

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 12 日現在

機関番号：32665

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23580186

研究課題名(和文)腸内共生系成立の分子基盤の解明と食品による炎症性疾患の予防への展開

研究課題名(英文)Elucidation of molecular mechanisms underlying the intestinal symbiotic system and application to prevention of inflammatory diseases

研究代表者

高橋 恭子 (TAKAHASHI, Kyoko)

日本大学・生物資源科学部・講師

研究者番号：70366574

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,200,000円、(間接経費) 1,260,000円

研究成果の概要(和文)：腸内共生系成立の分子機構について解析を行った。その結果、腸内細菌が宿主の腸管上皮細胞やマスト細胞に作用することにより共生の成立・維持に関わる分子群の発現を変化させ自ら共生の成立に関わること、この制御の少なくとも一部はDNAメチル化やmiRNAといったエピジェネティックな機構を介することが示された。これらの成果は、炎症反応を制御して腸内共生系を良好な状態に維持する食品成分の評価系構築に応用可能なものである。

研究成果の概要(英文)：Molecular mechanisms underlying the intestinal symbiosis was analyzed. It was shown that intestinal bacteria are involved in the establishment and maintenance of the symbiosis by changing specific gene expression in intestinal epithelial cells and mast cells of the host through, at least in part, epigenetic mechanisms including DNA methylation and miRNA expression. The results are applicable to the evaluation system for food components which regulate inflammatory reactions and thereby keep healthy symbiotic system in the intestine.

研究分野：農学

科研費の分科・細目：農芸化学、食品科学

キーワード：食品機能 共生 腸内細菌 腸管上皮細胞 マスト細胞

1. 研究開始当初の背景

腸管には、成人では 100 兆個に及ぶと言われる莫大な数の腸内細菌が生息する。腸管はまた、生体で最大の免疫系を有する。腸内細菌は免疫学的には「非自己」でありながら有益あるいは安全なものとして識別され、腸管免疫系により排除されてしまうことなく“共生”することができる。宿主の健康の維持に不可欠な役割を果たす、この腸内共生系が成立するしくみは生命科学分野における基幹的課題の 1 つでありながらその分子機構の実体は十分明らかにされていない。

腸内共生系を評価する 1 つの重要な指標が、腸管における炎症反応である。正常状態の腸管においても常に生理的な炎症反応が起きており、このような炎症反応が腸内の恒常性を維持するうえで必要である。一方、腸内の恒常性の破綻が発症に関与すると考えられている炎症性腸疾患や食物アレルギーは、過剰な炎症反応を伴うものである。本研究では、炎症反応の誘導に鍵となる役割を果たす腸管上皮細胞とマスト細胞に焦点を当てる。

腸管の管腔と体内を隔てる腸管上皮細胞は、常に最前線で共生菌からの刺激を受け取っている。しかし、共生菌に対して過剰な免疫応答を誘導せず、かつ、共生菌からの刺激により恒常性を維持している。腸管上皮細胞では菌体成分を認識する一連の Toll-like receptor (TLR) のうち特定の TLR の発現が低いことが報告されており (J. Immunol. 167: 1609, 2001)、共生菌に対して過剰に反応しないための機構であると考えられている。申請者はこれまでに、腸管上皮細胞では、TLR4 遺伝子の発現が DNA メチル化やヒストン脱アセチル化といったエピジェネティックな機構で抑制されることにより、菌体成分の刺激に対して過剰な炎症反応を誘導しないことを明らかにした (J. Immunol. 183:6522, 2009)。

一方、アレルギー炎症の責任細胞として知られるマスト細胞は、最近になりその本来の生理的役割として様々な生体機能の調節作用を担うことが注目されている (Nat. Immunol. 9:1215, 2008)。最近、マスト細胞にも TLR が発現することが示され、申請者らによる報告も含め TLR リガンドがマスト細胞のアレルギー応答を変化させることが明らかにされつつある (Int. Arch. Allergy Immunol. 150:359, 2009)。マスト細胞は骨髄中で幹細胞から分化し、さらに到達した末梢組織で最終的に分化・成熟する。したがって、腸管におけるマ

