

領域略称名：脂質マシナリー
領域番号：3207

平成27年度科学研究費補助金「新学術領域研究
(研究領域提案型)」に係る事後評価報告書

「生命応答を制御する脂質マシナリー」

(領域設定期間)

平成22年度～平成26年度

平成27年6月

領域代表者 (順天堂大学・医学研究科・教授・横溝 岳彦)

目 次

1. 研究領域の目的及び概要	8
2. 研究領域の設定目的の達成度	10
3. 研究領域の研究推進時の問題点と当時の対応状況	13
4. 審査結果の所見及び中間評価で指摘を受けた事項への対応状況	14
5. 主な研究成果（発明及び特許を含む）	15
6. 研究成果の取りまとめ及び公表の状況（主な論文等一覧、ホームページ、公開発表等）	21
7. 研究組織（公募研究を含む）と各研究項目の連携状況	28
8. 研究経費の使用状況（設備の有効活用、研究費の効果的使用を含む）	30
9. 当該学問分野及び関連学問分野への貢献度	34
10. 研究計画に参画した若手研究者の成長の状況	35
11. 総括班評価者による評価	36

研究組織

研究項目	課題番号 研究課題名	研究期間	代表者氏名	所属機関 部局 職	構成員数
X00	22116001 「脂質マシナリー」領域 研究の推進	平成22年度～ 平成26年度	横溝 岳彦	順天堂大学・医学研究科・教授	7
A01 計	22116002 ロイコトリエン受容体 と新規脂溶性リガンド の探索	平成22年度～ 平成26年度	横溝 岳彦	順天堂大学・医学研究科・教授	2
A02 計	22116003 プロスタグランジン受 容体シグナルによる生 体調節の包括的探索	平成22年度～ 平成26年度	杉本 幸彦	熊本大学・生命科学研究部・教授	3
A03 計	22116004 モデル生物を用いた生 理活性リゾリン脂質機 能の包括的研究	平成22年度～ 平成26年度	青木 淳賢	東北大学・薬学研究科・教授	1
B01 計	22116005 ホスホリパーゼA2分 子群により制御される 新しい脂質ネットワー クの解析	平成22年度～ 平成26年度	村上 誠	公財)東京都医学総合研究所・参事研 究員	1
B02 計	22116006 ω 3系脂肪酸の代謝と 生理的機能についての 包括的メタボローム解 析	平成22年度～ 平成26年度	有田 誠	理化学研究所・統合生命医科学研究 センター・チームリーダー	1
B03 計	22116007 質メデイエーターの生 物活性の時空間制御機 構	平成22年度～ 平成23年度	川原 敦雄	山梨大学・総合研究部・教授	1
C01 計	22116008 免疫・アレルギー性皮膚 疾患と脂質メデイエー ター	平成22年度～ 平成23年度	栴島 健治	京都大学・医学研究科・教授	1
C02 計	22116009 スフィンゴ脂質と病態 代謝の分子基盤	平成22年度～ 平成23年度	尾池 雄一	熊本大学・生命科学研究部・教授	1

C03 計	22116010 脂質メディエーター関 連遺伝子のSNPと疾 患	平成22年度～ 平成26年度	清原 裕	九州大学・医学研究院・教授	4
C01 計	23116101 免疫・アレルギー性皮膚 疾患と脂質メディエー ター	平成23年度～ 平成26年度	宮地 良樹	京都大学・医学研究科・教授	5
C02 計	23116102 病態時の脈管のダイナ ミックスを制御する脂 質メディエーターの解 析と治療への応用	平成23年度～ 平成26年度	馬嶋 正隆	北里大学・医学部・教授	2
計画研究 計 12 件					
B01 公	23116501 スフィンゴシン1ーリ ン酸代謝経路の解明と シェーグレン・ラルソン 症候群の原因究明	平成23年度～ 平成24年度	木原 章雄	北海道大学・薬学研究科・教授	3
A01 公	23116502 液性免疫を調節する脂 質メディエーターの探 索	平成23年度～ 平成24年度	石井 聡	秋田大学・医学系研究科・教授	3
B01 公	23116503 単一細胞ダイレクト質 量分析法を用いた脂質 メディエーター解析	平成23年度～ 平成24年度	中西 広樹	秋田大学・生体情報研究センター・ 助教	1
B01 公	23116505 新規多機能ジグリセリ ド代謝経路の探索同定 とその異常による難治 性病態形成の分子機構	平成23年度～ 平成24年度	坂根 郁夫	千葉大学・理学系研究科・教授	2
C01 公	23116506 腸管での免疫制御・疾患 における脂質ネットワ ーク	平成23年度～ 平成24年度	國澤 純	医薬基盤研究所・ワクチンマテリア ルプロジェクト・プロジェクトリー ダー	1
A01 公	23116507 炎症に関連する脂溶性 分子の有機合成による 供給法の確立	平成23年度～ 平成24年度	小林 雄一	東京工業大学・生命理研・教授	1

C01 公	23116508 脂質関連遺伝子の変異により発症する先天性毛髪疾患の解析	平成23年度～ 平成24年度	下村 裕	新潟大学・医歯学系研究科・准教授	1
C01 公	23116509 炎症制御因子としてのスフィンゴシン-1-リン酸の血管障害における役割	平成23年度～ 平成24年度	多久和 陽	金沢大学・医学系研究科・教授	4
C01 公	23116510 脂質マシナリーの可視化	平成23年度～ 平成24年度	瀬藤 光利	浜松医科大学・医学部・教授	1
B01 公	23116511 脂肪酸不飽和化酵素を介する脂質・エネルギー代謝制御の分子機構	平成23年度～ 平成24年度	梅田 真郷	京都大学・工学系研究科・教授	4
C01 公	23116512 マウスうつ病モデルにおけるプロスタグランジンE受容体と合成酵素の役割	平成23年度～ 平成24年度	古屋敷 智之	神戸大学・医学研究科・教授	1
C01 公	23116513 ヒト全身性疼痛疾患モデルにおける脂質制御マシナリーの解明	平成23年度～ 平成24年度	植田 弘師	長崎大学・医歯薬研究科・教授	4
C01 公	23116514 プロスタグランジンE受容体EP4シグナル制御による大動脈瘤の治療開発	平成23年度～ 平成24年度	横山 詩子	横浜市立大学・医学部・准教授	4
B01 公	23116515 生命応答制御におけるプロスタグランジン最終合成酵素群の包括的解析	平成23年度～ 平成24年度	原 俊太郎	昭和大学・薬学部・教授	2
C01 公	23116516 プロスタグランジン類およびそれらの代謝物による代謝疾患制御	平成23年度～ 平成24年度	藤森 功	大阪薬科大学・薬学部・講師	1
A01 公	23116517 脂質メディエーター特	平成23年度～ 平成24年度	野口 光一	兵庫医科大学・医学部・教授	1

	にロイコトリエンによる疼痛伝達制御機構				
C01 公	23116518 ショウジョウバエを用いたスフィンゴ糖脂質によるエネルギー代謝制御機構の解析	平成23年度～ 平成24年度	香山 綾子	独立行政法人理化学研究所・研究員	2
C01 公	23116519 呼吸器系免疫アレルギー疾患におけるBLT2シグナルの役割	平成23年度～ 平成24年度	井上 博雅	鹿児島大学・医歯学域医学系・教授	2
A03 公	25116701 スフィンゴシン1-リン酸代謝経路に関わる遺伝子の同定と関連疾患の解析	平成25年度～ 平成26年度	木原 章雄	北海道大学・薬学研究科・教授	3
A02 公	25116702 脂質メディエーター解析のための新技術の創出	平成25年度～ 平成26年度	中西 広樹	秋田大学・生体情報研究センター・助教	1
A03 公	25116703 新規リゾホスファチジン酸受容体群による病態制御機構の解明	平成25年度～ 平成26年度	石井 聡	秋田大学・医学系研究科・教授	4
A02 公	25116704 多彩な生理機能を制御する新規シグナルグリセロ脂質・リゾグリセロ脂質代謝経路群	平成25年度～ 平成26年度	坂根 郁夫	千葉大学・理学系研究科・教授	2
A01 公	25006705 脂質シグナリングの構造基盤	平成25年度～ 平成26年度	濡木 理	東京大学・理学系・教授	3
A03 公	25116706 腸管免疫疾患における脂質ネットワーク	平成25年度～ 平成26年度	國澤 純	医薬基盤研究所・ワクチンマテリアルプロジェクト・プロジェクトリーダー	1
A03 公	25116707 エンドカンナビノイド系と新規アラキドン酸カスケードのクロストーク	平成25年度～ 平成26年度	北 芳博	東京大学 大学院医学系研究科 准教授	3

A01 公	25116709 レゾルビン類およびイ ソプロスタン類の効率 的かつ安定供給可能な 合成法の開発	平成 25 年度～ 平成 26 年度	小林 雄一	東京工業大学・生命理研・教授	1
A03 公	25116711 炎症制御因子としての スフィンゴシン-1- リン酸の血管障害にお ける役割	平成 25 年度～ 平成 26 年度	多久和 陽	金沢大学・医学系研究科・教授	4
A03 公	25116712 質量顕微鏡法による脂 質マシナリーの可視化	平成 25 年度～ 平成 26 年度	瀬藤 光利	浜松医科大学・医学部・教授	1
A02 公	25116713 アナンダミドによる軸 索再生抑制機構の解析	平成 25 年度～ 平成 26 年度	久本 直毅	名古屋大学・理学系研究科・准教授	1
A02 公	25116714 ショウジョウバエにお ける脂質メディエータ ーの同定と産生機構の 解明	平成 25 年度～ 平成 26 年度	梅田 真郷	京都大学・工学系研究科・教授	3
A03 公	25116716 心筋梗塞におけるロイ コトリエン B 4 受容体 の役割解析	平成 25 年度～ 平成 26 年度	黒瀬 等	九州大学・薬学研究院・教授	1
A03 公	25116715 マウス反復ストレスに よる脳内プロスタグラ ンジン E2 産生誘導の分 子機序	平成 25 年度～ 平成 26 年度	古屋敷 智之	神戸大学・医学研究科・教授	2
A03 公	25116717 脂質メディエーターに 着目したペルオキシソ ーム病発症機構の解明	平成 25 年度～ 平成 26 年度	藤木 幸夫	九州大学・生体防御医学研究所・特 任教授	4
A03 公	25116719 プロスタグランディン E 受容体 E P 4 シグナ ル制御による大動脈瘤 の治療開発	平成 25 年度～ 平成 26 年度	横山 詩子	横浜市立大学・医学部・准教授	5
A02 公	25116720 プロスタグランジン産	平成 25 年度～ 平成 26 年度	原 俊太郎	昭和大学・薬学部・教授	2

	生関連酵素群の生体内におけるクロストークの解析				
A01 公	25116721 神経内分泌系におけるL P Aシグナルの役割解明に向けた基盤研究	平成25年度～ 平成26年度	福嶋 伸之	近畿大学・理工学部・准教授	4
A02 公	25116722 新規S 1 P輸送体によって制御される新たなS 1 Pの生理機能の解明	平成25年度～ 平成26年度	久野 悠	独立行政法人理化学研究所・研究員	2
公募研究 計 37 件					

1. 研究領域の目的及び概要（2ページ程度）

研究領域の研究目的及び全体構想について、応募時に記述した内容を簡潔に記述してください。どのような点が「我が国の学術水準の向上・強化につながる研究領域」であるか、研究の学術的背景（応募領域の着想に至った経緯、応募時までの研究成果を進展させる場合にはその内容等）を中心に記述してください。

領域設定の目的

脂質メディエーターは、特異的経路で産生され細胞外に放出され、特異的受容体を介して機能を発揮する生理活性脂質である。しかし、極めて微量である、半減期が短い、直接遺伝子にコードされないことなどから依然として困難な研究対象でもある。一方、日本人研究者の貢献により、代表的な脂質メディエーターの代謝酵素や受容体分子が同定され、これらの分子の遺伝子改変マウスの解析により、脂質メディエーターが生殖・発癌・免疫・炎症など、多彩な生命現象を制御する重要な分子群であることがわかってきた。しかしこれまでの脂質メディエーター研究は、受容体や産生酵素のヒトとマウスに関する「各論的」な研究が中心で、「横断的・総論的」な研究がなされていない。さらに輸送機構、分解機構、脂質メディエーター分析技術の研究は大きく遅れている。また一部の研究を除いてヒト疾患との本質的な関連を示すには至っていない。近年の高感度な質量分析計の開発により脂質メディエーターの網羅的な定性・定量解析が可能となり、従来想像できなかったほど多種多様でしかも微量な脂質が生体内に存在し、生理的あるいは病理的条件下でそのレベルが変動することがわかってきた。また、複数の生物種でゲノム解読がなされた結果、脂質メディエーターのフロー（産生・代謝・受容）に関わる遺伝子情報が得られるようになり、脂質メタボロミクス情報と機能的に融合することにより、生命応答を制御する脂質マシナリーの「横断的・総論的」な解析が今まさに可能となった。本領域の目的は、「全国を横断する研究組織を構築し、より広範なモデル生物を利用することで、脂質メディエーターの生命現象における普遍的な役割を解明する」ことである。これまで個々の研究室で培ってきた英知を結集し、All Japan 型の研究組織に再構築することで、さらに飛躍的な研究の進展が期待できる。

本領域では複数の支援センターの構築により研究者間の技術・リソース・情報を共有し、モデル生物を用いた新規脂質メディエーター機能発現の新規機構からヒトの疾患までを研究対象とすることで、脂質メディエーターの種を超えた普遍的な機能を見いだす。本領域の目指す目標は、これまでの脂質メディエーター研究が成し遂げられなかった以下の三つに集約される。

1. 脂質メディエーターのフロー（産生・代謝・受容）を総合的に解析してそれぞれの生命応答に固有の代謝マップを構築すること
2. 多様なモデル動物を利用することで種を超えた脂質メディエーターの普遍的かつ新しい機能を見いだすこと
3. 臨床リソースを活用し、脂質メディエーターフロー異常がもたらす疾患の同定と治療に向けての理論基盤を確立すること

領域の概要

①どのような点が「我が国の学術水準の向上・強化につながる新たな研究領域」であるか。

単独の研究室において限られた手法で行われることの多かった「脂質研究」を種横断的、研究室横断的、実験手法横断的に組織化する点、また他領域の若手研究者を本領域に取り込み、新規の研究手法あるいはリソースを「脂質研究」に導入することで「脂質研究」の幅を大きく拡大し、多様な生理活性物質が関わる生命応答の中で脂質マシナリーが占める位置づけの確立と体系化を行う点で、我が国の学術水準の向上・強化につながる新たな研究領域の創成が見込まれる。

②研究の学術的背景

本領域計画班員の多くは、脂質関連酵素・受容体・輸送体の単離と解析において大きな業績をあげてきた。研究者間でそれぞれ行ってきた共同研究を通して、「脂質メディエーターの研究組織を立ちあげ、全国規模で実験手技やリソースを共有することで脂質研究を加速できる」との共通の認識が生まれてきた。脂質メディエーターは代謝・不活性化を受けやすく、その作用は産生局所にとどまる。生物は、このような脂質の性質を利用して、生物種、組織や臓器に固有の進化を遂げてきた。従って、脂質関連遺伝子の種を超えたオルソログの機能を網羅的に解析し、この知見を関連のヒト疾患に応用展開することは、脂質メディエーターの新たな役割と機能の発見、新たなパラダイムの創出への早道である。これまでの脂質研究においては、ゼブラフィッシュ、線虫、ヒト SNP 解析からのアプローチが十分なされておらず、広い生物種を用いて脂質の機能に多角的にアプローチする研究を行う必要がある。これまでに得られた研究リソースを集合し、新しいモデル生物を積極的に導入することで、「種

を超えた脂質メディエーターの新しい機能と、ヒト疾患とのリンクを明らかにすること」が可能になると判断した。

③研究期間内に何をどこまで明らかにしようとするのか。

本領域では研究期間内に以下の三項目を明らかにし、生命応答における脂質ワールドの醍醐味を我が国から世の中に発信する。(1) 組織ホメオスタシスや炎症免疫疾患、生活習慣病、癌などの疾患における脂質メディエーターの生合成、輸送、受容体までの代謝フローを「横断的・総論的」に解析し、それぞれの生命応答の制御に関わる固有の脂質代謝ネットワークを解明する。(2) 遺伝子改変マウスに加えて、線虫、ゼブラフィッシュ等のモデル動物を利用することで、種を超えた脂質メディエーターの普遍的かつ新しい機能や新しい生理活性脂質を見いだす。(3) ヒトSNP解析や臨床検体などの臨床リソースを活用し、脂質メディエーター代謝系・輸送系・受容体、あるいは未知の脂質制御系の異常がもたらす疾患を同定するとともに、その診断・予防・治療に向けての理論基盤を確立する。

④どのような取り組みで当該領域を発展させるか。

以下に示す4種類の研究支援センターによるサポート、班員間での研究リソースの共有、WEBページを用いた研究手技の共有により、計画班員間の共同研究を飛躍的に発展させると共に、脂質研究の経験が少ない公募班員の研究サポートを行う。逆に、公募班員が有する新しいモデル生物の実験手法を脂質研究に応用する。

【研究支援センター構想】質量分析センターでは、エイコサノイド等の脂肪酸代謝物(東京大学)、リゾリン脂質・スフィンゴ脂質(東北大学)に特化したプロファイリングを行い、実験プロトコールの一元化を図ることで測定結果の標準化を行う。モデル生物センターでは、各種遺伝子変異マウスの作成や凍結受精卵の保存を行うマウスセンター(熊本大学)と、ゼブラフィッシュへの遺伝子導入、種々のマーカー遺伝子の提供、ノックダウン実験の援助を行うゼブラフィッシュセンター(国立循環器病センター)を設置する。発現プロファイル解析センターでは、モデル動物やヒト疾患における遺伝子発現の網羅的解析をサポートする目的で、二カ所にセンターを設置し(都臨床研・九州大学)、データ解析に優れた杉本がデータ解析をサポートする。ヒトSNP解析センターでは、各班員のモデル動物を用いた研究で見いだされた結果をヒト疾患と関連させて解析するため、九州大学が長年にわたって培ってきた「久山町研究」のリソースを活用し、長年にわたり収集された疾患群と対照群のDNAサンプルを用いて脂質関連分子のSNP解析を行う(九州大学)。

⑤本領域の発展がどのように学術水準の向上につながるか。

多様なモデル生物を包括的に利用する脂質研究は世界に例を見ない。体系だったヒトSNP解析は、これまでの脂質研究では行われておらず、新規疾患遺伝子の同定や治療法につながる可能性が高い。総じて本領域は、進化的に保存された新しい脂質の代謝マップ・ダイナミクス・生物学的機能の発見、さらにはヒト疾患臨床リソースから得られる脂質ネットワーク情報の基礎研究への還元を通じて、「生命における脂質」に関する新たなるパラダイムを創成し、我が国の生命科学研究の学術水準を飛躍的に向上・強化させるものである。また本領域の研究は、シグナル伝達、発生生物学、病態代謝学、免疫学など、他の研究領域への波及効果が期待され、新しい生命科学領域の開拓につながり得る。

⑥どのように「系」横断的な領域として形成しているか。

本研究領域は、脂質という化学物質の特性・活性に注目しつつ新たな生体機能の解明を目指すため、関連領域としては「医化学一般」が最も近い。しかし本領域の研究項目のうち、A「受容体」班は、薬理学・生理学と密接に関連し、B「脂質代謝」班は生化学、そしてC「疾患」班は病態医化学・免疫学といった学術系群より構成される。また、モデル動物を用いた解析は発生生物学に関連し、公募では他のモデル動物を扱える研究者や有機化学者も広く募集する。よって本領域は、生命科学の広い範囲を網羅する横断的な研究領域となる。

