

平成 27 年 5 月 28 日現在

機関番号：32665

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24550107

研究課題名(和文)異常胆汁酸を指標とするコレステロール代謝異常症(SLOS疾患)のメタボローム解析

研究課題名(英文)Metabolome analysis of abnormal bile acids as specific biomarkers in the inborn error of cholesterol biosynthesis (SLOS)

研究代表者

飯田 隆 (IIDA, Takashi)

日本大学・文理学部・教授

研究者番号：60060125

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：先天性コレステロール代謝異常症では、生合成中間体やそれらの異常代謝産物が顕著な量で血中に蓄積、あるいは一部が尿中に排泄される。本研究課題では、肝における先天性奇形疾患である先天性コレステロール代謝異常症の一つであるSLOS疾患(スミス・レムリ・オピッツ症候群：7-デヒドロコレステロール欠損症、Dhcr7)を対象とし、本疾患の特異的指標として期待される4 $\beta$ -and 4 $\alpha$ -ヒドロキシ-7-デヒドロコレステロール異常代謝産物の化学合成を行うと共に、液体クロマトグラフィー・タンダム質量分析(LC/ESI-MS/MS)法を用いるメタボローム解析を行い、本疾患の早期発見と確定診断に寄与することにある。

研究成果の概要(英文)：The synthesis of bile acids from cholesterol is a complex biochemical pathway involving at least 16 enzymes. Inborn errors of cholesterol biosynthesis in Smith-Lemli-Opitz Syndrome (SLOS: 7-dehydrocholesterol reductase deficiency, Dhcr7) result in excessive formation of abnormal intermediates of 4 $\beta$ - and 4 $\alpha$ -hydroxy-7-dehydrocholesterols (as the unconjugated and conjugated forms) and/or their metabolites that accumulate in blood and are excreted in part in urine. In the past, these intermediates in cholesterol biosynthesis have been detected in neonatal blood or urine by screening with FAB-MS followed by detailed characterization using GC-MS. Both methods have proved difficult to automate, and currently most laboratories screen candidate samples using LC-MS/MS. Here, we describe a new, simple and sensitive analytical method for identification and characterization of 4 $\beta$ - and 4 $\alpha$ -dehydrocholesterols (as biomarkers for SLOS), using LC/ESI-MS/MS.

研究分野：化学

キーワード：生体分子、先天性コレステロール代謝異常症、コレステロール異常代謝産物、LC/ESI-MS/MS、スミス・レムリ・オピッツ症候群(SLOS)、7-デヒドロコレステロール、レダクターゼ欠損症

## 1. 研究開始当初の背景

新生児、乳幼児の原因不明な胆汁うっ滞症の中には、先天性コレステロール代謝異常症が大きな要因であることが知られており、本邦においても報告される症例数が著増している。先天性コレステロール代謝異常症の診断は現在、肝機能検査がもっぱら用いられているものの、新生児という特異な時期であるため、相互鑑別、確定診断が極めて難しいという課題をもつ。しかも、予後が非常に悪く、早期に肝移植等の適切な治療が行なわれないと、多くの場合は死に至る重篤な疾患である。

これら肝疾患の成因はコレステロールから胆汁酸の生合成の各段階における酵素の先天性欠損や失活、あるいは胆汁酸トランスporter-遺伝子異常に起因する等と言われているものの、その殆どが明確に解明されていない。このうち、Zellweger's 症候群については  $C_{27}$ 、 $C_{29}$  高級胆汁酸が、CTX では  $C_{23}$  短鎖胆汁酸が、それぞれ特異的かつ顕著に尿中に出現することから、臨床化学的診断法として有効利用されているものの、その他の先天性コレステロール代謝異常症、特に本研究課題で対象とする SLOS 疾患 (Smith-Lemli-Opitz syndrome: 7-デヒドロコレステロール レダクターゼ欠損症, Dhcr7) については、未だ解明されていない。

