

令和元年6月12日現在

機関番号：32713

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K10228

研究課題名(和文) レビー小体型認知症における新規血清ペプチドバイオマーカーの実用化および治療応用

研究課題名(英文) Toward clinical application of novel serum peptide biomarkers for dementia with Lewy bodies

研究代表者

黒川 真奈絵 (Kurokawa, Manae)

聖マリアンナ医科大学・医学研究科・教授

研究者番号：90301598

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：レビー小体型認知症(DLB)を他の老年性認知症等と判別する新規血清バイオマーカー候補DLB/nonDLB-4P及びDLB/nonDLB-2Pモデルについて、構成ペプチドの同定、定量、機能解析を試みた。4090m/zのペプチドは血液凝固因子の断片と同定された。1737m/z, 2898 m/z, 4052 m/z, 4090m/zのペプチドに対し、安定同位体を標識した内部標準を各々作製し質量分析で定量したところ、全て20pmol/μL以下の範囲でR²>0.96の直線性が得られ、高い定量性が示された。これらのペプチドはヒト海馬由来細胞の液性因子の分泌を変化させ、神経細胞の機能に影響する可能性が示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

DLB/nonDLB-4P及びDLB/nonDLB-2Pモデルを構成するペプチドを全て同定し定量系が構築されれば、DLBを血液検査で診断することが可能となり、早期発見や治療の有効性の判断に簡便に用いることが出来る可能性が高い。アルツハイマー型認知症との鑑別診断も可能となる。また、上記ペプチドは神経細胞の機能を変化させることよりDLBの病態への関連が考えられ、これらペプチドの生成過程を調整することによりDLBの病態を改善出来る可能性がある。

研究成果の概要(英文)：Serum peptides which are components of novel biomarker candidates for dementia with Lewy bodies(DLB) were identified and quantified, and their effects on neural cells were examined. One of the peptides, peak of which was at 4090 m/z, was identified as a fragment of a coagulation factor. We prepared internal control peptides labeled with stable isotopes and quantified the peptides, peaks of which were at 1737 m/z, 2898 m/z, 4052 m/z, and 4090 m/z, by matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry (MALDI-TOF/MS). High linearity was obtained in all the peptide quantification in the range of less than 20 pmol/μL (R²>0.96). Thus, it was suggested that the peptides are accurately quantified by MALDI-TOF/MS using internal standard peptides. Furthermore, those peptides affected cytokine profiles of human hippocampal cells, which indicates that the peptides may be associated with the pathophysiology of DLB and would be a therapeutic target for the disease.

研究分野：ペプチドミクス

キーワード：レビー小体型認知症 血清ペプチド バイオマーカー 質量分析 内部標準

1. 研究開始当初の背景

(1) 2007年、日本は65才以上の人口が21.5%となり、世界に先駆けて超高齢化社会の時代を迎えた。2015年当時、老年性認知症の割合は60才以上の人口の10%を占めるが、2025年には20%に増加すると予想された。高齢者の健康と生命予後を向上させ生活の質を保つことは、医学的にも社会的にも非常に重要な課題である。老年性認知症の原因疾患として、最も多いものはアルツハイマー型認知症(Alzheimer's disease, AD)であり、全体の約半数を占める。第2位がレビー小体型認知症(dementia with Lewy bodies, DLB)であり、老年性認知症の約20%を占める。DLBはコリンエステラーゼ阻害薬に対する感受性が高く、抗精神病薬の副作用が出やすい等の特徴があり、早期より適切な治療が行われる必要がある。またDLBとADは記憶障害や運動障害等の症状が共通し、MRIや脳血流シンチグラフィ等の画像診断でも鑑別が難しい症例が多い。DLBの診断、特にADからの鑑別診断を可能にする、正確で簡便なバイオマーカーの確立が求められている。

