

## 課題番号7 脂質代謝とがんの特性に関する研究

班主任研究者 国立感染症研究所 深澤 征義

### 研究成果の要旨

本年度（1年目）の主な成果は、以下である。1) C型肝炎ウイルス（HCV）持続感染肝細胞株においてDGAT1の発現低下等、様々な脂質代謝変動を見いだした。2) V型sPLA2は脂肪蓄積の調節に関わっており、欠損マウスではメタボリックシンドロームの増悪が認められた。また、V型sPLA2はHCV感染培養ヒト肝細胞で発現誘導が見られた。3) *Apc*遺伝子欠損マウス血清のトリグリセリドおよび酸化トリグリセリド値が、ポリープ形成の初期段階から増加している事を見いだした。また、小腸粘膜において過酸化トリグリセリド前駆体が、20週齢で有意に増加している事も見いだした。以上はがん病態において（酸化）トリグリセリド分子種変動の重要性が初めて示された画期的な成果である。4) 脂質代謝阻害剤であるピタバスタチンが腸ポリープの生成を抑制した。その抑制メカニズムとして、抗炎症作用（COX-2、アディポサイトカイン抑制）及び、抗酸化作用が示唆された。5) III型sPLA2の過剰発現マウスでは移植がんの増殖が増加し、欠損マウスは化学発がんに抵抗性を示すことがわかった。6) ヒト大腸がん組織においてIII型およびX型sPLA2の高発現、多量のトリグリセリドの蓄積を認めた。7) 表面溶媒抽出法とナノエレクトロスプレー質量分析による新たな脂質解析手法の開発により、凍結組織切片からの病変局所の直接解析や、血漿その他の体液の直接解析の有効性が確認された。

以上で得られた興味深い成果について、次年度以降、臨床検体等を用いてさらに広範に検証等を行っていきたい。

### 研究者名および所属施設

研究者名	所属施設および職名	分担研究課題
深澤 征義	国立感染症研究所 細胞化学部・室長	脂質代謝とC型肝炎との関連の解明
杉山 和夫	慶應義塾大学医学部・准教授	脂肪滴とC型肝炎との関連の解明
村上 誠	東京都医学総合研究所 脂質代謝プロジェクト・プロジェクトリーダー	脂質代謝異常モデルマウスにおける発がん機序の解析
武藤 倫弘	国立がん研究センター研究所 発がんシステム研究分野・ユニット長	腫瘍内脂肪蓄積の大腸発がんに及ぼす影響の検討
北山 丈二	東京大学医学部腫瘍外科・准教授	がん臨床像と脂質代謝の関連についての検討
田口 良	中部大学生命健康科学部生命医科学科・教授	脂質メタボロミクスによる脂質代謝異常の解析

### 交付額

年度	交付額（千円）
平成22年度	13,174千円

## 研究報告

## A. 研究目的

がんの特性に関する研究は、これまで主に糖・呼吸代謝異常の観点から行われ、脂質代謝異常から解析された研究は非常に少ない。近年、脂肪肝を伴うC型肝炎患者での発がん促進や非アルコール性肝炎における肝がんの発生 (Negro, F. & Sanyal AJ. *Liver Int.*, 2009)、また、大腸がんにおける脂肪滴の蓄積 (Accioly MT. *et al. Cancer Res.*, 2008) が報告され、肥満や血清脂質異常症のみならず、がん組織における脂肪滴の蓄積・脂質代謝異常、更には生理活性脂質のバランスの破綻によるシグナル伝達系の異常が注目されてきている。しかし、脂質代謝異常の詳細なメカニズムやがんの特性に関わる脂質分子の実体は不明である。そこで、本研究では脂質代謝異常とそれに伴う脂質蓄積に着目し、腫瘍内の脂肪滴と腫瘍増殖との相互関係や脂質代謝経路の特徴を明らかにすること、そして、その知見に基づき発がん予防・治療に結びつく因子を検索し、予防・治療戦略に役立てることを目指す。研究対象は脂質蓄積との関係が強く示唆されている肝がん (C型肝炎由来) と消化管がん (主に大腸がん) に特化する。また、最近の網羅的脂質解析技術の革命的な進歩を受け、脂質プロファイリングの手法を広範に導入し、脂質分子種レベルで詳細かつ網羅的な解析を行える体制 (田口) を整えた。さらに、独自に作製した脂肪肝などの脂質蓄積異常を示す遺伝子改変動物 (村上) を用いて新規で独創的ながんモデル系を確立することで、より明確な表現系が得られ、脂質の分析が進展すると考えている。最終的には臨床検体を用いた検証を行い (北山)、臨床応用への円滑な橋渡しを目指したい。

