

平成 30 年 6 月 15 日現在

機関番号：82718

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15H02905

研究課題名(和文)食品非栄養的成分によるエピジェネティクスを介した子孫の健康維持に関する研究

研究課題名(英文) Study on maintenance of descendant's health by non-nutritional food components through epigenetics

研究代表者

安岡 顕人 (Yasuoka, Akihito)

地方独立行政法人神奈川県立産業技術総合研究所・食品機能性評価グループ・研究員(任期有)

研究者番号：10453028

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 6,500,000円

研究成果の概要(和文)：親の代謝ストレスが子へエピジェネティックに遺伝することに関する証拠が集積されつつある。代謝ストレスは食品ポリフェノールで緩和される。我々はレスベラトロール(RSV)が雄マウスのアルコール性脂肪肝を軽減することを見出した。この雄を通常の雌と交配して得た仔の血中中性脂肪値はエタノール(E)群で高く、エタノール+RSV(ER)群は対照(C)群と変わらなかった。仔の肝臓トランスクリプトームはC群とE群が分離し、C群とER群は分離しなかった。父精子と仔肝臓のゲノムメチル化シトシンの分布は群間で差が見られた。このようなエピジェネティック修飾が次世代に伝播し、代謝的表現型を引き起こしている可能性がある。

研究成果の概要(英文)：There are emerging evidences for epigenetic inheritance of metabolic stresses in the parental generation to the offsprings. Part of these stresses can be ameliorated by dietary polyphenols. We have found that co-administration of trans-resveratrol (RSV) could reduce alcoholic fatty liver in male mice. We then crossed these males with normal females and found that serum triacylglycerol level was higher in the offsprings of ethanol treated (E) males than in those of control (C) males, while it was unchanged in those of ethanol + RSV treated (ER) males. The offsprings' liver exhibited transcriptomic segregation between C- and E-groups but not between C- and ER-groups. Then we analyzed genome-wide cytosine methylation in the fathers' sperm and in the offsprings' liver. There were significant differences in methylated cytosine distribution among C-, E- and ER- groups. It is possible that these epigenetic modifications can be transduced to the next generation to cause metabolic phenotypes.

研究分野：栄養エピジェネティクス

キーワード：エピジェネティクス 食品ポリフェノール トランスクリプトーム

1. 研究開始当初の背景

母親の栄養状態が出生児の代謝や成長に影響することはよく知られている。これにはエピジェネティックな要因と母体の環境要因の両方が考えられる。一方で、父親の栄養状態が子に影響することも疫学的に証明されている。この場合、エピジェネティックな要因がより大きいと考えられる。現在までに、低タンパク質条件で飼育した雄マウスの仔は脂質やコレステロールの代謝が変化し、ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体遺伝子の5'上流シトシンのメチルが変化していること、高脂肪食で飼育した雄マウスの仔はグルコース耐性障害が早期に発症し、加齢と共に悪化することが報告されている。また、雄親マウスでメチル基代謝に関係する葉酸が不足すると精子ゲノムのメチル化が変動し、仔の発生に悪影響を与えることが報告されている。しかしこのような親の栄養の過剰や不足が生殖系列のエピゲノムに影響を与え、仔に継承されるメカニズム(図1)の全貌は明らかでない。さらに、親が摂取する食品非栄養成分により代謝ストレスを軽減し、子孫の健康を維持するという観点からの研究は現在のところ報告されていない。

申請者は食品ポリフェノールの核受容体への作用について研究を行ってきた。構成的アンドロスタン受容体(CAR)は、薬物に応答し、その解毒を制御する核受容体として同定された。申請者はCARの食品ポリフェノールへの応答性を検討し、5,7位に水酸基を持つフラボン類(クリシンなど)やエピカテキンにより活性化されることを見いだした。クリシンはマウスの肝臓においてもCAR依存的にp450遺伝子の発現を誘導した。また、酒類に含まれるエラグ酸(EA)やレスベラトロール(RSV)によってもCARは活性化された。次にマウスのアルコール性脂肪肝モデルに対するEAやRSVの効果を検討した。その結果、エタノール(EtOH)に加えてEAあるいはRSVを投与したマウスでは脂肪肝が抑制され、メチル基供与系、NAD合成系などエピゲノム修飾に関係するような肝臓トランスクリプトームの変動が抑制されていた(図1)。CAR欠損マウスでは、EAやRSVによる脂肪肝の抑制やトランスクリプトームの変動抑制は観察されなかった。

