

令和 2 年 6 月 7 日現在

機関番号：24302

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2018～2019

課題番号：18K18461

研究課題名（和文）高齢者の筋萎縮と筋再生低下における骨格筋のエピジェネティクス機序

研究課題名（英文）Epigenetic mechanism of aged muscle atrophy and decreased regeneration

研究代表者

亀井 康富（Kamei, Yasutomi）

京都府立大学・生命環境科学研究科・教授

研究者番号：70300829

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 4,800,000円

研究成果の概要（和文）：高齢者では転倒・骨折による筋損傷後の筋再生能力が低下し、サルコペニアが顕著化することが知られる。本研究では、老化による骨格筋の性質変化（筋再生能低下）にDNAメチル化が関与する可能性を検証し、サルコペニア予防・改善に向けた分子基盤の確立を目指した。骨格筋特異的Dnmt3a欠損（Dnmt3a-KO）マウスの筋サテライト細胞では、GDF5遺伝子プロモーターのDNAメチル化が低下・発現増加が観察された。さらに、分化能が低下し、筋再生を抑制することが明らかとなった。これらの結果から、筋萎縮時の筋再生能低下にはDNAメチル化酵素の発現低下によるエピジェネティクス制御が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

加齢により骨格筋内の遺伝子のDNAメチル化が大きく変わることが知られている。しかしながらそのメカニズムと生理的意義の詳細は不明な点が多い。本研究では、老化による骨格筋の性質変化（筋再生能低下）にDNAメチル化が関与する可能性を検証した。そして、老化に伴うDnmt3aの発現低下によって筋再生能が低下する分子機序を提示した。本研究はサルコペニアの予防改善のための分子標的的同定の手がかりとなるものである。

研究成果の概要（英文）：During atrophy such as aging (sarcopenia), the muscle regeneration capacity after injury is known to be decreased, which leads to impaired muscle function as well as more severe sarcopenia with lower quality of life. In this study, we observed that DNA methyltransferase 3a (Dnmt3a) expression is decreased after muscle atrophy. The regeneration capacity after muscle injury was markedly decreased in Dnmt3a-KO mice. Dnmt3a-KO satellite cell, important for muscle regeneration, showed suppressed myotube differentiation. Expression of Gdf5 was markedly increased in Dnmt3a-KO mice. The DNA methylation level of the Gdf5 promoter was markedly decreased in Dnmt3a-KO satellite cells, suggesting Gdf5 expression is regulated by DNA methylation. Thus, Dnmt3a appears to regulate satellite cell differentiation via DNA methylation. This mechanism may play a role in the decreased regeneration capacity during atrophy such as in aged sarcopenia.

研究分野：分子栄養学

キーワード：骨格筋 筋萎縮 エピジェネティクス サルコペニア 加齢

1. 研究開始当初の背景

我が国をはじめとした多くの先進国では平均寿命(生命寿命)の伸びにより超高齢社会が始まっており、健康寿命が平均寿命に近づくことが切望されている。高齢者が自立した生活を送るために「寝たきりにならない」ことは重要であり、そのためには骨格筋機能の維持は必須である。骨格筋機能の維持は認知症の予防・改善に効果があることが知られ、高齢者の健康寿命と密接に関連するものである。また、高齢者では転倒・骨折による筋損傷後の筋再生能力が低下し、加齢性筋萎縮(サルコペニア)が顕著化する(寝たきりになる)ことが知られる。一方で、筋肥大を引き起こす試みは成功していないのが現状である。筋タンパク質の合成・分解以外の何らかのアプローチが必要であると予想されるが、具体的な研究は進んでいない。生物学的な見地から骨格筋の性質を調べると、加齢により骨格筋内の遺伝子の DNA メチル化が大きく変わることが知られている。しかしながらそのメカニズムと生理的意義の詳細は不明な点が多い。本研究では、老化による骨格筋の性質変化(筋再生能低下)に DNA メチル化が関与する可能性を検証し、サルコペニア予防・改善に向けた分子基盤の確立を目指した。

