

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2008～2010

課題番号：20591116

研究課題名(和文)

抗体療法における耐性化機序の解明とその克服の研究

研究課題名(英文)

Analyses of the mechanisms of resistance to monoclonal antibody therapy and exploration of overcoming strategies.

研究代表者

富田 章裕 (TOMITA AKIHIRO)

名古屋大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：80378215

研究成果の概要(和文)：CD20 陽性 B 細胞リンパ腫に対するリツキシマブを含む化学療法後に CD20 発現が陰性化した症例に着目し、その分子メカニズムを解析した。CD20 陰性化に *MS441* 遺伝子発現抑制が関与し、この抑制には Sin3-HDAC1 複合体の関与が示唆された。CD20 陰性化はリツキシマブ耐性の原因となるが、その発現は種々のエピジェネティック薬にて誘導され、リツキシマブに対する感受性が一部回復することが示された。

研究成果の概要(英文)：We focused on the phenomenon CD20-negative phenotypic change after performing chemotherapies with rituximab in CD20-positive B-cell lymphoma cells, and the molecular mechanisms of CD20-negative change were analyzed. It appears that aberrant down-regulation of *MS441* gene expression is closely related to CD20-negative phenotype, and the repression may be introduced by recruitment of Sin3-HDAC1 protein complex to *MS441* promoter region. CD20-negative phenotype is related to resistance to rituximab therapy. Down-regulated CD20 expression can be partially stimulated by epigenetic drugs resulting in partial restoration of rituximab sensitivity.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008 年度	1,500,000	450,000	1,950,000
2009 年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2010 年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

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：CD20、リツキシマブ、抗体療法、分子標的治療、エピジェネティクス、薬剤耐性、分子イメージング

1. 研究開始当初の背景

抗体療法は、腫瘍細胞などに発現する抗原を標的とした新しい分子療法である。既に一部の血液悪性腫瘍や固形癌に対する治療薬として極めて有効であることが証明されており、今後もさらに多くの抗体治療薬が登場することが予想される。リツキシマブは最も早くか

ら臨床において使用されている抗体療法薬の一つで、今日 CD20 陽性 B 細胞性悪性リンパ腫 (BCL) に対する治療の第一選択薬として認識されている。しかし、リツキシマブ治療後の再発・再燃も多数経験され、リツキシマブに対する薬剤耐性が新たに認識されるようになってきた。申請者によるこれまでの検討から、

リツキシマブ使用後に再発・再燃を来した患者のうちで再生検を施行した症例の約25%にCD20陰性転化が認められ、CD20蛋白発現の低下、消失がリツキシマブ耐性化の一機序として深く関わっている可能性が示唆されている。また、CD20蛋白発現の陰性転化にCD20遺伝子発現の異常な抑制が関与していることが示唆され、さらに興味深いことには、一部のエピジェネティック薬剤がCD20遺伝子発現を再度活性化し得ることも、申請者らは確認している。リツキシマブが引き起こす遺伝子発現パターンのエピジェネティックな変化と、腫瘍細胞の抗体療法薬からの耐性獲得機構に大変興味を持たれている。

2. 研究の目的

本研究においては、CD20陰性転化機序を分子生物学的に解析し、発現調節の鍵となる因子を同定、リツキシマブに対する耐性化機序を分子レベルで明らかにする。種々の分子標的薬を用いてCD20発現誘導を行い、リツキシマブに対する耐性化の克服を目指す。さらにB細胞性悪性リンパ腫患者より得られた腫瘍細胞を用いて、CD20蛋白やRNAの発現パターンを確認し、リツキシマブ耐性化との関連を検討する。また、non-RI標識リツキシマブと高感度高空間分解能水平型高磁場MRIを用いたin vivo分子イメージングにより、生きた実験動物におけるCD20発現や、リツキシマブ感受性の経時的変化の可視化も今回の研究の目的の一つとする。

3. 研究の方法

(1) BCL患者検体におけるCD20発現の検討

文書による同意が得られたBCL患者より採取された、診断時、再発・再燃時の腫瘍細胞をもちいて、CD20蛋白とmRNAの発現を定量的に確認する。CD20蛋白の発現は、フローサイト解析(FCM)、免疫組織染色(IHC)、ウェスタンブロット(IB)法にて確認をする。CD20の発現に異常を認める症例については、ゲノムDNAを用いたCD20遺伝子変異についても同時に解析する。

