

## がんとアミノ酸代謝

小田 裕昭

がん細胞では、酸化的リン酸化によるATPの産生を抑えて、解糖系によりATPを産生する「Warburg効果」として知られている代謝リプログラミングが起きている。糖代謝と関連の深いアミノ酸代謝にも劇的なリプログラミングが起こることが知られるようになった。アミノ酸の中で、グルタミン、セリン、グリシン、トリプトファン消費ががん細胞で共通して高く、これらのアミノ酸代謝のリプログラミングは、がん細胞の生存、増殖、転移などを可能にしている。このためには、十分なエネルギーの供給と細胞増殖に必要な高分子化合物の供給と酸化還元電位を正常に保つことが必要である。さらにがん細胞はアミノ酸代謝物を使ったパラクリン、オートクリンの細胞間コミュニケーションを介して、免疫系の攻撃から逃れ生存を可能にする戦略をとっている。

### 1. はじめに

がん細胞では、その旺盛な増殖や転移などの活発な活動を支えるためにさまざまな遺伝子のリプログラミングが起きている。がん細胞は正常細胞とは異なる微小環境で活発な活動をするため、低酸素状態をはじめとする特殊環境に適応する能力を獲得している。たとえば、「Warburg効果」としてよく知られているように、酸化的リン酸化によるATPの産生を抑えて、解糖系によりATPを産生している<sup>1-3)</sup>。一見効率が悪いように思われるこの反応も、がん細胞の生存にとっては欠かせないものとなっている。糖代謝と関連の深いアミノ酸の代謝も、がん細胞においては劇的なリプログラミングが起こることが知られており、最近になってアミノ酸代謝のグローバルなリプログラミングががん細胞の生存、増殖に重要であることがわかってきた。そこで、本稿ではがん細胞で起きるリプログラミングされたアミノ酸代謝の最近の知見を紹介するとともに、アミノ酸代謝のリプログラミング機構を考えたい。多くのがん細胞が研究対象とされており、ここではがん細胞に一般化した現象として紹介していくが、それぞれの細胞由来に依存する現象の場合もあり、できる限りがん細胞の種類を示し

ながら紹介していく。しかし、多くの研究では、由来の異なるいくつかのがん細胞が利用されており、がん細胞に共通して起きるアミノ酸代謝リプログラミングと考えられている。

がん細胞は、代謝をリプログラミングすることによってその生存、増殖、転移などを可能にしている(図1)。このためには、十分なエネルギーの供給と細胞増殖に必要なタンパク質、脂質、核酸などの高分子化合物の供給がキーとなっている。一方、旺盛な細胞増殖に必要なエネルギーや材料を供給するために、大きな細胞内環境の変化に伴うストレスにさらされることになる。がん細胞は酸化ストレスをはじめとする細胞内環境変化に対応するため、酸化還元電位を正常に保つ必要がある。これらの代謝リプログラミングにより、がん細胞は旺盛な細胞増殖をしつつアポトーシスを起こさないようにしている。さらにオートクリン、パラクリンなどの細胞間コミュニケーションを介して、より効果的な生存、増殖を可能にしている。たとえばがん細胞にとって最大の外敵は免疫系であり、何とか免疫系の攻撃から逃れる必要がある。このときもパラクリン型細胞間コミュニケーションが重要な役割を果たしている。

### 2. アミノ酸の機能

アミノ酸はタンパク質の構成成分として働くことは当然であるが、糖新生をはじめとした糖質合成の基質となったり、脂質合成の基質として働いている。それ以外にも生理活性物質の前駆体として重要な生理機能を果たしている。

名古屋大学大学院生命農学研究科栄養生化学(〒464-8601 名古屋市千種区不老町)

