

令和 3 年 8 月 24 日現在

機関番号：12602

研究種目：国際共同研究加速基金（国際共同研究強化）

研究期間：2017～2020

課題番号：16KK0198

研究課題名（和文）赤血球関連コレステロール代謝の分子機構解析（国際共同研究強化）

研究課題名（英文）Analysis of molecular mechanism of cholesterol metabolism associated with red blood cell.(Fostering Joint International Research)

研究代表者

大川 龍之介 (Ryunosuke, Ohkawa)

東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・教授

研究者番号：50420203

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 11,500,000円

渡航期間： 12ヶ月

研究成果の概要（和文）：先行研究により、赤血球が脂質代謝に強く関わっていることが示唆されたが、その程度やメカニズムは明らかになっていなかったため、そこで本研究では、2017年9月21日～2018年9月26日まで、オーストラリア Baker Heart and Diabetes 研究所のDmitri Sviridovの研究室にて国際共同研究を行った。結果、赤血球が血漿中に多量のコレステロールを能動的に放出していること、コレステロールの逆輸送に関わっていること、脂質トランスポーターの関与が強く示唆されることなどを発見した。また、本研究を通じて、米国国立衛生研究所のAlan T. Remaley氏とも共同研究を開始した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により、予想通り赤血球はこれまで報告されていた以上に生体内でのコレステロールを中心とした脂質代謝に関わっていることが明らかになった。現在、脂質異常症の検査として、血清中のリポタンパクコレステロール濃度の測定が主に行われており、赤血球を対象とした脂質検査は行われていない。本研究によって築き上げられた国際ネットワークを活かし、今回明らかになった赤血球によるコレステロール放出能やトランスポーターについてさらに追及することで、新たな脂質異常症検査の開発に繋がると考えられる。

研究成果の概要（英文）：Previous study suggested that red blood cells are deeply associated with lipid metabolism. However, the mechanism had not been fully understood. In this study, we started an international collaboration research in Baker Heart and Diabetes Institute in Australia from Sep. 21st, 2017 to Sep. 26th, 2018. As a result, we found that red blood cells release cholesterol dramatically and actively to plasma, play a role in reverse cholesterol transport system and some transporters on their membrane could be involved in this lipid metabolism. I also built the research network with Alan T. Remaley in NIH.

研究分野：脂質代謝

キーワード：赤血球 脂質代謝 コレステロール トランスポーター

## 様式 F-19-2

### 1. 研究開始当初の背景

#### (1) 赤血球におけるコレステロール代謝に関して

粥状動脈硬化発症には生体内でのコレステロール代謝が深く関与しており、そのリスク評価の検査として、血清中の低比重リポタンパク (LDL) や高比重リポタンパク (HDL) 中のコレステロール濃度が測定されている。その一方で、全血液中には血清以外に赤血球もまた、血清と同程度の量のコレステロールを運搬している。近年の研究で、トリチウム標識コレステロールを含有した泡沫細胞をマウスに注射すると、正常マウスではトリチウム標識コレステロールは HDL によって引き抜かれるのに対し、HDL の主要なアポリポタンパクであるアポリポタンパク A-I をノックアウトしたマウスでは、トリチウム標識コレステロールは HDL よりもむしろ赤血球に含まれ、やがて便として排出されることが報告された (Hung et al., *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2012)。さらには、血管内皮細胞の生存維持、増殖などに関わっている生理活性脂質であるスフィンゴシン 1-リン酸 (Sph-1-P) の血中濃度には赤血球からの放出が最も重要であることがマウスの実験によって示唆され (Pappu et al., *Science*, 2007)、また研究代表者は、この血中 Sph-1-P 濃度の測定法を確立し、実際に健常者ヒト血中において、Sph-1-P と赤血球数に正の相関性があること、HDL 中のアポリポタンパク M が Sph-1-P の代謝に重要であることを見出した。このように、赤血球とリポタンパクとのクロストークが、生体内における脂質代謝に非常に重要な役割を果たしていることが示唆され、研究代表者は赤血球とコレステロール代謝に着目し、研究を行っている。

