

01. 小児血液・腫瘍研究部

部長:清河 信敬

【ミッション・目標】

当部では、小児の血液疾患(悪性疾患に限らない)および腫瘍性疾患を主な研究対象としており、「小児血液・腫瘍の分子特性解明を目標とする臨床検体解析研究および基礎研究」と、その成果に基づく「新規診断・治療法開発研究」の遂行をミッション・目標としている。小児の血液・腫瘍疾患は、1) 小児の死因の上位を占めるが、正しい診断に基づく適切な治療によって多くの症例で治癒も望み得ること、2) 治療終了後に思春期、成人期を迎える向かえるため、治療に伴う晩期障害等の多くの問題を生じる場合が多いこと、などから、重要な成育疾患の一つである。小児腫瘍では、治療成績の向上に伴い、QOL向上が重要課題となっており、より有効で副作用の少ない新規治療法開発のために、各腫瘍の分子特性を明らかにし、発症機構や分子病態を解明することが重要と考えられる。

そこで、B前駆細胞性急性リンパ芽球性白血病(BCP-ALL)を始めとする血液腫瘍やEwing肉腫、Wilms腫瘍等の固形腫瘍について、ゲノム構造異常とこれによって誘導される発現遺伝子、蛋白等の異常について臨床検体を用いて解析し、臨床情報との相関解析研究や、細胞培養系を用いた基礎実験での検証によって、各異常が腫瘍細胞の生物学的特性において果たす機能について明らかにし、その成果を新たな診断・予後予測法や治療法開発へ応用していくことを目指している。また、小児血液・腫瘍疾患の発症や治療経過には、後天的に獲得されたゲノム異常だけでなく、生殖細胞系列の遺伝学的な背景の関与があることが知られている。腫瘍細胞と生殖細胞系列のゲノム解析を統合することで、発生・分化異常の視点から小児血液・腫瘍疾患の発症メカニズムの解析を行っている。

一方、小児腫瘍の中央診断と検体保存も重要なテーマである。成育医療研究センターは、小児がん中央機関および拠点病院であり、その役割の一環として、本邦における小児腫瘍の中央診断と検体保存、データマネジメントや長期フォローアップ等の中心的役割を担っている。当部もその一翼を担い、小児血液腫瘍のマーカー中央診断や、小児固形腫瘍の中央遺伝子診断と、余剰検体の保存・管理を担当している。これらの活動は、本邦における小児腫瘍に対する医療の今後の発展を支える基盤として不可欠であり、当部の重要な役割と位置づけている。臨床検体の検査・診断、保存と基礎研究を同時に行っているという利点をいかし、保存検体を有効に活用した基礎研究を積極的に実施して、その成果を診断に還元していくことで、小児腫瘍の予後向上を目指したトランスレーショナルリサーチ推進への寄与を目指している。

【研究プロジェクト】

1. 小児腫瘍の中央分子診断、分子特性解析、新規診断・治療標的因子探索と診断法開発(臨床検体解析)

- 1) 中央診断の推進による小児がんの発症実態および病態解明と検体保存
小児固形腫瘍に関する研究
- 2) 小児造血器腫瘍に関する分子特性解析、新規診断・治療標的因子探索と診断法開発研究
 - i) 小児急性リンパ白血球の発症・治療反応性に関わる因子の解析固形腫瘍の分子遺伝学的異常の解析
 - ii) 小児急性リンパ芽球性白血病とリンパ腫の分子遺伝学的異常の解析
 - ・東京小児がん研究グループの臨床試験登録症例の遺伝子解析を通じて、遺伝学的サブグループごとの特性を見出し、維持療法期間の最適化につながる成果を得た。
 - *iii) 小児急性骨髄性白血病の発症基盤となる分子遺伝学的異常の解析
 - ・小児急性骨髄性白血病のサブグループを形作る融合遺伝子を新たに特定し、機能解析を行っている。
- *3) 小児腫瘍疾患の発症や治療経過に関与する生殖細胞系列の遺伝的背景に関する研究
 - i) 遺伝的多型と有害事象の関連についての解析
 - ・小児急性リンパ性白血病の治療に用いる薬剤の有害事象に関連する遺伝的多型の意義を報告し、多型の機能解析を行っている。

- ii) 小児急性リンパ性白血病発症者の生殖細胞系列の多型解析を行い、発症や治療経過に関連する多型を全ゲノム関連解析などの手法で探索している。
2. 細胞の分化成熟機構と腫瘍発生に関する研究/小児腫瘍の機能分子解析と増殖制御法開発（基礎研究）
3. 細胞の分化成熟機構と腫瘍発生に関する研究、血液関連疾患の病態解析と診断法開発
- *43. 造血幹細胞移植の成績に関連する因子の探索
- 1) 造血幹細胞移植の転帰に関係する臨床的因子の同定
 - ・造血細胞移植の全国規模の登録データベースを用いて、転帰や合併症の発症に関連する臨床的因子の探索を行っている。
 - 2) 移植片対宿主病の病態およびその制御法に関する研究
 - ・移植後の合併症である移植片対宿主病の最適な制御法の開発に向け、臨床試験を通じて最適な予防法の確立を試みている。

【研究体制】

H27年4月に大木健太郎が分子病理研究室長として着任、同7月に加藤元博 小児がんセンター移植・細胞治療科医長が併任となり、新研究体制が整い、新たな研究プロジェクト（研究プロジェクトの項*）を開始した。前室長の大喜多肇（現慶応義塾大学病理学教室准教授）も共同研究員として引き続き部の研究活動に貢献している。

部 長：清河信敬
 室 長：大木健太郎（分子病理研究室 H27年4月～）
 併 任：加藤元博（小児がんセンター移植・細胞治療科医長 H27年7月～）
 室 長：小林健一郎（造血腫瘍発生研究室 ～H27H28年3月）
 研 究 員：上野瞳（H27年9月より上級研究員に昇格）、Sara Sultana、秋元信吾（基盤研究費等 ～H27年3月）
 大学院院生：谷口明德（順天堂大学小児科 ～H28年11月）、寺田和樹（日本医科大学血液内科 H27年4月～H28年3月）
 共同研究員：大喜多肇（慶應義塾大学）、岩淵英人（静岡県立こども病院）、内山芽里（H27年12月～H28年8月）、辻本信一（横浜市立大学 H28年4月～）、斎藤雄弥（東京都立小児総合医療センターH27年10月～）、北村紀子（東京都臨床医学総合研究所）、平林信介（聖路加国際病院小児科）、石橋武士（順天堂大学）、飯島一智（東京理科大学）、佐藤 小百合（H28年4月～）、松本律子（～H28年7月）、有泉夏子（H27年5月～）、福政良枝（H27年9月～）、片桐洋子
 技 師：中里恵子、八木寿子（～H27年3月）、岡田容子（～H28年3月）、田村沙亜希（H27年4月～）
 事 務：戸田由香里、片山葉子

【国際共同研究】

Monique L. denBoer（Erasmus MC-Sophia Children's Hospital, Dept. of Pediatric Oncology・教授）（H27年4月～）
 Jun J Yang（St. Jude Children's Research Hospital、Associate member）（H27年7月～）
 Allen Yeoh（National University of Singapore、教授）（H27年7月～）

【国内共同研究】

成育医療研究センター：
 義岡孝子（病院病理診断部・部長）、中澤温子（東海大学・准教授）、松本公一（病院小児がんセンター・センター長、H25年7月～）、富澤大輔（同・医長）、寺島慶太（同・医長）、大隅朋生、清谷知賀子、塩田曜子（同・医員）、宮寄治（病院放射線診断科・医長）、瀧本哲也（小児がん登

録室・室長)、松本健治(免疫アレルギー研究部・部長)、中林一彦(周産期病態研究部・室長)、秦健一郎(同・部長)、今留謙一(母子感染研究部・室長)、藤原成悦(同・部長)、阿久津英憲、宮戸健二(生殖・細胞医療研究部・室長)、笠原群生(臓器移植センター長)、梅澤明弘(同・部長)、斎藤博久(副センター長)、藤本純一郎(理事長特任補佐室長臨床研究員)、石黒精(病院血液内科・医長)

外部施設:

福島敬(筑波大学大学院小児科・准教授)、出口隆生(三重大学小児科・講師)、藤村純也(順天堂大学小児科・准教授)、嶋田博之(慶應義塾大学小児科・講師)、橋井佳子(大阪大学小児科・講師)、小川誠司(京都大学腫瘍生物学・教授)、堀壽成鶴澤正仁(愛知医科大学小児科・准教授)、眞田昌(名古屋医療センター臨床研究センター高度診断研究部・部長)、滝田順子(東京大学小児科・准教授)、林泰秀(群馬県赤十字血液センター・所長群馬県立小児医療センター・院長)、大平美紀(千葉県がんセンターがんゲノム研究室・室長)、金子安比古(埼玉県立がんセンター・研究所長)、吉田輝彦(国立がん研究センター研究所 遺伝医学研究分野・分野長)、金井弥栄(同 分子病理分野慶応義塾大学 病理学教室・分野長教授)、南野直人(国立循環器病研究センター研究所 分子薬理部・部長)、斎藤嘉朗(国立医薬品食品衛生研究所 医薬安全科学部・部長)、小林良二(札幌北榆病院小児思春期科・部長)、久保充明(理化学研究所ゲノム医科学研究センター・副センター長)、村上善則(東京大学医科学研究所・所長)、金子英雄(国立病院機構長良医療センター臨床研究部・部長)、東京小児がん研究グループ(TCCSG)、日本小児白血病リンパ腫研究グループ(JPLSG)、日本ウイルス腫瘍スタディグループ(JWiTS)、日本横紋筋肉腫研究グループ(JRSG)、日本ユウイング肉腫研究グループ(JESS)、日本小児がん研究グループ(JCCG)、芥照夫(極東製薬工業株式会社)