## 2. 研究の目的

本課題では SLOS 疾患の尿中に有意な量で排泄されるとされている vic-グリコールと  $\Delta^{5,7}$ -共役ジェン構造を有する  $4\alpha$ -及び  $4\beta$ -ヒドロキシ-7-デヒドロコレステロール及び関連二次代謝産物を取り上げ、先ず、有機合成化学的手法を駆使し、推定構造として最も有力な候補化合物を化学合成し、合成標品を用いて患者尿中の未知化合物の構造決定を行なう。さらに、液体クロマトグラフィー 質量分析 (LC-MS) 法による高感度で信頼度の高い直接一斉分析法の確立し、疾病と  $4\alpha$ -及び  $4\beta$ -ヒドロキシ-7-デヒドロコレステロールの構造相関を明らかにして的確なマーカー化合物を確定・同定することで、SLOS (Dhcr7) 疾患の臨床化学的診断法を構築することを目的とした。

先天性コレステロール代謝異常症の診断法としては、尿中の“非抱合型”コレステロール代謝異常成分を疾病マーカーとし、それをガスクロマトグラフィー 質量スペクトル (GC-MS) で測定する化学的手法が臨床の場で一部有効活用されつつある。しかし、操作の煩雑さや熱不安定分子への適用の困難さに加え、脱抱合に伴って生体の生情報 (抱合の種類、部位、数、立体配置等)

を喪失するといった重大な欠点も併せもち、これらの克服が重要な課題となっている。すなわち、的確な異常コレステロール代謝産物を探索、特定し、それを診断マーカーとしてメタボローム解析する新たな化学的診断法の構築が強く望まれている。本研究でターゲットとするのは、非抱合型と抱合型の  $4\alpha$ -及び  $4\beta$ -ヒドロキシ-7-デヒドロコレステロール異常代謝成分であり、これらを液体クロマトグラフィー/エレクトロスプレー/タンダム質量分析法 (LC/ESI-MS/MS) で直接分析して診断指標とし、メタボローム解析を行なおうとするものである。LC/ESI-MS/MS 法では、抱合体を何ら水解、ソルボリシス、誘導体化等の前処理操作に付すことなく直接分析が可能である。このため、抱合に関する正確な情報が直接得られること、水解等に伴う回収率などの問題を考慮しなくても済むこと、種々ステロイド抱合体相互の量的関係を同時に知ることができる、などプロフィール分析に多大の威力を発揮できることが期待される。さらに、LC/ESI-MS/MS 法では、煩雑な前処理操作を必要としないため、GC-MS 法で数日間要していた前処理操作も殆ど不要となり、分析時間が大幅に短縮でき、一日分析検体数も飛躍的に向上することも見込まれる。

しかし、LC/ESI-MS/MS 法といえどもステロイド多重抱合体 (スルフェート及び糖等) の微細構造、すなわち抱合体種の数、位置とその立体配置に関する的確な情報を得ることは難しく、合成標品との対比が不可欠となる。従って本研究では、先ず、先天性コレステロール代謝症患者の体液中に特異的に出現すると予想される非抱合型の  $4\alpha$ -及び  $4\beta$ -ヒドロキシ-7-デヒドロコレステロールとそれらの多重抱合体標品について先駆的有機合成手法を用いて化学合成し、得られた合成標品との直接対比による化学構造の決定を行う。次いで、LC/ESI-MS/MS 法を用いるステロイド多重抱合体の高感度・高選択的なプロフィール分析法を開発すると共に、疾患に特異的に排泄される異常コレステロール代謝産物の構造相関を明らかにする。

本研究計画が達成されれば、先天性コレステロール代謝異常症 (特に SLOS 疾患) の確定臨床診断が可能となるばかりか、診断の精度・確度、及び分析時間が飛躍的に向上し、疾病の早期発見、治療に資することが大なるものと期待される。

