

平成 22 年 5 月 26 日現在

研究種目：特定領域研究

研究期間：2005～2009

課題番号：17015050

研究課題名（和文）悪性リンパ腫の分子病態解明

研究課題名（英文）Molecular mechanisms of lymphomagenesis

研究代表者

瀬戸 加大（SETO MASAO）

愛知県がんセンター（研究所）・副所長 兼 遺伝子医療研究部・部長

研究者番号：80154665

研究成果の概要（和文）：

悪性リンパ腫のうち、MALT リンパ腫、マンツル細胞リンパ腫、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫、T/NK 細胞性リンパ腫の病因と病態に関して、アレイ CGH により、ゲノム異常を解析し、各疾患単位にとく著的なゲノム異常が存在することを明らかにした。ATLL のリンパ腫型と PTCL-U の一部であるゲノム異常陽性群が臨床病態上、区別できないことを見出したことは、今後の疾患単位を考える上できわめて重要な発見である。

研究成果の概要（英文）：

Malignant lymphomas including MALT, lymphoma, mantle cell lymphoma diffuse large Bcell lymphoma and T/NK lymphoma were analyzed by means of array CGH. It was found that each disease entity has characteristic genomic alteration patterns. Some of such regions were further investigated and some of these target genes were identified. The most striking finding was that ATLL lymphoma type was not distinguishable from PTCL-U with genomic alterations, indicating that these two disease may be regarded as the same disease entity.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2005 年度	16,800,000	0	16,800,000
2006 年度	17,000,000	0	17,000,000
2007 年度	17,000,000	0	17,000,000
2008 年度	17,000,000	0	17,000,000
2009 年度	16,900,000	0	16,900,000
総計	84,700,000	0	84,700,000

研究分野：血液腫瘍学

科研費の分科・細目：がん特定領域研究・がん診断と疫学

キーワード：(1)マンツル細胞リンパ腫 (2)びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (3)MALT リンパ腫 (4)NK/T 白血病・リンパ腫 (5)MALT1 (6)API2-MALT1 (7)BIM (8)TNFAIP3 (9)アレイ CGH (10)ゲノム異常

### 1. 研究開始当初の背景

1) MALT リンパ腫の病因と病態に関する研究：我々は、平成 17 年度までに粘膜関連リンパ組織 (MALT) リンパ腫に特徴的な染色体転座 t(11;18(q21;q21)) の本態である。API2-MALT1

キメラ遺伝子がアポトーシス抵抗性を有することを世界に先駆けて報告した (Hosokawa et al., Cancer Res., 2004)。また、MALT1 および API2-MALT1 蛋白は細胞質と核の間を移動することを明らかにした。 (Nakagawa et

al., Blood, 2006)。API2-MALT1 蛋白が抗アポトーシス機能を有することを明らかにしたのは、世界で最初である。ゲノム異常や分子病体については、発生臓器が多岐にわたるため、統一的な理解が困難であり、分子病態も明確ではなかった。

**2) マントル細胞リンパ腫の病因と病態に関する研究：** マントル細胞リンパ腫に關与するゲノム異常は t(11;14)(q13;q32)であり、その本体は免疫グロブリン重鎖 (*IgH*) 遺伝子と *BCL1/CCND1* 遺伝子の転座であることを証明していたが、それ以外のゲノム異常については明らかではなかった。

**3) びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (DLBCL) の病因と病態に関する研究：**

我々は、17 年度までに、CD5 陽性 (+)DLBCL が予後の悪い疾患単位を形成することを報告し、さらに全ゲノムを均等に検討できるアレイ CGH を用いて、70 症例の DLBCL を検討し、病態、病型に相関する特徴的な染色体異常領域を報告した (Tagawa et al., Cancer Res., 2005)。また、発現解析による分類が特徴的なゲノム異常を有することを明らかにした (Tagawa et al., Blood, 2005)。

