脂質代謝とグルタミン

佐藤　隆一郎

アミノ酸代謝と脂質代謝の接点を探ることを目的に，培養肝細胞を用いて各種アミノ酸の培地への添加実験を行った．その過程で，グルタミン（Gln）が脂質代謝関連遺伝子の発現を変動させることを認めた．応答がみられた遺伝子はいずれも転写因子 SREBP（sterol regulatory element-binding protein）の標的であったことから，Gln による SREBP 活性化機構を解析した．Gln は *O*-GlcNAc 化を亢進させることにより SREBP-1a の発現を亢進し，同時に SREBP-1/-2 前駆タンパク質から成熟タンパク質へのプロセシングを促進し，結果的に応答遺伝子発現を上昇させた．Gln の培養細胞増殖促進機能の一部は，SREBP 活性化を介したコレステロール・脂肪酸合成促進に起因することが考えられる．

1.　はじめに

生体内における代謝恒常性維持は，三大栄養素間の代謝制御により支配されている．代謝恒常性の破綻から生じる生活習慣病の多くは，主として糖代謝，脂質代謝調節の破綻に起因しており，糖–脂質代謝相関は盛んに研究されている．しかし，タンパク質，アミノ酸代謝がそれらの代謝調節にどのように，またどの程度緊密に関わるかについては，知見が多いとはいえない．そのような研究背景から，アミノ酸–脂質代謝の相関を探る研究を開始した．本論では，アミノ酸は脂質代謝制御にどのような形で関わるのかについて概説し，中でも我々が見いだした Gln の脂質代謝制御機構に関する知見を紹介する．培養細胞培地に高濃度で含まれる Gln の機能についても議論する．

2.　アミノ酸と脂質代謝

生体内で種々の遊離アミノ酸が直接，脂質代謝産物に組み込まれ機能している例は少なくない．Ser はセラミド合成の初発分子であり，スフィンゴミエリンに変換され膜脂質の主要成分として機能する．同様に，主要膜リン脂質のホスファチジルセリンをあげることができる．Gly，Tau は肝臓で合成される胆汁酸に抱合型として組み込まれ，胆汁成分として消化管内で脂質消化，吸収促進に寄与する．その後，小腸下部から肝臓へと再循環され，その過程で胆汁酸結合核内受容体 FXR（farnesoid x receptor）を活性化し，種々の脂質代謝関連遺伝子発現を調節する機能を発揮する[1]．さらに胆汁酸は血液中にも μM レベルで存在し，それを 7 回膜貫通型の G タンパク質共役受容体 TGR5 がリガンドとして認識し，種々の組織で脂肪酸酸化，熱産生を上昇させる[2~4]．また，必須アミノ酸である Leu を欠乏した餌を投与したマウスでは，肝臓において脂質合成系遺伝子発現が低下し，SREBP-1c の活性化抑制が重要な役割を演じていることが示されている[5]．アミノ酸センサーとして機能する GCN2（general control nonderepressible 2）欠損マウスではこのような応答が消失することから，新たなアミノ酸と脂質代謝の接点も明らかにされつつある．

3.　脂質代謝関連遺伝子発現を変動させるアミノ酸の探索

我々は，アミノ酸と脂質代謝の接点を探る目的で，アミノ酸が直接，脂質代謝関連遺伝子発現に及ぼす影響をヒト培養肝細胞 Hep G2 を用いて検討した．通常用いる DMEM（Dulbecco's modified Eagle medium）には 20 種類のアミノ酸のうち 15 種類しか含まれないことより，20 種類のアミノ酸を混合した Full 培地を用意した[6]（味の素製薬より恵与）（**図 1**）．脂質代謝で重要な働きをしている遺伝子のプロモーター領域を含んだレポーター遺伝子を複数

東京大学大学院農学生命科学研究科・応用生命化学専攻（〒113–8657　東京都文京区弥生 1–1–1）

Lipid metabolism and glutamine

Ryuichiro Sato（Department of Applied Biological Chemistry, The University of Tokyo, 1–1–1 Yayoi, Bunkyo-ku, Tokyo 113–8657, Japan）

