

令和 5 年 6 月 5 日現在

機関番号：17102

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2022

課題番号：20K15101

研究課題名(和文)代謝物プロファイリングによる薬物性肝障害発症メカニズムの解析

研究課題名(英文)Elucidation of the mechanism for drug-induced liver injury based on metabolite profiling

研究代表者

高橋 政友(Masatomo, Takahashi)

九州大学・生体防御医学研究所・助教

研究者番号：30844419

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：薬物性肝障害(DILI)発症に関与する薬物代謝反応の全貌を捉えることを目的として、ヒト肝腫瘍由来細胞株HepG2細胞を用いた薬物アッセイシステムを開発した。開発した薬物アッセイシステムを用いて、DILI発症に至るまでの作用機序が知られている薬物、および作用機序が十分に明らかにされていない薬物、合計10種類をそれぞれHepG2細胞に処理し、メタボローム分析を実施した。作用機序ごとに変動の大きい代謝物を調べるために、代謝パスウェイ解析を実施したところ、作用機序ごとに代謝物変動の特徴を捉えることができ、薬物ごとに異なる有害性発現経路および作用機序を推定することに成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究で開発した薬物アッセイシステムは、高解像度のフェノタイピング解析が実施可能なメタボローム解析を基盤技術として用いているため、鋭敏かつ正確でノンバイアスのDILI評価手法である。当該アッセイシステムは、従来の方法論では見出すことのできなかつた薬物性肝障害発症に至るまでの作用機序、および有害性発現経路を推定できる可能性があり、ひいては医薬品開発の効率化に貢献できると考えられる。

研究成果の概要(英文)：We developed an advanced drug evaluation system for drug-induced liver injury (DILI) using HepG2 cells, a human liver tumor-derived cell line. Metabolome analysis of HepG2 cells exposed to each of 10 drugs was performed using this drug evaluation system. The results showed that drug and some drug metabolites were detected in HepG2 cells, and some drug-metabolizing enzymes and transferase enzymes involved in conjugation reactions were significantly increased compared to the control group. In addition, 443 metabolites were detected using metabolomic and lipidomic analysis. Among these, a significant decrease in reduced-glutathione (GSH), which is associated with oxidative stress, was observed. These results suggest that this system is capable of capturing molecular initiation events based on precise toxicity pathways using HepG2 cells.

研究分野：メタボロミクス

キーワード：薬物性肝障害、メタボローム解析、薬物アッセイシステム、ヒト肝腫瘍由来細胞株HepG2細胞、質量分析、グルタチオン、ペントースリン酸経路

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、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

薬物性肝障害 (drug-induced liver injury; DILI) は、医薬品の開発中止および市場撤退の主要な原因である。DILI が原因で医薬品の開発・販売を中止するケースは 25 年前と変わらず今もなお約 20% と高い割合を占めており、DILI 発症の回避が医薬品開発における重要課題の一つとなっている。既知の DILI 発症の原因薬物の多くは、主にシトクロム P450 (CYP) によって生成される反応性代謝物 (化学的に反応性が高い反応性中間体) の関与が示唆されている (Park, K. B. *et al.*, Nat. Rev. Drug Discov., 2011)。薬物由来の反応性代謝物は、DNA やタンパク質などの生体内高分子と共有結合し、アダクト (付加体) を形成することでミトコンドリア機能障害やリン脂質症、胆汁うっ滞、酸化ストレスといった様々な細胞毒性が生じることが知られている。さらに、これらの細胞毒性が複合的に作用することで最終的に DILI 発症につながると考えられている。従って、近年の医薬品開発では、候補化合物に対する反応性代謝物生成の有無を調査し、DILI 発症が疑われる化合物を早期に排除するといった戦略を取っている。しかし、依然として DILI 発症の回避にはつながっていないことから、CYP 以外の薬物代謝酵素によって生成される代謝物や未同定のまま見過ごされてきた薬物代謝物も DILI 発症に関与していることが強く示唆される (Oda, S. *et al.*, Drug Metab. Pharmacokinet., 2015)。また、DILI の発症には、ミトコンドリア機能障害や胆汁うっ滞といった複数の作用機序が複合的に関与している可能性があることから一部のエンドポイントだけでは正確な DILI は評価できないと考えられる。すなわち、創薬初期段階において DILI 発症を回避するためには、薬物およびその代謝物が生体に及ぼす影響を高解像度で評価可能な方法論の開発が必要である。

