

令和 2 年 6 月 15 日現在

機関番号：11301

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2019

課題番号：18K15699

研究課題名(和文) 多角的アプローチに基づくニーマンピック病C型の脂質代謝異常機構の解明

研究課題名(英文) Investigation of abnormal lipid metabolism in Niemann-Pick disease type C based on multiple methodologies

研究代表者

前川 正充 (Maekawa, Masamitsu)

東北大学・大学病院・准教授

研究者番号：70572882

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、ニーマンピック病C型(NPC)に特徴的な脂質解析、細胞内異常代謝の局在解析、および脂質代謝の網羅的な変動解析を進めた。誘導体化法と質量分析法を駆使して Lysosphingomyelin-509の構造解析を行った結果、新規脂質N-palmitoyl-0-phosphocholine-serineと同一に同定するに至った。次いで、細胞内小器官の蛍光染色試薬を各種検討し、正しく細胞内小器官画分を追跡できることを確認した。各種脂質について、メタボロミクス解析手法を用いて、NPC患者に特徴的な脂質の変動を見出した。本研究によって、NPCの新規脂質代謝異常の一端が明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の成果で、未知脂質 lysosphingomyelin-509の構造を決定する過程で、当該分子を N-palmitoyl-0-phosphocholine-serine (PPCS) と明らかにした。PPCSはデータベースに無い新規分子であり、こうした新たな分子を発見できたことは生化学的にも意義が大きい。さらに、網羅的解析からも新たな分子変化が見出されており、今後さらなる解析が期待される。PPCSはニーマンピック病の診断に極めて有用であり、今後の本疾患の診断に役立てられるものと考えられる。

研究成果の概要(英文)：In this study, we analyzed the characteristic lipid alterations to Niemann-Pick type C (NPC), the localization of intracellular abnormal metabolism, and the comprehensive variation analysis of lipid metabolism. As a result of structural analysis of Lysosphingomyelin-509 using derivatization method and mass spectrometry method, it was identified as a novel lipid N-palmitoyl-0-phosphocholine-serine. Next, we examined various fluorescent staining reagents for intracellular organelles and confirmed that the intracellular organelle fraction could be traced correctly. For various lipids, we found a characteristic lipid variation in NPC patients using metabolomics analysis methods.

研究分野：臨床分析化学

キーワード：ニーマンピック病 脂質解析 LC/MS/MS 質量分析 コレステロール スフィンゴ脂質 新規リン脂質 化学診断

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。

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

ニーマンピック病 C 型 (NPC) はリソソーム内コレステロール輸送に関わる NPC1 あるいは NPC2 タンパク質の機能的欠損を伴う進行性の中枢神経異常症である¹。本疾患の治療薬であるミグルスタットは、本邦でも 2012 年に承認されたものの、臨床症状、発症時期の多様さと専門医の少なさから、診断に至るのが困難であった。

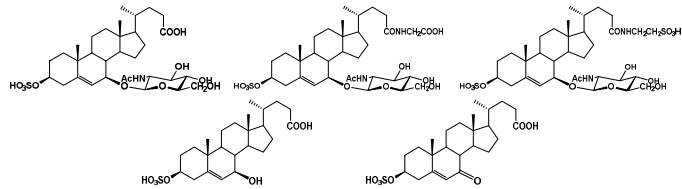


図 1 ニーマンピック病 C 型患者尿中で増加する抱合型コレステロール代謝物

申請者は、NPC 患者尿中で見出されたコレステロール代謝物²に着目し、その定量法の構築したのち³、さらにその他の抱合型コレステロール代謝物から診断に有用な抱合型コレステロール代謝物が存在する可能性を見出した^{4,5,6} (図 1)。

一方で、NPC では、コレステロール代謝物類に限らず⁷、スフィンゴ脂質類の代謝変化が古くから知られていた⁸。バイオマーカーとしても、スフィンゴ糖脂質やリソスフィンゴミエリンが報告されていた⁹。その後、Giese らによって、lysosphingomyelin-509 が NPC 患者で著増する物質として報告された¹⁰。Giese らは、スフィンゴ脂質代謝物であると当該論文において、結論付けていた。我々の研究グループも、本物質の存在を確認し、予備的検討を行ったところ、スフィンゴ脂質とは明らかに異なるデータを得た。この結果から、NPC において、未知の代謝異常が存在し、未知病態分子機構が存在するとの仮説を立てるに至った。

