

機関番号: 83901

研究種目: 基盤研究(B)

研究期間: 2008 ~ 2010

課題番号: 20390277

研究課題名(和文) リンパ造血器腫瘍に關与するゲノム異常領域責任遺伝子の分化増殖における役割

研究課題名(英文) Biologic significance of candidate genes in genomic alteration regions of lymphoid malignancies

研究代表者

瀬戸 加大 (SETO MASAO)

愛知県がんセンター(研究所)・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): 眼付属器粘膜関連リンパ組織(MALT)リンパ腫の6q23.3欠失領域から責任遺伝子 TNFAIP3/A20 を発見した。マンテル細胞リンパ腫の30%、びまん性大細胞型Bリンパ腫のABCサブタイプの半数にもこの遺伝子欠失が認められた。遺伝子欠失はNF- $\kappa$ Bの活性化をもたらすと推定された。そこで、発現をノックダウンするとNF- $\kappa$ Bが活性化するので機能的にも証明できた。また、ノックダウンによりEBウイルス不死化細胞のコロニー形成能を高めたので、腫瘍化に關与することが明らかとなった。

研究成果の概要(英文): Ocular adnexal marginal zone B cell lymphoma (Ocular MALT lymphoma) has been shown to possess characteristic 6q23.3 loss and the candidate gene was found to be TNFAIP3/A20 by our group. The loss was also found in about 31% of mantle cell lymphoma and 50% of ABC type diffuse large B-cell lymphoma. The knock-down experiment revealed that the loss of the gene leads to activation of NF- $\kappa$ B. When the gene was knock-down in EB virus immortalized B-cell, the colony formation ability was increased, suggesting that the loss contribute B-cell lymphomagenesis.

交付決定額

(金額単位: 円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	7,400,000	2,220,000	9,620,000
2009年度	4,300,000	1,290,000	5,590,000
2010年度	2,700,000	810,000	3,510,000
年度			
年度			
総計	14,400,000	4,320,000	18,720,000

研究分野: 医歯薬学

科研費の分科・細目: 内科系臨床医学・血液内科学

キーワード: アレイCGH 細胞増殖 細胞分化 アポトーシス

## 1. 研究開始当初の背景

リンパ造血器腫瘍には病型に特徴的な染色体転座が認められ、造血器腫瘍発症に主要な役割を担っている。染色体転座による遺伝子の制御異常やキメラ遺伝子は、細胞に増殖シグナル、分化抑制、細胞死(アポトーシス)の抑制の3種類の異なった機能のうちのいずれかを引き起こす。マンテル細胞リンパ腫(MCL)に認められるt(11;14)転座は、

BCL1/cyclin D1 と免疫グロブリン遺伝子との転座で、細胞回転の制御異常すなわち細胞増殖の制御異常が本態である。急性前骨髄球性白血病(APL)のPML-RARA転座は分化抑制を引き起こす。濾胞性リンパ腫の転座関連遺伝子BCL2およびMALTリンパ腫のAPI2-MALT1キメラ遺伝子は抗アポトーシス機能を有する(Seto, Cancer Sci, 2004 (review))。しかし、これらの染色体転座だけ

