



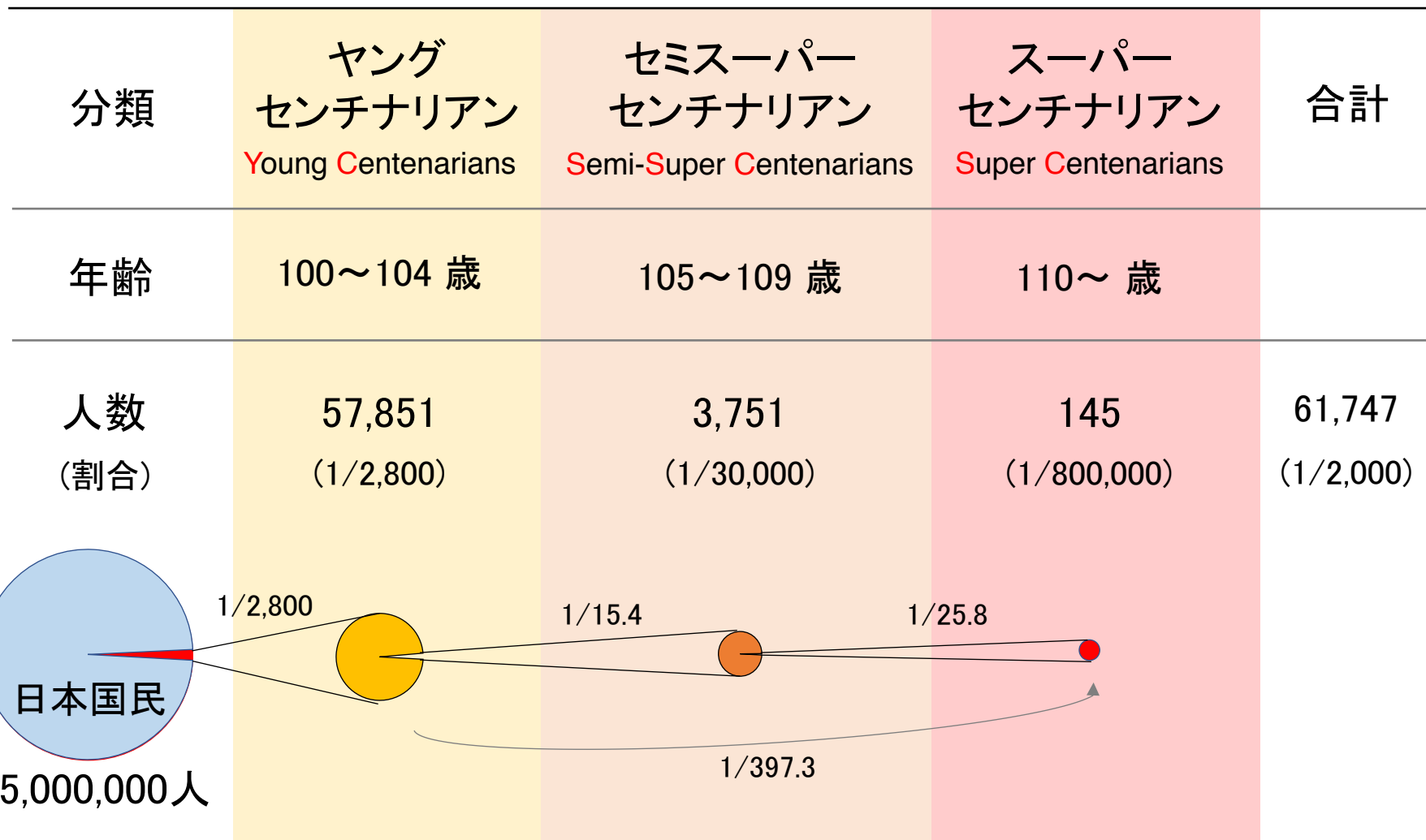
KEIO TECHNO-MALL2020



全ゲノム解析データを用いた 日本人超長寿者ゲノム相関解析

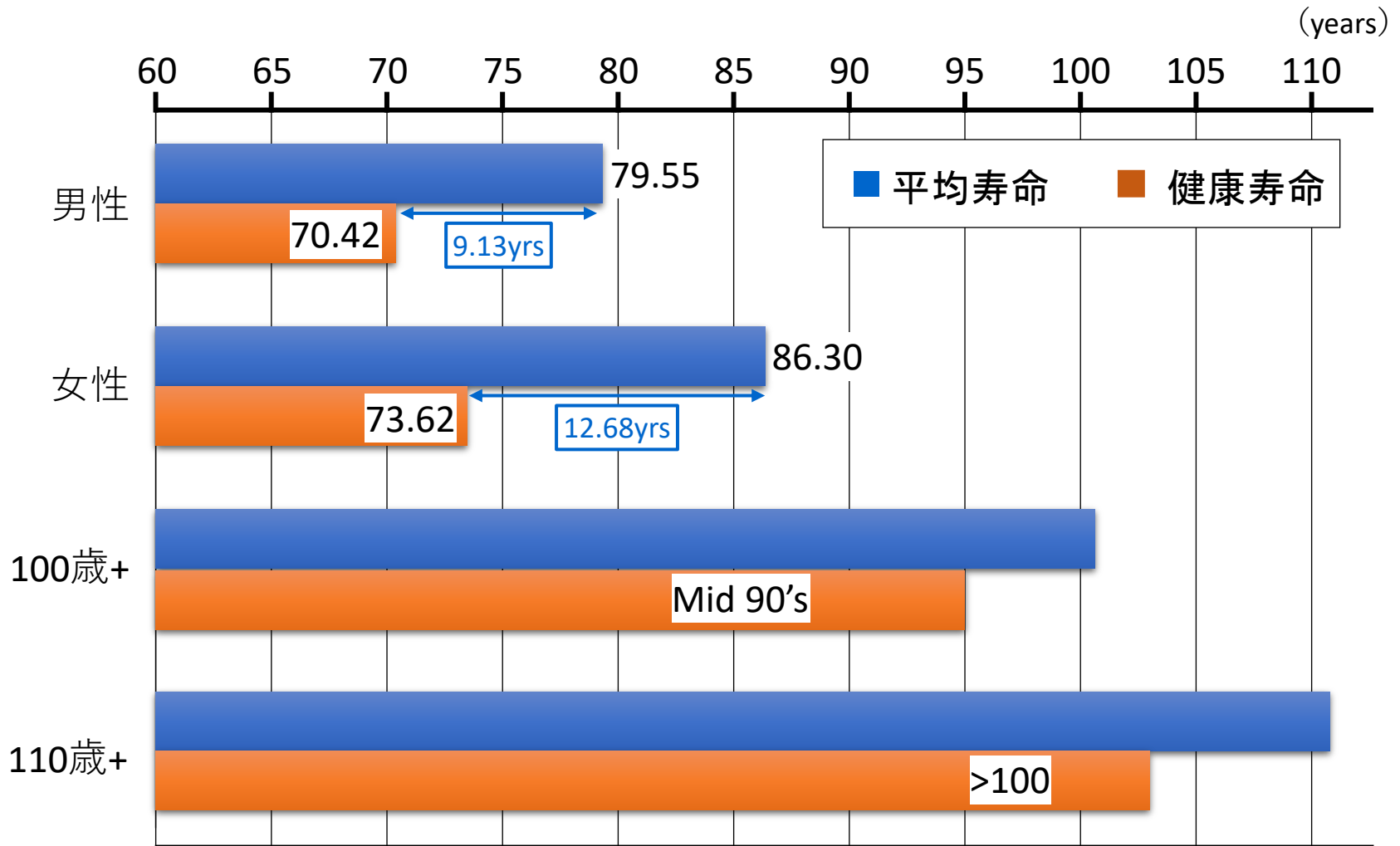
慶應義塾大学医学部百寿総合研究センター
佐々木 貴史

110歳を超える超百寿者(スーパーセンテナリアン)は80万人に1人



2015年 国勢調査

百寿者(センテナリアン)は長い健康寿命を有する



[http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/dl/chiiki-gyousei_03_02.pdf, modified]

