



糖鎖を介したアルツハイマー予防薬の開発

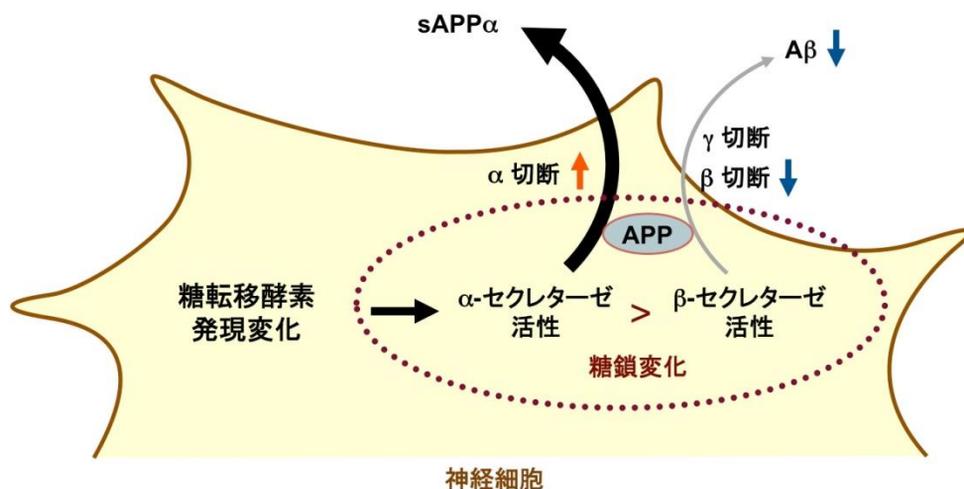
【研究者(所属)】 萬谷博、萬谷(赤阪)啓子、遠藤玉夫
(老化機構研究チーム・分子機構)

【カテゴリー・キーワード】 アルツハイマー病、糖鎖

1 研究の概要

・背景及び目的

アルツハイマー病(AD)の病理学的特徴である老人斑は、アミロイド前駆体(APP)の切断により生じるアミロイド β ($A\beta$)の蓄積により形成され、 $A\beta$ はADの原因であると考えられている。これまでの研究により、ADに対する糖鎖修飾を介した生体防御機構が存在することを明らかにした。糖転移酵素の発現を食品や薬剤で制御することにより、GnT-IIIによる $A\beta$ 産生抑制効果をADの予防法および治療法へ応用したいと考えている。



・研究内容の説明

これまでに、アルツハイマー病患者の脳や培養神経細胞に対する $A\beta$ の添加により糖転移酵素の発現が変化することを明らかにしている。そこで同様の実験系や実験動物などを用いて、糖転移酵素の発現に影響する天然化合物などのスクリーニングを行い、新たな予防および治療法への応用を目指している。

2 研究の独創性

これまでのADの研究においては発症したものを治療するという点に重点がおかれていたが、本研究ではAβの産生そのものを抑えるという点が特徴であり、予防に用いることができる。また、糖鎖異常を疾患マーカーなどに用いる試みでは多くの研究成果があげられているが、糖鎖変化を疾患の予防や治療に用いる試みはまだ少数である。以上のことから本経路が糖鎖の構造変化を介しているという点も特徴である。

3 今後の展開

糖転移酵素の発現を制御することにより、糖鎖を介したAβ産生抑制効果をADの予防法および治療法へ応用したいと考えている。予防という観点から摂取のし易さを考慮し、食品成分中から糖転移酵素の発現を増減させるような化合物を見つけたい。現在、ADの根本的な治療薬はないことから、本研究結果が新しい予防・治療薬の開発につながることを期待される。

4 関連資料(論文、特許等)、研究室HP

- ・Akasaka-Manyu, K., Manyu, H., Sakurai, Y., Wojczyk, BS., Kozutsumi, Y., Saito, Y., Taniguchi, N., Murayama, S., Spitalnik, SL., Endo, T. Protective effect of N-glycan bisecting GlcNAc residues on β-amyloid production in Alzheimer's disease. *Glycobiology*, 20(1), 99-106, 2010
- ・Akasaka-Manyu, K., Manyu, H., Sakurai, Y., Wojczyk, BS., Spitalnik, SL., Endo, T. Increased bisecting and core-fucosylated N-glycans on mutant human amyloid precursor proteins. *Glycoconj. J.*, 25(8), 775-786, 2008

5 メッセージ

(活用分野や共同研究の希望先など)

製薬メーカー、機能性食品・サプリメント関連企業



抗老化分子klotho蛋白質の機能解明と老化関連疾患の予防への応用

【研究者(所属)】 萬谷(赤阪)啓子、萬谷博、遠藤玉夫
(老化機構研究チーム)