**4) T/NK 細胞性リンパ腫の病因と病態に関する研究：**

T/NK 細胞性リンパ腫に關してはゲノム異常についてあまり解明されていなかった。EB ウイルスの関与が強く示唆されていた以外にはあまりその本体は解明されていなかった。我々は本研究において世界に先駆けて、網羅的にゲノム異常を解析し、その特徴的なゲノム異常を明らかにすることができた。各ゲノム異常領域の責任遺伝子についてはまったく解明されていなかった。

また、成人 T 細胞性白血病リンパ腫 (ATLL) についても HTLV1 のインテグレーションが決定的に重要であることは明らかになっていたが、それ以外のゲノム異常については断片的にしか明らかにされておらず、ゲノムワイドな検索はまったくなされていなかった。また、末梢性 T 細胞リンパ腫分類不能型 (PTCL-U) に關しては、病態そのものについても明確な概念が確立しているとは言いがたい状況であった。

## 2. 研究の目的

悪性リンパ腫には特徴的な染色体転座が認められるが、転座以外の病型特異的なゲノム異常についてはあまり明確になっていない。そこで、悪性リンパ腫の分子病態を分子生物学的、細胞遺伝学的に解明し、臨床応用を図ることを目的とし、以下の項目について研究を進める。

**1) MALT リンパ腫の病因と病態に関する研究：** 粘膜関連リンパ組織 (MALT) リンパ腫は全悪性リンパ腫の約 10% を占め、節外性リンパ腫のな

かでもっとも頻度が高い。我々は、MALT リンパ腫に特徴的な染色体転座 t(11;18)(q21;q21) が、API2-MALT1 キメラ遺伝子を形成することを明らかにした。本キメラ遺伝子による腫瘍化機構を明らかにすると共に、本転座の認められない MALT リンパ腫における遺伝子異常を解析する。また、キメラ遺伝子を形成するそれぞれの遺伝子、MALT1、API2 ならびに BCL10 についても腫瘍化に關与する機能の解析をおこなう。眼付属器 MALT リンパ腫についてもゲノム異常を解析し、特徴的なゲノム異常領域から責任遺伝子を単離し、腫瘍化機構を解明する。

**2) マントル細胞リンパ腫の病因と病態に関する研究：**

マントル細胞リンパ腫 (MCL) は t(11;14) 転座による *BCL1/cyclin D1* 遺伝子制御異常に基づいて形成されるリンパ腫であるが、他の遺伝子異常の役割については不明のままである。そこで、マントル細胞リンパ腫のゲノム異常様式について検討し、特徴的なゲノム異常領域である 2q13 欠失領域の責任遺伝子が BIM であることを証明したので、BIM 遺伝子のマントル細胞リンパ腫発症における役割を調べる。また、マントル細胞リンパ腫は比較的よく定義された疾患単位であるので、ゲノム異常情報を用いたバイオインフォマティクスによる診断アルゴリズムを開発し、臨床応用への可能性を検討する。

**3) びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫の病因と病態に関する研究：**

びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (DLBCL) は全悪性リンパ腫の 30 ~ 40% を占めるが、その中には複数の疾患単位が含まれることが指摘されている。そこで、アレイ CGH を用いて、特徴的なゲノムの異常を調べ、病態、病型を決定する特徴的な染色体領域を検索する。また、その領域から責任遺伝子を明らかにし、多数症例を用いて確認する。DLBCL は遺伝子発現解析により、少なくとも 2 つの病型があることが知られている。すなわち、胚中心細胞型 (GCB type) と活性化 B 細胞型 (ABC type) に分けられ、臨床的にも意義のある疾患サブタイプであることが明らかとなっている。しかし、ゲノム異常の観点からは明確にされていない。また、悪性リンパ腫の中でもっとも多い病型であるため、臨床的に種々のマーカーを確立するのは重要である。バイオインフォマティクス手法も十分活用しながら検討する。

