

特集：D-アミノ酸制御システムのニューバイオロジー：
Frontier Science in Amino Acid and Protein Research

D-アミノ酸酸化酵素活性欠損マウス

金野 柳 一

D-アミノ酸酸化酵素は約70年前に発見された酵素であるが、この酵素の基質であるD-アミノ酸は真核生物には存在しないというのが定説であったため、この酵素の生理的役割は長い間不明であった。著者らはD-アミノ酸酸化酵素活性欠損マウスを用いて、この酵素の生理的役割のひとつは外因性・内因性のD-アミノ酸の代謝にあることを明らかにした。D-アミノ酸酸化酵素は生化学の分野でも限られた人のみが知る特殊な酵素であったが、2002年にこの酵素が統合失調症の発症と関係するという論文が発表されて一躍脚光をあびるようになった。酵素活性欠損マウスを用いた研究からもこの仮説に合うような結果が得られた。本稿ではD-アミノ酸酸化酵素活性欠損マウスを用いてこれまでに得られた結果となぜこの酵素が統合失調症の発症に関係するかについて概説する。

はじめに

D-アミノ酸酸化酵素 (D-アミノ酸オキシダーゼ) は自然界に存在するアミノ酸の立体異性体あるいは光学異性体であるD型のアミノ酸の酸化的脱アミノ反応を触媒する酵素である。この反応によりD-アミノ酸から2-オキソ酸、過酸化水素、アンモニアが生成される (図1)。この酵素の基質特異性は広く、多くの中性D-アミノ酸が基質となるがL-アミノ酸は基質とならない。この酵素は自然界に広く分布しており、酵母からヒトに至るまで存在している^{1,2)}。ただ植物には存在していない。高等動物では主に腎臓、肝臓、脳に存在している。哺乳類の場合、腎臓では近位尿管上皮細胞、肝臓では肝細胞、脳では小脳、脳幹、脊髄のグリア細胞に存在している。細胞内では細胞内小器官のペルオキシソームに局在している³⁾。この酵素はクレブス回路 (クエン酸回路, TCA回路) に名を残す Hans A. Krebs により 1935 年に報告された³⁾。現在までにこの酵

素の分子的性質や反応機構は詳細に明らかにされている²⁾。しかしながら高等動物にはD-アミノ酸が存在しないというのが定説であったため、この酵素の存在意義、生理的役割は長い間不明であった^{2,4)}。

D-アミノ酸酸化酵素のうち最も古くから研究されてきたのはブタの酵素である。ブタの酵素は347個のアミノ酸残基からなる分子量39,335の単純タンパク質である⁵⁾。この酵素は結晶化され三次元立体構造が明らかになっている^{6,7)}。近年、酵母⁸⁾とヒトの酵素⁹⁾の三次元立体構造も明らかにされた。D-アミノ酸酸化酵素はFADを補酵素とするフラビン酵素である。この酵素は進化的に保存されていて、マウス、ラット、ハムスター、モルモット、ウサギ、ブタ、ヒトの酵素間では80%以上のアミノ酸の相同性がある¹⁰⁾。この酵素タンパク質のC末端にはペルオキシソーム移行シグナルが存在している¹¹⁾。

ヒト、ラット、マウスのD-アミノ酸酸化酵素遺伝子はそれぞれ第12番染色体^{12,13)}、第12番染色体、第5番染色体^{13,14)}に存在しており、それぞれ10個のコーディングエキソンから構成されている。興味深いことにヒト¹⁵⁾、ブタ、ウサギ¹⁶⁾、モルモット¹⁰⁾のD-アミノ酸酸化酵素は347アミノ酸残基からなっているが、ラット¹⁷⁾とハムスター¹⁸⁾の酵素は346残基、そしてマウスの酵素は345残基からなっている¹⁹⁾。進化の過程でげっ歯類の酵素の遺伝子内部に欠失

国際医療福祉大学基礎医学研究センター (〒324-8501 栃木県大田原市北金丸 2600-1)

Mutant mouse lacking D-amino-acid oxidase activity

Ryuichi Konno (Center for Medical Science, International University of Health and Welfare, 2600-1 Kitakanemaru, Ohtawara, Tochigi 324-8501, Japan)

