

令和 5 年 6 月 15 日現在

機関番号：13501

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20H04103

研究課題名(和文) 発育期・成人期の食習慣によるGene bodyエピゲノムの攪乱と代謝疾患発症

研究課題名(英文) The disruption of gene body epigenome and development of metabolic diseases induced by dietary habits during development and adulthood

研究代表者

望月 和樹 (Mochizuki, Kazuki)

山梨大学・大学院総合研究部・教授

研究者番号：80423838

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,600,000円

研究成果の概要(和文)：胎生期栄養攪乱(タンパク質制限、コリン制限、糖質制限、胚発生初期栄養不良培地培養)や早期離乳、および生後の高脂肪食等の摂取は、代謝、腸バリア、炎症等の遺伝子発現が攪乱すること、その攪乱にはGene bodyエピゲノムが関与していること、Gene bodyエピゲノムを改変しうる食品因子(大麦、フラクトオリゴ糖、中鎖脂肪)は、それらの遺伝子発現を正常化させることによって代謝疾患の発症を抑制する可能性が高いことが明らかとなった。Gene bodyエピゲノムの攪乱を反映しうる炎症関連遺伝子のmRNA/タンパク質は、生活習慣病発症リスクを判定するバイオマーカーとして使用できる可能性が考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

学術的意義は、発育期・成人期の食習慣の攪乱による代謝性疾患の発症にはGene bodyエピゲノムが関与することを明らかにしたことである。

社会的意義は、本研究の成果により、発育期・成人期の食習慣の攪乱のリスクを国民に啓蒙できること、gene bodyの攪乱を抑制しうる食品や医薬品の開発を促進できることである。さらに、gene bodyの攪乱を反映する血中バイオマーカーの研究をさらに進めることで、代謝性疾患の発症進展リスクを判断できるようになる可能性があることである。

研究成果の概要(英文)：We have demonstrated in this study that embryonic malnutritions such as protein restriction, protein-choline restriction, carbohydrate restriction, culture with malnutrition medium during early embryogenesis, and early weaning, and postnatal intake of high-fat diet are associated with expressional disturbance of metabolic genes, intestinal barrier genes, and inflammation. In addition, we have demonstrated that the gene body epigenome is involved in disturbing expression of those genes, and that food factors, which can modify the gene body epigenome, such as barley, fructo-oligosaccharides, medium-chain triglycerides, normalized their gene expression and suppressed the onset of metabolic diseases. In addition, we have demonstrated that the mRNA/protein and epigenetics of inflammation-related genes, which can reflect the disruption of the gene body epigenome, could be used as biomarkers for the disruption of the gene body epigenome.

研究分野：栄養学

キーワード：Gene bodyエピゲノム 発達期低栄養 出生後の過栄養 中鎖脂肪 難消化性炭水化物

1. 研究開始当初の背景

我々は、糖の摂取に伴う脂肪組織の脂質蓄積遺伝子や小腸の糖消化吸收遺伝子の発現誘導は、Gene body のヒストンアセチル化の増加に伴うアセチル化ヒストンリーダーBRD4 の活性上昇に起因することを世界に先駆けて明らかにした(図1)。反対に、インスリン抵抗性や低栄養刺激は脂肪組織や腸の BRD4 活性を低下させ、脂質蓄積や腸管の栄養素吸収、腸バリア機能に関わる遺伝子の発現を低下させることも明らかにした。

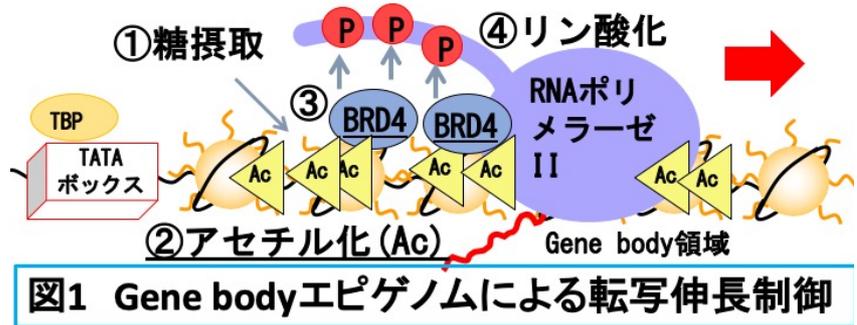


図1 Gene bodyエピゲノムによる転写伸長制御

2. 研究の目的

これら独自の知見に基づき本研究では、脂肪組織や腸組織の BRD4 活性低下が血中の①糖、脂質濃度を増大させるとともに、②腸バリア機能の低下をもたらし、その結果として③末梢白血球や④肝臓において逆に BRD4 活性が上昇し、脂肪肝、脂質異常症、2 型糖尿病などの代謝疾患の発症を促進する、という仮説(図2)を検証する。併せて、このような Gene body エピゲノム攪乱を改善できる食品因子と改善をモニターできるバイオマーカーを見出す。

