

D-アミノ酸が拓く新たな世界

唐 川 幸 聖

1 はじめに

「環世界」という言葉をご存知だろうか？ 同じ空間でも生物によって見え方や視空間が異なっており、それぞれが見ている世界を環世界と呼ぶ¹⁾。例えば、草花が茂る草原を見たときに私たち人間は緑色の草や色とりどりの花、そこに飛び交う蝶などの昆虫が目に入る。ところが蝶の視点になると蝶は人間では見えない紫外線も使い、花の蜜を頼りに飛び交っており、人間がその見え方の世界に入ることにはできない。人間同士でも同じ空間にいても一人ひとりの着眼点や認識が異なり、環世界が異なっていると考えられる。

さて、本題のアミノ酸においても私たち同じ人間、そして科学者であっても見ている世界は異なっているように思う。アミノ酸は私たちの体およびタンパク質を構成するパーツであるとみている人もいれば、それぞれのアミノ酸の種類、構造、機能に分類して見ている人もいる。アミノ酸が体の栄養素として重要であることは皆さんご存知であろうが、その種類によって機能が大きく異なる。例えば、筋肉の修復のためにはアミノ酸の中でもバリン、ロイシン、イソロイシンという分岐鎖アミノ酸(BCAA)が機能する。そのため運動の後の飲料やサプリメントにはBCAAが配合されているものを選ぶとよい。

さらに私が本稿で紹介したいのは、アミノ酸の光学異性体の世界である。私たちが一般にタンパク質の構成アミノ酸や栄養素としてのアミノ酸を語るときはL体のアミノ酸の話である。実はアミノ酸には鏡に映した構造の

D体のアミノ酸がある。L体とD体のアミノ酸を分ける分析技術が普及したことにより私たちのアミノ酸に対する環世界が変わった(図1)。

アミノ酸のD体とL体を分離する技術として代表的なものはHPLCを用いた手法である。キラルカラムで分離する方法やキラル誘導体化試薬でジアステレオマーに変換して分離する方法があるが、これまでに幅広くD-アミノ酸研究に活用された分析法としては、蛍光誘導体化試薬4-フルオロ-7-ニトロ-2,1,3-ベンズオキサジアゾール(NBD-F)によるプレカラム誘導体化と2次元LCを組み合わせた方法がある²⁾。1次元目の逆相カラムで各種アミノ酸を分離し、2次元目のキラルカラムでD体とL体を分離することで選択性、感度ともに優れた方法である。また、最近アミノ酸などの低分子化合物の定量分析で多く用いられている質量分析計で測定する方法として、4-ニトロフェニルN-[2'-(ジエチルアミノ)-6,6'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-2-イル]カルバマート((R)-BiAC)誘導体化試薬を用いた分析法がある³⁾。(R)-BiAC誘導体化試薬は軸不斉骨格を有しており、D,L-アミノ酸を誘導体化してジアステレオマーとすることでHPLCの逆相カラムで各アミノ酸ならびにそのD体とL体を同時に分離することができる(図2)。

