

平成 28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 革新的先端研究開発支援事業ユニットタイプ「疾患における代謝産物の解析および代謝制御に基づく革新的医療基盤技術の創出」研究領域
(英語) Creation of Innovative Technology for Medical Applications Based on the Global Analyses and Regulation of Disease-Related Metabolites, Advanced Research and Development Programs for Medial Innovation.

研究開発課題名： (日本語) 疾患関連リゾリン脂質の同定と医療応用
(英語) Identification of disease-related lysophospholipids and its clinical application.

研究開発担当者 (日本語) 大学院薬学研究科 教授 青木淳賢
所属 役職 氏名： (英語) Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Professor, Junken Aoki

実施期間： 平成28年4月1日 ～ 平成29年3月31日

分担研究 (日本語) 疾患関連リゾリン脂質の同定と機能解析
開発課題名 (英語) Identification of disease-related lysophospholipids and its functional analysis

研究開発分担者 (日本語) 大学院薬学研究科 教授 青木淳賢
所属 役職 氏名： (英語) Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Professor, Junken Aoki

II. 成果の概要（総括研究報告）

- ・ 研究開発代表者による報告の場合

日本語

- ・ バイオマーカーとしてのリゾリン脂質、リゾリン脂質関連酵素の解析を行い、神経障害性疼痛のマーカーとして脳脊髄液中のリゾホスファチジン酸 (LPA) とリゾホスファチジルコリン (LPC) を、全身性エリテマトーデスのバイオマーカーの候補としてホスファチジルセリン特異的ホスホリパーゼ A₁ (PS-PLA₁) を同定した。
- ・ 疾患関連リゾリン脂質の機能解析として、炎症反応で産生される LPA が抗炎症性のサイトカインである IL-10 の産生を誘導すること、この LPA の作用は部分的に LPA₃ 受容体に関与することを見出した。H27 年度の後期に導入した質量顕微鏡の本格的な稼働を始め、心筋梗塞モデルで産生される DHA 型リゾリン脂質の産生が梗塞層に局限していることを明らかにした。
- ・ 酸化ホスファチジルグリセロール・酸化カルジオリピンに応答性を示すオーファン GPCR を同定した。また、マスト細胞 LysoPS 受容体高親和性リガンドの創製に成功した。
- ・ リゾリン脂質の質量顕微鏡による検出法を検討し、LPC, LPE, LPA などのリゾリン脂質が検出可能となった。

英語

- ・ We searched for possible disease-related biomarkers by determining the lysophospholipid levels in clinical samples and identified several candidates. For example, lysophosphatidic acid (LPA) and lysophosphatidylcholine level in cerebrospinal fluids serve as biomarkers for neuropathic pain, and phosphatidylserine-specific phospholipase A₁ (PS-PLA₁) as a biomarker for systemic lupus erythematosus (SLE).
- ・ As a part of study to identify the pathological role of lysophospholipids, we found that LPA is highly produced upon inflammation and up-regulates IL-10, an immune suppressor, via LPA₃ receptor. Last year we introduced imaging MS. This year we activated the machine to detect lysophospholipids on tissue sections. Using this system, we confirmed that lysophospholipids with DHA is concentrated in ischemic area of heart tissues in mouse model of cardiac infarction.
- ・ We performed ligand identification of orphan GPCR using TGF α shedding assay and identified one GPCR that specifically reacted with oxidized phospholipids but not intact phospholipids. We also succeeded in synthesizing a high affinity ligand for mast cell LysoPS receptor, which will be a probe for isolating the LysoPS receptor using biochemical techniques.
- ・ We improved the detection system for lysophospholipids by imaging MS. As a result, by testing several kinds of matrices, we could determine the precise condition for lysophospholipid detection.

