



第349回 発生研セミナー

【日時】 2月8日（金） 16:00~17:00

【会場】 発生医学研究所 1階カンファレンス室

老化を誘導する DNA 損傷によるエピゲノム自己同一性破綻

The alteration of epigenetic identify driven by DNA damage induces aging

慶應義塾大学医学部眼科学教室 特任講師

早野 元詞 博士 Dr. Motoshi Hayano

DNA の共通一次配列から異なる遺伝子発現パターンによって臓器特異的な機能が形成される。このアイデンティティ(自己同一性)はヒストンや DNA の修飾といったエピゲノムによって構築されているが、老化によって変化する。先進国において人口の老齢化が急速に進行しており、神経変性疾患、癌、心臓疾患、糖尿病、サルコペニアなど加齢に伴う老化関連疾患が社会的な問題となっている。これらの疾患と歩行や認知能力を含めたフレイルの理解と治療薬が求められるが、老化に伴い臓器の機能が失われていく共通の分子機構としてエピゲノム変化が存在する。Harvard Medical School, David A. Sinclair 研究室において DNA 損傷依存型エピゲノム変化による老化モデル、ICE (Inducible Changes in Epigenome) が構築されている。ICE マウスでは I-PpoI と呼ばれるエンドヌクレースがマウスの若い時期に3週間だけ誘導される。その結果、DNA 変異非依存的に記憶、筋肉、視力、骨密度の低下、白髪など老化関連する組織の機能低下が引き起こされ、老化の表現系が促進される。さらに筋肉や脳において代謝や炎症に関する遺伝子変化が観察され、H3K27ac や H3K56ac などのヒストン修飾や DNA メチル化において炎症細胞様エピゲノムとなる。エピゲノム自己同一性喪失が老化や疾患をどのように誘導するのか、またその可逆性について議論したい。

In mammals, numerous epigenetic changes have been noted during aging, including DNA methylation, histone modifications, and gene expression changes. However, the mechanism that drive these epigenetic changes and whether they contribute to aging is still debated. In mammals, evidence is accumulating that the relocation of chromatin factors in response to DNA damage is a major upstream cause of the gene expression changes that occur during aging (the “RCM” hypothesis). We have developed a novel model called the “ICE mouse” (for inducible changes in epigenetics) that allows us to induce a few DNA cuts in non-coding regions of the mouse genome across all tissues, then switch the system off and monitor the effects on tissues and age-related physiology. Consistent with the RCM hypothesis, ICE mice exhibit an early onset of metabolic changes, decreased bone density, muscle and brain function, cataracts, skin aging, and frailty, among other effects consistent with aging. RNA-seq and ChIP-seq experiments indicate that lipid metabolism and inflammation pathways are involved and that changes to the binding of FOXO1 and CTCF, two transcription factors involved in metabolic and stress responses, are an underlying cause of the epigenetic and gene expression changes seen during aging of ICE and wildtype mice. These experiments are consistent with epigenetic change driven by DNA repair as an upstream cause of aging in mammals. Further work will assess whether this process can be slowed or reversed using known and novel agents that reprogram cells to a more youthful epigenetic state.

<References>

1. Oberdoerffer P, Sinclair DA, et al. SIRT1 redistribution on chromatin promotes genomic stability but alters gene expression during aging. *Cell* 135: 907-918, 2008.
2. Mills KD, Sinclair DA, Guarente L. MEC1-dependent redistribution of the Sir3 silencing protein from telomeres to DNA double-strand breaks. *Cell* 97: 609-620, 1999.

本研究はH30年度「発生医学の共同研究拠点」の採択課題です。

(後援：生命科学研究部附属 健康長寿代謝制御研究センター)

【連絡先】 発生医学研究所 細胞医学分野 中尾光善 (内線6800)