

医学博士多田啓也君および医学博士菊地吾郎君の「高グリシン

血症に関する研究」(共同研究) に対する授賞審査要旨

高グリシン血症は、新生児ないし乳児期に痙攣、意識障害、筋緊張低下等の症状で発症し、数週以内に死亡するか、重篤な脳障害を来たす神経難病で、血液・髄液中のグリシンの著明な増量の特徴とする常染色体劣性の遺伝病である。先天代謝異常常症の中では比較的頻度の高い疾患であり、特に北欧に頻度が高く(フィンランドでは約一万人に一人の頻度)、欧米では主要な遺伝病の一つとして注目されている。我国でも既に四〇例以上の症例が発見されているが、新生児期に診断されないまま死亡する症例も多いと考えられる。本症の大部分は新生児期に発症する重症型であるが、一部に遅発型の症例が報告されている。遅発型は新生児期は無症状に経過し、その後漸次精神運動機能の遅れが見られるがその程度は症例により様々で、新生児型に比べれば遙かに軽い。

1 代謝障害の証明

グリシンは $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ という最も簡単なアミノ酸であるが、その生体内での代謝は多岐にわたる(図1)。高グリシン血症ではその名の示す如く血中グリシンの著明な上昇が見られることから、グリシン代謝の主要な経路の障害が推測されたが、多くの研究者の努力にも拘らず長い間本症の代謝障害部位は不明であった。当時ヘムの代謝を長年追及していた菊地君は、ヘム合成の基本的基質の一つがグリシンであることからグリシン代謝にも研究の関心

を向けていた。菊地君は一九六一年 Sagers らによって嫌気性細菌に於いて見出された反応、すなわちグリシンがテトラヒドロ葉酸 (THF) の存在下でメチレン-THF, CO_2 , NH_3 に分解する反応に注目し、この反応を触媒する酵素がラット肝ミトコンドリアに存在することを発見した。しかもこの酵素系は活性一炭素化合物 (C_1)、 CO_2 , NH_3 からグリシンを合成する逆反応をも可逆的に触媒することを明らかにし、この酵素系をグリシン開裂酵素系 (GCS) と命名した (一九六六年)。この逆反応は最も単純なアミノ酸であるグリシンの合成反応であり、従来知られていなかった新しい形式の炭酸固定反応であり、又、アンモニア固定反応でもある。後述するように高等生物では生理的にはグリシン分解、 C_1 供給の方向に作用しているが、微生物ではグリシン合成系としての役割を果たし、恐らく蛋白質の生成という生命の起源に関連した原始的且つ重要な反応であった可能性が考えられる。このように菊地君のグリシン開裂酵素系に関する研究は生理化学的に特筆すべき業績といえる。当時はかく見出された GCS が動物に於いて生理的に如何なる役割を果たしているかは全く不明であったが、GCS が動物でのグリシンの生理的代謝主経路であるというその生理的意義が高グリシン血症の研究によって証明されるに至った。

一九六九年東北大学小児科に高グリシン血症の患者が入院、多田君と菊地君の共同研究により患者の肝を分析した結果、本症患者では従来グリシン分解の主要経路と考えられていたセリンヒドロキシメチラーゼおよびセリンデヒドラターゼの活性は正常範囲であるのに対し、GCS の活性が著明に低下していることを見出し、本症の酵素欠損部位は GCS であることを世界で初めて明らかにした (一九六九年)。この知見はその後多くの研究者により追試確認され、現在では教科書的知識となっている。特筆すべきは本症の研究によって逆にヒトにおけるグリシン代謝の主要経

路が GCS によることが証明されたことである。これに關して Annual Review of Biochemistry (生化学年鑑) 一九八一年版の中で Wellner および Meister が、先天代謝異常の研究がヒトにおける新しい代謝経路の発見やその生理的意義の証明に大きく貢献した例として高グリシン血症に関する多田・菊地両君の研究を挙げている。

2 蛋白レベルの究明

菊地君は GCS がミトコンドリアのマトリックスに局在し、四種の酵素蛋白から構成される複合酵素系であることを明らかにした。すなわち、ピリドキサル燐酸を含む P 蛋白、リポ酸を含む H 蛋白、テトラヒドロ葉酸を必要とする T 蛋白 (lipamide dehydrogenase (L 蛋白)) から構成される。菊地君は GCS の各構成蛋白を分離精製し、それらを適当に組合せて GCS の部分反応を詳細に解析した結果、図 2 に示すような一連の反応連鎖によってグリシンは各 1 分子の C_1 , CO_2 , NH_3 に分解されることを明らかにした。

