

# ポリアミン Polyamine

Vol.4 No.2  
Nov. 2017

## 巻頭言

草野 友延

## シリーズ ポリアミン研究

早田 邦康

松本 光晴

## 学会レビュー

石井 友理

太田 宏一

## 最新の研究紹介

石井 友理

中嶋 美沙

秀瀬 涼太

## 最新の論文紹介

太田 宏一

佐原 潤平

志村 麻衣

福井 太郎

# 日本ポリアミン学会

The Japanese Society of Polyamine Research



# ポリアミン Polyamine

Vol. 4 No. 2  
Nov. 2017

## 巻頭言

- ・ポリアミン鉱山に眠る鉱脈 草野 友延 33

## シリーズ ポリアミン研究

- ・ポリアミンとアンチエイジング 早田 邦康 35
- ・腸内細菌由来ポリアミンのアンチエイジング機能 松本 光晴 48

## 学会レビュー

- ・2017年ポリアミンに関するゴードン会議に参加して 石井 友理 61
- ・2017年 ゴードン会議「ポリアミン」に参加して 太田 宏一 66

## 最新の研究紹介

- ・酢酸菌の転写因子Lrpはメチオニン代謝とポリアミン恒常性維持に重要である  
石井 友理、赤坂 直紀、佐古田 久雄、秀瀬 涼太、藤原 伸介 68
- ・*Thermus thermophilus*の長鎖・分岐鎖ポリアミンは、高温環境下でのリボソーム、tRNA<sup>His</sup>、tRNA<sup>Tyr</sup>の維持に必要である  
中嶋 美沙、山上 龍太、富川 千恵、越智 裕貴、森屋 利幸、朝原 治一、Dominique Fourmy、吉澤 聡子、大島 泰郎、堀 弘幸 68
- ・分岐鎖ポリアミン合成酵素の構造機能相関 秀瀬涼太、藤原伸介 69
- ・超好熱菌*Thermococcus kodakarensis*の新規アセチルポリアミンの同定  
秀瀬 涼太、藤原 伸介 69

## 最新の論文紹介

- ・スペルミジンは、シナプス前活動領域の面積の増加とシナプス前細胞のシナプス小胞の放出を抑制することによって、加齢による記憶障害を抑制する 太田 宏一 70
- ・ペプチド合成においてアミノ酸基質がポリアミン、eIF5A、ハイプシン要求性に与える影響  
佐原 潤平 70
- ・放線菌におけるポリアミン分解利用経路の初発反応酵素GlnA3 志村 麻衣、根本 直樹 71
- ・スペルミジンによるマクロファージを介した自己免疫性疾患に対する抗炎症作用 福井 太郎 71

事務連絡 72

役員・事務局・委員会・賛助会員 73

編集後記 74



# ポリアミン鉱山に眠る鉱脈

草野 友延

(東北大学名誉教授)

今年1月の千葉工業大学におけるポリアミン学会第8回年会で私の興味を引いた研究発表の一つは、石井友理さん（関西学院大学の藤原先生のグループ）のものであった。改めて、要旨集の一般講演8を見てみると「食酢は汎用調味料であると同時に、ショウジョウバエの誘引作用を有することから、捕虫器原料としても用いられている。(中略)ミバエはプトレスシンに強く誘引される。」と記されている。2016年5月号のPLOS BiologyにMax-Planck研のHussain *et al*らは、果物の熟度とショウジョウバエ誘引性の関係、その誘引物質がポリアミンであること、そしてショウジョウバエにおけるポリアミン嗅覚・味覚受容体を同定したことを報告しているが、石井さんらの発表はこの論文の発表内容とも合致するものであった。2013年、Hussain *et al*ら（この時点での所属はUniv. of Koeln）は、ゼブラフィッシュが死んだ仲間から忌避行動を示すこと、その原因物質は死んだゼブラフィッシュから発せられるカダベリンであること、さらにはカダベリン受容に関わるポリアミンセンサーについてPNASに報告している。こうした生物種間あるいは生物種内におけるコミュニケーションツールとしてのポリアミンとその受容体に関する研究は、ポリアミン鉱山の新たな鉱脈となるのではないだろうか。我々も、植物のポリアミン受容あるいはシグナル伝達が異常になっている個体を得ようとシロイヌナズナのLoss-of-functionおよびGain-of-function種子プールからスペルミン耐性株の選抜を行ってきたが、残念ながら再現性のある良い結果を得ることが出来なかった。しかし、岡山大学の高橋先生のグループはポリアミン耐性シロイヌナズナ個体を単離して原因遺伝子を特定している（Frontiers in Plant Sciences 2016に公表）。今後の研究の進展に期待したい。各種生物におけるポリアミン受容体の同定等も新たな、そして有望なポリアミン鉱山の鉱脈ではないだろうか。

植物のポリアミンの異化反応にかかわる酵素の一つであるポリアミン酸化酵素（Polyamine oxidase, PAO）遺伝子にも埋もれた鉱脈が存在する。シロイヌナズナとイネ植物には、5つと7つのPAO遺伝子がそれぞれ存在する。前者のAtPAO2、AtPAO3そしてAtPAO4、後者のOsPAO3、OsPAO4そしてOsPAO5遺伝子がコードするPAO酵素はいずれもパーオキシゾームに局在することが明らかにされている。興味深いことに、これらのパーオキシゾーム局在型酵素遺伝子のmRNAには5'-leader領域に進化的に保存された上流ORF (upstream ORF、uORF)が存在する。ポリアミン代謝系酵素遺伝子におけるuORFの役割に関してはSAMDC mRNAの研究がよく知られている。すなわち、上述のuORF とポリアミン内在量によってSAMDC mRNAからの主ORFの翻訳が調節される。その結果、ポリアミンの細胞内濃度が一定範囲



に保たれるのである。メキシコのグループが*AtPAO2*の系を用いて、上述のuORFが*AtPAO2*主ORFの翻訳を負に制御していると結論付けている (Plant Physiol Biochem 2016)。我々が数年間行った解析結果は、彼らの結果を支持するものではなかった。すなわち、*AtPAO3* mRNAのuORF配列は*AtPAO2* mRNAの当該配列に極めて類似しているが、*AtPAO3* mRNA上のuORF部分の開始コドンに変異を導入しuORF部分での翻訳が起こらないようにした場合、主ORF部分の翻訳量は予測とは異なり低下するのである。従って、我々は植物パーオキシゾーマル型PAO遺伝子におけるuORFの役割は単純な翻訳制御ではないと考察している。このuORFが果たす役割の解明も、期待できる研究鉤脈であると考えている。

テレビのサプリメントのCMを見ていると、しじみの元気パワーの源はオルニチンである、そしてアルギニンには滋養強壮効果がある、と謳っている。植物に目を転じてみると、アフリカ、ボツワナ産の野生スイカは大変乾燥ストレスに耐性を示すが、日本国内の栽培スイカとの比較研究からシトルリンが乾燥耐性の鍵物質であることが、奈良先端大の横田先生のグループによって明らかにされている。こうしたポリアミン前駆体が関与する研究課題にも有望な鉤脈が存在するかもしれない。

改めて、ポリアミン学会の会員の皆さん方には各自の研究領域に立ち返って、もう一度熟慮していただきたい。現在取り組んでいる研究課題に匹敵する、あるいはそれらを凌ぐ新たなポリアミン研究の鉤脈が、皆さん方の手によって掘り当てられて日の目をみる日を待っているのではないだろうか。そうした皆さん方の研究成果が、近い将来に研究論文として公表された際には、ポリアミン研究の再びの隆盛が起こり、ポリアミン鉤山は多くの研究者で満ち溢れるのではないだろうか。

イリノイ大学シカゴ校のSimon Silver教授（細菌の重金属耐性研究の第一人者）からの最近のメールによると、Seymour Cohen先生は今年4月に100歳の誕生日を迎えられたそうである。

会員の皆様のご健康とポリアミン研究の隆盛を切に祈って、ペンを置くことにする。

# ポリアミンとアンチエイジング

早田 邦康

自治医科大学大学院 教授

自治医科大学附属さいたま医療センター循環器病臨床医学研究所 所長

(〒330-8503埼玉県さいたま市大宮区天沼町1-847)

連絡先 早田邦康、e-mail: [soda@jichi.ac.jp](mailto:soda@jichi.ac.jp)

## 1. はじめに

私は自治医大医学部を卒業し、離島の診療所などの僻地勤務や地域医療に携わった。よって、研究の分野に足を踏み入れたのは、医学部卒業後10数年を経過してからであった。研究も目的は、ただ単純に医学博士という看板がほしいだけで、科学を追求するなどという高い志はどこにもなかったように覚えている。与えられた学位取得のための研究テーマは癌悪液質であった。癌患者は体脂肪の消失による体重減少や免疫・内分泌・電解質異常が発生するが、その病態に関する研究であった。しかし、悪液質という病態はギリシャ時代から認識されていたことが分かっているが（言葉の由来がギリシャ語のKakos = bad, とHexis = conditionを組み合わせたもの）、多くの研究者の努力によっても完全には解き明かされていない。私も例外ではなく、病態の探索中に迷子になっていたことを覚えている。その後1996年にニューヨークの研究所に留学する機会があり、ロックフェラー研究所の教員宿舎に住み、マンハッタンライフを楽しんだ。毎日無骨な鉄の塊のクィーンボロー橋 (Queensboro Bridge) を眺めて、「100年も前にこんな大量の鉄を使った巨大な橋を造ることのできる国を相手に戦争を始めようと思ったどこかの国の指導者達は、“百聞は一見にしかず”という言葉を知らなかったのかな？」と勝手な感慨に浸っていたのを覚えている。このまま書き進めるとマンハッタンライフの楽しい思い出の記事になりそうなので、研究の話に舵を切ることにする。

私が最初にポリアミンという名前を知ったのは、そのNYの留学先の研究所である。当初私に与えられたのは開発されたばかりの薬剤に関する研究であった。しかし、隣のグループで“ポリアミン”という聞いたことのない名前を連呼しているのを聞きつけて、無理やりそちらの研究に参加させてもらうことにした。研究所での研究生活は1年間という短い期間であったが、研究だけの生活 (+マンハッタンライフ) は楽しい思い出しか残っていない。

短い研究留学を終えて帰国すると、私には自治医大卒業医師の本業である僻地医療が茨城で待っていた。もともと僻地医療は専門(?)であるので、茨城県の田舎(?)での勤務はそれほど苦痛ではなかった。しかし、習慣というのは恐ろしいもので、留学中についてしまった“論文を読む癖”で、患者の診療とは直接関係のないポリアミンの文献を読み続けていた。ポリアミンは先人たちによる膨大な量の研究成果があり、その成果が記載されている論文を読むのに飽きることはなかった。

日本での研究を再開し始めることができたのは、2002年になってからだと記憶している。もともと短期集中型の性格であるために、大学での臨床の間に昼となく夜となく、土日や盆・正月も関係なく、今まで疑問に思っていたことを解決するために、研究に取り掛かったことを覚えている。日本ポリアミン研究会に参加したのは、札幌で開催された第19回の会議が最初であるように覚えている(2004年(平成16年))。それまで、医学系の学会にしか参加したことのない私にとって、様々な分野で研究

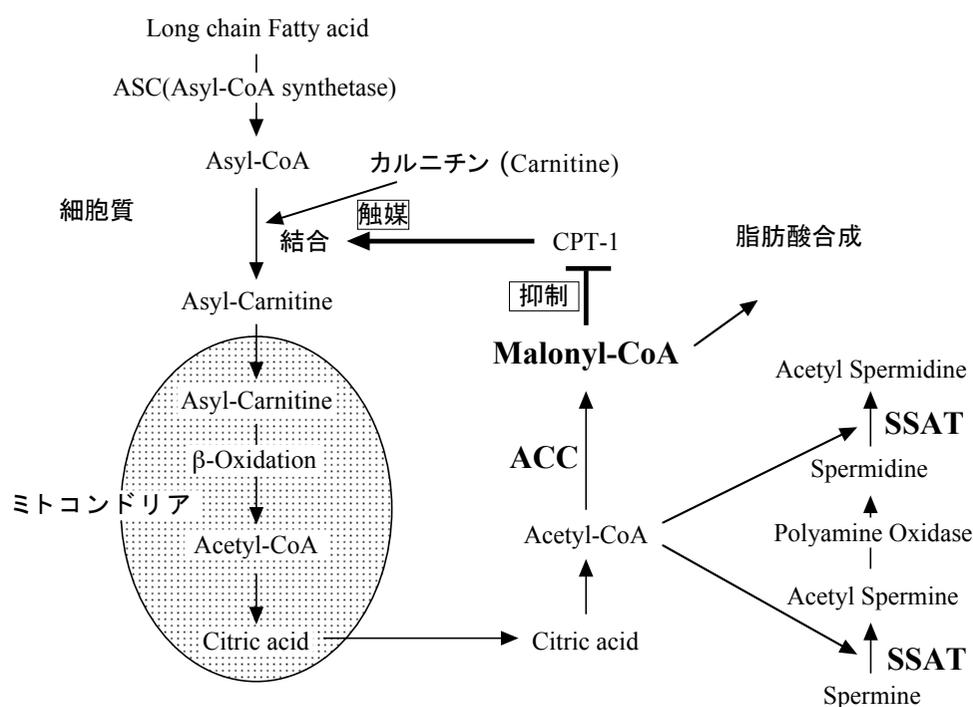


図1. 脂質のβ酸化とポリアミンの関係

脂肪酸はエネルギー源として好氣的に代謝される（β酸化）。カルニチンは脂肪酸をミトコンドリア内部に運搬する役割を担う。ミトコンドリア内膜はアシルCoAを直接透過しないため、カルニチンが脂肪酸アシル運搬体の役割を果たす（動植物共通）。脂肪酸アシルCoAはカルニチンと一時的に結合し、脂肪酸アシルカルニチンを生成する。この反応はカルニチンアシルトランスフェラーゼ1 (CPT-1) により触媒される。その後、脂肪酸はミトコンドリア内でβ酸化を受け酢酸にまで分解されながら、生成したアセチルCoAはクエン酸回路を通じてエネルギーに転換される。

細胞の外からのポリアミンの供給は、ポリアミン分解酵素であるSSATを活性化する。SSATは補酵素であるアセチルCoA (Acetyl-CoA) を必要とするので、その活性化はアセチルCoAの消費を促進する。アセチルCoAの減少はマロニルCoA (Malonyl-CoA) 量の減少と関連する。マロニルCoAは脂肪酸合成の原料でもあり、その低下によって脂肪の合成が制限される。また、マロニルCoAはCPT-1の活性を制御しており、マロニルCoAの減少はCPT-1の抑制を解除することになり、CPT-1の作用であるカルニチンとアシルCoAの結合を促進し、脂質のβ酸化が生じやすくなる。

SSAT : spermine/spermidine-N<sup>1</sup>-acetyltransferase、ACC : Acetyl-CoA Carboxylase、CPT-1 : carnitine palmitoyl-transferase 1

する研究者が一同に会し、本当に楽しそうに議論を交わしているのが新鮮に映ったことを今でも覚えている。

## 2. ポリアミンと癌の病態

ご存知のように、これまでもポリアミンと癌の関係に関する多くの研究がある。癌患者の血中ではポリアミン濃度が上昇して尿中排泄量が増加しており<sup>1)</sup>、血中ポリアミン濃度が高く尿中ポリアミン排泄量が多い癌患者の予後は悪いことが明らかにされている<sup>2)</sup>。癌患者の血中ポリアミン濃度の上昇と尿中排泄の増加は、癌細胞内で新たに合成されたポリアミンが血液に移行し、尿中に排泄されるため

ある。その根拠としては、腫瘍を完全切除することによって血中濃度が低下して尿中排泄量は減少し、癌再発によってこれらが再上昇することがあげられる<sup>3)</sup>。ポリアミンは細胞増殖因子であり、ポリアミン合成能の高い癌の増殖速度が速いことは推測可能である。しかし、癌患者の予後は癌細胞の悪性度、すなわち転移・浸潤の能力の高さによって規定される。ご存知のように、ポリアミンは体内でフリーな状態で存在する量はわずかである。大半は細胞に結合して存在し、血中でも赤血球や白血球などの細胞成分に結合している<sup>4)</sup>。

そこで、ポリアミンが悪性度を増強（すなわち癌の進行を促進）している可能性を検討した。癌患者

では血液細胞内、例えば赤血球と白血球のポリアミン濃度が高い。赤血球には癌の進行と関連する細胞機能はないが、白血球は外敵に対する防御機能である免疫機能を有する。癌患者では腫瘍細胞に対する免疫細胞の抗腫瘍性免疫機能が低下していることが知られている<sup>5)</sup>。一方、癌の完全摘出や治療を行うと免疫機能も改善することも分かっている<sup>6)</sup>。そこで、ポリアミン濃度が免疫細胞内で変化すると、免疫機能にどのような影響が生じるのかを検討した。その結果、ポリアミン濃度が上昇した免疫細胞では、抗腫瘍性サイトカイン産生能が減少し、細胞接着能が低下し、抗腫瘍性免疫機能が低下することを見出した<sup>7)</sup>。また、癌細胞は虚血によって転移が促進されるが、虚血に陥った癌細胞が周囲のポリアミンを取り込むことによって、遊走能を獲得することを見出した<sup>8)</sup>。我々は、ポリアミンの研究において、培養液にはヒト血清を混じている。これは(仔)ウシ血清に含まれるserum amine oxidaseなどのポリアミン分解酵素による分解産物の影響を排除するためである。この結果、ポリアミンが免疫細胞におよぼす生理活性は、ポリアミンの直接的な作用であるということがいえる。

当初の私の研究テーマであった癌悪液質に関しても、未練があったので検討した。悪液質の主要な病態の一つである脂肪重量の減少が、ポリアミンの増加と癌の存在によって誘発される炎症によって、 $\beta$ 酸化が生じやすい環境が生じることを報告した(図1)<sup>9)</sup>。随分時間がかかったが、研究の迷路から少しだけ抜け出し、癌の病態解明に少しだけ役に立てたような気がした。

### 3. 流れのままに

ポリアミンが癌の病態にかかわっていることはある程度分かった。しかし、私が研究してきた癌の病態は、癌が存在しなければ発生しない。すなわち、“癌を予防して癌が発生しないようにするか、癌が出来てしまっても完全に治療できれば、考える必要がないこと”になってしまう。そのため、ポリアミンの作用をコントロールして癌病態の治療法を

開発しても、いわば対症療法の域を出ることがないように感じられるようになってきた。

これまでの多くの先人たちの研究により、ポリアミンは抗酸化作用や放射線などの有害な刺激から遺伝子や細胞を保護する作用などの正常細胞にとっても重要な生理活性を有することが数多く報告されている<sup>10)</sup>。これらの生理活性は、ポリフェノール(イソフラボンやレスベラトロール)などの抗酸化物質と呼ばれる食成分も有している。そして、抗酸化物質は癌を含めた生活習慣病の発症を抑制すると考えられてきた。なぜならば、癌を含めた様々な生活習慣病は、酸化ストレスにより進行すると考えられているからである<sup>11)</sup>。よって、酸化ストレスやその原因である炎症を消去もしくは緩和することによって、癌を含めた生活習慣病が抑制できると期待されてきた。

ポリアミン合成の律速酵素であるODC活性は加齢とともに低下し、体内の細胞でのポリアミン合成能は低下する。すなわち、加齢とともに体内でのポリアミン合成が減少するという事は、上記の生活習慣病抑制に係る抗酸化作用や抗炎症作用などの生理活性が低下するという事である。加齢とともに癌を含めた生活習慣病が発症しやすくなるということ consideringすると、ポリアミンの合成低下と減少が、癌を含めた生活習慣病の発症に関係している可能性があり、検討する価値があるように思えた。

