

個体発生と高次機能制御における *de novo* セリン合成の必須性

古屋 茂樹, 佐矢野 智子*, 江崎 加代子**

非必須アミノ酸であるセリンはタンパク質/アミノ酸に加え、多様な生体化合物の合成に前駆体として必要であり、その生合成の維持は細胞・組織の各種機能と代謝恒常性にきわめて重要な役割を担う。本稿では、ヒト遺伝性セリン合成不全疾患と、筆者らがこれまで研究を行ってきた *de novo* セリン合成経路である「リン酸化経路」の第1段階を触媒する 3-phosphoglycerate dehydrogenase (Phgdh) のノックアウト (KO) マウスの表現型を概説し、特に *de novo* セリン合成破綻が導く発達期脳形成不全と成熟期高次機能障害の分子基盤に焦点を絞る。セリン欠乏は発達期神経系増殖性細胞に翻訳抑制を誘発し、成熟期脳では興奮性神経伝達機能の減弱を導く。これらの重篤な表現型から、非必須アミノ酸であるセリンの担う代謝機能について新たな視点を提供したい。

1. はじめに

セリンはグルタミン酸とともに、最も厳密な意味での非必須アミノ酸とされる¹⁾。その生合成経路は、解糖系中間体 3-ホスホグリセリン酸を出発物質とする 3 段階の反応による「リン酸化経路」(phosphorylated pathway)²⁾、およびグリシンからの serine hydroxymethyltransferase (SHMT) による相互変換系が存在する。セリンは生体内代謝において広範な役割を担い、タンパク質だけでなく他アミノ酸の前駆体であり、SHMT によるグリシンへの変換にカップルしたテトラヒドロ葉酸への 1 炭素単位を供与する (図 1)。さらにはグリセロリン脂質やスフィンゴ脂質の合成と接点を持つ唯一のアミノ酸である。筆者らは L 体セリンがラット培養ニューロンの生存発達促進作用を持つことを発

見し^{3,4)}、神経細胞での「リン酸化経路」の第1段階を触媒する酵素 3-phosphoglycerate dehydrogenase (Phgdh) の発現抑制によるセリンの必須アミノ酸化が、その神経栄養作用の根幹の理由であることをつきとめた^{4,5)}。さらに Phgdh の全身性標的遺伝子破壊 (KO) マウスが重度の脳形態形成異常を含む発達遅滞を呈して胎生致死に至ることを見いだし⁶⁾、*de novo* セリン合成の生理的重要性についてより詳細な理解を目指して各種 Phgdh KO マウスの作製と解析を続けてきた。

生化学領域におけるアミノ酸の研究において、これまでセリンは多くの研究者の興味を引くことはなかったといっ
てよい。しかし、先天性小児代謝疾患としてのヒト遺伝性セリン合成不全疾患の発見⁷⁾、家族性統合失調患者での「リン酸化経路」の第2段階を触媒する酵素 phosphoserine aminotransferase 1 (PSAT1) の発現異常⁸⁾、さらに 2011 年以降がん細胞での「リン酸化経路」セリン合成の亢進ががん細胞増殖と固有の代謝リプログラミングに寄与しているとの報告が相次ぎ^{9~12)}、セリン合成能変化と疾患との関連に着目が集まっている。本稿ではヒト遺伝性セリン合成不全疾患の病態症状と筆者らの Phgdh KO マウスの表現型解析の知見とを対比することで、各ライフステージにおける *de novo* セリン合成の生理機能について概説する。本稿で扱わない項目については筆者らのグループによる総説を参照していただきたい^{13~15)}。

九州大学大学院農学研究院生命機能科学部門システム生物工学講座生物機能デザイン分野 (〒812-8581 福岡市東区箱崎 6-10-1)

Essentiality of *de novo* L-serine synthesis for embryonic development and higher functions

Shigeki Furuya, Tomoko Sayano and Kayoko Esaki
(Laboratory of Functional Genomics and Metabolism, Division of Systems Bioengineering, Department of Bioscience and Biotechnology, Graduate School of Bioresources and Kyushu University, 6-10-1 Hakozaki, Higashiku, Fukuoka, Fukuoka 812-8581, Japan)

現所属：独立行政法人 理化学研究所脳科学総合研究センター、*神経膜機能研究チーム、**分子精神科学研究チーム

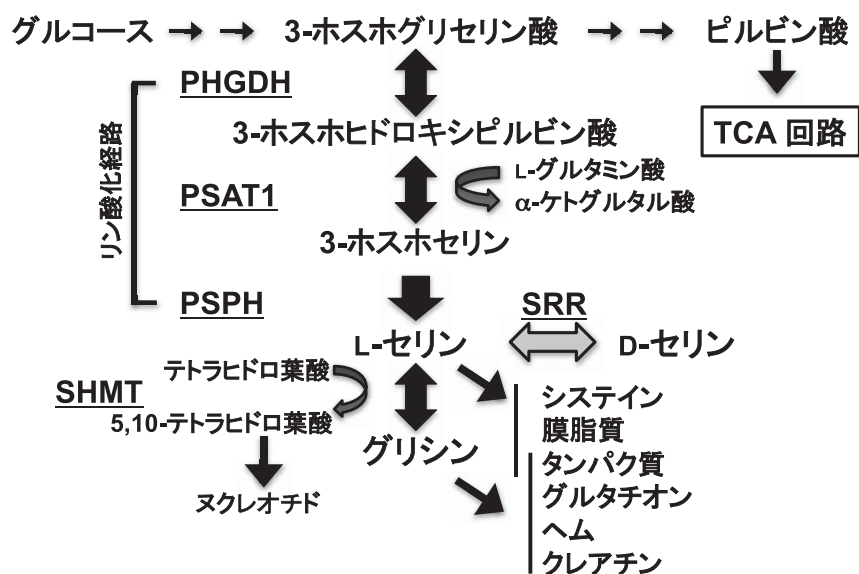


図1 セリンの代謝経路

THF: テトラヒドロ葉酸, GSH: グルタチオン.

2. ヒトセリン合成不全疾患

1996年にJaekenらは、小頭症に加え精神運動発達遅滞を呈し、脳脊髄液および血漿中のセリン濃度の減少を伴った常染色体劣性遺伝の小児代謝疾患として、ヒトPHGDH欠損症 (MIM 601815) およびPSPH (phosphoserine phosphatase) 欠損症 (MIM 172480) を初めて報告した⁷⁾。これまでにPHGDH欠損症14例、PSAT1欠損症 (MIM 610992) 2例およびPSPH欠損症1例が発見されている¹⁶⁾。PHGDH欠損症は、最も出現頻度が高く神経発達障害症状が出生後から顕著な新生児型、より軽度で就学期以降に判別される若年型、およびさらに症状が軽度な成人型に分類される¹⁷⁾。新生児型PHGDH欠損患者は先天性小頭症として出生し、その後短期間でほぼ共通に難治性痙攣発作と精神発達遅滞が顕著になり、生後1年以内に痙攣四肢麻痺や摂食障害等の重篤な神経発達障害症状に至る。MRI画像診断では脳室拡大と白質低形成が観察される。若年型は1家系2例のみの報告であるが、出生直後の痙攣発作や小頭症を示さず、生後数年から言語等について軽度の精神運動発達遅滞が認められるようになる。MRI診断では小頭症を含む脳形態異常は認められない。成人型患者も末梢神経障害疾患であるシャルコー・マリー・トゥース病 (Charcot-Marie-Tooth disease) と診断された成年男性に発見された1例のみであるが、生後8歳以降から徐々に精神運動発達の遅滞を呈し、運動性感覚性ニューロパシーと小脳性運動失調が診断されている。このようにいずれのタイプも中枢神経系の機能不全に至ることが特徴である。敗血症での死亡例もあるが、非神経組織の共通症状は知られていない。症例の少ないPSAT1欠損症とPSPH欠損症についても中枢神経症状が主に観察され、PSAT1欠損症患者は2例ともに出生時には先天性小頭症は認められないが、1例に後