**Amino acid metabolism in cancer cells**

**Hiroaki Oda** (Lab. Nutr. Biochem., Nagoya University, Furo-cho, Chikusa-ku, Nagoya 464-8601, Japan)

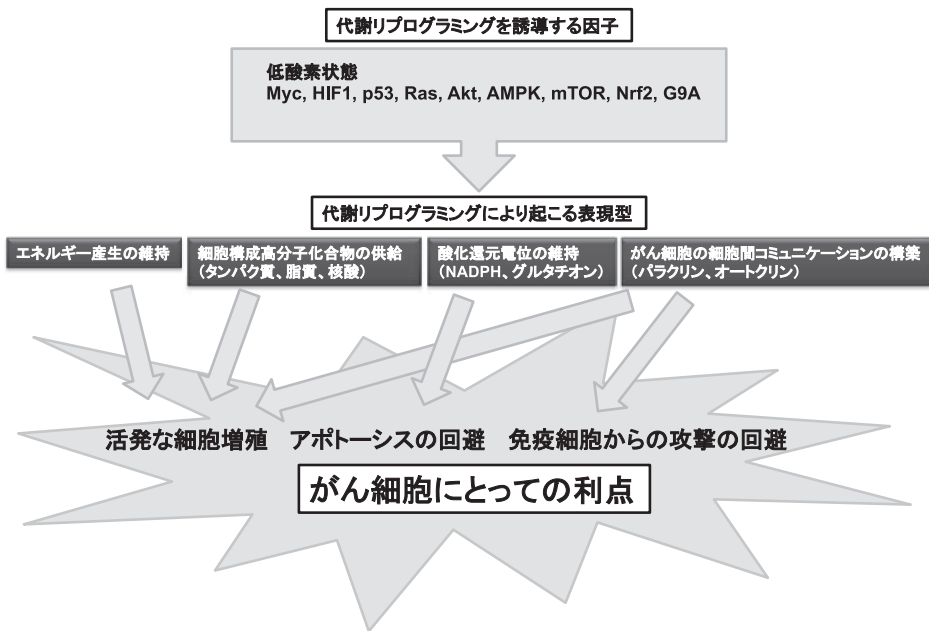


図1 代謝リプログラミングによるがん細胞の戦略

低酸素などの外的環境や転写因子、情報分子、エピジェネティクス因子がドライバーとなり、代謝リプログラミングを起こし、その結果がん細胞の生存、増殖、転移の戦略が可能になる。

グルタミン酸やグリシンはそれ自身が神経伝達物質として働いているが、アドレナリン、ノルアドレナリン、ドーパミン、セロトニン、GABA、メラトニン、ヒスタミン、一酸化窒素などの情報分子もアミノ酸を基質として合成される。細胞内で高濃度に存在する水溶性還元剤であるグルタチオンは、グリシン、システイン、グルタミン酸のトリペプチドである。細胞内の還元力として重要なNADH、NADPHの構成要素であるナイアシンはビタミンであるが、一部はトリプトファンから合成される。

ほかにもメチオニンのように、システインやタウリン、グルタチオンの基質となるだけでなくメチル基供与体としてメチル化反応には欠かせないアミノ酸もある。また、メチオニン代謝は葉酸代謝とともに一炭素代謝に重要な役割を果たしている。さらに、アミノ酸の炭素骨格は、重要なエネルギー源として、またほかの生理活性物質の供給源として使われている。

### 3. グルタミン

古くから培養細胞の培地には大量のグルタミンが必要であることが知られている<sup>4)</sup>。培養細胞はあたかもグルタミンの中毒になっているともいわれることがある〔グルタミン中毒 (glutamine addiction)<sup>3)</sup>〕。小腸上皮細胞のように増殖の早い細胞ではグルタミンが重要なエネルギー源と高分子化合物の材料として使用されていることが知られている。グルタミンが $\alpha$ -ケトグルタル酸 ( $\alpha$ KG) を通って乳酸に分解されることを「グルタミノリシス (glutaminolysis)」というが、グルタミン中毒になっているがん細胞はグルタ

ミノリシスを介して、NADPHの供給 (リンゴ酸酵素による) に重要な役割をしている。さらに、炭素骨格はほかの非必須アミノ酸、脂質、核酸の材料としてもなくてはならない。Warburg効果において、ピルビン酸キナーゼ (PK) が活性の弱いアイソフォームであるPKM2にリプログラミングされるため、またアコニターゼが抑制されるためTCA回路がスムーズに回らなくなる。これにより酸化的リン酸化が抑制されることになるが、TCA回路の中間代謝物は、多くのアミノ酸、脂質 (クエン酸からアセチルCoA)、糖質 (オキサロ酢酸からの糖新生) の炭素骨格供給源となっているため、これらの合成も滞ることになる。したがって、グルタミンの供給はTCA回路中間体を供給することにより、増殖に必要な高分子化合物と還元力を供給することになる。

