

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 3 日現在

機関番号：32644

研究種目：新学術領域研究(研究領域提案型)

研究期間：2010～2014

課題番号：22133002

研究課題名(和文) リシークエンシングによるHLAゲノム多様性解析

研究課題名(英文) HLA genome diversity analyses by resequencing

研究代表者

椎名 隆 (SHIINA, Takashi)

東海大学・医学部・准教授

研究者番号：00317744

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 200,100,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、日本人集団ならびにヨーロッパ人集団に高頻度なHLAハプロタイプにおけるHLA領域のリシークエンシング、それに続くゲノム多様性解析により、ハプロタイプ間ならびに同一ハプロタイプ内におけるHLA遺伝子や非HLA遺伝子の多型性を明らかにした。またHLA遺伝子全領域における次世代シーケンサーを用いた超高解像度多型解析法を開発し、その方法を用いて、HLA関連疾患における多型・変異の検出を試みた。さらには、本領域の他計画研究にて得られる膨大な測定結果のデータベースを構築した。

研究成果の概要(英文)：Efficient resequencing of the entire 3.8 Mb HLA region was performed by the long-range PCR and sequence capture methods followed by next generation sequencing. The HLA sequences derived from seven HLA haplotypes were characterized among the different HLA haplotypes and also among the same HLA haplotypes. A field 4 level super high resolution single molecule - sequence based typing (SS-SBT) method was developed for HLA 11 loci using next generation sequencers. Polymorphism analysis on some HLA associated diseases such as Narcolepsy, AIP and PBD were performed at the field 4 level without phase ambiguity by the SS-SBT method. An HLA integrated database (HLA Information Resource; HLA-IR) was constructed as a public database. They will also contribute to the foundation for a refined knowledge of variation and its haplotype structure throughout the extremely polymorphic and gene-rich HLA maps, providing important information on the process of molecular evolution in the HLA region.

研究分野：免疫遺伝学

キーワード：HLA 次世代シーケンサー ゲノム多様性 ゲノタイピング 疾患感受性

1. 研究開始当初の背景

1967年のHLA-B5とホジキン病との関連の報告以来、550種以上の疾患について初期には血清学的タイピング、1990年以降はDNAタイピングにより精力的に調べられ、約100種の疾患についてHLA多型との関連が確認されている。また1987年のHLA抗原の高次構造の解明により、HLA抗原はその多型に応じて多種多様の細菌やウイルスなどの外来タンパクまたは自己タンパク由来ペプチドと結合し、それらをT細胞に抗原提示することにより免疫応答を誘導することが解明された。さらに、最近の我々の知見により、HLA多型と疾患との関連の成因は次の3つに分類される。すなわち、(1)HLA型：特定のHLA抗原多型それ自身による免疫応答の異常、(2)非HLA型：相関するHLA遺伝子の近傍に位置する不明の遺伝子(非HLA遺伝子)の機能の異常、(3)混合型：HLA型と非HLA型の病因の混合、である。したがって、HLA型、すなわちHLA自身が発症に関わる分子機構は、特定の多型HLA分子と病因ペプチドとの結合が異常であり、それゆえ正常の免疫応答が誘導されないため、と理解される。しかしながら現時点でこの分子機構により発症が説明できる疾患は、自己タンパクがインスリンであることが明らかでないインスリン自己免疫症候群のみである。また非HLA型についても、IKBLとSEEK1がそれぞれ真の感受性遺伝子であることが同定されたリュウマチと尋常性乾癬など、少数の疾患を除き明らかにされていない。このようにHLAと疾患との関連の分子機構は解明すべき点が多い。

1999年の我々が貢献したHLA全ゲノム領域3.8Mbの塩基配列の決定と明らかにされたこれらのゲノム配列にもとづく7,500個のSNPおよび127個のマイクロサテライトの収集により、より詳細な疾患との相関解析により真の疾患感受性遺伝子同定が試みられた。しかしながら、最近のゲノムワイドな相関解析(GWAS: genome-wide association study)により、多因子性疾患の感受性遺伝子はありふれた多型ではなく、稀少多型(変異)である可能性、すなわちcommon disease-common variant説に代わる、common disease-rare variant説が提唱されている。したがって、疾患との相関解析のモデル領域であるHLA領域についても、リシーケンシングによるcommon disease-rare variant説の検証、すなわち徹底的な稀少多型(変異)の検出、それらの疾患との相関解析が急務の課題となりつつある。このような研究動向から、本課題「リシーケンシングによるHLAゲノム多様性解析」の着想に至った。

