

令和 2 年 6 月 24 日現在

機関番号：13501

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17H01964

研究課題名(和文) 過剰栄養摂取による諸臓器機能低下に対する中鎖脂肪酸のエピジェネティックな改善

研究課題名(英文) Epigenetic amelioration of overfeeding-inducible functional declines in various organs by medium-chain fatty acids

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) 13,700,000円

研究成果の概要(和文)：中鎖脂肪酸は、ヒストンアセチル化を介し脂肪細胞におけるインスリン感受性遺伝子の発現を増大させることが明らかとなった。発育期では、インスリン作用不足の改善、消化吸収遺伝子の発現による成長遅延の回復を促すとともに、その後の生活習慣病リスクの低減することが明らかとなった。成人期では、肥満・インスリン抵抗性、合併症発症を抑制すること、老齢期において、低栄養関連疾患を回復させることが明らかとなった。上記より中鎖脂肪酸は、主に脂肪細胞におけるヒストンアセチル化修飾を増大させることによって様々な代謝臓器の機能を改善し、様々なライフステージにおいて、生活習慣病の発症進展を抑制しうることが明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の学術的意義は、中鎖脂肪酸が、ヒストンアセチル化修飾を介して代謝等の遺伝子の発現を増大させることを明らかにしたことである。社会的意義は、中鎖脂肪酸は、ライフステージ・疾患ステージで臓器機能の低下を回復し、多くの疾患を改善しうる点を示したことである。

研究成果の概要(英文)：In this study, we revealed that medium-chain fatty acids induced expression of insulin-sensitive genes through histone acetylation in adipocytes, induced growth and reduced the risk of lifestyle-related diseases in later life by ameliorating insufficiency of insulin action and by promoting expression of digestive absorption genes. In addition, medium-chain fatty acids inhibited development of life style diseases such as obesity, insulin resistance and their complications in adulthood, and repressed development of malnutrition-related diseases in old age. Our results indicate that medium-chain fatty acids ameliorate organ functions by inducing histone acetylation in cells in particular adipocytes and repress development of life-style diseases.

研究分野：栄養学

キーワード：BRD4 中鎖脂肪酸 代謝遺伝子 消化吸収遺伝子 生活習慣予防 サルコペニア予防 ライフステージ疾患ステージ

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、研究者個人に帰属されます。

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

肥満や2型糖尿病は、高脂肪食の摂取だけではなく、ショ糖などの消化吸収されやすい糖質の過剰摂取によって進行する。このような糖質は瞬時に食後高血糖を引き起こし、インスリンの過剰分泌を促し、その結果大量の脂肪が脂肪組織に蓄積される。脂肪蓄積はさらに脂肪細胞内の脂肪合成関連遺伝子やアディポネクチン遺伝子の発現を低下させ、これにより骨格筋細胞等の糖の取り込み能が低下することで「インスリン抵抗性」が構築される。脂肪細胞の機能低下はさらに血中のグルコースや脂質の濃度を上昇させ、白血球由来の炎症性サイトカインや遊走因子の発現を増加させ、その結果、2型糖尿病の合併症(腎症、動脈硬化、心血管障害)を生じさせる。このような背景の下、研究代表者は、食後高血糖の抑制が、上記の経路を改善することによって2型糖尿病の発症進展を抑制することを明らかにしてきた。

栄養状態が不足している状態でも臓器機能が低下すること、例えば腸管では栄養供給が途絶えると消化吸収機能やバリア機能が低下し、その回復には長期間を要することが知られ、研究代表者はその分子メカニズムの一つとして、小腸の重量や *Si, Sglt1* などの糖質の消化吸収関連遺伝子の発現低下があることをげっ歯類を用いて明らかにしてきた。また慢性的な低栄養状態は肝臓や脂肪組織の機能を低下させる。特に胎生期から離乳期などの発育期ではこれらの臓器機能を著しく低下させ、糖尿病体質形成を促すことが知られてきた。研究代表者はこのような DOHaD 学説(成人病発育期発症起源説)の分子メカニズム、具体的には肝臓における糖新生遺伝子の発現上昇、末梢白血球における炎症性サイトカインの発現上昇、脂肪組織におけるインスリン感受性遺伝子の発現低下を明らかにしてきた。

