

放射線によるミトコンドリア障害と疾患についての論考

遠藤順子

はじめに

ミトコンドリアは、生体の細胞内ではダイナミックに融合と分裂を繰り返し、ATP 生産のみならず、細胞機能維持や細胞死などに重要な役割を果たしている。また、最近の研究では、細胞内外におけるミトコンドリアの働きも明らかとなってきた。

したがって、ミトコンドリア障害によるその臨床症状は非常に多様であり、特に多くのエネルギーを必要とする組織（脳神経、心臓など）で臨床症状が出やすいと考えられる。つまり、ミトコンドリア機能障害は、いわゆるミトコンドリア病のみならず、神経変性疾患や心不全、老化などを含めた様々な疾患に関連する。

また、ミトコンドリアは、ミトコンドリア DNA (以下、mtDNA) という独自の DNA を有しており、この mtDNA は母親側からのみ引き継がれている。さらに mtDNA は、核 DNA に比して変異を修復する能力が低く、mtDNA 変異は子々孫々に影響を及ぼす可能性が高い。

核施設の通常運転あるいは事故などによって大気中に放出される放射性物質は、様々な形態で環境中に存在している。それらが私たちの体内に入り込めば、体内で放射線を出し続けると共に、過剰な活性酸素を產生し、核 DNA ばかりではなく、ミトコンドリアも mtDNA も、さらには細胞膜や他の細胞内小器官及び細胞質内の様々な分子（様々なタンパク質、RNA や酵素など）をも傷つけ得る。

ミトコンドリアに関する研究は日進月歩であるが、ここでは、特に、放射線によるミトコンドリア障害と神経変性疾患や心疾患などの関連を最新の知見から解き明かし、放射線被ばくによるミトコンドリア障害によって様々な疾患を発症し得る可能性について述べる。

ミトコンドリアの構造と機能

ミトコンドリアは、内膜と外膜からなる二重膜構造をもつ細胞小器官であり、酸化的リン酸化による ATP 合成をはじめ、ヘム、鉄、ステロイドホルモン、脂質などの代謝に加えて、アポトーシスや Ca^{2+} 応答などの細胞内応答の制御にも関与している。

ミトコンドリア外膜には膜透過装置である TOM 複合体 (translocase of the outer membrane) などが存在し、それは、サイトゾル（細胞質内の液状部分）で合成された前駆タンパク質などを選択的に取り込む役割を果たしている。また、外膜と内膜で挟まれた膜間腔には、アポトーシスに重要な役割を果たすシト

クロム C というタンパク質や酵素などが存在する。さらに、内膜には電子伝達系を構成する呼吸鎖複合体や ATP 合成酵素複合体が存在し、ここで ATP を產生している。また、マトリックスという内膜に囲まれた部分には、TCA 回路や脂肪酸 β 酸化系の酵素をはじめ、数百種類の酵素タンパク質が存在し、ミトコンドリア DNA やその複製、転写、翻訳に関する分子も存在している（図 1）。

細胞の種類や組織によってミトコンドリアの形態は大きく異なり、また、細胞内でミトコンドリアは活発に動き、分裂と融合を繰り返している（図 2）。後述するが、エネルギー需要の高い臓器である心筋や脳神経細胞において、ミトコンドリア機能障害及び酸化ストレスが、それらの疾患の病態に深く関与することが示唆されてきている。また、ミトコンドリアの分裂・融合異常も、心筋症、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症、糖尿病合併症といった様々な疾患と関連することも明らかになってきている。

最近の研究では、ミトコンドリアが細胞間移動することも明らかになっており、このミトコンドリアの細胞間移動にはいくつかのメカニズムが報告されている。例えば、トンネルナノチューブ（TNT）、細胞外小胞を介する移送、ミトコンドリアがそのまま別の細胞に取り込まれる現象などがあり、細胞間情報伝達方法の一つとしても注目されている（図 3）。

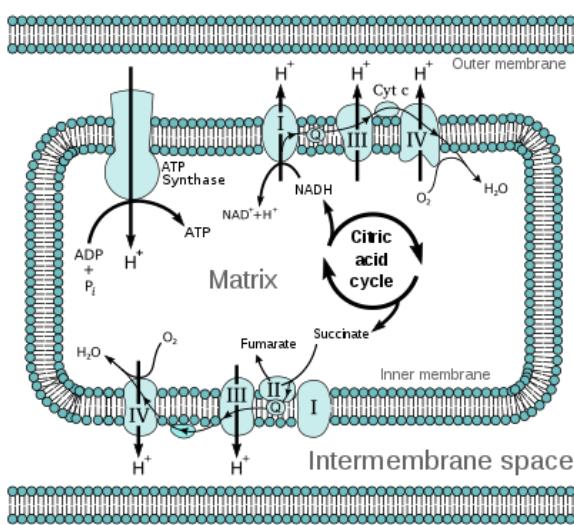


図 1 ミトコンドリアの構造とエネルギー代謝

出典：ミトコンドリア—Wikipedia
<https://ja.m.wikipedia.org/wiki/%E3%82%B3%E3%83%9A%E3%83%BC%E3%83%9D%E3%83%89>

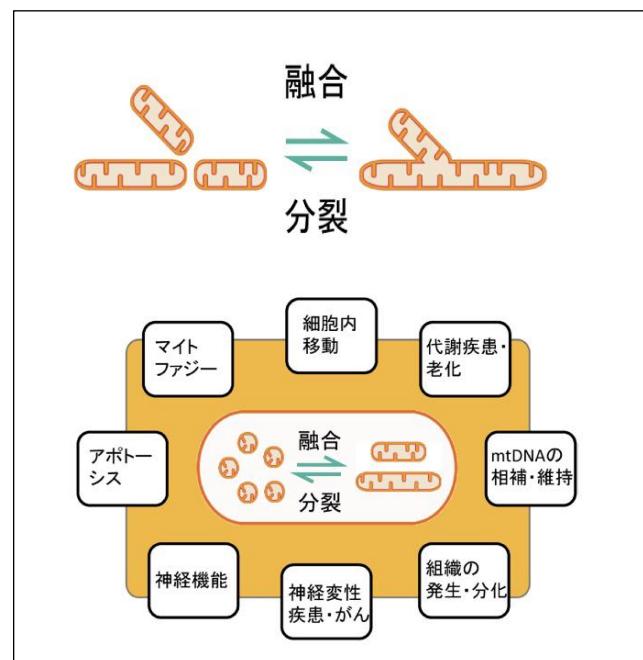


図 2 ミトコンドリア融合と分裂が関与する生理機能
 Kagaku to Seibutsu 53 (1) : 27-33, 2015

https://katpsei.jsbba.or.jp/view_html.php?aid=315

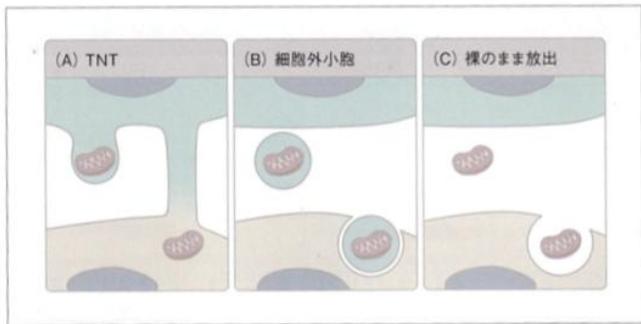


図 1 ミトコンドリアの細胞間移動
A : トンネルナノチューブ(TNT)を介する移送.
B : 細胞外小胞を介する移送.
C : 裸のミトコンドリアが放出され、細胞に取り込まれる現象.

