

令和 5 年 6 月 8 日現在

機関番号：16101
研究種目：基盤研究(C)（一般）
研究期間：2020～2022
課題番号：20K11624
研究課題名（和文）ケトン体代謝の流れがエピゲノム修飾と細胞機能、代謝疾患発症に及ぼす影響の解明

研究課題名（英文）The impact of ketone body metabolic flow on epigenomic modifications, cellular function, and the development of metabolic diseases.

研究代表者
上番増 喬（UEBANSO, Takashi）

徳島大学・大学院医歯薬学研究部（医学域）・助教

研究者番号：10581829
交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000円

研究成果の概要（和文）：ケトン体代謝の流れがエピゲノム修飾と細胞機能、代謝疾患発症に及ぼす影響を検討した。細胞実験において、ケトン体の存在することと合わせて、ケトン体合成経路が働くことがケトン体遺伝子発現に影響を及ぼすことが明らかとなった。さらに、生体内でケトン体代謝酵素を欠損したマウスの肝臓や腎臓では、タンパク質のアセチル化修飾に変化が見られた。また、この欠損マウスに高脂肪高ショ糖食を投与すると、野生型マウスと比較して耐糖能の悪化を示した。以上のことからケトン体代謝の流れの変化によりタンパク質のアセチル化、細胞機能に影響を生じることが示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究によって、細胞内で産生されるケトン体と細胞外から細胞内へ取り込まれるケトン体とは、同じケトン体であっても細胞機能へ及ぼす影響が異なること、ケトン体代謝酵素の機能欠損がタンパク質修飾を調節することである。これらのことから、ケトン体の産生や代謝などによるケトン体代謝の流れの変化を介した細胞機能調節機構が存在することが明らかとなった。近年、ケトン体産生を促す食事の摂取が、腎機能障害や高血圧などの抑制に働くことや寿命を延伸する作用が示されており、ケトン体代謝の流れによる細胞機能制御機構の解明は疾病予防の新たな標的となる可能性がある。

研究成果の概要（英文）：We investigated the effects of ketone body metabolic flow on epigenomic modifications, cellular function, and the development of metabolic diseases. In cellular experiments, we found that the ketone synthesis pathway additionally increased mRNA expression of ketone body metabolism-related genes together with the presence of ketone bodies. Furthermore, ketone body metabolism-related enzyme deficient mice showed altered protein acetylation modifications in the liver and kidney. In addition, administration of a high-fat, high-sucrose diet to these deficient mice resulted in impaired glucose tolerance compared to wild-type mice. These results indicate that changes in the flow of ketone body metabolism cause changes in protein acetylation and cellular function.

研究分野：栄養学

キーワード：ケトン体 代謝 栄養

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

胎生期の低栄養への曝露により生活習慣病の素因が形成されるという「生活習慣病胎児期発症説」が注目されている。しかしながら、その分子基盤は不明である。本研究では、低栄養状態で産生されるケトン体に着目する。ケトン体代謝酵素群は、ケトン体トランスポーター群と共に多様なケトン体代謝方向を規定する。それらの発現量は組織ごとに異なるため、ケトン体代謝の流れも組織ごとに異なる。そこで本研究では、ケトン体代謝の流れ(Ketone body flux) に焦点を当て、その違いにより調節されるエピゲノム修飾と細胞機能、生活習慣病発症との関連性を解明することを目的とする。さらに、得られた科学的データを活用して、生活習慣病発症予防および、好ましくないエピゲノム変化の予防法および、治療法の確立を目指す。

ケトン体は、それ自体が代謝され細胞のエネルギー源となるだけでなく、エピゲノム修飾を調節する作用、Gタンパク質共役受容体を介した様々な機能、またメカニズムは不明であるが、食欲や炎症反応を調節するなど様々な作用を有している。細胞内のケトン体濃度は、合成、分解、細胞内局在、細胞内・外の輸送の4つのケトン体代謝の流れにより調節される。ケトン体代謝酵素の発現量は組織ごとに異なるため、各組織で異なるケトン体代謝の流れが生まれ、代謝産物の協調的变化を介して、組織特異的なエピゲノム修飾や細胞機能制御と関連することが考えられるが詳細は不明である。

