



慶應義塾大学



報道機関各位

日本人エピゲノム年齢推定法の開発と百寿者研究により、 健康長寿に関与しうるゲノム上の特徴を発見

2023年2月2日

岩手医科大学いわて東北メディカル・メガバンク機構

慶應義塾大学医学部

株式会社 KDDI 総合研究所

【発表のポイント】

1. 岩手医科大学いわて東北メディカル・メガバンク機構 (IMM)、慶應義塾大学医学部と KDDI 総合研究所は、今回初めて日本人の血液のエピゲノム^{*1} 情報から年齢を推定する新規手法を開発し、110 歳以上のスーパーセンテナリアンを含む 100 歳以上の百寿者のエピゲノム年齢^{*2} を計算しました。
2. その結果、百寿者ではエピゲノム年齢が若く維持されていることが確認できました。
3. 特に百寿者ではがん遺伝子や認知機能に関わる遺伝子周辺のエピゲノム状態が若い人と同程度に維持されていることが明らかになりました。
4. 一方で百寿者の抗炎症に関与する遺伝子周辺のエピゲノム状態は、より老化が進んだような状態にあることが明らかになりました。
5. 突出した健康長寿の達成には、若いエピゲノム状態の維持だけではなく、特定のエピゲノム領域がより老化が進んだ状態になる変化も重要であると考えられます。
6. 今後、今回開発したエピゲノム年齢を指標に健康長寿を達成するための生活習慣改善や予防方法の開発が期待されます。

【概要】

岩手医科大学いわて東北メディカル・メガバンク機構（本部：岩手県紫波郡矢巾町、機構長：佐々木 真理、以下「IMM」）生体情報解析部門の小巻 翔平 特命講師、同部門長の清水 厚志 教授、慶應義塾大学医学部（本部：東京都新宿区、医学部長：金井 隆典）病理学教室の新井 恵史 准教授、同教室の金井 弥栄 教授、慶應義塾大学医学部生理学教室の岡野栄之 教授、慶應義塾大学医学部百寿総合研究センターの新井 康通 センター長、広瀬 信義 共同研究員、KDDI 総合研究所（本社：埼玉県ふじみ野市、代表取締役所長：中村 元）の永田 雅俊 コアリサーチャー、米山 暁夫 エキスパートらの研究グループは、東北メディカル・メガバンク（TMM）計画^{*3} 地域住民コ

ホート研究*4参加者のうち 20 代から 70 代までの健常者*5 421 名を選定し、従来用いられてきた DNA マイクロアレイ*6による年齢予測法とは異なる、超並列型 DNA シークエンサーの情報をを用いた年齢を推定する新規手法を開発し、東京百寿者研究 (TCS) *7 と全国超百寿者研究 (JSS) *8 の 100 歳以上の百寿者 94 名のエピゲノムの状態を解析しました。

その結果、百寿者の推定年齢は暦年齢よりも若いこと、とくに *CD44* を中心としたがん関連遺伝子と *CNTNAP2* などの認知機能にかかわる遺伝子群のエピゲノム状態が若い人と同程度に維持されていることがわかりました。一方で、*SMAD7* などの抗炎症に関与する遺伝子周辺のエピゲノム状態は、より老化が進んだような状態にあることが明らかになりました。

上記の成果は、国際科学雑誌 *The Lancet Healthy Longevity* 誌に 2023 年 2 月 1 日付 (オンライン公開) で掲載されました ([https://www.thelancet.com/journals/lanhl/article/PIIS2666-7568\(23\)00002-8/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanhl/article/PIIS2666-7568(23)00002-8/fulltext))。

【研究背景】

100 歳を超える方を百寿者、とくに 110 歳以上の方をスーパーセンテナリアンと呼びます。これら長い寿命を誇る方々の多くは、加齢に伴う疾患 (加齢性疾患) 発症や認知機能の低下がみられず、健康長寿の理想像といえます。そのため、長寿者でみられる健康長寿の分子遺伝学的背景を明らかにすることを目指し、これまで多くの研究が行われてきました。

