

令和 5 年 10 月 23 日現在

機関番号：32620

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2022

課題番号：18K07829

研究課題名(和文)メタボロミクスが究明する低出生体重児疾患発症リスク因子解明による先制医療の実現

研究課題名(英文)Metabolomics reveals risk factors for the development of diseases in low-birth weight infants for preemptive medicine

研究代表者

加賀 直子 (Kaga, Naoko)

順天堂大学・大学院医学研究科・助教

研究者番号：80338342

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：胎生期低栄養は出生体重低下の原因となり、将来の疾患発症リスクを増加させる。胎生期低糖質カロリー制限下におかれた低出生体重仔血中では、自由摂餌母からの出生仔と比べ様々な代謝物レベルが変動していた。変動した代謝物のうちいくつかは、妊娠後期・授乳期のメチルドナー補充により自由摂餌群レベルまで回復する傾向が見られ、これら有意な変動を示した代謝物の中には、既に報告されている耐糖能異常、腎機能低下を予測する血中バイオマーカーが含まれていた。このことから早期のメチルドナー補充が、胎生期低糖質カロリー制限に晒された低出生体重仔が背負うであろう耐糖能異常・腎機能低下の改善に寄与する可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

発達過程における負の環境因子は、エピジェネティックな変化を誘導し記憶される。本研究では胎生期低糖質カロリー制限による低出生体重仔のDNAメチル化低下に着目し、メチルドナー補充による代謝への影響を解析した。血中代謝産物の解析から、低糖質カロリー制限による低出生体重仔では、胎仔の時点ですでに早期耐糖能異常が予測されたが、妊娠後期・授乳期のメチルドナー補充により改善がみられた。これは、胎生期低糖質カロリー制限により惹起された代謝変動の回復に、メチルドナーが寄与したことを暗示している。即ち適正な時期的確な介入は、発達期に記憶された次世代まで続く疾患発症リスクの回避を可能にさせることを示唆している。

研究成果の概要(英文)：Undernutrition during fetal period causes low birth weight and risk of developing disease in adulthood. In the blood of infants from low carbohydrate calorie restricted dams, several metabolite levels were changed compare to those from voluntary intake dams. But some of them were recovered to around control level by methyl donor supplementation through their mother at late gestation or lactation period. Among these blood metabolites, the metabolites, which have already been reported as blood biomarkers to predict glucose intolerance and impaired renal function, were detected. These results suggest that early methyl donor supplementation through mother may contribute to improvement at least glucose intolerance, impaired renal function of these low-birth weight infants from low carbohydrate caloric restricted mother.

研究分野：質量分析

キーワード：胎生期低糖質カロリー制限 低出生体重 メチルドナー補充 血中メタボローム解析 耐糖能異常

1. 研究開始当初の背景

日本では、先進国であるにもかかわらず平均出生体重の低下と低出生体重児出産出生率の増加が報告されている。厚生労働省の人口動態統計によると日本において出生体重が 2500g 以下の低出生体重児の割合は、2015 年には約 9.5%であった。低出生体重児の増加の一因として、妊婦のやせ願望、出産年齢の高齢化、妊婦の喫煙などによる胎生期環境の悪化が考えられる。低出生体重児は体が小さいだけでなく、将来の虚血性心疾患、糖尿病、高血圧、メタボリック症候群、脳梗塞、神経発達障害などの非感染性慢性疾患 (Non-communicable diseases = NCDs) 発症リスクの増加が懸念される (DOHaD 仮説)。発達期に低栄養やストレスなどに晒されると、そのおかれた環境に対応するため遺伝子の塩基レベルではなく遺伝子の発現を調節する DNA メチル化などのエピゲノムに変化が生じる。これらのエピジェネティックな変化が代謝へ影響し疾患発症の引き金となると考えられ、この変化は世代を超えて連鎖する可能性も示唆されている。生まれながらあるいは世代を超えて背負ってしまう疾患発症リスクに対し、そのリスクを軽減し低出生体重児の健康寿命を延ばすためのリスクの早期抽出・診断と積極的な早期介入を目指す先制医療の実現が求められる。しかしながら、特異的バイオマーカーの開発などまだ課題は多い。多くの研究が進められる中 Sulaiman SA らは 2017 年 IUGR (子宮内胎児発育遅延) 羊において妊娠後期のメチルドナー補充がインスリン抵抗性を改善することを報告 (文献) していることから、早期メチルドナー補充の有用性が予測された。

