

2022年3月10日

報道関係者各位

国立大学法人筑波大学
国立大学法人富山大学
国立大学法人岡山大学
公益財団法人サントリー生命科学財団

D-アミノ酸はホヤと哺乳類で皮膚分泌に関わる共通の機能をもつ

生物にとって非常に重要な化学物質であるアミノ酸は、光学活性という性質を持っており、同じ化学式であっても、L体とD体の2種類が存在します。不思議なことに、生物の体内にあるアミノ酸はほぼ全てL体です。しかしながら、わずかにD体が存在し、種々の機能を持つことが分かりつつあります。その代表例がD-セリンで、哺乳類では、脳内での情報伝達や、皮膚の角質層の形成に関わりまます。D-セリンは多くの動植物に含まれていますが、哺乳類以外での機能はよく分かっていませんでした。

本研究では、哺乳類に最も近い無脊椎動物であるホヤの変態の仕組みを解析し、D-セリンが変態に必要なことを明らかにしました。ホヤは、幼生の時にはオタマジャクシに似た形態をしていて遊泳していますが、変態によって長い尾部を体内に吸収し、岩などに固着して生活する成体となります。

ホヤ幼生では、D-セリンの合成酵素（セリンラセマーゼ）が発現しており、D-セリンを作っています。遺伝子操作によりD-セリンの合成をなくすと、尾部の吸収が途中から進まなくなります。尾部の吸収に必要なスペースは、皮膚の細胞が持つ小胞から内容物が分泌されて作られますが、D-セリンはこの皮膚からの分泌に必要なことが分かりました。哺乳類でもD-セリンが皮膚からの分泌に関わっていることから、D-セリンは、動物間で共通した機能を持っていると考えられます。

研究代表者

筑波大学生命環境系

笹倉 靖徳 教授

富山大学学術研究部 医学系

森 寿 教授

岡山大学学術研究院自然科学学域・理学部附属臨海実験所

濱田 麻友子 准教授

公益財団法人サントリー生命科学財団 生物有機科学研究所

佐竹 炎 主幹研究員

研究の背景

アミノ酸は、タンパク質のもとになる等、生物を形作る基本的な化学物質です。アミノ酸は、同じ化学式で表されるものであっても、右手と左手のような関係の異なる2種類の形（鏡像異性体）があり、それらはL体、D体とよばれています（図1）。アミノ酸を人工的に合成すると、L体とD体の両方ができますが、生物の体内にあるアミノ酸のほとんどはL体です。つまり、生物はL-アミノ酸を選択的に利用しており、生物進化の大きな謎とされています。

しかしながら、生物の体内にはわずかにD-アミノ酸が存在しており、重要な機能を果たしていることが分かりつつあります。その一つがD-セリンです。D-セリンは、アミノ酸の一種セリンのD体で、セリンラセマーゼという酵素によってL-セリンから合成されます。D-セリンは哺乳類においては、グルタミン酸神経の情報伝達を変化させるなど、脳機能の制御に働いたり、皮膚では細胞からの分泌等の制御を通じて角質層の形成に寄与していることが知られています。D-セリンは哺乳類だけではなく、多くの無脊椎動物からも発見されていますが、これらの無脊椎動物での機能は不明でした。

本研究グループは、哺乳類に最も近い無脊椎動物であるホヤ（図2）の変態の仕組みを研究しています。ホヤは、幼生の時期はオタマジャクシに似た形をしており、尾部を使って活発に遊泳して成体になるべき場所、すなわち固着場所を探します。固着すると、それが合図となって幼生は変態を開始します（図3）。

ホヤの変態では、尾部の吸収と、体の成長という、大きく分けて2つのイベントが生じます。尾部の吸収では、体内の前方にできた透明なスペースに長い尾部がとぐろを巻くように吸収されます（図4）。変態を終えたホヤ（幼若体）は成体とほぼ同じ特徴を持ち、尾部がなく、固着生活を始めます。

研究内容と成果

我々は、ホヤの変態に関する遺伝子リストの中に、セリンラセマーゼを合成する遺伝子を見い出しました。これは、D-セリンが変態に使われている可能性を示しています。そこで、実際に変態直前のホヤ幼生を調べたところ、D-セリンが検出されました。この遺伝子の働きを抑えると、D-セリンの量が低下し、変態イベントのうち、尾部の吸収が途中で停止することが分かりました（図5）。

尾部が吸収されるスペースは、皮膚の細胞が持つ多数の小胞の内容物が外に分泌されることで作られます。D-セリンをなくした幼生は、皮膚からの分泌が起こらなくなるため、このスペースができなくなり、尾部の吸収が完了できなくなるのです（図6）。逆に、変態をしていない幼生にD-セリンを与えると、スペースの形成を誘導できることも確認されました。つまり、D-セリンは皮膚の細胞に作用して小胞からの分泌を促進し、スペースを形成します。

