

処理し、脂肪酸組成が変化した変異株を多種取得した。脂肪酸組成の変化から変異酵素を特定し、脂肪酸合成経路を推測した。変異酵素の多くは脂肪酸不飽和化酵素であり、それらをコードする遺伝子の変異部位を決定することで酵素の活性に必要な領域や RNA スプライシングのミスを引き起こす変異パターンを見いだした⁴⁾。 $\Delta 12$ 不飽和化酵素活性が欠損した JT-180 株ではオメガ 9 経路でミード酸を総脂肪酸の 35% 蓄積し、 $\Delta 5$ 不飽和化酵素活性が欠損した変異株 S14 株では $\Delta 5$ 不飽和化酵素の基質となるジホモ- γ -リノレン酸が総脂肪酸の 42% 蓄積し、 $\Delta 5$ と $\Delta 12$ 不飽和化酵素活性が両方欠損した M226-9 株では 20 : 2 (オメガ 9) が総脂肪酸の 37% 蓄積する³⁾。このように代謝経路上の特定の酵素活性が欠損すると、単純に、その酵素の基質となる脂肪酸、あるいは、それにより派生する脂肪酸が蓄積することが分かった。

様々な不飽和化酵素遺伝子が単離されたことで、油糧微生物の分子育種も可能となった。低温培養することで *M. alpina* 1S-4 はエイコサペンタエン酸を総脂肪酸の 10% 程度蓄積するが、本菌由来の $\omega 3$ 不飽和化酵素遺伝子を過剰発現させるとエイコサペンタエン酸が総脂肪酸の 30% を占める。同様に、 $\Delta 5$ 不飽和化酵素活性が欠損した S14 株で $\omega 3$ 不飽和化酵素遺伝子を過剰発現させると 20 : 4 (オメガ 3) が総脂肪酸の 35% を占める⁴⁾。このように変異株育種と分子育種を組み合わせるとこれまで *M. alpina* 1S-4 では難しかったグルコースからのオメガ 3 脂肪酸発酵を可能とした。

5. おわりに

脂肪酸不飽和化酵素は基質とする脂肪酸に対してある程度選択性を持つようだが、二重結合を導入する炭素の位置は厳密に決められている。多くの膜結合型の不飽和化酵素がどのように基質と反応し二重結合を導入するかは今後の課題といえる。世界的には、高度不飽和脂肪酸合成に関わる不飽和化酵素や鎖長延長酵素遺伝子を用いた組換え植物からアラキドン酸やドコサヘキサエン酸を含む付加価値の高い植物油をつくる試みがなされている¹⁵⁾。筆者らは、特定の高度不飽和脂肪酸を高純度含む発酵油脂 (single cell oil) をつくるだけでなく、脂肪酸以外の様々な脂質の生産者として *M. alpina* 1S-4 の育種技術を開発していきたい。

1) 有田 誠, 磯部洋輔 (2008) 生化学, 80, 1042-1046.

2) Sperling, P., Ternes, P., Zank, T.K., & Heinz, E. (2003)

- Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids*, 68, 73-95.
- 3) Sakuradani, E. & Shimizu, S. (2009) *J. Biotechnol.*, 144, 31-36.
- 4) Sakuradani, E., Ando, A., Ogawa, J., & Shimizu, S. (2009) *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, 84, 1-10.
- 5) Sakuradani, E., Abe, T., Iguchi, K., & Shimizu, S. (2005) *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, 66, 648-654.
- 6) Bajpai, P., Bajpai, P.K., & Ward, O.P. (1991) *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, 35, 706-710.
- 7) Nakahara, T., Yokochi, T., Higashihara, T., Tanaka, S., Yaguchi, T., & Honda, D. (1996) *J. Am. Oil Chem. Soc.*, 73, 1421-1426.
- 8) Qiu, X., Hong, H., & MacKenzie, S.L. (2001) *J. Biol. Chem.*, 276, 31561-31566.
- 9) Meyer, A., Kirsch, H., Domergue, F., Abbadi, A., Sperling, P., Bauer, J., Cirpus, P., Zank, T.K., Moreau, H., Roscoe, T.J., Zähringer, U., & Heinz, E. (2004) *J. Lipid Res.*, 45, 1899-1909.
- 10) Metz, J.G., Roessler, P., Facciotti, D., Levering, C., Dittrich, F., Lassner, M., Valentine, R., Lardizabal, K., Domergue, F., Yamada, A., Yazawa, K., Knauf, V., & Browse, J. (2001) *Science*, 293, 290-293.
- 11) Wallis, J.G. & Browse, J. (1999) *Arch. Biochem. Biophys.*, 365, 307-316.
- 12) Shanklin, J., Guy, J.E., Mishra, G., & Lindqvist, Y. (2009) *J. Biol. Chem.*, 284, 18559-18563.
- 13) Guillou, H., D'Andrea, S., Rioux, V., Barnouin, R., Dalaine, S., Pedrono, F., Jan, S., & Legrand, P. (2003) *J. Lipid Res.*, 45, 32-40.
- 14) Hongthong, A., Subudhi, S., Sirijuntarat, M., & Cheevadhanarak, S. (2004) *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, 66, 74-84.
- 15) Napier, J.A. (2007) *Annu. Rev. Plant Biol.*, 58, 295-319.

