

## 27Q-am08

細胞内ホスホリパーゼ A1 の膵臓癌細胞の増殖、生存への影響

○小泉 昂範<sup>1</sup>, 稲垣 雄介<sup>1</sup>, 馬場 沙弥佳<sup>1</sup>, 松本 直樹<sup>1</sup>, 林 康広<sup>1</sup>, 佐々木 洋子<sup>1</sup>, 杉浦 隆之<sup>1</sup>, 山下 純<sup>1</sup> (<sup>1</sup>帝京大薬)

ホスホリパーゼ A1 (PLA1) はリン脂質の sn-1 位の脂肪酸を加水分解する酵素である。DDHD1 はホスファチジン酸 (PA) を基質として好む細胞内型の PLA1 として同定された酵素 (PA-preferring PLA1, PA-PLA1) である。最近、DDHD1 の変異が遺伝性痙性対麻痺 (Hereditary Spastic Paraplegia: HSP) の SPG28 亜種を起こすことが報告された。痙性対麻痺は下肢の痙縮と筋力低下を呈する神経変性疾患である。DDHD1 の変異がミトコンドリアの機能を修飾することが報告されているが、どのようにして神経変性を引き起こすかは明らかでない。本研究は DDHD1 の細胞増殖や生存に於ける役割を理解するため、膵臓癌細胞 PANC-1 を用い、DDHD1 および変異体の細胞増殖における影響を調べた。

組換えレトロウイルスベクター発現系を用いて、DDHD1/PA-PLA1 または活性セリン残基をアラニンに置換した S537A 変異酵素を発現した PANC-1 細胞を樹立した。DDHD1 を発現した PANC-1 細胞は空ベクターを導入した細胞に比べ、細胞増殖が低下傾向にあった。一方、S537A 変異酵素を発現した場合、細胞増殖が顕著に低下していた。細胞を低密度で播種しコロニーの形成を調べると、DDHD1 発現細胞はコロニー形成の低下が見られた。また、S537A 変異酵素を発現した細胞で、コロニー形成の顕著な低下が観察された。DDHD1、特に S537A 変異酵素の発現により、膵臓癌細胞の増殖および生存が低下することを示唆する。BrdU の取り込みおよび DNA の染色により細胞周期を解析したところ、S537A 変異酵素の発現細胞は、一部 G2/M 期で停止シ آپトーシスを起こしていた。SPG28 変異では DDHD1 の Truncate 型酵素が生じる。これら変異酵素が細胞の増殖や生存に影響を与えることが考えられた。