### 4. ポリアミン

ポリアミン研究者にこのようなサブタイトルは必要ないと思う。しかし、ここでは、私が述べるポリアミンについて定義する。ポリアミンには、しばしばプロレスシンが含まれる。しかし、我々は、プロレスシンの生理活性はスペルミンとスペルミジンの活性とは大きく異なることを報告してきた。例えば、スペルミンとスペルミジンは、LPS (lipopolysaccharide) による刺激によって免疫細胞からの炎症性サイトカインの産生を抑制し<sup>12)</sup>、刺激のない状態における免疫細胞のlymphocyte function-associated antigen 1 (LFA-1)というタンパクを減少させる<sup>13)</sup>。LFA-1は

免疫細胞の活性化に係るタンパクであり、免疫細胞の活性化の結果、炎症性サイトカインなどの炎症誘発物質が分泌されて、炎症が誘発される。よって、ポリアミンは強力な抗炎症作用を有する物質である。しかし、このような生理活性はプロレスシンには認められない。さらに、スペルミンとスペルミジンは消化管から吸収され、多くの分子がそのまま全身の臓器や組織に分布することが判っている<sup>14)</sup>。一方、プロレスシンは消化管の酵素により分解されることなどにより、消化管からの吸収や臓器や組織の分布はポリアミンとは異なるようである<sup>15)</sup>。よって、私がここでいうポリアミンには、アミンが2個のジアミンであるプロレスシンは含まず、アミンが3個以上のスペルミンとスペルミジンを示す。

## 5. ポリアミンと抗酸化物質

疫学調査などにより、癌を含めた生活習慣病の抑制に関連のある食品や食習慣が指摘されてきた。例えば大豆などの豆類、緑黄色野菜、魚介類などの食品、またこれらの食品を多く含む日本食や地中海食と呼ばれる食習慣などである。地中海地域の住民は健康長寿であることが指摘され、コホート研究などでも地中海食などの健康長寿食の励行により生活習慣病の改善が得られ、長寿への寄与が考えられる研究成果もある<sup>16)</sup>。また、地中海食の励行によって、大腸癌や乳癌の発症が少なくなる調査結果も報告されている<sup>17)</sup>。

老化および様々な生活習慣病は、体内で生じる酸化ストレスによる遺伝子、細胞、および組織の障害が重要な原因であると考えられている。よって、酸化ストレスを消去する作用のある抗酸化物質は、数多くの基礎的な実験結果と疫学的な調査結果と相まって大きな期待が寄せられた。しかし、レスベラトロールやイソフラボンなどの抗酸化物質は、少なくともヒトを含めた哺乳類の老化抑制や寿命延長を達成できていない。また、当初アンチエイジング効果をサポートしてきた基礎的な生理活性の存在までが不確かなものになった<sup>18)</sup>。例えば、レスベラトロールは長寿遺伝子と考えられてきたサーチュインを活性化せず<sup>19)</sup>、サーチュインは動物の寿命を延長

する可能性が低いことも報告された<sup>20)</sup>。イソフラボンも同様で、多くの動物実験やヒトの介入試験などの結果、大豆イソフラボンのアンチエイジングおよび寿命延長効果は否定的となっている<sup>21)</sup>。そればかりか、ヒトを対象にした介入試験の結果では、酸化ビタミンは生活習慣病予防に効果がなく、その過剰投与は生活習慣病を悪化させ死亡率を増加させる可能性を示唆する検討結果が報告されている<sup>22)</sup>。

しかし、抗酸化物質や酸化ビタミンを多く含む食品の摂取や食習慣の励行は、癌を含めた生活習慣病の抑制に寄与していることが指摘されている。イソフラボンの効果を否定的に結論づけた論文の中でも、大豆の生活習慣病抑制効果は肯定的に結論づけられている<sup>23)</sup>。イソフラボン研究で興味深いのは、イソフラボンを除去した大豆タンパクが、イソフラボンに期待される生物活性を発揮することである<sup>24)</sup>。これらの科学的な事実は、健康長寿と関連のある食品や食習慣には抗酸化物質とよばれている以外の食成分が癌を含めた生活習慣病の抑制に寄与している可能性を示唆していると考えられる。

ポリアミンはヒト、動物、植物、微生物を含む、ほとんど全ての生物に共通に存在する。よって、これらの生物やその関連する物質から構成される食品は当然ポリアミンを含んでいるが、その濃度は食品毎に大きく異なる<sup>25)</sup>。興味深いのは、前述した抗酸化物質が多く含まれる大豆などの食品や地中海食などの食習慣にはポリアミンも多く含まれるということである。濃度に関しては各論文を参照いただきたいが、穀物のふすまや胚芽、豆類、野菜類、果実類、きのこ類、魚介類、動物の肉、熟成の進んだヨーロッパの一部のチーズなどが重量あたりのポリアミンを多く含む食品である。さらに、これらをカロリーあたりのポリアミン量に換算すると、穀物のふすまや胚芽、豆類、野菜類、きのこ類、魚介類、熟成の進んだヨーロッパの一部のチーズがあげられる。魚介類では、魚の肉のカロリーあたりのポリアミン量は動物の肉と同様に減少するが、内臓にはポリアミンが高濃度に含まれており、内臓を含めた小さな魚介類のエネルギーあたりのポリアミン量は比

較的多いことが推測される。また、野菜類は野菜の色に関係なく、根菜でも比較的ポリアミンを多く含むものもある。

ポリフェノールなどの天然の抗酸化物質は一般的に消化管から吸収されにくく体内での濃度上昇が短時間である。このことは容易に消化管から吸収されて全身の臓器や組織に移行するポリアミンとは大きな違いである。

## 6. 加齢と血中ポリアミン濃度

加齢に伴って細胞内でのポリアミン合成酵素活性は低下するが、加齢に伴う血中ポリアミン濃度を調べると、加齢に伴う濃度の低下はあまり顕著ではなく、大きな個人差が認められる<sup>26)</sup>。体内ポリアミンの重要な供給源は大きくわけて2つ存在する。一つは細胞内でアルギニンから合成されるポリアミンで、もう一つは腸管から供給されるポリアミンであることはポリアミン研究者に対しては説明の必要もないかと思う。また、腸管内からのポリアミン供給には、食物中に含まれるポリアミンと腸内細菌が合成するポリアミンが重要な役割を担っていると考えられている<sup>27)</sup>。ポリアミン濃度の大きな個人差の原因は不明な点も多いが、癌のように体内局所でポリアミンが産生された場合に血中ポリアミンが上昇するという事は、体内ポリアミンの重要な供給源である消化管によるポリアミン供給の違いが、血中ポリアミン濃度の大きな個人差に関与していると考えられる。

腸内から供給されるポリアミンの供給源のなかで、腸内細菌はあまりにも複雑であり、私の専門ではない。せつかく研究の迷路から抜け出しかけているのに、再び別の迷路に入り込むには体力も気力も勇気もない。そこで、食物中のポリアミンに着目した。ポリアミンは消化管から容易に吸収されることが分かっており、アイソトープを用いた検討では、局所に投与したポリアミンは全身の組織や臓器に分布することが報告されている<sup>28)</sup>。我々は、合成ポリアミンを加えて大豆の2-3倍程度のポリアミン濃度に調整した餌をマウスに投与し続けた。しかし、投与後8週や16週の短期間では血中ポリアミ

ン濃度の上昇は認められなかった<sup>29)</sup>。同様の検討は、Brodalらも行っており、通常の5倍程度のポリアミン濃度にした餌をラットに20日間ほど投与したものの血中での上昇は認められなかったことが報告されていた<sup>30)</sup>。私は、あきらめずに26週間高ポリアミン餌をマウスに投与し続けたところ、大きな個体差を認めたものの、血中スペルミン濃度が上昇することを確認した<sup>31)</sup>。ごく一部のマウスでは血中スペルミジンも上昇したが、通常の餌を食べ続けたマウスのスペルミジン血中濃度と差を認めなかった。

次に、ヒトを対象にして、高ポリアミン食の継続摂取が血中ポリアミン濃度に及ぼす影響を検討した。そこで、最も簡単にポリアミン摂取量を増やす食品として、調理をせずに簡単に食べることのできる納豆を用いることにした。大豆や小豆などの豆類はポリアミン濃度が高いが、納豆は大豆の発酵食品であり、パックを開ければ簡単にどこでも食べることができる。2か月ほどの介入によりわずか10名ほどのボランティアでの検討であるが、納豆摂取によって血中スペルミン濃度が1.3倍強に増加するボランティアが出現した<sup>32)</sup>。最近ボランティアの数を増やして、1年間の納豆摂取による影響を検討する試験が終了したばかりである。現時点では詳細を記載することができないが、これまでの介入試験やマウスでの検討と同様の結果が得られている。高ポリアミン食の継続摂取は哺乳類、特にヒトにおいては血中スペルミン濃度だけが上昇することを学会員の皆様にお知らせしたい。

一方、*in vitro*の検討では、スペルミジンの抗炎症作用やLFA-1抑制作用は、スペルミンと比較すると弱いことがわかっている<sup>33)</sup>。すなわち、ポリアミンの生理活性が明確に確認できる500  $\mu\text{M}$ の濃度でスペルミンを加えた場合には、細胞内スペルミン濃度は1.2-1.3倍程度に上昇するが、同じ濃度のスペルミジンを加えた場合にはスペルミジン濃度は3-4倍にまで上昇する。すなわち、高ポリアミン食を継続摂取した際に生じる1.2-1.3倍のスペルミン濃度の上昇は、強い生理活性を発揮できるということである。高ポリアミン食を摂取してもスペルミジンの

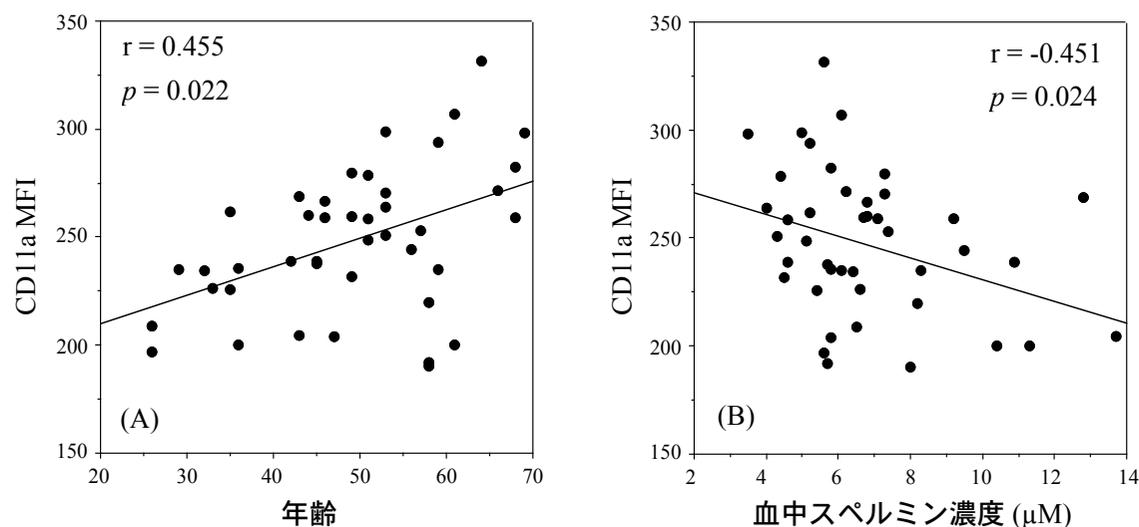


図2. 血中スペルミンとLFA-1

(A) 年齢とLFA-1 (CD11aMFI) の関係を示す。健康な成人男性から採取した末梢血単核球 (リンパ球および単球) の細胞表面に存在するCD11aの量と年齢の関係を検討した。加齢に伴ってCD11a量が増加することが判る。LFA-1はフローサイトメトリーで測定した。

(B) 血中スペルミン濃度と末梢血単核球細胞表面LFA-1量の関係を示す。年齢に関わらず、血中スペルミン濃度とLFA-1量には負の相関が存在する。

血中スペルミン濃度は高速液体クロマトグラフィー (High performance liquid chromatography) で計測した。

MFI: mean fluorescent intensity.

濃度変化がほとんどないことを考えると、3-4倍の濃度変化で検討したスペルミジンの生理活性が体内で発揮されることは期待できない。このことは、実際に私たちが報告したポリアミンによるLFA-1抑制作用においても確認できている。すなわち、ボランティアでの検討で、血中スペルミン濃度とLFA-1量は負の相関を示すが、血中スペルミジン濃度とLFA-1量との間には関係を見出せない<sup>34)</sup>。

## 7. ポリアミンと免疫機能

LFA-1は免疫細胞の膜タンパクであり、血管内皮細胞のICAMs (intercellular adhesion molecules) と選択的に結合する。この結合によって、免疫細胞は活性化され、炎症性サイトカインなどの細胞障害活性を発揮するメディエーターを産生し、炎症が誘発される。老化の進行や多くの生活習慣病の発症や進行に慢性炎症が関与していることが明らかにされ、その密接な関連を表すinflammagingという造語も作られた<sup>35)</sup>。ところが、炎症を誘発する免疫細胞の状態が、高齢者と若年者では異なることが挙げられ、immuno-senescenceと呼ば

れている。一般的に、高齢者の免疫細胞は活性化されやすく、軽微な刺激に対しても慢性炎症を誘発しやすい状態になっている<sup>36)</sup>。Immuno-senescenceの一つとして、免疫細胞の細胞膜タンパクであるLFA-1が加齢とともに増加する事が挙げられる (図2 A)<sup>37)</sup>。すなわち高齢者の免疫細胞には多くのLFA-1が発現しているために、免疫細胞が活性化されやすい状態である。その結果、高齢者の体内では微弱な刺激に対しても炎症が誘発されやすくなっている。そのために、自己の細胞や物質などに変性が生じて蓄積した物質などに対する反応が過敏になることによって、生活習慣病の発症や老化が進行しやすいと考えられている。

我々は、ポリアミンがLFA-1のタンパク量を減少させ<sup>38)</sup> (図2 B)、炎症性サイトカインの産生を抑制する<sup>39)</sup> ことを報告している。免疫細胞の活性化に係るLFA-1を減少させ、外敵に対する防御機構である炎症性サイトカインの産生を抑制することは、ポリアミンによる免疫機能の抑制を反映している可能性もある。ところが、ポリアミン濃度の上昇した免疫細胞は、Phytohemagglutininや

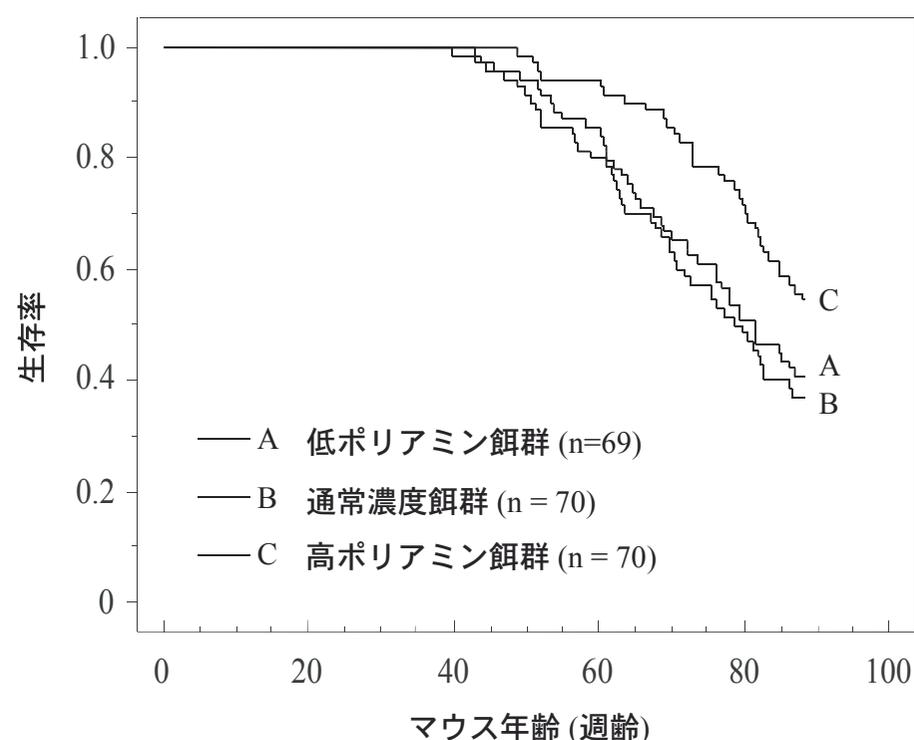


図3. 高ポリアミン食によるマウスの寿命延長

大豆の2-3倍程度のポリアミンを含んだ餌を食べ続けたマウス（高ポリアミン餌群）の寿命は低ポリアミン餌群や通常濃度餌群のマウスより長かった。

低ポリアミン餌：通常のマウスの餌から大豆等のポリアミン含量の多い成分を除去した餌。

通常濃度餌：大豆成分等の除去により減少した低ポリアミン餌のポリアミンを、合成ポリアミンを添加して補った餌。

高ポリアミン餌：低ポリアミン餌に合成ポリアミンを加え、大豆のおよそ3~4倍程度のポリアミン濃度に調整した餌。

ConcanavalinA (ConA)刺激に対する幼若化反応が亢進していた<sup>40)</sup>。幼若化反応とは、マイトジェンと呼ばれる物質に対するリンパ球の反応の能力を検討する検査である。興味深いことに、LFA-1の増加とPHAやConAに対する反応の低下は加齢とともに進行することがしばしば指摘されている<sup>41)</sup>。ポリアミン合成能が加齢とともに低下し、血中ポリアミン濃度もわずかながら低下傾向にあることを考慮に入れると興味深い。さらに、他の研究者からはポリアミンが細胞の寿命を延長させることが報告されているが<sup>42)</sup>。我々もヒトから採取した末梢血中の免疫細胞のNatural killer (NK) 活性の変化を調べたところ、培養によって急速に低下するヒト末梢血単核球のNK活性が、ポリアミンの存在によって長時間にわたって維持され、培養した細胞の生存率も高い事を観察している<sup>43)</sup>。

これらの生理活性は、ポリアミンが生物の寿命延長に寄与する可能性を示唆するものである。ヨーロッパのグループはスペルミジンが酵母、線虫、ショ

ウジョウバエなどの原始的な生物やマウスの寿命を延長することを報告した<sup>44)</sup>。その中で、スペルミジンによる寿命延長効果には、オートファジー機構や抗炎症作用および抗酸化作用が機序として提唱されている。同様に、レスベラトロールなどの強力な抗酸化作用を有する物質も、酵母、線虫、ショウジョウバエや寿命の短い魚類などの下位の生物の寿命を延長することが報告されている<sup>45)</sup>、その機序としてはスペルミジンと同様の生物活性、すなわち、抗酸化作用、オートファジー機構の活性化や抗炎症作用が提唱されている<sup>46)</sup>。しかし、抗酸化物質には哺乳類に対する明確な寿命延長効果が認められないことが数多く報告されている<sup>47)</sup>。また高ポリアミン食を摂取させた場合には、血中スペルミン濃度しか上昇せず、スペルミジン水飲用によるスペルミジン濃度上昇とは大きく異なっている。

大豆の2-3倍程度のポリアミン濃度になる様に調整した餌（高ポリアミン餌）をJc1:ICRマウス（オス）に投与し続けると、高齢マウスにおける

LFA-1の発現亢進 (inflamm-aging) が抑制され、老化に伴う病理学的な変化の進行が抑制されてマウスの寿命が延長した<sup>48)</sup> (図3)。上述したように、哺乳類の老化抑制と寿命延長効果は、抗酸化作用、オートファジー機構の活性化や抗炎症作用を有する物質では達成できていない。これらのことから、高ポリアミン餌によるマウス体内で上昇するスペルミンによって誘発された上記以外の生理活性が、マウスの寿命延長に寄与したと考えられる。そこで、スペルミンによるLFA-1抑制の機序を精査し、哺乳類の寿命延長効果の背景を検討することとした。

### 8. ポリアミンと遺伝子のメチル化の関係

ポリアミンはLFA-1の発現を抑制するが、我々が検討したその他の細胞膜分化抗原はほとんど変化さ

せなかった。LFA-1発現の抑制は濃度依存性および時間依存性であり、発現抑制が明確になるためには72時間程度の長い時間を必要とした<sup>49)</sup>。また、LFA-1の発現に関連する細胞内シグナルであるRas-proximate-1 (Rap1) の発現は変化しなかった<sup>50)</sup>。