## 3. 研究の方法

本研究課題は平成 24~26 年計画に基

づき、先ず、平成 24 年度にかけて一連の疾病マーカー候補化合物の化学合成を達成した。続く平成 25 年度には合成標品と疾患患者尿中成分との直接対比による化学構造の決定を試みた。さらに合成標品を用いて LC/ESI-MS/MS 法による 4 $\alpha$ -及び 4 $\beta$ -ヒドロキシ-7-デヒドロコレストロール並びに抱合体の信頼度の高い高感度・高選択的な直接一斉プロファイル分析法を構築した。計画最終年の平成 26 年度には、前年度までに得られたデータを基に分析実検体数を増やし、各疾患の的確な診断マーカーを特定して、先天性コレストロール代謝異常症の化学的診断法と病体解析の確立へ繋げた。

先ず、平成 24 年度にはコレストロール原料を用いてターゲットとする 4 $\xi$ -ヒドロキシ-7-デヒドロコレストロールの化学合成を行なった。次いで、遊離型の不飽和コレストロール誘導体のヒドロキシル基を介して硫酸、糖 (D-グルクロン酸、D-グルコース、D-N-アセチルグルコサミン) 分子が多重抱合した高極性、難揮発性、水溶性化合物の抱合型不飽和コレストロール誘導体を化学合成した。

平成 25 年度には、疾病マーカー候補化合物の合成をさらに進めると共に、合成の終了した化合物から順次 LC-MS/MS による至適分離分析条件と高感度・高選択的測定法の検討を行なった。次いで、一連の合成標品を用いて不飽和 4-ヒドロキシ-コレストロール多重抱合体の LC-MS/MS 法による信頼度の高い直接一斉プロファイル分析法を検討した結果、イオン化法としては、標的不飽和胆汁酸多重抱合体の分子量と極性から負イオン検出によるエレクトロスプレーイオン化 (ESI) 法が最も有効であることが判明した。また、各成分の定量分析には、選択性向上を目的とした選択反応検出法 (SRM) が至適であることが判明した。

上記の予備的データを踏まえ、平成 26 年度にはステロイド核上の  $\Delta^{5,7}$ -結合及び C-3, C-4 位水酸基 (及び抱合体種) がイオン化与える影響について精査し、至適移動相を選択した。さらに、衝突誘起解離 (CID) スペクトル測定条件が、これら抱合体種、官能基種がフラグメンテーション・パターンに及ぼす影響についても明らかにした。次いで、生体内不飽和コレストロール多重抱合体の体内動態を把握するため、生体試料 (尿、血清、胆汁など) からの至適な固相抽出条件、同時再現性、添加回収率、希釈直線性、共存物質の影響などを精査した。さらに、分析検体数を増やして疾病と 4 $\alpha$ -及び 4 $\beta$ -ヒドロキシ-7-デヒドロコレストロール代謝異常成分との相関を明らかにし、各疾病に適切な診断指標化合物を特定した。

以上のような一連のプロセスを経て、最終的な疾患患者の生体試料についてのプロファイル分析法を確立し、SLOS 疾患を強く示唆する確定化学診断法の開発を目指し、メタボローム解析を行なっている。

#### 4. 研究成果

肝においてコレストロールは胆汁酸に変換され、腸管において脂質の吸収促進などの役割を担う。コレストロールの生合成や動態は種々の核内受容体により制御されているため、通常コレストロールは、血中や尿中にはごくわずかにしか存在しない。しかしながら、各種代謝性疾患や胆汁鬱滞を伴う新生児疾患では、コレストロール生合成に関連する酵素の活性が低下するため、中間体が蓄積すると共に抱合型異常コレストロール異化代謝産物が尿中に多量に排泄されることが報告されている。このような背景から、尿中に増加する抱合型異常コレストロール異化代謝産物のみを包括的にメタボローム解析することができれば、当該疾患、特に SLOS 疾患の早期診断に役立つ可能性があるものと考え、本研究を行った。