これら菊地君によって確立された GCS の四つの構成蛋白の何れが本症で欠損しているかを確かめるべく、多田君は本症の多数例について GCS の解析を進めた結果、新生児型の肝では GCS 活性は殆ど検出し得ない程低値を示したが、遅発型 (軽症型) では若干の残存活性 (五〜二%) が検出され、新生児型と遅発型との臨床型の差異は GCS 活性の障害の程度に基づき、かつことを明らかにした。さらに四つの GCS 構成蛋白の分析を行った結果、本症三三例中二八例 (すなわち八五%) は P 蛋白の特異的欠損に基づき、残りの五例 (一五%) 中四例は T 蛋白の特異的欠損、一例 (遅発型) は H 蛋白の質的異常 (リポ酸の欠落) に基づくことが見出された。したがって本症の大部分は P 蛋白欠損に基づくが、GCS の中、P、H、T いずれの構成蛋白の欠損でもグリシン開裂反応の障害を来し、本

症の病因となり得ることが示された。

3 DNAレベルの検索(遺伝子変異部位の同定)

上述の如く本症の大部分はP蛋白欠損に基づくことから、多田君らは本症の病因を遺伝子レベルで究明するためヒトP蛋白をコードするcDNAのクローニングを行い、ヒトP蛋白cDNAは全長3,705bpより成り、オープンリーディングフレームは一、〇二〇個のアミノ酸をコードする事を見出した。さらにP蛋白のゲノム遺伝子の単離に成功し、ヒトのP蛋白遺伝子は二五個のエクソンを含み全長155Kb以上に及ぶことを明らかにした。次いでマッピングの結果、ヒトP蛋白遺伝子は染色体6p13に位置することを証明した。

かく得られたヒトP蛋白cDNAを用いて本症患者の遺伝子解析を進めた。日本人症例では一九エクソンに三塩基の変異があり、その結果N末端より七五六番目のフェニルアラニンが一個欠落したP蛋白(発現実験により活性が〇)が作られていることが見出された。本症が高頻度に見られるフィンランドの症例では、その七〇%がエクソン一四の点変異(T→G)が病因であり、P蛋白の五六四番目のセリンがインロイシンに置換していることが判明した(S564I変異)。図3はP蛋白構造上の上記変異の位置を示したものであり、S564Iの変異はセリン564→トリプトファン573とセリン807→トリプトファン815の繰返し構造のN末端に位置している。この繰返し構造は鶏やラットのP蛋白に於いても存在しており、P蛋白の活性発現に重要な構造と推測される。菊地君らにより鶏のP蛋白に於いて補酵素であるピリドキサル燐酸が結合することが証明されているリジンの部位は、ヒトのP蛋白ではリジン754に相当するが、この部位の近傍のフェニルアラニン756が上述の日本人症例では欠落している。以上の変異はいずれも新生児型高

グリシン血症々例で見出されたものであるが、遅発型（軽症）高グリシン血症々例（P蛋白の若干の残存活性が認められた例）では三九一番目のメチオニンがイソロイシンに置換する点変異が見出された（図3）。この部位は前述の繰返し構造からかなり離れた位置である。このように本症々例の変異部位の検索はP蛋白の構造と機能の関係を明らかにする上で極めて重要な知見を提供するものと言える。