ポリアミンの代謝と遺伝子のメチル化には密接な関係がある。すなわち、ポリアミンの合成にはアルギニンとともにS-アデノシルメチオニン (S-adenosylmethionin : SAM) が必要であるが、SAMはメチル基の供与体でもある。よって、ポリアミン代謝の変化は遺伝子へのメチル基の付与にも影響を及ぼすことになる。SAMはアデノシルメチオニン脱炭酸酵素 (Adenosylmethionine decarboxylase: AdoMetDC) の作用を受けて脱炭酸アデノシルメチオニン (Decarboxylated S-

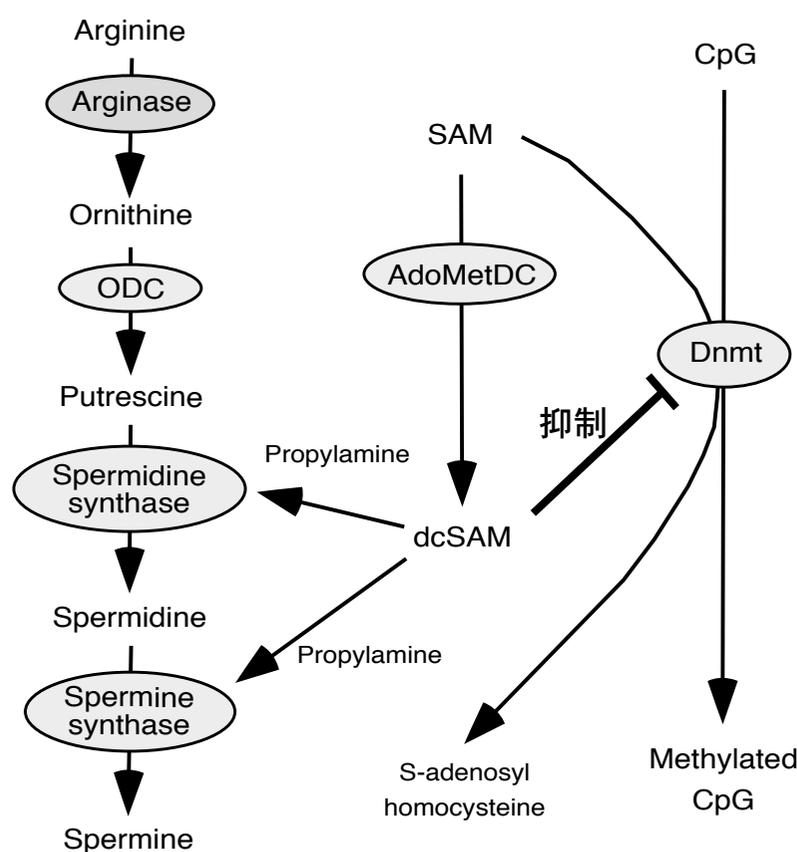


図4. ポリアミン代謝とメチル化の関係

ポリアミン (spermineとspermidine) はアルギニン (arginine) から合成される。合成の過程で、脱炭酸S-アデノシルメチオニン (dc-SAM) からpropylamineを供与される。アデノシルメチオニン脱炭酸酵素 (AdoMetDC) はS-アデノシルメチオニン (SAM) をdcSAMに変換する。SAMは体内のメチル基のドナーであり、dcSAMはDNAメチルトランスフェラーゼ (Dnmt) を抑制する様に作用する。Dnmtは遺伝子のシトシンにメチル基を供与し、メチル化 (メチルシトシン) させる。

ODC = Ornithine decarboxylase、SAM = S-adenosylmethionine、dcSAM = Decarboxylated S-adenosylmethionine、AdoMetDC = Adenosylmethionine decarboxylase、Dnmt = DNA-methyltransferase。

adenosylmethionine: dcSAM) になるが、プトレスシンからスペルミジンおよびスペルミンが合成される際にはdcSAMからアミノプロピル基が供給される。(図4)。

遺伝子のメチル化は、DNAメチルトランスフェラーゼ (DNA methyltransferase : Dnmt) の作用によって、SAMからメチル基が遺伝子を構成する4つの塩基のうちのシトシンに付加され、メチルシトシンに変換されることによる<sup>51)</sup>。遺伝子発現に係るプロモーター領域のメチル化によって遺伝子の発現は抑制され、同部位の脱メチル化により遺伝子の発現は促進される。

メチル基のドナーであるSAMは遺伝子へのメチル基を供与するが、dcSAMの増加とDnmtの活性低下は関連のあることが報告されている<sup>52)</sup>。実際に、アンチザイムや $\alpha$ -d,l-difluoromethyl ornithine hydrochloride (DFMO) によってODC活性を抑制した細胞やスペルミン合成酵素活性の欠損した細胞では、ポリアミン合成に利用されなくなったdcSAMが増加するが<sup>53)</sup>、同時に遺伝子の脱メチル化も著明になることが報告されている<sup>54)</sup>。しかし、これらのことは、ポリアミン合成阻害などによるODC活性に違いのある細胞間での検討であり、ポリアミンが細胞外から供給されることによって生じる変化は不明であった。

そこで、我々はJurkat細胞を用いて細胞外からのポリアミン供給による変化を検討した。Jurkat細胞をDFMOとともに培養して細胞内ポリアミン合成を抑制すると、Dnmtの活性が著明に抑制され、dcSAM濃度が増加し、Dnmt活性が低下した(投稿中)。また、DFMOで処理した細胞の遺伝子を取り出し、制限酵素であるNotIで切断される部位のメチル化の状態を検討した。すると、DFMOで処理した細胞では、遺伝子全体に異常メチル化と呼ばれる状態が出現した<sup>55)</sup>。すなわち、DFMOで処理しない細胞と比較すると、多くの遺伝子で脱メチル化、もしくはメチル化が進行したのである。さらに、LFA-1のプロモーター領域のメチル化の状態を検討したところ、LFA-1の発現に重要なプロモーター領域<sup>56)</sup>の脱メチル化が進行し、LFA-1のタンパ

ク量の増加と一致する所見を得られた<sup>57)</sup>。さらに、DFMOで処理した細胞にスペルミンを加えると、細胞内ポリアミン濃度が上昇する。その結果、ネガティブフィードバック機構が作用してAdoMetDCの活性が抑制されることが推測されたが<sup>58)</sup>、実際にスペルミンを細胞外から供給するとAdoMetDCが抑制された(投稿中)。AdoMetDCの活性抑制によってSAMからdcSAMへの変換が抑制され、SAMの増加とdcSAMの減少を生じさせることが指摘されてきたが<sup>59)</sup>、スペルミンの細胞外からの供給はdcSAM濃度を減少させた(投稿中)。メチル基の供給体であるSAMの増加とDdcSAMの減少によって、数種類存在するDnmtの中でもある種のDnmtのみが著明に活性化された(投稿中)。そこで、遺伝子全体のメチル化状態をNotIで切断される遺伝子の部位で検討したところ、DFMOで処理した細胞で認められた異常メチル化の大部分は改善し、通常培養の細胞のメチル化状態に近づいていた<sup>60)</sup>。Dnmtの活性化はメチル化を促進するために、LFA-1プロモーター領域のメチル化が進行することが推測できるが<sup>61)</sup>、DFMOで処理したJurkat細胞にスペルミンを供給すると、LFA-1のプロモーター領域のメチル化が進行し、LFA-1発現が低下した<sup>62)</sup>。しかし、LFA-1のプロモーター領域の中でも発現に関与していないと思われる部位では、脱メチル化が進行する部位も存在した。

## 9. 加齢と食事が遺伝子のメチル化におよぼす影響

一般的に、いったん付けられたゲノム上のメチル化模様は安定的に次世代の細胞に受け継がれるとされているが<sup>63)</sup>、メチル化修飾は可逆的に変化する部位のあることも報告されている<sup>64)</sup>。また、サケ、マウス、ラット、ウシ、ヒトの脳、肝臓、小腸粘膜、脾臓やT細胞などで、加齢とともに脱メチル化が進行するが<sup>65)</sup>、反対に加齢とともにメチル化が進行する遺伝子領域のあることも報告されている<sup>66)</sup>。このような加齢に伴う脱メチル化の進行とメチル化の進行は、異常メチル化とも呼ばれる。一般的に、加齢に伴ってDnmtの活性が低下し<sup>67)</sup>と異常メチル化<sup>68)</sup>が進行することが報告されている。さ

らに、加齢とともにODCの活性低下が伴うことはご存知の通りである<sup>69)</sup>。

遺伝子の異常メチル化は発癌を含めた多くの生活習慣病や老化の原因と考えられている<sup>70)</sup>。すなわち、遺伝子の異常メチル化にともなう、生活習慣病の発症や進行の促進と関連のある遺伝子が脱メチル化して関連するタンパクが増加し、生活習慣病や癌の発症や進行の抑制と関連のある遺伝子がメチル化して関連するタンパクが減少する。この結果、癌や生活習慣病が発症し進行しやすくなると考えられている。慢性炎症と生活習慣病や癌の発症とは密接な関係のあることがわかっている<sup>71)</sup>。また、慢性炎症の存在する部位では、遺伝子の異常メチル化などの遺伝子修飾異常が生じていることも知られている<sup>72)</sup>。遺伝子修飾は遺伝子発現における重要な機構であり、遺伝子発現の異常が癌を含めた生活習慣病や老化の進行の直接的な原因であると考えられている<sup>73)</sup>。

遺伝子のメチル化の状態は食事内容によっても変化することが報告されている。経口的なメチル基の摂取も重要であることが判っており、メチル基の摂取が欠乏すると、DNAのグローバルな脱メチル化を進行させるとともに、遺伝子特異的な脱メチル化とメチル化も生じる。たとえば、メチル基の欠乏食はc-myc、c-fox、H-ras、p53の脱メチル化を生じることが報告されている<sup>74)</sup>。反対に、メチル基を供給することによって、メチル化に影響がおよぼし、遺伝子発現にも変化を与えることも報告されている<sup>75)</sup>。

近年になり、異常メチル化と発癌を含めた生活習慣病の関係が明らかにされてきた。さらに近年、血液細胞のDNAのメチル化状態をもとにepigenetic ageを算出し、その指標が生活習慣病の発症や寿命と関連のあることが指摘されている<sup>76)</sup>。我々は高ポリアミン餌の影響を検討した実験で、マウスの遺伝子は加齢とともに異常メチル化が進行するが、その異常メチル化を高ポリアミン餌が抑制することを明らかにした<sup>77)</sup>。高ポリアミン餌により異常メチル化が抑制されたマウスでは寿命が延長したことを考慮すると、スペルミンによる異常メチル化の抑制

は、哺乳類における生活習慣病抑制や寿命延長効果を発揮する上での重要な生理活性であると考えている。

## 10. 加齢とポリアミン不足の共通点

加齢によるODCなどのポリアミン合成酵素活性の低下は、Dnmtの活性の低下<sup>78)</sup>、遺伝子の異常メチル化の進行<sup>79)</sup>、およびLFA-1のタンパク量の増加を伴っている。異常メチル化とは、遺伝子の脱メチル化の進行と<sup>80)</sup>、別の部位の遺伝子のメチル化の進行が生じる<sup>81)</sup>ことを意味する。加齢に伴うこれらの変化はポリアミン不足によって生じる変化と類似する。すなわち、ODC活性を抑制した細胞では、Dnmtの活性が低下し、遺伝子全体に異常メチル化が進行し、LFA-1プロモーター領域の脱メチル化が進行してLFA-1のタンパク量が増加する。加齢に伴うLFA-1の増加もLFA-1プロモーター領域の脱メチル化を伴うことが知られている<sup>82)</sup>。加齢とともに生じる異常メチル化は生活習慣病の発症や老化の進行と関連していることが知られている<sup>83)</sup>。さらに、メチル化の状態は老化を把握する一つの指標であり、寿命と遺伝子のメチル化の状態に密接な関係のあることも報告されている<sup>84)</sup>。

我々のマウスでの検討では、加齢に伴って遺伝子の異常メチル化が進行することを確認しているが、高ポリアミン餌を食べ続けたマウスでは高齢マウスに認められる異常メチル化の程度が軽減されていた<sup>85)</sup>。さらに、異常メチル化に伴うLFA-1タンパク量の増加が高齢マウスで認められたが、高ポリアミン餌を食べ続けたマウスではLFA-1タンパク量の増加も抑制されていた。現在のところ、加齢により生じる遺伝子のメチル化の変化とポリアミンによりメチル化が制御される遺伝子の場所が一致するのかわかっているかはいわゆるポリアミンの供給がおよぼす遺伝子メチル化の変化がどのような遺伝子のプロモーター領域に生じ、その関連するタンパクの発現に影響を今後検討する必要がある。

## 11. ポリアミンと発癌

癌細胞ではODCが活性化しており、癌細胞や癌組織内のポリアミン濃度は高い<sup>86)</sup>。ポリアミンは癌の進展を促進するように作用するので、ポリアミン量を減少させると癌の進展を抑制可能ではないかと考えられて検討されてきた。そして、実際に、癌患者や動物の腫瘍移植モデルにおいて、ODC活性を阻害してポリアミン合成を抑制することによって腫瘍の発育抑制や、転移や浸潤能などの悪性度の軽減、さらには生存期間の延長などの抗腫瘍効果が得られる事が数多くの研究で確認されてきたのである<sup>87)</sup>。

一方、ポリアミン濃度上昇と癌の発育促進の密接な関係は、ポリアミンそのものが発癌を誘導するのではないかという疑問を生じさせた。そこで、ポリアミンと発癌との関係も検討されてきた。細胞内ポリアミン濃度を減少させる方法の一つとして、ポリアミン分解酵素であるSSATを活性させることが挙げられる<sup>88)</sup>。発癌に関連する遺伝子に異常を有する動物にポリアミン分解酵素であるSSATを過剰発現させると、腫瘍の発生が抑制されることが報告されている<sup>89)</sup>。一方で、SSATを過剰発現させてポリアミンの分解を促進させても、必ずしも腫瘍の発育抑制が達成できるわけではないことも報告されている。例えば、小腸に腫瘍が発育する遺伝子異常を有するマウスにSSATを過剰発現させると腫瘍の発生は、むしろ増加することが報告されている<sup>90)</sup>。また、反対にSSATをノックアウトしてポリアミンの分解を抑制すると、腫瘍の発生が抑制されるという報告がある<sup>91)</sup>。この場合、SSATの過剰発現によって亢進したポリアミンの分解促進によって生じたフィードバック機構によりODCの活性化が生じ、結果としてスペルミンおよびスペルミジン濃度はあまり低下しない<sup>92)</sup>。さらに、発癌を誘導した動物にスペルミン合成酵素を過剰発現させても癌の発生は増加しなかったことが報告されている<sup>93)</sup>。これらの事はポリアミンの生物活性の複雑さとして説明されることが多いが、ポリアミン濃度の上昇による直接的な発癌への影響はないものと解釈することもできる。

細胞内ポリアミン濃度を上昇させる方法はポリアミン合成酵素であるODCを活性化させることが最も一般的である。ODCはc-Mycなどの癌遺伝子のターゲットとして、その下流に存在することがわかっているが<sup>94)</sup>、ODCを過剰発現させると細胞のmalignant transformation (悪性転換)が生じることが多くの論文で報告されている<sup>95)</sup>。しかし、非常に興味深いのは、これらの検討で使用されている細胞は、ほとんどすべてがNIH3T3細胞というマウスの胎児皮膚から分離した培養細胞である。NIH3T3細胞は正常の細胞と異なり、癌細胞のように無限に分裂する性質を併せ持っている。さらに、動物に移植した場合には、新たな転移巣と呼べる病変が生じることが報告されている<sup>96)</sup>。このことは、NIH3T3細胞が明らかに正常細胞とは異なる細胞であるということを示している<sup>97)</sup>。NIH3T3以外の細胞にODCを過剰発現させる検討も行われてきた。しかし、この場合においても全く正常の細胞を用いるのではなく、例えば7,12-dimethylbenz[a]anthraceneなどの発癌のイニシエーターとなる薬剤で処理した細胞<sup>98)</sup>か、遺伝子変異で発癌のリスクを有しているマウスから得た細胞<sup>99)</sup>を用いて検討されている。これらのことから、腫瘍化に関するリスクを有する何らかの異常のある細胞にODCを過剰発現させると腫瘍化が促進される、もしくは腫瘍化するということがいえる。そして、このことは癌遺伝子のターゲットであるODC活性と腫瘍化における関係の重要性を示すものである。ところが、遺伝子変化などによる発癌のリスクを有さない正常細胞にODCを過剰発現させてもMalignant transformationを認めないことが報告されている<sup>100)</sup>。

動物を用いた発癌実験でも、細胞レベルの検討結果と同様の結果が報告されている。すなわち、動物に遺伝子導入を行って、ODCを過剰発現させた場合にも、腫瘍が発生することが報告されている<sup>101)</sup>。しかし、この場合には、動物に何らかの発癌物質 (initiator) の投与などの発癌刺激が加えられている。発癌物質を投与した場合には、oncogeneのターゲットであるODCが活性化されることが報

告されており<sup>102)</sup>、遺伝子異常により腫瘍発生の高リスク状態にある組織でもODC活性が亢進していることが報告されている<sup>103)</sup>。すなわち、発癌物質などの投与により発癌を誘発した動物や、発癌に関連する遺伝子異常や遺伝子修飾を有している動物にODCを過剰発現させると腫瘍発生が加速されるということになる<sup>104)</sup>。

このようなODCの活性化と発癌の密接な関係から、ODCを阻害することによって癌や腫瘍の発生そのものを抑制する試みがなされてきた<sup>105)</sup>。発癌と関連のある遺伝子変異がすでに存在し、ODCの正常な制御機構が失われて自立的な活性化が生じている細胞では、細胞増殖促進物質であるポリアミンの合成酵素であるODCの活性を抑制することによって発癌の抑制（もしくは遅延）が期待できるであろう。実際に、遺伝子異常を有する動物や発癌物質を投与された動物では、DFMOの投与などによってODCの活性を抑制すると腫瘍の発生が抑制される<sup>106)</sup>。前述した様に、SSATを過剰発現させた動物では必ずしも腫瘍の発生が抑制されないことが報告されているが、SSATの過剰発現と同時にODC活性を抑制すると腫瘍の発育抑制が達成できることが報告されている<sup>107)</sup>。ヒトにおいても、遺伝子異常などによる発癌のリスクを有する家族性大腸腺腫症の患者や大腸ポリープの切除後の患者にDFMOを投与すると腫瘍発育を抑制できることが示されている<sup>108)</sup>。しかし、家族性大腸腺腫症では正常粘膜においても遺伝子異常がすでに存在しODC活性が亢進している。また、多発性大腸ポリープや大腸癌患者の大腸粘膜やヘリコバクター感染のある胃粘膜では、腫瘍に侵されていない正常部位の粘膜においても遺伝子修飾異常のあることが指摘されている<sup>109)</sup>。

では、発癌に関連する遺伝子に異常や修飾が生じていない動物にODCを過剰発現させると、発癌が増えるのか否かという疑問が生じる。発癌物質を投与しない場合には、ODCを過剰発現させると腫瘍発生を誘発することが報告されているが<sup>110)</sup>、腫瘍形成には至らないことも報告されており<sup>111)</sup>、明確にはされていない。

