

□総説□

セリンラセマーゼと疾患

丸山 林士* 大出 浩子* 金野 柳一**

抄 録

真核生物にはD体のアミノ酸は存在しないというのが長い間の定説であったが、分析機器・技法の開発・改良によりD体のアミノ酸が高等動物にも豊富に存在していることが明らかになってきた。1992年には哺乳類の脳に多量のD-セリンが発見された。しかし、そのD-セリンの由来は長い間、不明であった。1999年になり、ようやくD-セリンをL-セリンから合成する酵素であるセリンラセマーゼが哺乳類の脳で発見された。D-セリンは神経伝達において重要な役割を担い、統合失調症などの様々な精神疾患に関与しているとする報告が数多くなされたことから、セリンラセマーゼは注目を集め、勢力的な研究が行われている。そこで、セリンラセマーゼと疾患について最近の研究をまとめた。

Serine Racemase and Disease

MARUYAMA Rindo, OHIDE, hiroko and KONNO Ryuichi

Abstract

It was long thought that D-amino acids are not present in eukaryotes, but the development and improvement of analytical instruments and procedures have led to the discovery that D-amino acids are abundant even in higher animals. A large amount of D-serine was found in mammalian brains in 1992, but the origin of this D-serine remained unknown until 1999, when serine racemase (which synthesizes D-serine from L-serine) was identified in mammalian brains. Since many studies have shown that D-serine plays an important role in neurotransmission and is involved in various psychiatric diseases, serine racemase has been attracting great attention and is being intensively studied. We have therefore reviewed recent studies on serine racemase and disease.

Keywords: Serine racemase (セリンラセマーゼ), D-Serine (D-セリン), NMDA receptor (NMDA受容体)

I. セリンラセマーゼ

真核生物にはD体のアミノ酸は存在しないというのが長い間の定説であったが、分析機器・技法の開発・改良によりD体のアミノ酸が高等動物にも豊富に存在していることが明らかになってきた。1992年には哺乳類の脳内に多量のD-セリンが発見された (Hashimoto ら 1992)。しかし、このD-セリンの由来は長い間、不明であった。初期には

一度の反応ではなく、いくつかの複合的な反応が関与してL-セリンからD-セリンが合成されるのではないかと考えられていた。しかし、1999年にWolosker らによってL-セリンからD-セリンへのラセミ化を触媒する酵素としてセリンラセマーゼがラットの脳から単離された (Wolosker ら 1999a)。高等動物にはラセマーゼが存在しないと

受付日：2010年12月21日 受理日：2011年3月4日

*国際医療福祉大学大学院 薬科学研究科 医療・生命薬科学専攻 臨床薬学コース 修士課程
Specialty of Biopharmaceutical science, Master's Program in Medical and Biopharmaceutical Science, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, International University of Health and Welfare
E-mail: qq9q9zc9k@swan.ocn.ne.jp

**国際医療福祉大学大学院 薬科学研究科
Graduate School of Pharmaceutical Sciences, International University of Health and Welfare

というのが定説であったので、この酵素の発見は驚きであった。この酵素によるラセミ化反応は図 1 に示した経路で進行する。

これまでにいろいろな種のセリンラセマーゼをコードする遺伝子と mRNA の塩基配列が明らかに

なっている。ラット、マウス、ヒトの酵素は 333, 339, 340 アミノ酸残基からなり、分子量はそれぞれ 35,693, 36,358, 36,566 ダルトンだと推測されている。ラット、マウス、ヒトのセリンラセマーゼのアミノ酸配列を比較すると、ヒトのアミノ酸