2. 研究領域の設定目的の達成度（3ページ程度）

研究期間内に何をどこまで明らかにしようとし、どの程度達成できたか、また、応募時に研究領域として設定した研究の対象に照らしての達成度合いについて、具体的に記載してください。必要に応じ、公募研究を含めた研究項目ごとの状況も記述してください。

本領域では、以下の3つの研究目標を定め、総括班による質量分析、発現プロファイリング、モデル生物解析、SNPs解析等のサポート体制のもと、研究を推進した。

1. 脂質メディエーターのフロー（産生・代謝・受容）に基づく生命応答に固有の代謝マップの構築
2. 多様なモデル動物を利用した種を超えた脂質メディエーターの普遍的かつ新しい機能の発見
3. 臨床リソースを利用した脂質メディエーター異常がもたらす疾患の同定とその臨床応用に向けての理論基盤の確立

遺伝子改変マウス、解析技術、その他の研究リソースを班員間で自由に分け合う体制を構築し、全期間を通じて領域内での共同研究が積極的に推進された。総じて、本領域研究を通じて、第一世代（エイコサノイド）、第二世代（リゾリン脂質）、第三世代（ ω 3脂肪酸代謝物）の脂質メディエーターに関して多くの新しい概念を提唱し、その成果を領域の成果として多くの原著論文や英文邦文総説誌としてまとめることができた。

1. 脂質メディエーターのフロー（産生・代謝・受容）に基づく生命応答に固有の代謝マップの構築

従来の脂質研究の最大の問題点のひとつは、脂質メディエーターの産生、代謝、受容の各ステップが研究室単位で培われてきた、いわば職人芸的技術に基づいて個別に取り扱われてきた点にあった。本領域の目標は、これまでの脂質研究の障壁となっていた研究室間の垣根を取り除き、強力な連携のもとに脂質メディエーターの産生、代謝、受容フローを包括的・横断的・総論的に捉え、生命応答の制御に関わる脂質代謝ネットワークを解明することであった。ここでは、脂質メディエーターのクラス別に研究成果の概要を整理した。

【エイコサノイド】領域代表の横溝は、ロイコトリエン B₄ 第二受容体である BLT2 とその内因性リガンド 12-HHT について、BLT2 欠損マウスや 12-HHT 産生酵素欠損マウスを用いることで、BLT2 の皮膚創傷治癒や消化管潰瘍に対する保護作用を初めて見出した (*FASEB J* 2010, *J Exp Med* 2014 他)。計画班員の杉本は PGE₂ 受容体群の欠損マウスを駆使して、EP3 による急性炎症、EP4 による脂肪分解の新しい機能を解明し (*J Immunol* 2014, *J Lipid Res* 2011)、更に各系での PGE₂ 産生経路の解析を計画班員の村上と連携して進めている。計画班員の宮地は、EP4 欠損マウスを用いてペラグラ皮膚炎における PGE₂ の役割を明らかにした (*Sci Rep* 2013, *PLoS One* 2013)。計画班員の馬嶋は癌のリンパ節転移における COX-2/EP3/PGE₂ 経路の重要性を発見した (*J Clin Invest* 2014)。他にも、公募班員の古屋敷は精神疾患（鬱病）における COX-1/EP1/PGE₂ 経路の役割 (*J Neurosci* 2012)、横山は杉本と連携して PGE₂ 受容体 EP4 の大動脈瘤における役割 (*Circulation* 2014)、原は村上と連携して PGE₂ 合成酵素 mPGES-1 と癌の関連 (*Oncogene* 2012)、藤森は PGD₂ 合成酵素 L-PGDS と肥満の関連 (*FASEB J* 2010)、井上は横溝と共に BLT2/12-HHT 経路の喘息抑制作用 (*FASEB J* 2013) などを解明した。

【リゾリン脂質・スフィンゴ脂質】計画班員の青木はリゾリン脂質に関する研究を展開し、LPA が複数の産生経路で産生され、毛根形成 (*EMBO J* 2011)、血管形成 (*J Biol Chem* 2011) に関与することを明らかにした。LPA については、公募班員の石井が骨髓造血ニッチ形成における LPA₄ 受容体の役割 (*Sci Rep*, in press)、植田が疼痛における LPA1 と LPA3 受容体の役割 (*Mol Pain* 2014) を発見した。また、濡木は青木と連携して、LPA 産生酵素オートタキシンの結晶構造を決定したことに加え (*Nat Struct Mol Biol* 2011)、他のリゾリン脂質産生酵素や受容体の結晶化を推進している。野口は PAF 合成酵素 (LPCAT2) /PAF 受容体経路の神経性疼痛における関与を解明した (*Mol Pain* 2012)。坂根は PA 代謝経路とリンクする DG キナーゼ (DGK) の解析を推進し、2型糖尿病発症に関わる DGK δ がパルミチン酸含有 DG を選択的に産生することを明らかにした (*J Biol Chem* 2014)。S1P などのスフィンゴリン脂質については、公募班員の木原が S1P 代謝に関わる殆どの酵素を取扱い、その中にはシェーゲルン・ラルソン症候群の原因遺伝子 ALDH3A2 の発見、極長鎖脂肪酸合成に関わる TER の機能解明、スフィンゴリン脂質からの奇数脂肪酸の生合成経路の解明などの新知見が含まれる (*Mol Cell* 2012, *J Biol Chem* 2013, *Nat Commun* 2014)。多久和は S1P 受容体 S1P₂ がアナフィラキシーに伴う血管内皮バリアの制御や肝線維化に関わること、S1P₁ シグナルが早期エンドソーム上で起こること、S1P 合成酵素 (SphK1) の過剰発現がインスリン抵抗性の発症を抑制することなどを見出した (*J Allergy*

Clin Immun 2013, *Nat Med* 2012, *Hepatology* 2012, *Diabetes* 2012)。更に、計画班員の尾池はスフィンゴミエリン合成酵素 (SMS1)欠損マウスの解析から、スフィンゴ脂質とメタボリックシンドロームの関連について新境地を開いた。

【新規抗炎症性脂質の発見】計画班員の有田は質量分析センターの中心として多くの研究者のリピドミクス解析を補佐するとともに、 ω 3 脂肪酸から産生される新規脂質メディエーター (18-HETE、17,18-EpETE 等)の同定に成功した (*J Exp Med* 2014, *FASEB J* 2014)。この中には、公募班員の國澤との連携で推進した新規抗アレルギー性脂質の発見も含まれる (*Scie Rep, in press*)。また、國澤は別途、パルミチン酸による IgA 抗体の誘導やレチノイン酸によるマスト細胞分化の新規制御機構など、脂質免疫学の観点から斬新な概念を領域に提供した (*Nat Commun* 2012 & 2013, *Immunity* 2014)。

【脂質の代謝フロー】計画班員の村上は、第一、第二、第三世代脂質メディエーター全ての最上流に位置する PLA₂ 酵素群と、その下流で働く代謝酵素、受容体までの全てを網羅した研究を推進した。中でも、マスト細胞成熟における PLA₂G3/L-PGDS (PGD₂ 合成酵素)/DP1 (PGD₂ 受容体)パラクリン経路の発見は、計画班員 (横溝、杉本、有田、栂島ら)との連携が結実した成果のひとつである (*Nat Immunol* 2013)。村上は他にも、雄性生殖、免疫抑制、代謝疾患を制御する sPLA₂ とその下流の脂質フローを解明したほか (*J Clin Invest* 2010, *J Exp Med* 2013, *Cell Metab* 2014)、公募班員の原と連携して iPLA₂ γ の生体内機能の解析 (*PloS One* 2014)、中西と共同で網膜階層における sPLA₂ 群の分布とその脂質プロファイル解析を推進した (未発表)。

本目標に向けての領域研究の成果は、脂質メディエーターのフロー (産生・代謝・受容)を横断的・総論的に網羅し、生命応答の制御に関わる固有の脂質代謝ネットワークに関する多くの新発見・新概念を含む。これらの研究成果が当該研究領域の世界的な底上げに大きく貢献したことは間違いなく、関連する疾患研究領域 (免疫、代謝、循環器等)への波及効果も見込まれる。総合的に見て、期待以上のものではあったと評価できる。

2. 多様なモデル動物を利用した種を超えた脂質メディエーターの普遍的かつ新しい機能の発見

本領域の第二の目標は、従来哺乳動物に偏向していた脂質メディエーターの研究を他の簡便なモデル生物に展開し、生物種を超えた脂質メディエーターの普遍的かつ新しい機能の発見を目指すことであった。このため、モデル生物としてゼブラフィッシュ、メダカ、ショウジョウバエ、線虫を用いた研究を展開した。

ゼブラフィッシュを用いた研究は計画班員の青木と公募班員の久野が先駆者となり、リゾリン脂質メディエーターの産生、代謝、輸送、受容に及ぶ包括的な研究が展開された。具体的には、青木はLPA産生酵素オートタキシンと複数のLPA受容体がゼブラフィッシュで完全に保存されていること、さらにLPAは複数のLPA受容体を介し血管形成を制御することを明らかにし、LPAの種を超えた普遍的な機能の一例を示した。公募班員の久野はS1P合成酵素 (Sphk1, 2)、S1P輸送体 (spns2) のゲノム編集により、心臓の形態形成におけるS1Pの役割を解明した。福嶋はメダカを用いたLPA研究の土台を築いた (*Gene* 2014)。一方で、領域代表の横溝と計画班員の杉本は、ゼブラフィッシュにおけるロイコトリエンとプロスタノイドの受容体をそれぞれ同定し、個体の初期発生におけるエイコサノイドの役割を世界に先駆けて明らかにした (*PLoS One* 2015, *BBRC* 2013)。

公募班員の梅田はショウジョウバエを用いた新規脂質シグナルの同定に従事し、ハエの体温調節行動が腸内細菌の産生する新規脂質メディエーター様分子 (HYA)により調節されていることを発見した (未発表)。このことは、現在世界的に注目を集めている腸内細菌フローラがユニークな脂質メディエーターの産生に関わることを示した初めての成果といえる。香山は、スフィンゴ糖脂質の脂肪貯蔵における役割について、ショウジョウバエを用いて解明した (*J Lipid Res* 2011)。また、久本は線虫 (*C. elegans*)の遺伝学を駆使して、別のタイプの脂質メディエーターであるアナンダミドの産生と受容に関わる新規遺伝子を同定し、この経路が神経ガイダンスに関わることを明らかにした (投稿中)。

以上の研究から、種を超えた脂質メディエーターの普遍的あるいは全く新しい機能を発見できたことは評価できる。個体発生におけるエイコサノイドの役割、腸内細菌由来の新規脂質メディエーターの発見は既成概念を凌駕する大きな成果であり、脂質メディエーター研究におけるモデル生物の有用性を実証することができた。一方で、植物や酵母などをモデル生物とした研究については残念ながら公募申請がなく、本領域で取り扱うことはできなかった。リゾリン脂質以外のメディエーターに関しては未発表の成果も多く、完成度という点では発表途上の段階にあることは否めない。当該研究領域あるいは他領域への波及効果が見込まれるまでには今一步の展開が必要である。

3. 臨床リソースを利用した脂質メディエーター異常がもたらす疾患の同定とその臨床応用に向けての理論基盤の確立

本研究の第三の目標は、臨床リソースを利用した脂質メディエーターの臨床研究であった。

計画班員の清原は、福岡県久山町の一般住民を対象とした追跡調査の成績を用いて、C反応性蛋白高値群において血清エイコサペンタエン酸・アラキドン酸 (EPA/AA)比と心血管病の発症リスクとの間に有意な負の関連があること、EPA/AA比の低下は悪性腫瘍による死亡の有意な危険因子であることなどを確かめた (*Atherosclerosis*, 2013)。また、血清 1,25 ジヒドロキシビタミン D 低値が慢性腎臓病の危険因子であることを報告した (*Circ J*, 2014)。更に、領域班員からの情報を元に脂質メディエーターの関連遺伝子の一塩基多型 (SNPs)と生活習慣病との関連を包括的に検討し、PLA2G3 と HDL コレステロール、PA-PLA1 と body mass index の関連を示唆する結果を得たが (未発表)、久山町研究での追跡調査では規模に限界があり、これ以上の情報を得ることはできなかった。

計画班員の梶島は、病因、病態不明の好酸球性膿疱性毛包炎において、毛包脂腺周囲への好酸球浸潤に PGD₂-PPAR γ 経路が関わることを示唆した (*J Allergy Clin Immunol* 2012)。この PGD₂作用は、好酸球性膿疱性毛包炎の第一選択薬であるインドメタシンの薬理作用を説明すると共に、皮膚疾患における脂質メディエーターによる慢性炎症誘導機構の解明に繋がった。計画班員の村上は sPLA₂欠損マウスの解析結果をヒトへと展開し、尾池と連携してヒト内臓脂肪における PLA2G5 の発現と血中 LDL 濃度が逆相関すること、大腸癌における PLA2G3 の発現量が術後生存率と逆相関することを報告した (*Cell Metab* 2014, *Anticancer Res* 2015)。また計画班員の杉本は、PGE₂受容体 EP4 欠損マウスの解析結果をヒトに展開し、EP4 の SNPs と肥満の間に負の相関性を見出している (未発表)。更に、公募班員の下村は計画班員の青木と連携して、先天性縮毛乏毛症の原因遺伝子である PA-PLA1/LIPH (LPA 産生酵素)、LPA6 (LPA 受容体)の臨床研究を展開し、常染色体劣性型の日本人 30 家系で LIPH 遺伝子のミスセンス変異を確認した (*J Invest Dermatol*, 2012)。

公募班員の瀬藤は質量顕微鏡の技術をアルツハイマー病 (AD) 患者の脳に適用し、DHA 含有ホスファチジルコリンが AD 発症にともなって減少することを明らかにした (*Sci Rep* 2014)。更に、ヒトの毛髪や腺リンパ腫を含め (*PLoS One* 2011, *Anal Bioanal Chem* 2014)、様々な組織を対象とした質量顕微鏡による脂質の可視化に成功している。更には、新規マトリックスによる質量顕微鏡解析法の開発 (*Surf Interface Anal* 2014)や、単離した細胞における 1 細胞レベルでの質量顕微鏡解析法の開発 (*Biochimie* 2014)など、脂質メディエーター研究における新規の質量顕微鏡法の開発も積極的に行った。1 細胞レベルの超高感度脂質質量分析の新規解析技術については公募班員の中西も取り組み、これを実現した (未発表)。

更に、脂質メディエーターを基盤とした新規創薬に向けての成果が幾つか得られている。領域代表の横溝は、LTB₄ 第一受容体 BLT1 の網膜加齢黄斑変性症 (AMD) 発症における役割を見出しており、BLT1 拮抗薬が AMD の新規治療薬となる可能性がある (2015 年特許出願)。計画班員の杉本は、EP4 受容体に対する機能性抗体を確立し、これが炎症性疾患に対して治療効果を示すことを見出した (特許 2 件取得)。青木は製薬企業と共同で LPA 産生酵素オートタキシンの阻害剤開発を行い、複数の特許申請を出すに至っている。公募班員の横山はヒト大動脈瘤から新規バイオマーカー候補を網羅的に探索し (特許取得)、EP4 拮抗薬の臨床治験に向けた研究を推進している。これらの研究成果は新規創薬に向けての展開が期待される。

領域の中核のひとつとして設置した SNPs 解析センターから有意な結果がそれほど多く得られなかった点は残念であるが、久山町研究という限られた母集団という限界のある中で、このような解析が脂質メディエーター全体を網羅する形で行われたことには大きな意義がある。また、本領域で培われた新しい高感度質量分析・質量顕微鏡の技術は、今後のヒト臨床検体の脂質メディエーター分析に役立つことが期待される。

3. 研究領域の研究推進時の問題点と当時の対応状況（1ページ程度）

研究推進時に問題が生じた場合には、その問題点とそれを解決するために講じた対応策等について具体的に記述してください。また、組織変更を行った場合は、変更による効果についても記述してください。

- 1) 本領域の計画班員のうち3名(B班川原敦雄、C班尾池雄一、椛島健治)が、平成23年度最先端次世代プログラムに採択され、重複制限の関係で本領域から離れる必要が生じた。これは本領域が実力のある若手研究者で構成されていることの証でもあったが、この3名が抜けることは研究の遂行に加え、ゼブラフィッシュ解析センター(川原)、マウス解析センター(尾池)の運営、ヒト皮膚疾患サンプルの供与(椛島)に支障を来すことが予想された。そこで、計画班員の補充申請を行い、2回のヒアリング審査を経て、マウス解析センターを担当する北里大学の馬嶋正隆、ヒト皮膚疾患サンプルの供与を担当する京都大学の宮地良樹を新たに計画班員として迎えることとなった。また、ゼブラフィッシュ解析センターに関しては、当初の計画班員である東北大学の青木淳賢が担当することとした。また、川原、尾池、椛島は、班友として引き続き本領域の運営に関して協力した。
- 2) 領域代表の横溝岳彦が、平成24年4月1日付で、順天堂大学大学院医学研究科に移動した。研究室の移動に当たっては前所属の九州大学の協力を得て、順天堂大学への移動が終了するまでは九州大学の研究室において研究を継続することが可能になった。このため、研究活動や領域運営に遅延を生じることはなかった。

4. 審査結果の所見及び中間評価で指摘を受けた事項への対応状況（2ページ程度）

審査結果の所見及び中間評価において指摘を受けた事項があった場合には、当該コメント及びそれへの対応策等を記述してください。

<審査結果の所見において指摘を受けた事項への対応状況>

1)質量分析で新しいものが見つかった場合に有機合成が重要な役割を果たすと考えられるが、有機合成を担当する研究組織が弱いのではないか。2)メタボロームやメタボミクスからの視点が弱いのではないか。3)脂質のプロファイリングを質量分析機器で行うためのデータベースはどうするのかといった意見があった。

1)に関しては、公募研究で有機合成研究者を募集し、脂肪酸合成に長けた小林雄一を前期・後期の公募班員として迎えた。結果、小林は12-HHT、Resolvinをはじめとした新規生理活性脂肪酸を有機合成し、横溝、有田に提供し、論文発表を行った(*Synletter*, 2013)。2)に関しては、計画班員の有田が脂肪酸代謝物を包括するメタボローム解析システムを確立し、その方法論について論文発表を行った(*J Biochem*, 2012)。また、これを用いた新規生理活性代謝物の同定を行い、領域内の共同研究を含め複数の論文発表に貢献した(*J Biol Chem*, 2012, *FASEB J*, 2014, *J Biochem*, 2014, *Sci Rep*, in press)。3)に関しては、標準化合物ライブラリーを用いた解析、および仮想ライブラリーを用いた解析を行うことで、広範囲で脂質代謝物を包括する測定を行い、それぞれの化合物の測定条件については各質量分析センターにおいて独自のデータベース化を行った。

<中間評価で指摘を受けた事項への対応状況>

1)研究の進展状況に対するコメント:「個々の研究代表者の研究は順調に進展しているものの、技術連携を除いては、全体としてどのような異分野連携による共同研究が推進されているのか明らかではない。」

2)研究組織に対するコメント:「脂質輸送研究の補充は十分ではなく、研究の遅延を危惧する意見があった。」「臨床と基礎の連携、特に創薬を目指した応用研究の推進も考慮すべきであるが、その際、これと関連して、一名の有機合成研究者の参入では不十分であり、相乗効果をもたらすようなより幅広い異分野連携が求められる。」

1)に関しては、前半で行った技術連携に加えてより深い共同研究を遂行した。具体的には、計画班員・青木と、構造生物学者である公募班員・濡木とのLPA産生酵素オートタキシンの阻害薬開発における強力な共同研究が行われ、複数のリード化合物が見いだされた。また、計画班員・有田と、免疫学者である公募班員・國澤、瀬藤との「食餌中の脂肪酸による抗炎症作用の発見」をはじめとした異分野連携研究が行われ、論文発表が行われた(*Sci Rep*, in press)。

