

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 7 日現在

機関番号：21102

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26350149

研究課題名(和文)胎生期の栄養環境による糖尿病の栄養センシング機構の解明とポリフェノールによる制御

研究課題名(英文) Effects of green tea extract intake during lactation on glucose and lipid metabolism in offspring from undernourished mother during gestation and lactation.

研究代表者

佐藤 伸 (SATO, Shin)

青森県立保健大学・健康科学部・教授

研究者番号：40310099

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、授乳期に摂取する緑茶抽出物(GTE)の生理的役割を明らかにするために、妊娠期や授乳期に低栄養に曝された母ラットの授乳期にGTEを与え、離乳後の仔ラットで心臓中のAMP活性化プロテインキナーゼ(AMPK)の活性や炎症に及ぼすGTEの影響、離乳後に高脂肪食を与えた仔ラットの腎障害に及ぼすGTEの影響を調べた。その結果、¹⁾では心臓中のAMPK活性の上昇や炎症細胞浸潤の軽減がみられた。²⁾では高脂肪食摂取により増加した仔ラットのトリグリセリド濃度の低下や腎臓中の炎症細胞浸潤の軽減が認められた。以上から、授乳期に摂取したGTEは仔ラットの代謝や炎症に影響を及ぼすことが考えられた。

研究成果の概要(英文)： This study was investigated the effects of green tea extract (GTE) intake during lactation on the lipid and glucose metabolism and inflammation in offspring of dams exposed to protein restriction during gestation; 1) the effects of GTE intake during lactation on the activity of AMP activated protein kinase (AMPK) and macrophage infiltration in the heart of young female offspring, and 2) the effects of GTE on renal damage in adult offspring fed with high fat diet after weaning. We showed that GTE intake during lactation increased plasma insulin concentration and AMPK activity, and that the GTE intake suppressed the infiltration of macrophage in the heart of young offspring. Next, GTE intake during lactation decreased plasma triglyceride concentration and the inflammatory responses in the kidney of adult male offspring. Taken together, GTE intake during lactation was considered to influence the metabolism and inflammatory responses of offspring after birth.

研究分野：栄養生化学

キーワード：胎生期低栄養 肥満 AMP活性化プロテインキナーゼ 炎症 植物ポリフェノール

1. 研究開始当初の背景

近年、胎生期の栄養環境によっては成長後の子に糖尿病や肥満が高率に発症することがわかってきた。しかし、その予防や改善に関する知見は少ない。妊産婦の栄養状態を改善することは最重要ではあるが、もし、発育初期にある種の食品成分を摂取し、成長後に生じる糖尿病や肥満を予防できれば、その恩恵は計り知れない。

これまで、私達は、妊娠中に低蛋白食を与えた母ラットに授乳期を通して離乳までカテキン含有餌を摂取させたところ、仔ラット(30週齢)の腎臓で、栄養状態を感知するセンサーとして知られる哺乳類ラパマイシン標的タンパク質(mTOR)の発現や活性が低下するという事実を見出した。

そこで、私達は、発育初期段階に摂取するある種のポリフェノールが、産まれた子の細胞内の栄養センシングの中心的役割を果たしているmTOR、AMP活性化プロテインキナーゼ(AMPK)ならびにプロテインキナーゼB(Akt)の発現や活性を制御するならば、胎生期の栄養環境に起因する成長後の糖尿病や肥満の予防の新しいアプローチになるのではないかと考えた。

2. 研究の目的

茶カテキン類は、成人や成獣を用いた動物実験で肥満や糖尿病を改善することは知られているが、妊娠中・授乳期の低栄養に起因する糖や脂質の代謝異常を軽減するかについてはよくわかっていない。そこで、本研究では、授乳期に摂取する緑茶抽出物(Green tea extract; GTE)の生理的役割を明らかにするために、妊娠中および授乳中に低タンパク質食を与えた母ラットの授乳中にGTEを摂取させ、離乳後の仔ラットを用いて以下の二つの課題を検討した。

(1) 課題 I : 妊娠中および授乳中に低蛋白食に曝された幼若雌性仔ラットの心臓中のAMP活性化プロテインキナーゼ(AMPK)のリン酸化や発現並びに炎症に及ぼす緑茶抽出物(GTE)の影響

