

平成 30 年 6 月 6 日現在

機関番号：82401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K06815

研究課題名(和文) Dnase1l2の機能解析、及び関節融合に関する研究

研究課題名(英文) Molecular analysis of the Deoxyribonuclease 1 like2 gene

研究代表者

田村 勝 (TAMURA, MASARU)

国立研究開発法人理化学研究所・バイオリソースセンター・開発研究員

研究者番号：50370119

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)：DNASE ファミリー遺伝子は、DNAを分解する機能を持つ。これまでの研究からDNASE1の量的不足は、全身性紅斑性狼瘡や染色体異常疾患の16p13.3部分欠損症に関与すると考えられている。しかし、アミノ酸配列で最もDNASE1に類似し、DNASE1と同じ16p13.3に存在するDNASE1L2に関しては、ヒト疾患との関連性や遺伝子機能の多くが解明されていない。そこで我々は、DNASE1L2の遺伝子機能とヒト疾患の関連性を明らかにする為に、Dnase1l2 KOマウスを作製し網羅的表現型解析を行った。その結果、当該マウスが16p13.3微小欠損症のモデル動物になり得ることを見出した。

研究成果の概要(英文)：DNase is an enzyme that has a digestive activity of the deoxyribonucleic acid (DNA), and it is roughly divided into two groups, Dnase1 sub-family and Dnase2 sub-family. Dnase1 sub-family is composed of 4 genes, Dnase1, Dnase1l1, Dnase1l2 and Dnase1l3, all of which have exonuclease activity. It was reported that the mutation of human DNASE1 causes the autoimmune disease, systemic lupus erythematosus, and that haploinsufficiency of DNASE1 is involved in 16p13.3 partial deletion syndrome. Human DNase1L2 is most resemble to the DNase1 among the DNase1 sub-family at the amino acid sequence level. In addition, DNase1L2 is located on human chromosome 16, 16p13.3, near side of DNase1. However, function of DNase1L2 and the correlation between mutation of DNase1L2 and human syndromes remains unclear. In this study, we have generated Dnase1l2 KO mouse, and performed phenotyping Dnase1l2 KO mice in order to demonstrate Dnase1l2 is involved in autoimmune disease and/or human chromosomal disorders.

研究分野：発生遺伝学

キーワード：マウス 疾患モデル 染色体異常疾患 16p13.3微小欠損症

1. 研究開始当初の背景

Deoxyribonuclease (*Dnase*) は文字通り DNA を分解消化する役割を持つ機能分子である。図 1 に *Dnase1* と *Dnase2* の系統関係を示す。