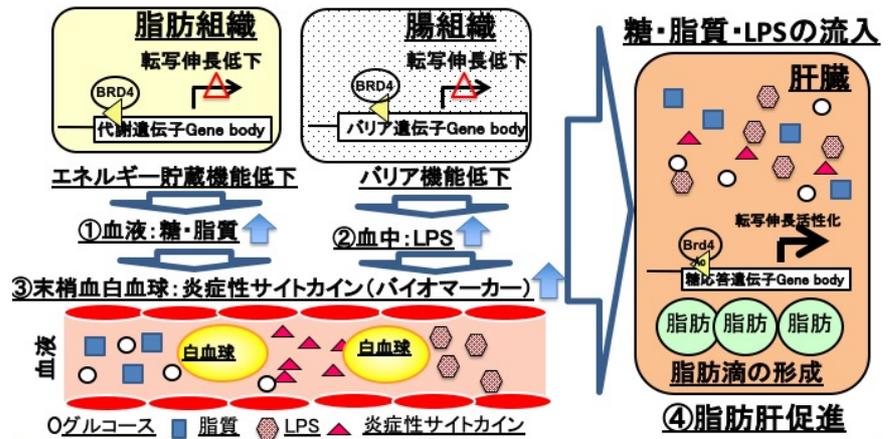


図2 (仮説) 脂肪・腸のGene bodyのBRD4低下が、血液、肝臓中の糖・脂質・LPSを増大させ、脂肪肝をもたらす

3. 研究の方法

(1) 発達期低栄養マウスの Gene body エピゲノム異常と食事因子による回復:

発達期に栄養不良環境(妊娠期:糖質制限、コリン-タンパク質制限、胚2細胞期 MEM 培地暴露、離乳期:早期離乳)に曝露された出生マウスを用い、対照マウスと比較して、発現が変動した遺伝子上のBRD4-Gene body エピゲノム攪乱が生じたかを検証する。さらに、上記のマウスに、フラクトオリゴ糖、大麦(共に腸内細菌によって代謝されヒストンアセチル化を促進する短鎖脂肪酸である酪酸が産生)や中鎖脂肪(β酸化で代謝されたアセチル CoA がヒストンアセチル化の基質となる)といった Gene body のエピゲノムを改善しうる栄養素を投与し、病態(耐糖能異常、2型糖尿病、腎症、脂肪肝炎等)やBRD4-Gene body エピゲノム攪乱が改善するかについて検討する。

- i) 胎生期糖質制限による生後の代謝異常と大麦やフラクトオリゴ糖による改善:妊娠1日目から17日までICR雌マウスに糖質制限食を摂取させ、出産させた。妊娠17日以降は、母マウス、仔マウスを離乳まで通常食を摂取させた。出生マウスを離乳後から3ヵ月間程度、高米粉食、高大麦食、フラクトオリゴ糖食を摂取させた(オスは約3ヶ月、メスは1ヶ月)。
- ii) 胎生期コリン-タンパク質制限による脂肪肝形成:妊娠1日目から17日までのICR雌マウスをタンパク質制限食(タンパク質:8エネルギー%)、タンパク質軽度・コリン制限食(コリン:対照食の1/2)、タンパク質・重度コリン制限食(対照食の1/4)を摂取させ、出産させた。母マウス、仔マウスを離乳まで通常食を摂取させた。出生マウスを離乳後から5ヵ月間程度、高脂肪・高少糖食を摂取させた。
- iii) 胚2細胞期MEM曝露による生後の2型糖尿病および脂肪肝・腎症の発症と大麦による抑制:着床前2細胞期胚を栄養不良培地αMEM培地にて48時間体外培養したのち仮親マウスの卵管に戻し、産まれた仔マウスを離乳後から2ヵ月間程度、高脂肪食を投与させた。さらに10週間、対照食として糖質源として米粉を多く含む食餌、米粉の半分を大麦に置換した大麦食を投与した。

- iv) 胎生期タンパク質低栄養による腸バリア機能の低下：妊娠 1 日の ICR マウスを対照群 (AIN 群)、タンパク質制限群 (LP 群) に分け、それぞれに通常食として AIN-93G 食 (糖質:63.6 エネルギー%、タンパク質:20.5 エネルギー%)、タンパク質制限食 (タンパク質:10.4 エネルギー%) を出産まで与えた。その後、母マウス、仔マウス共に、通常食 (AIN93G) で飼育し、各群の母親から出生した雄獣を 28 日齢、46 日齢で解剖した。さらに同様の方法で妊娠 17 日前で AIN93G 食 (AIN 群)、タンパク質制限食 (LP 群) を与え、その後、母マウスおよび ICR マウスとともに AIN93G 食を与えた。出生した雌獣を授乳期~離乳後にあたる 17 日齢、21 日齢、28 日齢で解剖し評価を行った。
- v) 早期離乳による腸バリア機能の低下と脂肪肝形成：妊娠 1 日の ICR マウスに通常食として AIN-93G 食 (糖質:63.6 エネルギー%、タンパク質:20.5 エネルギー%) を与えた。各群の母親から出生した雄獣を 2 群に分け、17 日齢 (早期離乳)、21 日齢 (通常離乳) で離乳した。32 週齢まで通常食を与えて飼育した後、解剖により肝臓を摘出した。
- vi) 妊娠期タンパク質低栄養による筋力低下と中鎖脂肪による改善：妊娠 1 日目の ICR マウスを 2 群に分け、対照食 (タンパク質のエネルギー比率 21%) と低タンパク質食 (タンパク質のエネルギー比率 7%) に分けて妊娠 17 日まで飼育した。妊娠 17 日以降は、母マウス、仔マウスを離乳まで通常食を摂取させた。各群から出生した仔を、離乳後に長鎖脂肪食群と長鎖脂肪の半分量を中鎖脂肪に置き換えた中鎖脂肪食群の 2 群に分け計 4 群とし、オスは 131、132 日齢、メスは 135 日齢で解剖を行い、臓器を採取した。

