

D-セリンと腎臓病

中出 祐介^{1,3}, 岩田 恭宜^{2,3}, 和田 隆志^{1,3}

腎臓は全身の臓器と連携し、恒常性維持を担う重要な臓器である。腎機能が低下すると各種臓器障害が併発する。しかしながら臓器連関を基とした、恒常性あるいは疾患発症の機序については明らかではない。近年、これらの臓器連関を考える上で、腸内細菌叢の関与が報告されている。腎機能障害とともに腸内細菌叢の異常が認められ、細菌由来代謝産物の変化が腎臓をはじめとする各臓器に影響することが示唆されている。新たにD-アミノ酸が腸内細菌叢から産生されることが明らかとなった。さらに、腎臓には、D-アミノ酸に関連する受容体や代謝酵素が存在し、D-アミノ酸と密接に関連している可能性がある。ことにD-セリンにおいては、腎機能低下に鋭敏に反応するため、その詳細な調節機構や腎臓に対する生理活性作用の解明、ならびに新規バイオマーカー候補としての臨床応用が期待されている。

1. はじめに

腎臓は、尿の産生のみならず、全身の臓器と連携して生体の恒常性を維持する重要な臓器である。腎機能障害が発症し、その恒常性が破綻すると、心血管疾患などの増加や、さらに死亡のリスクとなることが報告されている¹⁾。腎臓病の病態の理解と対策は、生命予後を考える上でも重要な課題である。

また近年、腸内細菌叢が各臓器と関連し、その破綻が種々疾患の発症・進展に関与していることが明らかとなった。腎臓病においても、腸内細菌叢ならびに、その代謝

産物に変化し、他臓器へ影響を及ぼすことが示されている^{2,3)}。最近、これら腸内細菌叢の代謝産物の一つとして、キラルアミノ酸が注目されている^{3,4)}。分析技術の向上により、アミノ酸を光学異性体であるL体とD体、それぞれを分離し、測定することが可能となった⁵⁾。その結果、L体とD体は、生体内で異なる動態を示し、さらに機能的にも異なる生理活性を持つことが明らかとなっている。腎臓病においてもD-アミノ酸は、その病態に深くかかわっている。本稿では、腎臓病における腸内細菌叢、およびその代謝産物としてのD-アミノ酸の関係について概説する。

2. 腎臓病の現状

腎機能障害と尿タンパクの存在により規定される慢性腎臓病 (chronic kidney disease : CKD) は、進行性の腎機能障害のみならず、心血管障害や生命予後悪化の因子となることが判明している。本邦の患者数は推定1330万人とされ、そのうち年間約3万9千人が慢性腎不全のために、あらたに慢性透析の導入を必要としている。また、比較的急激に腎機能障害が進展する急性腎障害 (acute kidney injury : AKI) も、超高齢化社会を背景としたクリティカルケアなどの増加により、その患者数は増加すると予想されている。AKIが発症することで、将来的なCKDへの進展のみならず、多臓器不全、さらには生命予後が悪化することなどが報告されている。

CKD, AKIいずれの病態においても、腎臓と全身臓器が

¹ 金沢大学附属病院検査部 (〒920-8641 石川県金沢市宝町13番1号)

² 金沢大学附属病院感染制御部 (〒920-8641 石川県金沢市宝町13番1号)

³ 金沢大学大学院腎病態統御学 (〒920-8641 石川県金沢市宝町13番1号)

The pathophysiological role of D-serine in kidney disease
Yusuke Nakade^{1,3}, Yasunori Iwata^{2,3} and Takashi Wada^{1,3} (¹Clinical Laboratory, Kanazawa University Hospital, 13-1 Takara-machi, Kanazawa, Ishikawa 920-8641, Japan, ²Division of Infection Control, Kanazawa University Hospital, 13-1 Takara-machi, Kanazawa, Ishikawa 920-8641, Japan, ³Department of Nephrology and Laboratory, Medicine, Kanazawa University, 13-1 Takara-machi, Kanazawa, Ishikawa 920-8641, Japan)

