

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 1 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(S)

研究期間：2011～2015

課題番号：23228003

研究課題名(和文)ミトコンドリア機能による老化調節機構の解明と抗老化食物質の探索

研究課題名(英文)Elucidation of aging regulatory mechanisms related to mitochondrial function and identification of anti-aging food factors

研究代表者

田之倉 優 (TANOKURA, Masaru)

東京大学・農学生命科学研究科・教授

研究者番号：60136786

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 166,300,000円

研究成果の概要(和文)：ミトコンドリアで生成したROSは加齢に伴う細胞と組織の恒常性変化に影響する。本研究では、脱アセチル化酵素Sirt3が関与するミトコンドリア機能として主に酸化ストレス制御の分子基盤の解析を行い、Sirt3の下流で機能する因子とその活性調節機構を明らかにした。また、加齢性疾患の基盤病態である慢性炎症がミトコンドリアDNAの変異蓄積と加齢により亢進することや免疫老化の新規機構を明らかにした。これらの分子基盤に基づくアッセイ系とNMRメタボリックプロファイリングを利用し、Sirt3依存的な抗酸化システムと炎症性サイトカイン産生等の老化シグナルを調節する複数の食物質を見出した。

研究成果の概要(英文)：Reactive oxygen species (ROS), which is produced in mitochondria, induces age-related changes in cell and tissue homeostasis. In the present researches, we analyzed the molecular basis of oxidative-stress regulation, which is one of mitochondrial functions mediated by deacetylase Sirt3, and then revealed downstream targets of Sirt3 and their regulatory mechanisms. In addition, we also revealed a novel mechanism of immunosenescence and that chronic inflammation, which is considered to be a basic pathology of age-related diseases, was facilitated by mitochondrial DNA mutations and aging. The combination of assay systems based on these molecular bases and NMR metabolic profiling was used to identify several food factors that regulate aging signals including Sirt3-dependent antioxidant system and proinflammatory cytokine production.

研究分野：食品生物構造学

キーワード：老化 抗老化 ミトコンドリア 食品 食物質

1. 研究開始当初の背景

活性酸素種 (ROS) による障害、いわゆる酸化ストレスは、老化の主要因の1つとして認識されている。また、酸化ストレスの抑制 (抗酸化) に加え、摂取カロリー制限のような老化の速度を制御する分子基盤が徐々に明らかにされてきている。哺乳類の加齢と関係する典型的な症状の1つに加齢性難聴があり、申請者らはこのモデル系で「酸化ストレスによるアポトーシス誘導機構」と、「ミトコンドリア局在脱アセチル化酵素 Sirt3 を介した、摂取カロリー制限による酸化ストレスの低減と老化遅延の分子機構」を解析してきた。こうしたミトコンドリアを介した老化調節の分子基盤の理解とそれを標的とした食物質の解析は、老化を基盤病態とする加齢関連疾患の遅延や改善に資するものと期待される。

2. 研究の目的

本研究課題では、(1) Sirt3 等が関与するミトコンドリアを介した老化調節の分子基盤の解析を目的としている。また、(2) 老化調節に関わる因子とそのネットワークを標的とし、それらを調節する食物質を同定することを目的としている。細胞やマウスを用いて、食物質の老化遅延効果と作用点を評価するとともに、構造生物学的な解析により標的分子に対する作用機序を明らかにし、抗老化機能を有する新たな機能性食品開発等への基盤につなげることを目指す。

3. 研究の方法

(1) ミトコンドリアを介した老化調節の分子基盤の解析

Sirt3 ノックアウトマウス等の内耳組織と培養細胞を用いて、組織学的解析、遺伝子発現解析、分子間相互作用解析により、摂取カロリー制限時に Sirt3 を介して遺伝子発現、活性等の機能発現が調節される因子とその分子ネットワークを解析する。また、Sirt3 の機能調節が細胞内 ROS レベルと各種細胞のアポトーシス制御における影響を解析する。同定した老化調節因子については、X 線結晶構造解析・NMR 等の手法により解析し、得られる構造情報とそれに基づく生化学的解析により、老化調節因子の分子機能の詳細を明らかにする。

各種マウス免疫組織由来ストローマ細胞を分離し炎症性サイトカイン産生に対する加齢の影響を解析する。マウスストローマ細胞株に細胞老化誘導因子を作用させて検討する。また樹状細胞、CD4⁺T 細胞の機能に対する加齢の影響を解析する。さらに卵白アル