通常、TCA回路において $\alpha$ KGを産生する酵素はイソクエン酸デヒドロゲナーゼ (IDH) であるが、この遺伝子に頻繁に変異が生じていることが知られている<sup>3,5)</sup>。変異したIDHは $\alpha$ KGから2-ヒドロキシグルタル酸 (2-hydroxyglutarate: 2HG) を産生してしまうが、この2HGはがんにより大きく変動する代謝物 [がん代謝物 (oncometabolite)] として知られている<sup>3)</sup>。2HGは $\alpha$ KGと酸素を基質として利用する多くの酵素反応 [HIFプロリルヒドロキシラーゼ (hypoxia-induced factor prolyl hydroxylase) など] を阻害することによりがん細胞のリプログラミングを維持している<sup>5)</sup>。2HGは、まさにがん細胞を作り出すような「がん代謝物」である。

#### 4. セリン, グリシン

本特集の岡本の項と古屋の項でも示されているように、栄養学的非必須アミノ酸の中でセリンは特殊な代謝様式を示すことが示されている。非必須アミノ酸は必須アミノ酸と比べ、一般に短い経路によって糖質の中間代謝物や前駆アミノ酸から合成されることがわかっている<sup>6)</sup>。セリンはその中では最も長い3ステップの酵素反応〔ホスホグリセリン酸デヒドロゲナーゼ (PHGDH), ホスホセリンアミノトランスフェラーゼ1 (PSAT1), ホスホセリンホスファターゼ (PSPH)]を必要としている。最後まで自らの合成を放棄しなかったアミノ酸であり、細胞にとってきわめて重要な働きをしているアミノ酸ではないかと考えられる。

ヒト結腸がん細胞株はセリンの消費が早く、培地からセリンを除くと細胞増殖が強く抑制される<sup>7)</sup>。セリン欠乏は、セリン合成系の促進とグルタチオン合成といったがん細胞でみられる代謝リプログラミングを p53 依存的に引き起こしている。セリン自身が代謝リプログラミングを引き起こす原因となっている。PKM2 が発現しているがん細胞では、セリンが不足している場合でも mTORC1 の活性が維持され、アミノ酸の欠乏センサー系である GCN2-ATF-4 を介してセリン合成を活性化して細胞増殖を維持することができるようになっている<sup>8)</sup>。PKM1 にはこの作用はみられず、PKM2 へのリプログラミングが、mTORC1 の活性化とセリン合成の活性化を介して、がん細胞の増殖を支えている。一方、セリンは PKM2 に結合して、アロステリックに活性化することがわかった<sup>9)</sup>。セリンと PKM2 は互いに制御し合う関係にある。セリンが不足した場合、セリンによる PKM2 の活性化が解除されるため、解糖系の基質の流れがセリン合成に使われることになり、結果としてセリン濃度が上昇する。そしてセリン濃度が高くなると解糖系からのピルビン酸への変換が進み、乳酸が多く作られることになる。増加した乳酸もがん細胞増殖にとって重要なシグナルになっている<sup>1)</sup>。乳酸脱水素酵素はがん細胞の増殖に必要であり、乳酸は低酸素シグナルとは独立して HIF の発現を増加させる。

がん細胞におけるセリン合成の活性化は、一般的な GCN2-ATF-4 経路で起きることがわかっているが、正常細胞で起きるように単にセリン不足シグナルだけが伝わるのではない。つまり、がん細胞では、DNA のメチル化パターンに大きな変化が起きており、正常細胞でも起きる GCN2-ATF-4 経路以外のがん細胞特有のエピジェネティックな変化が起きているのではないかと推測されていた。多くのがん細胞で、G9A と呼ばれるヒストン H3 の K9 メチル化酵素 (N 末端から 9 番目のリシンをメチル化する酵素) が誘導されていることが知られており、G9A を阻害するとがん細胞の増殖が抑制されることが知られていた。実際に、がん細胞の PHGDH 遺伝子と PSAT1 遺伝子の転写開始点上流においてヒストン H3K9 のメチル化が亢進してい

ることがわかり、G9A を阻害するとセリン合成系の活性化が抑制されることがわかった<sup>10)</sup>。がん組織における G9A の発現とがん患者の死亡率には正の相関が知られており、G9A の高発現がセリン合成系をエピジェネティックに活性化することによってがんの生存、増殖を支えていた。つまり、G9A のエピジェネティック制御により活性化された状態になったところに、GCN2-ATF-4 シグナルが来ることにより強力にセリン合成を刺激するようである。

