

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年 5月 7日現在

機関番号：11301

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2010～2011

課題番号：22659007

研究課題名（和文） 胆汁酸メタボローム解析システムの構築

研究課題名（英文） Development of a new analytical system for bile acid metabolome

研究代表者

眞野 成康 (MANO NARIYASU)

東北大学・病院・教授

研究者番号：50323035

研究成果の概要（和文）：

胆汁酸の各種抱合体の標品を用いて、HPLC 分離条件を確立した。また、低エネルギーCIDによるプロダクトイオンの生成パターンを精査し、各抱合型胆汁酸の開裂の特徴を整理した。得られたデータを基にプリカーサーイオンスキャンあるいはニュートラルロススキャンを駆使して抱合形式ごとに胆汁酸メタボロームをフォーカシングする手法を構築した。さらにコレステロール代謝に異常を来す疾患患者の尿を分析し、それぞれの疾患に特徴的な胆汁酸代謝物を解析できることが明らかとなった。

研究成果の概要（英文）：

We set up an HPLC separation method for various bile acid conjugates, and characterized each fragmentation of bile acid conjugates by the investigation of product ion patterns on low-energy collision-induced dissociation. Based on their data, we produced focusing methods for bile acid metabolome by conjugated forms using precursor ion scan and neutral loss scan analysis. In addition, we analyzed urine from patients producing metabolic abnormalities of cholesterol, and found to analyze disease-specific bile acid metabolites.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,400,000	0	1,400,000
2011年度	1,300,000	390,000	1,690,000
年度			
年度			
年度			
総計	2,700,000	390,000	3,090,000

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、メタボロミクス、LC/MS、胆汁酸、低エネルギーCID、多次元マップ化、3β-HSD 欠損症、Niemann-Pick 病 typeC

1. 研究開始当初の背景

胆汁酸はコレステロールの主代謝物であり、その代謝異常はコレステロール代謝の異常を誘発し、動脈硬化や心疾患、脳血管障害

の進展に深く関わる。コレステロール代謝は、種々の酵素欠損症において障害され、いくつかの疾患では特異的に中間体が蓄積する。また、肝胆道系疾患では各種抱合代謝物の尿中排泄量が増加する。さらに最近では糖代謝や

酸化ストレスとの関連も報告されており、胆汁酸代謝物の包括的な変動解析は、各種疾患との関連を明らかにするうえで、極めて重要となる。

これまで研究代表者らは、様々な胆汁酸代謝物の高感度定量法を構築してきた。胆汁酸代謝経路に関わるほぼすべての標品を保有しているのは世界中で他にはなく、しかも分析法構築に関する検討の成果がノウハウとして蓄積されていることから、胆汁酸のメタボローム解析法の効率的な構築が期待できる。メタボロミクスの分野では日本が海外に一步先んじており、極性低分子および脂質メタボロームの解析が盛んに行われているものの、コレステロール代謝物に関しては、国内外を問わず未だ方法論が構築されておらず、解析システムの構築が切望されている。こうした背景から、今回、胆汁酸メタボロームの包括的な変動解析システムの構築を計画した。

2. 研究の目的

胆汁酸メタボロームの構造は多岐に渡っており、画一化された方法論のみではシステム化は極めて難しいとされてきた。本研究では、研究代表者らの蓄積したノウハウを駆使して各化合物群に共通の特性を見出し、系統的かつ合理的なシステム開発を行う。まず、極めて多種類の胆汁酸メタボロームの高性能分離条件を確立し、すべての胆汁酸メタボロームを一斉に分離できる分析条件を確立する。次に、イオン化条件、MS/MS条件の検討結果をもとにフォーカスト・メタボローム解析法を確立するとともに、MRMモードによるターゲッティング・メタボローム定量法を構築し、その精度を検証する。本研究の目的は、以上のような研究の推進により、最終的にLC/MS/MSを駆使して胆汁酸メタボロームの包括的な解析システムを構築することである。

3. 研究の方法

(1) HPLC および MS 条件の検討

側鎖非抱合型、グリシン抱合型、タウリン抱合型胆汁酸、およびそれらの3位硫酸抱合体、グルクロン酸抱合体、*N*-アセチルグルコサミン抱合体の各標品を用いて、HPLC分離条件を検討した。

