

ホスホリパーゼA₂ファミリーの多様性と生命応答における役割

村上 誠

ホスホリパーゼA₂ (PLA₂) は元来、リン脂質を加水分解する酵素 (ホスホリピッド+アーゼ) を指す。これまでの生命科学研究において、PLA₂ はもっぱらアラキドン酸代謝との関連が注目されてきた。構造や性質の異なる多数のPLA₂ が同定された現在、この古典的概念だけではPLA₂ 分子群の機能を十分に語ることはできないことはもはや明白である。PLA₂ という名称を持ちながらPLA₂ 反応とは異なる脂質代謝を触媒する酵素や、PLA₂ とは一見無関係の名称を持ちながらPLA₂ として作用する酵素を含めると、広義のPLA₂ の総数は今や50を超える。PLA₂ 分子群はまさに脂質代謝制御の中核に位置するボトルネック酵素として、脂質の三大機能 (エネルギーとしての脂質、膜としての脂質、シグナルとしての脂質) に多様に関わっている。本稿では広義のPLA₂ について、これまでに明らかとなっている生体内機能ならびに関連する脂質代謝に関する最新の知見を概説する。

1. はじめに

生化学の定義上、グリセロリン脂質のエステル結合を加水分解する酵素をホスホリパーゼと呼び、このうち脂肪酸を切り出すものをホスホリパーゼA (PLA) と呼ぶ。このうち1位を切る酵素がPLA₁、2位を切る酵素がPLA₂ である。生命科学の歴史においてPLA₂ が注目されてきた理由は、グリセロリン脂質の2位にエイコサノイド (脂質メディエーターの一群) の前駆体であるアラキドン酸が貯蔵されており、これを切り出す酵素がPLA₂ だからである。この20余年の間に、哺乳動物には性質や局在の異なる「広義」のPLA₂ が50種以上存在することがわかってきた。「広義」と呼ぶ理由は、構造上PLA₂ ファミリーに属しながら、PLA₂ 以外の活性を示す酵素が多数存在するからである。それゆえに、PLA₂ 分子群の関わる生命応答はアラキドン酸代謝に限らず多岐にわたる。各PLA₂ の機能を理解するためには、それぞれが関わる脂質代謝を正確に把握す

る必要があり、そのための解析技術がリピドミクス (脂質の網羅的質量分析) である。PLA₂ 分子群の遺伝子改変マウスとリピドミクスの融合により、PLA₂ 研究は今世紀に入って飛躍的に発展した。本稿では、各PLA₂ の機能に関する最新の知見を概説する。

2. PLA₂ の分類

PLA₂ 分子群は一般に、構造や性質の特徴から、cPLA₂ (cytosolic PLA₂)、iPLA₂ (Ca²⁺-independent PLA₂)、sPLA₂ (secreted PLA₂) などの群に大別される。国際命名規約に基づく、PLA₂ はPLA2G2A (PLA₂, Group 2, A型の意) のように表記され、データベースにはPLA2G1からG16までがリストされている。しかしながら、この命名法では各酵素がどの群に属するのか判別できないうえに、sPLA₂ 群のみが構造上の微妙な違いを元に細分化されており、中には植物や微生物にしか存在しないsPLA₂ も含まれる。哺乳動物のsPLA₂ はPLA2G1B, G2 (A, C, D, E, Fの5種)、G3, G5, G10, G12 (A, Bの2種) の計11種である。一方、cPLA₂ 群に属する酵素はPLA2G4 (A~Fの6種) にひとくくりにされているが、各cPLA₂ 間の違いは各sPLA₂ 間の違いよりも大きい。iPLA₂ 群に属する9種類の酵素のうち、国際命名法でリストされているのはPLA2G6のみである。このため、iPLA₂ 群もcPLA₂ 群にならってPLA2G6A, B, C…あるいはiPLA₂β, γ, δ…と呼ばれることがあるが、それぞれの対応関係がずれているばかりか (例: PLA2G6A = iPLA₂β), その多くはPLA₂ 以外の酵素反応を触媒するため、PLA₂ と呼ぶこと自体に問題がある。さらには、PLA₂

東京大学大学院医学系研究科疾患生命工学センター健康環境医学部門 (〒113-8655 東京都文京区本郷7-3-1)

New insights into the biological roles of the phospholipase A₂ superfamily

Makoto Murakami (Laboratory of Microenvironmental and Metabolic Health Science, Center for Disease Biology and Integrative Medicine, Graduate School of Medicine, the University of Tokyo, 7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-0033, Japan)

本論文の図版はモノクロ (冊子版) およびカラー (電子版) で掲載。

DOI: 10.14952/SEIKAGAKU.2018.900348

© 2018 公益社団法人日本生化学会

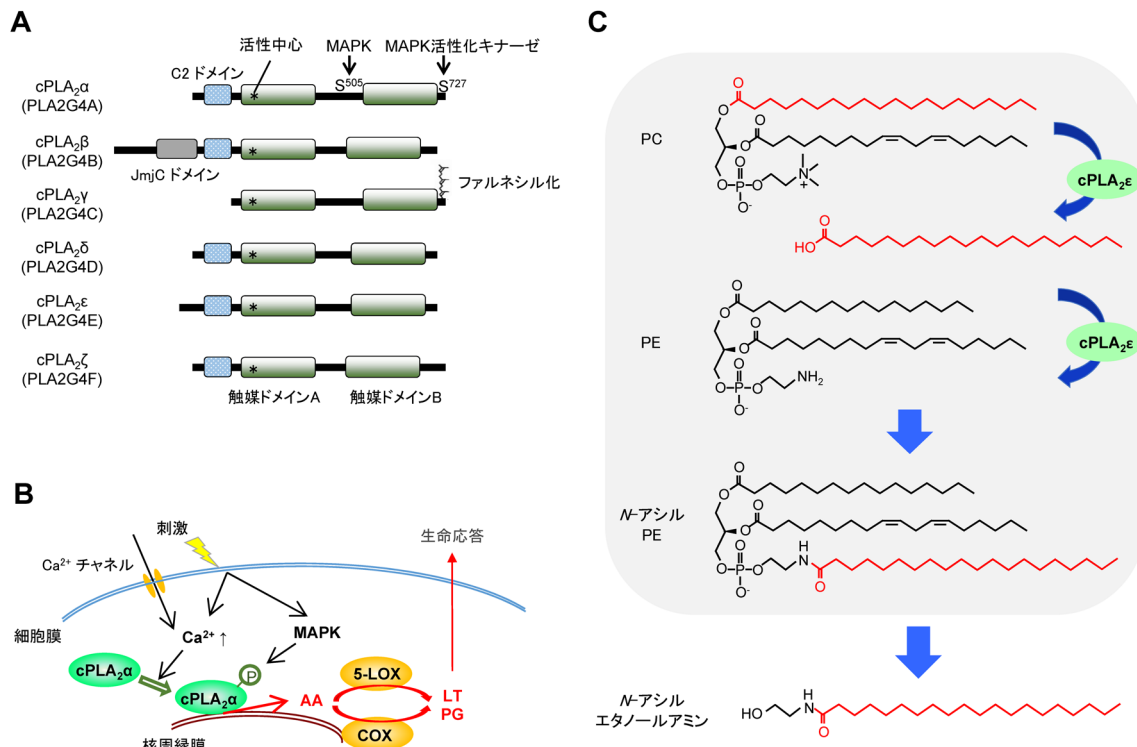


図1 cPLA₂ファミリー

(A) cPLA₂分子群の構造. (B) cPLA₂αの活性化機構. cPLA₂αはCa²⁺により細胞質から核周縁膜（特にゴルジ膜）に移行し、MAPKによるリン酸化を受けて活性化し、アラキドン酸（AA）を選択的に遊離する. このアラキドン酸は下流の酵素によりエイコサノイド（PG, LT）に変換される. (C) cPLA₂εの酵素活性. cPLA₂εはPCのsn-1位から脂肪酸を遊離し（PLA₁反応）、これをPEのアミノ基に転移する（N-アシル化反応）⁴. この反応は脂質メディエーターの一群であるN-アシルエタノールアミンの産生に重要である.

反応を触媒するにもかかわらず、PLA₂の名称を与えていない酵素も多数存在するため、PLA₂としての機能が見過ごされることもある. もちろん、PLA₂ファミリー全体から見ればアラキドン酸代謝は重要な機能の一つであるが、PLA₂という名前がついていれば安易にアラキドン酸代謝と結びつける着想は必ずしも正しくない. 本稿では各PLA₂の一般名称を使用し、必要に応じて他の名称を併記する.

3. cPLA₂ファミリー

cPLA₂群に属する酵素は、基本構造としてN末端領域のC2ドメインとC末端領域の触媒ドメインを持つ（図1A）. 酵素活性にはμM濃度のCa²⁺が必要であり、これは基質である細胞膜リン脂質にC2ドメインを介してCa²⁺依存的に結合するためである. 例外的にcPLA₂γはC2ドメインを持たず、細胞膜に構造的に結合し、酵素活性はCa²⁺非依存的である. 分子進化的に、cPLA₂群は後述するiPLA₂群から分岐したものであり、脊椎動物に固有である. 脂質メディエーター受容体の多くもまた脊椎動物にしか見いだされず、このことはcPLA₂群とその代謝産物の受容体が共進化してきたことを示唆している.

