

哺乳類におけるD-アミノ酸の動態とその重要性

遊離型 D-アミノ酸と D-アミノ酸含有蛋白質の代謝とその制御機構

木野内忠稔・藤井紀子・本間 浩

従来まで、われわれの体に存在するアミノ酸はすべてL体であり、したがって、蛋白質もまたL-アミノ酸のみから構成されていると考えられてきた。ところが近年、遊離型D-アミノ酸が生体内で合成され生理機能を果たしていることが明らかになった。一方、D-アミノ酸含有蛋白質が加齢とともに紫外線、活性酸素などのストレスによって生じることも報告され、老化にかかわる疾病の原因蛋白質として関心をもち、また、その修復系も明らかになってきた。哺乳類におけるD-アミノ酸代謝系の全体像が明らかになりつつある。

Key words D-アミノ酸 神経 老化 ラセミ化

はじめに

小気味よいリズムにのって一般人にはとても無理な運動(曲芸?)をしている人がいる。アミノ酸を含んだ清涼飲料のTVコマーシャルだ。また、街中のフィットネスジムでは多くの人が思い思いのアミノ酸清涼飲料を口にしている。これらのアミノ酸飲料は、激しい運動を少なくとも体内の余分な脂肪を効率よく燃やしてエネルギーに変換し、ダイエットにも効果的である、とうたっている。実際に、分岐鎖アミノ酸を含んだ飲料がマラソンランナーのスペシャルドリンクに採用されて、オリンピックでの金メダルの獲得に大いに貢献したといわれている。

そう、近年の健康に対する意識の高まりにのって、世はまさにアミノ酸ブーム。アミノ酸を含んだサプリメントや清涼飲料は、コンビニエンスストアや自動販売機で簡単に手に入り、“20世紀がビタミンの世紀なら、21世紀はアミノ酸の世紀である”という人までいる。たしかに、生化学・栄養学の進歩とともに体内におけるアミノ酸代謝機構が明らかになり、われわれは生体内におけ

るアミノ酸の動態についてその全容を知りつくしたつもりでいる。ただし、それには条件がつく。なぜなら、その研究対象はL型アミノ酸だけであったからだ。

アミノ酸を化学的に合成すると、L-アミノ酸とその光学異性体であるD-アミノ酸の比が1:1のラセミ混合物として得られる。一方、生物界では、細菌の細胞壁など例外を除き、L-アミノ酸だけが見いだされる。すなわち、ホモキラリティーが確立されているのだ。したがって、ヒトを含む哺乳類において、“生体中にD-アミノ酸は存在しない”というのがこれまでの常識であった。しかし、近年、D-アミノ酸がヒトのさまざまな組織に多量に存在することや、それらが生体内で重要な生理機能を担っていることが明らかになってきた。本稿では、哺乳類においてD-アミノ酸がどのように利用され、また、代謝されているのか、すなわち“D-アミノ酸代謝系”について、筆者らの研究結果を交えて、この10年あまりで明らかになった最先端の成果を紹介する。

Tadatoshi Kinouchi, Noriko Fujii, 京都大学原子炉実験所 放射線生命科学部門 E-mail: kinouchi@HL.rri.kyoto-u.ac.jp, nfujii@HL.rri.kyoto-u.ac.jp <http://hlweb.rri.kyoto-u.ac.jp/fl/>

Hiroshi Homma, 北里大学薬学部 生体分子解析学教室 E-mail: hommah@pharm.kitasato-u.ac.jp <http://www.pharm.kitasato-u.ac.jp/ac/>

D-Amino acid biosystem in mammal

I. 生体内における遊離型 D-アミノ酸の動態

実は、以前からわれわれの体内には多種類の遊離型 D-アミノ酸が存在していることが知られていた。その由来は発酵食品などの食物や腸内細菌であり、たとえば、ミルガイを 100 g 食べたとしても 1 g 近い D-アラニン摂取したことになる。しかしながら、ある種の D-アミノ酸は哺乳類の生体内で合成されていることを裏づける数々の報告がなされている。量的にみておもなものは、D-セリン (D-Ser) と D-アスパラギン酸 (D-Asp) である。D-Ser に関しては、NMDA 受容体の活性調節と統合失調症との関係など、これまで多くの総説がまとめられているのでそちらを参照されたい^{1~4)}。

一方、D-Asp の研究は、D-Ser より哺乳類体内での発見が早かったにもかかわらず立ち遅れていた。そこで筆者らは、D-Asp に対する特異的抗体を作製し⁵⁾、おもにラットを用いて組織内での局在と成長過程における変化を解析した⁶⁾。その結果、D-Asp は成長過程の特定の時期に組織内の特定の部位に出現することが明らかになった。たとえば、副腎では成長に伴って組織内での局在の

変化が観察され⁷⁾、神経細胞では分化・成熟過程で細胞内での局在部位が変化した⁸⁾。D-Ser の組織内含量とその分布は組織の分化には影響されていないが、それとは対照的に、D-Asp は各組織の機能の分化と成熟に対応して変化しているようであり、たいへんに興味深い⁹⁾。それでは、D-Asp はどのような生理機能を担っているのだろうか。