がん細胞にとってセリンが生存、増殖に大変重要であり、代謝リプログラミングにおいて中心的役割を果たしていることがわかってきたが、最近になりある種のがん細胞ではセリン合成の最初の酵素である PHGDH 遺伝子のコピー数が遺伝子重複によって増えていることがわかった<sup>11,12)</sup>。ここまで述べてきたように、がん細胞ではセリンの消費が早く、セリン合成を活性化しているが、悪性度が高くなった乳がん細胞、メラノーマでは、遺伝子重複による遺伝子コピー数の増加という方法によってセリン合成を活性化していた。セリン合成の活性化は、がん細胞の生存、増殖に必要なものと述べたが、がん細胞の転移活性においても重要な役割をしているようである<sup>13)</sup>。注目したいのは、この PHGDH 遺伝子を乳腺上皮細胞に過剰発現させると、それだけで異常な形態変化 (核の形態、管腔構造異常、アンカリング依存性異常) を起こしたことである<sup>12)</sup>。これはセリン合成系の活性化自身が、がん細胞表現型の誘導に重要であることを示している。

それではなぜセリンがそれほどがん細胞に重要なかが問題となるが、セリンから派生する代謝物に注目してみる。先に述べたようにアミノ酸はタンパク質の材料として働いているだけでなく、脂質、糖質などの高分子化合物の原料でもあり、他にも多くの生理活性物質の前駆体となっている。図2に示したように、L-セリンはD-セリンの前駆体である。また、セリンはグリシンの前駆体であり、グリシンも多くのがん細胞ですばやく消費されることがわかった<sup>14)</sup>。前立腺がんの悪性化にはメチル化されたグリシンであるサルコシンが重要な役割をしていることも報告されている<sup>15)</sup>。グリシンはグルタチオンやクレアチンの前駆体であり、酸化還元電位の維持やエネルギー代謝に関与している。また、グリシンは一炭素代謝の炭素の供与体であり、葉酸サイクルとメチオニンサイクルを通して核酸合成とエピジェネティクスの中心的反応であるメチル化反応のメチル基を供与している<sup>16)</sup>。セリン代謝物の話に戻ると、メチオニン代謝のトランスサルフェーション経路においてセリンはシステイン合成の基質となるため、グルタチオンやタウリンの前駆体として働いている。また、セリンはホスファチジルセリンやスフィンゴシンなどのリン脂質の基質としても働いている。このようにセリンはほかのアミノ酸よりもそこから派生する化合物が多いことがわかる。見方を変えると、糖代謝、アミノ酸代謝、脂質代謝、核酸代謝、一炭素代謝などの代謝を結びつける「ハブ (hub)」のような役割をしているとみることもできる。ところが、乳