2. 研究の目的

本研究は老化による筋再生能低下を DNA メチル化によるエピジェネティクス制御で説明する試みである。加齢により筋量・筋力が減少するとともに筋損傷からの回復に時間がかかり寝たきりになりやすい(サルコペニア)。筋損傷からの回復(再生)には筋サテライト細胞(筋幹細胞)が重要な役割を果たす。老齢時に筋再生能の低下が知られており、筋サテライト細胞の機能が低下している可能性があるが、その詳細は不明な点が多い。高齢者が自立した生活を送るためには、骨格筋の維持は必須であり、加齢による筋再生能低下のメカニズムの解明が求められている。加齢によりゲノム DNA メチル化が大きく変わることが知られている。DNA メチル化は主にゲノム DNA 中の CpG サイト(5' CG 3')のシトシンで起こり、遺伝子発現制御、特に、プロモーター領域の DNA メチル化は転写を抑制することが知られている。研究代表者は、様々な筋萎縮時に骨格筋で Dnmt3a の発現が低下することを見出し、骨格筋特異的 Dnmt3a 欠損を作製し、筋再生能が低下していることを見出した。そのため、このマウスは老化による筋再生低下モデルマウスであると考え、解析を行った。本研究では、サルコペニア予防に関して、従前の筋タンパク質合成・分解の観点ではなく、老化による骨格筋の性質変化(筋再生能低下)を DNA メチル化で説明する新しいアプローチで検証するものである。すなわち骨格筋機能を維持するスイッチとして DNA メチル化が関与する可能性を検証し、サルコペニア予防・改善に向けた新しい分子基盤の確立に取り組んだ。

3. 研究の方法

筋萎縮モデル、筋再生モデル

骨格筋萎縮モデルとして、野生型マウスに除神経、ギプス固定(萎縮モデル)、老齢マウスの骨格筋を用いた。除神経は、大腿四頭筋に近接する坐骨神経切除を実施した。ギプス固定は、市販のギプスによりマウス後肢を固定した。老齢マウスは25カ月齢、若齢マウスは13周齢を使用した。カルディオトキシン(10 μ M, 100 μ L)をマウスの前脛骨筋または腓腹筋に投与し筋障害を起こし、2週間後に筋再生能を観察した。

Dnmt3a 骨格筋特異的欠損マウスの作製

Dnmt3a 遺伝子の flox/flox マウスと、アクチンプロモーターで骨格筋特異的に Cre リコンビナーゼを発現したトランスジェニックマウスを交配させることにより、骨格筋特異的 Dnmt3a 欠損マウス(Dnmt3a KO マウス)を作製した。マウス尾部より DNA を抽出し、PCR 法により遺伝子型を解析した。

筋サテライト細胞の単離

マウスより長趾伸筋を採取し、単一筋線維法を行い、野生型コントロールと Dnmt3a KO マウス由来のサテライト細胞の培養を開始した(15 cm dish)。増殖培地で培養後、分化培地で培地交換を行い分化誘導した。サテライト細胞から RNA 抽出、逆転写(RT)反応、リアルタイム PCR を行った。さらに Edu 取り込みによる増殖能の検討、顕微鏡観察による筋核数、細胞長、ミオシン抗体による染色により筋細胞分化の指標を測定した。

DNA メチル化解析

DNA メチル化はバイサルファイト法にて解析した。ゲノム DNA を抽出しバイサルファイト処理後、GDF5 プロモーター中に設計したプライマーで PCR に供したのち、プラスミドにライゲーションシーケンスを解析することによりメチル化されたシトシンを判定した。さらに、CCGG 配

列におけるメチル化感受性酵素 HpaII とゲノム DNA マイクロアレイの原理を利用した網羅的な DNA メチル化解析法である MIAMI 法 (Oncogene 25:3059-3064, 2006) を用いて、ゲノムワイドな DNA メチル化変化を解析した。

メタボローム解析

若齢 (8 週齢、N=5) 及び老齢 (28 月齢、N=5) の C57BL/6J 雄性マウスの腓腹筋において、CE-TOFMS によるメタボローム解析を行った。

4. 研究成果

要約：研究代表者は、様々な筋萎縮時に骨格筋で Dnmt3a の発現が低下することを見出し、骨格筋特異的 Dnmt3a 欠損を作製し、筋再生能が低下していることを見出した。そのため、このマウスは老化による筋再生低下モデルマウスであると考え、解析を行った。筋再生時に活性化し、新しい筋線維を作る未分化の骨格筋幹細胞である筋サテライト細胞に着目し、Dnmt3a-KO マウスにおいてサテライト細胞で Dnmt3a の発現が低下していることを見出した。また、Gdf5 (Growth differentiation factor 5) のプロモーター領域の DNA メチル化が減少し、発現が増加させ、サテライト細胞の分化を抑制することを見出した。本研究において、加齢を含む筋萎縮による筋再生能低下のメカニズムを DNA メチル化で説明する仮説を提唱した。

