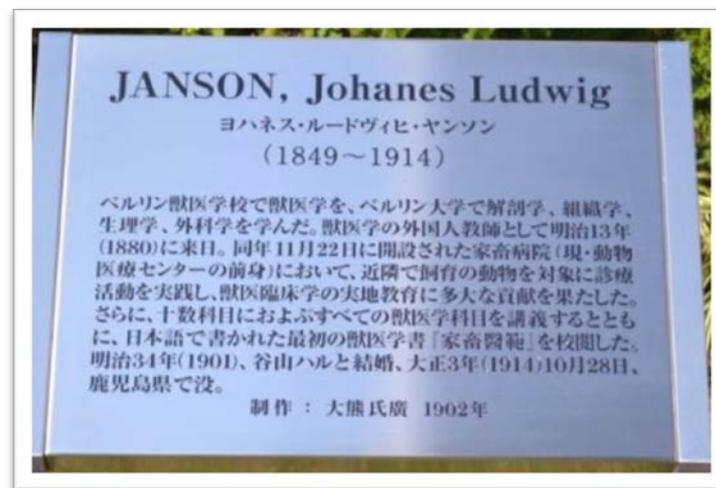
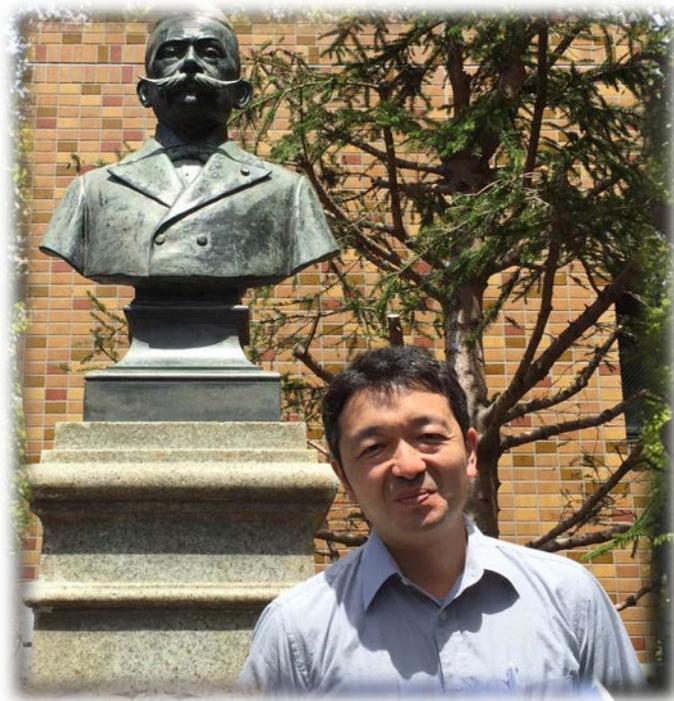


聞いてみよう！

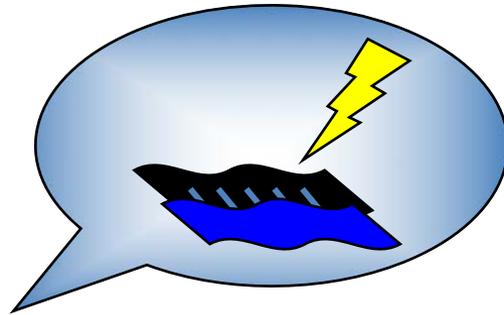
モデル動物を使った農産物由来成分の効能の評価  
～海藻のβグルカンのヒミツ～



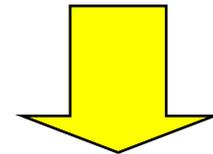
角田 茂 (Shigeru KAKUTA, Ph.D., D.V.M.)  
准教授

東京大学大学院 農学生命科学研究科  
獣医学専攻 実験動物学研究室

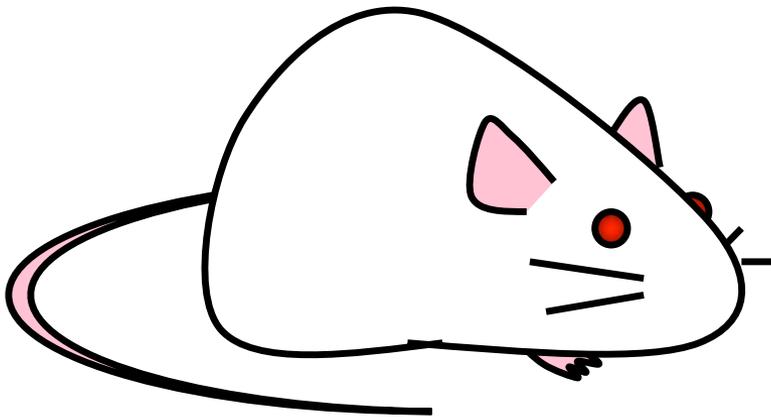
# 遺伝子改変マウスを用いた研究



人為的に特定の**遺伝子**を  
改変したマウス



ほ乳類での個体における  
**遺伝子の機能**がわかる

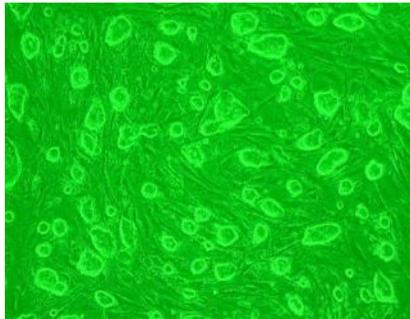


# 発生工学の歴史

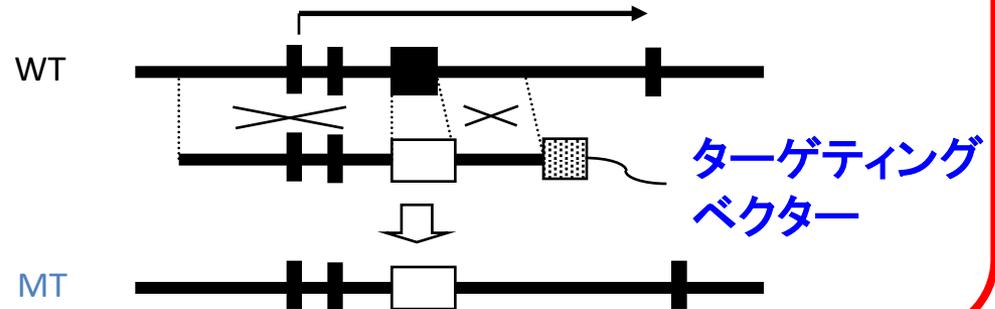
- 1890 ウサギによる受精卵移植・胚移植
- 1949 ウシにおける過剰排卵誘起法の開発
- 1951 受精能獲得現象の発見
- 1952 液体窒素による精子の凍結保存が可能となる
- 1961 キメラマウスの作製
- 1971 液体窒素による卵子の凍結保存が可能となる
- 1980 受精卵前核への注入によるトランスジェニックマウスの作製
- 1981 マウス胚から多能性幹細胞(ES細胞)樹立
- 1988 ES細胞による標的遺伝子破壊の成功
- 1991 始原生殖細胞由来の多能性幹細胞(EG細胞)が樹立される
- 1997 体細胞の核移植によりクローンヒツジ ドリーが誕生
- 1998 ヒトES細胞樹立
- 2000 カニクイザルES細胞株の樹立
- 2004 単為発生マウス「かぐや」の誕生
- 2006 マウスiPS細胞の樹立
- カペッキ、エバンス、スミシーズがノーベル医学生理学賞「胚性幹細胞を使って特定の遺伝子を改変する原理」を受賞
- 2007 ヒトiPS細胞の樹立
- ZFNテクノロジーを用いたノックアウトラットの作製
- 2009 霊長類初のトランスジェニックコモンマーモセットの誕生
- 2013 CRISPR/Cas9システムによる簡易遺伝子改変動物作製法の確立

# 第一世代 遺伝子欠損マウス作製

## 1、ES 細胞培養



遺伝子破壊



胚盤胞期胚に導入後、子宮に移植



ES細胞: アルビノ毛色  
受容胚: 黒毛



キメラマウスの誕生 → 遺伝子欠損(KO)マウス

## 2、キメラマウス作製

# 遺伝子欠損マウス作製技術の確立が 2007年ノーベル医学・生理学賞を受賞



## The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2007

"for their discoveries of principles for introducing specific gene modifications in mice by the use of embryonic stem cells"



