

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 16 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2012～2015

課題番号：24380146

研究課題名(和文) イムノバイオティクスの抗炎症性腸管細胞イントラネットの分子制御機構とその応用戦略

研究課題名(英文) Molecular immunoregulations in the intestinal inflammatory cell intranet by immunobiotics for their advanced application

研究代表者

北澤 春樹 (Kitazawa, Haruki)

東北大学・(連合)農学研究科(研究院)・准教授

研究者番号：10204885

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,900,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、家畜由来の腸管上皮細胞株や樹状細胞を用い、イムノバイオティクスの腸管における認識と抗炎症性機構について詳細解明を進めた。その結果、ブタ由来樹状細胞におけるイムノバイオティクスの高認識性と取り込みが評価できた。また、ブタ腸管上皮細胞において認められた抗炎症機能性について、イムノバイオティクスによる誘導される共通の細胞内制御因子が見出された。さらに、イムノバイオティクスの抗炎症機能性について、インビボにおいて検証することができた。本研究成果により、イムノバイオティクスによる炎症性腸管細胞イントラネットの分子制御機構の発展的解明が飛躍的に進むものと期待される。

研究成果の概要(英文)： In this study, detailed mechanisms for the recognition and anti-inflammation of immunobiotics in the gut was analyzed by using livestock intestinal epithelial and dendritic cells. As a result, high recognition for immunobiotics by porcine dendritic cells was observed and a common intracellular regulator induced by immunobiotics was found in porcine intestinal epitheliocytes. Furthermore, anti-inflammatory ability of immunobiotics could be verified in vivo study. This study contributes to progress an understanding the molecular regulation of inflammatory cell intranet by immunobiotics.

研究分野：農学

キーワード：畜産学 免疫学 プロバイオティクス イムノバイオティクス 微生物 食品 飼料 動物

1. 研究開始当初の背景

食資源として極めて重要な家畜は、幼若期に腸管感染性下痢症に罹患し慢性炎症が誘導され易く、その予防と成長促進のために薬剤の使用を余儀なくされ、結果として健康危害リスクが高まった。2006年1月に、ヨーロッパ連合(EU)では、食の安全性確保から、成長促進目的の抗菌剤使用が全面禁止となったが、逆に治療用抗菌剤の使用増加を招き、新たな健康危害リスクの増大が懸念されている。世界各国でも、家畜への抗菌剤使用に対する規制や自粛が本格化してきたことから、薬剤のみに頼らない、健全な家畜育成技術の開発が切望されている。

一方ヒトにおいて、炎症性腸疾患(IBD)は、若年層を中心にその患者数が激増し続けており、Quality of Life (QOL)を著しく低下させることから深刻な社会問題に発展している。

これら二つに共通する主たる原因として、腸管上皮細胞の異常免疫応答から腸管細胞イントラネットの破綻が指摘されているが、薬剤の副作用と耐性問題から、薬剤非依存型の予防法の確立が課題とされている。

2. 研究の目的

我々は、腸管免疫活性型乳酸菌「イムノバイオティクス」の抗炎症能力を見出し、世界に先駆けて家畜腸管上皮細胞を用いたイムノバイオティック評価系を構築した。そこで本研究では、イムノバイオティクスによる家畜の健全育成とヒトの健康生活の飛躍的向上を目指し、構築した評価系の発展的利用により、イムノバイオティクスによる抗炎症性腸管細胞イントラネットの分子制御機構を解明する。本研究により、薬剤のみに頼らない家畜の健全育成からヒトの健康生活の飛躍的向上に貢献する。

3. 研究の方法

具体的には、以下の項目について検討した。

(1) 腸管および分化誘導樹状細胞の炎症免疫応答機能の解析

腸管免疫担当細胞の中でも、樹状細胞は抗原提示と共に炎症制御に関わる。そこで、以降の実験に有用な、ブタ腸管における樹状細胞の解析と、末梢血単核球からの樹状細胞の分化誘導を行った。

