

# ヘキソキナーゼ2による細胞死抑制機構： Akt/mTORC1シグナルとのクロストークによる ミトコンドリア保護作用とオートファジー活性化

宮本 重規

ヘキソキナーゼは解糖系の初段酵素であり、グルコースをリン酸化する。ヘキソキナーゼ2は心臓を含むインスリン感受性臓器やがん細胞に多く発現しているアイソザイムである。ヘキソキナーゼ2の発現量はAkt/mTORC1シグナルによって正の制御を受ける。ミトコンドリアに局在するヘキソキナーゼ2は、ミトコンドリア依存性の細胞死を抑制する作用を持つが、我々は、Aktがヘキソキナーゼ2をリン酸化することで、ミトコンドリアへの局在を増加させることを示した。さらに、ヘキソキナーゼ2がグルコースの欠乏に応答しmTORC1に結合・阻害することで細胞保護的なオートファジーを促進することを見いだした。これらの結果は、エネルギー代謝と細胞生存シグナルの直接的な関連を示す分子機構の一例である。

## 1. はじめに

ヘキソキナーゼ (hexokinase) は解糖系の初段酵素であり、細胞内に取り込まれたグルコースをリン酸化し、グルコース 6-リン酸 (glucose 6-phosphate: G6P) を生成する。G6Pは解糖系のみならず、ペントースリン酸経路 (pentose phosphate pathway: PPP)、グリコーゲン生成、そしてヘキソサミン合成の基質として利用される。したがって、ヘキソキナーゼは、同化作用、異化作用の両面を制御する重要な酵素といえる<sup>1-5)</sup>。

ヘキソキナーゼには四つのアイソザイムが存在する。ヘキソキナーゼ1, 2, そして3は生物の進化過程で酵母等のプロトタイプ型からの遺伝子重複と融合が起こり、相同性の高いポリペプチドが二つつながった100kDaの分子である。一方、ヘキソキナーゼ4 (グルコキナーゼ) は単量体型で50kDaである (図1A)。ヘキソキナーゼ2のみが二つの酵素活性領域の活性を保存しており、ヘキソキナーゼ1と3ではC末端側の半分が酵素活性を持つ。ヘキソキナー

ゼ1は脳における主要なヘキソキナーゼであるが、脳以外にもさまざまな組織に広く発現しており、ヘキソキナーゼ3はさまざまな組織に発現がみられるものの、どの組織においてもその発現は低く、ヘキソキナーゼ4は主に肝臓と膵臓に発現している。ヘキソキナーゼ2は筋肉細胞、骨格筋細胞、脂肪細胞等のインスリン感受性臓器に多く発現している<sup>2-8)</sup>。

1960~70年代の研究により、ヘキソキナーゼ1と2が細胞質だけではなくミトコンドリアにも局在することが見いだされ<sup>9, 10)</sup>、その後の研究によりN末端がミトコンドリア局在モチーフとして重要であることが示された<sup>11, 12)</sup>。このミトコンドリアへの局在は、解糖系と酸化的リン酸化の共役 (カップリング) を促進するというエネルギー代謝における利点とミトコンドリア保護作用という二つの利点を併せ持つ (図1B)<sup>2, 4, 13-15)</sup>。ヘキソキナーゼ1, 2と3の活性は、G6Pによる負のフィードバック制御を受けることが知られているが、ヘキソキナーゼ1と2のミトコンドリア局在は、その活性同様にG6Pによる負の制御を受けることが*in vitro*実験において示されている<sup>9, 16-20)</sup>。しかし、細胞内ではヘキソキナーゼ2の局在が虚血状態や増殖因子の存在等の細胞内外の環境に応じて大きく変化するのに対して、ヘキソキナーゼ1の局在は比較的一定で変化しにくく、実際のヘキソキナーゼ1とヘキソキナーゼ2のミトコンドリア局在には生理学的な違いがある<sup>17, 21-23)</sup>。

ヘキソキナーゼ2は多くのがん細胞で過剰発現がみられ、がん細胞の特徴の一つであるWarburg効果<sup>24)</sup>、すな

カリフォルニア大学サンディエゴ校薬理学講座 (9500 Gilman Drive, La Jolla, CA 92093-0636)

**Hexokinase 2 mediated cellular protection: interaction with Akt/mTORC1 to regulate mitochondrial protection and autophagy**

Shigeki Miyamoto (University of California San Diego, Department of Pharmacology, 9500 Gilman Drive, La Jolla, CA 92093-0636)

DOI: 10.14952/SEIKAGAKU.2017.890199

© 2017 公益社団法人日本生化学会

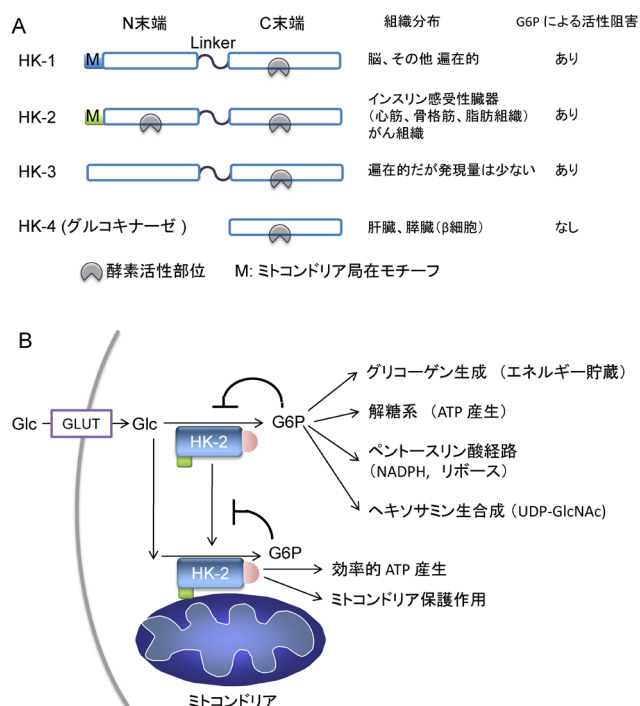


図1 ヘキソキナーゼアイソザイム(A)と、ヘキソキナーゼ2の生理的機能とミトコンドリア局在(B)  
 HK: ヘキソキナーゼ, Glc: グルコース, GLUT: 糖輸送体, G6P: グルコース 6-リン酸.

わち有酸素下においてがん細胞がミトコンドリアの酸化的リン酸化よりも、解糖系を用いてアデノシン5'-三リン酸 (adenosine 5'-triphosphate: ATP) を産生する現象 [好氣的解糖 (aerobic glycolysis)] への関与が指摘されている<sup>15, 25-28)</sup>。がん細胞の増殖に伴い、他のアイソザイムからヘキソキナーゼ2へのシフトも報告されている。たとえば、正常な肝細胞における主なヘキソキナーゼアイソザイムはヘキソキナーゼ4 (グルコキナーゼ) であり、ヘキソキナーゼ2の発現はみられない。しかし、肝細胞がんにおいては発現パターンの逆転が起こり、ヘキソキナーゼ4の発現が抑えられ、ヘキソキナーゼ2の発現増加がみられる<sup>29, 30)</sup>。同様にヘキソキナーゼ1からヘキソキナーゼ2へのシフトがグリア細胞から多形性膠芽腫への腫瘍形成で報告されている<sup>31)</sup>。がん細胞における代謝系の再プログラム化 (metabolic reprogramming) の重要性が注目されているが、ヘキソキナーゼ2の過剰発現もその一因として捉えることができる。エネルギー代謝における重要性のみならず、ヘキソキナーゼ2はその多様な細胞保護作用 (図2) を介して、がん細胞死抑制にも重要な役割を担っている。ヘキソキナーゼ2コンディショナルノックアウトマウスを使った最近の研究において、ヘキソキナーゼ2ががんの発生の初期段階 (initiation) からその維持 (maintenance) に至る過程において重要な役割を果たしていることが示され、がん治療のターゲット分子として注目されている<sup>32)</sup>。

Aktは、インスリンによりホスホイノシチド3-キナーゼ (phosphoinositide 3-kinase: PI3K) を介して活性化され

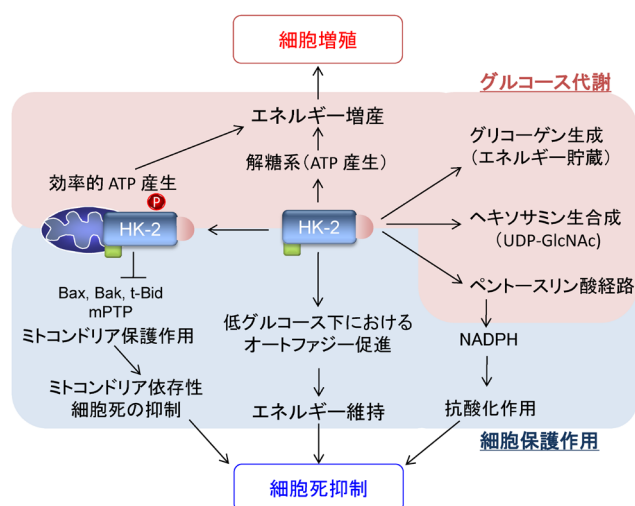


図2 ヘキソキナーゼ2により制御を受ける細胞機能  
 ヘキソキナーゼ2は、解糖系によるエネルギー産生をはじめ、その他のグルコース代謝、さまざまな細胞保護作用の制御に関わっている。mPTP: mitochondrial permeability transition pore (ミトコンドリア膜透過性遷移孔)。

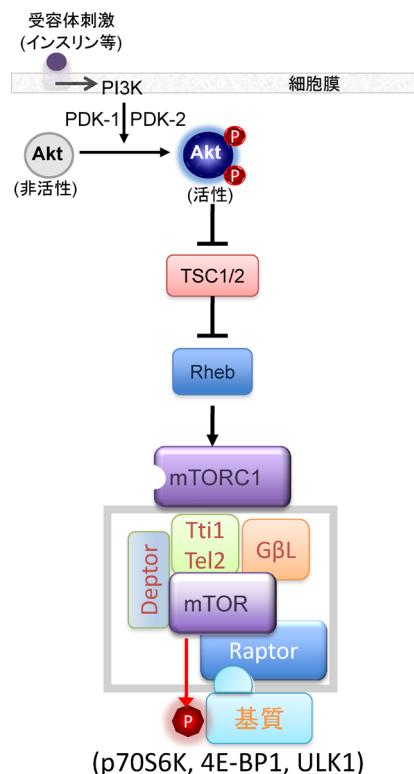


図3 Akt-mTORC1 シグナル経路  
 増殖因子の受容体結合により刺激されたPI3Kが、PDK-1/2 (3-ホスホイノシチド依存性プロテインキナーゼ) を介してAktをリン酸化・活性化する。AktはTSC1/2を抑制することでRhebを活性化し、mTORC1の活性化を引き起こす。mTORC1はmTOR, Raptor, Deptor, Tti1/Tel2, GβL等からなる分子複合体であり、その基質としては、p70S6K, 4E-BP1やULK1があげられる。mTORC1はオートファジー促進性の酵素であるULK1をリン酸化し抑制することで、オートファジーを抑える。

る酵素であり、細胞膜上の糖輸送体 (glucose transporter: GLUT) を増加させることでインスリンによるグルコースの細胞内への取り込みの増加に重要な役割を果たしている

(図3)<sup>3, 33-39)</sup>.