(2) 研究代表者はDLB、AD、健常人(healthy control subjects, HC)の末梢血を多施設より収集し、血清中のペプチドを網羅的に解析した。その結果、2898m/z、4052m/z、4090m/z、5002m/zの質量電荷比を示す4つの血清ペプチドのイオン強度の多変量解析(DLB/nonDLB-4Pモデル)により、モデル作製時とは異なる患者集団においてDLBをADおよびHCより感度90.0%、特異度88.6%で判別した(文献)。DLB/nonDLB-4PモデルはADの90.0%、軽度認知障害の100.0%、HCの85.7%をnon-DLBとして判別し、DLBとnon-DLBの鑑別に有用である可能性を示した。同様に、1737m/zと5002m/zの2つの血清ペプチドのイオン強度の多変量解析(DLB/nonDLB-2Pモデル)は、DLBをADより感度95.0%、特異度93.3%で判別し、DLBとADの鑑別マーカーとしての有用性を示唆した。

2. 研究の目的

(1) DLB/nonDLB-4PモデルをDLBの診断マーカー、DLB/nonDLB-2PモデルをDLBとADの鑑別診断マーカーとして実用化を目指す。上記モデルの血清ペプチドを同定し、これらペプチドの定量的な測定系を確立する。

(2) 上記2モデルに用いた1737m/z、2898m/z、4052m/z、4090m/z、5002m/zのペプチドについてその機能を解析し、治療標的としての可能性を検討する。

3. 研究の方法

(1) DLB/nonDLB-4PモデルおよびDLB/nonDLB-2Pモデルの新規定量法の確立を行う。4090m/z及び5002m/zのペプチドのアミノ酸配列の同定を、MS/MS法を用いて試みる。1737m/z、2898m/z、4052m/z、4090m/z、5002m/zの各血清ペプチドについて、内部標準を用い質量分析で定量する方法を構築する。DLB、AD、HCの他にパーキンソン病(Parkinson's disease, PD)等も含めた症例を用い、構築した定量法を用いて上記ペプチドの血清中モル濃度を測定し、臨床検査としての有用性を評価する。

(2) DLB/nonDLB-4PモデルおよびDLB/nonDLB-2Pモデルを構成するペプチドおよび親蛋白質について、DLBの病因・病態への関与を検討する。上記ペプチドをヒト海馬由来神経細胞に添加し、細胞が分泌する液性因子のプロファイルに変化を生じるかを解析する。

4. 研究成果

(1) DLB/nonDLB-4Pモデルに含まれる質量電荷比4090m/zのペプチドのアミノ酸配列と親蛋白質を同定した。DLB血清中の4090m/zペプチドを、GC及びC18カラムを用い、イオントラップ型液体クロマトグラフ質量分析器によるMS/MS法にて同定を試みた。その結果、4090m/zペプチドは、血液凝固因子の断片化ペプチドと同定された。ADの病態に血液凝固異常が関連するとの報告があるが(文献)、DLBの病態においても当該断片の切断異常に伴う凝固異常が関連する可能性が示唆された。

(2) DLB/nonDLB-4P及び-2Pモデルを構成する質量電荷比5002m/zのペプチドの同定を試みた。DLB及びHC血清中の5002m/zペプチドを、GC及びC18カラムを用い、イオントラップ型液体クロマトグラフ質量分析器によるMS/MS法にて同定を試みた。その結果、5002m/zペプチドの親蛋白質の候補として、シナプス機能、ニューロンの成長・遊走、Caイオン放出に関連する蛋白質が選出されたが、何れも信頼度は30%に満たなかった。今後、濃縮や分画等の操作を加えて測定検体中の5002m/zペプチド濃度を上昇させ、信頼度が十分に高い同定結果が得られるよう工夫していく。

(3) DLB/nonDLB-4P モデルを構成するペプチドのうち、質量電荷比 2898 m/z、4052 m/z、4090 m/z のペプチドのイオン強度の定量を試みた。安定化同位体を標識した各々のペプチドを合成し内部標準(internal control, IC)ペプチドとして用い、マトリックス支援レーザー脱離イオン化飛行時間型質量分析(matrix-assisted laser desorption/ionization time of flight mass spectrometry, MALDI-TOF/MS)で定量する系の確立を試みた。IC ペプチドは、各々の目的ペプチドと同じアミノ酸配列を、一部のアミノ酸に安定同位体を標識して合成し、目的ペプチドより 8-11 m/z 大きく検出されるよう設定した。