①ブタ腸管パイエル板における樹状細胞サブセットの解析

②ブタ末梢血単核球からの樹状細胞サブセットの誘導

(2) 腸管および分化誘導樹状細胞のイムノバイオティクスに対する免疫応答機能の比較解析

腸管細胞におけるイムノバイオティクスのイントラネット制御機構の解明に有用な樹状細胞を用い、イムノバイオティクスに対する免疫応答について、(1)で得られた樹状細胞

胞において比較解析を行った。

①イムノバイオティクス刺激による樹状細胞における細胞表面抗原および自然免疫受容体の発現

②イムノバイオティクス刺激による樹状細胞におけるサイトカイン発現

③イムノバイオティクスの樹状細胞による認識性

④イムノバイオティクスの樹状細胞による取り込み解析

⑤イムノバイオティクスの樹状細胞における免疫調節機能

(3) インビボにおける抗炎症機構の実証評価
インビトロ評価系で選抜された抗炎症性イムノバイオティクスについて、ブタにおける経口投与により、インビボ検証を行った。

4. 研究成果

(1) ①成熟ブタ回腸パイエル板より抗原提示細胞を分離し、各種細胞表面抗原を指標にフローサイトメトリーで樹状細胞サブセットの詳細解析を行ったところ、3種のサブセットが見出された。

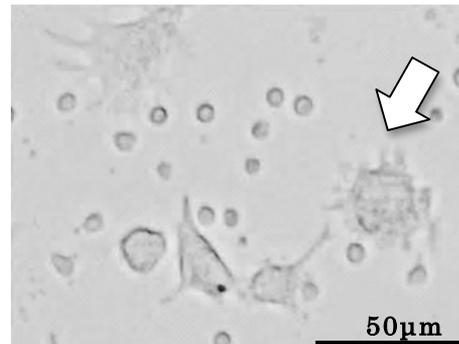


図1 ブタ末梢血由来単核球からの樹状細胞の分化誘導

②ブタ末梢血から免疫担当細胞を調製後、サイトカイン刺激により樹状細胞を分化誘導することができた。腸管樹状細胞との比較解析から、今後の試験研究に有用な細胞として位置づけられた(図1)。

(2) ①CD172a+CD11R1+樹状細胞においてイムノバイオティクス刺激により、MHC class II、CD80/86、TLR2 および TLR4 の発現変化からDay0、Day3、Day5の細胞で腸管パイエル板細胞と同傾向の免疫応答が認められた。

②CD172a+CD11R1+樹状細胞においてイムノバイオティクス刺激により、Day3、Day5の細胞で腸管パイエル板細胞と同傾向のサイトカイン発現増強が認められた。

③TLR2 高認識性イムノバイオティクス(TL2937株)は腸管由来および血液由来の樹状細胞に対して共に高い付着性を示し、樹状細胞がTLR2を介してイムノバイオティクスを認識することが示唆された(図2)。

④パイエル板または末梢血由来の樹状細胞を蛍光ラベルしたTo11様受容体(TLR)2高認識性イムノバイオティクスで刺激し、フローサイトメトリーおよびレーザー顕微鏡によ

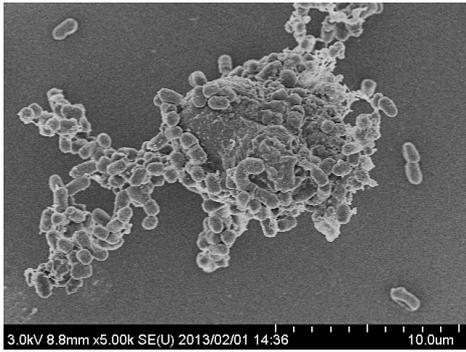


図2 TLR2 高認識性イムノバイオティクスの
ブタ樹状細胞における高付着性

り解析したところ、イムノバイオティクスの認識性並びに細胞内部への取り込みを評価することができた(図3(右図))。さらに、透過型電子顕微鏡により、TLR2 高認識性イムノバイオティクスのブタ樹状細胞における極めて高い取り込みが確認された(図4)。