筋萎縮モデルにおける DNA メチル化関連遺伝子の発現

野生型マウスに除神経、ギプス固定 (萎縮モデル) を供し、あるいは老齢マウスの骨格筋を用いて、DNA メチル化関連遺伝子の発現を解析した。Dnmt1, Dnmt3a, Dnmt3b, Ehmt1, Ehmt2, Ezh2 などを検討したところ Dnmt3a の発現が除神経、ギプス固定、老齢マウスの骨格筋で顕著に低下することが判明した。

Dnmt3a 骨格筋特異的欠損マウスの作製

骨格筋特異的 Dnmt3a 欠損マウス (Dnmt3a KO マウス) を作製した。骨格筋、脳、肺、肝臓、腎臓、精巣、脂肪組織などにおける Dnmt3a の発現を調べたところ、骨格筋特異的な欠損が観察された。一方、Dnmt1 および Dnmt3b の発現に変化は認められなかった。またタンパク質レベルでの Dnmt3a の発現低下も確認された。

Dnmt3a KO マウスの骨格筋表現型

Dnmt3a KO マウスの骨格筋の表現型を解析した。コントロールマウスと比較して筋重量、筋組織切片の染色に大きな差は認められなかった。骨格筋機能と関連する耐糖能試験およびインスリン抵抗性試験においても顕著な差は認められなかった。一方で、コブラ毒であるカルディオトキシン投与による筋傷害後の筋再生能力が Dnmt3a KO マウスで明らかに低下していることが判明した (筋重量および組織切片の観察)。

筋サテライト細胞における表現型

Dnmt3a KO マウス骨格筋より筋サテライト細胞を単離した。筋サテライト細胞において Dnmt3a の欠損 (mRNA およびタンパク質) が観察された。Dnmt3a KO の筋サテライト細胞ではコントロール細胞と比較し、筋核数・筋線維長・ミオシン抗体で染色される面積が低下していた。すなわち、筋サテライト細胞の分化能の低下が示唆された。一方で増殖能に関しては、有意差は認められなかった。

GDF5 遺伝子の発現と DNA メチル化変化

Dnmt3a KO の筋サテライト細胞とコントロール細胞を比較しマイクロアレイにより発現変動した遺伝子を網羅的に解析した。KO 細胞で最も発現増加していた遺伝子は GDF5 (Growth differentiation factor 5) であった。GDF5 遺伝子プロモーターのバイサルファイト法による DNA メチル化レベルを検討したところ、Dnmt3a KO サテライト細胞ではプロモーター領域の DNA メチル化減少が観察された。一方、IAP など無関係な他の領域の DNA メチル化レベルは変化がなかった。野生型マウス由来の筋サテライト細胞に DNA メチル化阻害剤である 5 アザシジンを添加したところ内在性の GDF5 の遺伝子発現の増加が認められた。すなわち、GDF5 遺伝子は DNA メチル化によって発現制御されていることが示唆された。

リコンビナント GDF5 による筋サテライト細胞分化への効果

Dnmt3a KO により発現増加した GDF5 が分化抑制している可能性に手がかりを得るために、リコンビナント GDF5 タンパク質を野生型マウス由来の筋サテライト細胞に添加して表現型を観察した。その結果、筋核数・筋線維長・ミオシン抗体で染色される面積が低下しており、筋サテライト細胞の分化能の低下が示唆された。一方で増殖能に関しては、有意差は認められなかった。

骨格筋と筋サテライト細胞における DNA メチル化解析

メチル化変化のグローバルな検索は、メチル化感受性酵素 (CCGG シーケンスを認識する HpaII)

を用いて解析した。その結果、骨格筋で 23 プローブ (遺伝子) が、サテライト細胞で 117 プローブ (遺伝子) が野生型コントロールマウスに比べて Dnmt3a KO マウスで顕著にメチル化低下したことを観察した。この骨格筋でメチル化低下した 23 個のうち、ほとんどはサテライト細胞でもメチル化低下していた。このように、Dnmt3a KO マウスのサテライト細胞は骨格筋と比べて、多くの遺伝子でメチル化が低いようである。この理由ははっきりしない。しかし、骨格筋はよりヘテロな細胞 (組織) であり、このため、DNA メチル化に影響されない細胞を含むためかもしれない。

