

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 15 日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24591388

研究課題名(和文)悪性リンパ腫の病態にかかわるエピジェネティクス異常の解析

研究課題名(英文)Genetic and epigenetic abnormalities in malignant lymphoma.

研究代表者

富田 章裕(TOMITA, AKIHIRO)

名古屋大学・医学(系)研究科(研究院)・准教授

研究者番号：80378215

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円

研究成果の概要(和文)：悪性リンパ腫におけるエピゲノム異常を蛋白レベルで確認するため、腫瘍生検検体全細胞溶解液を用いてメチル化ヒストン、ヒストンメチル化酵素の発現の状態を比較した。症例ごとに発現量が異なり、それぞれの背景となる遺伝子異常からエピゲノム異常が誘導されている可能性が示唆された。エピゲノム関連因子を含む因子についての、より多くの症例を対象とした遺伝子変異解析の実現を目的として、末梢血無細胞遊離DNA(PB-cfDNA)を用いた網羅的遺伝子変異解析法を確立した。びまん性大細胞型Bリンパ腫において、PB-cfDNA濃度は病勢を反映し、より多くの患者における経時的遺伝子変異解析に応用可能であることが示唆された。

研究成果の概要(英文)：To confirm the epigenetic abnormalities in malignant lymphoma cells, protein expression of methylated histone and histone methyltransferases were confirmed by using whole cell lysate of tumor biopsy cells. The expression level was differ in each sample, suggesting that some genetic abnormalities in genes encoding epigenetic factors may be lying. To perform genetic analyses including epigenetic factors related genes in the most of lymphoma patients, comprehensive genetic analyses strategies using peripheral blood cell-free DNA were established. PB-cfDNA concentration reflects the disease status in diffuse large B-cell lymphoma patients, and it is suggested that PB-cfDNA can be used for genetic analyses using samples harvested serially during disease progression.

研究分野：血液内科学

キーワード：悪性リンパ腫 遺伝子異常 網羅的解析 エピゲノム 末梢血無細胞遊離核酸

1. 研究開始当初の背景

(1) 標的治療薬などの開発により悪性リンパ腫の治療効果は向上してきているが、その効果は未だ不十分であり、発症や薬剤感受性などに関わる分子生物学的背景についても未だ明らかにされていない。

(2) びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)においては、エピゲノム関連因子およびNF- κ B経路関連因子をコードする遺伝子に変異が集積することが報告されている。

(3) リンパ腫の発症や病勢進行にエピゲノム異常が関与している可能性が推測されているが、変異の有無と実際のエピゲノム異常の存在との関連や、病勢への関与などについては明らかにされていない。

2. 研究の目的

(1) 悪性リンパ腫患者から得られた腫瘍細胞(リンパ腫新鮮組織、末梢血、保存検体)を用いて、リンパ腫におけるエピジェネティクス異常の有無について分子生物学的手法を用いて同定する。

(2) リンパ腫細胞における遺伝子変異とエピジェネティクス異常との関連性について検討する。

(3) エピジェネティクス異常と臨床症状、病勢進行、治療抵抗性などとの関連性を検討し、エピジェネティクス標的治療薬などを用いた新たな治療戦略を考案する。

(4) 悪性リンパ腫患者における経時的遺伝子変異解析を容易にする方法論の確立を目指す。

3. 研究の方法

(1) リンパ腫生検新鮮検体、保存凍結検体より全蛋白溶解液を抽出し、Western blot法により、EZH2、MLL2、メチル化ヒストン H3等の発現を確認し、症例ごとの差を確認する。

(2) リンパ腫生検検体、凍結保存検体、骨髓単核球、末梢血単核球、リンパ節生検検体パラフィン切片よりゲノム DNA を抽出し、Sanger sequence 法による既報の遺伝子変異解析を行う。