図 3 ミトコンドリアの細胞間移動

出典：医学のあゆみ Vol. 291 No. 6
2024. 11. 9. p. 460 図 1 より転載

ミトコンドリア DNA (mtDNA) とその変異

ミトコンドリアは独自のゲノム、ミトコンドリア DNA (以下、mtDNA) を持つておらず、ヒトの mtDNA は 16569 塩基対、一周 5 μm ほどの環状二本鎖であり、TFAM (mitochondrial transcription factor A) という DNA タンパク質などと結合し“核様体”と呼ばれる構造を形成している (図 4)。mtDNA は、通常 1 細胞内におよそ数百から数千コピー存在するが、細胞ごとに mtDNA の変異の有無や変異の比率が異なることも mtDNA の特徴のひとつである。また、mtDNA の複製は卵母細胞を通じてのみ子孫に伝えられ、遺伝子の組換えが起こらない。そのため、mtDNA 変異は、その母系家系づたいに経時的に蓄積されていくことになる。

すなわち、ミトコンドリア疾患細胞は、正常型 mtDNA と変異型 mtDNA の両方を有しており、ミトコンドリア内部の変異型 mtDNA の割合が閾値以上に蓄積すると、細胞内のミトコンドリア機能不全を呈する異常ミトコンドリアが増加し、正常な細胞機能を維持することが困難となり、発症するということになる。この閾値は、個体、器管、組織によって異なる。なぜなら、それぞれの組織や器官によって、エネルギーの需要と供給のバランスが微妙に異なるためである。

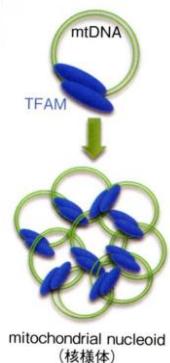


図 4 ミトコンドリア DNA と核様体形成

出典：医学のあゆみ vol. 260 No. 1 22 ページ

ミトコンドリア機能異常と放射線による酸化ストレス

酸化ストレスとは、「酸化物質と抗酸化物質とのバランスが崩れ、酸化還元シグナル伝達とその制御の破綻によって分子損傷が起こる現象」と定義されている。放射線などによる活性酸素の產生は、DNA や mtDNA、ミトコンドリア膜などを損傷することにより様々な疾患の発病に関与し得る（図 5）。そして、核 DNA を標的としない放射線の生物作用においても、細胞から生成されるフリー ラジカル（活性酸素種 ROS、活性窒素種 RNS）並びに、それにより引き起こされる酸化ストレスが、生物に重要な影響を及ぼしていることが明らかになってきている。

生体への放射線照射によって生成される ROS のうち、 $O_2^{·-}$ および H_2O_2 は比較的安定であり 10 および 100 秒ほど存在が持続する。これらは、その近傍に存在するすべての生体高分子と反応し損傷を与える可能性がある。 $·OH$ は極めて高い反応性を有し、水中移動は 1~2nm 以内であり、 $·OH + ·OH = H_2O_2$ となる。但し、この反応が起こるには 2 つの $·OH$ が同時に十分に近い距離で発生する必要がある^{注)}。

ミトコンドリア電子伝達系（ETC）では O_2 が電子を 4 つ受け取り水に還元されるが、何らかのエラーで電子が 1 つだけしか渡されないと、ROS の一つである $O_2^{·-}$ が生じることになる。実際、放射線によって電子伝達系に障害が生じたミトコンドリアでは、 $O_2^{·-}$ の生成量が増加すると報告されている。

また、放射線の LET（飛距離あたりに与えるエネルギーの大きさ：linear energy transfer）が大きいと、酸素非依存的な高濃度の H_2O_2 の生成が増加する。そして、その H_2O_2 が DNA 変異を増加させる。特に、生体内の比較的低酸素の環境で生じた高濃度 H_2O_2 は、高い酸化力をもつ。近年、核は細胞質よりも水の密度が大であることがわかり、「核 DNA は、細胞質より ROS の影響を受けやすい」ことが裏付けられた。

ROS と生体高分子との相互作用により有機ラジカルが形成されるが、有機ラジカルは急速に酸素と反応し、ペルオキシラジカル（ $ROO^{·}$ ）となる。 $ROO^{·}$ は、もとの有機ラジカルよりもはるかに強い酸化剤であり、近傍の有機分子の水素を引き抜くことで過酸化物として安定する一方、さらに別の有機ラジカルを生成する。この連鎖反応は、放射線によって引き起こされる脂質過酸化反応に深く関与しており、細胞並びに細胞小器官の膜に対して放射線障害をもたらす原因となると考えられている。脂質は動物細胞では水以外の成分の 30~50% を占めており、脂質二重膜として細胞内に入り組んだ構造を形成している。つまり、放射線が脂質分子を電離して生じた脂質ラジカルが、脂質二重膜中で進行する脂質過酸化の連鎖反応の引き金になる。さらに、脂質過酸化物の蓄積が、細胞死のトリガーとなる新しいタイプの細胞死も報告されてきている。

放射線照射直後（照射後の ROS 上昇は数日後がピーク）に起きる細胞内の様々な動きにおいて、細胞内の酸化還元環境が放射線照射後持続的に変化することが、照射数か月以降に現れる放射線障害の原因となることも示唆されている。つまり、放射線照射から一定の時間経過後に起こる ROS、RNS の生成は、それが組織や臓器において酸化ストレスの蓄積を引き起こし、照射後かなりの時間が経ってからの酸化障害を引き起こす可能性があるということである。すなわち、放射線照射後もしばらくの間、細胞は内因性の酸化ストレスにさらされることになるのである。

また、もし放射線による酸化障害がミトコンドリア電子伝達系(ETC)の機能維持に必要な遺伝子の変異を引き起こすのであれば、この酸化ストレス状態は放射線照射を直接受けた細胞だけでなく、その娘細胞にも受け継がれることになる。それゆえ、長期にわたるゲノム不安定性の原因となる。このような放射線照射の結果生じる短期及び長期の酸化ストレスと生物学的影響の関係を示す知見が積み上げられてきている。

