

## 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 5月 7日現在

機関番号：82401

研究種目：基盤研究（B）（海外）

研究期間：～2012

課題番号：22405040

研究課題名（和文）

東南アジアにおける疾患感受性ウシ主要組織適合遺伝子の同定と実用化

研究課題名（英文）Clinical application of diagnosis method of bovine major histocompatibility complex genes associated with resistance and susceptibility to bovine leukemia virus-induced lymphoma in East Asia

研究代表者：間陽子（YOKO AIDA）

独立行政法人理化学研究所・分子ウイルス学特別研究ユニット・ユニットリーダー

研究者番号：50182994

### 研究成果の概要（和文）：

日本及びアメリカ大陸のウシ材料を用いて独自に開発した sequence-based typing (PCR-SBT) 法を、フィリピン牛の DNA を用いて、東南アジアのウシにも適応できるように改良し、牛白血病発症に対して抵抗性・感受性の牛主要組織適合性遺伝子複合体 (BoLA) クラス IIDRB3 遺伝子のアジア地域における分布調査を行った。最初に、フィリピンの5つの島に生育する Holstein、Sahiwal、Brahman、固有種およびその交雑種の計 981 頭の DNA を収集し、nested PCR により BLV の検出を行ったところ、BLV 感染率は 1.6%～11% と島によって異なるものの全体的に低かった。次に、フィリピン牛に適応できるように改良した PCR-SBT 法に 6 種類の新規を含む 81 種類の BoLA-DRB3 アリルが検出されたことから、アジア牛の MHC が高度な多様性を示すことが示された。また、白血病発症を規定するアリルはフィリピンのウシ品種では非常に低い頻度であることも示された。

### 研究成果の概要（英文）：

We previously demonstrated that bovine leukocyte antigens (BoLA)-DRB3 alleles associated with resistance or susceptibility to development of bovine leukemia virus (BLV)-induced B lymphoma and analyzed distribution of these alleles in Japan and South-America.

However, until now, none of the South-east Asian breed had been characterized for BoLA-DRB3 genes by PCR-sequence based typing (SBT). Hence, we here sequenced exon 2 of the BoLA class II DRB3 gene from 981 cattle including Holstein, Sahiwal, Brahman, Philippine Native and its cross breed, collected from five islands of Philippine using modified SBT method which is suitable for Philippine cattle. In addition, we detected BLV by a new BLV-CoCoMo-qPCR. We identified the 75 previously reported alleles and 6 novel alleles. Interestingly, the number found in each breed is extent high level, indicating that that Asian breeds reveal extent high level of polymorphism for BoLA-DRB3 distributions. Our result also showed BLV-infected cattle with the susceptibility-associated allele was significantly lower than that in Japan.

### 交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	5,300,000	1,590,000	6,890,000
2011年度	4,300,000	1,290,000	5,590,000
2012年度	4,300,000	1,290,000	5,590,000
年度			
年度			
総計	13,900,000	4,170,000	18,070,000

研究分野：農学

科研費の分科・細目：細目：畜産学・獣医学・応用獣医学

キーワード：BoLA クラス II DRB3、 PCR-Sequence based typing (SBT) 法、 BLV, BLV nested PCR、 フィリピン、 ホルスタイン、 ブラーマン、 Native cattle

### 1. 研究開始当初の背景

以前に申請者らは、ウシの難治疾患である牛白血病ウイルス (BLV) による白血病発症と免疫応答に重要なウシ主要組織適合性遺伝子複合体 (BoLA) クラス II DRB3 遺伝子との相関性を日本特有の黒毛和種牛を用いて申請者らが独自に開発した PCR-SBT (sequence-based typing) 法を用いて解析し、白血病発症に対して感受性・抵抗性のアリルを同定した。一方、MHC アリルは牛品種によりその分布に大きな偏りがある。従って、世界に先駆けて申請者らが黒毛和種牛を用いて見出した白血病発症に対して抵抗性と感受性を規定するアリルの世界的な分布を様々なウシ品種を用いて解析することが急務である。

