様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９－１、Ｚ－１９　(共通)

科学研究費助成事業　　研究成果報告書

令和　６ 年　６ 月 １３ 日現在

機関番号：１７１０２
研究種目：基盤研究(A)（一般）
研究期間：2020～2023
課題番号：２０Ｈ００４９３

研究課題名（和文）疾患誘発に係わる酸化脂質の包括的理解

研究課題名（英文）Comprehensive understanding of oxidized lipids involved in disease induction

研究代表者

山田　健一（Yamada, Kenichi）

九州大学・薬学研究院・教授

研究者番号：６０３４６８０６

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費）　26,800,000円

研究成果の概要（和文）：不飽和脂肪酸は、容易に酸化され様々な代謝産物を生成する。最近、これら酸化脂質が、炎症や細胞死、さらには疾患発症に密接に関与することが報告された。しかしながら、酸化脂質は、非常に反応性が高く、極微量であるため、適切な測定技術がなく、研究がほとんど進んでこなかった。そこで本研究では、酸化脂質の構造解析技術を完成させ、実際に疾患モデル動物において生成しうる酸化脂質分子の同定、さらに、これら酸化脂質分子がどのような作用を示すのか、すなわち、「疾患誘発に係わる酸化脂質の包括的理解」を研究目的とした。

研究成果の学術的意義や社会的意義
本研究成果から、非常の多く酸化脂質の検出・構造解析に成功し、実際に疾患モデル動物でも数十種類を超える分子が生成していることが判った。このことは、これまで未知であった酸化脂質の機能解明に向けた新たな方法論を提案することができたと言える。今後、その機能を解明することにより、酸化脂質の生体内での役割や受容体をターゲットとした創薬研究への展開も可能になるであろう。さらに、なぜ不飽和脂肪酸は酸化障害を最も受けやすい細胞膜に存在し、かつ酸化されやすい構造をしているのか、という学術的な問いへの解にも近づいたと考えている。

研究成果の概要（英文）：Unsaturated fatty acids are readily oxidized to produce a variety of metabolites. Recently, it has been reported that these oxidized lipids are closely involved in the induction of inflammation, cell death, and even disease development. However, because oxidized lipids are highly reactive and in tiny amounts, there is no appropriate measurement method, and little progress has been made in research. In this study, we aimed to develop the structural analysis method of oxidized lipids, identify oxidized lipid molecules in animal disease models, and understand how these oxidized lipid molecules act, in other words, to "comprehensively understand oxidized lipids involved in disease induction."

研究分野：脂質分析学

キーワード：酸化脂質　構造解析

※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。

様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９－１（共通）

１．研究開始当初の背景

脂質は、多くの生理作用があるにもかかわらず、DNA によって直接コードされていない。そのため、分子生物学的手法の適用には制限があり、また高い脂溶性、相同性のため取り扱いにくい生体成分である。しかし、脂質代謝系をターゲットとした医薬品が複数あることからも、新たな検出技術開発が生命現象の理解、そして創薬基盤研究において大いに貢献することは間違いない。

　脂肪酸の一種である不飽和脂肪酸は、容易に酸化され脂質過酸化物、さらに酸化脂質由来アルデヒド体などの代謝産物を生成し、これらひとつひとつが炎症や変異原性を誘発する。また、これらアルデヒド体がタンパク質と複合体を形成し、血管新生や加齢黄斑変性疾患の発症に密接に関わることが報告された。さらに、リン脂質由来アルデヒド体は、CD68 などのスカベンジャーレセプターのリガンドとして機能する。加えて、新しい細胞死形態「フェロトーシス」は、酸化脂質が原因分子である。このように酸化脂質は、生体内で様々な反応を有しているにも関わらず、わずか数十種類程度しか報告されていない。それは、酸化脂質が極めて反応性が高く、かつ極微量の脂溶性物質であるため、適切な測定技術が欠如していることに起因する。そこで我々は、まず、脂質酸化過程の起点である脂質ラジカルに対する検出プローブを開発した。そして、構造解析技術を開発し、現時点で、132 種類（新規 111 種類）の脂質ラジカル検出に成功している。ここで、脂質ラジカルの生成メカニズムを考察する過程で、残りのリン脂質の分子構造を推定できることに気がついた。つまり、本推定経路をもとに、脂質過酸化物やアルデヒド体など酸化脂質を網羅的に解析し、さらに、これら酸化脂質の役割を明確にすることで、生体内での機能を包括的に理解することができるはずである。その結果、酸化脂質が、如何に炎症や細胞死、さらには疾患発症・進展に寄与するかの新たな情報を提供できる可能性を見出せるのではないか、との考えに至った。

