

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 19 日現在

機関番号：32607

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24590090

研究課題名(和文)ほ乳類アスパラギン酸ラセマーゼの同定

研究課題名(英文)Identification of mammalian aspartate racemase

研究代表者

本間 浩(Homma, Hiroshi)

北里大学・薬学部・教授

研究者番号：50190278

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：D-アスパラギン酸(D-Asp)の合成酵素(ほ乳類Aspラセマーゼ)の同定を目的に研究を行った。候補遺伝子の組換えタンパク質を大腸菌体内で調製しようとしたが、試みた全ての条件で不溶性タンパク質となり困難を極めた。そこで、small interfering RNA(siRNA)により候補遺伝子の発現を抑制したとき、D-Asp生成が影響されるかどうかを解析して遺伝子の特定を行うことにした。米国のグループが報告した遺伝子(Got111)について解析したところ、その発現抑制は、D-Aspを合成している培養細胞株のD-Asp生成に影響を与えなかった。本遺伝子はD-Asp合成には関与しないと結論した。

研究成果の概要(英文)：The identification of D-aspartate (D-Asp) synthesizing enzyme, mammalian Asp racemase was conducted. All trials were unsuccessful to prepare the recombinant proteins with the candidate genes in E. coli cells, since the proteins were all recovered in the insoluble fractions. Therefore, the issue was addressed whether the D-Asp synthesis was influenced by small interference RNA (siRNA) of the candidate genes. The suppression of a gene (Got111), a candidate gene reported by an American research group had no influence on the production of D-Asp in the cultured mammalian cells those can synthesize D-Asp. The gene Got111 is presumably uninvolved in the biosynthesis of D-Asp in the mammalian cells.

研究分野：生物系薬学

キーワード：D-アスパラギン酸 ラセマーゼ D-アミノ酸 組換えタンパク質 siRNA

1. 研究開始当初の背景

高等動物体内にはD型アミノ酸を機能分子とするバイオシステムが存在することが、広く認められるようになっていた。特に、D-アスパラギン酸 (D-Asp) は、神経内分泌・内分泌系においてホルモンの生成と分泌の調節に関与すると考えられており、D-Asp を取り巻く細胞内の分子的装置、例えば、細胞外放出や分解、細胞内取り込みなどに関する研究は大きく進展していたが、その一方で、生合成に関してはほとんど明らかになっていなかった。

2. 研究の目的

研究開始当時、ほ乳類にD-セリン (D-Ser) の合成を担うラセマーゼが見出されていたこと、下等動物 (アカガイ) から特異的な Asp ラセマーゼがクローニングされ、Ser ラセマーゼと同じファミリーに属することなどが明らかにされていたことから、我々は Asp ラセマーゼがその生合成を担っていると想定していた。そこで、D-Asp の生合成を担うと思われる Asp ラセマーゼ遺伝子の同定を行うことを目的とした。

3. 研究の方法

Asp ラセマーゼ遺伝子の同定を行うにあたり、Ser ラセマーゼと相同性の高い候補クローンを選別し、1) その組換えタンパク質を調製して解析を行うというアプローチを設定した。一方、活性発現に翻訳後修飾が必須である場合や、複数の合成系路が関与している場合、複数のタンパク質の物理的会合が活性発現に必要である場合などでは、このアプローチによりラセマーゼを同定することは難しい。そこで、補完的なアプローチとして、2) 我々が開発した HPLC システムを用いて、ヒト (およびげっ歯類) の培養細胞株の中から、D-Asp 合成能を有する細胞株を特定し、候補遺伝子の発現量と D-Asp 含量の相関関係を解析して合成酵素関連遺伝子としての可能性を明らかにし、small interfering RNA (siRNA) により候補遺伝子の発現を抑制 (knock down) したときに、D-Asp 含量がどのように変化するかを解析して D-Asp 合成に関与する遺伝子を特定するというアプローチを設定した。

4. 研究成果

1) 組換えタンパク質を用いる解析

Ser ラセマーゼと相同性の高い候補クローンを数種類選別して、大腸菌内で組換えタンパク質を発現させたところ、試みた全ての条件 (培養温度、培養時間、発現誘導剤濃度、D, L-Asp の添加の有無などを変えた 30 通り

