

# ポリアミン Polyamine

**Vol.6 No.1**  
**Apr. 2019**

巻頭言

河合 剛太

シリーズ ポリアミン研究

福田 青郎

シリーズ 実験手技ノート

森谷 俊介、鮫島 啓二郎

最新の研究紹介

東 恭平

安元 剛

最新の論文紹介

小黒 明広

植村 武史

学会レビュー

松本 靖彦

年会報告

栗原 新



**日本ポリアミン学会**

**The Japanese Society of Polyamine Research**

# ポリアミン Polyamine

Vol. 6 No. 1  
Apr. 2019

## 巻頭言

- ・研究と出会いとポリアミン 河合 剛太 1

## シリーズ ポリアミン研究

- ・超好熱菌のポリアミン合成系と関連酵素の利用 福田 青郎 2

## シリーズ 実験手技

- ・ポリアミン研究に役立つ化合物の合成 (3) 脱炭酸化S-アデノシルメチオニン及びS-アデノシルメチオニンの合成  
森谷 俊介、鮫島 啓二郎 9

## 最新の研究紹介

- ・ポリアミンはCHSY1 mRNAの5'非翻訳領域に存在するG-quadruplex の形成を阻害することで、CHSY1の生合成を促進する 東 恭平 16
- ・ポリアミンによって補足された空気中のCO<sub>2</sub>は、ルビスコのカルボキシレーション反応の基質となる  
安元 剛、坂田 剛、安元 純、廣瀬 (安元) 美奈、佐藤 駿一、安元 (森) 加奈未、神保 充、楠見 武徳、渡部 終五 16

## 最新の論文紹介

- ・グアニン四重鎖構造によるポリアミン代謝の制御 小黒 明広 17
- ・ポリアミン生合成及び取り込みの阻害により神経芽腫モデルマウスのがん進行を抑え、生存期間を延長する 植村 武史 17

## 学会レビュー

- ・2<sup>nd</sup> International Conference on “Antimicrobial Resistance, Novel Drug Discovery and Development: Challenges and Opportunities”に参加して 松本 靖彦 18

## 年会報告

- ・第10回年会総括 栗原 新 19
- ・日本ポリアミン学会第10回評議員会議事録 20
- ・日本ポリアミン学会第10回総会議事録 22

事務連絡 24

編集後記 26

ポリアミン投稿ガイドライン 27



# 研究と出会いとポリアミン

河合 剛太  
(千葉工業大学)

私がポリアミン研究を始めたきっかけは、一本の電話でした。とある理由で、当時まだ面識のなかった五十嵐先生にお電話したところ、電話の要件とは関係なく、ポリアミンに関する共同研究のお誘いを受けました。また、だいたい同じころ、大島先生からポリアミンとtRNAとの相互作用について共同研究のお誘いを受けました。私は学部4年生のときの最初の研究テーマが高度好熱菌のtRNAについての研究で、その時から大島先生にはお世話になっていました。お二人の先生がその後日本ポリアミン学会の会長となられたことはみなさまご存知のこと。ちなみに、私が大学院生のころ、国際会議のあとに1人で訪れたソルト・レイク・シティで当時留学していた松藤先生にお世話になったことを覚えています。松藤先生は新しく学会長に就任されました。私の研究分野は構造生物学で、RNAとポリアミンとの相互作用をNMR法によって解析しており、日本ポリアミン学会の多くの会員とはアプローチが異なっていますが、これらの先生方にご支援をいただいているおかげで安心して学会活動に参加できています。私にとっては、ポリアミン学会でさまざまな分野の研究者と交流できることが大変に大きな刺激になっています。

細胞内において、多くのポリアミンがRNAと結合して存在していると考えられています。ポリアミンとRNAとの相互作用については、学会誌Vol.2, No.2に「ポリアミンとRNA構造」という総説を書かせていただきましたので、そちらもご参照いただきたいのですが、その特徴としては、正電荷を持つポリアミンは負電荷をもつRNAと基本的には非特異的に結合するが、RNAの特徴的な（つまり単純な二重らせん構造ではない）構造に特異的に結合することもある、ということでしょうか。この特異的な結合が、単にRNAの立体構造を安定化するだけでなく、様々なポリアミンの生理活性に関わっていると考えています。立体構造あるいは相互作用の解析を担当する会員として、ポリアミンと様々なRNA構造との相互作用の様子を明らかにし、その構造あるいは相互作用と機能との関係を解明していきたいと考えています。昨年、千葉工大での講義のために「エッセンシャル構造生物学」という教科書を作りました。核酸の構造の章で通常のポリアミンとRNAとの相互作用に触れ、また、コラムとして好熱菌のポリアミンについて解説しました。もし将来この本を改訂することがあれば、ポリアミンの内容をさらに充実させたいと考えております。構造解析あるいは相互作用解析が必要な題材がありましたら、ぜひ共同研究を行いたいと思っています。

ポリアミンは非常に単純な物質ですが、その生理活性は多様です。このため、ポリアミン学会の年会では、微生物から動物、植物の様々な対象について、生化学や分子生物学あるいは細胞生物学や構造生物学などの様々なアプローチによる研究を聞くことができます。このことは、若い研究者にとって大変に良い刺激になると思います。これからも、本学会において多くの若い研究者が育つことを期待しています。

雑多な文章となってしまいましたが、本学会会員のポリアミン研究がさらに進むことを願って、巻頭言とさせていただきます。



# 超好熱菌のポリアミン合成系と関連酵素の利用

福田 青郎

関西学院大学 理工学部 生命科学科

## 1. はじめに

ポリアミンは正電荷を帯びた物質であり、細胞内の負電荷を帯びた様々な物質（主にRNAやDNA、タンパク質）と相互作用する。結果として転写・翻訳に影響を与え、細胞分裂や分化など、さまざまな生命現象に影響を与えることがよく知られている<sup>1,2)</sup>。またポリアミンには健康増進機能があると言われ、納豆をはじめとするポリアミン含有食品などは食料品店でも大人気である。このポリアミンの構造を見てみると、われわれ人間のような一般的な環境に住む生き物の細胞内にはプトレッシン [34]・スペルミジン [343]・スペルミン [3433] といったポリアミンが存在する（[]内はアルキル鎖長を示す）。ところが世の中には、人間ではやけどするような高温環境に住むいきものたちがいる。このような生物（いわゆる好熱菌）は、前述のような一般的な生物がもつポリアミンに加え、より長鎖型や分岐型などの大型のポリアミンを持つことが知られている<sup>3,4,5)</sup>。ポリアミンは基本的に大きなものほど正電荷が強くなるため、負電荷をもつ生体分子との結合力は強くなる。このため大型ポリアミンは好熱菌の高温環境での安定な生育に寄与していると予想されている。本稿では大型ポリアミンに関する研究に加え、その超好熱菌由来酵素の利用など筆者らが関わっているポリアミン研究について紹介したい。

## 2. 超好熱菌のポリアミン合成

一般にポリアミンは、主にアルギニン（やメチオニン）を原材料として生体内で合成される（図1）。哺乳類などではアルギニンの脱尿素反応により合成されるオルニチンから、脱炭酸反応によりプトレッシンが合成される。また一方で植物や微生物

ではアルギニンが脱炭酸されアグマチンが合成され、生物種によって触媒する酵素は異なるが、脱尿素の過程を経てプトレッシンが合成される。こうして合成されたプトレッシンに、メチオニンに由来するアミノプロピル基が付与することで、ポリアミンの鎖長が伸びていく。さらに微生物の中でも好熱菌の場合は、アルギニンからアグマチンを経由し、先にアミノプロピル基が結合する経路が存在する。すなわちアミノプロピルアグマチンが合成され、プトレッシンが生成することなく脱尿素反応によりスペルミジンが合成される。さらにアミノプロピル基転移酵素により大型のポリアミンが合成されていく。このようなプトレッシンを迂回するような合成経路は、好熱菌であれば、ドメインを超えてバクテリアにもアーキアにも見られ、生命進化を考える上で大変興味深い。

筆者らの研究グループでは鹿児島県小宝島沿岸から採取された超好熱性アーキア *Thermococcus kodakarensis*（至適生育温度85°C）を題材として、各ポリアミン生合成経路の酵素の解析を行ってきた<sup>6,7,8)</sup>。本菌はスペルミジンに加え、分岐型のポリアミン  $N^4$ -ビスアミノプロピルスペルミジン [3(3)(3)4] を主な細胞内ポリアミンとして有している。分岐型ポリアミンは直鎖型ポリアミンに比べRNAの安定化能に優れることが知られている<sup>9)</sup>。また分岐型ポリアミンはDNAの構造を変化させる性質があることも報告されており、分岐型ポリアミンは超好熱菌の転写・翻訳に大きな影響を与えることが予想される<sup>10,11)</sup>。この分岐型ポリアミンを生合成できない *T. kodakarensis* 変異株（DBP1株）は、親株（KU216）に比べ高温環境において生育できなくなる<sup>7)</sup>。以上のような状況を踏まえ、筆者らが次世



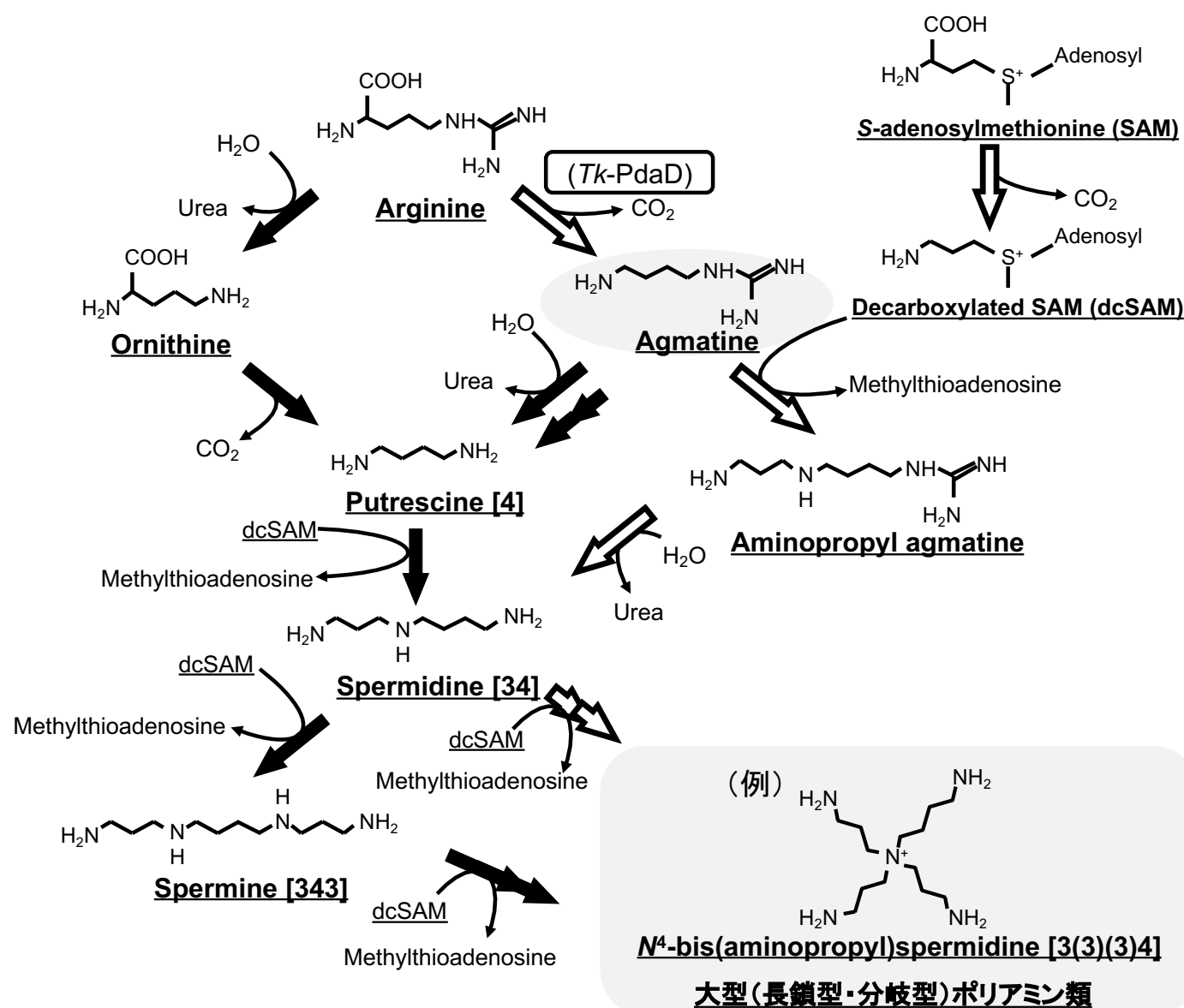


図1. 様々な生物で見られるポリアミン合成経路

特に超好熱菌 *Thermococcus kodakarensis* の有する経路を白抜きの矢印で示す。

代シーケンサーやLCMSを用いてKU216株とDBP1株にける転写・翻訳産物の量を調べたところ、数百の遺伝子において存在量が変化していた(図2)。大変興味深いことに、KU216株よりもDBP1株細胞内で転写産物量が減少しているにもかかわらず翻訳産物量が増加している遺伝子や、その逆も見ついている。このDBP1株内で転写産物量が減少しているにもかかわらず翻訳産物量が増加していた遺伝子の中には、ポリアミン生合成系のアルギニン脱炭酸酵素やS-アデノシルメチオニン脱炭酸酵素が含まれていた(表1)。ポリアミン自身によりこれらの発現が調整されている可能性が考えられ、超好熱菌細胞内における分岐型ポリアミンの多彩な働きを示唆

