

## 26PA-am009

加齢による非硫酸化 HNK-1 糖鎖の増加と腎機能低下との関連

赤阪 (萬谷) 啓子<sup>1</sup>, ○萬谷 博<sup>1</sup>, 遠藤 玉夫<sup>1</sup> ( <sup>1</sup>都健康長寿研・分子機構)

$\alpha$ -Klotho を欠損したマウスは、動脈硬化、高血圧、腎障害などのヒトの老化関連疾患に類似した症状を示し、約 9 週齢で死亡する。このマウスでは、腎臓特異的に非硫酸化グルクロン酸を有する糖鎖「非硫酸化 HNK-1 糖鎖 (NS-HNK-1)」が異常増加することを我々は報告している。マウス腎臓では NS-HNK-1 の修飾を受けるコアタンパク質として CD13(Aminopeptidase N)、Meprin  $\alpha$ 、Meprin  $\beta$  が同定されており、 $\alpha$ -Klotho マウス腎臓で増加する NS-HNK-1 もこれらのタンパク質に修飾されていた。一方、自然老化マウスにおいても加齢に伴って腎臓の  $\alpha$ -Klotho の発現は減少していた。さらに、NS-HNK-1 の増加と Meprin  $\alpha$ 、Meprin  $\beta$  の減少が自然老化マウスでも観察された。腎臓の機能は加齢に伴って低下することから、NS-HNK-1 が腎臓の老化および機能低下に関与する可能性が考えられた。そこで、老化に伴う NS-HNK-1 およびコアタンパク質の発現や局在の変化を詳細に解析し、生化学的変化と加齢性の腎機能障害との関係を明らかにすることを目指した。

若齢から老齢までのマウスから採尿しタンパク質濃度やクレアチニン濃度を計測し、加齢による腎機能の低下を確認した。尿や腎臓における NS-HNK-1 やコアタンパク質の発現変化を解析した結果、尿に含まれる Meprin  $\alpha$ 、Meprin  $\beta$ 、CD13 は加齢により減少していた。これらのタンパク質は N 型糖鎖を有していたが、NS-HNK-1 の修飾は Meprin  $\alpha$  のみで検出された。尿中の Meprin  $\beta$  と CD13 は NS-HNK-1 が修飾されていないことから、これらの分子の尿中への分泌に NS-HNK-1 修飾の有無が関与している可能性が考えられた。