

研究成果報告書

(国立情報学研究所の民間助成研究成果概要データベース・登録原稿)

研究テーマ (和文) AB		がん抑制遺伝子 HRASLS ファミリーの脂質代謝酵素としての性状解析			
研究テーマ (欧文) AZ		Characterization of Tumor Suppressor HRASLS Family as Lipid Metabolizing Enzymes			
研究氏 代表 名 者	かかな CC	姓) ウヤマ	名) トオル	研究期間 B	2009 ~ 2010 年
	漢字 CB	宇山	徹	報告年度 YR	2011 年
	ローマ字 CZ	Uyama	Toru	研究機関名	香川大学
研究代表者 CD 所属機関・職名		香川大学医学部生体分子医学講座生化学・助教			
<p>概要 EA (600 字~800 字程度にまとめてください。)</p> <p>5 種類のタンパク質分子からなる HRASLS ファミリー (HRASLS1-5) は、癌原遺伝子 Ras の機能を負に制御する癌抑制遺伝子群として見出されたが、我々が研究を開始した当時、同ファミリーのタンパク質としての機能はほとんど不明であった。最近になって我々は、同ファミリーのうち、4 分子 (HRASLS2-5) が新しいグループに分類される脂質代謝酵素であることを明らかにし、世界に先駆けて同ファミリーの酵素としての性状解析を報告してきた (Jin et al., <i>J. Biol. Chem.</i> 282, 3614-23, 2007; Jin et al., <i>Biochim. Biophys. Acta</i> 1791, 32-8, 2009; Uyama et al., <i>J. Lipid Res.</i> 50, 685-93, 2009; Uyama et al., <i>Biochim. Biophys. Acta</i> 1791, 1114-24, 2009)。しかしながら、これらの分子の細胞内における生理機能や、HRASLS1 の性状などは未だ明らかになっていなかった。これより本研究の目的は、① 未だ性状が不明である HRASLS1 の解析を行い、HRASLS ファミリーのすべてが脂質代謝酵素であるか否かを明らかにする、② HRASLS ファミリーに属する個々のタンパク質分子の内因性基質と生成物の同定を細胞レベルで行い、同ファミリーの作用によって生じる脂質分子の機能を解析することで、同ファミリーが脂質代謝酵素として発揮する機能発現のメカニズムを解明することとした。</p> <p>① の HRASLS1 の性状解析については、HRASLS1 の精製組換えタンパク質を COS-7 細胞を用いて調製し、これを酵素源として種々の脂質代謝酵素活性を測定した。その結果、HRASLS1 はグリセロリン脂質から脂肪酸を遊離させるホスホリパーゼ A₁/A₂ 活性を示した。また、アシル基転移活性を測定したところ、ホスファチジルエタノールアミンのアミノ基にアシル基を転移して <i>N</i>-アシルホスファチジルエタノールアミンを生成する <i>N</i>-アシル転移活性と、リゾリン脂質の水酸基にアシル基を転移してグリセロリン脂質を生成する <i>O</i>-アシル転移活性を示した。RT-PCR 法でヒト、マウスおよびラット HRASLS1 の組織分布を解析したところ、いずれの動物種においても精巣、骨格筋、心臓および脳で強く発現していた。以上の結果は、<u>Journal of Lipid Research</u> に掲載された (in press)。</p> <p>② に関して、個々の HRASLS タンパク質を一過性に COS-7 細胞に発現させ、脂質分子を薄層クロマトグラフィーで解析したところ、HRASLS1、2、4 および 5 を発現する細胞では生理活性脂質である <i>N</i>-アシルホスファチジルエタノールアミンの顕著な蓄積が観察された。現在、これらの脂質組成の変化の詳細について LC-MS/MS で解析を進めている。また、これらの脂質分子の生理的意義についても解析を行う予定にしている。</p> <p>以上の結果から、HRASLS1-5 のそれぞれを phospholipase A/acyltransferase (PLA/AT)-1-5 と名付けた。</p>					
キーワード FA	HRASLS ファミリー	癌抑制遺伝子	PLA/AT ファミリー		

(以下は記入しないでください。)

助成財団コード TA					研究課題番号 AA								
研究機関番号 AC					シート番号								

発表文献（この研究を発表した雑誌・図書について記入してください。）

雑誌	論文標題 ^{GB}	Enzymological analysis of the tumor suppressor A-C1 reveals a novel group of phospholipid-metabolizing enzymes						
	著者名 ^{GA}	Shinohara et al.	雑誌名 ^{GC}	Journal of Lipid Research				
	ページ ^{GF}	～	発行年 ^{GE}					巻号 ^{GD}
雑誌	論文標題 ^{GB}							
	著者名 ^{GA}		雑誌名 ^{GC}					
	ページ ^{GF}	～	発行年 ^{GE}					巻号 ^{GD}
雑誌	論文標題 ^{GB}							
	著者名 ^{GA}		雑誌名 ^{GC}					
	ページ ^{GF}	～	発行年 ^{GE}					巻号 ^{GD}
図書	著者名 ^{HA}							
	書名 ^{HC}							
	出版者 ^{HB}		発行年 ^{HD}					総ページ ^{HE}
図書	著者名 ^{HA}							
	書名 ^{HC}							
	出版者 ^{HB}		発行年 ^{HD}					総ページ ^{HE}

欧文概要^{EZ}

HRASLS family members (HRASLS1-5) were cloned as tumor suppressor genes negatively regulating the oncogene Ras, although their functions have been unclear. Recently, we found that HRASLS2-5 expressed in human tissues function as phospholipid-metabolizing enzymes. However, the enzyme activity of HRASLS1 (also known as A-C1) was not reported. In this study, we examined the phospholipid-metabolizing activity of HRASLS1. When HRASLS1 was reacted with phospholipids such as phosphatidylcholine (PC) and phosphatidylethanolamine (PE), phospholipase A₁/A₂ activity was detected. In addition, HRASLS1 exhibited acyltransferase activities transferring an acyl group of PC to the amino group of PE and the hydroxyl group of lyso PC. As for tissue distribution in human, mouse and rat, HRASLS1 mRNA was abundantly expressed in testis, skeletal muscle, brain and heart. These results demonstrated that HRASLS1 is a novel phospholipid-metabolizing enzyme. Considering that all HRASLS family members possess phospholipase A₁/A₂ and acyltransferase activities, we proposed to term the products of *HRASLS1-5* genes as phospholipase A/acyltransferase (PLA/AT)-1 to -5, respectively.