

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 5 日現在

機関番号：14401

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2014

課題番号：24700455

研究課題名(和文) マルチターゲット脂質プロファイリングによる大腸がんの早期診断バイオマーカ 探索

研究課題名(英文) Biomarker discovery with wide targeted lipidomic profiling for early detection of colorectal cancer

研究代表者

和泉 自泰 (Izumi, Yoshihiro)

大阪大学・工学(系)研究科(研究院)・助教

研究者番号：70622166

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：大腸がんはがん死因の上位に位置しており、日本においても、近年、男女ともに大腸がんの増加が目立っている。このことから、大腸がんの完治を目指すため、その早期発見が求められている。脂質は、多種多様な構造を持ち、生体膜の構成成分であると同時に、一部の脂質分子においては生理活性シグナル分子として重要な働きを担っている。本研究では、液体クロマトグラフィー-三連四重極型質量分析計による網羅的脂質分析手法を確立した。さらに、腸炎の発症、腸炎から大腸がんへの進展までの一連の疾患の進行に伴う脂質分子種の変動をマウスモデル、および大腸がん患者の臨床検体を用いて評価し、大腸がんの早期バイオマーカ 候補を見出した。

研究成果の概要(英文)：To improve the quality of life of colorectal cancer patients, it is important to establish new screening methods for early diagnosis of colorectal cancer. Lipids are fundamental constituents that structurally and chemically regulate cell membranes, store energy, and can become precursors to bioactive metabolites. We developed the comprehensive lipids profiling methodology and performed serum lipidomic analysis using liquid chromatography/tandem mass spectrometry (LC/MSMS). Wide targeted lipidomic profiling was not only provide insights into the specific roles of molecular species for enteritis and colorectal cancer, but also assist in identifying potential biomarkers for colorectal cancer.

研究分野：メタボロミクス

キーワード：メタボロミクス リピドミクス 大腸がん バイオマーカ探索 慢性炎症 メタボローム解析 脂質

1. 研究開始当初の背景

近年、医療診断や病因解析を目的としたオーム解析が積極的に実施されている。オーム解析の中でも、低分子代謝物総体を捉えるメタボロミクスは酵素の変動が生じて初めて変動し、タンパク質の活性にも依存することから、生体の表現形に近い変動を示すこと、種差がないため小動物実験系の結果をヒト臨床研究に外挿しやすいなどの利点を持つ。

日本社会の高年齢化に伴い、死因としてのがんは増加の一途を辿っており、昨今では死因の3分の1を占めている。大腸がんは、種々のがんの中でも、男性では3番目、女性では1番目に多い死因となっており、食生活の欧米化などがその原因と考えられている。疎水性代謝物の代表である脂質は、多種多様な構造を持ち、生体膜の構成成分であると同時に、一部の脂質分子においては生理活性シグナル分子(脂質メディエーター)として重要な働きを担っていることが明らかにされつつあるものの、ヒトの代謝物総数の大半が脂質であることやその構造の多様性を考えれば疾患に関わる機能未知の分子種が数多く含まれると考えられる。そこで申請者は、脂質の包括的解析により大腸がんの診断予測精度を向上できると考え、大腸がんのマルチターゲット脂質プロファイリング研究に着手した。

2. 研究の目的

大腸がんで使用されている内視鏡検査は、比較的早期に診断が可能な優れた検査法のひとつであるが、侵襲的な検査であり、スクリーニング法として全国民に行うことは困難である。また、簡便な検査法である糞便の免疫学的潜血反応検査や血液検査による腫瘍マーカー診断は偽陰性が多く、大腸がん特異的に診断することは難しい。すなわち、大腸がんを早期に、かつ、より精確に発見できる血液マーカーは発見されていないのが現状である。

