

① 日本国特許庁 (JP)

① 特許出願公開

⑫ 公開特許公報 (A)

昭59—27833

⑤ Int. Cl.<sup>3</sup>  
A 61 K 35/74

識別記号  
A B X

庁内整理番号  
7138—4C

④ 公開 昭和59年(1984)2月14日

発明の数 1  
審査請求 未請求

(全 8 頁)

⑤ 新規ストレプトコッカス属微生物

⑦ 発明者 末柄信夫

神奈川県津久井郡津久井町太井  
336—7

② 特 願 昭57—136241

⑦ 発明者 下橋博隆

小平市小川町1の877

② 出 願 昭57(1982)8月6日

⑦ 発明者 河合康雄

厚木市毛利台2の8の12

① 出 願 人 株式会社アドバンス開発研究所

東京都中央区日本橋小舟町5番  
7号

⑦ 発明者 矢沢一良

相模原市鶴野森571グリーンハ  
イツD1—501

明 細 書

1. 発明の名称

新規ストレプトコッカス属微生物

2. 特許請求の範囲

- (1) その培養上清がN—アセチル—β—D—グルコサミニダーゼ活性を有するストレプトコッカス・フェシウム。
- (2) その培養上清がN—アセチル—β—D—グルコサミニダーゼ活性を有するストレプトコッカス・フェカーリス。
- (3) その培養上清がN—アセチル—β—D—グルコサミニダーゼ活性を有するストレプトコッカス・エビウム。
- (4) その培養上清がN—アセチル—β—D—グルコサミニダーゼ活性を有するストレプトコッカス・デュランス。
- (5) その培養上清がN—アセチル—β—D—グルコサミニダーゼ活性を有するストレプトコッカス・サリヴァリウス。

(6) その培養上清がN—アセチル—β—D—グルコサミニダーゼ活性を有するストレプトコッカス・ミティス。

(7) その培養上清がN—アセチル—β—D—グルコサミニダーゼ活性を有するストレプトコッカス・イクイヌス。

3. 発明の詳細な説明

本発明はストレプトコッカス属に属する新規微生物及びこれらを含む抗動脈硬化剤に関する。

今日、所謂典型的成人病の1種である動脈硬化性疾患乃至高脂血症等の治療・予防薬としてはクロフィブレート関連製剤を始めとして幾つかが提案されているが、薬理効果及び副作用等の点でこれらは必ずしも充分満足し得るものとは云い難くより効果的な薬剤への希求が一段と高まっている。

本発明者らは新規抗動脈硬化剤につき鋭意研究の結果、ストレプトコッカス属に属する各種微生物の生菌体及び死菌体が血中コレステロール

値乃至トリグリセリド値を効果的に低下せしめ得るものであり且つその起源が所謂腸内細菌であるこれら菌体は経口では実質の無毒性であること及び当該各種微生物中、特異な菌学的性質を有するものが腸管上皮への吸着能にすぐれ且つ当該薬理活性も極めて高いことを見出し、本発明に到達したものである。

以下、本発明に係わる新規微生物の種類と菌学的性質、スクリーニング方法、腸管上皮への吸着能、菌体調整法及び薬理作用等につき詳細に分説する。

#### 微生物

その培養上清がN-アセチル-β-Dグルコサミニダーゼ活性(酵素活性測定方法等については後記参照)を有することを特徴とするストレプトコッカス・フェンウム、同フェカリス、同エビウム、同サリツァリウス、同デュランス、同ミティス及び同イクイヌス。

これらの具体的菌株例を微工研受託番号と共に表示すれば下記の通りである。

尚、これらの酵素活性は、後述する通りの本発明微生物の腸管上皮細胞への高吸着能となんらかの関連を有するものと推定される。

これら酵素活性の測定法につき詳述すれば次の通りである。

#### 培地上清酵素活性

前記各微生物の菌株をトッド・ヒュイット液体培地(註)5 mlに接種し、37℃にて20時間好氣的に静置培養して生菌数 $10^9$ /mlの培養液をつくり、3,000 rpmで15分間遠心分離して得られる上清を被験液とする。