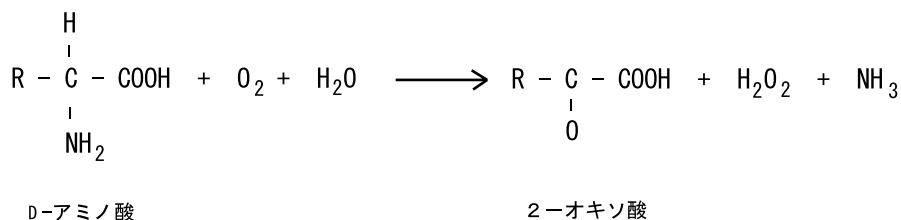


図1 D-アミノ酸酸化酵素が触媒する反応

が起こったようである。

1. D-アミノ酸酸化酵素活性欠損マウスの発見

筆者らはD-アミノ酸酸化酵素の存在意義、生理的役割を明らかにするため、マウスを用いて研究を始めた。それはマウスの持つ研究材料としての優れた特性のほかに、マウスは他の哺乳類と違い肝臓にこの酵素を保有しない稀有な動物である²⁰⁾という不思議さに興味を持ったのが一因である。マウスのいろいろな系統を調べてみると、雑系のddYマウスの集団中に低頻度ながらD-アミノ酸酸化酵素活性を持たない個体がいることがわかった。この酵素は普遍的な酵素であると考えられていたので、D-アミノ酸酸化酵素活性を持たない個体がいるということは驚きであった。そこで酵素活性を持たない個体をスクリーニングする簡便で効率的な方法を考案し、D-アミノ酸酸化酵素活性欠損マウスを分離した²¹⁾。分離したマウスを交配し、得られた子供の兄妹交配を繰り返して、酵素活性を欠損したマウスの系統(ddY/DAO⁻)を樹立した。

2. D-アミノ酸酸化酵素活性欠損マウスにおける酵素活性消失の原因

腎臓のホモジェネートをつくり、ウェスタンブロットイングを行ったところD-アミノ酸酸化酵素活性を持たないマウスにも正常マウスと同じ大きさのD-アミノ酸酸化酵素タンパク質が存在していた。このタンパク質は正常マウスの場合と同じくペルオキシソームに局在していた²²⁾。そこで腎臓からRNAを抽出し、RT-PCRを行ったところ、D-アミノ酸酸化酵素活性欠損マウスでも正常マウスと同じ大きさのDNA断片が増幅された。その塩基配列を調べたところ、1,035塩基にわたるコーディング領域の中間部にある541番目の塩基GがAに置換していることがわかった。そのことにより181番目のアミノ酸残基がグリシンからアルギニンに変化し、それが酵素活性消失の原因であると考えられた。その妥当性を検証するため発現実験を行った。D-アミノ酸酸化酵素活性欠損マウスの酵素をコードするcDNAを発現ベクターに組み込み、トランスフェクションにより培養細胞に導入し発現させたところ、酵素タンパク質は産生されたが、その細胞にD-アミノ酸酸化酵素活性は認められなかった。そこで541番目の塩基を正常

のGに戻したものを導入し、発現させたところ酵素活性が出現したので541番目の1塩基置換によるミスセンス変異が酵素活性消失の原因であることが確かめられた²³⁾。

3. D-アミノ酸酸化酵素活性欠損マウスの一般的性状

D-アミノ酸酸化酵素活性欠損マウスは正常マウスと比較して、繁殖、生長、行動、寿命などに大きな違いは認められていない。ただ飼育観察ではD-アミノ酸酸化酵素活性欠損マウスは正常マウスよりおとなしい傾向が認められた。これは行動観察で認められた新奇環境下での自発行動量が少ないという結果²⁴⁾に通じることかもしれない。

D-アミノ酸酸化酵素活性が欠損しても脳の微細構造に大きな変化は認められなかった。またN-メチル-D-アスパラギン酸(NMDA)受容体NR1サブユニット、D-セリンのトランスポーターと考えられているAsc-1、グリシントランスポーター(GlyT1)、セリンラセマーゼ等の発現や小脳シナプトソームのD-セリンの取り込みにも大きな変化がなかったため、D-アミノ酸酸化酵素活性が欠損しても顕著な代償作用はないものと考えられる²⁴⁾。

4. D-アミノ酸酸化酵素活性欠損マウスにおけるアミノ酸尿症

D-アミノ酸酸化酵素活性欠損マウスの尿には正常マウスの尿と比べてメチオニン、アラニン、セリン等のアミノ酸が多く含まれていた²⁵⁾。そこでメチオニン、アラニン、セリンを精製し、高速液体クロマトグラフィーでD,L分割を行ったところ、ほとんどがD型であった。その由来を調べてみたところ、D-メチオニンは飼料に添加されている合成DL-メチオニンから来ていることがわかった²⁶⁾。細菌の細胞壁を構成するペプチドグリカンにはD-アラニンが存在することから、尿に出てくるD-アラニンは腸内細菌由来ではないかと考え、抗生物質を経口投与したところその量が減少することがわかった²⁷⁾。そこでD-アミノ酸酸化酵素活性欠損マウスを無菌動物化してみたところ尿中のD-アラニンはごく微量なレベルにまで減少した。このマウスに腸内細菌を定着させてみたところ尿中にD-アラニンが再び多量に出てきたので、尿中のD-アラニンは腸内細菌由来であることが確認された²⁸⁾。尿中のD-セリンはかなりの部分が餌に由来していたが、一部は内因性であるというこ

とがわかった頃²⁹⁾、アメリカの研究者たちにより L-セリンから D-セリンを合成するセリンラセマーゼが発見され³⁰⁾、尿中に排泄される D-セリンの一部は体内で合成されていることが確かになった。