老齢マウスの網羅的メタボローム解析

サルコペニアの骨格筋の特性について手がかりを得るために、老齢マウスの骨格筋においてアミノ酸関連化合物を含む代謝産物の網羅的な解析 (メタボローム解析) を行った。糖代謝、リン脂質代謝、ポリアミン代謝、神経伝達物質、アミノ酸代謝等の様々な代謝経路に含まれる代謝産物で有意な変化が観察された。老齢マウスの骨格筋において糖代謝産物は、解糖系酵素の発現の減少を伴って有意に減少しており、これらの減少はサルコペニアで観察される速筋優位な減少のためであることが示唆された。また、ポリアミン代謝においてスペルミジンやスペルミン (細胞増殖や核酸・タンパク質の合成を促進する) が老齢マウスで有意に減少しており、これらの減少が老化の表現型に関与している可能性が示唆された。さらに、神経伝達物質のアセチルコリンとセロトニン、ヒスタミンは老齢マウスにおいて有意に増加していた。アセチルコリンの増加は、加齢に伴う神経筋接合部の脱落を代償していることが示唆された。一方で、セロトニンとヒスタミン (痛み物質) の増加は、加齢に伴う筋損傷や再生遅延のためであることが示唆された。コラーゲンの主要成分であるヒドロキシプロリンは、コラーゲン遺伝子の発現減少を伴って老齢マウスで顕著に減少していた。加えて、DNA 等へのメチル基供与体である S-アデノシルメチオニンは老齢マウスで増加しており、加齢に伴う DNA メチル化変化に関与している可能性が示唆された。

まとめ

本研究では、筋萎縮モデルマウス (老齢、ギプス固定、神経切除) の骨格筋の遺伝子発現を網羅的に解析することにより、筋萎縮時に骨格筋において DNA メチル化酵素である Dnmt3a が発現低下することを見出した。骨格筋特異的 Dnmt3a 欠損マウス (Dnmt3a KO マウス) を作製したところ、カルディオトキシン投与による筋損傷後の筋再生が低下することが判明した。Dnmt3a KO マウスの筋サテライト細胞では Dnmt3a の欠損により、TGF ファミリーの GDF5 (Growth Differentiation Factor 5) 遺伝子プロモーターの DNA メチル化が低下・発現増加が観察された。また、Dnmt3a KO の筋サテライト細胞は分化能が低下し、筋再生が抑制することが明らかとなった。これらの結果から、筋萎縮時の筋再生能低下には DNA メチル化酵素の発現低下によるエピジェネティクス制御が示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 10件／うち国際共著 2件／うちオープンアクセス 7件）

1. 著者名 Uchitomi Ran, Nakai Shiho, Matsuda Rintaro, Onishi Takumi, Miura Shinji, Hatazawa Yukino, Kamei Yasutomi	4. 巻 17
2. 論文標題 Genistein, daidzein, and resveratrols stimulate PGC-1 α -mediated gene expression	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biochemistry and Biophysics Reports	6. 最初と最後の頁 51 ~ 55
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrep.2018.11.009	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 Takigawa Kaho, Matsuda Rintaro, Uchitomi Ran, Onishi Takumi, Hatazawa Yukino, Kamei Yasutomi	4. 巻 83
2. 論文標題 Effects of long-term physical exercise on skeletal muscles in senescence-accelerated mice (SAMP8)	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry	6. 最初と最後の頁 518 ~ 524
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/09168451.2018.1547625	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 HIROSE Yuma, ONISHI Takumi, MIURA Shinji, HATAZAWA Yukino, KAMEI Yasutomi	4. 巻 64
2. 論文標題 Vitamin D Attenuates FOXO1-Target Atrophy Gene Expression in C2C12 Muscle Cells	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Nutritional Science and Vitaminology	6. 最初と最後の頁 229 ~ 232
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3177/jnsv.64.229	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 Yuan Xunmei, Tsujimoto Kazutaka, Hashimoto Koshi, Kawahori Kenichi, Hanzawa Nozomi, Hamaguchi Miho, Seki Takami, Nawa Makiko, Ehara Tatsuya, Kitamura Yohei, Hatada Izuho, Konishi Morichika, Itoh Nobuyuki, Nakagawa Yoshimi, Shimano Hitoshi, Takai-Igarashi Takako, Kamei Yasutomi, Ogawa Yoshihiro	4. 巻 9
2. 論文標題 Epigenetic modulation of Fgf21 in the perinatal mouse liver ameliorates diet-induced obesity in adulthood	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 636
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-018-03038-w	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 該当する

1. 著者名 Hatazawa Yukino, Qian Kun, Gong Da-Wei, Kamei Yasutomi	4. 巻 13
2. 論文標題 PGC-1 regulates alanine metabolism in muscle cells	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0190904
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0190904	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 該当する