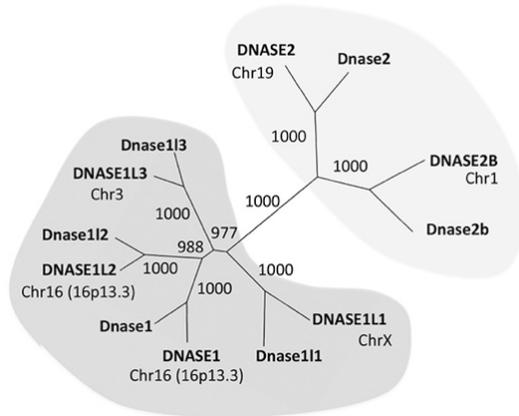


図 1

Dnase Family の系統樹。図中数字はブーストラップ値。Chr はヒト染色体番号を、括弧内は遺伝子が存在する染色体領域 (染色体バンド) を示す。

Dnase1 subfamily は *Dnase1*, *Dnase111*, *Dnase112*, *Dnase113* の 4 遺伝子により構成されている。一方、*Dnase2* subfamily は *Dnase2*, *Dnase2B* から成る。この機能分子の量的変化や変異は様々な疾患を引き起こす事がこれまでの研究から明らかになっている。*Dnase2* は致死性貧血や関節炎に、*Dnase2B* は白内障への関与が報告されている。また、*Dnase1* subfamily においても *Dnase1*、並びに *Dnase113* の変異は自己免疫疾患である全身性エリテマトーデス(エリテマトーデスは日本語訳では狼瘡と言う。これは狼に噛まれた様な傷という意味で、非常に重篤な症状である)を発症することが知られている。更にヒト *DNASE1* は、16 番染色体短腕テロメア近傍の 16p13.3 に存在し、同領域にマップされ、特徴的な面貌や成長不良、精神発達遅延、骨形体異常等の症状を示す Rubinstein-Taiby 症候群や 16p13.3 微小欠損症候群に關与する事も報告されている。また、同染色体領域には極度の貧血を伴う染色体部分欠損症である ATR16 もマップされている。*DNASE1L2* は、系統関係的に最も *DNASE1* に近い (図 1)。また、その locus も 16p13.3 で、*DNASE1* の近傍に位置している。近年、Fischer らにより当該遺伝子の遺伝子 KO マウスが作製され、*Dnase112* は皮膚発生、及び毛髪発生時の脱核に關与することが明らかにされた(Fischer et al., 2011 131: 1208-1215, J. Invest. Dermatol.)。しかし、*DNASE1L2* とヒト疾患、Rubinstein-Taiby 症候群や 16p13.3 微小欠損症候群、ATR16 との關連については全く明らかにされておらず、不明である。

2. 研究の目的

本研究課題は、*Dnase112* 遺伝子欠損マウス (*Dnase112^{m1b(KOMP) Wtsi}*) を micro-CT を用いた骨形態、高速・高精細軟組織表現型解析すると共に、研究代表者が所属する理研バイオリソースセンター・マウス表現系解析開発チーム・日本マウスクリニックが開発・整備した約 400 項目に及ぶマウス表現型解析パイプラインにより網羅的解析を行い、当該遺伝子の機能を明らかにする。また、*Dnase112* 遺伝子の量的不足、ハプロ不全等が引き起こす疾患に關しての検討を行う。更に *Dnase112* 遺伝子欠損マウスに見られる症状のその発生機序を明らかにし、発現変動遺伝子群を調べ、その発症分子メカニズムの解明に迫ることを目的とする。

3. 研究の方法

Dnase112 ノックアウトホモ個体のマウス表現型解析には、理研 BRC・日本マウスクリニックで開発整備した世界標準表現型解析パイプライン (このパイプラインは国際マウス表現型解析コンソーシアム: IMPC においても使用) を用いて解析を行なった。具体的には、4 週齢から体重測定を行い、9 週齢で行動・形態観察 (Modified-SHIRPA)、10 週齢でプレパルスインヒビション (PPI)、13 週齢でブドウ糖負荷試験 (IPGTT)、14 週齢で X 線による骨形態解析、DEXA による体脂肪測定、聴性脳幹反応試験 (ABR)、15 週齢で眼形態観察、16 週齢で血液検査、血清生化学検査、心重量測定、剖検検査、免疫系解析を行なった。*Dnase1*、並びに *Dnase113* の変異は、自己免疫疾患である全身性エリテマトーデスを発症することから、免疫系解析には図 2 のパネルを用いた FACS 解析を行なった。

Appendix (I) Antibody cocktails panel and dilution (panel A and B)

	Panel A:	fluoresense	Supplier	Cat.No	Dilution
1	CD4	FITC	BD Pharmingen	557307	1/3200
2	CD44	PE	BD Pharmingen	553134	1/400
3	CD8	PE-A700	Invitrogen/Life Teq	MCD0824	1/3200
4	CD161 (NK1.1)	PECy7	BD Pharmingen	552878	1/100
5	CD25	APC	BD Pharmingen	557192	1/800
6	CD62L	APC-Cy7	BD Pharmingen	560514	1/100
7	CD5	BV421	BD Pharmingen	562739	1/200

