MITO RISING Educational Series

EPISODE 03 / 12 | PRIMARY HALLMARKS OF AGING

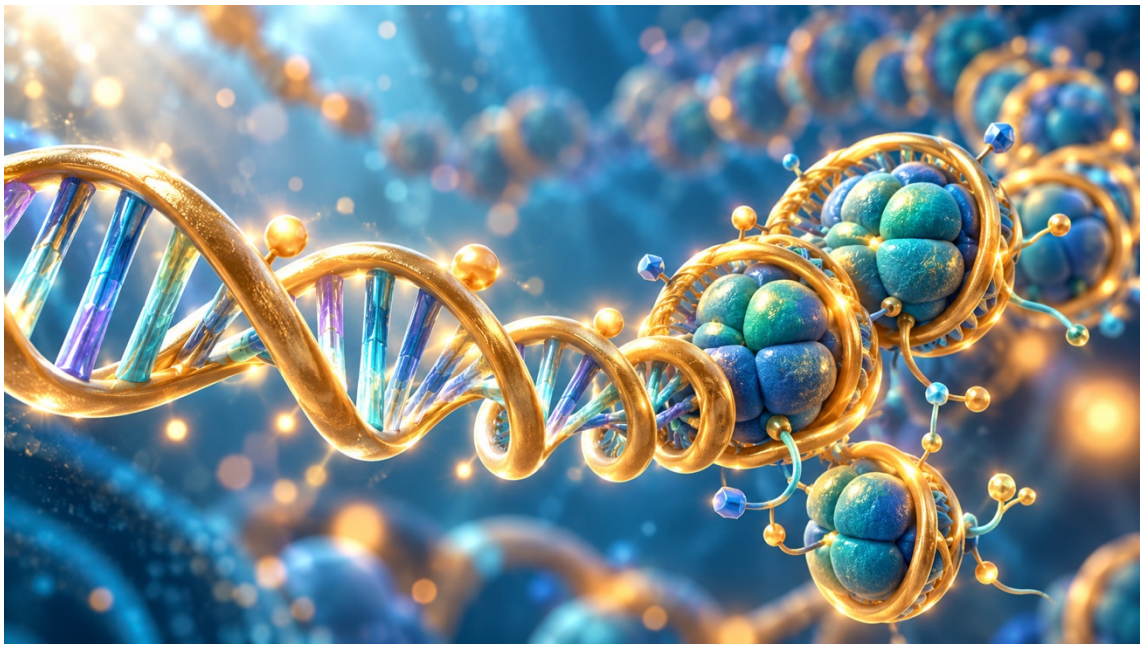
エピジェネティック変化とは何か？

― DNA の配列を変えずに、なぜ細胞は老いていくのか？ ―

Epigenetic Alterations: Biological Memory, Gene Regulation, and the Reversibility of Aging

2026 年 11 月 6 日 | Scientific Review & MITO RISING Perspective

武本重毅（Shigeki Takemoto, MD, PhD）
聚楽内科クリニック／MitoQure



はじめに｜DNA が変わらなくても、細胞の働きは変わる

私たちの身体を構成する細胞には、原則として同じ遺伝情報が備わっています。

しかし、神経細胞は電気信号を伝え、肝細胞は物質を代謝し、筋細胞は収縮し、免疫細胞は異物を認識します。

なぜ、同じ DNA を持っているのに、これほど異なる働きができるのでしょうか。

その答えの一つが、エピジェネティクス（Epigenetics）です。

エピジェネティクスは、DNA の塩基配列そのものを変えることなく、遺伝子の発現状態を調節する仕組みです。

細胞は発生・分化の過程で、必要な遺伝子を働かせ、不要な遺伝子の発現を抑えることで、それぞれの役割を獲得します。

そして、こうした調節は一度決まれば永遠に変わらないわけではありません。

栄養、炎症、代謝、ホルモン、環境刺激、DNA 損傷などによって変化します。

以前の資料でも、細胞が環境因子にさらされることでエピジェネティックな変化が蓄積し、細胞の老化と関連することが紹介されていました。

しかし 2026 年の研究は、さらに踏み込んでいます。

老化とは、DNA が壊れていくことだけではなく、DNA に保存された情報を適切に読み出し、細胞としての働きを維持する能力が乱れていく現象でもある。

今回は、DNA メチル化、ヒストン修飾、クロマチン構造、細胞の記憶、エピジェネティック時計、細胞リプログラミングまでを、老化と Recovery Capacity の観点から解説します。

