

令和 2 年 6 月 5 日現在

機関番号：35303

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K01852

研究課題名(和文)新規カルシウム依存性脂質代謝酵素GDE7を介した食欲と肥満の制御機構

研究課題名(英文)Regulatory mechanism of appetite and obesity by GDE7, a novel Ca-dependent lipid-metabolizing enzyme

研究代表者

坪井 一人 (Tsuboi, Kazuhito)

川崎医科大学・医学部・講師

研究者番号：80346642

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：N-アシルエタノールアミンは小腸で生合成されて食欲抑制・脂肪分解などの生物活性を示す抗肥満脂質である。本研究では、(1) 小腸においてグリセロホスホジエステラーゼ7 (GDE7)などの酵素が関与する反応経路が重要であること、(2) この反応経路に前駆体脂質を供給する酵素が酸性リン脂質による正の活性制御を受けること、(3) GDE7が小胞体内のカルシウムイオンで常時活性化されていることを示唆した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の学術的意義として、いまだ解明の進んでいないN-アシルエタノールアミンの哺乳類体内における生成機構において、GDE7などの酵素が関与する経路の小腸における重要性を示したとともに、本機構の活性化メカニズムを提示したことが挙げられる。社会的意義として、生体内に備わっている抗肥満作用の機構解明に貢献することや、関連酵素の活性を制御する薬物やN-アシルエタノールアミンの関連化合物の新規抗肥満薬としての応用に繋がることが挙げられる。

研究成果の概要(英文)：N-Acylethanolamines are anti-obesity lipids biosynthesized in small intestine, which show bioactivities including appetite suppression and lipolysis. In the present study, we suggested 1) that the reaction pathway(s) involving glycerophosphodiesterase 7 (GDE7) and other enzymes are important in small intestine, 2) that the enzyme supplying the precursor lipid to this reaction pathway(s) is positively regulated, and 3) that GDE7 is constitutively activated by calcium ions in the endoplasmic reticulum.

研究分野：脂質生物学

キーワード：小腸 肥満 脂質代謝 リン脂質 小胞体 酵素

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

長鎖脂肪酸とエタノールアミンが縮合した構造を持つ *N*-アシルエタノールアミンは、マリファナ様作用や抗炎症・鎮痛といった多彩な生物活性を有する一群の脂質メディエーターである。なかでもオレオイルエタノールアミド(OEA)は、食餌中の脂肪が分解されて生じる脂肪酸の刺激により小腸上皮細胞で生合成された後、ペルオキシソーム増殖剤活性化受容体  $\alpha$  のアゴニストとして働くことで求心性迷走神経を介した食欲抑制作用を発揮する。加えて OEA は脂肪分解の亢進、グルカゴン様ペプチド-1 の分泌促進といった作用を有し、内因性の抗肥満物質として機能することが確立されているが、その生合成経路は複数存在し、未解明な点が多い。

研究代表者は動物組織における *N*-アシルエタノールアミンの生合成機構を解析してきたが、その成果のひとつとして、以前は機能不明であった蛋白質グリセロホスホジエステラーゼ 7 (GDE7) が、前駆体リン脂質 (*N*-アシル-リゾホスファチジルエタノールアミン、以下 *N*-アシル-リゾ PE) から *N*-アシルエタノールアミンを生成するリゾホスホリパーゼ D (リゾ PLD) 型酵素であることを明らかにした。さらに、本酵素を発現させた細胞の膜画分中のリゾ PLD 活性が  $\mu\text{M}$  オーダーの低濃度のカルシウムで顕著に上昇することも判明した。*N*-アシルエタノールアミンを生成するリゾ PLD 活性が小腸で特に高いことから、小腸における GDE7 の機能を中心として、*N*-アシルエタノールアミンの生合成機構を解析する本研究の着想に至った。

### 2. 研究の目的

本研究の目的は、OEA を含む *N*-アシルエタノールアミンの生合成における GDE7 経路の役割を明らかにすることである。また、GDE7 が触媒機能を発揮するためには基質である *N*-アシル-リゾ PE が供給されることが必要である。*N*-アシル-リゾ PE は、膜リン脂質であるホスファチジルエタノールアミン(PE)が *N*-アシル転移反応を受けて生じる *N*-アシル-PE (NAPE)を前駆体として生合成される。そこで、本転移反応を触媒する Ca 依存性 *N*-アシル転移酵素 (Ca-NAT ; 別名 cPLA<sub>2</sub> $\epsilon$  もしくは PLA<sub>2</sub>G4E) についても GDE7 と併せて活性化機構を含めた機能解析を行い、*N*-アシルエタノールアミンの一連の生合成過程の理解を最終目的として研究を行った。