用意した[7~9]．コレステロール合成，脂肪酸合成，リポタンパク質合成，トリグリセリド合成，低密度リポタンパク質（LDL）取り込み等に関わるヒト遺伝子のルシフェラーゼコンストラクトを Hep G2 細胞に遺伝子導入し，ルシフェラーゼ活性を変動させるアミノ酸を追跡した．DMEM，Full 培地等の細胞培養培地に含まれるアミノ酸の濃度は，ヒト血清中の濃度より高く設定されており，その濃度は数倍から 10 倍程度に相当する．そこで遺伝子導入から 48 時間後に細胞を回収して行うレポーターアッセイの最終 16 時間は Full 培地のアミノ酸濃度を 1/16 に低下させた低アミノ酸培地で細胞を培養した．そこに，個々のアミノ酸について，Full 培地濃度の数倍から 10 倍濃度になるように添加し，それぞれのアミノ酸の作用を解析した．その結果，コレステロール代謝関連遺伝子である，LDL 受容体（LDLR），HMG CoA 合成酵素（HMG CS），スクアレン合成酵素（SQS），脂肪酸合成関連遺伝子である脂肪酸合成酵素（FAS）等のプロモーター活性を Gln のみが有意に上昇させた．一方，脂肪酸酸化関連遺伝子の CPT1a（carnitine palmitoyltransferase 1a），リポタンパク質合成関連遺伝子の MTP（microsome triglyceride transfer protein），トリグリセリド合成関連遺伝子の DGAT1（diglyceride acyltransferase 1）等のプロモーター活性はいずれのアミノ酸添加によっても変化を受けなかった．この Gln の効果は DMEM 培地に 4 倍もしくは 10 倍濃度の Gln を添加した条件下でも確認された[10]（**図 2**）．

	DMEM培地 [mM]	Full培地 [mM]
Gly	0.4	0.4
Ala		0.4
Ser	0.4	0.4
Thr	0.8	0.8
Cys	0.2	0.2
Met	0.2	0.2
Gln	4.0	4.0
Asn		0.4
Glu		0.4
Asp		0.4
Val	0.8	0.8
Leu	0.8	0.8
Ile	0.8	0.8
Phe	0.4	0.4
Tyr	0.4	0.4
Trp	0.1	0.08
Lys	0.8	0.8
Arg	0.4	0.4
His	0.2	0.2
Pro		0.4

図 1　DMEM と Full 培地のアミノ酸組成

4.　Gln と転写因子 SREBP

ルシフェラーゼアッセイにおいて，Gln 添加によりプロモーター活性が上昇した遺伝子はいずれも SREBP 応答遺伝子であった．SREBP は脂肪酸合成，コレステロール合成経路の種々の遺伝子発現を正に制御する転写因子である．Hep G2 細胞を Gln 添加培地で培養すると（12 時間），内因性の LDLR，HMG CS 等の mRNA の有意な上昇も確認された．同時に培地にコレステロール＋25-水酸化コレステロールを添加し，培養細胞内での SREBP の活性化を著しく抑制すると，Gln の効果はほぼ完全に消去された．さらに Gln によりプロモーター活性が上昇する遺伝子のプロモーター領域に含まれる SREBP 応答配列に変異を入れたレポーター遺伝子を用いたレポーターアッセイを行うと，Gln の効果は消失した[10]．これらの実験結果より，培地への Gln 添加による SREBP 活性の上昇が予想された．

Hep G2 細胞を DMEM 培地で培養し，そこに Gln を添

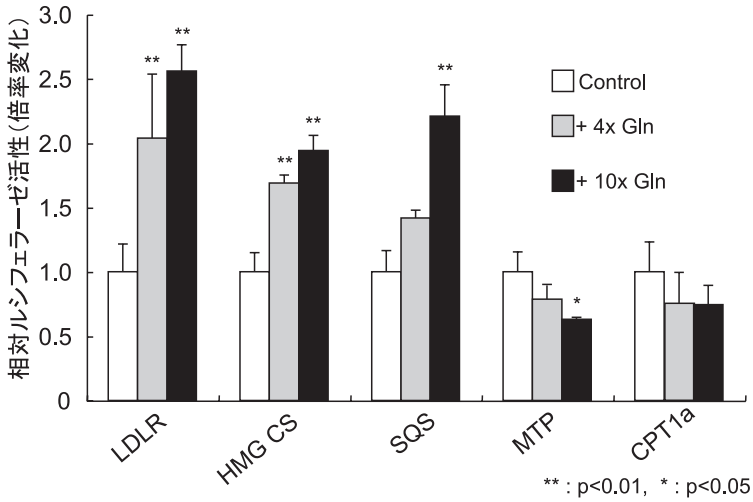

図 2　脂質代謝関連遺伝子のプロモーター活性に及ぼす Gln の効果
DMEM に Gln を 4 または 10 倍量添加した培地で Hep G2 細胞を 12 時間培養し，ルシフェラーゼアッセイに供した．MTP：microsome triglyceride transfer protein, CPT1a：carnitine palmitoyltransferase 1a.