(3) 末梢血(血漿、血清)無細胞遊離 DNA (PB-cfDNA)の経時的採取、濃度測定と、臨床データとの関連性について解析する。

(4) PB-cfDNA を用いた遺伝子変異解析。Sanger 法、パイロシーケンス法、及び全エクソンシーケンス法を行う。

(5) 経時的採血検体を用いた遺伝子変異解

析。

4. 研究成果

(1) B細胞性リンパ腫細胞におけるエピジェネティクス異常の有無を確認するため、B細胞リンパ腫細胞株と、DLBCL、濾胞性リンパ腫、Burkittリンパ腫の患者から全細胞溶解液を抽出し、ウエスタンブロット(WB)を施行した。ヒストンメチル化(H3K27me2, H3K27me3, H3K4me2, H3K4me3)、アセチル化(H3K27Ac)などの翻訳後修飾の差異を検討したところ、各細胞株及び症例ごとに、H3K27、H3K4トリメチル化の程度がそれぞれ異なることが確認された。これらの違いが、ヒストンメチル化酵素EZH2及びMLL2の発現量の差異や、C端欠失異常蛋白の発現などによる影響かどうか、同様にWB法によって確認を行ったが、一定の相関関係は確認されなかった。各症例において、ヒストン修飾の状態に差が認められることから、それぞれの背景としてエピゲノム関連因子をコードする遺伝子に異常を持つ可能性が示唆された。

(2) 当院発生の初診、再発リンパ腫患者の生検検体をRPMI+10%FCS培養液中で単細胞に分離し、FCM、染色体分析等の検査に用いた残検体より、DNA、RNA、蛋白の抽出を行ったが、十分量の検体を採取できた症例は、全体の1/4に満たなかった。

(3) 初診、再発ML症例、及び治療の経過中に血漿、血清を採取し、末梢血無細胞遊離DNA(PB-cfDNA)の採取を試みた(ML患者; n=37, 健常人コントロール; n=14)。アガロースゲル電気泳動、Agilent Bioanalyzerを用いた検討では、DNAは断片化して存在し、クロマチン構造を反映し、約170bpの倍数のサイズで存在した。

(4) 血清由来および血漿由来PB-cfDNA濃度の比較では、両者は有意な相関を示し($p < 0.0001$)、血清に比べて血漿由来で濃度が高い傾向であった。

(5) 病型別の濃度比較では濾胞性リンパ腫に比べてDLBCLにおいて高値の症例が多い傾向であった(図1)。

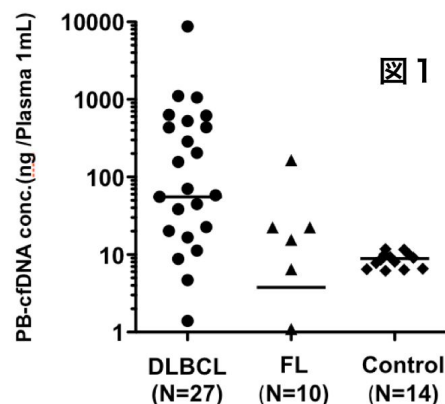


図1

(6) また臨床症状、検査値との関連に関する解析では、血清LDH値、CRP値と有意な相関を認めた(いずれも $p < 0.0001$)。B症状有りの症例において有意に濃度が高値であったが($p = 0.0116$)、臨床病期、節外病変の有無、骨髄浸潤の有無との有意な相関は確認できなかった($p = 0.3661, 0.03992, 0.0951$)。

(7) 同一症例から経時的に採取された検体を用いた初回化学療法における濃度変化の検討($n = 5$)では、治療直後に一時的に濃度の上を認め、その後day 8までに濃度が急速に低下することが確認された。

(8) 化学療法のコースごと濃度変化の解析では、治療奏効例においては、治療を重ねるごとに濃度が減少することが確認され、寛解時には10ng/mL(plasma)以下であることが確認された(図2)。

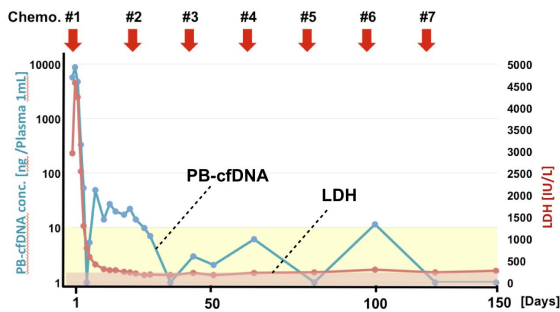


図2

治療抵抗症例においては、腫瘍の再増大ともなってDNA濃度が再上昇し、腫瘍死直前では濃度が著増していることが確認された(図3)。PB-cfDNA濃度の変化はLDHの変動と類似することが確認された。