の条件) で、組換えタンパク質は不溶性画分に回収され、解析が困難であった。そこで、不溶性タンパク質の可溶化と再生を試みた。可溶化剤として塩酸グアニジンや、また、一次透析液中の可溶化剤として種々の濃度の尿素、アルギニン、Triton X-100、NaCl などを用いて検討したが、いずれの条件でも酵素活性は検出されなかった。組換えタンパク質の不溶化はそのタンパク質固有の性質による場合が多いため、本アプローチによる解析は困難と考えられた。

Table 1 D-Asp and L-Asp levels in cultured rat cells

Cell line	D-Asp (pmol/well)	L-Asp (pmol/well)	D %
GH ₃	155 ± 26	2,324 ± 408	6.2 ± 0.1
PC-12	111 ± 29	2,359 ± 165	4.5 ± 1.5
NRK-52E	52.5 ± 37.7	788 ± 45	6.2 ± 4.5

Data are represented as the mean ± standard deviation (n = 3). D % is the proportion of D-Asp to total Asp [D-Asp level/(D-Asp level + L-Asp level) × 100 %]

2) D-Asp 合成能を有する培養細胞株の特定とそれを用いた解析

我々が開発した HPLC システムを用いて、種々の細胞株 (ラット由来 3 種類、ヒト由来 6 種類) において D-Asp を検出した (ラットの結果を表 1 に示す)。さらに詳しい定量により、そのうちの少なくとも 2 種 (ラット由来 1 種類、ヒト由来 1 種類) が D-Asp 合成能を有することを確認した (ラット由来細胞の結果のみを図 1 に示す)。すなわち、細胞培養の時間経過とともに、細胞内と培地中に存在する D-Asp の量が時間依存的に増加することから、細胞が D-Asp を生合成すると結論された。培養中には、外からシャーレに D-Asp が加えられていないからである。これらの結果を基に、候補遺伝子の発現量と D-Asp 含量との相関関係を解析した (図 2)。候補遺伝子として、アメリカのグループが Asp ラセマーゼとして報告したクローン (Got11) を取り上げた。また、D-Asp の分解酵素である D-Asp

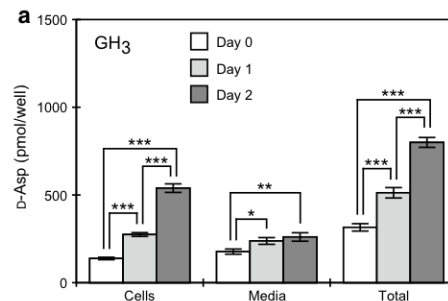


図 1 Time-dependent changes in the D-Asp contents of GH₃ cells and their culture media. GH₃ (1 × 10⁶) cells were seeded into 6-well plates and cultured. The following day, the medium was replaced and the cells were cultured for 0, 1 or 2 days. The total D-Asp content of the cells and media is also shown. Data are represented as the means ± standard deviation (n = 3). *P < 0.05, **P < 0.01 and ***P < 0.001, based on a Tukey-Kramer multiple comparison test.

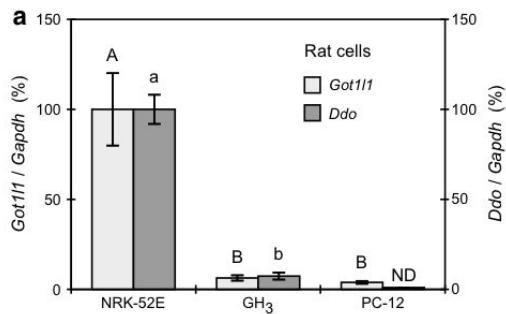


図2 Real-time PCR analyses of the levels of *Got111* and *Ddo* mRNAs in cultured rat cells, normalized to those of the mRNA encoding GAPDH. The *Got111* expression levels in each cell line are expressed relative to those in the NRK-52E cell line. The *Ddo* expression levels are expressed relative to those in the NRK-52E cell lines. Data are represented as the mean \pm standard deviation ($n = 3$). Bars without a common letter (capital and lowercase letters in the *Got111* and *Ddo* expression levels, respectively) are significantly different ($p < 0.05$), based on a Tukey–Kramer multiple comparison test.