### 3. 研究の方法

#### (1) マウス臓器の脂質分析と NAPE 代謝活性の測定

野生型および NAPE 水解ホスホリパーゼ D (NAPE-PLD)欠損マウス (8 週齢) の脳、心臓、腎臓、肝臓、空腸を摘出し、Bligh-Dyer 法の変法を用いて脂質を抽出した。液体クロマトグラフィー-質量分析 (LC-MS/MS 分析) により、NAPE と *N*-アシルエタノールアミンの臓器内レベルを分析した。NAPE 代謝活性の測定には臓器のホモジネートを用い、<sup>14</sup>C 標識 NAPE と反応させた後に脂質を抽出し、薄層クロマトグラフィーを行うことで生成物を分離した。

#### (2) 酸性リン脂質による Ca-NAT の活性化機構の解析

COS-7 細胞に FLAG タグ付加 Ca-NAT を発現させ、抗 FLAG 抗体アガロースを用いて当該酵素を精製した。ホスファチジルセリン(PS)の存在下で、<sup>14</sup>C]ホスファチジルコリンの放射標識アシル基を PE に転移させる酵素活性を薄層クロマトグラフィーにより測定した。もしくは、精製酵素を PS などの酸性リン脂質を含有するリポソームと反応させ、超遠心により結合した Ca-NAT を分離し、SDS-PAGE および銀染色により解析した。

薬剤処理 (ドキシサイクリン) により Ca-NAT を誘導できる HEK293 細胞を樹立し、siRNA 法を用いて PS 合成酵素-1 および-2 の発現を抑制した。この細胞における Ca-NAT の発現レベルを Western Blotting 法により、酵素活性を上記と同様の方法で解析した。

#### (3) カルシウムによる GDE7 の活性化機構の解析

C 末端に FLAG タグを付加したヒト GDE7 を COS-7 細胞に安定発現させた。超遠心により小胞体画分を調製し、界面活性剤トリトン X-100 の存在下あるいは非存在下でプロテイナーゼ K と反応させ、抗 FLAG 抗体を用いた Western Blotting 法によりプロテイナーゼ K に対する感受性を解析した。

免疫細胞染色では、同安定発現細胞にジギトニンによる細胞膜選択的透過処理もしくはトリトン X-100 による非選択的膜透過処理を行い、抗 FLAG 抗体を用いて染色を行った。

### 4. 研究成果

#### (1) マウス臓器の脂質分析と NAPE 代謝活性の測定

小腸での *N*-アシルエタノールアミンの生合成における GDE7 経路の役割を、他の臓器と比較しながら検討する目的で、NAPE から *N*-アシルエタノールアミンを生成するホスホリパーゼ D 型酵素である NAPE-PLD の遺伝子欠損マウスの臓器の脂質分析を行った。その結果、脳や心臓、腎臓、肝臓では当該欠損マウスの NAPE レベルが野生型マウスと比べて高かったのに対して、小腸では有意差を認めなかった (図 1A)。従って、小腸では他の臓器と異なり、NAPE の分解

における NAPE-PLD の役割は限定的であることが判明した。*N*-アシルエタノールアミンのレベルは脳以外の組織では両マウス間で有意差がなく、小腸を含む末梢臓器における *N*-アシルエタノールアミンの生成への NAPE-PLD の貢献は小さいと考えられた (図 1B)。さらに、NAPE-PLD 欠損マウスの小腸ホモジネートにおいても放射標識 NAPE から *N*-アシルエタノールアミンが効率良く生成し、この活性は解析した臓器のなかで最大であった。以上の結果から、小腸における食欲抑制性の *N*-アシルエタノールアミンの生成において、GDE7 などの酵素が触媒する非 NAPE-PLD 経路が重要であることが示唆された。