1. D-Asp の生理機能

D-Asp の生理活性に関して、内分泌または神経内分泌器官における解析が行なわれている。たとえば、松果体ではメラトニンの分泌抑制^{10,11)}、下垂体前葉ではプロラクチンの分泌促進^{12,13)}、下垂体後葉ではオキシトシンとバソプレッシンの産生調節¹⁴⁾、精巣では Leydig 細胞のテストステロン産生の亢進、などが明らかになっている¹⁵⁾ (図 1)。Leydig 細胞では StAR (steroidogenic acute regulatory protein) の発現を促進していると考えられ¹⁶⁾、視床下部や下垂体後葉の電子顕微鏡による解析では、D-Asp が核小体のヘテロクロマチンに存在することが観察されていることから¹⁷⁾、遺伝子発現調節にかかわっている可能性があると考えられている。今後の分子レベル

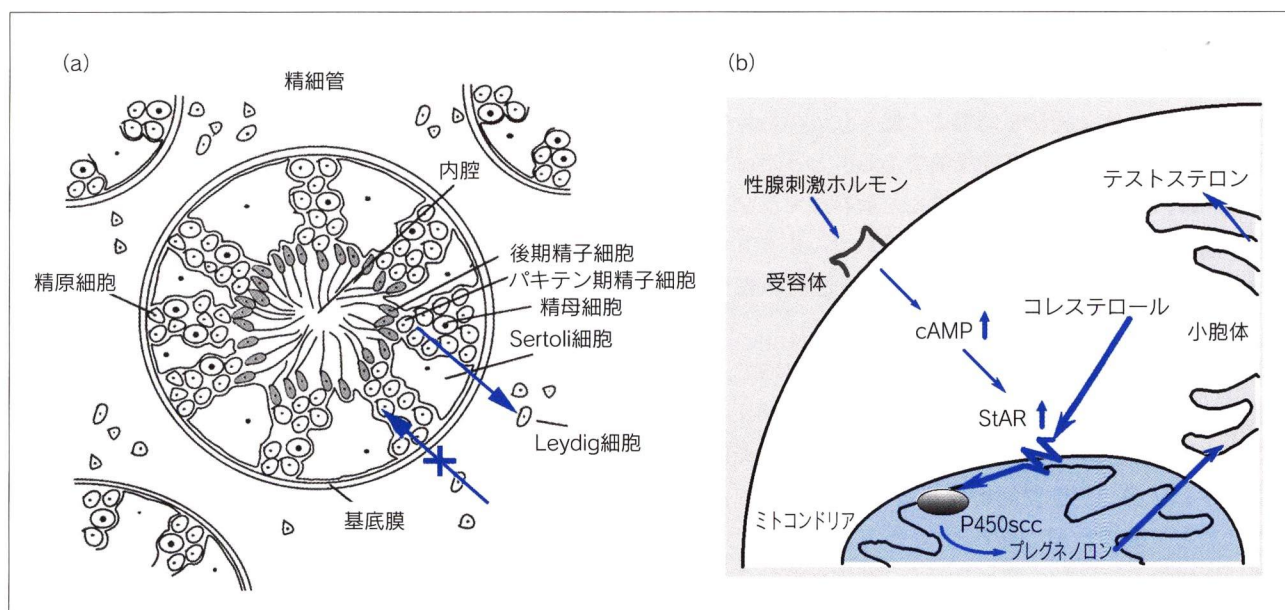


図 1 精巣における D-Asp の生理機能

(a) 精子は精細管の中を中心部へむかって移動しながら減数分裂を経て成熟する。精巣における遊離型 Asp の約 40 % が D-Asp であり、成熟がより進んだ後期精子細胞に局在している。後期精子細胞から分泌された D-Asp が、Leydig 細胞に作用してテストステロン産生を促進し、生成したテストステロンは精子の成熟を促すというフィードバック機構の存在が考えられる。

(b) Leydig 細胞におけるテストステロンの産生は、細胞内コレステロールがミトコンドリア外膜から内膜へ輸送されることに始まる。性腺刺激ホルモンによって発現を誘導された StAR 蛋白質は、D-Asp によってさらにその発現が増加し、この律速的な輸送過程を促進している。

の解析が期待される。

2. D-Asp の生合成と分解

D-Asp の生合成と分解に関しても解析が行なわれている。PC12 細胞およびそのサブクローンである MPT1 細胞¹⁸⁾や GH₃ 細胞¹²⁾では、培養に伴い D-Asp が細胞内および培地中に蓄積されることから、これは細胞内で生合成されているものと考えられる。一方、3T3 繊維芽細胞や NB-1 神経芽細胞などでは D-Asp の蓄積は認められない。哺乳類の Asp ラセミ化酵素に関する報告はまだないが、最近、山田らは、アカガイから動物として初めて Asp ラセミ化酵素の遺伝子をクローニングした¹⁹⁾。この酵素の特徴は、細菌や古細菌のラセミ化酵素とは異なり、補酵素としてピリドキサルリン酸を要求することであり、今後、哺乳類における Asp ラセミ化酵素研究の発展が期待される。

D-Asp の分解酵素としては、酸性アミノ酸(D-Asp と D-Glu)に対し高い特異性をもつ D-Asp オキシダーゼ (EC 1.4.3.1) が知られている。D-Asp 含量の高い組織では (D-Asp 含量が L-Asp 含量より多い場合もある) D-Asp オキシダーゼの活性は低く、反対に、この酵素の活性が高い組織では D-Asp 含量が低いため、D-Asp オキシダーゼは組織内含量の調節に関与していると考えられている。興味深いことに、D-Asp オキシダーゼはラットやマウスでは D-Asp 投与により活性が上昇し、酵母では酵素誘導が起こることが報告されている²⁰⁾。上述の D-Asp による遺伝子発現調節と関連し、くわしい研究成果が待たれる。