また、D-セリンと結合する皮膚の細胞にある受容体として、NMDAR というタンパク質も同定しました（図7）。NMDARは、脳でもD-セリンの受容体として機能することから、脳と皮膚において、D-セリンは似た仕組みで働いていることも明らかになりました。

今後の展開

変態をしない哺乳類においても、D-セリンが皮膚で必要とされていることが分かっています。皮膚の細胞はタンパク質を分泌して、角質層を作ります。D-セリンがないと、皮膚細胞からの分泌が異常になり、角質層が弱くなることがハツカネズミの研究から分かっており、D-セリンは、ホヤでも哺乳類でも共通して、皮膚からの物質の分泌を制御していると考えられます。また、D-セリンは脳と皮膚の両方において、NMDARによって受け取られます。このような共通した仕組みがあることから、皮膚と脳でのD-セリンの働きは、起源が同じである可能性があります。

ホヤと哺乳類でD-セリンが似た機能を持っているということは、両者の共通の祖先がすでに、D-セリンを使って皮膚からの分泌を制御していたこととなります。D-セリンは昆虫などさまざまな動物や、植物にも存在しており、他の動物でもD-セリンが同様の機能を持っているかもしれません。

参考図

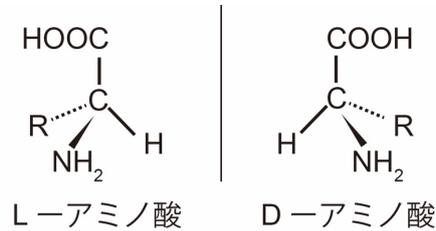


図1 アミノ酸の光学異性体

L体とD体は、化学式は同じだが構造は同じではない。

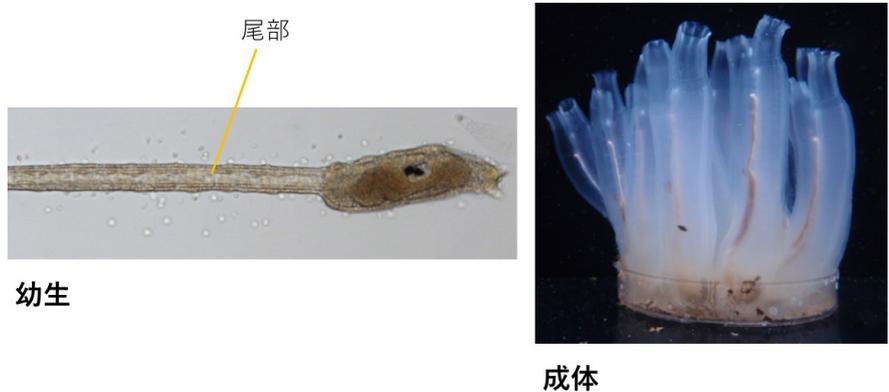


図2 ホヤのオタマジクシ型幼生（左）と成体（右）

幼生は尾部を持ち遊泳する。成体は固着生活を送り、その場から動かない。成体の写真では10匹程度が集団となっている。幼生は体長約1ミリメートル、成体は体長約10センチメートル。

