

2015年4月21日

報道関係者各位

慶應義塾大学医学部

世界初、糖代謝による神経伝達物質 D-セリンの制御機構を解明

- 精神・神経疾患の病態解明に繋がる可能性 -

慶應義塾大学医学部解剖学教室の鈴木将貴特任助教（有期）と相磯貞和教授らの研究グループは、神経伝達を調節するアミノ酸の一種である D-セリン（注1）の新たな制御メカニズムを明らかにしました。

脳の中では、大脳皮質や海馬という場所が、記憶の形成や感情の変化に関係しています。これらの場所にある神経細胞では、D-セリンやL-グルタミン酸（注2）などの神経伝達物質が NMDA 型グルタミン酸受容体（注3）と結合することで興奮が伝えられていますが、この調節には神経細胞の周囲にあるアストロサイト（注4）の働きが重要であり、この調節に異常をきたすと、統合失調症（注5）などの精神疾患や、筋萎縮性側索硬化症（ALS）（注6）・アルツハイマー病（注7）などの神経変性疾患を引き起こすと考えられています。また、アストロサイトは糖を代謝することで、神経細胞に多くの栄養を供給していることが知られています。

今回、本研究グループは、アストロサイトが糖を代謝する際に必要な酵素セリンラセマーゼ（SRR）（注8）とグリセルアルデヒド-3-リン酸デヒドロゲナーゼ（GAPDH）（注9）が、神経伝達に重要な D-セリンの合成も調節していることを、世界で初めて発見しました。さらに、海馬の一部である海馬支脚においてこの酵素が多く見られることから、海馬支脚にあるアストロサイトが糖代謝を利用し、記憶や感情に関与する大脳皮質や海馬の神経機能を制御している可能性を見出しました。

本研究成果によって、将来的には精神・神経疾患の病態解明や治療開発にも繋がる可能性があります。

本研究成果は、2015年4月13日（米国東部時間）に米国科学雑誌「Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America」オンライン版で公開されました。

1. 研究の背景

脳の中では、大脳皮質や海馬という領域が記憶の形成や思考・感情のコントロールをしています。ここでは神経が複雑なネットワークを作り、情報を伝達していますが、個々の神経の間の情報伝達はシナプスを介して行われます。シナプスでは、上流の神経から放出された神経伝達物質が下流の受容体に結合することでシグナルが伝えられます。大脳皮質や海馬では多くの神経が伝達物質としてアミノ酸の一種である L-グルタミン酸と D-セリンを利用し、これらが同時に NMDA 型グルタミン酸受容体に結合することで下流の神経へと情報を伝達しています。この時、L-グルタミン酸と D-セリンがどれだけ NMDA 型グルタミン酸受容体に結合したかによって、下流の神経の興奮レベルが調節されています。

NMDA 型グルタミン酸受容体は、記憶の形成や感情のコントロールに必要ですが、過剰な刺激を受けると神経細胞死を招くことから、アルツハイマー病や筋萎縮性側索硬化症（ALS）などの神経変性疾患との関連が指摘されています。一方で NMDA グルタミン酸受容体の機能が低下すると正常な神経活動が行えなくなり、統合失調症などの精神疾患の原因になると考えられています。したがって、NMDA

型グルタミン酸受容体の機能は正確にコントロールされなければなりません。

これまで NMDA 型グルタミン酸受容体のスイッチをオン / オフする L-グルタミン酸の制御メカニズムは多く研究されてきましたが、活性を調節する D-セリンの制御は十分に明らかにされていませんでした。

また、脳は主に糖をエネルギー源として働いています。脳内のアストロサイトは食事から得た糖を血管から取り込み、解糖系（注 10）と呼ばれるエネルギー合成系で代謝し、代謝産物を重要なエネルギー源として神経細胞に供給します。神経細胞はこれらの分子を効率良く燃焼してエネルギーを取り出し、刺激の伝導や神経伝達に役立っています。神経細胞は刺激の伝導・伝達を繰り返すとエネルギーを消耗しますが、アストロサイトはこれを感じて解糖系を活性化し、エネルギー源の供給を増やします。このようにエネルギーの合成と神経機能には密接な関係がありますが、エネルギー代謝が神経伝達物質の合成に直接関係するかは明らかではありませんでした。

