

平成 29 年 5 月 16 日現在

機関番号：16201

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26350894

研究課題名(和文) 食欲および肥満を制御する脂質メディエーターの新規生合成機構

研究課題名(英文) Novel mechanisms for the biosynthesis of the lipid mediator regulating appetite and obesity

研究代表者

坪井 一人 (Tsuboi, Kazuhito)

香川大学・医学部・助教

研究者番号：80346642

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)：脂肪酸エタノールアミド(別名、N-アシルエタノールアミン)は食欲抑制・脂肪分解などの多彩な生物作用を示す内因性脂質であり、肥満を抑制的に制御すると考えられる。本研究では、機能不明であったグリセロホスホジエステラーゼ(GDE)・ファミリーに属する2つの蛋白質GDE4とGDE7が新規リゾホスホリパーゼD型酵素として機能して前駆体リゾリン脂質から脂肪酸エタノールアミドを生成することを明らかにした。本知見は新規抗肥満薬の新たなターゲットを提示するものである。

研究成果の概要(英文)：Fatty acyl amides (N-acylethanolamines) are endogenous lipids showing a variety of biological actions including appetite suppression and lipolysis, and are considered to negatively regulate obesity. In the present study, we found that two members of the glycerophosphodiesterase (GDE) family, GDE4 and GDE7, function as novel lysophospholipase D-type enzymes hydrolyzing precursor lysophospholipids to form fatty acyl amides. This results suggested new targets for novel anti-obesity drugs.

研究分野：脂質生物学

キーワード：脂質メディエーター リン脂質 カルシウム 酵素 リゾホスファチジン酸 ホスホリパーゼ 肥満 N-アシルエタノールアミン

## 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脂肪酸エタノールアミド(別名、*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作用を持つ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は、ペルオキシソーム増殖剤活性化受容体(PPAR)あるいは膜受容体 GPR119 のアゴニストとして働くことで食欲の抑制や脂肪分解の亢進、グルカゴン様ペプチド-1 (GLP-1) の分泌促進といった作用を発揮し、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(上田ら, *ビタミン*, 85, 604, 2011)。さらに脂肪酸エタノールアミドの生合成酵素である NAPE-PLD の遺伝子多型が高度肥満と関連するという疫学調査結果(Wangenstein et al., *Obesity*, 19, 612, 2011)も報告されており、脂肪酸エタノールアミドと代謝調節や肥満、さらには生活習慣病との関連が注目されている。

脂肪酸エタノールアミドは、リン脂質であるホスファチジルエタノールアミン(PE)から生じる特殊なリン脂質 *N*-アシル-PE (NAPE) を前駆体として生合成される。研究代表者らは NAPE を加水分解して一段階で脂肪酸エタノールアミドを生成するホスホリパーゼ D 型酵素(NAPE-PLD) の遺伝子クローニングを世界に先駆けて行っていた(Okamoto et al., *J Biol Chem*, 279, 5298, 2004)。ところが、その後の NAPE-PLD 欠損マウスの解析により、むしろホスホリパーゼ A<sub>2</sub> (PLA<sub>2</sub>) によって作られる *N*-アシル-リゾ PE (リゾ NAPE) を経由する NAPE-PLD を介さない多段階経路が脂肪酸エタノールアミドの生合成に重要であることが判明した(Tsuboi et al., *Biochim Biophys Acta*, 1811, 565, 2011)。研究代表者らは、この多段階経路の後半を担うリゾホスホリパーゼ D (リゾ PLD) 型酵素の存在を以前に報告しており(Sun et al., *Biochem J*, 380, 749, 2004)、さらに膜結合型酵素グリセロホスホエステラーゼ(GDE) 1 が本リゾ PLD 活性を *in vitro* で示すことを明らかにした(Tsuboi et al., *Biochim Biophys Acta*, 1811, 565, 2011)。しかしながら、その活性は非常に弱く、種々の臓器における当該活性を部分的にしか説明出来なかった。