4 発症機構の解明

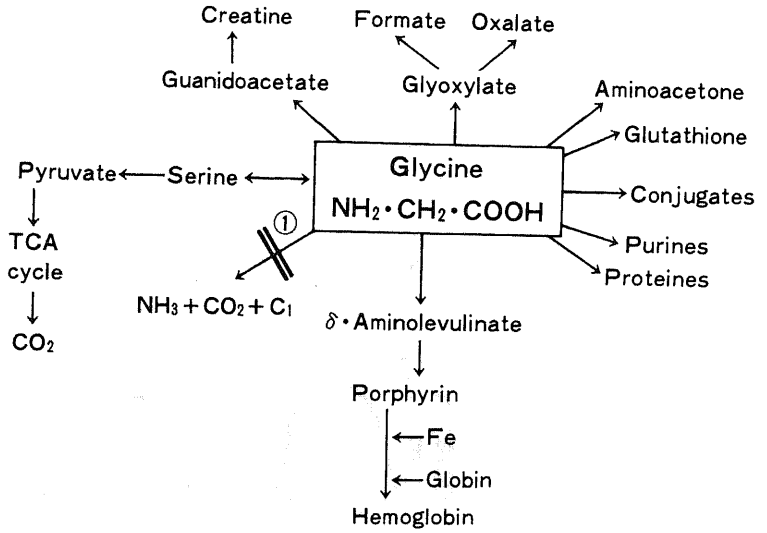
多田君は本症の豊富な臨床的観察並びに動物実験に基づき次の様な発症機構を提示した。脳におけるグリシン開裂酵素の欠損↓脳内グリシン濃度の上昇↓NMDA受容体への過剰刺激↓イオンチャネルの活性化↓Ca⁺⁺の流入↓エンドヌクレアーゼの活性化↓各DNAの断片化↓ニューロン細胞死↓不可逆的神経障害。

就中、グリシン開裂酵素がアストロサイトに局在し、NMDA受容体のアロステリックモジュレーターとして作用するグリシンの濃度を調節するという役割を明らかにした点及びグルタミン酸によるニューロン核の断片化が神経興奮毒性の細胞内機構であることを示唆する実験成績は独創性の高い知見であり、これまで全く手の施しようのなかったこの重篤な神経難病の治療に一条の可能性を開いた意味で注目に値する。

以上の研究業績に対して多田君は昭和五七年ノエル・レイン賞（英国）を受賞している。この賞は一九八一年ヨーロッパ先天代謝異常学会に於いて創設された国際賞であり、これまで日本人として唯一人の受賞である。国内の賞としては昭和五八年日本ビタミン学会賞および日本人類遺伝学会賞、昭和六〇年日本医師会医学賞（臨床医学部門）、平成元年武田医学賞、平成二年第一回先天代謝異常学会賞（日本IBM賞）が授与されている。また、国際先天代謝

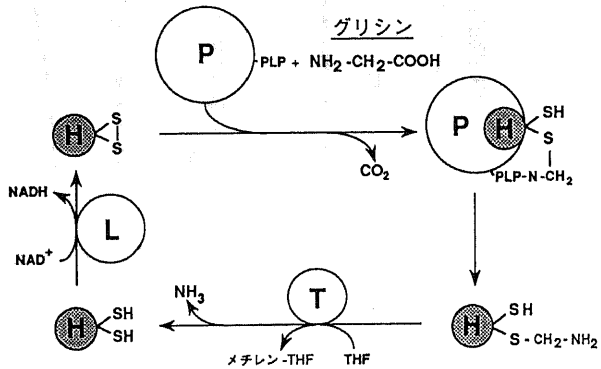
異常学会、国際小児科学会、ヨーロッパ先天代謝異常学会等で度々特別講演ないし招待講演に招かれている。一方、菊地君も内藤記念科学振興賞（昭和五一年）、日本医師会医学賞（基礎医学部門、昭和五六年）、紫綬褒章（昭和六〇年）を受賞している。また、ゴードン・リサーチ・カンファランス、国際生化学会議等で度々招待講演を行っている。

本研究は高グリシン血症という神経難病の病因・病態を明らかにし、治療・予防への糸口を開いたのみならず、それまで生理的意義が不明であったグリシン開裂反応がヒトにおけるグリシンおよびセリン代謝の主要経路であること、特に脳に於いて神経伝達物質としてのグリシンの濃度調節に重要な役割を担っていることを明らかにした意義が大きい。また、本研究は臨床・基礎双方の研究者の密接な協力により臨床像から診断法の確立、酵素欠損部位の証明、蛋白レベルさらに遺伝子レベルの異常、さらに発症機構に至るまで我国で独占的に解明された独創性の高い仕事である。特に欧米に多い重篤な遺伝病の解明が我国で達成されたという点で国際的貢献の大きい業績と評価される。