2. 研究の目的

DILI を迅速かつ正確に評価・予測するためには、薬物およびその代謝物によって生じる生体応答を高感度・高解像度で評価することが必要不可欠である。本研究では、生体内の微細な代謝変化に基づく高解像度のフェノタイピングツールであるメタボローム解析技術を適用した薬物アッセイシステムの構築を目的とした。さらに、作用機序が既知、または未知の薬物を複数種類処理した肝細胞に対して、構築した薬物アッセイシステムを適用し、薬物ごとに得られた代謝物プロファイリング結果を統合・解析することで、薬物ごとに DILI 発症に至るまでの作用機序、および有害性発現経路を推定することを目的とした。

3. 研究の方法

(1) 薬物アッセイシステムの構築と薬物処理濃度 (IC₁₀, IC₅₀) の決定

薬物アッセイに用いた細胞種は、ヒト肝腫瘍由来細胞株 HepG2 細胞を使用した。使用した薬物は、これまでに DILI 発症の作用機序が確認されている薬物および、作用機序が不明もしくは複数の作用機序が関与していると考えられている薬物 (それぞれ解熱鎮痛薬、抗生物質、抗がん薬、農薬など) の合計 10 種類の薬物 (orphenadrine, deoxycholate, etoposide, nilutamide, tilorone, cumene hydroperoxide, paraquat, clozapine, perhexiline, tamoxifen) を用いた。薬物処理濃度は、過去の毒性評価の結果 (Gómez-Lechón, M. J. *et al.*, Toxicol. in vitro, 2010) を参考にして、各薬物の 2 倍希釈系列調製溶液 (0.2 μM–500 μM) を HepG2 に曝露し、24 時間培養後の HepG2 細胞における 10% 細胞増殖阻害濃度 (IC₁₀) および 50% 細胞増殖阻害濃度 (IC₅₀) を算出した。細胞生存率測定には、CCK-8 を用いた。また、IC₁₀ および IC₅₀ の算出には、統計解析ソフトウェア JMP を用いた。

(2) IC₁₀ に基づいて薬物処理した HepG2 細胞の包括的なメタボローム分析

(1) で決定した各薬物処理濃度 (IC₁₀) に基づいて薬物処理した HepG2 細胞群、および各薬物を溶解させる際に使用した DMSO を細胞に処理したコントロール群に対して、包括的なメタボローム解析を実施した。メタボローム解析に用いた分析系は、イオンクロマトグラフィー高分解能タンデム質量分析 (IC/HRMS/MS)、液体クロマトグラフィー高分解能タンデム質量分析 (PFPP-LC/HRMS/MS)、超臨界流体クロマトグラフィー三連四重極質量分析 (SFC/MS/MS) を用いた (Nishiumi, S. *et al.*, Metabolites, 2022)。なお、当該研究で解析対象とする代謝物数は、親水性代謝物約 600 種類、疎水性代謝物約 1000 種類であり、合計約 1600 種類の代謝物を解析対象とした。

(3) 代謝物プロファイリング結果の統合・解析

(2) で取得したメタボロームデータを生細胞数で標準化した後に、主成分分析に供し各薬物を三次元マップ上にプロット、DILI 発症の作用機序ごとにクラスター分離が見られるかどうかを確認した。特に、作用機序ごとに特徴が見られたメタボロームの変動と代謝経路の情報およびそれらに関連する代謝酵素の情報を整理し、薬物ごとに DILI 発症に至るまでの作用機序、および有害性発現経路を推定した。

4. 研究成果

(1) 薬物アッセイシステムの構築と薬物処理濃度 (IC₁₀, IC₅₀) の決定

DILI 評価のための薬物アッセイシステムを構築することを目的として、ヒト肝腫瘍由来細胞株 HepG2 細胞を用いた培養手法、および薬物処理手法の検討を行った。具体的には、96 well plate