２．研究の目的

　以上の背景より、本研究では、酸化脂質である過酸化脂質およびアルデヒド体をターゲットとした構造解析技術を開発する。そして、実際に疾患モデル動物において生成しうる酸化脂質分子の同定、さらに、これら酸化脂質分子がどのような機能を有するするのか、すなわち、「疾患誘発に係わる酸化脂質の包括的理解」を研究目的とする。そのため、1）酸化脂質分析技術開発、2）疾患モデル動物での方法論の検証、3）酸化脂質がどのような作用を示すのか、の 3 点を研究項目とした。

３．研究の方法

包括的酸化脂質解析手法の開発：測定には高速液体クロマトグラフ三連四重極型質量分析計(LC/MS/MS)を用い、高感度分析が可能でありかつ定量性にすぐれたターゲット分析法をより広範囲に拡大したワイドターゲット分析を実施した。

高脂肪食摂取モデルマウス：5 週齢雄の C57BL/6J マウスに通常食もしくはコリン欠乏メチオニン添加高脂肪食を 1、3、6 週間給餌し、病態の形成ならびに酸化脂質の生成を経時的に評価した。さらに、vitamin E 経口投与時の病態抑制効果および酸化脂質生成量の変動を観察した。

血管性認知症モデル動物：両側総頚動脈狭窄 (bilateral common carotid artery stenosis; BCAS)マウスを使用した。10-12 週齢の雄性 C57BL/6J マウスに対し、イソフルランによる吸入麻酔下で頚部腹側の皮膚を正中切開し、総頚動脈を露出した。右総頚動脈に内径 0.16 ㎜、左総頚動脈に内径 0.18 ㎜ のマイクロコイルを装着し、慢性脳低灌流状態を作成した。また、本研究では、脂質ラジカル阻害剤として、開発してきたスクリーニング系にて見出した化合物エトキシキンおよびメチルドパを両側総頚動脈狭窄マウスに投与した。エトキシキン及びメチルドパは、50% polyethylene glycol 300 含有 phosphate-buffered saline に溶解し、経口投与した。

４．研究成果

1）酸化脂質分析技術開発

　我々は、これまで脂質酸化過程の起点である“脂質ラジカルに対する検出プローブ”を開発し、その検出並びに構造解析技術開発を進めてきた。これら研究を通じて、その後の代謝産物である酸化脂質がこれまで想定されていた以上、極めて多く生成している可能性が考えられた。そこで本研究項目では、酸化脂質として脂質過酸化物およびアルデヒド体の網羅的検出技術を新たに開発した。

　まず、代表的なリン脂質であるホスファチジルコリン（PC）16:0/不飽和脂肪酸（PUFA）を用いて、質量分析によるノンターゲット分析を行った。実際には、ホスファチジルコリン（PC）16:0/不飽和脂肪酸（PUFA）を酸化し、高分解能タンデム質量分析（HRMS/MS） スペクトルに

PC 基と 2 つの脂肪アシル基に由来する 3 つの典型的なプロダクトイオンを確認し，酸化リン脂質とした。その結果、リノール酸、アラキドン酸、ドコサヘキサエン酸の 3 種類の PC16:0/PUFA に由来する PC 由来酸化脂質（oxPCs）を 155 種類検出した。そのうち 103 種の oxPC は、これまでに報告のない新規のものであった。また、酸化型 PC16:0/PUFA の構造情報をもとに，酸化型 PC18:0/PUFA 及び酸化型 PC18:1/PUFA の構造として、最終的に 465 種の oxPCs の MS/MS ライブラリーを構築した。

されにこれらの情報をもとに、他のリン脂質種、及び中性脂質である TG を測定対象とし解析を進めた。その結果、先に述べた 155 種の酸化 PUFA 構造を導入することで、非常に多くの酸化リン脂質の構造解析に成功した。

2）疾患モデル動物での方法論の検証

次に、開発した本手法を疾患モデル動物として、アセトアミノフェン投与肝障害モデル動物、高脂肪食摂取マウス等に適用した。アセトアミノフェン投与肝障害モデル動物では、実に、70 種類の oxPCs が生成していることがわかった。興味深いことに、アセトアミノフェン投与後の時間によって、生成する oxPCs の種類及び量は大きく変動していた。

一方、脂肪食摂取マウスに適用したところ、CDAHFD 給餌マウス肝臓において、1 週から高い増加率を示したのは oxTG であり、その中でも特に TG16:0_18:1_18:2;02、および TG16:0_18:1_9:1;0 であった。これら分子種は、他のリン脂質由来酸化物に先行して上昇していた。さらにこの上昇は、ビタミン E の投与により有意に抑制された。また、PC および PE 由来の酸化物がコントロール群と比較し、有意にかつ 2 倍以上に増加を示したのは高脂肪食給餌 6 週以降であり、脂質クラスに応じて酸化脂質生成時期が異なることが示された。