2. 研究の目的

本研究では、(1)細胞レベルで、ケトン体代謝の流れが変化した場合に生じる代謝産物、エピゲノム修飾、mRNA発現変化と細胞の機能を検討する。

(2)次に、ケトン体代謝酵素の遺伝子改変動物やケトジェニック食を使用し、生体内でケトン体代謝の流れが変化した場合におけるエピゲノム修飾の変化と、耐糖能やインスリン抵抗性、インスリン分泌能、腸内細菌叢などの生活習慣病に関与する表現型への影響を明らかにする。

2. 研究の方法

腸管上皮細胞を用いた実験

腸管上皮細胞株 Caco2 細胞を直接ケトン体へ変換される R 体の 1,3-Butanediol、(R)-(-)-3-ヒドロキシ酪酸またはアセトアセチル CoA を介してケトン体へ合成される S 体の 1,3-Butanediol、(S)-3-Hydroxy Butyrate で刺激し、または両者の混合物で刺激し、ケトン体濃度及び mRNA 発現への影響を検討した。

1,3-butanediol 投与実験

雄性 C57BL6/J 系統の 8 週齢のマウスに、20%の 1,3-butanediol 溶液または超純水を 2 週間、各 4 匹のマウスに自由飲水で投与した。その後、解剖し、血液、臓器を採取して解析に用いた。

母マウスへの 1,3-butanediol 投与が仔の DNA メチル化に及ぼす影響の検討

C57BL/6J マウスはチャールズリバー社から、Avy マウス(B6.C3-Avy/J, Stock No.000017)は Jackson 研究所から購入した。8 週齢の雄性 C57BL6/J マウスにを 12 時間絶食し、エサと同時に 1,3butanediol もしくは純水を与え、1 時間後、3 時間後、6 時間後の血中ケトン体濃度を測定した。

C57BL/6J メスと Avy オスを交配し、F0 世代の Avy マウス、C57BL6/J マウスを得た。メスの F0 世代の C57BL6/J マウスを 2 群に分け、5 週齢からの 11 週齢までの 6 週間純水を与えたものをコントロール群、20%1,3butanediol を自由飲水で与えたものを 1,3-BD 群とした。飼料は AIN93G を与えた。期間中の 1,3butanediol の摂取量は 1 日あたり $0.72 \pm 0.07\text{g}$ (平均±標準誤差) だった。1,3butanediol 投与終了とともに、オスの Avy と交配した。生まれた F1 マウスには、通常食(AIN93G と水)を与え、1 週間ごとに体重を測定し、8 週齢で解剖し解析を行った。F0 マウスは出産後 6 週間で解剖し解析を行った。

BDH2 knock out マウスの作成

C57BL6/N 系統の BDH2^{tm1a}(EUCOMM)WT^{si} 精子は International Mouse Phenotyping Consortium により作製されたものを分与していただき、体外受精によりマウスを作出した。B6.Cg-Tg(CAG-Cre)CZ-MO2Osb マウスは理化学研究所のバイオリソースセンターにより分与していただいた。BDH2^{tm1a}(EUCOMM)WT^{si} マウスと B6.Cg-Tg(CAG-Cre)CZ-MO2Osb マウスは C57BL6/J マウスに 6 世代以上戻し交配し、さらに両マウスを交配し、BDH2(flox/flox), CAG-Cre(-)の Wild Type マウス(以下 WT マウスと表記)、BDH2(flox/+), CAG-Cre(+)の BDH2 Hetero 欠損(+/-)マウス(以下 HT マウスと表記)、BDH2(flox/flox), CAG-Cre(+)の BDH2 Knock out(-/-)マウス(以下 KO マウスと表記)を作出した。作出したマウスに 5 週齢目まで AIN93G を与え、5 週齢