Aktはインスリンのみならず、さまざまなチロシンキナーゼ型受容体やGタンパク質共役受容体 (GPCR) 刺激に応答して活性化されることが知られている。グルコースの取り込みの増加作用に加えて、Aktは細胞保護作用や細胞増殖作用を有しており、がん細胞での過剰発現と活性化が知られている<sup>3, 33, 34)</sup>。たとえば、Aktの活性化は、EGF受容体の活性化変異や、PTEN遺伝子変異によるがん発症の一因である。Aktの下流の中心的シグナル分子として哺乳類ラパマイシン標的タンパク質 (mammalian target of rapamycin : mTOR) がある (図3)。mTORは、機能的に異なる2種類のタンパク質複合体 (mTORC1とmTORC2) を形成し、regulatory associated protein of mTOR (Raptor) を含む複合体がmTORC1、rapamycin-insensitive companion of mTOR (Rictor) を含む複合体がmTORC2である<sup>40-42)</sup>。mTORC1は、p70S6キナーゼ (p70S6K) や4E-BP1などの制御を介して細胞増殖を促進し、ULK1を阻害することでオートファジーに対するブレーキとして機能している。

エネルギー代謝シグナルと細胞生存シグナルのクロストークは、細胞内外における環境変化への迅速な細胞応答を可能にする。本稿では、その一例としてヘキソキナーゼ2とAkt/mTORC1シグナル伝達経路の相互作用によるエネルギー代謝の調節、ミトコンドリア保護作用、そしてオートファジーの制御について筆者らの研究成果を交えつつ、最近の知見を紹介する (図2)。

## 2. ヘキソキナーゼ2の発現調節

ヘキソキナーゼは上流シグナルによる制御を必要とせず、常に活性化状態にあるため、その発現量の増加は直接その活性化増加に結びつく。ヘキソキナーゼ2の発現量はさまざまな組織でダイナミックに変動することが知られており、前述のがん細胞における過剰発現もその一例である。インスリン依存性の糖尿病である1型糖尿病モデル動物では、心筋や脂肪組織等のインスリン感受性組織におけるヘキソキナーゼ2の発現量が減少しており、インスリン投与によって発現量が回復することが60~70年代から知られている<sup>22, 43-46)</sup>。Aktとヘキソキナーゼ2はがん細胞において過剰発現し、さらにともにインスリンにより発現量が増加することから、PI3K/Aktシグナル伝達系とヘキソキナーゼ2の発現量に正の相関があることがわかる<sup>46-51)</sup>。さらに最近の研究によって、Aktの下流シグナルとしてmTORC1がヘキソキナーゼ2の発現増加に重要な役割を果たしていることが明らかになっている (図4)<sup>52, 53)</sup>。mTORC1の活性化は、ヘキソキナーゼ2のみならず、ほぼすべての解糖系分子の遺伝子の発現を増加させることが示されており<sup>53)</sup>、これは、Akt/mTORC1シグナル伝達系と解糖系の密接な関連を示唆するものである。また最近、解糖系とmTORC1シグナル経路の同時阻害ががん細胞の増殖抑制に有効である可能性が示された<sup>54)</sup>。一方で、がん抑制

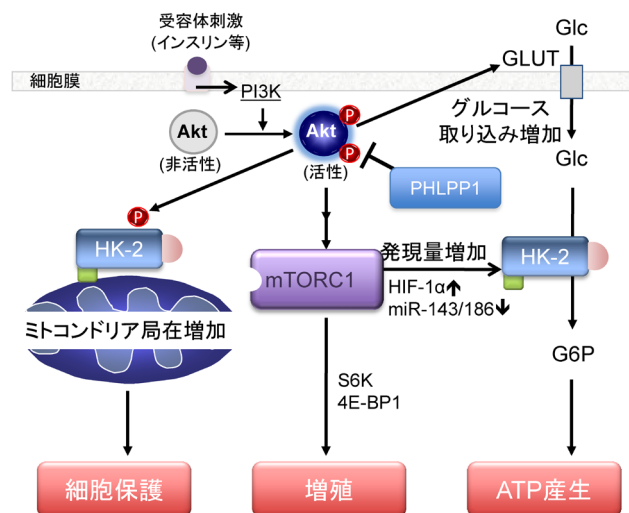


図4 Akt-mTORC1によるヘキソキナーゼ2の発現量、ミトコンドリア局在の制御

Aktの活性化は、mTORC1を介して、ヘキソキナーゼ2の発現量を増加させる。また、Aktはヘキソキナーゼ2をリン酸化することでミトコンドリア局在を促進し、ミトコンドリア保護作用を示す。

遺伝子であるp53は解糖系を抑制的に制御することが報告されており<sup>55, 56)</sup>、病態時におけるmetabolic reprogrammingの機序の詳細が明らかになりつつある。

HIF-1αは、低酸素状態でその分解が抑制される転写因子であり、低酸素状態への細胞の適応に重要な役割を果たす。ヘキソキナーゼ2のプロモーター領域には、HIF-1αに結合するコンセンサス配列が存在し、事実、低酸素状態でヘキソキナーゼ2の発現は増加する<sup>57-61)</sup>。この低酸素状態におけるHIF-1αによるヘキソキナーゼ2の発現増加は、低酸素時に解糖系を増加させることでATPレベルの維持を可能にするものであり、細胞のエネルギー代謝の適応の一端として解釈できる。また、HIF-1αの発現量そのものがAkt/mTORC1シグナル伝達経路によって転写・翻訳のレベルで調節されており、低酸素時のタンパク質分解とは異なる調節機構として作用している<sup>62-64)</sup>。

マイクロRNA (microRNA : miRNA) は短い非コードRNAであり、メッセンジャーRNA (messenger RNA : mRNA) に結合しその翻訳を抑制することで遺伝子発現を抑制する。miR-143はがん抑制miRNAの一つとして知られており、ヘキソキナーゼ2の発現を抑制する<sup>65-70)</sup>。miR-143は心筋細胞でも発現がみられ、心筋特異的miR-143のトランスジェニックマウスにおいては、ヘキソキナーゼ2の発現が減少していることが示されている<sup>71)</sup>。一方で、mTORC1の活性がmiR-143の発現を抑制することが報告されており、mTORC1によるmiR-143の発現抑制が、ヘキソキナーゼ2の発現増加に関与している可能性がある<sup>65, 72)</sup>。miR-143同様、最近の研究によってそのがん抑制性が示されたmiRNAにmiR-186があげられる。興味深いことに、miR-186はHIF-1αをターゲットとすることでヘキソキナーゼ2や他の解糖系の分子の発現を抑え、胃がんにおける解



糖系の増強を抑制する<sup>73)</sup>。一方で、miR-155はがんの増殖を促進するが、このmiRNAはヘキソキナーゼ2の発現を増加させる<sup>74)</sup>。miRNAの性質上このmiR-155の作用は直接的なものとは考えにくく、miR-143を減少させることと関連があるようである<sup>74)</sup>。また、mTORC1が、Mdm2の発現増加を介してmiRNA前駆体の産生に重要な分子であるDroshaのエピキチン化とその分解を促進することで、多くのmiRNAの生合成を阻害することが最近の研究により明らかになった<sup>75)</sup>。このことはmTORC1がmiRNA発現の主要な抑制制御機構として機能することを示しており、mTORC1による細胞増殖を含む多様な生理作用を説明する一つの重要な機構であると思われる。Akt/mTORC1シグナル、miRNA、そしてHIF-1 $\alpha$ をはじめとする転写因子が、どのような相互影響を経て解糖系や酸化的リン酸をつかさどる分子の発現量を調節し、細胞の環境変化への適応や病態の発生に寄与しているのか今後の展開が楽しみな領域の一つである。

### 3. ヘキソキナーゼ2による細胞保護作用

これまでに、さまざまな細胞においてヘキソキナーゼ2の強制発現による細胞保護作用が報告されている(図2)。たとえば、我々は心筋細胞においてヘキソキナーゼ2のアデノウイルスによる発現が活性酸素種(reactive oxygen species: ROS)による細胞死を抑制することを示した<sup>20, 76)</sup>。多形性膠芽腫においてもヘキソキナーゼ2の強制発現がその増殖能の増強と細胞死の抑制を引き起こすことが示されている<sup>31)</sup>。心特異的ヘキソキナーゼ2トランスジェニックマウスでは圧負荷誘発性の心肥大が抑制され<sup>77)</sup>、一方、ヘキソキナーゼ2のヘテロ欠損マウスでは肥大の進行と心不全への移行が促進される<sup>78)</sup>。活性酸素の増加はさまざまな病態の誘発因子であるが、ヘキソキナーゼ2の心保護作用の一つの機序として、ペントースリン酸経路を介してのNADPHの増加による抗酸化作用があげられる(図2)<sup>77, 78)</sup>。GLUT1とヘキソキナーゼ1の発現による造血細胞における細胞保護作用や、TIGAR (TP53-induced glycolysis and apoptosis regulator)による細胞保護作用にもペントースリン酸経路の増強によるNADPHの増加が重要な役割を果たすことが知られている<sup>79, 80)</sup>。

ミトコンドリアはATPを合成するエネルギー生産工場という生理学的な役割を担う一方、ストレス条件下ではアポトーシスやネクローシスを誘発することで細胞死をつかさどる(mitochondrial death pathway)。ミトコンドリアに局在するヘキソキナーゼ2は、このmitochondrial death pathwayに対して抑制的に働く(図2)。ミトコンドリアによるアポトーシスの促進は、アポトーシス促進性のBcl-2ファミリー(Bax, Bak, t-Bid等)がミトコンドリア外膜に細孔を形成し、その外膜透過性を上げることで引き起こされるが<sup>81-84)</sup>、ヘキソキナーゼ2は、Bax, Bak, t-Bidのミトコンドリア外膜への局在を拮抗的に阻害することで、その