#### (註) トッド・ヒュイット液体培地の組成

蒸留水1ℓ中に下記組成比(重量部)の混合物の凍結乾燥物30gを溶解

牛心臓抽出液	500.0
ペプトン	20.0
デキストロース	2.0
塩化ナトリウム	2.0
リン酸二ナトリウム	0.4
炭酸ナトリウム	2.5

(pH 7.8 ± 0.1, 121℃ 15分間加熱滅菌; Updyke et al., Applied Microbiol., 2:117, 1954; カタログ BBL 11735)

第1表

菌株名	受託番号
Streptococcus faecium ADV1009	FERM P-6624
" " faecalis ADV9001	" " -6625
" " avium AD2003	" " -6626
" " salivarius ADV10001	" " -6627
" " durans ADV3001	" " -6628
" " mitis ADV7001	" " -6629
" " equinus ADV8001	" " -6630

#### 特異な菌学的性質

本発明微生物は、そのトッド・ヒュイット(Todd-Hewitt)培養上清がN-Acetyl-β-D-glucosaminidase活性(以下、A酵素活性という)及びN-Acetyl-β-D-galactosaminidase活性(同、B酵素活性)を有すること、及び菌体内酵素活性として上記A及びB酵素活性、更にβ-D-galactosidase活性(C酵素活性という)を有することを新規且つ重要な菌学的特徴とする。

#### A酵素活性:

5 mM p-nitrophenyl-N-acetyl-β-D-glucosaminide 基質溶液(0.1 Mリン酸緩衝液(pH 6.5)) 0.3 mlと上記被験液 0.1 mlとを混合し、37℃で20分間反応させ、次いで混合液に0.25 N Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液 2.5 mlを加えて30分間放置後、420 nmの波長で遊離 p-nitrophenol 濃度を比色定量(単位は、mM)

尚、対照としてトッド・ヒュイット液体培地 0.1 mlを同様に処理したものを使用する。

#### B酵素活性:

5 mM p-nitrophenyl-N-acetyl-β-D-galactosaminide 基質溶液(0.1 Mリン酸緩衝液(pH 6.5)) 0.3 mlと前記被験液 0.1 mlとを混合し、37℃で30分間反応させ、以下、前記A酵素活性と同様にして遊離 p-nitrophenol 濃度を比色定量。

#### 菌体内酵素活性

トッド・ヒュイット液体培地による前記培養液を遠心分離して集菌し、これを0.1 Mリン酸

緩衝液 (pH 6.5) で2回洗浄後、同緩衝液に懸濁して生菌数  $10^{10}/ml$  とし、被験液とする。

A 酵素活性:

0.25 N  $Na_2CO_3$  2.5 ml 添加30分間放置後、3,200 rpm で20分間遠心分離して除菌し上清の遊離 p-nitrophenol 濃度を定量することを除き、前記培地上清 A 酵素活性測定法に準ずる(但し、単位は mM/mg protein)。

但し、対照は被験液 0.1 ml を 100℃, 15分間加熱処理したものを使用(以下、同様)。

尚、被験液の蛋白質量の測定は、Lowry らの方法 [J. Biol. Chem. 193:265 (1951)] による。

B 酵素活性:

上記と同様に遠心分離除菌することを除き、前記培地上清 B 酵素活性測定法に準ずる。

C 酵素活性:

5 mM p-nitrophenyl- $\beta$ -D-galactoside 基質溶液 (0.1 M リン酸緩衝液 (pH 6.5)) 0.3 ml と前記被験液 0.1 ml とを混合し、37℃で30分

間反応させ、次いで混合液に 0.25 N  $Na_2CO_3$  水溶液 2.5 ml を加えて30分間放置後、3,200 rpm で20分間遠心分離除菌し、上清の遊離 p-nitrophenol 濃度を波長 420 nm で比色定量。

一般的な菌学的性質

前記以外の一般的菌学的性質の点では、本発明微生物は同一分類菌につき公知各文献の示すものと同一の諸性質を有する。

すなわち、本発明微生物の一般的菌学的性質及び培養法等に関しては下記諸文献が参照される。

- 1) Bergey's Manual of Determinative Bacteriology, 8th ed., 490-509 (1974)
- 2) Int. J. Syst. Bact., 16 114 (1966)
- 3) Microbiol. Immunol., 25 (3), 257-269 (1981)
- 4) J. Clin. Pathol., 33 53-57 (1980)
- 5) J. General Microbiol., 128 713-720 (1982)
- 6) Applied Microbiol., 23 (6) 1131-1139 (1972)