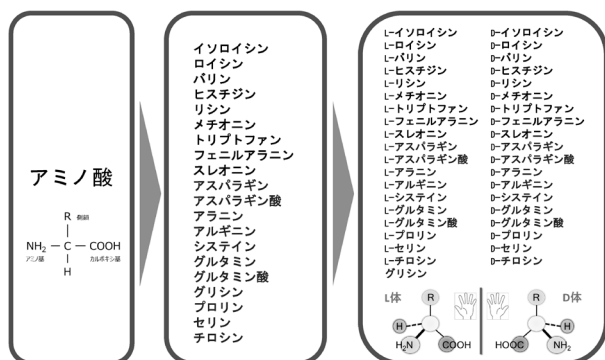


図1 アミノ酸分類の視点

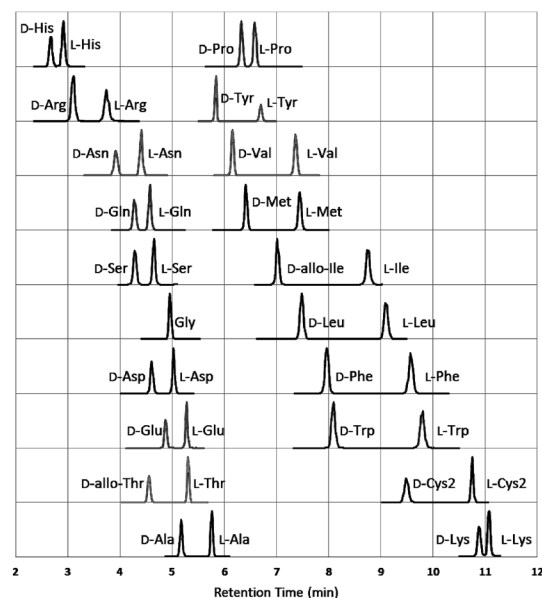


図2 アミノ酸をD体とL体に分離する分析例

本稿では、アミノ酸をL体とD体に分けて見ることで新たに明らかとなったアミノ酸の世界を複数の事例とともに紹介する。

2 新しいおいしさ成分の発見

おいしさに寄与する代表的なアミノ酸は、池田菊苗博士によって1908年に発見されたうま味成分「グルタミン酸ナトリウム」であるが、アミノ酸の種類により異なる呈味を示すことが知られている。さらに、D体とL体でも呈味が異なる。例えば、D体のバリンは強い甘みを示す一方で、L-バリンは苦みを示す。

D-アミノ酸の食品における味を解析した事例として日本酒に着目にした研究がある⁴⁾⁵⁾。老川らは141本の日本酒のD-アミノ酸濃度と味の相関を主成分分析で解析し、D-アラニン、D-グルタミン酸、D-アスパラギン酸が日本酒の味わいと強い相関を示すことや、食品添加物として認可されているDL-アラニンを日本酒に添加するとL-アラニンを添加した時と比較して旨味が向上することを明らかにした。日本酒のD-アミノ酸は発酵製造の過程で微生物がもつアミノ酸ラセマーゼという酵素でL-アミノ酸がD-アミノ酸に変換されることで生成する。日本酒の製造工程や発酵に用いる微生物、原料の違いによりD-アミノ酸の含量に差が生まれ、そのD-アミノ酸が日本酒の味わいに寄与していることが明らかとなった。

日本酒以外にもワインやビール、乳酸菌飲料やチーズなどの発酵食品にも同様にD-アミノ酸が含まれており、私たちは毎日100 mgを超えるD-アミノ酸を摂取しているとされている⁶⁾。D-アミノ酸は味への寄与だけでなく、摂取することでの健康効果も種々報告されており、肌の保湿を高める効果を謳い、D-アミノ酸を多く含む黒酢を原料に用いた美容ドリンクも開発されている。食品に含まれるD-アミノ酸の味との関連やヒトの健康への効果のさらなる解明により美味しく健康な食品の開発につながる事が期待される。

3 新たなバイオマーカーの発見

血液や尿中の成分を測定して病気や健康状態を判別するバイオマーカーとその分析技術が数多く開発されている。アミノ酸を例にとると、血液中のアミノ酸を測定することで、フェニルケトン尿症やメープルシロップ尿症などのアミノ酸代謝異常症を診断する技術や、複数のがんのリスクをスクリーニングする技術がある⁷⁾。しかし、いずれもこれらはアミノ酸のD体とL体を分けずに分析している。人では血液中のアミノ酸のうちD体が占める比率が一般的に1%以下であるためD体とL体を分けなくとも主要なL体のアミノ酸の測定に影響が少なく、L-アミノ酸の変動を捉えることができるためである。