Photo: U. Montan

**Mario R. Capecchi**



Photo: U. Montan

**Sir Martin J. Evans**

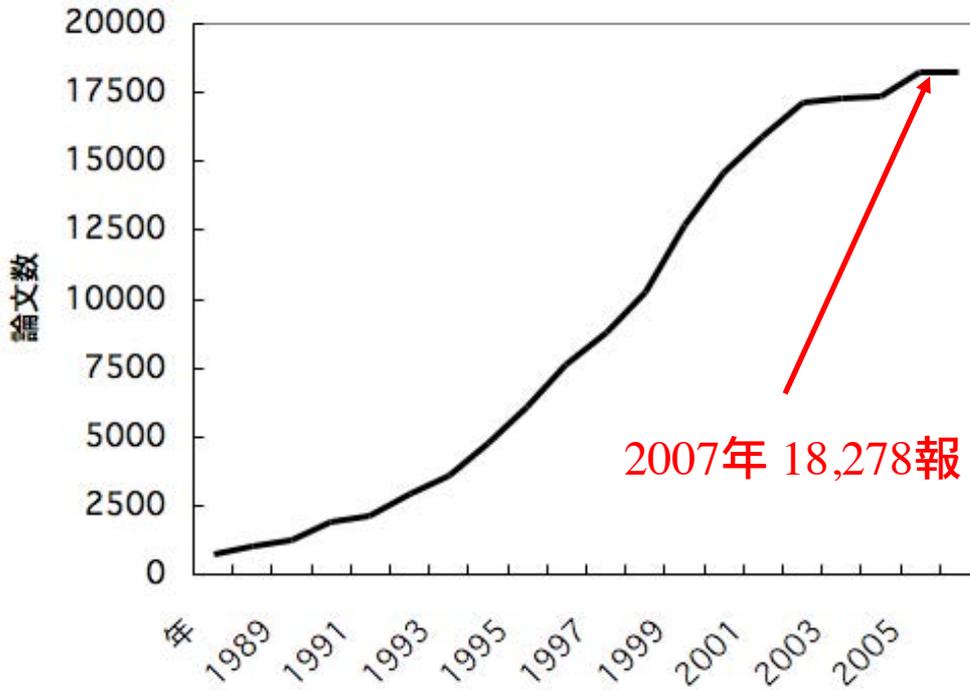


Photo: U. Montan

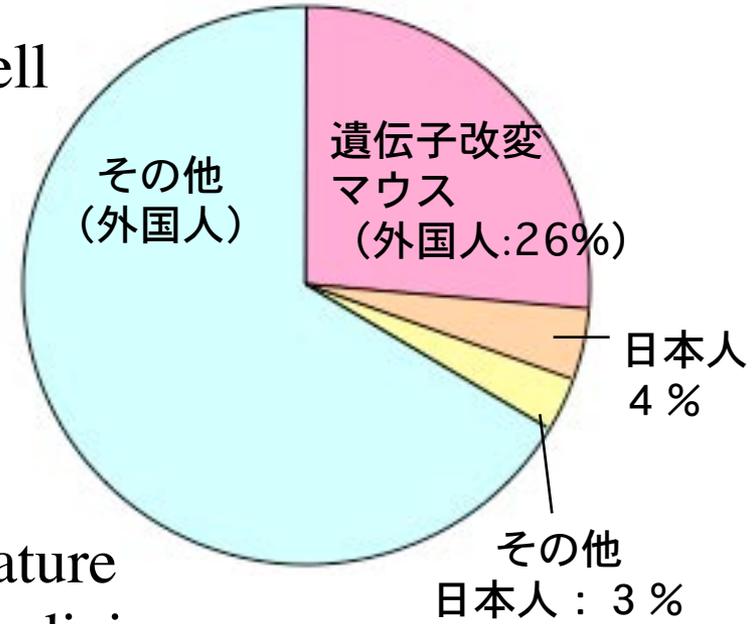
**Oliver Smithies**

# 遺伝子改変マウスを使用した研究は 生命科学で重要な役割を果たしている

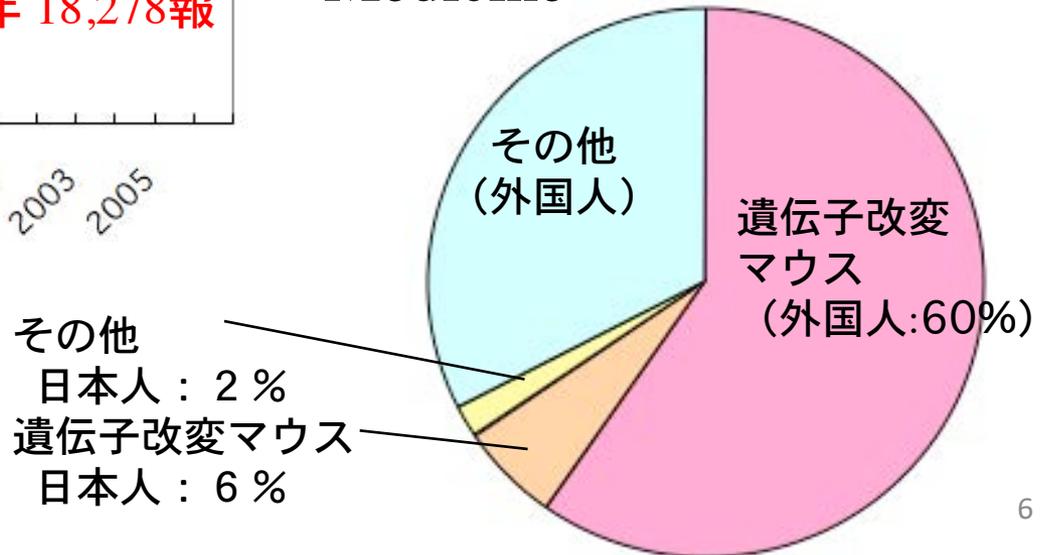
## 論文数の変遷



## Cell

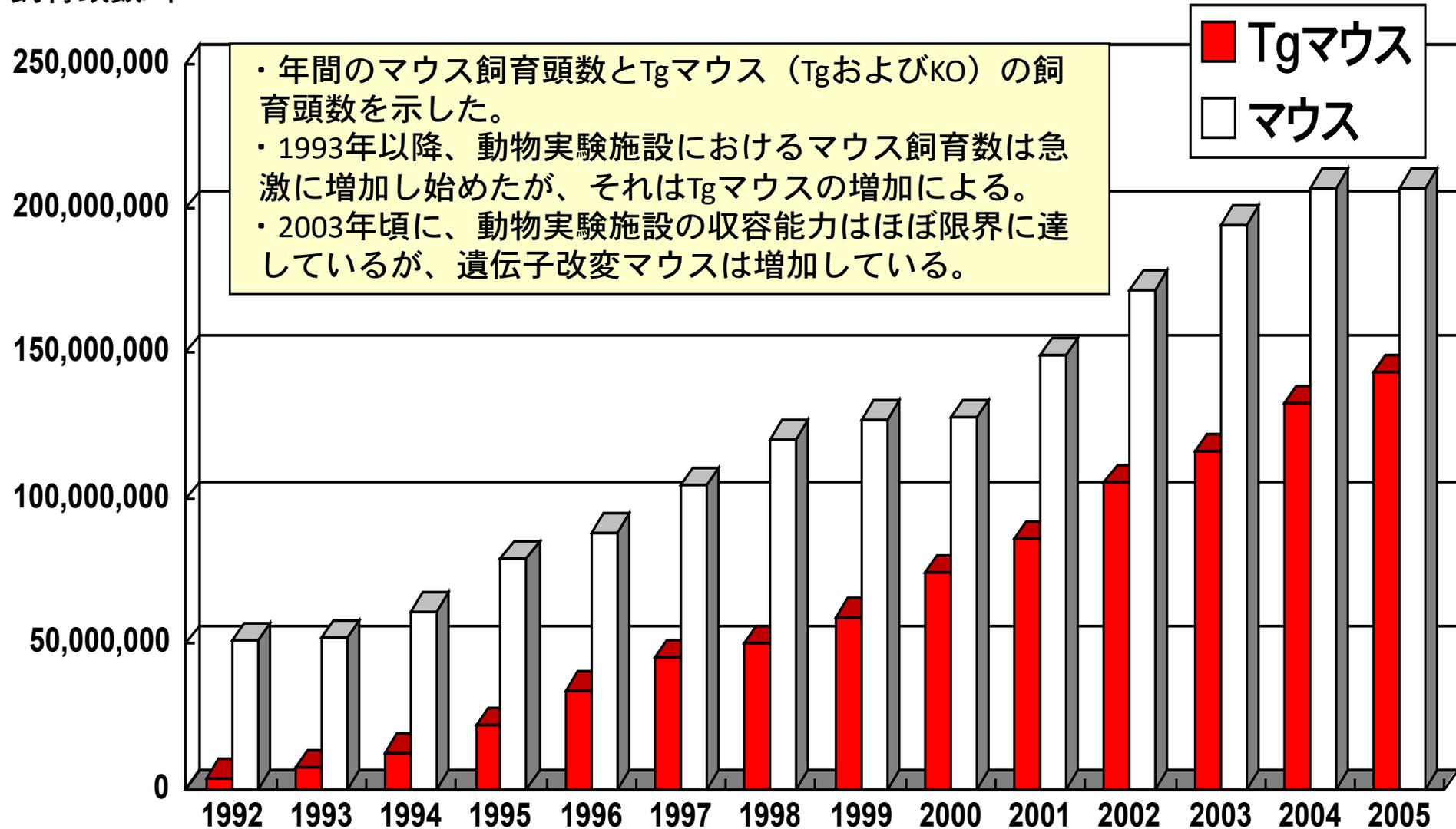


## Nature Medicine



# 動物実験施設における 遺伝子改変マウスの急増

飼育頭数/年



# ヒトゲノム解読完了の総理への報告

平成15年4月14日

(2003年)



首相官邸HPより

遺伝子の配列情報は得られたが、次の課題(ポストゲノム)は  
遺伝子の機能解析



# 国際KOマウス表現型解析コンソーシアム 時代は網羅的に作るから解析する時代へ



<https://www.mousephenotype.org>

## International Mouse Phenotype Consortium

The goal of the International Mouse Phenotyping Consortium (IMPC) is to discover functional insight for every gene by generating and systematically phenotyping 20,000 knockout mouse strains.

One of the most important tools at our scientific disposal in understanding mammalian gene function is the laboratory mouse. The fundamental genetic similarity between mice and humans allows researchers to infer a human gene's function based on studies with laboratory mice. One powerful technique is to turn off, or "knockout", the activity of a mouse gene to assess what biological systems are impacted. This gives insights how a similar gene in humans may contribute to disease when its activity is altered.

The IMPC is generating a knockout mouse strain for every protein coding gene by using

the embryonic stem cell resource generated by the International Knockout Mouse Consortium (IKMC). The production of mouse strains from these ES cells are tracked within the "international Micro-injection tracking system" (iMits) and are made available to the research community via public repositories.

Systematic broad-based phenotyping is performed by each IMPC center using standardized procedures found within the International Mouse Phenotyping Resource of Standardised Screens (IMPreSS) resource. Gene-to-phenotype associations are made by a versioned statistical analysis with all data freely available by this web portal and by several data download features.



### The Knockout Mouse

A powerful tool for precision medicine.

[▶ Read why](#)

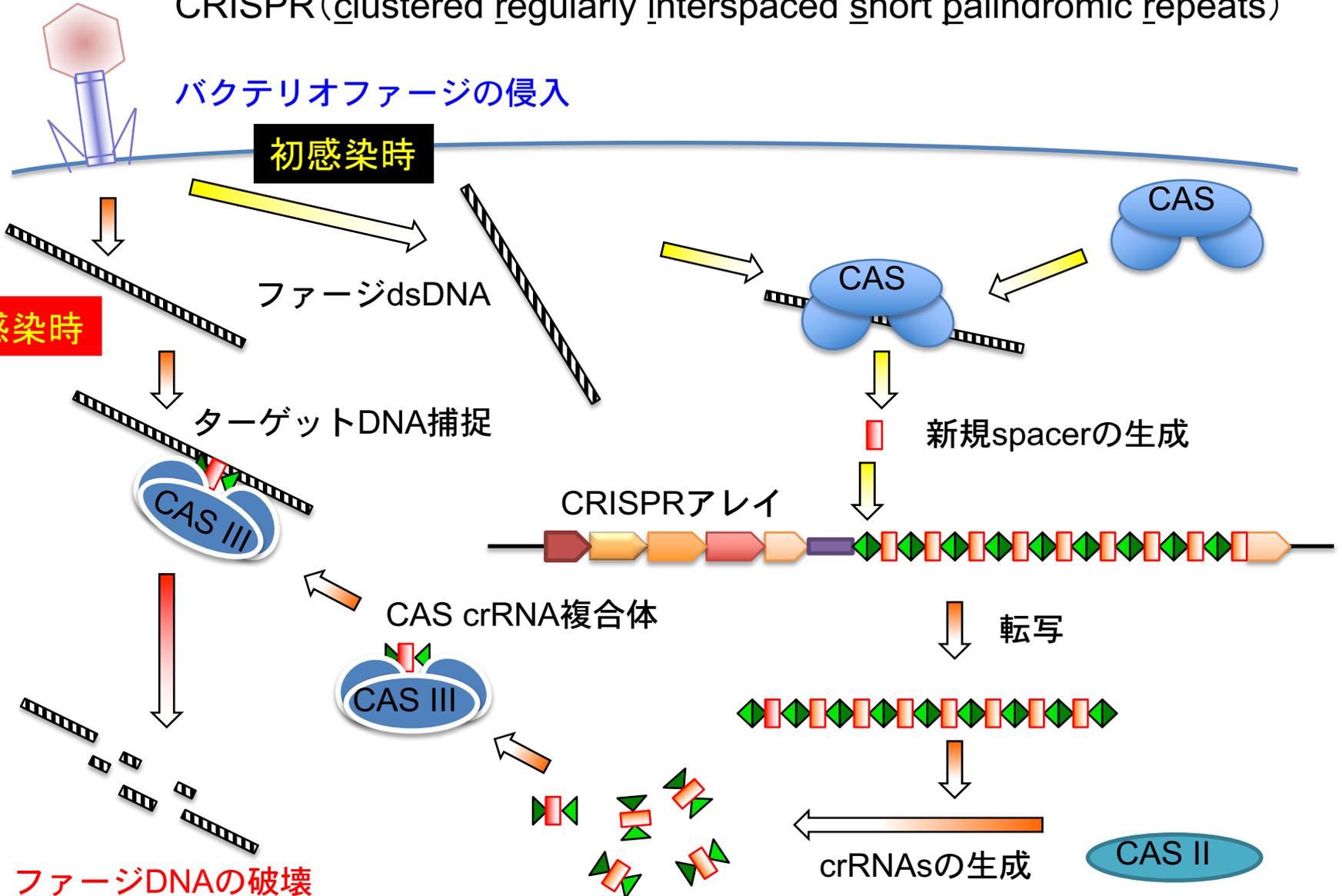
# バクテリアの持つ獲得免疫システム: CRISPR/Cas

CRISPR (clustered regularly interspaced short palindromic repeats)