に播種する細胞数，播種してから薬物処理までの培養時間，IC₁₀ および IC₅₀ に基づく各薬物の処理濃度および処理時間の最適化を行った結果，HepG2 細胞を再現良く安定的に培養することができる条件を見出した．当該条件を用いて，各薬物の 2 倍希釈系列調製溶液 (0.2 μM–500 μM) を HepG2 に曝露，24 時間培養後の HepG2 細胞における IC₁₀ および IC₅₀ を算出した結果，各薬物の IC₁₀ および IC₅₀ はそれぞれ 4.8 μM–612 μM，7.9 × 10⁵ μM–1.3 × 10⁵ μM であり，IC₁₀ および IC₅₀ の値はどちらも薬物間で大きく異なっていた (表 1)．算出した薬物処理濃度について，過去の毒性評価の結果 (Gómez-Lechón, M. J. *et al.*, *Toxicol. in vitro*, 2010) と比較したところ，薬物処理濃度は概ね一致する傾向にあった．以上から，当該システムは問題なく DILI 評価に使用できることが示唆された．

表 1 各薬物における薬物処理濃度 (IC₁₀ および IC₅₀)

| 薬物 | IC ₁₀ (μM) | IC ₅₀ (μM) | 本実験曝露濃度 (μM) |
|----------------------|-----------------------|--|--------------|
| Orphenadrine | 84.0±18.5 | 135±16 | 84 |
| Deoxycholate | 612±461 | 1.31×10 ⁵ ±2.31×10 ⁵ | 610 |
| Etoposide | 43.5±10.9 | 303±125 | 44 |
| Nilutamide | 49.0±22.1 | 118±24 | 49 |
| Tilorone | 4.78±1.39 | 8.26±1.05 | 4.8 |
| Cumene hydroperoxide | 23.2±3.9 | 30.1±4.1 | 23 |
| Paraquat | 233±97 | 854±728 | 230 |
| Clozapine | 51.5±13.2 | 68.9±11.1 | 52 |
| Perhexiline | 6.82±0.33 | 7.89±0.84 | 6.8 |
| Tamoxifen | 12.9±1.2 | 21.5±1.0 | 13 |

(2) IC₁₀ に基づいて薬物処理した HepG2 細胞の包括的なメタボローム分析

(1) で決定した各薬物処理濃度 (IC₁₀) に基づいて薬物処理した HepG2 細胞，および各薬物を溶解させる際に使用した DMSO を細胞に処理した HepG2 細胞を 2 日間培養した．その後，HepG2 細胞をメタノールでクエンチし，Bligh&Dyer 抽出法を用いて親水性代謝物画分および疎水性代謝物画分に分離した．得られた各画分に対して包括的なメタボローム解析を実施したところ，135 種類の親水性代謝物 (ヌクレオチドや有機酸，補酵素類などといった陰イオン性代謝物，ヌクレオシドや核酸塩基といった陽イオン性代謝物，アミノ酸などの両性イオン)，および 308 種類の疎水性代謝物 (リン脂質，中性脂質，スフィンゴ脂質など) の検出・同定に成功した．また，曝露した薬物由来の代謝物探索を実施したところ，一部の薬物で水酸化体や抱合体などの薬物由来代謝物の検出が確認された．一方で，薬物由来代謝物が確認できなかった薬物も存在していた．これは，HepG2 細胞ではシトクロム P450 (CYP) などに代表される薬物代謝酵素の一部で発現量が通常細胞と比べてわずかしか発現しておらず (Cuykx, M. *et al.*, *A review. Arch. of Toxicol.*, 2018)，CYP によって細胞中で生成される薬物由来代謝物量が質量分析装置の検出下限値未満となったことが原因であると考えられた．本研究では，DILI 評価にあたって HepG2 細胞を用いてきたが，薬物によっては正確な DILI の評価をできない可能性がある．今後，正確かつ高い再現性を有した肝毒性評価を実施するためには，*in vivo* ヒト肝臓の機能を模倣した細胞種の選定や，培養条件の最適化を実施する必要がある．