## B. 研究方法

- 1) C型肝炎研究についてはコレステロール生合成系 (スクワレン合成酵素) の重要性を培養細胞レベルで明らかにしている。そこで、ヒト肝キメラマウスを用いた動物レベルでの酵素阻害剤単剤での有効性の検証を行った (深澤)。
- 2) C型肝炎ウイルス (HCV) 持続感染細胞株の樹立を行い持続感染機構解析のための研究材料とした (杉山、深澤)。持続感染細胞での脂質代謝変動を明らかにする目的で、これら細胞の脂質画分の定量、メタボローム解析を行った (杉山、深澤)。さらに、網羅的遺伝子発現解析も行い、特に脂質代謝関連因子に注目し、上記結果と合わせ総合的に脂質代謝ネットワーク変動を解析した (杉山)。
- 3) 家族性大腸腺腫症モデルマウス (*Apc* 遺伝子欠損マウス) を用いた武藤らの研究から、ポリープ生成過程と脂質代謝変動 (特にトリグリセリド蓄積) の関連が強く示唆された。そこで、トリグリセリド分子種の包括的LC-MS分析システムを応用して、ポリープ生成各過程における *Apc* 遺伝子欠損マウスの血清および腸粘膜の脂質代謝変化について、脂質メタボローム解析を用いて検討を行った (武藤、田口)。
- 4) *Apc* 遺伝子欠損マウスの腸ポリープ発生に対して、血中コレステロールおよびトリグリセリド低下などの多面的作用を有することが知られるピタバスタチンの効果を検討した。ピタバスタチンは10、20、40 ppmの用量で、13週間混餌投与し、生成する腸ポリープ数、血清脂質値及び血清アディポサイトカイン値を測定した。また、腸ポリープ生成抑制メカニズムの解析を目的として、腸粘膜を用いて細胞増殖にかかる因子 (脂肪蓄積、脂質過酸化、COX-2、アディポサイトカイン等) に対するスタチンの影響を検討した (武藤)。
- 5) 村上らが作成した種々のホスホリパーゼ分子群の遺伝子改変マウスに対して、がん細胞移植、発がん剤等を用いることにより、肝・大腸等の腫瘍生成・増殖能を検討する (村上)。本年度は特に III 型及び V 型 sPLA2、iPLA2 $\gamma$  を用いた解析を行った。
- 6) 肝がんを呈する C 型肝炎ウイルストランスジェニックマウス、および大腸ポリープを発生する *Apc* 遺伝子欠損マウスを、村上らが作成した種々のホスホリパーゼ分子群の遺伝子改変マウス (特にメタボリック症候群を示すモデルを中心に) と交配させることにより、脂質蓄積とがんの関連を解析しやすいモデル動物を作出する (村上)。
- 7) sPLA2アイソザイム (III型、V型、X型) は村上らの動物実験等の検討から脂質蓄積あるいはがんとの関連が示唆されている。そこで、東京大学大腸肛門外科にて外科的切除が施行された原発性大腸癌18例を対象とし、その原発巣組織を用いてこれらsPLA2アイソザイムの免疫染色による発現解析を行った。さらに、これらががん組織及び正常組織を用いて脂質メタボローム解析も行った (北山)。
- 8) 脂質メタボローム解析 (プロファイリング) は以下のように行った。各細胞、各種病態モデル動物または臨床サンプルについて正常サンプルを対照とし、全組織 (細胞) 画分あるいは脂肪滴画分について、最新の質量分析手法 (NanoESI-MS等) による脂質メタボローム解析を行った。測定結果は自動同定エンジンLipid Searchにかけ、多変量解析等により、病態特有の脂質変動プロファイルから病態に係わる分子の発見を試みた。脂肪酸、リン脂質、トリグリセリドならびにその代謝産物の変動や脂質酸化状態を中心に解析した (田口)。
- 9) がん組織における病変局所の脂質異常を迅速に測定するためのシステムの構築をめざして、表面溶媒抽出法によるナノエレクトロスプレー分析法の開発に取り組んだ。またこの手法による体液から直接抽出し分析する高感度かつ簡便な測定法の開発にも取り組んだ。