そこで本研究では、アストロサイトの糖代謝が D-セリンの合成に直接関係しているのではないかと考え、糖代謝による D-セリンの合成への影響を検討しました。

2. 研究の概要と成果

本研究では下記の方法で、アストロサイトが糖を代謝するはたらきを利用して D-セリンの合成を調節するメカニズムを明らかにしました。

まず、アストロサイトの糖代謝と D-セリンの合成の関係を調べるために、解糖系が活性化した状態と低下した状態で合成される D-セリンの量を比べました。するとアストロサイトの解糖系が活性化した状態では D-セリンの合成が抑制され、一方で代謝が低下した状態では D-セリンの合成が増加することを発見しました。

続いて、詳しいメカニズムを明らかにするため、D-セリン合成酵素である SRR の活性に着目しました。SRR はアミノ酸の L-セリンを材料として D-セリンを合成します。一般的に酵素は、別のタンパク質などが結合することで活性が変化し、SRR には糖を代謝する酵素である GAPDH が結合することを発見しました。GAPDH は糖を代謝する過程で NADH という分子を合成し、この分子は SRR の活性を抑える作用があることが分かりました（図 1）。

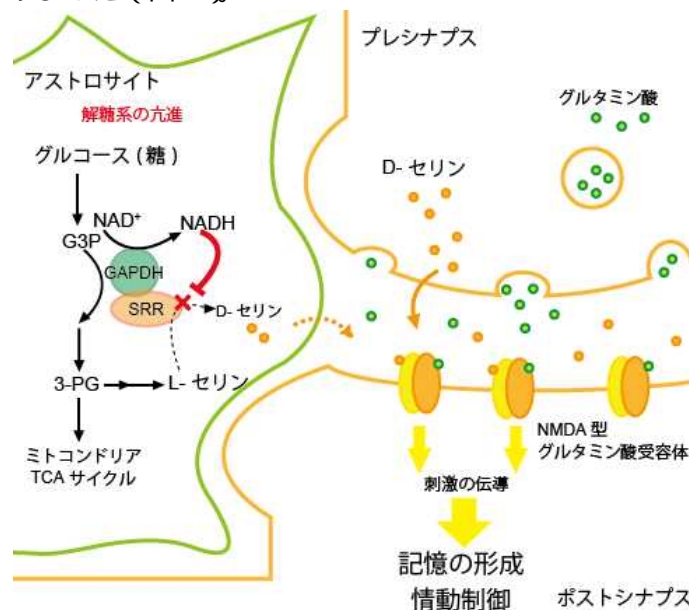


図 1 アストロサイトの解糖系による D-セリンの調節

アストロサイトの糖代謝が増えると GAPDH が SRR の D-セリン合成を抑制します。

さらに研究を進めたところ、特にヒトの海馬支脚と呼ばれる領域のアストロサイトで、SRR が多く発現していることを発見しました（図2）。海馬支脚は海馬と大脳皮質を繋ぐ中継地点です。つまりここには海馬から大脳皮質、大脳皮質から海馬にのびている神経のシナプスが存在し、神経伝達が行われていることとなります。この領域の SRR を発現するアストロサイトは、糖代謝を利用してシナプスの D-セリンの量をコントロールし、記憶形成や感情の制御に影響していると考えられます。

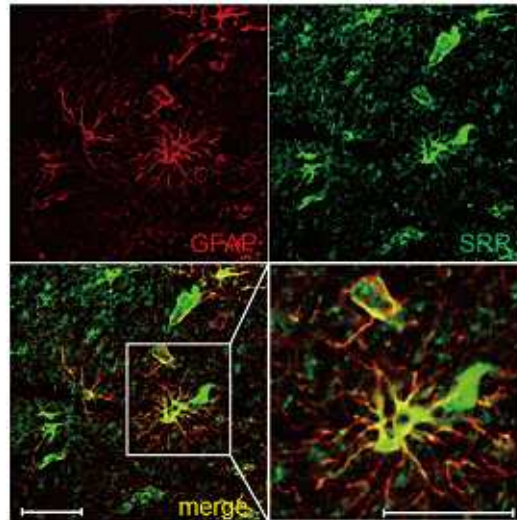


図2 ヒト海馬支脚のアストロサイトにおける SRR の発現

ヒトの海馬支脚組織のアストロサイト(赤)と SRR(緑)を染めたところ、この領域のアストロサイトには SRR が多く発現していることを発見しました。

3. 今後の展開

アストロサイトは血液から供給される糖を、様々な代謝物に変換して神経細胞へ供給しています。このとき血液から供給される栄養状態を感知し、神経細胞の活動を妨げないように提供するエネルギーの量を調節していると考えられます。このアストロサイトの調節機能が破綻すると、神経細胞が脳の外側にある血糖などの影響を受けやすくなり、正常な神経活動が行うことができなくなると考えられます。糖尿病では神経活動の低下が起こることが報告されていますが、このような代謝性疾患の中枢神経系への影響の解明に役立つと期待されます。