【研究の概要】

1. 小児腫瘍の中央分子診断、分子特性解析、新規診断・治療標的因子探索小児腫瘍の中央分子診断、分子特性解析、新規診断・治療標的因子探索と診断法開発(臨床検体解析)

1) 小児固形腫瘍に関する研究中央診断の推進による小児がんの発症実態および病態解明と検体保存

2) 分子特性解析、新規診断・治療標的因子探索と診断法開発

これまでの研究成果

当研究部は、6つの固形腫瘍の臨床研究グループが共同して設立した小児固形がん臨床試験共同機構と日本病理学会 小児腫瘍組織分類委員会が主導する全国規模の小児固形腫瘍観察研究において遺伝子中央診断(病理診断部 義岡部長との共同研究)と検体保存を、小児造血器腫瘍治療研究の連携組織である日本小児白血病リンパ腫研究グループ(JPLSG)の実施している疫学研究において細胞マーカーの中央診断(東京小児がん研究グループ TCCSG/関東地区と九州山口小児がん研究グループ KYCCSG)と検体保存を担当してきたが、H26年12月に共同機構とJPLSGが統合される形で日本小児がん研究グループ(JCCG)が発足して国内の小児がん治療のプラットフォームが統一されたことに伴い、当研究部はJCCGの中央診断施設および検体保存センターとなった。当センターはH25年に小児がん中央機関・拠点病院に指定され、国内の小児がん診療を牽引する役割を担っているが、当部も小児がんセンター、病理診断部、放射線診断部、小児がん登録室などのセンター内の各部門と連携して、その機能の一翼を担っている。

特に中央診断については、成育医療研究開発費によって国内で統一された白血病の細胞マーカー中央診断(三重大学、大阪大学と共同)と急性リンパ芽球性白血病の融合遺伝子診断(筑波大学)を行うネットワークを構築し、2011年から国内統一の中央診断を共同で実施しており、国内のすべての小児血液腫瘍患児が完全に統一された中央分子診断を受ける環境を整備した。一方、これまで行ってきた中央診断の診断情報や蓄積された余剰試料を活用して、小児がん臨床研究グループと共同で分子解析研究を行っており、小児がんの分子病態の一端の解明を目指している。チロシンキナーゼ関連の新規融合遺伝子 *ATF7IP-PDGFRB* 等の同定を行ってきた。

6つの固形腫瘍の臨床研究グループ {J}

当該年の研究成果

・2012年末に、当部を中心として全国の血液腫瘍患児を対象とする中央診断の実施体制が整備され、白血病に関しては国内の発症例のほぼすべてを網羅していると考えられる。蓄積された診断情報の解析が始まっており、わが国における白血病の発症の実態の解明が進められている。特に、混合型白血病や分類不能白血病が毎年数例ずつ発症していることが明らかとなり、引き続き発症実態の把握を進めるとともに、適切な分類や治療選択に関する検討が開始されている。この中央診断の中で、当部は、H27年に400例、H28年に451例の新規症例（全体の約2/5）の細胞マーカーの診断を担当した。中央分子診断

分子特性解析では、JWiTS（現JCCG腎腫瘍委員会）との共同研究として実施した余剰試料を用いた解析により、小児腎明細胞肉腫（clear cell sarcoma of the kidney, CCSK）に特徴的な遺伝子異常として、*BCL6 Corepressor (BCOR)*遺伝子の遺伝子縦列重複（internal tandem duplication, ITD）を世界で始めて同定し、*Nature Genetics* 誌に報告した（2015英文原著-1）。*BCOR*はエピゲノム制御に関連するポリコームタンパクをコードする遺伝子である。同腫瘍の発現アレイ解析、メチル化解析から、*BCOR*に着目し、解析を行ったところ、同遺伝子の3'側に配列の異常が示唆された。genome PCRによって正常よりもサイズの大きなバンドが検出され、サンガーシーケンスにより同遺伝子の exon 16 に約 100bps の重複配列を同定した。本異常は、読み枠がずれないのが特徴であり、その結果 *BCOR* タンパクの C 末端の 30-38 アミノ酸が重複する異常が生じる。*BCOR* は X 染色体上にあることが知られているが、女兒では、不活性化されていないアレルのみに異常が存在し、異常アレルのみが発現されることが示唆された。この異常は、検索した国内の CCSK 患者 20 人全員で確認された一方、他の小児腎臓がん患者 193 人では 1 例も見られなかったことから、CCSK に特徴的な遺伝子異常と考えられる。小児の腎腫瘍は病型によって有効な治療法が異なるため、早い時期に正確な診断をつけることが重要だが、病理組織診断のみでは鑑別が困難な場合が少なくない。特に、CCSK ではこれまで有用なバイオマーカーが同定されていなかった。今回発見した *BCOR*-ITD は、CCSK を他の腎腫瘍から容易に鑑別することができる新たな鑑別診断法として期待される。さらに、*BCOR*-ITD タンパクの機能解析を行っており、CCSK 発症との関連についてさらに検討を進めている。この発見は、海外の複数のグループによって追試され、注目を集めている。

白血病では、東京小児がん研究グループ（TCCSG、JPLSG 参加グループ）との共同研究として実施した余剰試料を用いた解析により、前駆 B 細胞性急性リンパ芽球性白血病（BCP-ALL）の新たな遺伝子異常として融合遺伝子 *EP300-ZNF384* を世界で始めて同定し、*Leukemia* 誌に報告した（2015 英文原著-2）。*EP300* と *ZNF384* はいずれも転写関連因子であり、前者はヒストンアセチル化酵素活性を有する。既知の遺伝子異常が検出されなかった BCP-ALL に対して、次世代シーケンシングにより全トランスクリプトーム解析を行い、融合遺伝子を探索したところ、この融合遺伝子が同定された。PCR によるスクリーニングを含め、現在までに *EP300-ZNF384* 陽性例 9 例を同定しており、BCP-ALL 全体の約 1% を占めると推測される。さらに、既知の遺伝子異常が検出されなかった BCP-ALL について同様の解析を進めた結果、*EP300* 以外の融合パートナーをもった *ZNF384* 関連融合遺伝子を有する症例が複数同定された（2015-英文原著-24）。この中で最も頻度が高かったのは既知の *TCF3-ZNF384*（15 例、BCP-ALL の 2.4%）で、それ以外には、やはり既知の *TAF15-ZNF384*（3 例）の他、新規融合遺伝子として *CREBBP-ZNF384*（2 例）、*BMP2K-ZNF384*（1 例）が含まれていた。*EP300-ZNF384* を含めると *ZNF384* 関連融合遺伝子全体では BCP-ALL の約 4% を占めることになり、*MLL* 関連融合遺伝子や *BCR-ABL1* と比肩する亜群を形成することが明らかとなった。*ZNF384* 関連融合遺伝子陽性例は、細胞マーカーで CD10 が陰性/弱陽性で CD33 などの骨髄系抗原の異常な発現を認めるという共通の特徴が認められる。一方予後については、*EP300-ZNF384* 陽性の BCP-ALL は、年長児に多く、治療に良く反応し、再発例は 1 例のみで、非常に予後が良い亜群であることが示唆されている。一方、*TCF3-ZNF384* 陽性例は、低年齢層にも認められ、約半数が再発しており、予後は必ずしも良好ではない。従って、臨床的な特徴は、*ZNF384* の融合パートナーに依存する可能性が示唆される。今後、JCCG としてさらに大きなコホートでの解析を進める予定であり、治療層別化因子としての有用性が明らかになると期待される。この発見は、国内外の複数のグループによって追試され、注目を集めている。

上記の他、大木室長の参加により小児リンパ腫の分子遺伝学的異常の解析を、加藤医長の参加により小児急性骨髄性白血病の発症基盤となる分子遺伝学的異常の解析を新たに開始した。

2013年度は、

・エピジェネティック制御の破綻としての小児がんの発生機序の解明 (Epigenetic tumor としての小児がん)

2) 3) 小児腫瘍疾患の発症や治療経過に関与する生殖細胞系列の遺伝的背景に関する研究

背景

小児の腫瘍疾患の発症や臨床経過には、腫瘍細胞において獲得された体細胞変異だけでなく、正常細胞が持つ生殖細胞系列の遺伝子情報が関与しているため、治療の最適化を行うためには、生殖細胞系列のゲノム情報と臨床経過の関係を把握することが有用であることから、その解析プロジェクトを新たに開始した。

