

令和 4 年 6 月 10 日現在

機関番号：37104

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K11733

研究課題名(和文)胎児期栄養環境エピゲノム変化による生活習慣病発症機序と予防の形態・テロメア解析

研究課題名(英文) Morphological and telomere analysis of pathogenesis and prevention of lifestyle-related diseases due to fetal nutritional environment epigenomic changes

研究代表者

藤田 守 (Fujita, Mamoru)

久留米大学・医学部・客員教授

研究者番号：60037471

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,000,000円

研究成果の概要(和文)：胎児(仔)期異常栄養環境(低栄養環境)に暴露された出生後の小腸(空腸・回腸)の消化吸収機構および腎臓(腎小体・尿細管)の排泄機構を超微形態学的、エピゲノム変化およびテロメアDNAについて比較検討した。低栄養環境群において、出生後の回腸では正常群より短い絨毛と浅い陰窩を認め、腎臓では萎縮した腎小体が観察された。エピゲノム変化を知る目的で、ヒストンのメチル化を種々の抗体を用いて検索した。H3K27me3抗体は正常群の乳飲期回腸と腎臓において強陽性反応、実験群では弱陽性反応を示した。テロメアDNA標識法において、出生直後さらに乳飲期の回腸および腎臓はラベル(ドット)の数が正常群と比較して減少した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

胎児(仔)期異常栄養環境(特に、低栄養環境)に暴露された胎児(仔)は出生後の小腸(回腸)及び腎臓(腎小体・尿細管)に影響を及ぼすことがわかった。出生後の回腸では短い絨毛と浅い陰窩、腎臓では萎縮した腎小体が認められた。胎児期に栄養環境エピゲノム変化がおり出生後の乳飲期回腸と腎臓に影響を及ぼし、H3K27me3は回腸の絨毛と陰窩の発達に関与している可能性がある。出生直後から、すでにテロメアDNAの量が正常群より減少していた。これらの研究成果は学術的にも意義があり、これらを踏まえて、妊婦(胎児)、新生児から栄養指導を行い、生活習慣病発症の早期予防に役立てることで、社会的に意義がある。

研究成果の概要(英文)：Morphological, epigenetic and telomere analyzes were performed on the postnatal small intestine and kidney exposed to the fetal low nutritional environment. Short villi and shallow crypts were observed in the neonatal and suckling ileum of the experimental group. Atrophy of the renal corpuscle was observed in the kidney of the experimental group. We understood that epigenome changes were less likely to occur in the experimental group during the suckling period than in the normal group. It was found that the quantity of telomeres in the experimental group was already lower than that in the normal group after birth. Based on these result, nutritional guidance during the fetal, neonatal, suckling and weaning periods is important for the prevention of lifestyle-related diseases.

研究分野：解剖学 組織学 超微形態学

キーワード：胎児期低栄養環境 環境エピゲノム変化 小腸 空腸 回腸 吸収上皮細胞 消化吸収機構 テロメア

1. 研究開始当初の背景

食事などの環境因子が DNA の塩基配列を変化させることなく、DNA 塩基や DNA が巻き付いているヒストンタンパクのメチル化やアセチル化などを通して、遺伝子発現を制御する仕組み（エピゲノム）を介して、代謝の恒常性維持に貢献している。その破綻は生活習慣病の発症などが予想される。妊娠期の食生活は母親だけでなくその子供のライフステージの初期段階での栄養状態を形成するために非常に重要である。胎生期の望ましくない環境がエピゲノム変化を起こし、それが生活習慣病（成人病）の素因となり、出生後の環境要因との相互作用によって生活習慣病が発症すると言われている（生活習慣病胎児期発症起源説：Barker DJ et al., Lancet, 1986）。近年、胎児期の栄養がその子供の成人後の健康状態に影響を及ぼすことを示唆する報告があり、妊娠前および妊娠中の適正な栄養管理が必要であると言われている。これまでに、低出生体重児は腎臓、心臓、膵臓等の臓器の解剖学的変化が認められ（Silver LE et al, Am J Obstet Gynecol, 2003）、その後の生活習慣病の発症に関連すると言われている。我々も長年、新生児期、乳飲期、離乳期および成熟期の小腸の消化吸収機構を超微形態学的に観察してきた。近年では胎児期の栄養環境エピゲノム変化について種々の実験を行ってきた（科学研究費 基盤研究 C 2016~2018）研究背景がある。