### (2) 酸性リン脂質による Ca-NAT の活性化機構の解析

精製 Ca-NAT は、酸性リン脂質である PS によって試験管内で顕著に活性化された (図 2)。細胞レベルでも、PS 合成酵素-1 もしくは-2 の発現を siRNA 法により抑制すると、組換え Ca-NAT の発現レベルおよび酵素活性は減少した。さらに、PS および他の酸性リン脂質はリソソーム膜への Ca-NAT の結合を促進した。以上のことから、PS などの酸性リン脂質が細胞内で Ca-NAT の局在と酵素活性を制御していることが示唆された。この結果は、細胞内の酸性リン脂質が GDE7 の基質供給に貢献している可能性を示すものである。

### (3) カルシウムによる GDE7 の活性化機構の解析

GDE7 が小胞体に局在してカルシウムイオンにより活性化されることから、この活性化機構を解明する目的で GDE7 の小胞体膜上における配向を解析した。無傷小胞体画分を用いたプロテイナーゼ K 感受性試験においても、細胞膜選択的透過処理を用いた免疫細胞染色においても、GDE7 タンパク質の C 末端は小胞体外に存在することを示唆する結果を得た。従って、本酵素のカルシウムイオン結合部位は小胞体内腔に存在することが予想され、小胞体内のカルシウムイオンによって恒常的に活性化されていることが示唆された。この結果は、食欲抑制性の *N*-アシルエタノールアミンの生成機構において、GDE7 の活性制御が転写・翻訳レベルもしくは基質供給レベルで行われていることを示唆している。

