

戦略的創造研究推進事業 CREST
研究領域「代謝調節機構解析に基づく細胞機能
制御基盤技術」

研究課題「脂質メタボロームのための基盤技術の
構築とその適用」

研究終了報告書

研究期間 平成17年10月～平成23年3月

研究代表者： 田口 良
(東京大学大学院医学系研究科・特任教授)
(中部大学生命健康科学部・教授)

§ 1 研究実施の概要

目的:本研究では、生命活動に伴う脂質関連代謝分子の変動について、網羅的・包括的に質量分析データを取得して解析する基盤技術を構築すること、さらには、脂質メタボロームのリアルデータベースの作成を通じて、病態の解析、未知の代謝産物の発見、細胞機能の制御等にこの基盤技術を適用して解析することを目的とした。

方法:主要なグリセロ脂質、スフィンゴ脂質及びそれらの代謝物の包括的解析手法(Houjou T, *et al.*, *Rapid Commun. Mass Spectrom.*, 2005)を開発し、かつ特定のグループを迅速に測定するフォーカスした手法(Taguchi R, *et al.*, *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.*, 2005)、さらに、通常的手法では検出が困難である酸化脂質(Nakanishi H, *et al.*, *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.*, 2009)、スフィンゴ糖脂質(Ikeda K, *et al.*, *J Lipid Res.*, 2008)については、非常に高感度な特異的測定手法を確立した。また、これらの測定法により得られたデータから自動的に定性、定量が可能な検索ツールを開発した("Lipid Search") (<http://lipidsearch.jp>)。また種々の統計解析についても検討し、最も適した統計解析手法と、その適用の際の、脂質分子種のカテゴリ化の重要性について調べた。

結果:脂質メタボロームの為の質量分析手法の開発については、主要な脂質に対する網羅的手法(Houjou T, *et al.*, *Rapid Commun. Mass Spectrom.*, 2005)(Taguchi R, Ishikawa M. *J Chromatogr A.*;1217(25):4229-39. 2010)のほか、酸化脂肪酸、酸化リン脂質、酸性リン脂質、糖脂質等、メディエーターのような微量脂質成分の個々の分子をターゲットとした特異的な分析手法も確立できた(Taguchi R, *et al.*, *Methods in Enzymol.*, 2007)(Nakanishi H, *et al.*, *Methods Mol Biol.*, 2009)。また、同定検索エンジンである Lipid Search についても、実際の脂質混合物の測定データに応用し、実用可能なレベルの精度まで改良することが出来た。また、生体脂質の定性、定量データを多変量解析の主成分分析その他の手法で解析し、効率よく、サンプル間の類似性や差異を抽出するのに適した解析法を確立できた。これらの基盤技術を駆使した手法を、遺伝子変異マウスや病態モデルマウスを中心とする生体サンプルに適用し、以下の成果を得た。

田口グループは、これらの技術を肥満や各種炎症モデルマウスの解析に適用し、動脈硬化、心筋梗塞等の病態モデルにおいて、高度不飽和脂肪酸を持つ分子種を中心とした脂質代謝の異常をきわめて高感度で測定できることを確認した(Tokudome S, *et al.*, *J Clin Invest.*, 2009)(Endo J, *et al.*, *Circ Res.*, 2009)。また、いくつかの共同研究により、複数のリゾリン脂質が膜受容体のリガンドとしての活性を持つこと(Yanagida K, *et al.*, *J Biol Chem.*, 2009)(Endo T, *et al.*, *J Biochem.* 2009)(Iwashita M, *et al.*, *J Med Chem.*, 2009)や、エイコサペンタエン酸の酸化代謝物の生理機能(Seki H, *et al.*, *J Immunol.*, 2010)やそれに属する新たな抗炎症性脂質メディエーターを発見した。

開発した網羅的リン脂質の解析法により、動物の臓器が非常に大きな脂質分子種の特異性を持ち、それが臓器の生理的機能と密接に関連している可能性を確認できた。そして、これらの臓器特異的リン脂質分子種の維持に関係していると考えられるホスホリパーゼ A (Sato H, *et al.*, *J Biol Chem.*, 283(48):33483-33497,2008)(Sato H, *et al.*, *J Clin Invest.*, 2010)やアシルトランスフェラーゼ(Nakanishi H, *et al.*, *J. Biol. Chem.*, 2006)(Shindou H, *et al.*, *J Biol Chem.*, 2007)(Hishikawa D, *et al.*, *Proc Natl Acad Sci USA.*, 2008)の機能をそれらの基質特異性から推定することができた。さらに、レーザーマイクロダイセクションによる部位特異的サンプル取得法を組み合わせ、脂質分子種の局在とその生理的、病理的機能解析に適用した結果、この手法が局所の代謝分子やその変動の解析に非常に有効であることを見いだした。また imaging MS による直接的な画像取得についても開発を開始した(Hayasaka T, *et al.*, *Rapid Commun Mass Spectrom.*, 2008)(Sugiura Y, *et al.*, *J Lipid Res.*, 2009)。さらに多変量解析の内、主成分分析が多様なサンプル間の差異や類似の解析に有効であり、判別分析解の一種である OPLS が、疾患マウスと正常マウスの間や遺伝子欠損マウスと野生型マウスの間における主要な変動因子を顕在化するのに非常に有効であることが判った。開発した脂質の自動同定ツール"Lipid Search"と多変量解析の組み合わせによる脂質メタボ

ロームの包括的解析手法を確立することが出来た。脂質代謝分子の詳細な解析には、脂質分子種を同定し、カテゴリーに絞って解析することが非常に大切であることが証明された。現在、種々の疾患モデルや病態サンプルの解析での脂質バイオマーカーの具体的検出を行っている。

花田グループは、セラミドの小胞体からゴルジ体への細胞内輸送を担う蛋白質 CERT の機能がリン酸化によって負に制御されていることを明らかにし(Kumagai K, *et al.*, **J. Biol. Chem.**, 2007)、さらに CERT のセラミド認識機構を結晶解析などから明らかにした(Kudo N, *et al.*, **J. Mol. Biol.**, 2010)。横溝グループは、ロイコトリエン受容体である BLT1 と BLT2 の新しいドメインの機能を明らかにするとともに(Kuniyeda, K., *et al.*, **J. Biol. Chem.**, 2007, Yasuda D, *et al.*, **Faseb J.**, 2009、これら受容体の生体内での役割について病態との関係から明らかにした(Hikiji S., *et al.*, **Proc. Natl. Acad. Sci. U S A**, 2009, Saiwai H, *et al.*, **Am. J. Pathology**, 2010)。BLT2 受容体の生体内リガンドを精製し、12-HHT と呼ばれる不飽和脂肪酸であることを見いだした(Okuno T, *et al.*, **J. Exp. Med.**, 2008)。また、多数のエイコサノイドを一斉定量する系を確立した(Kita Y, *et al.*; **Anal. Biochem.**, 2005)。久下グループは、酵母を用いて、PS を中心としたリン脂質の代謝や輸送に関与する新たな遺伝子を多数同定した(Tomohiro S, *et al.*, **Biochem. J.**, 2009)。小林グループは、ステロイド関連代謝物のデータベース構築を行った。また、ホスホリパーゼ A₂ 遺伝子改変マウスにリピドーム解析を適用して、動脈硬化や肥満への関与を明らかにした(Sato H, *et al.*, **J. Biol. Chem.**, 2008)。横山グループは、グリセロ脂質のデータベース構築に必要なデータを集積した。また、極長鎖脂肪酸を結合した異常なグリセロリン脂質が生合成・蓄積することにより致死となる分裂酵母の変異株において、新規タンパク質が発見することを見だし、その機能を明らかにした(Yokoyama K, *et al.*, **J. Biochem.**, 2008)。福岡グループは、脂質メタボローム解析ツール(データマイニングシステム)の種々の改良を行った(Bamba T, *et al.*, **J. Biosci. Bioeng.**, 2008)。また GC/MS による脂肪酸アルデヒドの包括的測定の有効性を確認した。高橋グループの精密質量測定については、田口グループが引きついで、Orbitrap を用いた LCMS/MS 手法が新規脂質代謝物の構造解析に有効であることを確認した。

§ 2. 研究構想

(1) 当初の研究構想

本研究の目的は、生命活動に伴う脂質関連代謝分子の変動について、網羅的・包括的に質量分析データを取得して解析する基盤技術を確立し、実用化することにある。さらには、多種多様な個別の脂質研究にこの基盤技術を適用して解析することにより、脂質メタボロームのリアルデータベースの作成、未知の代謝産物や代謝経路の発見を通じて、細胞機能の有益な制御を目指す。具体的には、以下の I ~ V の視点から研究を推進する。

脂質メタボローム解析の基盤技術として最も重要なことは、最新の質量分析技術を脂質に適用する手法の確立である。質量分析解析手法は、ソフトイオン化質量分析法の発見とその後の質量分析装置の改良によって大きな進歩を遂げ、その測定の高感度化、高精度化はさらに進展してきているが、それぞれ異なる極性を示す脂質に関して最適化が出来ているわけではない。本研究では、四重極、イオントラップ、飛行時間型、フーリエトランスフォーム型の各種質量分析計を駆使して多様な脂質分子を分析し、最適な測定条件を決定する(I. 質量分析手法の開発)。

次には、実際の質量分析データから、いかに効率的に有用な情報を導き出すかが重要となる。そのためには、まず、各脂質分子について、分子イオンやフラグメントイオンの正確な質量データベースを構築する必要があり、さらには、分子を同定するための効率的な検索ツール(サーチエンジン)を開発しなければならない(II. 質量データベース構築と同定・検索ツールの開発)。

また、網羅的なデータの中から、生命活動に伴う脂質分子の量的変動を正確にとらえるためには、変動プロファイリングなどの定量的な可視化ツールを作成することが有用であり、本研究の課題の一つである(III. 定量的可視化ツールの作成)。さらには、遺伝的要因、環境要因、時間的要

因など、多次元の要因が複雑に関わった生体内変動を解析するために、脂質メタボローム解析に適した多変量解析ツールを作成する(IV. 多変量解析ツールの作成)。

以上の基盤技術を、各共同研究者がそれぞれ担当する脂質分子に応用し、脂質メタボローム解析を実践するとともに、本システムの有効性を検証する(V. 各脂質代謝系への適用とリアルデータベースの構築)。

I. 脂質を対象とした質量分析手法の開発(田口、高橋)

脂質メタボローム研究では、質量分析における脂質の分子イオンやフラグメントイオンの情報を、個別代謝分子ごとに、いかに網羅的かつ包括的に取得できるかが重要となる。この個別分子を分けるために、液体高速クロマトグラフィー(LC)を用いる他に、質量分析装置そのもので分子量関連イオンやフラグメントイオンを分離することにより、3次元以上の多次元分離が可能となる。特に、イオントラップ型質量分析計ではLC等で予め分離しなくても多次元分離ができ、直接、質量分析計に打ち込んだサンプルから100種類以上の分子の同定と、変動プロファイリングの解析が可能である。本研究では、高感度のリニア-イオントラップ型質量分析計等を用いることにより、これらの手法を微量化して、フェムトモルレベルでの代謝物分析手法の開発を目指す。

東京大学医学部、並びにメタボローム講座では、特性の異なった数台のエレクトロスプレーイオン化タンデム質量分析が既に設置されて稼働状態にある。したがって、それら個々の分析計の特性を生かし、測定対象である各脂質分子に最も適した測定法を検討して、目的に即した測定法を構築する。なお、フーリエ変換イオンサイクロトロン共鳴型質量分析計(FTICRMS)については、高橋のグループが所有する機器を使用し、脂質分子種の精密質量の確認とその特徴的な種々のフラグメント情報を得る。

II. 質量データベースの構築と検索ツール(サーチエンジン)の開発(田口、横溝、久下、花田、小林、横山、高橋、ソフトウェア開発の民間委託を含む)

実際の質量分析データから脂質分子を同定するためには、各脂質代謝分子の分子量関連イオンと特徴的なフラグメントイオンのデータベースを構築する必要がある。この質量データベースの構築には、入手可能な化合物を実際に測定する一方で、入手出来ない化合物については、その元素組成から分子関連イオンの質量数を計算し、さらにその構造特性からフラグメントイオンを推定するという手法を用いる。このような仮想的なデータベースを基に実際の生体サンプルを分析することにより、天然に存在するサンプルの測定結果との一致からその代謝分子の存在を確認し、リアルなデータベースを構築する。

これら実測で得られたデータと既に構築が進んでいる「仮想データベース」を基に分子の同定を効率的に行うためには、それぞれの質量分析データに即した能率的な検索ツールが必要となる。このための検索ツールとして、我々は予備的段階ではあるが、既に、Lipid Searchという検索ツールを作成しており、これを用いることによって煩雑な同定の過程を自動化することに成功している。また、この手法をさらに高速化するため、主要な質量分析メーカーの生データを直接取り込んで解析するツール(Lipid Navigator)を、三井情報サービスとの共同研究により作成した。本研究では、このシステムを基にさらに改良、拡張した解析ツールの構築を目指し、プロテオームのマスコットと同様に広く一般に公開する。

III. 量的変動のプロファイリングと視覚化ツール、及び脂質パスウェイマップの構築(田口、高橋、一部業務委託等)

質量分析計を用いて同定した脂質代謝物のイオン強度などに基づいて、各試料に含まれる物質質量を定量化し、それを用いて各試料中に含まれる各脂質成分を包括的に可視化して表現する

こと(プロファイリング)が出来る。たとえば、正常と病態、野生株と遺伝子変異株などの変動の大きい代謝分子を検出する場合に、この可視化されたプロファイリングはたいへん有用である。本研究では、脂質メタボローム解析に向けて、定量的・定性的データを視覚的に最も判りやすく表示するための視覚化プロファイリングツールについて、田口グループと高橋グループが共同して開発する。

さらに、これらの変動を代謝パスウェイマップ上に視覚化するツールを開発する。ここで言う代謝パスウェイマップとは、代謝経路を電子化することによって、化合物間の複雑な代謝的關係を迅速に解析できるように工夫されたマップであり、その代表的なものとして有田らにより開発された ARM (atomic reconstruction of metabolism)がある。ARMは、いわば原子レベルで代謝を表現するデータベースであり、*in vivo*や*in vitro*と並んで、*in silico*でさまざまなトレーサー実験が可能となることを目指している。ARMを用いると、代謝経路を辿る複雑な作業を自動化でき、経路検索が容易にできる。

この脂質パスウェイマップについては、マップの開発者である東大新領域の有田準教授との共同研究により、リン脂質代謝の基本的な部分がほぼ完成しつつある。今後は、他の脂質代謝のデータも盛り込みながら内容を充実させ、将来的には独立したソフトウェアツールとして、一部業務を委託しながら本研究組織で維持、改良してゆく予定である。

IV. 脂質メタボロームのための多変量解析ツールの作成(田口、福崎、高橋)

脂質代謝分子の網羅的かつ包括的質量分析データには、遺伝的要因、各種環境要因、時間的要因、局所的因子などの他種類の変動要因が関わってくる。このように多くの因子が関係する複雑系の解析では、多次元でのデータ処理を必要とし、多くの変動要因の中からもっとも寄与の大きい因子を検出するために、特別な多変量解析ツールが必要になる。

本研究では、各実測データについて、多変量解析やその他の統計的解析の中で、どの手法がどのような脂質メタボローム質量分析データの解析に適しているかを検討する。この部分は、福崎が田口らと共同で担当する。主成分分析(PCA)、クラスター分析、その他の解析手法を用いて、異なる因子間の相関を解析するために最も有効な手法を検討する。

一方、高橋らは、田口らが提供する質量分析データ、または同定後のデータに対して、生体試料間の違いと脂質代謝物量変動との間の直感的に把握可能な差異を、最も効率よく、かつ的確に解析し、可視化できる手法を検討する。

V. 各脂質代謝系の解析への応用と脂質メタボローム解析手法の有効性の検証、及びリアルデータベースの構築(田口、横溝、久下、花田、小林、横山)

上記の手法で構築した、質量分析、同定、検索、変動解析などのシステムを、各共同研究グループ構成員の個別脂質代謝研究の過程に適用し、その有効性を検証する。その際、各種の遺伝子改変動物や細胞、阻害剤、安定同位体標識等の実験系と組み合わせることにより、脂質代謝上の変化が機能やその他の生理的現象とどのような関わりを持つかを検討する。実際に応用してみた結果から、解析ツールの問題点を検証し、データベースや解析ツールの構築にフィードバックしてさらに改良に努める。

具体的には、以下の項目について、各共同研究者が担当して解析する。

V-1. 各リン脂質クラスの分子種特異性とその制御機構の解明、高度不飽和脂肪酸、及びその酸化分子を含有するリン脂質の代謝と機能の解明(田口)

リン脂質分子種は各クラスによりその分子種特異性があり、その制御メカニズムについては不明な点が多い。そこでリン脂質について、その分解、アシル基転移反応をホスホリパーゼやアシルトランスフェラーゼ等の酵素遺伝子発現細胞や欠損細胞を野生株と比較して包括的に分析

する。これにより個々のリン脂質分子種の特異性維持やその制御メカニズム、さらにその機構に特異的に関与する酵素タンパク質を明らかにすることを目指す。

高度不飽和脂肪酸のドコサヘキサエン酸(DHA)やエイコサペンタエン酸(EPA)等を含むリン脂質分子種の酸化や代謝変動に注目して、これらの分子の生理的役割を、メタボロームの手法を用いて脳や循環器系組織を中心に検討し、病態や生理的機能を明らかにする。

V-2. 脂肪酸代謝物の機能解明(横溝)

エイコサノイド産生酵素欠損マウスや生理活性脂質受容体欠損マウスを用いて、生殖反応、炎症反応、免疫反応、発ガンなどの疾患モデルを作成し、メタボローム解析の手法を駆使しながら解析する。脂質代謝の異常、脂質によるシグナル伝達の異常から得られたそれらの知見を、疾患の原因の同定と将来的な治療法の確立に生かす。

V-3. ホスファチジルセリンの代謝と機能解明(久下)

種々のホスファチジルセリン(PS)合成欠損変異株とPS合成酵素過剰発現株を用いて脂質メタボローム解析を行い、各PS分子種の代謝機構と機能の解明を試みる。

V-4. スフィンゴ脂質の代謝制御と機能の解明(花田)

スフィンゴ脂質合成の欠損変異株や細胞内脂質選別輸送に関わる分子の遺伝生化学的研究に、スフィンゴ脂質のメタボローム解析を応用し、コレステロールをはじめとする他の脂質との協調的な代謝制御や機能発現などの他成分脂質間の相互作用を介した生物機能制御に関わる研究を創造する。

V-5. ステロイド誘導体などの生理活性脂質の機能解明(小林)

質量分析を駆使したリポドーム研究によりステロイド誘導体の変動を詳細に解析し、その役割解明を目指す。また、生理活性リゾリン脂質の一種である環状ホスファチジン酸(cPA)の分子種や生理活性とその作用機構、代謝、動態についてリポドーム解析を応用する。

V-6. アシルグリセロール分子種の病態分析(横山)

肥満や動脈硬化のモデル動物の脂肪組織や脂質蓄積病巣、血中リポタンパク質中のアシルグリセロールについて解析し、健康な場合との各分子種の量的・質的な違いを解明する。

(2) 新たに追加・修正など変更した研究構想

当初、高橋グループが所有するRT/ICR-MSの使用を予定していた高分解能分析はLCと組み合わせた場合の測定スピードの点から田口グループが導入したLTQ Orbitrap MSを用いて進めることとした。

上記で述べたように定量的プロファイリングと多変量解析は、Lipid Search による自動検索ツールから得られたデータを、脂質代謝物の異なる部分構造特性を用いてカテゴリー化した結果を利用して同時に行うことが効果的であることが判ったので、一部の方針を変更し、III と IV を合体して進めることとした。

この研究において、高い可能性を見いだした病態マーカーの検出の試みと局在解析手法の開発を新たに研究計画に組み込んだ。これは質量分析機器の発展や高感度化により、従来不可能であった、臓器や組織局在部位における高感度測定が可能になったことによる。その為に必要な機器の追加予算を申請し、その購入により可能になったものである。該当する装置はレーザーマイクロダイセクションと Nano-ESI イオン化装置(NanoMate)である。これらの装置により、微量組織片から抽出したサンプルをナノレベルの流量で測定することが可能になり、測定限界は数十倍以上のフェムトモルレベルに微量化できた。

部位特異的解析の適用により、マウスレチナにおける高度不飽和リン脂質の局在や、脳における部位特異的脂質分布等が非常に微量のサンプルで得られることが判ってきた。これらの高感度局在解析法と質量顕微鏡の手法を併用して脂質分子種の局在とその生理的、病理的機能の解析を行った。特にレーザーマイクロダイセクションと質量分析を組み合わせた部位特異的解析は脳のよ

うな多様な部位特異性を持つ臓器の部位特異的機能の解析に有効であった。また病変部と正常部の比較により、病変部特異的な脂質代謝異常や、脂質酸化による炎症の昂進が具体的に観察された。

さらに、最終年度に導入した NanoMate による自動ナノエレクトロスプレー測定と溶媒表面抽出装置を組み合わせることにより、凍結組織切片やブロットイング後の TLC 分離スポット、薄膜に添加した10 μ リットル程度の血しょう、その他、体液の直接表面抽出による高感度解析が可能であることが確かめられた。この手法は病態組織の mm レベルでの局所解析も可能であり、臨床サンプルの検査や、体液による予防医学的診断にも応用可能な手法であり、疾患マーカーや創薬ターゲットの検出にむけてさらに検討を進めていく予定である。

ガングリオシド、サルファチド等の糖脂質の包括的、かつ特異的解析手法を確立したことから、最近、神経系を中心に、これらの分子の変動と生理機能の解析を生合成酵素のノックアウトマウス用いて行った。これらの糖脂質は、ウイルスの複製、がんの増殖等にも関与していることが判った。

また、田口グループか福崎グループへ検討を依頼する形ですすめた、GC/MS による脂質酸化の結果として生成する各種脂肪酸アルデヒドの包括的解析については、その可能性が開けた。

§3 研究実施体制

(1)「田口・花田」グループ

① 研究参加者

氏名	所属	役職	参加期間
田口 良	東京大学大学院	客員教授	H17.10-23.1
奥野利明	東京大学大学院	客員助手	H17.10-18.3
中西広樹	東京大学大学院	リサーチフェロー	H17.10-19.12
中西広樹	東京大学大学院	産学官連携研究員	H20.1-22.3
飯田康浩	東京大学大学院	産学官連携研究員	H17.10-19.1
石川将己	東京大学大学院	産学官連携研究員	H17.10-18.11
八杉悦子	東京大学大学院	産学官連携研究員	H18.4-H21.12
池田和貴	東京大学大学院	産学官連携研究員	H18.4-22.12
守田麻由子	東京大学大学院	産学官連携研究員	H18.4-20.3
田島陽子	東京大学大学院	産学官連携研究員	H20.4-22.3
羅紋眞	東京大学大学院	産学官連携研究員	H21.4-21.9
上野紀子	東京大学大学院	産学官連携研究員	H21.4-22.3
矢島玲子	東京大学大学院	研究補助員	H20.10-22.12
服部裕子	東京大学大学院	研究補助員	H21.4-22.11
村田英美	東京大学大学院	研究補助員	H21.4-21.9
寺井梢	東京大学大学院	研究補助員	H22.4-22.9
花田賢太郎	国立感染症研究所	部長	H17.10-23.1
熊谷圭悟	東京大学大学院（感染研に派遣）	産学官連携研究員	H17.10-H18.9
富重斉生	東京大学大学院（感染研に派遣）	産学官連携研究員	H18.10-22.10
河野美幸	国立感染症研究所	協力研究員	H17.10～H19.3

田口グループ(中部大学) (H22年4月よりH23年3月)

氏名	所属	役職	参加期間
田口 良	中部大学	教授	H22.4-23.3
野木万喜	中部大学	研究補助員	H22.10-23.3

② 研究項目

- ・脂質メタボロームのための基盤技術の構築
- ・脂質メタボロームの病態、生理的現象解明への適用
- ・スフィンゴ脂質とその関連代謝物に関するデータベース構築
- ・スフィンゴ脂質の代謝制御と機能の解明

(2)「横溝」グループ

① 研究参加者

氏名	所属	役職	参加時期
横溝 岳彦	九州大学	教授	H17.10～H23.3
北 芳博	東京大学	助手	H17.10～H18.3
奥野 利明	九州大学	助手(H20より助教)	H18.4～H23.3

弦巻 恵子	九州大学	事務補佐員	H18.4～H19.3
松鶴 陽子	九州大学	事務補佐員	H19.4～H23.3
Liu Min	九州大学	JST-RA	H21.4～H23.3
佐々木文之	九州大学	JST-RA	H21.4～H23.3

② 研究項目

- ・ロイコトリエン B4 受容体(BLT1, BLT2)欠損マウスの作成と表現型の解析
- ・ロイコトリエン B4 受容体(BLT2)の内因性リガンドの同定
- ・ロイコトリエン B4 受容体(BLT1)の G 蛋白質結合部位の同定
- ・エイコサノイドー斉定量系の構築と応用

(3)「久下」グループ

① 研究参加者

氏名	所属	役職	参加時期
久下 理	九州大学大学院理学研究院	教授	H17.10～H23.3
北田 栄	九州大学大学院理学研究院	助教	H17.10～H20.3
友廣 志穂	九州大学大学院理学府	D3	H20.4～H21.3
黒田 拓也	九州大学大学院理学府	D3	H20.4～H23.3

② 研究項目

- ・酸性リン脂質及びその代謝物に関するデータベース構築
- ・ホスファチジルセリンとその関連リン脂質の代謝と機能解明

(4)「小林」グループ

① 研究参加者

氏名	所属	役職	参加時期
小林 哲幸	お茶の水女子大学大学院	教授	H17.10～H23.3
会津 雅子	お茶の水女子大学	研究員	H17.10～H23.3
小川かおり	お茶の水女子大学大学院	大学院修士院生	H18.4～H20.3
島本 知英	お茶の水女子大学大学院	大学院修士院生	H20.4～H21.3
橋本 由佳	お茶の水女子大学大学院	大学院修士院生	H21.4～H23.3
遠藤 奈保子	お茶の水女子大学大学院	大学院修士院生	H22.4～H23.3
中野 佑美	お茶の水女子大学大学院	大学院修士院生	H22.4～H23.3
横山 友里	お茶の水女子大学大学院	大学院修士院生	H22.4～H23.3

③ 研究項目

- ・ステロイド関連代謝物のデータベース構築、およびその他生理活性脂質のメタボローム解析

(5)「横山」グループ

① 研究参加者

氏名	所属	役職	参加時期
横山 和明	帝京大学薬学部	教授	H17.10～H23.3
西澤 千穂	帝京大学薬学部	助教	H21.4～H23.3
佐藤 典子	帝京大学薬学部	助手	H17.10～H23.3
泉(續木) 亮介	帝京大学薬学部	大学院生	H19.4～H21.3
永井 徹	帝京大学薬学部	大学院生	H19.4～H21.3

塚原 信	帝京大学薬学部	大学院生	H18.4～H20.3
佐藤 真行	帝京大学薬学部	大学院生	H17.10～H19.3

② 研究項目

- ・グリセロ脂質のデータベース
- ・極長鎖脂肪酸蓄積症(ペルオキシソーム病)に関する解析
- ・動脈硬化モデルにおける脂質代謝の解析
- ・マウス赤血球における血小板活性化因子とその分解酵素に関する解析

(6)「福崎」グループ

① 研究参加者

氏名	所属	役職	参加時期
福崎英一郎	大阪大学	教授	H17.10～H23.3
池田達彦	大阪大学	大学院学生	H17.10～H19.3
下西成人	大阪大学	大学院学生	H17.10～H18.3
林俊介	大阪大学	大学院学生	H17.10～H20.3
橋本卓哉	大阪大学	大学院学生	H19.4～H20.3
馬場健史	大阪大学	准教授	H19.4～H23.3
中山泰宗	大阪大学	大学院学生	H20.4～H23.3
津川裕司	大阪大学	大学院学生	H20.4～H23.3
山本隆士	大阪大学	大学院学生	H20.4～H23.3

② 研究項目

- ・データマイニングシステムの開発
- ・GC/MS 用いた酸化脂質分析系の開発

§ 4 研究実施内容及び成果

4. 1. 脂質メタボロームのための基盤技術の構築とその適用(東京大学、中部大学、田口グループ)

(1) 研究実施内容及び成果

メタボロミクスは、近年特にその重要性を増してきている。その理由は、生体における代謝物の詳細な変動解析が、遺伝子やタンパク質の機能や病態の解明にとって欠くべからざる情報となってきたからである。特に、病因や生理作用因子の解明等、ターゲット分子を推定するためには、フェノタイプに最も近い、いわばモレキュラーフェノタイプとして、その解析は必須の過程である。このメタボローム測定法として、質量分析法が主要な手段になってきている。メタボロームの対象はアミノ酸、有機酸、糖、脂質及びそれらの代謝物等である。その生体からの抽出条件、カラムでの分離、そして質量分析での測定条件等について、その最適な条件や手法は代謝物の物性によって大きく異なっている。

このクレスト研究では、対象を脂質メタボームに絞って質量分析による解析の為の基盤技術の構築を目指して研究を遂行した。この基盤技術の適用に際しては、基礎研究分野では脂質代謝に関連する種々の生命現象の解明、そして応用分野では生活習慣病や種々の炎症、脂質代謝異常症等の解明を目指して行った。

生体内の脂質分子種は、遺伝的要因のみならず、食事等の生活習慣により大きく変動することが判っており、このことは、最近問題となっているメタボリックシンドローム等の病態に大きく関係している。また、高齢化に伴う酸化ストレス除去機能の低下は、動脈硬化やアルツハイマー等の発症要因の一つと考えられている。このクレスト研究での解析対象としては、数百以上に及ぶ非常に多くのリン脂質のクラスや脂質分子種が、各組織、細胞、細胞内オルガネラ、細胞膜局在ドメインにおいて、その生理的機能の必要性から、どのように特異的・選択的に局在化しているかを確かめ、さらにそれらが、アシル基の分解合成や転移反応を触媒する酵素によりどのように制御されているかを明らかにしたいと考えて進めてきた。また、その中でアラキドン酸、ドコサヘキサエン酸(DHA)等の高度不飽和脂肪酸を持つ分子種とその酸化を調べることにより、脂質過酸化の生理的機能や病態との関連を確認することを目的とした。研究材料としては、主に動物細胞や動物個体を中心に用い、病態モデルや遺伝子型の異なる生体サンプルの代謝変動応答の違いを比較する事等を中心に解析を行った。

1. 脂質メタボローム解析手法の開発

脂質メタボロミクスの解析手法については、測定対象の広さ、より微量のものを検出できる感度、特定の構造特性という選択特異性等の種々の観点から、目的別の異なった解析手法が必要である。測定対象を広くとることは、予期しない新たな発見のチャンスを増大させるが、一方で非常に重要であるが、対象の広さゆえに、質量分析計のダイナミックレンジの限界を下回る非常に微量かつ微細な変化を見逃す可能性が増大するという欠点もある。このように網羅的、包括的な解析に共通する問題点として、本当に知りたいマイナーな成分をいかに漏らすことなく拾い上げるかについての困難が生じていることから、時に特定の分子群にフォーカスするといった、一見網羅的という概念からは相反する手法を用いることが重要になってきている。

我々は、これまでの脂質メタボローム研究の経験から、その主要手法である質量分析において、特に、分析対象の範囲をどのように設定するかという点に関して、いくつかの異なるアプローチ手法を検討してきた。その結果、おおよそ3種の手法に集約できることが判ってきた。一つは、なるべく対象を広くとり、測定対象のカテゴリーをあまり限定しない手法であり、他方は、測定対象の代謝分子を個別に限定し、検出感度や定量的厳密さを求める手法である。そして、この中間の手法として構造特性からフォーカスを行い、代謝物のカテゴリーをある程度限定することにより、最初の手法では測定限界にかからないような微量成分まで検出対象とする手法を用いている。3種類の測定法の特徴と、検出範囲、検出感度は異なっており、これらを研究の目的、進行段階によって組み合わせることで、より有効な解析が可能であると考えている。

図1に、我々の開発した3種の手法のそれぞれの特徴についてまとめた。我々は分析対象とするサンプルの種類、溶媒に対する溶解性やHPLCカラムに対する吸着性などの物性、そして存在

量などの違い等より、それぞれの脂質代謝物に適した手法を開発した(Taguchi R, *et al.*, **Methods in Enzymol.**, 432:185-211, 2007)(Nakanishi H, *et al.*, **Methods Mol Biol.**, 579:287-313, 2009)(図1)。

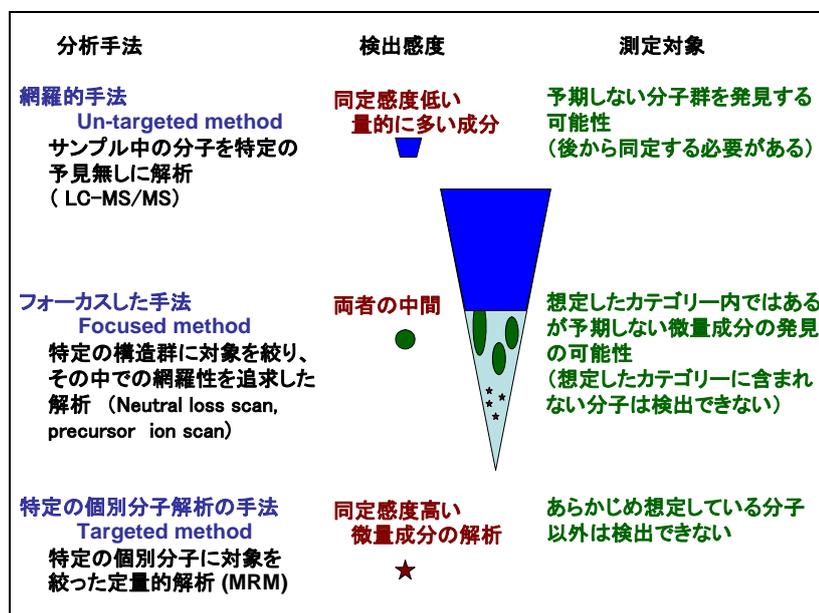


図1. メタボロームにおける3種類の質量分析手法

a. 対象を絞らない網羅的、包括的解析手法

まず、一番目としては特定の分子群に限定せずに、LC により分離溶出された分子を、イオン強度の高い順にできるだけすべて MS 又は MS/MS 測定するという包括的な手法があげられる。MS/MSで同定出来る分子種は含有量の多い代謝物に限定されるので、微量成分を検出するにはLC分析の前に主要成分と微量成分を分離する等の前処理が重要である。脂質全体をプロファイリングし変動を包括的に解析するのに適している。

この手法では、リン脂質全体を包括的に解析する手法(Houjou T, *et al.*, **Rapid Commun. Mass Spectrom.**, 19, 654-666, 2005)。トリグリセライド等の中性脂質を解析する手法を開発し報告した(Ikeda K, *et al.*, **J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.**, 877(25):2639-47 2009)。この測定法で得られた、リン脂質やトリグリセリド等の脂質分子種の包括的解析には後の項で述べる脂質自動同定検索エンジン Lipid Search が非常に有効であることが判った。この手法では、アルキル、アルケニル等のサブクラスとそれに質量がほぼ等しい奇数の脂肪酸を含有する分子種の分離同定も行えることが判った (Taguchi R, Ishikawa M. **J Chromatogr A.**;1217(25):4229-39.2010)。最近、さらに、脂肪酸の *sn-1*, *sn-2* 等の位置異性体の分離同定法も確立した (Nakanishi H, *et al.*, **J. Biochem.**, 147(2):245-56 2010)。

また、この手法では微量な生理活性脂質等の検出は困難であることから、あらかじめ主要な脂質成分と分離する等の前処理を行った上で適用を試みた。その結果、これまでその金属やカラム担体への高い吸着性から LC-MS での包括的、定量的な解析が困難であった酸性リン脂質のホスファチジルセリンやホスファチジンとそのリゾ体の有効な解析法を確立した(Ogiso H, *et al.*, **Anal Biochem.**; 375(1):124-31. 2008)。さらに生理的に重要であるが、これまで解析が非常に困難であったポリホスホイノシタイドについても、実用可能な手法を開発した。ポリホスホイノシタイドは重要なシグナル脂質でありながらその解析についての報告は非常に限られている。我々の研究結果から、従来の手法ではこの分子は抽出して分析にかけるまでにほとんど回収されずに、吸着等により失われていたが、種々の条件検討により、この分子を 30%以上の回収率で最後の質量分析まで行うことを初めて可能にした(Ogiso H, Taguchi R. **Anal. Chem.** 80(23):9226-9232. 2008) (Ogiso H, *et al.*,

b. 特定の分子群にフォーカスした手法

2番目の手法は、特異的な部分構造にフォーカした同定法である。トリプルステージ型質量分析計の測定手法であるプレカーサーイオンスキャン(precursor ion scanning) やニュートラルロススキャン(neutral loss scanning)を用いて、特定な部分構造を持つグループに属する分子群を選択的、かつ包括的に同定する手法である(Taguchi R, *et al.*, **J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.**;823(1):26-36, 2005)。この手法では、LC を用いずにフローインジェクションでも主要な分子群を同定出来る。しかし、さらにこの手法と LC と組み合わせた解析では溶出時間情報とイオン抑制の減少により高精度、高感度な同定と変動解析が可能であることが判った(Taguchi R, *et al.*, **Methods in Enzymol.**; 432:185-211, 2007)。特に、微量成分である極長鎖脂肪酸含有リン脂質等の解析に有用であると考えている。この手法は諸外国でもLCを用いない脂質分子種の測定法として非常に広く用いられている。我々はこの手法を NanoMate というナノESI 自動インジェクションシステムと組み合わせて高感度測定を可能にすることにより、レーザーマイクロダイセクションを用いて得た微量組織脂質の解析を可能にした。このような測定の試みは世界的に見ても非常に新しい取り組みであると考えられる。いずれ遺伝子発現解析と同様に汎用される手法になると考えている。我々は本手法を脳などの局在組織に適用し、分子種局在の多様性を解析することや病変組織と正常組織の違いを観察することが出来た。

c. 特異的な代謝物にターゲットを定めた手法

さらに、第3の手法は特定分子種分子を対象とした個別かつ特異的同定法である。これは、プレカーサーイオンの特定の m/z 値と特徴的なフラグメントイオンの m/z 値を組み合わせた selected ion monitoring (SRM) または multiple reaction monitoring (MRM)と呼ばれる手法である。検出感度が高く、定量法としても用いることが出来る。我々は、理論的にフラグメント構造やその存在が予想可能な成分に対して仮想的なデータベースを作成し、拡張 MRM として、複数の構造異性体の検出など、ある程度の網羅性を加味した手法として使用している。この手法の適用対象として、酸化脂肪酸、酸化リン脂質(Nakanishi H, *et al.*, **J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.** 877: 1366-1374 2009)、ガングリオシドやサルファチドのような糖脂質をターゲットにおき、これらに対する特異的かつ包括性を加味した手法を確立した(Ikeda K, *et al.*, **J Lipid Res.** 49(12):2678-89, 2008)。最近の質量分析機器の進歩により1度に300以上のプレカーサーとフラグメントの組み合わせを測定できるようになったため、理論的な組み合わせを用いて解析する theoretically expanded MRM という名称で我々が提案した手法は、ここ2、3年諸外国の質量分析メーカーからも predicted MRM 等の名称で広く使われるようになりつつある。このことはターゲットを定めた定量的な手法が、理論的な構造推定により拡張した予想可能な組み合わせのレベルでも使用できることを示している。この手法により、さきがけの研究者である東大薬学部の有田先生(最初の半年は田口研にも所属)との共同研究で ω -3の脂肪酸であるエイコサペンタエン酸の酸化代謝物の中から抗炎症作用もつ新規生理活性脂質を発見した(有田先生が特許を申請)。

