

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) 臨床ゲノム情報統合データベース整備事業
(英語) Project for establishment of an integrated database for clinical and genomic data

研究開発課題名： (日本語) がん領域における臨床ゲノム情報データストレージの整備に関する研究
(英語) Establishment of an integrated database for clinical and genomic data in cancer

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
センター長 堀部 敬三

所属 役職 氏名： (英語) Keizo Horibe, Director General, Clinical Research Center, National Hospital Organization Nagoya Medical Center

実施期間： 平成 28 年 9 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日

分担研究 (日本語) 造血器腫瘍領域における臨床ゲノム情報データストレージ(DS)とクリニカルシーケンスの実施体制の整備

開発課題名： (英語) Establishment of an integrated database for clinical and genomic data and development of a clinical sequencing system in hematological malignancies.

研究開発分担者 (日本語) 名古屋医療センター 臨床研究センター 臨床研究センター長 堀部敬三
所属 役職 氏名： (英語) Keizo Horibe, Director General, Clinical Research Center, National Hospital Organization Nagoya Medical Center

分担研究 (日本語) データストレージに向けた造血器腫瘍のゲノム解析とクリニカルシーケンスとしてのゲノム解析体制の整備

開発課題名： (英語) Improvement of genomic analysis for database and clinical sequencing system in hematological malignancies.

研究開発分担者 (日本語) 名古屋医療センター 臨床研究センター 高度診断研究部長 真田 昌

所属 役職 氏名 : (英 語) Masashi Sanada, Director, Department of Advanced Diagnosis, Clinical Research Center, National Hospital Organization Nagoya Medical Center.

分担研究 (日本語) データストレージに向けたゲノムデータの解析とデータ共有に向けた検討
開発課題名 : (英 語) Improvement of the analysis, storage and sharing of annotated genomic data.

研究開発分担者 (日本語) 京都大学大学院医学研究科 腫瘍生物学講座 教授 小川誠司
所属 役職 氏名 : (英 語) Seishi Ogawa, Professor, Department of Pathology and Tumor Biology, Graduate School of Medicine, Kyoto University

分担研究 (日本語) クリニカルシーケンスに向けたバイオインフォマティクスの整備
開発課題名 : (英 語) Development of bioinformatics platform for clinical sequencing

研究開発分担者 (日本語) 東京大学医科学研究所 ヒトゲノム解析センターDNA 情報解析分野 助教 白石友一
所属 役職 氏名 : (英 語) Yuichi Shiraiishi, Assistant professor, Laboratory of DNA Information Analysis, Human Genome Center, Institute of Medical Science, The university of Tokyo

分担研究 (日本語) 臨床ゲノム情報データベース(DS)開発
開発課題名 : (英 語) Development of a clinico-genomic database

研究開発分担者 (日本語) 名古屋医療センター 臨床研究センター 再生医療研究部長 齋藤 俊樹
所属 役職 氏名 : (英 語) Toshiki Saito, Director, Department of Regenerative Medicine, Clinical Research Center, National Hospital Organization Nagoya Medical Center.

分担研究 (日本語) クリニカルシーケンスの実行可能性研究の支援およびゲノム情報のキュレーション(臨床的意義づけ) の実施
開発課題名 : (英 語) Support for planning feasibility study of clinical sequence and development of curation system for clinical interpretation of genomic abnormalities

研究開発分担者 (日本語) 名古屋医療センター 臨床研究センター 生体情報解析室長 安田 貴彦
所属 役職 氏名 : (英 語) Takahiko Yasuda, Chief, Laboratory of Biological Information Analysis, National Hospital Organization Nagoya Medical Center, General Manager,

分担研究 (日本語) 造血器腫瘍のクリニカルシーケンスにおける遺伝カウンセリング体制の構

築

開発課題名： (英 語) Genetic counseling in clinical sequence of hematologic malignancy

研究開発分担者 (日本語) 藤田保健衛生大学 総合医科学研究所 分子遺伝学研究部門 教授
倉橋浩樹

所属 役職 氏名： (英 語) Hiroki Kurahashi, Professor, Division of Molecular Genetics, Director,
Institute for Comprehensive Medical Science, Fujita Health University

分担研究 (日本語) 臨床ゲノム情報データストレージ(DS)の構築に向けた臨床試験データの活用

開発課題名： (英 語) Utilization of clinical trial data for the development of the clinico-
genomic database

研究開発分担者 (日本語) 名古屋医療センター 臨床研究センター 臨床疫学研究室長 齋藤 明子

所属 役職 氏名： (英 語) Akiko Saito Chief, Laboratory of Clinical, Epidemiological and Health
Services Research, Clinical Research Center, National Hospital
Organization Nagoya Medical Center.

