

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 23 日現在

機関番号：16201

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25460370

研究課題名(和文)生理活性脂質N-アシルエタノールアミンの生成機構の解析

研究課題名(英文)Analyses of the generation mechanisms for the bioactive lipids N-acylethanolamines

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) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：N-アシルエタノールアミン(NAE)は動物組織中でリン脂質から酵素反応で作られて脂質メディエーターとして作用する。我々は、ホスホリパーゼA/アシルトランスフェラーゼ-1(PLAAT-1)が生細胞中でN-アシルトランスフェラーゼとして作用し、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)を生成すること及びグリセロホスホジエステラーゼ4(GDE4)がリゾホスホリパーゼDとしてNAPEのリゾ体からNAEを生成することを示した。

研究成果の概要(英文)：N-Acylethanolamines (NAEs) are enzymatically formed from phospholipids in animal tissues and function as lipid mediators. We showed that phospholipase A/acyltransferase-1 (PLAAT-1) acts as N-acyltransferase generating N-acyl-phosphatidylethanolamines (NAPEs), precursors of NAEs in living cells and that glycerophosphodiesterase 4 (GDE4) produces NAEs from lysoNAPEs as a lysophospholipase D.

研究分野：生化学

キーワード：アシルトランスフェラーゼ アナンダミド オレオイルエタノールアミド 酵素 脂質メディエーター  
脂肪酸エタノールアミド パルミトイルエタノールアミド リン脂質

## 1. 研究開始当初の背景

長鎖脂肪酸のエタノールアミドは、*N*-アシルエタノールアミン (NAE) と総称され、微量ではあるが動植物を含む自然界に広く分布する (Schmid et al., Prog. Lipid Res. 29, 1-43, 1990)。種々の生物活性を示すことで注目されており、パルミトイルエタノールアミドは細胞内で核内受容体 PPAR 等に結合することにより抗炎症・鎮痛・神経保護作用を (Mattace Raso et al., Pharmacol. Res. 86, 32-41, 2014)。またオレオイルエタノールアミドは PPAR や G タンパク質共役型受容体 GPR119 等を介して食欲抑制・抗肥満作用を示すことが報告されている (Piomelli, Trends Endocrinol. Metab. 24, 332-41, 2013)。一方、アラキドノイルエタノールアミド (アナンダミド) は、カンナビノイド受容体の内因性リガンド (エンドカンナビノイド) として詳細な研究が行なわれてきた (Devane et al., Science 258 1946-9, 1992)。

これらの NAE は、生体膜のグリセロリン脂質から酵素反応により生成することが知られている (Ueda et al., FEBS J. 280, 1874-94, 2013)。また、作られた NAE は加水分解酵素により分解される。したがって、生体内の NAE 量は生合成酵素と分解酵素の活性に依存しており、これらの酵素の実体の解明は NAE の生理的及び病態生理学的役割を明らかにしていく上で重要な研究テーマである。

NAE の生合成経路は、グリセロリン脂質から *N*-アシル-ホスファチジルエタノールアミン (NAPE) と呼ばれる特殊なリン脂質を生成するステップと NAPE から NAE が切り出されるステップに分けられる (Ueda et al., FEBS J. 280, 1874-94, 2013)。前者の反応を触媒する酵素である「*N*-アシルトランスフェラーゼ」については長い間、タンパク質の実体が不明であったが、我々は、以前にがん抑制因子として発見された 5 種類の HRASLS ファミリー・メンバー (HRASLS1-5) のすべてがこの *N*-アシルトランスフェラーゼ活性等のリン脂質代謝酵素活性を示すことを見出し、それぞれを phospholipase A/acyltransferase (PLAAT)-1-5 と呼ぶことを提唱した (Shinohara et al., J. Lipid Res. 52, 1927-35, 2011)。しかしながら、これらの分子が細胞内で実際に NAPE の生成に係わっているか否かは十分に解明されていなかった。また、PLAAT ファミリータンパク質は脂質代謝酵素として作用する以外にもさまざまな生物作用が報告されているが (Mardian et al., J. Biomed. Sci. 22, 99, 2015) その分子機構には未解明な点が多く残されている。

一方、後者のステップについては、NAPE-PLD と呼ばれるホスホリパーゼ D 型酵素が触媒する 1 段階の反応以外に、NAPE からリゾリン脂質 (リゾ NAPE) を経由する

