

戦略的創造研究推進事業 CREST
研究領域「テーラーメイド医療を目指したゲノム
情報活用基盤技術」
研究課題「Whole Genome Association 解析による
GVHD の原因遺伝子の探索」

研究終了報告書

研究期間 平成16年10月～平成22年3月

研究代表者:小川 誠司
(東京大学医学部附属病院、
特任准教授)

§ 1 研究実施の概要

同種造血幹細胞移植は、現時点で、難治性造血器腫瘍に対する最も強力な治療手段の一つである。その強力な抗腫瘍効果の主体を担うのは、腫瘍細胞を標的として、生着した移植片によって誘導されるアロ免疫反応(移植片対白血病効果;GVL)であると考えられているが、一方、同様のアロ免疫反応は患者の正常組織に対しても惹起され、移植片対宿主病(GvHD)として知られる重篤な副作用を誘発する。従って、移植成績の向上という観点からは、GVL 効果を温存しつつ、重篤な GvHD を回避する移植技術の開発が望まれる。そこで、本研究事業では、高密度 SNP アレイによる大規模 SNP タイピングとこれに基づいたゲノムワイド関連解析の手法を用いて、これらの免疫学的反応・病態に関わる遺伝学的背景の探索を行った。なお、本研究事業の技術的な中核となる SNP アレイの性能評価の研究からこれを用いた高精度なゲノムコピー数評価が可能であることが予測されたため、当初の研究計画には含まれていなかったものの、テーラーメイド医療技術の開発におけるその重要性和有用性に鑑み、SNP アレイを用いたゲノムコピー数解析技術とこれを用いたがんの新規標的分子の同定に関する研究を新たに計画し遂行した。

(1) 全ゲノム関連解析に基づく GvHD 関連遺伝子多型の同定

GvHD の発症に関わる遺伝子多型を同定する目的で、日本骨髄バンク(JMDP)を通じて行われた非血縁者間骨髄移植の保存試料について約 50 万 SNP の SNP タイピングを行い、全ゲノム関連解析により GvHD の発症に関与する遺伝子多型と不適合について網羅的な探索を行った。研究に用いたのは、HLA-A,B,C,DRB1,DQB1 が DNA レベルで適合(うち DPB1 不適合 1033 例)し、GvHD 予防として MTX+CyA/FK506 が用いられ、かつ急性 GvHD(aGvHD)に関する情報が得られた 1600 移植で、Affymetrix GeneChip 500K アレイを用いてドナー・レシピエント双方について約 50 万 SNP のタイピングを行い、HapMap PhaseII データに基づく未観測 SNP の推測を行った後、品質基準を満たす 1,276,699 SNP について、ドナー・レシピエントの遺伝子型、GvHD 不適合と、aGvHD、cGvHD(慢性 GvHD)、再発、全生存との関連解析を行った。全移植に対するアレル不適合の解析では、HLA-DPB1 遺伝子座周辺の SNP が II 度以上の aGvHD の発症と関連する唯一の有意な不適合遺伝子座として検出された(1.81×10^{-9})ことから、本方法論の有効性が確認された。一方、マイナー組織適合性抗原不適合における HLA 拘束を考慮にいれた HLA サブグループ解析では、12 番染色体短腕の rs17473423 ($P=3.99 \times 10^{-13}$)および 9 番染色体長腕の rs9657655 ($P=8.56 \times 10^{-10}$)を含む 6 SNP 座におけるアレル不適合が aGvHD の標的遺伝子座として同定された。またレシピエントの SNP において aGvHD と関連をもつ 2 つの候補が同定されたほか、cGvHD や再発と相関がある 4 SNP も同定された。独立な移植セットを用いた関連の確認作業と標的遺伝子の同定が今後の重要な課題であるが、これらの重症 GvHD 発症リスクに関わる多型に関する知見は、今後 JMDP におけるよりリスクの少ないドナー選択手段の構築に有用であると考えられる。

(2) 全ゲノム関連解析の手法に基づく GVL 関連マイナー抗原の同定

GVL の発現に関わるマイナー抗原は腫瘍特異的なアロ免疫療法を開発する上で基盤となる分子標的で、従来、移植後患者末梢血より樹立される細胞傷害性 T 細胞(CTL)クローンの認識する抗原として、主に分子生物学的手法により同定されてきたが、その同定には多くの時間と労力が必要であった。我々はこれらの CTL による HapMap 細胞パネルの細胞傷害性アッセイと HapMap PhaseII データに基づいて高感度かつ効率的に当該 CTL の標的マイナー抗原遺伝子座を同定する HapMap 法を開発し、これを用いて複数の新規マイナー抗原の同定を行った。HapMap 法とこれに基づくマイナー抗原は、腫瘍特異的なアロ免疫療法の開発に有用であると考えられる。

(3) 高密度 SNP アレイ解析による高精度ゲノムコピー数定量プログラムの開発と癌ゲノム解析への応用

本研究で用いた SNP アレイでは、アレイに搭載される数百万個の SNP 特異的なプローブにおけるハイブリダイゼーションシグナルの高い特異性と定量性に基づいて SNP タイピングが行われるが、SNP call 改善の研究の過程で、この特性を高精度なアレル特異的なゲノムコピー数の解析に応用できる可能性が示唆され、これらの特性を巧妙に利用したゲノムワイドなアレル定量プログラム CNAG/AsCNAR を開発した。本プログラムは無償で公開されており(<http://www.genome.umin.jp>)、SNP アレイを用いたアレル・コピー数の定量に広く用いられている。実際我々は SNP アレイを用いたがんの網羅的なアレル・ゲノムコピー数の解析を行った結果、神経芽腫における ALK キナーゼ変

異、悪性リンパ腫における A20 遺伝子の不活化変異、さらに、骨髄系腫瘍における CBL 変異を始めとして、がんの原因となる標的分子を効率的に同定することに成功した。これらは、ALK 変異を有する難治性神経芽腫に対する ALK 阻害剤の有用性、また A20 変異を有する悪性リンパ腫に対する NF- κ B 阻害剤の有用性、ならびに、CBL 変異を有する骨髄系腫瘍に対する汎チロシンキナーゼ阻害剤の有用性を示唆するもので、今後がんの新たな治療戦略の開発に貢献すると期待される。

§ 2 研究構想

(1) 当初の研究構想

研究開始当初の計画では、解析に用いる JMDP 試料の選定と Affymetrix 社の GeneChip®を用いた SNP タイピングの性能評価を H16 年度末までに完了し、続いて H18 年度末までに 3200 検体の SNP タイピングを完了、タイピング結果に基づいて H19 年度中に全ゲノム関連解析を終了し、H21 年度前半までに、候補遺伝子座について標的遺伝子(SNP)の同定を終了することを予定していた。しかし、1) 研究開始後間もなく、研究計画立案当初使用予定であった 10 万 SNP がタイピング可能な SNP アレイ(GeneChip®100K アレイ)と比較して著しい検出力の向上が得られることが予測される、50 万 SNP をタイピング可能なアレイプラットフォーム(GeneChip®500K アレイ)の上市が Affymetrix 社よりアナウンスされたことをうけて、新規アレイを用いた SNP タイピングを実施することに計画を変更した。また、2)対象症例の選定に必要な HLA の DNA タイピングについては未タイピングの試料数が当初の予測を大きく上回り、7800 例全ての HLA DNA タイピングの完了とこれに基づく対象症例の最終的な決定には H17 年度末までの期間を要した。これに伴い、実際のタイピング作業は 500K アレイの上市を待って H17 年度末より開始され、19 年度半ばに完了した。以上の経緯により、データ解析および関連解析については当初の予定より遅れたものの、平成 20 年度前半までに、ほぼ予定どおり遂行することが可能であった。GvHD 関連多型については、期待どおり標的遺伝子座候補の同定が可能であったが、血液疾患のリスクとなる多型については、統計学的に有意な SNP の同定には至らなかった。これについては、様々な要因が考えられるが、もっとも大きな要因としては、サンプル数の不足が考えられた。今後公開されている一般人口の SNP タイピングデータをもちいた解析力の改善に期待が持たれる。移植関連合併症のリスクとなる多型については、バンクにおける臨床情報の信頼性が低く、解析不能であった。一方、同定された GvHD の関連多型の確認については、ほぼ全ての症例を最初の解析でもちいたため、十分な検証セットのサンプル数が得られず、今後蓄積される症例を用いた確認タイピングが必要である。また、真の標的 SNP の同定にはさらなる研究期間が必要と考えられた。

(2) 新たに追加・修正など変更した研究構想

研究を進めていく中での新たな展開から以下の項目については、技術的観点から本研究テーマと密接な関わりを有しており、また、本領域全体の目的達成の観点からも極めて有用と考えられたため、新たに研究計画に追加して遂行し、顕著な成果が得られている。

1) 細胞傷害性アッセイと遺伝学的手法を用いた GVL 関連マイナー抗原の同定法の開発とこれを用いた新規マイナー抗原の同定(愛知県がんセンター・東京大学)

本研究課題は、大規模 SNP タイピングに基づいて GvHD の遺伝学的なリスクとなるアレル・遺伝子多型の同定を目指すものであるが、本研究チームの赤塚らの有する優れた免疫学的アッセイシステムとあらたな発想によって、より小数の試料を有効に用いることによって GVL 反応に関わるマイナー抗原遺伝子座の同定が可能なが共同研究を進める過程で明らかとなった。GvHD の裏反応ともいえる GVL の理解は移植に伴う特異的なアロ免疫療法の開発の観点から同様に重要であることから、上記の研究項目を新たな研究項目として追加した。

2) SNP アレイを用いたアレル・ゲノムコピー数解析プログラムの開発とこれを用いた新規がん原因分子の同定

SNP アレイによる解析は多数の SNP 特異的なプローブにおけるハイブリダイゼーション反

応のアレル特異性に基づいているが、SNP アレイにおける SNP call の精度向上の検討から、この特性の定量的な評価によって任意のゲノム試料におけるアレル量の定量を正確に行うことが可能であることが明らかとなった。この技術は、上述したゲノムワイド関連解析の手法を用いた GVL 関連マイナー組織適合性抗原の同定における中核技術となっているが、さらに多様なゲノム解析において広い応用範囲を有すると考えられる。特に、がんにおける新たな分子標的薬剤のターゲットとなる分子の同定に極めて有用であると考えられた。このような標的分子の同定は、本研究課題とは直接的な関連はないが、がん種特異的な治療薬開発のための重要な知的基盤であって、本領域全体の目標と密接に関わっていることから、研究項目を新たに追加して実施した。

§3 研究実施体制

(○：研究代表者または主たる共同研究者)

(1)「東京大学(小川誠司)」グループ

①研究参加者

	氏名	所属	役職	参加時期
○	小川 誠司	東京大学	特任准教授	H16.10～
	真田 昌	東京大学	特任助教	H21.4～
	千葉 滋	東京大学	准教授	H16.10～H21.3
	半下石 明	東京大学	特任講師	H16.10～H21.3
	熊野 恵城	東京大学	CREST 研究員	H18.9～H19.3
	鈴木 隆浩	東京大学	CREST 研究員	H18.9～H18.11
	松原亜以子	東京大学	特任研究員	H19.10～
	南谷 泰仁	東京大学	助教	H16.10～H21.3
	中崎 久美	東京大学	大学院生	H16.10～H21.3
	加藤 元博	東京大学	大学院生	H21.4～
	Mujahid Husein	東京大学	技術員	H20.5～
	王 莉莉	JST	研究員	H19.7～H19.11
	荻野 靖子	JST	CREST 研究補助員	H17.6～
	市村 静江	JST	CREST 研究補助員	H17.10～H19.5

②研究項目

SNP アレイを用いた JMDP コホートにおける大規模 SNP タイピングとこれに基づく GvHD の発症に関わるゲノムワイド関連解析。GvHD 関連多型ないしマイナー抗原の同定。SNP アレイ解析ないし HapMap データに基づく GVL 関連マイナー抗原同定技術の開発とこれを用いた実際の GVL 関連マイナー抗原の同定(愛知県がんセンターとの共同)。SNP アレイ解析によるゲノムコピー数定量法の開発とこれを用いた白血病・リンパ腫その他の標的遺伝子の同定。

(2)「名古屋第一赤十字病院(小寺良尚)」グループ

①研究参加者

	氏名	所属	役職	参加時期
○	小寺 良尚	愛知医科大学	教授	H16.10～
	宮村 耕一	名古屋第一赤十字病院	部長	H16.10～

②研究項目

研究デザインの構築と対象症例の選定、難治性造血器疾患、その他の移植合併症に関わる遺伝子多型に関する関連解析。

(3)「愛知県がんセンター(森島泰雄)」グループ

①研究参加者

	氏名	所属	役職	参加時期
○	森島 泰雄	愛知県がんセンター	副所長	H16.10～
	赤塚 美樹	愛知県がんセンター	室長	H16.10～

②研究項目

対象症例の選定、バンク検体を用いた不死化リンパ球(LCL)の樹立。CTLアッセイとSNP タイピングデータを用いた腫瘍抗原同定システムの確立(東京大学との共同)。移植デー

タ管理。

(4)「東海大学(岡晃)」グループ(研究機関別)

①研究参加者

	氏名	所属	役職	参加時期
○	岡 晃	東海大学	講師	H17.4～

②研究項目

対象症例の選定、バンク検体を用いた不死化リンパ球(LCL)の樹立。試料管理。

(5)「九州大学(山本健)」グループ

①研究参加者

	氏名	所属	役職	参加時期
○	山本 健	九州大学	准教授	H16.10～

②研究項目

HLAの遺伝子タイピング。GvHDおよびGVLの発現に関する関連解析。

(6)「日本赤十字東京血液センター(佐竹正博)」グループ

①研究参加者

	氏名	所属	役職	参加時期
○	佐竹 正博	東京都西赤十字血液センター	所長	H16.10～
	柏瀬 貢一	東京都西赤十字血液センター	係長	H16.10～

②研究項目

HLAの遺伝子タイピング。バンク試料のアーカイブ化。候補SNPの確認タイピング。

§ 4 研究実施内容及び成果

4. 1 JMDP 保存試料の HLA DNA タイピング (日本赤十字東京血液センターグループ 佐竹グループ、九州大学 山本グループ)

(1) 研究実施内容及び成果

HLA の不適合は DNA レベルでの相違においても重症 GvHD の発症のリスクとなることが知られており、GvHD のリスクアレルの探索を目的としたゲノムワイド関連解析を遂行するに際しては、解析対象を HLA 適合移植に制限することによりこれらの因子の影響を排除することが重要である。研究当初においては、一部の移植をのぞいて DNA タイピングが完全に行われていなかったため、解析対象症例を選定する目的から平成 16 年度以前の全 7800 移植について蛍光ビーズ法を用いた HLA の DNA タイピングを行った。

(2) 研究成果の今後期待される効果

JMDP の登録データは、我が国の移植成績向上を目指した戦略上でもっとも重要な基盤となるデータである。移植成績の評価には HLA に関する詳細な情報は不可欠であって、今回の研究で明らかになった 7800 移植における HLA データは、造血幹細胞移植の臨床研究・基礎研究を進める上で貴重な知的基盤を提供するものである。

4. 2 JMDP 試料を用いたゲノムワイド関連解析による GvHD 関連遺伝子多型の同定 (東京大学 小川グループ、名古屋第一日赤病院 小寺グループ)

(1) 研究実施内容及び成果

現在の標準的な HLA 適合移植において、GvHD の標的となるのは、レシピエント細胞表面において特定の HLA 分子に結合してドナー T 細胞に提示されるマイナー組織適合性抗原(マイナー抗原)と呼ばれるペプチドである。すなわち、GvHD は、ドナー T 細胞がレシピエント細胞と共有しないアミノ酸多型に由来するマイナー抗原を認識することにより誘発され、これに GvHD 予防法あるいは移植前処置を含む環境因子、あるいは、移植後のアロ免疫反応の調節に携わる遺伝子の多型といった、ドナーないしレシピエントの遺伝学的な素因(背景)が、これらの反応を修飾する。本研究

事業は、GvHD の発症に関わるこのような遺伝学的な背景をゲノムワイド関連解析の手法を用いて網羅的に探索することを主要な目的として実施された。

すなわち、2004 年以前に JMDP を通じて行われた非血縁移植のうち、次の条件を満たす 1648 移植のドナー・レシピエントペアについて、保存 DNA を用いた 50 万 SNP のタイピングを行った。SNP タイピング

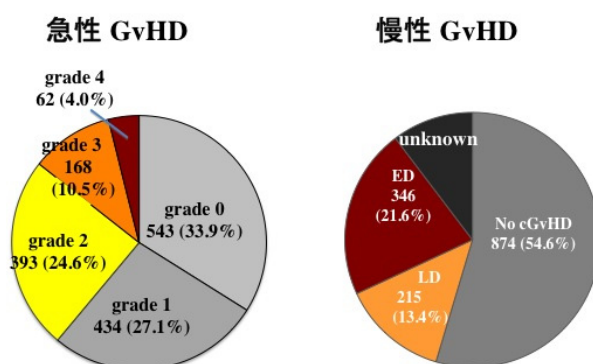


図1.ゲノムワイド関連解析を行った1600移植のGvHDの重症度別内訳

には、Affymetrix 社 GeneChip500K アレイを用い、同社のプロトコールに従って解析を行った。

- 1) HLA-A, B, C, DR, DQ 座が DNA レベルで完全に一致
- 2) GvHD 予防として calcineurin inhibitor (シクロスポリンないしタクロリムス)およびメトトレキサートを 使用

- 3) 急性 GvHD(aGvHD)に関する臨床情報が利用可能
- 4) ゲノム DNA が保存されている

SNP タイピングは各試料について DM アルゴリズムによる call rate が 90%を越えるまで行い、最終的に 1600 移植に関して全てのドナー・レシピエントにおける SNP タイピングで 90%を上回る call rate が確認された。1600 移植における aGvHD および慢性 GvHD の発症頻度を図 1 に示した。632 移植(39%)に grade II 以上の重症 GvHD の発現が確認されている。

関連解析に際しては、シグナル強度に関するデータに基づいて Welcome Trust センターにおいて開発された Chiamo アルゴリズムによる SNP call を改めて実行し、さらに、観測 SNP の genotype に基づいて、HapMap Phase II データを用いた未観測データの imputation を行った。こうして遺伝型に関する情報が得られた約 250 万 SNP のうち、SNP レベルでの call rate が 95%に満たないもの、minor allele frequency (MAF)が 5%未満のもの、ドナー集団において Hardy-Weinberg 平衡から逸脱を認めるもの($p < 0.001$)、およびドナー・レシピエント間で call rate に 3%以上の差異が認められる SNP を除外したのち、1,285,694SNP について関連解析を行った。

関連解析については、ドナーおよびレシピエントの SNP に関する通常に関連解析の他に、GvHD に関連するマイナー組織適合性抗原遺伝子座を探索する目的で、ドナー・レシピエントの遺伝型に基づいて図 2 のように定義される「不適合アレル数」と GvHD の発症の関連についても検討を行った。検定統計量として、ドナー、レシピエントの遺伝型ないし、不適合アレル数に基づいて、GradeII 以上ないし III 度以上の GvHD の発症を Event として、各 SNP 座について LogRank 統計量を算出し、GvHD の発症に関する 1000 回の Permutation によって帰無仮説下で期待される 95%信頼区間を算出することにより、ゲノムワイド $P < 0.05$ を示す有意な SNP の同定を行った。

<GvHD の発症に関与するアレル不適合に関する関連解析>

		ドナー		
		AA	AB	BB
レシピエント	AA	0	0	2
	AB	1	0	1
	BB	2	0	0

図2. 不適合アレルの数に基づいた関連解析
GvHDの発症はドナーとレシピエント間で組織適合性抗原不適合によって発症する。レシピエントと共有しないドナーアレルが不適合アレルと定義される。数字は不適合アレルの数をしめす。

GvHD とアレル不適合に関する関連解析においては、II 度以上の急性 GvHD の発症に関して、6 番染色体短腕の rs6937034 に最大のピークを示す遺伝子座が確認された($p = 1.83 \times 10^{-9}$)(図 3a)。当該ピークで観測される統計量は帰無仮説下において期待される統計量から大きく逸脱した値を示し(図 3b)、多重解析の効果を考慮に入れても統計学的に有意であると考えられた。実際、当該 SNP 領域は、独立な症例セットにおいても優位性が確認される

HLA-DPB1 遺伝子座に一致しており(図 3c)、検出された相関は真の相関を検出していると考えられた。このことは、HLA のような極めて多型性の強いアレルの不適合が SNP という二価の多型におけるアレル不適合によって感度よく検出されることを示しており(図 4)、このような方法論に基づく全ゲノム関連解析の手法が GvHD の発症に関わるアレル不適合を検出する妥当な手段であることが検証された。また、本研究においては、解析症例の選択に際して、GvHD の発症との関連が明らかな HLA-A, B, C, DR, DQ の DNA レベルでの不適合例は事前に排除されていることから、今回のゲノムワイドな探索において HLA DPB1 遺伝子座の不適合が唯一の GvHD に関連するアレル不適合として同定されたことは、GvHD の発症に強い影響を及ぼす HLA 座は、HLA-A, B, C, DR, DQ, DP のみであることが示唆された。

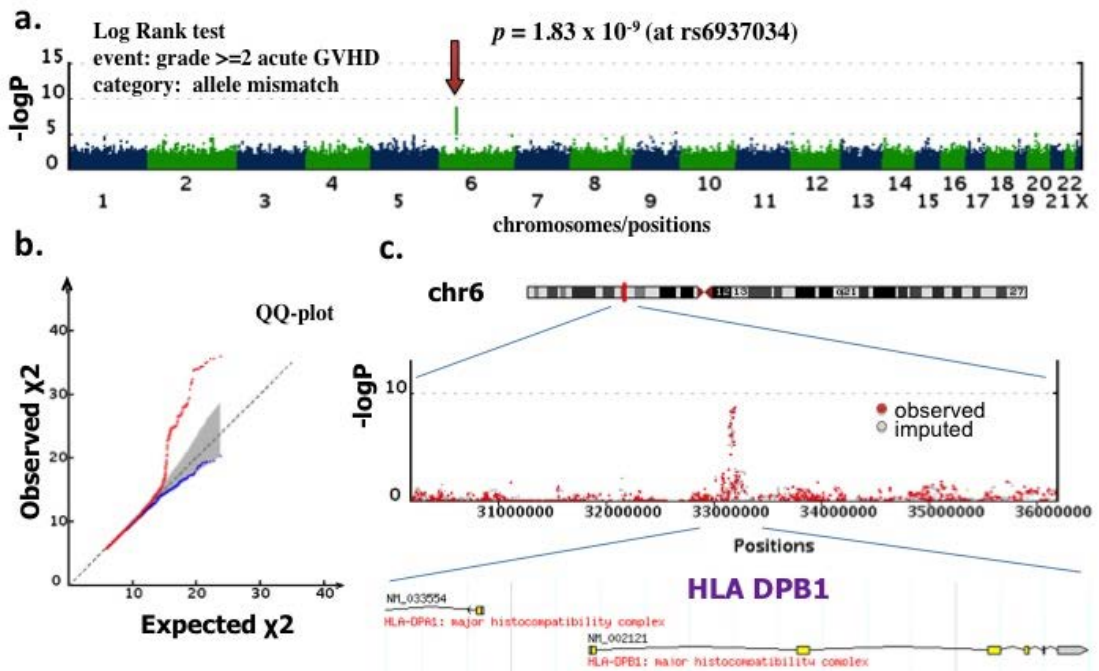


図3. II度以上の急性GvHDの発症とアレル不適合(HLA拘束なし)に関する関連解析
 a. 各SNP座におけるLogRankテストのp値の対数をSNPのゲノム順にプロットした。b. 1000回のPermutationテストによって求めた期待値にもとづくQQプロット(赤)。期待値の95%信頼区間を灰色でしめした。ピークに属するSNPを除外したプロットを青で示した。c. 6番染色体短腕に認められたピークはHLA DPB1遺伝子座を含むLDブロックに一致している。

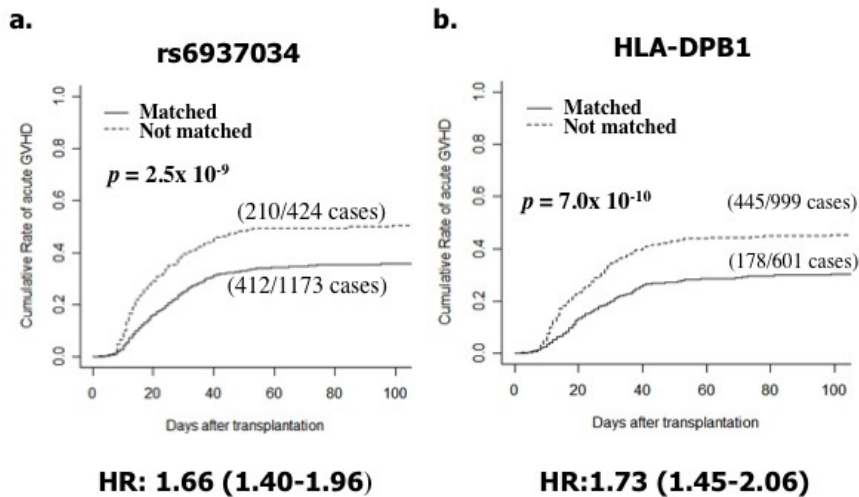


図4. rs6937034不適合とHLA-DPB1不適合におけるGvHDの発症リスク
 GvHDの発症要因となるのは高度な多型を有するHLA DPB1の不適合であるが、HLA DPB1のアレル不適合は二価のSNP rs6937034における不適合でよく代替されている。

一方、HLA 適合移植における GvHD の発症に際して、アロ免疫反応の標的となるマイナー組織適合性抗原は、特定の HLA 分子とだけ強く結合し提示される。従って、このようなマイナー抗原の不適合に関わる関連解析においては、特定の HLA タイプを共有する移植に限定して関連解析を行う必要があると考えられる。図5に本解析集団における主要なHLAサブタイプの頻度を示したが、日本人集団においてもっとも高頻度に観察されるA2402(N=1200)をのぞけば、これらのHLAサブタイプを共有する移植は300~600であって、このことは必然的に、関連解析における検出力が遺伝学的な効果の高いマイナー抗原不適合の検出をのぞいて、大きく制限されることを意味する。本解析では、サンプル数が300を越える20HLAサブタイプについてのみ解析を行った。ただし、HLA領域における強い連鎖不平衡のために、実際の独立な解析は主要なハプロタイプ数程度となっている。