地球上に存在するヒトの大半は発癌や生活習慣病の発症につながる遺伝子異常を有して生まれてくるわけではない。また、一度に大量の発癌物質や刺激に暴露することも一般的にはあり得ない。すなわち、通常に生れて、ポリアミン濃度の異なる食習慣で育ち、成長して歳をとる。その過程で微弱な発癌刺激や生活習慣病を誘発する刺激を受ける。残念ながら、このようなヒトの生活を想定して経口的なポリアミンの影響を検討した研究は極めて少ない。我々は、ポリアミン濃度の高い餌で飼育したマウス（Jc1:ICRおよびBALB/cマウスのオス）においては、明らかな発癌の増加を認める事なく長寿になった。さらには、高ポリアミン餌で飼育したBALB/cマウス（オス）に1,2-demethylhydrazineを頻回少量投与した場合には、高ポリアミン餌を摂取したマウスの大腸癌発生率は、低ポリアミン濃度の餌を食べたマウスと比較すると低率であったことを報告している<sup>112)</sup>。同様の研究は城西大学からも報告されている。この検討でも正常ラットをポリアミン濃度の異なる餌で飼育しつつ、微弱な発癌刺激を繰り返している。その結果、餌の中のポリアミン濃度が高ければ発癌が促進されるわけではなく、むしろ抑制される可能性が示唆されている<sup>113)</sup>。独立した施設で行われた両者の研究成果がポリアミンによる発癌抑制効果を示唆していることは極めて興味深い。また、ポリアミンの代謝を考慮すると、正常な恒常性を維持する細胞ではポリアミンの細胞外からの供給はODC活性を抑制する。すなわち、発癌抑制のターゲットであるODC活性抑制をポリアミンの供給で達成できることになる。

ヒトを対象にした検討では、地中海食の励行によって、大腸癌や乳癌の発症が少なくなるという報告がある<sup>114)</sup>。我々が指摘したように、地中海食や伝統的な日本食は高ポリアミン食である<sup>115)</sup>。これまで、大腸癌発癌高リスク群において、ポリアミン摂取が多いと発癌のリスクが高くなるのではないかと思わせる疫学調査の結果が報告されていた<sup>116)</sup>。しかし、発癌リスクが高くないヒトを対象にした最近の疫学調査の結果では、ポリアミン摂取量の増加は

腫瘍の発症リスクを軽減させているのではないかという調査結果も見かけるようになった<sup>117)</sup>。

## 12. おわりに

ポリアミンと癌を含む生活習慣病との関係に関して、勝手な私見を書かせていただいた。これまでの多くの研究者による膨大な研究成果を読み解くと、ポリアミンは我々の体を構成する正常細胞が正常に機能するためには不可欠な存在ということになる。癌細胞は正常細胞が遺伝子変化によって変化したものである。ということは、細胞である癌細胞にとってもポリアミンは重要な物質であるということにもなる。そして、癌治療の一つとして、癌細胞にとって重要な物質であるポリアミンを減らす試みがなされてきた。ところが、それは同時に正常細胞にとっても不利益が生じることになる。その一例としてポリアミン合成阻害剤による強い副作用があげられる。その副作用を発症させる機序には、我々が指摘したポリアミン不足によるDnmt活性低下による遺伝子修飾異常の誘発も関係している可能性もある。正常細胞の遺伝子を異常な修飾を受けることなく次の世代の正常細胞に受け渡し、正常細胞を正常細胞の形態と機能のまま受け継いでいくためにはポリアミンは必須の物質であると考えることができる。私が“ポリアミン性善説”を唱えていた札幌で開催されたポリアミン研究会からすでに13年が経過した。若い世代の日本のポリアミン研究者が今後ポリアミンによるヒトの健康長寿研究における世界のトップランナーとして、この分野を引っ張っていくことを念じている。

## 爺のたわごと

ちなみに、参考文献は文中の番号のみで記載していません。文献の問い合わせは日本ポリアミン学会の会員であることが最低条件といたします。会員の方には、会員になっている年数と同じ回数だけ文献をお教えします。会員でない方で文献を知りたい方は、今すぐ日本ポリアミン学会に入会してください。

# 腸内細菌由来ポリアミンのアンチエイジング機能

松本 光晴

協同乳業株式会社 研究所 技術開発グループ

(〒190-0182 東京都西多摩郡日の出町平井20-1)

## 1. はじめに

筆者とポリアミンの出会いは、母乳の潜在的価値を調べていた時に、ほ乳類の新生児（仔）の唯一の食料であるミルクにおいて、ポリアミンが出生後の一定期間（動物種および個体により異なるが、一般的には分娩数日後から授乳期間の前半）にポリアミン濃度が高まり腸管粘膜組織の成熟に関与していること<sup>1,2,3</sup>、および、殆どの乳児用人工粉乳のポリアミン含量は低く、その組成も母乳とは異なる<sup>1,3,4</sup>ことを示した1980～90年代の論文である。これらの報告は、ポリアミンが新生児（仔）の腸管組織、とりわけ腸管粘膜層（粘膜構造、粘液産生、酵素活性、免疫システム等）の成熟に強く関与している物質であることを示している。既に腸内環境の研究を始めていた筆者は、糞便中のポリアミン濃度を測定し、その個体差の大きさを認識し、同様に個体差の大きい腸内菌叢に依存している可能性を考えた。2001年に初めて腸内常在菌の“有用な”代謝産物としてポリアミンに言及した論文発表<sup>5</sup>をして以来、ポリアミンの多岐に渡る機能と健康／疾病との関係に関する研究を腸内環境学的アプローチから進めている。これまでに、興味深い現象を数多く得ているものの、まだ、それらのメカニズムの分子レベルでの解明には至っていないものが多く、課題も多い。

本稿では、腸内細菌を利用して大腸管腔内ポリアミン濃度を高めアンチエイジング効果を有する食品を開発することを目指した我々の一連の研究から得られたデータを軸に、腸管腔内のポリアミンに関連する既知の情報を絡めて紹介する。

## 2. 腸内菌叢とその代謝産物

大腸管腔内には多種多様の細菌が棲息し腸内菌叢を形成している。研究者が認識できる細菌種数は解析技術の進歩と共に増加し、現在では、ヒトの場合、1,000種類以上、個体あたり160種程度の腸内常在菌が存在するとされている<sup>6</sup>。また、その菌数は、大腸管腔内容物1 gあたり $10^{11}$ 個のオーダー、総菌数としては $10^{14}$ 個のオーダーで存在し、宿主の身体を構成する細胞数より多い<sup>7</sup>（腸内菌叢の構成に関連する知見は短期間でアップデートされる状況のため最新の情報を参照する必要がある）。腸内菌叢は宿主の健康に強い影響を与え、大腸組織の炎症や大腸ガンにはじまり、腸管免疫系から全身性免疫系への影響、肥満、心疾患、情動行動、寿命にも関連していることが明らかになってきた。そのメカニズムは、長年、菌体成分による免疫系への刺激が重要視されてきたが、近年はその代謝産物にも注目が集まってきている。我々のメタボロミクス（主としてクロマトグラフィーと質量分析計の組合せで行う低分子代謝産物の網羅的解析）を用いた研究により、大腸管腔内の低分子代謝産物は同定できる物質だけでも200種程度が存在することが明らかになっている<sup>8,9</sup>。また、これら大腸管腔内の低分子代謝産物の内30-40%は結腸組織に、15%程度は心臓血液にまで移行し、宿主の細胞に直接的に影響を与えている可能性が示唆されている<sup>10</sup>。しかしながら、短鎖脂肪酸（酢酸、酪酸、プロピオン酸）の腸管免疫系への作用が分子レベルで明らかにされている以外は、まだ研究が殆ど進んでおらず、ポリアミンの研究も例外ではない。腸内菌叢由来の有用代謝産物

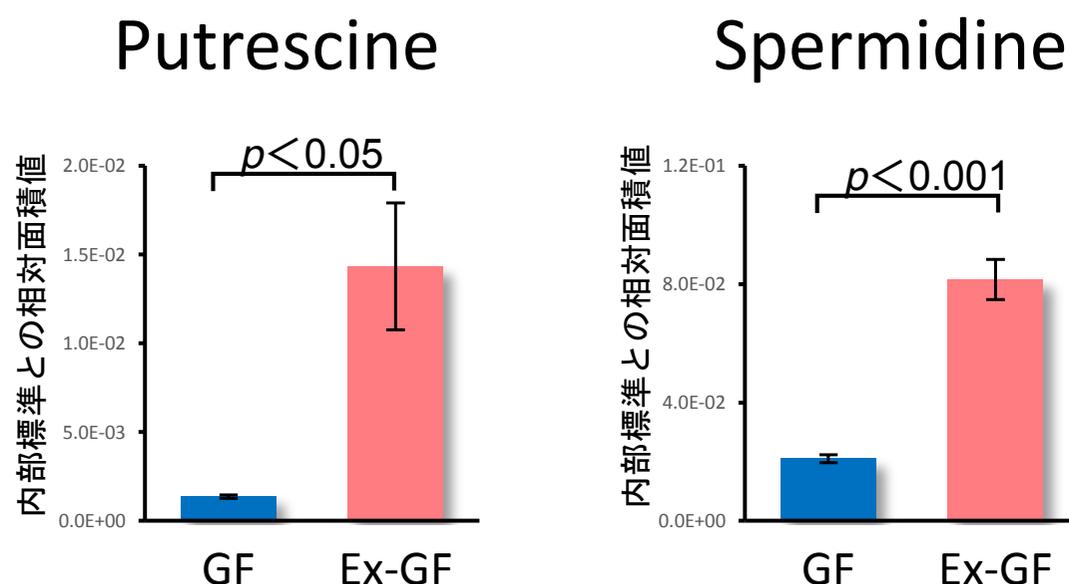


図1. 無菌マウスと通常菌叢定着マウスの結腸便中ポリアミン濃度の比較

Mean ± SEM, GF:無菌マウス(n = 6), Ex-GF:通常菌叢定着マウス (n = 7)

無菌マウスの同腹仔を4週齢に2群に分け、片方にSPFマウスの糞便を経口投与で定着させて7週齢の結腸便を比較した。

CE-TOFMSメタボロミクス解析し、内部標準との相対面積値を表示した。

の一つとして糞便中ポリアミンを測定している研究報告は出てきているが、その機能性の研究を本格的に行っているのは世界中でも我々のグループしか見当たらないのが現状である。

### 3. 大腸管腔内ポリアミン

外因性ポリアミンの供給源は食物と腸内細菌である。食物由来ポリアミンはほぼ全てが小腸で吸収されることから<sup>11,12)</sup>、大腸管腔内ポリアミンは腸内常在菌が産生していると推測されてきた。筆者らは、無菌マウスの同腹仔を無菌マウス群と通常菌叢定着マウス群(生後4週目にSPFマウスの糞便カクテルを投与)の2グループに分け結腸内容物中のポリアミン濃度を比較したところ、ヒトおよびマウスの大腸管腔内の主要ポリアミンであるプトレッシンとスペルミジン(一部のブリーダーのマウスではプトレッシンが少なくスペルミンが高濃度検出されることがある)の殆どは腸内細菌により産生されていることを確認した(図1)<sup>8)</sup>。また、安定同位体プトレッシンを*in situ*で大腸管腔内に投与すると、大腸組織、血液、肝臓、腎臓から検出され、大腸からプトレッシンが吸収・移行し、少なくとも一部はスペルミジンに変換されることも確認している(未発表デ

ータ)。すなわち、腸内細菌のポリアミン合成および放出を高める腸内環境をつくることができれば、生体にポリアミンを安定的に供給できると考えてほぼ間違いない。筆者らがこれまでの研究で測定してきたヒト糞便試料中のポリアミン濃度を平均すると、プトレッシン:722 nmol/g、スペルミジン:108 nmol/g、スペルミン:70 nmol/gとなる(年齢、病歴、食事等の被験者背景は無視した180名分データの平均値、引き続きデータ蓄積中のため確定値ではない)。成人大腸内には420~480 g程度の内容物が滞留していると算出されているため<sup>7)</sup>、450 gで計算すると、大腸内にはプトレッシン:325 μmol、スペルミジン:48 μmol、スペルミン:31 μmolが存在することになる。高ポリアミン食とされている納豆には、プトレッシン:129 nmol/g、スペルミジン:1,060 nmol/g(報告に幅があるため最大値を記載)、スペルミン:88 nmol/gとの報告があり<sup>13)</sup>、1パック50 g中には、プトレッシン:6.5 μmol、スペルミジン:53 μmol、スペルミン:4.4 μmolが含有されることになる。この数値は、大腸管腔内に食事由来のものと同等あるいはそれを上回る量の腸内菌叢由来ポリアミン(プトレッシンは約50倍の濃度となる)が存在することを示

しており、腸内細菌が絶えず産生し続けているという時間ファクターを加えるとその総量は大幅に増加する可能性が高く、大腸管腔内ポリアミンが極めて重要な外因性ポリアミン供給源であることがわかる。

#### 4. 細胞の健全化に関与するポリアミン

ポリアミンの役割を一言で述べると、「細胞の健全化」であろう。ポリアミンは正電荷を持つため、核酸などの負電荷をもつ成分と結合する。具体的には、ポリアミンはDNA、RNA、タンパク質の合成を促進し、細胞の成長、分化、増殖に深く関与している<sup>14,15)</sup>。同様に、酸化ストレスや酸に対する耐性<sup>16)</sup>、フレームシフト型突然変異<sup>17)</sup>やDNAアルキレーションの抑制<sup>18)</sup>による抗変異原性を有し、DNA、RNAの保護作用を有する。Sodaら<sup>19)</sup>はポリアミン食によるDNAの異常メチル化の抑制作用を発見し、アンチエイジングにとって重要な因子と報告している。さらに、ポリアミン、特にスペルミジン、のオートファジー促進効果<sup>20)</sup>も注目を浴びている。オートファジーは細胞内で生じた異常タンパク質等をオートファゴゾームによって取り囲み、リソソームに運んで分解するシステムで、細胞の健全化を担っていると表現できる。また、アポトーシスへの関与も報告されているが、促進する報告と抑制する報告があり専門家による更なる検討が必要である<sup>21)</sup>。

では、このポリアミンによる細胞の健全化が損なわれるとどうなるのか？筆者はそれこそが老化のスタートと考えている。事実、マウスにおいて加齢に伴い組織中のポリアミン濃度やポリアミン合成酵素の活性が減弱することが知られている<sup>13,22)</sup>。興味深いことに、Pucciarelliら<sup>23)</sup>は、ヒトを年齢別（30～50歳代、60～80歳代、90～100歳代）に全血中ポリアミン濃度を測定し、30～50歳代と比較し60～80歳代のスペルミジンおよびスペルミンが低値であることと共に、90～100歳代の長寿者は60～80歳代より高濃度であることを報告している。筆者は、この結果は、60～80歳代の時に血中ポリアミン濃度が高いヒト（平均値以上のヒト）が90～

100歳代まで生存している結果であると推測しており、ヒトにおいてもポリアミンが長寿に関与している可能性を強く示唆している。

#### 5. ポリアミンと腸管粘膜関連分子

老年病は慢性炎症により誘導される。腸内には慢性炎症の原因となる異物（腸内細菌を筆頭に、消化途中のタンパク質・ペプチド等）が大量に存在し、腸は異物の最大の侵入経路の一つである。これらの生体内への侵入を防ぐために腸管バリア機能は重要で、健全な腸管バリア機能がアンチエイジングに繋がると考えて間違いない。この主役となる腸管粘膜層は、消化や蠕動運動等により日常的に損傷を受けているため、全組織中で最もターンオーバーが早い組織として知られている。健全な腸管粘膜の形成のためにはポリアミンは必須因子であり、それに関連する様々な機能が知られている<sup>24)</sup>。例えば、細胞系実験でポリアミンは上皮細胞間のtight-junction接着因子であるE-cadherin<sup>25)</sup>やoccludin<sup>26)</sup>の合成を促進することが確認されている。また、損傷を受けた腸管組織の回復は、第一ステップの隣接組織からの修復関連細胞の損傷部位への遊走と、第二ステップの細胞分裂による増殖・分化による損傷細胞の置換の2プロセスで行われるが、ポリアミンはこれらの両プロセスに関与している<sup>27,28,29)</sup>。腸管粘膜の損傷回復に関わる重要因子の一つであるEpidermal growth factor (EGF) の受容体 (EGF receptor) をターゲットとした細胞 (IEC-6) 実験系を用いた研究で、 $\alpha$ -difluoromethylornithine (DFMO) 誘導性のEGF receptorの活性異常がプトレッシン添加で回復することが報告されている<sup>30)</sup>。ヒト大腸管腔内で高濃度に存在するプトレッシンは、様々な生理活性においてスペルミジンやスペルミンと比較して弱く、活性が認められないケースもあるが、プトレッシンに腸管粘膜の損傷回復作用と関わる機能が見出されたことは、腸内細菌由来ポリアミンの機能性を論じる上で興味深い。in vivo系試験でも、新生仔へポリアミンを投与すると腸管粘膜層において構造的成熟に加え、酵素活性、腸管粘液およびsIgA (secretory IgA) の分泌能の成熟が促される

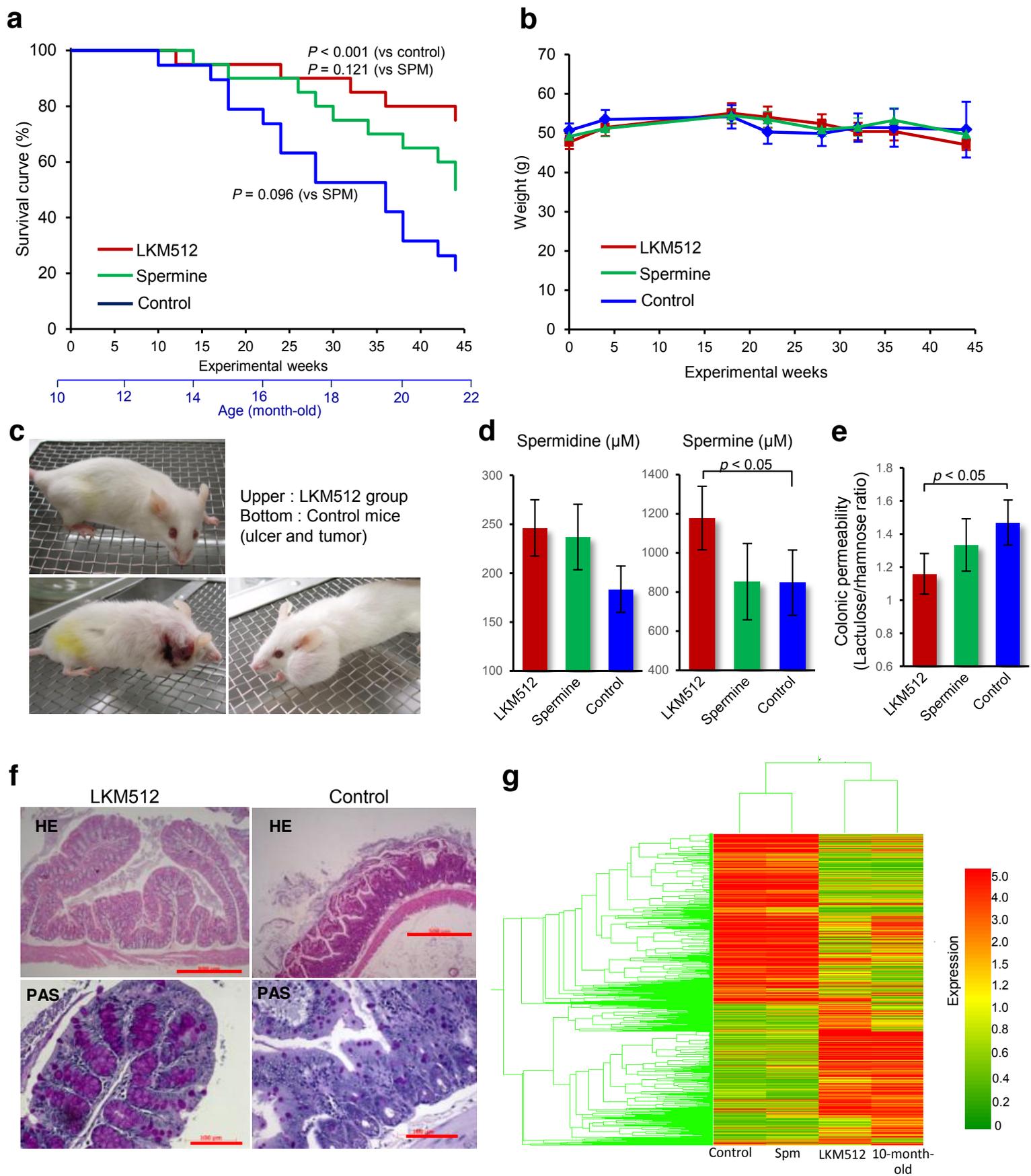


図2. 加齢マウスへのビフィズス菌LKM512或いはスペルミンの長期経口投与がマウス寿命および結腸に与えた影響

10ヶ月齢から投与を開始し、結腸組織は21ヶ月齢で採取し解析した。

(a) 生存曲線、(b) 体重変動、(c) 外観：対照群の腫瘍および潰瘍の発症率は共に21%であったのに対しLKM512群はそれぞれ0%および5%であった。(d) 糞便中のポリアミン濃度。プロレッシンは殆ど検出されなかった。(e) ラクチュロース・ラムノース負荷試験。腸管透過性が高い程、バリア機能は脆弱化している。(f) 結腸切片。上段：HE染色で赤色バーは500 μm、下段：PAS染色で赤色バーは100 μm ) (g) 結腸DNAマイクロアレイ結果。LKM512投与で老化に伴う遺伝子発現パターンの変動(右端の10ヶ月齢から左端のControlへの変化が老化に伴う変動)を抑制した。

