

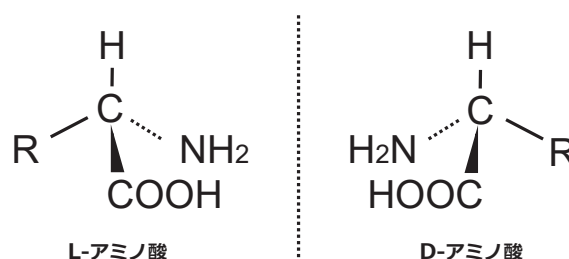
研究の動向

D-アミノ酸の可能性

1. はじめに

タンパク質を構成するアミノ酸は、プロリンを除き、炭素原子 (α -炭素) にアミノ基、カルボキシル基、水素、および側鎖と呼ばれる多様な原子団が結合した α -アミノ酸である。結合する4つの原子 (団) がすべて異なる炭素を不斉炭素というが、不斉炭素をもつ化合物には構成する原子 (団) は同じでも立体的に異なるタイプであるエナンチオマーが存在する。エナンチオマーは互いに鏡に映った構造を有する化合物のことで、鏡像異性体ともいわれる。アミノ酸ではエナンチオマーをD-, L-という記号をつけて区別する (図1)。L-アミノ酸とD-アミノ酸の関係はしばしば左手と右手の関係に例えられる。親指や人差し指といった指の種類は同じでも左手と右手を重ね合わせることはできないし、右手用の手袋を左手にはめることはできない。不斉炭素を持たないグリシン (Gly) 以外のタンパク質構成アミノ酸はすべてL-体であり、また生体内で機能するアミノ酸のほとんどもL-体である。生体内のD-型アミノ酸の量は極めて少ないが、化学的にアミノ酸が生成する際には通常立体化学は区別されず、D-型とL-型が半々、すなわちラセミ体として生成すると考えられる。生物が未だ存在しなかった原始地球上でアミノ酸が生成した際はラセミ体であった可能性が高いが、生物がなぜL-型アミノ酸を優先的に利用するようになったかは、生命の起源に関連する謎として長らく議論されている¹⁾。宇宙空間の星が生まれつつある領域 (星形成領域)、例えばオリオン大星雲では偏光が観測されているが、このような偏光が強い領域では立体化学に偏りができる可能性が考えられている。そのためアミノ酸のキラリティー、ひいては生命の起源を宇宙に求め

立命館大学 / 名古屋大学 吉村 徹



側鎖 (R) が CH₃- アラニン (Ala)
HO-CH₂- セリン (Ser)
HOOC-CH₂- アスパラギン酸 (Asp)

図1 D-アミノ酸とL-アミノ酸
点線を鏡面とする鏡像の関係になっている。

る考えもあり、はやぶさ2が小惑星リュウグウから持ち帰った砂中のアミノ酸の立体化学が注目されていた。最近これがラセミ体であったとの新聞報道があったが、アミノ酸の立体化学と生命の起源についての論議はまだ続きそうである。

2. 哺乳動物におけるD-アミノ酸の発見

上記のようにタンパク質を構成するアミノ酸がL-型のみであること、また生体内のD-型アミノ酸はL-型に比べて極めて微量であることなどから、長らくD-アミノ酸の役割については注目されて来なかった。D-アミノ酸の機能として以前から知られていたのは、細菌細胞壁の糖鎖-ペプチド構造体であるペプチドグリカンや一部の抗生物質の構成成分としての役割だけであった。しかし1990年代になると、分析技術の進展に伴い哺乳動物にもいくつかのD-アミノ酸が見出された²⁾。主要なものとしてはD-セリン (D-Ser)、D-アスパラギン酸 (D-Asp)、D-アラニン (D-Ala) がある。

このうちD-SerについてはN-メチル-D-アスパラギン酸 (NMDA) 型グルタミン酸レセプター (以下、NMDAレセプター) のコアゴニスト機能を持つことが明らかとなっている³⁾⁴⁾。身体中に張り巡らされている神経系は多くの神経細胞が連なって構成されている。各々の神経細