## C. 研究成果

(肝臓がん (特にC型肝炎由来) に関する研究—深澤、杉山、村上、田口)

- 1) これまでの検討で用いてきたYM-53601とは別のスクワレン合成酵素阻害剤であるZaragozic acid Aでも培養細胞におけるHCV産生抑制効果が見られた。YM-53601は少なくともHCVの翻訳・RNA複製の過程を阻害することがわかり、

その阻害作用はHCVの遺伝子型により異なることも示唆された。ヒト肝キメラマウスを用いたHCV感染モデル系でYM-53601の有効性の検証を行ったが、単剤ではHCV感染阻止及びHCV増殖抑制効果は観察されなかった。インターフェロンとの併用効果について現在検討中である。(深澤)。

- 2) 遺伝子型1b型の構造領域を有するキメラC型肝炎ウイルス株および2a型C型肝炎ウイルス株の持続感染培養肝細胞株を樹立した。これら細胞株は著明な脂肪滴蓄積を示した。また、脂肪滴の周辺にはC型肝炎ウイルス蛋白質(コア、NS5A等)の共局在が著明であり、急性感染と同様に持続感染でも脂肪滴がHCV産生に関与すること、すなわち脂質代謝の重要性が強く示唆された(深澤、杉山)。
- 3) 1bキメラ株の持続感染細胞と急性感染細胞の網羅的遺伝子発現比較解析から、両者の遺伝子発現が著しく異なることがわかり、持続感染のための新たな機構の存在が推定された(杉山)。共通な変化としてはVLDL産生・分泌に関わるDGAT1の発現低下等が見られた。本酵素の発現低下により、肝細胞内トリグリセリドが増加し、脂肪滴が蓄積される可能性が示唆された。また、CYP1AやFOS遺伝子などの酸化ストレス系、一部の脂質合成系の亢進が持続感染細胞で特異的に認められ、持続感染細胞における発がん性亢進の原因の一つである可能性が示唆された。包括的メタボローム解析の結果から、持続感染株は脂質代謝系を含め全体的な代謝亢進状態にあり、特にトリプトファン代謝系の亢進が著明であることがわかった。以上の知見に基づき、今後は、HCVに持続感染したヒト肝キメラマウス肝臓を用いた解析、およびHCV持続感染患者の血清や肝生検材料を用いた検証を行い、HCV持続感染機構を明らかとし、肝炎抑制、発がん予防へつなげたい。
- 4) V型sPLA2は脂肪蓄積の調節に関わっており、欠損マウスではメタボリックシンドロームの増悪が認められた。また、V型sPLA2はHCV感染培養ヒト肝細胞で発現誘導が見られた。この知見に基づき、現在HCV感染モデルマウスとV型sPLA2欠損マウスの交配を開始した。現在、F2世代のマウスが得られた段階である。HCV感染による肝炎→脂肪肝→肝硬変→肝がんの進行における本酵素の関与について、今後検討したい(村上、深澤)。
- 5) III型sPLA2過剰発現マウスおよびIII型sPLA2欠損マウスに高脂肪食負荷を施したところ、過剰発現マウスで肥満・脂肪肝などのメタボリックシンドロームの増悪、欠損マウスで逆にメタボリックシンドロームの改善が見られた。また、HCV感染培養ヒト肝細胞でIII型sPLA2の発現誘導も見られている。今後これら関連についてさらに解析を行いたい(村上、深澤)。