している。

### 3. アルギニン脱炭酸酵素とアグマチン

前述の通り超好熱菌 *T. kodakarensis* では、アルギニン脱炭酸酵素 (*Tk-PdaD*、TK0149) によってアルギニンからアグマチンを生産する。一般にアルギニン脱炭酸酵素としては、ピリドキサルリン酸を補酵素とするタイプもよく知られているが、*Tk-PdaD* は翻訳後に自己切断(ピルボイル化)によって二つのサブユニット( $\alpha$ 及び $\beta$ )に分かれるピルボイル型酵素である<sup>6)</sup>。余談ではあるが、*T. kodakarensis* 細胞内でもう一つのポリアミン合成酵素であるS-アデノシルメチオニン脱炭酸酵素もピルボイル型酵素であ

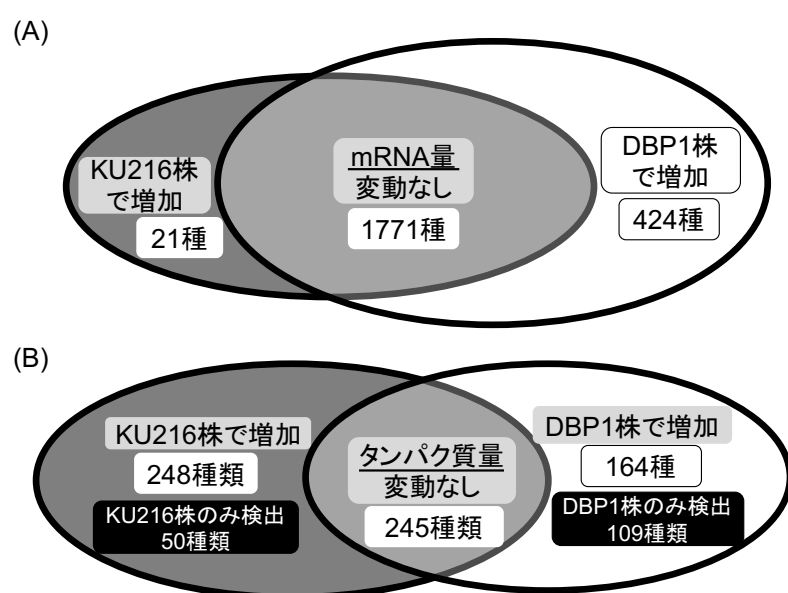


図2. (A) トランスクリプトーム解析の結果 (RNA-seq 解析) (B) プロテオーム解析の結果 (orbitrap LC-MS解析)

各実験ではKU216株（親株）とDBP1株（大型ポリアミンを合成できない株）から単離したRNAとタンパク質を解析した。

る。*Tk*-PdaDは $\alpha\beta$ を1単位とする6量体 ( $(\alpha\beta)_6$ ) からなり、オルニチンやリジンを基質とした脱炭酸活性はもたない。アグマチンは*T. kodakarensis*の生育に必須であり、*Tk-pdaD*欠損株ではアグマチンを培

地に添加しないと生育しない。これは超好熱菌の生育にポリアミンが重要であることも一因として考えられるが、tRNA<sup>Ile</sup>の修飾にアグマチンに由来するアグマチジンが必須であることが原因であると考えられる<sup>12)</sup>。本酵素の特筆すべき点として、反応至適温度が100°Cを超えることが挙げられる。元来超好熱菌の酵素は熱に強いことが知られているが、*Tk*-PdaDはそれらの中でも特に耐熱性が高い。酵素を工業的に応用する場合、その熱安定性は重要な要素である。この点*Tk*-PdaDは「使いやすい酵素」であろう。

この*Tk*-PdaDが生産するアグマチンとはどのようなものであろうか？アグマチンは一般にポリアミンの前駆体として知られているが、その一方で神経伝達物質であるとも考えられている<sup>13)</sup>。また長期間アグマチンを食事と共に摂取したラットでは、アグマチンを摂取しなかったものと比較して体重増加の緩和効果が見られている<sup>14)</sup>。アグマチンは筋力トレーニング用の血管拡張作用があるサプリメントとして販売されている。アグマチンは血管拡張作用がある一酸化窒素合成酵素の阻害剤であるが、内皮型一酸化窒素合成酵素に関しては、アグマチンが細胞表面

表1. KU216株にくらべDBP1細胞内で転写産物量が減少していた遺伝子

| Annotation                                | RPKM比*<br>[DBP1/KU216] | 面積値の比**<br>[DBP1/KU216] |
|-------------------------------------------|------------------------|-------------------------|
| Acetyl polyamine amidohydrolase           | 0.00                   | ND***                   |
| AsnC family transcriptional regulator     | 0.18                   | ND***                   |
| Indole-3-glycerol-phosphate synthase      | 0.25                   | ND***                   |
| Anthranilate phosphoribosyltransferase    | 0.25                   | ND***                   |
| Anthranilate synthase component I         | 0.28                   | ND***                   |
| S-adenosylmethionine decarboxylase        | 0.35                   | 2.62                    |
| Transcriptional regulator                 | 0.36                   | ND***                   |
| Pyruvoyl-dependent arginine decarboxylase | 0.36                   | DBP1株特異的                |

\* RNA-seq解析の結果、RPKM (Reads Per Kilobase of exon per Million mapped reads)

\*\* LC-MS解析の結果、面積値の割合

\*\*\* LC-MS解析の結果、KU216株からもDBP1株からも検出されなかったタンパク質。

のレセプターに結合することで結果的に一酸化窒素の合成量が増加するという報告がある<sup>15,16)</sup>。さてこの商品価値のあるアグマチンであるが、アルギニン(¥8,600/100g)に比べると百倍を超えるほど高価である(¥16,300/1g、価格はともにSigma、2019年3月現在)。そこで本研究では、安定なアグマチン合成酵素を用いて、簡便なアグマチン合成の可能性を探った。

酵素を工業的に利用する際には、様々な問題がある。長時間にわたる酵素の安定性や活性の高低はもちろん、基質を効率的に利用できるか(基質の溶解度や生成物の収率)など反応に関するだけでも多岐にわたる。さらには材料費や酵素触媒が回収・再利用できるかということも重要である。高温環境で高い活性を有する*Tk-PdaD*にとって、基質の溶解度を高く設定できる高温環境で反応することを考えれば、合成効率は常温菌の酵素よりも有利だと期待される。実際にアルギニンの水への溶解度は20°Cに比べ80°Cで10倍ほどに跳ね上がる<sup>17)</sup>。このように工業的には有利な好熱菌酵素であるが、酵素を使い捨てにするようだと、反応にかかる価格が上昇してしまう。そこで効率的な酵素の回収手段を確立する必要がある。

#### 4. 酵素の珪藻被殻への固定化

酵素触媒の回収をスムーズに行うための手法として、固定化酵素の利用挙げられる。本研究では固定化の単体として、海洋性珪藻*Thalassiosira pseudonana*に着目した。珪藻は珪酸質の被殻(シリカ被殻)に覆われており、光合成独立栄養的にも化学合成従属栄養的にも生育する。このシリカ被殻は細胞内の珪酸沈着胞(silica deposition vesicle)にて、珪酸沈着タンパク質(シラフィン)のまわりに珪酸を凝集させることで合成されていく<sup>18)</sup>。この珪酸凝集の際シラフィンは、そのリシン残基にメチル化した長鎖ポリアミンが結合しており、またそのセリン残基はリン酸化されている<sup>19)</sup>。この修飾されたシラフィンの周りにシリカ被殻が形成されるのだが、ここで外来タンパク質をコードする遺伝子をシラフィン遺伝子と融合させることで、シリカ被殻に外来タンパク質が固定化された状態で発現してくる<sup>18)</sup>。*T. pseudonana*の被殻含有物には数種類のシリカ沈着能を持つ比較的低分子ペプチドのシラフィンが数種類存在している<sup>20)</sup>。その中の一つ*Tp-Sil3*の場合、その前駆体は231アミノ酸残基からなるポリペプチドであり、そのN末端側に小胞体移行シグナル配列が存在する。また*Tp-Sil3*はシリカ形成を効率的に行うためのリシン残基を多く含む12-14アミ

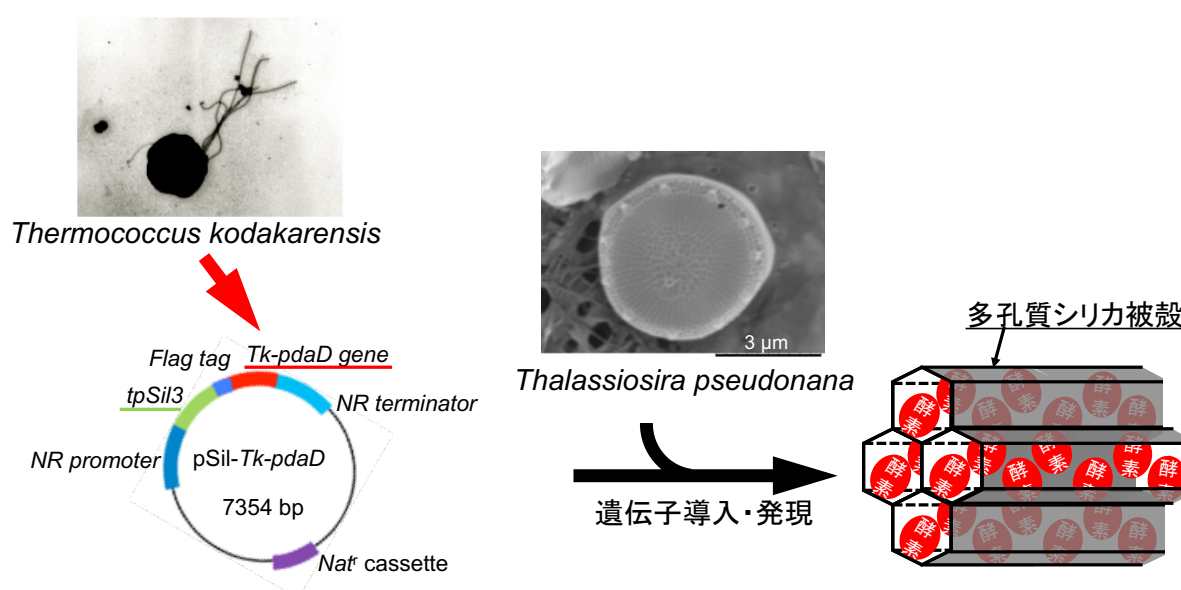


図3. 珪藻被殻に酵素を提示する実験の概略

遺伝子発現のためにNitrate Reductase遺伝子のプロモーター(NR promoter)とターミネーター(NR terminator)を連結してある。遺伝子導入にはパーティクルガンを使用した。



ノ酸からなる領域 (pentyllysine cluster) を2カ所持<sup>21)</sup>。本研究では*Tk-pdaD*を*Tp-sil3*に連結し、抗生物質ノーセオスリシンを指標としてこれら遺伝子を*T. pseudonana*ゲノムDNAに組み込む事で、*Tk-PdaD*を珪藻被殻に発現させた (図3)。

得られたノーセオスリシン耐性株被殻のアルギニンの脱炭酸活性を測定した。まず珪藻被殻を熱処理 (60°C、10分) し、細胞質由来アルギニン脱炭酸を不活化した。得られた珪藻被殻と10 mMアルギニンを加え、90°Cで20分処理したところ、遺伝子導入を行っていない株から得られた被殻を用いた場合はアグマチンが検出されなかったのに対し、遺伝子導入株被殻を用いた場合にアグマチンが検出された。また1珪藻被殻あたりのアグマチン量は株ごとに異なっていた。これらの結果から、程度の差はあるが珪藻被殻に*Tk-PdaD*を活性な状態で固定化することに成功したことがわかった。活性値の差は発現量の差に由来すると考えられ、ゲノムに組み込まれた遺伝子コピー数に差があると予想された。多数の遺伝子がゲノムに組み込まれるように工夫することで、発現量をさらに増やすことができるかもしれない。またここで得られた遺伝子導入株と野生株の光合成独立栄養的な生育を比較したところ、ほぼ同等の生育が観察された。さらに電子顕微鏡観察によって珪藻被殻の形状を比較してみたが、有基突起の数や大きさには有意な差が見られなかった。発現するタンパク質によって被殻形成は影響を受けることが知られている。筆者の研究グループでは大型ポリアミン合成酵素 (アミノプロピルトランスフェラーゼ) を珪藻被殻内で発現させたことがあるが、この時は珪藻被殻の10%程度の縮小化がみられている。ともあれこれらの結果から、通常の珪藻培養と同様の手法で簡単に珪藻被殻固定化*Tk-PdaD*を取得することがわかった。