しかし、D体のアミノ酸はごく微量であるが、アミノ酸をD体とL体に分けることで新たなバイオマーカーを発見した事例が近年多く報告されている。代表例の一つに慢性腎臓病の早期診断マーカーがある。木村らは尿中および血液中のアミノ酸をD体とL体に分けることで初めて、慢性腎臓病患者において血液中のD-アミノ酸のうちD-セリンとD-アスパラギンが高値を示すことを発見し、早期診断マーカーとしての有用性を報告した⁸⁾。血液中のL-セリンやL-アスパラギンには変動はなく、D体とL体を分けることで初めて見いだされた。私たちの体はD-アミノ酸を食事や腸内細菌から吸収し、血液中を循環した後に腎臓の糸球体でろ過し排泄している。しかし、腎臓の機能が低下すると腎臓からの排泄率が低くなるため血液中にD-アミノ酸が残り血中濃度が高くなる。このD-アミノ酸の特徴を見だし詳細に解析した結果、D-アスパラギンが腎機能の指標である糸球体濾過率（GFR）のマーカーとなることや、既存の腎機能マーカーであるクレアチニンよりも筋肉量の影響を受けにくいことから、小児における慢性腎疾患の検出に有用であるという報告もある⁹⁾。

慢性腎疾患の他に、種々のがんのマーカーとしての報告もあり、尿中のD-アラニン、D-グルタミン、D-セリン、D- α -アミノ酪酸が大腸がんのマーカーになること、D-グルタミンが大腸がんの進行の指標になる可能性が示されている¹⁰⁾¹¹⁾。その他、アルツハイマー型認知症や統合失調症においてもD-アミノ酸が変動することが報告され¹²⁾、それぞれの変動メカニズム解明の研究が進められている。今後、各種疾患や健康状態におけるD-アミノ酸の機能や変動要因の解明により、新たな治療法や予防法へのD-アミノ酸の活用が期待される。

4 新たな腸内細菌の役割の発見

私たちの体には約100兆個の腸内細菌が生息、共生している。細菌はD-アミノ酸を合成することや、細胞壁のペプチドグリカンの構成要素としてD-アミノ酸を有していることが知られている。腸内細菌においても多くのD-アミノ酸が存在することが知られており、例えば、ヒト糞便中のアスパラギン酸、グルタミン酸、アラニン、プロリンは10~70%がD体であり、D-アミノ酸の存在が無視できないほど多く含まれる¹³⁾。しかし、長い間、腸内細菌におけるD-アミノ酸の役割は未解明であった。笹部らは、腸内細菌が産生するD-アミノ酸がD-アミノ酸オキシダーゼ（DAO）の産生を誘導し、DAOによりD-アミノ酸が代謝される際に発生する抗菌性物質である過酸化水素によりコレラ病原菌から保護することを見だし、腸内細菌叢の恒常性維持に利用していることを初めて報告した¹⁴⁾。また別の研究では、細菌がバイオフィームを形成した際に細菌が自らD-アミノ酸を産生することでバイオフィームを分解しており、細

菌が自らの環境を D-アミノ酸を利用して調節していることも報告されている¹⁵⁾。また、先に述べた腎疾患と関連して、急性腎障害において腸内細菌叢が変化し、D-セリンを多く産生する菌が増加するとともに、血中の D-セリン濃度が高まり、D-セリンが腎臓を保護する作用があることが報告された¹⁶⁾。D-アミノ酸に着目することで、私たちが体のある組織の異常により腸内細菌叢を変化させ有用成分を作らせ、異常組織の修復に利用しているという興味深い知見にたどり着くことができている。

別の腸内細菌に関連した研究において、潰瘍性大腸炎患者の血清中 D-アラニンが健常者よりも有意に低く、D-アラニン投与により炎症性サイトカインを放出するマクロファージの活性が抑制されることで炎症の進行を抑制することが報告された¹⁷⁾。また、D-アミノ酸が腸内の Immunoglobulin A (IgA) 産生の誘導に重要な役割を果たしていることも分かってきた¹⁸⁾。このように腸内細菌が産生する D-アミノ酸を腸の免疫環境の調節に利用しており、D-アミノ酸により腸の免疫環境をコントロールできる可能性が示唆され、疾患の新しい治療法の開発につながることが期待される。