目以降は高脂肪高シヨ糖食(High Fat High Sucrose(HFHS))を与え飼育した。その後解剖し、血液、臓器を採取して解析に用いた。

経口糖負荷試験(OGTT)

試験を行う前日の 18 時から当日の 10 時までの 16 時間絶食し、グルコース・パイロットシステム(岩井化学薬品 NGP-01B)を用いて空腹時血糖を測定後、45%グルコースをゾンデで体重 1kg あたり 2g 投与した。投与後 15 分、30 分、60 分、120 分ごとに血糖値を測定した。

インスリン負荷試験(ITT)

ITT 当日の 8:00 にケージ交換し、4 時間絶食とした。ITT 実施前にマウスの体重を測定し、覚醒下で尾の先端を切断し、血糖測定器を用いて全血グルコース濃度を測定した。インスリン投与量が体重 1kg あたり 0.75IU となるように、0.083IU/mL のインスリン溶液を投与した。0.083IU/mL のインスリン溶液はヒューマリン R 注 100 単位 10mL(日本イーライリリー株式会社)を生理食塩水で 1200 倍希釈して作成した。生理食塩水は、Sodium Chloride(191-01665,Wako)0.90g を超純水で溶解して 100mL とし、オートクレーブ滅菌したものを用いた。インスリン溶液投与前の全血グルコース濃度を 0 分の値とした。インスリン溶液を腹腔内に投与し、15, 30, 45, 60 分後の全血グルコース濃度を測定した。

Inverse AUC of ITT は 0 分の全血グルコース濃度を基準に算出した。投与後 15,30,45, 60 分の全血グルコース濃度が 0 分の全血グルコース濃度より高値であった場合は、0 分の全血グルコース濃度を代入して面積を算出した

統計学的分析

すべての結果において平均値+標準誤差で示した。F 検定の p 値が 0.05 以上であれば、スチューデントの T 検定を実施し、T 検定の p 値が 0.05 未満であれば「有意差がある」とした。一方、F 検定の p 値が 0.05 未満であれば、ウェルチの T 検定を実施し、T 検定の p 値が 0.05 未満であれば「有意差がある」とした。

4. 研究成果

Caco2 細胞でのケトン体産生経路とケトン体濃度の重要性の比較

β ヒドロキシ酪酸の前駆体である 1,3-butanediol には S 体と R 体の 2 種類の鏡像異性体が存在する。S 体、R 体の 1,3-butanediol は、ともにアルデヒドデヒドロゲナーゼによって、肝臓で S 体、R 体それぞれの β ヒドロキシ酪酸へと酸化される。R 体の β ヒドロキシ酪酸(R-BHB)は R-BHB デヒドロゲナーゼを介して合成させるアセト酢酸と酸化還元平衡関係にある生理学的ケトン体である。S 体の β ヒドロキシ酪酸(S-BHB)は天然化合物ではなく、ミトコンドリアで S-BHB-CoA に代謝され、その後 HMGCS2 を介してアセト酢酸に代謝され、体内で使用される。(Biochem J;1992,285,647-653)腸管上皮細胞株である Caco2 細胞を用いて、ケトン体及びその代謝がケトン体代謝に及ぼす影響を検討した。R 体の 1,3 butanediol はケトン体合成経路を通らずにケトン体へと変換される。一方で S 体の 1,3 butanediol または BHB は HMGCS2 による代謝を含むケトン体合成経路の代謝過程を通じてケトン体へと代謝される。そのため、両者を比較することでケトン体及びその代謝がケトン体代謝に及ぼす影響を検討した。

