

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 15 日現在

機関番号：24403

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26292073

研究課題名(和文)骨格筋量の性差制御因子の同定と食品成分による発現調節

研究課題名(英文) Identification of sex-dependent skeletal muscle mass-regulatory factor and its expression regulatory mechanism by food components

研究代表者

山地 亮一 (Yamaji, Ryoichi)

大阪府立大学・生命環境科学研究科(系)・教授

研究者番号：00244666

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,800,000円

研究成果の概要(和文)：生理的状态でヒラメ筋のUSP19をノックダウンするとメスマウスでのみ、ヒラメ筋の重量と筋線維サイズが増加した。生理的状态ではメスでのみエストロゲン受容体(ER) がE2に依存してUSP19のエストロゲン応答配列(ERE)に結合しており、ER をノックダウンするとUSP19の発現が低下し、ヒラメ筋重量が増加した。またUSP19はメスでのみ、E2に依存して脱ユビキチン化反応に寄与した。ダイゼイン摂取はメスマウスだけヒラメ筋重量比を増加し、USP19のEREへのER の結合を増加させることで、EREへのE2に依存したER の結合を阻害することによってUSP19の発現を抑制した。

研究成果の概要(英文)：Knockdown of ubiquitin-specific protease 19 (USP19) in hindlimb muscles increased the mass and fiber size in soleus muscle in female mice, but not in male mice. Under normal physiological conditions, estrogen receptor (ER) bound to estrogen response element (ERE) of USP19 gene in soleus muscle only in females. Knockdown of ER decreased USP19 mRNA expression and increased the mass of soleus muscle only in females. Daidzein inhibited E2-induced recruitment of ER and promoted recruitment of ER to ERE. Dietary daidzein down-regulated USP19 mRNA expression and increased soleus muscle mass only in females. In soleus muscle from ovariectomized females, dietary daidzein inhibited E2-increased USP19 mRNA expression and E2-decreased muscle mass. E2 induced the recruitment of ER and ER to ERE, whereas daidzein inhibited E2-induced recruitment of ER, and enhanced E2-increased recruitment of ER, to the USP19 ERE.

研究分野：農学

キーワード：ダイゼイン 機能性食品成分 エストロゲン受容体 骨格筋 イソフラボン 脱ユビキチン化酵素19

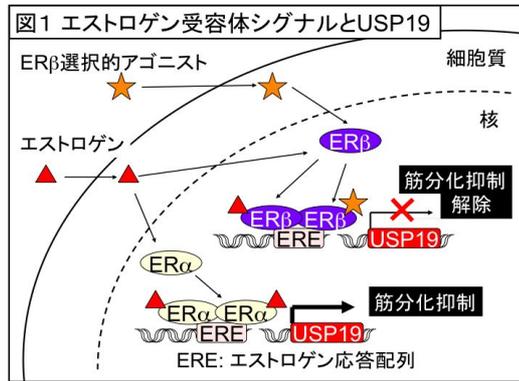
1. 研究開始当初の背景

骨格筋は、体重の約40%を占める人体で最大の組織である。骨格筋は、姿勢の保持や身体の動作に関わる運動器として機能するだけでなく、糖や脂質を代謝してエネルギーを産生する器官、あるいは糖やタンパク質を貯蔵する器官として機能する。したがって、骨格筋が量的・質的に破綻すると寝たきり、肥満、糖尿病、高脂血症などの生活習慣病が誘発されるので、骨格筋量の維持・増加は、運動機能を維持・改善するだけでなく、前述の生活習慣病の予防・改善につながると期待される。そこで近年、筋量の維持・増加をサポートする食品成分を見出し、その機能性を解明する研究が多くされている。しかし、男女間で身体の構成は異なり、骨格筋に関しては、成人男性では体重の約40%、女性では約35%を骨格筋が占めており、一般的に男性の方が女性よりも骨格筋量は多い。その主な要因として性ホルモンが挙げられる。つまり男女間で男性ホルモンと女性ホルモンのレベルが異なる生体内環境であり、また表現系が異なるにも関わらず、食品成分が男女に同じように機能するのかという疑問が生じる。しかしこれまで食品成分の機能性に関して、性差を考慮しての検討はされてきていない。

