MITO RISING Educational Series

EPISODE 01 / 12 | PRIMARY HALLMARKS OF AGING

ゲノム不安定性とは何か？

― 私たちの DNA は、なぜ傷つき、修復できなくなるのか？ ―

Genomic Instability: DNA Damage, Repair Failure, and the Biology of Recovery

2026 年 11 月 4 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 | 私たちの DNA は、毎日傷ついている

私たちの身体は、約 37 兆個とも推定される細胞によって構成されています。

そして、ほぼすべての有核細胞には、生命活動の設計情報である DNA が存在します。

DNA は、私たちの身体をつくり、維持し、修復するために不可欠な遺伝情報を保持しています。

しかし、この DNA は決して傷つかない物質ではありません。

呼吸をしているときも、食事をしているときも、眠っているときも、DNA には絶えず化学的な変化や損傷が生じています。

以前の資料では、DNA 損傷が 1 細胞あたり 1 日に数万から 100 万箇所程度生じるという推定値が紹介されていました。

こうした数値は損傷の種類や推計方法によって大きく変わり、すべてが突然変異として残るわけではありません。

実際には、私たちの身体には多様な DNA 修復機構が備わっており、多くの損傷は迅速に修復されます。

では、なぜ年齢を重ねるとゲノム不安定性が増加するのでしょうか。

そして、DNA 損傷はどのようにして細胞老化、慢性炎症、ミトコンドリア機能不全、さらには全身の老化へとつながるのでしょうか。

今回は、老化の 12 の特徴の第 1 回として、**ゲノム不安定性**（Genomic Instability）を詳しく解説します。

1. ゲノム不安定性とは何か？

ゲノム不安定性とは、細胞の遺伝情報や染色体構造を安定して維持する能力が損なわれ、DNA 変異や染色体異常が生じやすくなる状態を指します。

DNA の異常には、主に次のようなものがあります。

異常	内容

塩基損傷	DNA を構成する塩基が酸化・脱アミノ化などを受ける
一本鎖切断	DNA 二重らせんの片方の鎖が切れる
二本鎖切断	DNA の両方の鎖が切れる
複製エラー	DNA 複製時に誤った塩基が取り込まれる
染色体異常	欠失・転座・異数性などが起こる
核構造の異常	核ラミナやクロマチン構造が変化する

これらの異常は、正常な細胞でも発生します。

重要なのは、**DNA 損傷が起こること自体が、直ちに老化を意味するわけではない**ということです。

問題は、損傷の発生、修復、細胞の維持、異常細胞の除去のバランスが崩れることにあります。

2. なぜ DNA は損傷するのか？

DNA を損傷する原因は、細胞の外側と内側の両方に存在します。

外因性の損傷

紫外線、放射線、喫煙、化学物質、環境汚染物質など

内因性の損傷

DNA 複製エラー、酸化反応、加水分解、代謝ストレスなど

特に重要なのは、細胞が生命活動を続けるだけでも DNA 損傷が生じる点です。

生命はエネルギーを使い、物質を合成し、細胞を分裂させ、外部環境に適応します。その過程では、DNA の安定性を脅かす反応も避けられません。

つまり、生きるということは、損傷と修復を繰り返すことでもあるのです。

3. DNA には高度な修復システムがある

私たちの身体には、DNA 損傷の種類に応じて、さまざまな修復機構が備わっています。



主な DNA 修復機構

修復経路	主な役割
BER（塩基除去修復）	酸化などで損傷した塩基を修復する
NER（ヌクレオチド除去修復）	紫外線などによる比較的大きな DNA 構造異常を修復する
MMR（ミスマッチ修復）	DNA 複製時の塩基対の不一致を修復する
HR（相同組換え）	主に姉妹染色分体を鋳型として二本鎖切断を高精度に修復する
NHEJ（非相同末端結合）	DNA 二本鎖切断の末端を直接結合する