オキシダーゼ (*DDO*) の発現量も測定し比較した。その結果、分解酵素 (*DDO*) の発現量を考慮しても、*Got111* と D-Asp 含量には全く相関関係が認められなかった (ラット由来の培養細胞の結果を図 2 に示すが、同様の結果はヒト由来の培養細胞でも認められた)。す

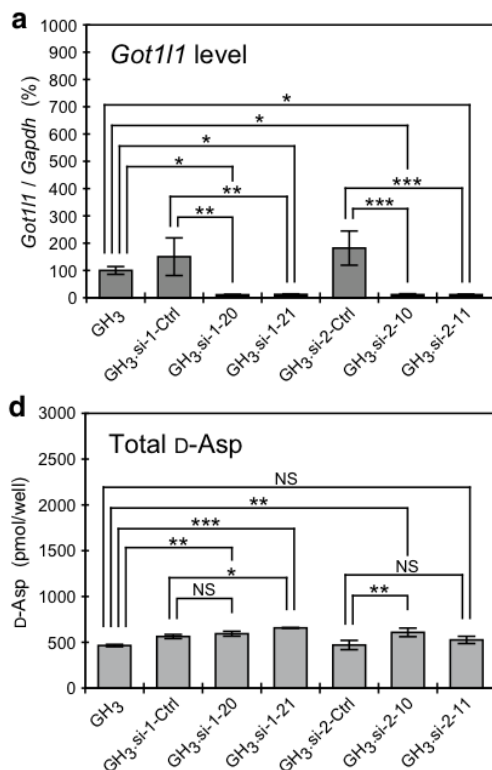


図3 The effect of *Got111* gene knockdown on D-Asp synthesis by GH₃ cells. (a) Real-time PCR analyses of *Got111* mRNA levels, normalized to those of the mRNA encoding GAPDH, in wild-type GH₃ cells and GH₃ cells treated with *Got111*-specific or scrambled control siRNAs. The *Got111* expression levels in cells are expressed relative to that in wild-type GH₃ cells. Data are represented as the mean \pm standard deviation ($n = 3$). D-Asp synthesis was analyzed by HPLC in wild-type GH₃ cells and GH₃ cells treated with *Got111*-specific or scrambled control siRNAs. The cells (1×10^6) were seeded into 6-well plates and cultured. The following day, the medium was replaced and the cells were cultured for 24 h. (d) The total D-Asp contents (D-Asp in the cells plus in the culture medium) are shown. Data are represented as the mean \pm standard deviation ($n = 3$). * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, and *** $P < 0.001$, based on a Tukey–Kramer multiple comparison test. NS, not significant ($P > 0.05$).

なわち、この遺伝子は D-Asp の生合成とは関連が弱いことが示唆された。

次に、small interfering RNA (siRNA) によりこの遺伝子の発現を抑制 (knock down) したときに、D-Asp 含量がどのように影響されるかを解析した(図 3)。上記のように D-Asp の合成能を有することを確認したラット由来細胞株から、この遺伝子の siRNA (配列の異なる 2 種類、si-1 と si-2) を恒常的に発現する安定発現株を 4 種類単離した (GH₃si-1-20、-21 および GH₃si-2-10、-11)。また、その塩基配列をスクランブルしたものを対照として用いた。これらの細胞の培養にあたって、細胞内および培地中に含まれる D-Asp と L-Asp の量を定量し、knock down の影響を解析した。その結果、単離した全ての安定発現株で D-Asp の総量 (細胞内と培地中の合計量) は減少せず、むしろ増加傾向が認められた。ある細胞株では、L-Asp の総量は減少していた。以上の結果は、Asp ラセマーゼとして報告された *Got111* は、ラット細胞株の D-Asp の合成には関与していないことが強く示唆された。*Got111* は、マウス、ラット及びヒトの間で保存されているが、D-Asp の生合成には関与していないのではないかと結論された。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 11 件)

S. Ishigo, E. Negishi, Y. Miyoshi, H. Onigahara, M. Mita, T. Miyamoto, H. Masaki, H. Homma, T. Ueda, and K. Hamase: Establishment of a Two-Dimensional HPLC-MS/MS Method Combined with DCI/D₂O Hydrolysis for the Determination of Trace Amounts of D-Amino Acid Residues in Proteins.