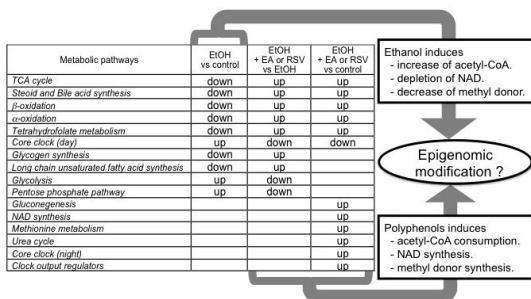


図1 トランスクリプトーム解析から予想された食品ポリフェノールの抗代謝ストレス効果
EtOH: エタノール投与群、EtOH + EA or RSV: エタノールにエラグ酸あるいはレスベラトロールを加えた投与群。

2. 研究の目的

親世代における代謝へのストレスがエピジェネティックな修飾を介して次世代の健康にも影響していることが示されつつある。一方、食品非栄養成分であるポリフェノールにはこのようなストレスを軽減するものがある。我々は、アルコール性脂肪肝誘導雄マウスと通常雌マウスを交配した仔は通常両親の仔に比べ高体重で、肝遺伝子発現にも差異が見られることを見いだした。この差異は雄親へのレスベラトロール同時投与で解消された。本研究は、エピジェネティックな代謝ストレスのポリフェノールによる緩和現象をモデルとして、子孫の健康維持に関係するエピジェネティック修飾を全ゲノム的に解析し、食品非栄養成分の新たな評価系を構築することを目的とする。

3. 研究の方法

動物飼育

6週齢のC3H/HeN雄マウス(n=6)は温度(25℃)・光線の照射時間(8:00-20:00(day)、20:00-8:00(night))・湿度(35%~40%)を調節したケージに飼育し、一週間環境に慣れさせた。この間に、CE-2餌(埼玉実験動物)と水を自由に摂取させた。マウスの飼育と実験手順はNational Institutes of HealthのGuide for the Care and Use of Laboratory Animalsに従った。2群づつ、コントロール食あるいはエタノール食(5%)、コントロール食あるいはエタノール食(5%)+レスベラトロール(73mg/L)を5週間投与した直後に通常のC3H/HeN雌マウスと交配させた。生まれた仔マウスを離乳期3週齢から25週齢まで飼育し、順次解剖した。

血清生化学

各血清サンプルの生化学データ(総コレステロールTCと総中性脂肪TG)の測定は長浜ライフサイエンスラボラトリーに依頼した。

DNAマイクロアレイ解析

マウスの肝臓(50mg)のtotal RNAをTrizol(Invitrogen社)を用いて抽出し、RNeasy Mini Kitで精製した。精製RNAからEukaryotic Poly-A RNA Control KitとOne-Cycle cDNA Synthesis Kitを用いてcDNAを合成し、Sample Cleanup Moduleで精製した。cDNAからGene Chip IVT Labeling Kitを用いてBiotin-Labeled aRNAを合成した。得られたaRNAはSample Cleanup Moduleで精製し、量を測定・計算し、電気泳動でaRNAの合成状態を確認した。合成したaRNAをSample Cleanup Moduleで断片化し、GeneChip Hybridization, Wash and Stain Kitで処理した後、GeneChip Probe Arrayにかけ、16時間Hybridizeした。16時間後またGeneChip Hybridization, Wash and Stain Kitを用いて洗い、染色して、Affymetrix GeneChip Command Console(AGCC)でスキャンした。得られたデータはR 2.12.1上でDFW、MAS、qFARMS、RMAいずれかのプログラムを実行す

