

平成 30 年 6 月 18 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K06557

研究課題名(和文) in vivo安定同位体標識代謝物を用いた定量メタボロミクス技術の開発

研究課題名(英文) Quantitative metabolomics methodology using stable isotope-labeled multi-compound cocktails

研究代表者

和泉 自泰 (Izumi, Yoshihiro)

九州大学・生体防御医学研究所・准教授

研究者番号：70622166

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：現状のメタボローム解析技術により取得できる定量情報は、「相対定量」に制限されているため、細胞内の精確な代謝物濃度の決定には至っていない。また、相対定量情報では、他施設での異なる分析装置や異なる分析手法で取得したデータと直接比較検証できないため、生理学的・生化学的考察を深めることが困難である。そこで、当該研究では、様々な生体試料に適用可能な包括的な安定同位体標識代謝物の調製法の開発を軸に、試料調製、高感度定量メタボローム分析、データ解析手法を含む「安定同位体標識代謝物カクテルを用いた定量メタボロミクス技術の開発」に取り組んだ。

研究成果の概要(英文)：One of the current problems in metabolomics is the difficulty in integrating data collected on different days, using different equipment and/or facilities. Accordingly, the development of a fundamental methodology that enables quantitative comparison of large scale data is needed for next-generation metabolomics study. In the present study, we established quantitative metabolomics and lipidomics methodologies based on chromatography mass spectrometry and stable isotope-labeled multi-compound cocktails. The quantitative analytical system developed is a potentially useful tool for the integration or sharing of global metabolomics data.

研究分野：メタボロミクス

キーワード：定量メタボロミクス 定量リポドミクス イオンクロマトグラフィー質量分析 超臨界流体クロマトグラフィー質量分析 in vivoラベリング in vitroラベリング マトリックスエフェクト

1. 研究開始当初の背景

メタボロミクスは俯瞰的視点から原因遺伝子と代謝の関連性を広く見出せることから、近年その利用価値が格段に高まっている。一方で、これまでの質量分析 (MS) を基盤としたメタボローム解析における定量値の算出は、抽出時に添加する数種類の内部標準物質との「相対定量」により実施されてきた。代謝物の網羅的相対定量解析によって、サンプル間の代謝プロファイルの違いが明らかとなり、重要な代謝物や代謝経路の特定に繋がった。しかし、従来法においては、各代謝物の蓄積量の情報が得られないために、生理学的・生化学的考察を深めることが困難であり、また、他施設での異なる分析装置や異なる分析手法で取得したデータと直接比較、検証できないことが大きな障壁となっている。今後、遺伝子やタンパク質の定量情報とともに細胞機能を統合的に理解していくためには代謝物の「絶対定量」の情報は必要不可欠である。

2. 研究の目的

はじめに従来のメタボローム解析手が相対定量に制限されてきた理由を説明する。エレクトロスプレーイオン化質量分析 (ESI-MS) は、分子の選択性と感度が高い反面、イオン化の際に生体試料由来の夾雑イオンの影響によるイオン化抑制・増強が顕著に起こる。さらに、ESI-MS の検出感度は、不特定多数の夾雑イオンが ESI-MS 内部に蓄積していくことで時々刻々と変化するため、外部検量線の情報をもとに測定対象成分の絶対定量値の算出は困難となる。一方で、この問題を解決するための分析化学的手法として、安定同位体希釈法が挙げられる。¹³C のような安定同位体は ¹²C と物理化学的性質が同じであるために、¹²C 代謝物と ¹³C 標識代謝物のクロマトグラフィーにおける溶出時間は同一となり、かつ、MS における質量分離によってこれらを容易に識別できる。よって、測定対象とする全ての代謝物の安定同位体標識化合物 (¹³C 95 atom % 以上) を準備し、抽出操作時に添加することで、抽出・分析時のエラーを完全に補正することが可能となる。しかし、安定同位体標識化合物は大変高価であり、メタボローム解析で測定対象とする全ての代謝物の標識化合物を入手することは現実的に不可能である。