(消化管がん(特に大腸がん)に関する研究—武藤、北山、村上、田口)

- 1) *Apc*遺伝子欠損マウス血清の脂質メタボローム解析を行った結果、野生型と比べて*Apc*遺伝子欠損マウスのトリグリセリドおよび酸化トリグリセリドが、ポリマー形成の初期段階(10週齢)から増加していることがわかった。また、トリグリセリド分子種を詳細に同定した結果、過酸化型・過酸化型前駆体・非酸化型に分類されることがわかった。特に、15週齢の*Apc*遺伝子欠損マウスでは、過酸化トリグリセリド前駆体が約25倍程度増加していた。また、20週齢の*Apc*遺伝子欠損マウスでは、過酸化型トリグリセリドが約40倍程度と非常に増加していた。一方、非酸化型トリグリセリドは過酸化型や過酸化型前駆体に比べ、経時的に緩やか増加した。以上から、*Apc*遺伝子欠損マウスの血清トリグリセリドは病態の進行に伴って単に量的に増大するだけでなく、特定の酸化関連分子種の増加といった質的变化も大きいことがわかった(田口、武藤)。
- 2) 小腸はトリグリセリドの主要な吸収部位である。*Apc*遺伝子欠損マウスの小腸粘膜の絨毛についてOil-red O染色を行い、蓄積脂質のメタボローム解析を行った。Oil-red O染色の結果、10週齢に比べ20週齢の絨毛突起に多くの脂肪滴の蓄積が見られたため、LMDにより絨毛突起の蓄積部位を回収し、脂質メタボローム解析を行った。その結果、非酸化型トリグリセリドは10週齢および20週齢では有意差が見られなかった。一方、過酸化トリグリセリド前駆体は、20週齢で有意に増加していた(田口、武藤)。小腸粘膜では、過酸化トリグリセリド前駆体が酸化を受けて過酸化トリグリセリドとなり、DNAの酸化変性を引き起こし、ポリマー形成に繋がるのではないかと考察される。本研究により初めてがん病態における(酸化)トリグリセリド分子種変動の重要性が示された。臨床レベルでの検討につながる画期的成果である。
- 3) ピタバスタチンは*Apc*遺伝子欠損マウスにおいて腸ポリマー及び酸化トリグリセリドの生成を有意に抑制した。その抑制メカニズムとして、スタチンの抗炎症作用(COX-2、アディポサイトカイン抑制)及び、抗酸化作用が示唆された。今回初めて、スタチンが腸粘膜(蓄積した脂肪滴を含む)等に対して抗酸化作用を持つことが明らかになった。スタチンの抗炎症作用の報告は多数みられ、ゲラニルゲラニル化等を介したPPARの活性化等がその機序と考えられるが、これらの機序が抗酸化作用に結びついたのか、更なる検討が必要である。また、Drug Repositioningの観点から、スタチンのがん化学予防剤としての可能性を示唆する成果でもある(武藤、田口)。
- 4) 免疫組織染色の結果から、III型およびX型sPLA2はヒト大腸正常粘膜では発現を認めず大腸がん組織細胞質で高発現が見られた。びまん性に発現するもの、あるいは局所性に発現するものという2様式が見られた。V型sPLA2は両者共に発現が見られなかった。また、脂質メタボローム解析の結果から、大腸がん組織では非がん部と比べ多量のトリグリセリド(16:0/18:1/18:1, 18:1/18:1/18:1等)が蓄積していることがわかった(北山、村上)。
- 5) III型sPLA2過剰発現マウスにがん細胞(LLC細胞)を移植すると、野生型マウスに移植した場合に比べ腫瘍増殖が早く、組織学的に多数のがん新生血管が見られた。アゾキシメタン誘導大腸がん(化学発がん)モデルをIII型sPLA2欠損マウスに施行すると、28週後ではがん腫の数とサイズの低下が認められた(村上)。そこで今後は、同欠損マウスに化学発がんモデルを再度施行してIII型sPLA2の欠損が大腸がんを抑制するメカニズムを精査するとともに(村上)、がん部と正常部の生化学的解析及び脂質プロファイリングを行い、III型sPLA2により制御される脂質ネットワークを同定したい(田口、村上)。
- 6) 細胞内PLA2の一群であるiPLA2 $\gamma$ のノックアウトマウスでは筋萎縮と脂肪蓄積量減少の表現型を示すことを見出

