【解説】

明らかになり始めた生理活性脂質*N*-アシルエタノールアミンの生合成機構 *N*-アシル転移酵素の構造と機能

宇山 徹, 上田夏生

N-アシルエタノールアミンは長鎖脂肪酸がエタノールアミンに結合した一群の脂質分子で、動植物組織で生理活性物質として機能する⁽¹⁾ (図1)。結合している脂肪酸種の種類によって異なる受容体に作用し、抗炎症・食欲抑制・神経保護等の幅広い生物活性を発揮する。*N*-アシルエタノールアミンは必要に応じて局所的に合成され、生理機能を示した後は速やかに分解される。このように、*N*-アシルエタノールアミンは生理機能を保有するのに加えて、その生体内含量がダイナミックに増減することから、生合成や分解にかかわる酵素が注目されている⁽²⁾。本稿では、全貌が明らかになりつつある*N*-アシルエタノールアミンの生合成機構、特に*N*-アシル転移酵素に焦点を当て、われわれの知見を中心に概説したい。

キーワード：*N*-アシルエタノールアミン、*N*-アシル転移酵素、cPLA₂ε、PLAATファミリー、エンドカンナビノイド

N-アシルエタノールアミンの生物活性

N-アシルエタノールアミンを構成している脂肪酸種には飽和脂肪酸や不飽和脂肪酸があり、これらは炭水素鎖の長さや二重結合の数が異なる (図1)。動物組織において、パルミチン酸 (C16:0) が結合したパルミトイルエタノールアミド (PEA) やオレイン酸 (C18:1) が結合したオレオイルエタノールアミド (OEA) は量的にみて主要な*N*-アシルエタノールアミンであり、アラキドン酸 (C20:4) が結合したアラキドノイルエタ

Recent Progress in the Research of *N*-Acylethanolamine Biosynthesis: Structures and Functions of *N*-Acyltransferases
Toru UYAMA, Natsuo UEDA, 香川大学医学部生体分子医学講座
生化学

◇◇◇ コ ラ ム ◇◇◇

医療大麻

マリファナなどの大麻の加工品は古来から医療や嗜好を目的として世界各地で使用されてきた。大麻の摂取によってさまざまな精神作用が引き起こされ、多幸感、幻覚、時間感覚の混乱、陶酔感、鎮痛などが生じる。このような精神作用や習慣性から、これまで多くの国で使用が厳しく規制されてきた。日本では大麻取締法によって、大麻の所持や栽培、および大麻から製造された医薬品の使用等は厳しく制限され

ている。大麻に関する研究は日本ではあまり行われていないが、国際的には欧米を中心として活発に進められている。最近になって、慢性疼痛や抗不安などの治療を目的とした医療大麻が欧米をはじめ多数の国で承認され始めている。これまでの鎮痛薬では効果が見られなかった疼痛に有効であることに加えて、オピオイド等の医療用麻薬の使用量や違法薬物またはアルコールへの依存度を低減させることなどが報告されている。一方で嗜好目的での濫用との線引きが難しいことなど、今後解決されるべき課題も多い。

ノールアミドなど、高度不飽和脂肪酸が結合したものは微量存在する。アラキドノイルエタノールアミドはアナンダミドとも呼ばれ、大麻の精神作用にかかわるカンナビノイド受容体の内因性リガンドとして単離されたことから最も注目を集めてきた⁽³⁾。そのほかのN-アシルエタノールアミンもそれぞれの分子種に固有の作用を示す。

1. カンナビノイド受容体の内因性リガンドとして単離されたアナンダミド

大麻（マリファナ）に含まれる精神作用物質である Δ^9 -テトラヒドロカンナビノール (Δ^9 -THC) とその類縁化合物はカンナビノイドと呼ばれ、その化学構造は1960年代に決定された⁽⁴⁾ (図1)。動物に Δ^9 -THCを投与すると、「カンナビノイドの四徴」として知られる自発運動減少、痛み感受性の低下、体温低下、カタレプシー（受動的にとらされた姿勢を保ち、自分の意志で変えようとしないう状態）誘発が生じる。 Δ^9 -THCが作用するカンナビノイド受容体として、CB1とCB2の2種類が同定されている⁽⁵⁾。同受容体に対する主要な内因性リガンド（エンドカンナビノイド）として2つの脂質分子が見いだされており、一つはアナンダミド⁽³⁾、もう一つはグルセロールのsn-2位にアラキドン酸が結合した2-アラキドノイルグリセロール (2-AG) である^(6,7)。