1. 著者名 Hatazawa Yukino, Ono Yusuke, Hirose Yuma, Kanai Sayaka, Fujii Nobuharu L., Machida Shuichi, Nishino Ichizo, Shimizu Takahiko, Okano Masaki, Kamei Yasutomi, Ogawa Yoshihiro	4. 巻 32
2. 論文標題 Reduced Dnmt3a increases Gdf5 expression with suppressed satellite cell differentiation and impaired skeletal muscle regeneration	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 The FASEB Journal	6. 最初と最後の頁 1452 ~ 1467
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1096/fj.201700573R	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nakai Shiho, Uchitomi Ran, Matsuda Rintaro, Onishi Takumi, Hatazawa Yukino, Kamei Yasutomi	4. 巻 23
2. 論文標題 Screening dataset of food components that enhance transcriptional activity of PGC1-beta	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Data in Brief	6. 最初と最後の頁 103814 ~ 103814
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.dib.2019.103814	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 Uchitomi Ran, Hatazawa Yukino, Senoo Nanami, Yoshioka Kiyoshi, Fujita Mariko, Shimizu Takahiko, Miura Shinji, Ono Yusuke, Kamei Yasutomi	4. 巻 9
2. 論文標題 Metabolomic Analysis of Skeletal Muscle in Aged Mice	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 1 ~ 11
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-46929-8	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 Matsuda Rintaro, Uchitomi Ran, Oyabu Mamoru, Hatazawa Yukino, Kamei Yasutomi	4. 巻 593
2. 論文標題 Metabolomic analysis of C2C12 myoblasts induced by the transcription factor FOXO 1	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 FEBS Letters	6. 最初と最後の頁 1303 ~ 1312
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/1873-3468.13445	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kamei Yasutomi, Hatazawa Yukino, Uchitomi Ran, Yoshimura Ryoji, Miura Shinji	4. 巻 12
2. 論文標題 Regulation of Skeletal Muscle Function by Amino Acids	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nutrients	6. 最初と最後の頁 261 ~ 261
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/nu12010261	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10件 (うち招待講演 6件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 亀井康富、畑澤幸乃、小野悠介、岡野正樹、小川佳宏
2. 発表標題 筋萎縮時にDNAメチル化酵素Dnmt3aの低下は筋再生を抑制する
3. 学会等名 第72回日本栄養・食糧学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 亀井康富、畑澤幸乃、三浦進司
2. 発表標題 遺伝子改変マウスを用いた骨格筋アミノ酸代謝の解析
3. 学会等名 日本筋学会第4回学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 亀井康富、瀧川花穂、松田凜太郎、畑澤幸乃
2. 発表標題 老化促進モデルマウス(SAMP8)の筋機能低下に対する長期的な運動の効果
3. 学会等名 第33回老化促進モデルマウス(SAM)学会学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 亀井康富、畑澤幸乃、瀧川花穂、岡野正樹、小野悠介、小川佳宏
2. 発表標題 サルコペニアの筋再生低下におけるDNAメチル化制御
3. 学会等名 第39回日本肥満学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 亀井康富
2. 発表標題 Reduced Dnmt3a Increases Gdf5 Expression with Suppressed Satellite Cell Differentiation and Impaired Skeletal Muscle Regeneration
3. 学会等名 Asia Pacific Nutrigenomics Nutrigenetics Organisation 2018 Conference (招待講演)(国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yasutomi Kamei, Takumi Onishi, Rintaro Matsuda, Ran Uchitomi, Yukino Hatazawa
2. 発表標題 Vitamin D attenuates FOXO1-target muscle atrophy gene expression
3. 学会等名 Asian Congress of Nutrition 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 亀井康富
2. 発表標題 骨格筋萎縮における遺伝子発現制御
3. 学会等名 日本外科代謝栄養学会 第56回学術集会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 亀井康富
2. 発表標題 老齢マウス骨格筋の代謝変動
3. 学会等名 日本基礎老化学会シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 亀井康富
2. 発表標題 サルコペニア骨格筋の代謝変化
3. 学会等名 機能性食品用ペプチド研究会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yasutomi Kamei
2. 発表標題 Reduced Dnmt3a increases Gdf5 expression with suppressed satellite cell differentiation and impaired skeletal muscle regeneration
3. 学会等名 International Conference on Food Factors 2019（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

<http://nutrition.life.kpu.ac.jp/>

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
--	---------------------------	-----------------------	----