① グリシン開裂酵素

図1 グリシンの代謝経路



Ⓟ : P 蛋白, Ⓜ : H 蛋白, Ⓣ : T 蛋白, Ⓛ : L 蛋白

図2 グリシン開裂系の作用機構

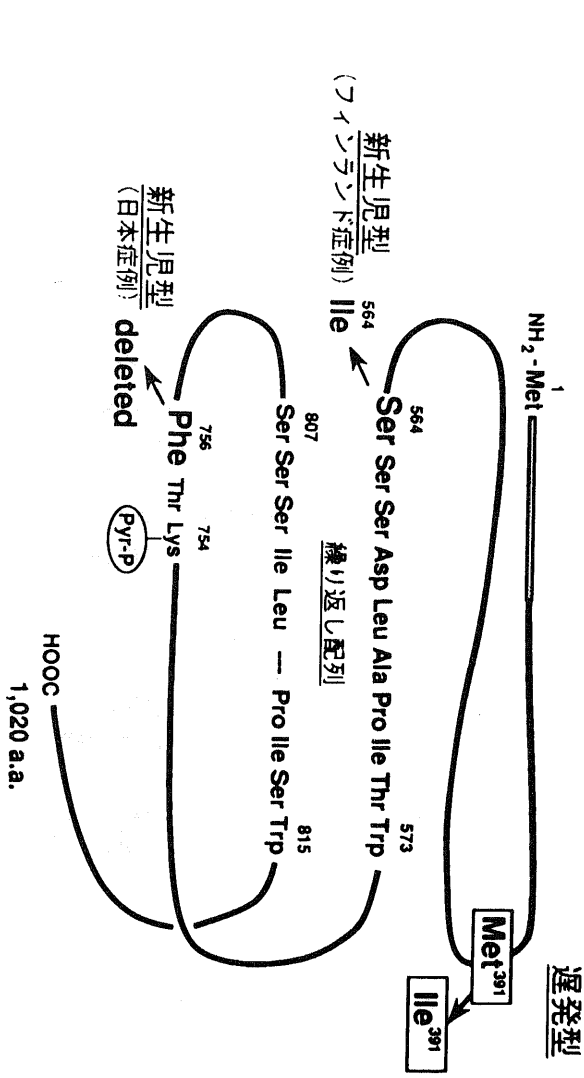


図 3 高ゲリソン血症における P 蛋白遺伝子の変異部位

主要原著論文

後田朝男 氏 (肥後ニシテ醫學博士ニシテ)

- 1) Tada, K., Yoshida, T., Morikawa, T., Minakawa, A., Wada, Y., Ando, T. and Shimura, K. (1963) Idiopathic hyperglycinemia. *Tohoku J. exp. Med.*, 80, 218 - 226.
- 2) Tada, K. and Ando, T. (1964) A possibility of heterozygosity in the parents. *Tohoku J. exp. Med.*, 82, 164 - 167.
- 3) Tada, K., Narisawa, K., Yoshida, T., Konno, T., Yokoyama, Y., Nakagawa, H., Tanno, K., Mochizuki, K., Arakawa, T., Yoshida, T. and Kikuchi, G. (1969) Hyperglycinemia: A defect in glycine cleavage reaction. *Tohoku J. exp. Med.*, 98, 289 - 296.
- 4) Yoshida, T., Kikuchi, G., Tada, K., Narisawa, K. and Arakawa, T. (1969) Physiological significance of glycine cleavage system in human liver as revealed by the study of a case of hyperglycinemia. *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, 35, 577 - 583.
- 5) Wada, Y., Tada, K., Takada, G., Omura, K., Yoshida, T., Kuniya, T., Aoyama, T., Hakui, T. and Harada, S. (1972) Hyperglycinemia associated with hyperammonemia: In vitro glycine cleavage in liver. *Pediatr. Res.*, 6, 622 - 625.
- 6) Tada, K., Corbeel, L. M., Beckels, R. and Eggermont, E. (1974) A block in glycine cleavage reaction as a common mechanism in ketotic and nonketotic hyperglycinemia. *Pediatr. Res.*, 8, 721 - 723.
- 7) Hayasaka, K., Narisawa, K., Satoh, T., Takeda, H., Metoki, K., Tada, K., Hiraga, K., Aoki, T., Kawakami, T., Akamatsu, H. and Matsuo, N. (1982) Glycine cleavage system in ketotic hyperglycinemia: a reduction of H-protein activity. *Pediatr. Res.*, 16, 5 - 7.