研究代表者は、生理食塩水で洗浄した赤血球と血漿 1 : 1 で混和し 37°C でインキュベーションを行うと、24 時間後には血漿コレステロール濃度が約 20 mg/dL 増加し、さらにインキュベーション後の赤血球からコレステロールを抽出し含有量を分析するとインキュベーション前より含有量が低下していることを見出した。赤血球の形態学的変化や、赤血球内容物の解析により、このコレステロール濃度の増加は、単に赤血球の溶血や漏出によるものではなく、赤血球からの放出によるものであることが示唆された。この増加したコレステロールはほとんどがエステル型であったが、56°C、30 分の不活化処理によって、HDL 中に含まれる、遊離型コレステロールをエステル型コレステロールに変換させる酵素である *Lecithin cholesterol acyl transferase (LCAT)* を失活させた後、同様の操作を行うと、エステル型ではなく遊離型コレステロールが増加していた。さらに、超遠心により血漿を各リポタンパク分画に分け、それぞれの分画と赤血球を反応させると、HDL 分画を添加した際には赤血球からのコレステロールの放出が起こるが、それ以外の分画ではほとんど放出されず、LDL 分画と混和すると赤血球はむしろ LDL からコレステロールを取り込むことを見出した。ところが、HDL 中のアポリポタンパク A-I (apoA-I)、A-II 単体を赤血球に作用させても、コレステロールの放出は認められなかった。以上より、赤血球は HDL を介して血漿中に多量の遊離型コレステロールを能動的に放出していることを示唆していた。

一方、HDL の抗粥状動脈硬化作用の中で最も重要とされる機能として、泡沫細胞からのコレステロールの引き抜きを初めとするコレステロール逆転送機構が知られている。基課題の研究において、ヒト単球性白血病細胞 (THP-1) とトリチウム標識したコレステロールを用いた HDL による泡沫細胞からのコレステロールの引き抜きの実験において、赤血球もまた、泡沫細胞からのコレステロールの引き抜きに関わっているという大変興味深い結果が示唆された。

以上のように、赤血球はリポタンパクと双方向性にコレステロールの受け渡しを行っており、粥状動脈硬化症の進展に関わっていることが予想されるが、そのメカニズムの詳細は明らかになっていない。

### 2. 研究の目的

これまでの基課題の研究により、赤血球という小さな無核の細胞が血液中のコレステロール代謝に非常に大きな影響を与えている可能性が示唆された。この現象をさらに裏付けるためには、赤血球関連コレステロール代謝のメカニズムを分子レベルで解明する必要がある。したがって、本研究ではコレステロールの輸送や代謝関連タンパクについて専門的に研究を実施しているオーストラリアにある Baker Heart and Diabetes Institute の Sviridov 氏と国際共同研究を行い、基課題の研究で得られた糸口から、より詳細にその機序について紐解き、粥状動脈硬化症進展のメカニズムの一端を明らかにすることを目的とした。

### 3. 研究の方法

#### (1) 赤血球によるコレステロール代謝への関与

##### ① 赤血球コレステロール放出の閾値および赤血球膜含有脂質の変化の確認

赤血球によるコレステロール放出の閾値を確認するために、洗浄赤血球と血漿を混和し、インキュベーションする間、12 時間おきに新しい血漿に交換し、48 時間まで血漿中のコレステロール濃度の変動を確認した。また、同様の実験を 12 時間おきに洗浄赤血球を交換し、72 時間まで血漿中の総コレステロール、HDL コレステロール、LDL コレステロール濃度を確認した。また、赤血球膜における様々な脂質の濃度変化を質量分析装置 (LC-ESI-MS/MS) で定量した。