加するとSREBP応答遺伝子群ならびにSREBP-1aの遺伝子発現が4時間以降，上昇することが確認できた．SREBPには脂肪酸合成関連遺伝子を制御するSREBP-1とコレステロール代謝制御をするSREBP-2が存在する．さらに，SREBP-1は，生体では多くの組織でSREBP-1cが主たるアイソフォームで，一方ほとんどの培養細胞ではSREBP-1aが主要アイソフォームとして発現している[11,12]（**図3**）．およそ14 kb離れた2か所のプロモーター領域を介して，2種類のスプライシングアイソフォームが産生され，SREBP-1aはN末端がおよそ20アミノ酸程度長い[13]．その結果，転写因子としてSREBP-1cより活性が10倍程度高く[14]，培養細胞では早い増殖を維持するのにSREBP-1aを高発現するように適応変化していると考えられている．SREBP応答遺伝子発現の上昇と同時にSREBP-1aの遺伝子発現も上昇したことは，応答遺伝子発現上昇に先立ちSREBP-1a自身の発現を亢進させる機構が働いていることを意味する．

5. Glnによる*O*-GlcNAc化亢進

Gln添加により生じる細胞内応答として，ヘキソサミン合成上昇が想定された．Glnとフルクトース6-リン酸がGFAT（glutamine：fructose-6-phosphate amidotransferase）の作用でGluとグルコサミン6-リン酸に，さらにUDPグルコース（uridine diphosphate glucose）-GlcNAc（*N*-acetylglucosamine）へと変換され，種々のタンパク質のSer/Thr残基への*O*-GlcNAc修飾が進行する（**図4**）．複数の転写因子が*O*-GlcNAc修飾を受け，その活性，局在等が制御され

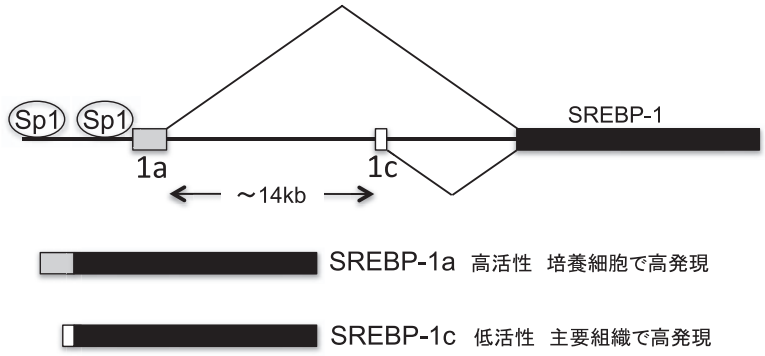

図3 SREBP-1スプライシングアイソフォーム
SREBP-1aとSREBP-1cはおよそ14 kb離れたプロモーター領域による転写制御を受け，N末端領域の長さが異なるタンパク質として合成される．SREBP-1aプロモーター領域には転写因子Sp1が結合し，転写を制御する．

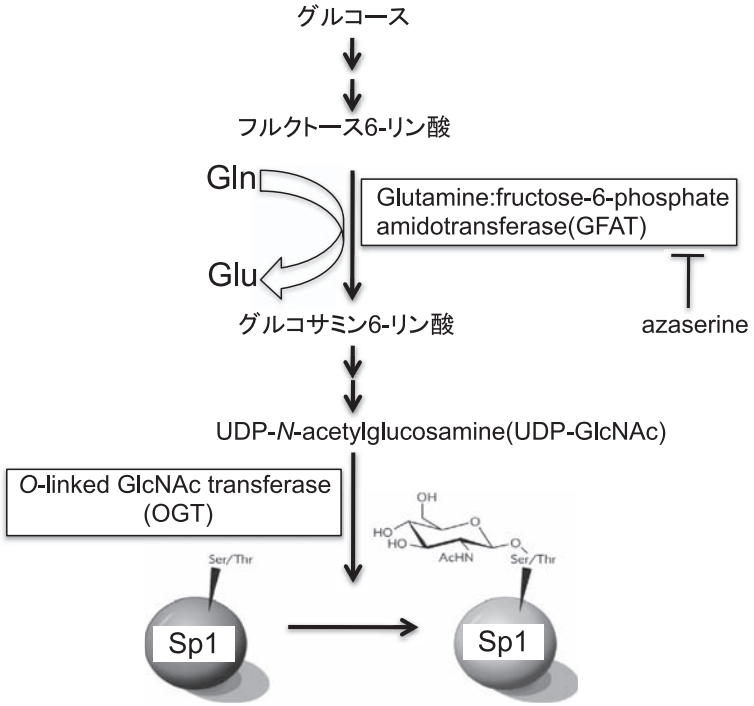

図4 ヘキソサミン合成経路とタンパク質の*O*-GlcNAc修飾
Glnは GlcNAc合成の中間基質に位置し，培地へのGln添加は種々のタンパク質の*O*-GlcNAc修飾を亢進する可能性がある．

