

領域略称名：リポクオリティ  
領域番号：3701

令和2年度科学研究費助成事業  
「新学術領域研究（研究領域提案型）」  
に係る研究成果報告書（研究領域）兼  
事後評価報告書

「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～令和元年度

令和2年6月

領域代表者

(理化学研究所・生命医科学研究センター・チームリーダー・有田誠)

# 目 次

## **研究組織**

1 総括班・総括班以外の計画研究	2
2 公募研究	3

## **研究領域全体に係る事項**

3 交付決定額	7
4 研究領域の目的及び概要	8
5 審査結果の所見及び中間評価結果の所見で指摘を受けた事項への対応状況	10
6 研究目的の達成度及び主な成果	12
7 研究発表の状況	17
8 研究組織の連携体制	22
9 研究費の使用状況	24
10 当該学問分野及び関連学問分野への貢献の状況	26
11 若手研究者の育成に関する取組実績	27
12 総括班評価者による評価	28

**研究組織**

(令和2年3月末現在。ただし終了した研究課題は終了時現在、補助事業廃止の研究課題は廃止時現在。)

**1 総括班・総括班以外の計画研究**

研究項目[1]	課題番号 研究課題名	研究期間	研究代表者 氏名	所属研究機関・部局・職	人数 [2]
X00 総	15H05897 「リポクオリティ」領域研究の 推進	平成27年度 ～ 令和元年度	有田 誠	理化学研究所・生命医科学 研究センター・チーム リーダー	10
Y00 国	15K21738 「リポクオリティ」領域研究の 国際連携	平成27年度 ～ 令和元年度	有田 誠	理化学研究所・生命医科学 研究センター・チーム リーダー	2
A01 計	15H05898 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	平成27年度 ～ 令和元年度	有田 誠	理化学研究所・生命医科学 研究センター・チーム リーダー	5
A02 計	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 ～ 令和元年度	佐々木 雄彦	東京医科歯科大学・難治 疾患研究所・教授	5
B01 計	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 ～ 令和元年度	岡村 康司	大阪大学・医学系研究科・ 教授	3
B02 計	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 ～ 令和元年度	藤本 豊士	順天堂大学・医学研究科・ 特任教授	3
B03 計	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 ～ 令和元年度	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	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 ～ 令和元年度	横溝 岳彦	順天堂大学・医学研究科・ 教授	5
C01 計	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 ～ 令和元年度	杉本 幸彦	熊本大学・大学院生命科 学研究部(薬)・教授	2
C02 計	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 ～ 令和元年度	矢富 裕	東京大学・医学部附属病 院・教授	3
<b>総括班・総括班以外の計画研究 計 10件(廃止を含む)</b>					

[1] 総：総括班、国：国際活動支援班、計：総括班以外の計画研究、公：公募研究

[2] 研究代表者及び研究分担者の人数(辞退又は削除した者を除く。)

## 2 公募研究

研究項目[1]	課題番号 研究課題名	研究期間	研究代表者 氏名	所属研究機関・部局・職	人数 [2]
A01 公	16H01352 炎症性 Th17 細胞において ROR $\gamma$ 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	かずさ DNA 研究所・先端研究開発部・室長	1
A01 公	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	16H01354 $\omega$ -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	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・教授	1
A01 公	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	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・学術研究部・教授	1
A01 公	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	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・医学研究科・准教授	2
A01 公	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・特任准教授	1
A01 公	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	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	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	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・講師	1
A01 公	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	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	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	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	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	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	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・ワクチンアジュバント研究センター・センター長	1
A01 公	18H04664 極長鎖脂質による生体機能調節とその破綻による病態の分子機構の解明	平成 30 年度 ～ 令和元年度	木原 章雄	北海道大学・薬学研究院・教授	3
A01 公	18H04665 リポクオリティが制御する脂質リガンドに依存した ROR $\gamma$ t 機能多様性の解明	平成 30 年度 ～ 令和元年度	遠藤 裕介	かずさ DNA 研究所・先端研究開発部・室長	1

A01 公	18H04666 自然免疫応答と脂質代謝の連携分子基盤の解明	平成 30 年度 ～ 令和元年度	三宅 健介	東京大学・医科学研究所・教授	1
A01 公	18H04667 1 分子生物物理解析に立脚した脂質輸送タンパク質の作動機構の解明	平成 30 年度 ～ 令和元年度	渡邊 力也	理化学研究所・開拓研究本部・主任研究員	1
A01 公	18H04669 リポクオリティと TLR 活性化機構の解析	平成 30 年度 ～ 令和元年度	大戸 梅治	東京大学・薬学系研究科・准教授	1
A01 公	18H04670 神経成長における超解像度レベルの脂質ドメイン可視化とその構成脂質特性の解析	平成 30 年度 ～ 令和元年度	五十嵐 道弘	新潟大学・医歯学総合研究科・教授	2
A01 公	18H04671 リポクオリティによるシグナル伝達制御機構の高精度 1 分子観察による解明	平成 30 年度 ～ 令和元年度	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	18H04673 脂質メディエーターがつくる加齢微小環境の解析と治療への展開	平成 30 年度 ～ 令和元年度	柳田 素子	京都大学・医学研究科・教授	1
A01 公	18H04675 赤痢アメーバ“脂質代謝”の特殊性の解明—寄生適応戦略について—	平成 30 年度 ～ 令和元年度	見市 文香	佐賀大学・医学部・講師	1
A01 公	18H04676 中長鎖脂肪酸アシル化修飾タンパク質による運動器を基軸とした代謝調節機構の解明	平成 30 年度 ～ 令和元年度	吉澤 達也	熊本大学・生命科学研究部・准教授	3
A01 公	18H04677 転写共役因子 PGC-1 $\alpha$ による骨格筋ミトコンドリアのリポクオリティ恒常性の維持	平成 30 年度 ～ 令和元年度	三浦 進司	静岡県立大学・食品栄養科学部・教授	1
A01 公	18H04678 分子動力学計算によるリポクオリティが脂質—タンパク質相互作用に与える影響の解明	平成 30 年度 ～ 令和元年度	山本 詠士	慶應義塾大学・理工学部・助教	1

A01 公	18H04679 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30年度 ～ 令和元年度	大澤 匡範	慶應義塾大学・薬学部・教授	4
A01 公	18H04680 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30年度 ～ 令和元年度	長谷 耕二	慶應義塾大学・薬学部・教授	1
A01 公	18H04682 マスとしてウイルス感染防御に働く新規脂質構造体、誘導性ラメラボディの機能解析	平成30年度 ～ 令和元年度	西川 喜代孝	同志社大学・生命医科学部・教授	3
A01 公	18H04683 脂質フェロモンと嗅覚受容体から迫るリポクオリティの新たな展開	平成30年度 ～ 令和元年度	吉原 良浩	理化学研究所・脳神経科学研究センター・チームリーダー	3
公募研究 計 36 件 (廃止を含む)					

[1] 総：総括班、国：国際活動支援班、計：総括班以外の計画研究、公：公募研究

[2] 研究代表者及び研究分担者の人数（辞退又は削除した者を除く。）

## 研究領域全体に係る事項

### 3 交付決定額

年度	合計	直接経費	間接経費
平成 27 年度	317,590,000 円	244,300,000 円	73,290,000 円
平成 28 年度	348,010,000 円	267,700,000 円	80,310,000 円
平成 29 年度	365,040,000 円	280,800,000 円	84,240,000 円
平成 30 年度	329,290,000 円	253,300,000 円	75,990,000 円
令和元年度	328,640,000 円	252,800,000 円	75,840,000 円
合計	1,688,570,000 円	1,298,900,000 円	389,670,000 円

## 4 研究領域の目的及び概要

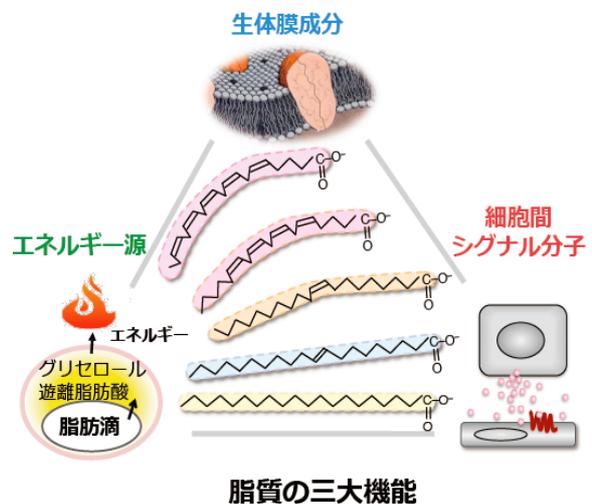
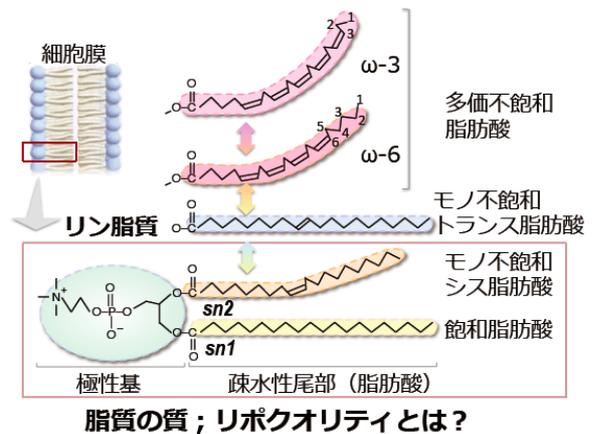
研究領域全体を通じ、本研究領域の研究目的及び全体構想について、応募時の領域計画書を基に、具体的かつ簡潔に2頁以内で記述すること。なお、記述に当たっては、どのような点が「革新的・創造的な学術研究の発展が期待される研究領域」であるか、研究の学術的背景や領域設定期間終了後に期待される成果等を明確にすること。

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した。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った。

### 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持ち、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、機能との関連を明らかにする必要がある。そこで本領域研究では、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ことにした。

リポクオリティは脂質の三大機能に大きな影響を与える。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にあり、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った。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、 $\omega$ 3 脂肪酸の人為的操作や質量分析を用いたリポドミクス解析を通じて、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、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した。

## 2) 学術上の意義・インパクト

脂質は生体膜の構成成分やエネルギー源、シグナル伝達分子としての機能を持ち、生体内で多彩な役割を担う重要な生体分子群である。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。本領域で得られた知見や確立された最先端の解析技術は、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基盤技術となった。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った。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、今後さらに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。実際に約 8,000 種の脂質多様性 (リポクオリティ) を捉えるノンターゲット解析システム (*Nature Biotechnol.* in press) をはじめ、最先端の脂質解析技術が構築された。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した (<http://lipidbank.jp/wiki/Lipoquality:Database>)。これにより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。本研究によりもたらされた成果は、領域ホームページや総説集、ニュースレターの発行を通して国内に広く周知され、さらに国際学会・シンポジウムの開催や国際活動支援班を通じて海外にも広く発信された。これらの活動は、脂質の「質」の本質に関する学術的理解を与え、今後さらに幅広い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。