DOI: 10.14952/SEIKAGAKU.2019.910349

© 2019 公益社団法人日本生化学会

密に関連し、その破綻が多臓器障害などの原因となると考えられている。しかしながら臓器連関を基とした、恒常性あるいは疾患発症の機序については明らかではない。近年、これらの臓器連関を考える上で、腸内細菌叢が注目されている。腎機能障害とともに腸内細菌叢の量的、質的異常 (dysbiosis) が認められる。この dysbiosis に伴う代謝産物の変化が、腎臓をはじめとする各臓器に影響することが明らかとなってきた。

3. 腸内細菌叢と腎臓病

ヒトの腸管内には多種多様な細菌が共生しており、複雑な腸内細菌叢を形成している。この腸内細菌叢は、生体の恒常性を維持するために重要な難消化性多糖の分解、生体内・生体外成分の代謝、ビタミン等の必須栄養素の産生、免疫系の成熟、病原体の殺菌等さまざまな生理活性を有している⁶⁾。また、腸内細菌叢は、食事や個人の生活習慣、遺伝的な背景により、少しずつ異なるが、これらに左右されない、標準的なヒト腸内細菌叢の主要構成菌も明らかになっている。一方で、さまざまな疾患の発症や、進展過程において、量的・質的なバランスに異常を来す、dysbiosis が認められ⁷⁾、その病態に関与していることが推測されている。

CKD患者においても、腸内細菌叢の dysbiosis が報告されている。慢性透析患者を対象に、リアルタイムPCR法を用い解析した結果、*Bifidobacteria*, *Bifidobacterium catenulatum*, *B. longum*, *B. bifidum*, *Lactobacillus plantarum*, *L. paracasei*, *Klebsiella pneumoniae* が健常者に比し減少していた⁸⁾。慢性腎不全患者では、*Brachy bacterium*, *Catenibacterium*, *Enterobacteriaceae*, *Halomonadaceae*, *Moraxellaceae*, *Nesterenkonia*, *Polyangiaceae*, *Pseudomonadaceae*, *Thiothrix* 科が増加し、同様の方法で腎不全モデルラットを解析した結果、*Lactobacillaceae*, *Prevotellaceae* 科が減少していた⁹⁾。CKD患者における報告では、PCR法を用い解析した結果、*Flavobacteriaceae bacterium*, *Listeria monocytogenes*, *Lachnospiraceae bacterium*, *Butyrivibrio crossotus* などが、健常者と異なっていた¹⁰⁾。さらに、CKDにおいて、尿毒症物質の産生源として、腸内細菌叢の関与があることが報告されている¹¹⁾。腸内細菌叢より産生された、インドキシル硫酸 (indoxyl sulfuric acid : IS) などの尿毒症物質が体内へ移行し、腎のみならず心血管病変の病態にもかかわっていることが明らかとなっている。

一方で、AKIにおいて、腸内細菌叢の変化および病態への関与などについては明らかではなかった。そこで筆者らは、AKIモデルマウスにおいて腸内細菌叢およびその代謝産物に関して検討した³⁾。腎虚血再灌流 (I/R) 処置によりAKIモデルマウスを作製し、腸内容物の16s rRNA解析を行った。主座標解析により細菌叢が変化することを確認した。増加する菌種として *Lactobacillus*, *Clostridium*, *Ruminococcus* 属が、減少する菌種として *Bifidobacterium* 属などが

抽出された。次に、腸内細菌叢の病態への関与を検討する目的で、腸内細菌叢を持たない無菌マウスにI/R処置を施行した。興味深いことに、無菌マウスでは、I/Rによる腎障害が通常マウスより増悪し、無菌マウスに通常マウスの腸内細菌叢を移植すると、通常マウスと同程度に障害が軽減した。このことから、腸内細菌叢は、AKIに対して腎保護作用を持つことが推測された。

4. 腸内細菌叢とD-アミノ酸

腸内細菌叢より産生された種々の代謝産物が、体内に移入し、各臓器に影響を及ぼすことが報告されている。腸内細菌叢より産生された短鎖脂肪酸が抗肥満作用や、心血管疾患の抑制に働くことが知られている¹²⁾。末期腎不全患者では、体内にISなどの尿毒症物質の蓄積がみられるが、これらも腸内細菌叢由来であると考えられている。正常マウスの腎不全モデルで高値を示した血中ISは、無菌マウスでは低値であった¹³⁾。さらに、興味深いことに大腸を摘出した透析患者では、ISやp-cresol sulfate (CS) などの血中濃度が低下していることが報告され¹⁴⁾、尿毒症には腸内細菌叢による産生と、腸管からの吸収が深く関与していることが推測される。

