基礎老化研究 46（3）; 25－33, 2022

【総説】

エピジェネティクスと老化

荒谷　紗絵[1)2)]、中西　真[1)]
1）東京大学　医科学研究所　癌・細胞増殖部門　癌防御シグナル分野
2）日本医科大学付属病院　内分泌代謝・腎臓内科学

要約

DNA のメチル化はエピゲノムの最も重要な分子基盤である。加齢とともに、DNA メチル化は様々な変化を遂げる。これまで統計学的手法や計算式を駆使して、DNA メチル化の変化が定量化され、その動態がとらえられてきた。加齢に伴う DNA メチル化の変化は、個体老化の一次的な原因であると同時に、体内の加齢性変化を反映し、心血管病変、がん、アルツハイマー病など様々な加齢性疾患とも関連している。変化をもたらす機序も、幹細胞分裂との関連、概日リズムの崩壊、代謝障害、DNA 損傷によるものなど、新たな知見から解明されてきている。そのような分子基盤に基づいた DNA メチル化を標的とした若返り法（リジュベネーション）が考案され、動物モデルだけでなくヒトでの応用も進みつつある。我々は、健康長寿を全うするための新たな標的として、加齢に伴う DNA メチル化の変化に注目し、実臨床への応用に向け、その分子学的メカニズムを根底から理解していきたい。

キーワード：細胞老化、エピゲノム、DNAメチル化、加齢性疾患

はじめに

老化とは、時間依存的に体内の生理的機能が低下し、内的・外的ストレスに対抗して恒常性を維持する適応力がなくなることで、病気や死へのリスクが加速していく現象である[1]。さまざまな分子細胞的ダメージが蓄積し、体内のあらゆる組織が構造的・機能的に衰退していく経時的変化を“一次的老化”とし、環境要因や病気によってさらに増強された変化を“二次的老化”ととらえることが出来る。これらの変化によって引き起こされる分子生物学的な特徴は、老化の Hallmarks（特徴）として報告され、３つのカテゴリーに分類されている[1]。すなわち、障害を引き起こす根本的な原因となるもの、それに拮抗し代償しようとした結果現れるもの、そしてもはや代償できないほどの障害が蓄積する場合に最終的な表現型として現れるもの、である。エピジェネティックな変化はこのうち根本的な原因となるものに分類されている（図１）。

エピゲノムとは、DNA 配列の変化を伴わずにクロマチン構造の変化により遺伝子発現を精密に制御する機構である[2]。エピゲノムの中で、DNA メチル化（DNA methylation, DNA m）は最も重要な分子基盤である。DNA メチル化は、DNA の 5’ 側からシトシン（C）、グアニン（G）の順に並んだ２塩基配列（CpG）におけるシトシンの５位炭素原子にメチル基が付加される反応であり、DNA メチル化酵素（DNA methyltransferase, DNMT）によって触媒される。一方 DNA の能動的脱メチル化は TET（ten-eleven translocation）が重要な役割を担っている[3]。シトシンとグアニンの二塩基配列の間にはリン酸があるため、この領域は CpG 領域と呼ばれており、ヒトの場合、DNA メチル化はこの CpG 領域のシトシンで起こっている[4]。プロモーター領域には CpG アイランドという CpG 領域のクラスターが形成される部位があり、この領域がメチル化されると、下流の遺伝子発現は抑制されることが知られている（図２）。

DNA メチル化は、遺伝的要因と環境要因のいずれの要因にも影響を受け、運動、食事、たばこ、有害物質への

連絡先：荒谷　紗絵、中西　真
〒 108-8639　東京都港区白金台 4-6-1
TEL：（DI）03-5449-5449
FAX：（DI）03-5449-5342
E-mail：sae-a@ims.u-tokyo.ac.jp

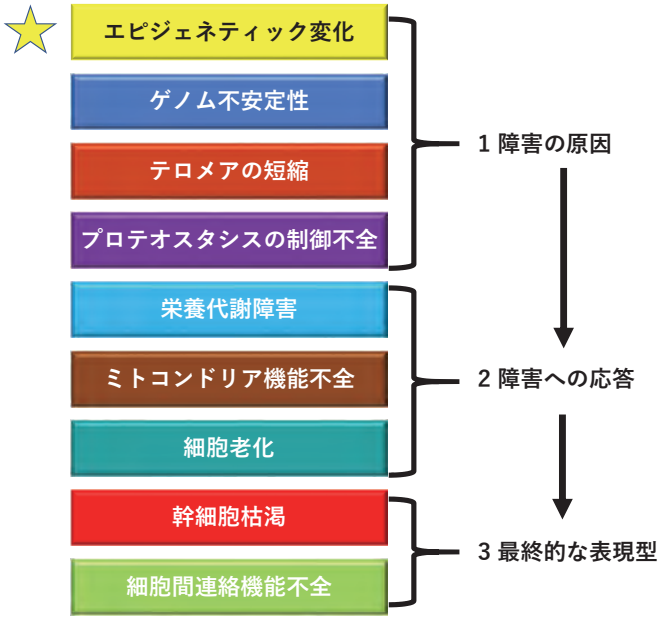

図１　老化の Hallmarks　文献１を元に作成
　一次的老化と二次的老化によって引き起こされる分子生物学的な特徴は、老化の Hallmarks（特徴）として報告され、現在３つのカテゴリーに分類されている[1]。

