

平成24年度科学研究費助成事業（特別推進研究）自己評価書 〔追跡評価用〕

◆記入に当たっては、「平成24年度科学研究費助成事業（特別推進研究）自己評価書等記入要領」を参照してください。

平成24年 4月26日現在

研究代表者 氏名	清水 孝雄	所属研究機関・ 部局・職	東京大学・大学院医学系研究科・教授
研究課題名	脂質メデイエーターと脂質メタボロームの総合的研究		
課題番号	15002004		
研究組織 (研究期間終了時)	研究代表者 清水 孝雄（東京大学・大学院医学系研究科・教授） 研究分担者 中村 元直（東京大学・大学院医学系研究科・助教授） 進藤 英雄（東京大学・大学院医学系研究科・助手） 北 芳博（東京大学・大学院医学系研究科・助手） 高橋 利枝（東京大学・大学院医学系研究科・助手）		

【補助金交付額】

年度	直接経費
平成15年度	143,000 千円
平成16年度	105,000 千円
平成17年度	101,000 千円
平成18年度	102,000 千円
総計	451,000 千円

1. 特別推進研究の研究期間終了後、研究代表者自身の研究がどのように発展したか

特別推進研究によってなされた研究が、どのように発展しているか、次の(1)～(4)の項目ごとに具体的かつ明確に記述してください。

(1) 研究の概要

(研究期間終了後における研究の実施状況及び研究の発展過程がわかるような具体的内容を記述してください。)

生理活性脂質（脂質メディエーター）は前駆体が生体膜リン脂質の中に存在し、刺激に応じて酵素反応カスケードにより産生される。従って、脂質メディエーターの理解には、生合成酵素の調節、基質となる膜リン脂質の動態、放出される脂質メディエーターの定量的解析、さらには受容体研究といった多面的なアプローチが必要となる。膜脂質の合成機構とそのダイナミズムの解明は細胞生物学的に重要課題であり、あらゆる細胞機能の理解の基礎となる。また、脂質メディエーターの産生酵素や受容体などを標的とした創薬ストラテジーを提供することが出来る。本研究成果は膜脂質代謝と脂質メディエーターの作用を、リポドミクス手法で結びつけた所に特徴があり、研究概要を示した *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 2009 の総説はこの分野で最もインパクトの高い論文と評価された (*Science Watch, New Hot Paper, July 2010, Thomson Reuters 社, "Takao Shimizu discusses lipid mediators in health and disease"*)

1. 膜脂質（グリセロリン脂質）代謝解析

生体膜リン脂質はホスホリパーゼ A2 により切断され、脂肪酸とリゾリン脂質に分解され、また、活性化脂肪酸 (acyl-CoA) とリゾリン脂質がエステル結合をし、膜リン脂質が再合成される。このような代謝回転は (Lands 回転、1960)、50 年以上前に提唱されたが、分子実体は不明であった。本期間中の最大の成果は二種類のリゾホスファチジルコリンアシル転位酵素 (LPCAT) の発見である。LPCAT1 は主として DPPC (dipalmitoyl-PC) を作る酵素で肺胞 II 型上皮細胞に多量に発現していた (Nakanishi et al. *J. Biol. Chem.* 281, 20140, 2006)。その後の研究で、本酵素は肺胞サーファクタント脂質産生に重要な役割を果たし、また網膜形成にも関与することが明らかとなった。また、ホモロジーより同定した LPCAT2 は炎症細胞に多く発現し、アラキドン酸を含む膜リン脂質を合成するのみならず、acetyl-CoA を取り込み、血小板活性化因子 (PAF) の産生にも関与することを証明した (Shindou et al., *J. Biol. Chem.* 282, 6532, 2007)。これらの成果を元に期間終了後は、LPCAT2 は炎症刺激で誘導されるとともに、p38 キナーゼ MK2 を介して活性化されることなどの調節機構を明らかにした。さらに、ランズ回路に関わる一連の酵素群を単離し (Hishikawa et al., *PNAS*, 105, 2830, 2008)、800 種を越えるという膜リン脂質多様性の形成機構を明らかにしつつある。一方、ホスホリパーゼ A2 欠損マウスの研究はその後にも確実に進展させ、血小板機能への関与 (Prevost et al., *Blood* 113, 447, 2008) 神経可塑性への影響 (Le et al. *PNAS*, 107, 3198, 2010) 等を明らかにした。