ことが報告されている<sup>31,32,33</sup>)。後述するが、筆者らは、高齢マウスへのビフィズス菌LKM512の長期投与(10ヶ月齢から約1年間)により、糞便中ポリアミンの増加と腸管バリア機能の充実化を確認している<sup>34</sup>)。

Calcium-Sensing Receptor (CaSR) は、大腸を含む消化管全体<sup>35</sup>)、且つ腸管上皮細胞の頂端部および基底膜側の両方に存在し<sup>36</sup>)、無機塩類や水分バランスの恒常性のために腸液の吸収・分泌など重要な生理作用に参与している。細胞外ポリアミンはこのCaSRの活性化を細胞外Ca<sup>2+</sup>と密接に関連して制御していることが知られている<sup>37</sup>)。具体的には、ポリアミンは細胞外Ca<sup>2+</sup>により刺激されたCaSRの活性制御や上皮細胞内のセカンドメッセンジャーD-myo-inositol 1,4,5-trisphosphate (IP3) の蓄積促進に参与しており、一方でこのポリアミンによるIP3の蓄積は細胞外Ca<sup>2+</sup>濃度の影響を受けることが報告されている<sup>38</sup>)。近年、腸管上皮特異的CaSRノックアウトマウスを用いた研究で、CaSRが腸管免疫系や腸管透過性に参与していることが明らかになっており、CaSRを創薬ターゲットとする動きもあり<sup>39</sup>)、ポリアミンのCaSRを介した機能解析は腸内菌叢由来ポリアミンの機能研究として注目に値する。

## 6. マウスへのビフィズス菌経口投与による腸内ポリアミン濃度の上昇と寿命伸長効果<sup>34</sup>)

メチニコフがヨーグルト不老長寿説<sup>40</sup>)を唱えて100年以上経過したが、ヨーグルトあるいはプロバイオティクスの寿命伸長効果を検証し国際的査読ジャーナルに発表された例はなかった。筆者らは、既に複数の小規模のヒト試験において7割以上の被験者の糞便ポリアミン濃度を上昇させることが認められている*Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* LKM512 (以下、ビフィズス菌LKM512)<sup>5,41</sup>)を用いてマウスの寿命への影響を検討した<sup>34</sup>)。雌性ICRリタイアマウス(繁殖以外は何の実験にも使用されていない)を購入し10ヶ月齢までの予備飼育後、LKM512投与群(n = 20)、スペルミン投与群(n = 20)および生理的リン酸バッファー(PBS)投

与(対照)群(n = 19)に分けて、それぞれ11ヶ月間投与した(3回/週)。その結果、対照群と比較し、LKM512群で有意な寿命伸長、スペルミン投与群で同様の傾向が認められた(図2a)。生存率70%の時点では対照群と比較して約6ヶ月の寿命の伸びで、これはマウス平均寿命(2~2.5年)の1/5~1/4に当たり、ヒト(日本人)に換算すると約16~20年に相当する。本実験は、自由摂取で実施したが体重に差はなかったことから(図2b)、カロリー制限時と異なるメカニズムで寿命伸長効果が得られたことを示している。また、LKM512群の視覚的に確認できる腫瘍および潰瘍の発生頻度が対照群と比較して低かった(図2c)。糞便中ポリアミン濃度は、LKM512群は対照群と比較しスペルミン濃度が有意(p < 0.05)に高かったが(図2d)、スペルミン投与群の増加は認められず、経口投与されたポリアミンが小腸で吸収され大腸内には到達しないことを裏付けている。但し、投与ポリアミンの構成や量を変更すれば生存曲線が変わる可能性はあるため、更なる検討は必要である。

結腸の状態を詳細に調べた結果、Lactulose-rhamnose負荷試験でLKM512群は腸管バリア機能が維持されている(腸管透過性が低い)ことが認められた(図2e)。実験開始45週目(21ヶ月齢)の結腸組織は、LKM512群が正常な粘膜組織を形成していたのに対し、対照群の半数は粘膜層が崩壊していた。また、LKM512群の粘膜は杯細胞(粘液産生細胞)が正常に存在する陰窩を形成しているのに対し、対照群は散在している程度であった(図2f)。結腸のDNAマイクロアレイ解析の結果、LKM512投与マウスと若齢マウスは類似した発現パターンを、対照マウスとスペルミン投与マウスがこれに相反する発現パターンを示し(図2g)、LKM512投与により老化に伴う結腸遺伝子発現の変動が抑制されたことを示している。さらに、LKM512群は対照群と比較して、尿中および血中炎症マーカーや、結腸の炎症系遺伝子Traf6およびTnf発現も有意に低く、抗炎症効果が確認された。また、LKM512群は対照群と比較して、酸化ストレス損傷マーカー尿中8-OHdG(8-hydroxy-2'-deoxyguanosine)や糞便

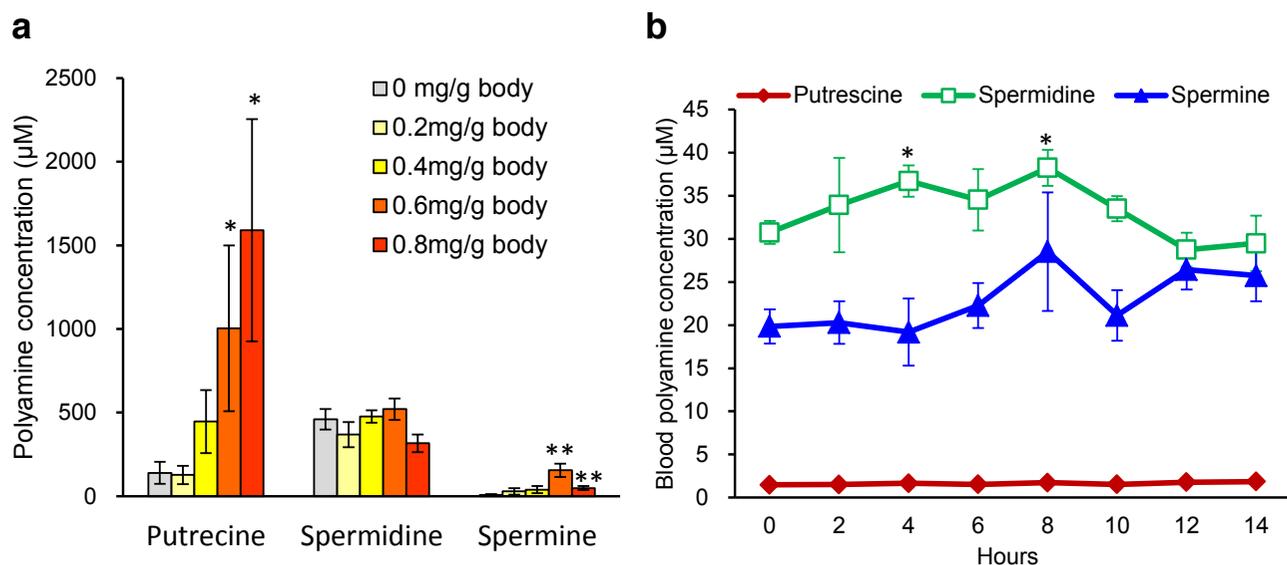


図3. アルギニン経口投与による糞便および血中ポリアミン濃度の影響

Mean ± SEM

(a) 9週齢雄性マウスに3時間の絶食後、アルギニンを各濃度で強制経口投与後、3-4時間後の糞便抽出液を用いて測定した (n = 8)。\*  $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$  (vs. 0 mg/body)

(b) 頸動脈カニューレ挿入ラット (雄性、9週齢) に3時間の絶食後、アルギニン (0.9 mg/body) を強制経口投与し経時的に採血した (n = 5)。\*  $p < 0.05$  (vs. pre-treatment: 0 h)

エキスの変異原活性も減少することが認められた。

## 7. 大腸管腔内ポリアミン増強物質の探索

以下に示すポリアミン増強物質を発見するまでは、ビフィズス菌LKM512摂取にてポリアミン濃度が増加する被験者は約7割程度であった。特に、糞便中ポリアミンが低濃度の被験者で増加しない傾向があり謎であった。また、ポリアミン産生菌の探索として300株程度のヒト糞便分離菌株を糞便に接種して培養実験を実施してきたが、複数の被験者由来の糞便で安定してポリアミン濃度を上昇させる菌種 (菌株) は存在せずポリアミン濃度が上昇し易い糞便と上昇し難い糞便が存在する傾向を掴んだ。筆者は、この理由として、腸管腔内に腸内細菌のポリアミン産生に影響を与える物質が存在すると考え、ヒト糞便からポリアミン増強物質の探索を試みた。

具体的には、食事由来成分のバイアスが無い糞便試料を得るために、4日半の厳密な統一食摂取により得られた糞便 (徹底するために4日目の昼食由来の糞便をターゲットとし、難消化性食材である海藻「ひじき」をメニューに仕込み、次の日の午前にひじきが含まれている糞便部位を回収) をメタボロミクスで解析し、プトレッシン (スペルミジンとスペ

ルミンの前駆体、且つ、ほぼ全てのヒト腸管内で最も濃度が高いポリアミン) と正の相関のある低分子物質を探索した。解析の結果、221成分が検出され、プトレッシンと正の相関を示す28種類の物質が得られた。この中から、安全で安価な成分を選択し、純粋培養系および糞便培養系でスクリーニングを行った結果、使用した全てのヒト糞便への添加でプトレッシン濃度の上昇が観察されたアルギニンをポリアミン増強物質として決定した<sup>9)</sup>。また、安定同位体化アルギニンを用いて腸内細菌がプトレッシンを産生していることも確認した。さらに、マウスおよびラットへのアルギニン経口投与でも糞便内プトレッシン濃度が投与量依存的に上昇し (図3a)、結腸組織や血中のスペルミジン濃度が有意に上昇することが認められた (図3b)。これは大腸管腔内のプトレッシンが生体内に吸収されるとスペルミジンやスペルミンに変換されることを示唆している。一連の結果は、腸内菌叢の個体差を超越して、腸内細菌に狙った生理活性物質を産生させることに成功したことを意味している。

アルギニンは腸内細菌ゲノム情報からはポリアミンの前駆物質と位置づけられる。すなわち、この結果は当然の結果と捉える事もできる。しかしなが

ら、同様に前駆物質であるオルニチンを投与してもプロテッシンは十分に増加しない。また、アルギニン添加合成培地で腸内細菌の単独培養を行っても、プロテッシンが糞便培養時のように増加することは殆どない。筆者らは、この現象は複数の菌種のコラボレーションによりアルギニンからプロテッシンが産生されていると予測し実験を進めてきた。その結果、一部の腸内細菌グループの耐酸性機構によりアルギニンが利用され副産物としてアグマチンを放出し、別の腸内細菌グループがアグマチンを利用してATPを産生し、副産物としてプロテッシンを放出する代謝経路が存在することを明らかにしつつある（投稿中のため、詳細は論文掲載後、機会があれば解説したい）<sup>42)</sup>。

## 8. アルギニンとビフィズス菌LKM512の長期併用投与によるマウスに対する健康寿命（寿命および学習記憶力）伸長効果

このアルギニンと既にマウスで寿命伸長効果が認められているビフィズス菌LKM512を12ヶ月齢のマウスに半年間投与して比較したところ、それぞれ単

独投与で炎症マーカー発現（IL-1 $\beta$ 、IL-6、MIP-2、TNF- $\alpha$ ）や老化マーカー（Senescence marker protein-30）の抑制効果が認められたが、併用することで効果が強化された<sup>9)</sup>。そこで、14ヶ月齢ICRマウス（日本人平均寿命換算すると50歳程度に相当、n = 140）を用いて、これらの併用経口投与群（Arg & LKM512群）とこれらの溶解・懸濁に使用するPBS投与群（対照群）として、週3回の経口投与試験を実施した。その結果、寿命が伸長し、腸内ポリアミン濃度の上昇が寿命伸長に有効であることが再確認できた（図4a）<sup>9)</sup>。本実験系ではArg & LKM512投与によりポリアミン以外の腸管腔内の変動ファクターが存在すると考えられるため、ポリアミンの効果と断定できない。しかしながら、ポリアミンの経口投与によるマウス（特定遺伝子KOマウス含む）の寿命伸長効果は他のグループからも報告されており<sup>43,44,45)</sup>、本研究でも血中スペルミジン濃度の上昇も確認されていることから、ポリアミンにより得られた効果の可能性が高いと考えている。また、どのグループの試験でも生存曲線に

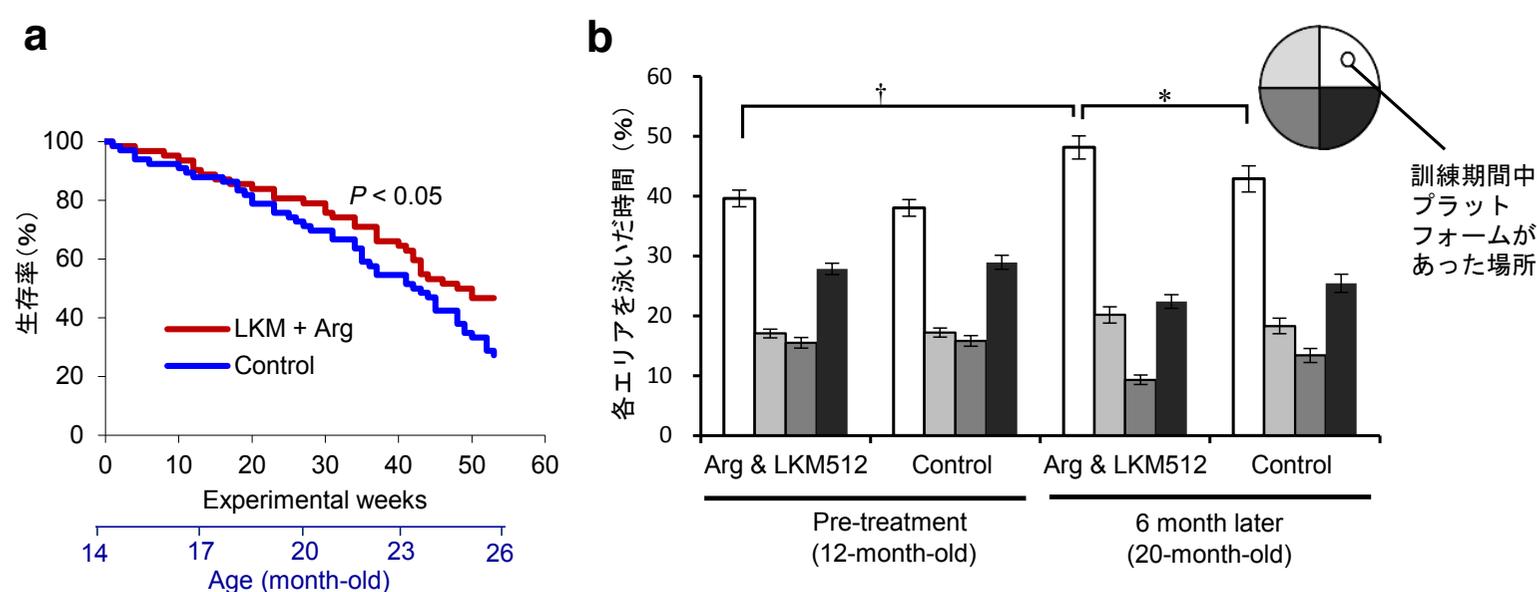


図4. マウスへのアルギニン&LKM512投与が寿命および空間認識力に及ぼす影響

(a) 生存曲線 (n = 140)

(b) モリス水迷路試験でのプローブ試験結果。決まった場所にプラットフォームを置き（水面下に置きマウスからは見えない）、3回/日、8日間の訓練（実際に泳がせて位置を覚えさせる）を繰り返し、プローブ試験ではプラットフォームを取り除き、そのエリアを遊泳した時間を比較する（棒グラフの色は右上の4分割した水迷路内の位置を示す）。

\*  $p < 0.05$  (Student's  $t$ -test), †  $p < 0.01$  (paired  $t$ -test)

よる寿命の伸長は対照群の15~25%と同じ程度であることは興味深い。

健康寿命をターゲットとしているため、脳機能の維持にも着目し、モリス水迷路試験による空間認識学習記憶力の測定を行った。1日3回、8日間の訓練期間を終えた後のプロブ試験の結果、投与開始前は両群間に差が無かったが、投与6ヶ月後(20ヶ月齢)には、Arg & LKM512群が対照群と比較して有意に成績が高く、加齢時の学習記憶力の向上に腸管内プロレッシン増強が関与していることが示唆された(図4b)<sup>9)</sup>。学習記憶や行動と脳内ポリアミンに関する研究報告はマウスレベルの研究が多数存在する。スペルミジン或いはスペルミンの脳組織(大脳血管、線条体、海馬等)への直接注入や腹腔内投与で脳機能が改善されるケースが多いが、スペルミンの過剰蓄積では機能が低下するケースも報告されている<sup>46)</sup>。我々と同じモリス水迷路試験において、DFMO投与で脳組織中プロレッシンとスペルミジンが減少し、学習記憶力が低下したことが報告されており<sup>47)</sup>、空間認識記憶にポリアミンが関与していることは間違いない。ポリアミンが脳機能に影響を与える既知のメカニズムとしては、細胞外スペルミジンとスペルミンは脳内のグルタミン酸受容体であるN-methyl-D-aspartate (NMDA)レセプターに結合し、その活性化および抑制化を介して学習・記憶力に関与していることが知られている<sup>48,49)</sup>。しかしながら、過去のポリアミンと脳機能の研究は、培養細胞実験系か脳組織へのポリアミンの直接注入で実施されているのが殆どであり、経口投与での学習記憶力の維持/向上を示すものではない。筆者が知る限り、ほ乳類において血中ポリアミンが血液脳関門(blood-brain barrier: BBB)あるいは血液脳脊髄液関門(blood-cerebrospinal fluid barrier: BCSFB)を通過して脳内に移行することが確認された報告は存在しないため、大腸管腔内で増加したポリアミンが血流を介して脳内に移行して脳内で作用していると述べることは現時点では不可能である。しかしながら、ショウジョウバエの研究では、スペルミジン含有飼料摂取(経口投与)により、加齢に伴う記憶力低下が抑制され、それがオートファ

ジー誘導に依存すること<sup>50)</sup>、また加齢に伴う前シナプスのアクティブゾーンの構造的変化の抑制が関連していること<sup>51)</sup>が報告されている。ショウジョウバエとほ乳類のBBBは構造的に異なるが、この結果は、スペルミジンがBBBあるいはBCSFBを通過した可能性、あるいは、経口投与されたスペルミジンが迷走神経系や臓器間ネットワークを介した未知の経路で学習記憶力に影響を与えたことを示しており極めて重要な知見である。また、organic cation transporter 3 (OCT3)はBBBおよびBCSFB上に発現しており<sup>52)</sup>、ポリアミンを輸送することが認められている<sup>53)</sup>。さらに、ラットを用いたスペルミンの経脳脊髄液マイクロインジェクションによる*in vivo*試験で、脳脊髄液内の過剰スペルミンがBCSFBのOCT3を介して血液側に輸送されることも確認されており<sup>54)</sup>、濃度が逆転した場合に脳組織内への移行する可能性も考えられる。俄かに、腸内細菌の代謝産物が腸脳相関のファクターとして注目を浴びている中、ポリアミンが腸脳相関の一つのファクターとなる可能性は低くはないと考えられ、更に研究を進めて行きたい。