当該年の研究成果

i) 遺伝的多型と有害事象の関連についての解析

小児急性リンパ性白血病の治療に用いる薬剤の有害事象に関連する遺伝的多型の意義を報告し、多型の機能解析を行っている。

ii) 小児急性リンパ性白血病発症者の生殖細胞系列の多型解析

小児急性リンパ性白血病発症者の生殖細胞系列の多型解析を行い、発症や治療経過に関連する多型を全ゲノム関連解析などの手法で探索している。小児造血器腫瘍に関する研究

これまでの研究成果

国内の小児造血器腫瘍の治療研究は、4

当該年の研究成果

・中央分子診断

2012年末

。

・分子特性解析

Ph-like ALL の 1

3) 小児腫瘍疾患の発症や治療経過に関与する生殖細胞系列の遺伝的背景に関する研究

背景

国内の*****小児の腫瘍疾患の発症や臨床経過には、腫瘍細胞において獲得された体細胞変異だけでなく、正常細胞が持つ生殖細胞系列の遺伝子情報が関与しているため、治療の最適化を行うためには、生殖細胞系列のゲノム情報と臨床経過の関係を把握することが有用である。

当該年の研究成果

i) 遺伝的多型と有害事象の関連についての解析

・小児急性リンパ性白血病の治療に用いる薬剤の有害事象に関連する遺伝的多型の意義を報告し、多型の機能解析を行っている。

ii) 小児急性リンパ性白血病発症者の生殖細胞系列の多型解析を行い、発症や治療経過に関連する多型を全ゲノム関連解析などの手法で探索している。

2. 細胞の分化成熟機構と腫瘍発生に関する研究/小児腫瘍の機能分子解析と増殖制御法開発 2. 小児腫瘍の機能分子解析と増殖制御法開発 (基礎研究)

これまでの研究成果

BPC-ALL の発生母地との関連から、B 細胞分化に着目し、ヒト造血幹細胞の骨髄間質細胞との共培養による B 前駆細胞の分化誘導法について検討してきた。また、臨床検体の解析によって同定した遺伝子異常を培養細胞に導入して機能解析を行い、腫瘍発生との関連を解析するとともに増殖制御法の開発を目指している。

EFT の発生母地と想定される

当該年の研究成果

BCP-ALL の新たな融合遺伝子として同定した ATF7IP-PDGFRB は転写関連因子である ATF7IP とチロシンキナーゼである血小板由来増殖因子受容体 PDGFRB との融合タンパクをコードする。ATF7IP-PDGFRB を発現する BCP-ALL 症例は、その遺伝子発現プロファイリングにより、Ph-1 ALL 様の遺伝子発現パターンを示すことが確認されており、両者の融合によって ATF7IP に由来するドメイン構造を介して重合し、PDGFRB のチロシンキナーゼドメインの恒常的な活性化が起ることによって白血病の発症に寄与すると想定される。そこで同融合遺伝子を IL-3 依存性に増殖するマウス Pro-B 細胞株 Ba/F3 細胞にレトロウイルスベクターを用いて強制発現させ、その機能解析を行った。その結果、ATF7IP-PDGFRB の発現によって Ba/F3 細胞が IL-3 非依存性の増殖能を獲得し、同融合分子がトランスフォーム能を有することが示された。Immunoblot 解析により細胞内の刺激伝達関連分子のチロシン残基が恒常的にリン酸化されていることが確認され、ATF7IP-PDGFRB タンパクがチロシンキナーゼとして恒常的に活性化することで細胞内の増殖系の刺激伝達経路が活性化されていることを明らかにした。さらにこの活性化による増殖能の獲得に MAP キナーゼが重要な役割を果たしていること、ATF7IP-PDGFRB 導入 Ba/F3 細胞はチロシンキナーゼ阻害剤 (TKI) である imatinib と dasatinib 双方に対して非常に高い感受性を示し、その治療的有用性が示唆された (2016-英文原著-2)。インシュリン様増

3. 細胞の分化成熟機構と腫瘍発生に関する研究、血液関連疾患の病態解析と診断法開発

これまでの研究成果

BCP-ALL の発生母地との関連から、B 細胞分化に着目し、ヒト造血幹細胞の骨髄間質細胞との共培養による B 前駆細胞の分化誘導法

当該年の研究成果

- ・劇症肝不全の病態解明と治療法開発

劇症肝不全は、細胞死を回避するメカニズムの破綻による多臓器不全病態の一つと考えられる。当該年の成果として、肝細胞障害性サイトカインを新規に同定した。この分子の発現が劇症肝不全の重症度と相関性

43. 造血幹細胞移植の成績に関連する因子の探索

背景

造血幹細胞移植は小児の難治性疾患に根治をもたらす治療であるが、合併症などのために治療を受けた患者の長期生存率はまだ不十分である。移植後の合併症を中心として、移植の最適化に向けて病態の探索的な解析を行っている開始した。国内の*****

当該年の研究成果

1) 造血幹細胞移植の転帰に関係する臨床的因子の同定

- ・造血細胞移植の全国規模の登録データベースを用いて、転帰や合併症の発症に関連する臨床的因子の探索を行っている。

2) 移植片対宿主病の病態およびその制御法に関する研究

- ・移植後の合併症である移植片対宿主病の最適な制御法の開発に向け、臨床試験を通じて最適な予防法の確立を試みている。

【平成 27 年研究業績】

1. 誌上発表

(1) 英文原著

1. Ueno-Yokohata H, *Okita H, Nakasato K, Akimoto S, Hata JI, Koshinaga T, Fukuzawa M, Kiyokawa N. Consistent in-frame internal tandem duplications of BCOR characterize clear cell sarcoma of the kidney. *Nature Genetics*. 2015 Aug;47(8):861-3. doi: 10.1038/ng.3338. Epub 2015 Jun 22.
12. Gocho Y, *Kiyokawa N, Kiyokawa N, Ichikawa H, Nakabayashi K, Osumi T, Ishibashi T, Ueno H,

- Terada K, Oboki K, Sakamoto H, Shioda Y, Imai M, Noguchi Y, Arakawa Y, Kojima Y, Toyama D, Hata K, Yoshida T, Matsumoto K, Kato M, Fukushima T, Koh K, Manabe A, Ohara A; from the Tokyo Children's Cancer Study Group. A novel recurrent EP300-ZNF384 gene fusion in B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 2015 Dec;29(12):2445-8. doi: 10.1038/leu.2015.111. Epub 2015 May 6. No abstract available.
23. Hoshino A, Okuno Y, Migita M, Ban H, Yang X, Kiyokawa N, Adachi Y, Kojima S, Ohara O, *Kanegane H. X-Linked Agammaglobulinemia Associated with B-Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia. *Journal of Clinical ImmunologyJ Clin Immunol*. 2015 Feb;35(2):108-11. doi: 10.1007/s10875-015-0127-7. Epub 2015 Jan 16.
34. *Kobayashi K, Miyagawa N, Mitsui K, Matsuoka M, Kojima Y, Takahashi H, Ootsubo K, Nagai J, Ueno H, Ishibashi T, Sultana S, Okada Y, Akimoto S, Okita H, Matsumoto K, Goto H, Kiyokawa N, Ohara A. TKI dasatinib monotherapy for a patient with Ph-like ALL bearing ATF7IP/PDGFRB translocation. *Pediatric Blood & CancerPediatr Blood Cancer*. 2015 Jun;62(6):1058-60. doi: 10.1002/pbc.25327. Epub 2014 Nov 14.
45. Ojima T, Shibata E, Saito S, Toyoda M, Nakajima H, Yamazaki-Inoue M, Miyagawa Y, Kiyokawa N, Fujimoto J, Sato T, *Umezawa A. "Glycolipid dynamics in generation and differentiation of induced pluripotent stem cells. *Scientific ReportsSci Rep*. 2015 Oct 19;5:14988. doi: 10.1038/srep14988."
56. Sano H, Ohki K, Park MJ, Shiba N, Hara Y, Sotomatsu M, Tomizawa D, Taga T, Kiyokawa N, Tawa A, Horibe K, Adachi S, *Hayashi Y. CSF3R and CALR mutations in paediatric myeloid disorders and the association of CSF3R mutations with translocations, including t(8; 21). *British Journal of HaematologyBr J Haematol*. 2015 Aug;170(3):391-7. doi: 10.1111/bjh.13439. Epub 2015 Apr 9.
67. Suzuki R, Fukushima H, Noguchi E, Tsuchida M, Kiyokawa N, Koike K, Ma E, Takahashi H, Kobayashi C, Yamaguchi R, Sakai A, Saito M, Iwabuchi A, Kato, K, Nakao T, Yoshimi A, Sumazaki R, *Fukushima T. Influence of SLCO1B1 polymorphism on maintenance therapy for childhood leukemia. *Pediatrics InternationalPediatr Int*. 2015 Aug;57(4):572-7. doi: 10.1111/ped.12682.
78. *Tanaka Y, Manabe A, Fukushima H, Suzuki R, Nakadate H, Kondoh K, Nakamura K, Koh K, Fukushima T, Tsuchida M, Koike K, Kiyokawa N, Noguchi E, Sumazaki R, Komiyama T. Multidrug resistance protein 4 (MRP4) polymorphisms impact the 6-mercaptopurine dose tolerance during maintenance therapy in Japanese childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pharmacogenomics JournalPharmacogenomics J*. 2015 Aug;15(4):380-4. doi: 10.1038/tpj.2014.74. Epub 2014 Nov 18.
89. *Tomizawa D, Kato M, Takahashi H, Fujimura J, Inukai T, Fukushima T, Kiyokawa N, Koh K, Manabe A, Ohara A. Favorable outcome in non-infant children with MLL-AF4-positive acute lymphoblastic leukemia: a report from the Tokyo Children's Cancer Study Group. *International Journal of HematologyInt J Hematol*. 2015 Nov;102(5):602-10. doi: 10.1007/s12185-015-1869-y. Epub 2015 Sep 26.
9. Ueno-Yokohata H, Okita H, Nakasato K, Akimoto S, Hata JI, Koshinaga T, Fukuzawa M, Kiyokawa N. Consistent in-frame internal tandem duplications of BCOR characterize clear cell sarcoma of the kidney. *Nat Genet*. 2015 Aug;47(8):861-3. doi: 10.1038/ng.3338. Epub 2015 Jun 22.
10. Yano M, *Imamura T, Asai D, Kiyokawa N, Nakabayashi K, Matsumoto K, Deguchi T, Hashii Y, Honda YK, Hasegawa D, Sasahara Y, Ishii M, Kosaka Y, Kato K, Shima M, Hori H, Yumura-Yagi K, Hara J, Oda M, Horibe K, Ichikawa H, Sato A. Identification of novel kinase fusion transcripts in paediatric B cell precursor acute lymphoblastic leukaemia with IKZF1 deletion. *British Journal of HaematologyBr J Haematol*. 2015 Dec;171(5):813-7. doi: 10.1111/bjh.13757.
11. *Ishida H, Kato M, Kudo K, Taga T, Tomizawa D, Miyamura T, Goto H, Inagaki J, Koh K, Terui K, Ogawa A, Kawano Y, Inoue M, Sawada A, Kato K, Atsuta Y, Yamashita T, Adachi S. Comparison of Outcomes for Pediatric Patients With Acute Myeloid Leukemia in Remission and Undergoing Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation With Myeloablative Conditioning Regimens Based on Either Intravenous Busulfan or Total Body Irradiation: A Report From the Japanese Society for Hematopoietic Cell Transplantation. *Biology of Blood and Marrow TransplantationBiol Blood Marrow Transplant*. 2015 Dec;21(12):2141-7. doi: 10.1016/j.bbmt.2015.08.011.
12. *Kato M, Kato M, Ishida H, Koh K, Inagaki J, Kato K, Goto H, Kaneko T, Cho Y, Hashii Y, Kurosawa H, Takita J, Hamamoto K, Inoue M, Sawada A, Suzuki R, Kato K. Comparison of chemotherapeutic agents as a myeloablative conditioning with total body irradiation for pediatric acute lymphoblastic leukemia: A study from the pediatric ALL working group of the Japan Society for Hematopoietic Cell

