



JHコンテンツ

老化とDNAのメチル化

国立長寿医療研究センター
ゲノム機能解析室

下田修義

老化とは？

加齢に伴う、細胞、組織、器官の機能の不可逆的な衰え

機能は構造から生まれる

老化の原因分子

1. 加齢に伴い構造が変化する
2. その変化は次世代で回復する

DNAのメチル化

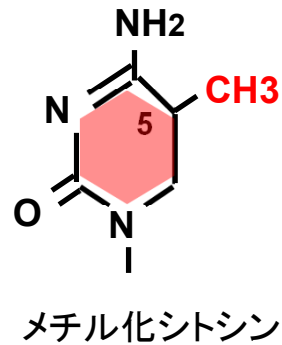
DNAのメチル化が老化原因の一つとして注目される理由

1. 加齢に伴い構造が変化する
2. その変化は次世代で回復する

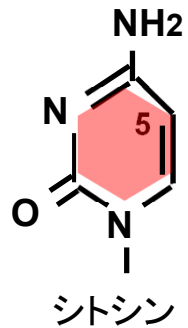
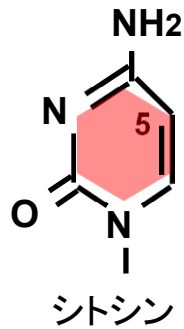
エピジェネティックドリフト/ (狭義) DNAメチル化の加齢変化

脊椎動物における標的配列: 5'- 5mCG -3'
 ϵ - 5CG -3

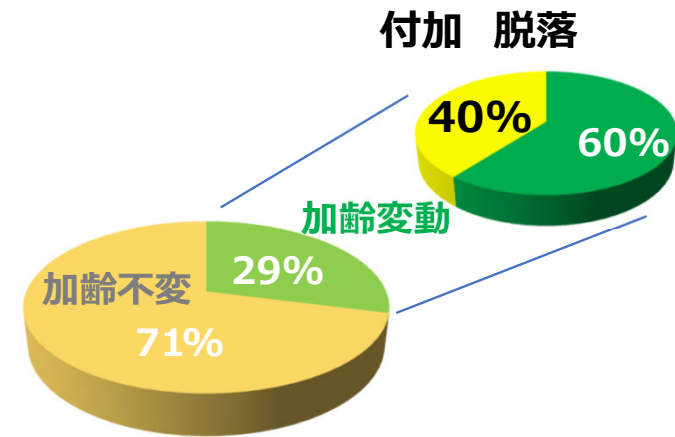
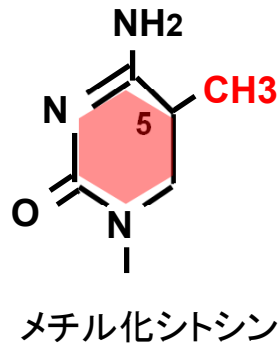
~80% の “CpG” ジヌクレオチドがメチル化されている



加齢
 →
 脱落



加齢
 →
 付加



血液DNA 45万カ所調査 / 2800万総CpG部位 = 1.6 %

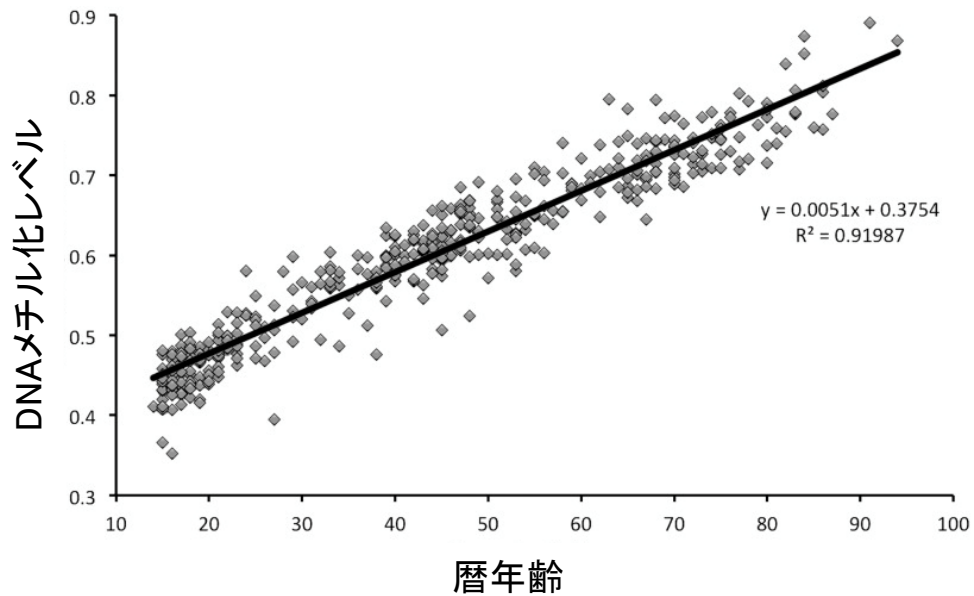
Johansson *et al.* PLoS One 8: e67378 (2013)

