

令和元年6月20日現在

機関番号：24403

研究種目：挑戦的研究(萌芽)

研究期間：2017～2018

課題番号：17K19245

研究課題名(和文)カロテノイド代謝酵素の未知機能から読み解く脂肪蓄積機構の解析

研究課題名(英文)The roles of carotenoid-metabolizing enzymes in fat accumulation

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

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 5,000,000円

研究成果の概要(和文)： $\beta$ -カロテン15,15'-モノオキシゲナーゼ(BCO1)をノックアウト(KO)するとオスマウスで褐色脂肪組織(BAT)量が増加傾向を示し、白色脂肪組織(WAT)量が増加した。KOはBATの脂肪滴サイズを縮小させた。BATで脂質取込み関連因子(Cd36、Lpl)、脂肪滴融合関連因子(Fsp27、Plin1)、BATへの分化関連因子(Prdm16)の発現レベルはKOによって減少した。WATから単離したKOマウス由来の前駆脂肪細胞は分化初期でPparg、C/ebpとC/ebpの発現が増加した。以上から、BCO1は脂肪組織でカロテノイド代謝以外の機能を有することが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

生体内における $\beta$ -カロテン15,15'-モノオキシゲナーゼ(BCO1)の存在意義は、ヒトを含む高等動物が植物由来のカロテノイドを摂取した時、カロテノイドをビタミンA類縁体に代謝するための初発酵素としての役割を果たすことである。しかし今回の研究でビタミンAを含む餌を摂取したBCO1ノックアウトマウスでは特に褐色脂肪組織において、形態(脂肪滴面積)以外に、脂肪滴の融合や脂質輸送に関与する遺伝子発現が変化したことから、BCO1が褐色脂肪組織においてカロテノイド代謝酵素以外の機能を有することが示され、ビタミンAに関する学問領域を越えてBCO1の生理的な役割を評価すべきであることが判明した。

研究成果の概要(英文)：To characterize the roles of  $\beta$ -carotene 15,15'-monooxygenase (BCO1) in adipose tissues, BCO1 knockout mice were generated and fed a vitamin A-sufficient diet. The amount of brown adipose tissue (BAT) tended to increase in male mice, and the amount of white adipose tissue (WAT) increased. KO reduced the cellular fat drop size in BAT. Expression levels of lipid uptake-related factors (Cd36 and Lpl), lipid droplet fusion-related factors (Fsp27 and Plin1), and early determination factor for BAT fate (Prdm16) were decreased by KO in BAT. The expression levels of Pparg, C/ebp and C/ebp increased in the early stage of differentiation from preadipocytes to mature adipocytes when preadipocytes were isolated from WAT in KO mice. These results suggest that BCO1 has functions other than metabolic enzyme for carotenoids in BAT and WAT.

研究分野：分子栄養学

キーワード：カロテノイド  $\beta$ -カロテン  $\beta$ -カロテン 15,15'-モノオキシゲナーゼ 褐色脂肪組織 白色脂肪組織

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

(1) カロテノイドは、果物や野菜に含まれる脂溶性の色素のうち C40 のイソプレノ構造を持つテルペノイドの一種であり、強い抗酸化作用を有する以外に、抗がん作用、心疾患抑制作用などの生理作用を示す。カロテノイドのうちプロビタミン A に分類される $\beta$ -カロテンや $\alpha$ -カロテン、 $\beta$ -クリプトキサンチンなどは $\beta$ -carotene 15,15'-oxygenase 1 (BCO1) によって 2 分子の retinal へと変換される。変換された retinal はさらに、retinol dehydrogenase によって retinol へと代謝され、lecithin: retinol acyltransferase あるいは acyl-CoA: retinol acyltransferase によって貯蔵型ビタミン A へと代謝されるか、あるいは retinal dehydrogenase によって活性型ビタミン A である all-trans retinoic acid へと代謝される。all-trans retinoic acid は、核内受容体である retinoic acid receptor (RAR) のリガンドとして標的遺伝子の発現を制御することでさまざまな生理機能を発揮する。しかしながらビタミン A は脂溶性であるため生体内 (特に肝臓) に蓄積する。過剰量のビタミン A の摂取は毒性を示すが、 $\beta$ -カロテンや他のプロビタミン A に関しては多量摂取による重大な有害作用が報告されておらず、BCO1 を含むカロテノイドの代謝酵素が生体内のビタミン A 濃度を厳密に制御しているといえる。