一方、これら酸化脂質が、病態発症に関与しているのか解析を進めた。まず、我々が開発してきた脂質ラジカル阻害剤探索の為のスクリーニング系でのヒット化合物を両側総頸動脈狭窄モデルマウスに適用した。その結果、スクリーニングヒット化合物であるエトキシキンやメチルドパの投与により、両側総頸動脈狭窄により誘導される認知機能障害を有意に抑制することがわかった。このことは、本疾患モデル動物での発症に酸化脂質が関与していることを強く示唆するものである。

3）酸化脂質がどのような作用を示すのか

一方で、これら酸化脂質がどのような作用を示すのかについて、検討を進めた。例えば、上記両側総頸動脈狭窄モデルマウスにおける酸化脂質生成の抑制により、ミクログリアの活性化が有意に抑制された。そこで、上記記載した酸化脂質構造解析手法と高速液体クロマトグラフィー（HPLC）による酸化リン脂質画分の分取を組み合わせ、生理活性を有する酸化リン脂質の探索を試みた。実際に、多数の酸化リン脂質分子を分離でき、さらに分取した画分の in vitro 活性を評価したところ、特定の画分で炎症性サイトカイン Il-1β の発現が顕著に亢進することを見出した。加えて、活性画分に含まれる酸化リン脂質を LC-MS/MS により解析したところ、これまでに報告例のない活性種を見出し、構造推定に成功した。

以上、本研究では、酸化脂質の構造解析を通じて新規物質を含め、非常の多くの分子の解析に成功し、実際に疾患モデル動物でも検出できることを見出した。これら酸化脂質は非常に多様であり、生体内で生成しうる時間が異なる。さらに多くの分子は機能未知である。今後、酸化脂質の多様性とその機能理解について検討を進める予定である。

５．主な発表論文等

〔雑誌論文〕　計24件（うち査読付論文　24件／うち国際共著　0件／うちオープンアクセス　0件）

１．著者名 Saito K, Matsuoka Y, Abe M, Kato N, Morimoto K, Yamada KI	４．巻 1
２．論文標題 Triglyceride peroxidation progression in lipid droplets of hepatocytes in nonalcoholic steatohepatitis	５．発行年 2023年
３．雑誌名 Redox. Ex. Med.	６．最初と最後の頁 1-11
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1530/REM-22-0024	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 Udo T, Matsuoka Y, Takahashi M, Izumi Y, Saito K, Tazoe K, Tanaka M, Naka H, Bamba T, Yamada KI	４．巻 95 (10)
２．論文標題 Structural Analysis of Intracellular Lipid Radicals by LC/MS/MS Using a BODIPY-Based Profluorescent Nitroxide Probe	５．発行年 2023年
３．雑誌名 Anal. Chem	６．最初と最後の頁 4585-4591
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1021/acs.analchem.2c04950	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 Ueno M, Shibata S, Nakanishi I, Aoki I, Yamada KI, Matsumoto K	４．巻 71(3)
２．論文標題 Effects of selenium deficiency on biological results of X-ray and carbon-ion beam irradiation in mice	５．発行年 2022年
３．雑誌名 J Clin Biochem Nutr	６．最初と最後の頁 1-10
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3164/jcbn.22-57.	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 Abe K, Ikeda M, Ide T, Tadokoro T, Deguchi Miyamoto H, Furusawa S, Tsutsui Y, Miyake R, Ishimaru K, Watanabe M, Matsushima S, Koumura T, Yamada KI, Imai H, Tsutsui H	４．巻 15(758)
２．論文標題 Doxorubicin causes ferroptosis and cardiotoxicity by intercalating into mitochondrial DNA and disrupting Alas1-dependent heme synthesis	５．発行年 2022年
３．雑誌名 Sci Signal	６．最初と最後の頁 1-15
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1126/scisignal.abn8017.	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 Lerksaipheng P, Paiboonsukwong K, Sanvarinda P, Leuchapudiporn R, Yamada KI, Morales NP.	４．巻 154:113624
２．論文標題 Kinetics of lipid radical formation in lipoproteins from β-thalassemia: Implication of cholesteryl esters and α-tocopherol	５．発行年 2022年
３．雑誌名 Biomed Pharmacother	６．最初と最後の頁 1-10
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.biopha.2022.113624.	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 Mishima E, Ito J, Wu Z, Nakamura T, Wahida A, Doll S, Tonnus W, Nepachalovich P, Eggenhofer E, Aldrovandi M, Henkelmann M, Yamada KI, Wanninger J, Zilka O, Sato E, Feederle R, Hass D, Maida A, Linkermann A, Edward K. Geissler, Nakagawa K, Abe T, Fedorova M, Proneth B, Derek A. Pratt & Conrad M.	４．巻 608
２．論文標題 A non-canonical vitamin K cycle is a potent ferroptosis suppressor	５．発行年 2022年
３．雑誌名 Nature	６．最初と最後の頁 778-783
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41586-022-05022-3.	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 Deguchi Miyamoto H, Ikeda M, Ide T, Tadokoro T, Furusawa S, Abe K, Ishimaru K, Enzan N, Sada M, Yamamoto T, Matsushima S, Koumura T, Yamada KI, Imai H, Tsutsui H.	４．巻 27:7(8)
２．論文標題 Iron overload via heme degradation in the endoplasmic reticulum triggers ferroptosis in myocardial ischemia-reperfusion injury.	５．発行年 2022年
３．雑誌名 JACC Basic Transl Sci	６．最初と最後の頁 800-819
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jacbts.2022.03.012.	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 Yamauchi K, Matsuoka Y, Takahashi M, Izumi Y, Bamba T, Yamada KI.	４．巻 58
２．論文標題 Detection and Structural Analysis of Pyrimidine Nucleoside derived Radicals Generated on DNA by a Profluorescent Nitroxide Probe.	５．発行年 2022年
３．雑誌名 Chem Comm	６．最初と最後の頁 56-59
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	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	4．巻
Matsuoka Y, Yamada KI	8:1-9
2．論文標題	5．発行年
Detection and structural analysis of lipid-derived radicals in vitro and in vivo	2021年
3．雑誌名	6．最初と最後の頁
Free Radic Res	441-449
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）	査読の有無
10.1080/10715762.2021.1881500.	有
オープンアクセス	国際共著
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	－