細胞にアポトーシスを引き起こすメカニズムとしては、ミトコンドリアからのシグナルにより活性化される内因性経路と細胞膜に存在する細胞死受容体からの外因性経路が存在する（図 6）。放射線照射はこのうち内因性経路の活性化を引き起こす。このアポトーシスシグナル活性化は、放射線照射後に產生される ROS が関係していることを示唆する所見が多数報告されている。

注) $\cdot\text{H}$ は、水中に存在する O_2 と反応して HO_2^\cdot を生じることができるが、水中では、 HO_2^\cdot と O_2^- は平衡状態にあり、 HO_2^\cdot と O_2^- は常に一定の割合で存在する ($\text{HO}_2^\cdot \rightleftharpoons \text{O}_2^- + \cdot\text{H}$)。また、 HO_2^\cdot と O_2^- が反応すると H_2O_2 が生じる ($\text{HO}_2^\cdot + \text{O}_2^- + \cdot\text{H} \rightarrow \text{H}_2\text{O}_2 + \text{O}_2$)。しかし、生体内の酸素分圧を考えると、酸素消費を伴う H_2O_2 生成は起こりにくい。

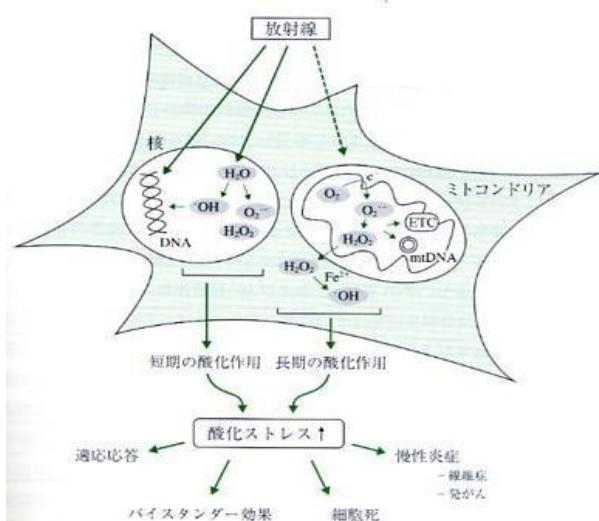


図 5 放射線により引き起こされる酸化ストレス
出典：酸化ストレスの医学 改訂第 2 版 p. 189

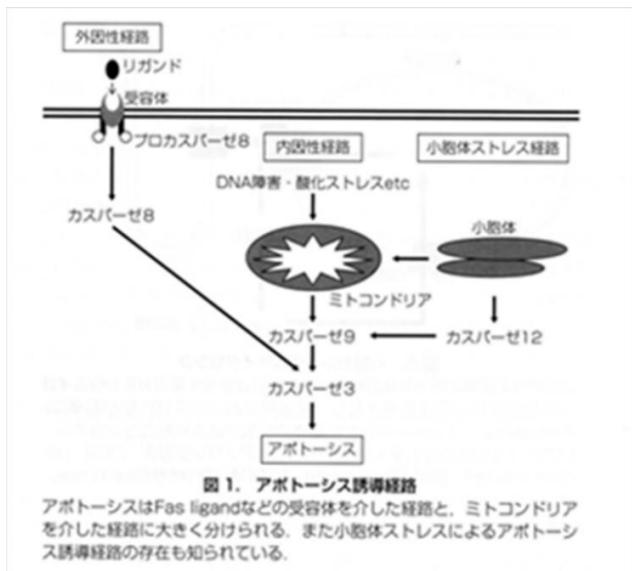


図 6 アポトーシス誘導経路

出典：日本内科学会雑誌
Vol. 101 No. 2 2012 p. 315

以上のように、ミトコンドリア機能の変化による発病の原因は、主に以下の3つと考えられている。

- ① mtDNA 変異が、酸化的リン酸化を障害し ATP 産生が低下する
- ② 反応性の高い活性酸素である過酸化水素 (H_2O_2) やヒドロキシラジカル ($\cdot OH$) などが過剰に產生され、DNA、mtDNA や蛋白、脂質を損傷する
- ③ ミトコンドリアがアポトーシス促進因子などを放出し、アポトーシス経路が進行する

核 DNA 上の遺伝子異常とミトコンドリア病

ミトコンドリア病は、ミトコンドリア機能が障害され、臨床症状が出現する病態を総称している。その病態は先天性代謝障害であり、ミトコンドリアにおけるエネルギー代謝異常にによって生じる。しかし、ミトコンドリアを構成するタンパク質の 99% は核 DNA にコードされており、そこからミトコンドリアに輸送されているため、ミトコンドリア機能障害には、mtDNA の変異によるものほかに、核 DNA 変異に起因するものもある。

この核 DNA 上のミトコンドリア病の原因遺伝子はすでに 200 種類以上報告され、遺伝子解析技術の進歩により増加の一途をたどっている。これらの遺伝子の機能は、エネルギー代謝に直接かかわるもの、mtDNA の複製と発現にかかわるもの、ミトコンドリア自体の生合成にかかわるもの、ミトコンドリアへの輸送に関わるもの、蛋白質の品質管理に関わるもの、など多彩である（図 7）。このことは、放射線による核 DNA の損傷によってもミトコンドリア機能障害が導かることを意味している。（＊但し、放射線による核 DNA の損傷に関しては、この論考の範疇ではないので、ここでは触れないこととする）

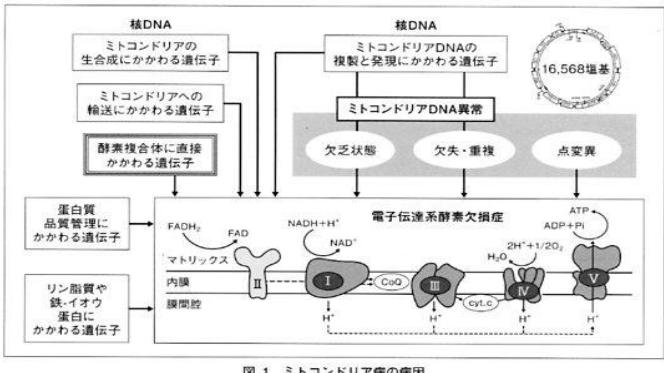


図7 ミトコンドリア病の病因

出典：医学のあゆみ Vol. 260

No. 1, 2017/1/7 p. 64

パーキンソン病へのミトコンドリアの関与

パーキンソン病（PD）の90%は原因不明の孤発性PDに分類され、様々な遺伝子や環境因子など多くの要因により引き起こされると考えられている。一方、残りの約10%は、特定の遺伝子異常が関与し、メンデル遺伝する家族性PDに分類される。PDは、病理学的には神経封入体（Lewy小体）を伴う黒質・青斑核（図8）の神経細胞脱落が特徴であり、パーキンソニズム症状は、この黒質ドパミン神経脱落による脳内ドパミン不足により引き起こされる。

