



2023 年 1 月 20 日

報道関係者各位

慶應義塾大学医学部

後天的なストレスがエピゲノムを介して老化を制御する仕組みの解明 ー老化におけるエピゲノム(アナログ情報)記憶と細胞のアイデンティティの消失ー

慶應義塾大学医学部精神・神経科学教室の早野元詞特任講師は、米国ハーバード大学医学大学院のデイビッド A シンクレア博士らとの共同研究（注 1）にて、DNA 損傷によって誘導されるエピゲノム（注 2）の変動が後天的に老化を制御する仕組みを明らかにしました。本研究では、60 名以上の研究者が参加する大規模な共同研究において、新しい老化のモデル動物である ICE（for Inducible Changes to the Epigenome）マウスを作成し、以下の点を報告しました。

- ① DNA 配列の変化や遺伝子変異の蓄積ではなく、遺伝子の使い方を決めるエピゲノムが老化の速度やタイミングを決定する。
- ② ストレス（DNA 損傷）は、エピゲノムとして細胞や臓器の中で記憶されて老化を制御する。
- ③ 生物学時計（注 3）はストレスによって加速し、Oct4, Sox2, Klf4（山中因子）によって巻き戻すことが可能。
- ④ エピゲノムを介した遺伝子の使い方に異常が生じて、脳や筋肉などの臓器機能が低下する。どの遺伝子を適切に使用するのか、という個々の細胞や臓器の特性（アイデンティティ）が喪失されることが老化の原因になる。

今後、本研究成果が老化や疾患を予測する技術の開発や治療法の開発に発展することが期待されます。

本研究成果は、2023 年 1 月 12 日（日本時間）に、米国科学雑誌 *Cell*（オンライン版）に掲載されました。

1. 研究の背景と概要

非常に多くの細胞によって人体が構成されており、全ての細胞が同じ DNA 配列を持っています。DNA 配列は遺伝子やタンパク質の機能に直接影響するため、老化とは DNA 配列や遺伝子変異の蓄積であると考えられてきました。しかしながら、近年の研究から健康寿命や老化には生活習慣やストレスなど後天的な影響の方が大きいことが報告されています。特に近年では遺伝子の使い方を調整している DNA やヒストンタンパク質の化学修飾であるエピゲノムが注目されています。

例えば、デジタル情報は複製可能で、その瞬間の情報をゼロもしくはイチで表現し、DNA

配列や遺伝子は細胞の中においてデジタル情報となります。一方で、状況に応じた微細で連続的な情報を記録しますが、簡単に複製できないものがアナログ情報となります。エピゲノムは、まさにアナログ情報として生活環境やストレスに応じて遺伝子の使い方を微調整します。これまで、デジタル情報の異常が蓄積して、様々な遺伝子の機能が失われることによって癌や動脈硬化などが生じることが報告されています。しかしながら、「老化」とは加齢に伴った時間依存的な臓器や細胞の機能低下を指します。そのため、老化がどのように進行するのか、また老化の可逆性について理解されていませんでした。

老化が進む速度やタイミングの仕組みを理解することは、老化を予防、診断、治療する新しい技術の開発につながり、海外においてはスタートアップ企業を中心に産業化が進んでいます。

2. 研究の成果と意義・今後の展開

カロリー制限、成長ホルモン、細胞老化、サーチュイン（注 4）、mTOR（注 5）、NAD⁺（注 6）などさまざまな治療方法や遺伝子制御によって寿命や老化における身体機能の改善が報告されています。しかし、DNA 損傷のような外的ストレスが細胞において遺伝子やエピゲノム等を介して、記憶されて老化を制御するのか、またエピゲノムのようなアナログ情報を介した老化の可逆性について報告されていません。

そのため、本研究では老化における下記の疑問にアプローチするための実験を行いました。

- ① DNA 配列や遺伝子変異の蓄積と独立して、エピゲノム（アナログ情報）が老化を制御するのか？
- ② ストレス（DNA 損傷）はデジタル情報（遺伝子）ではなく、アナログ情報（エピゲノム）として記憶されて、老化速度やタイミングを制御するのか？
- ③ 老化を誘導するエピゲノム変化とは何か？
- ④ 生物年齢はストレス（DNA 損傷）によって加速されるか。また Oct4, Sox2, Klf4（山中因子）を使用することで逆に巻き戻すことは可能か？