1．著者名	4．巻
Hagihara R, Umeno T, Ueki S, Yoshihara D, Fuchi Y, Usui K, Sakuma M, Yamada KI, Karasawa S	27(9)
2．論文標題	5．発行年
Push-Pull Bisnaphthyridylamine Supramolecular Nanoparticles: Polarity-Induced Aggregation and Crystallization-Induced Emission Enhancement and Fluorescence Resonance Energy Transfer	2021年
3．雑誌名	6．最初と最後の頁
Chemistry	3039-3046
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）	査読の有無
10.1002/chem.202003854.	有
オープンアクセス	国際共著
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	－

1．著者名	4．巻
Azuma R, Yamasaki T, Sano K, Munekane M, Matsuoka Y, Yamada KI, Mukai T	163
2．論文標題	5．発行年
A radioiodinated nitroxide probe with improved stability against bioreduction for in vivo detection of lipid radicals	2021年
3．雑誌名	6．最初と最後の頁
Free Radic Biol Med	297-305
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）	査読の有無
10.1016/j.freeradbiomed.2020.12.028.	有
オープンアクセス	国際共著
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	－

1．著者名	4．巻
Homma T, Takeda Y, Nakano T, Akatsuka S, Kinoshita D, Kurahashi T, Saitoh S, Yamada KI, Miyata S, Asao H, Goto K, Watanabe T, Watanabe M, Toyokuni S, Fujii J	162
2．論文標題	5．発行年
Defective biosynthesis of ascorbic acid in Sod1-deficient mice results in lethal damage to lung tissue	2021年
3．雑誌名	6．最初と最後の頁
Free Radic Biol Med	255-265
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）	査読の有無
10.1016/j.freeradbiomed.2020.10.023.	有
オープンアクセス	国際共著
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	－