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内 1 誌件、国際誌 7 件）

1. Takahashi C, Kurano M, Nishikawa M, Kano K, Dohi T, Miyauchi K, Daida H, Shimizu T, Aoki J, Yatomi Y., Vehicle-dependent Effects of Sphingosine 1-phosphate on Plasminogen Activator Inhibitor-1 Expression. in press *J Atheroscler Thromb.* 2017
2. Aikawa S, Kano K, Inoue A, Wang J, Saigusa D, Nagamatsu T, Hirota Y, Fujii T, Tsuchiya S, Taketomi Y, Sugimoto Y, Murakami M, Arita M, Kurano M, Ikeda H, Yatomi Y, Chun J, Aoki J., Autotaxin-lysophosphatidic acid-LPA3 signaling at the embryo-epithelial boundary controls decidualization pathways. in press *EMBO J.*
3. Aoyama-Araki Y, Honjo M, Uchida T, Yamagishi R, Kano K, Aoki J, Aihara M., Sphingosine-1-Phosphate (S1P)-Related Response of Human Conjunctival Fibroblasts After Filtration Surgery for Glaucoma., 2017, *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 58, 2258-2265.
4. Emoto S, Kurano M, Kano K, Matsusaki K, Yamashita H, Nishikawa M, Igarashi K, Ikeda H, Aoki J, Kitayama J, Yatomi Y., Analysis of glycerol-lysophospholipids in gastric cancerous ascites., 2017, *J Lipid Res.* 58, 763-771.
5. Aikawa S, Kano K, Inoue A, Aoki J. Proliferation of mouse endometrial stromal cells in culture is highly sensitive to lysophosphatidic acid signaling., 2017, *Biochem Biophys Res Commun.*, 484, 202-208.
6. Kurano M, Kano K, Dohi T, Matsumoto H, Igarashi K, Nishikawa M, Ohkawa R, Ikeda H, Miyauchi K, Daida H, Aoki J, Yatomi Y., Different origins of lysophospholipid mediators between coronary and peripheral arteries in acute coronary syndrome., 2017, *J Lipid Res.* 58, 433-442.
7. Nagura Y, Tsuno NH, Kano K, Inoue A, Aoki J, Hirowatari Y, Kaneko M, Kurano M, Matsuhashi M, Ohkawa R, Tozuka M, Yatomi Y, Okazaki H. Regulation of the lysophosphatidylserine and sphingosine 1-phosphate levels in autologous whole blood by the pre-storage leukocyte reduction., 2017, *Transfus Med.* 26, 365-372.
8. Kishi T, Kawana H, Sayama M, Makide K, Inoue A, Otani Y, Ohwada T, Aoki J, Identification of lysophosphatidylthreonine with an aromatic fatty acid surrogate as a potent inducer of mast cell degranulation., 2016, *Biochem Biophys Reports*, 8, 346-351
9. Sato M, Ikeda H, Uranbileg B, Kurano M, Saigusa D, Aoki J, Maki H, Kudo H, Hasegawa K, Kokudo N, Yatomi Y. Sphingosine kinase-1, S1P transporter spinster homolog 2 and S1P2 mRNA expressions are increased in liver with advanced fibrosis in human., 2016, *Sci Rep.* 6, 32119.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. リゾリン脂質メディエーターリゾホスファチジン酸の新規迷走神経刺激因子としての機能、口頭、可野邦行、第 15 回生物化学若手研究者セミナー、東北医科薬科大学、2016 年 7 月 23 日、国内