5. D-アミノ酸の蓄積

D-アミノ酸酸化酵素活性欠損マウスでは尿以外にも種々の臓器や血液に多量の D-アミノ酸が存在していた^{31~34)}。D-セリンが脳、小脳、腎臓、肝臓、血清などに見られ、D-アラニンが脳、海馬、脳下垂体、視床下部、松果体、小脳、延髄、腎臓、肝臓、血清などに見られた。D-ロイシンが脳、海馬、視床下部、松果体、小脳、延髄、血清など、そして D-プロリンが脳、海馬、視床下部、脳下垂体、松果体、小脳、延髄、血清などに見られた。これらの D-アミノ酸の分布は一律でなく、組織により含有量に差が見られた。その理由はまだ解明されていない。一方、正常マウスでは脳での D-セリンを除いてその他の D-アミノ酸はほとんど存在しないか、存在してもごく微量であった。

D-アミノ酸酸化酵素活性欠損マウスの体内に多量の D-アミノ酸が存在するのに対し、正常マウスではほとんど見られないということは、D-アミノ酸酸化酵素が常に D-アミノ酸を代謝しているということを意味している。このことから D-アミノ酸酸化酵素の生理的役割のひとつは外因性および内因性の D-アミノ酸の代謝にあるものと考えられる。

L-アミノ酸のみで構成されているホモキラリティを保った生体内において鏡像構造の D-アミノ酸は調和を乱すのではないかと考えられ、あるいは D-アミノ酸には毒性があるのではないかと考えられ、そのため D-アミノ酸酸化酵素は D-アミノ酸を処理するための解毒酵素ではないかという説があった。しかし、ほとんどの D-アミノ酸には毒性がなく、また体内に多量の D-アミノ酸が存在する D-アミノ酸酸化酵素活性欠損マウスは特に異常を示さず、正常マウスと同じくらい長生きすることから、D-アミノ酸酸化酵素は解毒酵素とは考えにくい。また哺乳類では D-アミノ酸投与により酵素活性が誘導的に高まることはない²⁾ということもこの考えを支持するものと思われる。

D-アミノ酸のほとんどは無害であるが、唯一の例外は D-セリンである。ラットの腹腔内に D-セリンを投与すると腎障害を起こすことが知られている³⁵⁾。D-アミノ酸酸化酵素による過酸化水素生成がその原因として考えられている。しかしラットでも他の D-アミノ酸投与では腎障害が起きないことや、他の動物では D-セリン投与による腎障害が見られないことから、D-アミノ酸酸化酵素が関与していないのではないかと考えられたが、この腎障害に D-アミノ酸酸化酵素が関係していることが実際に確かめられ

た³⁶⁾。きわめて不思議な現象である。

6. 脳に存在する D-セリン

哺乳類の脳には多量の D-セリンが存在している³⁷⁾。特に脳、海馬、視床下部などで顕著である³⁸⁾。この D-セリンはセリンラセマーゼにより L-セリンから合成される³⁰⁾。哺乳類にラセマーゼが存在するとは考えられていなかったため、この酵素の発見は驚きであった。D-セリンの分布はグルタミン酸受容体のひとつである NMDA 受容体の NR2A/2B サブユニットの分布と類似しており³⁹⁾、D-アミノ酸酸化酵素の分布と逆相関の関係にあった³⁸⁾。D-セリンはおもにアストロサイトに存在していて、非 NMDA 受容体のアゴニストの刺激により、細胞外に放出される³⁸⁾ほか、ニューロンからもわずかであるが放出されることが明らかになった⁴⁰⁾。この D-セリンはグルタミン酸のコアゴニストとして NMDA 受容体に結合し、神経伝達を増強すると考えられている (図 2)。そして D-アミノ酸酸化酵素は、この D-セリンの濃度を調節することにより神経伝達の微調

