

令和元年5月24日現在

機関番号：12601

研究種目：若手研究(A)

研究期間：2016～2018

課題番号：16H06236

研究課題名（和文）リポ蛋白に注目したリゾリン脂質学の病態診断医学への導入

研究課題名（英文）Introduction of lysophospholipids into clinical laboratory medicine, focusing on lipoproteins

研究代表者

蔵野 信（Kurano, Makoto）

東京大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：60621745

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 20,960,000円

研究成果の概要（和文）：血液中では、水に溶けにくい脂質はリポ蛋白という形で運搬される。リポ蛋白には、コレステロールを運搬する役割の他、細胞機能を修飾する多面的効果が存在する。本研究課題では、リポ蛋白には、リゾリン脂質という生理活性脂質が存在し、リポ蛋白代謝がリゾリン脂質の血中動態、作用を修飾することを明らかにし、また、リゾリン脂質が、リポ蛋白の多面的効果を表すバイオマーカーとして臨床検査へ導入できる可能性を明らかにした。つまり、リゾリン脂質に着目することにより、リポ蛋白の多面的効果を臨床応用できる可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

現在の脂質関連の臨床検査では、LDLコレステロールやHDLコレステロールが広く使われているが、これらの検査のみでは、動脈硬化性疾患の発症を完全には予測できない。また、LDLコレステロールを標的とする内服薬のみでは、動脈硬化性疾患の発症を高々40%程度しか抑制できない。このような、現在の脂質異常症の診療の限界点を、本研究は、リゾリン脂質に着目することにより、克服できるのではないかと、という可能性を初めて示した。

研究成果の概要（英文）：Lipoproteins carry lipids in blood. In addition to a classical role of lipoproteins as a carrier of cholesterol, lipoproteins, especially HDL, possess pleiotropic effects, such as anti-apoptosis and anti-inflammatory properties. In this study, I elucidated that lysophospholipids, potent lipid mediators, exist on lipoproteins and that the metabolism of lipoproteins influenced on the dynamism and physiological properties of lysophospholipids. Moreover, I have demonstrated that lysophospholipids could be introduced into clinical laboratory medicine as a novel biomarker for pleiotropic effects of lipoproteins. These results suggest that lysophospholipids might make it possible to apply pleiotropic effects of lipoproteins to clinical practice.

研究分野：臨床検査医学

キーワード：リポ蛋白 リゾリン脂質 HDL

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

リポ蛋白は、血液に不溶性の脂質を運搬する役割を果たしている蛋白-脂質の複合体である。リポ蛋白の研究は、基礎研究、臨床研究の積み重ねにより、現在では、大きく発展しており、実臨床に深く還元されている分野である。すなわち、臨床検査においては、高 LDL コレステロール血症や低 HDL コレステロール血症が、冠動脈疾患のリスクファクターとして確立しており、治療医学においても、HMG-CoA 還元酵素阻害剤の動脈硬化性疾患予防に対するエビデンスが構築されている。しかし、その一方で、現在の既存の古典的脂質の検査項目のみでは十分に冠動脈疾患の発症を予測できているとは言いがたく、また、HMGCoA 還元酵素阻害薬を用いても、40%ほどしか冠動脈疾患の発症を抑制することができない(残存リスク)。さらに、低 HDL 血症と腫瘍性疾患、腎障害進行の危険性、感染症など、まだその機序が解明されていない疫学的な疾患との関連や、基礎研究より示唆され始めている LDL や HDL の糖代謝(業績 12)、血栓症、免疫との関連など、リポ蛋白にはコレステロールのやり取り以外の効果があると考えられており(リポ蛋白の多面的効果)、さらなる研究が求められている分野であった。