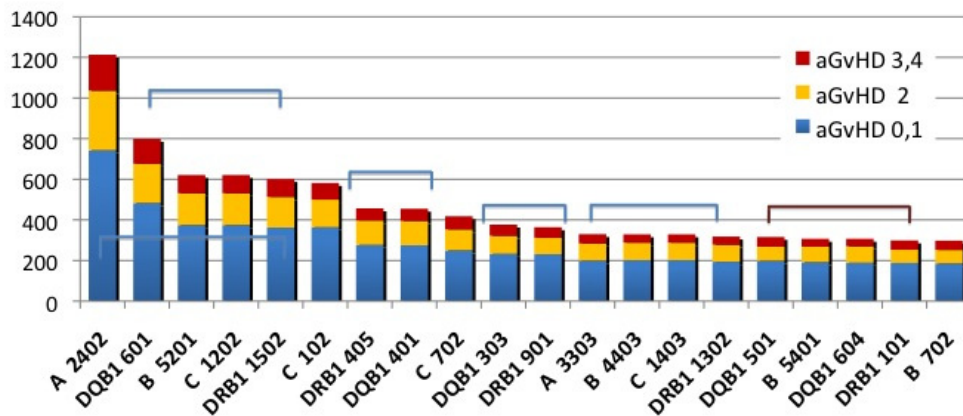


図5. 解析セットにおける主要なHLAサブセット

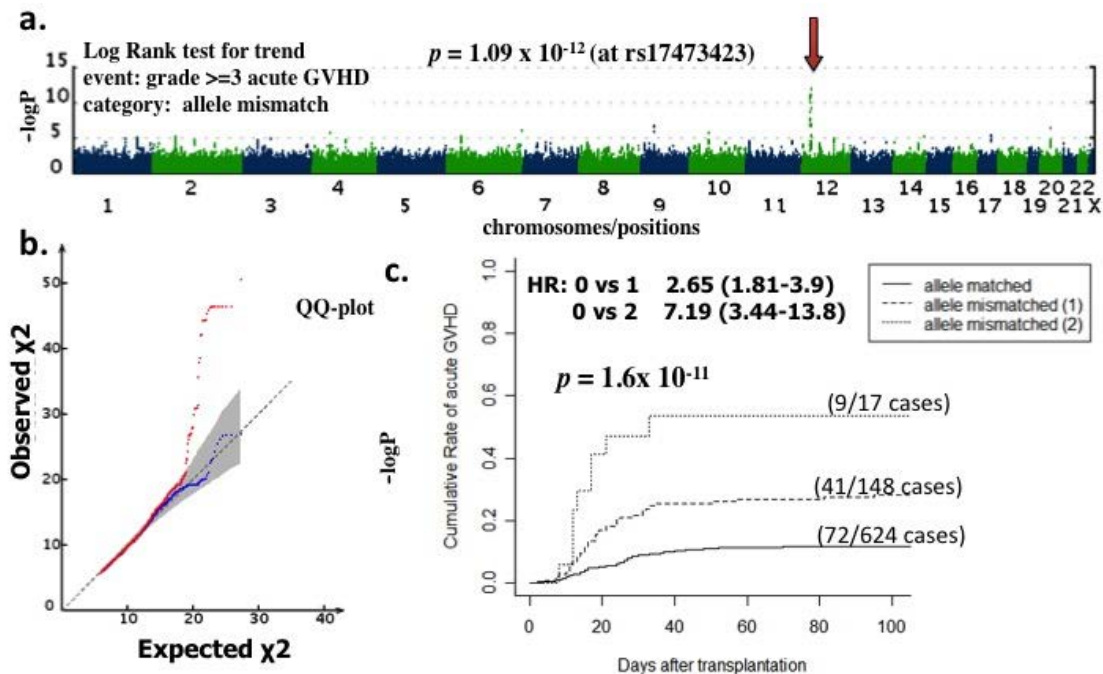


図6. HLA DQB1 *0601拘束下においてIII-IVの重症aGVHDと相関するアレル不適合

ab. 図3に同じ。12番染色体短腕に認められたピークはKRAS遺伝子座を含むLDブロックに一致している。c. 不適合アレル数に基づくGvHDの累積発症率を示す。Cox-regressionにより算出されたハザード比(HR)も示した。

HLA サブタイプにおけるアレル不適合の解析では、複数の遺伝子座について有意な相関が確認された。まず、HLA DQB1 *0601 を共有する移植の解析では 12 番染色体 KRAS 遺伝子座近傍の rs17473423 に統計的なピークを有する相関が検出された(図 6a)。観測された統計量は permutation から予測される帰無仮説下における統計量の期待値から大きく逸脱し(図 6b)、比例ハザードモデルにおける 1 アレルおよび 2 アレル不適合の適合例に対する重症 GVHD(III 度以上)のハザード比は 2.65 および 7.19 と極めて高いリスクが観測された(図 6c)。

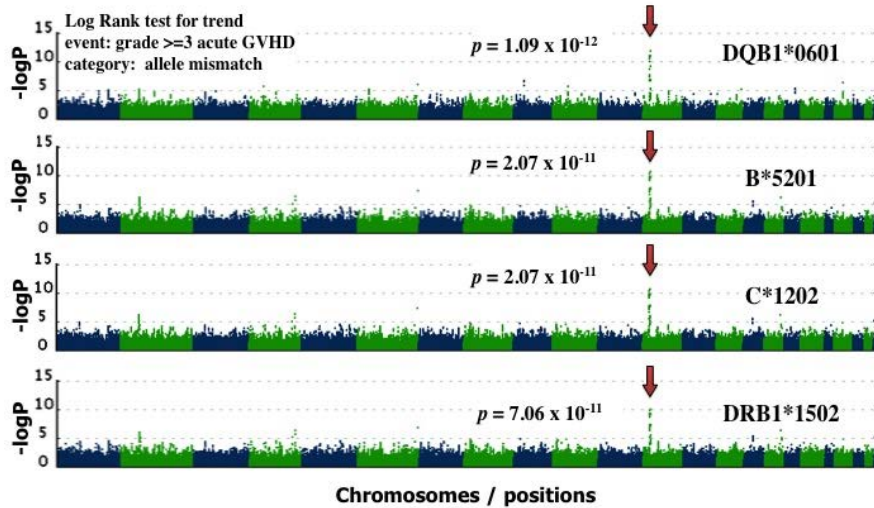


図7. HLA B*5201 / C*1202 / DRB1*1502 / DQB1*0601集団における共通ピーク

HLA DQB1 *0601 は HLA A*2402/B*5201/C*1202/DRB1*1502 とともに、日本人集団におけるもっとも保存された HLA ハプロタイプを構成しており、これと高い r^2 を示す B*5201、C* 1202、DRB1*1502 の解析においても、同遺伝子座に高いピークが確認された(図 7)。

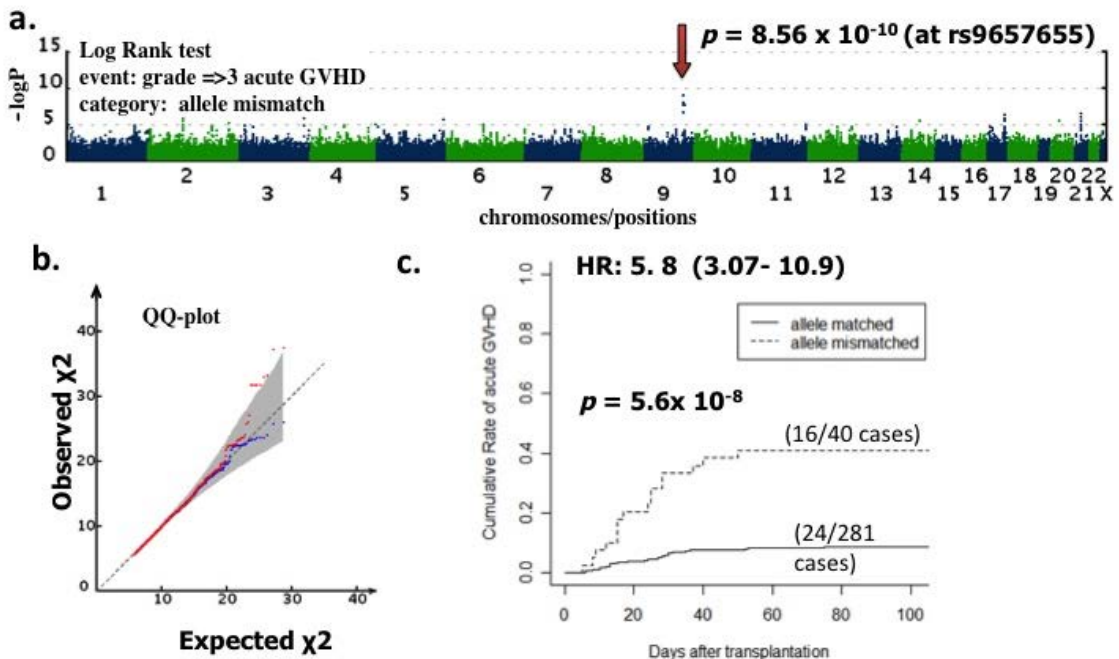


図8. HLA B*4403拘束下において重症aGVHDと相関するアレル不適合

一方、日本人集団において二番目に頻度の高い HLA ハプロタイプ HLA A*3303/B*4403/C*1403 を構成する HLA サブタイプについては、9 番染色体長腕の SNP

rs9657655 を統計量のピークとする aGvHD 重症(III 度以上)との相関が検出された(ハザード比 5.8) (図 8)。これらの SNP の他に、本解析を通じて計 20 箇所の有意な遺伝子座が同定された。

近年、ヒト集団における多型に関する包括的な知見の集積とこれを解析する技術の著しい進展を踏まえて、大規模 SNP タイピングによるゲノムワイドな関連解析が様々なヒト疾患を対象として実施され、これらの疾患の発症にかかわる遺伝学的な基盤が次々と明らかにされつつある。本研究もそのような研究に属するが、従来のゲノムワイド関連解析と比較した本研究の大きな特徴は、特定の治療(同種造血幹細胞移植)の効果ないし結果(GvHD)に関わる遺伝学的な背景が探索される点、また、ドナーおよびレシピエントそれぞれの遺伝型と疾患の関連のみならず、ドナーおよびレシピエント間の遺伝型の差異と疾患の関連が解析される点である。特に、後者では GvHD の発症に関わる組織適合性抗原が、免疫学的な手法とは独立に、分子疫学的な手法に基づいて探索される点で極めてユニークな試みであって、このような遺伝学的な手法によって実際に組織適合性抗原の遺伝子座が同定できることが示された意義は大きい。一方、テーラーメイドな移植医療の実現という観点からは、GvHD の発症という観点から、より低リスクなドナー選択に寄与する可能性が期待される。

(2)研究成果の今後期待される効果

本研究事業によって見いだされた GvHD に関連する多型のうち、ドナー・レシピエント間で、そのアレル不適合が重症の aGvHD と相関するものについては、重症 GvHD のリスクとなるマイナー組織適合性抗原不適合に関連していることが示唆され、より低リスクなドナー選択という観点から臨床的な興味を持たれよう。一般に、GvHD 発症に関わるマイナー抗原モデルのプロトタイプとしては、1)多数の免疫学的効果の小さい抗原の不適合により発症するモデルと、2)少数の免疫学的な効果の大きいマイナー抗原不適合による発症モデル、が二つの極端なモデルとして想定され、個々の移植においては 1)と 2)のある中間的なモデルが適合すると考えられる(図 9)。一方、マイナー組織適合性抗原の免疫学的な認識が HLA に依存して行われることから、関連解析は特定の HLA サブタイプを共有する移植に制限される。従って、利用可能な移植試料に制限のある今回の解析において同定が可能なのは、日本人集団で比較的頻度の高い HLA タイプで、かつ、GvHD の発症に対して強い遺伝学的(免疫学的)効果を示すもの(2 のタイプ)に限られる。このことは、研究遂行上の制限であるが、現実的には、JM DP のドナー選択に採用することが妥当と考えられるのはこうしたマイナー抗原遺伝子座のみであろう。この意味で、HLA A*2402/B*5201/C*1202/ DRB1*1502 アレルに関連した 12 番染色体上の遺伝子座の不適合および HLA A*3303/B*4403/C*1403 アレルに関連した 9 番染色体上の遺伝子座の不適合は、JM DP 移植において過半数の移植で共有されるハプロタイプに関連した不適合であることから、移植成績向上の観点から、今後の JM DP におけるドナー選択において有用であると期待される。

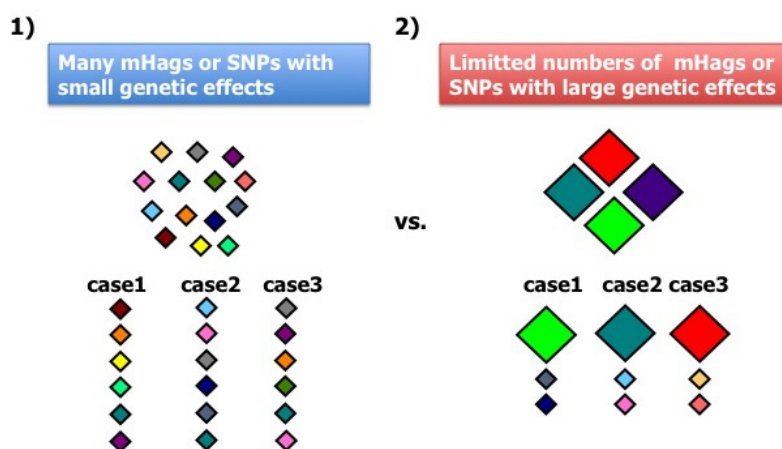


図9. 複数のマイナー抗原によるGvHDの発症モデル

4. 3 GVL 関連マイナー組織適合性抗原の遺伝学的同定法の開発とこれに基づく新規マイナー組織適合性抗原の同定(愛知県がんセンター 森島グループ、東京大学 小川グループ)

(1)研究実施内容及び成果

GvHD とならんで同種造血幹細胞移植の成績低下をもたらす重要な要因は、十分な GVL 効果が得られないことに起因する移植後再発である。このことから、GVL の標的となりうるマイナー組織適合性抗原は、腫瘍特異的なアロ免疫療法の標的として特に臨床的な興味が持たれる。このような抗原は、腫瘍組織ないし造血組織にのみ特異的に発現し、ドナーの細胞傷害性 T 細胞(CTL)によって認識されるマイナー抗原である。従来、こうしたマイナー抗原は、移植後患者末梢血より樹立されるレシピエントの血液ないし白血病細胞を特異的に殺傷する CTL の認識する分子として同定されてきたが、多くは時間と労力、さらに高度な実験設備と技術を要し、これまでに同定されているマイナー抗原は 20 に満たない。このようなマイナー抗原を多数同定することにより、任意の移植について複数の腫瘍特異的なマイナー抗原を用いたアロ免疫療法の実現が可能となると期待されることから、こうした GVL 関連マイナー抗原の同定は、GvHD に関わるマイナー抗原の探索と並んで、テラーメイド移植医療の実現に大変有用かつ重要である。一方、研究チーム内での共同研究を通じて、このようなマイナー抗原の同定には、ゲノムワイド関連解析の手法が極めて有効であることが予測されたため、本手法を用いた GVL の標的マイナー抗原の同定技術の開発とこれを用いた実際のマイナー抗原同定を新たな研究項目として加え実施した。ゲノムワイドな関連解析においては、膨大な遺伝子座について統計検定が行われることによって生ずる多重解析による負荷が増大するため、一般に、弱い遺伝学的効果の検出には大きな母集団の解析を必要とする。しかし、CTL による抗原認識は極めて特異的かつ高感度に行われることから、比較的少数の試料の検討によって CTL の認識する多型抗原の遺伝子座の同定が可能と推測された。

<Pool DNA の SNP アレイ解析に基づくゲノムワイド関連解析によるマイナー抗原同定法の開発>

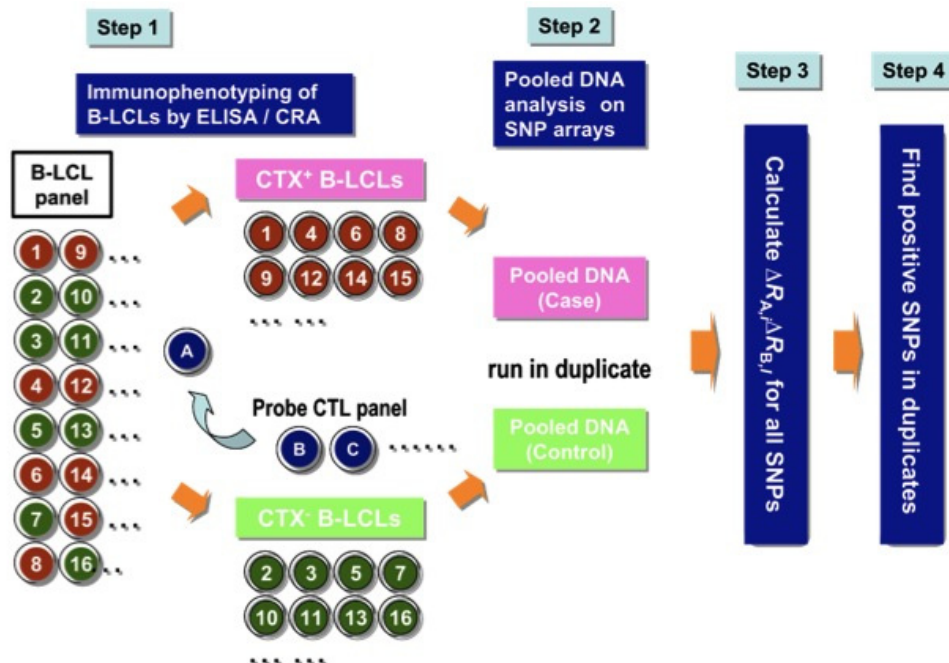


図10. Pool DNAを用いた全ゲノム関連解析によるマイナー抗原遺伝子座の同定
標的マイナー抗原を認識するCTL(A, B, C, ...)を用いて細胞障害性アッセイによりLCLパネルをスクリーニングすることにより、細胞傷害性陽性(CTX+)群と陰性(CTX-)群に類別し(STEP1)、それぞれの群よりPool DNAを調整する。陽性および陰性Pool DNAをSNPアレイにより解析し(STEP2)、SNP特異的シグナルを統計解析することにより、アレル頻度に有意な差異を示す遺伝子座を同定する(STEP3)。

本法では、まず、患者腫瘍細胞上に発現する未知のマイナー抗原を特異的に認識すると考えら

れる CTL 細胞株を用いた細胞傷害性アッセイ(CTL アッセイ)によって、異なる個人から EB ウィルスによって不死化した B リンパ芽球細胞株(LCL)パネルをスクリーニングすることにより、当該 CTL によって認識されるマイナー抗原を有する細胞群とこれを有さない細胞群に分別する(この際 LCL 細胞が標的マイナー抗原を提示する HLA を持たない場合には、あらかじめ当該 HLA を遺伝子導入しておく)。このような CTL は移植後患者末梢血をドナー白血病細胞で刺激することにより比較的容易に樹立され、免疫学的には、患者白血病細胞株および造血細胞を傷害するが、患者の線維芽細胞およびドナーの細胞は殺傷しないことが確認される。次に、各々の LCL 細胞よりゲノム DNA を抽出し、陽性細胞群および陰性細胞群それぞれについて DNA プールを作成し、Affymetric GeneChip 50K XbaI, 50K HindIII, 250K NspI, および 250K StyI アレイにより解析し、個々の SNP 座について、陽性陰性プール間で SNP 特異的シグナルを比較することにより、統計的に有意なシグナルの偏りを示す SNP 座を同定することにより、当該 CTL が認識するマイナー抗原をコードする遺伝子座が同定される(統計学的理論の詳細については原論文を参照されたい)(図 10)。

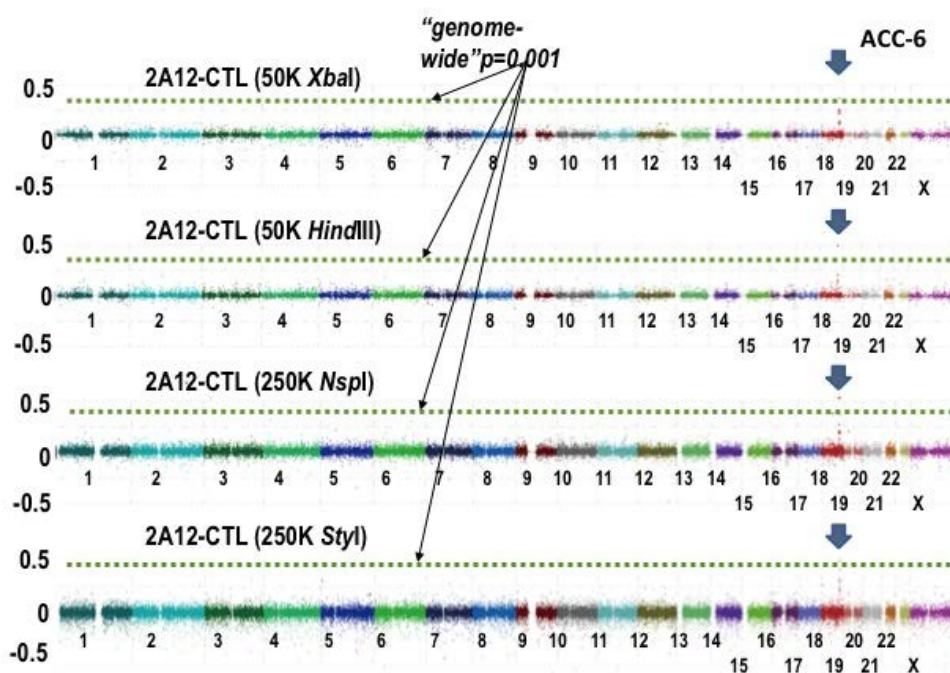


図11. CTL2A12により認識される造血細胞特異的マイナー抗原遺伝子座の同定
CTL 2A12を用いた細胞傷害性アッセイによるLCL細胞パネルのスクリーニングにより得られた陽性および陰性DNA プールを種々のSNPアレイで解析し、各SNP座における統計量をゲノム順にプロットした。緑の波線はシミュレーションにより求めたgenome-wide P=0.01に対応する統計値。いずれのアレイにおいても18番染色体長腕に共通する統計量のピークが検出される。

我々は本法の有効性を確認する目的で、まず標的マイナー抗原が既知の CTL 細胞株 2A12 を用いて、これが認識するマイナー抗原(ACC6)の同定が可能か否かを検討した。2A12 を用いた CTL アッセイの結果、細胞障害活性陽性の LCL44 株および陰性の LCL44 株を確認し、これらの LCL より抽出したゲノム DNA よりプール DNA を作成し、SNP アレイによる解析と解析結果に基づくゲノムワイド関連解析を行ったところ、全てのアレイプラットフォームにおいて予測どおり 18 番染色体長腕の ACC6 をコードする遺伝子座がユニークに同定された(図 11)。そこで、次に標的抗原(HLA A24 拘束性)が未知の CTL 1B9 を用いて同様にアッセイを行い、その標的マイナー抗原の同定を試みた。LCL パネルのスクリーニングの結果 38 個の抗原陽性 LCL および 57 個の抗原陰性 LCL が得られ、これらの Pool DNA の解析を行った。50K XbaI, 50K HindIII, 250K StyI の解析では有意なピークは検出されなかったが、250K NspI アレイによる解析では、二回の独立な実験において共通な唯一のピークが 15 番染色体に確認され、さらに独立な細胞傷害性アッセイによって得られた LCL より作成された pool DNA の解析においても当該ピークが確認された(図 12)。当該ピークは 15 番染色体の 26kb の LD ブロックに存在し、候補 SNP の解析の結果、rs1138357 によって

定義される標的マイナー抗原が同定され、免疫学的に CTL 1B9 の標的抗原であることが確認された(図 13)。

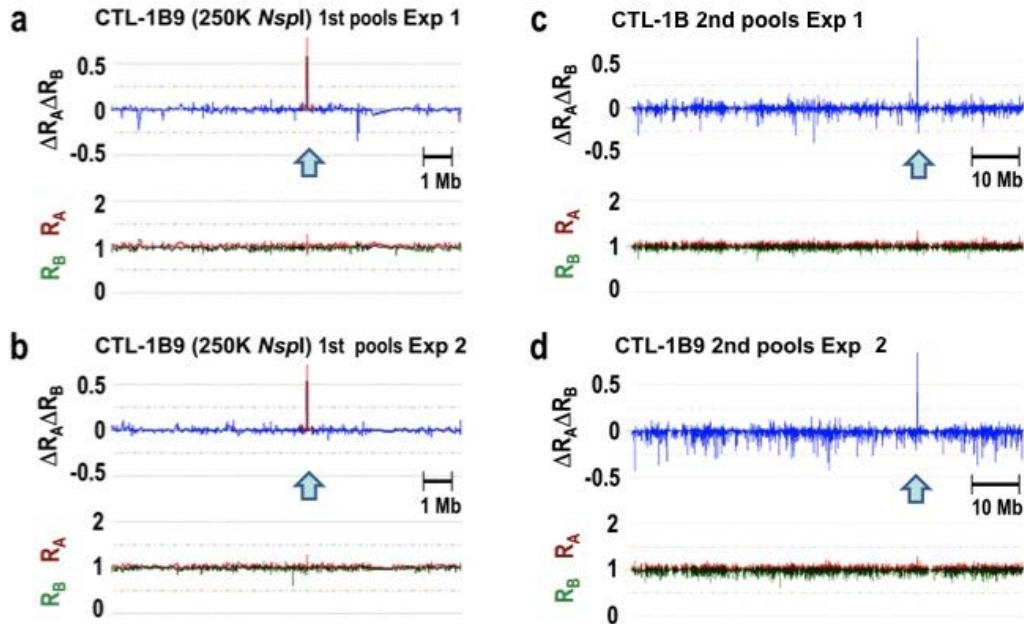


図12. CTL 1B9による認識される新規マイナー抗原遺伝子座の同定
標的マイナー抗原が未知のCTL 1B9を用いて図11と同様の検討を行った。独立な2種類のDNA poolセット(1st pools: a, b; 2nd pools: c, d)を作成し、50K XbaI, 50K HindIII, 250K NspI, および250K Stylアレイによりduplicateで解析を行った。NspIアレイによるアッセイのみで15番染色体長腕に統計学的に有意なピークが確認された。

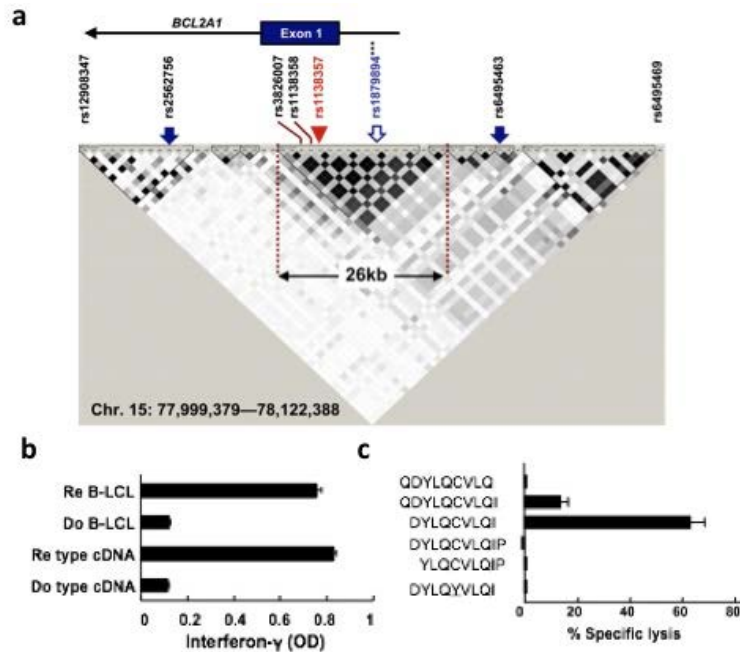


図13. CTL 1B9によって認識されるマイナー抗原多型の同定
a. 細胞傷害活性との相関のピークは15番染色体長腕の26kbのLDブロック内に一致して検出される。最終的に抗原エピトープはブロック内のSNP rs1138357で決定されることが確認された。b. 患者の患者由来の不死化B細胞(Re B-LCL)および患者タイプのBCL2A1を導入した細胞(Re type cDNA)はCTL 1B9により傷害されるが、ドナー由来の不死化B細胞(Do B-LCL)ないしドナータイプのBCL2A1を導入した細胞(Do type cDNA)は殺傷されない(ELISPOTアッセイ)。c. 1B9の認識する最小エピトープはDYLCVLIQIの9ペプチドによって担われる(ELISPOTアッセイ)。

