

〈平成17年度〉

## D型アミノ酸の生体内における生理機能の解析

山本 祐司

(東京農業大学応用生物科学部生物応用化学科准教授)

### I 研究背景

長年にわたり、D型アミノ酸は「非天然型」として考えられてきた。D型アミノ酸は約30年前に、細胞壁のペプチドグリカンやペプチド性抗生物質に見つかり、その存在が初めて確認された。しかしこの段階では、D型アミノ酸は非タンパク性アミノ酸とみなされていた為、研究の発展にはつながらなかった。その後、哺乳類の生体内において、歯のエナメル質・目の水晶体・脳のタンパク質中のL型アミノ酸が老化と共にD型アミノ酸にラセミ化される事や、血液・小脳・脳下垂体・副腎・脾臓・睾丸にD型アミノ酸が遊離で存在する事が確認された。さらに哺乳類から、D型アミノ酸ラセマーゼやD型アミノ酸酸化酵素が発見され、D型アミノ酸生合成や分解機構も解明しつつある。一方、ラットの生体内のD型アミノ酸は、成長につれて増加・減少傾向がみられる。脳内に存在すると知られているD型アミノ酸には、D型セリン (Ser)・D型アラニン (Ala)・D型アスパラギン酸 (Asp)・D型ロイシン (Leu) などがある。D型Serは小脳、延髄を除く脳全体に分布し、加齢による影響は受けない。その他、脳内のD型Ala・D型Asp・D型Leuは、成長により濃度が変化する。D型Aspは各臓器で確認されるが、ほぼ全ての臓器で一過性に出現し、濃度がピークに達成する時期も臓器によって異なる。なお、濃度がピークに達成する時期が臓器の機能的及び形態的に成熟する時期が一致するため、細胞の増殖や分

化に関わっていると考えられている。また、D型Aspの生理作用として、内分泌腺における内分泌調節を精巣ではテストステロンの合成に関与している。この他、食品成分として自然界に存在するD型アミノ酸には、微生物由来の発酵食品、パン、ワイン、しょうゆ、味噌、納豆などに含まれる。これらの食品は、遊離型のD型Ala、D型Asp、D型Gluを多量に含む。また納豆の粘性成分である、ポリ-グルタミン酸 (Glu) の成分の70%以上がD型Gluであり、熟成につれてD型の濃度が上昇する<sup>1)</sup>。

### II 研究目的

生体内において、D型アミノ酸の存在には何らかの意義があり、L型アミノ酸だけではまかないきれない機能を持つのではないかと考えられる。しかし実際のところ、D型アミノ酸の生理作用はほとんど解明されていない。そして研究分野も限られており、現在のところ医学、薬学的な視点のものが中心となっている。しかし、生物体内にD型アミノ酸が発見されるということは、食品中にもD型アミノ酸が含まれていると容易に考えられる。摂取したD型アミノ酸が生体内においてどのような作用をもたらすかというテーマは非常に興味深い。

動物実験より、D型アミノ酸の過剰な投与は成長阻害や、その他の障害を引き起こす可能性が示唆されているが、一方では鎮痛作用など有益な生理機能も知られている。一般にヒトが利用できる

D型アミノ酸は少ないといわれているが、こうして体内に取りこまれたD型アミノ酸が、私達の健康にどのように影響するのかを調べる事も重要と言える。

アミノ酸であるL型ヒスチジン (His) は体内に摂取されると血液脳関門を通過し、部視床下部の結節乳頭核 (TMN) に局在するヒスタミン細胞体でHis脱炭酸酵素 (histidine decarboxylase : 以下HDC) により脱炭酸されて神経ヒスタミンとなる。脳内に存在する神経ヒスタミンによる抗肥満作用があり、エネルギー代謝において①食欲抑制、②脂肪分解促進、③熱産生亢進といった3つの働きにより、抗肥満作用を発揮する。事実、L型Hisを摂取すると食欲が抑制されることから、ヒスタミンが生成されて抗肥満作用をもたらすと考えられている<sup>2)</sup>。しかし、このヒスタミンを合成するHisはL型のみである。よって、D型Hisを摂取してもヒスタミンが生成しないため、抗肥満作用は見られない。あるいは、D型Hisの一部がラセミ化してできたL型Hisが、ヒスタミンとなって抗肥満作用を若干もたらすのではないかという仮説が立てられる。