1．著者名 Ishii N, Homma T, Takeda Y, Aung NY, Yamada KI, Miyata S, Asao H, Yamakawa M, Fujii J	4．巻 91:108604
2．論文標題 Developmental retardation in neonates of aldehyde reductase (AKR1A)-deficient mice is associated with low ascorbic acid and high corticosterone levels	5．発行年 2021年
3．雑誌名 J Nutr Biochem	6．最初と最後の頁 1-13
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jnutbio.2021.108604.	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 Anegawa D, Sugiura Y, Matsuoka Y, Sone M, Shichiri M, Otsuka R, Ishida N, Yamada KI, Suematsu M, Miura M, Yamaguchi Y	4．巻 4,796
2．論文標題 Hepatic resistance to cold ferroptosis in a mammalian hibernator Syrian hamster depends on effective storage of diet-derived α-tocopherol	5．発行年 2021年
3．雑誌名 Commun Biol	6．最初と最後の頁 1-11
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	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 Matsuoka Y, Takahashi M, Sugiura Y, Izumi Y, Nishiyama K, Nishida M, Suematsu M, Bamba T, Yamada KI	4．巻 3;12(1)
2．論文標題 Structural library and visualization of endogenously oxidized phosphatidylcholines using mass spectrometry-based techniques	5．発行年 2021年
3．雑誌名 Nat Commun	6．最初と最後の頁 1-12
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41467-021-26633-w.	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 Homma T, Takeda Y, Nakano T, Akatsuka S, Kinoshita D, Kurahashi T, Saitoh S, Yamada KI, Miyata S, Asao H, Goto K, Watanabe T, Watanabe M, Toyokuni S, Fujii J	4．巻 162
2．論文標題 Defective biosynthesis of ascorbic acid in Sod1-deficient mice results in lethal damage to lung tissue	5．発行年 2021年
3．雑誌名 Free Radic Biol Med	6．最初と最後の頁 255-265
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.freeradbiomed.2020.10.023	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 Azuma R, Yamasaki T, Sano K, Munekane M, Matsuoka Y, Yamada KI, Mukai T	４．巻 163
２．論文標題 A radioiodinated nitroxide probe with improved stability against bioreduction for in vivo detection of lipid radicals	５．発行年 2021年
３．雑誌名 Free Radic Biol Med	６．最初と最後の頁 297-305
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.freeradbiomed.2020.12.028	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 Hagihara R, Umeno T, Ueki S, Yoshihara D, Fuchi Y, Usui K, Sakuma M, Yamada KI, Karasawa S	４．巻 27(9)
２．論文標題 Push-Pull Bisnaphthyridylamine Supramolecular Nanoparticles: Polarity-Induced Aggregation and Crystallization-Induced Emission Enhancement and Fluorescence Resonance Energy Transfer	５．発行年 2021年
３．雑誌名 Chemistry	６．最初と最後の頁 3039-3046
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/chem.202003854	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 Moon G, Kobayashi S, Aung Naing Y, Yamada KI, Yamakawa M, Fujii J.	４．巻 54(8-9)
２．論文標題 Iron loading exerts synergistic action via a different mechanistic pathway from that of acetaminophen-induced hepatic injury in mice.	５．発行年 2020年
３．雑誌名 Free Radic Res	６．最初と最後の頁 606-609
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1080/10715762.2020.1819996.	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 Tadokoro T, Ikeda M, Ide T, Deguchi H, Ikeda S, Okabe K, Ishikita A, Matsushima S, Koumura T, Yamada KI, Imai H, Tsutsui H.	４．巻 5(9)
２．論文標題 Mitochondria-dependent ferroptosis plays a pivotal role in doxorubicin cardiotoxicity.	５．発行年 2020年
３．雑誌名 JCI Insight	６．最初と最後の頁 e132747
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1172/jci.insight.132747	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 Saito K, Matsuoka Y, Yamada KI.	４．巻 54(5)
２．論文標題 Reaction Targets of Antioxidants in Azo-Initiator or Lipid Hydroperoxide Induced Lipid Peroxidation.	５．発行年 2020年
３．雑誌名 Free Radic Res	６．最初と最後の頁 301-310
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1080/10715762.2020.1761020.	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 Takahashi M, Homma T, Yamada KI, Miyata S, Nakajima O, Fujii J.	４．巻 17;249
２．論文標題 Genetic ablation of aldehyde reductase (Akr1a) augments exercise endurance in mice via activation of the PGC-1α-involved pathway.	５．発行年 2020年
３．雑誌名 Life Sci	６．最初と最後の頁 117501
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.lfs.2020.117501.	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 Matsuoka Y, Izumi Y, Takahashi M, Bamba T, Yamada KI.	４．巻 19;92(10)
２．論文標題 Method for Structural Determination of Lipid-Derived Radicals.	５．発行年 2020年
３．雑誌名 Anal Chem	６．最初と最後の頁 6993-7002
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1021/acs.analchem.0c00053.	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 Shiraishi R, Matsumoto S, Fuchi Y, Naganuma T, Yoshihara D, Usui K, Yamada KI, Karasawa S.	４．巻 36-19
２．論文標題 Characterization and Water-Proton Longitudinal Relaxivities of Liposome-Type Radical Nanoparticles Prepared via a Supramolecular Approach.	５．発行年 2020年
３．雑誌名 Langmuir	６．最初と最後の頁 5280-5286
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1021/acs.langmuir.0c00610	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 －

〔学会発表〕　計50件（うち招待講演　8件／うち国際学会　1件）

１．発表者名 山田 健一
２．発表標題 脂質ラジカル・酸化リン脂質の検出・構造解析、そして疾患モデルへの応用
３．学会等名 日本ケミカルバイオロジー学会第16回年会（招待講演）
４．発表年 2022年～2023年

１．発表者名 山田 健一
２．発表標題 酸化ストレス疾患に関与する酸化脂質の検出・構造解析
３．学会等名 クロマトグラフィー次世代技術セミナー2022（招待講演）
４．発表年 2022年～2023年

１．発表者名 山田 健一
２．発表標題 脂質ラジカル・酸化脂質の網羅的解析と疾患モデルへの応用
３．学会等名 第64回日本脂質生化学会
４．発表年 2022年～2023年