櫻谷 英治

(京都大学大学院農学研究科 応用生命科学専攻
発酵生理及び醸造学分野)

Diverse polyunsaturated fatty acid biosynthetic pathways and application for their production

Eiji Sakuradani (Division of Applied Life Sciences, Graduate School of Agriculture, Kyoto University, Kitashirakawa-Oiwakecho, Sakyo-ku Kyoto 606-8502, Japan)

細胞性粘菌の細胞分化と走化性運動を制御する低分子化合物

1. はじめに

走化性運動 (chemotaxis) は、細胞 (あるいは生物) が「特定の物質 = 走化性誘導因子 (chemoattractant) の濃度勾配」を感知しながら、その物質源に向かって移動する運動

であり、下等生物から高等生物に至るまで、多くの生物種の細胞が有する基本機能の一つである。走化性運動は、哺乳類の発生過程における胚形成（細胞が所定の部位に移動する際の運動）、白血球の外敵追尾、傷の治癒、ある種の炎症反応などにも関与している。したがって、この走化性運動のメカニズムを解明し、さらには走化性運動を調節する内在性因子や人工化合物を発見・開発することで、走化性に関与する様々な現象を人為的にコントロールできる可能性もある。しかしながら、走化性運動の制御メカニズムの全貌は未解明であり、また、走化性運動を人為的に制御することは現状では難しい。

今回筆者は、細胞性粘菌の走化性運動の解析を行い、粘菌の分化誘導因子として報告されていた二つの化合物が、走化性運動をそれぞれ正・負に制御 (modulate) することを発見した¹⁾。「二つの類似分化誘導因子=走化性運動の正・負制御因子」という報告はおそらく世界初であり、本稿ではその発見の経緯と概要、今後の研究の展望などについて概説したい。

2. モデル生物「細胞性粘菌」

細胞性粘菌 *Dictyostelium discoideum* (和名: キイロタマホコリカビ; 以下, 「粘菌」) は、森の落ち葉の下などに生息する土壤真核生物の一種で、カビによく似た淡黄色の子実体を形成する。粘菌は通常半数体 (ハプロイド) であり、遺伝子操作や育成が簡単なことから、発生生物学・細胞生物学のモデル生物として世界中で広く利用されている。

粘菌の生活環は非常に単純で、増殖期 (単細胞期) と形態形成期 (多細胞期) に大別される (図 1A)。孢子から発芽した粘菌アメーバは、周囲のバクテリアを食べながら二分裂で増殖する (図 1A-a)。エサが無くなると、10 万個ほどの細胞が集合して多細胞体を形成し (図 1A-b)、ナメクジ型の移動体として這い回った後 (図 1A-f)、孢子と柄から成る子実体を形成する (図 1A-i)。エサが無くなり集合する際、粘菌アメーバはサイクリック AMP (cAMP) に対する走化性運動によって集合し多細胞体を形成するため、粘菌は「走化性運動の解析モデル」としても非常に優れている。粘菌の cAMP に対する走化性運動の機序は、およそ図 1B のように理解されているが、他の生物種の走化性運動同様、機序の詳細は不明である。