分担研究 (日本語) 臨床ゲノム情報データストレージ (DS) の構築に向けた臨床試験データの
活用

開発課題名： (英 語) Utilization of clinical trial data for the development of a clinico-genomic
database

研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人長崎大学原爆後障害医療研究所 教授 宮崎泰司

所属 役職 氏名： (英 語) Yasushi Miyazaki, Professor, Atomic Bomb Disease Institute, Nagasaki
University

分担研究 (日本語) 成人骨髄性腫瘍のクリニカルシーケンス体制の確立とデータ共有

開発課題名： (英 語) Establishment of a clinical sequence system and data sharing for adult
myeloid malignancy

研究開発分担者 (日本語) 名古屋大学大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科学 教授 清井 仁

所属 役職 氏名： (英 語) Hitoshi Kiyoi, Professor, Department of Hematology and Oncology, Nagoya
University Graduate School of Medicine

分担研究 (日本語) 成人急性リンパ性白血病のクリニカルシーケンス体制の確立とデータ共有

開発課題名： (英 語) Establishment of a clinical sequence system and data sharing for adult
acute lymphoblastic leukemia

研究開発分担者 (日本語) 埼玉医科大学国際医療センター 造血器腫瘍科 教授 麻生 範雄

所属 役職 氏名 : (英 語) Norio Asou, Professor, Department of Hematology, International Medical Center, Saitama Medical University

分担研究 (日本語) 成人悪性リンパ腫のクリニカルシーケンス体制の確立とデータ共有
開発課題名 : (英 語) Establishment of a clinical sequence system and data sharing for adult malignant lymphoma.

研究開発分担者 (日本語) 藤田保健衛生大学医学部 血液内科学 准教授 富田章裕
所属 役職 氏名 : (英 語) Akihiro Tomita, Associate Professor, Department of Hematology, Fujita Health University School of Medicine

分担研究 (日本語) 成人悪性リンパ腫の中央病理診断によるゲノム情報の意義付け
開発課題名 : (英 語) Genomic curation in central pathological diagnosis in malignant lymphoma of adult

研究開発分担者 (日本語) 久留米大学 医学部 病理 教授 大島 孝一
所属 役職 氏名 : (英 語) Koichi Ohshima, Professor, Department of Pathology, School of Medicine, Kurume University,

分担研究 (日本語) 多発性骨髄腫のクリニカルシーケンス体制の確立とデータ共有
開発課題名 : (英 語) Establishment of a clinical sequence system and data sharing for multiple myeloma

研究開発分担者 (日本語) 公立大学法人名古屋市立大学 大学院医学研究科 教授 飯田 真介
所属 役職 氏名 : (英 語) Shinsuke Iida, Professor, Department of Hematology and Oncology, Nagoya City University Graduate School of Medical Science

分担研究 (日本語) 小児骨髄系腫瘍のクリニカルシーケンス体制の確立とデータ共有
開発課題名 : (英 語) Establishment of a clinical sequence system and data sharing for myeloid malignancies in children

研究開発分担者 (日本語) 京都大学医学研究科人間健康科学系専攻 教授 足立 壯一
所属 役職 氏名 : (英 語) Souichi Adachi, Professor, Human Health Sciences, Faculty of Medicine, Kyoto University

分担研究 (日本語) 小児リンパ性白血病のクリニカルシーケンス体制の確立とデータ共有
開発課題名 : (英 語) Establishment of a clinical sequence system and data sharing for acute lymphoblastic leukemia in children

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） Atsushi Manabe, Chief, Department of Pediatrics, St. Luke's International Hospital

分担研究 （日本語） 小児リンパ腫のクリニカルシーケンス体制の確立とデータ共有

開発課題名： （英 語） Establishment of a clinical sequence system and data sharing for pediatric lymphoma

研究開発分担者 （日本語） 社会医療法人北楡会札幌北楡病院 小児思春期科部長 小林良二

所属 役職 氏名：（英 語） Ryoji Kobayashi, Director of Hematology/Oncology for Children and Adolescents, Sapporo Hokuyu Hospital

II. 成果の概要（総括研究報告）

造血器腫瘍臨床ゲノム情報データストレージ（DS）に向けた多数例のゲノム解析に向けて、最新の知見も反映させた遺伝子解析用パネルの見直しならびに新たな設計を行った。臨床データの固定が完了している保存試料を対象とした解析を開始した。

DS 開発に向けて、DS ユーザー（シーケンス情報の解析担当、生物統計家）へのヒアリングより、検索・抽出ならびに解析に使用予定の症例データの項目・内容を洗出した。臨床研究グループのデータセンターと共同して、臨床データの CDISC 標準へのマッピング仕様書を作成し、公開した。さらに作成された CDISC 標準マッピング仕様書、VCF 仕様書より DS データベース仕様書を作成した。

造血器腫瘍におけるクリニカルシーケンスの実行可能性を検証するために、Feasibility 研究の立案を行った。検体、臨床情報の収集方法など実施主体である各研究グループの実情を踏まえた計画が立案された。遺伝子情報のキュレーションに関しては、三井情報のレポート作成システムを利用する。得られたレポートを参考にしながら、疾患専門委員会で討議して決定するという方法を考案した。

クリニカルシーケンスに向けたバイオインフォマティクスの整備として、がんゲノムシーケンス解析のプラットフォーム Genomon2 を、臨床シーケンスでの使用できるよう拡充した。具体的には、解析結果の Quality control, 後天的変異のコホートにおけるサマリー、それぞれの検体における構造変異の全体像、変異シグナチャーなどをインタラクティブなレポートとして出力するためのソフトウェア、paplot の開発を行い、Genomon2 に搭載した。