１．発表者名 山田 健一
２．発表標題 脂質由来ラジカル・酸化リン脂質の検出・構造解析及び疾患モデルへの応用
３．学会等名 第16回メタボロームシンポジウム
４．発表年 2022年～2023年

1．発表者名 山田 健一
2．発表標題 酸化脂質の検出・構造解析と疾患モデル動物への応用
3．学会等名 第43回 生体膜と薬物の相互作用シンポジウム
4．発表年 2022年～2023年

1．発表者名 Ken-ichi Yamada
2．発表標題 Detection and structure analysis of lipid-derived radicals and oxidized phospholipids
3．学会等名 Redox Week in Sendai 2022 STINT-JSPS Joint Symposium（招待講演）（国際学会）
4．発表年 2022年～2023年

1．発表者名 斎元祐真、森本 和志 、日下部大樹、松岡 悠太、唐澤悟、山田 健一
2．発表標題 リソソームにおける脂質過酸化反応がフェロトーシス誘導を亢進する
3．学会等名 第95回日本生化学会
4．発表年 2022年～2023年

1．発表者名 森 亮太，城臺 更，石田 南人，進藤 早，海津 幸子，谷戸 正樹，松岡 悠太，森本 和志，山田 健一
2．発表標題 脂質過酸化反応抑制剤は光誘発性網膜障害を抑制する
3．学会等名 第95回日本生化学会
4．発表年 2022年～2023年

１．発表者名 城戸百香 、松岡 悠太、森本 和志 、山田 健一
２．発表標題 薬用植物抽出液ライブラリーを用いたフェロトーシス抑制剤の探索
３．学会等名 第39回日本薬学会九州山口支部大会
４．発表年 2022年～2023年

１．発表者名 松田和 、松岡悠太、森本和志、山田健一
２．発表標題 鉄過剰症における血漿中脂質関連因子の解析
３．学会等名 第39回日本薬学会九州山口支部大会
４．発表年 2022年～2023年

１．発表者名 森 亮太 城臺 更、海津 幸子、谷戸 正樹、松岡 悠太、森本 和志 、山田 健一
２．発表標題 光誘発性網膜障害に対する脂質過酸化反応抑制剤 X の抑制効果
３．学会等名 第39回日本薬学会九州山口支部大会
４．発表年 2022年～2023年

１．発表者名 松岡悠太，高橋政友，杉浦悠毅，和泉自泰，末松誠，馬場健史，山田健一
２．発表標題 質量分析法を用いた酸化ホスファチジルコリンの包括的解析および可視化技術
３．学会等名 第61回電子スピンサイエンス学会
４．発表年 2022年～2023年

１．発表者名 斎元祐真，森本和志，日下部大樹，松岡悠太，平山佑，唐澤悟，山田健一
２．発表標題 リソソーム脂質過酸化反応はリソソーム膜破壊を介してフェロト ー シスを誘導する
３．学会等名 第61回電子スピンサイエンス学会
４．発表年 2022年～2023年

１．発表者名 田中萌、齋藤耕太、松岡悠太、高橋政友、和泉自泰、馬場健史、森本和志、山田健一
２．発表標題 ニトロキシドプローブを用いた脂質ラジカル付加体精製法の開発と応用
３．学会等名 第61回電子スピンサイエンス学会
４．発表年 2022年～2023年

１．発表者名 田添佳歩，松岡悠太，高橋政友，和泉自泰，馬場健史，森本和志，山田健一
２．発表標題 チオール基反応性求電子性酸化脂質を捕捉する蛍光プローブの開発および応用
３．学会等名 第61回電子スピンサイエンス学会
４．発表年 2022年～2023年

１．発表者名 山田 健一
２．発表標題 酸化脂質の検出・構造解析と疾患モデル動物での解析
３．学会等名 日本酸化ストレス学会フリーラジカルスクール2022（招待講演）
４．発表年 2022年～2023年

１．発表者名
阿部 真紗美、宗 茉里恵、進藤 早紀、松岡 悠太、森本 和志、山田 健一

２．発表標題
脂質過酸化反応抑制剤の探索と血管性認知症モデルマウスへの適用

３．学会等名
日本薬学会　第143年会

４．発表年
2022年～2023年

１．発表者名
上野 亮哉、小櫻 英翔、岩尾 彬広、松岡 悠太、森本 和志、山田 健一

２．発表標題
炎症反応を惹起する酸化リン脂質の探索

３．学会等名
日本薬学会　第143年会

４．発表年
2022年～2023年

１．発表者名
津波古 光生、斎元 祐真、森本 和志、松岡 悠太、唐澤 悟、山田 健一

２．発表標題
リソソームでの脂質過酸化反応がフェロトーシス誘導を亢進する

３．学会等名
日本薬学会　第143年会

４．発表年
2022年～2023年

１．発表者名
松岡 悠太、山田 健一

２．発表標題
酸化ホスファチジルコリンの包括的解析および可視化技術の開発

３．学会等名
第74回日本酸化ストレス学会

４．発表年
2021年～2022年

１．発表者名 齋藤 耕太、松岡 悠太、中尾 周平、大金 賢司、どど孝介、袖岡 幹子、山田 健一
２．発表標題 長期間コエンザイムQ10低下細胞モデルのミドコンドリア呼吸鎖複合体の解析
３．学会等名 第74回日本酸化ストレス学会
４．発表年 2021年～2022年