〈HapMap 細胞パネルを用いたゲノムワイド関連解析によるマイナー抗原同定法の開発〉

細胞傷害性アッセイによる LCL パネルのスクリーニングは極めて正確に行われることから、関連遺伝子座の同定は、個々の LCL のタイピングを行うことなく、Pool された DNA の解析によって正確に行われる。一方、用いる LCL パネルを(適切な HLA を遺伝子導入した)HapMap Project においてその SNP がもっとも詳細に解析されている LCL パネルに置き換えることにより、抗原同定は Pool DNA の作成とアレイ解析を行うことなく、直ちに行われる(図 14)。

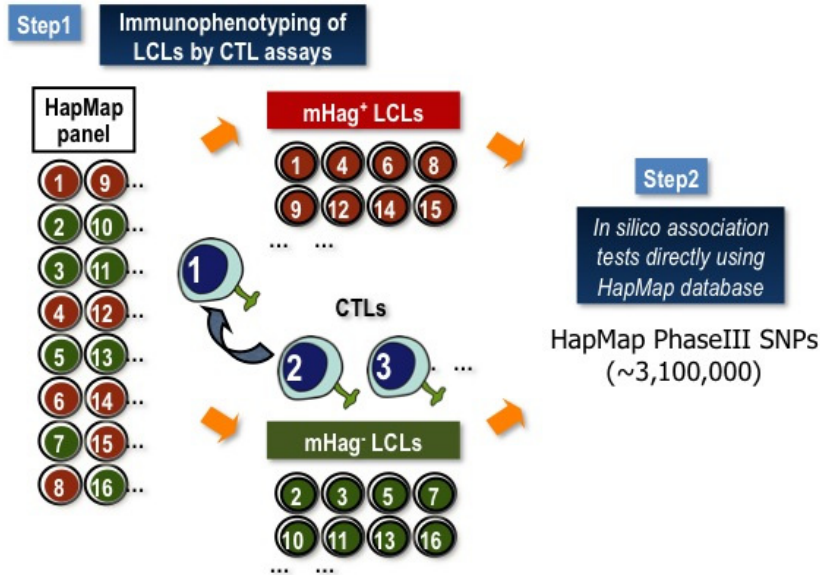
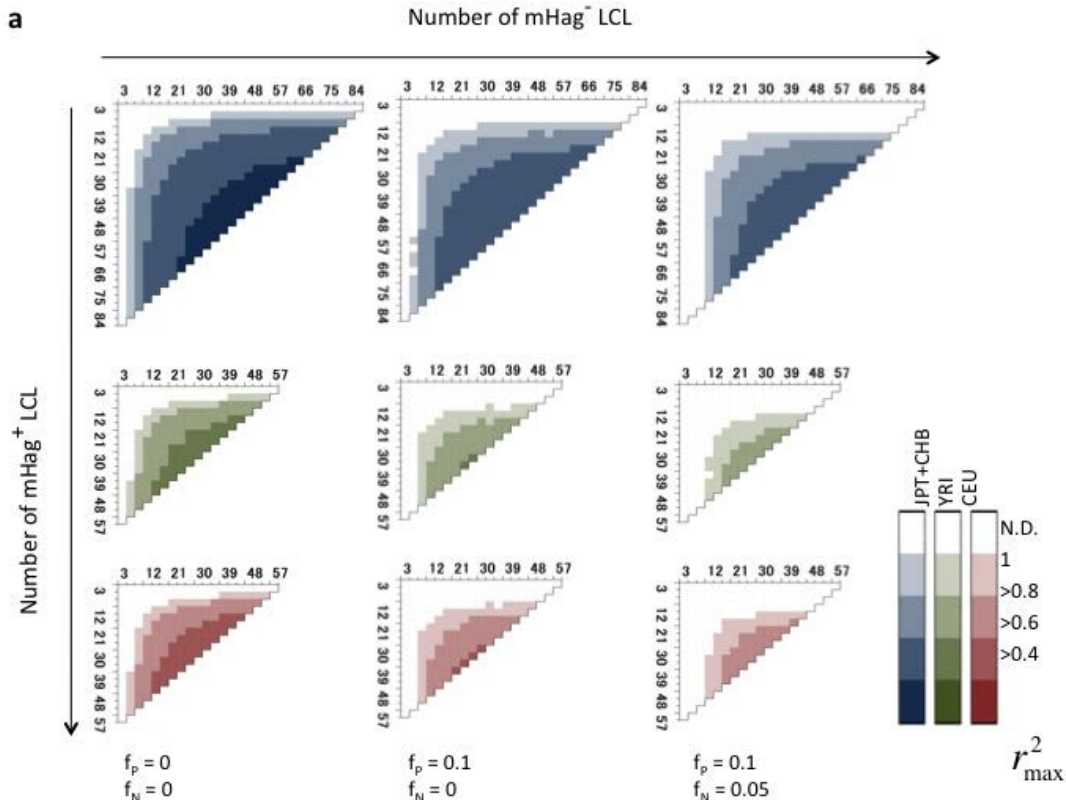


図14. HapMap細胞パネルを用いたゲノムワイド関連解析によるマイナー抗原同定法 (HapMap法)
 図10におけるマイナー抗原同定はスクリーニングを行うLCLパネルを、(適切な拘束性HLA分子が導入された)HapMapプロジェクトで詳細にタイピングされたLCLパネルに置き換えることにより、新たなSNP解析を行う必要なく、直ちに細胞傷害活性と関連する多型の同定が可能となる。



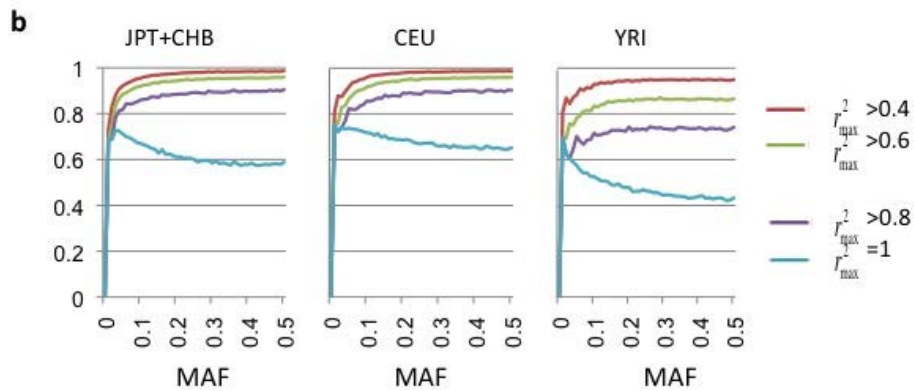


図15. シミュレーションによるHapMap法によるマイナー抗原同定法の検出力の評価
 マイナー抗原遺伝子座がユニークに同定されるために必要とされるマイナー抗原陽性・陰性細胞数をシミュレーションにより推定した。任意の抗原陽性・陰性細胞数の組み合わせについて、10000回のシミュレーションにより作成したケース・コントロール(抗原陽性・陰性)パネルを作成し、得られる最大統計量(カイ2乗値)の経験分布を算出する。標的マイナー抗原遺伝子座ないしその近傍のマーカースNPの一つに対して期待されるカイ2乗値が経験分布の上位1パーセンタイルに含まれる場合に、当該マイナー抗原遺伝子座はユニークに同定が可能と定義した。a. 標的マイナー抗原をコードするSNPとHapMap SNPの相関係数の最大値として様々な値(0.4~1)を仮定して、それぞれの場合について標的SNPないしHapMap内のマーカースNPの一つでマイナー抗原遺伝子座がユニークに決定できる抗原陽性・陰性細胞数をアッセイ過程における一定頻度の擬陽性(FP)・偽陰性(FN)も考慮に入れた上で、彩色して表示した。例えば、濃い青でしめした陽性陰性の細胞があれば、当該抗原はHapMapSNPのなかで $r^2 > 0.4$ のマーカースNPが存在する場合にユニークに同定することができると考えられる。b. HapMapの各民族パネルについて、色でしめした相関係数を示す近傍のSNPが見いだされるSNPの割合をマイナーアレル頻度別にしめした。MAFが非常に小さいSNPをのぞくほとんどのSNPについて90%以上の確率で高い相関を示す近傍のSNP(マーカースNP)を少なくとも一つ見いだすことができる。

HapMap データを用いたシミュレーションによる検出力の検討によれば、HapMap パネルの細胞数が96(JPT+CHB)ないし48(CEU or YRI)に制限されることによる本法の検出力の低下は最小限で、臨床的有用性から興味の乏しい低頻度のマイナー抗原をのぞいて、非常に高い確率で標的マイナー抗原の同定が可能と予測された(図15)。

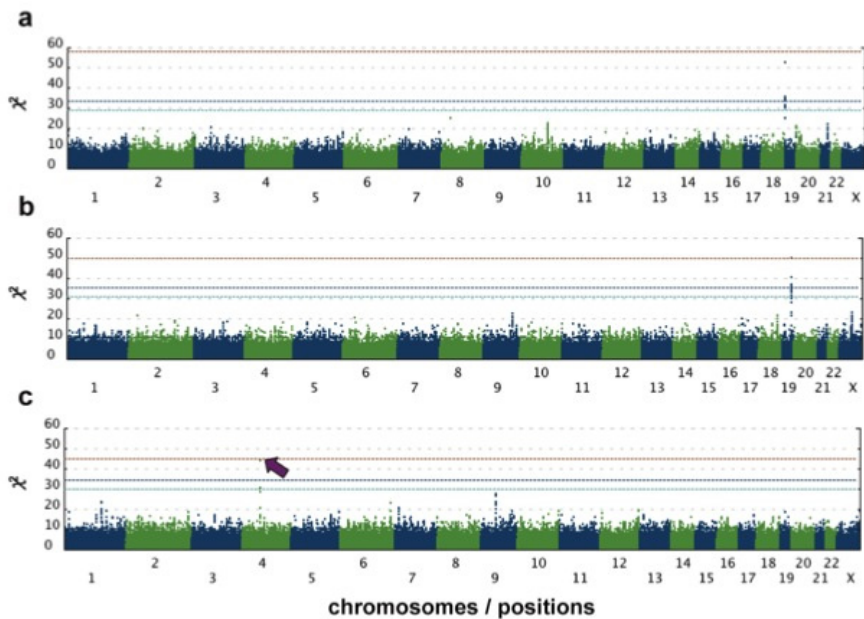


図16. HapMap法によるマイナー抗原遺伝子座の同定
 3つのCTLについてHapMap法に基づいて細胞傷害活性との間のカイ2乗値を310万SNP座について算出し染色体順にプロットした。赤線は理論的に得られるカイ2乗値の最大値、濃い青線はゲノムワイド $p=0.001$ に相当する値を示す。各CTLについてユニークな最大ピークとしてマイナー抗原遺伝子座が同定された。a, CTL 4B1; b, CTL 3B6; c, CTL 1B2。

実際、既知のマイナー抗原を標的とする CTL 4B1、および標的抗原が未知の二つの CTL 3B6 および 1B2 を用いて、細胞傷害性アッセイにより適切な HLA を遺伝子導入した JPT/CHB パネルをスクリーニングすることにより、これらの CTL の標的マイナー抗原遺伝子座の同定を試みた。各 SNP 座について細胞傷害性の有無により χ^2 統計量を算出し、最大の χ^2 値を示す遺伝子座を解析したところ、いずれの CTL の解析においても、統計学的に有意なユニークな χ^2 値のピークが確認され(図 16)、最終的に免疫学的に検証される標的マイナー抗原が同定された(図 17)。

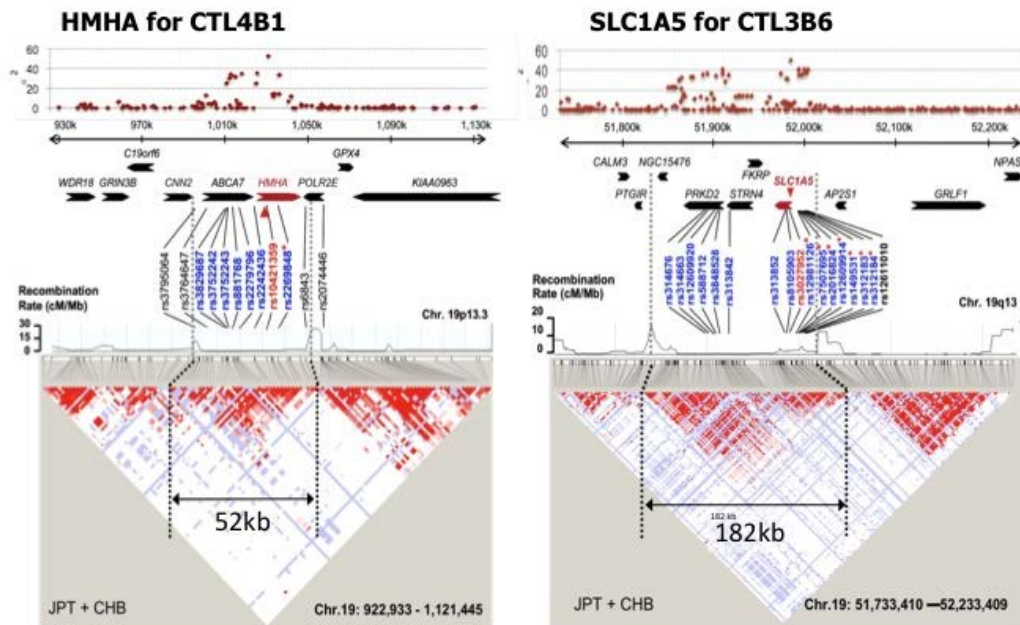


図17. 標的マイナー抗原の同定
図16の各ピークに一致するLDブロックと近傍のSNPをCTL 4B1およびCTL 3B6について示した。関連のピークはそれぞれ52kbおよび182kbのLDブロック内で生じている。最終的に同定されたマイナー抗原を決定する遺伝子とSNPを赤で表示した。

従来 CTL クローン認識するマイナー抗原の同定は数ヶ月の期間と労力を要する作業であった。本法は HapMap Project の成果をフルに活用し、任意の CTL の標的マイナー抗原を 300 万遺伝子座に関する HapMap の正確な SNP タイピングデータに基づいて数週間以内に簡便なアッセイによって同定する画期的なものである。実際、我々は本法をもちいて最近新たな GVL 関連マイナー抗原の同定を報告している。

(2)研究成果の今後期待される効果

このようにして同定されるマイナー抗原は、移植後再発における養子免疫療法や再発予防を意図した腫瘍ワクチンなど、腫瘍特異的なアロ免疫療法における分子標的として極めて有用である(図 18)。実際これらの研究を通じて同定されたマイナー抗原のうち、特に臨床応用性が期待されるものについて、GMP グレードでの合成、非臨床試験(マウスによる毒性試験)を実施し、移植後再発のリスクが高い患者に対して予防的、あるいは移植後再発の治療薬として投与する第一相臨床試験を行いつつある。こうした臨床試験を通じて、どのマイナー抗原ペプチドが人においても安全かつ抗白血病免疫誘導能があるかを検討する。移植後の白血病再発は非常に予後不良であり、これをマイナー抗原ペプチドワクチンで予防できれば患者の QOL の向上、医療コストの大幅な削減が期待できる。現時点で臨床応用可能なマイナー抗原は極めて限られているが、今回の HapMap 法の開発によって、GVL に関わる可能性のあるマイナー抗原の同定が急速に加速するものと考えられる。

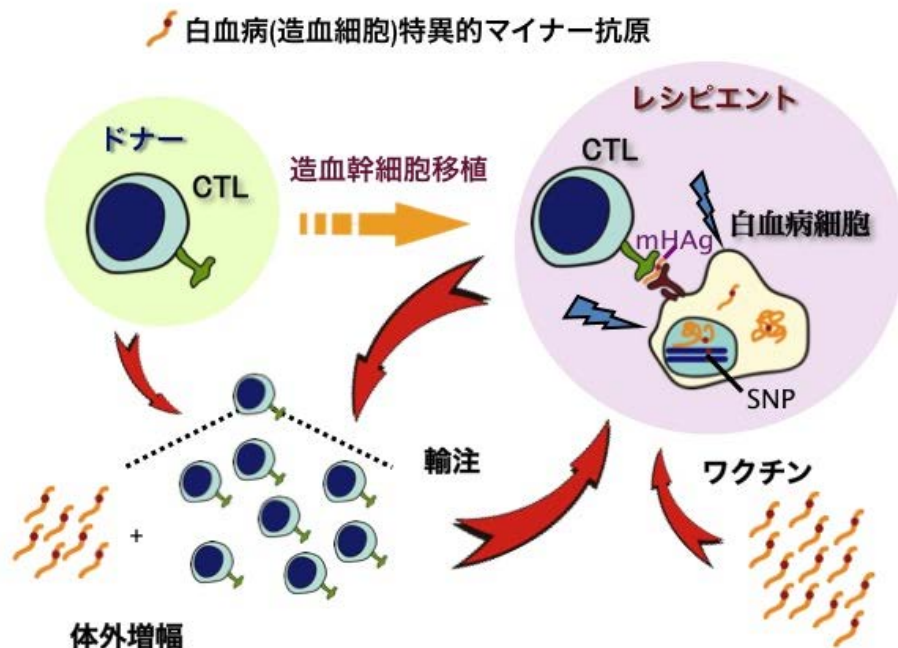


図18. マイナー抗原を用いた養子免疫療法
 同定されたGVLの標的マイナー抗原は、再発や再発予防を目的とした白血病特異的なCTLの体外培養や移植後ワクチンに応用可能である。

4. 4 JMDP 保存試料を用いた B リンパ芽球株の樹立(東海大学 岡グループ、愛知県がんセンター 森島グループ)

(1) 研究実施内容及び成果

移植後の拒絶反応および主要臓器合併症は、マイナー組織適合抗原の相違やその他の免疫調節遺伝子の多型によって引き起こされることが明らかになってきた。これらの遺伝子多型は臨床データと多型の相関解析で見出されてきたが、実際にどのような免疫反応が起こっているか、また免疫調節遺伝子の発現程度や機能変化があるかは十分解析されていない。

HLA 不適合は上述の予後因子を上回る強力なファクターであるが、逆にこれらの不適合移植症例では詳細なマイナー組織適合抗原や免疫調節遺伝子の多型の影響を検討することが困難である。そこで、HLA が遺伝的に完全一致の非血縁者間移植を受けた症例とそのドナー(全て SNP アレイによりゲノムデータ収集済み)から採取した血液より、不死化 B 細胞株ないしは活性化 T 細胞株を樹立して大規模な細胞バンクを作成した。これらを用いることで上述の免疫反応を制御しようとして見出された SNP の、細胞レベルでの機能解析が可能となる。さらに不死化したことによって、バフィーコートから抽出した DNA 試料を使い切っても、これらの細胞株から無尽蔵に DNA を得ることが可能となった。

これまでに HLA 一致ドナー・患者100ペアにおいて95名のドナーおよび65例の患者より B 細胞株を樹立し保存した。以上に加えて223名のドナーから B 細胞株の樹立に成功し、保存済みである。これらはバーコードラベルで管理されており、本分野の研究者の要請に応じて解凍・培養を行い実験に供与される体制が整った。

(2) 研究成果の今後期待される効果

JMDP 保存試料を用いて樹立された LCL 細胞株は移植に関わる免疫学的解析および遺伝学的解析を進める上で貴重な研究リソースとなると期待される。

4.5 SNPアレイを用いたゲノムコピー数解析システム CNAG の開発(東京大学 小川グループ)
 (1)研究実施内容及び成果

本研究の大規模 SNP タイピングに用いた SNP アレイは、ガラス基板上に数百万個の SNP 特異的なプローブが高密度に化学合成されており、増幅された試料のゲノム断片とこれらのプローブとの hybridization における特異的な反応に基づいて、SNP タイピングが行われる。すなわち、解析されるゲノム DNA は、あらかじめ指定された制限酵素による断片化の後、PCR 増幅によって 500-2000bp の制限酵素断片のみが特異的に増幅・蛍光標識され、アレイ上のプローブと hybridization が行われる。SNP 特異的なプローブにおけるシグナル強度を評価することにより SNP タイピングが行われるが、ハイブリダイゼーションのシグナル強度は試料中のゲノム断片の分子数とよく平行することから、SNP シグナルの強度を定量的に評価することによって、ゲノムのアレル特異的なコピー数の定量を行うことが可能である。実際、本研究で開発したアレル特異的なゲノムコピー数の定量技術は上述した pool DNA を用いたゲノムワイド関連解析の中核技術となっている。

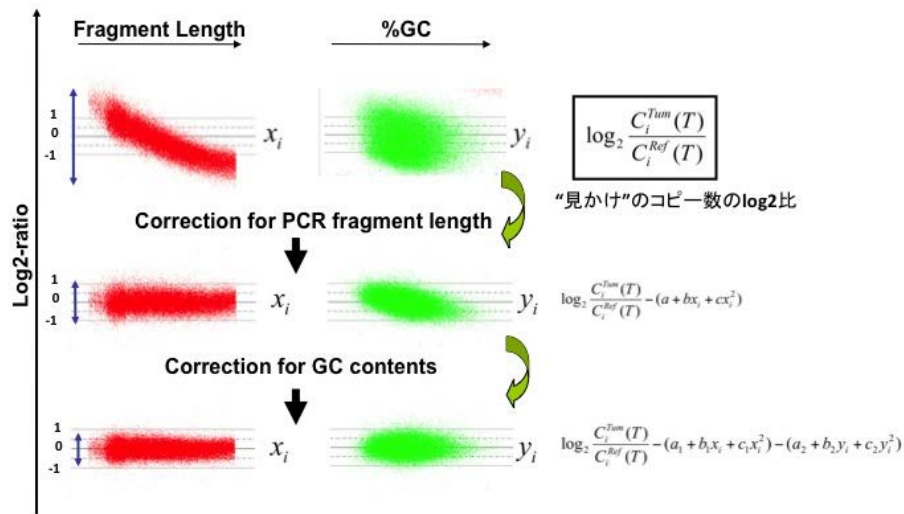


図19. PCR増幅効率の偏りによってシグナル強度比に生ずる系統的バイアスの補正
 SNPアレイではPCRで増幅されたDNA断片が解析される。一般にPCR反応では長いフラグメントまたGC含量の多いフラグメントは増幅されにくい。この増幅率のフラグメント長やGC含量への依存性はわずかなPCR条件によっても影響されるため、異なる二つのアレイ解析でえられる対応するSNPシグナル強度の比には系統的なバイアスが生ずる。フラグメント長やGC含量に依存して生ずるこれらのバイアスを除去することにより、精度の高いコピー数の推定が可能となる。

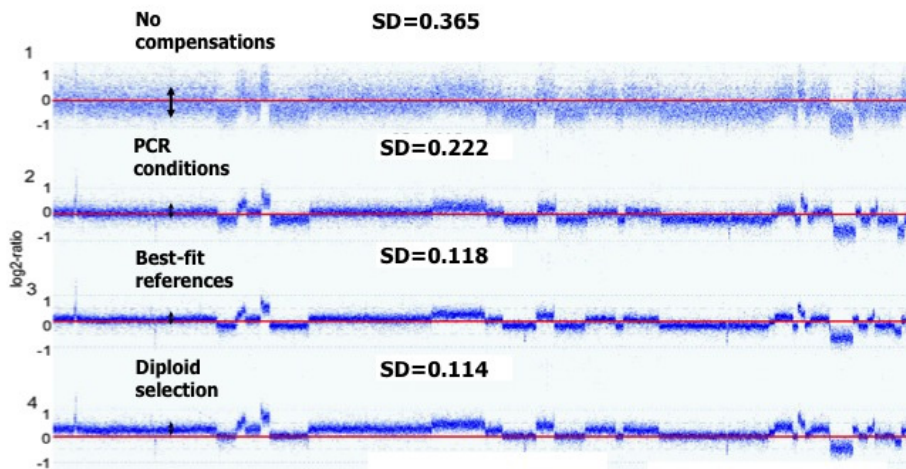


図20. CNAGアルゴリズムによるゲノムコピー数解析におけるS/N比の改善
 PCRフラグメント長およびGC含量によって生ずるコピー数のバイアスの補正の他、ランダム誤差の補正等、一連の補正アルゴリズムを施すことにより、ゲノムワイドなコピー数の定量におけるばらつき(SD)は順次低減され、精度のよい解析結果を得ることができる。

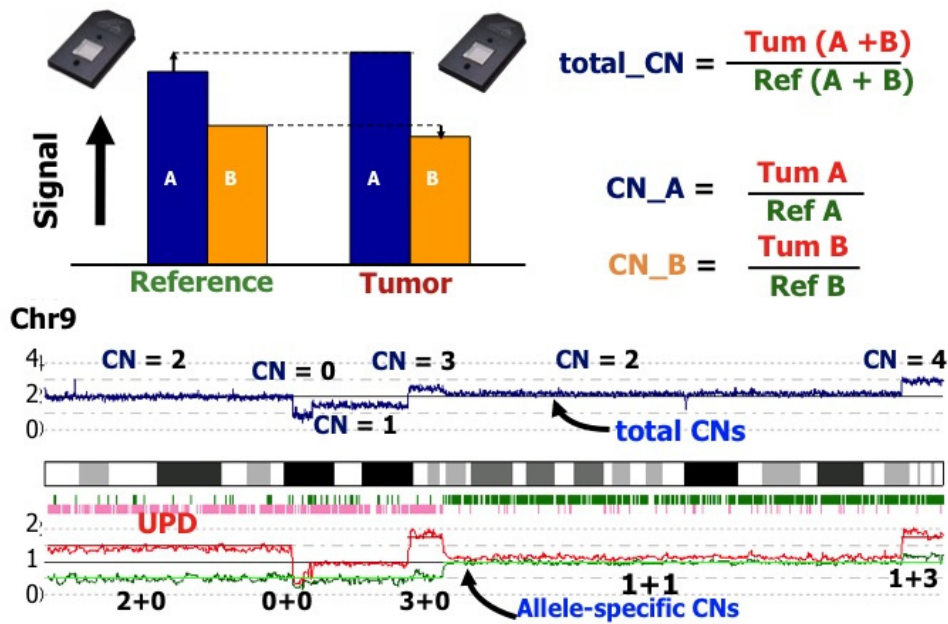


図21. CNAGによるアレル特異的なゲノムコピー数解析
 SNPアレイではSNP特異的なシグナルの強度をプローブ別に評価・比較することによってコピー数の変化をSNPタイプ(AおよびB)別に(アレル特異的に)定量することが可能である(上)。こうしたアレル特異的なコピー数を解析することにより、コピー数正常のヘテロ接合性の消失(LOH)、いわゆる片親性二倍体など、染色体分析などでは検出し得ないアレル組成に関する情報が解析可能となる(下)。

SNPアレイ解析ではPCR増幅されたゲノム断片が解析される。PCR増幅によって元々の試料に含まれる制限酵素断片間には必然的に増幅効率の偏りが生ずるが、この増幅効率の偏りは異なるPCR反応間では一様ではない。このことは、二つのアレイ間で対応するシグナル強度の比較がSNPによって均一に行われなことを意味する。我々はこの増幅効率の偏りが、増幅される制限酵素断片の長さやGC含有量によって系統的に影響されることに着目し、二次補正回帰によってこの系統的なバイアスを補正することが可能であることを見いだした(図19)。その他一連のノイズ低減アルゴリズムを導入することにより、図20に示すようにゲノムコピー数の解析精度が格段に向上することが示された。SNPアレイの最大の特徴はSNP特異的なプローブが使用されている点であるが、我々は任意の2つの試料間で、対応するシグナル強度を比較・定量することによりアレル特異的なゲノムコピー数の高精度な定量が可能であることを示した。

