

## 加齢に伴いゲノムはどのように変化するのか

### 1. 発表者：

和多田 江理子（東京大学大学院理学系研究科 生物科学専攻 修士課程2年：研究当時）  
李 思涵（東北大学大学院薬学研究科 遺伝子制御薬学分野 博士課程1年）  
堀 優太郎（東京大学定量生命科学研究所 ゲノム再生研究分野 特任研究員）  
藤木 克則（東京大学定量生命科学研究所 ゲノム情報解析研究分野 助教）  
白髭 克彦（東京大学定量生命科学研究所 ゲノム情報解析研究分野 教授）  
稲田 利文（東北大学大学院薬学研究科 遺伝子制御薬学分野 教授）  
小林 武彦（東京大学定量生命科学研究所 ゲノム再生研究分野 教授）

### 2. 発表のポイント：

- ◆若いマウスと高齢のマウスのゲノム（リボソーム RNA 遺伝子）を比較して変化を調べた結果、DNA のメチル化の上昇、遺伝子の発現量の低下、DNA 配列の変化（変異）を発見した。
- ◆高齢マウスで発見したリボソーム RNA 遺伝子の変異を酵母菌に導入したところ、酵母菌の寿命が短縮した。このような変異の蓄積が老化の原因になっている可能性がある。
- ◆なぜ老化すると細胞の働きが低下するのか、その1つの原因が解明できた。ヒトの細胞でも同様のメカニズムが働いていると予想され、老化に伴う疾患の治療薬の開発などに繋がる可能性がある。

### 3. 発表概要：

なぜ年をとると病気になりやすくなったり、いわゆる衰えを感じるのだろうか？その原因を探るため生物の設計図であるゲノム、中でも特に遺伝子数が多く変化が激しいリボソーム RNA 遺伝子に注目して調べた。

東京大学定量生命科学研究所の小林武彦教授、白髭克彦教授らは、東北大学大学院薬学研究科の稲田利文教授らとの共同研究により、若いマウスと高齢マウスのリボソーム RNA 遺伝子を比べたところ、DNA メチル化の上昇、遺伝子の発現量の低下、DNA 配列の変化（変異）を発見した。興味深いことに高齢マウスで見つかった変異を酵母菌に導入したところ、酵母菌の寿命が短縮した。リボソーム RNA 遺伝子に起こる変異がマウスでも老化の一要因になっていると考えられる。またヒトとマウスのリボソーム RNA 遺伝子は非常によく似ていることから、ヒトでも同様に老化の原因となっていると予想され、人の老化に伴う疾患の治療薬の開発などに繋がる可能性がある。

### 4. 発表内容：

人はなぜ高齢になると病気にかかりやすくなったり、体力が低下したり、いわゆる衰えを感じるのだろうか？人類のみならず地球上のほとんどの生き物は同じような衰え（老化現象）を示す。つまり生物の共通の宿命である。

その共通の老化メカニズムを探る鍵にヒトの早期老化症（注1）という遺伝病がある。この病気の患者は健常者に比べて老化現象が早く現れ、寿命も短い。早期老化症には7つの種類が知られており、その全ての原因遺伝子もすでにわかっている。興味深いことに7種の原因遺伝子のうち6種は、生物の設計図であるゲノムの修復・維持（注2）に関わる遺伝子である。このことからゲノムの安定維持が寿命の維持に重要であることがわかっていた。しかし、実際に、

人をはじめとする哺乳動物細胞では加齢に伴いゲノムがどのように変化するのか、またその変化が老化や寿命にどのような影響を及ぼすのかはよくわかっていない。

一方、単細胞生物である出芽酵母（注3）では、リボソーム RNA 遺伝子（注4）の安定性が、老化および寿命に影響を与えることがこれまでの研究から明らかになっている。リボソーム RNA 遺伝子はタンパク質を作る「翻訳装置—リボソーム（注5）」の遺伝子で、ゲノムの中でもっとも遺伝子数が多く、かつ変化しやすい領域である。また、ヒトの早期老化症の原因遺伝子と同等の働きを持つ酵母の遺伝子を破壊すると、ヒト同様、寿命短縮の効果およびリボソーム RNA 遺伝子の変化が見られる。このことからゲノムの安定性が引き起こす細胞の老化現象はヒトも酵母も基本的には同じメカニズムで引き起こされていると考えられている。