2. 研究の目的

食事などの環境因子が DNA の塩基配列を変化させることなく、DNA 塩基や DNA が巻き付いているヒストンタンパクのメチル化やアセチル化などを通して、遺伝子発現を制御する仕組み（エピゲノム）を介して、代謝の恒常性維持に貢献している。その破綻は生活習慣病の発症などが予想される。妊娠中の栄養は母体だけでなく、胎児の発達過程の初期的段階を形成することで非常に重要である。胎芽期、胎児期の望ましくない環境がエピゲノム変化を起こし、それが生活習慣病の素因となり、出生後の望ましくない環境要因との相互作用によって生活習慣病が発症する可能性が示唆されている。しかし、胎児期異常栄養環境による出生後の小腸の消化吸収機構および腎臓の排泄機構について詳しい研究は殆どない。さらに、それを踏まえた、生活習慣病発症予防に関する研究も少ない。本研究では、正常栄養飼育の出生直後（未授乳）、新生仔期、乳飲期、離乳期および成熟期の小腸の消化吸収機構および腎臓の排泄機構を超微形態学的に詳しく検索を行う。さらに、胎生期低栄養環境に暴露された出生直後（未授乳）、新生仔期、乳飲期、離乳期および成熟期の栄養補給系の小腸の粘膜上皮、栄養輸送系の小腸絨毛内の毛細血管網および排泄系の腎臓の変化を走査型電子顕微鏡、透過型電子顕微鏡による超微形態学的に正常群と比較検討する。さらに、収束イオンビーム搭載型電子顕微鏡(FIB/SEM)による三次元的立体再構築による解析、エピゲノム変化の解析、テロメア DNA の解析など種々のバイオイメージング法を駆使して、比較検討する。それらの結果を踏まえて、生活習慣病発症機序の解明とその早期予防に役立てることが目的である。

3. 研究の方法

実験は Wistar 系妊娠ラットを用いて、胎生時期を胎芽期（妊娠初期：0～6 日）、胎児期（妊娠中期：7～13 日）、胎児期（妊娠後期：14～21 日）に分け、それぞれ 7 日間食餌制限（低栄養環境）を行った。対照群（正常栄養環境群）は通常飼育を行った。各群の妊娠ラットから出生した新生仔期ラット（生後 0 日齢、出生直後母乳未摂取および母乳摂取）、乳飲期（生後 7 日齢・14 日齢）および離乳期（生後 21 日齢）の小腸（空腸・回腸）、大腸（盲腸・結腸近位部・結腸遠位部）さらに腎臓を採取した。それらの試料を光学顕微鏡、走査型電子顕微鏡、透過型電子顕微鏡を用いて検索を行った。さらに、試料を浸漬固定、フェロシアン化カリウム-四酸化オスミウム混合液、チオカルボヒドラジド溶液、酢酸ウラン溶液、アスパラギン酸鉛溶液で染色を行い、エボン包埋し、収束イオンビーム搭載型電子顕微鏡 (FIB/SEM) を用い 600 枚の連続画像を撮り、PC 上で三次元的立体再構築を行った。エピゲノム変化の解析はヒストンのメチル化について、胎児期低栄養群の乳飲期小腸（空腸・回腸）さらに腎臓を H3K4me3、H3K9me3、H3K27me3、H3K36me3、H3K79me3 に対する抗体を用いて免疫組織化学的に検索し、正常群と比較検討した。テロメア DNA の解析はテロメア標識法を用いた。蛍光標識ペプチド核酸プローブを用いて、細胞内空間情報を保持した状態で、染色体上の末端領域に存在するテロメア DNA を可視化して、胎児期低栄養群の出生直後未授乳回腸および乳飲期回腸さらに腎臓を検索し、正常群と比較検討した。