2. メタボロームデータの同定・検索手法の開発

メタボロミクスの同定・検索エンジンについては、質量精度の高い m/z 値から非常に標準的な代謝分子候補を検索するという手段以外に利用できるものは少ない。一方、プロテオームの場合は塩基配列からアミノ酸配列を導き、フラグメントを理論的に予想した仮想データベースを基に、質量分析から実測されたプレカーサー、プロダクトイオンとの一致を基に同定することが一般におこなわれている。リン脂質やトリグリセリド、セラミドなどは骨格構造と脂肪酸部分の組み合わせによる構造予測から、プレカーサーやフラグメントの理論的な m/z 構造が予測可能である。そこで、我々は入手可能な標準サンプルから、プレカーサーの付加イオンを含むイオン化情報や典型的なフラグメント情報の実測データを得て、理論的に拡張した脂質分子種データベースを作成した。さらに、実際の生体サンプルを測定することにより、作成した仮想データベースと実験データの一致を検討し、仮想データベースをさらに改良した。

また、三井情報との共同研究により、MS データからの自動ピークピッキングと Lipid Search のデータベースと検索アルゴリズムを合体させることにより、質量分析による脂質測定データから脂質代謝物を同定するための Lipid Search 自動検索システムを公開した。さらに、この検索による同定効率を高めるために、LC/MS における溶出時間をスコアリングに活用する為の改良を行った。また、開発した自動定量プロファイリングシステムと lipid Search の自動検索結果を統合できる解析システムを 2008 年 8 月に公開した(<http://lipidsearch.jp>) (図 2, 3)。この手法をマウス肝臓と脳のリン脂質混合物の測定サンプルに適用した結果、マニュアルで同定できた分子種の 95% が正しく自動同定でき、さらに加えて 10-30% 以上の分子種が自動同定でのみ検出可能であった (図 4)。この自動同定ツールは、分子種多様性に富むリン脂質や中性脂質の包括的解析には欠くことのできないものであると考えている。臓器や血しょうなどに含まれる 1000 以上のリン脂質、トリグリセリドなどの主要な脂質分子種が容易に検出できる。現在すでにほぼ終えているマウスの臓器毎のリン脂質等の一部に関するリアルデータベースの公開は 2010 年 4 月に行った (Horai H, *et al.*, *J Mass Spectrom.*; 45(7):703-14. 2010)。さらに、メタボロミクスに欠くことのできない、再現性の高い定量機能も平成 22 年 8 月中にはほぼ完成し、近く公開の予定である。さらに、クレスト終了時の 3 月までにはセラミド脂質や酸化脂質のデータベースも拡充する予定である。

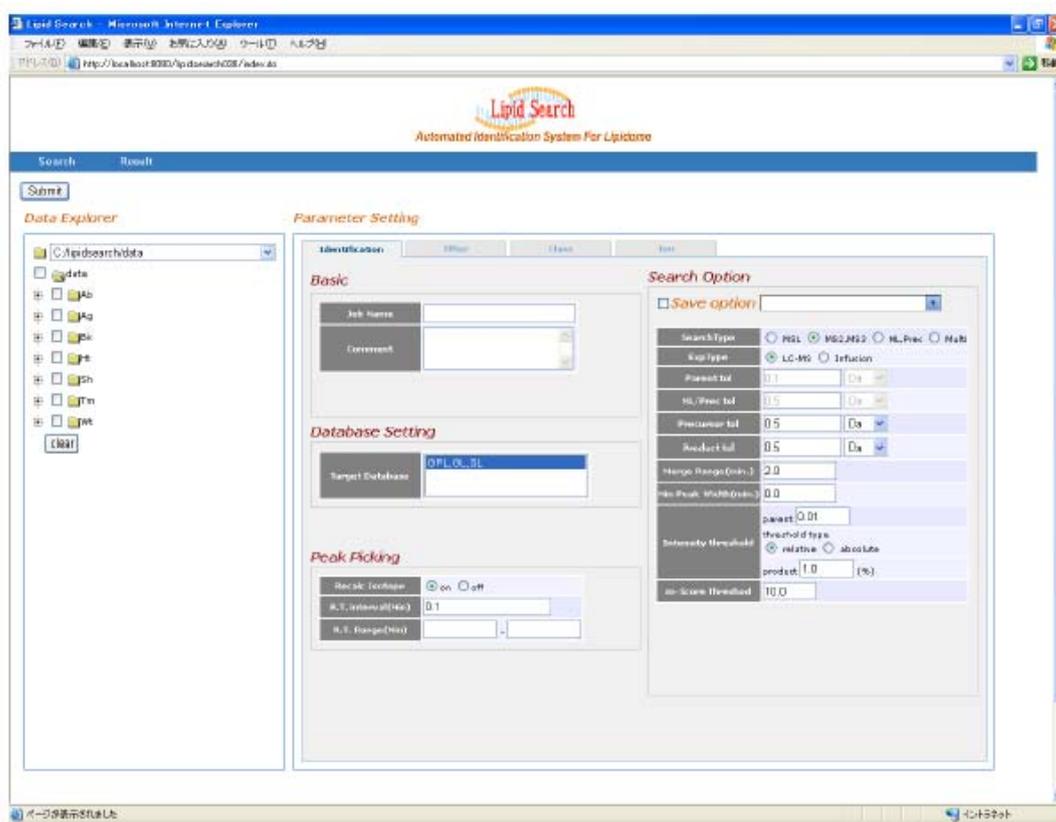


図2, 最新の Lipid Search の検索画面 (2010 年の最新版)

現在、LCMS データの m/z 値、溶出時間、面積又はイオン強度からなる 2D 又は 3D データを直接比較し、サンプル間の変動を差や比を用いて自動表示するツールを作成している。包括的解析から変動があった代謝分子を自動的に抽出し、後の特異的解析につなぐためのツールである。メタボローム解析では溶出位置の違いや m/z 値の差から、代謝分子相互の構造的関連性を視覚的に確認することが可能であり、特に、脂肪酸鎖長の違い、2重結合の数、付加している酸素の数等の異なる一連の分子群は、2D 又は 3D マップ上で直接確認出来る。

脂質同定システムについては、現在いくつかの研究グループがその開発を行っている。今年の 5

月のASMS(アメリカ質量分析学会)でAB SciexがLipid Viewという市販の脂質解析ソフトを発表したが、これは主としてインフュージョン法によるフォーカス型のリポドミクスに対応したもので、HPLCによる包括型のリポドミクスデータの解析においては、我々の解析ソフトの方が一歩先んじていると考えている。

Precise data for each column

DataId	LipidIon	Scan	ObsMz	CalcMass	Rt	It.
1376	PE(18:0/20:5)-H	MS2	764.520202	764.5236	22.36	5824.1
1001	PC(16:0/14:0)+CH3COO	MS2	764.54987	764.5447	19.53	86895.2
2010	PE(18:0/20:4)-H	MS2	766.539484	766.5392	26.9	5789531
1214	PE(18:1/20:3)-H	MS2	766.539696	766.5392	21.1	38434.8
1564	PE(16:0/22:4)-H	MS2	766.539696	766.5392	23.93	285372.7
2530	PE(18:0/20:3)-H	MS2	768.559139	768.5549	30.48	76870
495	PG(16:0/20:4)-H	MS2	769.500258	769.5025	14.6	84260.6
480	PE(18:2p/22:6)-H	MS2	770.509787	770.513	14.3	17437.3
2806	PE(20:1/18:1)-H	MS2	770.570422	770.5705	32.52	307803.2
3302	PE(18:0/20:2)-H	MS2	770.570422	770.5705	36.3	16942.7
972	PE(18:1p/22:6)-H	MS2	772.530555	772.5287	19.35	5016268.5

PE(18:0/20:4)

ProductIon	Type	ObsMz	Intensity	Delta(Da)
FA(20:4)-H-CO2	MS2	259.0788	6	-0.1643
FA(18:0)-H	MS2	283.0471	45.2	-0.2171
FA(20:4)-H	MS2	303.0814	100	-0.1515
LPE(18:0)-H3O	MS2	462.036	2.5	-0.2631
LPE(18:0)-H	MS2	480.0687	27.5	-0.2414
LPE(20:4)-H3O	MS2	482.1091	1	-0.1586
LPE(20:4)-H	MS2	500.1362	1.7	-0.1426

PE(18:1/20:3)

ProductIon	Type	ObsMz	Intensity	Delta(Da)
FA(18:1)-H	MS2	281.1054	50.9	-0.1432
FA(20:3)-H	MS2	305.1575	100	-0.0911
LPE(18:1)-H	MS2	478.19	22.9	-0.1045
LPE(20:3)-H	MS2	502.218	3.4	-0.0765

PE(16:0/22:4)

ProductIon	Type	ObsMz	Intensity	Delta(Da)
FA(16:0)-H	MS2	255.0298	29.9	-0.2031
FA(22:4)-H-CO2	MS2	287.138	3.5	-0.1364
FA(22:4)-H	MS2	331.1409	100	-0.1234
LPE(16:0)-H3O	MS2	434.21	1	-0.0577
LPE(16:0)-H	MS2	452.0573	15.4	-0.2216
LPE(22:4)-H3O	MS2	510.257	1.2	-0.042
LPE(22:4)-H	MS2	528.0408	1.8	-0.2693

図.3. 各個々の分子種同定データの裏付けとなるフラグメントを確認することが出来る
全く元素組成を同じくするPEの3種の分子種がHPLCで分離され、そのフラグメントから *sn-1* と *sn-2* の脂肪酸の組み合わせが個々に正しく同定されている。

3. 多変量解析によるメタボロームデータからの意味の抽出

脂質メタボロミクス(リポドミクス)を含む、オミクスと呼ばれる手法では、現象の背後に潜む要因やその因果関係を導き出すこと、すなわち、さらに検証すべき対象を絞り込むことにより、新しい科学的仮説を設定し、さらにそれを検証するための研究のきっかけをつかむということを大きな目的の一つとしている。オミクス研究の仮説探求型アプローチは経験的、直感的な仮説設定が困難な、多くの因子が関与する、複雑系の解析の場合、特に重要である。オミクス研究は包括的データ群を獲得することと、これらのデータ群が形成する多くのベクトル軸を含む多次元空間の中から意味ある関係性を抽出して視覚的に表示することを通じて、研究者の経験に基づく「洞察」にゆだねる為の研究手法である。

メタボロミクスが Discovery ベースの手法であるといわれるゆえんは、既知のデータベースに照らして、その含まれない新たな代謝物を発見できる可能性に加えて、既知の代謝物群のプロファイルの変化のパターンから、ある生理的現象や病態に特徴的な代謝物の変動パターンを抽出し、その変動パターンが内包する代謝変化の意味をさらに考察するきっかけを与えてくれるといった意味合いが大きい。ある程度網羅的に得られた結果の中で、すべてに均等に比重を置いて解析することは適当でない。包括的なデータ群の中でどんなカテゴリーの代謝分子群に注目するかはメタボロミクス解析において特に重要である。

この研究で、マウス臓器由来リン脂質のMS測定データを Lipid Search で同定したデータを主成分分析により解析する際に Simca-P+という多変量解析ソフトを使用し、従来の未同定代謝物の解析とは遙かに異なる、代謝分子の部分構造に由来するクラスターリングが出来ることを確認した(図4)。マウスの14臓器についてLC/MS/MSを用いた網羅的手法、構造特異性を用いたグループのフォーカスした手法の2通りで得られた測定結果から Lipid Search で同定を行い、多変量解析ソフト Simca-P+により主成分分析を行った(図5, 6)。

Identification results of phospholipids by Lipid Search and 2-DICAL

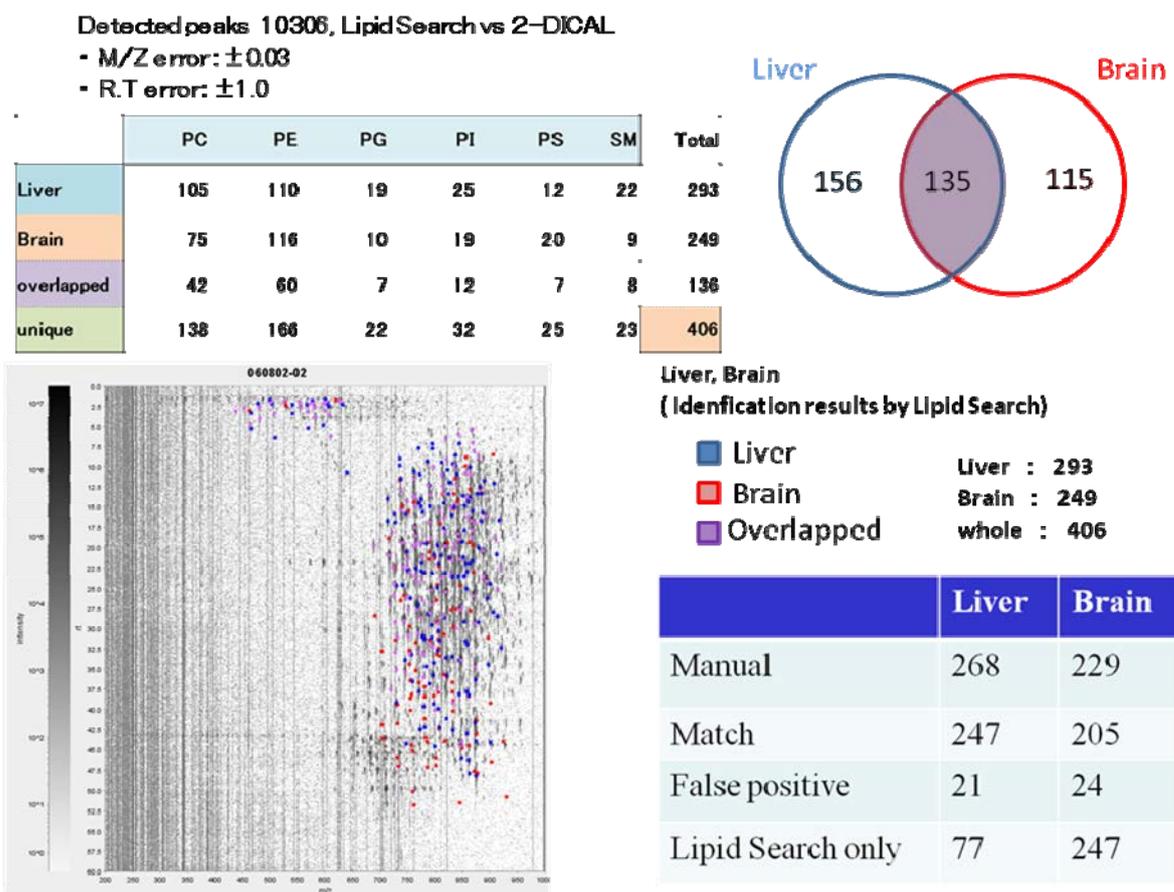


図4. Lipid Search と2D-ICALによる肝臓と脳のリン脂質の包括的同定

多変量解析の内、主成分分析が多様なサンプル間の差異や類似の解析に有効であり、カテゴリー分析の一種であるOPLSが、疾患マウスと正常マウスの間や遺伝子欠損マウスと野生型マウスの間における主要な変動因子を顕在化するのに非常に有効であることが判った。開発した脂質の自動同定ツール“Lipid Search”と多変量解析の組み合わせによる脂質メタボロームの包括的解析手法を確立することが出来た。この研究により、脂質代謝分子の詳細な解析には、脂質分子種を同定し、カテゴリーに絞って解析することが非常に大切であることが証明された。

この解析においてもすべての代謝分子をまとめて主成分分析にかけた場合、結果は主要なリン脂質であるホスファチジルコリンとホスファチジルエタノールアミン等のクラスの含量の多い分子種に大きな影響を受けた。微量であっても臓器間で大きな差異を持つ分子種については、クラスや脂肪酸の鎖長や不飽和度からカテゴリーを絞った後に解析することが有効であることが判った。このためには多変量解析の前に同定し、その結果によりカテゴリー化が出来ることは非常に有効であった。その点で、フォーカスした解析手法のデータはすでに測定のプロセスで特定のカテゴリーに絞っているので、主成分分析と検索同定を独立して行い、後で結果を合体させることも可能であ

た。

PCA scores plots of the peak intensity after normalization** to *PC, PE, PS and PI* obtained by LC-MS/MS analysis of the 14 organs (■ each color) from male mouse.

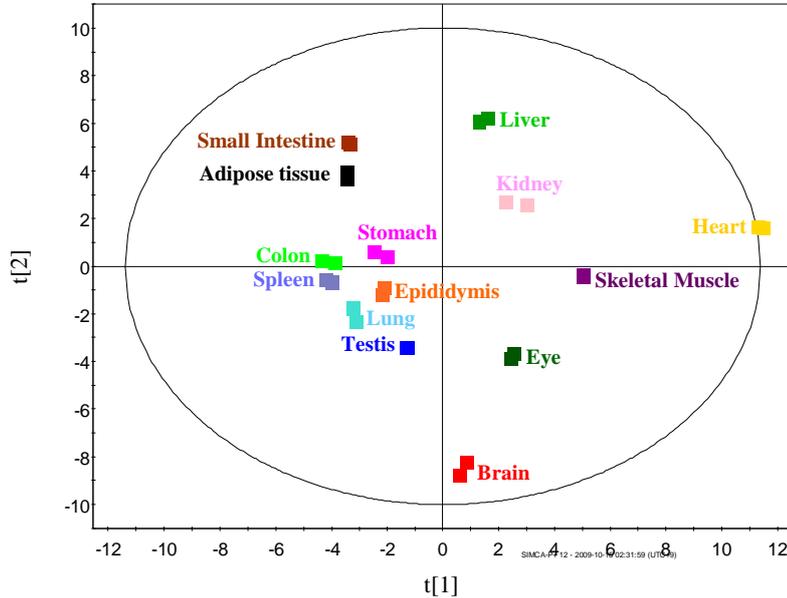


図5. マウス14臓器の脂質をLCMS/MSにより分析後、Lipid Searchで同定・定量したデータをSimca P+により主成分分析したスクエアプロット。類似した脂質分子種を持つ分子種が近い位置にクラスタリングしている。

PCA loadings plots of the peak intensity after normalization** to *PC, PE, PS and PI* obtained by LC-MS/MS analysis of the 14 organs from male mouse.

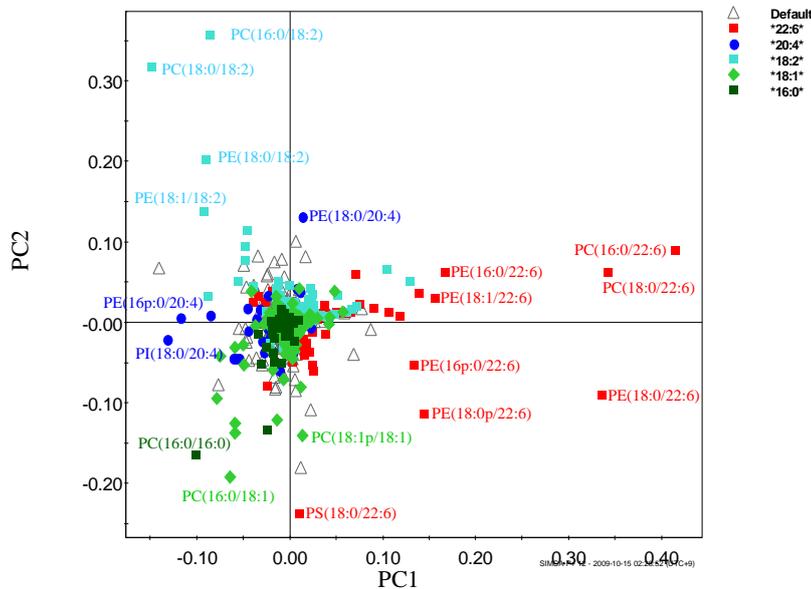


図6. マウス14臓器の脂質をLCMS/MSにより分析後、Lipid Searchで同定・定量したデータをSimca P+により主成分分析したローディングプロット。臓器の分離に最も関与が強い脂質分子種がPC1の、次に関与の強い分子種がPC2の両端に位置している。

構造特性にフォーカスした手法による LC を用いない迅速な分析手法と、LC/MS/MS よりより正確な同定とある質量精度の高い LC/MS/MS による信頼性の高いプロファイルを得ることの出来る手法等について、実際の研究への使い分けの際の基本的な戦略が確立できた。各臓器から主要な6種類のリン脂質分子種について合計 300-500 種類の分子種が同定された。同定に信頼性については高質量精度測定による LC/MS/MS の信頼性が最も高かった。また、迅速簡便な LC を用いない構造特異的な手法のみでも、主要な分子種については、臓器により分子種の質的、量的に非常に大きな違いが存在し、それが、それぞれの組織の生理的機能と密接に関連していることをある程度検出出来ることが判った。

従来から *sn-2* が異なる分子種、16:0-16:0,16:0-18:2,16:0-20:6 等についてはそれぞれ、肺、肝臓(及び血漿)、心臓に多いことが知られており、LC を用いないフォーカスした解析でも主要な分子については同様の解析パターンが検出された。さらに、LCMS/MS による網羅的手法や LC と構造特異的な手法を組み合わせた場合では、各クラスの微量分子種についても各組織の機能との関連が予想される特異的な分布が観察された。このような飽和、一不飽和、多価不飽和の脂肪酸分子種の組織特異的な分布とこれを維持する機構にはホスホリパーゼ、アシルトランスフェラーゼ、acylCoA 合成酵素、脂肪酸鎖伸張酵素、脂肪酸不飽和化酵素等が関与し、脂肪酸リモデリングを中心とした機構により、異なるリン脂質クラス毎の、臓器に於いて異なる特徴的な分子種分布を制御していると考えられる。

4. 脂質分子種局在の解析手法の開発と応用

脂質分子種の局在とその生理的意義、そして、それを維持する機構の解明を目的として、脂質の局在解析へのアプローチを試みた。一つは生体サンプルの凍結切片からレーザーマイクロダイセクションで得た局所の微量サンプルから脂質を抽出し、ナノインフュージョン又は LC-MS/MS を用いて解析する手法である。レーザーマイクロダイセクションの使用により10ミクロンの厚さで1mm 四方の組織サンプルからほとんどのリン脂質分子種の分析が可能であることが判り、炎症部位等の組織局所における高度不飽和脂肪酸含有リン脂質分子種の特異的な変動が観察できた。具体的には虚血再還流によるマウス心筋梗塞モデルに於いて、ドコサヘキサエン酸(DHA)を含むリン脂質分子種が心筋梗塞部位で約 10 分の 1 程度に減少していることが判った。梗塞を起こしていない部分はコントロールのマウスの場合と差が無く、梗塞の周辺部位では中間的な値を示した。一方、心臓全体から脂質を抽出した場合では、梗塞を起こしたマウスとコントロールマウスの差は小さく、10-20%に留まっていた(投稿準備中)。現在さらに梗塞に伴って起きている脂肪酸やリン脂質酸化物の局所的な解析を行っている。今後、種々の臓器の炎症部位等における詳細な局在変化の解析を行う予定である。

また、この手法と平行して質量イメージングという手法で、組織切片のサンプル表面にレーザーを照射し、イオン化した分子の局在を可視化するという手法に取り組みは始めている。手始めとして小脳のミエリン層、顆粒層、細胞層におけるリン脂質や糖脂質の局在解析を行い、レーザーマイクロダイセクションによる結果と非常によく一致を見ている。図 7 は脳におけるホスファチジルコリン各分子種の局在の違いを示した一例である。*sn-2* 位に高度不飽和を持つ分子種がモノ不飽和を持つ分子種と対照的な局在を示していることが判る。浜松医大の瀬藤らとの共同研究により、マウスやサラマンダのレチナや脳における高度不飽和脂肪酸等の局在について明らかにすることが出来た(Hayasaka T, *et al.*, **Rapid Commun Mass Spectrom.**;22(21):3415-3426. 2008)(Sugiura Y, *et al.*, **J Lipid Res.** 50(9):1776-88 2009)(Roy MC, *et al.*, **J Lipid Res.** 2011;52(3):463-70)。今後、脳梗塞をはじめ、種々の神経性疾患で生じる脱ミエリン化等の病態モデルの解析に応用する予定である。

5. 実際のサンプルへの適用とその結果

これらの技術を肥満や各種炎症モデルマウスの解析に適用し、動脈硬化、心筋梗塞等の病態モデルにおいて、高度不飽和脂肪酸を持つ分子種を中心とした脂質代謝の異常をきわめて高感度で測定できることを確認した(Tokudome S, *et al.*, **J Clin Invest.**, 119: 1477-1488 2009)(Endo J, *et al.*, **Circ Res.**, 105(11):1118-27 2009)。また、いくつかの共同研究により、複数のリゾリン脂質が膜

受容体のリガンドとしての活性を持つこと(Yanagida K, et al., *J Biol Chem.* 284(26):17731-41 2009)(Endo T, *J Biochem.* 146(2):283-93 2009)(Iwashita M, *J Med Chem.* 52(19):5837-63 2009) や、エイコサペンタエン酸の生理的機能(Seki H, et al., *J Immunol.*, 184 (2):836-43 2010)やそれに属する酸化代謝物の一つから新たな抗炎症性脂質メディエーターを発見した。

開発した網羅的リン脂質の解析法により、動物の臓器が非常に大きな脂質分子種の特異性を持ち、それが臓器の生理的機能と密接に関連している可能性を確認できた。そして、これらの臓器特異的リン脂質分子種の維持に関係していると考えられるホスホリパーゼ A (Sato H, et al., *J Biol Chem.* 283(48):33483-33497,2008)(Sato H, et al., *J Clin Invest.*;120(5):1400-14. 2010) Yamamoto K, et al., *J Biol Chem.* 2011, in press)(Sato H, et al., *J Biol Chem.* 2011, in press)やアシルトランスフェラーゼ(Nakanishi H, et al., *J. Biol. Chem.*;281, 20140-20147, 2006)(Shindou H, et al., *J Biol Chem.* 282, 6532-6539, 2007)(Hishikawa D, et al., *Proc Natl Acad Sci USA.*; 105(8):2830-5. 2008)の機能をそれらの基質特異性から推定することができた。さらに、レーザーマイクロダイセクションによる部位特異的サンプル取得法を組み合わせ、脂質分子種の局在とその生理的、病的機能解析に適用した結果、この手法が局所の代謝分子やその変動の解析に非常に有効であることを見いだした。現在、種々の疾患モデルや病態サンプルの解析での脂質バイオマーカーの具体的検出を行っている。

MS imaging of PC

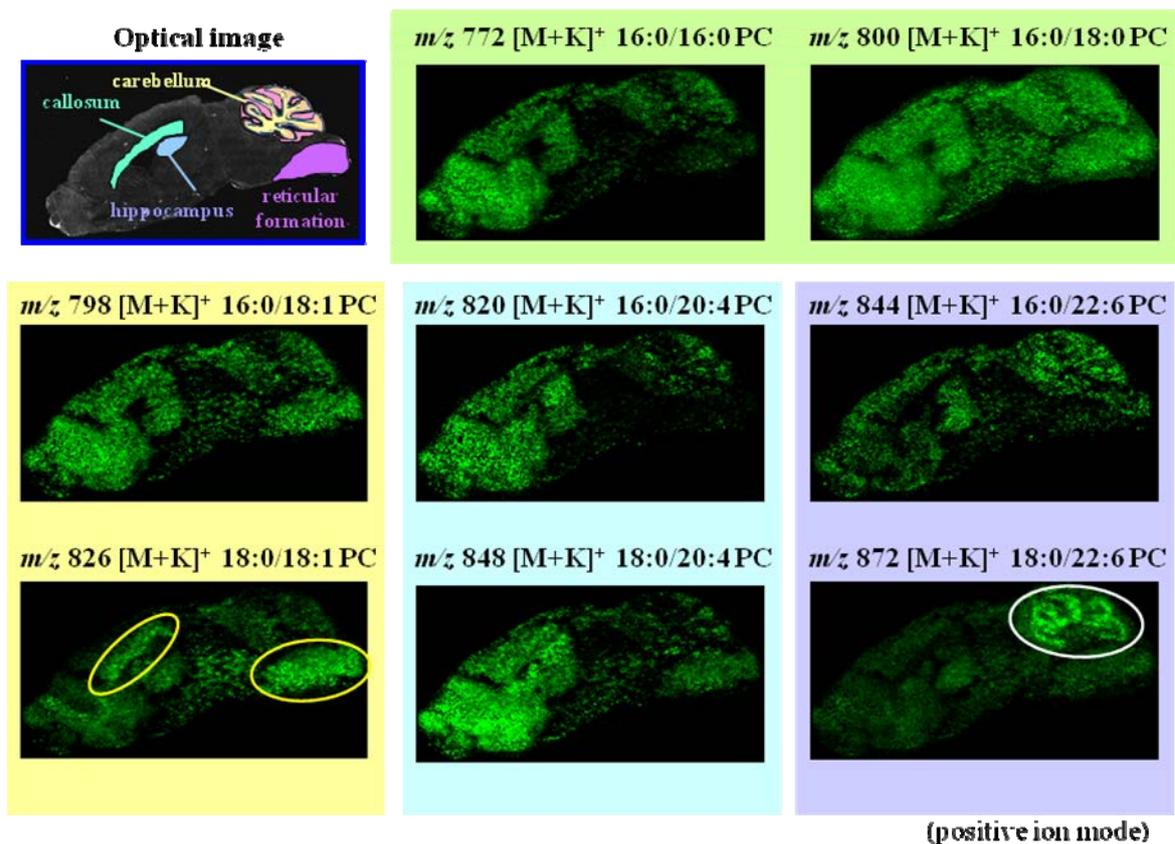


図7. MS イメージングによる脳における PC 分子種の局在

この研究を通じ、脂質分子種の多様性が臓器の機能、特に生理的、病的な面で非常に個別分子種の特異的機能と密接に関連していることが判った。今後さらに、ホスホリパーゼ A やアシルトランスフェラーゼ、脂肪酸鎖長や不飽和度を制御する脂肪酸合成酵素群の臓器や組織特異的な局在が、脂質分子種の制御にどのように関連しているかを明らかにすることにより、生体局所にお

ける脂質の生理的役割を明らかにすることができると考えている。特にレーザーマイクロダイサクシ
ョンによる局所サンプルの取得と高感度質量分析法の組み合わせは、局所における脂質の機能
解析の大きな武器となると考えている。

これら多様性を持つリン脂質等の局在と連動して、それらをプレカーサーとして種々の刺激により
生成する、リゾリン脂質、ポリホスホイノシタイド、PAF 等の脂質メディエーターや炎症やその寛解に
関与する脂肪酸酸化物等の生成を詳細に調べることが、近年の分析における感度の上昇とともに
容易になってきた。今後、新たな脂質メディエーターの発見を可能にする為に十分な条件が整っ
てきたといえる。

さらに、肥満を始めとする慢性炎症は、いわゆる生活習慣病又は加齢性疾患ともいわれており、
その発症には脂質の酸化が大きく関係することが判ってきた。この酸化ストレスの過程もしくは結果
としての脂質酸化と、その回復過程であるレドックス機能のバランスの乱れは、高齢になるにつれて
大きくなると考えられ、脂質酸化によるストレスがタンパク質や核酸などの他の生体分子に蓄積され
てゆくことが原因の一部である可能性が考えられる。リン脂質やトリグリセリドの酸化が病態のみで
なく、通常マウスの心臓機能発現時や、加齢時において、心臓、血しょう、脂肪組織で容易に検出
できるほど質量分析の感度が上がってきている。動脈硬化、心筋症、肥満症、アルツハイマー等の
モデルマウスで野生マウスに比べ脂質の酸化物が優位に変化していることが観察された。今後、ヒ
トにおけるこれらの病態患者臨床サンプルにおいて、そのマーカーとしての有効性の確認が待た
れる。今年秋頃から新たなプロジェクトでそれらの検証が始まる予定である。

(2)研究成果の今後期待される効果

脂質メタボロームの基盤技術は、主要な脂質成分については、サンプルの抽出、前処理、質量
分析による測定、脂質自動検索エンジンによる同定、同定、定量結果の多変量解析による意味の
抽出のそれぞれについて、おおよそ核になる手法を確立することができた。今後、新たな酸化脂質
の発見に向け、その理論的拡張により構造予測の範囲を広げること等が考えられる。多変量解析
は判別分析や階層性分析等の有効性をさらに詰めてゆく必要がある。今後、これらの基盤技術は
脂質が関係するあらゆる生理的現象の解明や、肥満症や動脈硬化などの生活習慣病を始めとす
る脂質関連代謝の異常に起因する疾患のマーカーや治療標的分子の解明に大きな役割を担うも
のと考えている。

lipidomics の大型グラントはアメリカでは約 45 億の予算で約5年前から始まり、今年、さらに 5 年
間の延長が決まった。ヨーロッパでは同様なリポミクスプロジェクトが約 25 億の規模で昨年か
ら始まっている。中国、シンガポール、中国でもメタボロミクスを含んだバイオメディカル部門への集
中的な投資を開始している。我が国は、メタボロミクスの対象である脂質や糖等の研究分野での基
礎研究は世界的にも非常に研究が盛んであり、特に脂質の分野では最近の主要な代謝酵素や脂
質メディエーター、そしてそれらレセプターのおおよそ30%近くが日本人の発見によるものとなっ
ている。今後、このクレスト研究メンバーやさきがけ等の共同研究者のグループから、この分野に取り
組む若手研究者が増えることにより、我が国の基礎研究レベルの優位性を、臨床研究や創薬など
の応用研究につなげることが出来ると考えている。

4. 2 スフィンゴ脂質の代謝制御と機能の解明(国立感染症研究所 花田グループ)

(1)研究実施内容及び成果

哺乳動物細胞における小胞体-ゴルジ体間セラミド選別輸送を担う蛋白質 CERT のアミノ末端領
域約 100 アミノ酸はホスファチジルイノシトール4モノリン酸(PI4P)を認識する pleckstrin hoology (PH)
ドメインを形成しており、ゴルジ体との会合に関与している。また、カルボキシル末端約 200 アミノ酸
はセラミドの膜間転移を触媒する START ドメインを形成している。一方、PHドメインと STARTドメイ
ンとの間の約 250 アミノ酸の領域(middle region; MR)にどのような役割があるのかは未解明であっ
た。MR には、小胞体膜タンパク質の VAP と相互作用すると示唆されているペプチドモチーフ
(FFAT モチーフ)が存在する。実際、CERT と VAP は共免疫沈降されるが、FFAT モチーフ変異
型 CERT においては VAP との共免疫沈降が観察されなかった。セミンタクト細胞を用いた小胞体
-ゴルジ体間セラミド輸送再構成系において、CERT のセラミド輸送活性は FFAT モチーフの変異

によって減少した。一方、CERT の人工膜間セラミド転移とゴルジ体ターゲットは、FFAT モチーフ変異でも損なわれなかった。以上の結果から、CERT がその FFAT モチーフに依存して VAP と相互作用することは、CERT の小胞体-ゴルジ体間セラミド輸送機能に必要であり、おそらく、CERT を効率よく小胞体に会合させる役割を担っていると示唆された。

