

機関番号：11301

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2008～2010

課題番号：20390009

研究課題名（和文）胆汁酸シグナルのプロテオミクス

研究課題名（英文）Proteomics of bile acid signals

研究代表者 後藤 順一（GOTO JUNICHI）

東北大学・病院・名誉教授

研究者番号：80006337

## 研究成果の概要（和文）：

プロテオミクス手法を駆使して、脳内胆汁酸の機能解明に挑戦するとともに、胆汁酸シグナル伝達解析法の構築を試みた。まず、成長ホルモンとケノデオキシコール酸の結合につき、アフィニティーラベル化法により解析し、受容体結合部位とは異なる部分にケノデオキシコール酸が結合することが判った。次に、特異的誘導体化法と疑似ニュートラルロスを組み合わせたリン酸化タンパク質解析法を構築し、本法が複雑なタンパク質混合物中のリン酸化タンパク質の特定に有用なばかりか、リン酸化部位の同定にも優れることが判明した。さらに、ケノデオキシコール酸固定化 cleavable affinity gel を用いて肝細胞中の結合タンパク質の抽出を試み、胆汁酸結合タンパク質として知られているジヒドロジオールデヒドロゲナーゼのほか、ペルオキシレドキシシン1がケノデオキシコール酸と結合することが明らかになった。

## 研究成果の概要（英文）：

According to proteomics approach, we tried to develop an analytical method for bile acid signal transduction and clarify the function of bile acids in the brain. The results by the affinity labeling analysis of growth hormone using chenodeoxycholy adenylate showed that chenodeoxycholate binds to the region different from the growth hormone receptor binding site. Next, we developed an analytical method of phosphorylated proteins using the specific derivatization and the double pseudo-neutral loss extraction on nanoLC/ESI-MS/MS. We found its usefulness for identification of phosphorylated proteins in complex protein mixtures and identification of phosphorylated sites. In addition, we extracted chenodeoxycholate-binding proteins in hepatocytes by using the chenodeoxycholate-immobilized cleavable affinity gel, and identified dihydrodiol dehydrogenase, which is known as a bile acid-binding protein in the hepatocyte, and peroxiredoxin 1.

## 交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	8,000,000	2,400,000	10,400,000
2009年度	3,600,000	1,080,000	4,680,000
2010年度	3,600,000	1,080,000	4,680,000
年度			
年度			
総計	15,200,000	4,560,000	1,976,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学・物理系薬学

キーワード：分析化学、機能性器材、脳、トランスポーター、胆汁酸、プロテオーム

## 1. 研究開始当初の背景

胆汁酸は、その特徴的な分子構造から界面活性作用を有するため、神経軸索を脱落させることが知られており、古くから脳内における存在は否定されてきた。最近、研究代表者らは、脳内に遊離型胆汁酸の存在することを見出し、それがある種のタンパク質と結合している可能性を指摘するとともに (*J. Lipid Res.*, 2004: **45**, 295-300)、ケノデオキシコール酸 (CDCA) が成長ホルモン (GH) と結合することを明らかにしている。一方、研究代表者らは、ごく最近ヒト脳の黒質に特異的に発現する新規胆汁酸トランスポーターを見出し、脳内胆汁酸が神経精神疾患の発症と密接に関連する可能性も指摘している。

胆汁酸は、肝細胞等における効率の良い輸送機構により腸肝循環している。近年、胆汁酸が核内レセプター FXR のリガンドであることが報告され (*Science*, 1999: **284**, 1362-1365; 1365-1368, その結合が自身の生合成律速酵素 CYP7A1 の転写を抑制すること、また自身の腸肝循環に関わる一連の輸送タンパク質の発現を調節することも明らかにされている。このため、胆汁酸が新たなシグナル分子として注目され、最近では酸化ストレスやアポトーシス、がん化への関与も指摘されている (*Carcinogenesis*, 2002: **23**, 1281-1288; *Hepatology*, 2002: **36**, 49-54; *Biochem. Pharmacol.*, 2002: **64**, 1661-1667 他)。そればかりか、糖代謝との関連も指摘されており (*J. Biol. Chem.*, 2003: **278**, 39124-39132)、そのシグナル分子としての機能の解明が望まれている。