Tohru YOSHIMURA

立命館大学総合科学技術研究機構上席研究員、名古屋大学名誉教授
〔著者紹介〕(略歴) 1989年京都大学大学院農学研究所博士課程修了後、京都工芸繊維大学助手、京都大学化学研究所助手・助教授を経て、2003年から2022年まで名古屋大学大学院生命農学研究科教授。2022年より立命館大学上席研究員。
〔専門分野〕 酵素学、特にD-アミノ酸代謝関連酵素の構造、機能、生理的役割や応用について研究している。

胞の間には間隙があるが、神経細胞には間隙を通して情報を伝達するためのシナプスと呼ばれる構造が存在する。化学物質で細胞間の情報を伝達する化学シナプスでは、刺激（情報）を伝える側であるシナプス前細胞から放出された神経伝達物質が、刺激を受け取る側の細胞（シナプス後細胞）の膜上の受容体（レセプター）に結合する。L-グルタミン酸（L-Glu）は中枢神経系で広く用いられる神経伝達物質であるが、L-Glu をリガンド（特定の受容体に特異的に結合する物質）とする受容体にイオンチャネル型グルタミン酸受容体（ionotropic glutamate receptors; iGluRs）の一種である NMDA レセプターがある。1988年、NMDA レセプターをアフリカツメガエルの卵母細胞に発現させることに成功したが、この NMDA レセプターは L-Glu だけでは活性化されず、活性化には L-Glu とともに Gly や D-Ser が必要であることが報告された。その後、哺乳動物の脳内に実際に D-Ser が存在し、その分布が NMDA レセプターの分布と類似することなどが明らかにされ、D-Ser が NMDA レセプターのコアゴニスト（単独では受容体を活性化しないがリガンドとともに働いてレセプターを活性化する）として機能することが明らかとなった。なお L-Ser にはこの機能はない。右手用の手袋が左手にはめられないのと同様に、L-Ser は NMDA レセプターには結合できないためである。哺乳動物において、D-Ser はセリンラセマーゼという酵素によって L-Ser から合成され⁵⁾、D-アミノ酸オキシダーゼという酵素によって分解される⁶⁾。

3. D-Ser の生理的役割

脳では莫大な数の神経細胞がシナプスを介して互いに結合し、神経回路を構築している。記憶や学習に伴い iGluRs の一種である AMPA 型グルタミン酸受容体（以下、AMPA 受容体）がシナプス膜上でダイナミックに動く。すなわちあるシナプスでは AMPA 受容体がシナプスに挿入され情報伝達効率が亢進し（長期増強、LTP）、あるシナプスでは AMPA 受容体が細胞内に取り込まれて伝達効率が低下する（長期抑圧、LTD）。このようなシナプス伝達効率の変化は「シナプス可塑性」と呼ばれ、記憶・学習の基盤となっていると考えられている。D-Ser は NMDA 受容体の活性化によるカルシウム取り込みを介してこのシナプス可塑性の制御に働いており、そのため脳内 D-Ser の挙動は記憶や学習と強く関連する。したがって、脳内での D-セリン濃度の増減は様々な神経活動や疾患と関係すると考えられている⁴⁾⁷⁾。このような疾患の例に統合失調症が挙げられる。統合失調症の要因の一つに NMDA レセプターの機能低下が示唆されているが、統合失調症患者の脳脊髄液では、健常者のものと比べて D-Ser 濃度や D-Ser の対全セリン濃度比が有意に低下す

ることが報告されている⁴⁾⁸⁾。この D-Ser 濃度の低下は、NMDA レセプターの機能低下を通じて統合失調症の症状を亢進させる可能性がある。実際、統合失調症の症状が D-Ser やその関連化合物の投与によって緩和されるといった報告があり⁴⁾、臨床応用も期待されている⁹⁾。また鬱病のモデルラットを用いた実験では、D-Ser に抗うつ作用があることも報告されている⁹⁾¹⁰⁾。