ブミン免疫マウスに卵白飼料を摂取させる食物アレルギーモデルを用いて加齢の影響を検討する。

(2) 食物質の老化遅延効果の評価と作用機序の解析

Sirt3 等の老化調節因子の活性スクリーニング系を構築し、それを用いて標的因子の機能調節をもつ食物質を探索する。また、抗老化機能評価が可能なモデル動物・細胞を利用し、加齢に伴って変動する代謝物等の観点からも抗老化機能をもつ食物質を評価する。同定した食物質については、標的因子ノックアウトマウス等の加齢性難聴、免疫組織における炎症性サイトカイン産生やその他の組織・細胞、モデル動物の応答を指標に老化遅延効果と作用点を明らかにする。また、構造生物学・生化学的手法を用いて、標的因子に対する機能性食物質の作用機序を解析する。

4. 研究成果

(1) ミトコンドリアを介した老化調節の分子基盤の解析

摂取カロリー制限による分子動態の解析: 摂取カロリー制限による内耳細胞の酸化ストレス低減とアポトーシス抑制において、Sirt3 による Idh2 の脱アセチル化が主要な経路である。Idh2 のアセチル化修飾とイソクエン酸脱水素酵素活性を解析し、Idh2 の活性を抑制する新規アセチル化修飾部位を見出した。この部位にアセチル化偽装変異を導入した Idh2 の立体構造を X 線結晶構造解析により決定した。アセチル化修飾はアミノ酸残基間の相互作用を新たに形成させ、その結果として活性部位の入り口が狭まり、電荷分布が負に偏ることにより、基質であるイソクエン酸の活性部位へのアクセスが制限させる分子機構が推定された。

また、Sirt3 ノックアウトマウスと野生型マウスにおける内耳の遺伝子発現解析を行い、摂取カロリー制限時に Sirt3 を介して転写レベルで制御される因子として、ミトコンドリアのメンテナンスに関わるリソソーム構成因子とインスリンシグナル伝達に関わるホスファチジルイノシトール代謝因子等が見出された。LC-MS/MS の定量プロテオーム解析では、摂取カロリー制限で TCA サイクル関連酵素群と脂肪酸代謝関連酵素群の発現量が増加し、内耳において、ミトコンドリアと代謝サイクルが活性化することが確認された。

NAD⁺による内耳細胞の保護機能の解析: 種々の医薬品の副作用として難聴の発症が知られていた。本研究では、抗マラリア剤のメフロキンが内耳細胞の ROS レベルを高め、

酸化ストレス障害により内耳細胞のアポトーシスを誘導することが示された。一方、Sirt3の補酵素として機能する NAD⁺を同時に摂食させたマウスではメフロキンによる酸化ストレスが軽減され、難聴の発症も抑制されることが示された。これにより、NAD⁺やその前駆体のナイアシン（食物質）の摂取など、細胞内 NAD⁺レベルを高めることが、薬剤副作用を含む、酸化ストレスを起因とした難聴の抑制に有効であることが示された。

mtDNA 変異蓄積マウスの解析：老化シグナルとして DNA 損傷とミトコンドリア機能異常があり、ミトコンドリア DNA (mtDNA) に変異が蓄積する POLG^{D257A/D257A} マウスでは脱毛・白髪化等の早期老化のフェノタイプが見られる。この POLG^{D257A/D257A} マウスを用いて mtDNA の変異蓄積が内耳以外の組織に及ぼす影響を解析し、新たに POLG^{D257A/D257A} マウスの脾臓細胞が炎症性サイトカイン IL-6 を高く発現することが明らかになった。これにより、加齢による IL-6 産生亢進に mtDNA における変異蓄積、さらにはミトコンドリア機能異常が関与する可能性が示された。

免疫老化の解析：IL-6 等の炎症性サイトカインは加齢性の疾患や障害の基盤病態である慢性炎症に関わっている。マウス脾臓における加齢による IL-6 産生亢進は、血球系細胞よりストローマ細胞が要因となっていることを示した。これによりストローマ細胞による炎症性サイトカイン産生が加齢による炎症亢進に関わる可能性が示された。さらにストローマ細胞培養株を用いて、細胞老化マーカーの発現誘導条件において炎症性サイトカイン産生が増大することが示された。