3. 粘菌の柄細胞分化誘導因子 DIF-1 と DIF-2

英国の Rob Kay の研究グループは、粘菌が産生・分泌する低分子化合物 (混合物) の中に柄細胞分化誘導活性を

見出し、それら活性物質の単離、同定を進めた。当該化合物は微量であり、精製と構造決定は困難を極めたようだが、最初の「活性の発見」からおおよそ 10 年後の 1987 年、ついに柄細胞分化誘導因子 differentiation-inducing factors 1-3 (DIF-1, -2, -3) の構造を決定し、Nature 誌等に報告した (図 1C)^{2,3)}。DIF-1, -2, -3 は塩素を含むアルキルフェノン (alkylphenones) で、分化誘導活性は DIF-1 がもっとも強く、DIF-2 は DIF-1 の 40% 程度、DIF-3 は 4% 程度の活性を有している⁴⁻⁶⁾。後に、DIF-3 は DIF-1 の分解産物であることが明らかとなったが、DIF-2 は DIF-1 の分解産物でもなく、DIF-1 生合成経路の中間体でもない^{5,6)}、いわば「中途半端な分化誘導因子」の感があった。そのため、DIF-2 には分化誘導以外の何か特別な生理的機能があるのではないかと推測されてきたが⁷⁾、果たしてそのような機能が本当にあるのかどうか、その正体は不明であった。さらに、DIF-1 に関しても、分化誘導以外の役割があるのではないかと推測されていたが⁷⁾、それも未解明であった。

4. 粘菌の走化性運動を制御する因子 DIF-1 と DIF-2

筆者は、発生初期の粘菌細胞を分散して低密度 *in vitro* 培養し、観察を繰り返すなかで、細胞の動きが DIF-1 あるいは DIF-2 添加によって影響を受けることに気がついた。そこで、粘菌走化性の簡単なアッセイ系 (図 2) を利用して、走化性運動に対する DIF-1 と DIF-2 の効果を定量的に検討した。その結果、低濃度の cAMP 存在下において、DIF-1 は走化性運動を抑制し、DIF-2 は走化性運動を促進することを発見した (図 3)¹⁾。粘菌は DIF に対する走化性を示さないことから「DIF は走化性運動の正負の制御因子 (modulators)」と考えられる。

さらに、粘菌走化性運動に関与する各種遺伝子破壊株を用いた実験から、DIF-1 と DIF-2 による走化性制御には、それぞれ GbpB (cGMP 分解酵素) と RegA (cAMP 分解酵素) という二種類のホスホジエステラーゼ (PDE) が関与することが明らかとなった (図 3A, C)。また、実際の細胞内 cGMP 濃度を測定し、DIF-1 と DIF-2 が cGMP 濃度を調節することによって走化性運動を制御していることもわかった (図 3B, C)。さらに、細胞分化に関与する遺伝子破壊株を用いた解析結果から、「DIF-1, DIF-2 の新しい機能は、細胞分化誘導とは少なくとも一部異なる機序による」ことも明らかとなった¹⁾。粘菌がなぜ DIF のような走化性制御因子 (かつ分化誘導因子) を有しているのか、その進化的・生物学的な意義は不明だが、粘菌の発生・生存において何らかの重要な意義をもっているに違いない (こ