ることにより標準化した。

バイサルファイトシークエンシング

雄親の遊走精子にジチオトレイトールを終濃度 0.2M で加え、NucleoSpin Tissue(TAKARA 社)を用いてゲノム DNA の抽出を行った。各個体のサンプルが均等になるように混合し、Post-Bisulfite Adaptor Tagging 法によるバイサルファイト処理及びシークエンス用の鑄型調整を行った。バイサルファイト処理後の鑄型を用いて、cBOT を用いてフローセル上に結合させたライブラリーをブリッジ PCR により増幅し、次世代シークエンサーHiSeq2000 による全ゲノムシークエンスを行った。得られたデータは Fastq 形式に変換し、以降の解析に供した。シークエンス生データの 3 側から 7 bp 切断と 5 側から 5 bp 切断したものについて、ソフトウェア Bismark を用い、リファレンスゲノム(University of California Santa Cruz, mm10)に対してマッピングを行った後、ソフトウェア Bismark methylation extractor を用いて、各群のメチレーション部位のデータを得た。

メチレーションデータ処理

メチレーションデータの処理には、統計解析言語環境 R(<http://www.r-project.org/>)で

Bioconductor(<http://www.bioconductor.org/>)のパッケージ BiSeq を用いた。「各 CpG 間の距離が 100 bp 以内でかつ、CpG site が 20 個以上連なっている領域」を CpG cluster の定義とした。リード数の偏りによる影響を除くためリード数 9 以上の部分を除いた。平均のリード数は 3.5 であった。その後、各 CpG site のメチレーションレベルをメチル化シトシン(ウラシルに変異していないシトシン) / 全リード数として計算した。各群間の二群間比較を行い、DMRs のデータ(開始部位、終了部位、各群のメチル化レベル)を得た。Benjamini and Heller の多重比較検定を用いて、メチレーションレベルの平均値が 0.3 以上異なっている部位を DMRs として抽出した。site 間の距離が 100 bp 以内で同方向の変動をしていた CpG site は cluster とした。逆方向の変動をしているものがあつた場合は cluster としなかつた。

転写制御と関連する DMRs の選択

UCSC(<http://genome.ucsc.edu/>)より得たマウスゲノムの転写開始点(TSS)のデータと Affymetrix 社より得たアノテーションを Ensamble を用いて統合し、アノテーションが付いたプローブセットの TSS データを得た。TSS 上流 500 bp について DMRs を持つプローブセットを抽出した。このプローブセットと、仔の肝臓における発現変動プローブセットを比較した。

メチル化 DNA 結合タンパク質(MBD)シークエンシング

遊走精子のゲノム DNA を超音波で 150bp 程

度に断片化し、MethylMiner を使って精製した。得られた DNA を NEBNext ChIP-Seq キットによりライブラリー化し、次世代シークエンサーで解析した。C, E, ER 群の親精子、仔肝臓それぞれについてリード長 150 bp、4000 万リードのデータを得た。データを

SraTailor (http://www.devbio.med.kyushu-u.ac.jp/sra_tailor/)により、マウスリファレンスゲノム mm10 へマップし、MACS ピークデータを得た。申請者ら制作した R-script により、MACS ピークデータの染色体座標を比較し、重複しているものを選択した。mm10 の各遺伝子の転写開始部位より-10 kb までと、転写終止部位より+10 kb までに含まれる MBD ピークを抽出した。仔肝臓の DNA マイクロアレイ解析で得られた発現変動遺伝子が上記の遺伝子に含まれるかどうかを gene symbol の比較により検討した。

染色体免疫沈降シークエンシング

雄親の精巣、精巣上体、遊走精子、仔の肝臓を採取し、プロテアーゼ阻害剤を含む PBS 中 (PBS-1) でホモゲナイズし、組織を遠心分離し、1%ホルマリンを含む PBS で固定し、PBS-1 で洗浄し、-80 で保存した。界面活性剤中で 450bp に超音波断片化し、抗体と磁気ビーズを使って精製した。得られた DNA を再度 150bp に断片化したのち、SMART ChIP-Seq キットによりライブラリーとし、次世代シークエンサーで解析した。C, E, ER 群の親精子、仔肝臓それぞれについてリード長 150 bp、4000 万リードのデータを得た。データを SraTailor により、マウスリファレンスゲノム mm10 へマップし、MACS ピークデータを得た。

4. 研究成果

図 2 に示す手順で 2 世代飼育実験を行った。離乳期 3 週齢から 25 週齢の仔の体重を測定したところ、離乳期 3 週齢仔マウスにおいて、エタノール(E)群の体重はコントロール(C)群と比べて有意に増加したが、エタノール+レスベラトロール(ER)群の体重に有意な差は見られなかつた(図 3)。