バクテリオファージの侵入

初感染時

再感染時



# One-Step Generation of Mice Carrying Mutations in Multiple Genes by CRISPR/Cas-Mediated Genome Engineering

Haoyi Wang,<sup>1,6</sup> Hui Yang,<sup>1,6</sup> Chikdu S. Shivalila,<sup>1,2,6</sup> Meelad M. Dawlaty,<sup>1</sup> Albert W. Cheng,<sup>1,3</sup> Feng Zhang,<sup>4,5</sup> and Rudolf Jaenisch<sup>1,3,\*</sup>

<sup>1</sup>Whitehead Institute for Biomedical Research, Cambridge, MA 02142, USA

<sup>2</sup>Department of Biology

<sup>3</sup>Computational and Systems Biology Program

<sup>4</sup>McGovern Institute for Brain Research, Department of Brain and Cognitive Sciences, Department of Biological Engineering  
Massachusetts Institute of Technology, Cambridge, MA 02139, USA

<sup>5</sup>Broad Institute of MIT and Harvard, 7 Cambridge Center, Cambridge, MA 02142, USA

<sup>6</sup>These authors contributed equally to this work

\*Correspondence: [jaenisch@wi.mit.edu](mailto:jaenisch@wi.mit.edu)

<http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2013.04.025>

*Cell* **153**, 1-9, May 9, 2013

CRISPR: **c**lustered **r**egularly interspaced **s**hort **p**alindromic **r**epeats

# ES細胞を介した標的遺伝子変異マウス作製 VS CRISPR/Cas9システムによるマウス作製

## 古典的方法 (ES細胞)

1、ターゲティングベクター作製



2~4週間

2、ES細胞への導入とクローン単離培養



3週間

3、相同組換えクローンのスクリーニング・同定



2~4週間

4、キメラマウスの作製



3ヶ月

5、キメラマウスの交配



1~2ヶ月

6、ヘテロ変異型マウスの誕生



## ゲノム編集 (CRISPR/Cas)

1、sgRNAの構築



1~2週間

2、sgRNA/Cas9 カセットプラスミド or mRNA (+修復用DNA)のマイクロインジェクション



1~2ヶ月

3、ヘテロ / ホモ変異マウスの誕生



これまで**最短でも7ヶ月程度必要**だったものが  
**2ヶ月**で完了してしまう！

しかも、簡単、低コスト。  
場合によってはホモ変異も。

# ノックアウトウサギ作製の報告

□ [Generation of multi-gene knockout rabbits using the Cas9/gRNA system.](#)

1. Yan Q, Zhang Q, Yang H, Zou Q, Tang C, Fan N, Lai L.

Cell Regen (Lond). 2014 Sep 27;3(1):12. eCollection 2014.

PMID: 25408890 [PubMed - as supplied by publisher] [Free PMC Article](#)

[Related citations](#)

□ [Single-Step Generation of Rabbits Carrying a Targeted Allele of the Tyrosinase Gene](#)

2. [Using CRISPR/Cas9.](#)

Honda A, Hirose M, Sankai T, Yasmin L, Yuzawa K, Honsho K, Izu H, Iguchi A, Ikawa M, Ogura A.

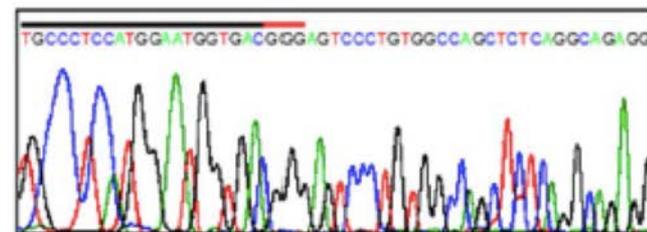
Exp Anim. 2014 Sep 8. [Epub ahead of print]

PMID: 25195632 [PubMed - as supplied by publisher] [Free Article](#)

[Related citations](#)

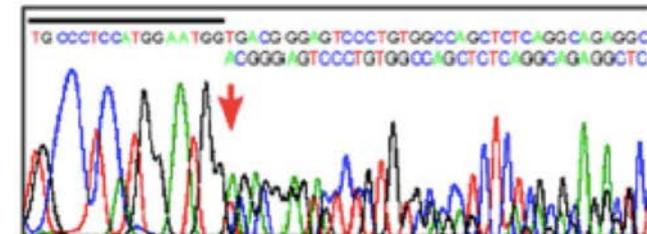
14

A



5'-tgctgcoctccatggaatggtgac**GAG**agtcocctgtggccagctctc-3'

5'-tgctgcoctccatggaatggtgac**RRR**agtcocctgtggccagctctc-3'



5'-tgctgcoctccatggaatggtgac**RRR**agtcocctgtggccagctctc-3'

5'-tgctgcoctccatggaatgg-ac**RRR**agtcocctgtggccagctctc-3'

理研・宮崎大グループ  
Tyr変異

# CRISPR/Cas法によるノックアウトブタ作製の報告

*Open*

LETTER TO THE EDITOR

Cell Research (2014) 24:372-375.

© 2014 IBCB, SIBS, CAS All rights reserved 1001-0602/14

www.nature.com/cr



## One-step generation of knockout pigs by zygote injection of CRISPR/Cas system

*Cell Research* (2014) 24:372-375. doi:10.1038/cr.2014.11; published online 31 January 2014

@ State Key Laboratory of Reproductive Biology, Institute of Zoology, Chinese Academy of Sciences

**A**

	Injected zygotes	Transferred (% of injected)	Surrogate pregnancy	Newborns (% of transferred)	Mutant (% of newborns)	Biallelic mutant (% of newborns)	Mutant pig number
Experiment 1	16	15	No	-	-	-	-
Experiment 2	16	16	Yes	3	0	0	-
Experiment 3	21	18	Yes	9	8	3	#1, #2, #3, #4 #5, #6, #7, #8
Experiment 4	15	13	Yes	4	3	3	#9, #10, #11
Experiment 5	15	14	No	-	-	-	-
Total	83	76 (91.6)	3	16 (21.1)	11 (68.8)	6 (37.5)	-

# Generation of Gene-Modified Cynomolgus Monkey via Cas9/RNA-Mediated Gene Targeting in One-Cell Embryos

Yuyu Niu,<sup>1,5,7</sup> Bin Shen,<sup>2,7</sup> Yiqiang Cui,<sup>3,7</sup> Yongchang Chen,<sup>1,5,7</sup> Jianying Wang,<sup>2</sup> Lei Wang,<sup>3</sup> Yu Kang,<sup>1,5</sup> Xiaoyang Zhao,<sup>4</sup> Wei Si,<sup>1,5</sup> Wei Li,<sup>4</sup> Andy Peng Xiang,<sup>6</sup> Jiankui Zhou,<sup>2</sup> Xuejiang Guo,<sup>3</sup> Ye Bi,<sup>3</sup> Chenyang Si,<sup>1,5</sup> Bian Hu,<sup>2</sup> Guoying Dong,<sup>3</sup> Hong Wang,<sup>1,5</sup> Zuomin Zhou,<sup>3</sup> Tianqing Li,<sup>1,5</sup> Tao Tan,<sup>1,5</sup> Xiuqiong Pu,<sup>1,5</sup> Fang Wang,<sup>1,5</sup> Shaohui Ji,<sup>1,5</sup> Qi Zhou,<sup>4</sup> Xingxu Huang,<sup>2,\*</sup> Weizhi Ji,<sup>1,5,\*</sup> and Jiahao Sha<sup>3,\*</sup>

<sup>1</sup>Yunnan Key Laboratory of Primate Biomedical Research, Kunming 650500, China

<sup>2</sup>MOE Key Laboratory of Model Animal for Disease Study, Model Animal Research Center of Nanjing University, National Resource Center for Mutant Mice, Nanjing 210061, China

<sup>3</sup>State Key Laboratory of Reproductive Medicine, Department of Histology and Embryology, Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China

<sup>4</sup>State Key Laboratory of Reproductive Biology, Institute of Zoology, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China

<sup>5</sup>Kunming Biomed International and National Engineering Research Center of Biomedicine and Animal Science, Kunming 650500, China

<sup>6</sup>Center for Stem Cell Biology and Tissue Engineering, Key Laboratory for Stem Cells and Tissue Engineering, Sun Yat-Sen University, Guangzhou 510080, China

<sup>7</sup>These authors contributed equally to this work

\*Correspondence: [shajh@njmu.edu.cn](mailto:shajh@njmu.edu.cn) (J.S.), [wji@kbimed.com](mailto:wji@kbimed.com) (W.J.), [xingxuhuang@mail.nju.edu.cn](mailto:xingxuhuang@mail.nju.edu.cn) (X.H.)

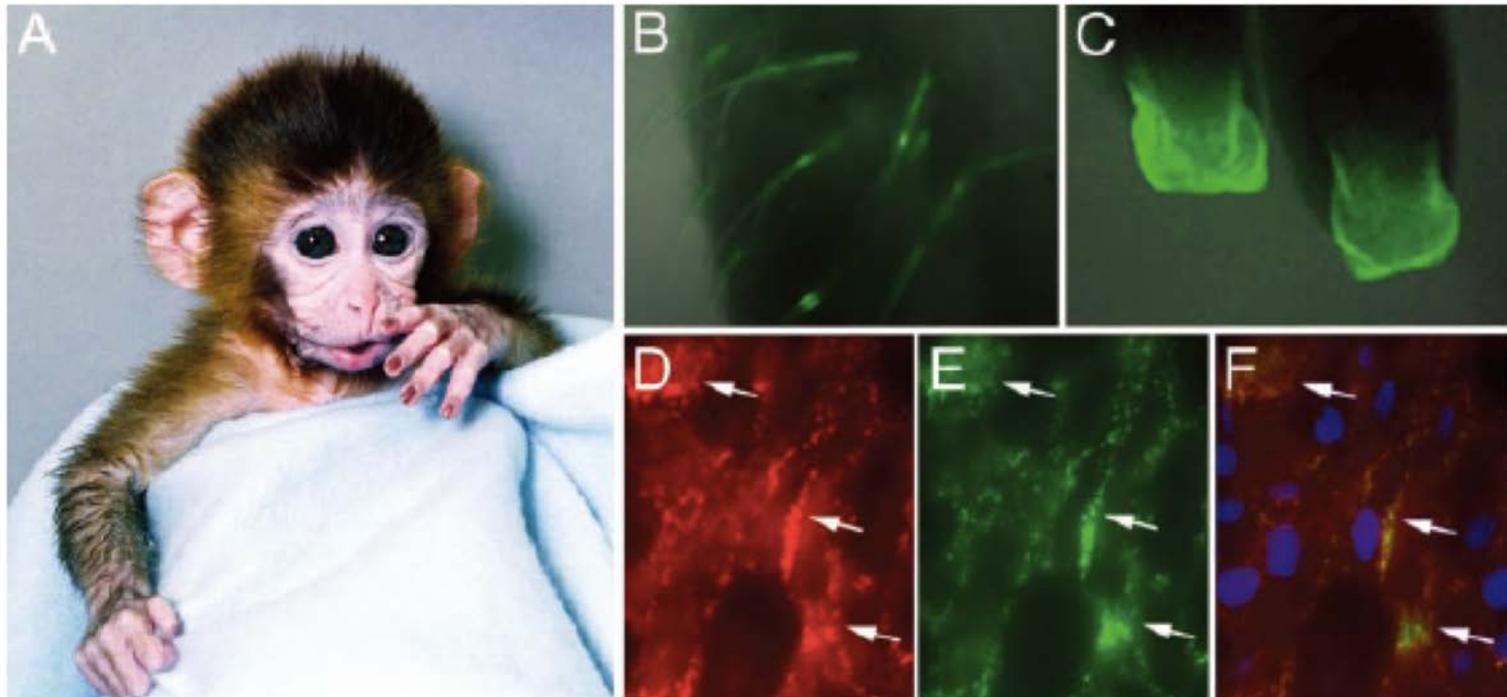
<http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2014.01.027>