哺乳動物細胞で発現している CERT の大部分はリン酸化されていることを見出した。HA エピトープタグを付加した CERT を HeLa S3 細胞に発現させ、親和性クロマトグラフィー法で CERT を精製した。精製 CERT をトリプシン分解後、それに由来するリン酸化ペプチドを濃縮して質量分析に供することで、CERT の MR のなかの約 20 アミノ酸の領域(セリンが3残基ごとに繰り返す領域なので serine repeat motif; SRM と命名)が多重リン酸化を受けていることを明らかとなった。SRM の最初のセリンをアラニンに置換した S132A 変異体は、リン酸化を受けなくなった。また、多重リン酸化を擬似する変異体として SRM 中の全てのセリン・スレオニンをグルタミン酸に置換した 10E 変異体も作成し、解析に利用した。野生型、S132A 変異体、10E 変異体を HeLa 細胞に発現させ、それぞれを親和性クロマトグラフィー法で精製し、セミインタクト細胞を用いた小胞体-ゴルジ体間セラミド輸送活性検出系で解析すると、S132A 変異体は野生型 CERT の約3倍の活性を示した。一方、10E 変異体はほとんど活性を示さなかった。これらの結果は、SRM のリン酸化は CERT 機能を負に制御していることを示している。PHドメインが有する PI4P 結合活性と STARTドメインの有するセラミド転移活性の両方に関して、S132A 変異体は野生型 CERT よりも高い活性を示し、野生型 CERT を脱リン酸化酵素処理すると活性が S132A 変異体のレベルに上昇した。当該処理の有無に関わらず 10E 変異体はほとんど活性を示さなかった。しかし、10E 変異体の STARTドメインを切り離すと PI4P 結合活性が回復し、PHドメインを切り離すとセラミド転移活性が回復した。これらの結果は、SRM のリン酸化によって PHドメインと STARTドメインとがお互いをマスクするような相互阻害をおこすことを示唆している。

レトロウイルスベクターを用いたヒト cDNA 発現ライブラリーを CHO 細胞に導入後、スフィンゴミエリン結合性毒素・ライセニンに対して耐性を付与するような cDNA を探索したところ、カゼインキナーゼ I ガンマ 2(CKI γ 2)をコードする cDNA が得られた。CKI γ 2 高発現細胞では CERT は多重リン酸化状態になっており、小胞体-ゴルジ体間セラミド輸送が欠損しているためにスフィンゴミエリン合成が低下していた。この細胞に野生型 CERT を過剰発現してもほぼ全ての CERT は多重リン酸化状態となり、スフィンゴミエリン合成は低いままであったが、多重リン酸化を受けない S132A 変異体を発現させるとスフィンゴミエリン合成は正常レベルに回復した。HeLa S3 細胞において、RNA 干渉法により内在性の CKI γ 2 mRNA レベルを低下させると CERT の多重リン酸化型が低リン酸化型へと移行した。これらの結果から、CKI γ 2 は CERT の機能を負に制御する多重リン酸化に関わることが明らかとなった。

また、CERT の脂質転移 STARTドメインとセラミドとの共結晶を作成することに成功し、その X 線解析から、当該ドメインがどのようにセラミドを認識しているのかを明らかにした。さらに、CERT STARTドメインと我々が見出していた CERT 阻害剤との共結晶の解析も行い、当該阻害剤がどのように CERT に結合しているのかを明らかにした。一方で、CERT により脂質膜からセラミドが引き抜かれていく過程をリアルタイムで測定する方法を表面プラズモン共鳴法を利用して開発した。

CHO 細胞由来の変異株 LY-B は、スフィンゴ脂質の初発段階を担うセリンパルミトイル転移酵素(SPT)活性が欠失している。LY-B 細胞では SPT の LCB1 サブユニット内にミスセンス変異が起こり 246 番目のアミノ酸がグリシンからアルギニンへと変化しており、この変異によって LCB1 が不安定となって速やかに分解されることを明らかにした。

(2)研究成果の今後期待される効果

CERT 活性の制御機構は、細胞内脂質輸送制御のモデルケースとなることが期待される。

4. 3 ロイコトリエン受容体の解析とエイコサノイド一斉定量系の構築(九州大学大学院 横溝グループ)

(1)研究実施内容及び成果

新規生理活性脂質の同定:2000年に低親和性のロイコトリエン B₄(LTB₄)受容体として発見した

BLT2 の生体内リガンドをラット小腸から部分精製し、質量分析計を用いて構造決定したところ、12(S)-Hydroxyheptadeca-5Z, 8E, 10E-trienoic acid(12-HHT)であることがわかった。12-HHT はLTB4の1/10の濃度でBLT2を強力に活性化し、Giタンパク質の活性化を介した細胞内cAMPの減少と細胞走化性を引き起こした。12-HHTは血液凝固時に血小板より大量に産生されることも見だし、新規脂質メディエーターとして機能していることが推定された(Okuno, *J. Eep. Med.* 2008)。

GPCRの新しいドメインの機能解析:ロドプシン、 β アドレナリン受容体の構造解析を受けて、BLT1, BLT2の立体構造予測を行ったところ、受容体C末端にヘリックス8と呼ばれる構造が存在することが推定された。BLT1のヘリックス8は受容体活性化後の素早い不活性型受容体への構造変化に必須であること(Okuno, *J. Biol. Chem.* 2005)を明らかにした。また、BLT2のヘリックス8は小胞体で受容体ポリペプチドが合成された後、ゴルジ装置へ受け渡される際の品質管理のチェックを受けるドメインであり、このドメインがない、あるいは、変異が加えられた場合は、形質膜へ正常に輸送されないことを明らかにした(Yasuda, *Faseb J.* 2009)。さらにBLT1の詳細な分子解剖を行い、Gタンパク質の共役部位を同定した(Kuniyeda, *J. Biol. Chem.* 2007)。

高親和性LTB4受容体BLT1の生体内での役割:BLT1欠損マウスを作成し、様々な病態モデルを作成して炎症・免疫疾患における役割を明らかにした。BLT1欠損マウスはTh2型免疫反応で惹起される気管支喘息モデル(Terawaki, *J. Immunol.* 2005)、卵巣摘除による骨粗鬆症モデル(Hikiji, *PNAS* 2009)、脊髄損傷モデル(Saiwai, *Am. J. Path.* 2010)、実験的アレルギー性脳脊髄炎モデル(Kihara, *BBRC* 2010)、樹状細胞におけるTh1誘導型炎症モデル(Toda, *Biochimie* 2010)のいずれにおいても病態が減弱したことから、様々な炎症反応、免疫反応を促進し、疾患を増悪させていることが明らかとなった。また、マクロファージの異物貪食の細胞内シグナルを詳細に解析した結果、BLT1シグナルがFc γ 受容体のシグナルとクロストークし、RacとPI3Kinaseを活性化することでマクロファージの貪食を促進していることを明らかにした(Okamoto, *J. Biol. Chem.* 2010)。

12-HHT受容体BLT2の生体内での役割:BLT2欠損マウスを作成し、病態モデルを作成して炎症・免疫疾患における役割を明らかにした。BLT2欠損マウスはデキストラン硫酸(DSS)によって惹起した大腸炎モデルにおいて亢進した病態を示した。BLT2は腸管上皮に発現し、上皮細胞間のバリア機能の維持を介して、炎症反応を抑制していることを見いだした(Iizuka, *Faseb J.* 2010)

エイコサノイド一斉定量系の構築:高速液体クロマトグラフィーと質量分析計を組み合わせることで、多数のエイコサノイドを一斉定量する系を確立した。

(2)研究成果の今後期待される効果

BLT1に関しては、遺伝子欠損マウスの解析から、従来知られていた炎症性疾患に加えて、多数の免疫疾患においても病態の促進に関わっていることを明らかにできたことから、今後はBLT1拮抗薬の臨床医学現場への応用が期待される。機能がほとんどわかっていなかったBLT2に関しては、BLT1と対照的に、抗炎症作用を有していることを明らかにすることができた。今後はさらなる詳細な疾患モデルの解析を行い、発現細胞の同定と疾患への関わりを明らかにする基礎を構築できたと考えている。エイコサノイドの一斉定量系の構築によって、これまで時間と費用を要した多数のエイコサノイドの定量を、極めて短時間に低コストで行うことが可能になった。この手法は既に多くの研究室で応用されており、今後はヒト臨床検体に対しても本手法を本格的に導入し、あらたな臨床検査マーカーとして利用可能となることが期待される。

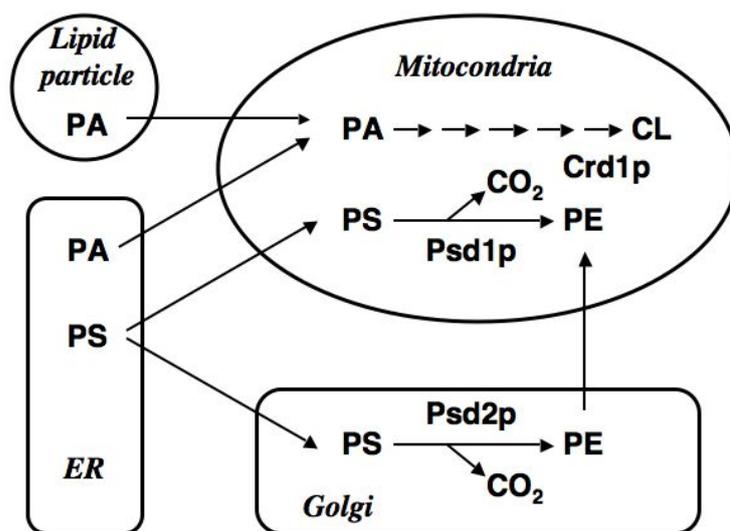
4.4 ホスファチジルセリンとその関連リン脂質の代謝と機能解明(九州大学大学院 理学研究院 久下グループ)

(1)研究実施内容及び成果

ホスファチジルセリン(PS)は、プロテインキナーゼCをはじめ様々なタンパク質と相互作用し、細胞増殖に必須な分子であることが知られている生理的に重要なリン脂質の一つである。我々はこれまでに、哺乳動物培養細胞株から、種々のPS合成損傷変異株を分離することに成功し、それら変異株の解析から動物細胞には2種類のPS合成酵素(1と2)が存在することを明らかにした。さらに、それら遺伝子の分離にも世界に先駆けて成功した。ところでPSは、グリセロホスホセリンに2

つの脂肪酸がエステル結合した分子であり、細胞内には構成脂肪酸が異なる種々の PS 分子種が存在する。しかし現在、これら PS の分子種組成が PS 代謝のどのレベルで制御されているのかは不明な点が多く、PS の生理機能と PS 分子種の関連もよく理解されていない。また、PS は小胞体で合成された後、細胞内の様々なオルガネラに輸送されるが、リン脂質の細胞内輸送機構は現在殆ど理解されておらず、PS の細胞内輸送と各オルガネラ膜の PS 分子種組成との関連を解析した研究

Fig. 1 PE and CL synthesis in yeast mitochondria require, respectively, PS and PA transport to mitochondria.



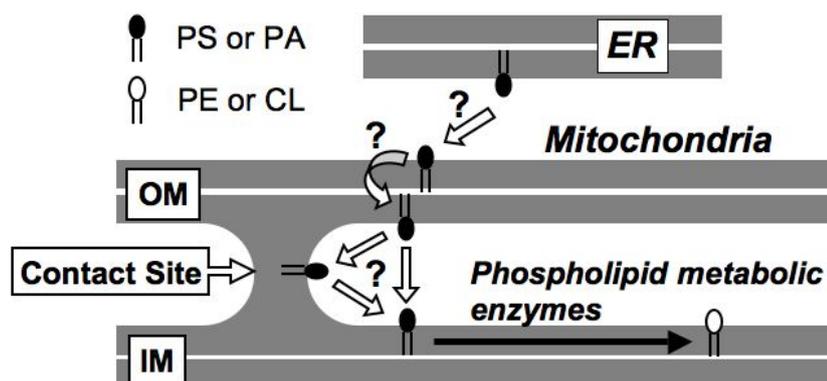
もこれまでにない。そこで本研究では、各 PS 分子種の代謝機構と機能を解明することを目的の一つとした。さらに、PSとPS関連リン脂質の細胞内輸送機構を明らかにすること、並びにそれらリン脂質の細胞内輸送と分子種組成との関連を明らかにする目的で、モデル細胞の酵母からリン脂質輸送変異株を分離し、それら変異株の性状解析を行うことを試みた。

PS の代謝機構と機能に関しては以下の研究成果が得られた。1) 哺乳動物細胞に存在する2種類の PS 合成酵素により合成される PS 分子種を明らかにする目的で、これら酵素の精製を試みた。その結果、2種類の酵素をそれぞれ精製することに世界に先駆けて成功し、それら酵素の基質特異性を解析した。2) PS がシンドビスウイルスの遺伝子発現に関与することを明らかとした。3) 酵母において、ホスホイノシチドフォスファターゼである Sac1p が欠損すると、細胞内 PS レベルが低下するが、このとき PS 合成酵素の活性と PS 合成速度は正常であることを見いだした。4) PS のミトコンドリア内膜への輸送に重要と思われる、ミトコンドリア外膜と内膜の動的相互作用に関与する新しいタンパク質を哺乳動物細胞において同定した。5) スフィンゴミエリン合成酵素の C 末のパルミトイル化が細胞膜への局在に関与していることを明らかにした。

下記の研究背景のもと、酵母からリン脂質輸送変異株を分離することを試みた。ミトコンドリアは、ホスファチジルエタノールアミン (PE) と酸性リン脂質の一つであるカルジオリピン (CL) に富む特徴的なリン脂質組成を有しているが、この特徴的なリン脂質組成は、PS 脱炭酸酵素 (PS の脱炭酸により PE を合成する)、と CL 合成酵素がミトコンドリア内膜に存在することに起因すると考えられる。しかし、PE と CL の生合成前駆体リン脂質である PS とホスファチジン酸 (PA) は、小胞体 (ER) (PA は一部脂質顆粒) で生合成されることから (Fig. 1)、ミトコンドリア内膜で PE と CL が合成されるためには、PS あるいは PA が合成された場所からミトコンドリア外膜に輸送され、さらにそれに引き続くこれらリン脂質の外膜横断輸送と内膜への輸送が必要と考えられる (Fig. 2)。一方、最近、酵母のミトコンドリアの PS 脱炭酸酵素 (Psd1p) と CL 合成酵素 (Crd1p) の遺伝子をそれぞれ破壊しても酵母は生育可能であるが、両者を破壊した二重変異株は生存できず、この二重変異が致死性となることが報告された。この原因はおそらく、PE と CL がミトコンドリアにおいてある点で同じ機能を有しており、いずれかの存在がミトコンドリアの機能発現に必須であるからと考えられる。そこで、PSD1 遺伝

子が欠損した変異株において CL 生合成に必須な PA のミトコンドリアへの輸送に関与する遺伝子がさらに欠損した場合、それら遺伝子欠損が致死性となることが想定される。そこで我々は、PA のミトコンドリアへの輸送、あるいは CL 生合成に関与する新たな遺伝子を同定する目的で PSD1 欠損の遺伝的背景において、その欠損が致死性あるいは増殖損傷となる遺伝子を同定することを試みた。非必須遺伝子約 4800 個が個別に破壊 (kanR 遺伝子に置換) されている酵母ノックアウトライブ

Fig. 2 Possible Pathway of phospholipids transport to mitochondrial inner membrane



ラリーを用い、PSD1 遺伝子との二重変異株約 4800 株を網羅的に構築し、その増殖を調べた。その結果、PSD1 との二重変異により細胞増殖に著しい損傷を与え、リン脂質の代謝・輸送に関与する可能性のある遺伝子 20 個を同定した。これらの遺伝子の中で、PLD3, PMT1, PMT9 と名付けた遺伝子についてその機能を解析した。

PLD3 は、その塩基配列から新規なホスホリパーゼ D をコードすると予想される遺伝子であった。この遺伝子の機能を明らかにするため、野生株 (WT)、PSD1 欠損株 (psd1 Δ)、PLD3 欠損株 (pld3 Δ)、PSD1-PLD3 二重欠損株 (psd1 Δ pld3 Δ) の性状を解析した。psd1 Δ pld3 Δ 株は、30 ° C においてその増殖速度が WT 株に比べ著しく遅く、また 37 ° C では増殖できない温度感受性を示した。さらに、psd1 Δ pld3 Δ 株は、WT 株や単一欠損株とことなり、非発酵性の培地 (乳酸培地) では 30 ° C でも全く増殖できないことが判明し、ミトコンドリアの呼吸機能が欠損していることも明らかになった。さらに、30 ° C で培養した各株の細胞内のリン脂質組成を調べたところ、psd1 Δ 株と pld3 Δ 株が WT 株と同様の細胞内リン脂質組成を示すのに対し、psd1 Δ pld3 Δ 株は CL の著しい減少を示した。また、psd1 Δ pld3 Δ 株は、ミトコンドリアの形態異常を示し、さらに PLD3 遺伝子が、ミトコンドリアの形態維持に関与するいくつかの遺伝子と遺伝学的相互作用を示すことも明らかとなった。これらの結果より、PLD3 遺伝子がリン脂質の代謝、あるいは細胞内輸送に関与し、ミトコンドリア膜の形成・維持に機能していることが示された。

PMT2 が欠損した酵母では、CL の生合成が著しく低下し、野生株にはほとんど検出されないリン脂質 X が蓄積することが判明した。さらに、このリン脂質 X が CL の前駆体であるホスファチジルグリセロールリン酸 (PGP) であることを明らかにした。酵母における CL は、CDP-ジアシルグリセロール \rightarrow PGP \rightarrow ホスファチジルグリセロール (PG) \rightarrow CL という代謝経路で生合成されるが、これまでに PGP を PG とリン酸 (Pi) に加水分解するホスファターゼは未同定であり、また PMT2 がその塩基配列からホスファターゼをコードする可能性が示唆された。従って、今回得られた結果から、PMT2 が PGP ホスファターゼをコードすることが強く示唆された。

PMT9 が欠損した酵母では、ホスファチジルエタノールアミン (PE) の含量が著しく低下することが判明した。細胞内の PE の多くは、ミトコンドリア内膜に局在するホスファチジルセリン (PS) 脱炭酸酵素 1 により生合成される。一方、PE の前駆体である PS は小胞体で生合成される。従って、PE が正常に生合成されるためには、PS の小胞体からミトコンドリア内膜への輸送が必要である。PMT9 欠損変異株では、PS の生合成と in vitro で測定した PS 脱炭酸酵素活性は正常なことから、この変異株における PE 合成の低下は、PS のミトコンドリア内膜への輸送の損傷に起因する可能性が考えら

れた。

(2)研究成果の今後期待される効果

酵母より、リン脂質の代謝・輸送に関与すると思われる新たな遺伝子が多数同定された。これらの遺伝子の機能を今後詳細に解明することにより、これまで不明な点が多く存在した、リン脂質の細胞内輸送機構と代謝調節機構に関する理解が飛躍的に深まることが期待できる。

4. 5 ステロイド関連代謝物のデータベース構築、およびその他生理活性脂質のメタボローム解析 (お茶の水女子大学大学院 小林グループ)

(1)研究実施内容及び成果

コレステロールに代表されるステロイドは細胞膜を構成し、各種ホルモン、ビタミン、胆汁酸などの重要な前駆体として細胞の増殖と生存に必須である。一方で、細胞内の過剰なステロールの蓄積は、様々な細胞機能の障害を招く。したがって、生体内ステロイドのホメオスタシス維持の機構を理解することは重要であり、そのためには脂質メタボローム解析用データベースの構築が急務である。本研究グループは、代表的なステロイドについて簡便、高感度な誘導体化法を適用して質量分析を行い、その分子イオンやフラグメントイオン情報を取得してデータベースに必要な情報を蓄積・強化した。

具体的には、各種ステロイド、および関連化合物の標準品を用いて、エレクトロスプレーイオン化質量分析(ESI-MS、機器名 QTRAP)測定 of 最適化(誘導体化方法を含む条件検討)を行い、質量分析データを取得した。一方で、ステロイド配糖体の一種であるコレステリルグルコシドとその類似体について、ESI-MS や TOF-MS を用いて分析する条件を確立し、分子イオン、およびフラグメントイオン情報を集積した。また、硫酸化ステロールなど、さらに多様なステロイド化合物への適用を、標準品を用いて検討し、至適な測定条件を決定した。

以上の測定条件とデータベースを活用して、ステロールが関与する生命現象の解析を行った。まず、出芽酵母を材料に用いて、ストレス依存的な細胞膜脂質の変動を詳細に解析し、ステリルグルコシドのストレス応答への関与を検討した。その結果、以下のような知見を得ることができた。1) ストレス依存的な脂質変動: 出芽酵母を通常の培養温度である 30°C から 42°C に温度シフトすることによって、減少する脂質と増加する脂質が各々一種類見出された。薄層クロマトグラフィーと質量分析による解析から、増加した脂質は、エルゴステリルグルコシドであると同定された。2) ステリルグルコシド合成酵素の欠損変異株ではこの脂質成分の変動は認められなかったことから、ストレス依存的に増加する脂質はステリルグルコシドであり、減少する脂質はその基質となるステロールであることが確かめられた。3) ステリルグルコシド合成酵素欠損変異株では、熱ストレスやアルコールストレスに対する抵抗性が低下していることが、コロニー形成能などの指標から示された。したがって、出芽酵母のストレス応答、耐性機構において、エルゴステリルグルコシドが重要な役割を担っていることが明らかとなった。以上の知見は、ステリルグルコシドの合成を介した、新たな細胞のストレス応答シグナル伝達系が存在する可能性を示唆するものである。

一方、ステロイド以外の機能脂質分子についても、リン脂質分子を中心に積極的にメタボローム解析を適用した結果、以下の成果が得られた。

細胞増殖抑制作用、がん細胞浸潤抑制作用、及び神経栄養因子作用がある、環状ホスファチジン酸(cPA)のメタボローム解析を行った。その結果、哺乳類血清中の Autotaxin による cPA 生合成機構の一部が明らかになった。また、生体内阻害物質についての情報も得られた。

また、病態モデルとして出血性ショックモデルラットに着目し、リン脂質を中心としたリポドーム解析を適用して脂質メディエーターの関与を見出した。その際、田口らによって作成された Lipid Search(脂質化合物の同定・検索ツール)の有用性が実証された。すなわち、出血性ショックモデルラットの腸間膜リンパ液中では、出血性ショック依存的に不飽和脂肪酸含有リゾリン脂質が増加することを明らかにすることができた。さらに、不飽和結合含有リゾリン脂質は、炎症の引き金となる好中球のプライミング活性等を上昇させることが明らかになり、炎症性メディエーターとしての役割が示された。

さきがけの村上グループとの共同研究では、リポミクスの研究対象として分泌性ホスホリパーゼ

A₂ (sPLA₂) のアイソザイムの一つである sPLA₂-III を全身に過剰発現させた過剰発現トランスジェニックマウス (III-Tg)、および遺伝子ノックアウトマウス (III-KO) を用い、sPLA₂-III が生活習慣病の進展と深く関わっていることを見出した。すなわち、III-Tg マウスに高脂肪食を与えると、野生型マウスと比べて肥満が増悪し、臓脂肪組織での脂肪細胞の肥大化、間質へのマクロファージの浸潤の増加、さらに炎症性サイトカインの発現増加が認められた。血中では血糖値やインスリン、総コレステロール、レプチンの他、sPLA₂ の代謝産物であるリゾホスファチジルコリン (LPC) 濃度が増加していた。また、III-Tg マウスの脂肪組織においても LPC 量の増加が見られた。LPC は一般に、生活習慣病の増悪因子として知られており、過剰発現した sPLA₂-III による LPC の増加が肥満促進の一因となっているものと推察される。一方、III-KO マウスでは逆に、LPC をはじめこれら因子の濃度は低下し、体重や内臓脂肪の低下が見られた。さらに、III 型分泌性ホスホリパーゼ A₂ が精子の成熟を制御することを、遺伝子改変マウスのメタボローム解析から明らかにすることができた。

その他にも、脂質ラフト構造とスフィンゴミエリン (SM) やステロールとの関係を明らかにするために、下等動物から哺乳類に至るまで様々な動物種を材料にして、SM の構造と量について本手法を適用してメタボローム解析を行った。SM は哺乳動物には普遍的に存在し、様々な機能を担っているが、SM が生物進化の過程でいつ獲得されたか、明らかになっていない。そこで、SM と特異的に結合するライセニンを用いて解析した結果、比較的高等な動物の SM 画分はライセニンと結合するが下等な動物では結合は認められなかった。さらに、下等な動物群ではあるが種が多様な軟体動物の各綱について詳細に検討した結果、32種のうち7種の SM 画分がやや弱いライセニン結合能を持つことを見出した。これらの画分に含まれる分子種の構造を、質量分析装置 (QTRAP および LTQ Orbitrap) を用いて解析した結果、いずれの分子種も長鎖塩基 (LCB)、脂肪酸およびホスホリルコリンをもっていたが、LCB は哺乳動物が主として d18:1 であるのに対し、軟体動物では d18:1 のほかに d16:1、d17:1、d19:1、d20:1 および d20:2 と多様であった。これに対し、脂肪酸部分は 16:0、17:0、18:0 および 20:0 のみが認められた。以上の結果は、軟体動物における SM 生合成機構が哺乳類とは異なっていることを示唆する。また、これら多様な SM 分子種の生体内機能について、今後明らかにされる必要がある。

(2) 研究成果の今後期待される効果

上記 (1) で記述した研究成果は、ステロイド化合物やある種の機能性脂質の脂質メタボローム解析を遂行する上で、基盤となる方法や解析例を提示したものであり、今後、この分野の発展に多いに利用されることが期待される。

また、本プロジェクトを通じて、最新の質量分析装置の操作と脂質メタボローム解析に精通した若手研究者が育成されて、企業や研究所に就職してその活躍の場を得た。これらの研究者が、各分野で今後、益々活躍することによって、幅広い様々な領域で脂質メタボローム解析技術が適用され、浸透することが大いに期待される。

4.6 グリセロ脂質とその関連代謝物に関するデータベース構築、構造と代謝 (帝京大学 横山グループ)

(1) 研究実施内容及び成果

A) グリセロ脂質とスフィンゴ糖脂質のデータベース

グリセロ脂質のデータベースに関しては、分離に液体クロマトグラフィーである UPLC を用いることにより、非常な高分解能を得ることに成功した。質量分析計と組合せ、陰イオンモードと陽イオンモードの条件設定を行うことにより、超微量での分析系を確立した。得られた分子イオンやフラグメントイオン情報を元に、新たなデータから検索可能なデータベースを田口グループとともに構築することができた。

スフィンゴ糖脂質のデータベースでは酸性糖脂質が中性糖脂質へのシアル酸や硫酸の付加により生合成されることに着目し、代謝経路に基づいて酸性と中性の糖脂質の両者を統一した形の系統分類を行うことを、日本脂質生化学会のデータベース構築委員会で提唱した。従来の糖脂質の分類は酸性糖脂質と中性糖脂質を別々に、糖鎖構造により主要8系統に大別することが通例であった分類体系を、大幅に整理して統一的に取り扱うことを可能とした。

B) 極長鎖脂肪酸蓄積症(ペルオキシソーム病)に関する解析

極長鎖脂肪酸とは通常おおむね炭素数22-24以上の脂肪酸を指し、その分解系はペルオキシソームに存在して、機能不全となると副腎白質ジストロフィー(ALD)やZellweger症候群という遺伝病を起こすことが知られている。とくにALDでは発症は幼年期や青年期に脳の脱髄により後天的に発症するため、事前診断法の確立が重要である。これら疾患サンプルのメタボローム解析を行った。極長鎖脂肪酸はこれまで定説であったスフィンゴミエリンよりも、むしろホスファチジルコリン(PC)に多く含まれていた。さらに極長鎖脂肪酸含有PC数十種類の分子構造を決定することに成功した。その結果、極長鎖脂肪酸はほとんどの分子種でグリセロール1位に結合していることがわかった。またこれまでに臨床指標されて来たC26:0の飽和脂肪酸に加え、さらに鎖長の長い脂肪酸や、極長鎖の高度不飽和脂肪酸も多種が検出された。さらに従来報告のなかったホスファチジルエタノールアミンとホスファチジルセリンにも極長鎖脂肪酸を含む分子種が蓄積していることが明らかとなった。

関連するテーマとして極長鎖脂肪酸含有リン脂質を蓄積する酵母変異株のプロテオーム解析を行い、90kDaのタンパク質LSD90が発現することを見いだした。その機能解析を行ったところ極長鎖脂肪酸含有リン脂質を減少させる作用があることが示唆され、J. Biochem.誌に発表した。

C) 動脈硬化モデルにおける脂質代謝の解析

マウス腹腔マクロファージにコレステロール+PC+ホスファチジルセリンからなるリポソームを与える、コレステリルエステル(コレステロールのエステル体)を主体とした lipid droplet を形成し泡沫化する。この系は生体内での血管壁における動脈硬化発症の初期の脂質代謝のモデルである。このモデル系においてリポソームを構成するグリセリン脂質のアシル鎖をさまざまに変えて、脂肪滴形成と脂質代謝について検討した。その結果、マクロファージの泡沫化にはアシル鎖の選択性があることが明らかとなった。リン脂質に結合する2本のアシル鎖とも C18:1 の場合は泡沫化が起こった。しかし C16:0 や C18:0 などの飽和脂肪酸では泡沫化は起こらなかった。次に泡沫化に対するリポソーム構成リン脂質のアシル鎖選択性に関わる遺伝子の探索を目的として、DNA マイクロアレイ解析と、リアルタイム PCR 解析を行った。その結果、脂肪酸の輸送に関わるとされる FABP4 (fatty acid binding protein 4)および FABP5、PAT ファミリーの 1 種で脂肪滴タンパク質である ADRP(adipocyte differentiation-related protein)、小胞体において TG を生成する DGAT2(diacylglycerol O-acyltransferase 2)の発現量が増加していた。

D) マウス赤血球における血小板活性化因子とその分解酵素に関する解析

グリセロ脂質の中でも強力な生理活性を持つ血小板活性化因子の分解酵素であるアセチルヒドロラーゼには細胞内型として2種類が知られており、I型がヘテロ3量体、II型は単量体である。I型のうち $\alpha 1$ サブユニットは発現している臓器が脳と精巣に限られていることが知られていた。当研究室ではブタやヒトの赤血球にも $\alpha 1$ サブユニットが多量に存在することを見いだしていたため、本研究では赤血球の本酵素について解析することとした。ノックアウトマウスなどの遺伝化学的解析を行うことを念頭に、マウスに関して解析するとブタとヒトに関する以前の報告と異なり、細胞内I型では $\alpha 1$ サブユニットが存在しないことがわかった。各種動物の赤血球についても解析したところ、ラット、ハムスター、ウサギには $\alpha 1$ サブユニットが存在したが、モルモットには存在しなかった。このように赤血球における血小板活性化因子アセチルヒドロラーゼ $\alpha 1$ サブユニットの存在には種差があることが明らかになった。

(2)研究成果の今後期待される効果

脂質データベースのうち、新たに導入したスフィンゴ糖脂質の新規分類体系に関しては代謝経路に基づいたものとなるため、バイオインフォマティクスの分野で進んでいる代謝マップとの連携が非常に容易になる。これにより、各種の代謝異常症の物質レベルの解析やその代謝酵素遺伝子の解析などにも大いに役立つことが期待される。また極長鎖脂肪酸に関しては、従来の臨床指標以外の脂質分子種が多数検出されたことから、発症前診断が求められている ALD の発症前の診断マーカーとなる可能性が期待される。

4.7 データマイニングシステムの開発と GC/MS を用いたメタボロミクス解析系の開発(大阪大学)

大学 福岡グループ)

(1)研究実施内容及び成果

本グループは脂質分析結果より有用なデータの抽出を補助するためのデータマイニングシステムの構築を行った。生体内のリン脂質の種類はそのポーラーヘッドの種類と側鎖の鎖長や不飽和度等のパラメーターの膨大な組み合わせが考えられる。質量分析データを元にサンプル中の脂質同定を行う Lipid Search より得られる結果にも多くの分子種が含まれており、脂質分析データとサンプルの相互関係を解析するのに多変量解析が有用であると考えた。

まず、多変量解析が脂質分析のデータ解析において有効であるかを確認した。分析データとして生後 0 日から 27 日におけるマウスのレチナより抽出したリン脂質の ESI/MS (エレクトロスプレーイオン化質量分析法) 分析結果を用い、各サンプルに含まれる全ての分子種を網羅的に比較するためのマトリクスデータを作成した。その際、サンプル毎に未検出の分子種があり、多変量解析の障害となるため妥当性がある任意の値を代入した。得られたマトリクスデータを、市販または一般公開されている既存のソフトウェアを用いて主成分分析及び BL-SOM (バッチ学習型自己組織化写像) に供した。結果として生後の日数に応じて変動してゆく側鎖の鎖長や不飽和度の傾向が見られ、多変量解析が脂質分析のデータ解析に有効であることが示された。一方でリン脂質分析データにはポーラーヘッドの種類や側鎖の鎖長・不飽和度等のパラメーターがあり、パラメーター毎の解析をする際に、市販されているソフトウェアに付加されている機能では詳細な情報が得られないという問題が挙げられた。

前述の問題点を克服するために、リン脂質の分析データに特化した主成分分析処理及び結果のブラウジングシステムの開発を行った。はじめに主成分分析に供するマトリクスを自動で構築するプログラムを組んだ。まずマウスの様々な部位から抽出した脂質の ESI/MS 分析データより、リン脂質ライブラリを構築した。このライブラリを元に各サンプルのデータを統合し、マトリクスを作成した。統合の際に、サンプルごとに含まれていない分子種にはまとめて任意の値を代入できるようにした (Figure 1)。

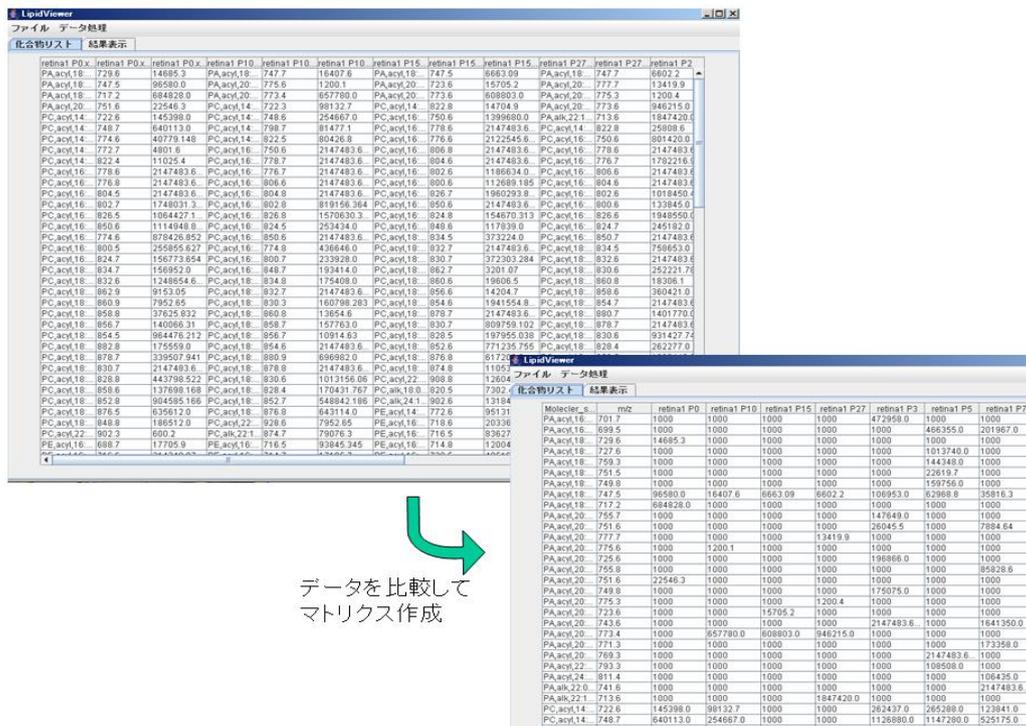


Fig 1. データの統合及びマトリクスの作成

しかし本方法により作成されたマトリクスは統合後の分子種がライブラリに制限されてしまう問題

があり、分析・同定技術の向上や異なるサンプルの分析により増える分子種に対応できない問題があった。従って、後に分析するデータ群より一時ライブラリを自動構築しマトリックスを作成する方式へ変更した。

また当初主成分分析のスコアプロットが上下、左右で反転する問題があったが、これは主成分分析のローディングを求める際の束縛条件が(ノルム)=1のみであったために発生していた。ローディングは分散共分散行列の固有ベクトルを求めることで得られるが、この束縛条件では全ての符号が反転した固有ベクトルも条件を満たしておりスコアプロットの逆転に繋がっていた。そこで新たに固有ベクトルの第一要素が正の値とする束縛条件を付加することで問題を解決した。

結果のブラウザ機能としてバージョン1では主に2つの機能が実装された。一つめは計算されたスコアプロットの表示及び軸の変更である。2つ目の機能はポーラーヘッドの種類に応じた分子種の色分け及びポーラーヘッドの種類ごとに可視/不可視化するフィルタリング機能である(Figure 2)。

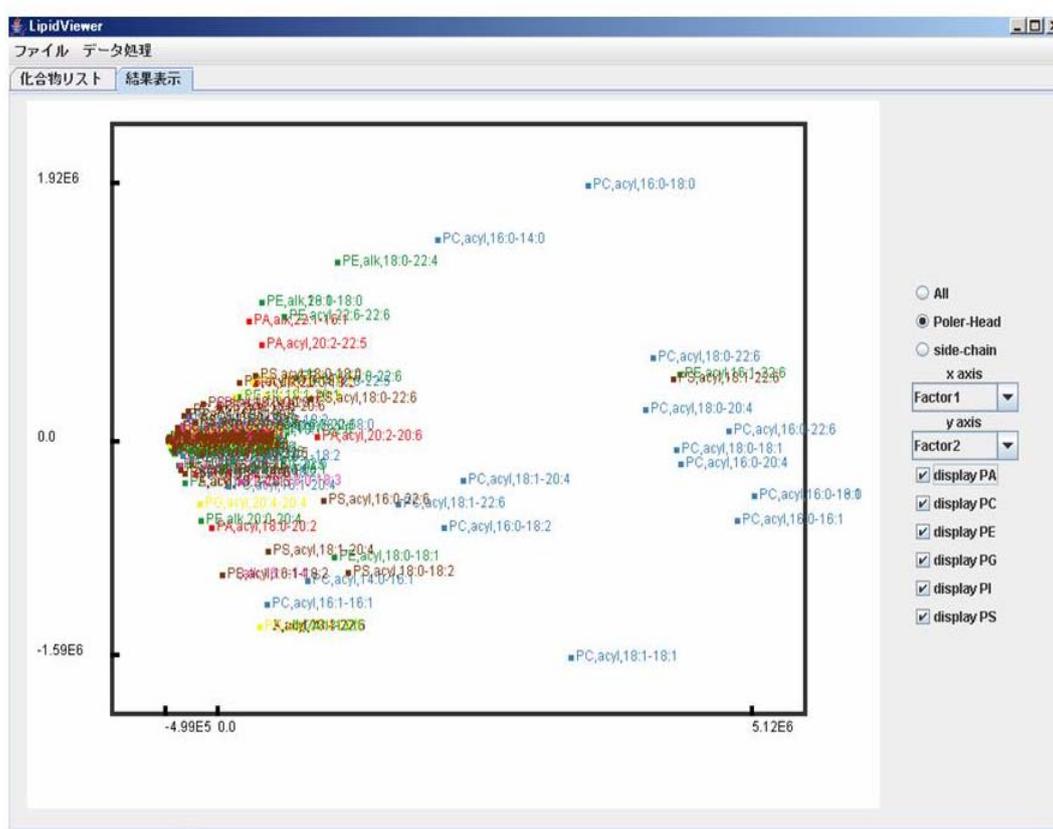


Fig. 2 データマイニングソフトウェア Ver.1

脂質はポーラーヘッドの種類以外にも側鎖の鎖長や不飽和度等のパラメーターがあるため、後の実装でこれらの可視化機能の充実が望まれた。従って続く版においては側鎖の種類によって色分けを行う機能を実装した。またスコアプロットだけでなくローディングプロットも確認できるようにした。更にこの版においてマトリックス作成を一時ライブラリ経由の方式へ変更したので、ポーラーヘッドをフィルタリングする機能のインターフェイスを更新した (Figure 3)。

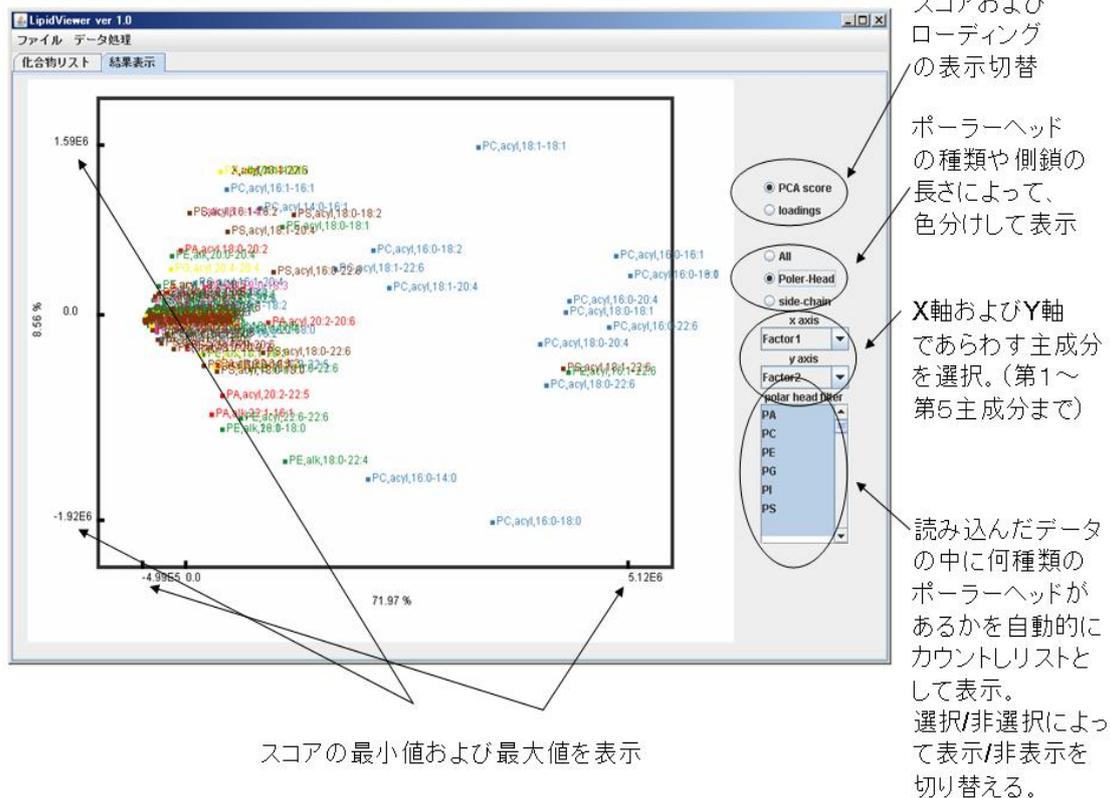


Fig. 3 データマイニングソフトウェア Ver. 1.1

続く版においては分析に供したデータ群を元に側鎖のライブラリを構築し、各鎖長の可視/不可視化を行うフィルタリング機能を実装した。これによりポーラーヘッドと鎖長の2つのパラメーターの複合的な解析が容易となった (Figure 4).