では腫瘍化しないことも明らかとなっている。我々は、独自にアレイ CGH 法を確立し、これまでに 400 症例に及ぶ各種悪性リンパ腫を解析し、病型特異的な染色体転座以外に腫瘍化に關与する特徴的なゲノム異常があることを報告してきた (Tagawa et al., *Cancer Res.*, 2004; Tagawa et al., *Oncogene*, 2005; Tagawa et al., *Blood*, 2005; Nakashima et al., *Genes Chrom.Cancer*, 2005; Karnan et al., *Genes Chrom. Cancer*, 2006; Oshiro et al., *Blood*, 2006; Tsuzuki et al., *Cancer Sci.*, 2007; Kim et al., *Genes Chrom. Cancer*, 2007; Tagawa et al., *Leukemia*, 2007)。それらのゲノム異常領域の責任遺伝子も解明してきたが (Ota et al., *Cancer Res.*, 2004; Tagawa et al., *Oncogene*, 2004; Kameoka et al., *Oncogene.*, 2004; Tagawa et al., *Oncogene*, 2005; Kasugai et al., *Clin. Cancer Res.*, 2005; Fukuhara et al., *Cancer Sci.*, 2006; Honma et al., *Genes Chrom. Cancer*, 2008)、これらの遺伝子がリンパ造血器細胞の分化増殖にどのような機能をもっているのかについての研究が急務となっていた。また、これまでの研究で明らかにした重要なことは、臨床的に用いられている分類が、必ずしも分子基盤としては確立していないことである。申請者らは成人 T 細胞性白血病リンパ腫の急性型のうち、リンパ節腫脹のないグループはリンパ腫型とゲノム異常様式がまったく異なることを報告した (Oshiro et al., *Blood*, 2006)。すなわち、ゲノム異常や発現解析により、現在用いられている ATL の臨床病型を再構築する必要性が強く示唆されていた。このように、ゲノムコピー数異常が特定の腫瘍病型に關連して認められることが明らかになりつつあり、これらの異常領域から責任遺伝子を単離し、リンパ造血器細胞における分化、増殖、細胞死における役割を明らかにすることが分子病態を明らかにする上で重要な意味を持つようになってきている。

## 2. 研究の目的

リンパ造血器腫瘍のゲノム異常解析は腫瘍化に關わるさまざまな遺伝子とそれらのゲノム異常により引き起こされる機能が腫瘍化ならびに正常リンパ造血器細胞の分化、増殖、細胞死の制御機構に密接に關与してきた。本研究の目的は、リンパ造血器腫瘍に關与するゲノム異常領域責任遺伝子のリンパ造血器細胞の分化増殖およびアポトーシスにおける役割を明らかにすることである。

具体的には、

- (1) 造血器腫瘍に認められるゲノム異常領域を明らかにし、その領域から責任遺伝子を見出すこと、
- (2) その責任遺伝子の細胞の増殖分化および

アポトーシスにおける役割を明らかにすること、

(3) 染色体転座關連遺伝子とゲノム異常領域責任遺伝子との共同作用について探索すること、

(4) 本研究で得られた結果を臨床応用へと展開すること

である。

## 3. 研究の方法

(1) ゲノム異常領域の解明と責任遺伝子の単離

これまでに解析してきた症例で、ゲノム異常の頻度が高く、ゲノム異常領域が狭められているところを選び、その領域内に存在する遺伝子ならびに EST、microRNA などについて、発現とゲノム異常の相関を調べることで、責任遺伝子を同定する。また、最近、商業的に得られるようになった 244,000 ヶ所を調べることのできる oligo アレイ (アジレント社) を用いても、ゲノム異常を解析する。特に、独自に作成したアレイで当該領域に異常の認められない症例を用いて、oligo アレイ CGH 解析をする。ゲノム異常を狭められない 10Mb レベル以下にすることが出来ない領域から責任遺伝子を見出す新たな試みとして、ゲノム異常と発現解析とを比較相関させ、ゲノム異常様式に一致する発現を示す遺伝子を探し出すことで、責任遺伝子を見出す。このような方法では、対象となる遺伝子は 50 個程度にまで絞ることが出来るので、それらを対象に機能的な解析へと進め、真の標的遺伝子を解明する。

(2) 責任遺伝子の細胞の増殖分化およびアポトーシスにおける役割の解明

単離した責任遺伝子について、リンパ造血器細胞における役割を調べるために、まず、セルソーターやマグネットビーズ法で各分化段階の正常細胞を精製し、Real-Time PCR 法にて遺伝子発現を調べ、分化段階や細胞系統によって明らかにした責任遺伝子の発現様式を調べる。また、各種の造血器腫瘍検体をもちいても、遺伝子発現を調べ、当該遺伝子が、どのような腫瘍に発現しているかを調べ、遺伝子発現している細胞の分化段階を調べる。遺伝子導入法を用いても機能の検索を行う。具体的には、ゲノム増幅領域の責任遺伝子に関しては、遺伝子を発現していない細胞株に当該遺伝子をレトロウイルスベクターなどの発現ベクターで、細胞株に導入し、増殖速度、細胞回転様式、アポトーシス抵抗性を調べる。ゲノム欠失領域の責任遺伝子である BIM やその他の欠失領域責任遺伝子については、まず、当該遺伝子を欠失する細胞株を見出し、レトロウイルスベクターなどで遺伝子導入し、細胞増殖における役割を調べる。正常リンパ造血器細胞に対する機能を調べ