個々のペプチド測定系において、目的ペプチドを含まない健常者血清 4 例の混合物に、目的ペプチドを 2.5、5、10、20、40 pmol/μL になるよう混合した。IC ペプチドは、この 5 検体全てに 20 pmol/μL 混合した。これらの混合検体より弱陽イオン交換(weak cation exchange, WCX)でペプチドを抽出し、MALDI-TOF/MS により検出した IC ペプチドイオン強度に対する目的ペプチドイオン強度の比率を計算し検量線を作成した。

その結果、2898 m/z ペプチドのイオン強度比率は 0-40 pmol/μL の範囲で $y=0.0452x+0.1323$ ($R^2=0.9849$)、同様に 4052 m/z ペプチドは 0-40 pmol/μL の範囲で $y=0.0376x+0.1048$ ($R^2=0.9893$)、4090 m/z ペプチドは 2.5-20 pmol/μL の範囲で $y=0.0766x+0.7789$ ($R^2=0.9672$)の直線として表された。いずれも高い直線性が示され、MALDI-TOF/MS において IC ペプチドを用い、これらのペプチドの血清中濃度を当該範囲で正確に定量出来ることが示された。4090 m/z ペプチドについては 2.5-20 pmol/μL の範囲となるよう血清を希釈して測定することで、定量が可能であると考えた。

(4) 同様に、DLB/nonDLB-2P モデルを構成する 1737 m/z のペプチドの血中濃度を、IC ペプチドを用い MALDI-TOF/MS で定量を試みた。IC ペプチドは安定同位体を標識し、1737 m/z ペプチドより 10 m/z 大きく検出されるよう設計した。0.42-3.38pmol/μL の 1737 m/z ペプチド溶液に 3.38pmol/μL の IC ペプチドを添加した。WCX でペプチドを抽出し、IC ペプチドに対するイオン強度比として p1740 濃度を定量したところ、 $y=0.2734x+0.045$ の直線で示された ($R^2=0.993$)。上記ペプチド群の測定結果と同様に高い直線性が示され、1737 m/z ペプチドの血清中濃度を当該範囲で正確に定量出来ることが示された。

DLB 51 例、AD 29 例、HC 21 例、PD 12 例の血清を用い、IC ペプチド濃度を 3.38pmol/μL として 1737 m/z ペプチドの血中濃度の定量を試みたところ、1737 m/z ペプチドピークの検出は DLB 8 例、AD 1 例、HC 5 例、PD 1 例に止まった。IC ペプチドピークが 1737 m/z ペプチドピークに重なったと考えられ、1737 m/z ペプチドのピーク強度は全般に、特に nonDLB 群において、想定より低い値を示すと考えられた。IC ペプチドの濃度を、補体 C4 の血中濃度上限を十分に測定可能な濃度とするよりは、より低濃度のピーク強度の測定範囲に合わせる必要があり、今後検討を重ねていく予定である。

(5) DLB 判別モデルを構成する p1740、p2898、p4052、p4090 がヒト海馬由来細胞の液性因子分泌に与える影響を、サイトカインアレイで検討した。各々のペプチドを海馬細胞の初代培養系に添加し、30 種類の液性因子について、無添加の場合と比較した。その結果、IL-1β、IL-8、MCP-1、IFN-γ、TNFα 等のサイトカインについて、1.7 倍までの上昇または 1/17.1 までの減少が認められた。これらのペプチドは神経細胞の機能に影響して DLB の病態に関与し、その生成過程を調整することにより DLB の治療標的となる可能性が示唆された。

[引用文献]

Suzuki I, Noguchi M, Arito M, Sato T, Omoteyama K, Maedomari M, Hasegawa H, Suematsu N, Okamoto K, Kato T, Yamaguchi N, Kurokawa MS. Serum peptides as candidate biomarkers for dementia with Lewy bodies. *Int J Geriatr Psychiatry* 2015;30:1195-206.