多段階経路も存在する (Sun et al., Biochem. J. 380, 749-56, 2004)。このことは NAPE-PLD 欠損マウスの解析結果からも支持された (Tsuboi et al., Biochim. Biophys. Acta 1811, 565-77, 2011)。しかしながら、リゾ NAPE から NAE を切り出すリゾホスホリパーゼ D 型酵素の実体はほとんど不明であった。

## 2. 研究の目的

本研究課題では、NAE の生合成経路に関わる 2 種類の酵素 (*N*-アシルトランスフェラーゼとリゾホスホリパーゼ D) 及びその関連タンパク質 (PLAAT-3) の作用について、以下の研究を実施した。

(1) ヒトやマウスの精巣・骨格筋・心臓・脳等で発現している PLAAT-1 が *N*-アシルトランスフェラーゼ活性を示すことは *in vitro* で明らかになっているが、生きている細胞内で実際に NAPE を生成するか否かを検討した。併せて PLAAT-1 の mRNA に機能未知のアイソフォームが存在することを見出したので、その性状解析を行なった。

(2) PLAAT ファミリー分子のひとつである PLAAT-3 については、リン脂質代謝酵素として作用するのに加えて、動物細胞で発現させるとオルガネラのひとつであるペルオキシソームを特異的に減少させることを我々は既に報告しているが (Uyama et al., J. Biol. Chem. 287, 31905-19, 2012) その分子機構の解明を試みた。

(3) リゾ NAPE を加水分解して NAE を生成するリゾホスホリパーゼ D 型酵素の候補としてグリセロホスホジエステラーゼ (GDE) 4 に注目し、組換え酵素の触媒活性を解析した。

## 3. 研究の方法

(1) ヒト、マウスおよびラットの PLAAT-1 の組換えタンパク質をそれぞれ一過性に発現させた動物細胞 (COS-7 細胞) を [<sup>14</sup>C]エタノールアミンで代謝標識し、反応後に抽出物を薄層クロマトグラフィーで分離し、放射標識分子の分布と生成量を調べた。次にヒト PLAAT-1 を安定的に発現する HEK293 細胞株を樹立し、LC-MS/MS 法で NAPE と NAE の含量を野生株と比較した。また、軟骨前駆細胞株 ATDC5 でもともと発現している PLAAT-1 を siRNA によってノックダウンし、NAPE 含量を対照細胞と比較した。さらに、ヒト及びマウスに存在する可能性のある PLAAT-1 mRNA のバリエーション (仮にアイソフォーム A と名付ける) について、その cDNA を COS-7 細胞に導入して組換えタンパク質を発現させ、触媒作用を検討した。

(2) PLAAT-3 の発現に伴うペルオキシソーム

の経時的変化を観察するため、同分子の発現をドキシサイクリンの添加によって制御できる細胞株を樹立した。次に FLAG タグで標識した PLAAT-3 とペルオキシソーム形成に関わるペルオキシシンの1つである Pex19p (Myc タグ付加) を COS-7 細胞で共発現させ、続いて抗 FLAG 抗体で免疫沈降を行った後、抗 Myc 抗体を用いたウエスタンブロッティングで Pex19p の検出を試みた。Pex19p は、細胞内で Pex3p、Pex11 p 等のペルオキシソーム局在膜タンパク質をペルオキシソームに輸送する。そこで次に Pex19p のこれらのタンパク質への結合を PLAAT-3 が阻害するか否かを免疫沈降法で検討した。

(3) マウス GDE4 の組換えタンパク質を HEK293 細胞で一過性に発現させ、精製した。精製酵素を  $N$ - $^{14}\text{C}$ アシルリゾ NAPE と反応させ、反応後に抽出物を薄層クロマトグラフィーで分離し、 $^{14}\text{C}$ NAE の生成の有無を調べた。また、RT-PCR 法により、マウスにおける GDE4 mRNA の臓器分布を検討した。