2. リゾホスファチジルセリンの腫瘍免疫における役割、口頭、巻出久美、青木淳賢、第 17 回 Pharmaco-Hematology Symposium、帝京大学、2016 年 9 月 3 日、国内
3. 酸化リン脂質に応答する 3 種の MRGPR ファミリーの同定、ポスター、岸貴之、井上飛鳥、石黒純、青木淳賢、第 13 回 GPCR 研究会、未来科学館、2016 年 5 月 13-14 日、国内
4. Evaluating PLA activity by LPLAT inhibition using ACAT inhibitor、ポスター、川名裕己、青木淳賢、7th International Conference on “Phospholipase A2 and Lipid Mediators、米国 サンディエゴ、ラホヤ、2016 年 5 月 17-18 日、国外
5. Development of analytical methods for intracellular phospholipase A、ポスター、川名裕己、中永景太、青木淳賢、LIPID MAPS Annual Meeting 2016、米国 サンディエゴ、ラホヤ、2016 年 5 月 19-20 日、国外
6. マスト細胞上の LysoPS 受容体探索ツールの開発、口頭、岸貴之、佐山美沙、巻出久美子、川名裕己、井上飛鳥、尾谷優子、大和田知彦、青木淳賢、第 58 回 日本脂質生化学会、秋田市にぎわい交流館 AU、2016 年 6 月 9-10 日、国内
7. ヒト先天性乏毛症患者由来の変異 LPA6 受容体の機能解析、口頭発表、上水明治、井上飛鳥、下村裕、青木淳賢、第 58 回 日本脂質生化学会、秋田市にぎわい交流館 AU、2016 年 6 月 9-10 日、国内
8. 内皮細胞における ATX-LPA シグナルの解析、口頭、木瀬亮次、可野邦行、井上飛鳥、青木淳賢、第 58 回 日本脂質生化学会、秋田市にぎわい交流館 AU、2016 年 6 月 9-10 日、国内
9. 血管形成における ATX-LPA シグナルの役割とその制御、口頭発表(シンポジウム)、青木淳賢、木瀬亮次、雪浦弘志、可野邦行、第 58 回 日本脂質生化学会、秋田市にぎわい交流館 AU、2016 年 6 月 9-10 日、国内
10. A lipid mediator Lysophosphatidic acid regulates vagal afferent nerves through LPA3 receptor、口頭発表(国際シンポジウム)、Junken Aoki、第 11 回日本ケミカルバイオロジー学会、京都テルサ、2016 年 6 月 15-17、国内
11. リゾリン脂質のケミカルバイオロジー、口頭発表(シンポジウム)、青木淳賢、創薬懇話会、2016 年 6 月 30 日、国内
12. Generation and Applications of LPA receptor-null HEK293 cell line、口頭、Kouki Kawakami、Asuka Inoue and Junken Aoki、The 9th KOREA-JAPAN Conference on Cellular Signaling for Young Scientists、梨花女子大(韓国ソウル)、2016 年 7 月 20-23 日、国外
13. Evaluating phospholipase A activity by suppressing lysophospholipid acylation using ACS or ACAT inhibitors、口頭、川名裕己、青木淳賢、The 9th KOREA-JAPAN Conference on Cellular Signaling for Young Scientists、梨花女子大(韓国ソウル)、2016 年 7 月 20-23 日、国外
14. ATX-LPA signal regulates angiogenesis by down-regulating VE-cadherin、口頭、Ryoji Kise、Kuniyuki Kano、Asuka Inoue、Junken Aoki、The 9th KOREA-JAPAN Conference on Cellular Signaling for Young Scientists、梨花女子大(韓国ソウル)、2016 年 7 月 20-23 日、国外
15. Role of lysophosphatidic acid signaling through LPA3 receptor in uterine cell proliferation、口頭、Shizu Aikawa、Kuniyuki Kano、Junken Aoki、The 9th KOREA-JAPAN Conference on Cellular Signaling for Young Scientists、梨花女子大(韓国ソウル)、2016 年 7 月 20-23 日、国外
16. 免疫抑制機能を持つ新規リゾリン脂質メディエーターリゾホスファチジルセリン、口頭(招待講演)、青木淳賢、国際医療センター特別セミナー、国際医療センター、2016 年 7 月 25 日、国内

