

令和 2 年 6 月 18 日現在

機関番号：15401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K07757

研究課題名(和文)グリセロホスホコリンの代謝経路の解明, およびコリン供給体としての食資源利用

研究課題名(英文) Molecular mechanism of glycerophosphocholine metabolism and utilization as a choline supply

研究代表者

矢中 規之(YANAKA, Noriyuki)

広島大学・統合生命科学研究科(生)・准教授

研究者番号：70346526

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): リン脂質代謝酵素GDE5がcholineの代謝経路に関与するかを明らかにするために、肝臓特異的GDE5欠損マウスの作製に成功した。肝臓特異的GDE5欠損マウスの肝臓組織において glycerophosphocholine量の蓄積とbetaineの減少が認められたことから、本酵素がin vivoの組織内で恒常的なcholine産生に関与することが明らかになった。肝臓組織において、SAMの減少およびSAHの増加、メチル化の指標であるSAM/SAHの減少が認められたことから、GDE5を介した内在性のcholine供給は肝臓組織において細胞内のメチル化反応に関与することが考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、GDE5のcholine供給に果たす役割をin vivoで初めて実証するとともに、標的組織特異的にcholine代謝を変動させ、同組織でのcholine代謝の重要性を検証する手法として利用されるものである。特に、肝臓組織特異的なcholine欠乏による肝障害を誘導するためには、choline欠乏食による長期の飼育が必要であると考えられているが、GDE5のcholine供給を遮断するマウスモデルとして利用することによって、より詳細なcholineの栄養学的重要性を提示しえるものと期待される。

研究成果の概要(英文): Choline is an essential nutrient for the de novo synthesis of cell membrane phospholipid PC, methyl donor betaine, and neurotransmitter acetylcholine. It is well-known that choline deficiency causes various diseases such as fatty liver, whereas the nutritional importance of choline is under-recognized. Here, I tried to generate GDE5 KO mouse model using CRISPR-Cas9 genome editing to show the involvement of GDE5 in choline synthesis in vivo and the nutritional importance of choline in a tissue-specific manner. In this study, I established liver-specific GDE5-deficient mice and showed that GPC was accumulated and betaine level was decreased. Also, S-adenocylmethionine, a major methyl donor, was decreased and, in contrast, S-adenocylhomocysteine was increased. This study firstly demonstrated that GDE5 has an important function in choline synthetic pathway and plays roles in methyl group metabolism in vivo.

研究分野：分子栄養学

キーワード：choline ゲノム編集 GDE5 glycerophosphocholine

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

栄養素であるコリンは、生体膜のリン脂質合成の主要な材料としてだけでなく、神経伝達物質であるアセチルコリンの合成や one carbon metabolism を介したメチル基の供給など、極めて重要な生理作用が示されている。特に、米国食品医薬品局 (FDA) によってコリンの摂取推奨量は設定されているものの、先進国の栄養調査においてコリン摂取量は基準に達しておらず、特に若年層や妊娠期や授乳期の女性における摂取量不足が緊急の課題とされている。さらに、本邦ではホスファチジルコリン (レシチン) を多く含み、コリンの主要な供給源である卵がコレステロールに対する食事指導から摂取が控えられていることも深刻となる社会的背景である。コリンの摂取量不足は、肝障害や骨格筋障害、さらにアセチルコリン量の低下に伴った認知症の発症などとの関連性が示されているが、コリンの補充を目的とした遊離コリンの摂取量の増加は、消化管でのコリン作動性の副作用やトリメチルアミン (TMA) 生成による魚臭様体臭の問題、さらに近年では TMA と心疾患リスクとの関連性も指摘されている。一方、レシチンの過剰摂取においては、その強力な乳化作用による下痢などの副作用が指摘されており、代替となるコリン供与体が強く望まれている。その中で期待されている β -グリセロホスホコリン (GPC) は、元来、真核生物の細胞内のコリン生成の前駆物質として考えられている一方で、母乳などにも豊富に含まれる天然成分として、その栄養機能に大きな期待が寄せられている。しかし、GPC の生理作用の理解のために必要不可欠である生体内での GPC の代謝機構は未解明であるとともに、GPC を高含有する食品素材の開発も未だ手付かずであるのが現状である。