3)今後の研究領域の推進方策に対するコメント:「脂質が関与する様々な疾患の創薬に結びつく研究や、脳には脂質が多く存在するとの理由から脳機能と脂質との関連性も考えられるため、神経科学研究者との連携も今後検討してはどうかとの意見もあった。」

対応方針:

本領域は、もともと臨床と基礎の連携を重点項目に挙げ、創薬へ応用可能な成果を促していた(青木・下村は毛髪異常症と脂質の関係を明らかにした)。皮膚科臨床医・宮地、循環器内科医・横山、多久和の参加によって疾患との関連を深く探る研究を行った。また本領域は、神経科学(古屋敷;うつ病、野口・植田;慢性疼痛、瀬藤;神経解剖学)と脂質の連携も重視してきた。後半では、神経科学者・福嶋、久本、古屋敷を加えて、情動・行動やシナプス形成における脂質メディエーターの役割を解析した。

5. 主な研究成果（発明及び特許を含む）[研究項目ごとに計画研究・公募研究の順に整理する]

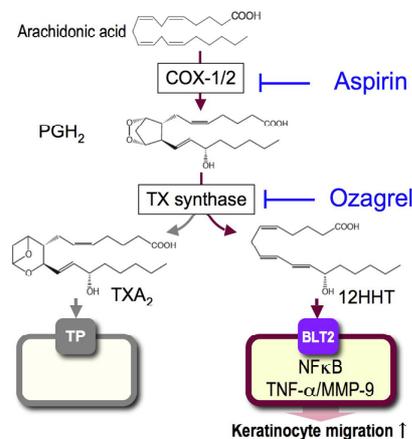
（3 ページ程度）

本研究課題（公募研究を含む）により得られた研究成果（発明及び特許を含む）について、新しいものから順に発表年次をさかのぼり、図表などを用いて研究項目ごとに計画研究・公募研究の順に整理し、具体的に記述してください。なお、領域内の共同研究等による研究成果についてはその旨を記述してください。

【研究項目 A01】：脂質メディエーターと受容体

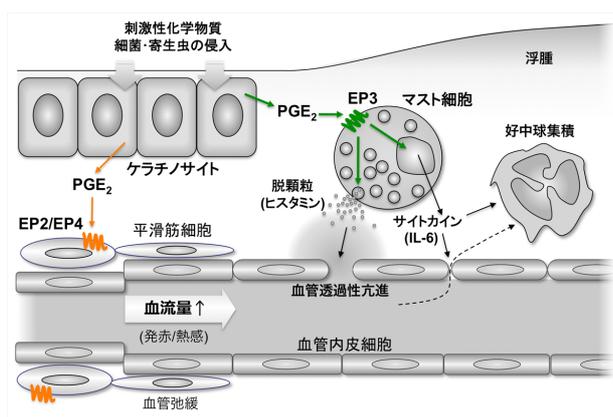
【計画研究】

横溝は、これまでにロイコトリエン B₄ (LTB₄) 第二受容体である BLT2 の内因性リガンドとして 12-hydroxyheptadecatrienoic acid (12-HHT) を同定していたが、この 12-HHT/BLT2 経路が潰瘍性大腸炎の抑制 (*FASEB J*, 2010) や皮膚創傷治癒の促進 (*J Exp Med*, 2014) に関わることを明らかにした(領域内共同研究)。とくに、後者の作用については、アスピリンによる創傷治癒の遅延の原因が、内因性 12-HHT 産生の阻害であることを初めて示したものである。この発見はアスピリンの新しい作用機序と考えられ、社会的なインパクトが大きい成果である。またゼブラフィッシュの BLT 受容体を同定し、BLT シグナルがゼブラフィッシュの発生に必須の役割を果たすことを見出した(*PloS One*, 2015)。さらに LTB₄ 第一受容体 BLT1 がマクロファージ食食を促進する細胞内シグナルをあきらかにする (*J Biol Chem*, 2010) と共に、ヘリックス 8 と呼ばれる BLT1 の構造が受容体活性化後の細胞内移行を抑制することを初めて明らかにした (*FASEB J*, 2012)。



アスピリンによる創傷治癒遅延は、内因性 12HHT 産生阻害に起因している

杉本は、一次刺激性皮膚炎の発症に、ハプテン刺激により皮膚局所で産生されたプロスタグランジン(PG)E₂ がマスト細胞の EP3 受容体に作用してその脱顆粒・活性化を引き起こすことを見出し(*J Immunol* 2014)、EP2/EP4 受容体を介した血流増大作用と相まって炎症を惹起・増強すると考えられる。また杉本は、ゼブラフィッシュ PG 受容体 12 種類を同定しその薬理学的基盤を確立する(*BBRC* 2013)とともに、PG 産生阻害や PG 添加、受容体ノックダウンの効果を調べ、PG シグナルがゼブラフィッシュ初期発生に必須の役割を果たすことを見出した(投稿準備中)。さらに PGE₂ が脂肪細胞分化刺激により内因性に産生され、EP4 受容体を介して分化を抑制することを明らかにした (*J Lipid Res*, 2011)。一方、EP4 受容体に対する機能性抗体を確立し、これが炎症性疾患に対して治療効果を示すことを見出した(特許 2 件取得済み)。



青木は、リゾホスファチジン酸 (LPA) の産生酵素 PA-PLA₁α と受容体 LPA₆ の変異がともに先天性脱毛症の原因遺伝子になることに着目し、PA-PLA₁α のノックアウト (KO) マウスを用い、その分子メカニズムを解析し。その結果、PA-PLA₁α により毛根内の外根鞘で産生された LPA は同部位に存在する LPA₆ 受容体を活性化させ、その下流で EGF リガンドの一つである TGFα の切断を促進することで毛包の形成を支持することが判明した (*EMBO J*, 2011)。また、GPCR の下流で TGFα が切り出される現象の普遍性を調べる過程で、この現象が広い GPCR 活性化の下流で求められることに気づいた。最終的に、本現象を応用した、新規 GPCR 活性化測定法 TGFα 切断アッセイを構築した (*Nature Methods*, 2012)。

【公募研究】

石井は、骨髄間葉系細胞に発現するリゾホスファチジン酸第四受容体 (LPA₄) が、骨髄造血ニッチの形成を促進することを明らかにした (*Sci. Rep. in press*)。また、脂肪細胞に発現する LPA₄ が Gα12/13 を介した細胞内シグナルでミトコンドリア合成ならびにアディポネクチン産生に抑制的に働くことを明らかにした(査読中)。

小林は、生化学的に興味深い生理活性を持つ不飽和脂肪酸代謝産物の合成法を開発した。BLT2 の内因性リガンドとして知られている 12(S)-HHT の合成では、構造活性相関研究のために必要なオレフィン幾何異性体、立体異性体などをカップリング反応または Wittig 反応を使って合成した (*Synlett*, 2013)。炎症収束に関与するドコサヘキサエン酸 (DHA) 由来の protectin D1 と maresin 1 の合成では、水酸基を含む中間体を光学活性体として合成し、それらを菌頭カップリングと鈴木カップリングを使い共役トリエンを立体選択的に構築しながら連結した (*Tetrahedron Lett.* 2011, 2014)。同じ手法を使って、アイコサペンタエン酸 (EPA) 由来のレゾルビン E1 も合成し、領域内外の研究者に供した。アラキドン酸を含むリン脂質が酸化されて生じる動脈硬化原因物質 (5,6-エポキシイソプロスタノール E₂) の合成法も開発した (*Org Lett*, 2014)。さらに、五員環化合物にアセチレン基を連結

するアリル化反応を考案し、PGE₂ の合成中間体を合成した(*Org Lett*, 2011)。

野口は、神経因性疼痛モデルにおいて、刺激に応じて脊髄マイクログリアでの LPCAT2 および PAF 受容体の発現が亢進すること、また PAF 受容体拮抗剤の随腔内投与が神経因性疼痛を減弱することを見出した(*Mol Pain*, 2012)。さらに野口班員は、ロイコトリエン(LT)類による侵害受容調節機構の分子メカニズムを電気生理学的に解析し、NMDA 電流を LTB₄ が増幅することを見出した。

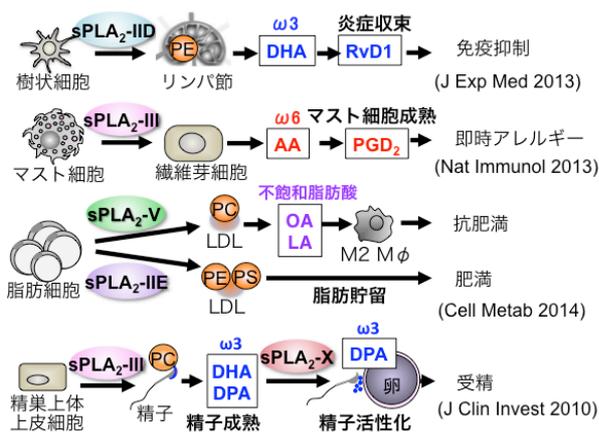
濡木は、CRISPR の 1 つである *Streptococcus pyogenes* 由来 Cas9 (SpCas9) とガイド RNA, ターゲット DNA の複合体装置の結晶構造を 2.5Å 分解能で決定した (*Cell*, 2014)。また、本構造に基づいて革新的に改善された転写活性化ツールの開発にも成功した (*Nature*, 2015)。さらに、青木博士との共同研究により、リゾフォスファチジルセリン (LPS) の産生酵素、マウス PS-PLA₁ の昆虫細胞を用いた大量調製系の確立に成功し、結晶化を試みており、小野薬品を含めた共同体制で阻害剤の開発を進めている。同時に、LPS 受容体 (3 種の GPCR) をほ乳類細胞のベックマムシステムを用いて調製することにも成功しており、小野薬品の主催するオリエンタムイノベーションネットワーク (青木博士主催) を通じてアゴニスト、アンタゴニストも開発しており複合体の結晶構造解析を推進する。さらに、LPA の受容体 LPA₆ に関して 3.2Å 分解能での反射を得ており今年度中にも構造決定を行なう。本構造に基づき拮抗薬を開発する。

福嶋は、7 種類のメダカ LPA 受容体遺伝子をクローニングし、神経内分泌系における機能と発現組織を調べた。ほ乳類細胞を用いた発現系により、LPA_{5b} を除くすべての LPA 受容体が LPA に反応し、細胞骨格を変化させること、LPA₃ が新たな様式のアクチン再編成促進作用を示すことを明らかにした (*Gene*, 2014)。また、脳下垂体における LPA 受容体遺伝子の発現を調べたところ、異なるサブセットに発現する LPA 受容体を見いだした。さらに、LPA 受容体や LPA 生成酵素の分子進化的考察を進め、LPA 受容体のサブタイプにより進化速度が大きく異なること、原索動物には存在しないことを見いだした (*Cell Mol Life Sci*, 2015)。

【研究項目 B01】: 脂質メディエーターの産生・輸送

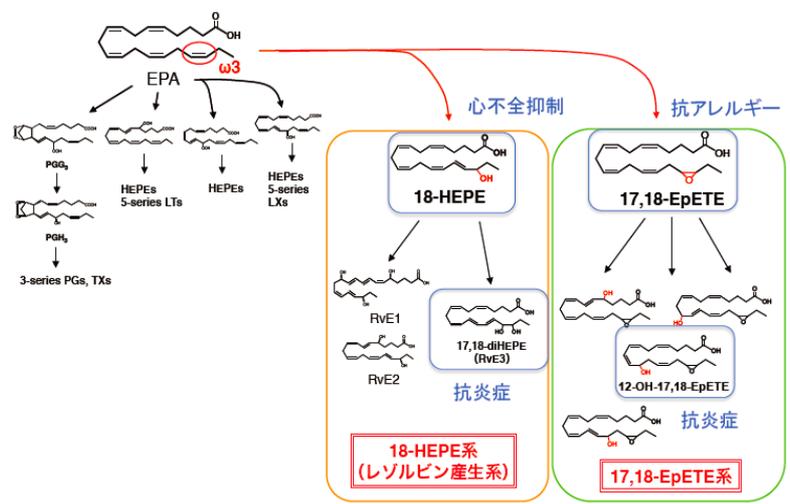
【計画研究】

村上は、分泌性ホスホリパーゼ A₂ (sPLA₂) 分子群の網羅的な遺伝子改変マウスを作成し、各アイソザイムに固有の生体内機能ならびにそれが動員する脂質代謝経路を同定した。①精巣上体の sPLA₂-III と精子の sPLA₂-X は、精子膜のリン脂質リモデリングを促進することで、精子の成熟と活性化にそれぞれ関わる (*J Clin Invest*, 2010 速報)。②マスト細胞から分泌される sPLA₂-III は、局所環境のパラクリン PGD₂ 経路を動かすことによりマスト細胞の成熟を促進し、アナフィラキシーに関わる (*Nat Immunol*, 2013)。③リンパ組織の樹状細胞に発現している sPLA₂-IID は、リン脂質 PE から DHA 由来の抗炎症性脂質メディエーター RvD1 を動員して、接触性皮膚炎に伴う Th1 免疫応答を抑制する (*J Exp Med*, 2013)。④肥満の脂肪細胞からは二種の sPLA₂ (V, IIE) が分泌される。sPLA₂-V は、リポタンパク質 LDL のリン脂質 (PC) から不飽和脂肪酸 (オレイン酸、リノール酸) を遊離することで、飽和脂肪酸による脂肪組織の慢性炎症を抑え、生活習慣病に防御的に働く。一方、sPLA₂-IIE はリポタンパク質の別のリン脂質 (PE, PS) を分解して組織への脂肪運搬を高め、肥満に促進的に機能する (*Cell Metab*, 2014)。



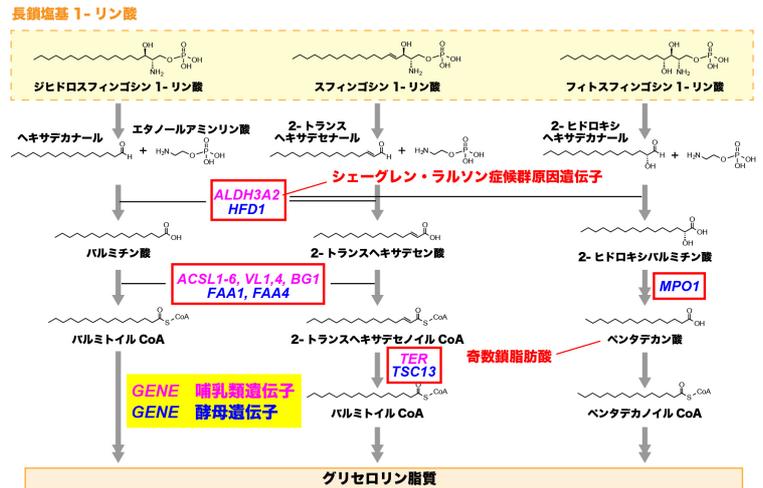
sPLA₂ 群による生命応答制御の新しいパラダイム。各 sPLA₂ は組織固有の細胞外リン脂質に作用して、それぞれに特有の脂質代謝物を動員する。

有田は、ω3 脂肪酸の代謝物を包括的に測定するメタボローム解析システムを確立し、約 500 種類の脂肪酸代謝物の一斉定量分析を可能にした (*J Biochem*, 2012)。この系をもちいることで、これまでに ω3 脂肪酸の EPA 由来の抗炎症性代謝物として 17,18-diHEPE、12-OH-17,18-EpETE、DHA 由来の 14,20-diHDoHE を新規に同定した (*J Biol Chem*, 2012, *FASEB J*, 2014, *J Biochem*, 2014)。また、ω3 脂肪酸合成酵素 fat-1 トランスジェニックマウスが心不全に対して抵抗性を示す事、また ω3 脂肪酸が豊富な食餌で飼育したマウスが食物アレルギーに対して抵抗性を示す事を見出し、それら 17,18-EpETE によることを明らかにした (*J Exp Med*, 2014, *Sci Rep*, in press)。



【公募研究】

木原は、スフィンゴシン 1-リン酸(S1P)を含む長鎖塩基 1-リン酸の代謝経路を明らかにし、その経路に関わる殆どの酵素遺伝子を明らかにした。その中でも *ALDH3A2* は皮膚神経疾患であるシェーグレン・ラルソン症候群(SLS)の原因遺伝子であり、スフィンゴ脂質代謝異常が SLS 発症を引き起こす可能性を提唱した (*Mol Cell*, 2012)。S1P 代謝の最後のステップはトランス 2-エノイル CoA 還元酵素 TER が触媒する (*J Biol Chem*, 2014)。この酵素は S1P 代謝だけでなく、極長鎖脂肪酸の伸長にも関与する。*TER* 遺伝子のミスセンス変異は精神遅滞を引き起こすが、木原はその変異が脂質代謝に与える影響を調べ、極長鎖脂肪酸含有スフィンゴ脂質の産生に異常が生じることを見出した (*JBC*, 2013)。さらに、フィトスフィンゴシン 1-リン酸が代謝されると奇数鎖脂肪酸へと変換されることを見出し、不明な点の多かった生体内の奇数鎖脂肪酸の産生経路の解明につながった (*Nat Commun*, 2014)。



長鎖塩基 1-リン酸代謝経路

(本研究により明らかになった遺伝子群を赤で囲む)

中西は、レーザーマイクロダイセクションシステムやマニピュレーターシステムと MS を組み合わせた微細組織領域や特定の細胞種群における脂質分子の高感度分析法を開発した。ほぼすべての脂質分子群で定量下限が数百 amol から数 fmol 程度の高感度化に成功し、生命体の最小単位である単一細胞での脂質プロファイル解析を実現した。この分析法を活用し、sPLA₂ 欠損マウスにおける網膜細胞の脂質分析を行い、sPLA₂ のタイプ別で変動する脂質分子ならびに網膜細胞層が異なることを見出した。さらに、一部の sPLA₂ 欠損マウスにおいては視覚機能の低下を明らかにした (未発表)。

坂根は、骨格筋細胞において、2 型糖尿病発症に関連するジアシルグリセロール(DG)キナーゼ(DGK)の d アイソザイムの基質となる DG 分子種は、ホスファチジルコリン選択的ホスホリパーゼによって産生され、その脂肪酸組成が極めて特徴的である(パルミチン酸(16:0)含有 DG)ことを明らかにした (*J Biol Chem*, 2014)。この結果は従来の定説に反し、DGKd が利用する DG は「ホスファチジレノシトール代謝回転とは独立した未知の経路」により供給されることを示している。また、DGKδ の発現がミリスチン酸(14:0)によって顕著に増大することを示した (*Lipids*, 2014)。

梅田は、ショウジョウバエの体温調節行動が腸内共生細菌により強く影響を受けることを見出し、そのメタゲノム解析より、*Lactobacillus* 属の産生する特徴的な水酸化脂肪酸分子種を同定した。同定した水酸化脂肪酸がショウジョウバエの体温調節行動を制御する Transient Receptor Potential Ankyrin 1 (TRPA1) に強く作用し、その温度応答性を顕著に増強することを明らかにした。本成果により、腸内共生細菌が個体の体温調節に強く影響を及ぼすことが初めて示され、共生細菌が産生する特異な脂肪酸が脂質メディエーターとして体温調節行動の制御に関わるが明らかとなった (未発表データ)。