るために、feeder とサイトカインを用いた長期正常リンパ造血器細胞培養系を確立し、ゲノム異常遺伝子の分化増殖における役割を調べる。

(3) 眼付属器 MALTリンパ腫の6q23.3欠失領域より見いだした TNFAIP3/A20 遺伝子の解析  
これまでに解析してきた症例のうち、眼付属器 MALTリンパ腫に高頻度に認められる6q23.3欠失領域の責任遺伝子が TNFAIP3 であることを明らかにした。その後の解析で、この異常は MALTリンパ腫のみならず、他の病型の悪性リンパ腫にも高頻度に認められることを明らかにしつつある。TNFAIP3 遺伝子の B細胞の分化と増殖における役割を明らかにするため、TNFAIP3 のノックアウトを shRNA を用いて試みる。発現が抑制されることを確認し、下流の NF- $\kappa$ B の活性化が起こるかどうかを確認する。そのように確認した shRNA 発現ベクターを用い、B細胞の腫瘍化や増殖能に関する役割を検討する。また、同様な方法を用いて、他のゲノム異常領域から明らかにした責任遺伝子の生物学的機能を解明することを試みる。

#### 4. 研究成果

(1) ゲノム異常領域の解明と責任遺伝子の単離

a) 眼付属器 MALT リンパ腫に高頻度に認められる欠失領域として 6q23.3 領域を明らかにしていたが、この領域の責任遺伝子が TNFAIP3(A20)であることを明らかにした。TNFAIP3 は NF- $\kappa$ B を抑制する機能を持っているので、TNFAIP3 の欠失は結果として、NF- $\kappa$ B の活性化を引き起こすことが推測される。MALT リンパ腫に關与する染色体転座として、t(11;18)(q21;q21)[=API2-MALT1]、t(1;14)(p22;q32)[=BCL10-IgH]、t(14;18)(q32;q21)[=IgH-MALT1]が知られているが、これらは、免疫グロブリン受容体あるいは T細胞受容体からのシグナルを伝えるシグナル伝達系に關与し、いずれも、NF- $\kappa$ B の活性化を引き起こすことが知られている。今回のがん抑制遺伝子としての TNFAIP3 の発見は MALT リンパ腫発症に NF- $\kappa$ B の活性化がきわめて重要な役割を果たしていることを明らかにし、大変重要な知見である。また、6q 領域の欠失はリンパ系腫瘍に高頻度に認められる欠失として知られていたが、この発見は世界に先駆けてその領域の原因遺伝子を解明した点でも意義が高い。

b) 皮膚型 ATL のゲノム異常について、アレイ CGH で解析したところ、紅斑丘疹型と結

節腫瘍型でゲノム異常様式が異なることが明らかとなった。皮膚型 ATL は比較的予後良好とされているが、結節腫瘍型は ATL リンパ腫型とゲノム異常様式が似ており、予後が不要の傾向にあることが明らかとなった。

(2) 責任遺伝子の細胞の増殖分化およびアポトーシスにおける役割の解明

我々がこれまでに見いだした MCL リンパ腫に認められる 2q13 欠失領域の責任遺伝子 BIM については、欠失細胞に導入すると強い細胞死が誘導され、欠失がアポトーシスを抑制することが明らかとなった。その影響を調べるために発現誘導ベクターを用いて細胞株の樹立を試みたが、成功しなかった。おそらく、わずかな発現であっても強い細胞死を誘導するためであると考えられた。