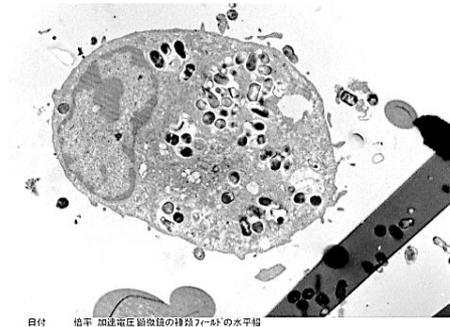
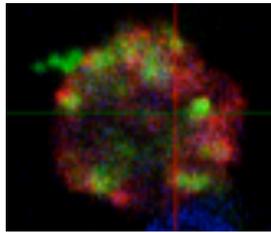


図4 TLR2 高認識性イムノバイオティクスの
ブタ樹状細胞による取り込み

⑤ブタ腸管パイエル板由来および末梢血単核球由来の樹状細胞において、炎症誘導に関わるサイトカインの発現調節が認められた。(3)ブタにおける経口投与により、抗炎症性イムノバイオティクスの抗炎症機能性が確認された。

以上の結果から、イムノバイオティクスの免疫調節機構の全容解明に向け、ブタ樹状細胞による認識性と取り込み指標を抗炎症性評価系と合わせることでより詳細な抗炎症性腸管細胞イントラネットの分子制御機構の発展的解明が飛躍的に進むものと期待される。

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22件)

- ① Ishizuka, T., P. Kanmani, H. Kobayashi, A. Miyazaki, J. Soma, Y. Suda, H. Aso, T. Nochi, N. Iwabuchi, J.-z. Xiao, T. Saito, J. Villena, H. Kitazawa. Immunobiotic Bifidobacteria strains modulate rotavirus immune response in porcine intestinal epitheliocytes via pattern recognition receptor signaling. *PLOS ONE*, 査読有, 11, 2016, e0152416, doi: 10.1371/journal.pone.0152416
- ② Saavedra, L., E. M. Hebert, L. Albarracin, S. Salva, S. Alvarez, H. Kitazawa, J. Villena. Draft Genome Sequence of *Lactobacillus plantarum* CRL1506, an immunomodulatory strain isolated from goat milk. *Genome Announc.*, 査読有, 4, 2016, e00108-16, doi:10.1128/genomeA.00108-16.
- ③ Zelaya, H., A. Tada, M.G. Vizoso-Pinto, S. Salva, P. Kanmani, G. Agüero, S. Alvarez, H. Kitazawa, J. Villena. Nasal priming with immunobiotic *Lactobacillus rhamnosus* modulates inflammation-coagulation interactions and reduces influenza virus-associated pulmonary damage. *Inflamm. Res.*, 査読有, 64, 2015, 589-602, doi:10.1007/s00011-015-0837-6.
- ④ Kitazawa, H., S. Alvarez, A. Suvorov, V. Melnikov, J. Villena, B. Sánchez. Recent Advances and Future Perspective in Microbiota and Probiotics (Special Issue, Editorial paper). *Biomed Res. Int.*, 査読有, 2015(Article ID 275631), 2015, 1-2, doi: org/10.1155/2015/275631.
- ⑤ Murofushi, Y., J. Villena, K. Morie, P. Kanmani, M. Tohno, T. Shimazu, H. Aso, Y. Suda, K. Hashiguchi, T. Saito, H. Kitazawa. The toll-like receptor family protein RP105/MD-1 complex is involved in the immunoregulatory effect of exopolysaccharides from *Lactobacillus plantarum* N14. *Mol. Immunol.*, 査読有, 64, 2015, 63-75, doi: 10.1016/j.molimm.2014.10.027
- ⑥ Wachi, S, P. Kanmani, Y. Tomosada, H. Kobayashi, T. Yuri, S. Egusa, T. Shimazu, Y. Suda, H. Aso, M. Sugawara, T. Saito, T. Mishima, J. Villena, H. Kitazawa. *Lactobacillus delbrueckii* TUA4408L and its extracellular polysaccharides attenuate Enterotoxigenic *Escherichia coli* induced inflammatory response in porcine intestinal epitheliocytes via Toll-like receptor-2 and 4. *Mol. Nutr.*