17. Lipid mediator、lysophosphatidic acid、evokes decidual reactions through LPA3 receptor、口頭、Shizu Aikawa、Kuniyuki Kano、Junken Aoki、Gordon Conference - Mammalian reproduction、Waterville、NH、USA、2016年8月21日-26日、国外
18. 高度不飽和脂肪酸含有リゾリン脂質と心筋梗塞 - 生理活性脂質 LPA の神経伝達物質としての新機能 -、口頭 (招待講演)、青木淳賢、MCCII、東京ドームホテル、2016年9月2-3日、国内
19. 新規 LysoPS 受容体の抗体産生における役割、口頭、ポスター、新上雄司、巻出久美子、青木淳賢、第 15 回次世代を担う若手ファーマ・バイオフィオーラム 2016、大阪大学吹田キャンパス、2016年9月10-11日、国内
20. リゾリン脂質メディエーターの新しい機能、口頭発表 (シンポジウム)、青木淳賢、第 25 回脂質栄養学会、秋田市にぎわい交流館 AU、2016年9月16-17日、国内
21. 全 LPA 受容体欠損細胞の作製と LPA 研究への応用、口頭、川上耕季、井上飛鳥、青木淳賢、第 89 回日本生化学会、仙台国際会議場、他、2016年9月25-27日、国内
22. LPA6 の欠損は精原細胞の減少を引き起こす、口頭、岸田真輝、可野邦行、井上飛鳥、青木淳賢、第 89 回日本生化学会、仙台国際会議場、他、2016年9月25-27日、国内
23. 新規 LysoPS 受容体の抗体産生における役割、口頭、新上雄司、巻出久美子、井上飛鳥、青木淳賢、第 89 回日本生化学会、仙台国際会議場、他、2016年9月25-27日、国内
24. リゾホスファチジルセリン受容体 $LPS_1/GPR34$ に対する強力且つ選択的アゴニストの開発とその応用、ポスター、上水明治、巻出久美子、中村翔、井上飛鳥、尾谷優子、大和田智彦、青木淳賢、第 89 回日本生化学会、仙台国際会議場、他、2016年9月25-27日、国内
25. 酸化リン脂質により活性化する 3 種のオーファン GPCR の同定、口頭、ポスター、岸貴之、井上飛鳥、石黒純、青木淳賢、第 89 回日本生化学会、仙台国際会議場、他、2016年9月25-27日、国内
26. マウス敗血症モデルにおける LPA3 の抗炎症機能の解析、ポスター、王嬌 佐竹響子 可野邦行 青木淳賢、第 89 回日本生化学会、仙台国際会議場、他、2016年9月25-27日、国内
27. 腫瘍免疫におけるリゾホスファチジルセリンの役割、口頭、巻出久美子、新上雄司、井上飛鳥、青木淳賢、第 89 回日本生化学会、仙台国際会議場、他、2016年9月25-27日、国内
28. ゲノム編集技術 TALEN を用いた ATX ノックアウトゼブラフィッシュの作製とその解析、ポスター、岡里良平、木瀬亮次、川原敦夫、可野邦行、青木淳賢、第 89 回日本生化学会、仙台国際会議場、他、2016年9月25-27日、国内
29. リゾホスファチジン酸受容体 LPA3 は COX-2-PGs シグナルを介して着床期子宮の内膜増殖を誘導する、口頭、藍川志津、可野邦行、有田誠、青木淳賢、第 89 回日本生化学会、仙台国際会議場、他、2016年9月25-27日、国内
30. PA-PLA1a および LPA6 は毛包の特定の層に発現し正常な体毛形成に寄与する、口頭、ポスター、片寄愛望、可野邦行、井上飛鳥、青木淳賢、第 89 回日本生化学会、仙台国際会議場、他、2016年9月25-27日、国内
31. ATX-LPA シグナルによる VE-cadherin 制御を介した血管新生調節機構の解析、口頭、木瀬亮次、可野邦行、井上飛鳥、青木淳賢、第 15 回 次世代を担うファーマ・バイオフィオーラム 2016、大阪大学大学院薬学研究科、2016年9月10日-11日、国内