(2) BCO1 は鉄を補因子としてプロビタミン A であるカロテノイドの 15 位と 15'位の間の二重結合を切断して retinal への変換を触媒する。従来 BCO1 は体内でビタミン A を生産するために必要な酵素であり、ビタミン A への変換にはカロテノイドの  $\beta$ -ionone 環が BCO1 に結合することが必要であると認識されていたが、近年 BCO1 が  $\beta$ -ionone 環を持たない直鎖状のカロテノイドである lycopene も切断することが報告されている。また Bco1 ノックアウト (Bco1 KO) マウスの登場によって BCO1 がカロテノイド代謝以外の機能を有することが明らかとなってきた。Bco1 KO マウスは、十分量のビタミン A が与えられた条件下においても脂質代謝の変化、脂質のエステル化の障害、心機能不全、インスリンやレプチン量の増加、ステロイド代謝を制御する遺伝子発現の変化などさまざまな表現型の変化を示す。さらに Bco1 KO マウスの胎児期における脂質の組成が変化し、脂質構成成分のうち長鎖不飽和脂肪酸が顕著に減少する。一方で、Bco1 の遺伝子発現量は peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) や retinoid X receptors (RXRs) によって制御されており、カロテノイドと脂肪酸の代謝制御の関連が伺える。以上のことから、BCO1 にはカロテノイド以外の内在性の基質が存在することが予想されるが、その詳しい生理機能については不明である。

(3) 脂肪組織は白色脂肪組織 (white adipose tissue: WAT) と褐色脂肪組織 (brown adipose tissue: BAT) の 2 種類に大別されるが、体内に存在する脂肪組織のほとんどが WAT である。WAT は食事によって過剰となった脂質や糖をエネルギーとして貯蔵する重要な組織であり全身に広く分布する。WAT を形成する白色脂肪細胞は脂質を取り込むことで肥大化するが許容量を超えると分裂し、細胞数を増やすことでさらに脂質を溜めこむ。栄養過多である現代社会では WAT に必要以上の脂質が蓄積することで肥満を誘引し、日本を含む先進国において肥満は健康面および医療経済学の観点から社会問題へと発展している。近年、もうひとつの脂肪組織である BAT が一部の成人でも機能していることが発見され、BAT の機能解明が再注目されている。白色脂肪細胞が脂質の貯蔵を担うのに対して、BAT を形成する褐色脂肪細胞ではミトコンドリア内で FA を基質とした熱産生を行なう。そのため白色脂肪細胞に比べて細胞内の脂質の蓄積量は低く、ミトコンドリアを多く含む。positron emission tomography を用いた実験により、ヒトの BAT は肩甲骨周辺や頸部、腎周囲などの限られた場所に局在していることが明らかとなり、また低温条件下での BAT の活性が高い被験者ほど body mass index や内臓脂肪量が低いことも見出されている。これらのことから BAT を活性化させることで肥満を予防する抗肥満効果が期待されている。

### 2. 研究の目的

現代社会において肥満は世界中に蔓延する流行病となっており、さまざまな合併症を引き起こすことから、肥満に対する有効な治療法の確立が急務となっている。しかし肥満の発症メカニズムについては未だ不明な部分が多く、治療においても根治に有効な治療薬は見つかっていない。カロテノイドおよびビタミン A は脂溶性であり、脂肪組織はそれらの貯蔵組織として重要な役割を果たす。BCO1 は脂肪組織においても発現しており、Bco1 KO マウスでは脂肪組織における retinol 量が減少している。また retinoid が脂質生成や熱産生に関与する遺伝子の発現を制御していることから、Bco1 KO によって脂質代謝や熱産生が変化することが予想されるが、それらについての報告はされていない。申請者はビタミン A を十分量含む標準食 (カロテノイド非含有) を摂取した Bco1 KO マウスと野生型マウスを比べて、オスでのみ内臓脂肪と皮下脂肪が蓄積することを見出した。そこで BCO1 がカロテノイド以外に作用して脂肪蓄積に寄与するとの仮定を立て、Bco1 KO マウスの脂肪組織の特徴について検討した。

