

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 29 日現在

機関番号：15401

研究種目：基盤研究(B) (特設分野研究)

研究期間：2014～2016

課題番号：26310106

研究課題名(和文) テロメア遺伝子年齢を加齢個体差の客観的指標として用いたネオ・ジェロントロジー研究

研究課題名(英文) Aging research using telomere age

研究代表者

田原 栄俊 (Tahara, Hidetoshi)

広島大学・医歯薬保健学研究院・教授

研究者番号：00271065

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,400,000円

研究成果の概要(和文)：テロメアGテール長は、テロメア長と比較してさらに加齢疾患の罹患率を予測できる可能性を見いだした(EBioMedicine 2(8): 960-967, 2015)。さらに、テロメアGテール長が心血管病、脳卒中、認知症などの病気の発症リスクを評価する新規バイオマーカーとなる可能性が高いことを明らかにした。慢性腎疾患CKDでの前向き研究で、Gテール長の短縮が、血管イベントのリスクファクターになることを見いだした(CJASN 9, 2117-2122, 2014)。

研究成果の概要(英文)：We discovered a non-invasive surrogate marker that could predict an increased risk of future cardiovascular disease, stroke, dementia, and death. Telomere G-tail length is associated with age and vascular risk factors, and might be superior to total telomere length as a marker of endothelial dysfunction and ARWMC severity. Telomere G-tail length might be a promising biomarker of age-associated disease.

研究分野：テロメア、エクソソーム、がん、マイクロRNA

キーワード：テロメア Gテール 加齢 遺伝子年齢 健康寿命 未病

1. 研究開始当初の背景

社会の高齢化に伴いエイジングの個人差（個人の加齢度合いの違い）が大きく同一年齢でも予防法や対策に違いがあると考えられているが、これらの個人差が起因するネオ・ジェロントロジーの学術的研究は定量的に行われていないことが問題視されている。このような観点で、これまで老年学（ジェロントロジー）によって探究されてきたものをベースにしつつも、加齢の度合い変化を定量的に行う方法を見だし、それらを元に極めて多様な高齢化社会の実態調査を様々な観点から行うことが重要である。しかし、これまでにそのような客観的な評価を行うことのできるユニバーサルな物差しとなる評価方法がなかったため、高齢者の諸問題を解決する具体的な方策がおこなえず、不十分な個人レベルの疾患予防対策など様々な高齢者問題を生み出している。

科学技術基本計画において、我が国が直面する重要課題の達成のための方策の推進として、「安全かつ豊で質の高い国民生活の実現」があげられているが、将来にわたる持続的成長と社会の発展の実現のためには、ライフインベーションの推進が不可欠である。その中でも、1) 革新的な予防法の開発、2) 新しい早期診断マーカー、3) 安全で有効性の高い治療実現、4) 高齢者、障害者、患者の生活の質（QOL）の向上などが重要視されている。高齢社会を迎えた現代において、癌や加齢疾患は増加の一途をたどっており、質の高い国民生活を送るためには、元気で健康な生活を維持することが極めて重要である。その為には疾患の「予防」と「早期発見」「早期治療」することが極めて重要であるが、それを実現するためには特に予防と早期発見において次のような問題点がある。

- ① 予防は、疾患の罹患率低下において重要であるが、疾患になりやすい体質かどうかを客観的に評価する方法がないために、説得力ある予防に向けた取り組みが社会全般で遅れている。
- ② 加齢に伴いリスクが増加する疾患の個人レベルの罹患リスクを測定する共通のバイオマーカーがなく、疾患の予防を行う上での個人レベルの疾患罹患リスク評価の方法がない為、治療期間が長期化し治療に高額の医療費がかかり、国民医療保険制度の大きな課題となっている。

2. 研究の目的

本研究は、超高齢社会における多様な高齢者像の視点に立った「ネオ・ジェロントロジー」における問題点である「加齢の個人差の物差し」として、「遺伝子年齢」を一つの尺度として用いることの意義を明らかにすることを最大の目的とする。具体的には、これまで研究代表者の研究成果である世界初のテロメア自動測定機を用いて「末梢血リンパ球テロメア長」を測定し「遺伝子年齢」を算出し、多様な高齢者像の相違を解析する上での

