

領域略称名：リポクオリティ
領域番号：3701

平成29年度科学研究費補助金「新学術領域研究
(研究領域提案型)」に係る中間評価報告書

「脂質クオリティが解き明かす生命現象」

(領域設定期間)

平成27年度～平成31年度

平成29年6月

領域代表者 (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・

有田 誠)

目 次

研究領域全体に係る事項

1. 研究領域の目的及び概要	6
2. 研究の進展状況	8
3. 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	11
4. 主な研究成果（発明及び特許を含む）	13
5. 研究成果の公表の状況（主な論文等一覧、ホームページ、公開発表等）	16
6. 研究組織（公募研究を含む）と各研究項目の連携状況	21
7. 若手研究者の育成に関する取組状況	23
8. 研究費の使用状況（設備の有効活用、研究費の効果的使用を含む）	24
9. 総括班評価者による評価	25
10. 今後の研究領域の推進方策	27

研究組織 (総括：総括班, 支援：国際活動支援班, 計画：総括班及び国際活動支援班以外の計画研究, 公募：公募研究)

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 総括	15H05897 「リポクオリティ」領域 研究の推進	平成27年度～ 平成31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	10
Y00 支援	15K21738 「リポクオリティ」領域 研究の国際連携	平成27年度～ 平成31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	2
A01 計画	15H05898 脂肪酸クオリティの最 先端リポドミクスと生 理的意義の解明	平成27年度～ 平成31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	5
A02 計画	15H05899 膜リン脂質クオリティ 分析技術の開発と生命 現象への適用	平成27年度～ 平成31年度	佐々木 雄彦	秋田大学・医学研究科・教授	3
B01 計画	15H05901 膜の疎水領域でのリポ クオリティ認識機構と ナノ膜ドメインの解明	平成27年度～ 平成31年度	岡村 康司	大阪大学・医学系研究科・教授	3
B02 計画	15H05902 リポクオリティが演出 する膜の形態と性質	平成27年度～ 平成31年度	藤本 豊士	名古屋大学・医学系研究科・教授	3
B03 計画	15H05903 リポクオリティが制御 する膜マイクロドメイ ンの動態と機能	平成27年度～ 平成31年度	反町 典子	国立国際医療研究センター研究所・ プロジェクト長	4
B04 計画	15H05904 リポクオリティを認識 する受容体分子機構	平成27年度～ 平成31年度	横溝 岳彦	順天堂大学・医学研究科・教授	5
C01 計画	15H05905 リポクオリティ異常に 起因する疾患の同定と その分子機構の解明	平成27年度～ 平成31年度	杉本 幸彦	熊本大学・大学院生命科学研究部 (薬)・教授	2
C02 計画	15H05906 リポクオリティを切り 口としたヒト疾患の理 解	平成27年度～ 平成31年度	矢富 裕	東京大学・医学部附属病院・教授	3

総括・支援・計画研究 計 10 件

A01 公募	16H01352 炎症性 Th17 細胞において ROR γ t が認識するリポクオリティ分子機構の解明	平成 28 年度～ 平成 29 年度	遠藤 裕介	千葉大学・医学研究院・特任講師	1
A01 公募	16H01353 リポクオリティ依存的な GPCR のシグナル伝達の構造生物学的解明	平成 28 年度～ 平成 29 年度	幸福 裕	東京大学・薬学系研究科・特任助教	3
A01 公募	16H01354 ω -3 多価不飽和脂肪酸の DNA メチル化制御作用と機能的意義の解明	平成 28 年度～ 平成 29 年度	小川 佳宏	九州大学・医学研究院・教授	1
A01 公募	16H01355 脂肪酸代謝物と脂肪酸受容体群による包括的エネルギー代謝ネットワークの解明	平成 28 年度～ 平成 29 年度	木村 郁夫	東京農工大学・農学研究院・特任准教授	1
A01 公募	16H01356 オルガネラ間脂質輸送を介した細胞内脂質クオリティ・ホメオスタシス機構の解明	平成 28 年度～ 平成 29 年度	中津 史	新潟大学・医歯学総合研究科・准教授	2
A01 公募	16H01357 高性能光ラベル法による脂質標的分子の同定および結合解析	平成 28 年度～ 平成 29 年度	友廣 岳則	富山大学・医学薬学研究部（薬学）・准教授	1
A01 公募	16H01358 リポクオリティとラフト構造・機能の相関の高精度 1 分子観察による解明	平成 28 年度～ 平成 29 年度	鈴木 健一	岐阜大学・生命の鎖統合研究センター・教授	2
A01 公募	16H01359 クリスタリン網膜症の病態解明および新規治療法の開発	平成 28 年度～ 平成 29 年度	池田 華子	京都大学・医学部附属病院・准教授	2
A01 公募	16H01360 P4 型 ATPase の基質の同定	平成 28 年度～ 平成 29 年度	瀬川 勝盛	大阪大学・免疫学フロンティア研究センター・助教	1

A01 公募	16H01361 高比重リポ蛋白 (HDL) 機能を制御する脂質クオリティ	平成28年度～ 平成29年度	篠原 正和	神戸大学・医学研究科・准教授	1
A01 公募	16H01362 微絨毛形成における細胞膜脂質の機能解析	平成28年度～ 平成29年度	池ノ内 順一	九州大学・理学研究院・教授	1
A01 公募	16H01363 生体内脂質クオリティ変化として脂質ラジカル蛍光検出・構造解析	平成28年度～ 平成29年度	山田 健一	九州大学・薬学研究院・教授	1
A01 公募	16H01365 腸管寄生原虫“脂肪酸代謝”の特殊性の解明・寄生適応戦略について・	平成28年度～ 平成29年度	見市 文香	佐賀大学・医学部・助教	1
A01 公募	16H01366 中枢性リポタンパク質受容体を介した神経細胞のリポクオリティ制御とその疾患との関連	平成28年度～ 平成29年度	服部 光治	名古屋市立大学・薬学研究科・教授	1
A01 公募	16H01367 酸化リン脂質代謝フラクソーム解析を用いたオキシリポクオリティ制御機構の解析	平成28年度～ 平成29年度	今井 浩孝	北里大学・薬学研究科・教授	2
A01 公募	16H01368 リポクオリティと膜蛋白質の相互作用のNMR解析法の開発	平成28年度～ 平成29年度	大澤 匡範	慶應義塾大学・薬学部・教授	3
A01 公募	16H01369 生物間代謝経路によって制御される脂質クオリティの解析	平成28年度～ 平成29年度	長谷 耕二	慶應義塾大学・薬学部・教授	1
A01 公募	16H01371 神経シナプス膜のナノドメイン構築と脂質環境	平成28年度～ 平成29年度	深田 正紀	生理学研究所・分子細胞生理研究領域・教授	1
A01 公募	16H01372 リポクオリティを基軸とした新規リゾリン脂質の生理的意義の解明	平成28年度～ 平成29年度	山本 圭	徳島大学・生物資源産業学研究部・准教授	1

A01 公募	16H01373 腸内環境を介したリポ クオリティの形成と免 疫応答・疾患	平成28年度～ 平成29年度	國澤 純	医薬基盤健康栄養研究所・プロジェ クトリーダー	1
公募研究 計 20 件					

研究領域全体に係る事項

1. 研究領域の目的及び概要（2ページ以内）

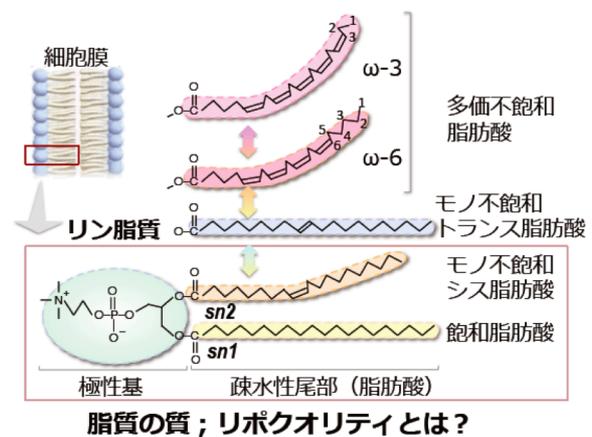
研究領域の研究目的及び全体構想について、応募時に記述した内容を簡潔に記述してください。どのような点が「我が国の学術水準の向上・強化につながる研究領域」であるか、研究の学術的背景（応募領域の着想に至った経緯、応募時までの研究成果を進展させる場合にはその内容等）を中心に記述してください。

近年の質量分析技術の進歩は脂質分子の高感度測定を可能にし、10万分子種を超える脂質の質的多様性が推定されている。しかしながら、多様性に基づく脂質クオリティ（リポクオリティ）の生物学的意義については未知の部分が多い。そこで本領域では、個々の研究室が培ってきた英知を集結し、All Japanの研究体制を構築することで、生命現象におけるリポクオリティの役割を明らかにすることを目的とする。具体的には、①リポクオリティの違いを明確に区別できる脂質の一斉分析システムを構築し、②リポクオリティの人為的操作を通じて脂質の多様性や不均一性の重要性を明らかにする。さらに、③リポクオリティの違いを識別する標的分子の実体とその作用機序を解明し、④リポクオリティの生体恒常性維持における役割と疾患発症における意義に迫る。以上より、複数の学問領域を跨ぐ基盤プラットフォームとして本領域を機能させ、リポクオリティの解析技術と知識の普及を図る。

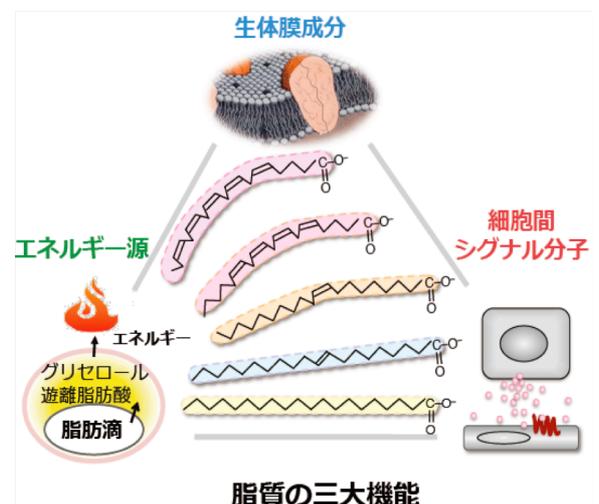
1) 研究の学術的背景

脂質はエネルギー源、生体膜成分、シグナル伝達分子としての機能をもち、生命活動において必須である。従来の生命科学における脂質研究は、脂質の「量」（クオンティティ）を重視して行われてきたが、脂質には非常に多くの種類が存在する。例えば、脂肪酸は飽和と不飽和に分類され、さらに後者は二重結合の数によりモノ不飽和と多価不飽和脂肪酸、二重結合の様式により cis、trans 型の脂肪酸などに大別される。また、多価不飽和脂肪酸は分子内の二重結合の位置により $\omega 6$ 、 $\omega 3$ 脂肪酸に分類される。こうした構造的に異なる脂肪酸は、哺乳動物の体内において相互変換されることはなく、代謝的にも機能的にも質が異なっている。このように生体内の脂質は、脂肪酸だけを見ても構造的にヘテロな分子群で構成されるため、分子集合体としてのみならず単一の脂質分子ごとに識別し、機能との連関を明らかにする必要がある。本研究では、各脂質分子がもつ構造的な特質を「質」（リポクオリティ）と捉え、リポクオリティの多様性が果たす生物学的意義の解明を試みる。

リポクオリティは脂質の三大機能に大きな影響を与えうる。リン脂質のクオリティは、生体膜の流動性や細胞内小胞輸送、ラッフリング膜の形成、オートファジーなどに見られる膜のダイナミックな動きを制御するのみならず、受容体やチャネルなどの膜タンパク質の機能を制御する可能性が指摘されている。脂肪滴の中性脂質クオリティや腸内細菌の作り出す短鎖脂肪酸クオリティはエネルギー代謝に影響を及ぼす。また、時空間的にリン脂質から酵素的に切り出されたアラキドン酸 ($\omega 6$) やエイコサペンタエン酸、ドコサヘキサエン酸 ($\omega 3$) などの多価不飽和脂肪酸はエイコサノイドなどの脂質メディエーターに変換され、シグ



脂質の質；リポクオリティとは？



脂質の三大機能

ナル分子として多様な生命現象を制御する。さらに、免疫や血管形成などの調節に関わるリゾリン脂質メ
ディエーターにおいては、極性基や脂肪酸種の多様性がその生理活性を規定する上でも重要なリポクオリ
ティ要素である。しかしながら、リポクオリティを明確に区別する解析技術は未だに整備途上であり、リ
ポクオリティを識別する分子機構やその生物学的意義に関する理解はまさに萌芽的な段階にある。脂質多
様性の意義が明らかになりつつある今こそ、**リポクオリティを基軸とした生命現象の理解を目指す新たな
学術重点領域を立ち上げる必要があると考えた。**

領域代表の有田は、 ω 3 脂肪酸の人為的操作やメタボローム解析を通じて、リポクオリティの概念を発
信する先導的役割を担ってきた。本研究では、有田を中心に第一線の脂質研究者が強固な有機的連携を築
き、**生体がリポクオリティの違いを識別する分子機構の解明、リポクオリティの管理機構とその破綻によ
る疾患メカニズムの理解**を指向した最先端研究を推進する。