次に、トリプルステージ四重極型質量分析計を用いて、各化合物の低エネルギーCIDにおけるフラグメントパターンを調べた。

(2) フォーカシング・メタボローム解析法の

検討

(1)で得られた情報をもとに、プリカーサーイオンスキャンあるいはニュートラルロススキャンにより、各種抱合型胆汁酸のフォーカシングの可能性を精査した。また、胆汁酸メタボロームを分析して得たデータにつき、横軸に保持時間、縦軸に m/z 、ピーク強度を等高線表示する二次元マップ化を図り、未知の抱合型胆汁酸の同定への応用につき検討した。

4. 研究成果

ヒトにおける主要胆汁酸およびそれらのグリシン抱合体、タウリン抱合体、硫酸抱合体、*N*-アセチルグルコサミン抱合体の標品を用いて、HPLC分離条件に付き検討した。その結果、酢酸アンモニウムとメタノールの混液を用いるリニアグラジエント溶出により、各種抱合胆汁酸を効率的に分離できることが判明した。

次に、各種標品を用いて、トリプルステージ四重極型質量分析法によるCIDパターンの特徴を精査するため、各種CID条件下におけるフラグメントパターンを調べた。その結果、グリシン抱合体およびタウリン抱合体においては、側鎖アミノ酸に由来する m/z 74 および m/z 124 のイオンをそれぞれ生成することが判った。硫酸抱合体においては、硫酸基部分に由来する m/z 97 を強く生成し、*N*-アセチルグルコサミン抱合体では、質量203のニュートラルロスを生じることが明らかとなった。次に、グルクロン酸抱合体のフォーカシングにつき検討し、3位水酸基および24位カルボキシル基のどちらに結合した場合でも、グルクロン酸部分に相当する176Daのニュートラルロススキャンでフォーカシング可能なほか、24-グルクロニドは m/z 175 のプロダクトイオンも生じることから、抱合形式を明確に識別できることも明らかとなった。

これまでの結果を踏まえ、各種抱合型胆汁酸の二次元マップ化を試みた。 m/z 97のプリカーサーイオンスキャンにより抽出されたピークを先の二次元マップに重ね合わせるにより、硫酸抱合型胆汁酸を容易に特定できることが判明し、同様の手法でグリシン抱合型、タウリン抱合型胆汁酸についてもフォーカシングできることが判った。さらに、質量203のニュートラルロススキャンにより、*N*-アセチルグルコサミン抱合体についてもフォーカシング可能であることが判明し、本法が未知の抱合型胆汁酸の同定に有用であることが示唆された。

これまでの成果をもとに、本法による各種抱合型胆汁酸のフォーカシング性能の検証を試みた。その結果、プリカーサーイオン

キャンやニュートラルロスキャンを駆使することにより、多種類の抱合型胆汁酸混合物による複雑なマップから、それぞれの抱合体を選択的に抽出したマップを作成可能であることが判った。次に、健常人、3 β -HSD欠損症患者、および Niemann-Pick 病 type C 患者尿を用いてそれぞれの抱合型胆汁酸マップを作成し、比較検討した。その結果、*m/z*97のプリカーサーイオンキャンによりフォーカシングしたマップを解析すると、健常人に比べて両疾患患者の尿中に多量でかつ多種類の硫酸抱合型胆汁酸類が存在することが判明した。特に、硫酸抱合とアミノ酸抱合などの複数の抱合代謝を受けた胆汁酸類が数多く存在しており、それぞれのフォーカシングマップを重ね合わせることで、マルチ抱合体を容易に特定することが可能であった。一方、3 β -HSD欠損症患者尿中には、ステロイド骨格中に二重結合を一つ有する硫酸抱合体が強く観測され、それらが酵素欠損により蓄積した 3 β -sulfoxy- Δ^5 系の胆汁酸類であることが推測された。Niemann-Pick 病 type C 患者の場合はさらに複雑で、3 β -sulfoxy- Δ^5 系の胆汁酸類のほかに、7 β 位が *N*-アセチルグルコサミンで抱合され、かつ側鎖末端がグリシンあるいはタウリンにより抱合された多重抱合型胆汁酸類が高濃度で存在することが明らかとなった。

以上、タンデム質量分析法を駆使することにより、抱合型胆汁酸のメタボローム解析が可能であることが明らかとなり、本研究の成果が各種疾患との関連の精査に役立つものと期待される。

