

# ポリアミン

## Polyamine

Vol.11 No.1  
Mar. 2025

### 巻頭言

- ・ 栗原 新

### シリーズ ポリアミン研究

- ・ 南澤磨優覽

### 特集：国際ポリアミン会議

- ・ 藤原伸介
- ・ 網 優太、佐竹梨子
- ・ 平川智章、藤田剛士、小川音乃



日本ポリアミン学会  
The Japanese Society of Polyamine Research

# ポリアミン Polyamine

Vol. 11 No. 1

Mar 2025

---

## 巻頭言

- ・栗原 新 1

## シリーズ ポリアミン研究

- ・代謝エピジェネティクスを介したポリアミン合成経路の恒常性維持による Alzheimer's 病の抑制 南澤磨優寛 2

## 特集：国際ポリアミン会議

- ・国際ポリアミン会議 2024 第7回山田シンポジウムを終えて 藤原伸介 19
- ・優秀ポスター賞 受賞コメント 網 優太、佐竹梨子 22
- ・国際ポリアミン会議参加手記 平川智章、藤田剛士、小川音乃 24

事務連絡 28

編集後記 29





## 巻頭言

近畿大学生物理工学部 栗原新

2024年から2025年の年末年始に、何人かの旧友とメールや年賀状等のやり取りをした。40歳代も後半になると「この人とは会っていないな。」という人とは10年間会っておらず、「最近会ったな。」という印象のある人でも直近に会ったのは1年半前だったりする。

これとは対照的に、ポリアミン学会の先生方とは、最低でも1年に1回はお会いする。2007年に開催されたポリアミン研究会（ポリアミン学会の前身）の第21回研究発表会に初参加させていただいて以来、このように18年間コンスタントにお会いしている人は他になく、学会の2年に1回行われるゴードン会議（ポリアミン）で会う海外の研究者とも、相当頻繁に会うことになる。この結果、ポリアミン研究者は私の人生においても重要な友人となっている場合も多く、ポリアミン学会は私にとってとても大切な場となっている。学会等で、外国人研究者が再開や別離をかなりのハイテンションで行っているのを見ると、これは世界共通であるようだ。

相談相手を選ぶ要素として最も重要な要素は「近接」であるという研究結果があるそうだ。研究者同士は世界中に散らばっているために、定期的な対面の会合は「近接」の効果を高め、共同研究の機会を増やすという効果があるのだろう。定期的な「近接」の場の維持には運営者・参加者双方のコストを必要とするが、昨夏に行われた「国際ポリアミン会議2024・第7回山田シンポジウム」は大会長の藤原伸介先生（関西学院大学）のご尽力と155人（うち外国人72名）のポリアミン研究者の参加の結果、多くの共同研究を生み、大成功となった。大会長の企み通り、都心からやや離れた神戸・ポートアイランドで寝食を共にすることで「近接」の効果が大きい得られたのではないだろうか。

しかし、学会は単なる仲良しグループではなく、研究を通じて一定の緊張感をもって繋がっている集まりであり、これが長期的な関係構築につながっているのではないかと思っている。学会を維持していく上では、学会メンバーは研究を続けていかないといけないし、その研究は本人が魅力的と感じていることが重要である。また、学会外の人（将来の学会員）にとって魅力があるとなおよく、研究資金が獲得できるようなものであると持続可能性が上がる。

大学の研究環境の悪化により、多くの中小学会が苦戦していると聞く。今回、多くの評議員の先生方が引退され、学会長も松藤千弥先生から河合剛太先生に交代となった。それぞれに非常に大きな成果を挙げられた旧・評議員の先生方が作られたこのポリアミン学会を、逆境の中発展させることが、新・評議員会の役割であると思うと、大変やなーと思う（「身が引き締まる思いである」等と堅苦しく結ぶ必要のないところが、この学会の良いところであると思っています。学会員の先生方のそれぞれのポリアミン研究のご発展が、本学会を発展させることにつながると思いますので、よろしく願います！）。

# 代謝エピジェネティクスを介したポリアミン合成経路の恒常性維持による Alzheimer's 病の抑制

南澤 磨優 1, 2

1 千葉工業大学 大学院先進工学研究科 生命科学専攻, 2 千葉工業大学 教育センター

E-mail; minamisawa.mayumi@p.chibakoudai.jp

## 1. ポリアミンとの出会い

核酸医薬品への応用を目指してデオキシ糖の簡易合成法の開発からスタートした私の研究生活は、今日の Alzheimer's 病の原因解明を探る研究に至るまで、数十年を数えました。東京大学生産技術研究所 渡辺 正先生のもとで博士論文をご指導いただいているころ、ご縁あってインドの「緑の革命」の父と呼ばれ、女性や子供、そして持続可能な自然のシステムを支持・実現するスワミナサン研究財団を設立したスワミナサン博士に師事する機会を得ました (Fig.1)。

何度かインドと日本を行き来させていただいていたある時、アーユルヴェーダ発祥の地、南インドのケララ州で、日本人の数人のお坊さんが荒地に古い種類のレモンの木を植え、貧しく学校に通えない子供たちが進学する資金の援助をしているのを知りました。はじめてみる丸い小さな堅いレモンは、原種に近く民間薬として重宝されるのだそうです。

この時なぜか私は、柑橘類の原種を探したい衝動にかられました。調べてみるとレモンのような柑橘類の起源は、中国南西部の雲南省、ミャンマー、ヒマラヤ山脈の丘陵地帯にあるインド北東部あたりのアッサム地域であると推定されていました<sup>1)</sup>。ここから、東南アジア、オセアニアに拡散し多様な進化と家畜化を遂げて、



Fig. 1 スワミナサン研究財団(インドチェンナイ) 左から二人目がスワミナサン博士

現在では世界中で約 1000 種類にも達しています。今日の遺伝解析から柑橘類の源流にブンタン、タチバナ、柚子が位置していることがわかってきました。その後、原種の柚子が日本の京都水尾に現存しているのを知りました。

柑橘類には、リモノイドと呼ばれる苦みのある成分が特有に代謝されます<sup>2,3)</sup> (Fig.2)。食品に不向きなため、品種改良が進み原種は激減しています。強い苦みのあるリモノイドは、抗ウイルス、抗細菌、抗腫瘍等の作用があり、地球と共に長い年月を経て進化してきた柑橘が生き残るために獲得した尊い能力なのです<sup>2)</sup>。「医食同源」という言葉が頭から離れなくなりました。

2011年に私は千葉工業大学に赴任し、その後本学の河合先生に「ポリアミン学会に入りませ

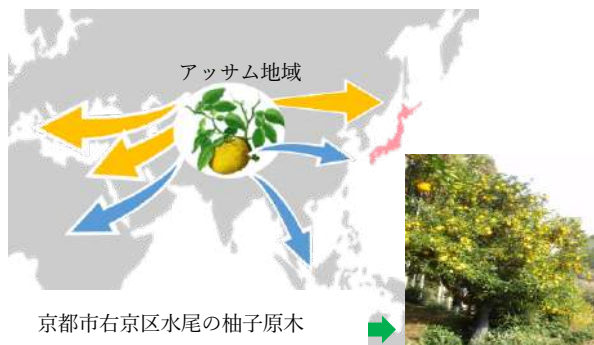


Fig. 2 柑橘の起源と伝搬<sup>1)</sup>, および柚子種子中の代表的なリモノイド<sup>2,3)</sup>

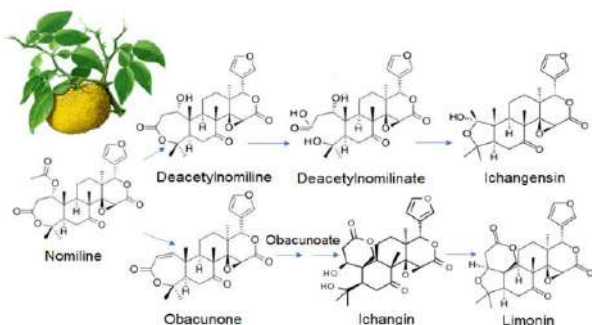


Table 1 柑橘類と豆類中のポリアミン・L-アルギニン (nmol / g), およびリモノイドの含有量比較<sup>2,3)</sup>

Citrus	Polyamine			Arginine (×10 <sup>3</sup> )		Limonoids mg/g (dry seeds)
	Putrescine	Spermidine	Spermine	Arginine	Free arginine	
Yuzu (Japan: Kyoto)						
Juice <sup>a</sup>	79.4	ND	ND	1.09	0.804	330.6
Peel	136	ND	ND	2.47	0.632	
Seed	79.4	117	34.6	30.5	1.09	
Yuzu (Japan: commercial)						
Juice <sup>a</sup>	125	ND	ND	1.26	0.689	10.2
Peel	216	55.1	ND	2.81	0.344	
Seed	125	89.5	24.7	14	1.09	
Lemons (Japan)						
Juice <sup>a</sup>	56.7	ND	ND	0.804	0.574	12.56
Peel	170	ND	ND	2.07	0.919	
Seed	68.1	75.7	ND	32.9	1.95	
Grapefruit <sup>4)</sup>	436	19.5	1.5			23.86
Lemons, Limes <sup>4)</sup>	390.5	19	4.5			12.6
Oranges <sup>4)</sup>	432	15.5	0			13.62
Beans <sup>5)</sup>	147	644.8	299.7			
Soybean <sup>4)</sup>	297	909	235.5			

ND: Quantitative lower limit, 0.5 mg/100 g. a: Units are nmol/mL of fresh weight.

んか」とお声がけいただきました。ポリアミンがなんであるか知る由もない私に「国際学会もイタリアで開催されます。」とアナウンスしてくださいました。イタリアは、スローフード発祥の地です。私は医食同源で何かを得たいと思っていましたので、ポリアミンは神様からのギフトワードだと思いました。

柚子にもポリアミンが入っているかもしれないと分析したところ、原種の柚子種子には市販の柚子に比べ、スペルミジンとスペルミンが多く含まれ、リモノイドは、市販の柚子に比べて33倍程度産生されていることがわかりました (Table 1)<sup>2,3)</sup>。

この測定結果を大胆にもイタリアのポリアミン学会<sup>6)</sup>で発表させていただいたのですから、思い返すと冷や汗が出ます。昨年夏の神戸で、藤原伸介先生を Congress Chair に、栗原新先生が Vice-chair を務められ準備に携わった皆様の大変なご尽力のもと開催された International Conference on the Biological Roles of Polyamines 2024, 7th Yamada Symposium で、8年ぶりに Enzo 先生にお会いできました。私の発表を見てくださり、あの時の柚子はポリアミンと一緒にこんなに成長したのですね、とお

声をかけてくださったのには、感激しました。「ポリアミン」は、人のご縁を運んでくれました。ありがたいことです。

はじめてポリアミン学会に参加させていただいてからは、大島先生、五十嵐先生、柏木先生、早田先生、松藤先生をはじめ多くの先生方の論文を読んでは考え、考えては読み勉強させていただき数年を費やしました。そして気が付けば、ポリアミンは私の研究活動に欠かせないものとなっていました。

今、アルツハイマー病の原因解明と植物内生菌に関する研究を、先生方や学生たちと共に続けていられるのも「ポリアミン」との出会いがあったからです。

## 2. 神経変性疾患とポリアミンおよびリモノイドの出会い

人生100年時代を迎えた超高齢化社会において、アルツハイマー病 (AD)、パーキンソン病、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症およびライゾーム病など、世界中で治療方法のない認知症・神経変性疾患・脳血管疾患など脳にかかわる難治性疾患の患者数増加が問題となっています<sup>7)</sup>。これらの疾患の多くは、不溶性プラ

クの出現を導くミスフォールドしたタンパク質の産生、蓄積、および排出の減少が関係し、炎症、酸化ストレス、ミトコンドリア機能不全、および興奮毒性増強などの兆候が現れ 神経機能障害や破壊が生じていることから、私は、それぞれの疾患に特徴的な末梢の炎症による機能障害を早く見つけて治療する手立てがより効果的ではないかと考えていました。

すなわち、「医食同源」の活用です。食は人間の QOL (Quality of Life)の優劣を左右する重要な Key factor です。植物は食の基本を提供するとともに、薬の原点でもあります。また、将来必ず枯渇する資源から合成される薬よりも、人の Life サイクルの中で再生する植物由来の成分活用を実施する価値の高さに注目しました<sup>8)</sup>。そこで、高い QOL を維持しながら健康寿命を延ばす材料に柚子種子由来のリモノイドと柚子に高濃度に含まれていたポリアミンを選び出しました。特に、2015 年のポリアミン学会では、スペルミン (Spm)、スペルミジン (Spd) を含む食品をテーマに長寿に関する研究成果を発表されている先生方が多くいらしたので、自分の実験に Spm を用いることにしました。本当に何も知らないで飛び込んだのだなああと、当時の自分に頑張れと声をかけてあげたくなります。

本報告では、神経変性疾患のサンドホフ病と Alzheimer's 病のマウスモデルにおけるポリアミンのエピジェネティックな代謝を用いた病態の抑制について、これまでに得られている結果の一部まとめさせていただきます。

## 2-1 サンドホフ病 (SD) モデルマウスとポリアミンおよびリモノイド

2015 年、リモノイドとポリアミンを使ったサンドホフマウス (SD マウス) の治療に関する病態観察が、横浜市立大学医学部を中心に実施されました<sup>3,9)</sup>。SD マウスは、生後 3 カ月で全身の激しい炎症を伴い必ず死亡する、リソソーム蓄積症の神経変性疾患症です。現在でも SD の治療法は見つかっていません。

SD は、発症年や神経症状によって 3 種類の病態型が存在します。生後半年以前に発症する乳児型は知的障害、眼底黄斑部のチェリーレッド斑、視力障害、痙れんなどを呈し、生後 2-10 歳で発症する若年型は運動障害や言語障害などがみられ、50 歳代までの発症となる成人型は、脊髄小脳変性症や運動ニューロン疾患類似の症状を呈するものがあります<sup>10)</sup>。

