

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 1 日現在

機関番号：32665

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24580200

研究課題名(和文)大腸における腸内共生菌による免疫系誘導・制御システムの機能性分子の解明

研究課題名(英文) Study of the functional molecules of the intestinal immune system for the inductive or regulative responses in the colon

研究代表者

細野 朗 (HOSONO, Akira)

日本大学・生物資源科学部・教授

研究者番号：70328706

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,300,000円

研究成果の概要(和文)：大腸は小腸に比べて膨大な種類と数の腸内共生菌を有しており、過敏な炎症反応の制御機構は不明であった。本研究では腸内細菌環境を制御した無菌マウスを用いて大腸に存在する結腸リンパ節の細胞機能性解明を目指した。大腸部位の結腸リンパ節には小腸パイエル板細胞に比べてT細胞，特にCD4陽性活性化T細胞の割合が低く，無菌マウスにおいてはさらにこの発現が低い傾向がみられ，腸内共生菌に依存してCD4陽性T細胞の活性化型細胞の割合は大腸が小腸に比べて低く制御されていた。

研究成果の概要(英文)：Although there are huge numbers of the commensal bacteria in the large intestine compared with the small intestine, the regulatory immune system, which was controlled for the prevention of the sensitive inflammatory reaction in the large intestine, was not understood. In this study, we have investigated to clarify the characteristics of the immune system in the large intestine. We have clarified that there are fewer expression of CD3 and activated CD4 T cells in the colonic patch cells compared with those in Peyer's patch cells. In the germ-free mice, the frequency of these phenotypes was observed to be fewer than those in conventional mice. We have demonstrated that the frequency of the activated CD4 T cells were down-regulated in the large intestine than that in the small intestine.

研究分野：食品機能学

キーワード：腸内細菌 大腸 免疫

### 1. 研究開始当初の背景

腸管免疫系をはじめとする宿主免疫系は生体で最大の免疫器官であり、広大な粘膜面で腸内共生菌や食品抗原をはじめとする多数の抗原刺激を常時受けている。腸管には成人で 100 兆個にも及ぶ膨大な数の腸内細菌が存在し、共生菌として完全に排除されることなく難消化性糖質の分解や腸内発酵、その代謝産物による腸管運動の調節など、消化管の恒常性に寄与していると考えられている。特に、腸管免疫系の発達や感染防御に必要な免疫グロブリン A (IgA) の産生には、腸内に膨大な数が存在する腸内共生菌の果たす役割は大きく、その作用は小腸部に比べて大腸部位に顕著にみられ、筆者らも無菌マウスを用いた実験では盲腸リンパ節の活性化B細胞の集積が特定の細菌によってみられることを明らかにしている。一方、大腸は炎症性腸疾患などの種々の炎症反応が小腸部位に比べて多発しやすい環境であることも知られ、この炎症反応の制御がどのようなしくみで制御されているのかは不明な点が多い。さらに、これまでの腸管免疫に関する研究は主に小腸を中心とする免疫組織の細胞応答が主流であり、大腸部位の免疫系についてはほとんど報告されていなかった。

### 2. 研究の目的

本研究では、腸内共生菌がその誘導に与関する腸管免疫系の組織形成機構および免疫制御機構の解明をめざした。特に、通常の腸内細菌環境と無菌状態のそれぞれのマウスを用いて、腸管免疫系を構成する腸管関連リンパ組織のうち小腸部位のパイエル板、および大腸部位の盲腸リンパ節、結腸リンパ節の細胞フェノタイプの特徴を明らかにし、腸管関連リンパ組織形成と腸内細菌との関与についての解明を行った。さらに、小腸および大腸部位の腸管関連リンパ組織の細胞応答の特徴について、分子生物学的な特徴を明らかにすることをめざした。