妊娠中や授乳中に低栄養に曝されると、成長後に心血管疾患が高率に発症するという。心肥大や心血管障害では内皮型一酸化窒素合成酵素(eNOS)が重要な役割を果たす。すなわち、eNOS活性はAMPKやAktの活性化により上昇して一酸化窒素(NO)の産生が増加する。また、AMPKの活性化は炎症の抑制に関与することもわかってきた。これまで、カテキン類はAMPKを活性化するという報告はあるが、妊娠中や授乳中に低栄養に曝された子の心肥大や心血管障害に及ぼすカテキン類の影響に関する知見は少ない。

そこで、本研究では、妊娠中や授乳中に低栄養に曝された仔ラットの心臓におけるGTEの生理的役割を明らかにするために、胎生・

授乳中に低蛋白食を与えた母ラットから産まれた仔ラットの心臓中AMPK、Akt、eNOSの発現や炎症に及ぼすGTEの影響を検討した。

(2) 課題 II : 胎生中および授乳中に低栄養に曝された雄性仔ラットの高脂肪食負荷による腎障害に及ぼす緑茶抽出物(GTE)の影響
肥満は、慢性腎臓病の危険因子のひとつといわれる。一方、胎生中および授乳中に低栄養に曝されると、成長後に腎障害が高率に発症するという。一般に、茶カテキン類は脂質異常症を改善するといわれるが、胎生中や授乳中に低栄養に曝され、離乳後に高脂肪食を摂取した子の腎障害に及ぼす茶カテキン類の影響に関する知見は少ない。

課題 II では、授乳中に摂取するGTEの生理的役割を明らかにするために、妊娠中・授乳中に低栄養に曝された雄性仔ラットの離乳から高脂肪食を負荷して、成長後の腎臓のAMPKやAktの発現を制御するか、高脂肪食を摂取することにより生じる炎症や線維化などを抑制するかを検討した。

3. 研究の方法

本研究は、青森県立保健大学動物実験委員会の承認を得て、すべて「青森県立保健大学動物実験に関する指針」に従って実施された。

(1) 課題 I

Wistar系妊娠ラットに20%カゼイン食(C群)あるいは8%食(LP群)を出産まで摂取させた。出産日にLP群の母ラットを3群に分け、離乳時まで0%(LPC群)、0.12%(LPL群)または0.24%(LPH群)のGTE含有8%カゼイン食を摂取させた。C群には20%カゼイン食を与えた(CC群)。

離乳時(22日齢)に、雌性仔ラットから血漿を採取し、グルコースおよびインスリンを測定した。心臓重量を測定し、AMPKのリン酸化量およびeNOS発現量をウエスタンブロット法にて解析した。また、心臓の一部を4%パラホルムアルデヒドリン酸緩衝液で固定し、薄切した。その後、ヘマトキシリン・エオジン(HE)染色や線維を赤色に染色するシリウスレッド染色を施して線維化面積率を計測した。また、免疫染色を施してCD68/ED1陽性マクロファージの組織内の分布および出現数を計測した。なお、課題 I では雄性仔ラットを用いた。

(2) 課題 II

課題 I で得られた雄性仔ラットの離乳後に、通常食(C)または45%脂肪食(F)を45週間与えた。すなわち、CC-C、LPC-C、LPC-F、LPL-FおよびLPH-Fの5群を設定した。45週齢時に血漿および腎臓を採取した。また、血漿を得た後、グルコース、トリグリセリド、インスリン濃度を測定した。腎臓中のAMPKのリン酸化量およびタンパク質発現量をウエスタンブロット法にて解析した。腎臓の一

部を固定し、定法に従って、薄切して、シリウスレッド染色を施し、腎臓の間質の単位面積当たりの線維化率を求めた。免疫染色を施して CD68/ED1 陽性マクロファージの組織内の分布および出現数を計測した。また、腎臓の一部を用いて線維化に關与する Trans-forming growth factor- β (TGF- β) や炎症の指標の 1 つであるシクロオキシゲナーゼ-2 (COX-2) の発現量をウエスタンブロット法にて解析した。

4. 研究成果

(1) 課題 I の結果および考察

妊娠期および授乳期の体重の変化

妊娠期の母体の体重は C 群および LP 群間において有意な差は見られなかった。授乳期の雌性仔ラットの体重は 4 日目や 10 日目ではほとんど差は見られなかったが、15 日目、20 日目では CC 群に比べ、LPC、LPL および LPH のいずれの群も有意に減少した。

雌性仔ラットの心臓重量に及ぼす GTE の影響

心臓重量は CC 群と比べ、LPC、LPL および LPH のいずれの群でも有意に低値であった。相対心臓重量では CC 群と比べ LPC 群と LPL 群は高値であった。これに対して、LPH 群は有意に低下した。

