

30R-am03

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

○齋藤 康昭¹, 片根 真澄¹, 関根 正恵¹, 古地 壯光¹, 坂本 太郎¹, 井上 貴雄², 新井 洋由³, 中川 靖一¹, 本間 浩¹ (¹北里大薬, ²国立衛研, ³東大院薬)

哺乳類に存在する D-アミノ酸のうち、D-アスパラギン酸 (D-Asp) はホルモンやステロイドの合成・分泌を調節し、D-セリン (D-Ser) はグルタミン酸受容体を介した神経伝達を調節していることが示唆されている。生体内には、これらの D-アミノ酸を立体特異的に分解する 2 種類の酵素が存在する。酸性 D-アミノ酸を基質とする D-Asp オキシダーゼ (DDO) と、中性・塩基性の D-アミノ酸を基質とする D-アミノ酸オキシダーゼ (DAO) である。哺乳類における DDO および DAO は、それぞれ D-Asp および D-Ser の体内濃度を調節していると考えられているが、これらの詳細は十分明らかになっていない。

我々は、その分子論的解析を行うため、遺伝学的・分子生物学的解析がしやすいモデル生物である線虫 *Caenorhabditis elegans* を用いて研究を行っている。これまでに、*C. elegans* には 3 種類の DDO (DDO-1、DDO-2 および DDO-3) と 1 種類の DAO が存在すること、また、これらの酵素の組織分布を明らかにしてきた。また、*C. elegans* 体内では D-Asp、D-Ser、D-Glu および D-アラニン (D-Ala) といった D-アミノ酸が検出されること、また、DDO あるいは DAO 遺伝子それぞれに欠失のある変異体では、D-Asp、D-Glu または D-Ala 含量の上昇とともに様々な表現型が認められ、興味深いことに DDO-3 欠損変異体では寿命の延長が認められた。

本研究では、DDO-3 欠損変異体で認められた寿命の延長の原因を明らかにするために、種々の寿命制御遺伝子の変異体と DDO-3 欠損変異体との二重変異体を作製し、それぞれの単一変異体の寿命と比較・検討した。その結果、DDO-3 はインスリンシグナル、NAD/Sir2 およびユビキノン生合成経路を介さず、カロリー制限のエフェクター因子として寿命に関与していることが示唆された。