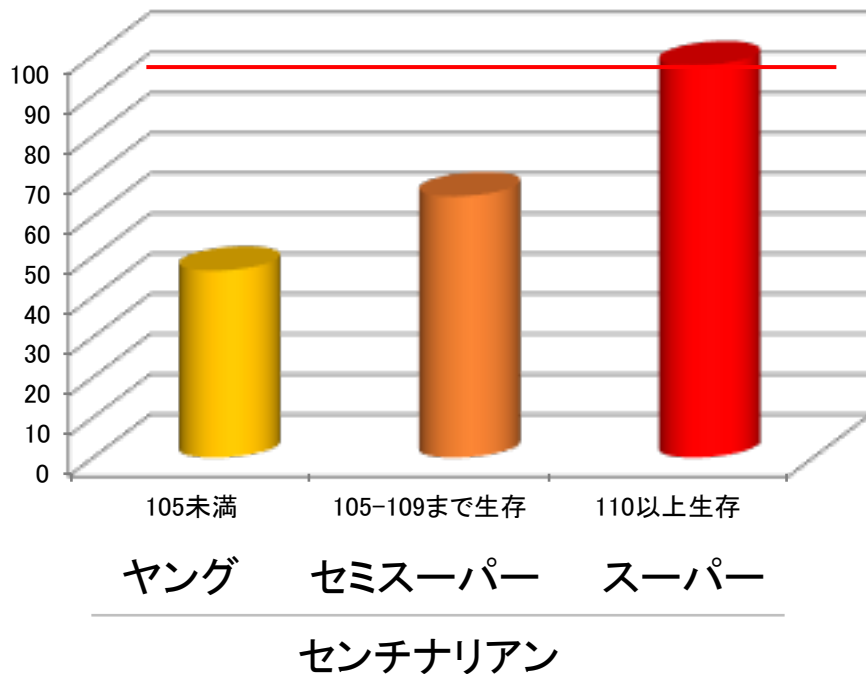
→ 百寿者から”健康長寿”の秘訣を学ぶ

スーパーセンテナリアンは100歳時に高い認知機能を保っている

百寿者の100-102歳時点の日常生活活動度と認知機能

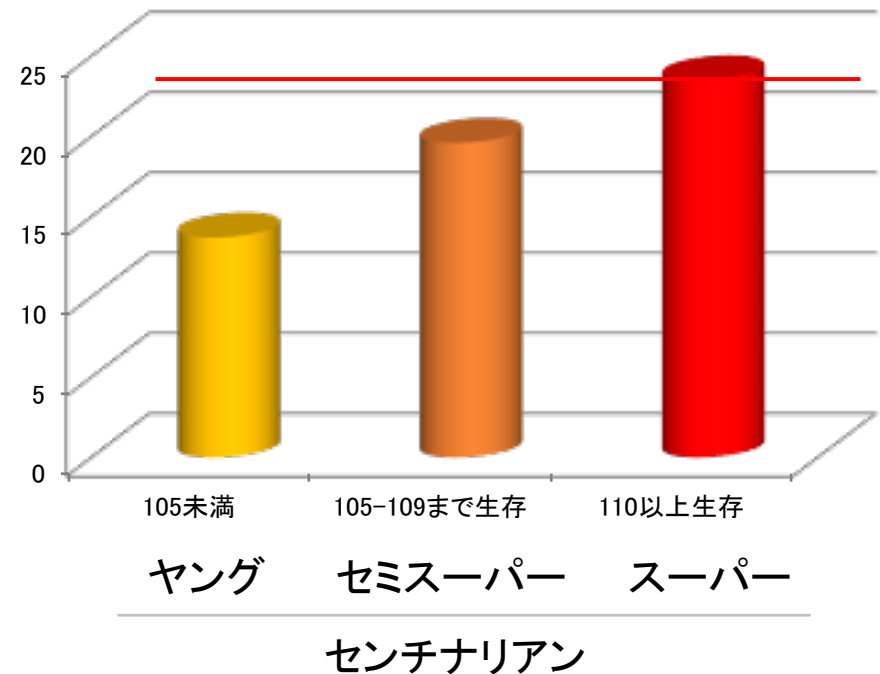
日常生活活動度

P=0.03



認知機能

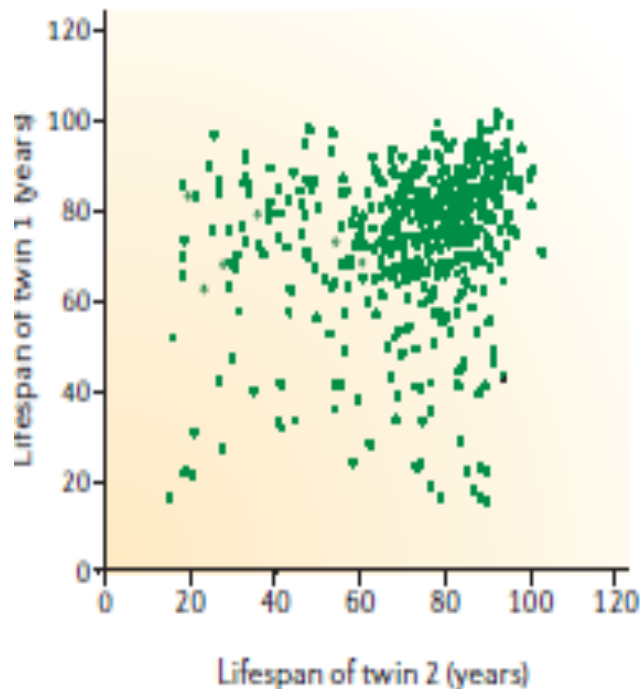
P<0.001



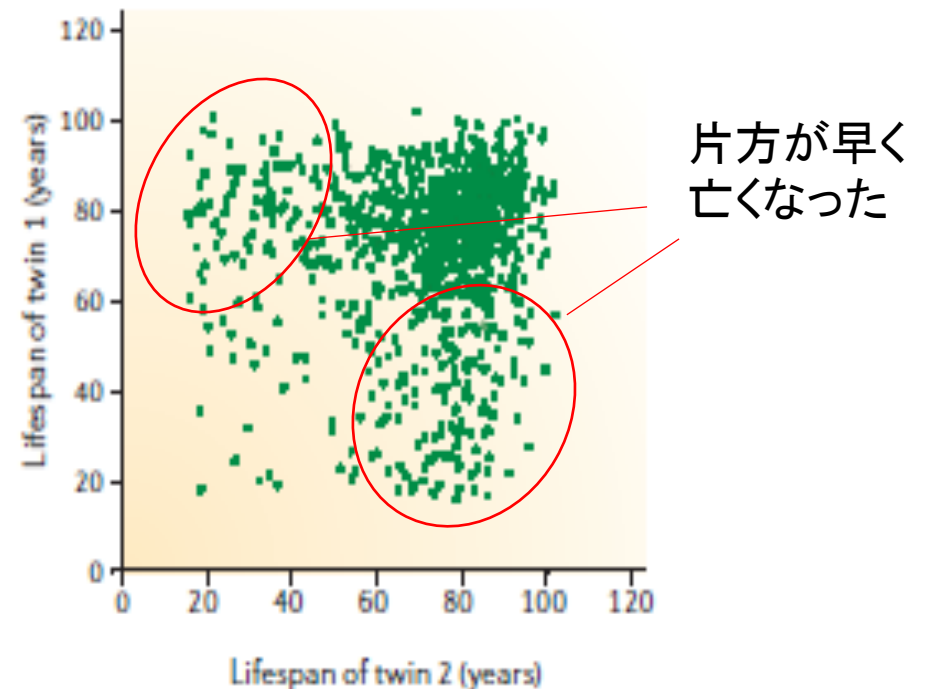
寿命の遺伝因子は20~30%

