

# 【新学術領域研究（研究領域提案型）】

## 生物系



### 研究領域名 脂質クオリティが解き明かす生命現象

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

ありた まこと  
有田 誠

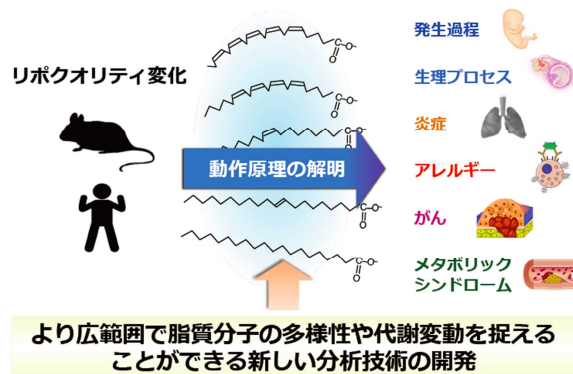
研究課題番号：15H05897 研究者番号：80292952

#### 【本領域の目的】

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、脂質分子の多様性や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。これら脂質分子種の多様性が司る機能的な特質を「リポクオリティ」と捉え、それらが果たす生物学的意義について考える必要がある。そこで本領域では、生命現象におけるリポクオリティ多様性の意義を明らかにすることを目的とし、リポクオリティの機能発現に関わる脂質分子や標的分子の同定、およびその動作原理の解明を目指す。

#### 【本領域の内容】

脂質は生体膜成分、エネルギー源、シグナル分子としての機能を持ち、リポクオリティの多様性はこれら脂質の三大機能に大きな影響を与えうる。リン脂質クオリティは、生体膜の流動性や小胞輸送、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などは、エネルギー代謝に影響を及ぼす。また、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、エイコサノイドやドコサノイドと呼ばれる脂質メディエーターに変換され、シグナル分子として炎症など多彩な生命現象を制御する。しかしながら、これら脂質分子種の多様性を網羅的に捉えるための解析技術は未だ整備途上にあり、またリポクオリティの違い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萌芽的な段階にある。そこで本領域では、リポクオリティの多様性を広範囲かつ明確に識別し、その違いを浮き彫りにすることができる最先端の質量分析技術を開発し、リポクオリティの違いを反映する機能性脂質の同定を目指す。また、リポクオリティを操作することで、脂質の多様性や不均一性の生物学的意義に迫る。また、リポクオリティの違いを生体がいかに感知し、その恒常性がいかに制御されているのかを分子レベルで明らかにし、その破綻が引き起こす各種疾患・病態との関連性を明らかにする。



#### 【期待される成果と意義】

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新しい分析技術は、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（リポクオリティ）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る。また、最先端の質量分析技術によるメタボローム解析からは、未知の機能性脂質が多数発見されることが期待される。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、様々な研究分野に対して領域横断的な波及効果を与えることが期待される。

#### 【キーワード】

リポクオリティ：脂質分子種の多様性が司る機能的な特質

#### 【研究期間と研究経費】

平成 27 年度－31 年度  
1,180,100 千円



**Title of Project : Quality of lipids in biological systems**

Makoto Arita  
(RIKEN, Center for Integrative Medical Sciences, Team Leader)

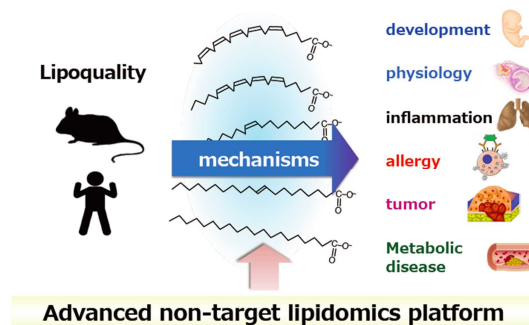
Research Project Number : 15H05897 Researcher Number : 80292952

**【Purpose of the Research Project】**

Lipids are recognized as extremely diversified molecules, however, the reason for this diversity of lipids is not fully understood. Precise determination of each molecular species of lipids, namely lipoquality (quality of lipids), becomes a prerequisite to understand their biological roles and potential links between lipid metabolisms and biological phenotypes. The purpose of this research project is to understand the functional roles of diverse lipid species in biology, especially focusing on the mechanisms in which specific quality of lipids are required to elicit biological functions.

**【Content of the Research Project】**

Lipids are a class of hydrophobic molecules that function as structural component of biological membrane, neutral lipids as a major form of energy storage, and lipid mediators as signaling molecules. Quality of lipids (lipoquality) largely affects these three major functions of lipids. For example, quality of membrane lipids and lipid microdomains regulate the function of proteins and thus modify cellular functions. Quality of neutral lipids affects energy homeostasis, and quality of fatty acids such as omega-3 and omega-6 series affects the mediator balance under physiological and/or pathophysiological conditions. Recent advances of mass spectrometry enabled the detailed study of metabolism, distribution and dynamics of individual class of lipids. In this project, we'll develop an advanced non-target lipidomics platform to comprehensively monitor and distinguish different quality of lipids, and thus try to understand how different quality of lipids and their unique metabolites are recognized by target proteins that could explain the biological significance of diverse lipid species in living systems.



**【Expected Research Achievements and Scientific Significance】**

Since lipids are water-insoluble molecules and are not the primary product of genome, it is still difficult to handle or control. Because of these specific properties, lipid research is lagging behind compared to other life science fields. Advanced mass spectrometry now enables the detailed analysis of lipids, and one of the goals of this project is to develop a hub of advanced non-target lipidomics platform within next 5 years. It is expected to identify novel bioactive lipids by using advanced lipidomics platform. Also visualization of lipid distribution by imaging technology and clarifying molecular interaction of lipids and membrane proteins will provide a new basis to understand the role of specific lipid-protein interaction in membrane biology. Since lipid balance is involved in various biological phenomena, we aim to elucidate how lipid homeostasis is maintained and how disruption of this homeostatic balance can initiate diseases.

**【Key Words】**

Lipoquality: Functional features of diverse lipid molecular species

**【Term of Project】** FY2015-2019

**【Budget Allocation】** 1,180,100 Thousand Yen