(2) 糖尿病環境における Gene body エピゲノム異常と食事因子による回復：

- i) 高グルコース環境に暴露された肝実質細胞 HepG2 細胞への中鎖脂肪の投与による Gene body のエピゲノムの改善：肝実質細胞様 HepG2 細胞を高グルコース培地で培養後、高グルコース培地環境下で 24 時間各種脂肪酸を投与した。
- ii) 高グルコース環境に暴露された幼若マクロファージ様細胞への β カロテン投与が Gene body のエピゲノムに及ぼす影響：THP-1 幼若マクロファージ様細胞 (ヒト単球性白血病細胞株由来) を、低グルコース (5 mM)、高グルコース (25 mM)、または高グルコース (25 mM) + β -カロテン (5 μ M) 培地で 1 日間培養した。
- iii) 腸細胞へのフラクトオリゴ糖の投与が腸バリア機能関連遺伝子の発現に及ぼす影響：Caco-2 細胞をコンフルエント 10 日後まで培養し、0%、5%、または 10% のフラクトオリゴ糖を含有する DMEM 培地で 24 時間培養し、細胞を回収した。
- iv) 2 型糖尿病 NSY マウスへの中鎖脂肪の投与が腎症に及ぼす影響：6 週齢の非糖尿病 ICR マウスおよび 2 型糖尿病モデル NSY マウスに、パルミチン酸、ステアリン酸およびオレイン酸を含む長鎖脂肪を多く含む食餌 (C16/C18 群)、およびカプリル酸を含む中鎖脂肪を含む食餌 (C8 群)、およびカプリン酸を含む中鎖脂肪を含む食餌 (C10 群) を 20 週間投与した後に、腎臓を採取した。
- v) *Brd4* ヘテロ欠損マウスへの中鎖脂肪の影響：54 ~ 84 週齢の *Brd4*(+/-)/C57BL/6J 雄マウスに AIN93G 飼料を 1 週間与えた。その後、対照食群 (AIN93G に基づく高脂肪食、対照群 P:F:C=17:42:41)、MCT 食群 (対照群のラードの半分を MCT に置き換えた) とした。MCT オイルは、オクタノ酸 (C8:0) 74.4 w/w% とデカン酸 (C10) 25.6 w/w% を含むものを使用した。試験食の開始から 5 ヶ月程度で解剖し、体重、臓器重量等採取した。

(1) (2) の実験において、病理解析 (HE 染色、アザン染色、アルシアンブルー染色等)、mRNA 発現解析 (qRT-PCR、mRNA マイクロアレイ)、タンパク質発現 (Western blot、ELISA)、リン脂質解析 (UPLC-MS)、ヒストン修飾 (クロマチン免疫沈降法) により評価した。

(3) 低出生体重児における Gene body エピゲノムバイオマーカーの検証：研究分担者佐藤、今井らがやっている出生前コホート研究において、臍帯血、生後 5 日のろ紙血や母体におけるヒト末梢血 DNA の炎症遺伝子 Gene body DNA メチル化領域を広く測定し、母体の低栄養や低出生体重とヒト末梢血 Gene body バイオマーカーが関連するかを検証した。

4. 研究成果

(1) 発達期低栄養マウスの Gene body エピゲノム異常と食事因子による回復：

- i) 胎生期糖質制限による生後の代謝異常と大麦による改善：雌において、胎生期の糖質制限は、成長後のマウスの肝臓において *Pdk4* 等の解糖系遺伝子、*Cd36* 等の脂質代謝遺伝子の mRNA 発現量低下に加え、*Tnfa* や *Mmp23* 等の炎症、コラーゲン合成関連遺伝子の発現量の増加が誘導した。大腸、特に結腸ではフラクトオリゴ糖投与によってクロロディンやムチン、密着結合、絨毛形成に関連する遺伝子の mRNA 発現増大が見られた。
- ii) 胎生期コリン-タンパク質制限による脂肪肝形成：タンパク質・重度コリン制限に暴露された成長後のマウスの肝臓と腸間膜重量は、胎生期にタンパク質制限に暴露されたマウスと比較して高く、肝臓中の中性脂肪量は高い傾向にあった。組織科学解析より、

