

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 24 年 4 月 25 日現在

機関番号：13601
 研究種目：若手研究（B）
 研究期間：2010～2011
 課題番号：22780239
 研究課題名（和文）プロバイオティック乳酸菌 DNA の機能性食品および飼料素材としての利用法の開発
 研究課題名（英文）Development of functional foods and feeds using probiotic lactic acid bacteria DNA
 研究代表者
 下里 剛士（SHIMOSATO TAKESHI）
 信州大学・ファイバーナノテク国際若手研究者育成拠点・助教
 研究者番号：00467200

研究成果の概要（和文）：

乳酸菌由来のオリゴヌクレオチドの有する免疫機能を明らかにする目的から、マウス免疫細胞を用いたサイトカイン発現特性解析により、インターロイキン（IL）1ファミリーに属する（IL）33が遺伝子レベル、タンパクレベルで強く誘導されることを発見した。さらに、オリゴヌクレオチドをナノカプセル化し、経口的に腸管粘膜系へとデリバリーされるオリゴヌクレオチドカプセルの開発に成功した。

研究成果の概要（英文）：

We found the strong immunostimulatory effects of an oligodeoxynucleotide from lactic acid bacteria, designated MsST. We show that 24-hour of stimulation with MsST in mouse immune cells strongly induces expression of interleukin (IL)-33, a cytokine in the IL-1 superfamily. We synthesized biodegradable capsule containing oligodeoxynucleotide, which showed sustaining-hydrolyzed and preferably degraded in acidic condition. Thereby, we could extend our studies in the oral administrative inhaled approach in intestinal inflammation study.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010 年度	1,800,000	540,000	2,340,000
2011 年度	1,300,000	390,000	1,690,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,100,000	930,000	4,030,000

研究分野：農学

科研費の分科・細目：畜産学・草地学

キーワード：乳酸菌，オリゴヌクレオチド，機能性食品，機能性飼料

1. 研究開始当初の背景

近年の健康志向や予防医学の観点から、食品による健康維持に関心が集まっており、乳酸菌を用いた発酵乳製品などの消費がのびている。とくに生体にとって有益な菌はプロバイオティクスと呼ばれ、乳酸菌はプロバイオティクスの代表として、その機能が注目さ

れている。プロバイオティック乳酸菌の整腸作用が腸内細菌のバランスを改善することは広く知られているが、近年は整腸作用だけでなく腸管免疫系や全身免疫系に影響を及ぼすことが報告されている。乳酸菌は腸管内に存在するパイエル板から体内に取り込まれ、樹状細胞により認識されて免疫応答を誘

導する。樹状細胞には微生物が有する分子パターン (pathogen-associated molecular patterns; PAMPs) を認識するレセプターである Toll 様受容体 (Toll-like receptor; TLR) が発現している。TLR には、グラム陽性菌の菌体壁成分であるペプチドグリカン を認識する TLR2、ウイルスの 2 本鎖 RNA を認識する TLR3、グラム陰性菌の菌体成分であるリポ多糖を認識する TLR4、鞭毛フラジェリンを認識する TLR5、細菌の非メチル化 DNA を認識する TLR9 などが存在する。そして微生物の種類を識別し、微生物ごとに異なる免疫応答を誘導し、特徴的なサイトカイン産生パターンを示すことが知られている。

本研究では、乳酸菌ゲノム DNA 配列に由来する CpG モチーフといわれる塩基配列に代表されるオリゴヌクレオチド (ODN) の免疫賦活化機構に着目した。

2. 研究の目的

CpG モチーフを含むオリゴヌクレオチド (CpG ODN) は TLR9 を介して 1 型ヘルパー T (Th1) 免疫応答を増強することが知られている。さらに 2009 年に、*Streptococcus thermophilus* ATCC19258 株 *LacZ* 遺伝子配列から同定された免疫刺激性オリゴヌクレオチド (MsST) でマウス脾臓細胞を刺激すると、分泌型インターロイキン (interleukin; IL)-33 が誘導されることを発見した。