**4) T/NK 細胞性リンパ腫の病因と病態に関する研究：**

EB ウイルスが関与するとされる鼻型 NK 細

胞リンパ腫はゲノム異常についての検討は詳細にはなされていない。検体確保の困難さと、背景にある炎症性細胞が検討を困難にしている大きな要因である。そのため、腫瘍をマイクロダイセクションしたり、腫瘍成分の多い検体を対象にしたりすることで、ゲノム異常を解析し、病因・病態を解明することを目的とする。

T細胞性リンパ腫である ATLL や PTCL-U についてもゲノム異常を調べ、T細胞リンパ腫に関する病因・病態を解明する。

### 3. 研究の方法

#### 1) MALT リンパ腫の病因と病態に関する研究:

MALT リンパ腫約 90 症例について、API2-MALT1 異常のない症例を対象に、MALT1 遺伝子をはさむ 2 種類の BAC クローンを用いて、Tissue FISH を行う。MALT1 遺伝子に異常があれば、split シグナルとして検出できる。また、遺伝子異常はコピー数の変化としても検出される可能性があるため、MALT1 遺伝子から離れたところに位置する BAC クローンをコントロールにして、コピー数の変化を確認する。これらの結果を総合し、どの程度、MALT リンパ腫の発症に、MALT1 遺伝子が関与するかを明らかにする。また、各検体について Ig 遺伝子 VH 領域をマーカーに腫瘍成分の割合を検討し、腫瘍成分の少ないものについては、Tissue FISH の結果と相関を調べ、Tissue FISH の感度についても検討する。これらに基づき、臨床応用可能な頻度の高い検査法を確立する。

MALT リンパ腫に関与する BCL10 遺伝子は、MALT1 遺伝子と相互作用することが知られているが、MALT リンパ腫発症にどのように関わるのかを種々の欠失ミュータントを作成して、その機能について調べる。また、眼付属器 MALT リンパ腫についてもゲノム異常を調べ、特徴的なゲノム異常領域から責任遺伝子を単離し、MALT リンパ腫に共通する腫瘍化機構を解析する。眼付属器 MALT リンパ腫に特徴的な 6q23.3 欠失領域責任遺伝子 TNFAIP3 のリンパ腫発症における役割を、レトロウイルス遺伝子導入法や SiRNA 法により解析する。

#### 2) マントル細胞リンパ腫の病因と病態に関する研究:

我々は 2q13 欠失領域の責任遺伝子が BIM(BCL2L11)であることを証明したので、BIM 遺伝子を用いて発現ベクターを作成し、マントル細胞リンパ腫細胞株に導入し、アポトーシス、細胞増殖などに関する効果を調べる。まず、遺伝子を直接発現させる方法を試みるが、

BIM 遺伝子は pro-apoptotic な機能を持つので、発現誘導可能なベクターも用いる。

遺伝子の増殖抑制機能により、細胞株が樹立できないときには、遺伝子導入された細胞とされなかった細胞をセルソーターで分離し、それぞれが細胞生物学的にどのように異なるかについて詳細に調べる。また、ゲノム異常様式については、疾患単位としてのゲノム異常様式を明らかにする。また、他の病型と比較して、バイオインフォーマティクスによる診断が可能か、また、その精度についても検討する

#### 3) びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫(DLBCL)の病因と病態に関する研究:

これまで解析してきた 100 症例近くのゲノムプロファイルと比較し、ゲノム異常変化の頻度の高い領域から、責任遺伝子を単離する。また、これまでに見出してきた標的遺伝子については、腫瘍化における意義を検討する。DLBCL 以外の B 細胞性リンパ腫症例についても、アレイ CGH を行ない、Bio-Informatics の手法を用いて、鑑別診断に有用なゲノム異常領域を見出す。また、遺伝子発現解析による分類との相関を検討し、ゲノム異常領域を用いた診断法の有用性について検討し、アレイ CGH 法による診断法を確立する。ゲノム異常領域責任遺伝子の腫瘍化における役割の検討するために、明らかになった責任遺伝子について、培養細胞株やレトロウイルスベクターを用いた骨髄移植法で腫瘍化機能を調べる。