4. 研究成果

正常栄養環境群の新生児（仔）期出生直後母乳未摂取の空腸では指状の絨毛が観察された。それらの粘膜上皮内に吸収上皮細胞は立方および円柱状を呈し、細胞頂部には微絨毛が観察され、粘膜上皮下の粘膜固有層内には中心乳糜管と毛細血管網が見られた。回腸では空腸よりもやや短い指状の絨毛が存在した。吸収上皮細胞内の細胞頂部には多数の膜系が認められた。粘膜固有層内には毛細血管網が見られた。大腸では盲腸と結腸近位部に絨毛様構造が観察された。腎臓では腎小体（糸球体とボーマン嚢）や尿管などが観察された。乳飲期（生後 7 日、14 日齢）の空腸吸収上皮細胞では膜に包まれた脂肪滴が細胞質全体および細胞間隙にも認められた。IgG-HRP を管腔側から投与すると、吸収上皮細胞は管腔側から細胞内へ取り込み、細胞内を通過して基底-側部から細胞間隙に輸送した（トランスサイトosis 機構）。乳飲期の回腸吸収上皮細胞は微絨毛間の頂部細胞膜の陥入、小胞、初期エンドゾーム（リサイクリングエンドゾーム）、後期エンドゾーム、ライソゾーム、巨大ライソゾームなどの多くの膜系構造が観察された。これらの多くの膜系は、母乳のタンパクや高分子物質を大量に取り込むエンドサイトosis 機構に関与する膜系と細胞内消化をおこなうライソゾーム系の膜系と思われる。これらの膜系の大部分は離乳期（生後 21 日齢）になると消失した。

胎芽期（妊娠初期）低栄養環境群において、出生体重は正常群と変わらなかった。機能的

変化は不明だが構造的に影響を及ぼさなかった。しかし、胎児期（妊娠中期）低栄養環境群は低出生体重であり、さらに、胎児期（妊娠後期）低栄養環境群は難産で在胎日数が長くなり、極低出生体重を示した。

胎児期（妊娠中期）低栄養環境群と対照（正常環境）群の空腸では出生後いずれの時期においても指状の絨毛の長さおよび陰窩の深さはほとんど差異が見られなかった。母乳摂取後の吸収上皮細胞内の小胞内、ゴルジ装置内に脂肪滴が認められた。さらに細胞間隙、粘膜固有層内およびリンパ管内にも観察された。一方、低栄養環境群の回腸では、正常群と比較して、短い指状の絨毛、浅い陰窩が認められた。粘膜固有層内には範囲が縮小した毛細血管網が観察された。日数を経るごとにその差は顕著になった。出生直後（母乳未摂取）絨毛先端部付近に大型のライソゾームを有する吸収上皮細胞が認められた。さらに、離乳期（生後 21 日齢）になっても絨毛先端部付近に巨大ライソゾームを含んだ吸収上皮細胞が認められた。大腸においても、結腸近部位では正常環境群と異なり生後 14 日齢まで絨毛様構造が観察された。低栄養環境群において、出生後の腎臓では萎縮した腎小体（糸球体・ボーマン嚢）が多数認められた。これらの結果から栄養補給系（小腸；消化吸収機構）において、出生後の空腸では両群の絨毛の吸収面積に差がなく、脂質の吸収機構に変化がないと考えられる。一方、低栄養環境群の出生後の回腸では絨毛が短く、吸収面積もかなり縮小している。タンパクなどの高分子物質の吸収が減少していると考えられる。このことから、相対的に脂質の吸収の割合が高くなることが示唆された。栄養輸送系（血管）において、粘膜固有層内の毛細血管網も範囲が縮小した。回腸吸収上皮細胞から吸収した栄養素を全身に輸送できない可能性が考えられる。排泄系（腎臓）において、低栄養環境群の出生後の腎臓では正常群より萎縮した腎小体（糸球体・ボーマン嚢）が多数認められた。このことは腎機能の低下が考えられる。これらのことから異常栄養（低栄養）環境は胎児の栄養補給系、栄養輸送系および排泄系器官の発育に影響を及ぼし、それらは出生後も継続することが考えられ、長期間にわたり、その異常状態が継続する可能性があり、これらのことで生活習慣病を惹起させる要因の一つになることが示唆された。