サンドホフ病 (SD) は、酵素活性の低下と細胞内の毒素の蓄積を特徴とする進行性の単一遺伝子疾患<sup>11)</sup>で、 $\beta$ -ヘキソサミニダーゼの欠損と、中枢神経系における GM2 ガングリオシドおよび関連糖脂質 GA2 の蓄積を特徴とするリソソーム蓄積症の 1 つです<sup>12-14)</sup>。糖脂質の蓄積は、十分に解明されていない発症メカニズムによって重度の神経変性を引き起こします。SD モデルマウスでは、脳の尾部領域で広範な酸化損傷が観察<sup>15,16)</sup>されるため、ポリアミン学会で得た知見から抗炎症作用を示す試薬の投与が効果的ではないかと始めた実験でした<sup>3,9)</sup>。

SD マウスにリモノイドと Spm を投与し、マウスの寿命の伸長 (Fig. 3) と脳内の炎症抑制が

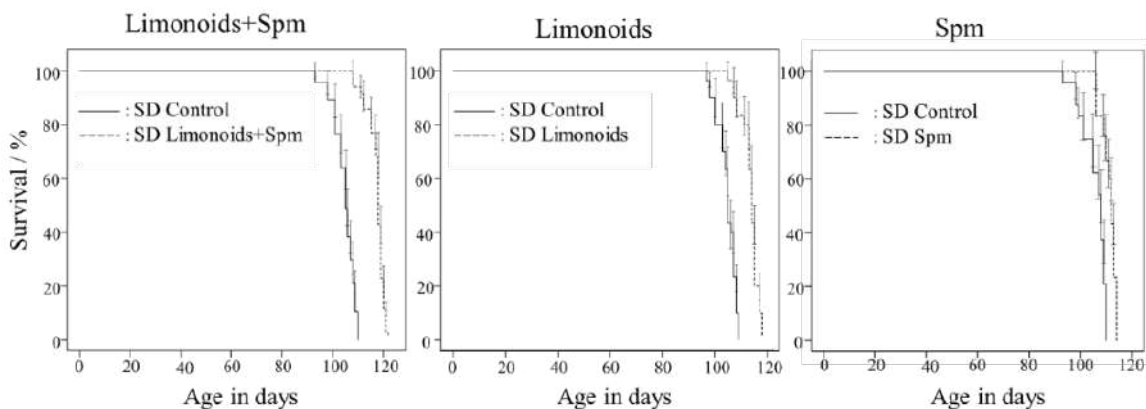


Fig. 3 Limonoids+Spm, limonoids 単独、Spm 単独を投与したサンドホフ病モデルマウス (SD モデルマウス) の生存曲線。生存率は、SD Control と比較して有意差を示した: SD コントロール ( $p < 0.001$ ;  $n = 101$ )、Limonoids + Spm ( $p < 0.001$ ;  $n = 35$ )、Limonoids ( $p < 0.001$ ;  $n = 30$ )、または Spm ( $p < 0.001$ ;  $n = 30$ )。データは平均値  $\pm$  平均値の S.E.

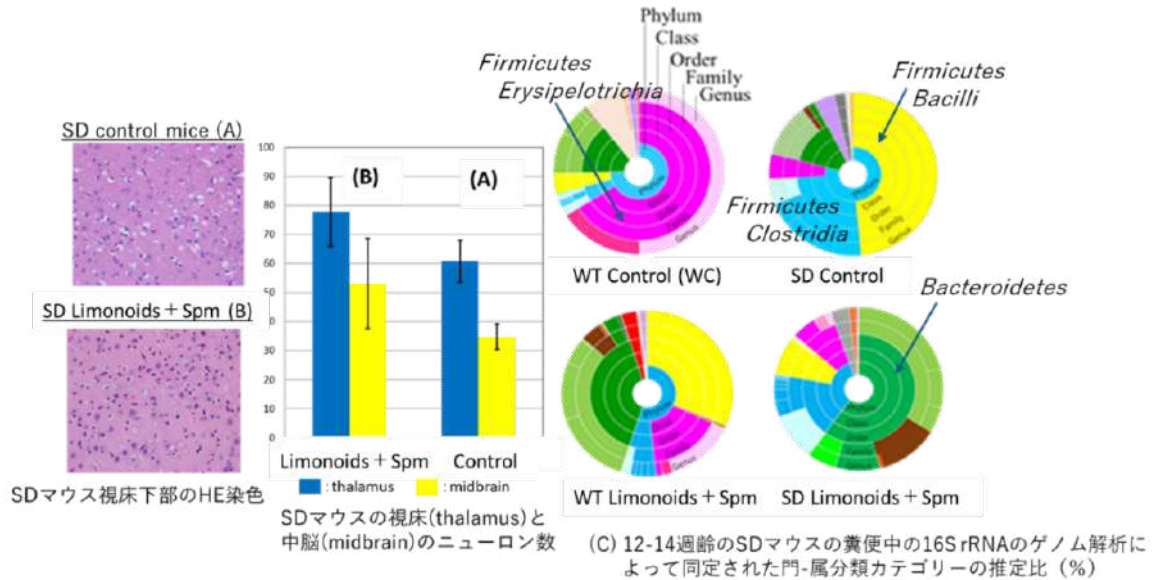


Fig. 4 Limonoids+Spm 投与で寿命が伸長した SD モデルマウスの脳への作用(A, B)<sup>9)</sup>と Limonoids+Spm 投与で変化した生後 120 日までの SD モデルマウスと WT マウスの腸内細菌叢解析結果(C)<sup>9)</sup>

達成され (Fig. 4 B)、SD マウスの寿命は、Limonoids+Spm>Limonoids>Spm の順で伸長していました。

Limonoids+Spm の投与で、SD マウスの脳の視床と中脳の神経細胞は脱落せずに残存し、広範な酸化損傷も抑制されました (Fig. 4 B) .

腸内細菌叢解析(Fig. 4 C)を実施したことで、SD マウスの腸内では細菌叢の恒常性が破壊される Dysbiosis を引き起こしていることが初めて明らかになりました<sup>3,9)</sup>。最も寿命が伸長した Limonoids+Spm 投与の SD マウスの腸内細菌叢は、*Bacteroides* の産生比率が増加し、老化で肥満傾向にある野生型マウス (WT) は Limonoids+Spm の投与によって脂肪分の多い

食事で増加する *Erysipelotrichia* が減少し、*Bacteroides* や *Bacillus* などが増加した多様性の高い腸内細菌叢に変化することもわかりました。

大腸内では、腸内細菌叢由来の食物繊維の発酵代謝により短鎖脂肪酸 (SCFAs) が産生されます。短鎖脂肪酸には、乳酸、酢酸やプロピオン酸、酪酸などがあり、制御性 T 細胞や自然リンパ球など多くの免疫細胞を誘導して免疫グロブリン A (IgA) や IgG の分泌を促し免疫系を制御することが示唆されています<sup>15,16)</sup>。この当時、短鎖脂肪酸が IgA 分泌量を増加させる可能性は示唆されていましたが、SD のような神経変性疾患症での報告はありませんでした。

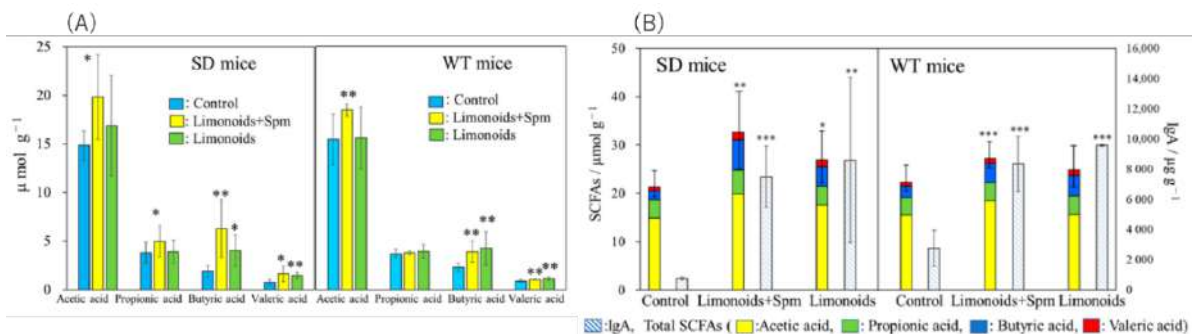


Fig. 5 SD モデルまたは WT マウス糞便中の (A)短鎖脂肪酸 (SCFA) 含有量 ( $\mu\text{mol g}^{-1}$ ), および (B) 免疫グロブリン A (IgA) 産生 ( $\mu\text{g g}^{-1}$ ) と総 SCFA 含有量の比較 (WT マウス;  $n = 9$ /各グループ、SD マウス;  $n = 15$ /各グループ)。値は平均  $\pm$  SD を表し、棒グラフ上のデータは、各コントロールマウスと比較してプロットされている。\*  $p \leq 0.05$ , \*\*  $p \leq 0.01$ , \*\*\*  $p \leq 0.001$ , SCFA レベルと IgA レベルの相関係数  $r \geq 0.52$

私たちは、SD マウスの腸内細菌の代謝産物短鎖脂肪酸 (SCFAs) の産生量を、酢酸、プロピオン酸、酪酸、吉草酸の4種類で比較しました (Fig. 5 A)。SD マウスでは、リモノイドと Spm の併用投与 > リモノイドのみの投与 の順に SCFAs の産生量が未治療のマウスよりも優位に高く示され、野生型マウス (WT) でもリモノイド + Spm およびリモノイドの投与は、未投与のコントロールマウスよりも SCFAs の産生を誘導することがわかりました<sup>9)</sup>。

SCFAs と IgA の産生量 (Fig. 5 B) は、Dysbiosis の状態にある SD control マウスでは有意に低下し、リモノイドや Spm を投与するとその産生量はともに増加して正の相関性 ( $r \geq 0.52$ ) を示し、野生型の WT マウスでも同様な傾向を示します。リモノイドや Spm の投与は、SCFAs による IgA 産生を誘導する腸管免疫応答を活性化することが示唆されました<sup>15, 16)</sup>。

本研究結果は、SD モデルマウスを用いた研究ではじめて SCFAs と IgA の産生にかかわる相関性が示され、脳-腸-微生物の相関 (Fig. 6) を示唆する報告となりました。リモノイドおよびポリアミンが神経変性疾患を末梢から治療できる Key 化合物になるかもしれないという可

能性を提示した大事な研究となったのです (Fig. 6)<sup>9)</sup>。

### 3. アルツハイマー病 (Alzheimer's disease : AD) におけるリソース ポリアミン

SD モデルマウスの共同研究後、2018 年から理化学研究所で作製されたアルツハイマー病モデルマウス<sup>29)</sup>を用いた AD 病態の抑制に関する基盤研究を千葉工大に移して実施しています。このマウスは、ヒト AD のスウェーデン変異、北極変異、イベリア変異の三重変異をノックイン技法で ES 細胞へ導入し開発された、ヒト AD 患者に近似した最初の重要なモデル動物 AD マウスモデル App<NL-G-F>です。ネガティブコントロールとして App<NL>ノックインマウスを使用しています。

神経変性疾患の中でもアルツハイマー病 (Alzheimer's : AD) は神経変性と自己免疫疾患を伴う極めて複雑な病 (やまい) であるといえます。AD は、認知症全体の 7 割を占める疾患です。認知症の前段階である「軽度認知障害」の多くが AD に移行するため、認知症の臨床と研究の中心は AD だといっても過言ではないと考えられます。AD の発症機序は不明ですが、

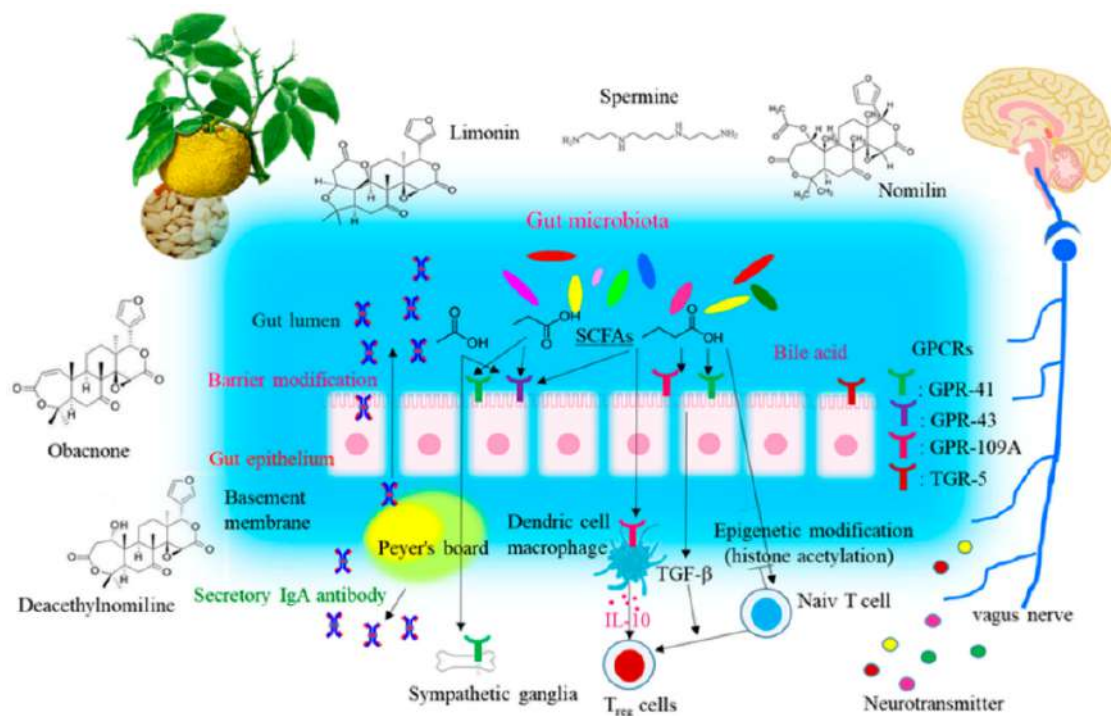


Fig. 6 リモノイド+スperlミンまたはリモノイド単独を摂取した SD モデルマウスと WT マウスの大腸における腸内細菌叢の免疫応答の概念図 Ref. 9, 17-28 を参照して図を作成。