2) 学術上の意義・インパクト

脂質は生命を包み、区画する生体膜を構成する細胞の基本構成要素であり、エネルギー源としての役割
に加え、生理活性物質やその前駆体として働く多彩な役割を担う生体分子である。よって脂質分子の多様
性、生理機能を理解することは、生命秩序の原理を知る上で極めて重要である。しかしながら、脂質はそ
の水に溶けない物性、ゲノムに直接コードされない理由から、科学技術が進歩した現在でも解析し難い対
象である。また、このことが多くの脂質機能が未解明のまま残されている一因となっている。本領域で得
られる知見や確立される技術は、これまで「量」として捉えられることが多かった脂質の「質」の違いを
見分けることの重要性を明示し、これからの生命科学研究を支える真の基盤技術となる。また、生体膜を
構成する脂質の多様性や不均一な分布について可視化し、その受容機構を微小膜環境による膜機能素子の
制御という観点から理解することは、生体膜疎水領域の新しい生物学を切り拓くことになる。これらによ
り、脂質の多様性がある一定のバランスをもって存在することが生命においてどのような意義があるのか、
またそれが破綻したときにどのような疾患につながるのか、といった根源的課題に迫ることができ、我が
国の生命科学研究の学術水準を飛躍的に向上・強化することができる。

3) 期待される成果

本研究で期待される成果の一つは、**革新的な脂質解析技術の確立**である。脂質分子の質の違いを見極め
ることができる分析システムとして、質量分析をベースとした**微量脂質の定量、定性解析法**が開発され、
さらに**脂質分子の局在を可視化**することにより、これまで見過ごされてきた質の違いが関わる病態やバイ
オロジーが明らかになるとともに、さらに**未知の生理活性をもつ新しい脂質が多数発見**されることが期待
される。二つ目の成果は、**脂質が司る生命現象の解明**や**脂質代謝異常による病態の解明**であり、学術のみ
ならず医療革新や機能性食品の開発への応用も期待できる。上記技術開発と生物学的研究は互いにフィー
ドバックをかけあい、これらが両輪となって日本の脂質研究を世界一に牽引する。さらにバイオインフォ
マティクス分野と連携して**脂質データベースを完備**することで情報の再利用を促し、医療産業をはじめと
した関連分野でこれを活用した新しい研究活動が活性化することが期待できる。三つ目の成果は、**健康な
長寿社会の実現への貢献**である。日本国民が世界的な長寿を誇る要因の背景の一つに魚食を中心とした食
習慣があることは疑いの余地はなく、欧米諸国に日本食ブームが広がる等、国際的にも関心が極めて高い。
本研究は、「バランスの良い脂質の摂取による健康長寿」に関する分子基盤の確立を目指すものであり、ま
さに **Quality of Life (QOL)のための Quality of Lipid (QOL)研究**である。本研究基盤の形成によりもたらされ
る成果は、脂質の質の本質に関する学術的理解を与え、**本邦のライフイノベーション研究に革新的な波及
効果をもたらすもの**と期待される。

2. 研究の進展状況〔設定目的に照らし、研究項目又は計画研究ごとに整理する〕(3ページ以内)

研究期間内に何をどこまで明らかにしようとし、現在までにどこまで研究が進展しているのか記述してください。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、どのように発展したかについて研究項目又は計画研究ごとに記述してください。

計画研究 A: リポクオリティの人為的操作とその把握を可能とする技術開発

A01 有田 誠 : 脂肪酸クオリティの最先端リピドミクスと生理的意義の解明

A02 佐々木雄彦: 膜リン脂質クオリティ分析技術の開発と生命現象への適用

A01 有田班は脂肪酸の質の違いを浮き彫りにする高度な分析基盤を確立し、これを用いた脂肪酸代謝バランスの質的变化による炎症性疾患制御の概念実証、および創薬標的となりうる機能作用点の特定を目指す。これまでにノンターゲット解析技術の開発を進めており、現時点で 4,600 種類の脂質の計測に成功している。今後はさらに 10,000 種類まで広げる予定である (*J. Cheminform.* 2017, *Nat. Methods* 2015)。また、食餌により体内の脂肪酸バランスが変化した動物、あるいは脂肪酸合成酵素や代謝酵素の遺伝子改変動物を用いて、細胞や個体レベルで炎症の表現型と相関性を示す代謝経路や代謝物の同定を行う。これまでに、ヒト魚鱗癬の原因遺伝子である脂質代謝酵素 PNPLA1 遺伝子欠損マウスの解析から、リノール酸が角質バリアの形成に必須な脂質 ω -O-アシルセラミドに選択的に取り込まれて皮膚バリア形成に寄与することを明らかにした (C01 村上と連携、*Nat. Commun.* 2017)。また、 ω 3 脂肪酸の構造に選択性を有し、抗炎症作用や組織保護作用と相関性を示す新規代謝経路について、そこに関わる代謝酵素のゲノムワイドの発現スクリーニングを行い、複数の候補分子を見出した。これら酵素分子のゲノム編集からノックアウトマウスを作成し、 ω 3 脂肪酸の機能発現における酵素および代謝経路の寄与について、個体および細胞レベルでの検討を進めている。分担・有田 (正) は、新規のデータ解析用ツールの開発および国際標準のリポクオリティデータベースの構築を推進している。分担・瀬藤は、質量顕微鏡法を用いて組織や細胞レベルでのリポクオリティのイメージング技術を開発し、未解明の脂質動態や不均一分布の存在を証明し、機能との関連を探るための問題提起を行う。これまでに、TOF-SIMS を用いてマウス脳神経細胞におけるサブミクロンレベルのリポクオリティの可視化および 3 次元のリポクオリティの可視化に成功した (*Sci. Rep.* 2015)。大腸がん辺縁部でアラキドン酸含有 PI が特徴的に集積していることを見出した (*Sci. Rep.* 2016)。さらに、局所の PI (4, 5)P₂ の変化によって繊毛の切断が制御されることを見出した (*Cell* 2017)。また、統合失調症患者脳の前頭前皮質においてアラキドン酸含有 PI が特徴的に減少していることを見出した (A02 佐々木と連携、*Sci. Rep.* 2017)。

A02 佐々木班は、PIPs の分子種動態の観点から生命現象に迫ることで、リン脂質リポクオリティの生理的意義を解明する本領域への貢献を目指した。技術開発面では、分担・中西と共に脂肪酸部位とリン酸化部位の違いを高精度に分析できる PIPs 一斉測定法を確立し、PIPs-タンパク質間結合の定量法にも進展があった。また、PIP3 ホスファターゼ SHIP1、リゾリン脂質アシルトランスフェラーゼ LPIAT1 の遺伝子改変マウスを利用して PIP3 のリポクオリティを人為的に操作すると、肺の炎症病態が増悪あるいは緩解すること、タンパク質の PIP3 への結合特性がアシル基により影響を受けること、SHIP1 の基質嗜好性がアシル基によって決まることが明らかとなった。さらに、測定技術の高感度化によって、これまで細胞内での機能に目が向けられてきた PIPs が細胞外にも存在することが明らかとなり、LPIPs などの新規リン脂質群の発見に研究が発展した。分担・青木は、PI の sn-1 の脂肪酸を導入する活性を検討し、従来の LYCAT 以外に複数の酵素群が sn-1 の脂肪酸導入に関与することを見出した。また、リゾホスファチジン酸 (LPA) のリポクオリティ (脂肪酸の種類、結合位置) を認識する受容体である LPA₃ が子宮内膜に女性ホルモン依存的に発現し、受精卵由来の LPA により刺激され、子宮内膜の増殖を促進する分子機構を明らかにした (A01 有田、C02 矢富、C01 杉本と連携、*EMBO J.* in press)。

計画研究 B: リポクオリティの違いを認識する分子機構

B01 岡村 康司：膜の疎水領域でのリポクオリティ認識機構とナノ膜ドメインの解明

B02 藤本 豊士：リポクオリティが演出する膜の形態と性質

B03 反町 典子：リポクオリティが制御する膜マイクロドメインの動態と機能

B04 横溝 岳彦：リポクオリティを認識する受容体分子機構

B01 岡村班は、膜タンパク質のうち、原子構造と定量的機能解析の両面で最も解析が進んでいる電位依存性イオンチャンネルに注目し、リポクオリティの変化が膜タンパク質機能に及ぼす効果を解明するとともに、ナノ膜ドメイン形成における意義を明らかにする。これまでに、急速投与法により電位依存性プロトンチャンネルへの不飽和脂肪酸の作用機構を解析し、ダイマー内サブユニット間インターフェースに作用する可能性を示した (*J. Physiol.* 2016)。蛍光性非天然人工アミノ酸により電位依存性ホスファターゼの細胞内領域の電位依存的構造変化を生細胞から計測することに成功した (*Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2016)。また、VSP と PTEN に共通してイノシトールリン脂質ホスファターゼ活性に必須な、膜と相互作用する新規部位を同定した (Cold Spring Harbor-Asia シンポジウム、論文準備中)。**分担・中川**は岡村と連携して、X線結晶解析による構造生物学から、疎水領域における脂質・タンパク質相互作用様式を解明する。

B02 藤本班は、生体膜中の二次元的・三次元的な膜脂質分布を定量的に可視化する電顕イメージング技術を持つ。この技術から、リポクオリティの変化が生体膜に及ぼす影響を解析する。これまでに、生体膜中の脂質分布をナノレベルで可視化することができる急速凍結・凍結切断レプリカ標識法を開発・発展させ、脂質イメージングセンターとしても領域全体に貢献している。新たにホスファチジルセリンの標識法を確立し、細胞膜カベオラの陥凹の違いとの相関や小胞体膜両葉への分布を明らかにしたほか、アルキン基を末端に付加した脂肪酸を導入した細胞を解析することにより、膜脂質の脂肪酸鎖の細胞内分布を可視化解析する方法を開発した。また内在性タンパク質の標識を利用して、ラフト・非ラフトを分別することに成功し、ニーマンピック病C型タンパク質が担うステロール輸送の新たな機能を解明した (*eLife* 2017)。**分担・末次**は、脂質結合ドメインの探索や構造機能解析を通して、光顕レベルで使用できる汎用性の高いリポクオリティ認識プローブを開発する。これまでに、脂質膜結合ドメインとして BAR ドメインやアンキリンリピートドメインを含むタンパク質に注目し、これらのタンパク質は、膜リン脂質の脂肪酸鎖に依存して、脂質膜の陥入及び突起膜構造形成や小胞形成などの形態形成を行うことを見出した。膜リン脂質の脂肪酸鎖の違いを識別するプローブの開発が期待される。

B03 反町班は、抗原提示と炎症応答惹起における膜マイクロドメインのリポクオリティの変化とシグナル変換の時空間制御を解明する。さらにリポクオリティの人為的操作による炎症応答の質の変化を解析する。これまでに、好中球の極性形成の際、uropod 形成における SHIP2 の重要性と SHIP2 を動員する膜ドメインの特性を明らかにした (A02 佐々木と連携、論文投稿中)。さらに、マクロファージ、樹状細胞の炎症応答の過程で、脂質代謝がどのように変容するかを理解することを目的として、リポドミクス解析を進めている (A01 有田と連携)。**分担・田口**は、細胞内物質輸送の可視化、制御において実績があり、人為的操作によるリポクオリティの変化が物質輸送に与える影響を評価する。これまでに、細胞毒性の極めて低いスフィンゴミエリン(SM)認識プローブの開発に成功し、これにより、細胞膜だけでなく細胞内小器官を含めた SM の動態をはじめ生細胞で追跡することが可能になった。これを受けて反町は、炎症応答における脂質ドメインの動態と重要性、およびその制御機構について解析を進め、マクロファージおよび樹状細胞において SM ドメインの可視化に成功し、TLR9 のシグナルの場で SM からセラミドが産生される可能性を見いだした。また、TLR9 による炎症性サイトカインの産生制御にセラミド鎖長が重要な意味を持つことを見だし、TLR9 シグナルが伝達されるエンドソーム小胞空間における SM-セラミド変換の意義とメカニズムの解明に挑戦している。また、ホスファチジルセリン (PS)認識プローブと蛋白質近傍分子同定法を組み合わせることによって、PS の近傍に存在する蛋白質を網羅的に同定することに成功した。

この手法は、特定の膜脂質に結合または近傍で協調して機能する蛋白質を、生細胞から同定する道をはじめて開いたもので、リポクオリティの理解に大きく貢献する基幹技術である。また、オルガネラ膜特異的なリポクオリティの機能として、細胞質 DNA 応答自然免疫分子 STING が、ゴルジ体の中の SM で形成される膜ドメインで活性化を受け、I 型インターフェロン応答を惹起していることを明らかにした (*Nat. Commun.* 2016)

B04 横溝班は、脂肪酸、リゾリン脂質、酸化脂質など、リポクオリティの違いを認識する受容体の同定と構造機能相関に焦点を当てる。これまでに、マウス T 細胞や樹状細胞分化における脂肪酸の影響を観察し、樹状細胞の IL-12 産生を中鎖飽和脂肪酸が促進し、一価の不飽和脂肪酸が抑制することを見いだした。また、EPA 添加時に樹状細胞が産生する新規酸化脂肪酸を見だし、構造決定を進めている。Th0, Th1 細胞での IFN γ 産生は、炭素数 15-19 の飽和脂肪酸で抑制され、炭素数 20-22 の一価不飽和脂肪酸で亢進した。Th2 細胞での IL-13 産生に対しては、炭素数 10-20 の飽和脂肪酸と炭素数 18 以上の高度不飽和脂肪酸が抑制効果を示し、炭素数 16, 20 の一価不飽和脂肪酸が増強効果を示した。Th17 細胞における IL-17 産生に関しては、炭素数 14 の飽和脂肪酸が増強効果を、炭素数 16-20 の飽和、高度不飽和脂肪酸が抑制効果を示した。**分担・小林**は、第二級水酸基と共役オレフィンから成る不飽和脂肪酸代謝産物の合成を担当し、レゾルビン D5, 12-HHT の 5,6-ジヒドロ体と 14,15-デヒドロ体(いずれも天然体)、14,21-ジヒドロキシ-DHA, 17,18-エポキシ-EPA, leukotoxin を合成した(*J. Org. Chem.* 2017, *Org. Biomol. Chem.* 2016)。本研究を通して、多くの不飽和脂肪酸の合成が可能になった。