また、大腸がんは炎症性腸疾患が発がんリスクのひとつになると考えられているが、慢性炎症から発がんへの進展機構に関する知見はおろか、炎症性腸疾患発症機序自体も未だ不明である。そこで、当該研究では、液体クロマトグラフィー三連四重極型質量分析計(LC/MS/MS)による網羅的脂質プロファイリング手法を確立し、腸炎の発症、腸炎から大腸がんへの進展までの一連の疾患の進行に伴う脂質分子種の変動をマウスモデルにより評価した。さらに、大腸がん患者の臨床検体を用いたマルチターゲット脂質プロファイリングによって、マウスモデルから得られた知見と比較・検証することで信頼性の高い早期バイオマーカー候補を見出すことを目的とした。

3. 研究の方法

(1) LC/MS/MS によるマルチターゲット脂

質プロファイリング法の開発

包括的な脂質分子の測定法の開発には、LC/MS/MSによるマルチプルリアクションモニタリング(MRM)モードにて実施した。はじめに、リゾリン脂質(リゾフォスファチジルコリン:LPC, リゾフォスファチジルエタノールアミン:LPE), リン脂質(ファチジルコリン:PC, フォスファチジルエタノールアミン:PE), 遊離脂肪酸(FFA)を測定対象とした分析手法の構築を行った。続いて、アラキドン酸(AA)カスケードのプロスタグランジンやロイコトリエン, トロンボキサンなどの ω -6脂質メディエーター, およびドコサヘキサエン酸(DHA)由来のプロテクチンなどの ω -3脂質メディエーターを測定対象とした脂質メディエーター類の高感度LC/MS/MS分析手法の開発を行った。さらに、生体組織や血清サンプルなど、多種多様な生体サンプルを用いて開発した分析手法の堅牢性を検証した。

(2) マウスモデル, および大腸がん患者のマルチターゲット脂質プロファイリング解析

炎症性腸疾患モデルであるIL-10遺伝子欠損マウス, および家族性大腸腺腫症モデルマウスであるAPC^{min/+}マウスを用いた脂質プロファイリングを実施した。さらに、大腸がん患者18名, ならびに健常者16名の血清試料を分析し、脂質バイオマーカーを探索した。

4. 研究成果

(1) LC/MS/MS によるマルチターゲット脂質プロファイリング法の開発

はじめに、リゾリン脂質, リン脂質, 遊離脂肪酸を測定対象としたLC/MS/MSによる包括的な脂質分子の測定手法の開発を行った。リゾリン脂質, リン脂質, 遊離脂肪酸には種々の異性体が存在する。例えば、リゾリン脂質である1-acyl-2-lysophospholipids(lysoPC sn-1)と2-acyl-1-lysophospholipids(lysoPC sn-2)は位置異性体の関係にあると同時に、生理的な機能も異なることが知られている(図1)。異性体の識別は質量分析計では困難であるために、両者のリゾリン脂質を識別するためにはクロマトグラフィーによる分離が重要である。そこで、リゾリン脂質, リン脂質, 遊離脂肪酸の異性体類を分離可能なクロマト条件の検討を行った。逆相カラムの選択, グラジエント条件, 添加剤の最適化により上記の構造異性体, 位置異性体を

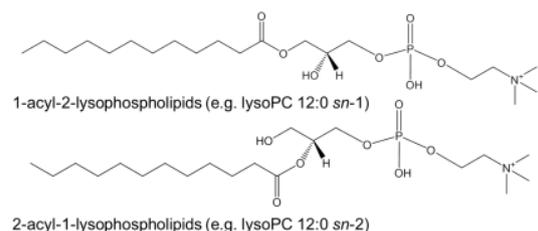


図1. リゾフォスファチジルコリンの位置異性体

分離可能な LC 条件を見出した。さらに、構築した手法の堅牢性を野生型マウスから採取した大腸組織、血漿、ならびにヒト血清を使用して検証した。その結果、マウス大腸組織で 253 種、血清中で 226 種、ヒト血清から 218 種の脂質が同定され、定量性の精度を示すピークエリア値のバラツキも良好な値 (RSD15%以内) を示した。以上の結果より、当該分析手法は、動物組織や臨床検体に適応可能な堅牢性の高い脂質プロファイリングであることが示された。

