

NADHはNADPH生成のための還元力を提供しているであろう。Brambillaらの研究⁵⁾は、酸化ストレスに対して抗酸化剤のかわりにNADHを生成するような基質の有効性を示した点で興味深い。

MPP⁺(N-methyl-4-phenylpyridinium)はパーキンソン病様症状を引き起こすことが知られている。Cassarinoら⁷⁾はMPP⁺が肝および脳のミトコンドリアにおいてMPTを惹起し、チトクロームcのミトコンドリアからの流出を引き起こすこと、またこのMPTとチトクロームcの流出はサイクロスポリンAで阻止されることを報告した。MPP⁺の神経毒性は、従来から考えられていたようにcomplex Iの阻害によるATPの枯渇に起因するだけではなく、MPP⁺によるMPT poreの開口とそれに伴うチトクロームcやCa²⁺などのミトコンドリア成分の流出もかかわっている可能性が指摘された。種々の疾病とMPT、そしてPnの関連に注目したい。

(神戸学院大 薬 梅澤智佐江・新 真理子)

文 献

- 1) Zoratti, M., Szabo, I.: *Biochim. Biophys. Acta.*, **1241**, 139-176 (1995)
- 2) Constantini, P., Chernyak, B.V., Petronilli, V., Bernardi, P.: *J. Biol. Chem.*, **271**, 6746-6751 (1996)
- 3) Nieminen, A., Byrne, A.M., Herman, B., Lemasters, J.J.: *Am. J. Physiol.*, **272**, C1286-C1294 (1997)
- 4) Lemasters, J.J., Nieminen, A., Qian, T., Trost, L.C., Herman, B.: *Mol. Cell. Biochem.*, **174**, 159-165 (1997)
- 5) Brambilla, L., Sestili, P., Guidarelli, A., Palomba, L., Cantoni, O.: *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **284**, 1112-1121 (1998)
- 6) Kehrer, J.P., Lund, L.G.: *Free Radical Biol. Med.*, **17**, 65-75 (1994)
- 7) Cassarino, D.S., Parks, J.K., Parker, W.D., Bennett, J.P. Jr: *Biochim. Biophys. Acta*, **1453**, 49-62 (1999)

動物細胞のD-セリンはセリンラセマーゼによって生合成される

D-アミノ酸は、かつて非天然化合物として生物とは無縁の存在とみなされていたが、最近では遊離型および結合型で細菌から哺乳動物に至るまで普遍的に存在することが明らかになっている。D-セリンはカイコの血中や哺乳動物の神経組織に見いだされる¹⁾。また、D-アスパラギン酸は脳の松果体に多く含まれる²⁾。微生物におけるD-アミノ酸の生合成経路は明らかにされているものの、動物におけるこれらD-アミノ酸の合成経路に関してはまだ不明な点が多い。最近、カイコのさな

ぎとラット脳にビタミンB₆依存性ラセマーゼが含まれていることが示され、動物においてもラセマーゼによってD-アミノ酸が生合成されていることが示唆された。

Uoらはカイコのさなぎにセリンラセマーゼが存在することを示した³⁾。これは、動物にアミノ酸ラセマーゼが存在することを明らかにした最初の報告である。カイコの粗抽出液から部分精製した酵素はヒドロキシルアミン処理で失活し、ピリドキサル5'-リン酸の添加により活性の回復が認められた。また、本酵素はL-アラニンに対してL-セリンの6%の活性を示した。しかし、L-アルギニンやL-グルタミンは基質にならなかった。本酵素は、細菌由来のアラニンラセマーゼや低基質特異性アミノ酸ラセマーゼとは異なり、セリン特異的ラセマーゼであることが判明した。興味深いことに、その粗抽出液には本酵素活性は認められず、硫酸アンモニウム分画後、はじめて活性が検出された。粗抽出液を用いる従来のスクリーニングで、動物細胞にラセマーゼ活性が検出されなかった理由の一つと考えられる。また、動物細胞内にアミノ酸ラセマーゼの阻害因子が存在することを示唆する。

哺乳動物の脳組織においてD-セリンはグルタミン酸受容体の一つとして知られるN-メチル-D-アスパラギン酸(NMDA)型受容体とよく一致して分布する⁴⁾。また、グルタミン酸単独では本受容体を活性化することができずグリシンの共存が必須であることから、本受容体には“グリシンサイト”と呼ばれる認識部位も存在する⁵⁾。D-セリンはグリシンに比べ3倍程度高い本受容体の活性化能を有しており⁶⁾、“グリシンサイト”の真の生理的リガンドはグリシンではなくD-セリンであることが示唆されている。したがって、D-セリンの生合成経路を明らかにすることは神経生物学的に重要である。最近、SynderらはD-セリンの生合成にラセマーゼが関与することを示唆する結果を示した⁷⁾。彼らはラット脳組織の粗抽出液からセリン特異的ラセマーゼを12,500倍に精製し、電気泳動的に均一な酵素標品を得た。本酵素の分子質量は約37 kDaで、ピリドキサル5'-リン酸を補酵素として要求する。本酵素の酵素化学的性質はカイコのセリンラセマーゼとよく類似し、また、カイコのさなぎと同様に、粗抽出液ではラセマーゼ活性は認められず、硫酸アンモニウム分画の後、活性が認められた。