乳飲期の回腸吸収上皮細胞を光学顕微鏡、走査型電子顕微鏡、透過型電子顕微鏡を用いて詳しく観察し、この時期に特異的に観察される細胞頂上部のエンドサイトーシスに關与する膜系の形態学的解析を行ってきた。HRP を管腔側から投与すると、吸収上皮細胞は管腔側からエンドサイトーシス機構によって細胞内に取り込み、エンドゾーム系さらに、ライソゾーム系に輸送して、巨大ライソゾーム内で一時貯蔵し、細胞内消化を行うことが明らかになった。

それら情報をもとに、出生後の回腸吸収上皮細胞の吸収機構に關連している膜系を詳しく検索するために、集束イオンビーム搭載型走査電子顕微鏡（FIB/SEM）を用いて、新生仔期（出生直後：未授乳）および乳飲期（生後 7 日目、14 日目）回腸吸収上皮細胞の高解像度連続画像（1 試料あたり 600～700 枚）を取得後、画像解析 PC システム上において微細構造再構築解析を行い、3 次元的に吸収上皮細胞を再構築した。さらに、出生直後と乳飲期の栄

養の消化吸収に重要な役割を演じているエンドサイトーシス機構に参与している動的膜系を3次元的に再構築して、空間超微形態学的に解析を行い比較検討した。その結果、乳飲期回腸吸収上皮細胞の3次元超微構造および空間的超微構造を検索すると、2次元で理解出来なかった細胞の全体像が明らかになった。さらに、微絨毛間の頂部細胞膜領域と連続した深い陥入部およびエンドゾームなどのエンドサイトーシス機構に参与している複雑な動的膜系の3次元超微構造と、それらの細胞内空間的分布が明らかになり、これまで小胞・小管構造と理解されていた構造が実際は、円盤状や、湾曲した連続管状構造などが明らかになった。また、エンドサイトーシス機構に関連している膜系は新生児期（出生直後：未授乳）より乳飲期で劇的に増加した。

エピゲノム変化に関して、ヒストンのメチル化については、H3K4me3、H3K9me3、H3K27me3、H3K36me3、H3K79me3 に対する抗体を用いて免疫組織化学的に検索を行った。正常群と低栄養群において、H3K4me3、H3K9me3、H3K36me3、H3K79me3 は、出生後の小腸の時期や上皮細胞の部位による差異は認められなかった。しかし、H3K27me3 は正常群の出生後7日齢で回腸絨毛部の上皮細胞の核内に強陽性反応が認められた。同様に、腎臓の糸球体内皮細胞および尿細管上皮細胞も強陽性反応を示した。一方、低栄養群の同時期の回腸上皮細胞は弱陽性反応を示した。また、腎臓の糸球体内皮細胞および尿細管上皮細胞も弱陽性反応を示した。出生後7日齢で回腸絨毛部の上皮細胞に強陽性反応が認められたことは乳飲期の発達過程にエピゲノム変化が生じ、小腸の絨毛および陰窩などの形成に参与している可能性が示唆された。一方、低栄養群の出生後では発達過程のエピゲノム変化が正常群よりも生じにくく、絨毛および陰窩などの形成が抑制されていることが考えられる。

テロメア DNA 標識法を用いて、蛍光標識ペプチド核酸プローブを用いて、染色体上の末端領域に存在するテロメア DNA を、細胞内空間情報を保持した状態で、核内のテロメア DNA を可視化して検索を行った。正常群と低栄養群において、出生直後から小腸上皮細胞の核内染色体末端に標識されたテロメア DNA がドット状に認められた。両群を比較検討すると、低栄養群のドット数が正常群より減少した。腎臓の糸球体内皮細胞や尿細管上皮細胞においても同様の結果を示した。これらから、胎児(仔)期低栄養はテロメア DNA を減少(テロメア長の短縮)させる可能性が示唆された。

種々のバイオイメーjing法の解析、エピゲノム変化の解析そしてテロメア DNA 標識法の解析などの結果を踏まえて、妊婦(胎児)の適切な栄養管理が重要である。また、胎児期低栄養環境に暴露されると低出生体重児になる可能性がある。それらの低出生体重児に対して、脂質を減らすなど栄養指導を早期に開始し、乳飲期、離乳期さらに成熟期と継続的に持続可能な栄養管理を行い、生活習慣病発症の予防を行う必要がある。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計17件（うち査読付論文 16件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 14件）