## 2. 研究の目的

脳内胆汁酸の生理機能を解明するには、胆汁酸分子そのものと、結合タンパク質の両面からの解析が重要となる。最近、研究代表者らは、ジスルフィドリンカーを介して低分子リガンドを固定化したゲルを開発し、これによる小分子結合タンパク質の特異的解析法を考案した (*Anal. Chem.*, 2006: **78**, 4668-4675)。本研究の目的は、脳内胆汁酸トランスポーターの局在と機能を解明するとともに、胆汁酸シグナルの情報伝達解析法を構築して GH と胆汁酸の脂質・糖代謝調節との関連を精査することである。

まず、タンパク質のリン酸化・脱リン酸化解析、タンパク質相互作用解析を含むシグナル伝達解析法を構築し、胆汁酸がシグナル分子として機能することを明らかにする。また、脳内胆汁酸及びそのトランスポーターの生理機能を解明して、脳内胆汁酸シグナルの役割を明らかにする。

## 3. 研究の方法

### (1) 脳内トランスポーターの局在と機能解析

研究代表者らが開発した蛍光標識プローブである NBD 標識胆汁酸 (*J. Lipid Res.*, 2006: **47**, 1196) のカルボキシ末端にシスタミンを結合させ、活性化磁気ナノビーズと結合して NBD 標識胆汁酸固定化ビーズを調製する。これを培養細胞と混合し、胆汁酸結合膜タンパク質を捕捉した後、蛍光画像から結合タンパク質の局在を解析する。リンカーを切断後、生じた SH 基とタンパク質分子表面のアミノ基を cross-linking 試薬を用いて連結し、タンパク質を可溶化して酵素消化し、MS を用いて結合タンパク質を解析する。

一方、哺乳類発現ベクターと宿主細胞を用いて安定発現細胞株を樹立し、ノザンプロット解析及び *in situ* ハイブリダイゼーションにより、mRNA レベルで Slc10a4 及び SLC10A4 の局在を解析する。

### (2) 胆汁酸と成長ホルモンの結合解析

ラット血清から血清アルブミンなどのハウスキーピングタンパクを除去した後、CDCA 固定化 cleavable affinity gel を用いて結合タンパク質を抽出する。ゲル電気泳動法によりタンパク質を分離後、MS により解析し、GH と CDCA の結合の有無を確認する。

一方、CDCA アシルアデニレートのアフィニティラベル化剤として用い (*Biochemistry*, 2004: **43**, 2041)、ラット GH をラベル化して結合部位を解析する。

### (3) リン酸化タンパク質解析法の構築

タンパク質混合試料を還元アルキル化後、水酸化バリウム共存下で生成する  $\alpha,\beta$ -不飽和ケトンに *N*-(4-ブロモベンジル)アミノエタンチオールを作用させる。タンパク質を酵素消化後、nanoLC/ESI-MS/MS 分析に付す。本試薬は Br を有するため、誘導体化ペプチドのみ 2 マスユニット差で強度比が約 1:1 の特徴的なイオンを生成する。これを利用する疑似ニュートラルロス解析により、複雑な夾雑物中からリン酸化ペプチドのみを選択的に特定する。