とくに近年では、エピゲノムの視点から健康長寿や老化を理解しようとする研究が多く行われています。エピゲノムとは、DNA の塩基配列の変化を伴わずに遺伝子の働きを変化させる機構のことで、代表的な現象として DNA の CpG サイト*9 と呼ばれる部位のメチル化・脱メチル化が挙げられます。ヒトゲノム上には約 3,200 万ヶ所の CpG サイトが存在し、環境要因によって可逆的にエピゲノム状態が変化する CpG サイトや、加齢に伴ってメチル化・脱メチル化が一方に進んでいく CpG サイトなどがあります。そして加齢に沿って一定の変化を示す数百ヶ所の CpG サイトに注目し、それらのエピゲノム状態から本人の年齢を推定する手法も開発されています (エピゲノム時計・エピゲノム年齢)。ただし、従来のエピゲノム年齢推定手法は DNA マイクロアレイを用いており、近年飛躍的に発展している超並列型 DNA シークエンサー (または、次世代シークエンサー) を用いた既存手法はありませんでした。

また国外では、この手法により健康長寿を達成している人々が、実際の年齢よりも若いエピゲノム年齢を示すことが報告されています。しかしながら、どのような機能に関わる遺伝子のエピゲノム状態が若く維持されているのか、さらに、若い状態を維持することだけが重要なのかどうか、詳細な理解につながる証拠は得られていませんでした。

そこで本研究では、超並列型 DNA シークエンサーを利用した新規の日本人に適したエピゲノム年齢推定法を開発するとともに、東京百寿者研究 (TCS) と全国超百寿者研究 (JSS) に参加したスーパーセンテナリアンを含む 101 歳から 115 歳の方々と、TMM 計画の地域住民コホート調査に参加した 20 歳から 79 歳の方々のエピゲノム状態を比較解析し、健康長寿に関わる CpG サイトの探索を行いました。

【研究成果】

TMM 計画の調査に参加した方のうち 20 歳から 79 歳までの健常な 421 名、および、TCS または JSS に参加した 101 歳から 115 歳までの 94 名の血液から抽出した DNA を抽出し、独自に開発したキャプチャープローブを用いたバイサルファイトシーケンシング^{*10}により、約 76 万ヶ所の CpG サイトのエピゲノム状態を測定・解析しました。

ヒトゲノム上に存在する多数の CpG サイトのなかには、加齢に沿ってエピゲノム状態が変化するものがあり、機械学習等で使われる手法を用いることで、DNA メチル化状態から本人の年齢を推定するための計算モデル（エピゲノム時計）を作成できます。そこで、TMM 計画参加者 421 名のエピゲノム情報の 80%を計算モデルの学習に、20%を計算モデルの評価に用いてエピゲノム時計の開発・評価を行いました。その結果、エピゲノム情報を用いて、高精度に暦年齢を推定する日本人に適した新規のエピゲノム時計を開発できました（ピアソンの相関係数 $r = 0.96$ ）。

続いて、開発したエピゲノム時計を用いて、百寿者のエピゲノム年齢を計算し、実際の年齢との比較を行うことで、老化が進んでいるか、抑制されているかを評価しました。その結果、男性 1 名を除き、暦年齢よりも若いエピゲノム年齢が示されました（**図 1 a**）。また、エピゲノム状態に影響する血中の細胞種組成の違いを考慮した指標（エピゲノム年齢加速^{*11}）においても、百寿者のエピゲノム年齢は若い状態に維持されていることが明らかになりました（**図 1 b**）。

国外でも百寿者のエピゲノム年齢は若い状態にあることが報告されており、本研究の結果はそれらを再現するとともに、100 歳を超える突出した長寿の背景には特徴的な DNA メチル化状態が存在することを明らかにしました。

続いてエピゲノムワイド関連解析（Epigenome-wide association study ; EWAS）^{*12}により TMM 計画参加者の 20 歳から 79 歳の方々に年齢に沿って高メチル化が進む 408 CpG サイトと低メチル化が進む 1,701 CpG サイトを検出しました。これらの CpG サイトの多くは、百寿者においても加齢に沿った高メチル化または低メチル化を示しました（**図 2 a**）。一方で、百寿者で DNA メチル化が若い状態に維持されている CpG サイトや（**図 2 b, c**）、逆に DNA メチル化の変化が加速している CpG サイトも発見されました（**図 2 d**）。さらに、94 名の百寿者に特徴的な CpG サイトを抽出し、機能の意味づけを行いました。その結果、百寿者で若い状態に維持されている CpG サイトの多くは、がん遺伝子や、がん抑制遺伝子の近傍に集まっていること、逆にエピゲノム状態変化が加速していた CpG サイトの多くは免疫関連遺伝子の近傍に集まっていることが明らかになりました（**図 3**）。

