

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 6 月 19 日現在

機関番号：32690

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2010～2012

課題番号：22590368

研究課題名（和文） ウイルス感染による海綿状脳症発症機構の解明

研究課題名（英文） Pathogenesis of spongiform encephalopathy induced by viral infection

研究代表者

渡辺 里仁（WATANABE RIHITO）

創価大学・工学部生命情報工学科・教授

研究者番号：30129746

研究成果の概要（和文）：可溶性レセプター抵抗性ウイルス変異株 *srr7* は神経病原性マウス肝炎ウイルス MHV-JHM 株から分離された *cl-2* 株由来の変異株である。*srr7* を接種したマウスの脳内では感染後 48 時間で海綿状脳症の初期病変となる空胞変性の形成が始まり、脳室周囲の細胞にウイルス抗原が認められた。10 年間にわたる継代の結果、*srr7* の病原性が高くなったので、リクローニングを行い 5 種の変異株を得た。いずれも S 蛋白をコードする領域に 1-2 箇所のアミノ酸変異を誘導する変異が認められた。これらの変異株の病原性を確かめたところいずれも *cl-2* に近い高い病原性を示した。ベクター系で S 蛋白の発現実験を行い、高い病原性の獲得は主要レセプターに非依存性に感染することを可能にした、この S 蛋白の変異によることを確かめた。これらの変異株の侵入経路を調べたところ、最初にウイルス抗原が認められる場所に差は無かったが、その後の広がりには違いが見られた。この違いが、細胞外マトリックスによるウイルスの脳内への侵入経路の違いによって生じている可能性が示唆され、今後の海綿状脳症発症機構の解明に新たな展開が期待されることになった。

研究成果の概要（英文）：Mouse hepatitis virus (MHV) is a member of the coronavirus family. Spike (S) protein, composed of virion projections, is responsible for binding to a receptor and also for the cell entry mechanism of MHV. Soluble receptor-resistant mutant 7 (*srr7*) isolated from the highly neuropathogenic JHM strain of MHV, *cl-2*, shows slightly reduced virulence compared to its maternal virus, inducing spongiform degeneration at 48 hours post-inoculation (pi) with viral antigens-expression in the periventricular areas.

During the course of infection with *srr7*, small spongiform lesions appear at 2 days pi, and these spread out to form spongiform encephalopathy by 8 to 10 days pi. In this study, we noted that the neurovirulence of *srr7* increases with a shorter incubation period, and, in some cases, exhibits infectivity of neurons, similar to the observation in *cl-2* infection. Through the re-cloning of *srr7*, we obtained several mutants with single or double substitutions of amino acids in the S protein region. All of these mutant viruses exhibited major MHV receptor (MHVR)-independent infectivity due to the mutation of the S-coding region, which was examined by *in vitro* expression of the genes. Each mutant virus showed different pattern of invasion into the brain parenchyma, provably due to the difference in the affinity to extracellular matrix emerged after the infection in the brain, which provides a new paradigm to elucidate the mechanisms of spongiform degeneration in the brain.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,900,000	570,000	2,470,000
2011年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2012年度	700,000	210,000	910,000
年度			
年度			
総計	3,600,000	1,080,000	4,680,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：基礎医学・実験病理学

キーワード：単球、海綿状脳症、初期病変

1) 狂牛病やクロイツフェルト・ヤコブ病などに見られる海綿状脳症は、中枢神経に空胞が生じるという特異な病像が特徴である。この病変は、多くの病理学者の興味をひき、半世紀以上の歳月をついやして研究が行われてきたが、この病態の成立機構、即ち、どのような仕組みで脳に穴があくのかという点については、いまだに不明である。病変形成機構の解明が遅れている原因のひとつに、これらの、プリオン病と呼ばれる疾患でも、あるいはモデル動物における実験的病変形成においてさえ、感染から発病までの潜伏期間が数ヶ月から数年に及ぶということがあげられる。我々はこれまで、感染から発症まで3・4週の潜伏期間において海綿状脳症を誘導する、神経病原性マウス白血病ウイルス A8-V を用いて、主としてウイルス側の遺伝子解析およびウイルス学的検索 (Takase and Watanabe; J. Virology, 1999) によって病変形成機構を探索してきた。近年、この神経病原性マウス白血病ウイルスのほか、神経病原性マウスコロナウイルスの変異株 (srr7) も海綿状脳症を誘導することを見出した (Watanabe R. et al. 投稿準備中)。しかも、srr7 による病変は感染後4・7日で完成する。