- Transplantation. *Pediatr Blood Cancer* *Pediatric Blood & Cancer*. 2015 Oct;62(10):1844-50. doi: 10.1002/psc.25602.
13. †*Moritake H, Obara M, Sameshima N, Asada Y, Komatsu H, Hyakuna N, Sugita K, Ishida Y, Kato M, Tanizawa A, Deguchi T, Imamura T, Kitanaka A, Shimoda K, Kamimura S, Nunoi H. Analysis of the molecular mechanism underlying bone marrow necrosis with acute lymphoblastic leukemia. *Int J Hematol* *International Journal of Hematology*. 2015 Sep;102(3):349-56. doi: 10.1007/s12185-015-1843-8.
 14. †*Tanaka Y, Kato M, Hasegawa D, Urayama KY, Nakadate H, Kondoh K, Nakamura K, Koh K, Komiyama T, Manabe A. Susceptibility to 6-MP toxicity conferred by a NUDT15 variant in Japanese children with acute lymphoblastic leukaemia. *British Journal of Haematology* *Br J Haematol*. 2015 Oct;171(1):109-15. doi: 10.1111/bjh.13518.
 15. †Tokumasu M, Murata C, Shimada A, Ohki K, Hayashi Y, Saito AM, Fujimoto J, Horibe K, Nagao M, Itoh H, Kamikubo Y, Nakayama H, Kinoshita A, Tomizawa D, Taga T, Tawa A, Tanaka S, Heike T, *Adachi S. Adverse prognostic impact of KIT mutations in childhood CBF-AML: the results of the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group AML-05 trial. *Leukemia*. 2015 Dec;29(12):2438-41. doi: 10.1038/leu.2015.121.
 16. †*Kawamura M, Taki T, Kaku H, Ohki K, Hayashi Y. Identification of SPAG9 as a novel JAK2 fusion partner gene in pediatric acute lymphoblastic leukemia with t(9;17)(p24;q21). *Genes Chromosomes & Cancer* *Genes Chromosomes Cancer*. 2015 Jul;54(7):401-8. doi: 10.1002/gcc.22251.
 17. †*Kato M, Manabe A, Saito AM, Koh K, Inukai T, Ogawa C, Goto H, Tsuchida M, Ohara A. Outcome of pediatric acute lymphoblastic leukemia with very late relapse: a retrospective analysis of the Tokyo Children's Cancer Study Group (TCCSG). *Int J Hematol* *International Journal of Hematology*. 2015 Jan;101(1):52-7. doi: 10.1007/s12185-014-1710-z.
 18. †*Kato M, Hasegawa D, Koh K, Kato K, Takita J, Inagaki J, Yabe H, Goto H, Adachi S, Hayakawa A, Takeshita Y, Sawada A, Atsuta Y, Kato K. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for infants acute lymphoblastic leukemia with KMT2A (MLL) rearrangements: a retrospective study from the pediatric acute lymphoblastic leukemia working group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. *British Journal of Haematology* *Br J Haematol*. 2015 Feb;168(4):564-70. doi: 10.1111/bjh.13174.
 19. †*Sekki M, Nishimura R, Yoshida K, Shimamura T, Shiraiishi Y, Sato Y, Kato M, Chiba K, Tanaka H, Hoshino N, Nagae G, Shiozawa Y, Okuno Y, Hosoi H, Tanaka Y, Okita H, Miyachi M, Souzaki R, Taguchi T, Koh K, Hanada R, Kato K, Nomura Y, Akiyama M, Oka A, Igarashi T, Miyano S, Aburatani H, Hayashi Y, Ogawa S, *Takita J. Integrated genetic and epigenetic analysis defines novel molecular subgroups in rhabdomyosarcoma. *Nature Communications* *Nat Commun*. 2015 Jul 3;6:7557. doi: 10.1038/ncomms8557.
 20. †*Kato K, Kato M, Hasegawa D, Kawasaki H, Ishida H, Okamoto Y, Koh K, Inoue M, Inagaki J, Kato K, Sakamaki H, Yabe H, Kawa K, Suzuki R, Atsuta Y. Comparison of transplantation with reduced and myeloablative conditioning for children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2015 Feb 19;125(8):1352-4. doi: 10.1182/blood-2014-10-604702.
 21. †*Kawashima-Goto S, Imamura T, Seki M, Kato M, Yoshida K, Sugimoto A, Kaneda D, Fujiki A, Miyachi M, Nakatani T, Osone S, Ishida H, Taki T, Takita J, Shiraiishi Y, Chiba K, Tanaka H, Miyano S, Ogawa S, Hosoi H. Identification of a homozygous JAK3 V674A mutation caused by acquired uniparental disomy in a relapsed early T-cell precursor ALL patient. *Int J Hematol* *International Journal of Hematology*. 2015 Apr;101(4):411-6. doi: 10.1007/s12185-014-1711-y.
 22. †*Nowak D, Liem NM, Mossner M, Klaumuenzer, Papa RA, Nowak V, Jann JC, Akagi T, Kawamata N, Okamoto R, Thoennissen NH, Kato M, Sanada M, Hofmann WK, Ogawa S, Marshall GM, Lock RB, Koeffler PH. Variegated clonality and rapid emergence of new molecular lesions in xenografts of acute lymphoblastic leukemia (ALL) are associated with drug resistance. *Experimental Hematology* *Exp Hematol*. 2015 Jan;43(1):32-43.e1-35. doi: 10.1016/j.exphem.

†*; 以前の所属で実施した研究内容の論文

(2) 英文総説・著書

該当無し

(3) 和文原著

該当無し

(4) 和文総説

1. 大木 健太郎. 【小児固形腫瘍の分子生物学(その4):次世代シーケンサーの時代】 小児リンパ腫の分子生物学. 小児外科 2015. Feb; 47(2):195-199.
2. 清河信敬,大喜多肇. 細胞処理と検体保存ならびに検体供給システム. 小児外科 2015 Feb;47(2):107-109..
3. 清河信敬. がん治療におけるトランスオミクス解析による新たな標的解析研究の進歩. 血液内科. 2015 Feb;70(2):135-139.