遺伝カウンセリング体制の構築に向けて、二次的所見・偶発的所見として遺伝性腫瘍症の生殖細胞系列変異が見つかった場合の共通対応方針の策定をおこなった。具体的には、検査前のインフォームドコンセント説明時に、生殖細胞系列変異が見つかる可能性に関して説明を行う。（1）一切聞かない、（2）対処法が確立している遺伝子の変異のみ聞く、（3）対処法が確立していない遺伝子の変異も聞く、の3段階の選択をして頂く。これは担当医レベルでおこなうこととし、説明用の患者向けの共通パンフレットを作成した。

成人白血病（JALSG）、成人悪性リンパ腫、成人骨髄腫、小児造血器腫瘍（JPLSG）の各疾患グループが主体となって、クリニカルシーケンスを可能にする体制・環境づくりを行った。JPLSG を除き、倫理申請の準備が整っている。DS 作成に関する倫理承認は得られており、本研究班内でのデータ共有のため、各研究グループ内で DS へのデータ提出に関する倫理申請を行っている。成人骨髄腫グループなど一部のグループでは、承認が得られている。

We have newly designed a panel for next-generation sequencing (NGS) reflecting the latest knowledge for genomic analysis for large cohort, oriented toward data storage (DS) of clinical genomic information for hematological malignancies. We have started the genomic analysis for the preserved samples for which clinical data were fixed.

For DS development, items and contents of clinical data scheduled to be used for retrieval, extraction and analysis were identified through hearing with DS users (analysts of sequence information, biostatisticians). In collaboration with the data centers of clinical research group, we created and released mapping specifications of clinical data to CDISC standard. Furthermore, we made DS database specifications from the CDISC-standard mapping specifications and VCF specifications.

In order to verify the feasibility of the clinical sequence in hematopoietic tumors, each research group that participate this project planned a feasibility study based on the facts of each research group who is the subject of implementation, such as methods for collecting specimens and clinical information. Regarding curation of genetic information, we use a reporting system developed by Mitsui Knowledge Industry Co.,Ltd. (MSI). While referring to the MSI's reports obtained, we devised a method to generate final report of the clinical sequence by discussing with the expert panel that was formed for each disease area.

As preparation for bioinformatics for clinical sequencing, "Genomon 2", a platform for cancer genome sequencing analysis was expanded for use in clinical sequence. Specifically, we developed "paplot", software for outputting interactive reports such as quality control of analysis results, summary in cohort of acquired mutation, overall image of structural mutation in each specimen, mutation signature, etc., and installed it on Genomon 2.

For the establishment of genetic counseling system, we formulated a common policy when germline mutation of hereditary neoplasia was found as secondary or accidental findings. Specifically, we will explain the possibility of finding germline mutations at the time of explanation of informed consent before examination. Participants will choose one of the 3 grades; (1) not receiving any explanation, (2) receiving explanation only for the mutation of genes with the approach methods established, (3) receiving explanation also for the mutation of genes without any approach methods established. We created a common brochure for explanation to patients as duty of attending doctors.

We prepared a system and environment that enables clinical sequencing mainly by each disease group of adult leukemia (JALSG), adult malignant lymphoma, adult myeloma, and pediatric hematologic malignancies (JPLSG). Except for JPLSG, application is ready for IRB submission. In addition, for the purpose of creating DS and sharing data within this research group, we have received approval from the IRB that allow us to create DS and share data within this research groups that participate current project.