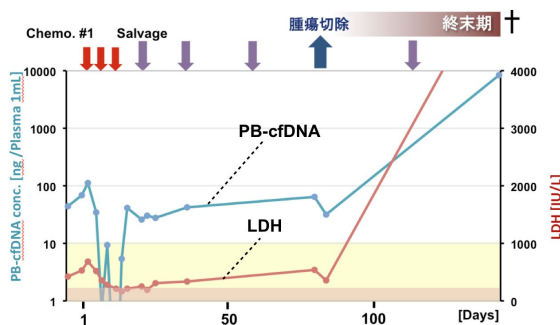


図3

(9) PB-cfDNAを用いて、全エクソームシーケンズ(WES)を施行した(京都大学小川誠司教授との共同研究)。まず、DLBCL 1症例(non-GCB, CS; IVB)の腫瘍生検によって得られた腫瘍DNA(tDNA)と同時期に採取されたPB-cfDNAを用いてWESを施行し、変異遺伝子を比較したところ、100以上の共通した遺伝子変異が同定された。(相同性確認; $n = 5$, PB-cfDNAのみでの解析; $n = 5$)。同定された遺伝子異常には、DLBCLにおいて反復して認められる既知の遺伝子異常(A20, BCL10, MYD88, MLL2, CXCR4他)が含まれることを確認した。

(10) 上記アレル頻度解析では、変異出現頻度は概して同等である傾向が確認された。また、tDNAもしくはPB-cfDNAに特異的な変異も一部同定され、DNA採取部位による変異保有の多様性が示唆された(図4)。

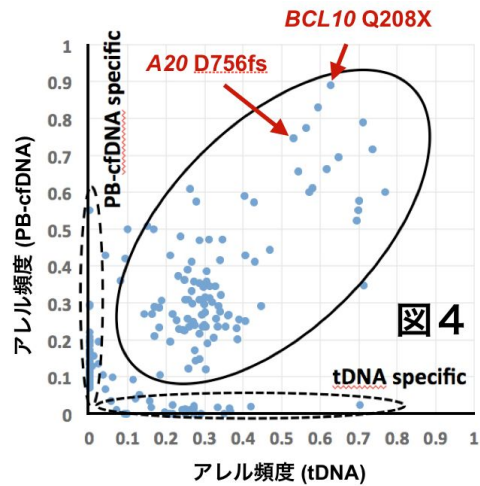


図4

(11) 骨髄細胞由来ゲノムとPB-cfDNAを用いて、標的遺伝子変異部分の増幅を行い、増幅効率の比較をおこなったところ、PCR産物を160bp程度にすることで両者同等の増幅効率を得られることを確認した(図5)。

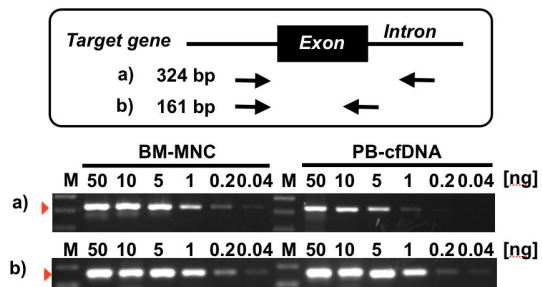


図5

(12) WESで確認された変異をSanger法にてvalidationを行った。まず、PB-cfDNA 1ng/mL(plasma)以上の量を用いて標的遺伝子部位を増幅した上で、Sanger法にて遺伝子配列確認を行ったところ、WESで同定されたと同様の変異が確認された。末梢血単核球(germ lineコントロール)においては、変異は確認されなかった(図6)。

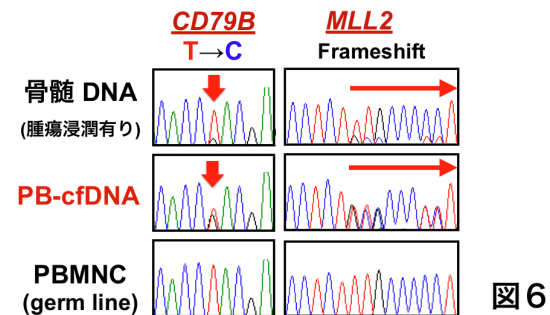


図6

(13) これらの解析の結果、PB-cfDNAは主に腫瘍由来で有ることが強く示唆された。腫瘍由来遺伝子をより簡便に、安全に、経時的に採

取できる方法として、今後応用可能であることが示された。

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 18 件)