(2)研究成果の今後期待される効果

以上の研究は、本来Pool DNAを用いたゲノムワイド関連解析を実行する目的でSNPアレイシグナルおよびSNP callの精度改善を目的として行われたものであるが、これらの研究成果はがんにおけるゲノム異常の網羅的な解析に直ちに適用可能で極めて有用であることが明らかとなった。我々は、本研究で開発した一連の解析アルゴリズムをCNAG/AsCNARプログラムに実装し、Web siteを通じてAcademic Userに対しては無償で公開しており、(<http://www.genome.umin.jp>) (図22)、現在まで世界的に広く利用されており、多くの論文で引用されている。SNPアレイを用いたゲノムコピー数解析はがんゲノムの解析に広く用いられている。がんではしばしばコピー数の異常を伴わないアレル組成の異常、いわゆる片親性二倍体が高頻度に認められることが近年明らかになっているが、我々は、アレル特異的なゲノムコピー数の解析によって、このような異常を容易に検出することが可能となることを示した。患者由来のがん試料はしばしば正常細胞の混入をみると、コピー数異常の検出感度の低下を生ずることがしばしば問題となるが、アレル特異的なゲノムコピー数の評価を行うことによって、70-80%という高度な正常細胞の混入下においてもゲノムコピー数ないしアレル組成の異常を正確に検出することが可能であった(図23)。



図22. CNAG/AsCNARプログラム

SNPアレイを用いたゲノムコピー数・アレル組成の解析のために開発された一連のアルゴリズムを実装したCNAG/AsCNARプログラムは東京大学医学部附属病院ガンゲノミクスプロジェクトのホームページで公開され、非商業使用に関しては無償で配布されている。本プログラムは、pool DNAを用いた関連解析やゲノムコピー数の自動検出アルゴリズムなど、ゲノム解析のための多数の機能を搭載しており、現在世界で多数の研究者により広く用いられており、企業ユーザーに対するライセンス供与も行われている。

4.6 CNAGを用いたがんの新規標的分子の同定(東京大学 小川グループ)

(1)研究実施内容及び成果

4.5 に述べた SNP 特異的なシグナルの定量による網羅的なゲノムコピー数定量技術は、がんゲノムの解析、特に、がんにおける診断・治療の標的分子の同定に有用であると考えられた。そこで我々は、同技術を用いたがんのゲノム解析による新規分子標的の同定を副次的課題として加え、これを遂行した。

<進行神経芽腫における ALK 遺伝子変異の発見>

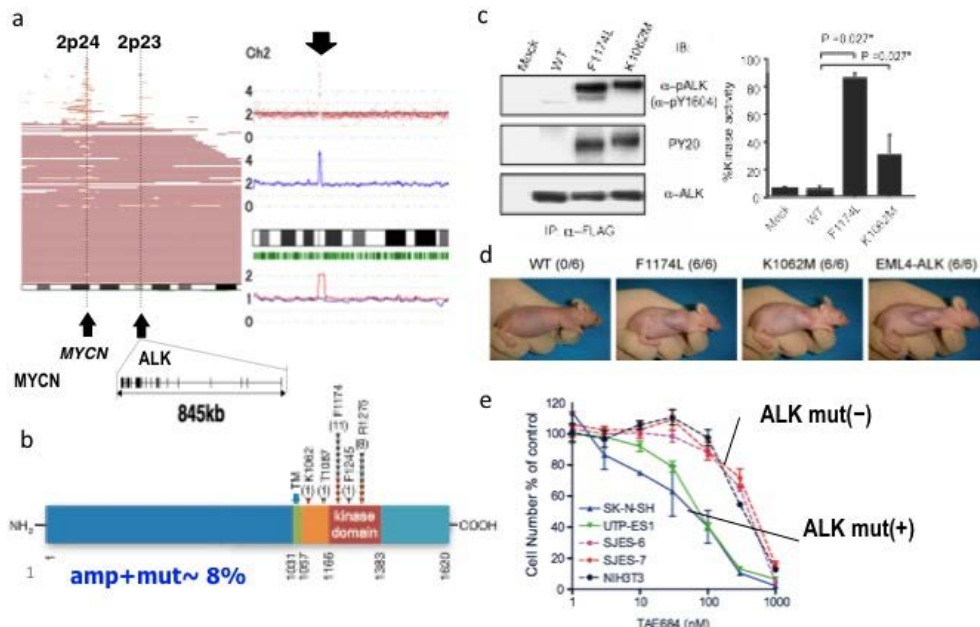


図23. SNPアレイによる神経芽腫のゲノム解析によるALK変異の発見

a. 215例の進行神経芽腫のゲノムコピー数解析により同定された2p23における高度増幅の集積(左)とCNAGにおける解析例(右)。b. ALKの変異は主としてキナーゼドメインに生じており、c. 変異によってALKのチロシンキナーゼの恒常的な活性化が生じている。d. 変異ALKを線維芽細胞に導入することにより、免疫不全マウスでの腫瘍化が促進される。e. 変異ALKを有する細胞株ではALK阻害剤に対する感受性の亢進を認める。

神経芽腫は発生段階の神経堤に由来する小児特有の悪性腫瘍で、代表的な小児固形腫瘍である。無治療で自然退縮を認める症例も存在するが、進行神経芽腫はしばしば治療抵抗性で、進行神経芽腫の30%内外の症例は既存のあらゆる治療に抵抗して不帰の転帰をとる。進行神経芽腫の治癒率向上のためには、その原因となっている分子を同定し、直接的にこれに作用する薬剤の開発が望まれるところであるが、神経芽腫特異的なゲノム異常としては MYCN 遺伝子の遺伝子増幅の他ほとんど知見が得られていなかった。そこで、我々は神経芽腫におけるこのような原因分子の同定を目的として、215 例の神経芽腫について、上記で開発した技術に基づいて網羅的なゲノムコピー数異常の解析をおこなった。その結果、2p23 領域に MYCN 遺伝子座とは独立な高度増幅領域を見いだした(図 23a)。共通する高度増幅領域には ALK 遺伝子のみが含まれていたことから、ALK キナーゼが進行神経芽腫の原因分子の重要な候補と考え、変異解析を行ったところ、215 例中 13 例でキナーゼドメインを中心とした変異が見いだされた(図 23b)。これらの変異を有する ALK キナーゼは恒常的に活性化されており(図 23c)、一連の機能的な解析から、その活性化が神経芽腫の発症に関与していることが示唆された(図 23d)。また、ALK 変異を有する神経芽腫細胞株の増殖が強く抑制されることから、ALK 変異を有する進行神経芽腫に対して、ALK 阻害剤の投与が有効な可能性が示唆された(図 23e)(Chen Y, et al., Nature, 2008)。

<B 細胞悪性リンパ腫における A20 の不活化の発見>

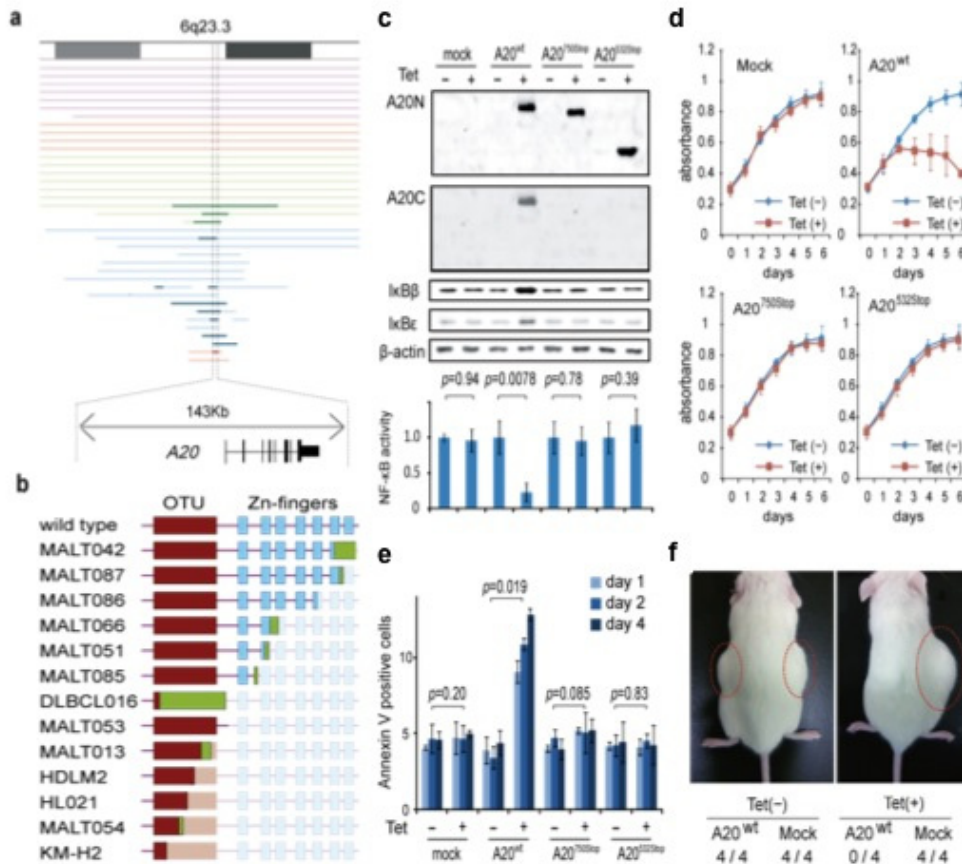


図24. B細胞悪性リンパ腫におけるA20不活化変異の発見

a. B細胞リンパ腫における6q23の共通欠失領域は143kbからなり、同領域にコードされる唯一の遺伝子としてA20が同定される。濃い線はホモ接合性欠失を示す。b. A20遺伝子はB細胞リンパ腫で高頻度に変異し、多くは蛋白のtruncationを生ずる変異である。c-e. A20を欠失するリンパ腫細胞株に野生型のA20を誘導的に発現させることにより、IκBの発現上昇とともにNk-kBの活性が抑制され(c)、増殖の抑制(d)、および細胞死が誘導される(e)。一方、変異A20ではこれらの効果は観察されない。f. A20を欠失するリンパ腫細胞株の免疫不全マウスにおける腫瘍形成は、A20の誘導的な発現(Tet(+) A20wt)により完全に抑制される。

B 細胞悪性リンパ腫は本邦におけるリンパ腫の 70%をしめるリンパ系組織の腫瘍性疾患であり、年間 8500 人が悪性リンパ腫により死亡する。我々は、B 細胞リンパ腫の分子標的を明らかにする目的で、びまん性大細胞型リンパ腫、ろ胞性リンパ腫、マルトリンパ腫、マンテル細胞リンパ腫など、主要な病型を含む B 細胞リンパ腫 238 例の B 細胞リンパ腫について、SNP アレイを用いた網羅的なゲノム異常の解析を行った。これらの B 細胞リンパ腫は、病型によって特徴的なゲノムプロファイルが認められ、これらのリンパ腫の背景には特徴的なゲノムの異常が関与していることが強く示唆された。とくに、マルトリンパ腫で高頻度にみとめられた 6q23 領域のホモ接合性欠失ないし LOH は、A20 遺伝子(TNFAIP3 遺伝子)を唯一の遺伝子として含む、100Kb 内外の領域に共通して生じていることが判明し、A20 遺伝子が B 細胞リンパ腫における癌抑制遺伝子として機能していることが強く示唆された(図 24a)。実際、A20 変異解析によって、B 細胞リンパ腫、とくに、マルトリンパ腫およびホジキンリンパ腫において高頻度に A20 遺伝子の不活化変異が生じていることが明らかとなった(図 24b)。A20 は炎症性刺激によって惹起される NF- κ B の活性化にともなって急速に誘導される蛋白で、NF- κ B の活性化を強力に阻害する分子であることが示されている。NF- κ B の活性化は多くの B 細胞リンパ腫に共通する特徴であるが、これらの B 細胞リンパ腫では、A20 の不活化によって NF- κ B が異常に活性化されている可能性が示唆された。実際、A20 を欠失する B 細胞リンパ腫細胞株に誘導的に A20 を再発現させることにより、これらの細胞株の NF- κ B 活性と増殖は顕著に抑制され、また、細胞死が誘導される(図 24c-e)。また、正常 A20 の導入によって、これらの細胞株の免疫不全マウスにおけるリンパ腫の形成が完全に抑制された(図 24f)。以上より、A20 は B 細胞リンパ腫においてしばしば不活化される癌抑制遺伝子であること、また、NF- κ B の阻害剤がこれらの B 細胞リンパ腫の治療に有用である可能性が示唆された(Kato, et al., Nature, 2009)。

〈骨髄異形成症候群および関連疾患における CBL 遺伝子のホモ接合性変異の発見〉

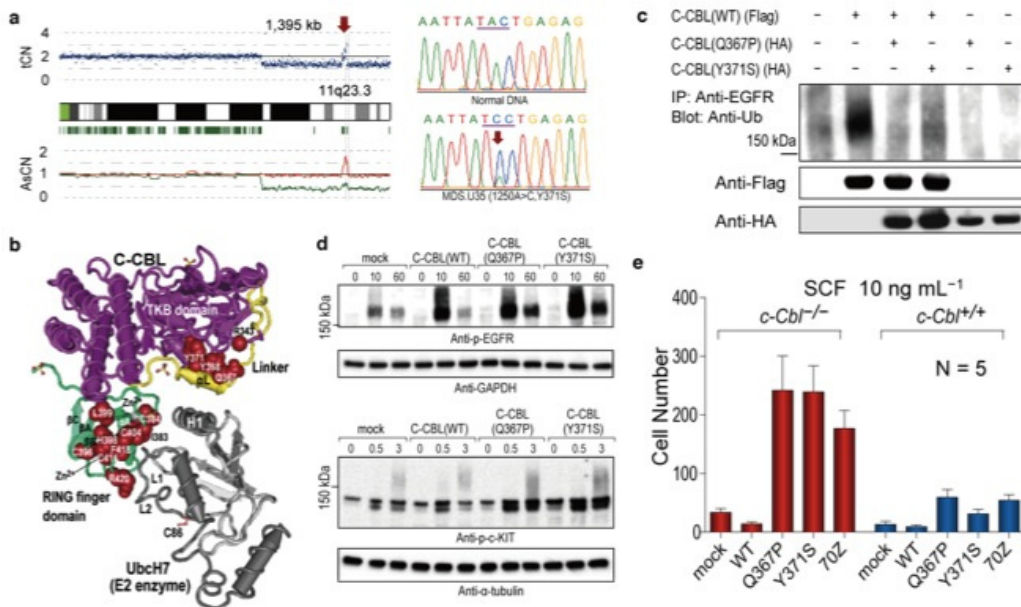


図25. 骨髄異形成症候群および関連疾患におけるCBL変異の発見

a. CBL変異は11qUPDを有するMDSのほぼ全例でホモ接合性変異を来している。左パネルは11qに微小なUPDを示す症例のSNPアレイ解析。右は同例に認められたCBLのホモ接合性変異。b. 変異は全てCBLのユビキチンリガーゼ活性に重要な位置に生じている。c. 変異CBL(Q367P, Y371S)を正常CBL(WT)とともにNIH3T3細胞に発現させることにより、EGF刺激後のEGF受容体のユビキチン化が顕著に阻害される。d.変異CBLの発現により、リガンド刺激後のEGF受容体(上段)およびc-Kit(下段)のリン酸化が遅延する。e. 変異CBLを造血前駆細胞に発現させることによりc-Kitリガンド刺激による増殖反応が促進され、この効果はCBL欠失細胞で著しく増強される。

骨髄異形成症候群(MDS)は、異常な造血前駆細胞のクローン性増殖による成熟血球産生の異常と急性骨髄性白血病への移行を特徴とする疾患群である。とくに、骨髄増殖性疾患と共通する

臨床病態を示す一群の疾患も存在し、MDS/MPN に分類される。これらはいずれも造血前駆細胞に生ずるゲノムの異常に起因して生ずると考えられおり、本来極めて heterogeneous な疾患群であるが、それらの遺伝学的な基盤は十分解明されていない。そこで、我々は 222 例の MDS およびその関連疾患について SNP アレイによるゲノム異常の網羅的解析を行うことにより、これらの heterogeneity の遺伝学的基盤の解明と、新規分子標的の同定を試みた。222 例における解析の結果から、MDS および関連疾患は、ゲノム異常の観点から特徴的なゲノム異常を有する複数の亜型に分類しうること、またこれらの疾患群の約 1/3 の症例では従来の染色体分析などでは検出が不可能であった片親性二倍体(UPD)の異常を有すること、これらは特定の染色体に排他的に集積する傾向があり、しばしば癌関連遺伝子のホモ接合性変異に関連していることが示された。我々はこれらのうち、11 番染色体長腕に集積する一群の UPD と骨髄増殖性疾患の臨床像によって特徴づけられる一群の症例を見だし、11qUPD における標的遺伝子として CBL を同定した(図 25a)。11qUPD を有する症例では、ほぼ全例 CBL のホモ接合性変異が生じており、CBL 変異と 11qUPD の間には極めて強い相関が認められた。CBL はレトロウイルス由来の癌遺伝子 v-CBL の細胞相同遺伝子として同定された遺伝子で、E3 ユビキチンリガーゼ活性を有しており、この活性によってサイトカイン刺激によって誘導される受容体型チロシンキナーゼ活性化の抑制に関与することが知られている。我々は一連の解析を通じて、正常 CBL が E3 ユビキチンリガーゼ活性を通じて癌抑制遺伝子として機能すること、一方、変異 CBL は細胞を強くトランスフォームする癌遺伝子の活性を有しており、機能獲得型変異であること、また、CBL 変異の導入によって造血前駆細胞のサイトカイン感受性が上昇すること(図 25d,e)、これは正常 CBL に対する E3 ユビキチンリガーゼ活性の阻害と密接に関わっていること(図 25b,c)、さらに、このサイトカイン感受性の増強は正常 CBL アレルの欠失によって著しく増強されることを明らかにし(図 25e)、癌抑制遺伝子の機能獲得型変異が 11qUPD で特徴づけられる一群の病型における病態に関与することを明らかにした。(Sanada, et al., Nature, 2009)。

(2)研究成果の今後期待される効果

SNP アレイを用いたがんの網羅的なゲノム解析の結果から、がんの発症に関わる分子が同定された。とくに、進行神経芽腫については、現在有効な治療手段が知られておらず、その治療成績の向上が認められていない。今回我々の研究により、進行神経芽腫の症例の 8%で ALK キナーゼの活性化が神経芽腫の発症に関与していることが示された。同様に ALK の活性化が報告されている悪性リンパ腫および肺がんの一部については、現在開発が進んでいる ALK 阻害剤の有効性を示す初期の研究が学会レベルで報告されており、難治性神経芽腫においても、その臨床効果に大きな期待が寄せられている。我々も、厚生労働省の班研究を通じて、進行神経芽腫における ALK 変異の臨床診断システムを構築しつつあり、近い将来 ALK 変異の診断とこれに基づく ALK 阻害剤による治療が可能となり、難治性神経芽腫の治療成績の向上に資することができれば幸いと考えている。

B 細胞悪性リンパ腫、とくに従来、慢性炎症との強い関連が指摘されてきたマルトリンパ腫や炎症性サイトカインの異常や NF- κ B 活性の亢進が指摘されてきたホジキンリンパ腫において A20 の不活化が高頻度に認められることはこれらのリンパ腫の病態解明に向けて新たな視点をあたえるものである。一方、治療の観点からは、慢性炎症のコントロールや TNF α 阻害抗体などによる炎症性刺激の遮断ないし NF- κ B の阻害が A20 の不活化を伴う B 細胞リンパ腫に対して有効な可能性が示唆され、今回の知見の新規治療法開発への展開が期待される。

CBL 変異の機能的な検討から、CBL 変異を有する骨髄系腫瘍では造血サイトカインや増殖因子刺激に対する過剰反応がその病態に深く関与していることが示唆される。とくに、CBL 変異の標的キナーゼである c-Kit や FLT3 に対してはグリベックや新規 FLT3 阻害剤の開発が進んでおり、こうした薬剤が CBL 変異を有する腫瘍に対して有効な可能性も示唆され、今後の検討に期待が持たれる。

§ 5 成果発表等

(1)原著論文発表 (国内(和文)誌 0 件、国際(欧文)誌 68 件)

1. Sanada M, Suzuki T, Shih LY, Otsu M, Kato M, Yamazaki S, Tamura A, Honda H, Sakata-Yanagimoto M, Kumano K, Oda H, Yamagata T, Takita J, Gotoh N, Nakazaki K, Kawamata N, Onodera M, Nobuyoshi M, Hayashi Y, Harada H, Kurokawa M, Chiba S, Mori H, Ozawa K, Omine M, Hirai H, Nakauchi H, Koeffler HP, Ogawa S. Gain-of-function of mutated C-CBL tumour suppressor in myeloid neoplasms. **Nature**. 460:904-908, 2009.
2. Kato M, Sanada M, Kato I, Sato Y, Takita J, Takeuchi K, Niwa A, Chen Y, Nakazaki K, Nomoto J, Asakura Y, Muto S, Tamura A, Iio M, Akatsuka Y, Hayashi Y, Mori H, Igarashi T, Kurokawa M, Chiba S, Mori S, Ishikawa Y, Okamoto K, Tobinai K, Nakagama H, Nakahata T, Yoshino T, Kobayashi Y, Ogawa S. Frequent inactivation of A20 in B-cell lymphomas. **Nature**. 459:712-716, 2009.
3. Yokoyama Y, Suzuki T, Sakata-Yanagimoto M, Kumano K, Higashi K, Takato T, Kurokawa M, Ogawa S, Chiba S. Derivation of functional mature neutrophils from human embryonic stem cells. **Blood**. 113:6584-6592, 2009.
4. Yin D, Ogawa S, Kawamata N, Tunici P, Finocchiaro G, Eoli M, Ruckert C, Huynh T, Liu G, Kato M, Sanada M, Jauch A, Dugas M, Black KL, Koeffler HP. High-resolution genomic copy number profiling of glioblastoma multiforme by single nucleotide polymorphism DNA microarray. **Mol Cancer Res**. 7:665-677, 2009.
5. Nowak D, Le Toriellec E, Stern MH, Kawamata N, Akagi T, Dyer MJ, Hofmann WK, Ogawa S, Koeffler HP. Molecular allelokaryotyping of T-cell prolymphocytic leukemia cells with high density single nucleotide polymorphism arrays identifies novel common genomic lesions and acquired uniparental disomy. **Haematologica**. 94:518-527, 2009.
6. Lee SY, Kumano K, Nakazaki K, Sanada M, Matsumoto A, Yamamoto G, Nannya Y, Suzuki R, Ota S, Ota Y, Izutsu K, Sakata-Yanagimoto M, Hangaishi A, Yagita H, Fukayama M, Seto M, Kurokawa M, Ogawa S, Chiba S. Gain-of-function mutations and copy number increases of Notch2 in diffuse large B-cell lymphoma. **Cancer Sci**. 100:920-926, 2009.
7. Kawase T, Matsuo K, Kashiwase K, Inoko H, Saji H, Ogawa S, Kato S, Sasazuki T, Kodera Y, Morishima Y. HLA mismatch combinations associated with decreased risk of relapse: implications for the molecular mechanism. **Blood**. 113:2851-2858, 2009.
8. Kawamata N, Zhang L, Ogawa S, Nannya Y, Dashti A, Lu D, Lim S, Schreck R, Koeffler HP. Double minute chromosomes containing MYB gene and NUP214-ABL1 fusion gene in T-cell leukemia detected by single nucleotide polymorphism DNA microarray and fluorescence in situ hybridization. **Leuk Res**. 33:569-571, 2009.
9. Kawamata N, Ogawa S, Seeger K, Kirschner-Schwabe R, Huynh T, Chen J, Megrabian N, Harbott J, Zimmermann M, Henze G, Schrappe M, Bartram CR, Koeffler HP. Molecular allelokaryotyping of relapsed pediatric acute lymphoblastic leukemia. **Int J Oncol**. 34:1603-1612, 2009.
10. Kawamata N, Ogawa S, Gueller S, Ross SH, Huynh T, Chen J, Chang A, Nabavi-Nouis S, Megrabian N, Siebert R, Martinez-Climent JA, Koeffler HP. Identified hidden genomic changes in mantle cell lymphoma using high-resolution single nucleotide polymorphism genomic array. **Exp Hematol**. 37:937-946, 2009.

