

自己免疫性甲状腺疾患を中心とした自己免疫疾患関連遺伝子の解明

●笹月健彦¹⁾ ◆鈴木春巳¹⁾ ◆高木智¹⁾ ◆岡村匡史¹⁾ ◆反町典子¹⁾ ◆山本健²⁾ ◆白澤専二³⁾

1) 国立国際医療センター研究所 2) 九州大学生体防御医学研究所 3) 福岡大学医学部

<研究の目的と進め方>

免疫システムにおける“自己寛容”の破綻した状態として捉えられる自己免疫疾患は複数の遺伝要因と環境要因の相互作用により発症する多因子疾患である。遺伝要因、環境要因ともに免疫システムの全体的な反応性、免疫細胞の性質に影響を与えることにより自己免疫疾患への感受性を増大させ、さらに遺伝・環境要因はどの抗原が、ひいてはどの臓器が免疫システムからの攻撃の対象となるかを制御する。自己免疫疾患の病態は解明されつつあるが病因に関しては不明の部分が多く、そのシステムの理解には感受性遺伝子群の同定と個々の遺伝子産物の分子機能の解明が基盤情報として必要である。

本研究では、臓器特異的な自己免疫疾患である自己免疫性甲状腺疾患 (AITD; Graves' 病、橋本病) を中心に、全身性エリテマトデス (SLE) を含む自己免疫疾患の病因・病態を総合的に理解するためのアプローチとして、i) 感受性遺伝子・SNPs 同定のためのゲノム相関解析、および ii) 感受性遺伝子産物の分子・細胞・個体レベルでの機能解析を行い、そこで得られた情報に立脚して、先駆的な治療法・予防法開発の道を拓くことを目的とする。

<研究開始時の研究計画>

AITD 感受性遺伝子 ZFAT と関連遺伝子の機能解析

AITD 感受性遺伝子として同定した ZFAT の分子・細胞・個体レベルでの機能解析を推進し、病態の形成および維持との関連を明らかにする。具体的には、細胞レベルでの機能解析として、ノックダウン細胞を作成し、細胞機能の変化を解析する。また、免疫系での作用、個体レベルの免疫応答における機能を明らかにするため、トランスジェニックマウスや遺伝子欠損マウス等の ZFAT 遺伝子改変マウスを樹立し、前駆細胞分化や免疫担当細胞のレパトア形成に果たす役割を検討する。免疫寛容破綻および自己抗体産生による炎症応答について、自己免疫疾患モデル、移植モデルを用いて解析し、AITD の病態形成と ZFAT 機能異常の関連を検索する。ZFAT ホモ欠損が胎生致死となる場合には、胎児肝臓中の造血前駆細胞をドナーに用いて移植を行い、レシピエントマウス内で再構築された免疫系を対象に検討する。早期発症段階で致死となる場合には、その原因を追及するとともに、Cre-loxP システムを用い各種細胞で特異的に ZFAT を欠損する ZFAT コンディショナルノックアウトマウスを作成し、免疫系に及ぼす影響を詳細に検討する。それぞれの免疫担当細胞における ZFAT の機能について明らかにする。さらに、chromatin-immunoprecipitation (ChIP)-chip 解析での ZFAT の直接標的制御遺伝子の同定により ZFAT 転写ネットワークの解明を試みる。一方、AITD をはじめ自己免疫性疾患の発症には Th1/2 免疫応答バランスの制御破綻が原因の一つとして挙げられる。Th1 細胞への分化ならびに増殖の鍵転写分子である Tbet 分子の標的遺伝子を解明し、その転写ネットワークの解明を試みる。

