

25V-am02S

ポリアミンによるグリコサミノグリカン合成調節機構の解明

○今村 正隆¹, 東 恭平¹, 山口 勝利¹, 朝倉 希里生¹, 降幡 知巳¹, 照井 祐介², 佐武 利彦³, 前川 二郎⁴, 安村 和則³, 伊吹 愛⁵, 赤瀬 智子⁵, 西村 和洋¹, 柏木 敬子², Robert J LINHARDT⁶, 五十嵐 一衛^{1,7}, 戸井田 敏彦¹ (¹千葉大院薬, ²千葉科学大薬³横浜市大・医療センター・形成, ⁴横浜市大附属病院・形成, ⁵横浜市大・医・看, ⁶レンセリア工科大, ⁷アミンファーマ研)

[目的] グリコサミノグリカン (GAG)はグルクロン酸とアミノ糖が交互に結合し、各糖水酸基の一部に硫酸基が付加した二糖繰り返し構造から成る直鎖の酸性多糖類である。GAG はコア蛋白質と共有結合したプロテオグリカンとして細胞表面や細胞外マトリックスに存在し、蛋白質リガンドと結合することで結合組織の機能維持や細胞増殖・分化など多岐に渡る生命現象に関与する。しかしながら、加齢により組織中 GAG の構造や量が変化することが報告されているが、その詳細なメカニズムは未だ解明されてはいない。今回私達は細胞増殖・分化に必須の因子であるポリアミン (プトレスシン、スペルミジン、スペルミン)に注目し、ヒト皮膚における GAG 構造・量とポリアミンの相関性について検討した。

[方法] ヒト皮膚試料 42 検体から GAG とポリアミンを抽出し、蛍光 HPLC 法により量的相関の有無を調べた。

[結果] ヒト皮膚中の GAG 量とポリアミン量を測定した結果、GAG の一種であるヘパラン硫酸 (HS)量とポリアミン量に相関があることを見出した。次に、ポリアミンの有無で発現量が変化する遺伝子を HS 生合成遺伝子から探索したところ、EXT1 及び EXT2 がポリアミンにより翻訳レベルで合成促進を受けることが明らかとなった。さらに、レポーター遺伝子を用いてポリアミンによる EXT2 合成促進機構を検討した結果、EXT2 の翻訳開始はアミノ酸コード領域の N 末端側で miRNA の一つである let7-b により負に制御されており、ポリアミンは let7-b の制御を解除することで EXT2 の合成を促進することが明らかとなった。以上の結果、HS 鎖の合成にポリアミンが重要であることが示唆された。