得られた珪藻被殻固定化酵素を用いて反応の温度依存性を調べたところ、過去に測定した遊離型*Tk-PdaD* (固定化されていない組換え型酵素) と同様、反応至適温度が100°Cを超えることがわかった<sup>6)</sup>。また至適反応pHは5であった。10 mM (1.7g/

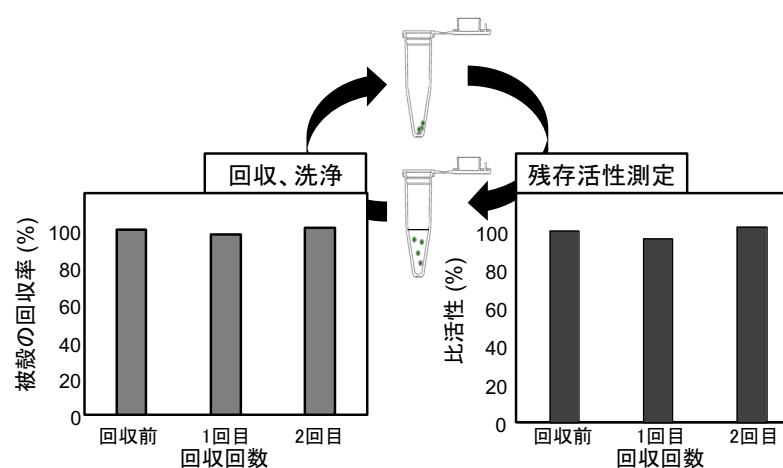


図4. 珪藻被殻固定化*Tk-PdaD*の回収実験の結果

1) のアルギニン基質を用いて変換率を計算したところ、約10%程度であった。次に固定化および遊離型*Tk-PdaD*の熱安定性を調べた。その結果、遊離型*Tk-PdaD*は80°Cまたは100°Cで4時間処理しても、未処理の酵素と比較してほとんど活性が失われることはなかった。一方で固定化酵素80°Cで4時間処理しても活性はほとんど失われなかったものの、100°Cで4時間処理した場合にはその活性が半分程度まで減少した。このように固定化によって酵素の安定性が損なわれていることが示された。しかし100°C・4時間で処理しても半分も活性が残っており、一般に知られる好熱菌由来酵素と比較してもかなり耐熱性が高い方に分類される。そもそも工業的に100°Cで水系の反応を進める必要もない。多少安定性が損なわれたところで十分実用に耐えうる高い安定性を有していると言える。

固定化酵素の再利用が可能かについて実験を行った。この時、1度アルギニンの脱炭酸反応 (80°C・2時間) を行った固定化酵素を、遠心分離 (16,000 × g、4°C、5分) により回収し、比較数を計測した。その後100 mMリン酸バッファーによる洗浄を行い、再び活性測定を行った。これを3回繰り返したが、結果として遠心分離によりほぼ100%の珪藻被殻を回収できることがわかった。さらに回収された珪藻被殻には、これもまたほぼ100%の活性が残存していた (図4)。

## 5. 最後に

遺伝子配列を基にした進化系統樹を見てみると、

我々地球上の生命の共通祖先は好熱菌であったと予想される。高温環境での生育に重要な役割をもつ大型ポリアミンが細胞内でどのような役割を担っているのかは大変興味深い話である。またポリアミンやその関連物質を手に入れるためには、超好熱菌酵素は扱いやすい触媒であろう。前述のように本固定化できれば、回収も容易で何度も再利用が可能でありなお良い。本研究では固定化はうまくいったが反応効率を引き上げる必要がある。このため今後はより活性の高い（固定化酵素量の多い）珪酸被殻を構築することや、反応生成物を連続的に除去可能な系の構築を試みていきたい。また今回はうまく活性のある状態で発現ができたが、実際に実験室で固定化酵素発現を試してみると、なかなか活性な状態で発現してくれない。珪藻被殻に活性な状態で発現する酵素としない酵素の違いは不明であり、どこがポイントであるか探ることも興味深い。

#### 参考文献

1. Igarashi, K. & Kashiwagi, K. (2006). Polyamine Modulon in *Escherichia coli*: genes involved in the stimulation of cell growth by polyamines. *J Biochem* 139, 11-6.
2. Kusano, T. & Suzuki, H., Eds. (2015). Polyamines: A Universal Molecular Nexus for Growth, Survival, and Specialized Metabolism. 1 edit: Springer Japan.
3. Hamana, K., Niitsu, M., Samejima, K., Itoh, T., Hamana, H. & Shiozawa, T. (1998). Polyamines of the thermophilic eubacteria belonging to the genera *Thermotoga*, *Thermodesulfovibrio*, *Thermoleophilum*, *Thermus*, *Rhodothermus* and *Meiothermus*, and the thermophilic archaeobacteria belonging to the genera *Aeropyrum*, *Picrophilus*, *Methanobacterium* and *Methanococcus*. *Microbios* 94, 7-21.
4. Hamana, K., Tanaka, T., Hosoya, R., Niitsu, M. & Itoh, T. (2003). Cellular polyamines of the acidophilic, thermophilic and thermoacidophilic archaeobacteria, *Acidilobus*, *Ferroplasma*, *Pyrobaculum*, *Pyrococcus*, *Staphylothermus*, *Thermococcus*, *Thermodiscus* and *Vulcanisaeta*. *J. Gen. Appl. Microbiol.* 49, 287-93.
5. Oshima, T. (1983). Novel polyamines in *Thermus thermophilus*: isolation, identification, and chemical synthesis. *Methods Enzymol* 94, 401-411.
6. Fukuda, W., Morimoto, N., Imanaka, T. & Fujiwara, S. (2008). Agmatine is essential for the cell growth of *Thermococcus kodakaraensis*. *FEMS Microbiol. Lett.* 287, 113-20.
7. Okada, K., Hidese, R., Fukuda, W., Niitsu, M., Takao, K., Horai, Y., Umezawa, N., Higuchi, T., Oshima, T., Yoshikawa, Y., Imanaka, T. & Fujiwara, S. (2014). Identification of a novel aminopropyltransferase involved in the synthesis of branched-chain polyamines in hyperthermophiles. *J. Bacteriol.* 196, 1866-76.
8. Morimoto, N., Fukuda, W., Nakajima, N., Masuda, T., Terui, Y., Kanai, T., Oshima, T., Imanaka, T. & Fujiwara, S. (2010). Dual biosynthesis pathway for longer-chain polyamines in the hyperthermophilic archaeon *Thermococcus kodakarensis*. *J. Bacteriol.* 192, 4991-5001.
9. Terui, Y., Ohnuma, M., Hiraga, K., Kawashima, E. & Oshima, T. (2005). Stabilization of nucleic acids by unusual polyamines produced by an extreme thermophile, *Thermus thermophilus*. *Biochem. J.* 388, 427-33.
10. Muramatsu, A., Shimizu, Y., Yoshikawa, Y., Fukuda, W., Umezawa, N., Horai, Y., Higuchi, T., Fujiwara, S., Imanaka, T. & Yoshikawa, K. (2016). Naturally occurring branched-chain polyamines induce a crosslinked meshwork structure in a giant DNA. *J Chem Phys* 145.
11. Nishio, T., Yoshikawa, Y., Fukuda, W., Umezawa, N., Higuchi, T., Fujiwara, S., Imanaka, T. & Yoshikawa, K. (2018). Branched-Chain Polyamine Found in

- Hyperthermophiles Induces Unique Temperature-Dependent Structural Changes in Genome-Size DNA. *Chemphyschem* 19, 2299-2304.
12. Ikeuchi, Y., Kimura, S., Numata, T., Nakamura, D., Yokogawa, T., Ogata, T., Wada, T. & Suzuki, T. (2010). Agmatine-conjugated cytidine in a tRNA anticodon is essential for AUA decoding in archaea. *Nat. Chem. Biol.* 6, 277-82.
  13. Galgano, F., Caruso, M., Condelli, N. & Favati, F. (2012). Focused review: agmatine in fermented foods. *Front. Microbiol.* 3, 199.
  14. Nissim, I., Horyn, O., Daikhin, Y., Chen, P., Li, C., Wehrli, S. L. & Yudkoff, M. (2014). The molecular and metabolic influence of long term agmatine consumption. *J. Biol. Chem.* 289, 9710-29.
  15. Morrissey, J. J. & Klahr, S. (1997). Agmatine activation of nitric oxide synthase in endothelial cells. *Proc Assoc Am Physicians* 109, 51-7.
  16. Joshi, M. S., Ferguson, T. B., Jr., Johnson, F. K., Johnson, R. A., Parthasarathy, S. & Lancaster, J. R., Jr. (2007). Receptor-mediated activation of nitric oxide synthesis by arginine in endothelial cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 104, 9982-7.
  17. Utagawa, T. (2004). Production of arginine by fermentation. *J. Nutr.* 134, 2854S-2857S; discussion 2895S.
  18. Sheppard, V. C., Scheffel, A., Poulsen, N. & Kroger, N. (2012). Live diatom silica immobilization of multimeric and redox-active enzymes. *Appl. Environ. Microbiol.* 78, 211-8.
  19. Sumper, M. & Kroger, N. (2004). Silica formation in diatoms: the function of long-chain polyamines and silaffins. *Journal of Materials Chemistry* 14, 2059-2065.
  20. Poulsen, N. & Kroger, N. (2004). Silica morphogenesis by alternative processing of silaffins in the diatom *Thalassiosira pseudonana*. *J. Biol. Chem.* 279, 42993-9.
  21. Poulsen, N., Scheffel, A., Sheppard, V. C., Chesley, P. M. & Kroger, N. (2013). Pentalysine clusters mediate silica targeting of silaffins in *Thalassiosira pseudonana*. *J. Biol. Chem.* 288, 20100-9.



# ポリアミン研究に役立つ化合物の合成

## (3) 脱炭酸化S-アデノシルメチオニン及び S-アデノシルメチオニンの合成

森谷 俊介<sup>1</sup>、鮫島 啓二郎

<sup>1</sup>帝京大学薬学部医薬化学講座代謝化学研究室

(〒173-8605 東京都板橋区加賀2-11-1)

連絡先 森谷俊介, e-mail: [moriya-ss@pharm.teikyo-u.ac.jp](mailto:moriya-ss@pharm.teikyo-u.ac.jp)

### 1 はじめに

哺乳動物のスペルミジン及びスぺルミン合成において、脱炭酸化S-アデノシルメチオニンはプロレッシン及びスペルミジンへのアミノプロピル基供与体として必須な化合物である。その化学合成は1963年 Jamieson<sup>1)</sup> により報告されたが、合成品はスルホニウムの絶対配置がS,Rの混合物であること、結晶化が難しく純品が得られにくいこと、等から実用化に手間取った。ここで紹介する方法はJamiesonの方法に修飾を加えたものであり、得られた合成品がアミノプロピルトランスフェラーゼの基質として、天然の脱炭酸化S-アデノシルメチオニンに十分代わり得るものであることが証明されたものである<sup>2)</sup>。なお、S-アデノシルメチオニン脱炭酸酵素の基質であるS-アデノシルメチオニンは市販されているが、高価で純度にも問題があるので、その合成法も関連化合物として取り上げる。

### 2 脱炭酸化S-アデノシルメチオニンの合成

反応に使う二種の化合物、3-ベンジルチオプロピルアミン塩酸塩と2',3'-O-イソプロピリデン-5'-O-*p*-トルエンスルホニルアデノシン（トシルイソプロピリデンアデノシン）の合成法を2-1、2-2にそれぞれ記し、両者を反応させて実用可能な脱炭酸化S-アデノシルメチオニン二硫酸塩の粉末を得るまでを2-3に記す。

2-1 3-ベンジルチオプロピルアミン塩酸塩の合成  
ベンジルメルカプタンとアクリロニトリルから3-ベンジルチオプロピルアミン塩酸塩を合成する行程をチャート1 (Step 1~2) に示す。