II. 生体内における D-アミノ酸含有蛋白質の動態

以上のように、生体内では遊離型の D-Ser や D-Asp が生合成されていることが明らかになっている。それでは、蛋白質におけるアミノ酸残基のキラリティーはどのようなのであろうか。蛋白質が遺伝情報から翻訳される際にはアミノアシル tRNA 合成酵素により厳密に光学特異性が選別されるなどの理由で、われわれの体を構成する蛋白質は L-アミノ酸のみで構成されていると考えられてきた。しかし近年、眼の水晶体^{21, 22)}、脳^{23~28)}、皮膚²⁹⁾、歯^{30, 31)}、骨^{32, 33)}、動脈壁³⁴⁾、靱帯³⁵⁾など、さまざまな老化組織に D-Asp 残基をもつ蛋白質が発見され、疾病とのかかわりが指摘されている(表 1)。Asp は 20 種類の

表 1 D-Asp 含有蛋白質と、それに起因することが指摘されている疾患

D-Asp 含有蛋白質	疾患
アミロイドβ蛋白質	アルツハイマー病
Tau 蛋白質	アルツハイマー病
αA-クリスタリン	白内障
プリオン蛋白質	プリオン病
ミエリン塩基性蛋白質	多発性硬化症
エラスチン	動脈硬化
コラーゲン	パジェット病、骨粗鬆症

アミノ酸のうちもっともラセミ化反応速度定数が大きく、蛋白質中の D-Asp 残基は長期間にわたる加齢の過程で、自然放射線や活性酸素などストレスの影響により非酵素的に生じたと考えられている。では、蛋白質中に D-アミノ酸残基が形成されるとどうなるだろうか。L 体と D 体は、左手と右手のような鏡像異性体であることを思い出してほしい。つまり、左手のグローブのみを積み重ねた山の中に右手のグローブが混じるとその山が崩れるように、蛋白質中に D-Asp 残基が生じると、その高次構造に変化が生じて安定性が減少し、機能低下や不溶化をまねいてしまう。また、D-アミノ酸含有蛋白質では通常の蛋白質分解系も作用しにくいと考えられる。

以下では、ペプチドあるいは蛋白質中の Asp 残基が L 体から D 体に変換することも広義に“ラセミ化”とし、具体例として水晶体と脳で発見された D-Asp 含有蛋白質について、その特徴や疾病とのかかわりについて説明する。

1. 水晶体中の D-Asp 含有蛋白質：α-クリスタリン

1977 年、Masters らは、D-Asp 残基が加齢とともに水晶体中で増加していることを初めて明らかにした²¹⁾。ついで筆者らは、水晶体中の蛋白質を網羅的に分析し、D-Asp 残基を含む蛋白質は水晶体の主成分である αA-クリスタリンと αB-クリスタリンであることを明らかにした³⁶⁾。αA-クリスタリンでは Asp151, Asp58 が³²²⁾、αB-クリスタリンでは Asp36, Asp62 が特異的に D 体となっており³⁷⁾、なかでも特筆すべきは、80 歳のヒトから得た αA-クリスタリンにおいて、Asp151 の D/L 比が 5.7, Asp58 の D/L 比が 3.1 と、D 体の比率が L 体より著しく大きくなっていたことである²²⁾(表 2)。遊離型アミノ酸におけるラセミ化反応は可逆一次平衡反応であるので、その D/L 比は理論的に 1.0 が最大値となるが、

表2 ヒト水晶体クリスタリンにおける反転 Asp 残基あるいは異性化 Asp 残基の局在とそのC末端側隣接残基

クリスタリンの種類	Asp 残基の位置	D/L 比	結合様式	隣接残基
α A	Asp58	3.10	β	Ser
α A	Asp151	5.70	β	Ala
α B	Asp36	0.92	β	Leu
α B	Asp62	0.57	β	Thr

実際の蛋白質中で Asp 残基の D/L 比が 1 よりも大きな値を示し、したがってラセミ化というより反転反応とよぶべき L 体から D 体への変換が生じていたことは、驚くべき発見であった。また、ここには Asp 残基と隣接アミノ酸残基のペプチド結合が α 結合から β 結合に変化する異性化反応も伴っていることが明らかとなった。Asp 残基に β 結合が生じると、側鎖カルボニル基にペプチド結合が形成されてしまうので、反転反応とあわせて、もとの蛋白質とは立体構造が大きく異なってしまう(図2)。

2. 水晶体蛋白質中での Asp 残基の反転・異性化機構

前述のように、Asp 残基に L 体から D 体への反転と α 結合から β 結合への異性化が同時に生じることから、これらの反応では、図2に示すように、L- α -Asp 残基から、五員環イミドを経由して、D- α -Asp 残基、D- β -Asp 残基、L- β -Asp 残基の計4種の異性体が形成

されていることが判明した。このような反応が起こるにはイミドの形成が必須であるが、では、生理的条件下においてどのようなときにイミドが形成されやすいのであろうか。ひとつは、蛋白質の1次構造に依存し、Asp 残基の隣接アミノ酸