IL-33 はアレルギー性炎症に関与する Th2 細胞に優位に発現している IL-1 受容体様 1 (IL-1RL1) 遺伝子によりコードされたタンパク質で、ST2 受容体のリガンドとして 2005 年に同定された比較的新しいサイトカインである。ST2 受容体に結合することにより IL-33 は Th2 細胞や肥満細胞を活性化し、炎症誘発性 Th2 細胞に関与し、粘膜器官において病理学的変化を起こすサイトカイン、ケモカインを分泌する。実際に、内皮細胞において高レベルで発現している proIL-33 (full length IL-33; 31kDa) が内皮細胞の損傷や障害の後に細胞外に放出されることで Th2 細胞表面の ST2 受容体に結合し、Th2 系免疫応答を誘導することも報告されている。また IL-33 は proIL-33 として細胞内に 31kDa の分子量で存在し、Caspase-1, -3, -7 の作用により切断され、細胞外へ分泌されるが、分泌型 IL-33 の機能については依然として不明な点が多い。そこで、本研究では、MsST でマウス脾臓細胞を刺激すると、刺激後 24 時間以降、長時間にわたって IL-4 mRNA の発現を抑制するという知見に基づき、IL-33 の発現メカニズムと免疫特性について解析することを目的とした。

3. 研究の方法

DNA の免疫機能評価には、これまでに構築

した免疫評価システムと最近報告された共培養腸管モデルシステム (Tanoue et al. *Biochem Biophys Res Commun.* 2008) を応用し、新たな *in vitro* DNA 免疫評価系として免疫機能性 DNA の選抜を行った。免疫機能性については DNA の取り込み解析、細胞内伝達物質の活性測定、リアルタイム PCR 法および ELISA 法によるサイトカイン解析により複合的に検証した。また、プロバイオティック乳酸菌由来 DNA 中に含まれる免疫機能性 DNA 配列を、私が構築した DNA 免疫評価システムと共培養腸管モデルシステムを用い、TLR9 を介する免疫活性を指標として選抜した。さらに、本研究では、従来のカチオン性脂質の他に、金ナノ粒子やカーボンナノチューブ、ナノカプセル、抗原タンパクを DNA 運搬体として注目し、DNA 複合体の免疫細胞における免疫応答についても、DNA 免疫評価システムやマウス由来の腸管関連リンパ組織 (GALT) 細胞群に対するサイトカイン発現解析を行い、効率的なデリバリーシステムの構築を行った。

4. 研究成果

興味深いことに、IL-33 mRNA は、IL-4 mRNA 発現レベルとは逆相関を示し、刺激後 24 時間以降長時間にわたって発現が誘導された。このことから、分泌型 IL-33 は、proIL-33 とは異なる機能を有していることが考えられた。そこで本研究では MsST が誘導する分泌型 IL-33 に着目し、そのプロセッシング機構の解析と、他の TLR シグナリングにおける発現パターンについて解析を進めた。

IL-33 は内在性外傷による免疫応答に関与し、喘息や花粉症などのアレルギー患者の炎症部位に強く発現していることから、アレルギー発症との関連性について興味を持たれている。IL-33 は、Th2 細胞膜表面に発現する ST2 および IL-1R accessory protein (IL-1RAcP) からなるヘテロ二量体を形成している受容体に結合することで Th2 型サイトカインの産生を誘導する。ST2 受容体は Th2 細胞、マスト細胞、マクロファージ、好酸球、好塩基球、NK 細胞、NKT 細胞、樹状細胞などの免疫細胞にも発現しており、IL-33 刺激によりマスト細胞からは IL-6 や IL-13、好塩基球と好酸球からは IL-4、IL-6、IL-9、IL-13、Th2 細胞から IL-5、IL-13 を産生されることが報告された。さらに IL-33 は核内因子であることから、細胞壊死により受動的に放出されると生物活性を示すが、Caspase-3, -7 などのプロテアーゼが活性化される場合には、それらが IL-33 を切断し不活性化することが知られている。しかし IL-33 の分泌メカニズムには多説あり、さらに CpG ODN 刺激により誘導される分泌型 IL-33 の機能、メカニズムに関しても不明である。また、TLR シグナリングを介する IL-33 の発現解析についても報告

が無い。本研究により MsST により 27kDa 付近に IL-33 抗体で検出されるシグナル、すなわち IL-33 様タンパク質が検出された。同シグナルは過去に報告がなく IL-33 が断片化を受けた新たな活性化断片である可能性と、まったく新規な IL-33 と相同性配列を有するタンパク質である可能性が考えられたことから、IL-33 様タンパク質と呼ぶこととした。