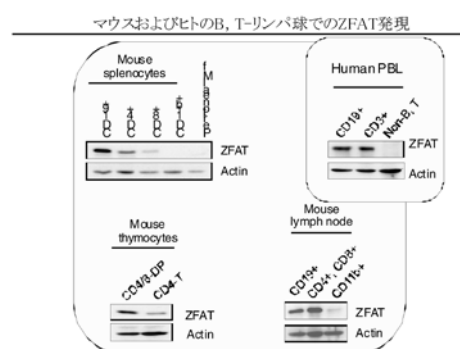
AITD 新規感受性遺伝子の同定

これまで、候補遺伝子解析、連鎖解析に基づく相関解析によっ

て、複数の感受性遺伝子を同定したが、技術の進歩によって、短期間で数十万 SNP を用いた全ゲノム相関解析を実施することが可能となった。本研究班においても全ゲノム相関解析を実施し、新規感受性遺伝子の同定を目指すこととした。

<研究期間の成果>

AITD 感受性遺伝子として同定した ZFAT は、18 個の C2H2 型 Zn-finger モチーフと N 末側に AT-hook を有する 1243 アミノ酸からなる転写制御因子様タンパクをコードし、スプライシングバリエーションである TR-ZFAT (truncated form of ZFAT) は 11 個の Zn-finger モチーフと AT-hook を有する 846 アミノ酸からなる蛋白をコードする。分子・細胞レベルでの機能解析のために、ZFAT 特異的な抗体を作製し、各組織および細胞分画での蛋白レベルでの発現を検討した。脾臓、胸腺において 180kDa の ZFAT 蛋白質の発現が確認された。CD19 陽性 B 細胞、CD4 陽性 T 細胞、CD8 陽性 T 細胞での発現が観察され、CD11b 陽性マクロファージには発現しないことがわかった。胎盤と腎臓、マクロファージでは mRNA の発現が検出されるものの ZFAT 蛋白質は確認されず、翻訳後修飾による ZFAT 発現制御機構の存在が示唆された。ZFAT は数カ所の核移行シグナル配列を持つ。細胞内画分での発現を検討し、核内にも分布することを確認した。さらにリンパ球前駆細胞株を用い、ZFAT の強制発現やノックダウンによる遺伝子発現変化を検討した結果、サイトカインや抗原受容体構成分子をはじめとする免疫応答への関与が考えられる一群の遺伝子発現が ZFAT により抑制されることを明らかにしている。下に ZFAT の組織発現を示す。



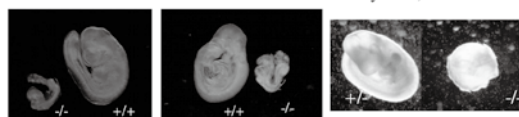
ZFAT および TR-ZFAT を過剰発現するトランスジェニックマウスを樹立した。トランスジェニック mRNA 発現を確認し、表現型を解析したところ、免疫系細胞の分化および活性化に大きな変化はみられなかった。TR-ZFAT トランスジェニックマウスでは、full-length ZFAT トランスジェニックでみられない低過剰での発育遅延がみられた。さらに ES 細胞での相同組み換えを行いキメラマウスの作成を経て ZFAT 遺伝子欠損ヘテロマウスを得た。これらの交配によりホモ欠損マウス作出を試みた結果、ZFAT 欠損個体は胎生 9-10 日で致死であり、初期個体発生において ZFAT が必須の役割を果たしていることが明らかとなった。

トランスジェニックマウスと交配し検討したところ、full-length ZFAT ではホモ欠損による胎生致死を回避できるものの TR-ZFAT では回避されなかった。低週齢の TR-ZFAT トランスジェニックマウスでみられる発育遅延と合わせて、TR-ZFAT がドミナントネガティブ様の作用を持つ可能性が疑われた。この可能性について、TR-ZFAT トランスジェニックマウスと ZFAT^{+/+}ヘテロマウスを交配し、発育遅延の程度が増悪するかどうかを検討した。full-length ZFAT の発現量が半減する +/- バックグラウンドにおいても TR-ZFAT トランスジェニックマウスの軽度の体重増加不全是増悪することなく、full-length ZFAT の機能に対し TR-ZFAT が阻害的な機能を持つことは確認できなかった。下に、ホモ接合体における胎生致死に関するデータを示す。