細胞内の GPC からコリン生成経路に関して、研究代表者は、ホスファチジルコリンが脱アシル化された GPC の分解経路を担う細胞内酵素の存在を想定し、探索を行なった結果、GPC に対する特異的な分解活性を有する GDE5 を単離した (J. Biol. Chem., 2010)。また最近、リゾホスファチジルコリンから細胞内コリンを供給する新規経路 (J. Biol. Chem., 2015) も見出したが、特にコリン代謝の 85% を担う肝実質細胞において GDE5 による GPC の分解が細胞内コリンの主要な供給経路であることを明らかにしている (未発表)。本研究では、GDE5 が GPC 代謝経路、特に機能性食品成分 GPC によるコリン供給経路における重要な鍵酵素であるとの仮説を立て、ES 細胞を用いずに短期間での遺伝子欠損マウスの作製が可能なゲノム編集法を利用することで、特にコリン代謝中心である肝臓特異的 GDE5 欠損マウスを新たに樹立し、全身のコリン代謝における中心的な役割を検証する研究内容を着想した。

2. 研究の目的

GDE5 は生体においても主要な細胞内 choline 供給経路を担うことが期待されることから、本酵素の choline 供給に果たす役割を確立するためには、GDE5 欠損マウスを作出し、*in vivo* において本酵素の生理機能の解明を行うことが必要不可欠である。一方、これまでの choline の栄養学的な役割に関する研究においては、choline 欠乏食を摂取させ、外部からの choline 供給を遮断した際の各組織応答の解析研究が主として実施されており、この条件では全身性に choline 量の低下が生じているため、choline 欠乏食によって誘導された組織障害が当該組織での choline 量の低下に直接的に起因しているのか、あるいは他組織の choline 欠乏による二次的な影響として障害が生じたのかを理解することは極めて困難であり、これは栄養学研究における普遍的な課題である。組織間の連携における栄養素の生理的役割の解明は重要であるものの、choline 欠乏食による研究では、全身性の choline 量の低下に基づくマクロな重要性は提示可能であるが、各組織での choline 量の低下に基づいた組織障害の発症メカニズムの解明は不可能である。特定の組織においてのみ choline 量の低下を実現し、組織特異的に choline 量を制御可能な動

物実験モデルを作出することが理想であることから、GDE5 の組織特異的 KO モデルの作成は、まさに組織特異的に細胞内 choline 供給を遮断することで、組織選択的に choline 代謝の破綻を誘導できる有用な手段となり得ると考えた。本研究ではゲノム編集技術を用いて、choline 産生酵素としての役割が期待される GDE5 の flox マウスを作製することで、組織特異的な GDE5 KO モデルを確立し、in vivo での本酵素のさらなる生理機能の解明を目指すとともに、本 KO モデルを組織選択的な choline 供給の遮断ツールとして利用することで、choline のより詳細な組織レベルでの重要性を提示することを研究目標とした。

さらに本研究では、新たな choline 供給源として利用可能な健康食品素材を開発するために、choline や GPC を高蓄積する酵母株を作出することを目的とした。そのために、実験室酵母と清酒酵母の choline、および GPC の蓄積量の解析を行った。さらに、近年明らかとなった清酒酵母のゲノム情報等を利用し、choline や GPC の蓄積に寄与する遺伝子群をゲノムワイド、かつ網羅的に解析を行うことで、choline、および GPC の高蓄積酵母の育種に必要な遺伝的情報の取得を試みた。酵母は真核モデル生物として利用されていることから、哺乳動物においても酵母と同様の choline 代謝制御が行われていると予想されることから、哺乳動物における choline 代謝の制御機構メカニズムに関する情報を入手することを目的として、酵母における choline や GPC 代謝に関する新たな遺伝子の発見と代謝経路の解明に取り組んだ。