オランダ 2,872 組の双子を用いた調査 (1996)

一卵性双生児



二卵性双生児



寿命の遺伝因子は20~30%

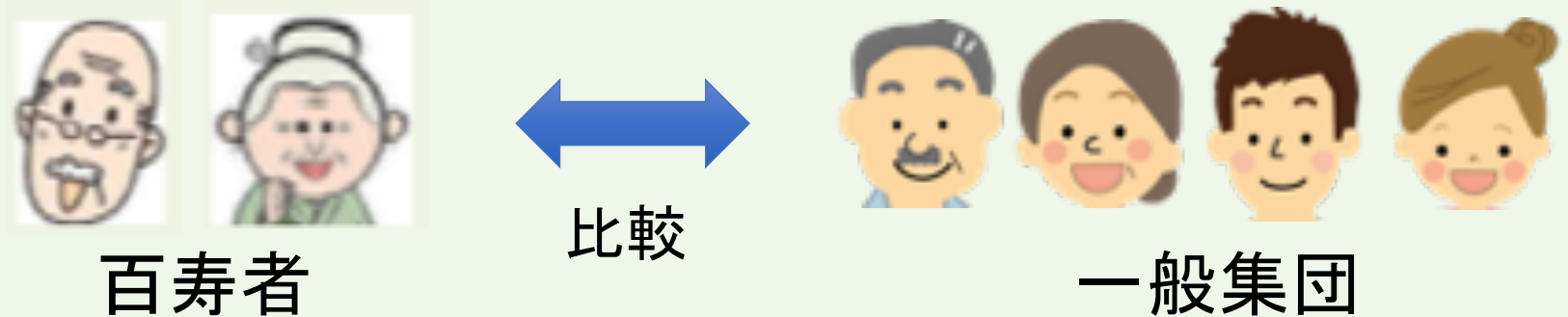
長寿とは関連は？

Herskind, A. M. *et al.* The heritability of human longevity: a population-based study of 2872 Danish twin pairs born 1870–1900. *Hum. Genet.* **97**, 319–323 (1996).