2. 研究の目的

申請者らの研究成果により、リポ蛋白には、栄養脂質、構造脂質となるコレステロール、脂肪酸、ジアシルリン脂質、スフィンゴリン脂質の他、生理活性脂質であるリゾリン脂質も存在することが分かってきた。スフィンゴシン 1-リン酸(S1P)やリゾホスファチジン酸(LPA)といったリゾリン脂質は、以前から研究が盛んであるが、S1P は、抗アポトーシス作用、細胞機能促進作用、血管透過性低下作用、血管内皮弛緩作用、抗炎症作用、臓器保護作用など、LPA は、炎症性サイトカイン発現作用、単球接着促進作用、血小板活性化作用、腫瘍細胞転移促進作用、催線維化作用など、多様な強力な生理活性作用を持つことが報告されている。また、S1P, LPA 以外にも、ヒト血液中には、リゾホスファチジルセリン(LPS)、リゾホスファチジルイノシトール(LPI)、リゾホスファチジルグリセロール(LPG)、リゾホスファチジルエタノールアミン(LPE)といった未だよくその役割が知られていないマイナーリゾリン脂質も存在しており、特定の疾患によって生体内濃度が変化すると考えられる。

このような背景より、リゾリン脂質が現在のリポ蛋白学の課題である残存リスクの問題、リポ蛋白の多面的効果に関与している可能性について検討し、また逆にリポ蛋白の組成、代謝という観点から、実際の血液中におけるリゾリン脂質の動態について研究を深め、まずは病態診断医学の分野において、生理活性脂質とリポ蛋白学を統合し、新しい脂質学を展開することを目的とした。

3. 研究の方法

本研究は、健康人より分離したリポ蛋白を用いた *ex vivo* の実験、患者より分離したリポ蛋白中のリゾリン脂質およびその関連蛋白質を解析した臨床研究、および、リポ蛋白に結合したリゾリン脂質の機能を細胞実験、動物実験によって検討した基礎研究と、多岐にわたった研究アプローチにより目的を達成しようと試みた。具体的には、次のような研究方法で研究を遂行した。

循環血液中のリゾリン脂質の分布と酸化、糖化による変動

健康人の血漿を用いて、超遠心法により、リポ蛋白とリポ蛋白除去血漿を作成し、その検体を用いて、リゾリン脂質の一斉定量を行い、血液中におけるリゾリン脂質の分布について検討した。

さらには、これらのリポ蛋白を酸化、糖化させ、リゾリン脂質の変動を検討した。

リポ蛋白代謝、組成によるリゾリン脂質の制御

リポ蛋白代謝に重要な、LDL 受容体、コレステリルエステル転送蛋白 (CETP)、Niemann-Pick C1-like 1 (NPC1L1)、アポ蛋白 M (ApoM)、アポ蛋白 D (ApoD) といったアポ蛋白、リゾリン脂質が関与していると考えられる炎症の代表的なバイオマーカーである CRP によりリゾリン脂質の制御について検討した。

輸送体の違いによるリゾリン脂質の生物学的活性の相違についての検証

輸送体の違いによるリゾリン脂質の生物学的活性に関しては主に、アルブミンと結合した S1P と HDL と結合した S1P について、細胞実験 (血管内皮細胞、肝細胞、脂肪細胞、腎メサンギウム細胞、腎尿細管細胞、血液腫瘍細胞、神経細胞) および ApoM 過剰発現アデノウイルスあるいは ApoM 欠損マウスを用いた動物実験 (敗血症モデルマウス、高脂肪食負荷糖尿病・脂肪肝モデルマウス、糖尿病性腎症モデルマウス、コリンメチオニン欠損食脂肪肝モデルマウス、IgA 腎症モデルマウス、シスプラチン腎症モデルマウス) にて検討した。

リゾリン脂質関連バイオマーカーの検索と臨床検査医学への応用

本研究成果の社会的な還元として、リゾリン脂質関連バイオマーカーの臨床検査医学への応用について臨床検体を用いて検討した。検討した項目は、リポ蛋白中のリゾリン脂質および関連蛋白 (ApoM、オートタキシン [ATX]、ホスファチジルセリン特異的ホスホリパーゼ A1 [PS-PLA1])、関連脂質 (セラミド、スフィンゴシン、ジアシルリン脂質)、アルブミンと結合したリゾリン脂質、ジアシルリン脂質、血清、血漿、腹水、髄液中のリゾリン脂質、セラミド、ジアシルリン脂質、および関連蛋白 (ApoM、オートタキシン [ATX]、ホスファチジルセリン特異的ホスホリパーゼ A1 [PS-PLA1]) である。