D-Ser の分解酵素である D-アミノ酸オキシダーゼの遺伝子をノックアウトして脳内 D-Ser 量を有意に上昇させたマウスや、逆にセリンラセマーゼ遺伝子をノックアウトして D-Ser 量を減少させたマウスを使った迷路実験などから、D-Ser が空間記憶の獲得と維持に関与することが示唆されている¹¹⁾。D-Ser は老化による認知機能の低下とも関連する。高齢によって認知機能が低下したラットの海馬では、若年のラットに比べて D-Ser 合成を担うセリンラセマーゼの発現量と D-Ser 量が低下しているとの報告がある¹²⁾。これらの知見は D-Ser が加齢に伴う認知機能の低下を改善する可能性を示唆しており、実際高齢健常者を対象とした研究で、D-Ser の投与が空間記憶、問題解決能力、学習能力を促進するとの報告がある¹³⁾。

一方、慶応大学の笹部らは筋萎縮性側索硬化症（ALS）の患者や ALS モデルマウスの脊髄に、病態の進行に伴って D-Ser が蓄積することを見出した¹⁴⁾。運動のシグナルは大脳皮質の上位ニューロンから脊髄の下位ニューロンを経て筋肉に伝わるが、ニューロン間の情報伝達には主として NMDA レセプターが関わっている。ALS では過剰な D-Ser によって NMDA レセプターの異常な活性化が起こり、その結果、運動神経細胞の細胞死が起こる可能性がある。ただし D-アミノ酸オキシダーゼの遺伝子をノックアウトして脳内 D-Ser 量を上昇させても、繁殖、生長、行動、寿命などには正常マウスと比較して大きな違いは認められておらず¹⁵⁾、D-Ser 濃度の上昇と ALS の発症を単純に結びつけることはできない。

小脳でも D-Ser の役割が認められている。D-Ser は小脳の神経回路にある $\delta 2$ 受容体を介して、小脳シナプス表面に発現するグルタミン酸受容体数を制御し、シナプス可塑性に関与する。マウスの小脳には幼若期に著量の D-Ser が存在し成熟に伴って減少する。小脳は運動記憶の形成を司るが、慶応大学の柚崎、掛川らはロータリーロードテストという方法を用いて、D-Ser が運動記憶の形成に与える影響について検討した¹⁶⁾。ロータリーロードテストとは、回転する棒の上にマウスをのせて徐々に速度を上げ、マウスが落下するまでの時間を測定するものである。繰り返し行くとマウスが棒上に留まることができず時間が伸びて行く。1日目のトレーニングによって滞留時間が伸びたマウスについて翌日テストを行った場合、野生型のマウスではトレーニングによって獲得した

成績（滞留時間）が保持されているのに対して、 $\delta 2$ 受容体の D-Ser 結合能を欠損させたマウスではトレーニング以前の成績に落ちてしまう。これは D-Ser が受容体を介して運動記憶形成に関与することを示している。大脳では D-Ser 濃度があまり変動しないのに対して、マウス小脳の D-Ser 濃度は幼若期に高く、個体の成熟につれて減少する。ただし $\delta 2$ 受容体は生涯を通じて維持される。D-Ser がヒトの場合でも同様の挙動を示すのであれば、楽器演奏やある種のスポーツといった運動記憶の習得に早期教育が必要であることと関連するのかもしれない。

以上のように D-Ser は NMDA レセプターのコアゴニストとして、脳神経系で重要な役割を担っている。一方、NMDA レセプターは軟骨細胞といった末梢組織などにも発現しており、D-Ser が骨格維持にも機能していることが報告されている¹⁷⁾。