近年の研究で性ホルモンは生殖系組織の機能の向上や維持に寄与するだけでなく、脂肪、骨、骨格筋などの非生殖系組織においても様々な生理活性を発揮することが見つかった。筋形成における性ホルモンの役割は主に男性ホルモンに関する研究が国内外で多くされているが、申請者はエストロゲン(17β-エストラジオール、E2)も筋形成に関与するとの仮説を立て、その役割をこれまで検討してきた。E2の作用機構としては、E2が特異的な受容体であるエストロゲン受容体(ER)に結合すると、ERは標的遺伝子のプロモーター領域に存在するエストロゲン応答配列(ERE)に結合して標的遺伝子の発現を制御する転写因子として機能する(図1)。ERには2つのアイソフォーム(ERαとERβ)が存在しており、両者は同じEREに結合する、あるいは異なる特異的なEREに結合し、遺伝子発現を制御する。そこでE2によって発現が制御され、女性の骨格筋量を調節する因子を同定できれば、その遺伝子発現を食品成分で制御することで、女性の骨格筋量を調節することが可能となる。

2. 研究の目的

生誕後の骨格筋量の調節は大きく2つに分かれる。一つは筋組織が損傷を受けると、筋細胞の複雑な分化過程を伴った修復機構が起こる。修復時には、筋幹細胞であるサテライト細胞が増殖し、その後、筋芽細胞へと分化する。単核の筋芽細胞は筋芽細胞同士、あるいは元々存在する筋管細胞と融合することで、多核化した筋管細胞を形成し、筋管細胞同士が集合することで骨格筋を構成す



る筋線維となる。一方で、分化過程を伴わずに、筋タンパク質の合成と分解のバランスで筋量が調節される。合成速度が低下、あるいは分解速度が亢進すると骨格筋の萎縮が誘発され、逆に合成速度が増加、あるいは分解速度が低下すると筋肥大が起こる。筋タンパク質の分解を調節する主要な経路としてユビキチン-プロテアソーム系がある。この系では、ユビキチン活性化酵素、ユビキチン結合酵素、そしてユビキチンリガーゼの3つの酵素が連携して標的タンパク質にユビキチンと呼ばれるペプチドを結合し(この過程をユビキチン化と呼ぶ)、その後ユビキチン化された標的タンパク質は26Sプロテアソームによって認識され分解される。つまり骨格筋が萎縮する際、骨格筋特異的ユビキチンリガーゼの発現が上昇し、筋構成タンパク質や筋分化に関わる因子へのユビキチン化が亢進し、それらのユビキチン化されたタンパク質の分解が起こるユビキチン化反応が亢進する。ユビキチン-プロテアソーム系には、ユビキチン化反応の逆反応を触媒する酵素、つまりユビキチン化タンパク質からユビキチンを解離する反応を触媒する酵素、脱ユビキチン化酵素(USP)によっても制御されている。USPは、ユビキチン分子を再利用するためにユビキチンを回収する役割以外にユビキチンリガーゼと拮抗的に作用してユビキチン化タンパク質をプロテアソームによる分解から保護する役割も担う。つまりユビキチン化反応だけでなく、脱ユビキチン化反応もユビキチン-プロテアソーム系の維持に重要である。これまでに、筋分化過程においてE2がERαを介してUSP19の発現を亢進し、その結果として筋分化を抑制するが、ERβを活性化させるとその筋分化抑制が解除されることを見出した。さらに卵巣を摘出してE2を除去したマウスでは後肢のヒラメ筋と腓腹筋でエストロゲン依存的にUSP19の発現が亢進して筋量が低下した。そこでUSP19が筋分化を伴わない筋萎縮にも関与することで女性の骨格筋量を調節するのか、さらに食品成分でUSP19の発現を制御することで女性特異的に骨格筋量を調節できるのかを検証するために、以下の2つの課題を明らかにする。