Chromatography 査読有、in press (2015) URL <http://chromsoc.jp/Journal.html>

T. Miyamoto, N. Takahashi, M. Sekine, T. Ogawa, M. Hidaka, H. Homma, and H. Masaki: Transition of serine residues to the D-form

during the conversion of ovalbumin into heat

stable S-ovalbumin. J. Pharm. Biomed. Anal. 査読有、in press (2015) DOI 10.1016/j.jpba.2015.04.030

T. Miyamoto, M. Sekine, T. Ogawa, M. Hidaka, H. Homma, and H. Masaki: Origin of D-amino acids

detected in the acid hydrolysates of purified

Escherichia coli β -galactosidase: J. Pharm. Biomed.

Anal. 査読有、in press (2015) DOI

10.1016/j.jpba.2015.04.022

M. Katane, K. Nakayama, T. Kawata, Y. Yokoyama, Y. Matsui, Y. Kaneko, S. Matsuda, Y. Saitoh, T. Miyamoto, M. Sekine, and H. Homma: A sensitive assay for measuring aspartate-specific amino acid racemase activity. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 査読有、 in press (2015) DOI 10.1016/j.jpba.2014.12.037

S. Matsuda, M. Katane, K. Maeda, Y. Kaneko, Y. Saitoh, T. Miyamoto, M. Sekine, and H. Homma: Biosynthesis of D-aspartate in mammals—the rat and human homologues of mouse aspartate racemase are not responsible for the biosynthesis of D-aspartate. *Amino Acids* 査読有、 47、 (2015) 975-985 DOI 10.1007/s00726-015-1926-0

M. Katane, T. Kawata, K. Nakayama, Y. Saitoh, Y. Kaneko, S. Matsuda, Y. Saitoh, T. Miyamoto, M. Sekine, and H. Homma: Characterization of the enzymatic and structural properties of human D-aspartate oxidase and comparison with those of the rodent enzymes. *Biol. Pharm. Bull.* 査読有、 38、 (2015) 298-305 DOI 10.1248/bpb.b14-00690

D. Yamamuro, R. Uchida, M. Ohtawa, S. Arima, Y. Futamura, M. Katane, H. Homma, T. Nagamitsu, H. Osada, H. Tomoda: Synthesis and biological activity of 5-(4-methoxyphenyl)-oxazole derivatives. *Bioorg. Medic. Chem. Lett.* 査読有、 25、 (2015) 313-316 DOI 10.1016/j.bmcl.2014.11.042

S. Nonaka, M. Sekine, M. Tsunoda, Y. Ozeki, K. Fujii, K. Akiyama, K. Shimoda, T. Furuchi, M. Katane, Y. Saitoh, and H. Homma: Simultaneous determination of N^G -monomethyl-L-arginine, N^G, N^G -dimethyl-L-arginine, and N^G, N^G -dimethyl-L-arginine, and L-arginine using monolithic silica disk-packed spin columns and a monolithic silica column. *J. Sep. Sci.* 査読有、 37、 (2014) 2087-2094 DOI 10.1002/jssc.201400240

M. Katane, S. Matsuda, Y. Saitoh, M. Sekine, T. Furuchi, N. Koyama, I. Nakagome, H. Tomoda, S. Hirono, and H. Homma: The antiviral drug acyclovir is a slow-binding inhibitor of D-amino acid oxidase. *Biochemistry* 査読有、 52、 (2013) 5665-5674 DOI 10.1021/bi400478a

M. Katane, N. Osaka, S. Matsuda, K. Maeda, T. Kawata, Y. Saitoh, M. Sekine, T. Furuchi, I. Doi, S. Hirono, H. Homma: Identification of novel D-amino acid oxidase inhibitors by *in silico* screening and their functional characterization *in vitro*. *J. Med. Chem.* 査読有、 56、 (2013) 1894-1907 DOI 10.1021/jm3017865