スト細胞の分化・成熟過程が共生菌により調節される可能性が考えられる。

口から摂取した食品は腸管に到達し、腸内共生系の重要な調節因子として機能する。さらに最近、食品をはじめとする環境因子が遺伝子のエピジェネティックな状態、すなわち DNA の配列変化を伴わない修飾やヒストンタンパク質の修飾、非コード RNA 発現に影響を及ぼすことが明らかにされてきている。

2. 研究の目的

本研究では、腸管に特徴的な共生関連遺伝子群のエピジェネティックな発現制御を腸内共生系の成立・維持の分子基盤として捉え、食品によるその調節を介して健康の維持・増進への応用に発展させることを目的とする。

特に、エピジェネティックな制御により腸内共生系の恒常性が維持される機構を分子レベルで明らかにすることにより、食品による腸内共生系への作用を介した炎症反応の制御のための新規ターゲットを確立することを目指す。

3. 研究の方法

(1) 腸管上皮細胞における共生関連遺伝子の発現制御

菌体認識に関与する遺伝子の発現制御機構の解析

共生関連遺伝子の代表例として、TLR4 及び TLR からのシグナルを抑制する Tollip 遺伝子を取り上げ、腸管上皮細胞株およびマウス腸管より精製した上皮細胞を用いて発現制御の分子機構を解析した。

共生関連遺伝子の同定

通常マウス、無菌マウス、MyD88^{-/-}マウスの腸管上皮細胞から total RNA を調製し、mRNA 発現の網羅的解析を行った。また、ゲノム DNA を調製し、メチル化 DNA 結合タンパク質 MBD2 結合ピーズを用いたプルダウンアッセイおよび次世代シーケンズ解析により、DNA メチル化パターンを解析した。これにより腸内共生菌により DNA メチル化が誘導される遺伝子群を特定した。これらの結果をもとに共生菌の存在によりエピジェネティックな機構を介して発現が増大あるいは減少する遺伝子群を特定した。

共生関連遺伝子のエピジェネティックな発現制御の分子機構の解析

同定した共生関連遺伝子について、通常マウスおよび無菌マウスより調製した腸管上皮細胞を用いて共生菌の影響を確認するとと

もに、腸管上皮細胞株を用いた RNAi 試験によりその機能解析を行った。

炎症反応の制御との関係の解析

炎症性腸疾患において発現異常が報告されている MHC クラス II、iNOS、Fut2 の各遺伝子につき、通常マウスおよび無菌マウスの小腸上部・中部・下部および大腸より調製した腸管上皮細胞を用いて腸管の部位ごとの発現を定量 RT-PCR により解析した。

(2) マスト細胞における共生関連遺伝子の発現制御

マスト細胞の最終分化を制御する遺伝子の同定

これまでにマウス骨髄由来マスト細胞 (BMDC) の *in vitro* 分化系を用い、BMDC の成熟期間における *Lactobacillus* 菌体の刺激により発現が上昇する転写因子として C/EBP α を同定している。そこで、C/EBP α を誘導的に BMDC に過剰発現させる系を構築し、マスト細胞における C/EBP α の役割を解析した。

腸内共生菌との相互作用によるマスト細胞の顆粒形成抑制

BMDC に様々な腸内細菌の加熱死菌体を添加し、C/EBP α の発現と顆粒形成に及ぼす影響を解析した。

腸内共生菌との相互作用によるマスト細胞の IgE 受容体の発現抑制

BMDC に様々な腸内細菌の加熱死菌体を添加し、細胞表面の IgE 受容体の発現に及ぼす影響とその機構を解析した。

4. 研究成果

(1) 腸管上皮細胞における共生関連遺伝子の発現制御

TLR4 および Tollip 遺伝子の発現制御機構
TLR4 および Tollip 遺伝子の腸管上皮細胞に特徴的な発現制御機構を明らかにした。TLR4 遺伝子の腸管上皮細胞におけるエピジェネティックな発現抑制は絨毛構造、すなわち腸管上皮細胞の分化段階に依存していた。腸内共生菌と接する機会の高い絨毛先端の分化した腸管上皮細胞での過剰応答の抑制に寄与すると考えられる。一方、TLR からのシグナル伝達を抑制する Tollip 遺伝子の発現を抑制する転写因子として同定した Elf-1 が腸管上皮細胞ではその糖鎖修飾効率が低いために核移行が抑制され、転写抑制が起こりにくいことを明らかにした。共生菌の大部分が生息する大腸の上皮細胞で Tollip タンパクが高発現し、この現象に腸管の部位により発現量が異なる miRNA が関わることを示した。

