

令和 5 年 5 月 25 日現在

機関番号：32689

研究種目：若手研究

研究期間：2021～2022

課題番号：21K17699

研究課題名(和文)フレイル概念モデルに着目した生物学的老化に関わるバイオマーカーの網羅的探索

研究課題名(英文)Comprehensive multi-omics analysis for biological aging markers according to frailty model

研究代表者

渡邊 大輝(Watanabe, Daiki)

早稲田大学・スポーツ科学学術院・助教

研究者番号：90894501

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：我々は中高齢者のデータから、フレイルを評価する表現型モデルを基に年齢・性別をマッチさせ、予備能力に応じた“フィット”、“ウェル”、“プレフレイル”、“フレイル”の4群に分類した。これにより、単に暦年齢の違いではない身体的予備能力に関連したバイオマーカーが探索可能である。バイオマーカーは、血液サンプルを用いて評価した。プロテオミクスでは、2059種類のタンパク質が検出され、44種類のタンパク質がフレイルの程度に応じて傾向的な関連を示した。一方で、メタボロミクスにおいて、ターゲット解析により192種類の代謝産物が検出され、既知・未知の約50分子がフレイルの程度に応じて傾向的な関連を示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

世界中の多くの研究でフレイルの有無が高齢者の健康や寿命に影響を及ぼすことが示されたことに伴い、我が国では2020年4月より75歳以上の後期高齢者を対象に、フレイルの発症予防・重症化予防に着目した健診が開始された。従って、我々のデータは年齢に依存しない生物学的老化との関連要因を明らかにし、フレイルの早期発見の有用な知見を得るであろう。

研究成果の概要(英文)：Based on the data of middle-aged and older people, we matched age and gender based on a phenotype model for evaluating frailty and divided them into four groups according to their reserve ability: “fit,” “well,” “pre-frailty,” and “frailty.” classified. This makes it possible to search for biomarkers related to physical reserve ability that are not simply chronological age differences. Biomarkers were evaluated using blood samples. Proteomics detected 2059 proteins, with 44 proteins trending associated with degrees of frailty. On the other hand, in metabolomics, 192 types of metabolites were detected by target analysis, and about 50 known and unknown molecules showed a tendency relationship according to the degree of frailty.

研究分野：疫学

キーワード：フレイル 疫学 バイオマーカー

1. 研究開始当初の背景

老化は、人類を含めた多くの生物が時間の経過に伴い個体の機能や形態に衰退的变化を来とし、最終的には死に至る現象である。老化を反映する寿命の個人差は遺伝的要因が約 25%寄与しており (Christensen et al. Nat Rev Genet 2006)、その他は環境要因の関与が示唆されている。例えば、カロリー制限食のアカゲザルは、通常食と比較して死亡および疾病発症リスクが低く、“見かけ”も若々しいことが示されており (Colman et al. Science 2009)、フレイルの発生率も低いことが報告されている (Yamada et al. JGBS 2018)。従って、暦年齢が同じでも生物学的に老化をしていればフレイル発症リスクが増加する可能性がある。

フレイルは、ストレス反応に対する恒常性の低下によって複数の生理学的予備能力が低下した状態であり (Clegg et al. Lancet 2013)、「しかるべき介入により再び健康な状態に戻る」という可逆性が包含されている (Gill et al. Arch Intern Med 2006)。フレイルは、フィットの対義語として定義されており (Dent et al. JAMDA 2017)、暦年齢ではなく、生物学的年齢 (身体的予備能力) を示す概念である。フレイルは、日本人高齢者において死亡・要介護認定のリスクと関連することが報告されている (Satake et al. JAMDA 2017)。我が国では、2020年4月より75歳以上の高齢者を対象にフレイルを評価する取り組みが開始された。従って、フレイルの早期発見や保健指導を推進するためには、フレイルの病態を理解する必要がある。