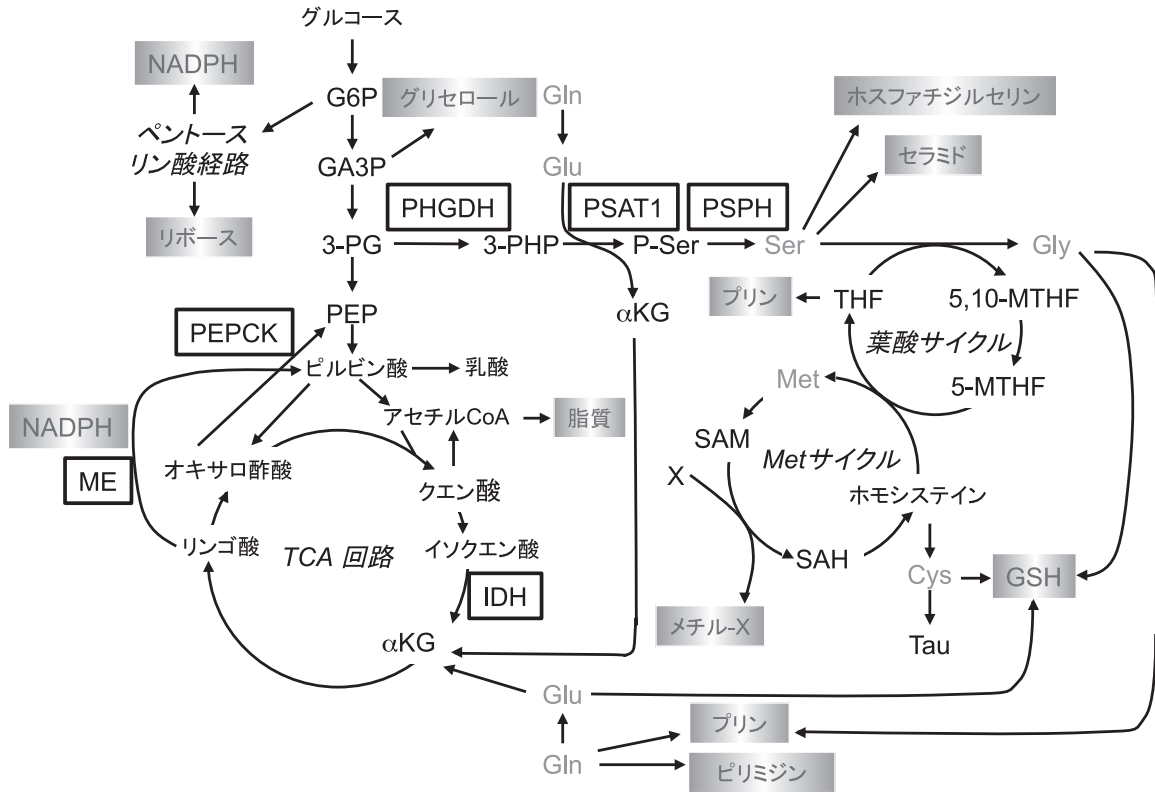


図2 がん細胞におけるアミノ酸代謝のマップ  
 酵素を□で囲み、代謝リプログラミングによって効果的に作られる産物を網掛けにした。正確ではないが簡略化のため、矢印は可逆反応も不可逆反応も片方のみを示してある。  
 G6P: グルコース 6-リン酸, GA3P: グリセルアルデヒド 3-リン酸, 3-PG: 3-ホスホグリセリン酸, PEP: ホスホエノールピルビン酸, 3-PHP: 3-ホスホヒドロキシピルビン酸, P-Ser: ホスホセリン, THF: テトラヒドロ葉酸, 5,10-MTHF: 5,10-メチレンテトラヒドロ葉酸, 5-MTHF: 5-メチルテトラヒドロ葉酸, SAM: S-アデノシルメチオニン, SAH: S-アデノシルホモシステイン, GSH: グルタチオン,  $\alpha$ KG:  $\alpha$ -ケトグルタル酸, PHGDH: ホスホグリセリン酸デヒドロゲナーゼ, PSAT1: ホスホセリンアミノトランスフェラーゼ 1, PSPH: ホスホセリンホスファターゼ, PEPCK: ホスホエノールピルビン酸カルボキシキナーゼ, ME: リンゴ酸酵素, IDH: イソクエン酸デヒドロゲナーゼ.

がんで PHGDH 遺伝子の重複が起きていることを示した論文は<sup>11)</sup>、新たなハブとしてセリンの代謝的重要性を示唆した。PHGDH の次のステップである PSAT1 はアミノ基転移反応であり、グルタミン酸を基質として  $\alpha$ KG を産生することになる。セリン合成の活性化は、セリン、グリシンを作るだけでなく、Warburg 効果によってあまり回らなくなった TCA 回路の中間代謝物である  $\alpha$ KG を供給する役割を果たしている (図 2)。乳がん細胞では、およそ半分の  $\alpha$ KG がセリン合成経路から供給されていた<sup>11)</sup>。つまり、セリン合成は、 $\alpha$ KG 供給の効率的な近道として、がん細胞にとって重要な役割をしているわけである。グルタミンオリシスでも述べたように、 $\alpha$ KG の供給はがん細胞の生存、増殖に大変重要であり、ここでセリンの重要性とグルタミンの重要性が重なることになった。

がん細胞の代謝リプログラミングは、古典的な代謝研究にも再度フォーカスを与えることになった。糖代謝とアミノ酸代謝の炭素骨格の流れである。解糖系、TCA 回路からはさまざまな非必須アミノ酸が供給され、糖質の供給が下がるとアミノ酸の炭素骨格のうち糖原性アミノ酸は糖質へ [糖新生 (gluconeogenesis)], ケト原性アミノ酸は脂質

へ変換される。糖新生経路は、その変形型としてグリセロールを供給する「グリセロール新生 (glyceroneogenesis)」として利用されて、脂質合成に利用されている。セリン合成の基質である 3-ホスホグリセリン酸は、通常解糖系から供給されるが、絶食時のラットではピルビン酸から 70% が供給されていることがわかった<sup>17)</sup>。ヒトでも、絶食時セリンの供給はタンパク質の分解に依存せず、70% は新たなセリンの合成に依存している。つまり、正常時でもセリン合成系の実質的寄与度は大きく、ピルビン酸から始まるセリン合成は糖新生の変形型として「セリン新生 (serinoneogenesis)」と呼んでもよいかもしれない<sup>17)</sup>。そして、がん細胞ではそれがさらに促進されることになる。