さらに低エネルギー CID により、配列解析を行い、上記の特徴的なスプリットパターンから誘導体化部位を特定する。

### (4) 胆汁酸結合タンパク質の選択的抽出

CDCA 固定化 cleavable affinity gel を用いて、ラット肝臓やヒト肝由来細胞中の CDCA 結合タンパク質を解析する。ジスルフィドリン

カーの導入位置によって、抽出できる結合タンパク質の性質が異なることが考えられる。すなわち、側鎖末端にリンカーを接続したゲル A と、3 位水酸基を起点としてリンカーを導入したゲル B を調製し、ヒト由来細胞抽出物及びラット肝細胞質画分と混合し、CDCA 結合タンパク質を捕捉する。ゲルを洗浄後、リンカーを還元的に切断し、酵素消化した後 nanoLC/ESI-MS/MS に付し、抽出したタンパク質を解析する。

#### 4. 研究成果

胆汁酸輸送に関与する可能性が指摘されている脳内トランスポーター SLC10A4 の局在を解析するため、まず SLC10A4 発現ベクターを作製し、培養細胞 (MDCKII 及び CHO-K1) に遺伝子導入して安定発現細胞を樹立した。これを用いて、胆汁酸の輸送について検討したところ、CDCA 及びウルソデオキシコール酸が輸送されることが判明し、脳黒質に局在する SLC10A4 が胆汁酸輸送能を有することが示唆された。しかしながら、細胞内への取り込み量は、コントロールに比べて 1.3~1.8 倍程度であり、それほど輸送能は高くないことが明らかとなった。

次に、CDCA 固定化 cleavable affinity gel を用いて結合タンパク質を捕捉後、ジチオスレイトールを作用させてジスルフィドリンカーを切断し、生じた SH 基とタンパク質表面のアミノ基を結合可能な cross-linking 試薬の開発を試みた。しかしながら、いくつかの試薬を用いて共有結合形成を試みたものの、再現性良く cross-linking 可能な試薬の調製には至らなかった。また、NBD を用いて蛍光標識した cleavable affinity gel の調製を試みたが、光安定性が十分ではなく、そのままでは CDCA 結合タンパク質の分布解析に使用することが困難であることが明らかとなった。

ラット GH に CDCA アシルアデニレートを用いてアフィニティーラベル化を行ったところ、それほど親和力は強くないものの、GH レセプター部位とは異なる部位で、CDCA が結合する可能性が示唆された。次に、血液中における GH と CDCA の結合につき調べることを目的に、血清アルブミンを除去したラット血漿に CDCA 固定化 cleavable affinity gel を添加し、結合タンパク質の抽出を試みた。リンカーの還元的切断反応により回収したタンパク質混合物を二次元ゲル電気泳動法により分離後、銀染色したところ、いくつかのタンパク質スポットが認められた。それらをゲル内消化後、MS 解析した結果を基にデータベース検索したところ、目的の GH は認められなかったものの、グルタチオンペルオキシダーゼが同定され、しかもそれが翻訳後修飾されたと思われる複数のスポットも認

められた。血液中の GH はきわめて微量であり、本法では CDCA との結合を解析するには不十分であることが判った。

引き続き、胆汁酸シグナル伝達解析法を構築するため、まずリン酸化タンパク質の特異的解析法につき検討することにした。リン酸化ペプチドをアルカリ処理することによって生じる  $\alpha,\beta$ -不飽和ケトンに対して、ブロモ基を有する *N*-(4-ブロモベンジル)アミノエタンチオールを作用させて誘導体化した。次いで、低エネルギー CID による MS/MS パターンを詳細に調べたところ、ブロモ基由来の強度比 1:1 の同位体のスプリットパターンが明確に認められ、さらにそれを目印にリン酸化部位の特定も容易になる可能性が示唆された。次に、誘導体化ペプチドを効率的に抽出可能な疑似ニュートラルロスによるプログラムの開発を行った。その結果、2 マスユニット差で強度比 1:1 のスプリットパターンを示すプロダクトイオンを有し、かつ相当するニュートラルロスを伴うフラグメントパターンを示すペプチドを効率的に抽出できることが明らかとなった。