- (1) ♂と♀マウスの骨格筋における USP19 の役割

- (2) ♂と♀マウスの骨格筋における USP19 の発現制御機構
- (3) ダイゼインを摂取した骨格筋の特徴

3. 研究の方法

実験方法を以下に記載する。

- (1) 細胞培養法：マウス筋芽細胞株 C2C12 細胞を、37℃、5% CO₂/95% air、100% 湿度の条件下で 10%牛胎児血清を含む DMEM（増殖培地）で培養した。筋芽細胞を筋管細胞に分化させる際は、90% コンフルエントにまで筋芽細胞を増殖培地で培養した後、2%馬血清を含む DMEM（分化培地）で培養した。分化培地は 1 日おきに培地交換した。一方、エストロゲンの効果を評価する時は、デキストランコートした活性炭で処理した馬血清を含む DMEM(DC-分化培地) で培養した。
- (2) 動物：ddYメスマウスとddYオスマウスは室温（23±2℃）、湿度(60±10%)、明暗周期（12時間周期）で飼育した。餌（植物エストロゲンを含まないAIN-76）と水には自由に摂取できる環境とした。全ての動物実験は、公立大学法人大阪府立大学動物実験規定を遵守して実施した。ddYメスマウスとddYオスマウスはそれぞれ6週齢と7週齢を購入した。
E2補充療法：ddYメスマウス（7週齢）を卵巣摘出（OVX）し、1週間後に2群に分け、1群にはE2を筋肉注射し、もう1群にはvehicleを投与した。同様に、ddYオスマウス（8週齢）を2群に分け、1群にはVehicleを投与し、もう1群にはE2を投与した。E2またはVehicle投与1週間後に麻酔下で骨格筋を単離した。
ダイゼイン摂取（オスとメス）：8週齢のddYオスとメスマウスに0.1%ダイゼインを含む餌を1週間与えた。
ダイゼイン摂取（OVXマウス）：ddYメスマウス（7週齢）を5群に分けた。4群（OVX群、OVX+E2群、OVX + Dai群、OVX+E2/Dai群）は卵巣摘出し、残り1群はSham群とした。OVX 1週間後にOVX+E2群とOVX+E2/Dai群はE2を投与し、残りの群はVehicleを投与した。OVX+Dai群とOVX+E2/Dai群は0.1%ダイゼインを含む餌を1週間摂取した。
- (3) プラスミド：ERE をもつ USP19 のプロモーター領域を含むレポーターベクター（pUSP19-wERE）、ERE に変異を持つ変異型レポーターベクター（pUSP19-mERE）、TATA box と 3 つの ERE を持つレポーターベクター（pGL3-ERE-Luc と pGL4-ERE-Luc）を作製した。
- (4) レポーターアッセイ：USP19 レポーター活性は DC-分化培地で培養した C2C12 細胞に pUSP19-wERE または pUSP19-mERE をトランスフェクシ

