

令和 5 年 5 月 16 日現在

機関番号：24405

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2020～2022

課題番号：20K21285

研究課題名（和文）脂質メディエーターとしての一級脂肪酸アミドの機能の確立

研究課題名（英文）Function of primary fatty acid amides as lipid mediators

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） 5,000,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、一級脂肪酸アミドのオレアミドが生理的濃度範囲で筋肥大を誘発する分子機構に関する情報を得るとともに、オレアミドの吸収機構、生体内における蓄積組織とそこでの作用について検討した。オレアミドはCB1を介したmTORシグナルの活性化により筋萎縮抑制作用を発揮した。さらにオレアミドは長鎖脂肪酸トランスポーターのCD36を介して小腸上皮細胞に取り込まれ、細胞内で脂肪酸アミド加水分解酵素によって代謝された。また代謝を回避したオレアミドはアルブミンと結合して小腸から門脈経路を介して全身へと輸送された。オレアミドは白色脂肪組織に蓄積し、腹部白色脂肪量を減少させた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

オレアミドの血中濃度は100–1000 nMであるのに対して、in vitro 研究では数10 μMレベル（例えば抗炎症効果は50 μM以上）で機能が評価されており、これらの濃度のギャップが脂質研究での一級脂肪酸アミドの質の学術的発展を停滞させてきた。しかし本研究成果は、オレアミドが体外から体内に取り込まれる際に大半が小腸上皮細胞内で代謝されることを示し、また代謝を回避したオレアミドが蓄積する組織とそこでの機能を明らかにすることを証明し、生化学・栄養化学の脂質分野におけるオレアミドの新規の概念を提言する学術的意義を持つ。

研究成果の概要（英文）：In this study, we obtained information on the molecular mechanism by which oleamide, a primary fatty acid amide, induces muscle hypertrophy in the physiological concentration range, and investigated the absorption mechanism, the accumulation tissues, and the action there of oleamide. Oleamide suppressed muscle atrophy by activating mTOR signaling via cannabinoid receptor 1. Furthermore, oleamide was taken up by intestinal epithelial cells via CD36, a long-chain fatty acid transporter, and metabolized intracellularly by fatty acid amide hydrolase. Oleamide that escaped metabolism bound to albumin and was transported from the small intestine to the whole body via the portal vein route. Oleamide accumulated in white adipose tissue, inhibited the expression of inflammation-related factors, and reduced abdominal white fat mass.

研究分野：栄養生化学

キーワード：脂肪酸アミド オレアミド 骨格筋 小腸 リンパ管 門脈 脂肪酸アミド加水分解酵素

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1) 近年脂質メディエーターとして注目されている脂肪酸アミドは食品中の成分として体内に取り込まれる。オレイン酸アミド (*cis*-9-octadecenamide、オレアミド) は最も研究されている一級脂肪酸アミドの一つである。オレアミドは生体内では血液や髄液で検出されるが、それらは食品成分(カマンベールチーズや海藻の一種であるミルに含まれる)として体外から取り込まれたものと体内でオレイン酸から合成されたものに由来する。オレアミドはカンナビノイド受容体 1 (CB1) の内在性のアゴニストとして知られ、睡眠誘導作用を有する。その他にもオレアミドの生理機能はいくつか存在する。アルツハイマー病は神経細胞から分泌されるアロイドβが脳内へ蓄積することが原因の一つであるが、マウスにおいてオレアミドはミクログリア貪食を促進することでアロイドβの沈着を抑制する。またオレアミドの投与は炎症性足浮腫のサイズの減少をもたらす。マクロファージ細胞 RAW264.7 を用いた実験からもオレアミドの炎症性サイトカイン (TNF-α、IL-β、IL-6) の発現を抑制する作用が認められる。最近、我々はオレアミド摂取が筋萎縮を抑制することを見出した。

(2) ラットまたはマウスにおいて通常時の血中オレアミド濃度は 30–57 nM であり、健康なヒトの血中オレアミドの濃度は約 730–910 nM である。*in vitro* におけるオレアミドの機能はほとんどが数 10 μM の濃度で評価されることによって、オレアミドが抗炎症作用、アポトーシス抑制作用、アレルギー抑制作用などの生理機能を持つと示されている。しかしながら、*in vivo* において経口投与したオレアミドが標的組織において実際に数 10 μM の濃度に到達するかは不明である。オレアミド (50 mg/kg 体重) を 4 週間経口投与したマウスにおけるオレアミドの血中濃度が約 120 nM であることを我々は見出している。よって、経口摂取したオレアミドの血中濃度は 100 nM–1 μM の範囲であると予想される。