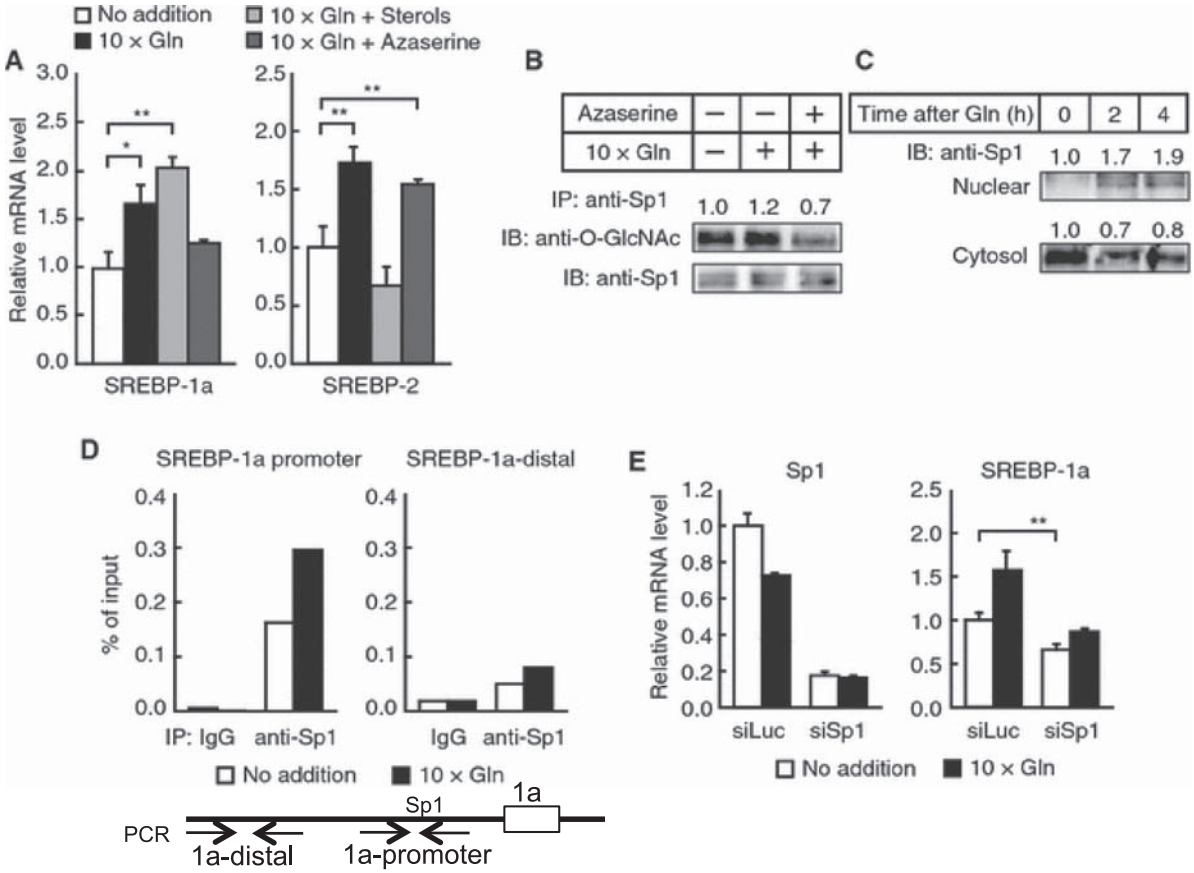

図 5　培地への Gln 添加による SREBP-1a 発現上昇
Hep G2 細胞を Gln 添加培地で培養する際に，SREBP 活性化を抑制する sterols（10 μg/ml コレステロール＋1 μg/ml 25-水酸化コレステロール）もしくは，GFAT 阻害剤 azaserine（5 μM）を添加した．12 時間培養後に，mRNA 量を real-time PCR 法にて定量した．文献 10 より改変．

