late relapse limited to the pituitary stalk in Langerhans cell histiocytosis. J Pediatr Endocrinol Metab. 2016 Jul 29:873-878
8. Saito A, Okamoto Y, Seki Y, Matsunaga M, Nakagawa S, Kodama Y, Nishikawa T, Tanabe T, Kawano Y. DIC Complicating APL Successfully Treated with Recombinant Thrombomodulin alfa. J Pediatr Hematol Oncol. 2016 Aug;38(6):e189-90.
9. Koh K, Ogawa C, Okamoto Y, Kudo K, Inagaki J, Morimoto T, Mizukami H, Ecstein-Fraisse E, Kikuta A. Phase 1 study of clofarabine in pediatric patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia in Japan. Int J Hematol. 2016 Aug 104:245-255.
10. Wakiguchi H, Okamoto Y, Matsunaga M, Kodama Y, Miyazono A, Seki S, Ikeda N, Kawano Y. Multiple Renal and Splenic Lesions in a Child with Cat Scratch Disease. Jap J Infect Dis. 2016 Sep 11/2015 ; 7883/yoken.JJID.2015.362
11. Shiokawa N, Okamoto Y, Kodama Y, Nishikawa T, Tanabe T, Mukai M, Yoshioka T, Kawano Y. Conservative Treatment of a Massive Hemothorax in a Girl with Neuroblastoma. Pediatr Int. 2016 Oct;58(10):1090-1092.
12. Maruyama S, Okamoto Y, Toyoshima M, Hanaya R, Kawano Y. Immunoglobulin A Deficiency Following Treatment with Lamotrigine. Brain Dev.2016 Nov S0387-7604(16)30081-X.
13. Muramatsu H, Okuno Y, Yoshida K, Shiraishi Y, Doisaki S, Narita A, Sakaguchi H, Kawashima N, Wang X, Xu Y, Chiba K, Tanaka H, Hama A, Sanada M, Takahashi Y, Kanno

- H, Yamaguchi H, Ohga S, Manabe A, Harigae H, Kunishima S, Ishii E, Kobayashi M, Koike K, Watanabe K, **Ito E**, Takata M, Yabe M, Ogawa S, MD, Miyano S, Kojima S. Clinical Utility of Next-generation Sequencing for Inherited Bone Marrow Failure Syndromes. **Genet Med**. 2017 [Epub ahead of print]
14. Ikeda F, Yoshida K, Toki T, Uechi T, Ishida S, Nakajima Y, Sasahara Y, Okuno Y, Kanezaki R, Terui K, Kamio T, Kobayashi A, Fujita T, Sato-Otsubo A, Shiraishi Y, Tanaka H, Chiba K, Muramatsu H, Kanno H, Ohga S, Ohara A, Kojima S, Kenmochi N, Miyano S, Ogawa S, **Ito E**. Exome sequencing identified RPS15A as a novel causative gene for Diamond-Blackfan anemia. **Haematologica**. 2017 Mar;102(3):e93-e96.
 15. 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.
 16. Yabe M, Yabe H, Morimoto T, Fukumura A, Ohtsubo K, Koike T, Yoshida K, Ogawa S, **Ito E**, Okuno Y, Muramatsu H, Kojima S, Matsuo K, Hira A, Takata M. The phenotype and clinical course of Japanese Fanconi Anaemia infants is influenced by patient, but not maternal ALDH2 genotype. **Br J Haematol**. 2016 Jul 5. [Epub ahead of print]
 17. Utsugisawa T, Uchiyama T, Toki T, Ogura H, Aoki T, Hamaguchi I, Ishiguro A, Ohara A, Kojima S, Ohga S, **Ito E**, Kanno H. Erythrocyte glutathione is a novel biomarker of Diamond-Blackfan anemia. **Blood Cells Mol Dis**. 2016;59:31-6.
 18. Banno K, Omori S, Hirata K, Nawa N, Nakagawa N, Nishimura K, Ohtaka M, Nakanishi M, Sakuma T, Yamamoto T, Toki T, **Ito E**, Yamamoto T, Kokubu C, Takeda J, Taniguchi H, Arahori H, Wada K, Kitabatake Y, Ozono K. Systematic Cellular Disease Models Reveal Synergistic Interaction of Trisomy 21 and GATA1 Mutations in Hematopoietic Abnormalities. **Cell Rep**. 2016;15(6):1228-41.
 19. Yoshimi A, Toya T, Nannya Y, Takaoka K, 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. Spectrum of clinical and genetic features of patients with inherited platelet disorder with suspected predisposition to haematological malignancies: a nationwide survey in Japan. **Annals of Oncology**. 2016;27(5):887-95.
 20. Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia and Down syndrome. Tamaura M, Iwasaki F, Yokosuka T, Fukuda K, Hamonoue S, Goto H. *Pediatr Int*. 2016 , 58, 794-7.
 21. **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.
 22. **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.
23. 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* 175:476-89, 2016
24. 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* 6:e419, 2016
25. 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* 17:e231-6, 2016
26. 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. *J Hum Genet* 61:623-6, 2016
27. 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* 48:367-73, 2016
28. 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* 22:771-5, 2016
29. 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.
30. 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]

