

「超百寿者の血漿タンパク質糖鎖からみた健康長寿の秘訣」

○ 発表内容の概要

健康長寿の秘訣を探るため、私たちは105歳を超えてなお健康を維持している超百寿者の血漿から、血漿タンパク質の糖鎖を切り出し、その構造解析を行った。私たちの血液に含まれる血漿タンパク質は、そのほとんどに「糖鎖」が付いているが、「糖鎖」の構造は老化や病気など健康の変化を反映して変化し、がんなど様々な疾患のマーカーとなることが知られている。そこで、糖鎖が「健康長寿」のマーカーとなるのではないかと考え、超百寿者の血漿タンパク質に含まれる糖鎖の構造を、液体クロマトグラフィー-質量分析装置(LC-MS)及び多変量解析(O-PLS)を用いて解析した。若齢対照群(20-30歳)や老齢対照群(70-80歳)の糖鎖構造と比較したところ、超百寿者では高分岐かつ高シアル酸含有糖鎖が増加していることが明らかになった。これらの糖鎖は、炎症に伴って増加する糖鎖であることが知られており、また実際に超百寿者ではCRPなど炎症マーカーの増加が認められた。以上より、超百寿者は加齢による慢性炎症の亢進そのものを抑えているのではなく、糖鎖の構造変化などを通して、亢進する慢性炎症にうまく対応しているところ、すなわち免疫機能が維持されているところに、健康長寿の秘訣があることを示唆した。

○ 研究目的

ヒトの老化や健康長寿には、遺伝的因子だけでなく様々な環境的因子(生活習慣、運動習慣、社会環境など)が関与する。そこで、環境的因子を反映するマーカーとして、タンパク質に結合している「糖鎖修飾」の構造変化に着目した。健康長寿マーカーとなる糖鎖を明らかにし、健康長寿の秘訣に迫ることを目的とし、本研究を行った(別紙・図1)。

○ 研究成果の概要(別紙・図2)

1. 若齢対照群、老齢対照群、超百寿者の血漿タンパク質からN結合型糖鎖を切り出した後、LC-MSを用いて糖鎖構造を解析し、異性体を含め一人あたり50種類の糖鎖を検出した。
2. 検出された糖鎖を定量し、多変量解析(O-PLS)を用いて超百寿者に特徴的な糖鎖を探索したところ、超百寿者では高分岐かつ高シアル酸含有糖鎖が増加することを明らかにした。
3. 高分岐かつ高シアル酸含有糖鎖は炎症に対応して増加する糖鎖であることが知られているため、超百寿者の炎症マーカーについて調べたところ、CRP、IL-6、TNF- α などの炎症マーカーが若齢や老齢対照群よりも増加していることが明らかになった。

○ 研究の意義

超高齢社会を迎え、「健康寿命を延ばすこと」は個人の希望であるだけでなく、社会的にも喫緊の課題となっている。しかし「健康長寿」には様々な要因が関与するため、「長寿遺伝子」「栄養」「運動」などだけで説明することは難しい。そこで本研究は、ヒトの長寿モデルと考えられる超百寿者のご協力を得て、様々な健康状態の変化を反映する「糖鎖」を最新の技術を用いて解析することにより、超百寿者の血漿タンパク質糖鎖の特徴を明らかにした。健康長寿の秘訣が慢性炎症への対応、すなわち免疫機能の維持にあることを示唆した意義は大きい。

(問い合わせ先)

東京都健康長寿医療センター研究所

副所長 遠藤 玉夫 電話 03-3964-3241(内線4400) E-mail: endo@tmig.or.jp

老化機構研究チーム・プロテオーム 研究副部長 三浦 ゆり

電話 03-3964-3241(内線4409) E-mail: miura@tmig.or.jp

【掲載誌】

本研究は、国際科学雑誌 **PLoS One** オンライン版（11月11日付、日本時間11月12日午前4時以降）に掲載されました。

【掲載論文の英文表題・著者とその和訳】

Change in *N*-Glycosylation of Plasma Proteins in Japanese Semisupercentenarians

Yuri Miura, Noritaka Hashii, Hiroki Tsumoto, Daisuke Takakura, Yuki Ohta, Yukiko Abe, Yasumichi Arai, Nana Kawasaki, Nobuyoshi Hirose, and Tamao Endo; on behalf of SONIC

「日本人超百寿者の血漿タンパク質における *N*結合型糖鎖の変化」
三浦ゆり、橋井則貴、津元裕樹、高倉大輔、太田悠葵、阿部由紀子、新井康通、川崎ナナ、広瀬信義、遠藤玉夫