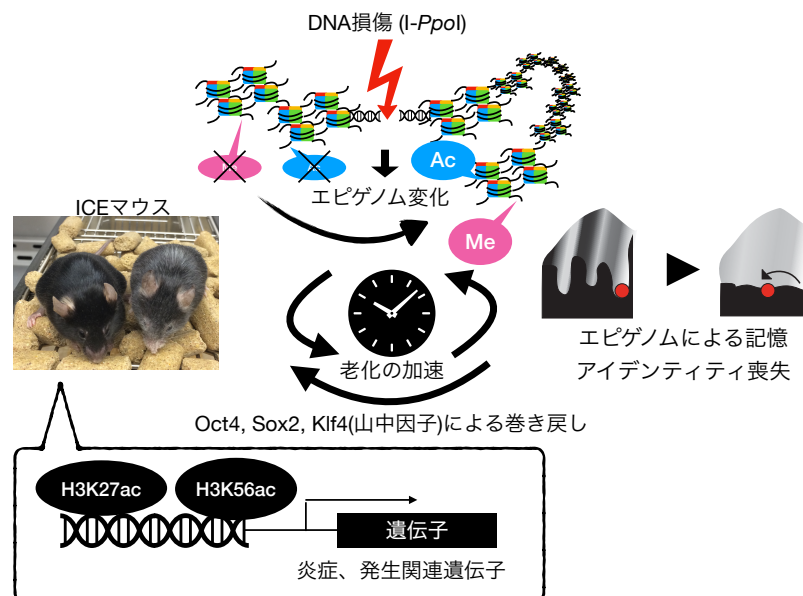
本研究では時空間的に制御可能な DNA 損傷を *I-PpoI* と呼ばれる 15 個の特定の DNA 配列を特定して切断する酵素を用いて誘導可能な ICE（for Inducible Changes to the Epigenome）マウスを構築しました。4~6 ヶ月齢の成体になった ICE マウスに 21 日間、もしくは ICE マウスの線維芽細胞に 24 時間の *I-PpoI* 依存的な DNA 損傷を誘導し、短期的な DNA 損傷が与える長期的影響について観察しました。

ICE マウスにおいて短期的 DNA 損傷は修復され、*I-PpoI* 切断箇所を含む全ゲノムにて DNA 配列に異常は観察されませんでした。しかしながら、ICE マウスの線維芽細胞では DNA 損傷後に IL-6 などの炎症遺伝子やホメオボックス遺伝子の発現、そして細胞老化が観察されました。また、マウスにおいて DNA 配列情報に異常は観察されませんでした。短期間の DNA 損傷後に ICE マウスでは認知機能、筋力、骨密度、視神経等の身体機能が低下しました。ICE マウスでは、遺伝子制御に関わるヒストンの化学修飾（H3K27ac、H3K56ac）や、DNA のメチル化修飾、クロマチン構造（注 7）などエピゲノムが変化していました。ICE マウスの筋肉においては、筋肉特異的なエピゲノム情報（H3K27ac や H3K56ac）が減少し、免疫や炎症に関わる領域のエピゲノム修飾と遺伝子発現が増加しました。これらの研究結果は、若い時期の DNA 損傷は、DNA 配列ではなくエピゲノム変化として記憶され、細胞や臓

器特異的なアイデンティティであるエピゲノム情報を消失させることで老化の速度やタイミングを制御し、長期的な身体機能を低下させることが示されました（図 1）。

暦年齢と比較して、健康寿命を定量する指標として DNA のメチル化修飾は生物時計として知られています。人工多能性幹細胞（iPSC）を誘導する遺伝子（山中因子）を老齢マウスや老化モデルへ導入することで、エピゲノム修飾と身体機能を改善するリジュベネーション（若返り）が報告されています。ICE マウスにおいて Oct4, Sox2, Klf4（山中因子）の三つの遺伝子を導入することで、生物時計であるメチル化 DNA およびエピゲノム（H3K9me3）が改善しました。