2. 学会発表

(1) 国際学会講演・シンポジウム

該当無し

(2) 国内講演・シンポジウム等

該当無し

1. Kato M. Current status and future direction in treatment strategy for pediatric ALL 第57回日本小児血液・がん学会学術集会(シンポジウム) 2015年11月27日、甲府

(3) 国際学会一般演題発表

1. [†]Yamato G, Shiba N, Hara Y, Park M, Sotomatsu M, Ohki K, Ichikawa H, Tomizawa D, Taga T, Horibe K, Tawa A, Arakawa H, Adachi S, Hayashi Y. A Combination of EVI1 and PRDM16 Expression Clarified the Clinical Features of Intermediate/High Risk Patients in Pediatric Acute Myeloid Leukemia. 57th ASH Annual Meeting and Exposition, December 5-8, 2015. Orland, USA.
2. [†]Shiba N, Yoshida K, Shiraishi Y, Hara Y, Yamato G, Kaburaki T, Sanada M, Oki K, Tomizawa D, Sotomatsu M, Arakawa H, Horibe K, Park M, Taga T, Adachi S, Tawa A, Miyano S, Ogawa S, Hayashi Y. Detection of Novel Pathogenic Gene Rearrangements in Pediatric Acute Myeloid Leukemia By RNA Sequencing. 57th ASH Annual Meeting and Exposition, December 5-8, 2015. Orland, USA.
3. [†]Hara Y, Yamato G, Shiba N, Ohki K, Park M, Tomizawa D, Taki T, Taga T, Arakawa H, Tawa A, Horibe K, Adachi S, Hayashi Y. High BMP2 Expression Is a Poor Prognostic Factor and a Good Candidate to Identify CBFA2T3-GLIS2-like High-Risk Subgroup in Pediatric Acute Myeloid Leukemia. 57th ASH Annual Meeting and Exposition, December 5-8, 2015. Orland, USA.
4. Kato M, Yamashita T, Suzuki R, Matsumoto K, Nishimori H, Takahashi S, Iwato K, Nakaseko C, Ichinohe T, Atsuta T, Taniguchi S, and Fukuda T. Donor cell-derived hematologic malignancy after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. 57th ASH Annual Meeting and Exposition, December 5-8, 2015. Orland, USA.

(4) 国内学会一般演題

**22件

【研究費】

公的研究費(研究代表者)

1. 成育医療研究開発費、主任研究 清河信敬(54,200千円、センター内代表者一括)(班全体64,100千円) 26-20「小児がんの登録・中央診断の推進を基盤とする病態解明と先駆的診断法開発」
2. 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患政策研究事業)、研究代表者 小林健一郎(平成27年度直接経費935千円、間接経費280千円)「乳児劇症肝不全の新しい重症度分類の確立(H26-難治等(難)-一般-022)」
3. 日本学術振興会 科学研究費補助金(基盤C)、代表研究者 大木健太郎(直接経費600千円、間接経費180千円)(班全体1,560千円 含、間接経費)(26年度繰り越し分183千円)「小児急性骨髄性白血病の次世代シーケンサーとMLPA法を用いた予後因子の解析」

4. 日本学術振興会 科学研究費補助金 (若手 A)、研究代表者 加藤元博 (直接経費 670 千円、間接経費 201 千円)「小児難治性白血病を対象とした DNA・RNA の包括的構造解析」
5. 日本学術振興会 科学研究費補助金 (挑戦的萌芽)、研究代表者 加藤元博 (直接経費 962 千円、間接経費 288 千円)「深々度シーケンスによる極微小残存病変測定法の確立」

公的研究費 (研究分担者)

1. 日本医療開発機構 (AMED) (革新的がん医療実用化研究事業)、研究分担者 清河信敬 (再委託額 3,940 千円)「小児白血病におけるバイオマーカーによる早期診断技術の確立と実用化に関する研究」
2. 日本医療開発機構 (AMED) (革新的がん医療実用化研究事業)、研究分担者 清河信敬 (再委託額 3,800 千円)「小児リンパ腫の標準的治療法確立のための研究—再発・難治 B 細胞性リンパ腫の治療法の確立—」
3. 日本医療開発機構 (AMED) (難治性疾患実用化研究事業)、研究分担者 清河信敬 (再委託額 1,000 千円)「小児と AYA 世代の増殖性血液疾患の診断精度向上と診療ガイドラインの改訂のための研究」
4. 日本医療開発機構 (AMED) (オーダーメイド医療の実現プログラム)、研究分担者 清河信敬 (再委託額 23,654 千円)「「バイオバンクの構築と臨床情報データベース化」(がん多施設共同臨床試験グループにおける包括的な試料収集)」
5. 日本医療開発機構 (AMED) (オーダーメイド医療の実現プログラム)、研究分担者 清河信敬 (再委託額 3,850 千円)「成育難病のオーダーメイド医療実現を目指したゲノム解析研究」
6. 日本学術振興会 科学研究費補助金 (挑戦的萌芽) 研究分担者 大木健太郎 (直接経費 50 千円、間接経費 15 千円) (平成 26 年度繰越 30 千円)「次世代シーケンサーによる小児 AML の初発から再発へのクローン進化の解析」
7. 日本学術振興会 科学研究費補助金 (挑戦的萌芽) 研究分担者 大木健太郎 (直接経費 50 千円、間接経費 15 千円)「次世代シーケンサーによる小児骨髄異形成症候群と若年性骨髄単球性白血病の解析」
8. 日本学術振興会 科学研究費補助金 (基盤 C) 研究分担者 大木健太郎 (直接経費 100 千円、間接経費 30 千円) (平成 26 年度繰越 7 千円)「ダウン症候群の一過性骨髄異常増殖性と巨核芽球性白血病の次世代シーケンサー解析」
9. 日本医療開発機構 (AMED) (革新的がん医療実用化研究事業)、研究分担者 大木健太郎 (200 千円)「小児リンパ腫の標準的治療法確立のための研究」
10. 成育医療研究開発費 26-20、研究分担者 大木健太郎 (センター内代表者一括経理)「小児がんの登録・中央診断の推進を基盤とする病態解明と先駆的診断法開発」
11. 日本医療開発機構 (AMED) (革新的がん医療実用化研究事業)、研究分担者 加藤元博 (2,490 千円、含む間接経費)「小児白血病におけるバイオマーカーによる早期診断技術の確立と実用化に関する研究」
12. 日本医療開発機構 (AMED) (オーダーメイド医療の実現プログラム)、研究分担者 加藤元博、(4,620 千円、含む間接経費)「小児がんの発症と臨床経過に関する薬理遺伝的解析研究」
13. 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患等政策研究事業) 研究分担者 松岡健太郎 (200 千円)「難治性血管腫・血管奇形・リンパ管腫・リンパ管腫症および関連疾患についての調査研究」
14. 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患等政策研究事業) 研究分担者 松岡健太郎(120 千円)「小児呼吸器形成異常・低形成疾患に関する実態調査ならびに診療ガイドライン作成に関する研究」
15. 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患等政策研究事業) 研究分担者 松岡健太郎(100 千円)「小児期からの希少難治性消化管疾患の移行期を包含するガイドラインの確立に関する研究」
16. 日本学術振興会 科学研究費補助金 (基盤 C) 研究分担者 松岡健太郎(260 千円、含む間接経費)「先天性心疾患に合併するチアノーゼ性腎症の発症機序の解明」
17. 日本医療開発機構 (AMED) (難治性疾患実用化研究事業) 研究分担者 松岡健太郎(研究開発代表者一括経理)「先天性リンパ管疾患の診療指針作成及び病理・細胞生物学的知見の臨床

応用へ向けた研究」

18. 日本医療開発機構 (AMED) (成育疾患克服等総合研究事業) 研究分担者 松岡健太郎(研究開発代表者一括経理)「抗リン脂質抗体症候群合併妊娠の治療及び予後に関する研究」

民間財団 該当無し

【その他】

[講演等]

該当無し.

[教育活動]

該当無し

[社会貢献]

清河信敬.

東京小児がん治療研究グループ (TCCSG) : 運営委員、診断研究委員長、マーカー中央診断責任者、日本小児白血病リンパ腫研究グループ (JPLSG) : 運営委員、検体保存センター長、免疫診断委員、分子診断委員

小児固形がん臨床試験共同機構 : 運営委員、検体保存センター長

日本小児がん研究グループ (JCCG) : 運営委員、検体保存センター長

日本サイトメトリー学会 : 評議委員

大木健太郎 (H27年4月～) .

東京小児がん治療研究グループ (TCCSG) : 診断研究委員

日本小児白血病リンパ腫研究グループ (JPLSG) : リンパ腫委員

日本小児がん研究グループ (JCCG) : 分子診断委員、リンパ腫委員

加藤元博 (H27年7月～) .

東京小児がん研究グループ (TCCSG) : ALL 委員会委員、SCT 委員会委員*****

日本小児白血病リンパ腫研究グループ (JPLSG) : ALL 委員会委員

日本血液学会 : 評議員

日本造血細胞移植学会 : 評議員

日本小児血液・がん学会雑誌 編集委員

小林健一郎

Editorial member Journal of Pediatric Infectious Diseases

iPS 細胞を用いた癌研究を落ち着いて考える会 世話人

文部科学省 [疾患特異的 iPS 細胞を用いた難病研究] プログラムオフィサー

[受賞] 該当無し

加藤元博 平成 27 年 5 月 第 2 回 中澤眞平学術賞 (小児急性リンパ性白血病に対する早期強化療法の意義を確認する成果を得た)。

大木健太郎 第 57 回日本小児血液・がん学会学術総会 優秀ポスター賞 ; 大木 健太郎, 清河 信敬, 朴 明子, 小林 健一郎, 福島 敬, 康 勝好, 土田 昌宏, 林 泰秀, 真部 淳, 小原 明. 小児 T-ALL における 6qLOH の頻度と予後解析 TCCSG ALL L0416/L0616. 第 57 回日本小児血液・がん学会学術総会, 甲府, 2015.11.27-29

[研究所運営への貢献]

清河信敬.

