

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 4 年 9 月 16 日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2019～2021

課題番号：19H02882

研究課題名（和文）D-アミノ酸シグナリングの分子機構：その解明と展開

研究課題名（英文）Molecular Mechanisms of D-Amino Acid Signaling: Elucidation and Development

研究代表者

吉村 徹 (Yoshimura, Tohru)

名古屋大学・生命農学研究科・教授

研究者番号：70182821

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,150,000円

研究成果の概要（和文）：(1)セリンラセマーゼ（SerR）がラセミ化を介さずD-Serのデヒドラーゼ反応を触媒する、(2)基質との反応によるマウスSerRの活性中心リジン残基のリジノアラニンへの変換とD-Serデヒドラーゼ活性の活性化、(3)ポリエチレングリコール修飾D-セリンデヒドラーゼの投与によるマウスの脊髄および血中D-Ser濃度の低下、を示した他、(4)カイコSerRの遺伝子の同定 (5)D-アミノ酸トランスアミナーゼによるSerラセミ化機構の解明、(6)D-アミノ酸生合成酵素遺伝子のファンクショナルスクリーニング法の確立、(7)D-アミノ酸N-アセチルトランスフェラーゼの反応機構解明、などを行った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

D-Serは哺乳類脳内で脳の高次機能に関わるN-メチル-D-アスパラギン酸レセプターのコアゴニストとして機能する。従って脳内D-Serの消長は記憶や学習の他、統合失調症や筋萎縮性側索硬化症(ALS)などの神経疾患と関連する。そのためD-Serの生合成を担うセリンラセマーゼ(SerR)は神経疾患に対する創薬の標的であり、SerRの構造機能相関の解明は喫緊の課題である。本研究の成果はSRの構造機能相関解明の一助をなす。また本研究ではマウスへのD-Serデヒドラーゼ投与により脊髄D-Ser濃度の低減を得たが、これは進行とともに脊髄でのD-Ser濃度が上昇するALSの病態解明に資するものである。

研究成果の概要（英文）：We demonstrated that (1) serine racemase (SerR) catalyzes the dehydration of D-Ser without its racemization, (2) the PLP-binding lysine residue of mouse SerR was reacted with the substrate and converted to lysinoalanine, resulting in an increase in D-Ser dehydratase activity, and (3) administration of yeast D-serine dehydratase modified with polyethylene glycol reduces D-Ser levels in the spinal cord and blood of mice. We also attained that (4) identification of the gene for silkworm SerR and its enzymatic properties, (5) elucidation of the mechanism of Ser racemization by D-amino acid transaminase, (6) establishment of a functional screening method for D-amino acid biosynthetic enzyme genes, and (7) elucidation of the reaction mechanism of D-amino acid N-acetyltransferase.

研究分野：応用生物化学

キーワード：D-セリン セリンラセマーゼ D-セリンデヒドラーゼ D-アミノ酸 筋萎縮性側索硬化症 D-アミノ酸N-アセチルトランスフェラーゼ

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

1990年代以降、D-アミノ酸が哺乳動物を含む真核生物にも存在し、多様な生理機能を有することが明らかとなった。例えば、D-Ser は記憶や学習など脳の高次機能に関わる *N*-メチル D-アスパラギン酸レセプター (NMDAR) のコアゴニストとして働き、リガンドである L-Glu と協調して同レセプターを活性化する。マウスでは D-Ser の投与が記憶の増強に働くことや、小脳では D-Ser が運動記憶の獲得に関与することが知られている。脳内 D-Ser の動態は様々な神経疾患とも関係し、例えば統合失調症の患者では脳脊髄液中の D-Ser 含量の低下が NMDAR 活性の低下をもたらし、筋萎縮性側索硬化症 (ALS) では脊髄での D-Ser 濃度の上昇が NMDAR 機能を異常亢進による運動神経細胞の壊死をもたらすと言われている。D-Ser はまた動物組織の発達や節足動物の変態に際して増減するため、発生・分化にもかかわると推測される。D-Asp はプロラクチンなど脳ホルモンの分泌制御に関係する他、男性ホルモンであるテストステロンの合成を促進する。さらに、近年ヒトの精子や卵巣に D-Asp が存在し、卵胞液内の D-Asp 濃度が体外受精での受精率と相関すること、ウサギでは D-Asp の経口投与が精子の運動性能を高めることなどが示されている。また D-Asp がコラーゲン産生の促進を通じて皮膚の老化予防に働くことも示され、その効能を謳った美容飲料も市販されている。D-アミノ酸研究は、基礎・応用の両面において今後大きく展開するものと思われるが、現在までに D-アミノ酸機能の分子レベルで解明は、NMDAR に関わる D-Ser の一部の機能に限られており、D-Asp に関してはその生合成経路も解明されていない。