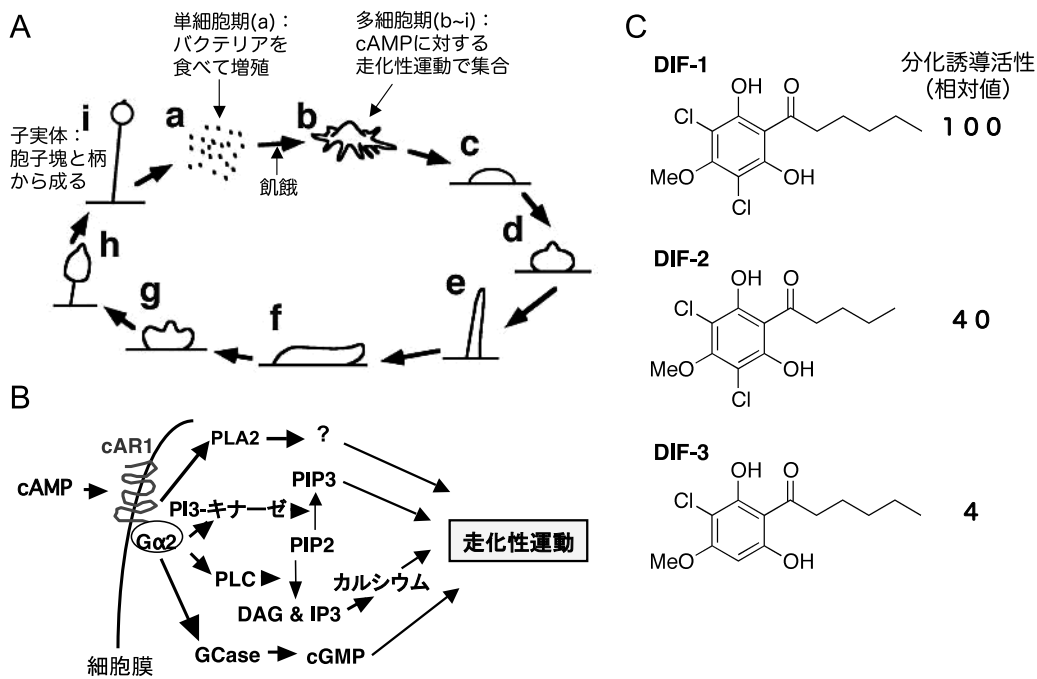


図 1

(A) 細胞性粘菌 *D. discoideum* の生活環. a. 増殖期 (単細胞アメーバ期), b~h. 形態形成期 (多細胞期), i. 子実体 (1-2mm 程の構造体). 増殖期の粘菌アメーバはバクテリアを食べて増えるが、餌がなくなると cAMP に対する走化性運動で集合を開始する. 集合開始から子実体形成まで、およそ 24 時間で終了する.

(注) 一般に、cAMP は細胞内のセカンドメッセンジャーとして機能していることが知られているが、粘菌の場合、細胞外のファーストメッセンジャー (走化性誘導因子、あるいは分化誘導因子) としても機能している. もちろん、粘菌細胞内においても cAMP は生成され、セカンドメッセンジャーとして重要な役割を果たしている.

(B) 粘菌走化性運動のメカニズム. 細胞外の cAMP が細胞膜上の受容体 (cAMP receptor-1: cAR1) に結合し、G タンパク質を介して細胞内の PI3-キナーゼや PLC (ホスホリパーゼ C), GCase (グアニリルシクラーゼ), PLA2 (ホスホリパーゼ A2) など活性化. それらの産物である PIP3 (ホスファチジルイノシトール (3, 4, 5) 三リン酸) やカルシウム, cGMP などのセカンドメッセンジャーが細胞骨格系タンパク質 (アクチンやミオシンなど) にシグナルを伝えることによって、細胞は cAMP 源 (濃度の高い方向) に向かって移動する.

(C) DIF-1, DIF-2, DIF-3 の化学構造式と柄細胞分化誘導活性 (相対値).

のことにする考察は文献 1 を参照されたい).

5. 粘菌における DIF 研究の展望

DIF による柄細胞分化誘導メカニズムの解析も未だ途上だが、今後私たちは、DIF による走化性制御メカニズムの全貌解明も進めなければならない. 粘菌における DIF 研究のネックの一つは、DIF 発見以来 20 年あまりを経た現在においても、未だ DIF 受容体が同定されていない点にある. 筆者らは、様々な方法を駆使して DIF の受容体 (分化誘導と走化性制御に関わる複数の DIF 受容体が存在するものと推測される) の探索を進めており、それを突破口に DIF の作用機序の全貌を明らかにしたいと考えている.

さらに筆者らは、東北大学大学院薬学研究科の大島吉輝先生、菊地晴久先生との共同研究によって、「柄細胞分化誘導活性が高く、走化性制御活性が低い DIF 誘導体」逆に「分化誘導活性が低く、走化性制御活性が高い DIF 誘導体」の開発を進めている. その研究は一部実を結びつつあり、それら誘導体は DIF の受容体や作用機序の解析ツールとして重要な役割を果たすだろう.