細胞保護作用を示す<sup>85-90)</sup>。その後、ヘキソキナーゼ2のミトコンドリアへの局在が細胞内のCa<sup>2+</sup>過負荷やROSによる細胞死を抑制することが示された<sup>86)</sup>。ミトコンドリア膜透過性遷移孔(mitochondrial permeability transition pore: mPTP)の開口は、細胞内Ca<sup>2+</sup>過負荷やROSの増加によって引き起こされ、1.5 kDa以下の分子を非選択的に通過させ、ミトコンドリア内膜の脱分極、膨張と外膜の破裂、最終的にはネクローシスやアポトーシスを惹起する<sup>82, 91-93)</sup>。したがって、先の実験結果は、ヘキソキナーゼ2のミトコンドリアへの局在がmPTPの開口を阻害することを示唆するものであり、その後この抗mPTP作用は、我々を含む多数のその後の研究によって、心筋細胞やさまざまながん細胞で重要な役割を果たすことが確認された<sup>76, 94-97)</sup>。しかし、mPTPの正確な構成分子がいまだに同定されていないこともあり、その作用機序は完全には明らかになってはいない。前述のヘキソキナーゼ2のミトコンドリアへの局在による解糖系と酸化的リン酸化の共役の促進が、結果的にミトコンドリア内膜によるプロトン勾配を減少させることで内膜をわずかに脱分極させ、ミトコンドリアによるROSの産生を抑制することでmPTPの開口を抑えることが示唆されている<sup>98, 99)</sup>。わずかな脱分極によるROS産生抑制と保護作用は、ミトコンドリアATP感受性K<sup>+</sup>(K<sub>ATP</sub>)チャネル開口薬の細胞保護作用<sup>100, 101)</sup>やミトコンドリアタンパク質である脱共役タンパク質(uncoupling protein: UCP)による細胞保護作用の作用機序<sup>102)</sup>としても知られている。

しかしながら、ヘキソキナーゼ2のミトコンドリアへの局在の増加は、過酸化水素によるmPTPの開口とその結果としての細胞死を抑制することから<sup>20, 76, 103)</sup>、より直接的な阻害作用の存在も示唆される。ノックアウトマウスを用いた実験より、cyclophilin DはmPTPの開口を促進する分子として作用することが示されており<sup>104, 105)</sup>、ヘキソキナーゼ2(抑制性)とcyclophilin D(促進性)の両分子がどのように機能的に関連し、またどのようにそれが制御されているのか解明が待たれる。これまでadenine nucleotide translocase (ANT), voltage-dependent anion channel (VDAC)やmitochondrial phosphate carrier (PiC)といったさまざまな分子がmPTPの構成分子として示唆されてきたが、ノックアウトマウスの解析によりその中心的な分子としての関与が否定されてきた<sup>93, 106-109)</sup>。現在、ATP合成酵素(F<sub>1</sub>F<sub>0</sub>ATP synthase)がmPTPの主要な構成分子として有力視されており<sup>110)</sup>、ヘキソキナーゼ2を含むmPTPの制御分子との物理的・機能的関係性の研究が進んでいる<sup>93, 111)</sup>。また、アポトーシス促進性のBcl-2ファミリータンパク質(Bax/Bak)によるmPTPの制御も議論に上がって久しいが、最近の研究により、Bax/BakがmPTPの感受性を増加させることが報告された<sup>112)</sup>。また、Bax/Bakによるミトコンドリア外膜の透過性の増加が、mPTPによる最終的なミトコンドリアの破裂と細胞死の誘発に関わっていることも報告された<sup>113)</sup>。したがって、前述のミトコンドリアに局

在したヘキソキナーゼ2によるBax/Bakに対する競合的な拮抗作用が、mPTPによる細胞死への抑制につながる可能性がある。

#### 4. Aktによるヘキソキナーゼ2のミトコンドリア局在の制御

Aktは、グルコース細胞内取り込みの促進作用とは別に、強い細胞保護作用を持つリン酸化酵素である<sup>3, 33-39</sup>。Aktのミトコンドリア保護作用としては、アポトーシス促進性のBH3-onlyタンパク質Badのリン酸化によりミトコンドリア外膜透過性の上昇を抑制することがよく知られているが<sup>114</sup>、2000年代初頭に、Aktの過剰発現によってミトコンドリア分画中のヘキソキナーゼ2活性が上昇し、この増加がAktのアポトーシス抑制作用に重要であることが示され<sup>115</sup>、続いてAktによるmPTPの阻害にもミトコンドリアに局在するヘキソキナーゼ2が中心的な役割を果たしていることが示された<sup>86</sup>。実際、心筋において、ミトコンドリアに局在するヘキソキナーゼ2のレベルはインスリンやモルヒネの投与、虚血プレコンディショニング等の虚血・再灌流障害に対して心保護作用のある処置によって増加する<sup>20, 76, 116-118</sup>。このとき、ヘキソキナーゼ1のミトコンドリア局在は変化しない。このAktによるヘキソキナーゼ2の細胞質からミトコンドリアへの移動（translocation）の機序は不明であった。我々は、心筋における虚血再灌流障害に対して強い保護作用を示すAktのミトコンドリア保護作用機序の解明を進めている中で、ヘキソキナーゼ2に注目し、ヘキソキナーゼ2がAktによるリン酸化コンセンサス配列（RxRxxS/T）を有し、Aktがヘキソキナーゼ2のアミノ酸配列の473番目のトレオニン（RARQKT<sup>473</sup>）を直接リン酸化することで、ヘキソキナーゼ2のミトコンドリアへの局在を増加させ心筋細胞死を抑制することを明らかにした（図4）<sup>20, 76</sup>。その後、他の研究によっても同様な結果が示された<sup>119-123</sup>。ヘキソキナーゼ2にみられたコンセンサス配列は、ヒト、マウス、ラットと異なる種で保存されている一方、他の三つのヘキソキナーゼにはみられなかったため、ヘキソキナーゼ2に限られた制御でありAktとヘキソキナーゼ2の機能的関連性の高さを示すものと思われる。前述したように、G6Pはヘキソキナーゼ2をミトコンドリアから解離させる作用があるが、我々は、Aktによるリン酸化によりG6Pによる解離作用に対するヘキソキナーゼ2の感受性の低下が起こることを示した<sup>20</sup>。Aktによるリン酸化は、G6Pによるヘキソキナーゼ2の酵素活性阻害には影響を与えなかったことから、G6Pのヘキソキナーゼ2への結合には影響がないと思われる。ヘキソキナーゼ2は、N末端半分、C末端半分と相同性の高いポリペプチドが連結されている構造を持っており、Aktリン酸化部位であるトレオニン473は、その連結部位にあたることから、リン酸化による構造変化がミトコンドリアへの結合を強めている可能性がある。

PH domain and leucine rich repeat protein phosphatase (PHLPP) は、Aktを特異的に脱リン酸化し不活化するホスファターゼとして最近発見された<sup>124</sup>。PHLPP1とPHLPP2の二つのアイソザイムが存在し、多くのがん組織でPHLPP1またはPHLPP2の発現が減少していることから、がんにおけるAktの活性化増強の一因であると現在考えられている<sup>124-131</sup>。我々は、PHLPP1ノックアウトマウスを用いて、PHLPP1が心筋細胞に発現していること、Aktを脱リン酸化し活性を抑えることを見いだした（図4）<sup>121</sup>。また、PHLPP1は細胞質だけでなくミトコンドリアにも局在し、ミトコンドリアにおけるAktの活性そしてヘキソキナーゼ2の結合を局所的に抑制する負の制御機構として機能している可能性を示唆した<sup>121</sup>。これは、ヘキソキナーゼ2のミトコンドリアへの局在とその保護作用が、リン酸化酵素と脱リン酸化酵素のダイナミックなバランスで調節されていることを示しており、ヘキソキナーゼ2のミトコンドリア局在の調節が、さまざまな刺激に対する細胞応答の一つとして重要な役割を果たす可能性を示唆するものである。

Aktによるリン酸化以外のヘキソキナーゼ2のミトコンドリア局在調節シグナルもここで簡単にふれておきたい。1) グリコーゲン合成酵素キナーゼ（glycogen synthase kinase 3: GSK-3）は、グリコーゲン合成酵素をリン酸化し不活化する酵素として同定された。GSK-3は恒常的に活性化状態にあり、Aktによるリン酸化で不活化される<sup>132, 133</sup>。二つあるアイソザイムの一つであるGSK-3 $\beta$ は細胞死への関与が指摘されている分子であり、VDACをリン酸化することでヘキソキナーゼ2のVDACへの結合を阻害する。したがって、Aktの下流シグナルとして、GSK-3 $\beta$ がヘキソキナーゼ2のミトコンドリアへの局在を調節している可能性が示唆されている<sup>92, 111, 134</sup>。2) myotonic dystrophy protein kinase (DMPK) は、その遺伝子変異が1型筋強直性ジストロフィーの原因となる酵素であり、そのアイソザイムの一つであるDMPK-Aは、骨格筋のミトコンドリアにおいてSrcとヘキソキナーゼ2の分子複合体を形成し、ヘキソキナーゼ2のミトコンドリア局在を増加させることが報告された<sup>135</sup>。3) がん抑制遺伝子であるp53は細胞死を促進する転写因子であるが、低レベルでの活性化や生理学的なレベルの活性化では逆に抗酸化作用を示す細胞保護的な側面があることが報告されている。前述のTIGARはp53によってその発現が調節される分子であり、ペントースリン酸経路の促進による抗酸化作用<sup>79, 80</sup>を示すが、同時にミトコンドリアにも局在し、ヘキソキナーゼ2のミトコンドリアへの結合を安定化することでミトコンドリアによるROSの産生を抑えることが示された<sup>136</sup>。

最近、マクロファージにおけるグラム陽性菌の細胞壁の一部をなす多糖であるペプチドグリカンによるNLRP3インフラマソーム（inflammasome）の活性化にヘキソキナーゼ2のミトコンドリアからの遊離が必要であること、ヘキソキナーゼ2のミトコンドリアからの遊離がNLRP3イン



フラマソームを活性化するのに十分であることが示された<sup>137)</sup>。ヘキソキナーゼ2のミトコンドリア局在・細胞内局在の変化が、自然免疫応答 (innate immune response) を調節することを示す結果である。以前から、がん細胞同様、免疫細胞の活性化においてヘキソキナーゼ2発現増加と好氣的解糖促進が起こることが報告されており<sup>138-140)</sup>、免疫細胞における metabolic reprogramming や、その機能へのヘキソキナーゼ2の関与は今後の楽しい研究領域である。また、ヘキソキナーゼ2のミトコンドリア局在の減少そのものが細胞内シグナルとして機能することは、ヘキソキナーゼ2のミトコンドリアへの局在が虚血心筋で減少していること<sup>23, 141, 142)</sup> を考え合わせてみると非常に興味深い。