### 2. 研究の目的

東南アジアに生育するウシを対象にして、抵抗性・感受性を規定する BoLA-DRB3 対立遺伝子をさらにアメリカ大陸で生育するウシを用いて改良した PCR-SBT 法を用いて同定し、その対立遺伝子の東南アジアにおける分布を明らかにすると同時に、開発した技術の東南アジアでの実用化の可能性を検討する。

### 3. 研究の方法

フィリピン固有種およびその交雑種の計 981 頭の DNA サンプルを収集し、nested PCR による BLV プロウイルスの検出および PCR-SBT 法により BoLA-DRB3 アリルを同定した。

### 4. 研究成果

フィリピン諸島・Bohol 島において 72 頭、Cebu 島において 62 頭、Iloilo 島において 160 頭、Luzon 島において 202 頭、Leyte 島において 372 頭のウシより採血を行い (表 1)、ゲノム DNA を精製し、Nested PCR による牛白血病ウイルスのプロウイルスの検出、および PCR-SBT を用いた BoLA-DRB3 遺伝子のタイピングを行った。図 1 に各島での BLV 感染率を示した。



図 1 フィリピン諸島における BLV 陽性率

品種	地域				計
	Bohol	Cebu	Iloilo	Luzon Leyte	
Brahman					52
Brahman cross		6			6
Brahman x Sahiwal				1	1
Holstein			3		3
Holstein x Jersey	1				1
Holstein x Sahiwal	58		151		209
Holstein x Brahman x Sahiwal	3				3
Isian Victoria			1		1
Native	66		120		267
Native x Brahman	5		26	48	47
Native x Holstein	1		4		2
Native x Holstein x Brahman			1		1
Native x Holstein x Sahiwal				2	2
Sahiwal x Brahman				2	2
Simbrah x Brahman				1	1
総計	72	62	160	202	372
					868

表 1 サンプリングした品種と地域

また、BoLA-DRB3 遺伝子のタイピングの結果、82 アリルが検出され、そのうち 9 アリルは新規アリルであった。

サンプリングした品種集団の BoLA-DRB3 のアリル頻度をもとに Fst 系統樹を作成すると、図 2 に示すように、Holstein 交雑種系と Brahman 交雑種系に大きく分かれるが、在来種は Brahman に近い事が示された。

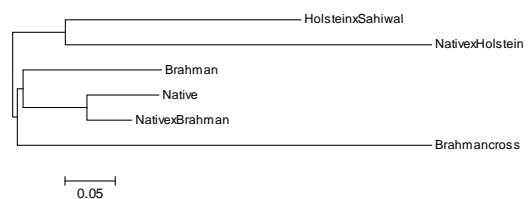


図 2 品種間の BoLA-DRB3 アリル頻度の違い

続いて、各島におけるウシの BoLA-DRB3 アリル頻度の比較を行った(図3)。系統樹から、Cebu 島と Luzon 島で飼育されている個体は、Iloilo や Leyte, Bohol のウシと特徴が異なっていることが示された。

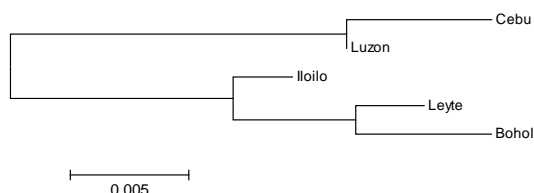


図3 各島で飼育するウシの BoLA-DRB3 アリル頻度の系統樹

これは、Cebu や Luzon 島で使用されているウシは、Holstein と Sahiwal を掛け合わせた外来種が主要であるのに対して、Bohol, Iloilo, Leyte のウシはフィリピン固有種が多い事が原因であると考えられる。一方、BLV 感染率が最も高かったのは Luzon 島(11%)で、Cebu 島は比較的低率であった(3.2%)ことから、BLV 感染率とウシの品種はあまり相関していないことが伺えた。