残基の側鎖が小さい場合にイミド形成が起こりやすい。表2に示すように、 α A-クリスタリンでは Asp151, Asp58 の隣接残基がそれぞれ Ala, Ser で、両方ともイミド形成には立体障害の少ないアミノ酸残基であり、この反応が起こりやすい環境下にある。しかし、 α B-クリスタリンでラセミ化していた Asp62 と Asp36 の隣接残基はそれぞれ Thr と Leu という、いずれもかさ高い側鎖をもつアミノ酸残基であり、Asp 残基のイミド形成には寄与しにくい。しかも、 α B-クリスタリン中にはほかにも Asp140-Gly141, Asn146-Gly147 というイミド形成にもっとも適した配列がありながら、これらの残基にはラセミ化や異性化がまったく生じていなかった³⁷⁾。それゆえ、これらの反応は1次配列だけに依存しているのではなく、高次構造の寄与も大きいものと考えられる。

つぎに、なぜ α A-クリスタリン中の Asp151, Asp58 の D/L 比が 1.0 を上まわるのかという問題が残された。これは、図2に示す中間体 [I] の下方にプロトンの攻

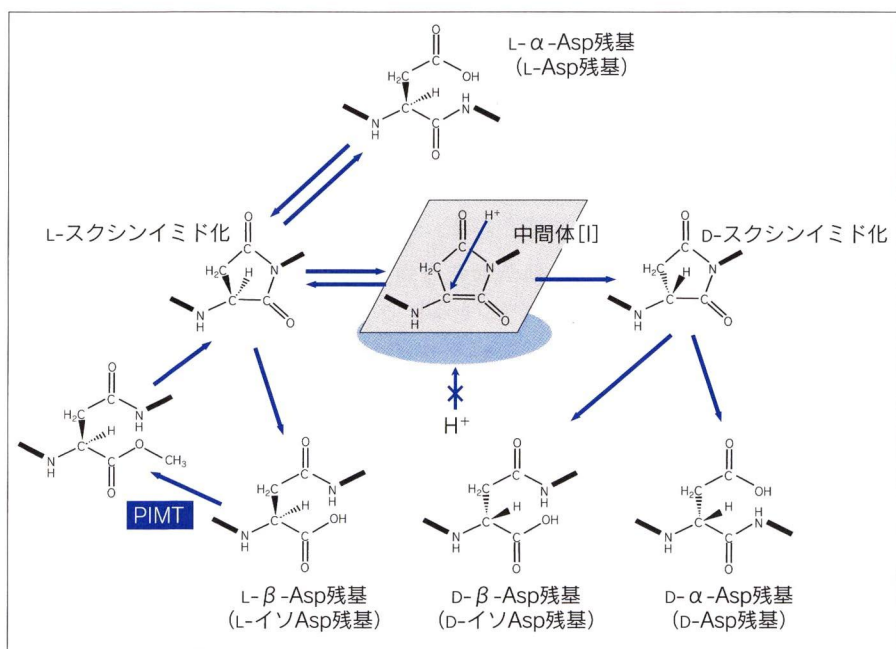


図2 蛋白質中での Asp 残基の反転・異性化の機構

L- α -Asp 残基に隣接するアミノ酸残基の側鎖が小さい場合(Ala, Ser など)や、立体構造的にプロトンの攻撃を受けやすいような場合は、L-スクシンイミドを形成し、平面カルボアニオンである中間体 [I] を経て、D-スクシンイミドへと反転する。つぎに、D/L-スクシンイミドは開環して、D- α -Asp 残基、D- β -Asp 残基、L- α -Asp 残基、L- β -Asp 残基の計4種の異性体が形成される。また、PIMT は L- β -Asp 残基の α -カルボキシル基を特異的にメチル化し、のちの自発的なイミド環の再形成を促進することによって修復機能を発揮する。

撃ができないような反応場が存在し、プロトン付加が上方からだけに制約されているがゆえに、D-イミド体が優先的に形成されるためであるということが明らかになった³⁸⁾。この結果は、アミノ酸残基の立体配置を蛋白質の立体構造が決定しているという明確な証拠であり、蛋白質化学的にも興味深い例といえる。このような反応は、水晶体に特異的ではなく、条件さえ満たされれば種々の老化組織で普遍的に生じると考えられる。

3. 皮膚に存在する D-Asp 含有蛋白質

以上のように、水晶体の研究結果は、蛋白質中での D-β-Asp 残基形成が当初の予想よりはるかに容易に起こることを示していた。また、水晶体に紫外線を照射すると αA-クリスタリンの Asp151 のみが D-β-Asp 残基となることから、紫外線がこの反応を促進していることが明らかとなった。そこで筆者らは、D-β-Asp 含有蛋白質に対する特異的な抗体を調製し、紫外線被曝の影響の大きい皮膚をターゲットとして、免疫組織染色によりヒトの皮膚中に D-β-Asp 含有蛋白質がみられるかどうかを検討した(図 3)。その結果、80 歳代の老人の顔の皮膚には D-β-Asp 含有蛋白質が存在していることがわかった。一方、幼児の顔の皮膚には D-β-Asp 含有蛋白質はまったく存在していなかった。さらに、80 歳代の老人の皮膚でも紫外線被曝影響の小さい腹部や胸部の皮膚、すなわち、衣服で日光から遮断されている部位では、顔の皮膚と比較して D-β-Asp 含有蛋白質の量が著しく少ないということが明らかとなった。これらの結果は、蛋白質中での D-β-Asp 残基形成が老化によって増加し、紫外線照射がこれを促進することを示している²⁹⁾。美容という視点から考察すると、長年にわたって紫外線を浴びつづけた顔の皮膚では、蛋白質中の Asp 残基においてラセミ化・異性化が進行し、それが皮膚の柔軟性を奪いシワを生じる大きな原因となっていることを示唆している。