1) cPLA₂α/PLA2G4A

本ファミリーの代表格であるcPLA₂αはアラキドン酸代謝を担う主要酵素であり、全組織に普遍的に分布する. cPLA₂αならびにアラキドン酸代謝に関しては他に優れた総説が多数あるので¹⁾、ここでは概略を解説する. cPLA₂αは、細胞の活性化に伴う細胞質Ca²⁺流入とリン酸化に応じて、ω6脂肪酸の一種であるアラキドン酸（C20:4；炭素数20、不飽和結合4の意味）をリン脂質から選択的に切り出す（図1B）. 正確には、cPLA₂αはω3脂肪酸であるエイコサペンタエン酸（EPA；C20:5）も遊離できるが、細胞膜リン脂質中のEPAの含量は通常非常に少ないため、実質的にアラキドン酸特異的PLA₂として機能する. 別のω3脂肪酸であるドコサヘキサエン酸（DHA；C22:6）を持つリン脂質はcPLA₂αのよい基質とはならないので、もしDHAの遊離にcPLA₂αが関わることを主張している論文を見かけたら注意されたい. cPLA₂αにより遊離されたアラキドン酸は、下流のシクロオキシゲナーゼ（COX）やリポキシゲナーゼ（LOX）と関連してプロスタグランジン（PG）やロイコトリエン（LT）などのエイコサノイドに変換される（図1B）. cPLA₂α欠損マウスの表現型はPG, LTの合成酵素や受容体の欠損マウスとおおむね合致する. ただし、cPLA₂αの欠損または阻害は複数のエイコサノイドの産生を一齐に遮断するので、各エイコサノイドが拮抗的な作用を持つ場合には、互いの効果が

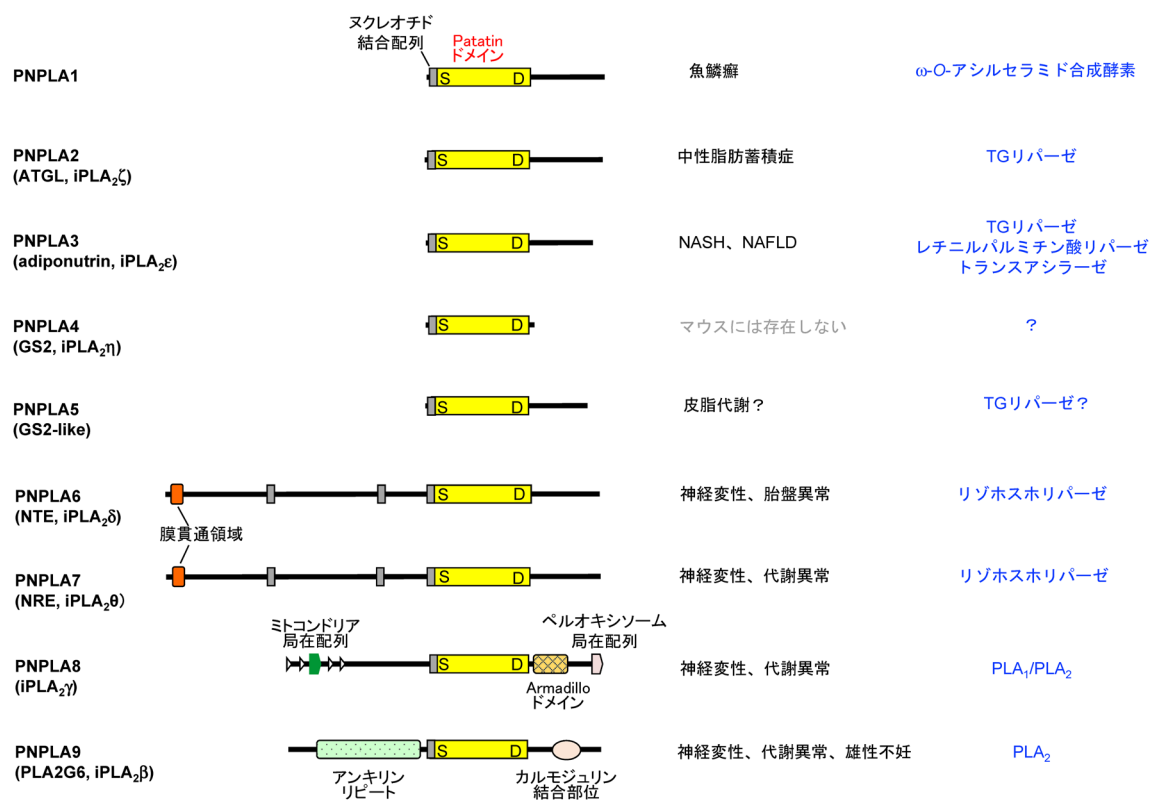


図2 iPLA₂/PNPLAファミリー

iPLA₂/PNPLA分子群の名称、構造、生体内機能、酵素活性を整理した。

打ち消されて表現型が顕在化しない場合もある。一方で、cPLA₂αを欠損してもエイコサノイドが減少しない組織もあり、たとえば脳や肝臓のPG産生にはモノグリセリドリパーゼの寄与が大きい²⁾。したがって、従来の定説であった「アラキドン酸代謝=cPLA₂α」の図式がすべての細胞で必ずしも成り立つわけではない。

2) cPLA₂β-ζ

cPLA₂β, δ, ε, ζ (別名PLA2G4B, D, E, F)は同一遺伝子座にコードされ、酵素活性の測定条件によってはPLA₂活性よりもPLA₁活性の方が強く、またcPLA₂αのような明確なアラキドン酸選択性を示さない。cPLA₂δは乾癬皮膚に発現誘導される酵素として同定され、マスト細胞のエクソソームを介してランゲルハンス細胞に運ばれ、CD1a上に提示される脂質抗原を産生する役割を持つことが報告されている³⁾。cPLA₂εはリン脂質の1位の脂肪酸をホスファチジルエタノールアミン (PE) のアミノ基に転移する*N*-アシルトランスフェラーゼ活性を有し、エイコサノイドとは別の生理活性脂質の一群である*N*-アシルエタノールアミン (NAE) の生合成に関わる可能性が提唱されている (図1C)⁴⁾。cPLA₂γ (PLA2G4C)はPLA₂活性に加えてリゾホスホリパーゼ活性やトランスアシラーゼ活性を示し、ヒト肝細胞においてC型肝炎ウイルス感染による脂肪滴形成に関わるという⁵⁾。しかしながら、cPLA₂α以外の酵素の生体内機能は未解明であり、欠損マウスでの検証が待たれる。

4. iPLA₂ファミリー

本ファミリーに属する酵素は活性にCa²⁺を必要とせず、植物のリパーゼであるpatatin (iPLA₂α)と類似の触媒領域を持つことから、最近ではPNPLA (patatin-like phospholipase domain-containing)と呼ばれることも多い (図2)。このファミリーは下等な真核生物にも広く分布することから、真核細胞の生命活動の根源となる脂質代謝を制御しているものと考えられる。実際、本ファミリーの遺伝子変異や欠損は重篤な症状を呈する場合が多い。本ファミリーが担う脂質代謝反応は多様であり、PLA₂という名称を鵜呑みにすると機能を誤認することがあるので注意されたい。

1) iPLA₂β/PLA2G6/PNPLA9

iPLA₂ファミリーのうち、正真正銘のPLA₂としてリン脂質に作用するのはiPLA₂βのみである。本酵素は全身に普遍的に分布し、欠損マウスはインスリン分泌の異常、耐糖能の低下、脂肪肝の改善、神経変性、雄性不妊、アポトーシスの調節など、モデル系に応じて数多くの表現型を呈する⁶⁾。ヒトiPLA₂βの変異によって生じる神経変性疾患には、脳内鉄蓄積型神経変性、乳児型神経軸索ジストロフィー、パーキンソンニズム・ジストニア症候群などがある⁷⁾。神経疾患 (特にパーキンソン病)の研究領域では、本酵素はPARK14とも呼ばれる。iPLA₂βの作用機序については諸説あり、生命応答に応じて膜リン脂質のリモデリングや生理活性脂質の産生に関わることを提唱されて

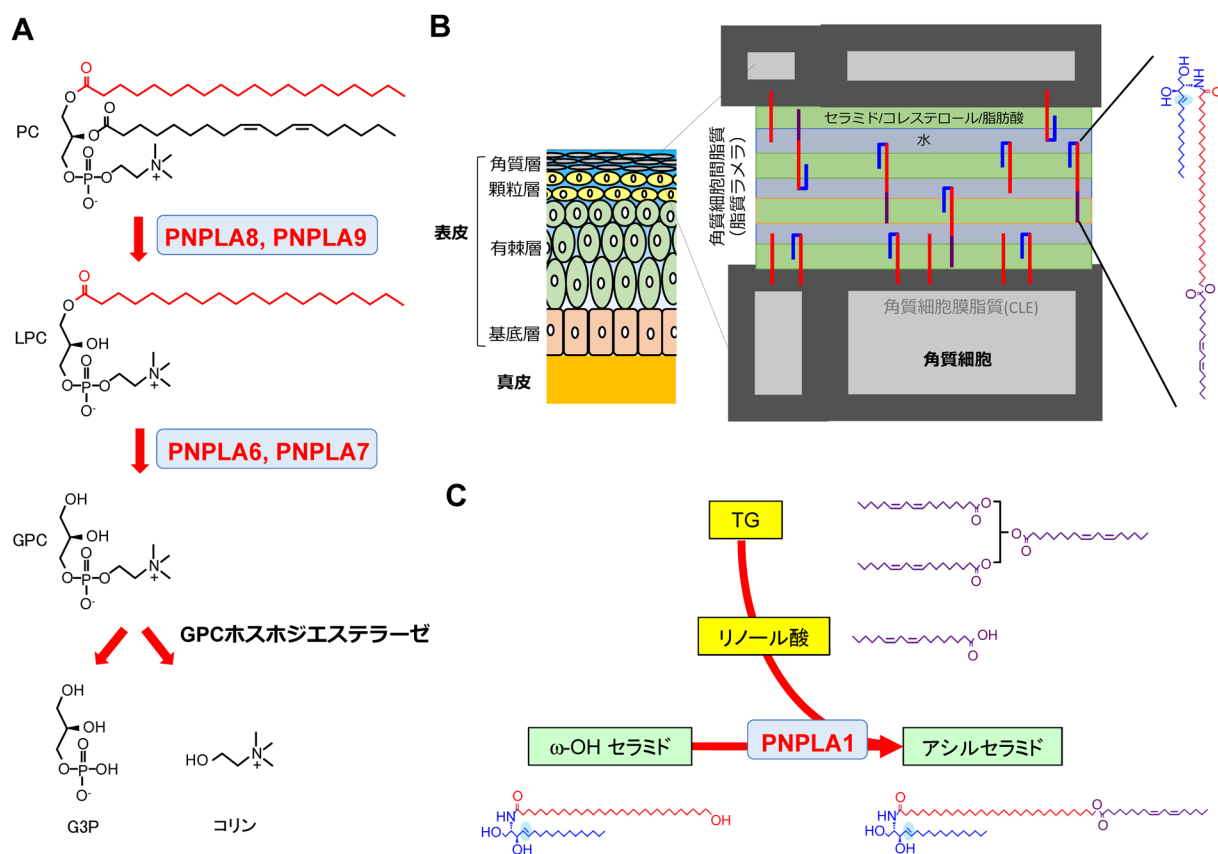


図3 iPLA₂/PNPLA ファミリーの機能の例

(A) PC 分解経路. PNPLA8 (iPLA₂γ), PNPLA9 (iPLA₂β) は PLA₂ として PC を分解し, LPC を生じる. PNPLA6 (iPLA₂δ), PNPLA7 (iPLA₂θ) は リゾホスホリパーゼとして LPC を分解し, GPC を生じる. GPC はさらにホスホジエステラーゼにより分解されて G3P とコリンを生じる. (B) 表皮の構造と ω-O-アシルセラミド. アシルセラミドは角質脂質ラメラの主要構成成分の一つであり, 角質バリアに必須である. (C) PNPLA1 が担う酵素反応. PNPLA1 は ω-OH セラミドの水酸基に TG からリノール酸を転移するトランスアシラーゼとして機能する.

