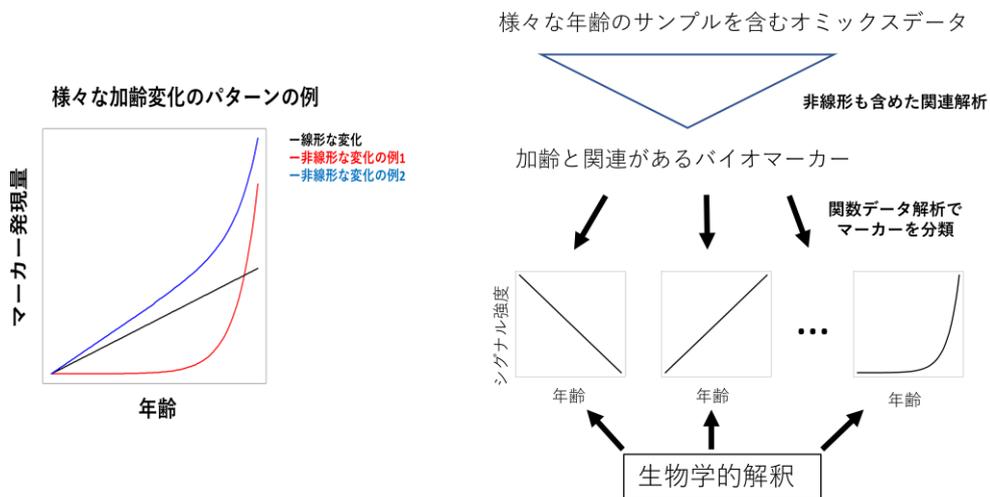


オミックスデータから非線形な加齢変化の全体像を取得する解析手法を開発

概要

京都大学大学院医学研究科附属ゲノム医学センター・ゲノム情報科学分野の岡田大瑚 助教らは、生体分子発現量の非線形な加齢変化のパターンをデータ駆動的に同定し、加齢変化パターンに応じてマーカーを分類する新規のデータ解析手法を開発しました。「体の老化度」を測定する老化バイオマーカーの開発は、老化研究の中心的なテーマの1つです。老化バイオマーカーを探索する際にはほとんどの場合年齢との直線的な関係を想定しますが、加齢に伴って体に生じる変化には、直線的でない非線形なパターンも多くあります。例えば、加齢性疾患の発症リスクは年齢に比例して増加するのではなく、中年以降にリスクが加速度的に増加することが知られています。本研究で開発した新規のデータ解析手法である DICNAP (Data-driven Identification and Classification of Nonlinear Aging Patterns) 法を用いることで、生体分子マーカーの加齢変化にはどのような非線形パターンがあるのかを調べたり、加齢変化のパターンに基づいた老化バイオマーカーの解釈することが可能になります。本研究では、網羅的に DNA メチル化情報を取得したメチロームデータセットに提案手法を適用することで、DNA メチル化マーカーの非線形な加齢変化パターンの全体像を調べ、その結果を報告しました。

本研究成果は、2023年2月11日に国際学術誌「Human Genomics」にオンライン掲載されました。



1. 背景

老化は、がんや認知症などの加齢性疾患の要因であり、医科学研究においても重要な研究課題です。老化研究において、「体の老化度」を測定する生体分子老化バイオマーカーの開発は、加齢研究の中心的なテーマです。例えば、テロメアの長さや p16 遺伝子の発現量は、年齢と相関があることが知られており、老化の代表的なバイオマーカーとなっています。近年では、網羅的な生体分子発現データ（オミックスデータ）を用いて老化バイオマーカーを探索する研究も盛んに行われています。

老化バイオマーカーを探索する際には一般的に年齢との直線的な関係を想定しますが、加齢に伴って体に生じる変化には、直線的でない非線形なパターンも多くあります。例えば、加齢性疾患のリスクは年齢に比例して増加するのではなく、中年以降にリスクが加速度的に増加することが知られています。また、年齢に対する発症リスクの変化のパターンは、疾患によっても大きく異なっています。生体に現れる様々な形質や生体分子発現量が加齢によってどのように変化していくかの関数パターンは、その背後にある生物学的メカニズムの変化を反映していると考えられます。しかしながら、そのような加齢に伴う非線形変化の全体的な様相は不明です。

2. 研究手法・成果

この課題に取り組むために、私たちは、潜在的な加齢変化のパターンをデータ駆動的に同定する新規のデータ解析手法である DICNAP（Data-driven Identification and Classification of Nonlinear Aging Patterns）法を開発しました。この手法は、非線形関連解析と関数データ解析を組み合わせた複数段階のステップからなります。まず、ゲノムワイドなバイオマーカーを関連なし、線形に増加、線形に減少、非線形の 4 パターンに分類します。さらに、非線形なマーカーをその形状に基づいて分類し、それぞれのグループに代表的な加齢変化のパターンを同定します。DICNAP 法を用いて生体分子情報と加齢との関連を網羅的に解析することで、非線形な加齢変化の全体像が観察できるようになります。

私たちは、提案手法を公共データベースから取得したヒトでの大規模 DNA メチロームデータに適用し、メチル化強度の加齢変化の全体像とその潜在的な関数パターンを探索しました。DNA メチル化はエピゲノムレベルでの代表的な生体分子情報であり、老化と関連する DNA メチル化マーカーも数多く同定されています。本研究の結果、DNA メチル化の加齢パターンには線形だけでなく、非線形な変化も多数存在することが分かりました。代表的な非線形なパターンとしては、単調に増加または減少するいくつかの関数パターンが抽出されました。同定された非線形パターンの 1 つは、加齢に伴って単調な脱メチル化していくが 60 歳前後で減速していくような関数パターンでした。また、それぞれのマーカーでのメチル化強度の個人差が加齢に伴いどう変化していくのかについても DICNAP 法で解析を行いました。その結果、加齢に伴いメチル化強度の個人差が加齢とともに増加し、中年以降に加速する非線形な関数パターンが検出されました。

3. 波及効果、今後の予定

老化現象の背後では、様々な生物学的メカニズムの破綻や機能低下が複合的に影響します。加齢変化の関数パターンに基づいて生体分子を分類することで、それぞれの分子がどのような生物学的メカニズムの破綻に関連しているかについての洞察が得られる必要があります。例えば、今回同定された非線形パターンの 1 つとして、単調な脱メチル化していき 60 歳前後を境にそのスピードが緩やかになる関数パターンがありました。このパターンの原因としては、加齢に伴う細胞分裂の頻度の低下によって、DNA 複製の際に DNA の脱メチル化する頻度が緩やかになっていくことが可能性として考えられます。DICNAP 法を DNA メチル化データ以外の

様々なオミックスデータに適用することで、生体分子発現の加齢変化に関する全体像の解明に寄与することが期待できます。

4. 研究プロジェクトについて

本研究は、科研費助成事業(21K21316)の支援を受けて京都大学で実施されました。

<論文タイトルと著者>

タイトル：Data-driven identification and classification of nonlinear aging patterns reveals the landscape of associations between DNA methylation and aging（非線形な加齢変化パターンのデータ駆動的な同定と分類によって、DNAメチル化と老化の間の関連の様相を明らかにする）

著者：Daigo Okada, Jian Hao Cheng, Cheng Zheng, Tatsuro Kumaki and Ryo Yamada

掲載誌：Human Genomics

DOI：https://doi.org/10.1186/s40246-023-00453-z