PDの発症機序におけるミトコンドリアの関与は、活性酸素（ROS）の増加がミトコンドリア膜障害やミトコンドリアDNA（mtDNA）の損傷をおこし、ミトコンドリアの断片化と機能障害が生じ、ATP合成低下、Caの過度流入からアポトーシスに至り、PD発症につながると考えられている。また、PDの病理学的特徴として中脳黒質ドパミン神経細胞の変性・脱落があるが、それは、ドパミンが酸化還元反応によって代謝されるため、ドパミン神経細胞は酸化ストレスに対して極めて脆弱*なためであると考えられている。

結局のところ、α-シヌクレイン（αS）という中枢神経系に発現するシナプス前タンパク質の凝集**とミトコンドリア機能障害が、酸化ストレスの仲介により負に促進され、ドパミンの異常酸化も加わり、神経細胞脱落というPD発症の原因を導く。

さらには、黒質ドパミン神経において、ミトコンドリアDNA（mtDNA）の欠失や置換が高頻度でみられることが報告されている。これは、黒質ドパミン神経における定期的なCa²⁺の流入というエネルギー代謝的な負荷が大きく、他の神経に比べてミトコンドリアからのROS産生が多いからと考えられている。慢性的な酸化ストレスはミトコンドリアを傷害し、傷害を受けたミトコンドリアはさらにROSを発生する。ROSはさらに酸化ストレスを惹起し、負のスパイラルが形成される。

変異型mtDNAは、その保因者のミトコンドリアからROS産生量を増加させ

るほか、フリーラジカルなどに攻撃されやすいアミノ酸への置換が生じている可能性がある。この場合、何らかの遺伝的素因をもつ人が、環境因子による影響の蓄積によって発病すると推測されている。

いずれにしても、遺伝性 PD のみならず、孤発性 PD においても、ミトコンドリア機能異常とそれによる酸化ストレスが主要な病因であると考えられる（図 9）。

* ドパミン神経細胞から酸化ストレスが生じる経路は主に2つあり、1つは、シナプス間隙に放出されたドパミンがモノアミン酸化酵素Bにより酸化的脱アミノ化を受けることで、過酸化水素と3,4-ジヒドロキシフェニルアセトアルデヒドが生じる経路、もうひとつは、細胞質に存在する小胞外遊離ドパミンがシンクロオキシゲナーゼなどを介した酵素反応や自動酸化によってドパミンキノンが発生する経路である。

＊＊PD 患者の脳病理において観察されるレビー小体の主要な構成要素は、 α -シヌクリイン (α S) という中枢神経系に発現するシナプス前タンパク質（140 個のアミノ酸からなる）である。この α S は酸化ストレスにより α S オリゴマーとなるが、その α S オリゴマーは細胞内の鉄イオンと結合し、ROS と不安定鉄プールを促進して最終的にアポトーシスに誘導する。さらに、 α S による ROS の増加は、細胞膜の脂質過酸化からアポトーシスを誘導することも知られている。

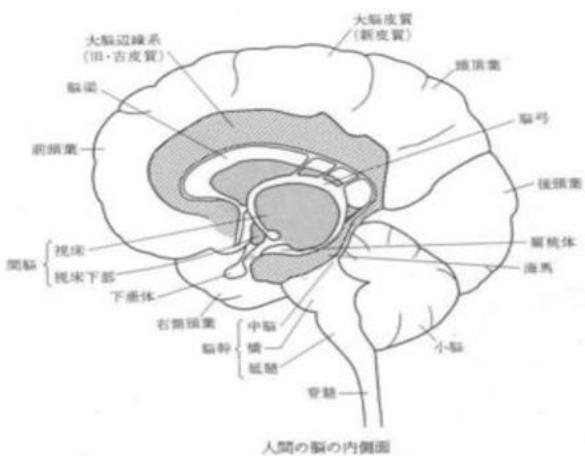


図 8 脳の解剖

黒質は中脳の一部を占める神経核
青斑核は橋の背側に位置する神経核

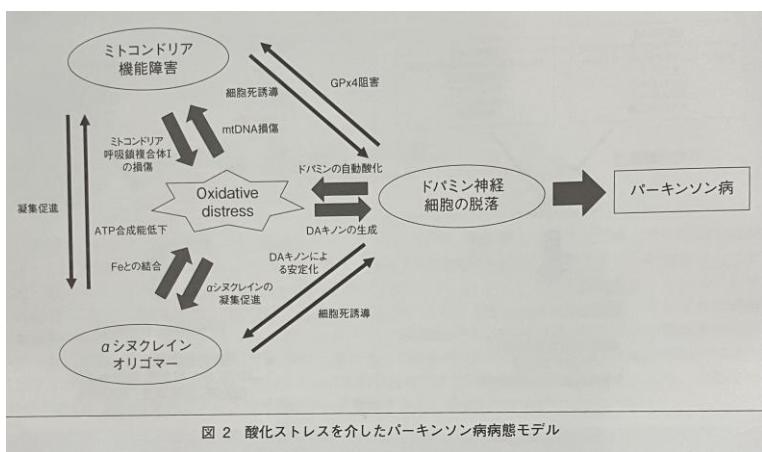


図9 酸化ストレスを介した
パーキンソン病病態モデル
出典：医学のあゆみ Vol.289
No.4 p.240

アルツハイマー病とミトコンドリアの関与

アルツハイマー病（AD）は、進行性の認知機能低下を臨床学的特徴とする神経変性疾患で、病理学的特徴としては新皮質、海馬及び他の皮質下領域（図 8 参照）など記憶に関わる脳部位での老人斑（アミロイド β （A β ）の蓄積）や神経原線維変化などの異常構造物の出現が認められる。AD では、蓄積したタンパク質（A β 斑と異常リン酸化タウ蛋白）が神経細胞にダメージを与え、細胞死（アポトーシス）を引き起こすと考えられている。その経路は、① β アミロイド前駆体蛋白（APP）が細胞膜外と細胞膜内で切断されてアミロイド β （A β ）が產生される ②細胞内の可溶性 A β が増加するとタウ蛋白（神経軸索内の微小管結合蛋白）の異常リン酸化が誘導され、微小管から可溶性のリン酸化タウ蛋白が遊離し、神経細胞の軸索から樹状突起に移動する ③結果としてシナプス変性、神経原線維変化、神経細胞死へと導かれる と考えられている（図 10）。さらに、タウ蛋白の異常リン酸化が、神経軸索内におけるミトコンドリアの輸送を特異的に阻害することもわかってきてている。