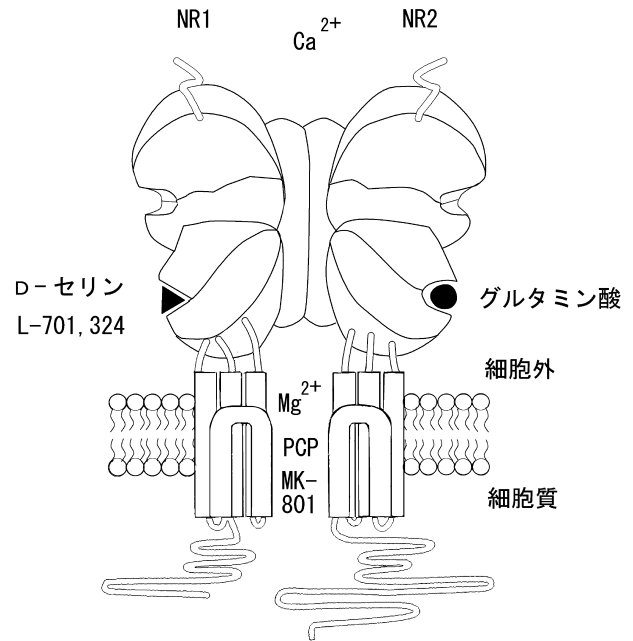


図 2 NMDA 受容体の構造

NMDA 受容体は NR1 サブユニット 2 個と NR2 サブユニット 2 個から構成されている。NR2 サブユニットにグルタミン酸が結合する。NR1 サブユニットにコアゴニスト結合部位があり D-セリンなどが結合する。静止時にはマグネシウムイオンによりチャンネルは閉じているが、グルタミン酸とコアゴニストが結合するとマグネシウムイオンがはずれ、チャンネルが開き、多量のカルシウムイオンが細胞内に流入するようになる。フェンサイクリジン (PCP) や MK-801 は非競合的に NMDA 受容体の機能を阻害する。L-701,324 はコアゴニスト結合部位に競合的に結合し阻害作用を示す。NMDA 受容体にはいろいろな因子が結合し、機能の亢進や阻害を示すことが知られているが、その他の因子については省略した。(文献 56 をもとに作成)

整を行っているのではないかと考えられている。

7. NMDA 受容体と D-アミノ酸酸化酵素活性欠損マウス

D-アミノ酸酸化酵素活性欠損マウスと正常マウスの後肢に微量のホルマリンを注射すると、D-アミノ酸酸化酵素活性欠損マウスはより強い疼痛反応を示した。この反応には脊髄に存在する NMDA 受容体が関係することが知られているので、脊髄のスライス標本を作りパッチクランプ法により後角ニューロンでの興奮性後シナプス電流を調べてみると、D-アミノ酸酸化酵素活性欠損マウスでは NMDA 受容体を介する電流が強かった⁴¹⁾ (図 3)。

D-アミノ酸酸化酵素活性欠損マウスはモーリス水迷路での学習・記憶テストで正常マウスよりよい成績を示した。そこで学習・記憶に関係するといわれている海馬での長期増強 (LTP) を調べてみたところ、D-アミノ酸酸化酵素活性欠損マウスでは正常マウスより LTP の増大がみられた。また CA1 領域の錐体細胞での NMDA 受容体を介する興奮性後シナプス電流の増大もみられた⁴²⁾。

これらの結果は、D-アミノ酸酸化酵素活性欠損マウスでは酵素欠損により D-セリンや D-アラニンの濃度が高くなっており、それが NMDA 受容体に結合することにより NMDA 受容体の機能亢進をもたらしているためであると考えられる。

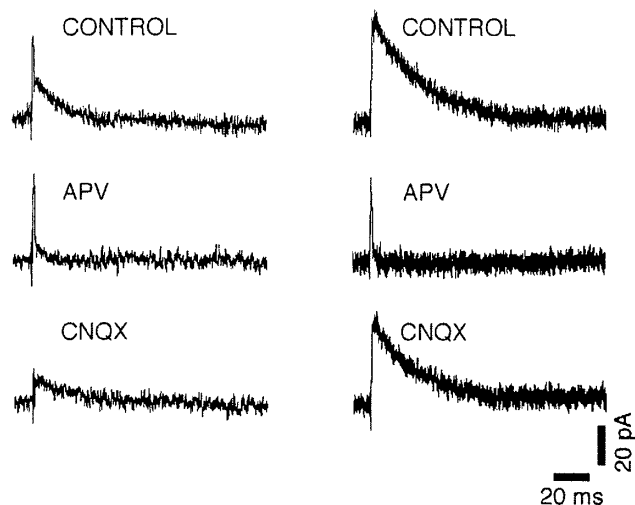


図 3 興奮性後シナプス電流

脊髄後角ニューロンの興奮性後シナプス電流を正常マウス (左列) と D-アミノ酸酸化酵素活性欠損マウス (右列) で比較した。上段: コントロール溶液での記録。中段: NMDA 受容体の阻害剤である 2-アミノ-5-ホスホバレリン酸 (APV) 存在下での記録。下段: 非 NMDA 受容体の阻害剤である 6-シアノ-7-ニトロキノキサリン-2,3-ジオン (CNQX) 存在下での記録。D-アミノ酸酸化酵素活性欠損マウスでは興奮性後シナプス電流が増大していたが、それは NMDA 受容体を介する成分が増大しているためであることを示している⁴¹⁾。

8. D-アミノ酸酸化酵素と統合失調症

統合失調症は人口の約 1% 弱の人が罹患する頻度の高く、予後の悪い精神疾患である。その発症機構はまだ明らかになっていないが、NMDA 受容体の機能低下が原因であるとする説が有力な説のひとつである。