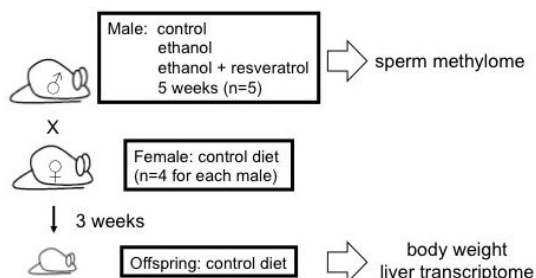


図2 マウスの二世世代飼育実験のデザイン

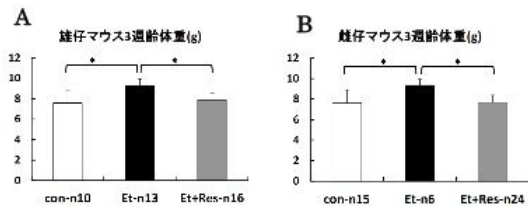


図3 雄親がエタノールあるいはエタノール+レスベラトロールを摂取した3週齢雄仔マウス(A)と雌仔マウス(B)の平均体重

血中総コレステロール(T-CHO)と中性脂肪(TG)については、E群はC群と比べてTG値が有意に高かったが、ER群に有意な差は見られなかった(図4)。以上より、3週齢仔の体重とTG値に対して、親へのエタノール投与は増加させる効果があり、レスベラトロールの添加によりこれが抑制されることが明らかになった。

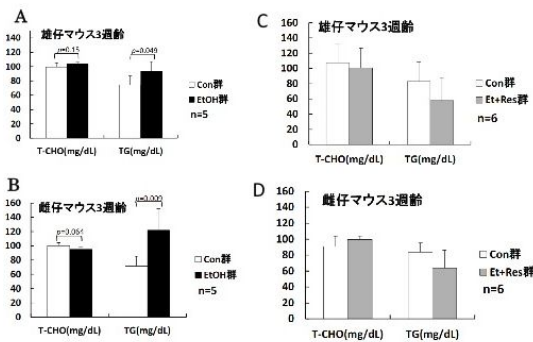


図4 雄親がエタノールあるいはエタノール+レスベラトロールを摂取した3週齢雄仔マウス(A, C)と雌仔マウス(B, D)の総コレステロール(T-CHO)と中性脂肪濃度(TG) P値はWelchのt検定。

これらの仔の肝臓の遺伝子発現をDNAマイクロアレイにより解析した。DFW法(Distribution Free Weighted method)で標準化して階層的クラスタリングを行ったところ、C群とE群は雄雌それぞれにおいて別々のクラスターとして分類された(図5)。rankproduct法を用いてC群とE群間、C群とER群間で雄と雌それぞれについて二群比較を行い、FDR(False Discovery Rate) < 0.05となるプローブセットを抽出した。

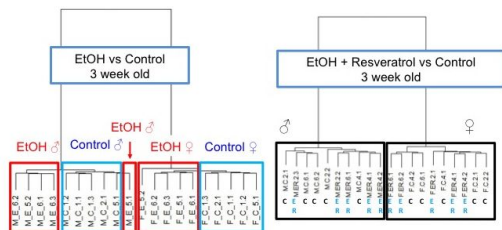


図5 雄親がエタノールあるいはエタノール+レスベラトロールを摂取した仔の肝臓トランスクリプトーム

この原因となるエピジェネティック修飾を探るため、父精子ゲノムのシトシンメチル化をバイサルファイトシーケンシングによ

り解析した。染色体単位でのシトシンメチル化の程度をヒートマップとして表した(図6)。その結果、全ての染色体でE群とER群のメチロームパターンの類似度が高く、C群が最も離れていた。概ねC群よりもE群・ER群が高メチル化状態にあった。