そこで本研究では、最小化学合成培地で培養可能な大腸菌を対象に ¹³C₆ グルコースを細胞内に取り込ませた *in vivo* ラベリング法および大腸菌の可溶性タンパク質と ¹³C₆ グルコースを用いた *in vitro* 合成法による親水性代謝物の包括的な安定同位体標識代謝物の調製法の開発を軸に、試料調製、高感度定量メタボローム分析、定量データ解析手法を含む「安定同位体標識代謝物カクテルを用いた定量メタボロミクス技術の開発」に取り組んだ。

3. 研究の方法

(1) 新規メタボローム分析法の開発

本研究では、包括的かつ定量的なメタボローム分析を実現可能にするために以下に示す各種分析法の開発を行った。親水性メタボローム分析は、陰イオン交換カラムによるイオンクロマトグラフィー高分解能質量分析 (IC/HRMS) およびペンタフルオロフェニルプロピルカラムを用いた液体マトグラフィー高分解能質量分析 (PFPP-LC/HRMS) を用いて実施した。疎水性代謝物分析すなわちリピドーム分析は、超臨界流体クロマトグラフィー三連四重極型質量分析 (SFC/QqQMS) による分析系の構築を行った。

(2) 安定同位体標識代謝物カクテル調製法の開発

本研究では、¹³C₆ グルコースを含む M9 最小培地で培養した大腸菌抽出液を用いて親水性代謝物の *in vivo* 安定同位体カクテル調製法を検討した。さらに、大腸菌を用いた無細胞タンパク質合成系を利用した *in vitro* 調製法についても検討した。また、脂質の定量分析については、SFC/QqQMS 分析系を用いて、各脂質クラスに対して 1 種の安定同位体ラベル化合物を添加することで包括的な定量リピドーム解析を実施した。

4. 研究成果

(1) 親水性代謝物の定量メタボローム分析法の開発

主幹代謝 (解糖系、ペントースリン酸経路、クエン酸回路、核酸代謝、アミノ酸代謝など) は、生命のエネルギーの生成、細胞の維持ならびに修復プロセスに関わり、また、がんなどの代謝を理解する上でも最も重要な経路である。また、これらの代謝中間体の多くはイオン性高極性物質である。これら親水性代謝物を包括的に測定するために、IC/HRMS および PFPP-LC/HRMS 分析法を開発した。分離モードの並列化により、主幹代謝中間体を包括的かつ高感度で測定できることを見出した (図 1)。542 種の標準品を基にした親水性メタボローム *in-house* データベースを構築し、また HeLa 細胞抽出液から 241 種の親水性メタボローム情報の取得に成功した。さらに、細胞や動物組織、血漿などの生体試料の分析においても保持時間およびピーク面積

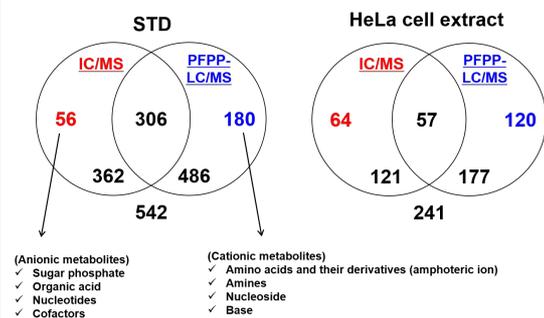


図1 分離モード並列化によるワイドターゲット親水性代謝物分析法の開発

値の再現性が高い手法であることが分かった。再現性の高い分析が実施できることによって、ピークアライメントやピーク同定などのデータ解析にかかる時間は短縮され、化合物同定の精度も向上した。

次に¹³C₆グルコースを含む最小化学合成培地で培養した大腸菌抽出液を用いた *in vivo* 安定同位体標識化合物調製法の検討を行った。グリセロールストックで保存した大腸菌を天然培地 (LB 培地) でプレ培養後、最小培地である M9 培地 (1% ¹³C₆グルコース) にて本培養を行った。本培養を 2 日間行うことで、解糖系、ペントースリン酸経路、クエン酸回路、核酸代謝、アミノ酸代謝の代謝物中間体の ¹³C 標識化率は 95 atom % 以上を達成した。当該 ¹³C 標識代謝物カクテルを内標として使用することで親水性定量メタボローム分析が可能となった。