続いて、炎症の程度を評価するために、脂質メディエーターの分析系構築をさらに行った。その結果、炎症性作用を示すアラキドン酸カスケードのプロスタグランジンやロイコトリエン、トロンボキサンなどの ω -6 脂質メディエーター、およびドコサヘキサエン酸由来の抗炎症性作用を示すプロテクチンなどの ω -3 脂質メディエーター類の網羅的高感度 LC/MS/MS 測定手法を開発した(図 2)。また、脂質メディエーターは微量生理活性物質であることから、試料の前処理方法の最適化および分析系の高感度化が必要であった。そこで固相抽出精製、および LC/MS/MS システムへの大量導入法を確立することで微量な組織(脳・肝臓・小腸・大腸)や体液中(ヒト血清)からの網羅的脂質メディエーター分析を達成した。

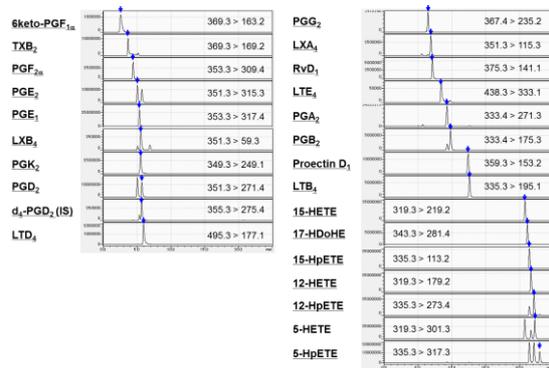


図2. LC/MS/MSによる24種の脂質メディエーターMRMクロマトグラム

(2) IL-10 遺伝子欠損マウスのマルチターゲット脂質プロファイリング解析

炎症性腸疾患モデルである IL-10 遺伝子欠損マウスを用いて、腸炎発症における脂質分子種のプロファイルについて検討した。その結果、大腸組織と血漿中で共通して有意に変動した代謝物は 15 種類あり、その中には、DHA (22:6) やアシル基に DHA をもつ PC など、DHA 関連代謝物が多く存在した。長期にわたる炎症が大腸がん発症を誘導することが知られていることから、本プロファイリング結果は、DHA が大腸がんの発症に強く関与する代謝物、あるいは代謝経路であることが強く示唆された。

そこで次に 10 週齢の野生型および IL-10 遺伝子欠損マウスの腹水および大腸組織の脂質メディエーターの分析を実施した。その結果、IL-10 遺伝子欠損マウスは野生型マウス

Fold change (IL-10 KO mice/wild type mice)				
Significantly changed metabolites (P < 0.05)	Large intestine		Blood plasma	
	Fold change	P-value	Fold change	P-value
1 FFA 22:6 (a-3)	1.26	0.041	1.46	0.036
2 LPC 15:0 (sn-2)	0.67	0.0062	0.78	0.0098
3 PC 30:0 (16:0-14:0)	1.16	0.034	1.20	0.024
4 PC 34:5 (14:0-20:5)	0.81	0.022	0.66	0.011
5 PC 35:1 (17:0-18:1 + 17:1-18:0 + 16:0-19:1)	0.81	0.027	0.80	0.015
6 PC 36:1 (18:0-18:1 + 18:1e-18:1)	1.3	0.0097	2.45	0.0086
7 PC 37:4 (17:0-20:4)	0.64	0.00080	1.33	0.0067
8 PC 38:6 (16:0-22:6 + 18:2-20:4)	1.22	0.018	1.47	0.00010
9 PC 40:4 (20:1-20:3 + 18:0-22:4)	0.75	0.023	1.43	0.0023
10 PC 40:7 (18:1-22:6)	1.44	<0.0001	1.36	0.0015
11 LPE 18:2 (sn-2)	1.28	0.045	0.73	0.0090
12 PE 37:4 (17:0-20:4)	0.75	0.0059	3.19	0.0065
13 Acetoacetic acid	0.33	0.0014	0.44	<0.0001
14 Glutamic acid	1.34	0.040	0.72	0.0069
15 Hydrocinnamate	0.37	<0.0001	0.26	<0.0001
16 Lysine	1.8	0.0047	1.27	0.024
17 Methionine	1.34	0.014	0.66	0.0041
18 Ornithine	1.37	0.020	0.71	0.037
19 Phenylalanine	1.43	0.0016	0.67	<0.0001
20 Glycolic acid	0.78	0.0062	0.72	0.0022
21 Uric acid	1.26	0.030	2.47	0.0020
22 Arabinol	2.11	0.011	0.36	0.039
23 Inositol	0.77	0.0050	0.68	0.0079
24 Mannose	1.46	0.025	1.95	<0.0001