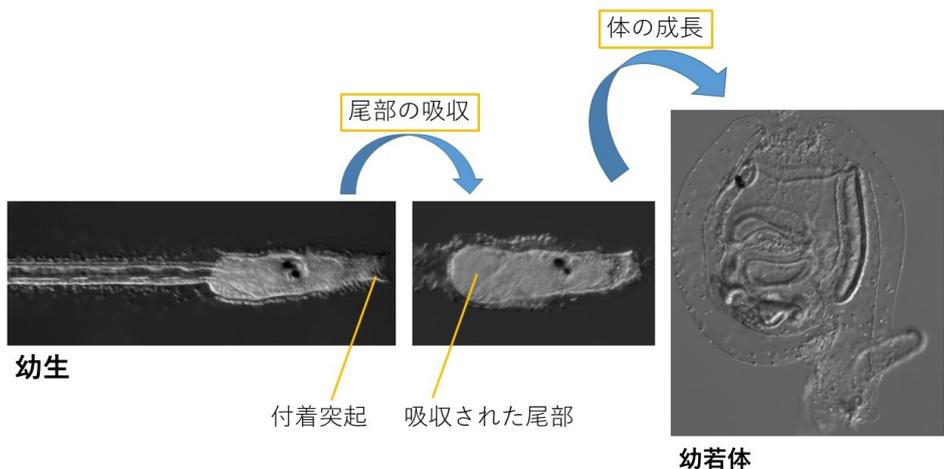


図3 ホヤの変態

幼生の先端にある附着突起で何かに固着すると、尾部の吸収、体の成長の順で変態が進行し、幼若体となる。

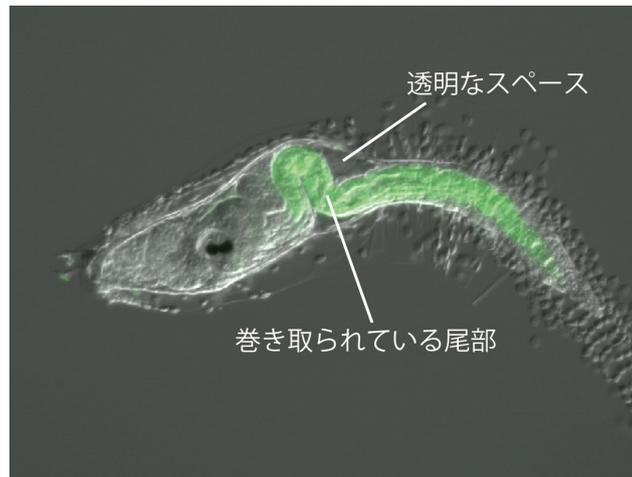
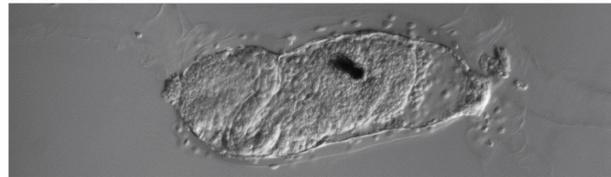


図4 尾部吸収中の幼生
体内に透明なスペースができ、その内部に尾部（緑部分）が巻き取られていく。

正常な個体



D-セリンを無くした個体



図5 D-セリンを合成できないホヤにおける変態
D-セリンをなくしたホヤは、尾部吸収が完了せず、体外に飛び出たままになる。

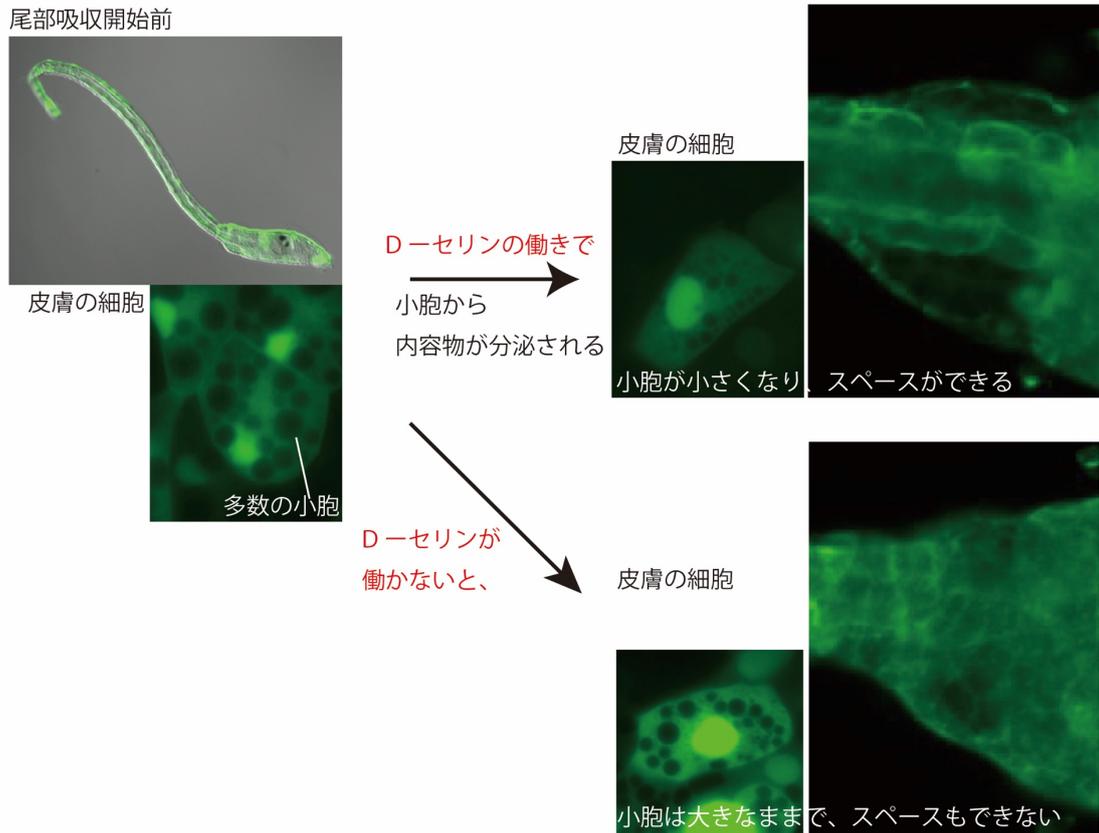
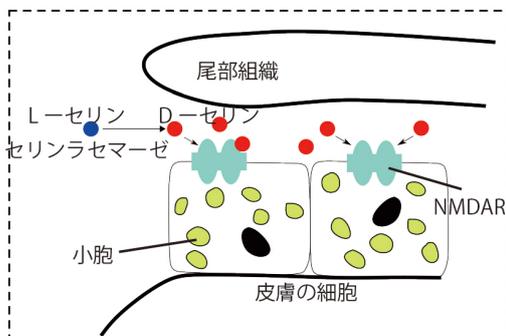
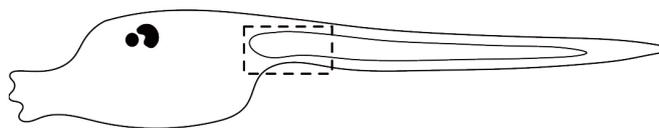


