

## ホスホリパーゼ～魅力的だけど厄介な酵素～

辻本 善之

ホスホリパーゼ (PL) とは、生体膜成分であるリン脂質を加水分解する酵素の総称であり、消化酵素や毒性因子として知られている。一般的なリン脂質は、グリセロールを中心骨格として二つの脂肪酸 (アシル基) とリン酸が結合し、さらにリン酸にアルコール (極性基) がエステル結合した構造をもつジアシル型グリセロリン脂質である。このリン脂質を加水分解する PL は、その作用部位の違いにより A<sub>1</sub>、A<sub>2</sub>、B、C、D の 5 種類に分類されている<sup>1,2)</sup> (図 1)。

生体膜を構成するリン脂質の分子種 (分子構造) は非常に多様で、アルコールと脂肪酸の組合せで 1000 種類以上にもなる。生体膜リン脂質では、sn-1 位には飽和脂肪酸が、sn-2 位には不飽和脂肪酸が多いことが知られ、脂肪酸の鎖長が短くて不飽和度が大きいほど流動性が大きくなる<sup>1)</sup>。脂質二重層から成る細胞膜は、各リン脂質が不均一で非対称に分布しており、そのことがさまざまな生理現象に関与している。また、リン脂質は生体膜の構成成分としてだけではなく、さまざまな膜タンパク質の活性や局在性の調節因子としてや、細胞内シグナル伝達分子や生理活性物質の前駆体としても機能している<sup>1)</sup>。たとえば、PLA<sub>2</sub> が生理活性脂質 (脂質メディエーター) の生合成経路であるアラキドン酸カスケードの第一段階の酵素であることや、PLC が細胞内情報伝達経路の一つであるプロテインキナーゼ C 経路の活性化に関与することが広く知られている。

近年、細胞膜リン脂質のリモデリングにおける PL の機能も注目されている。リン脂質は、グリセロール 3-リン酸が 2 分子のアシル CoA から脂肪酸鎖 (アシル基) を受けとり、ホスファチジン酸となり、アルコールがリン酸基に結合するという経路で合成される<sup>1)</sup>。その後、

脂肪酸鎖が交換 (リモデリング) される。このリモデリング反応にはいくつかの経路があるが、CoA 依存性と CoA 非依存性の二つに大別できる<sup>3,4)</sup>。前者の経路は、PLA による脱アシル化とアシル CoA 依存性アシルトランスフェラーゼによる再アシル化から成る (deacylation-reacylation)。この経路とは別に、いくつかの CoA 非依存性 transacylation が、細胞内 PLA<sub>2</sub> ファミリーに属する酵素により触媒されることが報告されている。したがって、これまで PL として同定されていた酵素が、CoA 非依存性 transacylation にも関与しているかもしれない。

このように多様な細胞機能を担う PL は、油脂の精製やリン脂質の加工・改変のために産業的に広く利用されている<sup>2)</sup>。リゾリン脂質は、アシル基が一つしかないためにリン脂質より乳化性に優れている。そこで、卵黄や大豆に多く含まれるレシチン (ホスファチジルコリン) を PLA で処理したリゾレシチンは、食品や化粧品などの乳化剤として広く利用されている。また、PLD のホスファチジル基転移反応を用いて、アルコールを変換して有用リン脂質を酵素的に合成することも知られている<sup>2,5)</sup>。近年、リン脂質やその誘導体は、機能性食品や drug delivery system 用担体 (キャリア) としてますます注目されている。したがって、今後、さまざまな用途に対応し、リン脂質のオーダーメイド加工・生産するために位置選択性の高い新規 PL の開発・利用が期待される。

しかし、PL は、膜酵素であるものが多いことや、可溶性酵素であっても疎水性相互作用が強いため非特異吸着が多いことなどにより精製が困難な場合が多い。さらに、PL には、宿主細胞の細胞膜リン脂質を破壊するために異種発現による大量生産が困難な酵素が多いという致命的な欠点がある。これらのことから分かるように、PL は研究対象としては魅力的だが、本当に厄介な酵素だ。

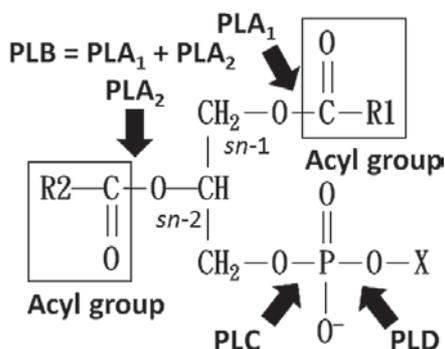


図 1. リン脂質の構造とホスホリパーゼの作用部位。  
R1, R2: 脂肪酸側鎖, X: アルコール (極性頭部)。

- 1) 清水孝雄 監訳: イラストレイテッド ハーパー・生化学原書 30 版, 丸善出版 (2016)。
- 2) Casado, V. et al.: *Lipases and Phospholipases Methods and Protocols* (Sandoval, G. Eds.), p. 495, Springer (2012)。
- 3) Yamashita, A. et al.: *Biology (Basel)*, 6, 23 (2017)。
- 4) Harayama, T. and Riezman, H.: *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, 19, 281 (2018)。
- 5) Damnjanović, J. and Iwasaki, Y.: *Lipid Modification by Enzymes and Engineered Microbes* (Bornscheuer, U. T. Eds.), p. 69, Academic Press and AOCS Press (2018)。