#### 4) T/NK 細胞性リンパ腫の病因と病態に関する研究:

鼻型 NK リンパ腫の細胞株ならびに腫瘍細胞成分の多い(50%以上)の検体を用いて、アレイ CGH 法により、ゲノム異常様式を検討する。特徴的なゲノム異常領域については、責任遺伝子を探索し、NK リンパ腫の病因・病態を解明する。末梢性 T 細胞性リンパ腫である ATLL や PTCL-U についてゲノム異常を調べ、T 細胞リンパ腫に関与するゲノム異常を明らかにする。特に、PTCL-U は複数の疾患単位からなると考えられており、特徴的な疾患群がアレイ CGH によって見出されるかどうかを調べる。

### 4. 研究成果

#### 1) MALT リンパ腫の病因と病態に関する研究:

MALT リンパ腫に関与する BCL10 遺伝子は、MALT1 遺伝子と相互作用することが知られているが、蛋白レベルでの解析を行うために種々の欠失ミュータントを作成して、MALT リンパ腫発症にどのように関わるのかを検討した。正常 MALT1 および API2-MALT1 キメ

ラ蛋白は共に細胞質に存在するが、レプトマイシン B を添加することにより、核内にとどまることが明らかとなり、両蛋白は核内と細胞質を行き来していることが判明した。すなわち、両蛋白は核内においても何らかの働きを有していることが明らかとなった。BCL10 蛋白も MALT リンパ腫に関与することが知られているが、正常状態では MALT1 蛋白によって、核内から運び出されていることも明らかにした。しかし、API2-MALT1 キメラ蛋白にはその機能がなく、BCL10 は核内に蓄積することが明らかとなった。この差異が主要の病態に重要な役割を果たしていることが示唆された。

## 2) マントル細胞リンパ腫の病因と病態に関する研究：

これまでに 2q13 欠失領域の責任遺伝子が BIM であることを証明したので、BIM 遺伝子の関連する機能であるアポトーシス関連遺伝子群について発現解析データを解析し、NOXA と BCL2 が強く発現している群が特に予後不良であることを見だし、我々が解析途中であるマントル細胞リンパ腫検体 15 症例及び細胞株について検討したところ、実際の患者検体では症例数が少なかったものの、細胞株の半数（8 細胞株中 4 細胞株）に同じ表現系を持つものを見出した。細胞株は悪性度が高い症例から樹立されることが多いので、予後不良群のマーカーとして有用である可能性が示唆された。今後、症例数を 30 症例程度増やして確認することが必要である。マントル細胞リンパ腫についても、特徴的なゲノム異常が存在することを明らかにし、2q13 欠失領域の責任遺伝子がアポトーシス促進遺伝子 BIM であることを見出した。BIM 遺伝子は BCL2 の制御遺伝子であり、その欠失は BCL2 の機能亢進を引き起こされ、腫瘍化に結びつくと考えられた。これらのアポトーシス関連遺伝子の発現解析とクラスター解析によりマントル細胞リンパ腫を解析すると、予後不良群が抽出される可能性が示唆されているので、今後の重要な研究課題である。

## 3) びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (DLBCL) の病因と病態に関する研究：

DLBCL 約 100 症例を用いて Array CGH を試行したが、30% 以上の症例で認められる遺伝子異常を示す領域は約 40 領域あり、連続する BAC clone を用いた contig array CGH 法を施行し、責任領域をより詳細に検討し、責任遺伝子を探索した。その結果、6p21 増幅領域からは CCND3 と BYSL が標的遺伝子であることを明らかにした。また、2p15 増幅領域の標的