### 3. 研究の方法

(1) 小腸パイエル板 (PP), 盲腸リンパ節 (CeP), および結腸リンパ節 (CoP) を構成するリンパ球の細胞数、細胞フェノタイプの特徴についての解析

BALB/c マウスについて、通常環境下のマウス (CV マウス) および無菌環境下のマウス (GF マウス) からそれぞれ PP, CeP, CoP 細胞を採取し、各組織を構成する細胞数および細胞フェノタイプ

をフローサイトメトリーにより解析した。

(2) 小腸部位の PP および大腸部位の CoP 細胞の免疫応答の特徴を明らかにし、腸内細菌による修飾作用を解析する目的で、免疫グロブリン A (IgA) 産生応答について比較検討した。特に、無菌マウスおよび *Bacteroides acidifaciens* type A43 菌株を無菌マウスに単独定着させたマウスを作製し、IgA 産生応答におよぼす腸内細菌の影響について解析を行った。

### 4. 研究成果

(1) 小腸部位の PP, 大腸部位の CeP および CoP を構成する細胞数と細胞フェノタイプの特徴

CV 環境下 BALB/c マウスにおける各リンパ組織の一匹当たりの各リンパ組織の細胞数は、PP が  $1.1 \pm 0.4 \times 10^7$  cells、CeP が  $4.2 \pm 2.6 \times 10^6$  cells、CoP が  $6.0 \pm 4.3 \times 10^5$  cells であった。この細胞群を T 細胞系マーカーである CD3, CD4, CD8, CD45RB, CD69, および B 細胞系マーカーである B220, CD19, CD138 で染色し、フローサイトメトリーにより各組織の細胞構成について解析した。その結果、B 細胞マーカー B220 の発現量は、各腸管リンパ組織間では差がみられなかった。また、T 細胞マーカー CD3 および CD3<sup>+</sup>細胞中の CD4, CD8 の発現量も各腸管リンパ組織間で差が認められなかった。しかし T 細胞応答に必要な CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>細胞中の活性化/メモリーマーカーの発現量は組織間で異なっており、CoP 細胞では PP 細胞と CeP 細胞に比べ有意に低いことが明らかになった (図 1)。

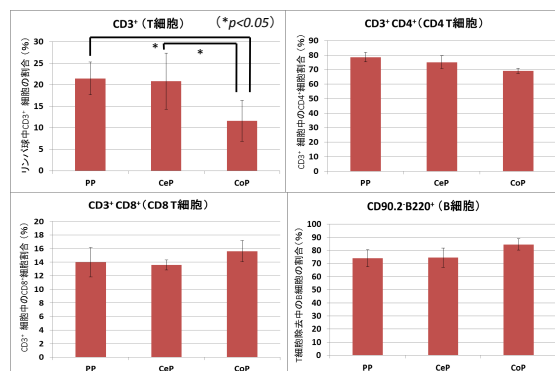


図 1. CV マウスの腸管関連リンパ組織における細胞フェノタイプ

GF および CV 環境下の BALB/c マウスでは、いずれも同様の形態で大腸部位の結腸リンパ節の

発達がみられた (CoP 盲腸側:  $4.0 \pm 1.2$  個/マウス、直腸側:  $8.1 \pm 3.8$  個/マウス)。採取できる CoP 細胞数は GF および CV マウスにおいて差は認められなかったことから、PP および CeP リンパ節とは異なり、CoP 組織形成においては腸内細菌の存在は影響を与えていない可能性が考えられた。また、GF マウスにおける腸管関連リンパ組織 (PP および CoP) における細胞フェノタイプについて比較したところ、PP と CoP での CD3, CD4, CD8 の発現量には差が認められなかったが、CV マウスと同様に CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>細胞中の活性化/メモリーマーカーの発現量は CoP 細胞の方が PP 細胞と比べて有意に低いことがわかった。さらに、GF マウスと CV マウスの各リンパ組織を比較したとき、GF マウスの PP, CoP の活性化/メモリーマーカー (CD4<sup>+</sup>CD45RB<sup>low</sup>, CD4<sup>+</sup>CD69<sup>high</sup>) の発現は CV マウスよりも低い傾向がみられた。