１．発表者名 阿部真紗美、宗茉里恵、松岡悠太、山田健一
２．発表標題 脂質過酸化反応抑制剤による血管性認知症モデルマウスの病態保護効果
３．学会等名 第74回日本酸化ストレス学会
４．発表年 2021年～2022年

１．発表者名 斎元祐真、日下部大樹、松岡悠太、山田健一
２．発表標題 リソソームにおける脂質過酸化反応がフェロトーシス誘導を亢進する
３．学会等名 第74回日本酸化ストレス学会
４．発表年 2021年～2022年

１．発表者名 中 英人 、松岡 悠太、高橋 政友、和泉 自泰、馬場 建史、山田 健一
２．発表標題 フェロトーシス誘導時に生じる酸化リン脂質の包括的解析
３．学会等名 第74回日本酸化ストレス学会
４．発表年 2021年～2022年

１．発表者名
城臺更、森亮太、中英人、石田南人、進藤早紀、海津幸子、谷戸正樹、松岡悠太、山田健一

２．発表標題
光誘発性網膜障害における脂質過酸化反応抑制剤の網膜保護効果

３．学会等名
第74回日本酸化ストレス学会

４．発表年
2021年～2022年

１．発表者名
斎元祐真、日下部大樹、松岡悠太、山田健一

２．発表標題
リソソームで生じる脂質過酸化反応がフェロトーシス誘導を亢進する

３．学会等名
第15回日本分子イメージング学会

４．発表年
2021年～2022年

１．発表者名
城臺更、進藤早紀、海津幸子、谷戸正樹、松岡悠太、山田健一

２．発表標題
光誘発性網膜障害における脂質過酸化反応の検出と抑制

３．学会等名
第15回日本分子イメージング学会

４．発表年
2021年～2022年

１．発表者名
斎元祐真、日下部大樹、松岡悠太、山田健一

２．発表標題
リソソームで生じる脂質過酸化反応がフェロトーシス誘導を亢進する

３．学会等名
第63回日本脂質生化学会

４．発表年
2021年～2022年

１．発表者名 山田 健一
２．発表標題 フェロトーシス誘発に関わる酸化脂質はどのような分子が、どこで生成しているのか？
３．学会等名 日本CellDeath学会　第29回学術集会
４．発表年 2021年～2022年

１．発表者名 斎元祐真、日下部大樹、森本和志、松岡悠太、唐澤悟、山田健一
２．発表標題 リソソームの脂質過酸化反応がフェロトーシス誘導を亢進する
３．学会等名 第42回生体膜と薬物の相互作用シンポジウム
４．発表年 2021年～2022年

１．発表者名 山田 健一
２．発表標題 フェロトーシスを含む脂質酸化を起点とする多様な細胞死研究の最前線
３．学会等名 第94回日本生化学会大会
４．発表年 2021年～2022年

１．発表者名 中英人、松岡悠太、高橋政友、和泉自泰、馬場健史、山田健一
２．発表標題 フェロトーシス誘導時に生じる酸化リン脂質の包括的解析
３．学会等名 第38回日本薬学会九州山口支部
４．発表年 2021年～2022年

１．発表者名 城臺更、森亮太、海津幸子、谷戸正樹、松岡悠太、山田健一
２．発表標題 光誘発性網膜障害における脂質過酸化反応抑制剤の網膜保護効果
３．学会等名 第38回日本薬学会九州山口支部
４．発表年 2021年～2022年

１．発表者名 斎元祐真、日下部大樹、森本和志、松岡悠太、唐澤悟、山田健一
２．発表標題 リソソームにおける脂質過酸化反応がフェロトーシス誘導を亢進する
３．学会等名 第38回日本薬学会九州山口支部
４．発表年 2021年～2022年

１．発表者名 斎元祐真、日下部大樹、森本和志、松岡悠太、唐澤悟、山田健一
２．発表標題 リソソームにおける脂質過酸化反応がフェロトーシス誘導を亢進する
３．学会等名 レドックスR&D 戦略委員会　第1回若手シンポジウム
４．発表年 2021年～2022年

