

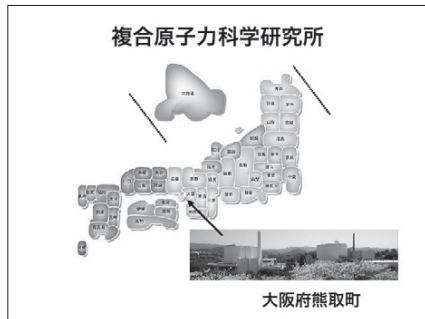
# D型アミノ酸で語る新しい老化サイエンス



高田 匠 (複合原子力科学研究所 特定准教授)

皆さん、おはようございます。本日、京都大学複合原子力科学研究所から参りました、高田匠と申します。

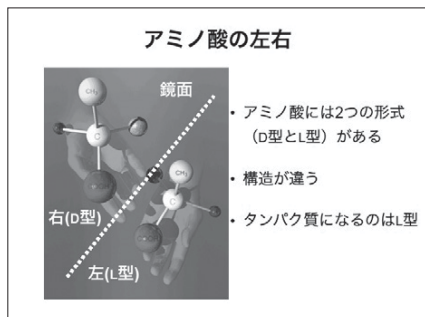
我々が所属する京都大学複合原子力科学研究所は、もともと京都大学原子炉実験所という名称だったのですが、今年の4月に改名し、京都大学複合原子力科学研究所となりました。それとともに、新しく決定したロゴマークがこちらになります。このマークは、我々は研究用の原子炉を2基有しているのですが、その中を外部からのぞくと、チェレンコフ光という光が青白く見えます。その光をイメージしたものです。



本日の研究の話は、この「D型アミノ酸で語る新しい老化サイエンス」と題して、発表させていただきます。先ほど総長の話にありましたが、おもしろいということを感じてもらうことができないと、評価がよくなりません。必ず、おもしろい研究であると思いついてください。

自己紹介になります。僕は、この淡路島というところで生まれました。大学に入るまで、あまり淡路島から出たことがなかったのですけれども、修学旅行のときに、ここ浜松に来ていました。当時は確か、浜名湖近辺に泊まったと記憶しております。まさかその何年後かに、この場に来て、このような発表をするとは、当時は想像もしていませんでした。

それでは研究のほうに入ります。アミノ酸といえば、皆さんも、テレビや雑誌でも頻繁に見ることがあり、結構身近な存在であると思います。例えば、このジュースの裏側の栄養成分表でありますとか、健康ドリンクの裏のこういった成分表には細かくアミノ酸の名前が書いてあります。アルギニンとか、バリン、ロイシン、イソロイシン、



一度は聞いたことがあると思います。しかし、よく見てみると、それぞれのアミノ酸の前にハイフンがあって、若干小さなフォントでLと書かれてあるのが分かります。L-アルギニン、L-バリン、L-ロイシン、L-イソロイシン、L-トレオニン、全てLという頭文字がついています。

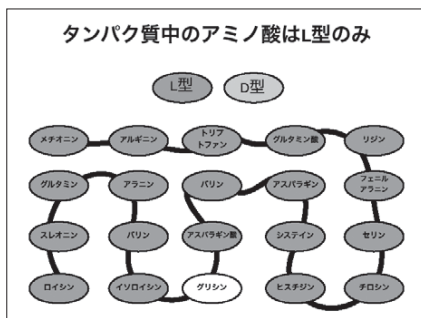
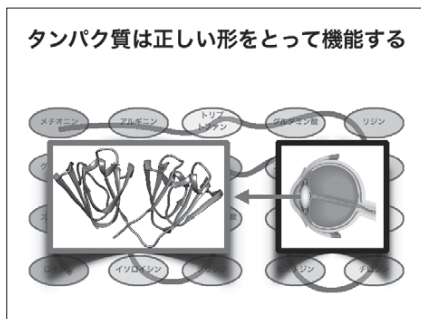
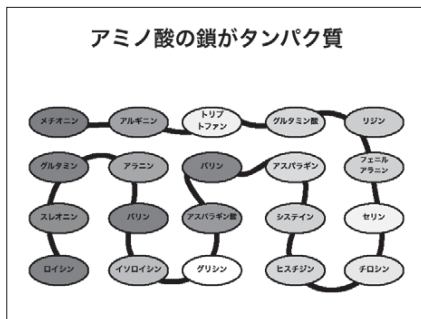
このLの意味は、ラテン語で「左側の」です。つまり、こちらにあるアミノ酸は全て左ききのアミノ酸です。一方、ラテン語で「右側の」という意味を示す文字がDとなります。