2. 脂質メディエーター受容体の生理機構、病態での役割とその分子機構の解明

脂質メディエーターは G タンパク共役型受容体 (GPCR) を介して、その主作用を発揮する。ヒトは 800 種を越える GPCR を持っているが、リガンド不明のオーファン受容体が 100 近く存在する。我々のグループでは組織抽出物や市販の脂質ライブラリーを用いて、リガンド探索をするシステムを構築し、p2y9/GPR23 がリゾホスファチジン酸 (LPA) の新規受容体であることを明らかにしたが、研究期間終了後は、確立した手法を用いて、p2y5 (LPA), TDAG8 (H+), G2A (H+), BLT2 (12-HHT) などの天然リガンドを同定した。12-HHT は血小板凝集時に byproduct とし合成されう脂肪酸であるが、受容体の発見から、生物意義の解明 (マスト細胞の遊走など) が明らかになった。 (Okuno et al., *J. Exp. Med.* 205, 759-, 2008)。また、BLT1, BLT2, CysLT2, Lpa4, Lpa6 など受容体欠損マウスを次々と作製し、in vivo の機能を追跡したところ、BLT1 と 2 は、また、CysLT1 と 2 はそれぞれ同じリガンドを用いながら、正反対の作用 (proinflammatory vs anti-inflammatory) の作用を示すことを明らかにした。また、Lpa4 の欠損マウスはリンパ管や血管の形成に異常があり、浮腫、組織出血などで死亡することが明らかとなった (Sumida et al. *Blood* 116, 5060, 2010)。これらの研究はさらに分子機構の解明へ向けて研究が進められている。

3. 脂質メディエーターの網羅的、定量的解析システムの確立 (リポドミクス基盤研究)

脂質メディエーターはアラキドン酸代謝物だけでも 30 種類を越えている。従来の研究は特定の分子に注目し、EIA などで個別に定量するものだが、この方法には様々な限界があった。LC-MS を利用する方法を開発し、14 種の化合物を 10pg の検出感度で、10 分で定量する方法を開発した (Kita et al., *Anal. Biochem.* 342, 134, 2005)。研究期間終了後、機器や前処理を改良し、40 を越える分子を 1pg 限界で測定出来ることが可能となった (未発表)。これらの方法を駆使し、様々な疾患モデル動物や患者サンプルを用いて、脂質メディエーター産生のプロファイリングが可能となり、創薬標的へのアプローチが可能となりつつある。例: 多発性硬化症モデル (Kihara et al., *PNAS* 106, 21807, 2009)、肺線維症 (Oga et al., *Nature Med.* 12, 1426, 2009)、好中球関連アナフィラキシー (Tsujiura et al., *Immunity* 28, 581, 2008; Jonson et al., *J. Clin. Invest.* 121, 1484, 2011)。

1. 特別推進研究の研究期間終了後、研究代表者自身の研究がどのように発展したか（続き）

(2) 論文発表、国際会議等への招待講演における発表など（研究の発展過程でなされた研究成果の発表状況を記述してください。）

最終年度 H19 の特別推進の重複申請が採択され、新規課題にて継続研究の結果、以下の成果が発表された。H19-23 年度 (2007-2011)

(主要論文)