MsST でマウス脾臓細胞を刺激すると、Caspase-3 の活性化に寄与する活性化 Caspase-8 及び Caspase-8 関連タンパク質 FLICE-associated huge protein (FLASH) を誘導することを発見した。つまり MsST 刺激により FLASH が誘導され Caspase-8 が活性化される。そして活性化 Caspase-8 により Caspase-3 が活性化され IL-33 を断片化する可能性が示唆された。IL-33 様タンパク質との関連性は明らかにされていないが、proIL-33 は Caspase-3 により断片化を受け、ST2 受容体に結合すると Th2 免疫応答を不活化するという報告もあり、MsST による Th2 型サイトカインの抑制機能に関与している可能性がある。

一方、サイトカインには相同性の高いサブクラスを有するものがある。なかでも IL-17 は相同性をもつ 6 個のファミリー分子 (IL-17A, B, C, D, E, F) からなることが知られている。IL-17A と IL-17F は T 細胞から産生され、IL-17E は Th2 細胞や CD8⁺T 細胞、マスト細胞の他、脳や肺でも産生される。また他のファミリー分子は筋肉や神経、消化管など種々の細胞で産生されることから IL-17 ファミリーはそれぞれ異なる機能があると考えられている。さらに p40 と p35 のサブセットからなるサイトカインである IL-12 は、2000 年に Kastelein らにより、p35 に相同性を有する p19 分子が同定され、これが IL-12 のサブユニットの 1 つである p40 と会合し、新しいサイトカイン IL-23 であることが発見された。それまでは p40 に対する抗体や p40 遺伝子欠損マウスを用いて IL-12 (p40/p35) が実験的自己免疫性脳脊髄炎 (EAE) やコラーゲン誘導関節炎などの組織特異的な自己免疫病の発症に関与していると考えられていたが、実はこのような組織特異的自己免疫の発症は p40 を共有する IL-23 によることが明らかになった。加えて 2002 年には、Kastelein らにより同様なゲノムデータベースのホモロジー検索より p35 に相同性を有する p28 分子が同定され、これが 1997 年に p35 に会合すると報告された EBI3 と会合し、新しいサイトカイン IL-27 であることがわかった。本研究において見出された約 27kDa の IL-33 様タンパク質も、IL-33 とホモログを成す新たなサイトカインファミリーである可能性も考えられる。

さらに本研究では、TLR シグナリングと

IL-33 に関する報告が少ないことから、TLR9 以外の他の TLR を介する IL-33 の発現誘導について解析した。TLR は自然免疫において微生物を認識し、サイトカインを誘導し免疫応答を行う。TLR はマクロファージや樹状細胞のような抗原提示能を有する細胞に発現しており、細胞表面上に発現する TLR1, 2, 4, 5, 6 と細胞内のエンドソーム内に発現する TLR3, 7, 8, 9 はそれぞれ異なる微生物構成成分を認識する。さらに TLR シグナル伝達にはアダプター分子である MyD88 依存型と同じくアダプター分子の 1 つである TRIF 依存型が存在する。そして MyD88 依存型シグナル伝達の下流にある転写因子 NF- κ B と IRF-3 はそれぞれ炎症性サイトカイン、1 型インターフェロンを産生することが知られている。

以前の報告でヒト角膜上皮細胞を用いた実験系において TLR3, 5 のリガンドである Poly:IC と flagellin が proIL-33 を誘導することが報告されている。さらに Poly:IC は TRIF 依存的シグナル伝達経路、flagellin は MyD88 依存的シグナル伝達経路を介して proIL-33 を誘導することが示されている。そしてどちらのシグナル伝達も NF- κ B の活性化が必須となる。本研究において TLR1/2, 4, 7, 9 のリガンドである Pam3CSK4, LPS, imiquimod および MsST がマウス脾臓細胞において約 27kDa の IL-33 様タンパク質を誘導することを発見した。すなわち、一部の TLR シグナリングが活性化されることで IL-33 様タンパク質が誘導されている可能性が考えられる。今後は、IL-33 様タンパク質を高濃度で精製し、タンパク質解析することで、IL-33 様タンパク質は断片化を受けた IL-33 なのか、新規なサイトカインなのかという課題が解決されると考えられる。また、IL-33 様タンパク質の誘導メカニズムとその機能が明らかとなれば、免疫学分野における重要な知見となると考えている。将来的には本研究の発見を基礎として、乳酸菌オリゴヌクレオチドを用いた炎症性疾患の予防や改善に寄与する機能性食品の開発に貢献することを期待している。

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 8 件)

1. Shimazu T, Villena J, Tohno M, Fujie H, Hosoya S, Shimosato T, Aso H, Suda Y, Kawai Y, Saito T, Alvarez S, Ikegami S, Itoh H, Kitazawa H. Immunobiotic *Lactobacillus jensenii* elicit anti-inflammatory activity in porcine intestinal epithelial cells by modulating negative regulators of the toll-like receptor signaling pathway.