ZFAT is indispensable for embryonic development

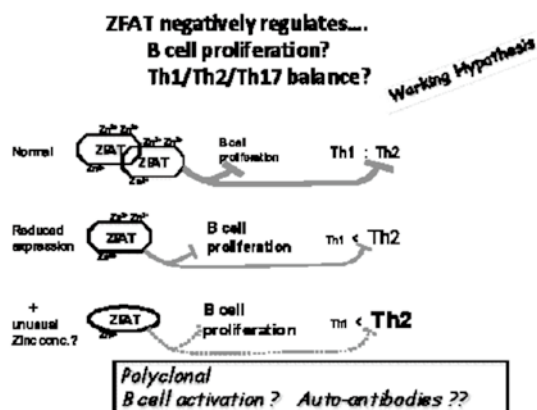
Genotype analysis of progeny from mating between <i>Zfat</i> ^{+/+} parents					
Age of embryos or pups (day)	<i>Zfat</i> genotype				
	+/+	+/-	-/-	unknown	total
P0	19	24	0		43
E9.5	17	28	7*		57
E8.5	3	4	2	5**	10

*abnormally small, ** remnant



Gross morphology at E9.5

ZFAT 発現量の低下による免疫応答への影響がみられるかどうか検討するため、スピードコンジュニク法による戻し交配を行い C57BL/6 系統への純系化を進めた。戻し交配後の ZFAT^{+/+}ヘテロ個体においても B 細胞および T 細胞の分化に大きな異常はみられなかったが、軽度の脾腫など二次リンパ組織に於ける細胞数増多傾向が観察されている。脾臓細胞の培養では、抗原受容体刺激による増殖が ZFAT^{+/+}ヘテロ欠損 B 細胞で亢進する傾向がみられ、この傾向は培地の亜鉛濃度を制限することにより強く観察された。一方、Balb/c 系統の免疫不全マウスに ZFAT^{+/+}および野生型の脾臓細胞を移植し、体重減少を指標として MHC アロ抗原による移植片対宿主病 (GvHD) 応答を検討した。+/- 細胞の移植群においても最終的には致死性的 GvHD 応答がみられたが、その発症が野生型細胞移植群に比し遅延しており、T 細胞応答の変化が同われた。これらのことから、下に示すように、ZFAT 分子は B 細胞の増殖増進ならびに Th1/Th2 バランスを制御する分子である可能性が示唆され、ZFAT が Th2 を介した免疫グロブリン産生をコントロールし、自己免疫疾患の発症に機能的に関連することが作業仮説として成立する。



+/- 細胞でさらにノックダウンにより ZFAT 発現量低下を誘導

するべく、shRNA 発現ウィルスベクターを作成した。造血前駆細胞に感染させ移植を試みたが、ウィルス感染細胞における ZFAT の発現低下は軽度であったため、ZFAT 発現欠損細胞の機能解析はかなわなかった。

ZFAT 欠損個体が致死に至る原因を探索するとともに、免疫応答における ZFAT の機能について検討するため各種免疫担当細胞特異的に ZFAT を欠損するコンディショナルノックアウトマウスの作成を進めた。キメラマウスの作出から系統樹立に成功し、各種 Cre トランスジェニックマウスとの交配が進行している。全ての造血細胞での欠損、B 細胞単独欠損、T 細胞単独欠損、核酸誘導体やウィルス投与に伴う炎症惹起後の欠損による影響等を検討予定である。

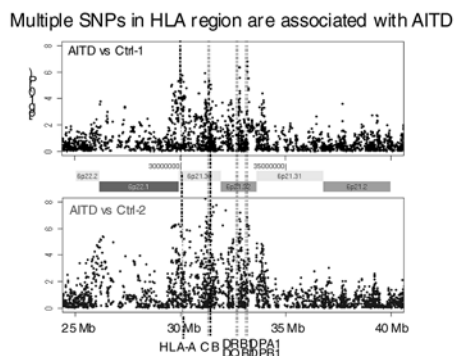
また、ノックダウン細胞を用いた解析によって以下の知見を得た。MOLT4 細胞を用い、ZFAT に特異的な SiRNA によって ZFAT の発現を低下させ細胞機能変化を解析したところ、AnnexinV によって同定される死細胞の増加が観察された。この死細胞増加にはカスパー 3、8、9 の活性化が伴っており、汎カスパー阻害剤である Z-VAD によって抑制されることから、アポトーシスを誘導していることが明らかとなった。これらの結果は ZFAT が細胞死を抑制する分子であることを示しており、カスパーの活性化を伴う細胞死のシグナル伝達系に機能的に相互作用していることが示唆された。