31. 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]
32. Ohta S, Isojima T, Mizuno Y, Kato M, Mimaki M, Seki M, Sato Y, Ogawa S, Takita J, Kitanaka S, Oka A. A report of two patients with partial monosomy of 10p and duplication of another chromosome. *Pediatr Int* 2017, 59, 99-102.
33. 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* 113:11306-11, 2016
34. 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]
35. 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* 102:118-29, 2017
36. 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.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. **Etsuro Ito**, Kenichi Yoshida, Tsutomu Toki, Satoshi Saida, Kenichiro Watanabe, Masahiro Nakamura, Kiminori, Terui, Tatsutoshi Nakahata, Satoru Miyano, Akira Watanabe, Seishi Ogawa. Genetic and Epigenetic Alterations in Acute Megakaryoblastic Leukemia in Down Syndrome. Fifth JCA- AACR Special Joint Conference -The Latest Advances in Hematological Cancer Research: From Basic Science to Therapeutics. 2016年07月13日 - 2016年07月15日, Tokyo Bay Maihama Hotel, Urayasu, Chiba. (国際)(口頭、招待講演)

2. Kiminori Terui, Tsutomu Toki, Asahito Hama, Hideki Muramatsu, Daisuke Hasegawa, Myoung-ja Park, Shotaro Iwamoto, Takashi Taga, Ryu Yanagisawa, Katsuyoshi Koh, Akiko M. Saito, Keizo Horibe, Yasuhide Hayashi, Souichi Adachi, Shuki Mizutani, Kenichiro Watanabe and **Etsuro Ito**. 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. American Society of Hematology 58th Annual Meeting. 2016年12月03日 - 2016年12月06日, SanDiego, CA, USUA. (国際) (ポスター)
3. Yasuo Kubota, Kumiko Uryu, Tomoko Kawai, Tatsuya Ito, Isamu Hanada, Tsutomu Toki, Masafumi Seki, Kenichi Yoshida, Yusuke Sato, Yuichi Shiraishi, Kenichi Chiba, Hiroko Tanaka, Satoru Miyano, Akira Oka, Yasuhide Hayashi, Seishi Ogawa, Kiminori Terui, Atsuhiko Sato, Kenichiro Hata, **Etsuro Ito**, Junko Takita. DNA methylation analysis in acute lymphoblastic leukemia of Down syndrome. 第58回日本小児血液・がん学会学術集会 平成28年12月15日-17日 東京都. (国内) (口演)
4. 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
5. 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
6. 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
7. Identifications of fatal *SPI1* fusions and highly aggressive phenotype with *SPI1* overexpression in pediatric T cell acute lymphoblastic leukemia/lymphoma, 口頭, 58th Annual meeting of the American Society of Hematology, 2016/12/5, 国外.
8. 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, 2016/12/16, 国内.
9. Pharmacovigilance and SAE reporting in JPLSG clinical trials. 27th Annual Meeting of the International BFM Study Group. Oral, **Akiko M. Saito**. Athens, Greece, April 23, 2016, 国外
10. 臨床研究と規制: 臨床試験における品質保証及び品質管理について, 口頭, **齋藤 明子**. 第14回日本臨床腫瘍学会学術集会, 2016/7/29, 国内.
11. 臨床試験における品質管理を考える: アカデミアの取り組み, 口頭, **齋藤 明子**. 筋ジストロフィー臨床試験ネットワーク (MDCTN) 第5回ワークショップ, 2016/7/30, 国内.
12. プログラミング開発環境と作業工程の標準化による業務効率化の検討, ポスター, 鳥居 薫, 米島麻三子, 伊藤 典子, 西岡 絵美子, 坂口 ゆう子, 長崎 智代香, 渡邊 莉紗, 安藤 沙帆子, 永井 かおり, 三和 郁子, 佐藤 則子, 生越 由枝, 竹内 一美, 岡野 美江, 今井 優子, 高村 圭, 堀部 敬三, **齋藤 明子**, 2017/1/27 日本臨床試験学会第8回学術集会総会 国内.
13. 重篤な有害事象報告一覧作成のための共通プログラム開発, ポスター, 米島 麻三子, 鳥居薫, 伊藤 典子, 西岡 絵美子, 坂口 ゆう子, 長崎 智代香, 渡邊 莉紗, 安藤 沙帆子, 永井 かおり, 三和 郁子, 佐藤 則子, 生越 由枝, 竹内 一美, 岡野 美江, 今井 優子, 高村 圭, 堀部 敬三, **齋藤 明子**, 2017/1/2, 日本臨床試験学会第8回学術集会総会 国内.

14. 小児基準値をも考慮した臨床検査値の CTCAE 重症度自動計算アプリケーションの開発, ポスター, 齋藤 俊樹,山本 松雄,坂口 ゆう子,齋藤 明子,堀部 敬三,2017/1/27,日本臨床試験学会第 8 回学術集会総会 国内.
15. 顧客満足度を指標としたデータセンターの業務改善の取り組み, ポスター, 西岡 絵美子,永井 かおり,三和 郁子,佐藤 則子,生越 由枝,竹内 一美,鳥居 薫,米島 麻三子,岡野 美江,長崎 智代香,渡邊 莉紗,安藤 沙帆子,今井 優子,高村 圭,堀部 敬三,齋藤 明子, 2017/1/27, 日本臨床試験学会 第 8 回学術集会総会 国内.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 小児急性リンパ性白血病, 加藤元博, ジャパンキャンサーフォーラム, 2016/8/7, 国内.

(4) 特許出願