	Panel B:	fluoresense	Supplier	Cat.No	Dilution
1	Ly6C	FITC	BD Pharmingen	553104	1/200
2	CD21/35	PE	BD Pharmingen	552957	1/800
3	CD11b	PerCp-Cy5.5	BD Pharmingen	550993	1/800
4	CD11c	PECy7	BD Pharmingen	558079	1/100
5	CD161 (NK1.1)	APC	BD Pharmingen	550627	1/800
6	MHCII (anti-Mouse I-A/I-E)	APC-Cy7	BioLegend	107628	1/400
7	CD5	BV421	BD Pharmingen	562739	1/200
8	Ly6G	BV421	BD Pharmingen	562737	1/400
9	CD19	BV510	BD Pharmingen	562956	1/200

図 2

FACS 解析に用いた抗体 Panel A, B

骨形態、関節融合は、micro-CT を用いたイメージング解析とアルシアンブルー・アリザリンレッドを用いた骨標本解析、脱灰サンプルのパラフィン切片作製・HE 染色、アルシアンブルー・PAS 染色等により解析した。遺伝子発現解析はマイクロアレイを用いた 1st Screening を行い、その後定量 PCR 法による確認を行なった。また、本研究で用いた *Dnase112* KO マウスには、遺伝子発現をモニターできるように LacZ レポーター遺伝子が *Dnase112* 遺伝子座に挿入されている。したがって組織特異的な遺伝子発現の解析は、LacZ 染色によるレポーターアッセイを用いた。

Dnase112 KO マウスは、16p13.3 微小欠損症候群のモデルマウスになり得ると考えられたこと、またマウスの一般的な寿命が約 2 年間であることから、16p13.3 微小欠損症患者の老化による表現型を捉えることが可能であると考えられる。そこで生後 2 年までの老化表現型解析を行動形態解析である Modified-SHIRPA、および免疫系解析の FACS 解析を中心に実施した。

4. 研究成果

胎仔期の表現型解析を *Dnase112* ノックアウトホモ、およびノックアウトヘテロマウスを用い、Micro-CT による軟組織形態イメージング法により行った結果、呼吸器系、心臓循環器系、腎臓、肝臓など主な臓器は正常に形成、正常発生していることが明らかとなった。また、LacZ レポーター遺伝子発現のモニターによる *Dnase112* 遺伝子発現解析を行った結果、上皮系やその他いくつかの組織において特徴的な遺伝子発現が確認された。

次に骨融合の基礎解析を行った。ノックアウトホモ、およびノックアウトヘテロマウスを用いて関節融合の有無を確認した結果、ノックアウトホモのみならず、ノックアウトヘテロマウスにおいても第二指、第三指の指関節融合が確認された。更にその出現頻度はノックアウトホモと比較してノックアウトヘテロマウスでは低く、また表現型も軽度であった。これらの事から、当該表現型は *Dnase112* 遺伝子量依存的に発症する、即ち遺伝子量効果が存在すると考えられた。成体ノックアウトホモ、およびノックアウトヘテロマウスの指関節融合領域のパラフィン切片を作製し、ヘマトキシリン・エオシン染色、アルシアンブルー・PAS 染色を行ったところ、関節領域は完全に融合しており、またその融合領域周囲には軟骨組織が存在することが確認出来た。更に当該領域周辺にはリンパ球等免疫系細胞の存在や炎症反応などは観察されなかった (図 3)。一方、出生直前の E16.5~E18.5 日胚を用いてシアンブルー・アリザリンレッド染色による骨格標本を作製したところ、すでにこの時期には指関節領域の異常が確認された。以上の結果から、*Dnase112* ノックアウトホモ、ノックアウトヘテロマウスに観察され

る関節融合は、リウマチなどのような免疫異常、自己免疫疾患によるものではなく、胎仔発生時の指関節形成過程の異常が原因であると考えられた。

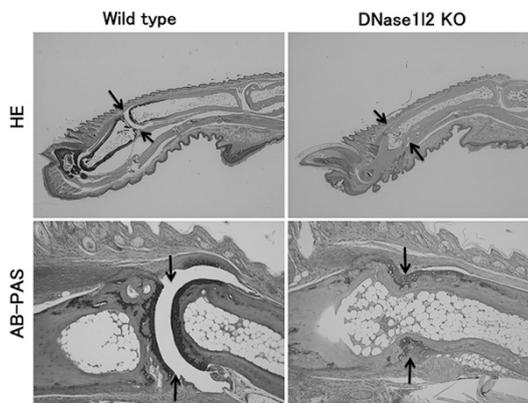


図 3

生後 3 日目の wild type および *Dnase112* KO マウスの指関節部 (図中矢印部分) へマトキシリン・エオシン染色 (HE)、およびアルシアンブルー・PAS 染色 (AB-PAS) 像。*Dnase112* KO マウスでは関節が融合しているが、軟骨 (矢印付近濃色部) 自体は存在することが分かる。

