

令和 5 年 5 月 22 日現在

機関番号：24405

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2020～2022

課題番号：20H02937

研究課題名（和文）フラボノイドによるadhesion型GPCRを介した骨格筋量調節機構の解明

研究課題名（英文）Regulatory mechanism of skeletal muscle mass by flavonoids via adhesion GPCR

研究代表者

山地 亮一（Yamaji, Ryoichi）

大阪公立大学・大学院農学研究科・教授

研究者番号：00244666

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,800,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、5-ヒドロキシ-7-メトキシフラボン（HMF）が骨格筋量を調節する分子機構とHMFが作用する標的タンパク質の発現と運動の関係について検討した。HMFはadhesion型Gタンパク質共役受容体であるGPR97に作用して筋管細胞の肥大を誘発した。HMFはGPR97を介して血清応答因子（SRF）の転写活性を増加し、その活性化にGPR97のN末端断片が必要であった。さらにin vitroでの運動モデルとして筋管細胞を電気刺激（EPS）に供したところ筋管細胞が肥大し、GPR97をノックダウンするとその肥大が抑制された。EPSによるGPR97の発現上昇に活性化型ATF6の関与が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

近年デスクワークを主体とする生活習慣の人が多くなり、運動不足状態にある。骨格筋量の低下は肥満や糖尿病のような代謝性疾患に罹患するリスクを高める。本研究成果は、HMFによる骨格筋量増加にGPR97が関わり、その活性化機構に関する情報を提供するものである。またGPR97の発現増加に運動が有効であることを示す結果も提示している。よって自立した健全な生活をおくるための対策として、栄養生化学分野の観点からHMFと運動との併用による骨格筋の増量に関する発展的な情報を提供する学術的意義を持つ。

研究成果の概要（英文）：In this study, we investigated the molecular mechanism by which 5-hydroxy-7-methoxyflavone (HMF) regulates skeletal muscle mass and the relationship between exercise and the expression of target proteins that HMF acts on. HMF induced myotube hypertrophy by acting on GPR97, an adhesion-type G protein-coupled receptor. HMF activated the SRF transcriptional activity of GPR97, and its activation required the N-terminal fragment of GPR97. Furthermore, myotube hypertrophy was induced by electrical pulse stimulation (EPS), an in vitro exercise model, and knockdown of GPR97 suppressed its hypertrophy. Active form of ATF6 appeared to be involved in the upregulation of GPR97 by EPS.

研究分野：栄養生化学

キーワード：メトキシフラボン GPR97 血清応答因子 骨格筋 運動 電気刺激 5-ヒドロキシ-7-メトキシフラボン 筋管細胞

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

(1) 近年デスクワークを主体とする生活習慣の人が多くなり、運動不足状態にある。骨格筋量は加齢や運動不足で減少し、活動量が低下することで肥満や糖尿病のような代謝性疾患に罹患するリスクが高まるため、骨格筋を量的・質的に維持・増加することはすべての年代の人が自立した健全な生活をおくるための対策となる。

(2) Gタンパク質共役受容体 (GPCR) は細胞質側で4つのクラスのGTP結合タンパク質と共役して機能する。生体内代謝物や体外からの薬や食品成分がGPCRに対するリガンドとして機能し、CRE、SRE、SRF-REといった転写因子応答配列を有する遺伝子の発現を制御するが、大半のGPCRのリガンドは不明または特異性が低い。GPCRは細胞外ドメインの配列や構造に基づいて5つのクラスに分類され、adhesion型GPCR (aGPCR) クラスには高度に保存されたGPCR自己タンパク質分解誘導 (GAIN) ドメインが存在する。GAINドメインの構造で保存された切断サイトはほとんどのaGPCRで共通のアミノ酸配列から構成され、GPCRタンパク質分解部位 (GPS) と呼ばれる。GPSで切断を受けるとN末端フラグメント (NTF) とC末端フラグメント (CTF) に分離する。aGPCRの活性化機構にはGPSで切断を受け、GAINドメインから解放された tethered peptide agonist がオルソステリック部位に結合して活性化する場合とリガンドの結合によりCTFのコンフォメーションが変化して活性化する場合 (アロステリック) がある。aGPCRの8番目のサブファミリーにはGPR56とGPR97が含まれており、GPR56はIII型コラーゲンとトランスグルタミナーゼ2によって活性化を受けて骨格筋の肥大を誘発する。またGPR56は運動により発現が増加する。