(2) 小腸部位の PP および大腸部位の CoP 細胞の免疫応答の特徴-IgA 産生に及ぼす腸内共生菌による影響-

マウス腸内共生菌由来の *Bacteroides* 属である *B. acidifaciens* strain A43 (BA), *Lactobacillus* 属の *L. johnsonii* 129 (LJ)を、80°C, 50 分間の条件で加熱処理を行い、加熱死菌体として PP, CeP, CoP 細胞の刺激に用いた。CV マウス, GF マウスから PP, CeP, CoP を採取し、それぞれの細胞を各加熱死菌体と共培養し (7 日間), 培養上清中の総 IgA 量を ELISA にて定量した結果、大腸の CeP 及び CoP 細胞では CV マウス, GF マウス共に、*Lactobacillus* よりも *Bacteroides* による菌体刺激の方が高い IgA 産生を誘導する傾向がみられた。一方、PP 細胞は GF マウスと CV マウス由来細胞の間に IgA 産生応答は差がみられなかったのに対し、CoP 細胞では GF マウスに比べ CV マウスの方が高い IgA 産生の傾向がみられた (BA および LJ の 10  $\mu$ g/ml 刺激:  $p=0.19$ ,  $p=0.14$ ) (図 2) ことから、腸内共生菌の影響を強く受けていると考えられた。

一方、腸内共生菌の *Bacteroides* が腸管関連リンパ組織での IgA 産生応答にどのように作用しているのかを個体レベルで調べる目的で、GF マウスに BA を単独定着させたノトバイオトマウスを作製した。GF 環境下で飼育した 4 週齢の BALB/c 無菌マウスに BA (108~9cfu/マウス)を経口投与し、6 週間飼育したマウスを BA マウスとして実験に用いた。BA マウスから PP, CoP 細胞を採取し、各菌体の加熱死菌体との共培養を行い、培養上清

中の総 IgA 量を ELISA にて定量した。その結果、*Bacteroides* を定着させた BA マウスにおいて大腸の CoP 細胞は小腸 PP 細胞と同程度の IgA 産生が認められた。

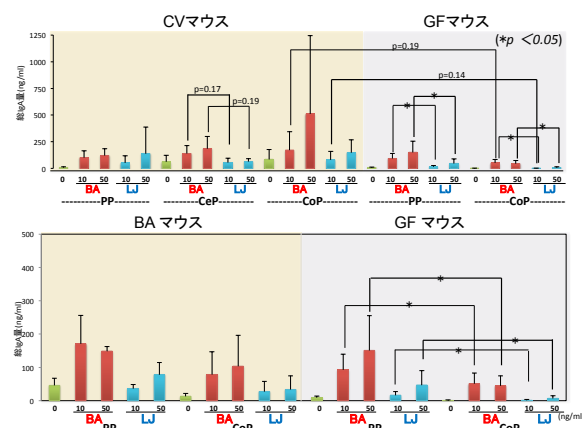


図 2. CV マウス, GF マウスおよび BA マウスにおける PP, CoP 細胞の IgA 産生応答

以上より、大腸部位の腸管関連リンパ組織、特に CoP 細胞応答は腸内細菌の影響を強く受けており、本研究によって同細胞応答の特徴をはじめて明らかにすることができた。

## 5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 6 件)

- ① Kasakura K, Takahashi K, Itoh T, Hosono A, Momose Y, Itoh K, Nishiyama C, Kaminogawa S. Commensal bacteria directly suppress in vitro degranulation of mast cells in a MyD88-independent manner. *Biosci Biotechnol Biochem*, 査読有, 78, 1669-1676 (2014). DOI: 10.1080/09168451.2014.930327
- ② Yamaguchi M, Takai S, Hosono A, Seki T. Bovine milk-derived  $\alpha$ -lactalbumin inhibits colon inflammation and carcinogenesis in azoxymethane and dextran sodium sulfate-treated mice. *Biosci Biotechnol Biochem*, 査読有, 78, 672-679 (2014). DOI: 10.1080/09168451.2014.890034
- ③ 細野朗. 腸内フローラと免疫. *臨床と微生物*, 査読なし, 41, 119-124 (2014). [https://www.kindai-s.co.jp/products/detail.php?product\\_id=218](https://www.kindai-s.co.jp/products/detail.php?product_id=218)
- ④ 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*, 査読有, 218, 645-651 (2013).