共生関連遺伝子の同定

mRNA 発現解析および DNA メチル化解析により、腸内共生菌によりエピジェネティックな機構を介して腸管上皮細胞において発現が増大あるいは減少する遺伝子群を特定した。

腸管上皮細胞における共生関連遺伝子のエピジェネティックな発現制御の分子機構
同定した共生関連遺伝子の 1 つで機能未知の遺伝子 Gm7120 において、腸内共生菌により CpG モチーフのメチル化頻度が上昇し、mRNA 発現が減少することが確認された。また、マウス腸管上皮株において Gm7120 の RNAi により共生関連遺伝子 RALDH1 の発現が低下し、Gm7120 が RALDH1 の発現誘導に関与することが明らかになった。

炎症反応の制御との関係の解析

炎症性腸疾患において発現異常が報告されている各遺伝子につき、腸管の部位ごとの上皮細胞における発現の差異と腸内共生菌の関与を明らかにした。H2-Eb1 および iNOS 遺伝子は通常マウスの小腸下部で最も発現が高かった。これらの遺伝子の発現は腸内細菌に強く依存していた。一方、Fut2 遺伝子は、通常マウスにおいても無菌マウスにおいても小腸上部から大腸に向けて発現が高くなっていき、また、その発現は部分的にのみ腸内細菌依存性であった。

(2) マスト細胞における共生関連遺伝子の発現制御

マスト細胞の最終分化を制御する遺伝子の同定

BMDC に C/EBP α を誘導的に過剰発現させることにより、BMDC の顆粒形成が抑制され、逆に微生物刺激に対するケモカイン MIP-2 の産生は増大した。したがって、腸内細菌が C/EBP α を介してマスト細胞のアレルギー活性と感染防御活性のバランスを調節する可能性が示された。

腸内共生菌との相互作用によるマスト細胞の顆粒形成抑制

BMDC における C/EBP α の発現に対する様々な腸内細菌の影響を解析した結果、*Lactobacillus casei* JCM1134 および *Bacteroides vulgatus* JCM5826 菌体の添加により C/EBP α の発現の上昇が認められた。

腸内共生菌との相互作用によるマスト細胞の IgE 受容体の発現抑制

Bacteroides acidifaciens A43 がマスト細胞表面の IgE 受容体の発現を抑制することを示した。さらに、この抑制は長時間の菌体刺激によって翻訳あるいは翻訳後レベルで誘導されることが示された。

以上の結果により、腸内細菌が腸管上皮細胞やマスト細胞に作用することにより共生の成立・維持に関わる分子群の発現を変化させ自ら共生の成立に関わること、この制御の少なくとも一部は DNA メチル化や miRNA といったエピジェネティックな機構を介することが示された。これらの成果は、炎症反応を制御して腸内共生系を良好な状態に維持する食品成分の評価系構築に応用可能なものである。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計6件)

Kasakura K, Takahashi K, Ito T, Hosono A, Momose Y, Ito K, Nishiyama C, Kaminogawa S. Commensal bacteria directly suppress *in vitro* degranulation of mast cells in a MyD88-independent manner. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* in press (査読有)

Takahashi K. Influence of bacteria on epigenetic gene control. *Cell. Mol. Life Sci.* 71:1045-1054, 2014. (査読有)

Yanagibashi T, Hosono A, Oyama A, Tsuda M, Suzuki A, Hachimura S, Takahashi Y, Momose Y, Itoh K, Hirayama K, Takahashi K, Kaminogawa S. IgA production in the large intestine is modulated by a different mechanism than in the small intestine: Bacteroides acidifaciens promotes IgA production in the large intestine by inducing germinal center formation and increasing the number of IgA⁺ B cells. *Immunobiol.* 218: 645-651, 2013. (査読有)

高橋恭子、「腸管上皮細胞と腸内細菌とのクロストーク」腸内細菌学雑誌 25:213-219, 2011 (査読有)

Takahashi K, Sugi Y, Nakano K, Tsuda M, Kurihara K, Hosono A, Kaminogawa S. Epigenetic control of host gene by commensal bacteria in large intestinal epithelial cells. *J. Biol. Chem.* 286:35755-35762, 2011 (査読有)