4. 研究成果

主に得られた結果は次の通りである。「3. 研究の方法」の番号に対応して結果を記載する。
循環血液中のリゾリン脂質の分布と酸化、糖化による変動

図1に示すように、S1P 以外のリゾリン脂質は血中では主に除リポ蛋白分画(主にアルブミンと結合)に存在するが、リポ蛋白とも LPS を除けばそれなりに存在していることが分かった。また、リポ蛋白の酸化によっては、特に LPI が増加し、LPE が減少すること、リポ蛋白の糖化によっては、特に LPE、LPG が減少することが分かった。

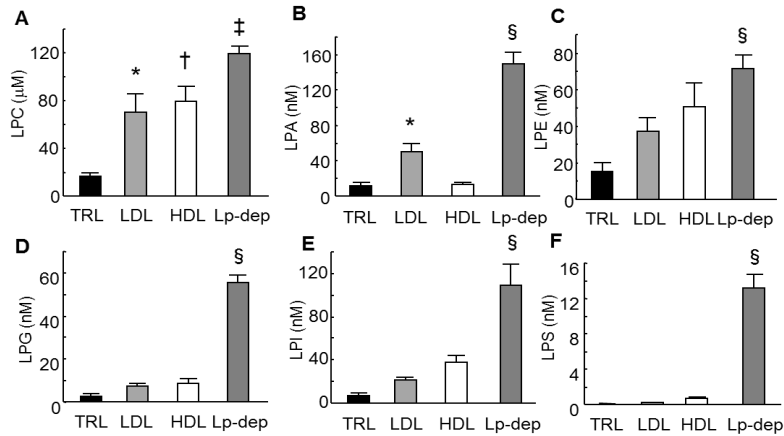


図1. 健常人リポ蛋白中のリゾリン脂質の分布

リポ蛋白代謝、組成によるリゾリン脂質の制御

マウスに LDL 受容体を過剰発現させたところ、図2に示すように、LPC、LPE、LPG、LPI が低下した。また、マウスに CETP を過剰発現させたところ、LPC、LPE、LPG、LPI が HDL から LDL、TG rich lipoprotein (TRL) へと移動し、血漿 LPC、LPI が低下した。細胞実験より、LPC、LPI は、それぞれアポトーシスを誘導する役割、炎症を惹起させる役割があり、LPE には抗炎症作用があることが分かったため、これらのリポ蛋白代謝によるリゾリン脂質の変動は、既存、あるいは現在開発中の脂質異常症の薬剤のコレステロール低下作用以外の作用(多面的効果)や臨床におけるその薬効の限界点を部分的に説明できるものであると考えられた。

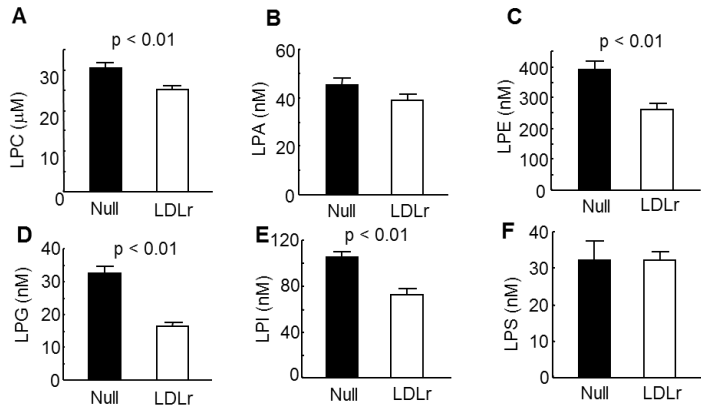


図2. LDL 受容体過剰発現によるリゾリン脂質濃度の変化

NPC1L1 をマウスに過剰発現させたところ、図3に示すように、血漿 S1P 濃度、HDL 中 S1P が上昇した。このことは、S1P は動脈硬化に対して保護的な作用を有しているため、このことは、エゼチミブのみでは、動脈硬化抑制に対して不十分なところがあることを示唆している。