## 9. ヒト試験

我々はこの腸内ポリアミン増強技術を用いてヒト健康促進への応用を目指している。Arg & LKM512によるヒト臨床試験は現在実施中であり、まだ言及できないが、ビフィズス菌LKM512単独投与による腸管腔内ポリアミン増強による効果を評価した小規模なヒト臨床試験は、腸管バリア機能の脆弱化が報告されている高齢者<sup>55)</sup>とアトピー患者<sup>56)</sup>を対象として実施している。

臓器や循環器系の疾病ではなく骨折等の理由で長期入院している高齢者(6名、平均年齢78.0歳)を対象に実施した無作為化二重盲検クロスオーバー試験の結果、ビフィズス菌LKM512含有ヨーグルトの2週間摂取により、糞便中ポリアミン濃度が高まり(スペルミンが有意な増加、プロレッシン、スペルミジンも増加傾向)、高齢者の炎症マーカーの低下が認められた<sup>5)</sup>。また、難治性の成人型アトピー性皮膚炎患者(10名、平均年齢22.1歳)を対象に実

施した無作為化二重盲検クロスオーバー試験の結果、ビフィズス菌LKM512含有ヨーグルトの4週間投与により糞便中スペルミジン濃度が高まり、痒みを感じる被験者数の減少傾向と血清Interferon- $\gamma$ の増加が認められた<sup>41)</sup>。これらのメカニズムとして、上述した腸管腔内ポリアミン増強による腸管バリア機能の回復による異物の体内移行頻度の減少に加え、ポリアミンの粘膜固有層の免疫担当細胞への作用が関与していると推測している。なお、ポリアミンによる全身性免疫を介した抗炎症メカニズムに関しては、本号に掲載されている早田の総説を参考にしたい。

「4. 細胞の健全化に關与するポリアミン」のセクションで述べたように、ポリアミンの強い抗変異原活性は、食品由来（調理による焦げ等）或いは腸内細菌由来（二次胆汁酸等）の変異原物質から腸上皮細胞を保護するのに有効と考えられる。筆者らは、便秘傾向（排便回数が4回/週未満）の健常成人（7名、平均年齢30.5歳）を対象に、糞便中の変異原性への影響を検証した無作為化二重盲検クロスオーバー試験の結果、糞便中ポリアミン濃度の上昇と共に変異原活性の低下を確認した<sup>57)</sup>。この現象は、プロバイオティクスの抗変異原作用メカニズムとして一般的にいわれている菌体表層への変異原物質の吸着による生体外への排除

(desmutagenicity)とは異なり、生成物ポリアミンによる核酸保護・修復作用

(Bioantimutagenicity)を示すもので重要である。

## 10. ポリアミンとガン

先に述べたヒトでの腸管腔内の抗変異原性を調べた試験はガン（特に大腸ガン）予防への応用の可能性を予備的に検証したものであるが、ポリアミンは1968年にRussellとSnyder<sup>58)</sup>がオルニチンデカルボキシラーゼ活性とガンの関連を報告して以来、ガンの原因物質のような扱いを受けてきた。筆者も、腫瘍がポリアミン合成阻害剤と炎症抑制剤の併用等により治療される<sup>59,60)</sup>ことから、ポリアミンがガンのプロモーターとして作用することは十分に理解して

いる。そもそもガン細胞自体が活発にポリアミンを産生する。一方、筆者が知る限り、過去のポリアミンとガンの研究は、ガン細胞、或いはそれを転移または発ガン物質で誘導した動物を用いており、正常細胞や正常動物に対しポリアミンがガン化を誘導した、すなわちイニシエーターの役割を示した報告は存在しない。従って、健常人が健康寿命を伸ばす目的で腸内ポリアミン濃度を高めるケースは正常細胞が対象であることから、ガン化のリスクは殆ど無いと考えている。むしろ、ポリアミンの抗変異原性でガン発症予防に役立つ可能性が高い。事実、Sodaら<sup>19)</sup>は1,2-dimethylhydrazineによる大腸ガン誘導モデルを用いて、高ポリアミン食摂取マウスが低ポリアミン食摂取マウスより腫瘍の発生頻度が低かったと報告している。Yueら<sup>45)</sup>は、マウスへのスペルミジンの長期経口投与が薬剤誘導性の肝線維症や肝細胞ガンを減少させ、寿命を伸ばしたことを報告している。

## 11. おわりに

現時点で、筆者が考えている腸内ポリアミン増強と寿命伸長効果のメカニズムの概略図をまとめたので参照して頂きたい（図5）。最近では、オートファジーを介した心臓循環器系の健全化や動脈硬化の予防・軽減効果など老年病予防に繋がる具体的な疾病を対象にした報告もあるが、直接的な経口投与による結果であり、腸内細菌由来のポリアミン強化による試験系ではないため記載していない。今後の検討課題である。

最後に、ポリアミンと他の多くの食品由来の機能性食材との間には、本稿で示した多岐に渡る機能以外にも決定的な違いがある。それは、他の殆どの食品由来機能性食材候補がヒトの体内で合成されない物質、例えばポリフェノールなどは植物体内で合成される、であるのに対し、ポリアミンは我々の細胞内に合成系および分解系を保有し、生体内に普遍的に存在している極めて稀な物質である点である。すなわち、生体への親和性が他の食材と比較して圧倒的に高い物質であり、一般の機能性食材の実用化に

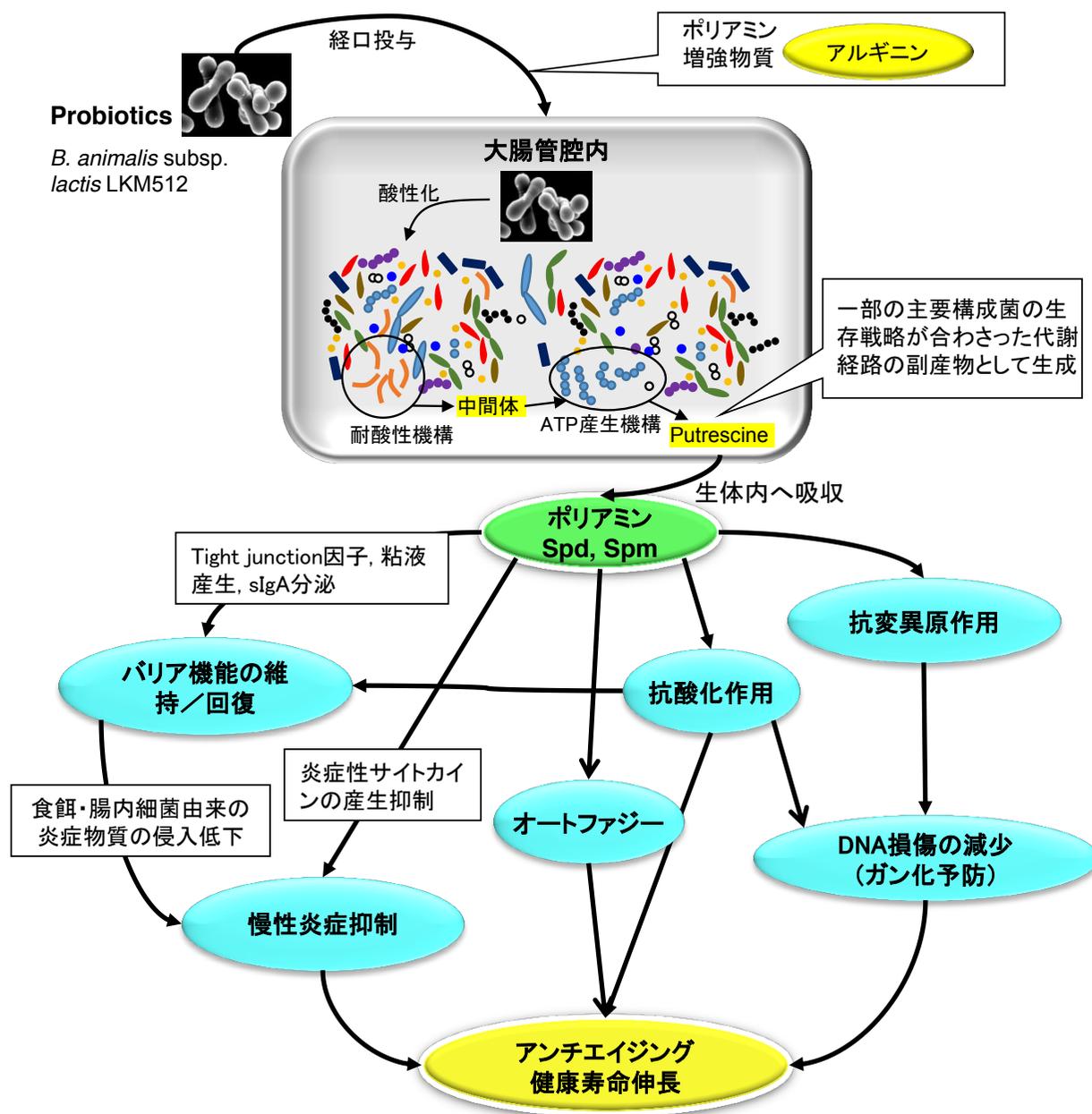


図5. 大腸管腔内ポリアミン濃度増強と寿命伸長

ビフィズス菌LKM512とアルギニン投与等により腸内ポリアミン濃度が上昇する。そのメカニズムとして大腸管腔内の酸化に伴う一部の菌の耐酸性機構の活性化と別の菌グループのエネルギー産生機構が合わさりプトレッシンが管腔内に放出されることがわかっている（投稿中）。その結果、生体内にポリアミン供給され、腸上皮細胞に作用し粘液等の防御因子の産生を維持、さらにポリアミンの抗酸化作用で腸管組織の損傷を抑制し、消化管内に存在する炎症因子の侵入が物理的に減少する。同時に腸管より吸収されたポリアミンは全身性の免疫担当細胞にも作用し抗炎症効果を誘導し、老年病の原因である慢性炎症が抑えられる。また、ポリアミンの抗変異原作用にてDNAの損傷が減少する。また、ポリアミンによるオートファジー誘導が寿命伸長に関わっていることも明らかになり、これらの効果が総合的に作用し、健康寿命の伸長効果が誘導される。

おける壁となる吸収や過剰摂取の問題は殆どなく、高齢化社会対策に極めて有望な物質と考えられる。

謝辞

本研究成果の一部は、生物系特定産業技術研究支援センター・イノベーション創出基礎的研究推進事業の支援を受けて得られたものである。

参考文献

1) Romain N, Dandrifosse G, Jeusette F, et al: Polyamine concentration in rat milk and food, human milk, and infant formulas. *Pediatr Res* 32: 58-63 (1992)

- 2) Dorhout B, van Beusekom CM, Huisman M, et al: Estimation of 24-hour polyamine intake from mature human milk. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 23: 298-302 (1996)
- 3) Loser C: Polyamines in human and animal milk. *Br J Nutr* 84 Suppl 1: S55-58 (2000)
- 4) Buts JP, De Keyser N, De Raedemaeker L, et al: Polyamine profiles in human milk, infant artificial formulas, and semi-elemental diets. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 21: 44-49 (1995)
- 5) Matsumoto M, Ohishi H, Benno Y: Impact of LKM512 yogurt on improvement of intestinal environment of the elderly. *FEMS Immunol Med Microbiol* 31: 181-186 (2001)
- 6) Qin J, Li R, Raes J, et al: A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature* 464: 59-65 (2010)
- 7) Sender R, Fuchs S, Milo R: Revised estimates for the number of human and bacteria cells in the body. *PLoS Biol* 14: e1002533 (2016)
- 8) Matsumoto M, Kibe R, Ooga T, et al: Impact of intestinal microbiota on intestinal luminal metabolome. *Sci Rep* 2: 233 (2012)
- 9) Kibe R, Kurihara S, Sakai Y, et al: Upregulation of colonic luminal polyamines produced by intestinal microbiota delays senescence in mice. *Sci Rep* 4: 4548 (2014)
- 10) Matsumoto M, Ooga T, Kibe R, et al: Colonic absorption of low-molecular-weight metabolites influenced by the intestinal microbiome: a pilot study. *PLoS One* 12: e0169207 (2017)
- 11) Uda K, Tsujikawa T, Fujiyama Y, et al: Rapid absorption of luminal polyamines in a rat small intestine ex vivo model. *J Gastroenterol Hepatol* 18: 554-559 (2003)
- 12) Milovic V: Polyamines in the gut lumen: bioavailability and biodistribution. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 13: 1021-1025 (2001)
- 13) Nishimura K, Shiina R, Kashiwagi K, et al: Decrease in polyamines with aging and their ingestion from food and drink. *J. Biochem.* 139: 81-90 (2006)
- 14) Tabor CW, Tabor H: Polyamines. *Annu Rev Biochem* 53: 749-790 (1984)
- 15) Igarashi K, Kashiwagi K: Polyamines: mysterious modulators of cellular functions. *Biochem Biophys Res Commun* 271: 559-564 (2000)
- 16) Rhee HJ, Kim EJ, Lee JK: Physiological polyamines: simple primordial stress molecules. *J Cell Mol Med* 11: 685-703 (2007)
- 17) Clarke CH, Shankel DM: Antimutagens against spontaneous and induced reversion of a lacZ frameshift mutation in E. coli K-12 strain ND-160. *Mutat. Res.* 202: 19-23 (1988)
- 18) Della Croce C, Galli A, Minnucci S, et al, Antimutagenic effects of spermine in yeast, XVII EEMS Meeting, 1991, pp. Abstract P-8-14.
- 19) Soda K, Kano Y, Chiba F, et al: Increased polyamine intake inhibits age-associated alteration in global DNA methylation and 1,2-dimethylhydrazine-induced tumorigenesis. *PLoS One* 8: e64357 (2013)
- 20) Eisenberg T, Knauer H, Schauer A, et al: Induction of autophagy by spermidine promotes longevity. *Nat. Cell Biol.* 11: 1305-1314 (2009)
- 21) Seiler N, Raul F: Polyamines and apoptosis. *J Cell Mol Med* 9: 623-642 (2005)
- 22) Das R, Kanungo MS: Activity and modulation of ornithine decarboxylase and concentrations of polyamines in various tissues of rats as a function of age. *Exp Gerontol* 17: 95-103 (1982)
- 23) Pucciarelli S, Moreschini B, Micozzi D, et al: Spermidine and spermine are enriched in whole blood of nona/centenarians. *Rejuvenation Res* 15: 590-595 (2012)
- 24) Gao JH, Guo LJ, Huang ZY, et al: Roles of cellular polyamines in mucosal healing in the gastrointestinal tract. *J Physiol Pharmacol* 64: 681-693 (2013)
- 25) Guo X, Rao JN, Liu L, et al: Regulation of adherens junctions and epithelial paracellular

- permeability: a novel function for polyamines. *Am J Physiol Cell Physiol* 285: C1174-1187 (2003)
- 26) Guo X, Rao JN, Liu L, et al: Polyamines are necessary for synthesis and stability of occludin protein in intestinal epithelial cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 288: G1159-1169 (2005)
- 27) Lux GD, Marton LJ, Baylin SB: Ornithine decarboxylase is important in intestinal mucosal maturation and recovery from injury in rats. *Science* 210: 195-198 (1980)
- 28) Wang JY, Johnson LR: Luminal polyamines stimulate repair of gastric mucosal stress ulcers. *Am J Physiol* 259: G584-592 (1990)
- 29) Wang JY, Johnson LR: Luminal polyamines substitute for tissue polyamines in duodenal mucosal repair after stress in rats. *Gastroenterology* 102: 1109-1117 (1992)
- 30) McCormack SA, Blanner PM, Zimmerman BJ, et al: Polyamine deficiency alters EGF receptor distribution and signaling effectiveness in IEC-6 cells. *Am J Physiol* 274: C192-205 (1998)
- 31) Dufour C, Dandrifosse G, Forget P, et al: Spermine and spermidine induce intestinal maturation in the rat. *Gastroenterology* 95: 112-116 (1988)
- 32) Buts JP, De Keyser N, Dive C: Intestinal development in the suckling rat: effect of insulin on the maturation of villus and crypt cell functions. *Eur J Clin Invest* 18: 391-398 (1988)
- 33) Buts JP, De Keyser N, Kolanowski J, et al: Maturation of villus and crypt cell functions in rat small intestine. Role of dietary polyamines. *Dig Dis Sci* 38: 1091-1098 (1993)
- 34) Matsumoto M, Kurihara S, Kibe R, et al: Longevity in mice is promoted by probiotic-induced suppression of colonic senescence dependent on upregulation of gut bacterial polyamine production. *PLoS ONE* 6: e23652 (2011)
- 35) Chattopadhyay N, Cheng I, Rogers K, et al: Identification and localization of extracellular Ca(2+)-sensing receptor in rat intestine. *Am J Physiol* 274: G122-130 (1998)
- 36) Cheng SX, Okuda M, Hall AE, et al: Expression of calcium-sensing receptor in rat colonic epithelium: evidence for modulation of fluid secretion. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 283: G240-250 (2002)
- 37) Quinn SJ, Ye CP, Diaz R, et al: The Ca<sup>2+</sup>-sensing receptor: a target for polyamines. *Am J Physiol* 273: C1315-1323 (1997)
- 38) Cheng SX, Geibel JP, Hebert SC: Extracellular polyamines regulate fluid secretion in rat colonic crypts via the extracellular calcium-sensing receptor. *Gastroenterology* 126: 148-158 (2004)
- 39) Owen JL, Cheng SX, Ge Y, et al: The role of the calcium-sensing receptor in gastrointestinal inflammation. *Semin Cell Dev Biol* 49: 44-51 (2016)
- 40) Metchnikoff E, *The prolongation of life. Optimistic studies.*, William Heinemann, London, 1907.
- 41) Matsumoto M, Aranami A, Ishige A, et al: LKM512 yogurt consumption improves the intestinal environment and induces the Th1-type cytokine in adult patients with intractable atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy* 37: 358-370 (2007)
- 42) 北田雄祐, 栗原新, 村松幸治, et al: 腸内環境の酸性化は腸内細菌由来の生理活性物質であるポリアミンを増加させる. 日本農芸化学会2016年度大会トピックス 賞リスト  
[https://jsbba.bioweb.ne.jp/jsbba2016/index.php?btn2\\_move=on&topics=1](https://jsbba.bioweb.ne.jp/jsbba2016/index.php?btn2_move=on&topics=1)
- 43) Soda K, Dobashi Y, Kano Y, et al: Polyamine-rich food decreases age-associated pathology and mortality in aged mice. *Exp. Gerontol.* 44: 727-732 (2009)
- 44) Eisenberg T, Abdellatif M, Schroeder S, et al: Cardioprotection and lifespan extension by the natural polyamine spermidine. *Nat Med* 22: 1428-1438 (2016)