D-Ser は腎疾患のバイオマーカーとしても機能する。慢性腎臓病（CKD）はメタボリックシンドロームとの関連が深く、成人の 8 人に一人が罹患しているといわれる。CKD によって腎臓の機能が低下し続ければ、いずれは透析や腎臓移植を行うことが必要となる。CKD を早期に発見し病態の進行を止めることが肝要である。腎障害の指標として用いられる糸球体ろ過量（GFR）は、単位時間あたりに腎臓の糸球体で濾過される血液の量である。GFR を求めるには、血漿タンパク質と結合せず糸球体で自由に濾過され、尿細管で分泌も吸収もされないイヌリンを静注し、尿中に排泄されるイヌリン量を定量する。しかしこの方法は煩雑であり事実上入院患者にしか適用できない。健診などでは、血清クレアチニン量をもとに、性別、年齢などを勘案して計算された推算糸球体濾過量（eGFR）を求め腎障害の指標とするが、eGFR は必ずしも GFR を正確に反映するものではない。腎機能を簡便かつ正確に把握できれば CKD の早期発見につながり、国民医療費の増大などで大きな問題となる人工透析患者数の抑制が期待できる。最近、阪大などのグループが、血中と尿中の D-セリン量の比較から GFR を迅速かつ正確に推定できることを明らかにした（https://www.amed.go.jp/news/seika/2022_seika_index.html）。これは D-Ser の近位尿細管での再吸収効率が低いため、糸球体での濾過量がそのまま尿中濃度に反映されることによると思われる。D-Ser はもともと体内に存在する物質でありイヌリンのように投与する必要はなく、その点でも有利である。ただし D-Ser の測定には二次元 HPLC や GC/MS といった高価な分析装置や熟練したオペレーターが必要となるため、コストがかかる。後に述べるように、筆者らは D-Ser を特異的に分解する酵素を用いた D-Ser の酵素定量法を確立している。

4. D-Asp の生理的役割

D-Ser とともに哺乳動物での生理的役割がよく研究されている D-アミノ酸に、D-Asp がある¹⁸⁾。D-Asp は松果体、下垂体、精巣、副腎といった内分泌組織中に高濃度存在し、ホルモンの合成及び分泌を制御する機能を担うと考えられている。松果体でのメラトニン合成・分泌の抑制、下垂体前葉でのプロラクチン分泌の促進、下垂体後葉でのオキシトシン・バソプレッシンの産生調節などの機能が報告されている。

D-Asp には生殖との関連も示唆されている。精巣のライディッヒ細胞（間質細胞）は男性ホルモンであるテストステロンを分泌する。ラット精巣由来のライディッヒ細胞の初代培養系に性腺刺激ホルモンを与えると、テストステロンの合成・分泌が起こる。この時に D-Asp を加えると、添加量に依存してテストステロンの合成・分泌量が増大する¹⁹⁾。ライディッヒ細胞ではコレステロールがミトコンドリアに運ばれ、そこでテストステロンに変換される。D-Asp はテストステロン生合成の律速段階であるコレステロールのミトコンドリアへの運搬を促進するタンパク質の転写・発現の活性化を通じて、テストステロン生合成を促進している。これまでの所、ヒトが D-Asp を摂取した場合にテストステロンレベルが上昇するかどうかについては諸説あってはっきりしない。ただし精液（精漿）や精子には著量の D-Asp が含まれており、奇形精子症の場合では精子や精漿中の D-Asp 量が低下していることが知られている²⁰⁾。ウサギの場合、DL-Asp を経口投与すると D-Asp は精巣へ運ばれるとともに精子濃度と運動性精子の増加が見られる²¹⁾。また D-Asp を投与したマウスでは、その凍結保存精子を使った場合の体外受精効率の亢進や精子の形態学的異常の低下が報告されている²²⁾。女性でも卵巣の卵胞液に D-Asp が存在しており、その濃度が高ければ体外授精における受精効率が高い、とのデータが得られている²³⁾。ただし卵胞液の D-Asp 濃度は加齢に伴って減少するので、D-Asp 濃度と受精効率が直接関連しているのかどうかは分からない。以上のように D-Asp と生殖の関係を示唆する報告は多く、実際に D-Asp の投与によって妊娠効率が上昇したとの報告もある²⁴⁾。これが確かであれば、不妊、特に男性不妊に悩むカップルにとって朗報であることは間違いない。

この他にも D-Asp が神経調節機能を有することやミエリン鞘の保護、修復促進効果があることが明らかにされている²⁵⁾。また、資生堂は D-Asp がコラーゲン線維束形成を促進するとともに細胞に対する抗酸化性を有することから、D-Asp に美肌効果があるとし（https://corp.shiseido.com/jp/releimg/2483-j.pdf?rt_pr=tr393）、D-Asp を含む美容飲料を販売した。

以上のように様々な機能が示唆されている D-Asp であるが、NMDA レセプターのコアゴニスト機能が明らかとなっている D-Ser とは対照的に、D-Asp の機能の分子レベルでの理解は進んでいない。テストステロン生合成の促進効果を除けば、D-Asp の消長がある生理機能に相関する、といった報告に留まっているように思える。