いる. たとえば iPLA₂β 変異による神経変性の分子機序に関する仮説として, 神経細胞の膜リン脂質の脂肪酸組成の変容や, リゾリン脂質の減少によるドーパミン神経の Ca²⁺ チャンネルの開閉異常などが提唱されている⁸⁾. ごく最近, iPLA₂β の結晶構造が解かれ, 本酵素が触媒ドメインを通じてホモ二量体を形成すること, 本ホモ二量体に対しカルモジュリン1分子が結合して酵素活性を調節すること, 本酵素のN末端領域のアンキリンリピートが(おそらく何らかのタンパク質との結合を介して)細胞膜に結合すること, が報告された⁹⁾.

2) iPLA₂γ/PNPLA8

iPLA₂γ はミトコンドリアとペルオキシソームに局在する酵素で, 本質的には PLA₂ であるが, リン脂質の2位に高度不飽和脂肪酸がある場合には PLA₁ 活性が優位となり, 高度不飽和脂肪酸を sn-2 位に持つリゾリン脂質を産生する¹⁰⁾. iPLA₂γ は酸化カルジオリピンの代謝に関わり, ミトコンドリアの機能維持に重要である¹¹⁾. このため, iPLA₂γ の欠損や変異は, 脂質代謝異常やミトコンドリア障害に関連して, エネルギー代謝の盛んな骨格筋, 心筋, 脂肪組織や脳神経系を中心に, 筋力減退, 脂肪組織退縮, 体

温低下, 神経変性などの表現型を生じる¹²⁾. iPLA₂γ 欠損マウスの虚血心筋ではエイコサノイドやリゾリン脂質の産生が低下し, 心筋特異的過剰発現マウスでは逆に増加する¹³⁾. iPLA₂γ の変異に関わるヒト疾患としては, 乳酸アシドーシスを伴うミトコンドリアミオパチーがある¹⁴⁾. 我々の予備知見によれば, 少なくとも肝臓におけるホスファチジルコリン (PC) 分解経路において, PNPLA8 は後述する PNPLA7 (リゾホスホリパーゼ) の上流に位置する主要 PLA₂ の一つである (図3A).

3) PNPLA6/NTE/iPLA₂δ と PNPLA7/NRE/iPLA₂θ

PNPLA6 と PNPLA7 は PLA₂ の代謝産物であるリゾホスファチジルコリン (LPC) から脂肪酸とグリセロホスホコリン (GPC) を遊離するリゾホスホリパーゼである (図3A)^{15, 16)}. PNPLA6 は有機リン系殺虫剤の標的分子として同定された経緯から NTE (neuronal target esterase), PNPLA7 はその近縁分子であることから NRE (NTE-related esterase) とも呼ばれる. PNPLA6 ホモ欠損は胎盤異常による胎生致死, ヘテロ欠損は多動性障害による自発運動量の亢進を生じる¹⁷⁾. また, PNPLA6 をマウスやハエで神経特異的に欠損させると, 広範囲に神経変性が起こる¹⁸⁾. ヒ

トPNPLA6の変異は、痙縮、ニューロパチー、運動失調、性腺機能低下、網膜脈絡膜萎縮など幅広い症状を呈する遺伝性疾患（Boucher-Neuhäuser症候群、Laurence-Moon症候群、Oliver-McFarlane症候群、痙性対麻痺）の原因となる^{19, 20)}。PNPLA7欠損マウスは全身（特に肝臓）の代謝が乱れて早期老化様の表現型を呈し、成体になる前に死亡する（投稿準備中）。PNPLA6, 7の欠損または変異による激しい表現型は、リゾホスホリパーゼ反応の産物であるGPCのさらに下流で生じるコリンやグリセロール3-リン酸（G3P）の代謝が乱れるためと予想される（図3A）。また、腎臓においては高濃度のNaClによりPNPLA6が発現上昇し、浸透圧調節物質としてのGPCの産生に関与することが報告されている²¹⁾。

4) ATGL/PNPLA2/iPLA₂ζ

PNPLA2はATGL（adipose triacylglycerol lipase）の名称で非常に有名な酵素であり、本稿でもATGLの呼称を用いる。ATGLは脂肪分解（lipolysis）に必須のトリグリセリド（TG）リパーゼである。ATGLによりTGから遊離された脂肪酸はβ酸化に供されると同時に、核内受容体PPARαやPPARδの内因性リガンドとして作用し、エネルギー消費を高める²²⁾。ATGLにより白色脂肪から遊離された脂肪酸は褐色脂肪における熱産生に利用される²³⁾。このため、ATGL欠損マウスは低温適応障害を示すほか、全身組織にTGが過剰に沈着し、心不全のため早期に死亡する²⁴⁾。この病態は、ヒトでは中性脂肪蓄積ミオパチーや中性脂肪蓄積心筋血管症として知られる²⁵⁾。一方で、ATGL欠損マウスでは脂肪酸の供給が制限されるため、代替的に糖の利用が亢進し、耐糖能とインスリン感受性が向上する²⁴⁾。ATGLにより遊離される脂肪酸やグリセロールは栄養源として多くのがん細胞の増殖を促進する。がん悪液質と呼ばれる終末病態では白色脂肪の脂肪分解が異常亢進して特徴的な痩せ方を伴う衰弱状態に至るが、ATGL欠損マウスでは脂肪分解が抑えられるため悪液質が進行しにくい²⁶⁾。このことから、ATGL阻害薬によってがんの増殖と悪液質を抑制できる可能性がある。また細胞によっては、ATGLによりTGから遊離されたアラキドン酸がエイコサノイドの産生に供される。ATGLについては他に優れた総説があるので、合わせて参照されたい²⁷⁾。

5) PNPLA3/adiponutrin/iPLA₂ε

PNPLA3が最近注目を集めている理由は、その遺伝子多型I148Mが非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）、非アルコール性脂肪肝炎（NASH）の重大な危険因子となるからである²⁸⁾。実際、PNPLA3のI148M変異体を肝臓に過剰発現させたマウスは脂肪肝となる²⁹⁾。PNPLA3は肝細胞においてTGリパーゼとして機能すると考えられるが、脂肪分解ではなく脂肪合成（lipogenesis）に関連して発現が増加することから、リパーゼの逆反応（トランスアシラーゼ）を触媒している可能性も指摘されている。最近の研究

によれば、PNPLA3は肝細胞よりも肝星細胞に高発現している。肝星細胞はビタミンAをレチニルパルミチン酸として脂質滴に貯蔵するが、肝線維化の際には脂質滴を失って筋線維芽細胞に分化する。PNPLA3は肝星細胞において脂肪滴のレチニルパルミチン酸を分解するリパーゼとしてビタミンAの供給量を調節しており、上記PNPLA3変異により酵素活性が低下することが肝疾患と結びつくという仮説が提唱されている³⁰⁾。

6) PNPLA1

PNPLA1は表皮上層の顆粒層に限局発現しており、難治性皮膚疾患である魚鱗癬の原因遺伝子である³¹⁾。PNPLA1は皮膚バリアに不可欠な角質細胞間脂質の主要構成成分であるω-O-アシルセラミドの生合成に関わる^{32, 33)}。ω-O-アシルセラミドは、超長鎖脂肪酸（炭素数28~38）のω末端にリノール酸がエステル結合した特殊なセラミドであり、PNPLA1はω-O-アシルセラミドの前駆体であるω-OHセラミドの水酸基にTGからリノール酸を転移するトランスアシラーゼとして働く（図3B, C）。PNPLA1欠損マウスではω-O-アシルセラミドが合成されないため、重篤な皮膚バリア異常に起因する体表面からの水分喪失により出生後1日以内に死亡する³²⁾。PNPLA1は、加水分解（リノール酸の遊離）ではなくアシル化（リノール酸の転移）を触媒する点、グリセロ脂質ではなくスフィンゴ脂質の代謝に関わる点、「超長鎖脂肪酸」と「リノール酸」を特異的に認識する点において、広義のPLA₂の中でもとりわけ異質である。

7) PNPLA4/iPLA₂η/GS2とPNPLA5/GS2-like

PNPLA2, 3との構造上の類似性からPNPLA4（マウスには存在しない）やPNPLA5も中性脂質の代謝に関わるものと予想されるが、正確な機能は明らかとなっていない。PNPLA5はオートファジーに伴う脂肪滴TGの分解に関わる可能性が指摘されているが³⁴⁾、全組織に普遍的に分布しているわけではなく、この仮説が一般化できるかどうかは疑問である。我々の検討によれば、PNPLA5の発現は皮脂腺に限局しており、皮脂成分の代謝に関わっている可能性が高い。

5. sPLA₂ファミリー

sPLA₂の分類は元来、ヘビ毒（I, II型）やハチ毒（III型）に含まれるsPLA₂の古典的分類に基づいており、プロペプチドやC末端延長配列の有無、分子内ジスルフィド結合の位置関係が分類の指標となる。哺乳動物には11種類のsPLA₂が存在するが、このうちsPLA₂-I/II/V/Xはヘビ毒sPLA₂、sPLA₂-IIIはハチ毒sPLA₂と類似している。sPLA₂-XIIは活性中心を除き、そのどちらとも相同性がない。sPLA₂は細胞外に分泌され、mM濃度のCa²⁺の存在下で細胞外に存在するリン脂質の2位の脂肪酸を加水分解する。

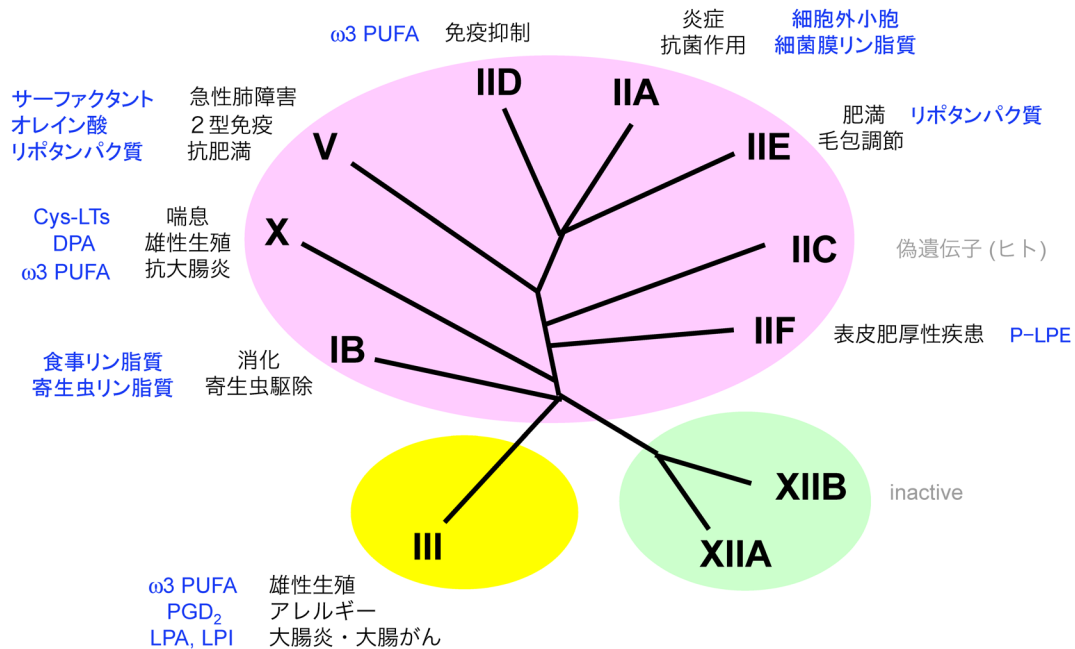


図4 sPLA₂ファミリー
sPLA₂分子群の分子系統樹，生体内機能，関連する脂質代謝を整理した。

各sPLA₂は異なる組織分布と基質選択性を示し，それゆえに組織固有の脂質代謝を動かし，特有の生命応答に関わる(図4)．sPLA₂群の詳細については他の総説も参照された(35, 36)。