タンパク質機能に着目したネットワーク解析の結果、百寿者で若く維持されていた CpG サイトはがんのほか、認知機能に関わる領域にも存在することが示されました。この結果は、がん罹患や認知機能の低下を示さないという百寿者の典型的な特徴を説明できます（**図 4 a**）。一方で老化方向にエピゲノム変化が加速していた CpG サイトは TGF- β シグナル伝達の活性化に関与する領域に存在することが示されました（**図 4 b**）。さまざまな加齢性疾患は慢性的な炎症が関与していると考えられていることから、抗炎症作用を有する TGF- β は、Successful aging^{*13}において重要な役割を担っていると考えられます。この結果は、若いエピゲノム状態を保つことだけではなく、加齢に伴って、より老化が進むエピゲノム変化の重要性を示唆しています。

また、百寿者において老化方向に進んでいたこれらの CpG サイトは、一般的なエピゲノム時計

では考慮されにくく、若い状態を保つことの重要性が過大評価されている可能性も示されました。

以上の結果から、本研究により日本人に適したエピゲノム年齢推定法（エピゲノム時計）を確立できたこと、さらに百寿者のエピゲノム年齢解析により、健康長寿に関連する CpG サイトを明らかにすることができました。

【まとめと展望】

百寿者においては、がんや認知機能に関わるゲノム領域のエピゲノム状態が若く維持されていた一方で、抗炎症に関わる領域では老化が進んだような状態にあることが明らかになりました。

若い状態を保つことが健康状態の維持に重要であると広く考えられていますが、加齢を止めることはできません。本研究では若く保たれるゲノム領域に加えて、加齢に伴って特定のエピゲノム領域がより老化が進んだ状態になることの重要性を示しました。