### 3. 研究の方法

実験方法を以下に記載する。

(1) 動物: International Knockout Mouse Consortium (IKMC) から C57BL/6N. Bco1<sup>tm1a(KOMP)Wtsi</sup> マウスを購入し、cre recombinase を全身で高発現する B6.Cg-Tg(CAG-Cre)CZ-MO2Osb (理化学研究所バイオリソースセンターから分与) と交配させ、全身で Bco1 遺伝子を欠損する Bco1 KO マウスを作製した。野生型 (Wild type: WT) マウスは Bco1<sup>lox/wt</sup> の雌雄を交配させて得られた Bco1<sup>wt/wt</sup> を繁殖させた。室温 23 ± 2°C、湿度 60 ± 10%、明暗サイクル 12 時間 (8:00-20:00, dark 20:00-8:00)

の条件で飼育し、水を自由摂食させた。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。

(2) 体重・摂食量・摂取カロリー・食餌効率測定法：体重は週に1度測定した。餌は与えた餌の残量から摂食量を計算した。摂取カロリーは、CE-2 (3.439 kcal/g) にもとづいて算出した。摂取カロリーを体重増加量で割った値を食餌効率とした。

(3) 組織解析：麻酔下で安楽殺後、鼠径部皮下脂肪 (inguinal WAT: iWAT)、腎周囲/後腹膜脂肪 (perirenal/retroperitoneal WAT: p/rWAT)、精巣周辺脂肪 (gonadal WAT: gWAT)、腸間膜脂肪 (mesentery WAT: mWAT)、肩甲骨間褐色脂肪 (interscapular BAT: iBAT) を単離し、10%パラフィンで固定化し、6  $\mu\text{m}$  の切片をヘマトキシリン-エオシンで染色した。組織切片を撮影し、Image J (version 1.48)を用いて mWAT の細胞面積、iBAT の脂肪滴面積を算出した。

(4) 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cDNAを使ってqRT-PCRによりmRNAレベルを定量した。

(5) トリグリセリド量測定：Folch 法に従って組織からトリグリセリドを抽出し、トリグリセリド E-テストワコー (FUJIFILM Wako Pure Chemical Corporation, Osaka, Japan) を用いて測定を行なった。

(6) ミトコンドリア DNA 量：ゲノム DNA に対する primer として *hexokinase 2 (HK2)*、ミトコンドリア DNA の primer として *16S rRNA* と *NADH-ubiquinone oxidoreductase chain 1 (ND1)* を使用して、調製した総 DNA 溶液を鋳型として real time RT-PCR を行なった。計測された Ct 値をもとに以下の計算を行なった。

$$\Delta\text{Ct1} = (\text{HK2 Ct 値}) - (\text{ND1 Ct 値}); \Delta\text{Ct2} = (\text{HK2 Ct 値}) - (\text{16S rRNA Ct 値})$$

$$\text{mitochondria DNA copy number} = (2^{\Delta\text{Ct1}} + 2^{\Delta\text{Ct2}})/2$$

(7) 血清中テストステロン濃度：50  $\mu\text{L}$  の血清サンプルを Testosterone EIA Kit (Cayman Chem. Ann Arbor, USA)を用いて競合 ELISA 法によって測定した。

(8) 寒冷暴露：16 週齢の雄マウス (WT と *Bco1* KO) を室温群と寒冷暴露群に分けた。8:00 (a.m.) の点灯直後にマウスの直腸温度を測定し、4°C 下で 6 時間の寒冷暴露後、30 分ごとに直腸温度を測定した。マウスの体温が 30°C を下回った場合、低体温症により生存不可能となるため、その時点で寒冷暴露を中止し、即座に解剖を行なった。

(9) 直腸温度測定法：マウスの直腸温度は寒冷暴露開始後 30 分ごとに測定した。マウス用サーミスタ (NATSUME SEISAKUSHO CO. Ltd., Tokyo, Japan) を用いて、マウスの尾部を持ち上げてプローブを肛門より約 1.5 cm 挿入し、温度が安定した時点で直腸温度を記録した。