雌性仔ラットの血液生化学検査値

LPC 群のグルコース濃度は CC 群と同様であった。これに対して、LPH 群のグルコース濃度は LPC 群に比べ、有意に減少した。LPC 群のインスリン濃度は CC 群に比べて有意に減少したが、LPC 群に比べて LPH 群のインスリン濃度は有意に増加した。遊離脂肪酸濃度は、いずれの群においても有意な差は認められなかった。

雌性仔ラットの心臓の線維化に及ぼす GTE の影響

コラーゲン線維を染めるシリウスレッド染色を施した心臓では LPC 群の心筋細胞の間隙に赤色の領域がやや拡大しているのが観察された。また、血管周囲における線維化が、CC 群に対し LPC 群で増大していた。これに対して、LPH 群では線維化はやや減少していた。

単位面積当たりの線維化面積を計測したところ、CC 群に比べ、LPC 群の心臓の線維化面積率は、有意に増加した。これに対して、LPH 群では LPC 群に比べ有意に減少した。この結果から、離乳直後の仔ラットの心臓では、線維化は妊娠期および授乳期の低栄養により増大するが、授乳期の GTE 摂取により抑制されることが示された。

雌性仔ラットの心臓のマクロファージの浸潤に及ぼす影響

線維化では、マクロファージが重要な生理

的役割を果たすことが知られている。LPC 群では CC 群と比べて、多くの CD68/ED1 陽性マクロファージが心筋細胞の間隙に観察された。単位面積当たりの陽性細胞数を計測したところ、LPC 群では CC 群と比べ数は多かったが、LPH 群では LPC 群に比べ有意に少なかった (図 1)。この結果から、離乳直後の仔ラットの心臓では、マクロファージ数は、妊娠期および授乳期の低栄養により増加するが、授乳期の GTE 摂取により抑制されることが示唆された。

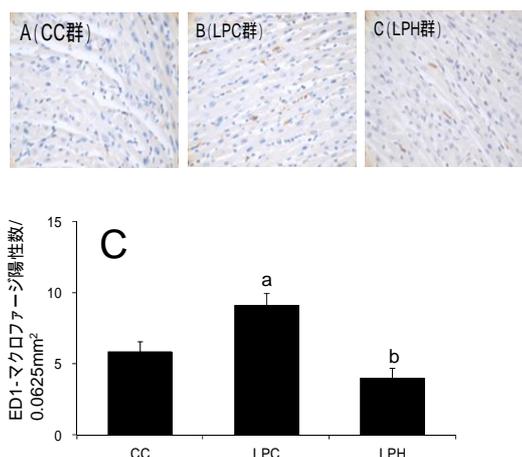


図 1. 授乳期に摂取した緑茶抽出物 (GTE) の雌性仔ラットの心臓のマクロファージ浸潤に及ぼす影響。A: CC 群, B: LPC 群, C: LPH 群。茶色の細胞は CD68/ED1 陽性マクロファージを示す。C: 単位面積当たりの陽性マクロファージ数の比較。値は平均値 \pm 標準誤差 ($n=10-12$)。^a $P < 0.05$ vs CC 群, ^b $P < 0.05$ vs LPC 群

雌性仔ラットの心臓の AMPK、Akt および eNOS 発現に及ぼす GTE の影響

心臓の線維化は、AMPK の活性化によって軽減されることが報告されている。そこで、AMPK のリン酸化量を測定した。LPC 群に比べて、LPL および LPH 群の AMPK のリン酸化量は増加していた (図 2)。また、AMPK の総タンパク質発現量はいずれの群も同様であった。この結果は、授乳期の GTE 摂取によって心臓の AMPK 活性が上昇することを示していた。

CC 群に比べて LPC 群の Akt のリン酸化量はやや減少する傾向がみられた。これに対して、LPH 群のリン酸化量は LPC 群に比べて増加していた。このことは、授乳期の GTE 摂取によって Akt 活性が上昇することを示していた。

AMPK のリン酸化は eNOS の活性や発現量の増加に關連することが知られている。LPC 群に比べて、LPH 群の eNOS 発現量は高値であった。この結果は、授乳期の GTE 摂取が心臓の eNOS 発現量を増加させることを示していた。