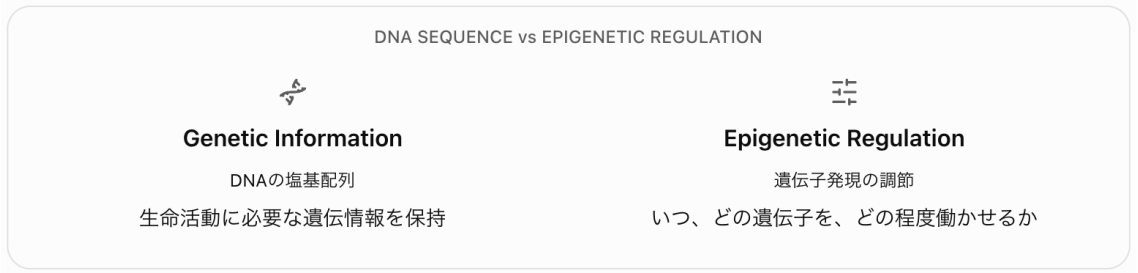
1. エピジェネティクスとは何か？

DNA は遺伝情報を保持しています。しかし、細胞が実際にどの遺伝子を使用するかは、DNA 配列だけでは決まりません。

DNA はヒストンと呼ばれるタンパク質に巻きつき、クロマチンという構造を形成しています。

このクロマチンの状態によって、転写因子や RNA ポリメラーゼが DNA にアクセスしやすくなったり、アクセスしにくくなったりします。

その調節に関わるのがエピジェネティック機構です。



例えば、肝細胞と神経細胞は多くの遺伝情報を共有しています。しかし、遺伝子発現プログラムが異なるため、まったく違う機能を担います。

エピジェネティクスは、この細胞の個性を維持する重要な仕組みなのです。

ただし、すべての遺伝子発現変化がエピジェネティック変化というわけではありません。転写因子の一時的な活性化などとは区別する必要があります。

2. エピジェネティック制御の三つの基本機構

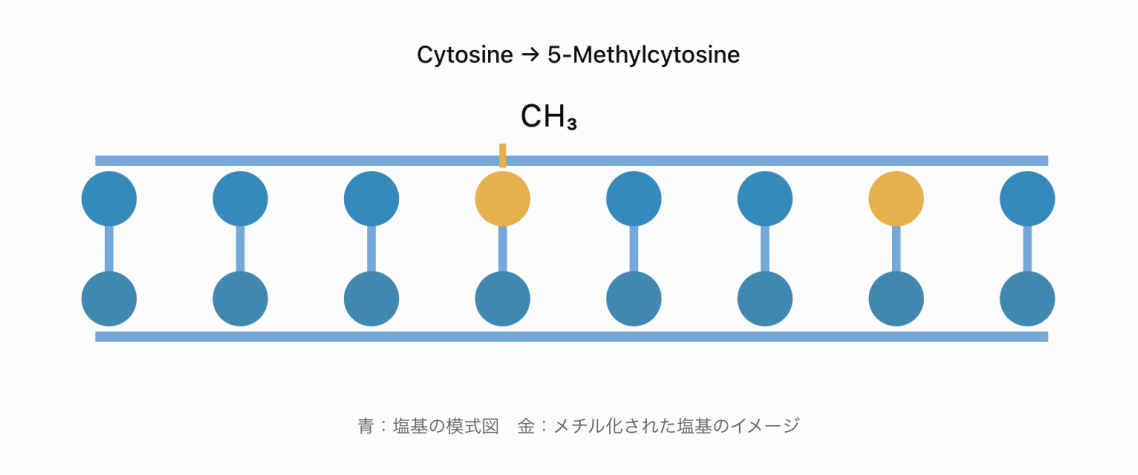
以前は、DNA メチル化、ヒストン修飾、RNA 干渉が主要な仕組みとして紹介されていました。