1) sPLA₂-IB/PLA2G1B

sPLA₂-IBは膵腺細胞から小腸内腔に分泌される消化酵素であり，基質は食餌および胆汁に含まれるリン脂質である．多くの膵液消化酵素と同様にsPLA₂-IBにもN末端にプロペプチドがあり，これが小腸内腔でトリプシンにより切断されることで活性化される．sPLA₂-IB欠損マウスは小腸からのPCの分解産物(LPC)の吸収が減少し，高脂肪食負荷時において肝臓のインスリン抵抗性が改善し，また肥満や動脈硬化になりにくい³⁷⁾．一方，寄生虫が小腸内に感染すると，小腸上皮細胞の一部の集団にsPLA₂-IBが発現誘導され，寄生虫の膜リン脂質(PE)を分解することで寄生虫駆除に関わる³⁸⁾．寄生虫の駆除には2型免疫が関わることが知られているが，sPLA₂-IB欠損マウスは2型免疫が十分に誘導された状況下でも寄生虫を十分に排除することができない。

2) sPLA₂-IIA/PLA2G2A

sPLA₂-IIAはもともと，リウマチ関節炎患者の関節滲出液から精製された．この酵素の血中濃度は炎症の進行度とよく相関し，たとえば循環器病領域では動脈硬化性疾患の炎症バイオマーカーとして認識されている．sPLA₂-IIAは炎症刺激により上皮細胞，免疫細胞，血管平滑筋細胞などに発現誘導される．sPLA₂-IIAの第一の役割は，細菌の膜リン脂質を分解することによる感染防御である³⁹⁾．sPLA₂-IIAはリン脂質に結合している脂肪酸の種類を識別しない

が，極性基に関してはPCよりもPEに対する選択性があるかに強く，これは細菌の膜リン脂質がPEに富むことと一部関連があるものと思われる．一方，感染を伴わない自然炎症においては，sPLA₂-IIAは血小板や白血球から放出された細胞外小胞(細胞外ミトコンドリアやエクソソーム)のリン脂質を分解して脂肪酸を非特異的に遊離し，炎症性脂質メディエーターの産生を介して炎症を増悪する⁴⁰⁾．ミトコンドリアの起源は細胞内共生細菌ともいえるので，細胞外に放出されたミトコンドリアがsPLA₂-IIAの優れた標的基質となることは，ある意味理にかなっている．したがって，sPLA₂-IIAは抗菌酵素として感染性炎症を抑える反面，炎症性酵素として自然炎症を増悪する「諸刃の剣」的な側面を持つ。

マウスにおけるsPLA₂-IIAの発現はヒトやラットなど他の動物種と大きく異なっており，フレームシフト自然変異によりまったく発現していないか(C57BL/6, A/J, C58/J, P/J, 129/Svなど)，小腸パネット細胞と大腸上皮細胞にほぼ局限して発現している(BALB/c, C3H, NZB, DBAなど)．前者の系統は後者の系統よりも腸管ポリープを発生しやすく，C57BL/6系統にsPLA₂-IIAを強制発現すると腸管ポリープが減少することから，sPLA₂-IIAには大腸がんを抑える作用があるものと考えられる⁴¹⁾．そのメカニズムとして，sPLA₂-IIAが腸幹細胞の分化やPGE₂の産生に影響を与えることが提唱されているが⁴²⁾，この説は一般に知られるPGE₂の大腸がん促進作用と相容れず，再検証が必要である．我々は最近，BALB/cマウスに抗生物質を経口投与すると小腸におけるsPLA₂-IIAの発現が著減すること，sPLA₂-IIAを欠損させたBALB/cマウスでは腸内フローラが劇的に変化することを発見した(未発表)．この結果から我々は，sPLA₂-IIAの抗細菌作用による腸内フローラの

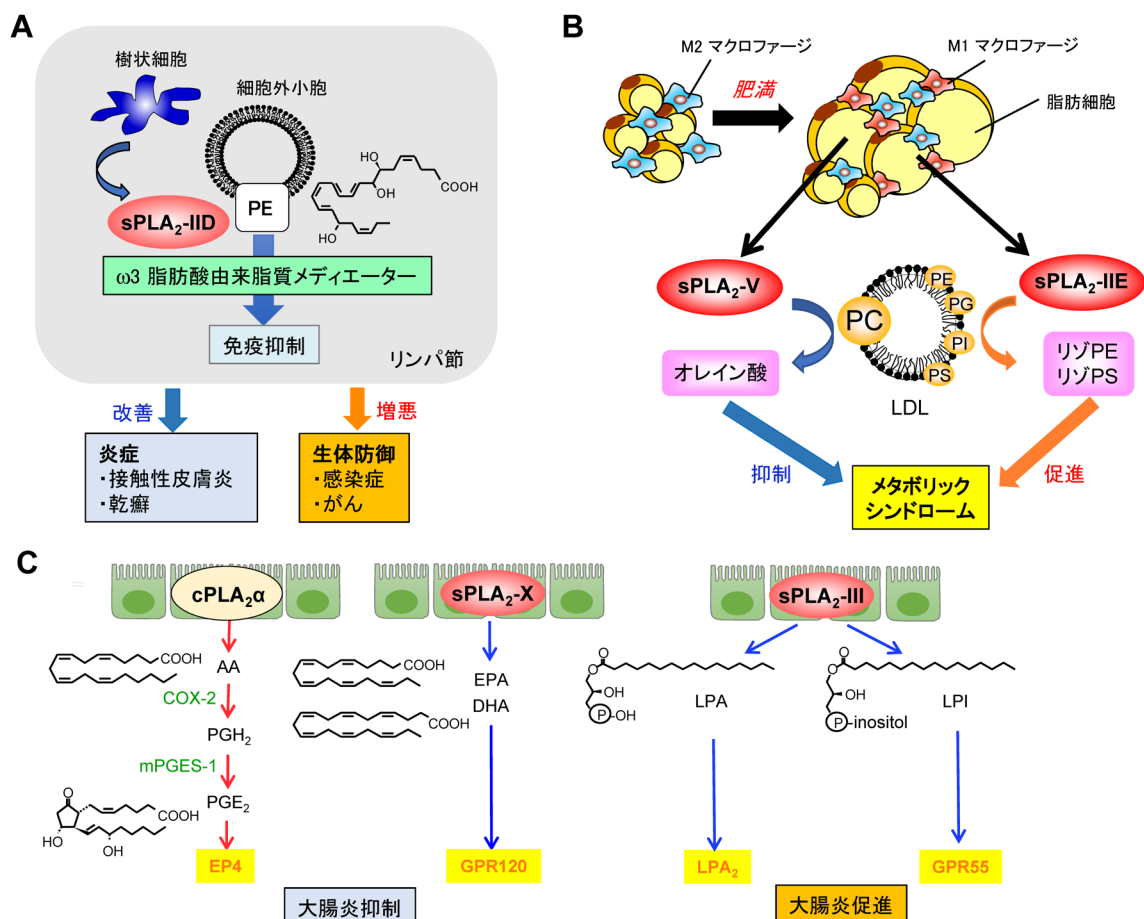


図5 sPLA₂の機能の例

(A) sPLA₂-IIDはリンパ節の樹状細胞から分泌され、細胞外小胞のPEから ω 3脂肪酸由来の抗炎症性脂質メディエーターを動員することで、免疫応答にブレーキをかける^{44, 45)}。(B) sPLA₂-IIEと-Vは肥満の脂肪細胞から分泌され、リポタンパク質の異なるリン脂質に作用することで、肥満に対して異なる影響を及ぼす⁴⁸⁾。(C) cPLA₂ α はアラキドン酸由来のPGE₂、sPLA₂-Xは ω 3脂肪酸を動員することで大腸炎を抑制する。一方、sPLA₂-IIIはリゾリン脂質(LPA, LPI)を遊離して大腸炎を増悪する⁶⁷⁾。

変容が二次的に大腸がんの感受性に影響を与えているものと予想している。

3) sPLA₂-IIC/PLA2G2C

sPLA₂-IICはヒトでは偽遺伝子である。マウスにおいてB型肝炎ウイルスを感染させると、肝臓におけるsPLA₂-IICの発現が増加する。sPLA₂-IICをノックダウンすると、CD1dを介したリゾリン脂質抗原のNKT細胞への提示が損なわれ、抗ウイルス免疫が低下する⁴³⁾。

4) sPLA₂-IID/PLA2G2D

sPLA₂-IIDは脾臓やリンパ節などのリンパ組織の樹状細胞に構成的に高発現しており、免疫応答を抑制する役割を担う。すなわち、sPLA₂-IIDは獲得免疫が始動する場であるリンパ組織においてPEからDHAなどの ω 3脂肪酸に由来する抗炎症性脂質メディエーター（レゾルビンD1など）を構成的に動員し、免疫応答にブレーキをかける（図5A）。sPLA₂-IID欠損マウスでは ω 3脂肪酸が減少するため免疫のブレーキが効きにくく、接触性皮膚炎におけるTh1

応答や乾癬におけるTh17応答が増悪する^{44, 45)}。一方、本欠損マウスでは抗ウイルス免疫や抗腫瘍免疫が増強されるため、ウイルス性肺炎や皮膚がんが改善する⁴⁶⁾。また、sPLA₂-IIDは白色脂肪組織のM2マクロファージに発現しており、 ω 3脂肪酸を動員して脂肪組織の慢性炎症を抑えるとともに、脂肪細胞のベージュ化を促進して熱産生を高め、肥満に対して防御的に働く（投稿準備中）。ヒトにおけるsPLA₂-IIDの変異は慢性閉塞性肺疾患（COPD）の重症度と関連する⁴⁷⁾。