「加齢の個人差」の尺度として有用であることを明らかにする(図1)。

本研究の成果は、多様な高齢者像の視点に立った「ネオ・ジェロントロジー」解析のための加齢の個人差の世界スタンダードとなる可能性を秘めている。

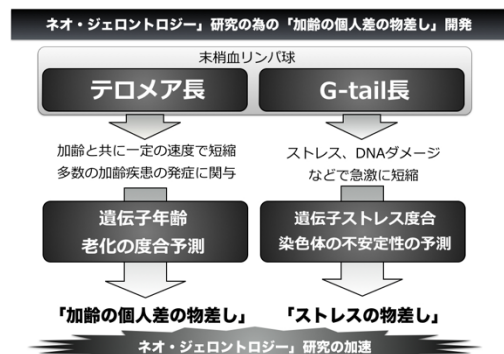


図1 テロメアとGテール長

さらに、加齢の個人差は、細胞レベルのストレスへの対応力にも差異が出ることから、益々増加するストレス社会が原因で起こる疾患のリスクを、染色体に対するストレスを評価することができる「末梢血リンパ球Gテール長」を用いて評価し、多様な高齢者像の相違と共に評価し疾患の予防方法となり得るかを明らかにする。

高齢者や高齢社会の諸問題を解決するために生まれた学際的学問である「ジェロントロジー」をさらに発展させるためには、「加齢の個人差の物差し」のみならず、その結果をふまえた対策が重要になる。そのため、加齢の個人差に起因する超高齢社会での疾患増加を早期に予防し、元気で生活できる高齢社会に貢献するための加齢疾患の「予防」「早期発見」の重要性を個人レベルで認識させる方策を構築することが重要である。そこで、本研究では、上記の「遺伝子年齢算出」と「染色体ストレス測定」の結果を踏まえて、オーダーメイドの加齢治療を試み、その改善結果を再度「テロメア長」と「Gテール長」の測定により客観的に評価し予防に役立てられるかどうかを検証することを第二の目的とする。また、アルツハイマーなどの現代社会の重要疾患について、これまでの研究成果を生かして血漿中のマイクロRNAを早期発見する試みも行う。

3. 研究の方法

本研究では、世界初のテロメア長自動測定装置を用いて、テロメア長およびGテール長を測定する。この方法は、血液中のリンパ球からDNAを精製して、それを下記の論文でしめすG-tail Telomere HPAを用いて定量的に測定する (Tahara, H., M. Kusunoki, Y. Yamanaka, S. Matsumura, and T. Ide. 2005. G-tail telomere HPA: simple measurement of human single-stranded

telomeric overhangs. *Nat Methods* 2:829-31.)。

本技術は、「テロメア長」と「Gテール長」を同時に測定できる技術であり、「テロメア長」で加齢を評価する「遺伝子年齢」を算出、「Gテール長」で染色体にかかるストレスの度合いを評価する。この2つの測定が本研究の柱となるものである。

4. 研究成果

テロメアGテール長を測定する技術は、非常に難しく実用化している方法は、G-tail telomere HPA (Hybridization Protection Assay) 以外にない。G-tail telomere HPA は、HPA の技術を応用した画期的なテロメアG-tail の測定方法であり、自動機の開発にも実用化に成功している。この自動測定機は、96ウェルフォーマットで2プレートを一度に測定できるハイスループット系が完成し、臨床材料などをもちいた多検体サンプルにも対応できる方法である。本研究では、テロメアGテールは、血管内皮機能が障害されている患者や広範囲な大脳白質病変を有する患者で顕著に短縮することを明らかにした

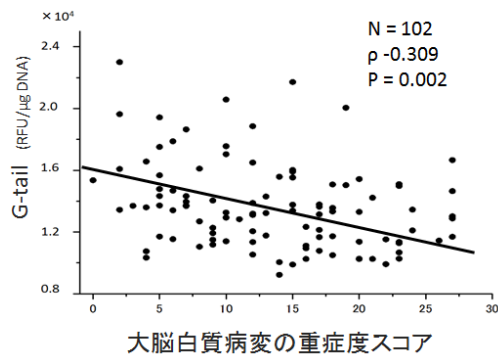


図2 大脳白質病変でのGテール長

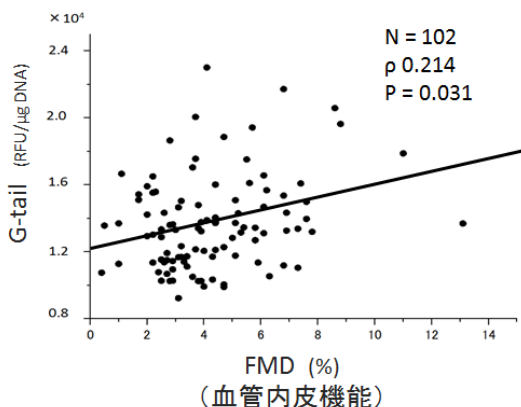


図3 血管内皮機能の低下によるGテール長の短縮

(図2)。具体的には、テロメアGテール長は、頭部MRIで評価した大脳白質病変の重症度に関連することを見いだした。血管内皮機能評価で用いられる血流依存性血管拡張反応(FMD)は、テロメア長よりも顕著にGテール長と関連することも見いだした(図3)。具体的には、染色体の最末端DNA (DNAの一番