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 0 件、国際誌 34 件）

1. Yoshizato T, Nannya Y, Atsuta Y, Shiozawa Y, Iijima-Yamashita Y, Yoshida K, Shiraishi Y, Suzuki H, Nagata Y, Sato Y, Kakiuchi N, Matsuo K, Onizuka M, Kataoka K, Chiba K, Tanaka H, Ueno H, Nakagawa MM, Przychodzen B, Haferlach C, Kern W, Aoki K, Itonaga H, Kanda Y, Sekeres MA, Maciejewski JP, Haferlach T, Miyazaki Y, Horibe K, Sanada M, Miyano S, Makishima H, Ogawa S. Impact of genetic alterations in stem-cell transplantation for myelodysplasia and secondary acute myeloid leukemia. *Blood*. 2017 in press
2. Makishima H, Yoshizato T, Yoshida K, Sekeres MA, Radivoyevitch T, Suzuki H, Przychodzen B, Nagata Y, Meggendorfer M, Sanada M, Okuno Y, Hirsch C, Kuzmanovic T, Sato Y, Sato-Otsubo A, LaFramboise T, Hosono N, Shiraishi Y, Chiba K, Haferlach C, Kern W, Tanaka H, Shiozawa Y, Gómez-Seguí I, Husseinzadeh HD, Thota S, Guinta KM, Dienes B, Nakamaki T, Miyawaki S, Sauntharajah Y, Chiba S, Miyano S, Shih LY, Haferlach T, Ogawa S, Maciejewski JP. Dynamics of clonal evolution in myelodysplastic syndromes. *Nat Genet*. 2017 49(2):204-212
3. 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* 77(2):390-400, 2017
4. Mori T, Nagata Y, Makishima H, Sanada M, Shiozawa Y, Kon A, Yoshizato T, Sato-Otsubo A, Kataoka K, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Ishiyama K, Miyawaki S, Mori H, Nakamaki T, Kihara R, Kiyoi H, Koeffler HP, Shih LY, Miyano S, Naoe T, Haferlach C, Kern W, Haferlach T, Ogawa S, Yoshida K. Somatic PHF6 mutations in 1760 cases with various myeloid neoplasms. *Leukemia*. 30(11):2270-2273, 2016
5. 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(3):476-489, 2016
6. 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(3):580-584
7. Yanada M, Kanda J, Ohtake S, Fukuda T, Sakamaki H, Miyamura K, Miyawaki S, Uchida N, Maeda T, Nagamura-Inoue T, Asou N, Morishima Y, Atsuta Y, Miyazaki Y, Kimura F, Kobayashi Y, Takami A, Naoe T, Kanda Y : Unrelated bone marrow transplantation or immediate umbilical cord blood transplantation for patients with acute myeloid leukemia in first complete remission. *Eur J Haematol*. 2016, 97(3):278-87.
8. Iriyama N, Tokuhira M, Takaku T, Sato E, Ishikawa M, Nakazato T, Sugimoto KJ, Fujita

- H, Fujioka I, Hatta Y, Kizaki M, Komatsu N, Asou N, Kawaguchi T. Incidences and outcomes of therapy-related chronic myeloid leukemia in the era of tyrosine kinase inhibitors: Surveillance of the CML Cooperative Study Group. *Leuk Res* 2017;54:55-58.
9. Takagi Y, Shimada K, Shimada S, Sakamoto A, Naoe T, Nakamura S, Hayakawa F, Tomita A, Kiyoi H. SPIB is a novel prognostic factor in diffuse large B-cell lymphoma that mediates apoptosis via the PI3K-AKT pathway. *Cancer Sci.* 2016;107(9):1270-80.
 10. Ichikawa A, Miyoshi H, Yamauchi T, Arakawa F, Kawano R, Muta H, Sugita Y, Akashi K, Ohshima K. Composite lymphoma of peripheral T-cell lymphoma and Hodgkin lymphoma, mixed cellularity type; pathological and molecular analysis. *Pathol Int.* 2017 Feb 13. doi: 10.1111/pin.12515. [Epub ahead of print]
 11. Nguyen TB, Sakata-Yanagimoto M, Asabe Y, Matsubara D, Kano J, Yoshida K, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Miyano S, Izutsu K, Nakamura N, Takeuchi K, Miyoshi H, Ohshima K, Minowa T, Ogawa S, Noguchi M, Chiba S. Identification of cell-type-specific mutations in nodal T-cell lymphomas. *Blood Cancer J.* 2017 Jan 6;7(1):e516. doi: 10.1038/bcj.2016.122.
 12. Kawamoto K, Miyoshi H, Yanagida E, Yoshida N, Kiyasu J, Kozai Y, Morikita T, Kato T, Suzushima H, Tamura S, Muta T, Kato K, Eto T, Seki R, Nagafuji K, Sone H, Takizawa J, Seto M, Ohshima K. Comparison of clinicopathological characteristics between T-cell prolymphocytic leukemia and peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified. *Eur J Haematol.* 2017 Jan 27. doi: 10.1111/ejh.12856. [Epub ahead of print]
 13. Satou A, Asano N, Kato S, Elsayed AA, Nakamura N, Miyoshi H, Ohshima K, Nakamura S. Prognostic Impact of MUM1/IRF4 Expression in Burkitt Lymphoma (BL): A Reappraisal of 88 BL Patients in Japan. *Am J Surg Pathol.* 2017 Mar;41(3):389-395.
 14. Shimono J, Miyoshi H, Seto M, Teshima T, Ohshima K. Clinical features of diffuse large B-cell lymphoma with polyploidy. *Pathol Int.* 2017 Jan;67(1):17-23.
 15. Kishimoto W, Nishikori M, Arima H, Miyoshi H, Sasaki Y, Kitawaki T, Shirakawa K, Kato T, Imaizumi Y, Ishikawa T, Ohno H, Haga H, Ohshima K, Takaori-Kondo A. Expression of Tim-1 in primary CNS lymphoma. *Cancer Med.* 2016 Nov;5(11):3235-3245. doi: 10.1002/cam4.930. Epub 2016 Oct 5.
 16. Kurita D, Miyoshi H, Yoshida N, Sasaki Y, Kato S, Niino D, Sugita Y, Hatta Y, Takei M, Makishima M, Ohshima K. A Clinicopathologic Study of Lennert Lymphoma and Possible Prognostic Factors: The Importance of Follicular Helper T-cell Markers and the Association With Angioimmunoblastic T-cell Lymphoma. *Am J Surg Pathol.* 2016 Sep;40(9):1249-60.
 17. Miyoshi H, Kiyasu J, Kato T, Yoshida N, Shimono J, Yokoyama S, Taniguchi H, Sasaki Y, Kurita D, Kawamoto K, Kato K, Imaizumi Y, Seto M, Ohshima K. PD-L1 expression on neoplastic or stromal cells is respectively a poor or good prognostic factor for adult T-cell leukemia/lymphoma. *Blood.* 2016 Sep 8;128(10):1374-81.
 18. Tachikawa S, Kuroda J, Narita T, Ri M, Iida S, Taniwaki M. Epigenetic expression of miR-375 is the dominant mechanism for constitutive activation of the PDPK1/RSK2 signaling axis in multiple myeloma. *Br J Haematol.* 2017, in press.
 19. Kato J, Masaki A, Fujii K, Takino H, Murase T, Yonekura K, Utsunomiya A, Ishida T, Iida