2. 研究の目的

本研究では研究代表者が 30 年近くに渡り行ってきた D-アミノ酸研究の成果の基づき、以下の研究を行った。それぞれの内容と目的を下記に示す。

(1) Fold-type II 型セリンラセマーゼの酵素学的解析

哺乳動物の D-Ser 生合成を担うピリドキサル 5'-リン酸 (PLP) 酵素である Fold-type II 型セリンラセマーゼ (以下 SerR) は神経疾患に対する創薬のターゲットであり、その構造と機能の解明は重要な課題である。II 型 SerR は細菌由来の Fold-type III 型酵素と異なり、Ser のラセミ化とともに L-および 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も触媒する。ラセミ化反応での反応効率は D-および L-Ser に対してほぼ同様であるが、デヒドラーゼ反応における k_{cat} 値では L-Ser に対する値が D-Ser に対する値を 10 倍近く上回る。本研究ではこの非対称性の解明を試みた。

(2) SerR の酵素自殺基質様修飾反応

先に研究代表者らは分裂酵母に由来する SerR の活性中心 (PLP 結合) リジン残基が基質との反応によって酵素自殺基質様の修飾を受けてリジノアラニン残基に変換されること、修飾酵素がなお活性を維持することを明らかにした。本研究ではマウス酵素における同様の反応の有無ならびに修飾酵素の性質の解明を試みた。

(3) カイコ SerR の同定

研究代表者らは先にカイコに SerR 活性が存在するとともに、蛹化や翅化など変態時に一過的に体内 D-Ser 濃度が上昇することを見出していた。本研究ではカイコ SerR をコードする遺伝子の同定を目ざした。

(4) ポリエチレングルコール修飾 D-Ser デヒドラーゼ (PEG-Dsd1p) の投与によるマウス脊髄中 D-Ser 量の低減

ALS の患者やモデルマウスでは病態の進行に伴う脊髄での D-Ser 量の増加が報告されている。そこで PEG 修飾によって免疫原性を低下させた出芽酵母の D-Ser デヒドラーゼ (Dsd1p) をマウスに腹腔内注射することで、脊髄中の D-Ser 量の低減を図るとともに、これが ALS の病態に与える影響の解析を試みた。ALS モデルマウスを用いた実験では、脊髄中での D-Ser 濃度の減少は得られず ALS 病態の進行にも変化は見られなかった。そこで本研究では健全なマウスを用いて、脊髄中の D-Ser 量の低減を起こす PEG-Dsd1p の投与量と投与法を検討した。

(5) D-アミノ酸 *N*-アセチルトランスフェラーゼの構造機能相関に関する研究

各種 D-アミノ酸のアミノ基にアセチル CoA からアセチル基を転移する出芽酵母の D-アミノ酸 *N*-アセチルトランスフェラーゼ (HPA3) と、ヒストンアセチルトランスフェラーゼで

ある HPA2 はともに GNAT ファミリータンパク質に属し、81%の配列類似性を有するが HPA2 は D-アミノ酸には極わずかしか作用しない。本研究では HPA3 のみが D-アミノ酸に効率的に作用する機構の解明を目指した。

(6) ファンクショナルクローニングによる新規 D-アミノ酸生成酵素遺伝子スクリーニング系の開発

大腸菌のアラニンラセマーゼ(AlaR)とグルタミン酸ラセマーゼ(GluR)遺伝子を破壊し、そこに各種 D-アミノ酸とケト酸の間のアミノ基転移反応を触媒する D-アミノ酸アミノトランスフェラーゼ(DAAT)遺伝子を導入した菌株を用いて、未知の D-アミノ酸生成酵素遺伝子を、大腸菌が生育するかどうかで検出するというファンクショナルスクリーニング系の構築を試みた。