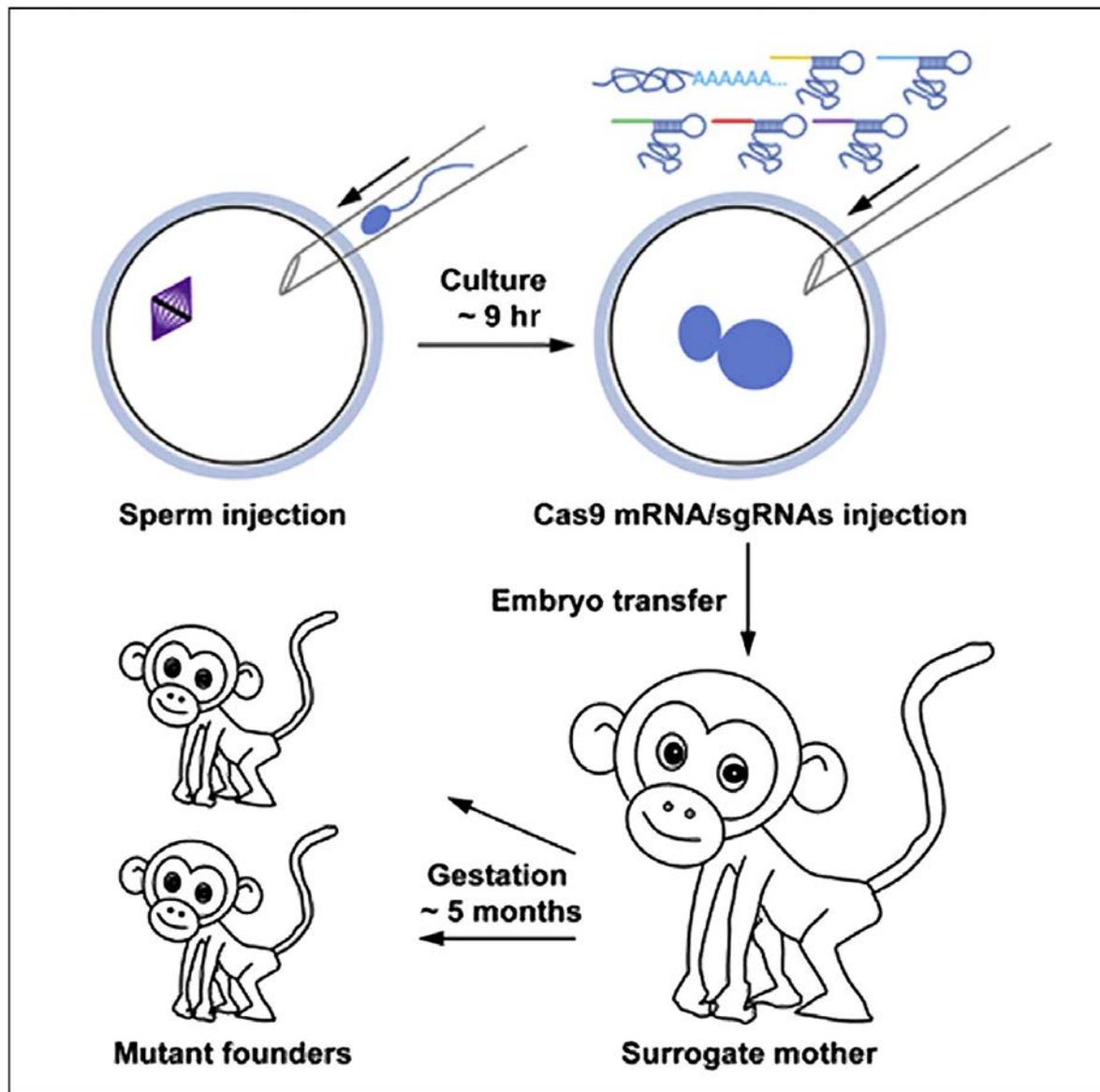
中国で世界初のノックアウト霊長類の報告！

# Transgenic Monkeys Produced by Retroviral Gene Transfer into Mature Oocytes

A. W. S. Chan, K. Y. Chong, C. Martinovich, C. Simerly, G. Schatten\*

@ Oregon Health Sciences University





Received: December 13, 2013

Revised: January 9, 2014

Accepted: January 14, 2014

Published: January 30, 2014



## Research article

# CRISPR/Cas9-mediated gene editing in human tripronuclear zygotes

Puping Liang<sup>1</sup>, Yanwen Xu<sup>1</sup>, Xiya Zhang<sup>1</sup>, Chenhui Ding<sup>1</sup>, Rui Huang<sup>1</sup>, Zhen Zhang<sup>1</sup>, Jie Lv<sup>1</sup>, Xiaowei Xie<sup>1</sup>, Yuxi Chen<sup>1</sup>, Yujing Li<sup>1</sup>, Ying Sun<sup>1</sup>, Yaofu Bai<sup>1</sup>, Zhou Songyang<sup>1</sup>, Wenbin Ma<sup>1</sup>, Canquan Zhou<sup>1</sup>  and Junjiu Huang<sup>1</sup> 

- (1) Guangdong Province Key Laboratory of Reproductive Medicine, the First Affiliated Hospital, and Key Laboratory of Gene Engineering of the Ministry of Education, School of Life Sciences, Sun Yat-sen University, Guangzhou, 510275, China

 **Canquan Zhou (Corresponding author)**  
Email: [zhoucanquan@hotmail.com](mailto:zhoucanquan@hotmail.com)

 **Junjiu Huang (Corresponding author)**  
Email: [hjunjiu@mail.sysu.edu.cn](mailto:hjunjiu@mail.sysu.edu.cn)

Contributed equally

**Received:** 30 March 2015

**Accepted:** 1 April 2015

**Published online:** 18 April 2015

## Identification and collection of human tripronuclear (3PN) embryos

Mature oocytes were inseminated in fertilization medium (Vitrolife, Sweden) 4 h after retrieval by conventional *in vitro* fertilization (IVF). Fertilization status was checked 16–19 h after insemination and normal fertilization was assessed by the presence of two clear pronuclei. Abnormal fertilized oocytes with three clear pronuclear were selected for cryopreservation.

## 第3世代のジーンターゲティング技術(CRISPR/Cas9)の出現により

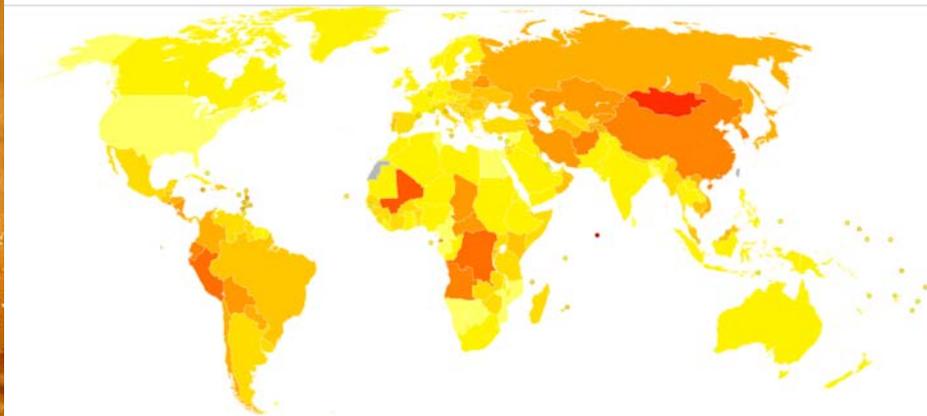
- 1、標的遺伝子改変が極めて容易にできるようになった
- 2、CRISPR/Cas9法がほ乳類細胞で機能するとの報告から  
わずか1年でサルの個体への応用まで進んだ
- 3、中国では3前核期胚を用いて、ヒト胚におけるゲノム編集を進めており、ヒト臨床への応用も秒読み段階となっている

「疾患モデル動物」が遺伝子操作により作り出すことが可能であり、基礎研究に広く用いられている

# 胃がんとは

胃がんは日本、韓国、中国など**アジア**や**南米**に患者が多く、欧米では少ない。

日本においては、男性では肺がんについて2位、女性では大腸がんについて同じく2位であり(2003年度統計)、極めて重要な疾患。(ただし、死者数は年々減少傾向にある)



## 海藻由来多糖類βグルカン摂取が胃がんの発症予防に繋がる可能性の発見

## 発表者

Mark Joseph Desamero(東京大学大学院農学生命科学研究科獣医学専攻 博士課程)

角田 茂(東京大学大学院農学生命科学研究科獣医学専攻 准教授)

チェンバーズ ジェームズ(東京大学大学院農学生命科学研究科獣医学専攻 助教)

内田 和幸(東京大学大学院農学生命科学研究科獣医学専攻 准教授)

八村 敏志(東京大学大学院農学生命科学研究科食の安全研究センター 准教授)

高本 雅哉(信州大学医学部 特任教授)

中山 淳(信州大学医学部 教授)

中山 裕之(東京大学大学院農学生命科学研究科獣医学専攻 教授)

久和 茂(東京大学大学院農学生命科学研究科獣医学専攻 教授)

## 発表のポイント

- ◆ コンブにはグルコースが主にβ1,3-結合で繋がった多糖類・βグルカン(ラミナラン)が豊富に含まれます。
- ◆ 若齢時より胃上皮細胞の過形成・異形成分を経て分化型胃がんを自然発症するA4gnt欠損マウスは、基礎研究に有用な疾患モデル動物です。
- ◆ ラミナランを摂取した疾患モデルマウスは前がん状態の胃上皮異形成が軽減し進行が遅れることから、コンブなどの海藻類の摂取は胃がんの発症予防に繋がる可能性があります。

# 全く新しい胃がんの疾患モデル動物の樹立

Research article

## Essential role of gastric gland mucin in preventing gastric cancer in mice

Fumitoshi Karasawa,<sup>1,2</sup> Akira Shiota,<sup>3</sup> Yukinobu Goso,<sup>4</sup> Motohiro Kobayashi,<sup>1</sup> Yoshiko Sato,<sup>1</sup> Junya Masumoto,<sup>1</sup> Maiko Fujiwara,<sup>1</sup> Shuichi Yokosawa,<sup>5</sup> Takashi Muraki,<sup>5</sup> Shinichi Miyagawa,<sup>2</sup> Masatsugu Ueda,<sup>3</sup> Michiko N. Fukuda,<sup>6</sup> Minoru Fukuda,<sup>6</sup> Kazuhiko Ishihara,<sup>4</sup> and Jun Nakayama<sup>1</sup>

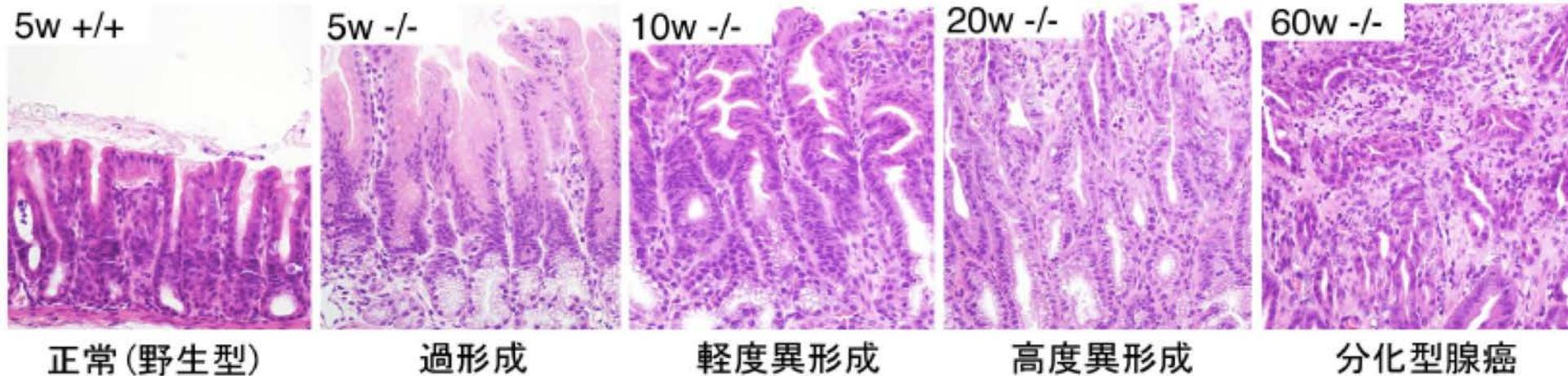
<sup>1</sup>Department of Molecular Pathology, Shinshu University Graduate School of Medicine, Matsumoto, Japan. <sup>2</sup>Department of Surgery, Shinshu University School of Medicine, Matsumoto, Japan. <sup>3</sup>PhoenixBio Co. Ltd., Utsunomiya, Japan. <sup>4</sup>Department of Biochemistry, Kitasato University Graduate School of Medical Sciences, Sagamihara, Japan. <sup>5</sup>Division of Gastroenterology, Iiyama Red Cross Hospital, Iiyama, Japan. <sup>6</sup>Glycobiology Unit, Cancer Research Center, Sanford-Burnham Medical Research Institute, La Jolla, California, USA.