## 2. 研究の目的

本研究では、GDE ファミリーのメンバーのうち、GDE1 と構造が類似するが機能不明であった GDE4 と GDE7 に着目した。これらの蛋白質がリゾ PLD 型酵素として前駆体リゾリン脂質であるリゾ NAPE を加水分解し、抗肥満物質である脂肪酸エタノールアミドの生合成に関わるか明らかにする目的で、下記のように多面的な検討を行った。

## 3. 研究の方法

### (1) 細胞染色

HEK293 ヒト腎臓由来細胞に FLAG タグを付加したヒト GDE4 および GDE7 蛋白質を一過性に強制発現させ、抗 FLAG 抗体を用いて免疫染色を行った。小胞体(ER)マーカーとして DsRed2-ER を用いて局在を比較した。

### (2) 無細胞系アッセイ

ヒトとマウスの GDE4 および GDE7 を一過性に発現させた HEK293 細胞の膜画分を調製した。マウス GDE4 については、C 末端に付加した FLAG タグに対する抗体を結合させたアガロースを用いて精製酵素も併せて調製した。<sup>14</sup>C リゾ NAPE をはじめとする種々の標識リゾリン脂質および関連化合物と酵素標品を 37 °C で 30 分間反応させ、生成物を薄層クロマトグラフィーで分離した。その後、画像解析により放射能を定量することで酵素活性の測定を行った。本測定法を用いて二価カチオン要求性の検討を行うとともに、Ca 依存性については Ca-EGTA バッファーを用いることで詳細に解析した。

### (3) 組織および細胞レベルの解析

HEK293 細胞に GDE4 もしくは GDE7 を一過性に強制発現させた。GDE4 の解析には NAPE を生成する *N*-アシル転移酵素(PLA/AT-2)を安定発現させた細胞株を、GDE7 には野性株を用いた。48 時間後に細胞を回収し、脂質抽出後に液体クロマトグラフィー-質量分析(LC-MS/MS 分析)を行い、リゾ PLD 産物を定量した。

個体における臓器分布を検討する目的で、RT-PCR 法によりマウスやヒトの様々な組織における GDE4 と GDE7 の発現解析を行った。マウスを用いて GDE7 が豊富な腎臓と GDE4 が優勢と考えられる脳のホモジネートを調製し、<sup>14</sup>C リゾ NAPE と反応させてリゾ PLD 活性を測定した。この際、本活性の二価カチオン要求性を解析する目的で EGTA および EDTA (両者とも 2 mM) の影響を検討した。

## 4. 研究成果

### (1) 細胞染色

GDE4 のシグナルは ER マーカーとして共発現させた DsRed2-ER とよく一致し、ER に局在すると考えられた。GDE7 のシグナルは細胞質全体で顆粒状に認められ、本 ER マーカーと一部が一致した。以上の結果から、次の無細胞系アッセイには強制発現細胞の膜画分を用いることにした。

### (2) 無細胞系アッセイ

ヒトおよびマウスの両動物種由来の GDE4 と GDE7 は<sup>14</sup>C リゾ NAPE などの種々の *N*-アシルリゾリン脂質に対してリゾ PLD 活性を示し、対応する脂肪酸エタノールアミドを生成した。この際、別の生成物として、よく知られる脂質メディエーターであるリゾホスファチジン酸(LPA)も同時に生成した。GDE4 はグリセロホスホ-*N*-アシルエタノールアミン

に対して高いホスホジエステラーゼ活性を示して脂肪酸エタノールアミドを生成したが、GDE7 はほとんど活性を示さなかった。一方、GDE7 は通常型のリゾリン脂質であるリゾホスファチジルコリンに対して高いリゾ PLD 活性を示して LPA を生成したが、GDE4 の活性は低かった。以上の結果から、GDE4 と GDE7 はともに脂肪酸エタノールアミドや LPA を生成するリゾ PLD 活性を保有するが、基質特異性が一部異なることが明らかとなった。