原因を改善する疾患修飾薬で進行を遅らせる治療や抗認知症薬などの神経細胞の機能低下を補うような作用を持つ症状改善薬が使われています。残念ながら、病気の進行を止める治療薬はありません。

2022年までに、現在知られている KEGG 生物学的パスウェイの約 49% (同一の証拠がある論文 100 報で報告された経路で抽出) にも及ぶ細胞経路が何らかの形で AD に関与すると報告されています<sup>30)</sup>。経路間の多くの交差点と共有するリソースは、タンパク質と RNA の細胞内局在、ポリアミンの合成、DNA とヒストンのメチル化によるエピジェネティック制御に必要なメチル供与体 S-アデノシルメチオニンレベルの変化、ポリアミンのリサイクル、タンパク質、炭水化物、脂質の代謝、アセチルコリンの合成に関与する代謝調節因子アセチル CoA レベルの変化などです。AD では、核小体、ミトコンドリア、プロテアソーム、膜、染色体などの主要構成要素の完全性が失われることも報告<sup>31)</sup>されており、AD の複雑性は複数の研究領域に広がっております。経路間の多くの交差点と共有するリソースの一つにポリアミンが存在しています。私は幸運でした。AD が非常に複雑

な疾患であることを知ると同時に、すでにポリアミンと出会っていたからです。

### 3-1 AD 発症の経過を知るために

App<NL-G-F>、AD マウスは、2 カ月齢からアミロイド斑の形成を示し、記憶学習能の低下も 6 カ月齢から認められるのを特徴とします<sup>29)</sup>。

千葉工大の動物舎にマウスが搬入された 8 週齢から最初の AD マウスが死亡する 53 週齢まで、マウスの糞便を用いた次世代シーケンサー (NGS) による腸内細菌叢の経時解析 (Fig. 7)、血清中のサイトカイン・ケモカイン測定 (Fig. 8)、マウス組織中のメタボローム・トランスクリプトーム解析 (Fig. 9) を実施して AD マウスの病態を詳細に観察しました。

AD マウスの腸内で活動する主要な細菌叢は *Firmicutes* と *Bacteroides* 門に分類される細菌 (Fig. 7A) ですが、*Firmicutes/Bacteroides* の存在比率は、飼育 30 週齢を経過するころから、未治療の AD コントロールの AC マウスおよびリモノイドだけを与えた AL マウス、L-アルギニン+リモノイドを併用投与した ALA マウス、野生型コントロールマウスの WC で大きく変化してくることがわかりました。

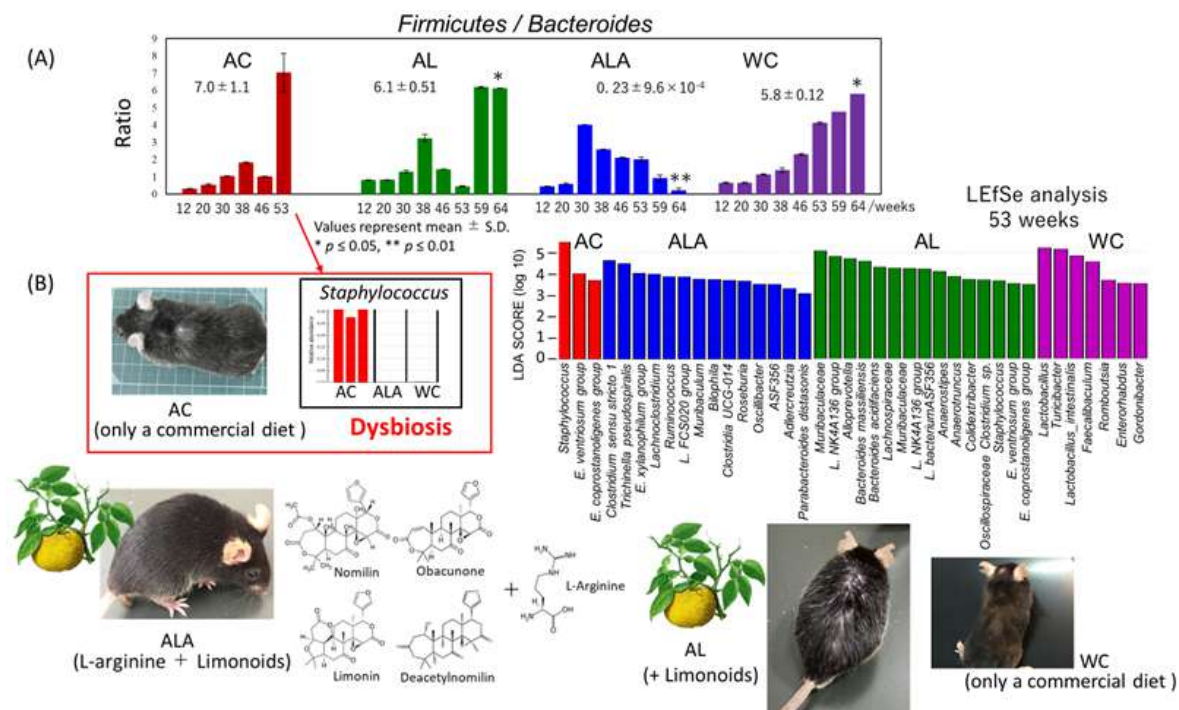


Fig. 7 飼育条件が異なる AD モデルマウスの糞便を用いた腸内細菌叢の比較、(A) 腸内細菌叢 *Firmicutes/Bacteroides* 門の存在比率経時変化、(B) LEfSe 解析による飼育条件別 53 週齢マウス糞便中の特徴的な細菌. AC: AD control, ALA: L-arginine + Limonoids, AL: + Limonoids, WC: Wild control

最初の AC マウスが死亡した 53 週齢で、全系統のマウス糞便に含まれる特徴的な細菌の LEfSe (Linear discriminant analysis effect size) 解析 (Fig. 7 B) を実施すると、AC では腸内が黄色ブドウ球菌 (*Staphylococcus*) などのウレアーゼ活性を有する細菌で占有されていることがわかりました (Fig. 7 B)。一方で WC マウスの細菌叢は、*Turicibacter* などの食事性脂肪や体重の変化と相関<sup>32-34</sup>する老齢マウス特有の細菌群で占められています。ALA、AL マウスの腸内では、短鎖脂肪酸 (SCFAs) などの代謝産物産生菌が多様な種類で棲んでいました<sup>35</sup>。しかし、AL マウスではこの後 59 週齢以降に細菌叢の比率が急変してウレアーゼ産生菌が増加するため、リモノイドだけの投与は長期間にわたって細菌叢の多様性を維持することが困難であることがわかりました。L-アルギニン+リモノイドを併用投与した ALA マウスだけが、多様な腸内細菌叢を維持して、つややかな毛並みを呈していました (図 7 B, 53 週齢におけるマウスの写真)。

AD マウスの腸内細菌叢の著しい変化は遠位の脳にどのような影響を及ぼすのかを観察するために実施した、マウス脳海馬組織の (A) HE 染色と、(B) 三重免疫蛍光染色の結果を Fig. 8 に示します。AC マウスの脳内では、アルツハイマー病に特徴的な①-⑦の病変が観察され、重度の肝障害による肝性脳症がおり、典型的な炎症性および自己免疫性の病変が現れました。リモノイドのみを投与した AL マウスの脳内では、 $A\beta$  プラークや活性化したミクログリアの出現は AC よりも抑えられてはいますが、ALA や WC よりも変性疾患の特徴が強化されていることがわかります。この脳組織の染色結果から L-アルギニンとリモノイドを投与された ALA は、WC マウスよりも正常な脳組織が維持されていることが観察できました。

ヒト AD の三重変異をノックインして作製されたマウスの脳内で、AD の発症が抑制されている事実には驚きました。なぜ、L-アルギニンとリモノイドの併用投与が AD の進行を抑制できたのでしょうか。

### 3-2 AD マウス腸内細菌の転座・バクテリアルトランスロケーション (BT) の機構

私たちは、自分自身のゲノムと、腸や他の臓

器に生息する非病原性微生物の集合的な遺伝的寄与から構成される「超生物」と言い表されています<sup>36</sup>。ヒトの消化管には、約 1000 種、100 兆個の細菌が存在しています<sup>37</sup>。Dysbiosis で破綻した細菌叢の細菌は、どこへ行ってしまったのだろうか、私は本当に疑問に思いました。

腸内細菌叢の組成が乱れ始めた 30 週齢の AC マウス (Fig. 7 A) では、血清中のサイトカイン・ケモカイン産生量にも大きな変化が生じます (Fig. 9 一部未発表)。

アテローム性動脈硬化症等と関連する LIX(ENA-78/CXCL5)、 $A\beta$  の蓄積に伴って産生する LIF (白血球抑制因子)<sup>38</sup> や中枢神経系の炎症や細菌の感染による肝臓の急性炎症を示す IL-7, IL15 が特異的に産生し、Eotaxin<sup>39</sup> に刺激され好酸球の大量浸潤による炎症で、KC<sup>40</sup> と RANTES (CCL5)<sup>41</sup> が放出されています。全身の炎症に伴って RANTES が血管内皮細胞から放出されると、脳内のミクログリアは、RANTES に応答して血管に集積するため、炎症の初期には血管内皮細胞に密着して破れたホースの水漏れを抑えるシールのように働くミクログリアが、炎症が進むと血液脳関門 (BBB) を構成するアストロサ

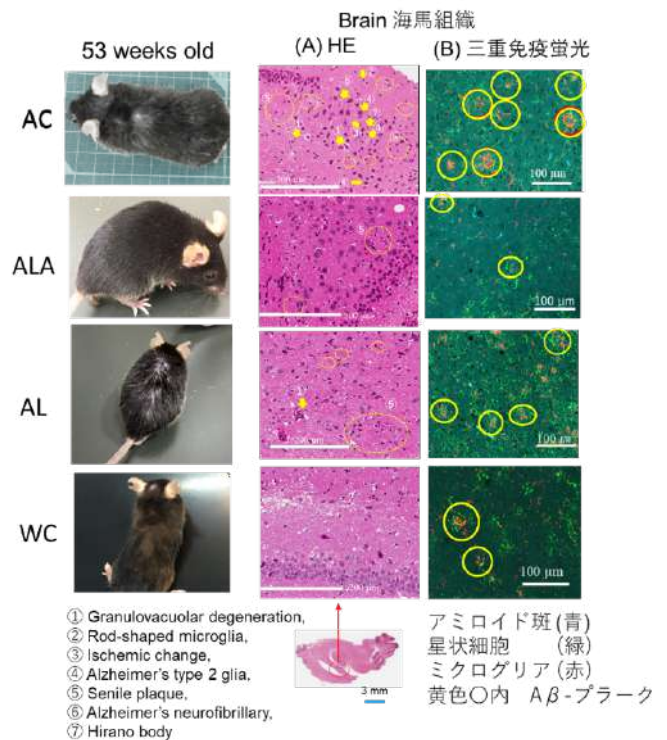


Fig. 8 AD モデルマウスの脳海馬組織の (A) HE 染色と (B) 三重免

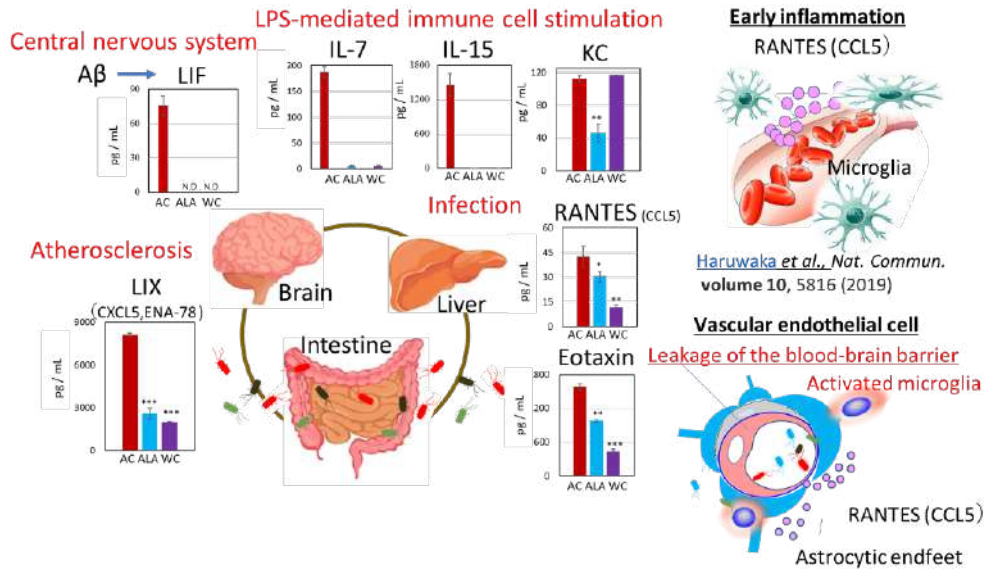


Fig. 9 AD モデルマウスの病態生理学的解析。30 週目の AD モデルマウスの血清中の炎症性サイトカインおよびケモカインの産生。

イトの突起を一部貪食<sup>42)</sup>すると考えられます。BBB の維持に重要なアストロサイトの突起が貪食され構造が破綻<sup>43,44)</sup>すると、もれ(漏出)がはじまり、AC の脳では細菌の転座がはじまっていることが示唆されます。特にミクログリア細胞はLPSに曝露されると、IL-7プロモーターなどのサイトカインの活性化が異常に促進されます<sup>45)</sup>。ACマウスの脳では、アミロイド周辺の肥大したアストロサイトと活性化されたミクログリアの発現が亢進する明確なアンモニアによる脳