#### 4. 研究成果

(1) ヒト、マウスおよびラットの PLAAT-1 の組換えタンパク質をそれぞれ発現させた COS-7 細胞を  $^{14}\text{C}$ エタノールアミンで代謝標識したところ、いずれの細胞でも  $^{14}\text{C}$ NAPE と  $^{14}\text{C}$ NAE が著しく増加した。また、ヒト PLAAT-1 を安定的に発現する HEK293 細胞株で、LC-MS/MS 法を用いて NAPE と NAE の含量を野生株と比較したところ、両分子ともに増加していた。さらに、軟骨前駆細胞株 ATDC5 でもともと発現している PLAAT-1 を siRNA でノックダウンすると、NAPE 含量が対照細胞の半分程度にまで減少した。以上の結果から、PLAAT-1 は *in vivo* でも NAPE を生成する  $N$ -アシルトランスフェラーゼとして作用する可能性が示された。さらに、PLAAT-1 のアイソフォーム A の cDNA を COS-7 細胞に導入して得られた組換えタンパク質の触媒作用を検討したところ、既知の PLAAT-1 と同様の  $N$ -アシルトランスフェラーゼ活性を認めたが、細胞内局在が異なる可能性が示された。

(2) PLAAT-3 の発現をドキシサイクリンで制御できる細胞株にドキシサイクリンを添加したところ、PLAAT-3 の発現に伴ってペルオキシソームが経時的に減少した。共発現させた PLAAT-3 と Pex19p は互いに結合することが、免疫沈降法により明らかになった。変異体で得られた結果から、結合には PLAAT-3 の N 末端付近の Proline-rich ドメインと C 末端付近の疎水性ドメインが必要であるが、酵素活性は不要であることが示唆された。さらに PLAAT-3 は、Pex19p が Pex3p や Pex11 p 等のペルオキシソーム膜タンパク質と結合するのを阻害したが、この阻害には酵素活性が必要であった。以上の結果から、

PLAAT-3 は酵素活性に依存して Pex19p によるペルオキシソーム局在膜タンパク質の輸送を阻害することにより、ペルオキシソームの形成を抑制する可能性が示された。

(3) 精製したマウス由来の組換え GDE4 タンパク質を  $N$ - $^{14}\text{C}$ アシルリゾ PE と反応させたところ、 $^{14}\text{C}$ NAE の生成が確認できた。この反応により、パルミトイルエタノールアミド、オレオイルエタノールアミド、アラキドノイルエタノールアミド (アナンダミド) がそれぞれの前駆体  $N$ - $^{14}\text{C}$ アシルリゾ PE から生成した。GDE4 mRNA はマウスの種々の臓器で認められた。以上の結果から、GDE4 は NAPE のリゾ体から NAE を切り出すリゾホスホリパーゼ D 型酵素として機能することで、NAE の生合成経路を担っている可能性が示された。

#### 5. 主な発表論文等

(雑誌論文)(計7件)

- Uyama T, Kawai K, Kono N, Watanabe M, Tsuboi K, Inoue T, Araki N, Arai H, Ueda N, Interaction of phospholipase A/acyltransferase-3 with Pex19p: a possible involvement in the downregulation of peroxisomes. *J. Biol. Chem.* 290: 17520-17534, 2015, doi: 10.1074/jbc.M114.635433 査読有  
宇山徹, 上田夏生, 新規脂質代謝酵素群 PLAAT ファミリータンパク質の生理機能解析. *BIO Clinica* 30: 89-95, 2015 査読無  
Tsuboi K, Okamoto Y, Rahman IAS, Uyama T, Inoue T, Tokumura A, Ueda N, Glycerophosphodiesterase GDE4 as a novel lysophospholipase D: a possible involvement in bioactive  $N$ -acylethanolamine biosynthesis. *Biochim. Biophys. Acta – Mol. Cell Biol. Lipids* 1851: 537-548, 2015, doi: 10.1016/j.bbaliip.2015.01.002 査読有  
Rahman IAS, Tsuboi K, Uyama T, Ueda N, New players in the fatty acyl ethanolamide metabolism. *Pharmacol. Res.* 86: 1-10, 2014, doi: 10.1016/j.phrs.2014.04.001 査読有  
宇山徹, 上田夏生, アナンダミドと関連  $N$ -アシルエタノールアミン. *医学のあゆみ* 248: 1003-1008, 2014 査読無  
Uyama T, Inoue M, Okamoto Y, Shinohara N, Tai T, Tsuboi K, Inoue T, Tokumura A, Ueda N, Involvement of phospholipase A/acyltransferase-1 in  $N$ -acylphosphatidylethanolamine generation. *Biochim. Biophys. Acta – Mol. Cell Biol. Lipids* 1831: 1690-1701, 2013, doi: 10.1016/j.bbaliip.2013.08.017 査読有

Ueda N, Tsuboi K, Uyama T,  
Metabolism of endocannabinoids and  
related *N*-acylethanolamines:  
Canonical and alternative pathways.  
FEBS J. 280: 1874-1894, 2013, doi:  
10.1111/febs.12152 査読有

[学会発表](計 28 件)

佐倉雄馬, 坪井一人, 箕善行, 上田夏生.  
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) スプライスバ  
リアントの発現解析. 第 25 回泌尿器科分  
子・細胞研究会, 2016.2.26-27, ハイ  
アットリージェンシー大阪・ATC コン  
ベンションルーム (大阪市).

