

ミトコンドリアゲノムに対する放射線の遺伝性影響を発見

～放射線健康リスク評価の高精度化と放射線防護体系の堅牢化に期待～

ポイント

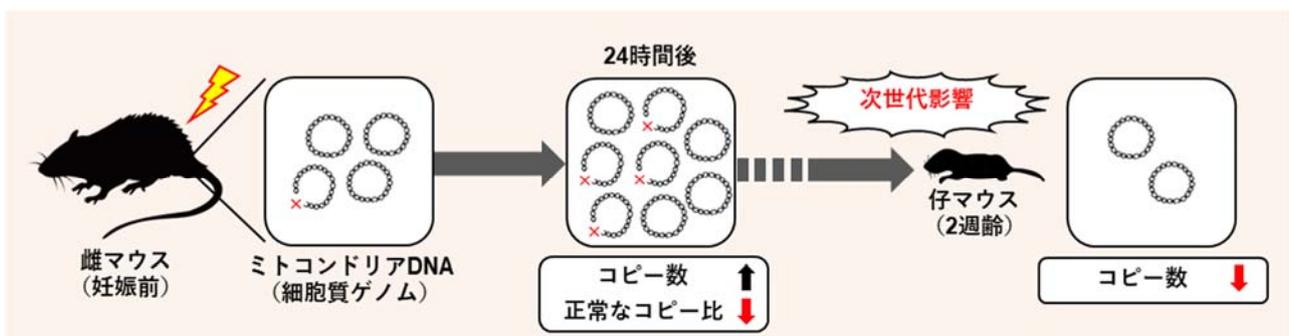
- ・妊娠前に X 線に被ばくした雌マウスが生んだ仔マウスのミトコンドリアゲノム不安定性を発見。
- ・細胞質ゲノムに対する放射線の次世代影響に関する報告は世界初。
- ・放射線健康リスク推定の高精度化と放射線防護体系の堅牢化に貢献。

概要

北海道大学大学院保健科学研究院の福永久典准教授（同大学環境健康科学研究教育センター副センター長兼務）、清野良輔学術研究員、西久保開学術研究員、同大学医学部保健学科 4 年の久保春果氏らの研究グループは、妊娠前に X 線に被ばくした雌マウスが生んだ仔マウスにおける、ミトコンドリアゲノム不安定性^{*1}を発見しました。細胞質ゲノムであるミトコンドリア DNA^{*2}の次世代影響に関する報告は世界で初めてであり、この分野におけるブレイクスルーといえます。

本研究では、ヒトのがん細胞及び非がん細胞において、X 線照射後にミトコンドリア DNA コピー数が増加する一方で、正常なコピー比が低下すること、並びに雌マウスの末梢血由来のミトコンドリア DNA においても同様の傾向があることを示しました。さらに、妊娠前に X 線に被ばくした雌マウスと正常な雄マウス間に生まれた仔マウスの血液ミトコンドリア DNA コピー数が低下することを示しました。すなわち、ミトコンドリアゲノムの制御機構に与える放射線の遺伝性影響を世界で初めて明らかにしました。マウスとヒトの種の差異などを十分に考慮する必要がありますが、この結果は妊娠前の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、放射線健康リスク評価の高精度化と放射線防護体系の堅牢化に貢献するものと考えられます。

なお、本研究成果は、2025 年 2 月 2 日（日）公開の Environment International 誌に掲載されました。



妊娠前に X 線被ばくした雌マウスが生んだ仔マウスの血液ミトコンドリア DNA コピー数は低下する

【背景】

細胞の主要エネルギーである ATP^{*3} を産生する細胞小器官ミトコンドリアは、独自のゲノムであるミトコンドリア DNA を有しています。私たちの身体を構成する真核細胞^{*4} は、核ゲノムの働きだけでは成り立たず、このようなミトコンドリアや葉緑体などが持っている「細胞質に存在するゲノム（細胞質ゲノム）」の働きも細胞機能の制御に不可欠です。ヒトの場合、16,569 塩基対の環状多コピーゲノム^{*5} として、1 細胞あたり数十から数千コピーのミトコンドリア DNA が存在します。近年の研究によって、このミトコンドリア DNA に生じる量的変異（コピー数の減少など）がミトコンドリア機能の異常を通じて、循環器疾患、神経変性疾患、糖尿病、がんなどの様々な病態に関与することが明らかになってきました。