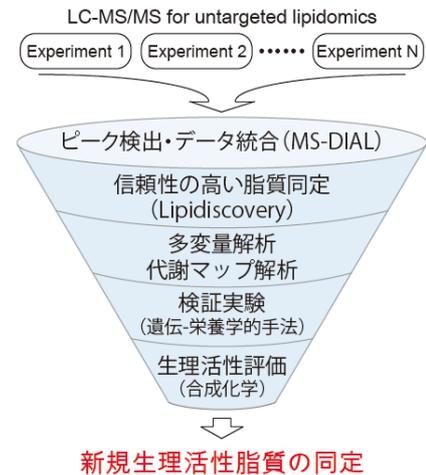
## 5 審査結果の所見及び中間評価結果の所見で指摘を受けた事項への対応状況

研究領域全体を通じ、審査結果の所見及び中間評価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、当該指摘及びその対応状況等について、具体的かつ簡潔に2頁以内で記述すること。

(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)

(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、一種バイオリ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* 2017)



(1) 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の構築、および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-DIAL4) の開発 (A01 津川、池田、有田 (正)、有田ら、*Nat. Biotechnol.* in press)

(2) 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、および表現型と相関性を示す代謝物群を抽出するための多変量解析手法の開発

(3) 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について検証する。

(4) 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た。

一方で、ある特定の脂質代謝酵素の遺伝子改変や栄養要因で脂質バランスが変化した動物や細胞で何らかの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適用することで、表現型の原因となる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)  $\omega$  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に抵抗性を示し、リポドミクス解析から心臓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)  $\omega$  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性代謝物 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、必須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  $\omega$ -*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)

(中間評価結果の所見において指摘を受けた事項への対応状況)

生体内の様々な脂質が持つ特質(リポクオリティ)の解析を通して、脂質が関与する生命現象の理解が進んでおり、今後、それらの分子機構に迫る工夫に関して、「脂質分子」としての特異的機能と「脂質場」としての働きの切り分けに留意しつつ、出芽酵母の利用など新たな公募研究の導入も含め、残りの研究期間での展開に期待したい。

「脂質分子」としての特異的機能：腸内細菌由来リノール酸代謝物 HYA が GPR40/120 を介して耐糖能改善効果を示す事(公募班・木村、A01 有田ら、*Nat. Commun.* 2019)、EPA 由来代謝物 17, 18-EpETE が GPR40 を介して抗アレルギー作用を示す事(公募班・國澤、青木、A01 有田ら、*J. Allergy Clin. Immunol.* 2018)、母体の腸内細菌が産生する短鎖脂肪酸が GPR41/43 を介して胎児の代謝機能の発達を促し、肥満発症の抑制につながる事(公募班・木村、長谷、A01 有田ら、*Science* 2020)、LTB<sub>4</sub>受容体 BLT1 の構造解明(B04 横溝ら、*Nat. Chem. Biol.* 2018)、PGE<sub>2</sub>受容体 EP4 の構造解明(C01 杉本ら、*Nat. Chem. Biol.* 2019)、LPA 受容体 LPA6 の構造解明(A02 分担・青木ら、*Nature* 2017)、乾癬病態における TXA<sub>2</sub>-TP 受容体の重要性(C02 分担・本田、A01 有田ら、*J. Allergy Clin. Immunol.* 2018)など、生理活性脂質の作用機作や分子認識が受容体の特定や相互作用様式の解明を通して明らかになった。これに加え、脂肪酸合成酵素 ACC1 の活性が T 細胞の分化制御に関わることが明らかになり(公募班・遠藤ら、*Nat. Metab.* 2020)、リポドミクス解析により今後新たに機能性脂質が特定されることが期待される。

「脂質場」としての働き：電位依存性ホスファターゼ VSP が鞭毛に特殊な PIP<sub>2</sub> 環境をつくり、K<sup>+</sup>チャンネルの機能調節から精子の運動性を制御する事(B01 岡村、A02 佐々木、B02 藤本ら、*Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2019)、小胞体のホスファチジルセリン(PS)が細胞質側膜葉に存在し、遺伝性小脳脊髄変性症の原因遺伝子の産物である TMEM16K 活性化により内腔側膜葉に移動する事(B02 藤本、B03 分担・田口ら、*Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2019)、NPC1 によるステロール輸送によって出芽酵母の液胞(リソソーム)膜によるラフト様脂質ドメインが形成され、脂肪滴の液胞内への取り込みと分解が進行すること(B02 藤本ら、*eLife* 2017)、STING がゴルジ体のスフィンゴミエリン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する事(B03 分担・田口ら、*Nat. Commun.* 2016)、リサイクリングエンドソーム上の PS 膜ドメインによる Hippo/Yap 経路の局在と制御(B03 分担・田口ら、*Nat. Commun.* 2017)、免疫細胞が異物を取り込む脂質膜の形態形成の仕組み(B02 分担・末次ら、*Nat. Commun.* 2019)、エンドソームの脂質場の新規形成機構(B02 分担・末次ら、*iScience.* 2019)、長鎖アシル CoA 合成酵素 ACSL6 による DHA など長鎖多価不飽和脂肪酸を含有する特殊な膜脂質環境の形成および細胞機能の制御(A01 有田ら、*FASEB J* 2019)など、膜リン脂質の多様性がもたらす制御機構が明らかになった。また、脂質場としての働きを分子レベルで理解する上で、タンパク質と脂質の相互作用の計測や分子動力学シミュレーションが重要である。この点を以下の公募研究として補強した。

- ・幸福班：G タンパク質共役型受容体(アデノシン A<sub>2A</sub> 受容体)シグナル伝達活性が、DHA 含有リン脂質により促進される(*Science Adv.* 2020)
- ・大澤班：電位依存性プロトンチャンネルとアラキドン酸、細胞骨格系タンパク質とアラキドン酸含有 PIP<sub>2</sub> との相互作用について、それぞれ NMR 計測を進めている
- ・大戸班：To11 様受容体(TLR)の活性化が膜脂質環境に依存する可能性を探るため、異なる脂質組成のナノディスクに再構成した TLR を調製し、クライオ電顕による構造解析を進めている
- ・山本班：分子動力学計算から、膜内の PIP 濃度に依存して PH ドメインと生体膜の結合様式が変化することを明らかにした(*Science. Adv.* 2020)
- ・渡邊班：生体膜非対称性を実装した独自のマイクロチップを開発(*Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2018)しており、脂質輸送タンパク質の 1 分子計測から動作機構の詳細を解析している

## 6 研究目的の達成度及び主な成果

(1) 領域設定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、(2) 本研究領域により得られた成果について、具体的かつ簡潔に5頁以内で記述すること。(1)は研究項目ごと、(2)は研究項目ごとに計画研究・公募研究の順で記載すること。なお、本研究領域内の共同研究等による成果の場合はその旨を明確にすること。

(1) 領域設定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

### 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ポドミクスと生理的意義の解明

リポクオリティの違いを捉えるノンターゲット解析基盤の確立、および生体内で脂肪酸クオリティを認識・制御する分子メカニズムの解明を目指した。これまでに 8,000 種の脂質多様性を捉えるノンターゲット解析システム構築に成功した。また、EPA や DHA など  $\omega$  3 脂肪酸の構造特異的な代謝経路を「 $\omega$  3 脂肪酸カスケード」と命名し、責任酵素の同定や抗炎症作用の分子メカニズムの解明を進めた。また、長鎖多価不飽和脂肪酸 (LC-PUFA) を特定の臓器に濃縮する酵素を同定し、脳神経機能や光受容、精子形成などを最適化する膜環境の構築に DHA など LC-PUFA 含有リン脂質が重要であることを示唆した。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することを目指した。組織レベルでは、動脈硬化や認知機能と脂質分布との関連が示唆された。細胞レベルでは、酢酸ウラニル固定と TOF-SIMS によりサブミクロンレベルの脂肪酸分布の可視化に一部成功した。

#### 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

イノシトールリン脂質 PIPs の分子種動態の観点からその生理的意義の解明を目指した。約 200 種類の PIPs 分子種群の動態を捉えるターゲット解析法により、様々な PIPs 変容を明らかにした。分担・青木は、PI のアシル基リモデリング、特に sn-1 位の脂肪酸切り出しと導入に関わる酵素群を同定した。

### 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 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

リポクオリティの変化が膜タンパク質の構造や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の生理的意義の解明を目指した。電位依存性プロトンチャネルのダイマー界面が不飽和脂肪酸の作用に重要であることを示した。電位センサーと PIP ホスファターゼを併せ持つホヤ由来 VSP について、酵素内の膜脂質との新規の相互作用部位を明らかにした。これにより、効率良くイオンチャネルの PI(4,5)P<sub>2</sub> 依存性を検出できる分子ツール eVSP を創製した。また、精子の前後軸に沿った PI(4,5)P<sub>2</sub> のナノドメイン形成が精子の運動性に重要であることをつきとめた。

#### B02 藤本豊士：リポクオリティが演出する膜の形態と性質

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子顕微鏡イメージング技術を用いて、リポクオリティの変化が生体膜の構造や機能に及ぼす影響を解析した。ホスファチジルセリン (PS) が小胞体の細胞質側膜葉に存在し、小脳脊髄変性症の原因遺伝子産物である TMEM16K の活性依存性に内腔側膜葉に移動すること、小胞体と外核膜で全く異なる挙動を示すことを明らかにした。また出芽酵母液胞(リソソーム)膜のラフト様膜ドメインがニーマンピック病C型タンパク質 NPC1 依存性に形成され、マイクロオートファジーによる脂肪滴取り込みを促進することを示した。

#### 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

炎症応答におけるオルガネラ膜ドメインの動態・機能解明を目指した。膜ドメインのリポクオリティを識別するプローブとして、分担・田口らが開発したスフィンゴミエリン (SM) およびホスファチジルセリン (PS) プローブを用い、従来の受容体とそのシグナル伝達で説明されていた炎症応答に、細胞内オルガネラの脂質膜ドメインとその構成脂質が担うプラットフォームの重要性という新たな制御概念を導入

する知見に至った。

#### **B04 横溝岳彦：リポクオリティを認識する受容体分子機構**

リポクオリティの違いを認識する受容体の同定と生体内機能、構造機能相関の解明を目指した。ロイコトリエン B4 受容体 BLT1 の結晶構造を解明した。また、BLT1 受容体が、加齢黄斑変性症の病態を悪化させることを見だし、BLT2 受容体が急性肺障害に保護的に働くこと、角膜上皮の修復を促進することを見出した。さらに酸化脂肪酸の効率的合成法の開発にも成功した。