遺伝子は c-REL と BCL11A が標的であることを明らかにし、報告した。また、マントル細胞リンパ腫と DLBCL の ABC 型と GCB 型はゲノム異常様式が異なることを報告していたが、Bio-Informatics の手法を用いて、鑑別診断に有用なアルゴリズムを作成し、判別診断を試みたところ、マントル細胞リンパ腫と DLBCL の判別は 94% の精度、ABC 型と GCB 型の判別は 84% ときわめて精度の高い結果が得られた。さらに、これまで明らかにしてきた CD5+DLBCL について遺伝子発現解析をし、CD5+DLBCL に特徴的な発現様式 (CD5 signature) を見出した。CD5 signature は予後の悪い DLBCL 群を抽出することが出来るが、他のデータベースを用いても確認できた。

## 4) T/NK 細胞性リンパ腫の病因と病態に関する研究：

T/NK 細胞性リンパ腫(鼻型)についてもアレイ CGH 法でゲノム異常を調べ、aggressive NK/T 白血病と節外性 T/NK リンパ腫とは異なるゲノム異常様式を示すことを見出し、報告した。また、ATLL のリンパ節腫脹の目立たない急性型とリンパ腫型のゲノム異常様式はまったく異なり、両者は異なる疾患単位であることを示唆した。PTCL-U のゲノム異常を調べたところ、ゲノム異常陽性群と陰性群が存在し、ゲノム異常陽性 PTCL-U は ATLL リンパ腫型ときわめて類似していた。さらに、CCR4 陽性であること、核が異型性に富み (Pleomorphic)、予後不良である点も両者とも良く似ており、HTLV-1 ウイルス以外の情報では区別が付かないことを明らかにした。

## 5 . 主な発表論文等 (計 26 件)

1. Kato, H., Yamamoto, K., Seto, M. (他6名, 7番目): Clinical impact and predisposing factors of delayed-onset neutropenia after autologous ... Ann Oncol., in press
2. Miyata, T., Yonekura, K. Seto, M. (他3名, Last Author): Cutaneous type adult T-cell leukemia/lymphoma is a characteristic subtype and includes erythema/papule and nodule/tumor subgroups. Int J Cancer, 126: 1521-1528, 2010.
3. Kato, H., Taji, H., Seto, M. (他8名, 9番目): Favorable consolidative effect of high-dose melphalan and total-body irradiation followed by autologous peripheral blood stem cell ... Clin Lymphoma Myeloma. 9:443-118, 2009.
4. Honma, K, Tsuzuki, S. Seto, M. (他4名, Last Author) : *TNFAIP3/A20* functions as a novel tumor suppressor gene in several subtypes of non-Hodgkin lymphomas. Blood, 114: 2467-2475, 2009.

