

令和 4 年 6 月 23 日現在

機関番号：82601

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2021

課題番号：19K16365

研究課題名（和文）エキソソーム脂質に着目した薬剤性肝障害に対する新規バイオマーカーの網羅的探索研究

研究課題名（英文）Lipidomic analyses of circulating exosomes for biomarker discovery in drug-induced liver injury

研究代表者

孫 雨晨（Sun, Yuchen）

国立医薬品食品衛生研究所・医薬安全科学部・研究員

研究者番号：60818904

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、薬物性肝障害を対象に、その早期の発見を可能とする新規バイオマーカー分子の同定を目的として、肝障害モデル動物の血漿エキソソームを用いたホスホリピドミクス解析を実施した。解析の結果、血漿エキソソーム中においてリソホスファチジルコリン分子種を含む複数の脂質が肝障害の発生に伴い、その存在量が有意に減少することを見出した。また、これら脂質分子は肝障害の検出において、高い診断能を有することを明らかとした。さらに、同定されたバイオマーカー候補脂質分子は既存肝障害マーカーであるALTの上昇が認められないような早期の肝障害においても有意な変動並びに診断能を有することを明らかとした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は肝障害の発生時に分泌されるエキソソームのリピドームを網羅的に解析することにより、その早期発見に有用なExo-lipidsバイオマーカー分子を複数種同定することができた。本研究で同定されたバイオマーカー分子は新規医薬品の非臨床安全性試験等における肝障害の発生の検出に利用できると考えられる。加えて、本研究ではリキッドバイオプシー分野で特に注目されているエキソソームとDILIとの関連をリピドームという切り口で解析した世界初の研究であり、本研究成果により今後肝障害時におけるエキソソーム脂質の病態生理学的意義の解明につながることを期待される。

研究成果の概要（英文）：In this study, we aimed to identify a novel biomarker that enables early detection of drug-induced liver injury (DILI). To this end, we performed phospholipidomic analysis using plasma exosomes obtained from an animal model for DILI which was made by repeated administration of carbon tetrachloride. As a result of the analysis, it was found that the abundance of several types of exosomal lipids including the lysophosphatidylcholine species were significantly reduced upon the occurrence of liver injury. In addition, it was also found that these exosomal lipid molecules had high diagnostic potentials for the detection of early liver injury in which a conventional biomarker ALT does not respond.

研究分野：薬物動態学、分析化学

キーワード：エキソソーム リピドミクス 薬物性肝障害 バイオマーカー

1. 研究開始当初の背景

薬物性肝障害(DILI)は医薬品投与により誘発される肝障害であり、薬の臨床開発の中止、及び承認薬の市場撤退につながる大きな社会問題の一つである。DILI 患者では医薬品の毒性活性代謝物による肝細胞への不可逆的な障害により、慢性肝炎・脂肪肝・肝繊維化を惹起し、最終的に重度肝不全状態へと至る。DILI の重篤化を防ぐためには、病態が深刻化する前に発見し、服薬を中止する必要がある。そのためには、DILI の発生を早期に、かつ感度・精度良く予想することが可能なバイオマーカー分子の利用が必要である。

DILI の診断には古典的なバイオマーカー分子としては肝細胞死の際に血中に漏洩してくるタンパク質である alanine aminotransferase (ALT)や aspartate aminotransferase (AST)が主に用いられてきたが、これらタンパク質マーカーの組織特異性や早期診断性は不十分であることが指摘されており、前述の問題を解決し得る新規 DILI バイオマーカーの確立が囑望されている。