CB1とCB2は多くの生理活性脂質に対する受容体と同様にGタンパク質共役型であり、cAMPレベルを低下させる $G_{i/o}$ と共役している。CB1は主に神経系に発現しており、前シナプスに局在して神経伝達物質の放出を抑制的に制御する。CB2は脾臓やリンパ節などに発現し、免疫や炎症に関与する。アナンダミドと2-AGにはいくつかの違いがあり、2-AGがCB1とCB2の完全アゴニストとして機能するのに対して、アナンダミドはCB1の部分アゴニストであり、CB2には弱い作用しか示さない。2-AGの生体内含量はアナンダミドの数百倍以上高

分類	名称と構造	受容体	機能
N-アシル エタノールアミン	 アラキドノイルエタノールアミド (アナンダミド, AEA)	CB1 TRPV1	・カンナビノイド受容体に 対する部分的な内因性リガンド ・ヴァニロイド受容体に 対する内因性リガンド
	 パルミトイルエタノールアミド (PEA)	PPAR α	・抗炎症 ・鎮痛 ・細胞保護作用
	 オレオイルエタノールアミド (OEA)	PPAR α GPR119	・食欲抑制
	 ドコサヘキサエノイルエタノールアミド (シナプタミド, DHEA)	GPR110	・神経への分化促進 ・神経突起形成 ・シナプス形成
モノアシル グリセロール	 2-アラキドノイルグリセロール (2-AG)	CB1 CB2	・エンドカンナビノイド
カンナビノイド	 Δ^9 -テトラヒドロカンナビノール (Δ^9 -THC)	CB1 CB2	・大麻に含まれる精神作用物質 ・カンナビノイドの四徴 ・自発運動減少 ・痛み感受性の低下 ・体温低下 ・カタレプシー誘発

図1 ■ N-アシルエタノールアミンと関連化合物の名称、構造、作用する受容体と機能

く、2-AGを分解するモノアシルグリセロールリパーゼ欠損マウスや同酵素の特異的阻害剤の長期投与では、2-AGの蓄積によりCB1のダウンレギュレーションを伴う脱感作が起きる。一方、アナンダミドを分解するfatty acid amide hydrolase (FAAH) 欠損マウスではアナンダミドが増加するが、そのような現象は生じない。これより現在では、2-AGがCB1とCB2の主要な内因性リガンドであると考えられている⁽⁸⁾。しかしながら、FAAH欠損マウスでカンナビノイドの四徴の一つである痛覚の低下などのCB1に依存した表現型が見られることから、局所的に増加したアナンダミドがリガンドと

して機能する可能性はある。アナンダミドはヴァニロイド受容体 TRPV1 のアゴニストとして機能する点でも 2-AG と異なっている。アナンダミド以外の高度不飽和脂肪酸のエタノールアミドも CB1 と CB2 に対して多少のリガンド活性を示す。

2. その他の *N*-アシルエタノールアミン

PEA は、動物組織において最も豊富に存在する *N*-アシルエタノールアミンであり、核内受容体であるペロキシソーム増殖剤活性化受容体 PPAR α のアゴニストとして機能することで、抗炎症・鎮痛・細胞保護作用を示す⁽⁹⁾。欧米では神経因性疼痛などの慢性疼痛に有効なサプリメントや医療用食品として市販されている。

OEA は小腸において食事の摂取によって増減し、食後に増加する一方で飢餓時には低下する。OEA をマウスに投与すると食餌摂取量の減少と体重増加の抑制効果が見られるが、この効果は PPAR α 欠損マウスでは消失する。これより、OEA の食欲抑制効果は PPAR α を介して行われると考えられ、同分子は抗肥満薬としての開発が期待される⁽¹⁰⁾。また、OEA は G タンパク質共役型受容体 GPR119 のアゴニストとしても報告されている。

高度不飽和脂肪酸であるドコサヘキサエン酸 (C22:6) が結合したドコサヘキサエノイルエタノールアミドはシナプタミドとも呼ばれ、脳に比較的多く存在している。シナプタミドを初代培養系に添加すると、神経幹細胞の神経への分化が促進することや、大脳皮質の神経突起形成を増強することなどが報告されている⁽¹¹⁾。これらの機能は GPR110 を通じて行われると考えられている。

なお、植物にも種々の *N*-アシルエタノールアミンが存在するが、主要な分子種はリノール酸 (C18:2) が結合したリノレオイルエタノールアミドである。FAAH を過剰発現させて *N*-アシルエタノールアミンのレベルを低下させたシロイヌナズナでは、実生の成長や開花を促進することが報告されている。これより、*N*-アシルエタノールアミンはシロイヌナズナにおいて実生や花などの生育に対して阻害的に作用することが示唆されている⁽¹²⁾。