成体期の網羅的な表現型解析: 体長・体重などの形態可視検査 (Modified SHIRPA)、血液検査、尿検査、血清生化学、聴性脳幹反応検査、腹腔内ブドウ糖負荷試験、眼底検査、行動検査、骨形態検査、骨密度・体脂肪測定、心電図等を研究代表者が所属する理研バイオリソースセンター、Japan Mouse Clinic (JMC) のマウス表現型解析パイプラインを用いて行った。もちその結果、幾つかの項目で正常野生型と比較して、有為に異なる表現型を見出した。具体的には、*Dnase112* ノックアウトホモ個体では低体重 (図 4)、行動実験の Open

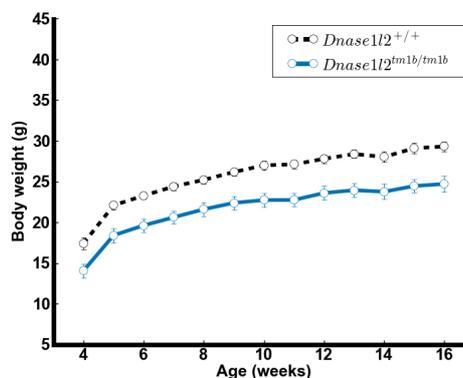


図 4

Dnase112 KO ホモマウスと野生型マウスの体重増加比較 (雄個体)

field テストによる中央部滞在率・滞在時間低下、Modified SHIRPA における四肢形態・尾部形態異常、Grip Strength テストによる握

力低下、カロリメトリー試験における総水分摂取量の上昇、DEXA テストにおける Bone Mineral Density, Bone Mineral Content, Fat mass 等の低下、X-ray 検査による関節異常や脛骨長さの減少、血液検査による血小板数低下、血液生化学検査による HDL コレステロール (HDL-C)、総コレステロール (T-CHO)、中性脂肪 (TG) の低下 [注: HDL-C、及び T-CHO (図5) は雄のみで低下しており、表現型に雌雄差がある]などが観察された。

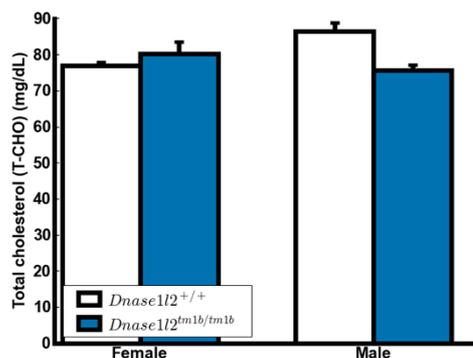


図5

Dnase1l2 KO ホモマウスと野生型マウスの総コレステロール値 (雄のみで有意差あり)

また、遺伝子ノックアウトホモ個体とヘテロ個体を比較すると、その表現型は遺伝子量に比例して、その重篤度、頻度が異なること、即ち、指関節の表現型のみならず、他の表現型についても遺伝子量効果が存在することが明らかとなった。

