

## 太古の分子の新しい機能

本村 圭

ポリリン酸は1000個近くのリン酸がATPと同様の高エネルギーリン酸結合によって直鎖状に連なった無機ポリマーである。リン酸を加熱するだけで無生物的に合成できることから、自然界では火山流や深海の熱水口付近に豊富に存在しており、そのような環境下で生まれたとされる原始生命のエネルギー供給源であったとも考えられている。

この太古の生体分子であるポリリン酸は現代の生命にも引き継がれており、バクテリアから高等生物まですべての生物の細胞内に普遍的に存在していると言われている。多くの場合、細胞内ではATPをリン酸供与体とするポリリン酸合成酵素により合成され、ポリリン酸分解酵素やポリリン酸をリン酸供与体として利用する酵素によって分解・消費される。バクテリアや酵母などではこれらの代謝調節機構の解析も分子レベルで進んでおり、細胞内外のリン酸濃度や細胞のエネルギー状態、さまざまな外部ストレスなどに応答して合成・分解が調節されていることがわかっている。また、以前はその単純な構造から単なるリン酸の貯蔵体であると考えられていたが、イオンチャネルなどの細胞内構造体の構成要素として利用されていたり、酵素の補因子としてタンパク質合成・分解の調節を行っていたりと、これまで予想していなかった多様な生理機能を持った分子であることが明らかになってきている。特に近年では高等生物におけるポリリン酸の生理機能が相次いで報告されており、その知見を基にした医療分野などへの応用も始まっている。

人の血小板にある濃染顆粒と呼ばれるオルガネラには、カルシウムイオンと共に鎖長70程度のポリリン酸が高濃度に内包されている。Smithらはこのポリリン酸が血小板活性化時に放出され、止血反応を促進する作用があることを発見した<sup>1)</sup>。血液はさまざまな因子が関与する複雑なカスケードを経て凝固するが、そのうちポリリン酸には反応開始期の内因性経路と増幅期の第V因子活性化の促進、およびフィブリリン溶解反応の抑制効果が認められた。詳細な分子機構は不明であるが、各反応に対する内在性阻害分子の働きを抑制していると考えられている。興味深いことに、これらの作用はある一定以上の長さ(鎖長25以上)のポリリン酸にのみ見られた。濃染顆粒から放出されたポリリン酸は、血漿中に豊富に存在するポリリン酸分解酵素によって徐々に分解される。Smithらは、これらの仕組みによってポリリン酸の作用が時限的になり、過剰な血液凝固を防いでいるのではないかと推察している。

バクテリアと同様に、ポリリン酸が特定の酵素の補因子となってその活性を制御する例が高等生物においても報告されている。Wangらは、哺乳類の細胞増殖における主要なシグナル伝達経路の一つであるmTOR (mammalian target of rapamycin) 経路がポリリン酸によって活性化されることを発見した<sup>2)</sup>。mTORは、アミノ酸などの栄養源やインスリンなどの成長因子、エネルギー状態など細胞内外の環境情報を感知してタンパク質合成や細胞増殖に関わる分子をリン酸化するタンパク質キナーゼであり、細胞の大きさや分裂、生存などの調節にきわめて重要であることが知られている。ポリリン酸は、このmTORに直接結合してリン酸化反応を活性化させる補因子のような機能をもつことがわかった。細胞内にはmTOR以外にも多くの類似したタンパク質キナーゼが存在するにもかかわらずそれらの活性には影響を与えたことから、何らかの理由でポリリン酸とmTORの間でのみ特異的に発達した調節機構であることが推察される。mTORの活性化は、がん細胞や肉腫細胞の増殖にも深く関与することが知られているが、実際にある種のがん細胞のポリリン酸合成を抑制するとその増殖速度が大きく低下することが確認されている。

今回紹介した以外にも、骨髄腫細胞に対するアポトーシス誘導作用や血管形成阻害によるがん細胞転移抑制効果、骨芽細胞の分化促進作用など高等生物におけるさまざまなポリリン酸の機能が見いだされている<sup>3-5)</sup>。組織によって多少の違いはあるものの、高等生物の細胞内ポリリン酸濃度はバクテリアなどと比較するときわめて低く、研究を進めるうえで大きな障壁となっていた。しかし、最近になってポリリン酸の高感度検出系の開発が進み、これまでほとんど不明だった高等生物におけるポリリン酸合成経路の研究も進展しつつある<sup>6)</sup>。今後これらの知見が高等生物におけるポリリン酸の新たな生理機能の解明につながることが期待される。

- 1) Smith, S. A. et al.: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **103**, 903 (2006).
- 2) Wang, L. et al.: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **100**, 11249 (2003).
- 3) Hernandez-Ruiz, L. et al.: *Haematologica*, **91**, 1180 (2006).
- 4) Han, K. Y. et al.: *Biochem. J.*, **406**, 49 (2007).
- 5) Hacchou, Y. et al.: *J. Dent. Res.*, **86**, 893 (2007).
- 6) Pavlov, E. et al.: *J. Biol. Chem.*, **285**, 9420 (2010).