腸管免疫応答において、レチノイン酸 (RA) は CCR9 等の腸管指向性ホーミングレセプターの発現誘導に関わり重要な役割を有することが知られる。加齢に伴い腸管樹状細胞における RA 合成に関わる酵素 RALDH2 の発現および活性が低下し、T 細胞に対する CCR9 誘導能が低下することが示された。一方で、加齢により CD4⁺T 細胞の抗原刺激および RA に対する CCR9 発現能も低下した。これら樹状細胞・CD4⁺T 細胞の機能低下により、ケモカインレセプター CCR9 の発現が低下することが、加齢により腸管免疫においてマイグレーション能が低下する原因となることが示唆された。

また、アレルギーにおける加齢の影響はほとんど明らかにされていないため、食物アレルギーモデルを用いて、加齢の影響を検討した。その結果、加齢により、サイトカイン産生、抗体産生、アレルギー反応いずれについても変化が観察された。

(2) 食物質の老化遅延効果の評価と作用機

序の解析

Sirt3 を介した抗酸化システムを標的とした食物質の解析：Sirt3 の活性を調節する食物質を探索するため、Sirt3 が脱アセチル化したペプチドを ESI-MS で迅速に定量評価する系を構築した。この評価系を用いて、天然化合物ライブラリより Sirt3 活性調節物質をスクリーニングした。その結果、Sirt3 の活性を有意に亢進する食物質は得られなかったが、Sirt3 の活性阻害に有効なフラボノイド骨格をもつポリフェノールを同定した。この Sirt3 標的ポリフェノールは、Sirt3 の補酵素 NAD⁺ と基質の結合部位に競合的に結合することにより、Sirt3 活性を阻害する機構が明らかになった。

内耳細胞において Sirt3 はその保護に機能するが、近年では細胞種に応じて Sirt3 は異なる細胞機能の調節に関与することが示唆されており、特にガン細胞の制御において重要な治療薬の標的分子と考えられるようになってきた。そこで、Sirt3 が増殖促進因子として働く膀胱ガン細胞 EJ-1 に対して、Sirt3 標的ポリフェノールの効果を評価した。その結果、Sirt3 標的ポリフェノールは Sirt3 の活性阻害により EJ-1 細胞の ROS レベルを高め、アポトーシスを誘導することが示された。また、この ROS レベルの上昇とアポトーシス誘導はミトコンドリアの抗酸化剤として働く N-acetyl-L-cysteine によって抑制されたことから、Sirt3 標的ポリフェノールの ROS 誘導効果が確認された。

また、線虫の寿命アッセイ系を用いて、寿命延長効果を示す食物質をスクリーニングし、海藻に含まれる多糖の加水分解物を摂食した線虫では寿命が有意に延長することが見出された。この多糖加水分解物は Idh2 の活性を亢進させることが示され、TCA 回路の活性化と ROS レベルの抑制が寿命延長効果の分子基盤である可能性が示唆された。

老化シグナル（代謝異常及び慢性炎症）を標的とした食物質の解析：出芽酵母からヒトまでの真核細胞に保存されている老化調節経路として、摂取カロリー制限によるミトコンドリアの生合成及び細胞の代謝調節に関わる AMPK を介した経路と、インスリン/IGF-1 受容体から FOXO に至るインスリンシグナル伝達系に着目した。

加齢により減少する代謝物を線虫に摂食させ寿命延長効果を評価したところ、プリン代謝系の化合物の摂取で線虫の寿命が有意に延長することが示された。AMPK の機能欠失型の線虫においては寿命延長効果が認められなかったことから、プリン代謝系の代謝物変動が AMPK の活性化に作用することが推定された。この結果は、プリン代謝系が新たに老化調節の標的経路になることを示唆

している。

LECT2 は AMPK により転写抑制されるヘパトカインであり、摂取カロリー制限で血中濃度が減少する。また、炎症性サイトカイン TNF α 刺激により肝臓から分泌され、肝臓への脂肪蓄積と筋肉におけるインスリン抵抗性を高めることから、老化関連疾患（代謝疾患と慢性炎症）の進行に關与する。LECT2 の機能制御を標的として LECT2 に結合するペプチド配列を探索し、SPR 解析により特定配列を明らかにした。食品由来ペプチドは ACE や DPP IV などの機能阻害作用を示す例が報告されており、同定したペプチドが LECT2 のインスリン抵抗性の亢進活性を阻害するかなど、さらに解析を進めている。