計画研究 C: リポクオリティと疾患

C01 杉本 幸彦: リポクオリティ異常に起因する疾患の同定とその分子機構の解明

C02 矢富 裕 : リポクオリティを切り口としたヒト疾患の理解

C01 杉本班は、生体膜リン脂質から異なる脂肪酸を時空間的に遊離する酵素群とその下流の脂質シグナル経路に着眼し、内因的に動員されるリポクオリティの違いと疾患の関連についての分子基盤を確立する。これまでに、魚類で雌が雄を誘引するフェロモンとして働くプロスタグランジン(PG) F $_2\alpha$ が、PG 受容体ファミリーではなく嗅覚受容体ファミリーに属する二つの受容体 OR114-1, OR114-2 に作用し、それぞれ特異的な嗅覚神経回路を活性化することで求婚行動を規定することを見出すとともに、本嗅覚受容体が ω 6/ ω 3 脂肪酸由来の PG リポクオリティを区別することを示した (*Nat. Neurosci.* 2016)。また**分担・村上**は、ヒト魚鱗癬の原因遺伝子である脂質代謝酵素 PNPLA1 が角質バリア脂質 ω -0-アシルセラミドの生合成に必須であることを発見するとともに (A01 有田と連携; 上述)、 ω 3 脂肪酸を動員して大腸炎や皮膚免疫疾患の抑制に関わる脂質代謝酵素として sPLA $_2$ -X と sPLA $_2$ -IID を同定した (*J. Biol. Chem.* 2016)。

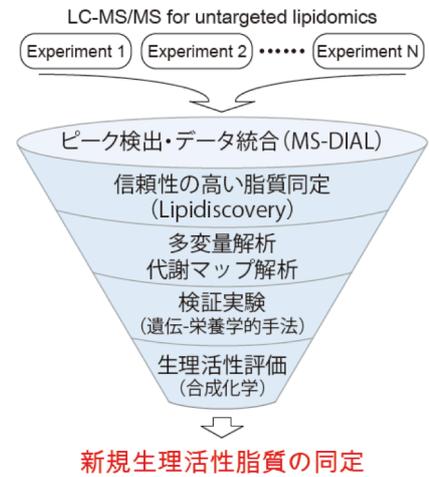
C02 矢富班は、疾患病態へのリポクオリティの関与を探求するべく、ヒト疾患(肝疾患、動脈硬化性疾患、皮膚アレルギー性疾患など)からアプローチする。また、ヒト疾患の血液検体、組織検体の収集を行い、領域全体の臨床検体センターとしての役割を果たす。これまでに、急性冠症候群での LPA の増加は、ATX の増加のためではなく、その基質の増加によること (*J. Lipid Res.* 2017)、LPA 受容体と肝癌の予後に関連があること (*PLoS One* 2016)、肝癌でリゾリン脂質産生系が亢進していること (*PLoS One* 2016)、肝硬変患者の腹水と比べ、胃癌腹水では各種リゾリン脂質が有意に増加していること (*J. Lipid Res.* 2017)を明らかにし、癌におけるリゾリン脂質代謝の重要性が示唆された。また、脊柱管狭窄症患者の髄液中で LPA, LPC が増加しており、重症度との相関解析から疼痛を客観的に示すバイオマーカーとしての可能性が示された。**分担・本田**は、慢性炎症性皮膚疾患である尋常性乾癬、アトピー性皮膚炎に主に着目し、皮膚組織検体、血清などの臨床検体採取し解析している。また、高脂肪食摂取マウスで乾癬炎症が増悪し、そのメカニズムに IL-17 産生細胞の増加が関与することを明らかにした。

3. 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（2ページ以内）

審査結果の所見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。

（指摘事項）網羅的解析技術であるノンターゲット解析法により、脂質多様性に正面から取り組む重要な提案であるが、一方で、同定される膨大な数の構造体の生理活性を個々に調べることは容易ではないため、重要な脂質の絞り込み戦略の策定等の対応が望まれる。

本指摘事項は、ビッグデータからいかに有用な情報を絞り込むかという、近年のゲノムサイエンスやメタボロミクスなどのデータ駆動型研究において極めて重要な課題である。これまでは、得られた代謝物の部分構造や立体構造などから生理活性がありそうかどうかを経験則に基づいて予測・試行するなど、一種バイオロジストの勘のようなものに頼ることが多かったが、近年のバイオインフォマティクス技術の進歩、および本領域メンバーが独自に開発を進めているデータ解析用ツールを用いることにより、客観的な情報処理からある程度の絞り込みが可能になってきた。なお、本件の一部については国際誌に Opinion Article を発表した（A01 津川、有田ら、*Biochim. Biophys. Acta* in press）



（1）ノンターゲット解析から得られた複雑な MS フラグメント情報を正しく読み込むためのソフトウェア (MS-DIAL) の開発（A01 津川、有田（正）ら、*Nat. Methods* 2015）

（2）得られた脂質の MS スペクトルからより信頼性の高い構造情報を引き出すための、実測に基づく MS スペクトルデータベース、および独自の解析ツール (Lipidiscovery) の開発（A01 池田、有田ら、未発表）

（3）各代謝物の測定結果に基づく定量情報や経時変化を、脂質代謝パスウェイマップ上に投影するための解析ツールの開発（A01 津川ら、未発表）

（4）表現型と相関性を示す代謝経路や代謝物群を抽出するための多変量解析手法の開発

（5）表現型との相関性が見出された脂質代謝経路については、その脂質の合成・代謝に関わる責任酵素の遺伝子改変動物、あるいは栄養要因によって体内の脂質バランスが変化した状況を作り出し、その脂質代謝系の変化が表現型の原因となりうるのか、それとも単なる結果なのか (causal relationship) について検証実験を行う。

（6）ある程度の絞り込みができた段階で、候補となる脂質分子について酵素合成あるいは有機合成により化合物を調整し、順次生物活性の評価を行う。本領域ではそのための化合物ライブラリー、および脂質代謝酵素ライブラリーの整備を進めている。

一方で、ある特定の脂質代謝酵素の遺伝子改変動物、あるいは栄養要因によって脂質バランスに変化が加えられた動物や細胞などにおいて既に表現型が認められる場合、これに網羅的リポドミクス解析を組み合わせることにより、表現型を引き起こす原因となる脂質代謝系に属する代謝物群にフォーカスした解析が可能になる。具体例を以下に述べる。

（1） ω 3 脂肪酸合成酵素 Fat-1 トランスジェニックマウスは心不全モデルに抵抗性を示し、リポドミクス解析から心臓リモデリング（線維化）を抑制する活性代謝物 18-HEPE が見出された（A01 有田ら、*J. Exp. Med.* 2014）

（2） ω 3 脂肪酸含量が高い食用油（亜麻仁油）を含む餌で飼育したマウスは腸管アレルギーに対して抵抗性を示し、腸内のリポドミクス解析からアレルギー症状を改善する機能的代謝物 17, 18-EpETE が見出された（公募班・國澤、A01 有田ら、*Sci. Rep.* 2015）

(3) 魚鱗癬の原因遺伝子 PNPLA1 欠損マウスのリポドミクス解析から、 ω 6 脂肪酸であるリノール酸が角質バリアの形成に必須な脂質 ω -*O*-アシルセラミドに選択的に取り込まれて機能することが明らかになった (C01 村上、A01 有田ら、*Nat. Commun.* 2017)

4. 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 ページ以内）

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。記述に当たっては、本研究課題により得られたものに厳に限ることとします。

計画研究 A: リポクオリティの人為的操作とその把握を可能とする技術開発

A01（計画・有田）

・ ω 3 脂肪酸の機能性発現に関わる酵素の同定と機能解析

ω 3 脂肪酸の構造に選択性を有し、抗炎症作用や組織保護作用と相関性を示す新規代謝経路について、ボトルネックとなる代謝酵素を同定した。これら酵素のノックアウトマウスを作成し、 ω 3 脂肪酸の機能発現における酵素および代謝経路の寄与について、個体・細胞レベルでの検討を進めている。

・ 皮膚脂質クオリティのノンターゲット解析技術の開発と応用：C01 分担・村上と連携

ω 6 脂肪酸であるリノール酸が必須脂肪酸であることは古くから知られていたが、本研究で皮膚脂質のノンターゲット解析を適用することで、リノール酸が角質バリアの形成に必須な脂質 ω -*O*-アシルセラミドに選択的に取り込まれて機能することが明らかになった。これにより、皮膚の恒常性維持においてなぜ特定の脂肪酸（リノール酸）が必要なのか、その分子メカニズムが明らかになった（*Nat. Commun.* 2017）。

・ リピドミクスデータ解析用ソフトウェアの開発：分担・有田正規と連携

ピーク検出やデータ統合など、リピドミクスデータ解析用ソフトウェア MS-DIAL を開発し、スフィンゴ脂質など化合物の実測データに基づくマススペクトルライブラリーを構築した（*J. Cheminform.* 2017, *Nat. Methods* 2015）。

・ サブミクロンレベルのリポクオリティの可視化（分担・瀬藤）

飛行時間型二次イオン質量分析法（TOF-SIMS）による神経組織の解析より、脂肪酸分子種を 200 nm の空間解像度で検出することができた（*Sci. Rep.* 2015）。

A02（計画・佐々木）

・ イノシトールリン脂質包括定量技術の開発

PIPs リポクオリティを質量分析計で解析する技術を開発した（特許申請、2017）。

・ がん抑制遺伝子産物の協調によるイノシトールリン脂質代謝制御の発見

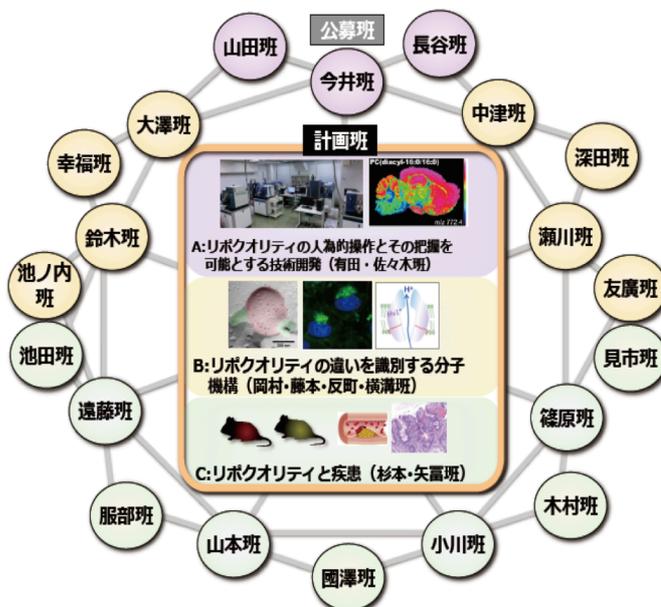
がん抑制遺伝子産物 INPP4B が PI(3, 4, 5)P₃ 脱リン酸化酵素として機能し、発がん抑制作用を示すことを解明した（*Cancer Discov.* 2015）。

・ Autotaxin-LPA3 受容体による子宮脱落膜化の調節機能の解明（分担・青木）

子宮脱落膜化における LPA 産生系と LPA3 受容体の寄与を示した（*EMBO J.* in press）。

（公募班）

- ・ 酸化リン脂質クオリティを制御する新しい代謝消去系を発見した（今井浩孝）：A01 有田と連携
- ・ 脂質ラジカル検出用プローブの開発および脂質ラジカル分子構造を新規に同定した（山田健一）
- ・ 腸内細菌由来の脂質代謝物に宿主の免疫調節活性を見出した（長谷耕二）：A01 有田と連携



計画研究 B: リポクオリティの違いを識別する分子機構

B01 (計画・岡村)

・ VSP の電位依存性ホスファターゼ活性における脂質相互作用機構の発見: 分担・中川と連携

VSP と PTEN に共通してイノシトールリン脂質ホスファターゼ活性に必須な、膜と相互作用する新規部位を同定した (*Cold Spring Harbor-Asia Symposium 2017*; 論文準備中)。

・ 電位依存性プロトンチャネルの不飽和脂肪酸による活性制御

急速投与法により電位依存性プロトンチャネルへの不飽和脂肪酸の作用機構を解析し、ダイマー内サブユニット間インターフェースに作用する可能性を示した (*J. Physiol.* 2016)。

B02 (計画・藤本)

・ ニーマンピック病 C 型タンパク質と脂肪滴マイクロオートファジーの関連性の解明

凍結切断レプリカ標識による膜脂質、膜タンパク質の局在解析によって、生体膜のラフト、非ラフトを分別することに成功し、ニーマンピック病 C 型タンパク質によるステロール輸送によって形成されるラフトが、リソソームによる脂肪滴の取り込みと分解 (マイクロオートファジー) に必須であることを明らかにした (*eLife*, 2017)。

・ 糖尿病性腎症における BAR ドメインタンパク質 PACSIN2 (分担・末次)

PACSIN2 が糖尿病性腎症におけるネフリンの膜局在をパルミチン酸依存的に制御していることを見出した (*FASEB J.* 2017)。

B03 (計画・反町)

・ 新規脂質プローブの開発とその利用: 分担・田口と連携

新規のスフィンゴミエリン (SM) 認識プローブ、および結合力が異なる複数のホスファチジルセリン (PS) 認識プローブを開発し、炎症に伴う膜脂質ドメインの変化の可視化に成功した。

・ STING 活性化におけるゴルジ体膜脂質ドメインの重要性 (分担・田口)

細胞質 DNA 応答分子 STING が、ゴルジ体の中のスフィンゴミエリンで形成される膜ドメインで活性化を受け、I 型インターフェロン応答を惹起していることを明らかにした (*Nat. Commun.* 2016)。

・ PS 近傍に存在する蛋白質の網羅的同定 (分担・田口)

