

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年6月1日現在

機関番号：16201

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009～2011

課題番号：21590310

研究課題名（和文） 脂質メディエーターとしての *N*-アシ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 *N*-acylethanolamines as lipid mediators

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

研究成果の概要（和文）：本研究では動物組織で脂質メディエーターとして作用する *N*-アシルエタノールアミン（NAE）の生合成・分解に関与する酵素を解析した。その結果、「HRASLS がん抑制因子ファミリー」に属する5種類のタンパク質が、NAEの前駆体である *N*-アシルホスファチジルエタノールアミン（NAPE）を生成するアシル基転移酵素活性を示すことや、脳ではNAPEのみならず *N*-アシルプラスメニルエタノールアミンからもNAEが生成しうることを見出した。

研究成果の概要（英文）：In the present studies we analyzed enzymes involved in the biosynthesis and degradation of *N*-acylethanolamines (NAEs), which function as lipid mediators in animal tissues. We found that five proteins belonging to the HRASLS tumor suppressor family have acyltransferase activities, which generate *N*-acyl-phosphatidylethanolamine (NAPE), a precursor of NAE, and that NAE can be formed not only from NAPE but also from *N*-acyl-plasmenylethanolamine in brain.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,700,000	510,000	2,210,000
2010年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2011年度	900,000	270,000	1,170,000
年度			
年度			
総計	3,600,000	1,080,000	4,680,000

研究分野：生化学

科研費の分科・細目：基礎医学、医化学一般

キーワード：*N*-アシルエタノールアミン、アナンダミド、エンドカンナビノイド、*N*-アシルトランスフェラーゼ、リソソーム、酵素、脂質メディエーター、リン脂質

## 1. 研究開始当初の背景

*N*-アシルエタノールアミン（NAE）はさまざまな脂肪酸とエタノールアミンが縮合した一連の化合物の総称であり、動物組織に広く分布し、多彩でユニークな生物活性により注目されてきた（Schmid, Chem. Phys. Lipids 108, 71-87, 2000）。このうち脂肪酸部分がアラ

キドン酸であるものは、カンナビノイド受容体の内因性リガンドとして発見され、アナンダミドと名付けられた（Devane et al., Science 258, 1946-9, 1992）。その後の多くの研究により、アナンダミドが種々のマリファナ様生物活性を示すことが報告されている（Di Marzo, Biochim. Biophys. Acta 1392, 153-75, 1998）。一

方、パルミチン酸やステアリン酸のような飽和脂肪酸やオレイン酸などのモノエン脂肪酸を含む NAE についても、カンナビノイド受容体とは結合しないものの、抗炎症作用、鎮痛作用、食欲抑制作用などの生物活性を示し、またペルオキシソーム増殖薬活性化レセプター (PPAR) - $\alpha$  のリガンドとして働くことが報告されている (Lambert et al., *Curr. Med. Chem.* 9, 663-74, 2002; Fu et al., *Nature* 425, 90-3, 2003)。しかしながら、このような多数の報告にもかかわらず、NAE の生理的意義は十分には明らかになっていない。

NAE の体内レベルは合成速度と分解速度のバランスで規定されている。また、心筋梗塞・脳虚血・睾丸炎等のモデル動物において、病変部位で NAE が著しく増加することが知られていて、病態時の生合成の活性化機構に興味を持たれるとともにその病態生理学的意義が注目されている。以上の理由から生合成・分解経路を確立し、関与する酵素の実体を明らかにすることは、NAE の生理的役割を解明する上で不可欠である。NAE の主たる合成経路は、図 1 に示すようにグリセリン脂質から出発して、(1) ホスファチジルエタノールアミン (PE) のアミノ基へのアシル基転移反応による *N*-アシルホスファチジルエタノールアミン (NAPE) の合成と、(2) それに続くホスホリパーゼ D (PLD) 型加水分解反応の二段階の反応からなる。この経路に含まれる酵素の実体は長い間不明であったが、我々は、生合成の第 2 段階を触媒する NAPE 水解 PLD (NAPE-PLD) の cDNA クローニングを世界に先駆けて報告した (Okamoto et al., *J. Biol. Chem.* 279, 5298-305, 2004) のに続き、最近、第 1 段階の反応を触媒する能力を有する新規アシル転移酵素 ( $\text{Ca}^{2+}$  非依存性 *N*-アシルトランスフェラーゼ) の cDNA クローニングにも成功している (Jin et al., *J. Biol. Chem.* 282, 3614-23, 2007)。これらの成果により NAE の生合成の研究に分子生物学的手法を導入することが初めて可能となった。一方、分解経路については「脂肪酸アミドヒドロラーゼ (FAAH)」による脂肪酸とエタノールアミンへの加水分解が主要経路として知られているが、我々は同じ反応を触媒するリソソーム加水分解酵素 (NAE 水解酸性アミダーゼ、NAAA) を発見し、クローニングにも成功している (Tsuboi et al., *J. Biol. Chem.* 280, 11082-92, 2005)。