我々および笹部ら⁴⁾の検討により、D-アミノ酸も、腸内細菌叢の代謝産物であることが明らかとなってきた。正常マウスの腸内容物からはD-アミノ酸 (ヒスチジン、セリン、グルタミン、アスパラギン酸、グルタミン酸、アラニン、プロリン、バリン、アロイソロイシン、ロイシン、フェニルアラニン、リシン) が検出された。一方、無菌マウスの腸内容物からはD-アスパラギンとD-アスパラギン酸以外、同定されなかった。これらの結果から、腸内細菌叢はD-アミノ酸の新たな産生源であると考えられた。腸内細菌叢のうち、D-アミノ酸を産生する菌種についてはいまだ同定されていないものの、食酢の細菌叢および代謝産物による検討では、*Lactobacillus* 属がD-アミノ酸を産生することが明らかにされている¹⁵⁾。腸内環境において、産生源である菌種と、D-アミノ酸を含めた代謝産物との関係は、今後解明すべき点であると考えられる。

5. D-アミノ酸と腎臓

腎臓には、D-アミノ酸が関連する受容体 (N-methyl-D-aspartate receptor : NMDAR)、D-アミノ酸分解酵素 (D-amino acids oxidase : DAO, D-aspartate oxidase : DDO, serine dehydratase : SDS)、D-アミノ酸合成酵素 (serine racemase : SRR) などが存在することが報告されている。それぞれの詳細な活性化機構やD-アミノ酸を直接細胞内へ輸送する受容体やトランスポーターなどの解明・同定はまだなされていないが、腎臓はD-アミノ酸の合成、分解さらに体外排泄などにより、体内のD-アミノ酸濃度を制御していることが推測される。

NMDARは、二つのGRIN1と二つのGRIN2またはGRIN3のヘテロ四量体から構成されている。D-セリンはコアゴニストとして、GRIN1またはGRIN3サブユニットに結合することでチャネルの開閉に関与する。GRIN1は1~4a/1~4bの8種類、GRIN2はA~Dの4種類、GRIN3はA、Bの2種類、合計14種類のサブユニットが現在のところクローニングされており、サブユニットの組合わせに依存して、それぞれ生体内での発現部位、チャネル開閉速度、リガンド親和性、アンタゴニスト特異性や発現時期が異なる。中枢神経系において、その発現過程やシナプス可塑性、学習などの神経活動に関与することが報告されている。ラットでは、脳以外に腎臓においても発現を認め、主にGRIN1が、皮質、髄質に同定されている¹⁶⁾。興味深いことに、GRIN2Cは腎臓のみで発現が確認され、腎臓特異的な制御機構が存在することが推測されている。

D-アミノ酸分解酵素であるDAO、DDOは、D-アミノ酸を酸化的に脱アミノ化し、イミノ酸と過酸化水素を生成する反応を触媒する。生成したイミノ酸は、非酵素的に2-オキソ酸とアンモニアに加水分解される。DAOは中性・塩基性D-アミノ酸（D-セリン、D-アラニンなど）、DDOは酸性D-アミノ酸（D-アスパラギン酸、D-グルタミン酸）の分解を触媒する。ラットにおいてDAOは、腎臓をはじめ、さまざまな臓器に局在することが報告されている¹⁷⁾。また、マウス腎ではDAOは近位尿細管に発現が認められ、AKIにおいて、その発現が低下することが報告されている¹⁸⁾。我々は、I/Rにより全腎におけるDAOの酵素活性が低下することを見いだした³⁾。それに伴って、腎内ならびに血液中のD-セリン濃度が上昇することが明らかとなった。