しかし、D型アミノ酸ということで、推測とは異なる作用を起こすことも予想される。L型Hisを投与した時には見られない作用をD型Hisが持つ可能性もあると推察されることから、本実験では、生化学的な視点において、外因性D型アミノ酸の生体内に及ぼす作用の解析を目的とする端緒として、特に今回の実験系では食欲抑制因子としてのヒスチジン作用に焦点をあて、合わせてD型アミノ酸新規生理作用の探索およびそのメカニズムの解析を試みた。

### III 実験方法

#### (1) 各種因子の測定方法

ヒスタミン : Histamine Enzyme Imunoassay

Kit (Histamine EIA KIT SPI BIO (SPB) 社)  
血清中遊離脂肪酸 : 遊離脂肪酸測定用 NEFA C テストワコー (和光純薬工業)

血清中亜鉛 : 三菱 B C L に委託 (原子吸光法により測定)

#### (2) 動物実験

##### ① 14日間の長期投与試験

Wister系4週齢オス (東京実験動物株式会社) を5群 (コントロール群, 0.5%・1%・5%D型His群, 5%L型His群) に分け予備飼育5日間のち本飼育14日間行った。本飼育期間はA I N93 Gを基本組成としたえさ組成を用いた。本試験では飼料中のカゼイン量の一部を、添加するHis量で置換することで調整した。

##### ② 経口投与による短期試験

Wister系5週齢オス東京実験動物株式会社) を3群に分け (コントロール群, D型His群, L型His群) た。各群1匹ずつはマイクロダイアリシス法を用いた解析に用いた。なお、各投与量 : His 40mgを生理食塩水に溶解したものを投与した。

##### (3) マイクロダイアリシス法による脳内神経物質の測定

ドーパミン・セロトニンは、脳内微小管透析法 (以下マイクロダイアリシス法と記す:エイコム社) と高速液体クロマトグラフィー (HPLC) を用いて調べた (表1)。

表1 分析条件

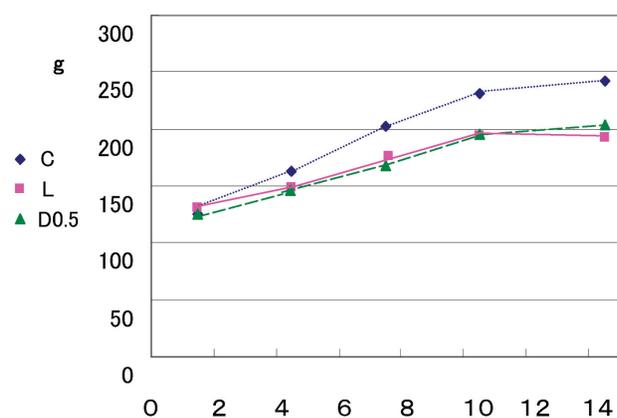
分析カラム	EICOMPAK CA-5ODS 2.1mm φ × 150mm
プレカラム	EICOM PREPAKSET-CA 3.0mm φ × 4mm
移動層	80% 0.1M リン酸緩衝液 (Na <sup>+</sup> ) pH6.0
流速	0.23mL/min
分析温度	25°C
設定過電圧	+450mV vs Ag/AgCl
作用電極	グラファイト電極 WE-3G
ガスケット	GS-25

## IV 実験結果

### (1) His摂取による抗肥満作用への影響の解析

実験背景でも述べたように、5%L型His投与により食欲抑制されるとの報告より、まずはその再現性の確認と、D型のHisにも同様の効果が有るのか否かを調べる目的で、14日間の飼育期間中に異なる量のHisを含む餌組成の飼料を給餌した。その結果、5%L型His群は報告の通り体重増加抑制効果を示した。また、D型His群において体重増加量に差が出たが、その効果は0.5%が最大であり、むしろ5%、1%D型His群はコントロール群より若干体重が減少したにとどまった。そこで、5%L型His群(L)、0.5%D型His群(D0.5)およびコントロール群(C)体重増加の結果を示す。(グラフ1)

次に、これら体重増加量の差が摂食量の差によるものかを検証する目的で、餌の摂食量を解析し



グラフ1 体重増加量

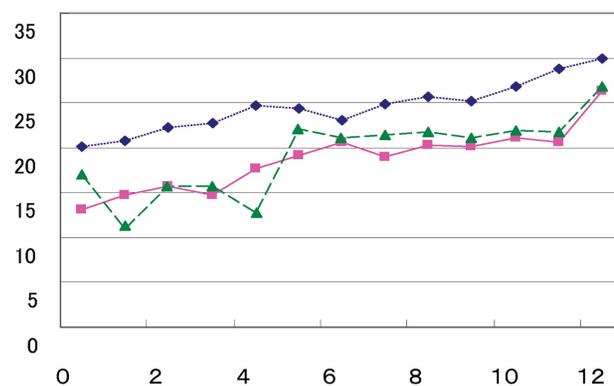
た。その結果、5%L型His群と0.5%D型His群において差が見られた(グラフ2)。なお、グラフ内の表記はグラフ1と同様である。

