

2025 年 12 月 8 日

報道機関 各位

国立大学法人東北大学

高齢者の細胞で染色体異常が増加するのは 酸化ストレスが原因 －老化が染色体の維持に及ぼす影響を解明－

【発表のポイント】

- 高齢者の細胞で見られる染色体の数の異常や断片化の増加は、ミトコンドリアの機能低下による活性酸素種の増加にともなう酸化ストレスによって、染色体不安定性^(注1)が引き起こされるためであることがわかりました。
- 本研究グループは、マウスでも同様の現象を報告しており、酸化ストレスにともなう染色体不安定性は、哺乳類細胞で共通してみられる老化現象であると考えられます。
- 遺伝情報が安定に維持されないことは、老化とがんに通ずる特徴であり、本研究はその原因の一端を明らかにするものです。

【概要】

遺伝情報が安定に維持されなくなることは、老化とがんに通ずる特徴です。

東北大学加齢医学研究所・分子腫瘍学研究分野の朱楷林大学院生、田中耕三教授らの研究グループは、高齢者の細胞では染色体の異常や断片化が増加している原因として、ミトコンドリア^(注2)の機能低下によって活性酸素種^(注3)が増加することによる酸化ストレス^(注4)が関係していることを明らかにしました。酸化ストレスは複製ストレス（DNA 複製がスムーズに進まない状態）につながり、これが紡錘体微小管の安定化などを通じて染色体不安定性を引き起こすことがわかりました。同グループは、マウスでも同様の現象を報告しており、酸化ストレスにともなう染色体不安定性は、哺乳類細胞で共通してみられる老化現象であると考えられます。本研究は、老化によって遺伝情報が安定に維持されなくなる原因の一端を明らかにするものです。

本研究成果は、11 月 25 日に学術誌 npj Aging に発表されました。

【詳細な説明】

研究の背景

遺伝情報が安定に維持されなくなることは、老化とがんに共通する特徴です。本研究グループは、老齢マウス（24ヶ月齢）の線維芽細胞^{（注5）}では染色体の数の異常や断片化が見られ、これが酸化ストレスによるものであることを発表しています。一方ヒトの線維芽細胞は、マウスの線維芽細胞と比較して酸化ストレスに耐性であり、同様の現象が見られるかについてはわかっていませんでした。

今回の取り組み

本研究グループは、高齢者（87-89歳）の線維芽細胞では染色体の数の異常や断片化が増加しており（図1）、その原因として細胞が分裂する時に染色体が均等に分配されない状態である染色体不安定性が見られることを明らかにしました。

高齢者の細胞では、活性酸素種が増加しており、これはミトコンドリアの機能低下によるものと考えられました。活性酸素種の増加は酸化ストレスをひき起こし、その結果高齢者の細胞では、DNA複製がスムーズに進行しない状態である複製ストレスが生じていました。この複製ストレスにより、染色体の断片化が生じると共に、紡錘体を形成する微小管が過度に安定化して染色体分配異常が生じ、染色体不安定性につながることを示唆されました（図2）。この一連の現象はマウスの細胞でも見られるため、哺乳類細胞に共通してみられる老化現象であることがわかりました。

マウスの線維芽細胞は酸化ストレスに弱く、大気中の酸素濃度（20%）では増殖が抑制されてしまうため、体内の酸素濃度に近い低酸素状態（3%）で培養する必要があります。一方ヒトの線維芽細胞は大気中の酸素濃度でも増殖することができますが、低酸素状態で培養すると染色体不安定性が改善することから、同様に酸化ストレスの影響を受けることがわかりました。

酸化ストレスは老化現象に様々な影響を及ぼし、DNAの突然変異とも関連することが知られていますが、本研究グループにより染色体の異常もひき起こすことが確かめられました。染色体不安定性は多くのがんで見られる特徴の一つでもあるため、本研究グループが明らかにした加齢に伴う染色体不安定性は、がんや身体機能の低下など老化で見られる病態の発生に関係することが考えられます。

今後の展開

私たちの体内の酸化ストレスは、食事や運動などに影響されることが知られています。これらの生活習慣や抗酸化剤の服用が染色体に及ぼす影響を調べることにより、酸化ストレスの軽減によって高齢になっても染色体数を正常に保

つ方法が明らかになることが期待されます。

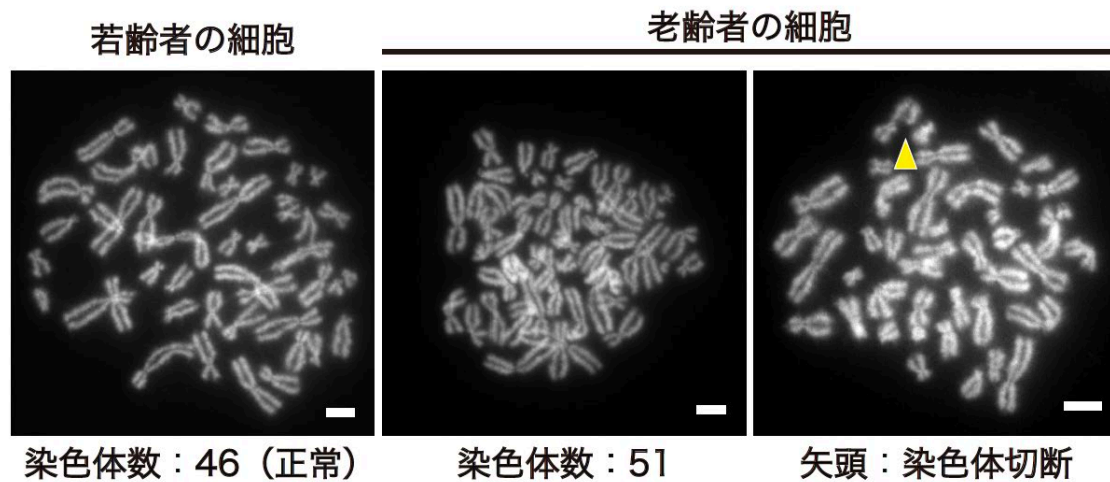


図 1. 高齢者の染色体の数の異常と断片化 (スケールバー: 5 μ m)