ここで、前出各種菌株につきその主な菌学的性状を要約して表示すれば次の通りである。

これらの微生物の培養は上記の通り常法によるものであるが、例えばロゴサ (Rogosa) 液体培地 (註) にて好氣的に静置培養し、得られた培養液を遠心分離してその菌体が採集される。

(註)

ロゴサ液体培地の組成

蒸留水 1 ℓ 中に	
トリブチケース	10 g
酵母エキス	5 g
トリプトース	3 g
$K_2HPO_4$	3 g
$KH_2PO_4$	3 g
クエン酸三アンモニウム	2 g
ツイン 80	1 g
グルコース	20 g
システイン塩酸塩	0.2 g
※塩類溶液	5 ml

(pH 7, 121℃ 15分間加熱滅菌)

※塩類溶液蒸留水 100 ml に

$MgSO_4 \cdot 7H_2O$	1.5 g
$FeSO_4 \cdot 7H_2O$	0.68 g
$MnSO_4 \cdot 2H_2O$	2.4 g

第 2 表

性状	菌株	ADV	ADV	AD	ADV	ADV	ADV	ADV
		1009	9001	2003	10001	3001	7001	8001
細胞形状		球状	球状	球状	球状	球状	球状	球状
グラム染色性		+	+	+	+	+	+	+
溶血性		$\alpha$	$\alpha$	$\alpha$	$\alpha$	$\alpha$	$\alpha$	$\alpha$
10℃での増殖		+	+	±	-	+	-	-
45℃での増殖		+	+	+	±	+	±	+
50℃での増殖		+	-	-	-	+	-	-
60℃30分での熱耐性		+	+	+	-	+	-	-
pH 9.6 培地での増殖		+	+	+	-	+	-	-
メチレンブルー還元性		+	+	-	-	+	-	-
ゼラチンの液化		-	-	-	-	-	-	-
NaCl 添加 (6.5%) 培地での増殖		+	+	-	-	+	-	-
胆汁添加 (40%) 培地での増殖		+	+	+	-	+	-	+
アンモニア産生		+	+	ND	-	+	±	-
馬尿酸水解性		-	±	-	-	+	-	-
テルライト添加培地での増殖		-	+	-	ND	-	ND	-
TTC <sup>*</sup> 添加培地での増殖		-	+	-	ND	-	ND	-
炭素源からの酸生産性								
グルコース		+	+	+	+	+	+	+
エスクリン		±	+	+	+	±	ND	±
イヌリン		-	-	-	+	-	-	+
ラクトース		+	+	+	±	+	±	-
グリセロール		-	+	±	-	-	-	-
アラビノース		+	-	+	-	-	-	-
メレジトース		-	+	±	ND	-	ND	-
ソルビトール		-	+	±	-	-	-	-
血清 (群抗原)		D	D	Q(D)	K	D	-	D

( \* 2, 3, 5-トリフェニルテトラゾリウムクロリド )

得られた菌体は生菌体または加熱処理等による死菌体としていずれもそのまま薬剤として利用することができるが、超音波処理等により破壊菌体として利用に供されてもよい。したがって、本発明に於ける「死菌体」とはこれら破壊菌体の全部又は一部分をも包含するものである。

#### スクリーニング方法

Watanabe, T., et al., Studies on streptococci. I. Distribution of fecal streptococci in man. Microbiol. Immunol. 25 257-269 (1981) に記載の方法に準ずる。

すなわち、上記文献に記載の通り、健康人の10倍希釈糞便をKMN agar 及びSF agar に塗抹、好氣的条件下で37℃、48～72時間培養し、生成コロニーをカウント、無作為にひろい、コロニー形、カタラーゼ陰性、グラム染色陽性球菌を分離し、生理的、生化学的及び血清学的性状を検査して分類同定した。

次いで、こうして得られた多数の同定菌株につき前述各酵素活性を測定し、本発明微生物を最

を要約して示せば次の通りである。

#### アドヘーション・アッセイ法：

動物あるいはヒト患者から得られた胃・小腸・大腸の正常上皮をリン酸緩衝液で洗い、内容物を除去する。これらの消化管上皮からメス刃を用いて上皮細胞を剝離し、細胞浮遊液(10<sup>6</sup>/ml)を作る。この浮遊液をスライドガラスに乗せ(0.025 ml/0.5 cm)風乾する。次に予め調製した細菌浮遊液(10<sup>10</sup>/ml)0.025 mlを上皮細胞の乗ったスライドガラス上に滴下し、37℃にて10分間放置後リン酸緩衝液にて3回、そのスライドガラスを洗って吸着しない菌体を除去する。上皮細胞に吸着した菌体をグラム染色法により染色し、吸着した菌数を顕微鏡下で計測する。