端)のテロメアGテールは、血管内皮機能が障害されている患者や広範囲な大脳白質病変を有する患者で顕著に短縮することを報告した(図4)。同時に、テロメアGテール長が、血管内皮機能評価で用いられる血流依存性血管拡張反応(FMD)と関連することも報告した。つまり、テロメアGテール長は、頭部MRIで評価した大脳白質病変の重症度に関連することを明らかにできた。さらに、透析などが必要な慢性腎疾患の患者は、前向き研究によりGテール長が短縮していた患者で顕著に心血管イベントのリスクが極めて高く、心血管イベントの有用なリスク評価因子となることを見いだした。これらの知見は、テロメアGテール長測定が、加齢に伴う様々な疾患で、疾患発症前から暴露されているストレスによりテロメアGテール長が短縮しているものと推察される。つまり、テロメアGテール

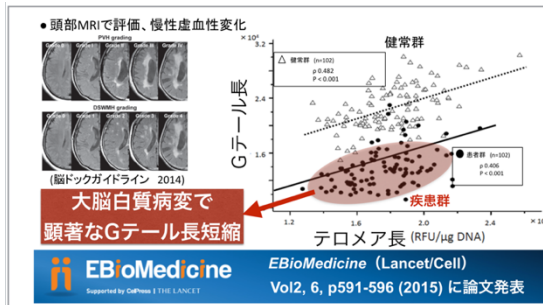


図4 大脳白質病変患者におけるGテール長短縮

長は、未病を検知し、そのリスクを評価する測定法になるものと思われる。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計17件)

1. Tahara H. (2017) Telomere G-Overhang Length Measurement Method 2: G-Tail Telomere HPA. *Methods Mol Biol.* 2017;1587:63-69. 査読有
2. Bogdan Mateescu, Emma J. K. Kowal, Bas W. M. van Balkom, Sabine Bartel, Suwendra N. Bhattacharyya, Edit I. Buzás, Amy H. Buck, Paola de Candia, Franklin W. N. Chow, Saumya Das, Tom A. P. Driedonks, Lola Fernández-Messina, Franziska Haderk, Andrew F. Hill, Jennifer C. Jones, Kendall R. Van

- Keuren-Jensen, Charles P. Lai, Cecilia Lässer, Italia di Liegro, Taral R. Lunavat, Magdalena J. Lorenowicz, Sybren L. N. Maas, Imre Mäger, Maria Mittelbrunn, Stefan Momma, Kamalika Mukherjee, Muhammed Nawaz, D. Michiel Pegtel, Michael W. Pfaffl, Raymond M. Schiffelers, Hidetoshi Tahara, Clotilde Théry, Juan Pablo Tosar, Marca H. M. Wauben, Kenneth W. Witwer, Esther N. M. Nolte-‘t Hoen. Obstacles and opportunities in the functional analysis of extracellular vesicle RNA – an ISEV position paper. *Journal of Extracellular Vesicles*. 2017;6(1):1286095. 査読有
3. Hosoi T, Nakatsu K, Shimamoto A, Tahara H, Ozawa K. Neurosci Inhibition of telomerase causes vulnerability to endoplasmic reticulum stress-induced neuronal cell death. *Letts*. 2016 Aug 26;629:241-4. doi: 10.1016/j.neulet.2016.07.027. Epub 2016 Jul 18. 査読有
 4. Obayashi, M., M. Yoshida, T. Tsunematsu, I. Ogawa, T. Sasahira, H. Kuniyasu, I. Imoto, Y. Abiko, D. Xu, S. Fukunaga, H. Tahara, Y. Kudo, T. Nagao and T. Takata (2016). "microRNA-203 suppresses invasion and epithelial-mesenchymal transition induction via targeting NUA1 in head and neck cancer." *Oncotarget* 7(7): 8223-8239.2016 査読有
 5. ※Nezu, T., N. Hosomi, T. Takahashi, K. Anno, S. Aoki, A. Shimamoto, H. Maruyama, T. Hayashi, M. Matsumoto and H. Tahara. "Telomere G-tail Length is a Promising Biomarker Related to White Matter Lesions and Endothelial Dysfunction in Patients With Cardiovascular Risk: A Cross-sectional Study." *EBioMedicine* 2(8): 960-967.2015 査読有
 6. ※Hirashio, S., A. Nakashima, S. Doi, K. Anno, E. Aoki, A. Shimamoto, N. Yorioka, N. Kohno, T. Masaki and H. Tahara. "Telomeric g-tail length and hospitalization for cardiovascular events in hemodialysis patients." *Clin J Am Soc Nephrol* 9(12): 2117-2122.2014 査読有
 7. Shimamoto, A., K. Yokote and H. Tahara (2015). "Werner Syndrome-specific induced pluripotent stem cells: recovery of telomere function by reprogramming." *Front Genet* 6: 10. 査読有
 8. Yuyama, K., H. Sun, S. Usuki, S. Sakai, H. Hanamatsu, T. Mioka, N. Kimura, M. Okada, H. Tahara, J. Furukawa, N. Fujitani, Y. Shinohara and Y. Igarashi. "A potential function for neuronal exosomes: sequestering intracerebral amyloid-beta peptide." *FEBS Lett* 589(1): 84-88.2015 査読有
 9. Kim DK, Lee J, Kim SR, Choi DS, Yoon YJ, Kim JH, Go G, Nhung D, Hong K, Jang SC, Kim SH, Park KS, Kim OY, Park HT, Seo JH, Aikawa E, Baj-Krzyworzeka M, van Balkom BW, Belting M, Blanc L, Bond V, Bongiovanni A, Borràs FE, Buée L, Buzás EI, Cheng L, Clayton A, Cocucci E, Dela Cruz CS, Desiderio DM, Di Vizio D, Ekström K, Falcon-Perez JM,