ZFAT は DNA 結合型の転写因子であることが強く想定される。ノックアウトマウスやノックダウン細胞に観察された表現型の分子機序を解明するためには、ZFAT が制御する遺伝子を明らかにすることが必須である。マウス CD4T 細胞を用い、抗 ZFAT 抗体を用いてクロマチン免疫沈降を実施し、プロモーターアレイによる ChIP-chip 解析を進めた。同定したプロモーターのうち、レポーターアッセイならびに定量 PCR によって有望な 19 遺伝子を同定し、ZFAT とプロモーター領域 DNA 断片との結合実験を含め、標的遺伝子を同定するための最終段階の実験を進めている。これらの 19 遺伝子の中には、アポトーシス関連遺伝子、細胞周期関連遺伝子、ヒストンアセチル化酵素遺伝子などが含まれ、細胞、個体レベルで観察された表現型の解明が期待される。

CD4⁺T 細胞は、そのサイトカイン産生パターンから Th1 と Th2 の 2 つのサブセットに分類され、そのバランスによって獲得免疫系の恒常性が保たれている。自己免疫疾患の発症機序の一つとして Th1 と Th2 の免疫応答バランスの破綻が示されており、本研究班においてもゲノムおよび分子レベルでの Th1/Th2 免疫応答バランス制御機構の解明を進めた。T-box transcription factor のひとつである T-bet は、IFN γ 遺伝子転写を正に制御し、naïve CD4⁺細胞から Th1 細胞への分化を制御するマスターレギュレーターであることが示されているが、その標的遺伝子については未知の部分が多い。クロマチン免疫沈降法とヒト CpG-island マイクロアレイを用いて T-bet の直接的な標的遺伝子を探索し、ONECUT class 転写因子の一つである ONECUT2(OC2)を同定した。OC2 の発現は Th2 細胞では認められず、Th1 細胞に特異的であり、T-bet によって転写が活性化された。さらに OC2 が Th1 細胞において T-bet プロモーターに結合し、その転写を活性化することを明らかにした。以上より、Th1 細胞において 2 つの転写因子 T-bet と OC2 の間に転写制御の positive feedback が存在することが示唆され、T-bet の発現に関して、IFN γ /STAT1 経路を介した cell-extrinsic 制御だけでなく cell-intrinsic な転写因子ネットワークが関与する可能性を示した。

ゲノム解析においては、平成 21 年度より全ゲノム相関解析を開始した。AITD 322 検体および対照 390 検体を用い、イルミナ 550K による全ゲノム相関解析一次スクリーニングを実施した。

タイピング品質チェックを、検体 CR > 0.98, SNP CR > 0.99, HWE_p > 0.0001, MAF > 0.10 にて行い、また IBD チェック (excluded cryptic relative, (proportion of IBD > 0.125) の実施後、312 症例、388 対照および 371,188 SNPs が相関解析の対象となった。アレルテストにて $P < 10^{-6}$ を示す 5SNP を HLA 領域に認めた。また、 $10^{-5} < P < 10^{-6}$ に分布する 26SNP のうち、20SNP が HLA 領域に位置していたが、5SNP は欧米人集団においてクローン病の感受性領域として報告された領域に位置していた。また HLA 領域に関しては異なるコントロール検体を用いた相関解析においても同様の相関を認めた (下図)。HLA 領域も含め、一次スクリーニングにおいて相関を認めた SNP のうち、3 領域約 80SNP について他のコントロール群および AITD 症例を用いた検証を進めている。