以上より、過剰栄養摂取が脂肪組織などの代謝関連臓器の形質変容を惹起し、さらに諸臓器の機能低下やインスリン抵抗性を引き起こし「2型糖尿病の合併症」が発症すること、逆に栄養供給不足も代謝関連臓器の機能低下を惹起させ糖尿病体質を獲得させることが判明してきた。

研究代表者は、基盤研究(B)(2014~2017年)で、下記のように糖応答遺伝子(小腸の糖質消化吸収遺伝子、肝臓・脂肪組織の脂肪合成・インスリン感受性遺伝子)の発現上昇のメカニズムが遺伝子の Gene body (転写)領域のエピジェネティクス変化であることを見出した。

- (1) 糖のシグナルがヒストンアセチル化酵素 GCN5 の遺伝子の転写開始点下流域への結合を誘導し、Gene body 領域のヒストンアセチル化修飾が誘導
- (2) アセチル化ヒストンからなる Gene body にエピゲノム因子 BRD4 が結合し転写伸長を促進
- (3) 過剰栄養摂取による脂肪組織のインスリン抵抗性時、低栄養による小腸の消化吸収機能低下時には、Gene body のヒストンアセチル化修飾-BRD4-P-TEFb(BRD4 に会合する転写伸長因子)の結合が低下

以上より、過剰栄養・低栄養時の臓器機能低下の改善には代謝遺伝子 Gene body 領域のヒストンアセチル化を促進させる必要がある。

このような過剰栄養・低栄養時の臓器機能低下の改善には代謝遺伝子 Gene body 領域のヒストンアセチル化を促進する栄養因子の候補に中鎖脂肪がある。中鎖脂肪(中鎖脂肪酸トリグリセリド)は、小腸において脂肪酸とグリセロールに分解されたのち、再合成されずに代謝組織で迅速にアセチル CoA に代謝され、エネルギーへと変換される。さらに、近年細胞質で生じたアセチル CoA は、ヒストンアセチル化修飾の基質となることが報告された。これらのことを総合すると、中鎖脂肪は、過剰栄養・低栄養時の臓器機能低下時に迅速なエネルギー源になるだけでなく、迅速にアセチル CoA を産生し、ヒストンアセチル化修飾を促進することによって、代謝遺伝子の発現を増大し、過剰栄養関連疾患や低栄養関連疾患の発症進展を抑制する可能性が考えられる。

### 2. 研究の目的

本研究では、上記の知見により以下の仮説を検証することを目的とする。

- (1) 過剰栄養・低栄養による Gene body 領域のエピゲノム変化と代謝遺伝子発現抑制機構の解明
- (2) 中鎖脂肪酸による Gene body エピゲノムおよび組織機能回復機構の解明

### 3. 研究の方法

- (1) 過剰栄養細胞モデル: マウス 3T3-L1 細胞株を脂肪細胞に分化誘導刺激後 6 日から TNF (5ng/mL) を 4 8 時間投与し、インスリン抵抗性様の状態とした。そのうえで各種脂肪酸を細胞に投与し、脂肪酸投与から 2 日後に細胞回収を行いサンプルとし、代謝遺伝子の mRNA 発現量 (qRT-PCR 法) と各遺伝子周辺のヒストン修飾 (クロマチン免疫沈降法) を調べた。

