

令和 5 年 5 月 17 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20H03573

研究課題名(和文) アポ蛋白M・スフィンゴシン1-リン酸に着目したHDLの多面的効果の医療応用

研究課題名(英文) Application of the pleiotropic effects of HDL, focusing on apolipoprotein M and sphingosine 1-phosphate

研究代表者

蔵野 信 (Kurano, Makoto)

東京大学・医学部附属病院・准教授

研究者番号：60621745

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,600,000円

研究成果の概要(和文)：善玉コレステロールと言われるHDLには、コレステロール引き抜き能の他、さまざまな生体にとって有用な多面的効果がある。この機序としては、HDL上のアポ蛋白M(ApoM)に結合したスフィンゴシン1-リン酸(S1P)が担っていると考えられている。本研究では、ApoM-S1Pは、糖尿病性腎症、敗血症、肝臓病などに治療的応用の可能性があり、また、これらの疾患の予後を示す臨床検査として有用であることが示せた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

動脈硬化性疾患以外に、HDLコレステロール濃度が予後と疫学的に関係があるとされる腎疾患、敗血症、糖尿病は、未だに治療法、検査法においてアンメットニーズが大きい分野である。本研究では、HDLのアポ蛋白M、スフィンゴシン1-リン酸がこれらの疾患に対して保護的な役割があることを示すことができた。この成果は、これらのアンメットニーズが大きい疾患に対する新しい治療法の開発や、これらの疾患の多彩な予後について予測することのできる検査法の開発につながるものである。

研究成果の概要(英文)：HDL possesses various beneficial properties, which is called pleiotropic effect, as well as its capacity of promoting cholesterol efflux. These pleiotropic effects are attributed to sphingosine 1-phosphate (S1P), a potent lipid mediator, riding on HDL via apolipoprotein M (ApoM). In this research I have elucidated the possibility of therapeutic application of ApoM-S1P for various human diseases such as diabetic nephropathy, sepsis, and liver diseases and that of development of novel laboratory testing on the prognosis of these diseases.

研究分野：臨床検査医学

キーワード：スフィンゴシン1-リン酸 アポ蛋白M HDL 臨床検査

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、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

(1) HDL には、コレステロール引き抜き能の他、抗炎症作用、血管内皮保護作用、抗アポトーシス作用など生体にとって有用な多面的効果があり、疫学的には、HDL は、腎疾患、糖尿病、敗血症など動脈硬化以外の疾患にも臓器保護作用があることが指摘されている。さて、スフィンゴシン 1-リン酸(S1P)は、多彩な生理活性を持ち、血漿 S1P の約 3 分の 2 が HDL 上に存在することから、S1P は HDL の多面的効果を担っていると考えられている。しかしながら、HDL 上の S1P が、どのような機序で、動脈硬化性疾患以外の疾患に関与しているか、また、HDL 上の S1P が担うとされる多面的効果を臨床(治療、検査)応用できるかは不明なところが大きかった。

(2) 研究開始当初、HDL 上のアポ蛋白 M(ApoM)が S1P の運搬体、代謝調節因子であることが分かってきた。さらに、わたしは、ApoM は S1P の生物学的作用を修飾する可能性を見出していた。すなわち、ApoM に結合した S1P は、5 種類ある S1P 受容体のうち、S1P 受容体 1 に対して偏った生理活性を有している可能性が分かってきた。

2. 研究の目的

(1) 本研究では、「ApoM 結合 S1P (ApoM-S1P) に着目することにより、HDL の多面的効果、特に臓器機能保護作用を臨床医学に導入する基盤を作成すること」を全体の目的とした。そのために、①ApoM-S1P による臓器機能保護作用の機序を解明し、②ApoM リコンビナントおよび ApoM ELISA を用いて本研究成果を治療医学的、検査医学的応用することを目指した。