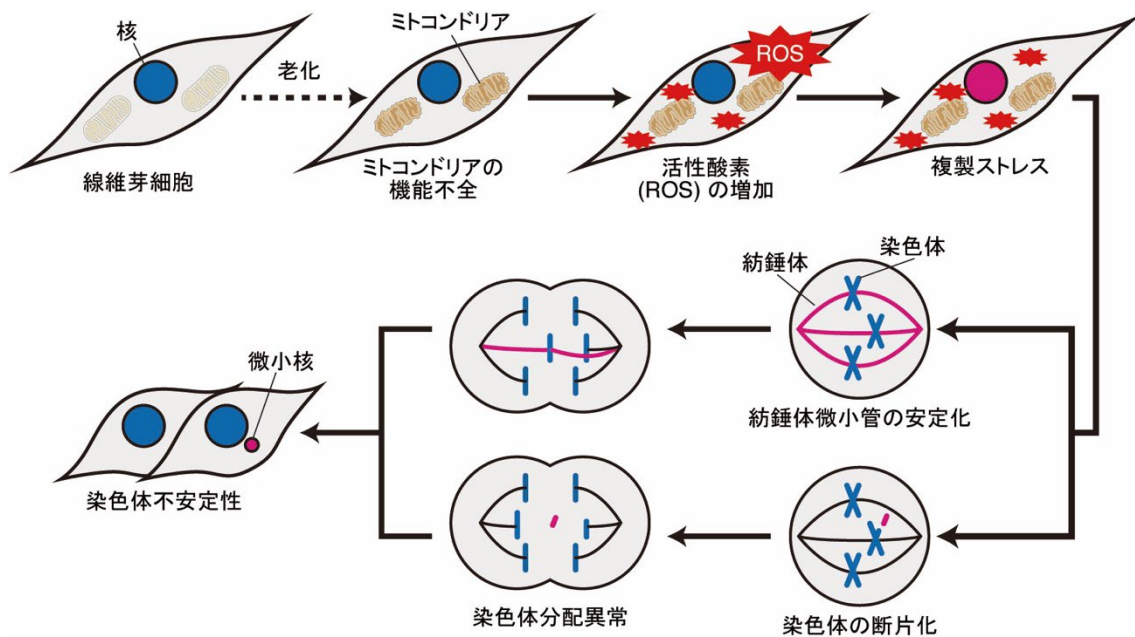


図 2. 老化により染色体不安定性が生じる過程

老化に伴ってミトコンドリアの機能が低下し、活性酸素種(ROS)が増加することにより酸化ストレスが生じる。酸化ストレスはDNA複製のスムーズな進行を妨げ（複製ストレス）、複製ストレスは紡錘体微小管の安定化や染色体の断片化によって染色体不安定性をひき起こす。

【謝辞】

本研究は、日本学術振興会科学研究費補助金 (JP20K16295, JP22K19283, JP23K23877, JP23K05629)、文部科学省科学研究費補助金 (JP23H04272)、科学

技術振興機構ACT-X (JPMJAX2112)、武田科学振興財団医学系研究助成金、山口育英奨学会、薬理研究会、持田記念医学薬学振興財団研究助成金、JST科学技術イノベーション創出に向けた大学フェローシップ創設事業 (JPMJFS2102)、JST 次世代研究者挑戦的研究プログラム (JPMJSP2114)の支援を受けて行われました。

【用語説明】

- 注1. 染色体不安定性：細胞が分裂する時に染色体が均等に分配されない状態。
- 注2. ミトコンドリア：細胞内小器官の一つであり、酸素を利用してエネルギー(ATP)を産生するが、その過程で活性酸素種が生じ得る。
- 注3. 活性酸素種：酸素分子がより反応性の高い化合物に変化したものの総称であり、一重項酸素、スーパーオキシド、過酸化水素、ヒドロキシラジカルなどが含まれる。DNA・脂質・タンパク質などと反応し、DNA 変異・脂質の過酸化・タンパク質の変性などをもたらす。
- 注4. 酸化ストレス：活性酸素種の産生が過剰になり、活性酸素種を消去する抗酸化機構とのバランスが崩れた状態。
- 注5. 線維芽細胞：結合組織を構成する細胞の一つであり、コラーゲン・エラスチン・ヒアルロン酸などの真皮の成分を作り出す。増殖が早く、体外で培養して様々な研究に用いられている。

【論文情報】

タイトル：Human fibroblasts from aged individuals exhibit chromosomal instability through replication stress caused by oxidative stress

著者：朱楷林、陳冠、任ユエ伊、家村顕自*、田中耕三*

*責任著者：東北大学加齢医学研究所 助教 家村顕自、教授 田中耕三

掲載誌：npj Aging

DOI：10.1038/s41514-025-00299-w

URL: <https://www.nature.com/articles/s41514-025-00299-w>

【問い合わせ先】

（研究に関すること）

東北大学加齢医学研究所

教授 田中 耕三

TEL: 022-717-8491

Email: kozo.tanaka.d2@tohoku.ac.jp

（報道に関すること）

東北大学加齢医学研究所 広報情報室

TEL: 022-717-8443

Email: ida-pr-office@grp.tohoku.ac.jp