エキソソームとは、エンドソームを経由して産生される 30-150 nm の脂質二重膜構造を有する細胞外膜小胞の一種であり、種々の組織や細胞から分泌され、血中をはじめ、様々な体液中に存在する[1]。エキソソームは種々の生体分子を内包することが知られており、低侵襲的あるいは非侵襲的なバイオマーカーの宝庫として疾患バイオマーカー探索研究で非常に注目されている。これまでに、血中に肝細胞由来エキソソームが存在すること[2]、加えて、DILI 発生時に肝臓特異的なタンパク質の上昇が血中エキソソームで認められること[3]などが報告されている。そのため、DILI の発生早期に肝臓から分泌されるエキソソーム中の生体分子の量的変化をオミクス技術により網羅的に解析することで、DILI の早期診断を実現し得る新規バイオマーカー分子の同定が可能であると期待される。これまでのエキソソームの積み荷に着目した DILI バイオマーカー探索研究では、主にエキソソーム中のマイクロ RNA やタンパク質が研究対象となっており、質量分析計を用いないと解析が困難であるエキソソーム中の脂質(Exo-lipids)にはほとんど研究がなされていなかった[4]。そのため、Exo-lipids を対象とした新規 DILI バイオマーカーの同定は、医薬品の安全かつ適切な利用につながるばかりでなく、新規学術領域の開拓という観点でその実施意義が高いことから、本研究の着想に至った。

2. 研究の目的

本研究では、新規医薬品の開発中止や市場撤退につながる重篤副作用の一つである DILI を対象に、脂質二重膜ナノ小胞であるエキソソームを探索ソースとして、その早期検出を可能とする新規脂質バイオマーカー分子の同定・検証を目的とした。具体的には、DILI のモデル動物の血漿試料と、最先端の脂質メタローム解析技術を駆使し、肝毒性が生じた際に特徴的な量的変動を示す Exo-lipids を同定することとした。加えて、同定された DILI バイオマーカー候補 Exo-lipids の DILI 患者における有用性評価のために、DILI 患者試料を用いた検証試験を実施した。

3. 研究の方法

本研究では、先行研究で回収された四塩化炭素(CCl₄)投与ラット由来血漿試料並びに、ヒト DILI 患者由来血清を用いたバイオマーカー探索並びに検証を実施した。これら研究では、「動物愛護及び管理に関する法律」¹⁾、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」及び国内の関連指針を遵守し、所属機関の国立医薬品食品衛生研究所の動物実験委員会並びに機関倫理審査委員会の承認を受けた上で実施した。

(1) 肝障害モデルラットの作製及び試料回収

肝障害モデルラットは、CrI:CD(SD)ラット(雄,6週齢,各群 n=5)にコ-ンオイル(Control)または四塩化炭素(低濃度投与群;30 mg/kg,高濃度投与群;300 mg/kg)を経口で反復投与することにより作製した。薬剤投与の4日目(day 4)及び29日目(day 29)に血漿並びに肝臓の回収を行った。回収したラット肝臓における肝毒性は、病理組織学的解析、並びに既存肝障害マーカーである ALT の測定値により評価した。

(2) ラット血漿からのエキソソームの回収

ラット血漿からのエキソソーム抽出には、total exosome isolation kit from plasma (Thermo Fisher Scientific)を利用した。回収したエキソソームの特性は、ナノ粒子トラッキング(NTA)解析並びにエキソソームマーカータンパク質(CD9,CD81, Alix, TSG101)を対象としたウェスタンブロッティング解析により評価を行った。

(3) Exo-lipids を対象としたホスホリピドミクス解析

ラット血漿エキソソーム(50 µg)からの除タンパク質並びに脂質抽出は、FastRmover Phospholipid プレート(GL Sciences)を用いて行った。抽出した脂質の高速液体クロマトグラフィー-質量分析計(LC/MS)測定は既存文献[5,6]に記載のノンターゲット測定法を使用し実施した。バイオマーカー探索のためのデータ解析に用いる各 Exo-lipid 分子の補正エリア値は、検出されたエリア値を脂質サブクラスが同一である内標分子のエリア値で補正し、さらに脂質抽出に使用したサンプル中のエキソソーム粒子数で割ることにより算出した。さらに、Exo-lipids の組成変化は、検出された全脂質分子の補正エリア値の合計を 100 として算出された各脂質サブクラスの含有率を比較することにより評価した。

(4) 新規早期 DILI 診断バイオマーカー候補 Exo-lipid 分子の探索並びに評価

DILI の発生早期段階で変化するバイオマーカー候補 Exo-lipid 分子の同定は、ボルケーノプロット解析を用いて、高濃度四塩化炭素(300 mg/kg)を4日間及び29日間投与した群と Control 群との間の血漿中 Exo-lipids 量の比較により同定した。加えて、Control 群と比べて低濃度四塩化炭素(30 mg/kg)投与群における同定された Exo-lipids 分子の統計学的差異は false discovery rate (FDR)により評価した。同定された早期 DILI バイオマーカー候補 Exo-lipids の診断能の評価は、ROC 曲線解析を用いて実施した。