2. 研究の目的

近年疾病予防や健康増進のために食品成分の三次機能の解明に向けた様々な研究が広く行われている。機能性食品成分のさらなる効果的な利用のために機能性食品成分の体内動態の解明は必要不可欠である。生体内分子であるとともに食品成分でもあるオレアミドはさまざまな生理機能を持つことが明らかになっているが腸管吸収機構を含めその詳しい体内動態についての知見は現在のところない。本研究では、生理的濃度範囲でオレアミドが筋肥大を誘発する分子機構に関する情報を得るとともに、オレアミドの体内での動態を解析した。さらに生体内においてオレアミドが蓄積する部位を評価するとともにその組織での作用を検討した。

3. 研究の方法

実験方法を以下に記載する。

(1) 安定同位体標識オレアミドと heptadecenoic acid amide の合成

安定同位体標識オレアミド ($[1-^{13}\text{C}, ^{15}\text{N}]$ -オレアミド) (SIL-オレアミド) は、 $[1-^{13}\text{C}]$ -オレイン酸と ^{15}N 標識水酸化アンモニウムを使用して合成した。heptadecenoic acid amide は、オレイン酸の代わりに *cis*-10-heptadecenoic acid を使用して上記の $[1-^{13}\text{C}, ^{15}\text{N}]$ -オレアミドの合成方法に従って合成した。合成した脂肪酸アミドは ethyl acetate に溶解し、HPLC で分析または分取した。

(2) SIL-オレアミドの測定法

血漿中またはリンパ液中のオレアミドは、GC-MS システム (GC-MS QP-2010) を用いて分析した。キャピラリーカラムは InertCap 5MS/NP (30 m×0.25 mm、膜厚 0.25 μm) を使用した。MS は、質量範囲を m/z 30–650 に設定した。

(3) 細胞培養

C2C12 細胞 (European Collection of Authenticated Cell Cultures) は 10% FBS を含む DMEM 培地で培養し、分化時には 2% 馬血清を含む DMEM で培養した。Caco-2 細胞 (RIKEN Bioresource Center Cell Bank) は 20% 牛胎児血清 (FBS) を含む MEM 培地で培養した。

(4) 単層膜の形成

メンブレンをコラーゲンでコートしたメンブレンインサート (0.4 μm pore size) を 12 well plate に入れ、メンブレン上で Caco-2 細胞を小腸上皮細胞様に分化するまで 21 日間培養した。

(5) オレアミド透過性試験法

メンブレン上で Caco-2 細胞を分化させ ($\text{TEER} \geq 700 \Omega \cdot \text{cm}^2$)、オレアミドの透過に及ぼす要因を評価する透過性試験を行った。

(6) 実験動物の飼育条件

ddY 雄性マウスと Wistar 雄性ラットは、株式会社紀和実験動物研究所 (和歌山) 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 $23 \pm 2^\circ\text{C}$ 、明暗サイクル (light 8:00–20:00、dark 20:00–8:00) の条件で飼育し、狭小実験以外では自由摂食 (標準固形飼料、CE-2)、自由摂水させた。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。

(7) 胸管リンパ管カニューレションを用いた小腸吸収後のオレアミドの体内動態

Wistar ラットに麻酔下で胸管リンパ管用カテーテルと十二指腸管用カテーテルを設置し、ボルマンケージで一晩回復させた後、SIL-オレアミドを十二指腸管カテーテルからシリンジを用いて投与した（投与開始点）。マイクロシリンジポンプを用いて、等張液を 1.5 mL/h で持続的に注入した。オレアミド投与後、リンパ液を経時的にカテーテルから回収し、また末梢血を採取した。

(8) 門脈カニューレを用いた小腸吸収後のオレアミドの体内動態

Wistar ラットを麻酔下で門脈用カテーテルと十二指腸管用カテーテルを設置し、ボルマンケージで一晩回復させた後、SIL-オレアミドを十二指腸管カテーテルからシリンジを用いて投与した（投与開始点）。マイクロシリンジポンプを用いて、等張液を 1.5 mL/h で持続的に注入した。オレアミド投与後、門脈血を経時的にカテーテルから回収し、また末梢血を採取した。