【掲載論文の要旨】

日本人超百寿者（平均年齢 106.7 歳）、老齡対照群（平均年齢 71.6 歳）、若齡対照群（平均年齢 30.2 歳）の血漿タンパク質の *N*-結合型糖鎖を、液体クロマトグラフィー-質量分析装置 (LC-MS)を用いて解析し、多変量解析 (O-PLS)により、超百寿者に特徴的な *N*-結合型糖鎖を見出した。その結果、超百寿者では対照群に比べて、高分岐かつ高シアル酸含有糖鎖、脱ガラクトース糖鎖、バイセクティング *N*-アセチルグルコサミン含有糖鎖が多く、一方、二本鎖糖鎖が少ないことが明らかになった。高分岐かつ高シアル酸含有糖鎖は、抗炎症に関与する糖鎖であるため、このような変化は超百寿者にみられる慢性炎症の亢進と関連しているものと考えられる。実際、超百寿者では炎症マーカーである CRP、adiponectin、IL-6、TNF- α の増加が認められた。これらの結果から、健康長寿において炎症に対する応答が重要な役割を果たしていることが示唆された。本研究は、血漿タンパク質の *N*-結合型糖鎖が健康長寿に関連していることを示した初めての報告である。

【共同研究チーム】

東京都健康長寿医療センター研究所

遠藤 玉夫 副所長

老化機構研究チーム・プロテオーム 三浦 ゆり 研究副部長、津元 裕樹 研究員

国立医薬品食品衛生研究所 橋井 則貴 室長

慶応大学百寿総合研究センター 広瀬 信義 特別招聘教授、新井 康通 専任講師

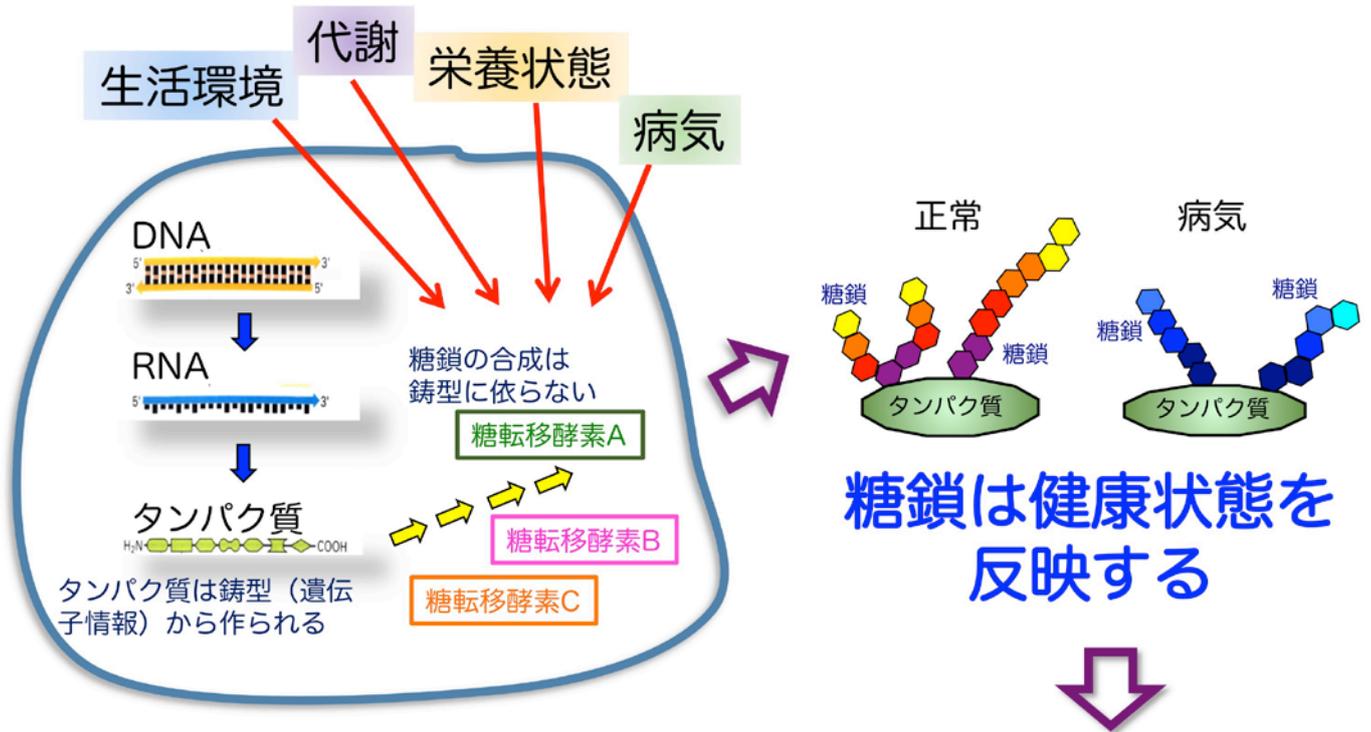
横浜市立大学 川崎 ナナ 教授

SONIC (Septuagenarians, Octogenarians, Nonagenarians Investigation with Centenarians)

SONIC; 70 歳、80 歳、90 歳を対象とした長期縦断研究コホート（東京都健康長寿医療センター研究所、大阪大学、慶応大学の共同研究 代表：石崎 達郎 東京都健康長寿医療センター研究所 研究部長）

図1

糖鎖は様々な生命活動の鍵を握る



健康長寿に特徴的な糖鎖は？

図2