5. Takeuchi, I., Tagawa, H., Seto, M. (他4名, Last Author) : The potential of copy number gains and losses, detected by array-based comparative genomic hybridization, for computational differential diagnosis of B-cell lymphomas and genetic regions involved in lymphomagenesis. *Haematologica*, 94:61-69, 2009.
  6. Nakagawa, M., Nakagawa-Oshiro, A., Seto, M. (他6名, Last Author) : Array CGH analysis of PTCL-U reveals a distinct subgroup with genetic alterations similar to lymphoma-type ATLL. *Clin Cancer Res.*, 15:30-38, 2009.
  7. Karube, K., Ying, G., Seto, M. (他11名, 13番目) : BCL6 gene amplification/3q27 gain is associated with unique clinicopathological characteristics among follicular lymphoma without BCL2 gene translocation. *Mod Pathol.*, 21:973-978, 2008.
  8. Nakamura, T., Seto, M., Tajika, M. (他4名, 2番目) : Clinical features and prognosis of gastric MALT lymphoma with special reference to responsiveness to *H. pylori* eradication and API2-MALT1 status. *Am J Gastroenterol*, 103:62-70, 2008.
  9. Honma, K., Tsuzuki, S., Nakagawa, M., Seto, M. (他6名, Last Author) : *TNFAIP3* is the target gene of chromosome band 6q23.3-q24.1 loss in cular Adnexal marginal zone B cell lymphoma. *Genes Chrom. Cancer*, 47:1-7, 2008.
  10. Tagawa, H., Karube, K., Seto, M. (他6名, Last Author) : Trisomy 3 is a specific genomic aberration of t(14;18) negative follicular lymphoma. *Leukemia*, 21: 2549-2551, 2007.
  11. Tagawa, H., Karube, K., Tsuzuki, S., Ohshima, K., Seto, M.: Synergistic action of the microRNA-17 polycistron and Myc in aggressive cancer development. *Cancer Sci.*, 98:1482-1490, 2007.
  12. Kim, W-S., Honma, K., Seto, M. (他 5 名, 7 番目) : Genome-wide array-based comparative genomic hybridization of ocular marginal zone B cell lymphoma... *Genes Chromosomes and Cancer*, 46:776-783, 2007.
  13. Fukuhara, N., Nakamura, T., Seto, M. (他 6 名, Last Author) : Chromosomal imbalances are associated with outcome of *Helicobacter pylori* eradication in t(11;18)(q21;q21) negative gastric malt lymphomas. *Genes Chromosomes and Cancer*, 46: 784-790, 2007.
  14. Tsuzuki, S., Hong, D., Gupta, R., Matsuo, K., Seto, M., Enver, T.: Isoform-Specific Potentiation of Stem and Progenitor Cell Engraftment by AML1/RUNX1. *PLoS Med.*, 4:e172, 2007.
  15. Tsuzuki, S., Karnan, S., Seto, M. (他 9 名, Last Author): Genetic abnormalities involved in t(12;21) TEL-AML1 acute lymphoblastic leukemia: Analysis by means of array-based comparative genomic hybridization. *Cancer Sci.*, 98:698-706 2007.
  16. Karube, K., Guo, Y., Seto, M. (他 14 名, 16 番目) : CD10(-)MUM1(+) follicular lymphoma lacks BCL2 translocation and shows characteristic biological and clinical features. *Blood*, 109: 3076-3079, 2007.
  17. Suguro, M., Tagawa, H., Seto, M. (他 6 名, Last Author): Expression profiling analysis of the CD5(+) diffuse large B-cell lymphoma subgroup: Development of a CD5 signature. *Cancer Sci.*, 97:868-874, 2006.
  18. Fukuhara, N., Tagawa, H., Seto, M. (他 7 名, Last Author): Characterization of target genes at the 2p15-16 amplicon in diffuse large B-cell lymphoma. *Cancer Sci.*, 97:499-504, 2006.
  19. Oshiro, A., Tagawa, H., Seto, M. (他 9 名, Last Author): Identification of subtype-specific genomic alterations in aggressive adult Tcell leukemia... *Blood*, 107:4500-4507, 2006.
  20. Karnan, S., Tsuzuki, S., Seto, M. (他4名, 6番目) : Genomewide array-based comparative genomic hybridization analysis of acute promyelocytic leukemia. *Genes Chrom. Cancer*, 45:420-425, 2006.
  21. Kasugai, Y., Tagawa, H., Seto, M. (他4名, Last Author): Identification of CCND3 and BYSL as Candidate Targets ... *Clin. Cancer Res.*, 11:8265-8272, 2005.
  22. Nakagawa, M., Hosokawa, Y., Seto, M. (他 5 名, Last Author): MALT1 contains nuclear export signals and regulates cytoplasmic localization of BCL10. *Blood*, 106:4210-4216, 2005.
  23. Tagawa, H., Seto, M.: A microRNA cluster as a target of genomic amplification in malignant lymphoma. *Leukemia* , 19: 2013-2016, 2005.
  24. Nakashima, Y., Tagawa, H., Seto, M. (他 8 名, Last Author): Genome-wide array-based comparative genomic hybridization of Natural killer cell lymphoma/leukemia... *Genes Chrom. Cancer*, 44: 247-255, 2005.
  25. Tagawa, H., Suguro, M., Seto, M. (他 7 名, Last Author): Comparison of genome profiles for identification of distinct subgroups of diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*, 106:1770-1777, 2005.
  26. Tagawa, H., Karnan, S., Seto, M. (他 6 名, Last Author): Genome-wide array-based CGH for mantle cell lymphoma: Identification of homozygous deletions of the proapoptotic gene BIM. *Oncogene*, 24: 1348-1358, 2005.
- [学会発表](計19件)
1. Asano, N., Tamaru, J., Seto, M. (他7名, 9番目): Cytotoxic molecule (CM)-positive classical Hodgkin lymphoma ... 第51回米国血液学会総会, 2009, (米国) [ポスター(示説)]