32. 新規活性評価法による細胞内ホスホリパーゼ A の基質解析、口頭・ポスター、川名裕己、青木淳賢、第 89 回日本生化学会、仙台国際会議場、他、2016 年 9 月 25-27 日、国内
33. ゼブラフィッシュにおける 2 番目のオートタキシンの同定と生化学的性状解析、口頭、ポスター、木瀬亮次、岡里良平、可野邦行、川原敦雄、青木淳賢、第 89 回日本生化学会、仙台国際会議場、他、2016 年 9 月 25 日-27 日、国内
34. An emerging role of lysophosphatidic acid in activating vagus nerve elucidated using mass spectrometry 、口頭発表 (シンポジウム)、Junken Aoki、日英クリニカル TR シンポジウム、東京ガーデンテラス紀尾井カンファレンス 、2016/10/28、国内
35. リゾ型ホスファチジルセ リンの新規免疫抑制機能、口頭 (招待講演)、青木淳賢、PS 研究会、早稲田大学日本橋キャンパス大ホール、2016 年 11 月 18 日、国内
36. 生理活性リゾリン脂質と病態、口頭発表 (シンポジウム)、青木淳賢、創薬シンポジウム、日本薬学会永井記念館、2016 年 11 月 19 日、国内
37. Lysophosphatidic acid enhances IL-10 production in a mouse LPS model、ポスター、Jiao Wang、Kuniyuki Kano、Kyoko Satake、Junken Aoki、Keystone Symposia on Lipidomics and Bioactive Lipids in Metabolism and Disease、Tahoe、USA、2017 年 2 月 26 日-3 月 3 日、国内
38. Imaging MS analysis of lysophospholipids using AP-MALDI-MS、口頭、Kuniyuki Kano、Daisuke Saigusa and Junken Aoki、Keystone symposia Lipidomics and Bioactive Lipids in Metabolism and Disease、Tahoe、USA、2017 年 2 月 26 日-3 月 2 日、国内
39. リゾリン脂質メディエーター研究と質量分析計、口頭、Junken Aoki、日本薬理学会、長崎、2017 年 3 月 15-17 日、国内
40. 新規 LysoPS 受容体の抗体産生における役割、口頭、新上雄司、巻出久美子、青木淳賢、日本薬学会第 137 年会、東北大学川内北キャンパス、2017 年 3 月 24-27 日、国内
41. 急性腹膜炎におけるリゾリン脂質メディエーター LysoPS の変動及び機能解析、口頭、深見郁也、佐藤慧太、根本祥李、巻出久美子、青木淳賢、日本薬学会第 137 年会、仙台国際会議場、他、2017 年 3 月 24-27 日、国内
42. Lysophosphatidic acid enhances IL-10 production in a mouse LPS model、口頭、Jiao Wang、Kuniyuki Kano、Kyoko Satake、Junken Aoki、日本薬学会第 137 年会、仙台国際会議場、他、2017 年 3 月 24-27 日、国内
43. 酸化脂質に応答するオーファン GPCR、MRGX4 のマウスにおける機能的ホモログの同定、口頭、岸貴之、井上飛鳥、石黒純、青木淳賢、日本薬学会第 137 年会、仙台国際会議場、他、2017 年 3 月 24-27 日、国内
44. PA-PLA1a および LPA6 は毛包の特定の層に発現し正常な体毛形成に寄与する、口頭、片寄愛望、可野邦行、井上飛鳥、青木淳賢、日本薬学会第 137 年会、仙台国際会議場、他、2017 年 3 月 24-27 日、国内
45. リゾリン脂質アシルトランスフェラーゼ (LPLAT) 反応を阻害する化合物の探索、口頭、川名裕己、大城太一、供田洋、青木淳賢、日本薬学会第 137 年会、仙台国際会議場、他、2017 年 3 月 24-27 日、国内
46. ATX-LPA シグナルは VE-cadherin 機能調節を介して血管新生を制御する、口頭、木瀬亮次、可野邦行、井上飛鳥、青木淳賢、日本薬学会 第 137 年会、仙台国際会議場、他、2017 年 3 月 24-27 日、国内

47. ゼブラフィッシュを用いた ATX-LPA シグナルの血管形成制御機構の解析、口頭、岡里良平、木瀬亮次、川原敦夫、可野邦行、青木淳賢、日本薬学会第 137 年会、仙台国際会議場、他、2017 年 3 月 24-27 日、国内

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み
該当なし

(4) 特許出願

平成 28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 革新的先端研究開発支援事業ユニットタイプ「疾患における代謝産物の解析および代謝制御に基づく革新的医療基盤技術の創出」研究開発領域
(英語) Creation of Innovative Technology for Medical Applications Based on the Global Analyses and Regulation of Disease-Related Metabolites, Advanced Research and Development Programs for Medial Innovation

研究開発課題名： (日本語) 疾患関連リゾリン脂質の同定と医療応用
(英語) Identification of disease-related lysophospholipids and its clinical application.

研究開発担当者 (日本語) 東北大学 大学院薬学研究科 教授 青木淳賢
所属 役職 氏名： (英語) Tohoku University, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Professor, Junken Aoki

実施期間： 平成28年 4月 1日 ～ 平成29年 3月31日

分担研究 (日本語) リゾリン脂質の臨床的意義の解明
開発課題名： (英語) Elucidation of clinical significances of lysophospholipids.