② トリチウム標識コレステロールを用いた赤血球によるコレステロール放出・取り込みのモニタリング

$5 \times 10^6$  cells/mL に調整した赤血球をトリチウム標識コレステロールでラベルした後、標識赤

血球に apoA-I (2.5  $\mu\text{g/mL}$ , 25  $\mu\text{g/mL}$ ) および HDL を添加し、インキュベーション後の上清の放射活性を測定した。さらに、各種コレステロールキャリアーとして M $\beta$  CD (0.1 mmol/L, 1.0 mmol/L), apoA-I (2.5  $\mu\text{g/mL}$ , 25  $\mu\text{g/mL}$ ), HDL (2.5  $\mu\text{g/mL}$ , 25  $\mu\text{g/mL}$ ), plasma (0.05%, 0.5%) をそれぞれトリチウム標識コレステロールとともに赤血球に添加し、インキュベーション後の上清および赤血球内の放射活性を測定し、赤血球のコレステロール取り込み能力を調べた。健常者赤血球内の ATP-binding cassette transporter A1 (ABCA1), ABCG1, LDL 受容体, SRB1 の mRNA 量および赤血球膜上の ABCA1 タンパクの発現量をウェスタンブロットによって確認した。さらに、siRNA によって ABCA1 をノックダウンした赤血球, ABCA1 ノックアウトマウス赤血球, 各種 ABC トランスポーター阻害剤であるバナジン酸, ABCA1 阻害剤のプロブコール, 赤血球内 ATP 濃度を増加させる PIPA で処理した後、上記の方法で赤血球コレステロール放出・取り込み能を評価した。

## (2) 赤血球によるコレステロール逆輸送への関与

### ① 細胞培養及びコレステロール引き抜き能アッセイの準備

THP-1 単球細胞を RPMI-1640 で培養し, phorbol 12-myristate 13-acetate (PMA) にて THP-1 マクロファージへと分化誘導した。刺激後 3 日目に、培地にアセチル化 LDL (Andersen らの方法 (Lipids, 2013) により LDL をアセチル化したもの) およびコレステロールの移動を追跡するための  $^3\text{H}$  標識コレステロールを同時に添加し、泡沫細胞へと分化させた。上記の泡沫細胞への分化の際、泡沫細胞のトランスポーター発現が赤血球によるコレステロール引き抜き能に及ぼす影響を観察するため、コレステロール引き抜き能に関連する ABCA1 の発現を増加させる T0901317 (T0, 1  $\mu\text{mol/L}$ ) の添加し、無添加と比較した。

### ② コレステロール引き抜き能測定：一次エフラックス/二次エフラックス

THP-1 を PMA で刺激して 5 日目にコレステロール引き抜き能測定を行った。泡沫細胞にコレステロールアクセプターとして apoA-I (10  $\mu\text{g/mL}$ ) または HDL (50  $\mu\text{g/mL}$ )、さらに濃度の異なる赤血球 (培地に対する濃厚赤血球液の体積が 0, 1/64, 1/32, と 1/16 になるもの) を添加した。4 時間後、泡沫細胞、培地および赤血球をそれぞれ回収し、液体シンチレーションカウンターで泡沫細胞や培地、赤血球中に占める放射活性の全分画に対する割合 (%) を算出した。これを一次エフラックスにおけるコレステロール引き抜き能とした。

さらに、培地中のコレステロールアクセプターと赤血球間のコレステロールの移動を観察するため、一次エフラックスにより  $^3\text{H}$  標識コレステロールを含んだ培地あるいは赤血球を回収した。 $^3\text{H}$  標識コレステロールを引き抜いたコレステロールアクセプター (apoA-I または HDL) を含んだ培地と未標識の赤血球と再インキュベーションし、培地中の放射活性の増減を評価した。これを二次エフラックスにおけるコレステロール引き抜き能とした。同様に、 $^3\text{H}$  標識コレステロールを含まないコレステロールアクセプター (apoA-I または HDL) 含有培地と  $^3\text{H}$  標識コレステロールを含む赤血球を用いて二次エフラックスの実験を行った。さらに上記の条件にアルブミンのコレステロール引き抜きへの相乗効果を評価するため、ヒト血清由来アルブミン (HSA, 1.2 mg/mL) の添加の有無による影響を調べた。