#### **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**

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から、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の解明を目指した。リン脂質のリポクオリティを認識し、 $\omega$ 3 脂肪酸を遊離する複数の PLA<sub>2</sub> 酵素分子を同定し、その破綻が肥満や炎症増悪に関わることを示した。さらに PG 受容体がリガンドの  $\omega$ 3 二重結合を認識する構造生物学的な分子基盤を確立するとともに、脂質代謝における PG 受容体シグナルの新たな生理的意義を同定した。

##### **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**

リポクオリティとヒト疾患との関係を明らかにすることを目的とした。急性冠症候群で DHA 結合型の LPA が増加することを見出した。また、神経障害性疼痛については、LPA が神経障害性疼痛の病態生理に関与し、その産生酵素阻害剤が治療ターゲットになることを見出した。

(2) 本研究領域により得られた成果

#### **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)**

###### **・ ノンターゲットリピドミクス解析システムの構築と応用**

LC-MS/MS 解析から脂質構造を推定するためのソフトウェア MS-DIAL4 を開発し、約 8,000 種の脂質多様性 (リポクオリティ) を捉えるノンターゲット解析システムを構築した (*Nature Biotechnol. in press*)。また、脂質分子の計測結果を代謝マップに投影するシステムを構築し、疾患やバイオロジーと相関を示す代謝経路、代謝ネットワークの解析を加速させた。この技術を用いて、リノール酸が  $\omega$ -*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 分担・村上と共同、*Nature Commun.* 2017)。また、ヒトクリスタリン網膜症の網膜色素上皮細胞にコレステロールや糖脂質などの代謝異常を見出し、コレステロール引き抜きによって細胞変性、細胞死を防げることを示した (公募班・池田と共同、*Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2018)。また、アラキドン酸、EPA、DHA など異なる脂肪酸を栄養として摂取した後の代謝動態の包括的解析を行った (*Metabolites* 2019)。

###### **・ $\omega$ 3 脂肪酸の機能性発現に関わる酵素の同定と機能解析**

$\omega$ 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「 $\omega$ 3 脂肪酸カスケード」と命名し、そのボトルネックとなる代謝酵素群をゲノムワイドスクリーニングにより同定した (*Sci. Rep.* 2017)。これら酵素のノックアウトマウスを作成し、加齢に伴う皮膚炎 (表皮の肥厚や炎症細胞の浸潤) を自然発症することを見出した。また、抗アレルギー作用を有する EPA 由来の機能性代謝物 17, 18-EpETE の受容体として GPR40 を同定した (公募班・國澤と共同、*J. Allergy Clin. Immunol.* 2018)。

###### **・ 臓器特異的な脂肪酸クオリティの生理的意義**

脳、網膜、精巣などには、DHA や DPA など長鎖多価不飽和脂肪酸 (LC-PUFA) 含有脂質が多く存在する。長鎖アシル CoA 合成酵素 (ACSL6) がこれら臓器において LC-PUFA 含有脂質の特徴的分布を担い、欠損すると雄性不妊 (*FASEB J.* 2019) や視覚異常が生じることを見出した。

###### **・ 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) の解析により、神経芽細胞腫の神経突起において脂肪酸分子種を 200 nm の空間解像度で検出し、パルミトレイン酸やパルミチン酸が神経突起上に分布していることを観察した (投稿準備中)。

#### ・組織レベルのリポクオリティの可視化 (分担・瀬藤)

DESI-IMS 解析により、動脈硬化マウスモデルの大動脈プラークに EPA が線維性被膜の薄い部位に取り込まれること (ATVB 2019)、認知症モデルマウスにグリーンナッツオイルや DHA を投与することで、DHA 含有脂質が海馬を含めた領域で増加することを可視化した (Nutrients 2019)。

#### 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

イノシトールリン脂質 PIPs 分子種を LC-MS 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)。

##### ・疾患における膜リン脂質 PIPs の変容

前立腺がん、前立腺肥大症 (Sci Rep. 2019)、統合失調症 (Sci Rep. 2017)、小細胞肺癌 (Cancer Res. 2018) における PIPs クオリティの攪乱を見出した。

##### ・LPA 受容体 LPA6 の構造解明 (分担・青木)

結晶構造解析により、LPA の炭化水素鎖が受容体の側溝にはまり込み、その一部が脂質二重膜に露出した状態にある、新しいリガンド認識機構を解明した (Nature 2017)。

(公募班)

・今井浩孝：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

・山田健一：検出プローブを用いて脂質ラジカル分子構造を新規に同定 (Anal. Chem. 2020)

・長谷耕二：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：A01 有田と連携

・木原章雄：ELOVL1 によって産生される極長鎖脂質の神経における機能解明 (FASEB Bioadv. 2019)

#### 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 による PIP2 膜ドメインおよび精子の運動性の制御機構の解明：B02 藤本、A02 佐々木と連携

精子の鞭毛に発現する VSP が特殊な PI (4, 5) P2 ナノドメインを形成し、カリウムチャネル Slo3 を制御することで精子の運動性に関わることを解明した (PNAS, 2019)。

・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 (eLife 2018)。

・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

電位依存性プロトンチャネル VSP が不飽和脂肪酸を認識して活性化されるメカニズムとして、ダイマー界面に作用する事を示した (J. Physiol. 2016)。

#### B02 (計画・藤本)

・TMEM16K 依存性ホスファチジルセリン (PS) 分布変化の発見

小胞体細胞質側膜葉に PS が豊富に存在し、細胞内カルシウム濃度上昇で TMEM16K が活性化されることによって、小胞体内腔側膜葉や内外核膜両葉に移行することを明らかにした (PNAS, 2019)。

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

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に必須であることを明らかにした (eLife, 2017)。

・脂質場形成における BAR ドメインなどの膜形態形成タンパク質の役割 (分担・末次)

ファゴサイトーシスやエンドソームにおける脂質場形成機構として、BAR ドメインタンパク質 GAS7 (*Nat Commun*, 2019) や、アンキリンリピートタンパク質 ANKHD1 の作用機序を明らかにした (*iScience* 2019)。

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。

・マクロファージ食におけるエンドリソソーム膜スフィンゴミエリンの重要性

膜貫通タンパク質のシス結合によってエンドリソソームに構築される SM 膜ドメインが、マクロファージのマクロピノサイトーシスで食食容積の決定に重要な役割を果たすことを見出した (投稿中)。

・I 型インターフェロンシグナルの新たな制御機構

マスト細胞のエンドリソソームを介した新たな I 型 IFN シグナル経路を見出した (*PLoS Biol.* 2019)

・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 SM で形成される膜ドメインで活性化を受け、I 型 IFN 応答を惹起していることを明らかにした (*Nat. Commun.* 2016, *PNAS* 2018)。

・PS 近傍に存在するタンパク質の網羅的同定 (分担・田口)

PS 選択的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によって、PS の近傍に存在する蛋白質を網羅的に同定した (*Nat. Commun.* 2017)。

B04 (計画・横溝)

・ロイコトリエン B4 第一受容体 BLT1 の結晶構造の解明:

BLT1 の結晶構造解析から、多くの GPCR に共通して存在する水-Na イオン結合を、BLT1 拮抗薬のベンザミジン基が妨げることを見いだした (*Nat. Chem. Biol.* 2018)。

・BLT1 の加齢黄斑変性症発症における役割:

BLT1 が M2 マクロファージに発現し、加齢黄斑変性症における病的血管新生を促進すること、BLT1 拮抗薬や LTB4 産生阻害薬が病的血管新生を抑制することを見いだした (*JCI insight* 2018)。

・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 CysLT 産生を介していること、BLT2 が CysLT 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)。

・酸化脂肪酸の効率的合成法の開発 (分担・小林)

共役オレフィンと水酸基の選択的な構築法を開発し、多くの酸化脂肪酸を合成した (*Springer Review*, 2019)。

(公募班)

・大澤匡範: 電位依存性 H<sup>+</sup>チャネル Hv1 とアラキドン酸との相互作用を NMR 解析: B01 岡村と連携;

細胞骨格タンパク質とアラキドン酸含有 PIP2 の相互作用を解析: B03 分担・田口と連携

・幸福裕: アデノシン A<sub>2A</sub> 受容体シグナル伝達活性が DHA 含有リン脂質で促進される (*Science Adv.* 2020)

・鈴木健一: 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 (*J. Cell Biol.* 2017)

・中津史: 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

・深田正紀: 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

・瀬川勝盛: 膜リン脂質移層タンパク質 P4-ATPase の機能解析を行った (*J. Biol. Chem.* 2018)

・池ノ内順一: 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

・友廣岳則: 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

・五十嵐道弘: 神経成長円錐で極長鎖脂肪酸生合成に必須の酵素 GPSN-2 欠損マウスの解析

・大戸梅治: TLR 活性化が膜脂質組成に影響を受けるか、クライオ電顕構造解析を進めている

・山本詠士：膜内の PIP 濃度に依存して PH ドメインと膜の結合様式が変化する (*Science. Adv.* 2020)

・渡邊力也：生体膜非対称性を実装したマイクロチップによる脂質輸送タンパク質の動作計測

## 計画研究 C：リポクオリティと疾患

### C01(計画・杉本)

・ヒトプロスタグランジン EP4 受容体の結晶構造解明：

ヒト EP4 受容体は細胞膜側に開口したアクセス孔を持つこと、プロスタグランジン E2 の  $\omega$  鎖末端は受容体の最深部で二重結合を認識されることを結晶構造解析から見出した (*Nat Chem Biol.* 2019)。

・脂肪細胞の EP4 受容体による基礎的脂肪分解促進の解明：

脂肪組織で PNPLA2 がアラキドン酸を供給し PGE<sub>2</sub> を産生すること、脂肪細胞の EP4 受容体は cAMP/PKA を介して摂食に伴う脂肪分解を促すこと、PI3K/ERK を介して脂肪組織線維化を促すこと、ヒトでも本 EP4 経路が機能し、脂肪分解亢進と脂肪肝発症を促す可能性を見出した (投稿中)。

・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)

脂肪組織の PLA2G2D が  $\omega$ 3 脂肪酸を選択的に切り出し、肥満の進行を遅らせること (*Cell Rep.* 2020)、PNPLA1 が角質バリアの形成に必須な脂質  $\omega$ -*O*-アシルセラミドの生合成に必須であること (*Nat. Commun.* 2017)、sPLA<sub>2</sub>-X と sPLA<sub>2</sub>-IID がそれぞれ大腸とリンパ節で  $\omega$  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)

・リポクオリティと神経障害性疼痛

神経障害性疼痛患者の髄液中の LPA および LPC は脊柱管狭窄症で高値を示し (*Plos One*, 2018, *Sci Rep*, 2019)、オートタキシン阻害薬の神経障害性疼痛の新しい治療薬としての可能性が示唆された。