2. 研究の目的

(1) 日本人主要HLAハプロタイプにおけるHLA領域のゲノム多様性解析:日本人集団ならびにヨーロッパ人集団に高頻度なHLAハプロタイプにおけるHLA領域のリシーケンシング、それに続くゲノム多様性解析により、ハプロタイプ間ならびに同一ハプロタイプ内におけるHLA遺伝子や非HLA遺伝子の多型性(個人差)を明らかにする。
(2) 次世代シーケンサーを用いたHLA遺伝子全領域の超高解像度多型解析法の開発

とHLA関連疾患解析:HLA多型と疾患との関連の成因を明らかにするために、HLA遺伝子全領域における次世代シーケンサーを用いた超高解像度多型解析法を開発する。その方法を用いて、HLA関連疾患における多型・変異の検出を試みる。さらには、非血縁間造血幹細胞移植ドナーと患者ペアにおいても多型・変異を検出し、移植成績との比較解析を行う。

(3) HLA統合データベースの構築:本領域の他計画研究にて得られる膨大な測定結果のデータベースを構築する。具体的には、国内外のHLA関連分子情報の統合化を行い、さらにヒト全タンパクを対象としたHLA結合自己ペプチドレパートリー解析を行うための情報プラットフォームを構築することにより、全計画・公募研究間の積極的な情報交換を促し、HLAの統合的理解の礎を築く。

3. 研究の方法

(1) 日本人主要HLAハプロタイプにおけるHLA領域のゲノム多様性解析:日本人集団に高頻度な上位5種類のHLAハプロタイプ(HLA-A24-B52-DR15、HLA-A33-B44-DR13、HLA-A24-B7-DR1、HLA-A24-B54-DR4およびHLA-A2-B46-DR8)ならびにヨーロッパ人集団に高頻度な2種類のHLAハプロタイプ(HLA-A1-B8-DR3、HLA-A3-B7-DR15)のホモ接合体由来ゲノムDNAを収集し、HLA領域3.8Mbを網羅するDNA断片をLong-ranged PCR法とSequence Capture法の併用により回収した。それらのDNA断片のゲノム塩基配列をNGSやそれに続くゲノム情報の編集により決定した。その後、得られるゲノム配列よりSNP、Indel、コピー数多型および構造多型などのゲノム多様性情報、ハプロタイプ情報を収集した。

(2-1) 次世代シーケンサーを用いたHLA遺伝子全領域の多型解析法の開発:HLA-A、-B、-C、-DRB1/3/4/5、-DQA1、-DQB1、-DPA1および-DPB1遺伝子についてエンハンサーやプロモーター領域を含む遺伝子全領域(5~11kb)をそれぞれ特異的にPCR法によりDNA増幅させるプライマーを設計した。また、本法の迅速化や簡略化のために、HLA-A、-B、-C、-DRB1/3/4/5、-DQB1および-DPB1遺伝子の多型に富むエクソンを含む遺伝子領域(5~7kb)に新たにプライマーを設計した。PCR産物の塩基配列はNGSにて決定し、既知アリルと比較することによりHLAアリルを判定した。

(2-2) HLA遺伝子全領域の多型解析法を用いたHLA関連疾患解析:前項にて開発した超高解像度多型解析法を用いて、HLA関連疾患であるナルコレプシー、自己免疫性膵炎(AIP: autoimmune pancreatitis)、原発性胆汁性肝硬変(PBC: primary biliary cirrhosis)における疾患に関連する多型・変異の検出を試みた。さらには、非血縁間造血幹細胞移植ドナーと患者ペアにおけるHLA遺伝子多型を検出し、移植成績との比較解析を行った。

(2-3) 次世代シーケンサーを用いたヒトのエクソームおよび全ゲノム配列データからHLAアリルを推定するソフトウェアの開発:個人のエクソームや全ゲノム配列データを用いてHLAアリルを推定する

ため、相同性検索による解析を実行した。相同性検索のソフトウェアとしては BLAST を使用し、相同性の評価には bit-score を使用した。計算には並列計算機 (PC クラスタ) を使用した。