また、脳組織では、ニューロンだけでなくグリア細胞（アストロサイト、ミクログリア、オリゴデンドロサイトなど）が血中のグルコースを取り込み、乳酸に変換後、ニューロンにエネルギー源として供給している。ニューロンの軸索や樹状突起のシナプス近傍に局在するミトコンドリアはグリア細胞から供給される乳酸を TCA 回路で代謝し、効率よくエネルギーを產生することで神経機能を維持している（図 11）。

また、細胞分裂をしないニューロンにおいては、核 DNA は複製されないが、ミトコンドリアはニューロンの機能維持に不可欠なエネルギーを供給するために mtDNA を常に複製し、新しいミトコンドリアをシナプスなどに供給している。ROS などの酸化ストレスにより mtDNA に変異が生じると、mtDNA が分解枯渇し、その結果、ミトコンドリア膜電位が維持されなくなり、細胞質に放出された Ca²⁺ イオンによって活性化されたカルパイン（タンパク質分解酵素の一種）に依存した神経細胞死が誘導される。

さらに、最近の研究では、小胞体・ミトコンドリア領域（MAM）というミトコンドリアへの脂質や Ca²⁺ の供給に重要な役割を果たしている部分も、AD 発症に関係していることが示されている（図 12）。MAM には AD の原因とされる A β の最終的な切断を担う γ -セクレターゼも一部局在するため、MAM の機能的強化が、ミトコンドリアへの過剰な Ca²⁺ 流入と、さらなる A β の產生を促進して病態の進展に寄与すると考えられている。

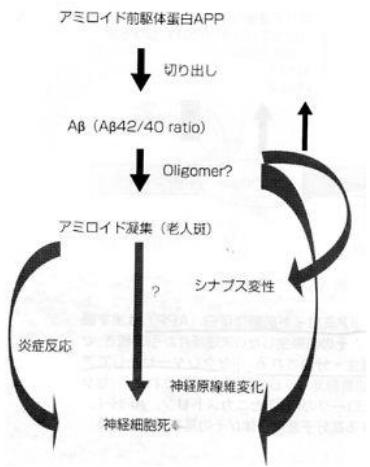


図10 アミロイドカスケード仮説

出典：日本内科学会雑誌 Vol.100 No.8
August 10 2011 p.2096

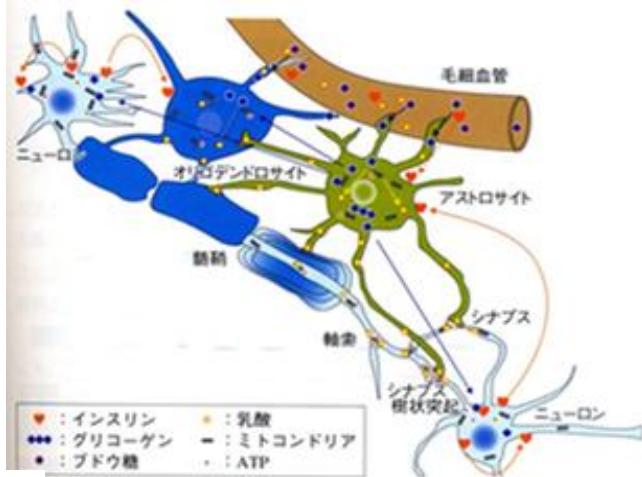


図11 脳組織におけるエネルギー供給体制

(神經軸索内でもミトコンドリア輸送)

出典：酸化ストレスの医学 改訂第2版（診断と治療社）p.221

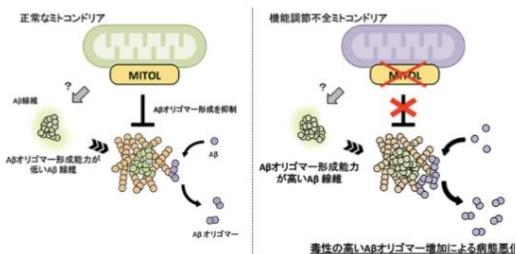


図4 ミトコンドリアによるA_β凝集制御の

図12 ミトコンドリアによる

A_β凝集制御のモデル図

出典：ミトコンドリア機能異常によるアルツハイマー病増悪機構の解明－ミトコンドリアを標的とした新たな治療戦略を提唱

https://wwwAMED.go.jp/news/release_20210212-03.html

筋萎縮性側索硬化症へのミトコンドリアの関与

筋萎縮性側索硬化症 (ALS) は、上位・下位運動神経 (図 13) が特異的に障害される進行性の神経変性疾患である。厚生労働省の統計では、脊髄性筋萎縮症及びその関連症候群に分類されている。主に壮年期に発症し、筋萎縮が徐々に全身に広がり、歩行困難、言語障害、嚥下障害、呼吸障害に及び、気管切開・人工呼吸器装着などを施さなければ発症後 1~5 年で死に至るという極めて重篤な症状を示す。

ALS はその多くが孤発性 ALS であるが、約 10% の症例が家族性である。最近までに様々な家族性 ALS (FALS) 関連遺伝子が報告されている。家族性の ALS の約 20% がスーパーオキシドムターーゼ 1 遺伝子 (SOD1) に変異を有する。この変異型 SOD1 タンパク質は、凝集性が高く神経細胞内に蓄積し、特にミトコンドリア外膜や膜間腔に集積する。ALSにおいて、この変異型 SOD1 が発現したグリア細胞 (アストロサイトやミクログリアなど) が、運動神経細胞死に重

要な役割を果たしていることがわかっている。

また、NADPH オキシダーゼ (Nox) は生体内で ROS を产生する酵素群だが、SOD1 と Rac1 (タンパク質の一種) とが作用して Nox 活性を制御している。変異型 SOD1 では、この制御機構が効かないため、持続的に ROS が產生され、運動神経細胞毒性を発揮している(図 14)。ALS の病態解明はまだ途上であるが、家族性のみでなく、孤発性 ALS においても酸化ストレスマーカーの増加が報告されている。

最近、ALS の分子病態として、小胞体・ミトコンドリア接触領域 (MAM) の破綻が生じることも明らかとなってきている。上記のように MAM は、ミトコンドリアへの脂質や Ca^{2+} の供給に重要な役割を果たしていると考えられており、MAM の破綻による細胞質への過剰な Ca^{2+} の流入やミトコンドリアへの異常なタンパク質の蓄積が ALS 発症に深く関与することが示唆されてきている(図 15)。