- 8) Hayasaka, K. and Tada, K. (1983) Effects of the metabolites of the branched-chain amino acids and cysteamine on the glycine cleavage system. *Biochemistry International*, 6, 225 - 230.
- 9) Hayasaka, K., Tada, K., Kikuchi, G., Winter, S. and Nyhan, W. L. (1983) Nonketotic hyperglycinemia : Two patients with primary defects of P-protein and T-protein, respectively, in the glycine cleavage system. *Pediatr. Res.*, 17, 967 - 970.
- 10) Tada, K. and Hayasaka, K. (1984) Molecular lesion of nonketotic hyperglycinemia. *J. Inherit. Metab. Dis.*, 7, 143 - 144.
- 11) Schutgens, R. B. H., Ket, J. L., Hayasaka, K. and Taka, K. (1986) Nonketotic hyperglycinemia due to a deficiency of T-protein in the glycine cleavage system in liver and brain. *J. Inherit. Metab. Dis.*, 9, 208 - 214.
- 12) Haan, E. A., Kirby, M. M., Tada, K., Hayasaka, K. and Danks, D. M. (1986) Difficulties in assessing the effect of strychnine on the outcome of nonketotic hyperglycinemia. Observations on the sisters with a mild T-protein defect. *Eur. J. Pediatr.*, 145, 267 - 270.
- 13) Borrone, C., Bachmann, C., Di Rocco, M., Tada, K. and Hayasaka, K. (1986) *J. Inherit. Metab. Dis.*, 9, 402 - 403.
- 14) Hayasaka, K., Tada, K., Fueki, N., Takabayashi, I., Igarashi, A., Takabayashi, T. and Baumgartner, R. (1987) Feasibility of prenatal diagnosis of nonketotic hyperglycinemia : Existence of the glycine cleavage system in placenta. *J. Pediatr.*, 110, 124 - 126.
- 15) Hayasaka, K., Tada, K., Fueki, N., Nakamura, Y., Nyhan, W. L., Schmidt, K., Packman, S., Seashore, M. R., Haan, E., Danks, D. M. and Schutgens, R. B. H. (1987) Nonketotic hyperglycinemia : Analyses

- of glycine cleavage system in typical and atypical cases. *J. Pediatr.*, 110, 873 - 877.
- 16) Kume, A., Kure, S., Tada, K. and Hiraga, K. (1988) The impaired expression of glycine decarboxylase in patients with hyperglycinemia. *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, 154, 292 - 297.
 - 17) Tada, K. (1989) A survey on prenatal diagnosis of inherited metabolic diseases in Japan. *J. Inherit. Metab. Dis.*, 12, 260 - 262.
 - 18) Tada, K., Kure, S., Kume, A. and Hiraga, K. (1990) Genomic analysis of nonketotic hyperglycinemia: A partial deletion of P-protein gene. *J. Inherit. Metab. Dis.*, 13, 766 - 770.
 - 19) Kure, S., Narisawa, K. and Tada, K. (1991) Structural and expression analyses of normal and mutant mRNA encoding glycine decarboxylase : Three base deletion in mRNA causes nonketotic hyperglycinemia. *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, 174, 176 - 182.
 - 20) Kure, S., Tomimaga, T., Yoshimoto, T., Tada, K. and Narisawa, K. (1991) Glutamate triggers inter-nucleosomal DNA cleavage in neuronal cells. *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, 179, 39 - 45.
 - 21) Sato, K., Yoshida, S., Fujiwara, K., Tada, K. and Tohyama, M. (1991) Glycine cleavage system in astrocytes. *Brain Res.*, 567, 64 - 70.
 - 22) Kure, S., Narisawa, K. and Tada, K. (1992) Enzymatic diagnosis of nonketotic hyperglycinemia with lymphoblasts. *J. Pediatr.*, 120, 95 - 98.
 - 23) Kure, S., Takayanagi, M., Narisawa, K., Tada, K. and Leisti, J. (1992) Identification of a common mutation in Finnish patients with nonketotic hyperglycinemia. *J. Clin. Invest.*, 90, 160 - 164.
 - 24) Tada, K. (1992) Nonketotic hyperglycinemia : Molecular lesion, diagnosis and pathophysiology. *J. Inherit. Metab. Dis.*, in press.