本研究では、生体内 4 $\alpha$ -及び 4 $\beta$ -ヒドロキシ-7-デヒドロコレストロールの非抱合体と多重抱合体の体内動態を精査する目的で、標品合成を行なった。次いで、健康者、疾患患者の尿中コレストロール異常代謝産物を LC/ESI-MS/MS を駆使して精査した。

#### 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 17 件)

K.Omura, A.Ohsaki, B.Zhou, M.Kushida, T.Mitsuma, A.Kobayashi, L.R.Hagey, A.F.Hofmann, T.Iida, “Improved chemical synthesis, X-ray crystallographic analysis, and NMR characterization of (22R)-/(22S)-hydroxy epimers of bile acids”. *Lipids*, 49: 1169-1180 (2014). (査読有)

K.Iwaisako, C.Jiang, M.Zhang, M.Cong, T.J.Moore-Morris, T.J.Park, X.Liu, J.Xu, P.Wang, Y-H.Paik, F.Meng, M.Asagiri, L.A.Murray, A.F.Hofmann, T.Iida, C.K.Glass, D.A.Brenner, T.Kisseleva. “Origin of myofibroblasts in the fibrotic liver in mice”. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, E3297-E3305 (2014). (査読有)

K.Mitamura, R.Satoh, M.Kamibayashi, K.Sato, T.Iida, S.Ikegawa. “Simultaneous determination of 18 tetrahydrocorticosteroids sulfates in human

urine by liquid chromatography/electrospray ionization-tandem mass spectrometry". *Steroids*, 85: 18-29 (2014). (査読有)

T.Kikuchi, K.Ishii, E.Ogihara, J.Zhang, M.Ukiya, H.Tokuda, T.Iida, R.Tanaka, T.Akihisa. "Cytotoxic and apoptosis-inducing activities, and anti-tumor-promoting effects of cyanogenated and oxygenated triterpenes". *Chem. Biodivers.* 11: 491-503 (2014). (査読有)

T.Iida, K.Omura, R.Sakiyama, M.Kodomari. "Regioselective dehydrogenation of 3-keto-steroids to form conjugated enones using o-iodoxybenzoic acid and trifluoroacetic acid catalysis". *Chem. Phys. Lipids*, 178: 45-51 (2014). (査読有)

M.Maekawa, M.Shimada, T.Iida, J.Goto, N.Mano. "Tandem mass spectrometric characterization of bile acids and steroid conjugates based on low-energy collision-induced dissociation". *Steroids*, 80: 80-91 (2014). (査読有)

R.Satoh, T.Saito, H.Ogata, A.Ohsaki, T.Iida, K.Asahina, K.Mitamura, S.Ikegawa, A.F.Hofmann, L.R.Hagey. "N-Methyltaurine N-acyl amidated bile acids and deoxycholic acid in the bile of angelfish (Pomacanthidae): A novel bile acid profile in Perciform fish". *Steroids*, 80: 15-23 (2014). (査読有)

H.Kawamoto, Y.Ohmori, M.Maekawa, M.Shimada, N.Mano, T.Iida. "An efficient synthesis of 4 $\alpha$ - and 4 $\beta$ -hydroxy-7-dehydrocholesterol, biomarkers for patients with and animal models of the Smith-Lemli-Opitz syndrome". *Chem. Phys. Lipids*, 175-176: 73-78 (2013). (査読有)

J.M.Ridlon, S.Ikegawa, J.M.P.Alves, B.Zhou, A.Kobayashi, T.Iida, K.Mitamura, G.Tanabe, M.Serrano, A.D.Guzman, P.Cooper, G.A.Buck, P.B.Hylemon. "Clostridium scindens: A human gut microbe with a high potential to convert glucocorticoids into androgens". *J. Lipid Res.*, 54: 2437-2449 (2013). (査読有)