(10) 初代培養細胞単離・培養：3 週齢の WT と *Bco1* KO マウスを麻酔下で開腹し、iWAT を摘出した。脂肪組織は collagenase buffer 中で細かく裁断後、37°C の恒温槽中で 180 rpm、30 分間振盪した。振盪後の組織片を 100  $\mu\text{m}$  のセルストレイナーに通し、成熟脂肪細胞を取り除いた後、氷上で 30 分間静置した。さらに 40  $\mu\text{m}$  のセルストレイナーに脂肪前駆細胞だけを通過させ、遠心分離後、ペレットをディッシュに播種した。

(11) 統計処理：結果の値は平均値  $\pm$  標準誤差で示し、統計解析は JMP statistical software version 8.0.1 (SAS Institute, Cary, NC, USA) を用いた。Student's *t*-test による 2 群間比較により有意差検定あるいは ANOVA-Tukey's test による多重比較検定を行ない、群間の差が危険率 5%未満 ( $p < 0.05$ ) の場合をもって統計的に有意な差があると判定した。

#### 4. 研究成果

(1) *Bco1* KO が体重・組織重量におよぼす影響：16 週齢の雄マウスで比較した場合、*Bco1* KO マウスの体重は WT と有意な差がなかった。脂肪組織重量を比較すると、皮下脂肪 (iWAT) および内臓脂肪 (gWAT と mWAT) の重量が *Bco1* KO マウスで有意に増加した。褐色脂肪組織である iBAT の重量が *Bco1* KO マウスで増加傾向を示した。臓器重量を比較すると、脾臓重量が *Bco1* KO マウスで有意に低下したが、その他の臓器に有意な差はなかった (図 1)。

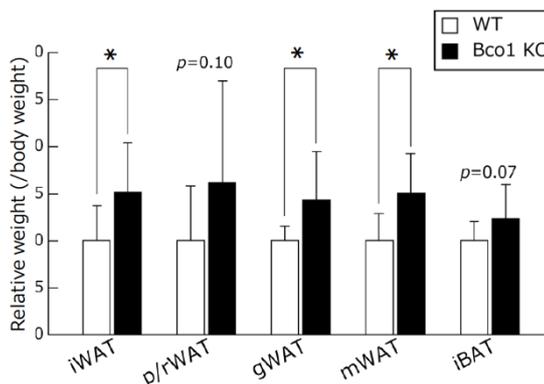


図 1 *Bco1* KO による体重, 脂肪組織重量の変化

(2) *Bco1* KO が白色脂肪組織の形態におよぼす影響：白色脂肪組織のうち組織重量が有意に増加していた mWAT の組織切片を作製して脂肪細胞面積を測定したところ、WT マウスと *Bco1* KO マウス間で有意な差はなかった。

(3) *Bco1* KO が褐色脂肪組織の形態におよぼす影響：iBAT の組織切片を作製し、核数および脂肪滴 (LD) 面積を測定した。その結果、細胞面積の指標として計測した面積当たりの核数は WT と *Bco1* KO マウス

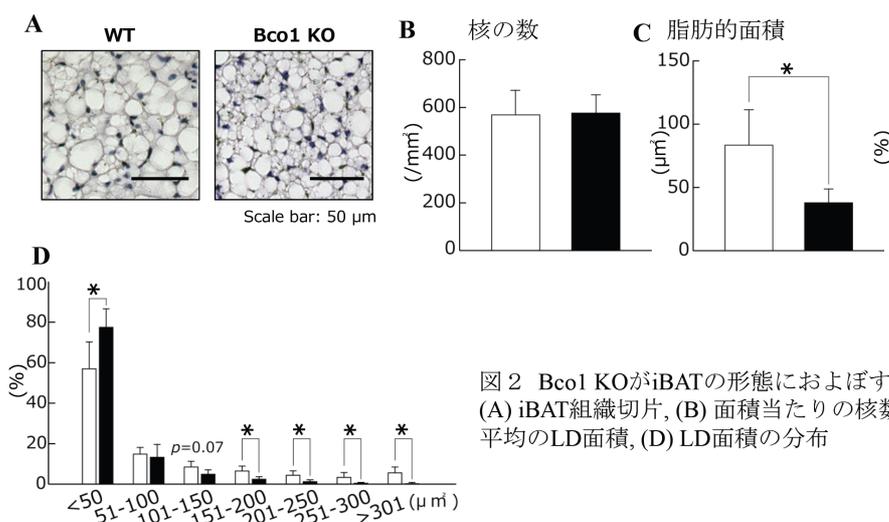


図2 *Bco1* KOがiBATの形態におよぼす影響 (A) iBAT組織切片, (B) 面積当たりの核数, (C) 平均のLD面積, (D) LD面積の分布

で差はなかったが、平均のLD面積は *Bco1* KO マウスで有意に減少しており、LD面積分布を比較すると *Bco1* KO マウスで小さなLDが増加していた (図2)。