(5) DILI 患者由来血清を利用した DILI バイオマーカー候補分子の検証

DILI 患者由来血清(急性期及び回復期)は先行研究で収集した検体を用いた。DILI 患者血清中のエキソソームの精製は total exosome isolation kit from serum (Thermo Fisher Scientific)を使用した。DILI 患者血清中の Exo-lipids の抽出及び測定は、(3)の手法を用いて実施した。また、探索試験で同定された DILI バイオマーカー候補 Exo-lipids の診断能は ROC 曲線解析により解析した。

4. 研究成果

(1) CCl₄ 反復投与により作製した肝障害モデルラットの評価

病理組織学的評価の結果、高濃度 CCl₄ 投与群のラットでは、day4 から小葉中心性の肝変性や細胞浸潤が認められた(表1)。一方、低濃度 CCl₄ 投与群について、day4 では水腫変性や細胞浸潤は認められていないものの、極軽度や軽度の脂肪変性は生じていることが認められた(表1)。一方、肝繊維化については day29 の肝組織においてのみ確認することができた(表1)。一方、既存の肝障害マーカーである ALT は低濃度の CCl₄ 暴露では上昇せず、高濃度 CCl₄ 暴露時においてのみ有意な増加を示した(図1)。

表1. CCl₄ 反復投与ラットの肝臓の病理組織学的評価

| CCl ₄ 投与量 (mg/kg) | | Vehicle | 30 (低濃度) | 300 (高濃度) |
|------------------------------|--------|---------|------------------|------------------------------|
| No. of animals | | 5 | 5 | 5 |
| 小葉中心性水腫変性 | Day 4 | (-) | (-) | 2/5 (±), 3/5 (+) |
| | Day 29 | (-) | 2/5 (±) | 5/5 (+) |
| 小葉中心性細胞浸潤 | Day 4 | (-) | (-) | 5/5 (±) |
| | Day 29 | (-) | 5/5 (±) | 5/5 (±) |
| 小葉中心性脂肪変性 | Day 4 | (-) | 4/5 (±), 1/5 (+) | 1/5 (±), 4/5 (+) |
| | Day 29 | (-) | 5/5 (+) | 2/5 (+), 2/5 (++), 1/5 (+++) |
| 肝繊維化 | Day 4 | (-) | (-) | (-) |
| | Day 29 | (-) | 3/5 (±) | 5/5 (±) |

±: 極軽度, +: 軽度, ++: 中程度, +++: 重度

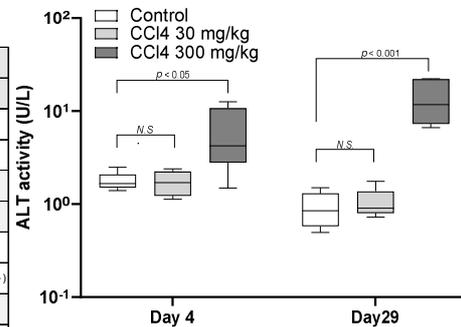


図1. CCl₄ 反復投与ラットの ALT 値

(2) ラット血漿エキソソームのキャラクタライゼーション

精製したラット血漿エキソソームについて、NTA 解析を実施した結果、平均粒子径 85.4 ± 0.9 nm の小胞を回収できたことが分かった(図2)。次に、エキソソームマーカーの発現を解析したところ、回収した小胞では、Alix 以外の代表的なエキソソームマーカー (CD9, CD81, TSG101) が高発現していることが分かった(図3)。以上から、本研究では、ラット血漿中のエキソソームを正しく回収できていることが明らかとなった。