また、ApoD、CRP に関しても、LPE、LPG、LPI といったリゾリン脂質濃度に対して影響を与えていたが、リゾリン脂質のみならず、プロスタグランジンやロイコトリエンといったエイコサノイド濃度にも多大な影響を与えており、今後の研究が予想以上に発展できる可能性が示唆された。

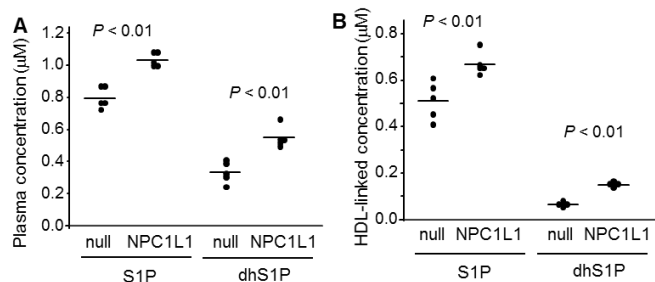


図3. NPC1L1 過剰発現による S1P の変化

輸送体の違いによるリゾリン脂質の生物学的活性の相違についての検証

アルブミンと結合した S1P と HDL と結合した S1P について検討したところ、前者は、生体にとって主に良い作用を発揮する S1P 受容体 1、3 の他、S1P 受容体 2 への活性も高いが、後者は、S1P 受容体 1、3 に対して偏向性があることが、肝細胞、脂肪細胞、腎メサンギウム細胞、腎尿細管細胞、神経細胞にて確認された。

さらにこのような結果が *in vivo* に外挿できるか、動物実験を用いて検討したところ、ApoM 欠損マウスおよび ApoM 過剰発現アデノウイルスを用いた検討では、敗血症モデルマウス、高脂肪食負荷マウス、糖尿病性腎症モデルマウス、コリンメチオニン欠損食脂肪肝モデルマウス、IgA 腎症モデルマウス、シスプラチン腎症モデルマウスにおいて、ApoM は保護的な役割を持っていることが分かった (図 4)。

また、当初予定していなかった結果として、これらの機序は、ミトコンドリア機能を介する部分があることが、本研究課題によって購入した GC-MS によるメタボロミクス解析から明らかになった。さらにはこの知見が、中枢神経系においても外挿でき、ApoM が神経変性疾患の新たなターゲットとなりうることを示唆され、現在検討を続けている。

リゾリン脂質関連バイオマーカーの検索と臨床検査医学への応用

糖尿病患者から分離したリポ蛋白中の LPE は健康人から分離したリポ蛋白中の含有量と比べて低く、一方、LPC、セラミドは増加しており、「循環血液中のリゾリン脂質の分布と酸化、糖化による変動」の結果が、実際のヒトへも外挿できることが分かり、現在、動脈硬化や腎症など合併症との関連について臨床検査へ応用できないか検討している。

さらに、血清 ApoM 濃度は、糖尿病性腎症、動脈硬化症合併糖尿病患者で低く、糖尿病成人症の予後と関係がある (血清 ApoM 濃度が低いほど、腎症が進みやすい) ことが分かった。また、血清 ApoM 濃度はインスリン抵抗性の指標と相関があることも発見した。これらの結果は、ApoM により HDL の多面的効果を臨床応用できることを示唆している。

また、血清 ATX, PS-PLA1、髄液中のリゾリン脂質、セラミド、尿中のリゾリン脂質、セラミドも、甲状腺機能亢進症、膠原病、癌、糖尿病性腎症、神経障害性疼痛などと関連があることが分かってきており、リゾリン脂質の臨床検査医学への応用の可能性について期待できる結果が得られてきた。