Caco2 細胞に S 体 R 体混合の 1,3-butanediol を添加し、一晚培養し、翌日上清を回収し、ケトン体濃度を測定したところ、100 mM の 1,3-butanediol でケトン体濃度が有意に増加した (Figure 1a)。次に Caco2 細胞に 100 mM の S 体、R 体、SR 混合の 1,3-butanediol を添加し、一晚培養させた後にケトン体濃度と BDH2 と HMGCS2 のタンパク質量を測定した。その結果、S 体の添加よりも R 体の添加でよりケトン体濃度が増加した

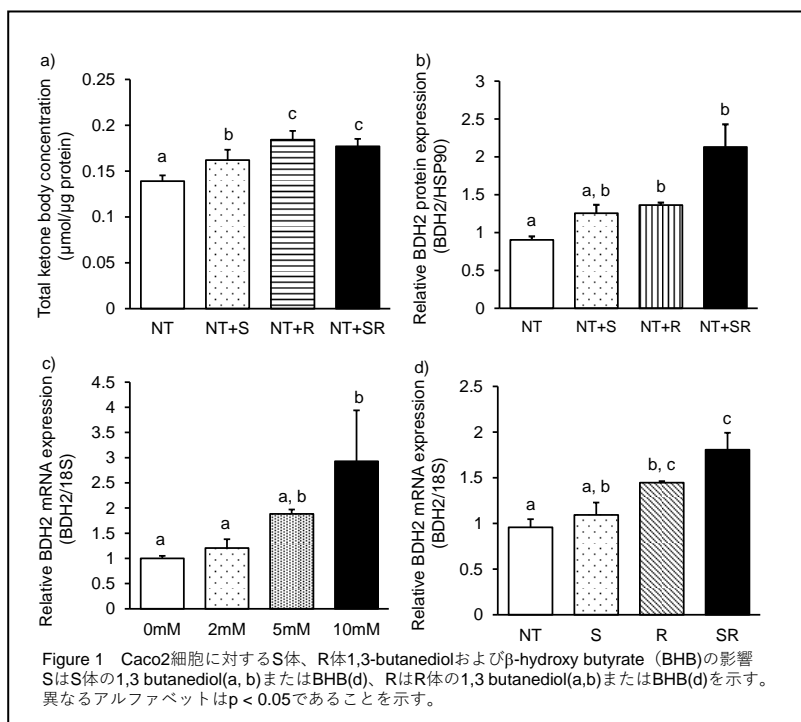


Figure 1 Caco2細胞に対するS体、R体1,3-butanediolおよび β -hydroxy butyrate (BHB)の影響。SはS体の1,3 butanediol(a, b)またはBHB(d)、RはR体の1,3 butanediol(a, b)またはBHB(d)を示す。異なるアルファベットはp < 0.05であることを示す。

(Figure 1a)。また、S 体、R 体単体の 1,3-butanediol の添加よりも SR 混合の 1,3-butanediol を添加した方が BDH2 のタンパク質発現量が増加した (Figure 1b)。

次に 1,3-butanediol ではなく B-OH butyrate を添加し、発現量の変化を調べた。Caco2 細胞に 0mM、2mM、5mM、10mM の B-OH butyrate を添加し一晩培養させた後、細胞と上清を回収し、また、細胞を回収し BDH2 と HMGCS2 の mRNA 発現量とタンパク質量を測定した。その結果、タンパク質量に差は見られなかったが、BDH2 の mRNA 発現量が濃度依存的に増加する傾向を示し、10mM の B-OH butyrate 添加がケトン体代謝酵素の発現量を有意に増加させた (Figure 1c)。これを踏まえ、S 体、R 体、SR 混合の 10mM の B-OH butyrate をそれぞれ添加し、一晩培養させた後に細胞を回収し BDH2 の mRNA 発現量を測定した。その結果 SR 混合の B-OH butyrate で BDH2 の mRNA 発現量が有意に増加した (Figure 1d)。以上より、B-OH butyrate は S 体、R 体それぞれの働きよりも、S 体 R 体が両方存在することでさらに BDH2 発現誘導効果が高くなることがわかった。