- 45) Yue F, Li W, Zou J, et al: Spermidine Prolongs Lifespan and Prevents Liver Fibrosis and Hepatocellular Carcinoma by Activating MAP1S-Mediated Autophagy. *Cancer Res* 77: 2938-2951 (2017)
- 46) Guerra GP, Rubin MA, Mello CF: Modulation of learning and memory by natural polyamines. *Pharmacol Res* 112: 99-118 (2016)
- 47) Gupta N, Zhang H, Liu P: Chronic difluoromethylornithine treatment impairs spatial learning and memory in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 100: 464-473 (2012)
- 48) Williams K, Zappia AM, Pritchett DB, et al: Sensitivity of the N-methyl-D-aspartate receptor to polyamines is controlled by NR2 subunits. *Mol Pharmacol* 45: 803-809 (1994)
- 49) Masuko T, Kashiwagi K, Kuno T, et al: A regulatory domain (R1-R2) in the amino terminus of the N-methyl-D-aspartate receptor: effects of spermine, protons, and ifenprodil, and structural similarity to bacterial leucine/ isoleucine/valine binding protein. *Mol Pharmacol* 55: 957-969 (1999)
- 50) Gupta VK, Scheunemann L, Eisenberg T, et al: Restoring polyamines protects from age-induced memory impairment in an autophagy-dependent manner. *Nat Neurosci* 16: 1453-1460 (2013)
- 51) Gupta VK, Pech U, Bhukel A, et al: Spermidine suppresses age-associated memory impairment by preventing adverse increase of pre-synaptic active zone size and release. *PLoS Biol* 14: e1002563 (2016)
- 52) Okura T, Kato S, Takano Y, et al: Functional characterization of rat plasma membrane monoamine transporter in the blood-brain and blood-cerebrospinal fluid barriers. *J Pharm Sci* 100: 3924-3938 (2011)
- 53) Sala-Rabanal M, Li DC, Dake GR, et al: Polyamine transport by the polyspecific organic cation transporters OCT1, OCT2, and OCT3. *Mol Pharm* 10: 1450-1458 (2013)
- 54) Akanuma SI, Shimada H, Kubo Y, et al: Involvement of Carrier-Mediated Transport at the Blood-Cerebrospinal Fluid Barrier in Spermine Clearance from Rat Brain. *Biol Pharm Bull* 40: 1599-1603 (2017)
- 55) Ma TY, Hollander D, Dadufalza V, et al: Effect of aging and caloric restriction on intestinal permeability. *Exp Gerontol* 27: 321-333 (1992)
- 56) Majamaa H, Isolauri E: Evaluation of the gut mucosal barrier: evidence for increased antigen transfer in children with atopic eczema. *J Allergy Clin Immunol* 97: 985-990 (1996)
- 57) Matsumoto M, Benno Y: Consumption of *Bifidobacterium lactis* LKM512 yogurt reduces gut mutagenicity by increasing gut polyamine contents in healthy adult subjects. *Mutat Res* 568: 147-153 (2004)
- 58) Russell D, Snyder SH: Amine synthesis in rapidly growing tissues: ornithine decarboxylase activity in regenerating rat liver, chick embryo, and various tumors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 60: 1420-1427 (1968)
- 59) Gerner EW, Meyskens FL, Jr.: Polyamines and cancer: old molecules, new understanding. *Nat Rev Cancer* 4: 781-792 (2004)
- 60) Gerner EW, Meyskens FL, Jr.: Combination chemoprevention for colon cancer targeting polyamine synthesis and inflammation. *Clin Cancer Res* 15: 758-761 (2009)

# 2017年ポリアミンに関するゴードン会議に参加して

石井 友理

関西学院大学大学院 理工学研究科 博士課程後期課程2年

私は2017年6月24日から30日まで、米国ニューハンプシャー州のウォータービル・バレーで行われたポリアミンに関するゴードン会議(Gordon Research Seminar, GRSおよびGordon Research Conference, GRC)に参加してきました。丸一週間、海外で研究成果を発表し、最新の知見を聴くだけでなく、世界中から集まった研究者と交流したことは、初めての経験で、とても刺激を受けた学会でした。参加に至ったきっかけから、学会中の出来事について報告させていただきたいと思います。

## ゴードン会議参加のきっかけ

海外でも臆することなく行動し、自分自身を発信・アピールできる研究者になりたい！というのが私の目標です。2017年1月に参加した日本ポリアミン学会で、6月にポリアミンに関するゴードン会議が開催されることを知り、ゴードン会議で研究成果を発表し、国際学会の経験を積みたいと思ったのが参加のきっかけでした。ポリアミン学会でお会いした先生方からは、2015年のゴードン会議の雰囲気やエピソードをお聞きすることができました。英語漬けになれる貴重な機会だと思い、参加するのが楽しみでした。しかし、指導教官の先生が都合により参加できず、単独での参加になることから、一人で海外に行くこと自体初めてだった私は、出発前から不安で一杯でした。

## 学会に向けて

私はGRSでは口頭発表とポスター発表、GRCではポスター発表をする予定となっていました。これまでに国際学会での発表経験はあったものの、覚えた原稿を読むのではなく、自分が話せる英語で伝えることや、聴衆の方に研究内容をアピールすることを意識した発表は、練習の段階では上手くできず、このままじゃ行く意味が無いし、情けないと焦りました。出発前の一週間前はひたすら、寝る間も惜しみながら資料の作成と発表練習をしました。研究室の先生に指導していただき、また外国人研究員の方には質問対策をしていただいたことで、発表資料をなんとか完成させることができました。出発の前日には、海外で生活していた後輩から、外国での振る舞い方や注意すべきことを教えてもらえたおかげで、気持ちを整えることができました。また、学会の手続き方法や持ち物などのアドバイスをしてくださった東京慈恵会医科大学の田島彩沙先生は、不安だった私にとって救世主でした。

## 学会会場に着くまで

出発の日は、日本の食べ物が恋しくなるかもしれないと思い、気合いを入れるためにも、空港で好物のたこ焼きを食べて、飛行機に乗りました。成田から約12時間でボストン空港に着きました。到着した翌日に学会会場に向かうバスに乗るため、その日は空港近くのホテルに宿泊しました。翌日、ホテルのロビーで学会スタッフの方に名前を告げると、行き先(ウォータービル・バレー)が書かれた色付きのカ

ードを貰いました。同じ時期に異なる場所で複数のゴードン会議が開催されるため、スタッフの方が今どこ行きのバスが到着したかを知らせてくださるのですが、早口のため集中して耳を傾けていないと間違いそうでした。行きのバスでは、GRSで口頭発表の座長をされるNIH(アメリカ国立衛生研究所)のMyung-Hee Park先生(写真1左)の隣に座ることができました。参加は今回が初めて?どんな研究をしているの?と優しく話しかけてくださり、張りつめていた心の緊張が少しずつほぐれていきました。



写真1. 最終日の夕食にて (1)

### GRSでの発表

6月24、25日に行われたGRSでは主に大学院生を中心とした30名程度の参加者が集い、最新の研究成果を発表し、意見交換をしました。会場に着き、荷物を部屋(海外の学生4人と相部屋でした)に預けるといよいよ15分間の口頭発表です。本番では、緊張で身体が震えながらも、自分の言葉ではっきりと研究背景・興味深い点を聴衆の表情(反応)を見ながら伝えることができました。質疑応答では、3名ほどの先生から質問がありました。なんとしてでも答えなければ!と早口の英語に集中し、質問内容はこういうことですか?と確認しながら答えました。発表後は汗だくになっていました。他の学生や研究員の方

の口頭発表では、英語自体聞き取れないことや意味が分からない単語が多く、理解するのに苦労しました。それでも、それぞれの演者が自信をもって、そしてユーモアたっぷりに発表している姿はとても印象に残りました。また、発表後は先生からだけでなく、学生からも質問が飛び交い、非常に活発な議論が行われていました。

ほっとしたのも束の間、翌日はポスター発表です。多くの学生と、口頭発表では伝えきれなかった考え、実験手法の詳細など、密な議論ができました。また、石川県立大学の太田宏一さんとは、国際学会は緊張の連続ですね…!と素の気持ちを話すことができました。午後からはキーノートセッションがありました。初日は自分の発表で精一杯でしたが、セントラルフロリダ大学のOtto Phanstiel先生(写真2左)が発表された際に、



写真2. 最終日の夕食にて (2)

緊張しながらも気になった点を質問しました。つたない英語がちゃんと伝わるのか不安でしたが、ジェスチャーを交えて表現したことで意思疎通が取れ、少し自信が付きました。

### GRCでの発表

6月25～30日に行われたGRCでは、参加者が100名程度に増え、若手から著名な研究者までが一堂に会しました。日本ポリアミン学会でお会いした先生方も参加されていました。GRC2日目の朝食の際には、千葉大学の東恭平先生が気さくに声をかけてくださり、ほっとしたのを覚えています。

GRCは、招待講演・ポスター発表・ショートトークの3つのセッションから成り、このうちのショートトークは学会期間中にGRS参加者から2名、GRC参加者から3名選ばれるようでした。幸運なことに、GRS参加者全員による投票で、ショートトークスピーカーとして選出して頂きました。研究内容に興味を持って貰えて嬉しい気持ちと、GRSよりも大きな会場で発表する緊張が同時にやってきました。

講演では、5日間「ポリアミン」をキーワードに医学・植物学・微生物学などの最新の研究動向を勉強することができました。招待講演では、東京慈恵会医科大学の村井法之先生と千葉科学大学の柏木敬子先生もご発表されており、先生方の膨大な研究データと存在感のあるプレゼンテーションに感銘を受けました。私もいつか招待されるような研究をしたいと強く思いました。GRSに増して、GRCの講演では活発な議論がなされ、また興味を引く面白いプレゼンテーションが多く、ジェットコースターに乗っているような気分でした。

GRCのポスター発表は、2つのグループに分かれ、それぞれ2日間発表する機会がありました。また、それぞれの発表の初日には、発表者が研究のエッセンスを30秒間で話す時間が設けられました。このような発表があることは当日まで知らなかったもので、焦りました。それまでの講演を聞いていて、印象に残るような面白いことを言わないと、自分のポスター発表にはきっと足を運んでもらえないと感じました。研究室からファルコンに入れて持参していた、研究に用いた2種の食酢サンプルをプレゼンで実際に披露し、この香りの違いに興味のある方は是非来て欲しいとアピールしました。この成果もあり、ポスター発表中は途絶えることなく人が集まり、GRS以上に活発な議論を行うことができました。中には私のことをVinegar ladyとあだ名をつけてくれた方もいました。また、ポスター発表では日本から来られていた先生方とも研究についてお話しすることができました。特に千葉科学大学の照井祐介先生からは研究の進め方のアドバイスを頂き、勉強になりました。

最終日前日の午後は、10分間のショートトークです。発表日の前日までは、ディナーと懇親会が終わってから部屋に戻り、夜中から資料の作成や原稿を考え、質問対策をする毎日でした。発表直前は、人生で一番緊張していたと思います。このままじゃ喋れないかも、と何を思ったのか会場にあった白ワインを一気に飲みほしてから発表に挑みました。せっかく発表する機会を頂いたのだから、日本人学生として存在感のある発表をする！という気持ちで、勇気を振り絞って発表冒頭はジョークを交えながら(私の発表する内容が、会議の中ではマイナーな研究分野であることを皮肉った)精一杯プレゼンをしました。質疑応答では結果に対する解釈の仕方や実験手法の妥当性など、様々な視点からの指摘を頂くことができました。発表後、株式会社アミンファーマ研究所の植村武史先生から「感動したよ!」、千葉大学の五十嵐一衛先生からは「お疲れさん! 英語しゃべれるね!」と声をかけて頂き、ちゃんと内容が伝わったんだ! ととても嬉しくなりました。



写真3. 自由時間のサイクリング

### 学会中の楽しみ

ここまでの内容を読んでいると、朝から晩までひたすら講演を聴いていると思われるかもしれませんが、GRCの期間中は毎日午後に自由時間と、夕食の後に懇親会がありました。自由時間は、自転車を借りてサイクリングをしました(写真3)。大自然の中の山道を走り抜けるのは、気持ちがよかったです。懇親会では、同年代の学生だけではなく、国籍や年齢も様々な研究者や先生方と交流することができました。毎日お酒を飲みながら、今後の進路について相談できたことや、いろんな方々から研究に対する熱い思いを聴くことができたことは、貴重な

ことだと思っています。初対面の方に話しかけるのは緊張しましたが、勇気を振り絞ってよかったです。一人でお酒を飲もうとしていると、ちょっとでも多くの人と交流するのが大事やで！と背中を押してくださった石川県立大学の栗原新先生の言葉は、今でも覚えています。

最終日前日の夕食では学会名物のロブスターが振る舞われました(写真4)。この席では、これまでの学会期間中で喋れなかった方ともお話しできました。中でも、Research Center of Biotechnology RAS(ロシア科学アカデミー)のAlexanderさん(写真4)とは研究テーマが似ていたこともあり、仲良くなりました。会話の中で、彼の趣味は水泳で、学会期間中の自由時間は、会場近くの湖で毎日泳いでいたと聞きました。そういう楽しみ方もあったのか、水着を持っていけばよかったとびっくりしました。また、セントラルフロリダ大学のOtto Phanstiel先生(写真2左)とLaurence von Kalm先生(写真2右)からは、「日本のポリアミン研究はとてもユニーク、色んな視点からのアプローチが多くて、GRCで会うたびに勉強になるよ」というコメントを頂きました。GRCに参加することで、日本のポリアミン研究のレベルを認識することができたのも良かったと思っています。

最終日は、名残惜しい気持ちで会場を後にしました。帰りのバスでは、学年が1つ上のウィスコンシン大学のTiffanyさんと隣になり、今後の進路やプライベートな話をして楽しい時間を過ごせました。

ゴードン会議に参加した一週間は、振り返ると充実した毎日でした。単独で参



写真4. 最終日の夕食、ロブスター

加したため、何事もひとりで乗り越えなければならなかった状況は、不安と緊張の連続でしたが、それ以上の楽しさと喜びを得た日々でした。今回の学会を通して得た刺激を大事にして、今後も前向きに研究に取り組むことに加え、積極的に学会などの場に参加し、活発に研究者と交流し研究の輪をつくることを大切にしていきたいです。

学会期間を通して、ポリアミン学会でお会いした先生方は、一人で不安だった私を暖かく迎えてくださいました。この場を借りて厚く御礼申し上げます。また、最後になりましたが、今回の渡航にあたり若手会員補助をいただきました日本ポリアミン学会に、深く感謝申し上げます。

## 2017年 ゴードン会議「ポリアミン」に参加して

太田 宏一

石川県立大学 生物資源環境学研究所 応用生命科学専攻 修士課程1年

私は日本ポリアミン学会より若手会員補助を頂き、2017年6月23日と24日に開催された (Gordon Research Seminar, GRS) と24日から30日にかけて開催された (Gordon Research Conference, GRC) に参加しました。このゴードン会議は私にとって初めての経験ばかりでした。学会参加、ポスター発表はもちろん、海外渡航も初めてで、準備の段階から緊張の日々が続いていました。実際にアメリカに渡り、日本との気候や文化の違いに気づく度に「一人でアメリカに来たんだ」という感覚が自信につながり、大きなアクシデントもなく会場のWaterville Valleyに到着することができました。会場は静かな山の中にある落ち着いた雰囲気のリゾートで、リラックスして過ごすことができました。また、私は山の中を歩いたり、動植物を観察したりすることが好きなので、自由時間の会場周辺の散策に飽きることがありませんでした。(図1)



図1 Waterville Valleyの風景。

自然が豊かで非常に気持ち良かったです。

GRSは学生や若手研究者を対象に、GRCに先駆けて開催されるセミナーで、ポリアミンの研究で世界を代表する先生方とディスカッションをしながら口頭発表やポスター発表を行うことができます。口頭発表は当然英語で、発表者が発する英単語を理解しようとするのに精一杯で内容に全くついていくことができず、英語でのコミュニケーションの大切さを痛感しました。また、本当に楽しそうに発表し、ディスカッションを行う発表者を見て、私もディスカッションに参加できるような語学力と知識を身に付けたいと感じました。ポスター発表はお酒を飲みながらゆつくりとディスカッションを行うことができる会場で、私も発表者として参加しました。メモを片手に、ジェスチャーを交えながら説明を行い、質問を何度も聞き返しながら回答しました。自分の研究について語ることに、会場の良い雰囲気もあってポスター発表は非常に楽しかったです。

GRCからは参加者が一気に増え、日本の大学の先生方とも合流しました。ポリアミン研究の最前線に立つ研究者が集ったGRCの口頭発表はGRSよりもさらに活発なディスカッションが行われました。私はGRCでもポスター発表を行い、多くの参加者の先生方から質問やアドバイスを頂きました。(図2) それらに対してGRSよりも落ち着いて質問に答えたり、ディスカッションをしたりでき、自分の研究や実験を伝える楽しさを感じることができました。

ゴードン会議の間中は自由時間が設定されており、Waterville Valleyのアクティビティを体験することができました。私は日本の先生方とカヌーやサイクリングを行い、アメリカの自然を楽しみました。(図3) また、期間中は参加者全員が三食を共にし、ここでも研究に関するディスカッションが盛んに行われました。ゴードン会議の最後の晩御飯は会場を移動し、ロブスターを1人1匹ずつ頂きました。

今回参加したGRSとGRCで、私は海外を知り、世界のポリアミン研究者と彼らの研究内容を知ることができました。これはポリアミンに関する研究の視野を広げる非常に良い機会になりました。また、ポスター発表を通して自分自身の研究をさらに深く知り、自分の周りの研究を知り、勉強したいと強く思うきっかけになりました。今後はこの経験を研究に生かしたいと思えます。

最後に、このような体験を支援して頂きました日本ポリアミン学会に深く感謝申し上げます。

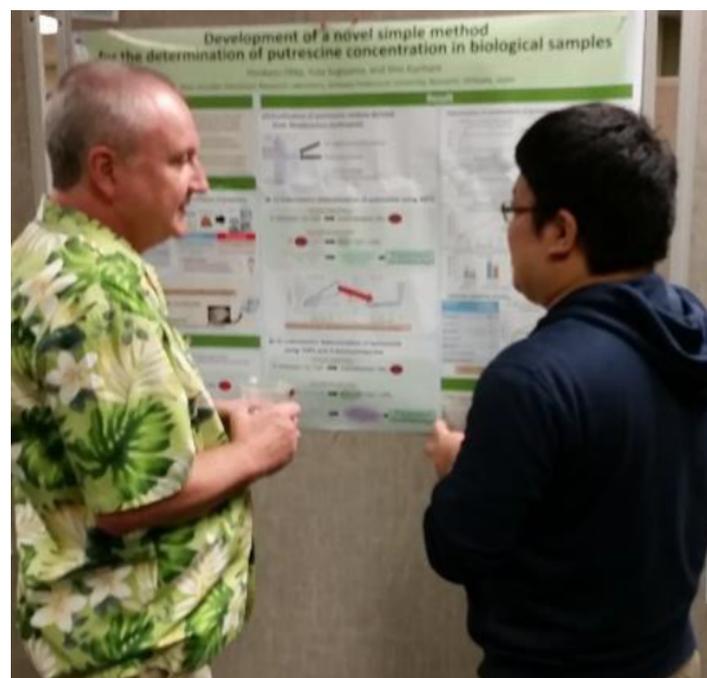


図2 ポスター発表でのディスカッションの様子



図3 Waterville Valley 内の湖で初めてのカヌーに挑戦する私。

酢酸菌の転写因子Lrpはメチオニン代謝とポリアミン恒常性維持に重要である

石井友理<sup>1</sup>、赤坂直紀<sup>2</sup>、佐古田久雄<sup>2</sup>、秀瀬涼太<sup>1</sup>、藤原伸介<sup>1</sup>

<sup>1</sup>関西学院大学大学院理工学研究科、<sup>2</sup>マルカン酢株式会社

**Leucine responsive regulatory protein is involved in methionine metabolism and polyamines homeostasis in acetic acid bacterium *Komagataeibacter europaeus*.**

**Yuri Ishii, Naoki Akasaka, Hisao Sakoda, Ryota Hidese, and Shinsuke Fujiwara.**

***Journal of Bioscience and Bioengineering*, 2017, doi: 10.1016/j.jbiosc.2017.07.017.**

細菌が持つ転写因子、Lrpは主にアミノ酸代謝を制御している。食酢製造に用いられる酢酸菌 *K. europaeus* においてもオルソログ(KeLrp)が存在し、KeLrp完全欠損株は最少培地で生育遅延を示し、その回復には20種のアミノ酸が必要であった。本研究では、完全欠損株のアミノ酸要求性を基にKeLrpが制御するアミノ酸代謝を特定した。その結果、メチオニン代謝遺伝子の転写制御に関与することを見出した。また、完全欠損株とC末端側リガンド結合部位欠損株におけるポリアミン関連遺伝子の発現動態及びポリアミン分析を通じ、KeLrpは酢酸菌の細胞内のポリアミン恒常性維持に重要であることが示唆された。