フレイルの診断方法には統一された基準はないが、主に「表現型モデル」と「障害蓄積モデル」の2つの概念が使用されている。前者は主に身体的な徴候、後者は身体的な側面のみならず有害事象の誘因となる多面的要因の集積を加味している。我々は上記2つのモデルで定義したフレイルの関連要因を明らかにしてきた (Watanabe et al. JGMS, JCM, JAGS, IJERPH 2020)。先行研究では高齢者と中高年で表現型モデルによるフレイル該当率は2%しか差は見られていない (Hanlon et al. Lancet Public Health 2018)。従って、申請者は暦年齢に依存しない生物学的老化が“真のフレイル”であり、このマーカーを明らかにすることは暦年齢を問わず万人に適応可能なフレイル対策の根幹であると考えた。

Kameda et al. (PNAS 2020) はフレイルと非フレイルを比較することでバイオマーカーを検討したが、2群間で年齢が8歳も異なっていた。また、同グループは若者と高齢者を比較し、上記研究と同じマーカーを抽出した (Chaleckis et al. PNAS 2016)。しかし、これはフレイル有無の違いではなく、単に年齢の違いを検出した可能性が高い。また、2群間の比較研究は群を分けた変数のカットオフ値に左右される。これらの問題は、他のメタボロミクス (Ratray et al. Nat Commun 2019) およびプロテオミクス (Danese, Expert Rev Proteomics 2018) の研究でも同様である。上記課題を解決するには、年齢等をマッチさせた多群間で、フレイルの程度に応じて傾向的に変化するバイオマーカーを検出する必要がある。

2. 研究の目的

本研究は、オミックス解析を用いて、年齢に依存せずにフレイルの程度に応じて傾向的に関連するバイオマーカーを明らかにすることを目的とする。対象者は、フレイル表現型モデルを基に年齢・性別をマッチさせ、身体的予備能力に応じた“フィット”、“ウェル”、“プレフレイル”および“フレイル”の4群を設定する。以上の手続きによって、生物学的老化に関わるバイオマーカーを網羅的に探索する。

3. 研究の方法

対象者は NEXIS (Nutrition and Exercise Intervention Study) コホートに含まれる中高齢者から心疾患既往歴等がある者を除いた 307 名とした。フレイルの評価は表現型モデルで、5項目中3つ以上該当した者と定義した。プレフレイルの評価は表現型モデルで、5項目中1つ以上該当した者と定義した。フィットの評価は表現型モデルに含まれる握力および活動によるエネルギー消費量がどちらも上位 20%に含まれた者と定義した。ウェルの評価は“フィット”、“プレフレイル”、“フレイル”に含まれなかった者と定義した。“フレイル群”は“フィット群”よりも年齢が高く、女性の割合が高かった。そこで、年齢・性別を傾向スコアでマッチさせ、女性各群 9 名を抽出した。マッチング後、4群間で年齢に差はなく、予備能力に関する体力等は傾向的に“フレイル群”で低かった。これは多群間比較により変数のカットオフ値の影響を受けずに、年齢と独立して関連するフレイルのマーカーが検出可能であり、先行研究の限界点を解決できる。本研究では、申請者がオミックス解析を実施する、以下の2つの研究を行った。

< 研究課題 : プロテオミクスによるフレイルと関連するタンパク質の網羅的解析 >

・対象者・研究デザイン: 上記の事前検討で抽出した 36 名による横断研究。

・タンパク質発現の評価: 12 時間以上の絶食時に採取した血液サンプル中の細胞外小胞を、小胞膜上に存在するホスファチジルセリンと Tim4 タンパク質の親和性を利用して精製する。これをペプチドまで消化し、液体クロマトグラフィー質量分析計で分析する (Shiromizu et al. Sci Rep 2017)。

・統計解析: ヨンクヒール・タプストラ傾向検定、スピアマン相関分析、パスウェイエンリッチメント解析 (重要な経路の可視化)、主成分による判別分析 (マーカーの識別)。

