

機関番号：82401

領域設定期間：2015～2019

領域番号：3701

研究領域名（和文） 脂質クオリティが解き明かす生命現象

研究領域名（英文） Quality of lipids in biological systems

領域代表者

有田 誠 (ARITA, Makoto)

国立研究開発法人理化学研究所・生命医科学研究センター・チームリーダー

研究者番号：80292952

交付決定額（領域設定期間全体）：（直接経費）1,298,900,000円

研究成果の概要

本領域の中心課題は、生命の脂質多様性（リポクオリティ）を解明するための最先端リポドミクス解析システムの開発にあった。その成果として、液体クロマトグラフィー質量分析（LC-MS）解析から脂質構造を推定するためのソフトウェアを開発し、約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を構築した。なお、ここで開発されたソフトウェア「MS-DIAL4」は無料公開しており、文字通りグローバルに本領域の発展や飛躍的な展開のために貢献している。また、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。一方、電子顕微鏡解析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、質量顕微鏡を用いた細胞内脂質局在をサブミクロンレベルの空間解像度で検出する方法、膜ドメイン解析用の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、多くの研究成果が生まれた。

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、脂質の生物学的機能（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分子機構が明らかになった。例えば、皮膚バリア機能を担う脂質の生合成にリノール酸が必須である事や、脳、網膜、精巣などにDHAなど長鎖多価不飽和脂肪酸が高い割合で存在する仕組みが明らかになった。また、腸内細菌由来の脂肪酸代謝物や ω -3脂肪酸由来の抗炎症性代謝物などが、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、エイコサノイドやリゾリン脂質メディエーターの受容体構造が解かれ、それぞれ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った膜タンパク質と脂質との疎水性領域における相互作用が、構造生物学的手法や分子動力学計算を取り入れることにより理解が進んだ。さらに「脂質場」としての働きとして、精子鞭毛の特殊なナノ膜ドメインの形成がイオンチャネル活性化を介して運動性を制御する事や、細胞内オルガネラ上のナノ膜ドメインで自然免疫シグナル分子が活性化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成功した。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、今後さらに病態やバイオロジーの根本的理解に繋がる大きな発展が期待される。

研究分野：脂質生物学

キーワード：脂質、代謝、細胞膜、生理活性、メディエーター、イメージング、質量分析

1. 研究開始当初の背景

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。一方で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。

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、十萬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。そこで本領域では、脂質の構造多様性を包括的に捉え、可視化するための革新的な脂質解析技術を軸として、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、という疑問に対して、新しい学術研究を多元的かつ効率的に展開する All Japan の研究体制で取り組むことにした。

2. 研究の目的

脂質は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、シグナル分子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、生命の脂質多様性や動的な代謝ネットワークを捉えることは、その生物学的意義を理解する上で極めて重要である。そこで本領域では、これら脂質の多様性が司る機能的な特質を「リポクオリティ」と捉え、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した。

2. 研究の方法

本領域では、脂質研究をサポートする複数の研究支援センター(①質量分析センター、②脂質イメージングセンター、③膜機能解析センター、④脂質データベース、⑤臨床検体センター)を総括班に配置し、計画班員・公募班員で共有することで、経済的・時間的に効率的な研究を展開すると共に、脂質研究の経験が少ない班員の研究をサポートし、より広い視野、バイオリソースからのリポクオリティ研究を展開できる体制を構築した。とくに、幅広くリポクオリティの違いや変化を捉えることができる最先端リピドミクス解析システムは、汎用性の高いデータベースの構築および共同利用態勢を積極的に進めることで、複数の学問領域をまたぐ脂質研究の基盤プラットフォームとして本領域の大きな推進力となった。また、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サブミクロンレベルの空間解像度で検出する方法、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を行った。また、リポクオリティの違いを膜タンパク質が識別・受容する分子機構について、構造生物学および生理学的アプローチから検討を進めた。さらに、リポクオリティの恒常性を維持する分子メカニズムや、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解明することにより、リポクオリティの破綻が基盤病態となる疾患の理解につながった。さらに、新規生理活性脂質の同定や既存の脂質分子の新機能の発見を通じて、広範な生命科学領域に波及効果を与えた。

4. 研究の成果

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: 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(有田班)

リポクオリティの違いを捉える最先端リピドミクス解析基盤の確立、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。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* 2020)。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、疾患やバイオリジ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、リノール酸が角質バリアの形成に必要な脂質 ω - ω 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、EPA や DHA など ω 3 脂肪酸の構造特異的な代謝経路を「 ω 3 脂肪酸カスケード」と命名し、責任酵素の同定(*Sci Rep* 2017)や、抗炎症作用の分子メカニズムの解明(公募班・國澤と共同、*J. Allergy Clin. Immunol* 2018)を進めた。さらに、長鎖多価不飽和脂肪酸(LC-PUFA)を特定の臓器に濃縮するための仕組みとして、長鎖アシル CoA 合成酵素(ACSL6)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おいて特定の脂肪酸クオリティ、すなわち DHA など LC-PUFA を含有する脂質の存在が重要であることを示した(*FASEB J* 2019)。

分担・瀬藤の細胞レベルのリポクオリティの可視化については、酢酸ウラニル固定と飛行時間型二次イオン質量分析法(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。組織レベルのリポクオリティの可視化については、機械学習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化解析法が確立され、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: 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(佐々木班)