(3) 代謝物プロファイリング結果の統合・解析

各薬物を曝露した HepG2 細胞抽出液から検出・同定された合計 443 種類のメタボロームデータを主成分分析に供した (図 1)．その結果，薬物を曝露した HepG2 細胞群はいずれも，コントロール群との分離が確認された．また，作用機序ごとにクラスター分離していることも確認された．続いて，クラスターの形成に寄与している代謝物を調べるために，ローディングプロットを作成した．その結果，citrulline, cystathionine, allothreonine, *N*-acetyl alanine の 4 種類の代謝物が，10 種全ての薬物曝露したサンプルにおいて，コントロール群に比べて統計的に有意に減少することが

確認された。これら代謝物は、薬物の作用機序に関わらず DILI を評価するためのバイオマーカー候補となる可能性が示唆された。続いて、特徴的な代謝物の変化を確認するために、代謝パスイ解析に供した。その結果、作用機序ごとに特徴的な代謝物の変化が確認された。特に、ミトコンドリア機能損傷や酸化ストレスを誘導する薬物である nilutamide や tamoxifen では、コントロールや他の薬物に比べて酸化ストレスの指標となる酸化型グルタチオン (GSSG) の増加と還元型グルタチオン (GSH) の減少が確認された。これは、酸化ストレスにより生成された活性酸素種 (ROS) をスカベンジする過程において GSH が GSSG に変換された結果を示していると考えられた。Deoxycholate では、コントロールや他の薬物に比べてヘキサミン経路中間代謝物の増加が確認された。酸化ストレスを誘導する paraquat では、ペントースリン酸経路中間代謝物である sedohepultulose 7-phosphate (S7P) や ribose 5-phosphate (R5P) がコントロールと比べて約 7-10 倍と著しく有意に増加していた。ペントースリン酸経路は NADPH 合成を担う代謝経路であることが知られている。NADPH は酸化ストレスにより生じる ROS をスカベンジするための GSH を再生するために利用されることから、酸化ストレスを誘導する多くの薬物ではこの代謝経路が活性化していると予測される。しかしながら、paraquat では、ペントースリン酸経路中間代謝物が蓄積しており、ペントースリン酸経路が阻害されていることが確認された。以上のことから paraquat の作用機序としては、ペントースリン酸経路が阻害されることで、NADPH の産生量が低減し、細胞内 GSH が枯渇した結果、細胞毒性が発現すると推測された (論文投稿準備中)。