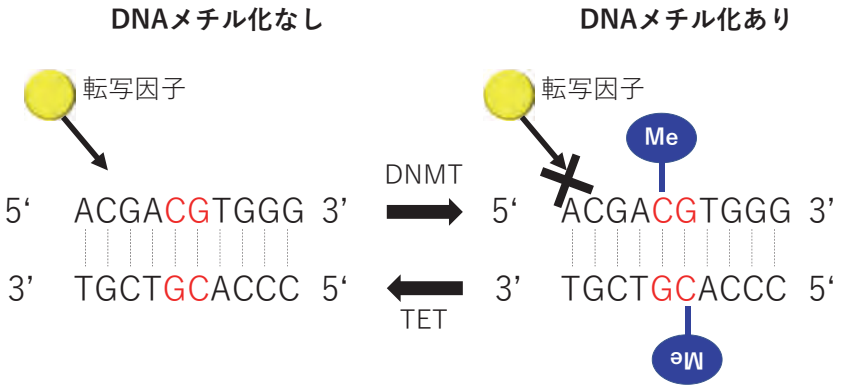

図２　DNA メチル化
　DNAメチル化は、DNAの 5’ 側からシトシン（C）、グアニン（G）の２塩基配列（CpG）におけるシトシンの５位炭素原子にメチル基が付加されておこる。プロモーター領域には CpGアイランドという CpG領域のクラスターが形成される部位があり、この領域がメチル化されると、下流の遺伝子発現は抑制される。

曝露などによって変化し、加齢とも密接な関係がある[4-6]。
　本稿では、老化とエピゲノムの関連について、①加齢に伴う DNA メチル化変化の動態、②老化の Hallmark としての位置付け、③加齢性疾患との関連性、④メカニズム、⑤エピゲノムを標的としたリジュベネーション（若返り法）について概説する。

1．加齢に伴う DNA メチル化の動態

　これまでにさまざまな統計学的手法や計算式を駆使して、DNA メチル化が定量化され、加齢とともに経時的に変化することが示されてきた[7]。近年行われているエピゲノムワイド関連研究（epigenome-wide association study, EWAS）は、関連を評価したい項目（疾患や生活習慣）を形質とし、各 DNA メチル化領域と形質の関連を解析し、有意に関連する DNA メチル化領域をゲノム全体から探索する方法である。EWAS によって、特定の CpG 領域の DNA メチル化は、生涯にわたり一貫性をもって変化することが分かった[8]（図３）。この部位を differentially methylated positions（DMPs）という。DNA メチル化の経時的な変化は、全ゲノムにおいて起こりうるが、一般的には 500bp 未満の CpGs 領域で起こり易いと考えられ、加齢性の変化を生みだすような、複数の近接した CpG 領域を、DNA メチル化可変領域（differentially methylated regions（DMRs））という[9]。
　線形モデルを用いた検証で、DMPs は経時的に、低メチル化から高メチル化、あるいは高メチル化から低メチ

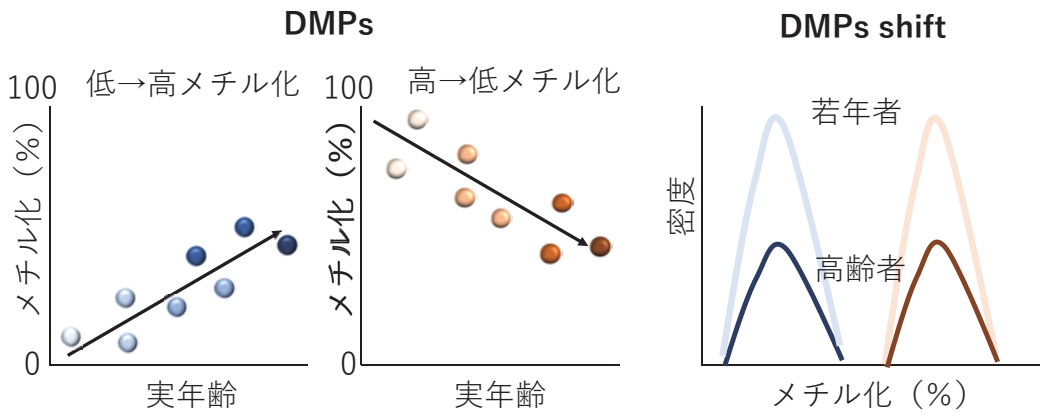

図３　DMPs の経時的変化

生涯にわたり DNAメチル化が一貫性をもって変化する特定の CpG領域部位を differentially methylated positions（DMPs）という。DMPsは加齢とともに、低→高メチル化、あるいは高→低メチル化、いずれかの変化を示す。このため、若年者では高メチル化部位と低メチル化部位に、２峰性の高いピークを認めるのに対して、加齢とともに DMPsは DNA メチル化率が 50%に近づいていき、２峰性のピークも低くなる（DMPs shiftという）。