2009.12.5-12.8

2. Nakagawa, M, Umino, A., Seto, M. (他5名, Last Author) : Distinct genome profiles of acute and lymphoma type ATLL ... 14th International Conference on Human Retrovirology, 2009, (ブラジル) [口演] 2009.7.1-7.4

その他、17件

〔産業財産権〕

名称：悪性リンパ腫の診断及び予後診断の方法

発明者：瀬戸 加大(愛知県がんセンター)、田川博之(愛知県がんセンター)、吉田安子(日本ガイシ株)、吉良茂樹(日本ガイシ株)、吉良茂樹(日本ガイシ株)

権利者：愛知県、日本ガイシ株

種類：特許

出願番号：PCT/JP2005/022316

国際特許分類：C12N 15/09

公開番号：WO 06/059769

(<http://www.wipo.int/ipdl/en/>)

出願年月日：17年12月5日

国内外の別：国外

名称：びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫の病型の診断方法及び予後診断の方法

発明者：瀬戸 加大(愛知県がんセンター)、田川博之(愛知県がんセンター)、吉田安子(日本ガイシ株)、吉良茂樹(日本ガイシ株)

権利者：愛知県、日本ガイシ株

種類：特許

出願番号：PCT/JP2006308235

出願年月日：18年4月19日

国内外の別：国内

名称：生物体のタイプを判別するためのマーカーの選択方法及び選択されたマーカーの利用

発明者：瀬戸 加大(愛知県がんセンター)、竹内一郎(三重大学)、吉田安子(日本ガイシ)、吉良茂樹(日本ガイシ)、田川博之(愛知県がんセンター)

権利者：愛知県、三重大学、日本ガイシ株

種類：特許

出願番号：特願 2006-229798

出願年月日：18年8月25日

国内外の別：国内

名称：リンパ腫の病型および予後診断方法

発明者：瀬戸 加大(愛知県がんセンター)、田川博之(愛知県がんセンター)、吉田安子(日本ガイシ)、吉良茂樹(日本ガイシ)

権利者：愛知県、日本ガイシ株

種類：特許

出願番号：12/068.434

公開番号：US-2008-026845-A1

整理番号：03P00417US04

出願年月日：20年10月30日

国内外の別：国外

〔その他〕

ホームページ等

[http://www.pref.aichi.jp/cancer-center/200/255/mokuji/04-idenshi\\_iryuu/p1/04-p1.html](http://www.pref.aichi.jp/cancer-center/200/255/mokuji/04-idenshi_iryuu/p1/04-p1.html)

6. 研究組織

(1)研究代表者

瀬戸加大(医学博士)

愛知県がんセンター(研究所)・副所長 兼

遺伝子医療研究部・部長

研究者番号：80154665

(2)研究分担者

都筑忍(医学博士)

愛知県がんセンター(研究所)・遺伝子医療

研究部・室長

研究者番号：00342965

(3)連携研究者

( )

研究者番号：