2. 研究の目的

NPC はライソゾーム病に分類され、コレステロール輸送異常に端を発するが、既知脂質類の蓄積や異常脂質の生成など、代謝異常を呈することが明らかになってきた。しかしながら、未だにその全容は明らかになっておらず、中枢神経脱落など本疾患における病態機構との関係も不明である。

そこで本研究は、NPC における脂質異常代謝機構の解明を目的とし、下記の項目を中心に明らかにすることとした。

- (1) 未知異常代謝物 lysosphingomyelin-509 の同定
- (2) 異常代謝脂質の細胞内局在分布の解明
- (3) 本疾患におけるリピドーム変化の解明

3. 研究の方法

- (1) 未知異常代謝物 lysosphingomyelin-509 の同定

未知物質の構造決定の方法としては、質量分析 (MS) や NMR などの様々な方法があるが、物質の単離を行った上で行う場合が多いと考えられる。しかしながら、本物質は、NPC モデル細胞の 1 つである *Npc1* (-/-) gene trap chinese hamster ovary cell¹¹ では、高濃度には認められず、細胞培養後の抽出は難しいと考えられた。

そこで、微量成分の定性と定量を可能とする液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析 (LC/MS/MS) を主なツールとした構造解析を進めた。

通常の低エネルギー CID 条件では、ポジティブイオン、ネガティブイオンともに、ホスホコリン基に由来するプロダクトイオンしか得られず、詳細な構造は明らかにできなかった。そこで、誘導体化反応を用いて官能基の特定を試みた。反応としては、ヒドロキシ基に対して、アセチル化、アミノ基に関しては 7-nitro-2,1,3-benzoxadiazole derivatization (NBD) 誘導体化、カルボン酸については、メチルエステル化を用いた。また、反応生成物の理論値をプリカーサーに、プロダクトイオンをすべて m/z 184 と設定し、反応液を選択反応モニタリング (SRM) 分析に付した。SPC は、ヒドロキシ基とアミノ基を 1 つずつ有し、カルボン酸を持たない。誘導体化反応の結果、アセチル化と NBD 誘導体化が進行し、メチルエステル化は進行せず、官能基に合致した結果が得られた。一方で、NPC 患者血清中の lysosphingomyelin-509 のピークに対して、同様の誘導体化を行ったところ、アセチル化と NBD 誘導体化は進行せず、逆に、メチルエステル化の進行が認められた。すなわち、構造類縁体と考えられている、SPC とは全くの逆の結果が得られた (図 2)。さらに、より多くの構造情報を得るべく、

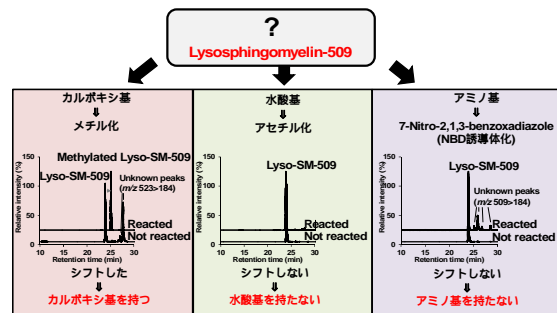


図 2 誘導体化と MS による lysosphingomyelin-509 の構造推定

Hydrogen abstraction/attachment dissociation (HAD)-

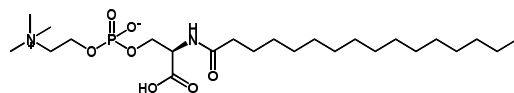


図 3 PPCS の構造

MS/MS^{12,13}解析に付した。本法では、脂質の二重結合部位などの炭素炭素結合を切断できる。その結果、 m/z 255.086, 271.113, 299.100 などのプロダクトイオンが得られた。これは、*N*-acyl-phosphocholine-serine が推定される結果であった。これらの結果を統合的に考えると、lysosphingomyelin-509 は、*N*-palmitoyl-*O*-phosphocholine (PPCS) であると考えられた (図 3)。PPCS について、化学合成によって標準物質を合成した。HPLC の保持時間について確認したところ、逆相系、HILIC のいずれにおいても、標品と NPC 患者血中のピークの保持時間が一致した。また、精密質量、HAD-MS/MS のパターンも一致したほか、誘導体化反応の結果も完全に一致した。以上より、lysosphingomyelin-509 を PPCS と結論付けた¹⁴。健康人、NPC 患者、その他のライソゾーム病、NPC 疑い患者について、血清 / 血漿中の PPCS および SPC を同時測定した結果、NPC 患者検体中のそれらの代謝物は、他の検体に比べて優位に高値であった。SPC に比べて、PPCS の増加量の程度は明らかに大きく、しかしながら、濃度の相関は認められており、なんらかの代謝的関連があることが示唆された。本脂質の生成経路は明らかになっていないが、*N*-acyl-phosphatidylserine^{15,16} を介した経路が推測されるが、今後、本脂質の生理的意義の解明、NPC 病態との関連の解明が期待される。