香辛料の一種であるフェヌグreek に含まれる 4-hydroxyisoleucine (4-HIL) は AMPK の活性化を介して、グルコース濃度依存的にインスリン感受性を高める。4-HIL は 3 つの不斉中心をもち 8 つの立体異性体が存在するが、その活性本体は 2*S*,3*R*,4*S* 体である。機能性食物質としての産業利用のために、3 つの不斉中心の立体を厳密に制御し、(2*S*,3*R*,4*S*)-4-HIL 合成を可能にする人工酵素を設計した。鑄型とした天然酵素は 2-amino-3-methyl-4-keto pentanoic acid (AMKP) のラセミ体から 7 種類の 4-HIL 異性体を生成するが、改変した人工酵素は (2*S*,3*R*,4*S*)-4-HIL を >99% de の純度で生成した。

加齢による免疫機能の障害を抑制する食物質を探索するために、食品抽出物が LPS 刺激下で高齢マウス脾臓における IL-6 産生に与える影響を検討し、発酵ニンニクおよび冬虫夏草の抽出物が加齢により促進された炎症の軽減に効果がある可能性が示唆された。さらに、プロバイオティクス効果の知られる乳酸菌株について高齢マウスにおける腸管免疫調節効果が示唆された。

食品中の機能性成分の迅速同定法の確立：老化調節因子を直接標的とした探索手法に加えて、新規に食品に含まれる機能性成分を探索する手法を検討し、核磁気共鳴(NMR)法により得られる食品成分の網羅のパターンから食品の機能性に寄与する成分を同定するための NMR プロファイリング手法を確立した。

この手法を用いて生体内糖化反応による最終糖化産物 AGEs の生成を抑制する食物質を解析した。AGEs は加齢により蓄積し、老化関連疾患や合併症の進行にかかわる。緑茶やハーブを嫌気発酵させることで抗 AGEs 活性が高まることを見出され、NMR プロファイリングにより抗 AGEs 活性をもつ食物質として、新たにピロガロールが同定された。ピロガロールは抗 AGEs 活性成分の基準となるアミノグアニジンよりも一桁低い IC₅₀ 値で作

用した。

老化調節因子の構造解析と作用機序の理解：内耳細胞老化の主要な調節因子の一つである Idh2 の構造解析(前述)に加えて、抗酸化システムとその他の老化シグナル(代謝異常及び慢性炎症)の制御に關与するタンパク質の構造解析を行った。

LECT2 の X 線結晶構造解析により、LECT2 は M23 メタロペプチダーゼのフォールドをもつが、N 末端に特徴的な挿入配列をもち、それが活性部位(pseudo-active site)の一部を埋めることにより、酵素としてではなくヘパトカインとしてタンパク質間相互作用に機能できることが明らかになった。また、NMR 解析を行い、LECT2 標的ペプチドの結合部位が pseudo-active site であると推定された。これは、LECT2 阻害剤の創出に寄与する。

ヤムイモ可食部に多量に存在する貯蔵タンパク質 Dioscorin の立体構造を決定し、それに基づいて Dioscorin に特徴的な触媒反応機構を解析した。Dioscorin は従来の炭酸脱水酵素(CA)の触媒残基の一つが Gln 残基に置換されることで、同一の活性中心で CA 活性に加えて、デヒドロアスコルビン酸還元酵素(DHAR)活性を示すことが明らかになった。この 2 つの反応を共役させることで、植物の酸化剤であるアスコルビン酸をグルタチオン非依存的に再生する機構を提案した。これにより、ROS スカベンジャーとして食品タンパク質の新たな可能性が示唆された。

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 93 件)

原著論文

1. Xue, Y.-L., Miyakawa, T., Nakamura, A., Hatano, K.-I., Sawano, Y., Tanokura, M. Yam tuber storage protein reduces plant oxidants using the coupled reactions as carbonic anhydrase and dehydroascorbate reductase. **Mol Plant**, 8, 1115-1118, 2015. 査読有. 10.1016/j.molp.2015.02.015.
2. Liang, T., Wei, F., Lu, Y., Kodani, Y., Nakada, M., Miyakawa, T., Tanokura, M. Comprehensive NMR analysis of compositional changes of black garlic during thermal processing. **J Agric Food Chem** 63, 683-691, 2015. 査読有. 10.1021/jf504836d.
3. Kotaki, R., Wajima, S., Shiokawa, A., Hachimura, S. Toll-like receptor 2 suppresses Toll-like receptor 9 responses in Peyer's patch dendritic cells. **Immunobiology**, 220, 734-743, 2015. 査読有.