天的な小脳虫部と橋の萎縮と白質の異常がMRI診断で観察され、生後7か月で死亡している。もう1例は同じ両親から生まれた妹であり、出生後すぐに変異診断が確定したために補充療法を受けており、後天的な小頭症を含む神経症状の発症を免れている。PSPH欠損患者は神経発達障害を示しエラスチン (ELN) を原因遺伝子とするウィリアムズ症候群患者において発見され、同症候群に特徴的な小頭症等の形態的变化に加え、先天性小頭症を呈していた。出生後早い段階から摂食障害および精神発達遅滞が顕著であった。

これらのセリン合成不全疾患の臨床生化学的特徴は、血漿と脳脊髄液での遊離セリン濃度の低下である。各欠損症のセリンおよびグリシンの濃度を表1に示す。PHGDH欠損症においては脳脊髄液中のセリン濃度の低さが症状の重症度に対応しており、新生児型において最も低値を示し、同型では脳脊髄液中のグリシンも低下している。血漿セリン濃度もすべてのタイプで健常対照に比べ低下しているが、症状とは必ずしも対応しない。グリシンについても同傾向である。セリン合成不全疾患の各遺伝子変異部位はすべて同定されており、ミスセンス変異は酵素活性に影響を与え、 V_{max} の大幅な低下または K_m 値の増加をもたらす¹⁶⁻¹⁹⁾。セリン合成不全疾患患者に対するセリンの経口補充療法により、血中と脳脊髄液のセリン濃度が正常値の範囲内に保たれることで神経症状は著しく改善する。セリン単独で痙攣発作が改善しない場合にグリシンとの混合投与が効果を示すことが報告されている。投与量は新生児型が最も多い (表1)。PHGDH欠損症新生児型の場合、生後1年以内に診断が確定して治療を開始すると、痙攣発作と白質低形成だけでなく精神運動発達遅滞も改善する場合がある。しかし生後数年を経たからの治療開始では、小頭症の回復と痙攣発作の改善はみられるが、精神運動発達遅滞については症状の改善はほとんど認められない。また新生児

表1 セリン合成不全疾患患者のセリン・グリシン濃度変化

		PHGDH 欠損症			PSAT1 欠損症	PSPH 欠損症	正常値
		新生児型	若年型	成人型			
脳脊髄液 ($\mu\text{mol/L}$)	セリン	6~11	9	13	5~18	18	38 ± 2
	グリシン	1~正常値	5	正常値	<1	正常値	7 ± 2
血液 ($\mu\text{mol/L}$)	セリン	28~64	58~63	33	30~51	55~80	130 ± 30
	グリシン	128~正常値	正常値	93	110~121	正常値	232 ± 36
補充療法 (mg/kg/日)	セリン	500~600	100~150	80~120	500	200~300	
	グリシン	200~300			200		

型においては補充療法の中断は神経症状を再発させる。本疾患が胎児期に羊水の遺伝子診断によって確定した場合、母体を通じた補充療法（セリンを 190 mg/kg 投与）によって胎児の小頭症が著しく改善され、生後も補充療法を継続することによりほぼ完全に神経症状の発症を抑えることができる。ただし PSAT1 欠損症については兄妹 2 例のうちの兄はセリン+グリシン補充療法で脳脊髄液および血漿中のセリン濃度はほぼ正常値まで回復したが、神経症状は回復せずに 7 か月で死亡した。その理由は不明のままである。PSPH 欠損症患者は生後 12 か月よりセリンの経口補充療法（200 mg/kg 体重）が開始され、300 mg/kg に増やすことで血中および脳脊髄液のセリン濃度が正常値の範囲内に保たれた。

3. *Phgdh* KO マウスの示す発達期セリン合成の必須性

セリン合成不全疾患における生化学的変化と発達異常、補充療法による症状改善等の知見は、変異によるセリン合成能低下のため、発達期神経組織の代謝需要を満たせずに発達障害に至ったことを推定させる。しかしセリン欠乏が導く神経発達障害に関わる分子機序の詳細は不明のままであった。筆者らはラットおよびマウス成熟脳組織での *Phgdh* 発現を解析し、グリア細胞の一種であるアストロサイトに限局した mRNA およびタンパク質の発現分布を確認した^{4,5)}。アストロサイトが分化していない胎仔期マウス脳では、脳室下帯に分布する放射状グリア細胞に mRNA/タンパク質が高レベルで発現していることを見いだした⁵⁾（図 2）。放射状グリア細胞は胎仔期の神経幹細胞で、その非対称分裂によって胎生中期より神経細胞を産生し、出生後にアストロサイトに分化する。新生神経細胞ではすでに *Phgdh* の発現が失われていることから、最終分化直後からセリンを合成できず、その供給を放射状グリア/アストロサイト細胞系譜に依存していると考えられた。筆者らは以上の *Phgdh* 発現プロファイルと、セリン合成不全疾患の中枢症状から、脳形成過程において高いセリン需要があると予想した。そこで、まず全身性 *Phgdh* KO マウスを作製し、脳形成期における *de novo* セリン合成の必要性を個体レベルで検証した。

全組織で *Phgdh* を不活性化した KO マウスは出生できず、胎生 14 日以降に致死となっていた⁶⁾。*Phgdh* KO マウス 13.5 日胚組織では *Phgdh* タンパク質は検出できず、遊離アミノ酸分析では、遊離セリン濃度が野生型の 10% 以下に低下しており、「リン酸化経路」による *de novo* セリン合成は、胚発生の維持と進行に必須な唯一のセリン供給系であることが個体レベルで実証された。また、KO 胚には遊離グリシンも野生型の 30% 程度しか存在しないことから、胎生期にはセリンがグリシンの主要な前駆体であることも明らかとなった。組織学的所見として胎生 13.5 日 KO マウス胚は、野生型に比べ全体的に小さく脳室の拡大と皮質形成不全が顕著な小頭症を呈していた（図 3A）。脳組織切片を観察すると大脳皮質が肥厚せず、神経細胞層および神経上皮/放射状グリア層ともに野生型に比べ大幅に減少していた。ほかの脳領域にも欠損がみられ、脊髄においても背側神経細胞層の萎縮などが観察され、中枢神経系全般にわたり形態形成異常が顕著であった。特に脊髄背側では分化した神経細胞がほとんど存在せず、神経幹細胞か