(3) HLA 統合データベースの構築: 公開データベースを構築するため、公開に用いるサーバやソフトウェア類を整備するとともに、各データベースの内容とファイル形式の説明、権利関係などについて文書を整備した。また、各種のデータを作成するにあたり、必要な計算機解析を実施した。例えば、「HLA 結合ペプチド」データベースについては、主要な HLA 分子に関する自己結合ペプチドの推定のために並列計算機を用いた計算を行った。

4. 研究成果

(1) 日本人主要 HLA ハプロタイプにおける HLA 領域のリシークエンス解析: 計 7 検体を用いて、次世代シーケンサー GAIIX (illumina) にて HLA 領域 3.8 Mb のゲノム配列の決定を試みた結果、ゲノムカバー率は 91.1% ~ 99.2%、ゲノム重複度は 63.5 ~ 1135.4 であったことから、質の高い HLA 領域のゲノム配列を決定する技術開発に成功したと言える。また、それら配列間におけるゲノム多様性解析から、同一の HLA アリルの HLA 遺伝子の起源は同一であり、遺伝子内には多型や変異はみられないこと、同一の HLA ハプロタイプの起源は同一であり、その多型や変異は異なる HLA ハプロタイプ間に比べて少ないこと、異なる HLA ハプロタイプ間では、HLA 遺伝子近傍に hitch-hiking 効果の結果と思われる多くの variation (塩基配列の違い) が、HLA 遺伝子の他に遺伝子間配列にも集積していることが明らかになった (図 1)。

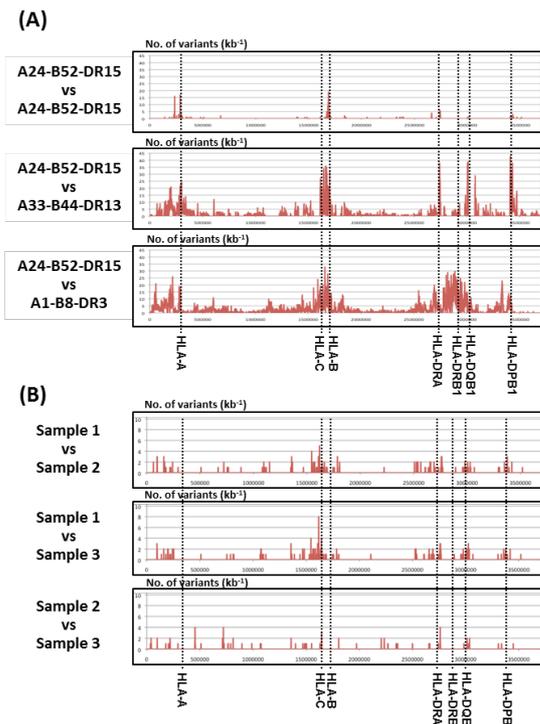


図 1. HLA ハプロタイプ間と内におけるゲノム多様性の比較

(図の説明) 複数の HLA ハプロタイプにおける HLA 領域 3.8 Mb のゲノム塩基配列を決定し、それらゲノム塩基配列間にて比較解析したものである。(A) は A24-B52-DR15 と異なる検体由来の A24-B52-DR15 との比較、A24-B52-DR15 と異なる HLA ハプロタイプ間における多様性プロファイルを示す。(B) は異なる 3 検体 (Sample 1 ~ Sample 3) 由来の A24-B52-DR15 間における多様性プロファイルを示す。横軸は各領域 (左側からクラス、クラス、クラス の順) を示し、縦軸は 100 塩基あたりの塩基置換数を示した。(B) のプロファイルでは、Sample 2 と Sample 3 の間の多様性が、Sample 1 と Sample 2 の間、Sample 1 と Sample 3 の間よりも小さいことを示す。これは、A24-B52-DR15 をさらに分類することが可能であることを示す。