- S, Inagaki H. Quantitative PCR for HTLV-1 provirus in adult T-cell leukemia/lymphoma using paraffin tumor sections. *Pathol Int.* 2016, 66: 618-621.
20. Iida S. Mechanisms of action and resistance for multiple myeloma novel drug treatment. *Int J Hematol* 2016, 104: 271-272.
 21. Kodama Y, Manabe A, Adachi S, Horibe K, et al. Salvage therapy for children with relapsed or refractory Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer in press*
 22. Hara Y, Adachi S, Horibe K et al. Prognostic impact of specific molecular profiles in pediatric acute megakaryoblastic leukemia in non-Down syndrome. *Gene Chromosome Cancer in press*
 23. Yamato G, Adachi S, Horibe K, et al. ASXL2 mutations are frequently found in pediatric AML patients with t(8;21)/RUNX1-RUNX1T1 and associated with a better prognosis. *Genes Chromosomes Cancer. in press*
 24. Moritake H, Horibe K, Adachi S, et al. Outcome of relapsed core binding factor acute myeloid leukemia in children: A result from the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group(JPLSG) AML-05R study. *Pediatr Blood Cancer in press*
 25. Hirabayashi S, Kato M, Manabe A, et al, 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
 26. Kato M, Manabe A, et al, Long-term outcome of six-month maintenance chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia in children. *Leukemia* 2017, 31:580-584
 27. Tanaka Y, Manabe A, et al, Interaction between NUDT15 and ABCC4 variants enhances intolerability of 6-mercaptopurine in Japanese patients with childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pharmacogenomics J*, in press
 28. Yaguchi A, Manabe A, et al, EP300-ZNF384 fusion gene product up-regulates GATA3 gene expression and induces hematopoietic stem cell gene expression signature in B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia cells. *Int J Hematol*, in press
 29. Iguchi A, Manabe A, et al, Bortezomib combined with standard induction chemotherapy in Japanese children with refractory acute lymphoblastic leukemia. *Int J Hematol*, in press
 30. Moriyama T, Kato M, Manabe A, et al, The effects of inherited *NUDT15* polymorphisms on thiopurine active metabolites in Japanese children with acute lymphoblastic leukemia. *Pharmacogenet Genomics*, in press
 31. Osumi T, Mori T, Fujita N, Saito AM, Nakazawa A, Tsurusawa M, Kobayashi R. Relapsed/refractory pediatric B-cell non-Hodgkin lymphoma treated with rituximab combination therapy: A report from the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group. *Pediatric Blood & Cancer* 2016, 63, 1794-1799
 32. Kobayashi R, Mitsui T, Fujita N, Osumi T, Aoki T, Aoki K, Suzuki R, Fukuda T, Miyamoto T, Kato K, Hino M, Goto H, Eto T, Inoue M, Mori T, Terui K, Onizuka M, Koh K, Koga Y, Ichinohe T, Sawada A, Atsuta Y, Suzumiya J. Outcome differences between children and AYAs (adolescents and young adults) with non-Hodgkin lymphoma following stem cell

transplantation. Int J Hematol 2017, 105, 369-376

33. Osumi T, Tanaka F, Mori T, Fukano R, Tsurusawa M, Oshima K, Nakazawa A, Kobayashi R. Primary mediastinal large B-cell lymphoma in Japanese children and adolescents. Int J Hematol in press
34. Kobayashi R, Tanaka F, Nakazawa A, Ueyama J, Sunami S, Mitsui T, Koga Y, Mori T, Osumi T, Fukano R, Ohki K, Sekimizu M, Fujita N, Kamei M, Mori T, Lymphoma Committee and Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group. Pediatric Follicular Lymphoma in Japan. Int J Hematol in press

