

2023年4月12日

報道関係者各位

慶應義塾大学医学部

体内のアミノ酸の左右のバランスを決める仕組みの解明 ー左右を反転する共生細菌とのせめぎ合いー

慶應義塾大学医学部薬理学教室の笹部潤平専任講師、権田裕亮共同研究員（研究当時。現在、順天堂大学医学部附属順天堂医院助手）、安井正人教授らの研究グループは、九州大学薬学研究院の浜瀬健司教授、順天堂大学小児科学講座の清水俊明教授らとの共同研究で、哺乳類は共生細菌と競合して左右のアミノ酸のバランスを保つことで体内環境を維持していることを明らかにしました。

生命が利用する分子には、利き手があります。右利き用のグローブは右手でしか使えないように、分子の利き手は機能と直結するため重要です。アミノ酸は、アミノ基（ -NH_2 ）とカルボキシル基（ -COOH ）を持つ化合物の総称であり、その配置により左手型（L-アミノ酸）と、その鏡像の右手型（D-アミノ酸）が存在します。しかし、生命はタンパク質の材料として左手型だけを利用することで、グローブに正確に収まる機能的なタンパク質をつくり、円滑な生命活動を行っています。このため、我々の体に存在するアミノ酸は大幅に左手型に偏っていることが知られており、左手型のアミノ酸環境を作ることは「生命の証」と考えられてきました。

一方、近年の分析技術の進歩により、ヒトを含めた哺乳類では、左手型とは異なる機能をもつ右手型のD-アミノ酸も混在することがわかり、さらにアミノ酸の左右のバランスの乱れは神経・代謝・免疫機能の異常を引き起こすことが明らかとなってきました。では、体内のアミノ酸の左右のバランスは何が原因で乱れ、どのように維持されているのでしょうか。本研究では、左右の型を分離してアミノ酸を網羅的に定量し、これまで謎に包まれてきた体内のアミノ酸の左右のバランスの乱れは、共生細菌（注1）が左手型を右手型へ変換することが主な原因であることを明らかにしました。これに対し、共生細菌がつくった右手型のアミノ酸は腎臓で選択的に分解されることで、哺乳類は体内の左手型のアミノ酸環境を維持していることがわかりました。本研究により、アミノ酸を介した哺乳類と細菌との共生関係の理解に役立つとともに、共生細菌の乱れによって発症するさまざまな免疫・代謝・神経疾患のメカニズムの理解や治療標的の開発に役立つことが期待されます。本研究成果は、2023年4月3日（米国東部時間）に米科学誌 *The Proceedings of the National Academy of Sciences (PNAS)* に掲載されました。

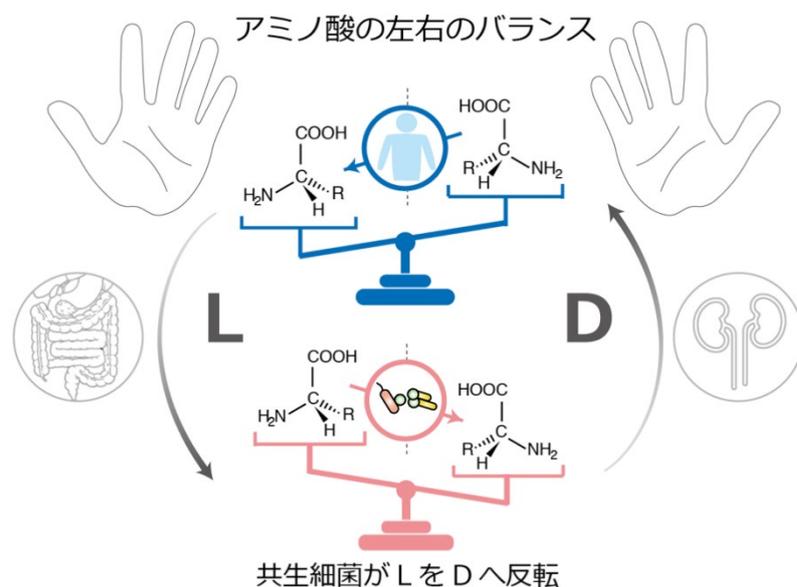
1. 研究の背景

生命活動は、マイクロからマクロに至るまで、さまざまに左と右の決まりがあります。例えば、ヒトの体では心臓が左、肝臓は右といったように、構造上で左右が定まっています。分子レベルではアミノ酸や糖がその代表例で、左手と右手のような鏡像関係にある分子のうち、片方が優先して利用されます。この分子の左右の選択は、遺伝情報の維持やタンパク質の合成に極めて重要です（注2）。そのため、分子の左右選択のはじまりは、生命の誕生や進化とも関係があると考えられています。

哺乳類を含めた真核生物では、左手型のL-アミノ酸が広く合成されますが、細菌では右手型のさまざまなD-アミノ酸も合成されることが知られています。また、近年になって、D-アミノ酸はヒトを含めた哺乳類での存在も報告され、脳で記憶や感情の形成に働いたり、糖代謝に関係するインスリンの分泌に作用したり、免疫ではBリンパ球の調節に関わったりすることがわかってきました。しかし、さまざまなD-アミノ酸がどこで作られ、どのように調節されているのか未解明の点が多いのが現状です。