- Hikiji, H., Takato, T., Shimizu, T., and Ishii, S. (2008) The roles of prostanoids, leukotrienes, and platelet-activating factor in bone metabolism and disease. *Prog. Lipid Res.* 47, [107-126](#)
- Hishikawa, D*, Shindou, H*. (*, equal contribution), Kobayashi, S., Nakanishi, H., Taguchi, R., and Shimizu, T. (2008) Discovery of a lysophospholipid acyltransferase family essential for membrane asymmetry and diversity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 105, [2830-2835](#)
- Okuno, T., Iizuka, Y., Okazaki, H., Yokomizo, T., Taguchi, R., and Shimizu, T. (2008) 12(S)-Hydroxyheptadeca-5Z, 8E, 10E-trienoic acid is a natural ligand for leukotriene B4 receptor 2. *J. Exp. Med.* 205, [759-766](#)
- Mashimo, M., Hirabayashi, T., Murayama, T., and Shimizu, T. (2008) Cytosolic PLA2a activation in Purkinje neurons and its role in AMPA-receptor trafficking *J. Cell Sci.* 121, [3015-3024](#)
- Shindou H. and Shimizu T. (2009) Acyl-CoA:lysophospholipid acyltransferases. *J. Biol. Chem.* 284, [1-5](#)
- Prevost, N., Mitsios, J., Kato, H., Burke, J. E., Dennis, E.A., Shimizu, T. and Shattil, S. J. (2008) Group IVA cytosolic phospholipase A2 (cPLA2) and integrin α IIb β 3 reinforce each other's functions during α IIb β 3 signaling in platelets. *Blood* 113, [447-457](#)
- Shimizu, T. (2009) Lipid mediators in health and diseases. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 49, [123-150](#)
- Hikiji, H., Ishii, S., Yokomizo, T., Takato, T., and Shimizu, T. (2009) A distinctive role of the leukotriene B4 receptor BLT1 in osteoclastic activity during bone loss. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 106, [21294-21299](#)
- Kihara, Y., Matsushita, T., Kita, Y., Uematsu, S., Akira, S., Kira, J.-i., Ishii, S., and Shimizu, T. (2009) Targeted lipidomics reveals mPGES-1-PGE2 as a therapeutic target for multiple sclerosis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 106, [21807-21812](#)
- Oga, T., Matsuoka, T., Yao, C., Nonomura, K., Kitaoka, S., Sakata, D., Kita, Y., Tanizawa, K., Taguchi, Y., Chin, K., Mishima, M., Shimizu, T., and Narumiya, S. (2009) Prostaglandin F2alpha receptor signaling facilitates bleomycin-induced pulmonary fibrosis independently of transforming growth factor-beta. *Nature Med.* 12, [1426-1430](#)
- Le, T. D., Shirai, Y., Okamoto, T., Tatsukawa, T., Nagao, S., Shimizu, T., and Ito, M. (2010) Lipid signaling in cytosolic phospholipase A2alpha-cyclooxygenase-2 cascade mediates cerebellar long-term depression and motor learning *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 107, [3198-3203](#)
- Iwabu, M., Yamauchi, T., Okada-Iwabu, M., Sato, K., Nakagawa, T., Funata, M., Yamaguchi, M., Namiki, S., Nakayama, R., Tabata, M., Ogata, H., Kubota, N., Takamoto, I., Hayashi, YK., Yamauchi, N., Waki, H., Fukayama, M., Nishino, I., Tokuyama, K., Ueki, K., Oike, Y., Ishii, S., Hirose, K., Shimizu, T., Touhara, K., and Kadowaki, T. (2010) Adiponectin and AdipoR1 regulate PGC-1alpha and mitochondria by Ca(2+) and AMPK/SIRT1. *Nature* 464, [1313-1319](#)
- Iizuka, Y., Okuno, T., Saeki, K., Uozaki, H., Okada, S., Misaka, T., Sato, T., Toh, H., Fukayama, M., Takeda, N., Kita, Y., Shimizu, T., Nakamura, M., and Yokomizo, T. (2010) Protective role of the leukotriene B4 receptor BLT2 in murine inflammatory colitis. *FASEB J.* 24, [4678-4690](#)
- Sumida, H., Noguchi, K., Kihara, Y., Abe, M., Yanagida, K., Hamano, F., Sato, S., Tamaki, K., Morishita, Y., Kano, MR., Iwata, C., Miyazono, K., Sakimura, K., Shimizu, T., and Ishii, S. (2010) LPA4 regulates blood and lymphatic vessel formation during mouse embryogenesis. *Blood* 116, [5060-5070](#)
- Ihara, Y., Kihara, Y., Hamano, F., Yanagida, K., Morishita, Y., Kunita, A., Yamori, T., Fukayama, M., Aburatani, H., Shimizu, T., and Ishii, S. (2010) The G protein-coupled receptor T-cell death-associated gene 8 (TDAG8) facilitates tumor development by serving as an extracellular pH sensor. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 107, [17309-17314](#)
- Jonson, F., Mancardi, DA., Kita, Y., Karasuyama, H., Iannascoli, B., Rooijen, NV., Shimizu, T., Daeron, M., and Bruhns, P. (2011) Mouse and human neutrophils induce anaphylaxis. *J. Clin. Invest.* 121, [1484-1496](#)