以上まとめると、本研究結果から、本研究課題の中核的な問いである「リゾリン脂質によってリポ蛋白のコレステロールハンドリング以外の作用が説明できるのではないか」という問いに対しては、「その通りである」という答えを出すことができた。今後さらにリゾリン脂質に注目してリポ蛋白学を発展させていくことができると考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 14 件)

1. Kurano, M. (*corresponding author), Tsuneyama, K., Morimoto, Y., Nishikawa, M., and Yatomi, Y. Apolipoprotein M suppresses the phenotypes of IgA nephropathy in hyper-IgA mice. *FASEB J.* 33(4):5181-5195, 2019
2. Nojiri, T., Kurano, M. (*corresponding author), Araki, O., Nakawatari, K., Nishikawa, M., Shimamoto, S., Igarashi, K., Kano, K., Aoki, J., Kihara, S., Murakami, M., and Yatomi, Y. Serum autotaxin levels are associated with Graves' disease. *Endocr J.* in press
3. Shimura, T., Kurano, M. (*corresponding author), Morita, Y., Yoshikawa, N., Nishikawa, M., Igarashi, K., Shimamoto, S., Aoki, J., and Yatomi Y. AAutotaxin and sIL-2R levels in cerebrospinal fluids are useful for the diagnosis of central nervous system invasion caused by hematological malignancies. *Ann. Clin. Biochem.* 56(2):240-246, 2019.
4. Kurano, M., Hasegawa, K., Kunimi, M., Hara, M., Yatomi, Y., Teramoto, T., and Tsukamoto, K. Sitosterol prevents obesity-related chronic inflammation. *Biochim. Biophys. Acta* 1863: 191-198, 2018.
5. Kurano, M. (*corresponding author), Miyagaki, T., Miyagawa, T., Igarashi, K., Shimamoto, S., Ikeda, H., Aoki, J., Sato, S., and Yatomi Y. Association between serum autotaxin or phosphatidylserine-specific phospholipase A1 levels and melanoma. *J. Dermatol.* 45: 571-579, 2018.
6. Kurano, M. (*corresponding author), Tsuneyama, K., Morimoto, Y., Shimizu, T., Jona, M., Kassai, H., Nakao, K., Aiba, A., and Yatomi, Y. Apolipoprotein M Protects Lipopolysaccharide-Treated Mice from Death and Organ Injury. *Thromb. Haemost.* 118: 1021-1035, 2018.

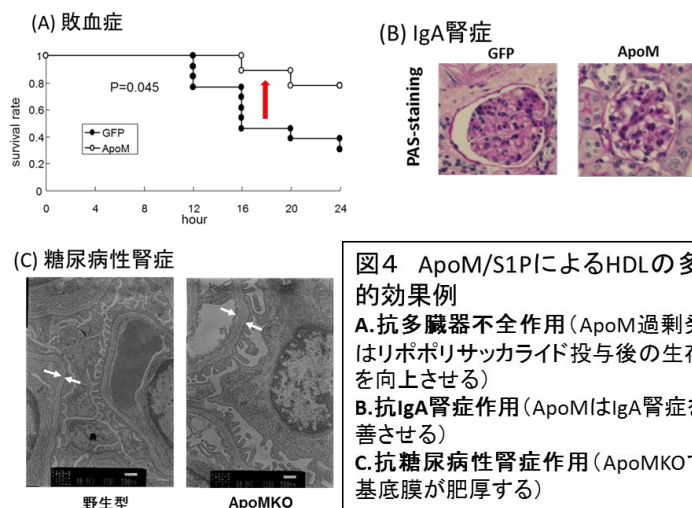


図4 ApoM/S1PによるHDLの多面的効果例
A.抗多臓器不全作用 (ApoM過剰発現はリポポリサッカライド投与後の生存率を向上させる)
B.抗IgA腎症作用 (ApoMはIgA腎症を改善させる)
C.抗糖尿病性腎症作用 (ApoMKOでは基底膜が肥厚する)