Ahn HJ, Zamolodchikov D, Cortes-Canteli M, Norris EH, Glickman JF, Strickland S. Alzheimer's disease peptide beta-amyloid interacts with fibrinogen and induces its oligomerization. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010;107:21812-7.

Cortes-Canteli M, Paul J, Norris EH, Bronstein R, Ahn HJ, Zamolodchikov D, Bhuvanendran S, Fenz KM, Strickland S. Fibrinogen and beta-amyloid association alters thrombosis and fibrinolysis: a possible contributing factor to Alzheimer's disease. *Neuron* 2010;66:695-709.

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 14 件)

Sekiguchi K, Sato M, Yokoyama MK, Sato T, Tsutiya A, Omoteyama K, Arito M, Suematsu N, Kato T, Kurokawa MS. Effects of memantine on the growth and protein profiles of neuroblastoma cells. *Integr Mol Med* 2018;5:1-8. doi: 10.15761/IMM.1000317. 査読有.

Omoteyama K, Sato T, Arito M, Sato M, Suematsu N, Kurokawa MS, Kato T. Effects of salazosulfapyridine on the profile of cell surface proteins, revealed by biotinylation of cell surface proteins and 2-dimensional electrophoresis. *Biochim Biophys Acta*

2018;18:30074-8. 査読有.

Tsuno H, Arito M, Suematsu N, Sato T, Hashimoto A, Matsui T, Omoteyama K, Sato M, Okamoto K, Tohma S, Kurokawa MS, Kato T. A proteomic analysis of serum-derived exosomes in rheumatoid arthritis. BMC Rheumatol 2018;2;35. doi:10.1186/s41927-018-0041-8. 査読有.

Sase T, Arito M, Onodera H, Omoteyama K, Kurokawa MS, Kagami Y, Ishigami A, Tanaka Y, Kato T. Hypoxia-induced production of peptidylarginine deiminases and citrullinated proteins in malignant glioma cells. Biochem Biophys Res Commun 2017;482:50-6. 査読有.

Kato M, Hamada-Tsutsumi S, Okuse C, Sakai A, Matsumoto N, Sato M, Sato T, Arito M, Omoteyama K, Suematsu N, Okamoto K, Kato T, Itoh F, Sumazaki R, Tanaka Y, Yotsuyanagi H, Kato T, Kurokawa MS. Effects of vaccine-acquired polyclonal anti-HBs antibodies on the prevention of HBV infection of non-vaccine genotypes. J Gastroenterol 2017;52:1051-63. 査読有.

Katano M, Kurokawa MS, Matsuo K, Masuko K, Suematsu N, Okamoto K, Kamada T, Nakamura H, Kato T. Phosphoproteome analysis of synoviocytes from patients with rheumatoid arthritis. Int J Rheum Dis 2017;20:708-21. 査読有.

Matsuura T, Sato M, Nagai N, Sato T, Arito M, Omoteyama K, Suematsu N, Okamoto K, Kato T, Soma Y, Kurokawa MS. Serum peptides as putative modulators of inflammation in psoriasis. J Dermatol Sci 2017;87:36-49. 査読有.

Ooka S, Kurokawa MS, Yokoyama M, Arito M, Sato T, Sato M, Takakuwa Y, Omoteyama K, Suematsu N, Kawahata K, Kato T. Effects of iguratimod on protein profiles of chondrosarcoma cells. Integr Mol Med 2017;4:1-8. doi:10.15761/IMM.1000315. 査読有.

Shimazaki K, Arito M, Sato T, Omoteyama K, Sato M, Kurokawa MS, Suematsu N, Niki H, Kato T. Roles of layilin in human synovial fibroblasts revealed by proteomic analysis. Integr Mol Med 2017;4:1-7. doi: 10.15761/IMM.1000316. 査読有.