## 2. 研究の目的

本研究ではこれまでの成果をさらに発展させ、動物組織における NAE の生合成・分解に関与する酵素群の未解決の問題を生化学的および分子生物学的アプローチにより解決し、NAE の生理的及び病態生理学的役割を明らかにすることを目的とした。具体的に

は以下の 3 酵素についての研究を実施した。

(1) 我々が見出した  $\text{Ca}^{2+}$  非依存性 *N*-アシルトランスフェラーゼの遺伝子は以前に *HRASLS* 5 と命名され、がん原遺伝子 Ras の機能を負に制御することで知られる *HRASLS* ががん抑制因子ファミリーに属する。そこでこのファミリーの他のタンパク質に着目し、それらの組換え体が NAE を生成する *N*-アシルトランスフェラーゼ活性などの酵素活性を示すか否かを検討した。

(2) NAE の生合成機構には、NAPE に NAPE-PLD が作用して NAE を一段階で遊離する経路と、リゾ体の生成が先行する NAPE-PLD 非依存性多段階経路がある。NAPE-PLD の遺伝子欠損マウス (NAPE-PLD<sup>-/-</sup>マウス) を用いて、脳での NAE の生合成における両経路の役割を検討した。

(3) 従来、NAAA の活性化剤として Triton X-100 などの非イオン性界面活性剤とジチオトレイトールが用いられてきた。これらの物質はいずれも生体物質ではないので、内因性の活性化因子を探索した。併せて特異的 NAAA 阻害剤の開発を行った。

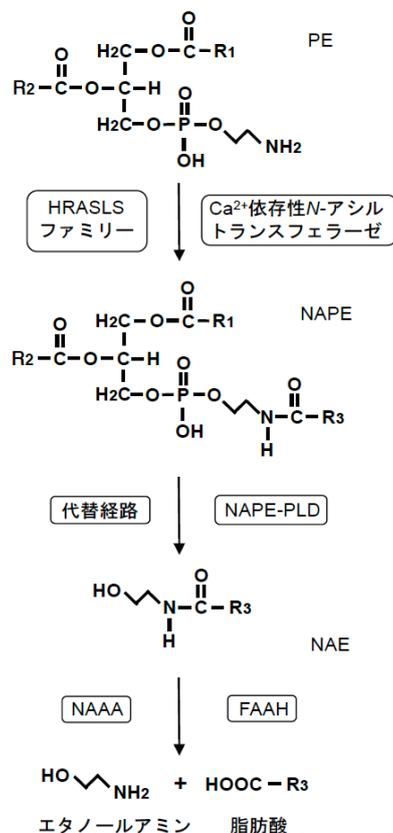


図1

### 3. 研究の方法

(1) ヒトのHRASLSがん抑制因子ファミリーに属するタンパク質 (HRASLS 1—5) のcDNAをRT-PCR法を用いてクローニングし、それぞれ哺乳動物の発現ベクターに組込んだ。このベクターをリポフェクション法でCOS-7等の動物細胞に導入し、組換えタンパク質を一過性に過剰発現させた。発現はタンパク質の末端に連結したFLAGタグをウェスタン・ブロッティングで検出して確認した。次に抗FLAG抗体をリガンドとするアフィニティー・クロマトグラフィーにより細胞ホモジネートからタンパク質を精製した。N-アシルトランスフェラーゼ活性の測定は、酵素標品をアシル基供与体基質として $^{14}\text{C}$ ホスファチジルコリン (PC)、アシル基受容体基質として非標識PEと反応させ、生成した $^{14}\text{C}$  NAPEを薄層クロマトグラフィーで分離後、定量することにより行った。