長寿遺伝子同定: 長寿者と一般集団を比較

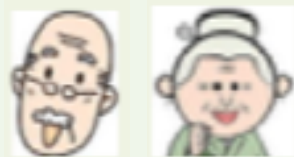
Q: 長寿遺伝子をどうやって見つけるか?

A: 百寿者と一般集団を比較して差を見つめる



- 比較対象:
- ・ゲノムDNA(遺伝子)配列
 - 疾患関連遺伝子
 - 全ゲノム配列網羅的解析

日本人百寿者の遺伝背景の確認方法(集団構造化解析)

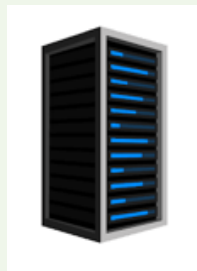


日本人百寿者
ゲノム配列データ



26人種 2504人(日本人97人)
ゲノム配列データ

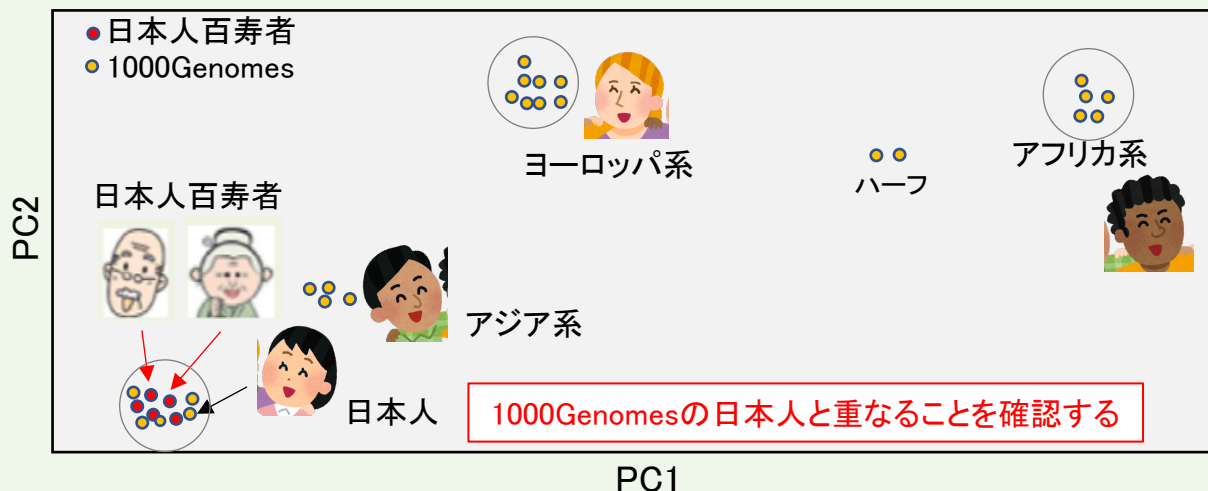
1000Genomes 公共データベース



集団構造化解析

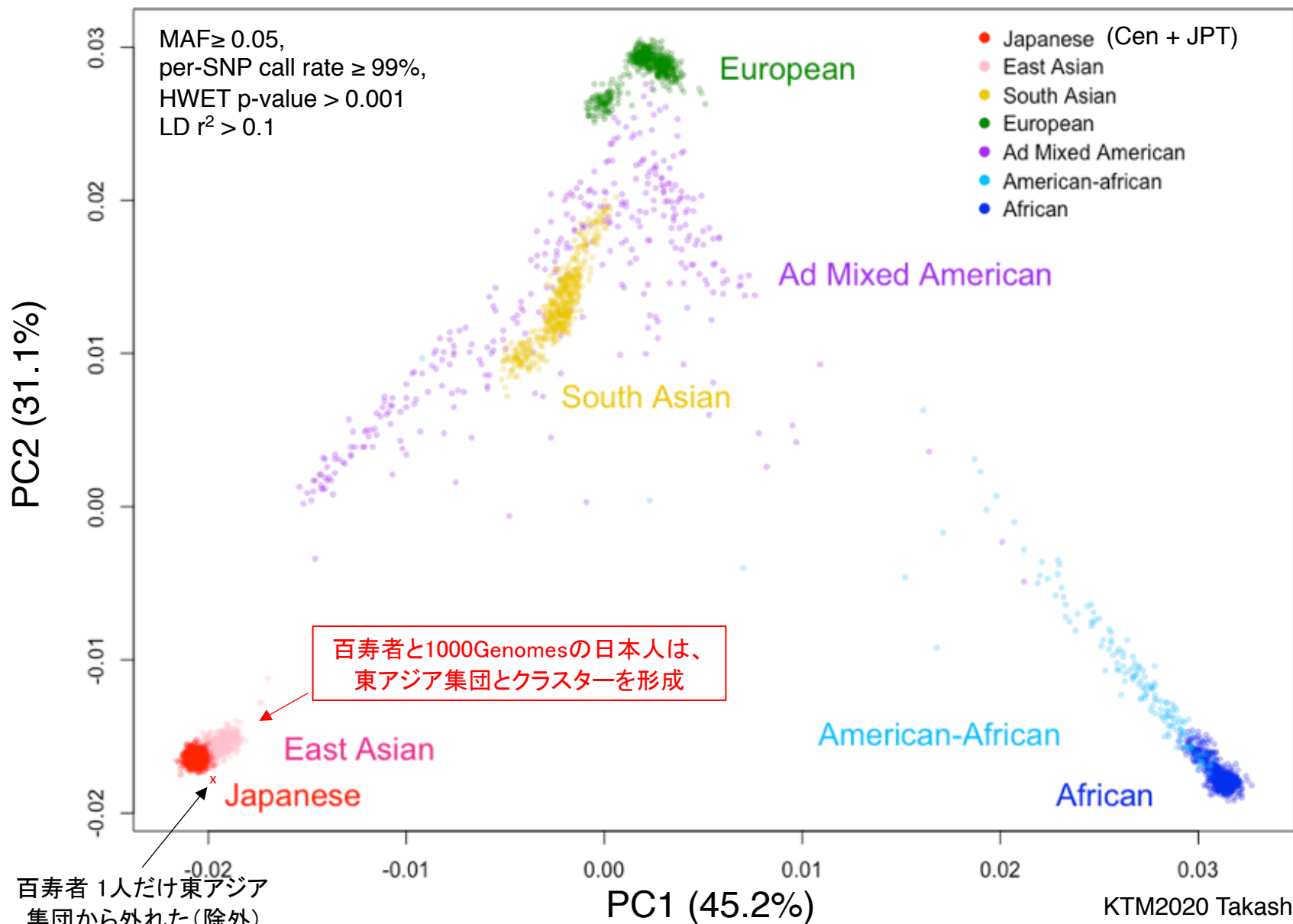
- ・人種特徴的配列に基づいた分類(主成分解析)
- ・一人一人を類似度によって図示化