(2) 特に、本研究では大循環系の ApoM-S1P のみならず中枢神経系の ApoM-S1P も対象とした。現在のリポ蛋白/アポ蛋白の研究は、循環血液中の脂質代謝を中心に研究されているが、リポ蛋白/アポ蛋白は、髄液にも存在し、中枢神経系でもリポ蛋白は、恒常性の維持やアルツハイマー病などの病態生理において重要な役割を果たしていると考えられているが、その機序は不明なところが大きかった。

3. 研究の方法

本研究は、ApoM-S1P に着目して、HDL の多面的効果の医療応用する基盤を作成するために、前述の目的達成を目指して、基礎研究、臨床研究からの統合的アプローチを行った。

(1) ApoM-S1P による HDL の臓器機能保護作用の機序を解明

(1-A) ApoM-S1P の S1P 受容体 1 に対する偏向性の検討

in vitro の実験系にて ApoM-S1P が S1P 受容体に対する活性の相違を調べ、また、その機序について検討した。

(1-B) ApoM-S1P の生物学的作用の解明と疾患モデルマウスを用いたヒト疾患病態生理への関与についての検討

ApoM KO マウスを用いた RNA-seq よるスクリーニング結果などを参考に、ApoM-S1P の生物学的作用(ミトコンドリア機能保護作用、抗線維化作用、細胞増殖抑制作用、 β セクレターゼ発現抑制作用、抗 DIC・ネトーシス軽減作用)の機序の解明を *in vivo*, *in vitro* の実験系にて目指した。

(2) ApoM-S1P による臓器保護作用の検査医学的応用

(2-A) ApoM ELISA の高感度化

ApoM は、髄液および尿中にも血清の 100 分の 1 程度の量であるが存在している。そのため、髄液、尿中 ApoM を測定できるほどに ApoM ELISA の高感度化を目指した。

(2-B) ApoM, S1P の疾患バイオマーカーとしての有用性

様々な臨床検体(血清、尿、髄液、剖検脳)中の ApoM を ApoM ELISA、免疫染色法、ウェスタンブロット法を用いて検討した。

(3) ApoM-S1P による臓器保護作用の治療医学的応用

リコンビナント ApoM を用いて、ApoM-S1P を治療医学的応用できるかについて様々な疾患モデルマウスを用いて検討した。

4. 研究成果

(1) ApoM-S1P による HDL の臓器機能保護作用の機序を解明

(1-A) ApoM-S1P はアルブミン結合 S1P (Alb-S1P) と比較して、Halo-tag を用いた受容体内在化アッセイにて、S1P1 受容体に対する作用は強いが、S1P2 受容体に対する作用は弱いことが

分かった (図 1)。

また、その機序としては、ApoM-S1P は Alb-S1P と比較して、細胞膜の S1P を増加させることが分かった。S1P 受容体 1 は、S1P 結合部位が側面 (細胞膜側) に存在することが、他グループからの構造解析より提唱されている。そのため、ApoM-S1P は Alb-S1P よりも S1P 受容体 1 に対して偏向活性があると考えられた。

(1-B) ApoM-S1P の生物学的作用の解明と疾患モデルマウスを用いたヒト疾患病態生理への関与についての検討

新型コロナウイルス感染症パンデミックによる実験制限により、一部予定していた実験は実施することはできなかったが、以下のように大部分の計画研究は実施することができた。

ミトコンドリア機能保護作用については、S1P 受容体 1 を介した、SIRT1 上昇によることが確かめられた。特に、SIRT1 はその発現ではなく分解が ApoM-S1P により、遅延するため、発現量が上昇することが分かった。さらにこの SIRT1 を介するミトコンドリア機能保護作用は、肝臓、脳、腎臓、肺と特に臓器実質細胞において広くみられることが分かった。また、RNAseq を用いた検討から、その候補となる蛋白が同定され、特にシスプラチン腎症にて重要な働きをはたしていることが分かった。

抗線維化作用については、S1P 受容体 1 を介する Smad3 リン酸化、STAT3 リン酸化抑制作用が関与していることが分かった。糖尿病性腎症、コリンメチオニン欠損食誘導肝線維症の病態に関与していることを動物実験より見出した。