- 10.1016/j.ymbio.2014.12.022.
4. Wei, F., Furihata, K., Miyakawa, T. and Tanokura, M. A pilot study of NMR-based sensory prediction of roasted coffee bean extracts. **Food Chem.** 152, 363-369, 2014. 査読有. 10.1016/j.foodchem.2013.11.161.
 5. Miyazono, K., Furuta, Y., Watanabe-Matsui, M., Miyakawa, T., Ito, T., Kobayashi, I., Tanokura, M. A sequence-specific DNA glycosylase mediates restriction-modification in *Pyrococcus abyssi*. **Nature Commun.** 5, 3180, 2014. 査読有. 10.1038/ncomms4178.
 6. Park, J., Miyakawa, T., Shiokawa, A., Nakajima-Adachi, H., Tanokura, M., Hachimura, S. Splenic stromal cells from aged mice produce higher levels of IL-6 compared to young mice. **Mediator. Inflamm.** 2014, 826987, 2014. 査読有. 10.1155/2014/826987.
 7. Park, J., Miyakawa, T., Shiokawa, A., Nakajima-Adachi, H., Tanokura, M., Hachimura, S. Attenuation of migration properties of CD4⁺ T cells from aged mice correlates with decrease in chemokine receptor expression, response to retinoic acid and RALDH expression compared to young mice. **Biosci. Biotechnol. Biochem.** 78, 976-980, 2014. 査読有. 10.1080/09168451.2014.910099.
 8. Ding, D., Qi, W., Yu, D., Jiang, H., Han, C., Kim, M.-J., Katsuno, K., Hsieh, Y. H., Miyakawa, T., Salvi, R. J., *Tanokura, M., *Someya, S. Addition of exogenous NAD⁺ prevents mefloquine-induced neuroaxonal and hair cell degeneration through reduction of caspase-3-mediated apoptosis in cochlear organotypic cultures. **PLoS ONE** 8, e79817, 2013. *Co-corresponding. 査読有. 10.1371/journal.pone.0079817.
 9. Qin, X.-Y., Wei, F., Tanokura, M., Ishibashi, N., Shimizu, M., Moriwaki, H., Kojima, S. Retinoid on the metabolomic profiles of hepatocytes and hepatocellular carcinoma cells. **PLoS ONE** 8, e82860, 2013. 査読有. 10.1371/journal.pone.0082860.
 10. Watanabe, H., Toda, M., Sekido, H., Wellner, A., Fujii, T., Henle, T., Hachimura, S., Nakajima-Adachi, H. Heat treatment of egg white controls allergic symptoms and induces oral tolerance to ovalbumin in a murine model of food allergy. **Mol Nutr Food Res.** 58, 394-404, 2013. 査読有. 10.1002/mnfr.201300205.
 11. Onodera, T., Takahashi, Y., Yokoi, Y., Ato, M., Kodama, Y., Hachimura, S., Kurosaki, T., Kobayashi, K. Memory B cells in the lung

participate in protective humoral immune responses to pulmonary influenza virus reinfection. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA.** 109, 2485-90, 2012. 査読有. 10.1073/pnas.1115369109.

12. Koda, M., Furihata, K., Wei, F., Miyakawa, T., Tanokura, M. NMR-based metabolic profiling of rice wines by F2-selective TOCSY spectra. **J. Agric. Food Chem.** 60, 4818-4825, 2012. 査読有. 10.1021/jf3008647.
13. Xue, Y.-L., Ahiko, T., Miyakawa, T., Amino, H., Hu, F., Furihata, K., Kita, K., Shirasawa, T., Sawano, Y., Tanokura, M. Isolation and *Caenorhabditis elegans* lifespan assay of flavonoids from onion. **J. Agric. Food Chem.** 59, 5927-5934, 2011. 査読有. 10.1021/jf104798n.

総説

1. Hachimura, S. Regulation of allergy by probiotics. **Inflamm. Regen.** 35, 137-139, 2015. 査読有.
2. 宮川拓也, 染谷慎一, 田之倉優. ミトコンドリアと老化. **医学のあゆみ.** 253, 733-738, 2015. 査読無.
3. 八村敏志. 腸管免疫と老化. **医学のあゆみ.** 253, 729-731, 2015. 査読無.
4. 小谷良徳, 宮川拓也, 田之倉優. NMR プロファイリングによる食品の加工・品質・機能性の総合評価. **BIOINDUSTRY.** 31, 15-22, 2014. 査読無.
5. Shimizu, M., Hachimura, S. Gut as a target for functional food. **Trend. Food Sci. Technol.** 22, 646-650, 2011. 査読有.