D-セリン合成酵素であるSRRは、ヒト、ラット、マウスと哺乳類で幅広く同定され、DAOと同様に、脳、腎臓をはじめさまざまな臓器に発現している¹⁹⁾。SRRはL-セリンからD-セリンへのラセミ化反応を触媒することで、D-セリンの合成をつかさどる。また、哺乳類SRRはラセミ化反応に加えて、L-セリンまたはD-セリンをピルビン酸とアンモニアに分解するデヒドラターゼ活性も持つことが報告されている^{20, 21)}。我々は、I/Rにより全腎のSRR活性が上昇することを明らかにした。DAOの活性低下と合わせて、腎内D-セリンの濃度上昇に寄与していると考えられた³⁾。

以上のように、腎臓にはD-アミノ酸に関連する受容体、分解酵素、合成酵素、尿への排出機構などが存在し、厳格に生体内ならびに腎臓内濃度調節がなされていることが推測される。今後、それぞれのアミノ酸の詳細な調節機構、ならびに腎臓への作用などの解明が待たれる。

6. D-セリンと腎臓

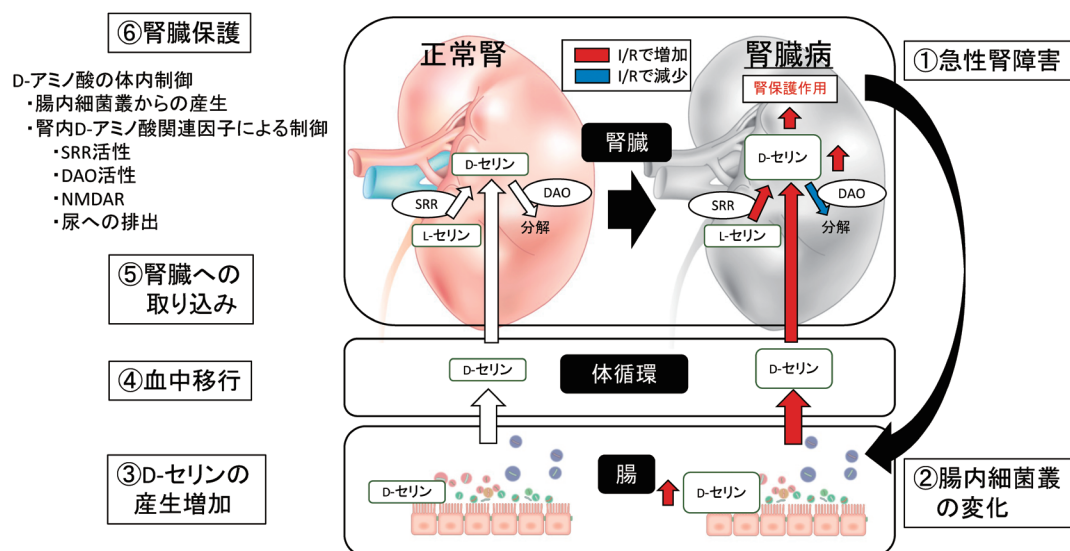
これまで主にD-セリンは、中枢神経系において検討が進められている。哺乳類の中枢神経系にD-セリンが豊富に存在することに加えて²²⁾、D-セリン関連酵素であるSRR

やDAO、NMDARもその発現が認められる。機能的には、運動記憶・学習・認知機能などの、特に脳の高次機能発現に重要な役割を担っていることが報告されている²³⁻²⁵⁾。中枢神経系以外の末梢臓器でも、SRRやDAOをはじめ、NMDARが各臓器に存在することがわかっている。興味深いことに、腎臓ではSRRやDAOの活性が高く、D-セリンは腎臓においても重要な役割を果たしていることが推測されていた。

体内のD-セリン濃度の調節は主に、食事からの取り込み²⁶⁾、臓器内DAO・SRR、そして腎臓による尿への排泄によって規定されている。セリンは、D体、L体いずれも近位尿細管から競合的に再吸収される²⁷⁾。再吸収されたD-セリンは、DAOにより代謝をうける。このような調節機構により、D-セリンはヒトの全血漿中セリンの3%以内に保たれている。腎障害時にはその調節機構が破綻し、正常時に比較し20%ほど増加することが報告されている^{28, 29)}。筆者らおよび既報により、AKI時にはDAOの活性が低下し、腎内のD-セリンの分解が低下するため、腎臓内、血漿中D-セリンが増加することが明らかとなっている^{3, 18)}。その濃度は、マウス、ヒトとも、定常状態で平均2μMであったが、AKIモデルマウスでは平均3~4μM、AKI患者では平均8μMへと上昇することを確認した³⁾。