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41件) 以下すべて査読有

1. Yuriko Saiki, Yuki Yoshino, Hiroko Fujimura, Tatsuya Manabe, Yuki Kudo, Miki Shimada, Nariyasu Mano, Tomohiro Nakano, Yoonha Lee, Shinjiro Shimizu, Shinya Oba, Sho Fujiwara, Hideyuki Shimizu, Na Chen, Zhaleh K Nezhad, Guo Jin, Shinichi Fukushige, Makoto Sunamura, Masaharu Ishida, Fuyuhiko Motoi, Shinichi Egawa, Michiaki Unno, and Akira Horii: DCK is frequently inactivated in acquired gemcitabine-resistant human cancer cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, in press.
2. Hiroaki Yamaguchi, Asuka Fujiwara, Hajime Ito, Nobuaki Tanaka, Ayako Furugen, Kazuaki Miyamori, Natsuko Takahashi, Jiro Ogura, Masaki Kobayashi, Takehiro Yamada, Nariyasu Mano, and Ken Iseki: A rapid and sensitive LC/ESI-MS/MS method for quantitative analysis of docetaxel in human plasma and its application to a pharmacokinetic study. *J. Chromatogr. B.*, **893-894**, 157-161 (2012).
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).
4. 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).
5. 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).
6. Masafumi Kikuchi, Yasunori Yaoita, Nariyasu Mano, and Masao Kikuchi: Structure and cytotoxic activity of enzymatic hydrolysis products of secoiridoid glucosides, isoligustroside and isooleuropein. *Chem. Biodivers.*, **8**, 651-657 (2011).
7. Lee R. Hagey, Takashi Iida, Shoujiro Ogawa, Yuuki Adachi, Mizuho Une, Kumiko Mushiake, Masamitsu Maekawa, Miki Shimada, Nariyasu Mano, and Alan F. Hofmann: Biliary bile acids in birds of the Cotingidae family: Taurine-conjugated (24*R*,25*R*)-3 α ,7 α ,24-trihydroxy-5 β -cholestan-27-oic acid and two epimers (25*R* and 25*S*) of 3 α ,7 α -dihydroxy-5 β -cholestan-27-oic acid. *Steroids*, **76**, 1126-1135 (2011).
8. Ayako Furugen, Hiroaki Yamaguchi, Nobuaki Tanaka, Hajime Ito, Kazuaki Miyamori, Asuka Fujikawa, Natsuko Takahashi, Jiro Ogura, Masaki Kobayashi, Takehiro Yamada, Nariyasu Mano, and Ken Iseki: Quantitation of five prostanoids in both cultured cells and media by liquid chromatography/electrospray ionization tandem mass spectrometry. *J. Chromatogr. B*, **879**, 3378-3385 (2011).
9. Jun Hosogi, Hideyuki Tanaka, Kazuhiro