統合失調症を研究しているグループが 2002 年に、この疾患の原因遺伝子として新しい遺伝子 (*G72*) を発見した。そして酵母のツーハイブリッド法を用いた研究から *G72* 遺伝子産物 (pLG72) のパートナーとして D-アミノ酸酸化酵素が釣り上げられた。D-アミノ酸酸化酵素自体も統合失調症と弱い相関があるが、*G72* 遺伝子と D-アミノ酸酸化酵素遺伝子の組み合わせが相乗効果を持つことがわかった。実際、試験管内でも pLG72 が D-アミノ酸酸化酵素を活性化することがみられた⁴³⁾。そのため *G72* 遺伝子は現在では D-アミノ酸酸化酵素アクトベーター遺伝子と呼ばれている。これらのことから次のような仮説が提唱されている。すなわち pLG72 が D-アミノ酸酸化酵素を活性化するため D-セリンの過剰分解が起こり、その結果 NMDA 受容体に結合する D-セリンの量が減少し、NMDA 受容体の機能低下をもたらす、ひいては統合失調症発症につながるというものである (図 4)。

D-アミノ酸酸化酵素が統合失調症と関連があるとする結果は上記のフランス系カナダ人を対象とした研究以外にもドイツ人⁴⁴⁾、中国人⁴⁵⁾、アイルランド人⁴⁶⁾を対象にした研究からも得られている。また統合失調症の患者の死後脳では小脳の D-アミノ酸酸化酵素の遺伝子発現が高まっており、D-アミノ酸酸化酵素活性も高いという報告⁴⁷⁾があるし、海馬で D-アミノ酸酸化酵素タンパク質が増加していたという報告もある⁴⁸⁾。

上記の仮説は、向精神薬と一緒に D-セリンを投与すると統合失調症患者の症状の改善がみられたという報告^{49,50)}や、統合失調症患者では血清や髄液中の D-セリンの濃度が健常者より低いという報告^{48,51,52)}とも符合する。

そこで D-アミノ酸酸化酵素活性欠損マウスを用いてこの酵素と統合失調症の関係を検討してみた。NMDA 受容体の非拮抗阻害剤である MK-801 やフェンサイクリジン (PCP) をヒトや動物に投与すると統合失調症様症状を引き起こすことが知られている。そこで MK-801 を D-アミノ酸酸化酵素活性欠損マウスと正常マウスに投与したところ、惹起された常同行動や運動失調症状は D-アミノ酸酸化酵素活性欠損マウスでは正常マウスより有意に低かった⁵³⁾。また PCP 投与では正常マウスでは自発運動量の著しい増大がみられたが、D-アミノ酸酸化酵素活性欠損マウスでは顕著な増大はみられなかった²⁴⁾。これらの結果は D-アミノ酸酸化酵素活性欠損マウスでは酵素の欠損により、脳内の D-セリンや D-アラニンの濃度が高くなっており、そ