*J Clin Invest* **122**:923-34 (2012)

信州大・医・分子病理 中山淳教授

# A4gnt欠損マウス(ヒト分化型胃癌モデル)

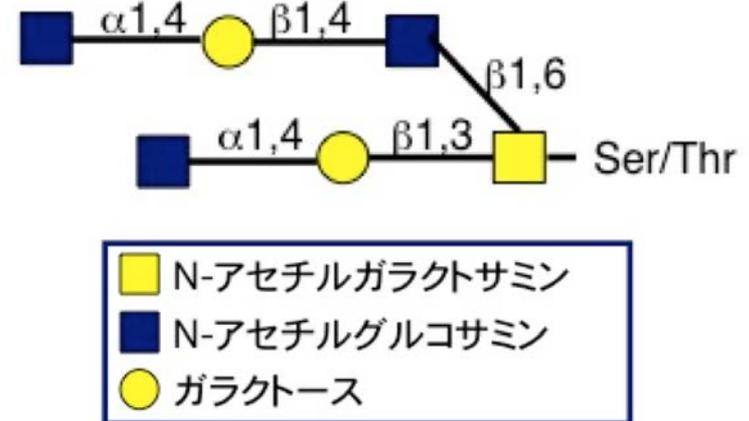


信州大・医の中山淳先生らにより作製された $\alpha$ 1,4-N-アセチルグルコサミン転移酵素のノックアウトマウス

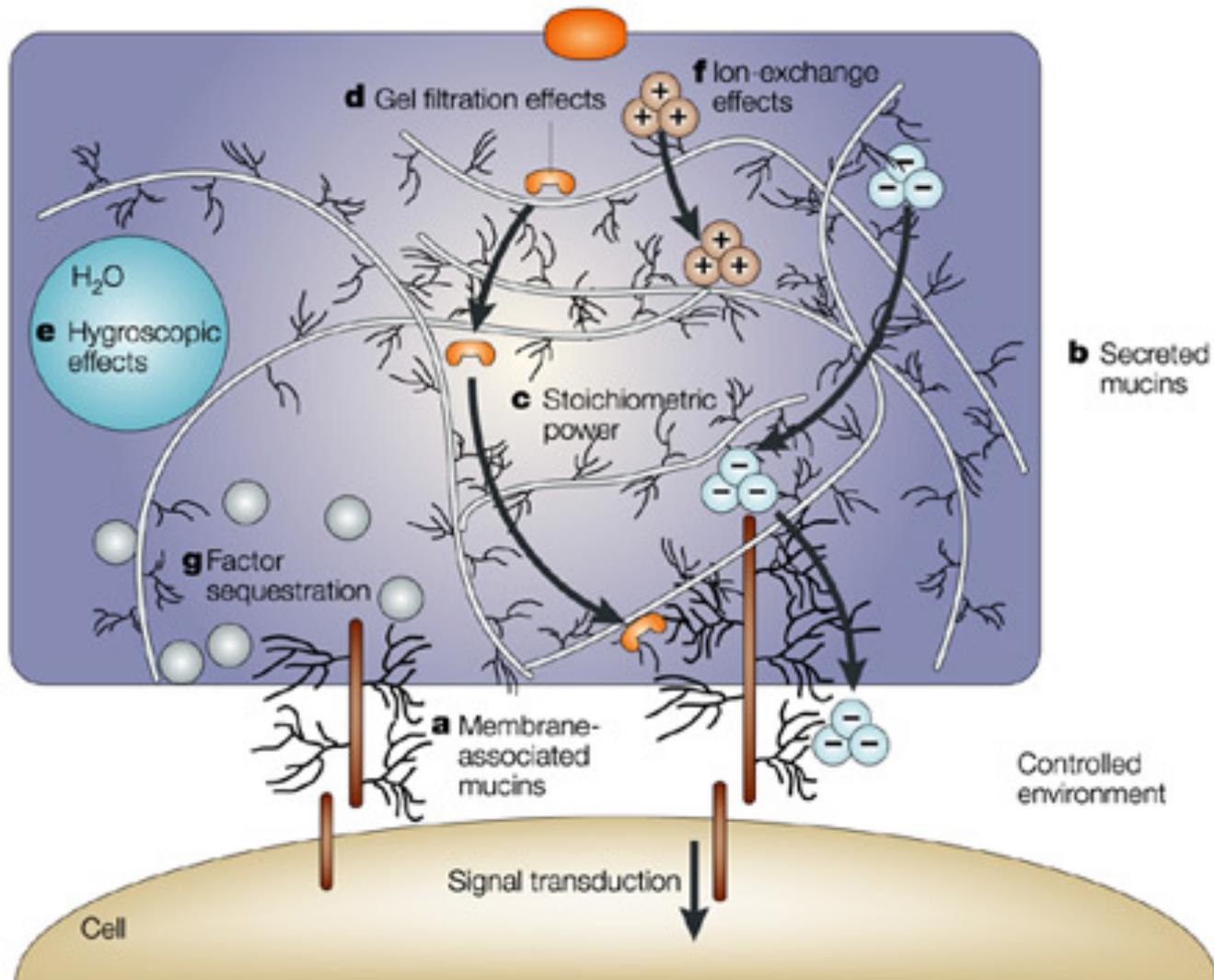
胃下層粘液に限局的なGlcNac  $\alpha$ 1 $\rightarrow$ 4Gal  $\beta$  残基を有するO-グリカンが欠損する

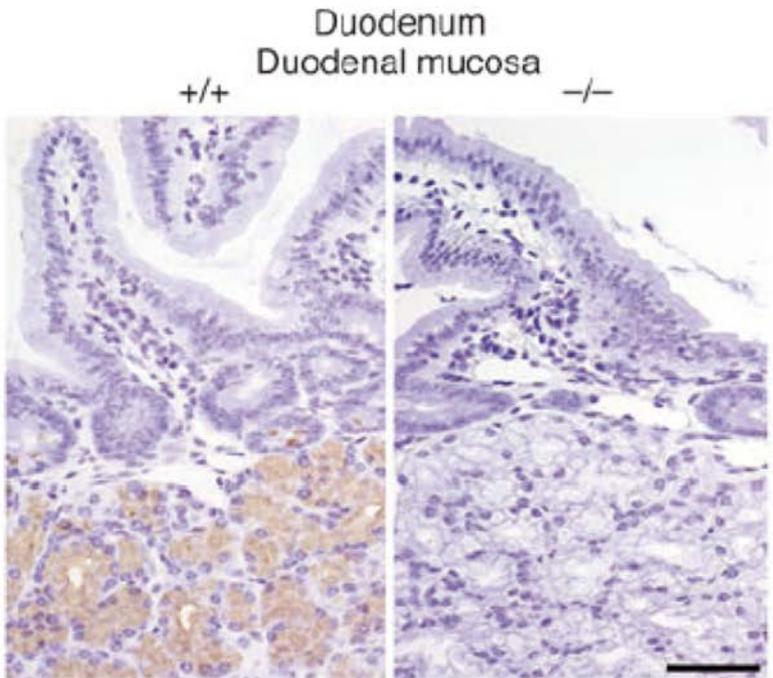
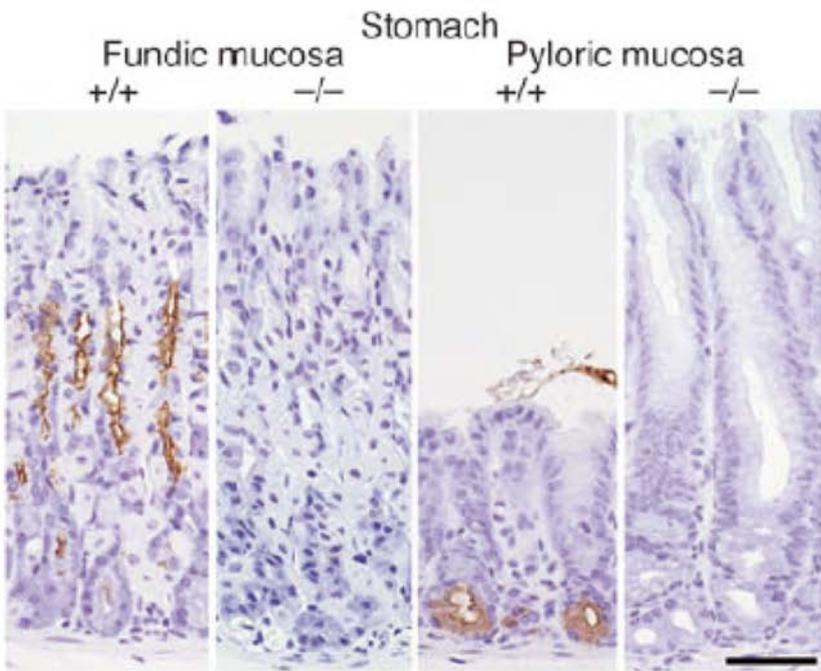
加齢に伴い胃粘膜の過形成および異形成を経て分化型胃癌を自然発症する

胃癌発症のスタートとなる過形成を引き起こす分子メカニズムは全くわかっていない(末端の糖鎖欠損により発がんに至るのはこのモデル以外報告なし)