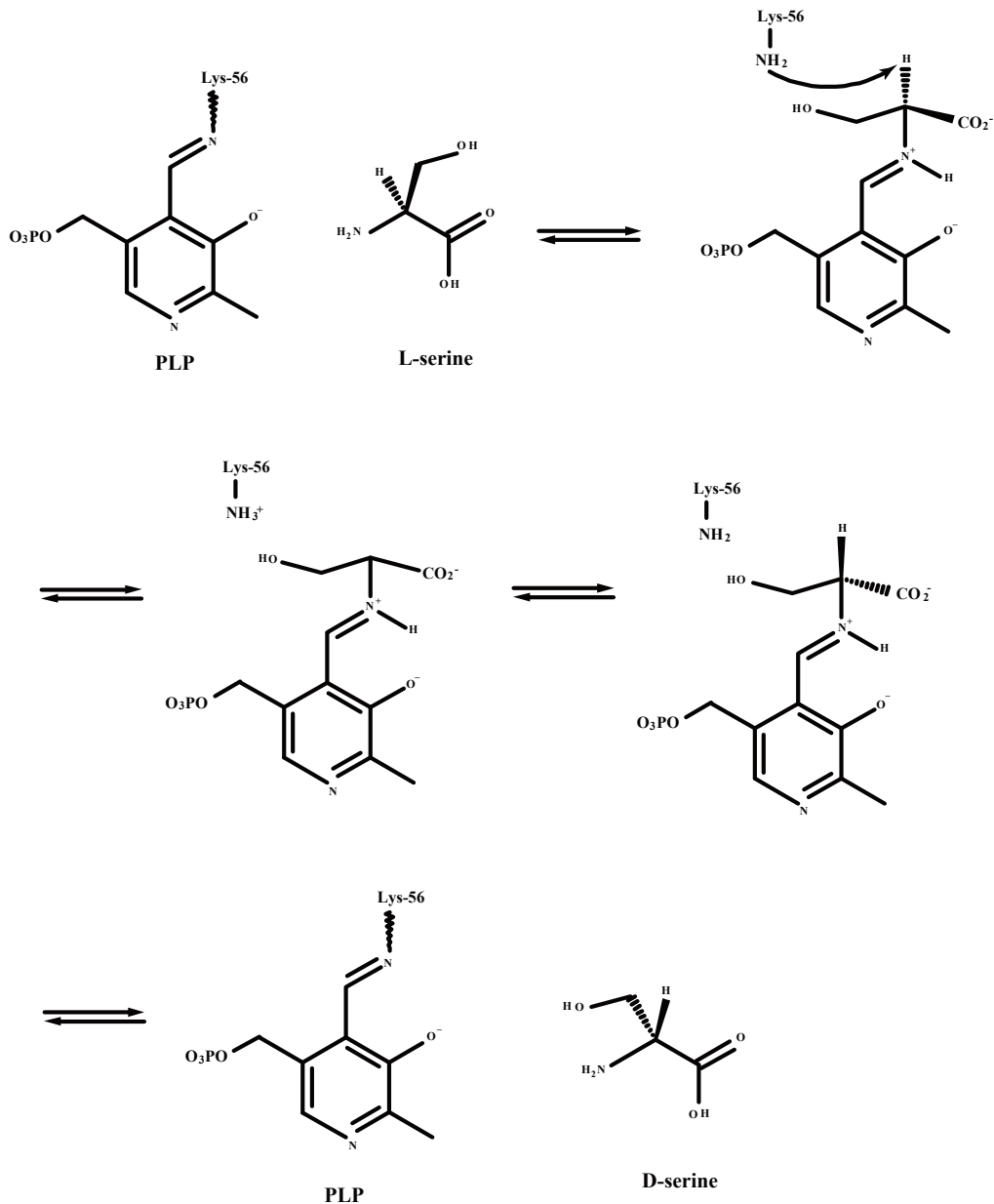


図 1 セリンラセマーゼの反応機構

セリンラセマーゼはピリドキサルリン酸 (PLP) 依存性の酵素であり、セリンラセマーゼが触媒する D - セリンの合成は、セリンラセマーゼの Lys⁵⁶ が結合している PLP のアルジミン部位が L - セリンに結合することから開始される。そこで、Lys⁵⁶ 側の窒素が L - セリンの水素原子を攻撃し、その結果共鳴安定化が起こる。続いて、Lys⁵⁶ 側に結合している水素原子が L - セリンの水素とは逆の方向から結合し、Lys⁵⁶ がイミノ転位することによって D - セリンが遊離される。

配列の途中に存在するアミノ酸 1 つがラットとマウスの配列には欠けていることが判明した。またラットのセリンラセマーゼのアミノ酸配列が短いのは、マウスとヒトのセリンラセマーゼの塩基配列に比べて終止コドンが早く出現しているためであることが分かった (Konno 2003)。セリンラセマーゼは L-セリンに高い親和性を示し、他のアミノ酸にはほとんど親和性を示さない (Wolosker ら 1999a)。セリンラセマーゼをコードする mRNA の発現は、肝臓が一番多く、その次が脳であった。一方、腎臓ではあまり発現しておらず、そのほかの組織でもほとんど検出されなかった。しかし、セリンラセマーゼのタンパクの発現量は肝臓よりも脳の方が多いことが報告されている。セリンラセマーゼをコードする mRNA は脳内のいろいろな部位に存在し、特に、大脳皮質や線条体、海馬に多く存在している (Yoshikawa ら 2007)。