β セクレターゼ発現抑制作用については、S1P 受容体 1 のみならず、脳組織に多く発現している S1P 受容体 5 が関与することを見つけた。S1P 受容体 1 の発現抑制、S1P 受容体 5 の発現抑制をした神経細胞株を用いた RNAseq 解析より、候補となる蛋白が複数得られた。

抗 DIC・ネトーシス軽減作用については、S1P 受容体 1 の他、S1P 受容体 4 が PKC の活性化を抑制することにより、ネトーシスを抑制することが、*in vitro*, *in vivo* にて示すことができた。

その他、研究の途中で、ApoM が血液凝固に重要なプロトロンビンの肝臓からの放出に重要な影響を与えていることを見出し、RNAseq の結果から、その機序となる蛋白を同定した。また、48 週齢までマウスの生存率を追った寿命との関連では、ApoM KO マウスにて生存率が悪い傾向があることが示唆された。

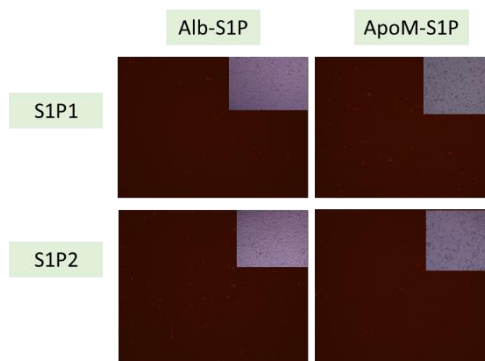


図1 運搬体によるS1Pの受容体活性の相違

(2) ApoM-S1P による臓器保護作用の検査医学的応用

(2-A) ApoM を高感度に測定することができるようになり、尿、髄液の ApoM を同定できるようになった。

(2-B) 科研費によって支援されるブレインバンク (高齢者ブレインバンク リソース研究) より、剖検脳をいただき、ApoM を測定したところ、脳 ApoM がアルツハイマー病で低下していることを見出した。また、関連研究としてリポドミクス解析を実施し、S1P や S1P 受容体をはじめとするリズリン脂質およびその受容体などがアルツハイマー病の病態でダイナミックに変動することを見出した。

また、肝線維化に従って血清 ApoM が低下すること、神経障害性疼痛にて髄液 ApoM が変動することを見出している。特に、2型糖尿病患者にて、血清 ApoM が低い患者ほど、糖尿病性腎症の臨床病期が進行しやすいことを証明している (図 2)。

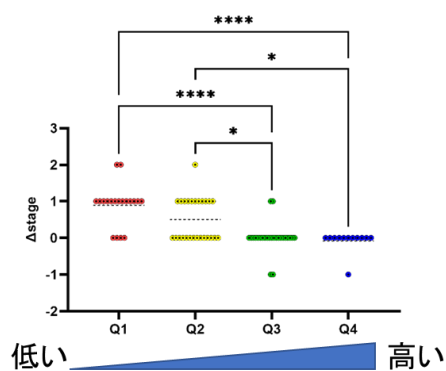


図2 糖尿病性腎症における血清ApoMと臨床病期推移

(3) ApoM-S1P による臓器保護作用の治療医学的応用

リコンビナント ApoM を用いることにより、特にヒストン誘導 NETosis モデルマウスにおける、生存率 (図 3)、臓器保護 (特に腎臓)、続発する凝固障害を抑制することができた。現在のところ慢性疾患モデルには十分な効果が確認できていないが、急性疾患においては有効な治療法である可能性が示唆されている。