5. D-Ala の生理的役割

哺乳動物に著量存在する D-アミノ酸には D-Ser、D-Asp の他、D-Ala がある。現在のところ哺乳動物における D-Ala の生理的役割は不明だが、脳下垂体前葉や膵臓のランゲルハンス島に局在しており、糖尿病との関係に興味を持たれる²⁶⁾。

最近、医薬基盤・健康・栄養研究所と大阪大学との共同研究によって、D-Ala などの D-アミノ酸が新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) の重症化予測及び重症化予防に有用であると報告された²⁷⁾。人工呼吸器や ECMO を必要とする重症の COVID-19 患者の血液では、健常者と比べて D-Ser、D-Pro、D-Ala 濃度が低かった。感染によって最も低下した D-Ala をモデルマウスに投与したところ、インフルエンザウイルス感染症および COVID-19 感染モデルマウスにおいて、感染による体重減少や死亡率が低下し、D-Ala の投与が重症化を抑制することが認められた。COVID-19 の脅威が続く中、今後の研究が期待される。

6. D-アミノ酸と味

後で述べるように、ほとんどの D-アミノ酸はアミノ酸ラセマーゼという酵素によって、対応する L-アミノ酸から作られる。アミノ酸ラセマーゼは主として微生物 (細菌) に存在することから、D-アミノ酸は発酵食品に含まれることが多い。河合らは閾値以上の濃度の D-アミノ酸が示す味について検討し、D-Ser、D-Ala、D-トレオニン (Thr) などは甘味を呈し、D-Pro は甘味と苦味を呈すると報告した²⁸⁾。D-アミノ酸が甘味を示すのは、ヒトの甘味受容体である hT1R2/hT1R3 受容体がこれら D-アミノ酸を認識するためである。強く爽やかな甘みを示すといわれる D-トリプトファン (Trp) と受容体との親和性は、人工甘味料であるアスパルタムとの親和性に匹敵する²⁹⁾。

D-Ala は相対的に食品中の含量が多く、また味を感じることができる閾値が低いいためか実際に食品の味に影響を与える可能性が高い。エビやカニといった海産物の甘みは D-Ala によるところが大きいとの報告や³⁰⁾、トマトに D-Ala を蓄積させたところ甘みが増したとの知見がある。なおエビやカニなど甲殻類やシジミなどでは、周囲の塩濃度が上昇すると体内の D-Ala 濃度が上昇する。この場合 D-Ala はオスモライトとして浸透圧調整に機能す

るものと考えられている³¹⁾。この他、関西大学の老川らは百以上の銘柄の日本酒について D-アミノ酸含量の測定と官能評価を行い、D-Ala、D-Glu、D-Asp が味に影響を与えている可能性を報告するとともに³²⁾、DL-Ala の添加が日本酒の味を向上させるといった研究結果を報告している。

7. D-アミノ酸の代謝関連酵素

生物学的には、D-アミノ酸のほとんどすべてはアミノ酸ラセマーゼという酵素が触媒する L-アミノ酸のラセミ化によって作られる³³⁾。細菌は細胞壁のペプチドグリカンに D-アミノ酸を含んでおり、多様なアミノ酸ラセマーゼを有している。哺乳動物の D-Ala は腸内細菌が供給源になっていると考えられるが、D-Ser は自身の持つセリンラセマーゼによって合成される⁵⁾。セリンラセマーゼはビタミン B₆ の補酵素型であるピリドキサル 5'-リン酸 (PLP) に依存する酵素で、セリンのラセミ化と共に D-および L-Ser をピルビン酸とアンモニアに分解するデヒドラーゼ活性も有する。D-Ser の生合成を担う酵素が同時にその分解も触媒することは一見奇妙だが、これが生体内における D-Ser のホメオスタシスを担っている可能性も考えられている。