6. おわりに

粘菌類 (細胞性粘菌類と真性粘菌類から成る生物群) の子実体はカビ (真菌) によく似ているが、粘菌類と真菌類は、分類学上の異なる「界」に属する進化的にかけ離れた

生物群と考えられている。周知のように、真菌類は古くより創薬資源（薬剤，あるいはそのリード化合物の宝庫）として人類に多大な貢献をしてきた微生物群である。近年，同じ土壌微生物である粘菌類も新たな創薬資源として注目されており，実際に粘菌由来のいくつかの薬理活性物質が報告されている⁸⁻¹¹⁾。

さらに興味深いことに，DIF（ならびに人工的に合成したDIF誘導体）も哺乳類細胞に対する複数の薬理活性（増殖抑制活性，糖代謝促進活性他）を有することが明らかとなっている¹²⁻¹⁷⁾。また，DIFが哺乳類のPDE1（カルモジュリン依存性cAMP/cGMP分解酵素）の阻害剤であることもわかっており¹⁸⁾，今回の粘菌走化性におけるDIFと各種PDEとの関連が気になるところである。すなわち，DIFが様々な生物種のPDE活性を調節することによって様々な生物活性を発揮している可能性があり，今後の検討課題である。

今後筆者らは，粘菌細胞と哺乳類細胞の両者におけるDIFの作用機序の解明（DIFの受容体／ターゲット分子の同定など）を進めるとともに，哺乳類細胞（免疫細胞やがん細胞など）の走化性運動に対する各種DIF誘導体の効果を検討していく予定である。そして近い将来，私たちは，免疫細胞の遊走を自在に制御する薬剤，がん細胞の浸

潤・転移を阻止する薬剤を開発できるかもしれない，などと淡い希望を胸に研究を進めている。

- 1) Kuwayama, H. & Kubohara, Y. (2009) *PLoS ONE*, 4, e6658.
- 2) Morris, H.R., Taylor, G.W., Masento, M.S., Jermyn, K.A., & Kay, R.R. (1987) *Nature*, 328, 811-814.
- 3) Morris, H.R., Masento, M.S., Taylor, G.W., Jermyn, K.A., & Kay, R.R. (1988) *Biochem. J.*, 249, 903-906.
- 4) Masento, M.S., Morris, H.R., Taylor, G.W., Johnson, S.J., Skapski, A.C., & Kay, R.R. (1988) *Biochem. J.*, 256, 23-28.
- 5) Kay, R.R., Berks, M., & Traynor, D. (1989) *Development*, 107, 81-90.
- 6) Kay, R.R., Flatman, P., & Thompson, C.R.L. (1999) *Semin. Cell Dev. Biol.*, 10, 577-585.
- 7) Wurster, B. & Kay, R.R. (1990) *Dev. Biol.*, 140, 189-195.
- 8) Sawada, T., Aono, M., Asakawa, S., Ito, A., & Awano, K. (2000) *J. Antibiot.*, 53, 959-966.
- 9) Kikuchi, H., Sasaki, K., Sekiya, J., Maeda, Y., Amagai, A., Kubohara, Y., & Oshima, Y. (2004) *Bioorg. Med. Chem.*, 12, 3203-3214.
- 10) Kikuchi, H., Saito, Y., Sekiya, J., Okano, Y., Saito, M., Nakahata, H., Kubohara, Y., & Oshima, Y. (2005) *J. Org. Chem.*, 70, 8854-8858.
- 11) Kikuchi, H., Oshima, Y., Ichimura, A., Gokan, N., Hasegawa, A., Hosaka, K., & Kubohara, Y. (2006) *Life Sci.*, 80, 160-165.
- 12) Asahi, K., Sakurai, A., Takahashi, N., Kubohara, Y., Okamoto, K., & Tanaka, Y. (1995) *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 208, 1036-1039.