(3) フラボノイドは、植物によって生成される構造的に多様な天然ポリフェノール化合物の大きなグループで構成される。最近、フラボノイドが骨格筋の健康に有益な効果をもたらすかどうかに関心が集まっている。黒ショウガ (*Kaempferia parviflora*) は、古来よりタイで滋養強壮作用や精力増強作用を持つ民間薬や食品として利用されてきた。*K. parviflora* 根茎由来の4つの5-ヒドロキシ-7-メトキシフラボン (HMF) 誘導体は筋管肥大を誘導するが、6つの5,7-ジメトキシフラボン (DMF) 誘導体は誘導しないこと、さらに76%のHMF類縁体混合物の摂取が老化促進モデルマウス (SAMP1マウス) のヒラメ筋萎縮を緩和することを見出した。しかし、HMFが骨格筋量を調節する分子機構は不明である。

(4) フラボノイド化合物 (ジヒドロムンデュルトン、ムンジュロン、イソロテノン、ロテノン、デゲリン) は、GPR56のアンタゴニストとして機能する。一方、L-フェニルアラニンは、GPR56とGPR97の共通のアゴニストとして機能する。したがって、GPR56と同様にGPR97もリガンドとしてフラボノイド化合物を利用するかもしれない。

2. 研究の目的

フラボノイドによる骨格筋量の維持・増加に関する研究の多くは、フラボノイド刺激による遺伝子発現の変動やシグナル伝達系の解析であり、詳細な作用機構は不明である。HMFが筋管細胞を肥大させ、SAMP1マウスの骨格筋萎縮を抑制する分子機構も不明である。そこでHMFがGPR56とGPR97のリガンド (アゴニスト) となるのかを解析する。さらにGPR56の発現は運動によって骨格筋で増加するため、GPR97の発現と運動の関係についても評価する。今回、運動によってGPR97の発現が増加することも見出したので、運動によってGPR97の発現がどのように調節されているかという学術的問いも検討する。

3. 研究の方法

実験方法を以下に記載する。

(1) 細胞培養

C2C12細胞 (European Collection of Authenticated Cell Cultures) は10%牛胎児血清を含むDMEM培地 (増殖培地) で培養した。細胞を分化させる時には2%馬血清を含むDMEM (分化培地) で培養した。

(2) プラスミドの作製とC2C12筋芽細胞へのプラスミド導入

野生型GPR97を発現するベクターとしてヒトGPR97 cDNAを単離し、p3×FLAG-CMV14にサブクローニングした (p3×FLAG-hGPR97-WT)。さらにNTF欠損型GPR97発現ベクター (p3×FLAG-hGPR97-NTF)、GPS非切断型GPR97発現ベクター (p3×FLAG-hGPR97-T250A) を作製した。C2C12筋芽細胞にGPR97を高発現させるため、これらのGPR97発現プラスミドをトランスフェクションした。筋芽細胞へのトランスフェクションにはViofectin Transfection Reagentを用い、筋管細胞へのトランスフェクションにはエレクトロポレーションを用いた。

(3) C2C12筋管細胞へのsiRNA導入

分化4日目のC2C12筋管細胞にGPR97 siRNAをトランスフェクションした。コントロールとしてMISSION siRNA Universal Negative Control#1 (Sigma-Aldrich) を用いた。

(4) RNA 抽出

細胞を RNA 抽出試薬 (Sepasol-RNA I Super G) 存在下で vortex にて攪拌した後、RNA を抽出し、DEPC 水に溶解した。組織からの RNA 抽出する際は、組織を RNA 抽出試薬中で MULTI-BEADS SHOCKER (Yasui Kikai Co., Ltd. Osaka, Japan) を用いて粉碎した後、RNA を抽出し、DEPC 水に溶解した。RNA は DNAase 処理してから cDNA 合成に使用した。