3. 研究の方法

(1) Gde5 flox マウスの作出

Gde5 flox マウスの作出には、相同組換え法と比較して高効率な組換えが期待される PITCh 法を用いた。GDE5 の酵素活性領域をコードする exon 11 を loxP 配列で挟んだ flox 配列の両端に 50 bp のゲノムとの相同配列を有する配列が組み込まれた PITCh vector を作製した。C57BL/6 マウス受精卵への Cas9 protein と PITCh vector のマイクロインジェクションにより、出生した F0 世代の産仔において、exon 11 の上流の flox 配列を有する個体が確認され、この F0 マウスと野生型 C57BL/6 マウスとの交配により得られた F1 産仔において、exon 11 の両側に loxP 配列が挿入された Gde5 flox マウス(Gde5fl/+)が産出された。遺伝子型の同定は、アルカリ溶解法によってマウステールから genome DNA を抽出した後、PCR 法により行った。

(2) RNA 発現解析、および代謝物解析

肝臓由来の total RNA の調製は、RNeasy Lipid Tissue Mini kit (QIAGEN)を用いて行い、RevaTra Ace (Toyobo)を用いて cDNA の合成を行った。さらに、特異的 primer を用いて、GoTaq Green Master Mix (Promega)を用いた PCR 解析、あるいは THUNDERBIRD SYBR qPCR Mix(Toyobo)を用いた real-time PCR 解析に供した。肝臓での遺伝子発現の解明を目的とした DNA microarray 解析には、Whole Mouse Genome オリゴ DNA マイクロアレイ(Agilent Technologies)を用いて行った。調製した total RNA を用いて、Cy3、および Cy5 標識した cRNA 溶液を調製した。ハイブリダイゼーションはオリゴ DNA マイクロアレイハイブリダイゼーションプロトコール(Agilent Technologies)に従って行い、画像解析に供した。

組織内 choline 化合物は、Bligh&Dyer 法により水溶性画分、および脂質画分を回収し、LC-MS 法、または LC-MSMS 法によって解析を行った。特に水溶性 choline 化合物は HILIC カラムを用いて分離し、ESI 法 (positive mode) により GPC を $m/z=258$ [MH⁺]、choline を $m/z=104$ [MH⁺] でイオンを定量化した。また、肝臓を 2 M 過塩素酸(HClO₄)で抽出し、LC-MS 法、または LC-MSMS 法によって SAM、および SAH の定量解析を行った。SAM を $m/z=399.3$ [MH⁺]、SAH を $m/z=385.3$ [MH⁺] でイオンの定量化を行った。

(3) 酵母を用いた choline, および GPC の蓄積に関する QTL マッピング

K7H868 株 (清酒酵母一倍体) と X2180-1B 株 (実験室酵母一倍体) を掛け合わせ, ランダムスポア法によって交雑株に孢子形成させ, 単離した一倍体 100 株のマイクロサテライト DNA マーカー 142 個の遺伝型を PCR Genotyper3.0 software (Applied Biosystems) によって決定したものを使用した. 酵母内 choline 化合物量は, MeOH 抽出し, LC-MS 法によって解析を行った. 決定した遺伝型と表現型の連鎖解析には, WinQTL Cartographer (version2.5) を用いて行った. QTL マッピングの結果から QTL が存在すると示唆された DNA マーカーを解析し, DNA マーカーに基づいて QTL に該当する遺伝子群をリストアップした.

4. 研究成果

(1) Gde5 flox マウスの作出と GDE5 の遺伝子解析およびタンパク質解析

PITCh 法により, vector に組み込んだ exon11 の flox 配列をゲノムへノックインする編集を試みた結果, exon11 の両側に loxP 配列が挿入された flox マウス(Gde5fl/+)を得た. Gde5fl/+ マウスの線維芽細胞を初代培養し, lipofection 法を用いて Cre 発現 vector を導入した結果, この loxP 配列が Cre の発現で組換えられ, 機能的であることを確認した. 肝実質細胞特異的 Cre 発現マウス (Alb-Cre マウス) と Gde5fl/fl マウスとの交配により肝臓特異的 GDE5 欠損マウスを作製した. 本マウスの肝臓組織より抽出した total RNA から cDNA を調製し, GDE5 の exon 10 と exon 12 上に設計した primer を用いた realtime PCR 法による GDE5 遺伝子発現解析を行ったところ, 肝臓特異的 GDE5 欠損マウスの肝臓において GDE5 の遺伝子発現が有意に減少した. また, Western blot 法による GDE5 タンパク質の検出を行った結果, 肝臓特異的 GDE5 欠損マウスの肝臓において GDE5 のタンパク質が著しく減少していることが明らかになった.