グルタミン酸作動性の神経では、神経の興奮によりシナプス前神経細胞からグルタミン酸が放出され、そのグルタミン酸がシナプス後神経細胞のグルタミン酸受容体に結合することにより神経伝達が行われる。この時グルタミン酸が結合すると同時に、D-セリンが、NMDA 受容体のグリシン結合部位に共作動薬として結合することで神経伝達が増強される。NMDA 受容体は NR1 と NR2 の 2 つのサブユニットからなっており、NR1 サブユニットには D-セリンが結合する共作動薬結合部位があり、NR2 サブユニットにはグルタミン酸が結合する部位がある。NMDA 受容体を刺激するにはグルタミン酸だけでは不十分で、共作動薬の存在が必要である。当初はグリシンが共作動薬として結合すると考えられていたが、少なくともこのグリシン結合部位において、グリシンよりも D-セリンの方が 100 倍近く強力であることが報告された (Matsui ら 1995; Wolosker ら 1999b)。また、D-セリンが脳に多量に存在するのに対して、グリシンは小脳、脳幹、脊髄に多いことから、大脳

では D-セリンが共作動薬として作用していると考えられている (Schell ら 1997)。

D-アミノ酸酸化酵素は脳などに存在し、D-セリンなどの D 体のアミノ酸に作用し、オキソ酸、過酸化水素、アンモニアに分解する。脳のスライス標本を用いた実験では、D-アミノ酸酸化酵素を投与することにより D-セリンの濃度が減少し、NMDA 受容体の機能が低下することも報告されている。また、セリンラセマーゼ・ノックアウトマウスにおいて NMDA 受容体を介する神経伝達が顕著に減少することも示された (Basu ら 2009)。これらのことは、D-セリンが NMDA 受容体の強力な共作動薬であることを支持し、NMDA 受容体を介する神経伝達に D-セリンが重要な役割を担っていることを示している (図 2)。

II. セリンラセマーゼ・ノックアウトマウス

セリンラセマーゼが哺乳類の脳内 D-セリンの合成にどの程度関与しているのか、また、個体レベルで D-セリンの合成部位や生理機能を明らかにするため、セリンラセマーゼ・ノックアウトマウスが作出された (Miya ら 2008, Basu ら 2009, Labrie ら 2009)。

最初にセリンラセマーゼ・ノックアウトマウスと野生型マウスのセリンラセマーゼのタンパク量が調べられた。セリンラセマーゼ・ノックアウトマウスではセリンラセマーゼタンパクは検出されなかったが、野生型マウスでは、大脳皮質および海馬においてセリンラセマーゼタンパク量が生後 7 日から徐々に増加し、生後 28 日で成体と同じレベルに達し、それ以降そのレベルが維持されたのに対し、小脳においては生後 14 日から 28 日まで発現が増加した後、急速に減少した。このセリンラセマーゼタンパクの変化は脳発達過程における D-セリンの分布変化と一致するため、セリンラセマーゼが脳内の D-セリンの合成に関与していることが強く示唆された (井上と森 2008)。

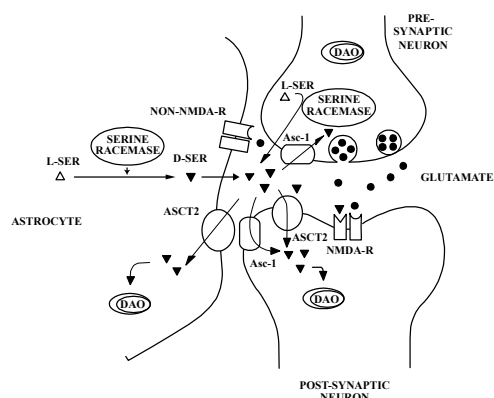


図 2 シナプスでのセリンラセマーゼの機能を示す模式図

グルタミン作動性神経では、シナプス前神経細胞が興奮すると末端からグルタミン酸がシナプス間隙に放出される。このグルタミン酸がシナプス後神経細胞の表面にあるグルタミン酸受容体に結合するとシナプス後神経細胞の興奮が起こり、神経伝達が行われる。*N*-メチル-D-アスパラギン酸 (NMDA) 受容体ではグルタミン酸が結合すると同時に D-セリンが結合すると、より強い興奮が起こる。D-セリンは神経細胞とアストロサイトに存在するセリンラセマーゼにより L-セリンから合成される。シナプス間隙に放出された D-セリンはトランスポーター (ASCT-1 と ASCT2) により神経細胞やアストロサイトに取り込まれる。その一部はペルオキシソームに存在する D-アミノ酸酸化酵素 (DAO) により分解される。シナプス間隙の D-セリン濃度の増加や減少が NMDA 受容体の働きに変化を与え、様々な精神疾患の原因になっていると考えられている。

次に、マウスの脳におけるセリンラセマーゼ・タンパクの分布が調べられた。初期の研究ではセリンラセマーゼはアストロサイトに存在するとされたが (Schell ら 1995)、後の研究ではアストロサイトと神経細胞の両方に認められることが明らかになった (Kartvelishvily ら 2006)。セリンラセマーゼ脳内分布を免疫組織化学法で解析するため、セリンラセマーゼとアストロサイトのマーカーあるいは神経細胞のマーカーで二重蛍光染色が行われた。その結果、野生型マウスにおいては神経細胞にのみセリンラセマーゼが検出され、アストロサイトでは認められなかった。以前の報告ではアストロサイトの初代培養細胞にセリンラセマーゼ