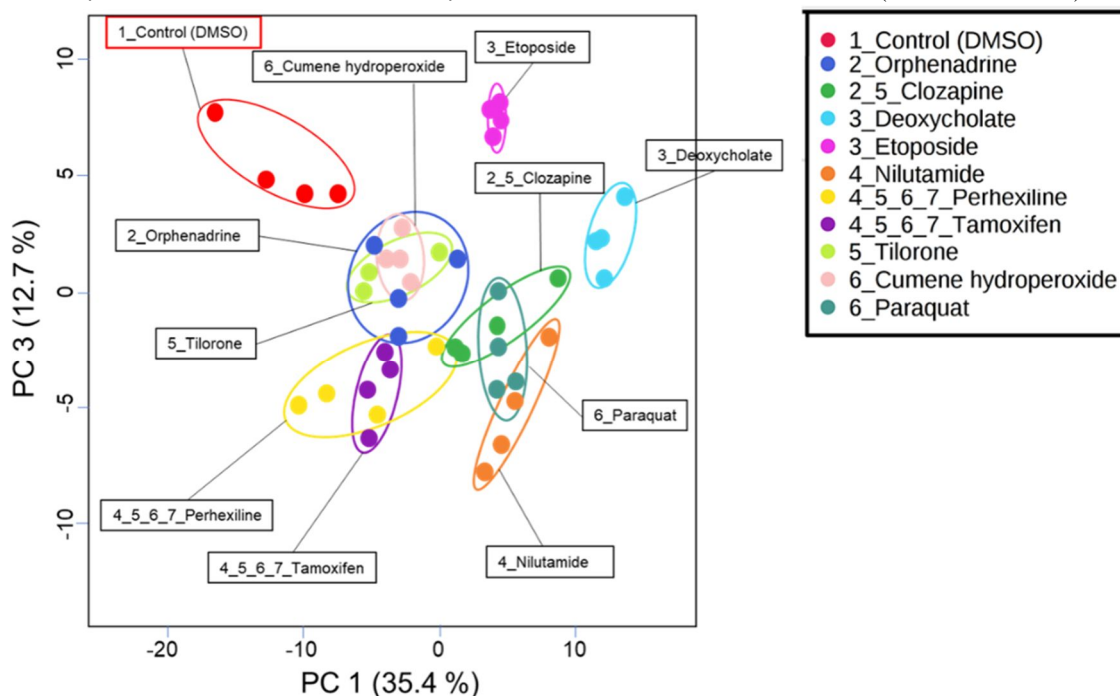


図1 各薬物処理した HepG2 細胞の主成分分析結果

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 8件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 8件）

| | |
|---|-----------------------|
| 1. 著者名 N. Taya, N. Katakami, K. Omori, S. Hosoe, H. Watanabe, M. Takahara, K. Miyashita, H. Nishizawa, Y. Konya, S. Obara, A. Hidaka, M. Nakao, M. Takahashi, Y. Izumi, I. Shimomura, T. Bamba | 4. 巻 14 |
| 2. 論文標題 Change in fatty acid composition of plasma triglyceride caused by a 2 week comprehensive risk management for diabetes: A prospective observational study of type 2 diabetes patients with supercritical fluid chromatography/mass spectrometry-based semi-target lipidomic analysis. | 5. 発行年 2023年 |
| 3. 雑誌名 J. Diabetes Investigation | 6. 最初と最後の頁 102-110 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/jdi.13924 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である） | 国際共著 - |
| 1. 著者名 S. Mise, A. Matsumoto, K. Shimada, T. Hosaka, M. Takahashi, K. Ichihara, H. Shimizu, C. Shiraishi, D. Saito, M. Suyama, T. Yasuda, T. Ide, Y. Izumi, T. Bamba, T. Kimura-Someya, M. Shirouzu, H. Miyata, M. Ikawa, K. I. Nakayama | 4. 巻 13 |
| 2. 論文標題 Kastor and polluks polypeptides encoded by a single gene locus cooperatively regulate VDAC and spermatogenesis. | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Nature Communications | 6. 最初と最後の頁 1071 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41467-022-28677-y | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である） | 国際共著 - |
| 1. 著者名 R. Mizuno, H. Hojo, M. Takahashi, S. Kashio, S. Enya, M. Nakao, R. Konishi, M. Yoda, A. Harata, J. Hamanishi, H. Kawamoto, M. Mandai, Y. Suzuki, M. Miura, T. Bamba, Y. Izumi, S. Kawaoka | 4. 巻 13 |
| 2. 論文標題 Remote solid cancers rewire hepatic nitrogen metabolism via host nicotinamide-N-methyltransferase. | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Nature Communications | 6. 最初と最後の頁 3346 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41467-022-30926-z | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である） | 国際共著 - |

| | |
|---|----------------------|
| 1. 著者名 L. Si-Hung, Y. Izumi, M. Nakao, M. Takahashi, T. Bamba | 4. 巻 1197 |
| 2. 論文標題 Investigation of supercritical fluid chromatography retention behaviors using structure-retention relationships. | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Analytical Chimica Acta | 6. 最初と最後の頁 339463 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.aca.2022.339463 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である) | 国際共著 - |

| | |
|--|---------------------|
| 1. 著者名 K. Yamauchi, Y. Matsuoka, M. Takahashi, Y. Izumi, H. Naka, Y. Taniguchi, K. Kawai, T. Bamba, K. Yamada | 4. 巻 58 |
| 2. 論文標題 Detection and structural analysis of pyrimidine-derived radicals generated on DNA using a profluorescent nitroxide probe. | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Chemical Communications | 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) 10.1039/D1CC04998D | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である) | 国際共著 - |