続いて、フィリピン固有種の BoLA-DRB3 アリル頻度を地域毎に比較した。各地域の固有種は外来種と交雑されて飼育されているため、交雑種を含めた解析を行った。(図4)

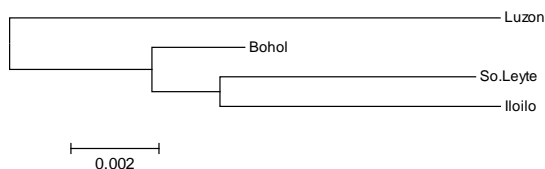


図4 フィリピン固有品種の各地域の比較

その結果、Luzon 島の固有種は、その他の地域で飼育している固有種と BoLA-DRB3 アリル頻度が大きく異なる事が明らかとなった。Luzon では、他地域よりも積極的に外来種を用いており、固有種も外来種との交雑種を用いているためであると考えられる。

本研究では、9 種類もの新規アリルが新たに発見され、フィリピン固有種がこれまで解析されてきたヨーロッパ種やインド原産種などの世界に広く分布しているウシと大きく異なる事が強く示唆された。表2には、各地域の固有種で発見された新規 BoLA-DRB3 アリルを有する頻度を示した。425c 1 および 5001new538 は、3 島全てで高頻度に見いだされた新規アリルであった。また、6201new は

新規アリルであるが、最近、中国の黄牛からも発見されたことが、データベースの検索によって確かめられた。このアリルも3 島全てより見いだされており、中国のウシがフィリピンの固有種の形成に関与している事が確かめられた。これら3 地域の中では Iloilo 島、Leyte 島は新規アリルの頻度、種類ともに Bohol 島を大きく上回っており、よりフィリピン固有種の色合いが強い事が推察された。

表2 固有種における新規 BoLA-DRB3 アリルの頻度 (%)

DRB3	Bohol	Iloilo	Leyte
1701new478	0.0	2.9	0.4
2002new475	0.0	2.5	0.0
425c1	3.8	5.8	2.1
5001new538	3.0	2.9	4.9
6201new	0.8	0.8	2.8
clo523c6	0.0	2.1	1.7
pcc232	1.5	0.0	0.0

本研究で検出された BLV 感染牛の内訳は、Brahman 種より6 頭、Holstein x Sahiwal で24 頭、Native で26 頭、Native x Brahman で1 頭、Native x Holstein x Sahiwal で1 頭であった。フィリピン固有種の感染率は、Bohol 島 9.1%(6/66)、Iloilo 島 10.8%(13/120)であるのに対し、Leyte 島は 2.2%(6/267)と低かった。全体での BLV 感染率も Leyte 島においても非常に低く抑えられていることから、BLV 感染の拡大は Luzon 島を皮切りに、Iloilo 島、Bohol 島へと広がり、フィリピン固有種も同様に感染しているが、Leyte 島はまだ感染が広がっていないことが明らかとなった。

本研究では、フィリピン固有種を含めた解析により、これまで知られていなかった多くの新規アリルを同定することができた。PCR-SBT 法による BoLA-DRB3 の簡易タイピングには、BoLA-DRB3 遺伝子のアリルの塩基配列を予め網羅しておく必要があり、本研究で得られた9 種類のアリル情報は、未だ解析の進んでいないアジア地域のウシ遺伝子の解析に非常に有用な情報を提供できる。また、フィリピンにおいて、BLV 感染は欧米や日本ほどには拡大していない事が確かめられたが、Luzon 島を中心に徐々に拡大している事が示唆された。注意深く今後の動向を観察し、感染の拡大を防ぐ手段を早期に講じることで、BLV による汚染を防ぐことが可能であると考えられた。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計41件)