- ン後、リガンド（E2、ゲニステイン、ダイゼイン）存在下で培養後、ルシフェラーゼ活性を測定した。エストロゲン活性の測定は、DC-分化培地で培養した C2C12 細胞に ER α 発現ベクターと pGL3-ERE-Luc または ER β 発現ベクターと pGL4-ERE-Luc をトランスフェクションし、上記のリガンド存在下で培養後、ルシフェラーゼ活性を測定した。
- (5) *in vitro* siRNA ノックダウン：C2C12細胞を70%コンフルエントまで増殖培地で培養後、siRNAまたはER α siRNAをトランスフェクションした。
- (6) *in vivo* siRNA ノックダウン：アテロコラーゲンと複合体を形成させたコントロールsiRNAを左後肢に、USP19 siRNAまたはER α siRNAを右後肢にトランスフェクションした。
- (7) 組織解析：ヒラメ筋を単離し、10%パラフィンで固定化し、4 μ m の切片をヘマトキシリン-エオシンで染色した。筋切片画像を作成し、筋線維の筋断面積を測定した。
- (8) マウスから採血し、血清を分離し、ヘキササン-酢酸エチルを使って E2 を抽出した。血清 E2 濃度はエストラジオール ELISA キットを使って測定した。
- (9) 定量的リアルタイムPCR（qRT-PCR）：総RNAを抽出し、逆転写反応に供した。得られたDNAを使ってqRT-PCRにより mRNAレベルを定量した。
- (10) ウェスタンブロット解析：C2C12細胞を破碎し、タンパク質をSDS-PAGEで分離後、コピキチン抗体、GAPDH抗体、USP19抗体を使ったウェスタンブロット解析を行った。
- (11) クロマチン免疫沈降（ChIP）：細胞または筋肉を 1%パラフォルムアルデヒドで固定した。細胞または組織を溶解後、超音波破碎し、ER α 抗体または ER β 抗体で免疫沈降した。免疫沈降した DNA を鋳型に qPCR した。
- (12) 血清ダイゼイン濃度：血清をグルクロニダーゼ/スフファターゼで処理し、血清中のダイゼインをアグリコン換算で HPLC を用いて定量した。

4. 研究成果

前述した 3 つの課題を検討して、得られた成果を以下に記載する。

- (1) ♂と♀マウスの骨格筋における USP19 の役割
ヒラメ筋において、USP19 mRNA レベルはオスマウスよりもメスマウスで高かった。そこで生理的条件下でのヒラメ筋量における USP19 の役割を検証するため、USP19 siRNA をヒラメ筋にトランスフェクションしたところ、USP19 のノックダウンはメスマウスのヒラメ筋量を増加させた。しかしオスマウスの

ヒラメ筋には影響しなかった。筋線維のサイズにおよぼす USP19 の発現の影響を検証するため、筋線維の筋断面積を測定したところ、オスとメスで筋断面積の分布は USP19 をノックダウンしたヒラメ筋において大きいサイズにシフトした。しかしメスマウスにおいてのみ USP19 のノックダウンが有意に筋断面積を増加させた。以上の結果から、生理的状態でのメスマウスのヒラメ筋の重量と筋線維サイズを USP19 が抑制していることが判明した。一方、オスマウスのヒラメ筋の重量と筋線維サイズには USP19 は影響しておらず、USP19 がメスマウス特異的にヒラメ筋量を調節する因子であると同定した。

(2) ♂と♀マウスの骨格筋における USP19 の発現制御機構

pUSP19-wERE と pUSP19-mERE を C2C12 細胞に形質転換したところ、pUSP19-wERE 形質転換細胞でのみ E2 によってレポーター活性が上昇した。ER α のノックダウンは pUSP19-wERE 形質転換細胞での E2 によるルシフェラーゼ活性の上昇が抑制された。

ChIP アッセイにより、E2 存在下でのみ ER α が ERE に結合した。

ヒラメ筋において ER α mRNA はオスとメスで似たようなレベルで発現していた。

ChIP 解析から、メスでのみヒラメ筋の USP19 遺伝子の ERE に ER α が結合していることが判明した。

ER α は OVX メスマウスの USP19 の ERE に結合していなかったが、E2 を投与すると ER α が ERE に存在した。

オスマウスに E2 を投与するとヒラメ筋の USP19 mRNA レベルが上昇し、ヒラメ筋重量が低下した。

オスへの E2 投与は ERE への ER α の結合をもたらした。

血清 E2 レベルは OVX により低下し、E2 投与によって回復した。オスの E2 レベルは OVX メスマウスに匹敵したが、E2 投与によってメスの E2 レベルに増加した。

骨格筋量における ER α の役割を検討するため、ER α siRNA をヒラメ筋に投与したところ、ER α のノックダウンはメスマウスでのみヒラメ筋の USP19 mRNA レベルを低下させた。

