

令和元年6月13日現在

機関番号：16201

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K08589

研究課題名(和文) 微量リン脂質N-アシルホスファチジルエタノールアミンの酵素学的解析

研究課題名(英文) Enzymological analysis of a trace phospholipid N-acyl-phosphatidylethanolamine

研究代表者

上田 夏生 (Ueda, Natsuo)

香川大学・医学部・教授

研究者番号：20193807

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：N-アシル-ホスファチジルエタノールアミン(N-アシル-PE)は自然界に広く分布する一群の微量リン脂質であり、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前駆体であるとともに、それ自体、膜安定化作用を示す。本研究課題では、ヒトやマウスでPEからN-アシル-PEを生成する「N-アシルトランスフェラーゼ」活性を有する2種類の酵素、ホスホリパーゼA/アシルトランスフェラーゼ-1(PLAAT1)と細胞質ホスホリパーゼA2(cPLA2)の性状解析を行い、新知見を得た。

研究成果の学術的意義や社会的意義

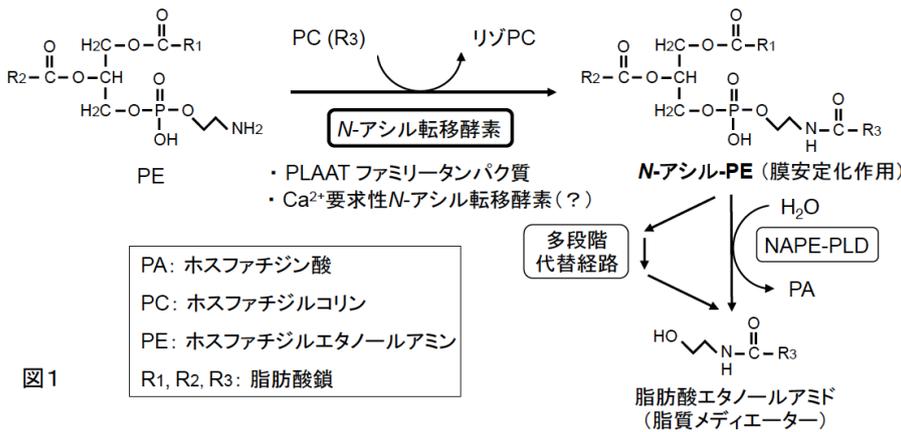
PEからN-アシル-PEを生成する2種類の「N-アシルトランスフェラーゼ」のうち、PLAAT1については新たなアイソフォームをヒトとマウスで見出し、それがヒトでは唯一の転写物であり、核内に局在することを明らかにした。cPLA2についてはヒトの酵素がマウスの酵素と同様にCa²⁺要求性の活性を示すことや、同活性がホスファチジルセリン等の酸性リン脂質の存在下で増強されることを見出した。これらの成果は、これまで不明な点が多かったN-アシルトランスフェラーゼの性状を明らかにした点で、酵素学および脂質生化学の学問の進展に寄与するとともに、医薬品として期待される本酵素の阻害剤の開発に向けて役立つ。

研究成果の概要(英文)：N-Acylphosphatidylethanolamine (N-acyl-PE) is a class of trace phospholipids, which ubiquitously occurs in natural world. N-Acyl-PE serves as a precursor of the lipid mediator N-acylethanolamine and shows membrane-stabilizing effect per se. In this research project, we characterized PLAAT1 (phospholipase A and acyltransferase 1) and cytosolic phospholipase A2-epsilon (cPLA2-epsilon), which are two enzymes functioning as N-acyl-PE-forming N-acyltransferases in humans and mice, and obtained new findings.

研究分野：生化学

キーワード：N-アシルホスファチジルエタノールアミン リン脂質 酵素 脂質メディエーター N-アシルエタノールアミン N-アシルトランスフェラーゼ エンドカンナビノイド PLAATファミリー

PE546P
 N-PE
 N-PE
 Wellner et al.,
Biochim. Biophys. Acta 1831: 652-62, 2011
 N-PE b(0)4(0)4
 D(0) NAPE-PLD
 Okamoto et al., *J. Biol. Chem.* 279:
 5298-305, 2004
 N-PE b(B))
 PE 3&K
 PLAAT & phospholipase A and acyltransferase
 Uyama et al., *J.*
Biol. Chem. 287: 31905-19, 2012,
 PLAAT1 5 cq Ca²⁺ MO [[6G]U(0)
 Ca²⁺ bWZqM Z8b Ca²⁺0[N-
 N-PE XZc
 N-PE b(+bzm0zgvb)



2,2b

- (1) Ca²⁺80[N-3&4[6 PLAAT1 b)n/b0/n
- (2) Ca²⁺0[N-3&4[6 cPLA_{2ε}
- (3) cPLA_{2ε} PLAAT1 b4G8M □
- (4) N-PE b 6Pb □ XZ OM □

1,2b2

- (1) PLAAT1 b0
 PLAAT1 c PLAAT b/b/kz
 Ca²⁺80[N-3&4(KZ#MG2/ □ cKZAS □

PLAAT1 cDNA

(1) L KGB N 70118
 GokKS9 b) L b&& S x PLAAT1
 PLAAT (b)KZS(N -PE
 BM&gISG L S b b cDNA R
 (KZ) n2A IO 178Z.86~W((K
 S rS7E N-B& 4(q b b8jM
 g b b q BMG OKS U D 8S N-B&
 4(b q c & g KZ8 28S & Jin et al., *J. Biol. Chem.* **282**: 3614-23,
 2007