- Infection and Immunity. 80(1): 276-288. 2012
DOI:10.1128/IAI.05729-11
2. Tohno M, Shimosato T, Aso H, Kitazawa H. Immunobiotic *Lactobacillus* strains augment NLRP3 expression in newborn and adult porcine gut-associated lymphoid tissues. *Veterinary Immunology and Immunopathology*. 144(3-4): 410-416. 2011
DOI:10.1016/j.vetimm.2011.09.010
 3. Hosoya S, Villena J, Shimazu T, Tohno M, Fujie H, Chiba E, Shimosato T, Aso H, Suda Y, Kawai Y, Saito T, Alvarez S, Ikegami S, Itoh H, Kitazawa H. Immunobiotic lactic acid bacteria beneficially regulate immune response triggered by poly(I:C) in porcine intestinal epithelial cells. *Veterinary Research*. 42(1):111. 2011
DOI:10.1186/1297-9716-42-111
 4. Fujie H, Villena J, Tohno M, Morie K, Shimazu T, Aso H, Suda Y, Shimosato T, Iwabuchi N, Xiao JZ, Yaeshima T, Iwatsuki K, Saito T, Numasaki M, Kitazawa H. Toll-like receptor-2 activating bifidobacteria strains differentially regulate inflammatory cytokines in porcine intestinal epithelial cell culture system: finding new anti-inflammatory immunobiotics. *FEMS Immunology and Medical Microbiology*. 63(1): 129-139. 2011
DOI: 10.1111/j.1574-695X.2011.00837.x.
 5. Shimosato T, Tomida K, Otani H. Effect of *Lactobacillus pentosus* ONRIC b0240 on intestinal IgA production in mice fed differing levels of protein. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 59(6): 2646-2651. 2011
DOI:10.1021/jf104240d
 6. Sekimura Y, Shimosato T, Otani H. Anti-allergic effects of a mixture of *Saccharomyces cerevisiae* and its specific goat's milk immunoglobulin G-rich fraction on ovalbumin-sensitized BALB/c mice. *Milchwissenschaft-Milk Science International*. 66(1): 7-10. 2011
URL:http://apps.webofknowledge.com/full_record.do?product=UA&search_mode=GeneralSearch&qid=1&SID=S1FKFn08ciBDceNcl3L&page=1&doc=6
 7. Sato T, Yamamoto M, Shimosato T, Klinman DM. Accelerated Wound Healing Mediated by Activation of Toll-like Receptor 9. *Wound Repair and Regeneration*. 18(6): 586-593. 2010
DOI:10.1111/j.1524-475X.2010.00632.x.
 8. 下里剛士, 北澤春樹. イムノジェニクスとしての免疫刺激性 DNA 研究の最前線. 北信越畜産学会報. 100: 1-9. 2010
- [学会発表] (計 25 件)
1. 下里剛士, 伊藤雄亮, 遠野雅徳, 大谷元, 北澤春樹, 乳酸菌由来オリゴヌクレオチドによる新規分泌型 IL-33 様タンパク質の誘導, 日本畜産学会第115回大会, 2012年3月27-29日, page191, 名古屋
 2. 森崎健太郎, 松田孝裕, 岡田実, 堀江健二, 金武祚, 下里剛士, 大谷元, ビール酵母とその牛乳抗体のマウス I 型アレルギーに及ぼす影響, 日本畜産学会第 115 回大会, 2012年3月27-29日, page192, 名古屋
 3. 長谷川実希, 遠見和幸, 内田健志, 為定 誠, 下里剛士, 大谷 元, ウシ後期初乳の新規生体防御機能の探索, 日本畜産学会第 115 回大会, 2012年3月27-29日, page192, 名古屋
 4. 遠見和幸, 須賀正喜, 内田健志, 為定 誠, 下里剛士, 大谷 元, ウシ後期初乳中の抗アレルギータンパク質の探索, 日本畜産学会第 115 回大会, 2012年3月27-29日, page192, 名古屋
 5. 室伏 陽, 和知 俊, 細矢翔一, 遠野雅徳, 島津朋之, 下里剛士, 川井 泰, 齋藤忠夫, 橋口健司, 吉田睦子, 北澤春樹, 乳酸菌菌体外多糖の異なるパターン認識受容体を介する免疫調節機能特性, 日本畜産学会第 115 回大会, 2012年3月27-29日 page191, 名古屋
 6. 遠見和幸, 清水努, 内田健志, 為定誠, 下里剛士, 大谷元, ウシ後期初乳添加飼料で飼育したマウスのアレルギー関連因子に及ぼす影響, 第 60 回北信越畜産学会大会, 2011年11月11日, 長野
 7. 森崎健太郎, 下里剛士, 大谷元, ビール酵母とそれに特異的な牛乳 IgG のマウス I 型アレルギーに及ぼす影響, 第 60 回北信越畜産学会大会, 2011年11月11日, 長野
 8. 下里剛士, 伊藤雄亮, 遠野雅徳, 大谷元, 北澤春樹, *Streptococcus thermophilus* 由来オリゴヌクレオチドにより誘導される IL-33 活性化機構の解析, 平成 23 年度日本酪農科学シンポジウム, 2011年9月22日, ミルクサイエンス, Vol. 60(2) p136, 仙台
 9. 下里剛士, 重盛駿, 大谷元, α_{s1} カゼインを発現する *Lactococcus lactis* 組み換え体の構築, 平成 23 年度 日本酪農科学シンポジウム, 2011年9月22日, Vol. 60(2)