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 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, 国内.
2. 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, 第 58 回アメリカ血液学会年次集会, 2016/12, 海外
3. 大規模がんゲノム変異データマイニングのための統計的手法、口頭、白石友一、2016 年度統計関連学会連合大会、2016/9/6、国内.
4. Large scale and reproducible cancer genome analysis using Genomon2 and Azure、口頭、白石友一、第五回生命医薬情報学連合大会、2016/9/30、国内.
5. 大規模がんゲノム変異データマイニングのための統計的手法、口頭、白石友一、第五回生命医薬情報学連合大会、2016/9/30、国内.
6. Genomon-SV を使った大規模エキソーム解析で明らかになった構造変異の全体像、口頭、白石友一、第 75 回日本癌学会学術総会、2016/10/6、国内.
7. Genomon2 を使った大規模ゲノム・トランスクリプトームの統合解析、口頭、白石友一、第 39 回分子生物学会年会、2016/11/30、国内.
8. Clinical features and prognosis of unselected patients with AML and RAEB-2: JALSG CS07 study. 口頭、Yasushi Miyazaki, Toru Sakura, Masamitsu Yanada, Ken Takase, Kiyotoshi Imai, Nobuaki Dobashi, Yasutaka Aoyama, Masashi Sawa, Hidehiro Itonaga, Kensuke Usuki, Sumihisa Honada, Shigeki Ohtake, Hitoshi Kiyoi, Kazunori Ohnishi, Yukio Kobayashi, Tomoki Naoe. 日本血液学会学術総会 2016/10/14, 国内
9. Clonal evolution following azacitidine therapy in patients with high-risk myelodysplastic syndromes. 口頭, June Takeda, Kenichi Yoshida, Hideki Makishima, Yasuhito Nannya, Yusuke Shiozaawa, Hiromichi Suzuki, Yuichi Shiraishi, Yusuke Okuno, Kenichi Chiba, Satoru Miyano, Masashi Sanada, Toru Kiguchi, Nobuaki Dobashi, Kensuke Usuki, Shigeru Chiba, Norio Asou, Yasuhi Miyazaki, Tomoki Naoe, Hitoshi Kiyoi, Yukio Kobayashi, Seishi

- Ogawa. 日本血液学会学術総会, 2016/10/13, 国内
10. Genetic Landscape and Clonal Evolution Following 5-Aza Therapy in Patients with High-Risk Myelodysplastic Syndromes. ポスター, June Takeda, Yusuke Shiozawa, Yuichi Shiraishi, Yusuke Okuno, Keisuke Kataoka, Kenichi Chiba, Hiroko Tanaka, Masashi Sanada, Shigeru Chiba, Norio Asou, Hitoshi Kiyoi, Kiyotoshi Imai, Chikara Hirase, Nobuaki Dobashi, Toru Kiguchi, Yasushi Miyazaki, Tomoki Naoe, Hideki Makishima, Satoru Miyano, Seishi Ogawa and Kenichi Yoshida. Annual meeting of American Society of Hematology, 2016/12/5, 海外
 11. Rare deletion mutation in PML-RARA and its biological significance in APL. ポスター 服部光、石川裕一、清井仁 第78回日本血液学会学術集会（横浜） 2016/10/14 国内
 12. Mechanisms of resistance to volasertib and its combination effect with azacitidine in AML. 口頭 足立佳也、石川裕一、清井仁 第78回日本血液学会学術集会（横浜）2016/10/15 国内
 13. The combination effect of volasertib and azacitidine, and the resistant mechanisms of volasertib in acute myeloid leukemia (AML). ポスター Adachi Y, Ishikawa Y, Kiyoi H 第58回アメリカ血液学会（米国 サンディエゴ）2016/12/3 国外
 14. AMLの層別化治療、口頭、麻生範雄、第78回日本血液学会学術集会、教育講演、2016年10月13日、国内
 15. Landscape of MDS genomes as revealed by whole genome sequencing. 口頭、南谷泰仁、吉田健一、片岡圭亮、永田安伸、吉里哲一、木口亨、土橋史明、臼杵憲祐、直江知樹、清井仁、千葉滋、麻生範雄、宮崎泰司、田中洋子、千葉健一、白石友一、宮野悟、小川誠司. 第78回日本血液学会学術集会、2016年10月13日、国内
 16. Clonal evolution following azacitidine therapy in patients with high-risk myelodysplastic syndromes. 口頭、竹田淳恵、吉田健一、牧島秀樹、南谷泰仁、塩澤裕介、鈴木啓道、白石友一、奥野友介、千葉健一、宮野悟、真田昌、木口亨、土橋史明、臼杵憲祐、千葉滋、麻生範雄、宮崎泰司、直江知樹、清井仁、小林幸夫、小川誠司. 第78回日本血液学会学術集会、2016年10月13日、国内
 17. Somatic mutations in newly diagnosed chronic myeloid leukemia detected by whole-exome sequencing. 口頭、東ヶ崎絵美、竹田淳恵、吉田健一、塩澤裕介、武内正博、岩間厚志、堺田恵美子、平瀬主税、白石友一、千葉健一、田中洋子、清井仁、大竹茂樹、麻生範雄、小林幸夫、宮崎泰司、宮野悟、小川誠司、松村到、中世古知昭、直江知樹. 第78回日本血液学会学術集会、2016年10月14日、国内
 18. Response to remission induction therapy can predict the prognosis in *de novo* AML patients. 口頭、石山謙、大竹茂樹、宮村耕一、清井仁、宮崎泰司、小林幸夫、薄井紀子、藤田浩之、麻生範雄、宮脇修一、直江知樹. 第78回日本血液学会学術集会、2016年10月14日、国内
 19. APL harboring the *PML-RARA* fusion gene detected by RT-PCR, which was negative by FISH analysis. ポスター、佐伯豪士、岡村大輔、石川真穂、前田智也、川井信孝、松田晃、麻生範雄. 第78回日本血液学会学術集会、2016年10月14日、国内
 20. 3'UTR methylation of the *CEBPA* gene in acute myeloid leukemia. ポスター、木村由起子、徳永賢治、松野直史、麻生範雄、川口辰哉、岩永栄作. 第78回日本血液学会学術集会、2016年10月14日、国内

