



## 脳内でのアミノ酸L-セリンの生合成はグルタミン酸神経情報伝達に必須であることを発見

### 概要

九州大学大学院農学研究院及びバイオアーキテクチャーセンターの古屋茂樹教授と薬学研究院の濱瀬健司准教授らの研究グループは、理化学研究所脳科学総合研究センター、北海道大学、宇都宮大学、埼玉大学、Univ. Wisconsin (米国) と共同で、脳内でのL-セリン生合成が、主要興奮性伝達物質グルタミン酸のNMDA型受容体の活性化因子であるD-セリンの維持と同受容体の機能に不可欠であることを初めて解明しました。この研究成果は2010年12月24日公開の米国生化学・分子生物学会誌 (J. Biol. Chem) のオンライン版に掲載されました。

### 背景

アミノ酸はタンパク質の構成成分であり、さらに高等動物の神経系では一部のアミノ酸は神経伝達物質として働きます。例えばグルタミン酸とグリシンはそれぞれ脳内の主要な興奮性及び抑制性の神経伝達物質であり、神経細胞のシナプス膜上で特異的な受容体に結合して情報を伝え、脳機能を司るシナプスでの化学信号として重要な役割を担います。統合失調症は罹患率の比較的高い精神疾患ですが、その病態発症の詳細な分子機序は不明のままです。近年、統合失調症の症状の中で、感情、会話、社会性の喪失を伴う陰性症状へのグルタミン酸受容体機能不全の関与が推定されています。グルタミン酸を認識するNMDA型受容体の活性化には、グルタミン酸だけでなくD-アミノ酸に属するD-セリンが必要であることが知られていますが、統合失調症患者の血中や脳脊髄液中のD-セリン量、または総セリン量に対するD-体存在比の低下が観察されるケースが報告されています。このように脳内でのセリン代謝の恒常性を保つ仕組みを研究することは、「高次脳機能を維持し、精神疾患の予防と治療のための代謝的基盤」を理解する上で重要なテーマであり、現在D-セリンの合成と分解に関わる代謝異常と統合失調症様病態発症の関連について活発な研究が展開されています。脳内でD-セリンは、セリンラセマーゼによって酵素的にL-体から変換されます。しかし、D-セリンの前駆体となっているL-セリンの供給源はどこであるのか、といった脳内のD-体とL-体のセリン代謝連関については、これまで実験的な検討はほとんど行われておらず、疑問のままでした。これらの解明を目的に研究を開始しました。

### 内容

古屋教授らのグループは、これまでに動物組織内でのL-セリン生合成経路である「リン酸化経路」の第1反応を触媒する酵素3-ホスホグリセリン酸脱水素酵素 (Phgdh) の遺伝子ノックアウト (KO) マウスの作成を通じて、L-セリンの生合成が胎児期の脳形成と生存維持に必須の代謝経路であることを示してきました。本研究では、生後、脳特異的にPhgdh遺伝子を不活性化することにより、脳内でL-セリンを生合成できない脳特異的Phgdh KOマウスを作成し、成熟脳でのL-セリンとD-セリンの動態とNMDA受容体の機能変化について解析を行いました。濱瀬准教授らのグループが開発した高感度DL-アミノ酸分析装置での測定により、同マウスの大脳皮質や海馬では遊離L-セリン含量が同腹のコントロール群に比べ著しく低下し、それに伴ってD-セリンの含量も同様に激減していることが明らかとなりました。一方で血中のL-体とD-体の濃度はコントロール群と脳特異的Phgdh KOマウスの間には有意な違いはありませんでした。以上の結果より、脳組織内のD-セリン量は、脳内で生合成されたL-体によって決定されることがマウス個体レベルの実験で初めて示されました。

さらに研究グループは、脳特異的Phgdh KOマウス海馬でのL-体とD-体セリンの含量低下がNMDA受容体の機能に及ぼす影響について検討を行いました。脳内では神経細胞の活動によって多様な遺伝子の発現が制御されています。今回、海馬におけるNMDA受容体刺激によるArc (activity regulated cytoskeletal-associated protein) 遺伝子の転写誘導を指標に、同受容体の機能を評価しました。これまでの多くの研究により、Arc遺伝子は様々な神経活動にตอบสนองして転写誘導され、その際にはNMDA受容体の活性化が必要であることが報告されています。野生型とコントロール群ではNMDA受容体の合成リガンド投与によって海馬でArc遺伝子の転写が促進され、無刺激個体に比べ有意なmRNA量の増加が観察されました。それに対し、脳特異的Phgdh KOマウスでは、同様に刺激してもArc mRNAの量的変化は