(5) 定量的リアルタイム PCR (qPCR)

総 RNA を抽出し、逆転写反応に供した。得られた cDNA を使って qPCR により mRNA レベルを定量した。

(6) 蛍光免疫染色法

細胞を 4% paraformaldehyde/PBS (-) で固定し、0.1% Triton X-100/PBS (-) で処理した。ブロッッキング後、一次抗体と反応させ、次に二次抗体と反応させた。MyHC 抗体または FLAG 抗体を使って蛍光免疫染色した筋管細胞を蛍光顕微鏡 (BIOREVO BZ-9000) (KEYENCE, Tokyo, Japan) を用いて観察した。各サンプル計 100 本以上の筋管細胞の短径を測定し、その平均を myotube diameter とした。

(7) Luciferase reporter assay

Firefly ルシフェラーゼレポーターベクターと *Renilla* ルシフェラーゼレポーターベクターをトランスフェクションした。firefly ルシフェラーゼの値を *Renilla* ルシフェラーゼの値で割った値を相対比したものを relative light units (RLU) とした。

(8) 実験動物の飼育条件

C57BL/6J 雄性マウスは (Kiwa Laboratory Animals Co., Ltd. Wakayama, Japan) より購入した。1 週間の予備飼育から実験飼育終了までの期間を通し、飼育の環境状態として室温を 23 ± 2 °C, 明暗サイクル (light 8:00-20:00, dark 20:00-8:00) の条件で飼育し、CLEA Japan, Inc (Tokyo, Japan) より購入した標準固形飼料 (CE-2) を餌として自由摂食させ、水道水を自由摂取させた。全ての動物実験は、公立大学法人大阪府立大学または大阪公立大学の動物実験規定を遵守して実施した。

(9) 短期の強制走行運動法

マウスをトレッドミル装置 (Muromachi Kikai Co., Ltd. Tokyo, Japan) を用いて 3 日間のトレーニング運動に供した。トレーニング終了後にマウスを control 群と exercise 群に分けた。exercise 群のマウスを 60 min の単回の強制走行運動に供し、強制走行運動終了直後および運動終了後 1 h 後、3 h 後、6 h 後に control 群と exercise 群のマウスから三種混合麻酔下で頸椎脱臼により安楽死させた後、下肢骨格筋を摘出した。

(10) C2C12 筋管細胞への電気刺激法 (*in vitro* 運動モデル)

24-well plate で DMEM (2% HS, +P/S) にて培養した分化 5 日目の C2C12 筋管細胞に 24 ウェル用カーボン電極を差し、電気刺激装置に接続して電気刺激 (条件: 25 mA, 1 Hz, 3 ms) を 8 時間行った。電気刺激終了後、0、4、8、12 時間後にサンプリングを行った。

(11) 統計処理

結果の値は平均値 \pm 標準誤差で示し、統計解析は JMP statistical software version 8.0.1 (SAS Institute, Cary, NC, USA) を用いた。群間の差が危険率 5% 未満 ($p < 0.05$) の場合をもって統計的に有意な差があると判定した。

4. 研究成果

(1) メトキシフラボンが GPR97 と GPR56 を介した SRF-RE、SRE、CRE の転写活性に及ぼす影響: GPCR の下流に位置する SRE-RE、SRE、CRE の転写活性に及ぼす HMF の影響を GPR97 または GPR56 を発現させた筋芽細胞で評価した。GPR97 発現細胞において HMF は SRF-RE、SRE、CRE に対する転写活性を増加させた (図 1)。しかし GPR56 発現細胞において HMF はいずれの転写活性にも影響を与えなかった。HMF は筋管細胞を肥大させるが、DMF は筋管細胞の肥大に影響を与えないので、GPR97 を高発現した細胞において HMF と DMF が SRF-RE、SRE、CRE の転写活性に及ぼす影響を評