現在は、これらにクロマチンの三次元構造や核内配置なども含め、より包括的に理解されています。

① DNA メチル化 | DNA に付けられる化学的な印

DNA メチル化とは、DNA 塩基にメチル基が付加される化学修飾です。

哺乳類では、主に CpG 配列のシトシンがメチル化されます。



青：塩基の模式図　金：メチル化された塩基のイメージ

遺伝子のプロモーター領域にある CpG アイランドのメチル化が高くなると、遺伝子の発現が抑制される場合があります。

一方、DNA メチル化の効果はゲノム上の位置によって異なります。遺伝子本体やエンハンサー領域では、プロモーターとは異なる関係が認められることもあります。

加齢に伴って、ゲノム全体ではメチル化の低下が観察される一方、特定の CpG 領域ではメチル化が増加することがあります。

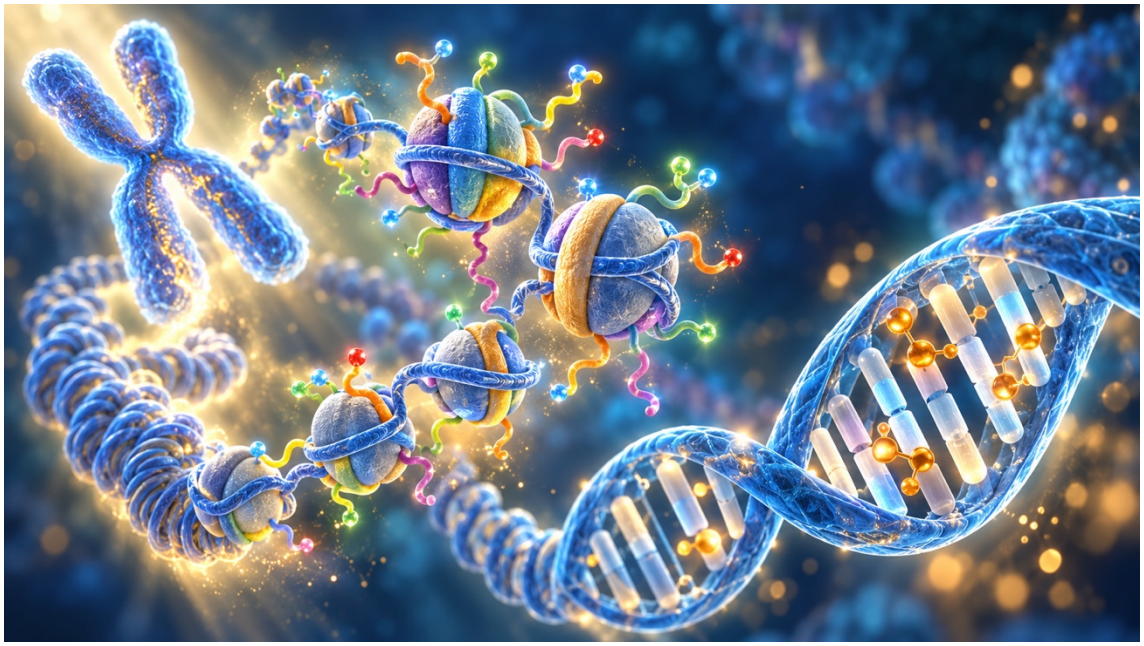
このような変化は、Epigenetic Drift（エピジェネティック・ドリフト）と呼ばれます。

② ヒストン修飾｜DNA の読み出しやすさを調節する

DNA は、ヒストンというタンパク質に巻きついています。

ヒストンにはアセチル化、メチル化、リン酸化など、多様な修飾が加わります。

これによってクロマチン構造や調節タンパク質の結合状態が変化し、遺伝子発現が調節されます。



代表的なヒストン修飾と、その一般的な機能は次のとおりです。

修飾	主な関連
H3K4me3	活性化されたプロモーター
H3K27ac	活性エンハンサー・プロモーター
H3K27me3	Polycomb による転写抑制
H3K9me3	ヘテロクロマチン形成・転写抑制
H4K20me3	クロマチン安定性やヘテロクロマチン制御