Sugi Y, Takahashi K, Nakano K, Hosono A, Kaminogawa S. Transcription of the Tollip gene is elevated in intestinal epithelial cells through impaired O-GlcNAcylation-dependent nuclear translocation of the negative regulator E1f-1. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 412:704-709, 2011 (査読有)

[学会発表](計38件)

於 鉄嶺、鈴木 誠、八村 敏志、高橋 宜聖、高橋 恭子、上野川 修一、細野 朗「腸管関連リンパ組織の細胞フェノタイプの発現は腸管部位ごとに異なる特徴をもつ」日本農芸化学会 2014 年度大会、2014 年 3 月 28 日、明治大学 (神奈川)

小早川 哲朗、高橋 恭子、栗原 健太、杉 由高、細野 朗、上野川 修一「-ディフェンシン 5 遺伝子の転写調節エレメントの同定」

日本農芸化学会 2014 年度大会、2014 年 3 月 28 日、明治大学 (神奈川)

高橋恭子「腸内細菌によるマスト細胞の機能の調節」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)

小早川 哲朗、高橋 恭子、細野 朗、上野川 修一「腸管上皮細胞における -ディフェンシン 5 遺伝子の発現機構」日本食品免疫学会 2013 年度大会、2013 年 10 月 17 日、東京大学 (東京)

Takahashi K, Sugi Y, Kobayakawa T, Hosono A, Kaminogawa S. Epigenetic control of host genes in intestinal epithelial cells by commensal bacteria. 15th International Congress of Immunology. Aug 27 2013, NiCo-Milano Congressi (Italy)

Sugi Y, Takahashi K, Kobayakawa T, Hosono A, Kaminogawa S. Translation of Tollip is inhibited in the small but not large intestinal epithelial cells. 15th International Congress of Immunology. Aug 23 2013, NiCo-Milano Congressi (Italy)

河村 桃子、細野 朗、石井 俊祐、小森 翔哉、高橋 奈々、高橋 恭子、八村 敏志、上野川 修一「腸内共生菌、食品成分および腸内成分が腸管免疫系細胞の IgA 産生を修飾する」第 17 回腸内細菌学会、2013 年 6 月 13 日、北里大学 (東京)

鴨井大樹、細野 朗、鈴木 誠、今野 拓馬、高橋 恭子、上野川 修一「大腸と小腸における免疫関連遺伝子の網羅的解析」日本農芸化学会 2013 年度大会、2013 年 3 月 26 日、東北大学 (宮城)

宮里 祥子、岸本 由香、高橋 恭子、細野 朗、上野川 修一「難消化性デキストリンは腸内環境の変化を介して腸管免疫を亢進する」日本農芸化学会 2013 年度大会、2013 年 3 月 25 日、東北大学 (宮城)

鈴木 誠、細野 朗、鴨井 大樹、八村 敏志、高橋 宜聖、百瀬 愛佳、平山 和宏、伊藤 喜久治、高橋 恭子、上野川 修一「腸内共生菌が小腸・大腸の腸管関連リンパ組織の発達や免疫応答に強く関与する」日本農芸化学会 2013 年度大会、2013 年 3 月 25 日、東北大学 (宮城)

栗原 健太、高橋 恭子、杉 由高、中野 興、細野 朗、上野川 修一「有機酸によるマウス -ディフェンシン 5 遺伝子の発現調節」日本農芸化学会 2013 年度大会、2013 年 3 月 25 日、東北大学 (宮城)

伊藤 朋子、高橋 恭子、笠倉 和巳、伊藤 喜久治、百瀬 愛佳、細野 朗、上野川 修一「腸内共生菌がマスト細胞の終末分化に及ぼす影響」日本農芸化学会 2013 年度大会、2013 年 3 月 25 日、東北大学 (宮城)

石田 彩佳、伊藤 智、芳賀沼 亮、矢野 光太郎、高橋 恭子、細野 朗、牧野 聖也、池上 秀二、上野川 修一「*Lactobacillus delbrueckii* ssp. *bulgaricus* OLL1073R-1 由来酸

性多糖の免疫調節作用の特性 *Lactobacillus delbrueckii* ssp. *bulgaricus* OLL1073R-1 由来酸性多糖の免疫調節作用の特性」日本農芸化学会 2013 年度大会、2013 年 3 月 25 日、東北大学（宮城）