- 25) Tada, K. (1992) Nonketotic hyperglycinemia : A life threatening disorder in the neonate. *Early Human Development*, 29, 75 - 81.
- 高シリン血症以外の先天性代謝異常に関する英文原著論文一九四〇
 新地卓郎著 (シリン血症に関する論文)
- 1) Tsuiki, S. and Kikuchi, G. (1962) Catabolism of glycine in *Rhodopseudomonas spheroides*. *Biochim. Biophys. Acta*, 64, 514 - 525.
 - 2) Kawasaki, H., Sato, T. and Kikuchi, G. (1966) A new reaction for glycine biosynthesis. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 23, 227 - 233.
 - 3) Sato, T., Motokawa, Y., Kochi, H. and Kikuchi, G. (1967) Glycine synthesis by extracts of acetone powder of rat-liver mitochondria. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 28, 495 - 501.
 - 4) Kikuchi, G., Sato, T., Kochi, H., Motokawa, Y. and Sato, N. (1968) On the mechanism of new reaction for glycine biosynthesis in liver mitochondria. Symposium on Pyridoxal Enzymes (Yamada, K., Katunuma, N. and Wada, H. eds.) pp. 113 - 115, Maruzen.
 - 5) Sato, T., Kochi, H., Motokawa, Y., Kawasaki, H. and Kikuchi, G. (1969) Glycine metabolism by rat liver mitochondria. I. Synthesis of two molecules of glycine from one molecule each of serine, bicarbonate and ammonia. *J. Biochem.*, 65, 63 - 70.
 - 6) Motokawa, Y. and Kikuchi, G. (1969) Glycine metabolism by rat liver mitochondria. II. Methylene tetrahydrofolate as the direct one carbon donor in the reaction of glycine synthesis. *J. Biochem.*, 65, 71 - 75.

- 7) Sato, T., Kochi, H., Sato, N. and Kikuchi, G. (1969) Glycine metabolism by rat liver mitochondria. III. The glycine cleavage and the exchange of carboxyl carbon of glycine with bicarbonate. *J. Biochem.*, 65, 77 - 83.
- 8) Yoshida, T., Kikuchi, G., Tada, K., Narisawa, K. and Arakawa, T. (1969) Physiological significance of glycine cleavage system in human liver as revealed by the study of a case of hyperglycemia. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 35, 577 - 583.
- 9) Tada, K., Narisawa, K., Yoshida, T., Komno, T., Tanno, K., Mochizuki, K., Arakawa, T., Yoshida, T. and Kikuchi, G. (1969) Hyperglycemia : A defect in glycine cleavage reaction. *Tohoku J. exp. Med.*, 98, 289 - 296.
- 10) Kochi, H. and Kikuchi, G. (1969) Reactions of glycine synthesis and glycine cleavage catalyzed by extracts of *Arthrobacter globiformis* grown on glycine. *Arch. Biochem. Biophys.*, 132, 359 - 369.
- 11) Motokawa, T. and Kikuchi, G. (1969) Glycine metabolism by rat liver mitochondria. IV. Isolation and characterization of hydrogen carrier protein, an essential factor for glycine metabolism. *Arch. Biochem. Biophys.*, 135, 402 - 409.
- 12) Motokawa, Y., Hiraga, K., Kochi, H. and Kikuchi, G. (1970) Evidence for the presence of a protein-bound intermediate in the cleavage and the synthesis of glycine. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 38, 771 - 778.
- 13) Yoshida, T. and Kikuchi, G. (1970) Major pathways of glycine and serine catabolism in rat liver. *Arch. Biochem. Biophys.*, 139, 380 - 392.
- 14) Yoshida, T. and Kikuchi, G. (1971) Significance of the glycine cleavage system in glycine and