ER α のノックダウンはメスでのみヒラメ筋の重量を増加させた。

USP19 が生理的条件下でのヒラメ筋におけるユビキチン化タンパク質レベルを調節するかを検討するため、control siRNA をヒラメ筋にトランスフェクションしたところ、オスとメスの間で違いはなかったが、USP19 をノックダウン

した場合はメスでのみユビキチン化タンパク質レベルが増加した。

OVX はユビキチン化タンパク質レベルを増加させ、E2 投与はその増加を元のレベルに戻した。

以上の結果から、USP19 遺伝子の発現を調節する ERE を同定し、E2 がその ERE への ER α の結合を促進させることが判明した。また ER α は生理的な状態で E2 に依存してメスでのみヒラメ筋において USP19 の ERE に存在すること、ER α の低下はメスにおいて USP19 発現を低下させることによってヒラメ筋重量を増加させることが明らかとなった。さらに USP19 はメスでのみ、E2 に依存して脱ユビキチン化反応に寄与することが判明した。

(3) ダイゼインを摂取した骨格筋の特徴

ダイゼインとゲニステインが C2C12 細胞で ER β アゴニストとして機能するかを検討したところ、ダイゼインは ER α よりも ER β に依存した転写活性を示したが、ゲニステインは ER α と ER β を似たようなレベルで活性化した。

C2C12 細胞においてダイゼインは mRNA とタンパク質レベルで USP19 発現を抑制した。

ダイゼイン摂取が骨格筋量に及ぼす影響を検討するため、オスとメスマウスにダイゼインを摂取させたところ、メスマウスだけで体重に対するヒラメ筋の重量比が増加し、また USP19 発現レベルが低下した。

1 週間のダイゼイン摂取後の血清中の総ダイゼイン濃度はオスとメスでそれぞれ 1.95 μ M と 2.52 μ M に達した。

USP19 レポーター活性におよぼすダイゼインの影響を検討したところ、ER β アゴニストの DPN と同様にダイゼインが E2 に依存したルシフェラーゼ活性を濃度依存的に抑制した。しかしゲニステインは E2 に依存したルシフェラーゼ活性には影響を及ぼさなかった。

C2C12 細胞を用いた ChIP 解析により、E2 は USP19 遺伝子の ERE への ER α の結合を増加させたが、DPN とダイゼインは E2 による ER α の ERE への結合を抑制した。また DPN とダイゼインは ERE への ER β の結合を増加させた。

メスマウスのヒラメ筋における筋重量と USP19 発現におよぼすダイゼインの影響を検討するため、OVX マウスにダイゼインを摂取させた。その結果、OVX マウスへの E2 投与は筋重量比を低下させ、USP19 発現を増加させたが、ダイゼイン摂取は E2 に依存した筋量の低下と USP19 発現の増加を抑制した。ゲニステインはこれらの効果を発揮しなかった。

OVX マウスのヒラメ筋を用いた ChIP

解析により、E2 は USP19 の ERE における ER α と ER β の結合を増加し、大善撰取は ER α ではなく、ER β の結合を増加させた。ダイゼインは E2 に依存した ER α の ERE への結合を阻害し、ER β の結合を増加させた。

以上の結果から、C2C12 細胞においてダイゼインは ER β アゴニスト活性を示し、USP19 発現を負に調節することが判明した。またダイゼイン撰取がメスマウスだけのヒラメ筋重量比を増加し、USP19 発現を抑制することが明らかになった。C2C12 細胞とヒラメ筋においてダイゼインは ER β アゴニストとして機能して、E2 による USP19 の ERE への ER α の結合を阻害することによって USP19 の発現を抑制することが判明した。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計6件)

北風智也、原田直樹、山地亮二、コラーゲンペプチドの骨格筋における有用性、ビタミン in press.