一方で、大腸菌を用いた *in vivo* 安定同位体標識化合物調製法は、培養・抽出・¹³C 標識化率確認・¹²C 化学合成標準品を用いた ¹³C 標識代謝物の定量値算出、など調製のための工程が多岐に渡るため *in vivo* 安定同位体カクテルを用いた定量メタボローム分析の運用は容易ではない。そこで、大陽日酸株式会社と九州大学間の共同研究として、無細胞系タンパク質合成系 (無細胞くん) に ¹³C₆グルコースを反応基質として添加することで、無細胞系において糖代謝反応を促進させ、反応産物を安定同位体カクテルとして利用する *in vitro* 合成法の試みに取り組んだ。大腸菌の細胞抽出液と ¹³C₆グルコース、各種補酵素類を添加し、37 °C で 2 時間反応させることで ¹³C 標識された解糖系中間体代謝物が生成されることを確認した (特許出願済み)。効率的な酵素反応のためのさらなる最適化や大腸菌細胞抽出調製液中の低分子 (¹²C 代謝物) の完全除去などまだ課題は残されているものの、当該 *in vitro* 安定同位体代謝物調製法はコストや汎用性の観点から今後有用な技術に成り得ると考えられる。

(2) 定量リピドーム分析法の開発

脂溶性代謝物の代表である脂質は、エネルギー貯蔵、生体膜構成成分、細胞内メディエーターなどとして機能するほか、シグナル伝達にも関わっていることが次第に明らかとなってきたものの、未だ数多くの機能未知分子種の存在が示唆されている。従って、各種疾患の発症や進展に関わる機能性脂質を発見し、脂質代謝制御機構を解明していくためには、脂質分子の包括的かつ定量的観測技術の発展が必要不可欠である。

超臨界二酸化炭素 (臨界温度 31.1 °C, 臨界圧力 7.38 MPa) は気体様の拡散性と液体様の溶解性 (ヘキサンに近い低極性の性質) を有することから、脂質を分離するためのクロマトグラフィーの移動相として好ましい性質をもつ。一方、三連四重極型質量分析計 (QqQMS) を用いた多重反応モニタリング

(MRM) は、高感度かつ分子の選択性の高い測定手法であることから、微量成分の検出に有効である。さらに、近年、QqQMS のスキャンスピードが向上したことによって、多数の MRM チャンネルを同時に観測することが可能となってきた。そこで、生体内に存在している脂質分子種を網羅した *in silico* MRM ライブラリーと高分離かつ高感度分析を実現可能な SFC/MS/MS を用いて、ワイドターゲット定量リピドミクス分析法の開発を試みた。

一方で、ESI-MS を用いて定量するためには、各脂質分子に対応する内部標準物質を添加し、それぞれのイオン化の抑制を補正する必要があるが、全ての脂質分子の内部標準物質を揃えることは事実上不可能である。大腸菌による *in vivo* 合成によって調製した ¹³C 標識脂質画分の分析を実施したところ、検出される脂質クラスは制限されており、高等生物が有する脂質分子を包括的に調製することは困難であった。そこで本研究では、クロマトグラフにより各脂質クラスを溶出時間の違いで分離し、脂質クラスごとに生体内に存在しない内部標準物質 (あるいは各脂質クラスの安定同位体化合物) を添加する、すなわち最小の化学合成内部標準物質を準備することで包括的かつ定量的なりピドーム分析が実施できないかを検証した。

まず、各脂質クラスを最大限に分離可能なクロマトグラフの分析条件を模索した。その結果、エチレン架橋型ハイブリッド粒子にジエチルアミン (DEA) を結合させたカラムを使用することでほぼ全ての脂質クラスを 20 分で分離することに成功した。続いて、同一脂質クラスの脂質分子については QqQMS (MRM) による分離・識別を検討した。その結果、各脂質分子をアルゴンガスにより開裂させ、脂肪酸側鎖由来のフラグメントを検出することで、構造異性体を含めた個々の脂質分子の識別に成功した。さらに、添加回収試験により 22 種の脂質クラスに対して 60% 以上の精度で個々の脂質分子を定量可能であることが示された。当該研究で開発したワイドターゲット定量分析法 (図 2) は、米国の脂質研究の専門誌である *J. Lipid Res.* (雑誌論文) において高く評価され、複雑な脂質代謝における詳細な研究やバイオマーカー探索