以上をまとめたものが次の表2である

### (2) 長期His摂取による脳内ヒスタミン濃度の変化

Hisは摂取された後に脳内に存在する酵素の作用によりヒスタミンに変換されることが知られている。そこで、摂食量の変化がヒスタミン合成量の変化によるものか検証を行った。その結果、5%のL型Hisを投与した群で有意に高い( $P < 0.01$ )ものの、D型Hisを投与したいずれの群でも変化は観察されなかった。これらの結果から、食欲抑制効果がD型とL型で異なるものと推察された(グラフ3)。

なお、グラフ内の表記はコントロール群(C)、5%L型His群(L5%)、0.5%D型His群(D0.5%)、1%D型His群(D1%)、5%D型His群(D5%)

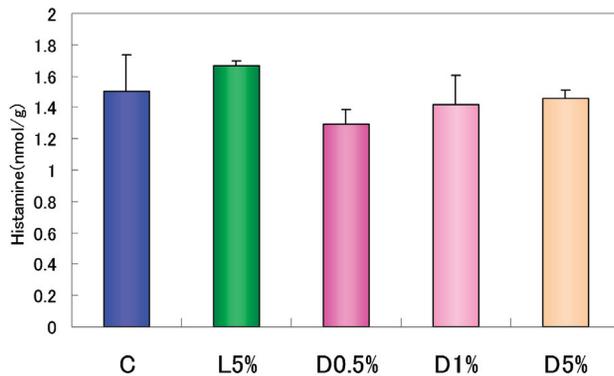


グラフ2 摂食量の変化

表2 体重増加量、体重増加率、期間中食べた餌の良の比較

	body weight gain (g/14days)	body weight gain (g/days)	food intake (g/14days)	food intake (g/days)	food efficiency
C	116.38 (100%) ± 12.99	8.31 ± 0.93	289.20 (100%) ± 25.58	20.66 ± 1.83	0.40 (100%) ± 0.01
L5%	61.94 (53.2%) ± 7.54	4.42 ± 0.54	229.95 (79.5%) ± 27.87	16.42 ± 1.99	0.27 (67.5%) ± 0.01
D0.5%	78.4 (67.2%) ± 2.87	5.6 ± 0.20	232.95 (80.5%) ± 15.18	16.64 ± 1.08	0.34 (85%) ± 0.02
D1%	92.15 (79.2%) ± 19.94	6.58 ± 1.42	253.08 (87.5%) ± 33.01	18.08 ± 2.36	0.36 (90%) ± 0.03
D5%	95.01 (81.6%) ± 11.54	6.79 ± 0.82	276.47 (95.6%) ± 16.25	19.75 ± 1.16	0.34 (85%) ± 0.02

Food Efficiency = (最終日の体重 - 本飼育初日の体重) ÷ 14日間で食べた餌



グラフ3 脳内ヒスタミン量

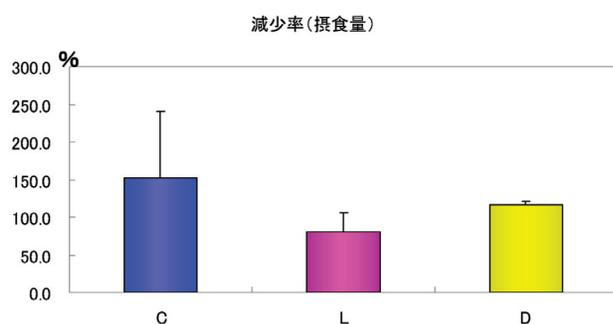
### (3) ヒスチジンの強制経口投与による抗肥満作用への影響の解析

長期の飼育による結果では、His投与による摂食量の抑制およびそれに起因した体重増加量の減少が観察されたものの、D型ではヒスタミン量に大きな変化は観察されなかった。そこで、これらHisの効果は長期投与で発揮されるものか、または短期によってもその効果が現るかについて実験を試みた。