| | |
|--|-----------------------|
| 1. 著者名 S. Nishiumi, Y. Izumi, A. Hirayama, M. Takahashi, M. Nakao, K. Hata, D. Saigusa, E. Hishinuma, N. Matsukawa, M. Tokuyasu, Y. Kita, F. Hamano, N. Okahashi, K. Ikeda, H. Nakanishi, K. Saito, M. Yokota Hirai, M. Yoshida, Y. Oda, F. Matsuda, T. Bamba | 4. 巻 11 |
| 2. 論文標題 Comparative evaluation of plasma metabolomic data from multiple laboratories. | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Metabolites | 6. 最初と最後の頁 135-151 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/metabo12020135 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である) | 国際共著 - |

| | |
|--|-----------------------|
| 1. 著者名 H. Otsuka, H. Yokomizo, S. Nakamura, Y. Izumi, M. Takahashi, S. Obara, M. Nakao, Y. Ikeda, N. Sato, R. Sakamoto, Y. Miyachi, T. Miyazawa, T. Bamba, Y. Ogawa | 4. 巻 479 |
| 2. 論文標題 Differential effect of canagliflozin, a sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor, on slow and fast skeletal muscles from nondiabetic mice. | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Biochemical Journal | 6. 最初と最後の頁 425-444 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1042/BCJ20210700 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である) | 国際共著 - |

| | |
|---|-----------------------|
| 1. 著者名 T. Yamauchi, K. Miyawaki, Y. Semba, M. Takahashi, Y. Izumi, J. Nogami, F. Nakao, T. Sugio, K. Sasaki, L. Pinello, D. Bauer, T. Bamba, K. Akashi, T. Maeda | 4. 巻 36 |
| 2. 論文標題 Targeting leukemia-specific dependence on the de novo purine synthesis pathway. | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Leukemia | 6. 最初と最後の頁 383-393 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41375-021-01369-0 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である) | 国際共著 該当する |

〔学会発表〕 計26件(うち招待講演 0件/うち国際学会 1件)