Y. Saitoh, M. Katane, T. Kawata, K. Maeda, M. Sekine, T. Furuchi, H. Kobuna, T. Sakamoto, T. Inoue, H. Arai, Y. Nakagawa and H. Homma: Spatiotemporal localization of D-amino acid oxidase

and D-aspartate oxidase during development in *Caenorhabditis elegans*. *Mol. Cell. Biol.* 査読有、 32、 (2012) 1967-1983 DOI 10.1128/MCB.06513-11

[学会発表](計 48 件)

Homma H Physiological functions of D-amino acids *Molecular Chirality Asia* 2012 2012.5.18. Fukuoka, Japan

野中聖子、本間 浩ら HPLC-蛍光検出法を用いたメチルアルギニン類の高感度定量法の開発 第 10 回次世代を担う若手のためのフィジカル・ファーマフォーラム 2012.8.6. ホテル平安の森、京都

古地壯光、本間 浩ら Protein L-isoaspartyl (D-aspartyl) O-methyltransferase (PIMT) の発現制御因子の探索 第 8 回 D-アミノ酸研究会学術講演会 2012.9.6 滋賀医科大学、瀬田、滋賀県

齋藤康昭、本間 浩ら 線虫の生殖における D-アミノ酸分解酵素の機能解析 第 8 回 D-アミノ酸研究会学術講演会 2012.9.7 滋賀医科大学、瀬田、滋賀県

片根真澄、本間 浩ら *In silico* スクリーニングで同定した D-アミノ酸オキシダーゼ新規阻害剤の *in vitro* での解析 第 8 回 D-アミノ酸研究会学術講演会 2012.9.7. 滋賀医科大学、瀬田、滋賀県

片根真澄、本間 浩ら パーチャルスクリーニングに基づく D-アミノ酸オキシダーゼ新規阻害剤の同定と *in vitro* での性質決定 第 35 回日本分子生物学会年会 2012.12.12. 福岡国際会議場・マリンメッセ福岡、福岡

齋藤康昭、本間 浩ら 線虫の寿命における D-アスパラギン酸オキシダーゼの機能解析 第 35 回日本分子生物学会年会 2012.12.13 福岡国際会議場・マリンメッセ福岡、福岡

片根真澄、本間 浩ら パーチャルスクリーニングで同定した D-アミノ酸オキシダーゼ新規阻害剤の *in vitro* での解析 第 30 回白金シンポジウム 2012.12.18. 北里大学、白金、東京

齋藤康昭、本間 浩ら 線虫 D-アスパラギン酸オキシダーゼの寿命における役割 第 30 回白金シンポジウム 2012.12.18. 北里大学、白金、東京

古地壯光、本間 浩ら HEK293 細胞における D-Asp 濃度調節機構の解析 日本薬学会第 133 年会 2013.3.28. パシフィコ横浜、横浜

齋藤康昭、本間 浩ら 線虫 D-アスパラギン酸オキシダーゼの寿命における役割 日本薬学会第 133 年会 2013.3.30. パシフィコ横浜、横浜

尾関祐二、本間 浩ら 統合失調症患者の全血を対象とした L-セリン合成酵素の mRNA 発現量

検討 第8回日本統合失調症学会 2013.4.19.
浦河町、北海道

Y. Ozeki, H. Homma et al. mRNA expression of L-serine synthesis enzyme in the peripheral blood of patients with schizophrenia 11th World Congress of Biological Psychiatry 2013.6.23. 京都国際会館、京都

Y. Saitoh, H. Homma et al. D-Aspartate oxidase is involved in the caloric restriction-induced lifespan extension in *C. elegans* 第19回 *C. elegans* 国際会議 2013.6.26. Los Angeles, USA

松田さつき、本間 浩ら 哺乳類細胞におけるD-アスパラギン酸の生合成とD-アスパラギン酸代謝関連酵素 第26回北里大学バイオサイエンスフォーラム 2013.8.8. 北里大学、相模原、神奈川

金子雄介、本間 浩ら 天然物ライブラリーを用いた細胞内D-Asp 濃度に影響を及ぼす化合物のスクリーニング 第9回D-アミノ酸研究会学術講演会 2013.9.5. 関西大学、大坂

松田さつき、本間 浩ら 哺乳類細胞におけるD-アスパラギン酸の含量とD-アスパラギン酸代謝関連酵素 第9回D-アミノ酸研究会学術講演会 関西大学 大坂 2013.9.5.