研究開発分担者 (日本語) 東京大学大学院医学系研究科 教授 矢富 裕
所属 役職 氏名： (英語) The University of Tokyo, Graduate School of Medicine, Professor, Yutaka Yatomi

II. 成果の概要 (総括研究報告)

・ 研究開発代表者による報告の場合

・ 研究開発分担者による報告の場合

研究開発代表者：東北大学・大学院薬学研究科・青木淳賢 総括研究報告を参照。

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 3件、国際誌 6件）

1. Takahashi C, Kurano M, Nishikawa M, Kano K, Dohi T, Miyauchi K, Daida H, Shimizu T, Aoki J, Yatomi Y. Vehicle-dependent Effects of Sphingosine 1-phosphate on Plasminogen Activator Inhibitor-1 Expression. *J Atheroscler Thromb*. 2017 in press.
2. Emoto S, Kurano M, Kano K, Matsusaki K, Yamashita H, Nishikawa M, Igarashi K, Ikeda H, Aoki J, Kitayama J, Yatomi Y. Analysis of glycerol-lysophospholipids in gastric cancerous ascites. *J Lipid Res*. 58(4):763-771, 2017
3. Kurano M, Hara M, Ikeda H, Tsukamoto K, Yatomi Y. Involvement of CETP (Cholesteryl Ester Transfer Protein) in the Shift of Sphingosine-1-Phosphate Among Lipoproteins and in the Modulation of its Functions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 37(3):506-514, 2017
4. Kurano M, Kano K, Dohi T, Matsumoto H, Igarashi K, Nishikawa M, Ohkawa R, Ikeda H, Miyauchi K, Daida H, Aoki J, Yatomi Y. Different origins of lysophospholipid mediators between coronary and peripheral arteries in acute coronary syndrome. *J Lipid Res*. 58(2):433-442, 2017
5. Sato M, Ikeda H, Uranbileg B, Kurano M, Saigusa D, Aoki J, Maki H, Kudo H, Hasegawa K, Kokudo N, Yatomi Y. Sphingosine kinase-1, S1P transporter spinster homolog 2 and S1P2 mRNA expressions are increased in liver with advanced fibrosis in human. *Sci Rep*. 6:32119, 2016
6. Enooku K, Uranbileg B, Ikeda H, Kurano M, Sato M, Kudo H, Maki H, Koike K, Hasegawa K, Kokudo N, Yatomi Y. Higher LPA2 and LPA6 mRNA Levels in Hepatocellular Carcinoma Are Associated with Poorer Differentiation, Microvascular Invasion and Earlier Recurrence with Higher Serum Autotaxin Levels. *PLoS One*. 11(9):e0161825, 2016
7. 蔵野 信. アポ蛋白 M を通じたスフィンゴシン 1-リン酸学の構築. *臨床化学* 45 : 52-59, 2016.
8. 蔵野 信. 急性冠症候群の病態生理におけるマイナーリゾリン脂質の関与の可能性. *日本血栓止血学会誌* 27 : 460-465, 2016.
9. 蔵野 信, 矢富 裕. スフィンゴシン 1-リン酸と HDL. *医学のあゆみ* 259 : 878-879, 2016.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 蔵野 信, 常山 幸一, 常名 政弘, 矢富 裕. アポ蛋白Mを用いた播種性血管内凝固症候群, 多臓器不全の新規治療法の開発. 第38回 日本血栓止血学会学術集会. 2016.6.18. 奈良. 国内.
2. 蔵野 信, 清水 知, 五十嵐 浩二, 原 眞純, 塚本 和久, 矢富 裕. 2型糖尿病患者におけるリゾリン脂質関連蛋白と合併症の関係. 第48回 日本動脈硬化学会学術集会. 2016.7.15. 東京. 国内.
3. 蔵野 信, 矢富 裕. IgA腎症におけるスフィンゴシン 1-リン酸の役割. 第63回 日本臨床検査医学会学術集会. 2016.9.2. 神戸. 国内.