7. Kurano, M. (*corresponding author), Ikeda, H., Iso-O, N., Hara, M., Tsukamoto, K., and Yatomi, Y. Regulation of the metabolism of apolipoprotein M and sphingosine 1-phosphate by hepatic PPAR γ activity. *Biochem. J.* 475: 2009-2024, 2018.
 8. Mishima, Y., Kurano, M. (*corresponding author), Kobayashi, T., Nishikawa, M., Ohkawa, R., Tozuka, M., and Yatomi, Y. Dihydro-sphingosine 1-phosphate interacts with carrier proteins in a manner distinct from that of sphingosine 1-phosphate. *Biosci. Rep.* 38: BSR20181288, 2018.
 9. Kurano, M. (*corresponding author) and Yatomi, Y. Sphingosine 1-Phosphate and Atherosclerosis. *J. Atheroscler Thromb.* 25: 16-26, 2018.
 10. Emoto, S., Kurano, M., Kano, K., Matsusaki, K., Yamashita, H., Nishikawa, M., Igarashi, K., Ikeda, H., Aoki, J., Kitayama, J., and Yatomi, Y. Analysis of glycerol-lysophospholipids in gastric cancerous ascites. *J. Lipid Res.* 58: 763-771, 2017.
 11. Kurano, M., Nishikawa, M., Kuma, H., Jona, M., and Yatomi, Y. Involvement of Band3 in the efflux of sphingosine 1-phosphate from erythrocytes. *PLoS One* 12: e0177543, 2017.
 12. Kurano, M., Hara, M., Ikeda, H., Tsukamoto, K., and Yatomi, Y. Involvement of Cholesteryl Ester Transfer Protein in the Shift of Sphingosine 1-Phosphate Among Lipoproteins and in the Modulation of its Functions. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 37: 506-514, 2017.
 13. Kurano, M., Kano, K., Dohi, T., Matsumoto, H., Igarashi, K., Nishikawa, M., Ohkawa, R., Ikeda, H., Miyauchi, K., Daida, H., Aoki, J., and Yatomi, Y. Different Origins of Lysophospholipid Mediators between Coronary and Peripheral Arteries in Acute Coronary Syndrome. *J. Lipid Res.* 58: 433-442, 2017.
 14. Takahashi, C., Kurano, M., Nishikawa, M., Kano, K., Dohi, T., Miyauchi, K., Daida, H., Shimizu, T., Aoki, J., and Yatomi, Y. Vehicle-dependent Effects of Sphingosine 1-phosphate on Plasminogen Activator Inhibitor-1 Expression. *J. Atheroscler Thromb.* 24: 954-969, 2017.
- [学会発表](計 27 件)