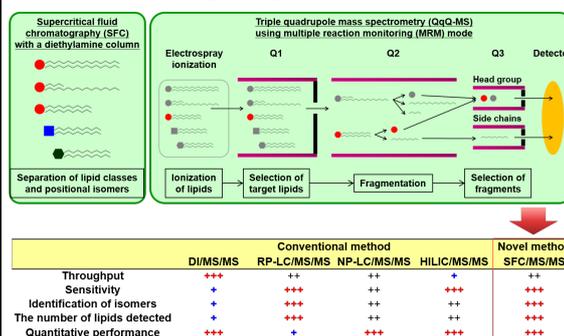


図2 SFC/QqQMSによるワイドターゲット定量リピドミクス分析

に有用な技術となることが期待された。実際に、当該定量リピドーム分析法を用いることで、動物細胞や各種動物組織、血漿、あるいはエクソソーム試料から約 300~600 種程度の脂質分子の定量情報が取得可能となり、これらの知見を基にした研究成果を雑誌論文として報告した(雑誌論文 - , -)。

(3) メタボロミクスデータの統合に向けた代謝物相対定量値の実験室間比較

メタボロミクスに期待される日本人代謝物カタログの作製と大規模定量データ取得を実現するには、代謝物同定法、および異なる時期、異なる実験室、異なる分析方法で取得した代謝物定量値を比較可能とする基盤技術の確立が求められる。その端緒として、国内のメタボロミクス研究機関6施設において、ある代謝物に対して異なる実験室の異なるメタボローム分析法が同じ相対定量能力を持つか検討した。2種類のヒト培養細胞株から抽出した同一サンプルを各機関に配布し、それぞれ相対定量を行った。得られた結果をもとに、現時点で相対定量結果が分析法間でどれくらい一致するのか、前処理法、データ解析法の標準化が必要なのか、異なる分析手法や装置間で化合物同定が正しくできているのか、現時点で動物細胞株から同定される代謝物数はどれくらいかなどについて検討を行った。

各種分析法を用いて、脂質、アミノ酸、有機酸、糖リン酸、補酵素、糖をターゲットとしたメタボローム分析を行った。分析は、同一サンプルを前処理から3反復で実施した。ピークピッキング等のデータ処理も各実験室の方法に従い実施した。得られた結果を解析したところ、約200種類の親水性代謝物、約600種類の脂溶性代謝物がMCF-7あるいはHeLa細胞抽出液から検出された。さらに、MCF-7およびHeLaの両方の細胞抽出液から、96種の親水性代謝物と193種の脂溶性代謝物が2種類以上の分析系にて検出された。これらの代謝物の相対定量値(MCF-7/HeLa)を比較した結果、60%の親水性代謝物および54%の脂溶性代謝物は、各分析法間で統計的に有意な差はなかった($p < 0.01$, one-way ANOVA)。例えば、システインを除く19種のアミノ酸の相対定量値の増減の傾向は分析法間で一致した。一方で、ATPなどの不安定な代謝物の相対定量値は分析法間で異なる結果を示した。また、46%の脂質分子の相対定量結果が分析法間で異なる値を示した理由は、誤同定や異性体の共溶出などが原因として考えられた。

代謝物の相対定量値の実験室間比較は、現在各研究施設で使用している分析法の妥当性を客観的に評価できる有効な手段である。今後も同様のチャレンジを実施し、サンプル前処理、データ処理法を検討し、定量メタボロミクスを実施可能にするための基盤技術の開発に取り組む。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計16件)

Takeda H, Izumi Y (co-first author), Takahashi M, Paxton T, Tamura S, Koike T, Yu Y, Kato N, Nagase K, Shiomi M, Bamba T. Widely-targeted quantitative lipidomics methodology by supercritical fluid chromatography coupled with fast-scanning triple quadrupole mass spectrometry. *J. Lipid Res.*, 査読有, in press.