宇山徹, 渡邊政博, 川合克久, 河野望,  
坪井一人, 荒木伸一, 新井洋由, 上田夏  
生. PLAAT-3 は Pex19p を介してペル  
オキシソーム含量を制御する. 第 38 回日  
本分子生物学会年会・第 88 回日本生  
化学会大会合同大会, 2015.12.1-4, 神  
戸ポートアイランド (神戸市中央区).

坪井一人, 岡本蓉子, Iffat Ara Sonia  
Rahman, 宇山徹, 藤内武春, 徳村彰,  
上田夏生. 新規リゾホスホリパーゼ D 型  
酵素 GDE4 による *N*-アシルエタノ  
ールアミンと LPA の生成. 第 38 回日  
本分子生物学会年会・第 88 回日本生  
化学会大会合同大会, 2015.12.1-4, 神  
戸ポートアイランド (神戸市中央区).

上田夏生. 哺乳動物の新規リン脂質代謝  
酵素ファミリーの生理機能解析 (招待講  
演). 酵素研究助成 第 41 回日本応用酵  
素協会研究発表会, 2015.11.16, ホ  
テル阪急インターナショナル (大阪市).

松田璃沙, 坪井一人, 岡本蓉子, Rahman  
Iffat Ara Sonia, 山崎尚志, 上田夏生,  
田中 保, 徳村彰. 消化管上皮細胞に存  
在する新規膜結合型リゾホスホリパー  
ゼ D. 第 54 回日本薬学会・日本薬  
剤師会・日本病院薬剤師会 中国四  
国支部学術大会, 2015.10.31-11.1, 高  
知市文化プラザ かるぼーと (高知市).

岡本蓉子, 坪井一人, Rahman Iffat Ara  
Sonia, 上田夏生, 田中保, 徳村彰. 新  
規リゾホスホリパーゼ D 型酵素 GDE4  
関連代謝経路の LC-MS/MS による同  
定. 第 54 回日本薬学会・日本薬  
剤師会 中国四国支部学術大会,  
2015.10.31-11.1, 高知市文化プラ  
ザ かるぼーと (高知市).

Tsuboi K, Okamoto Y, Rahman IAS,  
Uyama T, Tokumura A, Ueda N,  
Glycerophosphodiesterase GDE4 is a  
novel lysophospholipase D-type  
enzyme generating  
*N*-acylethanolamines. 25th Annual  
Symposium of the International  
Cannabinoid Research Society,

2015.6.28-7.3, Wolfville, Nova Scotia  
(Canada)

上田夏生. ホスホリパーゼ A / アシルト  
ランスフェラーゼ (PLA/AT) ファミ  
リーの生理機能解析 (招待講演). 第 15  
回日本蛋白質科学会年会, 2015.6.24-26,  
あわぎんホール (徳島市).

宇山徹, 渡邊政博, 川合克久, 河野望,  
坪井一人, 荒木伸一, 新井洋由, 上田夏  
生. LRAT に相同性を示す酵素 PLA/AT-3  
によるペルオキシソーム形成の制御. 日  
本ビタミン学会第 67 回大会 2015.6.5-6,  
奈良春日野国際フォーラム薈~I・RA・  
KA~ (奈良市).

坪井一人, 岡本蓉子, Iffat Ara Sonia  
Rahman, 宇山徹, 徳村彰, 上田夏生.  
新規リゾホスホリパーゼ D 型酵素である  
グリセロホスホジエステラーゼ GDE4 は  
*N*-アシルエタノールアミンと LPA の生  
合成に関与する. 第 57 回日本脂質生  
化学会, 2015.5.28-29, 一橋大学一橋講  
堂 (東京都千代田区).

上田夏生, 宇山徹, 渡邊政博, 坪井一人,  
川合克久, 荒木伸一, 河野望, 新井洋  
由. LRAT に相同性を示すホスホリパー  
ゼ A<sub>1</sub>/A<sub>2</sub> 型酵素によるペルオキシソ  
ーム形成の制御. 第 346 回脂溶性ビ  
タミン総合研究委員会, 2015.3.13, 東  
京慈恵会医科大学 (東京都港区).