の存在が示されていたことから、セリンラセマーゼ・ノックアウトマウスと野生型マウスの海馬由来の初代培養細胞を用いて、セリンラセマーゼの発現が調べられた。その結果、個体レベルでの結果とは異なり、神経細胞のほかアストロサイトでもセリンラセマーゼの発現が確認された。これらのことから、動物実験の条件や、細胞培養の条件によりセリンラセマーゼの発現が変化する可能性が示唆された (井上と森 2008)。神経細胞やアストロサイト以外に、ミクログリアでもセリンラセマーゼの存在が確認されている (Wu ら 2004)。

セリンラセマーゼは L-セリンから D-セリンの合成を触媒する酵素として報告されたが、本当に哺乳類の脳内で D-セリンの合成を行っているのかを明らかにするために、野生型マウスおよびセリンラセマーゼ・ノックアウトマウス的大脑皮質および海馬に含まれる D-セリンの量が調べられた。その結果、セリンラセマーゼ・ノックアウトマウスでは大腦皮質と海馬における D-セリンの含量が野生型マウスの 10%まで減少しているのがわかった。一方、L-セリンの含量は野生型マウスと差がなかったことから、セリンラセマーゼが脳内 D-セリンの約 90%の合成に関与していることが明らかになった (Inoue ら 2008)。

海馬スライスを用いてシナプスの可塑性とセリンラセマーゼとの関係が調べられた。野生型マウスではシェーファー側枝刺激により長期増強を誘導することができたが、セリンラセマーゼ・ノックアウトマウスでは長期増強の誘導がみられなかった。しかし、セリンラセマーゼ・ノックアウトマウスの場合でも、還流液に D-セリンを添加することで長期増強を誘導することができた。さらに、セリンラセマーゼ・ノックアウトマウスの雄は、シナプスの可塑性の関係する学習能力がセリンラセマーゼ・ノックアウトマウスの雌や野生型マウスと比べると顕著に劣っていることも明らかになった (Basu ら 2009)。

近年、セリンラセマーゼや D-セリンが様々な疾患に関係しているという報告が数多くなされ、注目されている。そこでこれらについて最近の研究成果をまとめた。

Ⅲ. セリンラセマーゼと記憶

一般に歳をとるにしたがって、学習や記憶の機能は衰えていく。動物のモデルにおいても加齢に伴い認知機能が減退することが確認された。これらの研究から海馬のネットワークが加齢に対して脆弱であることが明らかになった。また、これらの研究では NMDA 受容体の活性化に焦点が置かれて調べられ、NMDA 受容体はシナプス伝達の調節に大きな役割を持っていることが分かった。そして、げっ歯類においても加齢によって NMDA 受容体の活性が低下することも示された (Potier ら 2010)。

外因性の共作動薬による NMDA 受容体の活性化を調べるために成体の若齢ラットと老齢のラットそれぞれに D-セリンを投与したところ、両者とも D-セリンの用量依存的に神経伝達が高められることが分かった。また、老齢ラットの方が D-セリン投与の効果が高いことも分かった (Potier ら 2010)。そしてモリス水迷路において、D-セリンを投与したマウスでは投与していないマウスに比べて学習能力が改善されていることが報告された。さらに、NMDA 受容体の拮抗薬を投与したマウスにおいては学習能力が低下することも明らかになった (Duffy ら 2008)。また、D-アミノ酸酸化酵素活性欠損マウスの記憶や学習の能力が野生型マウスに比べて上がっていることも分かった (Mackawa ら 2005, Labrie ら 2008)。これらの結果は NMDA 受容体の共作動薬を投与することによって加齢に伴う神経伝達の減弱を抑え、記憶や学習能力を改善できる可能性があることを示唆している。

加齢に伴う NMDA 受容体の機能低下は、海馬における NMDA 受容体の D-セリンに対する親和性

の変化または D-セリンの量の変化、もしくはこれらの両方の変化が原因だと考えられた。そこで、放射性 D-セリンを用いて NMDA 受容体の結合部位の親和性を調べたところ、若齢と老齢ラットとの間で変化は見られなかった。次に、内因性の D-セリン量を化学発光法を用いて定量したところ、老齢ラットにおいて D-セリン量が有意に減少しているのが分かった。さらには、D-セリンの前駆体である L-セリンの濃度は老齢ラットのほうが高い値を示したことから、加齢による NMDA 受容体の機能低下には D-セリン代謝の変化が関係していると考えられた。そこで D-セリンを合成するセリンラセマーゼと D-セリンを代謝する D-アミノ酸酸化酵素の発現を調べたところ、D-アミノ酸酸化酵素は加齢による影響が確認されなかったが、セリンラセマーゼのタンパク量は老齢ラットで減少していることが明らかになった。さらに海馬におけるセリンラセマーゼをコードする mRNA の発現も減少していることが判明した (Potier ら 2010)。

