

最近の話題 —ポリアミン—

自治医科大学附属さいたま医療センター
総合医学2（一般・消化器外科）、循環器病臨床医学研究所
早田 邦康



はじめに

日本癌病態治療研究会機関誌の題名である W' Waves の2つの波は、臨床と基礎研究の波を意味しているそうですが、私はその波の間にもまれて漂い、なんとか沈没しないように必死にがんばっている（すでに沈んでいる？）状況で臨床と基礎研究の両者に従事しています。私は自治医科大学を卒業したので、卒後9年間は僻地医療に勤務し、研究を開始するまでの卒後12年間ほどは臨床しか経験していません。その私が研究を始めたきっかけは、単純に他人が持っている学位というものが欲しいという、決して志の高いものではなかったような気がします。いずれにしても、現在まで基礎研究と臨床の掛け持ちを続けているのですが、原則として臨床において感じた疑問に対する答えを基礎研究で解決するという旧態依然（？）としたスタイルを取っています。しかし、私自身は、勝手に“ひとり W' Waves だ！”と思っています。

癌とポリアミン (Polyamine)

私の疑問は、“なぜ、癌患者の免疫機能は低下するのか”ということでした。これまで、癌患者では抗腫瘍免疫機能を抑制する物質の産生が活性化され、反対に抗腫瘍免疫を活性化する物質の産生が抑制されていることが数多く報告されてきました。しかし、なぜそのようなことが多くの癌患者で生じるのかという疑問には満足のいく回答がないような気がします。

免疫抑制を誘発するのは特殊な数種類の癌ではなく、多くの癌細胞で認められます。ということは、多くの癌細胞が共通に産生する物質によって免疫抑制が生じやすい環境が誘発されている可能性が高いということです。さらに、癌細胞は正常細胞から生じるわけであり、正常細胞の特徴を引き継いでいます。ということは、ある種の環境では、正常細胞でも癌細胞と類似の機序で免疫機能を抑制する可能性があるということです。そこで、癌が存在すると体内で増加もしくは減少する物質で、かつ正常細胞が産生できる物質に免疫を抑制する作用があるのではないかと考え研究を進めポリアミンという物質に出会いました。

ポリアミンは、医学部の授業では出てこない物質名であり（私の場合には授業に出た回数が問題になってきますが）、生化学の教科書にも、場合によっては隅に小さく記載を認めるだけのこともあり、この物質の認知度は、一般的な医師の間では決して高くありません。しかし、癌患者においてポリアミンが合成され腫瘍マーカーとして注目されたこともあり、この雑誌に目を通す機会のある先生方の多くはこの物質名をご存知だと思います。よって、いまさら、この機関誌の中でポリアミンに関する基本的な説明をするのは、おこがましいのですが、せっかくの機会をいただいたので簡単に解説いたします。

ポリアミンは、ほとんどすべての生物（微生物、植物、動物）の細胞内に高濃度（数百 μM から数 mM ）で存在し、細胞の増殖や分化に必須の物質です。1678年に Leeuwenhoek によってヒトの精液中に存在する物質として記載されたの

が最初ですが、その後も長年にわたり研究されており、代謝経路や関与する酵素なども詳細に検討されています。代表的なポリアミンはスperlミン (Spermine)、スperlミジン (Spermidine)、プトレスシン (Putrescine) です (図 1)。ポリアミンは細胞の増殖・分化に必須の物質で、増殖の活発な細胞や成長の活発な個体の細胞内では多量のポリアミンが合成されます。よって、ポリアミン合成を阻害してこの物質が合成できなくなった細胞は増殖することができず、個体は成長することができません。また、加齢に伴い正常細胞のポリアミン合成酵素の活性は低下します。

ポリアミンは細胞内で合成されますが、細胞は周囲のポリアミンを容易に取り込むことができます。そして、正常の個体では食物中に含まれるポリアミンや腸内細菌が合成するポリアミンが体内への重要な供給源となっていることがわかっています。全身の組織のポリアミン濃度の影響を反映している血液中のポリアミン濃度は、年齢による減少はあまり顕著ではなく、個体差が大きいことが知られています。そして、ポリアミンの経口摂取量を制限して抗菌薬の投与で腸内細菌の発育を阻止した動物では血中ポリアミン濃度が低下し、反対にポリアミン濃度の高い食品を長期間摂取すると血中ポリアミン濃度が上昇することがヒトと動物で確認されています。癌患者で認められる血中ポリアミン濃度の上昇も、癌細胞でのポリアミン合成亢進と癌組織内のポリアミン濃度の上昇によるポリアミン供給が反映されたものです。

癌細胞のポリアミン合成能は亢進しているので、癌組織内のポリアミン濃度は周囲正常組織と比較すると高値を示します。そして、癌組織で上昇したポリアミンは周囲組織に供給されるので、癌患者の正常組織中のポリアミン濃度は正常者の対応する組織のポリアミン濃度より高値であることも報告されています。血液中では大半のポリアミンは血液細胞、すなわち赤血球および白血球内に存在するので、血中ポリアミン濃度の上昇は血液細胞のポリアミン濃度の上昇を意味します。

