

## Evaluation of short-term epigenetic age fluctuation

### エピゲノム年齢の短期変動評価

小巻翔平<sup>1</sup>, 大桃秀樹<sup>1</sup>, 八谷剛史<sup>1</sup>, 須藤洋一<sup>1</sup>, 小野加奈子<sup>1</sup>, 古川亮平<sup>1,2</sup>, 梅影創<sup>1</sup>, 大塚-山崎弥生<sup>1</sup>, 美辺詩織<sup>1</sup>, 高嶋聰<sup>1</sup>, 丹野高三<sup>3,4</sup>, 佐々木真理<sup>5,6</sup>, 清水厚志<sup>1,7</sup>

1. 岩手医科大学 災害復興事業本部 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
2. 慶應義塾大学 自然科学研究教育センター 生物学教室
3. 岩手医科大学 災害復興事業本部 いわて東北メディカル・メガバンク機構 臨床研究・疫学研究部門
4. 岩手医科大学 衛生学公衆衛生学講座
5. 岩手医科大学 災害復興事業本部 いわて東北メディカル・メガバンク機構
6. 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
7. 岩手医科大学 医歯薬総合研究所 生体情報解析部門

#### 【研究のポイント】

- 血液由来の DNA メチル化状態に基づき計算されるエピゲノム年齢が、日毎に最大で6歳変化することを明らかにしました
- エピゲノム年齢は短期的に不安定であり、一時的な数値に依存しない評価を行う必要性が示されました

#### 【概要】

DNA メチル化は DNA 分子（とくにシトシンとグアニンが並んだ部位：CpG サイト）にメチル基が付加する現象です。またメチル基が外れる場合を脱メチル化と呼びます。ヒトゲノムには約 3,000 万箇所の CpG サイトが存在し、受精以降にそれぞれがメチル化や脱メチル化を受けます。そのなかにはストレスなどの外的要因によって変化する CpG サイトも知られており、歳を重ねることで変化が蓄積します。

このような、時間の経過に伴って変化する CpG サイトに注目することで個人の暦年齢を推測ができると考え開発されたモデルをエピゲノム時計（epigenetic clock）と呼びます。さらに現在では、暦年齢ではなく生物学的な年齢（老化状態）を評価することに特化したモデルも複数開発されています。そしてこれらのモデルを用い

て計算された年齢をエピゲノム年齢と呼びます。エピゲノム年齢が暦年齢よりも進んだ状態（老化した状態）にある人は様々な疾患を発症するリスクが高い傾向にあることが報告されており、エピゲノム年齢を若く保つための生活習慣や服薬に関する介入研究が世界中で行われています。

生活習慣改善などの介入がエピゲノム年齢に与える効果を正しく評価するためには、介入無しの平常時にどの程度エピゲノム年齢が安定しているのかを知る必要があります。しかし、これまで同一個人のエピゲノム年齢の安定性の評価を目的とした研究はありませんでした。そこで本研究では、いわて東北メディカル・メガバンク機構にて論文発表した過去のデータ（Furukawa et al., 2016, DOI: 10.1038/srep26424）を再解析し、個人のエピゲノム年齢の安定性を評価しました。

解析したのは健常な日本人男性2名から3ヶ月間で合計24回採集した血液（末梢血単核球と単球）より測定したDNAメチル化情報です。エピゲノム年齢は主要な3モデルを用いて計算しました（Pan-tissue clock, Skin & blood clock, DNAm PhenoAge clock）。解析の結果、エピゲノム年齢は最も変動が大きかったDNAm PhenoAge clockの場合、最大で3ヶ月間に12.0歳、日毎に6.50歳も変動することが明らかになりました（図1および表1）。

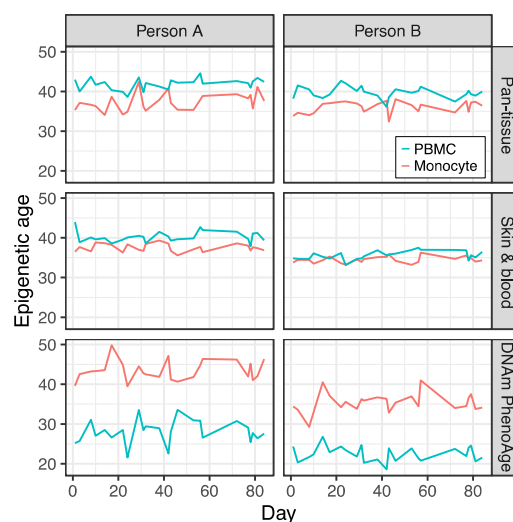


図1. エピゲノム年齢変動. 2名より得られた単球（赤）と末梢血単核球（青）のDNAメチル化情報に基づいて計算されたエピゲノム年齢.

表1. 各サンプルにおけるエピゲノム年齢変動の評価結果.

		Monocytes		PBMCs	
		Person A	Person B	Person A	Person B
Pan-tissue clock	Range	8.355	5.624	5.972	6.588
	CV	0.060	0.042	0.034	0.037
	Daily change	3.687	5.215	2.602	2.428
Skin & blood clock	Range	3.738	3.039	6.076	4.393
	CV	0.026	0.023	0.034	0.030
	Daily change	1.862	2.305	3.197	2.672
DNAm PhenoAge clock	Range	10.313	11.697	12.002	8.225
	CV	0.058	0.069	0.105	0.085
	Daily change	5.956	6.534	5.522	5.324

Range：3ヶ月間のエピゲノム年齢変動幅

CV：変動係数

Daily change：日毎の変動幅（最大値）

上記の個人内で見られるエピゲノム年齢の変動幅は、これまでに報告された生活習慣改善によって見られるエピゲノム年齢の改善（若返り）を上回ります。たとえば食生活の改善を行った介入研究では、女性において2.70歳のエピゲノム年齢の若返りが観察されました。また食事・睡眠・運動・サプリメント摂取といった網羅的な介入を8週間行った研究では、平均1.96歳の若返りが見られました。今回の結果は、エピゲノム年齢を集団ではなく個人に着目した場合に、介入の効果を上回るエピゲノム年齢の変化が、毎日生じうることを意味します。

本研究はエピゲノム年齢の有用性に疑問を示すものではありません。これまでに報告されている介入研究は、多くの対象者より得られた統計的に信頼性の高い結果が含まれ、生活習慣改善とエピゲノム年齢の若返りには関係があると考えられます。ただし、ある時期に一回のみ測定したエピゲノム年齢を個人レベルで介入に利用する場合には注意が必要です。一時的な数値に左右されず、変動することを前提とした長期的な観察が重要であると考えられます。また、今後は短期的なエピゲノム年齢の変動を生じないような安定性の高いモデルの開発も期待されます。