以前は、加齢に伴う H4K20・H3K4 トリメチル化の増加、H3K9・H3K27 メチル化の減少が取り上げられていました。

これらは古典的な老化細胞研究で報告された変化です。

ただし、現在ではヒストン修飾の加齢変化は細胞種・組織・修飾部位・老化誘導条件によって異なると理解されています。

すべての高齢細胞で同じ方向に変化するわけではありません。

③ 非コード RNA｜タンパク質をつくらずに遺伝子を調節する

DNA から転写される RNA のすべてが、タンパク質の設計情報になるわけではありません。

microRNA（miRNA）、長鎖非コード RNA（lncRNA）、環状 RNA（circRNA）などは、遺伝子発現を調節します。

以前は、KCNQ1OT1、PINT、ANRIL などの lncRNA が紹介されていました。

特に ANRIL は、細胞周期や細胞老化に関わる CDKN2A/B 遺伝子領域の調節と関係しています。

ただし、個々の非コード RNA が正常なヒト老化の進行を直接決定するという因果関係は、十分には確立されていません。

また、非コード RNA は厳密にはすべてがエピジェネティック因子というわけではなく、転写後調節などの役割も担います。

3. なぜ年齢とともにエピジェネティックな変化が起こるのか？

ここが今回の中心的な問題です。

細胞は、何十年にもわたって、自分がどのような細胞なのかを維持しなければなりません。

肝細胞は肝細胞として、神経細胞は神経細胞として働き続ける必要があります。

そのためには DNA の配列だけでなく、適切なクロマチン構造と遺伝子発現プログラムを保つ必要があります。

しかし加齢に伴い、その維持機構はさまざまな影響を受けます。

例えば、DNA 損傷への応答、慢性的な炎症、代謝変化、細胞分裂に伴うヒストンの再配置、核ラミナの変化などです。

これらによってエピジェネティックな調節が乱れると、遺伝子発現の一貫性が低下し、細胞が本来の機能を維持しにくくなる可能性があります。

2026 年の新しい統合理論 | Epigenetic Fidelity の喪失

Nature Reviews Molecular Cell Biology | 2026 年 3 月 27 日

Systemic epigenetic dysregulation as a driver of ageing and a therapeutic target

Yücel と Gladyshev は、エピジェネティックな老化を、遺伝子発現状態を正確に維持する能力（Epigenetic Fidelity）の進行性の破綻という観点から整理しました。

