

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 29 年 5 月 29 日現在

機関番号：13301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26430195

研究課題名(和文) 同種造血幹細胞移植成績向上を目指したKIRハプロタイプ解析手法の確立

研究課題名(英文) High-throughput sequencing method of the KIR haplotype for clinical applications

研究代表者

細道 一善 (Hosomichi, Kazuyoshi)

金沢大学・医学系・准教授

研究者番号：50420948

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：NK細胞に発現し、HLAを認識する受容体であるKIRは個人ごとに各ハプロタイプのもつ活性型と抑制型のKIRの遺伝子数は異なる。本研究は同種造血幹細胞移植成績向上を目指し、次世代シーケンサーによる網羅的なHLAならびにKIR領域のリシーケンス法を確立することを目的とした。34のHLA遺伝子、17のKIR遺伝子の全長をカバーするオリゴプローブをカスタムデザインし、シーケンスキャプチャー法による網羅的な解析手法を確立した。また、データ解析手法として、データベースに基づくタイピング、コピー数多型および構造多型検出によるハプロタイプ構造解析、網羅的一塩基置換および挿入欠失検出、の3つ解析法を確立した。

研究成果の概要(英文)：Killer-cell immunoglobulin-like receptors (KIRs) expressing on natural killer (NK) cells are ligands of human leukocyte antigen (HLA) class I molecules. The number of KIR genes is different among KIR haplotypes, therefore each individual has a different number of inhibitory and activating KIR genes. Here, we established high-throughput sequencing method to identify the haplotype structure of HLA and KIR genes. The method for KIR and HLA typing was based on sequence capture method with custom oligo probes and MiSeq. Sequence reads from seventeen KIR genes could be aligned. The alignment result of KIR genes has distinct depth indicating copy number variation (CNV). The single nucleotide variants were used to estimate KIR allele sequence. Combination of CNV and SNVs as KIR allele could be available to estimate KIR haplotype structure.

研究分野：ゲノム情報学

キーワード：NGS KIR HLA 造血幹細胞移植

1. 研究開始当初の背景

ナチュラルキラー細胞(NK細胞)は、HLAを認識する受容体であるキラー細胞免疫グロブリン様受容体(KIR)を有する。KIRは約150kbほどの領域に遺伝子クラスターを形成しており、活性型と抑制型に大別される15遺伝子と2偽遺伝子でコードされ、遺伝子の有無には個人差があることが知られている。実際に複数のハプロタイプのゲノム配列が決定され、ハプロタイプによって含まれる遺伝子数が異なる(図1)。ハプロタイプ間の機能的差異として含まれる活性型と抑制型のKIRの遺伝子数が個々で異なることから、これらのバランスによってNK細胞の抑制と活性が調節されている(Yawata et al. Crit Rev. Immunol 2002)。

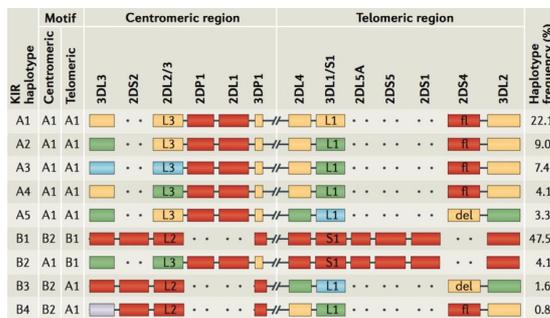


図1 KIRハプロタイプの遺伝子構造の多様性 (Parham P et al. Nat Rev Immunol. 2013)

このゲノム領域は医学的に重要な領域の一つであり、急性骨髄性白血病(AML)に対する治療のうち同種造血幹細胞移植(HSCT)の成否と関連することが報告されている。同種HSCTで適合性を決定する最も重要な遺伝子としてはHLAが知られている。すなわち、同種HSCTや臓器移植では、自分のHLAのタイプに合わないものはすべて非自己と認識して攻撃を始めてしまうため、HLAの適合性が重要であり、移植においてHLA型を適合させることが必須である。このHLA型の決定については次世代シーケンサー(NGS)を用いたタイピング法の開発が進んでおり、申請者らは新規HLAアレルの遺伝子配列も検出可能な短時間かつ低コストな物理的相決定に基づくタイピング手法を確立している(Hosomichi et al. BMC Genomics 2013)。