(2) NAPE-PLD<sup>-/-</sup>マウスを作製し、繁殖させた。同マウスと野生型マウスの脳からFolch法で総脂質を抽出後、内部標準を加え、LC-MS-MS法により、NAPE、N-アシルプラスメニルエタノールアミン、NAE、その他関連脂質分子を分析した。また、脳のホモジネートをN- $^{14}\text{C}$ パルミトイル-PEまたはN- $^{14}\text{C}$ パルミトイル-プラスメニルエタノールアミンと反応させ、生成したN- $^{14}\text{C}$ パルミトイル-エタノールアミンを薄層クロマトグラフィーで分離後、定量した。LC-MS-MS法による脂質分析は、徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部の徳村彰教授との共同研究として実施した。

(3) NAAAの活性を増加させる内因性物質を探索するため、種々のリン脂質およびチオール化合物存在下で組換えNAAAの活性を測定した。また、ラット肺から単離したNAAAを用いて種々の長鎖アルキルアミンとそれらの誘導体をスクリーニングし、NAAA阻害効果を測定した。NAAAの活性測定は、酵素標品をN- $^{14}\text{C}$ パルミトイル-エタノールアミンと反応させ、生成した $^{14}\text{C}$ パルミチン酸を薄層クロマトグラフィーで分離、定量することにより行った。

### 4. 研究成果

(1) COS-7細胞で発現させたHRASLS 1—5の組換えタンパク質は、いずれもPCを脂肪酸とリゾPCに加水分解するホスホリパーゼA<sub>1/2</sub>活性に加えて、PCのアシル基をPEのアミノ基に転移してNAPEを生成するN-アシルトランスフェラーゼ活性と、PCのアシル基をリゾPCの水酸基に転移してPCを生成するO-アシルトランスフェラーゼ活性を認めた。以上の結果から、ヒトゲノムに含まれるHRASLSファミリー

の5種類のメンバーすべてがリン脂質代謝酵素活性を有することが明らかになり、HRASLS 1—5をそれぞれホスホリパーゼA/アシルトランスフェラーゼ (PLA/AT) -1—5と呼ぶことを提唱した。これらのタンパク質の示すN-アシルトランスフェラーゼ活性は、既知のCa<sup>2+</sup>依存性酵素とは異なり、Ca<sup>2+</sup>による活性化は認められなかった。

(2) NAPE-PLD<sup>-/-</sup>マウスでは、既報 (Leung et al., Biochemistry 45, 4720–6, 2006) の通り明らかな表現型の異常は認められなかった。また、同マウスの脳のホモジネートはN- $^{14}\text{C}$ パルミトイル-PEをN- $^{14}\text{C}$ パルミトイル-エタノールアミンに変換することができたので、NAPE-PLD非依存的経路の存在することも確認できた。LC-MS-MS分析でNAPE-PLD<sup>-/-</sup>マウスを野生型マウスと比較したところ、NAPEの脳内含量が著しく増加しているのに対し、NAEの一定程度の低下が認められた。このことからNAPE-PLDは脳におけるNAEの生成に重要な役割を果たしていることが考えられた。また、NAPE-PLD<sup>-/-</sup>マウスではNAPE-PLD非依存的経路の中間代謝物であるリゾNAPEやグリセロホスホ-NAEの増加も認められ、同経路が*in vivo*で代替経路として働いている可能性が高い。

一方、脳における主要なエタノールアミンリン脂質のひとつであるエタノールアミンプラスマローゲン (プラスメニルエタノールアミン) からのNAE生成機構はこれまでほとんど検討されていない。我々は、N-アシル-プラスメニルエタノールアミンとそのリゾ体がNAPE-PLD<sup>-/-</sup>マウスの脳内に蓄積していることを見出した (図2)。また、同マウスの脳ホモジネートはN- $^{14}\text{C}$ パルミトイル-プラスメニルエタノールアミンとその $^{14}\text{C}$ 標識リゾ体からそれぞれN- $^{14}\text{C}$ パルミトイル-エ