さらに、腎臓内での代謝経路に加えて、筆者らは腸内細菌叢からもD-セリンが産生され、血中および腎へ移行することを報告した³⁾。正常マウスにI/Rを施行し作成したAKIモデルマウスの腸内で増加するD-セリンは、無菌マウスではI/Rの前後で検出されなかったことより、腸内細菌叢が産生源であると推測された。また、AKI時には腸内容物に加えて、血漿、腎、尿中で増加した。AKI患者でも血漿中D-セリンが増加しており、マウスと同様の動態をとることが示唆された。また、血漿D-セリンは、腎機能の指標と高い相関を示すことから、新規バイオマーカーとしての可能性が示された。マウス急性腎障害を用いた既報においても、D-セリンは、既存のバイオマーカーである、尿中kidney injury molecule-1 (KIM-1)、尿中neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL)、血清中クレアチニン、血清中シスタチンCより鋭敏であることが示され、腎機能と高い相関性を認めることが明らかとなっている¹⁸⁾。また、CKD患者においてもD-セリンをはじめ、D-アミノ酸が、腎機能の予後を予測する可能性が報告されており³⁰⁾、今後の臨床応用が期待される。

AKI時には、腎内のD-セリン代謝酵素の変化、および腸内細菌叢からの代謝により、腎内の濃度が上昇することが明らかとなった。この体内動態の変化より、D-セリンが急性腎障害の病態に対して、何らかの関与をしているのではないかと考え、その機能について検討を進めた。AKIモデルマウスにおいてD-セリンを飲水投与し、検討した結果、D-セリンを投与したマウスでは腎臓害が軽減された。さらに、D-セリン合成酵素欠損マウスにD-アミノ酸フリー飼糧ならびに抗菌薬を投与し、生体内のD-セリンを減少させた



Nakade Y, Iwata Y, Wada T, et al. JCI Insight 2018 引用一部改変

図1 急性腎障害における腸内細菌叢由来D-セリンの代謝活性

Nakade, Y., Iwata, Y., Wada, T., et al. (2018) *JCI Insight*, 3, e97957 を引用一部改変.

マウスを作製した。このマウスでは通常のマウスに比し I/R による腎臓害が増悪した。これらの結果は、腸内細菌叢由来および障害腎由来の D-セリンが、腎保護作用を持つことを示していた。

一方で、これまでの報告では、D-セリンには腎障害作用があることが明らかとなっている。腎障害を報告しているモデルでは、*in vivo*, *in vitro* ともに数十 mM～数百 mM の範囲で検討を行っているものが多い。ラットにおいて、腹腔内に約数十～数百 mg/kg の D-セリンを投与すると、腎において DAO による過剰な D-セリン代謝が起り、過酸化水素が大量に産生され、近位尿細管が障害された³¹⁻³³⁾。さらに、20 mM の D-セリン濃度でヒト尿細管上皮細胞を用いた実験では general control nonderepressible 2 の活性化とともに、尿細管細胞の障害が認められた³⁴⁾。筆者らの検討は、数 μ M～数十 μ M と、生体濃度に近い条件で行い、AKI に対する腎保護効果を得た。さらにこの血中濃度を 100 μ M 以上へと上昇させたマウスでは、既報と同様に AKI の増悪が認められた。今後も濃度と臓器保護、障害性については検討することが必要である。

同様に、D-セリンの治療効果、および、D-セリンによる疾患の発症という二面性が、中枢神経系においても報告されている。統合失調症において、NMDAR の機能低下が認められ、その治療として D-セリンを投与したところ症状が改善した³⁵⁾。一方で、筋萎縮性側索硬化症では、脊髄中の D-セリン蓄積が運動神経変性を増悪させることが示唆されている^{36, 37)}。SRR ノックアウトマウスを用い、脊髄中の D-セリン蓄積を抑制したモデルで検討すると、発症は早まるものの、病状の改善を認めた、と報告されている³⁸⁾。これらの事実から、D-セリンの作用は、その濃度や、標的細胞により異なることが示唆され、今後の臨床応用を考える際に、重要な所見であると考えられる。