(3) 眼付属器 MALTリンパ腫の6q23.3欠失領域より見いだした TNFAIP3/A20 遺伝子の解析  
眼付属器 MALTリンパ腫に高頻度に認められる6q23.3欠失領域の責任遺伝子がその他の病型の悪性リンパ腫にも高頻度に認められることを明らかにした。特に、マンツル細胞リンパ腫(31%)とびまん性大細胞型 B細胞リンパ腫(DLBCL)のうち ABC型(50%)に多いことを明らかにし、報告した。これらのリンパ腫では、NF- $\kappa$ B の活性化が起こっている可能性が高い。NF- $\kappa$ B 活性化との TNFAIP3 欠失の相関について、免疫染色などによる症例での蛋白レベルでの検討が今後の課題である。

TNFAIP3 の腫瘍化における役割を解明する第一歩として、実験的に TNFAIP3 をノックダウンすることで、その腫瘍化における役割を調べた。EB ウイルス不死化 B細胞株(かなり正常に近いと考えられる)を用いて、TNFAIP3 をノックダウンしたところ、NF- $\kappa$ B 活性化がおこり、抗アポトーシス機能も増強することが明らかとなった。また、TNFAIP3 欠失リンパ腫細胞株に TNFAIP3 を発現させると NF- $\kappa$ B が抑制され、アポトーシスが誘導された。これらは、TNFAIP3 の欠失が腫瘍化に有利に働くことを示している。起こった。正常リンパ造血器細胞に対する機能を調べるために、CD40 ligand を発現する feeder 細胞やサイトカインを用いた長期正常リンパ造血器細胞培養系を確立をこころみたが、一ヶ月程度で増殖が停止した。この培養系は正常細胞を用いる点で腫瘍化機能を調べるためには最適であり、今後も努力を続ける必要がある。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 21 件)

1. Umino, A., Nakagawa, M., Seto, M. (他 4 名, Last Author): Clonal evolution of adult T-cell leukemia/lymphoma takes place in lymph node. *Blood*, in press. 査読有
2. Kato, H., Kagami, Y., Seto, M. (他 10 名, 11 番目): Nodal Relapse After Helicobacter pylori Eradication in a Patient With Primary Localized Gastric Mucosa-Associated Lymphoid Tissue Lymphoma. *Am J Gastroenterol.* 106: 549-551, 2011. 査読有
3. Sung, CO., Kim, SC., Seto, M. (他 10 名, 12 番目): Genomic profiling combined with gene expression profiling in primary central nervous system lymphoma. *Blood.* 117:1291-1300, 2010. 査読有
4. Iqbal, J., Weisenburger, DD., Seto, M. (他 17 名, 12 番目): International Peripheral T-Cell Lymphoma Project.: Molecular signatures to improve diagnosis in peripheral T-cell lymphoma and prognostication in angioimmunoblastic T-cell lymphoma. *Blood.* 115:1026-1036, 2010. 査読有
5. Ko, YH., Karnan, S., Seto, M. (他 9 名, Last Author): Enteropathy-associated T-cell lymphoma-a clinicopathologic and array comparative genomic hybridization study. *Hum Pathol.*, 41:1231-1237, 2010. 査読有
6. Kato, H., Kagami, Y, Seto, M. (他 4 名, Last Author): IL-4/CD40L Co-Stimulation Induces Long-Term Proliferation for CD10-Positive Germinal Center B Cell-Like Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *The Open Leukemia Journal.* 3:60-68, 2010. 査読有
7. 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.*, 21:1699-1705, 2010. 査読有
8. Tsukamoto, Y., Nakada, C., Seto, M. (他 8 名, 10 番目): MicroRNA-375 is downregulated in gastric carcinomas and regulates cell survival by targeting PDK1 and 14-3-3zeta. *Cancer Res.*, 70: 2339-2349, 2010. 査読有
9. 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. 査読有
10. 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. 査読有
11. 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. 査読有
12. Lee, S-Y., Kumano, K., Seto, M. (他 16 名, 16 番目) : Gain-of-function mutations and copy number increases of Notch2 in diffuse large B-cell lymphoma. *Cancer Science*, 100:920-926, 2009. 査読有
13. 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. 査読有
14. 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. 査読有
15. Nakada, C., Matsuura, K., Seto, M. (他 10 名, 12 番目) : Genome-wide microRNA expression profiling in renal cell carcinoma: significant downregulation of miR-141 and miR-200c. *J Pathol.*, 216:418-427, 2008. 査読有
16. Tsukamoto, Y., Uchida, T., Seto, M. (他 12 名, 15 番目) .: Genome-wide analysis of DNA copy number alterations and gene expression in gastric cancer. *J Pathol.*, 216:471-482, 2008. 査読有
17. 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. 査読有
18. 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. 査読有
  19. 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 ocular adnexal marginal zone B cell lymphoma. Genes Chrom. Cancer, 47:1-7, 2008. 査読有