- (1) Izumi M, Tomita A, 他.(8名中4番目)
Successful treatment of refractory cold hemagglutininemia in MYD88 L265P mutation-negative Waldenström's macroglobulinemia with bortezomib. *Int J Hematol.* 2015 Mar 21. [Epub] (査読あり)
- (2) Tomita A. Progress in molecularly targeted therapies for acute myeloid leukemia. *Rinsho Ketsueki.* 2015;56(2):130-8. (Review) (査読あり)
- (3) Watanabe K, Tomita A, 他.(16名中12番目). Target antigen density governs the efficacy of anti-CD20-CD28-CD3 chimeric antigen receptor-modified effector CD8+ T cells. *J Immunol.* 2015 Feb 1;194(3):911-20. (査読あり)
- (4) Aoki T, Tomita A, 他.(21名中7番目)
Prognostic significance of pleural or pericardial effusion, and the implication of optimal treatment in primary mediastinal large B-cell lymphoma: a multicenter retrospective study in Japan. *Haematologica.* 2014;99(12):1817-25. (査読あり)
- (5) Shimada K, Tomita A, Saito S, Kiyoi H. Efficacy of ofatumumab against rituximab-resistant B-CLL/SLL cells with low CD20 protein expression. *Br J Haematol.* 2014 ;166(3):455-7. (査読あり)
- (6) Tokunaga T, Tomita A, 他(14名中2番目).
De novo DLBCL with a CD20 IHC(+) and FCM(-) phenotype: molecular mechanisms and correlation with rituximab sensitivity. *Cancer Sci.* 2014 Jan;105(1):35-43. (査読あり)
- (7) Tomita A, Kiyoi H, Naoe T. Mechanisms of action and resistance to all-trans retinoic acid (ATRA) and arsenic trioxide (As₂O₃) in acute promyelocytic leukemia. *Int J Hematol.* 2013 Jun;97(6):717-25. (Review) (査読あり)
- (8) Niimi K, Kiyoi H, Tomita A, 他.(8名中7番目). GATA2 zinc finger 2 mutation found in acute myeloid leukemia impairs myeloid differentiation. *Leuk Res Rep.* 2013 Mar 19;2(1):21-5. (査読あり)
- (9) Kato S, Tomita A, 他.(6名中4番目). A case of cytotoxic molecule-positive

- Epstein-Barr virus (EBV)-associated T-cell lymphoma followed by chronic active EBV infection-associated T/NK-cell lymphoproliferative disorder 14 years later. *Hum Pathol.* 2013, 44(12):2849-52. (査読あり)
- (10) Ohashi H, Tomita A 他.(9名中4番目)
Iron chelation therapy for a case of transfusion-independent MDS-RARS with significant iron overload. *Int J Hematol.* 2013 Jan;97(1):151-3. (査読あり)
 - (11) 冨田章裕. 悪性リンパ腫における遺伝子変異 -その意義と治療開発への応用 -、**臨床血液(教育講演号)**. 2013;54(10):1788-1798. (査読あり)
 - (12) Oki Y, Tomita A 他.(17名中12番目). A phase I/II study of decitabine in patients with myelodysplastic syndrome: a multi-center study in Japan. *Cancer Sci.* 2012 Jul 21;103(10):1839-47. (査読あり)
 - (13) Shimada K, Tomita A 他.(8名中2番目)
CML cells expressing the TEL/MDS1/EVI1 fusion are resistant to imatinib-induced apoptosis through inhibition of BAD, but are resensitized with ABT-737. *Exp Hematol.* 2012 May 24;40(9):724-737. (査読あり)
 - (14) Yasuda T, Tomita A 他.(7名中6番目). B cell receptor-ERK1/2 signal cancels PAX5-dependent repression of BLIMP1 through PAX5 phosphorylation: a mechanism of antigen-triggering plasma cell differentiation. *J Immunol.* 2012 Jun 15;188(12):6127-34. (査読あり)
 - (15) Sugimoto T, Tomita A, 他.(6名中2番目). Chimeric antisense RNA derived from chromosomal translocation modulates target gene expression. *Haematologica.* 2012. Aug;97(8):1278-80. (査読あり)

