



川崎医科大学



香川大学



徳島大学  
TOKUSHIMA UNIVERSITY



帝京大学  
Teikyo University

2023/5/17

報道関係 各位

川崎医科大学  
香川大学  
徳島大学  
帝京大学

## 【研究発表】環状リン脂質メディエーターを小胞体で産生する酵素を発見 ～乳がんや肥満の治療標的分子として期待～ (川崎医科大学薬理学教室 坪井准教授・北風助教ら研究グループ)

### 【概要】

川崎医科大学薬理学教室(北風圭介助教、坪井一人准教授、岡本安雄教授ら)は、香川大学医学部 上田夏生教授、徳島大学生物資源産業学部 田中保教授、帝京大学薬学部 山下純教授らと共同で、細胞内で環状リン脂質メディエーターを産生する酵素を発見しました。

研究グループは、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 7 (GDE7)が脂質メディエーターである環状ホスファチジン酸(cPA)を細胞の小胞体内で産生することを発見しました。cPA は乳がんの悪性化や脂肪細胞分化に関わると考えられ、この研究成果は乳がんや肥満の治療薬開発に繋がることが期待されます。本成果は 2023 年 5 月 16 日に国際学術誌である Communications Biology にオンライン掲載されました。

### 【ポイント】

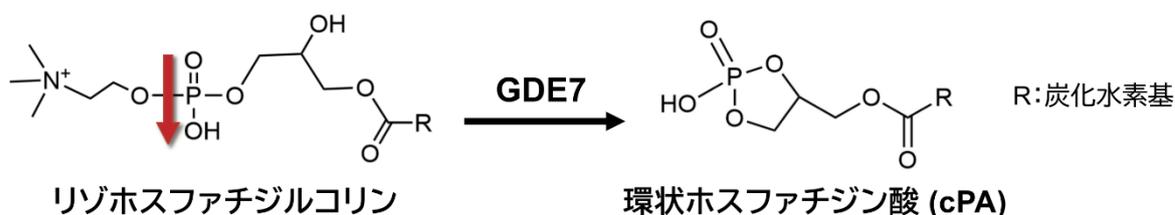
- ・ GDE7 が細胞内で cPA を産生することを発見した
- ・ GDE7 は活性部位(反応を触媒する部位)を小胞体内腔側に向けていた
- ・ 乳がん細胞株や脂肪細胞様細胞において、cPA はペルオキシソーム増殖因子活性化受容体  $\gamma$  (PPAR $\gamma$ )を抑制する作用を示した

### 【研究の背景】

脂質メディエーターは細胞の情報伝達を担う脂質分子の総称であり、様々な疾患の発症・進展に関与することから、その受容体や代謝酵素は創薬標的として期待されています。脂質メディエーターの一つである cPA は、血中ではリゾホスホリパーゼ D 型酵素であるオートタキシンによってリゾホスファチジルコリンから産生されますが、ヒト細胞内においても同一の反応を触媒する酵素の存在が示唆されていました。本研究では、小胞体膜上に局在するリゾホスホリパーゼ D 型酵素である GDE7 に着目し、その cPA 生成能を検討しました。

### 【成果の概要】

本研究グループはこれまで脂質メディエーターの生合成・分解酵素に着目し、疾患発症機序の解明に取り組んできました。今回、GDE7 が細胞内で cPA を産生することを明らかにしました。また、GDE7 は活性部位(反応を触媒する部位)を小胞体内腔側に向けていたことから、小胞体内のカルシウムによって恒常的に活性化していることが示唆されました。さらに、乳がん細胞株や脂肪細胞様細胞において、GDE7 が産生した cPA は核内受容体である PPAR $\gamma$  を抑制する脂質メディエーターとして機能していることが分かりました。PPAR $\gamma$  は乳がんの悪性化や脂肪細胞の分化に関わることが報告されているため、GDE7 および cPA は乳がんや肥満の治療標的分子として期待されます。



### 【今後の展開】

今回の研究成果は試験管内および培養細胞レベルでの実験を基にデータをまとめたものであり、今後、個体レベルでの検討が必要です。また、GDE7 はがんの再発、騒音性難聴、精神疾患などとの関わりも示唆されていますので、これらの疾患の発症・進展に cPA がどのように関わるのかについても調べる予定です。

### 【発表雑誌】

雑誌名: Communications Biology (日本標準時間 2023 年 5 月 16 日に掲載)

論文タイトル: GDE7 produces cyclic phosphatidic acid in the ER lumen functioning as a lysophospholipid mediator

著者(#は責任著者):

Keisuke Kitakaze#, Hanif Ali, Raiki Kimoto, Yasuhiro Takenouchi, Hironobu Ishimaru, Atsushi Yamashita, Natsuo Ueda, Tamotsu Tanaka, Yasuo Okamoto, Kazuhito Tsuboi#

DOI 番号: 10.1038/s42003-023-04900-4

### 【謝辞】

本研究は、日本学術振興会 科学研究費助成事業(JP20K19732, JP20K11571)、公益財団法人 金原一郎記念医学医療振興財団、公益財団法人 寺岡記念育英会、公益財団法人 岡山医学振興会、奨学寄附金(帝人ファーマ株式会社、協和キリン株式会社、バイエル薬品株式会社、帝人ナカシマメディカル株式会社、大塚製薬株式会社、旭化成ファーマ株式会社、EA ファーマ株式会社、泉工医科工業株式会社、CSL ベーリング株式会社)および川崎医科大学プロジェクト研究費の支援を受けました。

### 〈用語説明〉

- ・ 脂質メディエーター  
細胞の情報伝達を担う脂質の総称。主に生体膜脂質から生合成され、G タンパク質共役型受容体などに作用する。
- ・ リゾホスホリパーゼ D  
リズリン脂質(アシル基を1本有するリン脂質)をリゾホスファチジン酸とヒドロキシ化合物に加水分解する酵素。一部はホスファチジル基転移活性も持つことが知られている。
- ・ ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体(PPAR)  
不飽和脂肪酸などをリガンドとする核内受容体。3 つのサブタイプ(α、γ、δ)が知られており、PPARγ は脂肪組織などで脂質代謝に関わる遺伝子群の発現を制御する。

<問合せ先> 広報について  
 川崎医科大学 庶務課  
 課長 浅沼 淳(あさぬま じゅん)  
 Tel: 086-462-1111(代)

<問合せ先> 研究について  
 川崎医科大学 薬理学教室  
 准教授 坪井一人(つぼい かずひと)  
 Tel: 086-462-1111(代)  
 e-mail: ktsuboi@med.kawasaki-m.ac.jp