そこで本研究では、先行研究より示唆された胎生期低糖質カロリー制限仔における DNA メチル化低下に着目し、血中代謝産物の測定から疾患発症と関連のある代謝物を同定し作用機序を解明、早期メチルドナー補充による疾病回避の可能性を探索する。低糖質カロリー制限による低栄養が惹起する疾患発症を予測し、世代を超えて受け継がれるこの負の連鎖を断ち切るための予防的介入の可能性を探り健康長寿の実現を目指す。

<引用文献>

Am J Physiol Endocrinol Metab. 2017 Oct 1;313(4):E381-E390

2. 研究の目的

遺伝情報の発現には、DNA のメチル化、ヒストンの修飾 (メチル化、アセチル化、リン酸化、ユビキチン化等) non-coding RNA(ncRNA) など、塩基配列の変化を伴わない遺伝子機能調節機構 (エピジェネティクス) が存在する。エピジェネティックな変化は、栄養などの環境要因 (外的要因) によって容易に生じ、身体の内環境に影響を及ぼす。特に DNA のメチル化とヒストンのメチル化はエピジェネティック制御機構において大きな役割を占めていることから、体外メチル基ドナー (葉酸、メチオニン、S-アデノシルメチオニンなど) が重要であると考えられている。

先行研究より、胎生期低糖質カロリー制限ラット胎仔では血中メチオニン低下によるメチル供与体の低下が、出生仔のうち離乳時までに追いつき成長しない短体長低体重 (LBW-NCG) 仔群では、新規環境での多動、ストレス応答の異常、血圧の上昇、肝 DNA のメチル化低下、マイクロ RNA 発現の亢進が示唆されている。これらの結果より、胎生期低糖質カロリー制限によるメチル供与体の低下がなんらかのエピジェネティックな変化を惹起し、NCDs 疾患発症を誘導することが推測された。そこで、本研究では胎生期低糖質カロリー制限による低出生体重仔のメチルドナー不足がもたらすエピジェネティクス変化に着目し研究を進めた。

遺伝情報は「DNA mRNA タンパク質」と伝達後、翻訳後修飾を受け、相互作用、代謝を経てさまざまな表現型をもたらす。メタボローム解析は、代謝の結果生じる代謝産物 (メタボライト) を直接測定しその変動を解析する手法である。代謝産物は代謝の状態を表現型により近い形で反映していると考えられるため、メタボローム解析は代謝研究において注目されている技術である。

本研究では質量分析計を用いて仔血中の低分子代謝産物を測定し、その変動から低糖質カロリー制限に起因する代謝変動と疾患との関連を解明する。そして早期 (妊娠後期・授乳期) に葉酸・コリン・ベタインなどを含む高メチルドナー食を母に与え、仔の血中メタボローム解析を行うことにより、母を介したメチルドナー補充による疾患発症への影響を解析し、リスク回避の可能性を探索する。低糖質カロリー制限により増加する疾患発症リスク因子を同定し、早期メチルドナー補充による疾患回避の可能性を探り、非感染性慢性疾患発症リスクの早期抽出・診断法の確立を目的とする。

3. 研究の方法

(1) モデルラットの作製

妊娠期低糖質カロリー制限母ラット群と通常食自由摂餌群を作製した。これらの母ラットに対し出産日から葉酸・コリン・ベタインなどのメチルドナーを含む高メチルドナー食または摂餌

量を合わせた (pair-fed) 通常食を与え、1 週齢仔の血液を採取した。妊娠期低糖質カロリー制限母ラット群のうち 1 部の母ラットに対し妊娠後期 (妊娠期最後 1 週間) に同上の高メチルドナー食を与え、出産予定日に胎仔の血液を採取した。採取した血清は -80℃ に保存した。