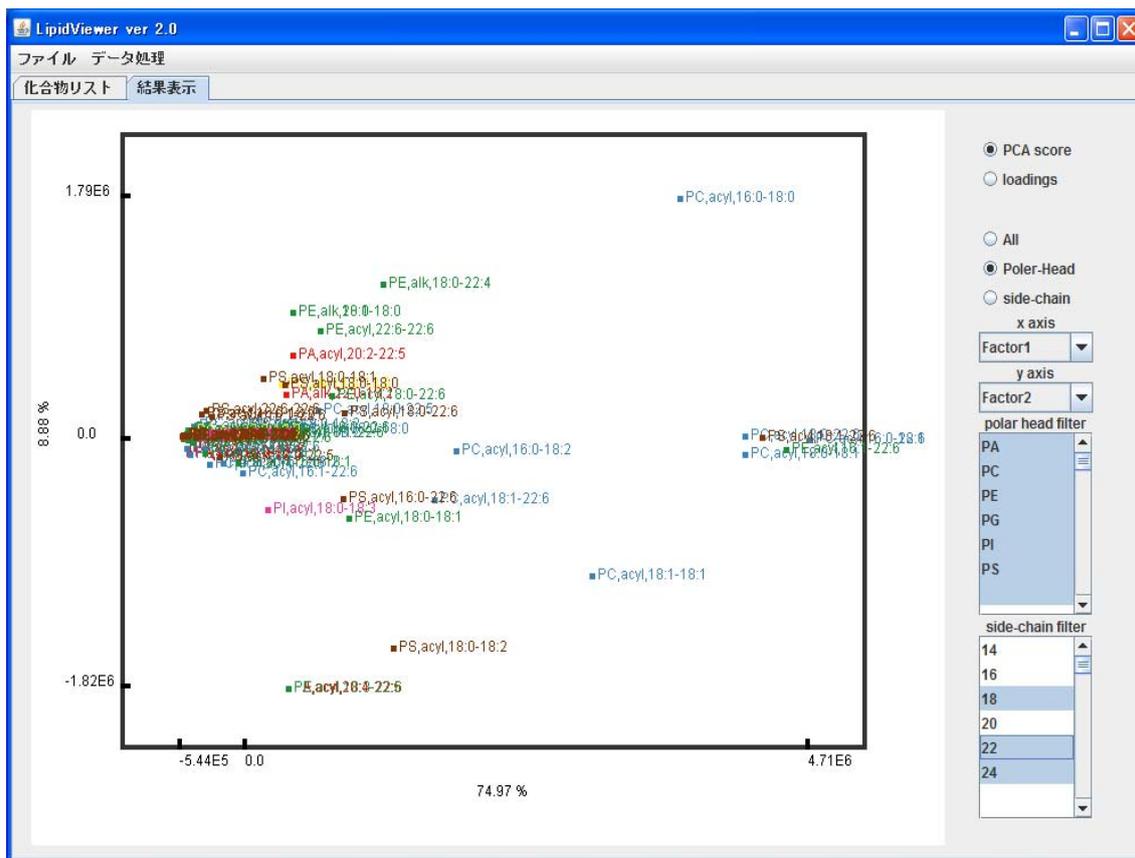


Fig. 4 データマイニングソフトウェア Ver. 2

また、近年、lipid search が改良され、得られるポーラーヘッド、側鎖の種類が以前に比べて遥かに多くなった。しかし、以前より開発していたデータマイニングシステムでは、この膨大な情報を読み込むことができなかったため、今回新たに改良された lipid search に対応できるようにデータマイニングシステムの再構築を行った。さらに、従来のシステムではポーラーヘッド、側鎖脂肪酸すべてのデータを用いて主成分分析を行っているため、クラスタリングがそのサンプルで大量に検出される脂質によって行われる。したがって、生理学的に重要な脂質代謝物質でも、微小な変化の場合データマイニングができない。そこで、lipid search から得られる全データの中からポーラーヘッドの種類、脂肪酸側鎖の種類ごとにデータを取り出し、そのデータを用いて主成分分析を行う機能を今回新たに追加した (Figure 5)。これにより微小な変化をより詳細に解析することが可能となる。

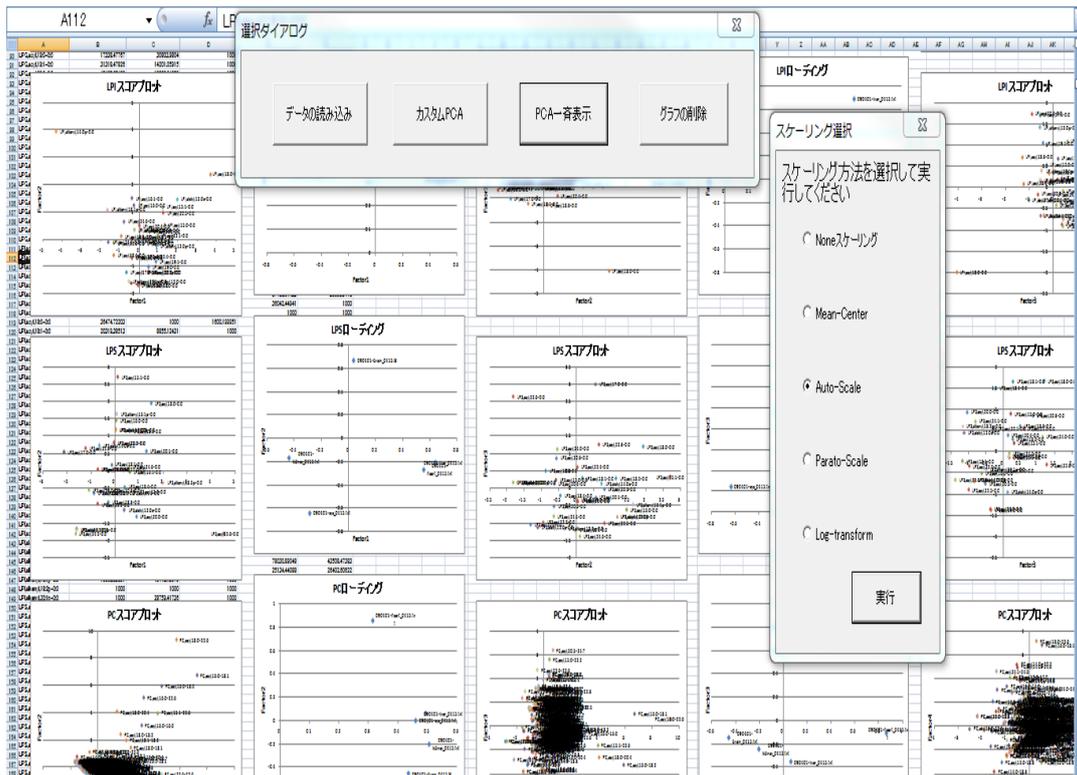


Fig. 5 各々のポーラヘッドに基づいた主成分分析結果の一斉表示

また、主成分分析のような多変量解析は、解析に用いる変数の前処理(中心化や種々のスケーリング)が非常に重要である。しかし従来のシステムでは、3つの前処理法(中心化、オートスケール、Logトランスホーム)しか実装されていなかった。そこで今回、新たに2つの前処理法、パレートスケール、レンジスケールの機能を新たに加えた。特にパレートスケールは、多変量解析分野で最も推奨されている前処理手法であり、中心化された変数を、その標準偏差の平方根でスケーリングを行うことにより、オートスケールの問題点であったノイズの効果を減らすことができるというメリットを持っている。今回改良したデータマイニングシステムにより、lipid search から得られるデータに対して、より効果的なデータマイニングが可能となった。

(2)研究成果の今後期待される効果

脂質は生命を維持するのに必須である細胞膜の主な構成成分である。また、様々な生理活性及びセカンドメッセンジャーとしての役割を担っていることが従来までの研究で明らかにされており、脂質の網羅的なプロファイリングを行うことで生命システムの解明、そして今後の医療の発展に大きく貢献できることは間違いない。しかし膨大な種類が存在する脂質を網羅的に分析できるシステムが徐々に確立されている一方で、それによって得られる無数のデータを扱う解析手法の開発はまだまだ発展途上である。今回のプロジェクトにより開発されたデータマイニングシステムは、lipid search から得られる膨大なデータを、多変量解析へと容易に導くことができる。lipid search はこれから先も、脂質のプロファイリングを行っていく上で欠くことができない脂質プロファイリングシステムであり、そこから有用な情報を抽出できる今回のシステムは、バイオマーカー探索を初めとした医療に貢献するツールとなると大きく期待されるものである。

§ 5 成果発表等

(1)原著論文発表 (国内(和文)誌 1件、国際(欧文)誌 125件)

田口グループ

1. Houjou T, Yamatani K, Imagawa M, Shimizu T, Taguchi R. A Shotgun tandem mass spectrometric analysis of phospholipids with normal-phase and/or reverse-phase liquid chromatography/electrospray ionization mass spectrometry. *Rapid Commun. Mass Spectrom.*, 19, 654-666, 2005 doi: 10.1002/rcm.1836
2. Taguchi R, Houjou T, Nakanishi H, Yamazaki T, Ishida M, Imagawa M, Shimizu T. Focused lipidomics by tandem mass spectrometry.: *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.*;823(1):26-36, 2005 doi:10.1016/j.jchromb.2005.06.005
3. Nakanishi H, Shindou H, Hishikawa D, Harayama T, Ogasawara R, Suwabe A, Taguchi R, Shimizu T. Cloning and characterization of mouse lung-type acyl-CoA:lysophosphatidylcholine acyltransferase 1 (LPCAT1). Expression in alveolar type II cells and possible involvement in surfactant production. *J. Biol. Chem.*;281, 20140-20147, 2006 doi: 10.1074/jbc.M600225200
4. Oike H, Wakamori M, Mori Y, Nakanishi H, Taguchi R, Misaka T, Matsumoto I, and Abe K. Arachidonic acid can function as a signaling modulator by activating the TRPM5 cation channel in taste receptor cells. *Biochim Biophys Acta.* 1761, 1078-1084, 2006 doi:10.1016/j.bbailip.2006.07.005
5. Nakano-Kobayashi A, Yamazaki M, Unoki T, Hongu T, Murata C, Taguchi R, Katada T, Frohman MA, Yokozeki T, Kanaho Y. Role of activation of PIP5K γ 661 by AP-2 complex in synaptic vesicle endocytosis. *EMBO J.* 26, 1105-16, 2007 doi: 10.1038/sj.emboj.7601573
6. Nakashima H, Hamamura K, Houjou T, Taguchi R, Yamamoto N, Mitsudo K, Tohnai I, Ueda M, Urano T, Furukawa K, Furukawa K.. Overexpression of caveolin-1 in a human melanoma cell line results in dispersion of ganglioside GD3 from lipid rafts and alteration of leading edges, leading to attenuation of malignant properties. *Cancer Sci.*; 98:512-20, 2007. doi:10.1111/j.1349-7006.2007.00419.x
7. Shindou H, Hishikawa D, Nakanishi H, Harayama T, Ishii S, Taguchi R, Shimizu T. A single enzyme catalyzes both PAF production and membrane biogenesis of inflammatory cells: cloning and characterization of acetyl-CoA:lyso-PAF acetyltransferase. *J Biol Chem.* 282, 6532-6539, 2007 doi:10.1074/jbc.M609641200
8. Hishikawa D, Shindou H, Kobayashi S, Nakanishi H, Taguchi R, Shimizu T., Discovery of a lysophospholipid acyltransferase family essential for membrane asymmetry and diversity. *Proc Natl Acad Sci USA.*; 105(8):2830-5. 2008 doi: 10.1073/pnas.0712245105
9. Ogiso H, Suzuki T, Taguchi R., Development of a reverse-phase liquid chromatography electrospray ionization mass spectrometry method for lipidomics, improving detection. *Anal Biochem.*; 375(1):124-31. 2008 doi:10.1016/j.ab.2007.12.027
10. Tsumoto H, Murata C, Miyata N, Kohda K, Taguchi R. Efficient identification and quantification of proteins using isotope-coded 1-(6-methylnicotinoyloxy) succinimides by matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry. *Rapid Commun Mass Spectrom.*; 21(23):3815-24, 2007 doi:10.1002/rcm.3279
11. Tsumoto H, Ra M, Samejima K, Taguchi R, Kohda K. Chemical derivatization of peptides containing phosphorylated serine/threonine for efficient ionization and quantification in

matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry. *Rapid Commun Mass Spectrom.* 22(7):965-72, 2008 doi:10.1002/rcm.3451

12. Okuno T, Iizuka Y, Okazaki H, Yokomizo T, Taguchi R, Shimizu T. 12(S)-Hydroxyheptadeca-5Z, 8E, 10E-trienoic acid is a natural ligand for leukotriene B4 receptor 2. *J. Exp. Med.* **205**(4):759-66. 2008 doi: 10.1084/jem.20072329
13. Tanaka K, Fukuda R, Ono Y, Eguchi H, Nagasawa S, Nakatani Y, Watanabe H, Nakanishi H, Taguchi R, Ohta A Incorporation and remodeling of extracellular phosphatidylcholine with short acyl residues in *Saccharomyces cerevisiae*. *Biochim Biophys Acta.*1781:391-9, 2008 doi:10.1016/j.bbalip.2008.06.001
14. Oka T, Itoi T, Terada N, Nakanishi H, Taguchi R, Hamaoka K. Change in the membranous lipid composition accelerates lipid peroxidation in young rat hearts subjected to 2 weeks of hypoxia followed by hyperoxia. *Circ J.*;72:1359-66, 2008 doi:10.1253/circj.72.1359
15. Ogiso H, Taguchi R. Reverse-Phase LC/MS Method for Polyphosphoinositide Analyses: Changes in Molecular Species Levels during Epidermal Growth Factor-Activation in A431 Cells. *Anal. Chem.* 80(23):9226-9232. 2008. doi 10.1021/ac801451p
16. Ikeda K, Shimizu T, Taguchi R. Targeted analysis of ganglioside and sulfatide molecular species by LC/ESI-MS/MS with theoretically expanded multiple reaction monitoring. *J Lipid Res.* 49(12):2678-89, 2008 doi:10.1194/jlr.D800038-JLR200
17. Sato H, Kato R, Isogai Y, Saka GI, Ohtsuki M, Taketomi Y, Yamamoto K, Tsutsumi K, Yamada J, Masuda S, Ishikawa Y, Ishii T, Kobayashi T, Ikeda K, Taguchi R, Hatakeyama S, Hara S, Kudo I, Itabe H, Murakami M. Analyses of group III secreted phospholipase A2 transgenic mice reveals potential participation of this enzyme in plasma lipoprotein modification, macrophage foam cell formation, and atherosclerosis. *J Biol Chem.* 283(48):33483-33497, 2008. doi: 10.1074/jbc.M804628200
18. Hayasaka T, Goto-Inoue N, Sugiura Y, Zaima N, Nakanishi H, Ohishi K, Nakanishi S, Naito T, Taguchi R, Setou M. Matrix-assisted laser desorption/ionization quadrupole ion trap time-of-flight (MALDI-QIT-TOF)-based imaging mass spectrometry reveals a layered distribution of phospholipid molecular species in the mouse retina. *Rapid Commun Mass Spectrom.*;22(21):3415-3426. 2008 doi; 10.1002/rcm.3751
19. Yanagida K, Masago K, Nakanishi H, Kihara Y, Hamano F, Tajima Y, Taguchi R, Shimizu T, Ishii S., Identification and characterization of a novel lysophosphatidic acid receptor, p2y5/LPA6. *J Biol Chem.* 284(26):17731-41 2009. doi: 10.1074/jbc.M808506200
20. Tokudome S, Sano M, Shinmura K, Matsushashi T, Morizane S, Moriyama H, Tamaki K, Hayashida K, Nakanishi H, Yoshikawa N, Shimizu N, Endo J, Katayama T, Murata M, Yuasa S, Kaneda R, Tomita K, Eguchi N, Urade Y, Asano K, Utsunomiya Y, Suzuki T, Taguchi R, Tanaka H, Fukuda K.: Glucocorticoid protects rodent hearts from ischemia/reperfusion injury by activating lipocalin-type prostaglandin D synthase-derived PGD2 biosynthesis. *J Clin Invest.*, 119: 1477-1488 2009. doi:10.1172/JC137413.
21. Nakanishi H, Iida Y, Shimizu T, Taguchi R.: Analysis of oxidized phosphatidylcholines as markers for oxidative stress, using multiple reaction monitoring with theoretically expanded data sets with reversed-phase liquid chromatography/tandem mass spectrometry. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 877: 1366-1374 2009. doi:10.1016/j.jchromb.2008.09.041 Doi:10.1016/j.chromb.2008.09.041

22. Endo T, Kano K, Motoki R, Hama K, Okudaira S, Ishida M, Ogiso H, Tanaka M, Matsuki N, Taguchi R, Kanai M, Shibasaki M, Arai H, Aoki J., Lysophosphatidylmethanol is a pan lysophosphatidic acid receptor agonist and is produced by autotaxin in blood. *J Biochem.* 146(2):283-93 2009. doi: 10.1093/jb/mvp068
23. Sugiura Y, Konishi Y, Zaima N, Kajihara S, Nakanishi H, Taguchi R, Setou M.: Visualization of the cell-selective distribution of PUFA-containing phosphatidylcholines in mouse brain by imaging mass spectrometry. *J Lipid Res.* 50(9):1776-88 2009. doi: 10.1194/jlr.M900047-JLR200
24. Hirano T, Kishi M, Sugimoto H, Taguchi R, Obinata H, Ohshima N, Tatei K, Izumi T. Thioesterase activity and subcellular localization of acylprotein thioesterase 1/lysophospholipase 1. *Biochim Biophys Acta.* 791(8):797-805 2009. doi:10.1016/j.bbaliip.2009.05.001
25. Yamazaki D, Komazaki S, Nakanishi H, Mishima A, Nishi M, Yazawa M, Yamazaki T, Taguchi R, Takeshima H. Essential role of the TRIC-B channel in Ca²⁺ handling of alveolar epithelial cells and in perinatal lung maturation. *Development.* ;136(14):2355-61. 2009 doi: 10.1242/dev.036798
26. Ikeda K, Oike Y, Shimizu T, Taguchi R. Global analysis of triacylglycerols including oxidized molecular species by reverse-phase high resolution LC/ESI-QTOF MS/MS. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.*, 877(25):2639-47 2009. doi:10.1016/j.chromb.2009.03.047
27. Iwashita M, Makide K, Nonomura T, Misumi Y, Otani Y, Ishida M, Taguchi R, Tsujimoto M, Aoki J, Arai H, Ohwada T. Synthesis and evaluation of lysophosphatidylserine analogues as inducers of mast cell degranulation. Potent activities of lysophosphatidylthreonine and its 2-deoxy derivative. *J Med Chem.* 52(19):5837-63 2009. doi:10.1021/jm900598m
28. Chisada S, Yoshimura Y, Sakaguchi K, Uemura S, Go S, Ikeda K, Uchima H, Matsunaga N, Ogura K, Tai T, Okino N, Taguchi R, Inokuchi J, Ito M. Zebrafish and mouse alpha2,3-sialyltransferases responsible for synthesizing GM4 ganglioside. *J Biol Chem.* 284(44):30534-46 2009. doi: 10.1074/jbc.M109.016188
29. Endo J, Sano M, Katayama T, Hishiki T, Shinmura K, Morizane S, Matsushashi T, Katsumata Y, Zhang Y, Ito H, Nagahata Y, Marchitti S, Nishimaki K, Wolf AM, Nakanishi H, Hattori F, Vasiliou V, Adachi T, Ohsawa I, Taguchi R, Hirabayashi Y, Ohta S, Suematsu M, Ogawa S, Fukuda K. Metabolic remodeling induced by mitochondrial aldehyde stress stimulates tolerance to oxidative stress in the heart. *Circ Res.*, 105(11):1118-27 2009. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.109.206607
30. Nakanishi H, Iida Y, Shimizu T, Taguchi R.: Separation and quantification of sn-1 and sn-2 fatty acid positional isomers in phosphatidylcholine by RPLC-ESIMS/MS. *J. Biochem.*, 147(2):245-56 2010. doi: 10.1093/jb/mvp171.
31. Seki H, Fukunaga K, Arita M, Arai H, Nakanishi H, Taguchi R, Miyasho T, Takamiya R, Asano K, Ishizaka A, Takeda J, Levy BD. The Anti-Inflammatory and Proresolving Mediator Resolvin E1 Protects Mice from Bacterial Pneumonia and Acute Lung Injury. *J Immunol.*, 184 (2):836-43 2010. doi:10.4049/jimmunol.0901809
32. Ogiso H, Nakamura K, Yatomi Y, Shimizu T, Taguchi R., Liquid chromatography/mass spectrometry analysis revealing preferential occurrence of non-arachidonate-containing phosphatidylinositol bisphosphate species in nuclei and changes in their levels during cell cycle., *Rapid Commun Mass Spectrom.*, 24(4):436-42 2010. doi: 10.1002/rcm.4415

33. Tsumoto H, Taguchi R, Kohda K. Efficient identification and quantification of peptides containing nitrotyrosine by matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry after derivatization. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*; 58(4):488-94. 2010 doi:10.1248/cpb.58.488
34. Sato H, Taketomi Y, Isogai Y, Miki Y, Yamamoto K, Masuda S, Hosono T, Arata S, Ishikawa Y, Ishii T, Kobayashi T, Nakanishi H, Ikeda K, Taguchi R, Hara S, Kudo I, Murakami M. Group III secreted phospholipase A2 regulates epididymal sperm maturation and fertility in mice. *J Clin Invest.*;120(5):1400-14. 2010 doi: 10.1172/JCI40493
35. Taguchi R, Ishikawa M. Precise and global identification of phospholipid molecular species by an Orbitrap mass spectrometer and automated search engine Lipid Search. *J Chromatogr A.*;1217(25):4229-39. 2010 doi:10.1016/j.chroma.2010.04.034
36. Uemura T, Lee SJ, Yasumura M, Takeuchi T, Yoshida T, Ra M, Taguchi R, Sakimura K, Mishina M. Trans-synaptic interaction of GluRdelta2 and Neurexin through Cbln1 mediates synapse formation in the cerebellum. *Cell.*;141(6):1068-79. 2010 doi:10.1016/j.cell.2010.04.035
37. Dong Y, Ikeda K, Hamamura K, Zhang Q, Kondo Y, Matsumoto Y, Ohmi Y, Yamauchi Y, Furukawa K, Taguchi R, Furukawa K. GM1 / GD1b / GA1 synthase expression results in the reduced cancer phenotypes with modulation of composition and raft-localization of gangliosides in a melanoma cell line. *Cancer Sci.* 2010 May 11. doi: 10.1111/j.1349-7006.2010.01613.x
38. Horai H, Arita M, Kanaya S, Nihei Y, Ikeda T, Suwa K, Ojima Y, Tanaka K, Tanaka S, Aoshima K, Oda Y, Kakazu Y, Kusano M, Tohge T, Matsuda F, Sawada Y, Hirai MY, Nakanishi H, Ikeda K, Akimoto N, Maoka T, Takahashi H, Ara T, Sakurai N, Suzuki H, Shibata D, Neumann S, Iida T, Tanaka K, Funatsu K, Matsuura F, Soga T, Taguchi R, Saito K, Nishioka T. MassBank: a public repository for sharing mass spectral data for life sciences. *J Mass Spectrom.*; 45(7):703-14. 2010 doi: 10.1002/jms.1777
39. Yoda E, Hachisu K, Taketomi Y, Yoshida K, Nakamura M, Ikeda K, Taguchi R, Nakatani Y, Kuwata H, Murakami M, Kudo I, Hara S. Mitochondrial dysfunction and reduced prostaglandin synthesis in skeletal muscle of group VIB Ca²⁺-independent phospholipase A2 (iPLA2 γ) deficient mice. *J Lipid Res.* 2010 Jul 12. doi: 10.1194/jlr.M008060
40. Ikeda K, Taguchi R. Highly sensitive localization analysis of gangliosides and sulfatides including structural isomers in mouse cerebellum sections by combination of laser microdissection and hydrophilic interaction liquid chromatography/electrospray ionization mass spectrometry with theoretically expanded multiple reaction monitoring. *Rapid Commun Mass Spectrom.*, 30;24(20):2957-65. 2010
41. White PJ, Arita M, Taguchi R, Kang JX, Marette A. Transgenic restoration of long-chain n-3 fatty acids in insulin target tissues improves resolution capacity and alleviates obesity-linked inflammation and insulin resistance in high-fat-fed mice. *Diabetes.* 59(12):3066-3073. 2010
42. Ikeda K, Mutoh M, Teraoka N, Nakanishi H, Wakabayashi K, Taguchi R. Increase of oxidant-related triglycerides and phosphatidylcholines in serum and small intestinal mucosa during development of intestinal polyp formation in Min mice. *Cancer Sci.* 102(1):79-87. 2011.
43. Ikeda K, Kubo A, Akahoshi N, Yamada H, Miura N, Hishiki T, Nagahata Y, Matsuura T, Suematsu M, Taguchi R, Ishii I. Triacylglycerol/phospholipid molecular species

- profiling of fatty livers and regenerated non-fatty livers in cystathionine beta-synthase-deficient mice, an animal model for homocysteinemia/homocystinuria. *Anal Bioanal Chem.* 2011 Feb 8. [Epub ahead of print]
44. Yamamoto K, Taketomi Y, Isogai Y, Miki Y, Sato H, Masuda S, Nishito Y, Morioka K, Ishimoto Y, Suzuki N, Yokota Y, Hanasaki K, Ishikawa Y, Ishii T, Kobayashi T, Fukami K, Ikeda K, Nakanishi H, Taguchi R, Murakami M. Hair follicular expression and function of group X secreted phospholipase A2 in mouse skin. *J Biol Chem.* 2011 Jan 25. [Epub ahead of print]
 45. Sato H, Isogai Y, Masuda S, Taketomi Y, Miki Y, Kamei D, Hara S, Kobayashi T, Ishikawa Y, Ishii T, Ikeda K, Taguchi R, Ishimoto Y, Suzuki N, Yokota Y, Hanasaki K, Yamamoto T, Yamamoto K, Murakami M. Physiological roles of group X secreted phospholipase A2 in reproduction, gastrointestinal phospholipid digestion, and neuronal function. *J Biol Chem.* 2011 Jan 25. [Epub ahead of print]
 46. Roy MC, Nakanishi H, Takahashi K, Nakanishi S, Kajihara S, Hayasaka T, Setou M, Ogawa K, Taguchi R, Naito T. Salamander retina phospholipids and their localization by MALDI imaging mass spectrometry at cellular size resolution. *J Lipid Res.* 2011 Mar;52(3):463-70. Epub 2010 Dec 13.
 47. Yano M, Watanabe K, Yamamoto T, Ikeda K, Senokuchi T, Lu M, Kadomatsu T, Tsukano H, Ikawa M, Okabe M, Yamaoka S, Okazaki T, Umehara H, Gotoh T, Song WJ, Node K, Taguchi R, Yamagata K, Oike Y. Mitochondrial Dysfunction and Increased Reactive Oxygen Species Impair Insulin Secretion in Sphingomyelin Synthase 1-null Mice. *J Biol Chem.* 2011 Feb 4;286(5):3992-4002. Epub 2010 Nov 29.
 48. Yamada T, Tani Y, Nakanishi H, Taguchi R, Arita M, Arai H. Eosinophils promote resolution of acute peritonitis by producing proresolving mediators in mice. *FASEB J.* 2011 Feb;25(2):561-8. Epub 2010 Oct 19.