7. おわりに

腎臓と腸内細菌叢および D-アミノ酸の関係について概説した。キラルアミノ酸を分離同定することで、新たなアミノ酸の意義が明らかとなってきた。腎においても、D-アミノ酸に関連する受容体、合成酵素、代謝酵素、尿への排泄機構などが存在し、これらが統合的に作用することによって、体内の D-アミノ酸が厳格に制御されていると考えられる。さらに、AKI の発症など、その恒常性が破綻したときには、臓器障害を収束させるべく、たとえば D-セリンなど、腸内細菌叢を含めた代謝経路が活性化されることが明らかとなった (図1)。今後、この複雑な調節機構ならびに、D-アミノ酸の作用機序を理解することで、新たなバイオマーカーならびに治療標的の開発へつながる可能性があると考えられる。キラルアミノ酸研究の分野が前進し、臨床応用されることによって、腎臓病患者の福音となることが期待される。

文 献

- 1) Wen, C.P., Chang, C.H., Tsai, M.K., Lee, J.H., Lu, P.J., Tsai, S.P., Wen, C., Chen, C.H., Kao, C.W., Tsao, C.K., et al. (2017) Diabetes with early kidney involvement may shorten life expectancy by 16 years. *Kidney Int.*, **92**, 388–396.
- 2) Koppe, L., Mafra, D., & Fouque, D. (2015) Probiotics and chronic kidney disease. *Kidney Int.*, **88**, 958–966.
- 3) Nakade, Y., Iwata, Y., Furuichi, K., Mita, M., Hamase, K., Konno, R., Miyake, T., Sakai, N., Kitajima, S., Toyama, T., et al. (2018) Gut microbiota-derived D-serine protects against acute kidney injury. *JCI Insight*, **3**, e97957.
- 4) Sasabe, J., Miyoshi, Y., Rakoff-Nahoum, S., Zhang, T., Mita, M., Davis, B.M., Hamase, K., & Waldor, M.K. (2016) Interplay between microbial D-amino acids and host D-amino acid oxidase modifies murine mucosal defence and gut microbiota. *Nat. Microbiol.*, **1**, 16125.