(4) *Bco1* KO が褐色脂肪組織の機能におよぼす影響

① LDの融合について：褐色脂肪細胞内のLDの融合では、*FSP27β* および *CIDEA* が重要な役割を果たし、*FSP27α* および *PLIN1* は白色脂肪細胞内でのLDの融合に関与する因子として知られている。*Bco1* KO マウスの褐色脂肪組織中のLDサイズが縮小していたことから、*Fsp27β* および *Cidea* の mRNA 発現レベルを測定したところ *Bco1* KO マウスで減少傾向を示した。また、*Fsp27α* および *Plin1* の mRNA 発現レベルが *Bco1* KO マウスで有意に減少した (図3)。一方で、LDの新生に関与する *Plin2*、*Plin3* および *Seipin* の mRNA 発現レベルに変化はなかった。

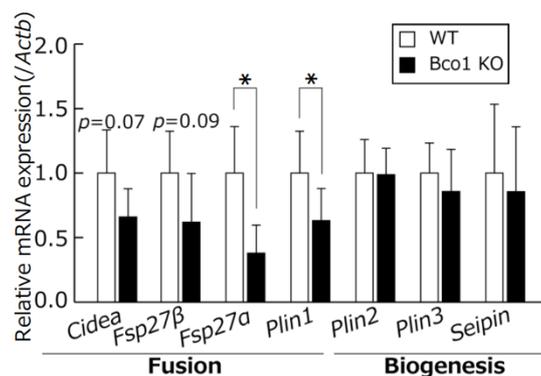


図3 LD融合のメカニズムと *Bco1* KOによるiBATのmRNA発現量の変化

② 脂質量および脂質の輸送や代謝関連遺伝子の発現について：LDは主にトリグリセリドおよび cholesterol ester で構成されている。*Bco1* KO マウスの iBAT 内のLDサイズが縮小していたことから、BATにおけるTG量を測定したところ *Bco1* KO マウスで減少傾向を示した。脂肪細胞内のLDサイズを制御する要因として細胞外からの脂質の取り込みと細胞内における脂質分解および脂質合成が考えられる。脂質のトランスポーターである *Cd36* の mRNA 発現レベルは *Bco1* KO マウスで有意に減少し、脂質の取り込みに関与する *Lpl*、*Cd36* および *Lpl* の遺伝子発現を制御する *Pparγ* の mRNA 発現レベルは *Bco1* KO マウスで減少傾向を示した (図4)。一方で、脂質分解因子である *Atgl* および *Hsl*、脂質合成因子である *Fasn* の mRNA 発現レベルは変化しなかった。

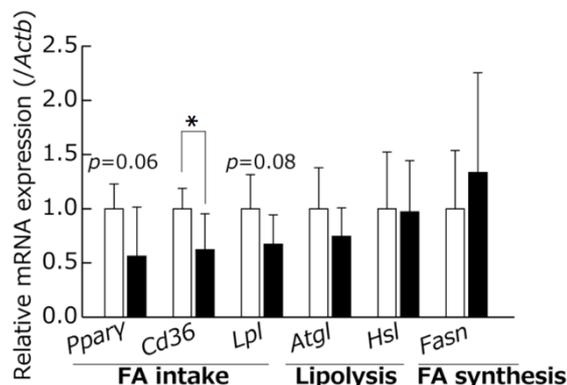


図4 *Bco1* KOマウスにおけるiBATの脂質代謝

③ 熱産生能について：BATは主要な熱産生組織であり、体温の維持に重要な役割を果たす。*Bco1* KO マウスの iBAT 重量が増加傾向を示し、LDサイズが縮小していたことから、熱産生能におよぼす影響について検討した。マウスの直腸温度を測定したところ WT マウスと *Bco1* KO マウスで有意な差はなかった。また、熱産生に関与する因子である *Ucp1*、*Prdm16*、*Adrb3* の iBAT における mRNA 発現レベルを測定したところ褐色脂肪細胞への分化に関与