2) 【レトロウイルスによる海綿状脳症の誘導】我々がマウス白血病ウイルスから分離した神経病原性レトロウイルス A8-V (Watanabe & Takase; Prog. Brain Res. 1995) は、エイズ脳症や HAM といったヒトのレトロウイルス脳症・脳炎と同様に、神経細胞には感染しないが、感染したラットの中枢神経系では、神経細胞が変性し、重篤な脳症に至る。この病変部位には海綿状変性が認められ、炎症性細胞浸潤はほとんどない。電子顕微鏡的検索の結果、海綿状脳症の穴あき病変は、シナプス後のニューロピルの拡張により形成されていた

(Takase & Watanabe; Virology 1997)。近年、我々はこの病変形成に単球/ミクログリアが関与している可能性を示唆する所見を得た (Nakai, Watanabe et al., Microbiol Immunol. 2005)。これは、ウイルス感染したミクログリアが海綿状病変の中心部に有意に数多く分布していたという所見から得た結論であったが、その後の感染ミクログリアの移植実験や、初代神経組織培養の結果からは、いわゆる、ミクログリアと呼ばれる細胞群とは異なる集団が関与している可能性が濃厚になってきた。ミクログリアを同定するために我々が用いていた、主として単球に対する抗体では同定できなかった形質細胞様樹状細胞 (Plasmatoid Dendritic Cell; pDC) の関与の可能性である。このため、我々が20年間行ってきたラットを用いた感染実験モデルを、マウスを用いた実験に移すための予備実験を昨年度に開始した。マウスの実験系にはラットの実験系では得ることが出来ない、豊富な抗体の種類がそろっているからである。

3) 【コロナウイルスによる海綿状脳症の誘導】コロナウイルス JHM 株はコロナウイルスの中で、ヒトには感染しないマウス肝炎ウイルス (MHV) に属するウイルスである。田口らは MHV からマウスに急性脳炎・脳症を惹き起こす cl 2 株を分離し、更にこの cl 2 株から高率に海綿状脳症を惹き起こす srr7 変異株を分離した (Taguchi, F., and Matsuyama, S., J. Virol. 2002)。しかもこの変異株は、cl 2 株と異なり、そして A8-V 同様、コロナウイルス JHM 株から分離された変異株 srr7 感染では A8-V 感染より早い時期、感染後約1週間で海綿状脳症が完成し (Matsuyama S., Watanabe R., Taguchi F. Adv. Exp. Med. Biol., 2001.)、ここでも、ミクログリアや単球系の細胞に感染初期にウイルス抗原が検出された (Takatsuki H., Taguchi F., Watanabe R. et

al. *Neuropathology*, 2009, in press.)。しかも、形態的な特徴から恐らくは、A8-V 感染の場合と同様に、旧来言われてきた樹状細胞 (cDC) や pDC の病変形成への関与が強くと示唆された。

2. 研究の目的

我々と連携研究者がそれぞれ分離した神経病原性レトロウイルスとコロナウイルス感染により誘導される実験的海綿状脳症を比較し、感染後「脳に穴があく」病変形成の普遍的要因を明らかにする。これら二種類の全く異なるウイルスの感染には、海綿状病変を誘導するという共通点のほかに、以下の重大な類似点が示唆されている。1) 病変の首座が神経細胞にあるにもかかわらず、ウイルスは神経細胞に感染しない。2) ともに、感染初期に単球または樹状細胞に感染する。3) 脳実質に感染が広がる前に髄膜、脳室への浸潤細胞にウイルス抗原が見つかる。4) 病変の原因遺伝子は、外殻蛋白をコードする遺伝子と考えられている。以上の項目について検証し、これが神経細胞病変に関わる仕組みを検索した。3. 研究の方法