1,3-butanediol 投与によるマウスの組織中のケトン体濃度、ケトン体代謝酵素の発現

1,3butanediol 投与がマウスの血中のケトン体濃度に及ぼす影響を検討した。1,3-butanediol 摂取後の血漿ケトン体濃度を検討するために、前日夕方から絶食したマウスに、午前 9 時からエサと同時に 1,3butanediol もしくは純水を与え、1 時間後、3 時間後、6 時間後に血漿ケトン体濃度を測定した。その結果、投与後 1 時間からケトン体濃度が約 6 倍有意に上昇することが確認できた。

母親の高ケトン体血症が仔の成長と DNA メチル化に及ぼす影響を調べるために、F0 世代のメスマウスに、5 週齢からの 11 週齢までの 6 週間純水または 20%1,3butanediol を自由飲水で投与し、雄マウスと交配し仔の表現型を比較した。1,3-BD 群では、投与後 1 週間目および 2 週間目に体重が有意に低下した。この時、1,3-BD 群の摂食量はコントロール群の 67%、66%であった。3 週目から投与終了時までには 1,3-BD 群の摂食量はコントロール群の 78%、86%まで増加し、3 週目以降は両群間での体重差も認められなかった。投与期間中、1,3-BD 群の飲水量は平均してコントロール群の 88%であった。

出産 21 日前を妊娠 1 日目として計算すると、妊娠 1 週目の体重は 1,3-BD 群で低い傾向があったものの、妊娠 3 週目からはコントロール群との差はなくなった。摂食量も妊娠 1 週目に 1,3-BD 群が低値であったが妊娠後期になるにつれて増加し、同程度となった。

仔の出生時体重は両群間で有意な差はなかった。一方で、産子数は 1,3-BD 群で(8.5 ± 0.2)、コントロール群で (6.9 ± 0.4) であり、1,3-BD 群で有意に高値を示した。雌雄比は 1,3-BD 群でメスが多数の傾向が見られたが、Avy 遺伝子の発現量と相関する毛色の違いは見られなかった (Figure 2, Table 1)。1 週齢時において、1,3-BD 群はコントロール群と比較して有意に体重が低値を示したが、2 週目以降は両群間の差はなくなった。授乳期の F0 マウスの摂食量にも 2 群で差はなかった。

F1 マウスの離乳期(3 週)から 8 週齢まで体重の変化量には、コントロール群と 1,3-BD 群で有意な差は見られなかった。また、この期間中の摂食量は両群間で同等の値を示した。F1 マウスを毛色により Black と Avy に分け、8 週齢時の体重から離乳時の体重を引くことで、離乳期以降の catch up growth を算出した。オス、メス共に Black の 1,3-BD 群では、コントロール群に比べて有意に体重増加しており、catch up growth が大きいことがわかった(Figure 3)。Avy マウスではコントロール群と 1,3-BD 群との間に差は見られなかった。

母親の低炭水化物食摂取が仔の出生後の成長度合いを調節するモデルにおいて、肝臓における GH 受容体の発現を抑制し、成長ホルモンシグナル伝達の減衰が IGF-1 の発現と分泌を低下させることが報告されている。そこで、F0,F1-Avy マウス肝臓の GH 受容体と IGF-1 の mRNA 発現を検討した。しかしながら、両群に有意な差は認めら



Pseudo Motty Yellow

Figure 2 AvyマウスのDNAメチル化依存的の毛色の変化
DNAメチル化度合いが低いほど毛色が黄色になる

Table 1 母マウスへの1,3-butanediol投与による仔の毛色への影響

毛色(匹)	Pseudo	Motty	Yellow
Control	2 (13%)	7 (47%)	6 (40%)
1,3-BD	4 (17%)	10 (44%)	9 (39%)