(2) 異常代謝脂質の細胞内局在分布の解明

NPC は、ライソゾーム病に分類され、リソソーム内におけるコレステロールの排出輸送異常によって、発症するとされる。しかしながら、NPC においては、様々な脂質代謝が認められることがこれまでの検討により、わかってきた。スフィンゴ脂質代謝物が増加することが知られるが、その関連は未だに明らかになっていない。また、著増する lysosphingomyelin-509 が PPCS であることを明らかとしたが、これがなぜ、どこで生合成されるかはまだ明らかになっていない。

代謝異常の細胞内局在の分布を調べるためには、各代謝物がどのオルガネラ画分に含まれるかを調べる必要がある。

そこで、本研究では、オルガネラ構造を維持したまま、代謝物を分類する方法を開発することとした。マイクロ流体デバイスを作成し、細胞懸濁液を導通し、そこに含まれる各オルガネラ画分を、蛍光性試薬を用いて確認した。

試作したいくらかのマイクロデバイスに対し、CHO 細胞、ならびに、*Npc1* (-/-) CHO 細胞を導通し、得られたサンプルに含まれるミトコンドリア、リソソーム、核を定量評価したところ、マイクロデバイスを供さなかったコントロールに比べて、各オルガネラ画分が多く回収されていることがわかった。

マイクロデバイスの導通によって、細胞が破砕され、オルガネラの画分が可能であることが示唆された。今後、各フラクションに含まれる代謝物の量を LC-MS/MS で定量することによって、代謝異常の局在を明らかにすることが可能であると考えられる。

(3) 本疾患におけるリピドーム変化の解明

NPC では、多くの脂質異常が認められることが明らかになってきた。

まず我々は、これまでに見出した、尿中におけるコレステロール代謝物の変化について、定量的な解析を行うこととした。まず、図 2 の上段に示す、3 種の *N*-アセチルグルコサミンを有する抱合型コレステロール代謝物類について、LC/MS/MS 測定を行った。その結果、3 種の代謝物およびその合計のいずれもが NPC 患者において、有意に高いことがわかった¹⁷ (図 4)。

また、図 2 に示す全ての化合物についても、*n* 数を増やして同様の解析を行った結果、やはり NPC 患者尿では、これらのコレステロール代謝物が有意に高い値を示すことがわかった。特に、3β-スルホオキシ-7β-ヒドロキシ-5-コレン酸は、感度・特異度 100% の性能を有する診断マーカー候補分子であることがわかった¹⁸。今後、臨床での有用性の検討を重ねていく予定である。

また、1) の項目で我々は NPC 患者において、PPCS が多量に存在することを明らかにした。さらに、関連する脂質の存在を調べるために、理論質量値を基に SRM 条件を設定し、*in silico* ターゲット分析を行った。その結果、PPCS のパルミチン酸部分に他の脂肪酸が結合したであろう、分子群について、いずれにおいても、強度が高くなっていることがわかった。したがって、一群の脂質 *N*-