DOI: 10.1016/j.imbio.2012.07.033

- ⑤ Tanioka A. Tanabe K. Hosono A. Kawakami H. Kaminogawa S. Tsubaki K. Hachimura S. Enhancement of Intestinal Immune Function in Mice by  $\beta$ -D-Glucan from *Aureobasidium Pullulans* ADK-34. *Scand J Immunol*, 査読有, 78, 61-68 (2013).

DOI: 10.1111/sji.12067

- ⑥ 細野朗. バクテロイデスと免疫. 腸内細菌学雑誌, 査読有, 27, 203-209 (2013).

DOI: 10.11209/jim.27.203

[学会発表] (計 33 件)

- (1) 於鉄嶺, 鈴木誠, 杓掛優香, 八村敏志, 高橋宜聖, 高橋恭子, 上野川修一, 細野朗. 無菌マウスと通常マウスにおける大腸免疫系細胞フェノタイプの特徴. 日本農芸化学会 2015 年度大会 (2015 年 3 月 26-29 日, 岡山大学 (岡山)).
- (2) 中田一彰, 高橋恭子, 杉由高, 小早川哲朗, 細野朗, 上野川修一. 腸内細菌は腸管上皮細胞における miRNA 発現を調節する. 日本農芸化学会 2015 年度大会 (2015 年 3 月 26-29 日, 岡山大学 (岡山)).
- (3) TAKAHASHI Kyoko, SUGI Yutaka, HOSONO Akira, Regulation of intestinal epithelial cells by commensal bacteria through microRNA. 第 43 回日本免疫学会学術集会 (2014 年 12 月 10-12 日, 国立京都国際会館 (京都)).
- (4) Akira Hosono. Indigestible Carbohydrates Modulate Immune Responses by Altering The Environment in The Large Intestine. 2014 Dasan Conference, "Current Biotechnology for Industrialization of Functional Foods." (December 4-6, 2014 at the Alpensia Resort, Pyeongchang, Gangwon, Korea).
- (5) 芝原恭子, 門岡桂史, 片倉喜範, 細野朗, 上野川修一, 足立 (中嶋) はるよ, 八村敏志. 経口免疫寛容において CD62L と CD44 の発現で規定される 2 つの T 細胞群の分布

と挙動解析. 日本食品免疫学会設立 10 周年記念学術大会 (JAFI 2014) (2014 年 10 月 16-17 日, 東京大学 (東京)).

- (6) 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. マウス結腸リンパ節の組織形態と T 細胞フェノタイプの特徴. 日本食品免疫学会設立 10 周年記念学術大会 (JAFI 2014) (2014 年 10 月 16-17 日, 東京大学 (東京)).
- (7) 小早川哲朗, 高橋恭子, 細野朗, 上野川修一.  $\alpha$ -ディフェンシン 5 遺伝子の転写活性化因子の解析. 日本食品免疫学会設立 10 周年記念学術大会 (JAFI 2014) (2014 年 10 月 16-17 日, 東京大学 (東京)).
- (8) 宮里祥子, 岸本由香, 高橋恭子, 上野川修一, 細野朗. 経口摂取した難消化性デキストリンはマウス腸内環境の変化を介して腸管 IgA 産生を修飾する. 日本食品免疫学会設立 10 周年記念学術大会 (JAFI 2014) (2014 年 10 月 16-17 日, 東京大学 (東京)).
- (9) 細野朗. JAFI データベースからみえる食品免疫学のトレンド. 日本食品免疫学会設立 10 周年記念学術大会 (JAFI 2014) シンポジウム 2 「食品による免疫機能の回復と健康」 (2014 年 10 月 16-17 日, 東京大学 (東京)).
- (10) Kazuaki Nakata, Tie-Zheng Yu, Yuka Kutsukake, Makoto Suzuki, Satoshi Hachimura, Kyoko Takahashi, Shuichi Kaminogawa, Akira Hosono. The commensal bacteria and short chain fatty acids affect to immunoglobulin A production by the immune cells derived from the gut associated lymphoid tissues in small and large intestines. The Joint Meeting of The XVIII International Symposium on Gnotobiology (XVIII-ISG) and III International Ecological Forum "Environmental and human health" (EcoForum). St. Petersburg, Russian Federation. (September 21-24, 2014).
- (11) 小早川哲朗, 高橋恭子, 栗原健太, 杉由高, 細野朗, 上野川修一.  $\alpha$ -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 27-30 日, 明治大学 (神奈川県・川崎市)).
- (12) 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 27-30 日,