尚、本法のより詳細については、Suegara, N., et al., Infect. Immun. 12 (1) 173-179 (1975) が参照される。

#### 菌体調製

抗動脈硬化剤等として使用の本発明微生物の

最終的にスクリーニングしたものである。

#### 腸管上皮への吸着能

本発明微生物は、回腸、直腸等のヒト腸管上皮への吸着(adhesion)能が著るしく高いという有用な性質を有し、特に生菌体として使用した場合は周知の整腸作用等の他に後記抗動脈硬化作用等、多くの薬理作用がより効果的且つ持続的に発揮され得るといふ特徴を示すものである。すなわち、腸管内に有用細菌が定着し、しかも菌種のちがいで定着の部位が異なることが知られているが、このような細菌の定着性の重要な要因の一つとして腸管壁への細菌の吸着が考えられる。従って、腸管壁への吸着性をそなえた菌種は腸管での増殖が容易になり、菌自体の特性または宿主への作用が効果的に発揮されうるものと考えられる。故に、本発明微生物の使用においては抗動脈硬化作用及び整腸作用等、宿主に及ぼす種々の有益な作用がより増強され得るものといふことができる。

ここで、後記実験例等で使用の吸着能測定法

生菌体及び死菌体の各調製法の1例を示せば次の通りである。

#### 1. 生菌体調製例

前記各微生物等の菌株を前述のロゴツ液体培地5ℓに接種し、37℃にて5時間好氣的に静置培養して生菌数10<sup>9</sup>/mlの培養液をつくり、得られた培養液を12,000 rpmの連続遠心分離に付し菌体を集め、生理食塩水で洗浄した後、生理食塩水に懸濁して菌液50 ml(10<sup>11</sup>/ml)を得る。

#### 2. 死菌体(加熱処理菌体)調製例

上記1の生菌体調製例に従って得られた生菌体菌液をさらに生理食塩水で2回洗浄した後、生理食塩水(0.85% NaCl水溶液)に懸濁して得られる菌液50 ml(10<sup>11</sup>/ml)を115℃で10分間加熱し、菌体懸濁液を得る。

#### 薬理作用

##### 1. 薬理効果

後記各実験例に示す通り本発明微生物より成る抗動脈硬化剤は、血中コレステロール値

及びトリグリセリド値を極めて効果的に低下せしめるものであり、したがって、これらの指標と密接な関連を有する動脈硬化症を始めとし、高脂血症、高リポ蛋白血症、黄色腫症、胆石症、高血圧症、糖尿病等の疾患に対しその治療乃至予防薬として有用なものと云い得る。

本発明剤は又、経口、静注等の手段で適用され得、その用量は通常 $10^7 \sim 10^{15}$ 個/Kg体重、より好ましくは $10^9 \sim 10^{12}$ 個/Kg体重程度であり、その剤型としては生理食塩水等への懸濁液剤、凍結乾燥等による粉末剤、顆粒剤、錠剤、カプセル剤等々、通常の剤型を適当なキャリヤ、増量剤、希釈剤等と共に適宜選択使用し得る。

## 2. 急性毒性

後記実験例に示す通り、本発明剤のLD<sub>50</sub>値は生菌体より成るものの場合 $8.9 \times 10^8 \sim 1.3 \times 10^{10}$ 個/マウス(腹腔内投与)、死菌体より成るもの場合はいずれの菌にあっても

$6 \times 10^{13}$ 個/マウス(腹腔内投与)以上である。

又、経口投与の場合は生菌体、死菌体とも実質的に無毒性である。

### 実験例1

前記酵素活性測定法に基づき本発明菌株例についてその各活性を測定した結果を下記第3表に要約して示す。

尚、対照としては代表的公知菌株である

「THE AMERICAN TYPE CULTURE COLLECTION」Catalogue of Strains I, 14th ed., 160-161(1980)に所収のストレプトコッカス・フェカーリス ATCC 19433及びストレプトコッカス・フェンウム ATCC 19434のデータを併せ示す。