21. Discovering the novel drug targeting tumor-microenvironment for intractable lymphoma. 口頭 青木智広、島田和之、坂本明彦、森下喬允、原田靖彦、入山智沙子、早川文彦、冨田章裕、清井仁 第78回日本血液学会学術集会(横浜) 2016/10/14 国内
22. Relationship between tissue EBV-DNA copy number and pathological classification/subtypes in LPDs. 口頭 岡本晃直、岡本昌隆、冨田章裕、稲熊容子、徳田倍将、柳田正光、蟹江匡治、山本幸也、赤塚美樹、吉川哲史、恵美宣彦 第78回日本血液学会学術集会(横浜) 2016/10/14 国内
23. Emetine Elicits Apoptosis of Intractable B-Cell Lymphoma Cells with MYC Rearrangement through Inhibition of Glycolytic Metabolism. ポスター Shimada K, Sakamoto A, Sugimoto K, Morishita T, Kojima Y, Shimada S, Kato S, Iriyama C, Kuno S, Harada Y, Nakamura S, Tomita A, Hayakawa F, Kiyoi H, 第58回アメリカ血液学会(米国 サンディエゴ) 2016/12/3 国外
24. 染色体・ゲノム検査の骨髄腫患者への臨床展開, 口頭, 飯田真介, 教育講演, 第34回日本染色体遺伝子検査学会総会・学術集会 静岡, 2016/11/19, 国内.
25. Adolescents and Young Adults with Acute Myeloid Leukemia Are Associated with Higher Treatment-Related Mortality and Inferior Overall Survival after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation Compared with Children. 口頭 Tomizawa D, Adachi S, et al. American Society of Hematology 58th Annual Meeting 2016/12/3 国外
26. 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 Terui K, Adachi S, Horibe K, et al. American Society of Hematology 58th Annual Meeting 2016/12/3 国外
27. Identification of Two Distinct Poor Prognostic Subgroups Related to High Expression of BMP2 or PRDM16 in Pediatric AML. ポスター Hara Y, Adachi S, Horibe K, et al. American Society of Hematology 58th Annual Meeting 2016/12/3 国外
28. Transcriptome Analysis Revealed the Entire Genetic Understanding of Pediatric Acute Myeloid Leukemia with a Normal Karyotype. ポスター Shiba N, Adachi S, Horibe K, et al. American Society of Hematology 58th Annual Meeting 2016/12/3 国外
29. Targeting Philadelphia Chromosome Positive Acute Lymphoblastic Leukemia with a Novel Transcriptional Inhibitor. ポスター Maeda S, Adachi S, et al. American Society of Hematology 58th Annual Meeting 2016/12/3 国外
30. Paradoxical Enhancement of Leukemogenesis in Acute Myeloid Leukemia Cells with Moderately Attenuated RUNX1 Expressions. ポスター Suzuki K, Adachi S, et al. American Society of Hematology 58th Annual Meeting 2016/12/3 国外
31. Clinical and Biological Features of Pediatric Acute Myeloid Leukemia with Primary Induction Failure in the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group (JPLSG) AML-05 Study. ポスター Miyamura T, Horibe K, Adachi S, et al. American Society of Hematology 58th Annual Meeting 2016/12/3 国外
32. Deciphering the Function of KLF4 as a Differentiation Inducer in Hematologic Malignancies. ポスター Kiyose H, Adachi S, et al. American Society of Hematology 58th Annual Meeting