PS 選択的プローブと、蛋白質近傍分子同定法を組み合わせることによって、PS の近傍に存在する蛋白質を網羅的に同定することに成功した。この技術を応用して、PS 近傍分子として Hippo 関連分子を同定した (論文投稿中)。

B04 (計画・横溝)

・ ロイコトリエン B4 第二受容体 BLT2 依存性の肺保護作用: C01 分担・村上と連携:

肺炎球菌毒素ニューモライシンによる急性肺障害がシステイニルロイコトリエン産生を介していること、BLT2 がシステイニルロイコトリエン受容体の発現を抑制することで、急性肺障害から肺を保護していることを見出した (*Sci.Rep.* 2016)。

・ 新規酸化脂肪酸の効率的合成法の開発 (分担・小林)

トリメチルシリルアルリアルコール由来中間体を遷移金属触媒カップリング反応または Wittig 反応によって連結することで、レゾルビン D5, 12-HHT の 5,6-ジヒドロ体と 14,15-デヒドロ体(いずれも天然体), 14,21-ジヒドロキシ-DHA, 17,18-エポキシ-EPA, leukotoxin を合成した (*J. Org. Chem.* 2017, *Org. Biomol. Chem.* 2016)。

(公募班)

・ 電位依存性 H⁺チャネル Hv1 とアラキドン酸との相互作用を解析した (大澤匡範): B01 岡村と連携

・ G タンパク質共役型受容体シグナル伝達活性が膜の DHA 含量に依存することを見出した (幸福裕)

・ 新しい脂質ラフトプローブを開発し、ラフト動態の一分子観察を行った (鈴木健一)

- ・軸索伸長を制御する成長円錐におけるコレステロール輸送機構を解明した（中津史）
- ・神経シナプス膜の PSD ナノドメイン構築と脂質環境の変化を解析した（深田正紀）
- ・膜リン脂質移層タンパク質 P4-ATPase の機能解析を行った（瀬川勝盛）
- ・特定の脂質に結合する膜タンパク質の網羅的同定法を確立した（池ノ内順一）
- ・脂肪酸代謝物の標的分子のアフィニティーラベル解析を行った（友廣岳則）

計画研究 C：リポクオリティと疾患

C01(計画・杉本)

- ・脂質フェロモンの受容体同定とリポクオリティ指向性解明：

魚で雌が雄を誘引するフェロモンとして働くプロスタグランジン(PG) PGF_{2α}が二種類の嗅覚受容体に作用し、それぞれ特異的な嗅覚神経回路を活性化することで求婚行動を規定することを明らかにした。本嗅覚受容体が ω6/ω3 脂肪酸由来の PG リポクオリティを区別することを見出した (*Nat. Neurosci.* 2016)。

- ・ホスホリパーゼ群が制御するリポクオリティの解明 (分担・村上)：A01 有田と連携

ヒト魚鱗癬の原因遺伝子として知られる脂質代謝酵素 PNPLA1 が角質バリアの形成に必須な脂質 ω-0-アシルセラミドの生合成に必須であること (*Nat. Commun.* 2017)、分泌性酵素 sPLA₂-X と sPLA₂-IID がそれぞれ大腸とリンパ節で ω 3 脂肪酸を動員して免疫抑制に関わることを見出した (*J. Biol. Chem.* 2016)。

C02 (計画・矢富)

- ・疼痛のバイオマーカーとしてのリゾリン脂質

脊柱管狭窄症患者では、LPA, LPC が増加しており、その重症度と関連があり、疼痛を客観的に示すバイオマーカーとして極めて有用であることを発見した (論文準備中)。

- ・急性冠症候群での DHA 含有リゾホスファチジン酸 (LPA) の増加メカニズムの解明

急性冠症候群での DHA 含有 LPA の増加はオートタキシンの増加のためではなく、その基質である LPC の増加によること、および、血小板活性化、リポタンパク質の糖化が LPA 増加の機序であることを明らかにした (*J. Lipid Res.* 2017)。

(公募班)

- ・ヒトクリスタリン網膜症において脂肪酸代謝異常を見出した (池田華子)：A01 有田と連携
- ・Th17 細胞分化と脂肪酸合成系の新たなクロストークを見出した (遠藤裕介)
- ・脳初期発生におけるリーリン機能低下と脂肪酸代謝異常を見出した (服部光治)：A01 有田と連携
- ・表皮肥厚性疾患を制御する脂質代謝酵素を同定した (山本圭)：C01 分担・村上と連携
- ・EPA 代謝物 17, 18-EpETE の皮膚炎抑制作用を解明した (國澤純)：A01 有田、C02 分担・本田と連携
- ・ω 3 脂肪酸投与による肝臓遺伝子発現 (エピゲノム、DNA メチル化) 制御を解明した (小川佳宏)
- ・腸内細菌が作るリノール酸代謝物 HYA の代謝改善作用を解明した (木村郁夫)
- ・冠動脈疾患患者の HDL が炎症性脂質メディエーターを生成することを発見した (篠原正和)
- ・赤痢アメーバの含硫脂質代謝が生活環の維持に必要であることを発見した (見市文香)：A01 有田と連携

5. 研究成果の公表の状況（主な論文等一覧、ホームページ、公開発表等）（5ページ以内）

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。記述に当たっては、本研究課題により得られたものに厳に限ることとします。

- 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。
- 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。
- 補助条件に定められたとおり、本研究課題に係り交付を受けて行った研究の成果であることを表示したもの（論文等の場合は謝辞に課題番号を含め記載したもの）について記載したもののについては、冒頭に▲を付してください（前項と重複する場合は、「◎▲・・・」と記載してください。）。
- 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。

〈発表論文〉

(A01 有田誠)

- ▲“The importance of bioinformatics for connecting data-driven lipidomics and biological insights”, Tsugawa H, Ikeda K, *Arita M, *Biochim. Biophys. Acta*. 査読有, in press (2017)
- ▲“Comprehensive identification of sphingolipid species by in silico retention time and tandem mass spectral library”, Tsugawa H, Ikeda K, Tanaka W, Senoo Y, *Arita M, *Arita M, *J. Cheminform.* 査読有, 9, 19 (2017)
- “Gut microbiota promotes obesity-associated liver cancer through PGE₂-mediated suppression of antitumor immunity”, Loo TM, Kamachi F, Watanabe Y, Yoshimoto S, Kanda H, Arai Y, Nakajima-Takagi Y, Iwama A, Koga T, Sugimoto Y, Ozawa T, Nakamura M, Kumagai M, Watashi K, Taketo M, Aoki T, Narumiya S, Oshima M, Arita M, Hara E, *Ohtani N, *Cancer Discov.* 査読有 7, 522-538 (2017)
- ▲“PNPLA1 has a crucial role in skin barrier function by directing acylceramide biosynthesis” Hirabayashi T, Anjo T, Kaneko A, Senoo Y, Shibata A, Takama H, Yokoyama K, Nishito Y, Ono T, Taya C, Muramatsu K, Fukami K, Muñoz-Garcia A, Brash AR, Ikeda K, Arita M, Akiyama M, *Murakami M, *Nat. Commun.* 査読有, 8, 14609 (2017)
- ▲“Decreased 16:0/20:4-phosphatidylinositol level in the post-mortem prefrontal cortex of elderly patients with schizophrenia” Matsumoto J, Nakanishi H, Kunii Y, Sugiura Y, Yuki D, Wada A, Hino M, Niwa SI, Kondo T, Waki M, Hayasaka T, Masaki N, Akatsu H, Hashizume Y, Yamamoto S, Sato S, Sasaki T, *Setou M, Yabe H, *Sci. Rep.* 査読有, 7, 45050 (2017)
- ▲“Proper cytoskeletal architecture beneath the plasma membrane of red blood cells requires Ttl4”, Ijaz F, Hatanaka Y, Hatanaka T, Tsutsumi K, Iwaki T, Umemura K, *Ikegami K, *Setou M, *Mol. Biol. Cell.* 査読有, 28, 535-544 (2017)
- “Dynamic Remodeling of Membrane Composition Drives Cell Cycle through Primary Cilia Excision”, *Phua SC, Chiba S, Suzuki M, Su E, Elle RC, Ganesh PV, Setou M, Rohatgi R, Jeremy RF, *Ikegami K, *Inoue T, *Cell.* 査読有, 168, 264-279 (2017)
- ▲“Eosinophil polyunsaturated fatty acid metabolism and its potential control of inflammation and allergy”, *Arita M, *Allergol. Int.* 査読有, 65, S2-S5 (2016)
- “Cardioprotective mechanism of omega-3 polyunsaturated fatty acids”, Endo J, *Arita M, *J. Cardiol.* 査読有, 67, 22-27 (2016)
- “Maternal dietary balance between omega-6 and omega-3 polyunsaturated fatty acids impairs neocortical development via epoxy metabolites”, Sakayori N, Kikkawa T, Tokuda H, Kiryu E, Yoshizaki K, Kawashima H, Yamada T, Arai H, Kang JX, Katagiri H, Shibata H, Innis SM, Arita M, *Osumi N, *Stem Cells.* 査読有, 34, 470-482 (2016)
- ▲“Accumulation of arachidonic acid-containing phosphatidylinositol at the outer edge of colorectal cancer”, Hiraide T, Ikegami K, Sakaguchi T, Morita Y, Hayasaka T, Masaki N, Waki M, Sugiyama E, Shinriki S, Takeda M, Shibasaki Y, Miyazaki S, Kikuchi H, Okuyama H, Inoue M, *Setou M, Konno H, *Sci. Rep.* 査読有, 6, 29935 (2016)
- “Three-Dimensional Image of Cleavage Bodies in Nuclei Is Configured Using Gas Cluster Ion Beam with Time-of-Flight Secondary Ion Mass Spectrometry”, Masaki N, Ishizaki I, Hayasaka T, Fisher GL, Sanada N, Yokota H, *Setou M, *Sci. Rep.* 査読有, 5, 10000 (2015)
- “MS-DIAL: data-independent MS/MS deconvolution for comprehensive metabolome analysis”, Tsugawa H, Cajka T, Kind T, Ma Y, Higgins B, Ikeda K, Kanazawa M, VanderGheynst J, Fiehn O, *Arita M, *Nat. Methods.* 査読有, 12, 523-526 (2015)

(A02 佐々木雄彦)

- “Autotaxin-lysophosphatidic acid-LPA3 signaling at the embryo-epithelial boundary controls decidualization pathways.”, Aikawa S, Kano K, Inoue A, Wang J, Saigusa D, Nagamatsu T, Hirota Y, Fujii T, Tsuchiya S, Taketomi Y, Sugimoto Y, Murakami M, Arita M, Kurano M, Ikeda H, Yatomi Y, Chun J, *Aoki J, *EMBO J.* 査読有, in press
- ▲“Vps34 regulates myofibril proteostasis to prevent hypertrophic cardiomyopathy.” Kimura H, Eguchi S, Sasaki J, Kuba K, Nakanishi H, Takasuga S, Yamazaki M, Goto A, Watanabe H, Itoh H, Imai Y, Suzuki A, Mizushima N, *Sasaki T, *JCI Insight.* 査読有, 2, e89462 (2017)
- “Myeloid cell-specific inositol polyphosphate-4-phosphatase type I knockout mice impair bacteria clearance in a murine peritonitis model.” Morioka S, Nigorikawa K, Sasaki J, Hazeki K, Kasuu Y, Sasaki T, *Hazeki O, *Innate*

Immun. 査読有, 6, 444-451 (2016)

4. “Diet-induced alteration of fatty acid synthase in prostate cancer progression.” Huang M, Koizumi A, Narita S, Inoue T, Tsuchiya N, Nakanishi H, Numakura K, Tsuruta H, Saito M, Satoh S, Nanjo H, Sasaki T, *Habuchi T, *Oncogenesis*. 査読有, 5, e195 (2016)
5. “Loss of INPP4B causes a DNA repair defect through loss of BRCA1, ATM and ATR and can be targeted with PARP inhibitor treatment.” Ip LR, Poulgiannis G, Viciano FC, Sasaki J, Kofuji S, Spanswick VJ, Hochhauser D, Hartley JA, Sasaki T, *Gewinner CA. *Oncotarget*. 査読有, 6, 10548-10562 (2015)
6. “ATX-LPA1 axis contributes to proliferation of chondrocytes by regulating fibronectin assembly leading to proper cartilage formation.” Nishioka T, Arima N, Kano K, Hama K, Itai E, Yukiura H, Kise R, Inoue A, Kim SH, Solnica-Krezel L, Moolenaar WH, Chun J, Aoki J, *Sci. Rep.* 査読有, 6, 23433 (2016)
7. “In vivo role of INPP4B in tumor and metastasis suppression through regulation of PI3K/AKT signaling at endosomes.” Chew CL, Lunardi A, Gulluni F, Ruan DT, Chen M, Salmena L, Nishino M, Papa A, Ng C, Fung J, Clohessy JG, Sasaki J, Sasaki T, Bronson RT, Hirsch E, *Pandolfi PP, *Cancer Discov.* 査読有, 5, 740-751 (2015)
8. “INPP4B is a PtdIns(3,4,5)P3 phosphatase that can act as a tumor suppressor.” Kofuji S, Kimura H, Nakanishi H, Nanjo H, Takasuga S, Liu H, Eguchi S, Nakamura R, Itoh R, Ueno N, Asanuma K, Huang M, Koizumi A, Habuchi T, Yamazaki M, Suzuki A, Sasaki J, *Sasaki T, *Cancer Discov.* 査読有, 5, 730-739 (2015)
9. “Inositol polyphosphate-4-Phosphatase type I negatively regulates phagocytosis via dephosphorylation of phagosomal PtdIns(3,4)P2.” Nigorikawa K., Hazeki K., Sasaki J., Omori Y., Miyake M., Morioka S., Guo Y., Sasaki T, *Hazeki O, *PLoS One*, 査読有, 10, e0142091 (2015)

(B01 岡村康司)