そこで、本プログラムの実用性を検証するため、牛血清アルブミンのトリプシン消化物に対して、合成ペプチド FAGSSYApSFK の誘導体化物を混合し、nanoLC/ESI-MS/MS 分析した。その結果、本プログラムを用いることにより、容易にリン酸化ペプチドを特定でき、さらに MS/MS 解析によりリン酸化部位の特定も可能であることが判った。次に、 $\beta$ -カゼインを含む 10 種のタンパク質混合物を還元アルキル化後、アルカリ処理し、*N*-(4-ブロモベンジル)アミノエタンチオールにより誘導体化した後に、酵素消化した。得られたペプチド混合物を nanoLC/ESI-MS/MS 分析したところ、962 のプロダクトイオンマスペクトルが得られた。疑似ニュートラルロス抽出すると、 $\beta$ -カゼイン由来のリン酸化ペプチドのみがピークとして認められ、本法により、複雑な混合物中のリン酸化ペプチドを容易に特定できることが明らかとなった。

次に、胆汁酸結合タンパク質の特異的抽出に関する検討を行った。2 種の CDCA 固定化 cleavable affinity gel、すなわち側鎖末端にリンカーを接続したゲル A と、3 位水酸基を起点としてリンカーを接続したゲル B を用いて、ヒト肝がん由来の HepG2 細胞及びラット肝より調製した可溶性画分と混合し、CDCA 結合タンパク質の抽出を試みた。その結果、ゲル A を用いるとき、HepG2 細胞からペルオキシレドキシシン 1 が効率的に濃縮され、本タンパク質が CDCA の A、B 環付近と直接結合することが示唆された。一方、ゲル B を用いるとジヒドロジオールデヒドロゲナーゼが濃縮され、従来から胆汁酸と結合することが知られている本タンパク質が、主に、C、D 環

や側鎖周辺を認識していることが判った。また、ラット肝を用いた場合もペルオキシレドキシニン1が濃縮され、本タンパク質との結合は種を超えて共通であることが明らかとなった。さらに、ラット肝における胆汁酸結合タンパク質として知られているグルタチオン *S*-トランスフェラーゼも効率的に抽出され、本法が胆汁酸結合タンパク質の特定に有効であることが実証された。

#### 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 43 件)

1. Nariyasu Mano, Mayumi Sato, Marina Nozawa, Yotaro Matsumoto, Masaru Mori, Hiroaki Yamaguchi, Junichi Goto, and Miki Shimada: An accurate quantitative LC/ESI-MS/MS method for sirolimus in human whole blood. *J. Chromatogr. B*, **879**, 987-992 (2011). 査読有
2. Nariyasu Mano, Marina Nozawa, Mayumi Sato, Masaru Mori, Hiroaki Yamaguchi, Katsuhiko Kanda, Makoto Nogami, Junichi Goto, and Miki Shimada: Identification and elimination of ion suppression in the quantitative analysis of sirolimus in human blood by LC/ESI-MS/MS. *J. Chromatogr. B*, **879**, 968-974 (2011). 査読有
3. Hiroaki Yamaguchi, Toshiko Takeuchi, Masahiro Okada, Minako Kobayashi, Michiaki Unno, Takaaki Abe, Junichi Goto, Takanori Hishinuma, Miki Shimada, and Nariyasu Mano: Screening of antibiotics that interact with organic anion-transporting polypeptides 1B1 and 1B3 using fluorescent probes. *Biol. Pharm. Bull.*, **34**, 389-395 (2011). 査読有
4. Masaru Mori, Kohei Abe, Hiroaki Yamaguchi, Junichi Goto, Miki Shimada, and Nariyasu Mano: Production of <sup>18</sup>O-single labeled peptide fragments during trypsin digestion of proteins for quantitative proteomics using nanoLC/ESI-MS/MS. *J. Proteome Res.*, **9**, 3741-3749 (2010). 査読有
5. Hiroaki Yamaguchi, Misa Sugie, Masahiro Okada, Tsuyoshi Mikkaichi, Takafumi Toyohara, Takaaki Abe, Junichi Goto, Takanori Hishinuma, Miki Shimada, and Nariyasu Mano: Transport of estrone 3-sulfate mediated by organic anion

transporter OATP4C1: Estrone 3-sulfate binds to the different recognition site for digoxin in OATP4C1. *Drug Metab. Pharmacokinet.*, **25**, 314-317 (2010). 査読有