・トラブルシューティング: 分析結果が不安定な場合、ELISA 法を用いて確認作業を行う。

< 研究課題 : メタボロミクスによるフレイルと関連する代謝産物の網羅的解析 >

- ・対象者・研究デザイン・統計解析・トラブルシューティング：研究課題と同じ手法。
- ・代謝産物の評価：先行研究で行われている脂質代謝物だけでなく、精密質量分析計を用いたノンターゲット解析によって分析対象を未知のものも含めて解析した。

4. 研究成果

対象者間の特性は、フレイルの判定に用いた変数以外（年齢、体力・血管指標、血液検査等）は有意な差はみられていない。プロテオミクスでは、血清サンプルから抽出した細胞外小胞を用いて合計 2059 個のタンパク質を定量した。プロテオミクスから評価した物質は、12 タンパク質がフレイルの程度に応じて傾向的に有意に低下することを見出した。物質 A-G が関連を示す代謝経路は先行研究において老化と関連することが示されている。メタボロミクスでは、ターゲット解析により脂肪酸代謝物 92 分子、水溶性代謝物 100 分子同定した。メタボロミクスから評価した物質は、既知・未知の約 50 分子がフレイルの程度に応じて傾向的な関連を示した。現在、ノンターゲット解析によって、フレイルと関連を示した分子の特定をおこなっている。今後、これらのフレイルの程度と関連を示したバイオマーカーがその他の集団でも再現性が確認できるか検討する必要がある。