- p136, 仙台
10. 遠野雅徳, 植田渉, 島津朋之, 下里剛土, 麻生久, 北澤春樹, 生体防御に関わるペプチドグリカン認識タンパク質ファミリーの腸管における発現解析, 平成23年度日本酪農科学シンポジウム, 2011年9月22日, Vol. 60(2) p137, 仙台
 11. 千葉絵里子, 細矢翔一, 高梨直也, 下里剛土, 遠野雅徳, 麻生久, 川井泰, 齋藤忠夫, 北澤春樹, ウシ腸管上皮細胞による抗ウイルス性イムノバイオティクスの評価系構築, 平成23年度日本酪農科学シンポジウム, 2011年9月22日, Vol. 60(2) p144, 仙台
 12. 下里剛土, 伊藤雄亮, 遠野雅徳, 大谷元, 北澤春樹, *Streptococcus thermophilus* 由来オリゴヌクレオチド刺激によるIL-33の断片化解析, 日本畜産学会第114回大会2011年8月26日, 要旨集p172, 十和田
 13. 遠見和幸, 清水努, 内田健志, 為定誠, 下里剛土, 大谷元, ウシ後期初乳および常乳のマウスI型アレルギーに及ぼす影響, 日本畜産学会第114回大会, 2011年8月26日, 要旨集p172, 十和田
 14. 遠野雅徳, 下里剛土, 麻生久, 北澤春樹, 腸管免疫系におけるイムノバイオティック乳酸菌によるNLRP3受容体の発現増強, 日本畜産学会第114回大会, 2011年8月26日, 要旨集p172, 十和田
 15. 千葉絵里子, 細矢翔一, 高梨直也, 下里剛土, 遠野雅徳, 麻生久, 川井泰, 齋藤忠夫, 北澤春樹, ウシ腸管上皮細胞による抗ウイルス性イムノバイオティクスの評価系構築, 日本畜産学会第114回大会, 2011年8月26日, 要旨集p171, 十和田
 16. Tohno M, Shimosato T, Aso H, Kitazawa H, Toll-like receptor 4 recognizes extracellular polysaccharide from *Lactococcus lactis* subsp. *cremoris*, 4th congress of european microbiologists FEMS 2011, Geneva, Switzerland, June 26-30, 2011
 17. Sato T, Miyazawa N, Klinman DM, Shimosato T, Takahashi R, Tsukahara T, Hayashi M, Yamamoto M, Tomaru K, Kaneko T, Ishigatsumo Y, CpG oligodeoxynucleotides promote wound healing in airway epithelial cells. American Thoracic Society Annual Meeting 2011, May 13-18, 2011, Denver, CO, USA
 18. Takahashi R, Sato S, Miyazawa N, Klinman DM, Shimosato T, Hayashi M, Yamamoto M, Tomaru K, Tsukahara T, Kaneko T, Ishigatsumo Y, Suppressive Oligodeoxynucleotide Synergistically Enhances The Antiproliferative Effect Of Anti-cancer Drug In Human Lung Cancer Cells. American Thoracic Society Annual Meeting 2011, May 13-18, 2011, Denver, CO, USA
 19. 宮下亮二, 唐澤幸司, 下里剛土, 大谷元, ブルーン果実の免疫調節機能の探索, 2011年度日本栄養食糧学会大会講演要旨, 2011年5月13日~15日, 東京
 20. 下里剛土, 畑野木の実, 藤本恵, 遠野雅徳, 大谷元, 北澤春樹, *Streptococcus thermophilus* 由来 CpG DNA が誘導するIL-33の機能性解析, 平成22年度日本酪農科学シンポジウム, 2010年8月20日, 東京
 21. Shimosato T, Fujimoto M, Tohno M, Sato T, Otani H, Kitazawa H, The novel immunostimulatory activities of CpG oligodeoxynucleotides from *Streptococcus thermophilus*, ADSA-PSA-AMPA-CSAS-ASAS Joint annual meeting. July 11-15, 2010, Denver, CO, USA.
 22. Suda Y, Takahashi Y, Tohno M, Villena Julio, Hosoya S, Fujie H, Shimosato T, Kobashi J, Ishida M, Aso H, Kawai Y, Saito T, Makino S, Ikegami S, Kitazawa H, Effect of immunobiotics on the immune performance and productivity of pigs, International Scientific Conference on Probiotics and Prebiotics - IPC2010, June 15-17, 2010, Kosice, Slovakia
 23. Kitazawa H, Shimazu T, Tohno M, Villena J, Hosoya S, Fujie H, Suda Y, Shimosato T, Aso H, Makino S, Ikegami S, Kawai Y, Saito T, Evaluation of Anti-Inflammatory Immunobiotics in Porcine Intestinal Epithelial Cells, International Scientific Conference on Probiotics and Prebiotics - IPC2010, June 15-17, 2010, Kosice, Slovakia
 24. 下里剛土, 遠野雅徳, 大谷元, 北澤春樹, 乳酸菌由来 CpG DNA による Toll 様受容体 9 を介する IL-33 の発現増強, 日本食品免疫学会第6回学術集会, 2010年6月1-2日, 東京
 25. Sato T, Shimosato T, Klinman DM. Accelerated wound healing in mice by local administration of sustained-release CpG oligodeoxynucleotide. 97th AAI Annual Meeting, IMMUNOLOGY 2010. May 7-11, Baltimore, MD, USA.