(2) 血中代謝産物の抽出

血中代謝産物の抽出は HMT 社の手法を基に行った。即ち、血清にメタノール、クロロホルム、H₂O を加えよく攪拌後、遠心し分画した。上清 (極性画分) は、限外濾過フィルター (UltrafreeMC-PLHCC) で濾過後乾固し、血中極性代謝産物サンプルとした。タンパク画分 (中間層) を除き、下層 (非極性画分) は、窒素で乾固し、血中低極性代謝産物サンプルとした。

(3) 血中代謝産物の測定

本研究では質量分析法を用い様々な代謝物の解析を試みた。上清の極性画分に含まれる有機酸、ペントースリン酸、尿素、アミノ酸代謝物など極性低分子代謝物は、CE-MS (キャピラリーゾーン電気泳動-質量分析装置) で測定を行った。極性画分に存在するアミノ酸の鏡像異性体 (D-, L-アミノ酸) 分析は、クラウンエーテル型キラルカラムを用い LC-MS (液体クロマトグラフィー質量分析装置) で行った。脂質代謝産物を多く含む非極性 (脂溶性) 画分は、逆相カラムを用いて LC-MS で分析し、一部は、総脂肪酸組成分析のため、誘導体化後、GC-MS (ガスクロマトグラフィー質量分析装置) で測定した。

(4) バイオインフォマティクス

得られた代謝産物の量的・質的変動は、以下に述べたソフトウェアを用いて解析した。極性画分の代謝物質の統計解析は、主にアジレント社の Mass Profiler Professional (MPP)、Metaboanalst (Free) を用いて行った。疎水性低分子代謝物質・総脂肪酸の解析は、Thermo Fisher Scientific 社の Compound Discoverer、三井情報株式会社の Lipid Search および Metaboanalst (Free) を用いて行った。

4. 研究成果

(1) 低栄養・メチルドナー補充モデルについて

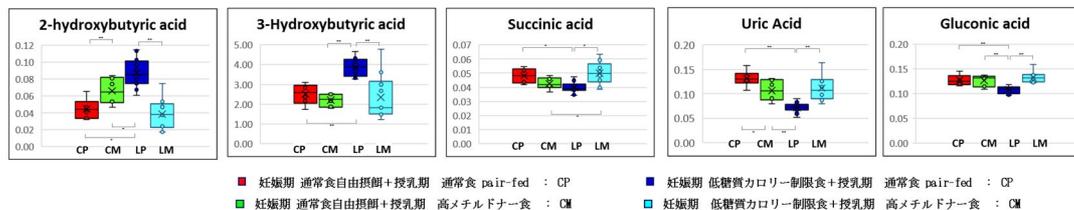
妊娠期通常食自由摂餌母ラットと低糖質カロリー制限母ラットに対し出産当日から葉酸・ベタイン・コリンを含む高メチルドナー食を与えた群と摂餌量を合わせた pair-fed 群を作製したところ、pair-fed 群で激しい体重低下がみられたため、pair-fed および高メチルドナー食の補充は 1 週間で打ち切った。

妊娠後期・授乳期の母ラットに高メチルドナー食を与えた群では、仔血中でザルコシン・ジメチルグリシン・ベタインが有意に上昇したことから、母を介して補充されたメチルドナーは確実に仔に供与されていたことが明らかになった。

(2) 血中極性代謝産物について

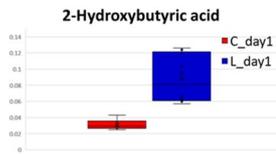
一週齢仔血中極性低分子代謝産物の解析から、興味深い挙動を示す代謝物が同定された。これらは低糖質カロリー制限出生仔血中で有意に変動し、授乳期のメチルドナー補充で対照群レベルまで回復した。(図 1)