Kobori M, Takahashi Y, Takeda H, Takahashi M, Izumi Y, Akimoto Y, Sakurai M, Oike H, Bamba T, Kimura T. Dietary intake of curcumin improves eIF2 signaling and reduces lipid levels in the white adipose tissue of obese mice. *Sci. Rep.*, 査読有, 8: Article number 9081 (2018). doi: org/10.1038/s41598-018-27105-w.

Obata Y, Kita S, Koyama Y, Fukuda S, Takeda H, Takahashi M, Fujishima Y, Nagao H, Masuda S, Tanaka Y, Nakamura Y, Nishizawa H, Funahashi T, Ranscht B, Izumi Y, Bamba T, Fukusaki E, Hanayama R, Shimada S, Maeda N, Shimomura I. Adiponectin/T-cadherin system enhances exosome biogenesis and decreases cellular ceramides by exosomal release. *JCI Insight*, 査読有, 3(8), e99680 (2018). doi: 10.1172/jci.insight.99680.

Nishiumi S, Izumi Y, Yoshida M. Alterations in docosahexaenoic acid-related lipid cascades in inflammatory bowel disease model mice. *Dig. Dis. Sci.*, 査読有, 63(6):1485-1496 (2018). doi: 10.1007/s10620-018-5025-4.

Tamura S, Koike Y, Takeda H, Koike T, Izumi Y, Nagasaka R, Tsunoda T, Tori M, Ogawa K, Bamba T, Shiomi M. Ameliorating effects of D-47, a newly developed compound, on lipid metabolism in an animal model of familial hypercholesterolemia (WHHLMI rabbits). *Eur. J. Pharmacol.*, 査読有, 822, 147-153 (2018). doi: 10.1016/j.ejphar.2018.01.013.

Bowde J A, Heckert A, Izumi Y, Zhou S. (他91名), Harmonizing Lipidomics: NIST Interlaboratory Comparison Exercise for Lipidomics using Standard Reference Material 1950-Metabolites in Frozen Human Plasma. *J. Lipid Res.*, 査読有, 58(12), 2275-2288 (2017). doi: 10.1194/jlr.M079012.

Sakamoto T, Sakuradani E, Okuda T, Kikukawa H, Ando A, Kishino S, Izumi Y, Bamba T, Shima J, Ogawa J. Metabolic engineering of oleaginous fungus *Mortierella alpina* for high production of oleic and

linoleic acids. *Bioresour. Technol.*, 査読有, 245, 1610-1615 (2017). doi: 10.1016/j.biortech.2017.06.089.

Fujito Y, Hayakawa Y, **Izumi Y**, Bamba T. Importance of optimizing chromatographic conditions and mass spectrometric parameters for supercritical fluid chromatography/mass spectrometry. *J. Chromatogr. A*, 査読有, 1508, 138-147 (2017). doi: 10.1016/j.chroma.2017.05.071.

Ogawa T, **Izumi Y**, Kusumoto K, Fukusaki E, Bamba T. Wide target analysis of acylglycerols in miso (Japanese fermented soybean paste) by supercritical fluid chromatography coupled with triple quadrupole mass spectrometry and the analysis of the correlation between taste and both acylglycerols and free fatty acids. *Rapid Commun. Mass Spectrom.*, 査読有, 31(11), 928-936 (2017). doi: 10.1002/rcm.7862.

Suzuki M, Nishiumi S, Kobayashi T, Sakai A, Iwata Y, Uchikata T, **Izumi Y**, Azuma T, Bamba T, Yoshida M. The use of on-line SFE-SFC/MS/MS to analyze disease biomarkers in dried serum spots compared with serum analysis using LC/MS/MS. *Rapid Commun. Mass Spectrom.*, 査読有, 31(10), 886-894 (2017). doi: 10.1002/rcm.7857.

Nagata M, **Izumi Y**, Ishikawa E, Kiyotake R, Doi R, Iwai S, Omahdi Z, Yamaji T, Miyamoto T, Bamba T, Yamasaki S. Intracellular metabolite β -GlucosylCeramide is an endogenous Mincle ligand possessing immunostimulatory activity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 査読有, 114(16), E3285-E3294 (2017). doi: 10.1073/pnas.1618133114.