する因子である *Prdm16* が *Bcol KO* マウスで有意に減少した。BAT での熱産生はミトコンドリア内で行われるので、iBAT のミトコンドリアレベルを計測したところ、WT マウスと *Bcol KO* マウスで有意な差はなかった。ミトコンドリアの生合成を司る *Pparg1a* およびシトクロム *c* オキシダーゼの構成要素である *Cox1*、*Cox2* の mRNA 発現レベルにも変化はなかった。

(5) 血清中テストステロン濃度：性ホルモンが褐色脂肪組織の機能制御に関与していることや *Bcol KO* マウスの血清中のテストステロン濃度が低下することが報告されているため、雄マウスの血清中テストステロン濃度を測定したが、WT マウスと *Bcol KO* マウスで有意な差はなかった。

(6) *Bcol KO* マウスにおいて iBAT の重量増加や形態の変化が起こっているのにも関わらず通常状態では熱産生能に影響をおよぼさなかったため、強制的に熱産生を誘導する寒冷条件下に暴露することで、熱産生能への影響を顕著にした状態で解析を行なった。

- ① 寒冷暴露開始直後から 3 h までは WT マウスと比較して *Bcol KO* マウスの直腸温度は低値を示したが、3.5 h 以降は WT マウスと *Bcol KO* マウスの直腸温度の差がなくなった。
- ② 6 h 寒冷暴露後のマウスの体重および脂肪組織重量を測定したところ、体重および iBAT の重量は変化しなかったが、WAT 重量が WT マウスと比較して *Bcol KO* マウスで減少していた。
- ③ iBAT の組織切片を作製したところ、WT マウスと *Bcol KO* マウスで LD サイズの差はみられなかった。熱産生に関与する因子の mRNA 発現レベルを測定したところ、*Prdm16* と *Adrb3* の発現量が *Bcol KO* マウスで減少したが、*Ucp1* および *Pparg1a* の発現量は WT マウスと *Bcol KO* マウスで変化はなかった。
- ④ iWAT の組織切片を作製したところ browning が観察され、*Bcol KO* マウスと比較して WT マウスの browning が促進していた。熱産生および browning に関与する遺伝子の mRNA 発現レベルを評価したところ WT マウスと比較して *Bcol KO* マウスで *Adrb3* の発現が有意に減少していた。

(7) *Bcol KO* が初代培養細胞の増殖分化におよぼす影響：*Bcol KO* マウスの mWAT において、脂肪組織重量が増加したにもかかわらず細胞面積が変化しなかったことから細胞数の増加が予想される。そこで WT マウスおよび *Bcol KO* マウスから前駆脂肪細胞を単離培養することで *Bcol KO* が脂肪細胞の増殖および分化におよぼす影響について検討を行なった。

- ① *Bcol KO* が前駆脂肪細胞の増殖におよぼす影響：脂肪細胞数の増加が細胞増殖能に起因するかを検討した。その結果、同じ細胞数で播種後 48、72、96 h 後において *Bcol KO* マウス由来の前駆脂肪細胞の増殖能は WT マウス由来の前駆脂肪細胞と有意な差はなかった。
- ② *Bcol KO* が前駆脂肪細胞の分化におよぼす影響：脂肪細胞の分化において、*C/EBPβ* が成熟脂肪細胞への分化に必要である *PPARγ* および *C/EBPα* の発現を誘導する。そこで WT マウスおよび *Bcol KO* マウスから単離した前駆脂肪細胞に分化誘導を行ない、分化誘導開始 0、2、4、6、8 日後の細胞を回収し、mRNA 発現レベルを検討した。その結果、*Bcol KO* マウス由来の前駆脂肪細胞の分化 0、4 日目において *C/ebpβ* の mRNA 発現レベルが有意に増加し、2 日目において増加傾向を示した。分化 0、2 日目において *Pparγ* および *C/ebpα* の mRNA 発現レベルが *Bcol KO* マウス由来の前駆脂肪細胞で有意に増加し、分化 8 日目では増加傾向を示した。