予想される結果



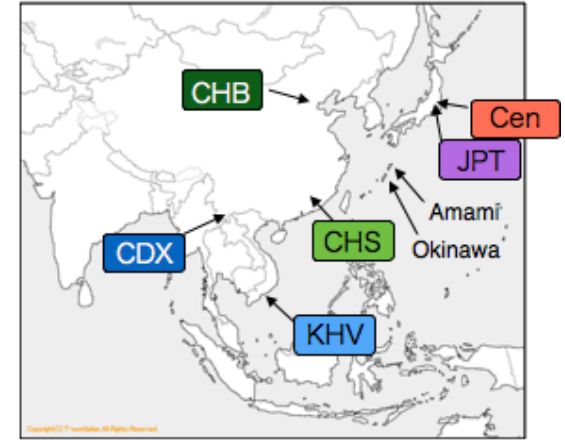
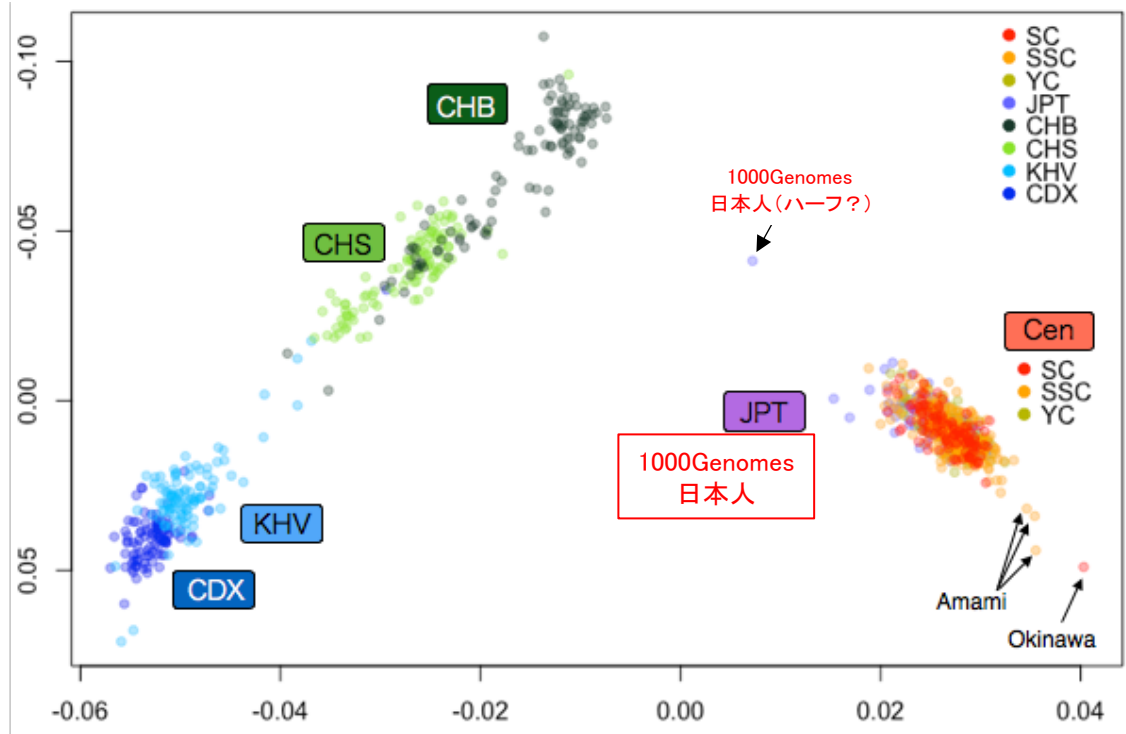
日本人百寿者は東アジア集団に含まれた