5) sPLA₂-IIE

sPLA₂-IIEは肥満の脂肪細胞に発現誘導され、リポタンパク質の微量リン脂質であるPEやホスファチジルセリン（PS）を脂肪酸非特異的に分解して、リポタンパク質の脂質運搬能に影響を及ぼす（図5B）⁴⁸⁾。このため、sPLA₂-IIE欠損マウスに高脂肪食を与えると肥満と高脂血症が有意に改善する。一方、高齢のsPLA₂-IIE欠損マウスではむしろ脂肪細胞の脂肪分解が低下して脂肪が溜まりやすいという報告もあり⁴⁹⁾、おそらくこれに関連して、我々は本酵素が

低温下で褐色脂肪細胞に発現誘導されることを見いだしている（未発表）。一方、sPLA₂-IIEは毛周期の増殖期に同調して毛包に発現しており、欠損マウスは体毛の微細構造が乱れる⁵⁰⁾。

6) sPLA₂-IIF

sPLA₂-IIFは表皮角化細胞から分泌され、主にDHAを含有しているプラズマローゲン（アルケニル型PE）からリゾプラズマローゲン（アルケニル／プラズマローゲン型リゾPE：P-LPE）を遊離して、表皮肥厚疾患の増悪に関わる⁵¹⁾。表皮角化細胞におけるsPLA₂-IIFの発現はIL-17AやIL-22などのTh17サイトカインにより誘導される。このため、sPLA₂-IIF欠損マウスでは乾癬や皮膚がんなどの表皮肥厚疾患が改善する一方、過剰発現マウスは乾癬様の表皮肥厚を自然発症する。またsPLA₂-IIF欠損マウスではテープ剥離後の角質バリアの回復が遅延することから⁵²⁾、本酵素により遊離されるDHAに角質の修復を助ける働きがあるものと推察している。

7) sPLA₂-V

sPLA₂-Vはリン脂質から不飽和度の低い不飽和脂肪酸（オレイン酸やリノール酸）を比較的選択的に遊離する性質を持つ。本酵素は肥満の脂肪細胞に発現誘導され、低密度リポタンパク質（LDL）のPCからオレイン酸を遊離し、飽和脂肪酸によるM1マクロファージの誘導に拮抗して慢性炎症を抑制することで、肥満に対して防御的に働く（図5B）⁴⁸⁾。したがって、sPLA₂-V欠損マウスでは高脂肪食肥満に伴う脂肪組織の慢性炎症とインスリン抵抗性が増悪する。

また、sPLA₂-Vは気道アレルギーの病態においてIL-4やIL-13の刺激によりM2マクロファージに発現誘導され、オレイン酸を遊離することで自然リンパ球ILC2の活性化を増強してTh2免疫を高めるとともに、気管支上皮細胞から肺胞を保護するサーファクタントPCを分解することで、喘息の増悪に関わる⁵³⁻⁵⁵⁾。sPLA₂-V欠損マウスの樹状細胞は抗原の取り込みが低下するため、Th2免疫応答が生じにくい⁵⁶⁾。加えて、sPLA₂-V欠損マウスのマクロファージはM2形質を獲得しにくく、食食能が低い。このため、sPLA₂-Vの欠損や阻害はTh2依存的喘息を軽減する一方、病原菌や異物のクリアランスを低下させて感染性肺炎や関節炎の増悪を招く^{57, 58)}。

8) sPLA₂-X

sPLA₂-Xはアラキドン酸や ω 3脂肪酸などの高度不飽和脂肪酸（PUFA）を持つリン脂質に比較的高い選択性を示す。本酵素は気管支上皮細胞に構造的に発現しており、喘息の進行に伴い増加する。上述のsPLA₂-V欠損マウスと類似して、sPLA₂-X欠損マウスでも肺におけるILC2の活性化が低下し、Th2依存的な気道炎症が軽減する^{59, 60)}。しかしながら、sPLA₂-Vの場合とは異なり、sPLA₂-Xが肺に

おいて動員する脂質は、2型免疫の亢進に関わるエイコサノイドとして知られるシステニルロイコトリエン（cys-LTs；LTC₄, D₄, E₄の総称）である。すなわち、気管支上皮細胞から分泌されたsPLA₂-Xはオートクリン的にアラキドン酸を直接遊離するとともに⁶¹⁾、パラクリン的に好酸球に作用してLPCを生成し、これが間接的に好酸球のcPLA₂ α を活性化してLTC₄の産生を促す⁶²⁾。

sPLA₂-Xを最も高発現している組織は大腸と精巣である。sPLA₂-Xは大腸上皮の主要sPLA₂の一つであり、炎症症性の ω 3脂肪酸を動員して大腸炎を抑制する（図5C）⁶³⁾。このため、sPLA₂-X欠損マウスの大腸ではEPAとDHAが減少し、炎症性Th17応答が亢進して大腸炎が増悪する。また、精子の活性化によりアクロソームから放出されたsPLA₂-Xは、精子の膜リン脂質からDHAとドコサペンタエン酸（DPA；C20:5）およびLPCを遊離する^{63, 64)}。sPLA₂-X欠損マウスの精子は卵子との受精率が低下するが、ここにDPAやLPCを添加すると受精能が回復する。

9) sPLA₂-III

sPLA₂-IIIは上述のsPLA₂-I/II/V/Xと構造的に異なっており、むしろハチ毒のsPLA₂（III型）に近い。本酵素はリン脂質の極性基を識別しないが、脂肪酸側鎖については高度不飽和脂肪酸に選択性が高い。sPLA₂-IIIは精巣上体の上皮細胞から分泌されて内腔を通過する精子膜リン脂質の脂肪酸リモデリングを調節し、精子の運動性の獲得に関わる⁶⁵⁾。また、sPLA₂-IIIは未成熟なマスト細胞から分泌されて局所微小環境のPGD₂を動員し、マスト細胞の成熟を促進する⁶⁶⁾。大腸上皮細胞に発現しているsPLA₂-IIIは、リゾホスファチジン酸（LPA）やリゾホスファチジルイノシトール（LPI）などのリゾリン脂質を動員して大腸炎や大腸がんの増悪に関わる（図5C）⁶⁷⁾。したがって、sPLA₂-III欠損マウスは雄性不妊、アレルギー不応答、大腸炎・大腸がん軽減の表現型を示す。また、sPLA₂-III過剰発現マウスでは動脈硬化が増悪し⁶⁸⁾、欠損マウスでは逆に改善する（未発表）。これは、血管内皮細胞のsPLA₂-IIIがLDLのリン脂質を分解してLPCに富む変性LDLを生成し、マクロファージの泡沫化を促進するためと考えられる。sPLA₂-IIIはゲノム上に類縁分子が存在せず、アレルギー、大腸疾患、動脈硬化の有望な創薬標的候補である。

10) sPLA₂-XII

sPLA₂-XIIは活性中心のモチーフ以外に他のsPLA₂と共通点がなく、sPLA₂群の中では最も異質である。PLA₂活性を持つsPLA₂-XIIAと酵素活性を持たないsPLA₂-XIIBが存在する。sPLA₂-XIIA欠損マウスを用いた我々の最近の解析によれば、本酵素は高度不飽和脂肪酸を持つPEとPCに基質特異性が高く、免疫応答や代謝応答の特定の局面で機能していることを見いだしつつある（未発表）。

6. その他のPLA₂ファミリー

1) PAF-AHファミリー

PAF-AH (platelet-activating factor acetylhydrolase) は脂質メディエーター PAFや酸化リン脂質を加水分解するPLA₂の一群である。血漿型PAF-AH (PLA2G7) は当初、PAFを消去することでアレルギー喘息の軽減に関わることが想定されていたが、ヒトにおける本酵素の先天性欠損と喘息の因果関係は証明されていない。むしろ、本酵素は別名Lp-PLA₂ (lipoprotein-associated PLA₂) として特に動脈硬化の分野で有名であり、ヒトでの血中濃度は動脈硬化と正の相関を示すことが明らかとなっている⁶⁹⁾。これは、本酵素によりリポタンパク質から遊離されるLPCや酸化脂肪酸が動脈硬化に促進的に働くためと考えられている。また、Lp-PLA₂欠損マウスでは大腸がんが軽減する⁷⁰⁾。

Lp-PLA₂の細胞内ホモログであるII型PAF-AH (PAF-AH2/PLA2G7B) は細胞膜中の酸化リン脂質を分解し、酸化ストレスから細胞を保護する役割を持つ⁷¹⁾。一方、PAF-AH2が切り出す ω 3脂肪酸の酸化代謝物 (ω 3エポキシド) は抗原依存的なマスト細胞の活性化を最適化する役割を担う。したがって、PAF-AH2欠損マウスでは ω 3エポキシドが減少するためマスト細胞が沈静化し、それに応じてアレルギーが軽減する⁷²⁾。この結果は、 ω 3脂肪酸は常に体に優しいというわけではなく、生体にとって不都合な方向にも作用しうることを意味している。

I型PAF-AHはPLA2G8に属し、二つの活性サブユニット (Aまたは α 1, Bまたは α 2) と非触媒サブユニット (別名LIS1) の三量体を形成する。両触媒サブユニットを欠損すると、メカニズムは不明ながら雄性不妊を生じる⁷³⁾。

2) PLA2G15/LPLA2

リソソームPLA₂ (LPLA2) はPLA2G15に分類され、LCAT (lecithin cholesterol acyltransferase) ファミリーに属する。本ファミリーのプロトタイプであるLCATはリポタンパク質HDLのPCのsn-2位から脂肪酸を切り出し (PLA₂反応)、これをコレステロールに転移する (トランスアシラーゼ反応)。一方、PLA2G15/LPLA2はリソソーム内の酸性条件下でPLA₁/A₂活性を示し、リソソームに取り込まれたリン脂質を分解する。PLA2G15の欠損マウスは肺胞マクロファージ内に未消化のサーファクタントPCが蓄積する他、リソソーム内の脂質を適切にCD1dに提示できず、微生物脂質抗原や自己脂質抗原に対する免疫応答が低下する^{74, 75)}。

3) PLA2G16ファミリー

このファミリーは別名PLAAT (phospholipase A/acyltransferase) と呼ばれ、構造的にはLRAT (lecithin retinol acyltransferase) と近縁で、ヒトには5種、マウスには3種の酵素が存在する。PLA2G16/PLAAT3は脂肪細胞特異的に誘導されるPLA₂ (Ad-PLA₂; adipose-specific PLA₂) と