(7) ランソウアラニンラセマーゼの分子進化に関する研究

葉緑体の起原と考えられているランソウがペプチドグリカン(PG)を有するのに対して、ごく一部の例外を除いて葉緑体は PG を持たない。ランソウの PG はグラム陰性菌とグラム陽性菌の両者の性質を併せ持つ。例えば、ランソウの PG はグラム陰性菌の特徴である *meso*-ジアミノピメリン酸を含み、グラム陽性菌の PG の成分であるテイコ酸を含まない。一方、ランソウの PG 層はグラム陰性菌のそれよりも厚く、グラム陽性菌に近い。本研究ではランソウについて、PG に D-Ala を供給する AlaR の遺伝学的、酵素学的解析を試みた。

なおその他本研究ではあらたな D-アミノ酸の生成系の発見を目的に DAAT が触媒するセリンラセミ化の機構や D-Asp 生産性乳酸菌のスクリーニングなども行っている。

3. 研究の方法

(1) Fold-type II 型セリンラセマーゼの酵素学的解析

SerR が触媒する D-Ser のデヒドラーゼ反応の効率が L-Ser に対する効率に比べて著しく低い理由として、D-Ser はラセミ化によって L-Ser に転換された後にデヒドラーゼ反応を受けるとする説がある。重水中と軽水中でのデヒドラーゼ反応の速度の比較によってこの説を検証した。D-Ser が L-Ser へ変換後にデヒドラーゼ反応を受けるのであれば、重水中の反応ではラセミ化によって生成する L-Ser の C α に重水素が導入される可能性が高い。もし α -水素授受が律速過程であれば、L-Ser を基質とした際の反応速度は軽水中と重水中で変わらないのに対し、D-Ser のデヒドラーゼ反応の速度は同位体効果によって重水中では遅くなると予想した。

(2) SerR の酵素自殺基質様修飾反応

基質との反応によるマウス SerR の修飾は四重極トリプル質量分析計を使用した ESI-MS による分子量の増加と、¹⁴C で放射標識した L-Ser の酵素タンパク質への取り込みによって検証した。

(3) カイコ SerR の同定

カイコ (*Bombyx mori*) のゲノムデータベースから、ヒトの SerR と 34%の相同性を示すタンパク質を見出し、大腸菌で発現させて部分精製し、その酵素学的性質を検討した。

(4) ポリエチレングルコール修飾 D-Ser デヒドラーゼ(PEG-Dsd1p)の投与によるマウス脊髄中 D-Ser 量の低減

ポリエチレングルコール修飾 D-Ser デヒドラーゼ (PEG-Dsd1p) は、PBS 緩衝液中でジメチルスルホキシド (DMSO)、SUNBRIGHT ME-050AS (油化産業) を加え、30 分で 1 時間の反応を行い調製した。この PEG-Dsd1p を ALS モデルマウス (SOD1^{G93A}) の発症年齢と同じ 8 週齢の雌マウス (C57BL/6J) に腹腔内に注入した。酵素投与の 1 日後、2 日後、3 日後に下大静脈または尾静脈からの採血と脊髄のサンプリングを行った。D-Ser は蛍光ジアステレオマーに誘導体化した後、逆相 HPLC によって分析した。

(5) D-アミノ酸 N-アセチルトランスフェラーゼの構造機能相関に関する研究

D-アミノ酸 N-アセチルトランスフェラーゼ(HPA3)の活性測定は、アセチル CoA が D-Ser およびスペルミジンにアセチル基を転移した結果生成する CoASH のチオール基を、DTNB によって呈色させ、412 nm の吸光度の上昇によって評価した。また結晶構造が明らかとなっている HPA2 の情報をもとに、YASARA による HPA3 のモデリングを行い、活性中心残基を推定した。