花田グループ

49. Kawano, M., Kumagai, K., Nishijima, M., and Hanada, K.: Efficient trafficking of ceramide from the endoplasmic reticulum to the Golgi apparatus requires a VAMP-associated protein-interacting FFAT motif of CERT. *J. Biol. Chem.*, 281, 30279-30288, 2006. DOI 10.1074/jbcM605032200
50. Kumagai, K., Kawano, M., Shinkai-Ouchi, F., Nishijima, M., and Hanada, K.: Inter-organelle trafficking of ceramide is regulated by phosphorylation-dependent co-operativity between the PH and START domains of CERT. *J. Biol. Chem.*, 282, 17758-17766, 2007. DOI 10.1074/jbcM702291200
51. Shi, L., Bielawski, J., Mu, J., Dong, H., Teng, C., Zhang, J., Yang, X., Tomishige, N., Hanada, K., Hannun, Y., and Zuo, J.: Involvement of sphingoid bases in mediating reactive oxygen intermediate production and programmed cell death in *Arabidopsis*. *Cell Res.*, 17, 1030-1040, 2007. DOI 10.1038/cr.2007.100
52. Kudo, N., Kumagai, K., Tomishige, N., Yamaji, T., Wakatsuki, S., Nishijima, M., Hanada, K. and Kato, R.: Structural basis for specific lipid recognition by CERT responsible for nonvesicular trafficking of ceramide. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 105, 488-493, 2008. DOI 10.1073/pnas.0709191105
53. Saito, S., Matsui, H., Kawano, M., Kumagai, K., Tomishige, N., Hanada, K., Echigo, S., Tamura, S., and Kobayashi, T.: Protein phosphatase 2C ϵ is an endoplasmic reticulum integral membrane protein that dephosphorylates the ceramide transport protein CERT to enhance its association with organelle membranes. *J. Biol. Chem.*, 283, 6584-6593, 2008. DOI 10.1074/jbcM707691200

54. Charruyer, A., Bell, S. M., Kawano, M., Douangpanya, S., Yen, T., Macher, B. A., Kumagai, K., Hanada, K., Holleran, W. M., and Uchida, Y.: Decreased ceramide transport protein (CERT) function alters sphingomyelin production following UVB irradiation. *J. Biol. Chem.*, 283, 16682-16692, 2008. DOI 10.1074/jbc.M800799200
55. Tomishige, N., Kumagai, K., Kusuda, J., Nishijima, M., and Hanada, K.: Casein kinase I gamma 2 down-regulates trafficking of ceramide in the synthesis of sphingomyelin. *Mol. Biol. Cell*, 20, 348-357, 2009. DOI 10.1091/mbc.E08-07-0669
56. Momin, A. A., Park, H., Allegood, J. C., Leipelt, M., Kelly, S. L., Merrill, A. H. Jr., and Hanada, K.: Characterization of mutant serine palmitoyltransferase 1 in LY-B cells. *Lipids*, 44, 725-732, 2009. DOI 10.1007/s11745-009-3316-4
57. Kudo, N., Kumagai, K., Ryosuke Matsubara, R., Kobayashi, S., Hanada, K., Wakatsuki, S., and Kato, R.: Crystal structures of the CERT START domain with inhibitors provide insights into the mechanism of ceramide transfer. *J. Mol. Biol.*, 396, 245-251, 2010. DOI 10.1016/j.jmb.2009.12.029
58. Sugiki, T., Takahashi, H., Nagasu, M., Hanada, K., and Shimada, I.: Real-time assay method of lipid extraction activity. *Anal. Biochem.*, 399, 162-167, 2010. DOI 10.1016/j.ab.2009.12.031

横溝グループ

59. Okuno T., Yokomizo T., Hori T., Miyano M., Shimizu T. Leukotriene B4 Receptor and the Function of Its Helix 8. *J. Biol. Chem.* 280, 32049-32052, 2005 (DOI: 10.1074/jbc.R500007200)
60. Iizuka, Y., Yokomizo, T., Terawaki, K., Komine, M., Tamaki, K., Shimizu, T. Characterization of a mouse second leukotriene B4 receptor, mBLT2. *J. Biol. Chem.* 280, 2129-2123, 2005 (DOI: 10.1074/jbc.M413257200)
61. Ando K, Tsuji E, Ando Y, Kunitomo J, Kobayashi R, Yokomizo T, Shimizu T, Yamashita M, Ohta S, Nabe T, Kohno S, Ohishi Y. Synthesis of 2-, 4- and 5-(2-alkylcarbamoyl-1-methylvinyl)-7-alkyloxybenzo[b]furans and their leukotriene B(4) receptor antagonistic activity. *Org. Biomol. Chem.*, 3, 32129-32139, 2005 (DOI: 10.1039/b503615a)
62. Terawaki K, Yokomizo T, Nagase T, Toda A, Taniguchi M, Hashizume K, Yagi T, Shimizu T. Absence of leukotriene B₄ receptor 1 confers resistance to airway hyperresponsiveness and Th2 type immune responses. *J. Immunol.* 175, 4217-4225, 2005
63. Matsubara D, Niki T, Ishikawa S, Goto A, Ohara E, Yokomizo T, Heizmann C W, Aburatani H, Moriyama S, Moriyama H, Nishimura Y, Funata N, and Fukayama M. Differential Expression of S100A2 and S100A4 in Lung Adenocarcinomas: Clinicopathologic Significance, Relationship to p53, and Identification of Their Target Genes. *Cancer Sci.* 96, 844-857, 2005. (DOI:10.1111/j.1349-7006.2005.00121)
64. Kita, Y., Takahashi, T., Uozumi, N., and Shimizu, T. A multiplex quantitation method for eicosanoids and platelet-activating factor using column-switching reversed-phase liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Anal. Biochem.* 342, 134-143, 2005 (DOI:10.1016/j.ab.2005.03.048)
65. Kihara Y, Ishii S, Kita Y, Toda A, Shimada A, Shimizu T. Dual phase regulation of experimental allergic encephalomyelitis by platelet-activating factor. *J. Exp. Med.* 202,

853-863, 2005 (DOI:10.1084/jem.20050660)

66. Kita, Y., Ohto, T., Uozumi, N., and Shimizu, T. Biochemical properties and pathophysiological roles of cytosolic phospholipase A2s. *Biochim. Biophys. Acta* 1761, 1317-1322, 2006 (DOI:10.1016/j.bbaliip.2006.08.001)
67. Yoshikawa, K., Kita, Y., Kishimoto, K., and Shimizu, T. Profiling of eicosanoid production in the rat hippocampus during kainate-induced seizure: Dual-phase regulation and differential involvement of cox-1 and cox-2. *J. Biol. Chem.* 281, 14663-14669, 2006 (Doi: 10.1074/jbc.M511089200)
68. Doi, K., Okamoto, K., Negishi, K., Suzuki, Y., Nakao, A., Fujita, T., Toda, A., Yokomizo, T., Kita, Y., Kihara, Y., Ishii, S., Shimizu, T., and Noiri, E. Attenuation of folic acid-induced renal inflammatory injury in platelet-activating factor receptor-deficient mice. *Am. J. Pathol.* 168, 1413-1424, 2006
69. Hori, T., Ishijima, J., Yokomizo, T., Ago, H., Shimizu, T., Miyano, M. Crystal structure of anti-configuration of indomethacin and leukotriene B-4 12-hydroxydehydrogenase/15-oxo-prostaglandin 13-reductase complex reveals the structural basis of broad spectrum indomethacin efficacy. *J. Biochem.* 140, 457-466, 2006 (Doi:10.1093/jb/mvj176)
70. Iizuka, Y., Yokomizo, T., Terawaki, K., Komine, M., Tamaki, K., Shimizu, T. Characterization of mouse second leukotriene B4 receptor, mBLT2. *Prostaglandins & other lipid mediators.* 79, 1-2, p163-164, 2006
71. Ando K, Akai Y, Kunitomo J, Yokomizo T, Nakajima H, Takeuchi T, Yamashita M, Ohta S, Ohishi T, Ohishi Y. Synthesis and biological activities of novel furo[2,3,4-jk][2]benzazepin-4(3H)-one derivatives. *Org. Biomol. Chem.* 5, 655-663, 2007 (DOI: 10.1039/b614510h)
72. Kuniyeda, K., Okuno, T., Terawaki, K., Miyano, M., Yokomizo, T., and Shimizu, T. Identification of the Intracellular Region of the Leukotriene B4 receptor type-1 that Specifically Involves in Gi-Activation. *J. Biol. Chem.* 282, 3998-4006, 2007 (Doi: 10.1074/jbc.M610540200)
73. Sakata Y, Kuramoto M, Ando K, Yamaguchi M, Kawasaki I, Kunitomo J, Yokomizo T, Ohishi Y. Preparation of 3-(4-chlorophenyl)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-5-methoxybenzo[b]furan derivatives and their leukotriene B(4) inhibitory activity. *Org. Biomol. Chem.* 5, 3083-3086, 2007 (DOI:10.1039/b711391a)
74. Ando, K., Kawamura, Y., Akai, Y., Kunitomo, J., Yokomizo, T., Yamashita, M., Ohta, S., Ohishi, T., Ohishi, Y. Preparation of 2-, 3-, 4- and 7-(2-alkylcarbamoyl-1-alkylvinyl)benzo[b]furans and their BLT(1) and/or BLT(2) inhibitory activities. *Org. Biomol. Chem.* 6, 296-307, 2008 (DOI:10.1039/b710935k)
75. Okuno T, Iizuka Y, Okazaki H, Yokomizo T, Taguchi R, Shimizu T, 12(S)-Hydroxyheptadeca-5Z, 8E, 10E-trienoic acid is a natural ligand for leukotriene B4 receptor 2. *J. Exp. Med.* 205, 759-766, 2008 (DOI: 10.1084/jem.20072329)
76. Hase M, Yokomizo T, Shimizu T, Nakamura M. Characterization of an orphan G protein-coupled receptor, GPR20, that constitutively activates G_i proteins. *J. Biol. Chem.* 283, 12747-12755, 2008 (Doi: 10.1074/jbc.M709487200)

77. Ito S, Ito Y, Katagiri H, Suzuki T, Hoka S, Yokomizo T, Shimizu T, Majima M. Leukotriene B4/Leukotriene B4 receptor pathway is involved in hepatic microcirculatory dysfunction elicited by endotoxin. *Shock* 30, 87-91, 2008 (DOI:10.1097/shk.0b013e31815d06a1)
78. Kuramoto M, Sakata Y, Terai K, Kawasaki I, Kunitomo J, Ohishi T, Yokomizo T, Takeda S, Tanaka S, Ohishi Y. Preparation of leukotriene B(4) inhibitory active 2- and 3-(2-aminothiazol-4-yl)benzo[b]furan derivatives and their growth inhibitory activity on human pancreatic cancer cells. *Org. Biomol. Chem.* 6, 2772-2781, 2008 (DOI: 10.1039/b803313g)
79. Yasuda D, Okuno T, Yokomizo T, Hori T, Hirota N, Hashidate T, Miyano M, Shimizu T, Nakamura M. Helix 8 of leukotriene B₄ type-2 receptor is required for the folding to pass the quality control in the endoplasmic reticulum. *Faseb J.* 23, 1470-1481, 2009 (DOI:10.1096/fj.08-125385)
80. Irukayama-Tomobe Y, Tanaka H, Yokomizo T, Hashidate-Yoshida T, Yanagisawa M, Sakurai T. Aromatic D-amino acids act as chemoattractant factors for human leukocytes through a G protein-coupled receptor, GPR109B. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 106, 3930-3934, 2009 (DOI:10.1073/pnas.0811844106)
81. Murakami N., Hashidate T., Yokomizo T., Shimizu T., and Nakamura M. Transcriptional regulation of human G2A in monocytes/macrophages : involvement of c/EBPs, Runx and Pu.1. *Genes Cells* 14, 1441-1455, 2009 (DOI:10.1111/j.1365-2443.2009.01360.x)
82. Hikiji S., Ishii S., Yokomizo T., Takato T., and Shimizu T. A distinctive role of the leukotriene B4 receptor BLT1 in osteoclastic activity during bone loss. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*, 106, p21294-21299, 2009 (DOI:10.1073/pnas.0905209106)
83. Toda A, Terawaki K, Yamazaki S, Saeki K, Shimizu T, Yokomizo T. Attenuated Th1 induction by dendritic cells from mice deficient in the leukotriene B4 receptor 1. *Biochimie*, 92, 682-691, 2010 (Doi:10.1016/j.biochi.2009.12.002)
84. Saiwai H, Ohkawa Y, Yamada H, Kumamaru H, Harada A, Okano H, Yokomizo T., Iwamoto Y, Okada S. The LTB4-BLT1 axis mediates neutrophil infiltration and secondary injury in experimental spinal cord injury. *Am. J. Pathology*, 176, 2352-2366, 2010. (DOI: 10.2353/ajpath.2010.090839)
85. Kihara Y, Yokomizo T., Kunita A, Morishita Y, Fukayama M, Ishii S, Shimizu T. The leukotriene B4 receptor, BLT1, is required for the induction of experimental autoimmune encephalomyelitis. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 394, 673-678, 2010 (Doi:10.1016/j.bbrc.2010.03.049)
86. Hori T, Sato Y, Takahash N, Takio, Yokomizo T, Nakamura M, Shimizu T, Miyano M. Expression and characterization of leukotriene B(4) receptor, BLT1 in *Pichia pastoris*. *Protein Expr Purif.* 72, 66-74, 2010 (Doi:10.1016/j.pep.2010.02.013)
87. Iizuka Y, Okuno T, Saeki K, Uozaki H, Okada S, Misaka T, Sato T, Toh H, Fukayama M, Takeda N, Kita Y, Shimizu T, Nakamura M, and Yokomizo T. Protective role of leukotriene B4 receptor BLT2 in murine model of inflammatory colitis. *Faseb J.* 24, 4678-4690, 2010 (Doi:10.1096/fj.10-165050)

88. Okamoto F, Saeki K, Sumimoto H, Yamasaki S, Yokomizo T. Leukotriene B4 augments and restores FcγRs-dependent phagocytosis in macrophages. *J. Biol. Chem.* 285, 41113-41121 , 2010 (Doi: 10.1074/jbc.M110.175497)
89. Xie L, Moroi Y, Tsuji G, Liu M, Hayashida S, Takahara M, Fukagawa S, Takeuchi S, Shan B, Nakahara T, Uchi H, Yokomizo T, Furue M. CD10-bearing fibroblast inhibits matrigel invasive potency of interleukin-1 alpha-producing squamous cell carcinoma by diminishing substance P levels in the tumor microenvironment. *Cancer Sci.* 101, 2570-2578 , 2010 (Doi: 10.1111/j.1349-7006.2010.01735.x.)
90. Takekoshi T, Tada Y, Watanabe T, Sugaya M, Hoashi T, Komine M, Kawashima T, Shimizu T, Hau C S, Asahina A, Yokomizo T, Sato S, Tamaki K. Identification of a novel marker for dendritic cell maturation, mouse transmembrane protein 123. *J. Biol. Chem.* 285, 31876-31884, 2010 (Doi: 10.1074/jbc.M110.118877)

久下グループ

91. Saito, K., Nishijima, M., and Kuge, O.: Phosphatidylserine is involved in gene expression from Sindbis virus subgenomic promoter. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **345**, 878-885 (2006)
92. Tomohiro, S., Kawaguti, A., Kawabe, Y., Kitada, S. and Kuge, O.: Purification and characterization of human phosphatidylserine synthases 1 and 2. *Biochem. J.* **418**, 421-429 (2009)
93. Tani, M. and Kuge, O.: Sphingomyelin synthase 2 is palmitoylated at the COOH-terminal tail, which is involved in its localization in plasma membranes. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **381**, 328-332 (2009)
94. Gilquin, B., Taillebourg, E., Cherradi, N., Hubstenberger, A., Gay, O., Merle, N., Assard, N., Fauvarque, M. O., Tomohiro, S., Kuge, O., and Baudier, J.: The AAA⁺ATPase ATAD3A controls mitochondrial dynamics at the interface of the inner and outer membranes. *Mol. Cell Biol.* **30**, 1984-1996 (2010)
95. Tani, M. and Kuge, O.: Defect of synthesis of very long-chain fatty acid confers resistance to growth inhibition by inositol phosphorylceramide synthase repression in yeast *Saccharomyces cerevisiae*. *J. Biochem.*, **148**, 565-571 (2010)
96. Tani, M. and Kuge, O.: Requirement of a specific group of sphingolipid-metabolizing enzyme for growth of yeast *Saccharomyces cerevisiae* under impaired metabolism of glycerophospholipids. *Mol. Microbiol.*, **78**, 395-413 (2010)
97. Kuroda, T., Tani, M., Moriguchi, A., Tokunaga, S., Higuchi, T., Kitada, S., and Kuge, O.: *FMP30* is required for the maintenance of a normal cardiolipin level and mitochondrial morphology in the absence of mitochondrial phosphatidylethanolamine synthesis. *Mol. Microbiol.* in press

小林グループ

98. Satomi Tsuda, Shinichi Okudaira, Keiko Moriya-Ito, Chie Shimamoto, Masayuki Tanaka, Junken Aoki, Hiroyuki Arai, Kimiko Murakami-Murofushi, and Tetsuyuki Kobayashi. Cyclic phosphatidic acid is produced by autotaxin in blood. *J. Biol. Chem.*, 281: 26081 – 26088, 2006. doi:10.1074/jbc.M602925200
99. Ayako Uchiyama, Mutsuko Mukai, Yuko Fujiwara, Susumu Kobayashi, Nobuyuki Kawai, Hiromu Murofushi, Masahiro Inoue, Shigenori Enoki, Yuichiro Tanaka, Tamotsu Niki,

- Tetsuyuki Kobayashi, Gabor Tigyi, and Kimiko Murakami-Murofushi. Inhibition of Tumor Cell Invasion and Metastasis by Novel Carba-derivatives of Cyclic Phosphatidic Acid. *Biochim. Biophys. Acta*, 1771: 103-112, 2007. doi:10.1016/j.bbaliip.2006.10.001
100. Yoko Nagasako-Akazome, Tomomasa Kanda, Yasuyuki Ohtake, Hiroyuki Shimasaki and Tetsuyuki Kobayashi (2007) Apple polyphenols have an influence on fat metabolism in healthy subjects with relatively high body mass index. *Journal of Oleo Science*, 56 (8): 417-428.
 101. 相星淳一、小池薫、小林哲幸、大友康裕、山本保博. 出血性ショックに続発する多臓器不全のメカニズム—腸間膜リンパ液に対する保存血および代用血液の影響— *日本腹部救急医学会雑誌*, 27 (1): 51-57, 2007.
 102. Hiroyasu Sato, Rina Kato, Yuki Isogai, Go-ichi Saka, Mitsuhiro Ohtsuki, Yoshitaka Taketomi², Kei Yamamoto, Kae Tsutsumi, Joe Yamada, Seiko Masuda, Yukio Ishikawa, Toshiharu Ishii, Tetsuyuki Kobayashi, Kazutaka Ikeda, Ryo Taguchi, Shinji Hatakeyama, Shuntaro Hara, Ichiro Kudo, Hiroyuki Itabe, and Makoto Murakami. Analyses of Group III Secreted Phospholipase A₂ Transgenic Mice Reveals Potential Participation of This Enzyme in Plasma Lipoprotein Modification, Macrophage Foam Cell Formation, and Atherosclerosis. *J. Biol. Chem.*, 283 (48): 33483-33497, 2008. doi:10.1074/jbc.M804628200
 103. Hiroyasu Sato, Yoshitaka Taketomi, Yuki Isogai, Seiko Masuda, Tetsuyuki Kobayashi, Kei Yamamoto, and Makoto Murakami. Group III Secreted Phospholipase A₂ Transgenic Mice Spontaneously Develop Inflammation. *Biochem. J.* 421 (1): 17-27, 2009. doi: 10.1042/BJ20082429
 104. Masako Fukushima, Emiko Takeyama, Seigo Shiga, Masao Takeuchi and Tetsuyuki Kobayashi. Dietary intake of green nut oil decreases levels of oxidative stress biomarkers. *J. Lipid Nutr.*, 19 (1): 111-119, 2010. doi: 10.4010/JLN.19.111
 105. Hiroyasu Sato, Yoshitaka Taketomi, Yuki Isogai, Yoshimi Miki, Kei Yamamoto, Tomohiko Hosono, Satoru Arata, Yukio Ishikawa, Toshiharu Ishii, Tetsuyuki Kobayashi, Hiroki Nakanishi⁶, Kazutaka Ikeda, Ryo Taguchi, Shuntaro Hara, Ichiro Kudo, and Makoto Murakami. Group III Secreted Phospholipase A₂ Regulates Epididymal Sperm Maturation and Fertility. *J. Clin. Invest.*, 120(5): 1400-1414, 2010. doi:10.1172/JCI40493
 106. Tamotsu Tsukahara, Ryoko Tsukahara, Yuko Fujiwara, Junming Yue, Yunhui Cheng, Huazhang Guo, Chunxiang Zhang, Louisa Balazs, Fabio Re, Guangwei Du, Michael A. Frohman, Daniel L. Baker, Abby L. Parrill, Ayako Uchiyama, Tetsuyuki Kobayashi, Kimiko Murakami-Murofushi, Gabor Tigyi. Phospholipase D2-dependent Inhibition of the Nuclear Hormone Receptor PPAR γ by Cyclic Phosphatidic Acid. *Molecular Cell*, 36, 421-432, 2010. doi:10.1016/j.molcel.2010.07.022
 107. Ken-ichi Takeuchi, Yoshiro Nakano, Utako Kato, Mizuho Kaneda, Masako Aizu, Wakae Awano, Shigenobu Yonemura, Shigeki Kiyonaka, Yasuo Mori, Daisuke Yamamoto, Masato Umeda. Changes in temperature preferences and energy homeostasis in dystroglycan mutants. *Science*, 323: 1740-1743, 2009. Doi: 10.1126/science.1165712
 108. Ayako Uchiyama, Yukari Arai, Tetsuyuki Kobayashi, Gabor Tigyi and Kimiko Murakami-Murofushi. Transcellular invasion of MM1 rat ascites hepatoma cells requires matrix metalloproteinases derived from host mesothelium. *Cytologia*, 75: 269-272, 2010. doi:10.1508/cytologia.75.267
 109. Tamotsu Tsukahara, Shuwa Hanazawa, Tetsuyuki Kobayashi, and Kimiko Murakami-Murofushi. Cyclic Phosphatidic Acid Decreases Proliferation and Survival of

Colon Cancer Cells through Inhibition of Peroxisome Proliferator-activated Receptor gamma. *Prostaglandins, Other Lipid Mediat.*, 93 (3-4), 126-133, 2010. doi:10.1016/j.plostaglandins.2010.09.002

110. Hideko Tanaka and Tetsuyuki Kobayashi. Characterization of a 62-Kilodalton Acidic Phospholipid-Binding Protein Isolated from the Edible Mushroom *Pleurotus ostreatus*. *J. Health Sci.*, 57 (1): 99-106, 2011. doi:10.1248/jhs.57.99

横山グループ

111. Long J.S., Yokoyama K., Tigyi G., Pyne N.J., Pyne S. (2006) Lipid phosphate phosphatase-1 regulates lysophosphatidic acid- and platelet-derived-growth-factor-induced cell migration. *Biochem. J.* 394(2): 495-500. PMID: 16356167
112. Yokoyama K., Nakagawa M., Satoh M., Saitoh S., Dohmae N., Harada A., Satoh N., Karasawa K., Takio K., Yanagida M., Inoue K. (2008) Expression of a Novel 90-kDa Protein, Lsd90, Involved in the Metabolism of Very Long-chain Fatty Acid-containing Phospholipids in a Mitosis-defective Fission Yeast Mutant. *Journal of Biochem.* 143(3): 369-375. PMID: 18079165.
113. Valentine W.J., Fells J.I., Perygin D.H., Mujahid S., Yokoyama K., Fujiwara Y., Tsukahara R., Van Brocklyn J.R., Parrill A.L., Tigyi G. (2008) Subtype-specific residues involved in ligand activation of the endothelial differentiation gene family lysophosphatidic acid receptors. *J. Biol. Chem.* 283(18): 12175-12187. PMID: 18316373

福崎グループ

114. Kim, J.K., Harada, K., Bamba, T., Fukusaki E., and Kobayashi, A., Stable isotope dilution-based accurate comparative quantification of nitrogen-containing metabolites in *Arabidopsis thaliana* T87 cells using in vivo ¹⁵N-isotope enrichment. *Biosci Biotechnol Biochem*, **69**(7), 1331-1340 (2005).
115. Bamba, T., Fukusaki, E., Minakuchi, H., Nakazawa, Y., and Kobayashi, A.: Separation of polyprenol and dolichol by monolithic silica capillary column chromatography. *J Lipid Res*, 46, 2295-8(2005).
116. Fukusaki, E., K. Jumtee, T. Bamba, T. Yamaji, and A. Kobayashi, "Metabolic Fingerprinting and Profiling of *Arabidopsis thaliana* Leaf and its Cultured Cells T87 by GC/MS." *Z Naturforsch [C]*: **61**(3-4), 267-72 (2006).
117. Fukusaki, E., K. Harada, T. Bamba, and A. Kobayashi, "An isotope effect on the comparative quantification of flavonoids by means of methylation-based stable isotope dilution coupled with capillary liquid chromatograph/mass spectrometry." *J. Biosci. Bioeng.*, 99(1): 75-77.(2005)
118. Harada, K., E. Fukusaki, T. Bamba, F. Sato and A. Kobayashi "In vivo ¹⁵N-enrichment of metabolites in suspension cultured cells and its application to metabolomics." *Biotechnol Prog* 22(4): 1003-1011 (2006).
119. Ute, K., Yoshida, S., Kitayama, T., Bamba, T., Harada, K., Fukusaki, E., Kobayashi, A., Ishizuka, N., Minakuchi, H. and Nakanishi, K.. "Size Exclusion Chromatography of Standard Polystyrenes with a Wide Range of Molecular Weight Up to 7.45 10⁶ on Monolithic Silica Capillary columns." *Polymer Journal* 38(11): 1194-1197 (2006)
120. Kim, J. K., E. Fukusaki, K. Harada, T. Bamba, A. Kobayashi. "Time course metabolic profiling in *Arabidopsis thaliana* cell cultures after salt stress treatment." *J Exp Bot.*:58(3),

415-424 (2007)

121. Bamba, T., Shimonishi, N., Matsubara, A., Hirata, K., Nakazawa, Y., Kobayashi, A. and Fukusaki, E. "High throughput and exhaustive analysis of diverse lipids by using supercritical fluid chromatography-mass spectrometry for metabolomics." *J Biosci Bioeng* 105(5): 460-469.(2008)
122. Harada, K., Ohyama, Y., Tabushi, T., Kobayashi, A. and Fukusaki, E. "Quantitative analysis of anionic metabolites for *Catharanthus roseus* by capillary electrophoresis using sulfonated capillary coupled with electrospray ionization-tandem mass spectrometry." *J Biosci Bioeng* 105(3): 249-260.(2008)
123. Yamamoto, H., Yamaji, H., Abe, Y., Harada, K., Waluyo, D., Fukusaki, E., Kondo, A., Ohno, H. and Fukuda, H. "Dimensionality reduction for metabolome data using PCA, PLS, OPLS, and RFDA with differential penalties to latent variables." *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems*. 98. 136-142 (2009)
124. Matsubara, A., Bamba, T., Ishida, H., Fukusaki, E. and Hirata, K. "Highly sensitive and accurate profiling of carotenoids by supercritical fluid chromatography coupled with mass spectrometry." *J Sep Sci* 32(9): 1459-1464.(2009)
125. Oishi, T., Tanaka, K.-i., Hashimoto, T., Shinbo, Y., Jumtee, K., Bamba, T., Fukusaki, E., Suzuki, H., Shibata, D., Takahashi, H., Asahi, H., Kurokawa, K., Nakamura, Y., Hirai, A., Nakamura, K., Altaf-Ul-Amin, M. and Kanaya, S. "An approach to peak detection in GC-MS chromatograms and application of KNApSAcK database in prediction of candidate metabolites." *Plant Biotechnology* 26(1): 167-174.(2009)

(2)その他の著作物(総説、書籍など)

田口グループ

単行本

1. Taguchi R. Application of Electrospray Ionization Mass Spectrometry for Metabolomics. *Metabolomics: The Frontier of Systems Biology* (Eds. Tomita M. and Nishioka T.), Springer, P.25-35, 2005, ISBN 4-431-25121-9
2. 田口良:メタボロミクス 包括的代謝物質解析の医学・バイオサイエンスへの応用(監修:田口良)、細胞工学、秀潤社、25(12), 2006
3. Taguchi R., Nishijima M, Shimizu T. Basic analytical systems for lipidomics by mass spectrometry in Japan. *Methods in Enzymol., Lipidomics and Bioactive Lipids: Mass-spectrometry-Based Lipid Analysis* (Ed. Brown H.), Elsevier, 432:185-211, 2007, ISSN 0076-6879, doi: 10.1016/S0076-6879(07)32008-9
4. 中西広樹、田口良: 脂質メタボロミクスとその応用、メタボロミクスの先端技術と応用 *Advanced Technology of Metabolomics and its Practical Application* (監修:福崎英一郎) シーエムシー出版 pp. 100-110, 2008
5. Nakanishi H, Ogiso H, Taguchi R. Qualitative and quantitative analyses of phospholipids by LC-MS for lipidomics. *Lipidomics Vol. 1: Methods and Protocols* (Ed. Armstrong D.), Humana Press, *Methods Mol Biol.*; 579:287-313. 2009 doi: 10.1007/978-1-60761-322-0_15
6. 田口良:メタボロミクス:その解析技術と臨床・創薬応用研究の最前線(編集:田口良)、遺伝

子医学 MOOK、メディカルドゥ、16、2010

総説

7. 田口良:リポドミクス:脂質メタボロームの手法と考え方、生物工学会誌、86、218-234、2006
8. 田口良:メタボロミクスの現状と未来、特集メタボロミクス(監修:田口良)、細胞工学、秀潤社、25、1374-1378、2006
9. 石田真悠子、田口良:脂質メタボローム解析法とその適用、特集メタボロミクス(監修:田口良)、細胞工学、秀潤社、25、1421-1426、2006
10. 田口良:質量分析によるメタボローム解析とそのめざすもの、最新プロテオミクス・メタボロミクス、細胞工学別冊、秀潤社、pp130-136、2007
11. 田口良:リポドミクスによる肥満・炎症の包括的解析、実験医学、羊土社、26、30-34、2008
12. 田口良: 脂質メタボロミクスによる肥満、炎症の解析、アディポサイエンス、フジメディカル出版、5、59-63、2008
13. 池田和貴、田口良: 糖脂質のメタボローム解析、蛋白質 核酸 酵素、共立出版、53、1703-1707、2008
14. 田口良:リポドミクスの基盤技術と医学研究への応用—脂質分子種の機能・局在の多様性を包括的に解析する— 医学のあゆみ、医歯薬出版、231、1171-1175、2009
15. 田口良:メタボロミクスの概念と戦略—包括的プロファイルから差異や類似性をみいだす—、遺伝子医学 MOOK メディカルドゥ、(編集:田口良)、16、25-33、2010
16. 田口良:メタボロミクスによる包括的解析のストラテジー— 遺伝子医学 MOOK、メディカルドゥ (編集:田口良)、16、41-46、2010
17. 池田和貴、田口良: 臨床応用をめざしたトリグリセリド分子種の包括的メタボローム解析— 遺伝子医学 MOOK、メディカルドゥ(編集:田口良)、16、67-72、2010
18. 小木曾英夫、田口良: 酸性リン脂質を中心としたリン脂質の分析手法— 遺伝子医学 MOOK、メディカルドゥ(編集:田口良)、16、73-79、2010
19. 横井靖人、田口良: 脂質同定アプリケーション Lipid Search とその活用法— 遺伝子医学 MOOK、メディカルドゥ(編集:田口良)、16、118-125、2010
20. 中西広樹、田口良: 質量分析計を用いた脂質の組織局在解析— 遺伝子医学 MOOK、メディカルドゥ(編集:田口良)、16、136-140、2010
21. 池田和貴、田口良: 脳微小領域におけるスフィンゴ糖脂質の局在解析— 遺伝子医学 MOOK、メディカルドゥ(編集:田口良)、16、141-145、2010
22. 中西広樹、田口良: 酸化ストレスマーカーとしての酸化リン脂質のメタボロミクス— 遺伝子医学

学 MOOK、メディカルドゥ(編集:田口良)、16、209-213, 2010

花田グループ

23. Hanada, K., Kumagai, K., Tomishige, N., and Kawano, M.: CERT and intracellular trafficking of ceramide. *Biochim. Biophys. Acta*, 1771, 644-653, 2007. DOI 10.1016/j.bbali.2007.01.009
24. Yamaji, T., Kumagai, K., Tomishige, N., and Hanada, K.: Two sphingolipid transfer proteins, CERT and FAPP2: Their roles in sphingolipid metabolism. *IUBMB Life*, 60, 511-518, 2008
25. Hanada, K., Kumagai, K., Tomishige, N., and Yamaji, T.: CERT-mediated trafficking of ceramide. *Biochim. Biophys. Acta*, 1791, 684-691, 2009. DOI 10.1016/j.bbali.2009.01.006
26. Hanada, K.: Intracellular trafficking of ceramide by ceramide transfer protein. *Proc. Jpn. Acad. Ser. B*, 86, 426-437, 2010. DOI 10.2183/pjab.86.426

横溝グループ

27. 横溝岳彦: ロイコトリエン受容体 医学の歩み別冊 7 回膜貫通型受容体研究の新展開, 212, 89-94, 2005
28. 横溝岳彦: オーフアン受容体の脂質リガンド探索戦略 ダイナミックに新展開する脂質研究 (実験医学増刊号), 23, 968-976, 2005
29. 横溝岳彦: 進展する脂質膜受容体研究-最近のトピックス シグナル受容機構と生理機能の解明(実験医学増刊号), 24, 624-629, 2006
30. 横溝岳彦: 生理活性脂質ロイコトリエン B4 とその受容体 福岡医学, 97, 183-191, 2006
31. 横溝岳彦: 脂質因子による免疫反応の制御, 感染 炎症 免疫, 36, 196-205, 2006
32. 奥野利明、横溝岳彦: ロイコトリエン B4 と呼吸器疾患 呼吸と循環, 55, 423-428, 2007
33. 横溝岳彦: 臨床検査と脂質: これからの脂質研究への期待, 臨床検査, 51, 457-458, 2007
34. 横溝岳彦: 細胞膜受容体の脂質性リガンド: エイコサノイド、スフィンゴ脂質と新規抗炎症脂質, 臨床検査, 51, 459-468, 2007
35. 横溝岳彦: ロイコトリエン B4 と免疫・アレルギー反応, 日本アレルギー協会支部ニュース, 12号, 2007
36. 横溝岳彦: LTB4 受容体の同定とその後の進展, 日本薬理学会雑誌, 130, 29-33, 2007
37. 横溝岳彦: ロイコトリエンによる免疫制御, 細胞工学, 26, 1236-1240, 2007
38. 奥野利明: ロイコトリエン B4 第二受容体 (BLT2) の生体内リガンドは 12-HHT である, 実験医学, 26, 1752-1753, 2008
39. 横溝岳彦: ロイコトリエン受容体, 日本薬理学会雑誌, 133, 230-232, 2009
40. 横溝岳彦: 脂質メディエーターと炎症 序、炎症と免疫, 17, 357-358 2009 (特集企画)

41. 奥野利明、横溝岳彦:ロイコトリエンと炎症・免疫、炎症と免疫、17, 373-378 2009
42. 横溝岳彦、村上誠:脂質メディエーターの機能:医療への応用を目指す基礎研究、実験医学、27, 2040-2046, 2009 (特集企画)
43. 横溝岳彦:ロイコトリエン受容体の生体内での役割、実験医学、27, 2053-2058, 2009
44. 横溝岳彦:ロイコトリエン受容体-炎症から免疫へ、医学のあゆみ、233, 813-819, 2010
45. 横溝岳彦:脂質メディエータと炎症制御、最新医学、65, 2416-2423, 2010
46. 奥野利明、横溝岳彦:オーファン GPCR の脂質リガンド同定戦略と課題、実験医学増刊号, 28, 3373-3377, 2010

久下グループ

47. 久下 理:ホスファチジルセリンの代謝調節とオルガネラ間輸送,オレオサイエンス 第 9 巻、第 10 号、37-46 2009 年

小林グループ

48. 小林哲幸:網膜機能におけるドコサヘキサエン酸(DHA)の役割、オレオサイエンス、6 (2), 77-83 (2006)
49. 小林哲幸:環状ホスファチジン酸(cPA)の生合成機構とがん細胞の浸潤抑制作用、ホスファチジルセリン研究会 会報 Vol.4, No.1, 9-13, 2006
50. 小林哲幸ほか共著、室伏きみ子編:「バイオサイエンス」、生体分子とその代謝、オーム社、2007 年 5 月発行
51. 小林哲幸:ラット出血性ショックモデルにおける腸間膜リンパ液の脂質メタボローム解析、ホスファチジルセリン研究会会報 Vol.6, No.1, 3-7, 2008
52. 小林哲幸ほか共著、滝澤公子、室伏きみ子編:「サイエンスカフェによろこそ！」科学と社会が出会う場所、「油脂と健康—このおいしくて怖いもの」、pp.113-142、富山房インターナショナル、2009 年 8 月発行
53. 小林哲幸ほか共著、田口良編集:「メタボロミクス:その解析技術と臨床」、「出血性ショックにおけるラット腸間膜リンパ液中の脂質メタボローム解析」、遺伝子医学MOOK、16号、pp.185-190、メディカルドゥ社、2010年2月発行

横山グループ

該当なし

福崎グループ

54. 福崎英一郎、メタボロミクスの定量性とデータマイニング、ぶんせき、10 号、531 頁-535 頁 (2008).
55. 福崎英一郎:「メタボロミクスの基礎技術開発と応用」;生産と技術、60 巻、2 号、1 頁-3 頁 (2008)

56. 馬場健史, 福崎英一郎;「メタボロミクスの実際の運用に向けてーメタボロミクスの技術動向と可能性ー」;未来材料, 9巻, 2号, 52頁-59頁(2009)
57. 馬場健史, 金谷重彦, 福崎英一郎; 遺伝子医学 MOOK16「メタボロミクス:その解析技術と臨床・創薬応用研究の最前線(編集 田口良, (株)メディカルドゥ)」;第1章 メタボロミクスの基盤技術; 3. インフォマティクス; 2)ガスクロマトグラフィー/質量分析(GC/MS)データからの代謝物迅速簡易同定法, 91頁-95頁, 2010年2月10日
58. 福崎英一郎, 馬場健史; 遺伝子医学 MOOK16「メタボロミクス:その解析技術と臨床・創薬応用研究の最前線(編集 田口良, (株)メディカルドゥ)」; 第1章 メタボロミクスの基盤技術; 2. メタボロミクスにおける分析手法(実践編); 3)GC/MSによるメタボロミクス, 60頁-66頁, 2010年2月10日
59. 馬場健史, 福崎英一郎;シングルセル解析最前線(監修:神原秀紀, 松永是, 植田充美); 第3章 細胞内生体分子群の実測定量解析;5. 代謝物情報のデータマイニング, 166頁-174頁(2010年3月)

(3)国際学会発表及び主要な国内学会発表

- ① 招待講演 (国内会議 88件、国際会議 25件)

田口グループ

1. 田口良:メタボローム解析の手法とその適用ー脂質を中心にー, 第6回 医薬・バイオセミナー&ポスターセッション, 東京コンファレンスセンター(品川), 2005/10/11
2. 田口良:質量分析データに基づく脂質メタボローム解析システム, 2005年 製薬・ライフサイエンス LC/MS ユーザーズフォーラム, パシフィック横浜(横浜), 2005/11/11
3. 田口良:脂質メタボローム解析のための基盤技術, 第3回糖鎖科学コンソーシアムシンポジウム, 東京コンファレンスセンター(品川), 2005/12/6
4. Taguchi R.: An analytical system for the identification, profiling and metabolic pathway for phospholipid molecular species. 1st Singapore Lipid Symposium, Singapore, 2006/2/17-19
5. 田口良, 脂質酸化の生理、病理機構解明の為のメタボローム解析, 第54回質量分析総合討論会, 豊中市(千里ライフサイエンスセンター), 2006/5/19
6. Taguchi R.: Analysis of Oxidized phosphatidylcholines Using Focused Multiple Reactoin Monitoring with Reverse-Phase Liquid Chromatography/Tandem Mass Spectrometry , ISSFAL, Caines, Australia, 2006/7/23-28
7. Taguchi R.: Sensitive Identification of Phospholipid Molecular Species by C30 Reverse phase LC-MS/MS with Focused Survey 17th International Mass Spectrometry Conference, Prague/Czech, 2006/8/27-9/1
8. 田口良:「質量分析を中心としたメタボローム手法による生体脂質の網羅的、包括的解析」第79回日本内分泌学会学術総会、神戸、2006/5/20
9. 田口良: 脂質メタボローム解析とその生命科学研究への適用、アプライドバイオシステムズセミナー メタボロミクスによるバイオマーカー探索最前線、第一ホテル東京シーフォート 東

京(品川)2006/12/8

10. 田口良: 質量分析による脂質メタボローム解析とその適用、日本農芸化学会年会セミナー、東京、2007/3/26
11. 田口良: グリコシルファチジルイノシトールアンカー蛋白質の脂質リモデリングと細胞膜局在化の機構、日本ヒトプロテオーム機構(JHUPO)第5回大会、横浜、2007/7/30
12. 田口良: 脂質メタボロミクスとその糖脂質解析への適用、第27回日本糖質学会年会セミナー、博多、2007/8/3
13. 田口良: 脂質メタボロームによる酸化ストレス、炎症時における硬化脂質の包括的解析、レドックス生命科学第170委員会第18回研究会、山形 蔵王、2007/8/9-10
14. 田口良: 脂質メタボロミクス解析の基盤技術と戦略、第2回メタボロームシンポジウム、東京、2007/11/5
15. 田口良: メタボロームから創薬へ メタボロームから創薬へ、ゲノム創薬フォーラム第10回記念シンポジウム、東京、2007/11/7
16. 田口良: 脂質メタボローム解析の脂質生理機能及び関連病態解析への適用、京都エキスパートミーティング、京都、2008/1/21
17. 田口良: 脂質メタボロミクスによる肥満、炎症の包括的解析、東北生活習慣病フォーラム、仙台、2008/1/29
18. 田口良: 脂質メタボロームと肥満・炎症マーカー、神奈川科学アカデミーセミナー、川崎、2008/3/12
19. 田口良: 脂質メタボロミクスのための基盤技術と戦略、日本農芸化学会年会2008年度大会、名古屋、2008/3/29
20. 田口良: 医用分野における質量分析、第56回日本質量分析総合討論会シンポジウム、つくば、2008/5/15
21. 中西広樹、田口良: 酸化ストレス、炎症とシツメタボローム、第56回日本質量分析総合討論会シンポジウム、つくば、2008/5/15
22. 田口良: 炎症性疾患における酸化脂質の包括的解析、第50回日本脂質生化学会シンポジウム、徳島、2008/6/6
23. 田口良: 脂質代謝異常とメタボロミクス、第33回日本医用マスペクトル学会年会シンポジウム、東京、2008/9/26
24. 田口良: リピドミクスによる個別脂質分子種の局在と機能の解析、第3回メタボロームシンポジウム、鶴岡市(慶應義塾大学先端生命科学研究所)、2008/10/31
25. Taguchi R.: Global, Focused and Targeted Methods in Lipidomics and Their Application for the Studies of Obesity and Inflammation, Lipidomics in Health and Disease, Gothenburg,

Sweden, 2009/5/10-13

26. Taguchi R.: Analyses of Localization of Lipid Molecular Species and Their oxidation in Mammalian Tissues by Mass Spectrometry, 4th International Conference on Phospholipase A2 and Lipid Mediators, Tokyo, 2009/5/25-28
27. Taguchi R.: Lipidomics in health and disease, The 3rd Asian Symposium on Plant lipids, Yokohama, 2009/11/28
28. 田口良: 各動物組織における脂質分子種の局在と酸化ストレス関連を中心とした機能について、第25回臨床フリーラジカル会議、京都、2009/4/4
29. 中西広樹、田口良: 組織局在解析への脂質メタボロミクスへの適用、第57回日本質量分析総合討論会、大阪、2009/5/13
30. 田口良: 肥満、炎症における酸化脂質のメタボローム解析、日本法中毒学会第28年会、金沢、2009/6/12
31. 田口良: 脂質メタボロミクスの基盤技術と生命科学研究への適用、秋田大学セミナー、秋田、2009/6/5
32. Taguchi R.: Lipidomics for Neurochemistry -- basic techniques and strategy --, The 52nd Japanese Society for Neurochemistry, Ikaho 2009/6/20
33. 田口良: 炎症性疾患のリピドミクス、第34回医用マススペクトル学会、大阪、2009/9/11
34. Taguchi R.: Lipid metabolomics for Medical Research, 68th Annual Meeting of Japanese Cancer Association, Yokohama 2009/10/1
35. Taguchi R.: Analyses of localization of lipid molecular species and their oxidation in mammalian tissues by mass spectrometry, FCCA セミナー、東京、2009/10/20
36. 田口良: マウス各種臓器リン脂質分子種の LTQ Orbitrap による包括的測定データからの自動同定と多変量解析ーリピドミクスによる差異や類似の解析により意味を見いだすー、第82回日本生化学会バイオインダストリーセミナー、神戸、2009/10/22
37. 田口良: リピドーム解析の基盤技術とその応用ーLipid Search による自動検索システムの活用ー、4thJOSC-ILSI Japan Joint Symposium 2009, 東京、昭和大学、2009/11/06
38. 田口良: リピドミクスによる脂質分子種定量同定とプロファイリングの自動解析、第4回メタボロームシンポジウム、横浜、2009/11/19
39. 田口良: 脂質メタボロミクス解析の戦略と生命科学領域への適用、第1回臨床メタボロミクス研究会、神戸、神戸大学、2009/11/24
40. 田口良: リピドミクスによる脂質分子種の局在と多様性の解析からその生理的意味を探る、筑波大学プレ戦略イニシアティブ『脂質エネルギー代謝科学の国際教育・研究拠点』講演会、つくば、2009/12/7
41. 田口良: 脂質メタボローム解析のためのサーチエンジン Lipid Search とその構造予測型デ

ータベース、学術会議シンポジウム「メタボロミクス研究の最前線とメタボライトデータベース」、東京、2010/1/15

42. Taguchi, R.: Lipidomics: Strategy and application for medical research The 3rd International Symposium for Future Technology Creating Better Human Health and Society, Okayama, 2010/2/3-4
43. Taguchi, R.: Lipid metabolomics (lipidomics) for oxidative stress and age-related disease, Spring Meeting of Cooperative Research Center of Life Sciences, Kobe Gakuin University, Kobe, 2010/3/5
44. Taguchi R.: Analyses in characteristic localization of lipid molecular species and their physiological functions by “Lipid Search” and multivariate analysis, The 1st Asian & Oceanic Mass Spectrometry Conference, Tsukuba, 2010/6/17
45. 田口良: 脂質メタボロミクスのためのサーチエンジン Lipid Search と多変量解析から見える脂質分子種の組織局在と機能の多様性、第123回質量分析関西談話会、大阪、2010/7/31
46. 田口良: 脂質メデイエーターの一斉網羅的解析、第18回生体パーオキシド研究会、仙台、2010/8/21
47. 田口良: リピドミクスによる生活習慣病の病態解析 第35回日本医用マススペクトル学会年会、名古屋、2010/9/9-10
48. 池田和貴、田口良: マウス脳微小領域の成熟過程におけるスフィンゴ糖脂質の分子種変動解析 第5回メタボロームシンポジウム 鶴岡、2010/9/11

花田グループ

49. 花田賢太郎: 細胞内脂質輸送を担うナノマシーン、シンポジウム: 膜輸送ナノマシーンの構造・機能とその制御、大阪、2006年8月7日
50. 花田賢太郎: 脂質セラミドの細胞内選別輸送とその制御、京都大学大学院医学研究科セミナー、京都、2006年9月8日
51. 花田賢太郎: 細胞内セラミド輸送の制御機構、第49回日本脂質生化学会、札幌、2007年6月6日
52. 花田賢太郎: Regulation of intracellular trafficking of ceramide by phosphorylation of CERT、第30回日本分子生物学会年会・第80回日本生化学会大会・合同大会、横浜、2007年12月14日
53. 花田賢太郎: セラミドの細胞内選別輸送、第19回フォーラム・イン・ドージン、熊本、2008年11月28日
54. 花田賢太郎: 脂質セラミドの細胞内選別輸送、順天堂大学大学院・第25回環境医学研究所・第16回研究推進委員会合同セミナー、浦安、2009年3月6日
55. 花田賢太郎、熊谷圭悟、富重斉生: スフィンゴミエリン生合成におけるセラミド輸送をカゼインキナーゼ I ガンマ 2 は負に制御する、第82回日本生化学会大会、神戸、2009年10月21日

56. Hanada, K.: Regulation of CERT-mediated trafficking of ceramide, 20th International Congress of Biochemistry and Molecular Biology, Kyoto, Japan, June 22, 2006.
57. Hanada, K.: Regulation of intracellular trafficking of ceramide, FEBS special meeting, New concepts in lipidology: from lipidomics to disease, Noordwijkerhout, The Netherlands, October 22-25, 2006.
58. Hanada, K.: Regulation of CERT-mediated trafficking of ceramide, 48th International Conference on the Bioscience of Lipids, Turku, Finland, September 7, 2007
59. Hanada, K. Regulation of nonvesicular trafficking of ceramide in mammalian cells, 2nd Asian Symposium on Plant Lipids, Tokyo, December 1, 2007.
60. Hanada, K.: Regulation of CERT-mediated trafficking of ceramide, 4th International Conference on Phospholipase A2 and Lipid Mediators (PLM2009), Tokyo, May 25-28, 2009
61. Hanada, K.: CERT-dependent trafficking of ceramide, The 27th Naito Conference on Membrane Dynamics and Lipid Biology [I], Sapporo, June 29-July 2, 2010

横溝グループ
国際

62. Yokomizo T, Shimizu T: Leukotriene B4 receptors, International Eicosanoids Conference, Beijing, 2005
63. Yokomizo T, Shimizu T: Roles of leukotriene B4 receptors in immunological reactions, The 15th World Congress of Pharmacology, July 5, Beijing, 2006
64. Yokomizo T: Leukotriene B4 receptors, 3rd International Conference on Phospholipase A2 and Lipid Mediators, Sorrento, May 10, 2007
65. Yokomizo T: Leukotriene B4 receptors: from cloning to clinic, 5th Korea-Japan Conference on Cell Signaling for Young Scientists, Geongju (Korea), July 9-11, 2007
66. Okuno T, Yokomizo T: 12-HHT, a Metabolite of Cyclooxygenase, is a Natural Ligand for Leukotriene B4 Receptor 2, BLT2, Japan/Korea Conference on Cellular Signaling 2008, Fukuoka, December 19, 2008
67. Yokomizo T: Identification of 12-HHT as an intrinsic ligand for BLT2 receptor. 4th International Conference on Phospholipase A2 and Lipid Mediators, Tokyo, May 25-28, 2009
68. Yokomizo, T, Okuno, T, Shimizu, T: Leukotriene B4 receptors in inflammation and immunity. 14th International Congress of Immunology, Kobe, Aug 27, 2010
69. Yokomizo T: In vitro and in vivo roles of leukotriene B4 receptors BLT1 and BLT2. 55th International Symposium on “Regulation of Enzyme Activity and Synthesis in Normal and Neoplastic Tissues”, Bologna, Oct 4, 2010.
70. Yokomizo T: G-protein coupled receptors for bioactive lipid mediators. 1st Conference in C5 on “Recent trends in lipid research”, Ulsan, Jan 7, 2011

国内

71. 横溝岳彦: 生理活性脂質の細胞膜受容体とプロトンセンサーGPCR、21 世紀 COE「京都大学化学連携研究教育拠点」ケミカルバイオロジー・ミニシンポジウム、京都、2006
72. 横溝岳彦: 生理活性脂質と受容体研究-これまでとこれから、第 16 回WSフォーラム、2006 年 11 月 17 日、福岡
73. 横溝岳彦: 生理活性脂質受容体-これまでとこれから、第三回宮崎サイエンスキャンプ、2007 年 2 月 16 日、宮崎
74. 横溝岳彦: 生理活性脂質受容体の構造と機能、第 32 回日本微小循環学会総会特別講演、京都、2007 年 2 月 23 日
75. 横溝岳彦: 生理活性脂質受容体の解析: in vitro と in vivo、第 80 回日本薬理学会年会シンポジウム、2007 年 3 月 14 日、名古屋
76. 横溝岳彦: ロイコトリエン B4 受容体と免疫・炎症反応、第 16 回日本脂質栄養食糧学会、シンポジウム、2007 年 9 月 1 日、島根
77. 横溝岳彦: 生理活性脂質研究のこれまでとこれから、第 49 回日本生化学会中国・四国支部例会、シンポジウム、2008 年 5 月 16 日、高松
78. 横溝岳彦: ロイコトリエン B4 第二受容体の内因性リガンドの同定、第 30 回薬学会九州支部コロキウム「生命機能をつかさどる G タンパク質シグナリング」、2008 年 10 月 25 日、福岡
79. 奥野利明、横溝岳彦、田口良、清水孝雄、ロイコトリエン B 第二受容体 BLT2 の生体内リガンドの同定、第 81 回日本生化学会、2008 年 12 月 11 日、神戸
80. 横溝岳彦: G タンパク質共役型受容体の構造機能相関とリガンド探索、G タンパク質シグナル公開シンポジウム、2009 年 3 月 14 日、福岡
81. 横溝岳彦、奥野利明、岡崎寛士、田口良、清水孝雄: ロイコトリエン B4 第二受容体 BLT2 の内在性リガンドの同定、日本薬学会第 129 年会シンポジウム「疾患の発症に関与する新たな G 蛋白質共役型受容体」、2009 年 3 月 26 日、京都
82. 奥野利明、ロイコトリエン B4 第二受容体 BLT2 の生体内リガンドの同定、平成 21 年度日本生化学会九州支部学術奨励賞受賞講演、福岡、2009 年 05 月 17 日
83. Yokomizo, T: In vivo roles of leukotriene B4 receptors, BLT1 and BLT2. 第 52 回日本脂質生化学会特別シンポジウム「ロイコトリエン -基礎と臨床-」、2010 年 6 月 14 日、群馬 (英語での講演)
84. Yokomizo T, Okuno T, Iizuka Y, Shimizu T: Roles of leukotriene B4 receptors in inflammation and immunity. 第 33 回日本分子生物学会年会・第 83 回日本生化学会大会合同大会シンポジウム、神戸、2010 年 12 月 7-10 日(英語での講演)

久下グループ

85. Kuge O: Identification of novel genes involved in the phospholipid transport or metabolism in the yeast *Saccharomyces cerevisiae*, 4th International Conference on Phospholipase A₂ and

Lipid Mediators, May 27, 2009 (Tokyo)

86. 久下 理:ホスファチジルセリンの代謝調節と細胞内輸送、ホスファチジルセリン研究会、東京、2005年11月
87. 久下 理:リン脂質代謝・輸送に関与する酵母新規遺伝子の検索と性状解析、第30回日本分子生物学会年会・第80回日本生化学会大会 合同大会、横浜 2007年12月
88. 久下 理:リン脂質代謝・細胞内輸送に関与する新しい酵母遺伝子の検索と性状解析、第31回日本分子生物学会年会・第81回日本生化学会大会 合同大会、神戸 2008年12月
89. 久下 理:カルジオリピン代謝に関与する新しい酵母遺伝子の同定と機能解析、第82回日本生化学会大会、神戸、2009年10月
90. 谷 元洋、久下 理:ホスホイノシチドホスファターゼ遺伝子(SAC1)欠損下におけるサブタイプ特異的スフィンゴ脂質の生理機能、日本農芸化学会大会、東京、2010年3月

小林グループ

91. 小林哲幸:環状ホスファチジン酸の代謝と機能(がん細胞の浸潤抑制)について、ホスファチジルセリン研究会、東京海洋大学品川キャンパス、2006年11月24日
92. 小林哲幸:動物界におけるスフィンゴミエリン発現の系統発生的解析、第2回メタボロームシンポジウム、東京大学本郷キャンパス医学部研究教育棟 鉄門記念講堂、2007年9月5-6日
93. 小林哲幸:ラット出血性ショックモデルにおける腸間膜リンパ液の脂質メタボローム解析、第3回メタボロームシンポジウム、慶應義塾大学先端生命科学研究所 (山形県鶴岡市)、2008年10月30-11月1日
94. 小林哲幸:病態モデルラットや遺伝子改変マウスのリピドミクス、第34回日本医用マススペクトル学会年会(近畿大学)2009年9月10, 11日
95. 小林哲幸:炎症疾患モデルラットや遺伝子改変マウスへのリピドミクス応用、第4回メタボロームシンポジウム (シンポジウム講演) 横浜市立横浜サイエンスフロンティア高等学校、2009年11月18-19日

横山グループ

該当なし

福崎グループ

96. 福崎英一郎:「天然物代謝を探るメタボローム最前線」日本分析学会ガスクロマトグラフィー研究懇談会「第267回ガスクロマトグラフィー研究会」、東京都健康安全センター、(2005年4月21日)
97. 福崎英一郎:「メタボロミクスとバイオインフォマティクス」質量分析を用いたメタボロミクスにおけるケモメトリクス「代謝物プロファイリングのバイオテクノロジーへの応用;日本質量分析学会第53回質量分析討論会シンポジウム(2005年5月26日)

98. 福崎英一郎、小林昭雄；「メタボロミクスとインフォマティクス」(オーガナイザー：福崎英一郎)
「In vivo ¹⁵N 標識と安定同位体希釈による動的メタボロミクス」；日本植物細胞分子生物学会
2005 年度大会シンポジウム(2005 年 8 月 6 日)
99. 福崎英一郎、「メタボロミクスの原理と応用」、日本農芸化学会関西支部シンポジウム、2006
年 7 月 1 日、大阪府立大学
100. 福崎英一郎、「フードメタボロミクス：代謝物フィンガープリンティングの食品品質予測への応
用」、日本生物工学会大会シンポジウム、2006 年 9 月 11 日、大阪大学
101. 福崎英一郎、「メタボリック・フィンガープリンティングの技術開発と応用」、【2008 分析展セミ
ナー、JAIMA コンファレンス「メタボリック・プロファイリング：食品と健康を測る」、幕張メッセ国
際会議場、2008 年 9 月 4 日】
102. 福崎英一郎、「メタボロミクスの技術開発と応用」、シンポジウム 代謝と物質輸送から眺めた
植物の科学と工学、日本生物工学会第 60 回大会、2008 年 8 月 28 日
103. 福崎英一郎、「代謝物フィンガープリンティングによるゼブラフィッシュ初期発生胚の発生段
階予測」、第 3 回メタボロームシンポジウム、2008 年 10 月 30 日
104. 福崎英一郎、「メタボロミクスの高次表現型解析への応用」、【第 5 回コンビナトリアル・バイ
オエンジニアリング会議 ～ポストゲノムデータベース時代の幕開け、バイオテクノロジー新
時代をゆく、2008 年 11 月 7 日、千里阪急ホテル】
105. Eiichiro Fukusaki, Ryo Yoshida, Yukio Mukai, “Prediction and Strategic Extension of Life
Span Using Metabolomics”, 4th Korea-Japan Workshop on Combinatorial Bioengineering,
2008/11/22, at Kookmin University, Korea
106. 福崎英一郎：「メタボロミクスによる高精度表現型解析と戦略的分子育種への応用」、シンポ
ジウム：バイオ燃料生産プロセスに資する分子生物学-バイオリファイナリー統合新時代に向
けて、BMB2008、2008 年 12 月 11 日、神戸
107. 福崎英一郎：シンポジウム「メタボリックフィンガープリンティングの技術開発と高解像度表
現型解析への応用」、メタボロミクス研究の最新動向と今後の展望(オーガナイザー、馬場健
史(大阪大学))第 57 回質量分析総合討論会 2009 大阪、5 月 14 日
108. 福崎英一郎：「メタボリックフィンガープリンティングの高解像度表現型解析への応用」、第 34
回日本医用マススペクトル学会年会、2009 年 9 月 11 日、近畿大学
109. 馬場健史：「超臨界流体利用技術の代謝プロファイリングへの応用」、第 34 回日本医用マス
スペクトル学会年会、2009 年 9 月 11 日、近畿大学
110. 福崎 英一郎：シンポジウム(ポストトランスクリプトミクス研究の最前線)(メタボロミクス研究部
会共催)、「メタボリックフィンガープリンティングの高解像度表現型解析への応用」、第 61 回
日本生物工学会大会、2009 年 9 月 25 日
111. 馬場 健史：シンポジウム(ポストトランスクリプトミクス研究の最前線)(メタボロミクス研究部
会共催)、「メタボロミクス研究における超臨界流体テクノロジーの可能性」、第 61 回日本生物

工学会大会, 2009年9月25日

112. 馬場健史:「超臨界流体テクノロジーのメタボロミクスへの応用」、第4回メタボロームシンポジウム, 2009年11月18日
113. 馬場健史:「メタボリックフィンガープリンティングの高解像度形質解析への応用」、第37回BMSコンファレンス, 2010年7月8日

② 口頭発表 (国内会議 124件、国際会議 12件)

田口グループ

1. 田口良、リポドミクスの為のデータベースと解析システム、第78回日本生化学会大会シンポジウム、神戸、2005/10/21
2. 田口良、Construction of data base and an analytical system for lipidomics, 第28回日本分子生物学会年会ワークショップ「メタボローム研究の最前線」、福岡、2005/12/8
3. 北條俊章, 清水孝雄, 田口良, LC/MS/MS を用いたトリグリセライド分子種の解析, 第54回質量分析総合討論会, 豊中市(千里ライフサイエンスセンター), 2006/5/18
4. 戸塚善三郎, 西岡孝明, 有田正規, 田口良, 富田勝, メタボロミクスのためのグローバルMS データベース共同体, 第54回質量分析総合討論会, 豊中市(千里ライフサイエンスセンター), 2006/5/19
5. Taguchi R. Analysis of Oxidized phosphatidylcholines Using structure specific survey or focused multiple monitoring with reverse phase LC/MS/MS, 54th ASMS Conference on Mass Spectrometry, Seattle USA, 2006/5/28-6/1
6. 唐沢健, 谷川和也, 佐藤典子, 原田史子, 横山和明, 井上圭三, 中西広樹, 飯田泰浩, 田口良, 血漿型 PAF-アセチルヒドロラーゼ(PAF-AH)の酸化ストレスに対する防御的役割, 第48回日本脂質生化学会, 東京(日本科学未来館), 2006/6/8
7. 中西広樹, 車田真吾, 佐藤智, 清水孝雄, 田口良, Stage-Specific Variation of Phospholipids in the Development of Mouse Retina, 第48回日本脂質生化学会, 東京(日本科学未来館), 2006/6/9
8. 飯田泰浩, 唐沢健, 佐藤成宙, 清水孝雄, 田口良, 拡張 Multiple Reaction Monitoring を用いた酸化リン脂質の高感度質量分析, 第48回日本脂質生化学会, 東京(日本科学未来館), 2006/6/9
9. 田口良, 北條俊章, 清水孝雄, 田嶋優子, 前田裕輔, 木下タロウ, リポドミクスによるリン脂質分子種制御機構の解明, 第48回日本脂質生化学会, 東京都(日本科学未来館), 2006/6/9
10. 北條俊章, 清水孝雄, 田口良, LC/MS/MS を用いたラット肝臓における Triglyceride の分子種解析, 第48回日本脂質生化学会, 東京(日本科学未来館), 2006/6/9
11. 平野瞳子, 岸美紀子, 杉本博之, 村田千恵, 田口良, 和泉孝志, 質量分析法 を用い

たリゾホスホリパーゼによるパルミトイル化ペプチドの検出, 第48回日本脂質生化学会, 東京 (日本科学未来館), 2006/6/9

12. 卷出久美子, 青木淳賢, 斉木直矢, 新井洋由, 岩下真純, 野々村太郎, 大和田智彦, 石田真悠子, 田口良, 辻本雅文, リゾホスファチジルセリン(lysoPS)誘導体を用いたマスト細胞上の lysoPS 受容体の解析, 第48回日本脂質生化学会, 東京 (日本科学未来館), 2006/6/9
13. Taguchi R., Lipidomic and Proteomic approaches for characterization and regulation of glycosylphosphatidyl-anchoring proteins, 47th International Conference on the Bioscience of Lipids, Pecs, Hungary, 2006/9/5-9
14. 中西広樹, 田口良, イメージングとレーザーマイクロダイセクションによる脂質局在の解析, BMB2007, 横浜市 (パシフィコ横浜), 2007/12/12
15. 池田和貴, 北條俊章, 尾池雄一, 清水孝雄, 田口良, 各種臓器および病態モデルにおける脂質の包括的解析, 第49回日本脂質生化学会, 札幌 (北海道大学), 2007/6/6
16. 田中邦彦, 江口広樹, 小野祐介, 福田良一, 長沢晋也, 中谷祐介, 渡邊秀典, 中西広樹, 田口良, 太田明德, 出芽酵母におけるホスファチジルコリンのリモデリング機構の解析, 第49回日本脂質生化学会, 札幌 (北海道大学), 2007/6/5
17. 中西広樹, 飯田泰浩, 有田誠, 清水孝雄, 田口良, ほ乳動物組織における酸化脂質の包括的解析, 第49回日本脂質生化学会, 札幌 (北海道大学), 2007/6/5
18. 上野紀子, 山本圭, 平林哲也, 田口良, 工藤一郎, 村上誠, マスト細胞の cPLA2 α による線維芽細胞の PGE2産生の細胞間制御, 第49回日本脂質生化学会, 札幌 (北海道大学), 2007/6/6
19. 山本圭, 益田聖子, 武富芳隆, 田口良, 工藤一郎, 村上誠, X 型分泌性ホリパーゼ A2トランスジェニックマウスの皮膚異常の解析, 第49回日本脂質生化学会, 札幌 (北海道大学), 2007/6/6
20. 卷出久美子, 岩下真純, 石田真悠子, 田口良, 廣瀬紹代, 大和田智彦, 新井洋由, 青木淳賢, リゾホスファチジルセリンによるマスト細胞活性化機構の解析, 第49回日本脂質生化学会, 札幌 (北海道大学), 2007/6/6
21. 進藤英雄, 菱川大介, 中西広樹, 原山武士, 石井聡, 田口良, 清水孝雄, 新規酵素 lyso-PAF acetyltransferase の解析, 第49回日本脂質生化学会, 札幌 (北海道大学), 2007/6/6
22. 唐澤健, 瀬戸順子, 野館敬直, 谷川和也, 佐藤則子, 原田史子, 横山和明, 井上圭三, 中西広樹, 田口良, ヒト酸化血漿 LDL の脂質代謝における血漿型 PAF-アセチルドロラーゼの遺伝子多型(Val279Phe)の影響, 第50回日本脂質生化学会, 徳島市 (徳島県郷土文化会館), 2008/6/5
23. 小木曾英夫, 田口良, 逆相 LC/MS によるホスファチジン酸、ホスファチジルセリンを含む酸性リン脂質の包括的分析法の開発, 第50回日本脂質生化学会, 徳島市 (徳島県郷土文化会館), 2008/6/6

24. 会津雅子, 池田和貴, 小木曾英夫, 田口良, 小林哲幸, 動物界におけるスフィンゴミエリン発現と構造の多様性, 第50回日本脂質生化学会, 徳島市(徳島県郷土文化会館), 2008/6/6
25. 山本圭, 三木寿美, 磯貝有紀, 池田和貴, 中西広樹, 武富芳隆, 田口良, 工藤一郎, 小林哲幸, 村上誠, 分泌性ホスホリパーゼ A₂ 皮膚および体毛文化における役割, 第50回日本脂質生化学会, 徳島市(徳島県郷土文化会館), 2008/6/6
26. 進藤英雄, 菱川大介, 小林早織, 中西広樹, 田口良, 清水孝雄, 新規リゾリン脂質アシル移転酵素 LPEAT1とLPCAT4の同定, 第50回日本脂質生化学会, 徳島市(徳島県郷土文化会館), 2008/6/6
27. 菱川大介, 進藤英雄, 小林早織, 中西広樹, 田口良, 清水孝雄, 新規リゾリン脂質アシル移転酵素 LPCAYT3の同定と解析, 第50回日本脂質生化学会, 徳島市(徳島県郷土文化会館), 2008/6/6
28. 池田和貴, 清水孝雄, 田口良, スフィンゴ糖脂質の包括的解析と脳における局在の解明, 第50回日本脂質生化学会, 徳島市(徳島県郷土文化会館), 2008/6/5
29. 奥野利明, 横溝岳彦, 田口良, 清水孝雄, ロイコトリエン B4第二受容体(BLT2)の生体内脂質リガン度は12-HHT である, 第50回日本脂質生化学会, 徳島市(徳島県郷土文化会館), 2008/6/6
30. 横山和明, 塚原信, 永井徹, 續木亮介, 佐藤典子, 原田史子, 田口良, 井上家圭三, マウス腹腔マクロファージ泡沫化におけるアシル鎖選択性の解析, 第50回日本脂質生化学会, 徳島市(徳島県郷土文化会館), 2008/6/5
31. 平野瞳子, 岸美紀子, 杉本博之, 田口良, 立井一明, 和泉孝志, リゾホスホリパーゼ1の脱パルミトイル化活性の解析, 第50回日本脂質生化学会, 徳島市(徳島県郷土文化会館), 2008/6/6
32. 中西広樹, 磯部洋輔, 有田誠, 田口良, 拡張型 MRM による酸化脂質包括的解析法, 第33回日本医用マスペクトル学会年会, 東京都(東京大学医学部鉄門記念講堂), 2008/9/25-26
33. 池田和貴, 尾池雄一, 清水孝雄, 田口良, トリグリセリドの包括的解析と肥満病態モデルへの適用, 第33回日本医用マスペクトル学会年会, 東京都(東京大学医学部鉄門記念講堂), 2008/9/25-26
34. Arita M., Isobe Y., Sasaki T., Nakanishi H., Taguchi R., Arai H., Characterization of Fat-1 transgenic mice rich in endogenous omega polyunsaturated fatty acids, BMB2008, 神戸市(神戸ポートアイランド), 2008/12/11
35. 奥野利明, 横溝岳彦, 田口良, 清水孝雄, ロイコトリエン B4第二受容体 BLT2の生体内リガンドの同定, BMB2008, 神戸市(神戸ポートアイランド), 2008/12/11
36. 山本圭, 武富芳隆, 三木寿美, 池田和貴, 中西広樹, 田口良, 工藤一郎, 村上誠, X型および IIF 型分泌性ホスホリパーゼ A₂の皮膚および体毛分化における役割, BMB2008, 神戸市(神戸ポートアイランド), 2008/12/9

37. 柳田圭介, 中西広樹, 浜野文三江, 田島陽子, 田口良, 清水孝雄, 石井聡, 新規リゾホスファチジン酸受容体 p2y5の機能解析, BMB2008, 神戸市(神戸ポートアイランド), 2008/12/11
38. 磯貝有紀, 佐藤弘泰, 山本圭, 武富芳隆, 池田和貴, 田口良, 工藤一郎, 小林哲幸, 村上誠, 分泌性ホスホリパーゼ A28sPLA2)と生活習慣病との関連, 日本薬学会第129年会, 京都, 2009/3/26-28
39. 上野紀子, 山本圭, 武富芳隆, 池田和貴, 田口良, 村上誠, マスト細胞におけるリン脂質代謝の網羅的解析, 日本薬学会第129年会, 京都, 2009/3/26-28
40. 杉浦悠毅, 小西慶幸, 財満信宏, 中西広樹, 田口良, 瀬藤光利: イメージング質量分析と、レーザーキャプチャーマイクロダイセクションによる代謝産物動態の解析, 第57回日本質量分析総合討論会, 大阪, 2009/5/13
41. 横井靖人, 中西広樹, 池田和貴, 田口良: 「脂質同定システム Lipid Search」、第51回日本脂質生化学会, 名古屋, 2009/7/30
42. 田口良, 中西広樹, 田島陽子, 羅紋人, 山崎俊幸, 横井靖人, リピドミクスによるマウス各種リン脂質分子種プロファイリングの自動解析とその特徴, 第51回日本脂質生化学会, 名古屋, 2009/7/30
43. 田島陽子, 中西広樹, 田口良: 脂質分子種の組織局在解析における質量分析の適用, 第51回日本脂質生化学会, 名古屋, 2009/7/30
44. 菅田慎一, 吉村征浩, 坂口圭史, 内麻博之, 松永尚之, 沖野望, 上村聡志, 郷慎司, 小倉潔, 田井直, 池田和貴, 田口良, 井ノ口仁一, 伊東信: マウスとゼブラフィッシュの GM4 合成酵素の同定, 第51回日本脂質生化学会, 名古屋, 2009/7/30
45. 上野紀子, 山本圭, 武富芳隆, 池田和貴, 田口良, 村上誠: マスト細胞におけるリン脂質代謝の網羅的解析, 第51回日本脂質生化学会, 名古屋, 2009/7/30
46. 武富芳隆, 佐藤弘泰, 田中智之, 上野紀子, 山本圭, 田口良, 工藤一郎, 原俊太郎, 村上誠: III型分泌性ホスホリパーゼ A2 はマスト細胞依存性の即時型アレルギーに関わる, 第51回日本脂質生化学会, 名古屋, 2009/7/30
47. 山本圭, 武富芳隆, 三木寿美, 池田和貴, 中西広樹, 田口良, 工藤一郎, 村上誠: 皮膚特異的分泌性ホスホリパーゼ A2 の機能解析, 第51回日本脂質生化学会, 名古屋, 2009/7/30
48. 横山和明, 西澤千穂, 池田和貴, 永井徹, 守田雅志, 原史子, 佐藤典子, 唐沢健, 今中常雄, 下澤伸行, 田口良, 井上圭三: ペルオキシソーム病の繊維芽細胞に蓄積する極長鎖脂肪酸含有脂質 第52回日本脂質生化学会 伊香保 2010/6/14-15
49. 池田和貴, 田島陽子, 中西広樹, 田口良: マウス脳の成熟過程におけるスフィンゴ糖脂質の分子種局在解析 第52回日本脂質生化学会 伊香保 2010/6/14-15
50. 平林哲也, 横山浩平, 上野紀子, 池田和貴, 片桐千仞, 田口良, 村上誠: 皮膚に発現する

新規脂質代謝酵素の機能解析 第52回日本脂質生化学会 伊香保 2010/6/14-15

51. 石橋洋平、沖野望、池田和貴、田口良、伊東信 真菌の GlcCer 代謝を担う真菌特異的グルコシルセラミダーゼ EGrP 第52回日本脂質生化学会 伊香保 2010/6/14-15
52. 平野瞳子、岸美紀子、杉本博之、田口良、大日方英、大嶋紀安、立井一明、和泉孝志 アシルプロテインチオエステラーゼ1/リゾホスホリパーゼ1の活性と細胞内局在 第52回日本脂質生化学会 伊香保 2010/6/14-15
53. 山本圭、武富芳隆、三木寿美、下華奈子、池田和貴、中西広樹、田口良、Gelb Michael H.、村上誠 皮膚特異的分泌性ホスホリパーゼ A2の病態生理機能 第52回日本脂質生化学会 伊香保 2010/6/14-15
54. 佐藤弘泰、磯貝有紀、武富芳隆、山本圭、石川由紀雄、石壽晴、小林哲幸、中西広樹、池田和貴、田口良、原俊太郎、村上誠 III型分泌性ホスホリパーゼA2の欠損はメタボリックシンドロームを改善する 第52回日本脂質生化学会 伊香保 2010/6/14-15
55. 田口良、中西広樹、池田和貴、田島陽子、上野紀子、羅紋眞 リピドミクスによる脂質の包括的同定と多変量解析から見えてくる脂質分子種の臓器特異性とその生理的意味 第52回日本脂質生化学会 伊香保 2010/6/14-15
56. 中西広樹、田口良 脂質メタボロミクスの特異性と網羅性を如何に組み合わせるか 第52回日本脂質生化学会 伊香保 2010/6/14-15
57. 谷友香子、有田誠、山田知広、中西広樹、田口良、新井洋由 炎症反応における脂肪酸代謝物の包括的メタボローム解析 第52回日本脂質生化学会 伊香保 2010/6/14-15
58. 今井浩孝、大川信子、原田晋作、中西広樹、田島陽子、田口良、中川靖一 膜酸化ストレスによる新規細胞死における酸化脂質リピドミクス解析 第52回日本脂質生化学会 伊香保 2010/6/14-15
59. 平林 哲也、横山 浩平、島村 透、上野 紀子、池田 和貴、山本 圭、片桐 千俣、田口良、村上 誠 皮脂腺に特異的に発現する新規脂質代謝酵素の機能解析 BMB2010 神戸ポートアイランド 2010/12/7-10
60. 原田 晋作、大川 信子、中西 広樹、田島 陽子、田口 良、中川 靖一、今井 浩孝 脂質酸化による新規細胞死のメカニズムの解析 BMB2010 神戸ポートアイランド 2010/12/7-10
61. 横尾 岳彦、市川 大輔、加藤 亜紀子、池田 和貴、羅 紋眞、田口 良、地神 芳文 出芽酵母 GPI の脂質リモデリング機構とその生理的役割 BMB2010 神戸ポートアイランド 2010/12/7-10
62. 伊藤 友治、石橋 洋平、合田 初美、沖野 望、池田 和貴、田口 良、伊東 信 病原性真菌Cryptococcus neoformansの新規グルコシルセラミド分解酵素EGCrP2 BMB2010 神戸ポートアイランド 2010/12/7-10
63. 矢野 正人、山本 格士、渡辺 研、池田 和貴、瀬ノ口 隆文、門松 毅、東野 寛人、後藤 知己、岡崎 俊朗、田口 良、山縣 和也、野出 孝一、尾池 雄一 スフィンゴミエ

リン合成酵素1ノックアウトマウスにおけるROS産生増加と致死性・インスリン分泌不全・脂肪萎縮との関連性の解析 BMB2010 神戸ポートアイランド 2010/12/7-10

64. 三木 寿美, 山本 圭, 下 華奈子, 武富 芳隆, 中西 広樹, 田口 良, 村上 誠 IID 型 sPLA₂ は接触性皮膚炎の緩解に関わる BMB2010 神戸ポートアイランド 2010/12/7-10
65. 磯部 洋輔, 有田 誠, 中西 広樹, 田口 良, 新井 洋由 エイコサペンタエン酸由来の抗炎症性代謝物の新規同定 BMB2010 神戸ポートアイランド 2010/12/7-10

花田グループ

66. 花田賢太郎(感染研):セラミド輸送タンパク質 CERT の基質認識メカニズム、第1回スフィンゴ・セラピー研究会、鳥取、2006年5月27日
67. 光武進、花田賢太郎、五十嵐靖之:セラミド 1-リン酸産生経路の解明、第48回日本脂質生化学会、東京、2006年6月29日
68. 杉木俊彦、寺沢宏明、熊谷圭悟、花田賢太郎、西島正弘、嶋田一夫:細胞内セラミド輸送分子 CERT の機能メカニズムの構造生物学的解析、第48回日本脂質生化学会、東京、2006年6月29日

横溝グループ

国際

69. Okuno T, Kuniyeda K, Miyano M, Shimizu T, Yokomizo T. Roles of helix 8 and intracellular regions of the leukotriene B4 receptor type 1, 5th Korea-Japan Conference on Cell Signaling for Young Scientists, Geongju (Korea), July 9-11, 2007
70. Onohara N, Nishida M, Okuno T, Kurose H, Yokomizo T. Diacylglycerol-induced Ca²⁺ influx mediates NFAT activation. Role of TRPC3 and TRPC6, 5th Korea-Japan Conference on Cell Signaling for Young Scientists, Geongju (Korea), July 9-11, 2007
71. Sasaki F, Okuno T, Saeki K, Yokomizo T: Generation of high-affinity monoclonal antibodies useful for G-protein coupled receptors. The 6th Japan-Korea Conference on Cellular Signaling for Young Scientists, Nagasaki, November 24-25, 2009
72. Aratake Y, Okuno T, Yokomizo T: Molecular mechanism of internalization of G-protein-coupled receptors (GPCRs), The 6th Japan-Korea Conference on Cellular Signaling for Young Scientists 2009, Nagasaki, November 24-26, 2009
73. Liu M, Yanase T, Yokomizo T, Nawata H: A novel synthetic androgen receptor ligand, S42, works as a selective androgen receptor modulator, and possesses metabolic effects with little impact on the prostate. The 6th Japan-Korea Conference on Cellular Signaling for Young Scientists, Nagasaki, November 24-25, 2009
74. Matsunobu T, Okuno T, Yokomizo T: Method for identifying endogenous lipid ligands for orphan GPCR, The 6th Japan-Korea Conference on Cellular Signaling for Young Scientists 2009, Nagasaki, November 24-26, 2009
75. Liu M, Yanase T, Yokomizo T, Nawata H: A novel synthetic androgen receptor ligand, S42, works as a selective androgen receptor modulator and possesses metabolic effects with little impact on the prostate] The 14th International Congress of Endocrinology, Kyoto, March, 2010

