

[最近のトピックス]

D-アミノ酸と疾病

尾西みほ子

北海道医療大学歯学部生化学分野

天然に存在するアミノ酸の種類は300を超えるが、生体のタンパク質を構成するアミノ酸は20種類である(コラーゲンではヒドロキシプロリン、ヒドロキシリシンを加えて22種類である)。多くの細菌、植物は20種類のアミノ酸をすべて合成できるのに対して、動物では合成できないアミノ酸がある。ヒトはこれらのうち8種類のアミノ酸、すなわち、イソロイシン、ロイシン、メチオニン、リシン、フェニルアラニン、トレオニン、トリプトファン、バリンを合成することができないので食物からこれらを摂取する必要がある。アミノ酸を化学合成するとL体とD体との等量混合物となる。D-アミノ酸はL-アミノ酸の鏡像異性体であり、Fisherの投影式で描くとアミノ基は右に位置する(図1)。L-アミノ酸は哺乳動物のタンパク質を構成し、D-アミノ酸は細菌細胞壁に存在するペプチドグリカンあるいは一部のペプチド系抗生物質、たとえばバシトラシン、グラミシジン、抗腫瘍抗生物質プレオマイシンに含まれ、一般の哺乳動物の生体を構成するタンパク質には含まれていないと考えられてきた。

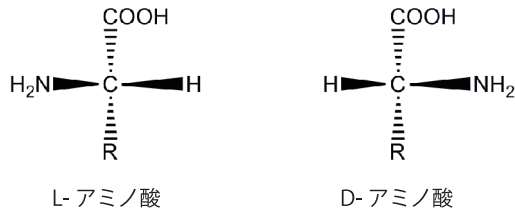


図1 アミノ酸の鏡像異性体

20世紀初頭よりD-アミノ酸の研究は熱心に行われてきた(Mario and Mario, 1908)。その後、D-アミノ酸を基質とするD-アミノ酸酸化酵素が発見(Krebs, 1935)されてその反応機構について詳細な研究が行われてきたが、腎臓、肝臓、脳にこの酵素が存在する意義は不明であった。哺乳動物については1980年代に遊離型D-アスパラギン酸、1990年代初めに遊離型D-セリンが見いだされた。1991年に統合失調症へのD-セリンの関与が報告され(Nishikawa, 1991)、2002年にD-アミノ酸酸化酵素の統合失調症への関与が報告された(Chumakov *et al.*, 2002)。現在、D-セリンは哺乳類の脳の内在性N-methyl-D-aspartate (NMDA) 受容体のcoagonistと考えられ、脳では、D-セリンの生合成、細胞外液への放出、取り込み、分解などの代謝過程が観察され、一群のグリアとニューロンにD-セリンが放出される。さらに、神経細胞死および種々の精神神経症状とそのモデルでは

NMDA受容体の機能障害やD-セリンの影響が認められ、難治性統合失調症状の改善を目的としたD-セリンの臨床投与試験も行われている。

微生物、植物、哺乳動物にさまざまなD-アミノ酸が遊離型として、また、タンパク質を構成するアミノ酸残基として広く存在することが明らかとなった。その生理作用、老化や疾病との関連について現在までに数多く報告されている(表1,2)。今後さらに研究が進み、D-アミノ酸と疾病等との関係の詳細が明らかになり、治療法などの解明へつながるものと期待される。

表1 遊離型D-アミノ酸

組織	D-アミノ酸	生理作用
哺乳動物の脳	D-Ser	NMDA受容体のcoagonist
哺乳動物の脳	D-Ser	NMDAの前駆体
松果体実質細胞	D-Asp	メラトニンの分泌抑制
下垂体前葉	D-Asp	プロラクチンの分泌活性化
視床下部, 下垂体後葉	D-Asp	バゾプレッシン, オキシトシンの産生調節
精巣ライディッヒ細胞	D-Asp	テストステロン合成促進

表2 タンパク質を構成するD-アミノ酸

組織	タンパク質	D-アミノ酸	関連疾病
脳	β-アミロイド	D-Asp	アルツハイマー病
脳	β-アミロイド	D-Ser	アルツハイマー病
脳	ミエリン	D-Asp	?
角膜	?	D-Asp	角膜変性症
結膜	?	D-Asp	瞼裂斑
網膜	?	D-Asp	加齢性黄斑変性症
水晶体	αA-クリスタリン	D-Asp	白内障
水晶体	αB-クリスタリン	D-Asp	白内障
動脈壁	エラスチン?	D-Asp	動脈硬化
皮膚	エラスチン?	D-Asp	皮膚硬化
歯	ホスホホリン	D-Asp	?
骨	I型コラーゲンC末端テロペプチド	D-Asp	パーチェット病?骨粗鬆症?
骨	オステオカルシン	D-Asp	?
靭帯	エラスチン?	D-Asp	?

(藤井紀子, 加治優一: 生化学, 80: 287, 2008)

文献

Chumakov I, *et al.* Genetic and physiological data implicating the new human gene G72 and the gene for D-amino acid oxidase in schizophrenia. PNAS 99: 13675-13680, 2002.

Krebs HA. Metabolism of amino acids. III. Deamination of amino acids. Biochemical Journal 29: 1620-1644, 1935.

Mario B and Mario M. Resolution of α-aminophenylacetic acid into its optical antipodes. Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft 41: 2071-2073, 1908.

Nishikawa T. NMDA receptor complex and schizophrenia. Shinkei Seishin Yakuri 13: 865-876, 1991.