と末梢組織の障害(Fig. 8)が現れていますので、腸内細菌の脳への転座が発生していることが予想できます。

同時に我々は、30週齢および53週齢のマウス組織から細菌由来のDNAを抽出して、腸内細菌叢解析を実施(Fig. 10)し、ADマウスでは腸内細菌の *Firmicutes/Bacteroides* 門の存在比率が変化する30週齢ごろからDysbiosisが発生し、腸に生息するはずの腸内細菌が徐々に脳・脾臓・腎臓、せき髄、肝臓、脾臓、心臓、白色

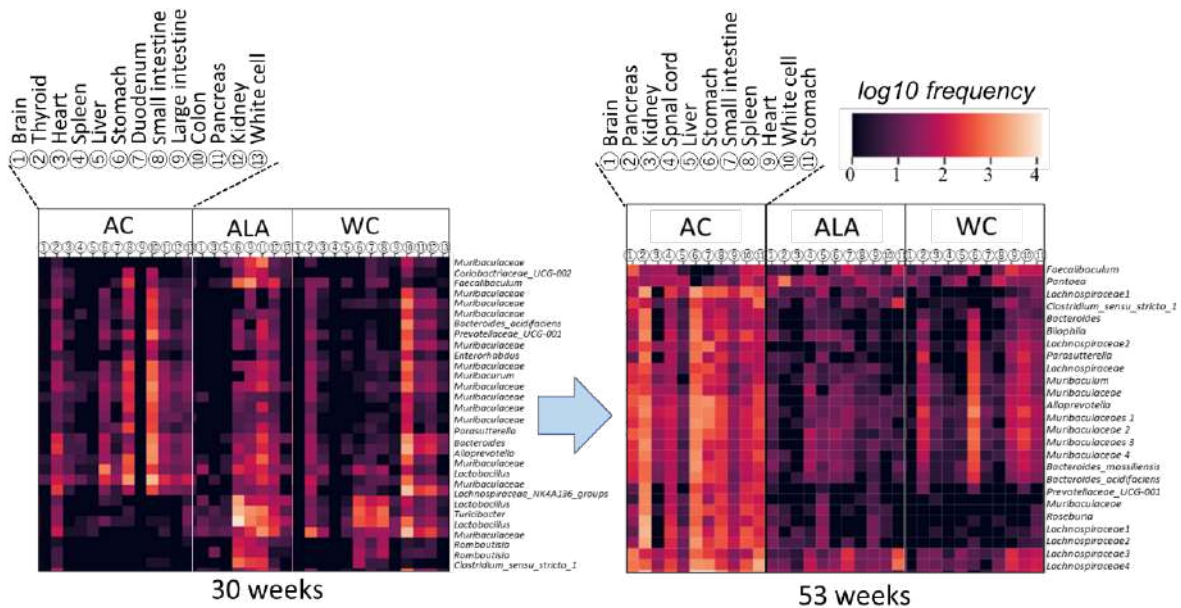


Fig. 10 AD モデルマウス内分泌組織中へバクテリアトランスロケーション(BT)した腸内細菌の種類と相対存在量を示すヒートマップ

細胞、胃などの内分泌組織へ細菌転座するバクテリアルトランスロケーション (BT) がゆっくりと進行していることを見出しました。AC マウスの脳を含む全身の組織には、ウレアーゼ活性を有する細菌の BT が多く発生していました。BT は、WC マウスにも老化にともない発生していることもわかりました (Fig 10)。

脳の炎症が野生型マウスレベルまで抑制 (Fig. 8) されていた ALA マウスでは、AC や WC マウスよりも内分泌組織への BT の発生は、抑えられました<sup>35)</sup>。腸内細菌の BT は、AD マウスの病態進行に重大な影響を及ぼしました。

これまでの研究結果は、AD モデルマウスでは、間違いなく腸の恒常性が破壊されることで病態が憎悪していくと示唆したのです。

### 3-3 AD マウス肝臓の尿素回路異常と L-アルギニンの枯渇

私は、ヒトの AD 患者の死後脳<sup>46, 47)</sup>や他の AD モデルマウスの脳<sup>48)</sup>で頻繁に指摘される L-アルギニンの枯渇、アンモニアの増加、口腔内などの病原性微生物が AD の発症や進行に寄与しているのではないかと報告<sup>49)</sup>に注目していました。

AD マウスのこれまでの病態観察から、AD の始まりに L-アルギニンの枯渇が発生しているのではないかと仮説を立て、53 週齢のマウス肝臓組織のメタボローム解析、トランスクリプトーム解析 (Fig. 11, 脳を含む他の内分泌組織の解析結果は、現在論文を準備中のため割愛しました。) を実施したところ、AD マウスの肝臓では、特に尿素回路の代謝異常が発生していることが示唆されました。

尿素回路は、アンモニアを尿素に変換することで、生体内の過剰な内因性および外因性窒素の除去に寄与しています<sup>50)</sup>。

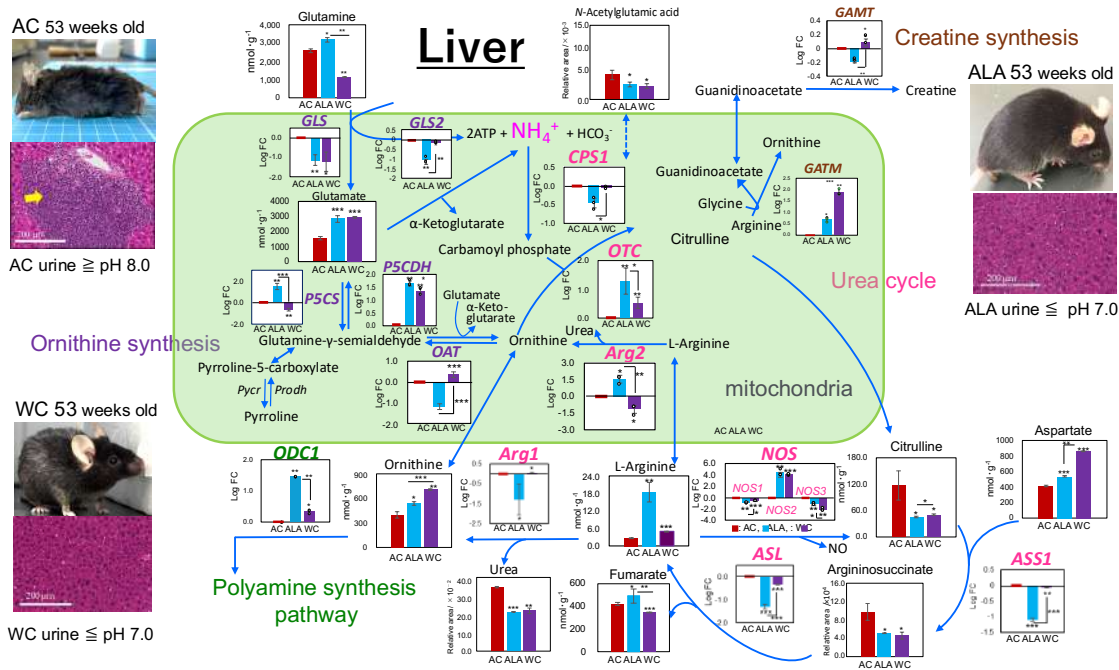


Fig. 11 AD モデルマウス肝臓組織における尿素回路の代謝物および関連遺伝子の発現変動解析

酵素関連遺伝子の発現レベルは、縦軸は AC マウスの肝臓組織から抽出した mRNA の発現レベルを基準とした発現変動比 (Log FC; 発現レベルの対数変換差) を示し、AC マウスを比較しやすいように原点に赤線で示し、AC マウス対 ALA マウスの Log FC を青色の棒グラフで、AC マウス対 WC マウスの Log FC を紫色の棒グラフで示した。代謝物の肝臓では、縦軸は相対面積または濃度 (nmol·g<sup>-1</sup>) を示した。

*GLS*, glutaminase; *GLS2*, Glutaminase 2; *P5CS*, pyrroline-5-carboxylate synthase; *P5CDH*, pyrroline-5-carboxylate dehydrogenase; *CPS1*, carbamoyl-phosphate synthase 1; *OTC*, ornithine transcarbamoylase; *ARG1/2*, arginase 1/2; *NOS*, nitric oxide synthase; *ASL*, argininosuccinate lyase; *ASS1*, argininosuccinate synthase 1; *GAMT*, glycine amidinotransferase; *GAMT*, guanidinoacetate *N*-methyltransferase.

データは、すべての肝臓組織: n = 3/各の測定の平均値 ± SD として示した。有意差は、AC コントロールマウスに対して \*  $p \leq 0.05$ , \*\*  $p \leq 0.01$ , \*\*\*  $p \leq 0.001$ .

AC マウスの肝臓では、グルタミンからアンモニアを生成する酵素遺伝子 GLS2 の発現レベルが ALA と比較して約 2 倍、WC と比較して 1.5 倍以上増加していました。しかし、尿素回路の最初のステップであるアンモニアからのカルバモイルリン酸と重炭酸の合成を触媒するミトコンドリアカルバミルリン酸合成酵素 I (発現遺伝子: CPS1) は、WC マウスと同程度の発現でした。CPS1 は、*N*-アセチルグルタミン酸によってアロステリックに活性されますが、AC マウスの *N*-アセチルグルタミン酸の産生量は、WC マウスの 2 倍程度あるにもかかわらず CPS1 の発現量は WC より亢進していませんでした。

AC マウスでは、オルニチンをシトルリンに代謝するオルニチン・トランスカルバミラーゼ (OTC) を介したアンモニアの取り込み、およびアルギニンをオルニチンと尿素に加水分解するアルギナーゼ 2 (Arg2) を介したアンモニアの取り込みも抑制され、ミトコンドリアの機能障害を引き起こしていると考えられます。

さらに、グアニル酸が合成される経路であるクレアチン合成経路<sup>51)</sup>では、L-アルギニンからグリシンへのアミジノ基の転移を触媒する酵素 (発現遺伝子: GATM) により、オルニチンが副産物として生成されますが、AC マウスの肝臓では ALA または WC マウスと比較して、酵素群にかかわる遺伝子発現が低下していました。シトルリンとアルギニノコハク酸が ALA, WC に対して 2 倍以上産生され体毛がねじれて脱毛していることが示唆されました。特に、AC マウスの肝臓組織中の L-アルギニン存在量は、L-アルギニンを投与していない未治療の WC マウス肝臓内の 50% に満たず、AC マウスの肝臓では L-アルギニンが枯渇し、尿素サイクルが損なわれていました。尿素サイクル異常症はアンモニアの蓄積につながり、肝障害、行動障害、精神症状を引き起こします<sup>52)</sup>。AC マウスの肝臓では、アンモニアが解毒されずに蓄積していることが裏付けられました。

一方、L-アルギニンとリモノイドを投与した ALA マウスの肝臓では、CPS1 によってグルタミンから産生されたアンモニアが取り込まれ、尿素サイクルの第二段階となるカルバモイルリ

ン酸と L-オルニチンの縮合が OTC によって触媒され、L-シトルリンが正常に代謝されていました<sup>53)</sup>。第 3 段階で ASS1 がアスパラギン酸、シトルリン、および ATP からアルギニノコハク酸の形成を触媒し、ASL とともにアルギニンが生合成されて第 4 段階で神経毒であるアンモニアを無害な尿素に変換する酵素群の遺伝子発現<sup>54)</sup>も、WC と同等またはそれ以上に維持されていました。しかし、ALA ではアンモニアの取り込みを誘導するミトコンドリア内の酵素遺伝子 Arg2 が AC, WC に対して 2 倍以上アップレギュレートされているのに対し、細胞質 Arg1 の発現は AC, WC と比較して 80% 程度にダウンレギュレートしていました。

オルニチンからプトレスシン (Put) を合成し、ポリアミン合成に受け渡すオルニチン脱炭酸酵素 ODC1 は ALA マウスで最も発現が亢進し、AC マウスで最も低下しました。

### 3-4 AD マウスのポリアミン代謝経路の解析

ポリアミンは、細胞の増殖や分化といった生命現象の基本に関わっています。酸化ダメージの防止、核酸ダイナミクスにおける対イオンとしての働き、クロマチンの安定化、RNA と DNA の高次構造 (Z-DNA など) の安定化、イオンチャネルの制御、血液脳関門の透過性の制御、翻訳の制御、自身の合成とリサイクルの調整、タンパク質の凝集の誘導 (膜貫通タンパク質、高リン酸化タウ、A $\beta$ 、シヌクレインなど) など、多くの重要な役割を持っています<sup>55)</sup>。

Alzheimer's 病では、細胞ストレスが過剰なポリアミン合成とリサイクルを引き起こし、それが核小体を破壊する仮説が提唱<sup>56)</sup>されていますが、ヒトの AD と AD モデルマウスでは、必ずしも完全に一致した結果を導くのは困難であるかもしれません。しかし、これまでの AD モデルマウスの病態進行では、蓄積されたエピソード的な損傷と遺伝子制御の不調が大きな役割を果たしていることは明らかです。

そこで、AC、ALA、WC マウスの肝細胞によるポリアミン代謝経路を検討するために細胞質に存在する酵素が触媒するポリアミン合成経路の主要な酵素の mRNA 発現差解析と代謝分子のメタボローム解析を実施しました (Fig. 12)。