「アミノ酸の左とか、アミノ酸の右とかって、一体どういうこと？」という話をします。実はアミノ酸は本来、L体とD体、2つの形式で存在します。アミノ酸は、炭素に4本の手がくっついた形を構成しています。L型とD型、くっついているものは全て同じです。しかし、構造は違います。ちょうど真ん中に鏡を置いて映した形になっており、各々は絶対に重なりません。つまり、全く別のものなのです。

実験室でアミノ酸を化学合成すると、このL型のアミノ酸とD型のアミノ酸は1対1の割合でできます。しかし、その後の処理でD型のアミノ酸は排除されることが多く、L型のアミノ酸だけを入れたものが、先ほどの健康飲料です。

そして、我々の体をつくるタンパク質、これもアミノ酸から構成されています。体内でアミノ酸が合成されて、それらがつながって、タンパク質となる。この際にもタンパク質になるアミノ酸はL型だけ、というのがこれまでの常識でした。

さらに細かくアミノ酸のことを紹介していきます。アミノ酸は20種類です。こちらは20種類のアミノ酸を色分けしたものであり、タンパク質というのは、このアミノ酸が、数珠状につながったものです。ただし、こういうふうに鎖状につながっただけで



は、タンパク質はタンパク質としての機能を果たしません。

我々の体を構成する肺であったり、肝臓であったり、胃であったり、こういうものは全てタンパク質です。髪の毛もタンパク質、爪もタンパク質、全てタンパク質。つまり、これらは全てアミノ酸からできています。

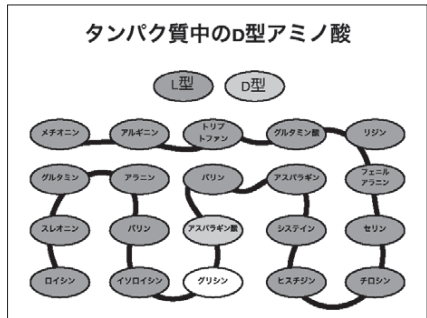
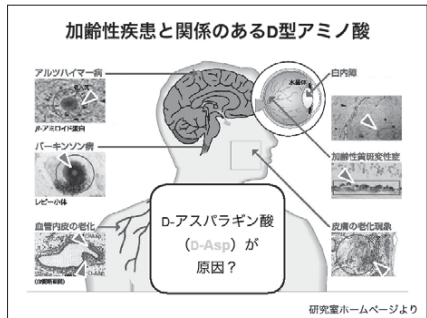
先ほど正しい形をとらないといけないとありましたが、こういうふうに数珠状につながったタンパク質が、このように、きれいな形をとって初めてタンパク質として働きます。これは僕が専門としている眼の絵です。眼内の、この部分が水晶体と呼ばれ、ものに焦点を合わせる、カメラでいうレンズの部分です。その部分にあるタンパク質を実際に超高精度の顕微鏡で見ると、こういう形をしています。

これらもアミノ酸の鎖です。ここが一筆書きのスタート地点。ここから始まって、一本鎖がつながって、折りたたまれながら、ここは最後の出口です。こういうふうにアミノ酸が鎖状につながって、それがきれいな形をとって初めて働きます。

先ほど、タンパク質をつくるアミノ酸というのは全てL型のみから成るという話をしました。このスライドは生体の中にある20種類のタンパク質の中のアミノ酸を、L型はオレンジ色、D型は緑色と色分けしたものです。ご覧の通り、全てオレンジ色です。一つだけ、グリシンというアミノ酸だけはL体もD体もとりません。しかし、残りの19種類のアミノ酸は全てL型をとって、それがタンパク質を構成すると考えられてきました。