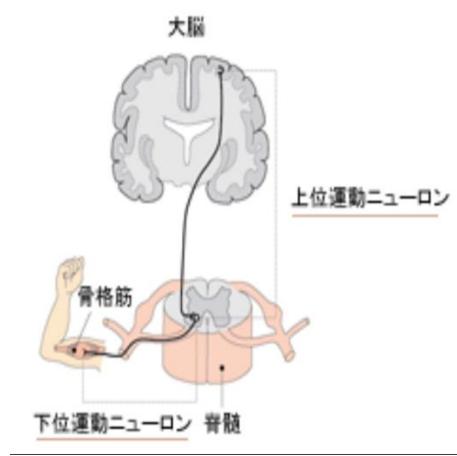


図 13 大脳と上位及び下位ニューロン

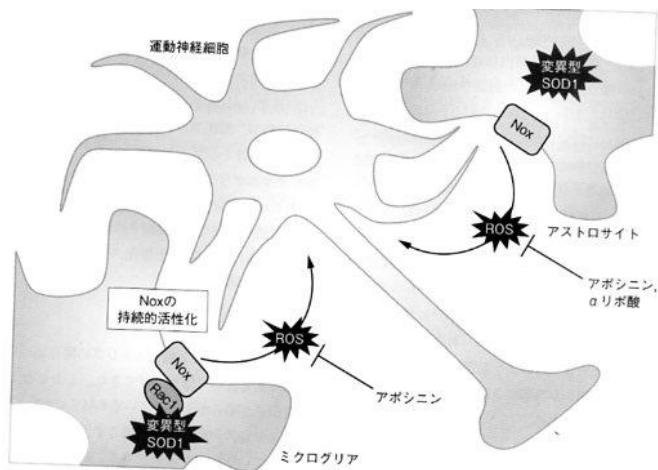


図 14 グリア細胞の変異型 SOD1 による ROS を介した運動神経細胞毒性発揮機構
出典：実験医学 Vol. 30 No. 7 (増刊) 2012 p. 181

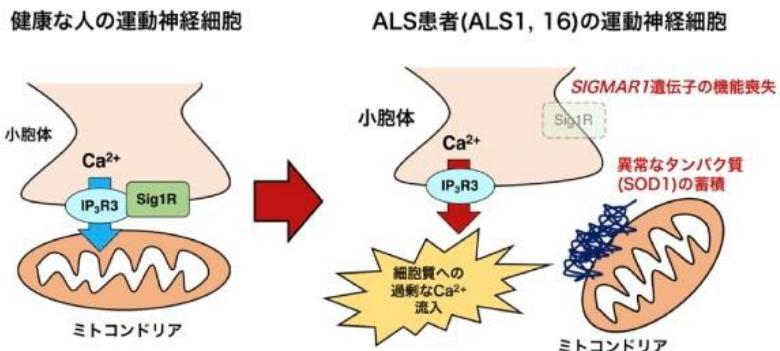


図 15 小胞体・ミトコンドリア接触領域（MAM）の破綻は ALS の発症を規定する

出典：実験医学 Vol. 37 No. 12(増刊) 2019, p. 143 図 3

心筋症、心不全とミトコンドリアの関与

心筋細胞は、その個体が生命として活動している限り、休むことなく弛緩と収縮を繰り返し、常に多くの ATP を必要とするため、ミトコンドリアを多く含んでいる。また、ミトコンドリアは分裂と融合を繰り返しながら膜電位を変化させ、エネルギー代謝における酸素要求性を的確に調節している。すなわち、ミトコンドリア分裂・融合という動態による品質管理機構が心筋恒常性維持に極めて重要な働きをしている。

心不全の病態基盤は、心筋細胞死・心筋細胞肥大・間質線維化からなる心筋リモデリング（心筋の組織形態構造改変）であるが、心臓の機能はミトコンドリアに大きく依存しており、心筋リモデリングには心筋細胞におけるミトコンドリア機能障害が大きな役割を果たしている。そして、様々な基礎研究から、不全心筋では ROS が増大し、心不全の増悪機転に酸化ストレスが重要な役割を果たしていることが明らかとなっている（図 16）。

心不全の病態形成・進展に、スーパーオキシド (O_2^-) やヒドロキシラジカル ($\cdot OH$) などの酸素ラジカルによるミトコンドリア機能不全が関与しており、また、病態形成において mtDNA が重要な役割を果たしていると考えられている。さらに、不全心筋のミトコンドリアで産生された活性酸素種（ROS）は、ミトコンドリア内膜および mtDNA をも傷つけるという悪循環に入る（図 17）。

この mtDNA 障害には質的および量的障害があるが、質的な変化としては、いわゆる突然変異型の mtDNA の蓄積によるミトコンドリア病が知られており、このミトコンドリア遺伝子疾患の発症は、mtDNA の突然変異の蓄積によるものなどで、心筋症を含め、脳症や家族性糖尿病など多彩な病態を示す。後天性的心不全における突然変異型 mtDNA の蓄積に関しては、まだ研究途上だが、老化個体や一部の糖尿病でごく少量の突然変異型 mtDNA の検出がなされたことから、ミトコンドリア遺伝子疾患としての心筋症以外にも、mtDNA の突然変異の

蓄積が慢性疾患の病態に関与している可能性も示唆されている。

一方、量的障害に関しては、個々のミトコンドリア内に複数存在する mtDNA コピー数が、不全心筋においてが減少することを指す。そしてさらに、mtDNA でコードされている電子伝達系複合体サブユニットのメッセンジャーRNA (mRNA) の低下および複合体酵素活性の低下を引き起こす。ミトコンドリア電子伝達系複合体酵素の活性低下は、電子の伝達障害を来たし、さらなる ROS の発生という悪循環を形成する。これが、ROS による心不全の病態形成の機序の一つと考えられている。

さらに、心不全をきたす要因には、心筋細胞死もある。心筋細胞のアポトーシスを引き起こす細胞内シグナル伝達系は大きく 3 つに分けられる。①デスリガンドが受容体に結合しデスドメインを介する経路（外因性経路）、②ミトコンドリアを介する経路（内因性経路）、③小胞体を介する経路である。このうち、②のミトコンドリアを介する経路は、DNA 損傷・酸化ストレスなど様々な要因により活性化され、ミトコンドリアからシトクロム C をはじめとするアポトーシス誘導因子が放出される。結局、3 つの経路ともに最終的にはタンパク分解酵素であるカスパターゼ 3 を活性化することにより、アポトーシスを誘導することになる（図 18）。

また、前述のとおり、ミトコンドリア由来の ROS 増加は、さらなる ROS の発生という悪循環を形成し、mtDNA の変異のみならず、タンパク質やリン脂質の過酸化をも引き起こす。この多くの酸化ストレスに続く細胞死も心不全の病態の一つとして報告されている。