- Fujita, Takashi Kuwabara, Shigeo Ikegawa, Norihiro Kobayashi, Nariyasu Mano, and Junichi Goto: LC-MS/MS coupled with immunoaffinity extraction for determination of estrone, 17 β -estradiol and estrone 3-sulfate in human plasma. *J. Chromatogr. B*, **878**, 222-227 (2010).
10. Rika Okihara, Kuniko Mitamura, Maki Hasegawa, Megumi Mori, Akina Muto, Genta Kakiyama, Shoujiro Ogawa, Takashi Iida, Miki Shimada, Nariyasu Mano, and Shigeo Ikegawa: Potential corticoid metabolites: Chemical synthesis of 3- and 21-monosulfates and their double-conjugates of tetrahydrocorticosteroids in the 5 α - and 5 β -series. *Chem. Pharm. Bull.*, **58**, 344-353 (2010).
 11. Taku Obara, Takayoshi Ohkubo, Hidefumi Fukunaga, Mitsuru Kobayashi, Michihiro Satoh, Hirohito Metoki, Kei Asayama, Ryusuke Inoue, Masahiro Kikuya, Nariyasu Mano, Masaaki Miyakawa, and Yutaka Imai: Practice and awareness of physicians regarding home blood pressure measurement in Japan. *Hypertens. Res.*, **33**, 428-434 (2010).
 12. Lee R. Hagey, Takashi Iida, Hideyuki Tamegai, Shoujiro Ogawa, Mizuho Une, Kiyoshi Asahina, Kumiko Mushiake, Takaaki Goto, Nariyasu Mano, Junichi Goto, Matthew D. Krasowski, and Alan F. Hofmann: Major biliary bile acids of the Medaka (*Oryzias latipes*): 25R- and 25S-epimers of 3 α ,7 α ,12 α -trihydroxy-5 β -cholestanoic acid. *Zoo. Sci.*, **27**, 565-573 (2010).
 13. Hiroshi Ohara, Rumiko Saito, Satoshi Hirakawa, Miki Shimada, Nariyasu Mano, Ryuhei Okuyama, and Setsuya Aiba: Gene expression profiling defines the role of ATP-exposed keratinocytes in skin inflammation. *J. Dermatol. Sci.*, **58**, 143-151 (2010).
 14. 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 Metabol. Pharmacokinet.*, **25**, 314-317 (2010).
 15. Shoujiro Ogawa, Yuuki Adachi, Genta Kakiyama, Miki Shimada, Nariyasu Mano, Junichi Goto, and Takashi Iida: Chemical synthesis of (22E)-3 α ,6 α ,7 α ,12 α -tetrahydroxy-5 β -chol-2-en-24-oic acid and its N-acylamidated conjugates with glycine or taurine: Precursors of the [22,23-³H] labeled tracers. *Chem. Pharm. Bull.*, **58**, 1103-1106 (2010).
 16. Masaru Mori, Kohei Abe, Hiroaki Yamaguchi, Junichi Goto, Miki Shimada, and Nariyasu Mano: Production of ¹⁸O-single labeled peptide fragments during trypsin digestion of proteins for quantitative proteomics using nanoLC-ESI-MS/MS. *J. Proteome Res.*, **9**, 3741-3749 (2010).
 17. Mitsuru Kobayashi, Taku Obara, Takayoshi Ohkubo, Hidefumi Fukunaga, Michihiro Satoh, Hirohito Metoki, Kei Asayama, Ryusuke Inoue, Masahiro Kikuya, Nariyasu Mano, Masaaki Miyakawa, and Yutaka Imai: Practice and awareness of physicians regarding casual-clinic blood pressure measurement in Japan. *Hypertens. Res.*, **33**, 960-964 (2010).
 18. Masafumi Kikuchi, Yasunori Yaoita, Nariyasu Mano, and Masao Kikuchi: Glycosides from the leaves of *Syringa vulgaris* and their growth inhibitory activity against human cancer cell lines. *Shoyakugaku zasshi*, **64**, 104-105 (2010).
 19. Taku Obara, Takayoshi Ohkubo, Michihiro Satoh, Nariyasu Mano, and Yutaka Imai: Home and office blood pressure control among treated hypertensive patients in Japan: Findings from the Japan home versus office blood pressure measurement evaluation (J-HOME) study. *Pharmaceuticals*, **3**, 419-432 (2010).
 20. 眞野成康: メタボローム・プロテオーム解析法, *日本臨床化学会東北支部会誌*, **19**, 1-10 (2010).
- [学会発表] (計 83 件)
1. 芝可奈子、三枝大輔、井上飛鳥、濱弘太郎、奥谷倫世、鈴木千登世、佐藤恵美子、眞野成康、菱沼隆則、鈴木直人、佐藤博、阿部高明、青木淳賢、富岡佳久: LC/MS/MS を用いた生体試料中スフィンゴ脂質同時定量法の構築, *日本薬学会第 132 年会 (札幌)*, 2012.3.29-31.
 2. 森大、藤吉正哉、佐藤真由美、山口浩明、島田美樹、眞野成康: LC/ESI-MS/MS によるシクロホスファミドの高感度分析法の構築, *第 22 回クロマトグラフィー科学会議 (仙台)*, 2011.10.21-22.
 3. 眞野成康: 臨床における医薬品分析, *第 24 回バイオメディカル分析科学シンポジウム (大山)*, 2011.8.31-9.2. (依頼講演)
 4. 眞野成康: 血中シロリムスの高精度定量