<国内外での成果の位置づけ>

AITD および SLE に関して、当研究規模に匹敵する疾患遺伝子解析は国内外いずれにおいても行われていない。AITD の収集検体数もトップレベルに到達している。国際的な競争力という観点から、今後も検体収集の努力を継続する必要がある。収集した検体を用いた本研究成果として、AITD の疾患関連遺伝子としての新規分子を複数同定し、それらの機能解析から得られた成果についても、国内外において高い学術的評価を得ている。さらに、ZFAT は、私たちグループが独自に全ゲノム相関解析によって同定した新規免疫系転写関連因子であり、その独創性は高く評価されるべきものである。本研究班での解析からも、生体内における ZFAT 機能の重要性が示唆され、より詳細な機能解明が待たれるところである。種々の ZFAT 遺伝子改変マウスの樹立、共同研究に基づく ZFAT タンパク質の高次構造解析、ZFAT 標的遺伝子群の網羅的解析なども進行し、成果が集積しつつあり、国内外において卓越している。

<達成できなかったこと、予想外の困難、その理由>

疾患ゲノム解析についての年次目標は概ね達成され、疾患遺伝子の同定を推進中である。全ゲノム相関解析は最終年度に開始したが、既に 2 次スクリーニングの段階にあり、最終年度中の終了が可能である。1 次スクリーニングの結果から HLA 領域の強い関与があらためて確認されており、HLA 領域の高度の多型性と強い連鎖不平衡から、この領域における真の感受性遺伝子の解明は 2 次スクリーニングを経てもなお困難であることが予想される。ZFAT の機能解析および自己免疫病態への関与解析に関しては、ZFAT 欠損マウスが胎生致死であること、胎児造血が開始される前に致死となることから、胎児肝造血前駆細胞の成体マウスへの移植により免疫系を再構築して解析する手法が取れなかったことから困難に直面した。このため、スピードコンジュニク法により C57BL/6 系統へ戻し交配し、ZFAT ヘテロ欠損マウスでの ZFAT 発現量低下による免疫応答への影響を均一な遺伝子背

景のもとに検討を進めている。野生型とヘテロ欠損マウスを比較した場合に、いくつかの興味深い相違が見つかってきている。

<今後の課題、展望>

ZFAT 遺伝子改変マウスの解析

各種免疫担当細胞特異的に ZFAT を欠損するコンディショナルノックアウトマウスの作成が順調に進んでおり、ヘテロ欠損マウスで得られた情報は迅速かつ効率のよい解析に大いに役立つものと思われる。各種生体応答に対する亜鉛欠乏の影響が ZFAT 発現量によりどのように変化するかも重要な検討課題である。遺伝的要因である ZFAT の機能異常および発現変化と環境的要因である亜鉛欠乏による ZFAT の機能への影響、さらに免疫応答への影響を明らかにすることは、自己免疫疾患の発症機序の理解に有用な知見を提供するものと期待される。

また、ZFAT 標的遺伝子解明により、ZFAT を中心とした転写ネットワークの解明が進むと同時に、その知見に基づいた自己免疫性甲状腺炎の発症機序解明ならびに新規治療法 (創薬) 開発への発展が期待される。

ゲノム解析においては、最終年度から全ゲノム相関解析を開始したものの一次スクリーニングは既に終了し、有望な SNP についての二次スクリーニングを進めている段階であることから、最終年度内での AITD 感受性遺伝子の同定が期待される。