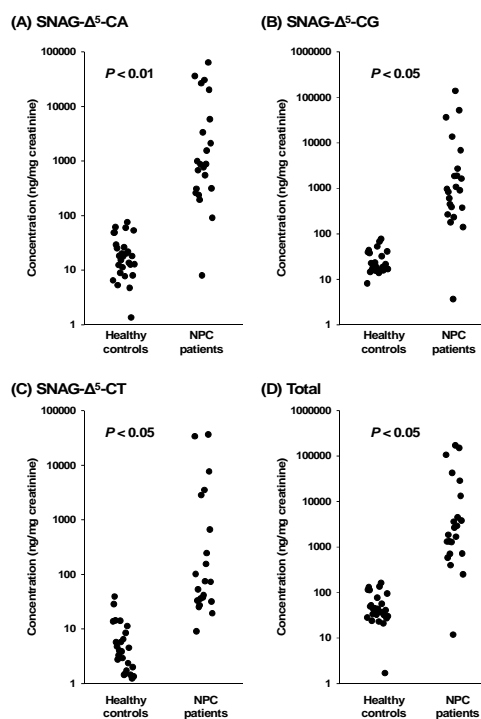


図 4 NPC 患者尿中の 3 種の抱合型コレステロール代謝

acyl-*O*-phosphocholine-serine (NAPCS) 類が NPC 病態分子機構において、著増していることが示唆された。¹⁴

次いで、NPC における網羅的な代謝変化を明らかにすべく、グローバルメタボロミクスによる解析を試みた。グローバルメタボロミクスは、いわゆる、ノンターゲット分析の方法の一種であり、ノンターゲット分析の強みの定性解析のみならず、半定量的な解析を可能とする解析手法である^{19,20}。

はじめに、主成分分析 (PCA) を行った。PCA は、サンプルごとの特徴づけを行うために、測定を行う。サンプルごとに集団が形成されていることが確認できれば、問題なく、プロットできたということになる。

Ctrl と NPC でオーバーラップが多く認められたことから、それぞれにオーバーラップが存在することがわかった。この結果は、NPC とコントロールでの血液中の成分の比較に大差がないことを示す可能性を示唆した。一方で、判別分析 (OPLS-DA) を行ったところ、きれいに両群を判別することができた (図 5)。また、判別分析に寄与するピーク解析に有用な S-plot は、図 10 のようになった。右上に位置するピークが NPC で特徴的に増加するピーク、左下に位置するピークは逆に健常人で高いピークである。縦軸の値 ($p(\text{corr})$) は、ピークの信頼性を表す。T 検定で p 値の小さい変数とほぼ同じものが抽出できる。横軸の値 (p) は、変数の強度を表し、値の大きな変数ほど左右に現れる。

NPC 患者で特徴的に増加している代謝物の中に、リゾホスファチジルイノシトールと *N*-アシルセリン (NAS) と考えられるピークがあった (図 6)。NAS は、PPCS、NAPCS 類の前駆物質となる可能性があることから、今後より詳細に解析を進めていくことによって、脂質の代謝経路が明らかになっていく可能性がある。また、ホスファチジルイノシトールは、シグナル伝達分子として知られる脂質であることから、その生理機能に着目した解析を今後していくことが必要であることが示唆された。以上のグローバルメタボロミクスの結果から、NPC の代謝変化の存在が明らかとなった²¹。

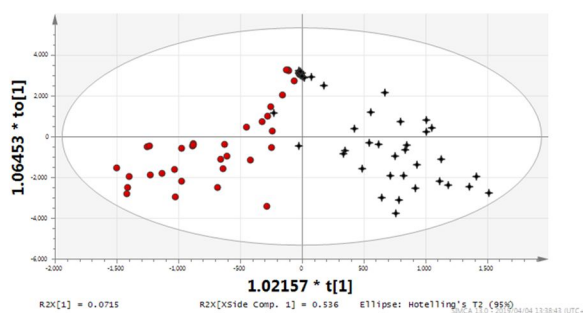


図 5 OPLS-DA

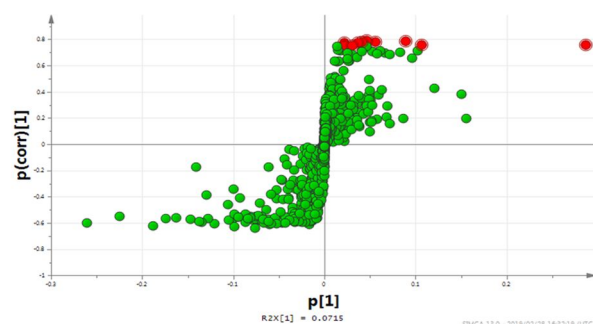


図 6 S-Plot

4. 研究成果

本研究は、NPC における脂質代謝異常機構の解明を目的に各種解析を行った。質量分析法と誘導体化を用いて、lysosphingomyelin-509 の構造を PPCS と解明し、同時に新規脂質として同定した。オルガネラ分画法の開発に着手し、細胞破碎と各オルガネラ分画が可能である可能性を得た。ターゲット分析を用いて、コレステロール代謝物および NAPCS 類による化学診断の有用性について検証するとともに、ノンターゲット分析を用いて、新たな脂質代謝変化を見出した。以上より、NPC における代謝異常機構を明らかにした。今後、PPCS の生成経路や、異常オルガネラ局在の解明、さらに治療標的の探索等に本研究の成果が応用されることを期待する。