近年HLA型に加えKIR型を適合させることが移植の成功の鍵であることが明らかとなっている(Venstrom et al. N Engl J Med. 2012)。同種HSCTはNK細胞の反応性に対する感受性が高く、ドナー由来の活性化KIR遺伝子はAMLに対する同種HSCTでの再発を予防や死亡率の低下と関連する。同種HSCTの成功のもう一つの鍵となるKIRについてもNGSを用いた迅速なタイピング手法の開発が求められているが、KIR領域のゲノム配列決定やそれに基づく多型解析法の開発のニーズは高いにも拘わらず、現在のところ全く報告がないのが現状である。

2. 研究の目的

本研究課題は、NGSを用いたKIRハプロタイプのタイピング手法の確立を一つの基盤とする。手法開発はNGSライブラリ調整法、解析アルゴリズム開発、タイピング結果の精度確認の3段階で進め、特にNGSライブラリ調整法と解析アルゴリズムは相互に最適化しながら進めた。

3. 研究の方法

(1) NGSを用いたKIRハプロタイプのタイピング手法の確立

KIRハプロタイプのタイピング手法のためのライブラリ調整にはシーケンスキャプチャー法を用いた。すなわち、すでに決定されている複数のKIRハプロタイプのゲノム配列に相補的な配列のプローブを設計し、ハイブリダイゼーションによるKIR領域のゲノムDNA断片を回収した。KIR領域は類似配列が重複した特有の構造を有することから、シーケンスリードはMiSeqによる350bpと250bpのペアエンドまたはこれらを結合したロングリードによる解析を行った。必要に応じてロングPCR産物のPacBioによるロングリードを併用してゲノム配列を決定し、ゲノム断片濃縮プローブデザインを改良した。

シーケンス後のハプロタイプの決定には相の決定(Phasing)が不可欠であるが、KIRハプロタイプは遺伝子の有無も含めた多型が存在するため、CNV検出法による倍数性の検出も必要である。CNV検出とPhasingの2種類のアルゴリズムを組み合わせた解析手法によるタイピングの為に解析パイプラインを構築した。

(2) 臨床応用を目指したKIR型およびHLA型と同種HSCT成績との関連解析

KIRとHLAによって制御されるドナー由来のNK反応性は、同種HSCTを受けるAML患者に有益な効果をもたらすことが期待される。HLA適合の非血縁ドナーから造血幹細胞の移植を受けたAML患者を対象に、KIR型による臨床的影響を評価する。移植予後良好例群と不良群についてKIR遺伝子全領域の多型と移植成績との関連解析し、レアバリエーションも含めたKIR領域における同種HSCTの成否決定因子を検索した。

4. 研究成果

(1) NGSを用いたKIRハプロタイプのタイピング手法の確立

Immuno Polymorphism Database (IPD)のIPD-KIRならびにIMGT/HLAに多型として登録がある17のKIR遺伝子、34のHLAクラスI、クラスIIならびに非HLA遺伝子を対象に遺伝子全長をカバーするオリゴプローブを設計した。KIR遺伝子についてアライ

メントされたシーケンスリードの量的情報よりコピー数多型を含めたタイピングが可能であった。また、34 の IMGT/HLA 遺伝子についてデータベース登録配列へ検索することで登録配列により 6 または 8 桁でのタイピングが可能であった。本 HLA-KIR タイピング手法により多型解析を実施した。研究期間内にさい帯血移植ペア 829 検体のシーケンスを実施した。829 検体のシーケンス解析の結果、全ての検体において 97.2% 以上のシーケンスリードがヒトゲノム標準配列にアライメントされ、その平均リード depth は 84.5x、平均して 94.5% の領域が少なくとも 10 リード以上でカバーされていた。

### (2) KIR 遺伝子群の解析

IPD-KIR に多型が登録されている 17 の KIR 遺伝子 (*KIR3DL3*, *2DS2*, *2DL2*, *2DL3*, *2DL5B*, *2DS3*, *2DP1*, *2DL1*, *3DP1*, *2DL4*, *3DL1*, *3DS1*, *2DL5A*, *2DS5*, *2DS1*, *2DS4*, and *3DL2*) についてシーケンスのアライメントを実施し、CNV を検出既報の KIR ハプロタイプをリファレンスに用いて、CNV に基づく KIR ハプロタイプのタイピングを実施した。KIR 遺伝子群のうち 4 つの遺伝子 (*KIR3DL3*, *3DP1*, *2DL4* および *3DL2*) は全ての KIR ハプロタイプにおいて CNV は認められず、共通して認められた。一方、残りの 13 遺伝子 (*KIR2DS2*, *2DL2*, *2DL3*, *2DL5B*, *2DS3*, *2DP1*, *2DL1*, *3DL1*, *3DS1*, *2DL5A*, *2DS5*, *2DS1* および *2DS4*) は KIR ハプロタイプ間の構造多型に起因する CNV がリード数の違いとして認められた。コピー数が 1 であることは遺伝子内の SNV の遺伝子型がホモ接合であることでも検証した。その結果、解析可能であった 829 検体の全ての検体においてコピー数は 0, 1 または 2 と分類することが可能であった。