設整備・共同研究区域管理委員会委員、遺伝子組み換え実験安全委員会委員、実験動物委員会委員、倫理予備審査委員会基礎部会委員、臨床検査委員会

大木健太郎 (H27年4月～).

年報係、評価委員会係*****

加藤元博 (H27年7月～).

小林健一郎

パンフレット委員会

[倫理委員会承認研究課題]

- (1) 1025 二次がん発症に関与する生殖細胞系列のがん関連遺伝子変異の探索
- (2) 1035 小児血液・腫瘍疾患の発症と治療経過に関する体細胞系列および生殖細胞系列の遺伝子変異の検出
該当無し

【平成28年研究業績】

1. 誌上発表
 - (1) 英文原著
 1. *Imamura T, Kiyokawa N, Kato M, Imai C, Okamoto Y, Yano M, Ohki K, Yamashita Y, Kodama Y, Saito A, Mori M, Ishimaru S, Deguchi T, Hashii Y, Shimomura Y, Hori T, Kato K, Goto H, Ogawa C, Koh K, Taki T, Manabe A, Sato A, Kikuta A, Adachi S, Horibe K, Ohara A, Watanabe A, Kawano Y, Ishii E, Shimada H. Characterization of pediatric Philadelphia-negative B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia with kinase fusions in Japan. *Blood Cancer Journal* *Blood Cancer J.* 2016 May 13;6:e419. doi: 10.1038/bcj.2016.28.
 2. Ishibashi T, Yaguchi A, Terada K, Ueno-Yokohata H, Tomita O, Iijima K, Kobayashi K, Okita H, Fujimura J, Ohki K, Shimizu T, *Kiyokawa N. Ph-like ALL-related novel fusion kinase ATF7IP-PDGFRB exhibits high sensitivity to tyrosine kinase inhibitors in murine cells. *Experimental Hematology* *Exp Hematol.* 2016 Mar;44(3):177-188.e5. doi: 10.1016/j.exphem.2015.11.009.
 3. Moriyama T, Nishii R, Perez-Andreu V, Yang W, Klussmann FA, Zhao X, Lin TN, Hoshitsuki K, Nersting J, Kihira K, Hofmann U, Komada Y, Kato M, McCorkle R, Li L, Koh K, Najera CR, Kham SK, Isobe T, Chen Z, Chiew EK, Bhojwani D, Jeffries C, Lu Y, Schwab M, Inaba H, Pui CH, Relling MV, Manabe A, Hori H, Schmiegelow K, Yeoh AE, Evans WE, *Yang JJ. NUDT15 polymorphisms alter thiopurine metabolism and hematopoietic toxicity. *Nature Genetics* *Nat Genet.* 2016 Apr;48(4):367-373. doi:
 4. Matsuo H, Nakamura N, Tomizawa D, Saito AM, Kiyokawa N, Horibe K, Nishinaka-Arai Y, Tokumasu M, Itoh H, Kamikubo Y, Nakayama H, Kinoshita A, Taga T, Tawa A, Taki T, Tanaka S, *Adachi S. CXCR4 Overexpression is a Poor Prognostic Factor in Pediatric Acute Myeloid Leukemia With Low Risk: A Report From the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group. *Pediatric Blood & Cancer* *Pediatr Blood Cancer.* 2016 Aug;63(8):1394-9. doi: 10.1002/pbc.26035. Epub 2016 May 2.
 5. Suzuki H, Fukushima H, Suzuki R, Hosaka S, Yamaki Y, Kobayashi C, Sakai A, Imagawa K, Iwabuchi A, Yoshimi A, Nakao T, Kato K, Tsuchida M, Kiyokawa N, Koike K, Noguchi E, *Fukushima T, Sumazaki R. Genotyping NUDT15 can predict the dose reduction of 6-MP for

- children with acute lymphoblastic leukemia especially at a preschool age. *Journal of Human Genetics*J Hum Genet. 2016 Sep;61(9):797-801. doi: 10.1038/jhg.2016.55. Epub 2016 May 19.
6. Iijima K, Suzuki R, Iizuka A, Ueno-Yokohata H, Kiyokawa N, *Hashizume M. Surface functionalization of tissue culture polystyrene plates with hydroxyapatite under body fluid conditions and its effect on differentiation behaviors of mesenchymal stem cells. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*Colloids Surf B Biointerfaces. 2016 Nov 1;147:351-9. doi: 10.1016/j.colsurfb.2016.08.020..
 7. *Watanabe A, Akahane K, Somazu S, Oshiro H, Goi K, Miyachi H, Kiyokawa N, Inukai T, Sugita K. Erythrophagocytosis in T-cell type acute lymphoblastic leukaemia with near-tetraploidy. *Journal of Clinical Pathology*J Clin Pathol. 2016 Dec;69(12):1129-1132. doi: 10.1136/jclinpath-2016-203915.
 8. Shiba N, Yoshida K, Shiraishi Y, Okuno Y, Yamato G, Hara Y, Nagata Y, Chiba K, Tanaka H, Terui K, Kato M, Park MJ, Ohki K, Shimada A, Takita J, Tomizawa D, Kudo K, Arakawa H, Adachi S, Taga T, Tawa A, Ito E, Horibe K, Sanada M, Miyano S, Ogawa S, *Hayashi Y. Whole-exome sequencing reveals the spectrum of gene mutations and the clonal evolution patterns in paediatric acute myeloid leukaemia. *British Journal of Haematology*Br J Haematol. 2016 Nov;175(3):476-489. doi: 10.1111/bjh.14247.
 9. *Schmiegelow K, Attarbaschi A, Barzilai S, Escherich G, Frandsen TL, Halsey C, Hough R, Jeha S, Kato M, Liang DC, Mikkelsen TS, Möricke A, Niinimäki R, Piette C, Putti MC, Raetz E, Silverman LB, Skinner R, Tuckuviene R, van der Sluis I, Zapotocka E; Ponte di Legno toxicity working group. Consensus definitions of 14 severe acute toxic effects for childhood lymphoblastic leukaemia treatment: a Delphi consensus. *Lancet Oncology*Lancet Oncol. 2016 Jun;17(6):e231-9. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30035-3. Review.
 10. ¶*Aoki T, Koh K, Kawano Y, Mori M, Arakawa Y, Kato M, Hanada R. Safety of Live Attenuated High-Titer Varicella-Zoster Virus Vaccine in Pediatric Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation Recipients. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*Biol Blood Marrow Transplant. 2016 Apr;22(4):771-5. doi: 10.1016/j.bbmt.2015.12.025.
 11. ¶*Hirano Y, Itonaga T, *Yasudo H, Isojima T, Miura K, Harita Y, Sekiguchi M, Kato M, Takita J, Oka A. Systemic lupus erythematosus presenting with mixed-type fulminant autoimmune hemolytic anemia. *Pediatrics International*Pediatr Int. 2016 Feb 19. doi: 10.1111/ped.12849. [Epub ahead of print]
 12. ¶*Kato M, Seki M, Yoshida K, Sato Y, Oyama R, Arakawa Y, Kishimoto H, Taki T, Akiyama M, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Mitsui N, Kajiwaru M, Mizutani S, Sanada M, Miyano S, Ogawa S, Koh K, Takita J. Genomic analysis of clonal origin of Langerhans cell histiocytosis following acute lymphoblastic leukaemia. *British Journal of Haematology*Br J Haematol. 2015 Nov 5. doi: 10.1111/bjh.13841. [Epub ahead of print] No abstract available.
 13. *Muraoka M, Okuma C, Kanamitsu K, Ishida H, Kanazawa Y, Washio K, Seki M, Kato M, Takita J, Sato Y, Ogawa S, Tsukahara H, Oda M, Shimada A. Adults with germline CBL mutation complicated with juvenile myelomonocytic leukemia at infancy. *Journal of Human Genetics*J Hum Genet. 2016 Feb 25. doi: 10.1038/jhg.2016.8. [Epub ahead of print]
 14. ¶*Shiba N, Ohki K, Kobayashi T, Hara Y, Yamato G, Tanoshima R, Ichikawa H, Tomizawa D, Park MJ, Shimada A, Sotomatsu M, Arakawa H, Horibe K, Adachi S, Taga T, Tawa A, *Hayashi Y. High PRDM16 expression identifies a prognostic subgroup of pediatric acute myeloid leukaemia correlated to FLT3-ITD, KMT2A-PTD, and NUP98-NSD1: the results of the Japanese Paediatric Leukaemia/Lymphoma Study Group AML-05 trial. *British Journal of Haematology*Br J Haematol. 2016 Feb;172(4):581-91. doi: 10.1111/bjh.13869.
 15. ¶*Oshima K, Khiabani H, da Silva-Almeida AC, Tzoneva G, Abate F, Ambesi-Impiombato A, Sanchez-Martin M, Carpenter Z, Penson A, Perez-Garcia A, Eckert C, Nicolas C, Balbin M, Sulis ML, Kato M, Koh K, Paganin M, Basso G, Gastier-Foster JM, Devidas M, Loh ML, Kirschner-Schwabe R, Palomero T, Rabadan R, *Ferrando AA. Mutational landscape, clonal evolution patterns, and role of RAS mutations in relapsed acute lymphoblastic leukemia. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*Proc Natl Acad Sci U S A. 2016 Oct 4;113(40):11306-11311.
 16. *Kato M, Yamashita T, Suzuki R, Matsumoto K, Nishimori H, Takahashi S, Iwato K, Nakaseko C, Kondo T, Imada K, Kimura F, Ichinohe T, Hashii Y, Kato K, Atsuta Y, Taniguchi S, Fukuda T. Donor cell-derived hematologic malignancy: a survey by the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation. *Leukemia*. 2016 Aug;30(8):1742-5. doi: 10.1038/leu.2016.23.