本課題では、日本人に最も頻度の高い HLA ハプロタイプ (HLA-A24-B52-DR15) のゲノム塩基配列の完全決定も試みた。ロシュ社の次世代シーケンサー GS Junior system を用いて、HLA 領域 3.8 Mb を網羅する 393 か所の PCR 産物ならびに HLA-DR 亜領域を網羅する 10 個のコスミドクローンをを用いてドラフト配列 3,755,360 bp を決定した。この配列は、GRCh38 Primary Assembly リファレンス配列よりも 59,220 bp 短いことが明らかとなり、最も大きな塩基数の違いは HLA-A 遺伝子近傍の約 50 kb に観察された。今後は、この塩基配列に基づく Sequence Capture 用のプローブの設計など、同ハプロタイプに焦点を絞ったゲノム多様性解析のためのリファレンスとして活用されることが期待される。

(2-1) 次世代シーケンサーを用いた HLA 遺伝子全領域の多型解析法の開発: HLA-A, -B, -C, -DRB1/3/4/5, -DQA1, -DQB1, -DPA1 および -DPB1 の遺伝子全領域をそれぞれ特異的に増幅させる PCR 条件の設定から、各種次世代シーケンサー (GS Junior system (Roche 社), Ion Torrent PGM system (Life Technologies 社), MiSeq system (illumina 社)) を用いた次世代シーケンシング (NGS)、塩基配列の編集およびアリル判定までの一連の過程の long-range 系超高分解像度 DNA タイピング (Super high resolution Single molecule-Sequence Based Typing; SS-SBT) 法を開発した。(図 2)。この際、NGS により得られるリード配列を用いた正確なアリル判定が要求されることから、次世代シーケンシング用アリル判定プログラム (Sequence Alignment Based Assigning Software: SeaBass) も開発した。

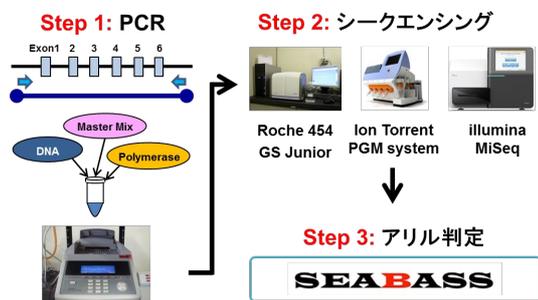


図 2. SS-SBT 法の概略

このSeaBassを用いて1222アレルのエクソン領域について解析した結果、他研究機関が開発したソフトウェアでは74.1%～96.3%の正解率であったのに対して、SeaBassでは100%であった。よって、アレル判定の際にSeaBassを使用することにより、極めて精度の高いアレル判定が実現すると考えられた。

一方、SS-SBT法を用いたルーチンタイピングのためには、本法の簡略化や迅速化を考慮する必要がある。そこでHLA-DRB1と-DQB1において多型に富むエクソンとその間のイントロンを含むプライマーを新たに設計し、前述のHLA-A、-B、-Cおよび-DPB1を含めたmiddle-range系HLA9座マルチプレックスPCR法を開発した。日本人に検出されるアレルの99.5%以上を網羅する46検体を用いた検証実験から、得られたアレル情報は、いずれのHLA座とも既知アレル情報と矛盾しないことを確認した。また、平均depthやリード数おける座位間の比較から、各HLA座がほぼ均一に増幅していることも確認した。従来では、各PCR産物を定量し、必要量をpoolingする操作が必要であったが、本法の開発にてこれらの操作が必要なくなり、その結果、労力、時間、操作ミスおよびコストが大幅に軽減される。よって本法は、ambiguityを排除したルーチンタイピングに有用な方法であると考えられた(図3)。

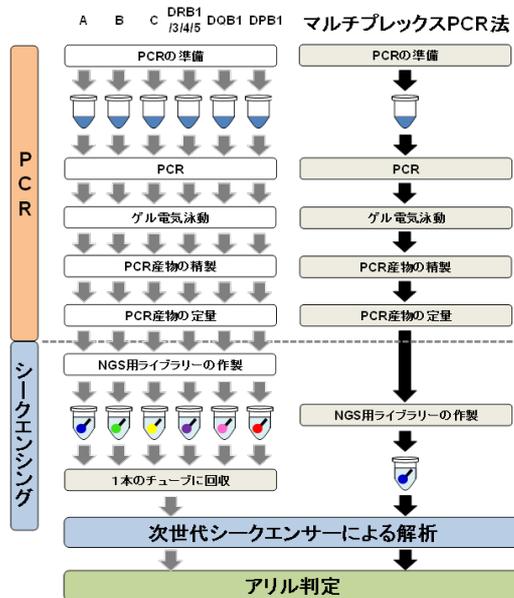


図3. Middle-range系HLA9座マルチプレックス法の概略

(図の説明) 左側に従来のSS-SBT法、右側に新規に開発したHLA9座マルチプレックス法におけるPCRの工程を示した。従来のSS-SBT法では、各PCR産物を定量し、必要量を1本のチューブに回収する操作が必要であったが、本法の開発にてこれらの操作が必要なくなり、その結果、労力、時間、操作ミスおよびコストが大幅に軽減される。