Minami S, Yamamoto T, Takabatake Y, Takahashi A, Namba T, Matsuda J, Kimura T, Kaimori J, Matsui I, Takeda H, Takahashi M, **Izumi Y**, Bamba T, Matsusaka T, Niimura F, Isaka Y. Lipophagy maintains energy homeostasis in the kidney proximal tubule during prolonged starvation. *Autophagy*, 査読有, 16, 1-19 (2017). doi:10.4155/bio-2016-0234.

Takeda H, **Izumi Y**, Tomita A, Koike T, Shiomi M, Fukusaki E, Matsuda F, Bamba T. Lipoprotein profiling methodology based on determination of apolipoprotein concentration. *Bioanalysis*, 査読有 9(1), 9-19 (2017). doi:10.4155/bio-2016-0234.

平山明由, **和泉自泰**, 松田史生, 石川貴正, 杉浦悠毅, 鈴木隆弘. メタボロミクスにおける親水性代謝物解析. *J. Mass. Spectrom. Soc. Jpn.*, 65(5): 195-198 (2017). doi: 10.5702/massspec.S17-47

中谷航太, **和泉自泰**, 福崎英一郎, 馬場 健

史. メタボローム解析の現状と新規分析技術の開発. *GIResearch*, 24(4): 228-233 (2016).

高橋政友, **和泉自泰**, 馬場 健史. 超臨界流体テクノロジーのフードメタボロミクスへの応用. *バイオインダストリー*, 32(10): 17-24 (2015).

[学会発表](計16件)

和泉自泰, 馬場健史, 次世代メタボローム解析に向けた新たなクロマトグラフィー質量分析技術の開発, 第28回クロマトグラフィー科学会議, 京都, 2017年11月16日(招待講演).

和泉自泰, 超臨界流体クロマトグラフィー三連四重極型質量分析によるワイドターゲット定量リポドミクス分析法の開発, 第11回メタボロームシンポジウム(日本Watersランチョンセミナー), 大阪, 2017年11月14日(招待講演).

和泉自泰, 松田史生, 平山明由, 池田和貴, 北芳博, 堀江勘太, 馬場健史, 小田吉哉, データ統合に向けた代謝物相対定量値の実験室間, 大阪, 2017年11月14日.

和泉自泰, 1細胞メタボロミクスに向けた基盤技術開発, 第69回日本生物工学会大会, 東京, 2017年9月14日(招待講演).

Yoshihiro Izumi, Takahiro Suzuki, Masatomo Takahashi, Kohta Nakatani, Kiyotaka Oshikawa, Motokazu Kimura, Takahara Kentaro, Masaki Matsumoto, Takeshi Bamba, Comprehensive Analysis of Hydrophilic Metabolites by Coupling Ion Chromatography and PFPP-based Liquid Chromatography Methods to High Resolution Mass Spectrometry, 65th ASMS Conference on Mass Spectrometry and Allied Topics, Indianapolis, Indiana, USA, June 4-8, 2017.

和泉自泰, 鈴木隆弘, 高橋政友, 中谷航太, 押川清孝, 木村元一, 高原健太郎, 松本雅記, 馬場健史, 分離モード並列化による親水性代謝物の包括的メタボローム分析, 第65回質量分析総合討論会, つくば, 2017年5月17日~19日.

和泉自泰, 次世代メタボロミクスの技術開発と医学応用, 日本薬学会第137年会, 仙台, 2017年3月27日(招待講演).

竹田浩章, **和泉自泰**, Thanai Paxton, 加藤紀子, 堀江真之介, 長瀬勝敏, 馬場健史, SFC-QqQMSを用いたワイドターゲット定量リポドーム解析, 第10回メタボロームシンポジウム, 山形, 2016年10月19-21日.

和泉自泰, 高橋政友, 鈴木隆弘, 押川清孝, 木村元一, 坂本茂, 松本雅記, 馬場健史, イオンクロマトグラフィー高分解能質量分析による陰イオン性代謝物分析

手法の開発, 第 68 回 日本生物工学会大会, 富山, 2016 年 9 月 28 日 ~ 30 日 .

Yoshihiro Izumi, Takahiro Suzuki, Motokazu Kimura, Shigeru Sakamoto, Takeshi Bamba, Widely Targeted Analysis of Hydrophilic Anionic Metabolites in Mammalian Cells by Ion Chromatography Coupled with High Resolution Mass Spectrometry, 64th ASMS Conference on Mass Spectrometry and Allied Topics, San Antonio, TX, USA, June 5-9, 2016.