1. 蔵野 信, 塚本 和久, 原 眞純, 矢富 裕, 寺本 民生. GWAS より同定された新規炎症関連アポ蛋白: ApoD の機能解析. 第 61 回 日本糖尿病学会年次学術集会. 2018.5.25. 東京.
 2. 蔵野 信, 塚本 和久, 清水 知, 矢富 裕. 糖代謝異常におけるスフィンゴシン 1-リン酸/アポ蛋白 M 軸の役割. 第 60 回 日本脂質生化学会. 2018.6.1. 東京.
 3. 蔵野 信, 塚本 和久, 原 眞純, 矢富 裕. 肝臓 NPC1L1 は血漿スフィンゴシン 1-リン酸を増加させる. 第 50 回 日本動脈硬化学会総会・学術集会. 2018.7.12. 大阪.
 4. 蔵野 信, 矢富 裕. 新規生理活性脂質リゾホスファチジルセリンの炎症への関与: 分子種による作用の相違. 第 58 回 日本臨床化学会年次学術集会. 2018.8.26. 名古屋.
 5. 蔵野 信, 塚本 和久, 原 眞純, 矢富 裕. アポ蛋白 M/スフィンゴシン 1-リン酸軸の糖尿病性腎症における役割. 第 33 回 日本糖尿病合併症学会学術集会. 2018.10.19. 東京.
 6. 蔵野 信, 常山 幸一, 矢富 裕. 中枢神経系のアポ蛋白 M の役割. 第 65 回 日本臨床検査医学会学術集会. 2018.11.15-18. 東京.
 7. 蔵野 信. 脂質の臨床検査医学の新機軸: リゾリン脂質 (学術賞受賞講演). 第 65 回 日本臨床検査医学会学術集会. 2018.11.15-18. 東京.
 8. 中渡一 貴, 蔵野 信, 野尻 卓宏, 島本 怜史, 五十嵐 浩二, 矢富 裕. パセドウ病における PS-PLA1 の新規バイオマーカーとしての有用性に関する検討. 第 65 回 日本臨床検査医学会学術集会. 2018.11.15-18. 東京.
 9. 西川 尚子, 蔵野 信, Baasanjav Uranbileg, 池田 均, 矢富 裕. アラキドン酸または DHA 添加時の脂質メディエーターの解析: 肝癌細胞株および大腸癌細胞株における検討. 第 65 回 日本臨床検査医学会学術集会. 2018.11.15-18. 東京.
 10. 西川 真子, 蔵野 信, 小室 由佳, 志村 拓也, 五十嵐 浩二, 矢富 裕. オートタキシンはリンパ腫バイオマーカーとして可溶性 IL-2 レセプターと同等の診断能を有する. 第 19 回 日本検査血液学会学術集会. 2018.7.21-22. 大宮.
 11. 森田 賢史, 蔵野 信, 矢富 裕. 癌性髄膜炎における髄液中リゾリン脂質の測定意義. 第 65 回 日本臨床検査医学会学術集会. 2018.11.15-18. 東京.
 12. Kobayashi, T., Kurano, M., Mishima, Y., Nojiri, T., Ohkawa, R., Tozuka, M., and Yatomi, Y. Glycation of Apolipoprotein M attenuated its capacity to bind Sphingosine-1 Phosphate. The 29th World Congress of World Association of Societies of Pathology and Laboratory Medicine (WASPALM). 2017. 11. 15-17. Kyoto, Japan.
 13. Kurano, M., Kano, K., Dohi, T., Ikeda, H., Aoki, J., and Yatomi Y. Possible involvement of glycerol-lysophospholipids in the pathogenesis of ACS, revealed by an LC/MS technique. The 29th World Congress of World Association of Societies of Pathology and Laboratory Medicine (WASPALM). 2017. 11. 15-17. Kyoto, Japan.
 14. Mishima, Y., Kurano, M., Kobayashi, T., Nishikawa, M., Ohkawa, R., Tozuka, M., Yatomi, Y. Difference between sphingosine 1-phosphate and dihydrosphingosine 1-phosphate in their preference to HDL or albumin. The 29th World Congress of World Association of Societies