片根真澄、本間 浩 D-アミノ酸代謝酵素に対する新規阻害剤 シンポジウム「D-アミノ酸研究の新展開」第86回日本生化学会大会 パシフィコ横浜、横浜

片根真澄、本間 浩ら 抗ウイルス薬 acyclovir のD-アミノ酸オキシダーゼに対する阻害作用 第31回 白金シンポジウム 2013.12.17. 北里大学、白金、東京

関根正恵、本間 浩ら 植物におけるD-アミノ酸とD-アミノ酸代謝酵素の解析 第31回 白金シンポジウム 2013.12.17. 北里大学、白金、東京

②1 齋藤康昭、本間 浩ら 線虫D-アスパラギン酸オキシダーゼの寿命における役割 第31回 白金シンポジウム 2013.12.17. 北里大学、白金、東京

②2 片根真澄、本間 浩ら ビタミンB₂誘導体を補酵素とする脳内活性D-アミノ酸代謝酵素の新規阻害剤 ビタミン学会シンポジウム「ビタミンB群が担う脳内アミノ酸代謝と疾患をターゲットにした次世代学術研究-ビタミン研究が切り拓く疾患生命科学のフロンティア」 2014.1.31 大阪大学中之島センター、大坂

②3 野中聖子、本間 浩ら HPLC-蛍光検出法を用いたメチルアルギニン類の高感度定量法の開発 日本薬学会第134年会 2014.3.28. 熊本大学、熊本

②4 関根正恵、本間 浩ら 統合失調症患者血清に

おけるアミノ酸の定量 日本薬学会第134年会 2014.3.28. 熊本大学、熊本

②5 片根真澄、本間 浩ら 抗ウイルス薬であるacyclovirのD-アミノ酸代謝酵素に対する新規阻害活性 日本薬学会第134年会 2014.3.30. 熊本大学、熊本

②6 本間 浩ら 生体内に見出されるD-アミノ酸 創薬育薬産学官連携セミナー 2014.8.12.九州大学大学院、薬学研究院、福岡

②7 関根正恵、本間 浩ら 統合失調症患者における血漿中アミノ酸濃度の解析 第27回バイオメディカル分析科学シンポジウム 2014.8.20. 帝京大学、東京

②8 野中聖子、本間 浩ら HPLC-蛍光検出法を用いたメチルアルギニン類の高感度定量法の開発および統合失調症患者血漿サンプル測定への応用 第27回バイオメディカル分析科学シンポジウム 2014.8.20 帝京大学、東京

②9 H. Homma The role and behavior of D-amino acids in living organisms The second International Conference on D-Amino Acid Research (IDAR2014) 2014.9.2. Tochigi Prefectural Center, Utsunimiya, Japan

③0 S. Ishigo, H. Homma et al. Establishment of a two-dimensional chiral HPLC-MS/MS system for the determination of trace amounts of D-amino acid residues in proteins The 2nd International Conference of D-Amino Acid Research (IDAR2014) 2014.9.2. Tochigi Prefectural Center, Utsunimiya, Japan

③1 S. Matsuda, H. Homma et al. The rat and human homologues of mouse aspartate racemase are not responsible for the biosynthesis of D-aspartate The 2nd International Conference of D-Amino Acid Research (IDAR2014) 2014.9.3. Tochigi Prefectural Center, Utsunimiya, Japan

③2 M. Katane, H. Homma et al. A sensitive assay method of aspartate-specific amino acid racemase The 2nd International Conference of D-Amino Acid Research (IDAR2014) 2014.9.3. Tochigi Prefectural Center, Utsunimiya, Japan

③3 M. Sekine, H. Homma et al. D-Amino acid aminotransferase localization in *Arabidopsis thaliana*. The 2nd International Conference of D-Amino Acid Research (IDAR2014) 2014.9.4. Tochigi Prefectural Center, Utsunimiya, Japan