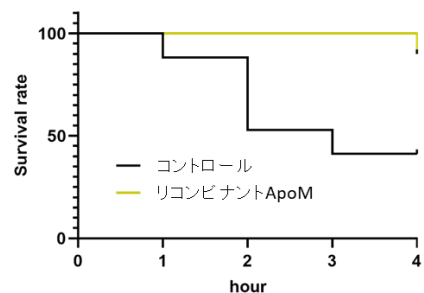


図 3 NETosisモデルマウスにおけるリコンビナントApoMの生存率改善効果

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計21件（うち査読付論文 19件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 9件）

1. 著者名 Kurano Makoto, Tsukamoto Kazuhisa, Shimizu Tomo, Hara Masumi, Yatomi Yutaka	4. 巻 -
2. 論文標題 Apolipoprotein M/sphingosine 1-phosphate protects against diabetic nephropathy	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Translational Research	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.trsl.2023.02.004	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 Kurano Makoto, Saito Yuko, Uranbileg Baasanjav, Saigusa Daisuke, Kano Kuniyuki, Aoki Junken, Yatomi Yutaka	4. 巻 14
2. 論文標題 Modulations of bioactive lipids and their receptors in postmortem Alzheimer's disease brains	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Aging Neuroscience	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fnagi.2022.1066578	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 Kurano Makoto, Tsukamoto Kazuhisa, Kamitsuji Shigeo, Kamatani Naoyuki, Hasegawa Koji, Hara Masumi, Ishikawa Toshio, Yatomi Yutaka, Teramoto Tamio	4. 巻 72
2. 論文標題 Apolipoprotein D modulates lipid mediators and osteopontin in an anti-inflammatory direction	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Inflammation Research	6. 最初と最後の頁 263 ~ 280
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00011-022-01679-8	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 Shimura Takuya, Kurano Makoto, Okamoto Koh, Jubishi Daisuke, Hashimoto Hideki, Kano Kuniyuki, Igarashi Koji, Shimamoto Satoshi, Aoki Junken, Moriya Kyoji, Yatomi Yutaka	4. 巻 54
2. 論文標題 Decrease in serum levels of autotaxin in COVID-19 patients	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Annals of Medicine	6. 最初と最後の頁 3188 ~ 3199
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/07853890.2022.2143554	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 Kurano Makoto, Jubishi Daisuke, Okamoto Koh, Hashimoto Hideki, Sakai Eri, Morita Yoshifumi, Saigusa Daisuke, Kano Kuniyuki, Aoki Junken, Harada Sohei, Okugawa Shu, Doi Kent, Moriya Kyoji, Yatomi Yutaka	4. 巻 29
2. 論文標題 Dynamic modulations of urinary sphingolipid and glycerophospholipid levels in COVID-19 and correlations with COVID-19-associated kidney injuries	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Biomedical Science	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12929-022-00880-5	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 Sugimoto Nao, Morita Yoshifumi, Sakai Eri, Yatomi Yutaka, Kurano Makoto	4. 巻 164
2. 論文標題 Modulations of urinary lipid mediators in acute bladder cystitis	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Prostaglandins and Other Lipid Mediators	6. 最初と最後の頁 106690 ~ 106690
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.prostaglandins.2022.106690	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 Kurano Makoto, Okamoto Koh, Jubishi Daisuke, Hashimoto Hideki, Sakai Eri, Saigusa Daisuke, Kano Kuniyuki, Aoki Junken, Harada Sohei, Okugawa Shu, Doi Kent, Moriya Kyoji, Yatomi Yutaka	4. 巻 12
2. 論文標題 Dynamic modulations of sphingolipids and glycerophospholipids in COVID 19	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Clinical and Translational Medicine	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ctm2.1069	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 Uranbileg Baasanjav, Kurano Makoto, Kano Kuniyuki, Sakai Eri, Arita Junichi, Hasegawa Kiyoshi, Nishikawa Takeshi, Ishihara Soichiro, Yamashita Hiroharu, Seto Yasuyuki, Ikeda Hitoshi, Aoki Junken, Yatomi Yutaka	4. 巻 12
2. 論文標題 Sphingosine 1 phosphate lyase facilitates cancer progression through converting sphingolipids to glycerophospholipids	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Clinical and Translational Medicine	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ctm2.1056	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 Kurano Makoto, Sakai Eri, Yatomi Yutaka	4. 巻 11
2. 論文標題 Understanding modulations of lipid mediators in cancer using a murine model of carcinomatous peritonitis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancer Medicine	6. 最初と最後の頁 3491 ~ 3507
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cam4.4699	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 Kobayashi Tamaki, Kurano Makoto, Nanya Mai, Shimizu Tomo, Ohkawa Ryunosuke, Tozuka Minoru, Yatomi Yutaka	4. 巻 NA