本実験系ではゾンデを用いた強制経口投与によるHisの投与による影響を解析した。まずは、摂食量の変化を観察した。下図(グラフ4)は前日の摂食量を100%としたときの翌日の摂食量を割合で示している。

なおグラフ内の表記は生理食塩水投与群(C) L型His投与群(L), D型His投与群(D)

その結果、L型His投与群では(L群)、生理食塩投与群(C群)と比べて、摂食量に減少が見



グラフ4 His経口投与による摂食量の変化

られたが、D型His投与群それぞれと比較してその効果は小さいものであった。これらの結果から、Hisの長期投与同様、L型、D型で食欲抑制効果が観察されたことから、Hisの効果は短時間で発揮されるものと推察された。また、そこで、これらの効果が短時間で現れる脳内のヒスタミン量の変化によるものか否かについて解析を試みた。

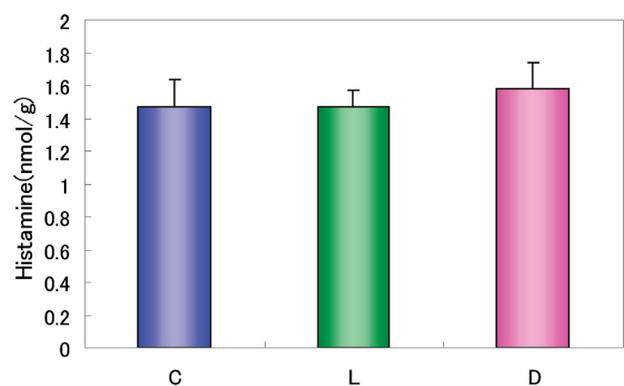
#### (4) 脳内ヒスタミン濃度

経口投与後、脳を取り出し、脳内のヒスタミン量を測定した。脳を採取後直ちに、ホモジナイザーにて組織を均一化した後、遠心分離により得た上清を試料とした。なお、グラフ内の表記はグラフ3と同様である。

その結果、短期間のHis投与を行ったところ、L,D型His両群で差はあるものの摂食量が低下しているにもかかわらず、特にL型His群で有意であった(グラフ5)。しかし、両群ともに脳内ヒスタミン濃度は上昇しておらず、ヒスタミンを介した食欲抑制効果によるものではないと推察される。一方、L型Hisが血清中で亜鉛と結合して複合体を形成することで、血清中亜鉛濃度を低下させるという報告がある。そこで、次に脳内神経伝達物質濃度、血清中遊離脂肪酸濃度、血清中亜鉛濃度を測定し、摂食量の低下の原因を探った。

#### (5) 血清中遊離脂肪酸濃度の測定

脂肪細胞からの脂肪の分解を促す要因の一つに、交感神経の刺激があげられる。交感神経が活



グラフ5 脳内ヒスタミン量

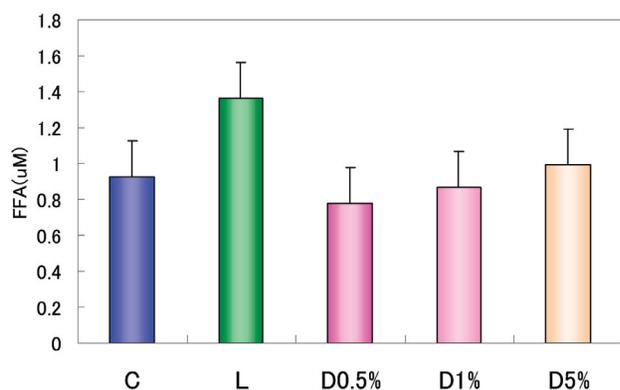
発になると、全身が活性化され体はエネルギーを多く作り出そうとする。この交感神経を刺激する物質としては、コーヒーに入っているカフェインや唐辛子の辛味成分であるカプサイシンなどが有名である。

L型Hisから作り出されるヒスタミンも交感神経刺激物質の一つなので、H1受容体を介して脂肪細胞からの脂肪の分解を促し、血液中の遊離脂肪酸を増加させるはずである。そこで、ラット血清中に含まれる遊離脂肪酸の濃度を測定し、L型Hisのヒスタミンへの変換を確認すると共に、D型Hisがヒスタミンに変化しているのかを調べた。なお、グラフ内の表記は**グラフ3**と同様である。

5%L型His群では、コントロール群より有意に増加しているが、D群全般では差がみられない。これらの結果から、L型ではヒスタミンによる中性脂肪の分解による遊離脂肪酸の増加が観察されたものと推察された。一方、D型については、ヒスタミン量に変化していなかったことから、遊離脂肪酸の増加が観察されなかったものと考えられた(**グラフ6**)。