第3表

菌株	培地上清酵素活性*)		菌体内酵素活性**)		
	A	B	A	B	C
ADV 1009	1.09	0.04	5.35	0.19	0.82
ADV 9001	1.08	0.05	4.95	0.23	0.94
AD 2003	0.85	0.03	3.83	0.15	0.63
ADV 10001	0.63	0.03	3.14	0.11	0.86
ADV 3001	0.43	0.01	2.93	0.03	1.36
ADV 7001	0.71	0.03	4.37	0.14	0.83
ADV 8001	0.44	0.01	3.03	0.09	0.61
ATCC19433	n. d <sup>***)</sup>	n. d	n. d	n. d	—
ATCC19434	n. d	n. d	n. d	n. d	—

\*) 単位：mM

\*\*\*) 単位：mM/mg蛋白質量

\*\*\*\*) 検知されず

### 実験例2

前記アドヘージョン・アッセイ法に基づき本発明菌株例につきそのヒト回腸上皮細胞への吸着能(菌数/ $6 \times 10^{-7}$  ml)を測定した。結果を下記第4表に要約して示す。

尚、対照としては前述ATCC菌株に加え、スクリーニング過程で得られた培養上清酵素活性を有しない菌株20例の平均値を併せ示す。

第4表

菌株	吸着菌数/ $6 \times 10^{-7}$ ml
ADV 1009	13.1
ATCC 19434	1.2
ADV 9001	15.0
ATCC 19433	1.7
AD 2003	5.5
S. エピウム*	~0
ADV 10001	13.5
S. サリヴァリウス*	1.5

ADV3001	3.8
S. デュランズ*	~0
ADV7001	12.5
S. ミティス*	2.6
ADV8001	12.6
S. イクイヌス*	0.9

\*) その培養上清がA及びB酵素活性を有しない菌株20例の平均値

実験例3

前記生菌体調製例に従ってストレプトコッカス属各種微生物の生菌体生理食塩水懸濁液(試料)を得、これを通常ラット(雄18週令、平均体重246g;各群15匹)及び無菌マウス(雄18週令、平均体重30g;各群10匹)に10<sup>11</sup>個経口的に投与後、12及び8週間飼育し、次いでこれらラットの下大動脈より動脈血を採集、遠心分離して血清標品を得、コレスキット(商品名;関東化学社製、Zurkowski法)及びトリグリセライドTG Wako(商品名;和光純薬社製、アセチルアセトン抽出法)により血

第6表

微生物	マウス	
	12週間	8週間
S. フェシウムADV1009	33.9	51.2
S. フェカリスADV9001		35.5
S. エビウムAD2003	24.4	44.5
S. サリヴァリウスADV10001		47.2
S. デュランズADV3001	31.4	
S. ミティスADV7001	51.5	57.2
S. イクイヌスADV8001		57.6
S. フェカリスATCC19433		89.9
S. フェシウムATCC19434	83.0	

第7表

カゼイン	20
大豆油	10
小麦でんぷん	61
ミネラル	4
ビタミン混合物	2
ろ紙粉末	3

清標品中コレステロール及びトリグリセリド値を測定した。

結果を第5表(コレステロール値)及び第6表(トリグリセリド値)に要約して示す。

尚、表中、対照は試料無投与ラット群であり、各数値は対照群を100%としたときの夫々の値(%)である。

又、ダイエツトすなわち飼料の組成(重量%)は下記第7表の通りでありこれを自由摂取とした(以下、同様)。

第5表

微生物	ラット		
	12週間	12週間	8週間
S. フェシウムADV1009	60.4	65.4	
S. フェカリスADV9001	57.1		58.9
S. エビウムAD2003	66.3	55.1	
S. サリヴァリウスADV10001	62.9		59.6
S. デュランズADV3001	57.3	47.6	
S. ミティスADV7001	63.1		51.5
S. イクイヌスADV8001	65.2	55.4	
S. フェカリスATCC19433	81.4		
S. フェシウムATCC19434		79.3	

実験例4

前記実験例3で使用の各動物の回腸等の腸管を摘出し、その上皮部分を薄片としてグラム染色、顕微鏡観察した結果、ATCC菌株投与群と対比して本発明菌株例投与群ではその粘膜上に当該菌の顕著に高密度の定着が見られた。