- 法の構築—マトリックス効果の排除—, 第24回バイオメディカル分析科学シンポジウム (大山), 2011.8.31-9.2. (特別講演)
5. 前川正充, 森大, 鈴木裕之, 大野耕策, 入野野博, 小川祥二郎, 柿山玄太, 飯田隆, 後藤順一, 島田美樹, 眞野成康: タンデム質量分析法を活用した抱合型胆汁酸メタボローム解析法の構築, 第24回バイオメディカル分析科学シンポジウム (大山), 2011.8.31-9.2.
 6. 鈴木澄子, 松浦正樹, 赤坂和俊, 土屋雅美, 木皿重樹, 久道周彦, 石岡千加史, 島田美樹, 眞野成康: HPLCによるイリノテカンおよび代謝物の同時定量法の構築, 第24回バイオメディカル分析科学シンポジウム (大山), 2011.8.31-9.2.
 7. 大川星美, 前嶋隆弘, 柳利樹, 赤坂和俊, 土屋雅美, 松浦正樹, 久道周彦, 近藤泰輝, 下瀬川徹, 島田美樹, 眞野成康: 肝細胞癌患者のソラフェニブおよび代謝物の血中モニタリング, 第24回バイオメディカル分析科学シンポジウム (大山), 2011.8.31-9.2.
 8. 眞野成康: TDMにおけるLC/ESI-MS/MSの貢献, 第51回日本臨床化学学会年次学術集会 (札幌), 2011.8.26-8.28. (依頼講演)
 9. Masamitsu Maekawa, Masaru Mori, Hiroyuki Suzuki, Takashi Iida, Miki Shimada, and Nariyasu Mano: LC/ESI-MS/MS method for focusing metabolome of bile acid conjugates. 59th ASMS Conference (Denver), 2011.6.5-6.9. (Poster)
 10. Nariyasu Mano, Mayumi Sato, and Miki Shimada: LC/ESI-MS/MS method for therapeutic drug monitoring of sirolimus in human whole blood, *IUPAC International Congress on Analytical Sciences 2011 (ICAS 2011)*, 2011.5.22-5.26 (Invited lecture).
 11. 大川星美, 鈴木裕之, 森大, 前川正充, 島田美樹, 眞野成康: 培養細胞中のソラフェニブおよび代謝物定量法の構築, 日本薬学会第131年会 (静岡), 2011.3.28-3.31.
 12. 工藤由起, 田村淳, 前川正充, 鈴木裕之, 森大, 島田美樹, 眞野成康: HPLCによるゲムシタピンおよび代謝物の血中濃度測定法の構築, 日本薬学会第131年会 (静岡), 2011.3.28-3.31.
 13. 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), 2011.3.28-3.31.
 14. 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.
 15. 大川星美, 森大, 鈴木裕之, 前川正充, 島田美樹, 眞野成康: 血中ソラフェニブおよび代謝物のHPLC分析, 第49回日本薬学会東北支部大会 (郡山), 2010.10.24.
 16. 福土理沙, 森大, 鈴木裕之, 前川正充, 島田美樹, 眞野成康: LC/ESI-MS/MSによる血中の多剤併用薬同時分析法, 第49回日本薬学会東北支部大会 (郡山), 2010.10.24.
 17. 佐藤真由美, 野澤真里奈, 森大, 山口浩明, 神田勝弘, 野上真, 後藤順一, 島田美樹, 眞野成康: 血中シロリムスのLC/ESI-MS/MS分析におけるマトリックス効果の排除, 第21回クロマトグラフィー科学会議 (西宮), 2010.10.21-10.23.
 18. 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, Germany)*, 2010.10.7-10.8. (Poster)
 19. 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, Germany)*, 2010.10.7-10.8. (Poster)
 20. 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, 入野野博, 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.

21. 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、入野野博、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），2010.7.21-7.23.
22. 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 ¹⁸O 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），2010.7.21-7.23.
23. 佐藤真由美、野澤真里奈、森大、山口浩明、神田勝弘、野上真、後藤順一、島田美樹、眞野成康：血中シロリムスの LC/ESI-MS/MS 分析におけるイオン化抑制因子の特定とその除去に関する検討，第23 回バイオメディカル分析科学シンポジウム（松島），2010.7.21-7.23.
24. 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、入野野博、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），2010.6.3-6.5.

[図書] (計 4 件)

1. 眞野成康、島田美樹：4.6.臨床における医薬品分析，第 4 章 臨床研究段階における医薬品分析，創薬の分析化学. タイムラインに沿った全過程（丸善出版），pp.242-252 (2011).
2. 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).

[産業財産権]

○出願状況（計 0 件）

○取得状況（計 0 件）

[その他]

ホームページ等

<http://www.pharm.hosp.tohoku.ac.jp/Study/gyouseki.html>

6. 研究組織

(1)研究代表者

眞野 成康 (MANO NARIYASU)

東北大学・病院・教授

研究者番号：50323035

(2)研究分担者

島田 美樹 (SHIMADA MIKI)

東北大学・病院・准教授

研究者番号：10196488

(3)連携研究者

前川 正光 (MAEKAWA MASAMITSU)

東北大学・病院・助手

研究者番号：70572882