# 粘液を構成するムチンには、O-グリカンが豊富に存在する

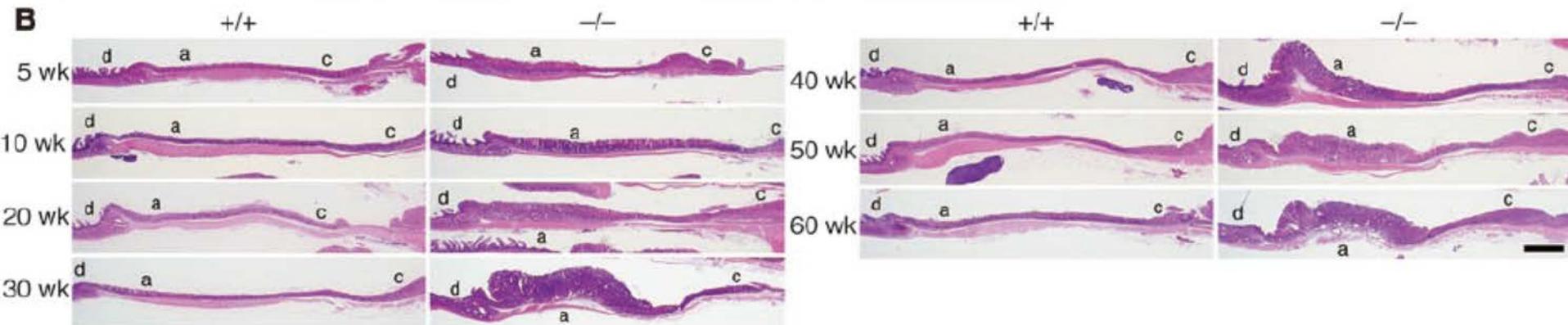
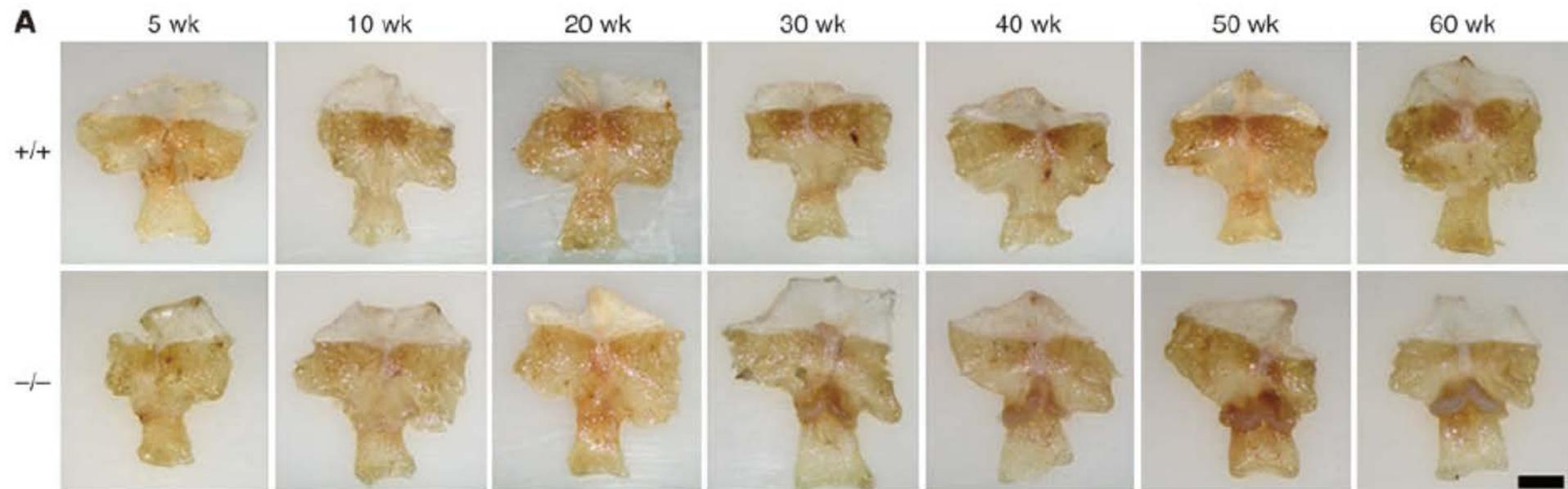




27

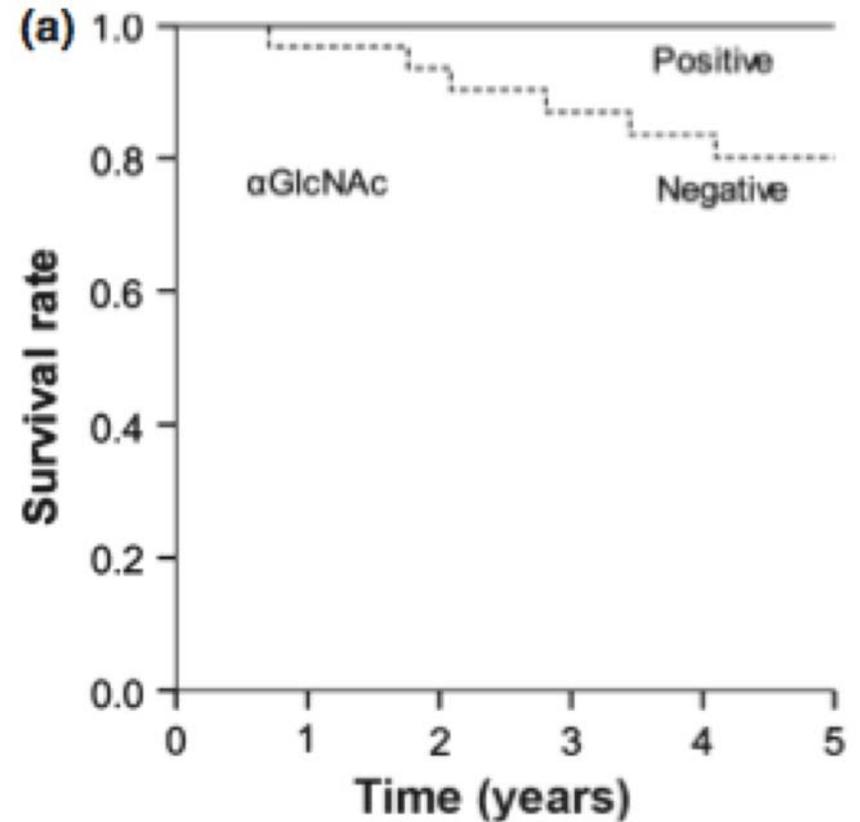
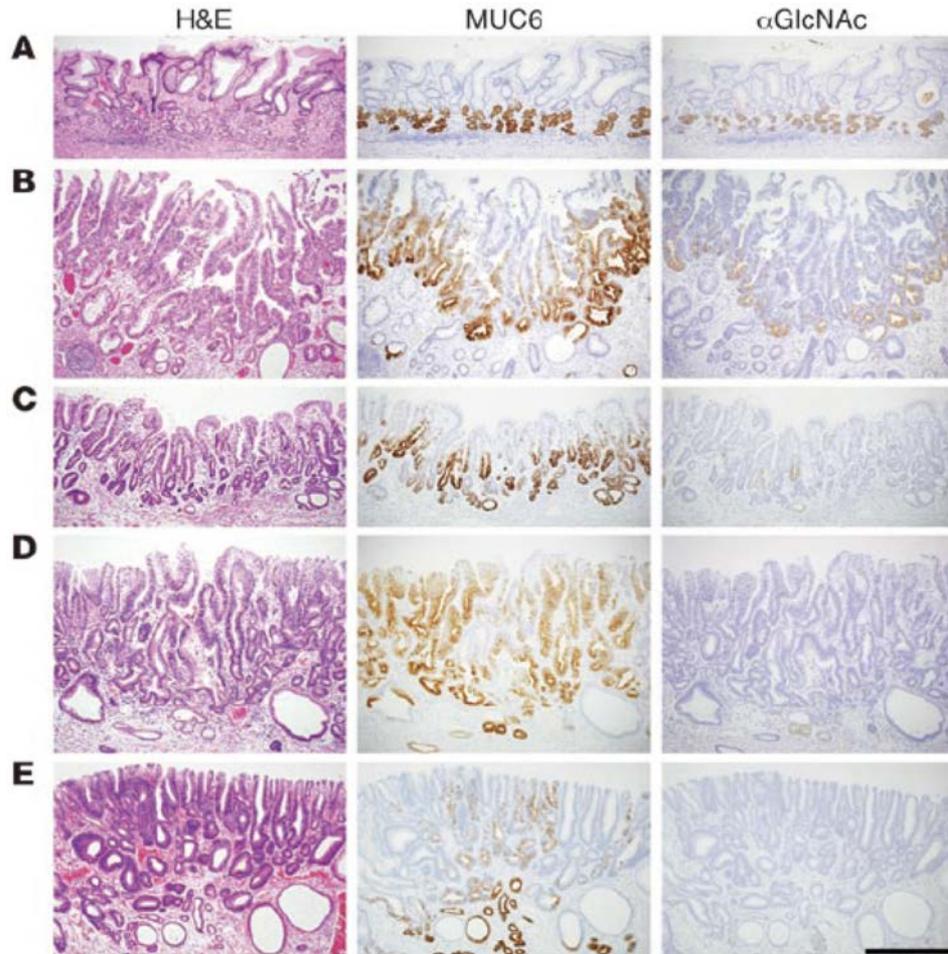
*A4gnt* KOマウスでは  
 $\alpha$ 1,4-GlcNAcの発現が消失

# A4gnt KOマウスは胃がんを自然発症する



# ヒト胃癌患者における発現の検討

\* : 分化型胃癌患者では生存率(予後)に関する



Shiratsu *et al. Cancer Sci*, 105:126-33 (2014).

# β-グルカン

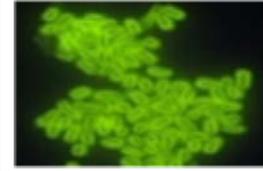
β-(1,3)-D-グルコースを主体とし、β-(1,4)-, β-(1,6)-分岐の側鎖を有する多糖類の総称



Lentinan



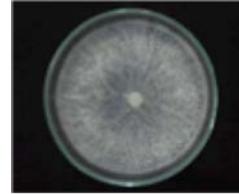
Grifolan



Curdlan



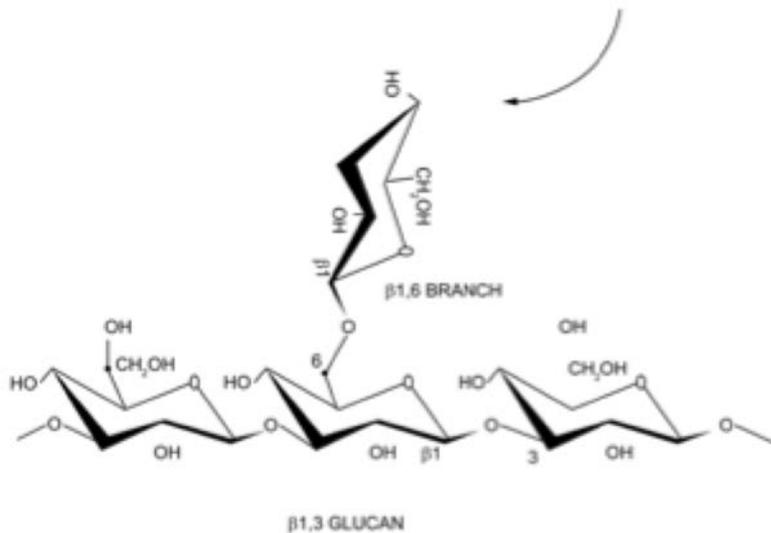
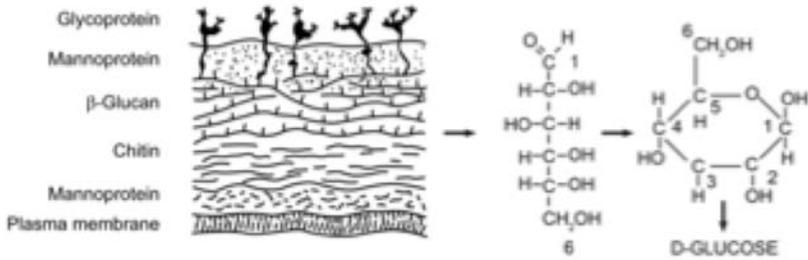
Pleuran