<http://web.kyoto-inet.or.jp/people/vsojkn/journal/topics.htm> (査読あり)

Kitakaze T, Sakamoto T, Kitano T, Inoue N, Sugihara F, Harada N, Yamaji R. The collagen derived dipeptide hydroxyprolyl-glycine promotes C2C12 myoblast differentiation and myotube hypertrophy. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* (2016) 478, 1292-1297. doi: 10.1016/j.bbrc.2016.08.114. (査読あり)

Higashimura Y, Kitakaze T, Harada N, Inui H, Nakano Y, Yamaji R. pVHL-mediated degradation of HIF-2 α regulates estrogen receptor α expression in normoxic breast cancer cells. *FEBS Lett.* (2016) 590: 2690-2699. doi: 10.1002/1873-3468.12265. (査読あり)

山地亮二、ダイゼインと骨格筋の性差、ビタミン (2016) 90,19-25.

<http://web.kyoto-inet.or.jp/people/vsojkn/journal/mokuji.html> (査読あり)

Nonaka K, Une S, Akiyama J. Heat stress attenuates skeletal muscle atrophy of extensor digitorum longus in streptozotocin-induced diabetic rats. *Acta Physiol. Hung.* (2015) 102, 293-300. doi: 10.1556/036.102.2015.3.7. (査読あり)

Ogawa M, Kitakaze T, Harada N, Yamaji R. Female-specific regulation of skeletal muscle mass by USP19 in

young mice. *J. Endocrinol.* (2015) 225, 135-45. doi: 10.1530/JOE-15-0128. (査読あり)

[学会発表](計20件)

北風智也、嶋田有沙子、原田直樹、石川孝博、山地亮二、レチノイン酸受容体 γ 応答遺伝子が骨格筋肥大に及ぼす影響、日本農芸化学会大会、2017年3月19日、京都女子大学(京都府・京都市) 河田夏初、原田直樹、山地亮二、エストロゲン受容体 β を介したダイゼインの骨格筋量と筋力への影響、日本農芸化学会大会、2017年3月18日、京都女子大学(京都府・京都市)

杉平貴史、北風智也、原田直樹、山地亮二、ヒラメ筋におけるカロテノイドトランスporter-CD36の発現調節機構の解析、日本分子生物学会、2016年11月30日、パシフィコ横浜(神奈川県・横浜市)

北風智也、原田直樹、山地亮二、 β -カロテンによる筋肥大作用はレチノイン酸受容体 γ 依存性である、日本栄養・食糧学会近畿支部大会、2016年10月22日、帝塚山学院大学(大阪府・堺市)

山地亮二、健康寿命を担う骨格筋をビタミンでサポート、日本農芸化学会中四国支部大会創立15周年記念第30回市民フォーラム、2016年10月8日、鳥取短期大学(鳥取県・倉吉市)

山地亮二、吉田直樹、原田直樹、中野長久、メトキシフラボン類の骨格筋量に及ぼす影響、第445回ビタミンB研究協議会、2016年8月26日、宮島ホテルまこと(広島県・廿日市)

北風智也、杉平貴史、原田直樹、山地亮二、骨格筋線維タイプの違いによるカロテノイドトランスporter-CD36の発現について、本農芸化学会関西支部第495回講演会、2016年7月9日、大阪府立大学(大阪府・堺市)

吉田直樹、斧伸太朗、原田直樹、大桑(林)浩孝、藤田貴則、中野長久、山地亮二、トキシフラボン類の構造と筋分化・筋肥大作用について、日本栄養・食糧学会大会、2016年5月15日、兵庫(武庫川女子大学)

山地亮二、シンポジウム:「健康寿命延伸のための性差を意識した栄養学」骨格筋量とエストロゲン受容体 β アゴニスト-大豆イソフラボンの作用、日本栄養・食糧学会大会、2016年5月15日、武庫川女子大学(兵庫・西宮市)

山地亮二、脱コピキチン化酵素19と大豆イソフラボンによる骨格筋量の制御、日本農芸化学会大会、2016年3月28日、札幌コンベンションセンター/札幌市産業振興センター(北海道・札幌市) 河田夏初、原田直樹、山地亮二、イゼイ