ることが報告されている[15]．SREBP-1a の発現調節にはそのプロモーター領域に結合する転写因子 Sp1 の重要性が報告されており[16]，Sp1 は *O*-GlcNAc 修飾により核内移行，活性等が調節される[17,18]（図 3）．そこで，細胞を Gln 添加培地で培養する際に，GFAT 阻害剤 azaserine を添加し，ヘキソサミン合成経路の関与を検討した．Gln 添加培地による 12 時間培養の結果，SREBP-1a mRNA は増加し，コレステロール＋25-水酸化コレステロール（sterols）添加により変動はみられず，azaserine 添加により Gln 効果は消失した．一方，SREBP-1/-2 による自己制御を受ける SREBP-2 発現は[19]，sterols 添加により Gln 効果が消失し，azaserine 添加は抑制効果を示さなかった（**図 5**A）．したがって，SREBP-1a 遺伝子発現には *O*-GlcNAc 修飾の亢進が関与していることがうかがえた．実際，azaserin 添加により Sp1 の *O*-GlcNAc 修飾は低下し，Gln 添加により Sp1 の核内移行は亢進していた（図 5B，C）．Gln 添加時に SREBP-1a プロモーター領域に Sp1 の結合が増加していることを ChIP アッセイにより検証した．Sp1 抗体により免疫沈降した DNA 断片を，Sp1 結合部位をはさむプライマーを用いて定量 PCR を行うと，Gln 添加により Sp1 結合量の増加が認められた（図 5D）．一方，同様の PCR をさらに上流（1a-distal）領域で行うと，Gln 添加による PCR 産物の増加はみられなかった．Sp1 の寄与を明らかにする目的で siRNA 法を用いて Sp1 発現を 20% 以下までに低下させると，Gln の SREBP-1a 発現上昇効果はほぼ消失した．以上の結果より，Gln 添加により亢進した Sp1 の *O*-GlcNAc 修飾が Sp1 の核内滞留を高め，結果的に SREBP-1a 発現亢進を導く機構が示唆された．ほぼ同様の機構で Gln がアルギニノコハク酸合成酵素遺伝子発現を亢進することが報告されている[20]．

当然のことながら，*O*-GlcNAc 修飾を受けて活性の変化するタンパク質は複数存在するはずであり，Gln 添加の生理的作用のごく一部として Sp1 の活性化は位置づけられる．

6.　Gln による SREBP タンパク質の活性化

転写因子 SREBP-1/-2 はいずれも 2 回の膜貫通領域を含む小胞体膜タンパク質として合成された後に，ゴルジ体まで輸送され，切断酵素により N 末端側が切り出され，活性型となり核へ移行し，応答遺伝子発現を促進する[21]．Gln 添加により，細胞内で前駆体 SREBP が効率よく切断され，30 分以内の短時間に活性型へと変換されることが確認された．この切断過程は，細胞へ過剰のコレステロー

ル＋25-水酸化コレステロールを負荷すると抑制されるが，Gln の効果は過剰のステロール添加により消失した．ステロール添加による活性化抑制は，小胞体からゴルジ体への輸送が阻止されることに起因しており，つまり Gln の SREBP 活性化促進効果は，① SREBP を小胞体からゴルジ体へ輸送する過程，②もしくはゴルジ体での切断酵素によるプロセシングを亢進していることが予想された．ゴルジ体において同じ切断酵素によりプロセシングを受ける小胞体ストレス応答因子 ATF6 は[22]，Gln 添加によるプロセシング亢進を受けないことを確認し，②の可能性を棄却した．したがって，Gln は SREBP の小胞体からゴルジ体への輸送を促進し，活性型への変換を亢進させ，応答遺伝子発現上昇に寄与していると結論した．

これまでの培養細胞を用いた報告によると，細胞を Ala もしくは Pro 添加培地で培養すると細胞膨張が引き起こされること[23]，細胞膨張が複数の機構を介して SREBP の活性化を促進することが示されている[24]．そこで，Gln の効果が細胞膨張を介した SREBP 活性化であるかについて，Ala，Pro を含む複数のアミノ酸を高濃度（20 mM）で培地に添加し，SREBP-1/-2 の活性化状態をウエスタンブロット法により解析した（**図 6**）．Gln 添加時のみ，SREBP-1 の核内型，SREBP-2 の C 末端断片（N 末端側が切断された残り）が上昇しており，Gln による SREBP プロセシング亢進効果の特異性が明らかになった．

SREBP-2 タンパク質の小胞体−ゴルジ体輸送のコレステロール量による調節，切断による活性化については詳細な分子機構が明らかにされている[21]．培養細胞においてはコレステロール＋25-水酸化コレステロールの培地への添加により，SREBP-1/-2 の活性化はほぼ完全に抑制される．しかし *in vivo* において SREBP-1 の活性化はインスリンの調節を強く受け，ホスファチジルイノシトール 3-キナーゼ（PI3K）/Akt 経路が介在し，ステロールによる調節をほとんど受けない[25]．Gln 添加培地で Hep G2 細胞を培養すると，1 時間後より Akt のリン酸化が亢進し，そのとき PI3K 阻害剤共存により SREBP-1 の活性化は著しく低下し，Gln の効果も消失した．しかし，Gln により上昇した SREBP-2 の活性型への変換は影響を受けなかった[10]．したがって，Gln による SREBP-1/-2 の活性化は異なる経路を介して行われる可能性があり，その分子機構についてはさらなる解析が必要である．