(2) CD20遺伝子発現調節機構分子メカニズムの解析

CD20の転写に関与する可能性が示唆されている転写因子(Pu.1, IRF4, Oct4など)や、転写因子に結合して転写を調節する因子(ヒストン脱アセチル化酵素(HDAC)複合体やDNAメチルトランスフェラーゼ(DNMT)複合体な

ど)のそれぞれの細胞における実際の発現を、RT-PCR法、IB法にて確認する。また、これらの因子が実際にCD20遺伝子プロモーター上で機能しているかどうかについて、クロマチン免疫沈降法(ChIP)にて確認する。また、同部位のヒストン修飾の状態(アセチル化、メチル化など)についても、ChIPにて確認する。

(3) CD20陰性転化細胞におけるCD20発現の誘導

CD20が陰性化した細胞において、CD20蛋白の発現誘導が可能かどうかについて検討する。この検討には、遺伝子発現を調節する可能性があるエピジェネティック薬剤(HDAC阻害剤、DNMT阻害剤)等を用いる。

(4) CD20発現状態とリツキシマブ感受性との関連の検討

クロム放出試験を用いて、*in vitro*リツキシマブ感受性試験を施行する。正常ボランティアから得られた末梢血単核球や血清を使用して、それぞれADCC、CDC活性を測定する。

(5) CD20遺伝子発現誘導に関与する因子の網羅的解析

CD20陰性BCL細胞、および上記薬剤にて発現誘導された細胞より全RNAを抽出し、レイダーメイドマイクロアレイによる遺伝子発現の網羅的解析を行う。それぞれの遺伝子発現量を比較解析し、変化の認められた遺伝子をクラスターライズし、CD20発現変化と関連性を示す因子を抽出する。抽出された因子一つ一つに関しては、同細胞から得られたRNAや蛋白を用いて定量的RT-PCR、IB法を施行し、実際の発現量の変化を再確認する。また、上記転写関連因子群を発現するベクターを作成し、CD20プロモータールシフェラーゼベクターを用いたルシフェラーゼアッセイを施行する。

(6) 非RI標識リツキシマブの作成と高感度MRIによるリツキシマブ結合細胞のin vivoイメージング

酸化鉄ナノ微粒子、常磁性イオン等などの非RI物質により標識されたリツキシマブを連携研究者主導にて作成する。標識リツキシマブをリンパ腫モデルマウスに投与し、独立行政法人放射線医学総合研究所分子イメージングセンターに設置されている高感度高空間分解能水平型高磁場MRIを用いて、投与直後からのリツキシマブの分布を組織レベルの解像度にて、経時的、非侵襲的に確認す

る。CD20 陽性および陰性細胞使用時における分布の差異などより、リツキシマブに対する耐性化メカニズムを可視化する。

(7) 細胞性悪性リンパ腫移植モデルマウスの作成

NOG/SCID 免疫不全マウスの皮下、もしくは静脈内に CD20 陽性もしくは陰性細胞株を直接注射し、CD20 (+) および (-) B 細胞性悪性リンパ腫モデルマウスを作成する。

(8) 陰性転化した CD20 の *in vivo* における発現誘導の検討

上記エピジェネティック薬剤などを投与することで、*in vivo* において CD20 抗原の発現が誘導できるかどうかについて高感度 MRI を用いて経時的に確認、リツキシマブ耐性の克服に向けた併用療法などの可能性を検討する。

4. 研究成果

(1) リツキシマブ使用後の CD20 発現消失・低下によるリツキシマブ耐性化

リツキシマブ使用後に CD20 が陰性化した細胞株 RRBL1、WILL2 および、同症状を示した BCL 患者腫瘍細胞を用い、合計 11 例における CD20 発現および遺伝子解析を行った。RT-PCR 法による *CD20* mRNA 発現解析では、検討可能であった 6 例において発現量が低下しており、1 例では発現が確認できなかった。また CD20 蛋白の発現は、IHC、FCM、IB 法のいずれにおいても低下を示した。細胞株を用いた *MS4A1* (*CD20*) 遺伝子プロモーター部位のメチル化解析では、発現に関与すると考えられる有意なメチル化部位は確認されなかった。*MS4A1* 遺伝子配列解析では、検討された 7 例中 2 例において *CD20* コーディング部位の変異が確認されたが、クローン数が少なく臨床的意義は否定的であった。

また、RRBL1 および CD20 低発現細胞株 Ly3、Ly10 などを用いて、リツキシマブ耐性化機序を解析した。*In vitro* クロム放出試験の結果、リツキシマブによる細胞障害活性 (ADCC および CDC) は CD20 発現量に依存することが示され、CD20 発現の消失がリツキシマブ抵抗性に重要な病態の一つであることが確認された。