(6) ファンクショナルクローニングによる新規 D-アミノ酸生合成酵素遺伝子スクリーニング系の開発

大腸菌 BL21(DE3)の AlaR (*alr dadX*) とグルタミン酸ラセマーゼ遺伝子 (*murI*) を欠失させ、その生育に D-Ala と D-Glu を要求する菌株を作成した。ここに Ser に対するラセミ化活性が低下した H86A/K156A 変異型 D-アミノ酸アミノ基転移酵素 (DAAT) 遺伝子をゲノム上で発現する菌株 DAR102 株を構築した。DAAT は様々な D-アミノ酸とケト酸の間のアミノ基転移反応を触媒するため、何らかの D-アミノ酸を菌体内で生成するか外部から取り込んだ場合には菌体内で D-Glu と D-Ala が生成し、菌は D-Glu と D-Ala を含まない培地でも生育できるようになると考えられる。DAR102 株に外来遺伝子の発現ライブラリーを導入することにより、D-アミノ酸の生合成や取り込みに関わる遺伝子のファンクショナルスクリーニングを試みた。

(7) ランソウアラニンラセマーゼの分子進化に関する研究

各種アラニンラセマーゼ (AlaR) の系統解析は CLC Sequence Viewer ソフトウェアの ver.7.7 (QIAGEN) を用い、デフォルト設定で行った。系統樹は Kimura protein distance measure を用いた neighbor-joining 法で 100 回のブートストラップを用いて構築した。系統樹はランソウ由来 AlaR 11 種、グラム陽性菌由来 AlaR 5 種、グラム陰性菌由来 AlaR 6 種のアミノ酸配列から作成した。

4. 研究成果

(1) Fold-type II 型セリンラセマーゼの酵素学的解析

軽水中と重水中での D-Ser のデヒドラーゼ反応の速度比は L-Ser の場合と差はなく、D-Ser がラセミ化によって L-Ser に転換された後にデヒドラーゼ反応を受けるとの仮説は否定された。一方、II 型 SerR が示す微弱なトレオニンデヒドラーゼ反応において、L-Thr と D-Thr では L-Thr が、D-*allo*-Thr と L-*allo*-Thr では D-*allo*-Thr がより効率的な基質であった。この結果はデヒドラーゼ反応における C β の立体化学の重要性を示しており、同反応における L-Ser と D-Ser の非対称性は活性中心における C β ヒドロキシル基の配向性の違いによると推測した。

(2) SerR の酵素自殺基質様修飾反応

マウス SerR を D-および L-Ser と反応させると経時的に活性が低下したが、完全には失活しなかった。L-Ser との反応で酵素の分子量は 86 Da 増加したが、これは活性中心リジン残基がリシノアラニル残基に変換された際の分子量変化とほぼ等しい。酵素を [¹⁴C] L-Ser と 20 時間反応させた結果、酵素モノマーあたり約 1.8 mol の L-Ser の取り込みが確認された。吸収スペクトルからは修飾後も PLP との間に Schiff 塩基が形成されると考えられた。修飾は D-Ser にのみ *K_m* 値の大幅な減少をもたらした。生理的濃度に近い 1 mM L-Ser 及び D-Ser を基質とした際のラセミ化反応の比活性は、修飾によってそれぞれ 6%、3%に低下した。デヒドレーション反応の比活性は L-Ser では減少したが、D-Ser では 10 倍程度まで増大した。

(3) カイコ SerR の同定

カイコ (*Bombyx mori*) のゲノムから哺乳動物の SR と相同性の高い BmSR 遺伝子をクローニングし、これが新しいタイプの SerR をコードすることを明らかにした。同酵素は、N 末端に哺乳類 SerR と相同な PLP 結合ドメイン、C 末端に哺乳類 SerR にはない推定リガンド結合調節因子様ドメイン (ACT 様ドメイン) を有していた。カイコ SerR は、哺乳類 SerR と同様に D-および L-Ser のラセミ化と脱水を触媒したが、哺乳類の SerR の活性化に働く Mg²⁺/Ca²⁺ および Mg-ATP に対して非感受性であり、D-Ser 脱水活性が高い点で、哺乳類の SerR とは異なった。蛹の段階では、SerR 活性は主に脂肪体に検出され、このことは BmSR 遺伝子の発現時期や同在性と一致した。