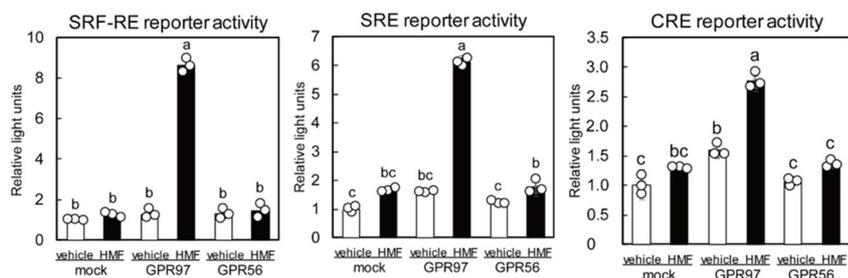


図1 GPR97とGPR56を介したSRF-RE、SRE、CREの転写活性とHMFの関わり

価した。その結果、DMFは作用せず、HMFだけが作用するのはSRF-REの転写活性だけであった(図2)。さらにSRFをノックダウンした筋芽細胞でHMFによるGPR97を介したSRF-RE活性を測定したところ、SRF-RE活性が消失した。これらの結果より、HMFはGPR97に作用してSRFを活性化してSRF-REの転写活性を活性化するが、DMFにはその活性化能がないことが示された。

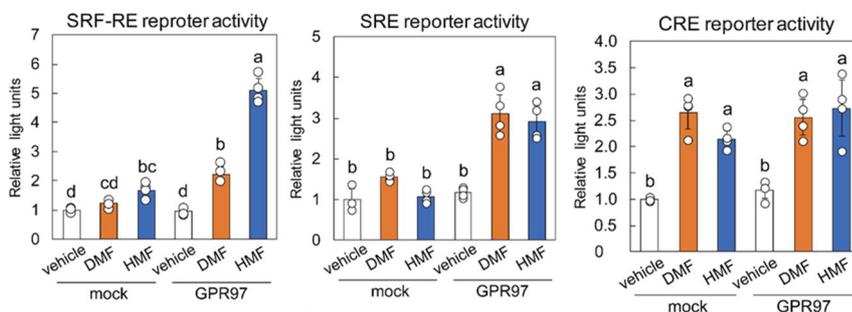


図2 GPR97を介したSRF-RE、SRE、CREの転写活性とHMFとDMFの関わり

(2) HMFによる筋管細胞肥大におけるGPR97の関与：HMFによる筋管細胞肥大に及ぼす影響をGPR97またはGPR56をノックダウンした細胞で評価した。HMFによる筋管細胞の肥大は、GPR97をノックダウンした細胞では抑制された(図3)。一方、GPR56をノックダウンした細胞ではHMFによる筋管細胞肥大は影響を受けなかった。さらにGPR97を高発現させた筋管細胞をHMF存在下で培養したところ、GPR97の高発現により筋管細胞は肥大し、HMF刺激はさらに筋管細胞肥大を促進した。これらの結果からHMFによる筋管細胞の肥大にGPR97が関与することが示された。