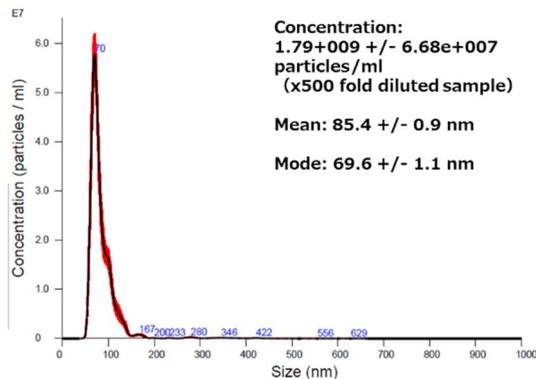


図2. ラット血漿エキソソームの NTA 解析結果

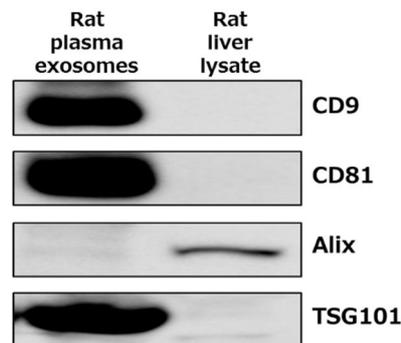


図3. エキソソームマーカーの発現解析

(3) 早期 DILI 診断のための Exo-lipids の同定及び評価

Exo-lipids の網羅測定の結果、CCl₄ 反復投与ラット由来エキソソーム試料中において、ホス

ファチジルコリン (PC) やリゾホスファチジルコリン (LPC) を含むグリセロリン脂質分子を 73 種類、スフィンゴミエリンを 15 種類検出できた。次に、肝障害ラットの Exo-lipids の組成変化について解析したところ、CCl₄ の投与量依存的に、エキソソーム中の LPC 分子の存在比の顕著な低下、またそれに伴う PC 分子の存在比の上昇が確認された (図 4)。また、day4 においても、肝繊維化が確認された day29 と同様に、LPC 存在比の顕著な低下が確認された (図 4)。このことは、血漿エキソソーム中の脂質プロファイルはごく軽度の肝障害の発生によっても影響を受けることを示唆している。

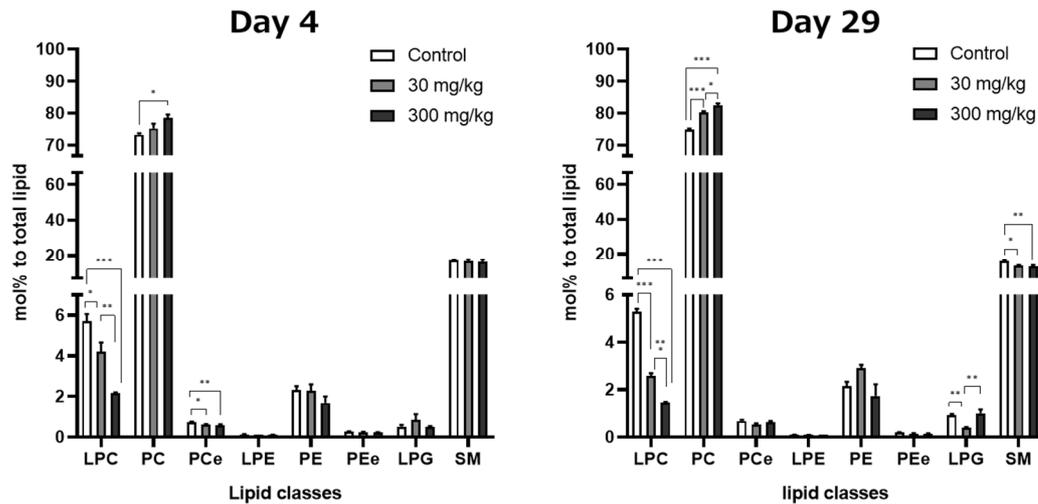


図 4 . 肝障害ラット由来血漿エキソソームにおけるリン脂質組成の変化

続いて、DILI のバイオマーカー候補脂質について、control 群と高濃度 CCl₄ 投与群との間でボルケーノプロット解析を実施したところ、day 4 及び day 29 でそれぞれ 23 分子及び 42 分子がカットオフ基準 (FDR<0.05, fold change>2 または<0.5) を充たしてた。そこで、次に投与日数に関わらず有意な変化を示した DILI バイオマーカー候補 Exo-lipids を抽出し、その変化量を表 2 にまとめた。その結果、本ホスホリピドミクス解析で検出された全 7 種の LPC 分子は、低濃度 CCl₄ 投与ラットのエキソソームにおいても、有意な存在量の低下が認められた。加えて、その他のリン脂質分子についても早期の肝障害で変動するものを複数種同定できた。