6. Nariyasu Mano, Sayaka Aoki, Takuma Yamazaki, Yoko Nagaya, Masaru Mori, Kohei Abe, Miki Shimada, Hiroaki Yamaguchi, Takaaki Goto, and Junichi Goto: Analysis of phosphorylated peptides by double pseudo-neutral loss extraction coupled with derivatization using *N*-(4-bromobenzoyl)aminoethanethiol. *Anal. Chem.*, **81**, 9395-9401 (2009). 査読有

[学会発表] (計 96 件)

1. 前川正充、森大、鈴木裕之、坂本修、大浦敏博、虻川大樹、大野耕策、入野野博、飯田隆、島田美樹、眞野成康：  
LC/ESI-MS/MSによる抱合型胆汁酸のメタボローム解析法の検討、日本薬学会第131年会(静岡)，2011.3.30.
2. 前川正充、森大、鈴木裕之、島田美樹、眞野成康：疾患マーカー探索を目指した抱合型胆汁酸のメタボローム解析手法の検討、第32回胆汁酸研究会(仙台)，2010.11.6.
3. Masamitsu Maekawa, Yasushi Misawa, Ayako Sotoura, Osamu Sakamoto, Toshihiro Ohura, Daiki Abukawa, Takehiko Inoue, Kousaku Ohno, Akina Muto, Hajime Takei, Hiroshi Nittono, Shoujiro Ogawa, Genta Kakiyama, Takashi Iida, Alan F. Hofmann, Junichi Goto, Miki Shimada, and Nariyasu Mano: Determination of multi-conjugated bile acids in the urine of patients with Niemann-Pick disease, type C by liquid chromatography/electrospray ionization tandem mass spectrometry. XXI International Bile Acid Meeting; Bile Acids as Metabolic Integrators and Therapeutics Freiburg(ドイツ), 2010.10.7.
4. Nariyasu Mano, Kohei Abe, Masaru Mori, Koichi Sato, Hiroaki Yamaguchi, Miki Shimada, Takaaki Goto, and Junichi Goto: Analysis of chenodeoxycholate-binding proteins in rat brain and pituitary by mass spectrometry coupled with cleavable affinity extraction. XXI International Bile Acid Meeting; Bile Acids as Metabolic Integrators and Therapeutics Freiburg(ドイツ), 2010.10.7.