- Food Res.*, 査読有, 58, 2014, 2080-2093, doi: 10.1002/mnfr.201400218.
- ⑦ Villena, J., H. Aso, H. Kitazawa, Regulation of Toll-like receptors-mediated inflammation by immunobiotics in bovine intestinal epitheliocytes: role of signalling pathways and negative regulators. *Front. Immunol.*, 査読有, 5(421), 2014, 1-10, doi: 10.3389/fimmu.2014.00421.
- ⑧ Suda, Y., J. Villena, Y. Takahashi, S. Hosoya, Y. Tomosada, K. Tsukida, T. Shimazu, H. Aso, M. Tohno, M. Ishida, S. Makino, S. Ikegami, H. Kitazawa. Immunobiotic *Lactobacillus jensenii* as immune-health promoting factor to improve growth performance and productivity in post-weaning pigs. *BMC Immunol.*, 査読有, 15(24), 2014, 1-18, doi:10.1186/1471-2172-15-24.
- ⑨ Villena, J., E. Chiba, M.G. Vizoso-Pinto, Y. Tomosada, T. Takahashi, T. Ishizuka, H. Aso, S. Salva, S. Alvarez, H. Kitazawa. Immunobiotic *Lactobacillus rhamnosus* strains differentially modulate antiviral immune response in porcine intestinal epithelial and antigen presenting cells. *BMC Microbiol.*, 査読有, 14(126), 2014, 1-14, doi:10.1186/1471-2180-14-126.
- ⑩ Kitazawa, H., J. Villena. Modulation of respiratory TLR3-antiviral response by probiotic microorganisms: lessons learned from *Lactobacillus rhamnosus* CRL1505. *Front. Immunol.*, 査読有, 5(201), 2014, 1-15, doi: org/10.3389/fimmu.2014.00201.
- ⑪ Murata, K., Y. Tomosada, J. Villena, E. Chiba, T. Shimazu, H. Aso, N. Iwabuchi, J.-z. Xiao, T. Saito, H. Kitazawa. *Bifidobacterium breve* MCC-117 induces tolerance in porcine intestinal epithelial cells: study of the mechanisms involved in the immunoregulatory effect. *Biosci. Microb. Food Health*, 査読有, 33, 2014, 1-10, doi: org/10.12938/bmfh.33.1.
- ⑫ Villena, J., H. Kitazawa. Modulation of intestinal TLR4-inflammatory signaling pathways by probiotic microorganisms: lessons learned from *Lactobacillus jensenii* TL2937. *Front. Immunol.*, 査読有, 4(512), 2014, 1-12, doi: 10.3389/fimmu.2013.00512.
- ⑬ Hosoya, S., J. Villena, E. Chiba, T. Shimazu, Y. Suda, H. Aso, T. Saito, H. Kitazawa. Advanced application of porcine intestinal epithelial cells for the selection of immunobiotics modulating toll-like receptor 3-mediated inflammation. *J. Microbiol. Immunol. Infect.*, 査読有, 46, 2013, 474-481, doi: 10.1016/j.jmii.2012.04.005.
- ⑭ Tomosada, Y., E. Chiba, H. Zelaya, T. Takahashi, K. Tsukida, H. Kitazawa, S. Alvarez, J. Villena. Nasally administered *Lactobacillus rhamnosus* strains differentially modulate respiratory antiviral immune responses and induce protection against respiratory syncytial virus infection. *BMC Immunol.* 査読有, 14, (2013), 1-16, doi: 10.1186/1471-2172-14-40.
- ⑮ Takahashi, N., Y. Tomosada, J. Villena, K. Murata, T. Takahashi, E. Chiba, M. Tohno, T. Shimazu, H. Aso, Y. Suda, S. Ikegami, H. Itoh, Y. Kawai, T. Saito, S. Alvarez, H. Kitazawa. Advanced application of bovine intestinal epithelial cell line for evaluating regulatory effect of lactobacilli against heat-killed enterotoxigenic *Escherichia coli*-mediated inflammation. *BMC Microbiol.*, 査読有, 13, 2013, 1-16, doi: 10.1186/1471-2180-13-54.
- ⑯ Tomosada, Y., J. Villena, K. Murata, E. Chiba, T. Shimazu, H. Aso, N. Iwabuchi, J.-z. Xiao, T. Saito, H. Kitazawa. Immunoregulatory effect of bifidobacteria strains in porcine intestinal epithelial cells through modulation of ubiquitin-editing enzyme A20 expression. *PLOS ONE*, 査読有, 8, 2013, e59259, doi: 10.1371/journal.pone.0059259.
- ⑰ Villena, J., R. Suzuki, H. Fujie, E. Chiba, T. Takahashi, Y. Tomosada, T. Shimazu, H. Aso, S. Ohwada, Y. Suda, S. Ikegami, H. Itoh, S. Alvarez, T. Saito, H. Kitazawa. Immunobiotic *Lactobacillus jensenii* modulates toll-like receptor 4-induced inflammatory response via negative regulation in porcine antigen presenting cells. *Clin. Vac. Immunol.*, 査読有, 19, 2012, 1038-1053. doi: 10.1128/CVI.00199-12.