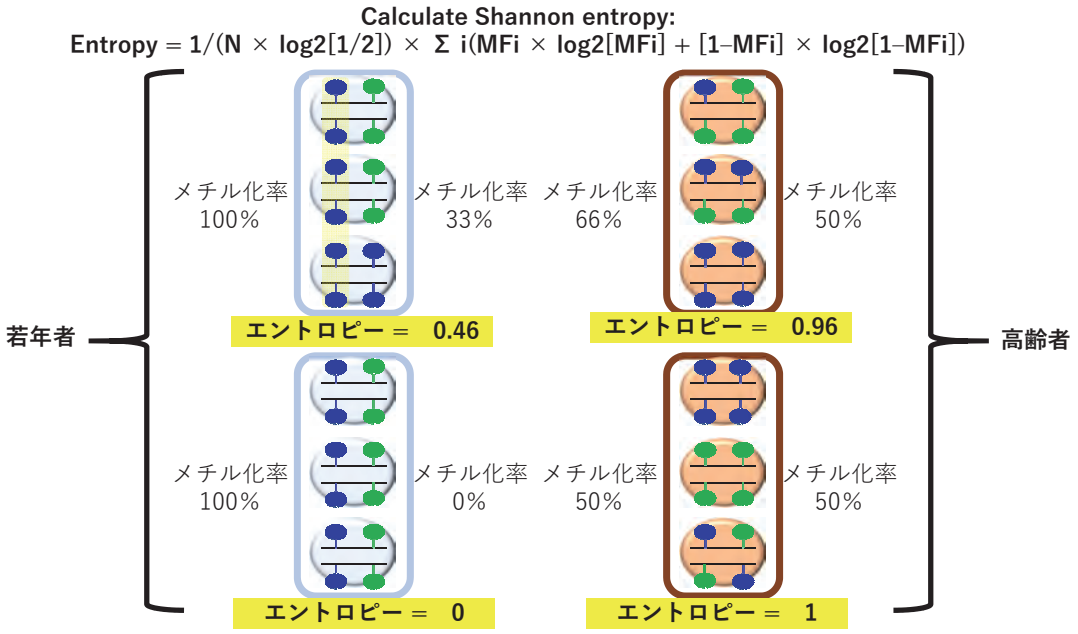

図４　DNA メチル化とエントロピーの計算

加齢とともに DNA メチル化ピークを維持できなくなる現象を、"epigenetic chaos"といい、epigenetic chaos はエントロピーを用いて証明される。epigenetic chaos な状況ほどエントロピーが高くなり、加齢とともにエントロピーは上昇する。

ル化、いずれかの変化を示すことが証明されている[9-11]（図３）。

このため、ヒトにおいて DMPs は、若年者では高メチル化部位と低メチル化部位に、２峰性の高いピークを認めるのに対して、加齢とともに DMPs は DNA メチル化率（methylation fraction；0-100%）50％へと近づいて平均化し[12, 13]、２峰性のピークも低くなっていく（DMPs shift）[9]（図３）。このように若年者では高メチル化あるいは低メチル化している CpG 領域を、加齢とともにピークを維持できなくなる現象を、"epigenetic chaos" という[14]。Epigenetic chaos はエントロピーを用いて検証することができる[10, 12]。エントロピーとは、無秩序や不均一性を定量する方法で、1948 年、Shannon によって最初に提唱された方法論である[15]。これを当てはめると、加齢とともに DNA メチル化のエントロピーが上昇していることがわかる（高齢者ほどエントロピーが高い）（図４）。

すなわち加齢性の DNA メチル化の変化は、まさに "epigenetic chaos" の状態、予測不能な混沌状態、に陥っていることが示唆される。ただし、これまでのエントロピーの解析は、bulk 組織を用いた解析結果に基づいているため、エントロピーの増大は単に DNA メチル化の可変性を反映しているだけの可能性もある。実際、個々の細胞は加齢と共に大きな多様性（heterogeneity）を示

しており、細胞ごとに老化のスピードが異なることが示されている。そのため、細胞ごとの多様性を考慮し、今後シングルセルレベルでのエントロピーを解析することによって、エピジェネティック年齢の低い細胞では、エントロピーも低くなるのかなど新たな知見が得られる可能性がある[16]。

DMPs と DMRs は共に、実年齢(chronological age)と高い相関を示すことから、“エピジェネティック年齢(epigenetic clock)”として活用されつつある。2011 年に初めてエピジェネティック年齢が提唱された後、2013 年に Horvath が機械化学習を用いて DNA メチル化データから予測した年齢を、“Aging clock”とし、これを決めるのに重要な 353 個の CpG 領域があることを発表した[11]。さらに近年、Tamar Shahal らは、この Horvath の Aging Clock を用いて、1441 人の健常人エピジェネティック年齢を計測して実年齢とエピジェネティック年齢には高い相関関係があることを示し、Horvath の Agingclock の実用性を示した[17](図５)。一方、同一年齢内のエピジェネティック年齢は大きなばらつきがあることから、Horvath の 353 個の CpG 領域のうち、最も変動しやすい CpG 領域を検索したところ、エピジェネティック年齢を加速させる、あるいは減速させるのは、いずれも secretagogin と malin に関連する CpG 領域であることが分かった。これは同一の CpG 領域であっても、DNA メチル化状態の違いによって、エピジェネティック年齢を老化へ促進させるか抑制させるかが決定されるためと考えられた。

CpG 領域の中には、加齢関連可変性メチル領域(variably methylated positions, VMPs)という、加齢とともに DNA メチル化が大きく変動する領域がある[10, 12]。加齢によって DNA メチル化が変化していく現象は“epigenetic drift”という。これは、一卵性双生児の研究で最初に発見されたもので、もともと同じ遺伝子を持つ一卵性双生児であっても、年を経るにつれて DNA メチル化に違いが出現する(不一致現象)ことからも示唆される[18]。つまり、VMPs は加齢の過程で、多様な生活環境に暴露される結果変化していく DNA メチル化を捉えていると考えられる[19]。VMPs と DMPs は多少のオーバーラップはあるものの、ほとんどの VMPs は DMPs shift とは独立しており、加齢とともに予測不能な変化をとげ、DNA メチル化の多様性をもたらしている[10]。

2. 老化の Hallmark としての DNA メチル化

同じ実年齢においても、生物学的老化の速度には個々人で顕著な差が認められる。実年齢よりもむしろ、生物学的年齢が、組織や臓器の機能の状態を反映し、加齢性疾患や臓器機能不全のリスクにつながると考えられ、このような機能不全は、内因性因子だけでなく、長期にわたって曝露される環境因子の両方に影響されている[13]。