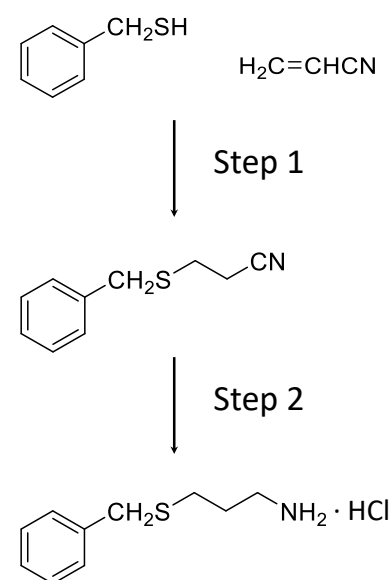


チャート 1

Step 1 3-ベンジルチオプロピオニトリルの合成

[反応条件] 市販の25%トリフェニルアンモニウムヒドロキシド 0.07 mL、ベンジルメルカプタン（強臭、皮膚への付着性があるので取り扱い注意）5.2 mmol、およびエタノール1 mLの混合溶液を調製しておき、アルゴン気流中室温で攪拌しながらアクリロニトリル 4.4 mmolを0.05 mLずつ加える。加え終わったら還流冷却管を付けて1時間加熱還流する。反応終了後、冷却管の上部からエタノール5

mLを注ぎ込み反応液に混ぜる。

[生成物の分離] 操作1 反応液の処理 反応液をロータリエバポレータで減圧下濃縮する。残存ベンジルメルカプタンのため、この操作は必ずドラフト内で行わなければならない。得られた残渣にエーテルを加えて溶かし100 mL容量の分液ロートに移す。これに以下の溶液を順次二回ずつ加えてエーテル層を洗う：0.5 M 炭酸水素ナトリウム、精製水、1 M 塩酸、精製水。洗浄後、エーテル層に無水硫酸マグネシウムを加えて乾燥し、乾燥剤をろ別して得られるエーテル溶液を濃縮乾固する。残渣を次のカラムクロマトグラフィにかける。

操作2 カラムクロマトグラフィ シリカゲル（ワコーゲルC-300）7 gをヘキサン/酢酸エチルエステル（5 : 1）で平衡化してカラムを調整する。操作1で得た試料を同じ混合溶媒8 mLに溶かしてカラムにかける。その溶媒を流し続けて吸着バンドの先端の移動状況を目視しながらTLCで単一バンドの分画を集める。TLC条件：シリカゲルプレート（蛍光指示薬含有）、同じ混合溶媒で展開。3-ベンジルチオプロピオニトリルのRf値 0.3。

Step 2 3-ベンジルチオプロピオニトリルの還元（プトレッシン合成の2-2、Step 2も参照<sup>3)</sup>）

[反応条件] 3-ベンジルチオプロピオニトリル3.7 mmolをテトラヒドロフラン（THF）18 mLに溶かし、アルゴン気流下で氷冷しておく。これに次のようにして調製した還元剤溶液を滴加し、滴加終了後室温に戻し一晩撹拌を続けて反応液とする。還元剤溶液の調製：テトラヒドロホウ酸ナトリウム5.4 mmolを室温、アルゴン気流下THF 3.6 mLに懸濁撹拌する。その懸濁液にトリフルオロ酢酸（TFA）5.4 mmolをTHF 0.54 mLに溶かした溶液を少量（20  $\mu$ L）ずつ加える（激しく発泡する）。

[生成物の分離] 操作1 反応液の処理 反応液に精製水1 mLを少量ずつ加える。はじめのうちは激しく発泡するが徐々に治まりゲル状不溶物が析出する。滴加終了後少なくとも30分間撹拌を続けた後、ロータリエバポレータで突沸に注意しながら溶媒を減圧留去する。得られた残渣はクロロホルム/4 M アンモニアでよく振り、分子型の3-ベンジルチ

オプロピルアミンをクロロホルム層に抽出し、クロロホルム層をヒダろ紙に通して得られる澄明な溶液を減圧濃縮する。残渣をエタノール適量に溶かし、酢酸0.2 mLを加えて分子型3-ベンジルチオプロピルアミンを酢酸塩にして濃縮乾固する。

操作2 カラムクロマトグラフィ シリカゲル（ワコーゲルC-300）7 gをクロロホルム/メタノール/酢酸（4 : 1 : 0.025）で平衡化してカラムを調整する。操作1で得た試料を同じ混合溶媒4 mLに溶かしてカラムにかける。同じ混合溶媒を流し続けて、吸着バンドの先端の状況を目視しながら分画を集める。TLC条件：シリカゲルプレート（蛍光指示薬含有）、クロロホルム/メタノール/酢酸（9 : 1 : 0.1）で展開。3-ベンジルチオプロピルアミンのRf値 0.3。

操作3 塩酸塩の結晶化 TLC上で単一バンドとして確認される分画を集めて濃縮乾固し、エタノール適量に溶かし 0.5 M 塩酸（エタノール液）7 mLを加えて再度減圧濃縮乾固して酢酸を除去する。残渣を少量のエタノールに溶かし、ヘキサンを注意しながら加えて再結晶を行う。塩酸塩は、融点が低く吸湿性が強いので油状化し易く、注意して結晶化を行う必要がある。油状化した場合エタノールを加えて再溶解し、ロータリエバポレータで減圧濃縮時に低温状態になり結晶化が進む場合があり、その時は濃縮を中止して冷蔵庫に放置し結晶の析出を待つ。様子を見ながらヘキサンを加える。結晶は吸湿性に十分注意してアルゴン気流下でろ取する。

2-2 トシルイソプロピリデンアデノシンの合成 市販の2',3'-O-イソプロピリデンアデノシンと

-トルエンスルホニルクロリド（トシルクロリド）との反応をチャート2（Step 1）に示す。

Step 1 2',3'-O-イソプロピリデンアデノシンのトシル化

[反応条件] 2',3'-O-イソプロピリデンアデノシン 10 mmolをピリジン 35 mLに溶かし、氷冷下でトシルクロリド11.3 mmolを加えて溶かし、4°Cで一晩反応させる。

（重要）温度が上昇するとトシル化により活性化された5'位の炭素とアデニンの2位が分子内で結合し

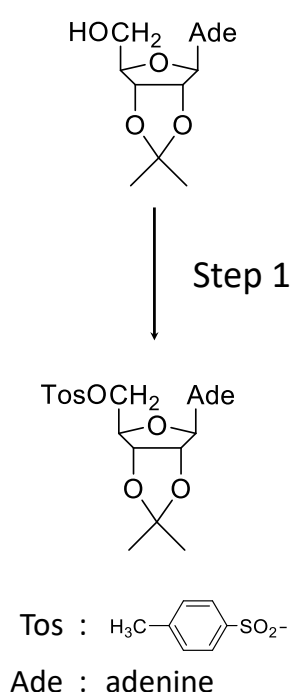


チャート 2

てクロロホルムにも水にも全く不溶性の化合物になり易いので、全ての操作は低温で行う必要がある。  
[生成物の分離] 操作1 反応液の濃縮 溶媒のピリジンをできるだけ低温で留去するため、トラップ (-10°C以下) 付きのロータリエバポレータで能率の良いオイルポンプを用いて室温で減圧濃縮する。飴状残渣が少しずつ盛り上がるようになりフラスコ上部に近づくようになったら濃縮を終えて水冷する。

操作2 トシルイソプロピリデンアデノシンの抽出 分液ロートによる以下の抽出操作は低温実験室で行い、使用するクロロホルム、溶液類はあらかじめ十分に氷冷しておく。得られた飴状残渣にクロロホルム15 mL及び1.5 M硫酸23 mLを加えてフラスコ中で良く振り、橙黄色のクロロホルム層をピペットで分液ロートに移す(この際不溶性残渣の析出はある程度避けられない)。それに1.5 M 硫酸23 mLを更に加えて振った後、別の分液ロートにクロロホルム層を移し、精製水30 mLで洗う。同様にしてクロロホルム層を飽和炭酸水素ナトリウム液30 mLずつで二回洗う。ヒダろ紙を通して得られる橙色の澄明なクロロホルム溶液は、ロータリエバポレータで通常のように減圧濃縮する。飴状残渣がクロロホルムに再溶解すれば分解の恐れはない。

操作3 トシルイソプロピリデンアデノシンの結晶

化 飴状残渣をクロロホルム15 mLに溶かして共栓マイヤー (100 mL) に移し、氷冷下、大き目の攪拌子で強めに攪拌しながら石油エーテル13 mLを管壁に沿って少しずつ加える。

急に加えると油状化し結晶化に手間取るので注意が必要である(油状と結晶の見分けが難しい)。結晶化の目安は管壁についた飛末が黄白色の粉末状に見えるようになる。それを確かめてさらに石油エーテル17 mLを油状化に注意しながら加えていく。加え終わったら結晶をろ過して集め直ちにデシケータ(乾燥剤  $\text{P}_2\text{O}_5$ ) に移して減圧乾燥し、低温実験室にそのまま保存する。

### 2-3 脱炭酸化S-アデノシルメチオニン二硫酸塩の合成

チャート1及びチャート2で合成した各化合物を反応させて脱炭酸化S-アデノシルメチオニン二硫酸塩に至る行程をチャート3 (Step 1~3) に示す。

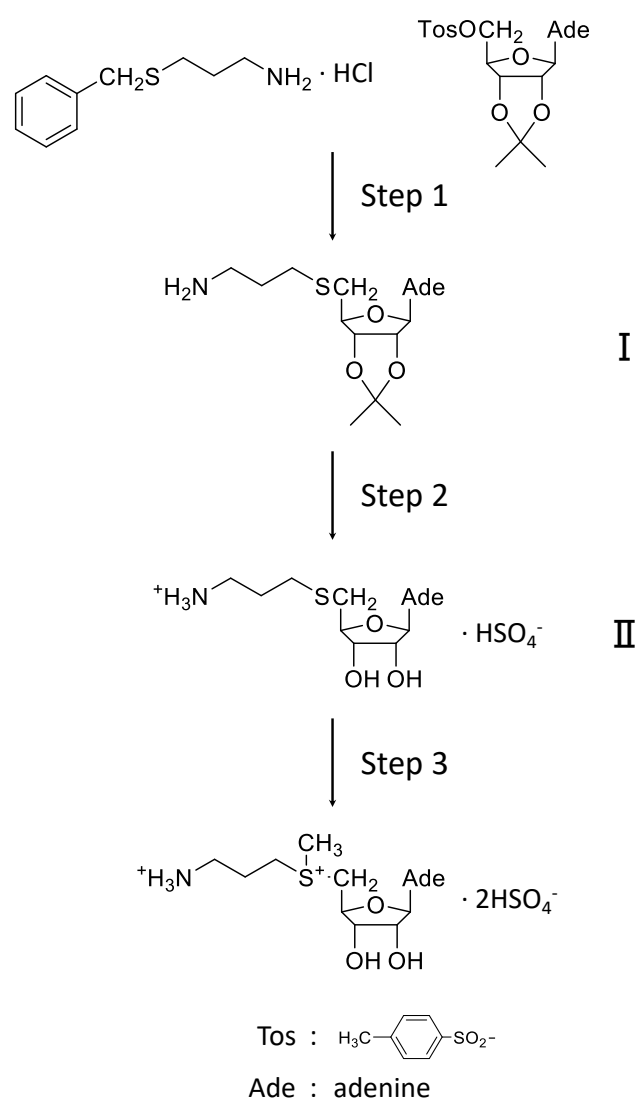


チャート 3



Step 1 *S*-5'-デオキシ-2',3'-イソプロピリデンアデノシル- (5') -3-チオプロピルアミン (化合物 I) の合成

[反応条件] ガラス製攪拌棒を装備した三ツ口コルベン (300 mL) をドライアイス/アセトンで冷却し、乾燥アンモニアガスを一方の口から吹き込み液体アンモニア (100~150 mL) を貯める。もう一方の口には乾燥管 (水酸化ナトリウム) を付けておく。貯まった後アルゴンガスを流しながら乾燥管を外し、3-ベンジルチオプロピルアミン塩酸塩 2 mmol を加えて溶かす。次いで金属ナトリウム片 (ヘキサン中で表面を削り取り内部の光沢ある部分) を少しずつ加える。その際の溶液の深青色は溶媒和電子によるものであり、反応のはじめのうちは直ぐに消えるが徐々に消えにくくなる。持続する青色が15分位で消えるようになれば、トシルイソプロピリデンアデノシン 2.5 mmol を加えて1時間攪拌を続ける (金属ナトリウム片を入れ過ぎると青色が長時間持続するので様子を見ながら極わずかず加える必要がある)。攪拌棒をとりはずし三ツ口コルベンの二口をガラス栓で封じ、残りの口に乾燥管をつけ全体をタオル等で三重巻きに覆ってドラフト中に一晩静置し、アンモニアを徐々に気散させる。