参考文献

1. Vanier, M. T. Niemann-Pick disease type C. *Orphanet J. Rare Dis.* **5**, 16 (2010).
2. Alvelius, G., Hjalmarson, O., Griffiths, W. J., Bjorkhem, I. & Sjovall, J. Identification of unusual 7-oxygenated bile acid sulfates in a patient with Niemann-Pick disease, type C. *J. Lipid Res.* **42**, 1571–1577 (2001).
3. Maekawa, M. *et al.* LC/ESI-MS/MS analysis of urinary 3 β -sulfooxy-7 β -N-acetylglucosaminyl-5-cholen-24-oic acid and its amides: New biomarkers for the detection of Niemann-Pick type C disease. *Steroids* **78**, (2013).
4. Maekawa, M., Shimada, M., Iida, T., Goto, J. & Mano, N. Tandem mass spectrometric characterization of bile acids and steroid conjugates based on low-energy collision-induced dissociation. *Steroids* **80**, (2014).

5. Maekawa, M. *et al.* Focused metabolomics using liquid chromatography/electrospray ionization tandem mass spectrometry for analysis of urinary conjugated cholesterol metabolites from patients with Niemann-Pick disease type C and 3beta-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency. *Ann. Clin. Biochem.* **52**, 576–587 (2015).
6. Maekawa, M. *et al.* Identification of Two Sulfated Cholesterol Metabolites Found in the Urine of a Patient with Niemann–Pick Disease Type C as Novel Candidate Diagnostic Markers. *Mass Spectrom.* **5**, S0053–S0053 (2016).
7. Porter, F. D. *et al.* Cholesterol oxidation products are sensitive and specific blood-based biomarkers for Niemann-Pick C1 disease. *Sci. Transl. Med.* **2**, 56ra81 (2010).
8. Vanier, M. T. Biochemical studies in Niemann-Pick disease. I. Major sphingolipids of liver and spleen. *Biochim. Biophys. Acta* **750**, 178–184 (1983).
9. Welford, R. W. D. *et al.* Plasma Lysosphingomyelin Demonstrates Great Potential as a Diagnostic Biomarker for Niemann-Pick Disease Type C in a Retrospective Study. *PLoS One* **9**, e114669 (2014).
10. Giese, A.-K. *et al.* A novel, highly sensitive and specific biomarker for Niemann-Pick type C1 disease. *Orphanet J. Rare Dis.* **10**, 78 (2015).
11. Higaki, K. *et al.* Isolation of NPC1-Deficient Chinese Hamster Ovary Cell Mutants by Gene Trap Mutagenesis I. *J. Biochem* vol. 129 (2001).
12. Takahashi, H. *et al.* Hydrogen Attachment/Abstraction Dissociation (HAD) of Gas-Phase Peptide Ions for Tandem Mass Spectrometry. *Anal. Chem.* **88**, 3810–3816 (2016).
13. Takahashi, H. *et al.* Structural Analysis of Phospholipid Using Hydrogen Abstraction Dissociation and Oxygen Attachment Dissociation in Tandem Mass Spectrometry. *Anal. Chem.* **90**, 7230–7238 (2018).
14. Maekawa *et al.* Structural Determination of Lysosphingomyelin-509 and Discovery of Novel Class Lipids from Patients with Niemann–Pick Disease Type C. *Int. J. Mol. Sci.* **20**, 5018 (2019).
15. Nelson, G. J. Studies on the lipids of sheep red blood cells. IV. The identification of a new phospholipid, N-acyl phosphatidyl serine. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **38**, 261–265 (1970).
16. Guan, Z., Li, S., Smith, D. C., Shaw, W. A. & Raetz, C. R. H. Identification of N-acylphosphatidylserine molecules in eukaryotic cells. *Biochemistry* **46**, 14500–14513 (2007).
17. Maekawa, M. *et al.* Diagnostic performance evaluation of sulfate-conjugated cholesterol metabolites as urinary biomarkers of Niemann–Pick disease type C. *Clin. Chim. Acta* **494**, 58–63 (2019).
18. Maekawa, M. *et al.* Investigation of diagnostic performance of five urinary cholesterol metabolites for Niemann-Pick disease type C. *J. Lipid Res.* **60**, 2074–2081 (2019).
19. Saigusa, D. *et al.* Establishment of Protocols for Global Metabolomics by LC-MS for Biomarker Discovery. *PLoS One* **11**, e0160555 (2016).
20. Sato, T. *et al.* Value of global metabolomics in association with diagnosis and clinicopathological factors of renal cell carcinoma. *Int. J. Cancer* **145**, 484–493 (2019).
21. Iwahori, A. *et al.* Global metabolomics analysis of serum from patients with Niemann Pick disease type C. *Med. Mass Spectrom.* **4**, (2020).