他 5 編

[学会発表] (計 2 4 件)

- ① 小林永和、Leonardo Albarracin、麻生久、大坪和香子、齋藤忠夫、Julio Villena、北澤春樹、ブタ対応型イムノバイオティクスのマイクロアレイ解析による抗炎症免疫特性評価、日本畜産学会第 121 回大

- 会、武蔵野市(東京都)、2016年3月27～30日。
- ② Kanmani, P., H. Kobayashi, A. K. M. Humayun Kober, H. Aso, W. -I. Otsubo, S. Egusa, T. Saito, H. Kitazawa, Immunoregulatory activity of immunogenics on PIE cells against PolyI:C stimulation, 日本畜産学会第121回大会、武蔵野市(東京都)、2016年3月27～30日。
- ③ 飯田ひかる、遠野雅徳、須田義人、麻生久、大坪和香子、齋藤忠夫、北澤春樹、ブタにおけるペプチドグリカン認識タンパク質ファミリーの発現とその調節、日本畜産学会第120回大会、江別市(北海道)、2015年9月11～12日。
- ④ Kanmani, P., T. Ishizuka, H. Kobayashi, A. Miyazaki, J. Soma, Y. Suda, H. Aso, T. Saito, N. Iwabuchi, J. -Z. Xiao, J. Villena, H. Kitazawa, Immunobiotics modulate antiviral immunity against rotavirus via Toll-like receptors pathways in porcine intestinal epithelial cells, FEMS2015, Maastricht, The Netherlands, 2015年6月7～11日。
- ⑤ 月田耕一郎、飯田ひかる、麻生久、遠野雅徳、須田義人、齋藤忠夫、牧野聖也、池上秀二、永末将人、北澤春樹、ブタ腸管由来樹状細胞におけるイムノバイオティクスの取り込み解析、日本畜産学会第119回大会、宇都宮市(栃木県)、2015年3月27～30日。
- ⑥ Kitazawa, H., Probiotics: Immunobiotics and Immunogenics. CERELA-CONICET Seminar, Tucuman, Argentina, 2014年9月22日。
- ⑦ Kanmani, P., S. Wachi, Y. Tomosada, T. Yuri, H. Kobayashi, S. Egusa, T. Shimazu, Y. Suda, H. Aso, K. Tsuzuki, T. Saito, J. Villena, T. Mishima, H. Kitazawa, Anti-inflammatory Ability of Plant derived Immunobiotic *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *delbrueckii* TUA4408L and Its Immunogenic Extracellular Polysaccharides via Regulating TLR Signaling in Porcine Intestinal Epitheliocytes, asm2014, Boston, USA, 2014年5月17～20日。
- ⑧ 友定洋介、Julio Villena、村田 梢、千葉絵里子、島津 朋之、麻生久、岩淵紀之、清水(肖)金忠、齋藤忠夫、北澤春樹、ブタ腸管上皮細胞におけるビフィズス菌の Toll 様受容体を介する抗炎症機構、日本畜産学会第118回大会、つくば市(茨城県)、2014年3月26～29日。