- 肝臓中脂肪滴面積と線維化の面積はタンパク質・重度コリン制限食に胎生期に暴露されたマウスにおいて、胎生期にタンパク質制限に暴露されたマウスと比較して有意に高かった。胎生期にタンパク質・重度コリン制限食に暴露されたマウスの肝臓は、脂肪酸及び中性脂肪合成関連遺伝子 *Cidec*, *Fabp4*, *Pparg1*, *Pparg2*, *Scd1*, β 酸化関連遺伝子 *Acox*, *Cd36*, 炎症関連遺伝子 *I11b*, *I118*, *Nfkb1*, *Nfkb2*, *Cox1*, *S100a6*, *S100a10*, *S100a11*, *Tgfb3* の mRNA 発現量が、胎生期にタンパク質制限食に暴露されたマウスと比較して有意に高かった。肝臓における *Cidec* の Gene body 領域におけるヒストン H3 アセチル化は、胎生期にタンパク質制限に暴露されたマウスにおいて、対照マウスと比較して有意に低く、タンパク質・コリン制限に暴露されたマウスではプロモーター領域と Gene body 領域で対照群と比較して有意に高かった。
- iii) 胚 2 細胞期 MEM 曝露による生後の 2 型糖尿病および脂肪肝・腎症の発症と大麦による抑制：着床前胚が栄養不良培地 α MEM 培地を用いた体外培養を経て生まれた MEM マウスは、通常培地で培養した KSOM マウスと比較して、軽度肥満で食後高血糖を示し、末梢血白血球では炎症性サイトカイン *Tnfa* およびインテグリン *Cd11a*, *Cd11b* および *Cd18* の mRNA 発現の顕著な増大が観察された。さらに MEM マウスの肝臓では、線維化増大および TGF β 高発現を伴う脂肪肝病態を示した。さらに、MEM マウスでは、肝臓における脂肪蓄積関連遺伝子である *Cidea* や *Cidec* mRNA 発現量および Gene body や Promoter/enhancer 領域の H3 および H4 のヒストンアセチル化量およびヒストンアセチル化酵素 CBP やアセチル化ヒストン結合タンパク質の結合の増大が観察された。
- iv) 胎生期タンパク質低栄養による腸バリア機能の低下：胎生期のタンパク質制限は、離乳期のマウスの空腸において IL1B および IL13 の発現を上昇させ、MUC2 の発現を減少させた。空腸・回腸ともに、絨毛は薄く長くなり、杯細胞の数は減少した。
- v) 早期離乳による腸バリア機能の低下と脂肪肝形成：早期離乳群では通常離乳群と比較して、*Plin2* といった脂肪滴形成に関与する mRNA 発現量が增大しており、組織学的解析により脂肪滴直径が大きいこと、巨大な脂肪滴が複数存在することが観察された。リン脂質組成の分析で得られたデータを重回帰分析した結果、脂肪滴の直径の変化は早期離乳群における PC(38:8)の減少が関与する可能性が示唆された。さらに群別比較により、早期離乳群で PC(38:6)、PC(38:8)、PC(40:2)、PC(40:3)などのホスファチジルコリンの減少が確認された。出生後の仔の早期離乳による成長後の脂肪肝形成には、肝臓細胞内における特定のホスファチジルコリンの発現量低下と、リン脂質による脂肪滴形成遺伝子の発現上昇が関連することが明らかとなった。
- vi) 妊娠期タンパク質低栄養による筋力低下と中鎖脂肪による改善：胎生期低タンパク質栄養によって握力が有意に低下したが、離乳後から中鎖脂肪を投与することで顕著な増大が観察された。腓腹筋における骨格筋構成関連遺伝子の mRNA 発現は、胎生期低タンパク質栄養-離乳後中鎖脂肪食群において、筋合成に関与する *Myh4* 遺伝子に増大の傾向が観察され、タンパク質合成に関与する *Rp132* 遺伝子および *Rps21* 遺伝子は有意に増大した。これらより、胎生期に低タンパク質栄養に暴露されたマウスに離乳後から中鎖脂肪を投与すると、骨格筋におけるタンパク質合成の活性化により筋合成が行われることで、握力が増大した可能性が示唆された。中鎖脂肪は、胎生期低タンパク質栄養に暴露されたマウスにおいて、骨格筋でのタンパク質合成を活性化し筋合成を促進することで、筋力を増大させる可能性が高いことが明らかとなった。
- (2) 糖尿病環境における Gene body エピゲノム異常と食事因子による回復：
- i) 高グルコース環境に暴露された肝実質細胞 HepG2 細胞への中鎖脂肪の投与による Gene body のエピゲノムの改善：高グルコース環境下において、1,000 μ M のカプリン酸 (C10) を HepG2 細胞に投与すると、糖・脂質代謝に関連する遺伝子の mRNA の発現、これら遺伝子 Gene body 周辺のヒストン H3K36 メチル化の増大もしくは増大傾向が確認された。
- ii) 高グルコース環境に暴露された幼若マクロファージ細胞への β カロテン投与が Gene body のエピゲノムに及ぼす影響：*IL31RA*, *CD38*, *NCF1B* などの炎症関連遺伝子、および *ITGAL*, *PRAMI*, *CSF3R* などの炎症関連シグナル伝達経路遺伝子の発現は、高グルコース条件下で β -カロテンによって増大した。これらの高グルコース条件下で幼若マクロファージ様 THP-1 細胞を β -カロテンで処理すると、炎症関連遺伝子の mRNA 発現、ヒストン H3 リジン (K)9 アセチル化、およびこれらの遺伝子周囲のヒストン H3 の K4 ジメチル化および K36 トリメチル化が誘導された。
- iii) 腸細胞へのフラクトオリゴ糖の投与が腸バリア機能関連遺伝子の発現に及ぼす影響：腸培養細胞である Caco-2 細胞にフラクトオリゴ糖を投与し、総 RNA を抽出し、mRNA マイクロアレイを実施し、フラクトオリゴ糖で増大する遺伝子を網羅的に探索した。その結果、小腸様 Caco-2 細胞にフラクトオリゴ糖を投与すると、密着結合を強めるような CLDN の発現様式 (CLDN4/CLDN2 の上昇) に変化した。さらにフラクトオリゴ糖により、*CCL2*, *ITGA2*, *F3* や β グルカン受容体 *CLEC7* などの炎症促進遺伝子の mRNA 発現量の増加および抗酸化関連遺伝子の発現低下が確認された。さらに Pathway 解析では炎症促進に関連する遺伝子群 (*TNF*, *ITGB3*, *ITGB8*, *ITGA2*, *ITGA5*, *ITGA6*, *HIF1A*, *CCL2*)、密