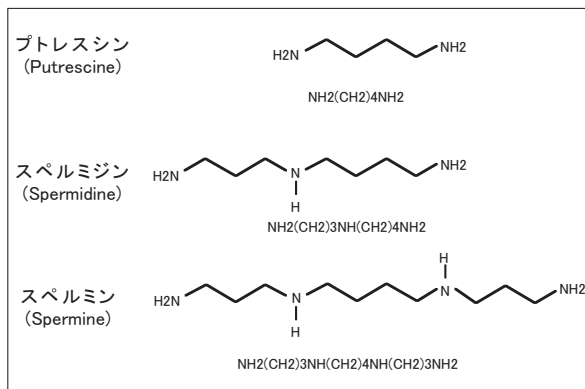


図 1

ポリアミンによる抗腫瘍免疫機能抑制

これまで、癌の患者ではポリアミン濃度が高く、癌を切除すると低下することも知られています。さらに、ポリアミン濃度が高い癌患者や坦癌動物では癌の進行が早く生存期間が短縮するということも数多く報告されています。一方、癌患者では、抗腫瘍性サイトカインの産生低下、細胞接着能の低下、さらには抗腫瘍性免疫機能、とくに Lymphokine Activated Killer (LAK) 活性などの抑制が指摘されています。そして、癌の完全切除後や治療後にこれらの状態が改善することも報告されています。

そこで、私たちはポリアミンが抗腫瘍免疫機能や癌細胞の転移機構にどのような作用を生じさせるのかを検討しました。得られた知見を要約すると、免疫細胞のポリアミン濃度が上昇すると LPS などの刺激に対して抗腫瘍性サイトカインである TNF などの炎症性サイトカインやケモカインの産生が抑制されます。さらに、細胞膜分化抗原の Leukocyte Function Associated Antigen-1 (LFA-1 = CD11a + CD18) の発現が抑制され、末梢血単核球の接着能が抑制されます。ポリアミンによる LFA-1 抑制は、Bright CD11a を発現する細胞の減少を伴います。そこで、坦癌状態において重要な抗腫瘍活性である Lymphokine Activated Killer (LAK) 活性に及ぼす影響を検討したところ、ヒト末梢血単核球を用いた *in vitro* の検討と癌患者

を対象にした *in vivo* の検討の両者において、ポリアミンが LAK 活性を抑制することがわかったのです。

ポリアミンと癌細胞

さらに、癌細胞に及ぼす影響も検討しました。転移を誘発する因子の1つとしてよく知られているのは低酸素です。癌組織は成長が早く血管の構造が脆弱であるために、血流の供給が十分ではなく癌組織の一部が低酸素に陥ります。その際、低酸素に陥った癌細胞は転移を生じやすい形質を獲得します。その機序の1つとしては、低酸素によって癌細胞の接着因子の発現が低下して癌細胞の接着能が失われて、細胞の遊走能が亢進し、癌細胞が癌組織の集団から離れ血流に入るというものです。

低酸素に陥ると癌細胞内のポリアミン合成酵素の活性は低下します。一方、細胞外からのポリアミンの取り込み能は亢進します。そこで、癌細胞を低酸素に陥れて、かつ周囲にポリアミンの豊富な環境を作成して、癌細胞を培養しました。MTT 活性による検討では、低酸素によって癌細胞の活性は抑制されるのですが、この活性抑制がポリアミンの存在によって軽減されました。さらに、低酸素によって抑制される細胞膜分化抗原である CD44 の発現は、ポリアミンによってさらに強く抑制されました。そして、ポリアミンによる CD44 発現抑制は癌の遊走能の亢進を伴っていました。

つまり、ポリアミン濃度の高い患者では、虚血に陥った癌細胞の周囲に高濃度のポリアミンが存在し、癌はより転移形質を獲得しやすくなるということになります。これまで、ポリアミン濃度の高い癌を有する患者の予後は不良であることが知られていましたが、以上のことから、その原因の1つとしてはポリアミンが誘発する抗腫瘍性免疫機能の抑制と癌細胞の転移形質獲得があると考えられます。前述したとおり、体内ポリアミンの重要な供給源は消化管です。よって、食物からのポリアミン摂取量が癌の進展に対して影響を及ぼし

ている可能性があるということです。

これまでも、癌の増殖や転移促進などの癌病態に影響を及ぼすポリアミンの合成を抑制し、癌治療の補助療法としての応用が試みられてきました。しかし、そのターゲットはポリアミン合成酵素（代表的には ODC）の抑制でした。われわれの検討結果を考慮すると、ポリアミン合成酵素をターゲットとしてポリアミン合成抑制とともにポリアミンの細胞内への取り込みを抑制することも重要であることが示唆されたわけです。

ポリアミンを細胞内へ取り込む役割を有する Polyamine transporter の研究も行われており、今後治療法の開発に結びつけ、ポリアミンによる癌病態の治療法を確立できればと考えております。

ポリアミンで長寿??