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 5件／うち国際共著 3件／うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Masamitsu Maekawa, Aya Narita, Isamu Jinnoh, Takashi Iida, Thorsten Marquardt, Eugen Mengel, Yoshikatsu Eto, Peter T Clayton, Hiroaki Yamaguchi, and Nariyasu Mano	4. 巻 494
2. 論文標題 Diagnostic performance evaluation of sulfate-conjugated cholesterol metabolites as urinary biomarkers of Niemann-Pick disease type C	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Clinica Chimica Acta	6. 最初と最後の頁 58-63
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） https://doi.org/10.1016/j.cca.2019.03.1610	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 前川正充、山口浩明、眞野成康	4. 巻 43
2. 論文標題 ニーマンピック病C型の尿中診断バイオマーカーとして有用な抱合型コレステロール代謝物	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 JSBMS Letters	6. 最初と最後の頁 45-50
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 M. Maekawa, I. Jinnoh, A. Narita, T. Iida, D. Saigusa, A. Iwahori, H. Nittono, T. Okuyama, Y. Eto, K. Ohno, P.T. Clayton, H. Yamaguchi, N. Mano	4. 巻 60
2. 論文標題 Investigation of diagnostic performance of five urinary cholesterol metabolites for Niemann-Pick disease type C.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J. Lipid Res.	6. 最初と最後の頁 2074-2081
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） doi.org/10.1016/j.taap.2019.114664	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 M. Maekawa, I. Jinnoh, Y. Matsumoto, A. Narita, R. Mashima, H. Takahashi, A. Iwahori, D. Saigusa, K. Fujii, A. Abe, K. Higaki, S. Yamauchi, Y. Ozeki, K. Shimoda, Y. Tomioka, T. Okuyama, Y. Eto, K. Ohno, P. T Clayton, H. Yamaguchi, N. Mano	4. 巻 20
2. 論文標題 Structural Determination of Lysosphingomyelin-509 and Discovery of Novel Class Lipids from Patients with Niemann-Pick Disease Type C.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Int. J. Mol. Sci.	6. 最初と最後の頁 5018
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） doi.org/10.3390/ijms20205018	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 A. Iwahori, M. Maekawa, Y. Kanemitsu, Y. Matsumoto, Y. Tomioka, A. Narita, T. Okuyama, Y. Eto, D. Saigusa, N. Mano	4. 巻 4
2. 論文標題 Global metabolomics analysis of serum from patients with Niemann Pick disease type C	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Med. Mass Spectrom.	6. 最初と最後の頁 1
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi.org/10.24508/mms.2020.06.006.	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 M. MAEKAWA, N. MANO	4. 巻 41
2. 論文標題 Identification and Evaluation of Biomarkers for Niemann-Pick Disease Type C Based on Chemical Analysis Techniques	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 CHROMATOGRAPHY	6. 最初と最後の頁 19-29
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) https://doi.org/10.15583/jpchrom.2020.001.	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 -