(9) マウスへの SIL-オレアミド単回投与と組織摘出

マウスを 16 時間絶食後、vehicle 溶液または SIL-オレアミド溶液を経口投与した。1 時間後麻酔下で全採血した後、心臓の左心室を介してヘパリンを含む PBS(-) を 15 分間灌流した。安楽殺後、組織を採取した。粉碎処理した組織に内部標準を加え、溶媒抽出処理した後、GC-MS 用の試料を調製した。

(10) 狭小ケージで飼育したマウスへのオレアミド投与実験

マウスを以下の 3 群に分け、12 週間飼育した：(i) 通常ケージ内で飼育し、sedentary 群が摂取した食餌量を翌日に与え、vehicle 溶液を経口投与する群（control 群）(ii) 狭小ケージ内で飼育し、食餌は自由に与え、vehicle 溶液を経口投与する群（sedentary 群）(iii) 狭小ケージ内で飼育し、sedentary 群が摂取した食餌量を翌日に与え、オレアミド溶液を経口投与する群（オレアミド群）(図 1)。飼育状態として control 群は 161.3 cm²（単飼用のケージサイズの床面積）で個別に飼育し、sedentary 群とオレアミド群は 26.9 cm²（単飼用のケージサイズの 1/6 の床面積）で個別に飼育した。Vehicle 溶液とオレアミド溶液（50 mg/kg 体重）を飼育期間中は 1 日 1 回経口投与した。体重と握力を週に 1 度測定した。糖負荷試験は試験開始 6 時間前から絶食させた後、グルコースを 2 g/10 mL/kg 体重で腹腔内投与し、経時的に尾静脈血液を採取して血糖値を測定した。解剖は非絶食で麻酔下で行い、腹部後大静脈より全採血後、安楽殺し、各組織を採取した。

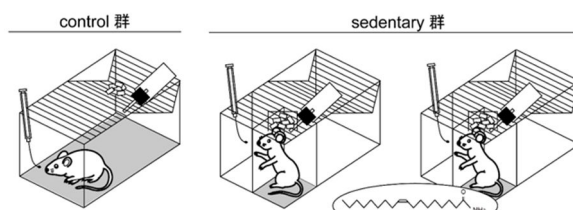


図1 狭小ケージ飼育による運動不足モデル

Vehicle 溶液とオレアミド溶液（50 mg/kg 体重）を飼育期間中は 1 日 1 回経口投与した。体重と握力を週に 1 度測定した。糖負荷試験は試験開始 6 時間前から絶食させた後、グルコースを 2 g/10 mL/kg 体重で腹腔内投与し、経時的に尾静脈血液を採取して血糖値を測定した。解剖は非絶食で麻酔下で行い、腹部後大静脈より全採血後、安楽殺し、各組織を採取した。

(11) 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。

(12) 統計処理

結果の値は平均値 ± 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) オレアミドによる筋管細胞の肥大における CB1 の関与：CB1 の発現を siRNA でノックダウンした筋管細胞では、オレアミドによる筋管細胞肥大効果が抑制された(図 2)。筋管細胞での CB1 のノックダウンは、オレアミドによるタンパク質合成およびタンパク質合成の主要なシグナル経路である mTOR シグナルの活性化を抑制した。さらにオレアミドは Src のリン酸化を促進し、CB1 のノックダウンはその促進を阻害した。