(2) 肝臓特異的 GDE5 欠損マウスの血液中, および組織中 choline 代謝物濃度の解析

LC-MS 法によって肝臓組織における水溶性 choline 代謝物 (choline, betaine, GPC, Pcho) 濃度を測定した. その結果, 野生型マウスと比較して肝臓特異的 GDE5 欠損マウスにおいて GPC 量の著しい蓄積が観察され, betaine 量の有意な減少が認められた. 一方で, choline 量と Pcho 量に有意な変動は観察されなかった. 次に, 血液中の水溶性 choline 代謝物濃度を測定したところ, 野生型マウスと比較して肝臓特異的 GDE5 欠損マウスにおいて, choline と GPC の有意な増加が観察された. さらに, 他組織の水溶性 choline 代謝物濃度に関して, 同様に測定したところ, 腓腹筋組織中では, choline と betaine の有意な減少が認められ, 大脳皮質中では GPC の有意な減少と, betaine の減少傾向が観察された. これらのことから, 肝臓特異的 GDE5 欠損マウスは肝臓組織特異的に GDE5 の機能を欠損したマウスであるが, 肝臓での choline 代謝の異常が他組織の choline 代謝に影響を及ぼすことが明らかとなった.

(3) 肝臓特異的 GDE5 欠損マウスの one-carbon metabolism の代謝変動および遺伝子発現解析

LC-MSMS 法によって S-adenocylmethionine (SAM), および S-adenocylhomocysteine (SAH) 濃度を測定した. その結果, 野生型マウスと比較して肝臓特異的 GDE5 欠損マウスの肝臓において, SAM の減少傾向と SAH の有意な増加が認められ, さらに SAM/SAH 比は有意に減少した. また, realtime PCR 法によって one-carbon metabolism 関連遺伝子についての遺伝子発現を解析したところ, 野生型マウスと比較して肝臓特異的 GDE5 欠損マウスにおいて, methionine adenosyltransferase 1A, および betaine-homocysteine S-methyltransferase の遺伝子発現が有意に増加していた. このことから, 肝臓における GDE5 は one-carbon metabolism の代謝変動を引き起こし, 細胞内のメチル化反応に影響を及ぼすことが示された. 肝臓における GDE5 の欠損が生理機能に与える影響を探索するために, 野生型マウスおよび, 肝臓特異的 GDE5 欠損マウス

スの肝臓における遺伝子発現変動を DNA microarray 法を用いて解析を行った。その結果、肝臓特異的 GDE5 欠損マウスの肝臓において mRNA の発現が有意に上昇する 233 個の遺伝子と有意に減少する 260 個の遺伝子を単離した。発現量が変化した遺伝子群としては、monoacylglycerol 0-acyltransferase 1, sphingomyelin phosphodiesterase 3, very low density lipoprotein receptor, lipin1 などの脂質代謝遺伝子群や aldolase, phosphoenolpyruvate carboxykinase 2 などの糖代謝遺伝子群が含まれていた。

以上の結果から、肝臓特異的 GDE5 欠損マウスの肝臓組織において GPC 量の蓄積と betaine の減少が認められたことから、本酵素が *in vivo* の組織内で恒常的な choline 産生に関与し、choline 代謝へ影響を及ぼすだけでなく、細胞内 choline 供給酵素として GDE5 は重要であることが明らかになった。一方で GDE5 欠損マウスの血液において GPC 量の増加が認められ、肝臓組織以外の他組織においても choline 代謝の変動が認められることから、肝臓組織における choline 代謝の異常が全身の choline 代謝に影響を与え、組織間で choline 代謝が連携している可能性が考えられた。また、本マウスの肝臓組織において、メチル化の指標である SAM/SAH の減少が認められたことから、内在性の choline 供給は肝臓組織において細胞内のメチル化反応に関与することが考えられた。