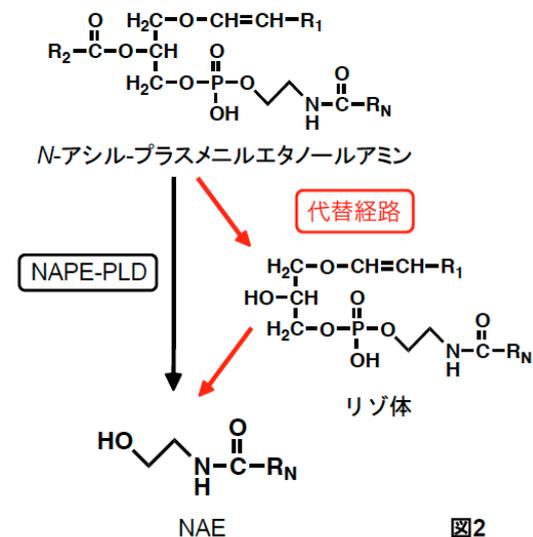


図2

換えNAPE-PLDはN- [<sup>14</sup>C]パルミトイル-プラスメニルエタノールアミンからN- [<sup>14</sup>C]パルミトイル-エタノールアミンを生成した。以上の結果から、脳ではNAPEに加えてN-アシル-プラスメニルエタノールアミンから、NAPE-PLDによる一段階反応とNAPE-PLD非依存的な多段階反応の両反応によってNAEが生成することが示唆された。

(3) 種々のリン脂質の中で、PC、PE、及びスフィンゴミエリンはNAAAの活性を強力に促進した。例えば、1 mMのPCは活性を6.6倍増加させた。内在性のチオール化合物の中では、ジヒドロリポ酸（還元型α-リポ酸）が最も強力で、0.1 – 1 mMでNAAA活性を8.5 – 9.0倍増加させた。これらの内在性物質は細胞内でNAAAを活性型に保つのに役立っているかもしれない。

NAAA阻害剤のスクリーニングでは、検討した種々の長鎖アルキルアミンとその誘導体のうち、ペンタデシルアミンとトリデシル-2-アミノ酢酸（グリシンのトリデシルエステル）が比較的強い阻害活性を示し、50%阻害濃度はそれぞれ5.7 μMと11.8 μMであった。これらの化合物のFAAHに対する阻害活性ははるかに弱かった。両化合物は比較的単純な構造であり、より強力な阻害剤を開発する際の骨格として利用できる可能性がある。