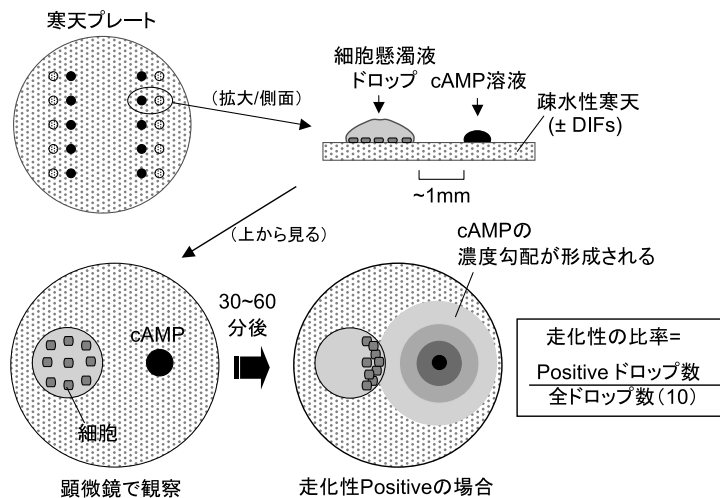
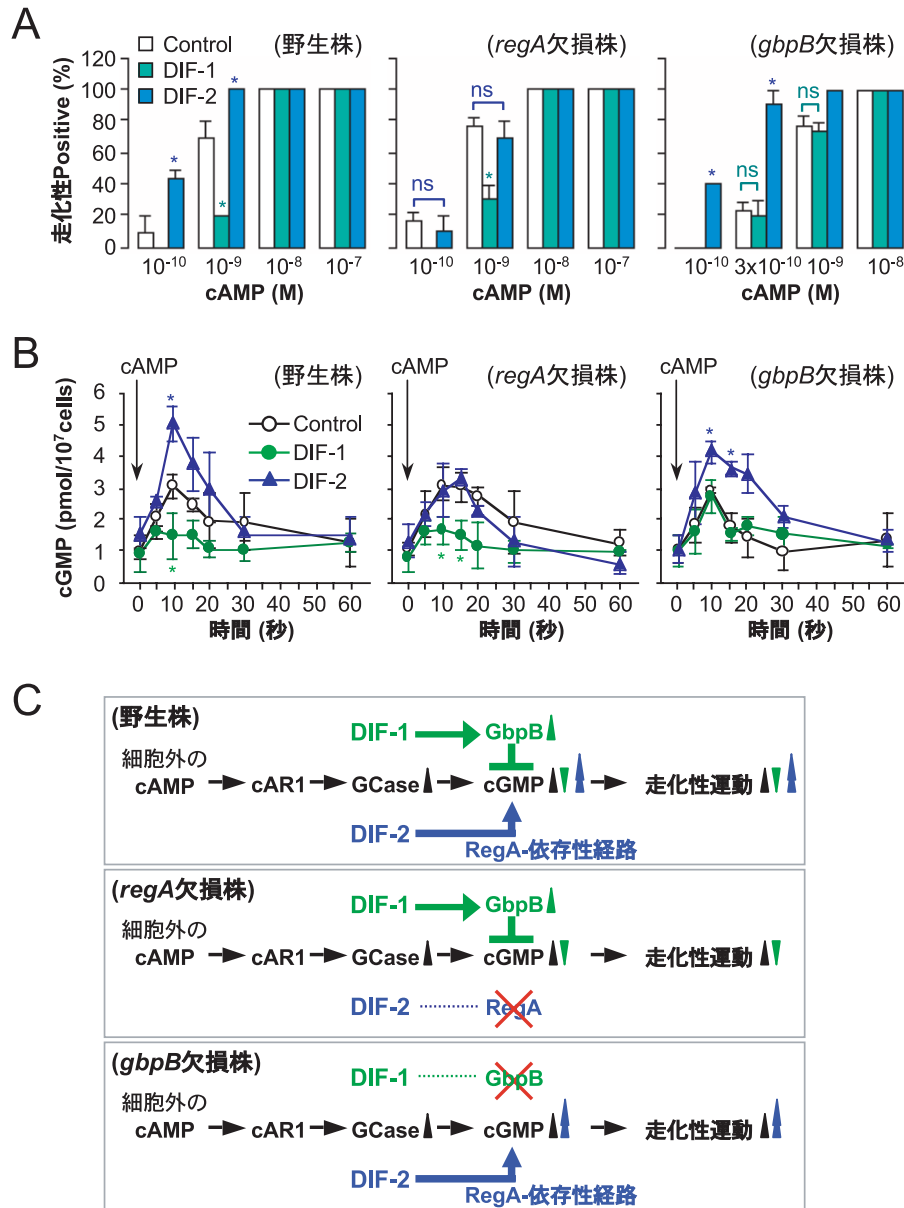