5. 三澤靖、外浦亜耶子、後藤順一、島田美樹、眞野成康、前川正充、坂本修、大浦敏博、虻川大樹、井上岳彦、大野耕策、武藤晃奈、武井一、入戸野博、小川祥二郎、柿山玄太、飯田隆、Alan F. Hofmann : LC/ESI-MS/MS による Niemann-Pick 病 C 型患者尿中異常胆汁酸の高感度分析, 第 6 回東日本胆汁酸研究会 (東京), 2010.7.31.
6. 森大、島田美樹、眞野成康 : プロテオーム変動解析を目的としたトリプシン酵素反応を活用する  $^{18}\text{O}$  一置換標識法の性能評価, 第 23 回バイオメディカル分析科学シンポジウム (松島), 2010.7.23.
7. 前川正充、三澤靖、外浦亜耶子、坂本修、大浦敏博、虻川大樹、井上岳彦、大野耕策、武藤晃奈、武井一、入戸野博、小川祥二郎、柿山玄太、飯田隆、Alan F. Hofmann、後藤順一、島田美樹、眞野成康 : LC/ESI-MS/MS を用いた Niemann-Pick 病 C 型患者尿中の多重抱合型胆汁酸測定法, 第 23 回バイオメディカル分析科学シンポジウム (松島), 2010.7.21.
8. 前川正充、三澤靖、外浦亜耶子、坂本修、大浦敏博、虻川大樹、井上岳彦、大野耕策、武藤晃奈、武井一、入戸野博、小川祥二郎、柿山玄太、飯田隆、Alan F. Hofmann、後藤順一、島田美樹、眞野成康 : LC/ESI-MS/MS による Niemann-Pick 病 C 型患者尿中多重抱合型胆汁酸の高感度分析, 第 17 回クロマトグラフィーシンポジウム (広島), 2010.6.5.
9. Nariyasu Mano, Takuma Yamazaki, Sayaka Aoki, Masaru Mori, Takaaki Goto, Miki Shimada: Double pseudo-neutral loss extraction coupled with specific derivatization for analysis of phosphoproteins. 58<sup>th</sup> ASMS Conference Salt Lake City (USA), 2010.5.23.
10. Masaru Mori, Miki Shimada, Nariyasu Mano: Quantitative performance of a novel trypsin-catalyzed  $^{18}\text{O}$ -single labeling method for serum proteomics. 58<sup>th</sup> ASMS Conference Salt Lake City(USA), 2010.5.23.
11. 眞野成康 : NanoLC/MS/MS を用いるタンパク質解析, 第 21 回日本臨床化学会東北支部総会 (弘前), 2010.5.15.
12. 森大、島田美樹、眞野成康 :  $^{18}\text{O}$  一置換標識法と nanoLC/ESI-MS/MS による血清プロテオーム解析法の有用性, 日本薬学会第 130 年会 (岡山), 2010.3.30.
13. 後藤順一、眞野成康 : クロマトグラフィーと分子認識, 第 20 回クロマトグラフィー科学会議(20 周年記念大会)(東京), 2009.11.11.
14. 森大、阿部幸平、山口浩明、後藤順一、島田美樹、眞野成康 : プロテオーム変動解析を目的としたトリプシンを用いる  $^{18}\text{O}$  一置換法, 第 34 回日本医用マスペクトル学会 (大阪), 2009.9.10-9.
15. 三澤靖、佐藤光市、森大、阿部幸平、山口浩明、後藤順一、島田美樹、眞野成康 : 新規アフィニティー抽出法を用いたラット肝組織中ケノデオキシコール酸結合タンパク質の解析, 第 34 回日本医用マスペクトル学会 (大阪), 2009.9.11.
16. 三澤靖、外浦亜耶子、阿部幸平、山口浩明、柿山玄太、飯田隆、後藤順一、島田美樹、眞野成康 : LC/ESI-MS/MS による三重抱合型異常胆汁酸の高感度定量法の構築, 第 22 回バイオメディカル分析科学シンポジウム (各務原), 2009.7.17.
17. 森大、阿部幸平、山口浩明、後藤順一、島田美樹、眞野成康 :  $^{18}\text{O}$  一置換標識法によるプロテオームの量的変動解析に関する検討, 第 22 回バイオメディカル分析科学シンポジウム (各務原), 2009.7.15.
18. 森大、阿部幸平、山口浩明、後藤順一、島田美樹、眞野成康 : タンパク質変動解析のための  $^{18}\text{O}$  一置換反応に関する検討, 日本薬学会第 129 年会(京都), 2009.3.26.
19. 眞野成康 : 胆汁酸関連タンパク質の MS 解析, 第 18 回日本小児胆汁酸研究会 (東京), 2009.2.21.
20. Nariyasu Mano: Specific analysis of small molecule binding proteins by mass spectrometry coupled with affinity extraction. The 33<sup>rd</sup> International Symposium on High Performance Liquid Phase Separations and Related Techniques (HPLC2008 Kyoto), 2008.12.5.
21. 眞野成康 : 胆汁酸関連タンパク質のマスペクトロメトリー, 第 32 回医療薬学会公開シンポジウム (青森), 2008.11.22.