4. 脳における D-Asp 含有蛋白質：アミロイドβ蛋白質

脳内のミエリン塩基性蛋白質や老人斑に含まれるアミロイドβ蛋白質に、ラセミ化・異性化した Asp 残基がそれぞれ数～数十%も存在することが報告されている^{23~27)}。異常型プリオンにもラセミ化・異性化 Asp 残基を含むものがあることが発見され²⁸⁾、それぞれ病因との関連が指摘されている。これらのうち、もっとも解析

が進んでいるのがアミロイドβ蛋白質である。Roher²⁵⁾は、アルツハイマー病患者脳から得たアミロイドβ蛋白質の Asp1 および Asp7 がラセミ化および異性化していることを明らかにし、Tomiya³⁹⁾は、合成 D-Asp 含有アミロイドβ蛋白質が、*in vitro* で通常のアミロイドβ蛋白質より早く凝集し線維化することを報告している。また、実際のアルツハイマー病患者の脳組織に D-Asp 含有アミロイドβ蛋白質が蓄積していることが抗体により確認されている^{26,27)}。また、合成異性化 Asp 含有アミロイドβ蛋白質を用いた実験から、ラット胚由来の初代培養神経細胞に対する細胞傷害性が指摘されている⁴⁰⁾。

III. D-Asp 含有蛋白質に対する生体防御機構

以上のように、蛋白質中での Asp 残基のラセミ化や異性化は、決して起こりにくい反応ではなく、紫外線などのストレス下においてむしろ容易に、そして重篤に蛋白質を変性させることが明らかになった。その結果、これらの蛋白質は疾患の原因蛋白質として注目されている。それでは、傷害 DNA に対して種々の修復酵素が存在するように、一部のアミノ酸残基がラセミ化・異性化した蛋白質に対してもその修復系が存在するのだろうか。

1. 異性化 Asp 残基の酵素的修復

これまでに、異性化 Asp 含有蛋白質に対する修復酵素が発見されている。蛋白質イソアスパルチルメチル転移酵素(protein L-isoaspartyl methyltransferase; PIMT)、もしくは、蛋白質カルボキシメチル転移酵素(protein carboxyl methyltransferase; PCMT)とよばれる酵素がそれである^{41,42)}。この PIMT は異性化した Asp 残基(D-β-Asp 残基)の α-カルボキシル基を特異的にメチル化し、のちの自発的なイミド環再形成を促進する(図 2)。すなわち、L-α-Asp と L-β-Asp のあいだの平衡をより L-α-Asp 側に偏らせることによって修復能を発揮している。個体モデルとして PIMT 欠損マウスがすでに構築されており、その表現型が解析されている⁴³⁾。PIMT 欠損マウスは発生上は問題なく生まれてくるが、生後 12 週までに進行性のてんかん発作(ミオクロヌス型、大発作型など)によりすべて死亡した。実際に、このマウス脳では L-β-Asp 含有蛋白質が対照群に比べ 9 倍に増加しており、シナプス小胞において神経伝達物質の放出

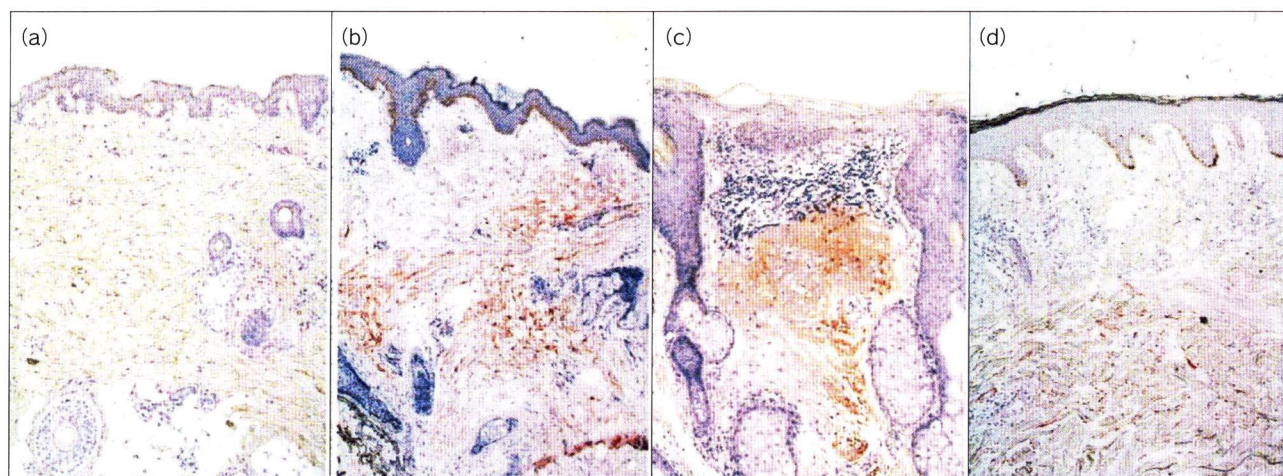


図3 皮膚におけるD-β-Asp含有蛋白質の検出

D-β-Asp含有蛋白質(茶色く染まっている部分)を加齢別に特異的抗体を用いて検出した。試料提供者の年齢は、(a)9歳、(b)59歳、(c)86歳、(d)85歳であり、(a)～(c)は顔の皮膚、(d)は背中皮膚の組織染色像である。若齢者の顔の皮膚や、高齢者でも非露出部では、D-β-Asp含有蛋白質が形成されておらず、その形成原因が紫外線による自然放射線被曝であることが明らかになった。