1. ▲“Domain-to-domain coupling in voltage-sensing phosphatase” Sakata S, Matsuda M, Kawanabe A, Okamura Y, *Biophys. Physicobiol.*, 査読有, in press (2107)
2. “AMPA glutamate receptors are required for sensory-organ formation and morphogenesis in the basal chordate” Hirai S, Hotta K, Kubo Y, Nishino A, Okabe S, Okamura Y, *Okado H, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 査読有 114, 3939-3944 (2017)
3. “Genetically encoded bioluminescent voltage indicator for multi-purpose use in wide range of bioimaging”, Inagaki S, Tsutsui H, Suzuki K, Agetsuma M, Arai Y, Jinno Y, Bai G, Daniels M, Okamura Y, Matsuda M, *Nagai T, *Sci. Rep.* 査読有, 7, 42398 (2017)
4. ▲“Comparison between mouse and sea urchin orthologs of voltage-gated proton channel suggests role of S3 segment in activation gating”, Sakata S, Miyawaki N, McCormack TJ, Arima H, Kawanabe A, Ozkucur N, Kurokawa T, Jinno Y, Fujiwara Y, *Okamura Y, *Biochem. Biophys. Acta*. 査読有, 1858, 2972-2983 (2016)
5. ▲“Simple scheme of lipid enzyme can explain complex lives of phosphoinositides”, *Okamura Y *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 査読無, 113, 7012-7014 (Commentary) (2016)
6. “Voltage-dependent motion of the catalytic region of voltage-sensing phosphatase monitored by a fluorescent amino acid”, *Sakata S, Jinno Y, Kawanabe A, *Okamura Y, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 査読有 113, 7521-7526 (2016)
7. “Direct interaction between the voltage-sensors produces cooperative sustained deactivation in voltage-gated H⁺ channel dimers”, Okuda H, Yonezawa Y, Takano Y, Okamura Y, *Fujiwara Y. *J. Biol. Chem.* 査読有, 291, 5935-5947 (2016)
8. ▲“Effects of unsaturated fatty acids on the kinetics of voltage-gated proton channels heterologously expressed in cultured cells”, Kawanabe A, *Okamura Y, *J. Physiol.* 査読有, 594, 595-610 (2016) (表紙に採択)

(B02 藤本豊士)

1. ▲“Niemann-Pick type C proteins promote microautophagy by expanding raft-like membrane domains in the yeast vacuole”, Tsujii T, Fujimoto M, Tatematsu T, Cheng J, Orii M, Takatori S, Fujimoto T, *eLife*. 査読有, in press (2017)
2. ▲“Interleaflet coupling, pinning and leaflet asymmetry – major players in plasma membrane nanodomain formation”, Fujimoto T, Parmryd I, *Frontier Cell. Dev. Biol.* 査読有, 4, 155 (2017)
3. ▲“The lipid droplet and the endoplasmic reticulum”, Ohsaki Y, Sołtysik K, Fujimoto T, *Adv. Exp. Med. Biol.* 査読有, 8, 997 (2017)
4. ▲“PACSIN2 accelerates nephrin trafficking and is upregulated in diabetic kidney disease”, Dumont V, Tolvanen, TA, Kuusela S, Wang H, Nyman TA, Lindfors S, Tienari J, Nisen H, Suetsugu S, Plomann M, Kawachi H, Lehtonen S, *FASEB J.* 査読有, in press (2017)
5. ▲“PML isoform II plays a critical role in nuclear lipid droplet formation”, Ohsaki Y, Kawai T, Yoshikawa Y, Cheng J, Jokitalo E, Fujimoto T, *J. Cell Biol.* 査読有, 212, 29-38 (2016)
6. “A novel imaging method revealed phosphatidylinositol 3,5-bisphosphate-rich domains in the endosome/lysosome membrane”, Takatori S, Fujimoto T, *Commun. Integr. Biol.* 査読有, 9, e1145319 (2016)
7. “Phosphatidylinositol 3,5-bisphosphate-rich membrane domains in endosomes and lysosomes”, Takatori S, Tatematsu T, Cheng J, Matsumoto J, Akano T, Fujimoto T, *Traffic*. 査読有, 17,154-167 (2016)
8. “ROR1 sustains caveolae and survival signaling as a scaffold of cavin-1 and caveolin-1”, Yamaguchi T, Lu C, Yanagisawa K, Can Lu, Usukura J, Cheng J, Hotta N, Shimada Y, Ida R, Isomura H, Suzuki M, Fujimoto T, Takahashi T, *Nat. Commun.* 査読有, 7, 10060 (2016)
9. “Yeast Ivy1p Is a Putative I-BAR-domain Protein with pH-sensitive Filament Forming Ability in vitro”, Suetsugu S, Itoh Y, Kida K, Hanawa-Suetsugu K, *Cell Struct. Funct.* 査読有, 41, 1-11 (2016)

10. ▲“Higher-order assemblies of BAR domain proteins for shaping membranes”, Suetsugu S, *Microscopy (Oxf)*. 査読有, 65, 201-210 (2016)
11. ▲“Phosphorylation of PACSIN2 by protein kinase C triggers the removal of caveolae from the plasma membrane”, Suetsugu S, Senju Y, Rosenbaum E, Shah C, Hamada-Nakahara S, Itoh Y, Yamamoto K, Hanawa-Suetsugu K, Daumke O, *J. Cell Sci*. 査読有, 128, 2766-2780 (2015)
12. ▲“Possible regulation of caveolar endocytosis and flattening by phosphorylation of F-BAR domain protein PACSIN2/Syndapin II” Suetsugu S Senju Y, *Bioarchitecture*. 査読有, 5, 70-77 (2015)
(B03 反町典子)
1. “A novel role for PHT1 in the disposition of l-histidine in brain: In vitro slice and in vivo pharmacokinetic studies in wild type and Pht1 null mice”, Wang XX, Hu Y, Keep RF, Toyama-Sorimachi N, *Smith DE, *Biochem. Pharmacol*. 査読有, 15, 94-102 (2017)
2. ▲“Activation of STING requires palmitoylation at the Golgi”, Mukai K, Konno H, Akiba T, Uemura T, Waguri S, Kobayashi T, Barber GN, Arai H, *Taguchi T, *Nat. Commun*. 査読有, 7, 11932 (2016)
3. “Phosphatidic acid induces EHD3-containing membrane tubulation and is required for receptor recycling”, Henmi Y, Oe N, Kono N, Taguchi T, Takei K, *Tanabe K, *Exp. Cell Res*. 査読有, 342, 1-10 (2016)
(B04 横溝岳彦)
1. ▲“Intravenous anesthetic propofol binds to 5-lipoxygenase and attenuates leukotriene B4 production”, Okuno T, Koutsogiannaki S, Ohba M, Chamberlain M, Bu W, Lin F Y, Eckenhoff R G, Yokomizo T, *Yuki K, *FASEB J*. 査読有 31, 1584-1594 (2017)
2. ▲“Generation and characterization of a human-mouse chimeric high-affinity antibody that detects the DYKDDDDK FLAG peptide”, Ikeda K, Koga T, Sasaki F, Ueno A, Saeki K, Okuno T, *Yokomizo T, *Biochem. Biophys. Res. Commun*. 査読有 486, 1077-1082 (2017)
3. ▲“Total synthesis of resolvin D5”, Ogawa N, Sugiyama T, Morita M, Suganuma Y, *Kobayashi Y, *J. Org. Chem*. 査読有 82, 2032-2039 (2017)
4. ▲“Leukotriene B4 receptor type 2 protects against pneumolysin-dependent acute lung injury”, Shigematsu M, Koga T, Ishimori A, Saeki K, Ishii Y, Taketomi Y, Ohba M, Jo-Watanabe A, Okuno T, Harada N, Harayama T, Shindou H, Li J D, Murakami M, Hoka S, *Yokomizo T, *Sci. Rep*. 査読有, 6, 34560 (2016)
5. ▲“Leukotriene B4 receptor type 2 (BLT2) enhances skin barrier function by regulating tight junction proteins”, Ishii Y, Saeki K, Liu M, Sasaki F, Koga T, Kitajima K, Meno C, Okuno T, *Yokomizo T, *FASEB J*. 査読有, 30, 933-947 (2016)
6. ▲“Modulation of leukotriene B4 receptor 1 signaling by receptor for advanced glycation end products (RAGE)”, Ichiki T, Koga T, Okuno T, Saeki K, Yamamoto Y, Yamamoto H, Sakaguchi M, *Yokomizo T, *FASEB J*. 査読有, 30, 1811-1822 (2016)
7. “Asymmetric synthesis of 12-hydroxyheptadecatrienoic acid and its 5,6-dihydro- and 14,15-dehydro-derivatives”, *Kobayashi Y, Morita M, Ogawa N, Kondo D, Tojo T, *Org. Biomol. Chem*. 査読有, 14, 10667-10673 (2016)
(C01 杉本幸彦)
1. ▲“Phosphatidylethanolamine dynamics are required for osteoclast fusion”, Irie A, Yamamoto K, Miki Y, *Murakami M, *Sci. Rep*. 査読有, 7, 46715 (2017)
2. ▲“An aromatic amino acid within intracellular loop 2 of the prostaglandin EP2 receptor is a prerequisite for selective association and activation of Gas”, Yano, A, Takahashi Y, Moriguchi H, Inazumi T, Koga T, Otaka A, *Sugimoto Y, *Biochim. Biophys. Acta Mol. Cell Biol. Lipids*, 査読有, 1862, 615-622 (2017)
3. ▲“PNPLA1 has a crucial role in skin barrier function by directing acylceramide biosynthesis”, Hirabayashi T, Anjo T, Kaneko A, Senoo Y, Shibata A, Takama H, Yokoyama K, Nishito Y, Ono T, Taya C, Muramatsu K, Fukami K, Muñoz-Garcia A, Brash AR, Ikeda K, Arita M, Akiyama M, *Murakami M, *Nat. Commun*. 査読有, 8, 14609 (2017)
4. ▲“Secreted phospholipase A₂ specificity on natural membrane phospholipids”, Yamamoto K, Miki Y, Sato H, Murase R, Taketomi Y, *Murakami M, *Methods Enzymol*. 査読有, 583, 101-117 (2017)
5. ▲“The roles of the secreted phospholipase A₂ (sPLA₂) gene family in immunology”, *Murakami M, Yamamoto K, Miki Y, Murase R, Sato H, Taketomi Y, *Adv. Immunol*, 査読有, 132, 91-134 (2016)
6. “Olfactory receptor for prostaglandin F_{2α} mediates male fish courtship behavior”, Yabuki Y, Koide T, Miyasaka N, Wakisaka N, Masuda M, Ohkura M, Nakai J, Tsuge K, Tsuchiya S, Sugimoto Y, *Yoshihara Y, *Nat. Neurosci*. 査読有, 19, 897-904 (2016)
7. ▲“Expression and function of group IIE phospholipase A₂ in mouse skin”, Yamamoto K, Miki Y, Sato H, Nishito Y, Gelb MH, Taketomi Y, *Murakami M, *J. Biol. Chem*. 査読有, 291, 15602-15613 (2016)
8. ▲“Dual roles of group IID phospholipase A₂ in inflammation and cancer”, Miki Y, Kidoguchi Y, Sato M, Taketomi Y, Taya C, Muramatsu K, Gelb MH, Yamamoto K, *Murakami M, *J. Biol. Chem*. 査読有, 291, 15588-15601 (2016)
9. ▲“Group X secreted phospholipase A₂ releases ω-3 polyunsaturated fatty acids, suppresses colitis and promotes sperm fertility”, Murase R, Sato H, Yamamoto K, Ushida A, Nishito Y, Ikeda K, Kobayashi T, Yamamoto T, Taketomi Y, *Murakami M, *J. Biol. Chem*, 査読有, 291, 6895-6911 (2016)
(C02 矢富裕)
1. ▲ “Analysis of glycerol-lysophospholipids in gastric cancerous ascites”, Emoto S, Kurano M, Kano K, Matsusaki K,