- (2) 低栄養細胞モデル：分化誘導前に 1% 子牛血清を含む DMEM 培地もしくは 10% 子牛血清を含む DMEM 培地で 2 日間培養し、その後分化培地(10% ウシ胎児血清、0.5mM IBMX、2  $\mu$ M Dex、1.74  $\mu$ M インスリンを含む DMEM)で分化させ、代謝遺伝子の mRNA 発現量を qRT-PCR 法により調べた。
- (3) 過剰栄養動物モデル(軽度肥満動物)：軽度の肥満を呈するレプチン受容体ヘテロ欠損マウスである雄性 BKS.Cg *m* <sup>+/+</sup> *Lep<sup>rd</sup>b* (*db/m*) マウス(5 週齢)を 1 週間コントロール食で順化後、コントロール食群(Cont 群)、高脂肪食群、MCT 含有高脂肪食群(中鎖脂肪食群)に分け、自由摂取させた。摂取後 4 週および 8 週目に採血を行い、血糖値および血中インスリン濃度を測定した。10 週目に剖検し、採取した腸間膜脂肪から総 RNA の抽出を行い、代謝遺伝子の mRNA 量を qRT-PCR 法により定量した。
- (4) 過剰栄養動物モデル(重度肥満高血糖動物)：レプチン受容体ヘテロ欠損マウスで重度の 2 型糖尿病を示す雄性 BKS.Cg *db* <sup>+/+</sup> *Lep<sup>rd</sup>b* (*db/db*) マウス(5 週齢)を 1 週間コントロール食で順化後、高脂肪食、中鎖脂肪食、高中鎖脂肪食の 3 群で飼育(コントロールとして高脂肪食を与えた *m/db* を用いた)(*m/db* 群)し、自由摂取させた。摂取後 4 週および 8 週目に採血を行い、血糖値および血中インスリン濃度を測定した。10 週目に剖検し、腎機能を評価するとともに、腎臓から総 RNA の抽出を行い、代謝、炎症、抗酸化に関わる遺伝子の mRNA 量を qRT-PCR 法により定量した。
- (5) 過剰栄養動物モデル(高脂肪食通常動物)：通常ラットを対照食群、長鎖脂肪食群、長鎖脂肪を中鎖脂肪に置き換えた中鎖脂肪食群、それぞれにトマトパウダーを 5% 添加した群に分け、2 週間摂取させ、肝臓から総 RNA の抽出を行い、代謝遺伝子の mRNA 量を qRT-PCR 法により定量した。
- (6) 低栄養動物モデル(エピゲノム低下モデル 1)：30~82 週齢の *Brd4* (*+/-*)/C57BL/6J 雄マウスを対照食(長鎖脂肪含有食)摂取群と中鎖脂肪食摂取群に群分けした。試験食で 9 週間飼育し、6 時間の絶食後、流動食(AIN 基準食)による食餌負荷試験を行った。投与後 0、15、30、60、120 分時点で採血を行い、血糖値および血漿中の活性型 GLP-1 濃度を ELISA 法にて測定した。
- (7) 低栄養動物モデル(エピゲノム低下モデル 2)：54-84 週齢の雄老齢 *Brd4* (*+/-*)/C57BL/6J を対照食群、低中鎖脂肪食群(対照食群のラードの半分量を中鎖脂肪で置き換え)に分け、自由摂食させた。試験食摂取開始から約 5 ヶ月後に剖検し、組織を採取した。腓腹筋の代謝や骨格筋形成に関する遺伝子等の mRNA 発現を RNA マイクロアレイ解析および qRT-PCR 法により定量した。
- (8) 低栄養動物モデル(早期離乳モデル)：C57BL6/N マウスを用いて、16 日に早期離乳させた後、通常固形食を摂取させた仔獣、通常ミルクを摂取させた仔獣、中鎖脂肪含有ミルクを摂取させた仔獣の小腸における消化吸収関連遺伝子、肝臓や腸間膜脂肪における代謝関連遺伝子の mRNA 発現を qRT-PCR 法により解析した。
- (9) 低栄養動物モデル(胎生期低栄養モデル)：妊娠 1 日目の ICR マウスを AIN-93G 食群(P:F:C=16:20:64)、タンパク質制限食群(P:F:C=7:16:77)に分け飼育し、妊娠 17 日目から 28 日齢で離乳するまですべてのマウスに AIN-93G 食を与え、その後実験終了まで長鎖脂肪食(対照)群、低中鎖脂肪食群、高中鎖脂肪食群に分けて飼育した。仔マウスは 136、137 日齢で糖負荷試験を行い、143、144 日齢で解剖し、脂肪組織の代謝遺伝子等の mRNA 発現を qRT-PCR により測定した。