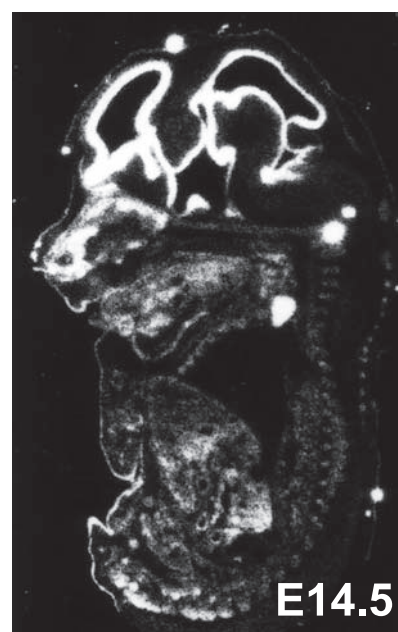


図2 マウス胎仔期（胎生 14.5 日）の *Phgdh* mRNA の発現分布

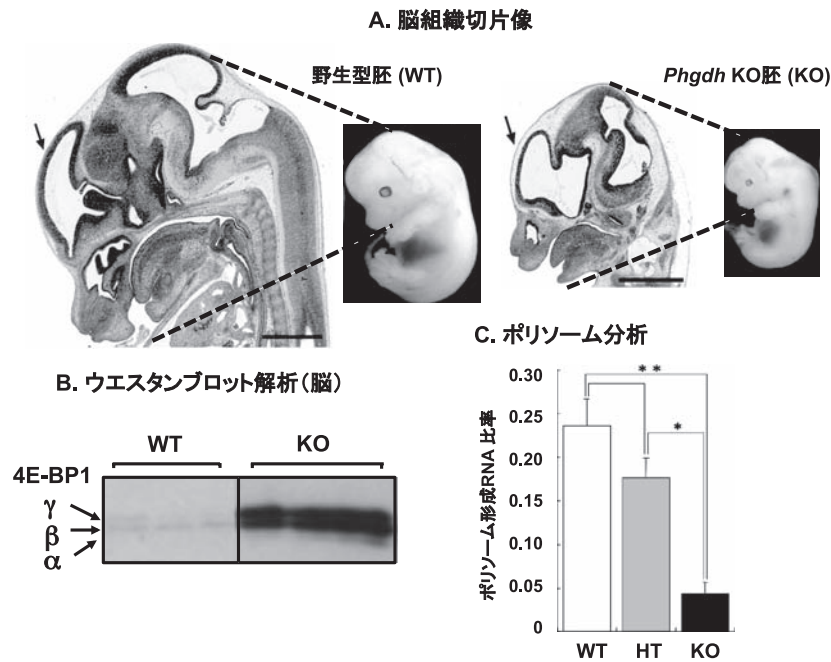


図3 *Phgdh* KO 胚の脳形態形成不全

(A) 胎生 13.5 日の野生型胚 (左) と *Phgdh* KO 胚 (右) の脳切片像と外部形態。矢印は大脳皮質を示す。(B) 野生型胚脳 (WT) と *Phgdh* KO 胚脳 (KO) における 4E-BP1 タンパク質の検出 (胎生 13.5 日)。(C) 野生型胚脳 (WT)、ヘテロ接合体 (HT) と *Phgdh* KO 胚脳 (KO) 頭部のポリソーム分析 (胎生 13.5 日)。

らの神経分化が著しく低下していた²⁰⁾。脊髄腹側には分化した神経が認められるが、その数は少なく、突起も野生型に比べ短く萎縮していた。中枢神経系の発達過程では、胎仔期に神経幹細胞である放射状グリア細胞が非対称的に分裂することで主な神経細胞が分化産生されるが、形態学的解析からはその過程が抑制されることで脳の著しい形態形成不全が生じていると推定された。

4. セリン欠乏による翻訳抑制と発達期脳形成阻害

筆者らはセリン合成不全が脳形態形成不全を導く分子機構を解明するため、KO 胚中枢神経系および末梢組織を用い、マイクロアレイによる網羅的遺伝子発現解析を行い、KO 組織で発現が変化している遺伝子の同定を試みた^{20, 21)}。その結果、増殖制御、アミノ酸代謝・輸送、転写制御、細胞死等のカテゴリーに含まれる遺伝子群が KO 胚で顕著に発現誘導されていることを見いだした。その中で翻訳抑制活性を有する *eukaryotic initiation factor 4E-binding protein 1* (*Eif4ebp1*) が、KO 胚肝臓に比べ脳と脊髄で顕著に発現誘導されていることを定量的リアルタイム PCR (QRT-PCR) で確認した²²⁾。そこで *Eif4ebp1* の発現機能解析を進め、セリン欠乏による発達不全表現型との関連を探ることとした。*Eif4ebp1* は 4E-BP1 タンパク質をコードしており、翻訳開始因子 eIF4E に対して翻訳開始複合体を形成する eIF4G と競合的に結合し、eIF4E-eIF4G 結合によるキャップ依存的翻訳開始複合体の形成を妨げ、mRNA 翻訳を阻害する²³⁾。4E-BP1 はリン酸化レベルを反映した α -,

β -, γ -フォームの 3 種に SDS-PAGE で分離され、低リン酸化型である α -と β -フォームは eIF4E に結合してキャップ依存的翻訳を阻害するが、高リン酸化型である γ -フォームは eIF4E に結合できないことから、キャップ依存的翻訳が阻害されずタンパク質合成が維持または促進される。マウスには同様の活性を持つ *Elf4ebp/4E-BP* ファミリーが 3 分子存在するが、KO 胚で誘導されるのは *Eif4ebp1/4E-BP1* のみである。

KO 胚組織における 4E-BP1 タンパク質の発現解析を行ったところ、KO 胚脳における total 4E-BP1 (α -, β -, γ -フォーム総計) は WT 胚に比して 6 倍以上 (図 3B)、脊髄でも同様であり、脳神経系で高発現していることが示された。また、肝臓においても total 4E-BP1 の有意な増加が認められたが、WT 胚に比した発現上昇率は 1.3 倍程度であり、中枢神経系での発現誘導が顕著であった。KO 胚脳で誘導された 4E-BP1 は実際に eIF4E と結合することで翻訳を抑制しているのであろうか? その検討を mRNA の 5' 末端キャップ構造を模した m7GTP-セファロースビーズによるキャップ結合プルダウンアッセイにより、細胞内の eIF4E およびその結合タンパク質を回収することで行った。eIF4E に対する 4E-BP1 と eIF4G の結合量をウェスタンブロットで比較したところ、KO 胚脳では eIF4E に対する 4E-BP1 の結合量が野生型の 5 倍に増加しており、それに対応して eIF4G の結合量が 1/5 に減少していた²²⁾。これはキャップ依存的翻訳開始複合体形成が抑制されていることを示しており、ポリソーム分析からもその顕著な減少が観察されたことから (図 3C)、KO 胚脳では mRNA 翻訳、

すなわちタンパク質合成が大きく低下していることが明らかとなった。以上より、4E-BP1の発現誘導によるタンパク質合成能減弱が胎仔期神経幹細胞の増殖能を低下させることでKO胚中枢神経系の著しい形態形成不全の一端をなす機構であると考えられた。4E-BP1のeIF4Eに対する結合能はリン酸化によって制御されており、高度にリン酸化された γ -フォームはeIF4Eに結合できない。遺伝子変異によってリン酸化部位アミノ酸を置換し、常にeIF4Eに結合可能な活性化型変異体を強制発現させると細胞周期がG1期で停滞することが報告されている²⁴⁾。