## (3) 赤血球コレステロール放出による HDL への影響、コレステロール放出能の評価

### ① 赤血球から放出されたコレステロールのリポタンパク内での動態

BODIPY (2,3-dipyrrometheneboron difluoride-24-nor- cholesterol)-コレステロール溶液を洗浄赤血球に添加し、標識赤血球を作製した。標識赤血球を洗浄後、同一個体の血漿と 1 : 1 の割合で混和、インキュベーションを行いコレステロールを放出させた。インキュベーション後の血漿から超遠心にて全リポタンパクを分離、その後、高速液体クロマトグラフィー (サイズ除去クロマトグラフィーカラム) を用いて各種リポタンパク分離しながら、各種リポタンパク中の蛍光強度 (励起波長 480 nm, 蛍光波長 510 nm) をモニターした。この実験は以前、既に行い赤血球から HDL と LDL への蛍光コレステロールの移動は見られていたが、定量性に乏しかったが、赤血球との混和後の血漿の分離などの方法を改善し、再び試みた。

### ② 赤血球から放出されたコレステロールによる HDL の変化

洗浄赤血球と同一個体の血漿と 1 : 1 の割合で混和、インキュベーションを行った後、再分離した血漿から超遠心を用いて HDL を分離した。分離した HDL のコレステロール濃度を測定、また、非変性ポリアクリルアミドゲル電気泳動およびアガロースゲル電気泳動にて、HDL の粒子サイズおよび表面荷電の変化を調べた。さらに、(2) ①の方法で、コレステロール引き抜き能の評価も行った。

### ③ HDL 中の LCAT 阻害による赤血球コレステロール放出反応の違い

HDL 中の LCAT を 0.5 mM DTNB にて阻害した後、赤血球と混和し (HDL, 3 mg protein/mL), コレステロール放出反応の違いを総コレステロール濃度および遊離型コレステロール濃度を測定することにより評価した。

#### 4. 研究成果

2017年9月21日～2018年9月26日までオーストラリアにある Baker Heart and Diabetes 研究所の Department of Lipoproteins and Atherosclerosis 研究室に Visiting Academic として配属, Dmitri Sviridov 氏と共同研究を行った. 背景で述べた赤血球関連脂質代謝分子の検索を中心に実験を行い, その研究成果を Journal of Lipid Research 誌に掲載した. また, Sviridov 氏の紹介により, 米国国立衛生研究所 (NIH) の Alan T. Remaley 氏も本研究に参画した.

##### (1) 赤血球によるコレステロール代謝への関与

##### ① 赤血球コレステロール放出の閾値および赤血球膜含有脂質の変化の確認

赤血球とインキュベーションする間に血漿を交換した場合, 12, 24, 36 時間のいずれの時点においても赤血球からのコレステロール放出量は交換しない場合と比較して増加した (図 1A). ただし, どの時点で交換しても最大のコレステロール濃度増加量は約 40 mg/dL で収束した (平均血漿コレステロール濃度, 196.7 mg/dL). また, 赤血球を交換した場合, インキュベーション 36 時間後まではコレステロール放出は赤血球交換なしと比較して促進され, 血漿中コレステロール濃度は 40 mg/dL まで増加した (図 1B). 以降はコレステロール濃度は漸増にとどまった. また, HDL 中のコレステロール濃度も同様に 36 時間まで増加したが, 以降はほとんど変化が認められなかった. LDL 中のコレステロール濃度は 36 時間まで減少し, その後, 72 時間までは増加が認められた. 以上より, 赤血球からのコレステロール放出に関して, 赤血球, 血漿ともに律速となり得ることが明らかになった.

##### ② トリチウム標識コレステロールを用いた赤血球によるコレステロール放出・取り込みのモニタリング

トリチウム標識コレステロールで赤血球を標識した後, apoA-I および HDL を添加し, コレステロールの放出量を確認した. 結果, HDL は濃度依存的に赤血球由来のコレステロールの増加が認められた. 一方, apoA-I を赤血球に添加した場合, コレステロールの放出は認められなかった (図 2A). この赤血球から HDL へのコレステロール放出は時間依存的であることも確認した.