この総説では、次の四つの相互関連する過程が重要とされています。



この研究が重要なのは、DNA メチル化だけを老化の中心に置くのではなく、核構造、ヒストン、遺伝子発現の記憶を相互に連結したシステムとして捉えている点です。

老化とは、細胞が自分自身の機能的な状態を正確に維持する能力を、次第に失っていく現象でもある。

この理解は、細胞の恒常性や回復力を考えるうえで重要です。

4. エピジェネティック変化は、DNA 損傷とどう結びつくのか？

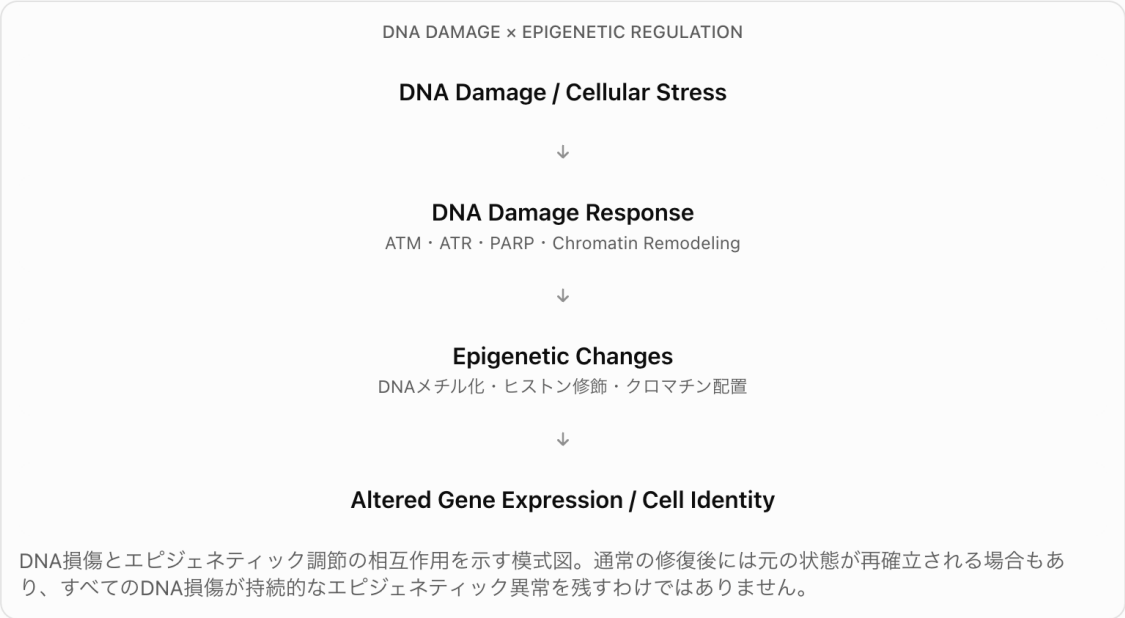
Episode 01 では、DNA 損傷とゲノム不安定性を取り上げました。

今回は、その先にある遺伝子発現制御との関係を考えます。

DNA が損傷すると、細胞は ATM、ATR、PARP などの関連経路を活性化し、修復を試みます。

DNA 修復の過程では、修復タンパク質が損傷部位にアクセスできるよう、クロマチン構造が変化する場合があります。

こうした変化は修復のために必要な応答ですが、その後にクロマチン状態が適切に復元されなければ、遺伝子発現の調節に影響する可能性があります。



DNA損傷とエピジェネティック調節の相互作用を示す模式図。通常の修復後には元の状態が再確立される場合もあり、すべてのDNA損傷が持続的なエピジェネティック異常を残すわけではありません。

エピジェネティックな変化が進行すると、逆に DNA 修復遺伝子の発現やクロマチンの安定性にも影響し、ゲノム不安定性を増幅する場合があります。

つまり、Episode 01 のゲノム不安定性と Episode 03 のエピジェネティック変化は、双方向に結びついています。

5. 細胞の記憶とは何か？ | Epigenetic Memory

エピジェネティックな制御には、細胞が過去の状態を維持するという重要な側面があります。

例えば、細胞分裂後も娘細胞が親細胞と同じような機能を持つためには、細胞種に適した遺伝子発現状態が受け継がれる必要があります。

これを支える仕組みの一部が、Epigenetic Memory（エピジェネティック記憶）です。

また、炎症や放射線などのストレスにさらされた細胞では、刺激が消失したあとにも遺伝子発現応答の変化が残ることがあります。

これは、過去の刺激に対する応答の記憶として理解できます。

その記憶が有益に働く場合もあります。例えば、ある種の免疫細胞では、過去の刺激により次の刺激への応答性が変化することがあります。

一方、持続的な傷害記憶が、将来の組織修復を妨げる場合もあります。

この違いは、Recovery Capacity を考えるうえで重要です。

生体の記憶は、次のストレスへの適応を助けることもあれば、回復を妨げる状態を固定化することもあるのです。

6. エピジェネティックな異常は、どのような疾患に関係するのか？

以前は、特にがん抑制遺伝子のプロモーター領域における CpG アイランドの過剰メチル化と、がんとの関係が説明されていました。

この知見は現在も重要です。

しかし、エピジェネティックな変化は、がんだけでなく多くの老化関連疾患でも研究されています。

疾患・病態	注目されるエピジェネティックな変化
がん	がん抑制遺伝子の異常メチル化、クロマチン制御の変化
神経変性疾患	神経・グリア細胞の遺伝子発現調節異常
動脈硬化・血管老化	内皮細胞・平滑筋細胞のエピジェネティック変化
代謝疾患	脂肪・肝臓・膵 β 細胞の代謝遺伝子発現変化
免疫老化	免疫細胞の分化・活性化・機能維持プログラムの変化
組織再生不全	幹細胞や前駆細胞の分化・細胞運命制御異常