ところで、癌とポリアミンの関係は、ポリアミン濃度が高いと癌になるという印象を与えます。実際に MEK や c-Myc の導入により、下流であるポリアミン合成酵素である Ornithine Decarboxylase (ODC) が活性化され、腫瘍が誘発されることが示されています。しかし、ポリアミン合成酵素である ODC を正常細胞に過剰発現させても癌は生じないということが、複数の論文に示してあります。さらには、ポリアミンが上昇した環境で癌が誘発されるという証拠は動物実験でも疫学調査でも見かけることがないということです。

最近になって、細胞機能に重要な働きを有するポリアミンが長寿をもたらすのではないかという結果が、われわればかりではなく、複数の研究グループから報告されています。これまで、長寿といえば抗酸化物質と信じられてきましたが、ご存知のように最近では多くの研究結果が抗酸化物質の生活習慣病予防効果をサポートしていません。面白いのは、抗酸化物質を多く含む食品群はポリアミンを多く含んでいるということです。世界でも指折りの長寿国である日本の伝統食の食材は、大豆、小豆、小魚、貝です。実はこれらはすべてポリアミン濃度が高い食品です。また、長寿食と

して認められている地中海食という食事形態も、実はポリフェノールリッチであるとともにポリアミンリッチなのです。さらにはワインを好む国民はワインの色とは関係なくポリアミンリッチな食材を好むことがわかっています。

健康長寿のためには、小魚、貝、枝豆、ナッツをおつまみに好きな酒で乾杯して、ご飯のおかずは佃煮、納豆、シジミのみそ汁、豆腐と“おかから”、そしてゴルフのラウンドの友には干し納豆を常備し、デザートにはケーキではなく餡の入った饅頭や餅を並べる。

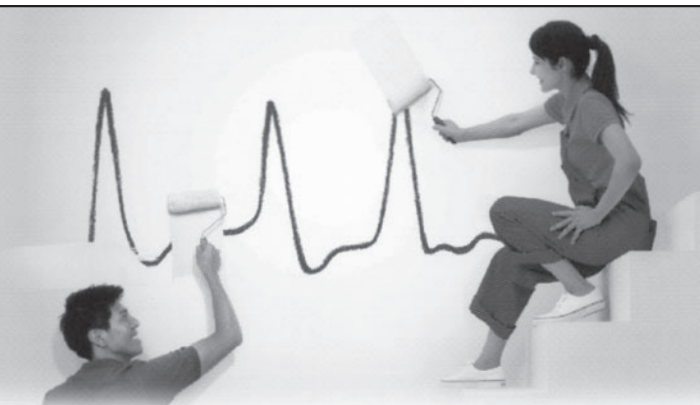
もし、また機会があれば、癌の病態になる前の状態での健康長寿のお話でも。

おわりに

現在では理解すべき知識の量や習得するべき

手技の数が増え、基礎でも臨床でも専門が細分化されています。そして、そのような環境でなければ、基礎でも臨床でもより良い研究の環境は整わないと考えている方も多く存在します。しかし、もし“基礎は基礎だけ、臨床は臨床だけ”しか関心を持たない研究者や臨床医だけが、お互いに情報交換なく仕事を進めていった場合には患者を治療するという目標に向けた効率的な作業ができるとは考えにくいと思われます。そのような機会を提供する場所としても、この癌病態治療研究会の役割は大きいと思います。

この原稿を執筆中にこれまで経験したことのないひどい地震が生じました。その後の報道で、多くの方々の被害が明らかになってきています。亡くなられた方々のご冥福をお祈りいたします。そして、被災地の一日も早い復興を願います。



持続性癌疼痛治療剤
創薬・麻薬・処方せん医薬品^(注1)

オキシコンチン錠
5mg・10mg・20mg・40mg

オキシコドン塩酸塩徐放錠 OXYCONTIN Tablets

注1) 注意—医師等の処方せんにより使用すること

癌疼痛治療用散剤
創薬・麻薬・処方せん医薬品^(注1)

オキノーム散
2.5mg・5mg・10mg

オキシコドン塩酸塩散 OXINORM Powder

注1) 注意—医師等の処方せんにより使用すること

■ 薬価基準収載

■ 「効能・効果」、「用法・用量」、「禁忌」、「原則禁忌」、「使用上の注意」等については添付文書等をご参照下さい。

製造販売元 [資料請求先]

シオノギ製薬

大阪市中央区道修町3-1-8 〒541-0045
電話 0120-956-734 (医薬情報センター)
<http://www.shionogi.co.jp/med/>

®: オキシコンチン並びにオキノームは登録商標です。
®: OXYCONTIN and OXINORM are Registered Trademarks

提携

 **ムンディファーマ B.V.**

2010年10月作成 B52
OXC-KO-103B(B1) 番30593