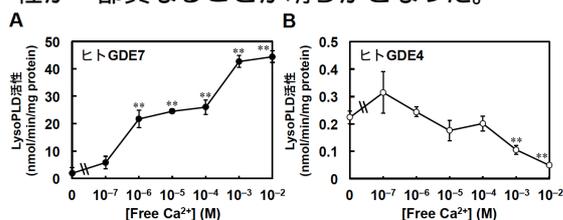


図. GDE7 の Ca 依存性(A). GDE4 には依存性はみられない(B). \*\*, P < 0.01 vs. Ca (-)

さらに両酵素の二価カチオン要求性を検討したところ、GDE7 は  $\mu\text{M}$  オーダーの  $\text{Ca}^{2+}$  で活性化されることが判明した(上図)。一方、GDE4 は Ca 依存性を示さず、2 mM  $\text{Mg}^{2+}$  によって活性化された。この GDE7 の二価カチオン要求性は、<sup>14</sup>C リゾホスファチジルコリンを基質に用いても同様であった。この結果から、GDE7 が細胞内シグナル伝達によって活性化される興味深い可能性が示唆された。

### (3) 組織および細胞レベルの解析

GDE4 もしくは GDE7 を HEK293 細胞に発現させたところ、いずれの場合でもリゾ PLD 産物である LPA のほとんどの分子種の細胞内レベルが上昇した。脂肪酸エタノールアミドについても、GDE7 の発現により上昇が認められた。GDE4 でも顕著でないものの若干の増加傾向が認められた。従って、両酵素は細胞レベルでもリゾ PLD として機能して脂肪酸エタノールアミドと LPA を生成すると考えられた。

マウスやヒトの全身の臓器のうち、腎臓では GDE7 mRNA の発現が高く、脳や精巣では GDE4 mRNA の発現が高かった。そこで、マウスの腎臓と脳のホモジネートのリゾ PLD 活性の二価カチオン要求性を検討したところ、腎臓の活性は Ca 特異的キレーターである EGTA により有意に減少したが、脳の活性は減少しなかった。EDTA は両臓器の活性をほぼ完全に阻害した。従って、腎臓のリゾ PLD 活性の少なくとも一部は Ca 依存性であり、GDE7 に由来する可能性が考えられた。

以上の結果から、本研究開始時点で機能不明であった GDE4 と GDE7 が新規リゾ PLD 型酵素として機能して脂肪酸エタノールアミドを生成することが判明した。本知見は新規抗肥満薬の新たなターゲットを提示するものである。

## 5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 8 件)

Rahman, I.A.S., Tsuboi, K., Hussain, Z., Yamashita, R., Okamoto, Y., Uyama, T., Yamazaki, N., Tanaka, T., Tokumura, A., and Ueda, N. Calcium-dependent generation of *N*-acylethanolamines and lysophosphatidic acids by glycerophosphodiesterase GDE7. *Biochimica et Biophysica Acta-Molecular and Cell Biology of Lipids* 1861: 1881-1892, 2016, 査読有 DOI:10.1016/j.bbali.2016.09.008

Sakura, Y., Tsuboi, K., Uyama, T., Zhang, X., Taoka, R., Sugimoto, M., Kakehi, Y., and Ueda, N. A quantitative study on splice variants of *N*-acylethanolamine acid amidase in human prostate cancer cells and other cells. *Biochimica et Biophysica Acta-Molecular and Cell Biology of Lipids* 1861: 1951-1958, 2016, 査読有 DOI:10.1016/j.bbali.2016.09.018

Hussain, Z., Uyama, T., Kawai, K., Rahman, I.A.S., Tsuboi, K., Araki, N., and Ueda, N. Comparative analyses of isoforms of the calcium-independent phosphatidylethanolamine *N*-acyltransferase PLAAT-1 in humans and mice. *Journal of Lipid Research* 57:2051-2060, 2016, 査読有 DOI:10.1194/jlr.M071290

坪井一人. *N*-アシルエタノールアミンとリゾホスファチジン酸の生合成に関わる新規リゾホスホリパーゼ D 型酵素. *生化学* 88:240-243, 2016, 査読有 DOI:10.14952/SEIKAGAKU.2016.880240