DMPs は時間依存的な老化(即ち、一次的老化)による DNA メチル化の変化を表す一方で、VMPs は内因性及び環境要因による老化(即ち、二次的老化)による DNA メチル化の変化を表している可能性がある[4]。つまり、実年齢が同じヒトにおいて、加齢に伴う類似した DMPs 傾向を示す場合でも、曝露された環境要因が異なれば全く異なる VMPs 変化を示すことがある(図６)。また、エピジェネティック年齢を若返らせる環境要因(運動や食事)あるいは老化を促進させる環境要因のいずれかに曝露され続けた場合、生物学的年齢と実年齢が解離し、前者は若年者に似た、後者は高齢者に似た VMPs パターンを示すことも考えられる。

3. 加齢性疾患との関連

加齢性疾患と DNA メチル化との関連は、さまざまな疾患で報告されている[7]。例えば、心血管病変の患者では左室肥大と DNA メチル化の変化が関連することや、動脈硬化を有する患者では、単球などの血液細胞、大動脈の内皮細胞、血管平滑筋細胞で、異常な DNA メチル化を示すことが報告されている。他にも、糖尿病患者では、脂肪細胞、肝臓、膵臓で、DNA メチル化が変化す

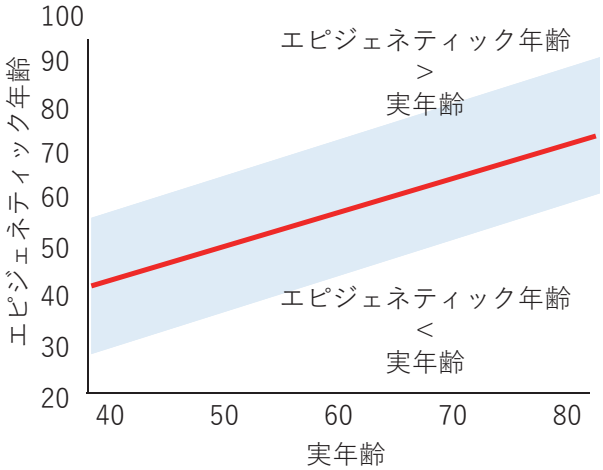

図５　Aging clock を用いたエピジェネティック年齢と実年齢
2013年に Horvathが機械化学習を用いて DNAメチル化データから予測した年齢を、“Aging clock”とした。この Horvathの Aging clockを用いて、1441人の健常人エピジェネティック年齢を計測したところ、実年齢とエピジェネティック年齢には高い相関関係があることが示された。

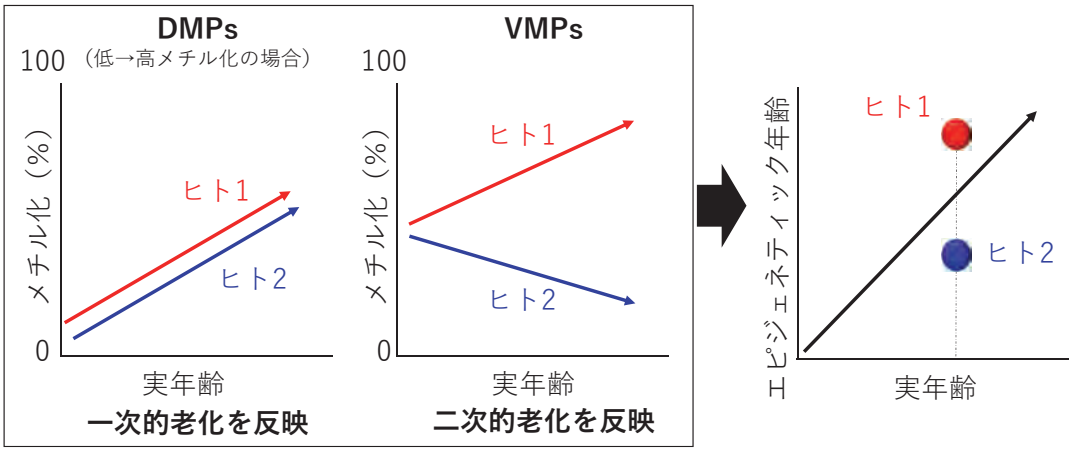

図6　DMPs と VMPs が表す老化の違い

DMPsは時間依存的な老化(即ち、一次的老化)による DNAメチル化の変化を反映し、VMPsは内因性及び環境要因による老化(即ち、二次的老化)による DNAメチル化の変化を反映していると考えられる。その結果、実年齢が同じヒトにおいて、同様の DMPs傾向を示す場合でも(図は低→高メチル化の例)、暴露された環境要因が異なればそれに応じた各々の VMPs変化を示し、最終的なエピジェネティック年齢も異なる。

ることが知られている[7]。さらにエピジェネティック年齢と実年齢の差が正に広がるほど(例:エピジェネティック年齢60歳－実年齢50歳＝差は10歳)、アルツハイマー病、認知症、パーキンソン病、高血圧、がん、心血管病変、フレイル、関節炎などの加齢性疾患と関連する。同様に、加齢にともなう VMPs とがんが関連することや、エントロピーが高いほど慢性リンパ性白血病や高齢者のがん発症に関連することが報告されている。