1. 著者名 Hirashima Shingo, Ohta Keisuke, Kanazawa Tomonoshin, Togo Akinobu, Tsuneyoshi Risa, Kusakawa Jingo, Nakamura Kei-ichiro	4. 巻 69
2. 論文標題 Cellular network across cementum and periodontal ligament elucidated by FIB/SEM tomography	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Microscopy	6. 最初と最後の頁 53 ~ 58
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jmicro/dfz117	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 Hirashima Shingo, Ohta Keisuke, Kanazawa Tomonoshin, Togo Akinobu, Tsuneyoshi Risa, Miyazono Yoshihiro, Kusakawa Jingo, Nakamura Kei-ichiro	4. 巻 69
2. 論文標題 Correlative imaging of collagen fibers and fibroblasts using CLEM optimized for picosirius red staining and FIB/SEM tomography	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Microscopy	6. 最初と最後の頁 324 ~ 329
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jmicro/dfaa024	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 Uemura Kei-ichiro, Hayashi Tokumasa, Hiroshige Tasuku, Ueda Kosuke, Ohta Keisuke, Kanazawa Tomonoshin, Hirashima Shingo, Nakiri Makoto, Igawa Tsukasa, Nakamura Kei-ichiro	4. 巻 122
2. 論文標題 Ectopic subcutaneous transplantation of fetal rat urogenital sinus and seminal vesicle promotes the organ growth and formation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Acta Histochemica	6. 最初と最後の頁 151569 ~ 151569
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.acthis.2020.151569	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 Kataoka Kosuke, Bilkei-Gorzo Andras, Nozaki Chihiro, Togo Akinobu, Nakamura Keiichiro, Ohta Keisuke, Zimmer Andreas, Asahi Toru	4. 巻 160
2. 論文標題 Age-dependent Alteration in Mitochondrial Dynamics and Autophagy in Hippocampal Neuron of Cannabinoid CB1 Receptor-deficient Mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Brain Research Bulletin	6. 最初と最後の頁 40 ~ 49
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.brainresbull.2020.03.014	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 Niiyama Tetsushi, Kuroiwa Mahomi, Yoshioka Yusaku, Kitahara Yosuke, Shuto Takahide, Kakuma Tatsuyuki, Ohta Keisuke, Nakamura Kei-ichiro, Nishi Akinori, Noda Mami	4. 巻 14
2. 論文標題 Sex Differences in Dendritic Spine Formation in the Hippocampus and Animal Behaviors in a Mouse Model of Hyperthyroidism	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Frontiers in Cellular Neuroscience	6. 最初と最後の頁 268
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fncel.2020.00268	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 Shirane Michiko, Wada Mariko, Morita Keiko, Hayashi Nahoki, Kunimatsu Reina, Matsumoto Yuki, Matsuzaki Fumiko, Nakatsumi Hirokazu, Ohta Keisuke, Tamura Yasushi, Nakayama Keiichi I.	4. 巻 11
2. 論文標題 Protrudin and PDZD8 contribute to neuronal integrity by promoting lipid extraction required for endosome maturation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 4576
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-020-18413-9	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 Hirata Akira, Takano Akiomi, Kawaji Takahiro, Nakamura Kei-ichiro	4. 巻 19