#### 4. 研究成果

- (1) 過剰栄養細胞モデル：3T3-L1 脂肪細胞に TNF- $\alpha$  を投与すると、脂質合成関連遺伝子(*Cidec*, *Gpd1* など)の mRNA 発現やそれら遺伝子 Gene body 領域のヒストンアセチル化修飾が低下することが明らかとなった。さらに、中鎖脂肪酸の投与は、上記の遺伝子の発現や gene body のヒストンアセチル化修飾を回復させ、インスリン抵抗性を抑制する可能性が明らかとなった。
- (2) 低栄養細胞モデル：分化誘導後 3 日目の 1% 子牛血清を含む DMEM 培地において、*Lpl* の mRNA 発現量が 10% 子牛血清を含む DMEM 培地と比較して有意に低かった。一方、分化誘導後 3 日目の 1% 子牛血清を含む DMEM 培地において、*Lipe* の mRNA 発現量は 10%CS を含む DMEM 培地と比較して有意に高かった。これらの結果から、分解前の低栄養培地における培養は、インスリン感受性遺伝子の発現低下およびインスリン抵抗性遺伝子の発現増加を誘導することが明らかとなった。

- (3) 過剰栄養動物モデル(軽度肥満動物): マウスの体重に顕著な変化は確認されなかった。試験食開始後 8 週目のインスリン抵抗性指標は対照食群と比較し、高脂肪食群では有意な上昇が認められたが、中鎖脂肪食群では顕著な変化は確認されなかった。腸間膜脂肪における脂質代謝関連遺伝子の mRNA 発現量は高脂肪食の摂取により対照食群と比較して減少し、中鎖脂肪食群では減少した遺伝子発現量が回復した。さらに肝臓における酸化関連遺伝子の mRNA 発現増大が観察された。これらの結果より、軽度肥満時における中鎖脂肪の摂取は脂肪組織においてインスリン抵抗性関連遺伝子の発現異常を抑制し、2 型糖尿病の発症を抑制する可能性が示唆された。
- (4) 過剰栄養動物モデル(重度肥満高血糖動物): 中鎖脂肪摂取群は、対照群と比べ、尿中アルブミン/クレアチニン比は低下傾向を示し、活性酸素種の除去遺伝子の mRNA 発現量は有意に高かった。これらの結果より、中鎖脂肪は、活性酸素種消去系の亢進により腎における酸化ストレスを軽減し糖尿病性腎症の進行を抑制する可能性が示唆された。
- (5) 過剰栄養動物モデル(高脂肪食通常動物): 肝臓のリコペン蓄積量および血清中の高分子量アディポネクチン濃度は、中鎖脂肪とトマトパウダーの共投与により増大した。中鎖脂肪投与によって、肝臓中の脂肪酸合成遺伝子(*Acaca*, *Acacb*, *Fasn*)の発現が増大し、トマトパウダーの共投与によって低下した。中鎖脂肪とトマトパウダーの共投与により、脂肪肝形成抑制遺伝子(*Nqo2*, *Cd36*, *Hsp70*, *Casp1*)の発現が増大することがマイクロアレイ解析によって明らかとなった。以上の結果によって、トマトパウダーの摂取は、MCT の過剰摂取で観察される脂肪合成関連遺伝子発現の抑制、脂肪肝形成抑制遺伝子発現の増大を介し、脂肪肝のリスクを低減させる可能性が示唆された。