セリンの欠乏が*Eif4ebp1*/4E-BP1発現誘導の主要因であるかを、KO胚から樹立したKO-MEFによって検討した。KO-MEFを培地セリン制限条件にさらすことにより、細胞内遊離アミノ酸の中でセリンとグリシンがセリン添加時の30%程度にまで減少し、その際に*Eif4ebp1* mRNAが転写活性化によって顕著に増加することを見いだした²²⁾。このmRNA発現誘導は、培地へのセリンの添加によって抑制されるが、グリシンや他アミノ酸では低減しないことから細胞内のセリン欠乏によって転写活性化されたと考えられる。また、セリン制限2時間後から*Eif4ebp1* mRNAの増加が認められ、6時間でセリン添加条件の4倍レベルに達し、24時間後でもそのレベルを維持していた。その一方で4E-BP1タンパク質、特に低リン酸化型は培地セリン制限後24時間からウェスタンブロット上で検出可能となり、48時間で明確な発現増加が観察されることから、4E-BP1による翻訳抑制はセリン欠乏状態になってから比較的遅い段階で起こり、長時間のセリン欠乏に対する応答であることが推察された²²⁾。

Eif4ebp1/4E-BP1の発現誘導は、複数の特定ストレスにより活性化されるeIF2 α キナーゼによるeIF2 α -Ser-51残基のリン酸化と、それに引き続く転写因子ATF4の翻訳産物増加によって制御されていることが知られている。ストレスにより活性化されてeIF2 α をリン酸化するキナーゼは複数存在し、アミノ酸欠乏感知ではGCN2 (Eif2ak4)、小胞

体ストレスではPERK (Eif2ak3)、ヘム欠乏ではHIR (Eif2ak2)、ウイルス感染ではPKR (Eif2ak1)の活性化によってeIF2 α がリン酸化され、ATF4による転写活性化に集約される。このカスケードにおいてはeIF2 α リン酸化-ATF4 mRNA翻訳増加が共通下部エフェクターとなっているため、統合ストレス経路 (integrated stress response: ISR) と総称される²⁵⁾。本経路ではATF4翻訳が亢進する一方で、リン酸化されたeIF2 α はGTP結合型eIF2とMet-tRNAによる三者複合体の形成を阻害し、mRNA翻訳を全般的に抑制する。胎生13.5日KO胚脳においては野生型に比してeIF2 α リン酸化の亢進は観察されず、翻訳抑制は主に*Eif4ebp1*/4E-BP1によるものと考えられた^{21, 22)}。一方KO-MEFにおいては、培地セリン制限後6時間までeIF2 α リン酸化レベルの増加が検出され、その後はセリン添加条件との差は減少する²²⁾。その理由としてリン酸化eIF2 α を脱リン酸化するホスファターゼGadd34 (Ppp1r15a)がセリン制限条件では急激に誘導されることで脱リン酸化を受けることによると推定している。これらKO胚とMEFの解析から、セリン欠乏時の胎仔期脳においてはその初期にeIF2 α リン酸化が亢進するが一過的であり、eIF2 α リン酸化に遅れて増加する4E-BP1によって翻訳抑制が維持され、成長阻害から胎生致死に至ると考えている (図4)。この2段階の翻訳抑制機構は、膵臓 β 細胞脱落による若年性糖尿病とさまざまな中枢神経異常を伴うウォルフラム症候群原因遺伝子*Wfs1*の機能喪失や、タプシガルギンにより誘発される小胞体ストレスに対する細胞障害防御応答ときわめて類似している^{26, 27)}。しかし*Phgdh* KO胚中枢神経系とKO-MEFでは小胞体ストレスの各種指標分子は変化しておらず、一方でISRにおいてアミノ酸欠乏を感知するキナーゼであるGCN2の活性化が観察されることから、セリン欠乏による2種の翻訳抑制系の発動は不完全なタンパク質合成を防いで生存を維持するための一過的な適応応答と考えられる。ショウジョウバエにおいては4E-BPファミリーのオースログであるd4E-BPが栄養飢餓への抵抗性

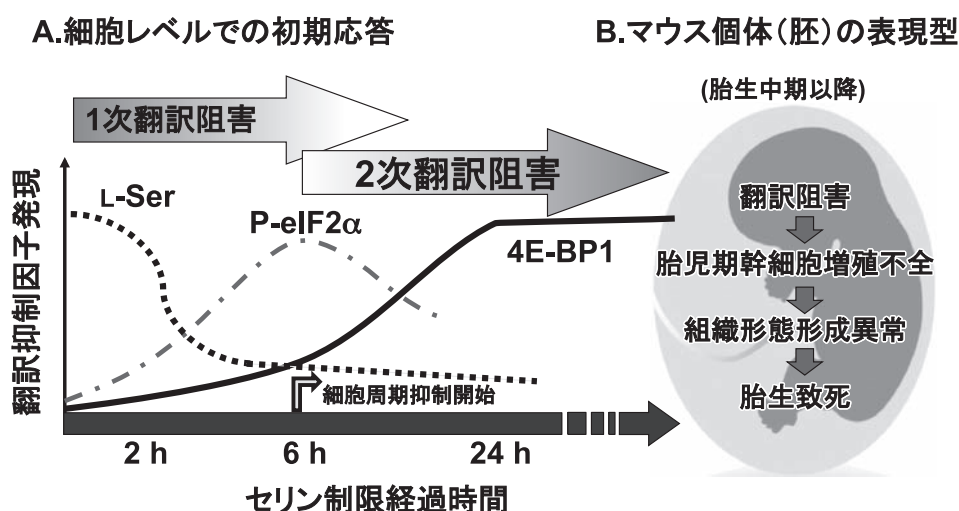


図4 セリン欠乏による翻訳抑制応答
(A) *Phgdh* KO-MEFでの初期応答。(B) *Phgdh* KO胚での翻訳抑制の帰結。

に寄与していることが報告されており²⁸⁾, *Eif4ebp1*/4E-BP1 発現誘導はアミノ酸欠乏を含む代謝ストレスに対する進化的に保存された防御機構とみなすこともできるだろう。*Eif4ebp1* の転写活性化は ATF4 によって制御されることが複数の細胞で報告されている。しかし、筆者らが shRNA ノックダウン実験で検討した限りでは、セリン欠乏による *Eif4ebp1* 転写活性化に対する ATF4 の寄与は明確ではない。また、KO 胚肝臓では脳と同程度のセリン欠乏状態であるが、*Eif4ebp1*/4E-BP1 発現誘導はわずかなレベルである。そのため、セリン欠乏による *Eif4ebp1* 転写活性化には ATF4 非依存的経路も存在し、さらに組織特異的制御も組み合わせられた機構が推定される。

KO マウス胚は胎生中期以降致死表現型を呈するため、セリン欠乏によって各組織構成細胞は細胞死に至る。組織同様に KO-MEF を培地セリン制限条件にさらすことによって、48 時間以降に急激に生存率が低下することを見いだし、セリン欠乏が細胞死の原因であることが確認できた。一方でアポトーシス様の所見は観察できず、KO 胚においても中枢神経組織、非神経組織ともに個体死に至る具体的な機序は不明のままである。上述のように、今回見いだした *Eif4ebp1*/4E-BP1 発現誘導を介した翻訳抑制は、セリン欠乏による脳形成不全機構の一端をなすものと考えられるが、筆者らは最近セリン欠乏による翻訳抑制がより速やかにかつ直接的に細胞周期進行エンジンを負に制御していることを見いだした (Sayano et al., 2014, 投稿中) (図 4)。セリン欠乏と細胞増殖異常の詳細は別の機会に譲るが、マウス個体と培養細胞レベルの解析は、細胞外からのセリン供給が十分でない場合に「リン酸化経路」による *de novo* セリン合成が細胞増殖の維持に不可欠であることを示している。近年、がん細胞での「リン酸化経路」によるセリン合成の亢進とその代謝リプログラミングへの寄与から⁹⁻¹²⁾、「リン酸化経路」構成酵素遺伝子の発現抑制によってがんの増殖抑制や退縮を目指す治療法の開発に期待が寄せられている。しかし、筆者らの得た知見では、遺伝子発現抑制によるセリン欠乏療法は、がん細胞に対する標的特異性が確保できない場合には正常細胞の増殖と生存に多大な影響を及ぼす可能性を強く示しており、高いがん細胞特異性を持つ手法の開発が望まれる。