#### 5. 主な発表論文等

（研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線）

〔雑誌論文〕（計 18 件）

- ① Yamano Y, Tsuboi K, Hozaki Y, Takahashi K, Jin X-H, Ueda N, Wada A, Lipophilic amines as potent inhibitors of *N*-acylethanolamine-hydrolyzing acid amidase. *Bioorg Med Chem*, 2012, doi: 10.1016/j.bmc.2012.03.065 査読有
- ② Kallendrusch S, Hobusch C, Ehrlich A, Ziebell S, Ueda N, Geisslinger G, Koch M, Dehghani F, Site-specific and time-dependent activation of the endocannabinoid system after transection of long-range projections. *PLoS One* 7:e33537, 2012 査読有
- ③ Tai T, Tsuboi K, Uyama T, Masuda K, Cravatt BF, Houchi H, Ueda N, Endogenous molecules stimulating *N*-acylethanolamine-hydrolyzing acid amidase (NAAA). *ACS Chem Neurosci*, 2012, doi: 10.1021/cn300007s 査読有
- ④ Uyama T, Ichi I, Kono N, Inoue A, Tsuboi K, Jin X-H, Araki N, Aoki J, Arai H, Ueda N, Regulation of peroxisomal lipid metabolism by catalytic activity of tumor suppressor H-rev107. *J Biol Chem* 287:2706-2718, 2012 査読有
- ⑤ Shinohara N, Uyama T, Jin X-H, Tsuboi K, Tonai T, Houchi H, Ueda N, Enzymological analysis of the tumor suppressor A-C1 reveals a novel group of phospholipid-metabolizing enzymes. *J Lipid Res* 52:1927-1935, 2011 査読有
- ⑥ Tsuboi K, Okamoto Y, Ikematsu N, Inoue M, Shimizu Y, Uyama T, Wang J, Deutsch DG, Burns MP, Ulloa NM, Tokumura A, Ueda N, Enzymatic formation of *N*-acylethanolamines from *N*-acylethanolamine plasmalogen through *N*-acylphosphatidylethanolamine-hydrolyzing phospholipase D-dependent and -independent pathways. *Biochim Biophys Acta - Mol Cell Biol Lipids* 1811:565-577, 2011 査読有
- ⑦ Wellner N, Tsuboi K, Madsen AN, Holst B, Diep TA, Nakao M, Tokumura A, Burns MP, Deutsch DG, Ueda N, Hansen HS, Studies on the anorectic effect of *N*-acylphosphatidylethanolamine and phosphatidylethanolamine in mice. *Biochim Biophys Acta - Mol Cell Biol Lipids* 1811:508-512, 2011 査読有
- ⑧ Ueda N, Tsuboi K, Uyama T, Ohnishi T, Biosynthesis and degradation of the endocannabinoid 2-arachidonoylglycerol. *BioFactors* 37:1-7, 2011 査読有
- ⑨ 上田夏生, 坪井一人, 宇山徹, 食欲抑制剤メデイエーターとしてのオレオイルエタノールアミド. *ビタミン* 85:604-607, 2011 査読無
- ⑩ 坪井一人, 上田夏生, 脂質メデイエーターとして機能する*N*-アシルエタノールアミンの分解酵素とその阻害薬. *日本薬理学雑誌 (Folia Pharmacol. Jpn.)* 138:8-12, 2011 査読無
- ⑪ 坪井一人, 宇山徹, 上田夏生, 三本鎖のリン脂質*N*-アシルホスファチジルエタノールアミンの動物組織における代謝. *生化学* 83:485-494, 2011 査読有
- ⑫ Ueda N, Tsuboi K, Uyama T, Enzymological studies on the biosynthesis of *N*-acylethanolamines. *Biochim Biophys Acta - Mol Cell Biol Lipids* 1801:1274-1285, 2010 査読有
- ⑬ Ueda N, Tsuboi K, Uyama T, *N*-acylethanolamine metabolism with special reference to *N*-acylethanolamine-hydrolyzing acid amidase (NAAA). *Prog Lipid Res* 49:299-315, 2010 査読有
- ⑭ Petrosino S, Cristino L, Karsak M, Gaffal E, Ueda N, Tüting T, Bisogno T, De Filippis D, D'Amico A, Saturnino C, Orlando P, Zimmer A, Iuvone T, Di Marzo V, Protective role of palmitoylethanolamide in contact allergic dermatitis. *Allergy* 65:698-711, 2010 査読有

- 有
- ⑬ Uyama T, Morishita J, Jin X-H, Okamoto Y, Tsuboi K, Ueda N, The tumor suppressor gene H-Rev107 functions as a novel Ca<sup>2+</sup>-independent cytosolic phospholipase A<sub>1/2</sub> of the thiol hydrolase-type. *J Lipid Res* 50:685-693, 2009 査読有
- ⑭ Uyama T, Jin X-H, Tsuboi K, Tonai T, Ueda N, Characterization of the human tumor suppressors TIG3 and HRASLS2 as phospholipid-metabolizing enzymes. *Biochim Biophys Acta - Mol Cell Biol Lipids* 1791:1114-1124, 2009 査読有
- ⑮ Wang J, Ueda N, Biology of endocannabinoid synthesis system. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* 89:112-119, 2009 査読有
- ⑯ Okamoto Y, Tsuboi K, Ueda N, Enzymatic formation of anandamide. *Vitam Horm* 81:1-24, 2009 査読有

[学会発表] (計 33 件)