DNAメチル化の加齢変化とその応用

どちらも血液サンプル

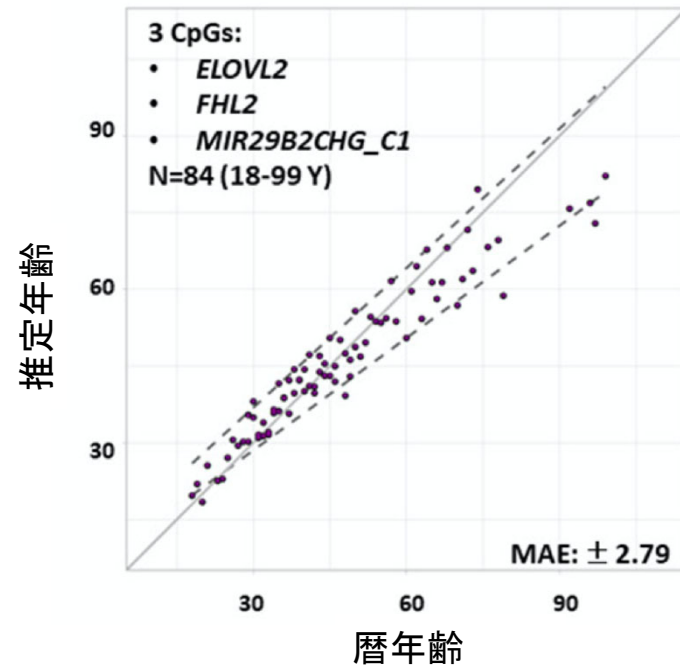
A

ELOVL2 遺伝子のプロモーター内の 1 CpG 部位



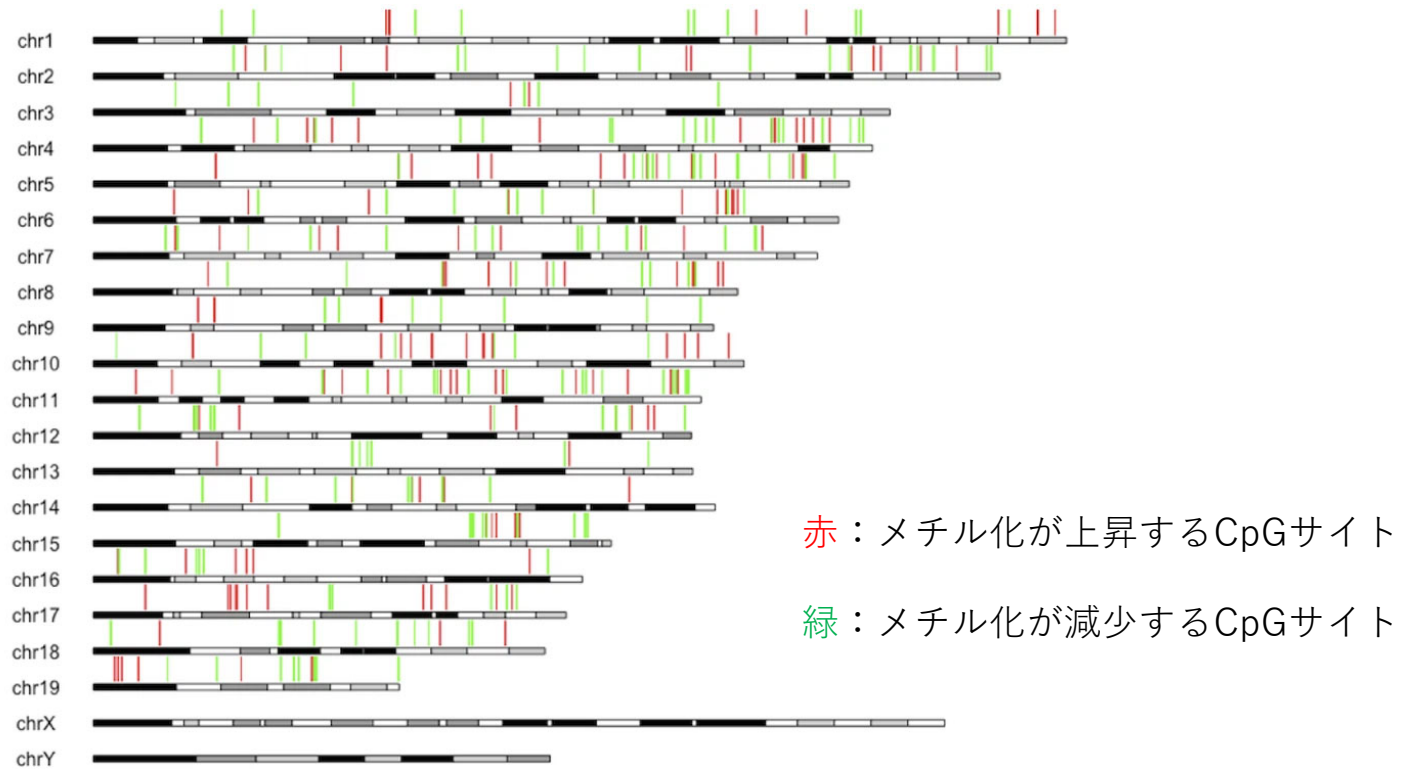
Johansson *et al.* PLoS ONE 8: e67378 (2013)

B



Freire-Aradas *et al.* Front Genet 11 (2020)