原は、PG 産生系においてシクロオキシゲナーゼ (COX) の上流で働く細胞内 PLA₂ および下流で働く膜結合型 PGE 合成酵素-1 (mPGES-1)、PGI 合成酵素 (PGIS) の生体内機能について、主に遺伝子欠損マウスを用い解析を進めてきた。その結果、細胞内 PLA₂ の 1 つ、iPLA₂γ が細胞内における脂質リモデリングを制御するのみならず、生理活性脂質産生を介し、血小板の活性化、がん細胞の増殖などにも深く関わることを明らかにした (*PLoS One*, 2014)。また、mPGES-1 が炎症反応や疼痛応答に加え、大腸、皮膚、膀胱など幅広い組織におけるがんの発症や進展を亢進すること、PGIS が高脂肪負荷に伴う脂肪蓄積に関与することも見出した。さらに、PLA₂ により産生された脂肪酸の膜リン脂質への再取り込みを担う長鎖アシル CoA 合成酵素 4 (ACSL4) についてもその機能解析を進めてきた。その結果、ACSL4 の発現を抑制すると、IL-1β 等炎症性刺激下において、COX-2 を介した PG 類の産生に加え、11-diHETE など機能未知の脂質代謝物の産生が亢進されること (*Biochim Biophys Acta*, 2014)、ACSL-4 の欠損が雌性生殖に影響を及ぼすことなどを明らかにした。

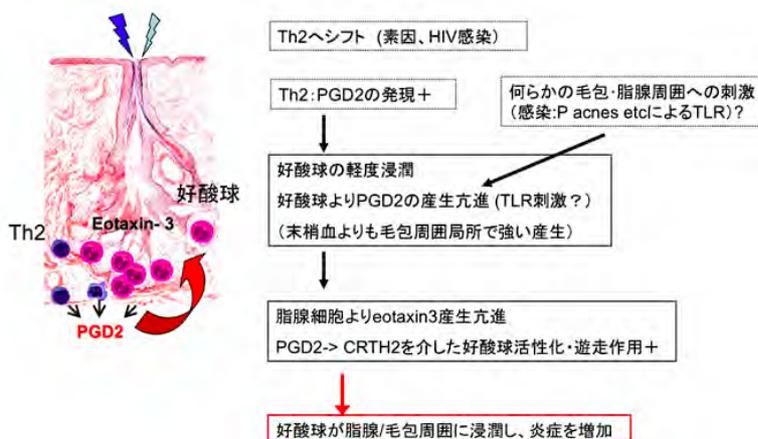
久本は、これまでにモデル動物である線虫 *C. elegans* においてアナンダミド (AEA) の増加が神経軸索再生開始を抑制することを見いだしていたが、線虫の AEA 受容体は同定されていなかった。本公募研究により、久本は AEA からのシグナルを仲介する GPCR として、2 つの異なるタイプのオーファン GPCR を遺伝学的に同定した。また AEA は、生理学的な条件において軸索切断後に再生を開始した神経が切断部位を避けるための切断特異的ガイダンスキューになっていること、さらに AEA からのシグナルが上述の受容体を介して JNK MAP キナーゼ経路を抑制することでガイダンスが行われることも明らかにした (*Science Advances*, 査読中)。

久野は、TALEN (Transcription Activator-Like Effector Nuclease) を利用してスフィンゴシン 1 リン酸(S1P)の受容体

及び合成酵素の遺伝子欠損ゼブラフィッシュを作成し、その表現型解析を行った。これまでに S1P 輸送体である *spns2* や *s1pr2* 受容体の変異ゼブラフィッシュでは心臓が二つ形成される *cardia bifida* と呼ばれる表現型を示すことが知られていた。今回、*sphk2* 変異体が同様の表現型を示すことを明らかにした。また計画班員の青木との共同研究により、ゼブラフィッシュ胚の卵黄には母親から供給された S1P が蓄積しており、心臓前駆細胞の移動を制御していることを示した(*J Biol Chem, 2015*)。

**【研究項目 C01】: 脂質メディエーターと疾患
【計画研究】**

梶島は、これまでに接触性皮膚炎や紫外線誘発性皮膚炎におけるプロスタグランジン(PG)の役割を明らかにしてきたが、本研究では、病因、病態が依然不明である好酸球性膿疱性毛包炎において、病変部の毛包周囲に造血型 PGD₂ 合成酵素を発現する好酸球が集積することを示した。さらに、PGD₂ の代謝物 PGJ₂ が PPAR- γ を介してヒト皮脂腺細胞株の eotaxin3 発現を誘導すること、病巣部皮脂腺組織中の eotaxin3 陽性細胞が増加していることを示した。以上の結果から、好酸球性膿疱性毛包炎の毛包脂腺周囲への好酸球浸潤に PGD₂-PPAR γ -eotaxin3 経路が関わることを示唆した(右図、*J Allergy Clin Immunol, 2012*)。この PGD₂ 作用は、好酸球性膿疱性毛包炎の第一選択薬インドメタシンの薬理作用を説明すると共に、皮膚疾患における脂質メディエーターによる慢性炎症誘導機構の解明に繋がった。



宮地:各脂質メディエーターの免疫・アレルギー疾患における関与の詳細は不明であった。各プロスタノイド受容体欠損マウスを用いて、ニコチン酸欠乏で生じるペラグラ病の原因に、紫外線照射による PGE₂ と ROS の産生亢進が深く関与していることを見出した (*Sci Reports, 2013*)。さらにヒトのペラグラ疾患の組織標本を用いる事により、マウスで得られた所見の整合性をヒトにおいて検証した。さらに、PGE₂ が皮膚のホメオスタシスの維持にも関与することを示した (*PLoS One, 2013*)。以上より、皮膚の恒常性維持や紫外線などの外的刺激に対する各プロスタノイドをはじめとする脂質メディエーターの役割をヒトとマウスの両側面から明らかにした。

尾池:スフィンゴミエリン合成酵素 I(SMSI)は、セラミドからスフィンゴミエリンを合成する酵素であり、スフィンゴ脂質の細胞内局在を調節する重要な役割を担っている。尾池は、SMSI 欠損マウス (SMSI-KO マウス) の解析を行い、SMSI-KO マウスが、1)離乳以降の死亡率が高いこと、2)脂肪蓄積の減少に伴う体重増加不良を示すこと、3)耐糖能異常を示すことを明らかにした。また、耐糖能異常に関する解析を進めた結果、SMSI-KO マウスの膵島では、インスリン分泌能の低下、ATP 合成量の低下、ミトコンドリア膜電位の異常、活性酸素種 (ROS)の増加などの現象を見出し、SMSI-KO では、膵 β 細胞のミトコンドリア機能に異常が生じて酸化ストレスが上昇していることを明らかにした(*J Biol Chem, 2011*)。

清原は、福岡県久山町の一般住民を対象とした追跡調査の成績を用いて、血清エイコサペンタエン酸・アラキドン酸 (EPA/AA)濃度比と心血管病発症の関連を検討した。その結果、血清高感度 C 反応性蛋白 (hsCRP)高値群では EPA/AA 比と心血管病の発症リスクとの間に有意な負の関連を認めたが、hsCRP 低値群では有意な関連がなかった (*Atherosclerosis, 2013*)。また、10 年間の追跡調査の成績を用いて EPA/AA 比と死亡リスクの関連を検討したところ、EPA/AA 比の低下は悪性腫瘍による死亡の有意な危険因子であったが、循環器疾患およびその他の疾患を原因とする死亡との間には明らかな関連がなかった。その他の研究として、久山町の追跡調査の成績を用いて血清 1,25 ジヒドロキシビタミン D 低値が慢性腎臓病の危険因子であることを報告した (*Circ J, 2014*)。また、久山町の断面調査を用いて脂質メディエーターの関連遺伝子の一塩基多型 (SNPs)と生活習慣病との関連を検討し、PLA2G3 遺伝子の SNP rs2074735 が HDL コレステロールと、PA-PLA1 遺伝子の SNP rs55671452 が body mass index と、それぞれ有意に関連することを明らかにした。

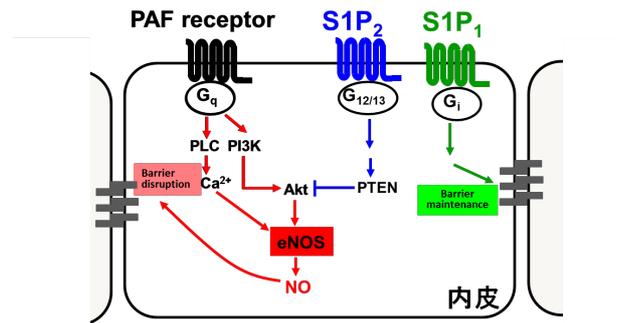
馬嶋らは、肺がんの所属リンパ節転移モデルを作成し、リンパ節転移における premetastatic niche の形成の有無を検討し、niche 形成における COX および PG の役割を解明した (*J Clin Invest, 2014*)。原発巣の増殖に伴い、所属リンパ節でごく早期から COX-2 が誘導され、COX-2 依存性に産生された PGE₂ が EP3 を刺激することによりケモカインである stromal cell derived factor (SDF)-1 の発現増大が subcapsular region で生じ SDF-1 受容体を高発現する肺がん細胞をトラップすることで premetastatic niche を形成すること、さらに、COX-2 陽性の SDF-1 産生細胞は樹状細胞(DCs)であり、EP3 依存性に TGF- β を産生することで regulatory T cell (Treg)を動員することによって腫瘍免疫を抑制して、腫瘍転移を増強させる可能性を示すことが出来た。リンパ節内にリンパ管が新生する現象も見られ、COX-2、PGE₂-EP3 signaling が増強作用を持っていることも判明した。内因性の PG が premetastatic niche 形成を介して、がんのセンチネルリンパ節転移を増強していることが明らかに出来た。COX-2 阻害や EP3 シグナルを遮断することが、がんのリンパ節転移を抑制する標的になることが示唆された。

國澤は、食餌性成分や腸内細菌など腸内環境因子に着目し、腸管組織での脂質を介した免疫制御について検討し、

腸内環境の刺激依存的に誘導される IgA 抗体を高産生するサブセットを同定している (*Nat Commun*, 2013)。本サブセットは腸内細菌だけではなくパーム油やパーム油に多く含まれるパルミチン酸によっても誘導されることを見いだした (*J Immunol*, 2014)。また食物アレルギーを対象にした研究から、亜麻仁油を起点に産生される抗アレルギー性脂質代謝物を同定した (*Sci Rep*, in press)。またマスト細胞に着目した検討から、ビタミン、核酸、脂質を介した炎症制御ネットワークを明らかにした (*Immunity*, 2014 ; *Nat Commun*, 2012)。これらはいずれも本事業での共同研究を中心に得られた結果である。

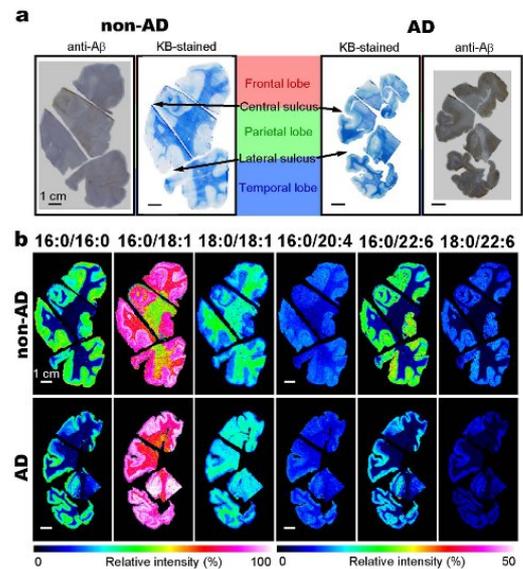
下村は、これまでに先天性縮毛症・乏毛症の原因遺伝子として、lipase H (LIPH) 遺伝子、リゾホスファチジン酸 (LPA) 受容体 6 (LPAR6) 遺伝子やケラチン 74 遺伝子を同定してきた。本研究では、常染色体劣性型の日本人 30 家系で LIPH 遺伝子のミスセンス変異を確認した。一方、常染色体優性型の日本人 1 家系では既知の原因遺伝子に変異は見られず、ケラチン 71 (KRT71) 遺伝子にミスセンス変異が同定された (*J Invest Dermatol*, 2012)。この KRT71 変異体のヒトケラチノサイトにおける過剰発現は、ケラチン線維構造と細胞形態に破綻をきたすことから、KRT71 が先天性縮毛症・乏毛症の原因遺伝子と考えられた。さらに、計画班員の青木より供与を受けた抗体により、毛髪の成長に重要な毛包内毛根鞘で、LPA 合成に関わる PA-PLA1α と KRT71 の共局在を見出し、毛髪成長における LPA と KRT71 の機能的関連性を示唆する知見として興味深い。

多久和は、血管内皮に発現しているスフィンゴシン-1-リン酸 (S1P)2 型受容体 (S1P₂) が、血管バリア機能に保護的な作用を及ぼすことを明らかにした。アナフィラキシーモデルにおいて血小板活性化因子をはじめとするアナフィラキシーメディエーターによる急性の血管バリア破綻は、S1P₂ 遺伝子ノックアウト (S1P₂-KO) マウスで亢進していた (*J Allergy Clin Immunol*, 2013)。S1P₂-KO マウスの内皮では、タンパクキナーゼ Akt のリン酸化、Akt 下流の eNOS リン酸化、NO 産生のいずれも亢進していた。一方、AJ バリア機能を恒常的に維持している S1P₁ 受容体のシグナル伝達の一部 (Rac 活性化) は、S1P₁ が内在化された早期エンドソーム上で起こることを発見した (*Nature Med*, 2012; *J Biol Chem*, 2013, 2015)。マウスの胆管結紮により肝臓に炎症が生じて肝線維化をきたす。このモデルにおいて、肝星細胞 S1P₂ が筋線維芽細胞増殖とコラーゲン産生に関わることを見出した (*Hepatology*, 2012)。



S1P₂ は eNOS を抑制して PAF によるバリア崩壊に拮抗する。

瀬藤は、これまでに組織切片における微量分子の分布を画像化する質量顕微鏡法を開発してきたが、本研究では、この手法をヒトアルツハイマー病 (AD) 患者における脳組織の脂質分子の動態変化解析へ適用し、DHA 含有ホスファチジルコリン (PC) である PC(18:0/22:6) が AD 発症にともなって減少することを明らかにした (右図, *Sci Rep*, 2014)。上記のほか、瀬藤はヒト毛髪 (*PLoS One*, 2011) や腺リンパ腫 (*Anal Bioanal Chem*, 2014) といったヒト検体での解析や、脊髄損傷モデルマウス (*Neuroscience*, 2014) や iPLA2β 欠損マウス (*J Neurosci*, 2011) といった実験動物での解析など、様々な組織を対象とした質量顕微鏡による脂質の可視化に成功している。さらには、新規マトリックスによる質量顕微鏡解析法の開発 (*Surf Interface Anal*, 2014) や、単離した細胞における 1 細胞レベルでの質量顕微鏡解析法の開発 (*Biochimie*, 2014) など、脂質メディエーター研究における新規の質量顕微鏡法の開発も積極的に行った。これらの成果が認められ、2015 年 5 月、日本顕微鏡学会より瀬藤賞を受賞した。



古屋敷：反復ストレスにより誘導される抑うつ行動の誘導に PGE₂-EP1 を介した前頭前皮質ドパミン系の抑制が必須であることを示した。さらに、この抑うつ行動の誘導に PG 合成酵素 COX-1 が必須であること、COX-1 がミクログリアに特異的に発現していることを示した (*J Neurosci*, 2012)。第二期公募研究では、反復ストレスによる脳内の PGE₂ など生理活性脂質の変動とその分子基盤を調べた。反復ストレスの有無に関わらず、脳内の PGE₂ は COX-1 依存的に合成されること、PGE₂ 合成酵素群と自然免疫分子はミクログリアに共発現しており、反復ストレスによる抑うつ行動の誘導にはミクログリアの自然免疫分子が必須であることを示した。また、別の脂質メディエーターであるトロンボキサン A₂ の受容体 TP が脳内の血管内皮に発現し、この活性化がドパミン放出を亢進するとともに、ドパミン依存的な報酬指向行動に関与することも示した (*Eur J Neurosci*, 2011)。本研究成果をもとに、今後、反復ストレスやうつ病病態における炎症・自然免疫分子を介した神経・ミクログリア相互作用の役割と分子実体が一層解明されることが期待される。

植田は、これまでに慢性疼痛の一種である末梢神経障害性疼痛の初発原因分子として LPA を同定したが、本研究では、末梢神経障害後のマウス脊髄後角におけるリズリン脂質を質量分析により計測し、LPA 産生が、神経障害後の初期相に加え、一週間以上経過した後期相でも維持されることを示した。また LPA 拮抗薬投与実験から、後期相の LPA 産生が疼痛の維持を担うことを示し、LPA 産生と疼痛に、初期相ではミクログリア活性化が、

一方後期相ではアストロサイト活性化が関与することも示唆している。さらに植田は、上記の疼痛の発症と維持機構が、線維筋痛症、脳梗塞、脊髄損傷など全身性慢性疼痛においても働くことも示し、多様な病態に伴う慢性疼痛に普遍的に関わる脂質メディエーターの役割を示唆している。

横山は、現在根本的治療薬が存在しない大動脈瘤における PGE 受容体 EP4 の作用を明らかにし、EP4 拮抗薬が大動脈瘤進行を抑制する可能性を示した。ヒト大動脈瘤では EP4 が過剰に発現し、EP4 活性化が MMP-2 や IL-6 の発現を誘導すること、EP4 拮抗薬がこれらの分子群の機能を抑制することを示した。さらに各種 EP4 遺伝子改変マウスにおける大動脈瘤の解析を通じて、EP4 拮抗薬が大動脈瘤の進行抑制薬、治療薬として有効である可能性を示唆した (*PLoS One*, 2012, *Pharmacol Rev*, 2013)。さらに、ヒト大動脈瘤組織からの分泌蛋白の網羅的解析により、新規バイオマーカー候補を同定し (特願 2015-104671, 2015)、製薬会社と EP4 拮抗薬の臨床治験に向けた研究を推進している。また、PGE₂-EP4 刺激がエラスチン蛋白の架橋を阻害し弾性線維の生成を抑制する機序を明らかにした (*Circulation*, 2014, *Atherosclerosis*, 2014)。これらの成果を通じて、PGE₂-EP4 は弾性線維形成を抑制、分解を促進することで、生理的、病的状態ともに弾性線維形成を司っていることが明らかになった。

藤森は、糖尿病、高脂血症、動脈硬化症などの代謝疾患の原因となる肥満の制御における PG 類とその代謝物の機能を解析し、LC-MS 解析により脂肪細胞において Δ^{12} -PGJ₂ が PGD₂ の主な代謝産物であること、 Δ^{12} -PGJ₂ は PPAR γ に依存的な経路と非依存的な経路を介して脂肪細胞の分化を促すことが示唆された。さらに、脂肪組織特異的なリポカリン型 PGD 合成酵素(L-PGDS)欠損マウスを作成したところ、高脂肪食負荷による肥満進展は起こるものの体重増加が鈍化することが示され、PGD₂ による肥満促進作用が示唆された。

香山は、スフィンゴ糖脂質の増加が肥満などの代謝性疾患のリスク因子となることを示唆する肥満モデルマウスの報告と、スフィンゴ糖脂質合成やエネルギー代謝経路が種を超えて保存している点に着目し、エネルギー代謝制御におけるスフィンゴ糖脂質合成の初発酵素グルコシルセラミド合成酵素(GlcT-1)の役割をショウジョウバエを用いて解析した。その結果、貯蔵脂肪量と GlcT-1 の発現に正の相関があること、GlcT-1 の過剰発現や発現抑制により、GlcT-1 が p38-ATF2 経路を介してエネルギー代謝を制御することを明らかにした (*J Lipid Res*, 2011)。