表 2 . CCl₄ 肝障害ラットにおける早期 DILI 診断マーカー候補エキソソーム脂質量の変化

| Lipid class | Lipid name | Side chain | Day4 (30 mg/ kg) | | Day4 (300 mg/ kg) | | Day29 (30 mg/ kg) | | Day29 (300 mg/ kg) | |
|-------------|------------|------------|--|--------------|--|--------------|--|------------------|--|------------------|
| | | | Fold change (CCl ₄ / Vehicle) | FDR | Fold change (CCl ₄ / Vehicle) | FDR | Fold change (CCl ₄ / Vehicle) | FDR | Fold change (CCl ₄ / Vehicle) | FDR |
| LPC | LPC(22:6) | 22:6 | 0.81 | 0.002 | 0.16 | 0.040 | 0.21 | <0.001 | 0.14 | <0.001 |
| | LPC(20:4) | 20:4 | 0.91 | 0.003 | 0.18 | 0.044 | 0.23 | <0.001 | 0.06 | <0.001 |
| | LPC(18:2) | 18:2 | 0.53 | 0.002 | 0.21 | 0.040 | 0.29 | 0.013 | 0.21 | <0.001 |
| | LPC(16:0) | 16:0 | 0.45 | 0.002 | 0.30 | 0.040 | 0.43 | 0.019 | 0.30 | <0.001 |
| | LPC(18:1) | 18:1 | 0.44 | 0.002 | 0.18 | 0.040 | 0.31 | 0.010 | 0.12 | <0.001 |
| | LPC(18:0)a | 18:0a | 0.37 | 0.002 | 0.23 | 0.040 | 0.36 | 0.010 | 0.15 | <0.001 |
| | LPC(18:0)b | 18:0b | 0.45 | 0.002 | 0.30 | 0.040 | 0.46 | 0.021 | 0.23 | <0.001 |
| PC | PC(42:10) | n/a | 0.45 | 0.002 | 0.33 | 0.040 | 0.46 | 0.036 | 0.36 | 0.002 |
| | PC(40:8) | n/a | 0.55 | 0.002 | 0.40 | 0.040 | 0.52 | 0.081 | 0.11 | <0.001 |
| | PC(36:5)b | n/a | 0.65 | 0.003 | 0.30 | 0.040 | 0.64 | 0.226 | 0.24 | <0.001 |
| | PC(40:7) | n/a | 0.48 | 0.002 | 0.36 | 0.044 | 0.68 | 0.262 | 0.14 | <0.001 |
| | PC(39:4)b | n/a | 0.61 | 0.002 | 0.39 | 0.040 | 0.50 | 0.135 | 0.14 | <0.001 |
| | PC(37:2)b | n/a | 0.34 | 0.002 | 0.47 | 0.048 | 0.61 | 0.284 | 0.34 | 0.008 |
| | PC(40:4)b | -/20:4 | 0.55 | 0.002 | 0.35 | 0.040 | 0.46 | 0.141 | 0.16 | 0.004 |
| | PC(36:0) | n/a | 0.50 | 0.002 | 0.28 | 0.048 | 0.39 | 0.026 | 0.30 | <0.001 |
| | PE | PE(38:5) | -/20:4, -/22:5 | 0.52 | 0.003 | 0.26 | 0.048 | 0.95 | 0.783 | 0.30 |
| SM | SM(d34:2) | n/a | 0.29 | 0.002 | 0.37 | 0.040 | 0.50 | 0.141 | 0.26 | 0.002 |
| | SM(d40:2)b | n/a | 0.38 | 0.002 | 0.36 | 0.040 | 0.43 | 0.079 | 0.39 | 0.003 |
| | SM(d41:2)b | n/a | 0.36 | 0.002 | 0.30 | 0.033 | 0.43 | 0.110 | 0.32 | 0.001 |
| | SM(d43:1) | n/a | 0.29 | 0.001 | 0.48 | 0.040 | 0.44 | 0.068 | 0.19 | <0.001 |