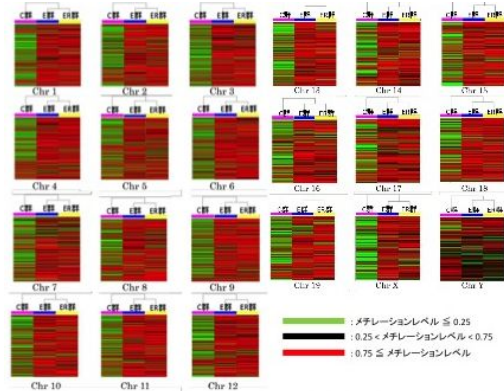


図6 バイサルファイトシーケンシングによって明らかになった各染色体のメチレーションレベル

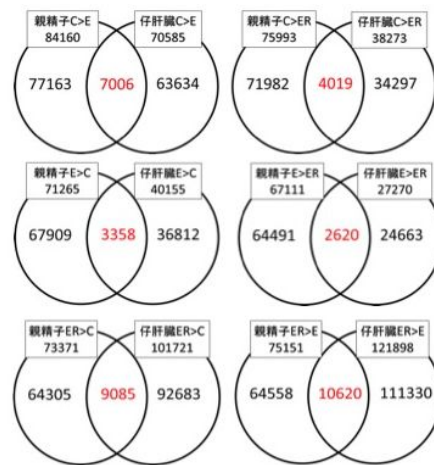


図7 MBDシーケンシングによって明らかになった父精子と仔肝臓のメチル化変動部位の比較

このシトシンメチル化状態が仔に遺伝しているかどうか探るために、父精子と仔肝臓ゲノムのメチル化DNA結合タンパク質(MBD)シーケンシングを行った。親精子と仔肝臓の群間のメチル化変動部位を比較し、世代間で重なりを持つ部分を抽出した(図7)。共通部分の数は仔肝臓のメチル化変動部位の数の約10%であった。

仔肝臓へ継承されたDMRと、仔肝臓で発現変動した遺伝子との位置関係を検討した。DMR近傍(+/-10kbp)の遺伝子を抽出した。その結果、Eによる変動が緩和されたDMR付近の10%程度に仔肝臓で緩和された遺伝子が存在した(表1)。

表1 仔肝臓変動遺伝子の近傍における父精子と仔肝臓共通のメチル化変動部位

	親精子と仔肝臓で共通してメチル化が変動した領域近傍の遺伝子数				
	C>EでありC>ERでない: 3268個	E>CでありE>Cでない: 1909個			
仔肝臓で発現変動した遺伝子数	C>EでありC>ERでない: 333個	56個	17%	35個	11%
	E>CでありE>Cでない: 422個	62個	15%	29個	6.9%

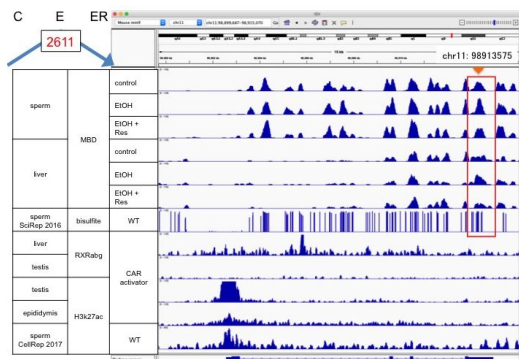


図8 仔肝臓でC > E > ERという発現変動を示した Igfbp4遺伝子付近のメチル化とヒストン修飾の分布

シトシンメチル化の分布をヒストン修飾の分布と比較した。図9に仔肝臓で発現変動した Igfbp2 の近辺のデータを示す。過去の染色体高次構造解析によってプロモーターとの相互作用が検出されている領域(赤枠)において、父精子と仔肝臓でメチル化の変動がみられたが、ヒストン H3k27ac 修飾は検出されなかった。一方、プロモーター領域にはヒストン H3k27ac 修飾が検出されている。今後はC、E、ER 群間でのヒストン H3k27ac 修飾の違いを検討する必要がある。

以上の研究により、代謝ストレスとその緩和の世代間伝播に關与する可能性のあるエピジェネティック修飾をゲノムワイドに検出することができた。これらのエピジェネティック修飾や染色体構造を検出する技術を発展させることにより、世代間の健康維持に必要なエピジェネティックランドスケープが得られると期待される。

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7件) 全て査読付き

Tanaka M, Yasuoka A, Yoshinuma H, Saito Y, Asakura T, Tanabe S. Seasoning ingredients in a medium-fat diet regulate lipid metabolism in peripheral tissues via the hypothalamic-pituitary axis in growing rats. *Biosci Biotechnol Biochem.* 2018 Mar;82(3):497-506. doi: 10.1080/09168451.2018.1427551.