認められませんでした。海馬での NMDA 受容体タンパク質の相対発現レベルは脳特異的 Phgdh KO マウスとコントロール群に違いはないことから、NMDA 受容体の活性化が損なわれていると考えられます。

以上のように、本研究では脳内で合成される L-セリンが D-セリンの主要な前駆体であり、L-体の合成レベルが D-体の定常状態量を決定すること、さらに NMDA 受容体の活性化も間接的に制御しうることを初めて個体レベルで明らかにすることができました（別紙の図）。今回の研究では、組織特異的遺伝子ノックアウトという個体レベルの遺伝子工学的手法を用いることにより、成熟脳内 DL-セリンの代謝連関とグルタミン酸神経情報伝達における役割の解明に成功しました。

## ■ 効 果

これまでに統合失調症の患者において、脳脊髄液や血中での D-セリン含量の低下が報告されており、NMDA 受容体の機能低下の一因として同病態の陰性症状との関連が推測されていました。実際にセリンラセマーゼの KO マウスでは D-セリン含量の著しい低下と統合失調症に関連する行動異常が観察されています。本研究では脳内での Phgdh 遺伝子を介した L-セリンの生合成が D-セリン含量を維持するために不可欠であることを示しました。今回の研究成果を踏まえると、統合失調症の病態解明において、これまで着目されてこなかった L-セリン生合成・代謝系の変異・異常との関連について今後研究が加速されると予想されます。今回、研究グループが作成した脳特異的 Phgdh KO マウスは、この目的に適した疾患モデルマウスに相当します。

## ■ 今後の展開

今回の研究は「高次脳機能を維持し、精神疾患の予防と治療のための代謝的基盤」の解明に貢献するもので、より長く脳を健康に保つための栄養学的手法の開発への展開が期待されます。古屋教授らの研究グループは脳特異的 Phgdh KO マウスは、生後に小頭症を発症し前脳部分の萎縮が著しいことを見出ししています。この症状はヒトの遺伝性小児代謝疾患であり、重篤な精神神経発達障害を呈す L-セリン合成不全患者に共通に観察される所見です。今後、脳特異的 Phgdh KO マウスの詳細な解析から、L-セリン合成能喪失による小頭症発症の分子機序と行動レベルでの異常が明らかにできれば、中枢神経系における L-セリン生合成の生理的意義と関連病態についての理解が深まるでしょう。さらに、マウス個体レベルの遺伝子操作にポストゲノム科学的解析手法を組合せ、これまで未知であった L-セリンおよび関連代謝物質の主要臓器特異的な生理機能の統合的な理解も、農学研究院・バイオアーキテクチャーセンターにおける本研究グループの目標であり、現在取り組んでいます。

## 【用語解説】

興奮性神経伝達物質：シナプス前終末から放出され、シナプス後神経細胞の細胞膜に脱分極（膜電位の減少）を引き起こす神経伝達物質。

抑制性神経伝達物質：シナプス前終末から放出され、シナプス後神経細胞の細胞膜に過分極（膜電位の増大）を引き起こす神経伝達物質。

NMDA 受容体：興奮性神経伝達物質であるグルタミン酸を結合する受容体タンパク質の 1 種類。シナプス細胞膜上に分布し、Na<sup>+</sup>および Ca<sup>2+</sup>を透過させるイオンチャネル活性を持つ。神経回路の発達、シナプス可塑性、脳高次機能、興奮毒性による神経細胞死等の脳神経の多様な局面に関わる。

セリン：動物体内で合成可能な可欠（非必須）アミノ酸。タンパク質の合成に用いられるアミノ酸は全て L-体であるが、脳内には他の臓器に比べ例外的に D-セリンが前脳領域に大量に存在する。

リン酸化経路；微生物から高等動物まで保存されている L-セリンの生合成経路。解糖系の中間体である 3-ホスホグリセリン酸を出発物質とし、3-ホスホグリセリン酸脱水素酵素 (Phgdh)、ホスホセリンアミノ基転移酵素 (Psat1)、ホスホセリン脱リン酸化酵素 (PspH) による 3 段階の酵素反応によって合成される。

### 【お問い合わせ】

九州大学大学院農学研究院、バイオアーキテクチャーセンター（兼務）教授

古屋 茂樹（ふるや しげき）

電話：092-642-7604

FAX：092-642-7604

Mail：shigekifur@brs.kyushu-u.ac.jp