井上は、気管支喘息における LTB₄ の第二受容体である BLT2 の役割を検討した。BLT2 の内因性リガンドとして 12-HHT を同定していた領域代表の横溝らとともに、アレルギー喘息モデルでは肺での 12-HHT レベルが上昇していることを示し、LTB₄/BLT1 経路が炎症促進作用を示すのに対して、12-HHT/BLT2 経路が抗炎症作用を持つことを見出した (*FASEB J*, 2013)。すなわち、BLT2 の遺伝子欠損マウスの解析から、12-HHT/BLT2 経路は CD4 T 細胞で IL-13 発現を制御し、免疫・アレルギー反応を負に制御していることが判明し、喘息患者の末梢血 CD4 T 細胞では BLT2 発現が低下していることも明らかとなった。

6. 研究成果の取りまとめ及び公表の状況（主な論文等一覧、ホームページ、公開発表等）（5ページ程度）

本研究課題（公募研究を含む）により得られた研究成果の公表の状況（主な論文、書籍、ホームページ、主催シンポジウム等の状況）について具体的に記述してください。論文の場合、新しいものから順に発表年次をさかのぼり、研究項目ごとに計画研究・公募研究の順に記載し、研究代表者には二重下線、研究分担者には一重下線、連携研究者には点線の下線を付し、corresponding author には左に*印を付してください。また、一般向けのアウトリーチ活動を行った場合はその内容についても記述してください。また、別添の「(2)発表論文」の融合研究論文として整理した論文については、冒頭に◎を付してください。

【論文】274 件中 107 件を記載

【研究項目 A01】：脂質メディエーターと受容体

【計画研究】

1. Okuno T, Ishitani T, *Yokomizo T. Biochemical Characterization of Three BLT Receptors in Zebrafish. *PLoS One* 10, e0117888, (2015) 10.1371/journal.pone.0117888, 査読有
2. *Yokomizo T. Two distinct leukotriene B4 receptors, BLT1 and BLT2. *J Biochem* 157, 65-71, (2015) 10.1093/jb/mvu078, 査読有
3. Liu M, Saeki K, Matsunobu T, Okuno T, (7名), *Yokomizo T. 12-hydroxyheptadecatrienoic acid promotes epidermal wound healing by accelerating keratinocyte migration via the BLT2 receptor. *J Exp Med* 211, 1063-1078, (2014) 10.1084/jem.20132063, 査読有
4. Matsunobu T, *Okuno T, Yokoyama C, Yokomizo T. Thromboxane A synthase-independent production of 12-hydroxyheptadecatrienoic acid, a BLT2 ligand. *J Lipid Res* 54, 2979-87, (2013) 10.1194/jlr.M037754, 査読有
5. Aratake Y, Okuno T, Matsunobu T, Saeki K, Takayanagi R, Furuya S, *Yokomizo T. Helix 8 of leukotriene B4 receptor 1 inhibits ligand-induced internalization. *FASEB J* 26, 4068-4078, (2012) 10.1096/fj.12-212050, 査読有
6. 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, *Yokomizo T. Protective role of the leukotriene B4 receptor BLT2 in murine inflammatory colitis. *FASEB J* 24, 4678-4690, (2010) 10.1096/fj.10-165050, 査読有
7. *Sugimoto Y, Inazumi T, Tsuchiya S. Roles of prostaglandin receptors in female reproduction. *J Biochem* 157, 73-80, (2015) 10.1093/jb/mvu081, 査読有
8. Morimoto K, Shirata N, Taketomi Y, Tsuchiya S, Segi-Nishida E, Inazumi T, Kabashima K, Tanaka S, Murakami M, Narumiya S, *Sugimoto Y. Prostaglandin E₂-EP3 signaling induces inflammatory swelling by mast cell activation. *J Immunol* 192, 1130-1137, (2014), 10.4049/jimmunol.1300290, 査読有
9. *Segi-Nishida E, Sakaida M, Sukeno M, Imoto Y, Kira T, Tsuchiya S, Sugimoto Y, Okuno Y. Electroconvulsive seizures activate anorexigenic signals in the ventromedial nuclei of the hypothalamus. *Neuropharmacology* 71, 164-173, (2013) 10.1016/j.neuropharm.2013.03.033, 査読有
10. Iwasaki R, Tsuge K, Morimoto K, Inazumi T, Kawahara O, Kawahara A, Tsuchiya S, *Sugimoto Y. Molecular and pharmacological characterization of zebrafish 'contractile' and 'inhibitory' prostanoid receptors. *Biochem Biophys Res Commun* 438, 353-358, (2013) 10.1016/j.bbrc.2013.07.075, 査読有
11. Tsuge K, Iwasaki R, Morimoto K, Inazumi T, Kawahara O, Kawahara A, Tsuchiya S, *Sugimoto Y. Molecular and pharmacological characterization of zebrafish 'relaxant' prostanoid receptors. *Biochem Biophys Res Commun* 436, 685-690, (2013) 10.1016/j.bbrc.2013.06.017, 査読有
12. Inazumi T, Shirata N, Morimoto K, Takano H, Segi-Nishida E, *Sugimoto Y. Prostaglandin E₂-EP4 signaling suppresses adipocyte differentiation in mouse embryonic fibroblasts via an autocrine mechanism. *J Lipid Res* 52, 1500-1508, (2011) 10.1194/jlr.M013615, 査読有
13. Okudaira M, *Aoki J (9人中9番目), Separation and quantification of 2-acyl-1-lysophospholipids and 1-acyl-2-lysophospholipids in biological samples by LC-MS/MS. *J. Lipid Res.* 55, 2178-2192 (2014) 10.1194/jlr.D048439, 査読有
14. Makide K, *Aoki J (7人中7番目), Novel lysophospholipid receptors; their structure and function (review). *J. Lipid Res.* 55, 1986-1995 (2014) 10.1194/jlr.R046920, 査読有
15. Inoue A, *Aoki J (11人中11番目), TGF α shedding assay: an accurate and versatile method for detecting GPCR activation., *Nature Methods* 9, 1021-1029 (2012) 10.1038/nmeth.2172, 査読有
16. Arima N, *Aoki J (6人中6番目), Surface loops of extracellular phospholipase A1 determine both substrate specificity and preference for lysophospholipids., *J. Lipid Res.* 53, 513-521 (2012) 10.1194/jlr.M022400, 査読有
17. Kitamura H, *Aoki J (11人中11番目), GPR34 is a Receptor for Lysophosphatidylserine, with a Fatty Acid at the sn-2 Position., *J. Biochem.* 151, 511-518 (2012) 10.1093/jb/mvs011, 査読有
18. Inoue A, *Aoki J (6人中6番目), LPA-producing enzyme PA-PLA α regulates hair follicle development by modulating EGFR signaling., *EMBO J.* 30: 4248-4260 (2011), 10.1038/emboj.2011.296, 査読有
19. Nishimasu H, *Aoki J (10人中9番目), Crystal structure of autotaxin and insight into GPCR activation by lipid mediators., *Nat. Struct. Mol. Biol.* 18, 205-212 (2011), 10.1038/nsmb.1998, 査読有
20. Kato K, (3名) *Nureki O. "Structural basis for the catalytic mechanism of DncV, bacterial homologue of cyclic GMP-AMP synthase" *Structure* 23, 843-850 (2015) STFODE_3133, 査読有
21. Konermann S, Brigham MD, Trevino AE, Joung J, Abudayyeh OO, Barcena C, Hsu PD, Habib N, Gootenberg JS, Nishimasu H, Nureki O, *Zhang F. "Genome-scale transcriptional activation by an engineered CRISPR-Cas9

- complex” *Nature* **517**, 583-588 (2015) 10.1038/nature14136, 査読有
22. Nishimasu H, (7名) *Nureki O. “Crystal Structure of Cas9 in Complex with Guide RNA and Target DNA” *Cell* **156**, 935-949 (2014) 10.1016/j.cell.2014.02.001, 査読有
23. *Fukushima N, Ishii, S., Tsujiuchi T, Kagawa N, Katoh, K. Comparative analyses for lysophosphatidic acid receptor-mediated signaling. *Cellular and Molecular Life Sciences* **72**, 2377-2394, (2015), 10.1007/s00018-015-1872-8, 査読有
24. Morimoto, Y., (3名) Tsujiuchi T, Kagawa N, *Fukushima N. Functional lysophosphatidic acid receptors expressed in *Oryzias latipes*. *Gene* **551**, 189-200 (2015), 10.1016/j.gene.2014.08.056, 査読有
25. *Tsujiuchi T, Hirane, M., Dong, Y. Fukushima N. Diverse effects of LPA receptors on cell motile activities of cancer cells. *J Recept Signal Transduct Res.* **34**, 149-153, (2014), 10.3109/10799893.2013.876042, 査読有
26. *Tsujiuchi T, Araki, M., Hirane, M., Dong, Y. Fukushima N. Lysophosphatidic acid receptors in cancer pathobiology. *Histol Histopathol.* **29**, 313-321, (2014), http://www.hh.um.es/Abstracts/Vol_29/29_3/29_3_313.htm, 査読有

【公募研究】

27. Igarashi, H., Akahoshi N, Ohto-Nakanishi T, Yasuda D, *Ishii S. (2015) The lysophosphatidic acid receptor LPA4 regulates hematopoiesis-supporting activity of bone marrow stromal cells. *Sci rep* in press. 査読有
28. Hikiji, H., Endo, D., Horie, K., Harayama, T., Akahoshi N, Igarashi, H., Kihara, Y., Yanagida, K., Takeda, J., Koji, T., Shimizu, T., *Ishii S. (2014) TDAG8 activation inhibits osteoclastic bone resorption. *FASEB J.* **28**, 871-879, (2014) 10.1096/fj.13-233106, 査読有
29. Kawashima H, *Kobayashi Y. Synthesis of the PMB Ether of 5,6-Epoxyisoprostane E2 through Aldol Reaction of the α -Bromocyclopentanone. *Org Lett* **16**, 2598-2601, (2014) 10.1021/ol500654g, 査読有
30. Ogawa N, Tojo T, *Kobayashi Y. Synthesis of Maresin 1 and (7S)-Isomer. *Tetrahedron Lett* **55**, 2738-2741, (2014) 10.1016/j.tetlet.2014.03.065, 査読有
31. ©Tojo T, Wang Q, Okuno T, Yokomizo T, *Kobayashi Y. Synthesis of (S,5Z,8E,10E)-12-Hydroxyheptadeca-5,8,10-trienoic Acid (12S-HHT) and Its Analogues. *Synlett* **24**, 1545-1548, (2013) 10.1055/s-0033-1338961, 査読有
32. Ogawa N, *Kobayashi Y. Total Synthesis of the Anti-inflammatory and Pro-resolving Protectin D1. *Tetrahedron Lett* **52**, 3001-3004, (2011) 10.1016/j.tetlet.2011.03.152, 査読有
33. Fukuoka, T., Yamanaka, H., Kobayashi, K., Okubo, M., Miyoshi, K., Dai, Y., *Noguchi K. Re-evaluation of the phenotypic changes in L4 DRG neurons following L5 spinal nerve ligation. *Pain* **153**, 68-79 (2012) 査読有 10.1016/j.pain.2011.09.009
34. Okubo, M., Yamanaka, H., Kobayashi, K., Kanda, H., Dai, Y., *Noguchi K. Up-regulation of platelet-activating factor synthases and its receptor in spinal cord contribute to development of neuropathic pain following peripheral nerve injury. *Mol Pain*, **8**, 8 (2012) 10.1186/1744-8069-8-8, 査読有

【研究項目 B01】：脂質メディエーターの産生・輸送

【計画研究】

35. Sato H, (19名), *Murakami M. The adipocyte-inducible secreted phospholipases PLA2G5 and PLA2G2E play distinct roles in obesity. *Cell Metab.* **20**, 119-132 (2014) 10.1016/j.cmet.2014.05.002, 査読有
36. Taketomi Y, (31名) *Murakami M. Mast cell maturation is driven via a group III phospholipase A₂-prostaglandin D₂-DP1 receptor paracrine axis. *Nat Immunol* **14**, 554-563 (2013) 10.1038/ni.2586, 査読有
37. Miki Y, (17名), *Murakami M. Lymphoid tissue phospholipase A₂ group IID resolves contact hypersensitivity by driving antiinflammatory lipid mediators. *J Exp Med* **210**, 1217-1234 (2013) 10.1084/jem.20121887, 査読有
38. Yamamoto K, (18名), *Murakami M. Hair follicular expression and function of group X secreted phospholipase A₂ in mouse skin. *J Biol Chem* **286**, 11632-11648 (2011) 10.1074/jbc.M110.206714, 査読有
39. Sato H, (15名), *Murakami M. Group III secreted phospholipase A₂ regulates epididymal sperm maturation and fertility in mice. *J Clin Invest* **120**, 1400-1414 (2010) 10.1172/JCI40493, 査読有
40. ©*Kunisawa J, (他), *Arita M, (15名中2番目), Kiyono H. Dietary ω 3 fatty acid exerts anti-allergic effect through the conversion to 17,18-epoxyeicosatetraenoic acid in the gut. *Sci Rep* in press, 査読有
41. ©Endo J, (他), *Arita M, (7名中7番目). 18-HEPE, an n-3 fatty acid metabolite released by macrophages, prevents pressure overload-induced maladaptive cardiac remodeling. *J Exp Med* **211**, 1673-1687 (2014) 10.1084/jem.20132011, 査読有
42. ©Tani Y, (他), *Arita M, (7名中7番目). Eosinophils control the resolution of inflammation and draining lymph node hypertrophy through the proresolving mediators and CXCL13 pathway in mice. *FASEB J* **28**, 4036-4043 (2014), 10.1096/fj.14-251132, 査読有
43. ©Isobe Y, (他), *Arita M, (12名中2番目), Arai H. Identification and structure determination of novel anti-inflammatory mediator resolvin E3: 17,18-dihydroxyeicosapentaenoic acid. *J Biol Chem* **287**, 10525-10534 (2012), 10.1074/jbc.M112.340612, 査読有

【公募研究】

44. Kondo N, Ohno Y, Yamagata M, Obara T, Seki N, Kitamura T, Naganuma T, *Kihara A. Identification of the

- phytosphingosine metabolic pathway leading to odd-numbered fatty acids. *Nat Commun*, 5, 5338, (2014) 10.1038/ncomms6338, 査読有
45. Wakashima T, Abe K, *Kihara A. Dual functions of the *trans*-2-enoyl-CoA reductase TER in the sphingosine-1-phosphate metabolic pathway and in fatty acid elongation. *J Biol Chem*, 289, 24736-24748, (2014), 10.1074/jbc.M114.571869, 査読有
46. Nakahara K, Ohkuni A, Kitamura T, Abe K, Naganuma T, Ohno Y, Zoeller RA, *Kihara A. Sjögren-Larsson syndrome gene encodes a hexadecenal dehydrogenase of the sphingosine 1-phosphate degradation pathway. *Mol Cell*, 46, 461-471, (2012), 10.1016/j.molcel.2012.04.033, 査読有
47. *中西広樹. 酸性リゾリン脂質を量る. *実験医学* 118-123, (2013)
48. *中西広樹. 酸性リン脂質の高感度分析法とその臨床的有意性. *JSB MS Letters* 36, 24-30, (2011)
49. Sakai H, Kado, S., Taketomi, A. *Sakane F. Diacylglycerol kinase d phosphorylates phosphatidylcholine- specific phospholipase C-dependent, palmitic acid-containing diacylglycerol species in response to high glucose levels. *J Biol Chem* 289, 26607-26617, (2014) 10.1074/jbc.M114.590950, 査読有
50. Regulation of diacylglycerol kinase d expression in C2C12 skeletal muscle cells by free fatty acids. Sakiyama, S., Usuki, T., Sakai H. *Sakane F. *Lipids* 49, 633-640 (2014) 10.1007/s11745-014-3912-9, 査読有
51. Ogawa R, (他), *Umeda M, (13名中13番目), Development of a novel tetravalent synthetic peptide that binds to phosphatidic acid. *PLoS One* (2015) In press, 査読有
52. Kato U, Inadome H, Emoto K., Kobayashi T, *Umeda M. Role for phospholipid flippase complex of ATP8A1 and CDC50A in cell migration. *J Biol Chem*. 288, 4922-4934, (2013), 10.1074/jbc.M112.402701, 査読有
53. *Ikenouchi J, (他), Umeda M, (10名中10番目), Lipid polarity is maintained in absence of tight junctions. *J Biol Chem*. 287, 9525-9533, (2012) 10.1074/jbc.M111.327064, 査読有
54. Yoda E, (7名) *Hara S. Group VIB Calcium-independent Phospholipase A₂ (iPLA₂γ) Regulates Platelet Activation, Hemostasis and Thrombosis in Mice. *PLoS One* 9, e109409, (2014), 10.1371/journal.pone.0109409 査読有
55. Kuwata H, (5名) *Hara S. Role of Long-chain Acyl-coenzymeA Synthetases in the Regulation of Arachidonic Acid Metabolism in Interleukin 1b-Stimulated Rat Fibroblasts. *Biochim Biophys Acta – Mol Cell Biol Lipids* 1841, 44-53, (2014), 10.1016/j.bbalip.2013.09.015, 査読有
56. *Hisamoto N, 3名. The *C. elegans* HGF/plasminogen-like protein SVH-1 has protease-dependent and -independent functions. *Cell Rep*. 9, 1628-1634, (2014) 10.1016/j.celrep.2014.10.056, 査読有
57. *Hisano Y, (7名) *Kawahara A. Comprehensive analysis of *sphingosine-1-phosphate receptor* mutants during zebrafish embryogenesis. *Genes Cells* in press (2015) 査読有
58. *Hisano Y, (7名) *Kawahara A. Maternal and Zygotic Sphingosine Kinase 2 are Indispensable for Cardiac Development in Zebrafish. *J Biol Chem* in press (2015) 査読有
59. *Hisano Y, Sakuma T, Nakade S, Ohga R, Ota S, Okamoto H, Yamamoto T, *Kawahara A. Precise in-frame integration of exogenous DNA mediated by CRISPR/Cas9 system in zebrafish. *Sci Rep* 5, 8841, (2015) 10.1038/srep08841, 査読有

【研究項目 C01】：脂質メディエーターと疾患

【計画研究】

60. Natsuaki Y, (21名), Miyachi Y, *Kabashima K. Perivascular leukocyte clusters are essential for efficient activation of effector T cells in the skin. *Nat Immunol* 15: 1064-1069 (2014) doi: 10.1038/ni.2992, 査読有
61. Sugita K, Ikenouchi-Sugita A, Nakayama Y, Yoshioka H, Nomura T, Sakabe J, Nakahigashi K, Kuroda E, Uematsu S, Nakamura J, Akira S, Nakamura M, Narumiya S, Miyachi Y, Tokura Y, *Kabashima K. Prostaglandin E2 is critical for the development of niacin-deficiency-induced photosensitivity via ROS production. *Sci Rep* 3: 2973, (2013) 10.1038/srep02973 査読有
62. Otsuka A, (11名) Miyachi Y, *Kabashima K. Basophils are required for the induction of Th2 immunity to haptens and peptide antigens. *Nat Commun* 4: 1739 (2013) 10.1038/ncomms2740, 査読有
63. Egawa G, Nakamizo S, Natsuaki Y, Doi H, Miyachi Y, *Kabashima K. Intravital analysis of vascular permeability in mice using two-photon microscopy. *Sci Rep* 3: 1932 (2013) 10.1038/srep01932 査読有
64. Nakahigashi, K., Doi, H., Otsuka, A., Hirabayashi, T., Murakami, M., Urade, Y., Tanizaki, H., Egawa, G., Miyachi Y., *Kabashima, K. PGD2 induces eotaxin-3 via PPARγ from sebocytes: a possible pathogenesis of eosinophilic pustular folliculitis. *J Allergy Clin Immunol* 129, 536-543 (2012) 10.1016/j.jaci.2011.11.034 査読有
65. Nakajima, S., Honda, T., Sakata, D., Egawa, G., Tanizaki, H., Otsuka, A., Moniaga, C. S., Watanabe, T., Miyachi Y., Narumiya, S., *Kabashima, K. Prostaglandin I2-IP signaling promotes Th1 differentiation in a mouse model of contact hypersensitivity. *J Immunol* 184, 5595-5603 (2010) 10.4049/jimmunol.0903260 査読有
66. Yano M, (9名) *Oike Y. Increased oxidative stress impairs adipose tissue function in sphingomyelin synthase 1 null mice. *PLoS One* 8, e61380, (2013), 10.1371/journal.pone.0061380, 査読有
67. Yano M, (17名), *Oike Y. Mitochondrial dysfunction and increased reactive oxygen species impair insulin secretion in sphingomyelin synthase 1-null mice. *J Biol Chem* 286, 3992-4002, (2011), 10.1074/jbc.M110.179176, 査読有
68. Izumaru K, *Ninomiya T, (他), Kiyohara Y (10名中10番目). Serum 1,25-dihydroxyvitamin D and the development of kidney dysfunction in a Japanese community: the Hisayama Study. *Circ J* 78, 732-737 (2014) 10.1253/circj.CJ-13-0422, 査読有
69. Imamura T, Doi Y, Ninomiya T, Hata J, (他), *Kiyohara Y (12名中12番目). Non-high-density lipoprotein