Uyama T, Watanabe M, Kawai K, Kono  
N, Tsuboi K, Araki N, Arai H, Ueda N,  
Regulation of peroxisome levels by  
PLA/acyltransferase-3. 6<sup>th</sup>  
International Conference on  
Phospholipase A<sub>2</sub> and Lipid Mediators  
(PLM2015), 2015.2.10-12, Keio Plaza  
Hotel (Tokyo)

Tsuboi K, Okamoto Y, Rahman IAS,  
Uyama T, Inoue T, Tokumura A, Ueda  
N, Glycerophosphodiesterase GDE4 is  
a novel lysophospholipase D  
generating *N*-acylethanolamine and  
LPA. 6<sup>th</sup> International Conference on  
Phospholipase A<sub>2</sub> and Lipid Mediators  
(PLM2015), 2015.2.10-12, Keio Plaza  
Hotel (Tokyo)

Watanabe M, Uyama T, Inoue M,  
Okamoto Y, Shinohara N, Tsuboi K,  
Tokumura A, Ueda N,  
PLA/acyltransferase family proteins  
are involved in generation of  
*N*-acylphosphatidylethanolamine in  
living cells. 6<sup>th</sup> International  
Conference on Phospholipase A<sub>2</sub> and  
Lipid Mediators (PLM2015),  
2015.2.10-12, Keio Plaza Hotel (Tokyo)  
Tai T, Tsuboi K, Rahman IAS, Inoue T,  
Uyama T, Ueda N, Development of a  
fluorescence-based assay system for  
acid ceramidase activity. 6<sup>th</sup>