ヒト *DNASE1L2* と同じ遺伝子ファミリーに属する *Dnase1* や *Dnase13* KO ホモマウスでは、加齢と共に自己免疫疾患に関与することが示唆されているので、FACS 解析による免疫系検査を生後 16 週齢ノックアウトホモ個体により行った。その結果、免疫系においては有為な差を示す表現型は検出されなかった。次に生後 1 年以上の個体について FACS 解析を同様に行った結果、僅かに数項目において有為と思われる傾向が観察されたが、野生型、遺伝子欠損マウスの解析数を増やして解析を行ったところ有意差はないと判断できた。関節融合に関しては、尾部関節に関して新たな知見が得られた。前年度の解析から指関節融合は胎生期において発症していることが既に見出されている。一方、尾部領域に於いては出生後、それも離乳期後にその表現型が現れ、加齢と共に症状が悪化することが明らかとなった。サンプルの大きさやハンドリングの容易さなどを考慮すると関節融合発症メカニズムの解明を行うには尾部領域が適していると考えられた。そこで、離乳期後の変異体尾部領域を用いた関節融合期における遺伝子発現変化の解析では、その発症に関連することが予想される幾つかの候補遺伝子を見出すことに成功した。今後、これらの遺伝子を用いて更に解析を進め、関節融合の発症メ

カニズム解明を目指す。

加齢 *Dnase1l2* 遺伝子欠損マウスの継時的な表現型解析では、これまでの若齢遺伝子改変マウス見出されなかった眼に異常 (突出、痂皮、潰瘍、閉塞) をもつ個体が一定の割合で観察された。多面的な解析の結果、この眼およびその周辺に現れる表現型は、1) 頻度が少ないと共に、極めて弱い表現型 (涙目や奥眼) であるが若齢期から現れること、2) 加齢に共ない、より重篤な症状に発展すること、3) その表現型の重篤度や発症時期はヘテロ個体よりもホモ個体でより重篤で早期発症すること、即ち遺伝子量効果が存在することが明らかとなった。この眼における表現型は、ヒト 16p13.3 微小欠損症において報告はない。しかし、若齢期における表現型が非常に弱く頻度も少ないながらも老齢期では重篤な症状、潰瘍や閉塞に繋がることから当該疾患の加齢表現型として注意すべき症状と考えられた。

2013 年に Tam らは、de novo の 16p13.3 微小染色体欠損症に関する Case report 論文、16p13.3 領域を欠損した 8 歳児患者の症状を報告している (Tam et al., *Case Reports in Genetics*. 2013, 149085)。注目すべきは、この患者の染色体欠損領域が約 114 kb (Chr16: 2,206,663 - 2,321,155) のみと非常に微小である点である。ここには *DNASE1L2* を含む 5 遺伝子 (*EAF1*, *ECI1*, *RNPS1*, *ABCA1*, *DNASE1L2*) と 3 つの non-coding RNA (*MIR3677*, *MIR4717*, *MIR940*) のみが存在している。当該患者症状と今回行った研究で明らかになった *Dnase1l2* KO ホモマウスの表現型を比較すると関節融合と低体重が一致していた。このことは *DNASE1L2* を含む 16 番染色体短腕 16p13.3 微小欠損症の関節融合と低体重は *DNASE1L2* の haploinsufficiency (ハプロ不全) であることを示唆している。また、今回の遺伝子欠損マウスの解析から明らかになった表現型も当該患者で既に現れているか、もしくはこれから現れる可能性が十分考えられる。

以上のことより *Dnase1l2* 遺伝子欠損マウスは、ヒト *DNASE1L2* を含む 16 番染色体短腕 16p13.3 微小欠損症の良いモデル動物になり得ると考えられた。

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 11 件)

- ① Shibuya H., Watanabe R., Maeno A., Ichimura K., Tamura M., Wakana S., Shiroishi T., Ohba K., Takeda K., Tomita H., Shibahara S. and Yamamoto H. Melanocytes contribute to the vasculature of the choroid. *Genes Genet System*, 2018 (in press). (査読あり)
DOI: 10.1266/ggs.17-00058
- ② Bowl MR, Simon MM, Ingham NJ, et al. A