4. 加齢性の DNA メチル化のメカニズム

加齢に伴う DNA メチル化変化の詳細な機序や、メチル化の老化速度を制御する機序を特定することは困難であるが、いくつか確証のある仮説が提唱されている。

① 幹細胞の非対照分裂

近年、エピジェネティック時計は、幹細胞の非対称分裂を反映しているとの報告がなされた[20]。非対称分裂とは、幹細胞の分裂で、２個の娘細胞の１個は幹細胞となりもう１個は非幹細胞の分裂細胞になる場合を意味し、分裂細胞では DNA メチル化が変化し、つまり組織としての DNA メチル化として捉えられる。例えば、肝細胞では、加齢とともにエピジェネティック年齢も明らかに上昇傾向を示すのに対して、筋幹細胞では、年齢や組織に関わらず、エピジェネティックの加齢性変化はほとんど認められなかったことからも、エピジェネティック時計は幹細胞が分裂刺激を受ける際にその時を刻んでいくことが示唆される[16, 21]。

② 概日リズム

概日リズムとは自律的な体内振動であり、生理活性、行動、および代謝リズムを調節し、外部環境と体内機能を同調させて生物の健康を維持している。加齢とともに概日リズムの安定性や同調が失われると、代謝障害や加齢性の病態などにつながるとされる[22]。Chrono-エピゲノムとは、エピゲノムの概日リズムを表す総称で、ヒストン修復、クロマチン構造、そして DNA メチル化も概日リズムの影響を受ける。特に、CpG 領域は、DNMT や TET 酵素のリズミカルな活性によって、概日リズム振動を示す。マウスの肝臓や肺、ヒトの好中球を用いた実験で、CpG のリズミカルな振動は、加齢に伴う DNA メチル化の変化と一致することが示された。さらにこの CpG 振動は、加齢による CpG 領域の変化に先立って発生し、その振幅の大きさは加齢依存性の直線的変化の傾きと相関していることが報告されている[23, 24]。

③ 代謝シグナル

どのようにして、エピジェネティック時計が時を刻むのと並行して Chrono-エピゲノムの崩壊をまねくのか、その全貌は明らかになっていないものの、代謝シグナルが重要な役割を果たすものと考える[7]。なかでも老化、代謝、および概日リズムをつなぐ物質に NAD+ が挙げられる。NAD+ は、SIRT1 や PARP1 などの補酵素として機能する。NAD 依存性に活性化した SIRT1 は、時計遺伝子の CLOCK/BMAL1 と複合体を形成する。CLOCK/BMAL1 は PER2 によって発現が抑制されているが、SIRT1 によって PER2 が脱アセチルされると、PER2 は CRY と二量体を形成し、リン酸化を受けて分解され、CLOCK/BMAL1 の抑制が解除される。このため、NAD＋が豊富にある場合は、時計遺伝子の転写が進み、概日リズムが形成され、安定的な振動が形成される[25]。

日常的な代謝ストレスは、概日リズムの崩壊により DAN のメチル化の変化をもたらし、エピジェネティックな老化を加速させることが予測される。今後、寿命延長の介入(カロリー制限、運動、NAD+ の補充療法など)によって、CpG 振動を若い状態に回復させることが出来るのかなど、Chrono-エピゲノム-代謝の観点からの、さらなる老化解明が求められる。

④ DNA 障害

DNA 二重鎖切断(DSBs)による DNA 損傷が老化を促進する、という新たな知見が報告されている[26]。

SirtuinやPARP1は、NAD+代謝における従来の役割に加え、DNA損傷・修復機構の一端を担っており、DSBsが起こると、障害部位に動員される。DNAの損傷が積み重なると、NAD+依存的なDNA修復の必要性が増し、NAD+が消費されて枯渇し、本来NAD+を必要とする健康な代謝や概日リズムが破綻し、上述の様にエピジェネティックな老化を加速させると考えられる。DSBsによるエピジェネティック時計の加速の機序として、メチル化酵素のDNA修復部位への再局在化が考えられる。DNMT1およびDNMT3BなどのDNMTはSIRT1、PARP1、およびポリコーム群タンパク質などのクロマチン修飾因子などとともに、DSBs損傷部位へ動員される[27]。これらの抑制性タンパク質は、損傷部位において転写を阻害し、修復に対する妨害を防いでいる。修復時に発生するDNAメチル化の変化の大半は一過性と考えられ、DNAの修復後、脱メチル化によってもとの状態に戻る。しかし、エピジェネティック修飾因子が、本来の位置に完全に戻らない場合、エピジェネティックノイズとなり、さらなるDSBsを起こしやすくなると考えられている[28]。

DNA損傷の根源は日常生活の至るところに存在し、胚発生時のような早い段階で発生することもある[29]。したがって、DNA修復過程は発生の早期段階で生じ、潜行性のDNA損傷は生涯にわたって進行する可能性がある。老化の過程で発生したDNAメチル化の変化は、DSBsへの的確な応答であるにもかかわらず、反復する損傷・修復機構は、エピジェネティックノイズという意図せぬ結果をもたらし、細胞の識別情報を損なわせ、転写に害を及ぼし、最終的に老化を招くと考えられる。

5. DNAメチル化を標的としたリジュベネーション

DNAメチル化の蓄積によって老化が加速されるとするならば、それらの介入によって、若返りを試みる方法が考えられている[7]。

① カロリー制限

カロリー制限は、栄養失調を起こさないバランスを保ったうえで、長期的な摂取カロリーの低減であり、最もよく知られて長寿の戦略である[30]。カロリー制限は、ヒトでは2型糖尿病や心血管疾患をはじめとする加齢性疾患のリスクを低減させ、哺乳動物では健康寿命と寿命のいずれをも延長させた[7]。カロリー制限によって、血液、肝臓、腎臓、海馬で、DNAメチル化の変化をより若い状態へと移行させることが報告され、カロリー制限は、一次的老化に関係するエピジェネティックな変化を遅滞させることによって、寿命延伸につながることが示唆される[7]。しかし、これまでのところヒトにおいて、加齢によるDNAメチル化の変化に対してカロリー制限の効果は立証されていない。ヒトでの実践においては、具体的な方法(カロリー制限か、断続的な絶食のどちらがより有益なのかなど)、などさらなる検証が必要である。