- 着結合を強固にする遺伝子群 (*EGF*, *CAVI*, *LAMA3*) の発現上昇が確認された。
- iv) 2型糖尿病 NSY マウスへの中鎖脂肪の投与が腎症に及ぼす影響: NSY マウスの C16/C18 群では、腎臓における糸球体メサンギウム領域の拡大が認められ、活性酸素種除去に関連する *SOD1* のタンパク質発現は ICR マウスと比較して低かった。MCT を摂取させた C8 群および C10 群では、C16/C18 群と比較し、糸球体メサンギウム領域の縮小が確認され、腎臓における MDA 濃度が低かった。また、C8 群および C10 群における活性酸素種除去に関連する *Sod1*, *Prdx1*, *Gpx2* などの mRNA 発現および *SOD1* のタンパク質発現は、C16/C18 群と比較して、高値を示した。これらより、自然発症 2 型糖尿病モデル NSY マウスにおいて、糖尿病性腎症の特徴的病変である糸球体硬化が観察され、MCT 摂取によってその病態は改善することが示唆された。さらに NSY マウスにおける糖尿病性腎症の発症および MCT 摂取による改善には、抗酸化関連因子の遺伝子発現やタンパク質発現が関連している可能性が示唆された。
- v) *Brd4* ヘテロ欠損マウスへの中鎖脂肪の影響: *Brd4* ヘテロ欠損マウスへの中鎖脂肪の投与によって、副睾丸周囲脂肪の低下傾向が観察されたが、体重低下は観察されなかった。腓腹筋において mRNA 発現量の変化を qRT-PCR によって調べた。その結果、腓腹筋では、筋分解系、筋合成系遺伝子において、MCT 投与により有意な変化は認められなかったが、中鎖脂肪食群において解糖系の副路であるペントースリン酸経路阻害関連遺伝子 *Cndp2*、クエン酸回路促進関連遺伝子 *Pcx*、脂肪滴分解に関与する *Plin3*、活性酸素種除去関連遺伝子 *Gpx2-ps 1* などの遺伝子や筋再生に関与する *Myh3* の発現増大が確認された。さらに *Brd4*(+/-) マウスへの MCT 食の投与は、ヒラメ筋における筋肉分解を促進する *Murf1* の発現を低下させた。

(3) 低出生体重児における Gene body エピゲノムバイオマーカーの検証: 出生前コホート研究において、低い血清フェリチン値の妊婦が一定数あったため、鉄欠乏による母体血白血球 Gene body エピゲノムの変化が予測される候補領域を選定し、その DNA メチル化レベルを測定した。

これらをまとめると以下のことが明らかとなった。

胎生期栄養攪乱(タンパク質制限、タンパク質-コリン制限、糖質制限、胚発生初期栄養不良培地による培養)および早期離乳は、耐糖能異常、2型糖尿病、脂肪肝炎、腸によるバリア機能の低下(ムチンやムチン分泌細胞の低下)、腎症の発症リスクを増大させ、その増大のメカニズムには、肝臓においてエネルギー代謝遺伝子の発現攪乱、脂肪肝増悪因子の発現増大、各臓器や血液におけるエネルギー代謝の上昇がある可能性が明らかとなった。また、肝臓における脂肪蓄積遺伝子の胎生期栄養攪乱による発現増大は、それら遺伝子周辺のヒストンアセチル化やヒストンアセチル化酵素、アセチル化ヒストン結合タンパク質の結合増大と関連することが明らかとなった。さらに、大麦、フラクトオリゴ糖、中鎖脂肪といったようなヒストンアセチル化修飾を促進する食品因子の摂取は、各臓器の遺伝子発現を正常化し、上記の疾患、臓器障害を抑制しうる可能性が明らかとなった。さらに、糖尿病環境、高グルコース培地で培養下の肝実質細胞 (HepG2 細胞) や幼若マクロファージ様細胞 (THP-1 細胞) において、炎症増大時には、代謝遺伝子の発現攪乱、炎症関連遺伝子の発現上昇が観察され、それらにヒストンアセチル化等の修飾が関与することが確認された。また既存の 2 型糖尿病マウス (NSY マウス) や Gene body のアセチル化ヒストンに結合タンパク質 *Brd4* のヘテロ欠損マウスにおいてヒストンアセチル化修飾を増大しうる中鎖脂肪の投与は、腎症や代謝低下を改善しうる根拠が得られた。また、Gene body のエピゲノムバイオマーカーとして、末梢血白血球の炎症関連遺伝子の mRNA/タンパク質や鉄欠乏変動しうる Gene body の DNA メチル化領域が考えられた。