***Thermus thermophilus*の長鎖・分岐鎖ポリアミンは、高温環境下でのリボソーム、tRNA<sup>His</sup>、tRNA<sup>Tyr</sup>の維持に必要である**

中嶋美沙<sup>1</sup>、山上龍太<sup>1</sup>、富川千恵<sup>1</sup>、越智裕貴<sup>1</sup>、森屋利幸<sup>2</sup>、朝原治一<sup>3</sup>、Dominique Fourmy<sup>4</sup>、吉澤聡子<sup>4</sup>、大島泰郎<sup>2</sup>、堀 弘幸<sup>1</sup>

<sup>1</sup>愛媛大院理工、<sup>2</sup>共和化工・環境微生物学研究所、<sup>3</sup>New England Biolabs <sup>4</sup>フランス国立科学研究所 (CNRS) ・統合細胞生物学研究所 (I2BC)

**Long and branched polyamines are required for maintenance of the ribosome, tRNA<sup>His</sup>, and tRNA<sup>Tyr</sup> in *Thermus thermophilus* cells at high temperatures**

**Misa Nakashima, Ryota Yamagami, Chie Tomikawa, Yuki Ochi, Toshiyuki Moriya, Haruichi Asahara, Dominique Fourmy, Satoko Yoshizawa, Tairo Oshima and Hiroyuki Hori**

***Genes to Cells* 2017, 22(7): 628-645.**

高度好熱菌 *Thermus thermophilus* は50~85°Cで生育する真正細菌で、長鎖・分岐鎖ポリアミンを含む多様なポリアミンを生産する。そのポリアミン合成経路は他の生物と異なり、アルギニンからスペルミジンの合成ではアミノプロピル・ウレオヒドロラーゼ (SpeB) とSAMデカルボキシラーゼ様タンパク質1 (SpeD1) を必要とする。すなわち、speBもしくはspeD1遺伝子を破壊すると、本菌は長鎖・分岐鎖ポリアミンを合成できない。本研究では、高度好熱菌の長鎖・分岐鎖ポリアミンの生理機能を探る目的で、speBおよびspeD1遺伝子破壊株の解析を行なった。両遺伝子破壊株ともに、ポリアミンを含まない合成培地中では75°C以上で生育できなかったが、対数増殖期の途中まで70°Cで培養し80°Cに温度をシフトすれば、10時間、生存することを見出した。この培養方法を用い、ポリアミン分子種、tRNA修飾、tRNA分子種の比率、rRNA量、70Sリボソーム量の変動を追跡した。その結果、speBおよびspeD1遺伝子破壊株では、80°Cで70Sリボソーム、tRNA<sup>His</sup>、tRNA<sup>Tyr</sup>の量が顕著に減少し、タンパク質合成ができなくなることが判った。すなわち、高度好熱菌の長鎖・分岐鎖ポリアミンは、高温環境下で、少なくとも70Sリボソーム、tRNA<sup>His</sup>、tRNA<sup>Tyr</sup>の維持に必須である。

### 分岐鎖ポリアミン合成酵素の構造機能相関

秀瀬涼太、藤原伸介

関学大院理工

#### Active site geometry of a novel aminopropyltransferase for biosynthesis of hyperthermophile-specific branched-chain polyamine

Ryota Hidese, Ka Man Tse, Seigo Kimura, Eiichi Mizohata, Junso Fujita, Yuhei Horai, Naoki Umezawa, Tsunehiko Higuchi, Masaru Niitsu, Tairo Oshima, Tadayuki Imanaka, Tsuyoshi Inoue, and Shinsuke Fujiwara. *FEBS J.* 2017, 284(21):3684-3701.

分岐鎖ポリアミン $N^4$ -ビス（アミノプロピル）スペルミジンは、新規アミノプロピル基転移酵素 BpsA (Branched-chain Polyamine Synthase A) の二段階の触媒作用により、脱炭酸 $S$ -アデノシルメチオニン (dcSAM) をアミノプロピル基供与体としてスペルミジン (SPD) から $N^4$ -アミノプロピルスペルミジン (ApSPD) を経て生成される。超好熱菌 *Thermococcus kodakarensis* 由来 BpsA-基質複合体の X 線結晶構造解析や速度論的解析により、本酵素は Asp159 を活性部位残基とし、ピンポン Bi Bi 機構で反応が進行すると予想された。つまり、Asp159 のカルボキシル基が dcSAM のアミノプロピル基のメチレン炭素を求核攻撃することで、Asp159 がアミノプロピル化される。そして、SPD または ApSPD の  $N^4$  位のアミノ基がアミノプロピル化された Asp159 を求核攻撃することで反応が進行すると考えられた。これは既知のスペルミジン/スペルミン合成酵素の反応機構とは異なるもので、新規なアミノプロピル基転移反応機構を提唱した。

### 超好熱菌 *Thermococcus kodakarensis* の新規アセチルポリアミンの同定

秀瀬涼太、藤原伸介

関学大院理工

#### Identification of a novel acetylated form of branched-chain polyamine from a hyperthermophilic archaeon *Thermococcus kodakarensis*.

Ryota Hidese, Ki-Hwan Im, Masaki Kobayashi, Takemitsu Furuchi, Masaru Niitsu, Shinsuke Fujiwara. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, 2017, 81(9):1845-1849.

55°C 以上を生育至適温度にもつ好熱菌は、スペルミジンなど一般的なポリアミンに加えて長鎖や分岐鎖ポリアミンは有する。超好熱菌 *Thermococcus kodakarensis* は、主要なポリアミンとしてスペルミジンや分岐鎖ポリアミン $N^4$ -ビス（アミノプロピル）スペルミジン (Bis-ApSPD) をもつ。Bis-ApSPD は特に高温ストレス下 (93°C) で著量蓄積し、本菌の生育に必須である。一方、その代謝は全く不明である。*T. kodakarensis* の細胞内ポリアミン粗抽出液からガスクロマトグラフィーおよび高速液体クロマトグラフィー質量分析法で、Bis-ApSPD の1つのアミノプロピル基にアセチル基が付加した $N^4$ -ビス(アミノプロピル)- $N^1$ -アセチルスペルミジン (Bis-ApAcSPD) を同定した。これは他に報告例のない構造をもつポリアミンであった。Bis-ApAcSPD は 85°C (生育至適温度) に比べ 93°C (高温ストレス) で多く蓄積したことから、Bis-ApSPD の代謝動態と連動していると思われる。

スペルミジンは、シナプス前活性領域の面積の増加とシナプス前細胞のシナプス小胞の放出を抑制することによって、加齢による記憶障害を抑制する

(紹介者) 太田宏一

石川県立大学 腸内細菌共生機構学講座 (IFO)

**Spermidine Suppresses Age-Associated Memory Impairment by Preventing Adverse Increase of Presynaptic Active Zone Size and Release**

**Varun K. Gupta, Ulrike Pech, Anuradha Bhukel, Andreas Fulterer, Anatoli Ender *et al.***

***PLoS Biology*, 2016, 14:e1002563**

Sigristらの研究グループはキイロショウジョウバエ (*Drosophila melanogaster*) の加齢に伴う記憶障害の直接的な原因のひとつを突き止めた。シナプスは、複数の神経細胞のつなぎ目であり、新たな記憶の形成時にはシナプスが構造的、機能的に変化し、新たな回路を生成することが知られている。このため、シナプスは私たちの脳における「記憶」の場であると考えられている。この論文では、キイロショウジョウバエの加齢に伴って記憶障害が起こるとき、シナプスタンパク質BruchpilotとRim結合タンパク質の濃度が上昇することでシナプス前活性領域の面積が増加し、シナプス前細胞が若年時より多くのシナプス小胞を放出することを明らかにした。また、これらの加齢に起因するシナプス前活性領域の変化が、キイロショウジョウバエにスペルミジンを経口摂取させることによって抑制されることを証明した。「高齢者の記憶機能を保つ」という最終目標に向けて、この研究は加齢に伴う記憶障害のメカニズムの一端を分子レベルで解明し、ポリアミン摂取によって記憶障害を抑制できる可能性を示した。

ペプチド合成においてアミノ酸基質がポリアミン、eIF5A、ハイプシン要求性に与える影響

(紹介者) 佐原潤平

千葉工業大学工学研究科構造生物学研究室

**Amino acid substrates impose polyamine, eIF5A, or hypusine requirement for peptide synthesis.**

**Byung-Sik Shin, Takayuki Katoh, Erik Gutierrez, Joo-Ran Kim, Hiroaki Suga and Thomas E. Dever**

***Nucleic Acids Research*, 2017, 45: 8392-8402**

eIF5Aは、スペルミジンを基質とする翻訳後修飾によってハイプシン化される翻訳因子であり、ハイプシン化eIF5Aはポリプロリン配列を含むタンパク質合成の促進に寄与することが示されている。本論文ではまず、多様なプロリン類似体を用いた解析から、ポリプロリン合成におけるハイプシン化eIF5A依存性は、イミノの性質ではなくプロリンの構造剛性が関与していることを提案している。また、ポリアミンを欠損させた*in vitro*再構成翻訳解析から、eIF5Aのハイプシン修飾はポリプロリン合成において必須であるが、一般的な翻訳伸長（ポリフェニルアラニン合成）ではハイプシン修飾の有無にかかわらず、eIF5Aまたはポリアミンが合成を促進することを報告している。この結果は、タンパク質合成においてeIF5Aおよびポリアミンが重要な働きを持つことを支持する注目の研究である。

### 放線菌におけるポリアミン分解利用経路の初発反応酵素GlnA3

(紹介者) 志村麻衣, 根本直樹

千葉工業大学工学部生命環境科学科

**Gamma-glutamylpolyamine synthetase GlnA3 is involved in the first step of polyamine degradation pathway in *Streptomyces coelicolor* M145**

**Sergii Krysenko, Nicole Okoniewski, Andreas Kulik, Arne Matthews, Jan Grimpo, Wolfgang Wohlleben and Agnieszka Bera.**

***Frontiers in Microbiology*, 2017, 8: 726.**

放線菌の一種である*Streptomyces coelicolor*は、抗菌性を示す青色色素アクチノロージンを産生することで知られ、遺伝学的な研究材料ともなっている。この菌は高濃度のプトレッシン、カダベリン、スペルミジン、スペルミンの存在下では、これらのポリアミンを唯一の窒素源として生育可能である。しかしながら、これまでこの菌のポリアミン分解利用経路についての研究はなかった。

著者らはこの菌のゲノム配列から3種のグルタミン合成酵素ホモログ遺伝子を見つけた。そのうちのGlnA3とよぶタンパク質の遺伝子欠損株では、ポリアミンを唯一の窒素源とした場合に生育できなくなることを示し、GlnA3がポリアミンの分解利用経路に関わることを明らかにした。GlnA3の反応産物の解析から、大腸菌と同様にプトレッシンを $\gamma$ -グルタミル化してから分解利用する経路をこの菌ももつことが示唆された。

### スペルミジンによるマクロファージを介した自己免疫性疾患に対する抗炎症作用

(紹介者) 福井太郎

自治医科大学附属さいたま医療センター

**Spermidine alleviates experimental autoimmune encephalomyelitis through inducing inhibitory macrophages.**

**Yang Q, Zheng C, Cao J, Cao G, Shou P, Lin L, Velletri T, Jiang M, Chen Q, Han Y, Li F, Wang Y, Cao W, Shi Y.**

***Cell Death and Differentiation* (2016) 23, 1850–1861**

多発性硬化症 (MS) は難治性脱髄疾患である。マクロファージ (M $\phi$ ) により抗原提示されたT細胞がミエリン鞘に対して自己免疫反応を引き起こし、その部位に相当する麻痺や炎症が発現する。Yangらは、Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein皮下投与により誘発されるMSモデルマウスへのスペルミジン (Spd) 投与 (腹腔内注射) が、症状緩和および発症抑制をもたらすことを見いだした。M $\phi$ には抗原提示や炎症サイトカイン産生能を有するM1型と、組織修復や抗炎症性サイトカイン産生能を有するM2型と存在するが、SpdはM $\phi$ のM2型への分化を誘導し、T細胞の活性化を間接的に抑制することで、免疫を調節していることを示した。副作用の多い現行の対症療法に代わって、病因の根本治療の可能性を秘めたポリアミンの早期臨床応用が期待される。

### 日本ポリアミン学会第9回年会のご案内

会 期：2018年1月19日（金）13:00～20日（土）15:00（予定）

会 場：関西学院大学 西宮上ヶ原キャンパス（） 関学会館

住 所：兵庫県西宮市上ヶ原一番町1番155号

HP (<http://member.kwangaku.net/kwangakukaikan/>)

交通案内 (<http://member.kwangaku.net/kwangakukaikan/access.html>)

懇親会：2018年1月19日（金）17:30頃から 関学会館にて

問い合わせ先：日本ポリアミン学会 第9回年会事務局

〒669-1337 兵庫県三田市学園2-1

関西学院大学理工学部 藤原 伸介

Tel：079-565-8300（代表）

第9回年会専用メールアドレス：[polyamine@kwansei.ac.jp](mailto:polyamine@kwansei.ac.jp)

第9回年会案内：<http://pa.umin.jp/nenkai.html>

演題&参加登録締切：2017年12月5日（火）

### 事務局よりご案内

学会費の納入をお願いします

今年度の学会費の納入をお願いいたします。会計年度は4月から翌年3月までとなっております。研究室でまとめて納入される場合は、事務局（[polyamine@jikei.ac.jp](mailto:polyamine@jikei.ac.jp)、TEL:03-3433-1111(内)2275、FAX:03-3436-3897）まで納入者全員のお名前をお知らせください。これまでの未納分のある方は合わせてご納入ください。よろしくをお願いいたします。

1.会費（年額） 正会員 一般 4,000円 学生 2,000

賛助会員 30,000円

2.振込先 三菱東京UFJ銀行 虎ノ門支店（支店番号：041）

普通口座 0084363 日本ポリアミン学会 事務局 松藤千弥

## 評議員

五十嵐 一衛 (アミンファーマ研、千葉大)  
大島 泰郎 (共和化工)  
大澤 仲昭 (藍野大学)  
岡 孝己 (湧永製薬)  
柏木 敬子 (千葉科学大)  
河合 剛太 (千葉工大)  
川喜田 正夫 (都医学研)  
草野 友延 (東北大学)  
塩川 光一郎 (帝京大)  
白幡 晶 (城西大)  
鈴木 秀之 (京都工繊大)  
早田 邦康 (自治医大)  
松藤 千弥 (慈恵医大)  
村井 法之 (慈恵医大)

## 事務局

事務局長 松藤 千弥 (慈恵医大)  
総務担当 村井 法之 (慈恵医大)  
会計担当 大城戸 真喜子 (慈恵医大)  
広報担当 小黒 明広 (慈恵医大)

## 企画・運営委員会

植村 武史 (アミンファーマ研)  
大城戸 真喜子 (慈恵医大)  
小黒 明広 (慈恵医大)  
栗原 新 (石川県立大)  
照井 祐介 (千葉科学大)  
西村 和洋 (千葉大)  
根本 直樹 (千葉工大)  
東 恭平 (千葉大)  
松本 光晴 (協同乳業)  
松本 靖彦 (帝京大学)  
南澤 磨優覽 (千葉工大)  
村井 法之 (慈恵医大)  
森屋 利幸 (共和化工)

## 日本ポリアミン学会賛助会員

コンビ株式会社

## 評議員

五十嵐 一衛 (アミンファーマ研、千葉大)  
大島 泰郎 (共和化工)  
大澤 仲昭 (藍野大学)  
岡 孝己 (湧永製薬)  
柏木 敬子 (千葉科学大)  
河合 剛太 (千葉工大)  
川喜田 正夫 (都医学研)  
草野 友延 (東北大学)  
塩川 光一郎 (帝京大)  
白幡 晶 (城西大)  
鈴木 秀之 (京都工繊大)  
早田 邦康 (自治医大)  
松藤 千弥 (慈恵医大)  
村井 法之 (慈恵医大)

## 事務局

事務局長 松藤 千弥 (慈恵医大)  
総務担当 村井 法之 (慈恵医大)  
会計担当 大城戸 真喜子 (慈恵医大)  
広報担当 小黒 明広 (慈恵医大)

## 企画・運営委員会

植村 武史 (アミンファーマ研)  
大城戸 真喜子 (慈恵医大)  
小黒 明広 (慈恵医大)  
栗原 新 (石川県立大)  
照井 祐介 (千葉科学大)  
西村 和洋 (千葉大)  
根本 直樹 (千葉工大)  
東 恭平 (千葉大)  
松本 光晴 (協同乳業)  
松本 靖彦 (帝京大学)  
南澤 磨優覽 (千葉工大)  
村井 法之 (慈恵医大)  
森屋 利幸 (共和化工)

## 日本ポリアミン学会賛助会員

コンビ株式会社

肌寒い季節になってまいりました。通勤で電車を利用していますが、マスクをかけた人を多く見かけるようになりました。体調にはご留意していただきたいと思います。

さて、前号でも紹介されましたが、2017年1月の総会で、広報委員会から企画・運営委員会への組織変更が承認され、活動が始まりました。学会誌は、企画・運営委員会の中の編集委員により編集されています。私も、今年から編集委員を仰せつかりました。私が参加して、誌面の質が下がってしまう事のないよう、読みやすい紙面づくりを目指して頑張りたいと思います。編集委員会では、学会員読者の皆様の役に立つようなホットな内容を議論し、諸先生方へ執筆のお願いをしています。執筆された先生方には、重要な事柄を解りやすく執筆していただき、心から御礼申し上げます。

また、企画・運営委員会では、今後のポリアミン学会の発展に向けて、どのようなことができるか話し合っています。その一環として、ホームページがリニューアルされました。青を基調とした爽やかな配色で、かつ、必要な情報がすぐに取り出せ、機能的にも素晴らしいホームページです。

今後も、様々な企画を打ち出していきたいと考えております。皆様からも、是非、お気軽にご意見をお寄せいただければと思います。

(ポリアミン学会誌編集委員会 委員 森屋利幸)

### <ポリアミン学会誌編集委員会>

委員長 小黒明広 (慈恵医大)

委員 大城戸真喜子 (慈恵医大)

植村武史 (アミンファーマ研)

照井祐介 (千葉科学大)

松本靖彦 (帝京大)

森屋利幸 (共和化工)

### 日本ポリアミン学会 学会誌「ポリアミン」 第4巻2号(2017年11月)

発行:日本ポリアミン学会

<http://pa.umin.jp/>

[polyamine@jikei.ac.jp](mailto:polyamine@jikei.ac.jp)

製作:日本ポリアミン学会 企画・運営委員会

# 千葉科学大学 研究ブランディング構想

「好適環境水」による次世代型水産技術イノベーション



学長主導の全学的組織

**好適環境水  
リサーチセンター**  
(千葉科学大学内)

「好適環境水」とは



効率的な魚類飼育を目的として、  
成分や濃度を調整した

**人工飼育水**

好適環境水の利点

1. 低コスト
2. 淡水・海水魚ともに飼育可能
3. 飼育魚の病気抑制効果
4. 飼育魚の成長促進効果



**研究**



**研究開発**

- 好適環境水を利用した次世代型陸上養殖技術の開発
- 好適環境水等を利用した新たな鮮魚・活魚輸送及び鮮魚加工の開発

**産業推進**

- 好適環境水を利用した次世代型陸上養殖事業の提案
- 新たなブランド魚種の創出による地元水産業のインフラの強化

**新しい地域水産業の促進**

「フィッシュ・ファクトリー」のシステム開発  
「大学発ブランド水産種」の生産  
大学ブランディング

**地方創生  
六次産業化**



**教育**



**人材育成**

- 水産資源や養殖、加工技術、HACCP等に関する講演会の実施
- オープンラボや施設見学会の実施

**情報発信・収集**

- HPやフォーラムによる研究概要・成果の紹介、各イベントの告知
- ニーズの把握とシーズの提供を目的とした定例意見交換会の実施

**未来の水産業を担う人材を地域で育てる**