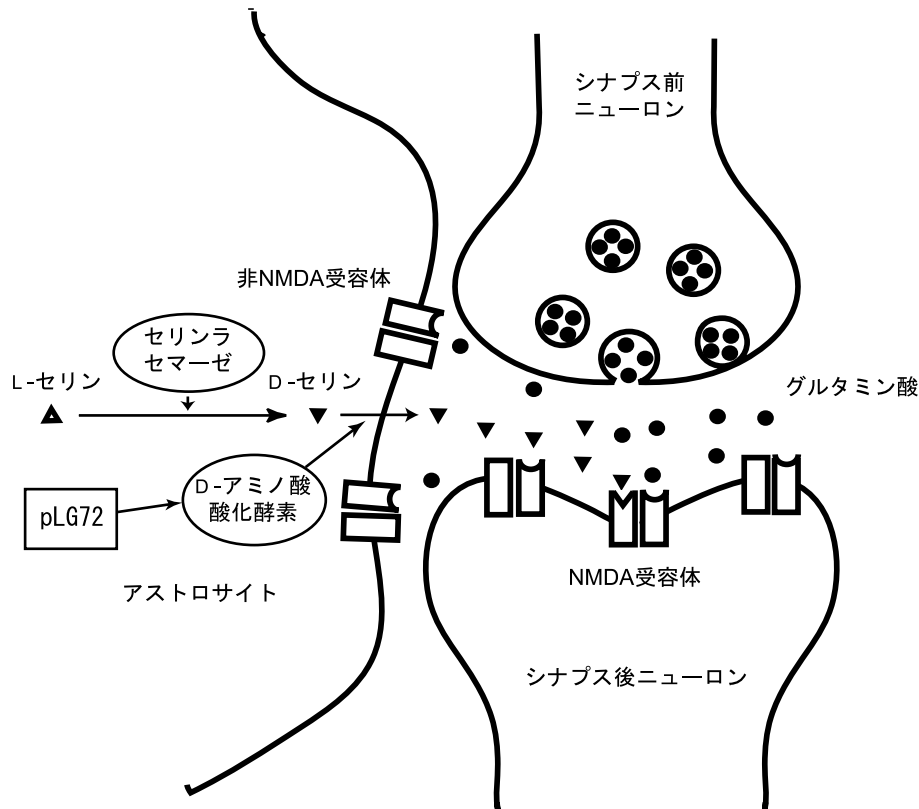


図4 D-アミノ酸酸化酵素と統合失調症の関係

グルタミン酸作動性の神経では神経が興奮するとシナプス前ニューロンからグルタミン酸がシナプス間隙に放出される。そのグルタミン酸がシナプス後ニューロンのグルタミン酸受容体に結合することにより神経伝達が起こる。この際、NMDA受容体にグルタミン酸と同時にコアゴニストのD-セリン等が結合するとシナプス後ニューロンはより強く興奮し、神経伝達が増強される。D-セリンはセリンラセマーゼによりL-セリンから合成される。一方、D-アミノ酸酸化酵素はD-セリンを分解する。統合失調症の原因遺伝子のひとつであるD-アミノ酸酸化酵素アクチベーター遺伝子の産物であるpLG72はD-アミノ酸酸化酵素を活性化作用がある。そのため過剰なD-セリンの分解が起こりNMDA受容体に結合するD-セリンの量が減少する。その結果、NMDA受容体の機能低下が起こり、ひいては統合失調症を起こすのではないかと考えられている。

れがNMDA受容体の機能の亢進をもたらしているためMK-801やPCPの作用に抵抗性を示したのではないかと考えられる。

NMDA受容体のコアゴニスト結合部位の競合的阻害剤であるL-701,324を投与すると正常マウスでは運動失調症状を引き起こすのに対して、D-アミノ酸酸化酵素活性欠損マウスでは運動失調症状が見られなかった。これはD-アミノ酸酸化酵素活性欠損マウスにおいてコアゴニスト結合部位にD-セリンやD-アラニンが結合しているためにL-701,324が結合できないためではないかと考えられる²⁴⁾。

D-アミノ酸酸化酵素活性欠損マウスは統合失調症症状を示しにくいという実験結果はD-アミノ酸酸化酵素の活性化がD-セリン等の過剰分解をもたらし、そのことがNMDA受容体の機能低下を引き起こし、ひいては統合失調症を発症するという説に合致するものであった。

しかし、この説に対しては矛盾する現象も見られる。D-

アミノ酸酸化酵素は小脳、脳幹、脊髄に存在するが、大脳部にはほとんど存在しない⁵⁴⁾のに対し、D-セリンが結合するNMDA受容体のNR2サブユニットは大脳部に存在している³⁸⁾という局在性の問題がある。また細胞内でもD-アミノ酸酸化酵素はペルオキシソームに存在するのに対しpLG72はゴルジ装置に存在している⁴³⁾ので、細胞内でこの2者の相互作用があるのかは疑問のあるところである。それから統合失調症患者の脳脊髄液中のD-セリンの量には差がないという報告もある⁵⁵⁾、またD-アミノ酸酸化酵素遺伝子多型と統合失調症患者の関連研究では関連が認められなかったという報告もある⁵²⁾。いずれにしろ統合失調症は複雑な疾患であるので、発症にはいろいろな原因がありD-アミノ酸酸化酵素もそのひとつのリスクファクターと考えるのが妥当なところではないかと思われる。

おわりに

D-アミノ酸やD-アミノ酸酸化酵素の研究はこれまでの定説を覆す発見をいくつももたらしてきた。この新しい研究分野から今後も新しい発見がもたらされるものと期待される。今後いろいろなD-アミノ酸について、その生理的役割、存在意義が解明されていくものと考えられるが、その研究にD-アミノ酸酸化酵素活性欠損マウスが大きく貢献できるものと確信している。

筆者らは最近、新たにD-アミノ酸酸化酵素を欠損したラットの系統を見出したので、今後、脳の微細領域でのこの酵素の働きを調べることができるようになった。D-アミノ酸酸化酵素活性欠損マウスともどもD-アミノ酸の研究や統合失調症の研究に役立つものと考えている。

これまでの研究からNMDA受容体の機能を亢進させることがNMDA受容体機能低下型の統合失調症の治療のために有効と考えられる。事実、向精神薬とともにD-セリンを投与すると統合失調症患者の症状の改善が見られたという報告がある。一方、逆にD-アミノ酸酸化酵素の活性を下げることによって、D-セリンの濃度を上昇させ、ひいてはNMDA受容体の機能を亢進させることも可能である。事実D-アミノ酸酸化酵素活性欠損マウスではNMDA受容体の機能が亢進していた。そしてD-アミノ酸酸化酵素活性欠損マウスは正常マウスと比較して行動、生理機能に大きな違いがみられないので、特異的な阻害剤によりD-アミノ酸酸化酵素活性を低下させても大きな副作用をもたらさないとと思われる。すなわちD-アミノ酸酸化酵素の阻害剤が統合失調症の治療薬のひとつとしての可能性があるものと考えられる。

謝辞

本稿で紹介したD-アミノ酸酸化酵素活性欠損マウスでの成果は、多くの共同研究者のおかげです。とても多くの人々ですので、限られた紙幅に個別の名前を挙げる事ができません。お詫びするとともに深く感謝いたします。