4. 蔵野 信, 塚本 和久, 矢富 裕. アポ蛋白 M の抗糖尿病性腎症作用. 第 31 回 日本糖尿病合併症学会. 2016.10.8. 仙台. 国内.
5. 蔵野 信, 矢富 裕. リコンビナントアポ蛋白 M を利用した多臓器不全に対する新規治療法の開発. 第 56 回 日本臨床化学学会年次学術集会. 2016.12.3. 熊本. 国内.
6. Uranbileg, B., Ikeda, H., Kurano, M., and Yatomi, Y. A potential role of LPA receptors in pathophysiology of hepatocellular Carcinoma. 第 63 回 日本臨床検査医学会学術集会. 2016.9.2. 神戸. 国内.
7. Uranbileg, B., Ikeda, H., Kurano, M., and Yatomi, Y. Involvement of Lysophosphatidylserine in the Pathophysiology of hepatocellular carcinoma. 第 56 回 日本臨床化学学会年次学術集会. 2016.12.4. 熊本. 国内.
8. Hisasue, N., Kurano, M., Morimoto, Y., Tsuneyama, K., Kubota, T., Yatomi, Y. Detection and Regulation of Apolipoprotein M in Central Nervous System. The 32nd World Congress of Biomedical Laboratory Science 2016 IFBLS. 2016. 8. 31 - 9 .4. Kobe, Japan. 国内.
9. Kobayashi, T., Kurano, M., Nojiri, T., Ohkawa, R., Tozuka, M., Okubo, S., and Yatomi, Y. Oxidation and Glycation Modulate HDL Capacity to Carry Sphingosine 1-Phosphate, an Anti-Atherosclerotic Bioactive Lipid. The 32nd World Congress of Biomedical Laboratory Science 2016 IFBLS. 2016. 8. 31 - 9 .4. Kobe, Japan. 国内.
10. Takahashi, C., Kurano, M., Nishikawa, M., and Yatomi, Y. Carrier-dependent Effects of Sphingosine 1-phosphate on Plasminogen Activator Inhibitor-1 Expression in Adipocytes. The 9th Congress of the Asia Pacific Society on Thrombosis and Hemostasis.2016. 10. 6 - 9. Taipei, Chinese Taipei. 国外.
11. Takahashi, C., Kurano, M., Nishikawa, M., Kano, K., Dohi, T., Miyauchi, K., Daida, H., Shimizu, T., Aoki, J., and Yatomi, Y. Sphingosine 1-Phosphate Possesses the Carrier-dependent Effects on the Plasminogen Activator Inhibitor 1 Expression in Adipocytes. AHA Scientific Sessions 2016. 2016. 11. 12 - 16. New Orleans, Louisiana, USA. 国外.
12. Yatomi, Y., Kurano, M., Ikeda, H., and Aoki, J. The laboratory medicine of lysophospholipids. Korea-Japan Bioactive Lipid Joint Symposium. 2016. 5. 11 - 13. Jeju Island, South Korea. 国外.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 生理活性脂質の臨床検査医学～新しい検査の開発を目指して～, 矢富 裕, 東京医科歯科大学保健衛生学科総合講義. 2016/5/31, 国内.
2. 臨床検査の現状と展望, 矢富 裕, 日立製作所中央研究所 講演会. 2016/7/8, 国内.

(4) 特許出願

平成 28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 革新的先端研究開発支援事業ユニットタイプ「疾患における代謝産物の解析および代謝制御に基づく革新的医療基盤技術の創出」研究領域
(英語) Creation of Innovative Technology for Medical Applications Based on the Global Analyses and Regulation of Disease-Related Metabolites, Advanced Research and Development Programs for Medial Innovation.

研究開発課題名： (日本語) 疾患関連リゾリン脂質の同定と医療応用
(英語) Identification of disease-related lysophospholipids and its clinical application.