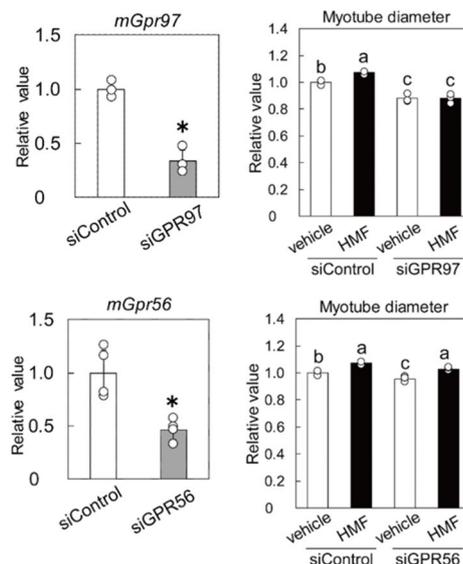


図3 HMFによる筋管細胞肥大におけるGPR97の役割

(3) GPR97の活性化におけるHMF構造活性相関：メトキシフラボン類縁体がGPR97を介したSRFの転写活性に及ぼす影響を検討した。使用したメトキシフラボン類縁体の構造を図4に示す。Controlベクター(mock)をトランスフェクションした細胞では、いずれのメトキシフラボン類縁体によってもSRFの転写活性は上昇しなかった。一方、GPR97発現ベクターをトランスフェクションした細胞では、DMF、5-ヒドロキシフラボン、7-メトキシフラボンはSRFの転写活性を有意に増加させたが、HMFはこれらの類縁体よりもさらにSRF活性を増加させた(図4)。HMFに比べてDMFによるSRFの転写活性の増加は低いため、HMFによるSRFの転写活性に及ぼすDMFの影響を検討したところ、DMF存在下でHMFによるGPR97を介したSRF活性は阻害されず、相加的に増加した。これらの結果から、フラボンがGPR97を介したSRFの転写活性を活性化するにはフラボンの5位の水酸基と7位のメトキシ基の両方が必要であり、またHMFとDMFがGPR97の異なる部位に作用する可能性が示された。

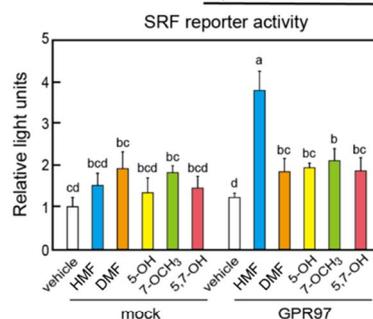
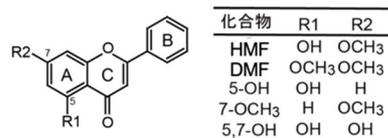


図4 GPR97の活性化とHMFの構造

(4) HMFによるGPR97の構造と活性化：野生型GPR97(WT)、NTF欠損型GPR97(NTF)、GPS非切断型GPR97(T250A)を発現する筋管細胞でHMFによるSRFの転写活性を測定した。その結果、HMFは野生型GPR97とGPS非切断型GPR97の高発現下でSRFの転写活性を有意に増加させた。しかしNTF欠損型GPR97の高発現下ではHMFによりSRFの転写活性は影響を受けなかった(図5)。これらの結果からHMFによるGPR97の活性化にGPR97の

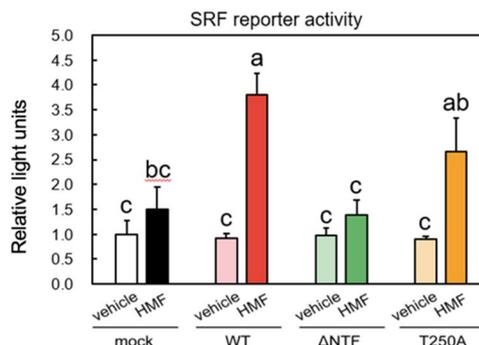


図5 HMFによるGPR97の活性化と構造

NTF が必要であることが示唆された。

(5) 短期の強制走行運動と骨格筋における GPR97 の発現に及ぼす影響：GPR56 は運動によって骨格筋で発現が上昇する。運動が骨格筋における GPR97 の発現に及ぼす影響を評価するために、マウスをレッドミルで 1 時間強制的に走行させた。非運動群 (control: 運動群の運動直後 0h に対応) に比較して、運動群では運動後 1 時間で GPR56 と同様に GPR97 の発現が増加した (図 6)。