文 献

- Meister, A. (1965) *Biochemistry of the Amino Acids*, 2nd ed., Vol. 1, pp. 297-304, Academic Press, New York.
- Pollegioni, L., Piubelli, L., Sacchi, S., Pilone, M.S., & Molla, G. (2007) *Cell. Mol. Life Sci.*, **64**, 1373-1394.
- Krebs, H.A. (1935) *Biochem. J.*, **29**, 1620-1644.
- Konno, R. & Yasumura, Y. (1992) *Int. J. Biochem.*, **24**, 519-524.
- Fukui, K., Watanabe, F., Shibata, T., & Miyake, Y. (1987) *Biochemistry*, **26**, 3612-3618.
- Mizutani, H., Miyahara, I., Hirotsu, K., Nishina, Y., Shiga, K., Setoyama, C., & Miura, R. (1996) *J. Biochem.*, **120**, 14-17.
- Mattevi, A., Vanoni, M.A., Todone, F., Rizzi, M., Teplyakov, A., Coda, A., Bolognesi, M., & Curti, B. (1996) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **93**, 7496-7501.
- Pollegioni, L., Diederichs, K., Molla, G., Umhau, S., Welte, W., Ghisla, S., & Pilone, M.S. (2002) *J. Mol. Biol.*, **324**, 535-546.
- Kawazoe, T., Tsuge, H., Pilone, M.S., & Fukui, K. (2006) *Protein Sci.*, **15**, 2708-2717.
- Konno, R., Kurabayashi, A., Tsuchiya, M., & Niwa, A. (1999) *DNA Sequence*, **10**, 85-91.
- Gould, S.J., Keller, G.-A., & Subramani, S. (1988) *J. Cell Biol.*, **107**, 897-905.
- Fukui, K. & Miyake, Y. (1992) *J. Biol. Chem.*, **267**, 18631-18638.
- Konno, R. (2001) *Amino Acids*, **20**, 401-408.
- Konno, R., Niwa, A., & Yasumura, Y. (1989) *Jpn. J. Genet.*, **64**, 341-345.
- Momoi, K., Fukui, K., Watanabe, F., & Miyake, Y. (1988) *FEBS Lett.*, **238**, 180-184.
- Momoi, K., Fukui, K., Tada, M., & Miyake, Y. (1990) *J. Biochem.*, **108**, 406-413.
- Konno, R. (1998) *Biochim. Biophys. Acta*, **1395**, 165-170.
- Tsuchiya, M., Kurabayashi, A., & Konno, R. (2003) *Amino Acids*, **24**, 223-226.
- Tada, M., Fukui, K., Momoi, K., & Miyake, Y. (1990) *Gene*, **90**, 293-297.
- Konno, R., Sasaki, M., Asakura, S., Fukui, K., Enami, J., & Niwa, A. (1997) *Biochim. Biophys. Acta*, **1335**, 173-181.
- Konno, R. & Yasumura, Y. (1988) *Lab. Anim. Sci.*, **38**, 292-295.
- Konno, R., Yamamoto, K., Niwa, A., & Yasumura, Y. (1991) *Int. J. Biochem.*, **23**, 1301-1305.
- Sasaki, M., Konno, R., Nishio, M., Niwa, A., Yasumura, Y., & Enami, J. (1992) *Biochim. Biophys. Acta*, **1139**, 315-318.
- Almond, S.L., Fradley, R.L., Armstrong, E.J., Heavens, R.B., Rutter, A.R., Newman, R.J., Chiu, C.S., Konno, R., Hutson, P. H., & Brandon, N.J. (2006) *Mol. Cell. Neurosci.*, **32**, 324-334.
- Konno, R., Isobe, K., Niwa, A., & Yasumura, Y. (1988) *Biochim. Biophys. Acta*, **967**, 382-390.
- Konno, R., Isobe, K., Niwa, A., & Yasumura, Y. (1988) *Metabolism*, **37**, 1139-1142.
- Konno, R., Niwa, A., & Yasumura, Y. (1990) *Biochem. J.*, **268**, 263-265.
- Konno, R., Oowada, T., Ozaki, A., Iida, T., Niwa, A., Yasumura, Y., & Mizutani, T. (1993) *Am. J. Physiol.*, **265**, G699-G703.
- Asakura, S. & Konno, R. (1997) *Amino Acids*, **12**, 213-223.
- Wolosker, H., Sheth, K.N., Takahashi, M., Mothet, J.-P., Brady, R.O., Jr., Ferris, C.D., & Snyder, S.H. (1999) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **96**, 721-725.
- Nagata, Y., Yamamoto, K., Shimojo, T., Konno, R., Yasumura, Y., & Akino, T. (1992) *Biochim. Biophys. Acta*, **1115**, 208-211.
- Hashimoto, A., Nishikawa, T., Konno, R., Niwa, A., Yasumura, Y., Oka, T., & Takahashi, K. (1993) *Neurosci. Lett.*, **152**, 33-36.
- Morikawa, A., Hamase, K., Inoue, T., Konno, R., Niwa, A., & Zaitu, K. (2001) *J. Chromatogr. B*, **757**, 119-125.
- Hamase, K., Konno, R., Morikawa, A., & Zaitu, K. (2005) *Biol. Pharm. Bull.*, **28**, 1578-1584.
- Carone, F.A. & Ganote, C.E. (1975) *Arch. Pathol.*, **99**, 658-662.