[学会発表] 計18件 (うち招待講演 8件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 前川正充、神納勇、成田綾、山口浩明、眞野成康
2. 発表標題 尿中のニーマンピック病C型診断マーカー候補分子の一斉分析と診断性能評価
3. 学会等名 第29回日本臨床化学会東北支部総会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 前川正充、河俣圭太、阿部愛、三枝大輔、山口浩明、眞野成康
2. 発表標題 LC/ESI-MS/MSを用いるコレステロール代謝物網羅的解析法の基礎的検討
3. 学会等名 第58回日本臨床化学会年次学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 前川正充、山口浩明、眞野成康
2. 発表標題 ニーマンピック病C型の新規尿中診断マーカーの開発
3. 学会等名 第16回次世代を担う若手のためのフィジカル・ファーマフォーラム（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 前川正充、成田綾、崎山快夫、山口浩明、眞野成康
2. 発表標題 臨床化学を基盤としたニーマンピック病C型の診断・治療への挑戦
3. 学会等名 第28回日本医療薬学会年会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 前川 正充、神納 勇、成田 綾、飯田 隆、山口 浩明、衛藤 義勝、大野 耕策、Peter Clayton、眞野 成康
2. 発表標題 5種の抱合型コレステロール代謝物同時定量によるニーマンピック病C型診断法
3. 学会等名 第40回胆汁酸研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 神納勇、前川正充、成田綾、飯田隆、山口浩明、衛藤義勝、大野耕策、Peter Clayton、眞野成康
2. 発表標題 ニーマンピック病C型患者に特徴的な5種の抱合型コレステロール代謝物の尿中濃度同時測定法の構築
3. 学会等名 日本薬学会第139年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 阿部愛、前川正充、小倉次郎、須賀隆浩、檜垣克己、山口浩明、眞野成康
2. 発表標題 LC/ESI-MS/MSを用いるニーマンピック病C型モデル細胞のステロイドホルモン代謝解析
3. 学会等名 日本薬学会第139年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 前川正充、神納勇、岩堀杏南、山口浩明、眞野成康
2. 発表標題 ニーマンピック病C型のバイオマーカー探索
3. 学会等名 第30回日本臨床化学会東北支部総会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 前川正充
2. 発表標題 病態分子機構解明を指向した新規バイオマーカー解析
3. 学会等名 第1回日本質量分析学会東北談話会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Masamitsu Maekawa
2. 発表標題 Discovery of biomarkers based on mass spectrometry
3. 学会等名 International Conference on Clinical Lipid Nutrition（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 前川正充
2. 発表標題 クロマトグラフィーを活用した代謝疾患の新規化学診断法の開発
3. 学会等名 第30回クロマトグラフィー科学会議（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 前川正充、眞野成康
2. 発表標題 質量分析法を基盤とするニーマンピック病C型の新規バイオマーカー探索
3. 学会等名 日本薬学会第140年会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 前川 正充, 岩堀 杏南, 金光 祥臣, 成田 綾, 三枝 大輔, 山口浩明, 眞野 成康
2. 発表標題 ニーマンピック病C型患者血液のグローバルメタボロミクス
3. 学会等名 第26回クロマトグラフィーシンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 前川正充、松本洋太郎、神納勇、岩堀杏南、高橋秀典、山口浩明、眞野成康
2. 発表標題 ニーマンピック病C型の未知バイオマーカーLysosphingomyelin-509の同定と新規クラス脂質の発見
3. 学会等名 第32回バイオメディカル分析科学シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 前川正充、松本洋太郎、神納勇、岩堀杏南、高橋秀典、山口浩明、眞野成康
2. 発表標題 質量分析を活用したニーマンピック病C型の診断バイオマーカー-Lysosphingomyelin-509の同定
3. 学会等名 第17回次世代を担う若手のためのフィジカル・ファーマフォーラム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 前川正充、松本洋太郎、眞嶋隆一、高橋秀典、岩堀杏南、成田綾、奥山虎之、衛藤義勝、山口浩明、眞野成康
2. 発表標題 ニーマンピック病C型の未知バイオマーカー-Lysosphingomyelin-509の同定
3. 学会等名 第61回日本先天代謝異常学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岩堀杏南、前川正充、山口浩明、眞野成康
2. 発表標題 血清リン脂質類のLC-MS/MS分析に基づくニーマンピック病C型の迅速スクリーニング法の検討
3. 学会等名 第59回日本臨床化学会年次学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 阿部 愛、前川 正充、小倉 次郎、山口 浩明、眞野 成康
2. 発表標題 LC/MS/MSによるニーマンピック病C型モデル細胞中ステロイドホルモン類の挙動解析
3. 学会等名 第59回日本臨床化学会年次学術集会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

東北大学病院薬剤部業績一覧
<http://www.pharm.hosp.tohoku.ac.jp/Study/gyouseki.html>

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