M.Maekawa, Y.Misawa, A.Sotoura, H.Yamaguchi, M.Togawa, K.Ohno, H.Nittono, G.Kakiyama, T.Iida, A.F.Hofmann, J.Goto, M.Shimada, N.Mano. "LC/ESI-MS/MS analysis of urinary 3 $\beta$ -sulooxy-7 $\beta$ -N-acetylglucosaminyl-5 $\beta$ -cholen-24-oic acid and its amides: New biomarkers for the detection of Niemann-Pick disease". *Steroids*, 78: 967-972 (2013). (査読有)

S.Ogawa, B.Zhou, Y.Kimoto, K.Omura, A.Kobayashi, T.Higashi, K.Mitamura, S.Ikegawa, L.R.Hagey, A.F.Hofmann, T.Iida.

"An efficient synthesis of 7 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -dihydroxy-4-cholesten-3-one and its biological precursor 7 $\alpha$ -hydroxy-4-cholesten-3-one: Key intermediates in bile acid biosynthesis". *Steroids*, 78: 927-937 (2013). (査読有)

S.Ogawa, H.Kawamoto, T.Mitsuma, H.Fujimori, T.Higashi, T.Iida. "Stereoselective synthesis and NMR characterization of C-24 epimeric pairs of 24-alkyl oxysterols". *Lipids*, 48: 197-207 (2013). (査読有)

L.R.Hagey, S.Ogawa, N.Kato, R.Satoh, M.Une, K.Mitamura, S.Ikegawa, A.F.Hofmann, T.Iida. "A novel varanic acid epimer-(24R,25S)-3 $\alpha$ ,7 $\alpha$ ,12 $\alpha$ ,24-tetrahydroxy-5 $\beta$ -cholestan-27-oic acid-is a major biliary bile acid in two varanid lizards and the Gila monster". *Steroids*: 77: 1510-1521 (2012). (査読有)

K.Mitamura, T.Mabuchi, K.Nagae, M.Nakajima, R.Matsumoto, S.Fujioka, K.Sato, R.Satoh, T.Iida, S.Ogawa, A.F.Hofmann, S.Ikegawa. "Synthesis of multiply deuterated 3- and 21-monosulfates of allo-tetrahydrocorticosteroids as internal standards for mass spectrometry". *Steroids*, 77: 1423-1437 (2012). (査読有)

A.Muto, H.Takei, A.Unno, T.Murai, T.Kurosawa, S.Ogawa, T.Iida, S.Ikegawa, J.Mori, A.Ohtake, T.Hoshita, T.Mizuochi, A.Kimura, A.F.Hofmann, L.R.Hagey, H.Nittono. "Detection of  $\Delta^4$ -3-oxo-steroid 5 $\beta$ -reductase deficiency by LC-ESI-MS/MS measurement of urinary bile acids". *J. Chromatogr. B*. 900: 24-31 (2012). (査読有)

K.Mitamura, N.Hori, S.Mino, T.Iida, A.F.Hofmann, S.Ikegawa. "Synthesis of the 3-sulfates of S-acyl glutathione conjugated bile acids and their biotransformation by a rat liver cytosolic fraction". *Chem. Phys. Lipids*, 165: 261-269 (2012). (査読有)

M.Furukawa, N.Okihara, T.Imohara, M.Makino, S.Ogawa, T.Iida, Y.Fujimoto, S.Kitanaka. "Monoterpene glucosides from *Ziziphora clinopodioides* (Labiates)". *Chem. Pharm. Bull.*, 60: 397-401 (2012). (査読有)

[学会発表](計 35 件)

V.Sigurdsson, H.Takei, S.Soboleva, T.Iida, H.Nittono, K.Miharada, "Taurine-conjugated bile acids protect expanding hematopoietic stem/progenitor cells from unfolded protein stress as natural chaperones", December 6-9, 2014, 56th ASH Annual Meeting and Exposition. (San Francisco, CA, USA)

武井一、飯田隆、他 8 名、“尿中

3 $\beta$ -hydroxy- $\Delta^5$ -胆汁酸高値例の胆汁酸分画と臨床例”、2014年11月22日、第36回胆汁酸研究会(東京)