これらの結果は、D-アミノ酸の生合成経路が細菌から哺乳動物の脳に至るまで高度に保存されていること

を示唆している。また、D-セリンはD-アミノ酸オキシダーゼの良好な基質であることから、これまで不明であったD-アミノ酸オキシダーゼの生理的基質がD-セリンであることも示唆された。

哺乳動物の脳におけるD-セリンの研究が急速に進む一方、もう一つの脳内D-アミノ酸であるD-アスパラギン酸についても研究が進展している。最近、松果体ホルモンのメラトニンの合成調節にD-アスパラギン酸が関与することが示された⁸⁾。哺乳動物の脳におけるD-アスパラギン酸の合成にラセマーゼが関与するかどうか興味深い。また、植物細胞ではD-トリプトファン及びトリプトファンラセマーゼが内在性オーキシンであるインドール酢酸の生合成に関与することが示されている⁹⁾。このように、最近の研究でD-アミノ酸が神経伝達、ホルモン合成調節や分化などの高度情報の仲介物質として機能することが判明しつつある。このような特殊な機能を持つD-アミノ酸の生合成に関わる酵素活性の発現は、ちょうどセリンラセマーゼがそうであるように、何らかの制御を受けている可能性が高い。今後、さらに高等生物におけるD-アミノ酸とその合成及び分解経路に関する知見が蓄積してくるものと期待される。

(高知大 遺伝子実 芦内 誠, 同大 農 八木年晴)

文 献

- 1) Nagata, Y., Horiike, K., Maeda, T.: *Brain Res.*, **634**, 291-295 (1994)
- 2) Lee, J.-A., Homma, H., Sakai, K., Fukushima, T., Santa, T., Tashiro, K., Iwatsubo, T., Yoshikawa, M., Imai, K.: *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **231**, 505-508 (1997)
- 3) Uo, T., Yoshimura, T., Shimizu, S., Esaki, N.: *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **246**, 31-34 (1998)
- 4) Schell, M.J., Brady, R.O., Jr., Molliver, M.E., Snyder, S.H.: *J. Neurosci.*, **17**, 1604-1615 (1997)
- 5) Johnson, J.W., Ascher, P.: *Nature* **325**, 529-531 (1987)
- 6) Matsui, T., Sekiguchi, M., Hashimoto, A., Tomita, U., Nishikawa, T., Wada, K.: *J. Neurochem.* **65**, 454-458 (1995)
- 7) Wolosker, H., Sheth, K., Takahashi, M., Mothet, J.-P., Brady, R.O., Jr., Ferris, C.D., Snyder, S.H.: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **96**, 721-725 (1999)
- 8) Takigawa, Y., Homma, H., Lee, J.-A., Fukushima, T., Santa, T., Iwatsubo, T., Imai, K.: *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **248**, 641-647
- 9) Miura, G.A., Mills, S.E.: *Plant Physiol.*, **47**, 483-487 (1971)

7th International Bone Forum (IBF) に参加して

平成10年11月12日および13日、横浜プリンスホテルにおいて表記の国際フォーラムが開催された。

本会は、骨代謝研究に携わる国内外の著名な研究者を講演者に招き、骨にかかわる様々な問題を討議し、さらにその内容をレポーターが概説集の形にまとめ公表することを目的に毎年開かれている。

J. T. Potts, Jr. 教授(ハーバード大学医学部)、尾形悦郎名誉教授(東京大学、がん研付属病院院長)、T. J. Martin教授(メルボルン大学医学部)、須田立雄教授(昭和大学歯学部)、H. M. Kronenberg 教授(ハーバード大学医学部)の5名がオルガナイザーとなって本会の企画・調整にあたり、アイビーシーアイ株式会社(IBC: International Bone and Calcium Institute Inc.)が準備・運営にあたった。今回のテーマは、「Cancer, inflammation and bone: がん、炎症そして骨」であり、国外7名、国内5名の研究者により講演が行われた。

まず、がんと免疫に関する尾形悦郎名誉教授によるオーバerviewが行われた後、谷口唯紹教授(東京大学)の免疫系でのサイトカインにおける遺伝子発現調節に関する基調講演を挟んで、第一部: vitamin D, immunology and cancer (ビタミンD, 免疫そしてがん)、第二部: PTHrP and cancer (PTHrPとがん)、第三部: inflammation (炎症)、第四部: bone metastases and bisphosphonates (骨転移とビスフォスホネート)の四つのセッションに分けて講演が行われた。演者と演題を表1に示した。

R. Bouillon教授(ベルギー、カソリック大学医学部)は、免疫系細胞の多くがビタミンD受容体(VDR)を発現しており、TおよびB細胞の増殖、分化あるいはサイトカイン産生などが活性型ビタミンDの調節を受けていることを示した。しかし、VDR遺伝子欠損マウスでは免疫担当細胞の増殖・分化や免疫応答に殆ど異常は認められないことより、VDRが本当に免疫反応に必須な役割を果たすか否かについて疑問が提起された。さらに、カルシウム作用が弱く免疫調節能に優れたビタミンD誘導体の開発の現状と様々な自己免疫疾患治療薬への応用研究が紹介された。H. P. Koeffler教授(UCLA 医学部)は、がん治療薬を目指して開発が進められている様々なビタミンD誘導体の薬理作用について発表した。彼らの研究グループでは、白血病細胞、乳がん細