Ito T, Takahashi K, Kasakura K, Hosono A, Kaminogawa S. C/EBP α , the transcription factor affected by intestinal bacteria, regulates the balance of mast cell functions. 第 41 回日本免疫学会学術集会、2012 年 12 月 7 日、神戸国際会議場（兵庫）

Kurihara K, Takahashi K, Sugi Y, Hosono A, Kaminogawa S. Regulatory mechanisms of the mouse α -defensin gene expression by gut microbiota. 第 41 回日本免疫学会学術集会、2012 年 12 月 7 日、神戸国際会議場（兵庫）

Takahashi K, Sugi Y, Kurihara K, Hosono A, Kaminogawa S. Role of commensal bacteria in regulation of host gene expression in intestinal epithelial cells. 第 41 回日本免疫学会学術集会、2012 年 12 月 7 日、神戸国際会議場（兵庫）

布村 聡、下川 敏文、高橋 恭子、徳橋泰明、羅 智靖「マスト細胞活性化における Signal Transducer としての FcRbeta 鎖の役割第」62 回日本アレルギー学会秋季学術大会、2012 年 12 月 1 日、大阪国際会議場（大阪）

宮里 祥子、岸本 由香、細野 朗、高橋 恭子、上野川 修一「難消化性デキストリンは腸管免疫系に作用して腸内での IgA 産生を活性化する」日本食品免疫学会 2012 年度大会、2012 年 10 月 16 日、ヤクルトホール（東京）

伊藤 朋子、高橋 恭子、笠倉 和巳、鴨井 大樹、細野 朗、上野川 修一「3 種類の腸内細菌によるマスト細胞の脱顆粒抑制作用の比較」日本食品免疫学会 2012 年度大会、2012 年 10 月 16 日、ヤクルトホール（東京）

鈴木 誠、細野 朗、鴨井 大樹、八村 敏志、高橋 宜聖、百瀬 愛佳、平山 和宏、伊藤 喜久治、高橋 恭子、上野川 修一「結腸のリンパ組織における腸内共生菌に対する免疫応答」第 16 回腸内細菌学会、2012 年 6 月 14 日、神戸市産業振興センター（兵庫）

21 鈴木 誠、細野 朗、鈴木 あみ、柳橋 努、八村 敏志、高橋 宜聖、百瀬 愛佳、平山 和宏、伊藤 喜久治、高橋 恭子、上野川 修一「異なる部位の腸管関連リンパ組織における IgA 産生応答の特徴」日本農芸化学会 2012 年度大会、2012 年 3 月 24 日、京都女子大学（京都）

22 相澤 竜太郎、細野 朗、鈴木 あみ、八村敏志、百瀬 愛佳、平山和宏、伊藤 喜久治、高橋 恭子、高橋 宜聖、上野川 修一「腸内共生菌が粘膜系 B 細胞応答に与える影響」日本農芸化学会 2012 年度大会、2012 年 3 月 24 日、京都女子大学（京都）

23 栗原 健太、高橋 恭子、杉 由高、中野興、細野 朗、上野川 修一「腸内共生菌によるマウス α -ディフェンシン遺伝子の発現

調節機構」日本農芸化学会 2012 年度大会、2012 年 3 月 24 日、京都女子大学（京都）
24 浜本 雄次、細野 朗、鴨井 大樹、津田真人、八村 敏志、百瀬 愛佳、平山 和弘、伊藤 喜久治、高橋 恭子、上野川 修一「食品抗原によって誘導される免疫応答に腸内共生菌が与える影響」日本農芸化学会 2012 年度大会、2012 年 3 月 23 日、京都女子大学（京都）

25 伊藤 朋子、高橋 恭子、笠倉 和巳、鴨井 大樹、伊藤 喜久治、百瀬 愛佳、細野 朗、上野川 修一「腸内細菌 *Enterococcus faecalis* による脱顆粒抑制のメカニズム」日本農芸化学会 2012 年度大会、2012 年 3 月 23 日、京都女子大学（京都）

26 杉 由高、高橋 恭子、栗原 健太、細野 朗、上野川 修一「マウス腸管上皮における Tollip mRNA およびタンパクの発現解析」日本農芸化学会 2012 年度大会、2012 年 3 月 23 日、京都女子大学（京都）