of Pathology and Laboratory Medicine (WASPaLM). 2017. 11. 15-17. Kyoto, Japan.

15. 蔵野 信, 長谷川 浩司, 国見 基瑩, 原 眞純, 矢富 裕, 塚本 和久. 植物ステロール吸収促進は, 肥満による慢性炎症を抑制する. 第 60 回 日本糖尿病学会年次学術集会. 2017.5.19. 名古屋.

16. 蔵野 信, 可野 邦行, 小林 玉宜, 青木 淳賢, 矢富 裕. リポ蛋白代謝・修飾によるグリセロリゾリン脂質の変動. 第 59 回 日本脂質生化学会. 2017.6.15. 京都.

17. 蔵野 信, 可野 邦之, 青木 淳賢, 矢富 裕. 酸化, 糖化によるリポ蛋白中のリゾリン脂質変化とその意義. 第 32 回 日本糖尿病合併症学会. 2017.10.27. 東京.

18. 蔵野 信, 五十嵐 浩二, 池田 均, 塚本 和久, 矢富 裕. ホスファチジルセリン特異的ホスホリパーゼ A1, リゾホスファチジルセリンの糖尿病の病態生理への関与の解明. 第 64 回 日本臨床検査医学会学術集会. 2017.11.17. 京都.

19. 蔵野 信. リポ蛋白によるスフィンゴシン 1-リン酸の代謝・機能の修飾. 2017 年度 生命科学系学会合同年次大会 (ConBio2017). 2017.12.8, 神戸

20. Takahashi, C., Kurano, M., Nishikawa, M., and Yatomi, Y. Carrier-dependent Effects of Sphingosine 1-phosphate on Plasminogen Activator Inhibitor-1 Expression in Adipocytes. The 9th Congress of the Asia Pacific Society on Thrombosis and Hemostasis. 2016. 10. 6 - 9. Taipei, China.

21. Takahashi, C., Kurano, M., Nishikawa, M., Kano, K., Dohi, T., Miyauchi, K., Daida, H., Shimizu, T., Aoki, J., and Yatomi, Y. Sphingosine 1-Phosphate Possesses the Carrier-dependent Effects on the Plasminogen Activator Inhibitor 1 Expression in Adipocytes. AHA Scientific Sessions 2016. 2016. 11. 12 - 16. New Orleans, Louisiana, USA.

22. 蔵野 信, 常山 幸一, 常名 政弘, 矢富 裕. アポ蛋白 M を用いた播種性血管内凝固症候群, 多臓器不全の新規治療法の開発. 第 38 回 日本血栓止血学会学術集会. 2016.6.18. 奈良.

23. 蔵野 信, 清水 知, 五十嵐 浩二, 原 眞純, 塚本 和久, 矢富 裕. 2 型糖尿病患者におけるリゾリン脂質関連蛋白と合併症の関係. 第 48 回 日本動脈硬化学会学術集会. 2016.7.15. 東京.

24. 蔵野 信, 矢富 裕. IgA 腎症におけるスフィンゴシン 1-リン酸の役割. 第 63 回 日本臨床検査医学会学術集会. 2016.9.2. 神戸.

25. 蔵野 信, 塚本 和久, 矢富 裕. アポ蛋白 M の抗糖尿病性腎症作用. 第 31 回 日本糖尿病合併症学会. 2016.10.8. 仙台.

26. 蔵野 信, 矢富 裕. アポ蛋白 M を用いた播種性血管内凝固症候群, 多臓器不全の新規治療法の開発. 第 23 回 動脈硬化若手研究会. 2016.10.29. 東京.

27. 蔵野 信, 矢富 裕. リコンビナントアポ蛋白 M を利用した多臓器不全に対する新規治療法の開発. 第 56 回 日本臨床化学会年次学術集会. 2016.12.3. 熊本.

〔図書〕(計 9 件)

1. 蔵野 信, 矢富 裕. 脂肪酸クオリティに着目した新しい臨床検査への可能性. 医学のあゆみ 264: 979-983, 2018.

2. 蔵野 信, 矢富 裕. リゾリン脂質と病態. 細胞 50: 132-135, 2018.

3. 蔵野 信, 矢富 裕. リポクオリティに注目した臨床検査の可能性. 実験医学 36: 1767-1772, 2018.

4. 蔵野 信, 矢富 裕. ヒト疾患におけるリゾリン脂質メディエーター. 生化学 90: 643-650, 2018.

5. 蔵野 信. アポ蛋白 M を通じたスフィンゴシン 1-リン酸学の構築. 臨床化学 45: 52-59, 2016.

6. 蔵野 信. 肝疾患による二次性脂質異常症. 臨床病理 64: 518-526, 2016.

7. 蔵野 信. 急性冠症候群の病態生理におけるマイナーリゾリン脂質の関与の可能性. 日本血栓止血学会誌 27: 460-465, 2016.

8. 蔵野 信. HDL の抗血栓作用. 臨床病理 64: 66-71, 2016.

9. 蔵野 信, 矢富 裕. スフィンゴシン 1-リン酸と HDL. 医学のあゆみ 259: 878-879, 2016.

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

東京大学医学部附属病院 検査部ホームページ <http://lab-tky.umin.jp/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究分担者 なし

(2) 研究協力者 なし

科研費による研究は, 研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため, 研究の実施や研究成果の公表等については, 国の要請等に基づくものではなく, その研究成果に関する見解や責任は, 研究者個人に帰属されます。