- ⑨ 高橋卓也、月田耕一郎、須田義人、麻生久、牧野聖也、池上秀二、齋藤忠夫、北澤春樹、ブタ末梢血単球由来樹状細胞によるイムノバイオティック評価、日本畜産学会第118回大会、つくば市(茨城県)、2014年3月26～29日。
- ⑩ Tomosada, Y., N. Takanashi, K. Murata, M. Tohno, T. Shimazu, H. Aso, Y. Suda, S. Ikegami, H. Itoh, T. Saito, H. Kitazawa, Advanced application of bovine intestinal epitheliocytes for evaluating regulatory effect of immunobiotics against enterotoxigenic *Escherichia coli*-mediated inflammation, IDF World Dairy Summit, Yokohama, Kanagawa, 2013年10月28日～11月1日。
- ⑪ 友定洋介、小林永和、和知 俊、三島 隆、麻生久、本田芳孝、都築公子、菅原 誠、江草信太郎、齋藤忠夫、北澤春樹、植物由来乳酸菌が生産する菌体外多糖による腸管炎症免疫調節機構、日本食品免疫学会 第9回学術大会、文京区(東京都)、2013年10月17～18日。
- ⑫ 月田耕一郎、高橋卓也、麻生久、遠野雅徳、須田義人、齋藤忠夫、池上秀二、伊藤裕之、北澤春樹、ブタ腸管由来樹状細胞のイムノバイオティクスに対する自然免疫認識特性、平成25年度酪農科学シンポジウム、岡山市(岡山県)、2013年9月13日。
- ⑬ 高橋卓也、月田耕一郎、麻生久、須田義人、川井 泰、齋藤忠夫、北澤春樹、末梢血由来樹状細胞の分化誘導とイムノバイオティック評価系への応用、平成25年度酪農科学シンポジウム、岡山市(岡山県)、2013年9月13日。
- ⑭ Tomosada, Y., J. Villena, K. Murata, E. Chiba, T. Shimazu, H. Aso, N. Iwabuchi, J. -z. Xiao, T. Saito, H. Kitazawa, Anti-inflammatory effect of bifidobacteria strains in porcine intestinal epithelial cells via modulation of TLR negative regulator, FEMS2013, Leipzig, Germany, 2013年7月21～25日。
- ⑮ 高橋卓也、月田耕一郎、麻生久、須田義人、川井 泰、齋藤忠夫、北澤春樹、ブタ末梢血由来樹状細胞の分化誘導とイムノバイオティック評価系への利用性、日本畜産学会第116回大会、広島市(広島県)、2013年3月28～30日。
- ⑯ 須田義人、下斗米陽子、鹿野聖美、鈴木 鮎子、細矢翔一、石田光晴、麻生久、牧野聖也、池上秀二、伊藤裕之、北澤春樹、ブタの生産性を高めるイムノバイオティック乳酸菌の抗病性効果、日本畜産学会第116回大会、広島市(広島県)、2013年3月28～30日。
- ⑰ Kitazawa, H., J. Villena, Role of

pattern recognition receptors in the therapeutic effect of immunobiotics and immunogenics, “LVIII Reunión Científica Anual de la Sociedad Argentina de Investigación Clínica, LX Reunión Científica Anual de la Sociedad Argentina de Inmunología, Mar del Plata, Argentina, 2012年11月14～17日.

