

特集「古典的代謝経路の新しい側面」によせて

栗原裕基¹⁾ 藤田道也²⁾

(¹⁾東京大学大学院医学系研究科代謝生理化学, ²⁾浜松医科大学名誉教授)

解糖系やTCAサイクルをはじめ、現在多くの教科書に掲載されている代謝経路の概略は附表に示すように1960年までにほぼ確立され、現在では古典として位置づけられている感があります。本特集号は、こうした古典的な代謝経路にかかわる酵素や分子の新しい機能と調節機構、近年になって同定された代謝経路の実体などを中心に、教科書的な代謝学を新しい視点から見つめ直すことを趣旨として企画しました。

今日、代謝経路に関する研究は、様々な研究領域と関連しながら、この10年ほどで大きく発展しています。その要因として、①イメージングやオミックス解析などの新手法の開発、②個体レベルの遺伝子機能解析の充実、③疾患原因遺伝子同定の急速な展開、④バイオインフォマティクスによるデータ解析の高度化、などが挙げられます。さらに、ポストゲノム研究の潮流の一つとして、生命現象を大きくシステムとして捉え、それを支える要素や階層間の連携という観点から、代謝経路の新しい生理的意義が明らかになってきている点も見逃せません。

本特集の内容を概観してみますと、エネルギー代謝関連のトピックとしては、AMPKに視点を置いた細胞内シグナルとエネルギー代謝のクロストーク(中津・浅野論文)、発がんメカニズムとエネルギー代謝のかかわりと治療応用(大和田・江角論文)が最近注目されています。また、イメージングをはじめとする細胞生物学的研究手法の発展により、細胞内ATP動態(今村論文)やミトコンドリアの融合と分裂の機構と役割(石原・石原論文)が明らかにされてきました。また、多彩な生物種にわたる生化学的解析からミトコンドリア複合体IIの新しい機能が示唆されています(北潔, 他論文)。脂質代謝では、進歩したメタボローム解析による詳細なプロファイリングや生理機能の解明(北芳博論文)、リン脂質のアシル基交換に重要なLands回路に関係する多くのアシル基転移酵素の単離と同定、予見される病態との関連(原山・清水論文)などが示されています。リポ蛋白代謝では新しい制御機構と治療応用(岡崎論文)、尿酸代謝ではキサンチンデヒドロゲナーゼ/オキシダーゼの多角的な研究(櫛山論文)、栄養代謝においては飢餓応答としてのオートファジーの役割が注目されています(久万・水島論文)。他方、アセチル化をはじめとするタンパク質の化学修飾は、代謝経路の調節(古園・吉田論文)やエピジェネティックな制御機構(東田論文)など広範な細胞機能における役割が注目され、関連分野の中心的な課題となっています。そして、個々の細胞におけるこれらの代謝経路が臓器間ネットワークによってどのように統合され、生体の恒常性維持を担っているかは古典的であると同時に最先端のテーマともなっています(山田・片桐論文)。

本稿には、代謝の全体像を示す簡単な代謝マップを用意しました(附図)。この地図を片手に本特集号を旅することで、新しい風景が読者の眼前に開けることを期待します。

附表 代謝経路関連事項年表(1900-1960)

年	著者	関連事項
1901	高峰譲吉	アドレナリンの単離
1905	Franz Knoop	脂肪酸分解の基本過程の提唱($\rightarrow \beta$ 酸化)
1910	鈴木梅太郎	オリザリン(ビタミン B1)の発見
1918	Gustav Embden, Otto Meyerhof	グルコース分解による乳酸生成の発見($\rightarrow$ 解糖系)
1922	Frederick Banting, Charles Best	インスリンの発見
1925	David Keilin	シトクロム系の発見($\rightarrow$ 電子伝達系)
1929	Karl Lohmann	ATP の発見
1931	Carl Cori, Gerty Cori-Radnitz	Cori 回路の提唱
1932	Hans Krebs, Kurt Henseleit	尿素回路の提唱
1934	Edward Kendall	副腎皮質ホルモンの単離
1935	Ulf von Euler	プロスタグランジンの発見
1937	Hans Krebs	TCA 回路の提唱
1942	Konrad Bloch	コレステロール合成系の提唱
1945	Fritz Lipmann	コエンザイム A の発見
1949	Albert Lehninger, Eugene Kennedy	酸化的リン酸化による ATP 生成の提唱
1953	James Watson, Francis Crick	DNA 二重らせんモデルの提唱
1956	Otto Warburg	Warburg 効果の提唱
1958	William Lands	Lands 回路の提唱
1959	Feodor Lynen	脂肪酸合成系の提唱