| |
|---|
| 1. 発表者名 川崎 貴裕, 宮崎 暁人, 和泉 自泰, 高橋 政友, 日高 彩子, 新居 卓朗, 松木 隆典, 木庭 太郎, 橋本 尚子, 辻野 和之, 三木 啓資, 馬場健史, 木田博 |
| 2. 発表標題 間質性肺疾患患者の気管支肺胞洗浄液リピドーム解析 |
| 3. 学会等名 第62回日本呼吸器学会学術講演会 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 中村 慎太郎, 横溝 久, 大塚 裕子, 和泉 自泰, 高橋 政友, 佐藤 直市, 坂本 竜一, 宮地 康高, 宮澤 崇, 馬場 健史, 小川 佳宏 |
| 2. 発表標題 SGLT2阻害薬が肥満糖尿病マウスの骨格筋代謝に与える影響の検討 |
| 3. 学会等名 第65回日本糖尿病学会年次学術集会 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Emi Ito, Shinsuke Inuki, Yoshihiro Izumi, Masatomo Takahashi, Eri Ishikawa, Kensuke Shibata, Takeshi Bamba, Sho Yamasaki |
| 2. 発表標題 Novel antigen for mucosal-associated invariant T (MAIT) cells |
| 3. 学会等名 EMBO Workshop CD1/IR1-restricted T lymphocytes (国際学会) (国際学会) |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 池田 和輝, 高橋 政友, 秦 康祐, 中谷 航太, 油屋 駿介, 富安 範行, 相馬 悠希, 馬場健史, 和泉自泰 |
| 2. 発表標題 ヒト初代肝細胞のマルチオミクス解析を基盤とした薬物誘発性肝障害評価法の開発 |
| 3. 学会等名 第70回 質量分析総合討論会 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 富永 早貴, 山下 俊幸, 高橋 政友, 相馬 悠希, 富安 範行, 松山 清, 和泉自泰, 馬場健史 |
| 2. 発表標題 SFE-SFC-FRCシステムを用いた超臨界二酸化炭素中での低分子化合物の溶解度測定法の開発 |
| 3. 学会等名 第70回 質量分析総合討論会 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 今戸 優理, 高橋 政友, 相馬 悠希, 油屋 駿介, 中谷 航太, 和泉 自泰, 馬場 健史 |
| 2. 発表標題 血液メタボロミクスデータ統合に向けたLC/MS分析法の定量性評価 |
| 3. 学会等名 第70回 質量分析総合討論会 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 高橋 政友, 鈴木 隆弘, 高原 健太郎, 馬場 健史, 和泉 自泰 |
| 2. 発表標題 次世代サプレッサーを搭載したイオンクロマトグラフィー高分解能タンデム質量分析 (IC/HRMS/MS) による超網羅的な親水性メタボローム分析法の開発 |
| 3. 学会等名 第70回 質量分析総合討論会 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 鳥越 大平, 高橋 政友, 中尾 素直, 相馬 悠希, 池田 和輝, 中谷 航太, 馬場健史, 和泉自泰 |
| 2. 発表標題 LC/HRMS/MSとin silico エピメタボライトデータベース (IEMDB) に基づく未知の親水性代謝物の包括的構造推定 |
| 3. 学会等名 第70回 質量分析総合討論会 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 伊東 瑛美, 井貫 晋輔, 和泉 自泰, 高橋 政友, 石川 絵里, 柴田 健輔, 馬場 健史, 山崎 晶 |
| 2. 発表標題 MAIT細胞の新規脂質抗原の探索 |
| 3. 学会等名 第64回 日本脂質生化学会 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 田畑 祥, 和泉 自泰, 高橋 政友, 馬場 健史, 岡田 眞里子 |
| 2. 発表標題 持続的NF B活性による細胞老化メカニズム |
| 3. 学会等名 第8回 がん代謝研究会 in 佐渡 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 竹田 浩章, 高橋 政友, 和泉 自泰, 馬場 健史, 津川 裕司 |
| 2. 発表標題 構造多様性の解析と個々の定量化を目指したマルチリピドーム計測技術の開発 |
| 3. 学会等名 第16回 メタボロームシンポジウム in 鶴岡 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 富安 範行, 和泉 自泰, 高橋 政友, 西村 直矢, 豊永 憲司, 相馬 悠希, 山崎 晶, 馬場健史 |
| 2. 発表標題 免疫受容体の脂質リガンド探索プラットフォームの開発 |
| 3. 学会等名 第16回 メタボロームシンポジウム in 鶴岡 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 相馬 悠希, 高橋 政友, 今戸 優理, 松田 貴意, 池田 明夏里, 田邊 芽衣, 寺内 勉, 花井 泰三, 和泉 自泰, 馬場 健史 |
| 2. 発表標題 安定同位体標識内部標準群 (SILIS) を用いたヒト血漿定量メタボロミクス |
| 3. 学会等名 第16回 メタボロームシンポジウム in 鶴岡 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 鳥越 大平, 高橋 政友, 中尾 素直, 相馬 悠希, 池田 和輝, 中谷 航太, 馬場 健史, 和泉 自泰 |
| 2. 発表標題 LC/HRMS/MSとin silicoエピメタボライトデータベースによる未知の親水性代謝物の包括的構造推定法の開発 |