(2) CD20 陰性化細胞における CD20 発現の誘導とリツキシマブ耐性化克服の検討

RRBL1、Ly3 や、リツキシマブ使用後に CD20 の発現が消失したプライマリーの腫瘍細胞を HDAC 阻害剤および DNMT 阻害剤で処理することにより、CD20 mRNA と蛋白の発現が部分的に誘導されることが確認された。さらにリ

ツキシマブに対する感受性も一部回復 (耐性の克服) することが確認された。

(3) CD20 発現調節に関わる因子の同定

誘導前後の遺伝子発現パターンについてマイクロアレイをもちいて比較検討したところ、*CD20* (*MS4A1*) 遺伝子発現と同調して特定の遺伝子群の発現が活性化されることが確認された。これらのうち ENO1、PHF7 に注目し、発現ベクターを作成、*CD20* プロモーターレポーターベクターを用いた転写アッセイを施行したが、この系において転写誘導効果は確認されなかった。

RRBL1 を DNMT 阻害剤で処理し、その前後で得られた検体を用いた ChIP アッセイの検討では、*CD20* 遺伝子発現に関わるとされる Pu. 1、IRF4 は、常に *CD20* プロモーターに結合していることが示唆された。一方で、転写調節因子である Sin3-HDAC1 複合体は、DNMT 阻害剤処理後にプライマー部位から解離することが示され、また解離とともに H3 アセチル化の程度が増加することが示された。以上より、Sin3-HDAC1 複合体のリクルートにより *CD20* プロモーターが脱アセチル化され、発現抑制に働いている可能性が示唆された。

(4) リツキシマブ投与後に CD20 発現が陰性化した症例の臨床的特徴についての検討

リツキシマブ併用化学療法を施行された後に再燃・再発を来した症例のうち、腫瘍組織の再生検が可能であった症例について検討を加えた。CD20 FCM(-) IHC(-) を示した 10 症例のうち 9 割以上に認められた特徴は、1) 陰転化時の組織診断が DLBCL、2) 骨髄浸潤を含む節外病変の存在、3) 陰転化後 1 年以内の死亡、であった。また終末期の高 LDH 血症を伴う白血球化が 6 割に認められた。リツキシマブ治療後に CD20 陰転化再発・再燃症例は骨髄・末梢血を含む節外病変で認められることが多く、極めて予後不良である可能性が示唆された。

(5) 初発診断時の CD20 発現に異常を認める症例における分子生物学的背景の解析

初発の BCL 患者において、CD20 蛋白の発現が IHC にて陽性、FCM においては陰性を示す症例が存在し、リツキシマブ治療の是非に興味を持たれている。この表現形を示す 7 症例のびまん性大細胞型 BCL 患者より得られたリンパ節生検材料を用いて、CD20 IHC(+)/FCM(-) に関与する分子機序の解析と、リツキシマブに対する反応性に関する検討を行った。*CD20* 遺伝子のコーディング配列に、変異は確認されなかった。ウェスタンブロット法により、CD20 蛋白の発現が陽性コントロールに比べて概して低いことを確認した。定量的 RT-PCR 法では、*CD20* mRNA の発現は陽性

コントロールに比べ約 10 倍有意差を持って低いことを確認した。興味深いことに、蛍光標識したリツキシマブを用いた FCM と live cell imaging 解析において、腫瘍細胞とリツキシマブとの結合が確認された。しかし、その結合量は陽性コントロールに比べて有意に低かった。抗 CD20 B1 抗体と腫瘍細胞との結合は確認されなかった。これらの結果、CD20 mRNA 発現量の低下が IHC(+)/FCM(-)の表現形に関与していること、リツキシマブの使用が必ずしも否定されるものではないということ、の 2 点が示唆された。

(6) 非 RI 標識リツキシマブの作成と高感度 MRI によるリツキシマブ結合細胞の *in vivo* イメージング

鉄ナノ粒子を結合したリツキシマブの開発を連携研究者らと行って来た。現在までに試作薬剤が完成し、リンパ腫細胞株移植 NOD/SCID マウスを用いた MRI *in vivo* imaging 解析が開始されている。今後、CD20 の発現量の異なる BCL 細胞を用いて移植モデルを作成し、リツキシマブの *in vivo* における結合状態などについて、更に詳細な検討を行う必要がある。