2. 論文標題 Glycation of HDL Polymerizes Apolipoprotein M and Attenuates Its Capacity to Bind to Sphingosine 1-Phosphate	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Atherosclerosis and Thrombosis	6. 最初と最後の頁 NA
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5551/jat.55699	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 Kurano Makoto, Tsukamoto Kazuhisa, Hara Masumi, Tsuneyama Koichi, Nishikawa Takako, Ikeda Hitoshi, Yatomi Yutaka	4. 巻 34
2. 論文標題 Modulation of sphingosine 1 phosphate by hepatobiliary cholesterol handling	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The FASEB Journal	6. 最初と最後の頁 14655 ~ 14670
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1096/fj.202001397R	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 Kageyama Yuko, Uranbileg Baasanjav, Kusumoto Yoshika, Sakai Eri, Ikeda Hitoshi, Kurano Makoto, Yatomi Yutaka	4. 巻 40
2. 論文標題 Suppression of sphingosine 1-phosphate lyase retards the liver regeneration in mice after partial hepatectomy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Bioscience Reports	6. 最初と最後の頁 NA
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1042/BSR20200592	査読の有無 無
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 Sakai Eri, Kurano Makoto, Morita Yoshifumi, Aoki Junken, Yatomi Yutaka	4. 巻 5
2. 論文標題 Establishment of a Measurement System for Sphingolipids in the Cerebrospinal Fluid Based on Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry, and Its Application in the Diagnosis of Carcinomatous Meningitis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Journal of Applied Laboratory Medicine	6. 最初と最後の頁 656 ~ 670
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jalm/jfaa022	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 Morita Yoshifumi, Kurano Makoto, Morita Eriko, Shimamoto Satoshi, Igarashi Koji, Sawabe Motoji, Aoki Junken, Yatomi Yutaka	4. 巻 509
2. 論文標題 Urinary autotoxin concentrations are associated with kidney injury	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clinica Chimica Acta	6. 最初と最後の頁 156 ~ 165
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cca.2020.06.019	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 Nakawatari Kazuki, Kurano Makoto, Araki Osamu, Nishikawa Masako, Shimamoto Satoshi, Igarashi Koji, Aoki Junken, Murakami Masami, Yatomi Yutaka	4. 巻 503
2. 論文標題 Elevated phosphatidylserine-specific phospholipase A1 level in hyperthyroidism	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clinica Chimica Acta	6. 最初と最後の頁 99 ~ 106
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cca.2020.01.011	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 Kurano Makoto, Tsukamoto Kazuhisa, Shimizu Tomo, Kassai Hidetoshi, Nakao Kazuki, Aiba Atsu, Hara Masumi, Yatomi Yutaka	4. 巻 69
2. 論文標題 Protection Against Insulin Resistance by Apolipoprotein M/Sphingosine-1-Phosphate	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Diabetes	6. 最初と最後の頁 867 ~ 881
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2337/db19-0811	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 Kurano Makoto, Tsukamoto Kazuhisa, Sakai Eri, Yatomi Yutaka	4. 巻 29
2. 論文標題 Differences in the Distribution of Ceramides and Sphingosine among Lipoprotein and Lipoprotein-Depleted Fractions in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Atherosclerosis and Thrombosis	6. 最初と最後の頁 1727 ~ 1758
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5551/jat.63249	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 Kurano Makoto, Tsukamoto Kazuhisa, Sakai Eri, Hara Masumi, Yatomi Yutaka	4. 巻 85
2. 論文標題 Isoform-Dependent Effects of Apolipoprotein E on Sphingolipid Metabolism in Neural Cells	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Alzheimer's Disease	6. 最初と最後の頁 1529 ~ 1544
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3233/JAD-215205	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 Morita Yoshifumi, Kurano Makoto, Sakai Eri, Sawabe Motoji, Aoki Junken, Yatomi Yutaka	4. 巻 62
2. 論文標題 Simultaneous analyses of urinary eicosanoids and related mediators identified tetranor-prostaglandin E metabolite as a novel biomarker of diabetic nephropathy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Lipid Research	6. 最初と最後の頁 100120 ~ 100120