以上により、発育期・成人期の食習慣は、代謝遺伝子、腸バリア遺伝子、炎症関連遺伝子等の発現が攪乱すること、その攪乱には Gene body エピゲノムが関与していること、Gene body エピゲノムを改変しうる食品因子は、それらの遺伝子発現を正常化させることによって代謝疾患の発症を抑制する可能性が高いことが明らかとなった。また、Gene body エピゲノムの攪乱を反映しうる炎症関連遺伝子の mRNA/タンパク質や DNA メチル化領域は、Gene body エピゲノムの攪乱のバイオマーカーとして使用できる可能性が考えられた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計18件（うち査読付論文 13件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 10件）

1. 著者名 Suzuki Misako, Kohmura-Kobayashi Yukiko, Ueda Megumi, Furuta-Isomura Naomi, Matsumoto Masako, Oda Tomoaki, Kawai Kenta, Itoh Toshiya, Matsuya Madoka, Narumi Megumi, Tamura Naoaki, Uchida Toshiyuki, Mochizuki Kazuki, Itoh Hiroaki	4. 巻 13
2. 論文標題 Comparative Analysis of Gene Expression Profiles in the Adipose Tissue of Obese Adult Mice With Rapid Infantile Growth After Undernourishment In Utero	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Endocrinology	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/fendo.2022.818064	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 Kawamura Musashi, Goda Naoki, Hariya Natsuyo, Kimura Mayu, Ishiyama Shiori, Kubota Takeo, Mochizuki Kazuki	4. 巻 29
2. 論文標題 Medium-chain fatty acids enhance expression and histone acetylation of genes related to lipid metabolism in insulin-resistant adipocytes	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biochemistry and Biophysics Reports	6. 最初と最後の頁 101196 ~ 101196
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrep.2021.101196	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 松本沙知, 石山詩織, 望月和樹, 岸上哲士	4. 巻 -
2. 論文標題 床前胚の体外培養とその長期影響 ~ 挑戦と課題、そして応用 ~ “Embryo culture and long-term consequences: challenges, new issues, and applications” .	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 動物細胞培養における培地と培養系の工夫 ~ 技術と市場 ~	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) 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 -

1. 著者名 石山詩織, 岸上哲士, 望月和樹	4. 巻 -
2. 論文標題 達期環境によるサイトカインストーム形成と動脈硬化関連疾患発症との関連 “Relationship between cytokine storm triggered by environments during developing stages and arteriosclerosis-related diseases”	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 BIO Clinica	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) 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 -