- 明治大学 (神奈川県・川崎市)).
- (13) 細野朗. 腸内共生菌と食品成分の相互作用による腸管免疫応答制御, 日本農芸化学会 2014 年度大会シンポジウム「食品の免疫機能研究の新たな潮流」(2014 年 3 月 30 日, 明治大学 (神奈川県・川崎市)).
- (14) 小早川哲朗, 高橋恭子, 細野朗, 上野川修一. 腸管上皮における  $\alpha$ -ディフェンシン 5 遺伝子の発現機構. 日本食品免疫学会第 9 回学術大会 (JAFI 2013) (2013 年 10 月 17-18 日, 東京大学 (東京)).
- (15) K. Takahashi, Y. Sugi, T. Kobayakawa, A. Hosono, S. Kaminogawa. Epigenetic control of host genes in intestinal epithelial cells by commensal bacteria. 15th International Congress of Immunology (ICI 2013), Milan, Italy (Aug. 22-27, 2013).
- (16) Y. Sugi, K. Takahashi, T. Kobayakawa, A. Hosono, S. Kaminogawa. Translation of Tollip is inhibited in the small but not large intestinal epithelial cells. 15th International Congress of Immunology (ICI 2013), Milan, Italy (Aug. 22-27, 2013).
- (17) 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 13-14 日, 北里大学 (東京)).
- (18) 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 24-27 日, 東北大学 (宮城県・仙台)).
- (19) 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  $\alpha$ -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 24-27 日, 東北大学 (宮城県・仙台)).
- (20) 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 24-27 日, 東北大学 (宮城県・仙台)).
- (21) 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 24-27 日, 東北大学 (宮城県・仙台)).
- (22) 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 24-27 日, 東北大学 (宮城県・仙台)).
- (23) 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. 日本農芸化学会 2013 年度大会 (2013 年 3 月 24-27 日, 東北大学 (宮城県・仙台)).
- (24) ITO Tomoko, TAKAHASHI Kyoko, KASAKURA Kazumi, HOSONO Akira, KAMINOGAWA Shuichi (College of Bioresource Sciences, Nihon University) C/EBP  $\alpha$ , the transcription factor affected by intestinal bacteria, regulates the balance of mast cell functions. 第 41 回日本免疫学会総会・学術集会 (2012 年 12 月 5-7 日, 神戸国際会議場 (兵庫県・神戸市)).
- (25) KURIHARA Kenta, TAKAHASHI Kyoko, SUGI Yutaka, HOSONO Akira, KAMINOGAWA Shuichi. Regulatory mechanisms of the mouse  $\alpha$ -defensin gene expression by gut microbiota. 第 41 回日本免疫学会総会・学術集会 (2012 年 12 月 5-7 日, 神戸国際会議場 (兵庫県・神戸)).
- (26) TAKAHASHI Kyoko, SUGI Yutaka, KURIHARA Kenta, HOSONO Akira, KAMINOGAWA Shuichi. Role of commensal bacteria in regulation of host gene expression in intestinal epithelial cells. 第 41 回日本免疫学会総会・学術集会 (2012 年 12 月 5-7 日, 神戸国際会議場 (兵庫県・神戸)).
- (27) SHIBAHARA Kyoko, NAKAJIMA-ADACHI Haruyo, SHIOKAWA Aya, MURAKAMI Hitoshi, TSUDA Masato, WAKATSUKI Yoshio, HOSONO Akira, KAMINOGAWA Shuichi, HACHIMURA Satoshi. Analysis of mechanisms that suppress regulatory T cells induction in food allergic model mice. 第 41 回日本免疫学会総会・学術集会 (2012 年 12 月 5-7 日, 神戸国際会議場 (兵庫県・神戸)).
- (28) Makoto Suzuki, Akira Hosono, Daiki Kamoi,