すでに述べたように哺乳動物において D-Ser 分解を担う主たる酵素は D-アミノ酸オキシダーゼ (DAO) である⁶⁾。DAO は最初に見出された真核生物の D-アミノ酸代謝関連酵素であるが、長年その役割は明らかではなく、エニグマ (謎) 酵素と言われていた。DAO は FAD (ビタミン B₂ 誘導体) を補酵素とし、D-Ser を酸化的に脱アミノ化してヒドロキシピルビン酸とアンモニアを生成する⁶⁾。DAO は D-Ser 以外にも様々な D-アミノ酸を基質とするが D-Asp には作用しない。哺乳動物における D-Asp 分解は D-アスパラギン酸オキシダーゼが担っている³⁴⁾。

筆者らは D-Ser の新たな分解酵素として出芽酵母に Fold-type III 型 D-セリンデヒドラーゼ (DsdSC) を見出した³⁵⁾。DsdSC は PLP を補酵素とし、D-Ser をピルビン酸とアンモニアに分解するデヒドラーゼ反応を触媒する。上述のようにセリンラセマーゼや DAO も D-Ser の分解反応を触媒するが、活性は DsdSC の方がはるかに強い。DsdSC のホモログは脊椎動物から菌類などの下等真核生物、一部の細菌にも存在するが、脊椎動物の中で唯一哺乳動物には分布しない³⁶⁾。哺乳動物に比較的高濃度の D-Ser が存在し、情報伝達物質として重要な機能を担っている背景には、哺乳動物での DsdSC 欠失があるかもしれない。

DsdSC は D-Ser に対する基質特異性が極めて高い。筆者らはこの特性を利用して D-Ser の酵素定量法を構築した³⁷⁾。この方法では、DsdSC によって D-Ser から生成し

たピルビン酸を乳酸脱水素酵素を用いて乳酸に転換し、その際に消費される NADH の量を 340 nm の吸光度の減少から求める。本法はキット化され上市されているが、尿中の D-Ser 量を簡便かつ正確に定量できるため、先に述べた腎疾患マーカーの推定に適用できる可能性がある。

哺乳動物における D-Asp の生合成酵素についてはこれを発見したとの報告もあったが、まだ不分明の状況にあると考えている³⁸⁾。哺乳動物に存在する D-Asp の一部の合成には腸内細菌が寄与している可能性もある。

7. おわりに

以前は「非天然型アミノ酸」とも呼ばれていた D-アミノ酸が、記憶や学習、生殖といった様々な局面で働いていることが明らかとなってきた。このような機能は、不妊、加齢に伴う認知症の改善、ウイルス感染症の重症化阻止といった様々な課題の解決につながる可能性がある。多様な機能を有する D-アミノ酸の理解のためには、医学、理学、工学、農学など様々な分野の研究者による学際的な研究を進めていく必要がある。機能性食品への応用なども含め、D-アミノ酸研究の今後の展開に期待したい。