## 5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 2 件)

- ① 北川雅啓、山地亮一、原田直樹、中野長久、細谷圭助、ラット小腸粘膜および組換えマウス型の  $\beta$ -カロテン 15,15'-モノオキシゲナーゼ活性に及ぼすリノール、ビタミン 92, 416-427 (2018) <https://ci.nii.ac.jp/naid/40021685027>
- ② 日野李保、北風智也、原田直樹、山地亮一、ステロイド生合成経路における  $\beta$ -carotene 15,15'-oxygenase 1 の関与、ビタミン 91, 702-705 (2017) [https://www.jstage.jst.go.jp/article/vso/91/12/91\\_702/\\_article/-char/ja](https://www.jstage.jst.go.jp/article/vso/91/12/91_702/_article/-char/ja)

[学会発表] (計 10 件)

- ① 日野李保、北風智也、乾博、原田直樹、山地亮一、 $\beta$ -カロテン代謝酵素 BCO1 ノックアウトマウスにおける褐色脂肪組織の特徴、日本農芸化学会大会、2019 年 3 月 (東京・東京農業大学)
- ② 野口真里、北風智也、向井克之、原田直樹、乾博、山地亮一、 $\beta$ -クリプトキサンチンは老化促進モデルマウス SAMP1 の骨格筋におけるオートファジーを活性化する、日本栄養・食糧学会近畿支部大会、2018 年 12 月 (奈良・畿央大学)
- ③ 北風智也、杉平貴史、原田直樹、乾博、山地亮一、骨格筋におけるカロテノイドトランスポーターの同定と発現調節機構について、日本ビタミン学会、2018 年 6 月 (大阪・高槻現代劇場)

- ④ 野口真里、北野剛大、北風智也、向井克之、原田直樹、乾博、山地亮一、老化促進マウス SAMP1 の骨格筋におけるオートファジーに対する  $\beta$ -クリプトキサンチンの改善効果、日本ビタミン学会、2018年6月（大阪・高槻現代劇場）
- ⑤ 山地亮一、シンポジウム：生活習慣病予防とビタミン（骨格筋におけるプロビタミンAカロテノイドのヘルスベネフィット）、日本栄養・食糧学会大会、2018年5月（岡山・岡山県立大学）
- ⑥ 野中麻由、北風智也、向井克之、乾博、原田直樹、山地亮一、 $\beta$ -クリプトキサンチンによる骨格筋萎縮抑制作用について、日本農芸化学会大会、2018年3月（愛知・名城大学）
- ⑦ 杉平貴史、北風智也、原田直樹、山地亮一、ヒラメ筋におけるカロテノイドトランスporter-CD36発現調節への低酸素環境の関与について、日本分子生物学会年会、2017年12月（兵庫・神戸ポートアイランド）
- ⑧ 山地亮一、食品成分と骨格筋の健康増進、日本栄養・食糧学会中国・四国支部大会（特別公演）、2017年11月（鳥取・鳥取大学）
- ⑨ 亀山大道、北風智也、原田直樹、山地亮一、 $\beta$ -カロテンの核内輸送機構における CRABP2の関与、日本ビタミン学会大会、2017年6月（神奈川・横浜市開港記念会館）
- ⑩ 日野李保、北風智也、原田直樹、山地亮一、BCMO1の欠損が脂肪組織におよぼす影響、日本ビタミン学会大会、2017年6月（神奈川・横浜市開港記念会館）

〔図書〕（計 1件）

- ① 北風智也、原田直樹、山地亮一、シーエムシー出版、代謝センシングー健康，食，美容，薬，そして脳の代謝を知るー「第11章 カロテンとその代謝物による骨格筋のヘルスベネフィット」、2018年、97-104

〔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

- ① 山地亮一、ロコモ・メタボ予防と医食同源～健康寿命を骨格筋から考えよう～、健康保険組合連合会大阪連合会、2018年5月（大阪・新梅田研修センター）
- ② 北風智也、山地亮一、芦田均、 $\beta$ -カロテンの筋肥大促進作用における分泌型タンパク質の関与、第23回フードサイエンスフォーラム学術集会、2017年9月（宮崎・宮崎市民プラザ）