・リポクオリティと動脈硬化

急性冠症候群で DHA 結合型のリゾホスファチジン酸 (LPA) が増加することを見出し、これはオートタキシンの増加のためではなく、基質である LPC の増加によることを明らかにした (*J. Lipid Res.* 2017)。

・リポクオリティと皮膚疾患(分担・本田)

飽和脂肪酸は、乾癬炎症増強に寄与することが示された(*Sci Rep*, 2017)。また、TXA<sub>2</sub>は乾癬炎症の進展に寄与すること(*JACI*, 2017)、さらにヒト乾癬組織においても TXA<sub>2</sub>合成酵素の発現上昇が認められた。

(公募班)

・池田華子：ヒトクリスタリン網膜症の脂質代謝異常 (*Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2018)：A01 有田と連携

・遠藤裕介：脂肪酸合成酵素 ACC1 阻害により記憶 T 細胞形成が促進する (*Nat. Metab.* 2019)

・服部光治：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 (*BBRC* 2018)：A01 有田と連携

・山本圭：表皮肥厚性疾患を制御する脂質代謝酵素を同定した：C01 分担・村上と連携

・國澤純：EPA 代謝物 17, 18-EpETE の皮膚炎抑制作用 (*J. Allergy Clin. Immunol.* 2018)：A01 有田と連携

・小川佳宏： $\omega$  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

・木村郁夫：乳酸菌が作るリノール酸代謝物 HYA の代謝改善作用 (*Nat. Commun.* 2019) A01 有田と連携；  
母体の腸内細菌由来の短鎖脂肪酸が胎児の肥満発症を抑制する (*Science* 2020)

・篠原正和：冠動脈疾患患者の HDL が LTB<sub>4</sub> を生成することを見出した (*Sci. Rep.* 2017)

・見市文香：赤痢アメーバの含硫脂質代謝がシスト形成制御などに必要である：A01 有田と連携

・西川喜代孝：誘導性アンフィソームが抗 A 型インフルエンザウイルス作用を示す (*Nat. Commun.* 2020)

・三浦進司：転写共役因子 PGC-1 $\alpha$  による骨格筋カルジオリピン生合成促進に関与する分子を同定した

・三宅健介：自然免疫応答と脂質代謝の連携分子基盤の解明

・柳田素子：腎障害後に形成される三次リンパ組織の形成が高脂肪食により誘導される：A01 有田と連携

・吉澤達也：SIRT7 で調節される新規中鎖脂肪酸アシル化修飾タンパク質の同定と機能解析

・吉原良浩：ゼブラフィッシュの警報フェロモンとして硫酸化胆汁アルコールを同定

## 7 研究発表の状況

研究項目ごとに計画研究・公募研究の順で、本研究領域により得られた研究成果の発表の状況（主な雑誌論文、学会発表、書籍、産業財産権、ホームページ、主催シンポジウム、一般向けアウトリーチ活動等の状況。令和2年6月末までに掲載等が確定しているものに限る。）について、具体的かつ簡潔に5頁以内で記述すること。なお、雑誌論文の記述に当たっては、新しいものから順に発表年次をさかのぼり、研究代表者（発表当時、以下同様。）には二重下線、研究分担者には一重下線、corresponding author には左に\*印を付すこと。

### 〈発表論文〉

#### (A01 有田誠)

1. “A lipidome atlas in MS-DIAL 4.” \*Tsugawa H, Ikeda K, Takahashi M, Satoh A, Mori Y, Uchino H, Okahashi N, Yamada Y, Tada I, Bonini P, Higashi Y, Okazaki Y, Zhou Z, Zhu Z, Koelmel J, Cajka T, Fiehn O, Saito K, Arita M, \*Arita M. *Nature Biotechnol.* in press (2020)
2. “Characterization of lipid profiles after dietary intake of polyunsaturated fatty acids using integrated untargeted and targeted lipidomics.” Naoe S, \*Tsugawa H, Takahashi M, Ikeda K, \*Arita M. *Metabolites* 9, 241 (2019)
3. “Acyl-CoA synthetase 6 regulates long chain polyunsaturated fatty acid composition of membrane phospholipids in spermatids and supports normal spermatogenic processes in mice.” Shishikura K, Kuroha S, Matsueda S, Iseki H, Matsui T, Inoue A, \*Arita M. *FASEB J.* 33, 14194-14203 (2019)
4. “Lipidomics needs more standardization.” Liebisch G, Ahrends R, Arita M, Arita M, Bowden JA, Ejsing CS, Griffiths WJ, Holcapek M, Kofeler H, Mitchell TW, Wenk MR, Ekroos K. *Nature Metab.* 1, 745-747 (2019)
5. “Gut microbiota confers host resistance to obesity by metabolizing dietary polyunsaturated fatty acids.” Miyamoto J, Igarashi M, Watanabe K, Karaki SI, Mukouyama H, Kishino S, Li X, Ichimura A, Irie J, Sugimoto Y, Mizutani T, Sugawara T, Miki T, Ogawa J, Drucker DJ, Arita M, Itoh H, \*Kimura I. *Nature Commun.* 10, 4007 (2019)
6. “Dysregulated fatty acid metabolism in nasal polyp-derived eosinophils from patients with chronic rhinosinusitis.” Miyata J, Fukunaga K, Kawashima Y, Watanabe T, Saitoh A, Hirosaki T, Araki Y, Kikawada T, Betsuyaku T, Ohara O, \*Arita M. *Allergy* 74, 1113-1124 (2019)
7. “MS-based lipidomics of human blood plasma – a community-initiated position paper to develop accepted guidelines.” Burla B, Arita M, Arita M, Bendt AK, Cazenave-Gassiot A, Dennis EA, Ekroos K, Han X, Ikeda K, Liebisch G, Lin MK, Loh TP, Meikle PJ, Oresic M, Quehenberger O, Shevchenko A, Torta F, Wakelam MJO, Wheelock CE, \*Wenk MR. *J Lipid Res.* 59, 2001-2017 (2018)
8. “Comprehensive analysis of the mouse cytochrome P450 family responsible for omega-3 epoxidation of eicosapentaenoic acid.” \*Isobe Y, Itagaki M, Ito Y, Naoe S, Kojima K, Ikeguchi M, \*Arita M. *Sci Rep.* 8, 7954 (2018)
9. Reduction of lipid accumulation rescues Bietti’s crystalline dystrophy phenotypes. Hata M, \*Ikeda H, Iwai S, Iida Y, Gotoh N, Asaka I, Ikeda K, Isobe Y, Hori A, Nakagawa S, Yamato S, Arita M, Yoshimura N, Tsujikawa A. *Proc Natl Acad Sci USA* 115, 3936-3941 (2018)
10. “Comprehensive analyses of oxidized phospholipids using a measured MS/MS spectra library.” Aoyagi R, Ikeda K, Isobe Y, \*Arita M. *J Lipid Res.* 58, 2229-2237 (2017)
11. “The importance of bioinformatics for connecting data-driven lipidomics and biological insights”, Tsugawa H, Ikeda K, \*Arita M, *Biochim. Biophys. Acta* 1862, 762-765 (2017)
12. “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, *Nature Commun.*, 8, 14609 (2017)
13. “Preferential incorporation of administered eicosapentaenoic acid into thin-cap atherosclerotic plaques.” Sato T, Horikawa M, Takei S, Yamazaki F, Ito TK, Kondo T, Sakurai T, Kahyo T, Ikegami K, Sato S, Sato R, Jinno Y, Kawano H, Naoe S, Arita M, Kashiwagi Y, \*Setou M. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 39, 1802-1816 (2019)
14. “Dietary Intake of Green Nut Oil or DHA Ameliorates DHA Distribution in the Brain of a Mouse Model of Dementia Accompanied by Memory Recovery.” Takeyama E, Islam A, Watanabe N, Tsubaki H, Fukushima M, Mamun MA, Sato S, Sato T, Eto F, Yao I, Ito TK, Horikawa M, \*Setou M. *Nutrients* 11, E237 (2019)
15. “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* 168, 264-279 (2017)