した。筋萎縮についてはミトコンドリアの変性、脂肪萎縮に関しては脂肪細胞分化の抑制に起因することがわかった。iPLA2 $\gamma$ について免疫染色上ヒト大腸がん組織に高い発現も認められている(村上)。この知見に基づき、今後iPLA2 $\gamma$ のノックアウトマウスを大腸がんモデルとして知られるApc変異マウスと交配し、その表現型を精査するとともに(武藤、村上)、脂質メタボロームを展開し、脂質代謝異常と大腸がんの関連の一側面に迫りたい(田口、村上)。

#### (脂質解析手法に関する研究—田口)

表面溶媒抽出法とナノエレクトロスプレー質量分析による新たな脂質解析手法を開発した。これにより凍結組織切片からの病変局所の直接解析や、血漿その他の体液の直接解析の有効性が確認された。今後がん患者やモデル動物の病態解析に適用できる技術である。

#### D. 倫理面への配慮

ヒト由来試料を用いる研究については、各研究機関の倫理委員会の承認を得て行っている。個人データは全て匿名化し、情報漏洩が一切ないように厳重管理している。「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」を遵守している。動物実験については、各研究機関の動物実験倫理委員会の承認を得て、実験動物取扱い倫理規定を遵守し行っている。「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」を遵守している。遺伝子組換え生物等の使用実験については、各所属機関等の承認を得て、「遺伝子組換え生物等の使用等の規則による生物の多様性の確保に関する法律」及びこれに基づく政省令・告示を遵守し行っている。