### (3) HLA 遺伝子群の解析

得られたデータ解析手法として、IMGT/HLA データベースに基づく HLA タイピング、コピー数多型および構造多型検出による HLA ハプロタイプ構造解析、網羅的一塩基置換 (SNV) および挿入欠失 (Indel) 検出、の異なる 3 種類の手法による解析法を確立した。

IMGT/HLA データベースに基づく HLA タイピング

IMGT/HLA データベース登録配列へ検索することで、計 34 遺伝子、3 個の古典的 HLA クラス I 遺伝子 (*HLA-A*, *-B* および *-C*)、5 個の非古典的 HLA クラス I 遺伝子 (*HLA-E*, *-F*, *-G*, *MICA* および *MICB*)、6 個の HLA クラス II 偽遺伝子 (*HLA-H*, *-J*, *-K*, *-L*, *-V* および *-Y*)、9 個の古典的 HLA クラス II 遺伝子 (*HLA-DRA*, *-DRB1*, *-DRB3*, *-DRB4*, *-DRB5*, *-DQA1*, *-DQB1*, *-DPA1* および *-DPB1*)、4 個の非古典的 HLA クラス II 遺伝子 (*HLA-DMA*,

*-DMB*, *-DOA* および *-DOB*)、5 個の HLA クラス II 偽遺伝子 (*HLA-DRB2*, *-DRB6*, *-DRB7*, *-DRB8* および *-DRB9*)、およびトランスポーター遺伝子である *TAP1* および *TAP2* について 6 または 8 桁でのタイピングが可能であった。

コピー数多型および構造多型検出による HLA ハプロタイプ構造解析

*HLA-H*, *-K*, *-Y* における遺伝子の有無、および *HLA-DRB2*, *-DRB3*, *-DRB4*, *-DRB5*, *-DRB6*, *-DRB7*, *-DRB8*, *-DRB9* の DR 領域について、リード数と既知ハプロタイプ構造の情報から解析が可能であった。

網羅的一塩基置換 (SNV) および挿入欠失 (Indel) 検出

HLA 領域における検出された 1 検体あたりの平均 SNV ならびに Indel 数は 4720.6 ならびに 261.2 ヶ所であった。829 検体では 17,575 の SNV と 1,322 の Indel が認められた。これらの SNV の 81.7%、Indel の 89.6% は遺伝子領域であり、さらにこのうちのそれぞれ 10.2% および 3.4% がエクソン領域の多型・変異であり、SNV の 69.9% がアミノ酸の違いを伴うミスセンスおよびナンセンス変異であった。本シーケンスから得られた多くの多型変異のうち、多数のアミノ酸置換を伴う SNV が認められたが、これらのアミノ酸置換のうち、184 ヶ所は dbSNP データベースに登録の無い、新規の SNV であった。これら新規の SNV も含め、同種造血幹細胞移植成績との関連を精査しており、移植成績と関連する多型・変異を同定することでクリニカルシーケンス実用を目指していく。

## 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 23 件)

Yamaguchi T, Hosomichi K, Yano K, Kim YI, Nakaoka H, Kimura R, Otsuka H, Nonaka N, Haga S, Takahashi M, Shirota T, Kikkawa Y, Yamada A, Kamijo R, Park SB, Nakamura M, Maki K, Inoue I. Comprehensive genetic exploration of selective toothagenesis of mandibular incisors by exome sequencing. Hum Genome Var. 2017 Feb 23;4:17005. doi: 10.1038/hgv.2017.5. 査読有

Zaimoku Y, Takamatsu H, Hosomichi K, Ozawa T, Nakagawa N, Imi T, Maruyama H, Katagiri T, Kishi H, Tajima A, Muraguchi A, Kashiwase K, Nakao S. Identification of an HLA class I allele closely involved in the auto-antigen presentation in acquired aplastic anemia. Blood. 2017 Feb 23. pii: blood-2016-11-752378.

doi:10.1182/blood-2016-11-752378.