5. 成熟期神経系におけるセリン合成不全と高次機能

全身性の *Phgdh* KO マウスは胎生致死となるため、厳密にはヒトセリン合成不全疾患の病態モデルに対応しない。そこで同疾患モデルマウスの樹立、併せて生後から成熟期にかけての中枢神経系での *de novo* セリン合成の生理機能解明を目的に、生後脳特異的に *Phgdh* を不活性化した脳特異的 KO (BKO) マウスを作製した。成熟脳での *Phgdh* の発現がほぼアストロサイトに限局されることから、BKO マウスではヒトグリア線維酸性タンパク質 (GFAP) プロモーター制御下で Cre をアストロサイト中心に発現さ

せることで、結果として海馬や大脳皮質の前脳主要領域において *Phgdh* タンパク質を同腹正常個体の 5% および 20% にまで低下させることに成功した²⁹⁾。BKO マウスは胎生致死を免れ出生し、同腹の Cre を持たない正常対照 (Floxed) マウスに比べ生後生存率や繁殖力に変化はみられないが、低体重に加え前脳や小脳の萎縮による軽度の小頭症を呈しており、ヒトセリン合成不全疾患の共通神経症状を再現していた。出生直後の BKO マウスは、脳重量や形態に変化や異常がみられず、生後から徐々に小頭症に至る (図 5A)。その発症機序については現在解析中であり、その詳細は別の機会に譲りたい。哺乳類脳には、遊離アミノ酸として D-セリンが L-セリンに対しおおむね 1:2~1:3 程度の高い比率で存在する。筆者らは BKO マウスを対象に、脳内の L-セリンと D-セリンの代謝連関と興奮性神経伝達機能の関係性について新たな知見を得た²⁹⁾。まずその背景としての D-セリンと脳機能・病態との関連について概説する。

D-セリンは、脳の興奮性神経伝達を担う NMDA 型グルタミン酸受容体のイオンチャネル活性に必須の調節因子 (co-agonist) であることが知られており、同受容体を構成する NR1 サブユニットの細胞外領域に結合する。D-セリンの結合部位にはグリシンも結合可能であるが、D-セリンの親和性が高く、かつ前脳領域ではグリシンに比して D-セリンの存在量が多いことから、少なくとも前脳では D-セリンが NMDA 受容体の機能調節に主たる役割を果たしていると考えられている。橋本と西川らによって脳に D-セリンが存在することが実証されて以来³⁰⁾、D-セリンと脳の高次機能や病態との連関が次々と明らかにされている。特に統合失調症の陰性症状において、ヒト患者死後脳や動物モデルでの数々の実験的証拠から NMDA 受容体の機能低下が主たる病因として浮上してきており、その一因に D-セリン含量の低下による NMDA 受容体の機能減弱が想定されている³¹⁾。実際に統合失調症患者の脳脊髄液中では遊離 D-セリン濃度が健常対照脳に比べて有意に低下していることが報告されている^{32,33)}。Snyder らのグループにより、脳内 D-セリンは、神経細胞とアストロサイトの細胞

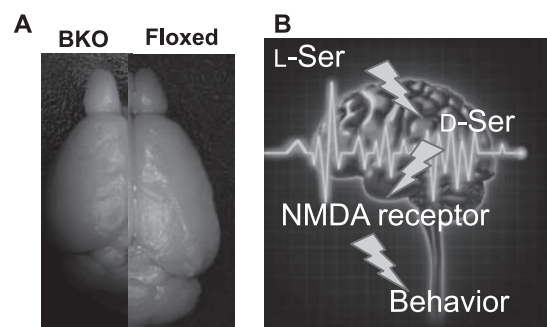


図 5 脳特異的 *Phgdh* (BKO) KO マウスの表現型 (A) BKO マウスは生後より小頭症を呈す (生後 7 週齢時の脳を撮影)²⁹⁾。(B) 脳内で合成された L-セリンによる D-セリンと NMDA 受容体を介した興奮性神経伝達制御の模式図。

質に発現分布する serine racemase (Srr) により, L 体から酵素的に光学異性体化されることで生成することが示され³⁴⁾, さらに EMS 誘発 Tyr 269 ナンセンス変異による Srr 活性喪失 (*Srr*^{Y269*}) マウスが統合失調症の行動エンドフェノタイプである感覚情報フィルター機能の障害を持つことや, ヒト統合失調症患者に連鎖した Srr の一塩基多型 (SNPs) が発見されている³⁵⁾. Srr に加え, D-セリンの脳内充足レベルに影響を与える D-アミノ酸化酵素 (D-amino acid oxidase: DAO) やその活性化因子 G72, も統合失調症の感受性遺伝子としてすでに同定されている³⁶⁾. これらの事実は脳内で D-セリンの充足度低下が統合失調症の原因となり得る可能性を示している. しかし, 脳内で D-セリンの定常レベル維持に必要な前駆体としての L-セリンは, どこから供給されているのか, 脳内 L-セリン生合成レベルの変化は D-セリンや NMDA 受容体機能に影響を及ぼすのか, という疑問は残されたままであった.

筆者らは BKO マウス脳と血清中の高感度 D, L-アミノ酸分析を行うことにより, 海馬および大脳皮質では遊離 L-セリン含量が Floxed マウスの 15~18% レベルに低下し, 同時に D-セリンもそれぞれ正常値の 10% 前後まで激減することを見いだした²⁹⁾. 小脳等のほかの領域においても同傾向の変化であった. 血清中のセリンは D 体および L 体ともに BKO と Floxed 群に有意な変化は検出されなかった. また, 脳内の D-セリンはアストロサイトで *de novo* 合成された L-セリンのみを前駆体として生成され, 神経細胞とアストロサイトに分布していることも培養アストロサイトでの Phgdh 発現抑制実験と成熟脳免疫組織化学的解析により明らかにしている³⁷⁾. さらに L-セリンの合成不全に起因する脳内 D-セリン充足度の低下が NMDA 受容体に及ぼす影響を, 分子生物学的手法によって解析を行った. 筆者らは, 神経活動に応答して速やかに転写活性化される最初期遺伝子である *activity regulated cytoskeletal-associated protein* (*Arc*) の発現を指標とした. *Arc* はさまざまな神経活動によって転写誘導されるが, NMDA 受容体アンタゴニストによって誘導は完全に遮断される³⁸⁾. そこで, 合成 NMDA 投与による受容体刺激に対する *Arc* 転写産物レベルを測定することで NMDA 受容体機能を定量的に評価した. 野生型や Floxed マウス脳を合成 NMDA で刺激すると海馬での *Arc* 転写産物レベルは有意に増加した. しかし BKO マウス海馬ではこのような誘導は観察されず, NMDA 受容体の機能が減弱していることを明らかにした. 海馬以外の領域でも特定の刺激応答としての神経活動を介した *Arc* 発現誘導が Floxed マウスに比べ顕著に低下していることを見いだしている (渡邊, 古屋, 未発表). BKO マウス成熟脳でのこれらの *Arc* 発現挙動変化は, NMDA 受容体機能の維持に脳内での「リン酸化経路」による L-セリン合成が必須であることを示す (図 5). 興味深いことに D-セリンのみが激減している *Srr*^{Y269*} マウス脳においても *Arc* mRNA 発現レベルが減少しており³⁵⁾, NMDA 受容体機能減弱による *Arc* 発現低下が推定される.