5 アミノ酸の調節機能の新しい発見

2020 年 12 月に地球に帰還した JAXA の探査機「はやぶさ 2」が、小惑星「リュウグウ」の砂を持ち帰り、その砂からアミノ酸が発見されたことから、宇宙にもアミノ酸が存在していることが明らかになった¹⁹⁾。さらに、この砂に含まれるアミノ酸の D 体と L 体は 1:1 の割合で存在していた。地球のアミノ酸の由来については、宇宙から飛来する隕石などにより地球に持ち込まれた説（地球外起源説）と、地球上で作られた説（原始大気起源説、原始海洋起源説など）がある。しかし、なぜ私たちの体には L-アミノ酸が多く、D-アミノ酸が少ないのか？についてはまだ謎のままである。

D-アミノ酸は食べものや腸内細菌から取り込まれ、D-アミノ酸を選択的に代謝する酵素（D-アミノ酸酸化酵素や D-アスパラギン酸酸化酵素）により代謝されることと、尿から積極的に排泄されることで L-アミノ酸が多く、D-アミノ酸が少ない状態が維持されていることは知られている。さらにその詳細に迫る最近の研究を紹介する。ヒトを含む哺乳類では、母親の胎内にいる胎児にも D-アミノ酸は存在しているが、胎児には D-アミノ酸を代謝する酵素が発現しておらず、母親のもつ D-アミノ酸代謝酵素によって代謝されている。出生後、胎児が腸内細菌に感染していくと共に、血中に取り込まれる D-アミノ酸が増えていくが、それと同時に D-アミノ酸酸化酵素が発現し D-アミノ酸を代謝し、血中濃度を低く保つようになることが明らかとなった¹³⁾。D-アミノ酸は神経伝達、学習や記憶への機能も知られており、

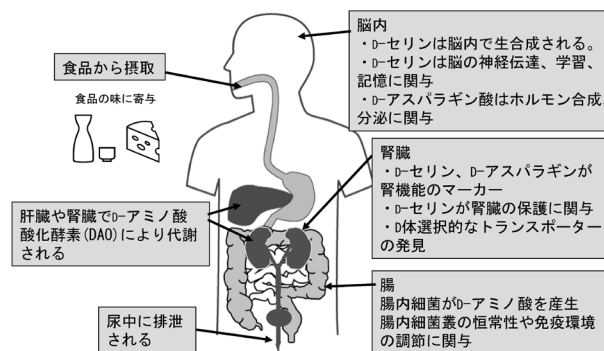


図3 D-アミノ酸の由来と機能

胎児期での発達への影響や、成長における役割のさらなる解明も期待される。

また近年、アミノ酸を取り込むトランスポーターにも D 体 L 体の選択性があることが分かってきた。低分子アミノ酸トランスポーターの 1 種である ASCT2 が腎臓において D-セリンのトランスポーターとして機能することが明らかとなり²⁰⁾、D-アミノ酸の体内動態の制御機構の解明につながると期待されている。D-アミノ酸に着目することで、生命が D-アミノ酸の体内濃度を厳格に調節し利用している様子が見えてきたが、D-アミノ酸と L-アミノ酸を生命がどのように使い分けているのかを解明することで、生命科学全般に新たな視点を提供することが期待される。