中枢神経内でのウイルス抗原の発現は、まず髄膜及び脳室での浸潤細胞で見られる。脳実質にはウイルス抗原が見られない時期に既に海綿状変性が始まっている。感染初期における免疫担当細胞へのウイルス感染は 10^6 に数個の割合であり通常の FACS 解析では感染細胞の同定は困難である。このため感染動物の組織・細胞を 1) サイトスピン(下記方法)で濃縮する方法、2) 髄膜または脳室壁組織をスライドガラス上に貼り付ける方法及び 3) 中枢神経培養組織を用いた方法で局所における感染細胞の同定及び感染細胞と神経組織との相互作用を検索する。ウイルス抗原の発現のためには、通常の動物個体への感染に加えて、海綿状脳症誘導に最も中心的な役割を担っている可能性が高いことを、組換えウイルスや点変異ウイルスを用いたこれまでの実験で確かめてきたウイルスの外殻蛋白質をコードする遺伝子(レトロウイルスでは env, コロナウイルスでは s)の遺伝子発現・導入系を用いる。

【実験材料】ウイルス: 神経病原性マウスレトロウイルス(MLV)株 A8-V, PVC411。神経病原性マウス肝炎ウイルス(MHV) 株 srr7。**発現ベクター系:** 以下のベクター系を用いる。A8-V の env 遺伝子を用いて構築した、レトロウイルスベクター pLXSN-A8env (Ikeda and [Watanabe et al. Virus Research](#), 1996) 及び C6 細胞に pA8(ψ - δ)を導入して得たパッケージング細胞 PacC6/A8 (Fukumitsu and [Watanabe et al. Cell Transplant.](#) 2002)。srr7 S 蛋白発現プラスミド pTargetsrr7S (Matsuyama and [Taguchi, Virology](#), 2000)。

動物: BALB/c マウス及びブルイスラット。

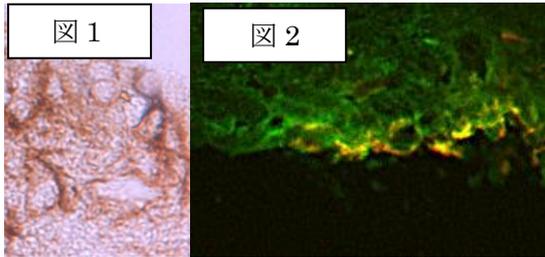
細胞: MLV 感受性株(マウス由来 NIH3T3, ラット由来 F10 細胞, C6/G(C6から分離した GFAP 陽性株))、MHV 感受性株(DBT 細胞, BHK/R(MHV 非感受性 BHK 細胞にレセプター遺伝子を導入した株)) **抗体:** 当研究室で作製した MLV 及び MHV に対するモノクローナル抗体。免疫担当細胞や神経系細胞に対する市販の抗体。

動物飼育: 感染動物及びパッケージング細胞を用いて遺伝子導入した動物はすべてP3レベルで、当大学で定めた規定に従い飼育する。 **細胞培養・調整:** 感染実験はすべてP3レベルで行う。初代神経組織培養とミクログリアの培養;マウスまたはラット新生仔中枢より混合培養、ミクログリアまたはアストログリアの培養を定法に従い行う([Watanabe et al., Cell Transplant.](#) 2002)。サイトスピン;脾臓または抹消血液の白血球を赤血球溶解または濃度勾配による遠心分離後、サイトスピン遠心機を用いてスライドガラスに貼り付けた