- cholesterol and the development of coronary heart disease and stroke subtypes in a general Japanese population: the Hisayama Study. *Atherosclerosis* 233, 343-348 (2014) 10.1016/j.atherosclerosis.2014.01.005, 査読有
70. *Ninomiya T, Nagata M, Hata J, (他), Kiyohara Y (12名中12番目). Association between ratio of serum eicosapentaenoic acid to arachidonic acid and risk of cardiovascular disease: the Hisayama Study. *Atherosclerosis* 231, 261-267 (2013) 10.1016/j.atherosclerosis.2013.09.023, 査読有
71. Ohara T, *Ninomiya T, Kubo M, Hirakawa Y, Doi Y, Hata J, (他), Kiyohara Y (9名中9番目). Apolipoprotein genotype for prediction of Alzheimer's disease in older Japanese: the Hisayama Study. *J Am Geriatr Soc* 59, 1074-1079 (2011) 10.1111/j.1532-5415.2011.03405.x, 査読有
72. Yonemoto K, Doi Y, Hata J, Ninomiya T, (他), *Kiyohara Y (9名中9番目). Body mass index and stroke incidence in a Japanese community: the Hisayama Study. *Hypertens Res* 34, 274-279 (2011) 10.1038/hr.2010.220, 査読有
73. *Hata J, Doi Y, Ninomiya T, Tanizaki Y, Yonemoto K, Fukuhara M, Kubo M, (他), Kiyohara Y (10名中10番目). The effect of metabolic syndrome defined by various criteria on the development of ischemic stroke subtypes in a general Japanese population. *Atherosclerosis* 210, 249-255 (2010) 10.1016/j.atherosclerosis.2009.10.044, 査読有
74. Amano H, Ito Y, Eshima K, Kato S, Ogawa F, Hosono K, Oba K, Tamaki H, Sakagami H, Shibuya M, Narumiya S, *Majima M. Thromboxane A₂ induces blood flow recovery via platelet adhesion to ischaemic regions. *Cardiovasc Res*. In press, (2015) 10.1093/cvr/cvv139, 査読有
75. Ogawa F, Amano H, Eshima Y, Ito Y, Matsui Y, Hosono K, Kitasato H, Iyoda A, Iwabuchi K, Kumagai Y, Satoh Y, Narumiya S, *Majima M. Prostanoid induces premetastatic niche in regional lymph nodes. *J. Clin. Invest.* 124, 4882-4894, (2014) 10.1172/JCI73530, 査読有
76. Ohkubo H, Ito Y, Minamino T, Mishima T, Hirata M, Hosono K, Shibuya M, Yokomizo T, Shimizu T, Watanabe M. *Majima M. Leukotriene B₄ type-1 receptor signaling promotes liver repair after hepatic ischemia/reperfusion injury through the enhancement of macrophage recruitment. *FASEB J.* 27, 3132-3143, (2013) 10.1096/fj.13-227421, 査読有
77. Amano H, Ito Y, Ogawa F, Eshima K, Suzuki T, Oba K, Matsui Y, Kato S, Fukui T, Nakamura M, Kitasato H, Fukamizu A, *Majima M. Angiotensin II type 1A receptor signaling facilitates tumor metastasis formation through P-selectin-mediated interaction of tumor cells with platelets and endothelial cells. *Am J Pathol.* 182, 553-564, (2013) 10.1016/j.ajpath.2012.10.026, 査読有
78. Matsui Y, Amano H, Ito Y, Eshima K, Suzuki T, Ogawa F, Iyoda A, Satoh Y, Kato S, Nakamura M, Kitasato H, Narumiya S, *Majima M. Thromboxane A₂ receptor signaling facilitates tumor colonization through P-selectin-mediated interaction of tumor cells with platelets and endothelial cells. *Cancer Sci.* 103, 700-707, (2012) 10.1111/j.1349-7006.2012.02200.x, 査読有
79. Katoh H, Hosono K, Suzuki T, Watanabe M, *Majima M. EP3/EP4 signaling regulates tumor microenvironment formation by bone marrow-derived fibroblasts. *Inflammation and Regeneration* 31, 316-324, (2011) 10.2492/inflammregen.31.316, 査読有
80. ©*Kunisawa J, M. (14名), Dietary ω3 fatty acid exerts anti-allergic effect through the conversion to 17,18-epoxyeicosatetraenoic acid in the gut. *Sci Rep* in press. 査読有
81. ©*Kunisawa J, (6名). Arita M, Aoki J, Kiyono H, Regulation of intestinal IgA responses by dietary palmitic acid and its metabolism, *J Immunol* 193: 1666-1671, (2014) 10.4049/jimmunol.1302944 査読有
82. ©Kurashima Y. (14名)*I. Kunisawa, and H. Kiyono, The enzyme Cyp26b1 mediates inhibition of mast cell activation by fibroblasts to maintain skin-barrier homeostasis, *Immunity* 40: 530-41, (2014) 査読有
83. *Shimomura Y. Congenital hair loss disorders: Rare, but not too rare. *J Dermatol* 32, 3-10 (2012) 10.1111/j.1346-8138.2011.01395.x. 査読有
84. Aki S, Yoshioka K, Okamoto Y, Takuwa N, *Takuwa Y. Phosphatidylinositol 3-kinase Class II α-Isoform PI3K-C2α Is Required for Transforming Growth Factor β-induced Smad Signaling in Endothelial Cells. *J Biol Chem.* 290, 6086-6105, 2013, pii: jbc.M114.601484. 査読有
85. Biswas K, Yoshioka K, Asanuma K, Okamoto Y, Takuwa N, Sasaki T, *Takuwa Y Essential role of class II PI3K-C2α in sphingosine-1-phosphate receptor-1 mediated signaling and migration in endothelial cells. *J. Biol. Chem.* 288:2325-2339, 2013, 10.1074/jbc.M112.409656 査読有
86. Yoshioka K, (他) *Takuwa Y, (24人中24番目) Endothelial PI3K-C2α, a class II PI3K, has an essential role in angiogenesis and vascular barrier function. *Nature Med.* 18, 1560-1569, .2012, 10.1038/nm.2928 査読有
87. Siangcham T, (他) *Setou M, (12名中12番目), Changes of Phosphatidylcholine and Fatty Acids in Germ Cells during Testicular Maturation in Three Developmental Male Morphotypes of *Macrobrachium rosenbergii* Revealed by Imaging Mass Spectrometry, *PLoS ONE*, 10(3):e0120412, (2015) 10.1371/journal.pone.0120412, 査読有
88. Arima H, (他), *Setou M, (13名中13番目), Blockade of IL-6 signaling by MR16-1 inhibits reduction of docosahexaenoic acid-containing phosphatidylcholine levels in a mouse model of spinal cord injury, *Neuroscience*, 269:1-10, (2014), 10.1016/j.neuroscience, 査読有
89. Goto-Inoue N, (他), *Setou M, (8名中8番目), Imaging mass spectrometry visualizes ceramides and the pathogenesis of Dorfman-Chanarin syndrome due to ceramide metabolic abnormality in the skin, *PLoS One*, 7(11):e49519, (2012), 10.1371/journal.pone.0049519, 査読有
90. Ishikawa S, (他), *Setou M, (12名中12番目), Increased expression of phosphatidylcholine (16:0/18:1) and (16:0/18:2) in thyroid papillary cancer, *PLoS One*, 7, e48873 (2012) 10.1371/journal.pone.0048873, 査読有
91. Kitaoka S, *Furuyashiki T. A role for microglia in repeated stress-induced functional changes in the medial prefrontal cortex in rodents. *J Neurol Disord* 1, 1000123, (2013). 10.4172/2329-6895.1000123, 査読有

92. *[Furuyashiki T.](#) Roles of dopamine and inflammation-related molecules in behavioral alterations caused by repeated stress. *J Pharmacol Sci* 120, 63-69 (2012). dx.doi.org/10.1254/jphs.12R09CP, 査読有
93. Tanaka K, *[Furuyashiki T.](#) (7名)*[Narumiya S.](#) Prostaglandin E₂-mediated attenuation of mesocortical dopaminergic pathway is critical for susceptibility to repeated social defeat stress in mice. *J Neurosci* 32, 4319-4329 (2012) 10.1523/JNEUROSCI.5952-11.2012, 査読有
94. Kakiuchi, Y., Nagai, J., Gotoh, M., Hotta, H., Murofushi, H., Ogawa, T., *[Ueda, H.](#), Murakami-Murofushi, K. Antinociceptive effect of cyclic phosphatidic acid and its derivative on animal models of acute and chronic pain. *Mol Pain* 7, 33 (2011) 10.1186/1744-8069-7-33, 査読有
95. *[Ueda, H.](#), Ueda, M. Lysophosphatidic acid as an initiator of neuropathic pain: biosynthesis and demyelination. *Clinical Lipidology* 6, 147-158 (2011) 10.2217/clp.10.88, 査読有
96. *[Ueda, H.](#) Lysophosphatidic acid as the initiator of neuropathic pain. *Biol Pharm Bull* 34, 1154-1158 (2011) 10.1248/bpb.34.1154, 査読有
97. [Yokoyama U.](#), [Minamisawa S.](#), Shioda A, Ishiwata R, Jin MH, [Masuda M.](#), Asou T, Sugimoto Y, Aoki H, Nakamura T, Ishikawa Y. Prostaglandin E₂ inhibits elastogenesis in the ductus arteriosus via EP4 signaling. *Circulation*, 129, 487-496, (2014), 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004726, 査読有
98. ©*[Ishiwata R.](#), *[Yokoyama U.](#) (10名). Three-dimensional multilayers of smooth muscle cells as a new experimental model for vascular elastic fiber formation studies. *Atherosclerosis*, 233, 590-600, (2014), 査読有
99. [Yokoyama U.](#), Iwatsubo K, Umemura M, Fujita T, *[Ishikawa Y.](#) The prostanoid EP4 receptor and its signaling pathway. *Pharmacol Rev.* 65, 1010-1052, (2013), 10.1124/pr.112.007195, 査読有
100. *[Yokoyama U.](#) (12名), [Sugimoto Y.](#), [Aoki H.](#) (4名). Inhibition of EP4 Signaling Attenuates Aortic Aneurysm Formation. *PLoS One* 7, e36724, (2012), 10.1371/journal.pone.0036724, 査読有
101. Ueno, T., *[Fujimori, K.](#) Novel suppression mechanism operating in early phase of adipogenesis by positive feedback loop for enhancement of cyclooxygenase-2 expression through prostaglandin F_{2α} receptor mediated activation of MEK/ERK-CREB cascade. *FEBS J* 278, 2901-2912 (2011) 10.1111/j.1742-4658.2011.08213.x, 査読有
102. *[Fujimori, K.](#), Amano, F. Niacin promotes adipogenesis by reducing production of anti-adipogenic PGF_{2α} through suppression of C/EBPβ-activated COX-2 expression. *Prostaglandins Other Lipid Mediators* 94, 96-103 (2011) 10.1016/j.prostaglandins.2011.01.002, 査読有
103. Yazaki, M., Kashiwagi, K., Aritake, K., Urade, Y., *[Fujimori, K.](#) Rapid degradation of cyclooxygenase-1 and hematopoietic prostaglandin D synthase through ubiquitin-proteasome system in response to intracellular calcium level. *Mol Biol Cell* 23, 12-21 (2012) 10.1091/mbc.E11-07-0623, 査読有
104. [Kohyama-Koganeva A.](#), Nabetani T, Miura M, *[Hirabayashi Y.](#) Glucosylceramide synthase in the fat body controls energy metabolism in Drosophila. *J Lipid Res* 52, 1392-1399 (2011) 10.1194/jlr.M014266, 査読有
105. Watanabe M, Machida K, *[Inoue H.](#) A turn on and a turn off: BLT1 and BLT2 mechanisms in the lung. *Expert Rev Respir Med* 8, 381-383, (2014), 10.1586/17476348.2014.908715, 査読有
106. Matsunaga Y, Fukuyama S, Okuno T, Sasaki F, Matsunobu T, Asai Y, Matsumoto K, Saeki K, Oike M, Sadamura Y, Machida K, Nakanishi Y, [Kubo M.](#), Yokomizo T, *[Inoue H.](#) Leukotriene B4 receptor BLT2 negatively regulates allergic airway eosinophilia. *FASEB J* 27, 3306-3314, (2013), 10.1096/fj.12-217000, 査読有
107. 貞村ゆかり, 町田健太朗, 濱崎哲郎, *[井上博雅.](#) 気管支喘息の病態におけるロイコトリエンの役割. 臨床免疫・アレルギー科 59, 76-82, (2013)

【書籍】8件中4件を記載

1. [Yokomizo T.](#), [Murakami M.](#) Bioactive Lipid Mediators: Current Reviews and Protocols. 印刷中 Springer 社
2. [梅田真郷.](#) 脂質のダイナミクス, 梅田真郷編「生体膜の分子機構ーリピッドワールドが先導する生命科学」化学同人, 153-191, (2014)
3. [Fukushima N.](#) Neural effects of LPA signaling. In Lysophospholipid Receptors: Signaling and Biochemistry. 総ページ数793 18章 399-418, Wiley, ISBN-10: 0470569050 (2013)
4. [横溝岳彦.](#) [青木淳賢.](#) [杉本幸彦.](#) [村上誠.](#) 最新生理活性脂質研究, 遺伝子医学 MOOK24, 304 ページ, メディカルドゥ社 (2013)

【ホームページ】

- 脂質マシナリー領域ホームページ : <http://plaza.umin.ac.jp/lipids/>
 横溝研究室ホームページ : http://plaza.umin.ac.jp/j_bio/
 杉本研究室ホームページ : <http://www.pharm.kumamoto-u.ac.jp/Labs/seika/>
 青木研究室ホームページ : <http://www.pharm.tohoku.ac.jp/~seika/H24/index.html>
 村上研究室ホームページ : <http://www.igakuken.or.jp/lipid/>
 宮地、椛島研究室ホームページ : <http://www.kuhp.kyoto-u.ac.jp/~skin/>
 馬嶋研究室ホームページ : <http://www.med.kitasato-u.ac.jp/pharm/>
 清原研究室ホームページ : <http://www.envmed.med.kyushu-u.ac.jp>

プレスリリース

- http://www.eurekalert.org/pub_releases/2014-05/rup-uae050714.php
- <http://www.juntendo.ac.jp/graduate/pdf/news08.pdf>

- 脂肪細胞から分泌される脂質代謝酵素による肥満の新しい調節機構の発見。
http://www.igakuken.or.jp/topics/2014/0606.html. 東京都医学総合研究所. 2014年6月6日
- 東京都医学研など、脂質成分が炎症にブレーキをかける仕組みを解明。
http://headlines.yahoo.co.jp/hl?a=20130527-00000087-mycomj-sci. Yahoo ニュース. 2013年5月27日
- PLA2G3 酵素、新規抗アレルギー薬の創薬標的として有望。http://wic-net.com/report/2011/5.html. 厚生政策情報センター. 2013年4月24日

【主催学会・シンポジウム】71件中22件を記載

1. 日本薬学会第135年会 シンポジウム「メタボローム新技術が切り拓くこれからの薬学研究」オーガナイザー(有田誠), 2015年3月26日, 神戸
2. 6th International Conference on Phospholipase A2 and Lipid Mediators (PLM2015). Chair 村上誠、Co-Chair 青木淳賢、有田誠、杉本幸彦、横溝岳彦、2015年2月10-12日、東京
3. 10th Igakuken International Symposium: Phospholipase A₂ and Lipid Mediators. オーガナイザー(村上誠)、2015年2月9日、東京
4. 第87回日本生化学会ワークショップ「脂質を介した生体制御と疾患、創薬への展開」オーガナイザー(國澤純、村上誠)、2014年10月16日、京都
5. 第35回日本炎症・再生学会 シンポジウム 「Lipid Immunology」、オーガナイザー(村上誠、横溝岳彦)、2014年7月5-6日、沖縄
6. 第38回日本リンパ学会総会、会頭馬嶋正隆、2014年6月20-22日、東京
7. 日本薬学会第134年会 シンポジウム 「創薬標的分子の同定を目指す新しい脂質マシナリー研究」、オーガナイザー(有田誠、村上誠)、2014年3月30日、熊本
8. 第3回都医学研シンポジウム「脂質シグナリングの最前線」、オーガナイザー(村上誠)、2013年11月28日、東京
9. 第86回日本生化学会ワークショップ「生体膜リン脂質研究の最前線」、オーガナイザー(青木淳賢、村上誠)、2013年9月11日、横浜
10. 第86回日本生化学会大会 シンポジウム “Frontier of diacylglycerol signaling and its related diseases” オーガナイザー(坂根郁夫、白井康仁)、2013年9月11-13日、横浜
11. FASEB Summer Research Conference “Lysophospholipid and other Related Mediators - From Bench to Clinic” Co-Chair 青木淳賢、木原章雄、横溝岳彦、2013年8月4-9日、Niseko
12. 第55回日本脂質生化学会(会長:青木淳賢)2013年5月6,7日、松島
13. 第133回日本薬学会シンポジウム「脂質バイオロジーの最前線」、オーガナイザー(村上誠、杉本幸彦)、2013年3月30日、横浜
14. 第85回日本生化学会大会 シンポジウム「Asian Biology on Lipids and related molecules」、オーガナイザー(横溝岳彦)、2012年12月14-16日、福岡
15. 千里ライフサイエンスセミナー「脂質メディエーターと疾患」オーガナイザー(横溝岳彦、椛島健治)、2012年11月15日、豊中
16. 第33回日本炎症・再生学会 シンポジウム 「脂溶性メディエーター・脂肪組織と炎症・免疫」、オーガナイザー(小川佳宏、横溝岳彦)、2012年7月5-6日、京都
17. 1st International Conference of Lipid Mediators. Chair 横溝岳彦、Co-Chairs 青木淳賢、有田誠、杉本幸彦、村上誠、2012年6月6-7日、福岡
18. 日本薬学会第132年会 シンポジウム 「生理活性脂質研究の最前線-基礎から病態まで-」、オーガナイザー(木原章雄、青木淳賢)、2012年3月29日、札幌
19. The 9th JBS Biofrontier Symposium, Organizer 藤本幸夫、Co-Organizer 横溝岳彦、2011年11月14-16日、福岡
20. 第84回日本生化学会ワークショップ「生命応答を制御する脂質マシナリー」、オーガナイザー(横溝岳彦、村上誠)、2011年9月23日、京都
21. 第131回日本薬学会シンポジウム「生命薬学における精子バイオロジーと脂質ネットワーク」、オーガナイザー(村上誠、原俊太郎)、2011年3月29日、静岡
22. BMB2010 シンポジウム「脂質と免疫・炎症反応」、オーガナイザー(横溝岳彦、椛島健治)2010年12月7-10日、神戸