図2 粘菌走化性のアッセイ系

9cmの寒天プレート上に図のごとく，10組のcAMP溶液と細胞懸濁液ドロップ（一滴）を置く。30-60分ほどするとcAMPが拡散し濃度勾配を形成するため，細胞は走化性運動によってドロップの端に集合してくる（顕微鏡で簡単に判定可）。この判定法によって，ある条件下（様々な濃度のcAMPやDIFの存在下）における走化性運動が，全体（10ドロップ）の何パーセントのドロップで起こったのかを定量的に検定できる。



13) Gokan, N., Kikuchi, H., Nakamura, K., Oshima, Y., Hosaka, K., & Kubohara, Y. (2005) *Biochem. Pharmacol.*, 70, 676-685.
 14) Omata, W., Shibata, H., Nagasawa, M., Kojima, I., Kikuchi, H., Oshima, Y., Hosaka, K., & Kubohara, Y. (2007) *FEBS J.*, 274, 3392-3404.
 15) Takahashi, K., Murakami, M., Hosaka, K., Kikuchi, H., Oshima, Y., & Kubohara, Y. (2009) *Life Sci.*, 85, 438-443.
 16) 久保原 禪 (2007) 生化学, 79, 148-151.
 17) 久保原 禪 (2007) 細胞工学, 26, 1052-1053.
 18) Shimizu, K., Murata, T., Tagawa, T., Takahashi, K., Ishikawa, R., Abe, Y., Hosaka, K., & Kubohara, Y. (2004) *Cancer Res.*, 64, 2568-2571.

久保原 禪
 (群馬大学生体調節研究所遺伝子情報分野)

桑山 秀一
 (筑波大学大学院生命環境科学研究科)

Low molecular compounds that regulate cell differentiation and chemotaxis in *Dictyostelium discoideum*
 Yuzuru Kubohara (Laboratory of Molecular Genetics, Institute for Molecular and Cellular Regulation, 3-39-15 Showa-machi, Maebashi 371-8512, Japan)
 Hidekazu Kuwayama (Graduate School of Life and Envi-

図3

(A) 粘菌走化性運動に対する DIF-1 と DIF-2 の効果. 図2のアッセイ系を利用して, 発生初期の(走化性運動能を有する)粘菌野生株細胞の走化性運動に対する DIF の効果を調べた (10 nM の DIF-1 あるいは DIF-2 存在下で, 10^{-10} ~ 10^{-7} M の cAMP に対する走化性の有無を調べた). その結果, 比較的高濃度の cAMP (10^{-8} ~ 10^{-7} M) に対する走化性運動は, DIF の存在に関係なく 100% のドロップ中で観察されたが, 低濃度 cAMP (10^{-10} ~ 10^{-9} M) に対する走化性運動は, DIF-1 によって有意に抑制され, 逆に, DIF-2 によって有意に促進された. この結果は, DIF-1 と DIF-2 が走化性運動の「負」と「正」の制御因子 (modulators) であることを示している. *regA* (cAMP 分解酵素) 欠損株では, DIF-2 による走化性促進効果が破綻 (DIF-1 による抑制効果は見られる), *gpbB* (cGMP 分解酵素) 欠損株では, DIF-1 による走化性抑制効果が破綻していることがわかった. * $P < 0.05$ vs Control. ns; not significant.

註) cAMP で刺激された粘菌細胞は, 新たに cAMP を生成し細胞外に放出する. 放出された cAMP が別の細胞を刺激し, 新たな cAMP が生成, 放出される. 自然界では, このような「cAMP リレー (relay)」によって, 多数の粘菌細胞が効率よく集合をする. しかし, このような cAMP リレーは解析結果を複雑にするため, 今回の実験は, すべてカフェイン (粘菌 cAMP 生成の阻害剤) 存在下で行われている.

(B) 粘菌野生株, *regA* 欠損株, *gpbB* 欠損株の細胞内 cGMP 濃度変化. 粘菌野生株, *regA* 欠損株, *gpbB* 欠損株を三角フラスコ中で浸透培養し, cAMP 刺激後の細胞内 cGMP 濃度変化を調べた. 野生株においては, cAMP 刺激後, 細胞内 cGMP は一過性に上昇するが, DIF-1 存在下では cGMP 上昇が抑制され, DIF-2 存在下では cGMP 濃度はより高く上昇した. ところが, *regA* 欠損株においては, DIF-2 は cGMP 濃度上昇に影響せず, それとは対照的に, *gpbB* 欠損株においては, DIF-1 は cGMP 濃度に影響しなかった.