しかし、ある研究分野では、D型アミノ酸の存在が昔から報告されていました。それが考古学分野です。考古学というのは歴史や化石を勉強する学問ですが、このように恐竜の化石中には、D型のアミノ酸が存在していることが知られていました。それが年齢に応じて増加するため、化石の年齢を推定するためにD型のアミノ酸が活用されてきた背景があります。ここに我々は目をつけました。

化石の場合は、死後に非常に長い年月をかけた化学反応でアミノ酸がL体からD体に変化したものです。しかし、こういう化学反応というのは、条件さえ整えば、どこでも起こります。したがって、「体の中でも起こっているのではないか？」というふうに考えられました。



我々の人生というのは、大体長くて100年ぐらいです。その100歳までに、「もしかしたら我々の体の中のタンパク質中のアミノ酸がL型からD型に変化する、そのような部位が存在するのではないか？」と考えた所が研究の開始点です。そして研究を進めていくうちに、実際にそうであることが分かりました。

これは、D型のアミノ酸を染める試薬を使って、さまざまな組織をとってきて、どこにD型のアミノ酸があるかをチェックした結果になります。例えば、脳ならばアルツハイマー病の発症患者の中のβアミロイドタンパク質の中にD型のアミノ酸がありました。

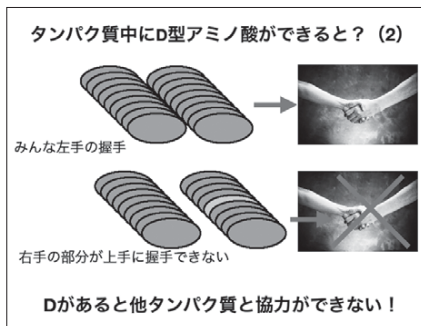
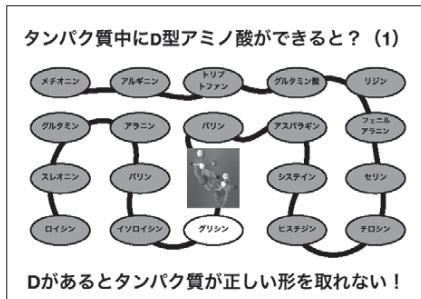
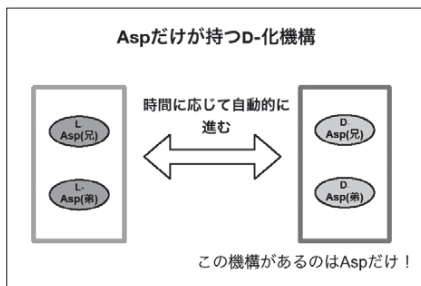
そのほかにも、水晶体の中にD型アミノ酸があり、頬や、前頭部の皮膚にも多量のD型アミノ酸がありました。一方で、背中、お尻などの皮膚にはD型アミノ酸がないということも分かりました。

さらに分析を進めると、これらのD型のアミノ酸は、全てD型のアスパラギン酸であることが分かりました。以下、本講演ではアスパラギン酸のことを「Asp」といいます。したがって、Dアスパラギン酸をD-Aspと呼ぶことにします。

D-Aspが年齢を重ねるうちに体の中で増加していき、しかも、それが疾患と関与している部位にあるので、もしかしたら加齢性疾患の発症とD-Aspが関係しているのではないかと考えるようになりました。

しかし、不思議な点もあります。19種類のアミノ酸がD型の形をとるにも関わらず、なぜ生体の中ではAspだけがD型に変化するのでしょうか。それはアミノ酸の中でAspだけがD型に自動的に変わっていく化学反応機構をもっているからです。実は、L-Asp、D-Asp共に2種類ずつあるんですが、L型のAspが、この化学反応機構に沿って、時間に伴って、こちら側のD-Aspへと変化していきます。タンパク質を構成するアミノ酸の中で、この機構をもっているのはAspだけです。