2. 論文標題 Macular pucker formation after macular hole surgery with inverted internal limiting membrane flap technique and silicone oil tamponade	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 American Journal of Ophthalmology Case Reports	6. 最初と最後の頁 100847 ~ 100847
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ajoc.2020.100847	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 Fumoto Shintaro, Kinoshita Eriko, Ohta Keisuke, Nakamura Kei-ichiro, Hirayama Tasuku, Nagasawa Hideko, Hu Die, Okami Kazuya, Kato Riku, Shimokawa Shojiro, Ohira Naho, Nishimura Koyo, Miyamoto Hirotaka, Tanaka Takashi, Kawakami Shigeru, Nishida Koyo	4. 巻 12
2. 論文標題 A pH-Adjustable Tissue Clearing Solution That Preserves Lipid Ultrastructures: Suitable Tissue Clearing Method for DDS Evaluation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Pharmaceutics	6. 最初と最後の頁 1070 ~ 1070
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/pharmaceutics12111070	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 Hirashima Shingo, Kanazawa Tomonoshin, Ohta Keisuke, Nakamura Kei-ichiro	4. 巻 95
2. 論文標題 Three-dimensional ultrastructural imaging and quantitative analysis of the periodontal ligament	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Anatomical Science International	6. 最初と最後の頁 1~11
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12565-019-00502-5	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 Sakamoto A, Rikimaru H, Rikimaru-Nishi Y, Watanabe K, Hashiguchi S, Kanazawa T, Nakamura K, KiyokawaK.	4. 巻 72(8)
2. 論文標題 2.Experimental study on maintaining the curvature of Transplanted cartilage Influence of the number of cartilage struts.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery	6. 最初と最後の頁 1340-1346
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bjps.2019.03.039	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 Hirasima S, Ohta K, Kanazawa T, Togo A, KakumaT, Kusakawa J, Nakamura K.	4. 巻 9(1)
2. 論文標題 Three-dimensional ultrastructural and histomorphological analysis of the periodontal ligament with occlusal hypofunction via focused ion beam/scanning electron microscope tomography.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific reports	6. 最初と最後の頁 9520
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-45963-w	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 Odaka M, Matsuo K, Ogino K, Kanazawa T, Baba R, Sakata Y, Asada K, Kasa S, Takai K, Maeda K.	4. 巻 54(1)
2. 論文標題 Efficacy of a novel mixture of substances derived from food and food additives for Controlling Dermanyssus gallinae (Mesostigmata: Dermanyssidae).	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Applied Entomology and Zoology	6. 最初と最後の頁 31-38
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s13355-018-0587-3	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 Do BH, Nguyen TN, Baba R, Ohbuchi T, Ohkubo JI, Kitamura T, Wakasugi T, Morimoto H, Suzuki H.	4. 巻 9(11)
2. 論文標題 Calmodulin and protein kinases A/G mediate ciliary beat response in the human nasal epithelium.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Int Forum Allergy Rhinol	6. 最初と最後の頁 1352-1359
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/alr.22442	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 Morita K, Wang D, Baba R, Morimoto H, Song Y, Kanazawa T, Yoshida Y.	4. 巻 10
