

ミトコンドリアゲノム制御に関する放射線の次世代影響



福永 久典
Fukunaga Hisanori

1 はじめに

放射線の遺伝性影響は「雌雄の生殖細胞（卵子や精子等）に放射線が当たって、そのゲノム・エピゲノムに突然変異が生じた結果、次世代以降の個体に異常が現れること」と考えられており、これまでに数多くの動植物において観察されている。しかし、例えば広島・長崎の原爆被ばく二世等のヒト集団を対象とする研究（疫学研究）の結果からは、放射線被ばくによるヒトの遺伝性影響を示唆するエビデンスが今日まで得られていない^{1,2)}。ヒトの放射線の遺伝性影響に関する基礎研究においては、そもそもヒト個体を用いて実験することができないため、代替的にヒト培養細胞（*in vitro*）やモデル動物（*in vivo*）を用いた実験の結果から、適切な推測・外挿を経て、解釈する必要がある。このような技術的な

制限も、ヒトの放射線遺伝性影響に関する知見の蓄積を妨げる大きな要因かもしれない。

最近、筆者らはマウスのミトコンドリアゲノム制御に関する放射線の次世代影響を発見した³⁾。8週齢の雌マウスにX線2 Gyを全身照射したところ、24時間後には末梢血由来のミトコンドリアDNAコピー数が増加した一方、変異を持たない正常なコピーの比率が低下した。更に、その被ばく雌マウスを被ばくしていない雄マウスと交配させたところ、驚くべきことに、得られた仔マウスの血液由来のミトコンドリアDNAコピー数が低下した（図1）。

マウスとヒトの種の差異等を考慮する必要があるものの、今回の発見は妊娠前女性とその次世代に対する放射線防護の意義について新たな知見を提示し、今後の放射線防護体系の堅牢化に資するものと期待される。本稿では、ミトコンドリアDNAの特

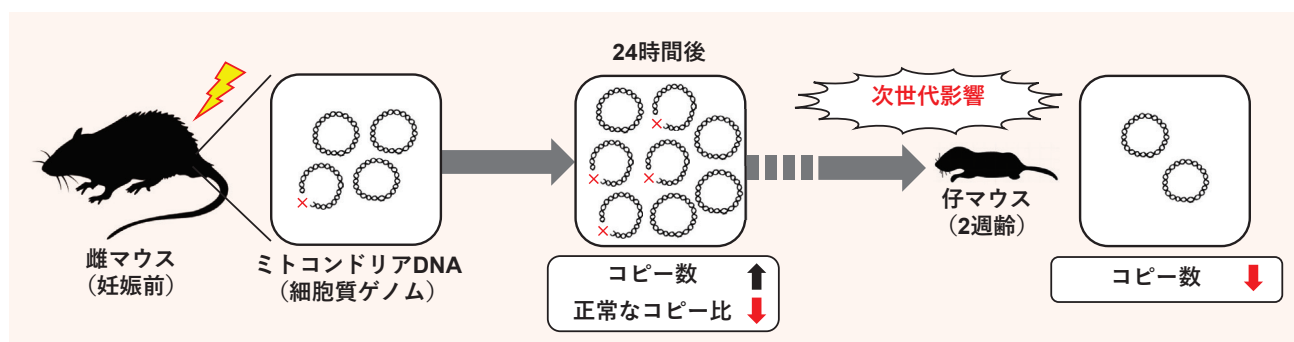


図1 ミトコンドリアゲノム制御に関する放射線の次世代影響

X線被ばくした雌マウスの末梢血中ミトコンドリアDNAコピー数は被ばく24時間後に増加した一方、正常なコピー比率の減少がみられた。更に、妊娠前にX線被ばくした母マウスから生まれた2週齢の仔マウスでは血液由来ミトコンドリアDNAコピー数の減少がみられた

性と放射線被ばくに伴う次世代影響について、「胎生期の環境が疾病素因を形成し、成人期の罹患リスクに影響する」という Developmental origins of health and disease (DOHaD) 学説⁴⁾の観点から、筆者らの近年の取組みを交えて紹介したい。

2 「第二のゲノム」ミトコンドリア DNA

約 20 億年前に真核生物の祖先は、酸素呼吸を行う細菌と共生関係を築き、それを細胞小器官ミトコンドリアとして取り込んだと考えられる（細胞内共生説）⁵⁾。この仮説は生命科学における最も壮大な物語の 1 つであり、ミトコンドリアは独自のゲノムであるミトコンドリア DNA を保持することで、その痕跡を今日も残している。核 DNA が父方・母方から半分ずつ受け継がれる一方、多くの動植物でミトコンドリア DNA は片親遺伝、主に母系遺伝することが知られている。