## 5. ヘキソキナーゼ2による mTORC1 の抑制とオートファジーの調節

オートファジー (自食作用) は、50年ほど前にリソソームの発見者である De Duve 博士によって最初に報告・命名された細胞機能であり、栄養飢餓状態に反応して活性化される<sup>143)</sup>。オートファジーは、細胞内の不要な分子や細胞内小器官をオートファゴソーム (autophagosome) と呼ばれる小胞に取り込み、リソソームと融合・消化することでアミノ酸や脂肪酸を作り出し、栄養飢餓状態でのタンパク質の合成やエネルギー産生を可能にして細胞生存を延長する<sup>144-146)</sup>。オートファジーは、細胞がエネルギーの不足を感知して起こり以下の段階を経て完了する (図5)。1) 細胞質中に膜構造が形成される (membrane nucleation)、2) 膜の伸張と細胞質成分の取り込み (elongation)、3) 二重膜からなる小胞の形成 (autophagosome formation)、4) オートファゴソームのリソソームとの融合 (autolysosome formation)、5) リソソームによる内容物の分解である。オートファジーの発見後、それが酵母からヒトまで真核生物に広く保存された細胞機能であることが明らかとなったが、その分子機構や生理的意義は長らく明確になっていなかった。オートファジーによる細胞内での基質

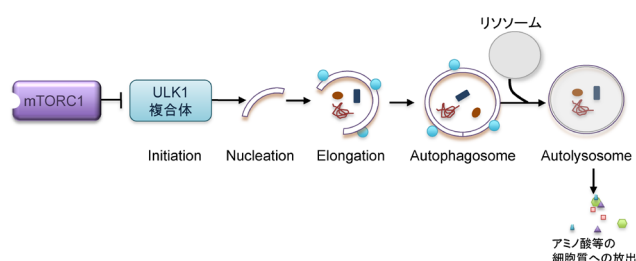


図5 オートファジー経路

mTORC1 活性の阻害により、ULK1 分子複合体が活性化され、続いて細胞質中に膜構造が形成される (membrane nucleation)、膜の伸張と細胞質成分の取り込み (elongation)、二重膜からなる小胞の形成 (autophagosome formation)、オートファゴソームのリソソームとの融合 (autolysosome formation)、リソソームによる内容物の分解の過程を経てアミノ酸や脂肪酸等が放出される。

分解の分子制御の解明が進んだのは発見から30年ほどの月日を経てからのことであり、大隅博士による出芽酵母における *autophagy-related* (*Atg*) 遺伝子の発見による<sup>147, 148)</sup>。現在では、30以上の *Atg* 遺伝子が同定されており、これらの分子によってオートファジーの一連の過程が厳密に制御されていることがわかっている<sup>149)</sup>。続いて、細胞が栄養飢餓状態を感知し、オートファジーの機構へシグナルを伝達する上で重要な役割を果たすのが mTORC1 であることが解明された<sup>150-154)</sup>。細胞増殖因子の存在下や富栄養状態において活性化される mTORC1 は、ATG1 (ULK1) をリン酸化しその活性を抑制することでオートファジーの開始を抑制している<sup>155-161)</sup>。一方、虚血等の細胞増殖因子やエネルギー代謝基質の細胞への供給が制限されている状態では、mTORC1 の上流分子である Akt の活性の減少、また、ATP の減少 (AMP/ATP 比の増加) によって活性化される AMP 活性化プロテインキナーゼ (AMPK) の活性化が mTORC1 の抑制そして ULK1 の活性化を引き起こし、オートファジーを惹起する<sup>158, 161-165)</sup>。

近年の研究により、アミノ酸の増加が直接 mTORC1 をリソソームにおいて活性化することが明らかになってきたが<sup>151, 166-174)</sup>、主要な細胞エネルギー源の一つであるグルコースの代謝とオートファジーの分子的な関連は報告されていなかった。エネルギー代謝系と mTORC1 を含むオートファジー分子機構との直接的な分子間相互作用の存在は、虚血等の栄養飢餓状態に対する迅速なオートファジーの開始を可能とする利点があるはずである。最近、我々はヘキソキナーゼ2がその基質であるグルコース非存在下において、mTORC1 を阻害してオートファジーを促進させることを示した (図6)<sup>175)</sup>。この予期せぬヘキソキナーゼ2の作用を発見した最初のきっかけは、心筋細胞においてグルコース非存在下で活性化されたオートファジーが、グルコースのアナログである 2-デオキシ-D-グルコース (2-DG) の投与によって阻害されるという観察結果であった。2-DG は、細胞内に取り込まれヘキソキナーゼに結合してリン酸化を受けるものの、その後の ATP 産生の代謝経路には利用されないため、解糖系阻害剤として実験に使われ、またがん治療薬としての可能性も示唆されている。この“グルコース非存在下におけるオートファジーのグルコースアナログによる抑制”という結果から、解糖系による ATP 産生への寄与とは別に、ヘキソキナーゼ2がオートファジーの制御に直接関連している可能性が示唆されたのである。事実、ヘキソキナーゼ2の過剰発現はグルコース非存在下でのオートファジーと細胞の生存を増加させ、ヘキソキナーゼ2ノックダウンはオートファジーと細胞の生存を抑制した<sup>175)</sup>。一方、ヘキソキナーゼ1のノックダウンはオートファジーにも細胞の生存にも影響を与えなかった。以上のことは、ヘキソキナーゼ2がグルコースの有無に応じて、その役割を細胞内エネルギー生産増強から最低限のエネルギーの保存へと変換しうることを示唆している<sup>175)</sup>。

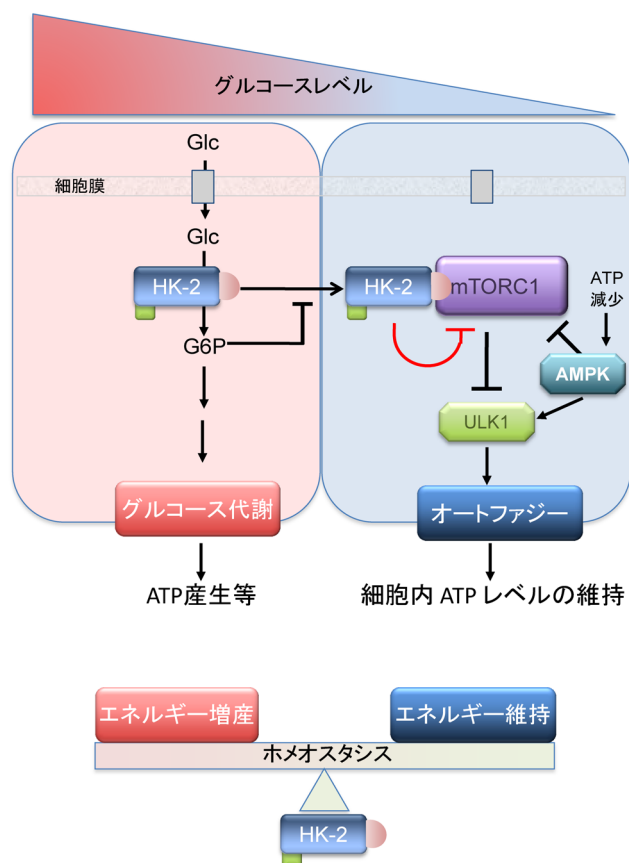


図6 グルコース低下に反応し、ヘキソキナーゼ2はmTORC1に結合、その活性を阻害することで細胞保護的なオートファジーを誘発する

ヘキソキナーゼ2は、mTORC1にdecoy substrate（おとり・偽の基質）として結合し、その活性を抑制することで、グルコース不在下でオートファジーを促進する。このmTORC1に対する作用は、G6Pによって負の制御を受ける。これにより、ヘキソキナーゼ2は細胞内のグルコースレベルに応じたエネルギー代謝の促進によるATP増産とオートファジーによるエネルギーレベルの維持のバランスを制御していると思われる。

このヘキソキナーゼ2の細胞保護的なオートファジー促進作用は、ヘキソキナーゼ2酵素活性とミトコンドリアへの局在には依存しなかった<sup>175)</sup>。したがって、ヘキソキナーゼ2のこの作用はミトコンドリア局在による細胞保護とは独立した細胞保護作用であり（図2）、グルコース非存在下において発現するscaffold（足場）機能であることが推測された。いくつかの実験を通し、ヘキソキナーゼ2がグルコース非存在下において、mTORC1の活性を抑制していることが明らかになり、我々は、ヘキソキナーゼ2がmTORC1に結合し、その活性を抑えるという仮説を立てた。事実、ヘキソキナーゼ2のmTORC1の結合はグルコース非存在下において増加し、その結合は、Raptorを介したものであることが示された。我々は、ヘキソキナーゼ2のアミノ酸配列にmTOR signaling motif（TOS motif）が存在することを見いだした（アミノ酸199～203, FDIDI）。TOS motifは、S6Kや4E-BP1などmTORC1の基質にみられるモチーフ配列であり、この配列を介して基質はRaptor

に認識され結合し、続いてmTORによるリン酸化を受ける<sup>176-178)</sup>。そこで我々は、TOS motif変異のヘキソキナーゼ2を発現させてもmTORC1に結合せず、オートファジーの促進作用もみられないことから、ヘキソキナーゼ2はグルコース非存在下（すなわち自身の基質不在下において）、mTORC1にdecoy substrate（おとり・偽の基質）として結合し、その機能を抑制していると結論づけた<sup>175)</sup>。したがって、前述したように富栄養状態では、mTORC1がヘキソキナーゼ2の発現量に対して正の制御を行う一方、栄養飢餓状態では逆に、ヘキソキナーゼ2がmTORC1を抑制することで、細胞増殖を抑制、細胞保護的なオートファジーを促進させるという相互作用が示唆された（図6）<sup>175, 179)</sup>。