(4) ポリエチレングルコール修飾 D-Ser デヒドラーゼの投与によるマウス脊髄中 D-Ser 量の低減

健常マウス脊髄中の D-Ser 量は、3 units 以上の PEG-Dsd1p 投与によって有意に (20% 程度) 低下した。酵素投与量を増加させても、D-Ser レベルの低下率に差はなく、投与量と低下率に相関関係は見られなかった。これに対して、投与量の増加は D-Ser 濃度低減の持続時間の延長をもたらした。すなわち、3 units の PEG-Dsd1p 投与で少なくとも 1 日、5 units の投与で 2 日、10 units の投与では 3 日間、D-Ser レベルの低下を維持できた。同様の D-Ser レベルの低下は血清中でも確認されたが、脊髄と血清中の D-Ser レベルの低下率はそれぞれ異なり、血清中では最大 40%ほど D-Ser 濃度が低下した。

(5) D-アミノ酸 N-アセチルトランスフェラーゼの構造機能相関に関する研究

GNAT ファミリータンパク質に保存されている基質アミノ基の脱プロトン化を担うアスパラギン酸残基に対応する、HPA3 の D134 と HPA2 の D129 の機能を解析し、HPA2 の D129 がスベルミジンの脱プロトン化に働く一方、HPA3 の D134 は D-アミノ酸の脱プロトン化には機能しないことを見出した。両酵素の推定活性中心部位の構造を比較したところ、HPA3 の Q38 が HPA2 では Y33 に対応すると推定された。そこで HPA2 の Y33Q 変異型酵素を作製したところ、D-Ser に対するアセチル化活性が約 80 倍近く上昇した。一方、HPA3 の Q38Y 変異体を作成したところ、D-Ser に対する活性は 1/100 程度まで減少した。これらの結果から、HPA3 の D-アミノ酸アセチル化活性には Q38 が重要な役割を担っていることが明らかとなった。

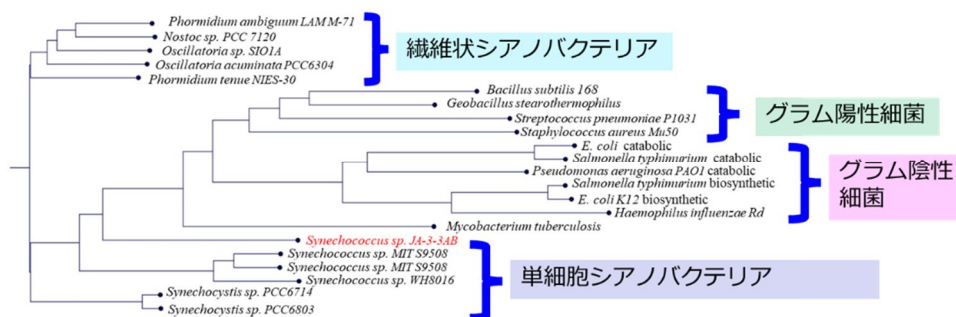
(6) ファンクショナルクローニングによる新規 D-アミノ酸合成酵素遺伝子スクリーニング系の開発

大腸菌 DAR102 株の D-アミノ酸合成酵素遺伝子スクリーニング系としての有効性を検証する目的で、*B. subtilis* 168 株のゲノムライブラリーを作製し、同菌株に導入した。D-アミノ酸を含まない培地で生育したライブラリー導入株を解析した結果、1 種類の AlaR 遺伝子 *alrB*、2 種類の GluR 遺伝子 *racE* と *yrpC*、およびアミノ酸パーミアーゼ遺伝子と推定される *ytnA* が得られた。*ytnA* を BL21(DE3) *alr dadX* 株で発現させると D-Ala 要求性が相補されたため、*ytnA* が実際に D-Ala の輸送に関与しており、その発現によって培地内に含まれる微量な D-Ala を取り込めるようになったと推測された。以上の結果から、大腸菌 DAR102 が、D-アミノ酸合成や取り込みにかかわる遺伝子探索のツールとなり得ることを示された。