１．発表者名 山田 健一
２．発表標題 フェロトーシスの分子メカニズムの最新研究
３．学会等名 日本薬学会第142年会
４．発表年 2021年～2022年

１．発表者名 齋藤　耕太、松岡　悠太、高橋　政友、和泉　自泰、馬場　健史、山田　健一
２．発表標題 包括的酸化脂質解析手法の開発および非アルコール性脂肪肝炎モデルマウスへの応用
３．学会等名 日本薬学会第142年会
４．発表年 2021年～2022年

１．発表者名 阿部　真紗美、宗　茉里恵、松岡　悠太、森本　和志、山田　健一
２．発表標題 脂質過酸化反応抑制剤の血管性認知症モデルに対する病態保護効果
３．学会等名 日本薬学会第142年会
４．発表年 2021年～2022年

１．発表者名 山田　健一
２．発表標題 新たな酸化脂質研究の潮流
３．学会等名 第93回日本生化学会大会（招待講演）
４．発表年 2020年

１．発表者名 山田　健一
２．発表標題 酸化脂質と疾患について　～検出から創薬展開まで～
３．学会等名 第 2 回レドックス・酸化ストレス・フィトケミカルズ生体計測研究会（招待講演）
４．発表年 2020年

１．発表者名
山田 健一

２．発表標題
病態における酸化ストレス研究の最前線

３．学会等名
第20回日本抗加齢医学会総会（招待講演）

４．発表年
2020年

１．発表者名
山田 健一

２．発表標題
酸化脂質解析技術開発から創薬シーズ展開へ

３．学会等名
第73回日本酸化ストレス学会（招待講演）

４．発表年
2020年

１．発表者名
斎元 祐真、日下部大樹、松岡悠太、山田健一

２．発表標題
フェロトーシス進行に関わる脂質ラジカルの蛍光イメージング

３．学会等名
第73回日本酸化ストレス学会

４．発表年
2020年

１．発表者名
松岡 悠太、高橋 政友、杉浦 悠毅、和泉 自泰、西山 和宏、西田 基宏、末松 誠、馬場 健史、山田 健一

２．発表標題
酸化ホスファチジルコリンの包括的解析および可視化技術の開発

３．学会等名
日本薬学会第141年会

４．発表年
2021年

１．発表者名
有働 拓海、松岡 悠太、高橋 政友、和泉 自泰、馬場 健史、山田 健一

２．発表標題
蛍光ニトロキシドプローブを用いた培養細胞内脂質ラジカルの検出および構造解析

３．学会等名
日本薬学会第141年会

４．発表年
2021年

１．発表者名
齋藤 耕太、松岡 悠太、中尾 周平、大金 賢司、どど 孝介、袖岡 幹子、山田 健一

２．発表標題
ニトロキシドプローブを用いた脂質ラジカルの捕捉および付加体精製法の開発

３．学会等名
日本薬学会第141年会

４．発表年
2021年

１．発表者名
阿部 真紗美、宗 茉里恵、松岡 悠太、山田 健一

２．発表標題
脂質過酸化反応抑制剤による血管性認知症モデルマウスの病態改善効果

３．学会等名
日本薬学会第141年会

４．発表年
2021年

１．発表者名
斎元 祐真、日下部 大樹、松岡 悠太、山田 健一

２．発表標題
リソソームで生じる脂質過酸化反応がフェロトーシス誘導を亢進する

３．学会等名
日本薬学会第141年会

４．発表年
2021年

1．発表者名 城臺 更、森 亮太、中 英人、石田 南人、進藤 早紀、海津 幸子、谷戸 正樹、松岡 悠太、山田 健一
2．発表標題 光誘発性網膜障害における脂質過酸化反応抑制剤の網膜保護効果
3．学会等名 日本薬学会第141年会
4．発表年 2021年

1．発表者名 松田 和、松岡 悠太、山田 健一
2．発表標題 輸血後鉄過剰症における脂質酸化物の解析および新規バイオマーカーの探索
3．学会等名 日本薬学会第141年会
4．発表年 2021年

〔図書〕　計2件

1．著者名 山田　健一	4．発行年 2021年
2．出版社 化学同人	5．総ページ数 5
3．書名 酸化脂質と疾患の化学、「CSJ Current review 39 生体分子と疾患」	

1．著者名 山田　健一	4．発行年 2020年
2．出版社 羊土社	5．総ページ数 6
3．書名 酸化脂質と加齢黄斑変性疾患、「実験医学　増刊 Vol.38-No.10」	

〔産業財産権〕

〔その他〕

－

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
研究分担者	今井　浩孝 (Imai Hirotaka) (50255361)	北里大学・薬学部・教授 (32607)	
研究分担者	柴田　貴広 (Shibata Takahiro) (80447838)	名古屋大学・生命農学研究科・教授 (13901)	

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