東京大学定量生命科学研究所の小林武彦教授、白髭克彦教授らは、東北大学大学院薬学研究所の稲田利文教授らとの共同研究により、若いマウスと高齢マウスのリボソーム RNA 遺伝子を比べたところ、メチル化された DNA の増加、遺伝子の発現量の低下、DNA 配列の変化（変異）を発見した。加齢に伴うメチル化増加、遺伝子の発現量の低下についてはこれまでも報告されていたが、配列の変化（変異）については初めての発見である。これら高齢マウスで見つかったリボソーム RNA 遺伝子の変異と老化および寿命との因果関係を調べるため、それらの変異を酵母菌のリボソーム RNA 遺伝子に導入したところ、興味深いことに酵母菌の寿命が短縮した。

以上のことから、リボソーム RNA 遺伝子に起こる変異が老化の1要因になっていると考えられる。酵母とマウスのリボソーム RNA 遺伝子は、機能はもちろん配列もよく似ていることから、導入された変異が同様のメカニズムでマウスの細胞の機能低下を引き起こしていると予想される。このようなりボソーム RNA 遺伝子の変異が加齢に伴い蓄積され、細胞の機能低下、さらには組織、器官、個体の衰えを引き起こしていると推察される。さらにヒトのリボソーム RNA 遺伝子とマウスのそれとは非常によく似ているので、やはり同様な加齢に伴う配列の変化が起こっており、それらが最終的に個体の衰えを引き起こしていると予想される。

以上の研究から、今後変異を抑制する、あるいはリボソームの機能を補填するような薬剤が開発されれば、加齢に伴う衰えや加齢に伴う疾患の発症を多少なりとも緩和できることが期待される。

## 5. 発表雑誌：

雑誌名：「Molecular and Cellular Biology」（オンライン版：10月26日）

論文タイトル：Age-dependent ribosomal DNA variations in mice

著者：Eriko Watada, Sihan Li, Yutaro Hori, Katsunori Fujiki, Katsuhiko Shirahige, Toshifumi Inada, and Takehiko Kobayashi\*

DOI 番号：https://doi.org/10.1128/MCB.00368-20

アブストラクト URL：https://mcb.asm.org/content/early/2020/09/04/MCB.00368-20

## 6. 問い合わせ先：

東京大学定量生命科学研究所 ゲノム再生研究分野

教授 小林 武彦（こばやし たけひこ）

TEL: 090-8457-1168 FAX: 03-5841-8472

E-mail: tako2015@iqb.u-tokyo.ac.jp

## 7. 用語解説：

(注1) ヒト早期老化症：ウェルナー症候群、ブルーム症候群、色素性乾皮症など現在まで7種ほど知られている。一般的に思春期までは正常だが、以降老化が加速し、平均寿命はウェルナー症候群の場合には50歳前後である。ほとんどの原因遺伝子は紫外線など様々な要因で傷ついたDNAの修復に関わる。

(注2) ゲノムの修復・維持：ゲノムとは生物のもつ全遺伝情報（遺伝子）でDNAの塩基配列として維持されている。DNAの複製時のエラーや活性酸素、放射線、紫外線などにより常に損傷を受けている。大部分は修復酵素により直されるが、一部は直し損ないが必ずあり、配列が変化する。これを変異と呼ぶ。時間とともにそれらの変異が蓄積して、がんや老化の原因になるが、老化については因果関係がよくわかっていない。

(注3) 出芽酵母：単細胞のカビ、キノコの仲間。パンの発酵、アルコール飲料、醤油、など食生活に欠かせない生物。真核細胞のモデル生物としてもっともよく研究されている。老化現象を示し、寿命は約2日間。

(注4) リボソームRNA遺伝子：リボソーム（注5）の作用の中心を担うRNA分子を作る遺伝子。リボソームRNAは細胞の中のRNA分子の半分以上を占めるため、その遺伝子も1つではならず、数百個が並列に並んで染色体上に存在する最多反復遺伝子。その繰り返し構造のため、もつれたり切れたりすることによる傷が生じやすく、変異が起こりやすい、壊れやすい領域になっている。酵母ではリボソームRNA遺伝子の安定性を向上させると寿命が延長し、逆に低下させると短縮することがわかっている。マウスの抗老化遺伝子サーチチェーンもリボソームRNA遺伝子の安定性の維持に働いている。

(注5) リボソーム：遺伝情報を読み取ってタンパク質を合成する粒子。すべての生物が持つ、もっとも重要で基本的な装置の1つ。約80種類のリボソームタンパク質と反応の中心を担うリボソームRNAからなる。