査読有

Ahmadloo S, Nakaoka H, Hayano T, Hosomichi K, You H, Utsuno E, Sangai T, Nishimura M, Matsushita K, Hata A, Nomura F, Inoue I. Rapid and cost-effective high-throughput sequencing for identification of germline mutations of BRCA1 and BRCA2. *J Hum Genet.* 2017 Apr;62(5):561-567. doi: 10.1038/jhg.2017.5. 査読有

Takahashi M, Hosomichi K, Yamaguchi T, Yano K, Funatsu T, Adel M, Haga S, Maki K, Tajima A. Whole-exome sequencing analysis of supernumerary teeth occurrence in Japanese individuals. *Hum Genome Var.* 2017 Jan 26;4:16046. doi:10.1038/hgv.2016.46. 査読有

Romero V, Hosomichi K, Nakaoka H, Shibata H, Inoue I. Structure and evolution of the filaggrin gene repeated region in primates. *BMC Evol Biol.* 2017 Jan 11;17(1):10. doi: 10.1186/s12862-016-0851-5. 査読有

Hayano T, Matsui H, Nakaoka H, Ohtake N, Hosomichi K, Suzuki K, Inoue I. Germline Variants of Prostate Cancer in Japanese Families. *PLoS One.* 2016 Oct 4;11(10):e0164233. doi: 10.1371/journal.pone.0164233. 査読有

Watanabe H, Goto S, Mori H, Higashi K, Hosomichi K, Aizawa N, Takahashi N, Tsuchida M, Suzuki Y, Yamada T, Horii A, Inoue I, Kurokawa K, Narita I. Comprehensive microbiome analysis of tonsillar crypts in IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant.* 2016 Sep 28. pii: gfw343. 査読有

Kanzawa-Kiriyama H, Kryukov K, Jinam TA, Hosomichi K, Saso A, Suwa G, Ueda S, Yoneda M, Tajima A, Shinoda KI, Inoue I, Saitou N. A partial nuclear genome of the Jomons who lived 3000 years ago in Fukushima, Japan. *J Hum Genet.* 2017 Feb;62(2):213-221. doi: 10.1038/jhg.2016.110. 査読有

Nakaoka H, Gurumurthy A, Hayano T, Ahmadloo S, Omer WH, Yoshihara K, Yamamoto A, Kurose K, Enomoto T, Akira S, Hosomichi K, Inoue I. Allelic Imbalance in Regulation of ANRIL through Chromatin Interaction at 9p21 Endometriosis Risk Locus. *PLoS Genet.* 2016 Apr 7;12(4):e1005893. doi: 10.1371/journal.pgen.1005893. 査読有

Mori T, Hosomichi K, Chiga M, Mandai S, Nakaoka H, Sohara E, Okado T, Rai

T, Sasaki S, Inoue I, Uchida S. Comprehensive genetic testing approach for major inherited kidney diseases, using next-generation sequencing with a custom panel. *Clin Exp Nephrol.* 2017 Feb;21(1):63-75. doi: 10.1007/s10157-016-1252-1. 査読有

Shinmyo Y, Tanaka S, Tsunoda S, Hosomichi K, Tajima A, Kawasaki H. CRISPR/Cas9-mediated gene knockout in the mouse brain using in utero electroporation. *Sci Rep.* 2016 Feb 9;6:20611. doi: 10.1038/srep20611. 査読有

Polat M, Takeshima SN, Hosomichi K, Kim J, Miyasaka T, Yamada K, Arainga M, Murakami T, Matsumoto Y, de la Barra Diaz V, Panei CJ, González ET, Kanemaki M, Onuma M, Giovambattista G, Aida Y. A new genotype of bovine leukemia virus in South America identified by NGS-based whole genome sequencing and molecular evolutionary genetic analysis. *Retrovirology.* 2016 Jan 12;13:4. doi:10.1186/s12977-016-0239-z. 査読有

Tada H, Hosomichi K, Okada H, Kawashiri MA, Nohara A, Inazu A, Tomizawa S, Tajima A, Mabuchi H, Hayashi K. A de novo mutation of the LDL receptor gene as the cause of familial hypercholesterolemia identified using whole exome sequencing. *Clin Chim Acta.* 2016 Jan 30;453:194-6. doi:10.1016/j.cca.2015.12.028. 査読有