(主要国際学会 招待講演・オーガナイザー)

- **The FASEB Summer Research Conference**, 2007 年 6 月 9 日, Arizona, USA, “Lipid Mediators and Phospholipid Metabolism”
- **KEYSTONE Symposia**, 2008 年 1 月 9 日, Montana, USA, “Biochemical and Pathophysiological roles of Two Types of Leukotrien B4 Receptors (BLT1 and BLT2)”
- **Distinguished Lecture in Immunology Seminar Series**, 2008 年 10 月 20 日, Cincinnati Children’s Hospital Medical Center, OH, USA, “Lipid mediators and Phospholipid metabolism”
- **KEYSTONE Symposia**, 2009 年 4 月 22 日, The Resort at Squaw Creek, CA, USA, “Phospholipid and Metabolism : Phospholipases and Acyltransferases”
- **KEYSTONE Symposia**, **オーガナイザーとして学会運営を行った。**2010 年 6 月 6-11 日, 講演は 6 月 7 日, ウェステイン都ホテル京都, 京都, 日本, “Turnover of Glycerophospholipids by Deacylation – Reacylation Cycle”

1. 特別推進研究の研究期間終了後、研究代表者自身の研究がどのように発展したか（続き）

(3) 研究費の取得状況（研究代表者として取得したもののみ）

- 平成 19-23 年度 特別推進研究 19002011（代表）
「リン脂質代謝と脂質メディエーターの総合的研究」
直接経費 総額 611,660千円
- 平成 17-21 年度 ナノバイオインテグレーション拠点形成費（分担研究代表）
「活性化マクロファージを標的にしたセルセラピー」
直接経費 総額 50,300千円
- 平成 23-25 年度 社会連携講座リポドミクス（研究総括）
（小野薬品・島津製作所 産学連携研究費）直接経費 総額 91,891 千円

(4) 特別推進研究の研究成果を背景に生み出された新たな発見・知見

I-(1)に詳細を示したが、発見・知見をより一般化すると以下の様にまとめることが可能である。

1. 膜リン脂質多様性の決定機構の解明への足がかり

生体膜のグリセロリン脂質はその両親媒性を利用して、脂質二重膜を形成し、生命誕生の基礎を作った。グリセロリン脂質は sn-1 位に飽和脂肪酸（あるいはモノエン）、sn-2 位に多価不飽和脂肪酸を結合するという「非対称性」を持ち、また、多数の脂肪酸の組み合わせによる「多様性」を持っており、単に脂質バリアである以上の機能を持つと考えられていた。膜多様性の発見以降、半世紀にわたり、この形成機構と生物学的意味は明らかではなかった。研究者らはホスホリパーゼ A2（脱アシル化反応を触媒）に加え、多数のアシル転位酵素（脂肪酸付加を触媒）ファミリーを同定したことにより、膜多様性形成の分子機構を明らかにしたと言える。今後、siRNA や遺伝子欠損マウスの作製と解析を通して、非対称性、多様性の生物学的意味の解析に進む準備を進めている。

また、本研究の過程で、同定が待たれていた肺サーファクタント脂質の合成酵素、PAF（血小板活性化因子）の発見と、その炎症との関わりも明らかにしたのは大きな知見と言える。

2. 脂質メディエーターの多様な作用の実証

全ゲノム情報の解明により、タンパクやペプチドは類推出来、化学合成品での確認が可能のため、オーファン受容体のリガンドとしては低分子、特に脂質リガンドが残されていると考えられている。実際、ペプチド性リガンドとしては 1999 年にグレリンが同定されて以来、新規のリガンドは発見されていない。当グループが持つ脂質生化学の手技と LC-MS の組み合わせにより、新規リガンド（LPA, 12-HHT）を見出した方法は他のオーファン受容体のリガンド探索にも大きなインパクトを持ちうる。また、同一のリガンドが複数の受容体を持ち、時に正反対の作用を示すことが各種受容体遺伝子欠損マウスより明らかとなったことも脂質メディエーターの機能を解明する上で、重要な所見と言えよう。