(2) cPLA_{2ε}
 2016 b cytosolic phospholipase A₂ b ε cPLA_{2ε}
 PLA2G4E Ca²⁺0(N-B&4(b)6G Ogura WZD
 SG & Ogura et al., *Nat. Chem. Biol.* **12**: 669-71, 2016 b cPLA_{2ε}
 cDNA (KZ) n2A IOS W N-B&
 4(b q MG cPLA_{2ε} N-
 3&4(b q c & g KZ8 28S

(3) cPLA_{2ε} PLAAT-1 b 4G b 8
 2(PLAAT 2Ab:U PLAAT1 2 & PIS N-
 3&4(q & g M GokKS b PLAAT2 c b
 KSM PLAAT1 c b +9A(HICKZ& Shinohara
 et al., *J. Lipid Res.* **52**: 1927-35, 2011 G b PLAAT1 IO N-
 -PE BMG b (M) PLAAT1 4G
 8MG KS rS 3b cPLA_{2ε} Ca²⁺0(N-B&4(b
 H6GISG & Ogura et al., *Nat. Chem. Biol.* **12**: 669-71, 2016
 cPLA_{2ε} PLAAT1 cPLA_{2ε}

(4) N- -PE b b 0
 PLAAT1 rS c PLAAT 2 b 4k(x NAPE-PLD b+ (c N- -PE
 KZ8 b 9Ab sn-2) c 11E
 KZ b b N- -PE v HGS N- -PE c b
 2A) 8WS B IS sn-2) (+& Lands G2
 DZ 4E 1E6 G (b b + p b N-
 -PE LC-MS/MS (KZ sn-2) b 6P b 8 3KS
 2,2B

(1) PLAAT1 b g 0
 b PLAAT1 8Z N 70118
 S0b & L S S0b K Ca²⁺8k
 N- 3&4(q w K b OM b 3 f 6 G g & /
 57EMG KS (c L b b
 & S b g KZ8S b+(x WZ8S M N
 b 7 18 S c (+2A b s 15) n/b(0 8
 Z L S b 4(q B OKSG Ca²⁺8k x 09I N-
 3&4(q A₁/A₂ q b j c 1 u W S b
 PLAAT1 c b w t r J r e w S 4 +w 2 A 8 Z N- -PE b B 6
 ZKZ8 b S & Hussain al., *J. Lipid Res.* **57**: 2051-60, 2016

(2) cPLA_{2ε}
 b cPLA_{2ε} N S b
 5MSN b) n2A v b 4(Ca²⁺0(b N-B&4
 (q w MG) Ca²⁺ b KS cPLA_{2ε} PS
 b 5 W HIG 6 u ZKS 1 mM CaCl₂ b 5 W PS c k
 4(q 25 IK Ca²⁺ b EC₅₀ 8 WIOS cPLA_{2ε}
 PS c 2 A + w 2 b D KZ8 PS b
 S CM+KZ8S [14C] (p) KS cPLA_{2ε} Ca²⁺
 b M [14C] N- -PE b B 5 10 KS
 PLAAT1 (c b e l u WS & Hussain et al., *Biochim.*

humans and mice. 27th Annual Symposium of the International Cannabinoid Research Society, 2017

Uyama, T., Hussain, Z., Tonai, T., Ueda, N., Functional expression of human cytosolic phospholipase A₂ε as Ca²⁺-dependent phosphatidylethanolamine N-acyltransferase, 38 G

Hussain, Z., Uyama, T., Tonai, T., Ueda, N., Functional expression of human cytosolic phospholipase A₂ε as Ca²⁺-dependent phosphatidylethanolamine N-acyltransferase, 40 G

Uyama, T., Hussain, Z., Tonai, T., Ueda, N., Functional expression of human cytosolic phospholipase A₂ε as Ca²⁺-dependent phosphatidylethanolamine N-acyltransferase, 40 G

Hussain, Z., Uyama, T., Kawai, K., Mustafiz, S.S.B., Tsuboi, K., Araki, N., Ueda, N., Enhancement of cytosolic phospholipase A₂ε-catalyzed formation of N-acyl-phosphatidylethanolamine by phosphatidylserine, 60 G

Zahir Hussain, Smriti Sultana Binte Mustafiz, N-acyl-phosphatidylethanolamine by phosphatidylserine, 70 G

Hussain, Z., Uyama, T., Kawai, K., Mustafiz, S.S.B., Tsuboi, K., Araki, N., Ueda, N., Characterization of cytosolic phospholipase A₂ε: phosphatidylserine-stimulated production of N-acyl-phosphatidylethanolamine. 28th Annual Symposium of the International Cannabinoid Research Society, 2018

Hussain, Z., Uyama, T., Kawai, K., Mustafiz, S.S.B., Tsuboi, K., Araki, N., Ueda, N., Analysis of purified cytosolic phospholipase A₂ε reveals the stimulatory effect of phosphatidylserine, 91 G

Uyama, T., Hussain, Z., Tonai, T., Ueda, N., Functional expression of human cytosolic phospholipase A₂ε as Ca²⁺-dependent phosphatidylethanolamine N-acyltransferase, 91 G

Uyama, T., Hussain, Z., Tonai, T., Ueda, N., Functional expression of human cytosolic phospholipase A₂ε as Ca²⁺-dependent phosphatidylethanolamine N-acyltransferase, 70 G

Uyama, T., Hussain, Z., Tonai, T., Ueda, N., Functional expression of human cytosolic phospholipase A₂ε as Ca²⁺-dependent phosphatidylethanolamine N-acyltransferase, 10 G

W > 6

W > 6

W <http://www.med.kagawa-u.ac.jp/~biochem/index.html>

4 2)

(1) Toru Uyama
8 48 48 8 F 30457337

Kazuhito Tsuboi
8 48 48 8 F 80346642

(2) MD. Zahir Hussain Smriti Sultana Binte Mustafiz