では、ヘキソキナーゼ2のグルコース代謝とオートファジー促進の二つの機能のスイッチは何か？ この問いに対する答えは、完全に明確とはなっていないが、2-DGと異なり、5-チオグルコース（ヘキソキナーゼに結合するが、リン酸化されないグルコースアナログ）は、オートファジーに抑制効果をまったく示さなかったことから、グルコースのヘキソキナーゼ2に対する結合ではなく、その後のヘキソキナーゼ2による基質のリン酸化がこのスイッチに重要であることが示唆された。このことは、kinase-dead変異のヘキソキナーゼ2がグルコース存在下においてもオートファジーを誘発するが、野生型のヘキソキナーゼ2はグルコース存在下ではそのような作用を持たない、という実験結果からも支持された。すなわち、グルコース存在下ではヘキソキナーゼ2の活性産物であるG6Pがヘキソキナーゼ2のmTORC1に対する阻害性の結合を抑制しており、この抑制がグルコース非存在下で解除されることで、mTORC1の阻害・オートファジーの促進へと切り替わるものと考えられる。言い換えるならば、ヘキソキナーゼ2は、グルコースの供給の多寡をG6Pのレベルを介して感知し、解糖系によるATP生成とオートファジーによるエネルギーの維持を調節していることになる。また、G6Pがヘキソキナーゼ2の酵素活性、ミトコンドリア局在、そしてオートファジーへの移行のいずれをも負のネガティブフィードバック機構として制御していることは、細胞がグルコースのレベルを軸に解糖系をはじめとするさまざまなグルコース代謝、ミトコンドリアでのヘキソキナーゼ2によるATP産生促進・細胞保護作用、mTORC1による増殖シグナル、オートファジーを協調的に調整していることを意味し、エネルギー代謝と増殖等の細胞機能との密接かつ直接的な関係を示唆するものであると思われる。

脂肪酸はミトコンドリアにおけるATP産生にきわめて重要な基質であるが、脂肪酸の欠乏とmTORC1抑制を介したオートファジーの関係については、不明なことが多く今後の課題といえる。ただ、最近の研究により、栄養飢餓状態で活性化されたオートファジーが、細胞の膜成分を分解することで、脂肪滴（lipid droplet）へ脂肪酸を供給し、続いて脂肪分解（lipolysis）によって得られた脂肪酸がミトコンドリアに輸送されることが示された<sup>180)</sup>。これ

は、オートファジーとミトコンドリアにおける酸化リン酸化が連携することで、栄養飢餓状態でのATP産生を進めていることを示している。またこのとき、fusion（融合）によるミトコンドリア・ネットワークの形成が、輸送された脂肪酸の効果的な利用とATPの産生、ひいては細胞全体におけるエネルギー状態の改善に必要であることが示唆され<sup>180)</sup>、ミトコンドリアのfusion/fission（融合と分裂）のバランス制御が、オートファジーによる細胞栄養状態の改善に重要な役割を果たすことが明らかになったといえる。

## 6. おわりに

以上、インスリン感受性臓器の主要なアイソザイムであるヘキソキナーゼ2が、1) Akt/mTORC1によってその発現量の調節を受け、2) Aktによるリン酸化でそのミトコンドリア局在が増強し細胞保護作用を示し、3) 基質不在下ではmTORC1の抑制性調節分子として機能しオートファジーを促進するという、ヘキソキナーゼ2とAkt/mTORC1の相互作用を紹介した。ヘキソキナーゼ1もミトコンドリア局在を示し保護作用を有するが、比較的変動が少ないことが知られており<sup>17, 21)</sup>、Aktによるリン酸化部位も保存されていない。ヘキソキナーゼ1は脳における主要なヘキソキナーゼであり、グルコース代謝がエネルギー産生に必須である臓器である脳では、ミトコンドリアでのATP産生を促進し細胞保護作用を有するミトコンドリアへの局在がより重要であるのかもしれない。一方、心筋細胞では、余剰エネルギーは、G6Pを基質としてグリコーゲンの貯蓄という形で行われるが、これは細胞質でのヘキソキナーゼの機能の一つと考えられており、G6Pの蓄積によってミトコンドリアから遊離し細胞質に移動するヘキソキナーゼ2が心筋の主要なアイソザイムであることは、理にかなっていると思われる。また、グリコーゲンの貯蔵という観点では、肝臓ではヘキソキナーゼ4（グルコキナーゼ）が主に発現しており、このアイソザイムはミトコンドリアに局在しない。また、他の三つに比べてグルコースへの親和性がおよそ1/100ほどと低く、かつG6Pによる活性抑制を受けない<sup>4, 88)</sup>。この性質により、グルコキナーゼは肝細胞のグルコースレベルが通常より高いことを感知でき、また、G6Pレベルが増加した状態でもグルコースをG6Pへ変換することで、グリコーゲンを生成することに適したアイソザイムであると考えられる。ヘキソキナーゼ2でみられたTOS motifも他のヘキソキナーゼでは保存されておらず、グルコース不在下でのmTORC1・オートファジーの調節はヘキソキナーゼ2に独特の機能と考えられる。哺乳類のヘキソキナーゼの進化の一説にヘキソキナーゼ2がプロトタイプに一番近く、そこから他の三つのヘキソキナーゼが発生したとする説がある（図7）<sup>7)</sup>。この説に沿った視点で哺乳類のヘキソキナーゼの進化とアイソザイムの成立を捉えてみると、Aktによるリン酸化調節を受け（ヘキソキナーゼ2）、TOS motifを介してmTORC1を阻害（ヘキソキナー

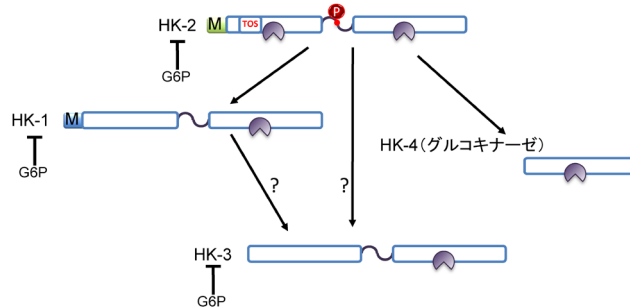


図7 哺乳類ヘキソキナーゼアイソザイムと進化の関係（仮説の一例）

ヘキソキナーゼの進化過程の仮説は、Tsai & Wilson (1996) *Arch. Biochem. Biophys.*, **329**, 17-23（文献7）に準拠し改変した。

ゼ2)、二つの酵素活性部位を持ち（ヘキソキナーゼ2）、N末端を介しミトコンドリアに局在（ヘキソキナーゼ1と2）、二つのドメインの連結した100kDa分子（ヘキソキナーゼ1, 2, 3）、という多機能の原始型のヘキソキナーゼ2から、進化の過程を経て四つのアイソザイムへと分かれていき、それぞれの組織の生理学的な要求に対応した特異性を獲得していったのかもしれない。むしろこれは推測の域を出ないが、進化によるアイソザイムの成立と生理学的意義を想像してみるのには生物学における重要かつ楽しい作業である。

グルコース代謝の制御分子であるヘキソキナーゼ2とAkt/mTORC1という細胞生存・増殖シグナル分子が、細胞の環境変化に応じて双方向性のクロストークを行うことで細胞の恒常性維持を担っていることは、エネルギー代謝と細胞生存・増殖機能の直接的な関連の分子機構を示す一例であろう。エネルギー代謝と生存・増殖シグナル関連の詳細な検証と説明は、生理学上の興味のみならず、がん、心疾患、糖尿病、炎症や免疫反応といったさまざまな病態生理学上、重要な意義があると思われる。

## 文 献

- 1) Ardehali, H., Printz, R.L., Whitesell, R.R., May, J.M., & Graner, D.K. (1999) *J. Biol. Chem.*, **274**, 15986-15989.
- 2) Pedersen, P.L. (2007) *J. Bioenerg. Biomembr.*, **39**, 211-222.
- 3) Robey, R.B. & Hay, N. (2006) *Oncogene*, **25**, 4683-4696.
- 4) Wilson, J.E. (1995) *Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol.*, **126**, 65-198.
- 5) Wilson, J.E. (2003) *J. Exp. Biol.*, **206**, 2049-2057.
- 6) Katzen, H.M. & Schimke, R.T. (1965) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **54**, 1218-1225.
- 7) Tsai, H.J. & Wilson, J.E. (1996) *Arch. Biochem. Biophys.*, **329**, 17-23.
- 8) Heikkinen, S., Suppola, S., Malkki, M., Deeb, S.S., Janne, J., & Laakso, M. (2000) *Mamm. Genome*, **11**, 91-96.
- 9) Mayer, S.E., Mayfield, A.C., & Haas, J.A. (1966) *Mol. Pharmacol.*, **2**, 393-405.
- 10) Rose, I.A. & Warms, J.V. (1967) *J. Biol. Chem.*, **242**, 1635-1645.
- 11) Sui, D. & Wilson, J.E. (1997) *Arch. Biochem. Biophys.*, **345**, 111-125.