#### (6) 血清中亜鉛濃度の測定

L型Hisは、血清中で亜鉛と結合し複合体を作ることによって亜鉛濃度を下げ、味覚障害を引き起こすという報告がある<sup>3)</sup>。L型・D型-Hisの食欲抑制効果が、ヒスタミンを介した経路だけではなく、亜鉛の不足による味覚障害にも起因するか否かを



グラフ6 血中遊離脂肪酸濃度

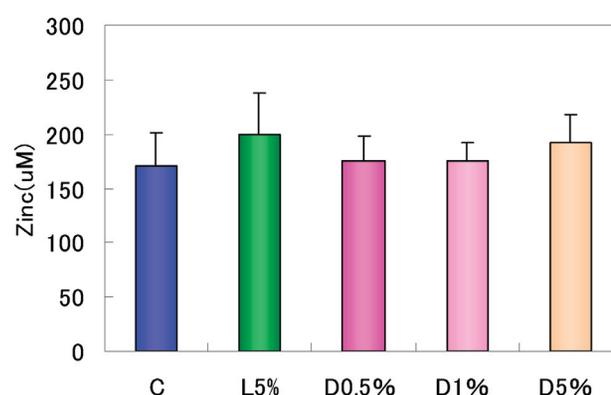
検討するために、血清中の亜鉛濃度の測定を三菱BCLに委託して行った。なお、グラフ内の表記は**グラフ3**と同様である。

14日間の飼育終了時の血清を解析したもののL型、D型-His長期投与による血中亜鉛濃度の差は観察されなかった(**グラフ7**)。そこで、短期の投与実験に用いたラットの血清の中の亜鉛濃度を解析した。

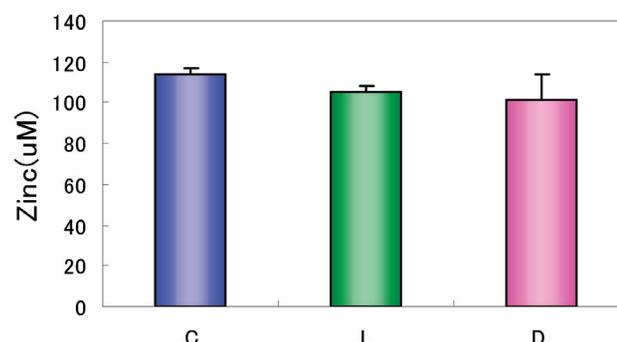
その結果L型、D型-His投与の両群で、コントロール群と比較して有意( $P < 0.05$ )に減少していた(**グラフ8**)。このことは、一過性に上昇した血中Hisが亜鉛と結合し、食欲減少に関与したものと考えられた。

#### (7) D型・L型His摂取時の脳内モノアミン放出量への影響<sup>4)</sup>

マイクロダイアリシス法(Microdialysis)は細胞外液中の物質動態をモニタリングする方法として、神経科学領域において広く用いられている。



グラフ7 血中亜鉛濃度



グラフ8 血中亜鉛濃度

マイクロダイアリシス法は、1972年Delgadoらによって開発された。その後、probeの小型化などの改良が加えられ、現在のマイクロダイアリシス法に至った。方法は、半透膜からなる微小なプローブを用いて生体組織の細胞外液に含まれている物質を抽出する。このプローブを脳の特定部位に挿入し、人工脳脊髄液で灌流する。このことにより、組織中の神経伝達物質が透析膜を介したプローブ内外の濃度勾配にしたがい、回収でき分析を行える。マイクロダイアリシスの優れている点は、同一の個体で神経伝達物質の経時的な変化が追えることである。つまり、動物を拘束せずに実験を行うことができるので動物の脳内神経伝達物質の変化を*in vivo*の状態・生きた個体の状態で計測できるため、同時に行動の変化も観察できることが挙げられる。

本研究結果で得られたD型Hisの食欲抑制効果は、どのような経路で作用しているのかは不明である。そのため、食欲に関係している脳内神経物質のドーパミン・セロトニンの変動から検索を試みた。脳内神経物質のドーパミン・セロトニンは、マイクロダイアリシス法と高速液体クロマトグラフィー (HPLC) を用いて調べた。