(4) 実験室酵母、清酒酵母、および交雑株における choline と GPC の蓄積量の解析

実験室酵母と清酒酵母における choline、および GPC の蓄積量を明らかにすることを目的とし、実験室酵母、および清酒酵母の、酵母内 choline、および GPC 量を測定した結果、培養後 24 時間における清酒酵母の choline 量は実験室酵母の約 60%、48 時間後では約 10%であった。同様に、清酒酵母の GPC 量は培養後 24 時間において、実験室酵母の約 5%、培養後 48 時間には約 35%であった。これらの結果から、清酒酵母は実験室酵母と比較して choline、および GPC の蓄積量が有意に低いことが示され、実験室酵母、および清酒酵母において choline、および GPC の蓄積量に関する形質の差異が確認された。そこで、実験室酵母と清酒酵母の交雑株の choline、および GPC の蓄積量を解析し、QTL 解析によって choline、および GPC の高蓄積に寄与する遺伝子座の単離を試みた。その結果、交雑株の choline、および GPC の蓄積量は株毎に連続的に大きく異なる数値を示したことから、choline、および GPC の蓄積量は複数の遺伝子座によって規定されていることが示唆された。

(5) choline、および GPC の蓄積量に関する QTL マッピング

choline、および GPC は量的形質を示すことが明らかになったため、QTL 解析を行うことで、その蓄積に寄与する遺伝子座を特定することを目的とした。そこで、マイクロサテライト DNA マーカー 142 個と WinQTL Cartographer (version 2.5) を用いて、choline と GPC の蓄積量に関する QTL 解析を行った。その結果、GPC の蓄積に関する有意な QTL が 12 番染色体上の DNA マーカーである G1LTSNP3 (600,019-822,592) 近傍に見出された。また、GPC の高蓄積に寄与する遺伝子型は実験室酵母型であることが明らかとなった。今後はこの DNA マーカーを指標として実験室酵母型を示す清酒酵母の育種を行うことで、遺伝子組換えではない変異株の取得によって GPC 高蓄積株の作出が可能になると思われる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計12件（うち査読付論文 11件 / うち国際共著 2件 / うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Yang B, Kumoto T, Arima T, Nakamura M, Sanada Y, Kumrungsee T, Sotomaru Y, Shimada M, Yanaka N.	4. 巻 23
2. 論文標題 Transgenic mice specifically expressing amphiregulin in white adipose tissue showed less adipose tissue mass.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Genes Cells.	6. 最初と最後の頁 136-145
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/gtc.12558.	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 Nirmagustina DE, Yang Y, Kumrungsee T, Yanaka N, Kato N.	4. 巻 64
2. 論文標題 Gender Difference and Dietary Supplemental Vitamin B6: Impact on Colon Luminal Environment.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo).	6. 最初と最後の頁 116-128
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3177/jnsv.64.116.	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 Kameda T, Aoki H, Yang Y, Nirmagustina DE, Iwamoto A, Kumrungsee T, Kato N, Yanaka N.	4. 巻 64
2. 論文標題 Beneficial effects of dietary Tempeh prepared with Rhizopus stolonifer on liver function in rats fed with a high-fat diet.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo).	6. 最初と最後の頁 379-383.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3177/jnsv.64.379.	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 Yang YS, Kameda T, Aoki H, Nirmagustina DE, Iwamoto A, Kato N, Yanaka N, Okazaki Y, Kumrungsee T.	4. 巻 49
2. 論文標題 The effects of tempe fermented with Rhizopus microsporus, Rhizopus oryzae, or Rhizopus stolonifer on the colonic luminal environment in rats	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Funct Foods	6. 最初と最後の頁 162-167
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jff.2018.08.017	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 Kameda T, Aoki H, Yanaka N, Kumrungsee T, Kato N.	4. 巻 24
2. 論文標題 Production of isoflavone aglycone-enriched tempeh by <i>Rhizopus stolonifer</i> .	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Food. Sci. Technol. Res.	6. 最初と最後の頁 493-499
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3136/fstr.24.493	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 Yang B, Kumoto T, Arima T, Nakamura M, Sanada Y, Kumrungsee T, Sotomaru Y, Shimada M, Yanaka N.	4. 巻 23
2. 論文標題 Transgenic mice specifically expressing amphiregulin in white adipose tissue showed less adipose tissue mass.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Genes Cells	6. 最初と最後の頁 136-145
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/gtc.12558.	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 Nakamura M, Kumrungsee T, Sakuma T, Yamamoto T, Yanaka N.	4. 巻 81
2. 論文標題 TALEN-mediated targeted editing of the GDE5 gene suppresses fibroblastic cell proliferation.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Biosci Biotechnol Biochem.	6. 最初と最後の頁 2164-2167
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/09168451.2017.1373593	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 Suidasari S, Uragami S, Yanaka N, Kato N.	4. 巻 14
2. 論文標題 Dietary vitamin B6 modulates the gene expression of myokines, Nrf2-related factors, myogenin and HSP60 in the skeletal muscle of rats.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Exp Ther Med.	6. 最初と最後の頁 3239-3246.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/etm.2017.4879.	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 Mitsumoto K, Watanabe R, Nakao K, Yonenaka H, Hashimoto T, Kato N, Kumrungsee T, Yanaka N.	4. 巻 184
2. 論文標題 Time-course microarrays reveal early activation of the immune transcriptome in a choline-deficient mouse model of liver injury.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Life Sci.	6. 最初と最後の頁 103-111
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.lfs.2017.07.009.	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 -