上記の結果に基づき、さらに研究を推進することによって、AITD の病因、病態の解明が加速され、得られた情報を基盤とした医療への応用への道が拓かれる。

<研究期間の全成果公表リスト>

- 1) 論文/プロシーディング
 1. Yoshizaki M, et al. Spatiotemporal regulation of intracellular trafficking of TLR9 by an inhibitory receptor, Ly49Q. **BLOOD** 114:1518-27, 2009
 2. Fujimoto T, et al. ZFAT is an antiapoptotic molecule and critical for cell survival in MOLT-4 cells. **FEBS Lett.**, 583(3):568-72., 2009
 3. Patrick MS, Gasp, a Grb2 associating protein, is critical for positive selection of thymocytes. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA** 106: 16345-1635, 2009
 4. Sato Y, et al. Rac GTPases are involved in development, survival and homeostatic proliferation of T cells **Immunol. Lett.** 124:27-34, 2009
 5. Oda H, RhoH plays critical roles in FcεRI-dependent signal transduction of mast cells. **J. Immunol.** 182: 957-962, 2009
 6. Furuno K, et al. Onecut transcription factor OC2 is a direct target of T-bet in type-1 T-helper cells. **Genes Immun.** Jun;9(4):302-8, 2008
 7. Koyanagi M, et al. Functional Analysis of ZFAT through Specific siRNA against ZFAT in Ba/F3 cell Line. **Med. Bull. Fukuoka Univ.**, 35(4):187-191, 2008
 8. Koyanagi M, et al. ZFAT expression in B and T lymphocytes and identification of ZFAT-regulated genes. **Genomics**, 91(5):451-7, 2008

9. Mizutani N, et al. Dose-dependent differential regulation of cytokine secretion from macrophages by fractalkine. **J. Immunol.** 179:7478-87, 2007.

10. Tai LH, et al. Recognition of H-2K(b) by Ly49Q suggests a role for class Ia MHC regulation of plasmacytoid dendritic cell function. **Mol Immunol.** 44:2638-46, 2007.

11. Oda H, et al. Rac1 mediated Bcl-2 induction is critical in antigen-induced CD4 single positive differentiation of a CD4+CD8+ immature thymocyte line **J. Leuko. Biol.** 81: 500-508, 2007

12. Chida D, Melanocortin receptor 2 is required for adrenal gland development, steroidogenesis and neonatal gluconeogenesis. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA** 104: 18205-18210, 2007

13. Sugiyama S, et al. Role of epregrulin in peptidoglycan-induced proinflammatory cytokine production by antigen presenting cells. **Biochem. Biophys. Res. Commun.** 337(1):271-274., 2005

14. Hiratani H, et al. Multiple SNPs in intron 7 of thyrotropin receptor are associated with Graves' disease. **J. Clin. Endocrinol. Metab.** 90(5), 2898-2903, 2005

15. Kochi Y, et al. A functional variant in FcRL3, encoding Fc Receptor-like 3, is associated with rheumatoid arthritis and several autoimmunities. **Nature Genet.** 37 (5):478-485, 2005

2) 学会発表

①Yasuo Takashima, Takahiro Fujimoto, Keiko Doi, Midori Koyanagi, Toshiyuki Tsunoda, Yasuhiro Yoshida, Takehiko Sasazuki and Senji Shirasawa 「ZFAT is an antiapoptotic molecule and critical for cell survival in MOLT-4 cells」第32回日本分子生物学会 横浜 2009年12月11日

②白澤専二、シンポジウム：「自己免疫性甲状腺疾患ゲノム解析の現状と転写関連分子ZFAT」第37回日本臨床免疫学会総会、東京、11月13日、2009

③土井佳子、藤本崇宏、小柳緑、高島康郎、角田俊之、田中陽子、吉田康浩、中林一彦、笹月健彦、白澤専二「転写制御因子ZFATの機能および転写ネットワークに関する研究」日本人類遺伝学会第54回大会、東京、9月、2009

④Yasuo Takashima, Midori Koyanagi, Keiko Doi, Iwai Baba, Yoko Tanaka, Toshiyuki Tsunoda, Takahiro Fujimoto, Kazuhiko Nakabayashi, Takehiko Sasazuki, Senji Shirasawa 「Genome-wide survey of ZFAT-regulated genes in antigen-primed CD4+ T cell」第31回日本分子生物学会 神戸 2008年12月11日

⑤白澤専二. 生命科学と創薬シーズの探索. 第40回日本臨床分子形態学会、福岡、10月3 -4日、2008(招待口演—国内学会・研究会)