【アウトリーチ活動】71件中30件を記載

1. 2015年3月28日 公募班員・横山詩子が、第一回新生児科指導医養成事業による教育セミナーで「実験的アプローチによる新たな動脈管開存症治療の開発」と題した教育講演を行い基礎研究を臨床に生かす重要性を訴えた。
2. 2015年2月10日 計画班員・清原裕が、「牛乳 認知症予防に効果」という記事で西日本新聞に取り上げられた。
3. 2015年1月6日 公募班員・坂根郁夫が、小野薬品工業(株)において「生体膜脂質の代謝酵素と生理機能」と題する講演を行った。
4. 2014年11月6日、13日 朝日新聞の「ミチをひらく」シリーズで、公募班員・國澤純が、食べ物や栄養を介した免疫制御に関する研究を紹介した。

5. 2014年7月20日 公募班員・福嶋伸之が、近畿大学オープンキャンパスに訪問した高校生やその保護者に対して、神経細胞の顕微鏡観察の体験実習と説明を行った。
6. 2014年4月20日 計画班員・清原裕が、「牛乳毎日摂取で心身改善 認知症抑える報告も」という記事で日本経済新聞に取り上げられた。
7. 2014年3月10日 公募班員・福嶋伸之が、川西明峰高校の生徒約40名に対して、脂質研究や生命科学に関する講義を行った。
8. 2013年12月11日 計画班員・清原裕が、「認知症20年で6倍」という記事で読売新聞に取り上げられた。
9. 2013年10月18日 計画班員・青木淳賢が、茨城県立水戸第一高校にて模擬講義を行った
10. 2013年8月5日公募班員の石井が連携研究者3名と協力して、秋田県高等教育課主催の高校生未来創造支援事業「将来設計ガイダンス」に参加している8名の高校1年生に対し研究室見学と講義を実施した。
11. 2013年5月30日 計画班員・清原裕が「大豆や野菜で認知症予防」という記事で朝日新聞に取り上げられた。
12. 2012年9月 計画班員・清原裕が実施している久山町研究の成果（マグネシウムの糖尿病抑制効果）が、産経新聞ほか各紙に取り上げられた。
13. 2012年9月13日 計画班員・青木淳賢が、秋田県立横手高校にて模擬講義を行った
14. 2012年9月2日 計画班員・連携研究者梶島健治が京都大学アカデミックデイにおいて、サイエンスカフェにて「なぜ皮膚が人に存在するのか？」と題した一般公開セミナーを行った。
15. 2012年3月16日 領域代表・横溝岳彦が、佐賀県東明館高校で出前授業「医学部に行って研究しよう！」を行った。(対象：高校1-2年生とその父兄 約150名)
16. 2012年3月 計画班員・清原裕が、九州大学医師会市民公開講座「現代人の生活習慣病ーいま、糖尿病が危ない!」(福岡市)で講演した。
17. 2012年3月2日 公募班員・下村 裕が、新潟大学テニユアトラックシンポジウム（新潟市朱鷺メッセ）において、一般市民参加者に向けて、「毛を科学する」と題した発表を行った。(対象：一般市民参加者)
18. 2012年1月27日 計画班員・村上誠が、東京都主催の都民公開講座において、西島正弘先生（領域アドバイザー）の講演「ジェネリック医薬品とは何か？」の司会進行を務めた。
19. 2012年1月17日 公募班員・古屋敷智之の研究が京都新聞に掲載された。
20. 2011年11月24日 公募班員・藤森功が、大阪府立刀根山高等学校で出前授業「病気を治す薬を創る-創薬研究とは-」を行った。(対象：高校2年生)
21. 2011年11月7日 公募班員・瀬藤光利静岡県立浜松北高等学校で出前授業を行った(対象高校2年生約100名)
22. 2011年10月 計画班員・清原裕が、久留米市市民公開講座「元気で長生き! 生活習慣改善!!」で講演した。
23. 2011年9月15日 計画班員・青木淳賢が、秋田県立横手高校で出前授業「モデル生物（マウスとゼブラフィッシュ）と創薬研究」を行った。(対象：高校1-2年生)
24. 2011年9月11日 計画班員・杉本幸彦が、宮崎北高校の進路別教養講座で、「アスピリンはなぜ効くのか？くすりの世界への招待」という講義を行った。(対象：高校2年生 93名)
25. 2011年9月 計画班員・清原裕が、市民公開講座「自分でできる生活習慣病の予防」(大津市)で講演した。
26. 2011年8月20日 公募班員・横山詩子が、東京大学医学部基礎研究者育成プロジェクト 第1回リトリートで「臨床から基礎医学研究へー豊かな感受性を持とう」と題した講演を行った。
27. 2011年6月18日 計画班員・村上誠が、北里大学白金キャンパスにて薬学部出身の社会人を対象に「北里大学薬学部生涯学習セミナー」の講演を行った。
28. 2011年2月14日 領域代表・横溝岳彦が、日経メディカルオンラインに「基礎医学の教授に医師がいなくなってもいいのか」と題したインタビューを発表し、基礎医学研究の重要性を訴えた。
29. 2011年2月13日 領域代表・横溝岳彦が、朝日新聞に「医師を志す君へ」と題した談話を発表し、基礎医学研究の重要性を訴えた。
30. 2010年10月31日 計画班員・清原裕が、NHKの「NHKスペシャル 認知症を治せ!」という番組で久山町での研究成果を紹介した。

7. 研究組織（公募研究を含む）と各研究項目の連携状況（2ページ程度）

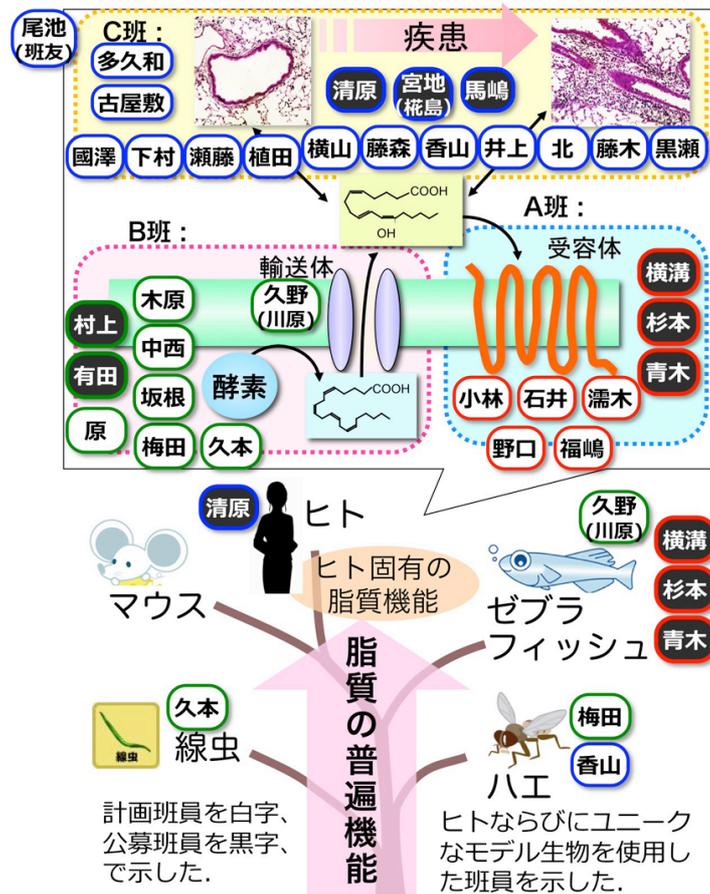
領域内の計画研究及び公募研究を含んだ研究組織と領域において設定している各研究項目との関係を記述し、どのように研究組織間の連携や計画研究と公募研究の調和を図ってきたか、組織図や図表などを用いて具体的かつ明確に記述してください。

本領域は三つの班で構成され、A 班は、脂質メディエーター「受容体」、B 班は脂質メディエーター「産生・輸送経路」、C 班は脂質メディエーターと「疾患の関連」にそれぞれ焦点を当てて解析を進める戦略とした。当初、A 班の計画班員は横溝、杉本、青木（いずれも脂質受容体）、B 班の計画班員は村上（ホスホリパーゼ）、有田（ ω 3 脂肪酸代謝系）、川原（脂質輸送体）、C 班の計画班員は清原（久山町臨床研究）、梶島（皮膚疾患）、尾池（代謝血管疾患）として発足したが、平成 23 年に川原、梶島、尾池の 3 名が最先端・次世代研究者養成(NEXT)プログラムに採択され、重複制限のため、本領域研究から外れることとなった。これを受けて同年新たな計画班員の変更申請を行い、C 班に宮地（皮膚疾患）、馬嶋（炎症疾患）を迎えることとなったが、B 班で川原が担当した輸送体研究を行う研究者を補填することは出来ず、川原が班友として本領域を支援することになった。

前期(平成 23-24 年)の公募班員として、A 班に石井（脂質受容体）、小林（脂質リガンド有機合成）、野口（慢性疼痛）、B 班に木原（脂質合成系）、中西（脂質の微量定量）、坂根（ジグリセリド代謝系）、梅田（脂肪酸不飽和化）、原（脂質合成酵素）、さらに C 班に國澤（腸管免疫）、下村（毛髪疾患）、多久和（血管疾患）、瀬藤（脂質イメージング）、古屋敷（鬱病）、植田（慢性疼痛）、横山（血管疾患）、藤森（代謝疾患）、香山（代謝疾患・ハエ）、井上（肺疾患）の各班員を迎え、それぞれ多彩な観点から脂質メディエーターの受容体、産生代謝系、疾患相関に関する領域研究を推進した。

さらに後期(平成 25-26 年)の公募班員として、A 班に濡木（構造生物学）、福嶋（脂質受容体）、B 班に久本（脂質産生・線虫）、久野（脂質輸送体・ゼブラフィッシュ）、C 班に北（脂質産生系と疾患）、黒瀬（心筋梗塞）、藤木（脂質代謝不全症）を迎え、新たに構造生物学的な観点や線虫・ゼブラフィッシュ等モデル生物のエキスパートが加わり、より広範な視点から種を超えた脂質の新機能にアプローチした。また、前期に穴の空いていた脂質輸送体に関する研究を補填する形で本領域研究を推進することができた(図 7.1)。

図7.1.本領域の研究体制と参画班員の構成



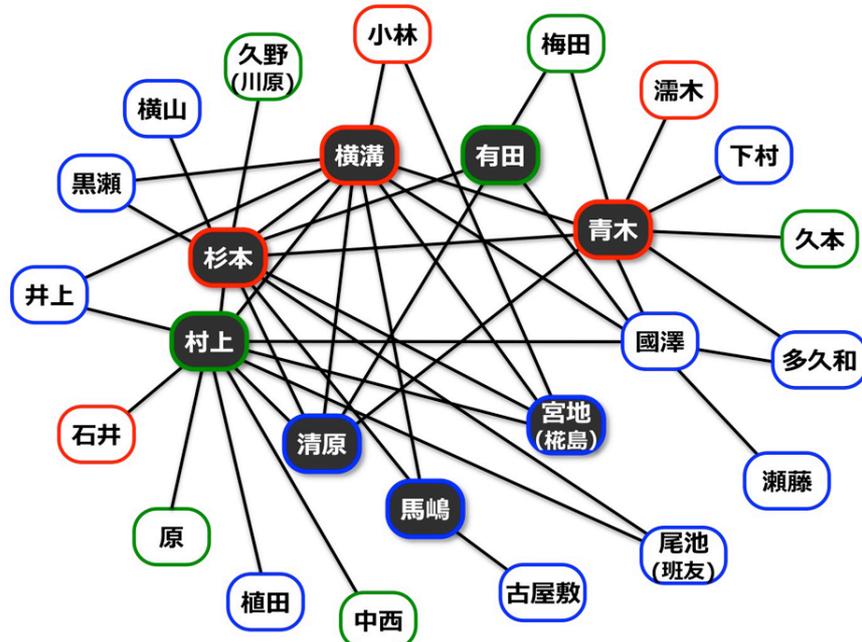
本領域研究において、計画研究と公募研究の調和を図り、研究組織間の連携を高めるために講じてきた方略を以下に示す。

- ・ 領域発足直後から本領域のホームページを開設すると共に、班員が保有する研究リソースのリストを作成することで円滑な共同研究を遂行してきた。また、全班員が購読するメーリングリストを完備し、情報交換を行ってきた。
- ・ 総括班に 4 つの質量分析センター、遺伝子発現プロファイル解析センター、モデル動物(ゼブラフィッシュ・マウス)作製・解析センター、ヒト SNP 解析センターを設置し、班員間で相互利用しやすい環境を実現した。図 7.2.に、本領域内における各センターの利用実績を示す(延数ではなく、利用研究室数で記載しているため、実際の利用件数はこれよりもはるかに多い)。また、上記センター利用以外にも、30 件以上の班員間共同研究の実績がある。
- ・ 合宿形式の領域会議を計 5 回(2010 年 10 月、2011 年 7 月、2012 年 11 月、2013 年 7 月、2014 年 6 月)開催するとともに、2012 年 2 月には「若手ワークショップ」を開催し、班員相互の研究に関して積極的な意見交換を行った。この際、単に批判するだけではなく、各班員とくに Newcomer の抱える問題点や不得手な手技(例えば脂質の取り扱い法)に対して建設的な意見を出し合い、道筋を示すように心懸けた。こうした相互にポジティブな意見交換が有機的な研究連携の基盤として作用し、垣根のない共同研究を加速したと考える。実際、後述のセンターの利用実績を含め、70 件以上の共同研究を稼働することが出来た。(図 7.3.)

図7.2. 領域内の各センター利用の実績
【利用研究室数】



図7.3. 本領域内の有機的連携の実績【共同研究実績】



計画班員を白字、公募班員を黒字、A班を赤枠、B班を緑枠、C班を青枠で示し、共同研究実績を黒線で結んだ。班内に留まらず、計画班員が起点となって、有機的連携を推進してきたことが伺える。

- ・ 実際、これらの成果は、*Nat Immunol*、*Nat Med*、*Immunity*、*Cell Metab*、*J Exp Med*、*Circulation*、*J Clin Invest*、*Sci Rep* 等の一流誌に公表された。さらに同様のインパクトをもつ共同研究成果が現在も蓄積されつつあるところである。

8. 研究経費の使用状況（設備の有効活用、研究費の効果的使用を含む）（1ページ程度）

領域研究を行う上で設備等（研究領域内で共有する設備・装置の購入・開発・運用・実験資料・資材の提供など）の活用状況や研究費の効果的使用について総括班研究課題の活動状況と併せて記述してください。

【装置の購入とその活用】

導入した装置の大半は、総括班として準備した4種類のセンター(質量分析センター、モデル生物作成・解析センター、発現プロファイル解析センター、SNP解析センター)の整備に用いられた。

横溝岳彦は、本研究経費を用いて高感度質量分析機をリース導入し、エイコサノイド一斉定量系を確立し質量分析センターとして稼働させると共に、その成果を *J Lipid Res* 2013, *J Exp Med* 2014 等に発表した。H24年度に導入した Incucyte FLR では、ケラチノサイトのスクラッチアッセイを行い、*J Exp Med* 2014 に発表した。村上誠は、本研究経費を用いて高感度質量分析機 (LC-MS, AB Sciex 4000QTRAP)をレンタル導入し、質量分析装置ソフトウェア(H22年度)を導入し、リン脂質と酸化脂肪酸代謝物を分析するための質量分析センターとして稼働させ、その成果を *J Exp Med* 2013, *Cell Metab* 2014 等に発表した。有田が導入した超高速液体クロマトグラフ (UPLC) システム(H25年度)は通常の LC システムより分離能が高く、脂肪酸代謝物の超高感度測定に優れ、トリプル四重極型ガスクロマトグラフ質量分析計(H26年度)は、短鎖脂肪酸や水溶性化合物の定量分析に優れている。有田は、これらの機器を用いて横溝、村上、國澤らと共同研究を行い、その成果を *J Exp Med* 2014, *Sci Rep* 2013, 2014, 2015 等に発表した。杉本は、本研究経費を用いて H22 年度に FlexStation3 マルチプレートリーダーを導入し、横溝・青木と共通プラットフォームで GPCR シグナル解析系を確立している。さらに杉本は、班友・川原の指導下で水質制御付きの水槽を導入してゼブラフィッシュ飼育系を立ち上げるとともに、キーエンス蛍光顕微鏡(H26年度)を導入して蛍光タンパク質発現フィッシュ系統の解析を進めている。馬嶋は、マウスモデル解析センターとして、Perimed 社製 PeriScan PIM3(レーザードップラー、H23年度)、ライカ社製 CM3050SIII ミクロトーム(h23年度)、高感度 CCD カメラ(日本ローパー製 Evolve:512-A eXcelon、H24年度)を導入し、横溝、古屋敷との共同研究に利用した。

・研究費の使用状況：

(1) 主要な物品明細 (計画研究において購入した主要な物品 (設備・備品等。実績報告書の「主要な物品明細書」欄に記載したもの。) について、金額の大きい順に、枠内に収まる範囲で記載してください。)

年度	品名	仕様・性能等	数量	単価 (円)	金額 (円)	設置(使用)研究機関
2 2	プレートリーダー	モレキュラーデバイス社・FlexStation3 96RF	1	8,982,750	8,982,750	熊本大学
	質量分析装置ソフトウェア (ライセンス付)	Analyst Software 1.5 one-user Instrument Workstation License	1	7,560,000	7,560,000	公益財団法人東京都医学総合研究所
2 3	レーザードップラー血流画像化装置	Perimed 社製・PeriScan PIM3	1	6,800,000	6,800,000	北里大学
	フローサイトメーター	ソニー製ハイパフォーマンス全自動フローサイトメーター	1	8,772,750	8,772,750	東北大学
	リサーチ用高性能凍結マイクローム	ライカ社・CM3050S III	1	5,449,395	5,449,395	北里大学
2 4	IncuCyto FLR	エッセンバイオサイエンス(株)・4376	1	6,300,000	6,300,000	順天堂大学
	マウス飼育アイソレーター	(米)Lab products 社製個別換気式ケージシステムRAIR HD SuperMouse750	1	5,827,500	5,827,500	東北大学
	高速ストリーミングシステム用高速 ED-CCD カメラ	(株)日本ローパー製 Evolve:512-A eXcelon	1	5,418,000	5,418,000	北里大学
2 5	超高速液体クロマトグラフ (UPLC) システム	I-Class/米国ウォーターズ社製	1	6,935,985	6,935,985	東京大学
	超遠心密度勾配用装置一式	グラジェント・ステーション 153-002/エスケー	1	3,178,980	3,178,980	東京大学
2 6	蛍光倒立顕微鏡	キーエンス社・BZ-X700	1	12,420,000	12,420,000	熊本大学
	トリプル四重極型ガスクロマトグラフ質量分析計	Shimadzu 社・GCMS-TQ8030	1	10,518,177	10,518,177	理化学研究所
	HPLC 用ポンプ	(株)資生堂製 デュアルポンプ MS	1	1,193,400	1,193,400	東北大学

(2)計画研究における支出のうち、旅費、人件費・謝金、その他の主要なものについて、年度ごと、費目別に、金額の大きい順に使途、金額、研究上必要な理由等を具体的に記述してください。

