

平成21年 3月31日現在

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2006～2008

課題番号：18790079

研究課題名（和文） klotho 蛋白質の発現低下によるカルパインの異常活性化機構の解明

研究課題名（英文） Study of abnormal activation of calpain by klotho protein deficiency

研究代表者

萬谷 博 (MANYA HIROSHI)

財団法人東京都高齢者研究福祉振興財団・東京都老人総合研究所・研究員

研究者番号：20321870

研究成果の概要： klotho 蛋白質の欠損マウスはヒトの老化に類似した多様な症状を示すことから、klotho 蛋白質の機能を調べることで、老化に伴う疾患のメカニズムの理解に繋がると期待される。これまでに klotho 蛋白質の減少が腎臓と肺のタンパク質分解作用を異常高進させることを明らかにしている。そこで、欠損マウスの変化をさらに詳細に解析した結果、腎臓と肺に特異的に異常糖鎖が蓄積することが示された。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2006年度	1,400,000	0	1,400,000
2007年度	1,200,000	0	1,200,000
2008年度	800,000	240,000	1,040,000
年度			
年度			
総計	3,400,000	240,000	3,640,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学・生物系薬学

キーワード：生化学

## 1. 研究開始当初の背景

近年、哺乳動物を含む多様なモデル動物から、寿命に影響する遺伝子が数多く見いだされ、老化研究は著しく進展してきた。しかし、老化は環境など複雑な要因に影響を受けるため、老化の分子機構を研究し理解することは難しい。個体老化のモデル動物として、単一遺伝子 (klotho) の変異により多彩な老化症状を呈する klotho 変異マウスが知られている。私はこれまでに、この変異マウスの腎臓と肺でカルパインの異常な活性化とカルパインの調節蛋白質であるカルパスタチンの消失が起こることを明らかにし、活性化したカルパインによりスペクトリン等の細胞骨

格系が分解されることが腎臓や肺の障害の要因となる可能性を示してきた。さらに、klotho 変異マウスと同様の傾向が自然老化マウスでも見られることを示した。

## 2. 研究の目的

これまでの研究から、klotho 蛋白質にはカルパインの活性化を制御する機能があり、その制御機構の破綻が様々な老化関連疾患の原因となることを示してきた。さらに、カルパインはカルシウムの存在により自己消化して活性化する機構が一般的に知られることから、klotho 蛋白質の機能はカルシウムホメオスタシスの維持に関わることが考えられ

る。本研究では、klotho 蛋白質によるカルパインの活性制御機構およびカルシウムホメオスタシスとの関係を明らかにすることを目的とした。

### 3. 研究の方法

- ①レクチンおよびウエスタンブロットにより変異マウス各臓器の糖鎖を解析した。
- ②組換え型 klotho 蛋白質を作製し、異常糖鎖との相互作用を解析した。
- ③変異マウスに見られる蛋白質分解活性の高進について各臓器の変化を詳細に解析した。

### 4. 研究成果

- ①変異マウスの肺と腎臓で異常糖鎖が蓄積していた。現在、構造を詳細に解析している。
- ②組換え型 klotho 蛋白質の添加により異常糖鎖の抗原性が減少したことから、klotho 蛋白質と異常糖鎖の相互作用が示唆された。
- ③心臓における蛋白質分解活性が寿命の9週齢付近で急激に活性化していたことから、心不全による突然死との関係が示唆された。

### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 0 件)

[学会発表] (計 1 件)

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. 日本薬学会第129年会, 京都, 2009. 3. 26-28

[図書] (計 1 件)

萬谷博: Klotho マウス. 老化・老年病研究のための動物実験ガイドブック (日本基礎老化学会編), アドスリー, 101-107, 2008

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

名称:  
発明者:  
権利者:  
種類:  
番号:  
出願年月日:  
国内外の別:

○取得状況 (計 0 件)

名称:  
発明者:  
権利者:  
種類:

番号:  
取得年月日:  
国内外の別:

[その他]  
ホームページ等

### 6. 研究組織

#### (1) 研究代表者

萬谷 博 (MANYA HIROSHI)  
財団法人東京都高齢者研究福祉振興財団・東京都老人総合研究所・研究員  
研究者番号: 20321870

#### (2) 研究分担者

( )

研究者番号:

#### (3) 連携研究者

( )

研究者番号: