

スピリンの単独投与で見られた変化がファモチジンやオメプラゾールを共投与する事でその変化が正常に戻った場合はそのマーカー候補が胃潰瘍が惹起されることにより変化するバイオマーカーすなわち胃潰瘍のバイオマーカーであることが分かる。一方でアスピリンの単独投与で見られた変化がファモチジンやオメプラゾールを共投与しても正常に戻らなかった場合は、それは NSAIDs による胃潰瘍の危険を示すマーカーとなりうると考えられた。その結果、アスピリンのみを投与した群では citrate、 cis-aconitate、 O-acetylcarnitine、 3-hydroxybutanoic acid、 hydroxyproline の減少が確認された。一方で proline の減少は確認されなかった。 proline の減少は実験-1 においてもそれほど大きなものではなかったが、実験-2 では実験-1 に比べアスピリンの用量を下げており、それが proline の減少を捕えられなかった理由であると考えられた。アスピリンのみの投与で確認された変化のうち citrate、 cis-aconitate、 の有意な減少はファモチジンを共投与する事で、 hydroxyproline の有意な減少はファモチジンもしくはオメプラゾールを共投与する事で Control 群と同等レベルまで回復した。また血中においてはアスピリンの単独投与群で

3-hydroxybutanoic acid の有意な減少が観察され、ファモチジンもしくはオメプラゾールを共投与しても変化は見られなかったが、hydroxyproline の有意な減少はファモチジンもしくはオメプラゾールを共投与する事で Control 群と同等レベルまで回復した。

O-acetylcarnitine 及び 3-hydroxybutanoic acid は脂質の β 酸化の最終産物の一つであり、その減少はミトコンドリアにおけるエネルギー産生の低下を意味している。アスピリンをはじめとする NSAIDs はミトコンドリアの膜電位を調整する mitochondria permeability pore を開口して (Szewczyk and Wojtczak, 2002) ミトコンドリアの膜電位を喪失させ、ミトコンドリアの機能を失わせることが知られている。またこのミトコンドリアの機能障害が胃粘膜保護作用の低下を招き (Somasundaram et al., 1997) これが NSAIDs による胃潰瘍の原因とされている。今回のデータからファモチジンもしくはオメプラゾールでは胃粘膜保護作用の低下は抑制できず、 β 酸化の低下を示すバイオマーカーは NSAIDs による胃潰瘍の発現の危険性を示すマーカーとなりうると期待された。

TCA 回路の中間体である citrate 及び cis-aconitate の有意な減少はアス

ピリン投与群及びオメプラゾールとアスピリンを投与した群では確認されたが、ファモチジンとアスピリンを投与した群では確認されなかった。実験-1の結果から TCA 回路の中間体の減少も β 酸化同様 NSAIDs によるミトコンドリアの機能障害によるものと考えられるがファモチジンが TCA 回路に与える影響について検討した試験は存在せず、その原因は不明である。しかしながらファモチジンと同じ H2 ブロッカーであるシメチジンを前投与したラットに NSAIDs を投与した動物の尿のメタボローム解析 (Um et al., 2012) において、NSAIDs 投与により TCA 回路の中間体である 2-oxoglutarate が減少するが、シメチジンを共投与する事により回復傾向を示すことが報告されている。この事からファモチジンを含む H2 ブロッカーには NSAIDs による TCA 回路の活性低下を何らかの形で回復させる能力があるものと考えられた。

アスピリンの単独投与群で認められた hydroxyproline の減少はファモチジンもしくはオメプラゾールを共投与する事で Control 群と同等レベルまで回復した。hydroxyproline は生体内においてコラーゲンの中に特異的に含まれるアミノ酸であることが知られている。この事から hydroxyproline の減少は臓器内におけるコラーゲン量の減少を示唆して

いるものと考えられた。また、潰瘍部位においてはコラーゲンを分解するコラゲナーゼの活性が上昇し、コラーゲン量が減少している事が報告されており、(Hasebe et al., 1987) 本試験で見られたコラーゲン量の減少はコラゲナーゼの活性上昇を反映したものであると考えられた。今回 hydroxyproline の減少が同量のアスピリンを投与してもファモチジンもしくはオメプラゾールを共投与して胃潰瘍を抑制すると認められなかったことから hydroxyproline の減少が潰瘍による臓器内のコラーゲンの減少を示しており、これが NSAIDs による胃潰瘍惹起のマーカーとなる事が示唆された。

血中においても 3-hydroxybutanoic acid 及び hydroxyproline は同様の傾向を示した。一方で O-acetylcarnitine citrate 及び cis-aconitate は血中では変化を確認できなかった。この事から血中の hydroxyproline の減少は胃潰瘍が惹起された事を示すマーカーとして、血中の 3-hydroxybutanoic acid の減少は NSAIDs により誘発された胃潰瘍リスクのマーカーとして、利用可能であると考えられた。実験-3 では、実験-1 において 2 つの NSAIDs に共通して変動する複数のバイオマーカー候補を見出した。また実験-2 においてヒスタミン H2 受容体拮抗薬(ファ

モチジン)及びプロトンポンプインヒビター(オメプラゾール)をアスピリンと共投与して、バイオマーカー候補の変動パターンを見る事で、それらの変動する原因をおおよそ確認する事が出来た。胃潰瘍の原因については胃潰瘍は胃酸やペプシンなどの攻撃因子と防御因子のバランスが崩れることを起因として多くの要因が関わって惹起されると言われているがその明確なメカニズムについては良く分かっていない。(Choi et al., 2009)また、胃潰瘍を惹起する動物モデルは実験-1、-2 で用いた NSAIDs によるモデル以外にもエタノールやストレスで誘発するものを代表に多くのものが知られている。(Shaker et al., 2010) そこで実験-3 では NSAIDs 以外のモデルで胃潰瘍を誘発させたモデルについてもバイオマーカー候補の変動パターンを見る事で、バイオマーカー候補の変動する原因を再確認するとともに、バイオマーカー候補がどのような目的に使えるかを明らかにする事を試みた。

その結果、実験-1 で見られた変化のうち、citrate、 cis-aconitate、及び O-acetylcarnitine の減少はアスピリンモデル以外では検出されなかった。3-hydroxybutanoic acid の減少もアスピリンモデルのみで検出され、ストレスモデルでは変化せず、エタノールモデルでは増加した。 一方で

hydroxyproline の減少については今回検討した全てのモデルで確認された。

実験 -1、 -2 において、 citrate、 cis-aconitate、 O-acetylcarnitine 及び 3-hydroxybutanoic acid の減少は NSAIDs の胃潰瘍惹起の原因の一つとされるミトコンドリアの機能障害が原因であると考察してきた。エタノールによる胃潰瘍の惹起についてはエタノールそのものが壊死性の物質であり、この作用により胃粘膜を破壊する事によりよるものと言われている。(Wallace and Granger, 1996) ストレスによる胃潰瘍についてはその原因は未だ明確になっていないが、最終的に胃酸の過産生と胃粘膜の減少により胃潰瘍に至るとされている。(Honda et al., 1994) 以上の事からアスピリン、エタノール及びストレスにより誘発される胃潰瘍はそれぞれ原因が異なっていると考えられる。今回ミトコンドリアの機能障害を反映していると思われるマーカー群の変化がそれぞれのモデルで異なっていた事は実験-1 及び実験-2 で見られたミトコンドリアの機能障害が NSAIDs の作用である事、これらの変化は胃潰瘍そのものの変化を示すものではなく、NSAIDs による胃潰瘍のリスクを示すものであることが示唆された。

一方で hydroxyproline の減少につい

ては今回検討した全てのモデルで確認された。実験 -1、-2 で hydroxyproline の減少は潰瘍部位においてはコラーゲンを分解するコラーゲナーゼの活性が上昇し、コラーゲン量が減少している事が報告されており、(Hasebe et al., 1987) 本試験で見られたコラーゲン量の減少はコラーゲナーゼの活性上昇を反映したものであると考察してきた。今回実施した3モデルはいずれも胃潰瘍を惹起している。また Hasebe らは NSAIDs 以外の原因による胃潰瘍においてもコラーゲナーゼの活性上昇及びコラーゲン量の減少が見られる事を報告しており、これは原因を問わず胃潰瘍全般で見られる現象であると思われる。(Hasebe, 1987) (Hasebe et al., 1987) 以上の事から hydroxyproline の減少は潰瘍部位のコラーゲン量の減少を示すマーカーであり、胃潰瘍の原因を問わず用いることが出来る胃潰瘍のマーカーであると期待された。血中においても 3-hydroxybutanoic acid 及び hydroxyproline は同様の傾向を示した。この事から血中の hydroxyproline の減少は NSAIDs により胃潰瘍が惹起された事を示すマーカーとして、血中の 3-hydroxybutanoic acid の減少は NSAIDs による胃潰瘍リスクのマーカーとして、利用可能であると考えられた。

E. 結論

平成 20 年度

上述のように平成 20 年度には研究遂行に必要な技術的基盤の整備を積極的に推進した。平成 21 年度・22 年度には、肝障害モデル動物を用いたメタボローム解析を進め、バイオマーカー候補となる物質を探索するとともに、その変動メカニズムを分子レベルで解明することを目標として検討を進める。また、薬物性肝障害およびウイルス性肝障害の症例を集積し、平成 23 年度以降にヒトにおける診断バイオマーカーの確立・検証に向けた準備を進める予定である。

平成 21 年度

上述のように平成 20 年度に整備した技術的基盤に立脚し、平成 21 年度には、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うと共に、薬物誘発性肝障害の発症過程との関連に関する検討を加えた。その結果、肝障害を伴う疾患に広く共通するバイオマーカーとして、複数のオプタルミン酸関連ペプチドを見出し、またそれらの濃度変動を組み合わせることで、種々の肝障害を区別して診断可能であることが示された。また、新たに薬物誘発性肝障害が急性肝障害であることを反映し、特異的に変動すると考えられるバイオマーカー候補物質を新たに 2 種類見出

すことができた。平成 22 年度以降はこれら新規バイオマーカーの変動メカニズムを臨床検体および動物モデルを用いた検討を通じて明らかにし、ヒトにおける診断バイオマーカーの確立・検証に向けた準備を進める予定である。

平成 22 年度

以上の結果を踏まえると、特異体質性肝障害の発症は、①～③までの各種リスクを総合的に評価する事である程度予測可能になることが考えられる。もし、本研究で見出されてきた血清中バイオマーカーを事前に測定しておけば、薬物の投与を行う前の段階で、その患者における薬物性肝障害発症リスクを評価する事が出来、結果としてその薬物の投与を行うことが妥当であるかを判断できるようになる、と考えられる。今後はこの点に特にフォーカスして検討を進めていく予定である。

平成 23 年度

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。

平成 24 年度

本年度の検討により、実臨床において頻繁に測定する臨床検査値を用いて、薬物の服用開始前に DILI 発症リスクを評価できる MLR モデルを構築することに成功した。簡便な計算式で、一定の予測精度を持つモデルを構築できたことは非常に重要な成果であると考えている。本解析で対象とした患者群では、過去の調査間でも統一的な見解が得られていない DILI 発症率における性差が観察されたため、他施設・地域でのバリデーションを行うことでこの点をさらに実証する必要がある。また、DILI 発症に寄与する因子として、先行研究で示唆された炎症反応や酸化ストレスに加えて、血小板の減少が寄与している可能性が新たに示唆され、今後のさらなる解析から DILI 発症機構の解明に繋がる糸口になるものと思われる。

その一方で、薬物側の DILI 誘発リスクを全ての患者に対して統一的に評価することは現時点では困難であり、薬物ごとに DILI 発症に関与しうる遺伝的要因が存在する可能性が想定された。起因薬となりうる薬物の種類の多さや DILI の発症頻度、また過去に報告のあるプロテインアダクトの生成量と DILI リスクとの関連性解析などから、薬物ごとの反応性の差を

決定する主要因は患者が有する HLA の遺伝子型ではないかと考えられた。本研究の研究成果を含めたこれまでの知見を総合して考えると、①炎症反応等の影響下で薬物曝露に伴う肝細胞の細胞死が生じ、②肝細胞内で形成されたプロテインアダクトが放出され、③抗原提示細胞に取り込まれた後、プロテインアダクト由来のペプチド断片が特定の HLA 依存的に抗原提示されることで、④免疫反応が賦活化して炎症反応が広まり、肝細胞死がさらに進行するという、DILI 発症の全体像が想定された。この一連のスキームの可能性を検証するために、まずは、臨床で認められた起因薬と HLA ジェノタイプの組み合わせで抗原提示が行われることを確認する必要がある。

また、消化管障害のバイオマーカー探索検討の成果としては、以下のように総括できる。

①胃潰瘍の血中マーカー候補として Hydroxyproline を見出した。

②Hydroxyproline のプロファイルとして以下の事を見出した

- ・ Hydroxyproline は血中濃度を測定する事で、臓器中での変化を類推でき、その減少は胃潰瘍の発現を意味している。

- ・胃潰瘍の発症及び回復の経時変化に伴って変化するため、血中の Hydroxyproline を経時的に測定する事により、病態の変化を追う事が出来

ると期待できる。

- ・臨床において唯一の NSAIDs 胃潰瘍の検出方法である内視鏡と同レベルの胃潰瘍の検出能となると考えられる胃の目視よりも早く血中の濃度が増加する為、より早期に胃潰瘍を検出するマーカーとなりうる。

- ・臨床において胃潰瘍の予防に用いられるプロトンポンプインヒビター、H₂ ブロッカーを共投与して胃潰瘍の惹起を予防するとこのパラメーターは変化しない。

- ・NSAIDs が原因で惹起される胃潰瘍以外のモデルでも減少する事から、胃潰瘍の原因に関係なく利用できる可能性が高い。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

研究代表者：曾我朋義

1. Takeuchi, K., Ohishi, M., Ota, S., Suzumura, K., Naraoka, H., Ohata, T., Seki, J., Miyamae, Y., Honma, M., Soga, T., "Metabolic Profiling to Identify Potential Serum Biomarkers for gastric ulceration induced by non-steroid anti-inflammatory drugs" *J. Proteome Res.* **12**, 1399-1407, 2013
2. Tanaka, S., Taga, H., Maehara, K., Kaneshima, A., Machino, M., Onuma, H., Kaneko, M., Sakagami, H., Sugimoto, M., Soga, T. and Tomita, M., "Pilot Study of Changes in Salivary Metabolic Profiles Induced by Template Therapy" *In Vivo.* **26**, 1015-1020, 2012.
3. Hirayama, A., Tomita, M., and Soga, T., "Sheathless capillary electrophoresis-mass spectrometry with a high-sensitivity porous sprayer for cationic metabolome analysis" *Analyst* **137**, 5026-5033, 2012.
4. 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.* **161**, 130-136, 2012.
5. 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* **8**, 624-633, 2012.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.

10. **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 γ -glutamyl Dipeptides as Biomarkers for discrimination among Different Forms of Liver Disease" *J. Hepatol.* 55(4), 896-905, 2011.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. **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 γ -glutamyl Dipeptides as Biomarkers for Differentiation among Different Forms of Liver Disease" *J. Hepatol.* online doi:10.1016/j.jhep.2011.01.031, 2011
17. Husain, A., Sato, D., Jeelani, G., Suematsu, M., **Soga, T.**, Nozaki, T., "Metabolome Analysis

- Revealed Increase in S-methylcysteine and Phosphatidylisopropanolamine Synthesis upon L-cysteine Deprivation in The Anaerobic Protozoan Parasite *Entamoeba Histolytica*" *J. Biol. Chem.* **285**, 39160-39170, 2010.
18. Sugimoto, M., Hirayama, A., Robert, M., Abe, S., **Soga, T.**, Tomita, M., "Prediction of metabolite identity from accurate mass, migration time prediction and isotopic pattern information in CE-TOFMS data" *Electrophoresis* **31**, 1-8, 2010.
19. Sugimoto, M., Hirayama, A., Ishikawa, T., Baran, R., Robert, M., Uehara, K., **Soga, T.**, Tomita, M., "Differential Metabolomics Software for Capillary Electrophoresis-Mass Spectrometry Data Analysis" *Metabolomics* **6**, 27-41, 2010.
20. 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., Horai, Y. M., 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 Spectro.* **45**, 703-714, 2010.
21. **Soga, T.**,* Igarashi, K., Itoh, C., Mizobuchi, K., Zimmermann, H., Tomita, M., "Metabolomic Profiling of Anionic Metabolites by Capillary Electrophoresis Mass Spectrometry" *Anal. Chem.* **81**, 6165-6174, 2009.
22. Shintani, T., Iwabuchi, T., **Soga, T.**, Kato, Y., Yamamoto, T., Takano, N., Hishiki, T., Ueno, Y., Ikeda, S., Sakurakawa, T., Ishikawa, K., Goda, N., Yitagawa, Y., Kajiyama, M., Matsumoto, K., *Suematsu, M., "Cystathionine β -synthase as a CO-sensitive regulator of bile excretion" *Hepatology* **49**, 141-150, 2009.
23. Yoshida, S., Imoto, J., Minato, T., Oouchi, R., Sugihara, M., Imai, T., Ishiguro, T., Mizutani, S., Tomita, M., **Soga, T.**, Yoshimoto, H., "Developing Bottom-fermenting Yeast Strains That Produce High SO₂ Levels by Integrated Metabolome and Transcriptome Analysis", *Appl. Environ. Microbiol.* **74**, 2787-2796, 2008.
24. Sato, S., Arita, M., **Soga, T.**, Nishioka, T., Tomita, M., "Time-resolved Metabolomics Reveals Metabolic Modulation in Rice Foliage", *BMC Systems Biology* doi:10.1186/1752-0509-2-51, **2**, 51, 2008.
25. Ohashi, Y., Hirayama, A., Ishikawa, T., Nakamura, S.,

Shimizu, K., Ueno, Y., Tomita, M., **Soga, T.**, “ Depiction of Metabolome Changes in Histidine-starved Escherichia coli by CE-TOFMS ”, Mol. BioSyst. 4, 135-147, 2008.

著書

26. 曾我朋義 (分担執筆) : メタボロミクス「現代質量分析学」、高山光男、早川滋雄、瀧浪欣彦、和田芳直編、pp305-316, 化学同人、2013
27. 山下亮、曾我朋義 (分担執筆) : メタボローム解析と創薬「新しい薬学事典」、笠原忠、木津純子、諏訪俊男編、pp77-80, 朝倉書店、2012
28. 平山明由、曾我朋義 (分担執筆) : キャピラリー電気泳動「アミノ酸・生体アミン分析」日本分析化学会編 pp126-135, 丸善出版、2012

総説

29. 曾我朋義 : メタボロミクスによるがんの診断マーカー探索「現代化学 3」 No. 504, pp52-56, 2013.
30. 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.
31. 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.
32. 曾我朋義 : CE-MS法によるメタボ

ローム解析と医薬への応用「遺伝子医学MOOK19号」, pp66-70, メディカル ドウ, 2011.

33. 曾我朋義 : CE-MSメタボロミクスの最新動向 「ぶんせき」 Vol461, No.11, pp585-590, 日本分析化学会, 2010.
34. 曾我朋義 : メタボロミクスー網羅的代謝物質解析の医学・医療へのあらたな応用「医学のあゆみ」 Vol231, Nos.12,13, pp1143, 医歯薬出版株式会社, 2009.
35. 平山明由、曾我朋義 : ヒト癌組織のメタボローム解析「医学のあゆみ 」 Vol231, Nos.12,13, pp1145-1149, 医歯薬出版株式会社, 2009.
36. 曾我朋義 : メタボローム測定装置の発明, 「発明 The Invention」 Vol106(11) pp.29-31, 発明協会, 2009.

研究分担者 : 本間雅

1. Kozawa, M.*, **Honma, M.*** and Suzuki, H. “ Quantitative prediction of in vivo profiles of CYP3A4 induction in humans from in vitro results with reporter gene assay. ” Drug Metab Dispos37,1234-1241,2009. (* equally first)
2. Minami, S., Ito, K., **Honma, M.**, Ikebuchi, Y., Anzai, N., Kanai, Y., Nishida, T., Tsukita, S., Sekine, S., Horie, T., Suzuki, H. “Posttranslational regulation of Abcc2 expression by SUMOylation system.” Am J

Physiol Gastrointest Liver
Physiol 296: G406-413. 2009.

研究分担者：奈良岡準

1. **Naraoka H.**, **Suzumura K.**, **Takeuchi K.**, Sasayama T. "The role of biomarkers in toxicity treatment "Metabonomics" as a New biomarker discovery method." Rinsyo Byori, 56, 335-42, 2008.

2. 学会発表

研究代表者：曾我朋義

1. 曾我朋義「CE-MS メタボロミクスによる医薬研究」疾患メタボロミクスシンポジウム、大阪大学吹田キャンパス銀杏会館、2012年12月18日
2. 曾我朋義「メタボロミクスによる疾患バイオマーカーの探索」日本遺伝子診療学会：遺伝子診断・検査技術推進フォーラム公開シンポジウム2012、コクヨホール、品川、2012年12月6日
3. 曾我朋義 シンポジウム「メタボロミクスと生命科学」日本プロテオーム学会2012年大会、日本科学未来館7階、2012年7月26日
4. 曾我朋義 総会長主導企画1「メタボロミクスによる疾患バイオマーカーの探索」第55回日本腎臓学会学術総会、パシフィコ横浜、2012年6月1日
5. 曾我朋義 特別講演「最新のメ

タボローム解析によるバイオマーカー探索」第11回京滋ハートセミナー、京都ホテルオークラ、2012年5月24日

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. Tomoyoshi Soga, Key Note symposium "CE-MS Metabolomic in Biomedical Research", 27th International Symposium on MicroScale Bioseparations and Analyses, MSB2012, Geneva, Switzerland, Feb 13, 2012.
8. Tomoyoshi Soga, "Development of CE-MS Metabolomic and Application", Workshop- μ Separation Methods in Metabolomics and Biomarker Discovery, 27th International Symposium on MicroScale Bioseparations and Analyses, MSB2012, Geneva, Switzerland, Feb 12, 2012.
9. 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
10. Tomoyoshi Soga, "Metabolomics in Biomedical Research", MBSJ 2011, Pacifico Yokohama, Dec 14, 2011.

11. 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
12. 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
13. 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
14. 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
15. 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
16. 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
17. Tomoyoshi Soga, Symposium Speaker, “Biomarker Discovery by CE-MS Metabolomics”, The 59th Annual Meeting of Japanese Association for Dental Research, International Conference Center Hiroshima, Oct 8, 2011.
18. 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
19. 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
20. 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
21. 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
22. 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
23. 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
24. 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
 25. 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メモリアルホール、2011年5月31日
 26. 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.
 27. 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
 28. 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
 29. 曾我朋義「メタボロミクスによるがんの代謝解析」BMB2010 (第33回日本分子生物学会年会、第83回生化学会大会 合同大会)、ワークショップ 癌と代謝オーガナイザー、神戸ポートアイランド(ポートピアホテル)、2010年12月7日
 30. 曾我朋義「メタボロミクスによる新規肝毒性マーカーの同定と機能解明」第31回日本臨床薬理学会年会、国立京都国際会議場、2010年12月1日
 31. 曾我朋義「最新のメタボローム測定法と医薬研究への応用」第4回次世代を担う若手医療薬科学シンポジウム、東京大学本郷キャンパス、武田先端知ビル5階武田ホール、2010年11月28日
 32. 曾我朋義「CE-TOFMSによる陰イオン性化合物の最新測定法」第31回キャピラリー電気泳動シンポジウム、長良川国際会議場、2010年11月16日
 33. 曾我朋義「がん組織のメタボローム解析」第69回日本癌学会学術総会、シンポジウム網羅的解析、大阪国際会議場、2010年9月24日
 34. 曾我朋義「CE-MS メタボローム測定法と生命科学への応用」日本分析化学会第59年会、特別シンポジウムオミクス計測のための分離分析システムの新展開、東北大学川内北キャンパス、2010年9月16日

35. 曾我朋義「メタボロミクスと創薬研究」ゲノム創薬フォーラム第26回談話会～パーソナルゲノム時代の創薬研究、日本薬学会会長井記念ホール、2010年9月6日
36. 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3回研究会講演会ライフサイエンス分野における先端分析技術の開発と応用、京都リサーチパーク東地区1号館4階サイエンスホール、2010年7月30日
37. 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」第23回バイオメディカル分析科学シンポジウム、ホテル松島大観荘、2010年7月22日
38. 曾我朋義「メタボロミクスが解き明かす生命のシステム」第3回東京アンチエイジングアカデミー、東京ステーションコンファレンス、2010年6月5日
39. 曾我朋義「メタボローム研究の最前線」第64回日本栄養・食糧学会大会、徳島アスティとくしま、2010年5月23日
40. Soga, T., “Biomarker Discovery by CE-MS Metabolomics” Mass Spec Europe, The Palau Congress De Catalunya, Barcelona, Spain, Nov 5, 2009
41. 曾我朋義「最新のメタボローム測定技術と診断応用」日本薬学会第130年会、健康、安全、安心のための分析化学、岡山大学津島キャンパス、2010年3月29日
42. 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」分離機能とセンシング機能の化学セミナー2010、日本分析化学東北支部、東北大学片平キャンパス金属材料研究所2号館1階講堂、2010年3月6日
43. 曾我朋義「最新のメタボローム測定法と生命科学への応用」日本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の役割、日本学術会議講堂、2010年1月15日
44. 曾我朋義「メタボロミクスが解き明かす生命のシステム」第32回日本分子生物学会年会、メタボロミクスが解き明かす代謝生物学、パシフィコ横浜、2009年12月9日
45. 曾我朋義「最先端のメタボローム解析について」慶應義塾生命科学シンポジウム、食と医科学、そして健康長寿、慶應義塾大学三田キャンパス北館ホール、2009年12月8日
46. 曾我朋義「CE-TOFMSによる陰イオン性メタボロームの最新測定法」第4回メタボロームシンポジウム、横浜サイエンスフロンティア高校、2009年11月18日
47. 曾我朋義「メタボロミクスが解き

- 明かす生命のシステム」第 82 回
日本生化学会大会、神戸ポート
ピアホール、2009 年 10 月 23
日
48. 曾我朋義「CE-TOFMS による陰イ
オン性メタボロームの最新測定
法」第 1 回慶應先端生命研
CE-MS メタボロミクス研究会、
東北公益文化大ホール、2009
年 10 月 16 日
49. 曾我朋義「Metabolomics in Cancer
Research」第 68 回日本癌学会学
術総会、モーニングレクチャー、
パシフィコ横浜、2009 年 10 月
3 日
50. 曾我朋義「メタボロミクスが解き
明かす生命のシステム」第 61 回
日本生物工学会大会、名古屋大
学東山キャンパス、2009 年 9
月 25 日
51. 曾我朋義「メタボロミクスが解き
明かすがんのエネルギー代謝」第
34 回日本医用マススペクトル
学会、近畿大学 E キャンパス B
館 101 講義室、2009 年 9 月 11
日
52. 曾我朋義「CE-MS メタボロミク
スが解き明かす生命のシステム」
平成 21 年度安定同位体利用技
術研究会、東京大学農学部 2 号
館化学第 3 講義室、2009 年 9
月 10 日
53. 曾我朋義「メタボロミクスが解き
明かす生命のシステム」第 296
回 CBI 学会研究講演会、慶應義
塾大学薬学部芝共立キャンパ
ス、2009 年 5 月 13 日
54. 曾我朋義「メタボロミクスが解
き明かす生命のシステム」ゲノ
ムテクノロジー第 164 委員会第
30 回研究会、慶應義塾大学先端
生命科学研究所、2009 年 4 月
25 日
- H. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得
1. 曾我朋義、「シーフロー方式のキ
ャピラリー電気泳動-質量分析計
法による陰イオン性化合物の測定
装置」特許第 4385171 号、2009.
2. 出願中
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
4. 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」出願番
号 PCT/JP2009/069950.
5. 曾我朋義、末松誠、本間雅、山本

武人、鈴木洋史「薬剤性肝炎マーカー、並びに、それらの利用方法」特願 2008-328133.

6. 本間雅、鈴木洋史、山本武人、千葉厚、辻省次、曾我朋義「肝疾患予防治療剤」特願 2008-322262.

7. 阿部高明、曾我朋義「ヒト OATP-R 遺伝子導入モデル非ヒト動物」特願 2008-264674

8. 辻彰、加藤将生、久保義行、金子周一、加賀谷尚史、曾我朋義「エルゴチオネインを利用したクローン病の診断および治療」特願 2008-033588.

2. 実用新案登録

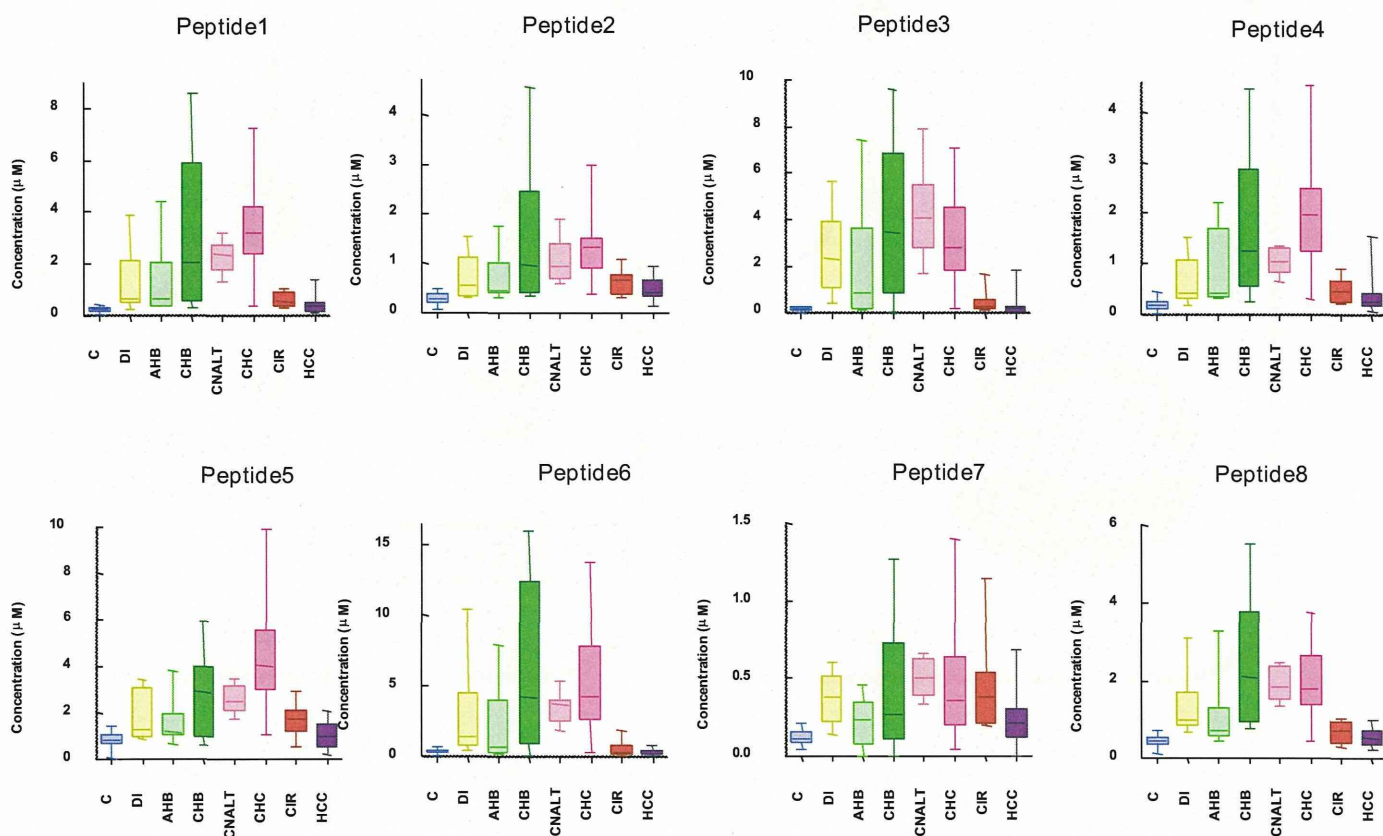
なし

3. その他

なし

別添

図1 各種肝臓疾患の血中診断マーカー



C:健常、DI:薬剤性肝炎、AHB:無症状B型キャリア、CHB: B型慢性肝炎
 CNACT: C型キャリア、CHC: C型慢性肝炎、CIR: C型肝硬変、HCC: C型肝細胞がん

図2 グルタチオンとオフタルミン酸の生合成経路

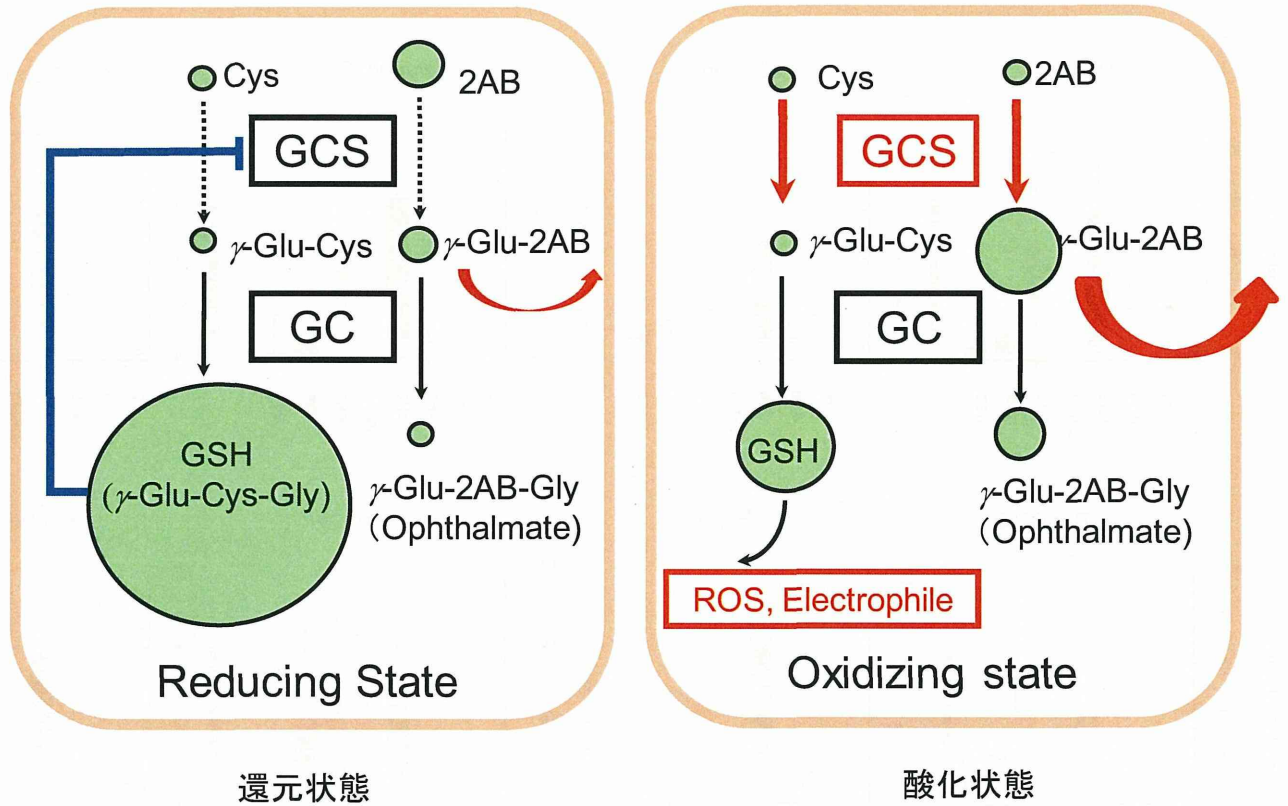
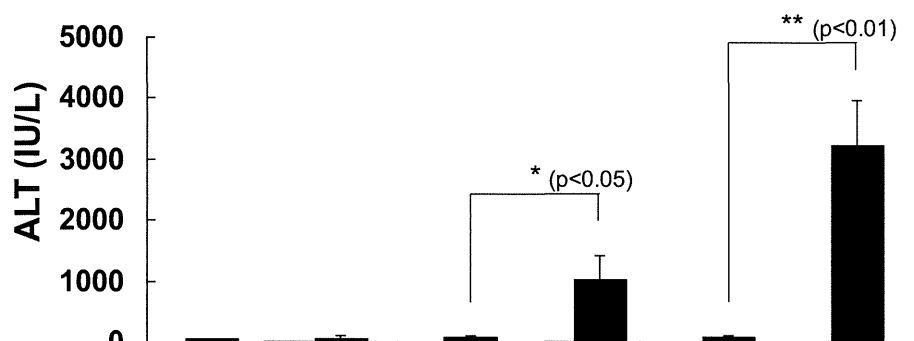
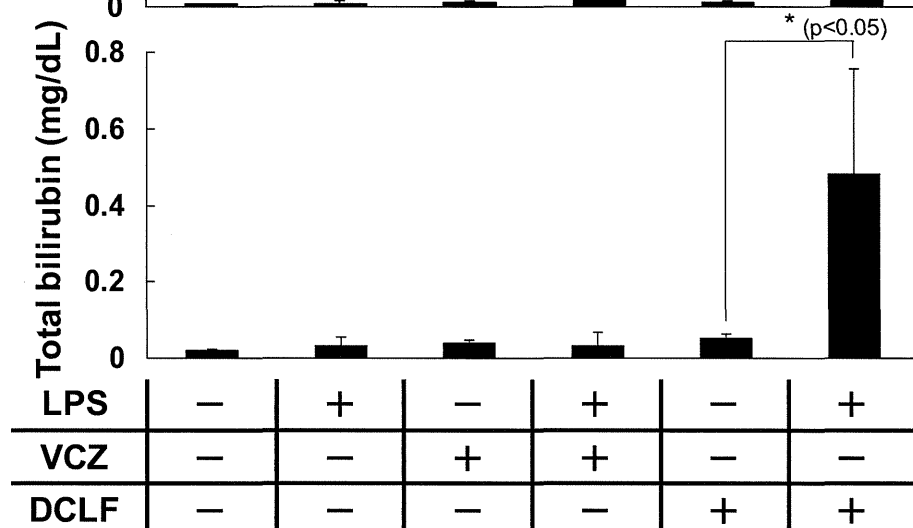


図3 LPS/薬物併用による DILI モデルラットの構築

(a) ALT



(b) Total bilirubin



LPS(1mg/kg, i.p.)投与2時間後にVCZ(30mg/kg, i.v.)もしくはDCLF(100mg/kg, i.v.)を投与。薬物投与12時間後に血清を回収し、(a)ALT、(b)総ビリルビンを測定。