Kobayashi Y, Sugahara H, Shimada K, Mitsuyama E, Kuhara T, Yasuoka A, Kondo T, Abe K, Xiao JZ. Therapeutic potential of *Bifidobacterium breve* strain A1 for preventing cognitive impairment in Alzheimer's disease. *Sci Rep.* 2017 Oct 18;7(1):13510. doi: 10.1038/s41598-017-13368-2.

Tanaka M, Yasuoka A, Shimizu M, Saito Y, Kumakura K, Asakura T, Nagai T. Transcriptomic responses of the liver and adipose tissues to altered carbohydrate-fat ratio

in diet: an isoenergetic study in young rats. ,2017 ,*Genes Nutr.* , 2017 Apr 8;12:10. doi: 10.1186/s12263-017-0558-2.

Kozuka C, Shimizu-Okabe C, Takayama C, Nakano K, Morinaga H, Kinjo A, Fukuda K, Kamei A, Yasuoka A, Kondo T, Abe K, Egashira K, Masuzaki H. ,Marked augmentation of PLGA nanoparticle-induced metabolically beneficial impact of γ -oryzanol on fuel dyshomeostasis in genetically obese-diabetic ob/ob mice. ,2016 Nov. ,*Drug Deliv.* , 24(1):558-568. doi: 10.1080/10717544.2017.1279237.

Kamei A, Watanabe Y, Shinozaki F, Yasuoka A, Shimada K, Kondo K, Ishijima T, Toyoda T, Arai S, Kondo T, Abe K. ,Quantitative deviating effects of maple syrup extract supplementation on the hepatic gene expression of mice fed a high-fat diet. ,2016 Sep 8. ,*Mol Nutr Food Res.* ,doi: 10.1002/mnfr.201600477.

Shinozaki F, Abe T, Kamei A, Watanabe Y, Yasuoka A, Shimada K, Kondo K, Arai S, Kumagai K, Kondo T, Abe K. ,Coordinated regulation of hepatic and adipose tissue transcriptomes by the oral administration of an amino acid mixture simulating the larval saliva of *Vespa* species. ,2016 Jul. ,*Genes Nutr.* ,doi: 10.1186/s12263-016-0534-2. eCollection 2016. Kamei A, Watanabe Y, Shinozaki F, Yasuoka A, Kondo T, Ishijima T, Toyoda T, Arai S, Abe K. ,Administration of a maple syrup extract to mitigate their hepatic inflammation induced by a high-fat diet: a transcriptome analysis. ,2015 ,*Biosci Biotechnol Biochem.*

[学会発表](計18件)

血球トランスクリプトーム解析の高精度化にむけた血液処理方法の検討 野原 正勝、安岡 顕人、嶋田 耕育、亀井 飛鳥、篠崎 文夏、豊田 集、飯尾 将太、阿部 啓子 2018/03/16 2A13a03 名古屋 日本農芸化学会

高脂肪負荷マウスへの自然薯ムカゴ投与が回腸遺伝子発現に及ぼす効果 篠崎 文夏、亀井 飛鳥、嶋田 耕育、安岡 顕人、荒井 綜一、阿部 啓子 2018/03/16 2A13p15 名古屋 日本農芸化学会

亀井 飛鳥、篠崎 文夏、安岡 顕人、嶋田 耕育、荒井 綜一、阿部 啓子 体内鉄量の変化にตอบสนองする血液遺伝子の発現変化の解析 2018/03/16 2B07a05 名古屋 日本農芸化学会

嶋田 耕育、安岡 顕人、亀井 飛鳥、篠崎 文夏、野原 正勝、豊田 集、飯尾 将太、阿部 啓子 孤立飼育条件がマウスの脳及びその他臓器のトランスクリプトームに与える影響 2018/03/17 3A06a05 名古屋 日本農芸化学会