はじめに長期間飼育を行ったラットを用いた。特に0.5%D型His と 5%L型His に食欲抑制効果がみられた二群の比較を試みた。なお参考として

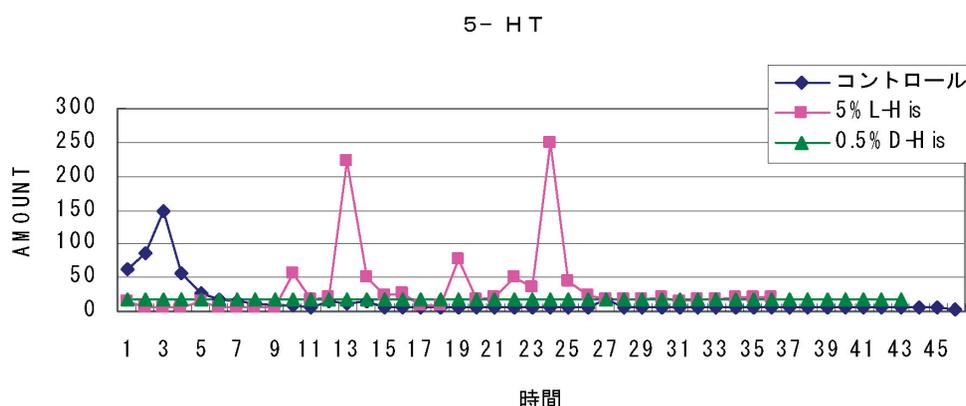
コントロール群も解析の対象とした。さらに短期の投与による影響についてもあわせて解析を試みた。

14日間長期飼育をしたラットを用いて解析を行った。セロトニン量の経時変化を解析した結果、コントロール食を給餌したラット(コントロール)では3時間目において一過性にピークの上昇が見られたがその後、低値を示した。0.5%D型Hisを含むえさを給餌したラット(0.5%D型His)ではセロトニンの上昇は見られなかった。一方、L型コントロールは、13時間目、25時間目とにピークを認めた(5%L型His)。このように、脳内のセロトニンの経時変化、異なるパターンを示した(グラフ9)。次に、ドーパミンの経時変化を示す。

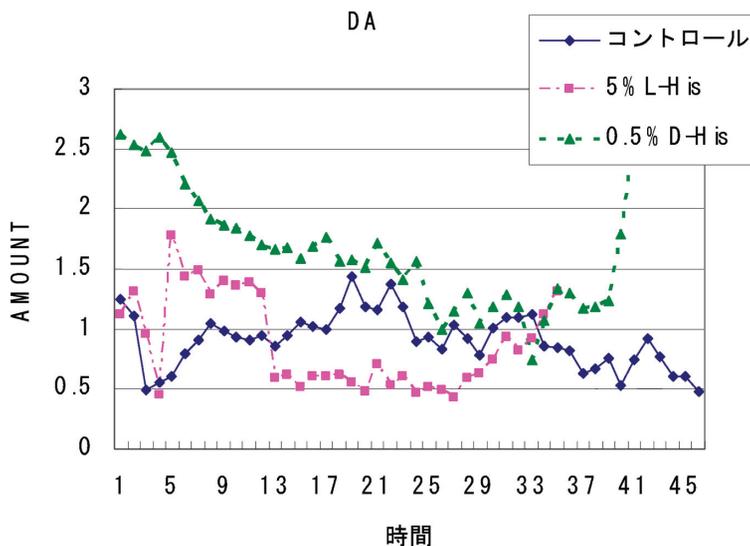
D型、L型、コントロール群間で脳内ドーパミン量に大きな差は見られなかった(グラフ10)。

したがって、食欲増進に作用するドーパミン量に変化はなかったものと推察された。次に、経口投与による短期のHisの影響を解析した。はじめにセロトニンの解析結果を示す。なお、検出は1時間毎に行い、①～⑥は1時間～6時間に該当する。

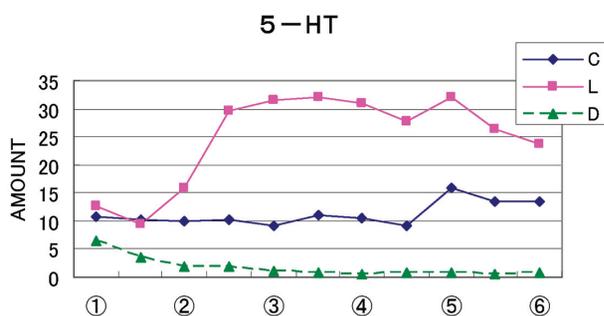
L型-His投与(L)によりセロトニン量は上昇した。一方、生理食塩水を投与されたラット(C)の脳内セロトニン量は変化しなかった。D型His投与ラット(D)においても同様の結果が得られ