17. Yamato G, Shiba N, Yoshida K, Shiraishi Y, Hara Y, Ohki K, Okubo J, Okuno H, Chiba K, Tanaka H, Kinoshita A, Moritake H, Kiyokawa N, Tomizawa D, Park MJ, Sotomatsu M, Taga T, Adachi S, Tawa A, Horibe K, Arakawa H, Miyano S, Ogawa S, *Hayashi Y. ASXL2 Mutations are Frequently Found in Pediatric AML Patients with t(8;21)/RUNX1-RUNX1T1 and Associated with a Better Prognosis. *Genes Chromosomes & Cancer* Genes Chromosomes Cancer. in press
18. Hara Y, Shiba N, Ohki K, Tabuchi K, Yamato G, Park MJ, Tomizawa D, Kinoshita A, Shimada A, Arakawa H, Saito AM, Kiyokawa N, Tawa A, Horibe K, Taga T, Adachi S, Taki T, *Hayashi Y. Prognostic Impact of Specific Molecular Profiles in Pediatric Acute Megakaryoblastic Leukemia in Non-Down Syndrome. *Genes Chromosomes & Cancer* Genes Chromosomes Cancer. in press
19. *Sakamoto K, Imamura T, Kanayama T, Yano M, Asai D, Deguchi T, Hashii Y, Tanizawa A, Ohshima Y, Kiyokawa N, Horibe K, Sato A. Ph-like acute lymphoblastic leukemia with a novel PAX5-KIDINS220 fusion transcript. *Genes Chromosomes & Cancer* Genes Chromosomes Cancer. in press
20. *Osumi T, Kato M, Ouchi-Uchiyama M, Tomizawa T, Kataoka K, Fujii Y, Seki M, Takita J, Ogawa S, Uchiyama T, Ohki K, Kiyokawa N. Blastic transformation of juvenile myelomonocytic leukemia caused by the copy number gain of oncogenic KRAS. *Pediatric Blood & Cancer* *Pediatr Blood Cancer*. in press
21. *Kato M, Ishimaru S, Seki M, Yoshida K, Shiraishi Y, Chiba K, Kakiuchi N, Sato Y, Ueno H, Tanaka H, Inukai T, Tomizawa D, Hasegawa D, Osumi T, Arakawa Y, Aoki T, Okuya M, Kaizu K, Kato K, Taneyama Y, Goto H, Taki T, Takagi M, Sanada M, Koh K, Takita J, Miyano S, Ogawa S, Ohara A, Tsuchida M, Manabe A. Long-term outcome of 6-month maintenance chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia in children. *Leukemia*. in press
22. *Yamada Y, Osumi T, Imadome KI, Takahashi E, Ohye T, Yoshikawa T, Tomizawa D, Kato M, Matsumoto K. Transmission of chromosomally integrated human herpesvirus 6 via cord blood transplantation. *Transplant Infectious Disease* *Transpl Infect Dis*. in press
23. *Takagi M, Ogata S, Ueno H, Yoshida K, Yeh T, Hoshino A, Piao J, Yamashita M, Nanya M, Okano T, Kajiwara M, Kanegane H, Muramatsu H, Okuno Y, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Bando Y, Kato M, Hayashi Y, Miyano S, Imai K, Ogawa S, Kojima S, Morio T. Haploinsufficiency of TNFAIP3 (A20) by germline mutation is involved in autoimmune lymphoproliferative syndrome. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* *J Allergy Clin Immunol*. in press
24. Hirabayashi S, *Ohki K, Nakabayashi K, Ichikawa H, Momozawa Y, Okamura K, Yaguchi A, Terada K, Saito Y, Yoshimi A, Ogata-Kawata H, Sakamoto H, Kato M, Fujimura J, Hino M, Kinoshita A, Kakuda H, Kurosawa H, Kato K, Kajiwara R, Moriwaki K, Morimoto T, Nakamura K, Noguchi Y, Osumi T, Sakashita K, Takita J, Yuza Y, Matsuda K, Yoshida T, Matsumoto K, Hata K, Kubo M, Matsubara Y, Fukushima T, Koh K, Manabe A, Ohara A, Kiyokawa N. ZNF384-related fusion genes consist of a subgroup with a characteristic immunophenotype in childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*. in press

(3) 英文総説・著書
該当無し

(3) 和文原著

1. 大隅 朋生, 森 鉄也, 塩田 曜子, 清谷 知賀子, 寺島 慶太, 加藤 元博, 富澤 大輔, 大木 健太郎, 清河 信敬, 岩淵 英人, 義岡 孝子, 中澤 温子, 松本 公一. 小児成熟 B 細胞腫瘍に対する LMB 型治療の自験例. *臨床血液* 2016 Mar; 57(3): 346-352.

(4) 和文総説・著書

1. 大木健太郎 【小児疾患診療のための病態生理 3】 ホジキンリンパ腫. *小児内科*. 2016 Nov; 48 巻増刊号: 963-969.
2. 大木健太郎. 【小児造血器腫瘍の特色～分子的理解から治療開発まで～】 小児リンパ腫の分子的理解と臨床応用. *血液フロンティア*. 2016 Oct; 26(11):1523-1531.
3. 清河信敬. 5)臨床検体の取り扱い. 4 より良い小児がん臨床研究のために求められる研究のあり方. よくわかる臨床研究～小児がん～. 水谷修紀監修. 2018 医薬ジャーナル社.

2. 学会発表

(1) 国際学会講演・シンポジウム
該当無し

(2) 国内学会講演・シンポジウム

1. 太木健太郎. 小児 B 細胞リンパ芽球性白血病の分子生物学. 小児血液・がんセミナー in 九州・山口, 福岡, 9 月 4 日, 2016. (教育講演)
2. Kato M. Donor cell-derived hematologic malignancy. 第 78 回日本血液学会 (シンポジウム) 2016 年 10 月 14 日、横浜

□

(3) 国際学会一般演題発表

1. Ohki K, Manabe A. ZNF 384 fusion data (JPLSG). IBFM ALL Committee Interim Meeting. January 23-24, 2017. Milano, Italy.
2. Ohki K, Hirabayashi S, Yaguchi A, Terada K, Ohkubo J, Shiba N, Kato M, Fukushima T, Koh K, Hayashi Y, Manabe A, Ohara A, Kiyokawa N. Genetic Abnormalities and Prognosis in Pediatric B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia without conventional genetic abnormalities; Tokyo Children's Cancer Study Group. 58th ASH Annual Meeting and Exposition, December 3-6, 2016 San Diego, USA
3. Deguchi T, Kiyokawa N, Ohki K, Hashii Y, Manabe A, Adachi S, Saito AM, Horibe K, Komada Y. Clusters of Childhood Mixed Phenotype Acute Leukemia Diagnosed By Nation-Wide Immunophenotyping in Japan. 58th ASH Annual Meeting and Exposition. December 3-6, 2016 San Diego, USA.
4. [†]Ueno T, Yamato G, Shiba N, Hara Y, Ohki K, Ichikawa H, Park MJ, Shimada A, Sotomatsu M, Arakawa H, Horibe K, Adachi S, Taga T, Tawa A, Hayashi Y. Retrospective Evaluation of Correlations Between Genetic Backgrounds and Stem Cell Transplantation for De Novo Pediatric Acute Myeloid Leukemia: A Study from the Japan Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group (JPLSG) AML-05 Clinical Trial. 58th ASH Annual Meeting and Exposition, December 3-6, 2016 San Diego, USA.
5. Hara Y, Shiba N, Yamato G, Okubo J, Ohki K, Park MJ, Sotomatsu M, Tomizawa D, Taki T, Kinoshita A, Kiyokawa N, Taga T, Arakawa H, Tawa A, Horibe K, Adachi S, Hayashi Y. Identification of Two Distinct Poor Prognostic Subgroups Related to High Expression of BMP2 or PRDM16 in Pediatric AML. 58th ASH Annual Meeting and Exposition, December 3-6, 2016 San Diego, USA.
6. [†]Yamato G, Yamaguchi H, Handa H, Shiba N, Wakita S, Inokuchi K, Hara Y, Ohki K, Okubo J, Sotomatsu M, Arakawa H, Hayashi Y. The Clinical Features and Prognostic Impact of PRDM16 gene Expression in Adult Acute Myeloid Leukemia. 58th ASH Annual Meeting and Exposition, December 3-6, 2016 San Diego, USA.
7. [†]Kimura S, Seki M, Yoshida K, Ueno H, Shiraishi Y, Chiba K, Tanaka H, Suzuki H, Kataoka K, Ohki K, Kato M, Ooh K, Hanada R, Kiyokawa N, Kobayashi M, Manabe A, Ohara A, Hayashi Y, Miyano S, Ogawa S, Takita J. TAL1 Super Enhancer Aberration and Stil-TAL1 Fusion in Pediatric T Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. 58th ASH Annual Meeting and Exposition, December 3-6, 2016 San Diego, USA.
8. [†]Shiba N, Yashida K, Shiraishi Y, Hara Y, Yamato G, Kaburagi T, Sanada M, Ohki K, Park MJ, Tomizawa D, Chiba K, Tanaka H, Sotomatsu M, Arakawa H, Horibe K, Taga T, Adachi S, Tawa A, Miyano S, Ogawa S, Hayashi Y. Transcriptome Analysis Revealed the Entire Genetic Understanding of Pediatric Acute Myeloid Leukemia with a Normal Karyotype. 58th ASH Annual Meeting and Exposition, December 3-6, 2016 San Diego, USA.