27 笠倉 和巳、高橋 恭子、布村 聡、羅 智靖、細野 朗、上野川 修一「腸内共生菌による転写因子 C/EBP を介したマスト細胞の機能制御」日本農芸化学会 2012 年度大会、2012 年 3 月 23 日、京都女子大学（京都）

28 Kasakura K, Takahashi K, Ito T, Itoh K, Hosono A, Kaminogawa S. Regulation of allergic reactions of mast cells by intestinal commensal bacteria. 第 40 回日本免疫学会学術集会、2011 年 11 月 29 日、幕張メッセ（千葉）

29 Takahashi K, Sugi Y, Tsuda M, Hosono A, Kaminogawa S. Effects of commensal bacteria on host gene expression in intestinal epithelial cells. 第 40 回日本免疫学会学術集会、2011 年 11 月 29 日、幕張メッセ（千葉）

30 高橋 恭子「腸管における共生菌と上皮細胞の相互作用と炎症の制御」第 6 1 回日本アレルギー学会秋季学術大会、2011 年 11 月 11 日、グランドプリンスホテル新高輪（東京）

31 石井 俊祐、八村 敏志、輪島 隼一、小川晋平、高橋 宜聖、高橋 恭子、細野 朗、上野川 修一「腸内共生菌の IgA 産生に関わる免疫担当細胞に対する作用」日本食品免疫学会 2011 年度大会、2011 年 10 月 18 日、東京大学（東京）

32 浜本 雄次、細野 朗、鴨井 大樹、津田真人、八村 敏志、高橋 恭子、上野川 修一「定着するマウス腸内共生菌の違いと食品抗原によって誘導される血中抗体価に与える影響」日本食品免疫学会 2011 年度大会、2011 年 10 月 18 日、東京大学（東京）

33 鈴木 誠、高橋 恭子、濱本 雄次、細野 朗、上野川 修一「乳酸菌 *Lactobacillus delbrueckii* ssp. *bulgaricus* OLL1073R-1 由来酸性多糖体による免疫調節作用」日本食品免疫学会 2011 年度大会、2011 年 10 月 18 日、東京大学（東京）

34 伊藤 朋子、高橋 恭子、笠倉 和巳、細野 朗、上野川 修一「*Enterococcus faecalis* のマスト細胞に対する抗アレルギー作用とそ

の機序」日本食品免疫学会 2011 年度大会、
2011 年 10 月 18 日、東京大学（東京）
35 笠倉 和巳、高橋 恭子、細野 朗、上野
川 修一「腸内共生菌によるマスト細胞の機
能の制御」日本食品免疫学会 2011 年度大会、
2011 年 10 月 18 日、東京大学（東京）
36 高橋 恭子「共生菌と腸管上皮細胞・マス
ト細胞との相互作用による炎症反応の制御」
第 15 回腸内細菌学会、2011 年 6 月 17 日、東
京医科歯科大学（東京）
37 細野 朗、今野 拓馬、笠倉 和巳、鈴木
あみ、百瀬 愛佳、伊藤 喜久治、高橋 恭
子、上野川 修一「小腸と大腸の免疫系細胞
応答は部位や腸内環境により異なる特徴を
もつ」第 15 回腸内細菌学会、2011 年 6 月 16
日、東京医科歯科大学（東京）
38 高橋 恭子「腸共生系の恒常性維持と炎症
反応の制御」第 11 回日本抗加齢医学会総会、
2011 年 5 月 28 日、国立京都国際会館（京都）

〔図書〕(計 3 件)

高橋 恭子、丸善出版、機能性食品の作用
と安全性百科、64・74・85 ページ、2012
高橋 恭子、朝倉書店、食品免疫・アレルギーの事典、93-95, 99-101 ページ、2011
高橋 恭子、丸善出版、腸内共生系のバイ
オサイエンス、190-198 ページ、2011

6. 研究組織

(1) 研究代表者

高橋 恭子 (TAKAHASHI KYOKO)
日本大学・生物資源科学部・講師
研究者番号：70366574

(2) 研究分担者

細野 朗 (HOSONO AKIRA)
日本大学・生物資源科学部・准教授
研究者番号：70328706

上野川 修一 (KAMINOGAWA SHUICHI)
日本大学・生物資源科学部・教授
研究者番号：50011945