11. Kamei M, Nannya Y, Torikai H, Kawase T, Taura K, Inamoto Y, Takahashi T, Yazaki M, Morishima S, Tsujimura K, Miyamura K, Ito T, Togari H, Riddell SR, Kodera Y, Morishima Y, Kuzushima K, Ogawa S, Akatsuka Y. HapMap scanning of novel human minor histocompatibility antigens. **Blood**. 113:5041-5048, 2009.
12. Haraguchi K, Suzuki T, Koyama N, Kumano K, Nakahara F, Matsumoto A, Yokoyama Y, Sakata-Yanagimoto M, Masuda S, Takahashi T, Kamijo A, Takahashi K, Takanashi M, Okuyama Y, Yasutomo K, Sakano S, Yagita H, Kurokawa M, Ogawa S, Chiba S. Notch activation induces the generation of functional NK cells from human cord blood CD34-positive cells devoid of IL-15. **J Immunol**. 182:6168-6178, 2009.
13. Akagi T, Shih LY, Ogawa S, Gerss J, Moore SR, Schreck R, Kawamata N, Liang DC, Sanada M, Nannya Y, Deneberg S, Zachariadis V, Nordgren A, Song JH, Dugas M, Lehmann S, Koeffler HP. Single nucleotide polymorphism genomic arrays analysis of t(8;21) acute myeloid leukemia cells. **Haematologica**. 94:1301-1306, 2009.
14. Akagi T, Shih LY, Kato M, Kawamata N, Yamamoto G, Sanada M, Okamoto R, Miller CW, Liang DC, Ogawa S, Koeffler HP. Hidden abnormalities and novel classification of t(15;17) acute promyelocytic leukemia (APL) based on genomic alterations. **Blood**. 113:1741-1748, 2009.
15. Akagi T, Ogawa S, Dugas M, Kawamata N, Yamamoto G, Nannya Y, Sanada M, Miller CW, Yung A, Schnittger S, Haferlach T, Haferlach C, Koeffler HP. Frequent genomic abnormalities in acute myeloid leukemia/myelodysplastic syndrome with normal karyotype. **Haematologica**. 94:213-223, 2009.
16. Akagi T, Ito T, Kato M, Jin Z, Cheng Y, Kan T, Yamamoto G, Oлару A, Kawamata N, Boulton J, Soukiasian HJ, Miller CW, Ogawa S, Meltzer SJ, Koeffler HP. Chromosomal abnormalities and novel disease-related regions in progression from Barrett's esophagus to esophageal adenocarcinoma. **Int J Cancer**. 125:2349-2359, 2009.
17. Chen Y, Takita J, Choi YL, Kato M, Ohira M, Sanada M, Wang L, Soda M, Kikuchi A, Igarashi T, Nakagawara A, Hayashi Y, Mano H, Ogawa S. Oncogenic mutations of ALK kinase in neuroblastoma. **Nature**. 455:971-974, 2008.
18. Walsh CS, Ogawa S, Scoles DR, Miller CW, Kawamata N, Narod SA, Koeffler HP, Karlan BY. Genome-wide loss of heterozygosity and uniparental disomy in BRCA1/2-associated ovarian carcinomas. **Clin Cancer Res**. 14:7645-7651, 2008.
19. Walsh CS, Ogawa S, Karahashi H, Scoles DR, Pavelka JC, Tran H, Miller CW, Kawamata N, Ginther C, Dering J, Sanada M, Nannya Y, Slamon DJ, Koeffler HP, Karlan BY. ERCC5 is a novel biomarker of ovarian cancer prognosis. **J Clin Oncol**. 26:2952-2958, 2008.
20. Tanaka Y, Kanai F, Tada M, Tateishi R, Sanada M, Nannya Y, Ohta M, Asaoka Y, Seto M, Shiina S, Yoshida H, Kawabe T, Yokosuka O, Ogawa S, Omata M. Gain of GRHL2 is associated with early recurrence of hepatocellular carcinoma. **J Hepatol**. 49:746-757, 2008.
21. Takeshita M, Ichikawa M, Nitta E, Goyama S, Asai T, Ogawa S, Chiba S, Kurokawa M. AML1-Evi-1 specifically transforms hematopoietic stem cells through fusion of the entire Evi-1 sequence to AML1. **Leukemia**, 2008.
22. Suzuki M, Kato M, Yuyan C, Takita J, Sanada M, Nannya Y, Yamamoto G, Takahashi A, Ikeda H,

- Kuwano H, Ogawa S, Hayashi Y. Whole-genome profiling of chromosomal aberrations in hepatoblastoma using high-density single-nucleotide polymorphism genotyping microarrays. **Cancer Sci.** 99:564-570, 2008.
23. Sakata-Yanagimoto M, Nakagami-Yamaguchi E, Saito T, Kumano K, Yasutomo K, Ogawa S, Kurokawa M, Chiba S. Coordinated regulation of transcription factors through Notch2 is an important mediator of mast cell fate. **Proc Natl Acad Sci U S A.** 105:7839-7844, 2008.
 24. Ogawa S, Matsubara A, Onizuka M, Kashiwase K, Sanada M, Kato M, Nannya Y, Akatsuka Y, Satake M, Takita J, Chiba S, Saji H, Maruya E, Inoko H, Morishima Y, Kodera Y, Takehiko S. Exploration of the genetic basis of GVHD by genetic association studies. **Biol Blood Marrow Transplant.** 15:39-41, 2008.
 25. Lin LJ, Asaoka Y, Tada M, Sanada M, Nannya Y, Tanaka Y, Tateishi K, Ohta M, Seto M, Sasahira N, Kawabe T, Zheng CQ, Kanai F, Ogawa S, Omata M. Integrated analysis of copy number alterations and loss of heterozygosity in human pancreatic cancer using a high-resolution, single nucleotide polymorphism array. **Oncology.** 75:102-112, 2008.
 26. Lehmann S, Ogawa S, Raynaud SD, Sanada M, Nannya Y, Ticchioni M, Bastard C, Kawamata N, Koeffler HP. Molecular allelokaryotyping of early-stage, untreated chronic lymphocytic leukemia. **Cancer.** 112:1296-1305, 2008.
 27. Kumano K, Masuda S, Sata M, Saito T, Lee SY, Sakata-Yanagimoto M, Tomita T, Iwatsubo T, Natsugari H, Kurokawa M, Ogawa S, Chiba S. Both Notch1 and Notch2 contribute to the regulation of melanocyte homeostasis. **Pigment Cell Research**, 2008.
 28. Kawase T, Nannya Y, Torikai H, Yamamoto G, Onizuka M, Morishima S, Tsujimura K, Miyamura K, Kodera Y, Morishima Y, Takahashi T, Kuzushima K, Ogawa S, Akatsuka Y. Identification of human minor histocompatibility antigens based on genetic association with highly parallel genotyping of pooled DNA. **Blood.** 111:3286-3294, 2008.
 29. Kawamata N, Ogawa S, Zimmermann M, Niebuhr B, Stocking C, Sanada M, Hemminki K, Yamamoto G, Nannya Y, Koehler R, Flohr T, Miller CW, Harbott J, Ludwig WD, Stanulla M, Schrappe M, Bartram CR, Koeffler HP. Cloning of genes involved in chromosomal translocations by high-resolution single nucleotide polymorphism genomic microarray. **Proc Natl Acad Sci U S A.** 105:11921-11926, 2008.
 30. Kawamata N, Ogawa S, Zimmermann M, Kato M, Sanada M, Hemminki K, Yamamoto G, Nannya Y, Koehler R, Flohr T, Miller CW, Harbott J, Ludwig WD, Stanulla M, Schrappe M, Bartram CR, Koeffler HP. Molecular allelokaryotyping of pediatric acute lymphoblastic leukemias by high-resolution single nucleotide polymorphism oligonucleotide genomic microarray. **Blood.** 111:776-784, 2008.
 31. Kawamata N, Ogawa S, Yamamoto G, Lehmann S, Levine RL, Pikman Y, Nannya Y, Sanada M, Miller CW, Gilliland DG, Koeffler HP. Genetic profiling of myeloproliferative disorders by single-nucleotide polymorphism oligonucleotide microarray. **Exp Hematol.** 36:1471-1479, 2008.
 32. Kawamata N, Dashti A, Lu D, Miller B, Koeffler HP, Schreck R, Moore S, Ogawa S. Chronic phase of ETV6-ABL1 positive CML responds to imatinib. **Genes Chromosomes Cancer.** 47:919-921, 2008.

33. Kamei M, Nannya Y, Torikai H, Kawase T, Taura K, Inamoto Y, Takahashi T, Yazaki M, Morishima S, Tsujimura K, Miyamura K, Ito T, Togari H, Riddell SR, Kodera Y, Morisima Y, Kuzushima K, Ogawa S, Akatsuka Y. HapMap scanning of novel human minor histocompatibility antigens. **Blood**:Epub ahead of print, 2008.
34. Ichikawa M, Goyama S, Asai T, Kawazu M, Nakagawa M, Takeshita M, Chiba S, Ogawa S, Kurokawa M. AML1/Runx1 Negatively Regulates Quiescent Hematopoietic Stem Cells in Adult Hematopoiesis. **J Immunol**. 180:4402-4408, 2008.
35. Goyama S, Yamamoto G, Shimabe M, Sato T, Ichikawa M, Ogawa S, Chiba S, Kurokawa M. Evi-1 is a critical regulator for hematopoietic stem cells and transformed leukemic cells. **Cell Stem Cell**. 3:207-220, 2008.
36. Yabe T, Matsuo K, Hirayasu K, Kashiwase K, Kawamura-Ishii S, Tanaka H, Ogawa A, Takanashi M, Satake M, Nakajima K, Tokunaga K, Inoko H, Saji H, Ogawa S, Juji T, Sasazuki T, Kodera Y, Morishima Y. Donor killer immunoglobulin-like receptor (KIR) genotype-patient cognate KIR ligand combination and antithymocyte globulin preadministration are critical factors in outcome of HLA-C-KIR ligand-mismatched T cell-replete unrelated bone marrow transplantation. **Biol Blood Marrow Transplant**. 14:75-87, 2008.
37. Akagi T, Ogawa S, Dugas M, Kawamata N, Yamamoto G, Nannya Y, Sanada M, Miller CW, Yung A, Schnittger S, Haferlach T, Haferlach C, Koeffler HP. Frequent genomic abnormalities in acute myeloid leukemia/myelodysplastic syndrome with normal karyotype. **Haematologica**. 94:213-223, 2008.
38. Yamamoto G, Nannya Y, Kato M, Sanada M, Levine RL, Kawamata N, Hangaishi A, Kurokawa M, Chiba S, Gilliland DG, Koeffler HP, Ogawa S. Highly sensitive method for genomewide detection of allelic composition in nonpaired, primary tumor specimens by use of affymetrix single-nucleotide-polymorphism genotyping microarrays. **Am J Hum Genet**. 81:114-126, 2007.
39. Sanada M, Uike N, Ohyashiki K, Ozawa K, Lili W, Hangaishi A, Kanda Y, Chiba S, Kurokawa M, Omine M, Mitani K, Ogawa S. Unbalanced translocation der(1;7)(q10;p10) defines a unique clinicopathological subgroup of myeloid neoplasms. **Leukemia**. 21:992-997, 2007.
40. Nannya Y, Taura K, Kurokawa M, Chiba S, Ogawa S. Evaluation of genome-wide power of genetic association studies based on empirical data from the HapMap project. **Hum Mol Genet**. 16:3494-3505, 2007.
41. Morishima Y, Yabe T, Matsuo K, Kashiwase K, Inoko H, Saji H, Yamamoto K, Maruya E, Akatsuka Y, Onizuka M, Sakamaki H, Sao H, Ogawa S, Kato S, Juji T, Sasazuki T, Kodera Y. Effects of HLA allele and killer immunoglobulin-like receptor ligand matching on clinical outcome in leukemia patients undergoing transplantation with T-cell-replete marrow from an unrelated donor. **Biol Blood Marrow Transplant**. 13:315-328, 2007.
42. Matsumoto A, Haraguchi K, Takahashi T, Azuma T, Kanda Y, Tomita K, Kurokawa M, Ogawa S, Takahashi K, Chiba S, Kitamura T. Immunotherapy against metastatic renal cell carcinoma with mature dendritic cells. **Int J Urol**. 14:277-283, 2007.
43. Lips EH, de Graaf EJ, Tollenaar RA, van Eijk R, Oosting J, Szuhai K, Karsten T, Nanya Y, Ogawa S, van de Velde CJ, Eilers PH, van Wezel T, Morreau H. Single nucleotide polymorphism array analysis of chromosomal instability patterns discriminates rectal adenomas from

- carcinomas. **J Pathol.** 212:269-277, 2007.
44. Kawazu M, Yamamoto G, Yoshimi M, Yamamoto K, Asai T, Ichikawa M, Seo S, Nakagawa M, Chiba S, Kurokawa M, Ogawa S. Expression profiling of immature thymocytes revealed a novel homeobox gene that regulates double-negative thymocyte development. **J Immunol.** 179:5335-5345, 2007.
 45. Kawase T, Akatsuka Y, Torikai H, Morishima S, Oka A, Tsujimura A, Miyazaki M, Tsujimura K, Miyamura K, Ogawa S, Inoko H, Morishima Y, Koder Y, Kuzushima K, Takahashi T. Alternative splicing due to an intronic SNP in HMSD generates a novel minor histocompatibility antigen. **Blood.** 110:1055-1063, 2007.
 46. Jacobs S, Thompson ER, Nannya Y, Yamamoto G, Pillai R, Ogawa S, Bailey DK, Campbell IG. Genome-wide, high-resolution detection of copy number, loss of heterozygosity, and genotypes from formalin-fixed, paraffin-embedded tumor tissue using microarrays. **Cancer Res.** 67:2544-2551, 2007.
 47. Suzuki T, Yokoyama Y, Kumano K, Takanashi M, Kozuma S, Takato T, Nakahata T, Nishikawa M, Sakano S, Kurokawa M, Ogawa S, Chiba S. Highly efficient ex vivo expansion of human hematopoietic stem cells using Delta1-Fc chimeric protein. **Stem Cells.** 24:2456-2465, 2006.
 48. Oshima K, Kanda Y, Nakahara F, Shoda E, Suzuki T, Imai Y, Watanabe T, Asai T, Izutsu K, Ogawa S, Motokura T, Chiba S, Kurokawa M. Pharmacokinetics of alemtuzumab after haploidentical HLA-mismatched hematopoietic stem cell transplantation using in vivo alemtuzumab with or without CD52-positive malignancies. **Am J Hematol.** 81:875-879, 2006.
 49. Nishiyama U, Yoshino T, Ozai M, Yoshioka R, Fujisawa M, Ogasawara Y, Kitahori M, Yoshioka E, Kubo K, Komeno Y, Kurokawa M, Ogawa S, Chiba S, Osawa T, Kuwaki T, Hirai H, Miwa A. Antineoplastic effect of a single oral dose of the novel Flt3 inhibitor KRN383 on xenografted human leukemic cells harboring Flt3-activating mutations. **Leuk Res.** 30:1541-1546, 2006.
 50. Nakagawa M, Ichikawa M, Kumano K, Goyama S, Kawazu M, Asai T, Ogawa S, Kurokawa M, Chiba S. AML1/Runx1 rescues Notch1-null mutation-induced deficiency of para-aortic splanchopleural hematopoiesis. **Blood.** 108:3329-3334, 2006.
 51. Kusama M, Kubota T, Matsukura Y, Matsuno K, Ogawa S, Kanda Y, Iga T. Influence of glutathione S-transferase A1 polymorphism on the pharmacokinetics of busulfan. **Clin Chim Acta.** 368:93-98, 2006.
 52. Hosoya N, Sanada M, Nannya Y, Nakazaki K, Wang L, Hangaishi A, Kurokawa M, Chiba S, Ogawa S. Genomewide screening of DNA copy number changes in chronic myelogenous leukemia with the use of high-resolution array-based comparative genomic hybridization. **Genes Chromosomes Cancer.** 45:482-494, 2006.
 53. Haraguchi K, Takahashi T, Nakahara F, Matsumoto A, Kurokawa M, Ogawa S, Oda H, Hirai H, Chiba S. CD1d expression level in tumor cells is an important determinant for anti-tumor immunity by natural killer T cells. **Leuk Lymphoma.** 47:2218-2223, 2006.
 54. Seo S, Asai T, Saito T, Suzuki T, Morishita Y, Nakamoto T, Ichikawa M, Yamamoto G, Kawazu M, Yamagata T, Sakai R, Mitani K, Ogawa S, Kurokawa M, Chiba S, Hirai H. Crk-associated substrate lymphocyte type is required for lymphocyte trafficking and marginal zone B cell maintenance. **J Immunol.** 175:3492-3501, 2005.

55. Oshima K, Sakata-Yanagimoto M, Asano-Mori Y, Izutsu K, Watanabe T, Shoda E, Ogawa S, Motokura T, Chiba S, Kurokawa M, Hirai H, Kanda Y. Cardiac complications after haploidentical HLA-mismatched hematopoietic stem cell transplantation using in vivo alemtuzumab. **Bone Marrow Transplant.** 36:821-824, 2005.
56. Nitta E, Izutsu K, Yamaguchi Y, Imai Y, Ogawa S, Chiba S, Kurokawa M, Hirai H. Oligomerization of Evi-1 regulated by the PR domain contributes to recruitment of corepressor CtBP. **Oncogene.** 24:6165-6173, 2005.
57. Nannya Y, Sanada M, Nakazaki K, Hosoya N, Wang L, Hangaishi A, Kurokawa M, Chiba S, Bailey DK, Kennedy GC, Ogawa S. A robust algorithm for copy number detection using high-density oligonucleotide single nucleotide polymorphism genotyping arrays. **Cancer Res.** 65:6071-6079, 2005.
58. Masuda S, Kumano K, Shimizu K, Imai Y, Kurokawa M, Ogawa S, Miyagishi M, Taira K, Hirai H, Chiba S. Notch1 oncoprotein antagonizes TGF-beta/Smad-mediated cell growth suppression via sequestration of coactivator p300. **Cancer Sci.** 96:274-282, 2005.
59. Lee SY, Kumano K, Masuda S, Hangaishi A, Takita J, Nakazaki K, Kurokawa M, Hayashi Y, Ogawa S, Chiba S. Mutations of the Notch1 gene in T-cell acute lymphoblastic leukemia: analysis in adults and children. **Leukemia.** 19:1841-1843, 2005.
60. Komeno Y, Kurokawa M, Imai Y, Takeshita M, Matsumura T, Kubo K, Yoshino T, Nishiyama U, Kuwaki T, Kubo K, Osawa T, Ogawa S, Chiba S, Miwa A, Hirai H. Identification of Ki23819, a highly potent inhibitor of kinase activity of mutant FLT3 receptor tyrosine kinase. **Leukemia.** 19:930-935, 2005.
61. Kawazu M, Asai T, Ichikawa M, Yamamoto G, Saito T, Goyama S, Mitani K, Miyazono K, Chiba S, Ogawa S, Kurokawa M, Hirai H. Functional domains of Runx1 are differentially required for CD4 repression, TCRbeta expression, and CD4/8 double-negative to CD4/8 double-positive transition in thymocyte development. **J Immunol.** 174:3526-3533, 2005.
62. Kanda Y, Oshima K, Asano-Mori Y, Kandabashi K, Nakagawa M, Sakata-Yanagimoto M, Izutsu K, Hangaishi A, Tsujino S, Ogawa S, Motokura T, Chiba S, Hirai H. In vivo alemtuzumab enables haploidentical human leukocyte antigen-mismatched hematopoietic stem-cell transplantation without ex vivo graft manipulation. **Transplantation.** 79:1351-1357, 2005.
63. Kanda Y, Komatsu Y, Akahane M, Kojima S, Asano-Mori Y, Tada M, Oshima K, Isayama H, Ogawa S, Motokura T, Chiba S, Ohtomo K, Omata M, Hirai H. Graft-versus-tumor effect against advanced pancreatic cancer after allogeneic reduced-intensity stem cell transplantation. **Transplantation.** 79:821-827, 2005.
64. Ito Y, Ohyashiki K, Hirai H, Ogawa S, Mitani K, Hotta T, Bessho M, Naoe T, Mizoguchi H, Uchiyama T, Omine M. Assessment of the international prognostic scoring system for determining chemotherapeutic indications in myelodysplastic syndrome: Japanese retrospective multicenter study. **Int J Hematol.** 82:236-242, 2005.
65. Hosoya N, Qiao Y, Hangaishi A, Wang L, Nannya Y, Sanada M, Kurokawa M, Chiba S, Hirai H, Ogawa S. Identification of a SRC-like tyrosine kinase gene, FRK, fused with ETV6 in a patient with acute myelogenous leukemia carrying a t(6;12)(q21;p13) translocation. **Genes Chromosomes Cancer.** 42:269-279, 2005.

66. Hori A, Kanda Y, Goyama S, Onishi Y, Komeno Y, Mitani K, Kishi Y, Ogawa S, Imataki O, Chiba S, Kojima R, Hamaki T, Sakiyama M, Kami M, Makimoto A, Tanosaki R, Takaue Y, Hirai H. A prospective trial to evaluate the safety and efficacy of pravastatin for the treatment of refractory chronic graft-versus-host disease. **Transplantation**. 79:372-374, 2005.
67. Haraguchi K, Takahashi T, Matsumoto A, Asai T, Kanda Y, Kurokawa M, Ogawa S, Oda H, Taniguchi M, Hirai H, Chiba S. Host-residual invariant NK T cells attenuate graft-versus-host immunity. **J Immunol**. 175:1320-1328, 2005.
68. Crcareva A, Saito T, Kunisato A, Kumano K, Suzuki T, Sakata-Yanagimoto M, Kawazu M, Stojanovic A, Kurokawa M, Ogawa S, Hirai H, Chiba S. Hematopoietic stem cells expanded by fibroblast growth factor-1 are excellent targets for retrovirus-mediated gene delivery. **Exp Hematol**. 33:1459-1469, 2005.

(2)その他の著作物(総説、書籍など)
著書

Ogawa S, Nannya Y, and Yamamoto G. Genome-wide Copy Number Analysis on GeneChip® Platform Using Copy Number Analyzer for Affymetrix GeneChip 2.0 Software. Method in Molecular Biology™ in Comparative Genomics Volume 2. (edited by Nicholas H. Bergman). 185-206, Humana Press, 2007.

総説

1. 小川誠司. 神経芽腫におけるALK変異. **実験医学**. 27:549-552, 2009.
2. 小川誠司. 治療の歴史 血液悪性疾患における遺伝子変異とその治療. **治療学**. 43:339-343, 2009.
3. 滝田順子, 小川誠司. ALK遺伝子の活性型変異は神経芽腫の発症に関与する. **蛋白質核酸酵素**. 54:742-747, 2009.
4. 鈴木信, 高橋篤, 桑野博行, 黒岩実, 林泰秀, 池田均, 小川誠司. 高密度オリゴヌクレオチドアレイを用いた肝芽腫におけるゲノム異常の網羅的解析. **The Kitakanto Medical Journal**. 58:425, 2008.
5. 川瀬孝和, 南谷泰仁, 小川誠司, 赤塚美樹. ゲノム解析によるマイナー組織適合抗原の探索. **血液・腫瘍科**. 57:250-258, 2008.
6. 小川誠司, 南谷泰仁, 山本豪. 【DNAチップ/マイクロアレイ臨床応用の実際 基礎、最新技術、臨床・創薬研究応用への実際から今後の展開・問題点まで】 DNAチップ/マイクロアレイの基礎 コピー数解析 SNPアレイを用いたゲノムコピー数の解析. **遺伝子医学MOOK**:125-131, 2008.
7. 小川誠司. 【骨髄不全症をめぐる最近の進歩】 骨髄異形成症候群のゲノム解析. **血液・腫瘍科**. 56:174-181, 2008.
8. 小川誠司. 【新規治療薬による造血器腫瘍診療の変化】 造血器腫瘍総論 腫瘍細胞のゲノム解析の診療への応用. **診断と治療**. 96:813-820, 2008.
9. 小川誠司. 【骨髄増殖性疾患 今、最も注目される血液疾患の最前線】 骨髄増殖性疾患の基礎 骨髄増殖性疾患の染色体異常・遺伝子異常解析の進歩. **カレントセラピー**. 26:483-489, 2008.
10. 小川誠司. 【臨床ゲノム研究 成果と課題】 ゲノムワイド関連解析 GVHDのゲノ

- ムワイド関連解析. *医学のあゆみ*. 225:821-826, 2008.
11. 南谷泰仁, 小川誠司. 【DNAチップ/マイクロアレイ臨床応用の実際 基礎、最新技術、臨床・創薬研究応用への実際から今後の展開・問題点まで】 DNAチップ/マイクロアレイの基礎 SNP解析 全ゲノム関連解析. *遺伝子医学MOOK*:111-118, 2008.
 12. 中元哲也, 小川誠司. 身近な話題・世界の話題 SPARC(secreted protein acidic and rich in cysteine). *血液フロンティア*. 18:1158-1164, 2008.
 13. 鈴木信, 池田均, 小川誠司, 林泰秀. 【小児固形腫瘍の分子生物学 最新の知見】 肝芽腫の分子生物学. *小児外科*. 39:1364-1368, 2007.
 14. 滝田順子, 小川誠司. 【小児固形腫瘍の分子生物学 最新の知見】 固形腫瘍におけるゲノムアレイ. *小児外科*. 39:1284-1289, 2007.
 15. 小川誠司. リンパ球系 miRNAと造血器腫瘍. *Annual Review血液*. Vol. 2007; 2007:143-151.
 16. 半下石明, 小川誠司. 【血液疾患と細胞周期 基礎から臨床まで】 造血器腫瘍における細胞周期調節因子の異常. *血液フロンティア*. 17:1673-1682, 2007.
 17. 真田昌, 小川誠司. 【骨髄異形成症候群(MDS)の病態と治療の進歩】 MDSの遺伝子異常解明の現状 マイクロアレイCGH法によるアプローチ. *血液フロンティア*. Vol. 16; 2006:1183-1190.
 18. 小川誠司. 【難治性貧血 分子病態と治療戦略】 骨髄異形成症候群のゲノム解析. *最新医学*. Vol. 61; 2006:396-405.
 19. 小川誠司. 【悪性リンパ腫とゲノム】 悪性リンパ腫のゲノム解析. *ゲノム医学*. Vol. 6; 2006:145-151.
 20. 小川誠司. 【骨髄増殖性疾患の病態,治療をめぐる最近の進歩】 骨髄増殖性疾患における染色体異常および分子病態解析. *血液・腫瘍科*. Vol. 52; 2006:480-485.
 21. 小川誠司. 【血液領域の分子標的療法】 転写制御を標的とする治療 メチル化阻害剤. *Mebio*. Vol. 23; 2006:120-125.
 22. 南谷泰仁, 小川誠司. SNPsジェノタイプピングアレイを使用したゲノム構造解析. *細胞工学*. Vol. 25; 2006:403-408.
 23. 内山卓, 朝長万左男, 大屋敷一馬, 三谷絹子, 通山薫, 上田孝典, 大西一功, 小川誠司, 木村昭郎, 小澤敬也, 谷本光音, 中畑龍俊, 堀田知光, 村手隆, 小峰光博, 不応性貧血の診断基準と診療参照ガイド作成のためのワーキンググループ. 不応性貧血(骨髄異形成症候群)診療の参照ガイド. *臨床血液*. Vol. 47; 2006:47-68.
 24. 河津正人, 小川誠司. 診療controversy medical decision makingのために 深在性真菌症の早期診断法 血清診断法の立場から. *内科*. Vol. 95; 2005:750-753.
 25. 小川誠司, 平井久丸. Notchリガンドを用いた臍帯血造血幹細胞の体外増幅法の開発. *大和証券ヘルス財団研究業績集*; 2005:52-57.
 26. 小川誠司. 骨髄異形成症候群における遺伝子異. *臨床血液*. 46:439-452, 2005.
 27. 小川誠司. Hypereosinophilic syndromeの病態と治療. *血液・腫瘍科*. Vol. 50; 2005:89-96.

(3)国際学会発表及び主要な国内学会発表

①招待講演 (国内会議 20件、国際会議 4件)

1. Seishi Ogawa, Genome-wide analysis of the genetic targets in human cancers. The 68th Annual meeting of Japanese cancer association, 2009.
2. Seishi Ogawa, Aiko Matsubara, Makoto Onizuka, Koichi Kashiwase, Masashi Sanada, Motohiro Kato, Yasuhito Nannya, Yoshiki Akatsuka, Masahiro Satake, Junko Takita, Shigeru Chiba, Hiroo Saji, Etsuko Maruya, Hidetoshi Inoko H, Yasuo Morishima, Yoshihisa Kodera, Sasazuki T. Exploration of the Genetic Basis of GVHD by Genetic Association Studies. The 2009 BMT Tandem Meetings, 2009.
3. Seishi Ogawa. Exploring genetic basis of GvHD in allogeneic stem cell transplantation through genome-wide association studies. The second symposium for the next priority research on Immunological Self-Recognition and its Disorders-, 2009.
4. Seishi Ogawa. Anaplastic lymphoma kinase (ALK) and neuroblastoma. International Symposium on Applied Genomics 2008, 2008.
5. 小川誠司. SNP アレイを用いた網羅的なゲノム解析によるがんの病態解明. Hematology セミナー, 2009.
6. 小川誠司. 網羅的ゲノム解析による造血器腫瘍の病態解析. 第5回京浜血液懇話会 特別講演, 2009.
7. 小川誠司. ゲノム解析によるがんの病態解明. 第9回 宮崎大学第二内科最新医学セミナー, 2009.
8. 小川誠司. ゲノムワイド関連解析による GVHD/GVL 関連マイナー抗原の探索. 第668回千葉県がんセンター研究局集談会, 2009.
9. 小川誠司. SNP アレイを用いた網羅的なゲノムの解析によるがんの病態解明. がん研究に関わる特定領域研究 平成20年度5領域合同シンポジウム, 2009.
10. 小川誠司. 網羅的なゲノム解析によるがんの新規標的分子の探索. 熊本大学生命資源研究・支援センター 第13回遺伝子実験施設セミナー, 2009.
11. 小川誠司. SNP アレイを用いた網羅的なゲノム解析によるがんの病態解明. 第68回発生工学・疾患モデル研究会, 2009.
12. Seishi Ogawa. Anaplastic lymphoma kinase (ALK) and neuroblastoma. International Symposium on Applied Genomics 2000, 2008.
13. 小川誠司. CML 患者における IFN- α の治療効果と HLA に関する研究. 血液腫瘍シンポジウム, 2007.
14. 小川誠司. SNP アレイを用いた網羅的な癌ゲノムの解析. 浜松医科大学セミナー, 2007.
15. 小川誠司. SNP アレイを用いた造血器腫瘍のゲノム解析. 第5回先端血液学セミナー, 2007.
16. 小川誠司. ゲノムワイドなコピー数解析-プラットフォーム間の性能の比較. アジレント 癌学会ランチョンセミナー-ゲノム構造異常解析の最前線-, 2007.
17. 小川誠司. Genetic Association Studies; Theory and Applications in Transplantation Medicine. Affymetrix GeneChip® Forum 2007, 2007.
18. 小川誠司. 小児急性リンパ性白血病における網羅的ゲノム解析. 第4回北関東小児がんセミナー, 2007.
19. 小川誠司. シンポジウム3. ゲノムワイド関連分析の現状と未来: 同種造血幹細胞移植における遺伝疫学的アプローチ. 第52回日本人類遺伝学会, 2007.
20. 小川誠司. 「血液疾患のゲノム解析」～ 高密度 SNP アレイを用いた ATL の網羅的ゲノム解析 ～. 第5回 HTLV/ATL 研究発表会, 2006.
21. 小川誠司. MDS のゲノム解析. 第6回九州血液セミナー, 2006.
22. 小川誠司, 平井久丸. Notch リガンドを用いた臍帯血造血幹細胞の体外増幅法の開発. 大和証券ヘルス財団研究業績集; 2005:52-57.
23. 小川誠司. 教育講演 骨髄異形成症候群における遺伝子異常. 第67回日本血液学会・

第 47 回日本臨床血液学会合同総会. Vol. 46; 2005:439-452.