これらは、以前の資料でも説明されていた DNA 修復研究の基本です。

その後の研究では、DNA 修復が単に損傷した DNA を直すだけではなく、細胞代謝、クロマチン、免疫応答と密接に関係していることがより明確になりました。

4. なぜ加齢とともに DNA 損傷が蓄積するのか？

ここには、複数の原因があります。

第一に、DNA 修復や細胞内品質管理の効率が、細胞種や組織によって変化します。

第二に、長い年月の間に DNA 複製エラーや体細胞変異が蓄積します。

第三に、慢性的な炎症、代謝異常、ミトコンドリア機能不全などが DNA の維持に影響します。

また、DNA 損傷を受けた細胞が適切に処理されず、組織内に残る場合もあります。

2023 年の *Cell* 総説では、正常なヒト食道上皮において、中年期までに 1 細胞あたり 2000 を超える体細胞変異が認められる場合があることが紹介されています。

しかし、体細胞変異の蓄積量と老化の進行は、必ずしも単純な比例関係にはありません。

DNA 修復機構に異常のある早老症から、DNA 修復不全が老化様の病態を引き起こし得ることは示されていますが、通常の加齢で蓄積する変異がどの程度老化を駆動するのかは、なお研究課題です。

5. DNA 損傷は、なぜ細胞老化を引き起こすのか？

DNA 損傷が発生すると、細胞は修復を試みます。

しかし損傷が強く、長く持続する場合には、細胞周期を停止させる仕組みが働きます。

その中心となる経路の一つが、p53–p21 経路です。

p53 は、DNA 損傷を受けた細胞の増殖を抑制し、修復や細胞死などの反応を調節します。

これは本来、異常な細胞が増殖することを防ぐ防御機構です。

しかし、持続的な DNA 損傷応答は、細胞を老化状態へ移行させる場合があります。

そして一部の老化細胞では、IL-6、IL-8、CCL2 などを含む SASP が形成されます。

重要なのは、細胞老化がすべて有害なのではないことです。細胞老化はがん抑制や組織修復に関与する場合もあります。

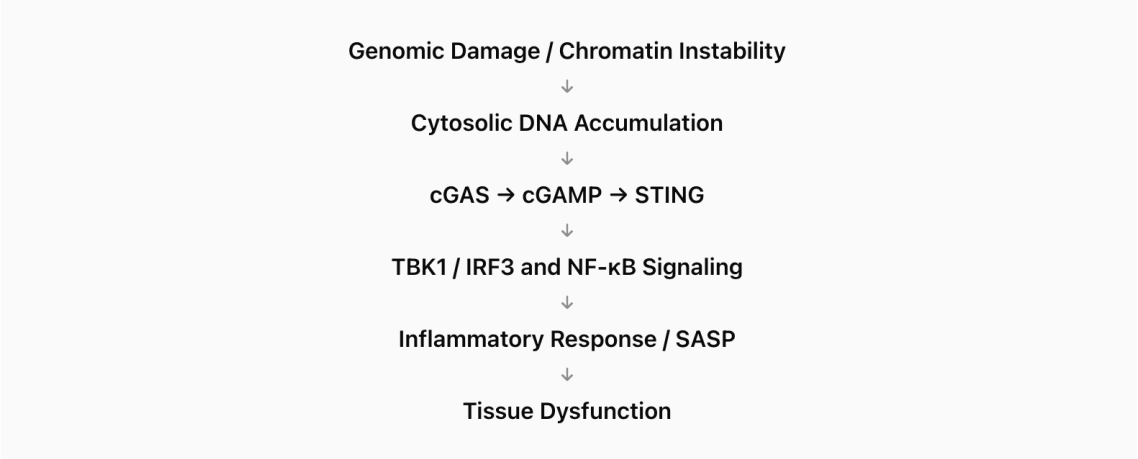
問題となるのは、老化細胞が長期間蓄積し、周辺の組織環境へ悪影響を及ぼす場合です。