N-アシルエタノールアミンの生合成と分解

N-アシルエタノールアミンは膜脂質を構成するグリセロリン脂質から「トランスアシレーション-ホスホジエステラーゼ経路」と呼ばれる2段階の酵素反応によって合成される^(1, 2) (図2)。最初の反応はアシル基の転移で、ホスファチジルコリン (PC) 等のグリセロリン脂質の *sn*-1 位のアシル基がホスファチジルエタノールアミ

図2 ■ *N*-アシルエタノールアミンの生合成と分解

代替経路、NAPE-PLD を介さない複数の酵素からなる多段階経路。* *sn*-1 位にアシル基 R $_N$ -CO- を有する。

ン (PE) のアミノ基に転移される。これによって3本の脂肪酸鎖をもった特殊なトリアシル型リン脂質である *N*-アシル-PE が合成され、この反応は *N*-アシル転移酵素によって触媒される。2つ目の反応は *N*-アシル-PE から *N*-アシルエタノールアミンの遊離で、*N*-アシル-PE に特異的なホスホリパーゼDである NAPE-PLD によって触媒される。われわれを含む多くの研究から、NAPE-PLD を用いない多段階の代替経路の存在も明らかになっている^(1, 2)。生成された *N*-アシルエタノールアミンは対応する受容体を介して生理機能を発揮し、その後は小胞体膜酵素である FAAH やリソソーム酵素である *N*-acyl ethanolamine-hydrolyzing acid amidase (NAAA) によって遊離脂肪酸とエタノールアミンに分解される。

N-アシルエタノールアミンの分子種を規定する *N*-アシル転移酵素

上述のように、生体内では PEA や OEA が量的に主要な *N*-アシルエタノールアミンであるが、これはその前駆体である *N*-アシル-PE の *N*-アシル基の組成を反映している。一方、グリセロリン脂質の *sn*-1 位は、通常、パル

ミチン酸などの飽和脂肪酸やオレイン酸などの一価不飽和脂肪酸が結合している。このことは*N*-アシル転移酵素がアシル基供与体基質であるグリセロリン脂質の*sn*-2位からではなく*sn*-1位から選択的に脂肪酸を引き抜くという事実と合致している。逆に、*sn*-2位に豊富なアラキドン酸とドコサヘキサエン酸をそれぞれ有するアナンドミドとシナプタミドが微量であることもこれで説明される。*N*-アシルエタノールアミンは受容体リガンドとして機能することから生体内レベルは厳密に制御される必要がある。*N*-アシル転移酵素の活性は1980年代にイヌの心臓で最初に検出され⁽¹³⁾、その後、ラット脳の部分精製標品等を用いて解析が進められた^(14, 15)。活性発現にはmMオーダーのCa²⁺が必要で、アシル基供与体基質としてアシルCoAではなくグリセロリン脂質を用いること、そして上述のようにその*sn*-1位から脂肪酸鎖を引き抜くこと、さらには脳での活性は出生直後が高く、その後徐々に減少することなどが報告された。しかしながら同酵素は膜タンパク質であり、比活性の高い精製標品を得ることが困難であったことからその実体は長い間不明であった。以下、Ca²⁺要求性で区別される2群の*N*-アシル転移活性を有する酵素について、われわれが見いだした知見を中心に紹介する。

がん抑制遺伝子PLAATファミリーの*N*-アシル転移酵素としての同定

筆者らは、*N*-アシル転移酵素を同定する目的でPLAATファミリーというタンパク質群に着目した(図3A)。ファミリーは5つの分子から成り、がん原遺伝子Rasの機能を阻害するがん抑制遺伝子として単離されていたが、タンパク質としての機能は不明であった⁽¹⁶⁾。しかしながらその一次構造はビタミンAの代謝を制御する脂質代謝酵素であるlecithin retinol acyltransferase (LRAT) に類似しており、特に、LRATの活性中心を構成するHisとCys残基を保有していた⁽¹⁷⁾(図3B)。LRATはPCの*sn*-1位のアシル基をall-*trans*-レチノールの水酸基に転移することでレチニルエステルを生成するが、筆者らはこの反応機構が*N*-アシル転移酵素に類似していることに着想を得て、PLAATファミリーの脂質代謝酵素活性について検討を行った。精製組換えタンパク質を用いた*in vitro*における酵素活性測定から、同ファミリーの5分子すべてがグリセロリン脂質を基質とする脂質代謝酵素であり、いずれの分子も*N*-アシル転移酵素活性を示すことが明らかとなった^(18, 19)(図3A)。しかしながら、*sn*-1位に加えて*sn*-2位のアシル基も基質とする点や、活性発現にCa²⁺を必要としないなど、その性状