② ラパマイシン

ラパマイシンは、セリン・スレオニンキナーゼであるmTORの阻害剤であり、もともとは臓器移植後の免疫抑制剤、心血管病変治療の薬剤溶出性ステント、抗がん剤、結節性硬化症の治療薬としてFDAの承認を受けている[31]。mTORは、mTOR複合体1とmTOR複合体2の2つの複合体があり、ラパマイシンはmTOR複合体1を抑制する。これによりタンパク質の合成抑制、オートファジーの促進、抗炎症作用、脂肪産生抑制、解糖系の促進が抗加齢作用を発揮すると考えられる。mTOR複合体1の抑制によって線虫の寿命が促進することが発見されて以降、マウス・酵母・ハエでのラパマイシンによる寿命延長効果、マウスでのアルツハイマー病、がん、心臓病、2型糖尿病、腎不全、などの加齢性疾患の予防効果が報告されている[7][32]。ヒトでは、ラパマイシンを高齢者に投与し免疫機能が改善することや[33]、皮膚への局所投与でタイプⅦコラーゲンの増加と老化マーカーp16蛋白の抑制効果が示され[34]、基礎老化研究の実臨床への応用が期待されている。エピジェネティックな観点では、ラパマイシンは、ヒトケラチノサイトを用いた培養細胞では、ラパマイシンはエピジェネティックな加齢を抑制、マウスの肝臓で加齢に伴うDNAメチル化の変化を抑制することが報告されている[7]。

③ メトホルミン

メトホルミンは、古くから用いられている2型糖尿病治療薬で、インスリン感受性の改善、肝臓での糖新生の抑制、骨格筋や脂肪組織での解糖系の促進作用を有する。これらに加えてメトホルミンは、AMP活性化プロテインキナーゼ(AMPK)の活性化を介して、あるいは介さずに、mTOR複合体1の阻害作用を有し、またカロリー制限を行ったときと同様の遺伝子発現を示すことも報告されている[35]。こうした作用を介して、糖尿病治療だけでなく、心血管系の保護作用、がん抑制作用、フレイルの予防、認知症のリスク軽減などの抗加齢薬としての作用があることが分かっている。またヒトを対象とした試験では、メトホルミン、成長ホルモン、デヒドロエピアンドロステロン(DHEA)の混合薬物療法によって、胸腺組織におけるエピジェネティックな老化を若返らせ、エピジェネティック時計(GrimAge 時計)では約2年の推定寿命を延長した報告や、メトホルミンが2型糖尿病患者における末梢血のエピジェネティックな老化を遅延させる報告もなされている[7, 36]。ただし、これらの結果はサンプルサイズが小さく、適切な対照群がない点に注意が必要である。さらに、メトホルミンが非糖尿病患者の抗老化薬として使用可能かを検討するため、二重盲検法によるプラセボ対照の多施設共同研究が行われている(Targeting Aging with Metformin (TAME) 試験)[37]。メトホルミンは糖尿病治療薬としては、安全性や忍容性が高いとされているが、健康人の抗老化治療としての安全性と効果の確認は今後の課題である。

④ NAD+

NAD+は前述のように、加齢とともに低下することが示されている。NAD+前駆分子であるニコチンアミドリボシド(NR)やニコチンアミドモノヌクレオチド(NMN)の投与により、加齢性疾患が改善し、健康寿命

が延伸することが報告されている[38]。これらの作用機序は、NAD+が、Sirtuin、PARP、などのエピジェネティック修飾に関わる酵素の補酵素として機能していることが考えられる。

⑤ α-ケトグルタル酸（α-KG）

α-KGは、TCA回路の主要な代謝産物で、脱メチル化酵素の補酵素として機能する。ヒトやマウスの血漿α-KG濃度は加齢とともに減少するが、マウスでα-KGを補充すると、血液中の炎症物質の低下や健康寿命の延伸することが報告され注目された[39]。その後、α-KGによる骨粗鬆症の低下が報告され、その作用機序として、α-KGがヒストン脱メチル化酵素の補酵素として機能し、骨分化に重要な遺伝子（Bmp2、Bmp4、Nanog）の遺伝子プロモーター領域におけるH3K9me3およびH3K27me3を減少することで、これらの遺伝子を活性化していることが示された[40]。他にも、α-KGの投与により、褐色脂肪細胞への分化を決定させるPRDM16のプロモーターが脱メチル化され、褐色脂肪細胞への分化が担保されることが報告されている[41]。これらの結果から、α-KGがエピゲノムの変化にも重要な役割を担うと考えられる。ヒトでは、α-KGとビタミン類を含有するカクテル薬を4～10か月間摂取すると、エピジェネティック時計（TruAge時計）で平均約8歳若返るとの報告がなされている[42]。

⑥ スペルミジン

スペルミジンは、代謝に必須の天然のポリアミンである。マウスでは、スペルミジンの補充により、寿命や健康寿命を延命、心臓の保護作用、肝線維症や肝細胞癌の予防が報告され、ヒトでは、血圧改善、心疾患発症軽減、死亡リスクの低下に寄与する報告がある[7]。こうした効果は、スペルミジンによるDNAメチル化の変化によるものと考えられている。実際、マウスでは、高ポリアミン食を生涯にわたり投与すると、加齢に伴う異常なDNAメチル化が軽減することが示されている。