#### E. 研究成果の刊行発表

##### 外国語論文

1. Yoda, E., Hachisu, K., Taketomi, Y., Yoshida, K., Nakamura, M., Ikeda, K., Taguchi, R., Nakatani, Y., Kuwata, H., Murakami, M., Kudo, I., and Hara, S. Mitochondrial dysfunction and reduced prostaglandin synthesis in skeletal muscle of group VIB Ca<sup>2+</sup>-independent phospholipase A<sub>2</sub> (iPLA $\gamma$ ) deficient mice. *J. Lipid Res.* 51:3003-3015, 2010.
2. Sato, H., Taketomi, T., 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., and Murakami, M. Group III secreted phospholipase A<sub>2</sub> regulates epididymal sperm maturation and fertility in mice. *J. Clin. Invest.* 120:1400-1414, 2010
3. Escoffier, J., Jenel, I., Tanemoto, A., Taketomi, Y., Payre, C., Coatrieux, C., Sato, H., Yamamoto, K., Masuda, S., Pernet-Gallay, K., Pierre, V., Hara, S., Murakami, M., De Waard, M., Lambeau, G., and Arnoult, C. Group X phospholipase A<sub>2</sub> is released during sperm acrosome reaction and controls fertility outcome in mice. *J. Clin. Invest.* 120:1415-1428, 2010
4. Murakami, M., Taketomi, Y., Girard, G., Yamamoto, K., and Lambeau, G. Emerging roles of secreted phospholipase A<sub>2</sub> enzymes: lessons from transgenic and knockout mice. *Biochimie* 92:561-582, 2010
5. Hara, S., Kamei, D., Sasaki, Y., Tanemoto, A., Nakatani, Y., and Murakami, M. Prostaglandin E synthases: understanding their pathophysiological roles through mouse genetic models. *Biochimie* 92:651-659, 2010
6. Murakami, M. Lipid mediators in life science. *Exp. Anim* 60:7-20, 2011
7. Murakami, M., Taketomi, Y., Miki, Y., Sato, H., Hirabayashi, T., and Yamamoto, K. Recent progress in phospholipase A<sub>2</sub> research: from cells to animals to humans. *Prog. Lipid Res.* 50:152-192, 2011
8. Yamamoto, K., Isogai, Y., Sato, H., Taketomi, Y., and Murakami, M. Secreted phospholipase A<sub>2</sub>, Lipoprotein hydrolysis, and atherosclerosis: integration with lipidomics. *Anal. Bioanal. Chem* 400:1829-1842, 2011
9. Yamamoto, K., Taketomi, T., Isogai, Y., Miki, Y., Sato, H., Masuda, S., Nishito, Y., Morioka, K., Ishimoto, Y., Suzuki, N., Yokoya, Y., Hanasaki, K., Ishikawa, Y., Ishii, T., Kobayashi, T., Fukami, K., Ikeda, K., Nakanishi, H., Taguchi, R., and Murakami, M. Hair follicular expression and function of group X secreted phospholipase A<sub>2</sub> in mouse skin. *J. Biol. Chem* 286:11616-11631, 2011
10. 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., Suzuki-Yamamoto, T., Yamamoto, K., and Murakami, M. Physiological roles of group X secreted phospholipase A<sub>2</sub> in reproduction, gastrointestinal phospholipid digestion, and neuronal function. *J. Biol. Chem* 286:11632-11648, 2011
11. Seki H., Fukunaga K., Arita M., Arai H., Nakanishi H., Taguchi, R., Miyasho T., Takamiya R., Asano K., Ishizaka A., Takeda J., Levy B.D. The Anti-Inflammatory and Proresolving Mediator Resolvin E1 Protects Mice from Bacterial Pneumonia and Acute Lung Injury. *J. Immunol.* 184 (2):836-843, 2010
12. 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
13. 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* 400:1853-1863, 2011
14. Roy M.C., 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.* 52(3):463-470, 2011
15. Yano M., Watanabe K., Yamamoto T., Ikeda K., Senokuchi T., Lu M., Kadomatsu T., Tsukano H., Ikawa M., Okabe M., Yamaoka S., Okazaki T., Unehara H., Gotoh T., Song W.J., Node K., Taguchi, R., Yamagata K., Oike Y. Mitochondrial Dysfunction and Increased Reactive