(A)

遺伝子名	酵素名	主な慣用名	遺伝子座	NAT活性	PLA ₁ /A ₂ 活性	OAT活性	細胞でのPLA ₁ /A ₂ 活性	主な発現部位
PLAAT1	PLAAT-1	A-C1	3q29	++	+	++	++	脳、心臓、骨格筋、精巣
PLAAT2	PLAAT-2	HRASLS2	11q12.3	+++	++	++	+++	全身
PLAAT3	PLAAT-3	H-rev107 AdPLA PLA2G16	11q12.3	±	+++	+	-	全身、特に脂肪組織
PLAAT4	PLAAT-4	TIG3 RIG1 RARRES3	11q12.3	±	++	+	+	全身
PLAAT5	PLAAT-5	iNAT	11q12.3	+	+	+	+	精巣

(B)

図3 ■ ヒトPLAATファミリー・メンバー

(A) 名称、遺伝子座、酵素活性および発現部位。NAT, *N*-アシル転移酵素; PLA₁/A₂, ホスホリパーゼA₁/A₂; OAT, *O*-アシル転移酵素。(B) 一次構造の概略。括弧内はアミノ酸数を示す。PB, 多塩基性ドメイン; Pro, proline-richドメイン; H, Hボックス; NC, NCドメイン; HD, 疎水性ドメイン; HisおよびCys, 活性中心を構成する両アミノ酸残基を示す。

はラット脳等で報告されていた*N*-アシル転移酵素とは異なっていた。また、同活性以外にも、グリセロリン脂質の*sn*-1位または*sn*-2位から脂肪酸を遊離させるホスホリパーゼA₁/A₂活性とリゾリン脂質に別のリン脂質分子からアシル基を転移する*O*-アシル転移酵素活性も併せ持っていたが、これら3種の相対的な活性の強さは分子種によって異なっていた。PLAATファミリーの構造は、Proに富んだproline-richドメイン、活性中心のHisを含むHボックスとCysを含むNCドメイン、そして疎水性ドメインから構成されている(図3B)。変異体を用いた実験からこれらのドメインすべてが酵素活性に重要であることや⁽²⁰⁾、PLAAT-3の結晶構造解析からもHisとCysが活性中心を形成することが示されている^(21, 22)。

PLAATファミリーが細胞内でも*N*-アシル転移酵素として機能するかを検討するため、それぞれの分子をCOS-7細胞で一過性に発現させたところ、対照細胞と比較してPLAAT-3を除くすべての分子で*N*-アシル-PEの増加が見られた⁽²³⁾。特にPLAAT-1や2で増加が顕著で、精製酵素による結果とよく一致した。さらにPLAAT-1や2を安定発現するHEK293細胞を樹立し、

これらの細胞の*N*-アシル-PEを液体クロマトグラフィー・タンデムマスマスペクトロメトリー (LC-MS/MS) によって分析した^(23, 24)。その結果, どちらのPLAATを発現させたときも*N*-アシル-PEは増加し, とりわけ*N*-アシル基として飽和脂肪酸または一価不飽和脂肪酸を含む分子種が増加していた。*N*-アシルエタノールアミンも増加しており, *N*-アシル-PEと類似のアシル基組成を示した。これより, PLAATファミリーはリン脂質の*sn*-1位と*sn*-2位のいずれからもアシル基を転移できるが, 細胞内では主として*sn*-1位のアシル基を利用していることが示唆された。逆に, 内因性のPLAAT-1や-2をもともと発現しているATDC5細胞やHeLa細胞でそれぞれの発現をsiRNAによってノックダウンすると, *N*-アシル-PEが減少した。