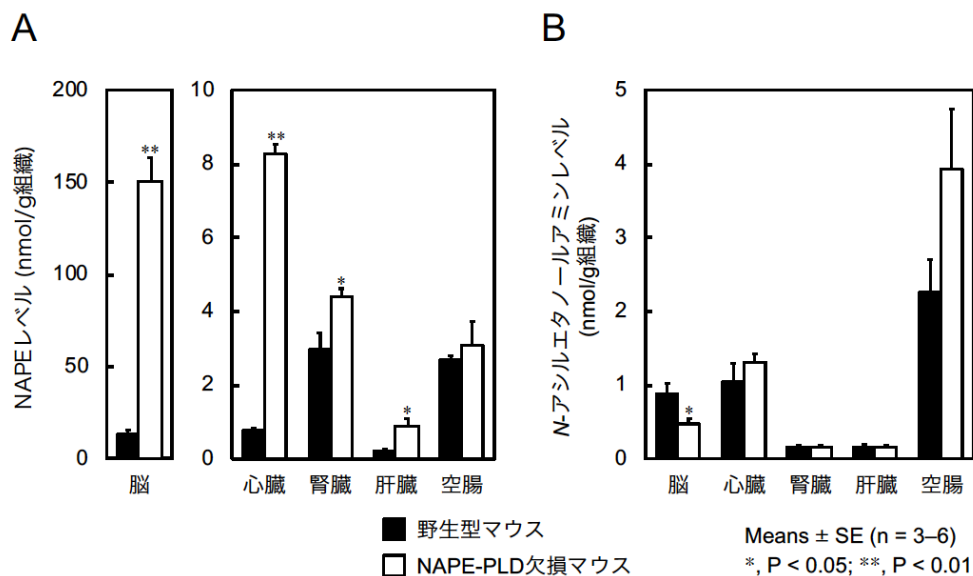


図1 野生型およびNAPE-PLD欠損マウスの臓器の脂質分析

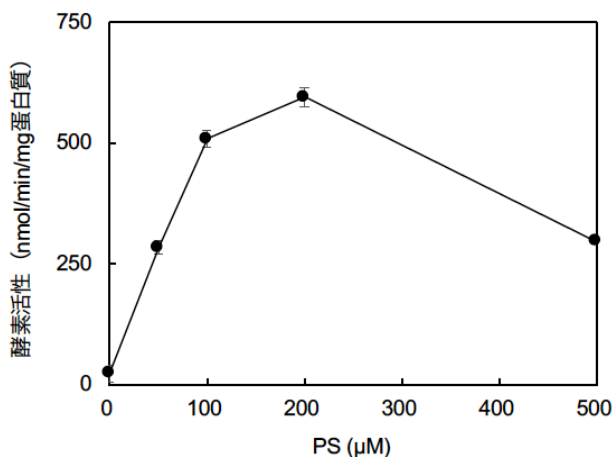


図2 PSによるCa-NATの活性化

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 10件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Binte Mustafiz Smriti Sultana, Uyama Toru, Morito Katsuya, Takahashi Naoko, Kawai Katsuhisa, Hussain Zahir, Tsuboi Kazuhito, Araki Nobukazu, Yamamoto Kei, Tanaka Tamotsu, Ueda Natsuo	4. 巻 1864
2. 論文標題 Intracellular Ca <sup>2+</sup> -dependent formation of N-acyl-phosphatidylethanolamines by human cytosolic phospholipase A2	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular and Cell Biology of Lipids	6. 最初と最後の頁 158515
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbalip.2019.158515	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Hussain Zahir, Uyama Toru, Kawai Katsuhisa, Binte Mustafiz Smriti Sultana, Tsuboi Kazuhito, Araki Nobukazu, Ueda Natsuo	4. 巻 1863
2. 論文標題 Phosphatidylserine-stimulated production of N-acyl-phosphatidylethanolamines by Ca(2+)-dependent N-acyltransferase	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular and Cell Biology of Lipids	6. 最初と最後の頁 493 ~ 502
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbalip.2018.02.002	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Tsuboi Kazuhito, Uyama Toru, Okamoto Yasuo, Ueda Natsuo	4. 巻 38
2. 論文標題 Endocannabinoids and related N-acylethanolamines: biological activities and metabolism	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Inflammation and Regeneration	6. 最初と最後の頁 28
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s41232-018-0086-5	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Binte Mustafiz Smriti Sultana, Uyama Toru, Hussain Zahir, Kawai Katsuhisa, Tsuboi Kazuhito, Araki Nobukazu, Ueda Natsuo	4. 巻 165
2. 論文標題 The role of intracellular anionic phospholipids in the production of N-acyl-phosphatidylethanolamines by cytosolic phospholipase A2epsilon	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 The Journal of Biochemistry	6. 最初と最後の頁 343 ~ 352
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jb/mvy104	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Inoue Manami, Tsuboi Kazuhito, Okamoto Yoko, Hidaka Mayumi, Uyama Toru, Tsutsumi Toshihiko, Tanaka Tamotsu, Ueda Natsuo, Tokumura Akira	4. 巻 162
2. 論文標題 Peripheral tissue levels and molecular species compositions of N-acyl-phosphatidylethanolamine and its metabolites in mice lacking N-acyl-phosphatidylethanolamine-specific phospholipase D	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 The Journal of Biochemistry	6. 最初と最後の頁 449 ~ 458
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jb/mvx054	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Uyama Toru, Tsuboi Kazuhito, Ueda Natsuo	4. 巻 591
2. 論文標題 An involvement of phospholipase A/acyltransferase family proteins in peroxisome regulation and plasmalogen metabolism	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 FEBS Letters	6. 最初と最後の頁 2745 ~ 2760
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/1873-3468.12787	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hussain Zahir, Uyama Toru, Tsuboi Kazuhito, Ueda Natsuo	4. 巻 1862
2. 論文標題 Mammalian enzymes responsible for the biosynthesis of N-acylethanolamines	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Biochimica et Biophysica Acta	6. 最初と最後の頁 1546 ~ 1561
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbalip.2017.08.006	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Binte Mustafiz Smriti Sultana, Uyama Toru, Hussain Zahir, Tsuboi Kazuhito, Ueda Natsuo	4. 巻 -
2. 論文標題 The biosynthetic pathways of N-acylethanolamines in mammals	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 eLS	6. 最初と最後の頁 A27711
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/9780470015902.a0027711	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 坪井一人、宇山 徹、上田夏生	4. 巻 91
2. 論文標題 グリセロホスホジエステラーゼ・ファミリーによるN-アシルエタノールアミンおよびリゾホスファチジン酸の生成	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 ビタミン	6. 最初と最後の頁 489 ~ 496
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.20632/vso.91.8_489	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計44件 (うち招待講演 1件/うち国際学会 9件)