調節に関与するとされるシナプシン1がその原因蛋白質として同定された⁴⁴⁾。したがって、遺伝子レベルでは正常な蛋白質であっても、翻訳後に生じた異性化という修飾が個体レベルで重篤な疾患をひき起こすことが証明されたのである。

2. 分解酵素によるD-Asp含有蛋白質の品質管理機構

それでは、D-Asp含有蛋白質は生体内でどのように代謝されているのだろうか。一般に、不可逆的に変性してしまった蛋白質は、それらが細胞に対して有害に作用するまえにプロテアソームなどの蛋白質分解酵素によってすみやかに分解され排除される。ところが、これまでにD-アミノ酸含有蛋白質を分解する酵素は発見されていなかった。そこで筆者らは、D-Asp含有蛋白質も同様に分解という手段で品質管理をされているのではないかと考え、D-Asp含有蛋白質に特異的な分解酵素の活性測定法を開発した⁴⁵⁾(図4a)。すなわち、D-Asp残基のC末端で切断されると蛍光物質を遊離するような合成基質Suc-[D-Asp]-MCA(succinyl-D-aspartic acid α-(4-methyl-coumarinyl-7-amide))を合成し、哺乳類の各臓器におけるその分解活性を探索した。その結果、D-Asp含有蛋白質に特異的な分解酵素D-アスパラギン酸エンドペプチダーゼ(D-aspartyl endopeptidase; DAEP)を発見した。この酵素は肝臓、腎臓、脾臓などに分布し(図4b)、その分子量は約700Kで、高分子複合体を形成しており、その名のとおりにエンド型の切断様式で基質を分

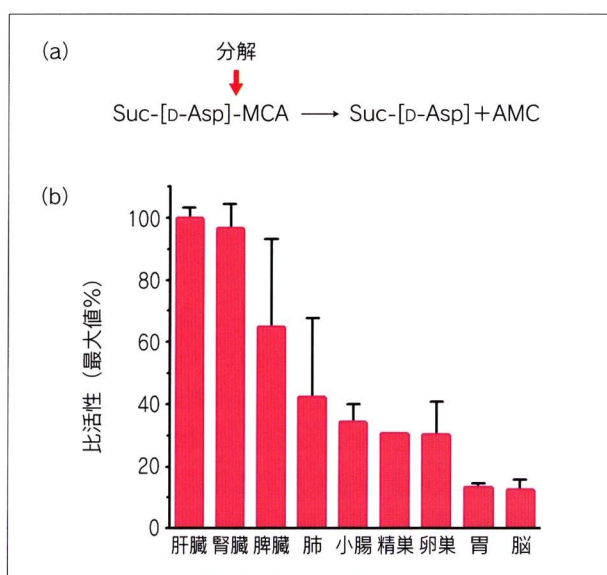


図4 D-Asp含有蛋白質に特異的な分解酵素の活性測定法とその臓器分布

(a) Suc-[D-Asp]-MCAは、分解されるとAMC(7-amino-4-methyl-coumarin)を放出する。AMCは励起波長380nm、蛍光波長460nmで計測可能であり、生成したAMCの蛍光強度をDAEPの活性として見積もることができる。

(b) ウサギを材料として各臓器におけるDAEPの比活性を測定し、その比活性の高い臓器を順に表わした。とくに、肝臓、腎臓、脾臓で活性が高く、脳にも活性を確認することができる。

解することが、D-Asp含有アミロイドβ蛋白質を用いた実験で明らかになっている。人工基質を用いた基質特異性の検討では、L-Asp残基やほかのD-アミノ酸残基を含む蛋白質は分解せず、基質特異性が非常に高かった。

また、おもしろいことに、大腸菌、酵母、線虫のような短寿命の生物ではその活性を見いだすことはできなかった。

ついで、DAEPの性質をよりくわしく調べるため、阻害剤の探索を行なった。その結果、既知のプロテアーゼ阻害剤には感受性を示さなかったため、新たにDAEPに特異的な阻害剤iDAEP(benzoyl-Arg-His-[D-Asp]-CH₂Cl、分子量563.01)を開発した。iDAEPは基質アナログとしてDAEPの活性中心にアクセスし、共有結合を形成することによりその活性を阻害する。その阻害効果を調べると、50%阻害濃度は3 μ Mであった。そこで、iDAEPによるアフィニティーラベルによってDAEPの活性中心を特異的に標識し、質量分析計により同定することを試みた。現在も実験は進行中であるが、グルタミン酸デヒドロゲナーゼが活性中心サブユニットの候補として同定されており、徐々にその全様が明らかになりつつある。

さらに、DAEPの特徴として非常に興味深いのは、その細胞内局在がミトコンドリア内膜にあることである。なぜDAEPはミトコンドリア内膜に局在しているのだろうか。ここでは、酸素呼吸によるATPの効率的