これら Exo-lipids 分子の肝障害検出能を評価するために ROC 曲線解析を実施したところ、今回同定された LPC を含むバイオマーカー-Exo-lipids 分子は早期の肝障害において、既存マーカーである ALT と比べ高い診断能 (ROC 曲線下面積[AUROC]) を示した (表 3)。このことから、こ

れら Exo-lipids 分子は医薬品の非臨床安全性評価における有望な肝障害バイオマーカーになる
うると考えられた。

表3 . CCl₄肝障害ラットにおける早期 DILI 診断マーカー候補エキソソーム脂質の診断能の解析

| Lipid name | Day4 (30 mg/kg) | | Day4 (300 mg/kg) | | Day29 (30 mg/kg) | | Day29 (300 mg/kg) | |
|------------|-----------------|--------------|------------------|--------------|------------------|--------------|-------------------|--------------|
| | AUROC | p-value | AUROC | p-value | AUROC | p-value | AUROC | p-value |
| LPC(22:6) | 0.88 | 0.047 | 1.00 | 0.009 | 1.00 | 0.009 | 1.00 | 0.009 |
| LPC(20:4) | 0.90 | 0.037 | 1.00 | 0.009 | 1.00 | 0.009 | 1.00 | 0.009 |
| LPC(18:2) | 0.96 | 0.016 | 1.00 | 0.009 | 1.00 | 0.009 | 1.00 | 0.009 |
| LPC(16:0) | 1.00 | 0.009 | 1.00 | 0.009 | 1.00 | 0.009 | 1.00 | 0.009 |
| LPC(18:1) | 1.00 | 0.009 | 1.00 | 0.009 | 1.00 | 0.009 | 1.00 | 0.009 |
| LPC(18:0)a | 1.00 | 0.009 | 1.00 | 0.009 | 1.00 | 0.009 | 1.00 | 0.009 |
| LPC(18:0)b | 1.00 | 0.009 | 1.00 | 0.009 | 1.00 | 0.009 | 1.00 | 0.009 |
| PC(42:10) | 0.88 | 0.047 | 0.96 | 0.016 | 1.00 | 0.009 | 1.00 | 0.009 |
| PC(40:8) | 1.00 | 0.009 | 0.96 | 0.016 | 0.92 | 0.028 | 1.00 | 0.009 |
| PC(36:5)b | 0.88 | 0.047 | 1.00 | 0.009 | 0.80 | 0.117 | 1.00 | 0.009 |
| PC(40:7) | 0.96 | 0.016 | 0.96 | 0.016 | 0.80 | 0.117 | 1.00 | 0.009 |
| PC(39:4)b | 1.00 | 0.009 | 1.00 | 0.009 | 0.88 | 0.047 | 1.00 | 0.009 |
| PC(37:2)b | 1.00 | 0.009 | 0.96 | 0.016 | 0.76 | 0.175 | 1.00 | 0.009 |
| PC(40:4)b | 0.96 | 0.016 | 1.00 | 0.009 | 0.88 | 0.047 | 1.00 | 0.009 |
| PC(36:0) | 1.00 | 0.009 | 1.00 | 0.009 | 0.92 | 0.028 | 1.00 | 0.009 |
| PE(38:5) | 1.00 | 0.009 | 1.00 | 0.009 | 0.60 | 0.602 | 1.00 | 0.009 |
| SM(d34:2) | 1.00 | 0.009 | 1.00 | 0.009 | 0.88 | 0.047 | 1.00 | 0.009 |
| SM(d40:2)b | 1.00 | 0.009 | 1.00 | 0.009 | 0.92 | 0.028 | 0.98 | 0.012 |
| SM(d41:2)b | 1.00 | 0.009 | 1.00 | 0.009 | 0.88 | 0.047 | 0.96 | 0.016 |
| SM(d43:1) | 1.00 | 0.009 | 1.00 | 0.009 | 0.88 | 0.047 | 1.00 | 0.009 |
| ALT(既報) | 0.52 | 0.917 | 0.84 | 0.076 | 0.64 | 0.465 | 1.00 | 0.009 |

