

201107004A

別添1

厚生労働科学研究費補助金

創薬基盤推進研究事業

大規模生体内分子測定による

薬物誘発性肝障害バイオマーカーの探索研究

平成 23 年度

総括研究報告書

研究代表者 曾我 朋義

分担研究者 本間 雅

分担研究者 大畠 武二

分担研究者 奈良岡 準

分担研究者 竹内健一郎

分担研究者 大村 功

分担研究者 鈴木 謙一

平成 24 年 4 月

# 目 次

I. 総括研究報告書	
大規模生体内分子測定による	
薬物誘発性肝障害バイオマーカーの探索研究 . . . . .	1
II. 研究成果の刊行に関する一覧表 . . . . .	18
III. 研究成果の刊行物・別刷 . . . . .	20

厚生労働科学研究費補助金（創薬基盤推進研究事業）  
総括研究報告書

大規模生体内分子測定による薬物誘発性肝障害バイオマーカーの探索研究

研究代表者：

○曾我 朋義（慶應義塾大学先端生命科学研究所・教授）

研究分担者：

○本間 雅（東京大学医学部附属病院・助教）

○大嶋 武二（アステラス製薬（株）安全性研究所・室長）

○奈良岡 準（アステラス製薬（株）安全性研究所・主管研究員）

○竹内健一郎（アステラス製薬（株）安全性研究所・主任研究員）

○大村 功（アステラス製薬（株）安全性研究所・主任研究員）

○鈴木 謙一（アステラス製薬（株）安全性研究所・主管研究員）

研究要旨

一般に薬物誘発性毒性は肝障害として現れる例が多いが、薬物性肝障害に共通する特徴的な所見は必ずしも無く、現状では確定診断は困難である。また、糖尿病治療薬トログリタゾンのように投与中止後も症状が悪化する例も報告されており、薬物性肝障害の確定診断を可能にする所見の発見は急務である。本研究は、最新の測定技術を用いて生体内の内因性分子を大規模に測定し、薬物性肝障害の早期かつ正確な診断マーカーの開発を目指すものである。

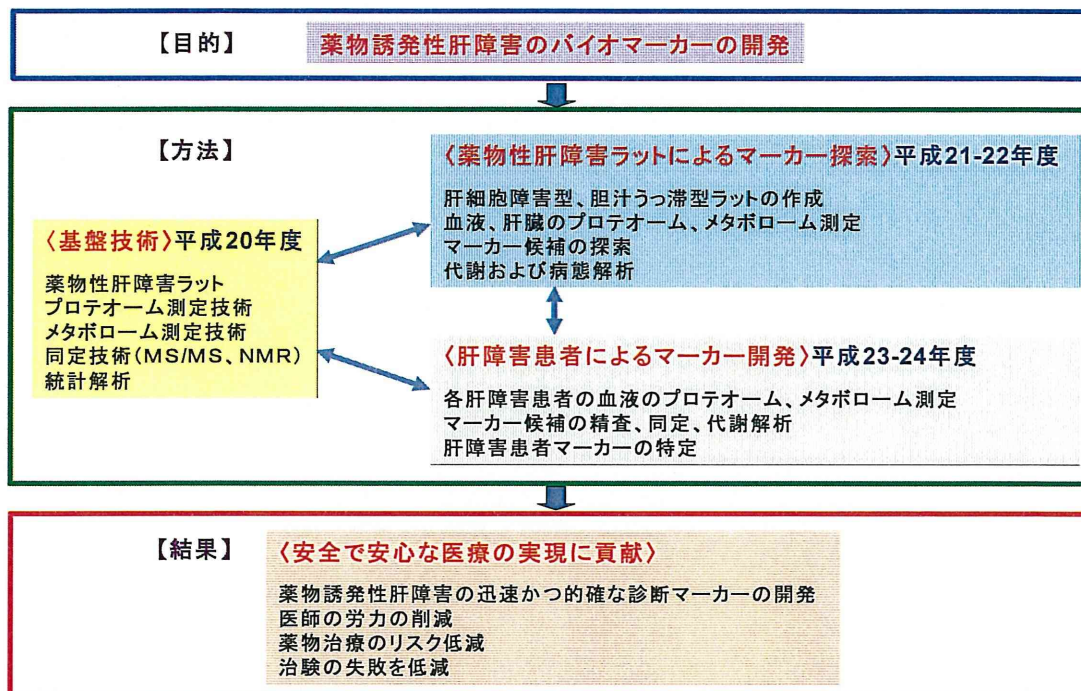
平成 20 年度は、低用量リポポリサッカライドの前感作を行うことで、薬物性肝障害モデル動物を作成する手法を確立した。また、各種肝障害患者の検体集積システムを構築し、大規模メタボローム解析の準備も進めた。平成 21 年度は、モデル動物の解析より見出されたバイオマーカー候補物質に関して、ヒト臨床検体を用いて検証を行い、 $\gamma$ -Glu-X ジペプチドが肝障害患者において高値を示すバイオマーカーとして見出され、肝臓内グルタチオン・レベルの低下が、肝障害発症に関連する重要なメカニズムの一つとなっている可能性が示唆された。平成 22 年度は、薬物性肝障害の発症メカニズムにフォーカスした検討を進め、薬物性肝障害の発症過程には、肝臓への酸化ストレスと血中の炎症性サイトカイン・レベルの上昇が大きく関与していることが明らかとなった。平成 23 年度はさらに大規模なカルテ調査も含めて解析を進めた結果、何らかの理由で酸化ストレスおよび炎症が背景因子としてある患者は、その後薬物性肝障害を発症するリスクが高いことが示唆された。また、 $\gamma$ -Glu-X ジペプチド類は C 型肝炎の治療に伴って低下する傾向がある事も見出され、一部の肝疾患に関しては治療効果を反映するバイオマーカーとしても利用可能である可能性が示唆された。最終年度である平成 24 年度は、薬物性肝障害の発症リスクを評価する手法の確立を目指して検討を進める。

## A. 研究目的

全米の統計では、薬物の有害作用による死亡者は年間 10 万人超と、死因の第 4 位を占めており、医療上のみならず、医療経済学的にも大きな問題となっている。一般に薬物誘発性毒性は肝障害として現れる例が多く、東京大学医学部附属病院においても、薬物性肝障害発症患者は、年間約 100 名程度と見積もられている。厚生労働省が「重篤副作用疾患別対応マニュアル薬物性肝障害」で注意喚起しているように、薬物性肝障害は発症の予測が困難である上に、重篤化して死に至るケースもあり得る重要な薬物有害作用であるため、これを早期に発見し、重症化を予測可能な診断法の開発が強く望まれている。しかしながら、この疾患に対する正確で迅速な診断法は未だ充分には確立されておらず、実臨床で薬物性肝障害が疑われる症例では、従来から用いられている肝機能検査値の他、薬物投与から発症までの期間や、飲酒などの危険因子を考慮したスコアリングにより、薬物性肝障害の診断を行うが、薬物性肝障害に共通する特徴的な所見は必ずしも無く、現状では確定診断は困難である。このため薬物以外の原因を検討した上で消去法的に、「薬物誘発性の肝障害が強く

疑われる」という形で診断されるのが通例である。また、この段階で、疑わしい薬物の投与を中止し経過を観察するのが一般的であり、多くのケースでは症状は軽快に向かうが、中には糖尿病治療薬トログリタゾン（現在は市場撤退）のように投与中止後も症状が悪化する例も報告されており、薬物性肝障害の確定診断を可能にする所見の発見は急務である。また、現在の検査値は肝細胞壊死後に上昇する酵素群であるため、肝細胞壊死前の早期判断は不可能という問題点もある。

本研究では、肝細胞障害型および胆汁うっ滞型の肝障害を誘発するモデル動物をそれぞれ構築するとともに、実臨床で使用される薬物による肝障害を再現する動物モデルの作成を試みる。また、これらの肝障害モデルおよびコントロール動物の肝臓と血清の生体内分子（代謝物、ペプチド、タンパク質）を網羅的に測定し、肝細胞障害型、胆汁うっ滞型の薬物性肝障害のみに検出される薬物性肝障害マーカーを探索する。さらに薬物性肝障害およびウィルス性肝炎の患者および健常人の血液を測定し、肝細胞障害型あるいは胆汁うっ滞型薬物性肝障害を反映し、実臨床において有用な薬物性肝障害マーカーを開発する（図）。



このようなオミクス技術を駆使した大規模なマーカー探索は前例を見ないものであり、薬物性肝障害に特異的なマーカーが発見されれば世界で初めての事例となる。さらに、動物モデルと臨床研究試料の解析結果の比較、および動物モデルでの更なる検討等により、当該バイオマーカーの変動の分子メカニズムの解明も目指しており、これらの研究を通して創薬段階において、肝障害を誘発しうる薬剤の早期発見への道を拓き、また臨床においても、薬物治療のリスクが把握し、投与量や薬剤の変更など治療上取れるオプションを広げることが可能となり、安全で安心な医療の実現に大きく貢献すると考えている。

研究初年度である平成20年度は、

薬物誘発性肝障害モデルの作製を中心に検討を行い、また臨床検体の収集システムの構築も併せて行った。平成21年度は、肝障害モデル動物の解析より見出されていたバイオマーカー候補物質に関して、ヒト臨床検体を用いて検証を行い、 $\gamma$ -Glu-X ペプチドがバイオマーカー候補として見出された。平成22年度は、より大規模な臨床検体を用いた検証と、薬物性肝障害発症機序の解明を目指した検討を行い、背景疾患としての炎症と酸化ストレスの存在が、薬物性肝障害の発症リスクを高める可能性が示唆された。平成23年度は、これまでの研究で見出された肝障害バイオマーカーが、肝疾患の治療に伴ってどのように変動するかを解析した。また、アセトアミノフェンのように反応性代謝物を生じ

て肝臓内のグルタチオンを消費するメカニズムとは異なるメカニズムで肝臓に酸化ストレスをかける薬物を探索し、解析を行った。また消化管障

害モデルの解析に関しても進めた結果、複数のバイオマーカー候補物質も見出された。

## B. 研究方法

### 1. 肝炎の治療に伴うバイオマーカー変動の解析

山形大学病院においてインターフェロンによる治療を受けウイルスの消失が確認された C 型肝炎患者を 10 名リクルートし、治療前および治療後の血清検体を採集した。

これらの検体に対して、これまでの検討から、種々の肝障害の発症に伴って血清中濃度が顕著に上昇することが明らかとなっている  $\gamma$ -Glu-X ペプチド類に関して、高速液体クロマトグラフィー-質量分析計 (LC-MS/MS) の MRM 法を用いた高感度一斉定量手法によって分析し、結果の解析を行った。

### 2. 薬物性肝障害の発症予測に繋げるための大規模データベースの構築

薬物性肝障害の発症を事前に予測可能であるかを検証するため、東大病院に入院している患者を対象として、大規模なカルテ調査を行い、データベースの構築を行っている。現在まで入院患者約 2,000 名のカルテを精査し、薬物性肝障害の発症症例約 70 名を同定すると共に、これら 2,000 名に関し、各種臨床検査値および患者背景情報、服薬履歴などを収集してデータベースへの登録を行った。

### 3. アセトアミノフェン型以外の薬物による肝酸化ストレス誘発メカニズ

### ムの解析

アセトアミノフェンのように、肝細胞内での CYP による代謝を受けることで反応性代謝物が生じ、これがグルタチオンを消費することで酸化ストレスが生じる事例が知られているが、このようなメカニズム以外にも肝臓に対して強い酸化ストレスを与える薬物は存在すると考えられる。

本年度の検討では、東大病院における過去の検討から、強い酸化ストレスを惹起する可能性が示唆されていた抗がん剤であるスニチニブをモデル化合物として、酸化ストレスが発生するメカニズムの解析を、マウスモデルを用いて行った。

### 4. 消化管障害モデルの解析

昨年度までに確立したラット消化管障害モデルを用い、胃組織内および血清サンプルのメタボローム解析を行い、消化管障害の発症に伴って変動する内因性代謝物質を検索した。

#### (研究の倫理的側面への配慮)

本研究には、ラットあるいはマウスを用いた動物実験が含まれる。動物実験に関しては、東京大学においては、研究機関等における動物実験等の実施に関する基本指針 (平成18年6月1日 文部科学省告示第71号) を遵守した上で、東京大学医学部動物実験委員会によりプロトコールの承認を受けたの

ち、東京大学医学部動物実験指針に従い、実験を行っている。また、アステラス製薬（株）安全性研究所においては、厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針（平成18年6月厚生労働省大臣官房厚生科学課長通知）を遵守した上で、当該施設の規程に従い、実験を行っている。

また本研究には、ヒト臨床研究も含まれる。ヒトにおける臨床研究については、疫学研究に関する倫理指針（平成16年文部科学省・厚生労働省告示第2号）、臨床研究に関する倫理指針

（平成16年厚生労働省告示第459号）を遵守した上で、東京大学医学部倫理委員会およびアステラス製薬ヒト組織研究倫理審査委員会による承認を得た後、下記の倫理的配慮(a, b)を適切に行い、研究を進めている。

a) 試料は匿名化し、個人情報で個人が特定できる形で研究機関の外部に持ち出すことを禁止する。

b) 文書にて研究の目的および方法を十分に説明して了解を得た後、提供者の自由意思に基づき書面によるインフォームド・コンセントを得て試料の提供を受ける。



## C. 研究結果

### 1. 肝炎の治療に伴うバイオマーカー変動の解析

本研究におけるこれまでの検討からは、種々の肝障害に罹患した患者の血清においては、 $\gamma$ -Glu-X ペプチド類の濃度上昇が観察されることが見出されている。しかしながら、このバイオマーカーが治療による病態の改善を反映するか否かは不明である。

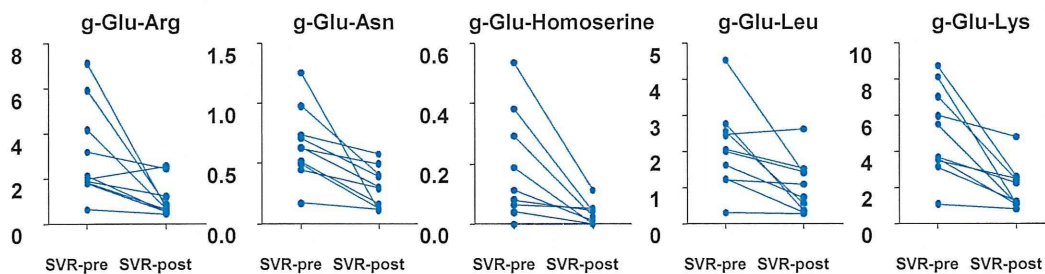
本年度は C 型慢性肝炎患者を対象として、インターフェロン療法を行いウイルスが消失した患者のインターフェロン療法前 (SVR-pre) と後 (SVR-post) で血清中の代謝物質の濃度の変動を網羅的に測定した。その結果、図に示したようにほとんどの症

例においてインターフェロン療法の施行によって $\gamma$ -Glu-X ペプチド類の血清中レベルは低下していることが明らかとなった。一方他の代謝物質に変化は見られなかった。以上の結果から、 $\gamma$ -Glu-X ペプチドは治療効果も反映するバイオマーカーとして利用可能であると考えられた。

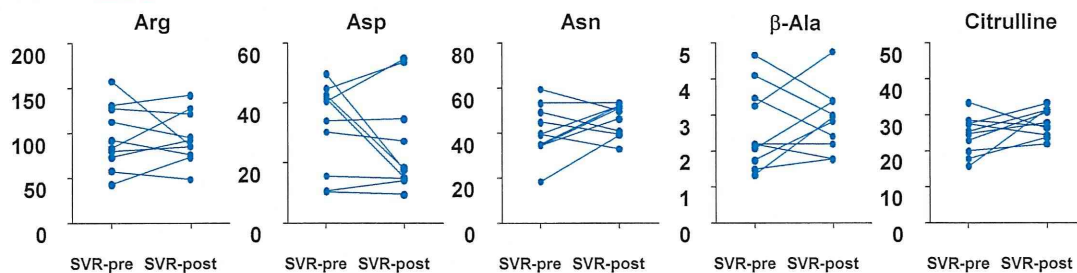
### 2. 薬物性肝障害の発症予測に繋げるための大規模データベースの構築

昨年度までの検討から、薬物性肝障害の発症に関わる背景因子として、酸化ストレスに加えて炎症も重要であることが判明している。本研究で見出された $\gamma$ -Glu-X ペプチド類は酸化ストレスを反映するバイオマーカーとし

#### $\gamma$ -Glu-Xペプチド類



#### アミノ酸類



て利用可能であるため、ここに炎症を反映する臨床検査値の情報を入れることで、薬物性肝障害を発症するリスクの高い患者群を精密に予測することが出来るのではないかと考えて検討を進めている。

現在まで約2,000名の入院患者に関してカルテの精査を行い、各種臨床検査値の推移を基に多重ロジスティック回帰手法を用いて統計解析を行った。その結果、現在広く用いられている臨床検査値の中で最も良く薬物性肝障害の発症を予測したのは、炎症を反映する臨床検査値である CRP であった。この結果は、薬物性肝障害の発症において、昨年度までの研究結果を支持するものであった。今後、 $\gamma$ -Glu-X ペプチド類の測定結果を併せて用いることで、薬物性肝障害の発症を予測する精度がどの程度向上できるかを検討していく必要がある。

### 3. アセトアミノフェン型以外の薬物による肝酸化ストレス誘発メカニズムの解析

本研究のこれまでの解析結果から、薬物性肝障害の発症過程においては、肝臓に対する酸化ストレスの負荷が重要な役割を果たしていると考えられる。実際本研究より見出された  $\gamma$ -Glu-X ペプチド類は酸化ストレスを反映するバイオマーカーであり、薬物性も含む種々の肝障害において高値を示すことが明らかとなっている。また少なくとも薬物性肝障害に関しては、肝臓における酸化ストレスは肝障

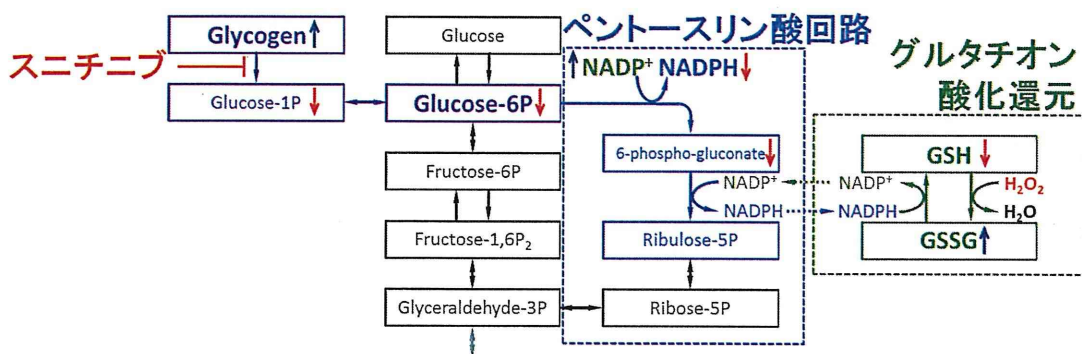
害の結果生じるものではなく、肝障害を発症した患者においては発症以前の段階から酸化ストレスが生じていることが明らかとなっている。一方で、なぜこれらの患者において事前に酸化ストレスが発生しているのかという点は明らかになっていない。特に、投与されている薬物の影響によって肝障害の原因となりうる酸化ストレスが発生するのか、あるいは他の疾患要因が寄与しているのかを明らかにする必要があり、本検討では薬物の作用によって酸化ストレスが発生するメカニズムを探索した。

過去の研究より、アセトアミノフェンは肝臓において CYP2E1 によって代謝を受け、反応性代謝物を生成し、肝細胞内のグルタチオンと結合することで消費し、結果として肝臓に強い酸化ストレスをかけることが知られている。肝臓内で酸化代謝を受けることで反応性代謝物を生成する例は複数知られており、グルタチオンの消費による酸化ストレスの発生は1つのメカニズムとして想定される。

一方、東大病院における過去の研究から、腎細胞癌や GIST の治療に用いられるチロシンキナーゼ阻害薬であるスニチニブは、VEGFR や PDGFR といった治療標的以外にも種々のキナーゼを阻害することが明らかとなっている。特にスニチニブに特徴的なオフターゲット阻害として、グリコーゲンの分解を制御するホスホリラーゼ・キナーゼが挙げられる。一方で過

去の検討から、スニチニブによる副作用の多くはビタミン E の併用によって軽減できることが動物実験の結果から示唆されており、酸化ストレスが副作用発症に関与している可能性も示唆されていた。そこでスニチニブを混餌投与したマウスモデルを用い、血

清中オフタルミン酸の濃度を検討したところ、スニチニブの投与に伴って著しい上昇が観察されることが明らかとなった。またこの際、肝臓中の還元型グルタチオン・レベルは顕著に低下し、酸化型グルタチオンのレベルが上昇していることも確認された。



グリコーゲンは肝臓においてグルコース・6・リン酸を供給する主要な供給源の1つであり、ホスホリラーゼ・キナーゼの阻害は、グルコース・6・リン酸の供給低下に繋がると考えられる。細胞内の物質代謝経路において、グルコース・6・リン酸は解糖系の出発点に位置すると共に、ペントース・リン酸回路の出発点にも位置している。このためグルコース・6・リン酸の供給低下はペントース・リン酸回路の回転が低下することに繋がると考えられる。ペントース・リン酸回路は NADP<sup>+</sup> から NADPH への還元反応と共役していることが知られており、さらに NADPH は酸化型グルタチオンの還元反応に必須である。従って、これら一連の細胞内代謝回路の正常な回転が阻害されることで、グルタチオンの

還元が正常に生じることが出来ず、酸化ストレスの発生に至っていると推定された。現在、スニチニブを服用している患者を対象とした臨床研究をスタートしており、患者においても実際に酸化ストレスが発生しているのか、本研究から見出されたバイオマーカーである  $\gamma$ -Glu-X ジペプチドの血清中レベルの顕著な変動が見出されるのか、を検討中である。

#### 4. 消化管障害モデル動物の解析

NSAIDs 単回経口投与による、ラット消化管障害モデルを用いて、胃および血漿中のメタボローム解析を実施した。その結果、薬物の種類に依らず消化管障害の進展及びその回復に伴って変動するバイオマーカー候補物

質が複数見出された。

特にヒドロキシプロリンおよび 3-ヒドロキシ酪酸に関しては、胃組織内の濃度と血清中濃度の間に良好な相

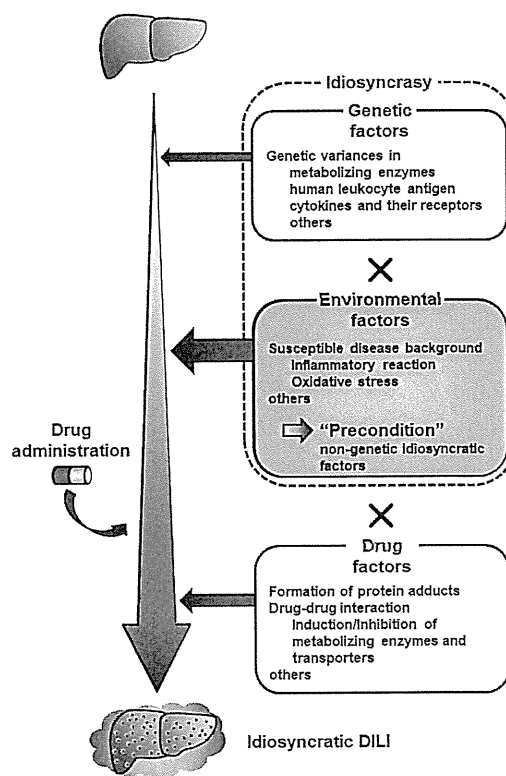
関関係が見出された。また、消化管障害の発症に伴って低下する傾向が観察された（論文投稿中）。

#### D. 考察

特異体質性の薬物性肝障害は非常に広範な薬物の投与に関連して生じる副作用であり、薬物個々に見た際の発症頻度は低いが、広範囲の薬物によって生じうるため、臨床において遭遇する頻度は高い。特異体質性の肝障害の発症機序には不明確な点が多く残されており、また発症の予測は困難であるとされてきた。本研究のこれまでの検討で対象とした薬物性肝障害症例においては、起因となっていると考えられる薬剤も多岐に渡っており、特定の薬剤の服用例が多くみられることも無かった。このような多様な症例を対象にした検討であるにも関わらず、症例に共通した事象として肝臓内グルタチオンの低下と血清中炎症性サイトカインの高値が観察され、またこれらの現象は肝障害発症以前から生じており、肝障害発症に伴って大きな変動は観察されなかった。これらの結果は、肝臓内グルタチオンの低下と血清中炎症性サイトカインの高値が、薬物性肝障害を発症する機序に関連している可能性を示唆している。

本年度はこれらの結果を踏まえ、東大病院に入院した患者を対象として約2,000症例のカルテ情報を精査してデータベースを構築し、各時点の臨床検査値を基に、その患者がその後薬物性肝障害を発症するか否かを分離可能であるかを検証した。その結果、炎

症を反映する臨床検査値である CRP が、各種の臨床検査値の中で最も良く、薬物性肝障害の発症群と非発症群を区別することが明らかとなった。これはこれまでの研究から得られた、「何らかの理由で酸化ストレスと炎症の2つを背景因子として抱える患者が、薬物性肝障害を高頻度に発症し得る」という仮説を強く支持するものであった。



現状では酸化ストレスを良く反映する臨床検査値が存在しないため、十分な制度を持って薬物性肝障害の発症リスクを評価できる状況ではないが、本研究で見出されてきた  $\gamma$ -Glu-X ペプチド類の測定が一般的に臨床で利用可能となれば、この測定値と CRP 値をコンビネーションで用いること

で、薬物性肝障害の発症リスクを精度良く評価する事が可能になる事が期待される。今後、薬物性肝障害の発症リスクを事前に予測評価するための方法論を、前向き臨床試験を通して確立していく必要がある。

また、将来的に特に重要な検討項目となる事としては、劇症症例の問題が挙げられる。薬物性肝障害の発症症例の中には、頻度は低いものの劇症化する症例が含まれていることが知られている。劇症肝炎を発症した際の死亡率は5割近くにも達し、また治療法も肝移植などに頼らざるを得ない。このため、劇症化症例を未然に防ぐことが出来れば、臨床的な有用性は非常に高い。本研究で見出された酸化ストレス・バイオマーカーとCRP値を用いて薬物性肝障害発症の高リスク群を予測することが可能となった場合、この劇症化症例が漏れることなく予測できるか否かが重要である。薬物性の劇症肝炎の発症頻度は非常に低いため、現状では情報が少なく劇症化のメカニズムが不明の状況であるが、この点を解決すべく情報集積の努力を行っていききたい。

## E. 結論

薬物性肝障害の発症過程においては、何らかの理由で炎症および酸化ストレスが背景因子として存在することで薬物性肝障害の発症リスクが高まった状態になり、ここに特定の薬物が投与されることで発症すると考えられる。このため、本研究で見出された酸化ストレス・バイオマーカーと炎症マーカーとして頻用されるCRP値を併せて用いることで、薬物性肝障害の発症リスクを精度良く分離する手法を確立するべく検討を進めていく。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Toyoda, Y., Tamai, M., Kashikura, K., Kobayashi, S., Fujiyama, Y., **Soga, T.**, Tagawa, Y., "Acetaminophen-induced Hepatotoxicity in a Liver Tissue Model Consisting of Primary Hepatocytes Assembling Around an Endothelial Cell Network" *Drug Metab. Dispos.* 40(1), 169-177, 2012.
2. Sugimoto, M., Kawakami, M., Robert, M., **Soga, T.**, Tomita, M. "Bioinformatics Tools for Mass Spectroscopy-Based Metabolomic Data Processing and Analysis" *Curr. Bioinf.*, 7(1), 96-108, 2012.
3. Sugimoto, M., Ikeda, S., Niigata, K., Tomita, M., Sato, H., **Soga, T.** "MMMDB: Mouse Multiple Tissue Metabolome Database" *Nucl. Acids Res.* 40 (D1): D809-D814. 2012.
4. Iino, K., Sugimoto, M., **Soga, T.**, Tomita, M., "Profiling of the Charged Metabolites of Traditional Herbal Medicines Using Capillary Electrophoresis time-of-flight Mass Spectrometry" *Metabolomics* 8(1), 99-108, 2012.
5. **Soga, T.**, Sugimoto, M., Honma, M., Mori, M., Igarashi, K., Kashikura, K., Ikeda, S., Hirayama, A., Yamamoto, T., Yoshida, H., Otsuka, M., Tsuji, S., Yatomi, Y., Sakuragawa, T., Watanabe, H., Nihei, K., Saito, T., Kawata, S., Suzuki, H., Tomita, M., Suematsu, M., "Serum Metabolomics Reveals  $\gamma$ -glutamyl Dipeptides as Biomarkers for discrimination among Different Forms of Liver Disease" *J. Hepatol.* 55(4), 896-905, 2011.
6. Deng, L., Shoji, I., Ogawa, W., Kaneda, S., **Soga, T.**, Jiang, D., Ide, Y., Hotta, H., "Hepatitis C Virus Infection Promotes Hepatic Gluconeogenesis through an NS5A-Mediated, FoxO1-Dependent Pathway" *J. Virol.* 85(17), 8556-8568, 2011.
7. Hayashi, K., Sasamura, H., Hishiki, T., Suematsu, M., Ikeda, S., **Soga, T.**, Itoh, H., "Use of Serum and Urine Metabolome Analysis for the Detection of Metabolic Changes in Patients with Stage 1-2 Chronic Kidney

- Disease” *Nephro-Urol. Mon.* 3(3), 164-171, 2011.
8. Kato, T., Niizuma, S., Inuzuka, Y., Kawashima, T., Okuda, J., Kawamoto, A., Tamai, Y., Iwanaga, Y., **Soga, T.**, Kita, T., Kimura, T., Shioi, T., “Analysis of Liver Metabolism in a Rat Model of Heart Failure” *Int. J. Cardiol.* online doi:10.1016/j.ijcard.2011.07.056.
  9. Suzuki, T., Toyohara, T., Akiyama, Y., Takeuchi, Y., Mishima, E., Suzuki, C., Ito, S., **Soga, T.**, Abe, T., “Transcriptional Regulation of Organic Anion Transporting Polypeptide SLCO4C1 as a New Therapeutic Modality to Prevent Chronic Kidney Disease” *J. Pharm. Sci.* 100(9), 3696-3707, 2011.
  10. Sugimoto, M., Sakagami, H., Yokote, Y., Onuma, H., Kaneko, M., Mori, M., Sakaguchi, Y., **Soga, T.**, Tomita, M., “Non-targeted metabolite profiling in activated macrophage secretion” *Metabolomics* online DOI: 10.1007/s11306-011-0353-9, 2011
  11. 平山明由、曾我朋義：CE-MSメタボローム測定法 「Diabetes Frontier」 Vol.22, No.6, pp673-678, メディカルレビュー社, 2011.
  12. 曾我朋義：新規酸化ストレスマーカーγ-グルタミルジペプチドによる肝疾患スクリーニング「酸化ストレスと肝疾患第7巻」, pp115-123, メディカルトリビューン, 2011.
2. 学会発表
    1. Tomoyoshi Soga, Key Note symposium “CE-MS Metabolomic in Biomedical Research”, 27<sup>th</sup> International Symposium on MicroScale Bioseparations and Analyses, MSB2012, Geneva, Switzerland, Feb 13, 2012.
    2. Tomoyoshi Soga, “Development of CE-MS Metabolomic and Application”, Workshop-μSeparation Methods in Metabolomics and Biomarker Discovery, 27<sup>th</sup> International Symposium on MicroScale Bioseparations and Analyses, MSB2012, Geneva, Switzerland, Feb 12, 2012.
    3. Tomoyoshi Soga, “Metabolomics in Biomedical Research”, MBSJ



- 2011, Pacifico Yokohama, Dec 14, 2011.
4. Tomoyoshi Soga, Simposium Speaker, “Biomarker Discovery by CE-MS Metabolomics”, The 59<sup>th</sup> Annual Meeting of Japanese Association for Dental Research, International Conference Center Hiroshima, Oct 8, 2011.
  5. Tomoyoshi Soga, Key Note Speaker, “CE-MS Metabolomics and Application to Biomedical Research”, IUPAC International Congress on Analytical Sciences 2011, Kyoto International Conference Center, May 24, 2011.
  6. 曾我朋義「メタボロミクスによる新規酸化ストレスマーカーの発見と肝疾患診断」第三回レッドックス・ライフイノベーションシンポジウム、東京大学医学部教育研究棟、2012年3月8日
  7. 曾我朋義「メタボローム測定法の開発と生命科学への応用」第二回次世代バイオナノ研究会、サンポートホール高松、2012年1月19日
  8. 曾我朋義「新規酸化ストレスマーカーγ-グルタミルジペプチドによる肝疾患スクリーニング」第8回酸化ストレスと肝研究会、博多エクセルホテル東急、2011年11月27日
  9. 曾我朋義「メタボロミクスによる新規肝臓疾患マーカーの発見」日本薬物動態学会第26回年会、Forum 2011 創薬と化学療法のためのバイオマーカー、広島国際会議場、2011年11月18日
  10. 曾我朋義「メタボローム解析：疾患、がん研究への展開」がん医療の未来～鶴岡発がん研究の最前線～、グラント・エル・サン、2011年11月13日
  11. 曾我朋義「CE-MS メタボロミクスによる肝臓疾患マーカー探索」第31回キャピラリー電気泳動シンポジウム SCE2011、鶴岡メタボロームキャンパスレクチャーホール、2011年11月10日
  12. 曾我朋義「新規酸化ストレスマーカーの発見と各種肝臓疾患診断法」JDDW2011 第19回日本消化器関連学会週間、福岡国際会議場、2011年10月21日
  13. 曾我朋義「CE-MS メタボロミクスによる疾患バイオマーカー探索」第6回メタボロームシンポジウム、大阪大学コンベンションセンター、2011年10月13日

14. 曾我朋義「メタボローム解析による新規バイオマーカー探索」日本分析化学会第60年会、特別シンポジウム：最先端医療を支える分析化学、名古屋大学東山キャンパスA会場、2011年9月16日
15. 曾我朋義「CE-MSメタボローム測定法の開発と生命科学への応用」日本分析化学会第60年会、電気泳動分析研究懇談会、名古屋大学東山キャンパスJ会場、2011年9月14日
16. 曾我朋義「メタボロミクスによる医科学研究」第19回健康医科学産業推進協議会、東海大学校友会館、2011年9月7日
17. 曾我朋義「メタボロミクスによる新規酸化ストレスマーカーの同定と肝臓疾患スクリーニング」第14回Vitamin E Update Forum、如水会館、2011年8月30日
18. 曾我朋義「最新のメタボローム測定法の開発と生命科学への応用」第38回日本トキシコロジー学会学術年会、パシフィコ横浜、2011年7月11日
19. 曾我朋義「メタボロミクスによる新規バイオマーカーの発見」オミックス医療研究会第2回オミックス定期講演会、東京医科歯科大学歯学部特別講堂、2011年7月7日
20. 曾我朋義「メタボロミクス」東北大学グローバルCOE第一回Network Medicine特論、東北大学医学部5号館201号室、2011年6月3日
21. 曾我朋義「CE-MSメタボロミクスが解き明かす生命科学」JBAセミナー未来のバイオ技術勉強会、大阪大学吹田キャンパスサントリームモリアルホール、2011年5月31日
22. 曾我朋義「メタボロミクスを用いた新規毒性評価への展望」日本薬物動態学会第25回ワークショップ、東京大学鉄門記念講堂、2011年5月12日
23. 曾我朋義「メタボロミクスによる新規肝臓疾患マーカーの発見」臨床応用を目指した最前線セミナーPart.12多層的オミックス解析による診断と治療の標的分子の探索、コクヨホール、2011年4月27日

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

1. 曾我朋義、杉本昌弘、末松誠、本間雅、山本武人、鈴木洋史「肝臓疾患マーカー、その測定方法、装置及び医薬品の検定方法」特願 2010-543986
2. 曾我朋義、杉本昌弘、斎藤貴史、河田純男、本間雅、鈴木洋史「肝臓疾患マーカー、その測定方法、装置及び医薬品の検定方法」特願 2010-102579

3. 曾我朋義、杉本昌弘、末松誠、斎藤貴史、河田純男「肝臓疾患マーカー、その測定方法、装置及び医薬品の検定方法」特願 2010-139736

2. 実用新案登録  
なし

3. その他  
なし

## 研究成果の刊行に関する一覧表

## 雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Toyoda, Y., Tamai, M., Kashikura, K., Kobayashi, S., Fujiyama, Y., <b>Soga, T.</b> , Tagawa, Y.	“Acetaminophen-induced Hepatotoxicity in a Liver Tissue Model Consisting of Primary Hepatocytes Assembling Around an Endothelial Cell Network”	Drug Metab. Dispos.	40(1)	169-177	2012
Sugimoto, M., Kawakami, M., Robert, M., <b>Soga, T.</b> , Tomita, M.	“Bioinformatics Tools for Mass Spectroscopy-Based Metabolomic Data Processing and Analysis”	Curr. Bioinf.	7(1)	96-108	2012
Sugimoto, M., Ikeda, S., Niigata, K., Tomita, M., Sato, H., <b>Soga, T.</b>	“MMMDB: Mouse Multiple Tissue Metabolome Database”	Nucl. Acids Res.	40 (D1)	D809-D814	2012
Iino, K., Sugimoto, M., <b>Soga, T.</b> , Tomita, M.	“Profiling of the Charged Metabolites of Traditional Herbal Medicines Using Capillary Electrophoresis time-of-flight Mass Spectrometry”	Metabolomics	8(1)	99-108	2012
<b>Soga, T.</b> , Sugimoto, M., Honma, M., Mori, M., Igarashi, K., Kashikura, K., Ikeda, S., Hirayama, A., Yamamoto, T., Yoshida, H., Otsuka, M., Tsuji, S., Yatomi, Y., Sakuragawa, T., Watanabe, H., Nihei, K., Saito, T., Kawata, S., Suzuki, H., Tomita, M., Suematsu, M.	“Serum Metabolomics Reveals $\gamma$ -glutamyl Dipeptides as Biomarkers for discrimination among Different Forms of Liver Disease”	J. Hepatol.	55(4)	896-905	2011