(7) ランソウアラニンラセマーゼの分子進化に関する研究

AlaR の進化系統解析を行った結果、ランソウの AlaR は 2 つのグループに分かれた(下図)。1 つは比較的厚い細胞壁を持つ *Oscillatoria*、*Phormidium*、*Nostoc* などの糸状性ランソウ由来の AlaR であり、もう 1 つは薄い細胞壁を持つ *Synechocystis* や *Synechococcus* の単細胞性ランソウ由来 AlaR のグループであった。*Synechococcus* の AlaR はグラム陽性菌およびグラム陰性菌の AlaR と共通の祖先タンパク質から進化したと考えられるが、グラム陽性菌やグラム陰性菌の酵素とは進化的に離れた位置にあった。ランソウのペプチドグリカンがグラム陰性菌とグラム陽性菌の両方のペプチドグリカンに類似した性質を持っていることを考えると、グラム陰性菌とグラム陽性菌の AlaR が分離する前にランソウの AlaR が分岐していたとの結果は興味深い。

アミノ酸配列アライメントからはランソウ *Synechocystis* sp. PCC6803 の AlaR において基質認識に関与すると考えられる Trp385 が *Synechococcus* sp. JA-3-3Ab を除くほぼ全てのランソウの AlaR で保存されていた。これに対してランソウ以外の細菌および *Synechococcus* sp. JA-3-3Ab の AlaR では対応する残基が Tyr であった。*Synechococcus* sp. JA-3-3Ab は今回調べたランソウの中で最も遅く分岐したと考えられることから、この残基は進化の過程で Trp から Tyr へ置換されたと考えられた。そこでランソウの AlaR における Trp 残基の機能を解析するため、*Synechocystis* sp. PCC6803 由来 AlaR の Trp385 を Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Phe, Tyr の疎水性アミノ酸に置換した変異酵素を作製し、酵素学的解析を行った。その結果 *Synechocystis* AlaR の W385A 変異体酵素は D-, L-Ala だけでなく D-, L-Norvaline や D-, L-Norleucine に対しても活性を示すことが確認された。また *Synechocystis* AlaR の分子モデリングを行ったところ、Trp385 は基質 L-Ala の側鎖の C3 から 3.43 の位置にあり、Trp385 が基質認識に関与していることが示唆された。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Ito, T., Yamamoto, K., Hori, R., Yamauchi, A., Downs, DM., Hemmi, H. & Yoshimura, T.	4. 巻 85
2. 論文標題 Conserved pyridoxal 5'-phosphate binding protein YggS impacts amino acid metabolism through pyridoxine 5'-phosphate in <i>Escherichia coli</i> .	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Applied and Environmental Microbiology	6. 最初と最後の頁 e00430-19
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1128/AEM.00430-19	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ito Tomokazu, Hori Ran, Hemmi Hisashi, Downs Diana M., Yoshimura Tohru	4. 巻 113
2. 論文標題 Inhibition of glycine cleavage system by pyridoxine 5 phosphate causes synthetic lethality in <i>glyA yggS</i> and <i>serA yggS</i> in <i>Escherichia coli</i>	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Molecular Microbiology	6. 最初と最後の頁 270 ~ 284
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/mmi.14415	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ito Tomokazu, Matsuoka Mai, Goto Masaru, Watanabe Soichiro, Mizobuchi Taichi, Matsushita Kazuma, Nasu Ryoma, Hemmi Hisashi, Yoshimura Tohru	4. 巻 1868
2. 論文標題 Mechanism of eukaryotic serine racemase-catalyzed serine dehydration	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Proteins and Proteomics	6. 最初と最後の頁 140460 ~ 140460
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbapap.2020.140460	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ito Tomokazu, Tono Mayuka, Kitaura Yasuyuki, Hemmi Hisashi, Yoshimura Tohru	4. 巻 41
2. 論文標題 Urinary L-erythro- -hydroxyasparagine-a novel serine racemase inhibitor and substrate of the Zn ²⁺ -dependent D-serine dehydratase	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Bioscience Reports	6. 最初と最後の頁 BSR20210260
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1042/BSR20210260	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ito Tomokazu, Ogawa Honoka, Hemmi Hisashi, Downs Diana M., Yoshimura Tohru	4. 巻 204
2. 論文標題 Mechanism of Pyridoxine 5'-Phosphate Accumulation in Pyridoxal 5'-Phosphate-Binding Protein Deficiency	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Bacteriology	6. 最初と最後の頁 e0052121
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1128/JB.00521-21	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ashida Hiroyuki, Sawa Yoshihiro, Yoshimura Tohru	4. 巻 85
2. 論文標題 Enzymatic determination of D-alanine with L-alanine dehydrogenase and alanine racemase	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry	6. 最初と最後の頁 2221 ~ 2223
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/bbb/zbab148	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ashida Hiroyuki, Murakami Kaho, Inagaki Kenji, Sawa Yoshihiro, Hemmi Hisashi, Iwasaki Yugo, Yoshimura Tohru	4. 巻 171
2. 論文標題 Evolution and properties of alanine racemase from Synechocystis sp. PCC6803	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The Journal of Biochemistry	6. 最初と最後の頁 421 ~ 428
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jb/mvab155	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計10件（うち招待講演 3件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Tohru YOSHIMURA, Tomokazu ITO, Natsuki HAMAUCHI, Taisuke HAGI, Naoya MOROHASHI, Hisashi HEMM, Yukie G. SATO, Tamao SAITO
2. 発表標題 D-SERINE METABOLISM AND ITS IMPLICATION OF DEVELOPMENT OF DYCTYOSTELIUM DISCOIDEUM
3. 学会等名 The 4th International Conference of D-Amino Acid Research (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年 ~ 2020年