(4) DILI 患者由来血清を利用した DILI バイオマーカー候補分子の検証

ホスホリピドミクス解析の結果、DILI 急性期と回復期の鑑別において、動物モデルを用いた探索試験で同定された上記 DILI バイオマーカー候補 Exo-lipids 分子の AUROC で 0.8 を超える有望な分子は認められなかった (data not shown)。

以上の結果から、本研究で利用した CCl₄ による肝障害モデル動物を用いて同定された肝障害マーカー Exo-lipids は非臨床における早期肝障害の検出に有用である可能性が高いことが示されたものの、ヒトの DILI 患者の検出に利用するのは現状困難であることが明らかとなった。今後、これら Exo-lipids の DILI のバイオマーカーとしての応用の可能性を追求するために、肝細胞特異的なエキソソームの抽出法の開発、あるいは患者背景を用いたさらなる患者層別化等の追加解析を行う必要があると考えられた。また、肝障害時に Exo-lipids の量や組成変化が起きる病態生理的意義の解明も今後の課題の一つと考えられた。

<引用文献>

1. Zhou B, Xu K, Zheng X, Chen T, Wang J, Song Y, Shao Y, Zheng S. Application of exosomes as liquid biopsy in clinical diagnosis. Signal Transduct Target Ther. 2020 Aug 3;5(1):144.
2. Wetmore BA, Brees DJ, Singh R, Watkins PB, Andersen ME, Loy J, Thomas RS. Quantitative analyses and transcriptomic profiling of circulating messenger RNAs as biomarkers of rat liver injury. Hepatology. 2010;51(6):2127-39.
3. Cho YE, Im EJ, Moon PG, Mezey E, Song BJ, Baek MC. Increased liver-specific proteins in circulating extracellular vesicles as potential biomarkers for drug- and alcohol-induced liver injury. PLoS One. 2017;22;12(2):e0172463.
4. Zhao L, Wang Y, Zhang Y. The potential diagnostic and therapeutic applications of exosomes in drug-induced liver injury. Toxicol Lett. 2021 Feb 1;337:68-77.
5. Sun Y, Saito K, Saito Y. Lipidomic Analysis of Extracellular Vesicles Isolated from Human Plasma and Serum. Methods Mol Biol. 2022;2504:157-173.
6. Sun Y, Saito K, Saito Y. Lipid Profile Characterization and Lipoprotein Comparison of Extracellular Vesicles from Human Plasma and Serum. Metabolites. 2019 Nov 1;9(11):259. doi: 10.3390/metabo9110259.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2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 Sun Y., Saito K. and Saito Y | 4. 巻 9 |
| 2. 論文標題 Lipid Profile Characterization and Lipoprotein Comparison of Extracellular Vesicles From Human Plasma and Serum | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Metabolites | 6. 最初と最後の頁 259 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/metabo9110259 | 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 Sun Y., Saito K. and Saito Y | 4. 巻 2504 |
| 2. 論文標題 Lipidomic Analysis of Extracellular Vesicles Isolated from Human Plasma and Serum | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Methods in Molecular Biology | 6. 最初と最後の頁 157-173 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/978-1-0716-2341-1_12. | 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2件（うち招待講演 0件/うち国際学会 1件）

| |
|---|
| 1. 発表者名 孫雨農、齊藤公亮、斎藤嘉朗 |
| 2. 発表標題 血中エキソソームのリン脂質に着目した新規薬物性肝障害バイオマーカーの同定 |
| 3. 学会等名 日本薬学会第141回年会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Sun Y., Saito K. and Saito Y |
| 2. 発表標題 Characterization of lipid profile of extracellular vesicles and lipoproteins in human serum and plasma |
| 3. 学会等名 Annual Meeting of International Society of Extracellular Vesicles 2019（国際学会） |
| 4. 発表年 2019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 |
|--|---------------------------|-----------------------|----|
|--|---------------------------|-----------------------|----|

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 |
|---------|---------|
|---------|---------|