Scleroglucan



Laminaran



## 多彩な生物活性

抗炎症作用

抗酸化作用

プレバイオティクス

免疫修飾作用

抗ウイルス作用

抗がん作用

# アラメ(*Eisenia bicyclis*)

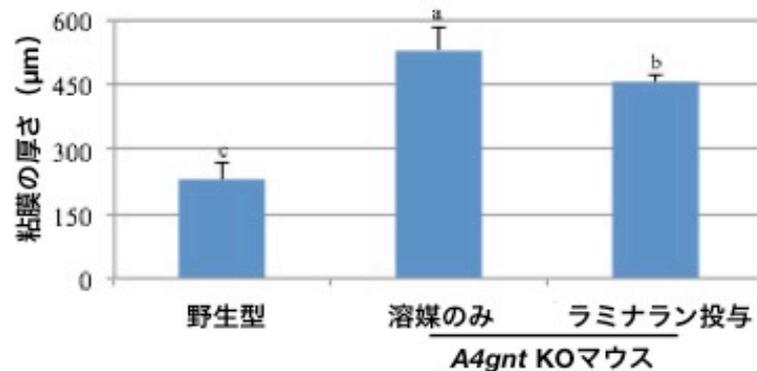
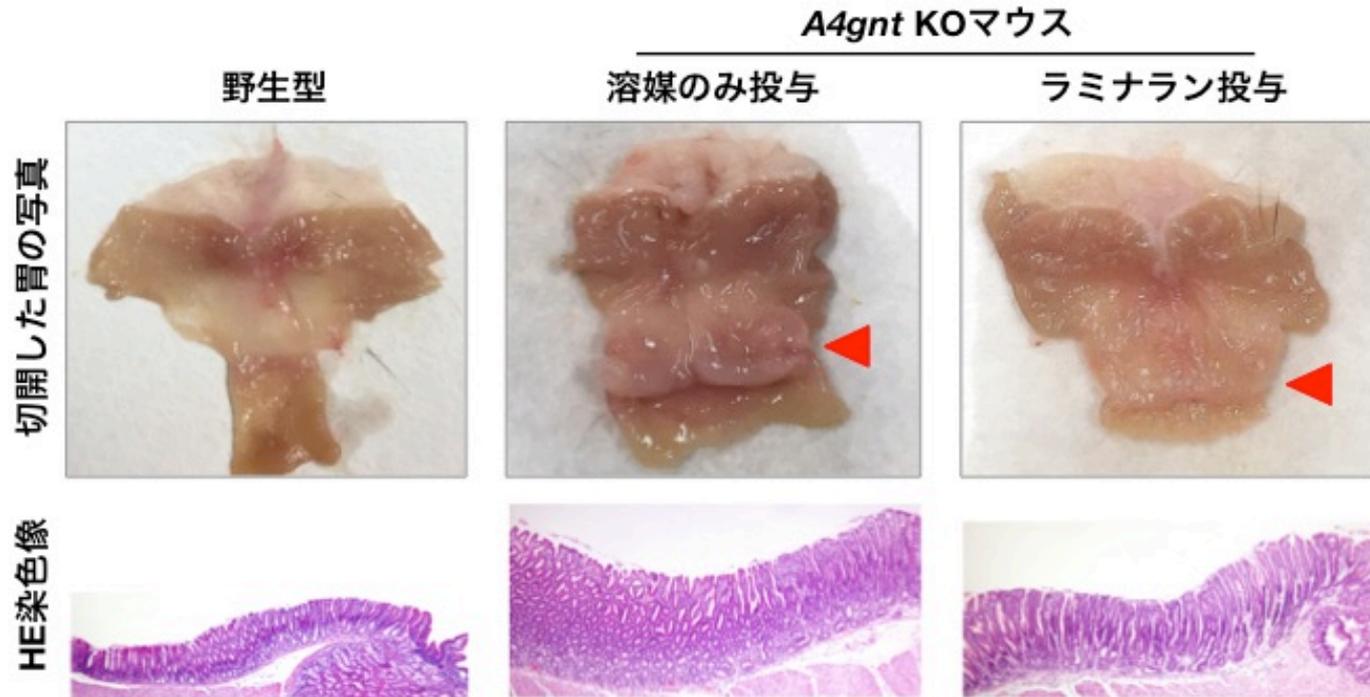


物知り度	食べ物としての重要度	味の評価度
★★★★★ 知っていたら達人級	★★★ 一般的（流通量は多くも少なくもない）	★★★ 美味

市場魚貝類図鑑より

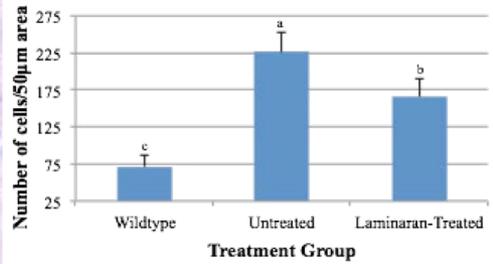
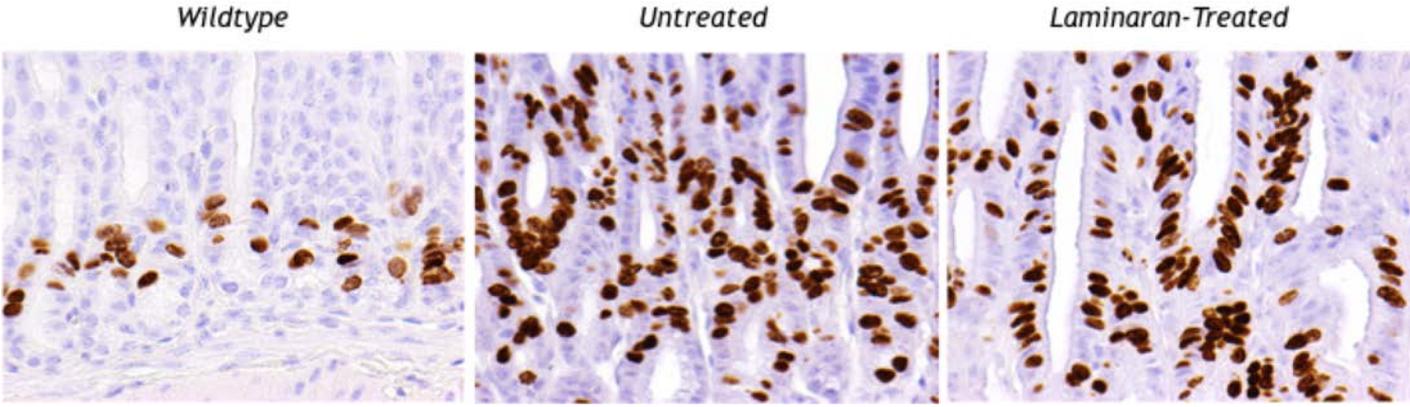
千葉県富津市の特産品<sup>31</sup>

# ラミナラン摂取によりA4gnt KOマウスの胃の異形成(前がん状態)の改善が認められる

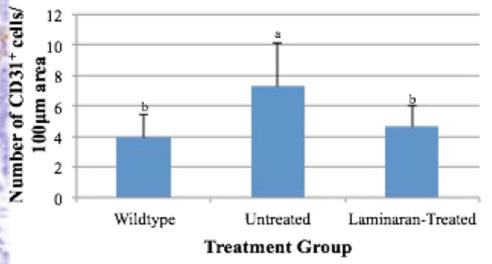
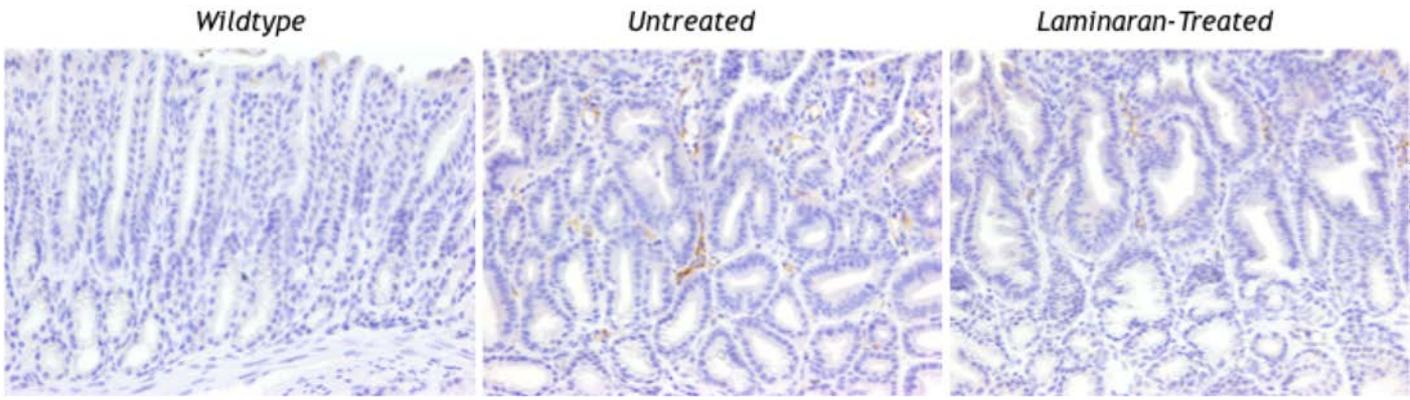


# ラミナラン摂取により細胞増殖と血管新生が抑制される

## 増殖細胞 (BrdUの取り込み)



## 血管新生 (CD31を指標とした検討)

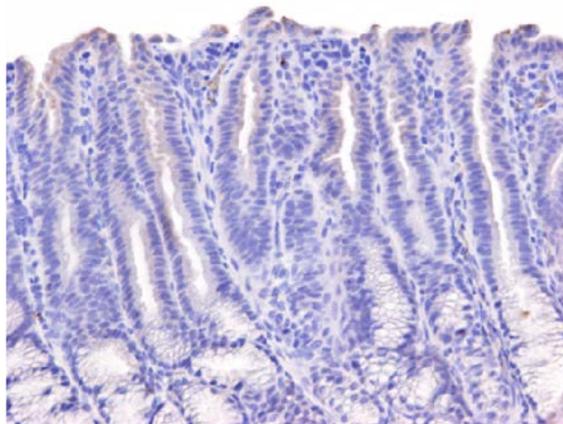
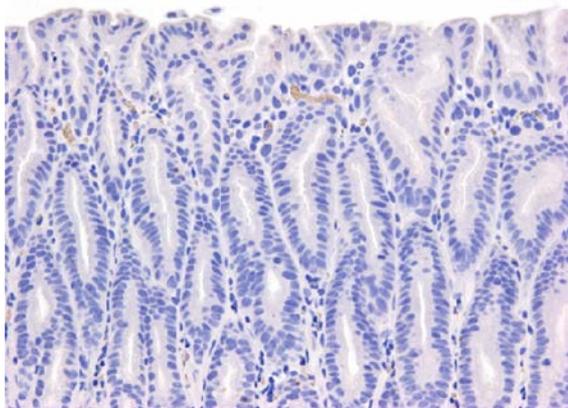