また、L-グルタミン酸と D-セリンによる神経伝達のみならず、その他の神経伝達物質でも同様にエネルギー代謝と神経伝達の間に関連があると考えられます。神経伝達の調節異常により発症する鬱病や統合失調症などの精神疾患に、代謝調節が関係している可能性もあり、病態解明にも役立つと期待されます。

4. 特記事項

本研究は下記の助成金により行われました。

MEXT 科研費 21249009

グローバル COE プログラム in vivo ヒト代謝システム生物学拠点

5. 論文について

タイトル(和訳)：“Glycolytic flux controls D-serine synthesis through glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase in astrocytes”

(解糖系はグリセルアルデヒド-3-リン酸デヒドロゲナーゼを介してアストロサイトのD-セリン合成を制御する)

著者名：鈴木将貴、笹部潤平、三次百合香、桑迫香奈子、武藤裕、浜瀬健司、松岡正明、今西宣晶、相磯貞和

掲載誌：「Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America」
オンライン版

【用語解説】

(注1) D-セリン

特殊なアミノ酸です。私たちの身体の中では糖を原料として脳の中で作られています。主に神経細胞が作っていますが、アストロサイトも作ることができます。隣の神経が持っている受容体に結合して刺激を伝える役割を持っています。

(注2) L-グルタミン酸

アミノ酸の一種で、うまみ成分としても知られますが、脳の中では神経細胞がL-グルタミン酸を作り、神経細胞間の伝達手段として使われています。D-セリンと同じ受容体の別の部分に結合します。

(注3) NMDA型グルタミン酸受容体

D-セリンとグルタミン酸が結合する受容体で、別の神経細胞からの刺激を受け取ります。この受容体は記憶を形成する上で必要不可欠です。

(注4) アストロサイト

神経の周りを埋めている細胞です。血液から供給される栄養を取り込み、神経がエネルギーを効率的に使えるように調整したり、神経伝達を補助したりします。

(注5) 統合失調症

幻覚や妄想、うつや感情鈍麻などの症状が起きる精神疾患で、およそ100人に1人が罹患すると言われています。原因の一つとして、グルタミン酸受容体の刺激が弱過ぎることが挙げられています。

(注6) 筋萎縮性側索硬化症(ALS)

運動に必要な神経が死んでしまうことで筋肉を動かせなくなり、3-5年で呼吸機能も障害される稀な疾患です。NMDA型グルタミン酸受容体が、過剰に刺激されてしまうことが原因の一つと考えられています。

(注7) アルツハイマー病

神経細胞が死んでしまうことで大脳皮質や海馬が萎縮し、認知や記憶ができなくなる疾患です。NMDA型グルタミン酸受容体の刺激が強すぎることで、神経細胞が死んでしまうことが原因の一つと考えられています。

(注8) セリンラセマーゼ(SRR)

D-セリンを作る唯一の酵素です。私たちの脳の大脳皮質や海馬に豊富に存在します。D-セリンを作る原料としてL-セリンを使います。

(注9) グリセルアルデヒド-3-リン酸デヒドロゲナーゼ (GAPDH)

糖を分解してエネルギーを作る酵素の一つで、解糖系の第6番目の反応を触媒します。この酵素反応により NAD⁺から NADH を合成します。作られた NADH は、エネルギーを蓄える分子の合成に利用されま

(注10) 解糖系

血液から運ばれてきた糖を細胞が取り込み、細胞が必要なエネルギーを取り出すための最初の工程です。全部で10種類の酵素が流れ作業的に働き、エネルギーの元となる分子を作ります。

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 解剖学教室

鈴木 将貴 特任助教 (有期)

TEL:03-5363-3745 FAX 03-5360-1524

E-mail: masataka.s@keio.jp

<http://www.anatomy.med.keio.ac.jp/>

【本リリースの発信元】

慶應義塾大学信濃町キャンパス

総務課 吉岡、三船

〒160-8582 東京都新宿区信濃町3-5

TEL 03-5363-3611 FAX 03-5363-3612

E-mail: med-koho@adst.keio.ac.jp

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