- ⑱ Villena, J., H. Kitazawa et al., *Lactobacillus jensenii* TL2937 modula la expresion de reguladores negativos de TLR4 en celulas presentadoras de antígeno de intestino porcino a traves de TLR2, “LVII Reunión Científica Anual de la Sociedad Argentina de Investigación Clínica, LX Reunión Científica Anual de la Sociedad Argentina de Inmunología, Mar del Plata, Argentina, 2012年11月14～17日.

他 6 件

[図書] (計 6 件)

- ① Villena, J., H. Zelaya, S. Rojas-Caro, S. Alvarez, A. Garcia, H. Kitazawa. Fighting Intestinal Infections with Immunobiotic Lactic Acid Bacteria. Recent Trends in Immunology (Ed. Shabir Ahmad Mir). SM Online Publishers LLC, 2015, 1-25.
- ② Villena, J., M.G. Vizoso-Pinto, V. Rodriguez, S. Salva, S. Alvarez, H. Kitazawa. Modulation of mucosal antiviral immune response by immunobiotic lactic acid bacteria - Part I: the intestinal mucosa, Microbial pathogens and strategies for combating them: science, technology and education (Ed. A. Mendez-Vilas). Formatex Research Center, 2013, Microbiology Book Series #4 - Volume 3, 1805-1813.
- ③ 北澤春樹. 牛病学(第3版)(分担)、明石博臣 他編. (株)近代出版、2013, 205-207.
- ④ Kitazawa, H., J. Villena, S. Alvarez (Eds.). Probiotics: Immunobiotics and Immunogenics. CRC Press, 2013. (編集者)(執筆担当: CH1, 1-11; CH4, 54-88; CH5, 89-127; CH14: 336-353)

- ⑤ 北澤春樹. 「ビギラボ」ヨーグルト最前線(食生活と免疫力). NHK テレビテキスト「きょうの料理ビギナーズ」5月号(大庭英子 監修)、NHK 出版、2013, 46-47.
- ⑥ Villena, J., H. Aso, S. Alvarez, H. Kitazawa. Probiotics: Sources, Types and Health Benefits. Nova Science Publishers, Inc., 2012, 53-84.

[産業財産権]

○出願状況 (計 1 件)

名称: プロバイオティクスの被食食能の評価方法およびこれを利用したスクリーニング方法

発明者: 北澤春樹、麻生 久ら

権利者: (株)明治

種類: 特願

番号: 2015-53877

取得年月日: 2015年3月17日

国内外の別: 国内

○取得状況 (計 1 件)

名称: 腸管免疫の抑制剤のスクリーニング方法

発明者: 北澤春樹、麻生 久ら

権利者: (株)明治

種類: 特許

番号: 第 5852558 号(P5852558)

取得年月日: 2016年2月3日

国内外の別: 国内

[その他]

なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

北澤 春樹 (KITAZAWA HARUKI)

東北大学・大学院農学研究科・准教授

研究者番号: 10204885

(2) 研究分担者

齋藤 忠夫 (SAITO TADAO)

東北大学・大学院農学研究科・教授

研究者番号: 00118358

麻生 久 (ASO HISASHI)

東北大学・大学院農学研究科・教授

研究者番号: 50241625

(3) 連携研究者

須田 義人 (SUDA YOSHIHITO)

宮城大学・食産業学部・教授

研究者番号: 90404847