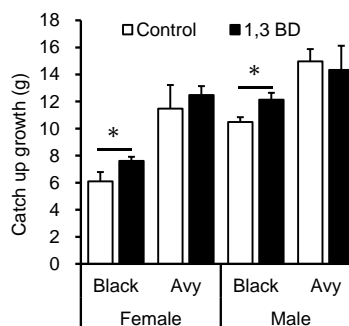


Figure 3 母マウスへの1,3-butanediol投与による仔の離乳後の体重増加(catch up growth)への影響
* < 0.05 Avy遺伝子の有無により分けて示した。

れなかった。胎生期に遺伝子のメチル化が制御され出生後も引き継がれる **metastable epiallele** 遺伝子として、**agouti** 遺伝子の mRNA 発現量を解析し、**1,3butanediol** 投与によるエピゲノム修飾への影響を評価した。これまでに報告されているように、毛色の違いによって肝臓における **agouti** 遺伝子の発現量は有意な差を示した。しかしながら、コントロール群と **1,3BD** 群の **agouti**-mRNA の発現量は、**F0** マウス、**F1** マウス共に有意な変化は見られなかった。以上のことから、妊娠前の母体の高ケトン体血症は、産子数を増加させた。さらに、仔の出生体重には影響を与えなかったが、仔の生後初期の成長を遅らせた。この成長の遅延の原因を明らかにするため、肝臓における **GH** 受容体と **IGF-1** の mRNA 発現について検討したが、両群間で有意な差は確認できなかった。

ケトン体代謝酵素 **BDH2** 欠損マウスを用いた検討

(1) **BDH2** 遺伝子欠損による **NAD⁺**代謝及びアセチル化リジンの発現の変化

BDH2 は **NAD⁺** 及び **NADH** を代謝することでアセト酢酸、 β ヒドロキシ酪酸の変換を行う。そこで **WT** 群と **KO** 群において摂食時または絶食時での **NAD⁺**濃度を比較した。肝臓では **WT** 群と比較して **KO** 群で **NAD⁺**濃度が低値を示し、腎臓では摂食時に **WT** 群に比べて **KO** 群において **NAD⁺**濃度が高値を示した。

次に **NAD⁺**濃度の組織ごとの違いと **BDH2** 遺伝子欠損による **NAD⁺**濃度の変化が持つ生物学的意義を調べるために、**NAD⁺**と関連の深いアセチル化リジンの発現を比較した。**NAD⁺**代謝はタンパク質のアセチル化と関連することが報告されている。**Sirtuin** ファミリーは **NAD⁺**依存性脱アセチル化酵素であり、タンパク質のリジン残基のアセチル化を調節する。タンパク質のアセチル化は遺伝子発現の調節、クロマチン構造の調節に関与することが確認されている。例えば、細胞周期 **S** 期の進行や有糸分裂の調節因子である **Cell division Cycle 2** はリジン **K6**、**K33** のアセチル化により活性化する。そして、タンパク質のリジン残基のアセチル化度合はストレス応答やミトコンドリアの代謝調節、寿命の延伸に影響を与えることが報告されている。そこで肝臓、腎臓でのアセチル化リジンの発現を **WT** 群と **KO** 群の摂食時または絶食時で比較した。その結果、絶食時に肝臓では **55kDa**、**34kDa**、**26kDa**、**23kDa** の4つの質量で、腎臓では **17kDa**、**14kDa** の2つの質量のタンパク質のリジン残基が **WT** 群と比較して **KO** 群で強くアセチル化されていた。以上の結果より、**BDH2** 遺伝子の欠損は **NAD⁺**濃度調節及びいくつかのタンパク質のアセチル化にも影響を及ぼすことが確認された。