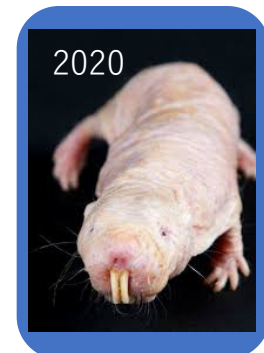
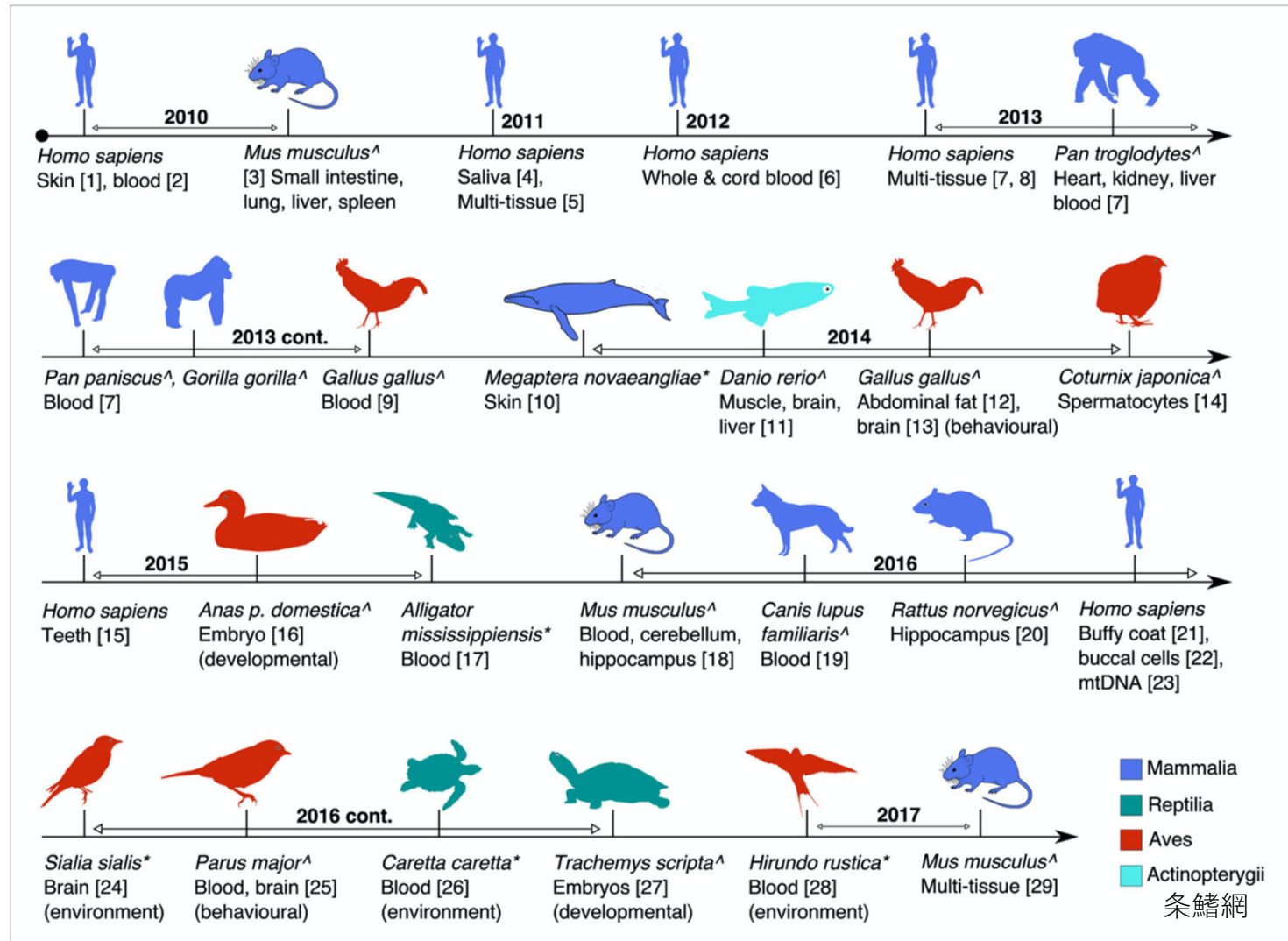
加齢に 관련된 메틸화變動を示す CpG 사이트의 分布 -마우스의 血液-



クロック CpG 部位はゲノムにあまねく存在する

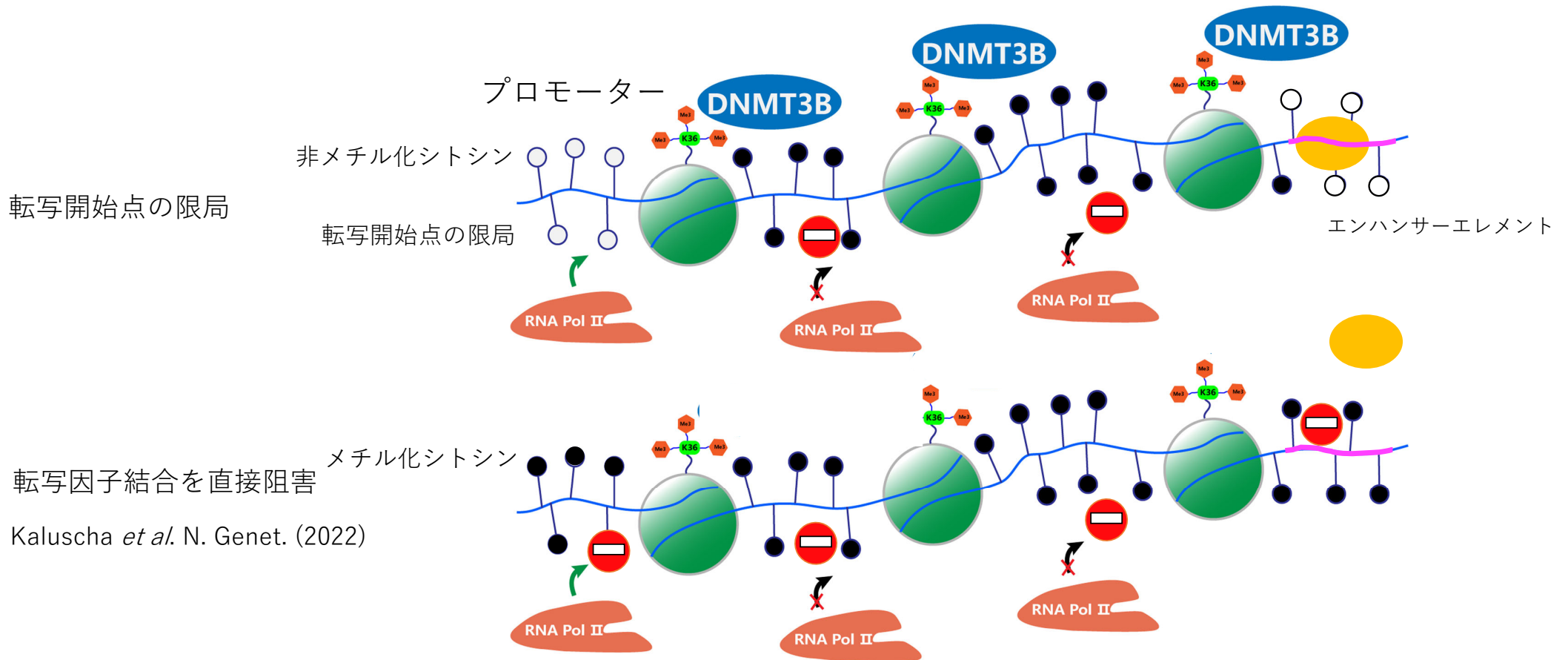
Meer *et al.* eLIFE (2018)