- ① Ueda N, Biochemical and physiological analyses of palmitoylethanolamide-metabolizing enzymes. The 1st International Workshop on Palmitoylethanolamide: Biochemistry, Pharmacology and Therapeutic Use of a Pleiotropic Anti-inflammatory Lipid Mediator, 2010.2.9-10, Pozzuoli, Naples, Italy
- ② 坪井一人, 岡本安雄, 池松夏紀, 井上愛美, 清水嘉文, 宇山 徹, Dale G. Deutsch, 徳村 彰, 上田夏生. *N*-アシル化プラズマローゲンリン脂質からの*N*-アシルエタノールアミンの生合成. 第 84 回日本生化学会大会, 2011.9.21-24, 京都市.
- ③ 宇山 徹, 池松夏紀, 井上愛美, 篠原尚樹, 金 星華, 坪井一人, 藤内武春, 徳村 彰, 上田夏生. Phospholipase A/ Acyltransferase (PLA/AT)ファミリーの細胞内における*N*-アシルホスファチジルエタノールアミン生合成への関与. 第 84 回日本生化学会大会, 2011.9.21-24, 京都市.
- ④ Ueda N, Intracellular formation of *N*-acylphosphatidylethanolamine by calcium-independent *N*-acyltransferases. NIDA-sponsored Satellite Symposium: Endocannabinoid Metabolic Enzymes and Drug Development (FAAH, MAGL, NAAA), 2011.7.10, St. Charles, Illinois, USA
- ⑤ Shinohara N, Uyama T, Jin X-H, Tsuboi K, Tonai T, Houchi H, Ueda N, The tumor suppressor A-C1 has an *N*-acyltransferase activity involved in NAPE formation. 21st Annual Symposium of the International Cannabinoid Research Society, 2011.7.5-10, St. Charles, Illinois, USA

- ⑥ 宇山 徹, 篠原尚樹, 金 星華, 坪井一人, 藤内武春, 芳地 一, 上田夏生. LRATに相同性を示す癌抑制遺伝子群HRASLSファミリーの脂質代謝酵素活性. 日本ビタミン学会第 63 回大会, 2011.6.4-5, 広島市
- ⑦ Ueda N, Calcium-independent formation of *N*-acylphosphatidylethanolamine by novel phospholipid-metabolizing enzymes. Gordon Research Conference: Cannabinoid Function in the CNS, 2011.5.22-27, Les Diablerets, Switzerland
- ⑧ 宇山 徹, 篠原尚樹, 金 星華, 坪井一人, 藤内武春, 芳地 一, 上田夏生. 癌抑制遺伝子群HRASLSファミリー・メンバーHRASLS1のリン脂質代謝酵素活性. 第 53 回日本脂質生化学会, 2011.5.12-13, 東京都文京区.
- ⑨ 篠原尚樹, 宇山 徹, 金 星華, 坪井一人, 藤内 春, 芳地 一, 上田夏生. 癌抑制遺伝子群HRASLSファミリー・メンバーA-C1の脂質代謝酵素としての解析. 第 33 回日本分子生物学会年会・第 83 回日本生化学会大会合同大会, 2010.12.7-10, 神戸市.
- ⑩ Uyama T, Jin X-H, Shinohara N, Tsuboi K, Tonai T, Ueda N, Human tumor suppressors have a NAPE-forming *N*-acyltransferase activity. 20th Annual Symposium of the International Cannabinoid Research Society, 2010.7.23-27, Lund, Sweden
- ⑪ 宇山 徹, 金 星華, 篠原尚樹, 坪井一人, 上田夏生. ヒト癌抑制遺伝子HRASLSファミリーの脂質代謝酵素活性の解析. 第 52 回日本脂質生化学会, 2010.6.14-15, 群馬県渋川市
- ⑫ 宇山 徹, 金 星華, 篠原尚樹, 坪井一人, 藤内武春, 上田夏生. LRATファミリーに属する 4 種のヒト新規脂質代謝酵素の機能解析. 日本ビタミン学会第 62 回大会, 2010.6.11-12, 盛岡市
- ⑬ Uyama T, Jin X-H, Shinohara N, Tsuboi K, Ueda N, Identification of the human tumor suppressors TIG3 and HRASLS2 as phospholipid-metabolizing enzymes. Keystone Symposia: Bioactive Lipids: Biochemistry and Diseases, 2010.6.6-11, Kyoto
- ⑭ 宇山 徹, 金 星華, 坪井一人, 藤内武春, 上田夏生. がん抑制遺伝子TIG3とHRASLS2の脂質代謝酵素としての同定. 第 82 回日本生化学会大会, 2009.10.21-24, 神戸市.
- ⑮ 坪井一人, 王 俊, 趙 麗穎, 宇山 徹, 上田夏生. ヒト前立腺癌細胞におけるアナンダミド関連酵素の発現. 第 82 回日本生化学会大会, 2009.10.21-24, 神戸市.
- ⑯ 白土明子, 一木万奈美, 岡本安雄, 上田