放射線はまさに「両刃の剣」といえます。目には見えませんが、医療をはじめ多くの産業において人類に多大な恩恵をもたらす有益なツールである一方、被ばくに伴う発がんなどの危険性も併せ持っています。本研究では、細胞質ゲノムであるミトコンドリア DNA に対する X 線の影響に着目し、ヒトのがん細胞と非がん細胞、さらにマウスを用いた検討を行いました。

【研究手法】

ヒト子宮頸がん HeLa 細胞^{*6} とテロメラーゼ不死化正常線維芽細胞 BJ1-hTERT 細胞^{*7} に 0.5-8Gy の X 線を照射しました。また、8 週齢の雌の C57BL/6N マウスに 2Gy の X 線を単回全身照射し、照射 1 日後に健康な雄と交配させました。その後、照射した細胞と、雌マウス及び 2 週齢の子マウスの血液から 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ました。

【研究成果】

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ました。また、X 線被ばくした雌マウスの末梢血においても、ミトコンドリア DNA コピー数が被ばく 1 日後に増加した一方、正常なコピー比率は減少しました。さらに、妊娠前に X 線被ばくした母マウスから生まれた 2 週齢の子マウスでは、血液由来のミトコンドリア DNA コピー数が減少することが明らかになりました（図 1）。

【今後への期待】

本研究は、ヒト細胞とマウスを用いて X 線のミトコンドリア DNA に対する影響を明らかにするとともに、ミトコンドリアゲノムの制御機構に対する放射線の遺伝性影響を検出することに世界で初めて成功しました（図 2）。ミトコンドリア DNA コピー数の変化は、ミトコンドリアの機能異常を介して、がんなどの様々な病態に関与することから、今回得られた結果は母体の放射線被ばくが次世代の健康障害リスクに寄与することを示唆しています。

マウスとヒトの種としての差異などを十分に考慮する必要がありますが、本研究の成果は妊娠前の女性とその子どもに対する放射線防護の意義について新たな知見を提示するものであり、今後、放射線健康リスク評価の高精度化と放射線防護体系の堅牢化に資するものと期待されます。

【謝辞】

本研究は、北海道大学の助成（PKF8722001）を受けて実施されました。

論文情報

論文名 Radiation-induced impacts on mitochondrial DNA and the transgenerational genomic instability (ミトコンドリア DNA に対する放射線影響と継世代ゲノム不安定性)
著者名 清野良輔¹、久保春香²、西久保開¹、福永久典^{1,3} (¹北海道大学大学院保健科学研究院医用生体理工学分野、²北海道大学医学部保健学科放射線技術科学専攻、³北海道大学環境健康科学研究教育センター)
雑誌名 Environment International (環境科学の専門誌)
DOI 10.1016/j.envint.2025.109315
公表日 2025年2月2日(日)(オンライン公開)

お問い合わせ先

北海道大学大学院保健科学研究院 准教授 /
同大学環境健康科学研究教育センター 副センター長 福永久典 (ふくながひさのり)
TEL 011-706-3412 メール hisanori.fukunaga@hs.hokudai.ac.jp

配信元

北海道大学社会共創部広報課 (〒060-0808 札幌市北区北8条西5丁目)
TEL 011-706-2610 FAX 011-706-2092 メール jp-press@general.hokudai.ac.jp