7. 培養細胞培養液中に高濃度で含まれる Gln の生理的意義

今から 50 年以上前に，Eagle らは HeLa 細胞の培養培地の組成を検討する実験において，培養液中の Gln 濃度が増殖に必須であり，最終的に細胞増殖に不可欠なレベルとして 4 mM を定めた[26]．この濃度に基づき，現在多くの培養細胞に用いられ，Eagle の名前も入っている DMEM 培地は，ほかのアミノ酸に比べ突出して高い 4 mM Gln が添加されている．それでは高濃度 Gln が細胞増殖に必要とされるその分子メカニズムはどのようなものなのだろうか．Gln と細胞増殖の関係を論じた論文は複数ある中で[27,28]，培地の必須アミノ酸が mTOR（mammalian target of rapamycin）キナーゼ活性を上昇させ，タンパク質翻訳，細胞増殖，オートファジーを促進する際に Gln が重要な役割を演じているという興味深い仮説がある[29]．それによると，細胞内に取り込まれた Gln が双方向輸送トランスポーター SLC7A5 により排出される際に，必須アミノ酸を細胞内に取り込む機構が働くという．残念ながらこの機構では Gln の SREBP 活性化機構は説明できない．しかし，我々が見いだした Gln と SREBP の接点は，培地への高濃度 Gln 添

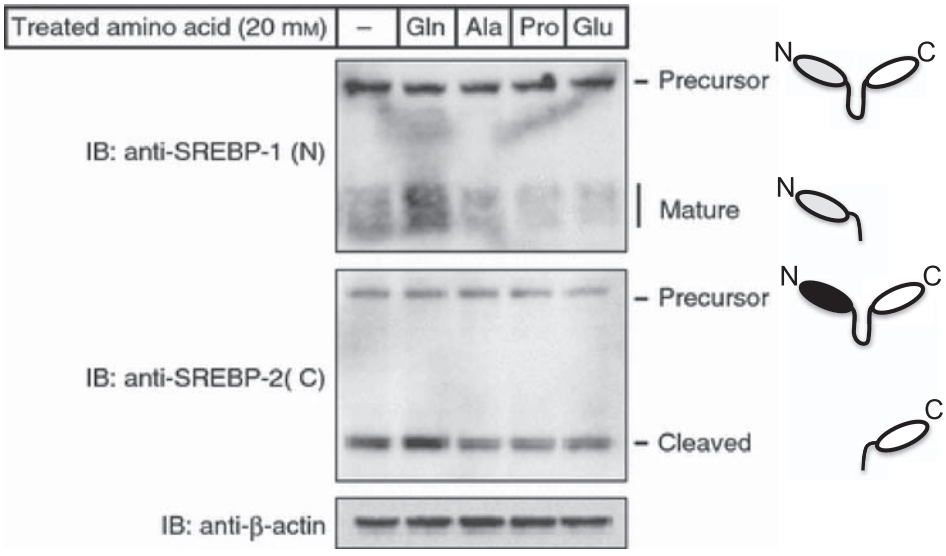

図 6　培地への種々のアミノ酸添加による SREBP-1/-2 の活性化
Hep G2 細胞を各種アミノ酸を添加した培地で 4 時間培養し，細胞を回収し，ウエスタンブロット解析を行った．文献 10 より改変．

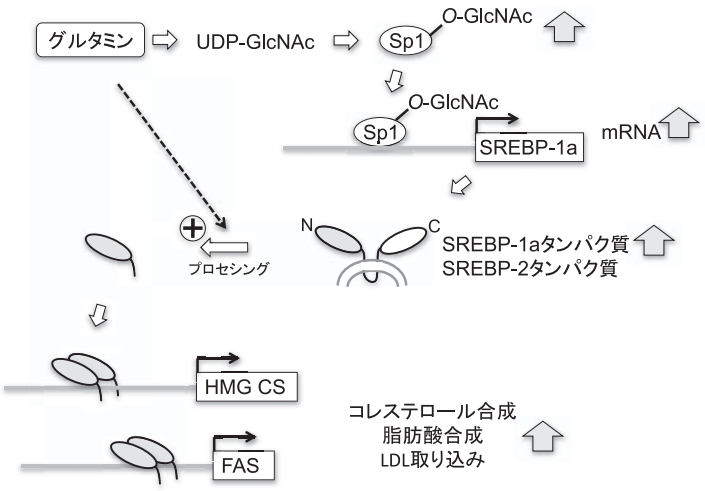

図 7　培地への Gln 添加による脂質代謝変動の分子機構
Gln 添加は Sp1 の *O*-GlcNAc 修飾を亢進し，SREBP-1a 発現上昇をもたらす．さらに，SREBP-1/-2 の前駆体から活性型へのプロセシングを促進し，脂肪酸・コレステロール合成，LDL 取り込み上昇をもたらす．