[生成物の分離] コルベン中の残渣にはアンモニアが残っているので減圧下ロータリエバポレータで完全に除く。得られた残渣に氷冷したクロロホルム 20 mL 及び 0.5 M 硫酸 20 mL を加えてよく振り、分液ロートに移し目的化合物を硫酸塩として水層に抽出する。この時注意すべきは硫酸酸性がイソプロピリデン基の加水分解条件なので冷時行うことが必須である。硫酸層は冷クロロホルム 20 mL で再度洗い、氷冷しておく。クロロホルム層は先のクロロホルム層と合わせて新たに 0.5 M 硫酸 20 mL で再抽出し、硫酸層を先の硫酸層と合わせて三角マイヤー (200 mL) に入れ十分冷やす (ドライアイス/アセトンで管壁に氷着させるのが望ましい)。0.5 M 硫酸層 40 mL 分を冷水酸化ナトリウム液 (NaOH 3 g を精製水 30 mL に溶かす) で中和してアルカリ性にする。その時、中和熱による温度上昇を防ぐため常に氷が存在する状態で水酸化ナトリウム液を少しず

つ加えて中和する。アルカリ性溶液になり析出してきた油状の目的物も含めて分液ロートに移し、クロロホルム 20 mL ずつ三回抽出し、まとめたクロロホルム層を飽和食塩液で洗い、ヒダろ紙を通して得られる澄明なクロロホルム層を濃縮して次の試料とする。

Step 2 イソプロピリデン基の加水分解

[反応条件] Step 1 で得られた濃縮残渣 (化合物 I としておよそ 2 mmol) を 0.5 M 硫酸 10 mL に溶かし、室温で一晩攪拌を続ける。

[生成物の分離] 攪拌中の反応液にエタノール 20 mL を滴加する。途中濁り始めたら注意しながら滴加を続けると白色綿状の結晶 [*S*-5'-デオキシアデノシル- (5') -3-チオプロピルアミン (ATPA) 硫酸塩 (化合物 II)] の白色綿状結晶が析出してくる。これを採取し精製水/エタノール (1 : 2) で洗い、デシケータ (乾燥剤  $P_2O_5$ ) 中で減圧乾燥し、アルゴン置換して 4°C で保存する。

Step 3 化合物 II のメチル化

[反応条件] ディスポーザブル遠沈管 (50 mL) に化合物 II 0.7 mmol を量り取りギ酸 15 mL を加えて溶かす。これにヨードメチル 14 mmol を加えて均一溶液にした後、過塩素酸銀のギ酸溶液 (10 w/v%) 1.7 mL を加えて直ちによく振り混ぜ、アルミホイルで遮光して 4°C で一晩静置する。

[生成物の分離] 析出した多量のヨウ化銀の沈殿を遠心分離して除き上清を分液ロートに移す。ヨウ化銀の沈殿は 0.5 M 硫酸 16 mL で洗い再度遠心分離して上清を先の上清と混ぜる。これにエーテル 30 mL を加えて分液ロートで振り、下層を別の分液ロートに取り、さらに同様操作を二回繰り返す。下層の水層はギ酸がエーテルに抽出されるに伴い減少する。最後に残った少量の水層 (1~2 mL) には濃縮された脱炭酸化*S*-アデノシルメチオニン及び少量のヨウ化銀が混入するのでディスポーザブルメンブレンフィルタ (PTFE、0.45  $\mu$ m) を通してヨウ化銀を除き、できるだけ少量の 0.5 M 硫酸でメンブレンを洗う。得られた澄明な水溶液はディスポーザブル遠沈管 (50 mL) に集めておよそ 4 倍量のエタノールを加え、析出する白色飴状の沈殿を遠心分離 (4°C、

7000 rpm、10 min) して集め上清を捨てる。引き続き飴状沈殿物を0.5 M 硫酸2 mLに再溶解し、エタノール10 mLを加えて遠心分離 (4°C、7000 rpm、5 min) して上清を捨てる。この操作を更に二回行い、次いで0.5 M 硫酸を精製水に換えて同様操作を少なくとも三回繰り返して、余剰の硫酸を除く (上清のpH変化を目安にする)。最後にエタノールで遠沈管の付着水を洗った後、新たにエタノール20 mLを加え、超音波をかけながらスパチュラで管壁に飴状沈殿物を軽くこすりつけて表面積を広げ含まれる水分を拡散して粉末化を早める。得られる脱炭酸化S-アデノシルメチオニン二硫酸塩は吸湿性が強く、アルゴン気流下でろ取り直ちにデシケータ (乾燥剤P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>) 中で減圧乾燥する。乾燥試料はアルゴン置換し-20°Cで保存する。このようにして得られる脱炭酸化S-アデノシルメチオニン二硫酸塩1 molは0.25 molのエタノールを保持するとして計算できる<sup>4)</sup>。

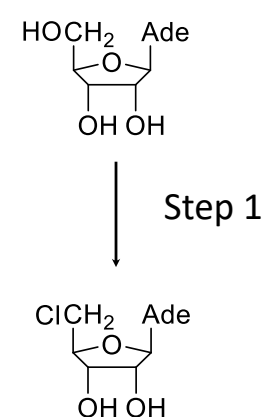
### 3 S-アデノシル-L-メチオニンの合成

S-アデノシルメチオニンはS-アデノシルホモシステインをメチル化して合成する。したがって、脱炭酸化S-アデノシルメチオニンの場合と同様に、スルホニウムの絶対配置はS,Rほぼ1対1の混合物である (生物界ではSが利用されRの共存は一般的に影響がないと考えられている)。S-アデノシル-L-ホモシステイン (L-SAH) は市販されているが高価なため、5'-クロロ-5'-デオキシアデノシンと市販のL-ホモシスチンから合成する方法<sup>5)</sup> を記す。3-1には5'-クロロ-5'-デオキシアデノシンの合成法を、それを使用してL-SAHを合成し実用可能なS-アデノシルメチオニン二硫酸塩の粉末を得るまでを3-2に記す。

#### 3-1 5'-クロロ-5'-デオキシアデノシンの合成

アデノシンから直接5'-クロロ-5'-デオキシアデノシンを合成する方法<sup>6)</sup> をチャート4 (Step 1) に示す。

[反応条件] 塩化スルフィニル1.5 mLをヘキサメチルホスホルアミド (HMPA) 10 mLに溶かし、それ



Ade : adenine

### チャート 4

にアデノシン1 gを加えアルゴン置換して室温で一晩撹拌する (澄明な橙色になる)。

[生成物の分離] 反応後ガラス共栓が外れ難くなる場合には木槌を使ってはずす。反応液を精製水80 mLに注ぎこみ、過剰の塩化スルフィニルを分解する。この液を、あらかじめ調整しておいた強酸性イオン交換樹脂 (Dowex 50 × 4、50-100 メッシュ、H<sup>+</sup>型) 100 mLのカラムにかけ、次いで精製水 (目安300 mL) を流してカラムを洗い、流出液のpHが中性になってから1 M アンモニア液で5'-クロロ-5'-デオキシアデノシンを溶離する。溶出液のpHがアルカリ性を示すまで洗い (目安150 mL)、その後の溶離液 (目安200 mL) を集める。その際、溶離した目的物の結晶がカラムの中で析出する可能性があるため、温めた1 M アンモニア (50～70°C) で溶離するのがよい。溶離液をロータリエバポレータで減圧濃縮乾固した後、精製水から再結晶する。5'-クロロ-5'-デオキシアデノシンは比較的安定な化合物で70°Cの水によくとける。結晶を採取しデシケータ (乾燥剤P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>) 中で減圧乾燥した後、室温で保存する。

#### 3-2 S-アデノシル-L-メチオニン二硫酸塩の合成

市販のL-ホモシスチンと5'-クロロ-5'-デオキシアデノシンからS-アデノシル-L-メチオニン二硫酸塩を合成する行程をチャート5 (Step 1～2) に示す。

##### Step 1 L-SAH硫酸塩 (化合物Ⅲ) の合成

[反応条件] ガラス製撹拌棒を装備した三ツ口コルベン (300 mL) をドライアイス/アセトンで冷却



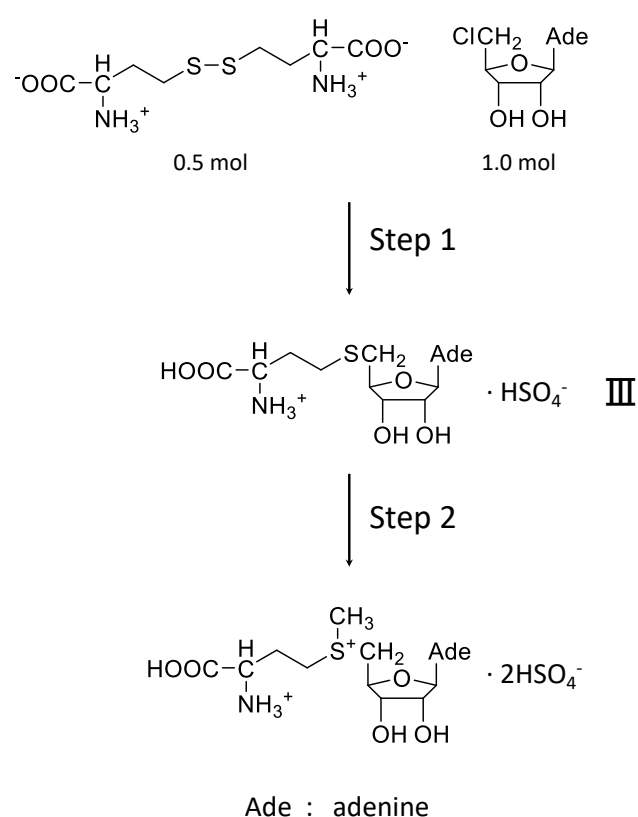


チャート 5

し、乾燥アンモニアガスを一方の口から吹き込み液体アンモニア (100~150 mL) を貯める。もう一方の口には乾燥管 (水酸化ナトリウム) を付けておく。貯まった後アルゴンガスに切りかえて弱く導入しながら乾燥管を外し、L-ホモシスチン1 mmolを加えて溶かす。次いで金属ナトリウム片 (ヘキサン中で表面を削り取り内部の光沢ある部分) を少しずつ加える。はじめのうち深青色は直ぐに消えるが徐々に消えにくくなり、持続する青色が15分位を目途に消えれば、5'-クロロ-5'-デオキシアデノシン2 mmolを加えて1時間攪拌を続ける。攪拌棒をとりはずし三ツ口コルベンの二口をガラス栓で封じ、残りの口に乾燥管をつけ全体をタオルで三重巻き位に覆ってドラフト中に一晩静置し、アンモニアを徐々に気散させる。

[生成物の分離] コルベン中に残っているアンモニアをロータリエバポレータで減圧下完全に除く。得られた残渣に精製水10 mLを加えて溶かし、2 M 塩酸 (目安3 mL) で液性を酸性 (pH 3) にする。これを試料溶液として、あらかじめ調整しておいた強酸性イオン交換樹脂 (Dowex 50 × 8、100-200 メッシュ、H<sup>+</sup>型) 10 mLのカラムにかける。カラ

ムに吸着したL-SAHは、0.2 M 塩酸およそ80 mLで洗った後、精製水で溶出液が中性を示すまで洗い、1 M アンモニアおよそ100 mLで溶離する。溶離液はロータリエバポレータで減圧濃縮乾固する。得られた残渣を0.5 M 硫酸5 mLに溶かし、ディスポーザブル遠沈管 (50 mL) に移し、それにエタノール40 mLを加えて析出した白色飴状沈殿を遠心分離 (4°C、7000 rpm、10 min) する。引き続き飴状沈殿物を0.5 M 硫酸2 mLに再溶解し、エタノール20 mLを加えて遠心分離する。次いで0.5M 硫酸を精製水に換えて同様操作を少なくとも三回繰り返して余剰の硫酸を除く。最後にエタノール20 mLを加え、超音波をかけながらスパチュラで沈殿物を軽くこすり粉末化を早める。得られた化合物IIIはTLCで単一バンドを示し、アルゴン気流下でろ取し、デシケータ (乾燥剤P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>) で減圧乾燥し4°Cで保存する。TLC条件: シリカゲルプレート (蛍光指示薬含有)、n-ブタノール/酢酸/水 (3 : 2 : 2) で展開。L-SAHのR<sub>f</sub>値 0.4。

#### Step 2 化合物IIIのメチル化

基本的にATPAのメチル化、後処理条件と同じである。

[反応条件] ディスポーザブル遠沈管 (50 mL) に化合物III0.75 mmolを量り取りギ酸16 mLを加えて溶かす。これにヨードメチル16 mmolを加えて均一溶液にした後、過塩素酸銀のギ酸溶液 (10 w/v%) 1.8 mLを加えて直ちによく振り混ぜ、アルミホイルで遮光して4°Cで一晩静置する。