- 12) Xie, G.C. & Wilson, J.E. (1988) *Arch. Biochem. Biophys.*, **267**, 803–810.
- 13) Arora, K.K. & Pedersen, P.L. (1988) *J. Biol. Chem.*, **263**, 17422–17428.
- 14) Nelson, B.D. & Kabir, F. (1986) *Biochimie*, **68**, 407–415.
- 15) Pedersen, P.L., Mathupala, S., Rempel, A., Geschwind, J.F., & Ko, Y.H. (2002) *Biochim. Biophys. Acta*, **1555**, 14–20.
- 16) Aubert-Foucher, E., Font, B., & Gautheron, D.C. (1984) *Arch. Biochem. Biophys.*, **232**, 391–399.
- 17) John, S., Weiss, J.N., & Ribalet, B. (2011) *PLoS One*, **6**, e17674.
- 18) Kabir, F. & Wilson, J.E. (1993) *Arch. Biochem. Biophys.*, **300**, 641–650.
- 19) Mathupala, S.P., Ko, Y.H., & Pedersen, P.L. (2006) *Oncogene*, **25**, 4777–4786.
- 20) Roberts, D.J., Tan-Sah, V.P., Smith, J.M., & Miyamoto, S. (2013) *J. Biol. Chem.*, **288**, 23798–23806.
- 21) Vogt, C., Yki-Jarvinen, H., Iozzo, P., Pipek, R., Pendergrass, M., Koval, J., Ardehali, H., Printz, R., Granner, D., Defronzo, R., & Mandarino, L. (1998) *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **83**, 230–234.
- 22) Gurel, E., Ustunova, S., Kapucu, A., Yilmazer, N., Eerbeek, O., Nederlof, R., Hollmann, M.W., Demirci-Tansel, C., & Zuurbier, C.J. (2013) *Mol. Biol. Rep.*, **40**, 4153–4160.
- 23) Pasdois, P., Parker, J.E., Griffiths, E.J., & Halestrap, A.P. (2011) *Biochem. J.*, **436**, 493–505.
- 24) Warburg, O., Dickens, F., Kaiser, B., & Wilhelm-Institut fur Biologie, B. (1930) *The Metabolism of Tumours: Investigations from the Kaiser-Wilhelm Institute for Biology*, Constable & Co, Ltd., London.
- 25) Bustamante, E., Morris, H.P., & Pedersen, P.L. (1981) *J. Biol. Chem.*, **256**, 8699–8704.
- 26) Mathupala, S.P., Rempel, A., & Pedersen, P.L. (1997) *J. Bioenerg. Biomembr.*, **29**, 339–343.
- 27) Mayer, D., Klimek, F., Rempel, A., & Bannasch, P. (1997) *Biochem. Soc. Trans.*, **25**, 122–127.
- 28) Rempel, A., Mathupala, S.P., Griffin, C.A., Hawkins, A.L., & Pedersen, P.L. (1996) *Cancer Res.*, **56**, 2468–2471.
- 29) Goel, A., Mathupala, S.P., & Pedersen, P.L. (2003) *J. Biol. Chem.*, **278**, 15333–15340.
- 30) Kwee, S.A., Hernandez, B., Chan, O., & Wong, L. (2012) *PLoS One*, **7**, e46591.
- 31) Wolf, A., Agnihotri, S., Micallef, J., Mukherjee, J., Sabha, N., Cairns, R., Hawkins, C., & Guha, A. (2011) *J. Exp. Med.*, **208**, 313–326.
- 32) Patra, K.C., Wang, Q., Bhaskar, P.T., Miller, L., Wang, Z., Wheaton, W., Chandel, N., Laakso, M., Muller, W.J., Allen, E.L., Jha, A.K., Smolen, G.A., Clasquin, M.F., Robey, R.B., & Hay, N. (2013) *Cancer Cell*, **24**, 213–228.
- 33) Franke, T.F., Yang, S.I., Chan, T.O., Datta, K., Kazlauskas, A., Morrison, D.K., Kaplan, D.R., & Tsichlis, P.N. (1995) *Cell*, **81**, 727–736.
- 34) Scheid, M.P. & Woodgett, J.R. (2001) *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, **2**, 760–768.
- 35) Burgering, B.M. & Coffey, P.J. (1995) *Nature*, **376**, 599–602.
- 36) Matsui, T., Tao, J., del Monte, F., Lee, K.H., Li, L., Picard, M., Force, T.L., Franke, T.F., Hajjar, R.J., & Rosenzweig, A. (2001) *Circulation*, **104**, 330–335.
- 37) Miyamoto, S., Murphy, A.N., & Brown, J.H. (2009) *J. Bioenerg. Biomembr.*, **41**, 169–180.
- 38) Shiojima, I., Yefremashvili, M., Luo, Z., Kureishi, Y., Takahashi, A., Tao, J., Rosenzweig, A., Kahn, C.R., Abel, E.D., & Walsh, K. (2002) *J. Biol. Chem.*, **277**, 37670–37677.
- 39) Sussman, M.A., Volkers, M., Fischer, K., Bailey, B., Cottage, C.T., Din, S., Gude, N., Avitabile, D., Alvarez, R., Sundararaman, B., Quijada, P., Mason, M., Konstandin, M.H., Malhowski, A., Cheng, Z., Khan, M., & McGregor, M. (2011) *Physiol. Rev.*, **91**, 1023–1070.
- 40) Hara, K., Maruki, Y., Long, X., Yoshino, K., Oshiro, N., Hidayat, S., Tokunaga, C., Avruch, J., & Yonezawa, K. (2002) *Cell*, **110**, 177–189.
- 41) Kim, D.H., Sarbassov, D.D., Ali, S.M., King, J.E., Latek, R.R., Erdjument-Bromage, H., Tempst, P., & Sabatini, D.M. (2002) *Cell*, **110**, 163–175.
- 42) Sarbassov, D.D., Ali, S.M., Kim, D.-H., Guertin, D.A., Latek, R.R., Erdjument-Bromage, H., Tempst, P., & Sabatini, D.M. (2004) *Curr. Biol.*, **14**, 1296–1302.
- 43) Burcelin, R., Printz, R.L., Kande, J., Assan, R., Granner, D.K., & Girard, J. (1993) *Am. J. Physiol.*, **265**, E392–E401.
- 44) Katzen, H.M. (1966) *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **24**, 531–536.
- 45) Katzen, H.M., Soderman, D.D., & Wiley, C.E. (1970) *J. Biol. Chem.*, **245**, 4081–4096.
- 46) Printz, R.L., Koch, S., Potter, L.R., O'Doherty, R.M., Tiesinga, J.J., Moritz, S., & Granner, D.K. (1993) *J. Biol. Chem.*, **268**, 5209–5219.
- 47) Chehtane, M. & Khaled, A.R. (2010) *Am. J. Physiol. Cell Physiol.*, **298**, C1560–C1571.
- 48) Culbert, A.A. & Tavaré, J.M. (2002) *Biochim. Biophys. Acta*, **1578**, 43–50.
- 49) Duarte, A.I., Santos, P., Oliveira, C.R., Santos, M.S., & Rego, A.C. (2008) *Biochim. Biophys. Acta*, **1783**, 994–1002.
- 50) Osawa, H., Sutherland, C., Robey, R.B., Printz, R.L., & Granner, D.K. (1996) *J. Biol. Chem.*, **271**, 16690–16694.
- 51) Vogt, C., Ardehali, H., Iozzo, P., Yki-Jarvinen, H., Koval, J., Maezono, K., Pendergrass, M., Printz, R., Granner, D., DeFronzo, R., & Mandarino, L. (2000) *Metabolism*, **49**, 814–818.
- 52) Bhaskar, P.T., Nogueira, V., Patra, K.C., Jeon, S.M., Park, Y., Robey, R.B., & Hay, N. (2009) *Mol. Cell. Biol.*, **29**, 5136–5147.
- 53) Duvel, K., Yecies, J.L., Menon, S., Raman, P., Lipovsky, A.I., Souza, A.L., Triantafellow, E., Ma, Q., Gorski, R., Cleaver, S., Vander Heiden, M.G., MacKeigan, J.P., Finan, P.M., Clish, C.B., Murphy, L.O., & Manning, B.D. (2010) *Mol. Cell*, **39**, 171–183.
- 54) Pusapati, R.V., Daemen, A., Wilson, C., Sandoval, W., Gao, M., Haley, B., Baudy, A.R., Hatzivassiliou, G., Evangelista, M., & Settleman, J. (2016) *Cancer Cell*, **29**, 548–562.
- 55) Kruiswijk, F., Labuschagne, C.F., & Voudsen, K.H. (2015) *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, **16**, 393–405.
- 56) Voudsen, K.H. & Ryan, K.M. (2009) *Nat. Rev. Cancer*, **9**, 691–700.
- 57) Mathupala, S.P., Rempel, A., & Pedersen, P.L. (2001) *J. Biol. Chem.*, **276**, 43407–43412.
- 58) Riddle, S.R., Ahmad, A., Ahmad, S., Deeb, S.S., Malkki, M., Schneider, B.K., Allen, C.B., & White, C.W. (2000) *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.*, **278**, L407–L416.
- 59) Gwak, G.Y., Yoon, J.H., Kim, K.M., Lee, H.S., Chung, J.W., & Gores, G.J. (2005) *J. Hepatol.*, **42**, 358–364.
- 60) Kim, J.W., Gao, P., Liu, Y.C., Semenza, G.L., & Dang, C.V. (2007) *Mol. Cell. Biol.*, **27**, 7381–7393.
- 61) Sato-Tadano, A., Suzuki, T., Amari, M., Takagi, K., Miki, Y., Tamaki, K., Watanabe, M., Ishida, T., Sasano, H., & Ohuchi, N. (2013) *Cancer Sci.*, **104**, 1380–1388.
- 62) Jiang, B.H., Jiang, G., Zheng, J.Z., Lu, Z., Hunter, T., & Vogt, P.K. (2001) *Cell Growth Differ.*, **12**, 363–369.