加が，膜脂質を構成する脂肪酸とコレステロールの合成を高め，さらに培地より LDL の取り込みを上昇させることで，細胞の速やかな増殖に寄与していることを示している（**図 7**）．

8.　おわりに

筆者らは，脂質代謝異常に起因するメタボリックシンドローム等とアミノ酸代謝の接点を探るべく研究を開始した．本研究の成果は，Gln が SREBP を活性化するという新たな接点を提示したが，SREBP は脂質代謝異常時には活性を抑制することが望まれる因子の一つである．それでは実際に Gln 摂取過剰が代謝異常を引き起こしているかというとその可能性はきわめて低いと考えられる．小腸で吸収された Gln のほとんどは小腸細胞内で代謝され，門脈血中にそのままの形で排出されない．小腸細胞は 1 日もしくは数日といわれる短寿命で腸管から剥離し，新たな細胞が出現する増殖回転の速い細胞である．しかも生体内の組織の中で SREBP-1a 発現の高い数少ない組織である[11]．本研究の培養細胞で認められた現象が小腸細胞で生じている可能性は高く，Gln が積極的に小腸細胞の増殖を支持する役割を演じていることが考えられる．腸管障害を Gln が抑制するという報告ともよく一致する結果といえる[30, 31]．Gln の新たな正の機能として，脂質代謝活性化を評価することができる．

謝辞

本稿で紹介した結果は，東京大学大学院農学生命科学研究科・応用生命化学・食品生化学研究室で行った研究成果であり，一連の研究に関わった井上順准教授，清水誠助教をはじめ多くの学生の皆さん，学外の共同研究者の皆様に感謝いたします．

文　　献

1）Nakahara, M., Furuya, N., Takagaki, K., Sugaya, T., Hirota, K., Fukamizu, A., Kanda, T., Fujii, H., & Sato, R.（2005）*J. Biol. Chem*., **280**, 42283–42289.
2）Maruyama, T., Miyamoto, Y., Nakamura, T., Tamai, Y., Okada, H., Sugiyama, E., Nakamura, T., Itadani, H., & Tanaka, K.（2002）*Biochem. Biophys. Res. Commun*., **298**, 714–719.
3）Kawamata, Y., Fujii, R., Hosoya, M., Harada, M., Yoshida, H., Miwa, M., Fukusumi, S., Habata, Y., Itoh, T., Shintani, Y., Hinuma, S., Fujisawa, Y., & Fujino, M.（2003）*J. Biol Chem*., **278**, 9435–9440.
4）Watanabe, M., Houten, S.M., Mataki, C., Christoffolete, M.A., Kim, B.W., Sato, H., Messaddeq, N., Harney, J.W., Ezaki, O., Kodama, T., Schoonjans, K., Bianco, A.C., & Auwerx, J.（2006）*Nature*, **439**, 484–489.
5）Guo, F. & Cavener, D.R.（2007）*Cell Metabol*., **5**, 103–114.
6）Nakamura, Y., Matsumoto, S., Mochida, T., Nakamura, K., Takehana, K., & Endo, F.（2009）*Cell Tissue Res*., doi：10. 1007/s00441-009-0767-0.
7）Inoue, J., Sato, R., & Maeda, M.（1998）*J. Biochem*., **123**, 1191–1198.
8）Sato, R., Miyamoto, W., Inoue, J., Terada, T., Imanaka, T., & Maeda, M.（1999）*J. Biol. Chem*., **274**, 24714–24720.
9）Sato, R., Okamoto, A., Inoue, J., Miyamoto, W., Sakai, Y., Emoto, N., Shimano, H., & Maeda, M.（2000）*J. Biol. Chem*., **275**, 12497–12502.
10）Inoue, J., Ito, Y., Shimada, S., Satoh, S., Sasaki, T., Hashidume, T., Kamoshida, Y., Shimizu, M., & Sato, R.（2011）*FEBS J*., **278**, 2739–2750.
11）Im, S-S., Yousef, L., Blaschitz, C., Liu, J.Z., Edwards, R.A., Young, S.G., Raffatellu, M., & Osborne, T.F.（2011）*Cell Metbol*., **13** 540–549.
12）Shimomura, I., Shimano, H., Horton, J.D., Goldstein, J.L., & Brown, M.S.（1997）*J. Clin. Invest*., **99**, 838–845.
13）Hua, X., Wu, J., Goldstein, J.L., Brown, M.S., & Hobbs, H.H.（1995）*Genomics*, **25**, 667–673.
14）Shimano, H., Horton, J.D., Shimomura, I., Hammer, R.E., Goldstein, J.L., & Brown, M.S.（1997）*J. Clin. Invest*., **99**, 846–854.