日本人百寿者 (Cen) 434人 + 1000Genomes 2504人 集団構造化解析



日本人百寿者は東アジア集団でも日本人とクラスターを形成

アジア集団での集団構造化解析



日本人
東京



漢民族
北京



漢民族
福建省・湖南省



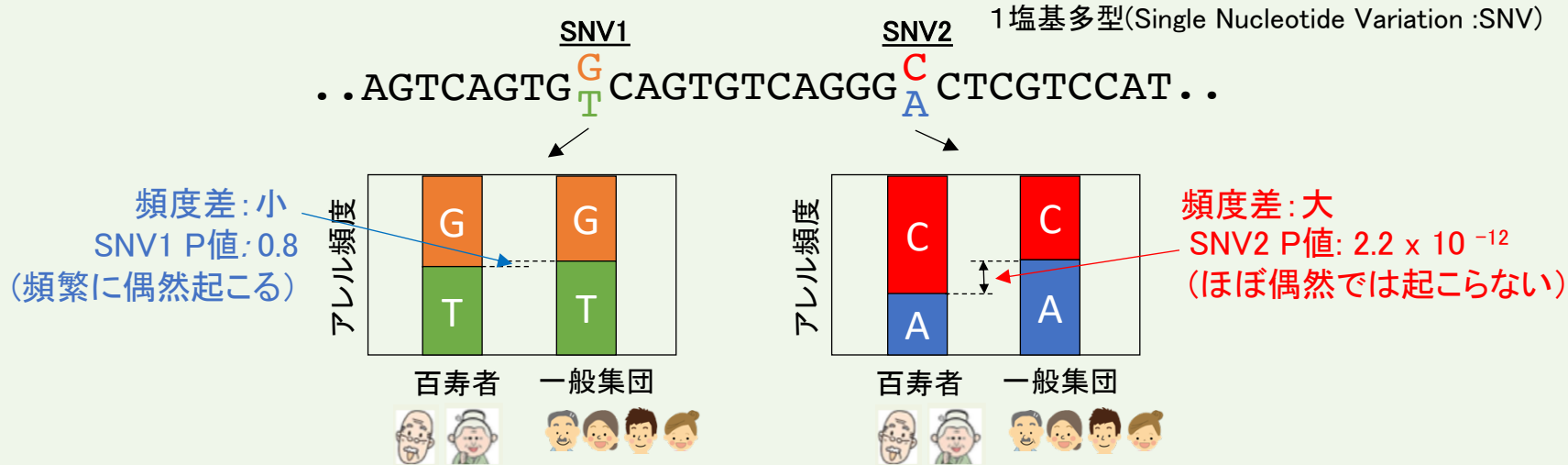
ベトナム
ホーチミン市



シーサンパンナ・タイ族自治州
(雲南省に住むタイ族系ルー族)

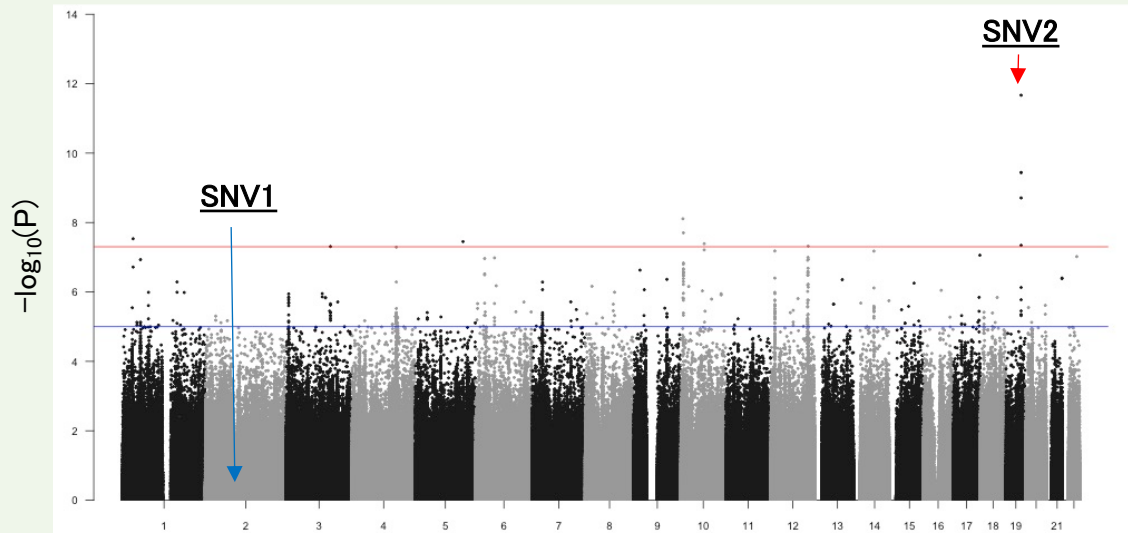
長寿遺伝子同定 全ゲノム相関解析

1. 百寿者と一般集団間での頻度差解析

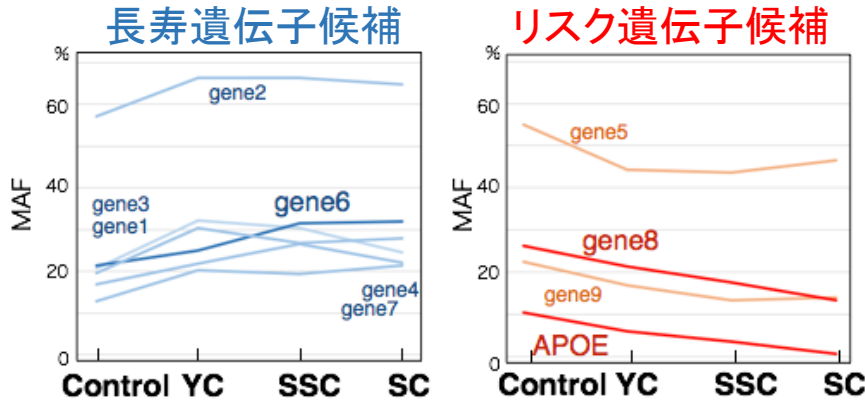


2. データ可視化 (マンハッタンプロット)