- Yamashita H, Nishikawa M, Igarashi K, Ikeda H, Aoki J, Kitayama J, *Yatomi Y, *J. Lipid Res.* 査読有 58, 763-771 (2017)
2. ▲ “Involvement of CETP (cholesteryl ester transfer protein) in the shift of sphingosine-1-phosphate among lipoproteins and in the modulation of its functions”, Kurano M, Hara M, Ikeda H, Tsukamoto K, *Yatomi Y, *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 査読有 37, 506-514 (2017)
 3. ▲ “Different origins of lysophospholipid mediators between coronary and peripheral arteries in acute coronary syndrome”, Kurano M, Kano K, Dohi T, Matsumoto H, Igarashi K, Nishikawa M, Ohkawa R, Ikeda H, Miyauchi K, Daida H, Aoki J, *Yatomi Y, *J. Lipid Res.* 査読有 58, 433-442 (2017)
 4. ▲ “Receptor-interacting protein kinase 3 controls keratinocyte activation in a necroptosis-independent manner and promotes psoriatic dermatitis in mice.” Honda T, Yamamoto O, Sawada Y, Egawa G, Kitoh A, Otsuka A, Dainichi T, Nakajima S, Miyachi Y, Kabashima K. *J. Allergy Clin. Immunol.* 査読有 in press (2017)
 5. “SCFAs control skin immune responses via increasing Tregs.” Egawa G, Honda T, Kabashima K. *J. Invest. Dermatol.* 査読有 137, 800-801 (2017)
 6. ▲ “Sphingosine kinase-1, S1P transporter spinster homolog 2 and S1P2 mRNA expressions are increased in liver with advanced fibrosis in human. Sato M, *Ikeda H, Uranbileg B, Kurano M, Saigusa D, Aoki J, Maki H, Kudo H, Hasegawa K, Kokudo N, Yatomi Y, *Sci. Rep.* 査読有 26, 32119 (2016)
 7. “Higher LPA2 and LPA6 mRNA levels in hepatocellular carcinoma are associated with poorer differentiation, microvascular invasion and earlier recurrence with higher serum autotaxin levels.” Enooku K, Uranbileg B, *Ikeda H, Kurano M, Sato M, Kudo H, Maki H, Koike K, Hasegawa K, Kokudo N, Yatomi Y, *PLoS One.* 査読有 17, e0161825 (2016)
 8. “Increased mRNA levels of sphingosine kinases and S1P lyase and reduced levels of S1P were observed in hepatocellular carcinoma in association with poorer differentiation and earlier recurrence.” Uranbileg B, *Ikeda H, Kurano M, Enooku K, Sato M, Saigusa D, Aoki J, Ishizawa T, Hasegawa K, Kokudo N, Yatomi Y, *PLoS One.* 査読有 17, e0149462 (2016)
 9. “Resolvin E1 inhibits dendritic cell migration in the skin and attenuates contact hypersensitivity responses.” Sawada Y, Honda T, Hanakawa S, Nakamizo S, Murata T, Ueharaguchi-Tanada Y, Ono S, Amano W, Nakajima S, Egawa G, Tanizaki H, Otsuka A, Kitoh A, Dainichi T, Ogawa N, Kobayashi Y, Yokomizo T, Arita M, Nakamura M, Miyachi Y, Kabashima K, *J. Exp. Med.* 査読有 212, 1921-1930 (2015)
- (公募班)
1. ▲ “Epilepsy and Synaptic proteins”, Fukata Y, *Fukata M, *Curr. Opin. Neurobiol.* 査読有 45, 1-8 (2017)
 2. ▲ “Identification of PSD-95 depalmitoylating enzymes”, #Yokoi N, #*Fukata Y, Sekiya A, Murakami T, Kobayashi K, *Fukata M, *J. Neurosci.* 査読有 36, 6431-6444 (2016)
 3. ▲ “The LGII-ADAM22 protein complex in synaptic transmission and synaptic disorders”, Fukata Y, Yokoi N, Miyazaki Y, *Fukata M, *Neurosci. Res.* 査読有, 116, 39-45 (2016)
 4. ▲ “Membrane progesterone receptor beta (mPRb/Paqr8) promotes progesterone-dependent neurite outgrowth in PC12 neuronal cells via non-G protein-coupled receptor (GPCR) signaling.” Kasubuchi M, Watanabe K, Hirano K, Inoue D, Li X, Terasawa K, Konishi M, Itoh N, *Kimura I, *Sci. Rep.* 査読有 in press (2017)
 5. ▲ “Eicosapentaenoic acid-enriched high-density lipoproteins exhibit anti-atherogenic properties”, Tanaka N, Irino Y, Shinohara M, Tsuda S, Mori T, Nagao M, Oshita T, Mori K, Hara T, Toh, R, Ishida T, Hirata KI, *Circ. J.* 査読有 in press (2017)
 6. ◎▲ “Kinetic controlled affinity labeling of target enzyme with thioester chemistry”, *Tomohiro T, Nakabayashi M, Sugita Y, Morimoto S, *Bioorg. Med. Chem.*, 査読有 24, 3336-3341 (2016)
 7. “Human type IV P-type ATPases that work as plasma membrane phospholipid flippases and their regulation by caspase and calcium”, Segawa K, Kurata S, *Nagata S, *J. Biol. Chem.* 査読有 291, 762-772 (2016)
 8. ▲◎ “Method for preparing DNA from feces in guanidine thiocyanate solution affects 16S rRNA-based profiling of human microbiota diversity”, Hosomi K, Ohno H, Murakami H, Natsume-Kitatani Y, Tanisawa K, Hirata S, Suzuki H, Nagatake T, Nishino T, Mizuguchi K, Miyachi M, and *Kunisawa J, *Sci. Rep.* 査読有 in press (2017)
 9. ▲ “Gut microbiome, metabolome, and allergic diseases”, Hirata S and *Kunisawa J, *Allergol. Int.* 査読有 in press (2017)
 10. ▲ “The specific roles of vitamins in the regulation of immunosurveillance, allergy, and inflammation in the gut”, Hosomi K and *Kunisawa J, *Immune Netw.* 査読有 17, 13-19 (2017)
 11. ▲ “Metabolic changes during B cell differentiation for the production of intestinal IgA antibody”, *Kunisawa J, *Cell Mol. Life Sci.* 査読有 74, 1503-1509 (2017)
 12. ▲ “Sphingolipids and epoxidized lipid metabolites in the control of gut immunosurveillance and allergy”, *Kunisawa J and Kiyono H, *Front Nutrition.* 査読有 3, 3 (2016)
 13. ▲ “Dynamic regulation of GDP binding to G proteins revealed by magnetic field-dependent NMR relaxation analyses”, Toyama T, Kano H, Mase Y, Yokogawa M, Osawa M, *Shimada I. *Nat. Commun.* 査読有 8, 14523 (2017)
 14. ▲ “Raft-based sphingomyelin interactions revealed by new fluorescent sphingomyelin analogs”, Kinoshita M#, Suzuki KGN# (#equal contribution), *Matsumori N, Takada M, Ano H, Morigaki K, Abe M, Makino A, Kobayashi T, Hirosawa KM, Fujiwara TK, *Kusumi A, Murata M, *J. Cell Biol.* 査読有 216, 1183-1204 (2017)
 15. “Raft-based interactions of gangliosides with a GPI-anchored receptor”, Komura, N.#, Suzuki KGN#, Ando H# (#equal

- contribution), Konishi M, Koikeda M, Imamura A, Chadda R, Fujiwara TK, Tsuboi H, Sheng R, Cho W, Furukawa K, Furukawa K, Yamauchi Y, Ishida H, *Kusumi A, *Kiso M, *Nat. Chem. Biol.* 査読有 12, 402-410 (2016)
16. ▲“Secreted metalloproteinase ADAMTS-3 inactivates Reelin”, Ogino H, Hisanaga A, Kohno T, Kondo Y, Okumura K, Kamei T, Sato T, Asahara H, Tsuji H, Fukata M, *Hattori M. *J. Neurosci.* 査読有 37, 3181-3191 (2017)
 17. ▲“Phosphatidylethanolamine dynamics are required for osteoclast fusion”, Irie A, Yamamoto K., Miki Y, *Murakami M, *Sci. Rep.* 査読有 7, 46715 (2017)
 18. ▲“Coordinated Movement of Vesicles and Actin Bundles During Nerve Growth Revealed by Superresolution Microscopy”, Nozumi M, Nakatsu F., Katoh K, *Igarashi M, *Cell Rep.* 査読有 18, 2203-2216 (2017)
 19. ▲“*Entamoeba* encystation: new targets to prevent the transmission of amebiasis”, *Mi-ichi F., Yoshida H, Hamano S, *PLoS Pathogens*, 査読有 12, e1005845 (2016)
 20. ▲ “Fatty acid metabolic reprogramming via mTOR-mediated inductions of PPAR γ directs early activation of T cells”, Angela M#, Endo Y#., Asou HK, Yamamoto T, Tumes DJ, Tokuyama H, Yokote K, Nakayama T, (#equal contribution) *Nat. Commun.* 査読有 7, 13683 (2016)
 21. ▲“Lipid peroxidation-dependent cell death regulated by GPx4 and Ferroptosis”, Imai H., Matsuoka M, Kumagai T, Sakamoto T., Koumura T, *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 403, 143-170 (2017)
 22. ▲“Glutathione peroxidase 4 plays an important role in oxidative homeostasis and wound repair in corneal epithelial cells”, Sakai O, Uchida T, Imai H., Ueta T, *FEBS Open Bio.* 6, 1238-1247 (2016)
 23. “Fluorescence probes to detect lipid-derived radicals”, *Yamada K., Mito F, Matsuoka Y, Ide S, Shikimachi K, Fujiki A, Kusakabe D, Ishida Y, Enoki M, Tada A, Ariyoshi M, Yamasaki T, Yamato M, *Nat. Chem. Biol.* 査読有, 12, 608-613 (2016)

〈書籍〉

1. 有田誠 (企画・編集) : 特集「リポクオリティと炎症・免疫の制御」、炎症と免疫 (先端医学社) 2017年7月号
2. 有田誠 (企画・編集) : 特集「機能性脂質・脂肪酸の多彩な生理活性と病態形成」、血管医学 (メディカルレビュー社) 2016年7月号
3. Makoto Murakami, Takehiko Yokomizo (eds) *Bioactive Lipid Mediators: Current Reviews and Protocols*, Springer (Tokyo) 2015年11月8日
4. 村上誠、横溝岳彦 (企画・編集) : 脂質疾患学 (羊土社) 2015年9月10日

〈ホームページ・新聞等〉

1. 領域ホームページ (<https://sites.google.com/site/lipoqualityjpn/>)
2. リポクオリティデータベース (公開予定)

〈主催シンポジウム等の状況〉

1. 若手ワークショップ (2017年5月25,26日) : 理化学研究所横浜キャンパスで開催。約90名の参加。
2. 国際シンポジウム (2017年9月22日) : 東京大学伊藤国際学術研究センターで開催予定。招聘演者5名、計画班員11名による公開国際シンポジウム。
3. 国際脂質生物学会議 (ICBL) の主催 (2019年6月予定) : 一橋講堂で開催予定。最終年度にリポクオリティ領域の研究成果を世界に発信する機会とする。
4. 共催シンポジウム : 第94回日本生理学会 (2017年3月30日)、日本分子生物学会 (2016年11月30日)、第58回日本脂質生化学会 (2016年6月9日)、第9回メタボロームシンポジウム (2015年9月30日)

〈アウトリーチ活動〉

1. 有田誠 : 理化学研究所・横浜市立大学一般公開「脂肪酸代謝と炎症の制御」(2016年9月10日) 参加者80名
2. 有田誠 : 理研よこはまサイエンスカフェ 2016 (横浜市大金沢八景キャンパス)「オメガ3脂肪酸はなぜ体に良いのか」(2016年2月13日) 参加者50名

6. 研究組織（公募研究を含む）と各研究項目の連携状況（2ページ以内）

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、研究組織間の連携状況について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。

本領域の計画班員は、脂質関連酵素・受容体・膜の形態と機能・膜トラフィックなどの解析において大きな業績をあげてきた。以下に示す項目について各センター・チームが、技術支援するとともに、研究リソースを共有することで、班員間の有機的連携による共同研究を強力に推進している。

【質量分析センター】

脂肪酸代謝物、リン脂質、リゾリン脂質、トリグリセリドなど、より広範囲の脂質分子種について化合物ライブラリーとデータベースを整備し、客観性と網羅性の高い分析を実現し、リポクオリティの違いを明確に識別できる質量分析ハブ機関として、領域全体の推進に貢献する

・有田班はノンターゲットおよびターゲットリポドミクス解析で以下の連携をしている。

動脈硬化巣（A01 瀬藤）、アルキン脂質（B02 藤本）、エキソソーム（B02 末次）、免疫細胞（B03 反町）脳（C01 杉本）、皮膚（C01 村上）、母乳（國澤）、腸内細菌（長谷、木村）、網膜細胞（池田）、寄生原虫（見市）、リポ蛋白質（篠原）、リン脂質（池ノ内）、初期発生脳（服部）、酸化リン脂質（今井）

・佐々木班はリポドミクス解析で以下の連携をしている。

リン脂質結合物質（A01 瀬藤）、不妊病態モデル（B01 岡村）、脂肪滴リン脂質（B02 藤本）、輸送タンパク質認識リン脂質（中津）、リポ蛋白質イノシトールリン脂質（篠原）、ヒト血液検体（C02 矢富）

【脂質イメージングセンター】

質量顕微鏡法や急速凍結・凍結割断レプリカ標識法、超解像光学顕微鏡法など、最先端の脂質イメージング技術を提供し、領域全体の推進に貢献する。

・藤本班は、A01 有田と連携してアルキン脂肪酸の細胞内局在を凍結割断レプリカ法で解析している。また、B03 田口が作製したプローブを用いて、ホスファチジルセリン、スフィンゴミエリンの細胞内分布解析を行っている。

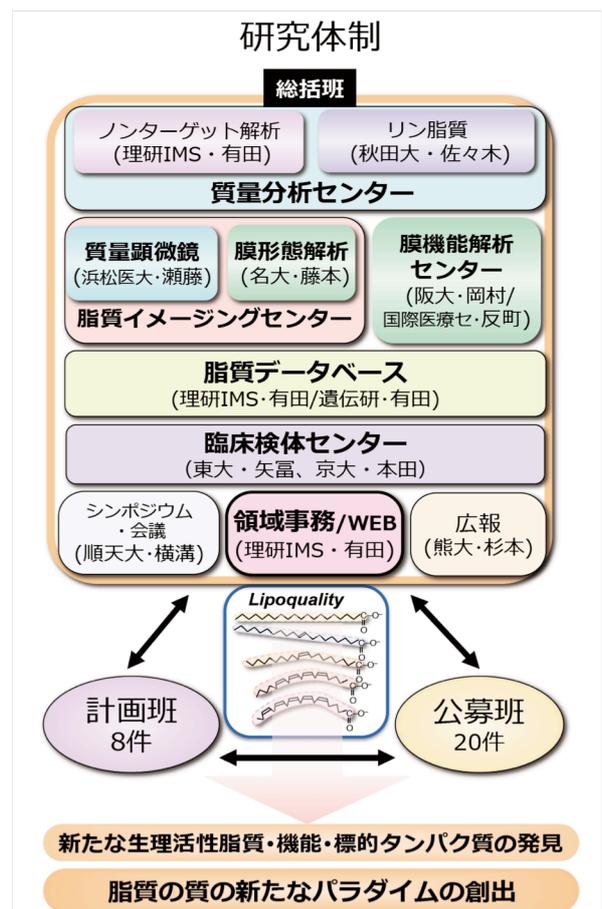
・A01 分担・瀬藤は、質量顕微鏡による脂質イメージング解析で以下の連携をしている。