15）Özcan, S., Andrali, S.S., & Cantrell, J.E.L.（2010）*Biochim. Biophys. Acta*, **1799**, 353–364.
16）Zhang, C., Shin, D.J., & Osborne, T.F.（2005）*Biochem. J.*, **386**, 161–168.
17）Han, I. & Kudlow, J.E.（1997）*Mol. Cell. Biol.*, **17**, 2550–2558.
18）Majumdar, G., Harrington, A., Hungerford, J., Martinez-Hernandez, A., Gerling, I.C., Raghow, R., & Solomon, S.（2006）*J. Biol. Chem.*, **281**, 3642–3650.
19）Sato, R., Inoue, J., Kawabe, Y., Kodama, T., Takano, T., & Maeda, M.（1996）*J. Biol. Chem.*, **271**, 26461–26464.
20）Brasse-Langnel, C., Fairand, A., Lavoinne, A., & Husson, A.（2003）*J. Biol. Chem.*, **278**, 52504–52510.
21）Brown, M.S. & Goldstein, J.L.（2009）*J. Lipid Res.*, **50**, S15–S27.
22）Ye, J., Rawson, R.B., Komuro, R., Chen, X., Dave, U.P., Prywes, R., Brown, M.S., & Goldstein, J.L.（2000）*Mol. Cell*, **6**, 1355–1364.
23）Baquet, A., Hue, L., Meijer, A.J., van Woerkom, GM., & Plomp, P.J.（1990）*J. Biol. Chem.*, **265**, 955–959.
24）Lee, J.N. & Ye, J.（2004）*J. Biol. Chem.*, **279**, 45257–45265.
25）Yellaturu, C.R., Deng, X., Cagen, L.M., Wilcox, H.G., Mansbach, C.M., Siddiqi, S.A., Park, E.A., Raghow, R., & Elam, M.B.（2009）*J. Biol. Chem.*, **284**, 7518–7532.
26）Eagle, H., Oyama, V.I., Levy, M., Horton, C.L., & Fleischman, R.（1956）*J. Biol. Chem.*, **218**, 607–616.
27）Csibi, A., Fendt, S.M., Li, C., Poulogiannis, G., Choo, A.Y., Chapski, D.J., Jeong, S.M., Dempsey, J.M., Parkhitko, A., Morrison, T., Henske, E.P., Haigis, M.C., Cantley, L.C., Stephanopoulos, G., Yu, J., & Blenis, J.（2013）*Cell*, **153**, 840–854.
28）Rhoads, J.M., Argenzio, R.A., Chen, W., Rippe, R.A., Westwick, J.K., Cox, A.D., Berschneider, H.M., & Brenner, D.A.（1997）*Am. J. Physiol.*, **272**, G943–G953.
29）Nicklin, P., Bergman, P., Zhang, B., Trantafellow, E., Wang, H., Nyfeler, B., Yang, H., Hild, M., Kung, C., Wilson, C., Myer, V.E., Mackeigan, J.P., Porter, J.A., Wang, Y.K., Cantley, L.C., Finan, P.M., & Murphy, L.O.（2009）*Cell*, **136**, 521–534.
30）Owari, M., Wasa, M., Oue, T., Nose, S., & Fukuzawa, M.（2012）*Pediatr. Surg. Int.*, **28**, 299–303.
31）Mondello, S., Galuppo, M., Mazzon, E., Domenico, I., Mondello, P., Carmela, A., & Cuzzocrea, S.（2010）*Eur. J. Pharmacol.*, **643**, 304–315.

著者寸描

●佐藤隆一郎（さとう　りゅういちろう）

東京大学大学院農学生命科学研究科応用生命化学専攻食品生化学研究室教授．農学博士．

■略歴　1956年東京に生る．80年東京大学農学部卒業．85年同大学院農学系研究科博士課程修了．86年帝京大学薬学部助手．90年テキサス大学サウスウエスタン医療センター博士研究員．94年帝京大学薬学部講師．95年大阪大学薬学部助教授．99年東京大学大学院農学生命科学研究科助教授．2004年より現職．

■研究テーマと抱負　メタボリックシンドローム，脂質異常症，肥満等を引き起こす代謝異常の分子基盤研究とその予防に資する食品成分の探索，機能解析研究．超高齢社会を迎える日本において，食の力を活用して健康寿命を延伸させる事が重要と考えている．

■ホームページ　http://webpark1213.sakura.ne.jp/

■趣味　学会会場を抜け出ての城めぐり．