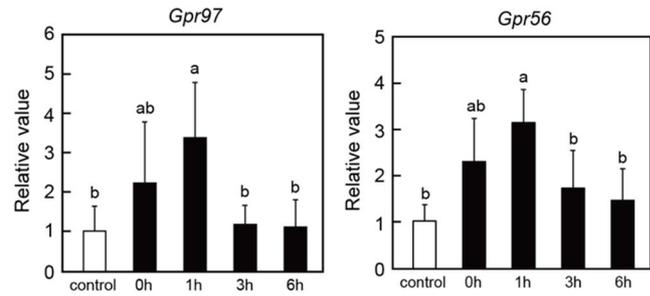


図6 短期の強制走行運動とGPR97の発現

(6) 運動模倣モデルとしての電気刺激による筋管細胞肥大と GPR97: 運動模倣モデルとして C2C12 筋管細胞に電気刺激 (EPS) を行い顕微鏡で観察すると筋管細胞が収縮していた。8 時間の EPS 後、経時的に筋管細胞の短径を測定したところ、8 時間の EPS 直後では筋管細胞は肥大していなかったが、EPS 終了後、4 時間以降で時間に依存して有意に肥大した (図 7)。

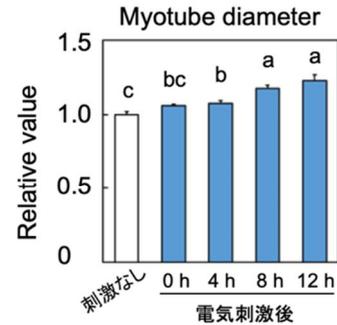


図7 EPSによる筋管細胞の肥大

(7) EPS 刺激と GPR97 の発現: EPS による筋管細胞肥大が 4 時間以降に起こったため、筋管細胞肥大に関わる因子は EPS 終了後 4 時間までに発現が変動すると推測した。EPS 終了後 4 時間までの GPR97 の発現レベルを評価したところ、EPS 後 1 時間から 2 時間にかけて GPR97 の発現が有意に増加した (図 8)。

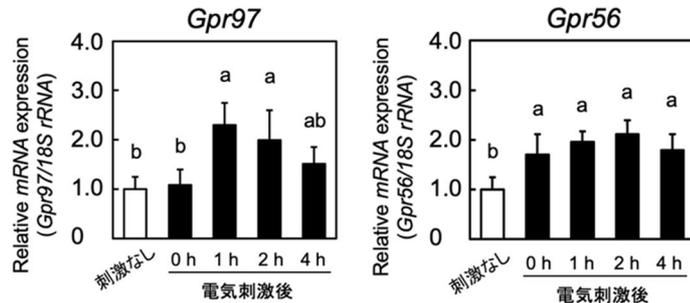


図8 EPSによるGPR97の発現

(8) EPS による筋肥大における GPR97 の関与: EPS による筋肥大に GPR97 が関与するかを検討するため、GPR97 siRNA を用いて GPR97 をノックダウンした筋管細胞を 8 時間の EPS に供した。EPS 後 12 時間で筋管細胞の短径を測定した。siControl をトランスフェクションしたコントロールの筋管細胞では EPS により筋肥大が誘発されたが、GPR97 をノックダウンした筋管細胞では筋管細胞の短径は有意に増加せず、筋肥大が抑制された (図 9)。これらの結果より EPS による筋肥大に GPR97 が関与することが示された。

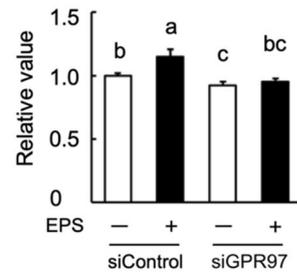


図9 EPSによる筋管細胞肥大におけるGPR97の関与

(9) EPS と ER ストレス関連因子: EPS により C2C12 筋管細胞において ER ストレスに関わる ATF6 が活性化するかを検討した。筋管細胞を 8 時間の EPS に供した直後の ATF6 の活性化型レベルは増加しており、小胞体ストレス応答因子である BiP レベルも増加した。これらの結果から、EPS は ER ストレスに関与する ATF6 を活性化型として発現させることが示された。