6. 2022〜2026 年の重要な視点｜DNA 損傷と自然免疫がつながった

従来、DNA 損傷は主としてゲノム不安定性や発がんに関係する現象として研究されてきました。

しかし、近年の研究は、DNA が本来存在すべきでない細胞質へ漏出した場合、自然免疫を活性化することにも注目しています。

特に重要なのが、**cGAS–STING 経路**です。



細胞質に存在する DNA が cGAS によって認識されると、cGAMP が生成され、STING を介したシグナル伝達が活性化されます。

その結果、インターフェロン応答や炎症関連遺伝子の発現が誘導される場合があります。

ただし、すべての DNA 損傷が cGAS–STING を活性化するわけではありません。細胞質への DNA 漏出、DNA の状態、細胞の種類などが重要です。

この研究の意義は、**ゲノムの異常が細胞内だけの問題ではなく、炎症を介して組織全体へ影響し得る**ことを示した点です。

Guo らの 2022 年総説でも、核由来のクロマチン断片とミトコンドリア由来の DNA の両方が、自然免疫活性化に関与する可能性が整理されています。

7. ミトコンドリア DNA も老化に関与する

私たちの細胞には、核 DNA だけでなく、ミトコンドリア DNA（mtDNA）が存在します。

mtDNA は 37 個の遺伝子をコードし、ミトコンドリア呼吸鎖の構成要素などに関わっています。

加齢に伴い、mtDNA の変異や欠失が一部の組織で増加することが知られています。

その発生には、DNA 複製エラー、DNA 損傷、修復や品質管理の不全などが関係します。

重要なのは、核 DNA と mtDNA が相互に関連している点です。

例えば核 DNA 損傷に伴う代謝変化がミトコンドリアに影響し、ミトコンドリア機能障害が細胞内の代謝やストレス応答を変化させる場合があります。

また、mtDNA が細胞質や細胞外へ放出されると、炎症性シグナルの一部として働く可能性があります。

したがって、ゲノム不安定性を理解する際には、核 DNA だけでなく、ミトコンドリア DNA の維持機構にも注目する必要があります。

8. ゲノム不安定性は、老化の 12 の特徴とどう結びつくのか？

2023 年の 12 Hallmarks は、互いに独立したものではありません。

ゲノム不安定性は、次のように他の特徴と関係します。

関連する Hallmark	ゲノム不安定性との関係
テロメア短縮	染色体末端の保護機構が損なわれ、DNA 損傷応答を誘導

エピジェネティック変化	DNA 損傷応答とクロマチン構造の変化が相互作用
タンパク質恒常性の喪失	異常遺伝子産物やストレス応答が品質管理へ影響
オートファジー障害	細胞質 DNA や損傷小器官の処理が障害される場合がある
ミトコンドリア機能不全	mtDNA 変異、代謝異常、品質管理障害と連携
細胞老化	持続的 DNA 損傷応答が細胞老化を誘導
幹細胞枯渇	DNA 損傷が幹細胞の自己複製・分化能力に影響
慢性炎症	細胞質 DNA などが自然免疫経路を刺激

つまりゲノム不安定性は、老化の単一原因ではなく、他の Hallmarks と接続する重要な一次的特徴なのです。

9. ゲノム不安定性は、どのように測定するのか？

以前は、TUNEL 法などの DNA 断片化検出法が紹介されていました。

ただし、TUNEL 法は主にアポトーシスなどに伴う DNA 断片化を検出する方法であり、ゲノム不安定性全体を直接測る指標ではありません。

現在は、研究目的に応じて複数の検査を組み合わせます。

評価対象	主な研究手法
DNA 二本鎖切断応答	γH2AX、53BP1 フォーカス
酸化的 DNA 損傷	8-oxo-dG など
染色体異常	核型解析、コピー数解析
体細胞変異	次世代シークエンシング
DNA 損傷・修復機能	Comet assay、各種機能アッセイ
細胞質 DNA・炎症経路	細胞質 DNA 解析、cGAS-STING 関連指標