- ① Giovambattista G., Takeshima S-n., Veronica M.R., Matsumoto Y, Angela A. Franco, Saito H., Onuma M., and Aida Y., Characterization of bovine MHC class II DRB3 diversity in Latin America Creole cattle breeds, *Gene*, 査読有, 519, 2013, 150-158
- ② Miyasaka T., Takeshima S-n., Jimba M., Kobayashi N., Matsuhashi T., Matsumoto Y., Sentsui H. and Aida Y., Identification of bovine leukemia virus proviral load in Japanese Black cattle, *Tissue Antigens*, 査読有, 81, 72-82, 2013
- ③ 富田啓介, 中条正樹, 加茂前優花, 矢島和枝, 浦本京也, 竹嶋伸之輔, 間陽子; 兵庫県中部でみられたホルスタイン種における牛白血病の病態及び発症要因の検討, *日本獣医師会雑誌*, 査読有, 2, 66, 109-114, 2013
- ④ Jimba M, Takeshima S-n, Kohara J, Kobayashi N, Matsuhashi T, Omori T, Nunoya T and Aida Y., BLV-CoCoMo-qPCR: a useful tool for evaluating bovine leukemia virus infection status, *BMC Vet. Res.*, 査読有, 8: 167, 2012
- ⑤ Hebishima T, Yuba E, Kono K, Takeshima S-n, Ito Y and Aida Y., The pH-sensitive fusogenic3-methyl-glutaryl-ated hyperbranched poly(glycidol) (Mglu-HPG)-conjugated liposome induces antigen-specific cellular and humoral immunity, *Clin. Vaccine Immunol.*, 査読有, 19: 1492-1498, 2012
- ⑥ Baltian L., Ripoli M., Sanfilippo S., Takeshima S-n., Aida Y., Giovambattista G., Association between BoLA-DRB3 and somatic cell count in Holstein cattle from Argentina, *Molecular Biology Reports*, 査読有, 2012
- ⑦ Arainga M., Murakami H., Aida Y., Visualizing spatiotemporal dynamics of apoptosis after G1 arrest by human T cell leukemia virus type 1 Tax and insights into gene expression changes using microarray-based gene expression analysis, *BMC Genomics*, 査読有, 13:275, 2012
- ⑧ Arainga M., Takeda E., Aida Y., Identification of bovine leukemia virus Tax function associated with host cell transcription, signaling, stress response and immune response pathway by microarray-based gene expression analysis, *BMC Genomics*, 査読有, 13:121, 2012.
- ⑨ Konnai, S., Suzuki, S., Shirai, T., Ikebuchi, R., Okagawa, T., Sunden., Y, Mingala C.N., Onuma M., Murata, S., Ohashi K., Enhanced expression of LAG-3 on lymphocyte subpopulations from persistently lymphocytotic cattle infected with bovine leukemia virus, 査読有 *Comp. Immunol. Microbiol. Infect. Dis.* 36: 63-69. 2013
- ⑩ Kohara, J., Nishikura, Y., Konnai, S., Tajima, M., Onuma M., Effects of interferon tau on cattle persistently infected with bovine viral diarrhea virus, 査読有, *Jpn. J. Vet. Res.*, 60: 63-70. 2012
- ⑪ Okagawa, T., Konnai, S., Ikebuchi, R., Suzuki, S., Shirai, T., Sunden, Y., Onuma M., Murata, S., Ohashi, K., Increased bovine Tim-3 and its ligand expressions during bovine leukemia virus infection. 査読有, *Vet. Res.*, 43: 45. 2012
- ⑫ Hebishima T, Yuba E, Kono K, Takeshima S-n, Ito Y and Aida Y., pH-sensitive fusogenic3-methyl-glutaryl-ated hyperbranched poly(glycidol) (Mglu-HPG)-conjugated liposome induces antigen-specific cellular and humoral immunity, *Clin. Vaccine Immunol.*, 査読有, 2011
- ⑬ Arainga M., Aida Y., Imaging and microarray analyses of cell cycle arrest and apoptosis by Human T cell Leukemia Virus type 1 (HTLV-1) Tax. 査読有, *A175*, 2011
- ⑭ Arainga M., Takeda E., Aida Y., Regulation of host cellular gene transcription by Bovine Leukemia Virus (BLV) Tax, wild type and mutants. 査読有 *Retovirology*, 8, A21915, 2011
- ⑮ Jimba M., Takeshima S-n., Matsumoto Y., Kobayashi N., Matsuhashi T., Kohara J., Aida Y., BLV-CoCoMo-qPCR: comparison of other detection methods for BLV infection and kinetics analysis in experimental transmission of BLV in cattle. *Retovirology*, 査読有, A21, 2011
- ⑯ Aida Y., Takeshima S-n., Matsumoto Y., Miyasaka T., Miyazaki Y., Tanabe Y., W. C. Davis, Okada K., Bovine MHC class II molecule plays a key role in bovine leukemia virus (BLV)-induced lymphoma. *Retovirology*, 査読有, A7, 2011
- ⑰ Hebishima T, Tada S., Takeshima S-n, Akaike T, Ito Y, Aida Y. "Induction of antigen-specific cellular and humoral immunity by pH-sensitive carbonate apatite" revised in *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 査読有, 415:597-601, 2011.
- ⑱ Miyasaka T., Takeshima S-n., Matsumoto Y., Kobayashi N., Matsuhashi T., Miyazaki Y., Tanabe Y., Ishibashi K., Sentsui S., and Aida Y., Identification and bovine major histocompatibility complex class II haplotypes in Japanese Black and Holstein cattle in Japan, *J. Dairy Sci.*, 査読有, 95:420-31, 2011
- ⑲ Takeshima S-n., Matsumoto Y, Miyasaka T, Arainga M., Saito H., Onuma M. and Aida Y., A New Method for Typing Bovine Major Histocompatibility Complex Class II DRB3 Alleles by Combining Two