実験例5

前記死菌体調製例に従ってストレプトコッカス属各種微生物の加熱処理菌体懸濁液を得、これを通常ラット(雄18週令、平均体重238g;各群15匹)、通常及び無菌マウス(雄18週令、平均体重31g;各群10匹)に12週間、10<sup>11</sup>個/日、経口的に連日投与し、前記と同様にして血清中コレステロール及びトリグリセリドの値を測定した。結果を夫々第8及び9表に示す。

尚、表中、“コレステロール負荷”又は“果糖負荷”は、前記飼料に更に1%コレステロールを添加したもの或いは小麦でんぷんを果糖にて全量置換した飼料を使用した場合を示すもので

あり、数値は無投与群を100%とした夫々の値(%)である。

第8表

微生物	無菌		通常		
	マウス	マウス	ラット	ラット*	ラット**
S. フェカリスADV9001	63.6	57.6	66.1	55.4	67.5
S. デュランズADV3001	58.1		55.3		
S. ミティスADV7001	71.5				
S. エビウムAD2003	70.2			61.2	
S. フェカリスATCC19433	90.0			96.4	93.8

\* コレステロール負荷ダイエット

\*\* 果糖負荷ダイエット

尚、死菌体の場合はいずれの菌にあってもLD<sub>50</sub>値は $6 \times 10^{13}$ 個/マウス以上(腹腔内投与)であり且つ経口投与ではいずれの場合でも実質的に無毒性であった。

第10表

S. フェシウムADV1009	$6.3 \times 10^9$
S. フェカリスADV9001	$3.8 \times 10^9$
S. エビウムAD2003	$4.2 \times 10^9$
S. デュランズADV3001	$8.9 \times 10^9$

#### 製剤例

- 前記生菌体調製例に従って得られたS. フェシウムADV1009生菌体の凍結乾燥物50mg(菌体数 $5 \times 10^{10}$ 個に相当)を精製でんぷん末950mgと均一に混合、打錠して経口投与用錠剤とした。この錠剤は体重50kgの成人における用量 $10^9$ 個/kg体重に相当する。
- 上記凍結乾燥物500mgを精製でんぷん末500mgと混合、打錠したものは、同様に用

第9表

微生物	無菌	通常			
	マウス	マウス	ラット	ラット*	ラット**
S. フェカリスADV9001	42.6	30.3	51.5	41.1	43.7
S. デュランズADV3001		33.3	48.1		
S. ミティスADV7001	44.3		50.5		
S. エビウムAD2003	38.9		43.2		
S. フェカリスATCC19433	89.0				

\* コレステロール負荷ダイエット

\*\* 果糖負荷ダイエット

#### 実験例6

ICR系マウス(雄6週令、平均体重 $30.0 \pm 0.7$ g)を使用し、前記生菌体調製例に従って得られた生菌体をマウス当り $9 \times 10^9$ 、 $9 \times 10^8$ 、 $9 \times 10^7$ 個の3段階の生菌数(各群10匹)でその生理食塩水0.5ml懸濁液を腹腔内投与し、14日間マウスの生死を観察した。

Behrens-Kärber法に従って算出したLD<sub>50</sub>値(菌体個数/マウス)を第10表に示す。

量 $10^{10}$ 個/kgに相当する。

このように、本発明剤は前記標準用量等に基づいて、菌体と薬学的に許容され得る担体とを混合して所定の活性を有する所望の剤型とすることができる。

特許出願人 株式会社 アドバンス

手続補正書 (自発)

昭和58年7月27日

特許庁長官 若 杉 和 夫 殿

5. 補正の内容

明細書第2行Bから9行B  
明細書第1表を下記の通りに訂正する。

第 1 表

菌 株 名	受託番号
Streptococcus faecium ADV1009	FERM BP-296
" " faecalis ADV9001	" #-297
" " avium AD2003	" #-298
" " salivarius ADV10001	" #-299
" " durans ADV3001	" #-300
" " mitis ADV7001	" #-301
" " equinus ADV8001	" #-302

1. 事件の表示

昭和57年特許願第136241号

2. 発明の名称

新規ストレプトコッカス属微生物

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

住所 〒103 東京都中央区日本橋小舟町5番7号  
(TEL 03-667-1551)

氏名 株式会社 アドバンス開発研究所

代表取締役 浦 壁 伸 周



4. 補正の対象

明細書の「発明の詳細な説明」の欄