- Gardiner C, Giebel B, Greening DW, Gross JC, Gupta D, Hendrix A, Hill AF, Hill MM, Nolte-t Hoen E, Hwang do W, Inal J, Jagannadham MV, Jayachandran M, Jee YK, Jørgensen M, Kim KP, Kim YK, Kislinger T, Lässer C, Lee DS, Lee H, van Leeuwen J, Lener T, Liu ML, Lötvall J, Marcilla A, Mathivanan S, Möller A, Morhayim J, Mullier F, Nazarenko I, Nieuwland R, Nunes DN, Pang K, Park J, Patel T, Pocsfalvi G, Del Portillo H, Putz U, Ramirez MI, Rodrigues ML, Roh TY, Royo F, Sahoo S, Schiffelers R, Sharma S, Siljander P, Simpson RJ, Soekmadji C, Stahl P, Stensballe A, Stępień E, Tahara H, Trummer A, Valadi H, Vella LJ, Wai SN, Witwer K, Yáñez-Mó M, Youn H, Zeidler R, Gho YS. "EVpedia: a community web portal for extracellular vesicles research." *Bioinformatics* 31(6): 933-939.2015 査読有
10. Hira, A., K. Yoshida, K. Sato, Y. Okuno, Y. Shiraiishi, K. Chiba, H. Tanaka, S. Miyano, A. Shimamoto, H. Tahara, E. Ito, S. Kojima, H. Kurumizaka, S. Ogawa, M. Takata, H. Yabe and M. Yabe (2015). "Mutations in the gene encoding the E2 conjugating enzyme UBE2T cause Fanconi anemia." *Am J Hum Genet* 96(6): 1001-1007. 査読有
11. Miyagi, T., B. Shiotani, R. Miyoshi, T. Yamamoto, T. Oka, K. Umezawa, T. Ochiya, M. Takano and H. Tahara (2014). "DSE-FRET: A new anticancer drug screening assay for DNA binding proteins." *Cancer Sci* 105(7): 870-874. 査読有
12. Shimamoto, A., H. Kagawa, K. Zensho, Y. Sera, Y. Kazuki, M. Osaki, M. Oshimura, Y. Ishigaki, K. Hamasaki, Y. Kodama, S. Yuasa, K. Fukuda, K. Hirashima, H. Seimiya, H. Koyama, T. Shimizu, M. Takemoto, K. Yokote, M. Goto and H. Tahara (2014). "Reprogramming suppresses premature senescence phenotypes of Werner syndrome cells and maintains chromosomal stability over long-term culture." *PLoS One* 9(11): e112900. 査読有
13. Hirokawa, T., B. Shiotani, M. Shimada, K. Murata, Y. Johmura, M. Haruta, H. Tahara, H. Takeyama and M. Nakanishi. "CBP-93872 inhibits NBS1-mediated ATR activation, abrogating maintenance of the DNA double-strand break-specific G2 checkpoint." *Cancer Res* 74(14): 3880-3889.2014 査読有
14. Yuyama, K., H. Sun, S. Sakai, S. Mitsutake, M. Okada, H. Tahara, J. Furukawa, N. Fujitani, Y. Shinohara and Y. Igarashi. "Decreased amyloid-beta pathologies by intracerebral loading of glycosphingolipid-enriched exosomes in Alzheimer model mice." *J Biol Chem* 289(35): 24488-24498.2014 査読有
15. Lotvall, J., A. F. Hill, F. Hochberg, E. I. Buzas, D. Di Vizio, C. Gardiner, Y. S. Gho, I. V. Kurochkin, S. Mathivanan, P. Quesenberry, S. Sahoo, H.