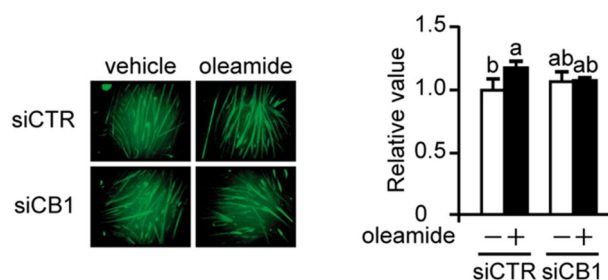


図2 Oleamideによる筋管細胞肥大におけるCB1の関与

(2) オレアミドの末梢組織への輸送経路：門脈または胸部リンパカニューレを挿入したラットを用いて SIL-オレアミドの腸管吸収経路を評価した。門脈にカニューレを挿入したラットに SIL-オレアミドを十二指腸内投与した後、SIL-オレアミドが門脈および末梢血漿で検出された(図 3 A と 3 B)。胸部リンパ管にカニューレを挿入したラットに SIL-オレアミドを十二指腸内投与した後、SIL-オレアミドはリンパ液および末梢血漿で検出された(図 3 C と 3 D)。末梢血漿濃度の SIL-オレアミド-時間曲線 (AUC) の下の領域を測定したところ、胸部リンパおよび門脈にカニューレを挿入したラット間の末梢血漿濃度の AUC に有意な差はなかったことから、小腸に吸収された外因性オレアミドのほとんどが門脈を介して末梢血管系に輸送されることが判明した。さらに門脈血漿でのオレアミドの最大血漿濃度 Cmax は 428.1 ± 40.8 nM であり、最大

血漿濃度に達するまでの時間 T_{max} は 33.0 ± 7.3 分であり、リンパ液中のオレアミドの最大リンパ液濃度 C_{max} は 287.0 ± 71.0 nM、最大リンパ液濃度に達するまでの時間 T_{max} は 45.0 ± 6.7 分だった。

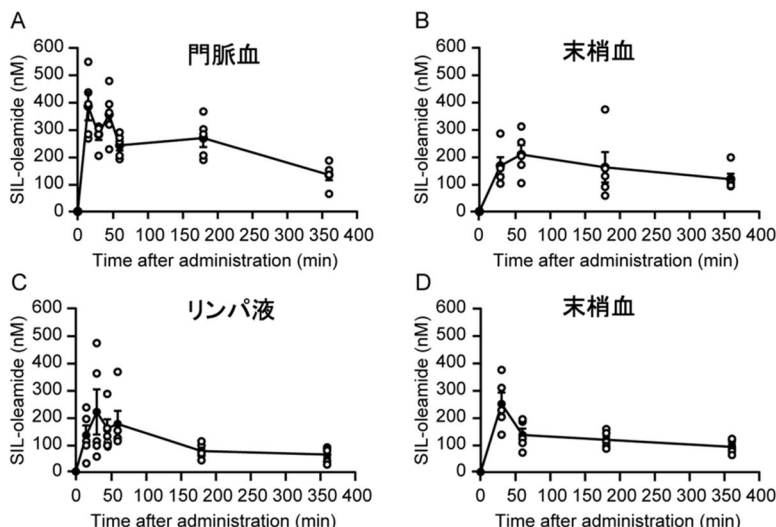


図3 安定同位体(SIL)-oleamideの体内動態

(3) 血中におけるオレアミドの存在形態：ラットに SIL-オレアミドを経口投与し、門脈および末梢血漿を採取し、OptiPrep を用いた密度勾配超遠心法により血漿を分画したところ、末梢血漿では SIL-オレアミドを含むピーク画分はアルブミンを含む画分と一致したが、コレステロールを含むピーク画分とは一致しなかった。門脈血漿では SIL-オレアミドを含むピーク画分は、アルブミンを含む画分と一致したが、コレステロールを含むピーク画分とは一致しなかった。

(4) Caco-2 細胞へのオレアミドの取り込みにおける CD36 の関与：分化した Caco-2 細胞を SIL-オレアミドの存在下で 37 または 4 でインキュベートしたところ、頂端側の溶液（頂端溶液）中の SIL-オレアミドの量は、37 で 180 分以内に著しく減少した。対照的に、分化した Caco-2 細胞を 4 でインキュベートした場合、頂端溶液中の SIL-オレアミド量の減少は劇的に抑制された。次に、分化した Caco-2 細胞をオレイン酸の存在下および非存在下で SIL-オレアミドと 30 分間インキュベートしたところ、オレイン酸が Caco-2 細胞への SIL-オレアミドの取り込みを $58.0 \pm 7.7\%$