宇山 徹, 渡邊政博, 坪井一人, 上田夏生. 明らかになり始めた新規脂質代謝酵素群 phospholipase A/acyltransferase (PLAAT) family の生理機能. *ビタミン* 90:379-389, 2016, 査読無 <http://web.kyoto-inet.or.jp/people/vsojkn/journal/index.html>

Tsuboi, K., Okamoto, Y., Rahman, I.A.S., Uyama, T., Inoue, T., Tokumura, A., and Ueda, N. Glycerophosphodiesterase GDE4 as a novel lysophospholipase D: a possible involvement in bioactive *N*-acylethanolamine biosynthesis. *Biochimica et Biophysica Acta-Molecular and Cell Biology of Lipids* 1851: 537-548, 2015, 査読有 DOI:10.1016/j.bbali.2015.01.002

Uyama, T., Kawai, K., Kono, N.,

Watanabe, M., Tsuboi, K., Inoue, T., Araki, N., Arai, H., and Ueda, N. Interaction of phospholipase A/acyltransferase-3 with Pex19p: a possible involvement in the downregulation of peroxisomes. *Journal of Biological Chemistry* 290:17520-17534, 2015, 査読有  
DOI:10.1074/jbc.M114.635433

Rahman, I.A.S., Tsuboi, K., Uyama, T., and Ueda, N. New players in the fatty acyl ethanolamide metabolism. *Pharmacological Research* 86:1-10, 2014, 査読有  
DOI:10.1016/j.phrs.2014.04.001

[学会発表](計35件)

坪井一人, Iffat Ara Sonia Rahman, Zahir Hussain, 山下量平, 岡本蓉子, 宇山 徹, 田中 保, 徳村 彰, 上田夏生. バイオファクターである *N*-アシルエタノールアミンとリゾホスファチジン酸(LPA)の新規生成機構. 第353回脂溶性ビタミン総合研究委員会, 2016.12.2, ホテル伊東ガーデン(静岡県伊東市)

Uyama, T., Watanabe, M., Kawai, K., Kono, N., Tsuboi, K., Araki, N., Arai, H., and Ueda, N. Phospholipase A/acyltransferase-3 regulates peroxisome levels by inhibiting Pex19p. The 1st International Plasmalogen Symposium, 2016.11.7, 九州大学医学部(福岡県福岡市)

坪井一人, Iffat Ara Sonia Rahman, 岡本蓉子, 宇山 徹, 山崎尚志, 田中 保, 徳村 彰, 上田夏生. GDE7はリゾホスホリパーゼD型酵素として *N*-アシルエタノールアミンとLPAを生成する. 第89回日本生化学会大会, 2016.9.27, 仙台国際センター(宮城県仙台市)

佐倉雄馬, 坪井一人, 宇山 徹, 張 霞, 筧 善行, 藤内武春, 上田夏生. ヒト前立腺癌細胞株及びその他の細胞株における *N*-アシルエタノールアミン水解酸性アミダーゼ(NAAA)のスプライズバリエーションの発現解析. 第89回日本生化学会大会. 2016.9.26, 仙台国際センター(宮城県仙台市)

Tsuboi, K., Tai, T., Okamoto, Y., Yamashita, R., Rahman, I.A.S., Uyama, T., Houchi, H., Tanaka, T., Tokumura, A., and Ueda, N. A possible involvement of acid ceramidase in the degradation of *N*-acylethanolamines. 26th Annual Symposium of the International

Cannabinoid Research Society, 2016.6.28, Bukovina (Poland)

坪井一人, Iffat Ara Sonia Rahman, 岡本蓉子, 宇山 徹, 田中 保, 徳村 彰, 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とLPAを生成する新規酵素の解析. 日本ビタミン学会第68回大会, 2016.6.18, 富山国際会議場(富山県富山市)

坪井一人, 田井達也, 岡本蓉子, 山下量平, Iffat Ara Sonia Rahman, 宇山 徹, 芳地 一, 田中 保, 徳村 彰, 上田夏生. 酸性セラミダーゼによる細胞内 *N*-アシルエタノールアミンの加水分解. 第58回日本脂質生化学会, 2016.6.10, にぎわい交流館AU(秋田県秋田市)