次に, 4 種のコレステロールキャリアー (M $\beta$ CD, apoA-I, HDL, plasma) をトリチウム標識とともに赤血球に添加し, 赤血球によるコレステロールの取り込みを確認した (図 2B). コレステロールの取込み量はコレステロールキャリアーによって大きく異なり, apoA-I (2.5 および 25  $\mu$ g/mL) や低濃度の M $\beta$ CD (0.1 mmol/L) ではほとんどのコレステロールが取り込まれた. 一方, 高濃度 M $\beta$ CD (1.0 mmol/L), HDL, 血漿ではアッセイ後の赤血球内の放射活性は低かった. これは, これらのキャリアーは赤血球と双方向性にコレステロール転送するためであると考えられる.

上記のコレステロール放出, 取り込み評価法を用いて, 各種 ABC トランスポーター阻害剤であるバナジン酸, ABCA1 の阻害剤であるプロブコールを作用させたところ, 興味深いことに両者によって, コレステロールの取り込みは抑制され, コレステロール放出は促進された. また, PIPA で処理した赤血球は未処理と比較して, コレステロールの放出, 取り込

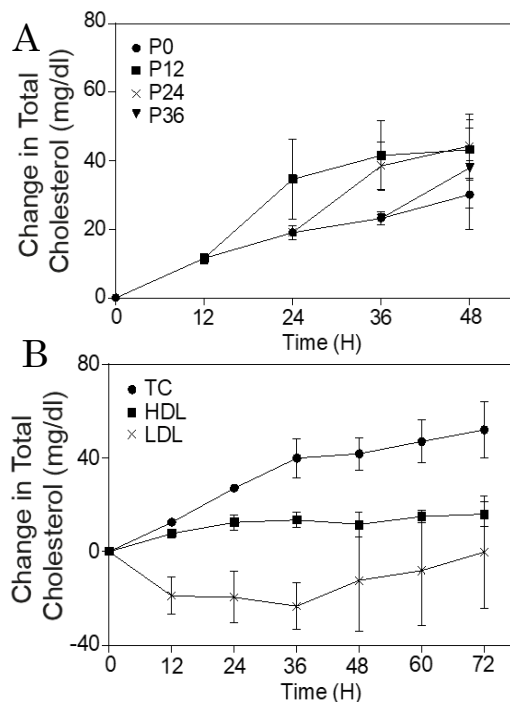


図 1. 血漿および赤血球交換によるコレステロール放出の変化. A. 血漿交換, B. 赤血球交換

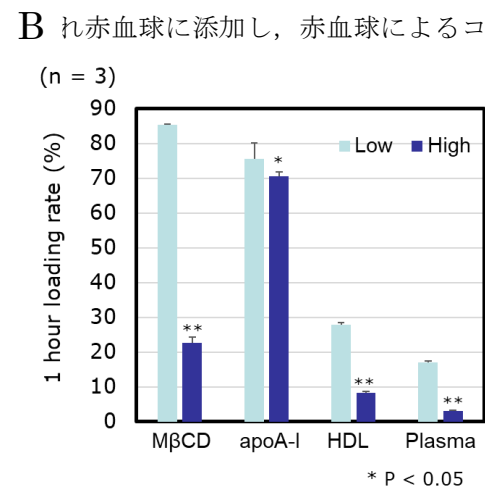
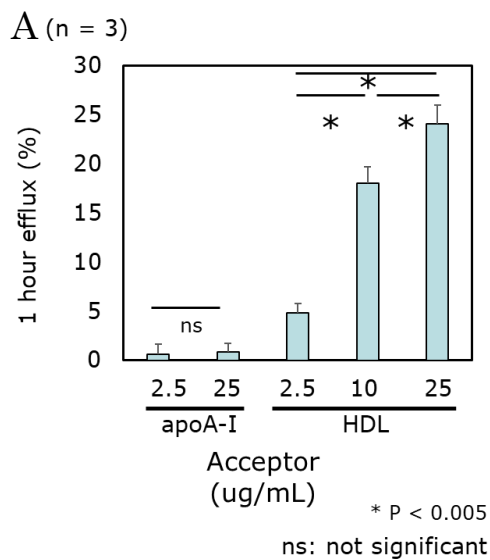