- large scale hearing loss screen reveals an extensive unexplored genetic landscape for auditory dysfunction. *Nat Commun*, 8(1):886, 2017 (査読あり)
DOI:10.1038/s41467-017-00595-4
- ③ Kataoka T, Tamura M, Maeno A, Wakana S, Shiroishi T. Genetic dissection of trabecular bone structure with mouse inter-subspecific consomic strains. *G3 (Genes | Genomes | Genetics)*, 7(10):3449-3457, 2017 (査読あり)
DOI: 10.1534/g3.117.300213
- ④ Meehan TF, Conte N, West DB, et al. Disease model discovery from 3,328 gene knockouts by The International Mouse Phenotyping Consortium. *Nat Genet*, 49(8):1231-1238, 2017 (査読あり)
DOI: 10.1038/ng.3901
- ⑤ Karp NA, Mason J, Beaudet AL, et al., Prevalence of sexual dimorphism in mammalian phenotypic traits. *Nat Commun*, 8(1): 15475, 2017 (査読あり)
DOI:10.1038/ncomms15475
- ⑥ Fujihira H, Masahara-Negishi Y, Tamura M, Huang C, Harada Y, Wakana S, Takakura D, Kawasaki N, Taniguchi N, Kondoh G, Yamashita T, Funakoshi Y, Suzuki T. Lethality of mice bearing a knockout of the *Ngly1*-gene is partially rescued by the additional deletion of the *Engase* gene. *PLoS Genet*, 13:e1006696, 2017 (査読あり)
DOI:10.1371/journal.pgen.1006696
- ⑦ Naruse C, Shibata S, Tamura M, Kawaguchi T, Abe K, Sugihara K, Kato T, Nishiuchi T, Wakana S, Ikawa M, Asano M. New insights into the role of *Jmjd3* and *Utx* in axial skeletal formation in mice. *FASEB J*, 31(6):2252-2266, 2017 (査読あり)
DOI:10.1096/fj.201600642R
- ⑧ Kitazawa M, Tamura M, Kaneko-Ishino T, Ishino F. Severe damage to the placental fetal capillary network causes mid- to late fetal lethality and reduction in placental size in *Peg11/Rtl1* KO mice. *Genes Cells*, 22:174-188, 2017 (査読あり)
DOI:10.1111/gtc.12465
- ⑨ Dickinson ME, Flenniken AM, Ji X, et al. High-throughput discovery of novel developmental phenotypes. *Nature*, 537: 508-514, 2016 (査読あり)
DOI:10.1038/nature19356
- ⑩ Xie Z, Liang X, Guo L, Kitamoto A, Tamura M, Shiroishi T, Gillies D. Automatic classification framework for ventricular septal defects: a pilot study on high-throughput mouse embryo cardiac phenotyping. *J Med Imaging*, 2(4): 041003, 2015 (査読あり)
DOI:10.1117/1.JMI.2.4.041003
- ⑪ Tamura M, Shiroishi T. GSDM family genes meet autophagy. *Biochem J*, 469: e5-e7, 2015 (査読あり)
DOI:10.1042/BJ20150558
- [学会発表] (計 17 件)
- ① 田村勝. “RIKEN BRC・日本マウスクリニックにおける新規表現型解析プラットフォームの整備、および提供計画”、第 65 回日本実験動物学会総会、2018 年 5 月 17 日、富山県民会館 (富山県富山市)
- ② Tamura M. “Morphometrics of the mouse embryo using the X-Ray Computed Tomography (CT)” 熊本大学リエゾンラボ研究会/HIGO プログラム最先端研究セミナー(招待講演)、2018 年 3 月 14 日、熊本大学 (熊本県熊本市)
- ③ 田村勝. “X 線 CT を用いた軟組織形態イメージングの新展開”、大阪母子医療センター 研究所 病因病態部門 セミナー (招待講演)、2018 年 2 月 22 日、大阪母子医療センター (大阪府和泉市)
- ④ 田村勝. “Micro-CT イメージングによる高解像度軟組織形態計測法の開発 (II)”、2017 年度生命科学系学会合同年次大会 (ConBio2017)、2017 年 12 月 6 日、神戸ポートアイランド (兵庫県神戸市)
- ⑤ 田村勝、小澤恵代、尾崎真央、若菜茂晴. “ノックアウトマウスを用いた DNASE1L2 の機能とその先天性染色体異常疾患との関連性についての解析”、日本遺伝学会第 89 回大会、2017 年 9 月 13 日、岡山大学 (岡山県岡山市)
- ⑥ Tamura M. “Mouse morphometry with the contrast-enhanced Micro-CT”, 2017 RIKEN/MARC/KMPC Mouse Workshop, August 29, 2017, Incheon (Korea)
- ⑦ Tamura M. “The current status of aging pipeline in Japan Mouse Clinic”, 2017 AMMRA & AMPC Meeting, August 27, 2017, Incheon (Korea)
- ⑧ 田村勝. “変異体マウスを用いてヒト疾患発症メカニズムの総理解を目指した研究とそのための基盤技術の開発”、第 30 回モロシヌス研究会 (受賞/招待講演)、2017 年 6 月 24 日、グリーンピア南阿蘇 (熊本県阿蘇郡)
- ⑨ 田村勝. “マウスの形態表現型を 3 次元構造として解析する: 3D 高精細 X 線 CT イメージング解析”、第 30 回モロシヌス研究会、2017 年 6 月 23 日、グリーンピア南阿蘇 (熊本県阿蘇郡)
- ⑩ 田村勝、小澤恵代、尾崎真央、若菜茂晴. “遺伝子欠損マウスを用いた *Dnase1l2* の遺伝子機能解析—加齢性解析、及びヒト 16p13 微小欠損症との関連について—”、第 64 回日本実験動物学会総会、2017 年 5 月 26 日、ビッグパレットふくしま (福島県郡山市)
- ⑪ 田村勝. “Micro-CT イメージングによる高解像度軟組織形態計測法の開発”、第 39 回日本分子生物学会年会、2016 年 12