6 おわりに

様々な領域でアミノ酸を D 体と L 体分けて解析した研究ならびにその研究で発見された新しい知見を紹介した。D-アミノ酸の視点から L-アミノ酸の世界を改めて見直すと L-アミノ酸についても新たな解析ポイントに気づいたり、新たな発見につながったりすることがある。皆さんの研究領域でも見方を変えることで新たな発見につながることもあるかもしれない。その見方を変える手段の一つが本誌の共通テーマである分析技術である。新しい分析技術でこれまで分けられなかったものを分けられるようにする、見えなかったものを見えるようにすることで、私たちは新たな環世界を獲得し新たな科学的知見を獲得することができるのである。本特集の趣旨である異分野への視点もその一つである。異分野からの視点を学び、自分の研究を見つめ直すことで新しい気づきが得られることがある。本特集もその役割を果たすことができればと思う。

文 献

- 1) エクスキュル, クリサート著, 日高敏隆, 羽田節子訳: “生物から見た世界”, p. 45 (2005), (岩波書店).
- 2) K. Hamase, A. Morikawa, S. Etoh, Y. Tojo, Y. Miyoshi, K. Zaito: *Anal. Sci.*, **25**, 961 (2009).
- 3) M. Harada, S. Karakawa, N. Yamada, H. Miyano, K.