Sase T, Arito M, Onodera H, Kurokawa MS, Tanaka Y, Kato T. Effects of edaravone on hypoxic human astrocytes revealed by a proteomic approach. Biomed Res 2016;27:1064-70. 査読有.

Arito M, Mitsui H, Kurokawa MS, Yudoh K, Kamada T, Niki H, Kato T. Effects of soy peptides on IL-1 β -induced matrix-degrading enzymes in human articular chondrocytes. Integr Mol Med 2016;3:661-5. 査読有.

Okamoto K, Hirata-Tsuchiya S, Kitamura C, Omoteyama K, Sato T, Arito M, Kurokawa MS, Suematsu N, Kato T. A small nuclear acidic protein (MTI-II, Zn²⁺-binding protein, parathymosin) that inhibits transcriptional activity of NF- κ B and its potential application to anti-inflammatory drugs. Endocrinol 2016;157:4973-86. 査読有.

Furukawa H, Chikada M, Yokoyama MK, Arito M, Kurokawa MS, Sato T, Sato M, Omoteyama K, Suematsu N, Kobayashi T, Sagane M, Suzuki H, Ando T, Kato T, Miyairi T. Characterization of small leucine-rich proteoglycans in aortic valves of patients with aortic valve stenosis. Integr Mol Med 2016;5:796-801. 査読有.

Nozawa Y, Arito M, Omoteyama K, Sato M, Takakuwa Y, Ooka S, Kurokawa MS, Kato T. Comprehensive analysis of surface proteins of peripheral mononuclear blood cells in patients with systemic lupus erythematosus. Integr Mol Med 2016;6:1-5. 査読有.

〔学会発表〕(計 34 件)

佐藤利行、佐藤政秋、横山倫代、高桑由希子、大岡正道、表山和樹、有戸光美、末松直也、川畑仁人、加藤智啓、黒川真奈絵。イグランチモードが軟骨肉腫細胞の蛋白質プロファイルに与える影響。第91回日本生化学会大会、2018年。

有戸光美、梶友紘、土屋貴大、佐藤政秋、佐藤利行、表山和樹、黒川真奈絵、末松直也、田中雄一郎、加藤智啓。悪性神経膠腫細胞におけるライリンの役割。第91回日本生化学会大会、2018年。

佐藤政秋、関口潔、佐藤利行、土屋貴大、表山和樹、有戸光美、末松直也、加藤智啓、黒川真奈絵。神経細胞の蛋白質プロファイルに与えるメマチンの影響。第91回日本生化学会大会、2018年。

表山和樹、佐藤利行、土屋貴大、佐藤政秋、有戸光美、末松直也、黒川真奈絵、加藤智啓。HeLa細胞におけるエクストドメインシェディングの網羅的解析。第91回日本生化学会大会、2018年。

黒川真奈絵。2D-DIGEを用いた自己免疫疾患のバイオマーカーおよび薬剤の新規作用の探索。第69回日本電気泳動学会総会、2018年。

表山和樹、佐藤利行、土屋貴大、佐藤政秋、有戸光美、末松直哉、黒川真奈絵、加藤智啓。2D-DIGE法によるエクストドメインシェディングの解析。日本質量分析学会・日本プロテオーム学会2018年合同大会、2018年。

黒川真奈絵、大岡正道、横山倫代、有戸光美、佐藤利行、佐藤政秋、高桑由希子、表山和樹、末松直哉、川畑仁人、加藤智啓。イグランチモードが軟骨肉腫細胞の蛋白質プロファイルに与える影響。日本質量分析学会・日本プロテオーム学会2018年合同大会、2018年。

佐藤政秋、関口潔、佐藤利行、土屋貴大、表山和樹、有戸光美、末松直哉、加藤智啓、黒川

真奈絵. 神経細胞の蛋白質プロファイルに与える影響. 日本質量分析学会・日本プロテオーム学会 2018 年合同大会, 2018 年.

嶋崎孝輔, 有戸光美, 佐藤利行, 表山和樹, 佐藤政秋, 黒川真奈絵, 末松直哉, 仁木久照, 加藤智啓. プロテオミクス法を用いた, ヒト滑膜線維芽細胞株におけるライリンの機能解析. 日本質量分析学会・日本プロテオーム学会 2018 年合同大会, 2018 年.