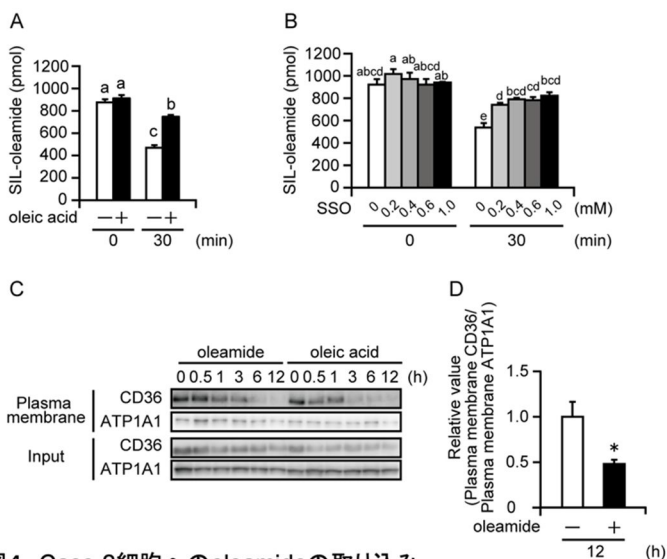


図4 Caco-2細胞へのoleamideの取り込み

阻害した (図 4 A)。また脂肪酸輸送体 CD36 の競合的阻害剤である SSO の存在下で Caco-2 細胞を SIL-オレアミドとインキュベートしたところ、SSO は濃度依存的に SIL-オレアミドの取り込みを抑制した (図 4 B)。SIL-オレアミドの取り込みは、0.6 および 1 mM の SSO の存在下で、それぞれ $64.0 \pm 6.1\%$ および $68.5 \pm 7.6\%$ 阻害された。さらに、Caco-2 細胞をオレアミドとインキュベートし、細胞膜 CD36 を細胞表面ビオチン化アッセイによって解析したところ、オレイン酸と同様に、オレアミドは細胞膜 CD36 レベルを時間依存的に減少させた (図 4 C)。オレアミド刺激 12 時間後には、細胞膜 CD36 レベルはコントロールと比較して減少した (図 4 D)。

(5) FAAH 阻害剤とオレアミドの生体利用率：Caco-2 細胞を Transwell インサート上で SIL-オレアミドと 180 分間インキュベートしたところ、細胞および側底溶液で増加した SIL-オレアミドレベルの総量は、頂端溶液中で減少した SIL-オレアミドレベルの約 $2.3 \pm 0.3\%$ に相当した Transwell イ

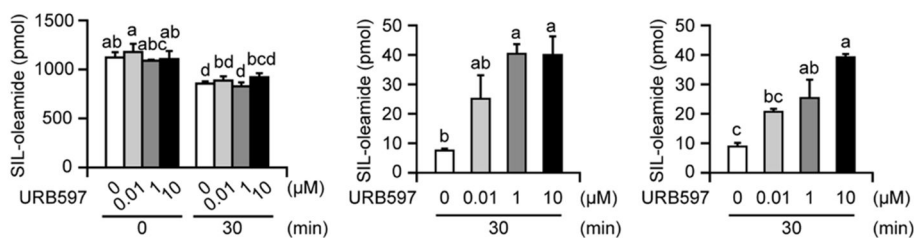


図5 小腸上皮細胞内におけるoleamide代謝とFAAH

ンサート上の Caco-2 細胞を脂肪酸アミド加水分解酵素 (FAAH1 と FAAH2) の選択的阻害剤 URB597 の存在下または非存在下で SIL-オレアミドとインキュベートしたところ、SIL-オレアミドの取り込み量は URB597 の存在下と非存在下で同じだったが、URB597 は、濃度依存的に細胞および側底溶液中の SIL-オレアミドの量を増加させた (図 5)。URB597 が存在しない場合、細胞および側底溶液中の SIL-オレアミドの総量は、総オレアミド取り込み量の $7.0 \pm 1.8\%$ だったが、URB597 の存在下では、細胞および側底溶液中の SIL-オレアミドの総量は、総オレアミド取り込み量の $45.0 \pm 6.9\%$ だった。さらにマウスに URB597 を経口投与し、続いて SIL-オレアミドを投与したところ、血漿 SIL-オレアミド濃度が 164.6 ± 25.5 nM から 913.9 ± 110.0 nM に増加した。

(5) 経口投与したオレアミドの各組織分布：マウスに SIL-オレアミドを経口投与 1 時間後での各組織における SIL-オレアミドを定量したところ、内臓脂肪組織である腸間膜脂肪または精巢上体周辺脂肪で SIL-オレアミドは約 10 pmol/mg または約 4 pmol/mg 検出された。鼠径部皮下脂肪、褐色脂肪、前脛骨筋、肝臓、大脳で SIL-オレアミドは約 3–8 pmol/mg の範囲で検出された。