松田璃沙, 坪井一人, 岡本蓉子, 山下量平, Iffat Ara Sonia Rahman, 日高麻由美, 山崎尚志, 上田夏生, 田中 保, 徳村 彰. 口腔粘膜上皮細胞に存在する膜結合型リゾホスホリパーゼD. 第58回日本脂質生化学会, 2016.6.10, にぎわい交流館AU(秋田県秋田市)

坪井一人. 食欲と脂質代謝を制御する脂質メディエーターである脂肪酸エタノールアミドの新たな代謝機構. 小野医学研究財団 第27回研究成果発表会, 2016.6.4, 千里ライフサイエンスセンタービル(大阪府豊中市)

Rahman, I.A.S., Tsuboi, K., Okamoto, Y., Uyama, T., Yamazaki, N., Tanaka, T., Tokumura, A., and Ueda, N. Glycerophosphodiesterases, GDE4 and GDE7, are novel lysophospholipase D-type enzymes generating *N*-acylethanolamine and LPA. 第57回日本生化学会中国四国支部例会, 2016.5.28, 高知大学岡豊キャンパス(高知県南国市)

坪井一人. エンドカンナビノイド関連化合物の代謝酵素に関する研究. 徳島大学大学院薬科学教育部附属医薬創製教育研究センター特別講演会, 2016.5.9, 徳島大学蔵本キャンパス(徳島県徳島市)

佐倉雄馬, 坪井一人, 筧 善行, 上田夏生. 前立腺癌細胞株における *N*-アシルエタノールアミン水解酸性アミダーゼ(NAAA) splice variant の発現解析. 第104回日本泌尿器科学会総会, 2016.4.24, 仙台国際センター(宮城県仙台市)

佐倉雄馬, 坪井一人, 筧 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, 2016.2.27, ATC コンベンションルーム(大阪府大阪市)

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, 2015.12.4, 神戸ポートピアホテル・神戸国際展示場(兵庫県神戸市)

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, 神戸ポートピアホテル・神戸国際展示場(兵庫県神戸市)

坪井一人. 生成活性脂質 *N*-アシルエタノールアミンの動物組織における代謝機構の解析. 平成 27 年度香川大学総合生命科学センター公開研究・業務報告会, 2015.11.27, 香川大学幸町キャンパス(香川県高松市)

岡本蓉子, 坪井一人, Iffat Ara Sonia Rahman, 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・日本病院薬剤師会中国四国支部学術大会, 2015.10.31, 高知市文化プラザ かるぼーと(高知県高知市)

松田璃沙, 坪井一人, 岡本蓉子, Iffat Ara Sonia Rahman, 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, 高知市文化プラザ かるぼーと(高知県高知市)

Tsuboi, K., Okamoto, Y., Rahman, I.A.S., Uyama, T., Tokumura, A., and Ueda, N. Glycerophosphodiesterase GDE4 is a novel lysophospholipase D-type enzyme generating *N*-acylethanolamines. 25th Annual Symposium of the International Cannabinoid Research Society, 2015.7.1, Wolfville (Canada)

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, 2015.6.6, 奈良春日野国際フォーラム 薨~I・RA・KA~(奈良県奈良市)

②① 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, 一橋講堂(東京都千代田区)

②② 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. PLA/AT-3 によるペルオキシソーム形成の制御には Pex19p が関与する. 第 57 回日本脂質生化学会, 2015.5.28, 一橋講堂(東京都千代田区)

②③ 坪井一人. エンドカンナビノイド代謝関連酵素の研究の展開. 徳島大学大学院薬科学教育部附属医薬創製教育研究センター特別講演会, 2015.5.18, 徳島大学蔵本キャンパス(徳島県徳島市)

②④ 坪井一人. 抗炎症性脂質メディエーターの体内動態に関わる新規酵素の同定と機能解析. 第 9 回香川メディカルサイエンスフォーラム, 2015.3.16, 香川大学三木町医学部キャンパス(香川県三木町)

②⑤ 宇山 徹. Involvement of phospholipase A/acyltransferase-1 in *N*-acylphosphatidylethanolamine generation. 第 9 回香川メディカルサイエンスフォーラム, 2015.3.16, 香川大学三木町医学部キャンパス(香川県三木町)