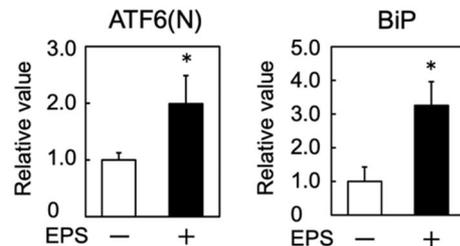


図10 EPSによるATF6の活性化

(10) GPR97 のプロモーター解析: 運動による Gpr97 の発現レベルを制御する分子機構を検討するため、マウスの Gpr97 遺伝子の promoter 解析を行った。Gpr97 promoter の -3492~+1 領域に ATF6(N) が結合すると予測される ATF site と NF-Y の候補配列が存在した。マウスの Gpr97 遺伝子の -3492~+1 の領域をクローニングし、pGL4.14 レポーターベクターを作製して、ルシフェラーゼレポーターアッセイ系によりレポーター活性を測定した。mGPR97 レポーター活性は、ATF6(N) を高発現させることによって増加したことから、GPR97 は ATF6(N) によって発現が制御されることが示唆された (図 10)。

ATF6(N) を高発現させることによって増加したことから、GPR97 は ATF6(N) によって発現が制御されることが示唆された (図 10)。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 6件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Kitakaze Tomoya, Tatsumi Rina, Yamaguchi Mayu, Nakatsuji Aino, Harada Naoki, and Yamaji Ryoichi.	4. 巻 -
2. 論文標題 All-trans retinoic acid-responsive LGR6 is transiently expressed during myogenic differentiation and is required for myoblast differentiation and fusion.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Int. J. Mol. Sci	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） 10.3390/ijms24109035	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 Kitakaze Tomoya, Sugihira Takashi, Kameyama Hiromichi, Maruchi Asami, Kobayashi Yasuyuki, Harada Naoki, Yamaji Ryoichi	4. 巻 71
2. 論文標題 Carotenoid transporter CD36 expression depends on hypoxia-inducible factor-1 in mouse soleus muscles	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition	6. 最初と最後の頁 112 ~ 121
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3164/jcbn.21-163	査読の有無 無
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 YAMAJI Ryoichi	4. 巻 68
2. 論文標題 Functions of Nutrient-Sensing Nuclear Receptors in Health	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Nutritional Science and Vitaminology	6. 最初と最後の頁 S14 ~ S16
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3177/jnsv.68.S14	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 辰巳理奈、北風智也、原田直樹、山地亮一	4. 巻 96
2. 論文標題 骨格筋における異所性脂肪蓄積に対するレチノイン酸受容体アゴニストの抑制効果	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 ビタミン	6. 最初と最後の頁 239-243
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	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 佐々木里那, 原田直樹, 山地亮一	4. 巻 95
2. 論文標題 Gタンパク質共役エストロゲン受容体の活性化による抗肥満効果	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 ビタミン	6. 最初と最後の頁 20~23
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 Noguchi Mari, Kitakaze Tomoya, Kobayashi Yasuyuki, Mukai Katsuyuki, Harada Naoki, Yamaji Ryoichi	4. 巻 12
2. 論文標題 -Cryptoxanthin Improves p62 Accumulation and Muscle Atrophy in the Soleus Muscle of Senescence-Accelerated Mouse-Prone 1 Mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nutrients	6. 最初と最後の頁 2180 ~ 2180
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/nu12082180	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 前川大輔, 原田直樹, 山地亮一	4. 巻 94
2. 論文標題 アビゲニンによる骨格筋量の調節機構	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 ビタミン	6. 最初と最後の頁 406~409
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 山地亮一	4. 巻 15
2. 論文標題 -カロテン、 -カロテン、 -クリプトキサンチンなどのプロビタミンA : カロテノイドの健康機能に関して、最近の動向	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 日本食品安全協会誌	6. 最初と最後の頁 71~77
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 -