Student's or Welch's t-test (n = 10)

図3. IL-10遺伝子欠損マウスの脂質プロファイリング結果

スと比べて炎症性作用を示すプロスタグランジン D₂ が大腸組織において統計学的に有意に上昇 (2.8 倍) していることが示された。また、抗炎症作用を示すプロテクチン D₁ においても、IL-10 遺伝子欠損マウスは野生型マウスよりも産生量が 1.5 倍程度上昇した。しかしながら、プロテクチン D₁ の内生量はプロスタグランジン D₂ と比べて 100 分の 1 程度であり、さらに、プロテクチン D₁ の上昇率はプロスタグランジン D₂ よりも低値を示した。以上の結果から、慢性炎症時には、炎症性作用を示すプロスタグランジン D₂ と抗炎症性作用を示すプロテクチン D₁ 生産量のアンバランスが顕著に生じており、DHA 関連脂質分子の変動との関連性が明らかとなった (図 4)。

In the large intestine tissue

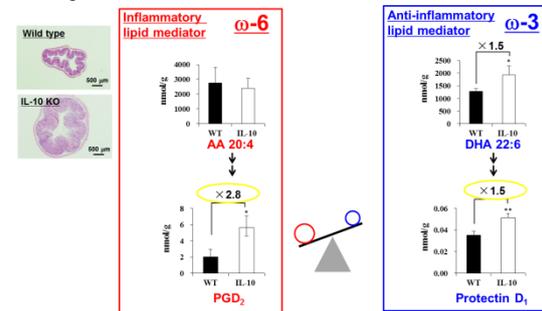


図4. IL-10遺伝子欠損マウスの脂質メディエーター解析

(3) APC^{min/+}マウスのマルチターゲット脂質プロファイリング解析

多くの大腸癌における発癌形式は、多段階発がんであることが知られている。すなわち、様々な遺伝子異常の蓄積によって正常組織からがん組織へ移行すると考えられており、大腸がんの場合、APC 遺伝子・K-ras 遺伝子・DCC 遺伝子・P53 等の遺伝子異常が同定されている。この中で、APC 遺伝子異常は大腸がんの発がんにおいて重要な働きをしていると考えられている。そこで、大腸発がんモデル APC^{min/+}マウスを用いたマルチターゲット脂質プロファイリングを実施することで、APC 遺伝子変異が脂質代謝に与える影響を詳細に調べた。野生型マウスと APC^{min/+}マウスの血清脂質プロファイリングを行った結果、大腸がんの発症に伴い、数種のリン脂質が統計的に有意に変動した。また、変動した

脂質分子の中には、DHA、あるいは、DHAを含むリン脂質が含まれていることが分かった。

(4) 大腸がん患者血清のマルチターゲット脂質プロファイリング解析

本研究で開発した分析手法を用いて、大腸がん患者、および健常者の血清のリピドーム解析を実施した。その結果、健常者と比べて数種の脂質分子種において有意な変動を示した。最終的に IL-10 遺伝子欠損マウスと APC^{min/+}マウス血清の結果、および大腸がん患者血清の結果を比較したところ、DHA、あるいはいくつかの DHA を含むリン脂質が共通して変動していることが分かり、これらの脂質分子は信頼性の高い大腸がんバイオマーカー候補になると考えられる。

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 24 件)