1. 発表者名 坪井一人、井上愛美、岡本蓉子、日高麻由美、宇山徹、堤敏彦、田中保、岡本安雄、上田夏生、徳村彰
2. 発表標題 N-アシルエタノールアミンを生合成するホスホリパーゼD型酵素の欠損マウスを用いた末梢臓器におけるN-アシルエタノールアミンの生成機構の解析
3. 学会等名 第92回日本薬理学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 坪井一人、井上愛美、岡本蓉子、日高麻由美、宇山徹、堤敏彦、田中保、岡本安雄、上田夏生、徳村彰
2. 発表標題 N-アシルエタノールアミンの生成に関わるホスホリパーゼD型酵素の欠損マウスを用いたN-アシルエタノールアミンの生合成機構の解析
3. 学会等名 日本薬学会第139年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hussain Zahir, Uyama Toru, Binte Mustafiz Smriti Sultana, Kawai Katsuhisa, Tsuboi Kazuhito, Araki Nobukazu, Ueda Natsuo
2. 発表標題 Endogenous anionic phospholipid-assisted production of N-acyl-phosphatidylethanolamines by cytosolic phospholipase A2_
3. 学会等名 第60回日本生化学会中国・四国支部例会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 宇山徹, Binte Mustafiz Smriti Sultana, Hussain Zahir, 川合克久, 坪井一人, 荒木伸一, 上田夏生
2. 発表標題 N-アシルエタノールアミンの生成に関わるcPLA2 の酸性リン脂質による制御
3. 学会等名 日本ビタミン学会第71回大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tsuboi Kazuhito, Inoue Manami, Okamoto Yoko, Hidaka Mayumi, Uyama Toru, Tsutsumi Toshihiko, Tanaka Tamotsu, Okamoto Yasuo, Ueda Natsuo, Tokumura Akira
2. 発表標題 Multiple pathways for N-acylethanolamine biosynthesis from N-acylphosphatidylethanolamine: tissue-dependent contribution of each pathway
3. 学会等名 60th International Conference on the Bioscience of Lipids (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Uyama Toru, Hussain Zahir, Binte Mustafiz Smriti Sultana, Kawai Katsuhisa, Tsuboi Kazuhito, Araki Nobukazu, Ueda Natsuo
2. 発表標題 Anionic phospholipids facilitate the formation of N-acyl-phosphatidylethanolamines by cytosolic phospholipase A2
3. 学会等名 60th International Conference on the Bioscience of Lipids (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Uyama Toru, Hussain Zahir, Binte Mustafiz Smriti Sultana, Kawai Katsuhisa, Tsuboi Kazuhito, Araki Nobukazu, Ueda Natsuo
2. 発表標題 Anionic phospholipids enhance the production of N-acyl-phosphatidylethanolamines by cytosolic phospholipase A2
3. 学会等名 Gordon research conference (Cannabinoid Function in the CNS) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hussain Zahir, Uyama Toru, Binte Mustafiz Smriti Sultana, Kawai Katsuhisa, Tsuboi Kazuhito, Araki Nobukazu, Ueda Natsuo
2. 発表標題 Anionic phospholipids stimulate the Ca <sup>2+</sup> -dependent formation of N-acyl-phosphatidylethanolamines by cytosolic phospholipase A2
3. 学会等名 第92回日本生化学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 宇山徹, Binte Mustafiz Smriti Sultana, 森戸克弥, 高橋尚子, 川合克久, Hussain Zahir, 坪井一人, 荒木伸一, 山本圭, 田中保, 上田夏生
2. 発表標題 cPLA2 によるN-アシル-ホスファチジルエタノールアミンの細胞内カルシウム依存的な生成
3. 学会等名 第92回日本生化学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 坪井一人, 田井達也, 山下量平, 宇山徹, 岡本蓉子, 郷慎司, 渡邊悦子, Rahman Iffat Ara Sonia, 芳地一, 田中保, 岡本安雄, 徳村彰, 松田純子, 上田夏生
2. 発表標題 抗炎症・食欲抑制性メディエーターであるN-アシルエタノールアミンの酸性セラミダーゼによる加水分解
3. 学会等名 第32回創薬・薬理フォーラム岡山
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 坪井一人, 田井達也, 山下量平, 宇山徹, 岡本蓉子, 郷慎司, 渡邊悦子, ラフマンイッファットアラソニア, 芳地一, 田中保, 岡本安雄, 徳村彰, 松田純子, 上田夏生
2. 発表標題 抗炎症・食欲抑制作用を有する脂質メディエーターであるN-アシルエタノールアミンの分解における酸性セラミダーゼの役割
3. 学会等名 第93回日本薬理学会年会
4. 発表年 2020年