[生成物の分離] 析出した多量のヨウ化銀の沈殿を遠心分離して除き上清を分液ロートに移す。ヨウ化銀の沈殿は0.5 M 硫酸17 mLで洗い再度遠心分離して上清を分液ロートに入れ先の上清と混ぜる。これにエーテル40 mLを加えて下層を別の分液ロートに取り、さらにエーテル25 mLを加えて抽出操作を繰り返す。下層の水層はギ酸がエーテルに抽出されるに伴い減少する。最後に残った少量の水層 (1~2 mL) には濃縮されたS-アデノシル-L-メチオニン及びヨウ化銀が混入するのでディスポーザブルメンブレンフィルタ (PTFE、0.45 μm) を通してヨウ化銀を除き、できるだけ少量 (1 mL) の0.5 M 硫酸



でメンブレンを洗う。得られた澄明な水溶液はディスポーザブル遠沈管 (50 mL) に集めておよそ8~10倍量のエタノールを加えて白色飴状の沈殿として目的物を析出させ遠心分離 (4°C、7000 rpm、10 min) して上清を捨てる。引き続き飴状沈殿物を0.5 M 硫酸2 mLに再溶解し、エタノールを加えて15 mLとし遠心分離 (4°C、7000 rpm、5 min) して上清を捨てる。この操作を更に一回繰り返し、次いで0.5 M 硫酸を精製水に換えて同様操作を二回繰り返し、余剰の硫酸を除く (上清のpH変化を目安にする)。最後にエタノールで遠沈管の付着水を洗った後、新たにエタノール20 mLを加え、超音波をかけながらスパチュラで管壁に飴状沈殿物を軽くこすりつけて粉末化を早める。得られる*S*-アデノシル-L-メチオニン二硫酸塩は脱炭酸化*S*-アデノシルメチオニン二硫酸塩よりも安定ではなく、アルゴン気流下でろ取り直ちにデシケータ (乾燥剤P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>) 中で減圧乾燥してアルゴン置換し、-20°Cで保存する。このようにして得られる*S*-アデノシル-L-メチオニン二硫酸塩1 molは0.5 molのエタノールを保持するとして計算できる<sup>4)</sup>。

上記の合成法に適用できる安定同位体標識化合物として、[Me-*d*<sub>3</sub>]iodide, Acrylonitrile-<sup>13</sup>C<sub>3</sub>などがある。

#### 4 おわりに

ATPA合成で、不安定なトシルイソプロピリデンアデノシンの代わりに、安定な5'-クロロ-5'-デオキシアデノシンが利用できないかを試したが、ATPAを得ることができなかったことを追記する。本シリーズでは、小スケールで収率も満足でき、安定同位体標識化合物の合成にも適用できる方法を記述した。研究の進展のために合成の必要が生じた場合には活用して頂くことを願っている。

#### 参考文献

- 1) G. A. Jamieson. The synthesis of 5'-deoxy-5'-S-(3-methylthiopropylamine)sulfoniumadenosine

("Decarboxylated S-adenosylmethionine"). J. Org. Chem. 28, 2397-2400 (1963)

- 2) H. Dejima, M. Kobayashi, H. Takasaki, N. Takeda, A. Shirahata, and K. Samejima. Synthetic decarboxylated S-adenosyl-L-methionine as a substrate for amiopropyltransferases. Biol. Pharm. Bull. 26, 1005-1008 (2003)
- 3) 森谷俊介、鮫島啓二郎、ポリアミン研究に役立つ化合物の合成 (1) ポリアミン骨格の合成、学会誌ポリアミン 5(1), 21-26 (2018)
- 4) 森谷、鮫島、平、平松、川喜田 投稿準備中
- 5) R. T. Borchardt, J. A. Huber, and Y. S. Wu. A convenient preparation of S-adenosylhomocysteine and related compounds. J. Org. Chem. 41, 565-567 (1976)
- 6) K. Kikugawa and M. Ichino. Direct halogenations of sugar moiety of nucleosides. Tetrahedron Lett. 87-90 (1971)

ポリアミンはCHSY1 mRNAの5'非翻訳領域に存在するG-quadruplex の形成を阻害することで、CHSY1の生合成を促進する

東 恭平

東京理科大学薬学部

**Polyamines stimulate the CHSY1 synthesis through the unfolding of the RNA G-quadruplex at the 5'-untranslated region.**

**Katsutoshi Yamaguchi, Kiryu Asakura, Masataka Imamura, Gota Kawai, Taiichi Sakamoto, Tomomi Furihata, Robert J. Linhardt, Kazuei Igarashi, Toshihiko Toida, Kyohei Higashi**

**Biochemical Journal, 2018 475, 3797-3812.**

ポリアミンとコンドロイチン硫酸 (CS)の関連性について明らかにすべく、HCT116の細胞内ポリアミン量を減少させたところ、CSの分子量および4硫酸化が減少した。そこで、ポリアミンの有無で発現量が増加するCS伸長酵素および4硫酸化酵素を探索したところ、コンドロイチン硫酸合成酵素1 (CHSY1)およびコンドロイチン 4-O-硫酸基転移酵素2 (C4ST2)を同定した。ポリアミンによるCHSY1の合成促進機構をCHSY1-EGFPレポーターシステムを用いて解析したところ、CHSY1の開始コドン上流-145-155にG-quadruplex (G4)の存在が確認された。CHSY1の翻訳開始 (リボソームスキヤニング) は、mRNAの5'-UTRに存在するG4により負に制御されており、ポリアミンはG4構造をほぐすことでCHSY1の合成を円滑にすることが示唆された。

ポリアミンによって補足された空気中のCO<sub>2</sub>は、ルビスコのカルボキシレーション反応の基質となる  
安元 剛<sup>1</sup>、坂田 剛<sup>2</sup>、安元 純<sup>3</sup>、廣瀬 (安元) 美奈<sup>4</sup>、佐藤 駿一<sup>1</sup>、安元 (森) 加奈未<sup>5</sup>、神保 充<sup>1</sup>、楠見 武徳<sup>6</sup>、渡部 終五<sup>1</sup>

<sup>1</sup>北里大海洋、<sup>2</sup>北里大一般、<sup>3</sup>琉球大農、<sup>4</sup>トロピカルテクノプラス、<sup>5</sup>徳島文理大学香川薬、<sup>6</sup>東工大

**Atmospheric CO<sub>2</sub> captured by biogenic polyamines is transferred as a possible substrate to Rubisco for the carboxylation reaction.**

**Ko Yasumoto, Tsuyoshi Sakata, Jun Yasumoto, Mina Yasumoto-Hirose, Shun-ichi Sato, Kanami Mori-Yasumoto, Mitsuru Jimbo, Takenori Kusumi, Shugo Watabe**

**Scientific reports, 2018, 8: 17724.**

我々はポリアミンがCO<sub>2</sub>と高い反応性を有し、水溶液中で容易にCO<sub>2</sub>との結合体であるカルバメイト体となり、重炭酸イオンの生成を促進することを見出している。このポリアミンのCO<sub>2</sub>捕捉能力に着目し、本論文ではCO<sub>2</sub>を吸収したポリアミン溶液が、光合成におけるCO<sub>2</sub>固定酵素であるルビスコの基質となるかを検証した。その結果、CO<sub>2</sub>を吸収したポリアミン溶液は、5倍濃度のNaHCO<sub>3</sub>水溶液と同程度のCO<sub>2</sub>をルビスコに供給できることが分かった。NMR解析から、CO<sub>2</sub>を吸収したポリアミン溶液では、カルバメイト体から平衡反応により生じるCO<sub>2</sub>がルビスコへと供給されていることが明らかになった。本論文は、光合成におけるCO<sub>2</sub>濃縮機構へのポリアミンの寄与という新たな視点をもたらすと思われる。

### グアニン四重鎖構造によるポリアミン代謝の制御

(紹介者) 小黑 明広

東京慈恵会医科大学 分子生物学講座

#### **Control of the polyamine biosynthesis pathway by G2-quadruplexes.**

**Helen Louise Lightfoot, Timo Hagen, Antoine Clery, Frederic Hai-Trieu Allain, Jonathan Hall**

**eLife, 2018, 7: e36362**

グアニン四重鎖構造 (G4構造) はDNAやRNAに見られる高次構造で、一価の金属イオンを配位したグアニン 4 量体で構成される平面構造が数層重なり形成される。mRNAのG4構造は遺伝子発現を翻訳段階で制御する。この論文ではポリアミン代謝に関与する9種類の遺伝子の非翻訳領域に、2層で形成されるG4構造が存在することを生化学的解析で確認している。これらのうち、OAZ2、AZIN1、SMS、SAT1に存在するG4構造がポリアミン依存的にタンパク質合成を制御していること、その制御は細胞内のポリアミン量を保つ方向であることを報告している。G4構造とポリアミンの関連研究はポリアミン学会員の研究グループ (千葉大/東京理科大/千葉工大や同志社大) でも行なわれており、この分野の今後の研究の進展に注目したい。

### ポリアミン生合成及び取り込みの阻害により神経芽腫モデルマウスのがん進行を抑え、生存期間を伸長する

(紹介者) 植村 武史

株式会社アミンファーマ研究所

#### **Inhibition of polyamine synthesis and uptake reduces tumor progression and prolongs survival in mouse models of neuroblastoma.**

**Laura D. Gamble, Stefania Purgato, Jayne Murray, Lin Xiao, Denise M. T. Yu, Kimberley M. Hanssen, Federico M. Giorgi, Daniel R. Carter, Andrew J. Gifford, Emanuele Valli, Giorgio Milazzo, Alvin Kamili, Chelsea Mayoh, Bing Liu, Georgina Eden, Sara Sarraf, Sophie Allan, Simone Di Giacomo, Claudia L. Flemming, Amanda J. Russell, Belamy B. Cheung, Andre Oberthuer, Wendy B. London, Matthias Fischer, Toby N. Trahair, Jamie I. Fletcher, Glenn M. Marshall, David S. Ziegler, Michael D. Hogarty, Mark R. Burns, Giovanni Perini, Murray D. Norris, Michelle Haber**

**Science Translational Medicine, 2019, 11 eaau1099**

ポリアミン合成阻害剤DFMOは1978年にすでに合成され、夢の抗がん薬として期待されたにもかかわらず、未だ臨床応用に至っていない。生体内でポリアミン合成を阻害しても、輸送系の働きにより細胞内ポリアミン量は減少しないことから、ポリアミン輸送系の阻害剤が望まれていた。本論文はタイトルの示すとおり、ポリアミン合成と取り込みを阻害するとがんを抑制できるという従来のアイデアを証明したものだ。本論文の新規性は、古いこのアイデアを分子レベルで説明したことにある。すなわち、神経芽腫においては、SLC3A2がポリアミン取り込みを触媒すること、また、ポリアミン枯渇で発現が上昇するなど、ポリアミン輸送系の重要な特徴を備えることを示し、その阻害剤AMXT 1501とDFMOの併用が有効であることを示した。すでに40年以上もポリアミンが抗がん治療の標的とされてきたが、ついに臨床応用が実現するかも知れない。



## 2<sup>nd</sup> International Conference on “Antimicrobial Resistance, Novel Drug Discovery and Development: Challenges and Opportunities”に参加して

松本 靖彦

帝京大学医真菌研究センター

(現・明治薬科大学微生物学研究室)

私は、3月17~19日にインドで開催された2nd International Conference on “Antimicrobial Resistance, Novel Drug Discovery and Development: Challenges and Opportunities”に参加しました。この国際会議では、インドを中心に様々な国から招待講演者が集まり、感染症を克服するための議論が交わされました。基礎研究から臨床研究まで幅広い発表を聞くことができました。Keynote speakerとして、2008年にノーベル化学賞を受賞されたProf. Ada Yonathのリボソームの構造解析の研究からの細菌感染症治療薬の開発に向けての発表やProf. Simon Croftの寄生虫感染症治療薬の開発に関する発表やProf. Sir Tom Blundellのコンピューターサイエンスを取り入れた分子標的型感染症治療薬の開発に関する発表などレベルの高い最先端の研究に触れることができました。

私は、学生のポスター発表の審査委員をさせていただきました。ポスター発表で、寄生虫におけるポリアミンに関する発表が複数あったことが印象的でした。いくつかの寄生虫の増殖にポリアミン合成経路が関与することが報告されています。CRISPR-cas9システムを用いた遺伝子改変技術がインドでも主流になっており、これまでに分子生物学的な研究が行われていない寄生虫について、遺伝子欠損寄生虫を作成して解析している報告がありました。また、ビッグデータを基にしたコンピューターサイエンスの技術が高く、シミュレーションを用いた感染症に対する治療薬の開発研究も行われておりました。ポリアミンの研究でもビッグデータを利用することが当たり前の時代が到来すると思いました。