ミトコンドリア DNA は、いわゆる第二のゲノムとして、1962 年にスウェーデンのストックホルム大学の Nass 夫妻によってニワトリ胚のミトコンドリアから発見された⁶⁾。ヒトの場合、16569 塩基対の環状多コピーゲノムとして⁷⁾、一細胞当たり数十～数千のコピーがミトコンドリア内膜に接するようにして存在している。そして、一細胞中に正常な配列を持つコピーと、変異のある配列を持つコピーが混在した「ヘテロプラスミー (heteroplasmy)」と呼ばれる状態にある。

ミトコンドリアの呼吸鎖（電子伝達系）と ATP 合成に必須のタンパク質をコードしているため、ミトコンドリア DNA の健全性は細胞のエネルギー産生能に直結する。特に末梢血由来のミトコンドリア DNA コピー数は、潜在的なバイオマーカーとして、複数の組織におけるエネルギー代謝能を反映していることで知られている⁸⁾。近年、ミトコンドリア DNA コピー数の変化が、ミトコンドリア機能の異常を介して、成人期における循環器疾患、神経変性疾患、糖尿病、がん等の様々な病態に関与していることも明らかになっている⁹⁾。

3 ^{さいたい}末梢血・臍帯血由来ミトコンドリア DNA コピー数の意義

2023 年に筆者らは、東北大学東北メディカル・

メガバンク機構から分譲された三世代家族（子、父母、母方祖父母、父方祖父母）149 組 1041 名分の DNA 試料と付随データを用いて、新生児の臍帯血及び両親・祖父母の末梢血由来のミトコンドリア DNA コピー数を測定した¹⁰⁾。

まず世代間の相関性を検討したところ、母体の末梢血中ミトコンドリア DNA コピー数が、男児の臍帯血中ミトコンドリア DNA コピー数と有意な負の相関を示すことを明らかにすることができた。次に、母体の健康状態や新生児アウトカムとの関連を検討したところ、妊娠期間、出生体重、臍帯長等が臍帯血中のミトコンドリア DNA コピー数の独立した予測因子であることや、妊娠中の葉酸摂取という生活習慣が男児の臍帯血ミトコンドリア DNA コピー数に影響することも判明した。これらの結果から、母児の末梢血・臍帯血由来のミトコンドリア DNA コピー数が、例えば出生体重等の周産期アウトカムの予測を可能とする「継世代的なバイオマーカー」として有望であると示唆された。

4 ミトコンドリアゲノム制御における放射線の次世代影響の発見

2025 年に筆者らは、前述のとおり、放射線被ばく後の血液由来のミトコンドリア DNA コピー数の変化に着目して、ミトコンドリアゲノム制御における放射線の次世代影響を報告した³⁾。

核 DNA に対する放射線影響については従来からよく知られているものの、ミトコンドリア DNA への影響、特に遺伝性影響については依然として理解が進んでいない。一般に、母から子へと伝わる放射線の影響は、1) 受精前の被ばくによる影響と、2) 子宮内の被ばくによる影響に大別される。前者は母体と母体中の生殖細胞に対する影響（2 世代）、後者は母体と胎児と胎児中の生殖細胞に対する影響（3 世代）を考慮している。本研究では、受精前の被ばくによる影響に特に着目し、ヒト培養細胞とマウスを用いて、放射線被ばく後のミトコンドリア DNA コピー数の変化を追跡することにした。

まず、ヒト子宮頸がん細胞である HeLa 細胞とテロメラーゼ不死化正常線維芽細胞である BJ1-hTERT 細胞に 0.5～8 Gy の X 線を照射した。次に、8 週齢の雌の C57BL/6N マウスに 2 Gy の X 線を単回全身照射し、照射 1 日後に非照射の 8 週齢の雄マウスと

交配させた。その後、照射した培養細胞と、雌マウス及び2週齢の仔マウスの血液からDNAを抽出し、リアルタイム定量PCR法を用いて、ミトコンドリアDNAコピー数と、X線によって損傷されていない正常なミトコンドリアDNAコピーの比率を測定した。