3. リポドミクス技法の確立と応用

LC-MS を用いた方法で、30 種を越えるエイコサノイド関連物質の同時定量とプロファイリングが可能となり、さらに、LPA 等他の脂質メディエーターや膜リン脂質組成の動的変化の解析が可能となった。この事により、疾患バイオマーカー探索の手法が確立されたこととなる。さらに、膜脂質のダイナミックな変化と細胞機能（遊走、突起進展、増殖、膜の流動性向上など）の関わりを明らかに出来る手段を持ったことになる。

2. 特別推進研究の研究成果が他の研究者により活用された状況

特別推進研究の研究成果が他の研究者に活用された状況について、次の(1)、(2)の項目ごとに具体的かつ明確に記述してください。

(1) 学界への貢献の状況（学術研究へのインパクト及び関連領域のその後の動向、関連領域への関わり等）

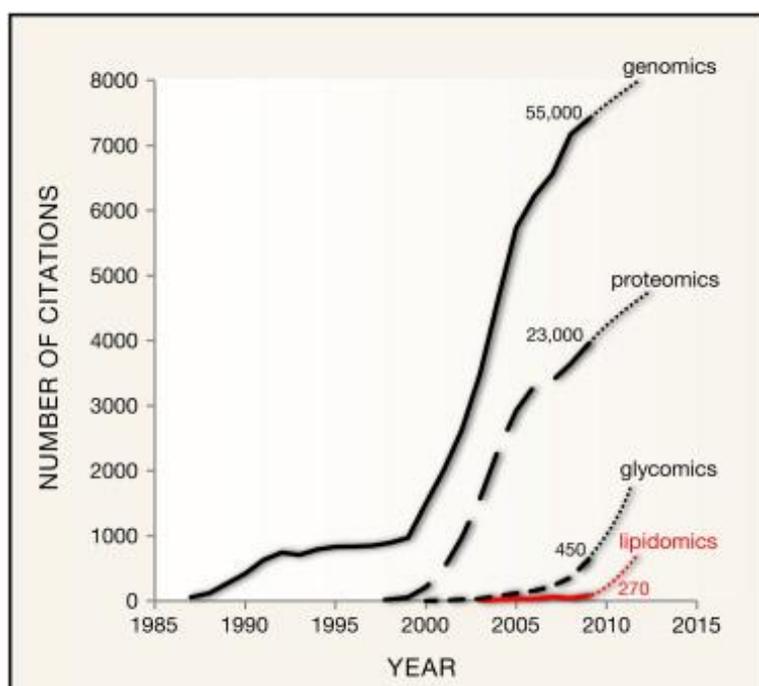
膜リン脂質代謝という点では、我が国は京大（沼）、東大（野島、井上）などで先駆的な仕事があるが、細胞質型ホスホリパーゼ A2 欠損マウスの樹立と解析、さらにリゾリン脂質アシル転位酵素ファミリーの発見は、この分野に大きなインパクトを与えている。学会誌への総説の招待があり、発表した(Hirabayashi et al, Biol. Pharm. Bull, 27, 1168, 2004、引用数 136; Shindou and Shimizu, J. Biol. Chem. 284, 1, 2009、引用数 61; Shimizu, T. Ann. Rev. Pharmacol Toxicol. 49, 123, 2009、引用数 83)。

脂質メディエーターに関する研究では p2y9/GPR23 というオーファン受容体が LPA の新規受容体 (LPA4) であることを明らかにした論文(Noguchi et al., J. Biol. Chem. 278, 25600, 2004、引用数 325)が特に注目された。本研究は、従来から知られていた Edg (endothelial differentiation gene)受容体ファミリー遺伝子と、構造的に遠く離れた場所に別の LPA 受容体があるという発見であり、リゾリン脂質受容体に関する新たな展開となり、その後類似の受容体同定 (LPA5, LPA6) に道を開いた。LPA4 受容体欠損マウス (Sumida, H et al. Blood, 2009) が LPA 産生酵素 (オートタキシン) 欠損と部分的に類似の表現形を示すことより、LPA 作用の重要な部分を担う可能性が注目されている。