2. 研究の成果と意義・今後の展開

本研究グループは、生体試料など複雑な成分の中にある分子を分離して定量ができる次元高速液体クロマトグラフィー装置を用いて、D-およびL-型を分離してアミノ酸の網羅的解析を行いました。窒素源としてL-アミノ酸のみからなる餌をマウスに与えると、共生細菌の存在する（SPF）環境では、血液中のD-アミノ酸はL-アミノ酸の数%未満でしたが、尿中・糞便中では10-50%と高い割合を認めました。一方、無菌（GF）環境では、血液・尿・糞便中のいずれにおいても、D-セリン以外のD-アミノ酸はほとんど検出されなくなりました。このことから、マウスの体内に存在するD-アミノ酸は、セリンを除いてほとんどは共生細菌に由来することがわかりました（図）。



【図】体内で左手型アミノ酸の優位性を維持するためのシステム

さらに、遺伝的に D-アミノ酸が分解できないマウス（注 3）を使って、同じ実験を行いました。すると SPF 環境では、血液中のアラニン、プロリン、ロイシンなどのアミノ酸では 5-30%にまで D-アミノ酸の割合が上昇し、尿中では L-アミノ酸の 1-10 倍にまで D-アミノ酸の排泄が増加しました。このような D-アミノ酸分解異常マウスにおける体液中 D-アミノ酸の顕著な増加は、GF 環境では検出されませんでした。すなわち、体内に存在する細菌由来の D-アミノ酸のほとんどは酵素的に分解されており、このことが体内の L-アミノ酸優位性を維持していることがわかりました（図）。

さらに、この D-アミノ酸の分解酵素は、細菌の共生を認めない胎児期には働きませんでした。一方で、出生後に細菌が共生し始めると、体内では細菌量と比例した D-アミノ酸の増加を認め、腎臓では D-アミノ酸分解酵素の発現が増加することがわかりました（図）。このような細菌の共生に伴う血液・尿・便中の D-アミノ酸の存在は、マウスのみならず健康人ボランティア（24 名）でも同様に認めました。実際、ヒトの便中の D-アミノ酸の割合は、便中の特定の細菌の割合ではなく、細菌全体の存在量と比例することが判明し、D-アミノ酸の合成は共生細菌の存在そのものを裏付けていると考えられます。

これまで長らくの間、左手型の L-アミノ酸の挙動の理解にさまざまな研究者が取り組んできましたが、本研究成果によって、細菌との共生により右手型の D-アミノ酸が体内に混在していることが明確になりました。今後、D-アミノ酸の挙動の理解をさらに深めることで、細菌との共生関係の異常に関連する疾患群（免疫・アレルギー性疾患や代謝性疾患、神経疾患など）のメカニズムの理解や新たな治療標的の開発に役立つことが期待されます。

3. 特記事項

本研究は国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）の革新的先端研究開発支援事業（PRIME）「D-アミノ酸を介した細菌叢-宿主相互作用による粘膜免疫構築機構と免疫疾患における病態生理学的意義の解明」、JSPS 科研費（21H02982, 22K19408）、慶應義塾大学福澤基金研究補助、慶應義塾大学次世代研究プロジェクト推進プログラムの支援によって行われました。

また、アミノ酸分析は KAGAMI 株式会社の技術支援のもと行いました。

4. 論文

英文タイトル：Mammals sustain amino acid homochirality against chiral conversion by symbiotic microbes

タイトル和訳：共生微生物によるアミノ酸のキラル変換に対して哺乳類はホモキラリティを維持している

著者名：権田裕亮、松田明奈、足立健一郎、石井千春、鈴木将貴、大崎文菜、三田真史、西崎直人、大友義之、清水俊明、安井正人、濱瀬健司、笹部潤平

掲載誌：The Proceedings of the National Academy of Sciences

DOI：10.1073/pnas.2300817120

【用語解説】

（注 1）共生細菌とは、動植物などの生物と一緒に生存している細菌のことをいいます。動物では、特に消化管に細菌などの多くの微生物が共存しています。哺乳類の共生細菌は、宿主の体の機能や健康維持と深く関わっていることがわかってきています。

(注2) 遺伝情報を伝える DNA は、デオキシリボースという糖を含んでいます。デオキシリボースには左右 (DL) の型がありますが、DNA は常に D 型を選ぶため、右巻きの螺旋ができて、遺伝情報を繋いでいくことができます。遺伝情報から作られるタンパク質は、アミノ酸のつながりによって作られます。アミノ酸にも DL の型がありますが、タンパク質の合成には L 型だけを使うため、遺伝情報からできるタンパク質の形が 1 つに定まります。

(注3) 哺乳類の体には、D-アミノ酸を分解できる酵素が 2 種類あります。中性、塩基性の D-アミノ酸を分解する D-アミノ酸酸化酵素と、もう一つは酸性の D-アミノ酸を分解する D-アスパラギン酸酸化酵素です。体に存在する多くのアミノ酸は、D-アミノ酸酸化酵素で分解されるため、ここでは D-アミノ酸酸化酵素が突然変異により機能しなくなったマウスを使っています。

※ご取材の際には、事前に下記までご一報くださいますようお願い申し上げます。

※本リリースは文部科学記者会、科学記者会、厚生労働記者会、厚生日比谷クラブ、各社科学部等に送信しております。

【本発表資料のお問い合わせ先】

慶應義塾大学医学部 薬理学教室

専任講師 笹部 潤平 (ささべ じゅんぺい)

TEL : 03-5363-3750 FAX : 03-3359-8889

E-mail : sasabe"AT"keio.jp *E-mail アドレスは"AT"の部分を@に変えてください

<http://sites.google.com/view/chiralbiology/home>

【本リリースの配信元】

慶應義塾大学信濃町キャンパス総務課 : 山崎・飯塚・奈良

〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35

TEL : 03-5363-3611 FAX : 03-5363-3612 E-mail : med-koho@adst.keio.ac.jp

<https://www.med.keio.ac.jp>