1. 著者名 Osonoi Takeshi, Matsuoka Tsubasa, Ofuchi Kensuke, Katoh Makoto, Kobayashi Toshiki, Mochizuki Kazuki	4. 巻 13
2. 論文標題 Effects of barley intake on glycemic control in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus undergoing antidiabetic therapy: a prospective study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Diabetology International	6. 最初と最後の頁 387 ~ 395
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s13340-021-00552-z	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 Ishiyama Shiori, Kimura Mayu, Nakagawa Takao, Fujimoto Yuka, Uchimura Kohei, Kishigami Satoshi, Mochizuki Kazuki	4. 巻 12
2. 論文標題 Development of the Diabetic Kidney Disease Mouse Model Culturing Embryos in -Minimum Essential Medium In Vitro, and Feeding Barley Diet Attenuated the Pathology	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Endocrinology	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/fendo.2021.746838	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 Mochizuki Kazuki, Ishiyama Shiori, Hariya Natsuyo, Goda Toshinao	4. 巻 8
2. 論文標題 Regulation of Carbohydrate-Responsive Metabolic Genes by Histone Acetylation and the Acetylated Histone Reader BRD4 in the Gene Body Region	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Molecular Biosciences	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/fmolb.2021.682696	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 Kimura Mayu, Tamura Sayaka, Ishiyama Shiori, Mochizuki Kazuki	4. 巻 1
2. 論文標題 Feeding Rats Medium-Chain Triglycerides and Tomato Powder Increases Liver Lycopene Content and Reduces the Expression of Genes Related to Lipid Metabolism in the Liver	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 ACS Food Science & Technology	6. 最初と最後の頁 993 ~ 1001
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acsfoodscitech.0c00155	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 Ishiyama Shiori, Kimura Mayu, Umihira Nodoka, Matsumoto Sachi, Takahashi Atsushi, Nakagawa Takao, Wakayama Teruhiko, Kishigami Satoshi, Mochizuki Kazuki	4. 巻 27
2. 論文標題 Consumption of barley ameliorates the diabetic steatohepatitis and reduces the high transforming growth factor expression in mice grown in -minimum essential medium in vitro as embryos	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biochemistry and Biophysics Reports	6. 最初と最後の頁 101029 ~ 101029
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrep.2021.101029	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 Ishiyama Shiori, Kimura Mayu, Umihira Nodoka, Matsumoto Sachi, Takahashi Atsushi, Nakagawa Takao, Wakayama Teruhiko, Kishigami Satoshi, Mochizuki Kazuki	4. 巻 85
2. 論文標題 Mice derived from in vitro MEM-cultured preimplantation embryos exhibit postprandial hyperglycemia and higher inflammatory gene expression in peripheral leukocytes	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry	6. 最初と最後の頁 1215 ~ 1226
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/bbb/zbab023	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 Ishiyama Shiori, Kimura Mayu, Umihira Nodoka, Matsumoto Sachi, Takahashi Atsushi, Nakagawa Takao, Wakayama Teruhiko, Kishigami Satoshi, Mochizuki Kazuki	4. 巻 85
2. 論文標題 Mice derived from in vitro MEM-cultured preimplantation embryos exhibit postprandial hyperglycemia and higher inflammatory gene expression in peripheral leukocytes	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry	6. 最初と最後の頁 1215 ~ 1226
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/bbb/zbab023	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 Kondo Shinnosuke, Mochizuki Kazuki, Hariya Natsuyo, Saito Miyoko, Doguchi Satako, Osonoi Takeshi	4. 巻 21
2. 論文標題 S100 Genes are Highly Expressed in Peripheral Leukocytes of Type 2 Diabetes Mellitus Patients Treated with Dietary Therapy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Drugs in R&D	6. 最初と最後の頁 91 ~ 101
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s40268-020-00334-z	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 Mochizuki Kazuki, Yamada Masami, Inoue Takuya, Hariya Natsuyo, Kubota Takeo, Goda Toshinao	4. 巻 883
2. 論文標題 Bromodomain-containing protein 4 regulates a cascade of lipid-accumulation-related genes at the transcriptional level in the 3T3-L1 white adipocyte-like cell line	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 European Journal of Pharmacology	6. 最初と最後の頁 173351 ~ 173351
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ejphar.2020.173351	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 Honma Kazue, Machida Chie, Mochizuki Kazuki, Goda Toshinao	4. 巻 5
2. 論文標題 Glucose and TNF enhance expression of TNF and IL1B, and histone H3 acetylation and K4/K36 methylation, in juvenile macrophage cells	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Gene: X	6. 最初と最後の頁 100034 ~ 100034
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.gene.2020.100034	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 Adachi H, Ishiyama S, Mochizuki K.	4. 巻 34
2. 論文標題 Dietary protein restriction during pregnancy and/or early weaning reduces the number of goblet cells in the small and large intestines of female mice pups. Biochemistry and Biophysics Reports.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Biochemistry and Biophysics Reports	6. 最初と最後の頁 101475