- (6) 低栄養動物モデル(エピゲノム低下モデル 1): 食餌負荷試験時の血糖値は、中鎖脂肪食摂取群の値が低く、負荷後 15、30、60 分の血糖値において有意な差が認められた。血漿中の活性型 GLP-1 濃度は中鎖脂肪食摂取群の値が高く、負荷後 15、30 分において有意差が認められた。これらのことから、中鎖脂肪は、老齢期の *Brd4* ヘテロ欠損マウスにおける耐糖能の改善に有効であることが示唆された。また、耐糖能の改善には、活性型 GLP-1 の血中量の増大が関与する可能性が示唆された。
- (7) 低栄養動物モデル(エピゲノム低下モデル 2): 体重 10 g あたりの副睾丸周囲脂肪重量では、低中鎖脂肪食群において、解剖時 95 週齢未満の群で体重や脂肪蓄積抑制が確認されたのに対し、95 週齢以上の群では確認されなかった。mRNA マイクロアレイ解析ならびに qRT-PCR 法により、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* などの遺伝子の mRNA の発現増大が確認された。さらに、筋サテライト細胞からの筋再生に関与する *Myh3* の mRNA の発現増大も確認された。以上のことから、老齢 *Brd4* ヘテロ欠損マウスにおける中鎖脂肪摂取は、より高週齢のマウスでは、体重や内臓脂肪量の低下を引き起こさないことが明らかとなった。さらに中鎖脂肪の投与によって、骨格筋の代謝を改善するとともに、筋サテライト系からの筋再生経路が活性化する可能性が示唆された。
- (8) 低栄養動物モデル(早期離乳モデル): 83 日齢のマウスでは肝臓における中鎖脂肪含有ミルクによって解糖系遺伝子 *Pfkfb*、酸化に遺伝子 *Acs1l* が顕著に増大し、脂肪組織においても脂肪酸合成遺伝子 *Scd1*、酸化遺伝子 *Acox1*、中性脂肪合成遺伝子(*Dgat 2*, *Cidec*)の増大傾向、小腸におけるタンパク質消化吸収遺伝子(*Anpep*, *Pept1*)の mRNA の発現増大傾向が見られた。上記の結果は、早期離乳マウスに中鎖脂肪ミルクを投与すると通常ミルクで観察される、代謝低下およびタンパク質の消化吸収低下を抑制し、生活習慣病の発症を抑制する可能性が示唆された。
- (9) 低栄養動物モデル(胎生期低栄養モデル): 高中鎖脂肪食群、低中鎖脂肪食群の腸間膜脂肪重量は、長鎖脂肪食群と比較して低かった。糖負荷試験において、高中鎖脂肪食群における 30 分、60 分の血糖値は、長鎖脂肪食群と比較して低かった。低中鎖脂肪食群において、インスリンの初期分泌の改善傾向が見られるとともに、糖負荷 120 分後のインスリンの過剰分泌の低下が観察された。腸間膜脂肪における脂肪酸合成を促進する *Acaca* 遺伝子と *Fasn* 遺伝子の高中鎖脂肪食群における mRNA 発現は、LCT 群と比較して増加した。副睾丸脂肪では、高中鎖脂肪食群における脂肪酸合成を促進する遺伝子(*Acaca*, *Fasn*, *Scd1*)の mRNA 発現は、長鎖脂肪食群と比較して高かった。低中鎖脂肪食群の解糖系を促進する *Pdk4* 遺伝子の発現は、長鎖脂肪食群と比較して高かった。以上より、胎生期低タンパク質栄養に暴露した離乳後のマウスへ中鎖脂肪を投与すると、肥