[学会発表](計32件)

1. Akira Umino, Masao Nakagawa, Atae Utsunomiya, Kunihiro Tsukasaki, Naoyuki Katayama, Masao Seto: Array comparative genomic hybridization revealed polyclonality in acute type adult T-cell leukemia/lymphoma and PTCL NOS 第52回米国血液学会総会, 2010, (米国) [ポスター(示説)] 2010.12.5-12.8
2. 加藤 春美, 鏡味 良豊, 中川 雅夫, シバスングラム カルナン, 谷田部 恭, 中村 栄男, 森島 泰雄, 瀬戸 加大: IL-4/CD40 ligand 共刺激は CD10 陽性 GCB-like びまん性大細胞型 B リンパ腫細胞を長期増殖させる. 第72回日本血液学会学術集会, 2010(横浜) [口演] 2010.9.26
3. 本間 圭一郎, 瀬戸 加大: Significant roles of TNFAIP3/A20 discovered by array CGH in B cell lymphoma. 第72回日本血液学会学術集会, 2010(横浜) [シンポジウム] 2010.9.25
4. 中川 雅夫, 都築 忍, 瀬戸 加大: BCL2, c-MYC, CCND1 は協調的に働き、正常 B 細胞の因子非依存性増殖をもたらす. 第72回日本血液学会学術集会, 2010(横浜) [口演] 2010.9.26
5. 加留部 謙之輔, 中川 雅夫, 都築 忍, 清水 則夫, 中村 栄男, 高田 尚良, 瀬戸 加大: NK/T 細胞性腫瘍のゲノムプロファイル. 第69回日本癌学会学術総会, 2010, (大阪) [ポスター(示説)] 2010.9.22
6. 海野 啓, 中川 雅夫, 宇都宮 與, 塚崎 邦弘, 片山 直之, 瀬戸 加大: アレイ CGH 法を用いて明らかになった急性型成人 T 細胞性白血病リンパ腫と末梢 T 細胞性リンパ腫の類似性. 第69回日本癌学会学術総会, 2010, (大阪) [口演] 2010.9.22
7. 本間 圭一郎, 瀬戸 加大: Significant Roles of A20 in lymphomagenesis. 第69回日本癌学会学術総会, 2010, (大阪) [シンポジウム] 2010.9.22
8. 中川 雅夫, 都築 忍, 瀬戸 加大: BCL2, c-MYC, CCND1 は協調的に働き、正常 B 細胞をトランスフォームさせる. 第69回日本癌学会学術総会, 2010, (大阪) [口演] 2010.9.22
9. Naoko Asano, Jun-Ichi Tamaru, Fumihiro Ishida, Tadashi Yoshino, Ritsuro Suzuki, Yoshitoyo Kagami, Yasuo Morishima, Tomohiro Kinoshita, Masao Seto, Shigeo Nakamura: Cytotoxic molecule (CM)-positive classical Hodgkin lymphoma: a clinicopathologic study in comparison with nodal peripheral T-cell lymphoma of not otherwise specified type possessing CM expression 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
10. 鏡味 良豊, シバスングラム カルナン, 加藤 春美, 大城 一郁, 中川 綾, 森島 泰雄, 瀬戸 加大: IL-4 存在下で樹立しえた A T L 腫瘍細胞株の性状, 第71回日本血液学会学術集会, (京都) [ポスター(示説)] 2009.10.24
11. 海野 啓, 中川 雅夫, 塚崎 邦弘, 宇都宮 與, 瀬戸 加大: アレイ CGH により明らかになった急性型 ATL の多クローン性. 第68回日本癌学会学術総会, (横浜) [口演] 2009.10.3
12. 本間 圭一郎, 瀬戸 加大, 都築 忍: 悪性リンパ腫における TNFAIP3/A20. 第68回日本癌学会学術総会, (横浜) [ポスター(示説)] 2009.10.2
13. 加留部 謙之輔, 中川 雅夫, 都築 忍, 清水 則夫, 中村 栄男, 高田 尚良, 瀬戸 加大: NK/T 細胞性腫瘍の遺伝子発現プロファイル. 第68回日本癌学会学術総会, (横浜) [ポスター(示説)] 2009.10.2
14. 中川 雅夫, 海野 啓, 竹内 一郎, 中川 綾, 宇都宮 與, 塚崎 邦弘, 瀬戸 加大: 急性型成人 T 細胞性白血病/リンパ腫症例はリンパ腫型に特徴的な遺伝子発現プロファイルを用いると複数のグループに分類できる. 第68回日本癌学会学術総会, (横浜) [ポスター(示説)] 2009.10.2
15. 鏡味 良豊, 加藤 春美, シバスングラム カルナン, 中村 栄男, 森島 泰雄, 瀬戸 加大: びまん性大細胞型 B リンパ腫由来、CD40 ligand+IL-4 依存性増殖細胞の樹立. 第49回日本リンパ網内系学会総会, 2009, (兵庫), [ポスター(示説)] 2009.7.9
16. 宮田 友子, 中村 栄男, 瀬戸 加大: アポ