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrep.2023.101475	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 Hagiwara M, Ishiyama S, Mochizuki K	4. 巻 23
2. 論文標題 edium-Chain Triglycerides Reduce Glomerulosclerosis and Induce Redox Genes Level of NSY Mice with Diabetic Nephropathy	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Pharmanutrition	6. 最初と最後の頁 100325
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2139/ssrn.4258773	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 Kondo S, Suzuki R, Nakashima Y, Mochizuki K	4. 巻 15;31
2. 論文標題 -Carotene enhances the expression of inflammation-related genes and histone H3 K9 acetylation, K4 dimethylation, and K36 trimethylation around these genes in juvenile macrophage-like THP-1 cells.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biochemistry and Biophysics Reports	6. 最初と最後の頁 :101325
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrep.2022.101325	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 Adachi H, Kudo M, Ishiyama S, Mochizuki K	4. 巻 98
2. 論文標題 Protein restriction during the fetal period upregulates IL1B and IL13 while suppressing MUC2 expression in the jejunum of mice after weaning	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nutrition	6. 最初と最後の頁 111605
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.nut.2022.111605	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18件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 石山詩織、木村真由、中川隆生、藤本由佳、岸上哲士、望月和樹
2. 発表標題 MEM培地暴露後に産まれたマウスの糸球体硬化症および尿管におけるTGF 高発現は大麥投与により抑制される
3. 学会等名 糖尿病性腎症研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 萩原 麻衣、望月和樹
2. 発表標題 自然糖尿病モデルNSYマウスにおける中鎖脂肪とキサンチンオキシダーゼ阻害剤の糖尿病性腎症抑制効果の検証
3. 学会等名 糖尿病性腎症研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 秋原 麻衣、望月和樹
2. 発表標題 高グルコースによる糖、脂質代謝の攪乱と中鎖脂肪酸による改善 - HepG2 肝培養細胞による検討 -
3. 学会等名 高尿酸血症・メタボリックシンドローム リサーチフォーラム 第 17 回 研究集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 石山詩織、木村真由、海平のどか、松本沙知、高橋篤史、岸上哲士、若山照彦、中川隆生、望月和樹
2. 発表標題 床前の栄養不良培地暴露を経て産まれたMEMマウスは糖尿病性腎症を発症する(Mice derived from in vitro- MEM cultured preimplantation embryos developed diabetic nephropathy)
3. 学会等名 第64回日本腎臓学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 石山詩織、木村真由、海平のどか、松本沙知、高橋篤史、岸上哲士、若山照彦、中川隆生、望月和樹
2. 発表標題 栄養不良培地 MEM培地を用いた胚培養により作製されたマウスは、炎症性サイトカインを高発現する糖尿病モデルである
3. 学会等名 第75回日本栄養・食糧学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 石山詩織、木村真由、海平のどか、松本沙知、高橋篤史、中川隆生、藤本由佳、若山照彦、岸上哲士、望月和樹
2. 発表標題 胚発生時栄養不良培地暴露による糖尿病性脂肪肝・腎症の発生機構と生後の大麦摂取による改善
3. 学会等名 第10回日本DOHaD学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Mochizuki K, Hariya N, Ishiyama S, Itoh H
2. 発表標題 Relations between carbohydrate-responsive epigenetics and DOHaD
3. 学会等名 22nd IUNS-International Congress of Nutrition
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Adachi H, Kudo M, Ishiyama S, Mochizuki K
2. 発表標題 Protein restriction during the fetal period upregulates IL1B and IL13 while suppressing MUC2 expression in the jejunum of mice after weaning
3. 学会等名 22nd IUNS-International Congress of Nutrition
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 秋原 麻衣、石山詩織、望月和樹
2. 発表標題 中鎖脂肪は、2 型糖尿病 NSY マウスの腎症の 進展を抑制する
3. 学会等名 第 5 回中性脂肪学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 岩崎三奈、石山詩織、望月和樹
2. 発表標題 胎生期タンパク質コリン低栄養マウスへのトマトパウダー投与が脂肪肝等の 代謝異常に与える影響
3. 学会等名 第12回機能油脂懇話会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 石山詩織、中川隆生、内村幸平、岸上哲士、望月和樹
2. 発表標題 胚発生初期 2 細胞期胚への MEM培地の曝露および出生後の高脂肪食投与は産仔の脂肪肝および糖尿病性腎症を誘導する
3. 学会等名 第95回日本生化学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 足立遥郁、工藤美芙由、石山詩織、望月和樹
2. 発表標題 胎生期タンパク質制限が、出生後の 仔の腸バリア機能に与える影響
3. 学会等名 第9回 日本DOHaD学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 原澤彩、石山詩織、望月和樹
2. 発表標題 大腸由来上皮様細胞へのフラクトオリゴ糖投与が腸バリア機能関連遺伝子の発現に及ぼす影響
3. 学会等名 第9回 日本DOHaD学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 山本裕昌、望月和樹
2. 発表標題 胎生期糖質制限による生後の代謝異常と大麦及び フラクトオリゴ糖摂取摂取による改善機構の解明
3. 学会等名 第9回 日本DOHaD学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 石山詩織、中川隆生、岸上哲士、望月和樹
2. 発表標題 着床前胚の MEM 培地暴露は、産仔マウス肝の脂肪滴形成遺伝子 Cidea 発現および同遺伝子周辺のヒストンアセチル化を促進する
3. 学会等名 第65回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 岩崎三奈、相澤友香、針谷夏代、平山訓子、宮本和子、望月和樹
2. 発表標題 胎生期のタンパク質・重度コリン制限による脂肪肝発症と脂肪組織のインスリン感受性遺伝子発現との関連
3. 学会等名 第65回日本糖尿病学会年次学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 石山詩織、中川隆生、岸上哲士、望月和樹
2. 発表標題 ヒストンアセチル化修飾による脂肪滴蓄積遺伝子Cidea、CidecおよびPlin4の発現増大機構---胚環境操作により2型糖尿病-脂肪肝を呈するMEMマウスにおける検討-
3. 学会等名 第76回日本栄養・食糧学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 足立遥郁、工藤美英由、石山 詩織、望月 和樹
2. 発表標題 胎生期のタンパク質制限は、離乳後のマウスの空腸において、IL1B および IL13 の発現を 増大させ、MUC2 の発現を減少させる
3. 学会等名 第76回日本栄養・食糧学会大会
4. 発表年 2022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	今井 千裕 (Imai Chihiro) (50778842)	山梨大学・大学院総合研究部・准教授 (13501)	
研究分担者	佐藤 憲子 (Sato Noriko) (70280956)	日本女子大学・家政学部・教授 (32670)	
研究分担者	針谷 夏代 (Hariya Natsuyo) (80732784)	山梨学院大学・健康栄養学部・准教授 (33402)	
研究分担者	合田 敏尚 (Goda Toshinao) (70195923)	静岡県立大学・食品栄養科学部・教授 (23803)	
研究分担者	本間 一江 (Honma Kazue) (80724765)	静岡県立大学・食品栄養科学部・客員共同研究員 (23803)	

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