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 12 件)

- (1) 富田章裕、平賀潤二、島田和之、杉本匠、徳永隆之、直江知樹、木下朝博. B 細胞リンパ腫におけるリツキシマブ体制化機序: これまでの研究成果と今後の課題. **血液・腫瘍科**. **2010**; 61(1):35-44 (査読無)
- (2) 富田章裕. ヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC) 阻害剤 (SAHA) によるリンパ腫治療と開発状況. **血液フロンティア 別冊**. **2010**; 20(S-1):157-165 (査読無)
- (3) 富田章裕、島田和之、平賀潤二、杉本匠、直江知樹、木下朝博. 悪性リンパ腫における抗 CD20 抗体の薬剤耐性機序. **血液フロンティア**. **2010**; 20(1):61-69 (査読無)
- (4) 富田章裕、平賀潤二、杉本匠、島田和之、木下朝博、直江知樹. リツキシマブの耐性化機序: epigenetic mechanism による CD20 陰性化. **血液・腫瘍科**. **2010**; 60(1):23-29 (査読無)
- (5) Sugimoto T, Tomita A, Hiraga J, Shimada K, Kiyoi H, Kinoshita T, Naoe T. Escape mechanisms from antibody therapy to lymphoma cells: Downregulation of CD20

mRNA by recruitment of the HDAC complex and not by DNA methylation. **Biochem Biophys Res Commun**. **2009** ;390(1):48-53. (査読有)

- (6) Hiraga J, Tomita A, Sugimoto T, Shimada K, Ito M, Nakamura S, Kiyoi H, Kinoshita T and Naoe T. Down-regulation of CD20 expression in B-cell lymphoma cells after treatment with rituximab-containing combination chemotherapies: its prevalence and clinical significance. **Blood**. **2009** ;113(20):4885-93. (査読有)
- (7) Ishikawa Y, Xu J, Sakashita G, Urano T, Suzuki T, Tomita A, Kiyoi H, Nakamura S, Naoe T. Abnormal cytoplasmic dyslocalisation and/or reduction of nucleophosmin protein level rarely occurs in myelodysplastic syndromes. **Leuk Lymphoma**. **2008** ;49(12):2359-64. (査読有)
- (8) Xu J, Suzuki M, Niwa Y, Hiraga J, Nagasaka T, Ito M, Nakamura S, Tomita A, Abe A, Kiyoi H, Kinoshita T, Naoe T. Clinical significance of nuclear non-phosphorylated beta-catenin in acute myeloid leukaemia and myelodysplastic syndrome. **Br J Haematol**. **2008** ;140(4):394-401. (査読有)
- (9) 富田章裕、平賀潤二、木下朝博、直江知樹. 抗体治療の薬剤耐性に関わるエピジェネティック機構. **血液フロンティア**. **2008**; 18(11):1741-1748 (査読無)
- (10) 富田章裕、直江知樹. 血液疾患の遺伝学 (総説). **最新医学**. **2008**; 63(9):1802-1813 (査読無)
- (11) 富田章裕、平賀潤二、木下朝博、直江知樹. B 細胞リンパ腫における rituximab 耐性化の機序とその克服. **内科**. **2008**;102(2): 345-350 (査読無)
- (12) 富田章裕、平賀潤二、木下朝博、直江知樹. リツキシマブ使用後の CD20 陰性化. **血液・腫瘍科**. **2008**; 56(4):466-471 (査読無)

〔学会発表〕 (計 26 件)

- (1) Akihiro Tomita, Takashi Tokunaga, Chisako Iriyama Kazuyuki Shimada, Junji Hiraga, Takumi Sugimoto, Hitoshi Kiyoi, Shigeo Nakamura, Tomohiro Kinoshita, Tomoki Naoe. CD20-Negative Phenotypic Change In B-Cell Lymphoma Cells After Using Rituximab: Possibility of a Particular Clinicopathologic Phenomenon Post-Rituximab Extranodal CD20-Negative Lymphoma The American Society of Hematology, 52th Annual Meeting, Dec. 5, **2010**, Orlando, FL, USA
- (2) 後藤絵美、富田章裕、早川文彦、渥美晃秀、清井仁、直江知樹、亜ヒ酸耐性耐性