⑦ 運動

運動は健康促進に有効であることが示され、またDNAメチル化に影響を及ぼすことが分かってきた。健康人を対象として、運動によるDNAメチル化をEWASで評価した試験が4つ報告されている[43]。2つの試験では、DMPsにおいてDNAメチル化＞DNA脱メチル化の変化を認めたのに対し、1つの試験ではDNAメチル化≒DNA脱メチル化の変化を示し、1つの試験ではDMPsには変化が認められなかった。実際に運動がDNAメチル化の変化をもたらすことによって、リジュベネーション効果を発揮できるのかはまだ明確にはされていないのが現状である。これは、試験ごとに運動の強度や時間が異なることやサンプルサイズが小さいことにもよる。厳密にプロトコル化された、Gene Skeletal Muscle Adaptive Response to TrainingやWellderly Project 220の結果が待たれる。

おわりに

老化研究が盛んになされるようになった昨今、研究の目標は、私達が健康で長寿を全うできる新たな分子メカニズムを解明することである。エピゲノム変化は、まさに未解決な側面を多く含む重要な分野であるが、すでにヒトへの臨床応用への基盤となる知見も集まっている。臨床と基礎との連携を強化してさらに進めて参りたい。

参考文献

1. Lopez-Otin C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. The hallmarks of aging. Cell. 2013;153(6):1194-217.
2. Zhang W, Qu J, Liu GH, Belmonte JCI. The ageing epigenome and its rejuvenation. Nat Rev Mol Cell Biol. 2020;21(3):137-50.
3. Kane AE, Sinclair DA. Epigenetic changes during aging and their reprogramming potential. Crit Rev Biochem Mol Biol. 2019;54(1):61-83.
4. Jones MJ, Goodman SJ, Kobor MS. DNA methylation and healthy human aging. Aging Cell. 2015;14(6):924-32.
5. Feil R, Fraga MF. Epigenetics and the environment: emerging patterns and implications. Nat Rev Genet. 2012;13(2):97-109.
6. Joubert BR, Felix JF, Yousefi P, Bakulski KM, Just AC, Breton C, et al. DNA Methylation in Newborns and Maternal Smoking in Pregnancy: Genome-wide Consortium Meta-analysis. Am J Hum Genet. 2016;98(4):680-96.
7. Seale K, Horvath S, Teschendorff A, Eynon N, Voisin S. Making sense of the ageing methylome. Nat Rev Genet. 2022.
8. Day K, Waite LL, Thalacker-Mercer A, West A, Bamman MM, Brooks JD, et al. Differential DNA methylation with age displays both common and dynamic features across human tissues that are influenced by CpG landscape. Genome Biol. 2013;14(9):R102.
9. Teschendorff AE, Relton CL. Statistical and integrative system-level analysis of DNA methylation data. Nat Rev Genet. 2018;19(3):129-47.
10. Slieker RC, van Iterson M, Luijk R, Beekman M, Zhernakova DV, Moed MH, et al. Age-related accrual of methylomic variability is linked to fundamental ageing mechanisms. Genome Biol. 2016;17(1):191.
11. Horvath S. DNA methylation age of human tissues and cell types. Genome Biol. 2013;14(10):R115.
12. Hannum G, Guinney J, Zhao L, Zhang L, Hughes G, Sadda S, et al. Genome-wide methylation profiles reveal quantitative views of human aging rates. Mol Cell. 2013;49(2):359-67.
13. Field AE, Robertson NA, Wang T, Havas A, Ideker T, Adams PD. DNA Methylation Clocks in Aging: Categories, Causes, and Consequences. Mol