ンはエストロゲン受容体 B を介して雌マウスの骨格筋量を増加させる、日本農芸化学会関西支部例会、2016年2月6日、京都大学(京都府・京都市)
大下芽育、原田直樹、竜瑞之、鈴木靖志、山地亮二、ラクトフェリンによる筋芽細胞の増殖・分化促進作用について、日本栄養・食糧学会近畿支部大会、2015年10月10日、神戸大学(兵庫県・神戸市)
北野剛大、原田直樹、山地亮二、脱ユビキチン化酵素 USP19 による筋形成抑制作用について、日本農芸化学会中部・関西支部合同大会、2015年9月20日、富山県立大学(富山県・射水市)
山地亮二、ダイゼインと骨格筋の性差、日本ビタミン学会第 67 回大会、2015年6月5日、奈良春日野国際フォーラム(奈良県、奈良市)
山地亮二、エストロゲン受容体による骨格筋量の調節、日本内分泌学会総会、2015年4月25日、ホテルオークラ東京(東京都・港区)
斧伸太朗、原田直樹、大桑(林)浩孝、藤田貴則、中野長久、山地亮二、黒ショウガ由来のメトキシフラボンは骨格筋におけるタンパク質合成を促進する、日本農芸化学会大会、2015年3月28日、岡山大学(岡山県・岡山市)
坂本知隆、小川真弘、井上直樹、片岡綾、杉原富人、原田直樹、山地亮二、コラーゲンペプチドによる骨格筋肥大効果について、日本農芸化学会大会、2015年3月28日、岡山大学(岡山県・岡山市)
小川真弘、原田直樹、山地亮二、エストロゲン受容体βアゴニストであるダイゼインはエストロゲンによる筋重量減少を抑制する、日本農芸化学会大会、2015年3月27日、岡山大学(岡山県・岡山市)
斧伸太朗、原田直樹、林浩孝、藤田貴則、中野長久、山地亮二、黒ウコン由来のメトキシフラボンが骨格筋量に及ぼす影響、日本栄養・食糧学会 近畿支部大会、2014年10月25日、京都府立大(京都府・京都市)
小川真弘、原田直樹、山地亮二、メスマウスにおける脱ユビキチン化酵素 USP19 による性特異的な骨格筋量の調節、日本生化学会大会、2014年10月18日、国立京都国際会館(京都府・京都市)

〔図書〕(計2件)

山地亮二、建帛社、非栄養素の分子栄養学：骨格筋量とエストロゲン受容体βアゴニスト-大豆イソフラボンの可能性、2017年、pp. 155-169.
小川真弘、原田直樹、山地亮二、シーエムシー出版、女性の疾患と美容のための

機能性素材の開発：骨格筋と女性ホルモン/大豆イソフラボン、2014年、pp. 1-13.

〔その他〕
ホームページ等
<http://www.biosci.osakafu-u.ac.jp/NC/>

アウトリーチ活動情報

山地亮二、ロコモティブシンドローム予防・改善策としての機能性食品成分、第5回バイオメディカルフォーラム、2016年2月19日、大阪府立大学(大阪府・堺市)
山地亮二、大阪府立大学連携講座、健康寿命を担う骨格筋：医食同源って何？、2015年7月10日、河内長野市市立市民交流センター(大阪府、河内長野市)
山地亮二、骨格筋量と機能性食品成分～コラーゲンペプチドの可能性について、Nitta コラーゲンペプチド・シンポジウム 2014、2014年10月30日、ベルサール九段(東京都・新宿区)
山地亮二、健康寿命を担う骨格筋、出前講座、2014年10月7日、サラヤ株式会社(大阪府・柏原市)

6. 研究組織

(1)研究代表者

山地 亮一(YAMAJI RYOICHI)
大阪府立大学・生命環境科学研究科・教授
研究者番号：00244666

(2)研究分担者

野中 紘士(NONAKA KOUJI)
大阪府立大学・総合リハビリテーション学研究科・助教
研究者番号：00565327

(3)連携研究者

足達 哲也(ADACHI TETSUYA)
金襴千里大学・生活科学部・教授
研究者番号：60345014