武井一、入野野晋、李曉鵬、村井毅、黒澤隆夫、飯田隆、入野野博、佐藤啓造、“3-Oxo- $\Delta^4$ -ステロイド核化合物のLC-ESI-MS/MS 高感度誘導体化法の検討”、2014年10月16-17日、第39回医用マススペクトル学会(千葉)

M.Maekawa, M.Kudo, T.Iida, Y.Kondo, T.Shimosegawa, J.Goto, M.Shimada, N.Mano, “Analysis of conjugated bile acids in serum and urine of the patients with non-alcoholic steatohepatitis using liquid chromatography/tandem mass spectrometry”, October 8-9, 2014, XXIII International Bile Acid Meeting (Falk Symposium 194). (Freiburg, Germany)

N.Mano, M.Maekawa, T.Iida, J.Goto, M.Shimada, “Tandem mass spectrometric characterization of bile acids and steroid conjugates for developing a focused metabolome analysis method”, October 8-9, 2014, XXIII International Bile Acid Meeting (Falk Symposium 194). (Freiburg, Germany)

V.Sigurðsson, H.Takei, S.Soboleva, T.Iida, H.Hittono, K.Miharada, “Taurine-conjugated bile acids protect expanding hematopoietic stem/progenitor cells from unfolded protein stress as natural chaperones”, October 8-9, 2014, XXIII International Bile Acid Meeting (Falk Symposium 194). (Freiburg, Germany)

N.Nakane, R.Sakiyama, K.Omura, T.Iida, M.Makino, K.Yasukawa, T.Aoyama, M.Kodomari, “Efficient synthesis and anti-inflammatory properties of benzothiazole derivatives of bile acids”, October 8-9, 2014, XXIII International Bile Acid Meeting (Falk Symposium 194). (Freiburg, Germany)

K.Omura, K.Iida, Y.Kobayashi, M.Maekawa, M.Shimada, N.Mano, L.R.Hagey, A.F.Hofmann, T.Iida, “Chemical synthesis of 11 $\alpha$ -hydroxy-derivatives of lithocholic acid chenodeoxycholic acid as potential new natural bile acids”, October 8-9, 2014, XXIII International Bile Acid Meeting (Falk Symposium 194). (Freiburg, Germany)

T.Iida, R.Sato, T.Saito, H.Ogata, S.Sekiguchi, N.Nakane, K.Mitamura, S.Ikegawa, L.R.Hagey, A.F.Hofmann, “Novel 2 $\beta$ -Hydroxylated bile acids from the gallbladder bile of arapaima (*Arapaima gigas*)”, October 8-9, 2014, XXIII International Bile Acid Meeting (Falk Symposium 194). (Freiburg, Germany)

大村薫、三ツ間貴志、飯田隆、周彪、小

林昭子、“(22*R/S*)-ヒドロキシ-ケノデオキシコール酸及びコール酸の化学合成と X-線解析による絶対配置の決定”、2014年3月27-30日、日本薬学会 第134年会(熊本)

崎山亮、小泊満生、飯田隆、“活性炭/シリカゲルとマイクロ波を用いた側鎖にチアゾール環を有する胆汁酸誘導体の無溶媒合成”、2014年3月27-30日、日本薬学会 第134年会(熊本)

飯田恭子、小林勇貴、飯田隆、“潜在的胆汁酸代謝物：11 $\alpha$ -ヒドロキシ胆汁酸の化学合成”、2014年3月27-30日、日本薬学会 第134年会(熊本)

齊藤徹也、佐藤梨香、関口匠太郎、飯田隆、池川繁男、三田村邦子、“ピラルクー (*Arapaima gigas*) の胆嚢胆汁から新規胆汁酸タウリン抱合体の単離と構造決定”、2014年3月27-30日、日本薬学会 第134年会 成高中之、飯田隆、他9名、“超低出生体重児における胆嚢内胆汁中および胎便の胆汁酸分析”、2014年2月15日、第23回日本小児胆汁酸研究会(東京)