Satoshi Hachimura, Yoshimasa Takahashi, Yoshika Momose, Kazuhiro Hirayama, Kikuji Itoh, Kyoko Takahashi, Shuichi Kaminogawa. Immunoresponses in the Large Intestine are Different between Cecal Patch Cells and Colonic Patch Cells. The 25th Annual and International Meeting of the JAACT (JAACT 2012 Nagoya), Nagoya, Japan (Nov. 27-30, 2012).

- (29) 細野朗. 腸管部位に注目した腸管免疫系の解析とプロバイオティクス. 第17回日本食物繊維学会学術集会シンポジウム「腸管免疫とルミナコイド」(2012年11月23日, 中村学園大学(福岡県・福岡)).
- (30) 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. 日本食品免疫学会第8回学術大会(JAFI 2012)(2012年10月16-17日, 東京大学(東京)).
- (31) 芝原恭子, 足立(中嶋)はるよ, 塩河亜弥, 村上仁, 細野朗, 上野川修一, 八村敏志. 食物アレルギーモデルマウスにおける制御性T細胞の役割の解析. 日本食品免疫学会第8回学術大会(JAFI 2012)(2012年10月16-17日, 東京大学(東京)).
- (32) 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. 日本食品免疫学会第8回学術大会(JAFI 2012)(2012年10月16-17日, 東京大学(東京)).
- (33) 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14-15日, 神戸市産業振興センター(兵庫県・神戸)).

[図書] (計5件)

- ① 細野朗 他. 食品の保健機能と生理学, アイ・ケイ コーポレーション, 2015: 208 ページ (153-159).
- ② 細野朗 他. 健康栄養学-健康科学としての栄養生理化学-, 共立出版, 2014: 291 ページ (143-153, 270-274).
- ③ 細野朗 他. 木村修一・古野純典 翻訳監修 最新栄養学 (第10版), 健帛社, 2014: 1133

ページ (605-622) 【翻訳】.

- ④ 細野朗 他. 大澤俊彦・合田敏尚監修: ニュートリゲノミクスを基盤としたバイオマーカーの開発-未病診断とテラーメイド食品開発に向けて-, シーエムシー出版, 2013: 210 ページ (143-147).
- ⑤ 細野朗 他. 上野川修一・清水俊雄・清水誠・鈴木英毅・武田英二編: 機能性食品の作用と安全性百科, 丸善出版, 2012: 405 ページ (71, 78, 79, 89).

[産業財産権]

○ 出願状況 (計1件)

名称: IgA 分泌促進剤

発明者: 宮里祥子, 岸本由香, 細野朗, 高橋恭子, 上野川修一

権利者: 松谷化学工業(株), 学校法人日本大学  
種類: 特許

番号: 特願 2013-021411 号

出願年月日: 平成 25 年 2 月 6 日

国内外の別: 国内・海外

○ 取得状況 (計0件)

[その他]

特記事項なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

細野 朗 (HOSONO, Akira)

日本大学・生物資源科学部・教授

研究者番号: 7 0 3 2 8 7 0 6

(2) 研究分担者

高橋 恭子 (TAKAHASHI, Kyoko)

日本大学・生物資源科学部・准教授

研究者番号: 7 0 3 6 6 5 7 4