〔学会発表〕(計 68 件)

1. 田之倉優. Productive Aging と食 - 分子生物学・食品科学・生物物理化学を基盤とした医食同源の実現を目指して - . 第 2 回 Geroscience Initiative Japan. 2016 年 3 月 12 日. ナレッジキャピタルコングレコンベンションセンター (大阪)
2. 足立 (中嶋) はるよ, 平出恵利華, 八村敏志. 食物アレルギー性腸炎モデルを用いた評価系の構築. 第 89 回日本薬理学会年会. 2016 年 3 月 9 日. パシフィコ横浜 (神奈川県)
3. Tanokura, M. NMR-based metabolomics of foods. The 6th International Conference on Food Factors. 2015 年 12 月 23 日. ソウル (韓国)
4. 八村敏志, 宮川拓也, 片倉喜範, 田之倉優. 加齢性炎症と食品による抑制. 日本食品免疫学会 2015 年度大会. 2015 年 10 月 15

- 日. 東京大学 (東京)
5. Tanokura, M. Age-related hearing loss (AHL): Molecular mechanism and suppression. Lithuania-Japan Joint Life Science Symposium. 2015年10月7日. 東京大学 (東京)
 6. Hachimura, S. The intestinal immune system from the viewpoint of food allergy. 12th Asian Congress of Nutrition. 2015年5月17日. パシフィコ横浜 (神奈川)
 7. 八村敏志. 腸管免疫特有の細胞と食品による免疫制御. 日本食品免疫学会 2014年度大会. 2014年10月16日. 東京大学 (東京)
 8. 八村敏志. 腸内細菌による腸管免疫細胞の制御: アレルギー抑制に関連して. 第17回日本病態栄養学会年次学術集会. 2014年1月12日. 大阪国際会議場 (大阪)
 9. 八村敏志, 田之倉優. 加齢による免疫機能変化と食品による調節. 日本農芸化学会 2014年度大会. 2014年3月30日. 明治大学 (神奈川)
 10. 染谷慎一, 田之倉優. カロリー制限による加齢性難聴の抑制は Sirt3 が媒介する. 第28回臨床フリーラジカル会議. 2012年1月20日. 烟河 (京都).

〔図書〕(計5件)

1. Miyakawa, T., Liang, T., Tanokura, M. Genomics, Proteomics and Metabolomics in Nutraceuticals and Functional Foods (2nd ed.) (Bagchi, D., Swaroop, A., Bagchi, M., eds.) pp.379-387, Wiley Blackwell, 2015.
2. 八村敏志. 食品微生物学[分担執筆] pp. 146-152 (村田容常・渋井達郎編) 東京化学同人, 2015.
3. Wei, F., Tanokura, M. Coffee in Health and Disease Prevention (Preedy, V., ed) pp. 83-91, Academic Press, 2014.
4. Wei, F., Furihata, K., Miyakawa, T., Koda, M., Hu, F., Tanokura, M. Magnetic Resonance in Food Science: Food for Thought (van Duynhoven, J., Van As, H., Belton, P. S. Webb, G. A. eds.) pp. 183-192, RSC Publishing, 2013.
5. 八村敏志. 食品免疫・アレルギーの事典[編集委員, 分担執筆] pp18-19, pp70-71, pp73-74 (日本食品免疫学会編) 朝倉書店, 2011.

〔産業財産権〕

出願状況 (計1件)

名称: Method for producing (2S,3R,4S)-4-

hydroxyisoleucine

発明者: Masaru Tanokura, Takuya Miyakawa,
Xuan Shi

権利者: 同上

種類: U.S. Patent

番号: 62/276,423

出願年月日: 2016年1月8日

国内外の別: 国外

取得状況 (計0件)

〔その他〕

ホームページ等

<http://fesb.ch.a.u-tokyo.ac.jp/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

田之倉 優 (TANOKURA, Masaru)
東京大学・大学院農学生命科学研究科・
教授

研究者番号: 60136786

(2) 研究分担者

八村 敏志 (HACHIMURA, Satoshi)
東京大学・大学院農学生命科学研究科・
准教授

研究者番号: 40238019

宮川 拓也 (MIYAKAWA, Takuya)

東京大学・大学院農学生命科学研究科・
助教

研究者番号: 50596559

(3) 連携研究者

(4) 研究協力者

染谷 慎一 (SOMEYA, Shinichi)