(6) 狭小ケージ飼育したマウスの体重、摂餌量、摂餌効率：体重は、control 群と比較して sedentary 群では飼育 3 週目以降有意に増加した。また、sedentary 群と比較してオレアミド群では、飼育 3 週目以降体重増加が抑制された (図 6)。飼育 12 週間目の体重は、control 群と比較して sedentary 群では有意に増加した。Sedentary 群と比較してオレアミド群では、体重増加が抑制された。12 週間の累積摂餌量は 3 群間で有意な差はなかった。12 週間の摂餌効率 (=体重増加量 (g)/摂餌カロリー (kcal) × 100) は、control 群と比較して sedentary 群では有意に増加した。Sedentary 群と比較してオレアミド群では摂餌効率の増加が抑制された。

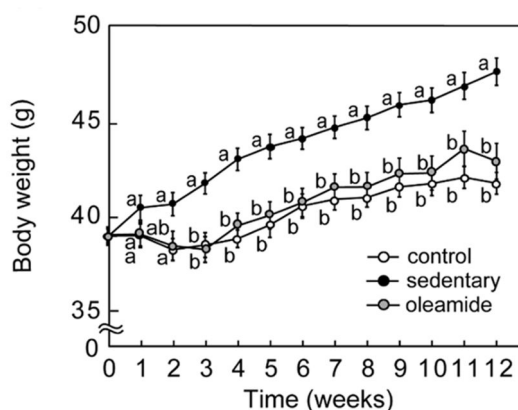


図6 狭小飼育による肥満に及ぼすoleamideの効果

(7) 耐糖能：腹腔内糖負荷試験 (IPGTT) により血糖値を測定したところ、control 群と比較して sedentary 群では 30 分と 60 分での血糖値が有意に上昇し、血中濃度時間曲線下面積 (Area Under the Curve, AUC) は増加傾向 ($p=0.064$) を示した。また、sedentary 群と比較してオレアミド群では空腹時 (投与直後) 30 分、60 分での血糖値の上昇が抑制され、AUC の増加も抑制された。

(8) 組織重量：体重あたりの脂肪組織重量比は、control 群と比較して sedentary 群では精巢上体周辺脂肪、腎周囲/後腹膜脂肪が有意に増加した。Sedentary 群と比較してオレアミド群では精巢上体周辺脂肪、腎周囲/後腹膜脂肪の体重あたりの重量比の増加が抑制された。腸間膜脂肪、鼠径部皮下脂肪、肩甲骨周辺脂肪、褐色脂肪の体重あたりの重量比は 3 群間で有意な差はなかった。

(9) 狭小ケージ飼育したマウスの脂肪細胞サイズ：狭小ケージで飼育したマウスにおいて組織重量の増加がみられた精巢上体周辺脂肪の脂肪細胞サイズを評価したところ、control 群と比較して sedentary 群では断面積が大きい脂肪細胞の割合が増加し、脂肪細胞断面積の平均値が有意に増加した (図 7)。一方、sedentary 群と比較してオレアミド群では断面積が大きい脂肪細胞の割合および脂肪細胞断面積の平均値の増加が抑制された。

(10) 狭小ケージ飼育したマウスの内臓脂肪組織における炎症関連因子の mRNA 発現レベル：非絶食時の精巢上体周辺脂肪における炎症関連因子の mRNA 発現レベルは、Control 群と比較して sedentary 群では *Mcp-1* の mRNA 発現レベルは有意に増加し、*Pai-1* の mRNA 発現レベルは増加傾向 ($p=0.097$) を示し、*Tnfa*, *Il1b*, TNF- α の受容体である *Tnfrsf1a*, *Tnfrsf1b* の mRNA 発現レベルに有意な差はなかった。Sedentary 群と比較してオレアミド群では *Tnfa*, *Mcp-1*, *Pai-1*, *Tnfrsf1a* の mRNA 発現レベルが有意に減少し、*Il1b*, *Tnfrsf1b* の mRNA 発現レベルに有意な差はなかった。