- 63) Majumder, P.K., Febbo, P.G., Bikoff, R., Berger, R., Xue, Q., McMahon, L.M., Manola, J., Brugarolas, J., McDonnell, T.J., Golub, T.R., Loda, M., Lane, H.A., & Sellers, W.R. (2004) *Nat. Med.*, **10**, 594–601.
- 64) Zhong, H., Chiles, K., Feldser, D., Laughner, E., Hanrahan, C., Georgescu, M.M., Simons, J.W., & Semenza, G.L. (2000) *Cancer Res.*, **60**, 1541–1545.
- 65) Fang, R., Xiao, T., Fang, Z., Sun, Y., Li, F., Gao, Y., Feng, Y., Li, L., Wang, Y., Liu, X., Chen, H., Liu, X.Y., & Ji, H. (2012) *J. Biol. Chem.*, **287**, 23227–23235.
- 66) Gregersen, L.H., Jacobsen, A., Frankel, L.B., Wen, J., Krogh, A., & Lund, A.H. (2012) *BMC Cancer*, **12**, 232.
- 67) Peschiaroli, A., Giacobbe, A., Formosa, A., Markert, E.K., Bongiorno-Borbone, L., Levine, A.J., Candi, E., D'Alessandro, A., Zolla, L., Finazzi Agro, A., & Melino, G. (2013) *Oncogene*, **32**, 797–802.
- 68) Tong, A.W. & Nemunaitis, J. (2008) *Cancer Gene Ther.*, **15**, 341–355.
- 69) Yoshino, H., Enokida, H., Itesako, T., Kojima, S., Kinoshita, T., Tatarano, S., Chiyomaru, T., Nakagawa, M., & Seki, N. (2013) *Cancer Sci.*, **104**, 1567–1574.
- 70) Zhao, S., Liu, H., Liu, Y., Wu, J., Wang, C., Hou, X., Chen, X., Yang, G., Zhao, L., Che, H., Bi, Y., Wang, H., Peng, F., & Ai, J. (2013) *Cancer Lett.*, **333**, 253–260.
- 71) Matkovich, S.J., Hu, Y., & Dorn, G.W. 2nd. (2013) *Circ. Res.*, **113**, 62–71.
- 72) Li, C., Liu, Y., Liu, J., Chen, Y., Li, Z., Chen, X., Yang, K., Li, M., & Liu, Z. (2012) *Head Neck Oncol.*, **4**, 66.
- 73) Liu, L., Wang, Y., Bai, R., Yang, K., & Tian, Z. (2016) *Oncogenesis*, **5**, e224.
- 74) Jiang, S., Zhang, H.W., Lu, M.H., He, X.H., Li, Y., Gu, H., Liu, M.F., & Wang, E.D. (2012) *Cancer Res.*, **70**, 3119–3127.
- 75) Ye, P., Liu, Y., Chen, C., Tang, F., Wu, Q., Wang, X., Liu, C.G., Liu, X., Liu, R., & Zheng, P. (2015) *Mol. Cell.*, **57**, 708–720.
- 76) Miyamoto, S., Murphy, A.N., & Brown, J.H. (2008) *Cell Death Differ.*, **15**, 521–529.
- 77) McCommis, K.S., Douglas, D.L., Krenz, M., & Baines, C.P. (2013) *J. Am. Heart Assoc.*, **2**, e000355.
- 78) Wu, R., Wyatt, E., Chawla, K., Tran, M., Ghanefar, M., Laakso, M., Epting, C.L., & Ardehali, H. (2012) *EMBO Mol. Med.*, **4**, 633–646.
- 79) Rathmell, J.C., Fox, C.J., Plas, D.R., Hammerman, P.S., Cinalli, R.M., & Thompson, C.B. (2003) *Mol. Cell. Biol.*, **23**, 7315–7328.
- 80) Bensaad, K., Tsuruta, A., Selak, M.A., Vidal, M.N., Nakano, K., Bartrons, R., Gottlieb, E., & Vousden, K.H. (2006) *Cell*, **126**, 107–120.
- 81) Shimizu, S., Matsuoka, Y., Shinohara, Y., Yoneda, Y., & Tsujimoto, Y. (2001) *J. Cell Biol.*, **152**, 237–250.
- 82) Tait, S.W. & Green, D.R. (2013) *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.*, **5**.
- 83) Wei, M.C., Zong, W.X., Cheng, E.H., Lindsten, T., Panoutsakopoulou, V., Ross, A.J., Roth, K.A., MacGregor, G.R., Thompson, C.B., & Korsmeyer, S.J. (2001) *Science*, **292**, 727–730.
- 84) Yang, E., Zha, J., Jockel, J., Boise, L.H., Thompson, C.B., & Korsmeyer, S.J. (1995) *Cell*, **80**, 285–291.
- 85) Gall, J.M., Wong, V., Pimental, D.R., Havasi, A., Wang, Z., Pastorino, J.G., Bonegio, R.G., Schwartz, J.H., & Borkan, S.C. (2011) *Kidney Int.*, **79**, 1207–1216.
- 86) Majewski, N., Nogueira, V., Bhaskar, P., Coy, P.E., Skeen, J.E., Gottlob, K., Chandel, N.S., Thompson, C.B., Robey, R.B., & Hay, N. (2004) *Mol. Cell*, **16**, 819–830.
- 87) Majewski, N., Nogueira, V., Robey, R.B., & Hay, N. (2004) *Mol. Cell. Biol.*, **24**, 730–740.
- 88) Pastorino, J.G. & Hoek, J.B. (2003) *Curr. Med. Chem.*, **10**, 1535–1551.
- 89) Pastorino, J.G., Shulga, N., & Hoek, J.B. (2002) *J. Biol. Chem.*, **277**, 7610–7618.
- 90) Vyssokikh, M.Y., Zorova, L., Zorov, D., Heimlich, G., Jurgensmeier, J.J., & Brdiczka, D. (2002) *Mol. Biol. Rep.*, **29**, 93–96.
- 91) Baines, C.P. (2010) *Annu. Rev. Physiol.*, **72**, 61–80.
- 92) Miura, T. & Tanno, M. (2012) *Cardiovasc. Res.*, **94**, 181–189.
- 93) Halestrap, A.P. & Richardson, A.P. (2015) *J. Mol. Cell. Cardiol.*, **78**, 129–141.
- 94) Sun, L., Shukair, S., Naik, T.J., Moazed, F., & Ardehali, H. (2008) *Mol. Cell. Biol.*, **28**, 1007–1017.
- 95) Wu, R., Smeele, K.M., Wyatt, E., Ichikawa, Y., Eerbeek, O., Sun, L., Chawla, K., Hollmann, M.W., Nagpal, V., Heikkinen, S., Laakso, M., Jujo, K., Wasserstrom, J.A., Zuurbier, C.J., & Ardehali, H. (2011) *Circ. Res.*, **108**, 60–69.
- 96) Chiara, F., Castellaro, D., Marin, O., Petronilli, V., Brusilow, W.S., Juhaszova, M., Sollott, S.J., Forte, M., Bernardi, P., & Rasola, A. (2008) *PLoS One*, **3**, e1852.
- 97) Smeele, K.M., Southworth, R., Wu, R., Xie, C., Nederlof, R., Warley, A., Nelson, J.K., van Horsen, P., van den Wijngaard, J.P., Heikkinen, S., Laakso, M., Koeman, A., Siebes, M., Eerbeek, O., Akar, F.G., Ardehali, H., Hollmann, M.W., & Zuurbier, C.J. (2011) *Circ. Res.*, **108**, 1165–1169.
- 98) da-Silva, W.S., Gomez-Puyou, A., de Gomez-Puyou, M.T., Moreno-Sanchez, R., De Felice, F.G., de Meis, L., Oliveira, M.F., & Galina, A. (2004) *J. Biol. Chem.*, **279**, 39846–39855.
- 99) Mailloux, R.J., Dumouchel, T., Aguer, C., deKemp, R., Beanlands, R., & Harper, M.E. (2011) *Biochem. J.*, **437**, 301–311.
- 100) Akao, M., O'Rourke, B., Kusuoka, H., Teshima, Y., Jones, S.P., & Marban, E. (2003) *Circ. Res.*, **92**, 195–202.
- 101) Murata, M., Akao, M., O'Rourke, B., & Marban, E. (2001) *Circ. Res.*, **89**, 891–898.
- 102) Mailloux, R.J. & Harper, M.E. (2011) *Free Radic. Biol. Med.*, **51**, 1106–1115.
- 103) Ahmad, A., Ahmad, S., Schneider, B.K., Allen, C.B., Chang, L.Y., & White, C.W. (2002) *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.*, **283**, L573–L584.
- 104) Baines, C.P., Kaiser, R.A., Purcell, N.H., Blair, N.S., Osinska, H., Hambleton, M.A., Brunskill, E.W., Sayen, M.R., Gottlieb, R.A., Dorn, G.W., Robbins, J., & Molkentin, J.D. (2005) *Nature*, **434**, 658–662.
- 105) Nakagawa, T., Shimizu, S., Watanabe, T., Yamaguchi, O., Otsu, K., Yamagata, H., Inohara, H., Kubo, T., & Tsujimoto, Y. (2005) *Nature*, **434**, 652–658.
- 106) Baines, C.P., Kaiser, R.A., Sheiko, T., Craig, W.J., & Molkentin, J.D. (2007) *Nat. Cell Biol.*, **9**, 550–555.
- 107) Kokoszka, J.E., Waymire, K.G., Levy, S.E., Sligh, J.E., Cai, J., Jones, D.P., MacGregor, G.R., & Wallace, D.C. (2004) *Nature*, **427**, 461–465.
- 108) Gutierrez-Aguilar, M., Douglas, D.L., Gibson, A.K., Domeier, T.L., Molkentin, J.D., & Baines, C.P. (2014) *J. Mol. Cell. Cardiol.*, **72**, 316–325.
- 109) Varanyuwatana, P. & Halestrap, A.P. (2012) *Mitochondrion*, **12**, 120–125.
- 110) Giorgio, V., von Stockum, S., Antoniel, M., Fabbro, A., Fogolari, F., Forte, M., Glick, G.D., Petronilli, V., Zoratti, M., Szabo, I., Lippe, G., & Bernardi, P. (2013) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **110**, 5887–5892.
- 111) Bernardi, P., Rasola, A., Forte, M., & Lippe, G. (2015) *Physiol.*