本課題にて開発したDNAタイピング法を活用することにより、解析した1,222アレルの内、6アレルは翻訳領域に変異を持つものであり、それらの内の4アレルは非同義置換

を伴うものであった。また、遺伝子発現を抑制するnullアレル、1検体1座に3種類のアレルが観察されるトリアレルの検出、白血病などの腫瘍細胞における片側アレルの欠失(LOH; loss of heterozygosity)についても検出しうることを確認した。とりわけLOHについては、LOHの起きたアレルを特定できるため、腫瘍細胞が免疫細胞からの攻撃を回避するメカニズムの解明が期待される。

(2-2) HLA遺伝子全領域の多型解析法を用いたHLA関連疾患解析: 通常HLAアレルはクラスでは、多型に富むエクソン2と3部位をクラスではエクソン2の塩基配列情報を基に決定されている。そこで我々は、これまでできなかったHLAアレルにおける疾患感受性に特徴的な多型・変異の有無を前述のSS-SBT法を用いて、32例のAIH、32例のPBCについて解析した。その結果、計64検体のSS-SBT法を用いたDNAタイピングでは、HLA-A、-B、-C、-DRB1、-DQB1アレルについて第3区域以上の詳細なアレル情報が得られた。特にイントロン領域の多型構造を示す第4区域において、HLA-A座に6種類、HLA-B座に3種類、HLA-C座に1種類、HLA-DRB1座に10種類、HLA-DQB1座に6種類のIMGT/HLAデータベースに登録されていない新たな塩基配列が見いだされた。なお、これらの新規アレルと疾患感受性との相関は認められなかった。また、日本人においてDRB1*04:05と非常に強い連鎖不平衡を示すDQB1*04:01アレルは、解析したホモ接合体、ヘテロ接合体すべての検体において、IMGT/HLAに登録されているアレル配列とは異なっていた。すなわち、DQB1*04のエクソン1はcodon 6がThr(T/A)、エクソン2はcodon 23がLeu(L/R)であり、エクソン1はDQB1*04:02の配列で、エクソン2はDQB1*04:01の配列を示していた。本解析で見いだされたアレルがDQB1*04の新規アレルであるか否かを検討する必要がある。今回SS-SBT法を用いた解析では、AIHやPBCに特徴的な塩基配列構造(indel、STRやアミノ酸配列)は検出されなかった。

ナルコレプシーについては、34例のHLA11座におけるDNAタイピングを進めており、10例を終えた時点では、本症に関連する塩基配列は得られていない。

非血縁間造血幹細胞移植ドナー/患者15ペアの計30検体を用いたSS-SBT法によるDNAタイピングを実施した結果、5個の変異(HLA-C: 1個、-DQB1: 2個、-DPB1: 3個)が検出された。これらのうち、1個はプロモーター領域に位置し、4個はイントロン領域に位置した。現時点では移植予後と関連しうる変異は認められていないが、今後、これらの変異と移植予後との関連について、検体数を増して検討する必要がある。

(2-3) 次世代シーケンサーを用いたヒトのエクソームおよび全ゲノム配列データからHLAアレルを推定するソフトウェアの開発: HLAアレルには過去に組換えにより生じたものがあり、さらには重複遺伝子や偽遺伝子の存在のため、HLAアレルの判定は一般に容易でない。最近では次世代シーケンサーを用いたエクソーム解析や全ゲノム解析が普