Okudaira Y, Hosomichi K, Ozaki Y, Shiina T, Mitsunaga S. Correction of the HLA-DQB1\*04:01:01 sequence at position 79 in exon 1. *Tissue Antigens.* 2015 Nov 18. doi: 10.1111/tan.12712. 査読有

Hosomichi K, Shiina T, Tajima A, Inoue I. The impact of next-generation sequencing technologies on HLA research. *J Hum Genet.* 2015 Nov;60(11):665-73. doi: 10.1038/jhg.2015.102. 査読有

Mitsunaga S, Hosomichi K, Okudaira Y, Nakaoka H, Suzuki Y, Kuwana M, Sato S, Kaneko Y, Homma Y, Oka A, Shiina T, Inoko H, Inoue I. Aggregation of rare/low-frequency variants of the mitochondria respiratory chain-related proteins in rheumatoid arthritis patients. *J Hum Genet.* 2015

- Aug;60(8):449-54. doi: 10.1038/jhg.2015.50. 査読有  
Ito H, Hasegawa K, Hasegawa Y, Nishimaki T, Hosomichi K, Kimura S, Ohba M, Yao H, Onimaru M, Inoue I, Inoue H. Silver Nanoscale Hexagonal Column Chips for Detecting Cell-free DNA and Circulating Nucleosomes in Cancer Patients. *Sci Rep*. 2015 May 21;5:10455. doi: 10.1038/srep10455. 査読有
- Hayano T, Yamada S, Hosomichi K, Nakaoka H, Yoshihara K, Adachi S, Kashima K, Tanaka K, Enomoto T, Inoue I. Identification of novel exonic mobile element insertions in epithelial ovarian cancers. *Hum Genome Var*. 2015 Oct 1;2:15030. doi: 10.1038/hgv.2015.30. 査読有
- Hayano T, Yokota Y, Hosomichi K, Nakaoka H, Yoshihara K, Adachi S, Kashima K, Tsuda H, Moriya T, Tanaka K, Enomoto T, Inoue I. Molecular characterization of an intact p53 pathway subtype in high-grade serous ovarian cancer. *PLoS One*. 2014 Dec 2;9(12):e114491. doi: 10.1371/journal.pone.0114491. 査読有
- Omer WH, Narita A, Hosomichi K, Mitsunaga S, Hayashi Y, Yamashita A, Krasniqi A, Iwasaki Y, Kimura M, Inoue I. Genome-wide linkage and exome analyses identify variants of HMCN1 for splenic epidermoid cyst. *BMC Med Genet*. 2014 Oct 23;15:115. doi: 10.1186/s12881-014-0115-4. 査読有
- 21 Nagata E, Fujii N, Hosomichi K, Mitsunaga S, Suzuki Y, Mashimo Y, Tsukamoto H, Satoh T, Osawa M, Inoue I, Hata A, Takizawa S. Possible association between dysfunction of vitamin D binding protein (GC Globulin) and migraine attacks. *PLoS One*. 2014 Aug 22;9(8):e105319. doi: 10.1371/journal.pone.0105319. 査読有
- 22 Hosomichi K, Mitsunaga S, Nagasaki H, Inoue I. A Bead-based Normalization for Uniform Sequencing depth (BeNUS) protocol for multi-samples sequencing exemplified by HLA-B. *BMC Genomics*. 2014 Aug 4;15:645. doi:10.1186/1471-2164-15-645. 査読有
- 23 Nakaoka H, Tajima A, Yoneyama T, Hosomichi K, Kasuya H, Mizutani T, Inoue I. Gene expression profiling reveals distinct molecular signatures associated with the rupture of intracranial aneurysm. *Stroke*. 2014 Aug;45(8):2239-45. doi:10.1161/STROKEAHA.114.005851. 査読有
- 〔学会発表〕(計 15 件)  
細道一善, 新世代ゲノム解析技術とゲノム医学のイノベーション, 京滋血液研究会, 2016年11月17日, HLA研究所(京都)  
細道一善, 副田憲司, 江畑明彦, 藤村興輝, 尾畑浩司, 猪子英俊, 田嶋敦, HLA 遺伝子群の網羅的タイピング法の臨床検査に向けた自動化システム開発, 第25回日本組織適合性学会大会, 2016年10月24日, 北海道大学(北海道)  
細道一善, ゲノム解析技術の革新と医学・医療へのインパクト, 第28回中央血液研究所学術講演会, 2016年10月19日, 日本赤十字社中央血液研究所(東京)  
Hidetoshi Inoko, Yuko Okudaira, Anri Masuya, Astushi Tajima, Kazuyoshi Hosomichi. New NGS HLA Typing by Targeted Enrichment Procedure-Capture Method-, American Society for Histocompatibility and Immunogenetics 42nd Annual Meeting, 27 September, 2016, Special Abstract Session, Hyatt Regency St. Louis at the Arch (St. Louis, Missouri)  
Kazuyoshi Hosomichi, HLA-based precision medicine can be a clinical reality, 医学セミナー・第13回分子遺伝疫学セミナー, 2016年9月15日, 筑波大学(茨城)  
細道一善, HLA 個別化医療の実現に向けて, 日本遺伝学会第88回大会シンポジウム, 2016年9月7日, 日本大学国際関係学部(静岡)  
細道一善, 薬剤性肝障害リスクと関連する HLA 遺伝子解析の現状と課題, 第23回 HLAB 研究機構学術年会シンポジウム, 2016年6月26日, つくば産業技術総合研究所共用講堂(茨城)  
Kazuyoshi Hosomichi, Toshio Yabe, Takashi Shiina, Atsushi Tajima, Ituro Inoue, High-throughput sequencing method of the KIR haplotype for integrated HLA-KIR genotyping approach for clinical applications, The 13th International Congress of Human Genetics, 6 April, 2016, Kyoto International Conference Center (Kyoto)  
細道一善, HLA 研究におけるロングリードのアドバンテージ, 「第二回 PacBio 現場の会」セミナーワークショップ, 2016年2月23日, 秋葉原 UDX (東京)  
細道一善, 屋部登志雄, 椎名隆, 田嶋