1. 発表者名 坪井一人, 田井達也, 山下量平, 宇山徹, 岡本蓉子, 郷慎司, 渡邊悦子, Rahman Iffat Ara Sonia, 芳地一, 田中保, 岡本安雄, 徳村彰, 松田純子, 上田夏生
2. 発表標題 酸性セラミダーゼは抗炎症・食欲抑制性メディエーターであるN-アシルエタノールアミンを生体内で加水分解する
3. 学会等名 日本薬学会第140年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Hussain Zahir, Uyama Toru, Kawai Katsuhisa, Binte Mustafiz Smriti Sultana, Tsuboi Kazuhito, Araki Nobukazu, Ueda Natsuo
2. 発表標題 Studies with purified cytosolic phospholipase A2epsilon reveal the stimulatory effect of phosphatidylserine on its Ca(2+)-dependent N-acyltransferase activity
3. 学会等名 第59回日本生化学会中国・四国支部例会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hussain Zahir, Uyama Toru, Kawai Katsuhisa, Binte Mustafiz Smriti Sultana, Tsuboi Kazuhito, Araki Nobukazu, Ueda Natsuo
2. 発表標題 Enhancement of cytosolic phospholipase A2epsilon-catalyzed formation of N-acyl-phosphatidylethanolamine by phosphatidylserine
3. 学会等名 第60回日本脂質生化学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 宇山徹, Hussain Zahir, 川合克久, Binte Mustafiz Smriti Sultana, 坪井一人, 荒木伸一, 上田夏生
2. 発表標題 ホスファチジルセリンによるN-アシルエタノールアミン生合成の制御
3. 学会等名 日本ビタミン学会第70回大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名	Hussain Zahir, Uyama Toru, Kawai Katsuhisa, Binte Mustafiz Smriti Sultana, Tsuboi Kazuhito, Araki Nobukazu, Ueda Natsuo
2. 発表標題	Characterization of cytosolic phospholipase A2epsilon: phosphatidylserine-stimulated production of N-acyl-phosphatidylethanolamine
3. 学会等名	28th Annual Symposium of the International Cannabinoid Research Society (国際学会)
4. 発表年	2018年

1. 発表者名	Tsuboi Kazuhito, Rahman Iffat Ara Sonia, Hussain Zahir, Yamashita Ryouhei, Uyama Toru, Takenouchi Yasuhiro, Tanaka Tamotsu, Okamoto Yasuo, Tokumura Akira, Ueda Natsuo
2. 発表標題	Biosynthesis of N-acylethanolamine and lysophosphatidic acid by glycerophosphodiesterase GDE4 and GDE7
3. 学会等名	18th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology (国際学会)
4. 発表年	2018年

1. 発表者名	Hussain Zahir, Uyama Toru, Kawai Katsuhisa, Smriti Sultana Binte Mustafiz, Tsuboi Kazuhito, Araki Nobukazu, Ueda Natsuo
2. 発表標題	Analysis of purified cytosolic phospholipase A2epsilon reveals the stimulatory effect of phosphatidylserine
3. 学会等名	第91回日本生化学会大会
4. 発表年	2018年

1. 発表者名	坪井一人, 井上愛美, 岡本蓉子, 日高麻由美, 宇山徹, 堤敏彦, 田中保, 岡本安雄, 上田夏生, 徳村彰
2. 発表標題	N-アシル-ホスファチジルエタノールアミン特異的ホスホリパーゼD欠損マウスの末梢臓器における関連脂質とその代謝経路の解析
3. 学会等名	第91回日本生化学会大会
4. 発表年	2018年