Established PCR Sequence-Based Techniques, Tissue Antigens, 査読有, 78: 208-213, 2011

⑳ Ikebuchi, R., Konnai, S., Shirai, T., Sunden, Y., Murata, S., Onuma M., Ohashi, K., Increase of cells expressing PD-L1 in bovine leukemia virus infection and enhancement of anti-viral immune responses in vitro via PD-L1 blockade. Vet. Res., 査読有, 42: 103. 2011

㉑ Shirai, T., Konnai, S., Ikebuchi, R., Okagawa, T., Suzuki, S., Sunden, Y., Onuma, M., Murata, S., Ohashi, K., Molecular cloning of bovine lymphocyte activation gene-3 and its expression characteristics in bovine leukemia virus-infected cattle. Vet. Immunol., Immunopathol. 査読有, 44: 462-467. 2011

㉒ Miyasaka T., Takeshima S-n., Matsumoto Y., Kobayashi N., Matsushashi T., Miyazaki Y., Tanabe Y., Ishibashi K., Sentsui S., and Aida Y. "The diversity of bovine MHC class II DRB3 and DQA1 alleles in different herds of Japanese Black and Holstein cattle in Japan", Gene, 査読有, 472: 42-49, 2010

㉓ Jimba M., Takeshima S-n, Matoba K., Daiji Endoh D., Aida Y., BLV-CoCoMo-qPCR: Quantitation of bovine leukemia virus proviral load using the CoCoMo algorithm, Retrovirology, 査読有, 7: 91, 2010

[学会発表] (計 8 2 件)

① 間陽子: インシリコ牛白血病ナノワクチンの開発、ナノバイオテクノロジーに基づく DDS 技術による新世代ワクチン技術、2012. 12. 18 東京

② 竹嶋 伸之輔、松本 有生、金 智潤、宮坂 卓、Valdivia G., Guillermo G., 小沼 操、間陽子: 南米大陸におけるウシ MHC クラス II DRB3 遺伝子の頻度調査、日本動物遺伝育種学会第 13 回大会、2012. 10. 6-7 仙台