(2) 高脂肪高ショ糖食を摂取した **BDH2** 欠損マウスの代謝変化

BDH2 の遺伝的欠損が高脂肪高ショ糖食(**HFHSD**)の摂取により引き起こされる代謝異常へ及ぼす影響を明らかにするために、**BDH2-WT** および **BDH2-KO** に対して **22** 週間 **HFHSD** を投与し、**16** 週目で **OGTT** と **18** 週目で **ITT** を行い糖代謝への影響を検討した。**HFHSD** 投与期間中の体重変化において両群簡易有意な違いは認められなかった。**OGTT** を行った結果、血糖値の **AUC** に2群間の変化は見られなかったが、**BDH2-KO** 群の **15** 分後の血糖値が **WT** 群に比べて高く **KO** 群の血糖上昇が急であるという結果が得られた。一方でインスリン感受性においては両群間で有意な違いは見られなかった。

その他の結果

(1) 味覚受容体の構成因子である **taste 1 receptor 3(T1R3)**の欠損が炎症性腸疾患の発症と進展に及ぼす影響を検討した。**T1R3** の欠損は腸炎の発症やマクロファージの炎症応答に部分的に影響を及ぼすものの、総じて炎症性腸疾患に対する影響は大きくないことが明らかとなった。

J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo). 2022;68(3):204-212.

(2) 下部消化管におけるビタミン **B** の新たな役割をまとめて総説として発表した。

Mol Nutr Food Res. 2020 Sep;64(18):e2000426.

(3) 新たなビタミン **B2** 欠乏マーカーとしてグリコール酸を明らかにした。

Nutrients. 2020 Mar 11;12(3):736.

(4) ビタミン **B2** 欠乏食が内因性のシュウ酸産生増加に起因する高シュウ酸尿症を抑制することを見出した。

Mol Nutr Food Res. 2021 Aug;65(15):e2100226.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Uebanso T, Suyama M, Shimohata T, Mawatari K, Takahashi A.	4. 巻 15
2. 論文標題 Effect of Vitamin B2-Deficient Diet on Hydroxyproline- or Obesity-Induced Hyperoxaluria in Mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Mol Nutr Food Res .	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) 10.1002/mnfr.202100226.	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 Uebanso Takashi, Shimohata Takaaki, Mawatari Kazuaki, Takahashi Akira	4. 巻 64
2. 論文標題 Functional Roles of B Vitamins in the Gut and Gut Microbiome	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Molecular Nutrition & Food Research	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) 10.1002/mnfr.202000426	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 Uebanso Takashi, Yoshimoto Ayumi, Aizawa Shinta, Nakamura Maya, Masuda Rumiko, Shimohata Takaaki, Mawatari Kazuaki, Takahashi Akira	4. 巻 12
2. 論文標題 Glycolate is a Novel Marker of Vitamin B2 Deficiency Involved in Gut Microbe Metabolism in Mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nutrients	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) 10.3390/nu12030736	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 Kondo T, Uebanso T, Arao N, Shimohata T, Mawatari K, Takahashi A	4. 巻 68
2. 論文標題 Effect of T1R3 Taste Receptor Gene Deletion on Dextran Sulfate Sodium-Induced Colitis in Mice	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)	6. 最初と最後の頁 204-212
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3177/jnsv.68.204.	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1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 上番増喬、相澤心太、中村真彩、須山真衣、吉本亜由美、増田瑠見子、下畑隆明、馬渡一諭、高橋章
2. 発表標題 ビタミンB2の栄養状態と高シュウ酸尿症との関係
3. 学会等名 日本栄養食糧学会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 Takashi Uebanso, Takaaki Shimohata, Kazuaki Mawatari, Akira Takahashi	4. 発行年 2022年
2. 出版社 Springer	5. 総ページ数 -
3. 書名 Biomarkers in Nutrition の一部 (Glycolate as a Biological Marker of B Vitamins)	

〔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	高橋 章 (TAKAHASHI Akira) (90304047)	徳島大学・大学院医歯薬学研究部(医学域)・教授 (16101)	

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
---------	---------