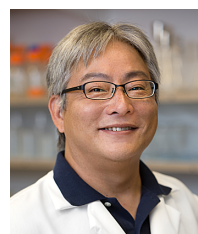
- Rev., **95**, 1111–1155.
- 112) Whelan, R.S., Konstantinidis, K., Wei, A.C., Chen, Y., Reyna, D.E., Jha, S., Yang, Y., Calvert, J.W., Lindsten, T., Thompson, C.B., Crow, M.T., Gavathiotis, E., Dorn, G.W. 2nd, O'Rourke, B., & Kitsis, R.N. (2012) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **109**, 6566–6571.
  - 113) Karch, J., Kwong, J.Q., Burr, A.R., Sargent, M.A., Elrod, J.W., Peixoto, P.M., Martinez-Caballero, S., Osinska, H., Cheng, E.H., Robbins, J., Kinnally, K.W., & Molkentin, J.D. (2013) *eLife*, **2**, e00772.
  - 114) Datta, S.R., Dudek, H., Tao, X., Masters, S., Fu, H., Gotoh, Y., & Greenberg, M.E. (1997) *Cell*, **91**, 231–241.
  - 115) Gottlob, K., Majewski, N., Kennedy, S., Kandel, E., Robey, R.B., & Hay, N. (2001) *Genes Dev.*, **15**, 1406–1418.
  - 116) Russell, R.R. 3rd, Mrus, J.M., Mommessin, J.I., & Taegtmeyer, H. (1992) *J. Clin. Invest.*, **90**, 1972–1977.
  - 117) Southworth, R., Davey, K.A., Warley, A., & Garlick, P.B. (2007) *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, **292**, H378–H386.
  - 118) Zuurbier, C.J., Eerbeek, O., & Meijer, A.J. (2005) *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, **289**, H496–H499.
  - 119) Ahn, K.J., Hwang, H.S., Park, J.H., Bang, S.H., Kang, W.J., Yun, M., & Lee, J.D. (2009) *J. Nucl. Med.*, **50**, 1525–1532.
  - 120) Betz, C., Stracka, D., Prescianotto-Baschong, C., Frieden, M., Demaux, N., & Hall, M.N. (2013) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **110**, 12526–12534.
  - 121) Miyamoto, S., Purcell, N.H., Smith, J.M., Gao, T., Whittaker, R., Huang, K., Castillo, R., Glembofski, C.C., Sussman, M.A., Newton, A.C., & Brown, J.H. (2010) *Circ. Res.*, **107**, 476–484.
  - 122) Picone, P., Giacomazza, D., Vetri, V., Carrotta, R., Militello, V., San Biagio, P.L., & Di Carlo, M. (2011) *Aging Cell*, **10**, 832–843.
  - 123) Rajala, A., Gupta, V.K., Anderson, R.E., & Rajala, R.V. (2013) *Mitochondrion*, **13**, 566–576.
  - 124) Gao, T., Furnari, F., & Newton, A.C. (2005) *Mol. Cell*, **18**, 13–24.
  - 125) Brognard, J., Niederst, M., Reyes, G., Warfel, N., & Newton, A.C. (2009) *J. Biol. Chem.*, **284**, 15215–15223.
  - 126) Brognard, J., Sieracki, E., Gao, T., & Newton, A.C. (2007) *Mol. Cell*, **25**, 917–931.
  - 127) Gao, T., Brognard, J., & Newton, A.C. (2008) *J. Biol. Chem.*, **283**, 6300–6311.
  - 128) Hirano, I., Nakamura, S., Yokota, D., Ono, T., Shigeno, K., Fujisawa, S., Shinjo, K., & Ohnishi, K. (2009) *J. Biol. Chem.*, **284**, 22155–22165.
  - 129) Liu, J., Weiss, H.L., Rychahou, P., Jackson, L.N., Evers, B.M., & Gao, T. (2009) *Oncogene*, **28**, 994–1004.
  - 130) Newton, A.C. & Trotman, L.C. (2014) *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, **54**, 537–558.
  - 131) Smith, A.J., Wen, Y.A., Stevens, P.D., Liu, J., Wang, C., & Gao, T. (2016) *Oncotarget*, **7**, 7801–7815.
  - 132) Cross, D.A., Alessi, D.R., Cohen, P., Andjelkovich, M., & Hemmings, B.A. (1995) *Nature*, **378**, 785–789.
  - 133) Miura, T. & Tanno, M. (2010) *Cardiovasc. Drugs Ther.*, **24**, 255–263.
  - 134) Pastorino, J.G., Hoek, J.B., & Shulga, N. (2005) *Cancer Res.*, **65**, 10545–10554.
  - 135) Pantic, B., Trevisan, E., Citta, A., Rigobello, M.P., Marin, O., Bernardi, P., Salvatori, S., & Rasola, A. (2013) *Cell Death Dis.*, **4**, e858.
  - 136) Cheung, E.C., Ludwig, R.L., & Vousden, K.H. (2012) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **109**, 20491–20496.
  - 137) Wolf, A.J., Reyes, C.N., Liang, W., Becker, C., Shimada, K., Wheeler, M.L., Cho, H.C., Popescu, N.I., Coggeshall, K.M., Arditi, M., & Underhill, D.M. (2016) *Cell*, **166**, 624–636.
  - 138) Marelli-Berg, F.M., Fu, H., & Mauro, C. (2012) *Immunology*, **136**, 363–369.
  - 139) Marko, A.J., Miller, R.A., Kelman, A., & Frauwirth, K.A. (2010) *PLoS One*, **5**, e15425.
  - 140) Palsson-McDermott, E.M. & O'Neill, L.A. (2013) *BioEssays*, **35**, 965–973.
  - 141) Gurel, E., Smeele, K.M., Eerbeek, O., Koeman, A., Demirci, C., Hollmann, M.W., & Zuurbier, C.J. (2009) *J. Appl. Physiol.*, **106**, 1909–1916.
  - 142) Pasdois, P., Parker, J.E., & Halestrap, A.P. (2012) *J. Am. Heart Assoc.*, **2**, e005645.
  - 143) De Duve, C. & Wattiaux, R. (1966) *Annu. Rev. Physiol.*, **28**, 435–492.
  - 144) Levine, B. & Kroemer, G. (2008) *Cell*, **132**, 27–42.
  - 145) Yang, Z. & Klionsky, D.J. (2010) *Nat. Cell Biol.*, **12**, 814–822.
  - 146) Ohsumi, Y. (2014) *Cell Res.*, **24**, 9–23.
  - 147) Takeshige, K., Baba, M., Tsuboi, S., Noda, T., & Ohsumi, Y. (1992) *J. Cell Biol.*, **119**, 301–311.
  - 148) Tsukada, M. & Ohsumi, Y. (1993) *FEBS Lett.*, **333**, 169–174.
  - 149) Mizushima, N., Yoshimori, T., & Ohsumi, Y. (2011) *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.*, **27**, 107–132.
  - 150) Noda, T. & Ohsumi, Y. (1998) *J. Biol. Chem.*, **273**, 3963–3966.
  - 151) Sengupta, S., Peterson, T.R., & Sabatini, D.M. (2010) *Mol. Cell*, **40**, 310–322.
  - 152) Wullschlegel, S., Loewith, R., & Hall, M.N. (2006) *Cell*, **124**, 471–484.
  - 153) Yuan, H.X., Xiong, Y., & Guan, K.L. (2013) *Mol. Cell*, **49**, 379–387.
  - 154) Tan, V.P. & Miyamoto, S. (2016) *J. Mol. Cell. Cardiol.*, **95**, 31–41.
  - 155) Ganley, I.G., Lam, H., Wang, J., Ding, X., Chen, S., & Jiang, X. (2009) *J. Biol. Chem.*, **284**, 12297–12305.
  - 156) Hosokawa, N., Hara, T., Kaizuka, T., Kishi, C., Takamura, A., Miura, Y., Iemura, S., Natsume, T., Takehana, K., Yamada, N., Guan, J.L., Oshiro, N., & Mizushima, N. (2009) *Mol. Biol. Cell*, **20**, 1981–1991.
  - 157) Jung, C.H., Jun, C.B., Ro, S.H., Kim, Y.M., Otto, N.M., Cao, J., Kundu, M., & Kim, D.H. (2009) *Mol. Biol. Cell*, **20**, 1992–2003.
  - 158) Kim, J., Kundu, M., Viollet, B., & Guan, K.L. (2011) *Nat. Cell Biol.*, **13**, 132–141.
  - 159) Nazio, F., Strappazzon, F., Antonioli, M., Bielli, P., Cianfanelli, V., Bordin, M., Gretzmeier, C., Dengjel, J., Piacentini, M., Fimia, G.M., & Cecconi, F. (2013) *Nat. Cell Biol.*, **15**, 406–416.
  - 160) Russell, R.C., Tian, Y., Yuan, H., Park, H.W., Chang, Y.Y., Kim, J., Kim, H., Neufeld, T.P., Dillin, A., & Guan, K.L. (2013) *Nat. Cell Biol.*, **15**, 741–750.
  - 161) Shang, L., Chen, S., Du, F., Li, S., Zhao, L., & Wang, X. (2011) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **108**, 4788–4793.
  - 162) Egan, D.F., Shackelford, D.B., Mihaylova, M.M., Gelino, S., Kohnz, R.A., Mair, W., Vazquez, D.S., Joshi, A., Gwinn, D.M., Taylor, R., Asara, J.M., Fitzpatrick, J., Dillin, A., Viollet, B., Kundu, M., Hansen, M., & Shaw, R.J. (2011) *Science*, **331**, 456–461.
  - 163) Gwinn, D.M., Shackelford, D.B., Egan, D.F., Mihaylova, M.M., Mery, A., Vazquez, D.S., Turk, B.E., & Shaw, R.J. (2008) *Mol. Cell*, **30**, 214–226.
  - 164) Inoki, K., Zhu, T., & Guan, K.L. (2003) *Cell*, **115**, 577–590.
  - 165) Takagi, H., Matsui, Y., Hirotsu, S., Sakoda, H., Asano, T., & Sadoshima, J. (2007) *Autophagy*, **3**, 405–407.
  - 166) Bar-Peled, L., Schweitzer, L.D., Zoncu, R., & Sabatini, D.M.



- (2012) *Cell*, **150**, 1196–1208.
- 167) Sancak, Y., Bar-Peled, L., Zoncu, R., Markhard, A.L., Nada, S., & Sabatini, D.M. (2010) *Cell*, **141**, 290–303.
- 168) Sancak, Y., Peterson, T.R., Shaul, Y.D., Lindquist, R.A., Thoreen, C.C., Bar-Peled, L., & Sabatini, D.M. (2008) *Science*, **320**, 1496–1501.
- 169) Zoncu, R., Bar-Peled, L., Efeyan, A., Wang, S., Sancak, Y., & Sabatini, D.M. (2011) *Science*, **334**, 678–683.
- 170) Duran, R.V., Oppliger, W., Robitaille, A.M., Heiserich, L., Skendaj, R., Gottlieb, E., & Hall, M.N. (2012) *Mol. Cell*, **47**, 349–358.
- 171) Han, J.M., Jeong, S.J., Park, M.C., Kim, G., Kwon, N.H., Kim, H.K., Ha, S.H., Ryu, S.H., & Kim, S. (2012) *Cell*, **149**, 410–424.
- 172) Hara, K., Yonezawa, K., Weng, Q.-P., Kozlowski, M.T., Belham, C., & Avruch, J. (1998) *J. Biol. Chem.*, **273**, 14484–14494.
- 173) Jewell, J.L., Kim, Y.C., Russell, R.C., Yu, F.X., Park, H.W., Plouffe, S.W., Tagliabracci, V.S., & Guan, K.L. (2015) *Science*, **347**, 194–198.
- 174) Lorin, S., Tol, M.J., Bauvy, C., Strijland, A., Pous, C., Verhoeven, A.J., Codogno, P., & Meijer, A.J. (2013) *Autophagy*, **9**, 850–860.
- 175) Roberts, D.J., Tan-Sah, V.P., Ding, E.Y., Smith, J.M., & Miyamoto, S. (2014) *Mol. Cell*, **53**, 521–533.
- 176) Nojima, H., Tokunaga, C., Eguchi, S., Oshiro, N., Hidayat, S., Yoshino, K., Hara, K., Tanaka, N., Avruch, J., & Yonezawa, K. (2003) *J. Biol. Chem.*, **278**, 15461–15464.
- 177) Schalm, S.S. & Blenis, J. (2002) *Curr. Biol.*, **12**, 632–639.
- 178) Schalm, S.S., Fingar, D.C., Sabatini, D.M., & Blenis, J. (2003) *Curr. Biol.*, **13**, 797–806.
- 179) Tan, V.P. & Miyamoto, S. (2015) *Autophagy*, **11**, 963–964.
- 180) Rambold, A.S., Cohen, S., & Lippincott-Schwartz, J. (2015) *Dev. Cell*, **32**, 678–692.

## 著者寸描

### ●宮本 重規 (みやもと しげき)



University of California San Diego, Department of Pharmacology, Associate Professor. 博士 (獣医学).

■略歴 1995年獣医師免許取得, 99年東京大学大学院農学生命科学研究科獣医学博士課程修了, 同年山梨医科大学 (現・山梨大学医学部) 薬理学教室助教就任, 2001年 University of California San Diego (Department of Pharmacology) に留学, 09

年同大学 Assistant Professor, 15年より現職.

■研究テーマと抱負 現在, hexokinase に加えスフィンゴシン 1-リン酸 (Sphingosine 1-phosphate, S1P) と RhoA シグナルによるミトコンドリア保護作用を示す機序を研究している. 特にマイトファジー (mitophagy) を中心としたミトコンドリアの Quality Control に興味がある.

■ウェブサイト <http://profiles.ucsd.edu/shigeki.miyamoto>

■趣味 ハイキング.