安岡 顕人、亀井 飛鳥、篠崎 文夏、嶋田 耕

育、野原 正勝、飯尾 将太、近藤 香、岡田 晋治、近藤 隆、阿部 啓子 エタノール誘導代謝ストレスの次世代への影響と食品ポリフェノールによるその緩和 2018/03/17 3B02p08 名古屋 日本農芸化学会
小林 洋大、嶋田 耕育、密山 恵梨、久原 徹哉、安岡 顕人、近藤 隆、阿部 啓子、清水 金忠 Bifidobacterium breve A1 によるアルツハイマー病モデルマウスの認知障害に対する改善作用 2018/03/17 3B07a06 名古屋 日本農芸化学会
篠崎文夏、山下治之、亀井飛鳥、渡部由貴、安岡顕人、嶋田 耕育、近藤香、荒井綜一、近藤隆、阿部啓子 自然薯ムカゴ抽出物の生理的機能性について 2017.3.19 京都 日本農芸化学会 2017 年度大会
嶋田 耕育、安岡 顕人、亀井 飛鳥、篠崎 文夏、近藤 香、阿部 啓子、近藤 隆 孤独飼育がマウスの脳と各臓器のトランスクリプトームに与える影響 2017. 5. 22 仙台 NGS 現場の会
Yasuoka A., Kamei A., Shinozaki A., Kondo K., Shimada K., Kondo T., Abe K. Transgenerational effect of ethanol induced metabolic stress and its alleviation by dietary polyphenol 2017.8.28-30 チューリッヒ Latsis Symposium 2017
安岡顕人、嶋田耕育、亀井飛鳥、篠崎文夏、近藤香、近藤隆、三坂巧、岡田晋治、阿部啓子トランスクリプトーム応答から見た食品ポリフェノールの機能性 2017、2月3日 酒類総合研究所 NRIB 特別セミナー
川上晋平、伊藤良一、内田裕子、亀井飛鳥、安岡顕人、豊田集、石島智子、岡田晋治、阿部啓子、齋政彦 1 甘酒原料である酒粕と米麹摂取は糞便中ムチン量を増加させる 2016/11/19-20 日本フードファクター学会
嶋田 耕育、安岡 顕人、亀井 飛鳥、篠崎 文夏、渡部 由貴、近藤 香、阿部 啓子、近藤 隆 孤立飼育がマウスの脳と各臓器のトランスクリプトームに与える影響 2016/11/30 1P-0560 日本分子生物学会
亀井飛鳥、渡部由貴、篠崎文夏、安岡顕人、近藤香、嶋田耕育、阿部啓子、近藤隆 "高脂肪食摂取に対する応答性のマウス系統差 網羅的遺伝子発現解析より" "2016.5.14 兵庫" 第70回日本栄養・食糧学会大会
安岡顕人、嶋田耕育、亀井飛鳥、篠崎文夏、近藤香、近藤隆、三坂巧、岡田晋治、阿部啓子 機能性食品とエピジェネティクス 2015/12/4 セッション番号：4W5-p：環境応答とエピジェネティクス 分子生物学会 神戸
渡辺 尚貴、安岡 顕人、稲川 広大、神尾 直哉、江部 力彦、鈴木 拓真、阿部 啓子、越 阪部 奈緒美 難吸収性ポリフェノールの消化管における認識機構 1. - 知覚神経除去

モデルラット脊髄後根神経節の遺伝子発現解析 2015 4F45p04 日本農芸化学会 神戸
鈴木 千尋、安岡 顕人、近藤 隆、石井 剛志、阿部 啓子、小林 彰子 大豆イソフラボンの腸管輸送因子の探索 2015 3F22p14 日本農芸化学会 神戸
高須 亮佑、ホナーギエ クレア、近藤 隆、阿部 啓子、三坂 巧、白髭 克彦、安岡 顕人、岡田 晋治 食品ポリフェノールによる世代を超えての代謝改善に関わるエピジェネティクス修飾 2015 3F45p05 日本農芸化学会 神戸
篠崎 文夏、亀井 飛鳥、渡部 由貴、安岡 顕人、近藤 香、荒井 綜一、近藤 隆、阿部 啓子 高脂肪負荷マウスへの自然薯ムカゴ投与の影響 2015 2F45a04 日本農芸化学会 神戸

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

安岡 顕人 (YASUOKA Akihito)

地方独立行政法人神奈川県立産業総合研究所・食品機能性評価グループ・研究員

研究者番号：10453028

(2) 研究分担者

(3) 連携研究者

近藤 隆 (KONDHO Takashi)

理化学研究所・統合生命医科学研究センター・上級研究員

研究者番号：40333299

岡田 晋治 (OKADA Shinji)

東京大学大学院・農学生命科学研究科・准教授

研究者番号：50376563

(4) 研究協力者