- International Conference on Phospholipase A<sub>2</sub> and Lipid Mediators (PLM2015), 2015.2.10-12, Keio Plaza Hotel (Tokyo)
- 上田夏生 . 新規リン脂質代謝酵素群 PLA/AT ファミリーの生理機能解析 (招待講演) 酵素研究助成 第 40 回日本応用酵素協会研究発表会, 2014.11.10, ホテル阪急インターナショナル (大阪市).
- 坪井一人, 田井達也, Rahman Iffat AS, 井上智人, 宇山徹, 藤内武春, 上田夏生 . 蛍光基質を用いたヒト酸性セラミダーゼの酵素活性測定法の開発. 第 87 回日本生化学会大会, 2014.10.15-18, 国立京都国際会館, グランドプリンスホテル京都(京都市左京区).
- Uyama T, Inoue M, Okamoto Y, Shinohara N, Tai T, Watanabe M, Rahman IAS, Tsuboi K, Inoue T, Tokumura A, Ueda N, Peroxisomal dysfunction by PLA/AT family proteins is not related to their NAPE-forming N-acyltransferase activity. 24th Annual Symposium of the International Cannabinoid Research Society, 2014.6.28-7.3, Baveno (Italy)
- 宇山徹, 井上愛美, 岡本蓉子, Iffat Ara Sonia Rahman, 坪井一人, 井上智人, 徳村彰, 上田夏生 . LRAT に相同性を示す新規リン脂質代謝酵素 PLA/AT-1 の機能解析. 日本ビタミン学会第 66 回大会, 2014.6.13-14, 姫路商工会議所 (兵庫県姫路市).
- 坪井一人, 田井達也, 宇山徹, 芳地一, 山野由美子, 和田昭盛, 上田夏生 . 脂肪酸エタノールアミドを加水分解する酸性アミダーゼの内因性活性化因子の探索および蛍光基質を用いた阻害剤の評価. 第 56 回日本脂質生化学会, 2014.6.6-7, 2014, 近畿大学東大阪キャンパス (大阪府東大阪市).
- 21 宇山徹, 篠原尚樹, 田井達也, Iffat Ara Sonia Rahman, 坪井一人, 上田夏生, 井上愛美, 岡本蓉子, 徳村彰, 井上智人 . LRAT に相同性を示す新規リン脂質代謝酵素による N-アシルホスファチジルエタノールアミンの生成. 第 341 回脂溶性ビタミン総合研究委員会, 2013.12.6, 奈良女子大学 (奈良市).
- 22 上田夏生 . がん抑制因子 HRASLS ファミリータンパク質のリン脂質代謝酵素としての機能解析 (招待講演). 第 39 回日本応用酵素協会研究発表会, 2013.11.18, ホテル阪急インターナショナル(大阪市).
- 23 宇山徹, 井上愛美, 岡本蓉子, 篠原尚樹, 田井達也, Iffat Rahman, 坪井一人, 井上智人, 藤内武春, 徳村彰, 上田夏生 . Phospholipase A/acyltransferase-1 による動物細胞における N-アシルホスファチジルエタノールアミンの生成. 第 86 回日本生化学会大会, 2013.9.11-13, パシフィコ横浜 (横浜市).
- 24 坪井一人, 田井達也, 山野由美子, 宇山徹, 保崎有紀, 高橋清宏, 芳地一, 和田明盛, 上田夏生 . 脂質メディエーターである脂肪酸エタノールアミドを分解するリソソーム酵素の活性化因子と阻害剤. 日本農芸化学会中四国支部第 37 回講演会・日本ビタミン学会中国四国地区第 2 回講演会 2013 年度合同広島大会, 2013.9.5-6, 県立広島大学広島キャンパス (広島市)
- 25 Uyama T, Inoue M, Okamoto Y, Shinohara N, Tai T, Iffat Ara Sonia Rahman, Tsuboi K, Tonai T, Tokumura A, Ueda N, Generation of N-acylphosphatidylethanolamine by PLA/AT-1 in mammalian cells. 23rd Annual Symposium on the International Cannabinoid Research Society, 2013.6.22-25, Vancouver (Canada)
- 26 宇山徹, 井上愛美, 岡本蓉子, 篠原尚樹, 田井達也, Iffat Ara Sonia Rahman, 坪井一人, 井上智人, 徳村彰, 上田夏生 . Phospholipase A/acyltransferase-1 による N-アシルホスファチジルエタノールアミンの生成. 第 55 回日本脂質生化学会, 2013.6.6-7, ホテル松島大観荘 (宮城県宮城郡松島町).
- 27 坪井一人, 田井達也, 山野由美子, 宇山徹, 保崎有紀, 高橋清宏, 芳地一, 和田明盛, 上田夏生 . 脂質メディエーターである N-アシルエタノールアミンを水解する酸性アミダーゼの活性化因子と阻害剤の検討. 第 54 回日本生化学会中国・四国支部例会, 2013.5. 31-6.1, 徳島大学大塚講堂 (徳島市).
- 28 宇山徹, 市育代, 河野望, 井上飛鳥, 坪井一人, 荒木伸一, 青木淳賢, 新井洋由, 上田夏生 . LRAT に相同性を示す新規リン脂質代謝酵素によるペルオキシソームの機能調節. 日本ビタミン学会第 65 回大会, 2013.5.17-18, 一橋大学一橋講堂 (東京都千代田区).

〔図書〕(計 4 件)

- Tsuboi K, Ueda N, Assay of NAAA activity. Methods in Molecular Biology 1412, Endocannabinoid Signaling: Methods and Protocols (Maccarrone M, ed), Humana Press, 2016, 総頁数 267 (ISBN: 978-1-4939-3537-6, doi: 10.1007/978-1-4939-3539-0)
- Uyama T, Ueda N, Assay of NAT activity. Methods in Molecular Biology 1412, Endocannabinoid Signaling: Methods and Protocols (Maccarrone M, ed), Humana Press, 2016, 総頁数 267 (ISBN: 978-1-4939-3537-6, doi:

10.1007/978-1-4939-3539-0)

坪井一人, 上田夏生, エンドカンナビノイド・疾患モデルの作製と利用 - 脂質代謝異常と関連疾患<<下巻>> (尾池雄一, 佐々木雄彦, 村上 誠, 矢作直也編) エル・アイ・シー社, 東京, pp. 236-248, 2015, 総頁数 413

Ueda N, Tsuboi K, Uyama T, CHAPTER 8 Metabolic Enzymes for Endocannabinoids and Endocannabinoid-Like Mediators. The Endocannabinoidome: The World of Endocannabinoids and Related Mediators (Di Marzo V, Wang J, eds) Elsevier, pp. 111-135, 2015, 総頁数 187 (ISBN: 978-0-12-420126-2)

〔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) 研究分担者

宇山 徹 (UYAMA, Toru)

香川大学・医学部・助教

研究者番号: 30457337

坪井 一人 (TSUBOI, Kazuhito)

香川大学・医学部・助教

研究者番号: 80346642