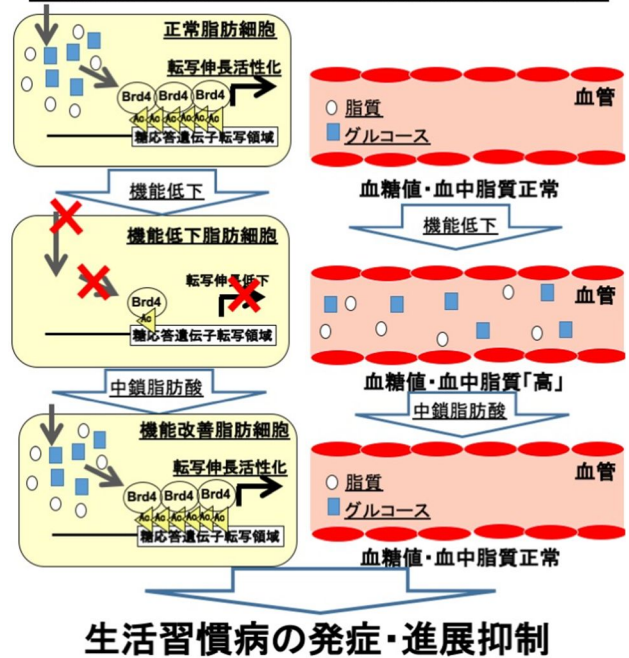
満および耐糖能異常が抑制された。耐糖能異常の改善には、脂肪組織の解糖系や脂肪合成経路の活性化が関与する可能性が示唆された。

これらをまとめると、以下のことが明らかとなった。

- 中鎖脂肪酸は、ヒストンアセチル化を介し、インスリン感受性遺伝子の発現を増大させる。
- 発育期：インスリン作用の正常化や消化吸収遺伝子の発現促進による成長促進・その後の生活習慣病リスクの低減する。
- 成人期：肥満・インスリン抵抗性抑制を抑制する
- 成人期：酸化傷害の低減による合併症(腎症)発症の抑制を抑制する
- 老齢期：エネルギー産生経路、筋合成経路や GLP-1 分泌促進を介した低栄養・臓器機能回復

一見異なる現象に見えるが、ヒストンアセチル化修飾を促進する中鎖脂肪酸は、脂肪細胞におけるヒストンアセチル化修飾を増大させることで、血糖・脂質の低下等を通じ臓器機能を改善し、様々なライフステージ・疾患ステージにおいて、生活習慣病の発症進展を抑制しうることが明らかとなった。