4. 研究成果

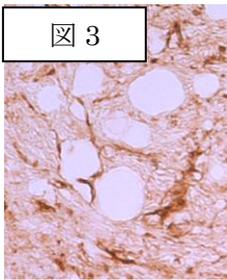
1) 感染細胞の同定; 【脳内】srr7感染後48時間で海綿状脳症の初期病変としての空胞変性は、ウイルス抗原が存在しない場所に明らかになった。一方、ウイルス抗原は主として脳室周囲の細胞に認められ、その多くは、多数の繊毛をもつ上皮細胞であった。ウイルス抗原陽性細胞の一部では、脳室壁に細胞質を突き出した細胞が認められ、形態的に脳室周囲に存在すると報告されているタイプB細胞である可能性が示唆された。これを確かめるためにGFAP抗原とウイルス抗原に対する二重染色を行った結果、GFAPとウイルス抗原がダブルポジティブで脳室壁に突起が伸びた細胞が観察された(図1)。また、タイプB細胞を含む神経前駆細胞のマーカであるネスチンとウイルス抗原に対する蛍光二重染色を行った結果、脳室壁に面したネスチン陽性の細胞にウイルス抗原が認められ、神経前駆細胞にウイルスが感染していることが明らかになった。

また、スライドガラスに貼り付けた髄膜または脳室壁組織での感染細胞の同定を行った。脳室壁を構成している細胞群は繊毛を多数持った脳室上皮細胞 (ependymal cell; E細胞) のほか、アストログリアのマーカであるGFAP 陽性の神経幹細胞の性質を保有した細胞 (B1細胞) が、E細胞を取り囲むようにしてE細胞直下に並び、B1細胞の一部は脳室内面に細胞突起を露出させている。B1細胞が神経再生のニッチを構成しているほか、神経細胞の維持にも重要な役割を果たしている可能性がある。蛍光抗体法で脳室壁のネスチン陽性の幼若細胞が感染していることを明らかにした(図2)。



【図1】脳室周囲に見られたウイルス抗原(紫)。アストロサイトのマーカーであるGFAP陽性細胞(茶色)で、脳室内に突起を出している、B細胞の特徴を持つ細胞に感染が認められた。

【図2】脳室壁のネスチン陽性細胞(緑)ウイルス抗原(赤)が認められた。



【図3】脳室壁から離れた小脳白質の海綿状病変。空胞の周りにアストロサイトの細繊維(茶色)が取り巻いている。この部位にはウイルス抗原が認められず、細胞間コミュニケーションによって病変が形成されている

可能性が示唆された。

【サイトスピン】 感染後 12、24、48 時間の脳、脾臓からパラフィン切片、凍結切片を作成した。一部のマウスの脾臓からリンパ球を分離し、サイトスピンにより 1×10⁶ 個の細胞をスライドガラスに貼り付けて保存した。この感染リンパ球に対してウイルス抗原と種々の免疫系の細胞マーカーとの二重蛍光抗体法を行った。cl2 または srr7 を脳内接種し、感染後 12 時間のマウスの脾臓から分離した細胞に対して蛍光抗体法で二重染色した結果、全体の約 0.2%の割合で感染細胞が認められた。感染細胞は B 細胞系のマーカーである B220、CD20 陽性である率が高いという結果であったが、F4/80、Ly-6C、Gr-1、CD11c など単球/マクロファージや樹状細胞のマーカーをもつ細胞にもウイルスが感染していることが確認された。MHV レセプターである CEACAM1 は、B220 陽性の B 細胞のほか 2)、好中球 3)、単球/マクロファージ 3)4)、樹状細胞 5)、ナチュラルキラー細胞 6)など様々な細胞に発現しているという報告もあり、これらのマーカーを発現する多種類の細胞がウイルスに感染していることが考えられる。以上の結果から、srr7 は感染後 12 時間という短い期間で脾臓にまで、B 細胞、F4/80 陽性の単球/マクロファージや CD11c 陽性の樹状細胞に急速に感染を広げていることが確かめられた。これはウイルスが自然免疫で重要な単球系細胞や樹状細胞を標的として感染を広げている可能性を示唆するものである。さらに、感染リンパ球の中には比較的大型の B220 陽性細胞も確認されたため、単球と同様に自然免疫で働く pDC にもウ