今後は、本研究で開発したエピゲノム時計を指標にした健康長寿を達成するための生活習慣改善や予防方法の開発が期待されます。

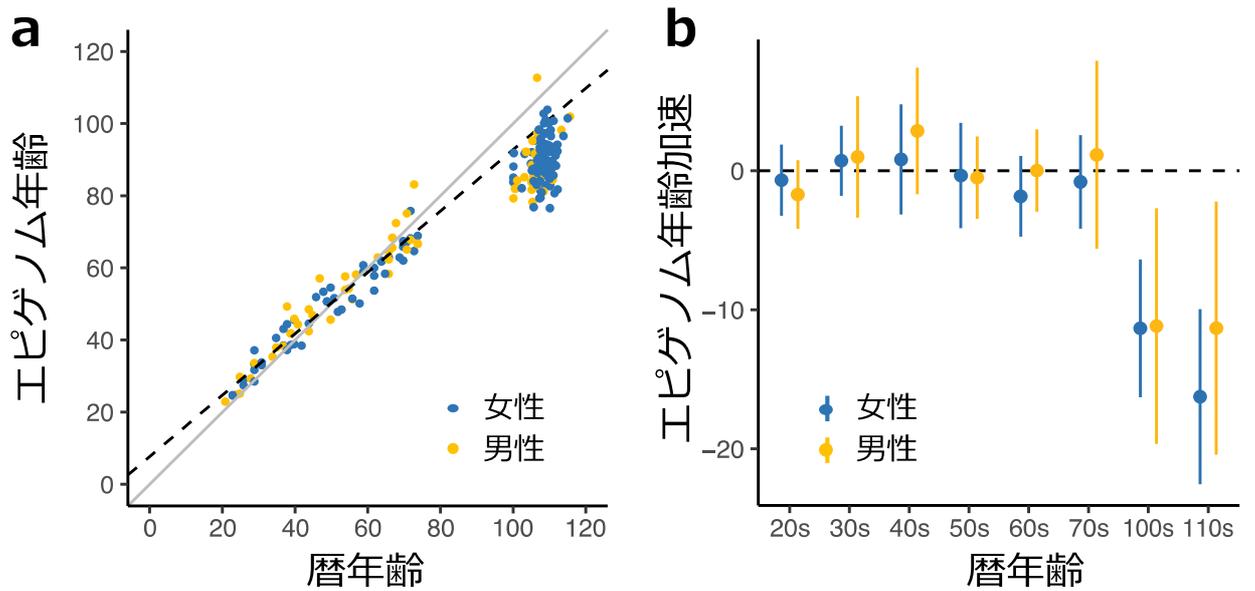


図1. エピゲノム状態から計算したエピゲノム年齢と暦年齢との関係。

(a) エピゲノム年齢と暦年齢の関係。(b) 暦年齢に対するエピゲノム年齢の逸脱。負の値はエピゲノム年齢が若い状態を示す。

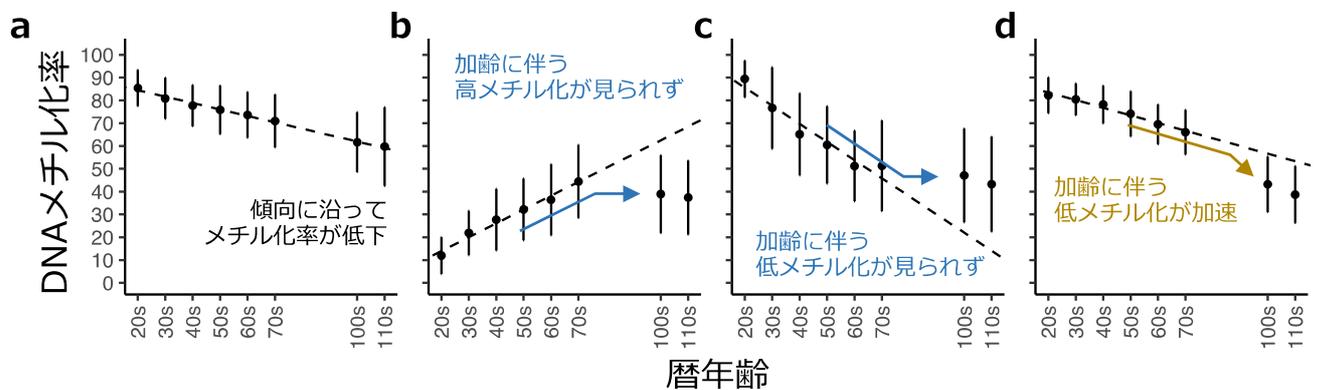


図2. 本研究で注目した CpG サイトの代表例。

(a) 百寿者の DNA メチル化率が 20 歳から 79 歳で見られる低メチル化の傾向に沿っている CpG サイト。(b) 百寿者で加齢に沿った高メチル化が見られず、若い状態に維持されていた CpG サイト。(c) 百寿者で加齢に沿った低メチル化が見られず、若い状態に維持されていた CpG サイト。(d) 百寿者で、加齢に沿った傾向より低メチル化が加速していた CpG サイト。