動脈硬化プラーク（A01 有田）、ロイコトリエン類（B04 横溝）、イノシトールリン脂質（A02 佐々木）、子宮組織リゾホスファチジン酸（A02 青木）、脳グリセロホスホコリン（C01 村上）

【膜機能解析センター】

膜脂質ドメイン解析のための研究リソースの共有を促進するとともに、膜脂質ドメインの機能解析の技術支援を行う。

- ・岡村班は、A01 有田と連携して脂質ライブラリーによるイオンチャネル活性制御の検討を行っている。
- ・反町班は、A01 有田と連携し、炎症応答における膜脂質の変容を解析している。



- ・ 反町班は、A02 佐々木と連携し、好中球のイノシトールリン脂質代謝に関する論文を投稿している。
- ・ B03 分担・田口は、新規スフィンゴミエリンプローブの樹立に成功し、B03 反町、B02 藤本との連携により、新たな細胞内膜ドメインの可視化を進めている。
- ・ B03 分担・田口は、新たな支援技術となりえる、特定の膜脂質ドメインに動員されるタンパク質の網羅的解析技術の開発に成功し、技術共有を進めている。

【臨床検体センター】

リポクオリティの関与が疑われる各種ヒト疾患の血液、皮膚などの組織検体の収集・解析を行なう。

- ・ 矢富班は、A02 分担・青木にヒト血漿検体、ヒト髄液検体、ヒト腹水検体、ヒト癌組織検体を提供し、リゾリン脂質の疾患との関連について検討している。
- ・ 矢富班は、A02 佐々木に PIP3 測定系の検討のための様々な条件でサンプリングした血液検体を提供した。
- ・ C02 分担・本田は、慢性炎症性皮膚疾患である尋常性乾癬、アトピー性皮膚炎に主に着目し、皮膚組織検体、血清などの臨床検体採取を行った。

【その他】

(受容体) A02 分担・青木の開発した TGF α -shedding assay を領域内で共有し、領域内外研究者からの要請に応える形で、新規脂質リガンドの受容体分子同定を支援した。これまでに、新規リゾリン脂質 2 種、新規酸化リン脂質応答性の GPCR の探索を行い、計 3 種の GPCR を同定しており、機能解析へと移行している。また、公募班員鈴木は B04 横溝と協力して、生理活性脂質受容体の一分子蛍光観察の系を確立し、細胞膜脂質組成変化に伴う受容体の動きやシグナル伝達の違いを明らかにする予定である。

(有機合成) B04 分担・小林は、レゾルビン D5, 14, 21-ジヒドロキシ-DHA, 12-HHT の 5, 6-ジヒドロ体と 14, 15-デヒドロ体, 17, 18-エポキシ-EPA と leukotoxin を合成した。

(構造生物学) リポクオリティの違いを識別するドメインを見出し、脂質とタンパク質との相互作用様式について X 線結晶構造解析を行ない、リポクオリティ認識の構造生物学的基盤を確立する。

岡村班は、公募大澤班と連携してプロトンチャネルと不飽和脂肪酸の相互作用解析を行っている。B01 分担中川と連携し、タンパク質と脂質の複合体の X 線結晶構造解析を進めている。A02 佐々木、B02 藤本と連携し、質量分析と電子顕微鏡解析により、精子での膜電位シグナルによるイノシトールリン脂質動態の解析を行っている。C01 杉本は、プロスタグランジン受容体の細胞外ループを認識する抗体を駆使し、抗体-受容体-リガンドの共結晶化を試みている。

(微量トランスクリプトーム) C01 杉本は領域内 (A02 分担・青木の LPA3 欠損子宮、C02 分担・本田の皮膚疾患モデル) の微量トランスクリプトーム解析を行い、リポクオリティの生物学的意義の理解に貢献した。

7. 若手研究者の育成に係る取組状況（1ページ以内）

領域内の若手研究者の育成に係る取組状況について記述してください。

（1）領域会議の総合討論：総合討論の時間を設けることで、若手に発言を促し、個別研究のみならず領域全体の方針や運営について共に考える機会を設けた。

（2）領域会議で若手ポスター発表会の開催：領域会議内で若手ポスター発表会を開催し、PIの口頭発表を聞くのみならず、自身の研究について多くの意見やフィードバックを貰う機会、および同年代の若手研究者の研究内容に身近に触れることで刺激を受ける機会を設けた。その中から優秀発表賞を授与するなどして、若手の参加意識やモチベーションを高める工夫をした。

（3）若手ワークショップの開催：通常の領域会議とは独立に、若手自身が運営企画する形で、2017年5月25,26日にかけて1泊2日で開催した。90名を超える参加者があり、口頭発表が30題、ポスター発表が31題にのぼり、非常に熱気あふれる会議となった。次世代を担う若手研究者が、お互いの研究内容について深く語り合うことで、今後のさまざまな連携や共同研究の素地がつくられた。

（4）リポドミクス講習会の開催：2016年10月に領域内の若手を対象に質量分析講習会を理研IMSで開催し、最先端技術および知識の普及を図った。

（5）国際交流の促進：国際活動支援班の予算を若手育成のために積極的に活用し、海外の連携拠点における講習会参加や共同研究のための滞在費用を支援した。また、海外からも若手ポスドク6名、大学院生4名を国内研修拠点6機関（理研IMS、東北大学、名古屋大学、浜松医科大学、順天堂大学、大阪大学）で受け入れ、国際的な人的交流を図った。

有田班の磯部洋輔と横溝班の李賢哲は、平成29年5月に理研で開催された若手ワークショップをオーガナイズした。有田班の磯部洋輔は、日本学術振興会海外特別研究員に採択され、平成29年12月よりUC Berkeley (USA)へ留学する。有田班の永沼達郎は、平成28年8月より慶應義塾大学薬学部助教に就任した。有田(正)班の津川裕司は、平成28年理化学研究所研究奨励賞を受賞した。矢富班の蔵野信は本研究などの成果により、平成27年度日本臨床化学会学術賞、平成28年度日本血栓止血学会学術奨励賞、第24回日本動脈硬化学会若手研究者奨励賞、平成27年度東京大学医師会医学賞を受賞した。矢富班の本研究にて雇用している特任研究員 Uranbileg B は、本研究成果により、平成28年度日本臨床化学会奨励賞を受賞した。瀬藤班は平成28年1月 National Research Council of Italy の研究員 D'Angelo G の研究所のイメージングマスを導入するにあたっての技術習得および糖脂質のイメージングマス分析のための滞在費用を支援した。瀬藤班の武井史郎は平成29年4月より中部大学応用生物科学部講師に就任した。

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

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。

（総括班）

【質量分析センター】

有田誠は、初年度に質量分析計 TripleTOF6600 (SCIEX) を理研 IMS 内に導入し、脂質ノンターゲット解析システムを稼働させている。また、ダクトレスヒュームフード、紫外可視分光光度計、超低温槽を導入し、それぞれ質量分析センターで運用している。佐々木雄彦は、イノシトールリン脂質を中心とした微量リン脂質のターゲット解析システムを秋田大学内で稼働させている。設備・装置は既設の物を活用しており、主に消耗品費（分析用標準脂質、カラム等）と補助人件費（試料作製、データ解析）を計上している。

【脂質イメージングセンター】

藤本豊士は膜脂質分布を定量的に可視化する電顕解析を実施している。名古屋大学に既設の装置を活用し、凍結切断レプリカ作製に要する消耗品（カーボンロッド、タングステン電極等）を計上している。瀬藤光利は、浜松医科大学内で脂質イメージング解析システムを稼働させている。設備・装置は既設の物を活用しており、主に消耗品費と旅費（最新のイメージング技術に関する情報収集）を計上している。

【膜機能解析センター】

反町典子は、開発された膜ドメイン解析用ツールの領域内共有を促進するため、脂質プローブの調整保管、脂質ドメイン解析用のモデル細胞の樹立等に資金を活用している。岡村康司は研究室に備わっているアンブとAD取り込み装置とテフロン流路による急速還流装置を用いて脂質作用検出イオン電流計測システムを稼働させている。急速還流のための還流装置チップや窒素ガスや細胞培養関連消耗品（培地など）を購入している。

【脂質データベース】

有田正規は、リポクオリティデータベースの立ち上げと維持管理のための費用を計上している。

【臨床検体センター】

矢富裕は、ヒトサンプルの保管、調整する体制を整え、これに関わる試薬・器具等の消耗品、送料を計上している。

（計画班）

有田誠は、本研究経費を用いて UPLC システム、分取用 HPLC システム、オールインワン蛍光顕微鏡、化学発光・蛍光撮影装置、を導入し、化合物の調整および脂質の代謝、分布、機能性の評価に用いている。佐々木雄彦は、本研究経費を用いて雇用したポスドク・テクニシャンを指導し、領域内外共同研究での微量脂質解析を担う体制を整えている。瀬藤光利は、本研究費を用いて MALDI イメージング用スプレイヤー、水凍結乾燥装置、ジックラックを導入し、試料の調整、試料の前処理に用いている。反町典子は、オールインワン蛍光顕微鏡、倒立顕微鏡、超解像イメージパッケージを導入し、膜ドメインの可視化に活用している。またゲル撮影装置は、細胞機能やプローブの改変を目指した組み換え DNA 実験に用いている。

（公募班）

木村郁夫は、ビーズ式破碎装置を導入し、糞便より腸内細菌ゲノム抽出に用いている。今井浩孝は、重水素型 PC00H の合成に使用した。友廣岳則は、低温反応装置、分取 LC 用低圧ポンプを導入し、脂質プローブ合成及び精製に用いている。大澤匡範は、微量高速冷却遠心機、オートクレーブを導入し、NMR による脂質と膜タンパク質との相互作用解析に必要な試料の大量調製に活用している。國澤純は、腸内細菌の解析を行うために、すでに設置済みの無菌・ノトビオートマウス飼育施設を用い、各班員が有するマウスの腸内細菌叢の解析を共同研究として行っている。池田華子は、網膜変性疾患患者および健康者の iPS 細胞を維持・分化培養し、分化網膜色素上皮細胞の形態、貪食など機能解析を行っている。

9. 総括班評価者による評価（2ページ以内）

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。

① 総括班評価者・西島正弘(昭和薬科大学学長)

脂質分子の多様性は、10万種類を超えるといわれており、こうした脂質の構造の違いがさまざまな生物活性を発揮すると考えられている。実際、動物油に比べて魚油の摂取が身体に良いことを我々は経験的に知っているが、その科学的な根拠は必ずしも十分解明されていない。本リポクオリティ研究は、高感度質量分析技術を武器にして、こうした脂質の質に起因する生物活性の多様性を解明しようとする挑戦的な研究領域である。本領域は、領域代表・有田氏をリーダーとし、計画研究8件と公募研究20件により構成され、幅広い分野の生命科学研究が推進されている。本領域の大きな特徴は、脂質をキーワードに基礎から臨床に至る広範な研究領域で実績を挙げてきた国内研究者が一同に集い、国際的現状に関する意識を共有し、研究室の垣根を取り払い、まさに All Japan 体制で脂質の質の意義を解明しようとする点にある。本研究領域は、現在走っている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る。

本領域では、領域内に複数の質量分析センター(有田/佐々木)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。とくに、理研・有田研には広範な脂質分子について、ターゲット型メタボローム解析を実現する化合物ライブラリーとデータベースを整備したのみならず、分子種を特定しないノンターゲット型メタボローム解析の質量分析計を導入し、新規脂質分子の同定を実践・推進してきた。実際、計画班員の半数以上が理研の本センターの利用実績をもち、質量分析計は班員間でフル稼働状態にある。特筆すべきことに、本領域で行ったメタボローム解析の成果は、日本脂質生化学会が運営する LipidBank 内に領域データベースとして蓄積されている点である。本データベースは、近い将来、各脂質分子の構造を視覚的にイメージできるデータベースとして LipidBank と融合・公開していく予定であり、本脂質データベースが世界のメタボローム解析をリードしていくことも期待される。一方、質量顕微鏡法(瀬藤)や急速凍結・凍結切断レプリカ標識法(藤本)など、最先端の脂質イメージング技術を提供し、脂質の局在が膜形態や機能に与える影響を検討してきた。脂質イメージングに関連して、藤本や末次、田口らは、複数の膜脂質分子に対する選択的な光学顕微鏡プローブの開発にも成功しており、現在その実効性を精査中である。また本領域班員(有田・佐々木・村上・青木・杉本・岡村)が保有する遺伝子改変動物は、リポクオリティを人為的に操作したマウス・細胞であり、班員間で相互解析するとともに、公募班7グループにマウスを提供し、リポクオリティ変化と表現型との関連の解析を推進している。またリポクオリティ受容機構に関して、岡村・中川・反町・田口・横溝・杉本・青木がそれぞれ注目する GPCR・チャネル・受容体について、脂質分子構造-活性相関を解析するとともに、構造生物学を含めたアプローチで認識メカニズムに迫っている。ヒトにおける疾患とリポクオリティとの相関にアプローチするため、脂質解析に特化した臨床検体センター(矢富・本田)が機能しており、有田・佐々木・横溝・村上・杉本らがタイアップして精力的に解析を進めており、興味深い知見を得ている。実際、こうした成果の一部は、既にハイインパクト誌(Nat Methods, Stem Cell, EMBO J, Nat Biotech, Nat Commun, Nat Neurosci, J Cell Biol など)に論文として報告されている。また本年9月に開催予定の領域主催国際シンポジウム(外国人招聘者4名、国内招聘者10名)は極めてレベルが高く、多くの参加者と反響が見込まれる。また、計画班員を中心に既に計7件の国内学会シンポジウムを企画、100件以上の総説を執筆(うち4件は監修)、70件以上の国際学会招待講演を行っており、本領域の研究がいかにか活発であり国内外で評価されているかを伺い知ることができる。また班員の多くが、サイエンスカフェ、市民講演、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。