PLAATファミリーはヒトを含む霊長類では1~5の5分子存在するが, マウス等の齧歯類では-1, -3および-5の3分子のみが存在する⁽¹⁶⁾。各分子の組織分布は異なっており, PLAAT-1は脳, 心臓, 筋肉や精巣で, PLAAT-3は脂肪組織で, PLAAT-5は精巣で特に高発現しているのに対し, PLAAT-2や-4は普遍的に発現している (図3A)。細胞内局在に関しては, 主に細胞質全体に存在しているが, PLAAT-1だけは核にも分布しており, N末端にある多塩基性ドメインが核移行シグナルの役割を果たしていると考えられる⁽¹⁹⁾。発現誘導に関して, PLAAT-3はPPAR γ のアゴニストで⁽²⁵⁾, PLAAT-4はレチノイン酸で誘導される⁽²⁶⁾。筆者らはPLAAT-3を細胞で過剰発現させても*N*-アシル-PE含量はほとんど変化しないが, ペルオキシソームが消失することを見いだした⁽²⁷⁾。その後の解析から, PLAAT-3がペルオキシソーム形成に必須のタンパク質であるPex19pに結合し, その機能を酵素活性依存的に阻害することが明らかとなった⁽²⁸⁾。各分子に固有の機能についてはさらに検討を進める必要がある。

cPLA $_2\epsilon$ のCa $^{2+}$ 依存的*N*-アシル転移酵素としての同定

米国のCravattらはマウス脳を用いたプロテオミクス解析を行い, Ca $^{2+}$ 依存的に*N*-アシル転移活性を示す酵素として細胞質型ホスホリパーゼA $_2\epsilon$ (cPLA $_2\epsilon$, 別名PLA2G4E)を同定した⁽²⁹⁾ (図4A)。cPLA $_2\epsilon$ は6つのアイソフォーム ($\alpha, \beta, \gamma, \delta, \epsilon, \zeta$) からなる細胞質型PLA $_2$ (cPLA $_2$) ファミリーの一分子で, その構造はN末端側からCa $^{2+}$ 結合にかかわるC2ドメイン, 活性中心であるSerとAspを含むリパーゼドメイン, そして塩基性アミノ酸が連なった多塩基性クラスターから構成されている⁽³⁰⁾ (図4B)。マウスの組換えcPLA $_2\epsilon$ は膜結合型タン

(A)

遺伝子名	酵素名	遺伝子座	PLA $_2$ /A $_2$ 活性	NAT活性	Ca $^{2+}$ 依存性	主な発現部位
PLA2G4A	cPLA $_2\alpha$	1q31.1	+	-	+	全身
PLA2G4B	cPLA $_2\beta$	15q15.1	+	-	+	全身
PLA2G4C	cPLA $_2\gamma$	19q13.33	+	-	-	心臓、骨格筋、脳
PLA2G4D	cPLA $_2\delta$	15q15.1	+	-	+	皮膚、子宮
PLA2G4E	cPLA $_2\epsilon$	15q15.1	+	+	+	脳、心臓、骨格筋、精巣
PLA2G4F	cPLA $_2\zeta$	15q15.1	+	-	+	皮膚

(B)

図4 ■ ヒトcPLA $_2$ ファミリー・メンバー

(A) 名称, 遺伝子座, 酵素活性および発現部位。(B) 一次構造の概略。括弧内はアミノ酸数を示す (cPLA $_2\epsilon$ については2つのアイソフォームのアミノ酸数)。SerおよびAsp, 活性中心を構成する両アミノ酸残基を示す。

パク質で, 活性発現にmMオーダーのCa $^{2+}$ を必要とし, アシル基供与体としてグリセロリン脂質を用い, その*sn*-1位から選択的にアシル基を引き抜くなど, その性状は以前に報告されていたCa $^{2+}$ 依存的*N*-アシル転移酵素のそれとよく一致していた。cPLA $_2$ ファミリーの他のアイソフォームは ϵ と類似のドメイン構造を有するが, 同活性の報告はない。

筆者らがヒトのcPLA $_2\epsilon$ をクローニングしたところ, マウスの酵素とは違ってN末端側が異なる2種類のアイソフォームが見つかった⁽³¹⁾。精製組換えタンパク質を用いた解析より, 両アイソフォームはマウスcPLA $_2\epsilon$ と同様に膜結合タンパク質であり, Ca $^{2+}$ 依存的に*N*-アシル転移酵素活性を示した。Ca $^{2+}$ 以外による活性発現制御を検討するため, Ca $^{2+}$ 結合に加えてリン脂質との結合に関与する可能性があるC2ドメインの存在に着目した。種々のリン脂質の存在下でcPLA $_2\epsilon$ の酵素活性を測定すると, 酸性リン脂質であるホスファチジルセリン