NMDA 受容体活性化に不可欠な D-セリンは脳内で合成された L-セリンによってのみ維持されることから, 「リン酸化経路」による *de novo* セリン合成能の低下は脳高次機能に深刻な影響を及ぼすものと予想できる. 筆者らは網羅的行動テストバッテリーによる BKO マウスの行動試験を行い, 広範な行動・高次機能の異常を見いだしている. それらには統合失調症に関連する複数の行動異常が含まれる (小河ら, 論文作成中). BKO マウスでの行動試験結果に対応するように, *PSAT1* 遺伝子近傍の染色体転座に起因する家族性統合失調症患者において *PSAT1* 発現の低下によるセリン含量の減少が最近報告されている⁸⁾. しかし最近国内で行われた *PHGDH* を含む L-および D-セリン代謝関連酵素遺伝子と統合失調症の関連解析 (340 人規模) では *PHGDH* の SNPs との有意な連鎖は認められなかった³⁹⁾. ただしこの報告では *SRR* の SNPs についても同様に有意な連鎖が検出されていない. これまでの BKO マウスや各種 *Srr* 変異マウスの表現型は, 脳内セリン合成・代謝の変調が NMDA 受容体機能減弱を導き, 高次神経機能を損なうことを示していることから, 今後より詳細な遺伝関連解析によって L-セリン合成と代謝をつかさどる酵素遺伝子と統合失調症等の精神疾患との関係が明らかになることを期待したい.

6. セリンは非必須アミノ酸でなければならない

全身性および脳特異的 *Phgdh* KO マウスの表現型解析から, セリンの *de novo* 合成が, 発達期から成熟期のいずれにおいても不可欠な代謝であることを示してきた. 必須アミノ酸は各発達段階において通常の摂取レベルであれば食品中のタンパク質からの供給でその需要をまかなえる. しかしセリンは個体発生の初期から終生, 自ら合成し続けなければ生存と正常な機能を維持できない. 中枢神経系において, 「リン酸化経路」*de novo* セリン合成系は発達期に活発な細胞増殖を支え (図 4), 成熟期においては L 体を介して D-セリンを維持することで興奮性神経伝達による高次機能を間接的に制御している (図 5). また, 胎仔期と同様に成熟脳の神経幹細胞にも *Phgdh* は高発現していることから^{5, 40)}, それらの増殖への *de novo* L-セリン合成の必要性を予想しており, BKO マウスでの解析を進めている. 成熟期中枢神経系は, 血液脳関門によって血流からの物質輸送が制限されて L-セリンの透過効率が低いことが知られており⁴¹⁾, 脳内で *de novo* L-セリン合成系を維持する要因となっていると思われる.

神経系以外の組織幹細胞増殖においても胚内での *de novo* L-セリン合成が必須であることや, 成熟期のセリン合成能の低下は, 代謝ストレスに対する脆弱性を高めることも明らかになりつつある. これらの表現型より筆者らは, 「リン酸化経路」セリン合成は, 発達期の活発な細胞増殖を維持して個体の生存を確保し, 成熟期にはタンパク質合成に加え, 組織特異的な機能の制御やストレスへの抵

抗性を付与する調節的な役割を担う代謝系と考えている。そのため、ゲノム内に *de novo* 合成に関与する酵素遺伝子を残す必要があり、それらに変異を持つ個体は淘汰されてきたと考えられる。すなわち、セリンは非必須アミノ酸でなければならなかった。ヒトおよびマウスでの非必須アミノ酸合成の必須性は、セリンに加えグルタミンにおいても示されている。グルタミン酸からグルタミンを合成する glutamine synthetase (GS, 正式には glutamate-ammonia ligase, Glul) の機能喪失変異はヒト新生児に呼吸不全、小頭症、表皮壊死等の複数の重篤な障害を誘発して多臓器不全によって致死に至る⁴²⁾。マウスにおいても全身性 *Glul* KO マウスは初期胚が着床できず胎生 3.5 日で致死となり、*Phgdh* KO マウスよりもより重度な表現型を呈す⁴³⁾。

高等動物におけるこのようなセリンとグルタミンの必須性は、従来の必須と非必須というアミノ酸の分類概念が適切でないことを示す。生化学の観点からすれば、タンパク質を構成するすべてのアミノ酸は生命に必須である。現状、摂食する栄養素としての必要性から、必須アミノ酸を不可欠アミノ酸 (indispensable) とし、非必須アミノ酸の場合は可欠 (dispensable) アミノ酸とする分類が提唱されている。不可欠 (必須) アミノ酸は、"One which cannot be synthesized by the animal organism out of materials ordinarily available to the cells at a speed commensurate with the demands for normal growth."⁴⁴⁾ と定義されている。一方でこれまで論じてきたヒト合成不全疾患と KO マウスの表現型より、ヒトを含む動物個体の立場からは、不可欠 (必須) アミノ酸とはその合成・供給を外部に依存して問題がないアミノ酸であり、可欠 (非必須) アミノ酸とは、その合成を non-outsourceable job として必ず自らで行う必要がある、外部にその供給を依存できない一群のアミノ酸と解釈できる。筆者らは、この outsourceable amino acids と non-outsourceable amino acids の 2 分類が一定の妥当性を持つと考えている。

7. おわりに

筆者らは、神経細胞の生存発達促進因子としてのセリンの作用機序に興味を持って研究に着手したが、マウスとヒトの遺伝子破壊/変異による個体レベルのセリン合成不全の重篤な表現型を目のあたりにするに至り、そもそもなにゆえにヒトを含む動物は非必須アミノ酸の合成を維持しているのかを、合成不全による病態の分子機序から解き明かすことを目指し、これまで *Phgdh* KO マウスの作製と解析を行ってきた。本稿で紹介した中枢神経系の形成と高次機能だけでなく、今後は *de novo* セリン合成能変化とほかの病態との関係性の理解が深まることを願っている。最近の機能ゲノミクス研究からは、非アルコール性脂肪性肝炎患者において血中セリン濃度の低下と、「リン酸化経路」酵素遺伝子発現の有意な低下が示され⁴⁵⁾、病態発症機序との関連に興味を持たれる。その解明には組織特異的 KO 等の

遺伝子改変マウスを用いたアプローチが有効であると思われる。

Phgdh ならびに「リン酸化経路」によるセリン合成活性は脳以外にも、腎臓、生殖器官、膵臓などで高い⁴⁶⁾。脳同様にこれらの臓器においても細胞タイプ特異的な発現が観察され、高度に分化した組織特異機能性細胞と栄養支持細胞の間でセリンを介した代謝連関が存在するのか、今後の解明が期待される。また、肝臓においてはタンパク質/アミノ酸栄養不足により同経路の酵素が誘導され、アミノ酸充足度の回復により急速に発現が抑制される⁴⁷⁾。このようなアミノ酸栄養状態による発現制御はほかの臓器では観察されない。細胞レベルでは *Phgdh* およびほかの「リン酸化経路」酵素のアミノ酸充足度低下による誘導は、アミノ酸センシング経路として知られ、統合ストレス経路の 1 ブランチである GCN2-eIF2 α -ATF4 カスケードによって担われるが、臓器での発現制御との対応は不明のままである⁴⁸⁾。また、ある種のがん細胞ではメチル化ヒストンによるエピジェネティックな制御機構の存在も報告されており⁴⁹⁾、多様な発現制御機構の存在が推定されるが、その詳細はいまだにほとんど解明されていない。その理解はがん細胞の増殖性制御や組織固有機能の理解につながるが予想される。