イルスが感染している可能性も考えられる。脾臓には主として reticular cell が形成する conduit system の存在が報告されており (Bajenoff et al, 2008)、脳に接種したウイルスはこの system を通って白脾髄に運ばれ、単球や樹状細胞に感染を広げていると考えられた。

2) 変異ウイルスの分離とレセプター非依存性感染の検出; ウイルスが病原性を増す変異を起こした際、この変異によってレセプター意費依存性感染能が獲得されたことを明らかにした。

ウイルス肝炎マウスMHV が変異株な々様、く強が傾向こす起を変異は(。されている分離JHM-cl2)株cl-2 感染に受容体非依存的く強が神経病原性は(。げる広をcl-2変異株のsrr7)はスパイクS、があり変異の酸のアミノ所かータンパクに(cl-2 受容体依存的、く低が神経病原性して比較とで研究室の々我。げる広を感染に10 けてきた続を年以上継代srr7)mix さ確認くなっていることが強が神経病原性の(、れsrr7)mix さ示唆が可能性こっている起が変異たな新に(、このため。れたsrr7)mix 分離たに新が変異株い行のクローニングを()されたMu-1、Mu-2 られない見が変異、また。(srr7)H2 観を感染の受容体非依存性。された分離も(紫外線照するためにスピノキュレーションと察、ウイルスは。いた用を射cl-2、srr7)H2、(srr7)mix、(Mu-1、Mu-2、Br-1)srr7)mix し分離から脳のマウスの瀕死期させた感染を(。いた用を(た24-wellプレートでMHV していない発現を受容体BHK に共とウイルスを細胞4、℃3000rpmで2、後のそ。(スピノキュレーション)した時間遠心 25cmから距離の16、後した照射を秒間紫外線 DBT各を細胞well 時った行スピノキュレーションのみを。にまいた、はcl-2、Br-1、Mu-2 スピノキュレーション。できた確認でプラークを ではプラークの後った行を紫外線照射に後の、して増大が数、きさ大srr7)mix、(Mu-1、しかし。できた確認でプラークをsrr7)H2 できなか確認もプラークは紫外線照射後では(、より以上。ったBr-1、Mu-1、Mu-2 確認げることが広を感染に受容体非依存的は、できsrr7)H2 とがげないこ広を感染に受容体非依存的は(。できた確認srr7)mix、くなっているのは強が神経病原性の(Mu-1、

Mu-2

原因げることが広を感染に受容体非依存的が紫スピノキュレーションと、そして。えられる考とわけは組み組の外線照射srr7

また、するための観察を発生ウイルスの変異の感染に受容体非依存的のメカニズムや変異、する検討を発病機序ウイルスの変異げる広をである方法な有用ことが示された。

図5 変異ウイルス株の代表例(Mu-1)

図5A

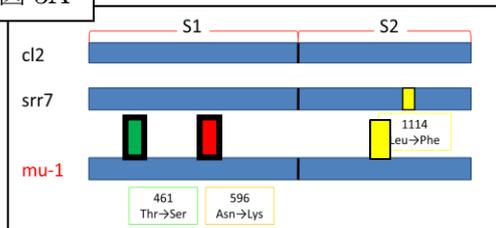
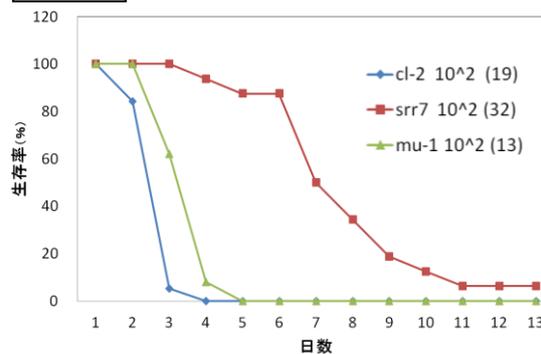