- Shimbo : *J. Chromatogr. A*, **1593**, 91 (2019).
- 4) 老川典夫 : 日本醸造協会誌, **110**, 189 (2015).
 - 5) H. Kato, M. Kanauchi : *Methods Mol. Biol.*, **2851**, 125 (2024).
 - 6) G. L. Marcone, E. Rosini, W. Crespi, L. Pollegioni : *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, **104**, 555 (2020).
 - 7) Y. Miyagi, M. Higashiyama, A. Gochi, M. Akaike, T. Ishikawa, T. Miura, N. Saruki, E. Bando, H. Kimura, F. Imamura, M. Moriyama, I. Ikeda, A. Chiba, F. Oshita, A. Imaizumi, H. Yamamoto, H. Miyano, K. Hiromoto, O. Tochikubo, T. Mitsushima, M. Yamakado, N. Okamoto : *PLoS One*, **6**, e24143 (2011).
 - 8) A. Taniguchi, M. Kawamura, S. Sakai, S. Kimura-Ohba, Y. Tanaka, S. Fukae, R. Tanaka, S. Nakazawa, K. Yamanaka, M. Horio, S. Takahara, N. Nonomura, Y. Isaka, R. Imamura, T. Kimura : *Kidney Int. Rep.*, **8**, 1192 (2023).
 - 9) T. Morishita, N. Nishizaki, S. Taniguchi, S. Sakai, T. Kimura, M. Mita, M. Nakagawa, A. Endo, Y. Ohtomo, M. Yasui, T. Shimizu, J. Sasabe : *Amino Acids*, **56**, 38 (2024).
 - 10) A. Uifălean, M. Iacobescu, L. C. Salanță, S. C. Hegheș, R. C. Moldovan, C. A. Iuga : *Pharmaceuticals (Basel)*, **18**, 705 (2025).
 - 11) W. Deng, C. Ye, W. Wang, R. Huang, C. Guo, Y. Pan, C. Sun : *J. Chromatogr. B Anal. Technol. Biomed. Life Sci.*, **1245**, 124270 (2024).
 - 12) L. Pollegioni, N. Kustrimovic, L. Piubelli, E. Rosini, V. Rabattoni, S. Sacchi : *FEBS J.*, **2025**, 1.
 - 13) Y. Gonda, A. Matsuda, K. Adachi, C. Ishii, M. Suzuki, A. Osaki, M. Mita, N. Nishizaki, Y. Ohtomo, T. Shimizu, M. Yasui, K. Hamase, J. Sasabe : *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*, **120** (15), e2300817120 (2023).
 - 14) J. Sasabe, Y. Miyoshi, S. R. Nahoum, T. Zhang, M. Mita, B. M. Davis, K. Hamase, M. K. Waldor : *Nat. Microbiol.*, **1**, 16125 (2016).
 - 15) S. N. Vahdati, H. Behboudi, S. A. Navasatli, S. Tavakoli, M. Safavi : *Microbiol Res.*, **263**, 127107 (2022).
 - 16) Y. Nakade, Y. Iwata, K. Furuichi, M. Mita, K. Hamase, R. Konno, T. Miyake, N. Sakai, S. Kitajima, T. Toyama, Y. Shinozaki, A. Sagara, T. Miyagawa, A. Hara, M. Shimizu, Y. Kamikawa, K. Sato, M. Oshima, S. Yoneda-Nakagawa, Y. Yamamura, S. Kaneko, T. Miyamoto, M. Katane, H. Homma, H. Morita, W. Suda, M. Hattori, T. Wada : *JCI Insight.*, **3** (20), e97957 (2018).
 - 17) S. Umeda, T. Sujino, K. Miyamoto, Y. Yoshimatsu, Y. Harada, K. Nishiyama, Y. Aoto, K. Adachi, N. Hayashi, K. Amafuji, N. Moritoki, S. Shibata, N. Sasaki, M. Mita, S. Tanemoto, K. Ono, Y. Mikami, J. Sasabe, K. Takabayashi, N. Hosoe, T. Suzuki, T. Sato, K. Atarashi, T. Teratani, H. Ogata, N. Nakamoto, D. Shiomi, H. Ashida, T. Kanai : *Cell Mol. Gastroenterol. Hepatol.*, **16**, 1011 (2023).
 - 18) K. Matsumoto, A. Noguchi, F. Miyamoto, R. Inoue, H. Hirai, T. Miwa, Y. Nakagawa, Y. Higashimura : *Food Chem.*, **487**, 144719 (2025).
 - 19) A. Furusho, C. Ishii, T. Akita, M. Oyaide, M. Mita, H. Naraoka, Y. Takano, J. P. Dworkin, Y. Oba, T. Koga, K. Fukushima, D. Aoki, M. Hashiguchi, H. Mita, Y. Chikaraishi, N. Ohkouchi, N. O. Ogawa, S. Sakai, D. P. Glavin, J. E. Elsil, E. T. Parker, J. C. Aponte, H. L. McLain, F. Orthous-Daunay, V. Vuitton, R. Thissen, C. Wolters, P. Schmitt-Kopplin, A. Ruf, J. Isa, N. Hertkorn, J. M. Eiler, T. Yoshimura, H. Sugahara, H. V. Graham, Y. Furukawa, D. Araoka, S. Tanaka, T. Yoshikawa, F. Kabashima, K. Sasaki, H. Sato, T. Yamazaki, M. Onose, M. Morita, Y. Kimura, K. Kano, J. Aoki, K. Fujishima, S. Nomura, S. Tachibana, T. Nakamura, T. Noguchi, R. Okazaki, H. Yabuta, H. Yurimoto, K. Sakamoto, T. Yada, M. Nishimura, A. Nakato, A. Miyazaki, K. Yogata, M. Abe, T. Usui, M. Yoshikawa, T. Saiki, S. Tanaka, F. Terui, S. Nakazawa, T. Okada, S. Watanabe, Y. Tsuda, K. Hamase : *J. Chromatogr. Open*, **5**, 100134 (2024).
 - 20) P. Wiriyasermkul, S. Moriyama, M. Suzuki, P. Kongpracha, N. Nakamae, S. Takeshita, Y. Tanaka, A. Matsuda, M. Miyasaka, K. Hamase, T. Kimura, M. Mita, J. Sasabe, S. Nagamori : *Elife.*, **12**, RP92615 (2024).



唐川 幸聖 (KARAKAWA Sachise)

味の素株式会社バイオ・ファイン研究所研究管理部企画・推進グループ (〒210-8681 神奈川県川崎市川崎区鈴木町1-1)。九州大学大学院薬学部医療薬科学専攻博士後期課程修了。PhD, 薬剤師。《現在の研究テーマ》イノベーションを生み出すR&D組織マネジメントと変革。《趣味》ジョギング, 読書。