これらの研究は加齢に伴いセリンラセマーゼの発現が次第に減少するため D-セリン量が減少し、それが NMDA 受容体の機能低下、シナプスの可塑性の低下や海馬の機能低下をもたらし、学習や記憶の能力の低下につながることを示している。

Ⅳ. 統合失調症

統合失調症は、思考、知覚、感情、意欲、認知機能などに異常をきたす精神疾患で、およそ 100～200 人に 1 人の割合で認められる。現在、統合失調症の治療には薬物療法や身体療法が行われるだけでなく、社会機能を回復させるための心理社会的治療が行われている。経過調査によると、5 年間に 22%は完全寛解し、35%は再発、43%は持続的にさまざまな症状を呈する事が明らかになっており、発症すると長期的な治療が必要とされる難治性の神経疾患である (池田ら 2008)。近年、この統合

失調症にセリンラセマーゼによって合成される D - セリンが関与していることが明らかになってきている。

長い間、統合失調症の発症に中脳辺縁系のドーパミン作動神経の機能亢進が関与していると考えられ、治療薬もドーパミン D2 受容体を遮断する薬剤がほとんどであった。近年、グルタミン酸による神経伝達に関与する NMDA 受容体の機能低下が統合失調症の発症に関係しているという報告がなされている。健常者に NMDA 受容体を阻害する薬物を投与すると統合失調症の陽性・陰性症状や認知障害が生じること、また統合失調症患者に NMDA 受容体の拮抗薬を投与するとその症状が悪化することから、その説は支持されている。また、D - セリンと同じく NMDA 受容体の共作動薬として働くグリシンを統合失調症患者に投与したところ、陰性症状の改善が見られたことも NMDA 受容体がこの疾患に関与していることを支持している (Heresco-Levy ら 1999)。近年、NMDA 受容体の共作動薬である D - セリン濃度の減少による NMDA 受容体の機能低下が統合失調症の原因であるという説が提唱されている。実際に、統合失調症の患者と健常者の血清に含まれる L - セリンの量と D - セリンの量を HPLC により測定したところ、D - セリンの濃度とセリン全量に対する D - セリン量の割合は、どちらも健常者よりも統合失調症患者の方が顕著に低い値を示した (Hashimoto ら 2003)。これらの結果は、血清中の D - セリンの濃度が下がることが統合失調症の発症に関係している可能性を支持している。しかし、一方では統合失調症患者と健常者の脳脊髄液中の D - セリンの濃度には差がないという報告もある (Hashimoto ら 2005)。統合失調症は種々の要因により発症するので、D - セリン濃度低下やセリンラセマーゼの異常もその発症要因のひとつになっているのではないと思われる。

V. 筋萎縮性側索硬化症

筋萎縮性側索硬化症 (ALS) は上位及び下位運動神経細胞の選択的脱落により、四肢の筋力低下、筋萎縮、嚥下障害、呼吸障害をもたらす神経変性疾患である。ALS の予後は極めて不良で発症後 4 ～ 5 年で死にいたる難病である。有病率は 10 万人あたり 2 ～ 6 人ほどで男性の発症率が高い。この疾患は、遺伝性と孤発性に分けられ、ALS の約 10% が遺伝性、残りの約 90% が孤発性である。現在までに、遺伝性の ALS においては活性酸素を分解する銅・亜鉛-スーパーオキシドジスムターゼの遺伝子に変異が見出されている。しかしながら、ALS 患者ならびに疾患モデルマウスはスーパーオキシドジスムターゼを保持しており、また、スーパーオキシドジスムターゼ・ノックアウトマウスは ALS 様症状を発症しなかったのも、スーパーオキシドジスムターゼの変異によりこの疾患が発症するとは考えにくく、運動神経細胞の脱落の詳しいメカニズムはまだ分かっていない (池田ら 2008)。現在このメカニズムに関してはいくつかの仮説があり、その中でも有力なのが、グルタミン酸受容体の関与する興奮毒性が運動神経細胞の脱落を引き起こすとする説である。ALS 患者の脳脊髄液中に通常の 3 倍のグルタミン酸が検出されたことや、現在 ALS の治療薬として承認されている薬品の作用機序がグルタミン酸遊離阻害による神経保護作用と考えられていることから、この説が支持されている (笹部と相磯 2008)。このように ALS は病因、治療法においてははっきりとした答えが出ていない神経疾患であるが、近年 D - セリンがこの疾患に関与する可能性が報告されている。