次のスライドではタンパク質の中で、AspがL型からD型に変化していくと、ど



うということが起こるかを簡単に紹介したいと思います。

L型アミノ酸とD型アミノ酸にくっついている4本の手は全て一緒のものでありながら、立体的な構造が違うと話をしましたが、タンパク質の中でAspがL型からD型に変わると、やはりAsp部分の立体構造が変わります。すると、どうなるでしょうか？

タンパク質というのは正しい形をとって初めて働きますが、この部分だけ正しい形をとれないので、このタンパク質は先ほどの、きれいなタンパク質の形をとれません。

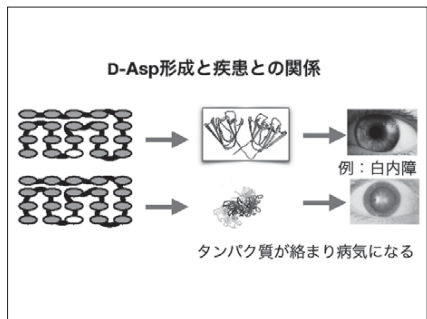
もう一つ、タンパク質というのは、単独では働けない場合が多いです。複数のタンパク質が協力して働くケースが多いです。通常の、L型アミノ酸でできているタンパク質同士ですと、皆同じ左手を出しているの、左手と左手同士、自然に握手をする形で協力することが可能です。しかし、仮に一方のどこかにD-アミノ酸が存在したとするならば、みんな左手を出している中、一人だけ右手を出してくることになる。するとその部分では、左手と右手で相対することになり握手ができません。つまり、この部分で協力的な作業ができません。というふうにD-アミノ酸が存在すると、ほかのタンパク質と協力ができません。ということが生体の中で起こると非常に困るのですが、ということが実際に加齢に伴って起こります。

これは目の絵です。目は外から見て非常に透明ですが、内部タンパク質は目の中で、その透明性を維持する役割もっています。しかし、このタンパク質中にD型アミノ酸が生じると、きれいな形をとれず、また他のタンパク質と共同作業することもできなくなります。タンパク質は、時間経過に応じてつれ、目の中にどんどん沈着していきます。すると、目の表面にこういう不良タンパク質の層ができ、焦点がぼやけたり、遠くを見ることができなくなったり、日中、太陽の下に出ると、「強烈にまぶしい」と感じるようになります。

これが、実は白内障と呼ばれる疾患です。大体30歳から始まって、50歳ぐらいになると4割、5割の人がなり、80歳以上のおよそ100%患うことになる加齢性の病気です。

加齢に応じて増加するD-アミノ酸は、こういうふうに、様々な加齢性疾患と関係していると考えて、我々の研究室では研究を進めています。このような、アミノ酸のL体、D体に関する研究は、それほど多くの研究室で行われておりません。我々の研究室はタンパク質結合型のD-アミノ酸(タンパク質を構成するD-アミノ酸)の研究を進めている、世界的に見ても希少な研究室です。

これまで、D-アミノ酸に関して、あまり多くの研究が進行しなかったことに関しては理由があります。L型とD型のアミノ酸というものは化学式が同じという話をしました。化学



式が同じということは、重さが一緒です。通常、そのタンパク質中のアミノ酸に異常が出た時は、重さの違いで異常を検知したり評価したりするんですけど、重さが同じなので、なかなか分析が難しかったことが原因の一つです。もう一つの理由としては、80年のうちに化石と同じようなスケールでD-アミノ酸が増えていくわけがないだろう、という先入観が挙げられます。

しかし、我々はこれらの問題を質量分析装置を使ってクリアしました。質量分析装置という名前は、数年前、島津製作所の田中耕一先生がノーベル賞をとったときに皆さんお聞きになったと思いますが、その装置を用います。この装置は、タンパク質中のアミノ酸など少量のターゲットの質量を検知してピークとして示してくれる、非常に高性能な装置です。