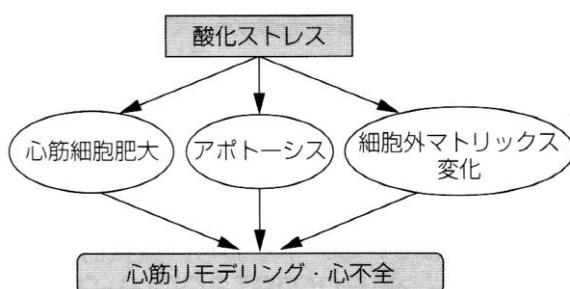


図 3. 心筋リモデリング・心不全の形成・進展における酸化ストレスの役割

図 16 心筋リモデリング・心不全の形成・進展における酸化ストレスの役割

出典：日本内科学会雑誌 vol. 94 No. 2 Feb10, 2005 p. 193

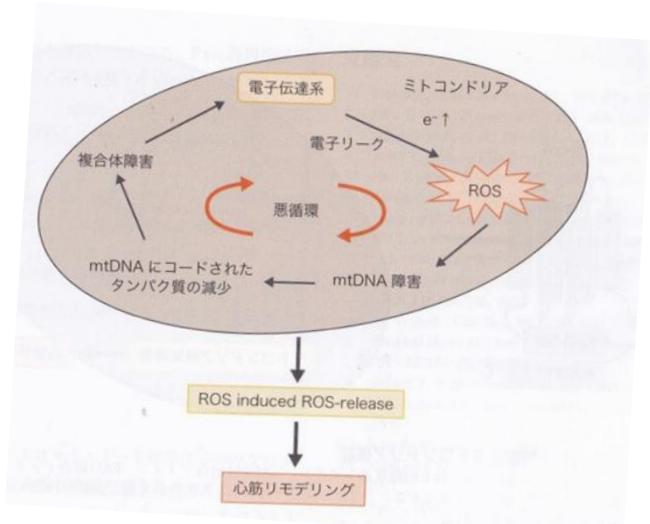


図 17 ミトコンドリア電子伝達系とミトコンドリア機能障害

出典：実験医学増刊 Vol.37, No.12 2019, p.97

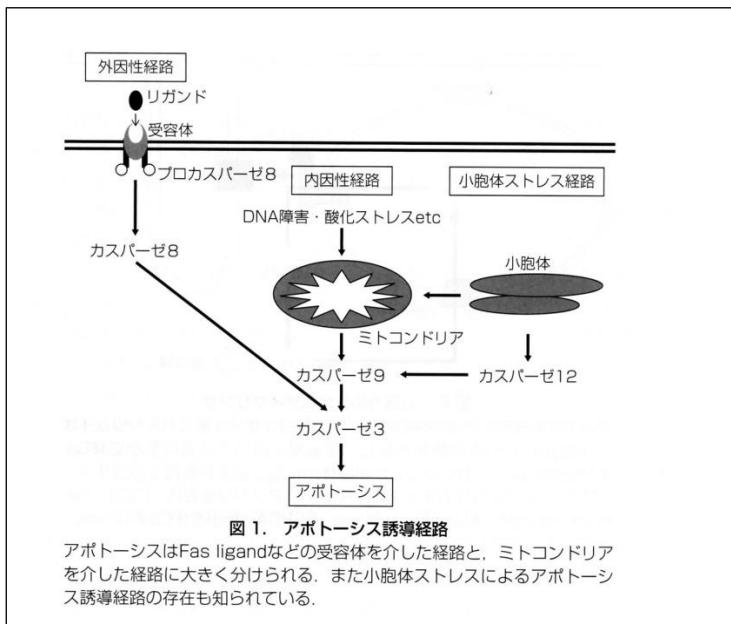


図 18 アポトーシス誘導経路

出典：日本内科学会雑誌

Vol. 101 No. 2 2012 p. 315

チェルノブイリ事故後の循環器疾患と神経疾患に関する報告

チェルノブイリ事故後に増加した様々な疾患に関する病理学的研究は、主にベラルーシ・ゴメリ医科大学のユーリ・バンダジエフスキイ博士によって行われていた。博士は、心血管系に関して、心電図異常と体内放射性元素濃度の相関を認めており、「心筋の酸化還元反応の混乱による異常と心筋内伝導障害」を指摘している。さらに、突然死した患者の剖検標本では、「びまん性の心筋異常=心筋細胞のジストロフィー（変性・萎縮）病変と壞死による組織間浮腫や筋線維分裂」が認められたと報告している（図 19）。また、ラットを使った動物実験においては、放射性セシウムを投与したグループでは、「心筋に組織溶解を伴わない萎縮性病変。筋小胞体網の細管拡張、ミトコンドリアの膨隆、巣状の筋小胞体の

「浮腫」が認められたと報告している（図20）。さらに神経系においては、動物実験で大脳における神経伝達物質の不均衡の出現を指摘している。

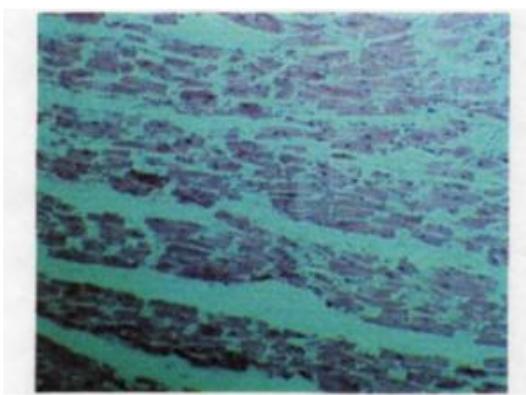


図19 突然死した40代男性の心筋細胞
出典：ユーリ・パンダジェフスキー「放射性セシウムが与える人口学的病理学的影響」

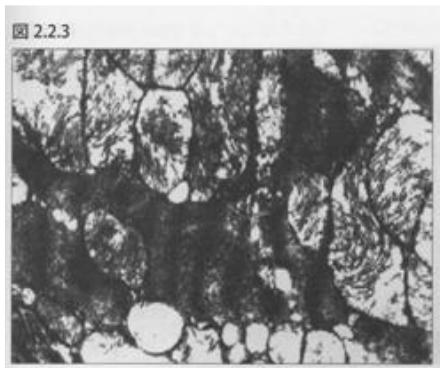


図20 白ラットの心筋細胞（体内セシウム45Bq/kg）
ミトコンドリアの量と寸法の増大
出典：図19と同じ

アレクセイ・V・ヤブロコフ氏らによるチェルノブイリ調査報告書（いわゆるヤブロコフ報告書）によると、心血管系に関しては、「ベラルーシにおいて、心血管系疾患がチェルノブイリ事故前に比べて事故後10年間に全国で3~4倍に増加し、汚染度の高い地域ほど増加幅が大きかった」、「ウクライナにおいて、汚染地域における1996年の循環器疾患罹患率は、ウクライナの他の地域に比べて1.5倍高かった」、「ロシアにおいては、リクビタートル（汚染除去作業者）の循環器系疾患罹患率が、1986年以降1994年までに、23倍に増加した」など多数の記述がある。また、神経疾患に関しては、「ベラルーシ人リクビタートルの神経系及び感覚器における疾患の発生率が、1991年から2000年にかけて2.2倍上升した」、「ウクライナにおいて、1995年から1998年にかけて認知面への影響調査が行われ、被曝群（特にリクビタートル）における認知課題遂行能力の有意な低下があった」、「ロシアで『チェルノブイリ認知症』という現象の事例の増加が見られた。『チェルノブイリ認知症』は成人の脳細胞が破壊されることによって引き起こされ、記憶や書記行動の障害、けいれん、拍動性の頭痛などの症状がある」など多数報告されている。さらに老化に関しては、「老化の早まりはリクビタートルに見られる典型的な特徴であり、その多くは平均的な一般集団より10年から15年早く疾患を発症した」「脳内血管を含む血管における老化の早まり（40歳前後で始まる老人性の脳障害）、老人に特徴的な高次の精神機能障害、老人性の抗酸化機能の低下」なども多数報告されている。