(4) 国内学会一般演題
**20 件

【研究費】

公的研究費 (研究代表者)

1. 成育医療研究開発費、主任研究者 清河信敬 (総額 38,460 千円、このうち 28,360 千円を主任研究者一括経理) 26-20「小児がんの登録・中央診断の推進を基盤とする病態解明と先駆的診断

法開発」

2. 日本学術振興会 科学研究費補助金(基盤 C)、研究代表者 大木健太郎(総額 1,430 千円「含、間接経費」)「小児急性骨髄性白血病の次世代シーケンサーと MLPA 法を用いた予後因子の解析」
3. 成育医療研究開発費、主任研究者 上野瞳(総額 100 千円を主任研究者一括経理) 28-13「小児腎腫瘍の鑑別診断法の確立および術前診断法の検討」
4. 日本学術振興会 科学研究費助成金(若手研究(B))、研究分担者 上野瞳(1700 千円および間接経費 510 千円)「新規 BCOR 変異による腎明細胞肉腫腫瘍発生機序の解析」
5. 日本学術振興会 科学研究費補助金分(若手 A) 研究代表者 加藤元博(直接経費 3,900 千円、間接経費 1,170 千円)「小児難治性白血病を対象とした DNA・RNA の包括的構造解析」
6. 日本学術振興会 科学研究費基金分(若手 A) 研究代表者 加藤元博(直接経費 900 千円、間接経費 270 千円)「小児難治性白血病を対象とした DNA・RNA の包括的構造解析」
7. 日本学術振興会 科学研究費助成金(挑戦的萌芽) 研究代表者 加藤元博(直接経費 1,400 千円、間接経費 420 千円)「二次がんを発症した小児における生殖細胞系列のがん感受性遺伝子変異の同定」
8. 成育医療研究開発費 主任研究者 加藤元博(総額 12,000 千円)「小児に対する最適な造血幹細胞移植法の開発研究」

公的研究費(研究分担者)

1. 日本医療開発機構(AMED)(革新的がん医療実用化研究事業)、研究分担者 清河信敬(再委託額 3,940 千円)「小児白血病におけるバイオマーカーによる早期診断技術の確立と実用化に関する研究」
2. 日本医療開発機構(AMED)(革新的がん医療実用化研究事業)、研究分担者 清河信敬(再委託額 5,800 千円)「小児リンパ腫の標準的治療法確立のための研究」
3. 日本医療開発機構(難治性疾患実用化研究事業)、研究分担者 清河信敬(再委託額 1,000 千円)「小児と AYA 世代の増殖性血液疾患の診断精度向上と診療ガイドラインの改訂のための研究」
4. 日本医療開発機構(AMED)(オーダーメイド医療の実現プログラム)、研究分担者 清河信敬(再委託額 19,500 千円)「「バイオバンクの構築と臨床情報データベース化」(がん多施設共同臨床試験グループにおける包括的な試料収集)」
5. 日本医療開発機構(AMED)(オーダーメイド医療の実現プログラム)、研究分担者 清河信敬(再委託額 4,999 千円)「成育難病のオーダーメイド医療実現を目指したゲノム解析研究」
6. 日本学術振興会 科学研究費助成金(基盤 C)、研究分担者 清河信敬(再委託額 300 千円および間接経費 90 千円)「エピゲノム修飾因子の機能解析による小児固形腫瘍の発症機構解明」
7. 日本学術振興会 科学研究費助成金(基盤 C)、研究分担者 大木健太郎(再委託額 100 千円および間接経費 30 千円)「ダウン症候群の一過性骨髄異常増殖症と巨核芽球性白血病の次世代シーケンサー解析」
8. 日本学術振興会 科学研究費補助金(基盤 C) 研究分担者 加藤元博(直接経費 100 千円、間接経費 30 千円)「気管支喘息に対する分子病態に基づいた新規ペプチド両方の開発」
9. 日本医療開発機構(AMED)(革新的がん医療実用化研究事業)、研究分担者 加藤元博(2490 千円、含む間接経費)「小児白血病におけるバイオマーカーによる早期診断技術の確立と実用化に関する研究」
10. 日本医療開発機構(AMED)(オーダーメイド医療の実現プログラム)、研究分担者 加藤元博、(4,400 千円、含む間接経費)「小児がんの発症と臨床経過に関する薬理遺伝的解析研究」
11. 日本医療開発機構(AMED)(臨床研究・治験推進研究事業)、研究分担者 加藤元博(2,580 千円、含む間接経費)「アジア国際共同臨床試験を通じた DS-ALL における標準的治療の開発」
12. 日本医療開発機構(AMED)(次世代がん医療創生研究事業) 研究分担者 加藤元博(599 千円、含む間接経費)「分子プロファイリングを基盤とした小児期から AYA 世代に発症する難治がんの新規治療法の開発」

民間財団

1. 加藤記念バイオサイエンス振興財団 (第 27 回加藤記念研究助成)、研究代表者 上野瞳 (総額 2 年で 3,000 千円) 「ポリコーム複合体構成因子異常による小児腫瘍発生分子機構の解明」
2. 武田科学振興財団 (医学系研究奨励継続助成(がん領域))、研究代表者 加藤元博 (3,000 千円) 「思春期発症急性白血病に対する分子病態の基盤解析と新規標的分子の探索」
3. 臨床薬理研究振興財団(研究奨励金)、研究代表者 加藤元博 (2,000 千円) 「小児急性リンパ性白血病に対する維持療法の最適化に向けた遺伝的多型解析」

【その他】

[講演等]

該当無し

[教育活動]

該当無し

□

[社会貢献]

清河信敬.

東京小児がん治療研究グループ (TCCSG) : 運営委員、診断研究委員長、マーカー中央診断責任者、日本小児白血病リンパ腫研究グループ (JPLSG) : 運営委員、検体保存センター長、免疫診断委員、分子診断委員

小児固形がん臨床試験共同機構 : 運営委員、検体保存センター長

日本小児がん研究グループ (JCCG) : 運営委員、検体保存センター長

日本サイトメトリー学会 : 評議委員

大木健太郎

東京小児がん治療研究グループ (TCCSG) : 診断研究委員

日本小児白血病リンパ腫研究グループ (JPLSG) : リンパ腫委員

日本小児がん研究グループ (JCCG) : 分子診断委員、リンパ腫委員

加藤元博

東京小児がん研究グループ (TCCSG) : ALL 委員会委員、SCT 委員会委員

日本小児白血病リンパ腫研究グループ (JPLSG) : ALL 委員会委員

日本血液学会 : 評議員、学術・統計調査委員会委員

日本造血細胞移植学会 : 評議員、在り方委員会委員、倫理審査委員会委員

International Journal of Hematology 編集委員

Pediatrics International 編集委員

日本小児血液・がん学会雑誌 編集委員

小林健一郎 (～H28 年 3 月)

Editorial member Journal of Pediatric Infectious Diseases

iPS 細胞を用いた癌研究を落ち着いて考える会 世話人

文部科学省 [疾患特異的 iPS 細胞を用いた難病研究] プログラムオフィサー

[受賞] 上野瞳 平成 28 年 11 月 第 6 回日本小児血液・がん学会学術賞 受賞 Consistent in-frame internal tandem duplications of BCOR characterize clear cell sarcoma of the kidney.平成 26 年 11 月 第 4 回日本小児血液・がん学会学術賞 受賞 (小児がんの発生機序としてのエピジェネティック腫瘍の概念を提唱)。

加藤元博 平成 26 年 3 月 第 38 回日本造血細胞移植学会 奨励賞 (小児急性リンパ性白血

病に対する前処置の最適化につながるエビデンスを構築)。

[研究所運営への貢献]

清河信敬.

施設整備・共同研究区域管理委員会委員、遺伝子組み換え実験安全委員会委員、実験動物委員会委員、倫理予備審査委員会基礎部会委員、治験審査委員会委員

大木健太郎

年報係、評価委員会係

加藤元博

小林健一郎

パンフレット委員会

[倫理委員会承認研究課題]

- (1) 793 匿名化試料を用いた小児腫瘍細胞の分子特性解析研究
- (2) 851 日本小児白血病リンパ腫研究グループ(JPLSG)における小児血液腫瘍性疾患を対象とした前方視的研究
- (3) 852 「小児固形腫瘍観察研究」における中央診断、臨床的データ集積と検体保存
- (4) 1025 二次がん発症に関与する生殖細胞系列のがん関連遺伝子変異の探索
- (5) 1035 小児血液・腫瘍疾患の発症と治療経過に関する体細胞系列および生殖細胞系列の遺伝子変異の検出(1) 1106 成育内で解析した症例を対象とする小児リンパ腫における原因遺伝子の探索研究
- (2) 1100 外部施設試料を対象として小児リンパ腫における原因遺伝子の探索研究