文 献

- 1) Fujii, N.; Saito, T. Homochirality and life. *Chem. Rec.* 2004, Vol. 4, 267-278.
- 2) 浜瀬健司, 財津潔. 哺乳類体内微量 D-アミノ酸の選択的分析法の開発. *分析化学*. 2004, Vol. 53, 677-690.
- 3) Wolosker, H. NMDA receptor regulation by D-serine: new findings and perspectives. *Mol. Neurobiol.* 2007, Vol. 36, 152-164.
- 4) 西川徹. D-セリンと精神疾患. *生化学*. 2019, Vol. 91, 338-348.
- 5) Wolosker, H.; Mori, H. Serine racemase: an unconventional enzyme for an unconventional transmitter. *Amino Acids*. 2012, Vol. 43, 1895-1904.
- 6) Pollegioni, L.; Sacchi, S.; Murtas, G. Human D-amino acid oxidase: structure, function, and regulation. *Front Mol Biosci.* 2018, Vol. 5, 107.
- 7) 井上蘭. 哺乳類 D-セリンの生理機能. *生化学*. 2019, Vol. 91, 329-337.
- 8) Hons, J.; Zirko, R.; Vasatova, M.; Doubek, P.; Klimova, B.; Masopust, J.; Valis, M.; Kuca, K. Impairment of executive functions associated with lower D-serine serum levels in patients with schizophrenia. *Front Psychiatry*. 2021, Vol. 12, 514579.
- 9) MacKay, M. B.; Kravtzenyuk, M.; Thomas, R.; Mitchell, N. D.; Dursun, S. M.; Baker, G. B. D-serine: potential therapeutic agent and/or biomarker in schizophrenia and depression?, *Front Psychiatry*. 2019, Vol. 10, 25.
- 10) Gómez-Galán, M.; De Bundel, D.; Van Eeckhaut, A.; Smolders, I.; Lindskog, M. Dysfunctional astrocytic regulation of glutamate transmission in a rat model of Depression. *Molecular Psychiatry*. 2013, Vol. 18, 582-594.
- 11) Maekawa, M.; Watanabe, M.; Yamaguchi, S.; Konno, R.; Hori, Y. Spatial learning and long-term potentiation of mutant mice lacking D-amino-acid oxidase. *Neurosci. Res.* 2005, Vol. 53, 34-38.
- 12) Turpin, F. R.; Potier, B.; Dulong, J. R.; Sinet, P.-M.; Alliot, J.; Olié, S. H. R.; Dutar, P.; Epelbaum, J.; Mothet, J.-P.; Billard, J.-M. Reduced serine racemase expression contributes to age-related deficits in hippocampal cognitive function. *Neurobiol Aging*. 2011, Vol. 32, 1495-1504.
- 13) Avellar, M.; Scoriels, L.; Madeira, C.; Vargas-Lopes, Priscila Marques, P.; Dantas, C.; Manhães, A. C.; Leite, H.; Panizzutti, R. The effect of D-serine administration on cognition and mood in older adults. *Oncotarget*. 2016, Vol. 7, 11881-11888.
- 14) Sasabe, J.; Chiba, T.; Yamada, M.; Okamoto, K.; Nishimoto, I.; Matsuoka, M.; Aiso, S. D-serine is a key determinant of glutamate toxicity in amyotrophic lateral sclerosis. *EMBO J.* 2007, Vol. 26, 4149-4159.
- 15) 金野柳一. D-アミノ酸酸化酵素活性欠損マウス. *生化学*. 2008, Vol. 80, 337-343.
- 16) Kakegawa, W.; Miyoshi, Y.; Hamase, K.; Matsuda, S.; Matsuda, K.; Kohda, K.; Emi, K.; Motohashi, J.; Konno, R.; Zaito, K.; Yuzaki, M. D-serine regulates cerebellar LTD and motor coordination through the $\delta 2$ glutamate receptor. *Nat. Neurosci.* 2011, Vol. 14, 603-611.
- 17) 宝田剛士. アミノ酸シグナリングによる骨格維持機構. *薬学雑誌*. 2013, Vol. 133, 799-802.
- 18) 本間浩. 哺乳動物内の遊離型 D-アスパラギン酸の振舞いと機能. *生化学*. 2008, Vol. 80, 277-286.
- 19) Nagata, Y.; Homma, H.; Lee, J. A.; Imai, K. D-aspartate stimulation of testosterone synthesis in rat leydig cells. *FEBS Lett.* 1999, Vol. 444, 160-164.
- 20) D'Aniello, G.; Ronsini, S.; Guida, F.; Spinelli, P.; D'Aniello, A.; Steril, F. Occurrence of D-aspartic acid in human seminal plasma and spermatozoa: possible role in reproduction. *Fertility and Sterility*. 2005, Vol. 84, 1444-1449.
- 21) Macchia, G.; Topo, E.; Mangano, N.; D'Aniello, E.; Bonia, R. DL-aspartic acid administration improves semen quality in rabbit bucks. *Animal Reproduction Science*. 2010, Vol. 118, 337-343.
- 22) Raspa, M.; Mahabir, E.; Paoletti, R.; Protti, M.; Mercolini, L.; Schiller, P.; Scavizzi, F. Effects of oral D-aspartate on sperm quality in B6N mice. *Theriogenology*. 2018, Vol. 121, 53-61.
- 23) D'Aniello, G.; Grieco, N.; Di Filippo, M. A.; Cappiello, F;