# 第10回年会総括

年会世話人 栗原 新

石川県立大学生物資源環境学部（現・近畿大学生物理工学部）

日本ポリアミン学会第10回年会は、2019年12月7日（金）13:00～8日（土）14:30のスケジュールで、石川県加賀市「山中座」で行われました。一般演題21題、企画・運営委員会による招待講演1題（筑波大学・加香孝一郎先生）、特別講演1題（ベルリン自由大学・Stephan Sigrist先生）の計23演題が行われ、「ポリアミンと腸」、「ポリアミンと疾病・身体」、「ポリアミンと微生物」、「ポリアミンによる遺伝子の調節1」、「ポリアミンによる遺伝子の調節2」、「ポリアミンと動植物」という6つのセッションで参加者61名による活発な質疑応答が行われました。演者の先生方に加え、活発な議論を促していただきましたディスカッションリーダーの先生方に深く感謝いたします。

加香孝一郎先生による招待講演では「線虫初期発生におけるトリカルボン酸回路とポリアミンの役割」という演題で大変興味深い発表を行っていただきました。また、Stephan Sigrist先生による特別講演では「Spermidine supplementation to protect from age-induced memory impairment: mechanisms and future directions.」という演題でポリアミンと健康についての最新のご研究を紹介していただきました。

第1日目夜に同じ会場で行われました懇親会では、山中温泉料飲業協同組合の皆さんが腕を振るわれた加賀料理と石川県産の日本酒を前にして、様々な議論が行われました。

大会運営には不慣れでご不便をおかけしたかと思いますが、昨年のを担当されました関西学院大学の藤原伸介先生のご助言により、なんとか年会を行うことができました。また、株式会社アミンファーマ研究所様、コンビ株式会社様、湧永製薬株式会社様からは講演要旨集に広告のご支援をいただきました。また、メイトー・協同乳業株式会社様からは協賛金および美味しいヨーグルトのご提供をいただきました。さらに、第2日目の昼にはヒューマン・メタボローム・テクノロジーズ株式会社様によるランチセミナーが行われました。また、加賀市からはコンベンション開催助成金をいただきました。ご協力いただきました皆さまに深く感謝いたします。ありがとうございました。

# 日本ポリアミン学会第10回評議員会議事録

日時: 平成30年12月7日 (金) 17:10～18:10

会場: 石川県加賀市「山中座」内和室

出席者: 五十嵐 一衛、大澤 仲昭、岡 孝己、柏木 敬子、河合 剛太、松藤 千弥、村井 法之

## 1. 役員人事

### 1) 会長の交代

現会長、五十嵐一衛氏の辞任を承認し、評議員の互選により松藤千弥氏を新会長として選出した。

### 2) 評議員の辞任

草野友延氏および塩川光一郎氏の辞任が承認された。

### 3) 評議員の選出

藤原 伸介 氏 (関西学院大学)

高橋 卓 氏 (岡山大学)

栗原 新 氏 (石川県立大学)

以上の3氏を新評議員候補として選出した。

### 4) 第13回年会担当役員の選出

東 恭介 氏 (東京理科大学) を第13回年会担当役員候補として選出した。

## 2. 事業報告

### 1) 会員数・会費納入状況

### 2) 学会誌の発行(ポリアミン学会誌5巻1号, 2号)

以上2件が承認された。

## 3. 事業計画

### 1) 年会の開催

- ・第10回年会 (金沢) 年会担当役員: 栗原 新 (石川県立大学)
- ・第11回年会 (東京) 年会担当役員: 松藤 千弥 (慈恵医大)
- ・第12回年会 (岡山) 年会担当役員: 高橋 卓 (岡山大学)

### 2) ゴードンセミナーおよび会議発表のための若手研究者 (学部生、大学院生およびポスドク) への渡航補助

- ・2019年6月開催予定のゴードンセミナーおよび会議に70,000円×4名の予算を計上することとした。

### 3) トランスグルタミナーゼ・ポリアミン合同学術集会

2019年9月18日 (水) ～20日 (金) 第90回日本生化学会大会 (横浜) では開催しないこととした。



## 4) 広報活動

- ・学会誌の発行（2回/年）
- ・学会ホームページの随時アップデート

以上4件が承認された。

## 4. 会計報告

- 1) 平成29年度決算および監査報告
- 2) 平成30年度執行状況
- 3) 平成31年度予算

以上3件が承認された。

## 5. その他

第10回総会議長・副議長の推薦

議長：照井 祐介 氏（千葉科学大）

副議長：田島 彩紗 氏（慈恵医大）

上記2名を総会の議長および副議長として推薦することとした。

以上

# 日本ポリアミン学会第10回総会議事録

日時: 平成30年12月8日 (土) 13:30~14:15

会場: 石川県加賀市「山中座」

## 1.第10回総会議長・副議長の選出

議長 : 照井 祐介 氏 (千葉科学大)

副議長: 田島 彩紗 氏 (慈恵医大)

上記2名を総会の議長および副議長として選出し承認された。

## 2.役員人事

### 1)会長の交代

現会長、五十嵐一衛氏の辞任が承認された。

松藤千弥氏が新会長として選出され承認された。

### 2)評議員の辞任

草野友延氏および塩川光一郎氏の辞任が承認された。

### 3)評議員の選出

藤原 伸介 氏 (関西学院大学)

高橋 卓 氏 (岡山大学)

栗原 新 氏 (石川県立大学)

以上の3氏が新評議員として選出され承認された。

### 4)第13回年会担当役員の選出

東 恭介 氏 (東京理科大学) を第13回年会担当役員として選出され承認された。

## 3.事業報告

### 1) 会員数・会費納入状況

### 2) 学会誌の発行(ポリアミン学会誌5巻1号, 2号)

以上2件が承認された。

## 4.事業計画

### 1) 年会の開催

・第10回年会 (金沢) 年会担当役員: 栗原 新 (石川県立大学)

・第11回年会 (東京) 年会担当役員: 松藤 千弥 (慈恵医大)

・第12回年会 (岡山) 年会担当役員: 高橋 卓 (岡山大学)

- 2) ゴードンセミナーおよび会議発表のための若手研究者（学部生、大学院生およびポスドク）への渡航補助

2019年6月開催予定のゴードンセミナーおよび会議に70,000円×4名の予算を計上することとした。

- 3) トランスグルタミナーゼ・ポリアミン合同学術集会

2019年9月18日（水）～20日（金）第90回日本生化学会大会（横浜）では開催しないこととした。

- 4) 広報活動

- ・学会誌の発行（2回/年）
- ・学会ホームページの随時アップデート

以上4件が承認された。

## 5. 会計報告

- 1) 平成29年度決算および監査報告
- 2) 平成30年度執行状況
- 3) 平成31年度予算

以上3件が承認された。

## 6. 連絡事項

開催予定の国内学会年会および国際会議

- 1) 第92回日本生化学会大会

会期：2019年9月18日（水）～20日（金）

会場：パシフィコ横浜

- 2) 第42回日本分子生物学会年会

会期：2019年12月3日（火）～6日（金）

会場：福岡国際会議場・マリンメッセ福岡

- 3) ゴードン会議&セミナー

- ・ Gordon Research Seminar(GRS)

“Polyamines in Cellular Metabolism, Cancer Biology, Plants and Pathogens”

会期 June 22 - 23, 2019

会場：Waterville Valley 56 Packard's Road Waterville Valley, NH, US

オーガナイザー：Chairs: Nathan K. Sunada and Giulia Baroli

- ・ Gordon Research Conference(GRC)

“Polyamines in Cancer Biology, Inflammation, Microbiome, Plants and Pathogens”

会期：June 23 - 28, 2019

会場：同上

オーガナイザー：Chair: Keith T. Wilson and Leah Vardy

Vice Chair: Andre S. Bachmann and Gianluca Canettieri

以上



学会より

○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円

賛助会員 30,000円

2. 振込先三菱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

○退会の届出をお願いします

卒業等でポリアミン学会を退会される方は事務局までお知らせください。既卒の方については研究室の代表の方がまとめてご報告くださると助かります。

○2019 GRC & GRSのお知らせ

2019 Gordon Research Conference on Polyamines & Gordon Research Seminar; Polyamines が2019年6月23日から6月28日までの日程 (GRSは6/22～6/23) で、米国ニューハンプシャー州で開催されます。GRCの参加締切は2019年5月26日となっております。奮ってご参加ください。詳細は会議HPでご確認ください。

<https://www.grc.org/polyamines-conference/2019/>

○日本ポリアミン学会 第11回年会のお知らせ

会期: 2020年1月24日 (金)、25日 (土)

会場: 東京慈恵会医科大学

年会担当: 松藤 千弥 (慈恵医大)

最新情報は学会HPでご確認ください。

学会収支一覧（平成30年11月26日）

|            | 平成29年度予算      | 平成29年度決算      | 平成30年度予算      | 平成30年度執行状況<br>(平成30年11月26日現在) | 平成31年度予算      |
|------------|---------------|---------------|---------------|-------------------------------|---------------|
| 収入の部       |               |               |               |                               |               |
| 学会費(正会員)   | 370,000       | 304,000       | 370,000       | 218,000                       | 370,000       |
|            | (一般×80・学生×25) | (一般×68・学生×16) | (一般×80・学生×25) | (一般×52・学生×5)                  | (一般×80・学生×25) |
| 学会費(賛助会員)  | 30,000        | 30,000        | 30,000        | 30,000                        | 30,000        |
|            | (1社)          | (コンビ株式会社様)    | (1社)          | (コンビ株式会社様)                    | (1社)          |
| 寄付         |               | 126,360       |               |                               |               |
| 広告         |               | 100,000       |               | 30,000                        | 60,000        |
| 雑収入        |               | 1,000         |               | 0                             |               |
| その他        |               |               |               | 52,175                        |               |
| 前年度繰越金     | 1,600,000     | 1,877,591     | 1,800,000     | 1,976,644                     | 1,900,000     |
| 利息         |               | 15            |               | 9                             |               |
| 合計         | 2,000,000     | 2,438,966     | 2,200,000     | 2,306,828                     | 2,360,000     |
| 支出の部       |               |               |               |                               |               |
| 会議費        | 50,000        | 24,002        | 50,000        | 0                             | 50,000        |
| 委員会        | 50,000        | 29,124        | 50,000        | 0                             | 50,000        |
| 事務費        | 10,000        | 4,766         | 10,000        | 2,346                         | 10,000        |
| 年会・国際学会等補助 | 150,000       | 100,000       | 150,000       | 100,000                       | 100,000       |
| 若手学会参加補助   | 420,000       | 140,000       | 0             | 0                             | 280,000       |
| 広報費        |               | 162,000       | 32,400        | 32,400                        | 32,400        |
| その他(振込手数料) |               | 2,430         |               | 864                           |               |
| 次年度繰越金     | 1,320,000     | 1,976,644     | 1,940,000     | 2,171,218                     | 1,870,000     |
| 合計         | 2,000,000     | 2,438,966     | 2,200,000     | 2,306,828                     | 2,392,400     |

単位:円

| 平成28年度 |     |       |      |
|--------|-----|-------|------|
|        | 会員数 | 会費納入者 | 納入率  |
| 一般     | 79  | 72    | 91%  |
| 学生     | 43  | 37    | 86%  |
| 賛助会員   | 1   | 1     | 100% |
| 合計     | 123 | 110   | 89%  |

| H28年度 | 新規入会者 | 退会者 |
|-------|-------|-----|
| 一般    | 5     | 1   |
| 学生    | 33    | 1   |

| 平成29年度 |     |       |      |
|--------|-----|-------|------|
|        | 会員数 | 会費納入者 | 納入率  |
| 一般     | 75  | 68    | 91%  |
| 学生     | 36  | 16    | 44%  |
| 賛助会員   | 1   | 1     | 100% |
| 合計     | 112 | 85    | 76%  |

| H29年度 | 新規入会者 | 退会者 |
|-------|-------|-----|
| 一般    | 11    | 14  |
| 学生    | 8     | 16  |

| 平成30年度(平成31年3月6日現在) |     |       |      |
|---------------------|-----|-------|------|
|                     | 会員数 | 会費納入者 | 納入率  |
| 一般                  | 80  | 60    | 75%  |
| 学生                  | 24  | 5     | 21%  |
| 賛助会員                | 1   | 1     | 100% |
| 合計                  | 105 | 66    | 63%  |

| H29年度 | 新規入会者 | 退会者 |
|-------|-------|-----|
| 一般    | 6     | 1   |
| 学生    | 1     | 13  |