図5B

ウイルス感染BALB/cマウスの生存率



【図5】分離された変異株の代表例としてMu-1の変異部位(図5A)と生存率(図5B)をsrr7 およびcl-2 と比較した図を示した。変異は他の変異株と同様S蛋白の領域に見られた。また、病原性がsrr7 より強くcl-2 より弱いことも他の変異株と共通していた。図5Bのカッコ内に示したのは感染に用いたマウスの匹数。

3) ウイルス遺伝子発現系の構築; 我々が用いたウイルス株srr7 のエンベロープに局在するスパイク蛋白質をコードする遺伝子に変異が入った変異株を分離した。この変異による病原性の変化を確かめた。

4) 変異ウイルスの脳内侵入経路の検索; MHVの主要なレセプターであるCEACAM1は腸管や腎臓に多く発現する一方で、脳での発現量は少ない。MHV JHM cl-2株は神経病原性が強く脳内で増殖するため、レセプターの分布と病変部位の違いが指摘されている。このことから、ウイルスを脳にガイドする構造が存在すると考えられた。細胞や物質をガイドす

る構造として、Fibroblastic reticular cell (FRC)が形成する細網構造がリンパ節で最初に報告された。脳内でもその存在が確かめられたが、病原体の侵入との関連は明らかになっていない。そこで本研究では細網構造とウイルスの広がりとの関連を脳内で検索した。

ER-TR7 およびラミニンは、非感染マウスで主として髄膜と血管周囲で認められ、これらの分布はほとんどが一致した。感染マウスの脳内では、髄膜と血管周囲に加えて、脳実質でもER-TR7とラミニンの発現が確認された。感染後48時間におけるER-TR7とラミニンの発現量は非感染に比べ有意に増加し、ER-TR7とラミニンの発現量に相関が認められた。ウイルス抗原はER-TR7 およびラミニン陽性の髄膜および血管周囲と一致し、髄膜から実質に向かうER-TR7陽性の繊維構造に隣接して存在していた。また、感染マウスの脳実質にはER-TR7陽性の神経細胞やオリゴデンドロサイト、アストロサイトが確認された。

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4件)

(1) H Kashiwazaki, R Nomura, S Matsuyama, F Taguchi, R Watanabe. Spongiform degeneration induced by neuropathogenic murine coronavirus infection. *Pathology International*, 査読有, 61 issue 4, 184-191, 2011.

(2) H Kashiwazaki, F Taguchi, Y Ikehara, R Watanabe. Characterization of splenic cells during the early phase of infection with neuropathogenic mouse hepatitis virus. *Japanese journal of infectious diseases*, 査読有, 64, 256-259, 2011

(3) Y Seki, N Hirano, M Mizukura, R Watanabe, S Takase-Yoden. Narrowing down the critical region within *env* gene for determining neuropathogenicity of murine leukemia virus A8. *Microbiol Immunol*. 査読有, 55, 694-703. 2011.

(4) R Nomura, H Kashiwazaki, M Kakizaki, S Matsuyama, F Taguchi, R Watanabe. Receptor-independent infection by mutant viruses newly isolated from the neuropathogenic mouse hepatitis virus srr7 detected through a combination of spinoculation and ultraviolet radiation. *Japanese journal of infectious diseases*, 査読有, 64, No. 6, 499-505, 2011.

〔学会発表〕(計14件)

① 柏崎広美 田口文広 渡辺里仁 マウス肝炎ウイルスMHVの感染後初期の脾臓で確

認められた感染細胞の同定。第13回日本神経ウイルス研究会学術集会 2010年1月27日-1月29日 (岩手)

②渡辺里仁、田口文広、柏崎広美、マウス肝炎ウイルス(MHV)神経病原性株 srr7 感染による海綿状脳症。第13回日本神経ウイルス研究会学術集会 2010年1月27日-1月29日 (岩手)