筆者らはマイクロアレイ等の機能ゲノミクス解析により、セリン欠乏が細胞に一種の情報として認識されていると考えている。その際には既知アミノ酸感知経路である GCN2-eIF2 α -ATF4 の活性化に加え、膜脂質の変化、各種ストレス伝達経路亢進、その下流としてのストレス関連性転写因子の劇的な転写誘導等、複数の細胞ストレス応答系の活性化が伴うことを見いだしている (Sayano, 2014, 投稿中; Esaki et al., 2014, 投稿中)。セリンは、膜脂質合成にも必要なため、他アミノ酸と異なり、欠乏時に膜脂質の代謝恒常性が大きく攪乱されて、それがストレス応答の起点となる可能性も浮上している。そのため、欠乏時にはタンパク質合成の抑制に加え、セリン-脂質代謝軸の破綻という視点から表現型の解明に臨む必要があると考えている。これまで動物個体および細胞内でのセリンの充足度を感知し、情報を伝え、セリンの合成ならびに連動する代謝を調節する機構の実体は、ほとんど研究されていない。近年、非必須アミノ酸のさまざまな機能特性が明らかになりつつあるが、その充足度感知をつかさどる情報伝達系や個体レベルの恒常性を支配する分子機構の解明は、セリンの機能特性の理解とその応用に大きく貢献するであろう。

謝辞

本稿で紹介した *Phgdh* KO マウスの研究は、理化学研究所脳科学総合研究センターにて平林義雄ユニットリーダー (現神経膜機能研究チーム・チームリーダー) の下で開始し、国内外の多くの研究グループとの共同研究で表現型解析を進めてきました。共同研究者の方々にこの場を借りてあらためて御礼申し上げます。

文 献

- 1) Reeds, P.J. (2000) *J. Nutr.*, **130**, 1835S-1840S.
- 2) Ichihara, A. & Greenberg, D.M. (1955) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **41**, 605-609.
- 3) Mitoma, J., Furuya, S., & Hirabayashi, Y. (1998) *Neurosci. Res.*, **30**, 195-199.
- 4) Furuya, S., Tabata, T., Mitoma, J., Yamada, K., Yamasaki, M., Makino, A., Yamamoto, T., Watanabe, M., Kano, M., & Hirabayashi, Y. (2000) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **97**, 11528-11533.
- 5) Yamasaki, M., Yamada, K., Furuya, S., Mitoma, J., Hirabayashi, Y., & Watanabe, M. (2001) *J. Neurosci.*, **21**, 7691-7704.
- 6) Yoshida, K., Furuya, S., Osuka, S., Mitoma, J., Shinoda, Y., Watanabe, M., Azuma, N., Tanaka, H., Hashikawa, T., Itohara, S., & Hirabayashi, Y. (2004) *J. Biol. Chem.*, **279**, 3573-3577.
- 7) Jaeken, J., Dethoux, M., Van Maldergem, L., Frijns, J.P., Alliet, P., Foulon, M., Carchon, H., & Van Schaftingen, E. (1996) *J. Inherit. Metab. Dis.*, **19**, 223-226.
- 8) Ozeki, Y., Pickard, B.S., Kano, S., Malloy, M.P., Zeledon, M., Sun, D.Q., Fujii, K., Wakui, K., Shirayama, Y., Fukushima, Y., Kunugi, H., Hashimoto, K., Muir, W.J., Blackwood, D.H., & Sawa, A. (2011) *Neurosci. Res.*, **69**, 154-160.
- 9) 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., Stransky, N., Tsun, Z.Y., Cowley, G.S., Barretina, J., Kalaany, N.Y., Hsu, P.P., Ottina, K., Chan, 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.
- 10) Locasale, J.W., Grassian, A.R., Melman, T., Lyssiotis, C.A., Mattaini, K.R., Bass, A.J., Heffron, G., Metallo, C.M., Mura-nen, T., Sharfi, H., Sasaki, A.T., Anastasiou, D., Mullarky, E., Vokes, N.I., Sasaki, M., Beroukhim, R., Stephanopoulos, G., Ligon, A.H., Meyerson, M., Richardson, A.L., Chin, L., Wagner, G., Asara, J.M., Brugge, J.S., Cantley, L.C., & Vander Heiden, M.G. (2011) *Nat. Genet.*, **43**, 869-874.
- 11) Chaneton, B., Hillmann, P., Zheng, L., Martin, A.C., Mad-docks, O.D., 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.
- 12) Maddocks, O.D., Berkers, C.R., Mason, S.M., Zheng, L., Blyth, K., Gottlieb, E., & Vousden, K.H. (2013) *Nature*, **493**, 542-546.
- 13) 三苦純也, 古屋茂樹, 平林義雄 (1999) 生化学, **71**, 536-541.
- 14) 古屋茂樹 (2007) 脳機能とセリン合成 (第4章), 「アミノ酸の機能特性—ライフサイエンスにおける新しい波—」(日本栄養・食糧学会監修, 矢ヶ崎・門脇・舩重・横越編集), pp. 135-169, 建帛社.
- 15) Hirabayashi, Y. & Furuya, S. (2008) *Prog. Lipid Res.*, **47**, 188-203.
- 16) van der Crabben, S.N., Verhoeven-Duif, N.M., Brilstra, E.H., Van Maldergem, L., Coskun, T., Rubio-Gozalbo, E., Berger, R., & de Koning, T.J. (2013) *J. Inherit. Metab. Dis.*, **36**, 613-619.
- 17) 古屋茂樹 (2012) 3-ホスホグリセリン酸脱水素酵素欠損症, 別冊 日本臨牀 新領域別症候群シリーズ No. 19 先天代謝異常症候群 (第2版) —病因・病態研究, 診断・治療の進歩— (遠藤文夫編集), pp. 327-331, 日本臨牀社.
- 18) 古屋茂樹 (2012) ホスホセリンアミノトランスフェラーゼ欠損症, 同書, pp. 332-334, 日本臨牀社.
- 19) 古屋茂樹 (2012) ホスホセリンホスファターゼ欠損症, 同書, pp. 335-337, 日本臨牀社.
- 20) Kawakami, Y., Yoshida, K., Yang, J.H., Suzuki, T., Azuma, N., Tanaka, H., Watanabe, M., Kuhara, S., Hirabayashi, Y., & Furuya, S. (2009) *Neurosci. Res.*, **63**, 184-193.
- 21) Furuya, S., Yoshida, K., Kawakami, Y., Yang, J.H., Sayano, T., Azuma, N., Tanaka, H., Kuhara, S., & Hirabayashi, Y. (2008) *Funct. Integr. Genomics*, **8**, 235-249.
- 22) Sayano, T., Kawakami, Y., Kusada, W., Suzuki, T., Kawano, Y., Watanabe, M., Takashima, K., Arimoto, Y., Esaki, K., Wada, A., Yoshizawa, F., Watanabe, M., Okamoto, M., Hirabayashi, Y., & Furuya, S. (2013) *FEBS J.*, **280**, 1502-1517.
- 23) Sonenberg, N. & Hinnebusch, A.G. (2009) *Cell*, **136**, 731-745.
- 24) Lynch, M., Fitzgerald, C., Johnston, K.A., Wang, S., & Schmidt, E.V. (2004) *J. Biol. Chem.*, **279**, 3327-3339.
- 25) Harding, H.P., Zhang, Y., Zeng, H., Novoa, I., Lu, P.D., Cal-fon, M., Sadri, N., Yun, C., Popko, B., Paules, R., Stojdl, D.F., Bell, J.C., Hettmann, T., Leiden, J.M., & Ron, D. (2003) *Mol. Cell*, **11**, 619-633.
- 26) Yamaguchi, S., Ishihara, H., Yamada, T., Tamura, A., Usui, M., Tominaga, R., Munakata, Y., Satake, C., Katagiri, H., Tashiro, F., Aburatani, H., Tsukiyama-Kohara, K., Miyazaki, J., Sonenberg, N., & Oka, Y. (2008) *Cell Metab.*, **7**, 269-276.
- 27) 石原寿光 (2009) 生化学, **81**, 474-485.
- 28) Tettweiler, G., Miron, M., Jenkins, M., Sonenberg, N., & Lasko, P.F. (2005) *Genes Dev.*, **19**, 1840-1843.
- 29) Yang, J.H., Wada, A., Yoshida, K., Miyoshi, Y., Sayano, T., Esaki, K., Kinoshita, O.M., Tomonaga, S., Azuma, N., Wata-nabe, M., Hamase, K., Zaitzu, K., Machida, T., Messing, A., Itohara, S., Hirabayashi, Y., & Furuya, S. (2010) *J. Biol. Chem.*, **285**, 41380-41390.
- 30) Hashimoto, A., Nishikawa, T., Hayashi, T., Fujii, N., Harada, K., Oka, T., & Takahashi, K. (1992) *FEBS Lett.*, **296**, 33-36.
- 31) Labrie, V., Wong, A.H., & Roder, J.C. (2012) *Neuropharma-cology*, **62**, 1484-1503.
- 32) Hashimoto, K., Engberg, G., Shimizu, E., Nordin, C., Lind-strom, L.H., & Iyo, M. (2005) *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, **29**, 767-769.
- 33) Bendikov, I., Nadri, C., Amar, S., Panizzutti, R., De Miranda, J., Wolosker, H., & Agam, G. (2007) *Schizophr. Res.*, **90**, 41-51.
- 34) Wolosker, H., Sheth, K.N., Takahashi, M., Mothet, J.P., Brady, R.O. Jr., Ferris, C.D., & Snyder, S.H. (1999) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **96**, 721-725.
- 35) Labrie, V., Fukumura, R., Rastogi, A., Fick, L.J., Wang, W., Boutros, P.C., Kennedy, J.L., Smeralul, M.O., Lee, F.H., Baker, G.B., Belsham, D.D., Barger, S.W., Gondo, Y., Wong, A.H., & Roder, J.C. (2009) *Hum. Mol. Genet.*, **8**, 3227-3243.
- 36) 金野柳一 (2008) 生化学, **80**, 337-343.
- 37) Ehmsen, J.T., Ma, T.M., Sason, H., Rosenberg, D., Ogo, T., Furuya, S., Snyder, S.H., & Wolosker, H. (2013) *J. Neurosci.*, **33**, 12464-12469.
- 38) Lyford, G.L., Yamagata, K., Kaufmann, W.E., Barnes, C.A., Sanders, L.K., Copeland, N.G., Gilbert, D.J., Jenkins, N.A., La-nahan, A.A., & Worley, P.F. (1995) *Neuron*, **14**, 433-445.
- 39) Ohnuma, T., Shibata, N., Maeshima, H., Baba, H., Hatano, T., Hanzawa, R., & Arai, H. (2009) *Prog. Neuropsychopharma-col. Biol. Psychiatry*, **33**, 511-518.
- 40) Kinoshita, O.M., Shinoda, Y., Sakai, K., Hashikawa, T., Watanabe, M., Machida, T., Hirabayashi, Y., & Furuya, S. (2009) *Neurosci. Lett.*, **453**, 21-26.
- 41) Bauer, D., Hamacher, K., Bröer, S., Pauleit, D., Palm, C., Zilles, K., Coenen, H.H., & Langen, K.J. (2005) *Nucl. Med. Biol.*, **32**, 793-797.
- 42) Häberle, J., Görg, B., Rutsch, F., Schmidt, E., Toutain, A., Benoist, J.F., Gelot, A., Suc, A.L., Höhne, W., Schliess, F., Häussinger, D., & Koch, H.G. (2005) *N. Engl. J. Med.*, **353**,