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jlr.2021.100120	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 Shimura Takuya, Kurano Makoto, Okamoto Koh, Jubishi Daisuke, Kano Kuniyuki, Igarashi Koji, Shimamoto Satoshi, Aoki Junken, Moriya Kyoji, Yatomi Yutaka	4. 巻 18
2. 論文標題 Increase in serum levels of phosphatidylserine-specific phospholipase A1 in COVID-19 patients	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cellular and Molecular Immunology	6. 最初と最後の頁 2275 ~ 2277
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41423-021-00744-2	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 Kurano Makoto, Kobayashi Tamaki, Sakai Eri, Tsukamoto Kazuhisa, Yatomi Yutaka	4. 巻 35
2. 論文標題 Lysophosphatidylinositol, especially albumin bound form, induces inflammatory cytokines in macrophages	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The FASEB Journal	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1096/fj.202100245R	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21件 (うち招待講演 8件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 蔵野 信, 矢富 裕
2. 発表標題 質量分析計を用いた生理活性脂質の臨床検査への導入を目指して
3. 学会等名 日本臨床検査専門医会 第1回年次大会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Makoto Kurano, Yutaka Yatomi
2. 発表標題 Possible contribution of ApoM/S1P axis to the anti-thrombotic properties of HDL
3. 学会等名 第44回日本血栓止血学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 蔵野 信, 矢富 裕
2. 発表標題 アポ蛋白M-スフィンゴシン1-リン酸は、糖尿病性腎症に対して保護的作用を有する
3. 学会等名 第64回 日本脂質生化学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 蔵野 信, 矢富 裕
2. 発表標題 アポ蛋白M・スフィンゴシン1-リン酸に着目したHDLの多面的効果の解明と医療応用
3. 学会等名 第54回 日本動脈硬化学会総会・学術集会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 蔵野 信, 斎藤 裕子, 矢富 裕
2. 発表標題 アルツハイマー病剖検脳でのスフィンゴ脂質、グリセロリン脂質の変動
3. 学会等名 第47回 日本医用マスペクトル学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 蔵野 信
2. 発表標題 尿中生理活性脂質測定系の医療応用を目指して
3. 学会等名 第7回 日本医用マスペクトル学会 東部会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 蔵野 信, 小林 玉宜, 矢富 裕
2. 発表標題 2型糖尿病患者におけるグリセロリゾリン脂質の変動とその意義についての検討
3. 学会等名 第117回 日本内科学会総会・講演会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 葺野 信、西川 真子、矢富 裕
2. 発表標題 アポ蛋白Mは抗NETosis作用を有する
3. 学会等名 第42回日本血栓止血学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 葺野 信、矢富 裕
2. 発表標題 スフィンゴシン1-リン酸によるHDLの多面的効果の医療応用を目指して（シンポジウム）
3. 学会等名 第63回 日本脂質生化学会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 葺野 信、塚本 和久、矢富 裕
2. 発表標題 肝・胆汁間コレステロールハンドリングに伴うリソリン脂質・セラミドの変動
3. 学会等名 第63回 日本脂質生化学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 葺野 信、矢富 裕
2. 発表標題 脂質メディエーターとしてのリン脂質とその関連物質（シンポジウム）
3. 学会等名 第52回日本動脈硬化学会総会・学術集会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 蔵野 信、塚本 和久、矢富 裕
2. 発表標題 リゾホスファチジルイノシトールは、催炎症リゾリン脂質メディエーターである
3. 学会等名 第52回日本動脈硬化学会総会・学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 蔵野 信、矢富 裕
2. 発表標題 新規催炎症リゾリン脂質リゾホスファチジルイノシトールの糖尿病の病態生理における役割の検討
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 蔵野 信、森田 賢史、矢富 裕
2. 発表標題 アポ蛋白Mは、シスプラチン腎症に対して保護的作用を持つ
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 蔵野 信、小林 玉宜、矢富 裕
2. 発表標題 糖尿病患者でのセラミド、スフィンゴシンの血中運搬体間分布の変化
3. 学会等名 第118回 日本内科学会総会・講演会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 蔵野 信, 塚本 和久, 矢富 裕
2. 発表標題 マイナーアポ蛋白によるHDLの多面的効果の医療応用を目指して
3. 学会等名 第94回 日本生化学会大会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 蔵野 信, 滝口 純, 矢富 裕
2. 発表標題 C反応性蛋白による脂質メディエーターの変動
3. 学会等名 第68回 日本臨床検査医学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 蔵野 信, 矢富 裕
2. 発表標題 中枢神経系におけるアポ蛋白Eによるスフィンゴ脂質の制御
3. 学会等名 第68回 日本臨床検査医学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Makoto Kurano, Kazuhisa Tsukamoto, and Yutaka Yatomi
2. 発表標題 Pleiotropic effects of HDL via Apolipoprotein M/Sphingosine 1-phosphate axis
3. 学会等名 The 19th International Symposium on Atherosclerosis (ISA 2021) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Makoto Kurano, Kazuhisa Tsukamoto, Naoyuki Kamatani, Masumi Hara, Toshio Ishikawa, Yutaka Yatomi, and Tamio Teramoto
2. 発表標題 Genome-wide association study of CRP identified apolipoprotein D as a novel anti-inflammatory apolipoprotein
3. 学会等名 The 19th International Symposium on Atherosclerosis(ISA 2021) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Makoto Kurano, Yutaka Yatomi
2. 発表標題 Species dependent effects of lysophosphatidylserine on inflammation in macrophages
3. 学会等名 FASEB Scientific Research Conferences: The Lysophospholipid and Related Mediators Conference: From Bench to Clinic (国際学会)
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計6件