②⑥ 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)

②⑦ Tsuboi, K., Okamoto, Y., Rahman, I.A.S., Uyama, T., Inoue, T., Tokumura, A., and Ueda, N. Glycerophosphodiesterase GDE4 is a novel lysophospholipase D generating *N*-acylethanolamine and LPA. 6th International Conference on Phospholipase A<sub>2</sub> and Lipid Mediators, 2015.2.12, 京王プラザホテル(東京都新宿区)

②⑧ Uyama, T., Watanabe, M., Kawai, K., Kono, N., Tsuboi, K., Araki, N., Arai,

- H., and Ueda, N. Regulation of peroxisome levels by PLA/acyltransferase-3. 6th International Conference on Phospholipase A<sub>2</sub> and Lipid Mediators, 2015.2.12, 京王プラザホテル(東京都新宿区)
- ②9 Tai, T., Tsuboi, K., Rahman, I.A.S., Inoue, T., Uyama, T., and Ueda, N. Development of a fluorescence-based assay system for acid ceramidase activity. 6th International Conference on Phospholipase A<sub>2</sub> and Lipid Mediators, 2015.2.11, 京王プラザホテル(東京都新宿区)
- ③0 Watanabe, M., Uyama, T., Inoue, M., Okamoto, Y., Shinohara, N., Tsuboi, K., Tokumura, A., and Ueda, N. PLA/acyltransferase family proteins are involved in generation of N-acylphosphatidylethanolamine in living cells. 6th International Conference on Phospholipase A<sub>2</sub> and Lipid Mediators, 2015.2.11, 京王プラザホテル(東京都新宿区)
- ③1 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. 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(大阪府大阪市)
- ③2 坪井一人, 田井達也, Iffat Ara Sonia Rahman, 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, 2014.10.16, 国立京都国際会館(京都府京都市)
- ③3 Uyama, T., Inoue, M., Okamoto, Y., Shinohara, N., Tai, T., Watanabe, M., Rahman, I.A.S., Tsuboi, K., Inoue, T., Tokumura, A., and 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, 2014.7.1, Baveno (Italy)
- ③4 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, 姫路商工会議所(兵庫県姫路市)
- ③5 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, 2014.6.7, 近畿大学東大阪キャンパス(大阪府東大阪市)
- [図書](計4件)
- Tsuboi, K. and Ueda, N., Humana Press, Assay of NAAA activity, Methods Mol. Biol., Vol. 1412, Endocannabinoid Signaling: Methods and Protocols, 2016, 137-148
- Uyama, T. and Ueda, N., Humana Press, Assay of NAT activity, Methods Mol. Biol., Vol. 1412, Endocannabinoid Signaling: Methods and Protocols, 2016, 113-122
- 坪井一人, 上田夏生, エル・アイ・シー社, エンドカンナビノイド, 疾患モデルの作製と利用ー脂質代謝異常と関連疾患<<下巻>>, 2015, 236-248
- Ueda, N., Tsuboi, K., and Uyama, T., Academic Press, Metabolic enzymes for endocannabinoids and endocannabinoid-like mediators, The Endocannabinoidome: The World of Endocannabinoids and Related Mediators, 2014, 111-135
- [その他]
- 香川大学医学部生体分子医学講座生化学ウェブサイトを  
<http://www.med.kagawa-u.ac.jp/~biochem/index.html>
6. 研究組織
- (1)研究代表者  
 坪井 一人 (TSUBOI, Kazuhito)  
 香川大学・医学部・助教  
 研究者番号: 80346642
- (2)研究分担者  
 徳村 彰 (TOKUMURA, Akira)  
 安田女子大学・薬学部・教授  
 研究者番号: 00035560
- 宇山 徹 (UYAMA, Toru)  
 香川大学・医学部・助教  
 研究者番号: 30457337
- (3)連携研究者  
 上田 夏生 (UEDA, Natsuo)  
 香川大学・医学部・教授  
 研究者番号: 20193807