

ポリアミンのとても多彩な機能

栗原 新

ポリアミン (PA) は、1 分子中にアミノ基を二つ以上含む脂肪族化合物で、天然のものは非環状であり、すべての末端がアミノ基になっている。代表的な PA にはプトレッシン (Put, $\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_4\text{-NH}_2$)、スペルミジン (Spd, $\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-NH-(CH}_2\text{)}_4\text{-NH}_2$)、スペルミン (Spm, $\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-NH-(CH}_2\text{)}_4\text{-NH-(CH}_2\text{)}_3\text{-NH}_2$) がある。Spm は、世界で初めて顕微鏡で微生物を観察し、「微生物学の父」と呼ばれるレーウェンフックにより、1678 年に精液中にリン酸塩結晶体として発見され、その後、精液 (sperm) にちなんで「Spermine」と命名された。PA は微生物、動物、植物を問わず生体内において普遍的に存在する物質である。対数増殖期の細菌やガン細胞など、活発に増殖している細胞内では特に高濃度 (数 mM ~ 数十 mM) で存在し、「普遍的にかつ高濃度で存在する」という点で他の生体アミンとは一線を画する。

塩基性である PA は、核酸をはじめとする細胞内の酸性成分と弱く結合し、様々な細胞機能を調節している。たとえば、DNA の構造安定化に寄与するほか、RNA に結合してその立体構造を変化させることで翻訳調節に関与することが報告されている¹⁾。以下に挙げるのは PA が関わる非常に巧妙な翻訳調節の一例である²⁾。Put は最も基本的な PA であり、他の PA (Spd および Spm) の前駆体化合物でもある。Put の合成は、その合成酵素オルニチンデカルボキシラーゼ (ODC) に特異的に結合し、分解系へと導くアンチザイム (AZ) というタンパク質によって調節されている。細胞内 PA が低濃度の場合、この AZ をコードする領域からは短い不活性ポリペプチド鎖しか合成されない。これは翻訳開始後すぐに終止コドンに行きあたってしまうためである。ところが、細胞内に PA が高濃度で存在する場合、PA の作用により AZ をコードする mRNA の立体構造が変化する。この結果、もともと存在する終止コドンの塩基が一つ読み飛ばされ、これにより生じた新しい読み枠により全長を有する活性型 AZ が合成される。細胞内 PA 濃度が上昇しすぎた際にはこの活性型 AZ により ODC が分解されて Put 合成が抑制されるため、細胞内の各種 PA 濃度は正常範囲にまで低下する。このような翻訳段階での遺伝子発現調節機構は転写調節を必要としない分、生物が環境の変化に迅速に対応することを可能にしていると考えられる。

微生物と PA の関わりはこれまでに比較的よく研究されており、特にモデル微生物である大腸菌では PA 代謝系と輸送系の研究の進展が著しい。また、好熱細菌である *Thermus thermophilus* は様々な長鎖 PA を合成し、これらは高温での生育に必須であることが知られている³⁾。ヒト糞便中には高濃度の PA (数百 μM のオーダー) が含まれるが、これらは腸内細菌叢に含まれる 1,000 種類以上の微生物によって生成され放出されたものである。近年、細菌同士が PA を介してコミュニケーションを行っていることが発見された。たとえば *Yersinia pestis* (ペ

スト菌) のバイオフィーム形成には Put の生合成系が必要不可欠であり⁴⁾、また、尿路感染症菌 *Proteus mirabilis* の遊走誘導にはシグナル因子としての細胞外 Put が必須であることが報告された⁵⁾。さらに、大腸菌の表面運動性には低親和性 Put 取り込み系が重要であることが示された⁶⁾。そこで、このような PA を介したコミュニケーションを阻害することでさまざまな病原性細菌の毒性を抑制しようという研究がなされている。

C_4 骨格を持つ Put は、代表的な合成繊維であるナイロン-6、6 と比較して耐熱性がより高いナイロン-4、6 の原料となる。そこで増殖が速く、もともと細胞内に高濃度の PA を有する大腸菌を用いた Put 発酵生産についての研究が行われている⁷⁾。

PA は、オレンジやピーマンなどの生鮮食品や、納豆、ぬか漬、ナンプラーなどの発酵食品にも高濃度で含まれ⁸⁾、乳児の腸管細胞の成熟を促すために育児粉乳などにも添加されている。また、細胞内 PA 濃度は加齢とともに減少することが知られている。近年、酵母、ハエ、マウスにおいて、Spd 投与が、酸化ストレスの抑制あるいは、オートファジーの誘導によって、寿命伸長につながることを示すことが報告された⁹⁾。さらに、Put、Spd、Spm の高濃度混合物をマウスに長期間投与することで、全身系の炎症が抑制され、顕著な寿命伸長効果を及ぼすことが報告されている¹⁰⁾。一方で、活発に増殖するガン細胞には高濃度の PA が含まれるため、これを減少させることでガン治療を行う試みもなされている¹¹⁾。

大腸腸管内 PA 濃度は加齢によって減少し、これがさまざまな炎症性疾患につながると思われる。近年、腸管内 PA を適正化することで健康寿命を伸長させるプロジェクトが進行中である^{12,13)}。食品から摂取した PA は、上部消化管で吸収されてしまうため、このプロジェクトでは腸内細菌叢およびそれらの遺伝子発現を変化させることで、腸内細菌の作り出す腸内 PA の濃度適正化を行うことを試みている。

- 1) Igarashi, K. *et al.*: *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **271**, 559 (2000).
- 2) 村上ら: *化学と生物*, **39**, 171 (2001).
- 3) Terui, Y. *et al.*: *Biochem. J.*, **388**, 427 (2005).
- 4) Patel, C. N. *et al.*: *J. Bacteriol.*, **188**, 2355 (2006).
- 5) Sturgill, G. *et al.*: *Mol. Microbiol.*, **51**, 437 (2004).
- 6) Kurihara, S. *et al.*: *J. Biol. Chem.*, **286**, 10185 (2011).
- 7) Qian, Z. G. *et al.*: *Biotechnol. Bioeng.*, **104**, 651 (2009).
- 8) Nishimura, K. *et al.*: *J. Biochem.*, **139**, 81 (2006).
- 9) Eisenberg, T. *et al.*: *Nat. Cell Biol.*, **11**, 1305 (2009).
- 10) Soda, K. *et al.*: *Exp. Gerontol.*, **44**, 727 (2009).
- 11) Gerner, E. W. *et al.*: *Nat. Rev. Cancer*, **4**, 781 (2004).
- 12) <http://www.lkm512.com/contents/about.html>
- 13) Matsumoto, M. *et al.*: *PLoS ONE*, **6**, e23652 (2011).