な合成と引きかえに、大量の活性酸素が生じていることが知られている。アミノ酸残基ラセミ化の原因のひとつとして活性酸素があげられているが、実際にミトコンドリア膜におけるD-Asp含有蛋白質の割合は可溶性蛋白質に比べて高いという⁴⁶⁾。したがって、DAEPはミトコンドリアで生じた活性酸素によってアミノ酸残基がラセミ化し損傷した蛋白質をいち早く認識・分解し、正常な新規蛋白質へのターンオーバーを促しているのではないだろうか。なぜなら、ミトコンドリアでのエネルギー生産系の破綻は、個体の死に直結する大問題だからである。進化の過程で、活性酸素によるラセミ化が生じた場合に至急対応することが求められ、その結果、DAEPのようなシステムが獲得されたのではないかと考えている。

以上の結果から、PIMTやDAEPは、哺乳類のように寿命が長いことにより蓄積するストレス産物に対し、防御的に作用するシステムであることが示唆された。近い将来、加齢に伴う漠然とした体調の不調や原因不明の機能不全に対し、D-アミノ酸含有蛋白質の解析が手がかりを与えてくれるようになるのではないだろうか。

■ おわりに

数々の知見から、われわれの体内には、遊離型D-アミノ酸を合目的的に利用したり、D-アミノ酸含有蛋白質を分解することのできる制御機構、すなわち、“D-アミノ酸代謝系”が備わっていることが明らかになった(図5)。しかしながら、われわれはまだそのほんの一部を知ったにすぎない。研究上の最大の障害は、D-アミノ酸の物理的・化学的な性質がL体とまったく同じであるため、簡便な検出系が存在しないことではないだろうか。とくに今後、疾病との関連性を明らかにするためには、D-アミノ酸含有蛋白質の網羅的な解析が必須であり、さらなる工夫が必要とされている。そのためには、基礎生命科学の領域だけでなく学際的に多方面から

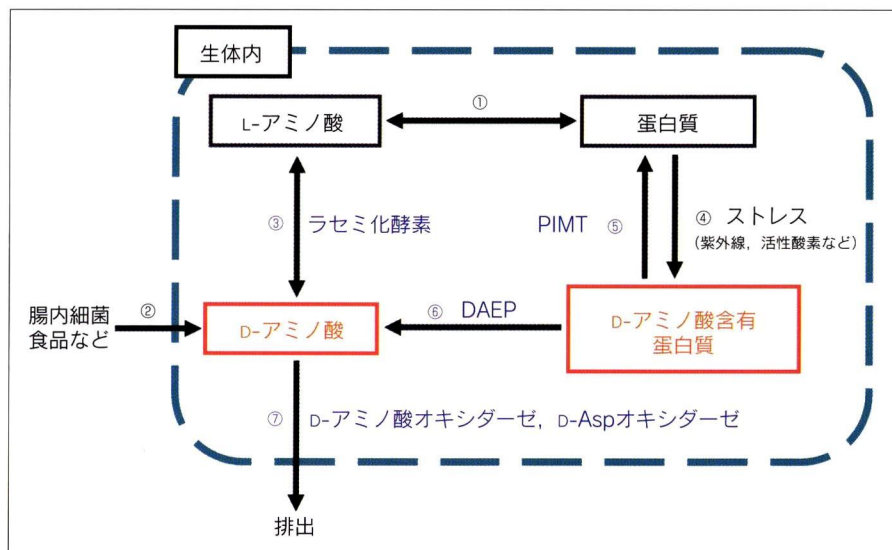


図5 哺乳類におけるD-アミノ酸代謝系

従来、われわれの体内では、L-アミノ酸のみによる蛋白質への異化と同化がくり返されていると考えられていた(①)。生体内に存在する遊離型D-アミノ酸は食品や腸内細菌の分解物に由来すると考えられていた(②)。ところが、遊離型D-Serはラセミ化酵素によって生合成されることが明らかになり、D-Aspもまた生合成されていることが強く示唆されるようになって(③)、これらが生理機能をもつと考えられるようになった。また、D-アミノ酸含有蛋白質は老化ストレスにより非酵素的に生じ(④)、生体にとっては有害に作用するが、これに対する防御機構として、PIMTによる修復(⑤)とDAEPによる分解(⑥)が行なわれていることが明らかになった。余剰や分解産物としてのD-アミノ酸は、D-アミノ酸オキシダーゼとD-Aspオキシダーゼによって分解され排出されていると考えられている(⑦)。

の参加を得て、これまで手にしてきた情報を体系化できるような研究体制を整えることも、研究成果を得ることと同等に急務であると考えられる。

このような背景から、2004年、D-アミノ酸研究会が発足し、2005年9月には第1回の学術講演会が開かれる予定である (<http://www.d-amino-acid.jp/>)。ビジネスチャンスという視点からも、たとえば、皮膚蛋白質のラセミ化を抑制する化粧品や、D-アミノ酸を利用したナノ材料、ドラッグデリバリーシステムから蛋白質製剤まで、工夫しだいでこの研究分野からさまざまなシーズをみつけることができるだろう。それらの実現が、われわれの生命の質、いわゆるQOL (quality of life)をいっそう高めるものであることを願ってやまない。