(PS) やホスファチジルイノシトール4,5-ビスリン酸によって Ca^{2+} 依存的酵素活性がさらに増強されることが明らかになった⁽³²⁾。cPLA₂は形質膜と細胞内小胞に局在しており、興味深いことにその分布はPSに対するプローブであるLactC2とほぼ一致した。また、cPLA₂を安定発現する細胞株を樹立し、2種類のPS合成酵素(PSS1とPSS2)をsiRNAによってノックダウンすると、PS合成酵素が減少するにつれてcPLA₂の発現量や酵素活性が有意に低下した。このことからcPLA₂は細胞内でPSが豊富な膜構造に存在しており、そこでPSによって活性化もしくは安定化されている可能性が示唆された。また、cPLA₂発現細胞の Ca^{2+} の透過性を亢進させると、*N*-アシル-PEと*N*-アシルエタノールアミンの含量が著しく増加した⁽³³⁾。一方、PLAAT-1や-2の発現細胞では細胞の刺激がなくても両脂質分子が生成し、 Ca^{2+} の透過性を亢進させてもさらなる増加は見られなかった。以上の結果から、PLAATファミリーは定常状態における*N*-アシル-PEや*N*-アシルエタノールアミンの合成に寄与し、cPLA₂は種々の細胞刺激に伴う細胞内 Ca^{2+} レベルの増加に応じてこれらの脂質分子を供給しているものと考えられた。

N-アシルエタノールアミンと疾患

N-アシルエタノールアミンに関連して医薬品を指向した創薬研究が進められており、代謝酵素の阻害剤やカンナビノイド受容体を標的とする化合物について特に欧米を中心として開発が展開されている。また、慢性疼痛や抗不安などの治療を目的とした医療大麻が世界各国で使用され始めている。

FAAHはアナンドミドを分解する主要酵素であることからこれまでに鎮痛や抗不安等の目的で多数の特異的阻害剤が開発されてきた。ファイザー社が開発したPF-04457845は変形性関節症の鎮痛薬として第II相試験まで治験が進められたが、鎮痛効果においてプラセボ群と有意な差が見られず、中止となった。また、バイアル社が開発したBIA 10-2474は、第I相試験で神経系に対する重大な副作用が観察され、中止となった。その後の研究から、BIA 10-2474はFAAH以外の酵素も阻害することが報告されている⁽³⁴⁾。

PEAは慢性疼痛に有効なニュートラシューティカル(機能性食品)やサプリメントとして既に欧米で市販されており、医薬品としての開発も進んでいる。NAAAはPEAを効率良く分解する酵素として注目され、特異的阻害剤の投与により増加したPEAが炎症や痛みを軽

減することが動物実験で示されている⁽³⁵⁾。最近、ヒトNAAAの結晶構造も決定され、阻害剤の構造活性相関の研究がさらに進むことが期待される⁽³⁶⁾。

CB1受容体に対するアンタゴニストとしてリモナバンが抗肥満薬として欧州で承認され、禁煙補助薬としても注目を集めたが、うつ等の精神神経系の副作用によって自殺リスクが増加することが問題視され、販売は中止された。免疫細胞系に発現しているCB2受容体のアゴニストは抗炎症薬や鎮痛薬として期待されており、その開発が進められている⁽³⁷⁾。

脳虚血や心筋梗塞などの傷害部位では*N*-アシルエタノールアミンと*N*-アシル-PEが著しく蓄積することが古くから知られている⁽³⁸⁾。前述のように両分子の増加は傷害部位での細胞変性に伴って増加した細胞内 Ca^{2+} がcPLA₂を活性化することによって引き起こされ则认为られる。*N*-アシル-PEは膜安定化作用を示し、*N*-アシルエタノールアミンは神経保護作用等を示すことから^(11, 39)、これらは組織傷害に対して防御的に作用する可能性が提唱されている。また、これらの脂質分子は傷害部位に局限して増加するので、新しいバイオマーカーとしての開発が期待される。

おわりに

これまでの研究から*N*-アシルエタノールアミンの合成や分解に関与する多数の酵素が同定され、代謝経路の全体像がほぼ明らかになった。特に、長い間不明であった*N*-アシル転移酵素の分子実体が同定されたことは、本研究領域を大きく進展させたと言える。また、LC-MS/MSによる脂質分子の詳細な分析やプロテオミクス等の解析技術の向上により、これまで行うことができなかった研究が可能となってきている。しかしながら、*N*-アシルエタノールアミンや*N*-アシル-PEの生理機能が十分に解明されているとは言えず、この本質的な問いに対してさらなる取り組みが必要である。また、PLAATファミリー分子に関しても不明な点が多く残されており、報告されているがん抑制活性が*N*-アシルエタノールアミン等の脂質分子を介しているのかも不明である。今後、関連酵素の遺伝子改変動物や特異的阻害剤を駆使した個体レベルの解析を行うことで、本領域の研究がさらに加速することが期待される。

文献

- 1) K. Tsuboi, T. Uyama, Y. Okamoto & N. Ueda: *Inflamm. Regen.*, **38**, 28 (2018).