及しており、これらのデータを用いた HLA アリルが判定されれば、疾患研究等に大いに役立つ。そこで本研究では、次世代シーケンサーによる大量のショートリード配列を用いて、HLA アリルを推定するソフトウェアの開発を行った。まず、個人のエクソームや全ゲノム解析によるリード配列をクエリとして用いて、IMGT/HLA データベースに登録されている HLA アリル配列、Sanger センターによる MHC ハプロタイプのゲノム配列、ヒトのリファレンスゲノム配列の全てに対して相同性検索を実行した。これにより、個々のリード配列をゲノム配列上の特定の場所に正確にマッピングした。次に、遺伝子座ごとに、既知の HLA アリルに対する相同性スコアの合計を計算することにより、その個人について支持されるアリルの特定を行った。以上の単純な解析手法ではあるが、クラス I およびクラス II の各遺伝子座について、2 桁レベルの対立遺伝子では 90% 以上、4 桁レベルでも 74% 以上の正解率を得ることができた。今後はさらなる精度の向上を目指すために、さらなる改良が必要であるが、エクソームおよび全ゲノム配列データから HLA アリルを推定する方法に目途がついた。

(3) **HLA 統合データベースの構築**：新学術領域研究「先端技術を駆使した HLA 多型・進化・疾病に関する統合的研究」による研究成果を発信することを主目的として、HLA 統合データベースを構築し、一般に公開した。データベースの名称は「The HLA Information Resource (HLA-IR)」とした。アドレスは <http://dbhla.jp/> である (図 4)。

HLA-IR では多数のコンテンツを提供したが、これらを大きく HLA 研究のためのデータベースと HLA 研究のためのソフトウェアに分類した。HLA 研究のためのデータベースとしては、

- ・ HLA 遺伝子とタンパク質
- ・ HLA の遺伝子頻度とハプロタイプ頻度
- ・ HLA の配列データ
- ・ 日本人 HLA 領域 SNP データ
- ・ HLA の構造データ



図 4 . HLA-IR のトップページ

- ・ HLA 結合ペプチド
- ・ HLA に関連する疾患
- ・ ヒト以外の生物の MHC

を提供した(図 5)。これらのうち日本人 HLA 領域 SNP データは、日本人由来の EB-LCL に対する HLA 領域 8Mb の SNP タイピングデータである。イルミナ社の 1M チップによる 9705 ケ所の SNPs を対象として、連結不可能匿名化を施した 92 検体のタイピング結果と、HLA 遺伝子 6 座位のタイピング結果付きで提供している。公開アドレスは、http://dbhla.jp/db_japsnp.html である。

HLA 研究のためのデータベース



図 5 . HLA-IR に掲載のデータベース群

HLA 研究のためのソフトウェアとしては、ハプロタイプ頻度推定ソフトウェア HFES (Haplotype Frequency Estimation System) を提供している。これは、HLA のように多数の対立遺伝子を持つ遺伝子座が連鎖している場合に、集団中のハプロタイプ頻度を推定するためのプログラムである。2 遺伝子座から最大で 5 遺伝子座までのハプロタイプ頻度を、EM アルゴリズムによって求めることができる。C/C++ 言語で書かれたソースプログラムの他に、Windows と Linux 環境でコンパイルした実行ファイルを取得できる。公開アドレスは、http://dbhla.jp/sw_hfes.html である。

なお、HLA-IR では、各データベースとソフトウェアについては、その名称、略称、解説、利用条件(クリエイティブ・コモンズ形式による)、参考文献、データ提供者などの情報を記載している。本データベースでは、研究成果データの追加公開を今後も引き続き行う予定である。

5 . 主な発表論文等

(雑誌論文)(計 31 件)

1. Ozaki Y et al. (18 名中 13, 17, 18 番目). Cost-efficient multiplex PCR for routine genotyping of up to nine classical HLA loci in a single analytical run of multiple samples by next generation sequencing. *BMC genomics* **16**: 318, 2015. doi: 10.1186/s12864-015-1514-4. (査読有)
2. Ozaki Y et al. (11 名中 7, 10, 11 番目).