ただし、疾患で観察されるメチル化変化のすべてが病気を引き起こすわけではありません。病態の原因、結果、代償応答、細胞集団の構成変化などを区別する必要があります。

7. Epigenetic Clock とは何か？

2013 年、Steve Horvath らによる DNA メチル化時計の研究は、生物学的年齢の測定に大きな転換をもたらしました。

DNA の特定の CpG 部位におけるメチル化の程度から、暦年齢を高精度に推定できることが示されたのです。

その後、エピジェネティック時計は単なる年齢推定から、疾病リスクや死亡リスク、加齢速度の推定へと発展してきました。

主な老化時計の違い

時計	主な評価対象
Horvath Clock	多組織の DNA メチル化による暦年齢推定
Hannum Clock	主に血液 DNA メチル化による暦年齢推定
PhenoAge	臨床表現型を反映する生物学的年齢推定
GrimAge	血中タンパク質・喫煙関連指標などの代替指標を通じた死亡リスク予測
DunedinPACE	縦断的な生理機能変化を基に学習した加齢速度推定

この分野は 2025～2026 年にも大きく発展しています。

2025 年の Teschendorff と Horvath による総説では、エピジェネティック時計の解釈において、細胞組成の違い、統計的な課題、組織特異性などが重要であると整理されています。

また、2025 年の *Cell Reports* では、CpG 部位のクラスターにおけるメチル化パターンから、少数の遺伝子座でも高精度な暦年齢推定が可能であることが報告されました。

これは、細胞が長期間にわたり蓄積するメチル化変化の中に、時間経過に関する豊富な情報が含まれることを示しています。

生物学的年齢が若返れば、身体も若返ったのか？

ここには重要な注意点があります。

エピジェネティック時計の値が低下しても、そのことだけで組織機能が改善した、疾患リスクが低下した、寿命が延長したとは結論づけられません。

時計によって、学習に用いられたデータも予測対象も異なります。

Epigenetic Age の変化と、実際の機能回復は別々に検証する必要があります。

この点は、Recovery Clock を構想する際の重要な出発点になります。

8. エピジェネティックな老化は逆転できるのか？

DNA の塩基配列に生じた変異と異なり、エピジェネティックな修飾の多くは生物学的に変化し得ます。

この性質を利用して、細胞の状態を若い方向へ変化させようとする研究が進んでいます。

その代表例が Cellular Reprogramming（細胞リプログラミング）です。

山中因子と Partial Reprogramming

山中伸弥教授らによる iPS 細胞の研究では、特定の転写因子を導入することで、成熟細胞を多能性状態へ初期化できることが示されました。

その後、完全に iPS 細胞へ変化させるのではなく、一時的にリプログラミング因子を発現させる Partial Reprogramming（部分的リプログラミング）が研究されるようになりました。



2024 年の *Nature Aging* 総説では、部分的リプログラミングによる細胞状態・組織機能の改善を、マウスおよびヒト細胞モデルを中心に整理しています。

さらに 2025 年の *Cell* 論文では、加齢に伴って複数の細胞種に間葉系遺伝子発現プログラムが強く現れる「Mesenchymal Drift」が報告され、部分的リプログラミングによってこの変化が一部逆転することが示されました。