図1 1週齢仔



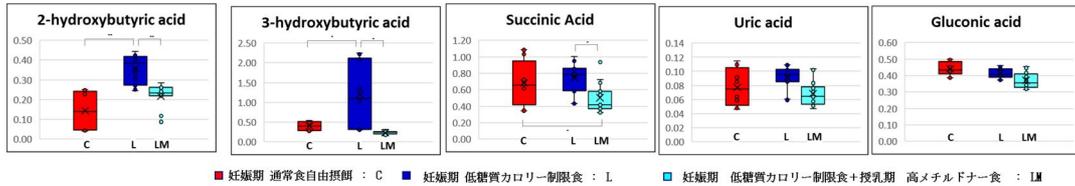
有意に変動した極性代謝物の一つである 2-hydroxybutyrate は、早期の耐糖能異常の血中バイオマーカーであることが報告されている (文献)。血中 2-hydroxybutyrate は胎仔・新生仔・一週齢仔すべてにおいて低糖質カロリー制限群で有意に上昇し、授乳期・妊娠後期のメチルドナー補充で回復または回復する傾向がみられた。(図 1, 2, 3) このことから、胎生期低糖質カロリー制限出生仔では出生時既に耐糖能異常の兆候がみられ、早期のメチルドナー補充は耐糖能異常の軽減に寄与する可能性が示唆された。

図2 新生仔



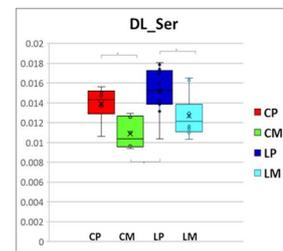
Gluconic acid はグルコン酸経路を経てグルコースより産生される。これはリン酸化を介さない代謝経路であり安定なグルコン酸へと変換することで反応性の高いアルデヒド型グルコースの除去を目的としている。アルデヒド型グルコースは様々な分子と非酵素的に結合し最終糖化産物 advanced glycation end products (AGEs) を産生させ、糖尿病合併症に関与することが知られている。また、抗酸化作用を持つ Uric acid は、適正な血中濃度を保つ必要があり、高すぎても低すぎても有害な影響を与える。一週齢仔血中において、低糖質カロリー制限で有意に減少した Gluconic acid や Uric acid レベルが授乳期メチルドナー補充によりノーマライズされたことから、アルデヒド毒性の軽減、抗酸化能の回復が期待された。(図1)

図3 出生直前胎仔



腎機能に関する血中バイオマーカーとして、アミノ酸であるセリンの鏡像異性体 D 体の関与も示唆されている。血中の D/L-セリン比は腎臓の濾過機能を示す eGFR (推算糸球体ろ過量) と逆相関し、腎機能低下との関連が報告されている(文献)。そこで、LC/MS を用い出生 1 日目の新生仔および 1 週齢仔血中の D,L-アミノ酸の定量分析を行った。新生仔の血中では D/L セリン比に変動は見られなかった。一週齢仔においては有意差はなかったが低糖質カロリー制限出生仔血中で増加傾向を示し、授乳期メチルドナー補充で減少した(図4)。この結果からも、低糖質カロリー制限仔では一週齢で既に腎機能低下の傾向が見られ、授乳期のメチルドナー補充により回復する可能性が示唆された。

図4 1週齢仔 D/Lセリン比

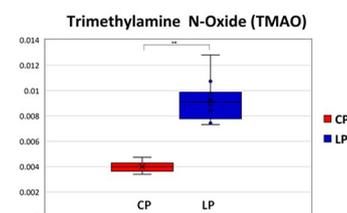


一週齢仔において、2-hydroxybutyrate、uric acid、Gluconic acid、D/Lセリン比の低糖質カロリー制限による変動およびメチルドナーによる改善は雌雄とも維持されていたが、オス仔の方がばらつきも少なくその変動も顕著であった。一方メス仔では、低糖質カロリー制限仔血中 3-hydroxybutyrate、succinic acid レベルに対する授乳期のメチルドナー補充の影響は、同腹仔ごとに大きくばらついており有意な回復は得られなかった。この結果より、胎生期低糖質カロリー制限、メチルドナーの影響には性差が存在する可能性が示唆された。

胎仔血中では、uric acid、Gluconic acid は 1 週齢仔と同様の効果は得られなかった。更に胎仔血中代謝物レベルは母体の影響が非常に大きく同腹仔毎に同様の挙動を示しており、このことがばらつきの大きかった原因の一つと推測された。