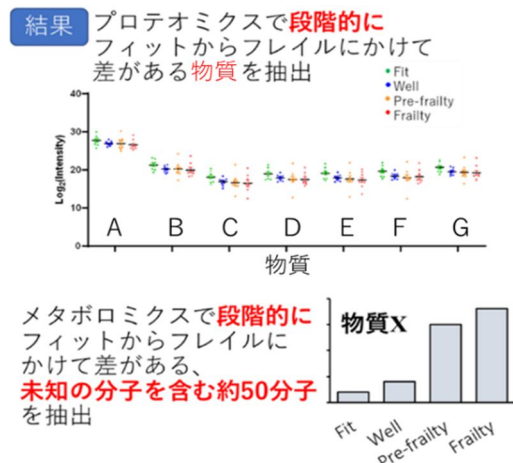


図1 本研究の主な成果

<引用文献>

- 1) Kaare Christensen, Thomas E Johnson, James W Vaupel. The quest for genetic determinants of human longevity: challenges and insights. *Nat Rev Genet.* 2006 Jun;7 (6) :436-48. doi: 10.1038/nrg1871.
- 2) Ricki J Colman, Rozalyn M Anderson, Sterling C Johnson, Erik K Kastman, Kristopher J Kosmatka, T Mark Beasley, David B Allison, Christina Cruzen, Heather A Simmons, Joseph W Kennitz, Richard Weindruch. Caloric restriction delays disease onset and mortality in rhesus monkeys. *Science.* 2009 Jul 10;325(5937):201-4. doi: 10.1126/science.1173635.
- 3) Yosuke Yamada, Joseph W Kennitz, Richard Weindruch, Rozalyn M Anderson, Dale A Schoeller, Ricki J Colman. Caloric Restriction and Healthy Life Span: Frail Phenotype of Nonhuman Primates in the Wisconsin National Primate Research Center Caloric Restriction Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2018 Mar 2;73(3):273-278. doi: 10.1093/gerona/glx059.
- 4) Andrew Clegg, John Young, Steve Iliffe, Marcel Olde Rikkert, Kenneth Rockwood. Frailty in elderly people. *Lancet.* 2013 Mar 2;381(9868):752-62. doi: 10.1016/S0140-6736(12)62167-9. Epub 2013 Feb 8.
- 5) Thomas M Gill, Evelyne A Gahbauer, Heather G Allore, Ling Han. Transitions between frailty states among community-living older persons. *Arch Intern Med.* 2006 Feb 27;166(4):418-23. doi: 10.1001/archinte.166.4.418.
- 6) Elsa Dent, Christopher Lien, Wee Shiong Lim, Wei Chin Wong, Chek Hooi Wong, Tze Pin Ng, Jean Woo, Birong Dong, Shelley de la Vega, Philip Jun Hua Poi, Shahrul Bahyah Binti Kamaruzzaman, Chang Won, Liang-Kung Chen, Kenneth Rockwood, Hidenori Arai, Leocadio Rodriguez-Mañas, Li Cao, Matteo Cesari, Piu Chan, Edward Leung, Francesco Landi, Linda P Fried, John E Morley, Bruno Vellas, Leon Flicker. The Asia-Pacific Clinical Practice Guidelines for the Management of Frailty. *J Am Med Dir Assoc.* 2017 Jul 1;18(7):564-575. doi: 10.1016/j.jamda.2017.04.018.
- 7) Shosuke Satake, Hiroshi Shimokata, Kazuyoshi Senda, Izumi Kondo, Kenji Toba. Validity of Total Kihon Checklist Score for Predicting the Incidence of 3-Year Dependency and Mortality in a Community-Dwelling Older Population. *J Am Med Dir Assoc.* 2017 Jun 1;18(6):552.e1-552.e6. doi: 10.1016/j.jamda.2017.03.013. Epub 2017 May 4.
- 8) Daiki Watanabe, Tsukasa Yoshida, Hinako Nanri, Yuya Watanabe, Heiwa Date, Aya Itoi, Chiho Goto, Kazuko Ishikawa-Takata, Hiroyuki Sagayama, Naoyuki Ebine, Hisamine Kobayashi, Misaka Kimura, Yosuke Yamada; Kyoto-Kameoka Study. Association Between the Prevalence of Frailty and Doubly Labeled Water-Calibrated Energy Intake Among Community-Dwelling Older Adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2021 Apr

- 30;76(5):876-884. doi: 10.1093/gerona/glaa133.
- 9) Daiki Watanabe, Tsukasa Yoshida, Yuya Watanabe, Yosuke Yamada, Misaka Kimura, Kyoto-Kameoka Study Group. Objectively Measured Daily Step Counts and Prevalence of Frailty in 3,616 Older Adults. *J Am Geriatr Soc.* 2020 Oct;68(10):2310-2318. doi: 10.1111/jgs.16655. Epub 2020 Jul 7.
 - 10) Daiki Watanabe, Tsukasa Yoshida, Yuya Watanabe, Yosuke Yamada, Misaka Kimura, Kyoto-Kameoka Study Group. A U-Shaped Relationship Between the Prevalence of Frailty and Body Mass Index in Community-Dwelling Japanese Older Adults: The Kyoto-Kameoka Study. *J Clin Med.* 2020 May 6;9(5):1367. doi: 10.3390/jcm9051367.
 - 11) Peter Hanlon, Barbara I Nicholl, Bhautesh Dinesh Jani, Duncan Lee, Ross McQueenie, Frances S Mair. Frailty and pre-frailty in middle-aged and older adults and its association with multimorbidity and mortality: a prospective analysis of 493 737 UK Biobank participants. *Lancet Public Health.* 2018 Jul;3(7):e323-e332. doi: 10.1016/S2468-2667(18)30091-4. Epub 2018 Jun 14.
 - 12) Masahiro Kameda, Takayuki Teruya, Mitsuhiro Yanagida, Hiroshi Kondoh. Frailty markers comprise blood metabolites involved in antioxidation, cognition, and mobility. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020 Apr 28;117(17):9483-9489. doi: 10.1073/pnas.1920795117. Epub 2020 Apr 15.
 - 13) Romanas Chaleckis, Itsuo Murakami, Junko Takada, Hiroshi Kondoh, Mitsuhiro Yanagida. Individual variability in human blood metabolites identifies age-related differences. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2016 Apr 19;113(16):4252-9. doi: 10.1073/pnas.1603023113. Epub 2016 Mar 28.
 - 14) Nicholas J W Rattray, Drupad K Trivedi, Yun Xu, Tarani Chandola, Caroline H Johnson, Alan D Marshall, Krisztina Mekli, Zahra Rattray, Gindo Tampubolon, Bram Vanhoutte, Iain R White, Frederick C W Wu, Neil Pendleton, James Nazroo, Royston Goodacre. Metabolic dysregulation in vitamin E and carnitine shuttle energy mechanisms associate with human frailty. *Nat Commun.* 2019 Nov 5;10(1):5027. doi: 10.1038/s41467-019-12716-2.
 - 15) Elisa Danese, Martina Montagnana, Giuseppe Lippi. Proteomics and frailty: a clinical overview. *Expert Rev Proteomics.* 2018 Aug;15(8):657-664. doi: 10.1080/14789450.2018.1505511. Epub 2018 Aug 1.
 - 16) Takashi Shiromizu, Hideaki Kume, Mimiko Ishida, Jun Adachi, Masayuki Kano, Hisahiro Matsubara, Takeshi Tomonaga. Quantitation of putative colorectal cancer biomarker candidates in serum extracellular vesicles by targeted proteomics. *Sci Rep.* 2017 Oct 6;7(1):12782. doi: 10.1038/s41598-017-13092-x.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9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 3件）