HLA-DRB1, -DRB3, -DRB4 and -DRB5 genotyping at a super-high resolution level by long range PCR and high-throughput sequencing. *Tissue Antigens* 83: 10-16, 2014. doi: 10.1111/tan.12258. (査読有)

3. Hosomichi K et al. (5 名中 1 番目). Phase-defined complete sequencing of the HLA genes by next-generation sequencing. *BMC Genomics* 14: 355, 2013. doi: 10.1186/1471-2164-14-355. (査読有)
4. Shiina T et al. (17 名中 1, 15, 17 番目). Super high resolution for single molecule-sequence-based typing of classical HLA loci at the 8-digit level using next generation sequencers. *Tissue Antigens* 80: 305-316, 2012. doi: 10.1111/j.1399-0039.2012.01941.x. (査読有)

[学会発表] (計 58 件)

1. Inoko H, Hosomichi K, Shiina T, Suzuki S, Inoue I, Ota M. Resequencing of the entire major histocompatibility complex region for identification of haplotype structure. 25th European Immunogenetics and Histocompatibility Conference (EFI), May 4-7, 2011, Prague, Czech.
2. Ozaki Y, Suzuki S, Kikkawa E, Shigenari A, Oka A, Mitsunaga S, Shiina T, Inoko H. Development of Super high resolution Single molecule - Sequence Based Typing (SS-SBT) method at the 8-digit level without ambiguity in HLA class II genes. International Histocompatibility and Immunogenetics Conference 2012. May 28 - June 3, 2012, Liverpool, England.
3. Hosomichi K, Hayano T, Inoue I. Phase-defined complete HLA genotyping by amplicon sequencing and read-backed phasing. ASHG 2012, December. 6-10, 2012, San Francisco, USA.
4. Kryukov K, Nakagawa S, Imanishi T. High resolution HLA genotyping software for exome and whole genome sequencing data. ASHG 2014, October. 18-22, 2014, San Diego, USA.
5. Ozaki Y, Suzuki S, Shigenari A, Ito S, Okudaira Y, Masuya A, Mitsunaga S, Ota M, Inoko H, Shiina T. Development of advance NGS based HLA DNA typing method: SS-SBT. The 40th Annual Meeting, American Society for Histocompatibility and Immunogenetics European Immunogenetics and Histocompatibility Conference, October 20-24, 2014, Denver, USA.

[その他の発表] (計 7 件)

1. Shiina T, Inoko H. Analyses on HLA genome diversity by next generation sequencing. Centennial of Hashimoto Disease International Symposium II , 30th Anniversary 22th Hot Spring Harbor Symposium Medical Institute of

Bioregulation Kyushu University, Post-Global COE International Symposium, 2012, Fukuoka.

[図書] (計 11 件)

1. Kulski JK, Inoko H, Shiina T. Human Leukocyte Antigen (ed. Yongzhi Xi) In phase HLA genotyping by next generation sequencing. A comparison between two massively parallel sequencing bench-top systems, the Roche GS Junior and Ion Torrent PGM. Intech, Croatia, 2014; Chapter

[産業財産権]

出願状況 (計 6 件)

1. 発明の名称: H L A 遺伝子の D N A タイピング方法及びキット
発明者: 椎名隆、鈴木進悟、尾崎有紀、光永滋樹、猪子英俊
権利者: ジェノダイブファーマ株式会社
出願番号: 特願 2011-159832 (PCT 出願番号: PCT/JP2012/062743、国際公開番号: WO2013/011734A1)
出願年月日: 特許出願日: 2011 年 7 月 21 日 (国際出願日: 2012 年 5 月 18 日、国際公開日: 2013 年 1 月 24 日)
国内外の別: 国際

取得状況 (計 0 件)

[その他]

ホームページ等

HLA 統合データベース The HLA Information Resource (HLA-IR), URL=<http://dbhla.jp/>

6 . 研究組織

(1)研究代表者

椎名 隆 (SHIINA,Takashi)
東海大学・医学部・准教授
研究者番号: 00317744

(2)研究分担者

太田 正穂 (OTA, Masao)
信州大学・医学部・准教授
研究者番号: 50115333

(3)研究分担者

細道 一善 (HOSOMICHI,Kazuyoshi)
金沢大学・医学系・准教授
研究者番号: 50420948

(4)研究分担者

今西 規 (IMANISHI,Tadashi)
東海大学・医学部・教授
研究者番号: 80270461

(5)研究分担者

大塚 正人 (OHTSHUKA,Masato)
東海大学・医学部・准教授
研究者番号: 90372945

(6)研究協力者

猪子 英俊 (INOKO,Hidetoshi)
東海大学・医学部・名誉教授