2. 論文標題 Particulate Matter, Asian Sand Dust Delays Cyclophosphamide-induced Type I Diabetes In NOD Mice.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Immunol Invest.	6. 最初と最後の頁 1-13
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/08820139.2019.1699569	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 國分啓司、馬場良子、森本景之	4. 巻 1
2. 論文標題 灌流固定法	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 第30回 知る 使う 考える 電子顕微鏡活用法 電顕サマースクール in 北九2019	6. 最初と最後の頁 115-119
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 徳井教孝, 向坂幸雄, 入来 寛, 熊谷奈々, 御手洗早也伽, 酒見康廣, 川島年生, 三成由美	4. 巻 11
2. 論文標題 薬膳研究の展望	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 中村学園大学薬膳科学研究所研究紀要	6. 最初と最後の頁 7-12
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 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 熊谷奈々, 三成由美, 御手洗早也伽, 磯田愛心, 石島玲華, 賀來倫子, 宮原葉子, 徳井教孝	4. 巻 11
2. 論文標題 20 歳代女性における Dietary Approach to Stop Hypertension (DASH) 食 を基本とした体質別日本型薬膳メニューの開発	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 中村学園大学薬膳科学研究所研究紀要	6. 最初と最後の頁 25-38
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 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29件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 平嶋伸悟, 太田啓介, 金澤知之進, 都合亜記暢, 常吉梨沙, 宮園佳宏, 中村桂一郎
2. 発表標題 CLEM (ピクロシリウスレッド染色 + FIB/SEM)によるコラーゲン線維の解析
3. 学会等名 日本顕微鏡学会総会第76回学術講演
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 藤田 守, 馬場良子, 國分啓司, 森本景之, 太田啓介, 中村桂一郎, 小路武彦
2. 発表標題 胎児期の低栄養環境エピゲノム変化に伴う出生後の消化吸収機構解析
3. 学会等名 第125回 日本解剖学会 総会・全国学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 國分啓司, 馬場良子, 中村桂一郎, 藤田 守, 森本景之
2. 発表標題 新生仔ラット回腸吸収上皮細胞の三次元超微形態解析
3. 学会等名 第125回 日本解剖学会 総会・全国学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 長谷川恵美、森本景之、馬場良子、國分啓司、宮本 哲
2. 発表標題 腹膜透析における腹膜線維化においてマクロファージが果たす役割
3. 学会等名 第65回 日本透析医学会学術集会・総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 原 一平、福留惟行、岡本 健、並川 努、馬場良子、藤田 守、森本景之、小林道也
2. 発表標題 消化管粘膜障害新規予想バイオマーカーを用いた抗がん剤による消化管毒性予防法の確立
3. 学会等名 第52回 日本臨床分子形態学会総会・学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 國分啓司、馬場良子、中村健太、太田啓介、中村桂一郎、藤田 守、森本景之
2. 発表標題 三次元的に観た乳飲期回腸吸収上皮細胞のエンドサイトーシスに関する膜系.
3. 学会等名 第62回日本顕微鏡学会 九州支部総会・学術講演会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 永田純美、田中貴絵、石井愛子、手嶋英津子、引地尚子、辻澤利行、中道敦子、高橋甲枝、 長光里奈、高崎智子、八木康夫、近江雅代
2. 発表標題 「食と健康」に関する地域密着型食育活動の展開
3. 学会等名 第67回日本栄養改善学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 田中貴絵、石井愛子、手嶋英津子、引地尚子、辻澤利行、中道敦子、高橋甲枝、永田純美、長光里奈、高崎智子、八木康夫、近江雅代
2. 発表標題 「食と健康」に関する地域密着型食育活動の展開～参加回数が食嗜好および生活習慣改善に及ぼす影響～
3. 学会等名 第67回日本栄養改善学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 長光里奈、堤和彦、万年治貴、新村貴美、杉山香琳、永野智也、掛谷哲寿、近江雅代
2. 発表標題 地域密着型スーパーとのコラボ弁当を利用した健康な食事・食環境認証(中食部門)に向けた取り組み
3. 学会等名 第67回日本栄養改善学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 古田 美咲, 熊井 まどか
2. 発表標題 母体の鉄制限が新生仔の糖代謝に及ぼす影響
3. 学会等名 第67回日本栄養改善学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 古田 美咲, 上洲 麻希, 氏原 優希, 熊井 まどか
2. 発表標題 妊娠期の鉄制限が脾臓鉄量及び母乳の脂肪酸組成に及ぼす影響
3. 学会等名 第8回日本栄養改善学会九州・沖縄支部学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Hiroyuki Morimoto, Ryoko Baba, Keiji Kokubu
2. 発表標題 Bimolecular fluorescence complementation analysis of post-transcriptional modification.
3. 学会等名 第13回 日中合同組織細胞化学セミナー
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 太田啓介、宮園佳宏、中村桂一郎