哺乳動物細胞におけるポリアミン生合成経

路は、L-オルニチンと S-アデノシルメチオニン (AdoMet) を基質としており、ジアミンのプトレスシン (Put) は ODC によって L-アルギニンから合成されます<sup>57)</sup>。L-オルニチンを Put に代謝する ODC1 の mRNA 発現は、AC マウスで最も低下し、細胞内ポリアミンレベルの制御に関与するオルニチン脱炭酸酵素の抗酵素アンチザイム (AZ) の発現遺伝子 OAZ1-3、および抗酵素阻害剤 AZIN をコードする遺伝子 Azin1 および Azin2 の発現が著しく低下し、組織中の Put、スペルミジン (Spd) とスペルミン (Spm) および N-Acethylspermidine の産生量は、AC マウスで最も高くなっていました。

核および細胞質ポリアミンの大部分は低濃度で、主に DNA、RNA、タンパク質、リン脂質、またはその他の陰イオン構造に結合してい

ます。ポリアミンの増加は核小体に変化を引き起こす可能性があるため、回復手段としてポリアミンの逆変換経路のリサイクルが増加し、ポリアミンとアセチル化ポリアミンの細胞内バランスが変化します<sup>58)</sup>。したがって、異常なストレス下では、細胞はポリアミンの制御を失い、SAM とアセチル CoA が無駄に使用され、有害なアクロレインと過酸化水素が生成され、核小体がその後のストレスに適切に対応できなくなる可能性があります<sup>59)</sup>。

ポリアミンの逆変換経路、特にポリアミンがアセチル化ポリアミンに変換されるリサイクルが増加すると、ポリアミンの陽イオン性が低下し、対イオンとしての機能が弱くなり、核小体の生産性が低下し、核小体のサイズと効率のさらなる変化が起こる可能性があります<sup>60)</sup>。すな

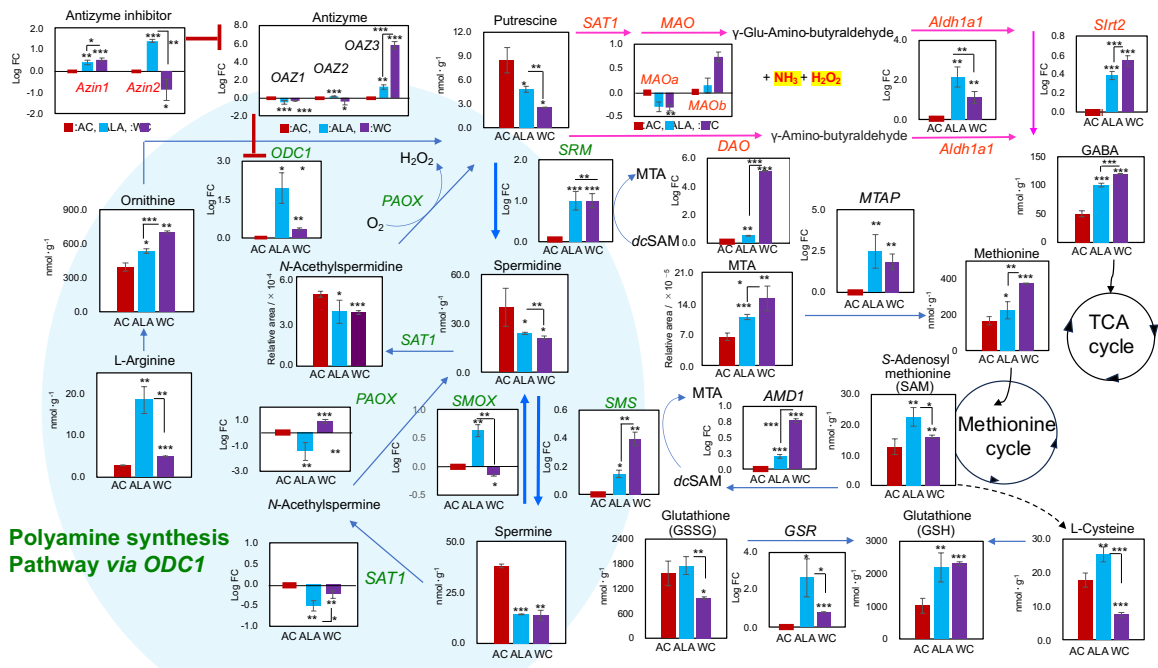


Fig. 12 ポリアミン代謝経路、メチオニンスルベージ経路、L-システイン-グルタチオン合成経路に関する代謝物の濃度比較と酵素関連遺伝子の発現変動解析

酵素関連遺伝子の発現レベルは、縦軸は AC マウスの肝組織から抽出した mRNA の発現レベルを基準とした発現変動比 (LogFC; 発現レベルの対数変換差) を示し、AC マウスを比較しやすいように原点に赤線で示し、AC マウス対 ALA マウスの Log FC を青色の棒グラフで、AC マウス対 WC マウスの Log FC を紫色の棒グラフで示した。代謝物の肝臓では、縦軸は相対面積または濃度 (nmol・g<sup>-1</sup>) を示した。緑色の ODC1 を介したポリアミン代謝経路 (ODC1, ornithine decarboxylase 1; SRM, spermidine synthase; SMS, spermine synthase; SMOX, spermine oxidase; SAT1, spermidine/spermine N<sub>1</sub>-acetyltransferase 1; PAOX, peroxisomal N<sub>1</sub>-acetyl-spermine/spermidine oxidase) and Azin1/2, antizyme1/2, OAZ1-3, ornithine decarboxylase antizyme, メチオニンスルベージおよび L-システイン-グルタチオン合成経路 (黒色) (dcSAM, decarboxylated S-adenosylmethionine; MTA, 5'-methylthioadenosine; AMD1, adenosylmethionine decarboxylase 1; MTAP, methylthioadenosine phosphorylase; GSR, GR-coding gene GSH-disulfide reductase; GSH, reduced glutathione; GSSG, oxidized glutathione-SS-glutathione). MAO-a/b, monoamine oxidase a/b; DAO, diamine oxidase; Aldh1a1, aldehyde dehydrogenase 1 family member A1; Sirt2, Sirtuin 2.) 代謝物の濃度レベルは nmol・g<sup>-1</sup> として計算され、すべての肝臓組織: n=3/各の測定値の平均値±標準偏差 (SD) として表した。データをアルツハイマー病モデルマウス (AC) と比較してプロットした。\* p ≤ 0.05, \*\* p ≤ 0.01, \*\*\* p ≤ 0.001。

わち、化学的に誘発される酸化ストレスなどのストレスの多いイベントは、ポリアミン合成のためのオルニチン脱炭酸酵素 (ODC) とポリアミンリサイクルのためのスペルミジン/スペルミン  $N_1$ -アセチルトランスフェラーゼ (SAT1) の転写を活性化して、ポリアミンレベルの変化を引き起こす可能性があります<sup>61)</sup>。

Spd と Spm の前駆体であるプトレスシン (Put) は、S-アデノシルメチオニン (SAM) 脱炭酸酵素 (AMD1) 活性をアロステリックに増加させ、SAM を脱炭酸 SAM (dcSAM) に変換できるため、通常では Put の細胞内量は微量に抑えられ、SAM 濃度を保護しています。SAM はエピジェネティック制御のためにメチル基を提供しますが、メチル供与体として機能できない dcSAM は、ポリアミン合成にアミノプロピル基を提供し 5'-methylthioadenosine (MTA) が産生します。

AC マウスの過剰なポリアミン産生は、SAT1 による ODC 活性および/またはポリアミンリサイクルの増加から生じるプトレスシンによる AMD1 のアロステリック過剰刺激によって引き起こされた結果であると考えられます。そのために、AC マウスでは AMD1 によって産生した dcSAM が MTA に代謝され、細胞内で滞留している可能性があります。MTA の細胞内蓄積は細胞毒性を引き起こすため、Methylthioadenosine phosphorylase (MTAP) の酵素活性化が重要<sup>62)</sup>です。ALA マウスの MTAP mRNA 発現は AC マウスに比べて約 5.6 倍、WC マウスでは約 3.6 倍亢進しているのに対し、AC マウスの酵素活性率はかなり低いことがわかりました。したがって、AC マウスの肝臓組織中のメチオニン含量は、ALA マウスおよび WC マウスの組織のそれぞれ 74% および 44% 程度の値でした。

一方、MTAP が高発現している ALA マウスでは、メチオニン代謝経路で産生される SAM と、それに続く下流のトランス硫化経路で産生されるシステインが増加するため、還元型グルタチオン (GSH) の産生量は AC マウスの 2 倍以上を示していました。グルタチオンは SH 基を持つ細胞内トリペプチドであり、還元型 GSH と酸化型グルタチオン-SS-グルタチオン (GSSG) の 2 つの形態で存在します。還元型

GSH は酸化型 GSSG から再生され、グルタチオン還元酵素によって GSH を再還元し、生体内で発生した過酸化水素 ( $H_2O_2$ ) を無毒化します<sup>62)</sup>。GSH をコードする遺伝子である GSH-ジスルフィド還元酵素 (GSR) は、AC マウスでは発現が低下しており、ALA マウスでは AC マウスの約 6.2 倍高くなっていました。

さらに、Put が GABA に変換される際、モノアミン酸化酵素 B (MAO-B) 依存性経路、あるいはジアミン酸化酵素 (DAO) 依存性経路<sup>61)</sup>が、AC マウスよりも ALA マウスや WC マウスで代謝機能が維持されていることがわかります。MAO-B 依存性経路では、SAT1 によって Put から  $N_1$ -アセチル-Put に変換され、それが MAO-B によって  $\gamma$ -glu-アミノ-ブチルアルデヒドに酸化され、続いてアルデヒド脱水素酵素 1 ファミリーメンバー A1 (Aldh1a1) によって  $N_1$ -アセチル-GABA に変換され、続いてサーチュイン 2 (Sirt2) によって脱アセチル化されて GABA に変換されます。ALA マウスと WC マウスでは、AC マウスに比べて酵素遺伝子 Sirt2 の発現量が有意に上昇していました。一方、DAO 依存的な GABA 合成では、Put は DAO によって直接  $\gamma$ -アミノブチルアルデヒドに酸化され、Aldh1a1 によって GABA に変換されるので、これら 2 つの経路から産生するマウス肝組織中の GABA 含量は、ALA および WC マウスの含有量に比べて AC マウスでは 50% 以下でしかありませんでした。

これらの結果は、AC マウスではオルニチンからのポリアミン産生経路が恒常的な調節を受けずに亢進しており、AC マウスの肝機能は、障害を起こしていることがわかりました。AD マウスへの L-アルギニンとリモノイドの治療は、肝臓の機能も正常に維持できることがわかったのです。

### 3-5 AD マウスのポリアミン代謝異常を治療して病態を抑制するために必要なこと

AD マウスに L-アルギニンとリモノイドを最初から併用させた ALA マウスは、AD が進行しません。野生型マウスの WC より美しい毛並みを保ち、腸内細菌叢のバランスを維持し、血中サイトカインの産生量は WC マウスと同程度に安定しています。肝臓の尿素回路にかかわる代

謝も維持され、野生型マウスと同程度の認知機能や寿命の伸長を得ることも出来ます。現在論文を執筆中の予備実験では、ALA マウスの脳内では、抗酸化反応を誘導してミトコンドリアのバイオマスを増加させて酸化ストレスに対する耐性を付与する mRNA の共発現ネットワークモジュールが形成され、エネルギー産生や細胞内輸送を正常につかさどる遺伝子群が正確に発現されています。特に、概日時計や食欲の制御およびアストロサイトの代謝が正常に維持されていることがわかり、未治療の AC マウスと全く異なる神経応答を示します。「AD の進行は、L-アルギニンとリモノイドの共投与で止められる可能性がある」と考えられます。

AD は非常に複雑な疾患であると冒頭でも述べましたが、実際に6年間の研究活動を通して本当に複雑な経路を多面的に持ち合わせている病であると実感しています。しかしながら、私たちがたどり着いたADの発症にかかわる一つの因子は、L-アルギニンの枯渇です。現在のところ原因はわかりませんがADの早期にみられるL-アルギニンの枯渇によって腸内細菌叢の乱れ、腸-膵臓-肝臓-脳の破綻が引き起こされていることがわかってきました。

経路間の多くの交差点と共有するリソースは、ポリアミンの恒常性を維持させることでも同時にわかってきました。

ポリアミンは細胞の状態を正常に保ち、生命

活動を維持するのに欠くことのできない重要な存在です。炎症や加齢でポリアミンをつくる能力が低下し、臓器・組織中のポリアミン濃度が細胞の正常性を維持できなくなるレベルまで減少すると細胞機能が破綻し、さまざまな機能障害が宿主に発生し、病が発症するリスクが急激に上昇すると予想できます。これを補うのが食事や腸内細菌のクロスフィーディングで産生される外因性のポリアミンの存在です。AD コントロールマウスの AC では、ポリアミン合成に必要な基質となる L-アルギニンが枯渇しているうえに腸内細菌叢の恒常性も破綻しているため、炎症による内因性のポリアミン枯渇を補う外因性由来すなわち腸内細菌由来のポリアミンの援助は得られないことになります。一方で、ウレアゼ活性菌の増殖がゆっくりと進行している AD マウスの腸内にリモノイドが存在し、L-アルギニンが供給されれば、腸内細菌間の相互作用、クロスフィーディングが活発になりポリアミンや短鎖脂肪酸などの代謝産物が産生され、門脈を通じて宿主に補充され免疫応答が活性化される可能性が高くなります。AD マウスモデルでは、尿素回路の機能が回復されると脳-腸-肝-腸内細菌軸によって、内分泌組織の恒常性が維持されていることがわかったため、Fig. 13 に描いたように内因性と外因性のポリアミンの相補的な代謝バランスを維持する機序を見出せることができれば、きっとADだけでなく