| 3. 学会等名 第16回 メタボロームシンポジウム in 鶴岡 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 高橋 政友, 鈴木 隆弘, 高原 健太郎, 馬場 健史, 和泉 自泰 |
| 2. 発表標題 超網羅的な親水性メタボローム分析に資するイオンクロマトグラフィー高分解能タンデム質量分析法 (IC/HRMS/MS) の開発 |
| 3. 学会等名 第16回 メタボロームシンポジウム in 鶴岡 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 富永 早貴, 山下 俊幸, 高橋 政友, 相馬 悠希, 富安 範行, 松山 清, 和泉自泰, 馬場健史 |
| 2. 発表標題 SFE-SFC-FRCシステムを用いた超臨界二酸化炭素中溶解度測定法の開発 |
| 3. 学会等名 第16回 メタボロームシンポジウム in 鶴岡 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 今戸 優理, 高橋 政友, 相馬 悠希, 油屋 駿介, 中谷 航太, 和泉 自泰, 馬場 健史 |
| 2. 発表標題 血液メタボロミクスデータ統合に資するLC/MS分析法の定量性評価 |
| 3. 学会等名 第16回 メタボロームシンポジウム in 鶴岡 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 池田 和輝, 高橋 政友, 秦 康祐, 中谷 航太, 油屋 駿介, 富安 範行, 相馬 悠希, 馬場健史, 和泉自泰 |
| 2. 発表標題 ヒト初代肝細胞を用いたマルチオミクス解析によるin vitro肝障害評価法の開発 |
| 3. 学会等名 第16回 メタボロームシンポジウム in 鶴岡 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 高橋 政友, 池田 和輝, 秦 康祐, 中谷 航太, 油屋 駿介, 富安 範行, 相馬 悠希, 馬場健史, 和泉自泰 |
| 2. 発表標題 質量分析を基盤としたヒト初代肝細胞の薬物誘発性肝障害評価法の開発 |
| 3. 学会等名 第74回 日本生物工学会大会 in 大阪 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 鳥越 大平, 高橋 政友, 中尾 素直, 相馬 悠希, 池田 和輝, 中谷 航太, 馬場 健史, 和泉 自泰 |
| 2. 発表標題 未知の親水性代謝物の包括的構造推定法に向けたin silicoエピメタボライトデータベース (IEMDB) の開発 |
| 3. 学会等名 第74回 日本生物工学会大会 in 大阪 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 相馬 悠希, 高橋 政友, 今戸 優理, 松田 貴意, 池田 明夏里, 田邊 芽衣, 寺内 勉, 花井 泰三, 和泉 自泰, 馬場 健史 |
| 2. 発表標題 ヒト定量メタボロミクスに資する安定同位体標識内部標準群 (SILIS) のバイオプロダクション |
| 3. 学会等名 第74回 日本生物工学会大会 in 大阪 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Yoshihiro Izumi, Kosuke Hata, Kohta Nakatani, Masatomo Takahashi, Mamoru Hirafuji, Shohei Yamamura, Masaki Matsumoto, Takeshi Bamba |
| 2. 発表標題 Development of integrated analysis technology for single cell mass spectrometry and imaging |
| 3. 学会等名 第45回 日本分子生物学会年会 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 中村 慎太郎, 宮地 康高, 横溝 久, 大塚 裕子, 和泉 自泰, 高橋 政友, 佐藤 直市, 坂本 竜一, 宮澤 崇, 馬場 健史, 小川 佳宏 |
| 2. 発表標題 カナグリフロジンは遅筋内のAICARPを増加させAMPKの活性化による代謝亢進を介して肥満糖尿病マウスの遅筋機能を改善させる |
| 3. 学会等名 第43回 日本肥満学会・第40回日本肥満治療学会学術集会 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 今戸 優理, 高橋 政友, 相馬 悠希, 油屋 駿介, 中谷 航太, 和泉 自泰, 馬場 健史 |
| 2. 発表標題 血液メタボロミクスデータ統合に向けたLC/MS分析法の性能評価 |
| 3. 学会等名 第28回 日本生物工学会九州支部佐賀大会 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 富永 早貴, 山下 俊幸, 高橋 政友, 相馬 悠希, 富安 範行, 松山 清, 和泉自泰, 馬場健史 |
| 2. 発表標題 SFE-SFC-FRCシステムを用いた新規超臨界二酸化炭素中溶解度測定法の開発 |
| 3. 学会等名 第28回 日本生物工学会九州支部佐賀大会 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 池田 和輝, 中谷 航太, 高橋 政友, 馬場健史, 和泉自泰 |
| 2. 発表標題 Unified-HILIC/AEX/MSIによる脂質と極性代謝物の包括的一斉分析法の開発 |
| 3. 学会等名 第4回 脂質駆動学術産業創生研究部会講演会 |
| 4. 発表年 2022年 |

〔図書〕 計0件

〔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 |
|---------|---------------------------|-----------------------|----|
| | | | |

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 |
|---------|---------|
|---------|---------|