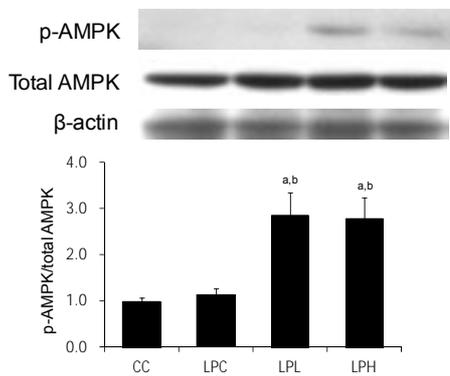


図 2. 授乳期に摂取した緑茶抽出物 (GTE) の雌性仔ラットの心臓中の AMPK のリン酸化量および発現量に及ぼす影響. 値は平均値 ± 標準誤差 ($n = 7-12$). ^a $P < 0.05$ vs CC 群, ^b $P < 0.05$ vs LPC 群.

以上の結果から、妊娠期および授乳期を通してタンパク制限とした母ラットの授乳期に GTE を摂取させたとき、仔ラットの血漿中インスリン濃度が増加し、インスリンのシグナル伝達に重要な Akt 活性の上昇が認められた。また、授乳期に GTE を摂取した群では、心臓の線維化領域やマクロファージの浸潤が減少した。さらに、心臓中の AMPK の活性の上昇や eNOS 発現量の増加が認められた。これらの結果から、授乳期に GTE を摂取することにより、少なくとも、AMPK、eNOS を介して妊娠期や授乳期の低栄養によって生じる心臓の炎症や線維化を軽減する可能性が示唆された。

(2) 課題 II の結果および考察

雄性仔ラットの体重、腎臓重量および血液生化学検査値

屠殺時 (45 週齢) の体重は、LPC-C 群に比べて LPC-F 群で有意に増加した。一方、LPL-F 群および LPH-F 群の体重は、LPC-F 群に比べて、減少傾向がみられた。

LPC-F 群、LPL-F 群および LPH-F 群の相対腎重量は、CC-C 群や LPC-C 群に比べて有意に低値であった。

血液生化学検査値では、LPC-F 群の血漿中トリグリセリドやクレアチニン濃度は、LPC-C 群に比べて増加したが、LPH-F 群では有意に減少した。

腎臓の AMPK の発現や活性に及ぼす GTE の影響

授乳期に GTE を摂取した 45 週齢の各群では、AMPK のリン酸化量が減少する傾向であったが、有意な差は認められなかった。このことから、授乳期に摂取した GTE は、45 週齢の雄性仔ラットの腎臓の AMPK 活性には影響を及ぼさないことが推測された。

腎臓の線維化に及ぼす GTE の影響
シリウスレッド染色を施した LPC-F 群の

腎臓では尿細管間質にシリウスレッド染色による赤色の領域が拡大しているのが観察された。これに対して、LPH-F 群では、これらの線維化はやや減少していた。単位面積当たりの線維化面積率を計測したところ、LPC-F 群の間質の線維化面積率は LPC-C 群に比べて有意に増加したが、LPH-F 群では有意に減少した (図 3)。また、LPC-F 群の TGF- β 発現量は、LPC-C 群に比べて有意に増加したが、LPH-F 群では有意に減少していた。この結果は、授乳期に摂取した GTE は高脂肪食を摂取して拡大した線維化を軽減することを示していた。

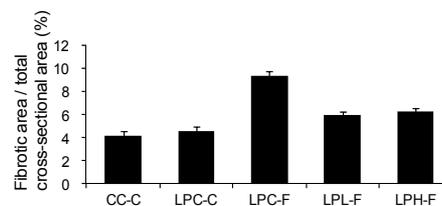


図 3. 授乳期に摂取した緑茶抽出物 (GTE) の 45 週齢の雄性仔ラットの腎臓中の線維化領域に及ぼす影響. 値は平均値 ± 標準誤差 ($n = 8-13$). ^a $P < 0.05$ vs CC 群, ^b $P < 0.05$ vs LPC 群.