1. 発表者名 坪井一人, 井上愛美, 岡本蓉子, 日高麻由美, 宇山徹, 堤敏彦, 田中保, 岡本安雄, 上田夏生, 徳村彰
2. 発表標題 N-アシルエタノールアミンを生成するホスホリパーゼD型酵素の欠損マウスを用いた末梢臓器におけるN-アシルエタノールアミンの生成機構の解析
3. 学会等名 第92回日本薬理学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 坪井一人, 井上愛美, 岡本蓉子, 日高麻由美, 宇山徹, 堤敏彦, 田中保, 岡本安雄, 上田夏生, 徳村彰
2. 発表標題 N-アシルエタノールアミンの生成に関わるホスホリパーゼD型酵素の欠損マウスを用いたN-アシルエタノールアミンの生成機構の解析
3. 学会等名 日本薬学会第139年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Zahir Hussain, Toru Uyama, Katsuhisa Kawai, Iffat Ara Sonia Rahman, Kazuhito Tsuboi, Nobukazu Araki, Natsuo Ueda
2. 発表標題 cDNA cloning and characterization of calcium independent phospholipase A/acyltransferase-1 long isoform that produces N-acylphosphatidylethanolamines (NAPEs)
3. 学会等名 第58回日本生化学会中国・四国支部例会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 佐倉雄馬, 坪井一人, 宇山徹, 張霞, 寛善行, 上田夏生
2. 発表標題 前立腺癌細胞株における抗炎症脂質分解酵素N-アシルエタノールアミン水解酸性アミダーゼ(NAAA)のsplice variantの発現解析
3. 学会等名 第58回日本生化学会中国・四国支部例会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 宇山徹、Zahir Hussain、川合克久、Iffat Ara Sonia Rahman、坪井一人、荒木伸一、上田夏生
2. 発表標題 LRATファミリーに属するPLAAT-1の2つのアイソフォームの比較機能解析
3. 学会等名 日本ビタミン学会第69回大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Zahir Hussain, Toru Uyama, Katsuhisa Kawai, Iffat Ara Sonia Rahman, Kazuhito Tsuboi, Nobukazu Araki, Natsuo Ueda
2. 発表標題 Calcium independent generation of N-acylphosphatidylethanolamines (NAPEs) by phospholipase A/acyltransferase-1 isoforms in humans and mice
3. 学会等名 第58回日本脂質生化学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Toru Uyama, Zahir Hussain, Katsuhisa Kawai, Iffat Ara Sonia Rahman, Kazuhito Tsuboi, Nobukazu Araki, Natsuo Ueda
2. 発表標題 Characterization of isoforms of the calcium-independent N-acyltransferase PLAAT-1 in humans and mice
3. 学会等名 27th Annual Symposium of the International Cannabinoid Research Society (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 上田夏生、佐倉雄馬、坪井一人、宇山徹、寛善行
2. 発表標題 抗炎症脂質パルミトイルエタノールアミドを加水分解するリソソーム酵素NAAAの前立腺癌細胞株におけるスプライスバリエントの発現解析
3. 学会等名 第38回日本炎症・再生医学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 宇山徹、坪井一人、上田夏生
2. 発表標題 脂溶性バイオファクターであるN-アシルエタノールアミンの生合成機構
3. 学会等名 2017年度生命科学系学会合同年次大会（第40回日本分子生物学会年会・第90回日本生化学会大会）（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 坪井一人、Iffat Ara Sonia Rahman、Zahir Hussain、山下量平、岡本蓉子、宇山徹、竹之内康広、田中保、岡本安雄、徳村彰、上田夏生
2. 発表標題 脂質メディエーターであるN-アシルエタノールアミンとリゾホスファチジン酸の新規生合成機構
3. 学会等名 第28回創薬・薬理フォーラム岡山
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 Tsuboi Kazuhito、Uyama Toru、Ueda Natsuo	4. 発行年 2020年
2. 出版社 Royal Society of Chemistry	5. 総ページ数 -
3. 書名 Inhibition of NAPE-PLD activity by natural compounds and synthetic drugs, and its biological relevance. In New tools to interrogate endocannabinoid signalling-from natural compounds to synthetic drugs	

〔産業財産権〕

〔その他〕

川崎医科大学 教室紹介 薬理学教室 <a href="https://m.kawasaki-m.ac.jp/classroom/course.php?id=205">https://m.kawasaki-m.ac.jp/classroom/course.php?id=205</a>
--

## 6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分担者	宇山 徹  (Uyama Toru)  (30457337)	香川大学・医学部・助教    (16201)	
連携 研究者	田中 保  (Tanaka Tamotsu)  (90258301)	徳島大学・社会産業理工学研究部・教授    (16101)	
連携 研究者	上田 夏生  (Ueda Natsuo)  (20193807)	香川大学・医学部・教授    (16201)	