初期、中期、末期の ALS モデルマウスの脊髄細胞で、抗 D - セリン蛍光標識抗体を使用した蛍光抗体法と、D - アミノ酸酸化酵素を利用した化学発光法を用いて D - セリンのレベルが調べられた。蛍光抗体法では ALS 初期の前駆症状のときから D - セリンへの高い免疫反応を示し、化学発光法で

は中期のALSマウスにおいて脊髄でのD-セリンのレベルが上昇しているのが見られた。このことは、D-セリンレベルの上昇が疾患の進行に関与している可能性を示唆している。また、脊髄の神経細胞を有毒な量のNMDAにさらすと、細胞が死んだ時に放出される乳酸脱水素酵素がD-セリンの量依存的に増加することも観察された。さらに、NMDA受容体にD-セリンが結合することによっても細胞への障害は増強された。加えて、D-セリン合成酵素であるセリンラセマーゼの量が、ALSマウスの脊髄細胞において通常マウスの1.4倍も増加していることが免疫ブロット法で確認された。逆に、フェナジン・メトサルフェートによりセリンラセマーゼを阻害することにより、ALSマウス由来の初代培養脊髄細胞のNMDA誘発細胞死を減少させることができることも分かった(Sasabeら2007)。そして、マウスだけでなくヒトのALSにおいてもD-セリンが同じような役割を担っているという研究結果が報告された(Mitchellら2010)。これらのことは、ALSの発症と症状の進行にD-セリンによるNMDA受容体を介した細胞毒性が強く関わっていることを示している。そのため、セリンラセマーゼの阻害が、D-セリンの合成を抑え、NMDA受容体を介する運動神経細胞障害を軽減することによって、ALSの治療につながる可能性がある。

VI. 脳卒中

脳卒中の神経障害は、脳の虚血部位の再還流によるものや、低酸素状態にある細胞のミトコンドリアによって生成されるフリーラジカルによるものがある。一方、低酸素状態の脳では、グルタミン酸のような興奮性の神経伝達物質が放出されていることが知られている。事実、部分的に虚血状態にある脳の細胞では、通常の細胞に比べてグルタミン酸のレベルが50倍も高くなっているという報告がある。そしてグルタミン酸受容体拮抗薬、

特にNMDA受容体の拮抗薬により脳卒中のダメージが50-60%減少することからも、過剰なグルタミン酸が脳卒中による脳の神経障害に関与していることが考えられている(SnyderとFerris2000)。

脳内で産生された一酸化窒素は、フリーラジカルであるスーパーオキシドと結合後、タンパクやDNAなどに強い毒性を持つヒドロキシルラジカルに転換され脳障害を引き起こす。神経細胞の一酸化窒素合成酵素遺伝子を破壊したマウスにおいて、グルタミン酸の神経毒性は減弱され、また野生型マウスでも一酸化窒素合成酵素阻害剤によって減弱させることができる。さらに、脳卒中によるダメージもまた一酸化窒素合成酵素阻害剤の投与で減少し、一酸化窒素合成酵素ノックアウトマウスにおいても顕著に減少することが観察された。これらのことは、脳卒中においてグルタミン酸が多量に放出されることでNMDA受容体を刺激し、一酸化窒素の合成を促進するため神経障害が生じることを示唆している(Mustafaら2010)。

セリンラセマーゼ・ノックアウトマウス由来の大脳皮質の培養細胞では、神経細胞の一酸化窒素合成酵素タンパクレベルが変化していないのにもかかわらず、一酸化窒素の産生が50%も減弱していた。セリンラセマーゼ・ノックアウトマウスの脳全体の一酸化窒素合成量も70%ほど減少していた(Mustafaら2010)。中大脳動脈閉塞を行い梗塞した容積を計測し、脳卒中によるダメージの程度を調べたところ、セリンラセマーゼ・ノックアウトマウスでは大脳皮質、尾状核-被殻で梗塞を起こした部位の容積が50-60%も少なくなっていた。セリンラセマーゼ・ノックアウトマウスにおいて中大脳動脈閉塞によるダメージの程度が野生型と比べて低いのは、D-セリンが合成されないため、NMDA受容体を介する興奮毒性が減弱していることが原因であると考えられる。

しかし一方で、セリンラセマーゼ・ノックアウトマウスにおいて、NMDA受容体の発現量が増加

し、感受性が上昇しているという報告もある。これは、セリンラセマーゼの欠損によって D-セリンが欠乏し、NMDA 受容体の表面発現が増加したためと考えられている。事実、セリンラセマーゼ・ノックアウトマウスの線条体において、NMDA 受容体のサブユニットである NR2 の発現には変化がないにもかかわらず、もうひとつのサブユニットである NR1 のレベルが野生型の 4 倍にも増加したことが観察されている。この増加した受容体の機能を調べるために直接 NMDA を線条体に投与したところ、投与した部位周辺の脳の損傷域が野生型より 50%も増大したので、正常に機能していることがわかった (Mustafa ら 2010)。