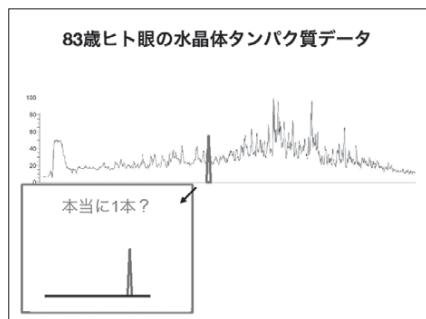
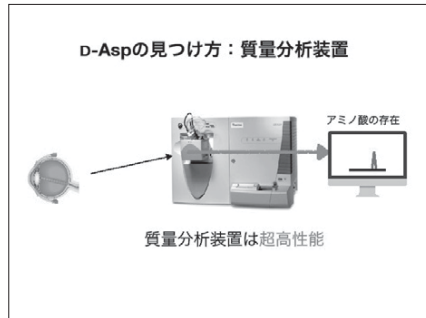
実際の分析は、このように行います。分析自体は、組織を酵素で処理して装置に入れるだけです。質量分析装置は、たくさんのデータを自動解析してくれて、アミノ酸の重さを検知して結果を出してくれます。

本来、我々は、ここで結果をいただくだけです。しかし、このままではD型アミノ酸は通常のものと同じ質量であるため、無視されているだろうと我々は考え、解析に工夫を加えました。これにより、自動的にたくさんの結果を得ることはできなくなりましたが、データ中のAspがL体だけなのか、そうでないのか、区別ができるようになりました。

次のスライドからは、実際の研究データを示したいと思います。

これは、83歳白内障患者の方(亡くなった方)の目を頂き、質量分析装置に用いた結果です。通常の通りに装置を使うと、目の中のタンパク質のピークがたくさん得られる。Aspを含むピークも出してくれますが、そのまま使うと、目的のタンパク質断片一個に対してピークは1本だけしか出てきません。

しかし、我々の考えは、AspというものはL体からD体になっている。そして、L体にも2種類、D体にも2種類がある。つまり、実は4本ピークは存在しているのではないか、というふうな疑問があったわけです。実際に我々の工夫を加えて解析したデータが次のデータです。





これが結果を示すスライドです。やはり我々が考えていたとおり、ピークは4本ありました。今は、便宜上A、B、C、Dと名前をつけます。これは普通の使い方では見逃されていたものですが、こういうふうには実際は4本。

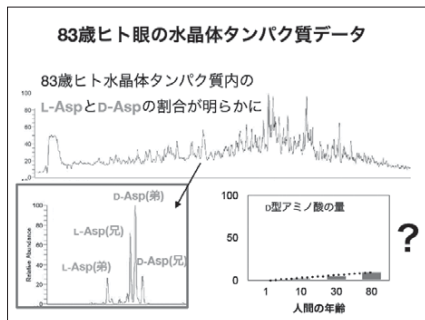
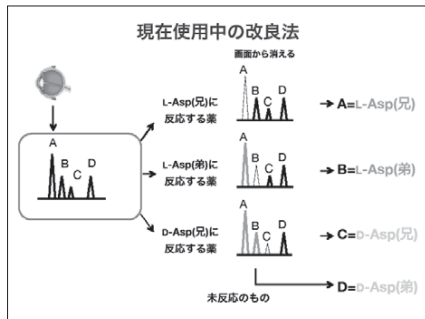
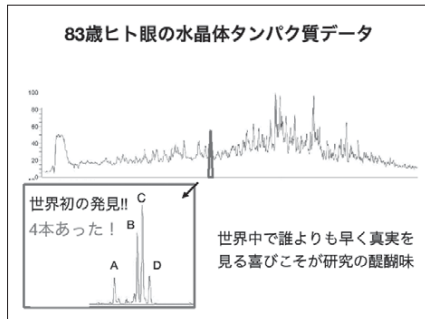
ここで研究者を目指している若い方達に言いたいことがあります。研究者のお仕事というのは、研究をやって、論文を書いて、報告して、それが一番早ければ勝ちとなるのですが、実際、研究をやって一番楽しいところというのは、報告した段階ではないと、僕は思います。こういうふうな、今まで常識だと考えられていた部分に、そうじゃない事を一人だけ一番最初に知ることができる、こういうふうな喜びを知ることが僕は研究者にとって一番楽しいことではないかと思っています。そういうことを1回体験してしまうと、研究が楽しくなってきて、どんどんのめり込んでいくことができるのだと思います。