1. Takeda H, Koike T, Izumi Y, Takayuki Yamada T, Yoshida M, Shiomi M, Fukusaki E, Bamba T. Lipidomic analysis of plasma lipoprotein fractions in myocardial infarction-prone rabbits. *J. Biosci. Bioeng.*, 査読有, *in press*.
2. Ishibashi M, Izumi Y, Sakai M, Ando T, Fukusaki E, Bamba T. High-throughput simultaneous analysis of pesticides by supercritical fluid chromatography coupled to high-resolution mass spectrometry. *J. Agric. food Chem.*, 査読有, **63**(18): 4457-63 (2015). doi: 10.1021/jf5056248.
Tsugawa H, Ohta E, Izumi Y, Ogiwara A, Yukihira D, Bamba T, Fukusaki E, Arita M. MRM-DIFF: Data Processing Strategy for Differential Analysis in Large Scale MRM-based Lipidomics Studies. *Frontiers in Genetics.*, 査読有, **5**: Article number 471 (2015). doi: 10.3389/fgene.2014.00471.
3. Matsubara A, Izumi Y, Nishiumi S, Suzuki M, Azuma T, Fukusaki E, Bamba T, Yoshida M. Supercritical fluid extraction as a preparation method for mass spectrometry of dried blood spots. *J. Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.*, 査読有, **969**:199-204 (2014). doi: 10.1016/j.jchromb.2014.08.013.
4. 和泉自泰, 福崎英一郎, 馬場 健史, 超臨界流体抽出分離技術を用いたリピドーム解析手法の開発, *オレオサイエンス*, 査読無, **14**(8): 329-335 (2014).
5. Izumi Y, Aritake K, Urade Y, Fukusaki E. Practical evaluation of liquid chromatography/tandem mass spectrometry and enzyme immunoassay method for the accurate quantitative analysis of prostaglandins. *J. Biosci. Bioeng.*, 査読有, **118**(1):116-118 (2014). doi: 10.1016/j.jbiosc.2013.12.022.
6. Aikawa S, Joseph A, Yamada R, Izumi Y, Yamagishi T, Matsuda F, Kawai H, Chang JS, Hasunuma T, Kondo A. Direct conversion of Spirulina to ethanol without pretreatment or enzymatic hydrolysis processes. *Energy Environ. Sci.*, 査読有, **6**: 1844-1849 (2013). doi: 10.1039/C3EE40305J
7. Izumi Y, Aikawa S, Matsuda F, Hasunuma T, Kondo A. Aqueous size-exclusion chromatographic method for the quantification of cyanobacterial native glycogen. *J. Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.*, 査読有, **930**: 90-97 (2013). doi: 10.1016/j.jchromb.2013.04.037.
8. Hasunuma T, Kikuyama F, Matsuda M, Aikawa S, Izumi Y, Kondo A. Dynamic metabolic profiling of cyanobacterial glycogen biosynthesis under conditions of nitrate depletion. *J. Exp. Bot.*, 査読有, **64**(10): 2943-2954 (2013). doi: 10.1093/jxb/ert134.
9. Ohira H, Fujioka Y, Katagiri C, Mamoto R, Aoyama M, Izumi Y, Nishiumi S, Yoshida M, Usami M, Ikeda M. Butyrate attenuates inflammation and lipolysis generated by the interaction of adipocytes and macrophages. *J. Atherosclero. Thromb.*, 査読有, **20**(5): 425-442 (2013).
10. Okada T, Fukuda S, Hase K, Nishiumi S, Izumi Y, Yoshida M, Hagiwara T, Kawashima R, Yamazaki M, Oshio T, Otsubo T, Inagaki-Ohara K, Kakimoto K, Higuchi K, Kawamura Y, Ohno H, Dohi T. Microbiota derived lactate accelerates colon epithelial cell turnover in starvation-refed mice. *Nat. Commun.*, 査読有, **4**: Article number 1654 (2013). doi: 10.1038/ncomms2668.
11. Kobayashi T, Nishiumi S, Ikeda A, Yoshie T, Sakai A, Matsubara A, Izumi Y, Tsumura H, Tsuda M, Nishisaki H, Hayashi N, Kawano S, Fujiwara Y, Minami H, Takenawa T, Azuma T, Yoshida M. A novel serum metabolomics-based diagnostic approach to pancreatic cancer. *Cancer Epidem. Biomar. Prev.*, 査読有, **22**(4): 571-579 (2013). doi: 10.1158/1055-9965.EPI-12-1033.
12. Ohira H, Fujioka Y, Katagiri C, Mamoto R, Aoyama M, Izumi Y, Nishiumi S, Yoshida M, Usami M, Ikeda M. Butyrate attenuates inflammation and lipolysis generated by the interaction of adipocytes and macrophages. *J. Atherosclero. Thromb.*, 査読有, **20**(5): 425-442 (2013). doi: org/10.5551/jat.15065
13. Takebayashi K, Hirose K, Izumi Y, Bamba T, Fukusaki E. Application of ion mobility-mass spectrometry to microRNA