腎機能の低下と心機能の低下は密接に関連している(心腎連関)。アデニンで誘導した慢性腎臓病では、血圧の上昇、血管イベントなどの予後不良因子である Asymmetric dimethylarginine (ADMA) および trimethylamine N-oxide (TMAO) などの尿毒素の血中レベルが上昇することが報告されている(文献)。ここでは腎機能に関連した代謝物の変動がいくつか見られたことから、これら心腎関連代謝産物の血中レベルを確認した。その結果、ADMA 関連代謝産物に有意な変動はみられなかったが、低糖質カロリー制限一週齢仔において血中 TMAO レベルの有意な増加が見られた(図5)。しかし、メチルドナー投与群では補充したコリンが trimethylamine lyase により TMA へ変換されるため血中 TMA、TMAO は著しく増加してしまった。一週齢低糖質カロリー制限出生仔でみられた血中 TMAO の増加は、将来の腎障害や心血管障害発症の可能性を予測させたが、メチルドナー投与では改善されなかった。

図5 1週齢仔 TMAO



3) 血中低極性代謝産物について

次に、胎生期低糖質カロリー制限および早期のメチルドナー補充による脂質代謝への影響について解析を行った。これまでの報告から、子宮内における低栄養は Ppar 遺伝子のエピジェネティックな変化の原因となり将来の脂質異常症の引き金となる可能性が示唆されている（文献）。また、心血管障害では炎症、酸化ストレス、インスリン抵抗性などと関連し様々な脂質分子が変動するが、同じ脂質分子種でも構成脂肪酸によってその機序が異なること、病態によって変動する分子種が異なることが報告されている（文献）。更に、双極性障害や虚血性認知障害においても、血中バイオマーカーとして特有のリン脂質の関与が示唆されている（文献、）。新生仔血中脂質代謝産物の主成分解析を行ったところ、低糖質カロリー制限出生仔群と自由摂餌出生仔群は分離した。同定された脂質分子種のうち低糖質カロリー制限仔群では多価不飽和脂肪酸を含む様々な脂質分子種の血中レベルが低下、一部のリン脂質の増加がみられた。一方、一週齢仔では、主成分に有意な差は見られなかった。

出生直前の胎仔・一週齢仔血中では、低糖質カロリー制限により変動し、妊娠最終週あるいは授乳期のメチルドナー補充で回復傾向を示す代謝産物がいくつか検出された。しかし、これらの代謝産物はいずれも血清中のマイナー成分であったため、質量分析で構造情報を得るために必要なイオンの開裂情報がほとんど得られず物質の同定には至らなかった。脂質は構造多様性が大きく、一つの分子種においても結合している脂肪酸の種類、様式などによって様々な分子が存在する。そのため、溶出時間・精密質量のみによる分子の同定には限界があった。

次に脂質画分を構成する総脂肪酸の変動を GC/MS を用いて測定し、低糖質カロリー制限の影響、授乳期のメチルドナー補充の影響について解析を試みた。その結果、低糖質カロリー制限で変動し授乳期のメチルドナー補充で回復傾向を示す不飽和脂肪酸が検出されたが、有意差は得られなかった。

脂質解析および総脂肪酸解析から、胎生期低糖質カロリー制限により変動した代謝に対するメチルドナー補充の影響は、脂質代謝産物全体ではなくごく一部の分子種にのみ反映すると考えられる。これらの分子種の同定を行うためには、脂質画分を更に TLC など粗分画しそれぞれ詳細に分析することが必要である。まずは着目すべき分子種の候補を挙げ、その分子種に絞った定量分析を行うことで、胎生期低糖質カロリー制限により変動し授乳期のメチルドナー補充により回復する脂質代謝の同定が可能になるであろう。

(4) 総括

胎児の疾患発症リスクへの低栄養の影響は、低栄養に晒された時期により異なる。コホート研究によると脂質代謝異常・心血管疾患などは妊娠早期、耐糖能異常は全期において児に高い感受性が示されることが報告されている（文献）。

本研究で我々は血中代謝産物の解析から、胎生期低糖質カロリー制限による低栄養胎仔・新生仔・一週齢仔において耐糖能異常や腎機能低下の兆候が見られることを明らかにした。そして、胎生期低糖質カロリー制限仔に対する妊娠後期・授乳期のメチルドナー補充が、耐糖能異常・腎機能の改善を促す可能性を見出した。動物実験においても、授乳期のメチルドナー補充では十分な成長促進効果は得られなかったものの、仔にストレス応答の改善がみられた。これらは胎生期低糖質カロリー制限仔に対する早期メチルドナー補充がもたらすリスク回避の可能性を示す有用な結果といえるであろう。