#### (A02 佐々木雄彦)

1. “Increased fatty acyl saturation of phosphatidylinositol phosphates in prostate cancer progression.” Koizumi A, Narita S, Nakanishi H, Ishikawa M, Eguchi S, Kimura H, Takasuga S, Huang M, Inoue T, Sasaki J, Yoshioka T, Habuchi T, \*Sasaki T. *Sci Rep.* 9, 13257 (2019)
2. “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* 2, e89462 (2017)
3. “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.* 5, 730-739 (2015)
  4. Kawana H, Kano K, Shindou H, Inoue A, Shimizu T, \*Aoki J. An accurate and versatile method for determining the acyl group-introducing position of lysophospholipid acyltransferases. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Cell Biol. Lipids.* 1864, 1053-1060 (2019)
  5. “Structural insights into ligand recognition by the lysophosphatidic acid receptor LPA6.” Taniguchi R, Inoue A, Sayama M, Uwamizu A, Yamashita K, Hirata K, Yoshida M, Tanaka Y, Kato HE, Nakada-Nakura Y, Otani Y, Nishizawa T, Doi T, Ohwada T, Ishitani R, Aoki J, \*Nureki O. *Nature* 548, 356-360 (2017)
  6. “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.* 36, 2146-60 (2017)
- (B01 岡村康司)
1. “Polarized PtdIns(4,5)P2 distribution mediated by a voltage-sensing phosphatase (VSP) regulates sperm motility.” Kawai T, Miyata H, Nakanishi H, Sakata S, Morioka S, Sasaki J, Watanabe M, Sakimura K, Fujimoto T, Sasaki T, Ikawa M, \*Okamura Y. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 116, 26020-26028 (2019)
  2. “The hydrophobic nature of a novel membrane interface regulates the enzyme activity of a voltage-sensing phosphatase.” Kawanabe A, Hashimoto M, Nishizawa M, Nishizawa K, Narita H, Yonezawa T, Jinno Y, Sakata S, Nakagawa A and \*Okamura Y. *eLife* 7, e41653 (2018)
  3. “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. USA* 113, 7521-7526 (2016)
  4. “Effects of unsaturated fatty acids on the kinetics of voltage-gated proton channels heterologously expressed in cultured cells” Kawanabe A, \*Okamura Y, *J. Physiol.* 594, 595-610 (2016)
- (B02 藤本豊士)
1. “Predominant localization of phosphatidylserine at the cytoplasmic leaflet of the ER, and its TMEM16K-dependent redistribution.” Tsuji T, Cheng J, Tatematsu T, Ebata A, Kamikawa H, Fujita A, Gyobu S, Segawa K, Arai H, Taguchi T, Nagata S, \*Fujimoto T. *Proc Natl Acad Sci USA* 116, 13368-13373 (2019)
  2. “Nuclear lipid droplets derive from a lipoprotein precursor and regulate phosphatidylcholine synthesis.” Sołtysik K, Ohsaki Y, Tatematsu T, Cheng J, \*Fujimoto T. *Nat Commun* 10, 473 (2019)
  3. “Niemann-Pick type C proteins promote microautophagy by expanding raft-like membrane domains in the yeast vacuole.” Tsuji T, Fujimoto M, Tatematsu T, Cheng J, Orii M, Takatori S, \*Fujimoto T. *eLife* 6: e25960 (2017)
  4. “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.* 212, 29-38 (2016)
  5. “Phagocytosis is mediated by two-dimensional assemblies of the F-BAR protein GAS7.” Hanawa-Suetsugu K, Itoh Y, Ab Fatah M, Nishimura T, Takemura K, Takeshita K, Kubota S, Miyazaki N, Wan Mohamad Noor WNI, Inaba T, Nguyen NTH, Hamada-Nakahara S, Oono-Yakura K, Tachikawa M, Iwasaki K, Kohda D, Yamamoto M, Kitao A, Shimada A, \*Suetsugu S, *Nat Commun.* 10, 4763 (2019)
  6. “Membrane-Deformation Ability of ANKHD1 Is Involved in the Early Endosome Enlargement.” Kitamata M, Hanawa-Suetsugu K, Maruyama K, \*Suetsugu S, *iScience* 17, 101-118 (2019)
- (B03 反町典子)
1. “Type I interferon limits mast cell-mediated anaphylaxis by controlling secretory granule homeostasis.” Kobayashi T, Shimabukuro-Demoto S, Tsutsui H, \*Toyama-Sorimachi N. *PLoS Biol.* 17, e3000530 (2019)
  2. “Nitro-fatty acids are formed in response to virus infection and are potent inhibitors of STING palmitoylation and signaling.” Hansen AL, Buchan GJ, Rühl M, Mukai K, Salvatore SR, Ogawa E, Andersen SD, Iversen MB, Thielke AL, Gunderstofte C, Motwani M, Møller CT, Jakobsen AS, Fitzgerald KA, Roos J, Lin R, Maier TJ, Goldbach-Mansky R, Miner CA, Qian W, Miner JJ, Rigby RE, Rehwinkel J, Jakobsen MR, Arai H, Taguchi T, Schopfer FJ, Olagnier D, and Holm CK. *Proc Natl Acad Sci USA* 115, E7768-E7775 (2018)
  3. “Endosomal phosphatidylserine is critical for the YAP signalling pathway in proliferating cells.” Matsudaira, T, Mukai K, Noguchi T, Hasegawa J, Hatta T, Iemura SI, Natsume T, Miyamura N, Nishina H, Nakayama J, Semba K, Tomita T, Murata S, Arai H, \*Taguchi T. *Nature Commun* 8, 1246 (2017)
  4. “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, *Nature Commun.* 7, 11932 (2016)
- (B04 横溝岳彦)
1. “Dietary omega-3 fatty acids alter the lipid mediator profile and alleviate allergic conjunctivitis without modulating Th2 immune responses.” Hirakata T, Lee HC, Ohba M, Saeki K, Okuno T, Murakami A, Matsuda A, \*Yokomizo T. *FASEB J* 33, 3392-3403 (2019)

2. "Leukotriene B4 promotes neovascularization and macrophage recruitment in murine wet-type AMD models.", Sasaki F, Koga T, Ohba M, Saeki K, Okuno T, Ishikawa K, Nakama T, Nakao S, Yoshida S, Ishibashi T, Ahmadieh H, Kanavi MR, Hafezi-Moghadam A, Penninger JM, Sonoda KH, \*Yokomizo T. *JCI Insight* 3, 96902 (2018)
3. "Na<sup>+</sup>-mimicking ligands stabilize the inactive state of leukotriene B4 receptor BLT1" Hori T, Okuno T, Hirata K, Yamashita K, Kawano Y, Yamamoto M, Hato M, Nakamura M, Shimizu T, Yokomizo T. Miyano M, \*Yokoyama S. *Nature Chem Biol* 14, 262-269 (2018)
4. "Non-steroidal anti-inflammatory drug delays corneal wound healing by reducing production of 12-hydroxyheptadecatrienoic acid, a ligand for leukotriene B4 receptor 2." Iwamoto S, Koga T, Ohba M, Okuno T, Koike M, Murakami A, Matsuda A, \*Yokomizo T. *Sci Rep* 7, 13267 (2017)
5. "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.* 6, 34560 (2016)
6. "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.* 30, 933-947 (2016)
7. "Synthesis of resolvin E3 via palladium-catalyzed addition of AcOH to vinyl epoxy alcohols" Tanabe S, \*Kobayashi Y. *Org. Biomol. Chem.* 17, 2393-2402 (2019)
8. "Total synthesis of resolvin D5", Ogawa N, Sugiyama T, Morita M, Suganuma Y, \*Kobayashi Y. *J. Org. Chem.* 82, 2032-2039 (2017)

(C01 杉本幸彦)

1. "Essential role of prostaglandin E2 and the EP3 receptor in lymphatic vessel development during zebrafish embryogenesis." Iwasaki R, Tsuge K, Kishimoto K, Hayashi Y, Iwaana T, Hohjoh H, Inazumi T, Kawahara A, Tsuchiya S, \*Sugimoto Y. *Sci. Rep.* 9, 7650 (2019)
2. "Ligand binding to human prostaglandin E receptor EP4 at the lipid-bilayer interface." Toyoda Y, Morimoto K, Suno R, Horita S, Yamashita K, Hirata K, Sekiguchi Y, Yasuda S, Shiroishi M, Shimizu T, Urushibata Y, Kajiwara Y, Inazumi T, Hotta Y, Asada H, Nakane T, Shiimura Y, Nakagita T, Tsuge K, Yoshida S, Kuribara T, Hosoya T, Sugimoto Y. Nomura N, Sato M, Hirokawa T, Kinoshita M, Murata T, Takayama K, Yamamoto M, Narumiya S, Iwata S, and \*Kobayashi T. *Nature Chem. Biol.* 15, 18-26 (2019)
3. "Role of cyclooxygenase-2/prostaglandin E<sub>2</sub>/prostaglandin E receptor 4 signaling in cardiac reprogramming." \*Muraoka N, Nara K, Tamura F, Kojima H, Yamakawa H, Sadahiro T, Miyamoto K, Isomi M, Haginiwa S, Tani H, Kurotsu S, Osakabe R, Torii S, Shimizu S, Okano H, Sugimoto Y. Fukuda K, Ieda M. *Nature Commun.* 10, 674. (2019)
4. "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*, 1862, 615-622 (2017)
5. "Olfactory receptor for prostaglandin F<sub>2α</sub> 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.* 19, 897-904 (2016)
6. "Secreted phospholipase PLA2G2D contributes to metabolic health by mobilizing omega-3 polyunsaturated fatty acids in WAT." Sato H, Taketomi Y, Miki Y, Murase R, Yamamoto K, \*Murakami M. *Cell Rep.* 31, 107579. (2020)
7. "Group III phospholipase A2 promotes colitis and colorectal cancer." Murase R, Taketomi Y, Miki Y, Nishito Y, Saito M, Fukami K, Yamamoto K, \*Murakami M. *Sci. Rep.* 7, 12261 (2017)
8. "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. *Nature Commun.* 8, 14609 (2017)
9. "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.* 291, 15602-15613 (2016)
10. "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.* 291, 15588-15601 (2016)
11. "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.* 291, 6895-6911 (2016)

(C02 矢富裕)