- analysis. *J. Biosci. Bioeng.*, 査読有, **115**(3): 332-338 (2013). doi: 10.1016/j.jbiosc.2012.10.006.
14. Lai P, Okazawa A, **Izumi Y**, Bamba T, Fukusaki E, Yoshikawa M, Kobayashi A. Effect of gallic acid on peptides released by trypsin digestion of bovine α -casein. *J. Biosci. Bioeng.*, 査読有, **115**(3): 259-267 (2013). doi: 10.1016/j.jbiosc.2012.10.003.
 15. 平川あずさ, 渡邊昌, **和泉自泰**, 西海信, 吉田優, 五明紀春, 玄米 VS 胚芽米, アンチ・エイジング医学, 査読無, **8**(4): 586-591 (2012).
 16. Lai P, Okazawa A, **Izumi Y**, Bamba T, Fukusaki E, Yoshikawa M, Kobayashi A. Gallic acid oxidizes Met-residues in peptides released from bovine β -lactoglobulin by in vitro digestion. *J. Biosci. Bioeng.*, 査読有, **114**(3): 297-305 (2012). doi: 10.1016/j.jbiosc.2012.04.019.
 17. Nishiumi S, Kobayashi T, Ikeda A, Yoshie T, Kibi M, **Izumi Y**, Okuno T, Hayashi N, Kawano S, Takenawa T, Azuma T, Yoshida M. A novel serum metabolomics-based diagnostic approach for colorectal cancer. *PLoS ONE*, **7**(7): e40459 (2012). doi: 10.1371/journal.pone.0040459.
 18. 吉田優, 寺島禎彦, 西海信, **和泉自泰**, 東健, ガスクロマトグラフ質量分析計を用いたメタボローム解析による消化管疾患診断に向けて, 分子消化器病, 査読無, **9**(2), 22-27 (2012).
 19. Sakai A, Nishiumi S, Shiomi Y, Kobayashi T, **Izumi Y**, Kutsumi H, Hayakumo T, Azuma T, Yoshida M. Metabolomic analysis to discover candidate therapeutic agents against acute pancreatitis. *Arch. Biochem. Biophys.*, 査読有, **522**(2): 107-120 (2012). doi: 10.1016/j.abb.2012.03.025.
 20. Yoshie T, Nishiumi S, **Izumi Y**, Sakai A, Inoue J, Azuma T, Yoshida M. Regulation of the metabolite profile by an APC gene mutation in colorectal cancer. *Cancer Sci.*, 査読有, **103**(6): 1010-21 (2012). doi: 10.1111/j.1349-7006.2012.02262.x.
 21. Aikawa S, **Izumi Y**, Matsuda F, Hasunuma T, Chang JS, Kondo, A. Synergistic enhancement of glycogen production in *Arthrospira platensis* by optimization of light intensity and nitrate supply. *Bioresour. Technol.*, 査読有, **108**: 211-215 (2012). doi: 10.1016/j.biortech.2012.01.004.
 22. Kato H, **Izumi Y**, Hasunuma T, Matsuda F, Kondo A. Widely targeted metabolic profiling analysis of yeast central metabolites. *J. Biosci. Bioeng.*, 査読有, **113**(5): 665-73 (2012). doi: 10.1016/j.jbiosc.2011.12.013.
 23. **Izumi Y**, Takimura S, Yamaguchi S, Iida J, Bamba T, Fukusaki E. Application of electrospray ionization ion trap/time-of-flight mass spectrometry for chemically-synthesized small RNAs. *J. Biosci. Bioeng.*, 査読有, **113**(3): 412-419 (2012). doi: 10.1016/j.jbiosc.2011.11.007.
 24. Yoshida M, Hatano N, Nishiumi S, Irino Y, **Izumi Y**, Takenawa T, Azuma T. Diagnosis of gastroenterological diseases by metabolome analysis using gas chromatography-mass spectrometry. *J. Gastroenterol.*, 査読有, **47**: 9-20 (2012). doi: 10.1007/s00535-011-0493-8.
- [学会発表] (計 25 件)
1. **和泉自泰**, 超臨界流体クロマトグラフィー質量分析の代謝プロファイリングへの応用, 高分子分析研究懇談会第 374 回例会, 京都, 2014.9.11 (招待講演).
 2. 山田貴之, **和泉自泰**, 西海信, 吉田優, 福崎英一郎, 馬場健史, 高脂肪食マウスを対象とした脂質メタボローム解析, 第 66 回日本生物工学会大会, 札幌, 2014.9.9-11.
 3. 上野真菜子, **和泉自泰**, 福崎英一郎, 馬場健史, オンライン超臨界流体抽出 - 超臨界流体クロマトグラフィー/質量分析を用いた脂溶性ビタミンの一斉分析系の構築, 第 66 回日本生物工学会大会, 札幌, 2014.9.9-11.
 4. **和泉自泰**, 安定同位体標識化合物を用いた代謝ターンオーバー解析, 第 147 回質量分析関西談話会 (代謝フラックス解析), 大阪, 2014.8.9 (招待講演).
 5. Yamada T, **Izumi Y**, Sakamoto S, Yokoi Y, Fukusaki E, Bamba T, High-throughput and high-resolution lipidomics platform using supercritical fluid chromatography coupled to Orbitrap mass spectrometry, *Metabolomics* 2014, Tsuruoka, 2014.6.23-26.
 6. Yamada T, **Izumi Y**, Nishiumi S, Yoshida M, Fukusaki E, Bamba T, Lipidome analysis of plasma, livers, and adipose tissues in high-fat-diet-fed mice, 62nd ASMS conference, Baltimore, 2014.6.15-19.
 7. 山田貴之, **和泉自泰**, 坂東清子, 福崎英一郎, 馬場健史, ブレオマイシン誘発肺線維症モデルラットを対象とした脂質メタボローム解析, 第 62 回質量分析総合討論会, 大阪, 2014.5.14-16.
 8. 上野真菜子, **和泉自泰**, 福崎英一郎, 馬場健史, オンライン超臨界流体抽出-超臨界流体クロマトグラフィー質量分析を用いた脂溶性ビタミンの一斉分析系の構築, 第 62 回質量分析総合討論会, 大阪, 2014.5.14-16.
 9. 竹田浩章, 小池智也, **和泉自泰**, 山田貴之, 吉田優, 塩見雅志, 福崎英一郎, 馬場健史, 心筋梗塞自然発症モデルウサギのリポプロテイン脂質プロファイリング, 日本農芸化学会 2014 年度大会, 東