研究開発担当者 (日本語) 大学院薬学研究科 教授 青木淳賢
所属 役職 氏名： (英語) Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Professor, Junken Aoki

実施期間： 平成28年4月1日 ～ 平成29年3月31日

分担研究 (日本語) 質量分析計によるリゾリン脂質高感度検出法の開発
開発課題名： (英語) Development of detection methods for lysophospholipids by mass spectrometry

研究開発分担者 (日本語) 大学院医学系研究科 講師 三枝大輔
所属 役職 氏名： (英語) Graduate School of Medicine, Senior Assistant Professor, Daisuke Saigusa

II. 成果の概要（総括研究報告）

・ 研究開発代表者による報告の場合

・ 研究開発分担者による報告の場合

研究開発代表者：東北大学・大学院薬学研究科・青木淳賢 総括研究報告を参照。

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内1誌件、国際誌7件）

1. Sato M, Ikeda H, Uranbileg B, Kurano M, Saigusa D, Aoki J, Maki H, Kudo H, Hasegawa K, Kokudo N, Yatomi Y., Sphingosine kinase-1, S1P transporter spinster homolog 2 and S1P2 mRNA expressions are increased in liver with advanced fibrosis in human., 2016, *Sci Rep.*, 6, 32119.
2. Saigusa D, Okamura Y, Motoike IN, Katoh Y, Kurosawa Y, Saijyo R, Koshiha S, Yasuda J, Motohashi H, Sugawara J, Tanabe O, Kinoshita K, Yamamoto M., Establishment of Protocols for Global Metabolomics by LC-MS for Biomarker Discovery., *PLoS One.*, 2016, 11(8), e0160555.
3. Nezu M, Souma T, Yu L, Suzuki T, Saigusa D, Ito S, Suzuki N, and Yamamoto M, Nrf2 hyperactivation in early-phase renal ischemia-reperfusion injury prevents tubular damage progression., *Kidney Int.*, 2016, S0085-2538 (16) 30470.
4. Sato E, Mori T, Mishima E, Suzuki A, Sugawara S, Kurasawa N, Saigusa D, (省略 17 名), Metabolic alterations by indoxyl sulfate in skeletal muscle induce uremic sarcopenia in CKD, *Sci Rep.*, 2016, 6, 36618.
5. Maekawa M, Omura K, Sekiguchi S, Iida T, Saigusa D, Yamaguchi H, Mano N, Identification of two sulfated cholesterol metabolites found in the urine of a patient with Niemann-Pick disease type C as novel candidate diagnostic markers, *Mass Spectrometry*, 2016, 5(2), S0053
6. Kanoh N, Mano K, Saigusa D, Usui T, and Iwabuchi Y, Design and synthesis of the penta (acetoxymethyl) ester of dioctanoylphosphatidylinositol-3,5-bisphosphate, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2016, pii: S0960-894X (16) 31074-5
7. Yagishita Y, Uruno A, Fukutomi T, Saito R, Saigusa D, Pi J, Fukamizu A, Sugiyama F, Takahashi S, Yamamoto M., Nrf2 Improves Leptin and Insulin Resistance Provoked by Hypothalamic Oxidative Stress., *Cell Rep.* 2017, 18(8):2030-2044.
8. 鈴木健弘、三島英換、三枝大輔、阿部高明「腎臓のバイオマーカーと創薬戦略」実験医学、P1262-1269 (2016)

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 質量分析計を用いる生体内スフィンゴ脂質の安定性評価と臨床領域への応用、三枝大輔、王嬌、可野邦行、B.Uranbileg、蔵野信、池田均、矢富裕、青木淳賢、第64回質量分析総合討論会、ホテル阪急エキスポパーク、大阪、2016年5月18日—20日（口頭発表）
2. Transomics analysis in a large-scale cohort study、三枝大輔、日本プロテオーム学会2016年大会、北里大学薬学部白金キャンパス、東京、2016年7月28日—29日（シンポジスト）（英語）
3. 大規模メタボロミクス解析手法開発と、疾患バイオマーカー探索への応用、三枝大輔、第12回東北大学学際科学フロンティア研究所FRISセミナー、東北大学、仙台、2016年8月10日、招待講演
4. 血液試料は危ない！～採取後の成分の大変動の排除～、三枝大輔、JASIS2016、幕張メッセ国際会議場、千葉、2016年9月7日—9日、招待講演
5. 大規模メタボロームデータの多層オミクス解析への応用、三枝大輔、元池育子、小柴生造、第10回メタボロームシンポジウム、鶴岡メタボロームキャンパス、鶴岡、2016年10月19日—21日（ポスター発表）

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

(4) 特許出願