- トースス関連遺伝子の発現パターンによるマンツル細胞リンパ腫の予後不良群の同定. 第 49 回日本リンパ網内系学会総会, 2009, (兵庫), [口演] 2009.7.9
17. Nakagawa, M., Nakagawa-Oshiro, A., Tsuzuki, S., Utsunomiya, A., Seto, M.: A Part of Acute-type ATLL Cases Has Genomic Imbalance in Common With Lymphoma-type ATLL. 第 50 回米国血液学会総会, 2008, (米国) [ポスター(示説)] 2008.12.6-12.9
  18. 瀬戸 加大: 悪性リンパ腫発症の分子機構. 第 67 回日本癌学会学術総会, 2008, (名古屋) [シンポジウム] 2008.10.30
  19. 中川 雅夫, 中川 綾, 宇都宮 與, 瀬戸 加大: 急性型成人 T 細胞性白血病/リンパ腫症例の一部はリンパ腫型と同一のゲノム異常領域を持つ. 第 67 回日本癌学会学術総会, 2008, (名古屋) [ワークショップ] 2008.10.29
  20. 本間 圭一郎, 瀬戸 加大, 都築 忍, 中川 雅夫: リンパ腫発生進展における A20 の機能解析. 第 67 回日本癌学会学術総会, 2008, (名古屋) [ポスター] 2008.10.28
  21. 都築 忍, 瀬戸 加大: TEL-AML1 白血病における TEL 欠失の作用. 第 67 回日本癌学会学術総会, 2008, (名古屋) [ポスター] 2008.10.28
  22. 加留部 謙之輔, 中川 雅夫, 都築 忍, 清水 則夫, 瀬戸 加大: NK/T 細胞性腫瘍の遺伝子発現プロファイル. 第 67 回日本癌学会学術総会, 2008, (名古屋) [ワークショップ] 2008.10.28
  23. Honma, K., Tsuzuki, S., Nakagawa, M., Karnan, S., Kim, WS., Kim, YD., Ko, YH., Seto, M.: Ocular adnexal marginal zone B cell lymphoma has characteristic deletion of *TNFAIP3*, suppressor of *NF- $\kappa$ B*. KeyStone Symposia NF-kappaB (B6), 2008, (カナダ) [ポスター(示説)] 2008.2.13-2.16

〔産業財産権〕

出願状況(計 1 件)

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 (SETO MASAO)

愛知県がんセンター(研究所)・遺伝子医療研究部・部長

研究者番号: 80154665