1. 著者名 Watanabe Daiki, Kurotani Kayo, Yoshida Tsukasa, Nanri Hinako, Watanabe Yuya, Date Heiwa, Itoi Aya, Goto Chiho, Ishikawa-Takata Kazuko, Kimura Misaka, Miyachi Motohiko, Yamada Yosuke, Kyoto-Kameoka Study Group	4. 巻 none
2. 論文標題 Diet quality and physical or comprehensive frailty among older adults	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 European Journal of Nutrition	6. 最初と最後の頁 Online ahead
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s00394-022-02819-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 Watanabe Daiki, Yoshida Tsukasa, Yoshimura Eiichi, Nanri Hinako, Goto Chiho, Ishikawa-Takata Kazuko, Ebine Naoyuki, Fujita Hiroyuki, Kimura Misaka, Yamada Yosuke, Kyoto-Kameoka Study Group	4. 巻 none
2. 論文標題 Doubly labelled water-calibration approach attenuates the underestimation of energy intake calculated from self-reported dietary assessment data in Japanese older adults	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Public Health Nutrition	6. 最初と最後の頁 Online ahead
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1017/S1368980021003785	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 Nanri Hinako, Watanabe D., Yoshida T., Yoshimura E., Okabe Y., Ono M., Koizumi T., Kobayashi H., Fujita H., Kimura M., Yamada Y., for the Kyoto-Kameoka Study Group	4. 巻 26
2. 論文標題 Adequate Protein Intake on Comprehensive Frailty in Older Adults: Kyoto-Kameoka Study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 The journal of nutrition, health & aging	6. 最初と最後の頁 161 ~ 168
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s12603-022-1740-9	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 Watanabe Daiki, Kurotani Kayo, Yoshida Tsukasa, Nanri Hinako, Watanabe Yuya, Date Heiwa, Itoi Aya, Goto Chiho, Ishikawa-Takata Kazuko, Kikutani Takeshi, Yoshida Mitsuyoshi, Fujita Hiroyuki, Yamada Yosuke, Kimura Misaka, Kyoto-Kameoka Study Group	4. 巻 none
2. 論文標題 Adherence to the food-based Japanese dietary guidelines and prevalence of poor oral health-related quality of life among older Japanese adults in the Kyoto-Kameoka study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 British Journal of Nutrition	6. 最初と最後の頁 Online ahead
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1017/S0007114521003329	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 WATANABE DAIKI, YOSHIDA TSUKASA, WATANABE YUYA, YAMADA YOSUKE, MIYACHI MOTOHIKO, KIMURA MISAHA	4. 巻 55
2. 論文標題 Dose-Response Relationships between Objectively Measured Daily Steps and Mortality among Frail and Nonfrail Older Adults	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Medicine & Science in Sports & Exercise	6. 最初と最後の頁 1044 ~ 1053
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1249/MSS.0000000000003133	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 Watanabe Daiki, Yoshida Tsukasa, Yamada Yosuke, Watanabe Yuya, Yamagata Emi, Miyachi Motohiko, Fujiwara Yoshinori, Kimura Misaka	4. 巻 110
2. 論文標題 Association between excess mortality in depressive status and frailty among older adults: A population-based Kyoto-Kameoka prospective cohort study	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Archives of Gerontology and Geriatrics	6. 最初と最後の頁 104990 ~ 104990
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.archger.2023.104990	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 Watanabe Daiki, Yoshida Tsukasa, Yamada Yosuke, Watanabe Yuya, Yamada Minoru, Fujita Hiroyuki, Miyachi Motohiko, Arai Hidenori, Kimura Misaka	4. 巻 12
2. 論文標題 Combined use of two frailty tools in predicting mortality in older adults	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 15042
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-022-19148-x	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 Watanabe Daiki, Yoshida Tsukasa, Watanabe Yuya, Yamada Yosuke, Miyachi Motohiko, Kimura Misaka	4. 巻 22
2. 論文標題 Validation of the Kihon Checklist and the frailty screening index for frailty defined by the phenotype model in older Japanese adults	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 BMC Geriatrics	6. 最初と最後の頁 478
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12877-022-03177-2	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 Watanabe Daiki, Yoshida Tsukasa, Watanabe Yuya, Kimura Misaka, Yamada Yosuke, Kyoto?Kameoka Study Group	4. 巻 14
2. 論文標題 Doubly labelled water calibrated energy intake associations with mortality risk among older adults	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle	6. 最初と最後の頁 214 ~ 225
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jcsm.13122	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 -