これらの指標にはそれぞれ限界があり、単一の検査で「DNA 修復力」や「老化の進行度」を包括的に判定することはできません。

特に重要なのは、損傷の存在量だけでなく、一定の負荷後に損傷指標がどのように減少するかを調べることです。

これは、次の Recovery Capacity Theory につながります。

10. MITO RISING Perspective | ゲノム不安定性を Recovery Capacity から考える

ここからは、既存の研究知見とは区別した MITO RISING の研究仮説です。

従来の老化研究では、DNA 損傷の蓄積や修復機構の変化が重視されてきました。

しかし、Recovery Capacity Theory の観点からは、さらに一つの問いが生まれます。

DNA がどれだけ傷ついているかだけでなく、傷ついた DNA にどのように対応し、修復・処理できるかを測ることはできないだろうか。

例えば、DNA 損傷の程度が同じ二つの細胞集団があったとしても、修復速度や細胞周期制御、アポトーシス、細胞老化への移行が異なれば、その後の機能は大きく変わる可能性があります。

さらに、その細胞を取り巻く免疫環境やミトコンドリア機能も、結果に影響します。

そこで、ゲノム不安定性を次のような Recovery Cycle の中で理解することができます。



この視点では、重要なのは DNA 損傷をゼロにすることではありません。

適切な損傷認識、修復、細胞運命の制御、そして組織としての機能維持が成立することです。

将来的には、DNA 損傷の量とともに、修復速度、残存損傷、細胞機能の回復、炎症応答などを組み合わせた評価法が考えられます。

ただし、これは現時点で確立された Recovery Clock ではなく、今後検証すべき研究構想です。

11. 患者さんに伝えたいこと｜DNA 損傷を減らすために

私たちの DNA は、毎日傷ついています。

それでも身体には、多くの損傷を処理する仕組みがあります。

そのため、重要なのは DNA 損傷を必要以上に恐れることではなく、修復や健康維持を妨げる要因をできるだけ減らすことです。

禁煙、適切な紫外線防護、十分な睡眠、適度な運動、栄養バランスのよい食生活などは、健康維持と疾患予防に役立ちます。

ただし、これらの生活習慣がすべての DNA 損傷を防ぐわけではなく、特定の方法で DNA 修復能力を確実に高め、ヒトの寿命を延長できるとまでは証明されていません。

また、NAD^+前駆体などの成分については DNA 修復や代謝との関係が研究されていますが、健康な人のゲノム不安定性を改善し、老化を抑制するという臨床的有効性は確立していません。

おわりに｜老化の始まりは、DNA 損傷そのものではない

ゲノム不安定性は、老化の 12 の特徴のなかでも、生命の基本構造に関わる重要な現象です。

DNA は、生きている限り損傷を受けます。

しかし、損傷が起きたからといって、すぐに老化が進むわけではありません。

私たちの身体には、損傷を認識し、修復し、異常な細胞の増殖を防ぎ、組織の恒常性を維持する仕組みがあります。

問題は、その仕組みが十分に機能しなくなることです。

そして、DNA 損傷への対応が不完全になると、細胞老化、炎症、幹細胞機能低下、ミトコンドリア障害など、別の老化の特徴とも結びつく可能性があります。

ここに、老化研究の重要な問いがあります。

老化とは、DNA が傷つくことなのか。それとも、傷ついた DNA を適切に処理し、機能を維持する能力が低下することなのか。

MITO RISING の Recovery Capacity Theory は、後者の視点を重視します。

私たちは、DNA を一切傷つけずに生きることはできません。

しかし、損傷を受けたあとに機能を維持し、回復する仕組みを理解することはできます。

そして、その能力を客観的に測定し、守る方法を研究することには、大きな医学的意義があります。

Aging is not merely the accumulation of DNA damage. It also involves the progressive failure of the systems that maintain genomic integrity and functional recovery.

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. Shimizu I, et al. *DNA Damage Response and Metabolic Disease*. Cell Metabolism. 2014;20:967–977. 原著論文
5. Cagan A, et al. *Somatic mutation rates scale with lifespan across mammals*. Nature. 2022;604:517–524. 原著論文

NEXT EPISODE | 02 / 12

テロメア短縮とは何か？

Telomere Attrition: Chromosome Protection, Cellular Senescence, and Regenerative Capacity

次回は、染色体の末端を守るテロメアと、細胞分裂・細胞老化・がん抑制・組織再生能力との関係を解説します。

© 2026 Shigeki Takemoto / MitoQure