今後、エピゲノム解析を通して老化を早期に診断、定量、老化に伴う身体機能を改善する治療方法の開発につながることが期待されます。早野元詞特任講師は、国立研究開発法人科学技術振興機構（JST）「研究成果展開事業 大学発新産業創出プログラム（START）スタートアップ・エコシステム形成支援事業」、Greater Tokyo Innovation Ecosystem（GTIE）のギャップファンドに選ばれています（<https://gtie.jp/gap-fund/39618/>）。



【図 1】 DNA 損傷のエピゲノムとしての記憶とアイデンティティ喪失による老化制御

3. 特記事項

本研究は JSPS 科研費 JP17K13228, JP19K16619, JP19H05269、ヒューマン・フロンティア・サイエンス・プログラム（HFSP）（LT000680/2014-L）の支援によって行われました。

4. 論文

タイトル： Loss of Epigenetic Information as a Cause of Mammalian Aging

タイトル和文： エピゲノム情報の消失は哺乳類における老化の原因となる

著者名： Yang J*, 早野 元詞*, Griffin P, Amorim A J, Bonkowski S M, Apostolides K J, Blanchette M, Munding, M E, Bhakta M, Salfati L E, Lu Y, Vera L D, Ross M, Coppotelli G, Chew C Y, Guo W, Yang X, Meer V M, Tian X, Dou Z, Xu C, Pippin W J, Creswell M, Mitchell J S, Das A, O'Connell L B, Thakur S, Kane E A, Su Q,

Mohri Y, Nishimura K E, Schaevitz L, Garg N, Balta A, Rego A M, Gregory-Ksander M, Jakobs C T, Zhong L, Wakimoto H, Mostoslavsky R, Wagers J A, Tsubota K, Bonasera J S, Palmeira M C, Seidman G J, Seidman C, Wolf S N, Kreiling A J, Sedivy M J, Murphy F G, Green E R, Garcia A B, Berger L S, Oberdoerffer P, Shankland J S, Gladyshev N V, Ksander R B, Pfenning R A, Rajman A L, Sinclair A D.

*共同第一著者

掲載誌：Cell

DOI：https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.12.027

【用語解説】

- (注 1) 米国ハーバード大学医学大学院のデイビッド A シンクレア博士らとの共同研究：早野元詞特任講師の Harvard Medical School Dept. of Genetics 在籍当時。本学に在籍中の現在においても研究協力関係にあります。
- (注 2) エピゲノム：DNA やヒストンタンパク質の化学修飾で、アセチル化やメチル化によって遺伝子発現を調整します。
- (注 3) 生物学時計：暦年齢に対して老化や身体機能を定量する指標で、本研究では DNA のメチル化を指します。
- (注 4) サーチュイン：寿命や健康寿命に影響する遺伝子群として知られています。出芽酵母から人まで持っている遺伝子で、カロリー制限などによって活性化します。SIRT1、SIRT6 などの遺伝子が有名です。
- (注 5) mTOR：エネルギーやインスリンなどの細胞内の変化を感じ取ってタンパク質の合成、分解、代謝などを変化させる遺伝子で、ラパマイシンは mTOR を阻害して寿命を伸ばすことで有名です。
- (注 6) NAD⁺：ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドとして知られる体の中に存在する代謝産物で、サーチュインを活性化する代謝産物としても知られており、カロリー制限によって増加します。
- (注 7) クロマチン構造：ヒストンタンパク質に DNA が巻き付いたヌクレオソームが折り重なった構造で、クロマチン構造が緩い場合には転写因子の結合と遺伝子発現が増加するなど、構造変化によって遺伝子発現を制御しています。

※ご取材の際には、事前に下記までご一報くださいますようお願い申し上げます。

※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、各社科学部等に送信しております。

【本発表資料のお問い合わせ先】

慶應義塾大学医学部 精神神経科学教室

特任講師 早野 元詞（はやの もとし）

TEL : 03- 5363-3972 E-mail : mhayano@keio.jp

<https://www.hayano-aging-lab.com/>

【本リリースの配信元】

慶應義塾大学信濃町キャンパス総務課：山崎・飯塚・奈良

〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35

TEL : 03-5363-3611 FAX : 03-5363-3612 E-mail : med-koho@adst.keio.ac.jp

<https://www.med.keio.ac.jp>