- 2) Z. Hussain, T. Uyama, K. Tsuboi & N. Ueda: *Biochim. Biophys. Acta*, **1862**, 1546 (2017).
- 3) W. A. Devane, L. Hanus, A. Breuer, R. G. Pertwee, L. A. Stevenson, G. Griffin, D. Gibson, A. Mandelbaum, A. Etinger & R. Mechoulam: *Science*, **258**, 1946 (1992).
- 4) Y. Gaoni & R. Mechoulam: *J. Am. Chem. Soc.*, **86**, 1646 (1964).
- 5) R. Mechoulam & L. A. Parker: *Annu. Rev. Psychol.*, **64**, 21 (2013).
- 6) R. Mechoulam, S. Ben-Shabat, L. Hanus, M. Ligumsky, N. E. Kaminski, A. R. Schatz, A. Gopher, S. Almog, B. R. Martin, D. R. Compton *et al.*: *Biochem. Pharmacol.*, **50**, 83 (1995).
- 7) T. Sugiura, S. Kondo, A. Sukagawa, S. Nakane, A. Shinoda, K. Itoh, A. Yamashita & K. Waku: *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **215**, 89 (1995).
- 8) T. Sugiura, S. Kishimoto, S. Oka & M. Gokoh: *Prog. Lipid Res.*, **45**, 405 (2006).
- 9) J. Lo Verme, J. Fu, G. Astarita, G. La Rana, R. Russo, A. Calignano & D. Piomelli: *Mol. Pharmacol.*, **67**, 15 (2005).
- 10) J. Fu, S. Gaetani, F. Oveisi, J. Lo Verme, A. Serrano, F. Rodríguez de Fonseca, A. Rosengarth, H. Luecke, B. Di Giacomo, G. Tarzia *et al.*: *Nature*, **425**, 90 (2003).
- 11) H.-Y. Kim & A. A. Spector: *Mol. Aspects Med.*, **64**, 34 (2018).
- 12) E. B. Blancaflor, A. Kilaru, J. Keereetaweep, B. R. Khan, L. Faure & K. D. Chapman: *Plant J.*, **79**, 568 (2014).
- 13) P. V. Reddy, V. Natarajan, P. C. Schmid & H. H. O. Schmid: *Biochim. Biophys. Acta*, **750**, 472 (1983).
- 14) H. Cadas, E. di Tomaso & D. Piomelli: *J. Neurosci.*, **17**, 1226 (1997).
- 15) H. Cadas, S. Gaillet, M. Beltramo, L. Venance & D. Piomelli: *J. Neurosci.*, **16**, 3934 (1996).
- 16) T. Uyama, K. Tsuboi & N. Ueda: *FEBS Lett.*, **591**, 2745 (2017).
- 17) W. J. Jahng, L. Xue & R. R. Rando: *Biochemistry*, **42**, 12805 (2003).
- 18) N. Shinohara, T. Uyama, X.-H. Jin, K. Tsuboi, T. Tonai, H. Houchi & N. Ueda: *J. Lipid Res.*, **52**, 1927 (2011).
- 19) Z. Hussain, T. Uyama, K. Kawai, I. A. S. Rahman, K. Tsuboi, N. Araki & N. Ueda: *J. Lipid Res.*, **57**, 2051 (2016).
- 20) T. Uyama, J. Morishita, X.-H. Jin, Y. Okamoto, K. Tsuboi & N. Ueda: *J. Lipid Res.*, **50**, 685 (2009).
- 21) M. Golczak, P. D. Kiser, A. E. Sears, D. T. Lodowski, W. S. Blaner & K. Palczewski: *J. Biol. Chem.*, **287**, 23790 (2012).
- 22) X.-Y. Pang, J. Cao, L. Addington, S. Lovell, K. P. Battaile, N. Zhang, J. L. U. M. Rao, E. A. Dennis & A. R. Moise: *J. Biol. Chem.*, **287**, 35260 (2012).
- 23) T. Uyama, N. Ikematsu, M. Inoue, N. Shinohara, X.-H. Jin, K. Tsuboi, T. Tonai, A. Tokumura & N. Ueda: *J. Biol. Chem.*, **287**, 31905 (2012).