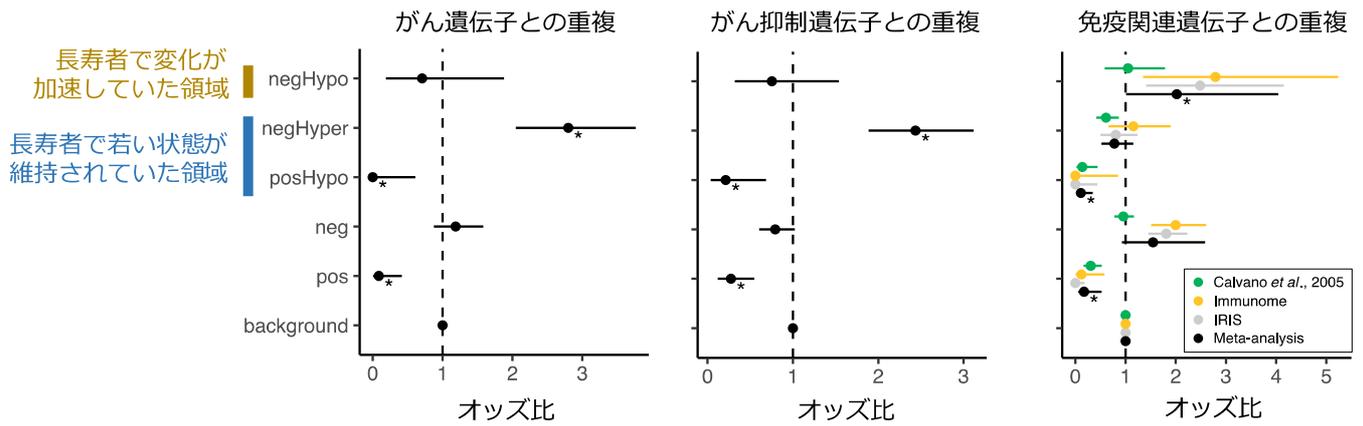


図3. 百寿者で特徴的なエピゲノム状態が観察された領域の特徴。

百寿者で若いエピゲノム状態が維持されていた領域にはがん遺伝子やがん抑制遺伝子が多く含まれ、百寿者でエピゲノム状態の変化が加速していた領域には免疫関連遺伝子が多く含まれていた。

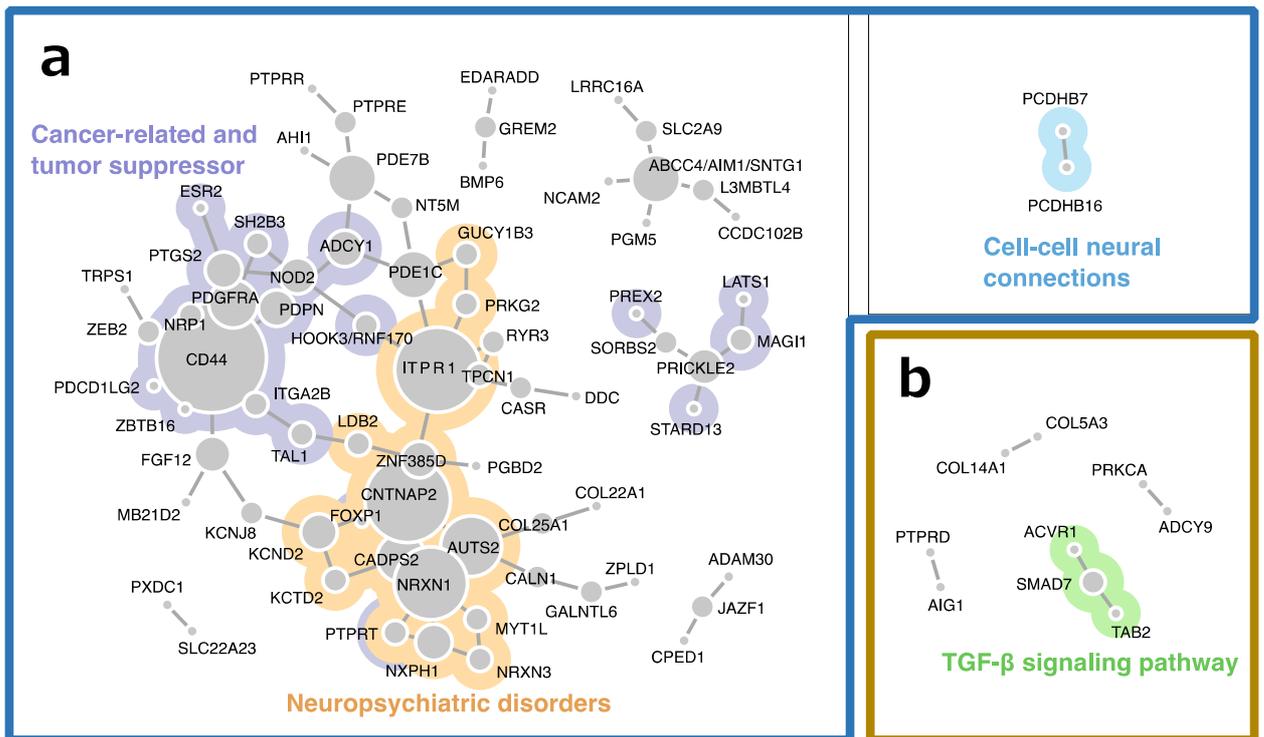


図4. 百寿者で特徴的なエピゲノム状態が観察された遺伝子にコードされるタンパク質の特徴。

(a) 百寿者で若い状態に維持されていた遺伝子に基づいて作成したタンパク質ネットワーク。

(b) 百寿者においてエピゲノム変化が老化方向に進んでいた遺伝子に基づいて作成したタンパク質ネットワーク。隣接するタンパク質間で共通する特徴に基づいて色分けしている。