して最初に報告され、欠損マウスは肥満に抵抗性を示す⁷⁶⁾。この要因として、本酵素が脂肪細胞のPGE₂を動員して脂肪分解を抑制すると報告されたが、その後の解析でPLA2G16はPLA₂よりもPLA₁としての活性が強いことが判明し、作用機序については再検証が必要である。過剰発現細胞を用いた解析によれば、PLA2G16はペルオキシソームの形成を促進し、エーテル型リン脂質の産生に関わる⁷⁷⁾。また、作用機序は不明だが、PLA2G16はがんの悪性化やピコナウイルスの感染に関わるという⁷⁸⁾。PLA2G16以外の酵素はPLA₁/A₂活性に加えてN-アシルトランスフェラーゼ活性を持ち、N-アシルエタノールアミンの生合成に関わるものと推察されている。

4) ABHDファミリー

ABHD (α/β hydrolase) ファミリーは20種近くの酵素を含み、分子内にリパーゼモチーフとアシルトランスフェラーゼモチーフを有する。ABHDファミリーの中にPLA₂の名称を与えられている酵素は存在しないが、PLA₂もしくは類縁の活性を示すものがある。たとえば、ABHD3は中鎖脂肪酸含有リン脂質、ABHD4はN-アシルリン脂質、ABHD12はリゾホスファチジルセリン (LysoPS)、ABHD16AはPSにそれぞれ作用するPLA₁/A₂またはリゾホスホリパーゼである⁷⁹⁻⁸¹⁾。ABHD12のヒト変異は多発性神経障害、難聴、白内障などの症状を呈し、欠損マウスでは脳にLysoPSが蓄積する⁸²⁾。また、ABHD5 (別名CGI-58) は酵素活性を持たないが、その変異に起因するChanarin-Dorfman症候群では中性脂肪蓄積に加えて魚鱗癬を呈する⁸³⁾。これは、ABHD5が前者ではPNPLA2/ATGL、後者ではPNPLA1のコファクターとして働くためと考えられる。

7. おわりに

本稿では、広義のPLA₂について、遺伝子改変マウスから得られた知見を中心に、これまでに明らかになっている知見を概説した。できるだけ多くのPLA₂をカバーしたつもりではあるが、誌面の都合上、各酵素の解説が舌足らずである点をご容赦願いたい。PLA₂の名称を持つ分子に出会ったとしても、それが必ずしもPLA₂として機能するとは限らないこと、従来のPLA₂研究のセントラルドグマともいえるアラキドン酸代謝と関連するとは限らないこと、PLA₂の名称を持たないPLA₂が隠れていることを思い出ししてほしい。PLA₂分子群は、まさにリポクオリティ制御の要として、脂質の三大機能 (エネルギー脂質、膜脂質、シグナル脂質) に多様に関わっているのである。将来的に、本稿で紹介した各PLA₂の機能を理論基盤として、新しい創薬に発展することを期待する。

謝辞

本稿で紹介した内容の一部は、日本医療開発研究機構

AMED-CRESTおよび文部科学省新学術領域研究（脂質マシナリー、脂質クオリティ）の支援のもと、前所属である東京都医学総合研究所の脂質代謝プロジェクト、ならびに現所属である東京大学大学院医学系研究科の健康環境医学部門のメンバーの精力的な研究によってなしとげられたものです。この場を借りて厚く御礼申し上げます。

文 献

- Shimizu, T. (2009) Lipid mediators in health and disease: enzymes and receptors as therapeutic targets for the regulation of immunity and inflammation *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, **49**, 123–150.
- Nomura, D.K., Morrison, B.E., Blankman, J.L., Long, J.Z., Kinsey, S.G., Marcondes, M.C., Ward, A.M., Hahn, Y.K., Lichtman, A.H., Conti, B., et al. (2011) Endocannabinoid hydrolysis generates brain prostaglandins that promote neuroinflammation *Science*, **334**, 809–813.
- Cheung, K.L., Jarrett, R., Subramaniam, S., Salimi, M., Gutowska-Owsiak, D., Chen, Y.L., Hardman, C., Xue, L., Cerundolo, V., & Ogg, G. (2016) Psoriatic T cells recognize neolipid antigens generated by mast cell phospholipase delivered by exosomes and presented by CD1a *J. Exp. Med.*, **213**, 2399–2412.
- Ogura, Y., Parsons, W.H., Kamat, S.S., & Cravatt, B.F. (2016) A calcium-dependent acyltransferase that produces *N*-acyl phosphatidylethanolamines *Nat. Chem. Biol.*, **12**, 669–671.
- Su, X., Liu, S., Zhang, X., Lam, S.M., Hu, X., Zhou, Y., Chen, J., Wang, Y., Wu, C., Shui, G., et al. (2017) Requirement of cytosolic phospholipase $A_2\gamma$ in lipid droplet formation *Biochim. Biophys. Acta*, **1862**, 692–705.
- Ramanadham, S., Ali, T., Ashley, J.W., Bone, R.N., Hancock, W.D., & Lei, X. (2015) Calcium-independent phospholipases A_2 and their roles in biological processes and diseases *J. Lipid Res.*, **56**, 1643–1668.
- Morgan, N.V., Westaway, S.K., Morton, J.E., Gregory, A., Gissen, P., Sonek, S., Cangul, H., Coryell, J., Canham, N., Nardocci, N., et al. (2006) PLA2G6, encoding a phospholipase A_2 , is mutated in neurodegenerative disorders with high brain iron *Nat. Genet.*, **38**, 752–754.
- Zhou, Q., Yen, A., Rymarczyk, G., Asai, H., Trengrove, C., Aziz, N., Kirber, M.T., Mostoslavsky, G., Ikezu, T., Wolozin, B., et al. (2016) Impairment of PARK14-dependent Ca^{2+} signalling is a novel determinant of Parkinson's disease *Nat. Commun.*, **7**, 10332.
- Malley, K.R., Koroleva, O., Miller, I., Sanishvili, R., Jenkins, C.M., Gross, R.W., & Korolev, S. (2018) The structure of iPLA β reveals dimeric active sites and suggests mechanisms of regulation and localization *Nat. Commun.*, **9**, 765.
- Liu, X., Moon, S.H., Jenkins, C.M., Sims, H.F., & Gross, R.W. (2016) Cyclooxygenase-2 mediated oxidation of 2-arachidonoyllysophospholipids identifies unknown lipid signaling pathways *Cell Chem. Biol.*, **23**, 1217–1227.
- Liu, G.Y., Moon, S.H., Jenkins, C.M., Li, M., Sims, H.F., Guan, S., & Gross, R.W. (2017) The phospholipase iPLA γ is a major mediator releasing oxidized aliphatic chains from cardiolipin, integrating mitochondrial bioenergetics and signaling *J. Biol. Chem.*, **292**, 10672–10684.
- Mancuso, D.J., Sims, H.F., Yang, K., Kiebish, M.A., Su, X., Jenkins, C.M., Guan, S., Moon, S.H., Pietka, T., Nassir, F., et al. (2010) Genetic ablation of calcium-independent phospholipase $A_2\gamma$ prevents obesity and insulin resistance during high fat feeding by mitochondrial uncoupling and increased adipocyte fatty acid oxidation *J. Biol. Chem.*, **285**, 36495–36510.
- Moon, S.H., Mancuso, D.J., Sims, H.F., Liu, X., Nguyen, A.L., Yang, K., Guan, S., Diltthey, B.G., Jenkins, C.M., Weinheimer, C.J., et al. (2016) Cardiac myocyte-specific knock-out of calcium-independent phospholipase $A_2\gamma$ (iPLA γ) decreases oxidized fatty acids during ischemia/reperfusion and reduces infarct size *J. Biol. Chem.*, **291**, 19687–19700.
- Saunders, C.J., Moon, S.H., Liu, X., Thiffault, I., Coffman, K., LePichon, J.B., Taboada, E., Smith, L.D., Farrow, E.G., Miller, N., et al. (2015) Loss of function variants in human PNPLA8 encoding calcium-independent phospholipase $A_2\gamma$ recapitulate the mitochondriopathy of the homologous null mouse *Hum. Mutat.*, **36**, 301–306.
- Quistad, G.B., Barlow, C., Winrow, C.J., Sparks, S.E., & Casida, J.E. (2003) Evidence that mouse brain neuropathy target esterase is a lysophospholipase *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **100**, 7983–7987.
- Kienesberger, P.C., Lass, A., Preiss-Landl, K., Wolinski, H., Kohlwein, S.D., Zimmermann, R., & Zechner, R. (2008) Identification of an insulin-regulated lysophospholipase with homology to neuropathy target esterase *J. Biol. Chem.*, **283**, 5908–5917.
- Winrow, C.J., Hemming, M.L., Allen, D.M., Quistad, G.B., Casida, J.E., & Barlow, C. (2003) Loss of neuropathy target esterase in mice links organophosphate exposure to hyperactivity *Nat. Genet.*, **33**, 477–485.
- Akassoglou, K., Malester, B., Xu, J., Tessarollo, L., Rosenbluth, J., & Chao, M.V. (2004) Brain-specific deletion of neuropathy target esterase/swisscheese results in neurodegeneration *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **101**, 5075–5080.
- Synofzik, M., Gonzalez, M.A., Lourenco, C.M., Coutelier, M., Haack, T.B., Rebelo, A., Hannequin, D., Strom, T.M., Prokisch, H., Kernstock, C., et al. (2014) PNPLA6 mutations cause Boucher-Neuhauser and Gordon Holmes syndromes as part of a broad neurodegenerative spectrum *Brain*, **137**, 69–77.
- Kmoch, S., Majewski, J., Ramamurthy, V., Cao, S., Fahiminiya, S., Ren, H., MacDonald, I.M., Lopez, I., Sun, V., Keser, V., et al.; Care4Rare Canada. (2015) Mutations in PNPLA6 are linked to photoreceptor degeneration and various forms of childhood blindness *Nat. Commun.*, **6**, 5614.
- Gallazzini, M., Ferraris, J.D., Kunin, M., Morris, R.G., & Burg, M.B. (2006) Neuropathy target esterase catalyzes osmoprotective renal synthesis of glycerophosphocholine in response to high NaCl *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **103**, 15260–15265.
- Haemmerle, G., Moustafa, T., Woelkart, G., Büttner, S., Schmidt, A., van de Weijer, T., Hesselink, M., Jaeger, D., Kienesberger, P.C., Zierler, K., et al. (2011) ATGL-mediated fat catabolism regulates cardiac mitochondrial function via PPAR- α and PGC-1 *Nat. Med.*, **17**, 1076–1085.
- Schreiber, R., Diwoky, C., Schoiswohl, G., Feiler, U., Wongsiriroj, N., Abdellatif, M., Kolb, D., Hoeks, J., Kershaw, E.E., Sedej, S., et al. (2017) Cold-induced thermogenesis depends on ATGL-mediated lipolysis in cardiac muscle, but not brown adipose tissue *Cell Metab.*, **26**, 1–11.
- Haemmerle, G., Lass, A., Zimmermann, R., Gorkiewicz, G., Meyer, C., Rozman, J., Heldmaier, G., Maier, R., Theussl, C., Eder, S., et al. (2006) Defective lipolysis and altered energy metabolism in mice lacking adipose triglyceride lipase *Science*, **312**, 734–737.
- Fischer, J., Lefèvre, C., Morava, E., Mussini, J.M., Laforêt, P., Negre-Salvayre, A., Lathrop, M., & Salvayre, R. (2007) The gene encoding adipose triglyceride lipase (PNPLA2) is mutated in neutral lipid storage disease with myopathy *Nat. Genet.*, **39**, 28–30.