図 2. 赤血球によるコレステロール転送. 放出 (A), 取り込み (B)

みが共に促進された。一方、ABCA1 ノックアウトマウスを用いて、同様にコレステロール放出および取り込みを評価したところ、ワイルドタイプとの違いは認められなかった。また、ヒト赤血球内には豊富な ABCA1 の mRNA が存在した。さらに、既報において、赤血球内の様々な mRNA やプロテオミクスの解析により、赤血球内タンパク合成の可能性を述べている論文もあることから、赤血球内 ABCA1 の発現に関して siRNA による抑制を試みた。ウェスタンブロットにおいて、ABCA1 のタンパク量のわずかな低下は認められたものの、この赤血球を用いてコレステロール放出・取り込みを確認したところ、Scramble との差は認められなかった。

## (2) 赤血球によるコレステロール逆輸送への関与

トリチウム標識コレステロールを含有した泡沫細胞と apoA-I や HDL を用いたコレステロール引き抜きモデルに、さらに赤血球を添加し、そのコレステロールのフローを解析した(図3)。apoA-I や HDL が引き抜いたトリチウム標識コレステロールが赤血球の数依存的に赤血球に移動することが明らかになった。泡沫細胞の ABCA1 の発現を促進させ、同様の実験を行うと、赤血球内へのトリチウム標識コレステロールの量は増加した。また、一度 apoA-I や HDL を用いて泡沫細胞からトリチウム標識コレステロールの引き抜きを行い、その後、未標識の赤血球と混和し反応させたところ、両者から赤血球へのトリチウム標識コレステロールの移動が認められた。さらに、この apoA-I や HDL から赤血球へのコレステロールの移動は、アルブミンの存在下で促進された。この赤血球の添加により、泡沫細胞からのコレステロールの引き抜き量は約 50%増加することも明らかになった。以上より、赤血球によるコレステロール逆輸送への大きな関与が示唆された。

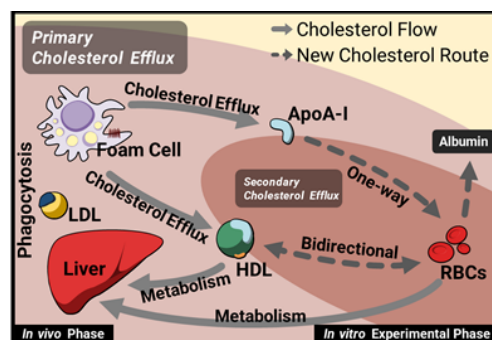


図3. 赤血球によるコレステロール逆輸送の促進

(Biological Chemistry, 2019, 一部改変)

## (3) 赤血球コレステロール放出による HDL への影響、コレステロール放出能の評価

### ① 赤血球から放出されたコレステロールのリポタンパク内での動態

赤血球を蛍光標識コレステロールで標識し、各種リポタンパクへの移動を観察した。HDL 分画の蛍光強度の増加の程度は、4 時間、24 時間のそれぞれのインキュベーション時間において、 $4.4 \pm 1.2$ ,  $10.8 \pm 3.4$  ( $\times 10^6$  AU) であった。また、LDL 分画ではそれぞれ、 $2.5 \pm 0.8$ ,  $7.7 \pm 3.2$  ( $\times 10^6$  AU) であり、HDL へより蛍光標識コレステロールの移動が認められた。一方、VLDL 分画へは 24 時間後においても  $0.2 \pm 0.3$  ( $\times 10^6$  AU) の増加にとどまった。

### ② 赤血球から放出されたコレステロールによる HDL の変化、LCAT 阻害によるコレステロール放出反応の違い

赤血球によるコレステロール放出によって HDL の粒子サイズや表面荷電に大きな変化は認められなかった。また、HDL のコレステロール引き抜き能にも大きな変化は認められなかった。