約 200 種類のイノシトールリン脂質(PIPs)分子種群の動態を捉えるターゲット解析法を用いて、

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発がん抑制作用を示すことを明らかにした (*Cancer Discov* 2015)。また、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。また、分担・青木はイノシトールリン脂質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: 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(岡村班)

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)。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、膜と相互作用する酵素内の新規ドメインを同定した (*eLife* 2018)。精子の鞭毛に発現する VSP が特殊な PIP2 ナノドメインを形成し、カリウムチャネル Slc3 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 (*Proc Natl Acad Sci USA* 2019)。

B02: リポクオリティが演出する膜の形態と性質(藤本班)

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 (*Proc Natl Acad Sci USA* 2019)。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、ミ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 (*eLife* 2017)。分担・末次は、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: 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(反町班)

新規のスフィンゴミエリン (SM) 認識蛍光プローブ、および結合力が異なる複数のホスファチジルセリン (PS) 認識蛍光プローブを開発し、さらにこれらプローブを発現したトランスジェニックマウスを作成することで、炎症・免疫系細胞におけるオルガネラ膜脂質ドメインの可視化に成功した。分担・田口は、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 型インターフェロン応答を惹起することを明らかにした (*Nat Commun* 2016, *Proc Natl Acad Sci USA* 2018)。また、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 が形成する膜ドメインの近傍に存在するタンパク質を網羅的に同定した (*Nat Commun* 2017)。

B04: リポクオリティを認識する受容体分子機構(横溝班)

ロイコトリエン B4 受容体 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)。A02 分担・青木は、リゾホスファチジン酸受容体 LPA6 の結晶構造解析から、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)。C01 杉本は、ヒト EP4 受容体が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 ω 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)。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 (*JCI insight* 2018)、BLT2 受容体が肺炎球菌毒素ニューモライシンによる急性肺障害に保護的に働くこと、角膜の修復を促進することを見いだした (*Sci Rep* 2016, *Sci Rep* 2017)。分担・小林は酸化脂肪酸の効率的合成法の開発に成功した (*Springer Review*, 2019)。

計画研究 C: リポクオリティと疾患

C01: 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(杉本班)

脂肪組織でアラキドン酸からプロスタグランジン E2 (PGE₂) を産生する酵素系を同定し、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。分担・村上はホスホリパーゼ群が制御するリポクオリティの解明として、脂肪組織の PLA2G2D が ω 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)、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: リポクオリティを切り口としたヒト疾患の理解(矢富班)

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、その基質である LPC の増加によることを明らかにした (*J Lipid Res*. 2017)。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 (*PLoS One* 2018, *Sci Rep* 2019)。分担・本田は、飽和脂肪酸が乾癬炎症増強に寄与すること、トロンボキサン A₂ が乾癬炎症の進展に寄与することを報告した (*Sci Rep* 2017, *J Allergy Clin Immunol* 2017)。

公募研究

公募班からは、GPCR であるアデノシン A_{2A} 受容体シグナル伝達活性が DHA 含有リン脂質で促進さ

れることを NMR 計測により解明 (幸福ら、*Science Adv* 2020)、分子動力学シミュレーションから、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ことを解明 (山本ら、*Science Adv* 2020)、母体の腸内細菌が産生する短鎖脂肪酸が受容体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 (木村ら、*Science* 2020)、腸内細菌由来リノール酸代謝物 HYA が受容体を介して耐糖能改善効果を示す事 (木村ら、*Nat Commun* 2019)、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こと (西川ら、*Nat Commun.* 2020) などの成果が得られた。

5. 主な発表論文等 (受賞等を含む)

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. “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)
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. “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)
5. “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)
6. “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, Shiraiishi Y, Ueda T, Shimada I. *Science Adv* 6, eaay8544 (2020)
7. “Skin permeability barrier formation by the ichthyosis-causative gene FATP4 through formation of the barrier lipid ω -O-acylceramide.” Yamamoto H, Hattori M, Chamulitrat W, Ohno Y, Kihara A. *Proc Natl Acad Sci USA* 117, 2914-2922 (2020)
8. “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)
9. “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)
10. “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)
11. “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)
12. “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)
13. “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)
14. “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)
15. “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)
16. 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)
17. "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)
 18. "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)
 19. "Na⁺-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)
 20. "17,18-EpETE-GPR40 axis ameliorates contact hypersensitivity by inhibiting neutrophil mobility in mice and cynomolgus macaques." Nagatake T, Shiogama Y, Inoue A, Kikuta J, Honda T, Tiwari P, Kishi T, Yanagisawa A, Isobe Y, Matsumoto N, Shimojou 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)
 21. "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)
 22. "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)
 23. "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)
 24. "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)
 25. "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)
 26. "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)
 27. "Raft-based sphingomyelin interactions revealed by new fluorescent sphingomyelin analogs", Kinoshita M, Suzuki KGN, Matsumori N, Takada M, Ano H, Morigaki K, Abe M, Makino A, Kobayashi T, Hirokawa KM, Fujiwara TK, Kusumi A, Murata M. *J Cell Biol* 216, 1183-1204 (2017)
 28. "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)
 29. "Olfactory receptor for prostaglandin F2 α 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. *Nature Neurosci* 19, 897-904 (2016)
 30. "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)
 31. "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. *Nature Commun.* 7, 13683 (2016)

邦文総説集

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)

ホームページ等

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>)