2. 発表標題 脱共役後のミトコンドリア断片化は本当にミトコンドリアの分裂を伴うのか？三次元光電子相関顕微鏡による機能イメージング解析
3. 学会等名 第124回日本解剖学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中村桂一郎
2. 発表標題 ミクロから見える命の秘密：ナノ～ミクロにわたる細胞の風景
3. 学会等名 サイエンス福岡クラブセミナー
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 太田啓介、都合垂記暢、東 龍平、平嶋伸悟、力丸由紀子、中村桂一郎
2. 発表標題 樹脂包埋試料の FIB-SEM tomography への応用と切片観察との違い
3. 学会等名 日本顕微鏡学会総会第75回学術講演
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 平嶋伸悟、都合亜記暢、常吉梨沙、太田啓介、楠川仁悟、中村桂一郎
2. 発表標題 セメント細胞ネットワークの三次元構造分解
3. 学会等名 日本解剖学会第75回九州支部学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 藤田 守、馬場良子、都合亜記暢、國分啓司、森本景之、中村桂一郎、小路武彦
2. 発表標題 胎内低栄養環境エピゲノム変化に関連する消化吸収機構の解明と生活習慣病
3. 学会等名 第51回 日本臨床分子形態学会 総会・学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 藤田 守、斎藤香陽子、都合亜記暢、東 龍平、中村桂一郎、國分啓司、馬場良子、森本景之、小路武彦
2. 発表標題 乳飲期回腸吸収上皮細胞におけるエンドサイトーシスに關与する膜系の空間超微形態解
3. 学会等名 第61回 日本顕微鏡学会 九州支部集会・学術講演会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 森本景之、馬場良子、國分啓司
2. 発表標題 胃ガン由来培養細胞における二本鎖RNA依存プロテインキナーゼ (PKR) の細胞内局在
3. 学会等名 第61回 日本顕微鏡学会 九州支部集会・学術講演会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 馬場良子、國分啓司、藤田 守、森本景之
2. 発表標題 発達過程のマウス小腸におけるパネート細胞の形態変化
3. 学会等名 第61回 日本顕微鏡学会 九州支部集会・学術講演会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 近江雅代、境田靖子、田川辰也、手嶋英津子、高橋甲枝、辻澤利行、引地尚子、中道敦子、石井愛子、田中貴絵、永田純美、八木康夫
2. 発表標題 『食と健康』に関する地域密着型食育活動の展開～2018年度事業概要ならびに参加者の行動変容～
3. 学会等名 第66回日本栄養改善学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 石井愛子、境田靖子、手嶋英津子、近江雅代
2. 発表標題 大量調理業務における歩数の経時的変化～実施回数による比較検討～
3. 学会等名 第66回日本栄養改善学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 森口里利子、今井克己、岩本昌子、中園栄里、近江雅代、津田博子
2. 発表標題 女子学生および母親の月経前症候群と食品群別摂取量との関連
3. 学会等名 第66回日本栄養改善学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 古田美咲, 熊井まどか
2. 発表標題 母体の鉄制限が新生仔の糖代謝に及ぼす影響-肝臓及び骨格筋におけるglucose transporter発現-
3. 学会等名 第66回日本栄養改善学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 外尾亜利珠, 古田美咲, 熊井まどか
2. 発表標題 妊娠期のカルシウム制限が胎盤のIGF - 1発現に及ぼす影響
3. 学会等名 第66回日本栄養改善学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 宮原葉子, 三成由美, 松隈美紀, 吉岡慶子, 猪田和代, 山本亜衣, 秋永優子, 楠瀬千春, 八尋美希, 熊谷奈々, 入来寛, 御手洗早也伽, 仁後亮介
2. 発表標題 福岡県の実家庭料理 地域の旬の食材を活かした副菜 -
3. 学会等名 日本調理科学会 2019 年度大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山本彩織, 御手洗早也伽, 熊谷奈々, 向坂幸雄, 宮原葉子, 三成由美, 徳井教孝
2. 発表標題 福岡県農村地域と沖縄県離島の児童・生徒における食生活習慣と食品摂取と腸内細菌 叢に関する疫学調査
3. 学会等名 日本調理科学会 2019 年度大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 熊谷奈々, 山本彩織, 御手洗早也伽, 宮原葉子, 三成由美, 徳井教孝
2. 発表標題 福岡県農村地域と沖縄県離島の児童・生徒における生活習慣と腸内細菌叢に関する疫学調査
3. 学会等名 第66回栄養改善学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 御手洗早也伽, 山本彩織, 熊谷奈々, 宮原葉子, 三成由美, 徳井教孝
2. 発表標題 福岡県農村地域と沖縄県離島の児童・生徒における栄養摂取状況と腸内細菌叢に関する疫学調査
3. 学会等名 第 66 回栄養改善学会学術総会
4. 発表年 2019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	中村 桂一郎 (Nakamura Kei-ichiro) (20172398)	久留米大学・医学部・教授 (37104)	
研究分担者	近江 雅代 (Oumi Masayo) (20301682)	西南女学院大学・保健福祉学部・教授 (37119)	
研究分担者	森本 景之 (Morimoto Hiroyuki) (30335806)	産業医科大学・医学部・教授 (37116)	

6. 研究組織（つづき）

	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	熊井 まどか (Kumai Madoka) (50360300)	長崎国際大学・公私立大学の部局等・教授 (37303)	
研究分担者	熊谷 奈々 (Kumagai Nana) (70552983)	中村学園大学・栄養科学部・講師 (37109)	
研究分担者	馬場 良子 (Baba Ryoko) (90271436)	産業医科大学・医学部・准教授 (37116)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関