1. 発表者名 小河 ほのか, 伊藤智和, 邊見 久, 吉村 徹
2. 発表標題 YggS/PROSCタンパク質ファミリーによるビタミンB6恒常性維持機構
3. 学会等名 日本農芸化学会2020年度大会
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 伊藤智和, 吉村徹
2. 発表標題 D-アミノ酸生産酵素の新規in vivoスクリーニング法
3. 学会等名 日本分生生物学会2020年度大会
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 廣瀬優太, 北浦靖之, 渡邊征爾, 山中宏二, 伊藤智和, 邊見久, 吉村徹
2. 発表標題 PEG 修飾D-セリンデヒドラターゼの投与によるALSモデルマウスのD-セリン動態制御の試み
3. 学会等名 日本ビタミン学会第72回大会
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 Ryoma Masu, Kitty Sompiyachoke, Tomokazu Ito, Natsumi Muto, Hisashi Hemmi, Tohru Yoshimura
2. 発表標題 A cell-based screening system for the identification of D-amino acid-metabolizing enzymes
3. 学会等名 日本ビタミン学会第72回大会
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 西山尚来、伊藤智和、邊見久、吉村徹
2. 発表標題 哺乳類のPLレダクターゼ同定に向けた取り組み
3. 学会等名 日本農芸化学会2021年度大会
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 吉村徹
2. 発表標題 「アミノ酸代謝関連酵素の分子基盤と機能開発
3. 学会等名 日本農芸化学会2021年度大会（招待講演）
4. 発表年 2020年～2021年

1. 発表者名 吉村徹
2. 発表標題 D-アミノ酸代謝関連酵素：その分子基盤と機能開発
3. 学会等名 日本農芸化学会 中部支部 第 190 回例会（招待講演）
4. 発表年 2020年～2021年

1. 発表者名 浜谷朱梨、吉村 徹、伊藤智和、小川拓哉、栗原達夫、邊見 久
2. 発表標題 酵素自殺基質反応様修飾によるマウスセリンラセマーゼの D-セリンデヒドラターゼへの変換
3. 学会等名 第 16 回D-アミノ酸学会学術講演会
4. 発表年 2020年～2021年

1. 発表者名 田中 優衣、伊藤 智和、邊見 久、吉村 徹
2. 発表標題 カイコセリンラセマーゼの同定と酵素学的性質の解析
3. 学会等名 第16回D-アミノ酸学会学術講演会
4. 発表年 2020年～2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	加藤 志郎 (Kato Shiro) (50547023)	香川大学・農学部・助教 (16201)	
研究分担者	中川 智行 (Nakagawa Tomoyuki) (70318179)	岐阜大学・応用生物科学部・教授 (13701)	
研究分担者	北浦 靖之 (Kitaura Yasuyuki) (90442954)	名古屋大学・生命農学研究科・講師 (13901)	
研究分担者	笠嶋 めぐみ (Kasahara Megumi) (90458290)	国立研究開発法人農業・食品産業技術総合研究機構・生物機能利用研究部門・上級研究員 (82111)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------