セリンラセマーゼ・ノックアウトマウスにおいて、NMDA 受容体の感受性が増大しているにもかかわらず、野生型マウスより脳卒中による障害の程度が低いのは D-セリンが少ないため中大脳動脈閉塞により放出された多量のグルタミン酸が NMDA 受容体を過剰に刺激する可能性が減少するためであろう (Mustafa ら 2010)。

VII. アルツハイマー病

アルツハイマー病 (AD) は初老期から老年期に発症する認知症をきたす疾患であり、社会の高齢化に伴い近年増加傾向にある。主な病理学的特徴に大脳皮質や海馬などの萎縮、神経細胞の脱落、老人斑や脳血管のアミロイド沈着、神経原繊維の細胞内蓄積などがあげられる。老人斑や脳血管アミロイドからはアミロイド β ($A\beta$) タンパク、神経原繊維変化ではタウタンパクという物質がそれぞれ同定されている。タウタンパクはアルツハイマー病以外の疾患でも検出されるが、 $A\beta$ タンパクはアルツハイマー病関連疾患のみでしか認められないため、現在アルツハイマー病の発症機序に $A\beta$ タンパクが大きな役割を担っていると考えられている (池田ら 2008)。アルツハイマー病の詳しい原因は未だ解明されていないが、 $A\beta$ タンパクとグ

ルタミン酸受容体を介した興奮性神経毒性が関与しているとする仮説があげられている。

D-セリンは NMDA 受容体の共作動薬であるため、D-セリンが NMDA 受容体を介した興奮性神経細胞死に関わっている可能性が考えられた。そこで、野生型マウスとセリンラセマーゼ・ノックアウトマウスの大脳皮質に興奮性神経細胞死を引き起こす量の NMDA を注入し、神経細胞死がみられる部位を観察したところ、D-セリン含有量が野生型より少ないセリンラセマーゼ・ノックアウトマウスでは病変部の容積が有意に減少していた。次に、NMDA 注入と同時に D-セリンを野生型マウス、セリンラセマーゼ・ノックアウトマウスに注入したところ病変部の大きさに有意な差が観察されなくなった。このことから、脳内の D-セリンが NMDA 受容体を介した興奮神経細胞死の誘導に大きく関与していることが示唆された。

$A\beta$ ペプチドで処理した培養ミクログリアではセリンラセマーゼの発現が増加し、D-セリンの濃度が高くなっていることが分かった (Wu ら 2004)。また、 $A\beta$ ペプチドを海馬へ直接注入することにより引き起こされる神経細胞死が、野生型マウスよりもセリンラセマーゼ・ノックアウトマウスにおいて少なかった (Inoue ら 2008)。しかし、野生型マウスにおいても NMDA 受容体の拮抗薬を投与後、 $A\beta$ ペプチドを投与したところ病変部が縮小することが分かった (井上と森 2008)。これらの結果は、 $A\beta$ ペプチドがセリンラセマーゼの発現を増加させ、そのセリンラセマーゼによって産生された D-セリンが NMDA 受容体を活性化することで、NMDA 受容体を介した興奮性神経細胞死を誘導していることを示唆している。これらの実験結果から、セリンラセマーゼの抑制や、D-アミノ酸酸化酵素の活性化により、D-セリンの量を減少させ、AD の発症や進行を抑制ができる可能性が浮かび上がっている。

VIII. まとめ

神経伝達はヒトが環境に適応して生存していくために必要不可欠であり、その乱れが種々の精神疾患の原因になるということは既知の事実である。しかし、神経伝達の調節には未解明なことも多く残っており、D-セリンのような以前は存在しないとされていたアミノ酸が関わっているという報告はとても興味深い。上述のように、統合失調症などの精神疾患、筋萎縮性側索硬化症 (ALS) やアルツハイマー病 (AD) などの神経変性疾患、さらには、脳卒中のような循環器疾患に伴う神経障害にも NMDA 受容体が関与していることが報告されている。そしてセリンラセマーゼにより合成される D-セリンが NMDA 受容体の共作動薬としての役割をもつと考えられていることから、それらの疾患に D-セリンやセリンラセマーゼも関係している可能性が示されている。これらのことから D-セリンの量やセリンラセマーゼの活性をコントロールすることによって NMDA 受容体の働きを調節することが、上記の疾患の新たな治療法になるのではないかと期待されている。しかしながら、NMDA 受容体と D-セリン、セリンラセマーゼについての関係や、それらが上記の疾患にどのように寄与しているのかについて未だ明らかにされていないことが多くあるので、病因の解明や治療に活用するためにはさらなる研究が必要であると考えられる。