ただし、リプログラミングには細胞の性質の喪失、異常増殖、腫瘍形成などの潜在的危険性があります。

一般的なヒト老化を安全に逆転させる臨床技術としては確立していません。

9. エピジェネティック変化は、他の 11 の Hallmarks とどうつながるのか？

エピジェネティック制御は、ほぼすべての老化関連経路の遺伝子発現に関与しています。

関連する Hallmark	エピジェネティック変化との接点
ゲノム不安定性	クロマチン構造と DNA 修復の相互作用
テロメア短縮	テロメア周辺のクロマチン維持
タンパク質恒常性喪失	シャペロンや分解経路の遺伝子調節
オートファジー障害	オートファジー・リソソーム関連遺伝子の発現制御
栄養感知制御不全	AMPK、mTOR、サーチュイン関連代謝とクロマチン制御
ミトコンドリア機能不全	代謝物による修飾酵素活性と遺伝子発現への影響
細胞老化	p16・p21 や SASP 関連遺伝子の調節
幹細胞枯渇	幹細胞性・分化能力・細胞運命の維持
細胞間コミュニケーション変化	サイトカイン・受容体・分泌因子の発現
慢性炎症	炎症性転写プログラムや免疫細胞の状態変化
腸内細菌叢異常	微生物代謝物を介した宿主のエピジェネティック調節

ここで注目したいのはミトコンドリアとの関係です。

ミトコンドリアは ATP だけでなく、TCA 回路を通じてエピジェネティック酵素に関わる代謝物を供給します。

例えばアセチル CoA はヒストンアセチル化に、α-ケトグルタル酸は一部の DNA・ヒストン脱メチル化酵素に関与します。NAD^+はサーチュインなどの反応に必要です。

つまり、**ミトコンドリアの代謝状態は、遺伝子発現制御を支える代謝環境とも結びついている**のです。

ただし、ミトコンドリア機能を高めれば一律にエピジェネティック年齢が若返るという因果関係は、ヒトでは確立していません。

10. エピジェネティック変化をどう測定するのか？

以前は、クロマチン免疫沈降法（ChIP）が代表的な研究手法として紹介されていました。

現在は、それに加えて多数の解析技術が利用されています。

評価対象	主な研究手法
DNA メチル化	Bisulfite sequencing、メチル化アレイ
ヒストン修飾	ChIP-seq、CUT&RUN、CUT&Tag
クロマチンの開放性	ATAC-seq
遺伝子発現	RNA-seq、single-cell RNA-seq
クロマチンの空間的構造	Hi-C など
生物学的年齢	DNA メチル化時計

これらを組み合わせることで、老化に伴う遺伝子調節の変化を、分子・細胞・組織レベルで解析できます。

ただし、測定値の変化がそのまま細胞機能の改善を意味するわけではありません。解析目的に応じて、タンパク質、代謝、細胞機能などの測定も必要です。

11. MITO RISING Perspective | Epigenetic Clock から Recovery Clock へ

ここからは、既存のエピジェネティクス研究を基礎とした Recovery Capacity Theory による独自の研究構想です。

エピジェネティック時計は、私たちの身体がどのような加齢関連変化を蓄積してきたのかを推定する重要な技術です。

しかし、そこには別の問いが残っています。

同じ生物学的年齢の二人が、同じ病気やストレスから、同じように回復できるのでしょうか。

必ずしもそうとは限りません。

例えば、同じ年齢、同じエピジェネティック年齢であっても、感染症からの回復、運動後の筋力回復、炎症の終息、睡眠後の機能回復が異なる可能性があります。

そこで、エピジェネティックな状態と実際の回復能力を組み合わせて評価する研究が考えられます。



2026 年には、エピジェネティック時計と Resilience を統合して考える EpiAge-R の概念的枠組みも報告されており、静的な年齢推定と動的なストレス対応能力の接続は、今後の研究テーマとして注目されています。

エピジェネティックな回復能力を測定する研究案

例えば、倫理的に許容される標準化された運動負荷の前後で、身体機能、炎症指標、代謝指標を測定します。

そのうえで DNA メチル化などの指標と比較し、エピジェネティック年齢が同じ人でも、回復速度に違いがあるかを検証します。

さらに、長期追跡によって、その違いが将来のフレイルや疾病後の機能回復を予測できるかを調べます。

ただし、DNA メチル化は短時間の負荷後に大きく変化することが期待される指標とは限りません。短期の回復応答と長期のエピジェネティック変化は、異なる時間軸で測定する必要があります。