全SNVのP値をプロットし、
頻度差の大きい多型箇所を可視化

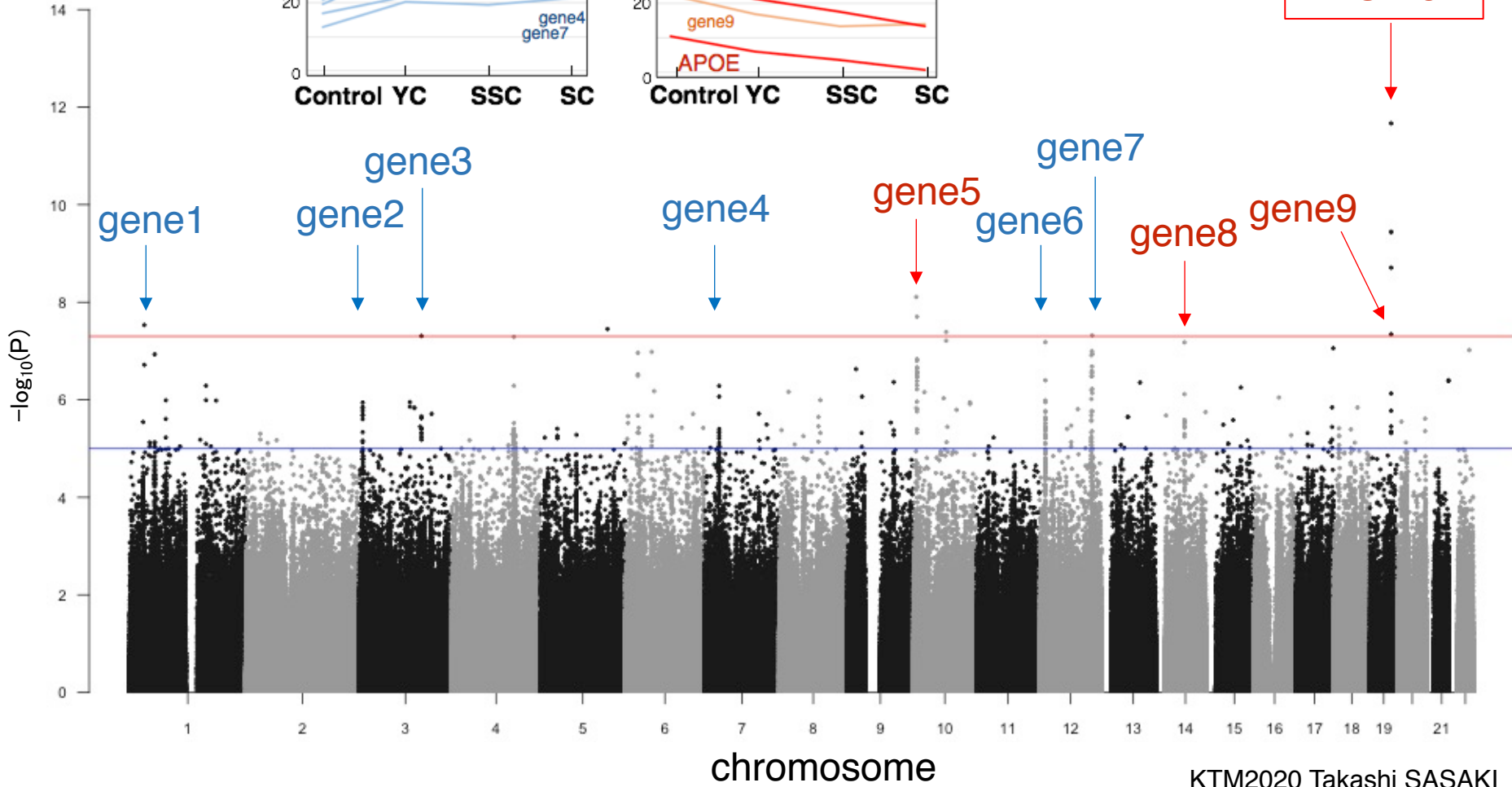


百寿者 vs 一般集団相関解析よりAPOE, 3リスク遺伝子, 6長寿遺伝子 候補を同定

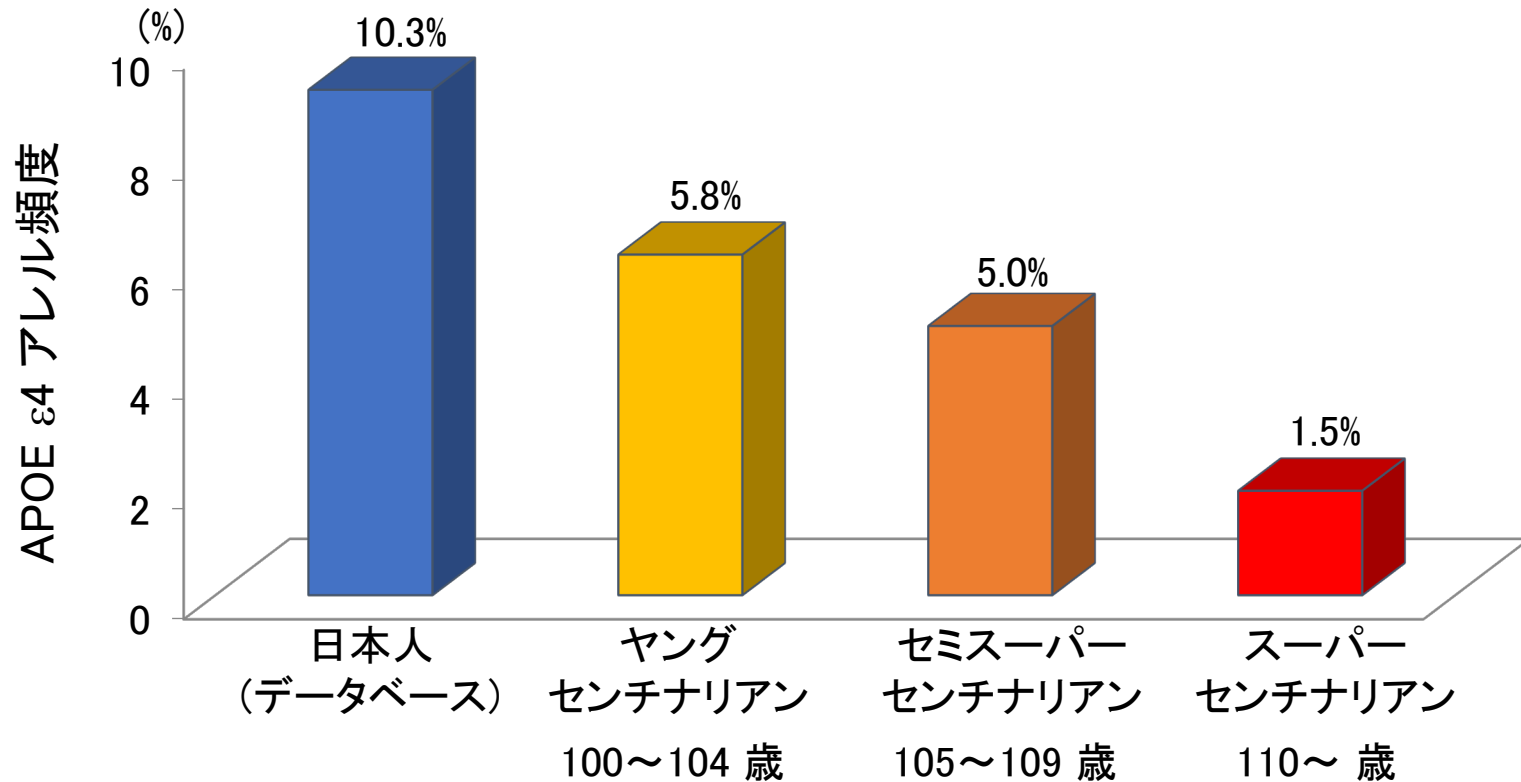


見つかるべきAPOE e4
が検出されている

APOE ε4



日本人百寿者でのAPOE ε4アレル頻度解析



百寿者 vs 一般集団相関解析より **APOE**, **3リスク遺伝子**, **6長寿遺伝子** 候補を同定

・APOE ε4をリスク遺伝子として同定

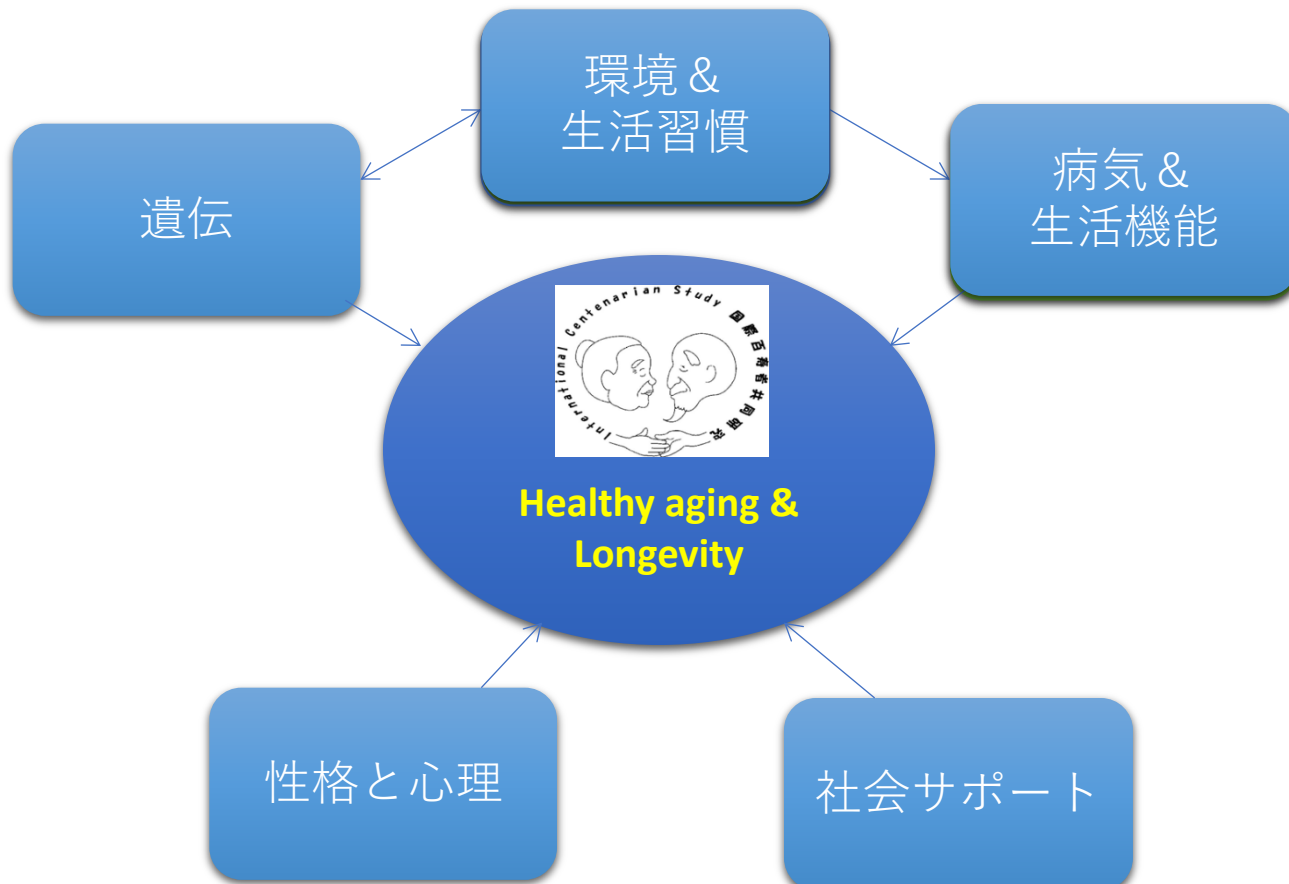
- 長寿で最も高いリスク遺伝子は、**APOE**
- 日本人百寿者は、他の世界長寿集団の類似した特徴を備えている

・3リスク遺伝子、6長寿遺伝子候補を検出

- 既知長寿遺伝子とは一致しない
- 同定した多型は既知疾患とは一致しない

Multiple Pathways to Healthy Longevity

健康長寿への道は一つではない



ACKNOWLEDGEMENT

本研究調査にご協力いただきました百寿者、超百寿者の方々、ならびにご家族、介護施設の方々、川崎市元気高齢者の皆様に深謝申し上げます。

慶應義塾大学医学部

百寿総合研究センター

阿部由紀子

志村美穂

平田 匠

西本祥仁

新井康通

広瀬信義

岡野栄之

予防医療センター

高山美智代

衛生学公衆衛生学

武林 亨

医療政策・管理学

吉村公雄

東北メディカルメガバンク機構

木下賢吾

田高 周