適正な時期に的確な介入を行うことは、生まれながらあるいは世代を超えて背負ってしまう疾患発症リスクの減弱あるいは回避を可能にし、将来の QOL を向上させる。今回解明できなかった脂質の代謝変動について、さらなる解析を行い脂質代謝異常への機序を明らかにし、早期メチルドナー介入による改善の糸口を見つきたい。

< 引用文献 >

- Diabetes. 2013;62: 1730-1737.
- JCI Insight. 2018;3(20): e97957.
- Int J Mol Sci. 2020;21(19):7237.
- Adv Exp Med Biol. 2018;1012: 3-9
- Metabolites. 2021;11(9):621.
- Bipolar Disorders. 2017 ; 19 : 107-115 .
- Frontiers in Neuroscience. 2018 ; 12 : 989
- 日本内科学会雑誌 2018 年 107 巻 (7) 1385-1390

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11件（うち査読付論文 11件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 11件）

1. 著者名 Suzuki Yoshio, Miyahara Taisei, Jinnouchi Minami, Miura Yoshiki, Taka Hikari, Kaga Naoko, Ohara-Takada Akiko	4. 巻 14
2. 論文標題 A Comprehensive Analysis of Plasma Cytokines and Metabolites Shows an Association between Galectin-9 and Changes in Peripheral Lymphocyte Subset Percentages Following Coix Seed Consumption	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nutrients	6. 最初と最後の頁 1696 ~ 1696
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/nu14091696	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Takamiya Shinzaburo, Nakamura Takeshi, Tsubokawa Daigo, Tsuji Naotoshi, Fukuda Koichi, Yamasaki Hiroshi, Fujimura Tsutomu, Taka Hikari, Kaga Naoko, Kobayashi-Tanabe Momoko, Matsuda Motoo, Mita Toshihiro	4. 巻 92
2. 論文標題 Biochemical characterization of mitochondria from adult worms and plerocercoid larvae of <i>Spirometra mansoni</i> shows mixed populations of anaerobic and aerobic mitochondria	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Parasitology International	6. 最初と最後の頁 102695 ~ 102695
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.parint.2022.102695	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Uchida Toyoyoshi, Shimamura Mika, Taka Hikari, Kaga Naoko, Miura Yoshiki, Nishida Yuya, Nagayama Yuji, Watada Hirotaka	4. 巻 33
2. 論文標題 The Effect of Long-Term Inorganic Iodine on Intrathyroidal Iodothyronine Content and Gene Expression in Mice with Graves' Hyperthyroidism	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Thyroid	6. 最初と最後の頁 330 ~ 337
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1089/thy.2022.0496	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Kakehi Saori, Tamura Yoshifumi, Ikeda Shin-ichi, Kaga Naoko, Taka Hikari, Ueno Noriko, Shiuchi Tetsuya, Kubota Atsushi, Sakuraba Keishoku, Kawamori Ryuzo, Watada Hirotaka	4. 巻 321
2. 論文標題 Short-term physical inactivity induces diacylglycerol accumulation and insulin resistance in muscle via lipin1 activation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism	6. 最初と最後の頁 E766 ~ E781
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1152/ajpendo.00254.2020	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Nakajima Akihito, Shibuya Tomoyoshi, Sasaki Takashi, Lu Yu Jie, Ishikawa Dai, Haga Keiichi, Takahashi Masahito, Kaga Naoko, Osada Taro, Sato Nobuhiro, Nagahara Akihito	4. 巻 8
2. 論文標題 Nicotine Oral Administration Attenuates DSS-Induced Colitis Through Upregulation of Indole in the Distal Colon and Rectum in Mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Medicine	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fmed.2021.789037	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Takewaki D, Suda W, Sato W, Takayasu L, Kumar N, Kimura K, Kaga N, Mizuno T, Miyake S, Hattori M, Yamamura T	4. 巻 117
2. 論文標題 Alterations of the gut ecological and functional microenvironment in different stages of multiple sclerosis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Proc Natl Acad Sci U S A	6. 最初と最後の頁 22402-22412