5. トリプトファン

がん細胞は、正常細胞と比較して一般に細胞間の協調性がなくなった状態に近いが、その生存、増殖、転移のために、たとえば成長因子などをオートクリン、パラクリン様式で分泌し、細胞間コミュニケーションをとる必要がある。がん細胞にとって、最大の外敵である免疫系から逃れ

ることは、その生存にとって重要な課題である。この免疫から逃れるためにがん細胞はトリプトファン代謝物であるキヌレニンをオートクリン、パラクリン様式で分泌し、生存と増殖を可能にする戦略をとっていることが最近報告された<sup>18)</sup>。以前からトリプトファンの一つの異化代謝経路であるインドールアミン 2,3-ジオキシゲナーゼ (IDO1/2) を阻害することで、動物モデルのがん形成を抑制することができることは報告されていた。そして、その分子メカニズムは不明であったが、新薬の開発にもつながっている。

脳腫瘍であるグリオーマでは、トリプトファンからキヌレニンを合成するために IDO を使用せず、同じ反応を触媒するトリプトファンジオキシゲナーゼ (TDO) が主要な酵素となっていた。TDO は通常肝臓で発現する酵素であり、肝細胞分化の有効なマーカーとしても利用されていた。この肝臓特異的に発現する酵素が、グリオーマではリプログラミングにより高発現することになり、培地のトリプトファンを消費してキヌレニンを合成するようになる。TDO を阻害するとグリオーマの生存が抑制され、キヌレニンを培地に添加するとグリオーマの生存と運動性が回復した。また、TDO のノックダウンは、動物モデルにおけるグリオーマのがん形成を顕著に阻害した。したがって、TDO によりトリプトファンから合成されたキヌレニンは、オートクリン、パラクリン様式を通してグリオーマの生存、増殖を助ける役割を果たしていることがわかった。一方、白血球の方はキヌレニンを受け取ることにより免疫活性が低下し、がん細胞の増殖を許すことになる。グリオーマで合成されたキヌレニンはパラクリン様式により白血球の活性を低下させるのである。さらに、トリプトファンは、グルタミンやセリン、グリシンとは異なり、栄養学的必須アミノ酸であり、消費してしまうと新たに合成することができず、すべて外からの供給もしくはタンパク質の分解に依存しなければならない。したがって、がん細胞がトリプトファンを消費してしまうと、近傍にいる免疫細胞はトリプトファン欠乏になり増殖抑制も受けることになる<sup>19)</sup>。

キヌレニンがどのように作用するかその機序が調べられ、驚くことに Ah 受容体のリガンドとして働いたためであることがわかった<sup>18)</sup>。Ah 受容体は、別名ダイオキシン受容体であり、ダイオキシンをはじめ、ベンゾピレン、メチルコラントレンなど名だたる強力な発がん剤の受容体である。ダイオキシンの毒性から推測されるように、この受容体の制御下には薬物代謝酵素系をはじめ、癌奇形性、発がん性を起こす変異原性に関連する遺伝子があるが、それ以外に強力な免疫抑制作用が知られている。したがって、トリプトファンからできるキヌレニンは、がん細胞の生存、増殖、運動性を上げる一方、免疫細胞には抑制的に働き、がん細胞の生存に寄与することになる。オートクリン、パラクリンによりキヌレニンはダブルでがん細胞の生存戦略を支えている。興味深いことに、このキヌレニンによる免疫細胞からの回避は、がん細胞にだけに限られたも

のではなく、哺乳類の胎児において胎盤が母体の免疫的攻撃から逃れるシステムにも利用されているようである<sup>19, 20)</sup>。

## 6. その他のアミノ酸

がん細胞にとって酸化還元電位の維持は、酸化ストレスへの抵抗性を増強してアポトーシスを回避し生存を確保するために重要である。細胞内の主たる還元剤は NADPH とグルタチオンであるが、NADPH は Warburg 効果によってペントースリン酸経路やリンゴ酸酵素から供給される。一方、グルタチオンの維持は主にシステインの供給に依存している。したがって、がん細胞の生存、悪性化において含硫アミノ酸の供給は重要なものとなる。タモキシフェン耐性を獲得し悪性化した乳がん細胞では、システインが減少してグルタチオンやタウリンが増加していた<sup>21)</sup>。タウリン自身に還元性はないが、タウリンは還元的環境を提供することが知られている。