24. 小川誠司. 総説講演 造血器腫瘍と癌抑制遺伝子. 第 62 回日本血液学会総会. Vol. 71; 2000:15.

②口頭発表 (国内会議 134 件、国際会議 16 件)

1. 網羅的ゲノム解析によるB細胞性リンパ腫における標的遺伝子A20の同定. 加藤元博, 真田昌, 加藤格, 佐藤康晴, 滝田順子, 竹内賢吾, 丹羽明, 陳玉彦, 中崎久美, 野本順子, 朝倉義崇, 赤塚美樹, 林泰秀, 五十嵐隆, 黒川峰夫, 千葉滋, 森茂郎, 石川雄一, 岡本康司, 飛内賢正, 中釜斉, 中畑龍俊, 吉野正, 小林幸夫, 小川誠司. **日本リンパ網内系学会会誌**. 49:85, 2009.
2. 造血幹細胞移植と組織適合性抗原 ゲノムワイド関連解析によるGVHD関連多型の探索. 小川誠司, 松原亜以子, 鬼塚真, 柏瀬貢一, 真田昌, 加藤元博, 南谷泰仁, 赤塚美樹, 佐竹正博, 千葉滋, 佐治博夫, 丸屋悦子, 猪子英俊, 森島泰雄, 小寺良尚, 笹月健彦. **日本組織適合性学会総会**. 16:133, 2009.
3. 抑制性サイトカインIL-10遺伝子プロモーター多型と非血縁者間骨髄移植成績との関連. 平安恒幸, 柏瀬貢一, 峯元睦子, 鬼塚真仁, 小川篤子, 高梨美乃子, 猪子英俊, 佐治博夫, 小川誠司, 笹月健彦, 徳永勝士, 森島泰雄, 佐竹正博, 中島一格, 屋部登志雄. **日本組織適合性学会総会**. 16:155, 2009.
4. HLA Revisited HLAハプロタイプと急性GVHD. 森島聡子, 小川誠司. **日本組織適合性学会総会**. 16:135, 2009.
5. 臨床試験 移植後再発白血病に対するマイナー抗原特異的CTL養子免疫療法後に重症肺GVHDの合併を来した標的抗原の同定. 赤塚美樹, 藤井伸治, Warren E, 森島泰雄, 高橋利忠, 小川誠司, 葛島清隆, Stanley R. **第13回日本がん免疫学会総会**. 13回:89, 2009.
6. B細胞性リンパ腫における標的遺伝子A20の欠失. 加藤元博, 真田昌, 加藤格, 佐藤康晴, 滝田順子, 竹内賢吾, 丹羽明, 野本順子, 林康秀, 五十嵐隆, 黒川峰夫, 千葉滋, 石川雄一, 岡本康司, 飛内賢正, 中釜斉, 中畑龍俊, 吉野正, 小林幸夫, 小川誠司. **第54回日本人類遺伝学会**, 2009.
7. 骨髄異形成症候群における1番染色体長腕UPDと癌抑制遺伝子cCblの機能獲得型変異. 真田昌, 鈴木隆治, 大津真, 加藤元博, 山崎聡, 柳本麻実子, 熊野恵城, 滝田順子, 黒川峰夫, 千葉滋, 小澤敬也, 森啓, 中内啓光, 小川誠司. **第54回日本人類遺伝学会**, 2009.
8. 小児固形腫瘍におけるALK遺伝子の解析. 滝田順子, 大木健太郎, 西村力, 陳玉彦, 加藤元博, 金兼弘和, 大喜多肇, 藤本純一郎, 真田昌, 菊池陽, 五十嵐隆, 林康秀, 小川誠司. **第54回日本人類遺伝学会**, 2009.
9. 肝芽腫を発症したSotos症候群の1症例. 西村力, 加藤元博, 滝田順子, 高橋寛, 三牧正和, 岡明, 井田孔明, 菊池陽, 真田昌, 小川誠司, 水口雅, 五十嵐隆. **第54回日本人類遺伝学会**, 2009.
10. 各種腫瘍における高密度SNPアレイを用いた網羅的ゲノムプロファイリング. 松原亜以子, 加藤元博, 真田昌, 滝田順子, 千葉滋, 林泰秀, 小俣政男, 小林幸夫, 渡邊俊樹, 石川雄一, 吉野正, 小川誠司. **第54回日本人類遺伝学会**, 2009.
11. Genome-wide analysis identifies frequent inactivation of A20 in B-cell lymphomas. 加藤元博, 真田昌, 加藤格, 佐藤康晴, 竹内賢吾, 丹羽明, 野本順子, 中釜斉, 石川雄一, 中畑龍俊, 吉野正, 小林幸夫, 小川誠司. **第68回日本癌学会学術総会**, 2009.
12. Mutation analysis of genes regulating NFkappaB pathway in malignant lymphoma. 川幡亮一郎, 加藤元博, 真田昌, 加藤格, 佐藤康晴, 竹内賢吾, 滝田順子, 野本順子, 朝倉義崇, 渡邊俊樹, 吉野正, 小林幸夫, 小川誠司. **第68回日本癌学会学術総会**, 2009.
13. Gain-of-function of mutated c-Cbl tumor suppressor associated with 11q UPD in myeloid neoplasms. 真田昌, 鈴木隆浩, 大津真, 山崎聡, 加藤元博, 柳元麻実子, 熊

- 野恵城, 黒川峰夫, 千葉滋, 森啓, 小澤敬也, 中内啓光, 小川誠司. **第68回日本癌学会学術総会**, 2009.
14. Genome-wide analysis using high-density SNP microarrays in various types of cancer. 松原亜以子, 加藤元博, 真田昌, 滝田順子, 千葉滋, 林泰秀, 小俣政男, 小林幸夫, 渡邊俊樹, 石川雄一, 吉野正, 小川誠司. **第68回日本癌学会学術総会**, 2009.
 15. Prognostic significance of genetic alterations detected by high-density SNP array in gastrointestinal cancer. 多田素久, 金井文彦, 浅岡良成, 田中康雄, 立石敬介, 太田幹, 瀬戸元子, 真田昌, 南谷泰仁, 伊地知秀明, 横須賀收, 小川誠司, 小俣政男. **第68回日本癌学会学術総会**, 2009.
 16. Clinical application of genomic signature including ALK mutation for the new tumor risk classification of neuroblastoma. 大平美紀, 小島俊男, 丹羽崇史, 大羽成征, 石井信, 滝田順子, 加藤元博, 小川誠司, 中村洋子, 上条岳彦, 中川原明. **第68回日本癌学会学術総会**, 2009.
 17. Mutations and amplification of ALK gene in pediatric solid tumors. 滝田順子, 大木健太郎, 西村力, 加藤元博, 陳玉彦, 真田昌, 金兼弘和, 大喜多肇, 藤本純一郎, 菊池陽, 五十嵐隆, 林泰秀, 小川誠司. **第68回日本癌学会学術総会**, 2009.
 18. Genome-wide analysis of pediatric T-cell leukemia/lymphoma. 朴明子, 加藤元博, 清川信敬, 真田昌, 滝田順子, 小川誠司, 林泰秀. **第68回日本癌学会学術総会**, 2009.
 19. Frequent inactivation of A20 through gene mutation in B-cell lymphomas. Kato M, Sanada M, Koto I, Sato Y, Takita J, Takeuchi K, Niwa A, Chen Y, Nakazaki K, Nomoto J, Asakura Y, Akatsuka Y, Hayashi Y, Mori H, Igarashi T, Kurokawa M, Chiba S, Mori S, Ishikawa Y, Okamoto K, Tobinei K, Nakagama H, Nakahata T, Yoshino T, Kobayashi Y, S O. **第71回日本血液学会総会**, 2009.
 20. Genome-wide analysis of adult T-cell leukemia/lymphoma. Matsubara A, Muto S, Kato M, Sanada M, Tamura A, Chen Y, Takita J, Utsunomiya A, Yamaguchi K, Yamada Y, Oshima K, Watanabe T, S O. **第71回日本血液学会総会**, 2009.
 21. ハプロ一致幹細胞移植後の白血病再発メカニズム: 6 番染色体単腕UPDによる免疫監視機構からの逃避. 高橋義行, イツエルブ, 村松秀城, 西尾信博, 永田俊人, 濱麻人, 加藤元博, 小川誠司, 赤塚美樹, 小島勢二. **第71回日本血液学会総会**, 2009.
 22. Down syndrome in phenotypically normal children with acute lymphoblastic leukemia. Kawahata R, Kato M, Matsubara A, Sanada M, Takita J, Kawamata N, Zimmermann M, Claus R Bartram, H Phillip Koeffler, S O. **第71回日本血液学会総会**, 2009.
 23. Derivation of functional mature neutrophils from human embryonic stem cells. Yokoyama Y, Suzuki T, Sakata-Yanagimoto M, Kumano K, Higashi K, Takato T, Kurokawa M, Ogawa S, S C. **第71回日本血液学会総会**, 2009.
 24. Genome-wide analysis of acute myeloid leukemia using high-density oligonucleotide arrays. Nakazaki K, Sanada M, Kato M, Nannya Y, Yamamoto G, Hangaishi A, Takita J, Chiba S, Kurokawa M, S O. **第71回日本血液学会総会**, 2009.
 25. Gain-of-function mutations of c-Cbl tumor suppressor in MDS and MDS/MPD associated with 11q UPD. Sanada M, Suzuki T, Lee-Yung S, Otsu M, Yamazaki S, Kato M, Handa H, Yanagimoto M, Kumano K, Takita J, Kawamata N, Mori H, Kurokawa M, Chiba S, Ozawa K, Omine M, Nakauchi H, Phillip Koeffler, S O. **第71回日本血液学会総会**, 2009.
 26. TNFAIP3/A20(A20)gene mutation in a case of Hodgkin lymphoma(HL) Nomoto J, Kato M, Sanada M, Maeshima A, Hiramoto N, Asakura Y, Munakata O, Mori M, Maruyama D, Sung-Won K, Watanabe T, Tobinai K, Nakagawa H, Ogawa S, Y K. **第71回日本血液学会総会**, 2009.
 27. 非血縁者間骨髄移植における許容可能な遺伝子型KLA型不適合組合せの検討. 川瀬考和, 柏瀬貢一, 松尾恵太郎, 猪子英俊, 佐治博夫, 小川誠司, 加藤俊一, 笹月健彦, 小寺良尚, 森島泰雄. **第71回日本血液学会総会**, 2009.

28. TNFAIP3/A20 (A20) gene mutation and deletion in primary ocular adnexal MALT lymphoma (POAML). Kobayashi Y, Takita J, Kato M, Sanada M, Maeshima A, Matsuno Y, Suzuki S, Kaneko A, Asakura Y, Munakata O, Mori M, Maruyama D, Sung-Won Kim, Watanabe T, Ogawa S, K T. **第71回日本血液学会総会**, 2009.
29. Identification of navel minor H antigens targeted by CTL in Phase 1 adoptive immunotherapy. Fujii N, Akatsuka Y, Ogawa S, Riddell SR, EH W. **第71回日本血液学会総会**, 2009.
30. 小児がんにおける網羅的なLoss of heterozygosity (LOH) 解析. 加藤元博, 滝田順子, 陳玉彦, 真田昌, 大木健太郎, 滝智彦, 菊地陽, 林泰秀, 小川誠司, 五十嵐隆. **第112回日本小児科学会学術集会**. 113:278, 2009.
31. 神経芽腫におけるALK遺伝子の解析. 滝田順子, 陳玉彦, 加藤元博, 大平美紀, 菊地陽, 中川原章, 間野博行, 林泰秀, 五十嵐隆, 小川誠司. **第112回日本小児科学会学術集会**. 113:278, 2009.
32. Genome-wide molecular allelokaryotyping using SNP array disclosed association between uniparental disomy and homozygous mutation in myelodysplastic syndromes. Masashi Sanada, Shih-Lee Yung, Takahiro Suzuki, Go Yamamoto, Yasuhito Nannya, Mamiko Sakata, Motohiro Kato, Keiki Kumano, Norihiko Kawamata, Hiraku Mori, Mineo Kurokawa, Shigeru Chiba, Mitsuhiro Omine, H. Phillip Koeffler, Ogawa S. **The 13th Congress of European Hematology Association**, 2008.
33. Genome-Wide Analysis of B Cell Non-Hodgkin's Lymphoma Disclosed Frequent Involvement of Genes in NFkB Pathway. Motohiro Kato, Kumi Nakazaki, Yasuharu Sato, Kengo Takeuchi, Masashi Sanada, Yoshitaka Asakura, Satsuki Muto, Yuyan Chen, Junko Nomoto, Yasuhide Hayashi, Takashi Igarashi, Toshiki Watanabe, Kensei Tobinai, Yuichi Ishikawa, Shigeo Mori, Mineo Kurokawa, Tadashi Yoshino, Yukio Kobayashi, Ogawa S. **The 50th Annual meeting of American Society of Hematology**. 112:807-, 2008.
34. Genome-Wide Analysis of MDS/MPD Disclosed Frequent Homozygous C-Cbl mutations Tightly Associated with 11q-UPD. Masashi Sanada, Shih Lee Yung, Takahiro Suzuki, Motohiro Kato, Mamiko Sakata-Yanagimoto, Keiki Kumano, Norihiko Kawamata, Junko Takita, Hiraku Mori, Mineo Kurokawa, Shigeru Chiba, Mitsuhiro Omine, H. Phillip Koeffler, Seishi Ogawa. **The 50th Annual meeting of American Society of Hematology**. 112:855-, 2008.
35. Impact of Highly Conserved HLA Haplotype on Acute Graft-Versus-Host Disease in Unrelated Bone Marrow Transplantation. SatoKo Morishima, Seishi Ogawa, Takakazu Kawase, Aiko Matsubara, Yasuhito Nanya, Koichi Kashiwase, Hiroo Saji, Hidetoshi Inoko, Shunichi Kato, Yoshihisa Kodera, Takehiko Sasazuki, Morishima Y. **The 50th Annual meeting of American Society of Hematology**. 112:59-, 2008.
36. Genome-Wide Association Studies of Genetic Incompatibility That Is Relevant to the Development of GvHD in Unrelated Bone Marrow Transplantation. Seishi Ogawa, Aiko Matsubara, Koichi Kashiwase, Makoto Onizuka, Masashi Sanada, Motohiro Kato, Yasuhito Nannya, Yoshiki Akatsuka, Takakazu Kawase, Masahiro Satake, Junko Takita, Yasuo Morishima, Shigeru Chiba, Hiroo Saji, Hidetoshi Inoko, Yoshihisa Kodera, Sasazuki T. **The 50th Annual meeting of American Society of Hematology**. 112:715-, 2008.
37. 高密度オリゴヌクレオチドアレイを用いた肝芽腫におけるゲノム異常の網羅的解析. 鈴木信, 高橋篤, 桑野博行, 黒岩実, 林泰秀, 池田均, 小川誠司. **The Kitakanto Medical Journal**. 58:425, 2008.
38. SNPアレイによるゲノムワイドなコピー数異常の解析とこれに基づくATLの新たなゲノム分類の検討. 中野和民, 武藤早紀, 松原亜以子, 加藤元博, 山本豪, 宇都宮與, 山

- 山口一成, 山田恭輝, 大島孝一, 小川誠司, 渡邊俊樹. **第48回日本リンパ網内系学会総会**. 48:83, 2008.
39. ALK遺伝子の活性化型変異は神経芽腫の発症に関与する. 陳玉彦, 滝田順子, 崔永林, 加藤元博, 大平美紀, 真田昌, 菊地陽, 五十嵐隆, 中川原章, 林泰秀, 間野博行, 小川誠司. **第50回小児血液学会・第24回小児がん学会総会**. 45:224, 2008.
40. MLL遺伝子再構成陽性白血病における網羅的ゲノム解析. 加藤元博, 滝田順子, 陳玉彦, 真田昌, 康勝好, 井田孔明, 本村あい, 菊地陽, 滝智彦, 五十嵐隆, 小川誠司, 林泰秀. **第50回小児血液学会・第24回小児がん学会総会**. 45:221, 2008.
41. 高密度SNPアレイを用いた横紋筋肉腫におけるMolecular allelo-karyotyping. 加藤元博, 滝田順子, 陳玉彦, 真田昌, 大木健太郎, 本村あい, 康勝好, 井田孔明, 菊地陽, 五十嵐隆, 林泰秀, 小川誠司. **第50回小児血液学会・第24回小児がん学会総会**. 45:220, 2008.
42. 超高密度オリゴヌクレオチドアレイを用いた小児急性骨髄性白血病における網羅的ゲノム解析. 大木健太郎, 滝口順子, 加藤元博, 陳玉彦, 真田昌, 菊地陽, 五十嵐隆, 小川誠司, 林泰秀. **第50回小児血液学会・第24回小児がん学会総会**. 45:198, 2008.
43. 高密度SNPアレイを用いた神経芽腫における網羅的ゲノム解析. 滝田順子, 加藤元博, 陳玉彦, 大平美紀, 真田昌, 菊地陽, 本村あい, 康勝好, 井田孔明, 五十嵐隆, 中川原章, 林泰秀, 小川誠司. **第50回小児血液学会・第24回小児がん学会総会**. 45:184, 2008.
44. Molecular allelo-karyotypingと小児急性リンパ性白血病. 加藤元博, 小川誠司. **第50回小児血液学会・第24回小児がん学会総会**. 22:323-330, 2008.
45. Combined Genetic Profiling of Gene Expression and Genome Copy Numbers in Adult T-Cell Leukemia. 中野和民, 松原亜以子, 武藤早紀, 加藤元博, 滝田順子, 宇都宮與, 山口一成, 山田恭輝, 大島孝一, 小川誠司, 渡邊俊樹. **第67回日本癌学会学術総会**. 67回:398, 2008.
46. Homozygotes of LTBP1 variant associated with susceptibility to gastric cancer in Japanese population. 鈴木雅也, 陶弘, 佐藤直美, 加藤元博, 小川誠司, 梶村春彦. **第67回日本癌学会学術総会**. 67回:372-373, 2008.
47. Genome-Wide Analysis of non-Hodgkin's Lymphoma. 加藤元博, 中崎久美, 竹内健吾, 真田昌, 千葉滋, 石川雄一, 滝田順子, 林泰秀, 森茂郎, 小林幸夫, 黒川峰夫, 小川誠司. **第67回日本癌学会学術総会**. 67回:317-318, 2008.
48. SNP array analysis using CNAG/AsCNAR algorithm of primary ocular adnexal MALT lymphoma. 朝倉義崇, 小川誠司, 加藤元博, 前島亜希子, 松野吉宏, 野本順子, 谷本一樹, 関口直宏, 丸山大, 金成元, 渡辺隆, 飛内賢正, 小林幸夫. **第67回日本癌学会学術総会**. 67回:105, 2008.
49. Genome-wide epigenetic analysis of adult T-cell lymphoma/leukemia. 飯尾暢, 加藤元博, 中村文彦, 三村昌基, 松原亜以子, 武藤早紀, 真田昌, 陳玉彦, 滝田順子, 山口一成, 渡邊俊樹, 小川誠司. **第67回日本癌学会学術総会**. 67回:69-70, 2008.
50. Genome-wide analysis of adult T-cell leukemia/lymphoma. 松原亜以子, 加藤元博, 武藤早紀, 真田昌, 田村梓, 陳玉彦, 滝田順子, 宇都宮與, 山口一成, 山田恭輝, 大島孝一, 渡邊俊樹, 小川誠司. **第67回日本癌学会学術総会**. 67回:66, 2008.
51. Genome-wide copy number analysis of rhabdomyosarcoma using SNP-genotyping microarrays. 滝田順子, 加藤元博, 陳玉彦, 山本豪, 真田昌, 南谷泰仁, 大木健太郎, 菊地陽, 五十嵐隆, 林泰秀, 小川誠司. **第67回日本癌学会学術総会**. 67回:66, 2008.
52. Comprehensive analysis of allelic imbalance by using SNP array in gastrointestinal cancer. 多田素久, 金井文彦, 田中康雄, 立石敬介, 伊地知秀明, 大田幹, 浅岡良成, 瀬戸元子, 真田昌, 南谷泰仁, 横須賀収, 小川誠司, 小俣政男. **第67回日本癌学会学術総会**. 67回:65, 2008.

53. Molecular allelo-karyotyping and identification of target genes of neuroblastoma using SNP-genotyping microarray. 陳玉彦, 滝田順子, 加藤元博, 大平美紀, 真田昌, 菊地陽, 五十嵐隆, 中川原章, 林泰秀, 小川誠司. **第67回日本癌学会学術総会**. 67回:64, 2008.
54. 成人T細胞白血病(ATL)における網羅的ゲノム解析. 武藤早紀, 松原亜以子, 中野和民, 真田昌, 加藤元博, 田村梓, 宇都宮與, 山口一成, 山田恭輝, 大島孝一, 小川誠司, 渡邊俊樹. **第70回日本血液学会総会**. 49:929, 2008.
55. MDSにおける12p欠失. 飯尾暢, 真田昌, ShihLee-Yung, 田村梓, 加藤元博, 山本豪, 南谷泰仁, 川俣紀彦, 森啓, 千葉滋, 黒川峰夫, 小峰光博, 渡邊俊樹, KoefflerPhillip, 小川誠司. **第70回日本血液学会総会**. 49:899, 2008.
56. B細胞性非ホジキンリンパ腫(B-NHL)における網羅的ゲノム解析. 加藤元博, 中崎久美, 竹内賢吾, 真田昌, 千葉滋, 石川雄一, 森茂郎, 五十嵐隆, 小林幸夫, 黒川峰夫, 小川誠司. **第70回日本血液学会総会**. 49:895, 2008.
57. MDSにおけるUPDとその標的遺伝子. 真田昌, ShihLee-Yung, 鈴木隆浩, 山本豪, 南谷泰仁, 加藤元博, 坂田麻実子, 川俣紀彦, 森啓, 千葉滋, 黒川峰夫, 小澤敬也, 小峰光博, KoefflerPhillip, 小川誠司. **第70回日本血液学会総会**. 49:883, 2008.
58. hairy enhancer of split-1(Hes-1)による造血前駆細胞の不死化. 中原史雄, 坂田麻実子, 熊野恵城, 北浦次郎, 黒川峰夫, 小川誠司, 北村俊雄, 千葉滋. **第70回日本血液学会総会**. 49:877, 2008.
59. 若年性急性骨髄単球性白血病における網羅的ゲノム・メチル化解析. 陳玉彦, 加藤元博, 滝田順子, 中村文彦, 山本豪, 真田昌, 南谷泰仁, 小川誠司, 林泰秀, 五十嵐隆. **第111回日本小児科学会学術集会**. 112:352, 2008.
60. マイクロアレイを用いた乳児白血病の網羅的ゲノム・エピゲノム解析. 加藤元博, 滝田順子, 陳玉彦, 康勝好, 井田孔明, 菊地陽, 滝智彦, 林泰秀, 小川誠司, 五十嵐隆. **第111回日本小児科学会学術集会**. 112:234, 2008.
61. 横紋筋肉腫における網羅的ゲノム解析. 滝田順子, 陳玉彦, 加藤元博, 山本豪, 南谷泰仁, 真田昌, 菊地陽, 小川誠司, 林泰秀, 五十嵐隆. **第111回日本小児科学会学術集会**. 112:232, 2008.
62. Molecular allelo-karyotyping of adult T-cell leukemia using high SNP genotyping microarrays. Satsuki Muto, Go Yamamoto, Yasuhito Nanya, Masashi Sanada, Nazanin Dabaghmanesh, Takaomi Ishida, Atae Utsunimiya, Yasuaki Yamada, Shimeru Kamihira, Kazunari Yamaguchi, Seishi Ogawa, Watanabe T. **13th International Conference on Human Retrovirology HTLV and Related Viruses**, 2007.
63. SNP Chip Analysis of Myelodysplastic Syndromes Disclosed High Frequency of Uniparental Disomy and a Novel Dominant Mutation as the Target of 11q UPD. . Masashi Sanada, Lee-Y., Shih L, Takahiro Suzuki, Go Yamamoto, Yasuhiro Nannya, Mamoko Yanagimoto-Sakata, Motohiro Kato, Keiki Kumano, Norihiko Kawamata, Hiraku Mori, Mineo Kurokawa, Shigeru Chiba, Mitsuhiro Omine, H. Phillip Koeffler, Ogawa S. **The 49th Annual meeting of American Society of Hematology**, 2007.
64. Gain-of-Function Mutations and Copy Number Increases of Notch2 in Diffuse Large B-Cell Lymphoma. . Suk Young Lee, Keiki Kumano, Kumi Nakazaki, Masashi Sanada, Go Yamamoto, Yasuhito Nannya, Ritsuro Suzuki, Satoshi Ota, Yasunori Ota, Koji Izutsu, Mamiko Sakata-Yanagimoto, Akira Hangaishi, Hideo Yagita, Masashi Fukayama, Masao Seto, Mineo Kurokawa, Seishi Ogawa, Chiba S. **The 49th Annual meeting of American Society of Hematology**, 2007.
65. 神経芽腫におけるDNAメチル化領域の網羅的解析. 加藤元博, 滝田順子, 陳玉彦, 中村文彦, 山本豪, 真田昌, 南谷泰仁, 康勝好, 井田孔明, 古屋彩夏, 菊地陽, 五十嵐隆, 林泰秀, 小川誠司. **第49回小児血液学会・第23回小児がん学会総会**. 44:229, 2007.