12. 患者さんに伝えたいこと｜生活習慣で遺伝子の働きは変わるのか？

生活環境や生活習慣が、遺伝子発現やエピジェネティックな状態に関係することは、多数の研究で示されています。

しかし、食事や運動によって特定の DNA メチル化を操作すれば、確実に若返るという意味ではありません。

健康的な食事、適度な運動、十分な睡眠、禁煙、生活習慣病の管理は、心血管疾患や代謝疾患などの予防に役立ちます。

これらの介入がエピジェネティック指標に与える影響も研究されていますが、その変化が健康寿命の延長をどの程度媒介するかは、引き続き検証が必要です。

重要なのは、老化時計の数値だけを若くすることを目的にしないことです。

身体機能や健康状態の改善を、臨床的に意味のある指標で評価する必要があります。

おわりに｜細胞は、DNA だけでなく「自分の働き方」を維持している

Episode 01 では、DNA そのものが損傷するゲノム不安定性を学びました。

Episode 02 では、染色体末端を保護するテロメアと、細胞分裂・がん抑制・再生能力の関係を考えました。

そして Episode 03 では、DNA 配列そのものが変わらなくても、遺伝子発現制御の変化によって細胞の状態が変化し得ることを学びました。

細胞が長期間にわたり正常な機能を維持するためには、遺伝情報の安定性だけでなく、その情報を適切に使用し続ける仕組みが必要です。

そして、その調節が乱れることは、細胞老化、慢性炎症、ミトコンドリア機能異常、幹細胞機能低下など、他の Hallmarks とも結びつきます。

MITO RISING の Recovery Capacity Theory では、この問題を次のように考えます。

Recovery requires more than repairing biological structures. It also requires restoring the regulatory programs that maintain cellular identity and function.

回復とは、傷ついた構造を修復することだけではない。

細胞が本来の働きを維持するための調節プログラムを、適切な状態へ戻すことでもある。

ただし、エピジェネティックな状態の回復が、すべての細胞・臓器の機能回復を保証するわけではありません。

それでも、遺伝子発現の正確性、細胞の記憶、組織の再構築能力という視点は、Recovery Capacity を科学的に研究するうえで重要な手がかりになります。

主要参考文献

1. López-Otín C, et al. *The Hallmarks of Aging*. Cell. 2013;153:1194-1217. 原著論文
2. López-Otín C, et al. *Hallmarks of aging: An expanding universe*. Cell. 2023;186:243-278. 原著論文
3. Guo J, et al. *Aging and aging-related diseases: from molecular mechanisms to interventions and treatments*. Signal Transduction and Targeted Therapy. 2022;7:391. 原著論文
4. Grammatikakis I, et al. *Long noncoding RNAs (lncRNAs) and the molecular hallmarks of aging*. Aging. 2014;6:992-1009.（旧 Episode 3 の参考文献）
5. Yücel AD, Gladyshev VN. *Systemic epigenetic dysregulation as a driver of ageing and a therapeutic target*. Nature Reviews Molecular Cell Biology. 2026;27:528-542. 論文
6. Teschendorff AE, Horvath S. *Epigenetic ageing clocks: statistical methods and emerging computational challenges*. Nature Reviews Genetics. 2025;26:350-368. 論文
7. Cipriano A, et al. *Mechanisms, pathways and strategies for rejuvenation through epigenetic reprogramming*. Nature Aging. 2024;4:14-26. 論文
8. *Prevalent mesenchymal drift in aging and disease is reversed by partial reprogramming*. Cell. 2025;188:5895-5911.e17. 論文

NEXT EPISODE | 04 / 12

タンパク質恒常性の喪失とは何か？

Loss of Proteostasis: Protein Quality Control, Cellular Stress, and Recovery Failure

次回は、タンパク質の折りたたみ、シャペロン、プロテアソーム、小胞体ストレス、リソソームによる分解を取り上げます。

なぜ細胞は、壊れたタンパク質を処理できなくなるのか。

そして、タンパク質品質管理の破綻がミトコンドリア機能不全、神経変性、慢性炎症、細胞修復不全へどのようにつながるのかを解説します。

© 2026 Shigeki Takemoto / MitoQure