大岡正道, 佐藤利行, 佐藤政秋, 高桑由希子, 表山和樹, 有戸光美, 黒川真奈絵, 加藤智啓. 軟骨細胞の蛋白質プロファイルに対するイグマチモドの影響. 第 62 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2018 年.

Kurokawa MS, Sekiguchi K, Sato M, Sato T, Tutiya T, Omoteyama K, Arito M, Suematsu N, Kato T. Effects of memantine on protein profiles of neuroblastoma cells. 2017 年度生命科学系学会合同年次大会 (ConBio2017), 2017 年.

佐藤政秋, 松浦哲彦, 永井宏平, 佐藤利行, 有戸光美, 表山和樹, 末松直也, 加藤智啓, 相馬良直, 黒川真奈絵. 尋常性乾癬の病態に關与する血清ペプチドの同定. 2017 年度生命科学系学会合同年次大会 (ConBio2017), 2017 年.

佐藤利行, 長島義斉, 佐藤政秋, 表山和樹, 有戸光美, 末松直也, 加藤智啓, 黒川真奈絵. 再発性多発軟骨炎における血清ペプチドファイルの解析. 2017 年度生命科学系学会合同年次大会 (ConBio2017), 2017 年.

橋本茜, 尾上裕太郎, 浄弘由紀子, 西野芽玖, 黒川真奈絵, 加藤智啓, 永井宏平. 好中球 Myeloperoxidase の等電点を变化させる酸化修飾の同定と定量. 2017 年度生命科学系学会合同年次大会 (ConBio2017), 2017 年.

黒川真奈絵, 加藤智啓. 関節リウマチ滑膜細胞のリン酸化プロテオーム解析 Phosphoproteome analysis of synoviocytes from patients with rheumatoid arthritis. 日本プロテオーム学会 2017 年大会 (JHUP0 第 15 回大会), 2017 年.

表山和樹, 佐藤利行, 佐藤政秋, 有戸光美, 末松直也, 黒川真奈絵, 加藤智啓. 二次元電気泳動によるシェディングの解析 An analysis of shedding by two-dimensional polyacrylamide gel electrophoresis. 日本プロテオーム学会 2017 年大会 (JHUP0 第 15 回大会), 2017 年.

加藤正樹, 四柳宏, 黒川真奈絵. ワクチンによる異なるジェノタイプの B 型肝炎ウイルス感染予防効果の検討. 第 53 回日本肝臓学会総会, 2017 年.

黒川真奈絵, 佐藤政秋, 永井宏平, 佐藤利行, 有戸光美, 表山和樹, 加藤智啓. 乾癬性関節炎における血清ペプチドプロファイルの解析. 第 61 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2017 年.

大岡正道, 高桑由希子, 有戸光美, 黒川(鈴木)真奈絵, 加藤智啓. イグマチモドの軟骨肉腫細胞 (OUMS27) タンパク質に対する作用の網羅的検出. 第 61 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2017 年.

有戸光美, 嶋崎孝輔, 黒川真奈絵, 佐藤利行, 表山和樹, 加藤智啓. 滑膜細胞における Layilin の機能探索. 第 61 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2017 年.

21 表山和樹, 佐藤政秋, 佐藤利行, 有戸光美, 末松直也, 黒川真奈絵, 加藤智啓. シェディングを受けたタンパク質の網羅的検出方法. 第 61 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2017 年.

22 Kurokawa MS, Nagai K, Sato T, Sato M, Takakuwa Y, Ooka S, Arito M, Kato T. Oxidative modification of myeloperoxidase in anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitides. The 18th International Vasculitis & ANCA Workshop. 2017 年.

23 Kurokawa MS, Arito M, Sato T, Suematsu N, Okamoto K, Kato T. Serum peptides as candidate biomarkers for dementia with Lewy bodies. 第 89 回日本生化学会大会, 2016 年.