- 26) Das, S.K., Eder, S., Schauer, S., Diwoky, C., Temmel, H., Guertl, B., Gorkiewicz, G., Tamilarasan, K.P., Kumari, P., Trauner, M., et al. (2011) Adipose triglyceride lipase contributes to cancer-associated cachexia *Science*, **33**, 233–238.
- 27) Zechner, R., Madeo, F., & Kratky, D. (2017) Cytosolic lipolysis and lipophagy: two sides of the same coin *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, **18**, 671–684.
- 28) Romeo, S., Kozlitina, J., Xing, C., Pertsemlidis, A., Cox, D., Pennacchio, L.A., Boerwinkle, E., Cohen, J.C., & Hobbs, H.H. (2008) Genetic variation in PNPLA3 confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease *Nat. Genet.*, **40**, 1461–1465.
- 29) Li, J.Z., Huang, Y., Karaman, R., Ivanova, P.T., Brown, H.A., Roddy, T., Castro-Perez, J., Cohen, J.C., & Hobbs, H.H. (2012) Chronic overexpression of PNPLA3I148M in mouse liver causes hepatic steatosis *J. Clin. Invest.*, **122**, 4130–4144.
- 30) Bruschi, F.V., Claudel, T., Tardelli, M., Caligiuri, A., Stulnig, T.M., Marra, F., & Trauner, M. (2017) The PNPLA3 I148M variant modulates the fibrogenic phenotype of human hepatic stellate cells *Hepatology*, **65**, 1875–1890.
- 31) Grall, A., Guaguère, E., Planchais, S., Grond, S., Bourrat, E., Haussier, I., Hitte, C., Le Gallo, M., Derbois, C., Kim, G.J., et al. (2012) PNPLA1 mutations cause autosomal recessive congenital ichthyosis in golden retriever dogs and humans *Nat. Genet.*, **44**, 140–147.
- 32) Hirabayashi, T., Anjo, T., Kaneko, A., Senoo, Y., Shibata, A., Takama, H., Yokoyama, K., Nishito, Y., Ono, T., Taya, C., et al. (2017) PNPLA1 has a crucial role in skin barrier function by directing acylceramide biosynthesis *Nat. Commun.*, **8**, 14609.
- 33) Ohno, Y., Kamiyama, N., Nakamichi, S., & Kihara, A. (2017) PNPLA1 is a transacylase essential for the generation of the skin barrier lipid ω -O-acylceramide *Nat. Commun.*, **8**, 14610.
- 34) Dupont, N., Chauhan, S., Arko-Mensah, J., Castillo, E.F., Maseduskas, A., Weigert, R., Robenek, H., Proikas-Cezanne, T., & Deretic, V. (2014) Neutral lipid stores and lipase PNPLA5 contribute to autophagosome biogenesis *Curr. Biol.*, **24**, 609–620.
- 35) Murakami, M., Yamamoto, K., Miki, Y., Murase, R., Sato, H., & Taketomi, Y. (2016) The roles of the secreted phospholipase A₂ gene family in immunology *Adv. Immunol.*, **132**, 91–134.
- 36) Murakami, M., Sato, H., Miki, Y., Yamamoto, K., & Taketomi, Y. (2015) A new era of secreted phospholipase A₂. *J. Lipid Res.*, **56**, 1248–1261.
- 37) Labonté, E.D., Kirby, R.J., Schildmeyer, N.M., Cannon, A.M., Huggins, K.W., & Hui, D.Y. (2006) Group 1B phospholipase A₂-mediated lysophospholipid absorption directly contributes to postprandial hyperglycemia *Diabetes*, **55**, 935–941.
- 38) Entwistle, L.J., Pelly, V.S., Coomes, S.M., Kannan, Y., Perez-Lloret, J., Czieso, S., Silva Dos Santos, M., MacRae, J.I., Collinson, L., Sesay, A., et al. (2017) Epithelial-cell-derived phospholipase A2 group 1B is an endogenous anthelmintic. *Cell Host Microbe*, **22**, 484–493.
- 39) Weinrauch, Y., Abad, C., Liang, N.S., Lowry, S.F., & Weiss, J. (1998) Mobilization of potent plasma bactericidal activity during systemic bacterial challenge. Role of group IIA phospholipase A₂ *J. Clin. Invest.*, **102**, 633–638.
- 40) Boudreau, L.H., Duche, A.C., Cloutier, N., Soulet, D., Martin, N., Bollinger, J., Paré, A., Rousseau, M., Naika, G.S., Lévesque, T., et al. (2014) Platelets release mitochondria serving as substrate for bactericidal group IIA-secreted phospholipase A₂ to promote inflammation *Blood*, **124**, 2173–2183.
- 41) MacPhee, M., Chepenik, K.P., Liddell, R.A., Nelson, K.K., Siracusa, L.D., & Buchberg, A.M. (1995) The secretory phospholipase A₂ gene is a candidate for the *Mom1* locus, a major modifier of *Apc^{Min}*-induced intestinal neoplasia *Cell*, **81**, 957–966.
- 42) Schewe, M., Franken, P.F., Sacchetti, A., Schmitt, M., Joosten, R., Böttcher, R., van Royen, M.E., Jeammet, L., Payré, C., Scott, P.M., et al. (2016) Secreted phospholipases A₂ are intestinal stem cell niche factors with distinct roles in homeostasis, inflammation, and cancer *Cell Stem Cell*, **19**, 38–51.
- 43) Zeissig, S., Murata, K., Sweet, L., Publicover, J., Hu, Z., Kaser, A., Bosse, E., Iqbal, J., Hussain, M.M., Balschun, K., et al. (2012) Hepatitis B virus-induced lipid alterations contribute to natural killer T cell-dependent protective immunity *Nat. Med.*, **18**, 1060–1068.
- 44) Miki, Y., Yamamoto, K., Taketomi, Y., Sato, H., Shimo, K., Kobayashi, T., Ishikawa, Y., Ishii, T., Nakanishi, H., Ikeda, K., et al. (2013) Lymphoid tissue phospholipase A₂ group IID resolves contact hypersensitivity by driving antiinflammatory lipid mediators *J. Exp. Med.*, **210**, 1217–1234.
- 45) Miki, Y., Kidoguchi, Y., Sato, M., Taketomi, Y., Taya, C., Muramatsu, K., Gelb, M.H., Yamamoto, K., & Murakami, M. (2016) Dual roles of group IID phospholipase A₂ in inflammation and cancer *J. Biol. Chem.*, **291**, 15588–15601.
- 46) Vijay, R., Hua, X., Meyerholz, D.K., Miki, Y., Yamamoto, K., Gelb, M., Murakami, M., & Perlman, S. (2015) Critical role of phospholipase A₂ group IID in age-related susceptibility to severe acute respiratory syndrome-CoV infection *J. Exp. Med.*, **212**, 1851–1868.
- 47) Takabatake, N., Sata, M., Inoue, S., Shibata, Y., Abe, S., Wada, T., Machiya, J., Ji, G., Matsuura, T., Takeishi, Y., et al. (2005) A novel polymorphism in secretory phospholipase A₂-IID is associated with body weight loss in chronic obstructive pulmonary disease *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, **172**, 1097–1104.
- 48) Sato, H., Taketomi, Y., Ushida, A., Isogai, Y., Kojima, T., Hirabayashi, T., Miki, Y., Yamamoto, K., Nishito, Y., Kobayashi, T., et al. (2014) The adipocyte-inducible secreted phospholipases PLA2G5 and PLA2G2E play distinct roles in obesity *Cell Metab.*, **20**, 119–132.
- 49) Zhi, H., Qu, L., Wu, F., Chen, L., & Tao, J. (2015) Group IIE secretory phospholipase A₂ regulates lipolysis in adipocytes. *Obesity (Silver Spring)*, **23**, 760–768.
- 50) Yamamoto, K., Miki, Y., Sato, H., Nishito, Y., Gelb, M.H., Taketomi, Y., & Murakami, M. (2016) Expression and function of group IIE phospholipase A₂ in mouse skin *J. Biol. Chem.*, **291**, 15602–15613.
- 51) Yamamoto, K., Miki, Y., Sato, M., Taketomi, Y., Nishito, Y., Taya, C., Muramatsu, K., Ikeda, K., Nakanishi, H., Taguchi, R., et al. (2015) The role of group IIF-secreted phospholipase A₂ in epidermal homeostasis and hyperplasia *J. Exp. Med.*, **212**, 1901–1919.
- 52) Ilic, D., Bollinger, J.M., Gelb, M., & Mauro, T.M. (2014) sPLA₂ and the epidermal barrier *Biochim. Biophys. Acta*, **1841**, 416–421.
- 53) Yamaguchi, M., Samuchiwal, S.K., Quehenberger, O., Boyce, J.A., & Balestrieri, B. (2018) Macrophages regulate lung ILC2 activation via Pla2g5-dependent mechanisms *Mucosal Immunol.*, in press.
- 54) Ohta, S., Imamura, M., Xing, W., Boyce, J.A., & Balestrieri, B. (2013) Group V secretory phospholipase A₂ is involved in macrophage activation and is sufficient for macrophage effector functions in allergic pulmonary inflammation *J. Immunol.*, **190**, 5927–5938.
- 55) Ohtsuki, M., Taketomi, Y., Arata, S., Masuda, S., Ishikawa, Y., Ishii, T., Takanezawa, Y., Aoki, J., Arai, H., Yamamoto, K., et al. (2006) Transgenic expression of group V, but not group X, secreted phospholipase A₂ in mice leads to neonatal lethality be-