月 2 日、パシフィコ横浜（神奈川県横浜市）

- ⑫ 田村勝. “マウス胚超高解像度イメージング解析法の開発”、日本遺伝学会第 88 回大会、2016 年 9 月 7 日、日本大学国際関係学部（静岡県三島市）
- ⑬ 田村勝. “Micro-CT イメージングによるマウス胎生致死表現型解析-軟組織高速・高解像度イメージング”、第 25 回日本バイオイメージング学会学術集会、2016 年 9 月 6 日、名古屋市立大学薬学部（愛知県名古屋市中区）
- ⑭ 田村勝. “マイクロ CT 軟組織高速イメージングの新展開”、第 37 回バイオマテリアル学会大会・ランチョンセミナー（招待講演）、2015 年 11 月 10 日、京都テルサ（京都府京都市）
- ⑮ Tamura M. “Development of CT imaging technology for the mouse phenotyping”, 48th Annual Meeting of the Japanese Society of Developmental Biologists/ Asia Pacific Developmental Biology Network（招待講演）、2015 年 6 月 5 日、つくば国際会議場（茨城県つくば市）
- ⑯ 田村勝. “イメージング技術が変える動物実験：micro-CT イメージングの 3Rs への応用、及びその可能性”、第 62 回日本実験動物学会総会 シンポジウム S4：動物福祉(3R)に貢献している動物実験（招待講演）、2015 年 5 月 29 日、京都テルサ（京都府京都市）
- ⑰ 小澤恵代、廣田和之、土岐秀明、若菜茂晴、田村勝. “DNASE1-like 2 の量的変化は、ヒト 16p13.3 微小欠損症の原因か？”、第 62 回日本実験動物学会総会、2015 年 5 月 28 日、京都テルサ（京都府京都市）

〔図書〕（計 1 件）

- ① 田村勝、羊土社、実験医学別冊マウス表現型解析スタンダード、第 3 章：マウス表現型解析の実践 (5) イメージングによる形態解析, X 線 micro-CT を用いた形態イメージング、2016、351(132-140)

〔産業財産権〕

○出願状況（計 件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

○取得状況（計 件）

名称：
発明者：

権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

田村 勝 (TAMURA, Masaru)
国立研究開発法人理化学研究所・バイオリソースセンター・開発研究員
研究者番号：50370119

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：

(4) 研究協力者

()