⑥角田俊之、小柳 緑、藤本崇宏、馬場 賀、中林一彦、土井佳子、高島康郎、吉田康浩、笹月健彦、白澤専二 「BおよびT細胞におけるZFATの発現とその制御因子の解析」 日本人類遺伝学会第53回大会、東京、9月、2008

⑦中林一彦、藤本崇弘、馬場賀、小柳緑、顧寧、土井佳子、加藤規弘、笹月健彦、白澤専二
「免疫系転写関連因子ZFATの転写ネットワークの解明」日本人

類遺伝学会第52回大会 2007年9月

⑧中林一彦、馬場賀、藤本崇弘、加藤規弘、笹月健彦、白澤専二

「新規免疫系転写因子ZFAT・TR-ZFATを軸とする転写ネットワークとその生理機能の解明」、日本人類遺伝学会第51回大会 2006年10月

⑨Shirasawa S. Genome Analysis on Autoimmune Thyroid Disease. *The 6th HUGO-Pacific Meeting & the 7th Asia-Pacific Conference on Human Genetics.* Taipei, March 7-10, 2006(招待口演—国際学会・研究会)

⑩中林一彦、杉山滋、馬場賀、加藤規弘、赤水尚志、山本健、笹月健彦、白澤専二

「自己免疫性甲状腺疾患 (AITD) 感受性候補遺伝子ZFATの同定と機能解析」第28回日本分子生物学会年会、福岡、12月7-10日、2005

⑪白澤専二、石川蘭子、杉山滋、中林一彦、野本順子、赤水尚史、伴良行、青木正幸、山本健、笹月健彦「自己免疫性甲状腺疾患のゲノム解析」日本人類遺伝学会第50回大会、岡山、9月19-22日、2005

3) 図書

①中林一彦、田嶋敦、白澤専二. 疾患ゲノム解析の現状と展望.

「日本臨床」Vol. 67, No.3 : 469-476, 2009

②中林一彦、白澤専二.自己免疫性甲状腺疾患の遺伝要因と環境要因「甲状腺疾患のすべて」363-369,2009

③白澤専二. 自己免疫性甲状腺疾患感受性遺伝子の探索. 「日本臨床」Vol. 64, No.12 : 2208-2214, 2006

④白澤専二、笹月健彦. 自己免疫性甲状腺疾患の疾患感受性遺伝子探索. 「ゲノム医科学NOW」135-152, 2006

⑤白澤専二、笹月健彦. 自己免疫性甲状腺疾患感受性遺伝子の探索. 「蛋白質・核酸・酵素／増刊号 ゲノムから生命システムへ」Vol.50 No.16, 2097-2102, 2005

⑥山田亮、白澤専二. ゲノムワイド研究と膠原病・自己免疫疾患. 「リウマチ・膠原病最新トピックス 一変わりゆく研究と診療」(竹原和彦、佐藤伸一、桑名正隆 編、診断と治療社)6-9, 2005

⑦白澤専二. 自己免疫性甲状腺疾患. 「最新医学」第60巻9月増刊号 (「臨床遺伝子学 '05 一多因子遺伝病研究の最前線」) 2087-2094, 2005

⑧白澤専二. 自己免疫性甲状腺疾患感受性遺伝子とその探索. 「ホルモンと臨床」Vol. 53, No.9, 11-16, 2005

⑨白澤専二. 自己免疫性甲状腺疾患の疾患感受性遺伝子. 「Medical Practice」(M.P. 内科総合誌) : Vol. 22 no.4, 633-635, 2005

4) データベース／ソフトウェア
なし

5) 研究成果による産業財産権の出願・取得状況
発明の名称：ZFAT遺伝子発現抑制RNA

発明者：白澤専二、藤本崇宏、角田俊之、土井佳子、小柳緑

権利者：学校法人福岡大学

番号：PCT/JP2008/66155

出願年月日：2008年9月8日

6) 新聞発表、その他顕著なもの
なし