- Tahara, M. H. Wauben, K. W. Witwer and C. Thery. "Minimal experimental requirements for definition of extracellular vesicles and their functions: a position statement from the International Society for Extracellular Vesicles." *J Extracell Vesicles* 3: 26913.2014 査読有
16. Yamasaki, S., Y. Taguchi, A. Shimamoto, H. Mukasa, H. Tahara and T. Okamoto. "Generation of human induced pluripotent stem (Ips) cells in serum- and feeder-free defined culture and TGF-Beta1 regulation of pluripotency." *PLoS One* 9(1): e87151.2014 査読有
17. Hosoi, T., Y. Inoue, K. Nakatsu, N. Matsushima, N. Kiyose, A. Shimamoto, H. Tahara and K. Ozawa. "TERT attenuated ER stress-induced cell death." *Biochem Biophys Res Commun* 447(2): 378-382.2014 査読有

[学会発表] (計 12 件)

- ① テロメア G テールとマイクロ RNA を活用した未病検知システム, 田原栄俊, 情報計算化学生物学会, 東京大学山上会館, 2016 年 8 月 2 日
- ② テロメア・マイクロ RNA 検査で健康長寿をめざせ,田原栄俊, 第 12 回アンチエイジング静岡カンファランス, ホテルセンチュリー静岡, 2016 年 7 月 27 日
- ③ テロメア・マイクロ RNA を用いた体液診断,田原栄俊, JASIS20, 幕張メッセ, 2015 年 9 月 4 日
- ④ 未病検知の遺伝子検査と血液でわかる癌・認知症の早期診断, 田原栄俊, 平成 27 年度ヒロシマ薬剤師研修会, 広島大学広仁会館, 2015 年 7 月 26 日
- ⑤ 健康長寿を達成させる最先端未病検知・疾患早期診断検査, 田原栄俊, 医総会 WEEK, 京都劇場, 2015 年 4 月 5 日
- ⑥ テロメア・マイクロ RNA を用いた疾患の予防と早期診断,田原栄俊, 第 40 回日本脳卒中学会総会, リーガロイヤルホテル広島, 2015 年 3 月 27 日
- ⑦ テロメア検査、マイクロ RNA 検査を用いた健康管理への活用, 田原栄俊, 第 24

- 回日本医療薬学会年会シンポジウム, 2014 年 9 月 28 日
- ⑧ テロメア検査とアンチエイジング,田原栄俊, 栄養学とナチュラルホルモン補充療法セミナー (一般社団法人国際抗老化再生医療学会), URAKU 青山, 2014 年 9 月 14 日
 - ⑨ いつまでも元気で加齢するための最先端健康長寿プログラムの幕開け,田原栄俊, 第 3 回テロメア・マイクロ RNA 臨床研究会, ロート製薬株式会社 東京支社, 2014 年 8 月 3 日
 - ⑩ 予防・早期診断する次世代健康長寿プログラムによるアンチエイジング, 田原栄俊, 第 14 回日本抗加齢医学会総会, 大阪国際会議場, 2014 年 6 月 6 日
 - ⑪ いつまでも元気で加齢するための最先端健康長寿プログラムの幕開け,田原栄俊, 第 3 回テロメア・マイクロ RNA 臨床研究会, ロート製薬株式会社 東京支社, 2014/6/1
 - ⑫ テロメア・マイクロ RNA の検査が切り開く がん診断・治療, がんと炎症・代謝研究会 講演会,田原栄俊, 京都大学医学部芝蘭会館 稲盛ホール, 2014 年 5 月 25 日

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

○取得状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

[その他]
ホームページ等
<http://www.telomere.jp>

6. 研究組織
(1) 研究代表者
田原 栄俊 (Tahara Hidetoshi)
広島大学・医歯薬保健学研究院・教授
研究者番号：00271065