### 代謝関連細胞における中鎖脂肪酸の役割



## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計12件（うち査読付論文 7件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 久保田健夫、望月和樹	4. 巻 72
2. 論文標題 DOHaD 次世代の健康を守る科学	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 小児科臨床	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 Mochizuki K, Tan Y, Uchiyama Y, Suzuki T, Hariya N, Goda T.	4. 巻 6(1)
2. 論文標題 Supplementation with lower doses of EGCg reduces liver injury markers of type 2 diabetic rats.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Fundam. Toxicol. Sci.	6. 最初と最後の頁 15-23
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） <a href="https://doi.org/10.2131/fts.6.15">https://doi.org/10.2131/fts.6.15</a>	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 Takeo Kubota, Kazuki Mochizuki	4. 巻 1(1)
2. 論文標題 Importance of early educational intervention for children based on reversibility of environmental stress-induced epigenetic alterations. Regional "Stress and Behavior"	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 ISBS Conference	6. 最初と最後の頁 e018004
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 Mochizuki K, Osaki A, Inamochi Y, Goda T.	4. 巻 2(4)
2. 論文標題 The induction of CHD1 binding and methylation histone H3 K4 methylation on Sl gene is associated with the gene expression in enterocyte-like Caco-2 cells.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 OBM Genetics 2018, Volume 2, Issue 4	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） doi: 10.21926/obm.genet.1804046	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 望月 和樹、木村 真由、川村 武蔵、針谷 夏代、合田 敏尚	4. 巻 18(8)
2. 論文標題 エネルギー産生回路とエピジェネティクスを介した中鎖脂肪の代謝改善作用	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 オレオサイエンス	6. 最初と最後の頁 375-381
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 Yamauchi H, Honma K, Mochizuki K, Goda T.	4. 巻 82(7)
2. 論文標題 Regulation of the circadian rhythmic expression of Sglt1 in the mouse small intestine through histone acetylation and the mRNA elongation factor, BRD4-P-TEFb.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biosci Biotechnol Biochem.	6. 最初と最後の頁 1176-1179
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/09168451.2018.1451743	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 久保田健夫、望月和樹	4. 巻 36(2)
2. 論文標題 神経系のエピゲノム研究	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 CLINICAL NEUROSCIENCE	6. 最初と最後の頁 168-171
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 Mochizuki K, Hariya N, Kubota T.	4. 巻 指定無し
2. 論文標題 Novel models of epigenetic gene regulation in the nutritional environment.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD): From Biological Basis to Clinical Significance in Advances in Experimental Medicine and Biology (Springer).	6. 最初と最後の頁 11-18
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 Sakurai N, Inamochi Y, Inoue T, Hariya N, Kawamura M, Yamada M, Dey A, Nishiyama A, Kubota T, Ozato K, Goda T, Mochizuki K.	4. 巻 20;7(1)
2. 論文標題 BRD4 regulates adiponectin gene induction by recruiting the P-TEFb complex to the transcribed region of the gene.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 11962
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1038/s41598-017-12342-2	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 K, Hariya N, Honma K, Goda T	4. 巻 57(6)
2. 論文標題 Relationship between epigenetic regulation, dietary habits, and the developmental origins of health and disease theory.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Congenit Anom (Kyoto).	6. 最初と最後の頁 184-190
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1111/cga.12213	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 Yamauchi H, Honma K, Mochizuki K, Goda T	4. 巻 20
2. 論文標題 Regulation of the circadian rhythmic expression of Sglt1 in the mouse small intestine through histone acetylation and the mRNA elongation factor, BRD4-P-TEFb.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biosci Biotechnol Biochem.	6. 最初と最後の頁 1-4
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/09168451.2018.1451743.	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 Honma K, Kamikubo M, Mochizuki K, Goda T	4. 巻 71