66. 若年性急性骨髄単球性白血病における網羅的ゲノム・メチル化解析. 陳玉彦, 加藤元博, 滝田順子, 中村文彦, 山本豪, 真田昌, 南谷泰仁, 井田孔明, 康勝好, 古屋彩夏, 林泰秀, 五十嵐隆, 小川誠司. **第49回小児血液学会・第23回小児がん学会総会**. 44:224, 2007.
67. 横紋筋肉腫における網羅的ゲノム解析. 滝田順子, 陳玉彦, 加藤元博, 山本豪, 南谷康仁, 真田昌, 古屋彩夏, 康勝好, 井田孔明, 菊池陽, 五十嵐隆, 林泰秀, 小川誠司. **第49回小児血液学会・第23回小児がん学会総会**. 44:218, 2007.
68. 乳児白血病における網羅的エピゲノム解析. 加藤元博, 滝田順子, 陳玉彦, 中村文彦, 山本豪, 南谷泰仁, 真田昌, 康勝好, 井田孔明, 古屋彩夏, 滝智彦, 五十嵐隆, 林泰秀, 小川誠司. **第49回小児血液学会・第23回小児がん学会総会**. 44:198, 2007.
69. 小児急性リンパ白血病患者の分子遺伝的基盤. 加藤元博, Norihiko K, 山本豪, 南谷泰仁, 真田昌, Martin Z, Claus B, 小川誠司. **第52回日本人類遺伝学会**, 2007.
70. Hap Mapデータに基づくシミュレーションによる全ゲノム関連解析の検出力の評価. 南谷泰仁, 田浦健次郎, 小川誠司. **第52回日本人類遺伝学会**, 2007.
71. Pool DNAによる全ゲノム関連解析の検出力に関する考察. 山本豪, 南谷泰仁, 川瀬考和, 真田昌, 森島泰雄, 小川誠司, 赤塚美樹. **第52回日本人類遺伝学会**, 2007.
72. 骨髄増殖性疾患・骨髄異形成症候群におけるUPDと遺伝子変異. 真田昌, 山本豪, 南谷泰仁, 加藤元博, 川俣紀彦, 森啓, 黒川峰夫, 千葉滋, Phillipe K, 小川誠司. **第52回日本人類遺伝学会**, 2007.
73. 田中康雄, 金井文彦, 多田素久, 浅岡良成, 真田昌, 南谷泰仁, 小川誠司, 小俣政男. 細胞株のGeneChipデータセット由来の10遺伝子を用いた肝細胞癌のコピー数解析(Copy Number Analysis of Hepatocellular Carcinoma Using Ten Genes Derived from GeneChip Data Set of Cell Lines). **第66回日本癌学会学術総会**. Vol. 66回; 2007:558.
74. Blimp-1 negatively regulates the cell cycle through Rb and p53 pathway. 王莉莉, 半下石明, 山本豪, 南谷泰仁, 真田昌, 中崎久美, 黒川峰夫, 千葉滋, 小川誠司. **第66回日本癌学会学術総会**. 66回:469, 2007.
75. Activating mutations and copy number gains of Notch2 in diffuse large B-cell lymphoma. 李碩瑛, 熊野恵城, 中崎久美, 真田昌, 鈴木律朗, 太田聡, 半下石明, 八木田秀雄, 深山正久, 瀬戸加大, 黒川峰夫, 小川誠司, 千葉滋. **第66回日本癌学会学術総会**. 66回:417, 2007.
76. The role of Evi-1 in hematopoiesis and leukemogenesis. 合山進, 山本豪, 佐藤智彦, 市川幹, 小川誠司, 千葉滋, 黒川峰夫. **第66回日本癌学会学術総会**. 66回:300, 2007.
77. Transformation of hematopoietic stem/progenitor cells by AML1-Evi-1. 竹下昌孝, 市川幹, 仁田英里子, 合山進, 小川誠司, 千葉滋, 黒川峰夫. **第66回日本癌学会学術総会**. 66回:298, 2007.
78. Estimation of realistic power in whole genome association studies. 南谷泰仁, 田浦健次郎, 千葉滋, 黒川峰夫, 小川誠司. **第66回日本癌学会学術総会**. 66回:270, 2007.
79. Genomewide analyses of DNA methylation in adult T-cell leukemia using high-density tiling arrays. 中村文彦, 山本豪, 武藤早紀, 加藤元博, 真田昌, 王莉莉, 南谷泰仁, 半下石明, 黒川峰夫, 千葉滋, 山田一成, 渡邊俊樹, 小川誠司. **第66回日本癌学会学術総会**. 66回:267, 2007.
80. Leukemia-related transcription factor AML1 negatively regulates quiescent hematopoietic stem cells. 市川幹, 浅井隆司, 中川正宏, 河津正人, 合山進, 竹下昌孝, 千葉滋, 小川誠司, 黒川峰夫. **第66回日本癌学会学術総会**. 66回:235-236, 2007.
81. Molecular allele-karyotyping of adult T-cell leukemia using high SNP genotyping microarrays. 武藤早紀, 山本豪, 南谷泰仁, 真田昌, DabaghmaneshNazanin, 石田尚

- 臣, 宇都宮與, 山田恭暉, 上平憲, 山口一成, 小川誠司, 渡邊俊樹. **第66回日本癌学会学術総会**. 66回:233, 2007.
82. Molecular allelokaryotyping analysis and identification of the NBA17 as a candidate gene for 17q gain in neuroblastoma. 滝田順子, 陳玉彦, 山本豪, 加藤元博, 真田昌, 王莉莉, 南谷泰仁, 菊地陽, 五十嵐隆, 林泰秀, 小川誠司. **第66回日本癌学会学術総会**. 66回:230, 2007.
83. Genome-wide analysis of allelic imbalance by using high-density SNP array in colorectal cancer. 多田素久, 金井文彦, 田中康雄, 立石敬介, 大田幹, 浅岡良成, 瀬戸元子, 真田昌, 南谷泰仁, 横須賀收, 小川誠司, 小俣政男. **第66回日本癌学会学術総会**. 66回:230, 2007.
84. From Bench to Bed for Personalized Medicine Oligonucleotide Microarray Analysis of Ocular Adnexal MALT Lymphoma (OAL). 小林幸夫, 関口直宏, 谷本一樹, 太田力, 野本順子, 横田由希子, 金成元, 渡辺隆, 松野吉宏, 金子明博, 鈴木茂伸, 小川誠司, 飛内賢正. **第66回日本癌学会学術総会**. 66回:224, 2007.
85. Genome-wide analysis of epigenetic abnormality in neuroblastoma using oligonucleotide array. 加藤元博, 中村文彦, 滝田順子, 山本豪, 陳玉彦, 真田昌, 菊地陽, 五十嵐隆, 林泰秀, 小川誠司. **第66回日本癌学会学術総会**. 66回:96, 2007.
86. 真田昌, 王莉莉, 鶴池直邦, 大屋敷一馬, 小澤敬也, 半下石明, 神田善伸, 黒川峰夫, 千葉滋, 小峰光博, 三谷絹子, 小川誠司. 不均衡型転座der(1;7)(q10;p10)を有するMDS/AMLの細胞遺伝学的特徴と臨床像・予後. **第69回日本血液学会・第49回日本臨床血液学会合同総会**. Vol. 48; 2007:942.
87. 合山進, 山本豪, 佐藤智彦, 市川幹, 小川誠司, 千葉滋, 黒川峰夫. Evi-1による造血および白血病の制御機構. **第69回日本血液学会・第49回日本臨床血液学会合同総会**. Vol. 48; 2007:913.
88. 坂田麻実子, 山口悦子, 斉藤俊樹, 酒井徹, 熊野恵城, 森下保幸, 深山正久, 丸山治彦, 小川誠司, 黒川峰夫, 安友康二, 千葉滋. Notchシグナルは肥満細胞の分化運命を決定し、粘膜免疫を制御する. **第69回日本血液学会・第49回日本臨床血液学会合同総会**. Vol. 48; 2007:905.
89. 高密度SNPマイクロアレイを用いた成人T細胞白血病のアレル核型分析. 武藤早紀, 山本豪, 加藤元博, 真田昌, 南谷泰仁, 石田尚臣, 宇都宮與, 山田恭暉, 上平憲, 山口一成, 渡邊俊樹, 小川誠司. **第69回日本血液学会・第49回日本臨床血液学会合同総会**. 48:931, 2007.
90. 高密度タイリングアレイを用いた成人T細胞白血病におけるDNAメチル化領域の網羅的解析. 中村文彦, 山本豪, 武藤早紀, 加藤元博, 真田昌, 王莉莉, 南谷泰仁, 半下石明, 黒川峰夫, 千葉滋, 宇都宮與, 上平憲, 山田恭暉, 山口一成, 渡邊俊樹, 小川誠司. **第69回日本血液学会・第49回日本臨床血液学会合同総会**. 48:931, 2007.
91. 小児急性リンパ性白血病におけるmolecular allelo-karyotypingとPAX5遺伝子. 加藤元博, 山本豪, 南谷泰仁, 真田昌, KawamataNorihiro, Phillip K, ZimmermannMartin, 小川誠司. **第69回日本血液学会・第49回日本臨床血液学会合同総会**. 48:931, 2007.
92. 6q欠失の標的癌抑制遺伝子Blimp-1の細胞周期制御における機能解析. 王莉莉, 半下石明, 山本豪, 武藤早紀, 南谷泰仁, 真田昌, 中崎久美, 宇都宮與, 上平憲, 山田恭暉, 山口一成, 黒川峰夫, 千葉滋, 渡邊俊樹, 小川誠司. **第69回日本血液学会・第49回日本臨床血液学会合同総会**. 48:930, 2007.
93. 高密度アレイを用いた乳児白血病の網羅的なゲノム・エピゲノム解析. 滝田順子, 加藤元博, 中村文彦, 山本豪, 真田昌, 南谷泰仁, 陳玉彦, 井田孔明, 康勝好, 古屋彩夏, 五十嵐隆, 林泰秀, 小川誠司. **第69回日本血液学会・第49回日本臨床血液学会合同総会**. 48:918, 2007.
94. ヒト造血幹細胞はNotch刺激によりIL-15非依存性に機能的NK細胞に分化する. 原口京子, 鈴木隆浩, 熊野恵城, 中原史雄, 松本明彦, 横山泰久, 坂田麻実子, 増田茂夫,

- 高橋強志, 八木田秀雄, 坂野誠治, 高梨美乃子, 黒川峰夫, 小川誠司, 千葉滋. **第69回日本血液学会・第49回日本臨床血液学会合同総会**. 48:905, 2007.
95. ヒトEmbryonic Stem Cell(hESC)からの機能的な好中球誘導. 横山泰久, 鈴木隆浩, 坂田麻実子, 熊野恵城, 高戸毅, 黒川峰夫, 小川誠司, 千葉滋. **第69回日本血液学会・第49回日本臨床血液学会合同総会**. 48:903, 2007.
96. 全ゲノム関連解析を用いた急性GVHDの発症に関与する遺伝学的背景の網羅的探索. 南谷泰仁, 鬼塚真仁, 柏瀬貢一, 森島泰雄, 真田昌, 赤塚美樹, 佐竹正博, 千葉滋, 黒川峰夫, 山本健, 佐治博夫, 丸屋悦子, 猪子英俊, 小寺良尚, 笹月健彦, 小川誠司. **第69回日本血液学会・第49回日本臨床血液学会合同総会**. 48:894, 2007.
97. 遺伝子連鎖解析によるHLA-A*2402拘束性の新規マイナー組織適合性抗原の同定. 川瀬孝和, 南谷泰仁, 鳥飼宏基, 森島聡子, 鬼塚真仁, 森島泰雄, 小寺良尚, 高橋利忠, 小川誠司, 赤塚美樹. **第69回日本血液学会・第49回日本臨床血液学会合同総会**. 48:893, 2007.
98. AML1-Evi-1キメラ遺伝子によるマウス骨髄前駆細胞形質転換の検討(続報). 竹下昌孝, 市川幹, 仁田英里子, 合山進, 小川誠司, 千葉滋, 黒川峰夫. **第69回日本血液学会・第49回日本臨床血液学会合同総会**. 48:858, 2007.
99. 高密度アレイを用いた骨髄異形成症候群(MDS)の網羅的なエピゲノム解析. 飯尾暢, 真田昌, 中村文彦, 加藤元博, 王莉莉, 原田浩史, 森啓, 渡邊俊樹, 小峰光博, 小川誠司. **第69回日本血液学会・第49回日本臨床血液学会合同総会**. 48:855, 2007.
100. 骨髄増殖性疾患におけるUPDと癌遺伝子の活性化型変異の定量的解析. 山本豪, 南谷泰仁, 加藤元博, 真田昌, L. L, 川又紀彦, 半下石明, 黒川峰夫, 千葉滋, Gary G, Phillip K, 小川誠司. **第69回日本血液学会・第49回日本臨床血液学会合同総会**. 48:855, 2007.
101. Evi-1による造血幹細胞及び白血病の制御機構. 合山進, 山本豪, 佐藤智彦, 市川幹, 小川誠司, 千葉滋, 黒川峰夫. **第80回日本生化学会大会・第30回日本分子生物学会年会合同大会**. 80回・30回:3T18-18, 2007.
102. 中村卓郎, 下地尚, 竹内賢吾, 松本誠一, 川口智義, 小川誠司. 網羅的ゲノム解析を用いた骨肉腫原因遺伝子の同定. **第96回日本病理学会総会**. Vol. 96; 2007:218.
103. 小児固形腫瘍におけるCNTNAP2遺伝子変異の解析. 陳玉彦, 滝田順子, 真田昌, 南谷泰仁, 山本豪, 加藤元博, 五十嵐隆, 小川誠司, 林泰秀. **第110回日本小児科学会学術集会**. 111:337, 2007.
104. 神経芽腫の網羅的ゲノム解析. 滝田順子, 陳玉彦, 加藤元博, 山本豪, 真田昌, 南谷泰仁, 五十嵐隆, 林泰秀, 小川誠司. **第110回日本小児科学会学術集会**. 111:156, 2007.
105. オリゴヌクレオチドアレイを用いた小児悪性固形腫瘍の網羅的解析. 加藤元博, 滝田順子, 陳玉彦, 南谷泰仁, 山本豪, 真田昌, 五十嵐隆, 花田良二, 林泰秀, 小川誠司. **第110回日本小児科学会学術集会**. 111:156, 2007.
106. In Vivo Effects of Notch Signaling Inhibitor on Tumor Growth and Its Mechanism of Action. Shigeo Masuda, Suk-Young Lee, Keiki Kumano, Mamiko Sakata-Yanagimoto, Kyoko Haraguchi, Takahiro Suzuki, Takeshi Iwatsubo, Hideaki Natsugari, Seishi Ogawa, Mineo Kurokawa, Chiba S. **The 48th Annual meeting of American Society of Hematology**. 108:287-, 2006.
107. Evi-1 Is Essential for Expansion and Maintenance of Hematopoietic Stem Cells. Susumu Goyama, Go Yamamoto, Tomohiko Sato, Seishi Ogawa, Shigeru Chiba, Kurokawa M. **The 48th Annual meeting of American Society of Hematology**. 108:783-, 2006.
108. SNP Karyotyping in Myelodysplastic Syndromes (MDS) Reveals the Presence of Cryptic Karyotypic Abnormalities, Including Uniparental Disomy, and Has Important Prognostic Implications. Lukasz P. Gondek, Abdo Haddad, Christine O'Keefe, Ramon Tiu, Zachary Nearman, Mikkael A Sekeres, Go Yamamoto, Seishi Ogawa,

- Maciejewski. JP. **The 48th Annual meeting of American Society of Hematology.** 108:853-, 2006.
109. High Density SNP Arrays Reveal That Distinct Clonal Lesions Including Uniparental Disomy Can Be Detected in a Proportion of Patients with Aplastic Anemia with Normal Metaphase Cytogenetics. Marcin Wlodarski, Christine O'Keefe, Lukasz Gondek, Seishi Ogawa, Maciejewski JP. **The 48th Annual meeting of American Society of Hematology.** 108:125-, 2006.
 110. Balance of Transcription Factors Downstream of Notch Signaling Determines the Fate of Myeloid Progenitors toward Differentiation to Mast Cells or Immortalization without Differentiation. Sakata-Yanagimoto M, Nakahara F, Yamaguchi-Nakagami E, Kumano K, Saito T, Kurokawa M, Ogawa S, Chiba S. **The 48th Annual meeting of American Society of Hematology.** 108:676-, 2006.
 111. 熊野恵城, 増田茂夫, 李碩瑛, 坂田麻実子, 斎藤俊樹, 佐田政隆, 富田泰輔, 岩坪威, 夏苺英昭, 黒川峰夫, 小川誠司, 千葉滋. Notch1およびNotch2による色素幹細胞の制御. **第27回日本炎症・再生医学会.** Vol. 26; 2006:353.
 112. 滝田順子, 山本豪, 南谷泰仁, 真田昌, 陳玉彦, 加藤元博, 古屋彩夏, 康勝好, 井田孔明, 花田良二, 小川誠司, 林泰秀. 超高密度オリゴヌクレオチドアレイを用いた小児固形腫瘍の網羅的ゲノム解析. **第48回小児血液学会総会.** Vol. 20; 2006:430.
 113. 鈴木信, 加藤元博, 南谷泰仁, 山本豪, 黒岩実, 高橋篤, 池田均, 桑野博行, 小川誠司, 林泰秀. 高密度オリゴヌクレオチドアレイを用いた肝芽腫におけるゲノム異常の網羅的解析. **第48回小児血液学会総会.** Vol. 20; 2006:415.
 114. 多田素久, 田中康雄, 金井文彦, 林連捷, 立石敬介, 大田幹, 浅岡良成, 瀬戸元子, バヤス・グラン, 今関文夫, 横須賀收, 真田昌, 南谷泰仁, 小川誠司, 小俣政男. 高密度オリゴヌクレオチドアレイを用いた大腸癌における遺伝子異常の網羅的解析. **第48回小児血液学会総会.** Vol. 103; 2006:A160.
 115. 滝田順子, 山本豪, 真田昌, 南谷泰仁, 陳玉彦, 加藤元博, 半下石明, 小川誠司, 林泰秀. 超高密度オリゴヌクレオチドアレイを用いた神経芽腫の網羅的ゲノム解析. **第65回日本癌学会学術総会.** Vol. 65回; 2006:449.
 116. 加藤元博, 真田昌, 滝田順子, 山本豪, 南谷泰仁, 陳玉彦, 細谷紀子, 半下石明, 五十嵐隆, 小川誠司, 林泰秀. 超高密度オリゴヌクレオチドアレイを用いた若年性骨髄単球性白血病(JMML)の解析. **第65回日本癌学会学術総会.** Vol. 65回; 2006:449.
 117. 真田昌, 山本豪, 南谷泰仁, 中崎久美, 王莉莉, 加藤元博, 細谷紀子, 半下石明, 千葉滋, 黒川峰夫, 小川誠司. 高密度SNPアレイを用いた骨髄異形成症候群・骨髄増殖性疾患の網羅的なアレル不均衡/LOHの解析. **第65回日本癌学会学術総会.** Vol. 65回; 2006:447-448.
 118. 中崎久美, 真田昌, 南谷泰仁, 山本豪, 細谷紀子, 王莉莉, 半下石明, 黒川峰夫, 千葉滋, 小川誠司. 高密度オリゴヌクレオチドアレイを用いた慢性リンパ球性白血病の網羅的なゲノム解析. **第65回日本癌学会学術総会.** Vol. 65回; 2006:447.
 119. 南谷泰仁, 真田昌, 中崎久美, 山本豪, 王莉莉, 細谷紀子, 半下石明, 千葉滋, 黒川峰夫, 小川誠司. 小児急性リンパ性白血病の網羅的ゲノム解析. **第65回日本癌学会学術総会.** Vol. 65回; 2006:447.
 120. 合山進, 山本豪, 佐藤智彦, 小川誠司, 千葉滋, 黒川峰夫. 白血病標的遺伝子Evi-1による個体造血の制御機構. **第65回日本癌学会学術総会.** Vol. 65回; 2006:442.
 121. 増田茂夫, 李碩瑛, 熊野恵城, 柳元麻実子, 中原史雄, 松本明彦, 原口京子, 鈴木隆浩, 岩坪威, 夏苺英昭, 小川誠司, 黒川峰夫, 千葉滋. Notchシグナル阻害剤によるin vivo抗腫瘍効果とそのメカニズム. **第65回日本癌学会学術総会.** Vol. 65回; 2006:416.

122. 鈴木信, 加藤元博, 南谷泰仁, 山本豪, 高橋篤, 池田均, 桑野博行, 小川誠司, 林泰秀. 高密度オリゴヌクレオチドアレイを用いた肝芽腫におけるゲノム異常の網羅的解析. **第65回日本癌学会学術総会**. Vol. 65回; 2006:281.
123. 瀬尾幸子, 中元哲也, 竹下昌孝, 鈴木隆浩, 市川幹, 千葉滋, 本田浩章, 小川誠司, 小田秀明, 黒川峰夫. Cas-LはBcr/Abl陽性白血病の進行を抑制する. **第65回日本癌学会学術総会**. Vol. 65回; 2006:278.
124. 中川正宏, 市川幹, 熊野恵城, 合山進, 河津正人, 浅井隆司, 小川誠司, 黒川峰夫, 千葉滋. Runx1によるNotch1欠損マウスP-Spのin vitro造血能の回復. **第65回日本癌学会学術総会**. Vol. 65回; 2006:65.
125. 高密度オリゴアレイを用いた成人白血病におけるUPDの網羅的解析. 山本豪, 南谷泰仁, 真田昌, 中崎久美, 王莉莉, 半下石明, 細谷紀子, 千葉滋, 黒川峰夫, 小川誠司. **第65回日本癌学会学術総会**. 65回:448, 2006.
126. 李碩瑛, 熊野恵城, 増田茂夫, 半下石明, 中崎久美, 細谷紀子, 伊豆津宏二, 鈴木律朗, 瀬戸加大, 黒川峰夫, 小川誠司, 千葉滋. びまん性大細胞型B細胞型非ホジキンリンパ腫におけるNotch2遺伝子の変異. **第68回日本血液学会・第48回日本臨床血液学会合同総会**. Vol. 47; 2006:1053.
127. 中崎久美, 南谷泰仁, 山本豪, 真田昌, 細谷紀子, 王莉莉, 中村文彦, 加藤元博, 半下石明, 黒川峰夫, 千葉滋, GillilandGary, KawamataNori, KoefflerPhillip, 小川誠司. 高密度オリゴヌクレオチドアレイを用いた骨髓増殖性疾患の網羅的なゲノム解析. **第68回日本血液学会・第48回日本臨床血液学会合同総会**. Vol. 47; 2006:1045.
128. 市川幹, 浅井隆司, 中川正宏, 河津正人, 合山進, 竹下昌孝, 千葉滋, 小川誠司, 黒川峰夫. 転写因子AML1 (Runx1) とマウス成体における造血幹細胞の維持機構. **第68回日本血液学会・第48回日本臨床血液学会合同総会**. Vol. 47; 2006:1043.
129. 河津正人, 浅井隆司, 中村文彦, 山本豪, 中川正宏, 瀬尾幸子, 市川幹, 千葉滋, 小川誠司, 黒川峰夫. 未熟胸腺細胞における転写因子AML1 (Runx1) による遺伝子発現制御の解析. **第68回日本血液学会・第48回日本臨床血液学会合同総会**. Vol. 47; 2006:1043.
130. 合山進, 山本豪, 佐藤智彦, 小川誠司, 千葉滋, 黒川峰夫. Evi-1による個体造血の制御機構. **第68回日本血液学会・第48回日本臨床血液学会合同総会**. Vol. 47; 2006:1039.
131. 真田昌, 山本豪, 南谷泰仁, 中崎久美, 王莉莉, 中村文彦, 加藤元博, 細谷紀子, 半下石明, 千葉滋, 小峰光博, 黒川峰夫, PhillipKoeffler, 小川誠司. 高密度SNPアレイを用いた骨髓異形成症候群の網羅的なアレル不均衡/LOHの解析. **第68回日本血液学会・第48回日本臨床血液学会合同総会**. Vol. 47; 2006:1038.
132. 原口京子, 鈴木隆浩, 中原史雄, 熊野恵城, 坂田麻実子, 横山泰久, 李碩瑛, 増田茂夫, 上條亜紀, 大島久美, 神田善伸, 高梨美乃子, 高橋孝喜, 黒川峰夫, 小川誠司, 千葉滋. ヒト造血幹細胞からT細胞への体外分化誘導. **第68回日本血液学会・第48回日本臨床血液学会合同総会**. Vol. 47; 2006:1021.
133. 小川誠司. 骨髓異形成症候群の分子病態と新しい治療法 高密度SNP遺伝子型探索用マイクロアレイによるMDSゲノムの概要 (Profiling of MDS genomes using high-density SNP genotyping microarrays). **第68回日本血液学会・第48回日本臨床血液学会合同総会**. Vol. 47; 2006:993.
134. 滝田順子, 南谷泰仁, 真田昌, 陳玉彦, 五十嵐隆, 小川誠司, 林泰秀. DNAアレイを用いた小児固形腫瘍の網羅的ゲノム解析. **第109回日本小児科学会学術集会**. Vol. 110; 2006:195.
135. Large-scale genotyping of over 100,000 single nucleotide polymorphisms and measuring linkage disequilibrium in the Japanese population. Kumi Nakazaki, Yasuhito Nanya, Masashi Sanada, Noriko Hosoya, Lili Wang, Akira Hangaishi,

- Shigeru Chiba, Dione Kampa Baily, Giullia C Kennedy, Ogawa S. **The 10th Human Genome Meeting of HUGO**, 2005.
136. Department of Regeneration Medicine for Hematopoiesis, Power estimation of genome-wide association analysis of mHAs relevant to pathogenesis of GVHD in unrelated hematopoietic stem cell transplantation. Seishi Ogawa, Yasuhito Nanya, Kumi Nakazaki, Charlzhang C, Dione K Baily, Kennedy GC. **The 10th Human Genome Meeting of HUGO**, 2005.
137. Genome-Wide Analysis of Copy Number Alterations/LOH/Allelic Imbalances in Non-Hodgkin Lymphoma Using Ultrahigh-Density SNP-Genotyping Microarrays with the Robust CNAG Algorithms. Kumi Nakazaki, Yasuhito Nannya, Masashi Sanada, Go Yamamoto, Chiaki Aoyama, Fumihiko Nakamura, Noriko Hosoya, Lili Wang, Akira Hangaishi, Mineo Kurokawa, Shigeru Chiba, Ogawa S. **The 47th Annual meeting of American Society of Hematology**. 106:420-, 2005.
138. 瀬尾幸子, 浅井隆司, 齋藤俊樹, 小川誠司, 黒川峰夫, 千葉滋, 平井久丸. Cas-Lは marginal zone B細胞の保持に重要である. **第35回日本免疫学会総会・学術集会**. Vol. 35; 2005:208.
139. 滝田順子, 南谷泰仁, 真田昌, 陳玉彦, 小川誠司, 林泰秀. 超高密度オリゴヌクレオチドアレイを用いた神経芽腫の網羅的ゲノム解析. **第47回日本小児血液学会総会**. Vol. 19; 2005:369.
140. 急性リンパ性白血病におけるNotch1遺伝子変異とNotchシグナル活性化. 李碩瑛, 熊野恵城, 増田茂夫, 半下石明, 滝田順子, 中崎久美, 黒川峰夫, 林泰秀, 小川誠司, 千葉滋. **第64回日本癌学会学術総会**. 64回:336, 2005.
141. 超高密度オリゴヌクレオチドアレイを用いた小児固形腫瘍細胞株の網羅的ゲノム解析. 滝田順子, 南谷泰仁, 真田昌, 陳玉彦, 小川誠司, 林泰秀. **第64回日本癌学会学術総会**. 64回:161, 2005.
142. 高密度オリゴヌクレオチドアレイを用いた癌ゲノム解析ツールの開発. 中崎久美, 南谷泰仁, 真田昌, 細谷紀子, 王莉莉, 半下石明, 黒川峰夫, 千葉滋, 小川誠司. **第64回日本癌学会学術総会**. 64回:161, 2005.
143. 白血病関連遺伝子産物Evi-1の多量体化とその造腫瘍性に於ける意義. 仁田英里子, 伊豆津宏二, 山口祐子, 今井陽一, 小川誠司, 千葉滋, 黒川峰夫, 平井久丸. **第64回日本癌学会学術総会**. 64回:157, 2005.
144. 高密度オリゴアレイを用いた腫瘍ゲノムにおけるホモ欠失の網羅的解析. 南谷泰仁, 真田昌, 中崎久美, 半下石明, 王莉莉, 細谷紀子, 黒川峰夫, 山田修司, 滝田順子, 金井文彦, 林泰秀, 小俣政男, 小川誠司. **第64回日本癌学会学術総会**. 64回:73, 2005.
145. 新規FLT3阻害剤Ki23819(KRN383-HCl)のin vitro活性の解析. 米野由希子, 黒川峰夫, 今井陽一, 久保和生, 小川誠司, 千葉滋, 平井久丸. **第64回日本癌学会学術総会**. 64回:38, 2005.
146. 真田昌, 南谷泰仁, 中崎久美, 王莉莉, 細谷紀子, 半下石明, 黒川峰夫, 藤田和博, 小峰光博, 千葉滋, 小川誠司. 超高密度オリゴアレイを用いたAML・MDSにおけるゲノム異常の解析. **第67回日本血液学会・第47回日本臨床血液学会合同総会**. Vol. 67回・47回; 2005:811.
147. 南谷泰仁, 真田昌, 中崎久美, 半下石明, 細谷紀子, 王莉莉, 黒川峰夫, 千葉滋, 小川誠司. 高密度オリゴアレイを用いた腫瘍ゲノムにおけるアレル不均衡の網羅的解析. **第67回日本血液学会・第47回日本臨床血液学会合同総会**. Vol. 67回・47回; 2005:804.
148. 増田茂夫, 李碩瑛, 熊野恵城, 鈴木隆浩, 柳元麻実子, 原口京子, 松本明彦, 黒川峰夫, 小川誠司, 千葉滋. ヒトT-ALLにおけるNotch1遺伝子変異解析とNotchシグナ

- ル阻害剤の可能性 分子標的治療薬となり得るか? **第67回日本血液学会・第47回日本臨床血液学会合同総会**. Vol. 67回・47回; 2005:772.
149. 中崎久美, 南谷泰仁, 真田昌, 細谷紀子, 王莉莉, 半下石明, 黒川峰夫, 千葉滋, BaileyDione K, KennedyGiulia C, 小川誠司. 高密度オリゴヌクレオチドアレイを用いたリンパ系腫瘍の網羅的なゲノム解析. **第67回日本血液学会・第47回日本臨床血液学会合同総会**. Vol. 67回・47回; 2005:759.
150. 中川正宏, 市川幹, 熊野恵城, 合山進, 河津正人, 小川誠司, 黒川峰夫, 千葉滋. AML-1によるNotch1欠損マウスP-Spのin vitro造血能の回復. **第67回日本血液学会・第47回日本臨床血液学会合同総会**. Vol. 67回・47回; 2005:747.