1. "Serum GM3(d18:1-16:0) and GM3(d18:1-24:1) levels may be associated with lymphoma: An exploratory study with haematological diseases." Nishikawa M, Kurano M, Nitta T, Kanoh H, Inokuchi JI, \*Yatomi Y. *Sci Rep.* 19, 6308 (2019)
2. "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.* 58, 763-771 (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.* 58, 433-442 (2017)
  4. “Prostaglandin E2 (PGE2)-EP2 signaling negatively regulates murine atopic dermatitis-like skin inflammation by suppressing thymic stromal lymphopoietin expression. ”, Sawada Y, Honda T, Nakamizo S, Nakajima S, Nonomura Y, Otsuka A, Egawa G, Yoshimoto T, Nakamura M, Narumiya S, \*Kabashima K. *J Allergy Clin Immunol* 144, 1265-73 e9 (2019)
  5. “Thromboxane A2 facilitates IL-17A production from V $\gamma$ 4+  $\delta\gamma$ T cells and promotes psoriatic dermatitis in mice.”, Ueharaguchi Y, \*Honda T, Kusuba N, Hanakawa S, Adachi A, Sawada Y, Otsuka A, Kitoh A, Dainichi T, Egawa G, Nakashima C, Nakajima S, Murata T, Ono S, Arita M, Narumiya S, Miyachi Y, \*Kabashima K. *J Allergy Clin Immunol* 142, 680-683 (2018)
  6. “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.* 212, 1921-1930 (2015)
- (公募班)
1. “Maternal gut microbiota in pregnancy influences offspring metabolic phenotype.” \*Kimura I, Miyamoto J, Ohue-Kitano R, Watanabe K, Yamada T, Onuki M, Aoki R, Isobe Y, Kashihara D, Inoue D, Inaba A, Takamura Y, Taira S, Kumaki S, Watanabe M, Ito M, Nakagawa F, Irie J, Kakuta H, Shinohara M, Iwatsuki K, Tsujimoto G, Ohno H, Arita M, Itoh H, \*Hase K. *Science* 367, eaaw8429 (2020)
  2. “Skin permeability barrier formation by the ichthyosis-causative gene FATP4 through formation of the barrier lipid  $\omega$ -O-acylceramide.”, Yamamoto H, Hattori M, Chamulitrat W, Ohno Y, \*Kihara A. *Proc Natl Acad Sci USA* 117, 2914-2922 (2020)
  3. “The inducible amphisome isolates viral hemagglutinin and defends against influenza A virus infection. ”, Omi J, Watanabe-Takahashi M, Igai K, Shimizu E, Ching-Yi Tseng, Miyasaka, T, Waku T, Hama S, Nakanishi R, Goto Y, Nishino Y, Miyazawa A, Natori Y, Yamashita M, \*Nishikawa K. *Nature Commun* 11, 162 (2020)
  4. “Multiple lipid binding sites determine the affinity of PH domains for phosphoinositide-containing membranes.” \*Yamamoto E, Domański J, Naughton FB, Best RB, Kalli AC, Stansfeld PJ, and \*Sansom MSP. *Science Adv* 6, eaay5736 (2020)
  5. “Activation of adenosine A2A receptor by lipids from docosahexaenoic acid revealed by NMR.” Mizumura T, Kondo K, Kurita M, Kofuku Y, Natsume M, Imai S, Shiraishi Y, Ueda T, \*Shimada I. *Science Adv* 6, eaay8544 (2020)
  6. “Method for structural determination of lipid-derived radicals.” Matsuoka Y, Izumi Y, Takahashi M, Bamba T, \*Yamada KI. *Anal Chem* 92, 6993-7002 (2020)
  7. “Reduced chain length in myelin sphingolipids and poorer motor coordination in mice deficient in the fatty acid elongase Elovl1.” Isokawa M, Sassa T, Hattori S, Miyakawa T, \*Kihara A. *FAESB BioAdv* 1, 747-759 (2019)
  8. “Gut microbiota confers host resistance to obesity by metabolizing dietary polyunsaturated fatty acids.”, Miyamoto J, Igarashi M, Watanabe K, Karaki SI, Mukouyama H, Kishino S, Li X, Ichimura A, Irie J, Sugimoto Y, Mizutani T, Sugawara T, Miki T, Ogawa J, Drucker DJ, Arita M, Itoh H, \*Kimura I. *Nature Commun* 10, 4007 (2019)
  9. “ACC1 determines memory potential of individual CD4+.” Endo Y, Onodera A, Ninomiya-Obata K, Nasu R, Asou HK, Ito T, Yamamoto T, Kanno T, Nakajima T, Ishiwata K, Kanuka H, Tumes DJ, and Nakayama T. *Nature Metab.* 1, 261-275 (2019)
  10. “Uniqueness of *Entamoeba* sulfur metabolism: sulfolipid metabolism that plays pleiotropic roles in the parasitic life cycle.” \*Mi-ichi F, Miyamoto T, Yoshida H. *Mol. Microbiol.* 106, 479-491 (2017)
  11. “Reelin deficiency leads to aberrant lipid composition in mouse brain.”, Mizukami T, Ikeda K, Shimanaka Y, Korogi K, Zhou C, Takase H, Tsuiji H, Kono N, Kohno T, Arai H, Arita M, \*Hattori M. *Biochem Biophys Res Commun* 505, 81-86 (2018)
  12. “17,18-EpETE-GPR40 axis ameliorates contact hypersensitivity by inhibiting neutrophil mobility in mice and cynomolgus macaques. ”, Nagatake T, Shioyama Y, Inoue A, Kikuta J, Honda T, Tiwari P, Kishi T, Yanagisawa A, Isobe Y, Matsumoto N, Shimoyou M, Morimoto S, Suzuki H, Hirata S, Steneberg P, Edlund H, Aoki J, Arita M, Kiyono H, Yasutomi Y, Ishii M, Kabashima K, \*Kunisawa J. *J Allergy Clin Immunol* 142, 470-484 (2018)
  13. “Reduction of lipid accumulation rescues Bietti’s crystalline dystrophy phenotypes.” Hata M, \*Ikeda H, Iwai S, Iida Y, Gotoh N, Asaka I, Ikeda K, Isobe Y, Hori A, Nakagawa S, Yamato S, Arita M, Yoshimura N, Tsujikawa A. *Proc Natl Acad Sci USA* 115, 3936-3941 (2018)
  14. “The CDC50A extracellular domain is required for forming a functional complex with and chaperoning phospholipid flippases to the plasma membrane” Segawa K, Kurata S, \*Nagata S. *J. Biol. Chem.* 293, 2172-82

(2018)

15. "SIRT7 has a critical role in bone formation by regulating lysine acylation of SP7/Osterix." Fukuda M, \*Yoshizawa T, Karim MF, Sobuz SU, Korogi W, Kobayashi D, Okanishi H, Tasaki M, Ono K, Sawa T, Sato Y, Chirifu M, Masuda T, Nakamura T, Tanoue H, Nakashima K, Kobashigawa Y, Morioka H, Bober E, Ohtsuki S, Yamagata Y, Ando Y, Oike Y, Araki N, Takeda S, Mizuta H, Yamagata K. *Nature Commun.* 9, 2833 (2018)
16. "Novel Mechanism of Regulation of the 5-lipoxygenase/leukotriene B 4 Pathway by High-Density Lipoprotein in Macrophages." Tsuda S, Shinohara M, Oshita T, Nagao M, Tanaka N, Mori T, Hara T, Irino Y, Toh R, Ishida T, \*Hirata KI. *Sci Rep.* 7, 12989 (2017)
17. "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.* 291, 762-772 (2016)
18. "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, Hirose KM, Fujiwara TK, \*Kusumi A, Murata M, *J. Cell Biol.* 216, 1183-1204 (2017)
19. "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, *Nature Chem. Biol.* 12, 402-410 (2016)
20. "Fatty acid metabolic reprogramming via mTOR-mediated inductions of PPAR $\gamma$  directs early activation of T cells", Angela M#, Endo Y#, Asou HK, Yamamoto T, Tumes DJ, Tokuyama H, Yokote K, \*Nakayama T, (#equal contribution) *Nature Commun.* 7, 13683 (2016)
21. "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, *Nature Chem. Biol.* 12, 608-613 (2016)

#### 〈書籍〉

1. 有田誠 (企画・編集) : 脂質クオリティ研究の基礎と臨床 : 医学のあゆみ (医歯薬出版) 269 巻 13 号 (2019)
2. 有田誠 (企画・編集) : 「脂質クオリティ」生命機能と健康を支える脂質の多様性 : 実験医学増刊 (羊土社) Vol.36 No.10 (2018)
3. Makoto Murakami, Takehiko Yokomizo (eds) *Bioactive Lipid Mediators: Current Reviews and Protocols*, Springer (Tokyo) 2015 年

#### 〈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 (<http://lipidbank.jp/wiki/Lipoquality:Database>)

#### 〈主催シンポジウム等の状況〉

1. 60th International Conference on the Bioscience of Lipids (ICBL2019) (一橋講堂、2019年6月) 本領域の集大成。21カ国450名の参加。
2. International Workshop on Lipidomics (理研横浜キャンパス、2019年6月) 34名の参加
3. 2nd International Conference on LipoQuality (一橋講堂、2019年6月) 140名の参加
4. 1st International Conference on LipoQuality (伊藤謝恩ホール、2017年9月) 120名の参加
5. 第42回日本医用マスメクトル学会年会 (一橋講堂、2017年9月) 320名の参加
6. 若手ワークショップ (理研横浜キャンパス、2017年5月) 90名の参加。
7. 共催シンポジウム : ICoFF2019 (2019年12月)、第92回日本生化学会 (2019年9月)、第60回日本脂質生化学会 (2018年6月)、第91回日本生化学会 (2018年9月)、ISIF2017 (2017年7月)、第69回日本細胞生物学会 (2017年6月)、第94回日本生理学会 (2017年3月)、第58回日本脂質生化学会 (2016年6月)、第9回メタボロームシンポジウム (2015年9月)

#### 〈アウトリーチ活動〉

1. Makoto Arita: Linking lipids and disease: Making the connection between fatty acids, inflammation, and tissue homeostasis: Science webinar (2020年5月6日) 視聴者2500名
2. 有田誠 : 免疫ふしぎ未来2019 (お台場日本科学未来館) 「魚の油は体に良いのか? 脂肪酸代謝バランスによる疾患制御」 (2019年8月4日) 参加者50名
3. 有田誠 : 第55回理研イブニングセミナー (理研東京事務所) 「腸内環境のリピドミクスと機能性脂質の探索研究」 (2018年11月21日)
4. 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

## 8 研究組織の連携体制

研究領域全体を通じ、本研究領域内の研究項目間、計画研究及び公募研究間の連携体制について、図表などを用いて具体的かつ簡潔に1頁以内で記述すること。

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)、ヒト髄液 (C02 矢富)、母乳 (國澤)、腸内細菌 (長谷、木村)、網膜色素細胞 (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)、腎臓 (柳田)、肝臓 (吉澤)、胎仔 (五十嵐)

・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、酵母リン脂質 (B02 藤本)、肝臓がん検体 (C02 矢富)、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)、がんモデル (今井)、リン脂質認識ドメイン (山本)。

### 【脂質イメージングセンター】

質量顕微鏡法や急速凍結・凍結切断レプリカ標識法、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、B01 岡村と連携して精子のPI(4,5)P<sub>2</sub>局在の解析を行ったほか、A01 有田と連携してアルキン脂肪酸の細胞内局在を凍結切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。

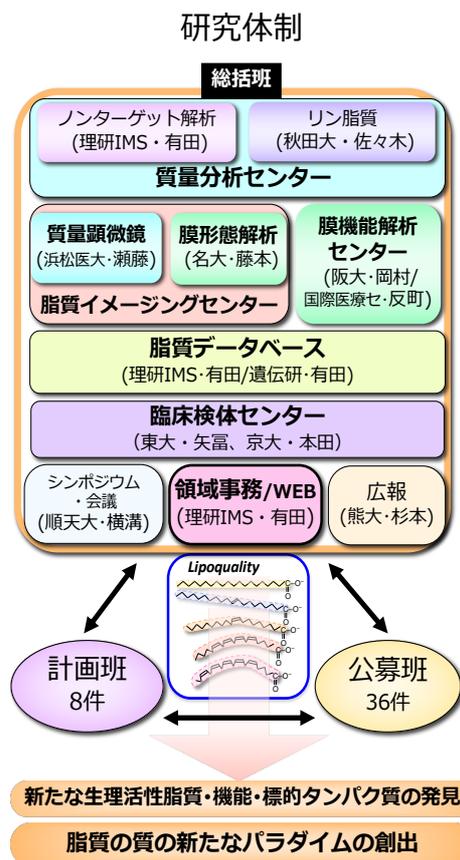
動脈硬化プラーク (A01 有田)、ロイコトリエン類 (B04 横溝)、イノシトールリン脂質 (A02 佐々木)

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。
- ・ B03 分担・田口は、ホスファチジルセリンプローブの改良を行い、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。

### 【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、血液検体およびヒト肝癌検体を提供した。
- ・ 矢富班は、A01 有田にヒト髄液検体を提供し、ノンターゲットリポドミクスにより幅広い脂質分子種と疾患との関連について網羅的な探索研究を行っている。
- ・ 矢富班は、公募班・木原、食道でのアシルセラミドを解析するため、ヒト組織検体を提供した。
- ・ 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 $\alpha$ -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した。

(有機合成) B04 分担・小林は、16 種類の脂質代謝産物の他に、酸化リン脂質を合成し、分析用標品として A01 有田、B04 横溝に提供した。

(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ン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た。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に成功し、リポクオリティの違いを認識する候補ドメインを同定した。

(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。

## 9 研究費の使用状況

研究領域全体を通じ、設備等（本研究領域内で共用する設備・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、研究費の使用状況や効果的使用の工夫について、総括班研究課題の活動状況と併せて具体的かつ簡潔に2頁以内で記述すること。また、領域設定期間最終年度の繰越しが承認された計画研究（総括班・国際活動支援班を含む。）がある場合は、その内容を記述すること。