③ 竹嶋 伸之輔、大橋 未来、宮坂 卓、松本 有生、Mingala Claro、小沼 操、間陽子: フィリピン固有品種におけるウシ MHC クラス II DRB3 およびミトコンドリア DNA D-loop 領域の解析、第 21 回日本組織適合性学会大会、2012. 9. 15-17 東京

④ 宮坂 卓、竹嶋 伸之輔、松本 有生、神馬 繭子、小林 直彦、松橋 珠子、泉 對博、間陽子: 牛白血病ウイルス (BLV) プロウイルスロードと BoLA クラス II 遺伝子多型相関性の解析、第 21 回日本組織適合性学会大会、2012 9. 15-17 東京

⑤ Aida Y., Miyasaka T., Jimba M., Matsumoto Y., Kobayashi N., Matsushashi T., Sentsui H., Takeshima S-n. Identification of bovine leukocyte antigen (BoLA) class II haplotypes that

are regulated bovine leukemia virus (BLV) proviral load in Japanese Black cattle, 33rd Conference of the International Society for Animal Genetics, July 15-20, 2012, Cairns, Australia.

⑥ Takeshima S-n., Kim, J., Kyoj H., Matsumoto Y., Ohmori T., Nunoya T., Matoba K., Aida Y., Novel Th epitope of bovine leukemia virus detected in disease susceptibility cattle determined by *BoLA-DRB3* allele. 33rd Conference of the International Society for Animal Genetics, July 15-20, 2012, Cairns, Australia.

⑦ 竹嶋伸之輔. BLV 発症感受性を標的にしたワクチン開発, シンポジウム牛白血病の新しい制圧戦略平成 23 年度日本獣医師会獣医学術年次大会, 2012 年 2 月 5 日、札幌

⑧ 間陽子、BLV 発症を制御する MHC 遺伝子と新たな疾病対策, シンポジウム牛白血病の新しい制圧戦略平成 23 年度日本獣医師会獣医学術年次大会、2012 年 2 月 5 日、札幌

⑨ 大橋未来、竹嶋伸之輔、宮坂卓、松本有生、Claro N. Mingala、小沼操、間陽子 フィリピン固有品種におけるウシ MHC クラス II DRB3 遺伝子の頻度解析、第 20 回

日本組織適合性学会大会 東京 2011. 28-30

⑩ 竹嶋伸之輔、松本有生、Giovambattista G., 山岸純也、沖本憲明、Arainga M., 宮坂卓、間陽子: 主成分分析および立体構造解析による MHC の多様性に基づく牛 MHC クラス II 分子の機能予測、第 20 回日本組織適合性学会大会、東京、2011. 8. 28-30

⑪ 間陽子、竹嶋伸之輔、松本有生、宮坂卓、宮崎義之、田邊義弘、W. C. Davis、岡田幸助: Polymorphism of major histocompatibility complex class II associated to disease progression of bovine leukemia virus induced lymphosarcoma, 第 4 回 H T L V - 1 研究会、2011. 9. 18-19

⑫ Jimba M., Takeshima S-n., Matsumoto Y., Arainga M., Ymadada K., Miyazaki K., Kim J., Miyasaka T., Aida Y., BLV-CoCoMo-qPCR: comparison of other real-time PCR methods for BLV proviral detection, The XXV Symposium of the International Association for Comparative Research on Leukemia and Related Diseases, 2011. 9. 15-17

⑬ Takeshima S-n., Hagiwara K., Matsumoto Y., Kim J., Miyasaka T., Jimba M., Hibishima T., Ohmori T., Nunoya T., Matoba K., Aida Y., Th epitope mapping of BLV envelope protein for disease susceptibility cattle determined by major

hisutocompatibility complex class II DRB3 allele. The XXV Symposium of the International Association for Comparative Research on Leukemia and Related Diseases, 2011. 9. 15-17