なので、研究者になりたいと考えているような方がこの中にいるのであれば、入り口はどういう形でもいいので、こういうふうにおもしろい結果を目指して頑張ってくれたらなというふうな考えています。

戻ります。4本のピークを便宜上A、B、C、Dと名づけました。ただし、この段階では、どのピーク中のアミノ酸がL型で、どのピーク中のアミノ酸がD型かというの分かりません。そこで、次のように、もうひと工夫加える必要があります。

これら4つのピークを出す試料に対して、L型のアスパラギン酸のうち一つに反応する試薬を加えます。すると、もう一度同じ装置で実験した際、質量変化が生じたピークが消えます。その結果、4本あったピークのうちの一番前、このAのピークがL-Aspの一つであると分かります。

同じように、他方のL-Aspに反応する試薬を加えます。そうすると、やはりBのピークが消えます。これでBのピークがL



型のアスパラギン酸の一つで、先ほどとは異なるものであるということが分かりました。以上のようにして、AとBがL型、恐らくCとDがD型なので、正確なL体とD体の比が分かります。つまり、この水晶体の中でAspは何%ぐらいD型に変わっているのかは、この段階で分かったわけです。

さらに世の中には、このD型のAspのうち、1種類と反応する薬もあります。従って、それを作用させます。そうすると、今度はCのピークが消えます。これでCのピークはD-Aspの一つであることが分かります。この三つの試薬を反応させて、一つだけ消えないピークがあります。これがD。この結果から、DはAspのD型の1種であることが分かります。

このように実験を行い、各ピークの面積から計算してタンパク質の中のL体とD体の比を出すわけです。得られた結果を、年齢ごとに比べてみて、本当に化石のように、比例関係にあるグラフが得られるのか、つまりD型への変化率から年齢が推定できるのかどうか検討しました。

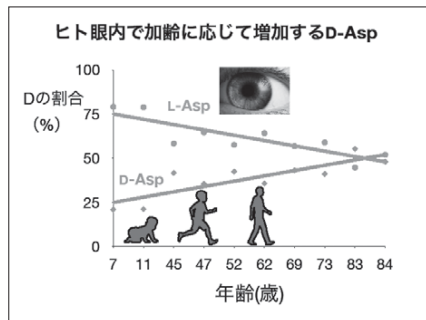
こちらの軸が年齢です。各水晶体の年齢で、若い方から80代まで。他方の軸がD型Aspの割合で、上に行くほうが高い。そして、それぞれの年代のL体とD体の値をプロットしていくと、こういうふうに加齢に応じて減少して

いく通常Aspと、逆に加齢に応じて増加していくD型Aspのデータを得ることができました。つまり、化石と同様に、我々の体もそのD型のアスパラギン酸を指標として、正確なタンパク質レベルの年齢が分かるということが明らかになりました。

我々の用いている手法には、たくさんのメリットがあります。例えば、化石などに用いている手法でヒトの目を分析しようと思うと、目の中にもいっぱいタンパク質があるので、結果を得るまでトータルで1年ぐらいかかります。しかも、操作が煩雑なので、なかなか普通の人にはできない。一方で、我々の手法では、基本的には薬を入れて待つだけ。そして、それを質量分析に用いるだけ。実験時間はたったの2日です。簡単で、早く、そして1つの組織の中のタンパク質全ての分析を行うことができるので、たくさんのサンプルを分析することができます。

白内障に関してですが、我々は日本に住んでいるので、白内障にかかった場合、手術を受ければ100%治ります。しかし、世の中には手術を受けられない国や施設もありますし、手術を受けるといことは、保険が適用されて、税金がかかるということなので、経済的観点からも、白内障をもっと簡単に治療したいと我々は考えて、研究に取り組んでいます。