- Topo, E.; D'Aniello, E.; Ronsini, S. Reproductive implication of D-aspartic acid in human pre-ovulatory follicular fluid. *Hum. Reprod.* 2007, Vol. 22, 3178-3183.
- 24) D'Aniello, G.; Ronsini, S.; Notari, T.; Grieco, N.; Infante, V.; D'Angel, N.; Mascia, F.; Di Fiore, M. M.; Fisher, G.; D'Aniello, A. D-aspartate, a key element for the improvement of sperm quality. *Advances in Sexual Medicine.* 2012, Vol. 2, 47-53.
- 25) de Rosa, V.; Secondo, A.; Pannaccione, A.; Ciccone, R.; Formisano, L.; Guida, N.; Crispino, R.; Fico, A.; Polishchuk, R. D'Aniello, A.; Annunziato, L.; Boscia, F. D-aspartate treatment attenuates myelin damage and stimulates myelin repair. *EMBO Mol. Med.* 2019, 11, e9278.
- 26) Morikawa, A.; Hamase, K.; Ohgus, T.; Etoh, H.; Tanaka, I.; Koshiishi, I.; Shoyama, Y.; Zaitsu, K. Immunohistochemical localization of D-alanine to beta-cells in rat pancreas. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2007, Vol. 355, 872-876.
- 27) Kimura-Ohba, S.; Asaka, M. N.; Utsumi, D.; Takabatake, Y.; Takahashi, A.; Yasutomi, Y.; Isaka, Y.; Kimura, T. D-Alanine as a biomarker and a therapeutic option for severe influenza and COID-19. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis Dis.* 2023, Vol. 1869, 166584.
- 28) Kawai, M.; Sekine-Hayakawa, Y.; Okiyama, A.; Ninomiya, Y. Gustatory sensation of L-and D-amino acids in humans. *Amino Acids.* 2012, Vol. 43, 2349-2358.
- 29) Masuda, K.; Koizumi, A.; Nakajima, K.; Tanaka, K.; Abe, K.; Misaka, T.; Ishiguro, M. Characterization of the modes of binding between human sweet taste receptor and low-molecular-weight sweet compounds. *PLoS One.* 2012, Vol. 7, e35380.
- 30) Abe, H. Effects of free D-amino acids on the taste of marine animal *Urakami Foundation Memoirs.* 1994, Vol. 4, 129-136.
- 31) Abe, H.; Yoshikawa, N.; Sarower, M. G.; Okada, S. Physiological function and metabolism of free D-alanine in aquatic animals. *Biol. Pharm. Bull.* 2005, Vol. 28, 1571-1577.
- 32) Okada, K.; Gogami, Y.; Oikawa, T. Principal component analysis of the relationship between the D-amino acid concentrations and the taste of the sake. *Amino Acids.* Vol. 44, 489-498.
- 33) 吉村徹. アミノ酸ラセマーゼの構造と機能. *生化学.* 2008, Vol. 80, 324-330.
- 34) Pollegioni, L.; Molla, G.; Sacchi, S.; Murtas, G. Human D-aspartate oxidase: a key player in D-aspartate metabolism. *Front. Mol. Biosci. Sec. Protein Biochemistry for Basic and Applied Sciences.* <https://doi.org/10.3389/fmolb.2021.689719>, 2021.
- 35) Ito, T.; Hemmi, H.; Kataoka, K.; Mukai, Y.; Yoshimura, T. A novel zinc-dependent D-serine dehydratase from *saccharomyces cerevisiae*. *Biochem. J.* 2008, Vol. 409, 399-406.
- 36) 田中裕之, 山本篤, 石田哲夫, 堀池喜八郎. 脊椎動物におけるD-セリンデヒドラターゼの発見と哺乳類におけるその欠損. *蛋白質核酸酵素.* 2009, Vol. 54, 1190-1196.
- 37) Ito, T.; Takahashi, K.; Naka, T.; Hemmi, H.; Yoshimura, T. Enzymatic assay of D-serine using D-serine dehydratase from *saccharomyces cerevisiae*. *Anal Biochem.* 2007, Vol. 371, 167-172.
- 38) 伊藤智和, 吉村徹. ほ乳動物のアスパラギン酸ラセマーゼ. *ビタミン.* 2011, Vol. 85, 661-662.