金井の項にあるように、がん細胞ではシスチンとグルタミン酸の輸送体である xCT が CD44v により安定化され、グルタチオンの産生を導き酸化ストレスへの耐性を増強している。このとき、グルタミン酸を排出することにより、グルタミノリシスにより増加する「グルタミン酸毒性」に抵抗することになる。

ほかにも一部のメラノーマにおいてチロシン、フェニルアラニンに対する依存性が知られている<sup>22)</sup>。

## 7. おわりに

がん細胞では Warburg 効果として糖代謝のリプログラミングが顕著であるが、アミノ酸代謝においてもグローバルなリプログラミングが起きることがわかり、糖代謝とアミノ酸代謝とを連結してがん代謝を考えることにより全体像が見わたせるようになった。特にセリンをがん代謝のハブとして考えることにより Warburg 効果とグルタミン中毒など個別の現象がつながるようになった。さらにトリプトファンに由来するキヌレニンがパラクリン、オートクリン情報伝達を介して、Ah 受容体を利用するがん細胞の生存機構は、巧妙で驚きを感じる。それぞれのがん代謝機構は、そのまま創薬の対象となり、今後さらに新しい薬の開発が期待される。

本稿では取り上げなかったが、がん細胞と一部共通した性質を持つ幹細胞においても、トレオニンやメチオニンなどのアミノ酸代謝の特殊性が報告されている<sup>23~26)</sup>。単にどのアミノ酸が変わるかではなく、代謝経路の中でどの経路が似ていて、どの経路が異なるかをみることにより、新たながん攻略の糸口やがん化を避けるための幹細胞の利用が可能になると思われる。

## 文 献

- 1) Hsu, P.P. & Sabatini, D.M. (2008) *Cell*, 134, 703-707.