- に重要なPML-RARAのミスセンス変異、第70回 日本血液学会総会、(口演)、2010年9月26日、横浜
- (3) 入山智沙子、**富田章裕**、星野秀明、清井仁、日比陽子、千崎康司、山田清文、真田昌、小川誠司、直江知樹、パイロシークエンス法を用いた骨髄、末梢血、血清血漿遊離DNAにおけるTET2遺伝子変異の解析、第70回 日本血液学会総会、(口演)、2010年9月26日、横浜
- (4) 徳永隆之、**富田章裕**、島田和之、杉本匠、平賀潤二、中村栄男、木下朝博、直江知樹、初発B細胞性リンパ腫におけるCD20蛋白発現の免疫染色とフローサイト解析における乖離、第70回 日本血液学会総会、(口演)、2010年9月25日、横浜
- (5) **Akihiro Tomita**, Tomoki Naoe. Utilization of DNA methyltransferase inhibitors for hematological malignancies. 第69回日本癌学会学術総会 (International Sessions ; シンポジウム英語口演)、2010年9月22日、大阪
- (6) **富田章裕**、徳永隆之、入山智沙子、島田和之、杉本匠、平賀潤二、直江知樹、木下朝博. Post-rituximab eraにおける新たな予後不良疾患群の可能性 -リツキシマブ治療後のCD20陰転化-、第50回 日本網内系学会総会、(口演)、2010年6月18日、新潟 (優秀ポスター賞にて口演発表)
- (7) **富田章裕**、杉本匠、安部明弘、清井仁、直江知樹. 悪性腫瘍細胞に発現する異常アンチセンスキメラ RNA による特定遺伝子発現のノックダウン. 第4回 日本エピジェネティクス研究会、(ポスター)、2010年5月28日、米子
- (8) 仲井麻記、**富田章裕**、杉村歩美、金森今日子、久保田亜希、吉見陽、徳永隆之、松本佐恵子、木下朝博、直江知樹、R-CHOP クリニカルパス作成後の正当性評価および電子パス作成への応用、第8回 日本臨床腫瘍学会、(ポスター)、2010年3月19日、東京
- (9) **Akihiro Tomita**. CD20 Down-Regulation in B-Cell lymphoma after Rituximab Treatment. **Malignant Lymphoma Academy**、(英語招待口演)、2010年3月14日、東京
- (10) **Akihiro Tomita**. Role of Antisense-chimeric RNA Raised from Aberrant Chromosomal Translocation. National Institute of Health (NIH) Seminar, Dec., 9, 2009, Bethesda, MD, USA. (Invited speaker, Oral presentation),
- (11) Takumi Sugimoto, **Akihiro Tomita**, Junji Hiraga, Kazuyuki Shimada, Hitoshi Kiyoi, Tomohiro Kinoshita, Tomoki Naoe, MS4A1 (CD20) Gene Expression Is Down-Regulated by Recruiting the Histone Deacetylase Protein Complex to the Promoter in the CD20-Negative B-Lymphoma Cells After Treatment with Rituximab. The American Society of Hematology, 51th Annual Meeting, Dec., 5, 2009, New Orleans, LA, USA
- (12) Emi Goto, **Akihiro Tomita**, Akihide Atsumi, Hitoshi Kiyoi, Tomoki Naoe. Double Genetic Mutations in PML-Rara Fusion Gene Confirmed in a Patient Showing Resistance to All-Trans Retinoic Acid and Arsenic-Trioxide Therapy. The American Society of Hematology, 51th Annual Meeting, Dec., 5, 2009, New Orleans, LA, USA.
- (13) **Akihiro Tomita**, Takumi Sugimoto, Junji Hiraga, Kazuyuki Shimada, Hitoshi Kiyoi, Tomohiro Kinoshita, Tomoki Naoe. Epigenetic mechanisms of MS4A1 (CD20) gene down-regulation in the CD20-negative B-lymphoma cells after treatment with rituximab. International Conference on Differentiation Therapy. Nov., 12, 2009, Chicago, IL, USA
- (14) 徳永隆之、**富田章裕**、島田和之、杉本匠、平賀潤二、渡会雅也、高橋恵美子、中村栄男、木下朝博、直江知樹 B細胞性悪性リンパ腫細胞におけるCD20発現量の免疫染色とフローサイト解析における乖離. 第71回 日本血液学会総会、(ポスター)、2009年10月25日、京都
- (15) 島田和之、**富田章裕**、南陽介、谷崎亮平、安部明弘、清井仁、木下朝博、直江知樹. 慢性骨髄性白血病由来樹立細胞株におけるTEL/EV11融合遺伝子の機能解析. 第71回 日本血液学会総会、(ポスター)、2009年10月25日、京都
- (16) 杉本匠、**富田章裕**、安部明弘、清井仁、直江知樹. 染色体相互転座から転写されるアンチセンスキメラRNAによる特定遺伝子発現のノックダウン. 第71回 日本血液学会総会、(口演)、2009年10月24日、京都
- (17) 後藤絵美、**富田章裕**、渥美晃秀、清井仁、直江知樹 ATRA および ATO 治療に抵抗性を示した APL 患者に確認された PML-RARα 付加的遺伝子変異の解析. 第71回 日本血液学会総会、(ポスター)、2009年10月24日、京都
- (18) 島田和之、**富田章裕**、杉本匠、木下朝博、直江知樹. CD20抗原の発現量と抗CD20モノクローナル抗体感受性との関連. 第49回 日本網内系学会総会、(ポスター)、