【学会発表】(計 38 件)

- (1) Suzuki Y, Tomita A 他(12名中2番目). Clinical and Molecular Significance of Peripheral Blood Cell-Free DNA in B-Cell Lymphomas for Detection of Genetic Mutations and Correlation with Disease Status. The American Society of Hematology, 56th Annual Meeting. Dec. 6, 2014. San Francisco, CA, USA
- (2) Shimada K, Tomita A, 他.(12名中11番目). Development and Analysis of Novel Intravascular Large B-Cell Lymphoma NOD/Shi-Scid IL2R null Mouse Xenograft Model. The American Society of Hematology, 56th Annual Meeting.

- Dec. 8, 2014. San Francisco, CA, USA
- (3) 鈴木康裕、**冨田章裕**、清井仁 他.(7名中2番目). 末梢血遊離DNAを用いたB細胞リンパ腫における遺伝子変異解析. 第76回日本血液学会学術集会. 2014年11月02日. 大阪府、大阪市、大阪国際会議場
 - (4) 鈴木康裕、**冨田章裕**、清井仁 他.(9名中2番目). 骨髓スミア標本とパイロシーケンス法を用いたWM/LPLにおけるMYD88 L265P変異解析. 第76回日本血液学会学術集会. 2014年10月31日. 大阪府、大阪市、大阪国際会議場
 - (5) 入山智沙子、**冨田章裕**、清井仁 他.(9名中8番目). 抗CD20抗体薬治療効果に対して重要なFcγレセプターのSNPの検出. 第76回日本血液学会学術集会. 2014年11月2日. 大阪府、大阪市、大阪国際会議場
 - (6) 青木 智広、**冨田章裕** 他.(21名中5番目). 縦隔原発大細胞型リンパ腫における胸水/心嚢水貯留の予後因子としての重要性と治療の最適化. 第76回日本血液学会学術集会. 2014年11月2日. 大阪府、大阪市、大阪国際会議場
 - (7) 渡邊慶介、**冨田章裕** 他.(12名中9番目). Anti-CD20 chimeric antigen receptor+ T cells can recognize remarkably low target antigen expression. 第76回日本血液学会学術集会. 2014年11月2日. 大阪府、大阪市、大阪国際会議場
 - (8) 島田和之、**冨田章裕**、清井仁 他.(11名中10番目). Biological and genetic analyses of intravascular large B-cell lymphoma using xenograft mouse model. 第76回日本血液学会学術集会. 2014年11月2日. 大阪府、大阪市、大阪国際会議場
 - (9) **冨田章裕**. B細胞性腫瘍における抗CD20抗体治療薬に対する薬剤耐性. 第73回 **日本癌学会学術集会、(Core Symposia、シンポジウム、英語口演)**. 2014年9月26日、神奈川県、横浜市、パシフィコ横浜
 - (10) 鈴木康裕、**冨田章裕** 他.(12名中2番目). 末梢血 cell-free DNA を用いた B 細胞リンパ腫における遺伝子変異 解析. 第73回 **日本癌学会学術集会、(ポスター)**. 2014年9月26日、神奈川県、横浜市、パシフィコ横浜
 - (11) Suzuki Y, **Tomita A** 他(5名中2番目). Utilization of Peripheral Blood Cell-free DNA for Genetic Analyses in MDS. The XXXVth World Congress of the International Society of hematology, Sep. 4., 2014, Beijing, China. (Oral presentation)
 - (12) **冨田章裕**. B細胞性腫瘍における抗CD20抗体治療薬の感受性と耐性化. 第12回**日本臨床腫瘍学会総会、(モーニングセミナー)**. 2014年7月19日、福岡
 - (13) 鈴木 康裕、**冨田 章裕** 他.(7名中2番目). Mutational analysis of MYD88 L265P in B-cell malignancies using bone marrow smears and pyrosequencing strategy / 骨髓スミア標本とパイロシーケンス法を用いたB細胞性腫瘍におけるMYD88 L265P変異解析. 第12回 **日本臨床腫瘍学会総会、(口演)**. 2014年7月18日、福岡県、福岡市、福岡国際会議場
 - (14) **冨田章裕**. リツキシマブ併用化学療法に抵抗性を示すDLBCL症例を予測するバイオマーカーと治療層別化の可能性. 第54回 **日本網内系学会総会(シンポジウム)**. 2014年6月20日、山形県、山形市、山形国際ホテル
 - (15) **冨田章裕**. 悪性リンパ腫における遺伝子変異-その臨床的意義と治療開発への応用-. 第75回 **日本血液学会総会、(教育講演)**. 2013年10月12日、北海道、札幌市、札幌市教育文化会館
 - (16) **冨田章裕**. DLBCLにおけるCD20発現異常と薬剤感受性. 第75回 **日本血液学会総会、(コーポレートセミナー)**. 2013年10月12日、北海道、札幌市、札幌芸文館
 - (17) 山本絵里奈、**冨田章裕**、清井仁 他.(10名中2番目). B細胞性リンパ増殖性疾患におけるMYD88 L265P変異. 第75回 **日本血液学会総会、(口演)**. 2013年10月12日、北海道、札幌市、ロイトン札幌
 - (18) 白幡 瑞穂、**冨田 章裕**、清井仁 他.(6名中2番目). Significance of expression of EZH2 mRNA splicing variants in MDS patients. 第75回 **日本血液学会総会、(口演)**. 2013年10月12日、北海道、札幌市、ロイトン札幌
 - (19) 高木 雄介、**冨田 章裕**、清井仁 他.(11名中3番目). Implication of the Ets family transcription factor, SPIB, as the novel prognostic factor in DLBCL. 第75回 **日本血液学会総会、(口演)**. 2013年10月12日、北海道、札幌市、ロイトン札幌
 - (20) 島田 和之、**冨田 章裕**、清井仁 他(8名中2番目). Analysis of rituximab resistance mechanism in CD20 positive B-cell lymphoma cells. 第75回 **日本血液学会総会、(口演)**. 2013年10月12日、北海道、札幌市、ロイトン札幌
 - (21) 鈴木 康裕、**冨田 章裕**、清井仁 他(7名中2番目). Using peripheral blood circulating DNAs to detect genetic mutations and clonal expansion in MDS. 第75回 **日本血液学会総会、(ポスター)**. 2013年10月12日、北海道、札幌市、ロイトン札幌
 - (22) 後藤 辰徳、**冨田 章裕** 他.(10名中2番目). 電子有害事象評価システムを用いたレジメンごとの有害事象発現の比較と蓄積データの患者指導への応用. 第11回 **日本臨床腫瘍学会総会、(口演)**. 2013年8月31日、宮城県、仙台市、仙台国際センター