以上のように、総合的に判断して、総括班を中心とした研究の推進方策が功を奏しており、分野横断的に幅広い視点から領域研究が推進できていると判断される。

② 総括班評価者・横山信治(中部大学教授、AMED-CREST/PRIME 脂質領域研究総括)

近年の質量分析技術の進歩は脂質分子の高感度測定を可能にし、十万種を超えるその分子多様性の存在が推定されている。しかしこの多様性の生物学的意義の解明はようやく端緒についたところであろう。本領域では、各計画班員が培ってきた研究成果に基づきそれぞれの専門分野を総合し、我が国の先端的脂質研究者を網羅する研究体制を構築することで、生命現象における脂質の質的多様性(リポクオリティ)の役割の解明を目指している。この目的達成のため、本領域は、質量分析による脂質分子解析研究のトップランナーの一人である有田誠・理研チームリーダーを代表とし、計画研究8件と公募研究 20 件により構成され、膜ラフト・小胞輸送などの細胞生物学研究から個体の社会行動にいたる広範囲の研究対象について、線虫モデルからヒト疾患連関における解析に至る広範囲の生命科学研究の技術により推進されている。

研究のインフラとして、理研にはターゲット解析用質量分析装置 4 基、ノンターゲット解析用質量分析装置 2 基が設置され、班員の研究における脂質分子解析を強力に支援していて、すでに計画・公募班員研究者の 10 名以上が有田代表と密接な共同研究を進めている。本領域のもう一つの特徴は、蓄積する膨大なデータのバイオインフォマティクス解析による生物学的意義の検索であり(*Nat Methods* 2015)、実践的な研究推進体制が整備されている。研究で得られる脂質分子データは、データベースとして整備し既存の学会データベースと融合させることで、領域研究期間終了後の継続活用の体制をとっており、研究成果の積極的公開に繋がる試みとして評価できる。一方、脂質研究の技術面においては、一般的な質量分析技術の開発改善に加え、その結果の画像化による質量顕微鏡技術の開発や、急速凍結割断レプリカ電顕など、脂質イメージング技術などの開発が取り込まれ、特定の脂質分子の細胞レベルでの局在(瀬藤・青木)や分布の動態(瀬藤・反町・田口・末次)、膜内局在分布の検出(藤本)などの成果がみられ始めている。これが本格的に実用化されれば生物科学研究全般にも波及する画期的な技術として期待される。構造生物学アプローチ(岡村・中川・横溝・杉本)や NMR 解析技術の応用(公募:大澤・幸福)にも成果が出つつあり、脂質代謝酵素や受容体・チャネルが多様な脂質分子の構造を認識する分子機構も早晚解明されることが期待される。領域に組み込まれた臨床検体センター(矢富・本田)では血清などの患者検体の管理や抽出の標準化を基礎として、ヒトでの潜在的疾患や疾患重症度の検出指標となる可能性を持つ脂質分子も見出されている。これらの技術的開発、分子プローブや生物リソースなどの情報や資源は、班会議やホームページ等を通じて班員間で共有されており、総括班による領域研究推進がうまく機能していると判断される。

これまでに 2 回開催されたクローズの班会議に参加する機会を得たが、計画・公募班員の発表内容は総体としてレベルが高く、領域の研究は順調に進行していると判断される。班会議における新しい試みとして「総合討論」の時間が設定され、それぞれの研究課題に対する討論では消化不良となりがちな実験技術やバイオインフォマティクス解析に関する疑問など、一般の生物系研究者にとって不慣れな点などに自由で徹底した議論が保障されていた。領域代表による、こうしたフランクな雰囲気作りは、経験と実績のある研究者と若手で意欲のある研究者や大学院生の間の垣根を低くし有機的連携による共同研究の推進装置として機能しているように思われる。

今後の領域運営に関して指摘すべき事項をあえて挙げるとすれば、1) 脂質分子の多様性「リポクオリティ」には、単独の分子としての生理活性に関わるものと、分子集合体として「場」の質や環境の制御に関わるものが混在しており、理解もやや混乱しているように感じられ、2) 従って、今後研究課題をこの二つの方向で整理して行くことが、研究者相互でのそれぞれの研究の位置付けを自覚的にも他覚的にも明確にし、自らの研究の立ち位置を理解する上で重要であるように思われる。これによって研究の方向性がより整理され、その進展が促進されることが期待できるのではないかと考える。領域発足から中間評価までの期間に、国際的学術誌(*Nature* 姉妹紙 4 報, *Stem Cell*, *EMBO J*, *J Cell Biol* など)に多くの論文が発表され、複数の論文が *Nature/Science* クラスの雑誌に投稿され審査中であることから、研究の進行は順調であり、さらなる成果が期待できる。総じて、有田領域代表の強力かつフランクなイニシアティブの下、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おり、新学術研究として世界の脂質研究をリードし、今後の成果が大いに期待できる。

10. 今後の研究領域の推進方策（2ページ以内）

今後どのように領域研究を推進していく予定であるか、研究領域の推進方策について記述してください。また、領域研究を推進する上での問題点がある場合は、その問題点と今後の対応策についても記述してください。また、目標達成に向け、不足していると考えているスキルを有する研究者の公募研究での重点的な補充や国内外の研究者との連携による組織の強化についても記述してください。

総括班の研究支援センターを中心としたリポクオリティ研究体制の構築および成果の発信状況は概ね順調である。領域の第一の目標である「リポクオリティの違いを明確に区別できる脂質の一斉分析システムの構築」に関しては、理研 IMS 内の質量分析センターにおいて三連四重極型質量分析計 (tripleQ) によるターゲット解析、および飛行時間型質量分析計 (Q-TOF) によるノンターゲット解析の基盤技術開発が行われ、我が国のリポドミクス解析拠点として大きな存在感を示している。解析対象は、脂肪酸代謝系、リン脂質、酸化リン脂質、スフィンゴ脂質、糖脂質、トリグリセリド、ジグリセリド、ステロール類、胆汁酸、脂溶性ビタミン、など広範囲に及び、現時点で 4,600 分子種の解析が可能である。また、膨大な量の生データから信頼性の高い構造情報を得るための情報処理技術およびソフトウェアの開発に力を注いでおり、審査結果の所見において指摘を受けた事項「網羅的解析技術であるノンターゲット解析法により、脂質多様性に正面から取り組む重要な提案であるが、一方で、同定される膨大な数の構造体の生理活性を個々に調べることは容易ではないため、重要な脂質の絞り込み戦略の策定等の対応が望まれる」についても具体的な戦略を立てて進めている (12 ページ参照)。今後は、さらに重要な脂質の絞り込みに向けた新しい方法論の開発を進めると共に、候補となる代謝物の機能性評価を行う上で欠かせない化合物の調製 (有機合成化学、酵素生化学など) の研究者を公募研究で補充する。秋田大の質量分析センターでは微量リン脂質、とくにポリホスホイノシタイドの分子種を正確に捉えるための独自技術を開発し、領域研究の推進に貢献している。その他、東北大ではリゾリン脂質一斉分析系、熊本大、都医学研、順天堂大ではエイコサノイド一斉分析系がそれぞれ稼働しており、順調に裾野が広がっている。今後はさらに質量分析拠点間の連携を進め、相乗効果を導き出す。また、リポドミクス講習会などを通して知識や技術の普及を図る。また、シンガポール国立大 Markus Wenk らが中心で組織された血漿リポドミクスの国際コンソーシアムの主要メンバーとして、国際的な疾患・バイオマーカー研究の推進に貢献する。また、本領域研究から得られた脂質の構造情報や分析結果を盛り込んだリポクオリティデータベースの構築を進め、早期の公開を目指す。

領域の第二の目標である「リポクオリティの人為的操作を通じて脂質の多様性や不均一性の重要性を明らかにする」に関しては、脂質代謝酵素の遺伝子欠損マウスを用いた研究により、これまでに知られていなかった特定の脂質クオリティを選択して代謝し、利用する生体メカニズムの存在が明らかになってきた。村上らは、ヒト魚鱗癬の原因遺伝子として知られる代謝酵素 PNPLA1 が角質バリアの形成に必須な脂質 ω -0-アシルセラミドの生合成に必須の役割を果たすことを見出した。 ω 6 脂肪酸であるリノール酸が必須脂肪酸であることは古くから知られていたが、本酵素がリノール酸を ω -0-アシルセラミドに選択的に取り込んで機能することが明らかになった。これにより、皮膚の恒常性維持においてなぜ特定の脂肪酸クオリティ (リノール酸) が必要なのか、その分子メカニズムが明らかになった。また、有田らは ω 3 脂肪酸の構造に選択性を有し、抗炎症作用や組織保護作用と相関性を示す新規代謝経路をリポドミクス解析から明らかにし、ボトルネックとなる代謝酵素を同定した。今後はこれら酵素の遺伝子欠損マウスを用いて、脂肪酸代謝バランスの質的变化による炎症性疾患制御の概念実証、および創薬標的となりうる機能作用点の特定を目指す。また、 ω 3 脂肪酸合成酵素 Fat-1 の組織・細胞特異的なトランスジェニックマウスを作成しており、今後は特定の組織や細胞集団の脂肪酸クオリティの変化が生体に及ぼす影響について調べる予定である。瀬藤らは、一次繊毛の先端で局所の PI(4,5)P2 の量が変動することでアクチン繊維の収縮および先端の切断が起こることを見出した。また、田口らは多価不飽和脂肪酸を欠乏した状態の培養細胞において細胞骨格系に顕著な異常が生じることから、細胞膜リン脂質の脂肪酸クオリティが細胞骨格の制御において重要であ

ることを見出した。藤本、有田らは、急速凍結・凍結切断レプリカ標識法にアルキン脂肪酸を取り込ませた培養細胞を適用し、膜リン脂質の脂肪酸鎖の細胞内分布を可視化するためのイメージング解析を行っている。末次らは、BAR ドメインやアンキリンリピートドメインを含むタンパク質の部分構造を用いて、膜リン脂質の脂肪酸鎖の違いを識別するプローブの開発を進めている。今後はさらに細胞内の局所環境におけるリポクオリティを識別・可視化するための質量顕微鏡技術や電顕イメージング技術の応用を進めるとともに、脂質結合ドメインの構造機能解析を通して、光顕レベルで使用できる汎用性の高いリポクオリティ認識プローブの開発を加速する。さらにリコンビナント酵素などを用いて局所の脂質環境を人為的に制御する方法論の検討を進める。

領域の第三の目標である「リポクオリティの違いを識別する標的分子の実体とその作用機序の解明」に関しては、GPCR やイオンチャネルがリポクオリティの違いを識別する事例がいくつか見出された。岡村らは電位依存性プロトンチャネル Hv1 がアラキドン酸で活性化されることを見出し、杉本らは、魚のフェロモン受容体 OR114-1 が ω 3 系と ω 6 系のプロスタグランジン F2 α を識別することを見出した。今後は、脂質と膜タンパク質の相互作用を可視化するための構造生物学研究 (X 線結晶解析、クライオ電顕、NMR など) を公募班で重点的に補充し、リポクオリティの違いを識別する分子メカニズムの解明を目指す。また、田口、池ノ内らは、特定の脂質に結合する膜タンパク質の網羅的同定法を確立した。田口らはホスファチジルセリン (PS) 認識プローブとタンパク質近傍分子同定法を組み合わせることで、PS の近傍に存在する蛋白質を網羅的に探索し、Hippo 関連分子を同定した。また、有田ら、友廣らは脂肪酸代謝物の標的分子をケミカルバイオロジー手法により網羅的探索を行っている。今後は、これら脂質とタンパク質の相互作用を見出すための新しい方法論の確立に力を注ぎ、そのための有機合成化学など公募班で重点的に補充する。

領域の第四の目標である「リポクオリティの生体恒常性維持における役割と疾患発症における意義に迫る」に関しては、脂質代謝酵素や受容体の遺伝子改変動物を用いた研究やヒト臨床検体を用いた研究が行われた。前述の村上らによる魚鱗癬原因遺伝子 PNPLA1 欠損マウスの解析に加え、横溝らの BLT2 受容体の肺組織保護機能の解明、青木らの Autotaxin-LPA3 受容体による子宮脱落膜化の調節機能の解明、佐々木らの PIPs 代謝酵素と癌に関する研究、木村らの脂肪酸受容体を介したエネルギー代謝調節作用の研究、遠藤らの Th17 細胞分化における脂肪酸合成酵素の必須性の解明、今井らの新規酸化リン脂質代謝系による細胞死の制御に関する研究、など極めて順調に進展している。今後はさらに領域内の連携を強化し、**単独の研究室で行われるよりはるかに広範な手技やリソースを用いた研究を展開する。**また、矢富、青木らによる急性冠動脈疾患における DHA 含有 LPA の増大と心機能調節機能の解明、矢富らによる神経疼痛マーカーとしての LPA、など、ヒト臨床検体センターを中心とした研究活動も順調に進んでいる。篠原らは冠動脈疾患患者の血漿 HDL が炎症性脂質メディエーターを生成すること、EPA を摂取したヒトの HDL はコレステロール引き抜き能力が改善していることを見出し、脂肪酸クオリティが血漿リポ蛋白質に質的变化を引き起こすことを示した。有田らは、ヒト重症喘息患者の末梢血好酸球に顕著な脂肪酸代謝異常を見出し、病態形成との因果関係を解明すべく動物実験を展開している。池田、有田らは、クリスタリン網膜症患者由来の網膜色素上皮細胞に特定の脂肪酸代謝異常を見出し、脂肪酸代謝物を補うことで網膜変性が改善するかどうかの検討を行っている。今後は、さらに領域内共同研究を活発化し、ヒト疾患病態へのリポクオリティの関与を明らかにし、さらにその分子メカニズムの解明を目指す。