- serine catabolism in avian liver. Arch. Biochem. Biophys., 145, 658 - 668.
- 15) Motokawa, Y. and Kikuchi, G. (1971) Glycine metabolism in rat liver mitochondria. V. Intranitochondrial localization of the reversible glycine cleavage system and serine hydroxymethyltransferase. Arch. Biochem. Biophys., 146, 461 - 466.
 - 16) Motokawa, Y. and Kikuchi, G. (1972) Isolation and partial characterization of the components of the reversible glycine cleavage system of rat liver mitochondria. J. Biochem., 72, 1281 - 1284.
 - 17) Hiraga, K., Kochi, H., Motokawa, Y. and Kikuchi, G. (1972) Enzyme complex nature of the reversible glycine cleavage system of cock liver mitochondria. J. Biochem., 72, 1285 - 1289.
 - 18) Yoshida, T. and Kikuchi, G. (1972) Comparative study on major pathways of glycine and serine catabolism in vertebrate livers. J. Biochem., 72, 1503 - 1516.
 - 19) Yoshida, T. and Kikuchi, G. (1973) Major pathway of serine and glycine catabolism in various organs of the rat and cock. J. Biochem., 73, 1013 - 1022.
 - 20) Kochi, H. and Kikuchi, G. (1974) Mechanism of the reversible glycine cleavage reaction in *Arthrobacter globiformis*. I. Purification and function of protein components required for the reaction. J. Biochem., 75, 1113 - 1127.
 - 21) Motokawa, Y. and Kikuchi, G. (1974) Glycine metabolism by rat liver mitochondria. Reconstitution of the reversible glycine cleavage system with partially purified protein components. Arch. Biochem. Biophys., 164, 624 - 633.
 - 22) Motokawa, Y. and Kikuchi, G. (1974) Glycine metabolism by rat liver mitochondria. Isolation and some properties of the protein-bound intermediate of the reversible glycine cleavage reaction. Arch.

- Biochem. Biophys, 164, 634 - 640.
- 23) Kochi, H. and Kikuchi, G. (1976) Mechanism of reversible glycine cleavage reaction in *Arthrobacter globiformis*. Function of lipoic acid in the cleavage and synthesis of glycine. Arch. Biochem. Biophys., 173, 71 - 81.
 - 24) Motokawa, Y., Kikuchi, G., Narisawa, K. and Arakawa, T. (1977) Reduced level of glycine cleavage system in the liver of hyper-glycinemia patients. Clin. Chim. Acta, 79, 173 - 181.
 - 25) Kochi, H., Hayasaka, K., Hiraga, K. and Kikuchi, G. (1979) Reduction of the level of the glycine cleavage system in the rat liver resulting from administration of dipropylacetic acid : An experimental approach to hyperglycinemia. Arch. Biochem. Biophys., 198, 589 - 597.
 - 26) Hayasaka, K., Kochi, H., Hiraga, K. and Kikuchi, G. (1980) Purification and properties of glycine decarboxylase, a component of the glycine cleavage system, from rat liver mitochondria and immunochemical comparison of this enzyme from various sources. J. Biochem., 88, 1193 - 1199.
 - 27) Kikuchi, G., Hiraga, K. and Yoshida, T. (1980) Role of the glycine-cleavage system in glycine and serine metabolism in various organs. Biochem. Soc. Trans., 8, 504 - 506.
 - 28) Hayasaka, K., Kochi, H., Hiraga, K. and Kikuchi, G. (1980) Occurrence of a catalytically less active glycine decarboxylase in the liver of rat treated with dipropylacetic acid. Biochem. Intern., 1, 410 - 416.
 - 29) Hiraga, K. and Kikuchi, G. (1980) The mitochondrial glycine cleavage system : Purification and properties of glycine decarboxylase from chicken liver mitochondria. J. Biol. Chem., 255, 11664 - 11670.

- 30) Hiraga, K. and Kikuchi, G. (1980) The mitochondrial glycine cleavage system : Functional association of glycine decarboxylase and aminomethyl carrier protein. *J. Biol. Chem.*, 255, 11671 - 11676.
- 31) Hiraga, K., Kochi, H., Hayasaka, K., Kikuchi, G. and Nyhan, W.L. (1981) Defective glycine cleavage system in nonketotic hyperglycinemia. Occurrence of a less active glycine decarboxylase and an abnormal aminomethyl carrier protein. *J. Clin. Invest.*, 68, 525 - 534.
- 32) Hiraga, K. and Kikuchi, G. (1982) The mitochondrial glycine cleavage system : Differential inhibition by divalent cations of glycine synthesis and glycine decarboxylation in the glycine-CO₂ exchange. *J. Biochem.*, 92, 937 - 944.
- 33) Hiraga, K. and Kikuchi, G. (1982) The mitochondrial glycine cleavage system : Inactivation of glycine decarboxylase as a side reaction of the glycine decarboxylation in the presence of aminomethyl carrier protein. *J. Biochem.*, 92, 1489 - 1498.