文 献

- 1) 西川 徹他：日本神経精神薬理学雑誌, 20, 33-39 (2000)
- 2) Boehning, D., Snyder, S. H. : *Annu. Rev. Neurosci.*, 26, 105-131 (2003)
- 3) Miller, R. F. : *Glia*, 47, 275-283 (2004)
- 4) 吉村 徹：生化学, 76, 378-381 (2004)
- 5) Lee, J. A. *et al.* : *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 231, 505-508 (1997)
- 6) Homma, H. : *Viva Origino*, 30, 204-215 (2002)
- 7) Sakai, K. *et al.* : *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 235, 433-436 (1997)
- 8) Sakai, K. *et al.* : *Brain Res.*, 808, 65-71 (1998)
- 9) 本間 浩・今井一洋：ぶんせき, 4, 266-273 (1998)
- 10) Takigawa, Y. *et al.* : *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 248, 641-647 (1998)
- 11) Ishio, S. *et al.* : *Neurosci. Lett.*, 249, 143-146 (1998)
- 12) Long, Z. *et al.* : *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 276, 1143-1147 (2000)
- 13) D'Aniello, G. *et al.* : *Endocrinology*, 141, 3862-3870 (2000)
- 14) Wang, H. *et al.* : *J. Endocrinol.*, 167, 247-252 (2000)
- 15) Nagata, Y. *et al.* : *FEBS Lett.*, 444, 160-164 (1999)
- 16) Nagata, Y. *et al.* : *FEBS Lett.*, 454, 317-320 (1999)
- 17) Wang, H. *et al.* : *Neuroscience*, 109, 1-4 (2002)
- 18) Long, Z. *et al.* : *FEBS Lett.*, 434, 231-235 (1998)
- 19) 阿部勝正 他：ビタミン, 78, 247 (2004)
- 20) Yamada, R. *et al.* : *Biochim. Biophys. Acta*, 1294, 153-158 (1996)
- 21) Masters, P. M., Baba, J. L., Zigler, J. S. Jr. : *Nature*, 268, 71-73 (1977)
- 22) Fujii, N. *et al.* : *J. Biochem.*, 116, 663-669 (1994)
- 23) Fisher, G. H. *et al.* : *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 135, 683-687 (1986)
- 24) Shapira, R., Chou, C. H. : *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 146, 1342-1349 (1987)
- 25) Roher, A. E. *et al.* : *J. Biol. Chem.*, 268, 3072-3083 (1993)
- 26) Mori, H. *et al.* : *Tohoku J. Exp. Med.*, 174, 251-262 (1994)
- 27) Saido, T. C. *et al.* : *Neuron*, 14, 457-466 (1995)
- 28) Weber, D. J., McFadden, P. N., Caughey, B. : *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 246, 606-608 (1998)
- 29) Fujii, N. *et al.* : *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 294, 1047-1051 (2002)
- 30) Helfman, P. M., Bada, J. L. : *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 72, 2891-2894 (1975)
- 31) Masters, P. M. : *Calcif. Tissue Int.*, 35, 43-47 (1983)
- 32) Ritz, S. *et al.* : *Forensic Sci. Int.*, 77, 13-26 (1996)
- 33) Ohtani, S. *et al.* : *Growth Dev. Aging*, 62, 141-148 (1998)
- 34) Powell, J. T., Vine, N., Crossman, M. : *Atherosclerosis*, 97, 201-208 (1992)
- 35) Ritz-Timme, S., Laumeier, I., Collins, M. : *Int. J. Legal Med.*, 117, 96-101 (2003)
- 36) Fujii, N. *et al.* : *Biomed. Res.*, 12, 315-321 (1991)
- 37) Fujii, N. *et al.* : *Biochim. Biophys. Acta*, 1204, 157-163 (1994)
- 38) Fujii, N. *et al.* : *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 263, 322-326 (1999)
- 39) Tomiyama, T. *et al.* : *J. Biol. Chem.*, 269, 10205-10208 (1994)
- 40) Fukuda, H. *et al.* : *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 9, 953-956 (1999)
- 41) McFadden, P. N., Clarke, S. : *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 79, 2460-2464 (1982)
- 42) Aswad, D. W. : *J. Biol. Chem.*, 259, 10714-10721 (1984)
- 43) Yamamoto, A. *et al.* : *J. Neurosci.*, 18, 2063-2074 (1998)
- 44) Shimizu, T. *et al.* : *J. Neurosci. Res.*, 69, 341-352 (2002)
- 45) Kinouchi, T. *et al.* : *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 314, 730-736 (2004)
- 46) Nagata, Y. *et al.* : *J. Mol. Catal. B. Enzymat.*, 12, 109-113 (2001)

木野内忠稔

略歴：1997年 東京大学大学院農学生命科学研究科博士課程修了，博士（農学），自治医科大学学生化学第一講座 助手，講師を経て，2004年より京都大学原子炉実験所 講師。研究テーマ：D-アミノ酸含有蛋白質の代謝と疾病の関係。

藤井紀子

略歴：1980年 東京医科歯科大学大学院医学研究科博士課程単位取得満期退学，医学博士，筑波大学化学系 助手，京都大学原子炉実験所 助教授などをを経て，2002年より京都大学原子炉実験所 教授。研究テーマ：老化およびストレスによる蛋白質中のD-アミノ酸残基生成とその機構。

本間 浩

略歴：1982年 東京大学大学院薬学系研究科博士課程修了，薬学博士，テキサス大学 博士研究員，共立薬科大学 講師，助教授，東京大学大学院薬学系研究科 助教授を経て，2000年より北里大学薬学部 教授。研究テーマ：新規生体分子の検出とその機能解析，とくに，D型アミノ酸。