課題番号7 脂質代謝とがんの特性に関する研究

- Oxygen Species Impair Insulin Secretion in Sphingomyelin Synthase 1-null Mice. *J. Biol. Chem* 286(5):3992-4002, 2011
16. 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.* 25(2):561-568, 2011
  17. 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.* 102:79-87, 2011
  18. Teraoka, N., Mutoh, M., Takasu, S., Ueno, T., Nakano, K., Takahashi, M., Imai, T., Masuda, S., Sugimura, T., Wakabayashi, K. High susceptibility to azoxymethane-induced colorectal carcinogenesis in obese KK-*A* mice. *Int. J. Cancer* in press.
  19. Mutoh, M., Teraoka, N., Takasu, S., Takahashi, M., Onuma, K., Yamamoto, M., Kubota, N., Iseki, T., Kadowaki, T., Sugimura, T., Wakabayashi, K. Loss of adiponectin promotes intestinal carcinogenesis in Min and wild-type mice. *Gastroenterology* in press.
  20. Matsubara, S., Takasu, S., Tsukamoto, T., Mutoh, M., Masuda, S., Sugimura, T., Wakabayashi, K., Totsuka, Y. Induction of Glandular Stomach Cancers in *Helicobacter pylori*-infected Mongolian Gerbils by 1-Nitrosoindole-3-acetonitrile. *Int. J. Cancer*; in press.
  21. Teraoka, N., Mutoh, M., Takasu, S., Ueno, T., Yamamoto, M., Sugimura, T., Wakabayashi, K. Inhibition of Intestinal Polyp Formation by Pitavastatin, a HMG-CoA Reductase Inhibitor. *Cancer Prev. Res. (Phila)*, 4:445-453, 2011
  22. Kitahashi, T., Mutoh, M., Tsurusaki, M., Iinuma, G., Suzuki, M., Moriyama, N., Yoshimoto, M., Wakabayashi, K., Sugimura, T., Imai, T. Imaging study of pancreatic ductal adenocarcinomas in Syrian hamsters using X-ray micro-computed tomography (CT). *Cancer Sci.* 101:1761-1766, 2010
  23. Kazama, S., Kitayama, J., Aoki, J., Mori, K., Nagawa, H. Immunohistochemical Detection of Autotaxin (ATX)/Lysophospholipase D (lysoPLD) in Submucosal Invasive Colorectal Cancer. *J. Gastrointest. Cancer* in press.
  24. Otani, K., Kitayama, J., Kamei, T., Soma, D., Miyato, H., Yamauchi, T., Kadowaki, T., Nagawa, H. Adiponectin receptors are downregulated in human gastric cancer. *J. Gastroenterol.* 45:918-27, 2010
  25. Miyato, H., Kitayama, J., Hidenura, A., Ishigami, H., Kaisaki, S., Nagawa, H. Vagus Nerve Preservation Selectively Restores Visceral Fat Volume in Patients with Early Gastric Cancer who Underwent Gastrectomy. *J. Surg. Res.* in press.
  26. Rivier, A.S., Castillon, G.A., Michon, L., Fukasawa, M., Romanova-Michaelides, M., Jaensch, N., Harada, K., Watanabe, R. Exit of GPI-anchored proteins from the ER differs in yeast and mammalian cells. *Traffic* 11:1017-33, 2010
  27. Yamamoto, M., Aizaki, H., Fukasawa, M., Teraoka, T., Miyamura, T., Wakita, T., and Suzuki, T. The structural requirements of virion-associated cholesterol for infectivity, buoyant density and apolipoprotein association of hepatitis C virus. *J. Gen. Virol.* in press.
  28. Hishiki, T., Shimizu, Y., Tobita, R., Sugiyama, K., Ogawa, K., Funami, K., Ohsaki, Y., Fujimoto, T., Takaku, H., Wakita, T., Baumert, T.F., Miyanari, Y., Shimotohno, K. Infectivity of hepatitis C virus is influenced by association with apolipoprotein E isoforms. *J. Virol.* 84:12048-12057, 2010
  29. Shimizu, Y., Hishiki, T., Sugiyama, K., Ogawa, K., Funami, K., Kato, A., Ohsaki, Y., Fujimoto, T., Takaku, H., Shimotohno, K. Lipoprotein lipase and hepatic triglyceride lipase reduce the infectivity of hepatitis C virus (HCV) through their catalytic activities on HCV-associated lipoproteins. *Virology* 407:152-159, 2010

日本語論文

1. 村上 誠、佐藤弘泰、武富芳隆、平林哲也、山本 圭 ホスホリパーゼA<sub>2</sub>の生理的・病理的役割. *実験医学* 28(20):114-125, 2010
2. 武富芳隆、村上 誠 分泌性ホスホリパーゼA<sub>2</sub>遺伝子改変マウス. *The Lipid* 121:4-12, 2010
3. 村上 誠 分泌性ホスホリパーゼA<sub>2</sub>: *日薬理誌* 135:217-218, 2010
4. 村上 誠 脂質メタボロームから見るsPLA<sub>2</sub>群の生体内機能: *遺伝子医学MOOK*, 16:191-196, 2010
5. 武富芳隆、村上 誠: マスト細胞生物学における脂質代謝ネットワーク. *YAKUGAKU ZASSHI* 131(1):73-84, 2011
6. 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
7. 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
8. 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
9. 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
10. 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
11. 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
12. 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
13. 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MOOK*、*メディカルドゥ*(編集: 田口良)、16:209-213, 2010