【研究資金】

本研究は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）東北メディカル・メガバンク計画補助金、慶應義塾大学次世代研究プロジェクト推進プログラム、KDDI 総合研究所共同研究費にて実施しました。本研究の実施にあたり、岩手医科大学と慶應義塾大学、岩手医科大学とKDDI 総合研究所は、それぞれ研究開発契約を締結しています。

【用語解説】

*1 エピゲノム：

エピゲノムとは、ゲノムに加えられた修飾のことで後天的に変化するもので、DNA メチル化はその1つです。DNA メチル化はDNA を構成する塩基 A（アデニン）、C（シトシン）、G（グアニン）、T（チミン）のうち、主にCとGが並ぶ部位（CpG）のCにメチル基（-CH₃）が付くことをいいます。発生時期の細胞の種類決定や遺伝子発現の制御などに関与しており、生活習慣や環境化学物質の曝露などによって後天的に変化します。

*2 エピゲノム年齢：

一般的には CpG サイトの DNA メチル化状態に基づいて推定した個人の年齢を指します。複数の計算モデルが提唱されており、代表的なものは 2013 年に発表された Pan-tissue clock で、CpG サイト 353 個のメチル化率に基づいて高精度に暦年齢を推定できます。また暦年齢のほか、健康年齢や生物学的年齢、寿命など様々な指標に注目したモデルが存在します。

*3 東北メディカル・メガバンク（TMM）計画：

東日本大震災からの復興事業として平成 23 年度から始められ、被災地の健康復興と、個別化予防・医療の実現を目指しています。

IMM と東北大学東北メディカル・メガバンク機構（ToMMo）を実施機関として、東日本大震災被災地の医療の創造的復興および被災者の健康増進に役立てるために、合計 15 万人規模の地域住民コホート調査および三世代コホート調査を平成 25 年より実施し、収集した試料・情報をもとにバイオバンクを整備しています。

東北メディカル・メガバンク計画は、平成 27 年度より、AMED が本計画の研究支援担当機関の役割を果たしています。

*4 コホート研究：

ある特定の集団を一定期間にわたって追跡し、生活習慣などの環境要因や遺伝的要因などと疾病発症との関係を解析するための研究です。未来に向かって調査を進める研究を前向きコホート研究といいます。

*5 健常者：

本研究では非喫煙者で、がんや糖尿病の罹患歴がなく、BMI が 25 を下回る人を健康な方として選択しました。

***6 DNA マイクロアレイ :**

DNA マイクロアレイは、スライドガラスなどに数千から数十万の DNA 断片を結合させたもので、各スポットには特定の遺伝子やゲノム配列の断片が含まれている。複数の検体の何万もの遺伝子の発現レベルや数十万のゲノム多型、そして数十万の CpG サイトのメチル化を同時に解析することができる技術です。

***7 東京百寿者研究 (TCS) :**

慶應義塾大学病院と東京都老人総合研究所 (現 東京都健康長寿医療センター研究所) との共同で実施された、東京 23 区在住の百寿者を対象とした調査です。

***8 全国超百寿者研究 (JSS) :**

慶應義塾大学医学部百寿総合研究センターが実施している、105 歳以上の超百寿者を対象とした調査です。

***9 CpG サイト :**

C と G の 2 塩基が連続して並ぶ DNA の領域を CpG サイトと呼びます。CpG サイトは DNA のメチル化を受けやすい部位として知られています。

***10 ターゲットバイサルファイトシーケンス (Targeted-bisulfite sequencing; TB-seq) :**

DNA メチル化解析方法の 1 つです。全ゲノム中に約 3,200 万ヶ所以上存在する CpG サイトのうち、数十万~数百万ヶ所を対象に DNA メチル化解析を行うことができる方法です。本研究では、IMM が独自に設計し、アジレントテクノロジー社が作成した試薬を使用して DNA メチル化解析を行いました。