Cell. 2018;71(6):882-95.
14. Martin-Herranz DE, Aref-Eshghi E, Bonder MJ, Stubbs TM, Choufani S, Weksberg R, et al. Screening for genes that accelerate the epigenetic aging clock in humans reveals a role for the H3K36 methyltransferase NSD1. Genome Biol. 2019;20(1):146.
15. Shannon, C. E. A mathematical theory of communication. Bell Syst. Tech. J. 1948; 27, 623–656.
16. Rudolph KL. DNA-methylation aging at single-cell level. Nature Aging. 2021;1(12):1086-7.
17. Shahal T, Segev E, Konstantinovsky T, Marcus Y, Shefer G, Pasmanik-Chor M, et al. Deconvolution of the epigenetic age discloses distinct inter-personal variability in epigenetic aging patterns. Epigenetics Chromatin. 2022;15(1):9.
18. Planterose Jiménez B, Liu F, Caliebe A, Montiel González D, Bell JT, Kayser M, et al. Equivalent DNA methylation variation between monozygotic co-twins and unrelated individuals reveals universal epigenetic inter-individual dissimilarity. Genome Biol. 2021;22(1):18.
19. Christensen BC, Houseman EA, Marsit CJ, Zheng S, Wrensch MR, Wiemels JL, et al. Aging and environmental exposures alter tissue-specific DNA methylation dependent upon CpG island context. PLoS Genet. 2009;5(8):e1000602.
20. Raj K, Horvath S. Current perspectives on the cellular and molecular features of epigenetic ageing. Exp Biol Med (Maywood). 2020;245(17):1532-42.
21. Trapp A, Kerepesi C, Gladyshev VN. Profiling epigenetic age in single cells. Nature Aging. 2021;1(12):1189-201.
22. Acosta-Rodríguez VA, Rijo-Ferreira F, Green CB, Takahashi JS. Importance of circadian timing for aging and longevity. Nat Commun. 2021;12(1):2862.
23. Oh G, Koncevičius K, Ebrahimi S, Carlucci M, Groot DE, Nair A, et al. Circadian oscillations of cytosine modification in humans contribute to epigenetic variability, aging, and complex disease. Genome Biol. 2019;20(1):2.
24. Oh G, Ebrahimi S, Carlucci M, Zhang A, Nair A, Groot DE, et al. Cytosine modifications exhibit circadian oscillations that are involved in epigenetic diversity and aging. Nat Commun. 2018;9(1):644.
25. Levine DC, Hong H, Weidemann BJ, Ramsey KM, Affinati AH, Schmidt MS, et al. NAD(+) Controls Circadian Reprogramming through PER2 Nuclear Translocation to Counter Aging. Mol Cell. 2020;78(5):835-49.e7.
26. Schumacher B, Pothof J, Vijg J, Hoeijmakers JHJ. The central role of DNA damage in the ageing process. Nature. 2021;592(7856):695-703.
27. O'Hagan HM, Mohammad HP, Baylin SB. Double strand breaks can initiate gene silencing and SIRT1-dependent onset of DNA methylation in an exogenous promoter CpG island. PLoS Genet. 2008;4(8):e1000155.
28. Hayano M, Yang J-H, Bonkowski MS, Amorim JA, Ross JM, Coppotelli G, et al. DNA Break-Induced Epigenetic Drift as a Cause of Mammalian Aging. bioRxiv. 2019:808659.
29. Khokhlova EV, Fesenko ZS, Sopova JV, Leonova EI. Features of DNA Repair in the Early Stages of Mammalian Embryonic Development. Genes (Basel). 2020;11(10).
30. Longo VD, Di Tano M, Mattson MP, Guidi N. Intermittent and periodic fasting, longevity and disease. Nat Aging. 2021;1(1):47-59.
31. Johnson SC, Rabinovitch PS, Kaeberlein M. mTOR is a key modulator of ageing and age-related disease. Nature. 2013;493(7432):338-45.
32. Harrison DE, Strong R, Sharp ZD, Nelson JF, Astle CM, Flurkey K, et al. Rapamycin fed late in life extends lifespan in genetically heterogeneous mice. Nature. 2009;460(7253):392-5.
33. Mannick JB, Morris M, Hockey HP, Roma G, Beibel M, Kulmatycki K, et al. TORC1 inhibition enhances immune function and reduces infections in the elderly. Sci Transl Med. 2018;10(449).
34. Chung CL, Lawrence I, Hoffman M, Elgindi D, Nadhan K, Potnis M, et al. Topical rapamycin reduces markers of senescence and aging in human skin: an exploratory, prospective, randomized trial. Geroscience. 2019;41(6):861-9.
35. Martin-Montalvo A, Mercken EM, Mitchell SJ, Palacios HH, Mote PL, Scheibye-Knudsen M, et al. Metformin improves healthspan and lifespan in mice. Nat Commun. 2013;4:2192.
36. Fahy GM, Brooke RT, Watson JP, Good Z, Vasanawala SS, Maecker H, et al. Reversal of epigenetic aging and immunosenescent trends in humans. Aging Cell. 2019;18(6):e13028.
37. https://www.afar.org/tame-trial.
38. Partridge L, Fuentealba M, Kennedy BK. The quest to slow ageing through drug discovery. Nat Rev Drug Discov. 2020;19(8):513-32.
39. Asadi Shahmirzadi A, Edgar D, Liao CY, Hsu YM, Lucanic M, Asadi Shahmirzadi A, et al. Alpha-Ketoglutarate, an Endogenous Metabolite, Extends Lifespan and Compresses Morbidity in Aging Mice. Cell Metab. 2020;32(3):447-56.e6.
40. Wang Y, Deng P, Liu Y, Wu Y, Chen Y, Guo Y, et al. Alpha-ketoglutarate ameliorates age-related

osteoporosis via regulating histone methylations. Nat Commun. 2020;11(1):5596.
41. Tian Q, Zhao J, Yang Q, Wang B, Deavila JM, Zhu MJ, et al. Dietary alpha-ketoglutarate promotes beige adipogenesis and prevents obesity in middle-aged mice. Aging Cell. 2020;19(1):e13059.
42. Demidenko O, Barardo D, Budovskii V, Finnemore R, Palmer FR, Kennedy BK, et al. Rejuvant®, a potential life-extending compound formulation with alpha-ketoglutarate and vitamins, conferred an average 8 year reduction in biological aging, after an average of 7 months of use, in the TruAge DNA methylation test. Aging (Albany NY). 2021;13(22):24485-99.
43. Jacques M, Hiam D, Craig J, Barrès R, Eynon N, Voisin S. Epigenetic changes in healthy human skeletal muscle following exercise- a systematic review. Epigenetics. 2019;14(7):633-48.

Ageing associated methylome

Sae Aratani M.D., Ph.D. [1)2)], Makoto Nakanishi M.D., Ph.D. [1)]
[1)] Division of Cancer Cell Biology, Institute of Medical Science, University of Tokyo
[2)] Department of Endocrinology, Metabolism and Nephrology,
Graduate School of Medicine, Nippon Medical School

Abstract

The most characterized epigenetic hallmark is DNA methylation. The age-associated dynamic changes in DNA methylation have been identified by using various statistical methods. The altered DNA methylation patterns have been reported to associate with many age-related diseases, such as cardiovascular disease, Alzheimer's disease, and cancers. Although the precise mechanisms to reveal aging methylome is challenging, several tenable hypotheses have been put forward. Based on the understanding of these mechanisms, several drugs or components that can directly act on the methylome have been introduced. Lastly, our goal in aging research is to discover the promising strategies that make us live longer in a more youthful state. Extensive collaborative efforts between researchers and physicians are needed to achieve this goal.

Keywords：Ageing, Cellular senescence, Methylome, Age associated diseases