76. Liu M., Saeki K., Yokomizo T. Crucial role of the leukotriene B4 receptor 2, BLT2 in epidermal wound healing. 6th G-COE Young Investigators Forum, Bintan Island, Indonesia, Feb 12, 2011

国内

77. 奥野利明,ロイコトリエン B4 受容体のヘリックス8の役割,第 11 回感染症リサーチコアセミナー, 2007 年 6 月、福岡
78. 馳桃子、中村元直、横溝岳彦、清水孝雄,オーファン GPCR, GPR20 の機能解析、第 30 回日本分子生物学会年会・第 80 回日本生化学会大会合同大会, 2007 年 12 月 11 日
79. 荒武良総、奥野利明、横溝岳彦、G タンパク質共役型受容体の細胞内移行のメカニズムに関する研究、九州大学 21 世紀 COE プログラム「大規模コホートに基づく生活習慣病研究教育」平成 19 年度若手研究者研究成果発表会、福岡、2008 年 1 月 25 日
80. 岡崎寛士、横溝岳彦、癌転移における LeukotrieneB4 及びその受容体 BLT1, BLT2 の意義に関する研究、九州大学 21 世紀 COE プログラム「大規模コホートに基づく生活習慣病研究教育」平成 19 年度若手研究者研究成果発表会、福岡、2008 年 1 月 25 日
81. 奥野利明、横溝岳彦、田口良、清水孝雄、ロイコトリエン B4 第二受容体(BLT2)の生体内リガンドは 12-HHT である、第 50 回日本脂質生化学会、徳島、2008 年 6 月 6 日
82. 奥野利明、岡崎寛士、横溝岳彦、ロイコトリエン B4 第二受容体(BLT2)の生体内リガンドはシクロオキシゲナーゼ産物 12-HHT である、第2回 GCOE 理医連携リトリート、熊本、2008 年 8 月 10 日
83. 奥野利明、岡崎寛士、横溝岳彦、ロイコトリエン B4 第二受容体(BLT2)の生体内リガンドの同定、第5回 東京呼吸器リサーチフォーラム、2008 年 11 月 1 日、東京
84. OKUNO Toshiaki, YOKOMIZO Takehiko,シクロオキシゲナーゼ代謝物 12-HHT は BLT2 の内在性リガンドである / 12(S)-Hydroxyheptadeca-5Z, 8E, 10E-trienoic acid is a natural ligand for leukotriene B4 receptor 2, BLT2, 日本免疫学会、2008 年 12 月 2 日
85. 安田大恭、奥野利明、横溝岳彦、清水孝雄、中村元直、GPCR が有する Helix 8 の小胞体搬出における意義、G タンパク質特定領域・膜輸送複合体特定領域 合同若手ワークショップ、神戸、2009 年 1 月 30 日
86. 佐々木文之、小野原直哉、奥野利明、横溝岳彦、新規高親和性抗 FLAG モノクローナル抗体の作成とその有用性の検討、平成 21 年度日本生化学会九州支部例会、福岡、2009 年 5 月 16 日
87. 荒武良総、奥野利明、横溝岳彦、ロイコトリエン B4 第一受容体(BLT1)の脱感作と細胞内移行の分子機序、平成 21 年度日本生化学会九州支部例会、福岡、2009 年 5 月 16 日
88. 荒武良総、奥野利明、横溝岳彦、G タンパク質共役型受容体の細胞内移行の分子機序、第 4 回 GCOE 理医連携リトリート、阿蘇、2009 年 8 月 8 日
89. 劉珉、柳瀬敏彦、横溝岳彦、名和田新、代謝改善作用を有する新規 SARM、第 82 回日本生化学会大会、神戸、2009 年 10 月 24 日

90. 劉珉、柳瀬敏彦、横溝岳彦、名和田新、代謝改善作用を有する新規 SARM、第 47 回日本糖尿病学会九州地方会、福岡北九州、2009 年 10 月 24 日
91. 引地尚子、石井聡、横溝岳彦、清水孝雄、骨吸収におけるロイコトリエン B4 受容体 BLT1 の機能解析、第 82 回日本生化学会大会、神戸、2009 年 10 月 22 日
92. 岡崎寛士、矢野篤次郎、横溝岳彦、前原喜彦、肺転移制御における免疫細胞のロイコトリエン B4 第 1 受容体(BLT1)発現の意義 第 110 回日本外科学会定期学術集会、名古屋、2010 年 4 月 8 日
93. 佐々木文之、佐伯和子、奥野利明、横溝岳彦、抗マウスロイコトリエン B4 受容体モノクローナル抗体の作製とその有用性の評価、第 5 回 GCOE 理医連携リトリート、福岡、2010 年 8 月 18-20 日

久下グループ

94. 友廣志穂、北田 栄、久下 理:ホスファチジルセリンによるホスファチジルセリン合成酵素 2 の活性制御、日本生化学会九州支部例会、福岡、2006 年 05 月
95. 須崎 潮、友廣志穂、川口彩子、久下 理:ホスファチジルセリン合成酵素 1 の生体膜への挿入様式の解析、日本生化学会九州支部例会、福岡、2006 年 05 月
96. 黒田拓也、樋口貴一、北田栄、谷 元洋、久下 理、カルジオリピンの合成に関与する酵母タンパク質 Pld3p の正常解析、日本生化学会九州支部例会、福岡、2009 年 5 月
97. 谷 元洋、久下 理、S-パルミトイル化によるスフィンゴミエリン合成酵素の局在制御、日本生化学会九州支部例会、福岡、2009 年 5 月
98. 谷 元洋、久下 理、出芽酵母の複合スフィンゴ脂質代謝異常高感受性変異株の探索と表現型解析、第 51 回日本脂質生化学会、名古屋、2009 年 7 月
99. 谷 元洋、久下 理、出芽酵母における SAC1 と複合スフィンゴリン脂質代謝酵素遺伝子との遺伝学的相互作用の解析、第 82 回日本生化学会大会、神戸、2009 年 10 月
100. 黒田拓也、徳永 翔、樋口貴一、北田 栄、谷 元洋、久下 理、酵母タンパク質 Pld3p のカルジオリピン代謝とミトコンドリア形態維持への関与、第 82 回日本生化学会大会、神戸、2009 年 10 月
101. 谷 元洋、久下 理、酵母におけるセラミド毒性はその脂肪酸鎖長に依存する、第 33 回日本分子生物学会年会・第 83 回日本生化学会大会 合同大会、神戸、2010 年 12 月

小林グループ

102. 小林哲幸、津田聡美、小川かおり、島本知英、室伏きみ子:哺乳動物血清中における環状ホスファチジン酸の生合成、第 48 回日本脂質生化学会(日本科学未来館、東京)、2006 年 6 月 8 日
103. 小林哲幸:環状ホスファチジン酸(cPA)の生理機能とその生合成機構、理研セミナー Supra Biomolecular Forum (理研 和光市)、2006 年 8 月 4 日
104. 塚本剛志、相星淳一、小池薫、増野智彦、岸本茂樹、横田裕行、小林哲幸、山本保博:出血

性ショック後の腸間膜リンパ液に存在する炎症性メディエータの検討、第34回日本救急医学会総会・学術集会(福岡国際会議場)、2006年10月30日

105. 小川かおり、相星淳一、小池薫、増野智彦、山本保博、小林哲幸:ラット出血性ショックモデルにおける腸間膜リンパ液の脂質メタボローム解析、第49回日本脂質生化学会(北海道大学)、2007年6月5,6日
106. 磯貝有紀、山本圭、佐藤弘泰、武富芳隆、池田和貴、田口良、小林哲幸、村上誠:Ⅲ型分泌性ホスホリパーゼA₂(sPLA₂)の生活習慣病との関連(口頭、ポスター)、BMB2007 第30回日本分子生物学会年会、第80回日本生化学会大会合同大会(パシフィコ横浜)、2007年12月11-15日
107. 佐藤弘泰、武富芳隆、山本圭、磯貝有紀、石田由起雄、石井嘉晴、小林哲幸、原俊太郎、工藤一郎、村上誠:Ⅲ型分泌性ホスホリパーゼA₂の雄性生殖における役割、BMB2007 第30回日本分子生物学会年会、第80回日本生化学会大会合同大会(パシフィコ横浜)、2007年12月11-15日
108. 会津雅子、池田和貴、小木曾英夫、田口良、小林哲幸:動物界におけるスフィンゴミエリン発現と構造の多様性、第50回日本脂質生化学会(徳島)、2008年6月5,6日
109. 佐藤弘泰、武富芳隆、山本圭、磯貝有紀、三木寿美、石田由起雄、石井嘉晴、小林哲幸、原俊太郎、工藤一郎、村上誠:Ⅲ型分泌性ホスホリパーゼA₂の生体内機能の解析、第50回日本脂質生化学会(徳島)、2008年6月5,6日
110. 山本圭、三木寿美、磯貝有紀、佐藤弘泰、池田和貴、中西広樹、武富芳隆、田口良、工藤一郎、小林哲幸、村上誠:分泌性ホスホリパーゼA₂(sPLA₂)の皮膚および体毛分化における役割、第50回日本脂質生化学会(徳島)、2008年6月5,6日
111. 橋本由佳、小川かおり、相星淳一、小林哲幸:出血性ショックに関わるラット腸間膜リンパ液中のホスホリパーゼA₁について、第51回日本脂質生化学会(ウィルあいち(愛知県女性総合センター))2009年7月30,31日
112. 佐藤弘泰、武富芳隆、磯貝有紀、三木寿美、山本圭、石川由起雄、石井嘉晴、小林哲幸、中西広樹、池田和貴、田口良、原俊太郎、村上誠:Ⅲ型分泌性ホスホリパーゼA₂は精子成熟を制御する、第51回日本脂質生化学会(ウィルあいち(愛知県女性総合センター))2009年7月30,31日
113. 佐藤弘泰、武富芳隆、磯貝有紀、山本圭、三木寿美、小林哲幸、池田和貴、中西広樹、田口良、原俊太郎、村上誠:Ⅲ型分泌性ホスホリパーゼA₂は精子成熟を制御する、第82回日本生化学会大会(神戸ポートアイランド)2009年10月21-24日
114. 佐藤弘泰、磯貝有紀、武富芳隆、山本圭、石川由起雄、石井嘉晴、小林哲幸、中西広樹、池田和貴、田口良、原俊太郎、村上誠:Ⅲ型分泌性ホスホリパーゼA₂の欠損はメタボリックシンドロームを改善する、第52回日本脂質生化学会(森秋旅館(群馬県渋川市))2010年6月14,15日
115. 橋本由佳、河辺真由美、中西広樹、池田和貴、小林哲幸、田口良:ApoEノックアウトマウスにおける動脈硬化症の脂質メタボロミクス、医用マススペクトル学会(金城学院大学)

2010年9月

横山グループ

116. 横山和明、佐藤真行、唐沢健、原田史子、佐藤典子、新井洋由、井上圭三、マウス赤血球の血小板活性化因子加水分解酵素に関する解析、第49回日本脂質生化学会、札幌、2007年6月5-6日、国内学会
117. 横山和明、塚原信、永井徹、續木亮介、佐藤典子、原田史子、田口良³、井上圭三、マウス腹腔マクロファージ泡沫化におけるアシル鎖選択性の解析、第50回日本脂質生化学会、徳島、2008年6月5-6日、国内学会
118. 横山和明、永井徹、西澤千穂、池田和貴、中西広樹、守田雅志、唐沢健、佐藤典子、原田史子、下澤伸行、今中常雄、田口良、井上圭三、ペルオキシソーム病の繊維芽細胞に検出される極長鎖脂肪酸含有脂質の分子構造、第51回日本脂質生化学会、名古屋、2009年7月30-31日
119. 横山和明、西澤千穂、池田和貴、永井徹、守田雅志、原田史子、佐藤典子、唐沢健、今中常雄、下澤伸行、田口良、井上圭三、ペルオキシソーム病の繊維芽細胞に蓄積する極長鎖脂肪酸含有脂質、第52回日本脂質生化学会、群馬、2010年6月14-15日

福崎グループ

120. 福崎 英一郎、金 載光、馬場 健史、原田 和生、小林 昭雄;「植物培養細胞における塩ストレス応答のメタボローム解析」;日本生物工学会平成17年度大会 2005年11月16日
121. 原田 和生、福崎 英一郎、小林 昭雄;「メタボローム解析に資する新規キャピラリー電気泳動質量分析(CE/MS)法の開発」;日本生物工学会平成17年度大会 2005年11月16日
122. 福崎 英一郎、下西 成人、馬場 健史、小林 昭雄;「超臨界流体クロマトグラフィー/質量分析(SFC/MS)の脂質メタボロミクスへの応用」;日本生物工学会平成17年度大会 2005年11月16日
123. 原田 和生、福崎 英一郎、小林 昭雄;「キャピラリー電気泳動/質量分析計(CE/MS)を用いたアニオン性代謝産物プロファイリング法の開発」;第58回日本生物工学会大会、大阪大学 豊中キャンパス、2006年9月11・12・13日
124. 林俊介、福崎英一郎、田丸裕、秋山真一、小林昭雄;「ゼブラフィッシュのメタボローム解析」;第58回日本生物工学会大会、大阪大学 豊中キャンパス、2006年9月11・12・13日
125. 和泉 自泰、福崎 英一郎、梶山 慎一郎、小林 昭雄;「ナノスプレイヤー一体型カラムを用いた低拡散 nano flow LC-ESI-MSによる高感度分析系の確立とその応用」;植物化学調節学会(第41回大会)大阪、2006年10月30-31日
126. 原田和生、大山陽子、田伏哲也、小林昭雄、福崎英一郎;「スルホン化キャピラリーを用いたキャピラリー電気泳動/質量分析計によるアニオン性代謝産物プロファイリング法の開発」;日本生物工学会第59回大会、広島大学、2007年9月25日
127. 福崎英一郎;「代謝物フィンガープリンティングの技術開発と応用」;第2回メタボロームシンポジウム、東京大学、2007年11月5日

128. Takeshi Bamba, Naruto Shimonishi, Atsuki Matsubara, Kazumasa Hirata, Yoshihisa Nakazawa, Akio Kobayashi, Eiichiro Fukusaki, “High throughput and exhaustive analysis of diverse lipids by using supercritical fluid chromatography mass spectrometry for metabolomics”, 5th International conference on plant metabolomics, Japan 2008/7/15
129. Ryo Yoshida, Takayuki Tamura, Chika Takaoka, Kazuo Harada, Shunsuke Hayashi, Akio Kobayashi, Yukio Mukai, Eiichiro Fukusaki, “Prediction and strategic extension of life span using metabolomics”, 5th International conference on plant metabolomics, Japan 2008/7/18
130. 松原惇起, 石田 洋基, 原田 和生, 平田 收正, 福崎 英一郎, 馬場健史;「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代謝物の高速・精密分析」;日本生物工学会第60回大会, 2008年8月28日
131. 橋本卓哉, 大石 貴史, 池田 達彦, 林 俊介, 馬場 健史, 金谷重彦, 福崎 英一郎;「GC/MS 分析における代謝物同定のためのアルゴリズム開発」;日本生物工学会第60回大会, 2008年8月28日
132. 田村隆行, 吉田亮, 福崎英一郎, 向由起夫:「出芽酵母メタボローム解析からの複製的寿命の予測と長寿命変異株の推定」, BMB2008, 神戸, 2008年12月10日
133. 松原惇起, 石田洋基, 平田收正, 福崎英一郎, 馬場健史;「超臨界流体クロマトグラフィー/質量分析によるカロテノイド類代謝プロファイリング」, 第57回質量分析総合討論会 2009 大阪, 2009年5月15日
134. JaeWon Lee, Takato Uchikata, Atsuki Matubara, Takuji Nakamura, Eiichiro Fukusaki, Takeshi Bamba; Application of supercritical fluid chromatography/mass spectrometry (SFC/MS) to lipid profiling of soybean, 第61回日本生物工学会大会, 2009年9月24日
135. 山本 隆士, 内方 崇人, 福崎 英一郎, 馬場 健史;「超臨界流体クロマトグラフィー/質量分析を用いた脂質プロファイリングにおける誘導体化法の検討」, 第61回日本生物工学会大会, 2009年9月24日
136. 馬場 健史, 李 載元, 内方 崇人, 松原 惇起, 中村 卓司, 福崎 英一郎;「超臨界流体クロマトグラフィー/質量分析による脂質プロファイリング」, 日本農芸化学会 2010 年度大会, 2010年3月29日

③ ポスター発表 (国内会議 130 件、国際会議 52 件)

田口グループ

1. 中西広樹, 車田真吾, 佐藤智, 可部谷将, 有田正規, 清水孝雄, 田口良, マウス網膜の発達におけるリン脂質の時期特異的变化, 第78回日本生化学会大会, 神戸, 2005/10/21
2. 北條俊章, 山谷琴子, 中西広樹, 石田真悠子, 清水孝雄, 田口良, 生体内リン脂質プロファイリングのための質量分析を用いたリピドミクス, 第78回日本生化学会大会, 神戸, 2005/10/21
3. 石田真悠子, 山口真一, 谷口純一, 猪鼻祐介, 飯田順子, 御石浩三, 西村紀, 清水孝雄, 田口良, Neutral loss Survey と MS の結合による血清中ホスファチジルコリンの各分子種の同定, 第78回日本生化学会大会, 神戸, 2005/10/21

4. 森川麗、青木淳賢、高根沢康一、谷佳津子、多賀谷光男、石田真悠子、田口良、辻本雅文、新井洋由、細胞内型ホスホリパーゼ A1, KIAA0725の解析、第78回日本生化学会大会、神戸、2005/10/21
5. 谷川和也 唐沢健 佐藤典子 原田史子 横山和明 中西広樹 田口良 井上圭三 血漿型 PAF-AH の遺伝子型の異なるヒト血漿 LDL における酸化ホスファチジルコリンの MS 分析 第78回日本生化学会大会、神戸、2005/10/21
6. 谷川和也 唐沢健 佐藤典子 原田史子 横山和明 中西広樹 田口良 井上圭三 血漿型 PAF-AH の遺伝子型の異なるヒト血漿 LDL における酸化ホスファチジルコリンの MS 分析 第78回日本生化学会大会、神戸、2005/10/21
7. 田中康仁 矢部邦章 加藤健吾 佐藤慈子 深澤征義 鈴木哲朗 宮村達男 田口良 西島正弘: C 型ウィルスのコア蛋白発現が Huh7細胞の脂質プロファイルに及ぼす効果、第78回日本生化学会大会、神戸、2005/10/21
8. 池田和貴、羅紋眞、村田千恵、小田吉哉、清水孝雄、田口良、脂質修飾タンパク質の解析に適したプロテオミクスと脂質ラフトへの適用、第54回質量分析総合討論会、豊中市(千里ライフサイエンスセンター)、2006/5/18
9. 石川将己、北條俊章、石田真悠子、清水孝雄、田口良、特異的検出と LC/MS の併用による新規リピドミクス、第54回質量分析総合討論会、豊中市(千里ライフサイエンスセンター)、2006/5/18
10. 石田真悠子、山口真一、谷口純一、飯田順子、御石浩三、西村紀、清水孝雄、田口良、IT/TOF-MS による Neutral loss survey を用いたホスファチジルセリンのリピドミクス、第54回質量分析総合討論会、豊中市(千里ライフサイエンスセンター)、2006/5/18
11. Karasawa K., Tanigawa K., Satoh N., Harada A., Yokoyama K., Iida Y., Nakanish H., Taguchi R., Inoue K., Accumulation of oxidized phosphatidylcholines in the LDL from the human subjects with plasma-type PAF-acetylhydrolase deficiency, 20th IUBMB International Congress of Biochemistry and Molecular Biology and 11th FAOBMB Congress, Kyoto(Kyoto International Conference Hall), 2006/6/21
12. Yokoyama K., Nakagawa M., Satoh N., Harada A., Karasawa K., Taguchi R., Dohmae N., Takio K., Yanagida M., Inoue K., Very-long-chain fatty acid-containing phospholipids accumulate in fatty acid synthase mutant strain of fission yeast and proteome analysis, 20th IUBMB International Congress of Biochemistry and Molecular Biology and 11th FAOBMB Congress, Kyoto(Kyoto International Conference Hall), 2006/6/21
13. Houjou T., Ishikawa M., Iida Y., Ishida M., Shimizu T. Taguchi R., Lipidomics for profiling of Triglyceride Species by Mass Spectrometry, 20th IUBMB International Congress of Biochemistry and Molecular Biology and 11th FAOBMB Congress, Kyoto(Kyoto International Conference Hall), 2006/6/21
14. Iida Y., Sato A., Nakanishi H., Yamazaki T., Shimizu T., Taguchi R., Analysis of oxidized phosphatidylcholines using focused multiple reaction monitoring (MRM) with reverse phase LC/MS/MS, 20th IUBMB International Congress of Biochemistry and Molecular Biology and 11th FAOBMB Congress, Kyoto(Kyoto International Conference Hall), 2006/6/21

15. Ishida M., Yamaguchi S., Taniguchi J., Inohana Y., Iida J., Miseki K., Nishimura O., Shimizu T., Taguchi R., Lipidomics of phosphatidylethanolamine by neutral loss survey with MS using ion trap time-of-flight mass spectrometer, 20th IUBMB International Congress of Biochemistry and Molecular Biology and 11th FAOBMB Congress, Kyoto(Kyoto International Conference Hall), 2006/6/21
16. Ishikawa M., Ishida M., Houjou T., Shimizu T., Taguchi R., New approaches in lipidomics by combination of LC-MS and focused survey, 20th IUBMB International Congress of Biochemistry and Molecular Biology and 11th FAOBMB Congress, Kyoto(Kyoto International Conference Hall), 2006/6/21
17. Kanamori T., Aoki J., Inoue T., Sakamoto T., Ishikawa M., Taguchi R., Nakagawa Y., Tsujimoto M. Arai H., Intracellular phospholipase A is required for epithelial integrity in *C. elegans*, 20th IUBMB International Congress of Biochemistry and Molecular Biology and 11th FAOBMB Congress, Kyoto(Kyoto International Conference Hall), 2006/6/21
18. Hirano T., Barliana I. M., Kishi M. Sugimoto H., Murata C., Taguchi R., Izumi T., Lysophospholipase is a deacylating enzyme useful for the detection of palmitoylated peptide by MALDI-TOF mass spectrometry, 20th IUBMB International Congress of Biochemistry and Molecular Biology and 11th FAOBMB Congress, Kyoto(Kyoto International Conference Hall), 2006/6/21
19. Tashima Y., Taguchi R., Houjou T., Murata C., Ashida H., Kinoshita T., Maeda Y., The lipid remodeling of GPI-anchored proteins in mammalian cells, 20th IUBMB International Congress of Biochemistry and Molecular Biology and 11th FAOBMB Congress, Kyoto(Kyoto International Conference Hall), 2006/6/21
20. Murata C., Ra M. Ikeda K., Oda Y., Shimizu T., Taguchi R., Proteomic approach for characterization of lipid modified proteins, 20th IUBMB International Congress of Biochemistry and Molecular Biology and 11th FAOBMB Congress, Kyoto(Kyoto International Conference Hall), 2006/6/21
21. Maeda Y., Houjou T., Tashima Y., Murata C., Ashida H., Taguchi R., Kinoshita T., Lipid remodeling of glycosylphosphatidylinositol in mammalian cells, a requirement for association of GPI-APs with lipid rafts, 20th IUBMB International Congress of Biochemistry and Molecular Biology and 11th FAOBMB Congress, Kyoto(Kyoto International Conference Hall), 2006/6/22
22. Ra M., Ikeda K., Murata C., Oda Y., Shimizu T., Taguchi R., Proteomics of lipid rafts by preparative IEF and mass spectrometry, 20th IUBMB International Congress of Biochemistry and Molecular Biology and 11th FAOBMB Congress, Kyoto(Kyoto International Conference Hall), 2006/6/23
23. 津元広樹, 羅紋眞, 鮫島啓二郎, 田口良, 幸田光復, リン酸基の置換によるリン酸化 Ser/Thr 含有ペプチドの同定と定量, 第55回質量分析総合討論会(2007), 広島市, (広島国際会議場), 2007/5/16
24. 池田和貴, 北條俊章, 清水孝雄, 田口良, 高分離および高精度液体クロマトグラフィー質量分析による脂質の包括的解析, 第55回質量分析総合討論会(2007), 広島市, (広島国際会議場), 2007/5/17
25. Taguchi, R., Houjou T., Ikeda K., Shimizu T., Accurate and global analyses of glycerolipids by linear iontrap-fourier transform mass spectrometry combination with high separation liquid chromatography 55th ASMS Conference on Mass Spectrometry, Indianapolis, Indiana USA ,

2007/6/3-6/7.

26. Taguchi R., An analytical system for the identification and profiling of lipid molecular species in lipidomics. Third Metabolomics meeting, Manchester UK, 2007/6/11-14
27. 進藤 英雄, 菱川大輔, 中西広樹, 原山武士, 田口良, 清水孝雄, リゾホスファチジルコリンアシル転移酵素(LPCAT1)とリゾ PAF アセチル転移酵素(LysoPAFAT/LPCAT2)の解析, BMB2007, 横浜市(パシフィコ横浜), 2007/12/12
28. 平野瞳子, バルリアナメリサ・インタン, 岸美紀子, 杉本博之, 村田千恵, 田口良, 立井一明, 和泉孝志, 脱パルミトイル化酵素としてのリゾホスホリパーゼ1の解析, BMB2007, 横浜市(パシフィコ横浜), 2007/12/12
29. 磯貝有紀, 山本圭, 佐藤弘泰, 武富芳隆, 池田和貴, 田口良, 工藤一郎, 小林哲幸, 村上誠, III型分泌性ホスホリパーゼ A2(sPLA2)と生活習慣病との関連, BMB2007, 横浜市(パシフィコ横浜), 2007/12/12
30. 山本圭, 三木寿美, 池田和貴, 益田聖子, 武富芳隆, 石本義和, 花崎浩二, 田口良, 工藤一郎, 村上誠, 皮膚および体毛分化における分泌性ホスホリパーゼ A2の役割, BMB2007, 横浜市(パシフィコ横浜), 2007/12/12
31. 天沼崇, 大須賀壮, 大嶋恵理子, 田口良, 平林義雄, 尾崎美和子, KCI 刺激によるラフト構成脂質と蛋白組成の変化, BMB2007, 横浜市(パシフィコ横浜), 2007/12/14
32. 羅紋眞, 小田吉哉, 清水孝雄, 田口良, Analysis of phosphorylation ratio of proteins by mass spectrometry using stable isotope labeling with amino acids in cell culture(SILAC), BMB2007, 横浜市(パシフィコ横浜), 2007/12/12
33. 早坂孝宏, 井上菜穂子, 中西節子, 内藤隆之, 中西広樹, 田口良, 瀬藤光利, MS イメージングを用いたマウス網膜におけるリン脂質の解析, 第56回日本質量分析総合討論会シンポジウム, つくば市(つくば国際会議場エポカル), 2008/5/15
34. 中西広樹, 田口良, 酸化ストレス・炎症と脂質メタボローム, 第56回日本質量分析総合討論会2008, つくば市(つくば国際会議場エポカル), 2008/5/15
35. 杉浦悠毅, 小西慶幸, 財満信弘, 中西広樹, 田口良, 瀬藤光利, Mass spectrometric imaging of metabolic dynamics in the mouse hippocampus, 第56回日本質量分析総合討論会2008, つくば市(つくば国際会議場エポカル), 2008/5/16
36. Ra M., Oda Y., Shimizu T., Taguchi R. Analysis of phosphoproteins by mass spectrometry using stable isotope labeling with amino acids in cell culture(SILAC), 第56回日本質量分析総合討論会2008, つくば市(つくば国際会議場エポカル), 2008/5/15
37. 津元裕樹, 田口良, 幸田光復, 化学修飾反応を利用したタンパク質中のニトロシンの同定と定量, 第56回日本質量分析総合討論会2008, つくば市(つくば国際会議場エポカル), 2008/5/15
38. 杉浦悠毅, 小西慶幸, 財満信弘, 中西広樹, 田口良, 瀬藤光利, *in situ* metabolomics; イメージング質量分析による代謝産物動態の可視化, 第56回日本質量分析総合討論会2008,

つくば市(つくば国際会議場エポカル), 2008/5/16

39. 早坂孝宏, 井上菜穂子, 中西節子, 内藤隆之, 中西広樹, 田口良, 瀬藤光利, MS イメージングを用いたマウス網膜におけるリン脂質の解析, 第56回日本質量分析総合討論会 2008, つくば市(つくば国際会議場エポカル), 2008/5/16
40. 津元裕樹, 田口良, 幸田光復, 質量分析を用いたニトロ化タンパク質の同定と定量, 第33回日本医用マスペクトル学会年会, 東京都(東京大学医学部鉄門記念講堂), 9/25-26/2008
41. 中西広樹, 磯部洋輔, 有田誠, 田口良, 拡張型 MRM による酸化脂質包括的解析法, 第33回日本医用マスペクトル学会年会, 東京都(東京大学医学部鉄門記念講堂), 2008/9/25-26
42. 池田和貴, 尾池雄一, 清水孝雄, 田口良, トリグリセリドの包括的解析と肥満病態モデルへの適用, 第33回日本医用マスペクトル学会年会, 東京都(東京大学医学部鉄門記念講堂), 2008/9/25-26
43. 守田麻由子, 中西広樹, 河辺眞由美, 田口良, ApoE 欠損マウスの脂質変動解析, 第33回日本医用マスペクトル学会年会, 東京都(東京大学医学部鉄門記念講堂), 2008/9/25-26
44. 中西広樹, 田島陽子, 田口良, 質量分析による組織の脂質局在解析, 第33回日本医用マスペクトル学会年会, 東京都(東京大学医学部鉄門記念講堂), 2008/9/25-26
45. 横井靖人, 中西広樹, 池田和貴, 田口良, 脂質自動同定システムの構築, 第3回メタボロームシンポジウム, 鶴岡市(慶應義塾大学先端生命科学研究所), 2008/10/31
46. 中西広樹, 田島陽子, 田口良, 組織における脂質プロファイルの局在解析法, 第3回メタボロームシンポジウム, 鶴岡市(慶應義塾大学先端生命科学研究所), 2008/10/31
47. 守田麻由子, 田口良, 部分構造特異的質量分析法を用いた DESI-MS による脂質の表面分析法の検討, BMB2008, 神戸市(神戸ポートアイランド), 2008/12/9
48. 中西広樹, 中西節子, 内藤隆之, 田島陽子, 田口良, レーザーマイクロダイセクションと質量分析によるマウス網膜の脂質局在解析, BMB2008, 神戸市(神戸ポートアイランド), 2008/12/9
49. 田島陽子, 中西広樹, 秋山清隆, 内藤隆之, 田口良, 質量分析による小脳におけるリン脂質の局在解析, BMB2008, 神戸市(神戸ポートアイランド), 12/9/2008
50. 磯貝有紀, 佐藤弘泰, 山本圭, 武富芳隆, 池田和貴, 田口良, 工藤一郎, 小林哲幸, 村上誠, 分泌性ホスホリパーゼ A₂(sPLA₂)と生活習慣病との関連, BMB2008, 神戸市(神戸ポートアイランド), 2008/12/9
51. 平田雄一, 池田和貴, 須藤正幸, 榎原琢也, 飛田良美, 田口良, 小原道法, スフィンゴミエリンは、C 型肝炎ウイルス(HCV)複製に必要な脂質成分である, BMB2008, 神戸市(神戸ポートアイランド), 2008/12/10

52. 柳田圭介, 中西広樹, 浜野文三江, 田島陽子, 田口良, 清水孝雄, 石井聡, 新規リゾホスファチジン酸受容体 p2y5の機能解析, BMB2008, 神戸市(神戸ポートアイランド), 2008/12/12
53. 山本圭, 武富芳隆, 三木寿美, 池田和貴, 中西広樹, 田口良, 工藤一郎, 村上誠, X型および IIF型分泌性ホスホリパーゼ A₂の皮膚および体毛分化における役割, BMB2008, 神戸市(神戸ポートアイランド), 2008/12/9
54. Nakanishi H., Application of mass spectrometry to lipid localization in tissues 4th International Conference on Phospholipase A2 and Lipid Mediators (PLM2009), Tokyo, 2009/5/25-28
55. 横井靖人, 中西広樹, 池田和貴, 田口良:脂質自動同定システムの構築, 第57回日本質量分析総合討論会, 大阪, 2009/5/14
56. 池田和貴, 田島陽子, 中西広樹, 清水孝雄, 田口良:マウス脳におけるスフィンゴ糖脂質の分子種局在解析, 第57回日本質量分析総合討論会, 大阪, 2009/5/15
57. 池田和貴, 寺岡直哉, 武藤倫弘, 若林敬二, 田口良:Min マウスの腸ポリープ形成過程における脂質代謝変動, 第34回医用マススペクトル学会, 大阪, 2009/9/11
58. 浜村和紀, 董宇, 池田和貴, 章青, 近藤裕史, 松本康之, 大海雄介, 古川圭子, 田口良, 古川鋼一, GM1/GD1b/GA1合成酵素発現による SK-MEL-37メラノーマ細胞の腫瘍形質減弱の分子メカニズム, 第68回日本癌学会学術総会, 横浜, 2009/10/1-3
59. 橋本由佳, 池田和貴, 中西広樹, 小林哲幸, 田口良:飛行時間型質量分析計を用いたマウス各種臓器の脂質変動の視覚化と多変量解析, 第82回日本生化学会, 神戸, 2009/10/21-24
60. 中西広樹, 羅紋眞, 池田和貴, 田口良:LC/MSn データを用いたマウス各種臓器のリン脂質クラスごとのカテゴリーに分けた多変量解析, 第82回日本生化学会, 神戸, 2009/10/21-24
61. 中西広樹, 橋本由佳, 田島陽子, 田口良:マウス各種臓器のリン脂質における構造特異性にフォーカスした質量分析データからの多変量解析, 第82回日本生化学会, 神戸, 2009/10/21-24
62. 田島陽子, 中西広樹, 池田和貴, 田口良:マウス脳におけるリン脂質の分子種局在の特異性, 第82回日本生化学会, 神戸, 2009/10/21-24
63. 中崎康子, 井上貴雄, 李賢哲, 佐々木純子, 田中史晴, 宇田川理, 河野望, 服部光治, 小木曾英夫, 田口良, 藤俊樹, 佐々木雅彦, 新井洋由, リゾホスファジリノシトール特異的脂肪酸転移酵素 mboa-7/LPIAT の哺乳類における機能解析, 第82回日本生化学会, 神戸, 2009/10/21-24
64. 森本亮, 新藤英雄, 小田吉哉, 田口良, 清水孝雄, LPCAT2活性化メカニズムの解析, 第82回日本生化学会, 神戸, 2009/10/21-24
65. 山本圭, 武富芳隆, 三木寿美, 中西広樹, 池田和貴, 西藤泰昌, Micael H. Gelb, 田口良,

- 村上誠、III 型ホスホリパーゼ A2の皮膚生理機能、第82回日本生化学会、神戸、2009/10/21-24
66. 佐藤弘泰、武富芳隆、磯貝有紀、山本圭、三木寿美、小林哲幸、池田和貴、中西広樹、田口良、原俊太郎、村上誠、III 型分泌性ホスホリパーゼ A2は精子成熟を制御する、第82回日本生化学会、神戸、2009/10/21-24
67. 原山武士、新藤英雄、北芳博、守田麻由子、田口良、清水孝雄、質量分析計を用いたリン脂質アシル基転移酵素の基質特異性解析、第82回日本生化学会、神戸、2009/10/21-24
68. 平林哲也、横山浩平、上野紀子、山本圭、池田和貴、中西広樹、片桐千帆、田口良、村上誠、皮膚における新規脂質代謝酵素の発現誘導とその機能、第82回日本生化学会、神戸、2009/10/21-24
69. 原川絵里香、幸村知子、唐橋美奈子、中西広樹、田島陽子、田口良、中川靖一、初代培養肝細胞を用いたカルジオリピンの酸化によるアポトーシス制御の検討、第82回日本生化学会、神戸、2009/10/21-24
70. 池田和貴、田島陽子、中西広樹、田口良、マウス脳におけるスフィンゴ糖脂質の分子種局在解析、第82回日本生化学会、神戸、2009/10/21-24
71. 矢野正人、Difei Wang、池田和貴、瀬ノ口隆文、門松毅、山縣和也、田口良、渡辺研、尾池雄一、スフィンゴミリエン合成酵素1による脂質および糖代謝制御に関する解析、第82回日本生化学会、神戸、2009/10/21-24
72. 池田和貴、寺岡直哉、武藤倫弘、若林啓二、田口良、Min マウスの腸ポリープ形成過程における脂質代謝変動、第4回メタボロームシンポジウム、横浜、2009/11/18-19
73. 田島陽子、中西広樹、田口良、質量分析によるマウス脳における PE-plasmalogen の局在解析、第32回日本分子生物学会、横浜、2009/12/9-12
74. 上野 紀子、池田 和貴、横井 靖人、田口良、マウス各臓器におけるトリアシルグリセロール分子種群の質量分析法による検出同定と多変量解析の試み、第32回 日本分子生物学会、横浜、2009/12/9-12
75. Moonjin Ra, 中西広樹、池田和貴、田口良、質量分析によるリポドミクスデータを用いたリン脂質各クラスが多変量解析、第32回日本分子生物学会、横浜、2009/12/9-12
76. 平田雄一、須藤正幸、徳永優子、池田和貴、飛田良美、田口良、小原道法、A newly synthesized serine palmytoiltransferase inhibitor, NA808, has a robust antiviral effect to hepatitis C cirrus via hindering host-virus interactions、第32回日本分子生物学会、横浜、2009/12/9-12
77. 上野紀子、武富芳隆、池田和貴、山本圭、村上誠、田口良 マスト細胞の分化成熟と活性化におけるリン脂質のメタボローム解析 第58回質量分析総合討論会、つくば、2010/6/16-18
78. 田島陽子、中西広樹、田口良 リポドミクスによるマウス脳における PE-plasmalogen 分子種