- (23) Tomita A他.(11名中1番目) Rituximab Sensitivity to De Novo DLBCL Cells Showing the Specific Phenotype of CD20 Protein Immunohistochemistry- Positive / Flow Cytometry-Negative: Analyses of Its Clinical Significances and the Molecular Mechanisms. The American Society of Hematology, 54th Annual Meeting, Dec. 9, 2012, Atlanta, GA, USA
- (24) Iriyama C, Tomita A他.(8名中2番目). Usefulness of Peripheral Blood Circulating DNAs As an Alternative to DNA From Bone Marrow Cells to Detect CpG Global Methylation Status and Genetic Mutations in Patients with Myelodysplastic Syndromes. The American Society of Hematology, 54th Annual Meeting, Dec. 9, 2012, Atlanta, GA, USA
- (25) Mizuno H, Tomita A他(9名中8番目). Mast Cells As a Therapeutic Target for Hodgkin Lymphoma: Bortezomib Inhibits Mast Cell-Induced Modification of the Tumor Microenvironment. The American Society of Hematology, 54th Annual Meeting, Dec. 10, 2012, Atlanta, GA, USA
- (26) 冨田章裕. 悪性リンパ腫における遺伝子情報をどう生かすか、第74回 **日本血液学会総会、(コーポレートセミナー、口演)** 2012年10月21日、京都府、京都市、京都国際会議場
- (27) Tokunaga T, Tomita A, Kiyoi H 他(8名中2番目). CD20 IHC+/FCM- DLBCL - the molecular mechanisms and the clinical significances. 第74回 **日本血液学会総会、(口演)** 2012年10月20日、京都府、京都市、京都国際会議場
- (28) Iriyama C, Tomita A, Kiyoi H 他(8名中2番目). Peripheral blood circulating DNAs to detect CpG global methylation and genetic mutations in MDS. 第74回 **日本血液学会総会、(口演)** 2012年10月21日、京都府、京都市、京都国際会議場
- (29) Shimada K, Tomita A, Kiyoi H 他(8名中2番目). EVI1 elicits resistance to apoptosis which can be overcome through application of AKTi or ABT-737. 第74回 **日本血液学会総会、(口演)** 2012年10月20日、京都府、京都市、京都国際会議場
- (30) 冨田章裕. モノクローナル抗体治療薬に対する耐性メカニズムとその克服、第10回 **日本臨床腫瘍学会総会、(シンポジウム、口演)** 2012年7月27日、大阪府、大阪市、大阪国際会議場
- (31) 廣瀬達也、冨田章裕 他(6名中2番目). DLBCLに認められる *EZH2*, *CARD11*, *CD79B*, *MYD88*, *MEF2B* 遺伝子変異の頻度と臨床的意義についての検討、第10回 **日本臨床腫瘍学会総会、(ポスター)** 2012年7月26日、大阪府、大阪市、大阪国際会議場
- (32) 冨田章裕. DLBCLに認められる遺伝子変