リポミクス手法の確立は、方法自身が多数引用され (Taguchi et al., J. Chromatogr. B. Analyt Technol Biomed Life Sci. 823, 26, 2005、引用数 85)、また、この手法を用いた多くの応用研究が展開し、共同研究相手も国際的に広がった。また、日本でのリポミクス研究を契機に、日米欧の研究コンソシアムが作られ、脂質の共通の ID 化が進んでいる (Fahy et al. J. Lipid Res. 46, 839, 2005、引用数 253)。

下のグラフは Wenk MR が Cell 誌に発表した総説である。これによるとゲノム、プロテオミクス、グリコミクスに続いて、リポミクス研究の引用数が増加していることが示されているが、清水等の研究開発がこの分野の研究の引き金になったと自負している。2012年3月にはWenkが主催するリポミクス国際シンポジウムがシンガポールで開催され、清水が Plenary lecture を行った。

東大医メタボローム講座設立 2002
本特別推進研究 2003-2006



Wenk MR (2010) Lipidomics; New Tools and Applications. Cell, 143, 888-89

2. 特別推進研究の研究成果が他の研究者により活用された状況（続き）

(2) 論文引用状況（上位10報程度を記述してください。）

【研究期間中に発表した論文】

No	論文名	日本語による簡潔な内容紹介	引用数
1	Yamauchi,T.,Kamon,J., Ito,Y., Tsuchida,A., Yokomizo,T., Kta,S., Sugiyama,T., Miyagishi,M., Hara,K., Tsunoda,M., Murakami,K., Ohteki,T., Uchida,S., Takenawa,S., Waki,H., Tsuno,N.H., Shibata,Y., Terauchi,Y., Froguel,P., Tobe,K., Koyasu,S., Taira,K., Kitamura,T., <u>Shimizu,T.</u> , Nagai,R. and Kadowaki,T. (2003) Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. <i>Nature</i> 423, 762-768	アディポネクチン受容体のクローニングを報告	1290
2	Noguchi,K., Ishii,S., and <u>Shimizu,T.</u> (2003) Identification of p2y9/GPR23 as a Novel G Protein Coupled Receptor for Lysophosphatidic Acid, Structurally Distant from the Edg Family <i>J.Biol.Chem.</i> 278, 25600-25606	P2y9/GPR23 がリゾフォスファチジン酸の第四受容体であることを発見	325
3	Fahy,E., Subramaniam,S., Brown,A., Glass,C.K., Merrill,A.H., Jr.,Murphy, R.C.,Raetz,E.R.H., Russell,D.W., Seyama,Y., Shaw,W., <u>Shimizu,T.</u> , Spener,F., van Meer,G., VanNieuwenhze,M.S., Stephen H. White,S.H., Witztum,J.L. and Dennis,E.A.(2005) A comprehensive classification system for lipids <i>J.Lipid Res.</i> 46, 839-862	脂質の分類をまとめた総説	253
4	Brink,C., Dahle'n,S.K., Drazen,J., Evans,J.F., Hay, D.W.P., Nicosia,S., Serhan,C.N., <u>Shimizu,T.</u> and Yokomizo, T. (2003) Classification of Leukotriene and Lipoxin Receptors: Distribution, Function and Molecular Aspects. <i>Pharmacol.Rev.</i> 195-227	ロイコトリエン類とリポキシンの受容体についてまとめた総説	183
5	Hirabayashi,T., Murayama,T. and <u>Shimizu,T.</u> (2004) Regulatory mechanism and physiological role of cytosolic phospholipase A2, <i>Biol.Pharm.Bull.</i> 27, 1168-1173	細胞質型ホスホリパーゼ A2 の機能制御と生理学的役割についてまとめた総説	136
6	Chiang,N., Serhan,CN., Dahlen, SE.,Drazen, JM., Hay, DW., Rovati,GE., <u>Shimizu,T.</u> , Yokomizo,T., Brink,C. <i>Pharmacol Rev.</i> (2006) The lipoxin receptor ALX: potent ligand-specific and stereoselective actions in vivo. <i>Pharmacol Rev.</i> Sep;58(3):463-87.	リポキシ受容体 (ALX) の特徴と機能についてまとめた総説	128
7	Angeli,V, Llordra,J., Rong,J.X., Satoh,K., Ishii,S., <u>Shimizu,T.</u> , Fisher,E.A. and Randolph, G. J. (2004) Dyslipidemia associated with atherosclerotic disease systemically alters dendritic cell mobilization. <i>Immunity</i> 21, 561-574	動脈硬化時の脂質プロファイル変動に伴う樹状細胞の機能変化について	108
8	Murakami, N., Yokomizo, T., Okuno, T., and <u>Shimizu, T.</u> (2004) G2A is a proton-sensing G-protein coupled receptor antagonized by lysophosphatidylcholine. <i>J.Biol.Chem.</i> 279, 42484-42491	G2A がプロトン感受性受容体であることを発見	94
9	Taguchi R, Houjou T, Nakanishi H, Yamazaki T, Ishida M, Imagawa M, <u>Shimizu T.</u> , (2005) Focused lipidomics by tandem mass spectrometry, <i>J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.</i> 2005 Aug 25;823(1):26-36.	タンデム型マスマスペクトロメトリーを駆使したリポドミクス解析の手法についてまとめたもの	85
10	Miyaura,C., Inada,M., Matsumoto,C., Ohshiba,C., Uozumi,N., <u>Shimizu,T.</u> , and Ito,A. (2003) An Essential Role of Cytosolic Phospholipase A2a in Prostaglandin E2-mediated Bone Resorption Associated with Inflammation <i>J.Exp.Med.</i> 197, 1303-1310	細胞質型 PLA2 α が骨芽細胞での PGE2 産生、および、破骨細胞による骨吸収に深く関わることを発見	79