⑭ Aida Y., Takeshima S-n., Matsumoto Y., Miyasaka T., Miyazaki Y., Tanabe Y., W. C. Davis, Okada K., Bovine MHC class II DR molecule plays A key role in bovine leukemia virus (BLV) - induced lymphoma, 15<sup>th</sup> International Conference On Human Retrovirology HTLV And Related Viruses, Belgium, 2011. 6. 4-8

⑮ 宮坂卓、竹嶋伸之輔、松本有生、小林直彦、松橋珠子、石橋和樹、泉對博、間陽子: 黒毛和種とホルスタイン集団におけるウシMHCクラス II 遺伝子の多様性、日本組織適合性学会、東京、2010. 9. 17-19

⑯ 竹嶋伸之輔、松本有生、Arainga M.、金智潤、宮坂卓、薛光愛、Veronica Gabriellade la Barra, Giovambattista G.、小沼操、間陽子: 南米大陸におけるウシMHCクラス IIDRB3 遺伝子の頻度解析、日本組織適合性学会、東京、2010. 9. 17-19

⑰ 間陽子: Mechanism of Leukemogenesis Induced by Bovine Leukemia Virus, Philippine Carabao Center, 2010. 9. 18

⑱ 竹嶋伸之輔、松本有生、Arainga M.、金智潤、宮坂卓、薛光愛、DE LA BARRA, Gabriela V., Giovambattista G.、小沼操、間陽子: Distribution of Major histocompatibility complex DRB3 allelic frequencies in the 11 South American breeds of cattle, 9th IVIS, 東京、2010. 8. 16-20

⑲ 竹嶋伸之輔、間陽子: Bovine MHC class II and infectious diseases, 9th IVIS, 東京、2010. 8. 16-20

⑳ 間陽子: 牛白血病の世界における感染拡大の現状、農林水産省動物医薬品検査所、東京、2010. 7. 13

㉑ 竹嶋伸之輔、松本有生、Arainga M.、金智潤、宮坂卓、薛光愛、Veronica Gabriela de la Barra Diaz, Giovambattista G., Enrique Pofcher J., Hermelinda, Rivera-Geronimo, 齊藤英樹, Thomas Acosta J., 印牧美佐生、Manuel Ortiz L., Jorge Oltra, 小沼操、間陽子: Variation of cattle major histocompatibility complex (BOLA) DRB3 allele frequencies within different farm, breed and countries in South America. 32nd Conference of the

International Society for Animal Genetics, スコットランド, 2010. 7. 26-30

[産業財産権]

○出願状況 (計3件)

①名称: BLV-CoCoMo-qPCR: Quantitation of bovine leukemia virus proviral load using the CoCoMo algorithm

発明者: Yoko AIDA, Shin-nosuke TAKESHIMA, Mayuko JIMBA, Daiji ENDOH

権利者: 独立行政法人理化学研究所

種類: 特許権

番号: 61/405433

出願年月日: 2010年10月21日

国内外の別: 国外

②名称: ウシ白血病ウイルス検出用プライマーセット、及びその利用

発明者: 間陽子、竹嶋伸之輔、神馬繭子、河原紀三郎、斎藤督、村松祐里、袁媛

権利者: 独立行政法人理化学研究所

株式会社理研ジェネシス

種類: 特許権

番号: 特願 2012-179972号

取得年月日: 2012年8月14日

国内外の別: 国内

③名称: 新規なポリペプチドとその応用

発明者: 間陽子、竹嶋伸之輔

権利者: 独立行政法人理化学研究所

種類: 特許権

番号: 特願 2013-67683号

取得年月日: 2013年3月27日

国内外の別: 国内

## 6. 研究組織

(1) 研究代表者

間陽子 (AIDA YOKO)

独立行政法人理化学研究所・分子ウイルス学  
特別研究ユニット・ユニットリーダー  
研究者番号: 50182994

(2) 研究分担者

無し

(3) 連携研究者

小沼操 (ONUMA MISA)

北海道大学・(連合) 獣医学研究科・名誉教授

研究者番号: 70109510