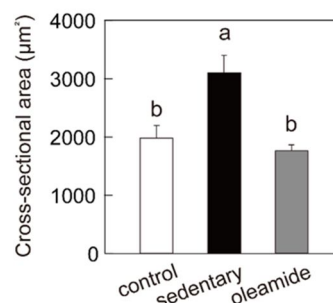


図7 狭小飼育マウスの内臓脂肪の断面積

5. 主な発表論文等

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

1. 著者名 Kobayashi Yasuyuki, Watanabe Natsumi, Hiura Reina, Kubota Mai, Furuta Kousuke, Sugimoto Keiichiro, Murota Kaeko, Nakamura Eri, Matsuura Toshiki, Kai Kenji, Inui Takashi, Kitakaze Tomoya, Harada Naoki, Yamaji Ryoichi	4. 巻 70
2. 論文標題 Transport Form and Pathway from the Intestine to the Peripheral Tissues and the Intestinal Absorption and Metabolism Properties of Oleamide	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Agricultural and Food Chemistry	6. 最初と最後の頁 15499 ~ 15508
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.jafc.2c06791	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 Kobayashi Yasuyuki, Watanabe Natsumi, Kitakaze Tomoya, Sugimoto Keiichiro, Izawa Takeshi, Kai Kenji, Harada Naoki, Yamaji Ryoichi	4. 巻 126
2. 論文標題 Oleamide rescues tibialis anterior muscle atrophy of mice housed in small cages	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 British Journal of Nutrition	6. 最初と最後の頁 481 ~ 491
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1017/S0007114520004304	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 -

〔学会発表〕 計13件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 佐藤衣織、小原亜希子、卯川裕一、松山彰収、北風智也、原田直樹、山地亮一
2. 発表標題 メスマウスにおいてS-エクオール摂取は長趾伸筋の筋力を増加させる
3. 学会等名 日本栄養・食糧学会大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 玉木公平、網干舞音、北風智也、原田直樹、山地亮一
2. 発表標題 甲状腺ホルモン受容体 の非古典的作用による筋分化促進作用
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 佐藤 衣織1)、佐々木里那、卯川裕一、松山彰収、北風智也、原田直樹、山地亮一
2. 発表標題 メスマウスのヒラメ筋量に及ぼすS- エク オールの効果
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 日浦伶菜、小林恭之、渡辺夏美、室田佳恵子、中村衣里、松浦寿喜、杉本圭一郎、北風智也、原田直樹、山地亮一
2. 発表標題 オレアミドの腸管吸収に対するフラボノイド類の影響
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 腸管における一級脂肪酸アミドの吸収機構
3. 学会等名 第466回ビタミンB研究委員会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 網干舞音、古川潤、北風智也、原田直樹、山地亮一
2. 発表標題 筋分化における古典的・非古典的な甲状腺ホルモン受容体 作用の役割
3. 学会等名 日本農芸化学会2022年度大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 窪田 舞, 小林 恭之, 杉本 圭一郎, 北風 智也, 原田 直樹, 山地 亮一
2. 発表標題 オレアミドは狭小ケージで行動範囲を制限したマウスにおいて誘発される肥満を抑制する
3. 学会等名 日本農芸化学会2022年度大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 山地亮一
2. 発表標題 座りがちな生活習慣において骨格筋と内臓脂肪を標的とする一次脂肪酸アミドの活用
3. 学会等名 メディカルジャパン大阪2022 第8回「医療と介護の総合展」(招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小林恭之、渡辺夏美、日浦伶奈、室田佳恵子、中村衣里、松浦寿喜、杉本圭一郎、北風智也、原田直樹、山地亮一
2. 発表標題 一級脂肪酸アミドであるオレアミドの 腸管における吸収経路と吸収機構について
3. 学会等名 日本栄養・食糧学会近畿支部大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小林恭之、渡辺夏美、杉本圭一郎、室田 佳恵子、甲斐 建次、原田 直樹、乾 博、山地 亮一
2. 発表標題 腸管におけるオレアミドの吸収機構
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 佐々木里那、河田夏初、原田直樹、山地亮一
2. 発表標題 メスマウスにおけるダイゼインによるヒラメ筋の肥大促
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 渡辺夏美、小林恭之、杉本圭一郎、室田佳恵子、原田直樹、乾博、山地亮一
2. 発表標題 オレアミドの腸管吸収機構の解析
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 小林恭之、渡辺夏美、甲斐建次、杉本圭一郎、原田直樹、山地亮一
2. 発表標題 Oleamideは行動範囲を制限したマウスの前脛骨筋萎縮を改善する
3. 学会等名 日本栄養・食糧学会大会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 糖及び / 又は脂質代謝改善剤	発明者 山地亮一、小林恭之、窪田舞、杉本圭一郎	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、2021-187256	出願年 2021年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

食品代謝栄養学研究室－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
---------	---------