図6 スペース形成における皮膚の細胞の役割

皮膚の細胞を GFP（緑色蛍光タンパク質）でラベルしている。細胞内の黒い多数の円形構造が小胞。尾部が吸収されるスペースは、皮膚の細胞が持つ小胞の内容物が外に分泌されることで形成され、それに伴って小胞は小さくなる。D-セリンがないと、内容物が分泌されないので小胞は大きなままで、スペースができない。

変態開始前



変態開始後

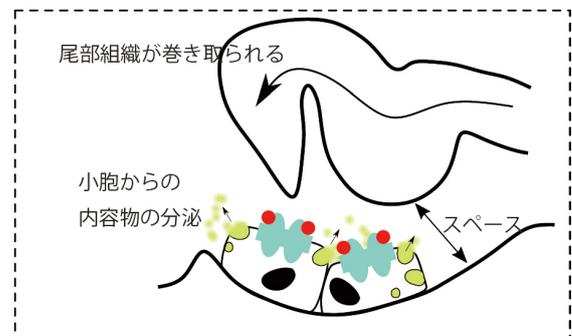
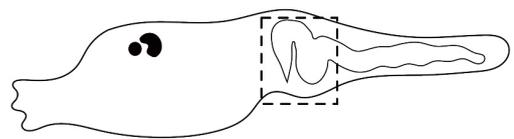


図7 本研究で明らかになったホヤの変態メカニズム

セリンラセマーゼの働きで、L-セリン（青丸）が D-セリン（赤丸）へと変換される。変態が始まると、D-セリンは皮膚の細胞にある NMDAR と結合し、細胞内部にある小胞の内容物を細胞外に分泌させる。内容物の蓄積によって形成されたスペースの中に尾部組織が吸収されていく。

研究資金

本研究は、日本学術振興会の科学研究費補助金、東レ科学技術研究助成、国際共同研究プログラムに基づく日米連携による脳情報通信研究、JST 創発的研究支援事業、他の研究プロジェクトの一環として実施されました。また、実験材料をナショナルバイオリソース事業（NBRP）から提供いただきました。

掲載論文

【題名】 D-serine controls epidermal vesicle release via NMDA receptor allowing tissue migration during the metamorphosis of the chordate *Ciona*

(D-セリンは、NMDA 受容体を介し、表皮の小胞からの分泌を促すことで、ホヤの変態時の尾部吸収を促進する)

【著者名】 Gabriel Krasovec¹、保住暁子¹、吉田知之²、帯田孝之³、濱田麻友子⁴、白石慧⁵、佐竹炎⁵、堀江健生¹、森寿²、笹倉靖徳¹

1. 筑波大学 生命環境系/下田臨海実験センター

2. 富山大学 学術研究部 医学系

3. 富山大学 学術研究部 薬学・和漢系

4. 岡山大学 自然科学学域/理学部附属臨海実験所

5. 公益財団法人サントリー生命科学財団 生物有機科学研究所

【掲載誌】 Science Advances

【掲載日】 2022年3月11日

【DOI】 10.1126/sciadv.abn3264

問い合わせ先

【研究に関すること】

笹倉 靖徳（ささくら やすのり）

筑波大学 生命環境系 教授/下田臨海実験センター長

URL: <https://www.shimoda.tsukuba.ac.jp/~sasakura/index.html>

【取材・報道に関すること】

筑波大学広報室

TEL: 029-853-2040

E-mail: kohositu@un.tsukuba.ac.jp

富山大学総務部 総務課 広報・基金室

TEL: 076-445-6028

E-mail: kouhou@u-toyama.ac.jp

岡山大学総務・企画部 広報課

TEL: 086-251-7292

E-mail: www-adm@adm.okayama-u.ac.jp