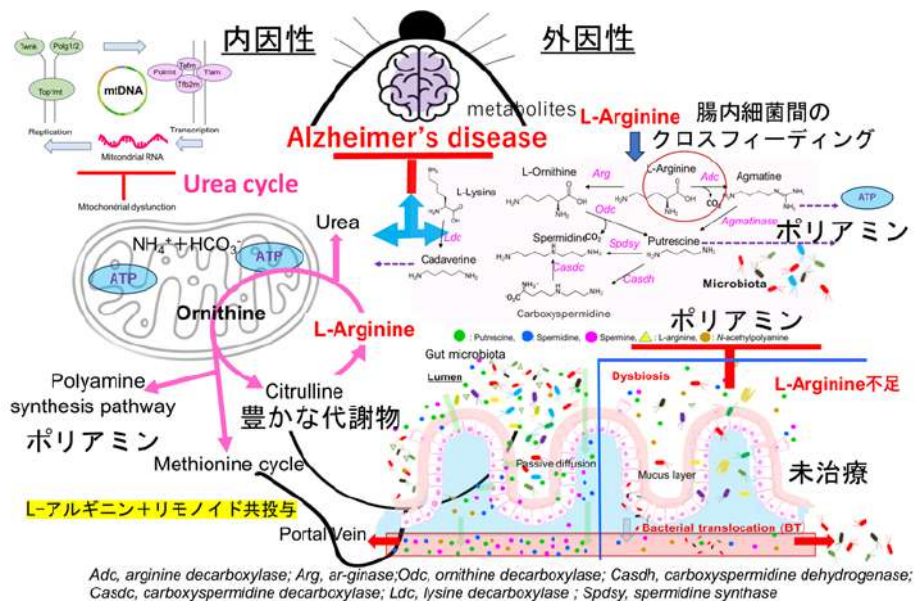


Fig. 13 Alzheimer's モデルマウスの治療の概念図



様々な病気に応用できるであろうと考えます。私たちは現在、AD モデルマウスのミトコンドリア機能の回復を達成できるメカニズムを示すところまでたどり着きました。

私たちの研究成果が、人生100年時代をQOLの高い健康寿命で全うできる技術につながるように、今後とも仲間たちと一生懸命に努力したいと願っております。

最後になりますが、諸先輩方を前にしてポリアミン研究でヒヨコのような私が、今回拙い報告文を書かせていただき大変に恐縮しております。頂戴いたしました貴重な機会を大事に温めて、より一層世の中のお役に立てるお仕事につなげていくことを肝に銘じていこうと思っております。今後とも何卒よろしくお願い申し上げます。

謝辞 本研究報告の一部は、令和6年度藤田医科大学研究助成金により遂行されました。

#### 参考文献

- 1) Wu, G., Terol, J., Ibanez, V. et al. Genomics of the origin and evolution of Citrus. *Nature* (2018), 554, 311–316. <https://doi.org/10.1038/nature25447>
- 2) M. Minamisawa, S. Yoshida, A. Uzawa, The functional evaluation of waste yuzu (*Citrus junos*) seeds, *Food & Function*, 5 (2014), 330-336.
- 3) Minamisawa, M.; Suzuki, K.; Kawai, G.; Yamaguchi, A.; Yamanaka, S. Functional evaluation of yuzu (*Citrus junos*) extracts containing limonoids and polyamine for life extension. *J. Funct. Foods* (2017), 38, 591–600.
- 4) Atiya Ali, M., Poortvliet, E., Strömberg, R., & Yngve, A., Polyamines in foods: development of a food database. *Food & Nutrition Research*, (2011), 55, 5572.
- 5) Soda, K., Dobashi, Y., Kano, Y., Tsujinaka, S., & Konishi, F. (2009). Polyamine-rich food decreases age-associated pathology and mortality in aged mice. *Experimental Gerontology*, 44, 727–732.
- 6) Mayumi MINAMISAWA *et al.*, The functional evaluation of polyamine-containing Yuzu (*Citrus Junos*) extracts. 4<sup>th</sup>International Conference on Polyamines: Biochemical, Physiological and Clinical Perspectives, Sapienza University of Rome and Tivoli, Italy, September 4-9, 2016
- 7) 伊藤 瑞規, 藤田医科大学ばんだね病院脳神経内科, 神経治療 Vol.41, No.6, 2024.
- 8) Mayumi Minamisawa, Hiroaki Minamisawa, Shoichiro Yoshida and Nobuharu Takai, *Green Chem.* (2005), 7, 595–601.
- 9) Minamisawa, M.; Suzumura, T.; Bose, S.; Taniai, T.; Kawai, G.; Suzuki, K.; Yamaguchi, A.; Yamanaka, S. Effect of Yuzu (*Citrus junos*) Seed Limonoids and Spermine on Intestinal Microbiota and Hypothalamic Tissue in the Sandhoff Disease Mouse Model. *Med. Sci.* (2021), 9, 17.
- 10) 大石一彦, Sandhoff 病の新規治療法を目指した病態解析, *YAKUGAKU ZASSHI* (2023), Vol. 143, No. 1.
- 11) Huang, J.-Q.; Trasler, J.M.; Igdoura, S.; Michaud, J.; Hanai, N.; Gravel, R.A. Apoptotic Cell Death in Mouse Models of GM2 Gangliosidosis and Observations on Human Tay-Sachs and Sandhoff Diseases. *Hum. Mol. Genet.* (1997), 6, 1879–1885.
- 12) Yamato, O.; Hayashi, D.; Satoh, H.; Shoda, T.; Uchida, K.; Nakayama, H.; Sakai, H.; Masegi, T.; Murai, A.; Iida, T.; *et al.* Retrospective Diagnosis of Feline GM2 Gangliosidosis Variant 0 (Sandhoff-Like Disease) in Japan: Possible Spread of the Mutant Allele in the Japanese Domestic Cat Population. *J. Vet. Med. Sci.* (2008), 70, 813–818.
- 13) Suzuki, K.; Yamaguchi, A.; Yamanaka, S.; Kanzaki, S.; Kawashima, M.; Togo, T.; Katsuse, O.; Koumitsu, N.; Aoki, N.; Iseki, E.; *et al.* Accumulated  $\alpha$ -synuclein affects the progression of GM2 gangliosidoses. *Exp. Neurol.* (2016), 284, 38–49.
- 14) Ogawa, Y.; Sano, T.; Irisa, M.; Kodama, T.; Saito, T.; Furusawa, E.; Kaizu, K.; Yanagi, Y.; Tsukimura, T.; Togawa, T.; *et al.* FcRy-

- dependent immune activation initiates astrogliosis during the asymptomatic phase of Sandhoff disease model mice. *Sci. Rep.* (2017), 7, 40518.
- 15) Wada, R.; Tiffit, C.J.; Proia, R.L. Microglial activation precedes acute neurodegeneration in Sandhoff disease and is suppressed by bone marrow transplantation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* (2000), 97, 10954–10959.
- 16) Jeyakumar, M.; Thomas, R.; Elliot-Smith, E.; Smith, D.A.; Van Der Spoel, A.C.; d'Azzo, A.; Hugh Perry, V.; Butters, T.D.; Dwek, R.A.; Platt, F.M. Central nervous system inflammation is a hallmark of pathogenesis in mouse models of GM1 and GM2 gangliosidosis. *Brain* (2003), 126, 974–987.
- 17) Kim, M., Qie, Y., Park, J., & Kim, C.H. Gut Microbial Metabolites Fuel Host Antibody Responses. *Cell Host Microbe*. (2016), 20, 202–214.
- 18) Jean-Félix, S.; Guillaume, L.B.; Philippe, V.; Mario, J.; Josée, H. Interactions of Intestinal Bacteria with Components of the Intestinal Mucus. *Front. Cell Infect Microbiol.* (2017), 7, 387.
- 19) Turrone, F.; Milani, C.; Duranti, S.; Mancabelli, L.; Mangifesta, M.; Viappiani, A.; Lugli, G.A.; Ferrario, C.; Gioiosa, L.; Ferrarini, A.; et al. Deciphering bifidobacterial-mediated metabolic interactions and their impact on gut microbiota by a multi-omics approach. *ISME J.* (2016), 10, 1656–1668.
- 20) Thomas, C.; Gioiello, A.; Noriega, L.; Strehle, A.; Oury, J.; Rizzo, G.; Macchiarulo, A.; Yamamoto, H.; Matak, C.; Pruzanski, M.; et al. TGR5-Mediated Bile Acid Sensing Controls Glucose Homeostasis. *Cell Metab.* (2009), 10, 167–177.
- 21) Dalile, B.; Van Oudenhove, L.; Vervliet, B.; Verbeke, K. The role of short-chain fatty acids in microbiota–gut–brain communication. *Nature Reviews. Gastroenterol. Hepatol.* (2019), 16, 461–478.
- 22) Sakamoto, M. The taxonomy of the genus *Bacteroides* and related taxa. *J. Intest. Microbiol.* (2016), 30, 119–127.
- 23) Kimura, I.; Inoue, D.; Maeda, T.; Hara, T.; Ichimura, A.; Miyauchi, S.; Kobayashi, M.; Hirasawa, A.; Tsujimoto, G. Short-chain fatty acids and ketones directly regulate sympathetic nervous system via G protein-coupled receptor 41 (GPR41). *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* (2011), 108, 8030–8035.
- 24) Inoue, D.; Kimura, I.; Wakabayashi, M.; Tsumoto, H.; Ozawa, K.; Hara, T.; Takei, Y.; Hirasawa, A.; Ishihama, Y.; Tsujimoto, G. Short-chain fatty acid receptor GPR41-mediated activation of sympathetic neurons involves synapsin 2b phosphorylation. *FEBS Lett.* (2012), 586, 1547–1554.
- 25) McNelis, J.C.; Lee, Y.S.; Mayoral, R.; Van Der Kant, R.; Johnson, A.M.F.; Wollam, J.; Olefsky, J.M. GPR43 Potentiates  $\beta$ -Cell Function in Obesity. *Diabetes*, (2015), 64, 3203–3217.
- 26) Macia, L.; Tan, J.; Vieira, A.T.; Leach, K.; Stanley, D.; Luong, S.; Maruya, M.; McKenzie, C.I.; Hijikata, A.; Wong, C.; et al. Metabolite-sensing receptors GPR43 and GPR109A facilitate dietary fiber-induced gut homeostasis through regulation of the inflammasome. *Nat. Commun.* (2015), 6, 6734.
- 27) Abbondio, M.; Palomba, A.; Tanca, A.; Fraumene, C.; Pagnozzi, D.; Serra, M.; Marongiu, F.; Laconi, E.; Uzzau, S. Fecal Metaproteomic Analysis Reveals Unique Changes of the Gut Microbiome Functions After Consumption of Sourdough Carasau Bread. *Front. Microbiol.* (2019), 10, 1733.
- 28) Fukuda, S.; Toh, H.; Hase, K.; Oshima, K.; Nakanishi, Y.; Yoshimura, K.; Tobe, T.; Clarke, J.M.; Topping, D.L.; Suzuki, T.; et al. Bifidobacteria can protect from enteropathogenic infection through production of acetate. *Nature* (2011), 469, 543–547.
- 29) Saito, T., Matsuba, Y., Mihira, N. et al. &

- Takaomi C Saido, Single App knock-in mouse models of Alzheimer's disease. *Nat Neurosci*. (2014), 17, 661–663.
- 30) Morgan SL, Naderi P, Koler K, Pita-Juarez Y, Prokopenko D, Vlachos IS, Tanzi RE, Bertram L, Hide WA (2022) Most pathways can be related to the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Front Aging Neurosci* 14, 846902.
- 31) Chen Z-R, Huang J-B, Yang S-L, Hong F-F (2022) Role of cholinergic signaling in Alzheimer's disease. *Molecules* 27, 1816.
- 32) Na Jiao, Susan S. Baker, *et al.*, Gut microbiome may contribute to insulin resistance and systemic inflammation in obese rodents: a meta-analysis, *Physiological Genomics* (2018), 50 (4), 244-254.
- 33) Dhakal, S., McCormack, L. & Dey, M. Association of the gut microbiota with weight-loss response within a retail weight-management program. *Microorganisms* (2020), 8, 1246.
- 34) Lynch, J.B., Gonzalez, E.L., Choy, K. *et al.* Gut microbiota *Turicibacter* strains differentially modify bile acids and host lipids. *Nat Commun* (2023), 14, 3669.
- 35) Mayumi Minamisawa, Yuma Sato, Eitarou Ishiguro, Tetsuyuki Taniai, Taiichi Sakamoto, Gota Kawai, Takashi Saito, Takaomi C Saido, Amelioration of Alzheimer's Disease by Gut-Pancreas-Liver-Brain Interaction in an App Knock-In Mouse Model, *Life*, (2021), 12(1):34.
- 36) Fang, S., Evans, R. Wealth management in the gut. *Nature* (2013), 500, 538–539.
- 37) Stecher, B., Maier, L. & Hardt, WD. 'Blooming' in the gut: how dysbiosis might contribute to pathogen evolution. *Nat Rev Microbiol*. (2013), 11, 277–284.
- 38) Cacci, E.; Ajmone-Cat, M.A.; Anelli, T.; Biagioni, S.; Minghetti, L. In vitro neuronal and glial differentiation from embryonic or adult neural precursor cells are differently affected by chronic or acute activation of microglia. *Glia* (2008), 56, 412–425.
- 39) Gleich, G.J. Mechanisms of eosinophil-associated inflammation. *J. Allergy Clin. Immunol.* (2000), 105, 651–663.
- 40) Stefanovic, L.; Stefanovic, B. Mechanism of Direct Hepatotoxic Effect of KC Chemokine: Sequential Activation of Gene Expression and Progression from Inflammation to Necrosis. *J. Interf. Cytokine Res.* (2006), 26, 760–770.
- 41) Terao, S.; Rantes, C. Chemokine RANTES in brain infarction, *Cerebral. J. Cereb. Blood. Flow Metab.* (2017), 28, 327–331.
- 42) Haruaki K., *et al.*, Dual microglia effects on blood brain barrier permeability induced by systemic inflammation, *Nat. Commun.* (2019), 10, 5816.
- 43) Haruwaka, K.; Ikegami, A.; Tachibana, Y.; Ohno, N.; Konishi, H.; Hashimoto, A.; Matsumoto, M.; Kato, D.; Ono, R.; Kiyama, H.; *et al.* Dual microglia effects on blood brain barrier permeability induced by systemic inflammation. *Nat. Commun.* 2019, 10, 5816.
- 44) An, C.; Shi, Y.; Li, P.; Hu, X.; Gan, Y.; Stetler, R.A.; Leak, R.; Gao, Y.; Sun, B.-L.; Zheng, P.; *et al.* Molecular dialogs between the ischemic brain and the peripheral immune system: Dualistic roles in injury and repair. *Prog. Neurobiol.* 2013, 115, 6–24.
- 45) Malabendu Jana, Susanta Mondal, Arundhati Jana, Kalipada Pahan, Interleukin-12 (IL-12), but not IL-23, induces the expression of IL-7 in microglia and macrophages: implications for multiple sclerosis, *Immunology* (2014), 141(4):549-63.
- 46) Fleszar, M.G., Wiśniewski, J., Zboch, M. *et al.* Targeted metabolomic analysis of nitric oxide/L-arginine pathway metabolites in dementia: association with pathology, severity, and structural brain changes. *Sci Rep.* (2019) 9, 13764.
- 47) Ozaki, T., Yoshino, Y., Tachibana, A. *et al.* Metabolomic alterations in the blood plasma of older adults with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease (from the Nakayama Study). *Sci Rep.* (2022), 12, 15205.
- 48) Bergin, D., Jing, Y., Mockett, B. *et al.* Altered plasma arginine metabolome precedes