〔図書〕（計1件）

1. 石井健, 青枝大貴, 小檜山康司, 鉄谷耕平, 審良静男, 山西弘一, 吉田裕樹, 原博満, 安田好文, 中西憲司, 竹内理, 荒木幸一, 黒田悦史, 小山正平, 藤本ゆかり, 深瀬浩一, 新川武, 宮田健, 柳義和, 豊永憲司, 山崎晶, 下里剛士, 北澤春樹, Cevayir Coban, Keiichi Ohata, Yoshikatsu Igai, Masahiro Kato, Toshihiro Tsukui, 望月慎一, 櫻井和朗, 岩田晃, 前山順一, 山本三郎, 改正恒康, 西川元也, 高倉喜信, 角田慎一, 堤康央, 吉開泰信, 内田哲也, 赤木隆美, 明石満, 長谷川秀樹, 植松智, 佐々木津, Nathalie Garcon, 瀬谷司, 佐藤治子, 志馬寛明, 松本美佐子. アジュバント開発研究の新展開 第三章アジュバント各論「プロバイオテック乳酸菌を利用した経口ワクチン・アジュバント研究の新展開」100-106頁. 2011. 株式会社シーエムシー出版

6. 研究組織

(1) 研究代表者

下里 剛士 (SHIMOSATO TAKESHI)

信州大学・ファイバーナノテク国際若手研究者育成拠点・助教

研究者番号：00467200