加齢に伴うDNAメチル化変動が観察された動物達



De Paoli-Iseppi *et al.* Front. Genet (2017)

メチル化シトシンの基本的機能 - 転写関連因子の結合阻害



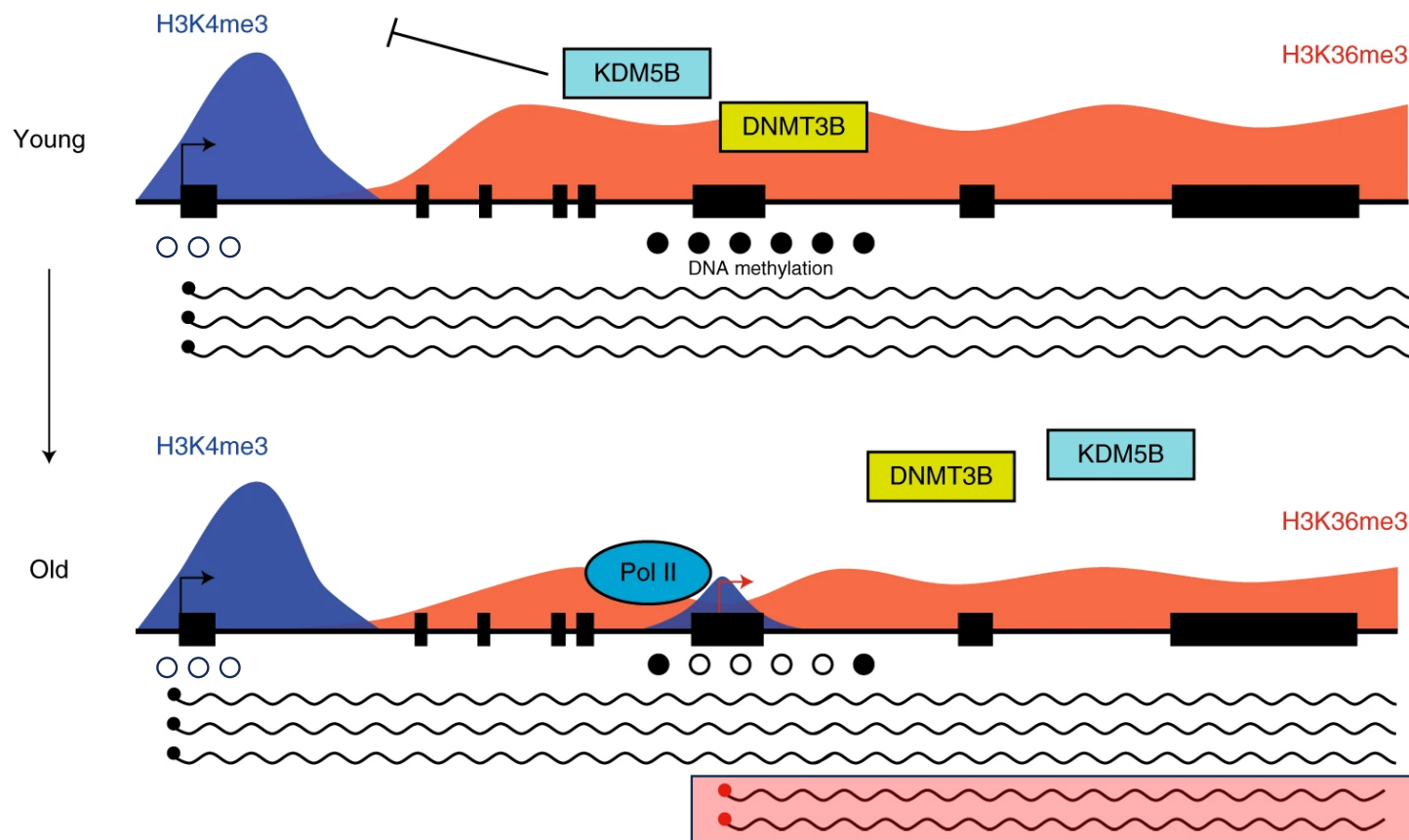
転写開始点の限局

転写因子結合を直接阻害

Kaluscha *et al.* N. Genet. (2022)

Wang *et al.* Clinical Epigenetics (2022) 改変

加齢による遺伝子内低メチル化で潜在的（クリプティック）な転写が始まる



老化原因の一つ？ 今後の検証が待たれる

MaCauley et al. *Nature Aging* 1: 684-697 (2021)
Sen et al. *Nature Aging* 3: 402-417 (2023)