【参考図】

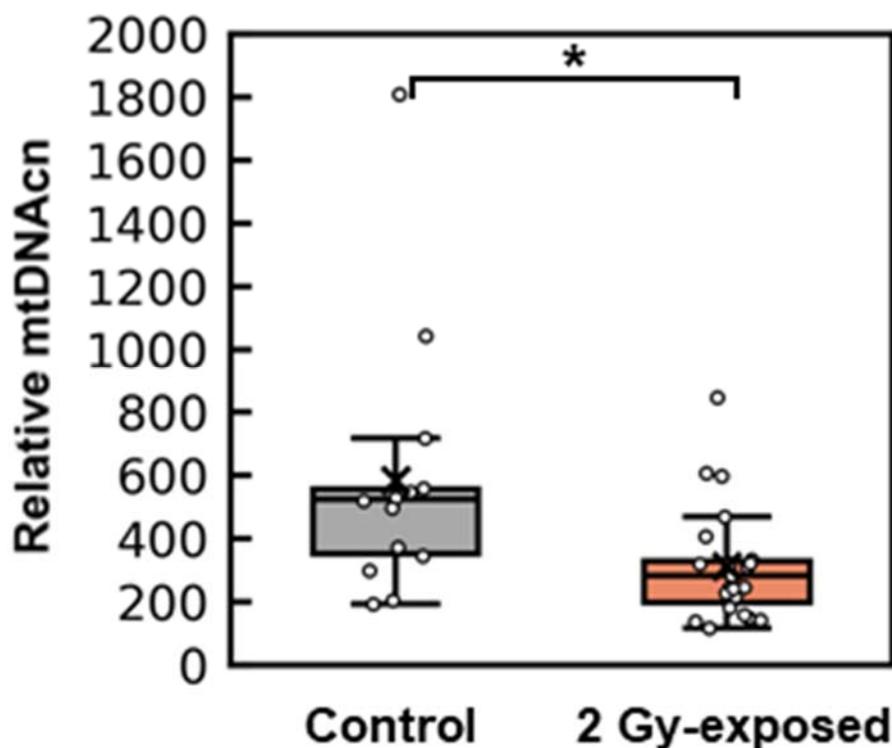


図 1. Control (非照射) と 2Gy を照射した雌マウスから生まれた仔マウスにおける血液由来ミトコンドリア DNA コピー数の比較。箱ひげ図はそれぞれの群のコピー数の分布を示しており、両者には統計的に有意な差がみられた。

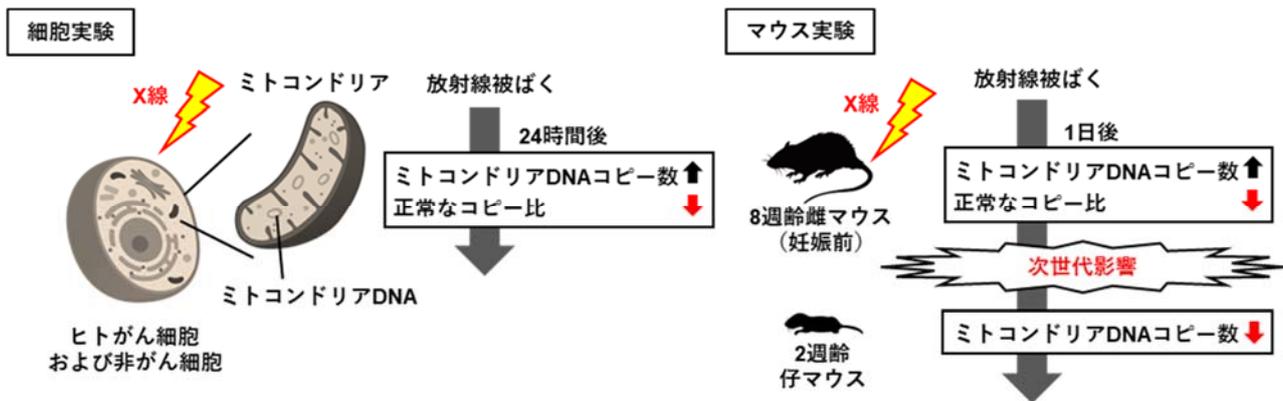


図2. 放射線がヒトがん細胞、非がん細胞、そしてマウスのミトコンドリアゲノムに及ぼす影響。マウスのミトコンドリアゲノムに対する世代を超えた影響がミトコンドリアDNAコピー数の減少としてみられた。

【用語解説】

- *1 ゲノム不安定性 … DNA 上の全ての遺伝情報（ゲノム）に生じる高頻度の変異のこと。このような変異として、核酸配列の変化のほか、染色体の異常や異数性（数の異常）なども含まれる。
- *2 ミトコンドリア DNA … ミトコンドリアの内部に存在する環状の DNA で、エネルギー産生に必要なタンパク質の情報をコードしている。核 DNA とは異なり、母親からのみ遺伝し、変異が蓄積しやすい。
- *3 ATP … アデノシン三リン酸のこと。生物は ATP から ADP（アデノシン二リン酸）とリン酸に加水分解することで生まれるエネルギーによって活動している。
- *4 真核細胞 … 真核生物の細胞であり、核膜で囲まれた明確な核を持つ。また、ミトコンドリア、葉緑体、小胞体などの細胞内小器官を多数持っている。
- *5 多コピーゲノム … 1細胞内に多数の遺伝情報セット（コピー）として存在するゲノムのこと。例えば、ミトコンドリア DNA は 1細胞あたり数十から数千のコピーが存在する。
- *6 HeLa 細胞 … ヒトの子宮頸がん由来の細胞株であり、不死化した細胞株として、医学・生物学の幅広い分野の試験や研究に用いられている。
- *7 BJ1-hTERT 細胞 … 正常なヒト線維芽細胞にヒトテロメラーゼ逆転写酵素（*hTERT*）遺伝子を導入して不死化した細胞株であり、正常な遺伝子型を保ったまま安定的に継代培養することができる。