Hiroaki Takeda, **Yoshihiro Izumi**, Thanai Paxton, Noriko Kato, Shinnosuke Horie, Katsutoshi Nagase, Takeshi Bamba, Development of a Wide-Targeted Quantitative Lipidomics Methodology by Supercritical Fluid Chromatography Coupled with Fast-Scanning Triple Quadrupole Mass Spectrometry, 64th ASMS Conference on Mass Spectrometry and Allied Topics, San Antonio, TX, USA, June 5-9, 2016.

和泉自泰, 次世代メタボロミクスの技術開発と応用, 第 76 回 分析化学討論会, 岐阜, 2016 年 5 月 28 日 (招待講演).

竹田浩章, **和泉自泰**, Paxton Thanai, 加藤紀子, 堀江真之介, 長瀬勝敏, 馬場健史, 超臨界流体クロマトグラフィー三連四重極型質量分析によるワイドターゲット定量リポドミクス手法の開発, 第 64 回 質量分析総合討論会, 大阪, 2016 年 5 月 18 日 ~ 20 日 .

和泉自泰, 鈴木隆弘, 木村元一, 坂本茂, 馬場健史, イオンクロマトグラフィー高分解能質量分析による陰イオン性代謝物プロファイリング手法の開発, 第 64 回 質量分析総合討論会, 大阪, 2016 年 5 月 18 日 ~ 20 日 .

Yoshihiro Izumi, Highly-sensitive, accurate, and rapid measurement of low molecular weight compounds by utilizing supercritical fluid extraction and separation technologies, 2016 The 5th Shimadzu International Collaborative Laboratory Forum, Taipei, Taiwan, March 2, 2016. (招待講演).

Yoshihiro Izumi, Eiichiro Fukusaki, Takeshi Bamba, Supercritical fluid chromatography triple-quadrupole mass spectrometry-based methodology for highly-sensitive and high-throughput analysis of multiresidue pesticides, Pacifichem 2015, Honolulu, Hawaii, USA, December 17, 2015. (招待講演).

[図書] (計 4 件)

Takeda H, **Izumi Y**, Bamba T. Supercritical Fluid Extraction: Carbon Dioxide. In “*Encyclopedia of Lipidomics*”, Edited by Markus R. Wenk, Springer Netherlands, 1-3, (2018).

ISBN 978-94-007-7864-1. doi:

10.1007/978-94-007-7864-1_100-1.

Takeda H, **Izumi Y**, Bamba T. Supercritical Fluid Extraction: Modifier. In “*Encyclopedia of Lipidomics*”, Edited by Markus R. Wenk, Springer Netherlands, 1-3, (2018).

ISBN 978-94-007-7864-1. doi: 10.1007/978-94-007-7864-1_101-1.

Izumi Y, Takeda H, Bamba T. Supercritical Fluid. In “*Encyclopedia of Lipidomics*”, Edited by Markus R. Wenk, Springer Netherlands, 1-3, (2018). ISBN 978-94-007-7864-1. doi: 10.1007/978-94-007-7864-1_99-1.

和泉自泰, 竹田浩章, 馬場 健史 (分担執筆) 第 3 章 データの活用, 2. 超臨界流体抽出分離技術を用いた代謝プロファイリング . *ヘルスケアを支えるバイオ計測*, (シーエムシー 出版), 24-30 (2016).

[産業財産権]

○出願状況 (計 1 件)

名称 : 標識代謝物の製造方法, 代謝物の定量方法, 及び標識代謝物製造キット

発明者 : 寺内勉, 脇村明夏里, 馬場健史, **和泉自泰**, 相馬悠希

権利者 : 同上

種類 : 特許

番号 : 特願 2017-143639

出願年月日 : 平成 29 年 7 月 25 日

国内外の別 : 国内

[その他]

ホームページ等

<http://bamba-lab.com>

6 . 研究組織

(1) 研究代表者

和泉 自泰 (IZUMI, Yoshihiro)

九州大学・生体防御医学研究所・准教授

研究者番号 : 70622166