③ポスター発表 (国内会議 23 件、国際会議 24 件)

1. Molecular allelo-karyotyping of pulmonary adenocarcinoma using high resolution single nucleotide polymorphism genomic arrays Hironori Ninomiya, Motohiro Kato, Kengo Takeuchi, Hiroaki Kanda, Seishi Ogawa, Ishikawa. Y. **The 100th Annual Meeting of American Society of Cancer Research, 2009.**
2. 眼付属器MALTリンパ腫における遺伝子欠失増幅部位の解析. 野本順子, 加藤元博, 真田昌, 山本豪, 朝倉義崇, 前島亜希子, 松野吉宏, 鈴木茂伸, 金子昭博, 森正和, 丸山大, 金成元, 渡辺隆, 飛内賢正, 小川誠司, 小林幸夫. **日本リンパ網内系学会会誌**. 49:113, 2009.
3. TNFAIP3/A20(A20) gene mutation and deletion in cases of Hodgkin lymphoma (HL). 野本順子, 加藤元博, 真田昌, 前島亜希子, 細田文恵, 平本展大, 朝倉義崇, 丸山大, 渡邊隆, 飛内賢正, 中釜斉, 小川誠司, 小林幸夫. **第68回日本癌学会学術総会**, 2009.
4. Effects of selective ALK inhibitor to pediatric solid tumors. 本村あい, 滝田順子, 大木健太郎, 西村力, 加藤元博, 陳玉彦, 真田昌, 菊池陽, 五十嵐隆, 林泰秀, 小川誠司. **第68回日本癌学会学術総会**, 2009.
5. Abnormal expression patterns of a lymphoid-specific trnascrption factor Helios in adult T-cell leukemia (ATL). 浅沼里実, 渡邊俊樹, 中野和民, 山岸誠, 小川誠司, 山口一成, 宇都宮與. **第68回日本癌学会学術総会**, 2009.
6. Genome-wide copy number analysis of Ewing sarcoma family of tumour using high-density SNP-genotyping microarrays. 西村力, 滝田順子, 大木健太郎, 加藤元博, 陳玉彦, 真田昌, 菊池陽, 五十嵐隆, 林泰秀, 小川誠司. **第68回日本癌学会学術総会**, 2009.
7. Molecular allelo-karyotype of adult acute lymphoblastic leukemia(ALL)and pediatric ALL. Okubo J, Kato M, Takita J, Sanada M, Ohki K, Nishimura R, Kikuchi A, Igarashi T, Hayashi Y, S O. **第71回日本血液学会総会**, 2009.
8. Search for Cancer Stem Cell in Adult T-cell leukemia. Yamochi T, Hamaguchi I, Nakauchi H, Hasegawa H, Ogawa S, Yamaguchi K, Utsunomiya A, T W. **第71回日本血液学会総会**, 2009.
9. c-Cbl regurates cytoskeletal signals and hematopoietic cell homing to the bone marrow. Uehara E, Suzuki T, Okabe H, Ueda M, Nagai T, Sanada M, Ogawa S, K O. **第71回日本血液学会総会**, 2009.
10. 超高密度オリゴヌクレオチドアレイを用いた小児横紋筋肉腫における網羅的ゲノム解析. 大木健太郎, 滝田順子, 加藤元博, 陳玉彦, 真田昌, 林泰秀, 五十嵐隆, 小川誠司. **第112回日本小児科学会学術集会**. 113:345, 2009.
11. Genome-wide analysis of different subtyoes of B-cell non-Hodgkin's lymphoma using high resolution genomic microarrays. Motohiro Kato, Kengo Takeuchi, Go Yamamoto, Yasuhito Nannya, Masashi Sanada, Shigeru Chiba, Yoichi Ishikawa, Shigero Mori,

- Yukio Kobayashi, Mineo Kurokawa, Ogawa S. **The 13th Congress of European Hematology Association**, 2008.
12. High Density SNP Array Analysis of Tyrosine Kinase Inhibitor (TKI) Resistant Chronic Myeloid Leukemia (CML) Shows Secondary Genomic Alterations. Daniel Nowak, Norihiko Kawamata, Tadayuki Akagi, Ryoko Okamoto, Nils Thoennissen, Wolf-Karsten Hofmann, Motohiro Kato, Torsten Haferlach, Seishi Ogawa, Koeffler HP. **The 50th Annual meeting of American Society of Hematology**. 112:3182-, 2008.
 13. HapMap Scanning of Novel Human Minor Histocompatibility Antigens. Yasuhito Nannya, Michi Kamei, Hiroki Torikai, Takakazu Kawase, Kenjiro Taura, Yoshihiro Inamoto, Taro Takahashi, Makoto Yazaki, Satoko Morishima, Koichi Miyamura, Tetsuya Ito, Yoshihisa Kodera, Yasuo Morishima, Toshitada Takahashi, Kiyotaka Kuzushima, Seishi Ogawa, Akatsuka Y. **The 50th Annual meeting of American Society of Hematology**. 112:3908-, 2008.
 14. Genomic Changes Associated with Leukemic Transformation of Myeloproliferative Disorders. Thoennissen NH, Kawamata N, Lasho TL, Weiss T, Nowak D, Kato M, Takita J, Sanada M, Haferlach T, Mesa RA, Tefferi A, Muller-Tidow C, Ogawa S, Koeffler PH. **The 50th Annual meeting of American Society of Hematology**. 112:3371-, 2008.
 15. Genomewide LOH Mapping Using SNP Array Disclosed Association between a Uniparental Disomy and Homozygous Mutation in MDS. 真田昌, 鈴木隆浩, 加藤元博, 坂田麻実子, 熊野恵城, 滝田順子, 黒川峰夫, 千葉滋, 小川誠司. **第67回日本癌学会学術総会**. 67回:166, 2008.
 16. High-resolution Copy Number Analysis of Pediatric Acute Myeloid Leukemia Using SNP-genotyping microarrays. 大木健太郎, 滝田順子, 加藤元博, 陳玉彦, 真田昌, 菊池陽, 小川誠司, 五十嵐隆, 林泰秀. **第67回日本癌学会学術総会**. 67回:164, 2008.
 17. 高密度SNPマイクロアレイを用いた本邦の小児急性リンパ芽球性白血病のmolecular karyotyping. 清河信敬, 加藤元博, 藤本純一郎, 宮川世志幸, 恩田恵子, 大喜多肇, 齋藤正博, 牧本敦, 真部淳, 康勝好, 小原明, 林泰秀, 花田良二, 土田昌宏, 小川誠司. **第70回日本血液学会総会**. 49:1203, 2008.
 18. 小児急性骨髄球性白血病におけるMolecular allelo-karyotyping. 大木健太郎, 滝田順子, 加藤元博, 陳玉彦, 山本豪, 真田昌, 南谷泰仁, 菊池陽, 林泰秀, 五十嵐隆, 小川誠司. **第70回日本血液学会総会**. 49:1041, 2008.
 19. 超高密度SNPアレイを用いたMLL再構成陽性小児白血病におけるmolecular allelo-karyotyping. 滝田順子, 加藤元博, 陳玉彦, 大木健太郎, 山本豪, 真田昌, 南谷泰仁, 滝智彦, 五十嵐隆, 林泰秀, 小川誠司. **第70回日本血液学会総会**. 49:1041, 2008.
 20. MDSにおける遺伝子変異とLOH. 田村梓, 真田昌, 加藤元博, ShihLee-Yung, 山本豪, 南谷泰仁, 川俣紀彦, 森啓, 千葉滋, 黒川峰夫, 小峰光博, 渡邊俊樹, KoefflerPhillip, 小川誠司. **第70回日本血液学会総会**. 49:943, 2008.
 21. Numerous Genomic Abnormalities in AML with Normal Karyotype. Tadayuki Akagi, Seishi Ogawa, Go Yamamoto, Yasuhito Nannya, Masashi Sanada, Norihiko Kawamata, Carl W. Miller, Martin Dugas, Susanne Schnittger, Torsten Haferlach, Claudia Haferlach, Koeffler HP. **The 49th Annual meeting of American Society of Hematology**, 2007.
 22. Molecular Allelo-Karyotyping of Adult T-Cell Leukemia Using High SNP Genotyping Microarrays. Satsuki Muto, Go Yamamoto, Yasuhito Nannya, Masashi Sanada, Nazanin Dabaghmanesh, Takaomi Ishida, Atae Utsunomiya, Yasuaki Yamada, Shimeru Kamihira, Kazunari Yamaguchi, Toshiki Watanabe, Ogawa S. **The 49th Annual meeting of American Society of Hematology**, 2007.

23. High-Resolution Analyses of Epigenetic Aberrations in Myelodysplastic Syndrome. . Go Yamamoto, Fumihiko Nakamura, Mitsuru Iio, Motohiro Kato, Yasuhito Nannya, Masashi Sanada, Akira Hangaishi, Shigeru Chiba, Hiraku Mori, Mineo Kurokawa, Toshiki Watanabe, Mitsuhiro Omine, Ogawa S. **The 49th Annual meeting of American Society of Hematology, 2007.**
24. High Frequency of Loss of Heterozygosity Due to Uniparental Disomy or Allele Deletion of Ocular Adnexal MALT-Type Lymphoma. Yoshitaka Asakura, Seishi Ogawa, Motohiro Kato, Go Yamamoto, Akiko Maeshima, Yoshihiro Matsuno, Shigenobu Suzuki, Akihiro Kaneko, Junko Nomoto, Kazuki Tanimoto, Naohiro Sekiguchi, Dai Maruyama, Sung-Won Kim, Takashi Watanabe, Kensei Tobinai, Kobayashi Y. **The 49th Annual meeting of American Society of Hematology, 2007.**
25. Genetic Profiling of Adult Acute Lymphoblastic Leukemia Cells by Single Nucleotide Polymorphism Oligonucleotide Microarray. Ryoko Okamoto, Seishi Ogawa, Tadayuki Akagi, Motohiro Kato, Masashi Sanada, Carl W. Miller, Norihiko Kawamata, Claudia Haferlach, Torsten Haferlach, Koeffler HP. **The 49th Annual meeting of American Society of Hematology, 2007.**
26. Exploring Genetic Basis of GVHD by Whole-Genome Association Studies in a Large Series from the Japan Marrow Donation Program (JMDP). . Yasuhito Nannya, Makoto Onizuka, Koichi Kashiwase, Masashi Sanada, Yoshiki Akatsuka, Masahiro Satake, Shigeru Chiba, Mineo Kurokawa, Ken Yamamoto, Hiroo Saji, Etsuko Maruya, Hidetoshi Inoko, Yasuo Morishima, Yoshihisa Kodera, Ogawa S. **The 49th Annual meeting of American Society of Hematology, 2007.**
27. Genomic Profiling of Different Subtypes of B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma Using High-Density Single Nucleotide Polymorphism (SNP) Microarrays. . Motohiro Kato, Kumi Nakazaki, Kengo Takeuchi, Go Yamamoto, Yasuhito Nannya, Masashi Sanada, Satsuki Muto, Shigeru Chiba, Shigeo Mori, Yukio Kobayashi, Mineo Kurokawa, Ogawa S. **The 49th Annual meeting of American Society of Hematology, 2007.**
28. Rearrangement and Deletion of the PAX5 Gene in Pediatric Acute B-Cell Lineage Lymphoblastic Leukemia. S. Norihiko Kawamata, Seishi Ogawa, Martin Zimmermann, Masashi Sanada, Kari Hemminki, Go Yamamoto, Yasuhito Nannya, Rolf Koehler, Thomas Flohr, Carl W. Miller, Jochen Harbott, Wolf-Dieter Ludwig, Martin Stanulla, Martin Schrappe, Claus R. Bartram, Koeffler PH. **The 49th Annual meeting of American Society of Hematology, 2007.**
29. 高密度アレイを用いた骨髄異形成症候群(MDS)の網羅的なエピゲノム解析. 真田昌, 中村文彦, 加藤元博, 飯尾暢, 山本豪, 南谷泰仁, 王莉莉, 原田浩史, 千葉滋, 黒川峰夫, 森啓, 小川誠司. **第66回日本癌学会学術総会.** 66回:312, 2007.
30. 陳玉彦, 加藤元博, 中村文彦, 山本豪, 真田昌, 南谷泰仁, 井田孔明, 康勝好, 古屋彩夏, 滝田順子, 五十嵐隆, 小川誠司, 林泰秀. 最新のマイクロアレイ技術を用いた若年性急性骨髄単球性白血病における網羅的ゲノム・メチル化解析. **第69回日本血液学会・第49回日本臨床血液学会合同総会.** Vol. 48; 2007:1002.
31. Highly Efficient Ex Vivo Expansion of Human Hematopoietic Stem Cells Using Delta1-Fc Chimeric Protein. Takahiro Suzuki, Yasuhisa Yokoyama, Keiki Kumano, Minoko Takanashi, Shiro Kozuma, Tsuyoshi Takato, Tatsutoshi Nakahata, Mitsuo Nishikawa, Seiji Sakano, Mineo Kurokawa, Seishi Ogawa, Chiba S. **The 48th Annual meeting of American Society of Hematology.** 108:1332-, 2006.
32. Genetic Profiling of Myeloproliferative Disorders by Single Nucleotide Polymorphism Oligonucleotide Microarray. Norihiko Kawamata, Seishi Ogawa, Ross L. Levine, Yana Pikman, Toshiki Watanabe, Masashi Sanada, Carl W. Miller, D. Gary

- Gilliland, Koeffler HP. **The 48th Annual meeting of American Society of Hematology.** 108:2688-, 2006.
33. SNP Array Analysis in Refractory Anemia with Ringed Sideroblast Allows for Detection of a High Frequency of Previously Cryptic Chromosomal Defects with Possible Clinical Significance. Abdo S. Haddad, Lukasz P. Gondek, Araf Alkali, Mikkael A. Sekeres, Alan Lichtin, Go Yamamoto, Seishi Ogawa, Maciejewski aP. **The 48th Annual meeting of American Society of Hematology.** 108:2352-, 2006.
 34. Whole Genome 250K SNP Array Allows for Detection of Previously Unidentified Lesions in Chromosome 5 in Patients with MDS. Lukasz P. Gondek, Abdo Haddad, Mikkael A. Sekeres, Yasuhito Nannya, Seishi Ogawa, Alan F. List, Maciejewski JP. **The 48th Annual meeting of American Society of Hematology.** 108:2350-, 2006.
 35. Identification of Chromosomal Abnormalities in Healthy Bone Marrow Using 250K SNP Arrays. Christine L. O'Keefe, Lukasz P. Gondek, Ramon Tiu, Zachary P. Nearman, Marcin Wlodarski, Yasuhito Nannya, Seishi Ogawa, Maciejewski JP. **The 48th Annual meeting of American Society of Hematology.** 108:2076-, 2006.
 36. 加藤元博, 滝田順子, 高橋寛, 水口雅, 古屋彩香, 康勝好, 井田孔明, 山本豪, 南谷泰仁, 真田昌, 半下石明, 小川誠司, 五十嵐隆. 超高密度オリゴヌクレオチドアレイによるSotos症候群患者に発症した肝芽腫の解析. **第48回小児血液学会総会.** Vol. 20; 2006:415.
 37. 陳玉彦, 滝田順子, 真田昌, 南谷泰仁, 山本豪, 加藤元博, 五十嵐隆, 小川誠司, 林泰秀. 小児固形腫瘍におけるCNTNAP2遺伝子変異の解析. **第65回日本癌学会学術総会.** Vol. 65回; 2006:153.
 38. 加藤元博, 滝田順子, 真田昌, 山本豪, 南谷泰仁, 陳玉彦, 細谷紀子, 滝智彦, 半下石明, 五十嵐隆, 小川誠司, 林泰秀. 超高密度オリゴヌクレオチドアレイを用いた乳児白血病の解析. **第68回日本血液学会・第48回日本臨床血液学会合同総会.** Vol. 47; 2006:1229.
 39. Genome-wide high-resolution analysis of DNA copy number changes in Myelodysplastic syndromes using BAC-CGH array and oligonucleotide SNP genotyping array. . Masashi Sanada , Yasuhito Nanya, Kumi Nakazaki, Lili Wang, Noriko Hosoya, Akira Hangaishi, Mineo Kurokawa, Dione K Baily, Giullia C Kennedy, Shigeru Chiba, Mitsuhiro Omine, Ogawa S. **The 10th Human Genome Meeting of HUGO,** 2005.
 40. Copy number detection algorithm using oligonucleotide SNPs genotyping array. Yasuhito Nanya, Masashi Sanada , Kumi Nakazaki, Noriko Hosoya, Lili Wang, Akira Hangaishi, Shigeru Chiba, Dione Kampa Baily, Giullia C Kennedy, Ogawa S. **The 10th Human Genome Meeting of HUGO,** 2005.
 41. Genome-Wide Analysis of Copy Number Analysis of Myelodysplastic Syndromes Using High-Density SNP-Genotyping Microarrays. Masashi Sanada, Yasuhito Nannya, Kumi Nakazaki, Go Yamamoto, Lili Wang, Noriko Hosoya, Akira Hangaishi, Mineo Kurokawa, Shigeru Chiba, Ogawa. S. **The 47th Annual meeting of American Society of Hematology.** 106:3420-, 2005.
 42. Development of a robust algorithm for genetic alterations in cancer genomes using Affymetrix SNP-genotyping microarrays with its applications to large-scale copy number/LOH/allelic imbalance mapping of cancer genomes. Yasuhito Nanya, Masashi Sanada, Kumi Nakazaki, Kanai K, Noriko Hosoya, Lili Wang, Akira Hangaishi, Mineo Kurokawa, Shigeru Chiba, Masao Omata, Dione K Baily, Giullia C Kennedy, Ogawa S. **The 55th Annual Meeting of the American Society of Human Genetics,** 2005.
 43. A realistic power estimation for genome-wide association tests using the Phase-I HapMap data set. Kumi Nakazaki, Yasuhito Nanya, Dione K Baily, Giullia C Kennedy, Ogawa S. **The 55th Annual Meeting of the American Society of Human Genetics,** 2005.

44. In vitro Expansion of Human Cord Blood Hematopoietic Stem Cells by the Use of Recombinant Delta1-Fc Chimeric Protein. . Takahiro Suzuki, Seishi Ogawa, Keiki Kumano, Mineo Kurokawa, Seiji Sakano, Mitsuo Nishikawa, Hirai H, Chiba S. **International Society for Stem Cell Research 3rd Annual Meeting**:San Francisco, California USA, 2005.
45. 高密度オリゴヌクレオチドアレイを用いた大腸癌における遺伝子異常の網羅的解析. 多田素久, 金井文彦, 立石敬介, 田中康雄, 大田幹, 浅岡良成, 真田昌, 南谷泰仁, 小川誠司. **第64回日本癌学会学術総会**. 64回:76, 2005.
46. 高密度オリゴヌクレオチドアレイを用いた慢性骨髄性白血病のDNAコピー数異常とLOHの網羅的解析. 細谷紀子, 真田昌, 南谷泰仁, 中崎久美, 王莉莉, 半下石明, 黒川峰夫, 千葉滋, 小川誠司. **第64回日本癌学会学術総会**. 64回:74, 2005.
47. 高密度オリゴアレイを用いた腫瘍ゲノムにおけるアレル不均衡の網羅的解析. 真田昌, 南谷泰仁, 中崎久美, 半下石明, 王莉莉, 細谷紀子, 千葉滋, 山田修司, 滝田順子, 金井文彦, 林泰秀, 小俣政男, 小川誠司. **第64回日本癌学会学術総会**. 64回:73, 2005.

(4)知財出願

①国内出願 (2件)

1 発明の名称 : C a t h e p s i n Hタンパク質由来のCD8+細胞傷害性Tリンパ球mHAエпитープペプチド及びその用途

発明者 : 赤塚 美樹 外3名

出願人 : 愛知県

出願日 : 2004年11月9日、出願番号 : 特許出願2004-325328

公開日 : 2006年5月25日、公開番号 : 特許公開2006-129832

2 発明の名称 : LOC284293バリエント遺伝子並びに該遺伝子がコードするCD8+細胞傷害性Tリンパ球mHAエピトープペプチド及びその用途

発明者 : 赤塚 美樹 外3名

出願人 : 愛知県

出願日 : 2006年5月31日、出願番号 : 特許出願2006-152098

公開日 : 2007年12月13日、公開番号 : 特許公開2007-319069

②海外出願 (0件)

③その他の知的財産権

CNAGプログラム著作(東大 TLO に移管)

(5)受賞・報道等

① 受賞

なし。

② マスコミ(新聞・TV等)報道

平成20年10月16日 化学工業新聞朝刊

平成20年10月16日 産経新聞朝刊

平成20年10月16日 朝日新聞朝刊

平成20年10月16日 東京新聞朝刊

平成20年10月16日 日本経済新聞朝刊

平成 20 年 10 月 16 日 毎日新聞朝刊
平成 20 年 10 月 16 日 日経産業新聞朝刊
平成 20 年 10 月 16 日 山陽新聞朝刊
平成 21 年 5 月 4 日 毎日新聞朝刊
平成 21 年 5 月 4 日 日本経済新聞朝刊
平成 21 年 5 月 4 日 日刊工業新聞朝刊
平成 21 年 5 月 4 日 朝日新聞朝刊
平成 21 年 5 月 4 日 毎日新聞朝刊
平成 21 年 8 月 4 日 朝日新聞朝刊
平成 21 年 7 月 21 日 日刊工業新聞朝刊
平成 21 年 7 月 21 日 キャリアブレイン
平成 21 年 8 月 7 日 科学新聞

(6)成果展開事例

①実用化に向けての展開

- 成果として出てきた CNAG/AsCNAR について、民間企業に向けて実施権許諾を 1 件行っている。
- 開発したプログラム「CNAG/AsCNAR」について、研究室 H P (URL; <http://www.genome.umin.jp>)にて公開中。
- 得られた SNP アレイによるゲノムコピー数解析法に関する成果は、国際標準規格に採用されている。

②社会還元的な展開活動

特になし。

§ 6 研究期間中の主な活動 (ワークショップ・シンポジウム等)

特になし。

§7 結び

本研究の主要な目的は JMDP の保存試料を用いたゲノムワイド関連解析により造血幹細胞移植の最も重要な合併症である GvHD の発症に関わる遺伝的背景を明らかにすることであった。大規模関連解析では、極端に多重解析の負荷が増大することから、解析のサンプルサイズが本質的に重要となる。最終的に解析に用いることができたのは 1600 移植の解析にとどまった。このサンプルサイズは弱い遺伝学的な効果、すなわち Odds 比が 1.5 を下回るような効果の解析にははなはだ貧弱ではあるが、一連の検討を通じて、臨床的にはより興味のある強い遺伝学的な効果を有すると考えられる有望な複数の遺伝子座の同定に至ることができた。これらの SNP については、なお、独立な移植セットを用いた検証解析が必要であるが、優位性の高い複数の SNP を同定することができたという点においては、研究の当初の目標を達成できたと考えている。一方、GVL の標的マイナー抗原の同定に関する研究は、当初研究の主要な目的ではなかったが、愛知県がんセンターグループとの緊密な共同研究を通じて極めて有用な成果をうることができた。これは CREST の研究組織の構築を通じて初めて可能となった研究であり、もっとも成功した共同研究であったと考えている。これは近年の顕著な遺伝学/ゲノム科学の分野の成果を応用することによって、従来移植免疫学の問題であったマイナー抗原の同定という問題に新たな展望がひらけた典型的な興味深い例であると考えている。一方、我々がマイナー抗原の同定のために開発した SNP アレイによるアレル定量技術は、より広い応用範囲を有しており、本研究事業の重要な成果となったことは幸いである。我々が開発したゲノムワイドなアレル定量プログラム CNAG は現在、世界中で広く使用されており、がん研究や先天性異常の研究に貢献している。実際、我々は本技術を癌ゲノムの解析に応用することによって、種々のがん種における新規な遺伝的標的を同定することができた。とくに、神経芽腫における ALK 変異の発見は、今後 ALK 阻害剤を用いた難治性神経芽腫の治癒率改善に結びつく可能性も示唆されている。

5 年間の研究期間を通じて、これら一連の成果を達成できたことは、一重に、研究に参画していただいた若手研究者を含む多くの共同研究者ならびに JST の担当官、分けても領域代表の強力なご指導と支援のたまものであったと考えている。ここに深謝したい。