- behavioural and brain arginine metabolomic profile changes in the APPswe/PS1ΔE9 mouse model of Alzheimer's disease. *Transl Psychiatry*, (2018), 8, 108.
- 49) Alison Abbott, Are infections seeding some cases of Alzheimer's disease? *Nature* (2020), 587, 22-25.
- 50) Yeon, Ha Ju; Mridula, Bhalla; Seung, Jae Hyeon. *et al.*, Hyunbeom Lee; Hoon Ryu. Astrocytic urea cycle detoxifies Aβ-derived ammonia while impairing memory in Alzheimer's disease. *Cell Metab.* (2022), 34 (8).
- 51) Humm, A.; Fritsche, E.; Mann, K.; Göhl, M.; Huber, R. Recombinant expression and isolation of human L-arginine: glycine amidinotransferase and identification of its active-site cysteine residue. *Biochem. J.* (1997), 322 (3), 771-6.
- 52) Saudubray, J.M.; Nassogne, M.C.; P. de Lonlay; Touati, G. Clinical approach to inherited metabolic disorders in neonates: an overview. *Semin. Neonatol.* (2002), 7 (1), 3-15.
- 53) Matsuura, T.; Hoshide, R.; Setoyama, C.; Komaki, S.; Kiwaki, K.; Endo, F.; Nishikawa, S.; Matsuda, I. Expression of four mutant human ornithine transcarbamylase genes in cultured Cos 1 cells relates to clinical phenotypes. *Hum Genet.* 1994, 93(2), 129-34.
- 54) Lee, J T.; Nussbaum, R L. An arginine to glutamine mutation in residue 109 of human ornithine transcarbamylase completely abolishes enzymatic activity in Cos1 cells. *J Clin Invest.* (1989), 84(6), 1762-6.
- 55) Igarashi, K., & Kashiwagi, K., The functional role of polyamines in eukaryotic cells. *The international journal of biochemistry & cell biology* (2019), 107, 104-115.
- 56) Brooks WH. Polyamine Dysregulation and Nucleolar Disruption in Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease* (2024); 98(3): 837-857.
- 57) Pegg, A. E. Regulation of ornithine decarboxylase. *J. Biol. Chem.* 2006, 281, 14529-14532.
- 58) Smirnova OA, Isaguliantz MG, Hyvonen MT, Keinanen TA, Tunitskaya VL, Vepsalainen J, Alhonen L, Kochetkov SN, Ivanov AV, Chemically induced oxidative stress increases polyamine levels by activating the transcription of ornithine decarboxylase and spermidine/spermine-N1-acetyltransferase in human hepatoma HUH7 cells. *Biochimie.* (2012), 94, 1876-1883.
- 59) Zhu X, Rottkamp CA, Boux H, Takeda A, Perry G, Smith MA (2000) Activation of p38 kinase links tau phosphorylation, oxidative stress, and cell cycle-related events in Alzheimer disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 59, 880-888.
- 60) D'Agostino L, Di Pietro M, DiLuccia A, Nuclear aggregates of polyamines. *IUBMB Life* (2006) 58, 75-82.
- 61) Kwak, H.; Koh, W.; Kim, S.; Song, K.; Shin, J.-I.; Lee, J.M.; Lee, E.H.; Bae, J.Y.; Ha, G. E.; Oh, J.-E. Astrocytes control sensory acuity via tonic inhibition in the thalamus. *Neuron* (2020), 108, 691-706. e610.
- 62) Yang, M.; Vousden, K.H. Serine and one-carbon metabolism in cancer. *Nat. Rev. Cancer* (2016), 16, 650-662.



## 国際ポリアミン会議 2024 第7回山田シンポジウムを終えて

**実行委員長：藤原 伸介（関西学院大学生命環境学部）**

2024年8月25日から30日まで、アリストンホテル神戸および神戸商工会議所にて「国際ポリアミン会議 2024 第7回山田シンポジウム」を開催いたしました。今回、実行委員長を務めさせていただいたことは、私にとって大変光栄な経験でした。最終的に日本国内から83名、海外から72名、合計155名の参加者をお迎えすることができ、当初の予想を上回る盛況となりました。そのため急遽、より広いホールを手配いたしました。ゆとりある空間で活発な議論を行い、参加者間の交流をさらに深める場となりました。閉会後には海外から参加された方々から多数の感謝のメールをいただき、ポリアミン研究者間の絆が一層深まったことを実感しております。本大会は公益財団法人山田科学技術振興財団の多大なるご支援のもと実現することができました。心より感謝申し上げます。

今回の大会では、特に若手研究者の参加を促進するため、学生参加費を大幅に引き下げるといった試みを行いました。その結果、国内外から50名の学生や博士研究員の方々が参加し、大会全体に活気をもたらしてくれました。一方で、海外からの招待公演者に対して旅費や滞在費を一切支援しないという決断も致しました。多くの研究者がこの趣旨に賛同し、世界中から手弁当で神戸に向いてくれました。ご理解とご協力に改めて感謝申し上げます。物価高騰の影響を受け、本大会も当初の計画通りに実施できるか危ぶまれる場面がありました。中内力コンベンション振興財団、神戸コンベンションビューロー、姫路コンベンションビューロー、湧永製薬株式会社、協同乳業株式会社、株式会社KINS、株式会社バイオシーズ、関西学院大学、国際ポリアミンファンデーションからのご支援により、無事に開催することができました。ここに深く感謝申し上げます。

国際学会の大会開催が決定したのは2020年の4月でした。ポリアミン学会事務局の黒田明広先生からは2022年の夏に開催を予定するよう指示をいただきました。直後に新型コロナウイルスの爆発的感染が起きました。感染収束を期待し2024年を開催年と設定しましたが、当時は開催の見通しが立たない状況の中、準備を進めることとなりました(1)。会場は、繁華街の喧騒を離れて過ごすことを意識し、ポートアイランドの商工会議所に決めました。この会場はアリストンホテルと直結し、ポートピアホテルにも近いので利便性に優れています。2022年8月に山田科学技術振興財団からの支援採択通知を受けた際には、大きな励みとなりま





した。翌年の 2023 年 8 月、開催時と同じ 8 月に会場の下見を行いました。台風の影響で交通機関に支障をきたす事態も発生しましたが、この時は 1 年後に再び台風が直撃するとは想像していませんでした。2024 年 8 月の本大会期間中に、大型



の台風が神戸に突進してきた時は、エクスカーショ、Gala dinner の開催を諦めました。我々の祈りが神に通じたのか奇跡的に台風の進路が変わり、速度も遅くなり、すべてのプログラムを無事に終えることができました。特にエクスカーショが無事に開催できたことは良かったと思います。学術面では、プログラムを医学関係の内容とそれ以外の内容を交互に組んだことで、うまく異分野の交流がなされたように感じます。この構成は植村武史先生の発案でした。口頭発表で最新の知見が惜しみなく共有されるとともに、ポスターセッションでは会場の閉場時間まで熱心な議論が繰り広げられるなど、非常に充実した内容となりました。今回、日本人

学生参加者から「英語ができれば良いのに」といった声を耳にすることが多々ありました。科学の世界では、魅力的な実験データとわかりやすい図表があれば、言語の壁を超えて成果をアピールすることができます。これはスポーツや音楽に近いものだと思います。私自身、海外でポストドクをしていた時、報告会で成果をうまく伝えることができませんでした。いつも図に助けられました。言葉で伝えられなくても”As shown here”と言えば、データが話してくれます(2)。英語で苦労された大学院生の方も、次回はもっと自信を持ってアピールいただきたいと思っています。





最後に、本大会の成功に向けてご尽力いただいた準備委員の先生方に重ねて感謝申し上げます。プログラム作成を担当いただいた植村武史先生、配布物のデザインを手掛けてくださった国際医療福祉大学の西村和洋先生、エクスクーションを担当いただいた近畿大学の栗原新先生、会場係を担ってくださった東京理科大学の東恭平先生、学会事務局からご助言をいただいた東京慈恵会医科大学の村井法之先生には、深謝致します。また、関西学院大学技術補佐員の浦本里美さん、および実験助手の石井友理さんには、大会直前から終了後までの仔細にわたり問題を見つけ出し、トラブルを未然に防いでくれました。この場を借りて、改めて御礼申し上げます。

- (1) 藤原伸介, やはり対面交流は大切! ポリアミン学会誌, 8/1, 1-2 (2022)
- (2) 藤原伸介, 「働き方改革」に騙されてはいけない. 生物工学会誌 98/9, 504-508 (2020)





## 優秀ポスター賞 受賞コメント

## 網 優太 (近畿大学生物理工学研究科 博士後期課程 1年)

このたびは、International Conference on the Biological Roles of Polyamines 2024 7th Yamada Symposium で優秀ポスター賞をいただき、大変光栄に思います。審査委員の先生方、共同研究者の先生方、運営委員の先生方、これまでのポリアミン学会年会でアドバイスをくださいましたポリアミン学会員の先生方、指導教員の栗原先生に感謝申し上げます。腸内細菌の産生するポリアミンについての研究を始めた博士前期課程1のころからポリアミン学会の年会に参加、発表させていただき、多くの先生方からたくさんのご意見、アドバイスを賜る機会に恵まれました。これらの経験が今回の成果に繋がったと考えております。

また、今回の大会では非常に多くの先生方から、博士号取得後の進路として海外留学が良いとのアドバイスを頂きました。英語に自信がない私でも、多くの優れた外国人研究者が参加する中でポスターにたくさんの研究者が来てくれたこと、このような賞をいただけたことを励みに、海外留学に挑戦する意欲が湧きました。海外留学では、国際的な最先端研究に触れるとともに、異文化の中で新たな視点やアプローチを学びたいと考えています。一方で、英語力は不十分であるため、同時翻訳がなくても発表が理解できること、質疑応答に翻訳機を使用せずともすぐに回答できることを目指して、今から準備を進めていきます。

今回の受賞を励みに、今後もより一層楽しみながら研究に精進し、腸内細菌の産生するポリアミンについて研究を進められるよう頑張ります。



## 佐竹 梨子 (関西学院大学大学院理工学研究科)

この度は、国際ポリアミン会議 2024・第7回山田シンポジウムにおいて、優秀ポスター賞という大変栄誉ある賞を賜り、心より光栄に存じます。本研究では、超好熱放線菌が持つ分岐鎖ポリアミンが低温ストレスおよび環境ストレス下での細胞膜の安定化に重要な役割を果たしており、BCPA が脂質と相互作用することで細胞膜を安定化していることを示しました。ポスター発表を通じて、研究内容に対する理解と興味を深めていただけたこと、また多くの貴重なご意見やご指摘を頂けたことに心より感謝申し上げます。この成果が今後のポリアミン研究において重要な一助となることを願っております。





今回、初めての国際会議に参加し国内の学会発表では得られない貴重な経験をすることができました。特に、研究量や研究成果の規模に圧倒され、専門分野以外の情報にも触れることができ、非常に貴重な機会となりました。6日間の会期を通じて、自分の研究をさらに深く掘り下げるとともに、国際交流を通じて新たな視点を得ることができ、大きな刺激と学びを実感しました。

最後に、この度の受賞にあたり、日頃よりご指導いただいている藤原伸介教授、ならびに共同研究者の先生方に心より感謝申し上げます。





## 国際ポリアミン学会参加手記

### 国際ポリアミン会議 2024 第7回山田シンポジウムに参加して

平川 智章 (佐賀大学農学部生化学研究室)

2024年8月25日から30日にかけて、神戸アリストンホテルで「2024年 国際ポリアミン会議 (ICBRP 2024)」が開催されました。開催から約5ヶ月が経過し、佐賀の平野部でも珍しく積雪する冬の季節になりました。この手記が皆様の学会での議論や経験を振り返る契機になれば幸いです。