文献

- Basu AC., et al., 2009, Targeted disruption of serine racemase affects glutamatergic neurotransmission and behavior, *Mol. Psychiat.*, 14, 719-727
- Duffy S., Labrie V., Roder JC., 2008, D-Serine augments NMDA-NR2B receptor-dependent hippocampal long-term depression and spatial reversal learning, *Neuropsychopharmacology*, 33, 1004-1018
- Hashimoto A., et al., 1992, The presence of free D-serine in rat brain, *FEBS Lett.*, 296, 33-36
- Hashimoto K., et al., 2003, Decreased serum levels of D-serine in patients with schizophrenia: evidence in support of the N-methyl-D-aspartate receptor hypofunction hypothesis of schizophrenia, *Arch. Gen. Psychiatry*, 60, 572-576
- Hashimoto K., et al., 2005, Reduced D-serine to total serine ratio in the cerebrospinal fluid of drug naive schizophrenic patients, *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, 29, 767-769
- Heresco-Levy U., et al., 1999, Efficacy of high-dose glycine in the treatment of enduring negative symptoms of schizophrenia, *Arch. Gen. Psychiatry*, 56, 29-36
- 池田宇一ら, 2008, 病気と薬パーフェクトブック, 791-799, 828-831, 854-864, 南山堂
- Inoue R., et al., 2008, NMDA- and β -amyloid₁₋₄₂-induced neurotoxicity is attenuated in serine racemase knock-out mice, *J. Neurosci.*, 28, 14486-14491
- 井上蘭, 森寿, 2008, セリンラセマーゼ・ノックアウトマウスの作製と解析, *アニテックス*, 21, 12-17
- Kartvelishvili E., et al., 2006, Neuron-derived D-serine release provides a novel means to activate N-methyl-D-aspartate receptors, *J. Biol. Chem.*, 281, 14151-14162
- Konno R., 2003, Rat cerebral serine racemase: amino acid deletion and truncation at carboxy terminus, *Neurosci. Lett.*, 349, 111-114
- Labrie V., et al., 2008, Genetic inactivation of D-amino acid oxidase enhances extinction and reversal learning in mice, *Learn. Mem.*, 16, 28-37
- Labrie V., et al., 2009, Serine racemase is associated with schizophrenia susceptibility in humans and in a mouse model, *Hum. Mol. Genet.*, 18, 3227-3243
- Maekawa M., et al., 2005, Spatial learning and long-term potentiation of mutant mice lacking D-amino-acid oxidase, *Neurosci. Res.*, 53, 34-38
- Matsui T., et al., 1995, Functional comparison of D-serine and glycine in rodents: the effect on cloned NMDA receptors and the extracellular concentration, *J. Neurochem.*, 65, 454-458
- Mitchell J., et al., 2010, Familial amyotrophic lateral sclerosis is associated with a mutation in D-amino acid oxidase, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 107, 7556-7561
- Miya K., et al., 2008, Serine racemase is predominantly localized in neurons in mouse brain, *J. Comp. Neurol.*, 510, 641-654
- Mustafa AK., et al., 2010, Serine racemase deletion protects against cerebral ischemia and excitotoxicity, *J. Neurosci.*, 30, 1413-1416
- Potier B., et al., 2010, Contribution of the D-serine-dependent pathway to the cellular mechanisms underlying cognitive aging, *Front. Aging Neurosci.*, 2, 1
- Sasabe J., et al., 2007, D-Serine is a key determinant of glutamate toxicity in amyotrophic lateral sclerosis, *EMBO J.*, 26, 4149-4159
- 笹部潤平, 相磯貞和, 2008, 筋萎縮側索硬化症マウスと D-セリン, *アニテックス*, 21, 18-24
- Schell MJ., Molliver ME., Snyder SH., 1995, D-Serine, an endogenous synaptic modulator: localization to astrocytes and glutamate-stimulated release, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 92, 3948-3952
- Schell MJ., et al., 1997, D-Serine as a neuromodulator: regional and developmental localizations in rat brain glia resemble NMDA receptors, *J. Neurosci.*, 17, 1604-1615
- Snyder SH., Ferris CD., 2000, Novel neurotransmitters and their neuropsychiatric relevance, *Am. J. Psychiatry*, 157, 1738-1751
- Wolosker H., et al., 1999a, Purification of serine racemase: biosynthesis of the neuromodulator D-serine, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 96, 721-725
- Wolosker H., Blackshaw S., Snyder SH., 1999b, Serine racemase: a glial enzyme synthesizing D-serine to regulate glutamate-N-methyl-D-aspartate neurotransmission, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 96, 13409-13414
- Wu SZ., et al., 2004, Induction of serine racemase expression and D-serine release from microglia by amyloid β -peptide,

J. Neuroinflammation, 1, 2
Yoshikawa M., et al., 2007, The serine racemase mRNA is
predominantly expressed in rat brain neurons, Arch.
Histol. Cytol., 70, 127-134