- 5) 株式会社資生堂ホームページ : <http://daa.shiseido.co.jp/>
- 6) 松本隆広, 久代 明 (2014) 常在細菌叢が操るヒトの健康と疾患 (大野, 服部編), pp. 20–24, 羊土社.
- 7) Holmes, E., Li, J.V., Marchesi, J.R., & Nicholson, J.K. (2012) Gut microbiota composition and activity in relation to host metabolic phenotype and disease risk. *Cell Metab.*, **16**, 559–564.
- 8) Wang, I.K., Lai, H.C., Yu, C.J., Liang, C.C., Chang, C.T., Kuo, H.L., Yang, Y.F., Lin, C.C., Lin, H.H., Liu, Y.L., et al. (2012) Real-time PCR analysis of the intestinal microbiotas in peritoneal dialysis patients. *Appl. Environ. Microbiol.*, **78**, 1107–1112.
- 9) Vaziri, N.D., Wong, J., Pahl, M., Piceno, Y.M., Yuan, J., DeSantis, T.Z., Ni, Z., Nguyen, T.H., & Andersen, G.L. (2013) Chronic kidney disease alters intestinal microbial flora. *Kidney Int.*, **83**, 308–315.
- 10) Barros, A.F., Borges, N.A., Ferreira, D.C., Carmo, F.L., Rosado, A.S., Fouque, D., & Mafra, D. (2015) Is there interaction between gut microbial profile and cardiovascular risk in chronic kidney disease patients? *Future Microbiol.*, **10**, 517–526.
- 11) Lekawanvijit, S. (2015) Role of gut-derived protein-bound uremic toxins in cardiorenal syndrome and potential treatment modalities. *Circ. J.*, **79**, 2088–2097.
- 12) Edward, S. (2018) Role of gut microbiota-generated short-chain fatty acids in metabolic and cardiovascular health. *Curr. Nutr. Rep.*, **7**, 198–206.
- 13) Wikoff, W.R., Anfora, A.T., Liu, J., Schultz, P.G., Lesley, S.A., Peters, E.C., & Siuzdak, G. (2009) Metabolomics analysis reveals large effects of gut microflora on mammalian blood metabolites. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **106**, 3698–3703.
- 14) Aronov, P.A., Luo, F.J., Plummer, N.S., Quan, Z., Holmes, S., Hostetter, T.H., & Meyer, T.W. (2011) Colonic contribution to uremic solutes. *J. Am. Soc. Nephrol.*, **22**, 1769–1776.
- 15) Mutaguchi, Y., Ohmori, T., Akano, H., Doi, K., & Ohshima, T. (2013) Distribution of D-amino acids in vinegars and involvement of lactic acid bacteria in the production of D-amino acids. *Springerplus*, **2**, 691.
- 16) Leung, J.C., Travis, B.R., Verlander, J.W., Sandhu, S.K., Yang, S.G., Zea, A.H., Weiner, I.D., & Silverstein, D.M. (2002) Expression and developmental regulation of the NMDA receptor subunits in the kidney and cardiovascular system. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, **283**, R964–R971.
- 17) Miyoshi, Y., Hamase, K., Okamura, T., Konno, R., Kasai, N., Tojo, Y., & Zaito, K. (2011) Simultaneous two-dimensional HPLC determination of free D-serine and D-alanine in the brain and periphery of mutant rats lacking D-amino-acid oxidase. *J. Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.*, **879**, 3184–3189.
- 18) Sasabe, J., Suzuki, M., Miyoshi, Y., Tojo, Y., Okamura, C., Ito, S., Konno, R., Mita, M., Hamase, K., & Aiso, S. (2014) Ischemic acute kidney injury perturbs homeostasis of serine enantiomers in the body fluid in mice: early detection of renal dysfunction using the ratio of serine enantiomers. *PLoS ONE*, **9**, e86504.
- 19) Horio, M., Kohno, M., Fujita, Y., Ishima, T., Inoue, R., Mori, H., & Hashimoto, K. (2011) Levels of D-serine in the brain and peripheral organs of serine racemase (Srr) knock-out mice. *Neurochem. Int.*, **59**, 853–859.
- 20) Wolosker, H., Sheth, K.N., Takahashi, M., Mothet, J.-P., Brady, R.O., Mothet, J.P., Brady, R.O. Jr., Ferris, C.D., & Snyder, S.H. (1999) Purification of serine racemase: Biosynthesis of the neuro-modulator D-serine. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **96**, 721–725.
- 21) Hoffman, H.E., Jiraskova, J., Ingr, M., Zvelebil, M., & Konvalinka, J. (2009) Recombinant human serine racemase: enzymologic characterization and comparison with its mouse ortholog. *Protein Expr. Purif.*, **63**, 62–67.
- 22) Hashimoto, A. & Oka, T. (1997) Free D-aspartate and D-serine in the mammalian brain and periphery. *Prog. Neurobiol.*, **52**, 325–353.
- 23) Kakegawa, W., Miyoshi, Y., Hamase, K., Matsuda, S., Matsuda, K., Kohda, K., Emi, K., Motohashi, J., Konno, R., Zaito, K., et al. (2011) D-Serine regulates cerebellar LTD and motor coordination through the $\delta 2$ glutamate receptor. *Nat. Neurosci.*, **14**, 603–611.
- 24) Wolosker, H., Dumin, E., Balan, L., & Foltyn, V.N. (2008) D-amino acids in the brain: D-serine in neurotransmission and neurodegeneration. *FEBS J.*, **275**, 3514–3526.
- 25) Wolosker, H. (2006) D-serine regulation of NMDA receptor activity. *Sci. STKE*, **2006**, pe41.
- 26) Friedman, M. (2010) Origin, microbiology, nutrition, and pharmacology of D-amino acids. *Chem. Biodivers.*, **7**, 1491–1530.
- 27) Silbernagl, S., Völker, K., & Dantzer, W.H. (1999) D-Serine is reabsorbed in rat renal pars recta. *Am. J. Physiol.*, **276**, F857–F863.
- 28) Nagata, Y., Akino, T., Ohno, K., Kataoka, Y., Ueda, T., Kataoka, Y., Ueda, T., Sakurai, T., Shiroshita, K., & Yasuda, T. (1987) Free D-amino acids in human plasma in relation to senescence and renal diseases. *Clin. Sci. (Lond.)*, **73**, 105–108.
- 29) Fukushima, T., Santa, T., Homma, H., Nagatomo, R., & Imai, K. (1995) Determination of D-amino acids in serum from patients with renal dysfunction. *Biol. Pharm. Bull.*, **18**, 1130–1132.
- 30) Kimura, T., Hamase, K., Miyoshi, Y., Yamamoto, R., Yasuda, K., Mita, M., Rakugi, H., Hayashi, T., & Isaka, Y. (2016) Chiral amino acid metabolomics for novel biomarker screening in the prognosis of chronic kidney disease. *Sci. Rep.*, **6**, 26137.
- 31) Ganote, C.E., Peterson, D.R., & Carone, F.A. (1974) The nature of D-serine-induced nephrotoxicity. *Am. J. Pathol.*, **77**, 269–282.
- 32) Krug, A.W., Völker, K., Dantzer, W.H., & Silbernagl, S. (2007) Why is D-serine nephrotoxic and alpha-aminoisobutyric acid protective? *Am. J. Physiol. Renal Physiol.*, **293**, F382–F390.
- 33) Orozco-Ibarra, M., Medina-Campos, O.N., Sánchez-González, D.J., Martínez-Martínez, C.M., Floriano-Sánchez, E., Santamaría, A., Ramirez, V., Bobadilla, N.A., & Pedraza-Chaverri, J. (2007) Evaluation of oxidative stress in D-serine induced nephrotoxicity. *Toxicology*, **229**, 123–135.
- 34) Okada, A., Nangaku, M., Jao, T.M., Maekawa, H., Ishimono, Y., Kawakami, T., & Inagi, R. (2017) D-serine, a novel uremic toxin, induces senescence in human renal tubular cells via GCN2 activation. *Sci. Rep.*, **7**, 11168.
- 35) Tsai, G., Yang, P., Chung, L.C., Lange, N., & Coyle, J.T. (1998) D-Serine added to antipsychotics for the treatment of schizophrenia. *Biol. Psychiatry*, **44**, 1081–1089.
- 36) Wu, S. & Barger, S.W. (2004) Induction of serine racemase by inflammatory stimuli is dependent on AP-1. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **1035**, 133–146.
- 37) Sasabe, J., Chiba, T., Yamada, M., Okamoto, K., Nishimoto, I., Matsuoka, M., & Aiso, S. (2007) D-serine is a key determinant of glutamate toxicity in amyotrophic lateral sclerosis. *EMBO J.*, **26**, 4149–4159.
- 38) Thompson, M., Marecki, J.C., Marinesco, S., Labrie, V., Roder, J.C., Barger, S.W., & Crow, J.P. (2012) Paradoxical roles of serine racemase and D-serine in the G93A mSOD1 mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. *J. Neurochem.*, **120**, 598–610.