〔学会発表〕 計4件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 南里妃名子, 渡邊大輝, 吉田司, 吉村英一, 岡辺有紀, 小野美保, 小泉友範, 小林久峰, 藤田裕之, 木村みさか, 山田陽介
2. 発表標題 高齢者における校正済みたんぱく質摂取量と包括的フレイルとの関連: Kyoto-Kameoka Study
3. 学会等名 第8回日本サルコペニア・フレイル学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 渡邊大輝, 吉田司, 中瀧崇, 澤田奈緒美, 山田陽介, 黒谷佳代, 岡林恵, 島田秀和, 瀧本秀美, 西信雄, 阿部圭一, 宮地元彦
2. 発表標題 中高齢者における指輪っかテストでスクリーニングされたサルコペニアに関連する要因
3. 学会等名 第80回日本公衆衛生学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Daiki Watanabe, Tsukasa Yoshida, Yuya Watanabe, Misaka Kimura, Yosuke Yamada, Kyoto-Kameoka Study Group
2. 発表標題 Doubly labeled water-calibrated energy intake associations with mortality risk among older adults from the Kyoto-Kameoka Study
3. 学会等名 Recent Advances and Controversies in the Measurement of Energy Metabolism (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 渡邊大輝
2. 発表標題 地域在住高齢者におけるフレイルに関する栄養疫学研究-京都亀岡スタディ-
3. 学会等名 第9回日本サルコペニア・フレイル学会大会（招待講演）
4. 発表年 2022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
研究協力者	宮地 元彦 (Miyachi Motohiko)	早稲田大学・教授	
研究協力者	吉田 司 (Yoshida Tsukasa)	国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所・研究員	
研究協力者	足立 淳 (Adachi Jun)	国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所・プロジェクトリーダー	
研究協力者	長竹 貴広 (Nagatake Takahiro)	明治大学・准教授	

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