【研究期間終了後に発表した論文】			
No	論文名	日本語による簡潔な内容紹介	引用数
1	Tsujimura, Y., Obata, K., Mukai, K., Shindou, H., Yoshida, M., Nshikado, H., Kawano, Y., Minegishi, Y., Shimizu, T. and Karasuyama, H. (2008) Basophils play a pivotal role in IgG-, but not IgE-mediated systemic anaphylaxis in contrast to mast cells. <i>Immunity</i> 28, 581-589	IgG を介したアナフィラキシーに好塩基球が深く関わることを発見	94
2	Shimizu, T. (2009) Lipid mediators in health and diseases. <i>Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.</i> 49, 123-150	脂質メディエーターの生体における役割や疾患への関与についてまとめた総説	86
3	Iwabu, M., Yamauchi, T., Okada-Iwabu, M., Sato, K., Nakagawa, T., Funata, M., Yamaguchi, M., Namiki, S., Nakayama, R., Tabata, M., Ogata, H., Kubota, N., Takamoto, I., Hayashi, Y.K., Yamauchi, N., Waki, H., Fukayama, M., Nishino, I., Tokuyama, K., Ueki, K., Oike, Y., Ishii, S., Hirose, K., Shimizu, T., Touhara, K. and Kadowaki, T. (2010) Adiponectin and AdipoR1 regulate PGC-1alpha and mitochondria by Ca(2+) and AMPK/SIRT1. <i>Nature</i> 464, 1313-1319	アディポネクチン1型受容体が細胞内カルシウムイオン変動と AMPK/SIRT1 を介して PGC1 α とミトコンドリアを制御していることを発見	74
4	Shindou, H., Hishikawa, D., Nakanishi, H., Harayama, T., Ishii, S., Taguchi, R., and Shimizu, T. (2007) A single enzyme catalyzes both PAF production and membrane biogenesis of inflammatory cells: cloning and characterization of acetyl-CoA:lyso-PAF acetyltransferase. <i>J.Biol.Chem.</i> 282, 6532-6539	acetyl-CoA:lyso-PAF acetyltransferase が膜脂質産生と PAF 産生の両方を担っていることを発見	61
5	Shindou, H. and Shimizu, T. (2009) Acyl-CoA:lysophospholipid acyltransferases. <i>J.Biol.Chem.</i> 284,1-5	Acyl-CoA:lysophospholipid acyltransferases についてまとめた総説	61
6	Fahy, E., Subramaniam, S., Murphy, R.C., Nishijima, M., Raetz, C.R., Shimizu, T., Spener, F., van Meer, G., Wakelam, M.J. and Dennis, E.A. (2009) Update of the LIPID MAPS comprehensive classification system for lipids. <i>J.Lipid Res.</i> 50, S9-14	脂質に関する分類の最新総説	56
7	Tanimura, A., Yamazaki, M., Hashimoto, Y., Uchigashima, M., Kawata, S., Abe, M., Kita, Y., Hashimoto, K., Shimizu, T., Watanabe, M., Sakimura, K. Kano, M. (2010) The endocannabinoid 2-arachidonoylglycerol produced by diacylglycerol lipase (alpha) mediates retrograde suppression of synaptic transmission. <i>Neuron</i> 65, 320-327	ジアシルグリセロールリパーゼ α によって産生された2AGがシナプス伝達における逆行性伝達物質として働くことを発見	56
8	Yanagida, K., Masago, K., Nakanishi, H., Kihara, Y., Hamano, F., Tajima, Y., Taguchi, R., Shimizu, T., and Ishii, S. (2009) Identification and characterization of a novel lysophosphatidic acid receptor, p2y5/LPA6. <i>J.Biol.Chem.</i> 284, 17731-17741	P2y5 がリゾフォスファチジン酸の第六受容体であることを発見	55
9	Yanagida, K., Ishii, S., Hamano, F., Noguchi, K., and Shimizu, T. (2007) LPA4/p2y9/GPR23 mediates Rho-dependent morphological changes in a rat neuronal cell line. <i>J.Biol.Chem.</i> 282, 5814-5824	リゾフォスファチジン酸の第四受容体がラット神経細胞においてRho活性化を介して形態変化を誘導することを発見	53
10	Hishikawa, D., Shindou, H., Kobayashi, S., Nakanishi, H., Taguchi, R. and Shimizu, T. (2008) Discovery of a lysophospholipid acyltransferase family essential for membrane asymmetry and diversity. <i>Proc.Natl.Acad.Sci. USA</i> 105, 2830-2835	リズリン脂質アシル転移酵素ファミリーが膜の非対称性を構築するのに重要であることを発見	48