こちらは、以上を簡単にまとめたものです。通常のタンパク質というのはきれいな形を





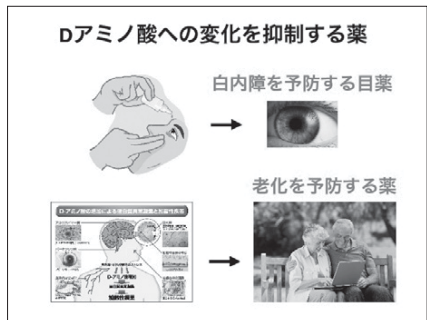
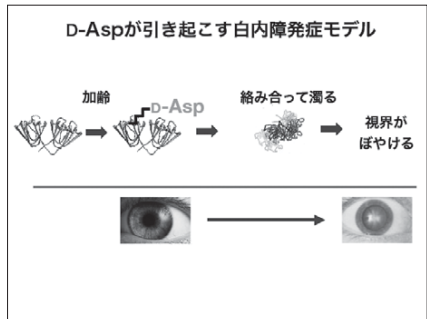
とりますが、年をとっていくと、AspがD体へと変化していく。そうすると、きれいな形をとれず絡まる。そして、それが目にとまって視界がぼやける。これが白内障の発症原因の一つとなる。

逆に、「それを抑えることで、白内障は予防できるのではないか?」という考えのもと、我々は白内障を予防する目薬の開発を目指しています。またこのL型からD型のアミノ酸の変化というのは化学反応です。したがって、この反応を抑えるという考え自体は、目だけではなくて、体中のいろいろな部位の加齢性疾患の予防にも使えるんじゃないか。つまり、L型からD型に抑えること、そして可能であれば、D型からL型に戻すことというのは、老化を予防する考え方になり得るのではないかというふうに我々は考えています。

そのほかにも、D-アミノ酸研究というのは非常に面白い謎というのをちょっと簡単に紹介したいと思います。これは原始地球上の絵です。地球が生まれたときというのは、もちろんまだ生命はいません。その後、この原子地球上で放射線であるとか雷、空気などが共存する中で生命が生まれました。生命の起源です。

しかし、このとき、なぜかL型のアミノ酸だけ選ばれて、D型のアミノ酸は選ばれませんでした。だから今、我々生命体の体は全員、全部L-アミノ酸から成っています。その原因というのは 生命科学の大きな謎の一つとされており、これまで誰も明らかにしたことがないので、そういう研究にも取り組んでみたいと思っています。

また最近ニュースなどでご覧になっている方も多いと思いますが、「はやぶさ2号」が惑星に到着しました。これははやぶさ2号の大きな使命というものは、その惑星の中にある有機物の回収です。我々の地球の生命体というのはL型のアミノ酸から成って



### その他の面白いD-アミノ酸研究

地球上で生命誕生時にD-アミノ酸が除去された理由は?

はやぶさ2号はD-アミノ酸を持ち帰ることができるのか?

写真: wikipedia

いますが、遠くの惑星には、もしかしたらD型のアミノ酸有する生命体が存在しており、そういうものを持って帰ってくるのが、できるのではないかと期待もしています。

最後のスライドになります。

これは、「鏡の国のアリス」という、ルイス・キャロルという方が書いた小説の中の挿絵の一つです。ご存じの方も多と思いますけれども、アリスは通常の世界にいて、鏡を通して鏡の国に移動します。鏡の国では、通常のもので全て反転した状態になっています。

同じように、我々の世界というものはL型のアミノ酸から成る世界ですけれども、宇宙のはるか彼方に存在する星では、生命の起源が生じた際にD型のアミノ酸が選択され、L型のアミノ酸が除去され、こういうふうなD型のアミノ酸のみから成る生命体がいるかもしれない。

こういう世界では、通常全てD型のアミノ酸から成るタンパク質中で、加齢に応じてD型AspがL型Aspへと変化する。我々の世界とは全く反対の、鏡の世界で生じるような生命現象が成り立っている、そんな惑星があるかもしれません。

発表は以上です。ご清聴ありがとうございました。