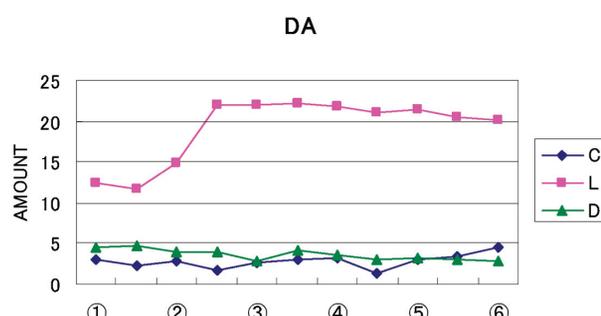
グラフ9 脳内セロトニン量の経時変化



グラフ10 脳内ドーパミン量の経時的変化



グラフ11 脳内セロトニン濃度の経時的変化



グラフ12 脳内ドーパミン濃度の経時的変化

た(グラフ11)。次にドーパミンの変化についての解析結果を示す。

セロトニン同様の結果を得た。すなわち、L型His投与(L)によりドーパミン量は増加し、生理食塩水(C)、D型His投与(D)では量的な変化が見られなかった(グラフ12)。今回のこの結果は、食欲が抑制されたL型Hisの現象と相反するものであり、今後さらに詳細な検討が要されると判断された。

## V 考 察

食生活の変化に伴い、年齢層を問わず、肥満に起因する生活習慣病が大きな社会問題となっている。肥満の解消のひとつの方法として食欲を抑制することで摂取カロリー数を選らす方法が考えられる。現在も食物繊維などの難消化性多糖が用い

られている。L型Hisから作り出されるヒスタミンは、交感神経刺激物質の一つなので、H1受容体を介して食欲を抑制する。そこで、本研究課題ではD型Hisに同様の効果あるか検討することで、D型アミノ酸の新たな生理作用の解明を目的に実験を行った。その結果、D型Hisでも食欲を抑制し、体重増加を抑制する効果が観察された。一方、その効果はL型Hisの1/10量で効果があったものの、濃度依存的にその効果は減少した。すなわち、D型Hisを0.5%以上添加しても食欲抑制効果は顕著にならず、むしろ観察されにくくなる。これは、ひとつに、D型アミノ酸の多くが甘味を呈することから、ラットが好んで飼料を食べたものと推察される。また、同様にL型アミノ酸の多くが苦味を呈することから、食欲抑制効果の一部は味覚によるものと推察される。

また、今回の長期投与の実験系の結果からL型His群でのみ脳内ヒスタミン量の増加が観察され、それに伴い、D群やコントロール群とことなる脳内セロトニン量の経時的変化が観察された。この結果は短期投与実験においても同様の結果が得られたことからL型His投与は体内に吸収された後脳内においてヒスタミンに変換され、食欲抑制ホルモンのひとつであるセロトニンの分泌を増大させることを明らかにした。一方、D型Hisはヒスチジンに変換されず、そのため、脳内のヒスチジン量も増加せず、結果的にはセロトニン量の増加につながらなかった。このことは、L型Hisからセロトニンを生合成する酵素がD型Hisに作用しないことと一致している。一方、ヒスタミンは脂肪細胞からの脂肪の分解を促し、血液中の遊離脂肪酸を増加させることが知られている。本実験でも、L型His群において遊離脂肪酸が血清中に放出されていた。しかしD型His群は、どの濃度のものもコントロール群と大きく変わらなかった。これは以上の結果から以下の二つ結論が導かれた。

①L型Hisは、血清中に遊離脂肪酸を多く放出しているためヒスタミンに変換されている。②D型Hisでは、血清中に遊離脂肪酸の増大が見られないため、ヒスタミンに変換されていない可能性があり、摂食抑制の効果はヒスタミン経由ではない。D型HisをL型Hisにラセミ化する酵素の報告は無いものの、ラセマーゼ作用したとしても、D型Hisにおける摂食抑効果は、ヒスタミン経由である可能性は低いと考えられる。

そこで、我々は血中亜鉛濃度に着目した。その結果、長期飼育の実験では各群間で差が見られなかったことから、長期のヒスチジン摂取では血中亜鉛濃度に影響を及ぼさないとと言える。一方、短期投与の実験では、血中亜鉛濃度がL、およびD型His両群で有意 ( $P < 0.05$ ) に低下していた。こ