DNAのメチル化が老化原因の一つとして注目される理由

1. 加齢に伴い構造が衰える（変化する）
2. その衰え（変化）は次世代で回復する

女性の年齢 \cong 卵子の年齢

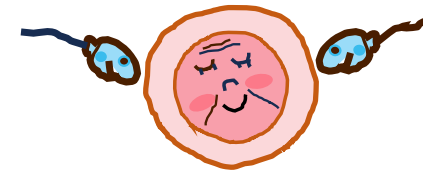
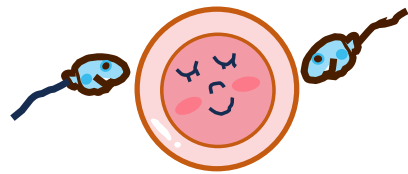
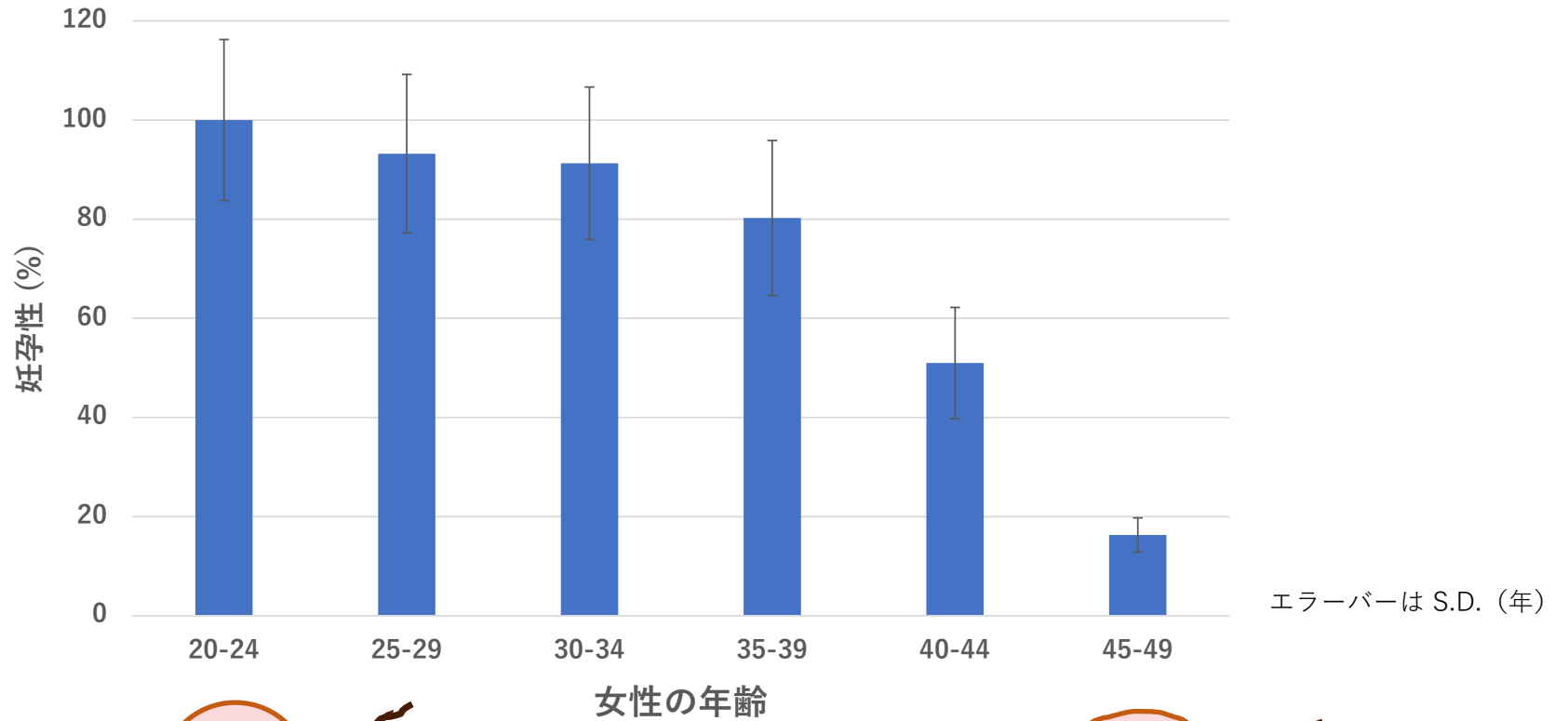


卵原細胞(oogonia)