著者寸描

●中出 祐介（なかで ゆうすけ）



金沢大学附属病院検査部副臨床検査技師長，博士（医学）。

■略歴 2004年名古屋大学大学院医学系研究科修士課程修了，同年金沢大学附属病院検査部就職，17年金沢大学医薬保健学域保健学類臨床講師，金沢大学附属病院検査部副臨床検査技師長，18年金沢大学大学院医学系研究科博士課程修了。

●岩田 恭宜（いわた やすのり）

金沢大学附属病院感染制御部・腎臓内科特任助教，博士（医学）。

■略歴 2003年金沢大学大学院医学系研究科博士課程修了，08～11年Harvard Medical School, Brigham and Women's Hospital腎臓部門研究員，11年金沢大学附属病院感染制御部特任助教，18年よりHarvard Medical School, Brigham and Women's Hospital腎臓部門客員助教併任。

●和田 隆志（わだ たかし）

金沢大学大学院医薬保健学総合研究科腎臓内科学教授，博士（医学）。

■略歴 1992年金沢大学大学院博士課程修了，95～97年Harvard Medical School, Brigham and Women病院腎臓部門研究員，2007年金沢大学大学院医学系研究科教授，同附属病院検査部長，18年金沢大学副学長，同医学系長，医学類長。

■ウェブサイト <http://lab-med.w3.kanazawa-u.ac.jp/index.html>