（総括班）

### 【質量分析センター】

有田誠は、初年度（27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た。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。29年度にはガスクロマトグラフィー質量分析装置 GCMS-TQ8940 (Shimadzu) を導入し、短鎖脂肪酸や水溶性代謝物のメタボローム解析システムを立ち上げた。30年度には冷却機能付遠心濃縮装置を導入し、生体由来サンプルの安定かつ効率的な濃縮作業に利用した。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、東京医科歯科大学内で稼働させた。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）を計上した。

### 【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た。名古屋大学に既設の装置を活用して、試料の急速凍結、凍結切断レプリカ作製、電顕観察に要する消耗品（液体窒素、試料キャリア、カーボンロッド、タングステン電極、電顕観察用シートグリッドなど）を計上し、領域内だけでなく、領域外の国内研究者、外国研究者との共同研究を推進した。瀬藤光利は、浜松医科大学国際マスイメージングセンターで脂質イメージング解析システムを稼働させた。測定技術のコアとなる質量顕微鏡は既設の物を活用しており、主に生体組織や培養細胞などの測定試料の調製に関わる消耗品費と旅費（最新のイメージング技術に関する情報収集、ならびに研究体制連携に関わる情報収集、研究成果発表）を計上した。大容量となる質量顕微鏡データの解析のために、補助人件費も計上した。

### 【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た。岡村康司は研究室に備わっているアンプと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た。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）を購入した。

### 【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た。

### 【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、試薬・器具等の消耗品、送料を計上した。

（計画班）

有田誠は、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た。また、嫌気性菌単離培養装置を導入し、腸内細菌と宿主との相互作用から生まれる脂質代謝ネットワークの解析に用いた。佐々木雄彦は、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た。瀬藤光利は、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ることで、安定的に測定データを得ると同時にスループットの向上を目指したリポクオリティイメージングを構築した。また、水安定同位体比アナライザーを用いて、 $D_2O$  と  $H_2^{18}O$  か

らなる標識水の投与後に継時的に D/H 比及び  $^{18}\text{O}/^{16}\text{O}$  比を求めることにより、細胞内脂質分布・局在を操作することで生じる代謝変化を測定した。岡村康司は、生細胞で単分子レベルでの膜タンパク質動態を解析するため 2 レーザー励起可能な全反射蛍光顕微鏡による実験系を連携研究者・佐甲の協力の下、立ちあげた。また VSP の X 線結晶構造解析が進展しており基質であるイノシトールリン脂質のリポオリティ認識の原子レベルでの構造基盤を明らかに出来る状況が近づいており、令和 2 年度に繰越してこれを実現する。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た。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 実験に用いた。田口友彦は、バイオハザード対策用キャビネット、セルソーター、ケミルミイメージングシステムを導入し、脂質プローブ発現細胞の調製、分取、観察に活用した。杉本幸彦は LC-MS/MS システム導入し、酸化脂肪酸代謝物の一斉定量系を立ち上げ、生体におけるリポオリティ変動を捉える解析系を確立した。本解析系を用いて、本領域内外の研究者と多くの共同研究を進めた。矢富裕は、ヒト検体保管用のディープフリーザーを購入し、ヒトサンプルの保管する体制を整え、また、超微量分光光度計、サーマルサイクラー、クリーンベンチを購入し、ヒトサンプルを調整する体制を整えた。

#### (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た。今井浩孝は、重水素型 PCOOH 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た。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た。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た。池田華子は、網膜変性疾患患者および健常者の iPS 細胞を維持・分化培養し、分化網膜色素上皮細胞の形態、食食など機能解析を行った。長谷耕二は、初代培養系を用いて腸内代謝物の免疫制御活性スクリーニングを行った。鈴木健一は、イメージスプリッティング光学系を導入した多色同時 1 分子観察により、脂質プローブのダイナミクス解析を行った。山本詠士は、分子動力学計算用サーバーを導入し、膜結合タンパク質と脂質との相互作用について原子・分子レベルで解析を行った。大戸梅治は、クライオ電顕構造解析に向けたタンパク質試料調製のための培養、精製などに使用した。木原章雄は個別換気飼育システムを導入し、極長鎖脂肪酸産生異常マウスの飼育に使用した。西川喜代孝は、Nucleofector デバイスを導入し、細胞への遺伝子導入の高効率化に活用した。三浦進司は、骨格筋張力測定装置を導入し、カルジオリピン生合成促進による摘出筋の発揮張力変化の観察に用いた。吉澤達也は、中鎖脂肪酸アシル化リジン残基特異的抗体を用いた免疫沈降法により、特定の脂肪酸アシル化修飾を受ける新規タンパク質の取得を行った。吉原良浩は、高精度容量可変型マイクロインジェクション装置を導入し、遺伝子改変フィッシュの作製に活用した。遠藤裕介はサイトスピンを導入し、Th17 細胞によって誘導される組織炎症の定量・評価に用いた。柳田素子は、マウス腎障害モデルおよびヒト腎摘サンプルの三次リンパ組織を解析するとともに、血清・尿の質量分析を行い、三次リンパ組織形成を示すマーカーを探索した。

#### (国際活動支援班)

国際連携オフィスを設置し、領域ホームページ内で日本語、英語、中国語で情報発信を行った。国際交流の推進として、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、2019 年には国際若手ワークショップを開催した。その結果、5 年間で 10 件の海外派遣（シンガポール、スウェーデン、米国、英国、中国、デンマーク、オーストラリア、チェコ）、15 件の招聘（シンガポール、フィンランド、イタリア、中国、マレーシア）を実現した。来日希望の技術研修者（英国 1 名）と渡米希望の技術研修者（若干名）について、研修日程が 2020 年度以降に延期され、また国際連携拠点であるシンガポール大学との合同ワークショップ開催が 2020 年度に延期されたため、最終年度の繰越を行った。

## 10 当該学問分野及び関連学問分野への貢献の状況

研究領域全体を通じ、本研究領域の成果が当該学問分野や関連学問分野に与えたインパクトや波及効果などについて、「革新的・創造的な学術研究の発展」の観点から、具体的かつ簡潔に1頁以内で記述すること。なお、記述に当たっては、応募時に「①既存の学問分野の枠に収まらない新興・融合領域の創成を目指すもの」、「②当該領域の格段の発展・飛躍的な展開を目指すもの」のどちらを選択したか、また、どの程度達成できたかを明確にすること。

応募時の選択：②当該領域の格段の発展・飛躍的な展開を目指すもの

### 【革新的な脂質解析技術の確立】

本領域研究の大きな成果の1つは、リポクオリティの違いを見極める新しいリポドミクス技術の開発である。これを達成するには、従来のターゲット解析に加えて、探索範囲が飛躍的に拡大するノンターゲット解析が有機的かつ効率的に繋がるのが不可欠であった。有田らは、実測データに基づくマスマスケットライブラリーの構築を進め、ノンターゲット解析から得られた MS/MS スペクトルから脂質構造を網羅的に推定するためのアルゴリズムを開発し、現状約 8,000 種のリポクオリティを捉える情報処理技術の開発に成功した。ここで開発されたソフトウェア「MS-DIAL4」は理研ウェブサイトから無料公開しており、文字通りグローバルに本領域の格段の発展や飛躍的な展開のために貢献している。また、ノンターゲット解析で得た精密質量や分子の断片構造などの情報を組み合わせながら代謝物の同定を行うスペクトルネットワーク解析法を構築し、未知の脂質分子の構造推定や表現型と関連する代謝物群の抽出を可能にした。さらに脂質分子の定量結果を代謝マップに投影するシステムを構築し、疾患やバイオロジーと相関を示す代謝経路、代謝ネットワークの解析を加速させた。このようなオリジナルな基盤技術を領域の中心に据えることにより、分野横断的な研究の輪が大きく広がった。これらの成果をもとに、生体サンプルから得られた脂質分子の構造・分布・定量情報を集めたリポクオリティ・データベースを公開した。さらにシンガポール大学 SLING など海外のリポドミクス拠点との国際ワークショップの開催・連携や、Lipidomics-Standards-Initiative (LSI), LIPIDMAPS など国際コンソーシアムとの連携を深めた。

一方、電子顕微鏡解析（急速凍結・凍結切断レプリカ標識法）による膜リン脂質のナノレベル分布を可視化解析する方法、質量顕微鏡（TOF-SIMS）を用いた細胞内脂質局在を 200 nm の空間解像度で検出する方法、機械学習的手法を導入する事で組織の脂質イメージングデータの半自動解析法の確立、細胞内膜ドメイン解析用の膜リン脂質結合蛍光プローブの開発、などを通して、細胞や組織において脂質が作り出す局所環境の同定と可視化技術の開発が行われ、共同研究から多くの成果が生まれた。

### 【脂質多様性が司る生命現象の解明】

脂質は水に溶けない物性、ゲノムに直接コードされないことなどから、多くの関連分野において解析しづらい対象であった。また、脂質はその特性として、単独の分子が生理活性を有するものと、分子集合体として「場」の制御に関わるものがあり、その中でどのような脂質多様性（リポクオリティ）が存在し、その特性や分子情報が生体内でどのように認識・利用されているのかを分子レベルで理解することが、本領域から関連分野に学術的な波及効果を与える上で重要な課題であった。

本領域では、生体内における脂肪酸代謝酵素やリン脂質代謝酵素の機能解析から、脂質の4大機能（シグナル分子、生体膜、エネルギー代謝、バリア機能）をそれぞれ制御する特異的な脂質代謝経路が明らかになった。また、腸内細菌由来リノール酸代謝物 HYA、EPA 由来抗炎症性代謝物 17, 18-EpETE、母体の腸内細菌が産生する短鎖脂肪酸が、それぞれ特異的受容体を介して生理機能を発揮する事が明らかになった。また、LTB<sub>4</sub>受容体 BLT1、PGE<sub>2</sub>受容体 EP4、LPA受容体 LPA6 の X 線結晶構造が解かれ、それぞれ受容体による生理活性脂質の分子認識様式が明らかになった。さらに技術的に解明困難である膜タンパク質と膜脂質との疎水領域相互作用について、GPCR と DHA 含有リン脂質、電位依存性プロトンチャネルとアラキドン酸、細胞骨格系タンパク質とアラキドン酸含有 PIP2、などの相互作用様式が NMR で解かれ、さらに分子動力学計算から、膜内の PIP 濃度に依存して PH ドメインと生体膜の結合様式が変化することが明らかになった。さらに「脂質場」としての働きとして、精子鞭毛の PIP<sub>2</sub>環境が K<sup>+</sup>チャネルの機能調節から運動性を制御する事、出芽酵母の液胞膜にラフト様脂質ドメインが形成され脂肪滴の取り込みと分解が進行すること、ゴルジ体の SM 膜ドメインで STING 活性化、エンドソーム PS 膜ドメインを足場として Hippo/Yap 経路の局在や活性化が制御される事、などが明らかになった。このように、生体が脂質の多様性を生み出し、その構造的な特質をいかに認識し、その特性や情報を利用しているのかを分子レベルで解明することにより、今後さらに病態やバイオロジーの根本的理解に繋がる本研究領域の成果が続々と世界に向けて発信されることが期待される。