敦、井ノ上逸朗、同種造血幹細胞移植成績向上を目指した KIR ハプロタイプ解析手法の確立、第 24 回日本組織適合性学会大会、2015 年 9 月 10-12 日、ホテルレイクビュー水戸(茨城)  
細道一善、第 2、第 3 および第 4 世代シーケンサーによる HLA 研究の展望、第 24 回日本組織適合性学会大会、シンポジウム 2「MHC 研究の新たな展開」、2015 年 9 月 10-12 日、ホテルレイクビュー水戸(茨城)

Kazuyoshi Hosomichi, The impact of NGS on HLA research. YARSI GENOMIC MEDICINE CONFERENCE 2015, 6 May, 2015, Universitas YARSI (Jakarta, Indonesia)

細道一善、屋部登志雄、椎名隆、田嶋敦、井ノ上逸朗、同種造血幹細胞移植成績向上を目指した KIR ハプロタイプ解析手法の確立、第 60 回日本人類遺伝学会、2014 年 11 月 19-22 日、京王プラザホテル(東京)

細道一善、クリニカルシーケンス応用を目指した HLA 領域のゲノム解析、Roche Scientific Symposium 2014 先端医療研究におけるターゲットゲノム解析、2014 年 11 月 5 日、JP タワーホール&カンファレンス(東京)

細道一善、クリニカルシーケンスを目指した HLA 領域のゲノム解析、第 20 回 NRGIC 重点セミナー、2014 年 9 月 12 日、長崎大学医学部キャンパス(長崎)

〔図書〕(計 1 件)

細道一善、井ノ上逸朗、HLA 遺伝子の完全配列を決定する、次世代シーケンス解析スタンダード～NGS のポテンシャルを活かしきる WET&DRY(実験医学別冊)、羊土社、2014、85-94.

〔産業財産権〕

出願状況(計 1 件)

名称：PCR を用いないキャプチャー法による HLA 遺伝子タイピング用プローブセット及びそれを用いたタイピング方法

発明者：細道一善、猪子英俊、田嶋敦、井ノ上逸朗

権利者：ジェノダイブファーマ株式会社

種類：特許

番号：特願 2016-018942

出願年月日：平成 28 年 2 月 3 日

国内外の別：国内

6. 研究組織

(1) 研究代表者

細道一善 (HOSOMICHI, Kazuyoshi)

金沢大学・医学系・准教授

研究者番号：50420948

(2) 研究分担者

椎名 隆 (SHIINA, Takashi)

東海大学・医学部・准教授

研究者番号：00317744

井ノ上 逸朗 (INOUE, Ituro)

国立遺伝学研究所・総合遺伝研究系・教授

研究者番号：00192500

(3) 研究協力者

屋部 登志雄 (YABE, Toshio)

日本赤十字社・関東甲信越ブロック血液センター・検査開発二係長