3. その他、効果・効用等の評価に関する情報

次の(1)、(2)の項目ごとに、該当する内容について具体的かつ明確に記述してください。

(1) 研究成果の社会への還元状況（社会への還元の程度、内容、実用化の有無は問いません。）

本研究費による直接の社会還元は脂質生化学会と協力して作製、データ追加した「脂質データベース」である。既にウェブで公開されており(<http://lipidbank.jp/>)、今後も充実をはかっていく予定である。このデータベースは脂質研究者の間で広く利用されている。

また、本研究の成果を踏まえて、LPCAT2/PAF 合成酵素の阻害剤スクリーニングが複数の企業で開始している。さらに、未熟児肺障害に対して行う肺サーファクタント補充療法の改良、また、成人の呼吸逼迫症候群などへの応用などの研究も開始している。

本研究成果を土台に、小野薬品工業と島津製作所出資による「リポドミクス社会連携講座」が設立され、創薬や脂質解析技術の開発などで共同研究が進んでいる。

3. その他、効果・効用等の評価に関する情報（続き）

(2) 研究計画に関与した若手研究者の成長の状況（助教やポストク等の研究終了後の動向を記述してください。）

The Scripps Research Institute（留学）（2）

McGill University（留学）（1）

University of California San Diego（留学）（1）

University of California San Francisco（留学）（1）

Cincinnati Children's Hospital Medical Center（留学）（1）

National Institutes of Health（米国）（留学）（1）

財団法人癌研究会 癌研究所 研究員（1）

愛知心身障害者コロニー 研究員（1）

九州大学 医学部 教授（1）助教（1）

秋田大学 医学部 教授（1）助教（2）

慶応大学 医学部 特任講師（1）

順天堂大学 医学部 教授（1）助教（1）

中部大学 生命健康科学部 教授（1）

埼玉医科大学 講師（1）助教（1）

札幌医科大学 准教授（1）

旭化成（株） 研究員（1）

九州歯科大学 教授（1）

武田薬品工業（株） 研究員（1）

国立国際医療研究センター 上級研究員（1）研究員（3）

東京大学 大学院医学系研究科 社会連携講座リポドミクス 特任准教授（1）特任助教（1）

東京大学 医学部附属病院 助教（2）