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.2011703117	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Saiki Shinji, Sasazawa Yukiko, Fujimaki Motoki, Kamagata Koji, Kaga Naoko, Taka Hikari, Li Yuanzhe, Souma Sanae, Hatano Taku, Imamichi Yoko, Furuya Norihiko, Mori Akio, Oji Yutaka, Ueno Shin Ichi, Nojiri Shuko, Miura Yoshiki, Ueno Takashi, Funayama Manabu, Aoki Shigeki, Hattori Nobutaka	4. 巻 86
2. 論文標題 A metabolic profile of polyamines in parkinson disease: A promising biomarker	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Annals of Neurology	6. 最初と最後の頁 251 ~ 263
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ana.25516	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Sekihara Kazumasa, Saitoh Kaori, Han Lina, Ciurea Stefan, Yamamoto Shinichi, Kikkawa Mika, Kazuno Saiko, Taka Hikari, Kaga Naoko, Arai Hajime, Miida Takashi, Andreeff Michael, Konopleva Marina, Tabe Yoko	4. 巻 10
2. 論文標題 Correction: Targeting mantle cell lymphoma metabolism and survival through simultaneous blockade of mTOR and nuclear transporter exportin-1	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Oncotarget	6. 最初と最後の頁 6842-6842
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/oncotarget.27309	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Shoji Hiromichi, Taka Hikari, Kaga Naoko, Ikeda Naho, Hisata Ken, Miura Yoshiki, Shimizu Toshiaki	4. 巻 -
2. 論文標題 Choline-related metabolites influenced by feeding patterns in preterm and term infants	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine	6. 最初と最後の頁 1~6
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/14767058.2018.1488165	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Tabbe Yoko, Saitoh Kaori, Yang Haeun, Sekihara Kazumasa, Yamatani Kotoko, Ruvoilo Vivian, Taka Hikari, Kaga Naoko, Kikkawa Mika, Arai Hajime, Miida Takashi, Andreeff Michael, Spagnuolo Paul A., Konopleva Marina	4. 巻 8
2. 論文標題 Inhibition of FAO in AML co-cultured with BM adipocytes: mechanisms of survival and chemosensitization to cytarabine	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 16837
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-35198-6	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Fujimaki Motoki, Saiki Shinji, Li Yuanzhe, Kaga Naoko, Taka Hikari, Hatano Taku, Ishikawa Kei-Ichi, Oji Yutaka, Mori Akio, Okuzumi Ayami, Koinuma Takahiro, Ueno Shin-Ichi, Imamichi Yoko, Ueno Takashi, Miura Yoshiki, Funayama Manabu, Hattori Nobutaka	4. 巻 90
2. 論文標題 Serum caffeine and metabolites are reliable biomarkers of early Parkinson disease	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Neurology	6. 最初と最後の頁 e404~e411
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1212/WNL.0000000000004888	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計3件(うち招待講演 0件/うち国際学会 0件)

1. 発表者名 根本 崇宏、加賀 直子、高 ひかり、上野 隆
2. 発表標題 低出生体重後約型表現型モデルラットの骨格筋と脂肪組織の解析
3. 学会等名 第95回日本生化学大会 2022年11月9日 11日
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 加賀直子、高ひかり、上野隆、三浦芳樹、根本崇宏
2. 発表標題 出生後母乳を介したメチルドナー補充が低栄養出生仔へ与える影響
3. 学会等名 第92回 日本生化学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高ひかり、加賀直子、上野隆、三浦芳樹、根本崇宏
2. 発表標題 低出生体重仔への高脂肪食負荷による非感染性慢性疾患（NCDs）発症リスクへの影響
3. 学会等名 第91回日本生化学会大会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分担者	高 ひかり (Taka Hikari) (60338374)	順天堂大学・大学院医学研究科・助教 (32620)	

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 協力者	根本 崇宏 (Nemoto Takahiro) (40366654)	日本医科大学・医学部・准教授 (32666)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------