

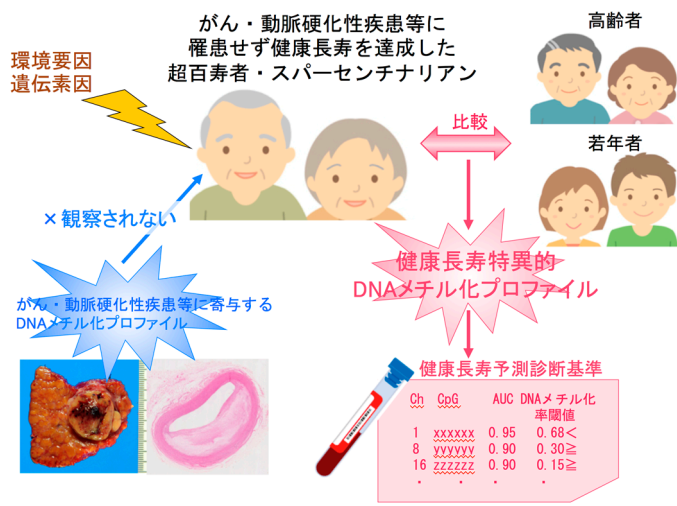
4 超百寿者エピゲノム解析による健康長寿規定要因の解明 金井 弥栄

【目的】 健康長寿は古来人類の願いであり、顕著な高齢化社会を迎える我が国では、個々人が疾病を避け健康長寿を達成できるように、健康長寿を規定する要因の解明が望まれる。本研究では、若年者・高齢者・超百寿者（105歳以上）ならびにスーパーセンテナリアン（110歳以上）の血液検体のゲノム網羅的 DNA メチル化解析結果を、生活習慣等の問診情報やゲノム情報と照合することで、生活習慣等環境要因と遺伝素因が誘導する DNA メチル化プロファイルが、健康長寿を規定する機構を解明し、予防・先制医療の基盤となる知見を得ることを目的とした。

【方法】 「慶應義塾大学医学部百寿総合研究センター」が収集し、全ゲノム解析が終了している血液検体を、「いわて東北メディカルメガバンク機構」の支援を受けて、次世代シーケンサを用いた DNA メチル化キャプチャ法によるゲノム網羅的 DNA メチル化解析（SureSelect XT Human Methyl-Seq [Illumina] によるバイサルファイトシーケンシング [84Mb、370万 CpG 対象]）に供した。本報告書作成時点で、一部検体においてシーケンシングを完了し、一部検体においてはライブラリ作製まで終了した。比較の対象として、「いわて東北メディカルメガバンク機構」が実施した、住民コホートの若年者（40～50歳程度）・高齢者（80～90歳程度）の血液検体におけるエピゲノム解析結果の提供を受けることになった。

【結果】 当研究室で蓄積してきた 2,000 検体程度の諸臓器がん組織・がん症例手術検体の非がん組織（既に発がん要因の影響を受け前がん段階にある可能性がある）・当該臓器がんを有さない症例の手術検体より得られた正常組織における DNA メチル化解析結果を再検討した。超百寿者・スーパーセンテナリアンが発がんに対する耐性を獲得しているか知るために、重点的に確認すべき CpG 部位として、肺・胃・腎・乳腺・肝等の諸臓器に共通して、前がん段階から DNA メチル化異常が起こり、その異常ががん組織そのものに継承される 489 CpG 部位を同定した。同様に、糖尿病・動脈硬化性疾患に対する耐性を獲得しているか知るために重点的に解析すべき CpG 部位の候補を、共同研究機関とともに絞り込んだ。研究体制整備に時間を要し、研究期間内に DNA メチル化キャプチャ法によるゲノム網羅的 DNA メチル化解析を全検体で完了することができなかつたが、解析は当初計画の手順で進行した。超百寿者・スーパーセンテナリアン血液検体のエピゲノムデータを取得次第、対照となる若年者・高齢者の血液検体と比較し、DNA メチル化率が異なる CpG 部位を抽出して、健康長寿特異的 DNA メチル化プロファイルと同定できると見込まれた。がん等の疾患促進的 DNA メチル化異常が、超百寿者・スーパーセンテナリアンの血液検体には認められないことが証明できると期待された。健康長寿特異的 DNA メチル化プロファイルを特徴付けるマーカー CpG 部位を絞り込めば、近未来の予防・先制医療戦略につながる「健康長寿予測診断基準」が策定できると期待された。

本研究全体の概念図



遺伝素因も加味して健康長寿が期待できるか判定し、生活習慣改善等をはかる予防・先制医療へ