③4 T. Miyamoto, H. Homma et al. Analysis of D-amino acid residues in proteins treated with alkaline The 2nd International Conference of D-Amino Acid Research (IDAR2014) 2014.9.4. Tochigi Prefectural Center, Utsunimiya, Japan

③5 Y. Saitoh, H. Homma et al. D-Aspartate oxidase

deficiency in *C. elegans* extends lifespan by inhibiting NMDA receptor and TOR The 2nd

International Conference of D-Amino Acid Research (IDAR2014) 2014.9.4. Tochigi Prefectural Center, Utsunimiya, Japan

- ③⑥金子雄介、本間 浩ら 哺乳類細胞におけるD-アスパラギン酸の細胞内含量を変化させる微生物由来天然有機化合物の同定と機能解析 第87回日本生化学会大会 2014.10.17. 京都国際会館、京都
- ③⑦関根正恵、本間 浩ら シロイヌナズナ植物体におけるD-アミノ酸アミノトランスフェラーゼ発現部位の解析 第87回日本生化学会大会 2014.10.18. 京都国際会館、京都
- ③⑧S. Ishigo, H. Homma et al. Determination of trace amounts of D-amino acid residues in proteins using a two-dimensional chiral HPLC-MS/MS system Molecular Chirality Asia 2014 2014.10.30. University of Beijing, Beijing, China
- ③⑨野中聖子、本間 浩ら NBD-Fを用いたメチルアルギニン類の高感度 HPLC-蛍光検出法の開発および統合失調症患者血漿への応用 第4回新アミノ酸分析研究会 2014.11.17. 東京大学武田先端知ビル、東京
- ④⑩齋藤康昭、本間 浩ら 線虫の寿命におけるTORシグナルとD-アミノ酸 第37回分子生物学学会年会 ワークショップ 2014.11.25. パシフィコ横浜、横浜
- ④⑪片根 真澄、本間 浩ら D-アミノ酸オキシダーゼに対する新規阻害剤:抗精神病薬を指向したリード化合物の開発 第33回 白金シンポジウム 2014.12.16. 北里大学、白金、東京
- ④⑫関根 正恵、本間 浩ら 統合失調症患者におけるバイオマーカーの探索 第33回 白金シンポジウム 2014.12.16. 北里大学、白金、東京
- ④⑬齋藤康昭、本間 浩ら 線虫D-アスパラギン酸オキシダーゼの寿命における役割 第33回 白金シンポジウム 2014.12.16. 北里大学、白金、東京
- ④⑭宮本哲也、本間 浩ら 細菌における環境応答因子としてのD-アミノ酸の役割 第33回 白金シンポジウム 2014.12.16. 北里大学、白金、東京
- ④⑮片根真澄、本間 浩ら *In silico*スクリーニングに基づくD-アスパラギン酸オキシダーゼ新規阻害剤の同定と*in vitro*での性質決定 第135年会日本薬学会 2015.3.26. 神戸学院大学、神戸
- ④⑯関根正恵、本間 浩ら 統合失調症患者血漿中アミノ酸濃度の解析 第135年会日本薬学会 2015.3.26. 神戸学院大学、神戸
- ④⑰齋藤康昭、本間 浩ら 線虫の寿命におけるD-アスパラギン酸オキシダーゼの機能解析 第

135 年会日本薬学会 2015.3.28. 神戸学院大学、神戸

- ④⑱Y. Ozeki, H. Homma et al. Phosphoserine phosphatase activity is elevated and negatively correlated with serum D-serine concentration in schizophrenia patients 15th International Congress on Schizophrenia Research 2015.3.28. Colorado Springs, Colorado, USA

〔産業財産権〕
出願状況(計1件)

名称: D-アミノ酸オキシダーゼの阻害剤
発明者: 本間 浩、片根真澄、供田 洋、小山信裕
権利者: 同上
種類: 特許
番号: 特願 2013-080701
出願年月日: 平成 25 年 4 月 8 日
国内外の別: 国内

〔その他〕
ホームページ等
<http://www.pharm.kitاسato-u.ac.jp/ac/SeitaiHP/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

本間 浩 (HOMMA Hiroshi)
北里大学・薬学部・教授
研究者番号: 50190278