- 2) Cairns, R.A., Harris, I.S., & Mak, T.W. (2011) *Nat. Rev. Cancer*, 11, 85–95.
- 3) Munoz-Pinedo, C., Mjiyad, N.E., & Ricci, J.-E. (2012) *Cell Death Disease*, 3, e248.
- 4) Eagle, H. (1955) *Science*, 122, 501–504.
- 5) 小川原陽子, 北林一生 (2014) *細胞工学*, 33, 145–150.
- 6) 小田裕昭 (2013) *アミノ酸研究*, 7, 107–113.
- 7) Maddocks, O.D.K., Berkeres, C.R., Mason, S.M., Zheng, L., Blyth, K., Gottlieb, E., & Vousden, K.H. (2013) *Nature*, 493, 542–546.
- 8) Ye, J., Mancuso, A., Tong, X., Ward, P.S., Fan, J., Rabinowitz, J.D., & Thompson, C.B. (2012) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 109, 6904–6909.
- 9) Chaneton, B., Hillmann, P., Zheng, L., Martin, A.C., Maddocks, O.D.K., Chokkathukalam, A., Coyle, J.E., Jankevics, A., Holding, F.P., Vousden, K.H., Frezza, C., O'Reilly, M., & Gottlieb, E. (2012) *Nature*, 491, 458–462.
- 10) Ding, J., Li, T., Wang, X., Zhao, E., Choi, J.-H., Yang, L., Zha, Y., Dong, Z., Huang, S., Asara, J.M., Cui, H., & Ding, H.-F. (2013) *Cell Metabol.*, 18, 896–907.
- 11) Possemato, R., Marks, K.M., Shaul, Y.D., Pacold, M.E., Kim, D., Birsoy, K., Sethumadhavan, S., Woo, H.K., Jang, H.G., Jha, A.K., Chen, W.W., Barrett, F.G., Stansky, N., Tsun, Z.Y., Cowley, G.S., Barretina, J., Kalaany, N.Y., Hsu, P.P., Ottina, K., Chen, A.M., Yuan, B., Garraway, L.A., Root, D.E., Mino-Kenudson, M., Brachtel, E.F., Driggers, E.M., & Sabatini, D. M. (2011) *Nature*, 476, 346–350.
- 12) Locasale, J.W., Grassian, A.R., Melman, T., Lyssiotis, C.A., Mattaini, K.R., Bass, A.J., Heffron, G., Metallo, C.M., Muranen, T., Sharfi, H., Sasaki, A.T., Anastasios, D., Mullarky, E., Vokes, N.I., Sasaki, M., Beroukhim, R., Stephanopoulos, G., Ligon, A.H., Meyerson, M., Richardson, A., Chin, L., Wagner, G., Asara, J.M., Brugge, J.S., Cantley, L.C., & Heiden, M.G. V. (2011) *Nat. Genet.*, 43, 869–874.
- 13) Pollari, S., Kakonen, S.-M., Edgren, H., Wolf, M., Kohonen, P., Sara, H., Guise, T., Nees, M., & Kallioniemi, O. (2011) *Breast Cancer Res. Treat.*, 125, 421–430.
- 14) Jain, M., Nilsson, R., Sharma, S., Madhusudhan, N., Kitami, T., Souza, A.L., Kirschner, M.W., Clish, C.B., & Mootha, V. K. (2012) *Science*, 336, 1040–1044.
- 15) Sreekumar, A., Poisson, L.M., Rajendiran, T.M., Khan, A.P., Cao, Q., Yu, J., Laxman, B., Mehra, R., Lonigro, R.J., Li, Y., Nyati, M.K., Ahsan, A., Kalyana-Sundaram, S., Han, B., Cao, X., Byun, J., Omenn, G.S., Ghosh, D., Pennathur, S., Alexander, D.C., Berger, A., Shuster, J.R., Wei, J.T., Varambally, S., Beecher, C., & Chinnaiyan, A.M. (2009) *Nature*, 457, 910–914.
- 16) Locasale, J.W. (2013) *Nat. Rev. Cancer*, 13, 572–583.
- 17) Kalhan, S.C. & Hanson, R.W. (2012) *J. Biol. Chem.*, 287, 19786–19791.
- 18) Opitz, C.A., Litztenburger, U.M., Sahn, F., Ott, M., Tritschler, I., Trump, S., Schumacher, T., Jestaedt, L., Schrenk, D., Weller, M., Jugold, M., Guillemin, G.J., Miller, C.L., Lutz, C., Radlwimmer, B., Lehmann, I., Deimling, A., Wick, W., & Platten, M. (2011) *Nature*, 478, 197–203.
- 19) Platten, M., Wick, W., & Van den Eynde, B.J. (2012) *Cancer Res.*, 72, 5435–5440.
- 20) Munn, D.H., Zhou, M., Attwood, J.T., Bondarev, I., Conway, S.J., Marshall, B., Brown, C., & Mellor, A.L. (1998) *Science*, 281, 1191–1193.
- 21) Ryu, C.S., Kwak, H.C., Lee, J.Y., Oh, S.J., Phuong, N.T.T., Kang, K.W., & Kim, S.K. (2013) *Biochem. Pharmacol.*, 85, 197–206.
- 22) Fu, Y.-M. & Meadows, G.G. (2007) *J. Nutr.*, 137, 1591S–1596S.
- 23) Wang, J., Alexander, P., Wu, L., Hammer, R., Cleaver, O., & McKnight, S.L. (2009) *Science*, 325, 435–439.
- 24) Wang, J., Alexander, P., & McKnight, S.L. (2011) *Cold Spring Harbor Quant. Biol.*, 76, 183–193.
- 25) Shyh-Chang, N., Locasale, J.W., Lyssiotis, C.A., Zheng, Y., Teo, R.Y., Ratanasirintrao, S., Zhang, J., Onder, T., Untermaier, J.J., Zhu, H., Asara, J.M., Daley, G.Q., & Cantley, L. C. (2013) *Science*, 339, 222–226.
- 26) Shiraki, N., Shiraki, Y., Tsuyama, T., Obata, F., Miura, M., Nagae, G., Aburatani, H., Kume, K., Endo, F., & Kume, S. (2014) *Cell Metabol.*, 19, 1–15.

## 著者寸描

### ●小田裕昭 (おだ ひろあき)



名古屋大学大学院生命農学研究科准教授。  
農学博士。

■略歴 1983年名古屋大学農学部卒業，  
87年同大学院農学研究科博士課程中退，  
同年名古屋大学農学部助手，97年同助  
教授，99年より現職，名古屋大学予  
防早期医療創成センター・名古屋大  
学未来社会創造機構兼務，91～92  
年米国ケース・ウェスタン・リザー  
ブ大学医学部客員助教授。

■研究テーマと抱負 食事のタイミングを時計遺伝子から考える時間栄養学，肝細胞の形態による肝機能制御機構など主に肝臓にかかわる基礎研究。サイエンスとアートがコラボしたような研究をしたい。ピカソの絵画のようなサイエンスがしたい。

■ホームページ <http://nutrition2.agr.nagoya-u.ac.jp/>

■趣味 サッカー，アート，クラシック，ロック。