- 京、2014.3.27-30.
10. **和泉自泰**, バイオマーカー探索法, 第8回メタボロームシンポジウム若手会, 福岡, 2013.10.5 (招待講演).
 11. **和泉自泰**, 山田貴之, 福崎英一郎, 馬場健史, 高速高分離超臨界クロマトグラフィ質量分析システムによるリポドーム解析, 第8回メタボロームシンポジウム, 福岡, 2013.10.3-4.
 12. 山田貴之, **和泉自泰**, 坂東清子, 福崎英一郎, 馬場健史, ブレオマイシン誘発肺線維症モデルラットの肺サーファクタントを対象とした脂質メタボローム解析, 第8回メタボロームシンポジウム, 福岡, 2013.10.3-4.
 13. 山田貴之, **和泉自泰**, 福崎英一郎, 馬場健史, 超臨界流体クロマトグラフィ/タンデム質量分析を基盤としたハイスループット脂質メタボロミクスシステムの開発, 第61回質量分析総合討論会, 筑波, 2013.9.10-12.
 14. 吉田優, 西海信, **和泉自泰**, 松原惇起, 東健, メタボロミクスを用いた早期大腸がん診断法, 日本薬学会, 横浜, 2013.3.27-30.
 15. 吉田優, 西海信, **和泉自泰**, 東健, メタボロミクスによる疾患バイオマーカーの探索, 日本認知症学会, 筑波, 2012.10.26-28.
 16. 吉田優, 西海信, **和泉自泰**, 松原惇起, 東健, 血清メタボローム解析による新規大腸がんスクリーニングシステムの開発, 日本医用マススペクトル学会, 名古屋, 2012.10.25-26.
 17. 西海信, **和泉自泰**, 松原惇起, 東健, 吉田優, メタボロミクスを用いた炎症性疾患に対する新規治療薬の探索への試み, 日本医用マススペクトル学会, 名古屋, 2012.10.25-26.
 18. 吉田優, 西海信, **和泉自泰**, 松原惇起, 東健, 血清メタボローム解析による大腸がん診断システムの開発, 第7回メタボロームシンポジウム, 鶴岡, 2012.10.10-12.
 19. **和泉自泰**, 西海信, 松原惇起, 東健, 吉田優, クローン病モデル IL-10 ノックアウトマウスのメタボローム解析, 第7回メタボロームシンポジウム, 鶴岡, 2012.10.10-12.
 20. Yoshida M, Nishiumi S, **Izumi Y**, Matsubara A, Azuma T, Serum metabolomic profiling for early detection of colorectal cancer, Metabomeeting, Manchester, 2012.9.25-27.
 21. Yoshida M, Nishiumi S, **Izumi Y**, Azuma T, A novel serum metabolomics-based diagnostic approach for colorectal cancer, 日本癌学会, 札幌, 2012.9.19-21.
 22. Yoshida M, Nishiumi S, **Izumi Y**, Matsubara A, Azuma T, Serum metabolome analysis for early detection of colorectal