- 36) Maekawa, M., Okamura, T., Kasai, N., Hori, Y., Sumner, K. H., & Konno, R. (2005) *Chem. Res. Toxicol.*, **18**, 1678–1682.
- 37) Hashimoto, A., Nishikawa, T., Hayashi, T., Fujii, N., Harada, K., Oka, T., & Takahashi, K. (1992) *FEBS Lett.*, **296**, 33–36.
- 38) Schell, M.J., Molliver, M.E., & Snyder, S.H. (1995) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **92**, 3948–3952.
- 39) Schell, M.J., Brady, R.O., Jr., Molliver, M.E., & Snyder, S.H. (1997) *J. Neurosci.*, **17**, 1604–1615.
- 40) Wolosker, H. (2007) *Mol. Neurobiol.*, **36**, 152–164.
- 41) Wake, K., Yamazaki, H., Hanzawa, S., Konno, R., Sakio, H., Niwa, A., & Hori, Y. (2001) *Neurosci. Lett.*, **297**, 25–28.
- 42) Maekawa, M., Watanabe, M., Yamaguchi, S., Konno, R., & Hori, Y. (2005) *Neurosci. Res.*, **53**, 34–38.
- 43) Chumakov, I., Blumenfeld, M., Guerassimenko, O., Cavarec, L., Palicio, M., Abderrahim, H., Bougueleret, L., Barry, C., Tanaka, H., La Rosa, P., Puech, A., Tahri, N., Cohen-Akenine, A., Delabrosse, S., Lissarrague, S., Picard, F.-P., Maurice, K., et al. (2002) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **99**, 13675–13680.
- 44) Schumacher, J., Jamra, R.A., Freudenberg, J., Becker, T., Ohlraun, S., Otte, A.C.J., Tullius, M., Kovalenko, S., Van Den Bogaert, A., Maier, W., Rietschel, M., Propping, P., Nöthen, M.M., & Cichon, S. (2004) *Mol. Psychiatry*, **9**, 203–207.
- 45) Liu, X., He, G., Wang, X., Chen, Q., Qian, X., Lin, W., Li, D., Gu, N., Feng, G., & He, L. (2004) *Neurosci. Lett.*, **369**, 228–233.
- 46) Corvin, A., McGhee, K.A., Murphy, K., Donohoe, G., Nangle, J.M., Schwaiger, S., Kenny, N., Clarke, S., Meagher, D., Quinn, J., Scully, P., Baldwin, P., Browne, D., Walsh, C., Waddington, J.L., Morris, D.W., & Gill, M. (2007) *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.*, **144B**, 949–953.
- 47) Kapoor, R., Lim, K.S., Cheng, A., Garrick, T., & Kapoor, V. (2006) *Brain Res.*, **1106**, 205–210.
- 48) Bendikov, I., Nadri, C., Amar, S., Panizzutti, R., De Miranda, J., Wolosker, H., & Agam, G. (2007) *Schizophr. Res.*, **90**, 41–51.
- 49) Tsai, G., Yang, P., Chung, L.-C., Lange, N., & Coyle, J.T. (1998) *Biol. Psychiatry*, **44**, 1081–1089.
- 50) Heresco-Levy, U., Javitt, D.C., Ebstein, R., Vass, A., Lichtenberg, P., Bar, G., Catinari, S., & Ermilov, M. (2005) *Biol. Psychiatry*, **57**, 577–585.
- 51) Hashimoto, K., Fukushima, T., Shimizu, E., Komatsu, N., Watanabe, H., Shinoda, N., Nakazato, M., Kumakiri, C., Okada, S., Hasegawa, H., Imai, K., & Iyo, M. (2003) *Arch. Gen. Psychiatry*, **60**, 572–576.
- 52) Yamada, K., Ohnishi, T., Hashimoto, K., Ohba, H., Iwayama-Shigeno, Y., Toyoshima, M., Okuno, A., Takao, H., Toyota, T., Minabe, Y., Nakamura, K., Shimizu, E., Itokawa, M., Mori, N., Iyo, M., & Yoshikawa, T. (2005) *Biol. Psychiatry*, **57**, 1493–1503.
- 53) Hashimoto, A., Yoshikawa, M., Niwa, A., & Konno, R. (2005) *Brain Res.*, **1033**, 210–215.
- 54) Horiike, K., Tojo, H., Arai, R., Nozaki, M., & Maeda, T. (1994) *Brain Res.*, **652**, 297–303.
- 55) Hashimoto, K., Engberg, G., Shimizu, E., Nordin, C., Lindström, L.H., & Iyo, M. (2005) *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, **29**, 767–769.
- 56) Martineau, M., Baux, G., & Mothet, J.-P. (2006) *Trends Neurosci.*, **29**, 481–491.
-