③ H Kashiwazaki, R Watanabe. Characterization of infected cells during the initial stage of infection with neuropathogenic mouse hepatitis virus. 1st Asia Pacific Workshop on Neurovirology Seoul 2010, July 15-18, Seoul, Korea

④R Watanabe, H Kashiwazaki. Spongiform encephalopathy induced by neuropathogenic murine coronavirus infection. 1st Asia Pacific Workshop on Neurovirology Seoul 2010, July 15-18, Seoul, Korea

⑤柏崎広美、田口文広、渡辺里仁 神経病原性マウス肝炎ウイルス MHV による感染後初期での急速な脾臓への感染の広がりと同定細胞の同定。第58回日本ウイルス学会学術集会 2010年11月7日-11月9日 (徳島)

⑥柿崎正敏、柏崎広美、渡辺里仁 神経病原性マウス肝炎ウイルス(MHV)の変異株 mu-3 の病原性の検討。第58回日本ウイルス学会学術集会 2010年11月7日-11月9日 (徳島)

⑦福原賢司、柏崎広美、渡辺里仁 マウス肝炎ウイルスのマウス系統差による病変形成の違い。第58回日本ウイルス学会学術集会 2010年11月7日-11月9日 (徳島)

⑧柿崎正敏、野村理沙、柏崎広美、渡辺里仁 神経病原性マウス肝炎ウイルス srr7 株の新規変異株による受容体非依存感染-スピンノキュレーションと紫外線照射を用いた検討- 第15回日本神経ウイルス研究会学術集会 2011年5月19日-5月20日 (金沢)

⑨柏崎広美、渡辺里仁 マウス肝炎ウイルス(MHV) 神経病原性株 srr7 感染による脳室周囲の感染細胞の同定 第15回日本神経ウイルス研究会学術集会 2011年5月19日-5月20日 (金沢)

⑩R Watanabe, M Kakizaki, R Nomura, H Kashiwazaki Receptor-independent infection detected by spinoculation with ultraviolet radiation in mutant viruses immersed from the neuropathogenic mouse hepatitis virus srr7 International Union of Microbiological Societies 2011 Congress, 11-16 September 2011 (Sapporo, Japan)

⑪ H Kashiwazaki, M Kakizaki, R Watanabe. Neuropathogenic mouse

hepatitis virus infection-induced fibroblastic reticular network in the brain. Symposium Current Progress in Enterovirus 71 Research in the Asia-Pacific Region. 2012, August 30-31, Tokyo, Japan. Abstract with programs. p. 29.

⑫M Kakizaki, H Kashiwazaki, F Taguchi, R Watanabe. Mutant murine hepatitis virus-induced apoptosis in the hippocampus. Symposium Current Progress in Enterovirus 71 Research in the Asia-Pacific Region. 2012, August 30-31, Tokyo, Japan. Abstract with programs. p. 28.

⑬柏崎広美、柿崎正敏、渡辺里仁 神経病原性マウス肝炎ウイルス(MHV) 感染における脳内マトリックスの研究。第60回日本ウイルス学会 2012年11月13日-15日 (大阪) 第60回日本ウイルス学会学術集会抄録集 p. 299

⑭柿崎正敏、柏崎広美、渡辺里仁 神経病原性マウス肝炎ウイルスの新規変異株感染による海馬領域での病変形成。第60回日本ウイルス学会 2012年11月13日-15日 (大阪) 第60回日本ウイルス学会学術集会抄録集 p. 300

[図書] (計0件)

[産業財産権]

○出願状況 (計0件)

○取得状況 (計0件)

[その他]

ホームページ等

創価大学工学部大学院工学研究科

http://www.t.soka.ac.jp/menu/bio/staff_bio/r_watanabe.html

6. 研究組織

(1) 研究代表者

渡辺 里仁 (WATANABE RIHITO)

創価大学・工学部生命情報工学科・教授

研究者番号：30129746

(2) 研究分担者

なし。

(3) 連携研究者

田口 文広 (TAGUCHI FUMIHIRO)

日本獣医生命科学大学・獣医学部・教授

研究者番号：30107429