



右手型アミノ酸の役割

—哺乳類アスパラギン酸ラセマーゼの発見—

伊藤 智和

アミノ酸はアミノ基 (-NH₂) とカルボキシル基 (-COOH) を有する有機物の総称であり、自然界では500種以上のアミノ酸が見いだされている。そのなかで、体の約2割を占めるタンパク質の構成成分として利用されているのは、セレノシステインを含めた21種類のL-α-アミノ酸である。これらがさまざまな長さや組み合わせでペプチド結合することで、多種多様なタンパク質が作りだされている。

グリシン以外のα-アミノ酸はα炭素が不斉中心をもつため、D型(右手型)とL型(左手型)の鏡像異性体が存在する。化学進化により、原始地球ではD型、L型のアミノ酸はほぼ等量存在していたと考えられているが、生物はL型アミノ酸のみをタンパク質構成ユニットとして用いている。どのようにしてL型のアミノ酸のみが選り出されたのか、その起源や過程についてはよくわかっていない。

進化の過程で「落選」したかにみえた右手型アミノ酸だが、決して不要となったわけではない。D-アミノ酸が細菌細胞壁や抗生物質の構成成分として利用されていることはよく知られている。一方、われわれ哺乳類体内においてもD-アミノ酸が見いだされている。なかでも遊離型D-セリン(D-Ser)とD-アスパラギン酸(D-Asp)は著量存在し、ある種のメッセンジャーとして重要な生理的役割を担っていることが明らかになりつつある^{1,2)}。

D-Serは、哺乳類脳内にL型アミノ酸と比肩する量存在している。D-SerはビタミンB₆の補酵素型であるピリドキサル5'-リン酸(PLP)に依存したセリンラセマーゼにより内因的に生合成され、N-メチル-D-アスパラギン酸レセプター(NMDAr)のコアゴニストとして神経伝達に重要な役割を担っている。これに関連して、D-Serが統合失調症の難治性症状を改善するという報告もある。また、筋委縮性側索硬化症(ALS)患者の脊髄液には、通常より高濃度のD-Serが見いだされており、過剰D-SerによるNMDArの異常亢進を介した運動神経細胞死がALSの発症の一因との報告もなされている³⁾。

一方のD-Aspは、神経内分泌および内分泌系に局在している。松果体におけるメラトニン合成分泌抑制、下垂体のプロラクチン分泌促進、視床下部や下垂体後葉におけるバソプレシン合成調節能が報告されている。また、精巣においてはD-Aspが全アスパラギン酸量の40%近くを占め、テストステロン産生を促進する⁴⁾。このような

D-Aspの生理作用は早くから報告があり、その分子レベルでの作用機序に関心が寄せられているが、詳細はほとんどわかっていない。この大きな要因として、D-Aspの生合成経路やターゲット分子が不明であったことが挙げられる。

このような状況のなか、米国のSnyderらの研究グループが、D-Asp合成酵素、アスパラギン酸ラセマーゼ(DR)の同定を報告した⁵⁾。DRはアスパラギン酸アミノ基転移酵素(AspAT)様のタンパク質で、PLPに依存してD-, L-Aspの相互変換を触媒する。彼らは生体試料中では微弱的な活性しか示さないD-Asp合成酵素を同定するにあたり、酵素活性の検出～単離という定法を経ずにDRの同定に成功した。彼らはAspATがわずかながらD-Aspの生成を触媒すること、*Escherichia coli* AspATではその活性が活性中心近傍に存在するトリプトファン、アルギニン残基の変異で亢進されるという15年以上前の報告に着目した。データベース検索の結果、哺乳類にこれら2つの残基が変異したAspAT様タンパク質が存在し、これがアスパラギン酸のラセミ化を触媒することを見いだした。

DRは脳、心臓、精巣で発現している。特に脳内では室傍核や視索上核など神経内分泌組織に存在しており、D-Aspの局在と一致していた。また、shRNAを用いたDRのノックダウンは、海馬における神経ニューロン新生時の樹状発達を阻害し、新生ニューロンの生存率を低下させた。神経発達におけるD-Asp、DRの重要性が示唆されている。

D-Asp合成酵素としてのDRの同定により、哺乳類におけるD-Asp機能解析は飛躍的に進捗することが期待される。未知のまま残されているD-Aspの直接的なターゲットタンパク質が同定される日も近いのかもしれない。

また、DRは前述のようにAspAT様構造を有し、哺乳類セリンラセマーゼや、細菌細胞壁D-Ala合成酵素アラニンラセマーゼとの相同性を有していない。D-Asp、DRの生理的意義とともに、DRの触媒メカニズムも興味深いところである。今後の研究の発展に期待したい。

- 1) Wolosker, H. *et al.*: *FEBS J.*, **275**, 3514 (2008).
- 2) Yoshimura, T. *et al.*: *FEBS J.*, **275**, 3527 (2008).
- 3) Sasabe, J. *et al.*: *EMBO J.*, **26**, 4149 (2007).
- 4) 本間: *生化学*, **80**, 277 (2008).
- 5) Kim, P. M. *et al.*: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **107**, 3175 (2010).