腎臓のマクロファージの浸潤に及ぼす GTE の影響

腎臓の皮髄境界領域における LPC-C 群、LPC-F 群の単位面積当たりのマクロファージの陽性数は、CC-C 群に比べて有意に増加した。これに対して、LPH-F 群では有意に減少した。このことは、授乳期に摂取した GTE は、離乳後、高脂肪食を摂取した群の腎臓のマクロファージを減少させることを示していた。

腎臓の COX-2 の発現量に及ぼす GTE の影響

COX-2 タンパク質発現量は LPC-F 群の COX-2 は、CC-C 群に比べて有意に増加したが、LPH-F 群では有意に減少した。これらの結果は、授乳期に摂取した GTE は、45 週齢の高脂肪食摂取仔ラットの炎症を軽減する可能性を示唆していた。

本研究課題の 2 つの実験結果から、以上から、当初の目的とは若干異なるが、授乳期に摂取した GTE は、心臓や腎臓の炎症や線維化を軽減するという可能性が見出された。

肥満や糖尿病の発症では、DNA の塩基配列に依存せずに遺伝子発現調節 (エピジェネティクス) が関与しているという。それゆえ、今後、妊娠期や授乳期に低栄養に曝された仔ラットに生じる肥満や糖尿病において GTE がエピジェネティックな機構にどのような影響を及ぼすかを明らかにする必要がある。

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7件)

Matsumoto E, Kataoka S, Mukai Y, Sato M, Sato S. Green tea extract intake during lactation modified cardiac macrophage infiltration and AMP-activated protein kinase phosphorylation in weanling rats from undernourished mother during gestation and lactation. *Journal of Developmental Origins of Health and Disease*, 査読有, 2017 ;8:178-187.

DOI:

<https://doi.org/10.1017/S2040174416000647>

Tanaka M, Kita T, Yamasaki S, Kawahara T, Ueno Y, Yamada M, Mukai Y, Sato S, Kurasaki M, Saito T. Maternal resveratrol intake during lactation attenuates hepatic triglyceride and fatty acid synthesis in adult male rat offspring. *Biochemistry and Biophysics Reports*, 査読有, 2017;9:173-9.

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbrep.2016.12.011>

Mukai Y, Hoshi F, Sato S. Effect of fructose on the phosphorylation of AMP-activated protein kinase and acetyl-CoA carboxylase in HepG2 cells stimulated with placental lactogen. *Birth Defects Research Part B: Developmental and Reproductive Toxicology*, 査読有, 2016; 107:206-10.

DOI: 10.1002/bdrb.21186

Sato S, Kataoka S, Kimura A, Mukai Y. Azuki bean (*Vigna angularis*) extract reduces oxidative stress and stimulates autophagy in the kidneys of streptozotocin-induced early diabetic rats. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, 査読有, 2016;94:1298-1303.

DOI:10.1139/cjpp-2015-0540

Kataoka S, Mukai Y, Takebayashi M, Kudo M, Acuram UR, Kurasaki M, Sato S. Melinjo (*Gnetum gnemon*) extract intake during lactation stimulates hepatic AMP-activated protein kinase in offspring of excessive fructose-fed pregnant rats. *Reproductive Biology*, 査読有, 2016; 16:165-73.

DOI: 10.1016/j.repbio.2016.01.002

Sato S, Mukai Y, Kataoka S, Kurasaki M. Azuki bean (*Vigna angularis*) extract stimulates the phosphorylation of AMP-activated protein kinase in HepG2 cells and diabetic rat liver. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 査読有, 2016;96: 2312-8.

DOI: 10.1002/jsfa.7346

Mukai Y, Ozaki H, Serita Y, Sato S. Maternal fructose intake during pregnancy modulates hepatic and hypothalamic AMP-activated protein kinase signalling in a sex-specific manner in offspring. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 査読有, 2014;41:331-337.

DOI: 10.1111/1440-1681.12225

〔学会発表〕(計16件)

佐藤 伸. 胎生期・授乳期の栄養環境と栄養応答シグナル - 動物モデルを用いた解析 - . シンポジウム「ライフサイエンスにおける栄養と疾患発症について」. 第63回日本栄養改善学会学術総会, 2016年9月, 青森市.

片岡沙織, 向井友花, 佐藤 伸. 糖尿病ラットの腎臓における酸化ストレスおよびオートファジーに及ぼす小豆ポリフェノールの影響. 第63回日本栄養改善学会学術総会, 2016年9月, 青森市.

松本恵実, 向井友花, 片岡沙織, 佐藤 伸. 妊娠期・授乳期に低蛋白食に曝された仔ラットの心臓中のマクロファージ浸潤に及ぼす緑茶抽出物の影響. 第63回日本栄養改善学会学術総会, 2016年9月, 青森市.

佐々木ひなた, 片岡沙織, 齋藤 楓, 佐藤 伸. 胎生期・乳児期に高脂肪食に曝された仔ラットの成長後の腎障害に及ぼす茶カテキン類の影響. 第63回日本栄養改善学会学術総会, 2016年9月, 青森市.