- 24) T. Uyama, M. Inoue, Y. Okamoto, N. Shinohara, T. Tai, K. Tsuboi, T. Inoue, A. Tokumura & N. Ueda: *Biochim. Biophys. Acta*, **1831**, 1690 (2013).
- 25) S. Hummasti, C. Hong, S. J. Bensinger & P. Tontonoz: *J. Lipid Res.*, **49**, 2535 (2008).
- 26) D. DiSepio, C. Ghosn, R. L. Eckert, A. Deucher, N. Robinson, M. Duvic, R. A. S. Chandraratna & S. Nagpal: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **95**, 14811 (1998).
- 27) T. Uyama, I. Ichi, N. Kono, A. Inoue, K. Tsuboi, X.-H. Jin, N. Araki, J. Aoki, H. Arai & N. Ueda: *J. Biol. Chem.*, **287**, 2706 (2012).
- 28) T. Uyama, K. Kawai, N. Kono, M. Watanabe, K. Tsuboi, T. Inoue, N. Araki, H. Arai & N. Ueda: *J. Biol. Chem.*, **290**, 17520 (2015).
- 29) Y. Ogura, W. H. Parsons, S. S. Kamat & B. F. Cravatt: *Nat. Chem. Biol.*, **12**, 669 (2016).
- 30) Y. Kita, H. Shindou & T. Shimizu: *Biochim. Biophys. Acta*, **1864**, 838 (2019).
- 31) Z. Hussain, T. Uyama, K. Kawai, S. S. Binte Mustafiz, K. Tsuboi, N. Araki & N. Ueda: *Biochim. Biophys. Acta*, **1863**, 493 (2018).
- 32) S. S. Binte Mustafiz, T. Uyama, Z. Hussain, K. Kawai, K. Tsuboi, N. Araki & N. Ueda: *J. Biochem.*, **165**, 343 (2019).
- 33) S. S. Binte Mustafiz, T. Uyama, K. Morito, N. Takahashi, K. Kawai, Z. Hussain, K. Tsuboi, N. Araki, K. Yamamoto, T. Tanaka *et al.*: *Biochim. Biophys. Acta*, **1864**, 158515 (2019).
- 34) A. C. M. van Esbroeck, A. P. A. Janssen, A. B. Cognetta III, D. Ogasawara, G. Shpak, M. van der Kroeg, V. Kantae, M. P. Baggelaar, F. M. S. de Vrij, H. Deng *et al.*: *Science*, **356**, 1084 (2017).
- 35) O. Sasso, M. Summa, A. Armirotti, S. Pontis, C. De Mei & D. Piomelli: *J. Invest. Dermatol.*, **138**, 562 (2018).
- 36) A. Gorelik, A. Gebai, K. Illes, D. Piomelli & B. Nagar: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **115**, E10032 (2018).
- 37) A. Dhopeswarkar & K. Mackie: *Mol. Pharmacol.*, **86**, 430 (2014).
- 38) N. Wellner, T. A. Diep, C. Janfelt & H. S. Hansen: *Biochim. Biophys. Acta*, **1831**, 652 (2013).
- 39) F. Palese, S. Pontis, N. Realini & D. Piomelli: *Sci. Rep.*, **9**, 15927 (2019).

プロフィール

宇山 徹 (Toru UYAMA)

＜略歴＞2000年神戸薬科大学薬学部卒業／2005年同大学大学院薬学研究科博士課程修了／2006年University of Alabama at Birmingham校博士研究員／2007年香川大学医学部助教、現在に至る＜研究テーマと抱負＞これまでに見いだしてきたN-アシルエタノールアミンの生合成酵素を利用し、同脂質分子の生理機能を明らかにしたい＜趣味＞旅行、お酒＜所属研究室ホームページ＞<http://www.kms.ac.jp/~biochem/index.html>

上田 夏生 (Natsuo UEDA)

＜略歴＞1983年徳島大学医学部医学科卒業／1987年同大学大学院医学研究科博士課程修了／同年徳島大学助手、講師、助教授／2001年香川大学医学部教授／2017年同医学部長併任、現在に至る＜研究テーマと抱負＞酵素学および脂質生物学。機能未知の脂質分子と脂質代謝酵素の生理作用や病態とのかかわりを明らかにしていきたい＜趣味＞鉄道旅行、美術館・寺社巡り＜所属研究室ホームページ＞<http://www.kms.ac.jp/~biochem/index.html>