最近、「山笑う」という言葉を知りました。教えてくれた知人によれば、ひっそりとした冬が終わって、ようやく冬芽が膨らみ始まる季節の頃、山が一斉に淡く、やわらかく、もやっと薄ピンク色に包まれることを表現した言葉だとのこと。その正体は枝先の芽を包む赤茶色の皮だそうです。目を閉じていても情景が浮かんでくるような豊かな言葉です。日が少しのびてきた頃、大学の近くの木の枝で、赤茶色の皮につつまれた芽の膨らみを目にし、正体はこれか〜、と思ったのと同時に、「山笑う」の背景には盛んな細胞分裂が存在するのだな〜、と思いました。

この号においても、貴重なお時間をさいてご執筆くださった皆様に厚く感謝申し上げます。シリーズ実験手技ノート「ポリアミン研究に役立つ化合物の合成」では、森谷先生、鮫島先生に連続3回ご尽力を賜りました。HP上でのポリアミン学会誌の発刊は、ポリアミン学会員以外にも目にとまることになり、実際にHPを見た、ポリアミン学会誌を見たといって、事務局への問合せも増えております。年会で初めてお目にかかる方も増え、ポリアミンに関心のある方が増えつつあることを実感します。

この号は平成最後の発刊となります。元号が令和に引き継がれた後も引き続きポリアミン情報の発信にご協力をお願い申し上げます。

(ポリアミン学会誌編集委員会 委員 大城戸真喜子)

### <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 (明治薬科大)

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6巻1号(2019年4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



# ポリアミン投稿ガイドライン

## 1. はじめに

「ポリアミン」は日本ポリアミン学会の機関誌として、ポリアミンおよびそれに関連した研究成果を発表する。本誌への発表を通じ、学会員、研究者間での議論を促進することを目的とする。できるだけ平易な日本語を用い、ポリアミン初学者および学生の理解を支援するとともに、常に最新の研究成果を掲載し、第一線で活躍する研究者の参照にも耐える誌面を目指す。

## 2. 投稿資格と条件

投稿論文は未発表のものに限る。本会員は全て本会誌に投稿することができる。また、本会員以外の者が本会誌へ投稿することを妨げない。

## 3. 論文の査読

投稿論文の掲載に先立ち、本会誌編集委員および編集委員の委託を受けた複数の研究者により査読を行う。論文の採否は、査読者の意見を参考にし、本誌編集委員会において決定する。また、本誌編集委員会は原著者に対し原稿の修正を依頼することができる。

## 4. 論文の種類

「ポリアミン」は以下の章を含むが、これらに限定されない。編集委員会は、著者に対し執筆を依頼することができる。

- a. 巻頭言
- b. シリーズ ポリアミン研究
- c. シリーズ 実験手技ノート
- d. 学会レビュー
- e. 最新の研究紹介、最新の論文紹介

### a. 巻頭言

編集委員会の依頼により、学会方針の総括、研究の方向性への助言などを自由形式で記載する。原稿の文字数に制限は設けない。図を含めることができるが、図はガイドラインの要求を満たす必要がある。

### b. シリーズ ポリアミン研究

自身の研究に基づく新知見を発表する。本文は未発表のものに限る。原稿の文字数に制限は設けない。図を含める場合、図は下記ガイドラインの要求を満たす必要がある。参考文献がある場合、参考文献ガイドラインに従って必ず参考文献リストを文末に付す。誌面のレイアウトに指定のある場合は、参照用PDFを用意することで指定できる。ただし、フォント、余白の違いにより完全に一致しないことがある。内容に関して、編集委員および編集委員の委託を受けた複数の研究者による査読を行う。本誌掲載水準を満たしていないと判断された場合、誌面掲載は見送られる。

### c. シリーズ 実験手技ノート

自身の使用している、または新規に開発した実験手技を発表する。本文は未発表のものに限る。原稿の文字数に制限は設けない。図を含める場合、図は下記ガイドラインの要求を満たす必要がある。参考文献がある場合、参考文献ガイドラインに従って必ず参考文献リストを文末に付す。誌面のレイアウトに指定のある場合は、参照用PDFを用意することで指定できる。ただし、フォント、余白の違いにより完全に一致しないことがある。内容に関して、編集委員および編集委員の委託を受けた複数の研究者による査読を行う。本誌掲載水準を満たしていないと判断された場合、誌面掲載は見送られる。

### d. 学会レビュー

学会参加体験、主催体験を紹介する。原稿の文字数に制限は設けない。図を含める場合、図は下記ガイドラインの要求を満たす必要がある。

### e. 最新の研究紹介、最新の論文紹介

本会員およびポリアミン研究に興味のある方に向け、ポリアミン関連の最新の研究についての有用な情報を提供する。「最新の研究紹介」はポリアミン関連の論文を公表した著者がその研究内容を紹介する。「最新の論文紹介」はポリアミン関連論文の研究内容を紹介する。同論文に複数投稿希望があった場合、投稿者合意の上で全て掲載する。ただし、同一グループからの重複投稿は編集委員会で調整する。原稿を作成する前にあらかじめ事務局に投稿希望の旨を連絡すること。

## 5. 原稿の作成

原稿は和文とし、Microsoft Word形式 (doc、docx) またはテキスト形式 (txt) で作成する。巻頭言、シリーズ ポリアミン研究、シリーズ 実験手技ノート、学会レビューには文字数の制限を設けない。最新の研究紹介、最新の論文紹介はA4版半分に収まるよう (目安として35文字×20行)、以下の3部で構成する。

1. 日本語の論文のタイトル、本解説文を作成した著者名と所属
2. 論文のタイトル、著者名、雑誌名、発表年、号、ページ
3. 研究内容の要約

### 参考文献

本文中の出現順に番号を振り、例のように上付きの算用数字と片括弧でご記載する。参考文献リストは文末に例に従って、著者、タイトル、雑誌名、巻号、ページ、発表年をご記載する。

### 参考文献例

#### 本文

細胞増殖・分化に重要な役割を果たすポリアミン[プトレッシン(PUT)、スペルミジン(SPD)、スペルミン(SPM)]<sup>1,2)</sup>の細胞内濃度は、生合成、分解、輸送により調節されている。

### 参考文献

1. Pegg AE: Mammalian polyamine metabolism and function. IUBMB Life. 61:880-894 (2009)

2. Igarashi K, & Kashiwagi K: Modulation of cellular function by polyamines. Int J Biochem Cell Biol. 42:39-51 (2010)

#### 図の書式

図のフォーマットはPDF、TIFF、JPEG、EPS形式で作成する。Microsoft Powerpoint形式は色、フォント等に予期しない変更が加わる可能性がある。可能であれば、確認用PDFを添付する。PDF、EPSファイルの場合はフォント埋め込みを行って保存する。紙面のカラーモードはRGBになる。CMYKモードで作成された図は色がオリジナルと異なる場合がある。解像度は300 dpi以上とし、解像度が低い場合、編集委員より高解像度の図をお願いする場合がある。他誌に掲載された図を用いる場合は、著作権を考慮し、使用許可をとること。

#### 表記について

プトレスシン、プトレッシン、プトレシン、putrescineなどはプトレッシンの表記で統一する。本文中の日本語の句読点は「、」および「。」を用いる。括弧「（）」は全角文字を使用する。

#### 使用フォントの制限について

日本語の斜字体は対応していない。

#### 数式、構造式について

数式、構造式は図として準備する。

#### 特殊文字の使用について

ギリシャ文字（ $\mu$ 、 $\pi$ 等）、斜体、上付、下付といった文字は、使用フォントやソフトによって正確に表示されない可能性がある（ $\mu$ がmとなる等）。混乱を避けるため、原稿作成時に赤字等でご指示いただくことを推奨する。

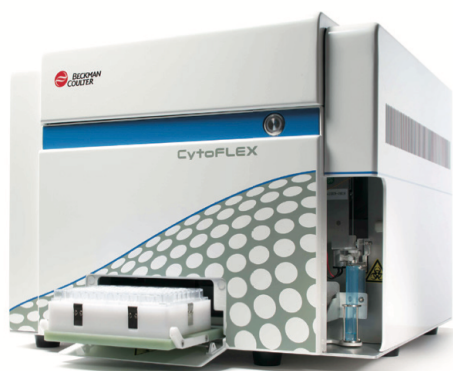
## 6. 著作権

本会誌に掲載された論文等の著作権は全て日本ポリアミン学会に帰属する。

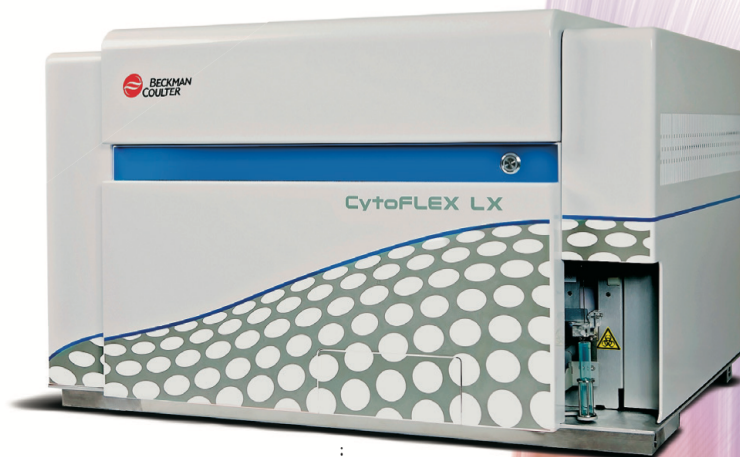




# 革新的な分解能で細胞解析を サポートするコンパクトフローサイトメーター **CytoFLEX** ファミリー

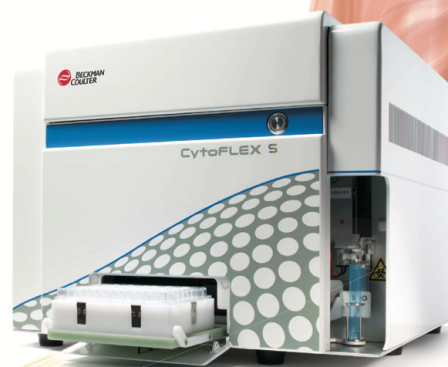


CytoFLEX  
最大3レーザー13カラー



CytoFLEX LX  
最大6レーザー21カラー

- ✓ 優れた感度
- ✓ ナノ粒子の解析
- ✓ 豊富な交換フィルターセット
- ✓ 容易なアップグレード
- ✓ マルチカラー解析を加速する  
インタラクティブなソフトウェア



CytoFLEX S  
最大4レーザー13カラー

## User's Interview



共和化工株式会社

**大島 泰郎 先生** (写真右)

**森屋 利幸 先生** (写真中央)

北海道大学

**楊影 先生** (写真左)

私達の研究室では、原核生物の同調培養について研究しています。同調性は、細胞あたりのゲノムDNA量の分布で評価することができるので、CytoFLEXがとても役立っています。

CytoFLEXは非常にコンパクトなフローサイトメーターで、狭い研究所内でも置き場所に困りません。しかし能力は決してコンパクトではなく、精度の高いデータが得られます。さらに、付属のソフトウェア CytExpertはとても使いやすく、簡単なトレーニングですぐに使えるようになるので助かります。これからも、CytoFLEXを駆使して、研究を進めていきたいと思っています。

**ベックマン・コールター株式会社**

〒135-0063 東京都江東区有明3-5-7 TOC有明ウエストタワー

お客様専用 ☎ 0120-566-730

URL <http://www.beckmancoulter.co.jp/>

加齢へ、遺伝子レベルアプローチ

Gene-level approach to aging

SOYPOLYA®

「ソイポリア®」

遺伝子の潤滑剤ポリアミンを健康食品素材化

"SOYPOLYA®"

Of material for health food has a lubricant can be said  
polyamine gene.

「ソイポリア®」は食用大豆を加工し精製した素材。

「ソイ」は大豆を「ポリア」はポリアミンを表しています。

"SOYPOLYA®" purified material processed soybean.

"SOY" is a soybean, "POLYA" represents the polyamine.

加齢に伴う減少が確認されているポリアミンには、アンチエイジング効果が示唆されているばかりか、動脈硬化抑制や腸管の成熟などの生理機能など、体内での重要な役割が報告されています。

The polyamines have been found decline with aging, not only has been suggested that anti-aging, physiological functions such as maturation of the intestine and inhibit atherosclerosis has been reported an important role in the body.



コンビ株式会社 ライフサイエンス事業部

〒338-0832 埼玉県さいたま市桜区西堀 5-2-39 Tel:048-845-5710 <http://www.combi.co.jp/f-foods/>

Combi Corporation Life Science Div.

5-2-39, Nishibori, Sakura-ku, Saitama-shi, Saitama 338-0832 Japan Tel:+81-48-845-5710 <http://www.combi.co.jp/f-foods/>



# 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**

パートナー  
シップ

**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**

パートナー  
シップ

**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**