2009年7月10日、兵庫

- (19) **Akihiro Tomita**, Epigenetic Regulation of CD20 B-cell Specific Antigen Expression and the Resistance to Rituximab Monoclonal Antibody Therapy. National Institute of Health (NIH) Seminar, Dec., 12, 2008, Bethesda, MD, USA. (Invited speaker, Oral presentation)
- (20) **Akihiro Tomita**, Epigenetic Regulation of CD20 B-cell Specific Antigen Expression and the Resistance to Rituximab Monoclonal Antibody Therapy. University of Cincinnati Seminar, Dec., 10, 2008, Cincinnati, OH, USA. (Invited speaker, Oral presentation)
- (21) Takumi Sugimoto, **Akihiro Tomita**, Kazuyuki Shimada, Junji Hiraga, Hitoshi Kiyoi, Tomohiro Kinoshita, and Tomoki Naoe. Relationship between post-translational modification of CD20 protein and the responsiveness to rituximab treatment. The American Society of Hematology, 50th Annual Meeting, Dec., 6, 2008, San Francisco, CA, USA.
- (22) **Akihiro Tomita**, Takumi Sugimoto, Kazuyuki Shimada, Junji Hiraga, Tomohiro Kinoshita, Tomoki Naoe. Relationship between CD20 protein expression pattern and responsiveness to rituximab treatment in CD20-negative and -positive B-cell lymphoma cells., The XXXIInd World Congress of the International Society of hematology, Oct., 22, 2008, Bangkok, Thailand. (Oral presentation)
- (23) **Akihiro Tomita**, Junji Hiraga, Hitoshi Kiyoi, Masafumi Ito, Tomohiro Kinoshita, Tomoki Naoe. Significance of CD20 protein expression pattern in rituximab-resistant B-cell lymphoma cells. 第67回 日本癌学会学術総会、(English Workshop; 英語口演)、2008年10月28日、名古屋
- (24) **富田章裕**、杉本匠、平賀潤二、島田和之、木下朝博、直江知樹、リツキシマブ治療抵抗症例におけるCD20抗原発現と耐性機序の解析、第70回 日本血液学会総会、(ポスター)、2008年10月10日、京都
- (25) 杉本匠、**富田章裕**、安部明弘、清井仁、直江知樹、MDS患者に認められたt(12;17)により生じる新規TEL/ETV6融合遺伝子の解析、第70回 日本血液学会総会、(ポスター)、2008年10月10日、京都
- (26) 杉本匠、**富田章裕**、島田和之、平賀潤二、木下朝博、直江知樹、リツキシマブ治療抵抗症例におけるCD20抗原発現と耐性機序の解析、第48回 日本網内系学会総会、(口演)、2008年6月13日、札幌 (優秀ポスターにて口演発表)

〔図書〕(計1件)

- (1) **富田章裕**. エピジェネティック標的薬. 新臨床腫瘍学—がん薬物療法専門医のために、改訂第2版、2009;386-390

〔産業財産権〕

○出願状況 (計1件)

名称：CD20陰転化B細胞性悪性リンパ腫細胞株及びその利用

発明者：直江知樹、富田章裕、平賀潤二

権利者：国立大学法人名古屋大学

種類：特許

番号：特願2008-536354

出願年月日：2009-03-12

国内外の別：日本国指定(PCT 出願より)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

富田章裕 (TOMITA AKIHIRO)

名古屋大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：80378215

(2) 研究分担者 なし

(3) 連携研究者

清井仁 (KIYOI HITOSHI)

名古屋大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：90314004

青木伊知男 (AOKI ICHIO)

独立行政法人放射線医学研究所・

分子イメージング研究センター・

チームリーダー

研究者番号：10319519