武井一、武藤晃奈、入野野博、木村昭彦、山城雄一郎、村井毅、黒澤隆夫、飯田隆、“濾紙尿郵送法による先天性胆汁酸代謝異常症のハイリスクスクリーニング 検査成績 第一報 ”、2014年2月15日、第23回日本小児胆汁酸研究会(東京)

飯田隆、大村薫、三ツ間貴志、周彪、小林昭子、“(22*R*)/(22*S*)-ヒドロキシ胆汁酸の合成と絶対配置の X-線結晶解析と NMR 特性”、2014年2月15日、第23回日本小児胆汁酸研究会(東京)

川本広明、大森雄介、前川正充、島田美樹、眞野成康、飯田隆、“スミス レムリオピッツ症候群の疾患バイオマーカーとして期待される 5,7-コレスタジェン-3 $\beta$ ,4 $\xi$ -ジオールの化学合成と特性”、2014年2月15日、第23回日本小児胆汁酸研究会(東京)

武藤晃奈、武井一、畔野篤、入野野博、木村昭彦、村井毅、黒澤隆夫、飯田隆、“原因不明の小児胆汁うっ滞症における尿中胆汁酸分析”、2013年10月19日、第35回胆汁酸研究会(北海道)

武井一、飯田隆、他11名、“先天性胆汁酸代謝異常症疾患の乾燥濾紙血液中胆汁酸分析 新生時期スクリーニングへの応用 第二法 ”、2013年10月19日、第35回胆汁酸研究会(北海道)

中出幸臣、飯田隆、他13名、“II型糖尿病モデル(SDTラット)に対する高脂肪食投与が胆汁酸代謝に及ぼす影響に関する研究”、2013年10月19日、第35回胆汁酸研究会(北海道)

② K.Mitamura, M.Kamibayashi, K.Sato, S.Fujioka, R.Satoh, T.Iida, S.Ikegawa,

“Detailed characterization of conjugation pathways of the tetrahydro-reduced metabolites of nglucocorticoids by rat and human liver fractions using LC/ESI-MS/MS”, June 9-13, 2013, 61th Conference on American Society for Mass Spectrometry (Minneapolis, Minnesota, USA)

② 三田村邦子、上林麻美、沖原梨香、飯田隆、池川繫男、“同位体希釈 LC/ESI-MS/MS によるヒト尿中テトラヒドロコルチコステロイド・スルフェート 18 種の直接定量法の開発”、2013 年 3 月 27-30 日、日本薬学会 第 133 年会 (横浜)

③ 武井一、武藤晃奈、吽野篤、入戸野博、木村昭彦、村井毅、黒澤隆夫、飯田隆、“未知胆汁酸と思われるピークを検出症例の内訳”、2012 年 12 月 1 日、第 34 回胆汁酸研究会 (名古屋)

④ 武藤晃奈、武井一、吽野篤、入戸野博、木村昭彦、橋本卓史、村井毅、黒澤隆夫、飯田隆、“尿中胆汁酸分析で oxysterol 7 $\alpha$ -hydroxylase 欠損症が疑われたが最終診断が 3 $\beta$ -HSD 欠損症となった患者の胆汁酸分画の推移”、2012 年 12 月 1 日、第 34 回胆汁酸研究会 (名古屋)

⑤ 三田村邦子、上林麻美、佐藤完太、藤岡佐和、中嶋理陽、佐藤梨香、飯田隆、池川繫男、“LC/MS によるテトラヒドロコルチコステロイドのヒト肝における第 II 相代謝反応の解析”、2012 年 10 月 25 日、第 37 回日本医用マスペクトル学会年会 (名古屋)