その結果、HeLa細胞とBJ1-hTERT細胞において、X線照射24時間後にミトコンドリアDNAコピー数が増加した一方、正常なミトコンドリアDNAコピーの比率は減少した。また、X線被ばくした雌マウスの末梢血においても、同様に、被ばく24時間後にミトコンドリアDNAコピー数が増加した一方、正常コピー比率の減少がみられた。このようにヒト培養細胞 (*in vitro*) とモデル動物 (*in vivo*) の両方において、放射線被ばく後に、ミトコンドリアDNAコピー数の増加と、正常コピー比率の低下が生じること、すなわちヘテロプラスミーの急激な変化が生じることが明らかになった。

更に、興味深いことに、妊娠前にX線被ばくした母マウスから生まれた2週齢の仔マウスでは、血液由来ミトコンドリアDNAコピー数が減少した(図2)(ただし、正常なミトコンドリアDNAコピーの比率は変わらなかった)。筆者らの知る限り、これはミトコンドリアDNAコピー数の制御において放射線被ばくによる次世代影響を実証した初めての報告である。マウスとヒトの種の差異等を慎重に考慮しなければならないが、ミトコンドリアゲノム制御における次世代影響の発見は、妊娠前女性とその次世代に対する放射線防護に重要な示唆を与えるかもしれない。

ただし、ここで留意しなければならないのは、本稿の執筆時点において、この現象が母体中の生殖細胞に直接作用した放射線影響に依るものかどうか、つまり遺伝性影響といえるのかがまだ判明していないことである(ゆえに本稿では「次世代影響」と表現している)。三世代家族のミトコンドリアDNAに関する分子疫学研究の結果が示したように¹⁰⁾、そもそも母親と新生児の血液由来ミトコンドリアDNAコピー数には周産期アウトカムとの間に様々な相関がみられる。仔マウスのミトコンドリアDNAコピー数の低下は、母マウスの臓器レベル、個体レベルでの長期的な放射線影響と、そのような特殊な胎生期環境に対する仔マウスの応答が相互作

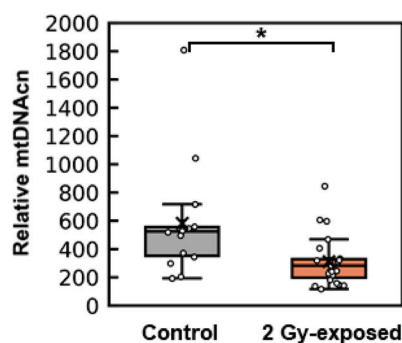


図2 Control (非照射) と 2 Gy 照射した雌マウスから生まれた仔マウスにおける血液由来ミトコンドリアDNAコピー数の比較

箱ひげ図はそれぞれの群のコピー数の分布を示す。両者には統計的に有意な差がみられた

用した結果であるという可能性も否定できない。

5 DOHaD 学説：胎生期・発達期の環境要因と成人期の生活習慣病発症リスクとの関連

近年、「胎生期・発達期」における環境要因が「成人期・老年期」の生活習慣病等の発症リスクに関連するという DOHaD 学説⁴⁾は学術的概念として定着し、多くの疫学研究、動物実験によって支持されている。特に1980年代～1990年代にかけて英国のサウサンプトン大学のDavid Barker博士らによって行われた、低出生体重児として生まれた人々を対象にした一連の研究は、その成立と普及の過程において大きく貢献した¹¹⁾。

古典的なDOHaD学説は胎児期と成人病発症リスクの関連を指摘した成人病胎児起源説 (Fetal Origins of Adult Disease, FOAD) の概念に由来するが、最近では、卵子や精子等のような妊娠前の段階から、胎児期、出生後の乳児期、小児期までをカバーする幅広い概念として認識されている。このDOHaD学説の主要な分子メカニズムはエピゲノム修飾であろうと考えられているものの¹²⁾、その全体像は依然として明らかではない。

筆者も参加している国際放射線防護委員会(ICRP)のタスクグループも、例えば、子宮内被ばくによる次世代影響と、このDOHaDメカニズムとの関連に着目している¹³⁾。妊娠前あるいは妊娠中の放射線被ばくという環境因子が、母体側に臓器レベル、個体レベルでの長期的な影響をもたらすと共に、そのような胎生期環境におかれた子どもの応答

を誘発し、その結果として子どもに長期的な健康リスクをもたらす可能性が懸念される。

6 ミトコンドリア DNA コピー数低下と小児肥満

米国ニューヨーク市で 1998～2006 年に実施されたドミニカ系及びアフリカ系アメリカ人児童の前向き出生コホート研究から、臍帯血由来のミトコンドリア DNA コピー数と、5 歳、7 歳、9 歳、11 歳時点における Body Mass Index (BMI)、BMI z スコア、Fat Mass Index、及び体脂肪率との関連を解析した結果が 2024 年に報告された¹⁴⁾。