齋藤 楓, 片岡沙織, 佐々木ひなた, 佐藤 伸. 茶カテキン類は胎生期・乳児期に高脂肪食に曝された仔ラットの脂肪組織中のマクロファージ浸潤を抑制する. 第63回日本栄養改善学会学術総会, 2016年9月, 青森市.

片岡沙織, 伊澤菜美, 佐藤 伸. 胎生期授乳期に低栄養に曝された雄性仔ラットの高脂肪食負荷による腎障害に及ぼす緑茶抽出物の影響. 第70回日本栄養・食糧学会, 2016年5月, 西宮市.

片岡沙織, 佐藤真由, 伊澤菜美, 佐藤 伸. 胎生期授乳期に低栄養に曝された仔ラットの授乳期における緑茶抽出物摂取が成長後の腎臓中 mTOR 活性に及ぼす影響. 第2回日本栄養改善学会, 東北支部学術総会, 2015年11月, 仙台市.

片岡沙織, 佐藤 伸. メリンジョ抽出物は糖尿病モデルラットの肝臓中 AMP 活性化プロテインキナーゼ活性を増加する. 第62回日本栄養改善学会学術総会, 2015年9月, 福岡市.

松本恵実, 向井友花, 片岡沙織, 佐藤 伸
授乳期に摂取する緑茶抽出物は胎生期授乳
期に低蛋白食に曝された雌性仔ラット心臓
の AMPK を活性化する. 第 62 回日本栄養改
善学会学術総会, 2015 年 9 月, 福岡市.

伊澤菜美, 片岡沙織, 下田佳澄, 佐藤 伸
胎生期授乳期に低蛋白食に曝された仔ラッ
トの成長後の高脂肪食負荷による腎障害に
及ぼす緑茶抽出物の影響. 第 62 回日本栄養
改善学会学術総会, 2015 年 9 月, 福岡市.

向井友花, 星芙美香, 宮本侑依, 佐藤 伸
妊娠期のフルクトース過剰摂取が肝 AMP 活
性化プロテインキナーゼ (AMPK) の発現と
活性に及ぼす影響. 日本食品科学工学会, 第
62 回大会 2015 年 8 月, 京都市.

Saori Kataoka, Mihoko Takebayashi,
Megumi Kudo, Yuuka Mukai, Shin Sato. Intake
of Melinjo (*Gnetum gnemon*) seed extract during
lactation stimulates hepatic and hypothalamic
AMPK in offspring of fructose-fed pregnant rats.
ACN2015 12th Asian Congress of Nutrition. 14 -
18 May, 2015, Yokohama, Japan.

Shin Sato, Saori Kataoka, Masaaki Kurasaki,
Yuuka Mukai. Effects of azuki bean (*Vigna
angularis*) extract on AMP-activated protein
kinase phosphorylation in HepG2 cells and liver
of diabetic rats. ACN2015 12th Asian Congress
of Nutrition. 14 - 18 May, 2015, Yokohama,
Japan.

岩間舞子, 片岡沙織, 佐藤真由, 佐藤 伸
胎生期及び授乳期に低蛋白食に曝された雌
性仔ラット肝臓の AMPK 活性に及ぼす緑茶
抽出物の影響. 第 61 回日本栄養改善学会学
術総会, 2014 年 8 月, 横浜市.

渡邊詩帆莉, 片岡沙織, 松田温子, 佐藤
伸. ストレプトゾトシン誘発糖尿病モデルラ
ットの腎障害に及ぼすメリンジョ抽出物の
影響. 第 61 回日本栄養改善学会学術総会,
2014 年 8 月, 横浜市.

片岡沙織, 竹林美穂子, 向井友花, 佐藤
伸. 胎生期に過剰フルクトースに曝された仔
ラットの視床下部および肝の AMPK 活性に
及ぼすメリンジョ抽出物の影響. 第 68 回日
本栄養・食糧学会大会, 2014 年 5 月, 江別市
(北海道)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

- 出願状況 (計 0 件)
- 取得状況 (計 0 件)

〔その他〕なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

佐藤 伸 (SATO, Shin)
青森県立保健大学・健康科学部・教授
研究者番号: 40310099

(2) 研究分担者

向井 友花 (MUKAI, Yuuka)
神奈川県立保健福祉大学・保健福祉学部・
准教授
研究者番号: 60331211

片岡 沙織 (KATAOKA, Saori)
青森県立保健大学・健康科学部・助手
研究者番号: 30712343