***11 エピゲノム年齢加速の評価 :**

エピゲノム年齢と暦年齢の単純な差に基づいて老化状態を評価する以外に、測定値に影響する因子を加味した評価方法も存在します。たとえば血中の細胞種組成 (単球や CD4 陽性 T リンパ球など) が変化することで見かけ上の DNA メチル化率が変化することから、本研究では細胞種組成を加味したエピゲノム年齢の進み具合 (加速状態) の評価を行いました。

***12 エピゲノムワイド関連解析 (Epigenome-wide association study ; EWAS) :**

EWAS とは、主に疾患や生活習慣と関連して DNA メチル化状態が変化する CpG サイトを探索する手法です。これにより、これまでも多くの DNA メチル化バイオマーカーが見つかっていきます。

***13 Successful aging :**

不老不死とは異なり、人間は老化するものであることを前提とし、身体的・精神的に良好な状

態で天寿を全うすることに焦点を当てた概念です。

【論文情報】

掲載雑誌：The Lancet Healthy Longevity（オンライン）

論文タイトル（英語）：

Epigenetic profile of Japanese supercentenarians: a cross-sectional study

論文タイトル（日本語）：

日本人超百寿者のエピゲノムの特徴：横断的研究

著者名（英語）：

Shohei Komaki^{1,2}, Masatoshi Nagata³, Eri Arai⁴, Ryo Otomo¹, Kanako Ono¹, Yukiko Abe⁵, Hideki Ohmomo^{1,2}, So Umekage¹, Natsuko O. Shinozaki¹, Tsuyoshi Hachiya^{1,2}, Yoichi Sutoh¹, Yayoi Otsuka-Yamasaki¹, Yasumichi Arai⁵, Nobuyoshi Hirose⁵, Akio Yoneyama³, Hideyuki Okano⁶, Makoto Sasaki^{1,7}, Yae Kanai^{4*}, and Atsushi Shimizu^{1,2*}

*Joint senior authors

著者名（日本語）：

小巻 翔平^{1,2}、永田 雅俊³、新井 恵吏⁴、大友 亮¹、小野 加奈子¹、阿部 由紀子⁵、大桃 秀樹^{1,2}、梅影 創¹、篠崎 夏子¹、八谷 剛史^{1,2}、須藤 洋一¹、山崎-大塚 弥生¹、新井 康通⁵、広瀬 信義⁵、米山 暁夫³、岡野 栄之⁶、佐々木 真理^{1,7}、金井 弥栄^{4*}、清水 厚志^{1,2*}

*共同最終著者

著者所属：

1. 岩手医科大学 いわて東北メディカル・メガバンク機構
2. 岩手医科大学 医歯薬総合研究所 生体情報解析部門
3. KDDI 総合研究所 共創部門 健康医療グループ
4. 慶應義塾大学 医学部 病理学教室
5. 慶應義塾大学 医学部 百寿総合研究センター
6. 慶應義塾大学 医学部 生理学教室
7. 岩手医科大学 医歯薬総合研究所 超高磁場 MRI 診断・病態研究部門

論文 URL：[https://www.thelancet.com/journals/lanhl/article/PIIS2666-7568\(23\)00002-8/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanhl/article/PIIS2666-7568(23)00002-8/fulltext)

【お問い合わせ先】

研究内容に関して

岩手医科大学

いわて東北メディカル・メガバンク機構 生体情報解析部門
部門長 清水 厚志
電話番号：019-651-5111（内線 5473） Eメール：ashimizu@iwate-med.ac.jp

報道に関して

いわて東北メディカル・メガバンク機構 広報・企画部門
部門長 遠藤 龍人
電話番号：019-651-5111（内線 5509） Eメール：megabank@j.iwate-med.ac.jp

慶應義塾大学
信濃町キャンパス総務課
電話番号：03-5363-3611 Eメール：med-koho@adst.keio.ac.jp

株式会社 KDDI 総合研究所
企画部門 広報グループ
お問合せフォーム：inquiry@kddi-research.jp

- ※ 本リリースは、文部科学記者会、科学記者会、厚生労働記者会、厚生日比谷クラブ、岩手県教育記者クラブ及び、共同プレスリリース機関からの情報配信を希望されたプレス関係者の方に送付しております。