また、DTMB を用いて LCAT を阻害し、コレステロールのエステル化を抑制した HDL を用いた場合、DTNB を用いない場合と比較して、赤血球のコレステロール放出効率は低下した。

以上、(1)～(3)の研究成果によって、赤血球は生体内における脂質代謝に大きく関与しており、また、単なるコレステロールプールとしてではなく、むしろ能動的に代謝に関わっていると考えられた。しかしながら、ABCA1 トランスポーターや他の阻害剤によって脂質トランスポーターの関与が強く疑われたが、矛盾した結果もあり、今後のさらなる解析が必要であった。

## (4) その他の Baker Heart and Diabetes 研究所との共同研究

### ① ABCA1 は HIV-1 タンパクによりのダウンレギュレーションされる

赤血球に多く発現されていることが明らかになった ABCA1 が HIV-1 タンパクの一つである Nef を含有するエキソソームによってダウンレギュレーションされることを今回の共同研究により明らかにした。Nef を含むエキソソームをマクロファージに取り込ませると、ABCA1 の発現の減少が引き起こり、同時に、細胞表面の脂質ラフトの変化に伴う炎症シグナルの再配置、炎症性サイトカインの分泌を引き起こすことが明らかになった。

### ② apoA-I 結合タンパクによってコレステロール引き抜きに依存した脂質ラフトの修飾

apoA-I に結合するタンパクである AIBP が脂質ラフトの修飾を起こす機序として、ホスファチジルイノシトール 3-リン酸を介した細胞骨格の再編成が関与していることを報告した。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 5件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Mukhamedova Nigora, Hoang Anh, Dragoljevic Dragana, Dubrovsky Larisa, Pushkarsky Tatiana, Low Hann, Ditiatkovski Michael, Fu Ying, Ohkawa Ryunosuke, Meikle Peter J., Horvath Anelia, Brichacek Beda, Miller Yury I., Murphy Andrew, Bukrinsky Michael, Sviridov Dmitri	4. 巻 15
2. 論文標題 Exosomes containing HIV protein Nef reorganize lipid rafts potentiating inflammatory response in bystander cells	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 PLOS Pathogens	6. 最初と最後の頁 e1007907
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.ppat.1007907	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 該当する
1. 著者名 Lai Shao-Jui, Ohkawa Ryunosuke, Horiuchi Yuna, Kubota Tetsuo, Tozuka Minoru	4. 巻 400
2. 論文標題 Red blood cells participate in reverse cholesterol transport by mediating cholesterol efflux of high-density lipoprotein and apolipoprotein A-I from THP-1 macrophages	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biological Chemistry	6. 最初と最後の頁 1593 ~ 1602
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1515/hsz-2019-0244	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 該当する
1. 著者名 Low Hann, Mukhamedova Nigora, Capettini Luciano dos Santos Aggum, Xia Yining, Carmichael Irena, Cody Stephen H., Huynh Kevin, Ditiatkovski Michael, Ohkawa Ryunosuke, Bukrinsky Michael, Meikle Peter J., Choi Soo-Ho, Field Seth, Miller Yury I., Sviridov Dmitri	4. 巻 40
2. 論文標題 Cholesterol Efflux-Independent Modification of Lipid Rafts by AIBP (Apolipoprotein A-I Binding Protein)	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology	6. 最初と最後の頁 2346 ~ 2359
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/ATVBAHA.120.315037	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 該当する
1. 著者名 Ohkawa, R., Low, H., Mukhamedova, N., Fu, Y., Lai, S.J., Sasaoka, M., Hara, A., Yamazaki, A., Kameda, T., Horiuchi, Y., Meikle, J.P., Pernes, G., Lancaster, G.I., Ditiatkovski, M., Nestel, P., Vaisman, B.L., Sviridov, D., Murphy, A.J., Remaley, A.T., Sviridov, D., and Tozuka, M	4. 巻 61
2. 論文標題 Cholesterol transport between red blood cells and lipoproteins contributes to cholesterol metabolism in blood	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Lipid Research	6. 最初と最後の頁 1577 ~ 1588
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1194/jlr.RA120000635	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 該当する

1. 著者名 Sato Megumi, Ohkawa Ryunosuke, Low Hann, Nishimori Madoka, Okubo Shigeo, Yoshimoto Akira, Yano Kouji, Kameda Takahiro, Yatomi Yutaka, Tozuka Minoru	4. 巻 63
2. 論文標題 Serum amyloid A does not affect high-density lipoprotein cholesterol measurement by a homogeneous assay	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Clinical Biochemistry	6. 最初と最後の頁 97~101
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.clinbiochem.2018.10.008	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 該当する

〔学会発表〕 計10件 (うち招待講演 3件 / うち国際学会 4件)

1. 発表者名 原 安由子, 頼 劭睿, 笹岡 真衣, 堀内 優奈, 戸塚 実, 大川 龍之介.
2. 発表標題 酵素法と蛍光標識法を用いた赤血球コレステロール放出能測定法の検討
3. 学会等名 第14回日本臨床検査教育学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Lai SJ., Ohkawa R., Horiuchi Y., Yamazaki A., Nakamura A., Tozuka M.
2. 発表標題 Possible Concern of Erythrocytes with Reverse Cholesterol Transport.
3. 学会等名 American Association for Clinical Chemistry (AACC) 70th AACC Annual Scientific Meeting & Clinical Lab Expo. (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 笹岡 真衣, 大川 龍之介, 頼 劭睿, 堀内 優奈, 戸塚 実.
2. 発表標題 HDLの性質・機能に及ぼす赤血球からのコレステロール放出の影響.
3. 学会等名 第13回日本臨床検査教育学会学術大会.
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 笹岡 真衣, 大川 龍之介, 堀内 優奈, 頼 劭睿, 戸塚 実.
2. 発表標題 赤血球由来コレステロールがHDLの性質・機能に及ぼす影響.
3. 学会等名 第29回 生物試料分析科学学会年次学術集会.
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ohkawa R.
2. 発表標題 Lost in translation: cholesterol metabolism in red blood cells
3. 学会等名 Immunometabolism meeting (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大川 龍之介
2. 発表標題 赤血球とコレステロール代謝～新たなバイオマーカーを目指して～
3. 学会等名 日立那珂工場講演会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 原 安由子, 頼 劭睿, 笹岡 真衣, 堀内 優奈, 戸塚 実, 大川 龍之介
2. 発表標題 酵素法と蛍光標識法を用いた赤血球コレステロール放出能測定法の検討
3. 学会等名 第14回日本臨床検査教育学会学術大会
4. 発表年 2019年



1. 発表者名 Ohkawa R.
2. 発表標題 Various types of research networks for medical technology
3. 学会等名 the 5th congress of AASMT (ASEAN Association of Schools of Medical Technology) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山崎 あずさ, 堀内 優奈, 頼 劭睿, 亀田 貴寛, 市村 直也, 東田 修二, 大川 龍之介
2. 発表標題 赤血球膜コレステロール含有量測定法の検討
3. 学会等名 第67回日本臨床検査医学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Ohkawa R., Low H., Mukhamedova N., Fu Y., Lai S.J., Sasaoka M., Horiuchi Y., Ditiatkovski M., Nestel P., Sviridov D., and Tozuka M
2. 発表標題 Evaluation of cholesterol uptake and efflux by red blood cells
3. 学会等名 American Association for Clinical Chemistry (AACC) 2020 AACC Annual Scientific Meeting & Clinical Lab Expo (国際学会)
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>先端分析検査学分野ホームページ  <a href="http://www.tmd.ac.jp/gradh/alc/index.html">http://www.tmd.ac.jp/gradh/alc/index.html</a></p>
---

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
主たる渡航先の主たる海外共同研究者	スビリドヴ ドミトリー  (Sviridov Dmitri)	Baker Heart And Diabetes Institute・Lipoproteins and Atherosclerosis・Professor	

	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
その他の研究協力者	ティール・レマレー アラン  (T. Remaley Alan)		

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			
	オーストラリア	ベイカー心臓・糖尿病研究所		
米国	NIH			