のことから、短期間のヒスチジン摂取では血中亜鉛濃度を低下させ、食欲抑制効果を発揮するものと予想された。

以上の結果は、D型Hisの抗肥満作用への応用の一歩であり、ヒスタミンを介さない新たなメカニズムの可能性を示唆するものと期待される。なお今回結果として記載しなかったが、長期飼育の実験系D型His群のラットの腎臓周囲脂肪組織重量が他の群と比較して低下する傾向を示していたことから、今後脂肪の蓄積や燃焼に関係する因子の解析もあわせて行う予定である。

またHisのほかに近年の報告により、脳内でD型セリンは、哺乳類の脳に選択的に分布する内在性物質であり、また、N-メチル-Dアスパラギン酸 (NMDA) 受容体のグリシン結合部位の内在性アゴニストとして知られている。このことから、D型セリンは、グリシン結合部位を介してNMDA受容体の機能調整に関与しているのではないかと予想される。また、統合失調症患者の血液中のD型Serが一般の人よりも減少しているという研究報告がされるなど、脳内でのD型アミノ酸研究が盛んになっており、今後D型アミノ酸研究が栄養学のみならず医学分野でも応用されると期待される。

#### IV 要 約

生体内で利用されるL型アミノ酸のほかに天然ではその光学異性体であるD型アミノ酸が存在し、食品成分中に少なからず存在する。従って、我々は日常的にD型アミノ酸を摂取しているにも関わらず、その生理機能については不明なことが多い。そこで、本研究課題では新規のD型アミノ酸の生理作用の解析を目的として、近年、抗肥満作用を有すると示唆されているヒスチジンに焦点をあて、D型、L型のヒスチジンを摂取したときの抗肥満作用に及ぼす影響について実験を試み

た。その結果、L型のみならず、D型でも抗肥満作用のひとつである食欲抑制作用を示し、興味深いことに、L型の1/10量でも作用を示した。一方、L型ヒスチジンは脳内でヒスタミンに変換されることで抗肥満作用を示す結果を得たが、D型はヒスタミン経由で作用しない可能性が示された。このことは、D型ヒスチジンが独自の生理作用を有しているか、またはヒスタミンを介さないD型、L型共通の抗肥満作用の経路の可能性が示唆された。

#### 謝 辞

本実験系は山本友紀さん、中元志干帆さん、穴田美佐子さん、鈴木美そらさん、塚本陽子さんの

協力によるものです。また東京農業大学 生物応用化学科 田所忠弘教授にも多くの助言を頂きました。最後に本研究をご支援いただいた、財団法人浦上食品・食文化振興財団に厚く御礼申し上げます。

#### 文 献

- 1) Friedman M., 1999 *J. Agric. Food Chem.* 47 (9) : 3457-79
- 2) Kasaoka S., Tuboyama-Kasaoka N., Kawahara Y., Unoue S., Tsuji M., Ezaki O., Kato H., Tsuchiya T., Okuda H., Nakajima S. 2004 *Nutrition* 20 (11-12) :991-6
- 3) Schechter PJ., Prakash NJ., 1979 *Am. J. Clin. Nutr.* 32 (5) :1011-4
- 4) Nelson DL., Gehlert DR., 2006 *Endocrine* 29 (1) :49-60

## Analysis of Novel Function of D-Amino Acid in the Body

Yuji Yamamoto

(Tokyo University of Agriculture Department of Applied Biology and Chemistry)

Besides the L-amino acid which is used in the body, the D-amino acid, the enantiomer, exists in nature and can also be detected in the food materials in a great deal. This means that we daily intake rather high amount of D-amino acid and this may have a physiology impact to human which is not yet clear up to date. Thus, in this study we focused on one of the amino acid, histidine, which is recently suggested to have an anti-fating effect and examined whether there is a difference between D-histidine and L-histidine. As a final goal we would like to suggest the a novel value of D-amino acid in human health. D-histidine and L-histidine was given to rat and the anti-fating effect was determined. The gain of body weigh was slower in group which was given L-histidine. Interestingly, the D-histidine had a similar effect with 1/10 amount content of histidine. The anti-fating effect was due to the conversion of histidine to histamine in the brain which caused suppression of appetite. On the other hand, D-histidine showed no increase of histamine in brain. Thus, we conclude that D-histidine can cause appetite suppression either by a pathway independent to L-histidine or a complete new pathway which is common to D- and L-histidine.