## 11 若手研究者の育成に関する取組実績

研究領域全体を通じ、本研究領域の研究遂行に携わった若手研究者（令和2年3月末現在で39歳以下。研究協力者やポスドク、途中で追加・削除した者を含む。）の育成に係る取組の実績について、具体的かつ簡潔に1頁以内で記述すること。

（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月に開催した。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けられた。

（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。その結果、5年間で10件の海外派遣（シンガポール、スウェーデン、米国、英国、中国、デンマーク、オーストリア、チェコ）、15件の招聘（シンガポール、フィンランド、イタリア、中国、マレーシア）を実現した。

（6）リポドミクス国際ワークショップの開催：2019年6月に理研横浜で開催した。シンガポール、ドイツ、米国など8カ国12名の若手研究者を招聘し、国内の若手研究者を合わせ計34名で、将来の国際交流を見据えたグループディスカッションを実施した。

（7）領域主催の国際会議（ICBL2019）：領域主催の国際会議では多くの若手に英語での発表の場を提供し、YIAなど多数用意して士気を高める工夫をした。

その他、有田班の磯部洋輔と横溝班の李賢哲は、2017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、2018年2月よりUC Berkeley (USA)へ留学した。有田班の永沼達郎、青柳良平は、それぞれ2016年8月、2017年4月に慶應義塾大学薬学部助教に、岡橋伸幸は、2018年4月より大阪大学工学部助教、2019年12月より同准教授に、池田和貴は、2019年4月よりかずさDNA研究所生体分子解析グループリーダーに、石原知明は、2020年4月より長崎国際大学薬学部講師に就任した。有田（正）班の津川裕司は、2016年理研研究奨励賞、2019年理研梅峰賞を受賞した。瀬藤班の武井史郎は2017年4月より中部大学応用生物科学部講師に、杉山栄二は2017年3月より静岡県立大学薬学部助教に、松下祥子は2017年3月より日本大学理工学部助教に、Faryal I. は2018年4月より広島大学医学部助教に、近藤豪は2018年9月より北海道大学医学研究院助教に、堀川誠は2020年4月より広島大学理学部助教に就任した。岡村班の川鍋陽は2019年6月より香川大学医学部講師に、Akter S. は2020年4月より同研究室助教に、Ratanayotha A. は助教を経て2018年10月よりマヒドン大学 Siriraj 病院副学部長に、松田真は2017年4月より大阪大学蛋白研助教に就任した。杉本研の北條寛典と告恭史郎は、2018年4月より神戸薬科大学助教、山口東京理科大学薬学部助教にそれぞれ就任した。村上研の村瀬礼美は、2018年4月より昭和大学薬学部助教に就任した。矢富班の蔵野信は、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、平成30年度日本臨床検査医学会学術賞を受賞した。

## 12 総括班評価者による評価

研究領域全体を通じ、総括班評価者による評価体制（総括班評価者の氏名や所属等）や本研究領域に対する評価コメントについて、具体的かつ簡潔に2頁以内で記述すること。

### ① 総括班評価者・西島正弘(公益財団法人 薬学研究奨励財団 理事長)

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かった。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いう挑戦的な目標を掲げて立ち上げられた研究領域である。本領域は、有田領域代表をリーダーとし、計画研究8件と公募研究 36 件により構成され、幅広い分野の生命科学研究を推進してきた。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した点にある。本研究領域は、新学術領域研究の中で唯一「脂質」を対象とした基礎研究領域であり、国民が食の質や腸内細菌叢に高い関心を示す中で発足した、我が国を代表する脂質研究の拠点である。

本領域では、総括班の中心に質量分析センターを設置し、班員が脂質の一斉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、主要な脂質を一斉定量できるターゲット型メタボローム解析のみならず、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、新規脂質分子を含めた脂質の一斉解析を支援した。実際、計画班員のみならず、前後期公募班員の半数以上が有田班とタイトな一斉定量解析を行い、非常に多くの成果を挙げた。特筆すべきは、支援班としての経験を活かし、ノンターゲット型脂質分析の方法論を確立した点(*Nat. Biotech.* 2020)である。一方、質量顕微鏡法(瀬藤・青木)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。また計画班員の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、計画班間で相互共有するとともに、公募班 36 組中 13 組に提供し、リポクオリティ変化と表現型との関連解析を推進した。またリポクオリティ受容機構に関しては、計画班員がそれぞれ注目する脂肪酸(酸化物)やリゾリン脂質を認識するイオンチャネルや受容体の各分子について、構造-活性相関解析と構造生物学を組合せ、リポクオリティの認識メカニズムを解明した(*Nature* 2017; *Nat Chem Biol* 2018; *Nat Chem Biol* 2019)。さらにヒト外挿研究の推進のため、脂質解析に特化した臨床検体センター(矢富・本田)を設置し、計画班や公募班の研究を支援し、いくつもの興味深い知見を得た。とくに本領域内の秀逸な共同研究として特筆したいのは、前期公募班の木村が有田のメタボローム解析を活用し、腸内細菌による脂肪酸代謝物が受容体を介して宿主や子の代謝疾患に影響することを示した点(*Science* 2020; *Nat Commun* 2019)、さらには田口が開発した特定膜脂質分子に対する選択的プローブを、藤本が凍結レプリカ標本法に適用して解析し、本脂質分子がスクランブラーゼ TMEM16K 依存的に小胞体膜の外葉側に偏在することを示した点 (*PNAS* 2019)である。実際、本研究領域は、これらの成果を含め、高インパクト誌 (IF > 10) 論文 31 報として(令和 2 年 6 月時点)報告しており、班員間の有機的な連携が功を奏したと判断される。

本領域の集大成として 2019 年 6 月に東京で開催された第 60 回国際脂質生物学会議(60<sup>th</sup> ICBL)は、日本では 31 年ぶりの開催であったが、20 名超の海外招待講演や 6 名の国内招待講演はもちろん、一般参加者の発表も極めてレベルが高いものであった。実際、例年 150 名程度の参加者のところ、その 3 倍以上の参加者があり、本領域の脂質研究がいかに活発であり国外からも高く評価されているかを証明する機会となった。また本 ICBL 会議のサテライトとして脂質解析法の国際ワークショップを開催し、海外からの若手研究者 20 名を受入れ、解析手法の啓蒙に努めるとともに、国際交流を積極的に推進していた。

以上のように、有田領域代表のリーダーシップのもと、計画班員による研究推進方策がタイトな連携を産み出した結果、新たな視点からの分野横断的脂質研究が推進され、それに見合う成果が達成された

と判断される。また、この領域には重要な課題がまだまだ数多く残されており、今後も更なる大きな発展が期待できる。

## ② 総括班評価者・横山信治(中部大学客員教授、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、十万種を超える多様な脂質分子の存在が推定された。しかしこの脂質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った。本領域では、各計画班員が培ってきた脂質に対する取組みを基盤としてそれぞれの専門分野を統合し、我が国の先端的脂質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たものと位置づけられる。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・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 36 件よりなる研究班を構成し、膜ラフト・小胞輸送などの細胞生物学的題材から個体の社会行動にいたる多彩な生物事象に対して、細胞はもちろん酵母からヒト検体までの広範なモデル生物を用いて迫ろうとしたチーム型研究である。

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 基を設置し、班員の脂質分子解析を強力に支援した結果、計画・公募班の半数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、こうした共同研究を通じて蓄積した脂質分子データから生物情報学的に処理することで、その生物学的な意義を読みとる方法論の確立を試みた点であり、その集大成として論文化に成功した(*Nat. Biotech.* 2020)点は、特筆に値する。一方、脂質研究の技術面においては、一般的な質量分析の技術開発に加え、画像化による質量顕微鏡や急速凍結切断レプリカ電顕など脂質イメージング法の開発が取り込まれ、特定脂質分子の細胞レベルでの局在(瀬藤・青木)や細胞内の分布動態(瀬藤・田口・藤本)を捉えることに成功した。現時点では特定脂質分子に限られるが、その汎用性が高まれば、生物科学研究全般に波及する画期的な技術として期待される成果である。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)にも成果が出ており、脂質受容体・チャネルが多様な脂質分子の構造を認識する分子機構の一端が解明された。臨床検体センター(矢富・本田)では、血清管理や抽出法を標準化した試料が準備された結果、疾患予備群や疾患重症度と高い相関を示す脂質分子が見出され、応用研究段階に入っている。

これまで班会議に参加する機会を得たが、計画班員のみならず、公募班員の発表内容も総じてレベルが高かった。脂質研究と言っても、実際に各研究者が基盤としている学問分野は、細胞生物学から医化学、生物物理学、生物情報学と多岐にわたるが、そうした分野間のギャップを埋める仕掛けが随所に組み込まれ、これにより分野・世代を超えて一体感を産み出すことに成功していたと考える。実際、本領域内で 200 超の共同研究を編み出し、前期公募班員 20 組のうち 12 組の成果が総括班の支援で成し遂げられたものである。さらに第 5 回班会議では、後期公募班 16 組のうち、実に 10 組が有田領域代表との共同研究でブレイクスルーを得ていた。その結果、本領域全体の成果として、2020 年 6 月時点で高インパクト誌(IF>5.0)論文 52 報となっており、総括班がうまく機能しチーム研究が成功したと言えよう。これには、本領域の最大の推進力となっているノンターゲット解析と変動脂質分子の絞り込み法が確立としていたことに加え、有田領域代表をはじめとする計画班員が脂質分子解析のメンターとして、その後の生物学的意義の検証までしっかりとサポートしたことに依るところが大きいと考える。

当初の評価者の懸念事項として、本領域で扱う「脂質の質・リポクオリティ」には、1)メディエーターとして生理活性に関わる脂質分子と、2)集合体として「場」の質や環境の制御に関わる脂質分子、が混在しており、時として混乱して理解されているという点があった。この点に対し、有田領域代表は、各班員にこうした視点から方向性を整理する必要性とそれによって機能に迫るアプローチが異なる点などを丁寧に説き、それが形となって実を結びつつあると感じられる。実際に、質の高い多くの論文が上述のごとく発表され、現在も複数の論文が投稿され審査中であることから、リポクオリティ研究が既存の学問分野に新視点を投じたことを伺い知ることができる。

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た結果、新学術領域として新たな脂質生物学分野を切り開いたものとして大いに評価できる。