妊娠5~6ヶ月くらいまで盛んに分裂

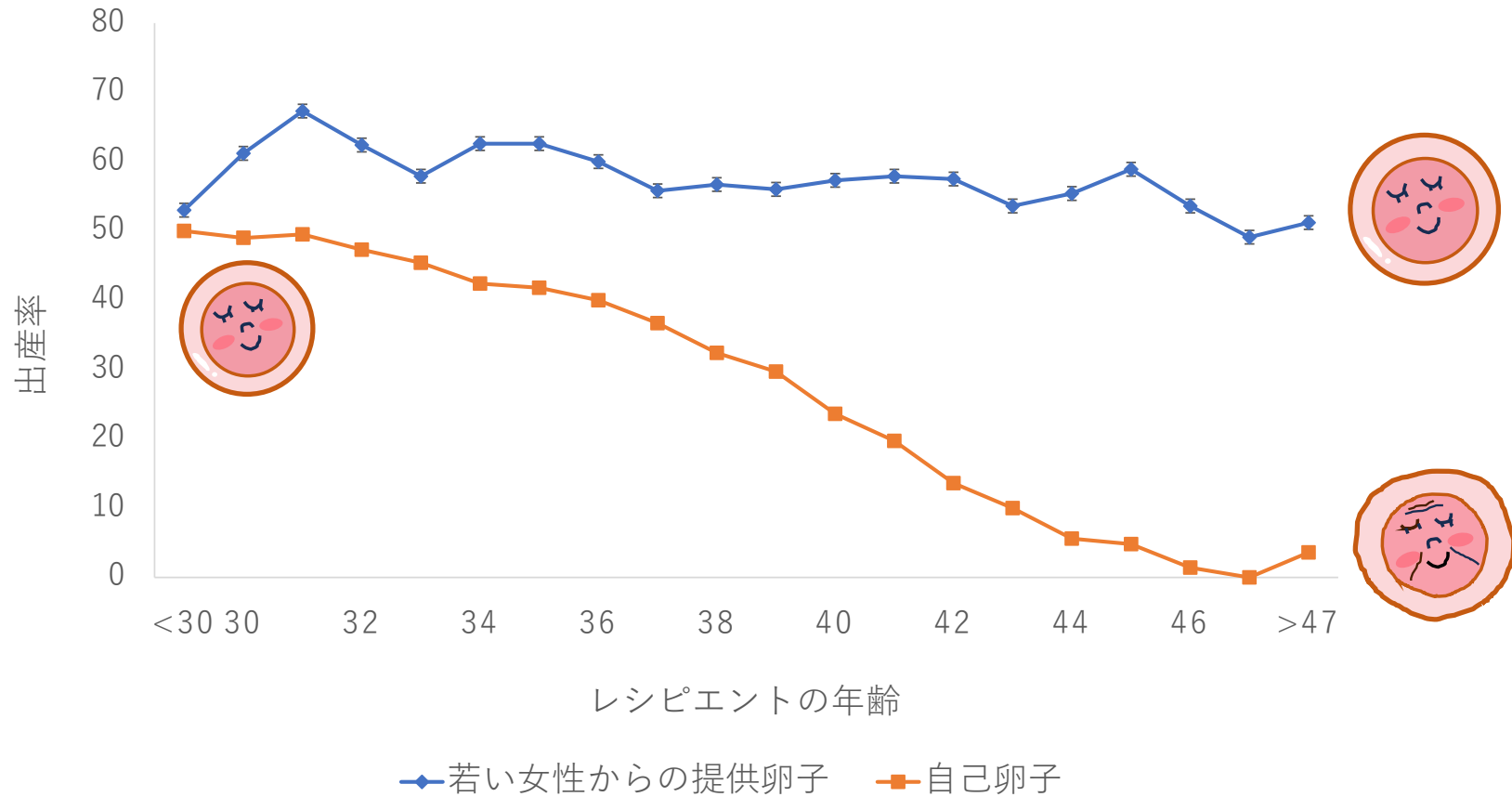
女性の年齢（≒卵子の年齢）と妊孕性（妊娠する力）の変化

Henry, L. Eugenics Quarterly (1961)を改変
Taylor & Francis の許可を得て掲載



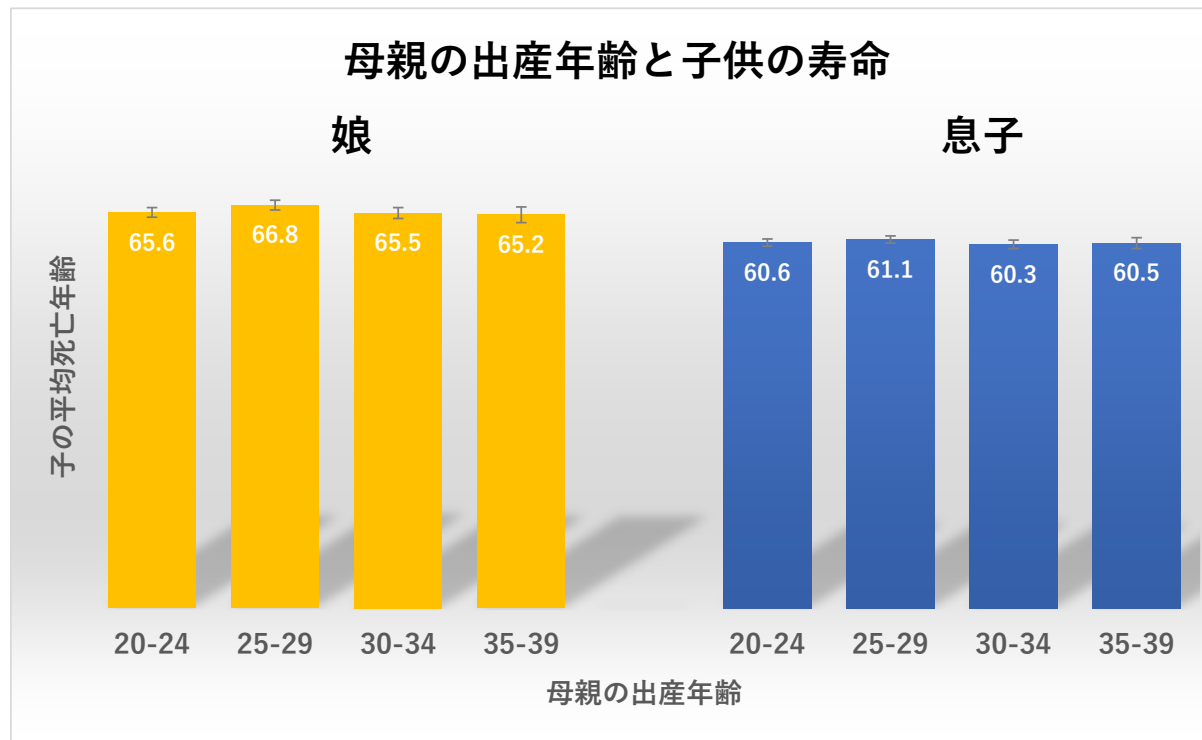
卵子は老化する

卵子は老化する：自己胚と提供胚の移植による出産率の比較



出典：米国CDC（疾病予防管理センター）2013を改変