の特異的局在の解析 第58回質量分析総合討論会、つくば、2010/6/16-18

79. Taguchi R, Nakanishi H., Ra M.; Different Distribution of Individual Molecular Species in Mouse Organs Obtained by Automated Lipid Search Engine and Multivariate Analyses The 58th ASMS Conference on Mass Spectrometry and Allied Topics, Salt Lake City, USA ,2010/5/23-27
80. Nakanishi H., Ra M., Taguchi R., Multivariate analysis of each phospholipid class using mass spectrometric based lipidomics data, The 27th Naito Conference, Sapporo, 2010/6/29-7/2
81. Tajima Y., Nakanishi H., Taguchi R., Analysis on the localization of PE-plasmalogens in mouse brain by mass spectrometry, The 27th Naito Conference, Sapporo, 2010/6/29-7/2
82. Ikeda K., Tajima Y., Nakanishi H., Taguchi R., Local analysis of glycosphingolipid molecular species in growth process of mouse brain by LC/ESI-MS/MS combination with laser microdissection The 28th Naito Conference, Kanagawa, 2010/7/27-30
83. 田島陽子、中西広樹、田口良、レーザーマイクロダイセクションを用いたマウス脳における PE-plasmalogen 分子種の局在解析 第35回日本医用マススペクトル学会年会、名古屋、2010/9/9-10
84. 橋本由佳、河辺眞由美、中西広樹、池田和貴、小林哲幸、田口良、 ApoE ノックアウトマウスにおける動脈硬化症の脂質メタボロミクス 第35回日本医用マススペクトル学会年会、名古屋、2010/9/9-10
85. 池田 和貴，田島 陽子，中西 広樹，田口 良 Localization analysis of glycosphingolipid molecular species in growth process of mouse brain by LC/ESI-MS/MS combination with laser microdissection BMB2010 神戸ポートアイランド 2010/12/7-10
86. 松岡 正城，南 慎太郎，清水 孝彦，白澤 卓二，中西 広樹，田口 良，中川 靖一，今井 浩孝 肝臓特異的 PHGPx 欠損マウスにおける赤血球分化異常の解析 BMB2010 神戸ポートアイランド 2010/12/7-10
87. 田口 良，中西 広樹，池田 和貴 脂質分子種の多様性と局在はその生理機能と密接に関連している BMB2010 神戸ポートアイランド 2010/12/7-10
88. 阿部 雄一，中西 広樹，田口 良，藤木 幸夫 Lipidomics of peroxisome-deficient Chinese hamster ovary cells and fibroblasts from patients with Zellweger syndrome. BMB2010 神戸ポートアイランド 2010/12/7-10
89. 西澤 千穂，永井 徹，池田 和貴，守田 雅志，唐澤 健，原田 史子，佐藤 典子，中西 広樹，田口 良，下澤 伸行，今中 常雄，井上 圭三，横山 和明 ペルオキシソーム病の繊維芽細胞にみられる極長鎖脂肪酸含有脂質の分子構造決定 BMB2010 神戸ポートアイランド 2010/12/7-10
90. 山本 圭，下 華奈子，三木 寿美，武富 芳隆，池田 和貴，中西 広樹，田口 良，村上 誠 IIF 型 sPLA2は表皮角質ホメオスタシスを制御する BMB2010 神戸ポートアイランド 2010/12/7-10
91. 谷 友香子，有田 誠，山田 知広，中西 広樹，田口 良，新井 洋由 炎症収束期にお

ける多価不飽和脂肪酸由来の活性代謝物の産生と機能についての解析 BMB2010神戸ポートアイランド 2010/12/7-10

92. 横倉 良行, 磯部 洋輔, 中西 広樹, 田口 良, 有田 誠, 新井 洋由 ドコサヘキサエン酸由来の抗炎症性代謝物のメタボローム解析 BMB2010神戸ポートアイランド 2010/12/7-10

花田グループ

93. 熊谷圭悟、河野美幸、大内史子、西島正弘、花田賢太郎: Inter-organelle trafficking of ceramide is regulated by phosphorylation-dependent co-operativity between the PH and START domains of CERT、第 30 回日本分子生物学会年会・第 80 回日本生化学会大会・合同大会、横浜、2007 年12月12日
94. 工藤紀雄、熊谷圭悟、富重斉生、山地俊之、若槻壮市、西島正弘、花田賢太郎、加藤龍一:セラミド選別輸送タンパク質 CERT START ドメインの結晶構造による脂質認識機構の解析、第 30 回日本分子生物学会年会・第 80 回日本生化学会大会・合同大会、横浜、2007 年12月11-15日
95. 富重斉生、熊谷圭悟、楠田潤、西島正弘、花田賢太郎:CKIgamma2 はセラミド輸送タンパク質を不活性化することでスフィンゴミエリン合成を負に制御する、第 82 回日本生化学会大会、神戸、2009 年 10 月 21-24 日
96. 工藤紀雄、熊谷圭悟、松原亮介、小林修、花田賢太郎、若槻壮市、加藤龍一:脂質セラミド選別輸送タンパク質 CERT STARTドメインと阻害剤 HPA の複合体の X 線結晶解析による脂質輸送機構の解明、第 82 回日本生化学会大会、神戸、2009 年 10 月 21-24 日
97. Tomishige, N., Kumagai, K., Kusuda, J., Nishijima, M., and Hanada, K.: Casein kinase I gamma 2 down-regulates CERT-mediated trafficking of ceramide in the synthesis of sphingomyelin, Gordon Research Conference on Glycolipid & Sphingolipid Biology, Lucca, Italy, February 17-22, 2008
98. Kudo, N., Kumagai, K., Matsubara, R., Kobayashi, S., Wakatsuki, S., Hanada, K., and Kato, R.: Crystal structures of the CERT START domain in complex with lipid substrates and specific inhibitors provide insights into the molecular mechanisms of ceramide transfer, The 27th Naito Conference on Membrane Dynamics and Lipid Biology [I], Sapporo, June 29-July 2, 2010

横溝グループ

国際

99. Hase, M., Yokomizo, T., Shimizu, T. Roles of leukotriene B4 receptor, BLT1 in chronic asthma model. 20th IUBMB International Congress of Biochemistry and Molecular Biology. (Kyoto) 2006 年 6 月 21 日
100. Yoshimoto E, Nakamura T, Okuno T, Yokomizo T. Identification of binding proteins of leukotriene B4 12-hydroxydehydrogenase / 15-ketoprostaglandin 13-reductase, 5th Korea-Japan Conference on Cell Signaling for Young Scientists, Geongju (Korea), July 9-11, 2007
101. Moroishi K, Okuno T, Yokomizo T. Rapid and convenient method for isolating cells overexpressing orphan GPCRs using autoMACS, 5th Korea-Japan Conference on Cell

Signaling for Young Scientists, Geongju (Korea), July 9-11, 2007

102. Toshiaki Okuno, Takehiko Yokomizo, Ryo Taguchi and Takao Shimizu, Screening of a natural lipid ligand of orphan GPCR, Keystone Symposia, Montana, 2008年1月9日
103. Yokomizo T, Taguchi R, Shimizu T, Okuno T. 12-HHT is a natural ligand for leukotriene B4 receptor 2 (BLT2). Keystone symposia, Squaw Creek, April 22-27, 2008
104. Okuno T and Yokomizo T: 12-HHT, a Metabolite of Cyclooxygenase, is a Natural Ligand for Leukotriene B4 Receptor 2, BLT2. The 5th Takeda Science Foundation Symposium on PharmaSciences (ベストポスター賞), Tokyo, May 25, 2009
105. Okazaki H, Okuno T, Yokomizo T: Deficiency of leukotriene B4 receptors affects cancer metastasis. 4th International Conference on Phospholipase A2 and Lipid Mediators, Tokyo, May 25-28, 2009
106. Okuno T, Yokomizo T: 12-HHT is a natural ligand for leukotriene B4 receptor2, BLT2. 4th International Conference on Phospholipase A2 and Lipid Mediators, Tokyo, May 25-28, 2009
107. Sasaki F, Naoya O, Okuno T, Yokomizo T: Generation and characterization of high-affinity anti-FLAG monoclonal antibody that is useful to detect GPCRs. 4th International Conference on Phospholipase A2 and Lipid Mediators, Tokyo, May 25-28, 2009
108. Toshiaki Okuno, Takehiko Yokomizo: 12-HHT, a Metabolite of Cyclooxygenase, is a Natural Ligand for Leukotriene B4 Receptor 2, BLT2, Gordon Research Conference, Biddeford, June 8, 2009
109. Sasaki F, Okuno T, Yokomizo T: Generation of high-affinity monoclonal antibodies for G-protein coupled receptors study. The Annual Molecular Biology Institute Lake Arrowhead Retreat, USA, LA, October 16-18, 2009
110. Sasaki F, Naoya O, Okuno T, Yokomizo T: Generation of high-affinity monoclonal antibodies useful for G-protein coupled receptors. The 4th Global COE International Symposium2009 joint with the 19th Hot Spring Harbor Symposium, Fukuoka, November 1-2, 2009
111. Liu M, Yanase T, Yokomizo T, Nawata H: A novel synthetic androgen receptor ligand, S42, works as a selective androgen receptor modulator and possesses metabolic effects with little impact on the prostate. The 5th Global-COE International Symposium: Cell Cycle and Differentiation, Singapore, February, 2010
112. Liu M, Yanase T, Yokomizo T, Nawata H: A novel synthetic androgen receptor ligand, S42, works as a selective androgen receptor modulator and possesses metabolic effects with little impact on the prostate. 2010 Days of Molecular Medicine Symposium, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden, May, 2010
113. Okuno T and Yokomizo T: Identification of a natural lipid ligand for Leukotriene B4 receptor 2, BLT2, Colorado, Keystone Symposia, April 9, 2010
114. Sasaki F., Saeki K., Okuno T., Yokomizo T. Generation of monoclonal antibody for mouse leukotriene B4 receptor 1. 6th G-COE Young Investigators Forum, Bintan Island, Indonesia, Feb 12, 2011

国内

115. 國枝香南子、奥野利明、宮野雅司、横溝岳彦、清水孝雄: Identification of the Intracellular

Region of the Leukotriene B4 receptor type-1 that Specifically Involves in Gi-Activation. 21世紀 COE プログラム「生体シグナル伝達機構の領域横断的研究」第 5 回 COE リトリート、2006 年 3 月 25 日-27 日、山梨

116. 奥野利明、吉本瑛梨、横溝岳彦:ロイコトリエン B4第一受容体(BLT1)のヘリックス8の役割、Gタンパクシグナル班会議 2006年9月5日、札幌
117. 國枝香南子、奥野利明、宮野雅司、横溝岳彦、清水孝雄:Gタンパク質共役型受容体BLT1のGiタンパク質選択的共役部位の同定、東京大学生命科学ネットワーク・シンポジウム、2006年11月25日、東京
118. 吉本瑛梨、中村崇規、奥野利明、横溝岳彦、ロイコトリエン B4 12 水酸基脱水素酵素に結合する新規タンパク質の同定、平成 19 年度日本生化学会九州支部例会、2007 年 5 月 19-20 日、宮崎
119. 奥野利明、國枝香南子、宮野雅司、清水孝雄、横溝岳彦、ロイコトリエン B4受容体(BLT1)のヘリックス8の機能解明と Gi タンパク質選択的共役部位の同定、平成 19 年度日本生化学会九州支部例会、2007 年 5 月 19-20 日、宮崎
120. 奥野利明、横溝岳彦、ロイコトリエン B4受容体の細胞内領域の役割、特定領域「Gタンパク質シグナル」&「膜輸送複合体」合同若手ワークショップ、2008年1月26日、箱根
121. 奥野利明、横溝岳彦、ロイコトリエン B4受容体(BLT1)の細胞内ループと C 末端の役割、グローバル COE「個体恒常性を担う細胞運命の決定とその破綻」理医連携教育プログラム:若手研究者発表会、2008年2月1日、別府
122. 奥野利明、横溝岳彦、田口良、清水孝雄、ロイコトリエン B4 第二受容体(BLT2)の生体内リガンドはシクロオキシゲナーゼ産物 12-HHT である、日本生化学会九州支部例会、2008年5月18日、福岡
123. 岡崎寛士、奥野利明、横溝岳彦、2つの LeukotrieneB4 受容体と癌の転移・浸潤、九州大学グローバル COE プログラム「個体恒常性を担う細胞運命の決定とその破綻」平成 20 年度若手研究者発表会、2008年8月9日、熊本
124. 奥野利明、横溝岳彦、ロイコトリエン B4 第二受容体 BLT2 の生体内リガンドの同定、Gタンパク質特定領域・膜輸送複合体特定領域 合同若手ワークショップ、2009年1月30日、神戸
125. 奥野利明、横溝岳彦、ロイコトリエン B4 第二受容体 BLT2 の内在性リガンドの同定、生命科学系 GCOE ネットワーク・フォーラム 2009、2009年2月14日、東京
126. 劉珉、柳瀬敏彦、横溝岳彦、名和田新、代謝改善作用を有する新規 SARM、第 4 回 GCOE 理医連携リトリート、2009年8月8日、阿蘇
127. 松延武彦、奥野利明、横溝岳彦、オーファン受容体の新規脂質リガンド探索、第4回GCOE理医連携リトリート、2009年8月8日、阿蘇
128. 佐々木文之、横溝岳彦、Generation and characterization of a high-affinity monoclonal antibody for mouse leukotriene B4 receptor 1 (BLT1)、第 82 回日本生化学会大会、2009 年 10 月 21-24 日、神戸

129. 荒武良総、奥野利明、横溝岳彦、Gタンパク質共役型受容体の細胞内移行の分子機序、第82回日本生化学会大会、2009年10月24-24日、神戸
130. 荒武良総、奥野利明、横溝岳彦、ロイコトリエンB4第一受容体BLT1ヘリックス8のインターナリゼーション抑制作用の解析、第5回GCOE理医連携リトリート、2010年8月18-20日、福岡
131. 岡元冬樹、佐伯和子、奥野利明、山崎晶、横溝岳彦、マクロファージ食食におけるロイコトリエンB4受容体(BLT1)の機能解析、第5回GCOE理医連携リトリート、2010年8月18-20日、福岡
132. 松延武彦、奥野利明、横溝岳彦、新規生理活性脂質12-HHTの生合成機構の解明、第5回GCOE理医連携リトリート、2010年8月18-20日、福岡
133. 岡崎寛士、矢野篤次郎、丸山理一郎、鹿田康紀、諸富洋介、伊藤謙作、吉田月久、前原喜彦、横溝岳彦、免疫細胞におけるロイコトリエンB4第1受容体(BLT1)はマウス肺転移モデルにおいて転移早期の腫瘍細胞の排除に関与する、第69回日本癌学会学術総会、2010年9月22日、大阪
134. 荒武良総、奥野利明、横溝岳彦、ロイコトリエンB4第一受容体BLT1のインターナリゼーションにおけるヘリックス8の役割、第83回日本生化学会大会、2010年12月7-10日、神戸
135. 岡元冬樹、佐伯和子、奥野利明、山崎晶、横溝岳彦、マクロファージ食食におけるロイコトリエンB4受容体(BLT1)の機能解析、第33回日本分子生物学会年会、2010年12月7-10日、神戸
136. 佐々木文之、佐伯和子、横溝岳彦、Generation of monoclonal antibody for mouse leukotriene B4 receptor 1、第83回日本生化学会大会、2010年12月7-10日、神戸
137. Liu M, Saeki K, Yokomizo T, Crucial role of the leukotriene B4 receptor BLT2 in epidermal wound healing, The 83th Annual Meeting of the Japanese Biochemical Society., December, 2010, Kobe
138. 奥野利明、飯塚佳子、佐伯和子、清水孝雄、中村元直、横溝岳彦、マウス炎症性腸炎における12-HHT/LTB4受容体BLT2の役割、第83回日本生化学会大会、2010年12月7-10日、神戸
139. 松延武彦、奥野利明、横溝岳彦、Mechanism of biosynthesis of 12-HHT, a natural ligand for BLT2、第83回日本生化学会大会、2010年12月7-10日、神戸

久下グループ

140. Kawaguchi, A., Tomohiro, S., Kitada, S., and Kuge, O.: Characterization of partially purified phosphatidylserine synthase 1. 20th IUBMB international congress of biochemistry and molecular biology and 11th FAOBMB congress, Kyoto, June 2006
141. Saito, K., Nishijima, M., and Kuge, O.: Phosphatidylserine deficiency impairs Sindbis virus subgenomic promoter-driven gene expression. 20th IUBMB international congress of biochemistry and molecular biology and 11th FAOBMB congress, Kyoto, June 2006

142. 黒田拓也、樋口貴一、北田栄、谷元弘、久下理:カルジオリピンの合成に關与する酵母新規遺伝子の同定と性状解析、第30回日本分子生物学会年会・第80回日本生化学会大会合同大会、横浜 2007年12月
143. 黒田拓也、樋口貴一、北田 栄、谷 元洋、久下 理:カルジオリピンの合成に關与する酵母PLD3の機能解析、第31回日本分子生物学会年会・第81回日本生化学会大会 合同大会、神戸 2008年12月
144. 徳永 翔、黒田拓也、森口 昭、北田 栄、谷 元弘、久下 理:カルジオリピン代謝に關与するPLD3と遺伝学的に相互作用する酵母遺伝子の検索、第31回日本分子生物学会年会・第81回日本生化学会大会 合同大会、神戸 2008年12月
145. Kuroda, T., Tani, M., Moriguchi, A., Tokunaga, S., Higuchi, T., Kitada, S., and Kuge, O.: Identification of a novel gene involved in cardiolipin metabolism and mitochondrial morphology in the yeast *Saccharomyces cerevisiae*, 50th International Conference on the Bioscience of Lipids, Regensburg, Germany, September 4, 2009
146. 三好琢弥、古賀資乃、黒田拓也、樋口貴一、谷 元洋、久下 理、カルジオリピン代謝に關与する新しい酵母遺伝子 GIP2 の機能解析、第82回日本生化学会大会、神戸、2009年10月
147. 友廣志穂、前田敏孝、大橋順、谷元洋、久下理、ミトコンドリアの形態維持に關与する新しい蛋白質の同定、第33回日本分子生物学会年会・第83回日本生化学会大会 合同大会、神戸、2010年12月

小林グループ

148. 泉 瑠名、会津雅子、小林英司、小林哲幸(お茶大・理・生物):カエル胚の表皮細胞接着とスフィンゴミエリン、第28回日本分子生物学会(ヤフードーム、福岡)2005年12月7-10日
149. 喜多夏子、会津雅子、小林英司、小林哲幸(お茶大・理・生物):動物界におけるスフィンゴミエリンの発現に關する系統発生的研究、第28回日本分子生物学会(ヤフードーム、福岡)2005年12月7-10日
150. Satomi Tsuda, Keiko Moriya-Ito, Shinichi Okudaira, Masayuki Tanaka, Yasukazu Takanezawa, Junken Aoki, Hiroyuki Arai, Kimiko Murakami-Murofushi, and Tetsuyuki Kobayashi: Cyclic Phosphatidic Acid is Produced by Autotaxin in Mammalian Blood. 20th IUBMB International Congress of Biochemistry and Molecular Biology and 11th FAOBMB Congress (Kyoto, Japan) from June 18 to 23, 2006
151. Masako Aizu, Natsuko Kita, Kaori Ogawa, Hideshi Kobayashi and Tetsuyuki Kobayashi: Phylogenetic distribution of sphingomyelin and its analogs in mollusca. 20th IUBMB International Congress of Biochemistry and Molecular Biology and 11th FAOBMB Congress (Kyoto, Japan) from June 18 to 23, 2006
152. Hisako Akiyama, Narie Sasaki, Maiko Ono, Tetsuyuki Kobayashi, Susumu Kobayashi and Kimiko Murakami-Murofushi: Characterization of UDP-Glucose: sterol glucosyltransferase in the animal. 20th IUBMB International Congress of Biochemistry and Molecular Biology and 11th FAOBMB Congress (Kyoto, Japan) from June 18 to 23, 2006
153. 秋山央子、佐々木成江、小野麻衣子、小林哲幸、小林進、室伏きみ子:ステロールグルコシルトランスフェラーゼの解析、第59回日本細胞生物学会(福岡国際会議場)、2007年5月28

日～30日

154. 小林哲幸、國本正子、室伏きみ子:コレステリルグルコシドによるラットストレス性潰瘍形成の抑制、お茶の水女子大学糖鎖科学研究教育センター公開シンポジウム「糖鎖の機能解明と医療への応用」(お茶の水女子大学 理3-701)、2007年11月21日
155. 田中秀子、小林哲幸:ヒラタケ由来溶血タンパク質の多様性とそのリン脂質結合活性について、BMB2007 第30回日本分子生物学会年会、第80回日本生化学会大会合同大会(パシフィコ横浜)、2007年12月11-15日
156. 小林哲幸、小川かおり、橋本由佳、相星淳一:ラット出血性ショックモデルにおける腸間膜リンパ液の脂質メタボローム解析、第33回日本医用マスペクトル学会年会(東京大学医学部教育研究棟14階)、2008年9月25, 26日
157. 遠藤奈保子、佐藤格夫、増野智彦、朱然、小林哲幸: ω 3系列脂肪酸を強化した経腸栄養剤投与による血漿リン脂質脂肪酸組成の変動、日本脂質栄養学会第18回大会(コクヨホール、東京都品川)2009年9月4, 5日
158. 福島正子、竹山恵美子、志賀清悟、竹内征夫、小林哲幸:グリーンナッツオイルの生体に対する抗酸化効果について、日本脂質栄養学会第18回大会(コクヨホール、東京都品川)2009年9月4, 5日
159. 田中秀子、小林哲幸:食用キノコ由来の酸性リン脂質結合タンパク質について、第82回日本生化学会大会(神戸ポートアイランド)2009年10月21-24日
160. 橋本由佳、池田和貴、中西広樹、小林哲幸、田口良:飛行時間型質量分析計を用いたマウス各種臓器の脂質変動の視覚化と多変量解析、第82回日本生化学会大会(神戸ポートアイランド)2009年10月21-24日
161. Koji Morishita, Saori Mikami, Junichi Aiboshi, Tetsuyuki Kobayashi, Yasuhiro Otomo: GROUP VIB Calcium-independent phospholipase A₂ is associated with acute lung injury after intestinal ischemia/reaerfusion in mice, 69th Annual Meeting of American Association for the Surgery of Trauma in Boston at Marriott Copley Place, 2010.9.22
162. 橋本 由佳、河辺 眞由美、中西 広樹、池田 和貴、小林 哲幸、田口 良:脂質メタボロミクスによるApoEノックアウトマウスを用いた動脈硬化症の解明、第83回日本生化学会大会・第33回日本分子生物学会年会 BMB2010、神戸ポートアイランド、2010年12月7-10日
163. 橋本 由佳、河辺 眞由美、中西 広樹、池田 和貴、小林 哲幸、田口 良:ApoEノックアウトマウスにおける動脈硬化症の脂質メタボロミクス、第3回CREST「代謝調節機構解析に基づく細胞機能制御基盤技術」研究領域公開シンポジウム、東京大学弥生講堂・一条ホール、平成22年10月21日
164. 中野佑美、会津雅子、岡崎俊朗、小林哲幸:スフィンゴミエリン欠損細胞株の膜画分及び脂質ラフト画分のリピドミクス、第83回日本生化学会大会・第33回日本分子生物学会年会 BMB2010、神戸ポートアイランド、平成22年12月7-10日
165. Koji Morishita, Junichi Aiboshi, Saori Mikami, Yasuhiro Otomo, Yuri Yokoyama, Tetsuyuki Kobayashi. GroupVIB PhosholipaseA₂ is Associated with Acute Lung Injury Following Trauma

and Hemorrhagic Shock. The Society of Critical Care Medicine's (SCCM) 40th Critical Care Congress, San Diego, CA, USA, 2011.1.15-19.

166. 服部研之、片岡沙織、川俣智子、伊達朗、小林哲幸、田村悦臣：Undecylenoyl phenylalanine のケラチノサイトに対する多彩な薬理作用、日本薬学会第 131 回年会、静岡、平成 23 年 3 月 28-31 日

横山グループ

167. Kazuaki Yokoyama, Miyuki Nakagawa, Noriko Satoh, Ayako Harada, Ken Karasawa, Ryo Taguchi, Naoshi Dohmae, Koji Takio, Mitsuhiro Yanagida and Keizo Inoue. Very-long-chain fatty acid-containing phospholipids accumulate in fatty acid synthase mutant strain of fission yeast and proteome analysis. 20th IUBMB International Congress of Biochemistry and Molecular Biology and 11th FAOBMB Congress. Kyoto, June 18-23, 2006. 国際学会(国内開催)
168. 佐藤真行、横山和明、佐藤典子、原田史子、唐沢健、新井洋由、井上圭三、哺乳動物赤血球における PAF アセチルヒドロラーゼの isoform、第 127 回日本薬学会年会、富山、2007 年 3 月 28-30 日、国内学会
169. 横山和明、佐藤真行、唐沢健、原田史子、佐藤典子、新井洋由、井上圭三、マウス赤血球の血小板活性化因子加水分解酵素に関する解析、第 80 回日本生化学会・第 30 回日本分子生物学会合同大会、横浜、2007 年 12 月 11-15 日
170. 塚原信、横山和明、原田史子、佐藤典子、唐沢健、井上圭三、マクロファージ泡沫化モデルにおける脂肪滴形成に対する脂肪酸鎖の選択性、第 80 回日本生化学会・第 30 回日本分子生物学会合同大会、横浜、2007 年 12 月 11-15 日
171. 塚原信、大江美帆子、横山和明、原田史子、佐藤典子、唐沢健、井上圭三、マクロファージ泡沫化モデルにおける脂肪滴形成に対する脂肪酸鎖の選択性、第 128 回日本薬学会年会、横浜、2008 年 3 月 26-28 日
172. Kazuaki Yokoyama, Toru Nagai, Chiho Nishizawa, Kazutaka Ikeda, Hiroki Nakanishi, Masashi Morita, Ken Karasawa, Noriko Satoh, Ayako Harada, Nobuyuki Shimozawa, Tsuneko Imanaka, Ryo Taguchi, Keizo Inoue. Lipid Metabolome of Fibroblasts with Peroxisomal Diseases. 4th International Conference on Phospholipase A2 and Lipid Mediators (PLM2009), Tokyo, May 25-28. 2009. 国際学会(国内開催)
173. 横山和明、西澤千穂、泉亮介、塚原信、永井徹、佐藤典子、原田史子、唐沢健、井上圭三、マウス腹腔マクロファージ泡沫化モデルにおけるアシル鎖選択性、第 82 回日本生化学会、神戸、2009 年 10 月 21-24 日
174. 西澤千穂、永井徹、池田和貴、守田雅志、唐沢健、原田史子、佐藤典子、中西広樹、田口良、下澤伸行、今中常雄、井上圭三、横山和明、ペルオキシソーム病の繊維芽細胞に蓄積する極長鎖脂肪酸含有脂質の分子構造、第 82 回日本生化学会、神戸、2009 年 10 月 21-24 日
175. 西澤千穂、永井徹、池田和貴、守田雅志、唐沢健、原田史子、佐藤典子、中西広樹、田口良、下澤伸行、今中常雄、井上圭三、横山和明、ペルオキシソーム病の繊維芽細胞に存在する極長鎖脂肪酸含有脂質の分子構造、第 130 回日本薬学会年会、岡山、2010 年 3 月 28-30 日

176. Kazuaki Yokoyama, Chiho Nishizawa, Toru Nagai, Kazutaka Ikeda, Hiroki Nakanishi, Masashi Morita, Ken Karasawa, Noriko Satoh, Ayako Harada, Nobuyuki Shimozawa, Tsuneo Imanaka, Ryo Taguchi, Keizo Inoue. Lipid Metabolome of Fibroblasts with Peroxisomal Diseases. Keystone Symposia, Bioactive Lipids: Biochemistry and Diseases. Kyoto, June 6-11, 2010. 国際学会(国内開催)

福崎グループ

177. Kanokwan Jumtee, Takeshi Bamba, Atsushi Okazawa, Eiichiro Fukusaki, Akio Kobayashi, Analysis of phytochrome A-regulated metabolite profiles of *Arabidopsis thaliana*, 植物化学調節学会, 大阪府立大学, 2006年10月30日.
178. Atsuki Matsubara, Hiroki Ishida, Kazuo Harada, Kazumasa Hirata, Eiichiro Fukusaki, Takeshi Bamba, Application of supercritical fluid technology to hydrophobic metabolite profiling, 5th International conference on plant metabolomics, Yokohama, Japan, 2008/7/15.
179. Takuya Hashimoto, Takahi Ohishi, Tatsuhiko Ikeda, Shunsuke Hayashi, Takeshi Bamba, Shigehiko Kanaya, Eiichiro Fukusaki, Algorithm development for automated identification and quantitative of GC/MS Data, 5th International conference on plant metabolomics, Yokohama, Japan, 2008/7/15.
180. Takato Uchikata, Atsuki Matubara, Takuji Nakamura, Eiichiro Fukusaki, Takeshi Bamba, Lipid Profiling of Soybean by Using Supercritical Fluid Chromatography/mass spectrometry, 4th Korea-Japan Workshop on Combinatorial Bioengineering, Kookmin University, Korea, 2008/11/22.
181. 田村隆行, 吉田亮, 福崎英一郎, 向由起夫, 出芽酵母メタボローム解析からの複製的寿命の予測と長寿命変異株の推定, 神戸, BMB2008, 2008年12月10日.
182. Takeshi Bamba, Jae Won Lee, Takato Uchikata' Atsuki Matsubara' Takuji Nakamura' Eiichiro Fukusaki, "Application of supercritical fluid chromatography/mass spectrometry to lipid profiling of soybean", 58th ASMS Conference on Mass Spectrometry, May 27, 2010.

(4)知財出願

①国内出願 (1 件)

小林グループ

出願番号: 特願2010-112681

出願日: 平成22年5月14日

発明の名称: 新規なタンパク質およびその利用

②海外出願 (1件)

横溝グループ

整理番号 QP090207-US:2010年3月18日

名称: BIOLOGICAL SUBSTANCE WITH ANTI-INFLAMMATORY FUNCTION

(5)受賞・報道等

①受賞

1) 奥野利明、日本生化学会九州支部学術奨励賞、2009年5月

2) 平成21年度日本生物工学会論文賞

(受賞論文)

J Biosci Bioeng. 2008 May;105(5):460-9.

High throughput and exhaustive analysis of diverse lipids by using supercritical fluid chromatography-mass spectrometry for metabolomics.

Bamba T, Shimonishi N, Matsubara A, Hirata K, Nakazawa Y, Kobayashi A, Fukusaki E.

(6)成果展開事例

①実用化に向けての展開

クレスト期間中に開発し、ネットで公開している脂質同定ツール Lipid Search について、ヘビーユーザー向けの市販版の配布を、東大との共同開発という形で三井情報株式会社から7月より開始した。年末以降には海外への販売を開始することを視野に入れて、各質量分析メーカーと準備を進めている。

開発した theoretically expanded MRM というメタボロミクス手法により、さきがけの東大薬学部有田グループとの共同研究で、エイコサペンタエン酸由来の新規酸化脂肪酸が高い抗炎症作用を持つことを発見し、有田グループが特許を申請した。国内の製薬メーカーが東大との共同研究契約により創薬への展開を進めている。

アルツハイマー病や動脈硬化症等の病態マーカーについては、この研究でモデルマウスを用いて発見した病態マーカー候補が、ヒトの患者でも同様に有意に検出されるかを、今年度から開始された厚労省の多層オミックスプロジェクトで検証してゆく予定である。

なお、最終年度に開発したナノエレクトロスプレー質量分析法と表面溶媒抽出システム(LESA)の組み合わせは、昨年夏頃にハードが完成したシステムであり、その適用については国内では我々のグループが最初に取り組んだものである。今後の臨床医学、基礎生命科学の手法として、簡便かつ高感度な手法として大いに役立つことが期待され、出来うれば、今後も JST により臨床検査や、医薬開発における基盤的システム構築のための予算措置としての支援を期待するものである。

§ 6 研究期間中の主なワークショップ、シンポジウム、アウトリーチ等の活動

年月日	名称	場所	参加人数	概要
2005年 5月26日	第53回質量分析総合討論会	大宮	150名	シンポジウム「メタボロミクスとバイオインフォマティクス」(オーガナイザー:田口)
2006年 6月8日	第48回日本脂質生化学会	東京	150名	シンポジウム「脂質シグナリングの最前線:新たなる世代へ」(オーガナイザー:横溝)
2006年 7月5日	15th World Congress of Pharmacology	北京	200名	シンポジウム(オーガナイザー:横溝)
2006年 9月11日	日本生物工学会大会シンポジウム	大阪	120名	メタボロミクスの実用的運用に関する研究発表(オーガナイザー:福崎)
2007年 11月5, 6日	第2回メタボロームシンポジウム	東京	250名	メタボロームに関する研究発表 (実行委員長:田口)

2007年 12月15日	第30回日本分子生物学会・第80回日本生化学会合同年会	横浜	150名	ワークショップ「質量分析により分子を見る」 (オーガナイザー:田口)
2007年 12月15日	第30回日本分子生物学会・第80回日本生化学会合同年会	横浜	150名	ワークショップ「ユニークな脂質の新機能」 (オーガナイザー:横溝)
2008年 5月16日	第56回質量分析総合討論会	つくば	200名	シンポジウム「医用分野における質量分析」 (オーガナイザー:田口)
2008年 9月25, 26日	第33回医用マスペクトロメトル学会年会	東京	260名	質量分析の医用分野への応用に関する研究発表 (実行委員長:田口)
2008年 12月11日	第31回日本分子生物学会・第81回日本生化学会合同年会	神戸	300名	シンポジウム「脂質の新機能」(オーガナイザー:横溝)
2009年 9月11日	日本医用マスペクトル学会シンポジウム	大阪	190名	シンポジウム「健康と疾患のためのメタボロミクス」 オーガナイザー: 田口、福崎
2009年 11月18日	第4回メタボロームシンポジウム	横浜	280名	シンポジウム「基盤技術・分析手法、リポドミクス」 (オーガナイザー: 福崎、田口)
2009年 11月24, 25日	第6回日韓若手研究者交流セミナー	佐世保	80名	日韓の若手研究者の研究発表
2010年 6月17日	The 1 st Asian & Oceanic Mass Spectrometry Conference Symposium	つくば	400名	シンポジウム Metabolomics/Lipidomics (オーガナイザー:田口)
2010年 9月9, 10日	第35回日本医用マスペクトル学会年会	名古屋	200名	シンポジウム 「生活習慣病とメタボロミクス」 (オーガナイザー:田口、小林)

§7 結び

このクレスト研究テーマで、脂質メタボロームに必要な基盤技術をほぼ構築でき、開発した脂質自動同定ツールや多変量解析ツールを用いた包括的解析が可能となった。

実際の適用面でも20以上の研究機関との共同研究が遂行されている。近年の欧米やアジア諸国の趨勢を見ると、国内外における共同研究の要求に答えて、我が国に於いても何らかの形でクレスト期間終了後にもこの脂質メタボローム解析システムを維持し、解析を遂行していく受け皿とな

る組織やシステムが必要だと思われる。

今年4月より、田口グループに所属する Crest 研究員の内1名は NIH へポスドクとして留学し、2名が大学の助教として、脂質メタボロームのラボを持って独立した。さらに2名は厚労省メタボロミクスプロジェクトの研究員として巣立っている。いずれも30歳前後の年代であるが、脂質メタボローム解析分野での今後の活躍が期待できる。また、Crest 期間の終了後にかけて、Crest やさきがけのメンバーの中から脂質メタボロームの研究手法を引き継ぐ中核的な人材が出つつある。すでに、横溝、小林は最新の MS を使える環境を作りつつある。やさきがけの研究者である、有田、青木、村上らも同様である。

田口は 2011 年 1 月末に、東大の寄付講座が終了するが、現在、兼任している名古屋の中部大学生命健康科学部生命医科学科の方で、秋以降に展開する予定の応用研究と Crest 研究の最後の取り纏めの準備を行っている。数社の製薬企業等からの研究助成を得て、創薬や臨床応用のための共同研究をこの秋から中部大学の方でも始める予定である。一方、今まで多くの基礎、臨床の大学、研究所関連の研究者と行って、成果を上げてきた病態脂質メタボローム関連の共同研究を、今後も遂行し、この脂質メタボロミクス分野の若手研究者を育成する為には、何らかの国の研究助成を獲得する必要があると考えている。

我が国では、特に質量分析を用いたメタボロミクスの研究を遂行できる人材が極度に少なく、研究員の募集に応募してくる人材のほとんどは中国かインドのポスドクであった。Crest 研究では、人材育成の観点から未経験の日本人研究員を雇って、教育するところから始めて来たが、中部大学への研究室の移転に関しては、育成した人材はほとんど独立するので、今後自身でも実験を行うと同時に、新たな人材を養成したいと考えている。また、確立した脂質メタボロームの手法を創薬や臨床診断に生かせるよう共同研究を展開してゆきたい。今後も脂質メタボロミクスを進めるに当たり、アカデミアとの共同研究の推進や、人材の確保等について、国の支援が得られることを期待している。田口は中部大学に移動後も、微力ながら、わが国の脂質メタボロミクス解析センターの一部として何らかの形で貢献してゆきたいと考えている。

田口グループのメンバーと共同研究者（写真）