1. 著者名 Kumrungsee T, Kariya T, Hashimoto K, Koyano T, Yazawa N, Hashimoto T, Sanada Y, Matsuyama M, Sotomaru Y, Sakurai H, van de Loo FAJ, Yanaka N.	4. 巻 9
2. 論文標題 The Serum Amyloid A3 Promoter-Driven Luciferase Reporter Mice Is a Valuable Tool to Image Early Renal Fibrosis Development and Shows the Therapeutic Effect of Glucosyl-Hesperidin Treatment	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 14101
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-50685-0.	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 該当する

1. 著者名 Kumrungsee T, Nirmagustina DE, Arima T, Onishi K, Sato K, Kato N, Yanaka N.	4. 巻 65
2. 論文標題 Novel metabolic disturbances in marginal vitamin B 6-deficient rat heart	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Nutr Biochem.	6. 最初と最後の頁 26-34
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jnutbio.2018.11.004	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 Okazaki Y, Nakamura K, Takeda S, Yoshizawa I, Yoshida F, Ohshima N, Izumi T, Klein JD, Kumrungsee T, Sands JM, Yanaka N.	4. 巻 316
2. 論文標題 GDE5 inhibition accumulates intracellular glycerophosphocholine and suppresses adipogenesis at a mitotic clonal expansion stage.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Am J Physiol Cell Physiol.	6. 最初と最後の頁 C162-C174
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1152/ajpcell.00305.2018.	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 該当する

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 Thanutchaporn Kumrungsee, Dwi Eva Nirmagustina, Noriyuki Yanaka, Norihisa Kato.
2. 発表標題 Vitamin B6 deficiency impairs imidazole homeostasis and energy metabolism in rat heart.
3. 学会等名 Nutrition 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Thanutchaporn Kumrungsee, Dwi Eva Nirmagustina, Noriyuki Yanaka, Norihisa Kato.
2. 発表標題 Vitamin B6: an underestimated compound regulating homeostasis of heart-protective peptides.
3. 学会等名 The First International Conference of "Innovation of Functional Foods in Asia (IFFA). (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 秋山 慧、宮地 佑希野、齊藤 亜佑美、KUMRUNGSEE Thanutchaporn、矢中 規之
2. 発表標題 エストロジェンは肝臓コリン代謝を調節する
3. 学会等名 日本農芸化学大会2018年
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 佐藤 洸司、橋本 貴生、梶原 香、楊 波、岡崎 優利、和田 正信、THANUTCHAPORN Kumrungsee、矢中 規之
2. 発表標題 GDE5骨格筋過剰発現マウスはストレス誘導性のsarcopenia自然発症モデルとして有用である
3. 学会等名 日本農芸化学大会2018年
4. 発表年 2018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
連携研究者	佐久間 哲史 (Sakuma Tetsushi) (90711143)	広島大学・統合生命科学研究科・講師 (15401)	
連携研究者	中川 佳子 (Nakagawa Yoshiko) (30732739)	熊本大学・生命資源研究・支援センター・特任助教 (17401)	
連携研究者	藤井 力 (Fujii Tsutomu) (40372198)	福島大学・食農学類・教授 (11601)	