1. 著者名 蔵野 信, 矢富 裕	4. 発行年 2022年
2. 出版社 臨床化学会	5. 総ページ数 6
3. 書名 臨床化学	

1. 著者名 蔵野 信, 矢富 裕	4. 発行年 2022年
2. 出版社 ニュー・サイエンス社	5. 総ページ数 7
3. 書名 Medical Science Digest	

1. 著者名 蔵野 信	4. 発行年 2023年
2. 出版社 文光堂	5. 総ページ数 160
3. 書名 Medical Practice	

1. 著者名 蔵野信, 矢富裕	4. 発行年 2020年
2. 出版社 日本臨床検査医学会	5. 総ページ数 5
3. 書名 ヒトサンプルを用いた生理活性脂質測定系によるヒト疾患病態の解明と臨床検査への応用	

1. 著者名 蔵野信	4. 発行年 2020年
2. 出版社 科学評論社	5. 総ページ数 4
3. 書名 スフィンゴシン1-リン酸と動脈硬化	

1. 著者名 蔵野 信	4. 発行年 2021年
2. 出版社 科学評論社	5. 総ページ数 5
3. 書名 糖尿病・内分泌代謝科	

〔産業財産権〕

〔その他〕

東京大学医学部附属病院検査部
<http://lab-ky.umin.jp/index.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
--	---------------------------	-----------------------	----

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		
米国	マイアミ大学		