本会議では、48題の口頭発表、58題のポスター発表の計106演題について議論され、ポリアミン研究の幅広さと奥深さを体感できました。私自身は「NF-E2 related factor 1 suppresses the expression of a spermine oxidase and the production of highly reactive acrolein」(L26)というテーマで採択いただき、口頭発表の機会をいただきました(多数の応募があった口頭発表から採択いただけたと聞き及び、選定に携われた先生方にこの場を借りて、改めて御礼申し上げます)。本研究は、私が佐賀大学で継続して取り組んでいる研究テーマであり、これまで国内外の学会でポスター発表の経験はありました。しかし、国際学会での口頭発表は初めてで、練習を重ねて行きましたが、それでもとても緊張しました。口頭発表を通して、多くの方と研究成果を共有でき、発表後に多くの先生方と議論できたことは、非常に貴重な経験でした。特定のテーマの国際学会では、ポリアミンの酸化分解過程に注目されている先生も参加されていたため、深い議論ができました。

ポスター発表や食事の時間では、ポリアミン学会の年会や2023年にWaterville Valleyで開催されたゴードン会議で出会った先生や学生と再会し、お互いの研究に関する議論や近況報告をしました。また、論文や口頭発表では触れられない点や疑問について質問することで、疑問の解消や自身の研究を発展させるための知識を得ました。コロナ禍での学会では、行動制限があったため、質問や議論に十分な時間を割くことが難しい場面もありました。しかし、2023年に第5類感染症への移行による制限の解除に加えて、時間に余裕のあるスケジュールだったため、自由に議論や交流ができました。特に相手の表情を見ながらの議論は、心のハードルが下がるのか、話に熱が入ってしまい時間の経過を忘れてしまいそうになる場面もありました。このような経験を通じて、コロナ禍以前の「当たり前」の重要性を実感しました。唯一心残りだったのは、学会期間中に迷走する台風の影響を受けて、Excursion Presidentの栗原先生をはじめヤキモキしたことです。実は、私ども西へ帰る人間は帰宅困難者になる恐れがあったので、Excursionには出かけずに、途中で帰路につきました。後半に参加できなかったのは本当に悔やまれました。迷惑な台風でした。

末筆になりますが、本会議の運営に携われた関西学院大学の藤原先生および、運営委員の先生、学生の皆様にお礼を申し上げます。私事ではありますが、アカデミアから企業へと研究の場を移すことになりました。これまで、学会等で、叱咤激励をいただきましたこと、感謝申し上げます。皆様の今後の研究のさらなる発展を心よりお祈り申し上げます。

### 国際ポリアミン会議 2024 第7回山田シンポジウムに参加して

藤田 剛士 (近畿大学大学院生物理工学研究科 博士前期課程1年)

私は、2024年8月25日から30日にアリストンホテル神戸および神商ホールで開催された国際ポリアミン会議に参加し、ポスター発表を行いました。



私にとって初めての国際学会であり、さらにはじめてのポスター発表であったため、とても緊張しました。今まで英語を話す経験がほとんどなかったため、2 か月前からポスターと原稿を作成し、原稿を覚えるのと並行して発音の練習を行いました。発表の際に相手に正しく伝わるように、発音だけでなくイントネーションや抑揚にも気を配り、何度も繰り返し練習しました。

学会の初日である 8 月 25 日は、三宮駅で学会に参加する海外の方々を会場まで案内するお手伝いをしていました。そのため、アリストンホテルに到着したのは 19 時頃でした。会場に到着すると、すでに Welcome Party が始まっており、昨年度のポリアミン学会年会でお会いした方々と再会し、食事をともにしました。

2 日目は、本格的に学会が始まり、朝から研究者による最新の研究を聞くことができました。これまで論文でしか読んだことのなかった研究者の方々が実際に発表を行う様子を見て、改めて研究の最前線に触れることができ、とても刺激を受けました。一方で、英語での発表を聞き取ることは難しく、完全に理解することはできませんでした。しかし、栗原先生が実施して下さった自動翻訳を発表者の横のスライドで表示するという取り組みのおかげで、内容の理解がしやすくなり、大変助かりました。

私のポスター発表は、2 日目と 3 日目の夜に行われました。日本語での発表では、事前に練習した内容をそのまま発表するだけなので、あまり緊張しません。しかし、英語での発表では、発音や文法だけでなく、相手にしっかり伝わっているかを確認しながら話す必要があります、とても神経を使いました。特に、質疑応答では予想外の質問が飛んでくることもあり、その場で英語で適切に答えるのは容易ではありませんでした。それでも、相手の表情やリアクションを見ながら伝えようと努力することで、なんとかコミュニケーションを取ることができました。

学会期間中、講演や発表の合間に設けられた食事の時間は、国内外の研究者との交流を深める貴重な機会となりました。特に、同世代の学生や研究者と意見交換をすることで、自分の研究に対する新たな視点を得ることができました (図 1)。

国際学会への参加を通じて、英語での発表の難しさを痛感すると同時に、多くの学びを得ることができました。研究者同士のディスカッションを通じて、新たなアイデアや視点を得ることができたことも大きな収穫でした。今後も英語力を向上させ、さらに多くの学会に参加し、積極的に交流を深めていきたいと考えています。



図1 食事の時間に撮影した一枚。

異なる研究室の学生同士で交流を深めることができ良かったです。

## 学会体験記

### 小川 音乃 (関西学院大学)

2024 年 8 月 25 日から 30 日の 5 日間、神戸にて「国際ポリアミン会議 2024 第 7 回山田シンポジウム」が開催されました。私は参加者としてだけでなく、学生スタッフとしてもこの国際学会に関わることができ、大変貴重な経験をさせていただきました。今回は、その学生スタ



ップとしての体験について記したいと思います。

学生スタッフとしての業務は、学会前日の24日から始まりました。主な仕事は、会場の準備や、要旨・ペンなどの配布物の仕分け、そして海外からの参加者の迎え入れでした。今回の学会には多くの海外参加者が訪れるため、無事に目的の駅やホテルへ到着できるよう、朝から空港や駅に学生スタッフが待機していました。私も空港でのゲスト迎えを担当し、夜に関西国際空港へ向かいました。しかし、事前に渡されていた情報は名前と便名のみで、どのような方が来るのか分からず、「もし入れ違いになったらどうしよう」と不安に感じていました。それでも、学会の緑色のスタッフシャツと「Polyamine Conference」と書かれた札を目印に、無事にお迎えすることができました。無事に案内できたことでほっとしましたが、移動が多かったこともあり、この



日はかなり疲れたことを覚えています。



翌日は学会初日ということもあり、主な業務は受付対応でした。私は幼い頃から英語を学んできたこともあり、海外からのゲストの受付を担当しました。聞きなれない名前を参加者リストから探すのに苦労しながらも、必要な確認事項やスケジュールの変更点を伝え、一人ひとり丁寧に歓迎しました。この時、「名前と顔を覚える良い機会だ」と思いながら、できるだけ多くの方とコミュニケーションを取るように心がけました。また、台風10号が日本に接近しているとの予報が出ていたため、ポスター発表のスケジュール変更について、発表者の方々に念入りに説明を行いました。突然の変更にもかかわらず、皆さんが理解を示してくださったことに安心しました。



無事に学会初日を終え、2日目と3日目はテーマ別のセッションやポスター発表がメインとなりました。発表が多く行われるこの二日間は、学生スタッフとしての業務が減り、発表を聞いたり、自分のポスター発表をしたりしながら過ごせると考えていました。しかし、台風の影響もあり、海外からの参加者から「公共交通機関は止まるのか?」「目的地へ行くにはどうすればいいのか?」といった質問が相次ぎ、対応に追われることになりました。台風に馴染みのない方が多く、不安を抱えている様子だったため、できる限り





詳しく状況を説明し、適切な移動手段を提案しました。一人ずつ丁寧に対応しながら、それぞれの状況を把握し、空港への送迎手配なども行いました。頼りにされるのは嬉しかったものの、多くの人の話を同時に聞き、刻々と変わる状況に対応するのは想像以上に大変でした。

学会 4 日目には、兵庫観光を兼ねたエクスカージョンが行われました。学生スタッフの私たちは、ゲストが迷わないようにグループを作り、バスの出発前に人数を確認するなどの重要な役割を担いました。台風の影響で天候が心配されていましたが、バス移動中のみ雨が降るという幸運に恵まれ、予定通り観光を楽しむことができました。この日は、酒蔵、姫路城、淡路島を巡り、最後にホテルへ戻るというスケジュールでした。姫路城に向かう前に昼食をとりましたが、同行していたゲストが多かったため、全員にアナウンスが行き届かず、入場口まで急いで移動することになりました。学会スタッフとして目立つように緑色のシャツを着ていたため、一般の観光客の方々から注目され、少し恥ずかしかったです。夕食は淡路島の海沿いのレストランでいただき、多くのゲストの方々と交流することができました。この時、「スタッフの対応が素晴らしかった」と褒めてもらい、非常に嬉しかったですし、英語を学んできてよかったと改めて感じました。

最終日は、2 日目・3 日目と同様にテーマ別のセッションが行われた後、学会の締めくくりとしてガラディナーが開かれました。ガラディナーではスタッフとしての業務がなかったため、食事を楽しんだり、和太鼓のパフォーマンスを見たり、学会で交流した方々と写真を撮りながらゆっくりと過ごしました。

台風の影響で対応に追われる場面もありましたが、無事に学会を終えることができ、本当に良かったと思います。今回は、学生スタッフとしても関わったことで、学会運営の大変さを改めて実感しました。しかし、参加者としてだけでなく、スタッフとして携わることで得られる経験はとても貴重であり、非常に楽しく充実した時間を過ごすことができました。また、ゲストの方々を楽しんでいる姿を見られたことも嬉しかったです。今回の経験を通して、英語での対応力や臨機応変な判断力を養うことができたと感じています。今後もこうした機会を大切に、さらに成長していきたいと思っています。



### 学会より

#### 【学会費納入のお願い】

学会費の納入をお願いいたします。学会費は年度単位(4月～翌年3月)となっております。研究室でまとめて納入される場合は、学会事務局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。

学会費 (年額・不課税)

正会員	4,000 円
学生会員	2,000 円
賛助会員	30,000 円

振込先

三菱 UFJ 銀行

支店名：虎ノ門（とらのもん） 支店番号：041

口座種類：普通口座

口座番号：0084363

口座名義：日本ポリアミン学会 事務局 松藤千弥

※振込依頼人名を変更し、「ご氏名、ご所属略称」の順でご入力ください。

※振込明細書をもって領収書の代わりとさせていただきます。ご了承ください。

※口座名義人は、今後、松藤千弥 前会長から河合剛太 新会長への変更を予定しておりますが、それ以外の振込先情報は変更ありません。

学会ホームページ・学会費情報

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

#### 【変更、休会、退会 等】

学会員情報の変更、退会、休会は学会事務局に届出をお願いいたします。

各種書類は学会 HP よりダウンロードしてください。

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

#### 【日本ポリアミン学会 第15回年会のお知らせ】

会期：2025年12月～2026年1月での開催（予定）

会場：北里大学 相模原キャンパス（予定）

年会担当：安元 剛（北里大学）

最新情報は学会 HP でご確認ください。

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



2024年度はポリアミン学会として大きなイベントである国際ポリアミン会議が開催されました。実行委員長の藤原先生をはじめ、副委員長の栗原先生、実行委員の西村先生、村井先生、東先生、植村先生に心より感謝申し上げます。また、運営を支えてくださった藤原先生、栗原先生、東先生の研究室のスタッフ・学生の皆様にも、改めて感謝いたします。運営スタッフの皆様の素晴らしい働きには感服いたしました。

今号では、この国際ポリアミン会議の特集し、実行委員長による総括、優秀ポスター賞受賞者のコメント、そして参加手記を掲載しています。参加手記は、学生として口頭発表を行った佐賀大の早川さん、運営スタッフとして尽力された近畿大の藤田さん、関西学院大の小川さんにご執筆いただきました。東京理科大の学生さんにも執筆をお願いしたかったのですが、研究室の引っ越しでご多忙な時期と重なり、叶いませんでした。ここに、東京理科大の皆様の貢献も記録しておきたいと思います。

さて、国際会議後、学会体制には大きな変化がありました。河合先生が新学会長に就任し、根本先生が事務局を担当されます。評議員会のメンバーも多く入れ替わりました。新体制は、国際会議に向けて盛り上がった学会を、どのように継続・発展させていくのか、非常に重要な役割を担うことになると思います。今号の巻頭言でも、栗原先生が「大変やなー」と率直な感想を述べながら、今後のポリアミン学会に言及されています。これを読んで、学会誌の記念すべき第1号での大島先生の巻頭言を思い出し、改めて読み直してみました。そこには学会の原点、あるべき姿が提言されており、若い人たちにもぜひ読んでいただきたい内容です。11年前に大島先生が述べられた「自由で平等な雰囲気のある学会」は、現在も維持されていると感じます。学会が自由で平等であることは、若い人たちが主体的に学会活動に関われることも意味すると思います。国際会議では、異なる研究室の学生たちが連携しながら運営に携わりましたが、これは非常に良い事例でした。このように学生同士が交流を重ね、学会で活躍してくれることは、学会を盛り上げていく上で非常に重要と感じます。河合学会長は以前より、年会での学生発表賞の制定など、若い人たちの活躍を促す学会運営を提案されており、今後の展開に期待を抱いています。

(ポリアミン学会誌 編集長 小黑明広)

<ポリアミン学会誌 編集委員会>

委員長 小黑明広 (慈恵医大)

委員 大城戸真喜子 (慈恵医大)

植村武史 (城西大)

照井祐介 (国際医療大)

松本靖彦 (明治薬大)

森谷利幸 (共和化工)

日本ポリアミン学会 学会誌「ポリアミン」

第11巻1号 (2025年3月)

発行：日本ポリアミン学会 [office@polyamine.jp](mailto:office@polyamine.jp)

制作：日本ポリアミン学会 企画・運営委員会