- 夏生, 杉本直俊, 多久和陽, 中西義信.  
*N*-パルミトイルホスファチジルエタノールアミンのマクロファージ食抑制効果.  
 第 82 回日本生化学会大会, 2009.10.21-24,  
 神戸市.
- ⑰ Ueda N, The new enzymes related to endocannabinoid metabolism: NAAA and iNAT. Gordon Research Conference: Cannabinoid Function in the CNS, 2009.8.2-7, Biddeford, ME, USA
- ⑱ 坪井一人, 趙麗穎, 王俊, 宇山徹, 上田夏生. *N*-アシルエタノールアミン水解酸性アミダーゼのpH依存性と限定分解を制御するアミノ酸残基. 第 51 回日本脂質生化学会, 2009.7.30-31, 名古屋市
- ⑲ Ueda N, Wang J, Zhao L-Y, Uyama T, Tsuboi K, Tonai T, Amino acid residues important for pH dependency and proteolytic maturation of *N*-acylethanolamine- hydrolyzing acid amidase (NAAA). 19th Annual Symposium of the International Cannabinoid Research Society, 2009.7.7-11, St. Charles, Illinois, USA
- ⑳ Uyama T, Morishita J, Jin X-H, Okamoto Y, Tsuboi K, Ueda N, The tumor suppressor H-rev107 functions as phospholipase A<sub>1/2</sub> with a low *N*-acyltransferase activity. 19th Annual Symposium of the International Cannabinoid Research Society, 2009.7.7-11, St. Charles, Illinois, USA
- 21 Ueda N, Wang J, Zhao L-Y, Uyama T, Tsuboi K, Expression of anandamide-related enzymes in human prostate cancer cells. 19th Annual Symposium of the International Cannabinoid Research Society, 2009.7.7-11, St. Charles, Illinois, USA
- 22 Uyama T, Morishita J, Jin X-H, Okamoto Y, Tsuboi K, Ueda N, Characterization of the tumor suppressor H-rev107 as a novel Ca<sup>2+</sup>-independent cytosolic phospholipase A<sub>1/2</sub>. 4th International Conference on Phospholipase A<sub>2</sub> and Lipid Mediators, 2009.5.25-28, Tokyo
- 23 Ueda N, Jin X-H, Zhao L-Y, Wang J, Uyama T, Enzymes involved in the metabolism of

anandamide. 4th International Conference on Phospholipase A<sub>2</sub> and Lipid Mediators, 2009.5.25-28, Tokyo

- 24 Uyama T, Morishita J, Jin X-H, Okamoto Y, Tsuboi K, Ueda N, The tumor suppressor H-rev107 functions as a novel Ca<sup>2+</sup>-independent cytosolic phospholipase A<sub>1/2</sub>. The 5th Takeda Science Foundation Symposium on PharmaSciences: Bioactive Lipid Molecules and Transporters, 2009.5.25-26, Tokyo

[図書] (計 1 件)

- ① 上田夏生, その他のアラキドン酸含有リン脂質由来のメディエーター. ビタミン総合事典 (日本ビタミン学会編) 朝倉書店, 東京, 479-482, 2010, 総ページ数 624

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

[その他]

香川大学医学部生体分子医学講座生化学ホームページ

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

## 6. 研究組織

### (1) 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

### (2) 連携研究者

坪井 一人 (TSUBOI KAZUHITO)  
 香川大学・医学部・助教  
 研究者番号 : 80346642

宇山 徹 (UYAMA TORU)  
 香川大学・医学部・助教  
 研究者番号 : 30457337