臍帯血由来のミトコンドリア DNA コピー数が低値の群では、中等度の群と比べて、平均 BMI が 1.5 kg/m² 高かった。同様の傾向は、BMI z スコア、Fat Mass Index、体脂肪率にもみられた。更に、低値群の児では、「増加傾向」又は「高値安定型」の肥満クラスに分類される可能性が高かった。これらの結果から、発育期における脂肪蓄積において、周産期のミトコンドリア機能が重要な役割を果たしていることが示唆された。同時に、DOHaD 学説の観点から、その長期的な健康リスクが懸念された。実際、小児肥満は、身体及び精神の健康に様々な悪影響をもたらし、生涯にわたってその影響が続く可能性が高いことで知られており、国際社会における最も重要な公衆衛生課題の 1 つになっている¹⁵⁾。もし妊娠前の母体の放射線被ばくによって、新生児のミトコンドリア DNA コピー数が低下すれば、脂肪蓄積が促進され、小児肥満になる可能性だけでなく、その後の長期にわたる健康リスクまで考慮する必要がある。

7 まとめ

筆者らの分子疫学研究と放射線生物学研究が浮き彫りにしつつあるのは、ミトコンドリア DNA は母から子への遺伝を担う重要な分子群の 1 つであるものの、母体の放射線被ばく等の環境因子によって次世代におけるコピー数の制御が攪乱されてしまうという可能性である。更に、DOHaD 学説の観点から、次世代には小児肥満や、ミトコンドリア機能の異常に起因する循環器疾患、神経変性疾患、糖尿病、が

ん等の健康リスクも懸念される。

しかし、確率的影響として分類される古典的な放射線の遺伝性影響とは異なり、ここで見逃してはならないのは「ミトコンドリア DNA コピー数の可逆性」である。例えば、運動等の介入によって、ミトコンドリア DNA コピー数は増加することが知られている。すなわち、予防医学的アプローチによってこの分子群は制御できると期待される。もしミトコンドリアゲノム制御に対する放射線の次世代影響がヒトにもみられたとしても、妊婦あるいは新生児に対する適切な介入によって、その影響を制御できるかもしれない。この次世代影響には、その健康リスクに対する懸念だけでなく、予防・治療法の開発という希望も残されている。

謝辞

本稿で紹介した研究において、ヒト培養細胞とマウスを用いた実験³⁾は、清野良輔博士、西久保開博士、久保春果氏、渡邊伶奈氏によって行われました。また、本稿の構成と内容について、佐々木康人博士、福田寛博士から貴重な助言をいただきました。心より感謝申し上げます。

参考文献

- 1) Stephens, J., *et al.*, *Int J Radiat Biol.*, **100**, 1330-63 (2024)
- 2) Amrenova, A., *et al.*, *Int J Radiat Biol.*, **100**, 1253-1263 (2024)
- 3) Seino, R., *et al.*, *Environ Int.*, **196**, 109315 (2025)
- 4) Gluckman, P.D., *et al.*, *Science*, **305**, 1733-6 (2004)
- 5) Sagan, L., *J Theor Biol.*, **14**, 255-74 (1967)
- 6) Nass, M. M., *et al.*, *Exp Cell Res.*, **26**, 424-7 (1962)
- 7) Anderson, S., *et al.*, *Nature*, **290**, 457-65, (1981)
- 8) Yang, S.Y., *et al.*, *Genome Res.*, **31**, 349-58 (2021)
- 9) Castellani, C.A., *et al.*, *Mitochondrion*, **53**, 214-23 (2020)
- 10) Fukunaga, H., and Ikeda, A., *Hum Genomics*, **15**, 113 (2023)
- 11) Barker, D.J., *J Intern Med*, **261**, 412-7 (2007)
- 12) Gluckman, P.D., *et al.*, *Nat Rev Endocrinol.*, **5**, 401-8 (2009)
- 13) Grison, S., *et al.*, *Int J Radiat Biol.*, **100**, 1283-96 (2024)
- 14) Reddam, A., *et al.*, *Obesity*, **32**, 989-98 (2024)
- 15) GBD 2021 Adolescent BMI Collaborators, *Lancet*, **405**, 785-812 (2025)
(北海道大学大学院保健科学研究院)