

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |          |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| 令和元年 6 月 18 日                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 発表者 田房 峻 |
| 【Journal】<br><i>Nat. Commun.</i> <b>2019</b> , <i>10</i> , 1038.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |          |
| 【Title】<br>D-Serine made by serine racemase in <i>Drosophila</i> intestine plays a physiological role in sleep                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |          |
| 【Affiliation & Authors】<br>PKU-IDG/McGovern Institute for Brain Research, Peking University. Dai, X. Zhou, E. Yang, W. Zhang, X. Zhang, W. Rao, Y.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |          |
| 【Abstract】<br>細菌や哺乳類に存在する D-Ser は、グルタミン酸受容体である NMDA 受容体 (NMDAR) のグリシン結合部位に作用する co-agonist として知られており、興奮性の神経伝達および学習や記憶に関与している。近年、哺乳類およびハエにおいて NMDAR と D-Ser が睡眠の調節に関与することが報告されているが、D-Ser の詳細な睡眠への関与は明らかになっていない。そこで本論文では、睡眠における D-Ser の機能解明を検討した。初めに筆者らは、ショウジョウバエに対する P 因子挿入システムのスクリーニングを実施したところ、glysine と L-Ser の相互変換を触媒する酵素である shmt (serine hydroxymethyltransferase) の欠失変異体 (shmt-es) において睡眠障害が生じることを見出し、睡眠障害が L-Ser または D-Ser の欠失に起因することが示唆された。続いて、D-Ser を生合成する酵素 (serine racemase) の欠失変異体および D-Ser を分解する酵素 (D-amino acid oxidase) の欠失変異体を作製した結果、sr (serine racemase) の欠失変異体において睡眠障害が生じ、D-Ser を与えたところ睡眠障害が回復した。酵母の転写因子 Gal4 とその標的である UAS を用いて細胞膜を標識したところ、sr を発現する遺伝子が神経系と腸内の両方で発現していることが確認された。また、睡眠調節に重要な部位の特定を目的に、腸内で特異的に sr を発現させた結果、sr 変異体における睡眠障害を有意に回復した。以上の結果より、腸内で発現した sr によって合成された D-Ser は睡眠を促進することが明らかになった。これらの知見より、その詳細な睡眠調節機構の解明が期待される。 |          |