異とその臨床的意義、第52回 **日本網内系学会総会、(シンポジウム)** 2012年6月15日、福島県、福島市、福島ビューホテル

- (33) 徳永隆之、冨田章裕 他(6名中2番目). DLBCLにおけるCD20蛋白発現異常の分子生物学的背景と抗CD20抗体治療の意義に関する検討、第52回 **日本網内系学会総会、(口演・優秀演題)** 2012年6月15日、福島県、福島市、福島ビューホテル
- (34) 廣瀬達也、冨田章裕 他(6名中2番目). DLBCLにおける *EZH2*, *CARD11*, *CD79B*, *MYD88*, *MEF2B* 遺伝子変異と臨床的意義についての検討、第52回 **日本網内系学会総会、(ポスター)** 2012年6月15日、福島県、福島市、福島ビューホテル

【図書】(計7件)

- (1) 冨田章裕 (分担執筆). 中外医学社. 白血病診療Q&A 一つ上を行く診療の実践. 2015年, 280 (7-12).
- (2) 冨田章裕 (分担執筆). メディカルビュー社. IMiDsの現状と展望. 2015年, 233(16-25).
- (3) 冨田章裕 (分担執筆). 南江堂. 悪性リンパ腫治療マニュアル(改訂第4版). 2015年, in press.
- (4) 冨田章裕 (分担執筆). 中外医学社. EBM 血液疾患の治療2015-2016. 2015年, 555 (213-218).
- (5) 冨田章裕. 発症機構、白血球幹細胞、ここまで来た白血球/MDS治療. 中山書店. 2013; 356(12-26).
- (6) 冨田章裕. ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤によるリツキシマブ耐性の克服、造血器腫瘍とエピジェネティクス-治療への応用と新たな展開-. 木崎昌弘 編、医薬ジャーナル社、2012;217-226.
- (7) 冨田章裕. エピジェネティクス標的薬. 新臨床腫瘍学-がん薬物療法専門医のために、改訂第3版、日本臨床腫瘍学会編集、2012;316-318.

6. 研究組織

- (1) 研究代表者
冨田 章裕 (TOMITA, Akihiro)
名古屋大学・大学院医学系研究科・准教授
研究者番号: 80378215
- (2) 研究分担者
該当なし
- (3) 連携研究者
清井 仁 (KIYOI, Hitoshi)
名古屋大学・大学院医学系研究科・教授
研究者番号: 90314004
- (4) 研究協力者
鈴木 康裕 (SUZUKI, Yasuhiro)
国立病院機構・名古屋医療センター・血液内科