22. 森大、阿部幸平、山口浩明、後藤順一、島田美樹、眞野成康: NanoLC/ESI-MS/MSを用いる血清プロテオーム解析法の構築に関する検討, 第48回日本臨床化学会年次学術集会(浜松), 2008.8.31.
23. 森大、阿部幸平、山口浩明、後藤順一、島田美樹、眞野成康: NanoLC/ESI-MS/MSによる血清プロテオームの高感度分析のための基盤研究, 第21回バイオメディカル分析科学シンポジウム(札幌), 2008.8.9.
24. Hiroaki Yamaguchi, Misa Sugie, Masahiro Okada, Takaaki Abe, Junichi Goto, Tananori Hishinuma, Miki Shimada, and Nariyasu Mano: Functional analysis of organic anion transporter, OATP4C1, expressed in kidney, 第30回生体膜と薬物の相互作用シンポジウム(札幌), 2008.8.9.
25. 外浦亜耶子、佐藤光市、森大、阿部幸平、眞野成康、後藤順一: プロテオミクス手法を用いる肝細胞質画分中の胆汁酸結合タンパク質の解析, 第5回東日本胆汁酸研究会(東京), 2008.7.19.
26. 山口浩明、岡田匡弘、三日市剛、海野倫明、阿部高明、小野栄夫、大和田祐二、近藤尚武、菱沼隆則、後藤順一、島田美樹、眞野成康: 脳局在型胆汁酸トランスポーターSLC10A4の機能解析, 第5回東北大学バイオサイエンスシンポジウム(仙台), 2008.5.19.
27. 外浦亜耶子、佐藤光市、森大、阿部幸平、後藤順一、島田美樹、眞野成康: プロテオミクス手法を用いる肝細胞質画分中ケノデオキシコール酸結合タンパク質の解析, 第5回東北大学バイオサイエンスシンポジウム(仙台), 2008.5.19.
28. 森大、阿部幸平、山口浩明、後藤順一、島田美樹、眞野成康: NanoLC/ESI-MS/MSを用いた血清プロテオームの高感度分析に関する検討, 第5回東北大学バイオサイエンスシンポジウム(仙台), 2008.5.19.
29. 眞野成康、柳澤勇、阿部幸平、八幡憲治、森大、後藤順一、島田美樹: 胆汁酸刺激によるHeLa S3細胞内タンパク質の変動解析, 第5回東北大学バイオサイエンスシンポジウム(仙台), 2008.5.19.

[図書] (計2件)

1. Jan Sjövall, William J. Griffiths, Kenneth D.

R. Setchell, Nariyasu Mano, and Junichi Goto: "Chapter 10. Analysis of Bile Acids" in "Steroid Analysis Second Edition" edited by H. L. J. Makin and D. B. Gower, Springer, pp.837-966 (2010).

2. 眞野成康: 薬学分析科学の最前線, 第7章 質量分析法の展開, 質量分析法による生体内分子の高感度分析と挙動解析, (じほう), pp.118-119 (2009).

[その他]

ホームページ等

[http://www.pharm.hosp.tohoku.ac.jp/Study/gentyo/gentyo\\_11.html](http://www.pharm.hosp.tohoku.ac.jp/Study/gentyo/gentyo_11.html)

6. 研究組織

(1)研究代表者

後藤 順一(GOTO JUNICHI)  
東北大学・病院・名誉教授  
研究者番号: 80006337

(2)研究分担者

眞野 成康 (MANO NARIYASU)  
東北大学・病院・教授  
研究者番号: 50323035

島田 美樹 (SHIMADA MIKI)  
東北大学・病院・准教授  
研究者番号: 10196488

(平成20年度)

山口 浩明 (YAMAGUCHI HIROAKI)  
東北大学・病院・助教  
研究者番号: 80400373