⑥ S.Ikegawa, N.Hori, T.Iida, A.F.Hofmann, K.Mitamura, “Identification of S-acyl glutathione conjugates of bile acids in human bile by means of LC/ESI-MS”, September 14-15, 2012, XXII International Bile Acid Meeting (Falk Symposium 184). (Vienna, Austria)

⑦ K.Omura, Y.Kimoto, T.Iida, S.Ogawa, K.Mitamura, S.Ikegawa, L.R.Hagey, A.F.Hofmann, “Chemical synthesis of 7 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -dihydroxy-cholest-4-en-3-one and its 12-deoxy analogue: key intermediates in the biosynthesis of bile acids from cholesterol”, September 14-15, 2012, XXII International Bile Acid Meeting (Falk Symposium 184). (Vienna, Austria)

⑧ N.Kato, T.Iida, S.Ogawa, M.Une, K.Mitamura, S.Ikegawa, L.R.Hagey, A.F.Hofmann, “A novel, major epimer of varanic acid from the bile of monitor lizards: taurine-conjugated (24R,25S)-3 $\alpha$ ,7 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -24-tetrahydroxy-5 $\beta$ -cholestan-27-oic acid”, September 14-15, 2012, XXII International Bile Acid Meeting (Falk Symposium 184). (Vienna, Austria)

⑨ M.Maekawa, T.Inoue, K.Ohno, H.Nittono, T.Iida, A.F.Hofmann, J.Goto, M.Shimada, N.Mano, “Development of an analytical method for focused metabolomics of bile acid conjugates”, September 14-15, 2012, XXII International Bile Acid Meeting (Falk Symposium 184). (Vienna, Austria)

⑩ 三田村邦子、佐藤完太、藤岡佐和、中嶋理陽、佐藤梨香、飯田隆、池川繫男、“ヒト及びラット肝サイトゾール画分におけるテトラヒドロコルチコステロイドの硫酸抱合”、2012 年 8 月 8-10 日、バイオメディカル分析科学シンポジウム (東京)

⑪ 安川憲、飯田隆、藤本康雄、“ステロール・トリテルペン類の TAP が誘発する炎症に対する抑制効果”、2012 年 3 月 28-31 日、日本薬学会 第 132 年会 (北海道大学)

⑫ 小川祥二郎、飯田隆、三田村邦子、池川繫男、宇根瑞穂、L.R.Hagey, A.F.Hofmann, “オオトカゲ胆嚢胆汁成分から新規胆汁酸の単離・同定: Tauro-(24R,25S)-3 $\alpha$ ,7 $\alpha$ ,12 $\alpha$ ,24-tetrahydroxy-5 $\beta$ -cholestan-27-oic acid”, 2012 年 3 月 28-31 日、日本薬学会 第 132 年会 (北海道大学)

⑬ 池川繫男、中嶋理陽、小川祥二郎、飯田隆、三田村邦子、“同位体希釈 LC/ESI-MS に用いる多重重水素標識 allo-tetrahydrocorticosteroid 3- 及び 21-monosulfate の合成”、2012 年 3 月 28-31 日、日本薬学会 第 132 年会 (北海道大学)

⑭ 武藤晃奈、武井一、吽野篤、入戸野博、佐藤洋明、村井毅、黒澤隆夫、藤間貞彦、飯田隆、“新生児期の便中抱合型胆汁酸組成の変化”、2012 年 2 月 18 日、第 21 回日本小児胆汁酸研究会 (東京)

⑮ 入戸野博、飯田隆、他 12 名、“先天性胆汁酸代謝異常症のハイリスクスクリーニング 15 年の歩み”、2012 年 2 月 18 日、第 21 回日本小児胆汁酸研究会 (東京)

[図書] (計 1 件)

田中一範、飯田隆、藤本康雄 (編著)、“化学英語用例辞典”、pp.881, 富山房インターナショナル (2014 年 3 月 28 日発行)

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

飯田 隆 (IIDA Takashi)  
日本大学・文理学部・教授  
研究者番号: 60060125