(C) 粘菌走化性運動に対する DIF の作用機序モデル. 今回の実験結果から, DIF-1 と DIF-2 による走化性制御の機序は以下のように推測される. 図1Bのように, 通常の走化性運動においては, まず, 細胞外の cAMP が細胞膜上の受容体 (cAR1) に結合し, 細胞内のグアニリルシクラーゼ (GCase), PI3-キナーゼ, PLC などが活性化される. そして, 細胞内の cGMP やカルシウム濃度, PIP3 量が増加し, 走化性運動が引き起こされる. DIF-1 は, 何らかの機序で GbpB を活性化し, 細胞内 cGMP 濃度上昇を抑えることによって, 走化性運動を抑制する. 一方, DIF-2 は RegA を介した何らかの機序で, 細胞内 cGMP 濃度を上昇させ, 走化性運動を促進する. したがって, *regA* 欠損株, *gpbB* 欠損株においては, それぞれ DIF-2 と DIF-1 の効果が消失する. (文献1の一部改変)

ronmental Sciences, University of Tsukuba, 1-1-1 Tennoudai, Tsukuba 305-8572, Japan)

高等植物ホスファチジン酸ホスファターゼの膜脂質合成, シグナリングにおける機能

1. はじめに

生体膜の構成成分がリン脂質を主要とするグリセロ脂質であることはバクテリアからヒトに至るまで広く共通して見られることだが, その生合成の鍵段階を触媒する酵素ホスファチジン酸ホスファターゼの高等植物における実体が分子レベルで分かってきたのは最近である. 本稿では, 近年分かってきた高等植物ホスファチジン酸ホスファターゼの分子生物学的知見について, その膜脂質合成およびシグナリングに果たす機能を中心に俯瞰することを試みる.

2. ホスファチジン酸ホスファターゼとは

ホスファチジン酸ホスファターゼ (PAP; EC 3.1.3.4) はホスファチジン酸 (PA) のリン酸基部位を脱リン酸化することでジアシルグリセロール (DAG) を生成する反応を触媒する酵素である (図1). 生体膜を構成するグリセロ脂質は, 解糖系から分岐して生じるグリセロール 3-リン酸を出発物質として, 2回の連続するアシル化反応を経

て PA となる (ケネディ経路)¹⁾. 高等植物においても動物と同様, 一部のグリセロ脂質 (ホスファチジルグリセロール, ホスファチジリンシトールおよびカルジオリピン) の生合成を除いて, 生成した PA は PAP により DAG に代謝され, これが主要なリン脂質, 糖脂質およびトリグリセリドの生合成の共通の基質となる. それゆえ, PAP の触媒する代謝段階は膜脂質代謝全体の鍵段階であるといえる (図1)²⁾. PAP には, 可溶性と膜結合性の二つの活性が知られており, 前者は脂質代謝に, 後者はシグナリングに関与すると一般に考えられている. また, それらの活性は脂質合成の場である小胞体, 葉緑体およびサイトゾルに局在する. 筆者らは近年, モデル植物のシロイヌナズナから各々のタイプに属する遺伝子ファミリーを相次いで単離, 解析している^{3,4)}. 以下, これら二つのタイプの PAP に関する知見をまとめてみる.

3. 膜結合性 PAP

膜結合性 PAP は分子量 20-40 kDa 程度のタンパク質で, 複数の膜貫通領域をもつ. ヒトや酵母での解析から, このタイプの PAP は PA 以外にも末端にリン酸基を有する脂質種 (たとえば, リゾホスファチジン酸, ジアシルグリセロールピロリン酸 (DGPP), スフィンゴシン 1-リン酸 (S1P), セラミド 1-リン酸など) を広く基質とすることが知られており, それゆえに脂質ホスファターゼ (lipid phosphate phosphatase; LPP) と呼ばれている⁵⁾. シロイヌナズナには哺乳類 PAP のホモログが四つ知られている^{6,7)}. こ