2016/12/3 国外

33. VEGFA- a New Therapeutic Target in CNS Leukemia. 口頭 Kato I and Adachi S, et al. American Society of Hematology 58th Annual Meeting 2016/12/3 国外
34. Cluster Regulation of RUNX Family By “Gene Switch” Triggers a Profound Tumor Regression of Diverse Origins. 口頭 Morita K, Adachi S, et al. American Society of Hematology 58th Annual Meeting 2016/12/3 国外
35. Transcriptome analysis of 92 pediatric acute myeloid leukemia patients. 口頭 柴 徳生、足立壮一 堀部敬三 他 第 78 回日本血液学会学術集会 2016/10/13 国内
36. Distribution of the driver mutations among blood cell compartments in MDS and AML. ポスター 松尾英将、足立壮一 他 第 78 回日本血液学会学術集会 2016/10/13 国内
37. Clinical impact of post-transplant MRD on the clinical outcome of pediatric acute leukemia. ポスター 梅田雄嗣、足立壮一 他 第 78 回日本血液学会学術集会 2016/10/13 国内
38. Molecular features and their clinical impact in infant acute myeloid leukemia. 口頭 原勇介、足立壮一 堀部敬三 他 第 78 回日本血液学会学術集会 2016/10/13 国内
39. Clinical features of patients with ASXL1 and ASXL2 mutations in pediatric acute myeloid leukemia. ポスター 大和玄季、足立壮一 堀部敬三 他 第 78 回日本血液学会学術集会 2016/10/13 国内
40. Hematopoietic cell transplantation for adolescent and young adult patients with AML. 口頭 富澤大輔、足立壮一 他 第 78 回日本血液学会学術集会 2016/10/13 国内
41. Early-phase fluctuation of FDP as a prognostic marker of APL :a report form the JCCG AML committee. ポスター 高橋浩之、足立壮一 堀部敬三 他 第 78 回日本血液学会学術集会 2016/10/13 国内
42. 一過性異常骨髓増殖症における *GATA1* 遺伝子変異-JPLSG TAM-10 登録症例の解析 口頭 照井君典、足立壮一 他 第 58 回日本小児血液・がん学会学術集会 2016/12/15 国内
43. 小児急性白血病に対する G-CSF 併用骨髓破壊的前処置-当院での検討 口頭 上月景弘、足立壮一 他 第 58 回日本小児血液・がん学会学術集会 2016/12/15 国内
44. 本邦での骨髓浸潤を伴わない小児顆粒球肉腫の後方視的研究 口頭 多賀崇、足立壮一 他 第 58 回日本小児血液・がん学会学術集会 2016/12/15 国内
45. 小児急性骨髄性白血病における RUNX1 変異を有する患者の頻度と臨床的特徴 口頭 大和玄季、足立壮一 堀部敬三 他 第 58 回日本小児血液・がん学会学術集会 2016/12/15 国内
46. 乳児急性骨髄性白血病におけ *MLL* 遺伝子再構成及び *CBFA2T3-GLIS2* による予後層別化 口頭 原勇介、足立壮一 堀部敬三 他 第 58 回日本小児血液・がん学会学術集会 2016/12/15 国内
47. 小児 AML 寛解導入不能症例の治療と予後因子 JPLSG AML-05 臨床試験からの報告 口頭 宮村能子、足立壮一 堀部敬三 他 第 58 回日本小児血液・がん学会学術集会 2016/12/15 国内
48. 5q-核型異常を持つ小児急性骨髄性白血病の臨床的特徴と予後 口頭 木下明俊、足立壮一 堀部敬三 他 第 58 回日本小児血液・がん学会学術集会 2016/12/15 国内
49. 本邦における治療関連性急性白血病および悪性リンパ腫の全国調査結果について 口頭 今村俊彦、足立壮一 他 第 58 回日本小児血液・がん学会学術集会 2016/12/15 国内

50. 小児造血器腫瘍に対する共通免疫学的診断パネルによって診断された Bilineal Leukemia の特徴 口頭 出口隆生、足立壮一 堀部敬三 他 第 58 回日本小児血液・がん学会学術集会 2016/12/15 国内
51. Genetic Abnormalities and Prognosis in Pediatric B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia without conventional genetic abnormalities; Tokyo Children's Cancer Study Group. ポスター Ohki K, Kato M, Manabe A, et al. American Society of Hematology 58th Annual Meeting 2016/12/3 国外
52. *TAL1* super enhancer aberration and *STIL-TAL1* fusion in pediatric T cell acute lymphoblastic leukemia. ポスター Kimura S, Kato M, Manabe A, et al. American Society of Hematology 58th Annual Meeting 2016/12/3 国外
53. Identifications of fatal *SPI1* fusions and highly aggressive phenotype with *SPI1* overexpression in pediatric T cell acute lymphoblastic leukemia/lymphoma. 口演 Seki M, Kato M, Horibe K, Manabe A, et al. American Society of Hematology 58th Annual Meeting 2016/12/3 国外
54. Lymphoma of AYA generation: from pediatrician (symposium)、口頭、Kobayashi R, Sekimizu M、第 78 回日本血液学会、2016/10/15、横浜市
55. AYA 世代のリンパ腫治療(ランチョンセミナー)、口頭、小林良二、第 58 回日本小児血液・がん学会学術集会、2016/12/17、東京都

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 「ゲノム」って何だ? 倉橋浩樹 第 1 回メディカルサイエンスカフェ、2016/4/23、国内
2. 難治性白血病の標準的治療、足立壮一、京都府小児がん拠点病院公開シンポジウム、2017/1・28、国内
3. 小児急性リンパ性白血病 “診断と治療の過去・現在・未来™”、加藤元博、ジャパンキャンサーフォーラム (座長: 真部 淳)、2016/8/7、国内
4. 小児がん治療の現在、真部 淳 (座長)、東京都委託事業 小児がん地域連携地域研究会 (主催: 聖路加国際病院)、2017/3/18、国内

(4) 特許出願

該当なし