# ラミナラン摂取は、抗炎症サイトカインIL-10の発現を増加させる

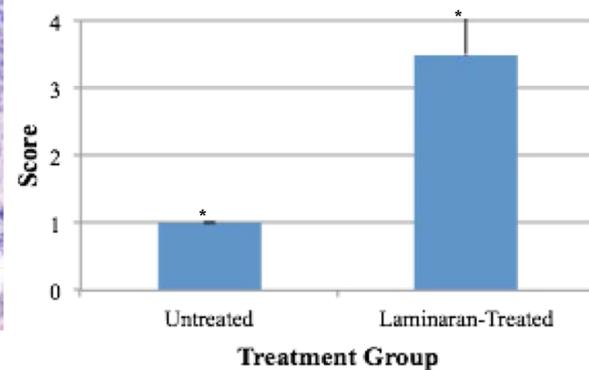
## 表層部分における発現

*Untreated*

*Laminaran-Treated*



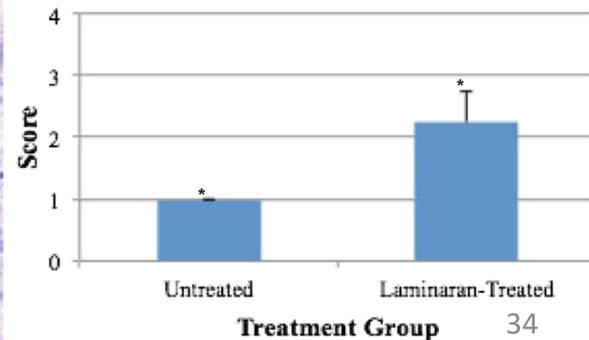
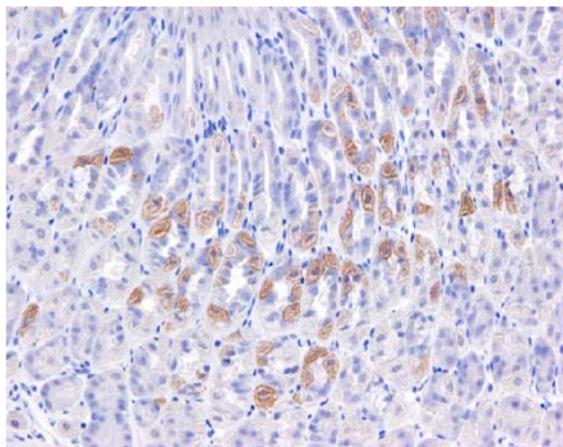
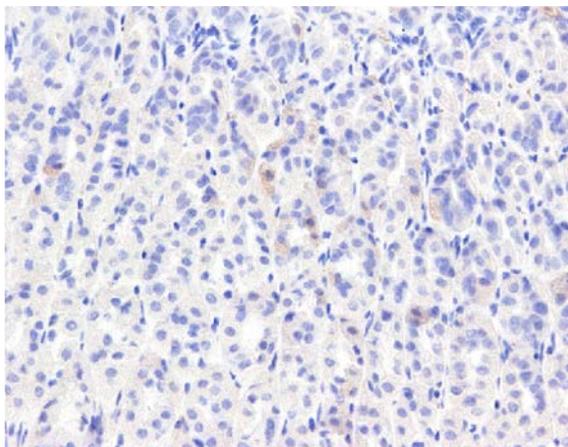
1	0-10%
2	10-25%
3	26-50%
4	>50%



## 粘膜深部における発現

*Untreated*

*Laminaran-Treated*



## 低分子βグルカン摂取により炎症性腸疾患を予防、改善する

## 発表者

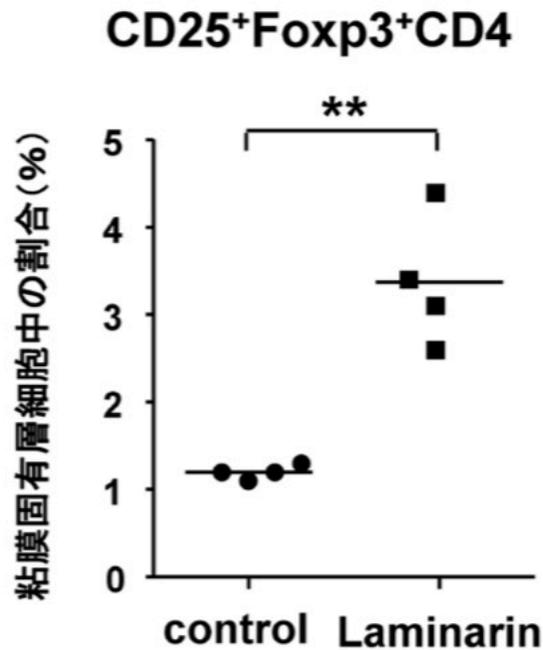
唐 策(東京理科大学生命医科学研究所 ヒト疾患モデル研究センター 助教)  
神谷 知憲(東京大学大学院理学研究科 生物化学専攻 博士課程;当時)  
劉 陽(東京大学医科学研究所 システム疾患モデル研究センター 特任研究員;当時)  
角木 基彦(東京理科大学生命医科学研究所 ヒト疾患モデル研究センター 特任研究員;当時)  
角田 茂(東京大学大学院農学生命科学研究科 獣医学専攻 准教授)  
大島 健志朗(東京大学大学院新領域研究科 情報生命科学専攻 特任助教)  
服部 正平(東京大学大学院新領域研究科 情報生命科学専攻 教授;当時)  
竹下 梢(慶応大学医学部 内科学教室 博士課程;当時)  
金井 隆典(慶応大学医学部 内科学教室 教授)  
西城 忍(千葉大学真菌医学研究センター 特任准教授)  
大野 尚仁(東京薬科大学薬学部 免疫学教室 教授)  
岩倉 洋一郎(東京理科大学生命医科学研究所 ヒト疾患モデル研究センター 教授)

## 発表のポイント

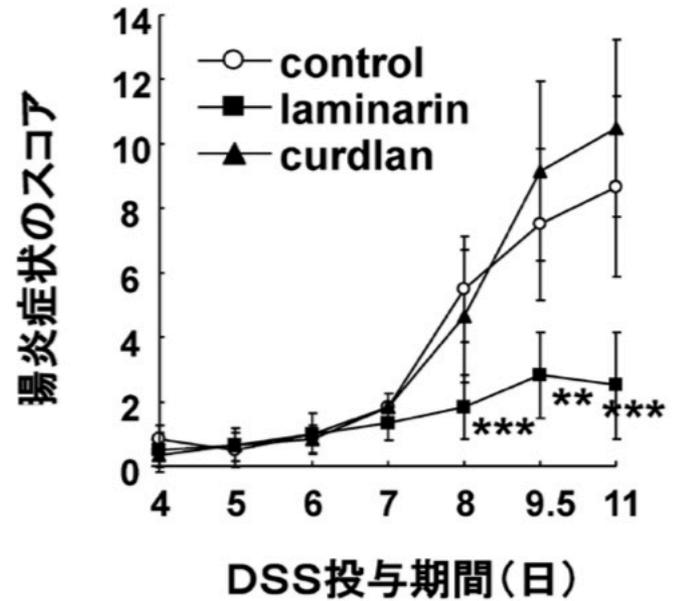
- ◆デクチン1を欠損させたマウスは炎症を起こしにくく、デクチン1阻害作用を持つ低分子βグルカンを摂取することにより炎症性腸疾患の発症を抑制できることを見出しました。
- ◆我々が日常摂取している食品成分としてのβグルカンは、腸内の微生物叢を変化させることによって免疫系に影響を与えており、その分子メカニズムを世界で初めて明らかにしました。
- ◆βグルカンの一種であるラミナリンを多く含む昆布やわかめなどの海藻や短鎖βグルカンを食品として摂取する事により、潰瘍性大腸炎やクローン病などの炎症性腸疾患や食物アレルギーなどを予防・治療できる可能性が示されました。

# ラミナラン摂取はマウスの実験的大腸炎モデルにおいても症状を改善する

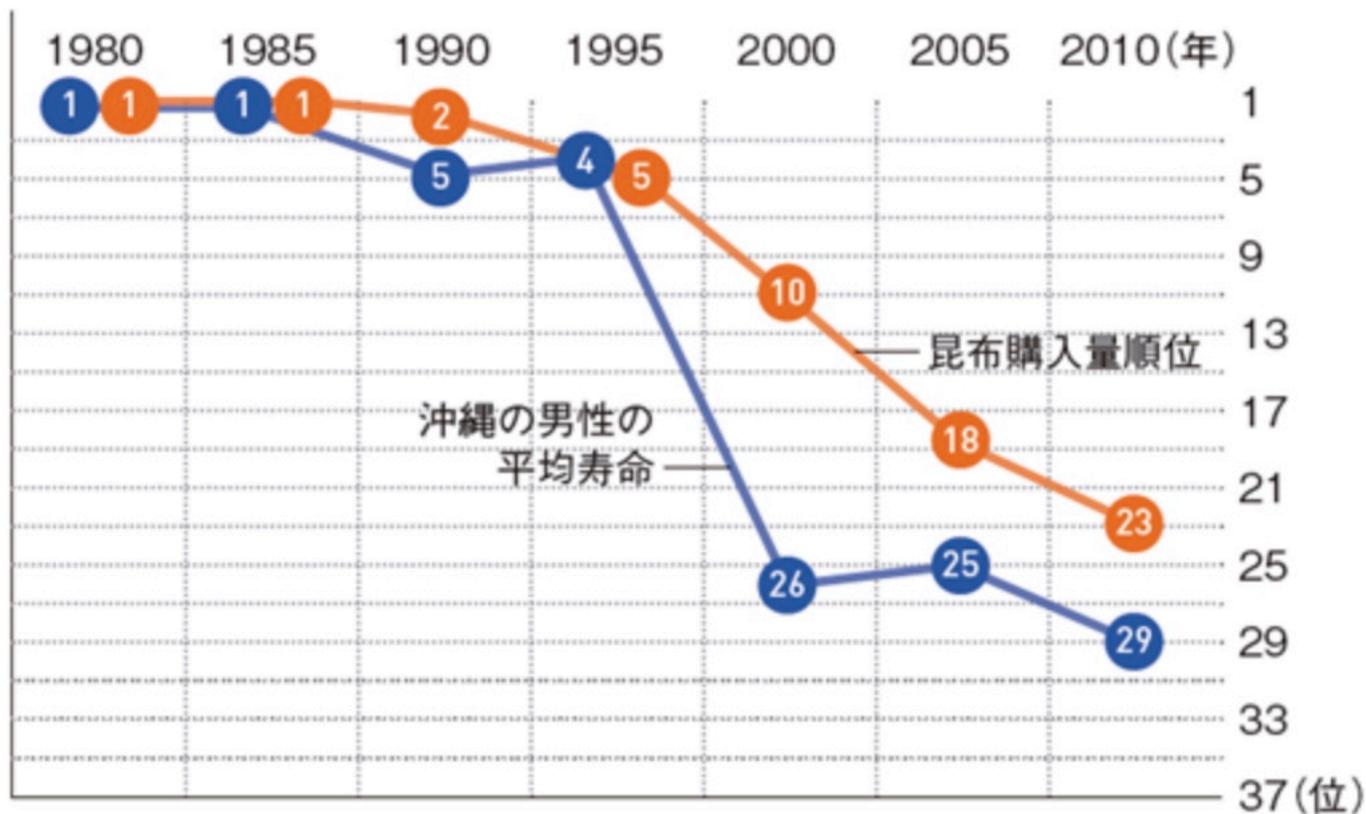
A



B



化学と生物 55(2):128-34 (2017).



昆布の購入量と軌を一にするように低下する沖縄県男性の平均寿命。県庁所在地の那覇市での、1世帯当たりの年間昆布購入量の全国順位と、沖縄県男性の都道府県別平均寿命における順位の推移を一つのグラフにしてみた。すると、まるで昆布消費の低下とともに平均寿命順位が低下しているかのように見える（データ：沖縄県統計資料WEBサイト、総務庁統計局「家計調査年報」、厚生労働省「都道府県別生命表」より）

# モデル動物を使った農産物由来成分の効能の評価

疾患モデル動物を利用することにより、ヒトに対する効能を事前に予測することが可能である。

ただし、最終的に結論を出すにはヒトでの評価は必須(時間とお金が掛かることから難しい側面もある)。

現在取り組んでいるプロジェクト:  
フィリピン産プロポリス

フィリピン  
ハリナシミツバチ  
*Tetragonula biroi* Friese



セイヨウミツバチ  
*Apis mellifera*

トウヨウミツバチ  
*Apis cerana*

オオミツバチ  
*Apis dorsata*



プロポリス

# 謝辞

## 東京大学大学院農学生命科学研究科

Mark Joseph Maranan Desamero

久和 茂

実験動物学研究室 室員

チェンバーズ ジェームズ

内田 和幸

中山 裕之

八村 敏志

## 信州大学医学部

中山 淳

高本 雅哉

## 東京理科大学生命医科学研究所

岩倉洋一郎

唐 策