24 有戸光美, 安達崇之, 末松直也, 池森敦子, 表山和樹, 佐藤利行, 黒川真奈絵, 岡本一起, 木村健二郎, 柴垣有吾, 加藤智啓. 腎尿細管上皮細胞の TNF- α 誘導性上皮間葉移行に対する layilin の役割. 第 89 回日本生化学会大会, 2016 年.

25 岡本一起, 佐藤政秋, 表山和樹, 佐藤利行, 有戸光美, 末松直也, 黒川真奈絵, 遊道和雄, 加藤智啓. NF- κ B コリプレッサー (MTI-II) の作用部位をさらに短くしたペプチド. 第 89 回日本生化学会大会, 2016 年.

26 長島義斉, 佐藤利行, 表山和樹, 有戸光美, 加藤智啓, 黒川真奈絵. 再発性多発軟骨炎における血清ペプチドファイルの解析. 日本プロテオーム学会 2016 年大会 (JHUP0 第 14 回大会), 2016 年.

27 表山和樹, 佐藤利行, 佐藤政秋, 有戸光美, 岡本一起, 末松直也, 黒川真奈絵, 加藤智啓. シェディングによって放出される細胞表面タンパク質の網羅的な検出. 日本プロテオーム学会 2016 年大会 (JHUP0 第 14 回大会), 2016 年.

28 岡本一起, 佐藤政秋, 表山和樹, 佐藤利行, 有戸光美, 黒川真奈絵, 末松直也, 遊道和雄, 磯橋文秀, 加藤智啓. 炎症性転写因子 NF- κ B のコリプレッサー MTI- α を利用した短いペプチド抗炎症剤. 第 68 回日本ビタミン学会, 2016 年.

29 加藤正樹, 黒川真奈絵, 四柳宏. ワクチンによる異なるジェノタイプの B 型肝炎ウイルス感染予防効果の検討. 第 52 回日本肝臓学会総会, 2016 年 5 月.

30 表山和樹, 佐藤利行, 有戸光美, 末松直也, 黒川真奈絵, 加藤智啓. シェディングに特化した新規分析方法の確立に関する研究. 第 60 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2016 年.

31 津野宏隆, 有戸光美, 末松直也, 佐藤利行, 表山和樹, 佐藤政秋, 橋本篤, 松井利浩, 當

間重人、黒川真奈絵、加藤智啓. 関節リウマチ患者血清中 exosome のプロテオーム解析. 第 60 回日本リウマチ学会総会・学術集会、2016 年.

32 長島義斉、佐藤利行、佐藤政秋、表山和樹、有戸光美、加藤智啓、黒川真奈絵. 再発性多発軟骨炎における血清ペプチドファイルの解析. 第 60 回日本リウマチ学会総会・学術集会、2016 年.

33 野澤洋平、有戸光美、黒川真奈絵、佐藤政秋、大岡正道、表山和樹、加藤智啓. SLE 患者末梢血単核球の表面蛋白質プロファイルの解析. 第 60 回日本リウマチ学会総会・学術集会、2016 年.

34 永井宏平、有戸光美、黒川真奈絵、大岡正道、表山和樹、加藤智啓. ANCA 関連血管炎における好中球ミエロペルオキシダーゼの酸化修飾. 第 60 回日本リウマチ学会総会・学術集会、2016 年.

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願・取得状況(計 0 件)

6. 研究組織

(1) 研究協力者

研究協力者氏名：加藤 智啓

ローマ字氏名：(KATO, Tomohiro)

研究協力者氏名：長谷川 泰弘

ローマ字氏名：(HASEGAWA, Yasuhiro)

研究協力者氏名：堀 宏治

ローマ字氏名：(HORI, Koji)

研究協力者氏名：永井 宏平

ローマ字氏名：(NAGAI, Kohei)

研究協力者氏名：佐藤 利行

ローマ字氏名：(SATO, Toshiyuki)

研究協力者氏名：佐藤 政秋

ローマ字氏名：(SATO, Masaaki)