【平成22年度】

・旅費

(村上)国内学会出張費 98,420円 日本医用マスメクトル学会、BMB2010等での成果発表

・人件費・謝金

(清原)人件費：3,748,931円 本研究の立ち上げに必要な学術研究員、事務補佐員、技術補佐員の雇用
(尾池)人件費：1,432,079円 臨床検査技師7ヶ月雇用(H22年9月～H23年3月)研究推進にあたり、病理学的解析が必要だったため、臨床検査技師として病理学的解析を含めた豊富な経験を持つ職員の雇用を行った。

(村上)研究補助員雇用費 893,250円 遺伝子欠損マウスの表現型解析補佐として雇用が必要であった。

・その他

(村上)質量分析装置賃借費 4,501,350円 脂質メタボローム解析のための質量分析機リース代金

(村上)動物飼育経費：2,965,736円 ノックアウトマウスを用いた解析を行っており、その飼育費用

【平成23年度】

・旅費

(馬嶋)国際学会出張費 678,990円 Keystone Symposiumで成果を発表

(馬嶋)国際学会出張費 604,840円 Gordon Research Conferenceで成果発表

(村上)国内学会出張費 375,200円 日本生化学会、JBS バイオフロンティアシンポジウム等での成果発表

(杉本)国際学会出張費 178,697円(平成23年7月16-25日、航空券等一部先方負担)ゴードン研究会議に招聘され、基調講演を行ったため。

・人件費・謝金

(村上)研究補助員雇用費 4,183,381円 遺伝子欠損マウスの表現型解析補佐として雇用が必要であった。

(清原)人件費：4,127,109円 本研究の推進に必要な学術研究員の雇用

(馬嶋)研究補助員雇用費 964,636円(12月～3月：1名)腹膜炎モデル、リンパ浮腫モデル作成。免疫染色、PCR解析に従事。

・その他

(村上)質量分析装置賃借費 11,253,060円 脂質メタボローム解析のための質量分析機リース代金

(村上)ヒューマンメタボロームテクノロジー代謝物解析委託 945,000円 欠損マウスの組織代謝物解析のため。

(村上)スカイライトバイオテック血清血漿解析委託 299,775円 欠損マウスの血漿リポタンパク質解析をおこなうため。

【平成24年度】

・旅費

(馬嶋)国際学会出張費 648,140円 ダブリン国際学会で成果発表

(馬嶋)国際学会出張費 601,620円 ヴィースバーデン国際学会で成果発表

・人件費・謝金

(村上)研究補助員雇用費 6,662,054円 遺伝子欠損マウスの表現型解析補佐として雇用が必要であった。

(清原)人件費：4,882,839円 本研究の推進に必要な学術研究員の雇用

(馬嶋)研究補助員雇用費 4,013,356円(7月～3月：2名) 腹膜炎モデル、リンパ浮腫モデル作成。免疫染色、PCR解析。がん転移モデル、リンパ節転移モデル作成、細胞培養に従事。

・その他

(村上)質量分析装置賃借費 5,625,900円 脂質メタボローム解析のための質量分析機リース代金

(村上)ヒューマンメタボロームテクノロジー代謝物解析委託 1,102,500円 欠損マウスの組織代謝物解析のため。

(村上)スカイライトバイオテック血清血漿解析委託 664,440円 欠損マウスの血漿リポタンパク質解析を行なうため。

(村上)アブランドメディカル電顕委託 189,000円 欠損マウスの組織電子顕微鏡解析を行なうため。

【平成25年度】

・旅費

(横溝)国際学会出張費 760,227円 ASBMBで成果を発表。及び、コーネル大学、ハーバード大学で講演を行った。

(村上) 国際学会出張費 662,222 円 13th Int. Conf. Bioactive Lipids, 16th GEM/GERLI での成果発表。
(杉本) 国際学会出張費 427,970 円 米国連邦生物学会(FASEB)国際会議(北海道ニセコ)に参画し、PG 研究に関する成果発表を行った。(3名参加)
(村上) 国内学会出張費 439,980 円 領域班会議、日本生化学会等での成果発表。
(杉本) 国際学会出張費 301,600 円 GEM/GERLI 会議(仏国ニース)に参画し、PG 研究に関する成果発表を行った。

・人件費・謝金

(馬嶋) 研究補助員雇用費 11,482,933 円 (4月～3月:3名) 腹膜炎モデル、リンパ浮腫モデル作成。免疫染色、PCR 解析。がん転移モデル、リンパ節転移モデル作成、細胞培養に従事。
(村上) 研究補助員雇用費 1,122,375 円 遺伝子欠損マウスの表現型解析補佐として雇用した。
(清原) 人件費: 11,030,697 円 本研究の推進に必要な学術研究員、事務補佐員、技術補佐員の雇用

・その他

(村上) 質量分析装置賃借費 3,375,540 円 脂質メタボローム解析のための質量分析機リース代金
(村上) 論文別刷代 1,742,493 円 Nat Immunol, J Exp Med 別刷、表紙掲載費。
(村上) ヒューマンメタボロームテクノロジーズ代謝物解析委託 1,323,000 円 欠損マウスの組織代謝物解析のため。
(村上) スカイライトバイオテック血清血漿解析委託 800,730 円 欠損マウスの血漿リポタンパク質解を行なうため。
(村上) ワールドクーリアー国外運送費 372,147 円 欠損マウスの輸送。

【平成26年度】

・旅費

(村上) 国内学会出張費 567,532 円 領域班会議、日本薬学会等での成果発表。
(村上) 国際学会出張費 542,418 円 Nobel Forum, PLM2015 での成果発表。
(横溝) 国際学会出張費 502,463 円 キーストンシンポジウムに出席し成果を発表した。またマギール大学とケベック CHUL でセミナー及び研究打ち合わせを行なった。
(杉本) 国際学会出張費 393,510 円 第5回脂質メディエーター欧州会議(トルコ)に招聘され、PG 研究に関する基調講演を行った。

・人件費・謝金

(馬嶋) 研究補助員雇用費 11,535,367 円 (4月～3月:3名) 腹膜炎モデル、リンパ浮腫モデル作成。免疫染色、PCR 解析。がん転移モデル、リンパ節転移モデル作成、細胞培養。
(清原) 人件費: 7,549,827 円 本研究の推進・総括に必要な学術研究員、事務補佐員、テクニカルスタッフの雇用
(村上) 研究補助員雇用費 741,812 円 欠損マウスの解析補佐。

・その他

(村上) 質量分析装置賃借費 2,250,045 円 脂質メタボローム解析のための質量分析機リース代金
(村上) リアルタイム PCR 装置修理 772,200 円 故障の修理。
(村上) スカイライトバイオテック血清血漿解析委託 462,024 円 欠損マウスの血漿リポタンパク質解析。

(3)最終年度(平成26年度)の研究費の繰越しを行った計画研究がある場合は、その内容を記述してください。

9. 当該学問分野及び関連学問分野への貢献度（1ページ程度）

研究領域の研究成果が、当該学問分野や関連分野に与えたインパクトや波及効果などについて記述してください。

【脂質解析技術の公開と脂質の重要性の周知】

脂質は乾燥重量の約半分を占める主要な生体物質であり、さまざまな生命現象に関与している。しかし、脂質は水に溶けにくく、その抽出や解析に有機溶媒を必要とするため、その重要性とは裏腹に敬遠されがちな研究対象であった。本邦では従来から脂質研究が盛んであり、数多くの世界的な研究成果が上げられてきたが、その多くは古典的な脂質生化学的手法を用いた粘り強い研究から得られてきた。近年利用可能となった質量分析計の技術は、液体クロマトグラフィーの技術と合わせて、脂質分析に革命をもたらした。本領域では、質量分析計に長けた脂質研究者を計画班・公募班に配置し（有田誠、青木淳賢、瀬藤光利、北芳博、中西広樹）、複数の脂質解析センターを立ち上げ、領域内外に周知して、積極的に脂質分析のサポートを行った。その結果、本領域の5年間における質量分析計の装置としての進歩と、その分析技術の向上が相まって、構造既知の脂質に関してはpMオーダーの濃度での超微量脂質の定量が可能となった。特に、質量分析の高感度化により、従来検出できていなかった微量脂質が生体内に数多く（おそらく数万から十万種程度）存在することが分かってきた。脂質メディエーターが極微量で効力を発揮することはこれまでの多くの研究例で実証されており、今後これら微量脂質の機能解析に興味をもたれる。一方、この5年間で質量顕微鏡技術も大きく進歩し、組織レベルの解析では実用レベルに達した。具体的には、本技術を用い数十 μm （細胞レベル）の解像度で組織中の脂質分布を3次元空間で捉えることが可能となった。一連の研究から、細胞膜に局在する脂質が質量顕微鏡の解析対象として優れていることが認識され、その結果、質量顕微鏡の技術が、脂質領域の研究者によって開発されていることを強調したい。今後、質量顕微鏡技術がさらに高感度化され、タンパク質や核酸等、脂質以外の生体物質の検出に利用されることが期待される。

一方、本領域が脂質分野以外の研究者に積極的に働きかけ、脂質分析技術を公開・提供したことで、従来脂質研究を行っていなかった研究者が脂質領域に参画し、結果として脂質研究裾野が大きく拡大した。さらに、多くの学問領域（免疫学、オートファジー研究、構造生物学など）の中に脂質を取り扱う小分野が出現するに至った。特に、本領域で取り扱う脂質メディエーターの多くが、免疫反応において重要な機能を発揮することが次々と判明し、結果として脂質領域・免疫領域の研究者が参集する“**Lipid Immunology**”とも呼ぶべき研究分野が出現したことを強調したい。

【脂質メディエーター研究におけるモデル生物の有効性】

本領域では、モデル動物として従来もっぱら用いられてきたマウスに加え、小型でより扱いやすく、また、種々の遺伝学的ツールが利用できるゼブラフィッシュ、線虫、ショウジョウバエ等を用い、脂質メディエーターの普遍的機能の解明を目指した。実際、横溝班、杉本班は、これまで行ってきたマウスに加えて、ゼブラフィッシュ実験系を研究室に導入し、従来、ゼブラフィッシュの研究を行っていた川原・久野班、青木班とともに、脂質メディエーターが種を超えて脊椎動物で保存され機能していることを明確に示した。梅田班、香山班はショウジョウバエ、久本班は線虫、木原班は酵母を用い、脂質研究におけるそれぞれのモデル生物の有用性を示した。

【新規脂質メディエーターの発見】

質量分析計を用いた網羅的脂質解析から有用性の高い新規脂質分子を同定することも本領域の目指す目標であった。横溝、青木はそれぞれ、12-HHT(ヒドロキシペプチタデカトリエン酸)、リゾホスファチジルセリンに対する特異的標的(GPCR)を同定し、それぞれが新規の脂質メディエーターであることを世界に先駆けて提唱した。今後それぞれの脂質メディエーターが新しい学問領域を形成することが予想される。また、有田は質量分析計を駆使し、17,18-diHEPEをはじめとしたEPA由来の脂肪酸代謝物が強力な抗炎症作用を持つことを示し、これらが新規脂質メディエーターであり可能性を強く示唆した。今後、EPA由来脂肪酸代謝物の標的が同定されることで、本研究領域のさらなる発展が期待される。一方、村上は脂質メディエーターの代謝酵素の側からアプローチし、代謝酵素の一つホスホリパーゼA₂が各アイソザイムごとに異なる、極めて多彩な機能を持つことを明らかにした。

10. 研究計画に参画した若手研究者の成長の状況（1ページ程度）

研究領域内での若手研究者育成の取組及び参画した若手研究者の研究終了後の動向等を記述してください。

年1回の領域班会議に加え、2012年10月には東京大学で本領域の若手ワークショップ、2013年7月には、新学術領域「自然免疫」班と合同の若手ワークショップを開催し、いずれの会議においても若手の活発な討論が行われた。本領域が主催した2回の国際シンポジウム、本領域の班員がオーガナイズした日本国内での2回の国際学会(2013年Faseb SRC、2015年PLM2015)では、世界的な脂質研究者と若手の討論の機会を設けた。

領域発足時に東京大学薬学研究科の准教授であった計画班員の有田誠は、2014年4月に理化学研究所・統合生命医科学研究センター・チームリーダーとして独立した。

以下は、班員の研究室出身者の動向である。()内は出身研究室を示す。

【教授就任】京都大学(栢島健治、宮地研)、神戸大学(古屋敷智之、古屋敷研)、山梨大学(川原敦雄、班友)

【准教授就任】神奈川県立保健福祉大学(瀬藤研)、熊本保健科学大学(尾池研)、東京大学医科学研究所(國澤研)、中国延边医科大学(多久和研)、福井大学(瀬藤研)、浜松医科大学(瀬藤研)、新潟薬科大学(杉本研)

【講師就任】慶應大学(瀬藤研)、北海道大学(瀬藤研)、熊本大学(瀬藤研)、近畿大学(瀬藤研)、熊本大学(杉本研)

【助教就任】中国上海交通医科大学(横溝研)、熊本大学生命科学研究部(杉本研)、秋田大学医学部(村上研)、東京大学薬学系研究科(有田研)、島根大学(坂根研)、昭和大学薬学部(原研)、京都大学皮膚科(宮地研)、久留米大学皮膚科(宮地研)、佐賀大学医学部(尾池研)、東京大学医科学研究所(國澤研)、日本大学(瀬藤研)、昭和薬科大学(瀬藤研)、帝京大学(瀬藤研)、神戸大学(古屋敷研)

【助手就任】順天堂大学医学部(横溝研)

【常勤職員就任】文部科学省(有田研)、福岡県保険環境研究所常勤研究員(横溝研)、東京都医学総合研究所常勤研究員(村上研)、第一三共研究所研究員(有田研)、武田薬品工業研究所研究員(有田研)、製薬企業研究職8名(青木研修士学生)

【ポスドク就任】理化学研究所特別研究員(有田研)、基礎科学特別研究員(有田研)、東京大学薬学系研究科(有田研)、アリゾナ大学(馬嶋研)、コーネル大学(馬嶋研)、中国中国医科大学付属第一病院研究員(多久和研)、バージニア大学医学部(多久和研)、カリフォルニア大学サンディエゴ校(横山研)、京都大学医学研究科(杉本研)、ハーバード大学(宮地研)

【JST さきがけ研究者採択】JST さきがけ慢性炎症採択(巻出、青木研)、JST さきがけ代謝2名採択(井上、青木研)、(杉浦、瀬藤研)

11. 総括班評価者による評価（2ページ程度）

総括班評価者による評価体制や研究領域に対する評価コメントを記述してください。

西島正弘

昭和薬科大学 学長

文部科学省科学研究費 新学術領域研究「脂質マシナリー」領域アドバイザー

脂質マシナリー研究領域では、ゲノムにコードされていない、微量で不安定である、水に溶けにくく扱いにくい、などの理由で研究者に敬遠されがちな「脂質」を研究の柱として掲げ、若手リーダーを中心に計画研究 **8** 件と前期公募研 **18** 件、後期公募研究 **19** 件が推進された。従来、日本の生命科学研究の中で脂質の研究はお家芸のひとつであり、特に脂質メディエーターの研究に関する日本人の貢献は極めて大きかった。しかしながら、これまでの脂質メディエーター研究はグループ毎の伝統に根ざしたノウハウに依存する面が大きく、各グループが研究対象とする分子のみに特化していたため、統合的な視点からの代謝フローを捉えることが困難であった。このため、米国の **Lipids MAPS** に代表される大型プロジェクトに支えられた国外研究者の後塵を拝する機会が度々見られるようになった。脂質が国際的に注目されていることは、魚油摂取の重要性に関する国際的認識の高まりや、**J Lipid Res** や **BBA-Lipid** などの脂質専門学術誌のインパクトファクターが年々上がっていることから明らかである。本領域の大きな特徴は、脂質メディエーター研究領域で実績を挙げてきた若手研究者が一同に集い、国際的現状に関する意識を共有し、従来壁となっていた研究室や分子の垣根を取り払い、まさに **All Japan** 体制で脂質研究を推進した点にある。本研究領域は、これまでに行われた新学術領域研究の中で唯一「脂質」を対象とした領域であり、我が国を代表する脂質研究の拠点として位置づけられた。

近年の質量分析による脂質メタボローム解析は脂質研究に革新的な進歩をもたらしたが、高額な機器と解析技術の専門性からその利用は一部の研究者に限られ、本領域が立ち上がった **2010** 年の段階では、一般に普及しているとは言い難い状況であった。本領域では、領域内に複数の質量分析センターを設置することにより、班員が脂質メタボローム解析にアクセスしやすい環境を整えた。領域発足当時は計画班員の有田・青木を質量分析センターの拠点としてスタートしたが、その後続けて横溝・村上也質量分析機器を導入し、更に公募班員による質量顕微鏡(瀬藤)やマイクロ **MS**(中西)も加えて、研究の後半時期には質量分析センターは班員の間で常時ほぼフル稼働状態で利用されることとなった。また、本領域の質量分析センターは、領域外の研究者との共同研究においても大きな力を発揮した。また特筆すべきは世界に誇るべき脂質メディエーター関連分子(合成酵素、受容体、輸送体)に関する数々の遺伝子改変マウスの樹立であり、さらに計画班員を中心に作成された遺伝子改変マウスを班員に提供することにより、研究の有機的結合や発展に務めたことである。具体的実績としては、横溝・杉本・青木・村上らがそれぞれの遺伝子改変マウスを相互解析するとともに、公募班 **10** グループにマウスを提供した。遺伝子改変マウスの解析に今や欠く事のできない遺伝子プロファイリング解析の班員へのサポートは、横溝・村上・杉本を中心に行われ、現在までに計画・公募を合わせて **12** グループがこれを利用した。本領域のもうひとつの特徴であるモデル生物については、青木と公募班員・久野、班友の川原が中心となってゼブラフィッシュの解析を、公募班員の梅田がショウジョウバエ、木原が酵母、久本が線虫の解析を推進し、複数の計画班員がこれらのモデル生物を利用している。ヒト病態にアプローチするために **SNP** 解析の専門をおくとともに(清原)、組織固有の病態モデル(馬嶋・宮地ならびに複数の公募班員)を担当するグループを計画・公募に配置し、多様な脂質メディエーターを網羅的に解析する体制を確立し、班員間での共同研究を積極的に進めている。更に、脂質メディエーターを有機化学合成する研究者(小林)を補充し、ここで合成された分子は班員に利用されている。総合的に見て、分野横断的に幅広い視点から世界レベルの研究を推進していると評価できる。領域発足から現在までに、計画・公募研究からトップレベルの国際的学術誌 (*Cell Metabolism, Cell Rep, Nature Medicine, Nature Immunology, Nature Commun, Scientific Rep, Immunity, J Exp Med, J Clin Invest, Mol Cell, EMBO J, FASEB J, J Biol Chem, Mol Biol Cell, J Lipid*

Res など)に多くの論文発表がなされた。これまでに **5** 回開催されたクローズの班会議では最新の研究成果が発表、討論され、今後も高いインパクトを有する研究発表が行われていくことが予想される。本年 **2** 月に本領域の班員が中心となって開催された国際学会(**PLM2015**)は、これまでに開催された **6** 回の **PLM** 会議中で最もレベルが高く活発な学会になったとの評判であった。また、計画班員を中心に既に計 **29** 件の国内学会シンポジウムを企画、**70** 件以上の総説を執筆(うち**6**件は監修)、**100**件以上の国際学会招待講演を行っており、本領域の研究が如何に活発であり国内外で評価されているかを伺うことができる。また班員の多くが、地方新聞、教育講演、課外授業などを通じて、一般市民への情報発信・公知活動を積極的に行っていることも評価できる。

総じて、若手班員を中心に、フランクな雰囲気の中にも、新たな視点・手法を積極的に取り込み、研究室や分子の垣根を越えて議論を重ね有機的な共同研究を進めてきた。新学術研究として世界の脂質メディエーター研究をリードし、今後の成果が大いに期待できる。