妊娠性の低下は卵子の機能低下（老化）そのものに原因がある

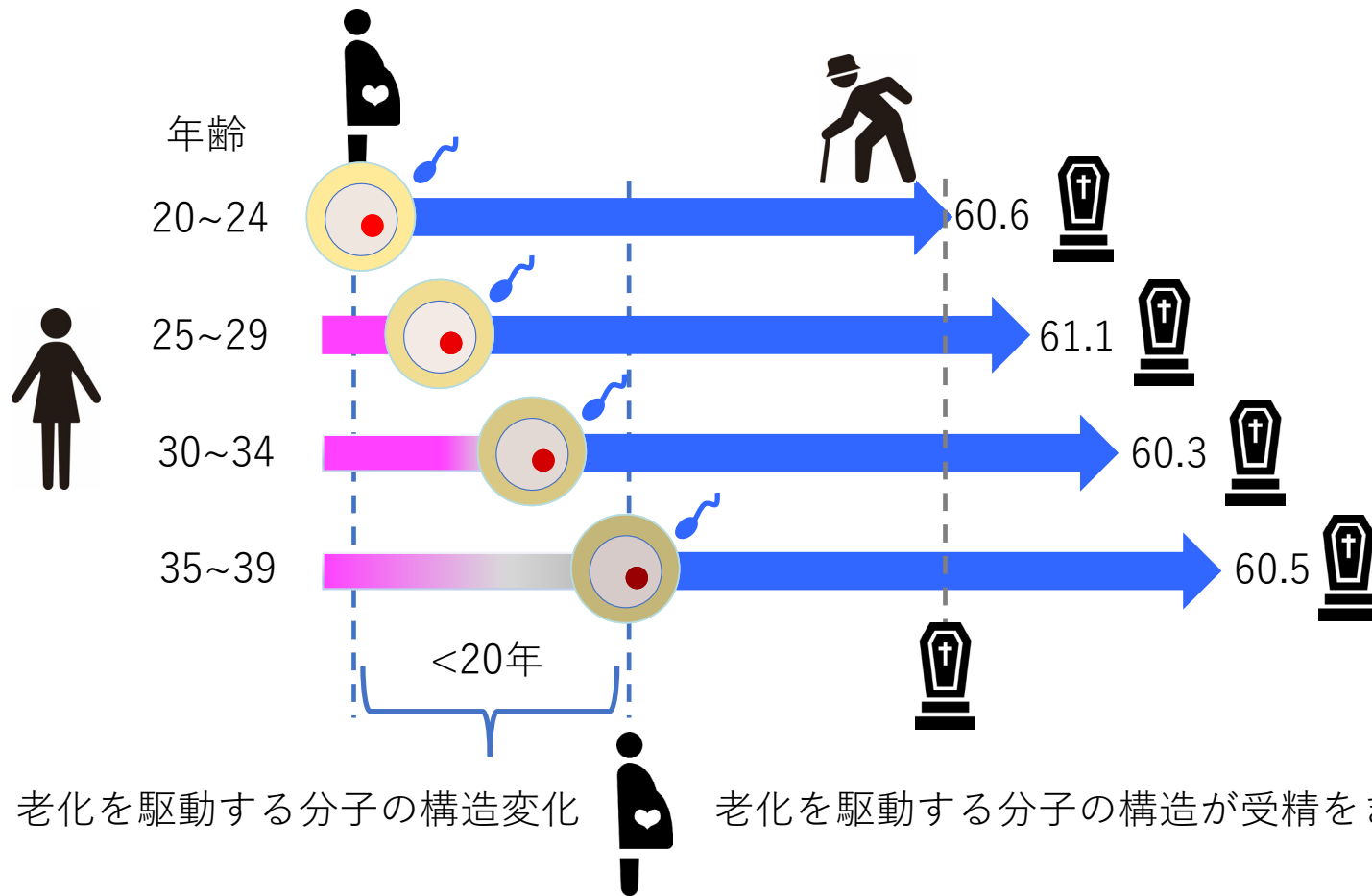


エラーバーは S.E. (年)

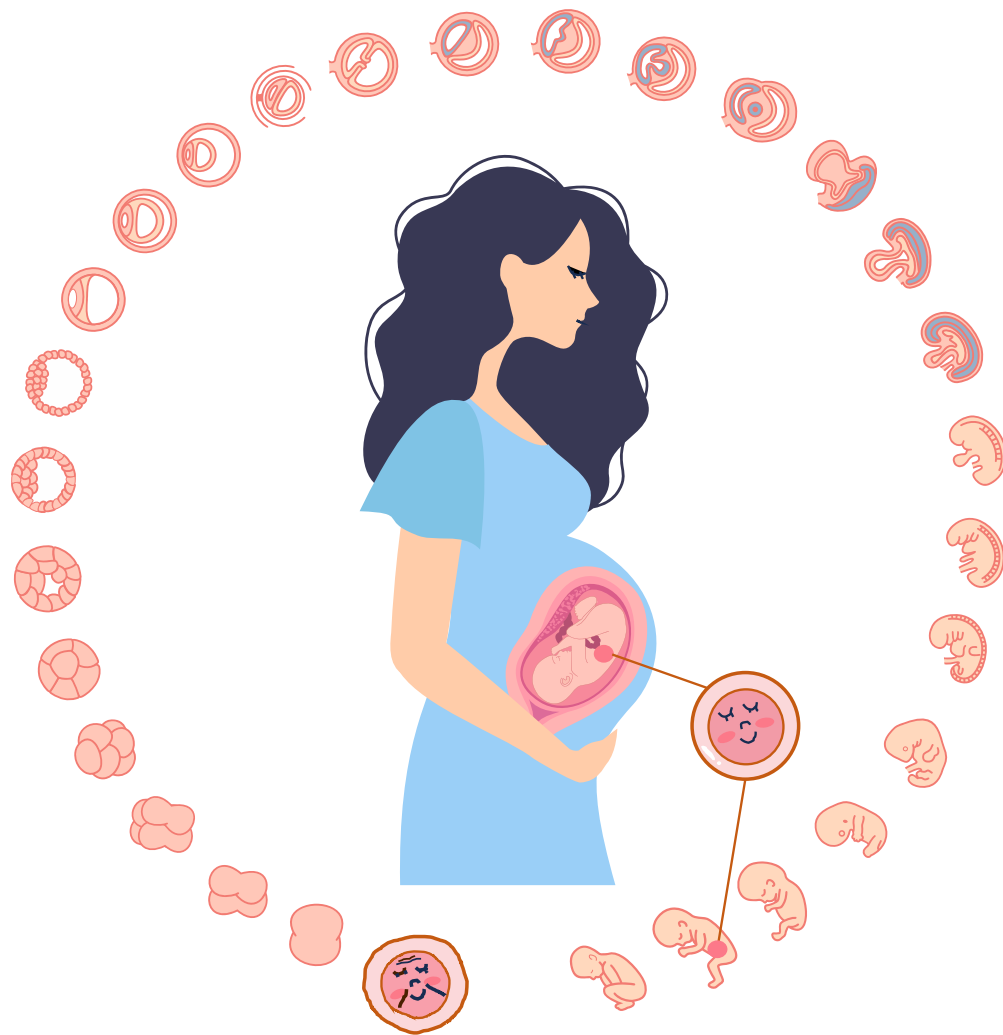
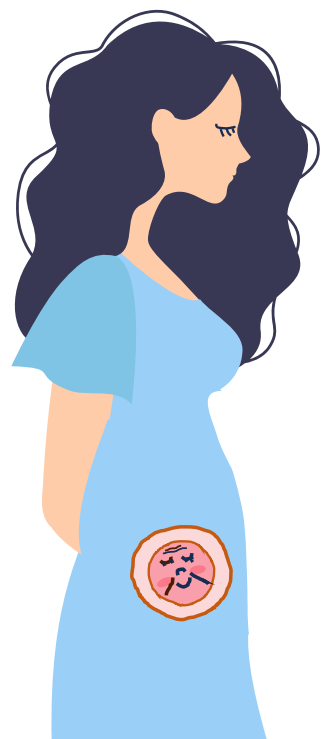
Gavrilov and Gavrilova. Reviews in Clinical Gerontology (1997)を改変
Cambridge University Pressより許可を得て掲載