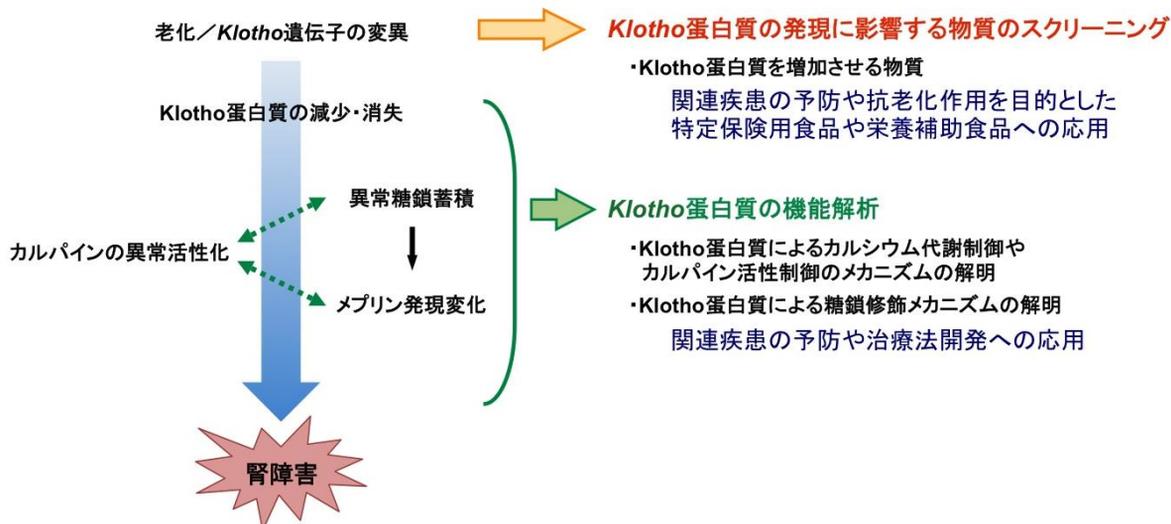
【カテゴリー・キーワード】 老化、klotho、糖鎖

1 研究の概要

・背景及び目的

Klotho遺伝子に異常を持つマウスは寿命が短く、動脈硬化や腎障害、肺気腫などヒトの老化に関連した疾患を発症する。Klothoという単一遺伝子の欠損により多彩な老化症状を示すことや、Klotho蛋白質の過剰発現により寿命が延長されることからKlotho蛋白質は抗老化分子であると推測される。

我々は、老化に伴ってKlotho蛋白質が減少すること、Klotho蛋白質の減少がプロテアーゼの一種であるカルパインを異常に活性化させ、細胞骨格系蛋白質の分解を亢進することで組織障害や疾患の要因となることを報告している。また、腎臓においてKlothoの欠損によりメプリンというプロテアーゼなどの非硫酸化HNK-1糖鎖修飾が増加すること、自然老化マウスでも老化に伴って同様の糖鎖修飾変化が起こることが認められた。



・研究内容の説明

本研究では、老化に伴ってKlotho蛋白質の発現が減少する仕組みや、Klotho蛋白質の機能、特にKlotho蛋白質の糖鎖修飾への関与やカルパインの活性調節機構について明らかにしていくことで、老化関連疾患の予防や治療法の開発を目指している。

2 研究の独創性

生体内においてKlotho蛋白質が糖鎖修飾に関与している可能性を示した。Klotho蛋白質やカルパインの活性発現、糖鎖修飾のコントロールにより、腎障害などの老化関連疾患を総合的に抑えることを目指している。

3 今後の展開

阻害剤等を用いた実験から、カルパインの異常活性化が腎障害の主因であると推測されるので、メプリンなどの糖鎖修飾変化からカルパインの異常活性化へどう繋がるのか関連を調べる。

また、ヒト由来培養細胞株を利用してKlotho蛋白質の発現変化を検出する方法を開発している。Klotho蛋白質の発現に影響を与える食品成分などをスクリーニングすることで、抗老化作用を示す栄養補助食品や特定保健用食品に応用できる可能性がある。

4 関連資料(論文、特許等)、研究室HP

・Keiko Akasaka-Manyu, Hiroshi Manyu, Yasuhiko Kizuka, Shogo Oka, Tamao Endo: α -Klotho mice demonstrate increased expression of the non-sulfated N-glycan form of the HNK-1 glyco-epitope in kidney tissue. *J. Biochem.*, 156(2), 107-113, 2014

・赤阪-萬谷啓子、萬谷博、遠藤玉夫：老化研究の進歩 α -klothoと老化・腎。 *Geriatric Medicine*, 51(6), 619-622, 2013

・Hiroshi Manyu, Keiko Akasaka-Manyu, Tamao Endo: Klotho protein deficiency and aging. *Geriatr. Gerontol. Int.*, 10(Suppl.1), S80-S87, 2010

・萬谷博、赤阪-萬谷啓子、遠藤玉夫: klothoマウスを用いた抗老化研究. *薬学雑誌*, 130(1), 3-9, 2010

・萬谷博、遠藤玉夫: *Klotho*遺伝子によるproteolysisの制御と老化. *基礎老化研究*, 27(2), 91-98, 2003

・Hiroshi Manyu, Mitsushi Inomata, Toshihiko Fujimori, Naoshi Dohmae, Yuji Sato, Koji Takio, Yo-ichi Nabeshima, Tamao Endo: Klotho protein deficiency leads to overactivation of μ -calpain. *J. Biol. Chem.*, 277(38), 35503-35508, 2002

5 メッセージ

(活用分野や共同研究の希望先など)

製薬メーカー、機能性食品・サプリメント関連企業