cancer, 19th International Mass Spectrometry Conference, 2012.9.15-21.

23. 坂東清子, 紺屋豊, 梅村康士, **和泉自泰**, 国松武史, 木村重紀, 船橋斉, 馬場健史, 福崎英一郎, ブレオマイシン誘発肺障害の発症機序とバイオマーカーの探索—脂質成分とプロスタグランジンの変動, 毒性学会, 仙台, 2012.7.17-19.
24. Yoshida M, Ooi M, Nishiumi S, **Izumi Y**, Matsubara A, Azuma T, GC/MS-based profiling of amino acids and TCA cycle-related molecules in ulcerative colitis, Metabolomics 2012, Washington, D.C., 2012.6.25-28.
25. **和泉自泰**, メタボローム分析法のこれまでとこれから, 第5回バイオアナリシス研究会, 神戸, 2012.5.1 (招待講演).

[図書] (計1件)

1. **Izumi Y**, Lavina WA, Putri SP, Mass Spectrometry-Based Metabolomics: A Practical Guide, Chapter 3: Sample Preparation., CRC Press, Boca Raton, Florida, USA (2014).

[産業財産権]

○出願状況 (計1件)

名称: 順相・逆相カラムを備えた超臨界流体クロマトグラフとそれを用いた分析方法

発明者: 馬場健史, 福崎英一郎, **和泉自泰**, 内方崇人

権利者: 同上

種類: 特許

番号: 特願 2014-071597

出願年月日: 平成 26 年 3 月 31 日

国内外の別: 国内

[その他]

ホームページ等

<http://www.fukusaki-lab.com/>

6. 研究組織

(1)研究代表者

和泉 自泰 (IZUMI Yoshihiro)

大阪大学大学院・工学研究科・生命先端工学専攻・助教

研究者番号: 70622166