母親の出産年齢 (= 卵子の老化) は子供の寿命に影響しない

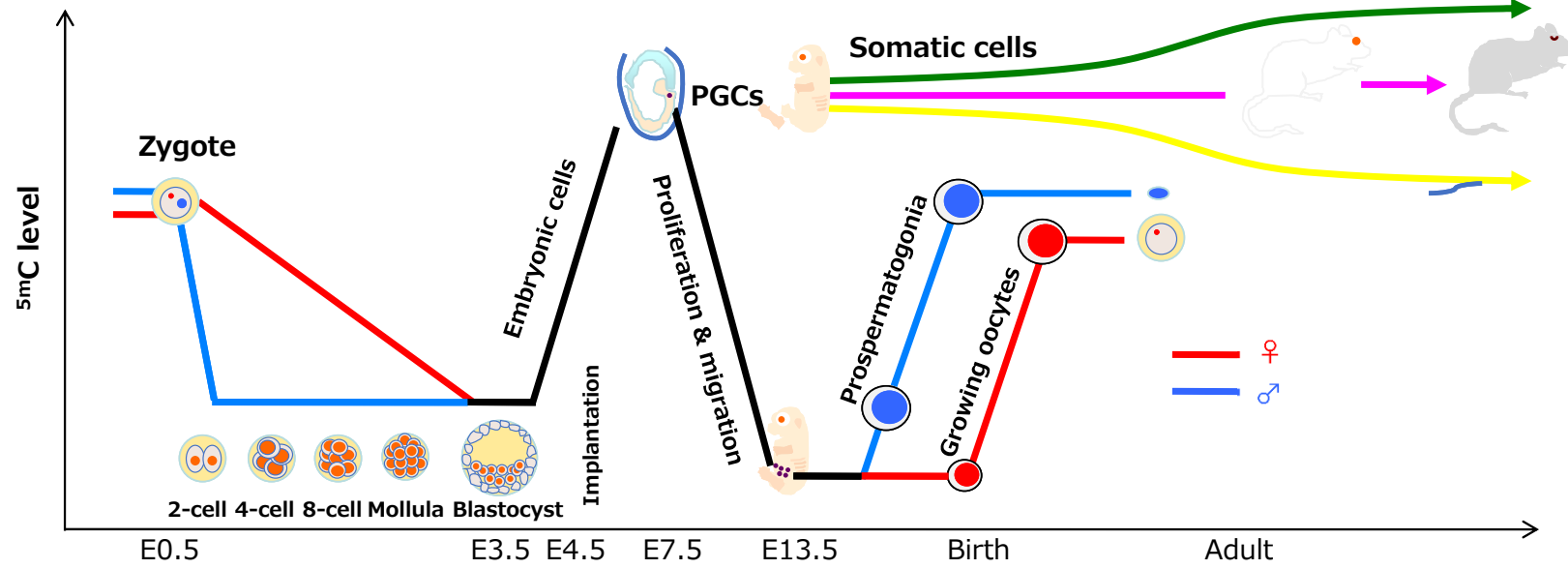
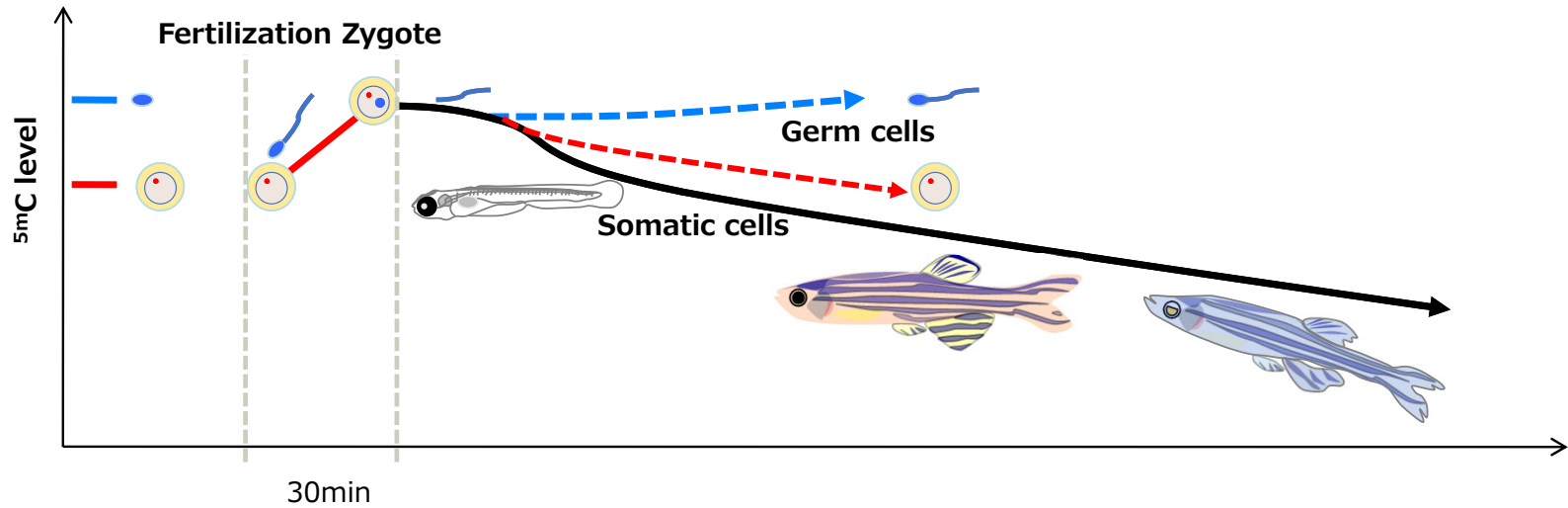
老化卵子の起死回生



老いた卵子から若い卵子が作られる
- 命をかけた離れ業 -



魚でも哺乳動物でも初期胚のうちにDNAメチル化はもとに戻る



まとめ

老化の作動原理



若返りの仕組み