- 1926–1933.
- 43) He, Y., Hakvoort, T.B., Vermeulen, J.L., Lamers, W.H., & Van Roon, M.A. (2007) *Dev. Dyn.*, 236, 1865–1875.
 - 44) Borman, A., Wood, T.R., Black, H.C., Anderson, E.G., Oesterling, M.J., Womack, M., & Rose, W.C. (1946) *J. Biol. Chem.*, 166, 585–594.
 - 45) Mardinoglu, A., Agren, R., Kampf, C., Asplund, A., Uhlen, M., & Nielsen, J. (2014) *Nat. Commun.*, 5, 3083. doi: 10.1038/ncomms4083.
 - 46) Cho, H.M., Jun, D.Y., Bae, M.A., Ahn, J.D., & Kim, Y.H. (2000) *Gene*, 245, 193–201.
 - 47) Hayashi, S., Tanaka, T., Naito, J., & Suda, M. (1975) *J. Biochem.*, 77, 207–219.
 - 48) 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.
 - 49) 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 Metab.*, 18, 896–907.

著者寸描

●古屋茂樹 (ふるや しげき)

九州大学大学院農学研究院生命機能科学部門システム生物工学講座教授。理学博士。

■略歴 1990年九州大学大学院医学系研究科博士課程修了。同年日本学術振興会特別研究員 (PD)。92年理化学研究所フロンティア研究システム研究員。99年同研究所脳科学総合研究センター研究員。2005年九州大学バイオアーキテクチャーセンター教授。10年より現職。

■研究テーマと抱負 遺伝子改変によるアミノ酸代謝疾患モデル動物の作製と機能ゲノミクス解析を通じ、アミノ酸の新規代謝栄養機能の解明とその健康長寿への応用を目指しています。

●佐矢野智子 (さやの ともこ)

独立行政法人理化学研究所脳科学総合研究センター神経膜機能研究チーム特任研究員。博士 (農学)。

■略歴 2013年九州大学大学院生物資源環境科学府博士後期課程修了。同年九州大学大学院農学研究院学術特定研究者。14年より現職。

■研究テーマと抱負 セリン欠乏応答カスケードの同定と機能解析を行い、その意義の解明を目指してきました。今後はアミノ酸-脂質代謝連関に着目した研究を行う予定です。

●江崎加代子 (えさき かよこ)

日本学術振興会特別研究員 (PD) (独立行政法人理化学研究所脳科学総合研究センター分子精神科学研究チーム)。博士 (農学)。

■略歴 2009年宮崎大学農学部卒業。14年九州大学大学院生物資源環境科学府博士課程修了。14年より現職。

■研究テーマと抱負 セリン-脂質代謝軸の恒常性破綻による病態発症の分子基盤解明を主な研究テーマとしています。抱負は、皆と一緒にワクワクできる研究をすることです。