2. 論文標題 Insulin-induced inhibition of gluconeogenesis genes, including glutamic pyruvic transaminase 2, is associated with reduced histone acetylation in a human liver cell line.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Metabolism.	6. 最初と最後の頁 118-124
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1016/j.metabol.2017.03.009	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22件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 木村 真由、小林 勇太、針谷 夏代、望月 和樹
2. 発表標題 異なる品種・産地の比較による野菜の好みに寄与する要因の抽出平
3. 学会等名 成31年度日本食品科学工学会関東支部大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 木村 真由、田村 彩、望月 和樹
2. 発表標題 中鎖脂肪による肝臓のエネルギー代謝経路遺伝子の発現促進作用
3. 学会等名 第41回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 松浦 弘貴、鈴木 梨奈、望月 和樹
2. 発表標題 2型糖尿病マウスへの大麦投与は、食後高血糖を抑制し、脂肪肝増悪遺伝子の発現を低減する
3. 学会等名 第41回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 木村 真由、田村 彩、望月 和樹
2. 発表標題 中鎖脂肪とトマトパウダーの共投与がラット肝臓の脂質代謝に及ぼす影響
3. 学会等名 第9回 機能油脂懇話会（第20回CLA懇話会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 海平 のどか , 松本 沙知 , 望月 和樹, 岸上 哲士
2. 発表標題 胚の体外培養液の違いが長期に及ぼす影響
3. 学会等名 第111回 日本繁殖生物学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 松岡 翼, 土田 明日香, 山下 さやか, 市川 陽子, 針谷 夏代, 望月 和樹
2. 発表標題 大麦バンのセカンドミール効果に関する研究
3. 学会等名 日本食品科学工学会 第65回大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 金昕、今井千裕、Shilpa Pavethynath、飛知和尚美、瀧本秀美、岡光基子、Nay Chi Thun、青山友子、矢郷哲志、不殿絢子、宮坂尚幸、望月和樹、佐藤恵子
2. 発表標題 妊娠による炎症関連遺伝子TNFのGene body領域DNAメチル化状態の変化
3. 学会等名 第7回日本DOHaD学会学術集会 2018年8月17-18日（東京）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Urmi Jeenat Ferdous, Keiko Muramatsu-Kato, Yukiko Kohmura-Kobayashi, Kazuki Mochizuki, Takeo, Kubota, Hiroaki Itoh, Naohiro Kanayama.
2. 発表標題 Treatment with Tauroursodeoxycholic Acid Improved Developmentally Programmed Hepatic Steatosis by Altering Chromatin Structures Around CIDEA And CIDEA Genes
3. 学会等名 第7回日本DOHaD学会学術集会 2018年8月17-18日（東京）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 針谷 夏代、井上 拓哉、望月 和樹
2. 発表標題 レスベラトロールによる末梢血白血球の抗酸化遺伝子の発現抑制
3. 学会等名 第72回日本栄養・食糧学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 松浦 弘貴、望月 和樹
2. 発表標題 一過性の高グルコース環境が肝実質細胞培養株における抗酸化遺伝子の発現に与える影響
3. 学会等名 第72回日本栄養・食糧学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 松岡 翼、山路 文子、黒澤 千尋、篠原 学、高山 一郎、中込 裕美、和泉 恵子、市川 陽子、針谷 夏代、望月 和樹
2. 発表標題 大麦とろろ飯の食後糖代謝ならびにインスリンに及ぼす影響
3. 学会等名 第72回日本栄養・食糧学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 木村 真由、田村 彩、望月 和樹
2. 発表標題 中鎖脂肪とリコペンの共投与がラットの脂質代謝に及ぼす影響
3. 学会等名 第72回日本栄養・食糧学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 金高 有里、和田 亘弘、望月 和樹
2. 発表標題 妊娠期の葉酸過剰摂取が仔の糖・脂質代謝に及ぼす影響
3. 学会等名 第72回日本栄養・食糧学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 望月 和樹, 針谷 夏代, 本間 一江, 合田 敏尚, 久保田 健夫
2. 発表標題 新規転写伸長エピゲノム調節機構と胎生期低栄養による生活習慣病発症との関連
3. 学会等名 第41回日本分子生物学会年会 (2018年) 2018年11月29日
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 川村武蔵、望月和樹
2. 発表標題 中鎖脂肪による高脂肪食誘導性肥満マウスの耐糖能異常改善効果と肝臓における遺伝子発現の変化
3. 学会等名 Conbio2017
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 川村武蔵、望月和樹
2. 発表標題 胎生期からのエピゲノム異常マウスにおける中鎖脂肪食の有効性
3. 学会等名 第6回日本DOHaD学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 山下 紗輝、工藤 美芙由、望月和樹
2. 発表標題 妊娠期のタンパク質低栄養が仔のインスリン分泌や耐糖能に及ぼす影響と中鎖脂肪による改善効果の検証
3. 学会等名 第6回日本D0HaD学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 工藤 美芙由、山下 紗輝、望月和樹
2. 発表標題 妊娠期の母マウスの食餌の PFC 比が出生後の仔の代謝に及ぼす影響
3. 学会等名 第6回日本D0HaD学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 川村 武蔵、望月 和樹
2. 発表標題 高脂肪食誘導性肥満マウスにおける中鎖脂肪摂取による耐糖能改善効果
3. 学会等名 第71回日本栄養・食糧学会大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 山下 紗輝、工藤 美芙由、望月 和樹
2. 発表標題 妊娠期の母マウスの食餌の異なるPFC比が出生後の仔のインスリン分泌に及ぼす影響
3. 学会等名 第71回日本栄養・食糧学会大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 望月和樹、針谷 夏代、久保田健夫
2. 発表標題 過剰栄養が2型糖尿病体質を獲得させるヒストン修飾メカニズム
3. 学会等名 Conbio2017
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 望月和樹、川村武蔵、山下紗輝
2. 発表標題 中鎖脂肪酸の新規生理作用（エピゲノム・消化管ホルモン活性化等）による体質改善機構
3. 学会等名 第8回機能油脂懇話会（招待講演）
4. 発表年 2017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	三宅 邦夫  (Miyake Kunio)  (60550712)	山梨大学・大学院総合研究部・准教授   (13501)	
研究分担者	三好 規之  (Miyoshi Noriyuki)  (70438191)	静岡県立大学・食品栄養科学部・准教授   (23803)	
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)	