〔学会発表〕 計17件（うち招待講演 4件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 辰巳理奈、山口真由、北風智也、原田直樹、山地亮一
2. 発表標題 筋分化におけるLGR6の役割とその発現調節機構
3. 学会等名 日本農芸化学会大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 山地亮一
2. 発表標題 食品成分の機能性による骨格筋の健康へのアプローチ
3. 学会等名 6大学共催フォーラム第12回（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Rina Tatsumi, Mayu Yamaguchi, Tomoya Kitakaze, Naoki Harada, Ryoichi Yamaji
2. 発表標題 Vitamin A-responsive LGR6 promotes myoblast differentiation
3. 学会等名 22nd IUNS-ICN International Congress of Nutrition (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Tomoya Kitakaze, Takashi Sugihira, Hiromichi Kameyama, Asami Maruchi, Yasuyuki Kobayashi, Naoki Harada, Ryoichi Yamaji
2. 発表標題 Carotenoid transporter CD36 expression depends on hypoxia-inducible factor-1 under normal physiological conditions in the
3. 学会等名 22nd IUNS-ICN International Congress of Nutrition (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 北風智也、岸優樹、中辻あいの、原田直樹、山地亮一
2. 発表標題 レチノイン酸応答遺伝子トランスグルタミナーゼ2の運動による発現調節機構について
3. 学会等名 日本栄養・食糧学会近畿支部大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 岡野結衣、杉平貴史、亀山大道、丸地麻美、北風智也、原田直樹、山地亮一
2. 発表標題 b-Caroteneによるヒラメ筋重量の増加機構
3. 学会等名 日本ビタミン学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 山地亮一
2. 発表標題 メトキシフラボンによるGPR97の活性化について
3. 学会等名 第467回ビタミンB研究協議会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 木村彩乃、前川大輔、北風智也、原田直樹、山地亮一
2. 発表標題 メトキシフラボンによる骨格筋肥大促進におけるGPR97-SRF シグナルの関与
3. 学会等名 日本栄養・食糧学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 山地亮一
2. 発表標題 骨格筋の健康の維持・増進におけるカロテノイドの作用機構
3. 学会等名 日本栄養・食糧学会関東支部 第24回健康栄養シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 辰巳理奈，山口真由，北風智也，原田直樹，乾博，山地亮一
2. 発表標題 骨格筋の筋分化におけるLGR6の発現調節機構の解析
3. 学会等名 日本ビタミン学会パート1
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 辰巳理奈，山口真由，北風智也，原田直樹，乾博，山地亮一
2. 発表標題 骨格筋の筋分化におけるLGR6の発現調節機構の解析
3. 学会等名 日本ビタミン学会パート2
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 前川大輔，原田直樹，山地亮一
2. 発表標題 5- ヒドロキシ-7- メトキシフラボンによるGPR97 活性化機構の解明
3. 学会等名 日本農芸化学会2021年度大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山地亮一
2. 発表標題 メトキシフラボンによる筋管細胞肥大におけるGPCRの関与
3. 学会等名 第462回ビタミンB研究協議会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 丸地麻美、杉平貴史、亀山大道、北風智也、原田直樹、乾博、山地亮一
2. 発表標題 ヒラメ筋におけるカロテノイドトランスポーターCD36の発現調節機構の解析
3. 学会等名 日本栄養・食糧学会近畿支部大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山地亮一
2. 発表標題 ビタミンA前駆体による骨格筋の健康
3. 学会等名 日本体力医学会大会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 岸優樹、吉川実樹、北風智也、原田直樹、山地亮一
2. 発表標題 骨格筋におけるレチノイン酸応答遺伝子トランスグルタミナーゼ2の発現調節機構の解析
3. 学会等名 日本ビタミン学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山地亮一
2. 発表標題 カロテノイドを利用した骨格筋の健康維持・増進
3. 学会等名 日本栄養・食糧学会大会 医学系学会（日本リハビリテーション栄養学会）との合同シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 日本ビタミン学会	4. 発行年 2021年
2. 出版社 朝倉書店	5. 総ページ数 672
3. 書名 ビタミン・バイオフィクター総合事典	

〔産業財産権〕

〔その他〕

食品代謝栄養学—大阪公立大学 https://www.omu.ac.jp/agri/nc/

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

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