- cause of lung dysfunction *J. Biol. Chem.*, **281**, 36420–36433.
- 56) Giannattasio, G., Fujioka, D., Xing, W., Katz, H.R., Boyce, J.A., & Balestrieri, B. (2010) Group V secretory phospholipase A₂ reveals its role in house dust mite-induced allergic pulmonary inflammation by regulation of dendritic cell function *J. Immunol.*, **185**, 4430–4438.
 - 57) Balestrieri, B., Maekawa, A., Xing, W., Gelb, M.H., Katz, H.R., & Arm, J.P. (2009) Group V secretory phospholipase A₂ modulates phagosome maturation and regulates the innate immune response against *Candida albicans* *J. Immunol.*, **182**, 4891–4898.
 - 58) Boilard, E., Lai, Y., Larabee, K., Balestrieri, B., Ghomashchi, F., Fujioka, D., Gobeze, R., Coblyn, J.S., Weinblatt, M.E., Massarotti, E.M., et al. (2010) A novel anti-inflammatory role for secretory phospholipase A₂ in immune complex-mediated arthritis *EMBO Mol. Med.*, **2**, 172–187.
 - 59) Henderson, W.R. Jr., Chi, E.Y., Bollinger, J.G., Tien, Y.T., Ye, X., Castelli, L., Rubtsov, Y.P., Singer, A.G., Chiang, G.K., Nevalainen, T., et al. (2007) Importance of group X-secreted phospholipase A₂ in allergen-induced airway inflammation and remodeling in a mouse asthma model *J. Exp. Med.*, **204**, 865–877.
 - 60) Nolin, J.D., Lai, Y., Ogden, H.L., Manicone, A.M., Murphy, R.C., An, D., Frevert, C.W., Ghomashchi, F., Naika, G.S., Gelb, M.H., et al. (2017) Secreted PLA₂ group X orchestrates innate and adaptive immune responses to inhaled allergen *JCI Insight*, **2**, 94929.
 - 61) Hallstrand, T.S., Lai, Y., Altemeier, W.A., Appel, C.L., Johnson, B., Frevert, C.W., Hudkins, K.L., Bollinger, J.G., Woodruff, P.G., Hyde, D.M., et al. (2013) Regulation and function of epithelial secreted phospholipase A₂ group X in asthma *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, **188**, 42–50.
 - 62) Lai, Y., Oslund, R.C., Bollinger, J.G., Henderson, W.R. Jr., Santana, L.F., Altemeier, W.A., Gelb, M.H., & Hallstrand, T.S. (2010) Eosinophil cysteinyl leukotriene synthesis mediated by exogenous secreted phospholipase A₂ group X *J. Biol. Chem.*, **285**, 41491–41500.
 - 63) Murase, R., Sato, H., Yamamoto, K., Ushida, A., Nishito, Y., Ikeda, K., Kobayashi, T., Yamamoto, T., Taketomi, Y., & Murakami, M. (2016) Group X secreted phospholipase A₂ releases ω 3 polyunsaturated fatty acids, suppresses colitis, and promotes sperm fertility *J. Biol. Chem.*, **291**, 6895–6911.
 - 64) Escoffier, J., Jemel, I., Tanemoto, A., Taketomi, Y., Payre, C., Coatrieux, C., Sato, H., Yamamoto, K., Masuda, S., Pernet-Gallay, K., et al. (2010) Group X phospholipase A₂ is released during sperm acrosome reaction and controls fertility outcome in mice *J. Clin. Invest.*, **120**, 1415–1428.
 - 65) Sato, H., Taketomi, Y., Isogai, Y., Miki, Y., Yamamoto, K., Masuda, S., Hosono, T., Arata, S., Ishikawa, Y., Ishii, T., et al. (2010) Group III secreted phospholipase A₂ regulates epididymal sperm maturation and fertility in mice *J. Clin. Invest.*, **120**, 1400–1414.
 - 66) Taketomi, Y., Ueno, N., Kojima, T., Sato, H., Murase, R., Yamamoto, K., Tanaka, S., Sakanaka, M., Nakamura, M., Nishito, Y., et al. (2013) Mast cell maturation is driven via a group III phospholipase A₂-prostaglandin D₂-DP1 receptor paracrine axis *Nat. Immunol.*, **14**, 554–563.
 - 67) Murase, R., Taketomi, Y., Miki, Y., Nishito, Y., Saito, M., Fukami, K., Yamamoto, K., & Murakami, M. (2017) Group III phospholipase A₂ promotes colitis and colorectal cancer *Sci. Rep.*, **7**, 12261.
 - 68) Sato, H., Kato, R., Isogai, Y., Saka, G., Ohtsuki, M., Taketomi, Y., Yamamoto, K., Tsutsumi, K., Yamada, J., Masuda, S., et al. (2008) Analyses of group III secreted phospholipase A₂ transgenic mice reveal potential participation of this enzyme in plasma lipoprotein modification, macrophage foam cell formation, and atherosclerosis *J. Biol. Chem.*, **283**, 33483–33497.
 - 69) Wilensky, R.L., Shi, Y., Mohler, E.R. 3rd, Hamamdzc, D., Burgert, M.E., Li, J., Postle, A., Fenning, R.S., Bollinger, J.G., Hoffman, B.E., et al. (2008) Inhibition of lipoprotein-associated phospholipase A₂ reduces complex coronary atherosclerotic plaque development *Nat. Med.*, **14**, 1059–1066.
 - 70) Xu, C., Reichert, E.C., Nakano, T., Lohse, M., Gardner, A.A., Revelo, M.P., Topham, M.K., & Stafforini, D.M. (2013) Deficiency of phospholipase A₂ group 7 decreases intestinal polyposis and colon tumorigenesis in *Apc^{Min/+}* mice *Cancer Res.*, **73**, 2806–2816.
 - 71) Kono, N., Inoue, T., Yoshida, Y., Sato, H., Matsusue, T., Itabe, H., Niki, E., Aoki, J., & Arai, H. (2008) Protection against oxidative stress-induced hepatic injury by intracellular type II platelet-activating factor acetylhydrolase by metabolism of oxidized phospholipids *in vivo* *J. Biol. Chem.*, **283**, 1628–1636.
 - 72) Shimanaka, Y., Kono, N., Taketomi, Y., Arita, M., Okayama, Y., Tanaka, Y., Nishito, Y., Mochizuki, T., Kusuhashi, H., Adibekian, A., et al. (2017) Omega-3 fatty acid epoxides are autocrine mediators that control the magnitude of IgE-mediated mast cell activation *Nat. Med.*, **23**, 1287–1297.
 - 73) Koizumi, H., Yamaguchi, N., Hattori, M., Ishikawa, T.O., Aoki, J., Taketo, M.M., Inoue, K., & Arai, H. (2003) Targeted disruption of intracellular type I platelet activating factor-acetylhydrolase catalytic subunits causes severe impairment in spermatogenesis *J. Biol. Chem.*, **278**, 12489–12494.
 - 74) Hiraoka, M., Abe, A., Lu, Y., Yang, K., Han, X., Gross, R.W., & Shayman, J.A. (2006) Lysosomal phospholipase A₂ and phospholipidosis *Mol. Cell. Biol.*, **26**, 6139–6148.
 - 75) Paduraru, C., Bezbradica, J.S., Kunte, A., Kelly, R., Shayman, J.A., Veerapen, N., Cox, L.R., Besra, G.S., & Cresswell, P. (2013) Role for lysosomal phospholipase A₂ in iNKT cell-mediated CD1d recognition *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **110**, 5097–5102.
 - 76) Jaworski, K., Ahmadian, M., Duncan, R.E., Sarkadi-Nagy, E., Varady, K.A., Hellerstein, M.K., Lee, H.Y., Samuel, V.T., Shulman, G.I., Kim, K.H., et al. (2009) AdPLA ablation increases lipolysis and prevents obesity induced by high-fat feeding or leptin deficiency *Nat. Med.*, **15**, 159–168.
 - 77) Uyama, T., Kawai, K., Kono, N., Watanabe, M., Tsuboi, K., Inoue, T., Araki, N., Arai, H., & Ueda, N. (2015) Interaction of Phospholipase A/Acylyltransferase-3 with Pex19p: a possible involvement in the down-regulation of peroxisomes *J. Biol. Chem.*, **290**, 17520–17534.
 - 78) Staring, J., von Castelmur, E., Blomen, V.A., van den Hengel, L.G., Brockmann, M., Baggen, J., Thibaut, H.J., Nieuwenhuis, J., Janssen, H., van Kuppeveld, F.J., et al. (2017) PLA2G16 represents a switch between entry and clearance of *Picornaviridae* *Nature*, **541**, 412–416.
 - 79) Long, J.Z., Cisar, J.S., Milliken, D., Niessen, S., Wang, C., Trauger, S.A., Siuzdak, G., & Cravatt, B.F. (2011) Metabolomics annotates ABHD3 as a physiologic regulator of medium-chain phospholipids *Nat. Chem. Biol.*, **7**, 763–765.
 - 80) Lee, H.C., Simon, G.M., & Cravatt, B.F. (2015) ABHD4 regulates multiple classes of N-acyl phospholipids in the mammalian central nervous system *Biochemistry*, **54**, 2539–2549.
 - 81) Kamat, S.S., Camara, K., Parsons, W.H., Chen, D.H., Dix, M.M., Bird, T.D., Howell, A.R., & Cravatt, B.F. (2015) Immunomodulatory lysophosphatidylserines are regulated by ABHD16A and ABHD12 interplay *Nat. Chem. Biol.*, **11**, 164–171.
 - 82) Blankman, J.L., Long, J.Z., Trauger, S.A., Siuzdak, G., & Cravatt, B.F. (2013) ABHD12 controls brain lysophosphatidylserine

pathways that are deregulated in a murine model of the neurodegenerative disease PHARC *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **110**, 1500–1505.

- 83) Lass, A., Zimmermann, R., Haemmerle, G., Riederer, M., Schoiswohl, G., Schweiger, M., Kienesberger, P., Strauss, J.G., Gorkie-

wicz, G., & Zechner, R. (2006) Adipose triglyceride lipase-mediated lipolysis of cellular fat stores is activated by CGI-58 and defective in Chanarin-Dorfman Syndrome *Cell Metab.*, **3**, 309–319.

著者寸描

●村上 誠（むらかみ まこと）



東京大学大学院医学系研究科疾患生命工学センター健康環境医工学部門教授。薬学博士。

■略歴 1964年長野県松本市に生る。86年東京大学薬学部卒業，91年同大学院薬学系研究科博士課程修了。2年間の日本学術振興会奨励研究員を経て，93年から2年間米国ハーバード大学免疫学教室（K. F. Austen教授）に留学。95年より昭和

大学薬学部講師，97年より同准教授。2005年より東京都医学総合研究所脂質代謝プロジェクト・プロジェクトリーダー，13年より同参事研究員。17年より東京大学大学院医学系研究科教授（現職）。

■研究テーマと抱負 脂質メディエーターの生合成調節機構の研究を進めてきたが，最近PLA₂分子群が制御する多次元ワールドにどっぷり浸かっている。研究のモチベーションは単純で，全てのPLA₂が私たちの体の中で何をやっているかを知りたい。

■ウェブサイト <http://lmmhs.m.u-tokyo.ac.jp>

■趣味 愛犬と戯れてガス抜きをすること。