インフルエンザや老衰による死亡率の増加の原因は免疫力低下を示唆している。免疫系細胞内のミトコンドリアの障害があるなら、免疫力は低下するはず

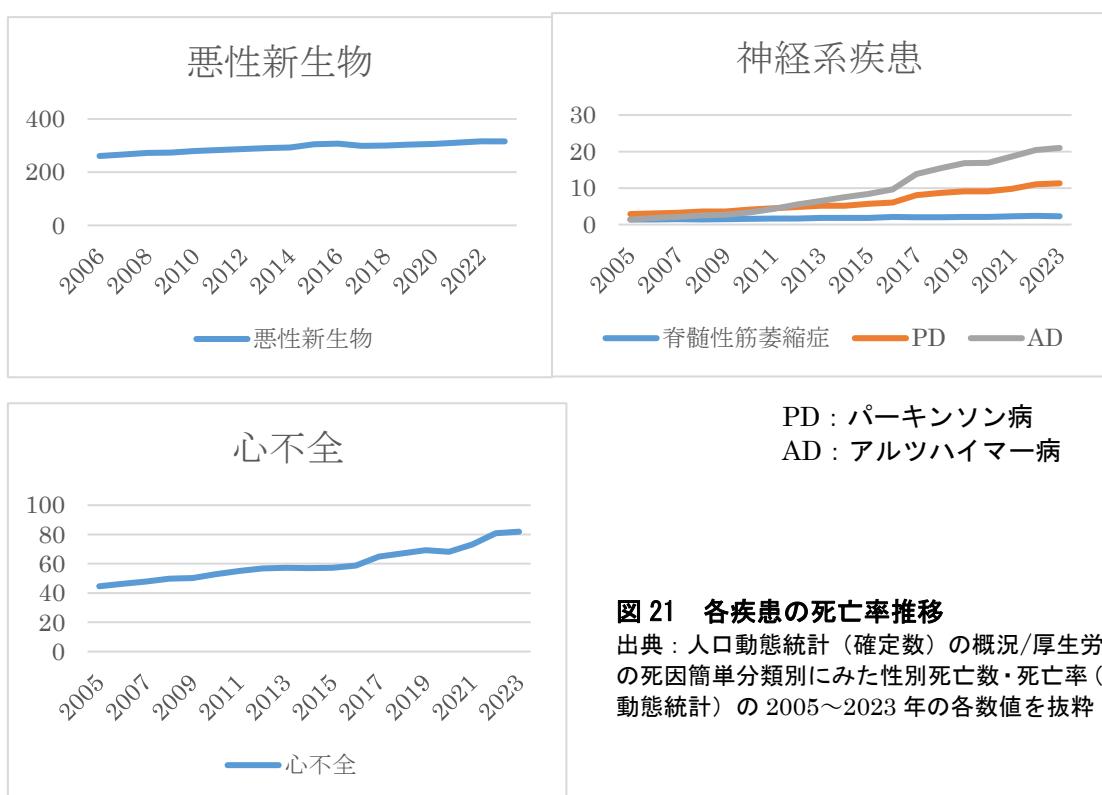
だし、感染症も増え重篤化するだろう。もちろん老化も促進される。被曝した全ての人々のミトコンドリア障害の可能性を考えると、日本の人口減少、死亡率の増加が見えてくる。

バンダジエフスキー博士が見た「ジストロフィーと壊死の形態をとる瀰漫性の心筋細胞異常」は、ミトコンドリア障害によりアポトーシスが促進された心筋細胞ではなかったのか。ロシアで見られた「チェルノブイリ認知症」は、福島で増えているアルツハイマー病や血管性認知症及び詳細不明の認知症と同様の機序ではないのか。被爆者に見られたブラブラ病はミトコンドリア障害だったのではないか。放射線によるミトコンドリア障害によって様々な症状が引き起こされている可能性がある。

人口動態統計の各疾患の死亡率の推移

厚生労働省の人口動態統計の死因簡単分類別にみた死亡率（人口 10 万人対）を 2005 年から 2023 年まで、悪性新生物、脊髄性筋萎縮症及び関連症候群、パーキンソン病、アルツハイマー病、心不全の数値を拾ってグラフにしたもの下記に示す（図 21）。

各疾患による死亡率ともに増加傾向であるが、特に、アルツハイマー病、心不全における増加が顕著である。パーキンソン病死亡率も 2015 年以降増加している。脊髄性筋萎縮症は、グラフではややわかりにくいが微増である。



おわりに

放射線によるミトコンドリアへの影響は未解明な部分が大きい。しかし、酸化ストレスがミトコンドリアを障害することは明らかとなっており、それが様々な疾患へと導くということが明らかになってきている以上、放射線による生物影響は、がんや遺伝的影響に留まらないことは言を俟たない。今まで、がん以外の疾患が無視されてきたこと自体が、それを隠したい側の意向と考えざるを得ない。

核実験や原爆投下、核産業、核事故などによって、放射能は多かれ少なかれ、日本中、世界中に降り注いだ。放射能の影響は個人差もあり、放射線に敏感な人ほど早く影響が出る。しかし、実際には、「被曝したあらゆる人に 必然的に 多かれ少なかれ漏れなく 何らかの影響が出る」と言わざるを得ず、それは、現在生きている人間のみではなく、子々孫々に影響する。

地球上の放射能汚染によって、人類のミトコンドリアが傷つき、さらに損傷したミトコンドリア DNA が組換えられることなく母性遺伝され続け、変異が蓄積していくとしたら、将来の人類の質と健康に影響を及ぼさざるを得ないだろう。

ICRP 理論は、遺伝的影響を憂慮する生物学者や遺伝学者たちを排除して、物理学者たちが作り上げてきた理論である。あらゆる生物の細胞内小器官や細胞質、DNAなどを分子生物学的に追及していくならば、放射線被ばくによって傷つく細胞内分子における変化を無視して、換算係数などという数字によって生物影響を評価することなどができるはずがない。様々な疾患における分子レベルの病態が明らかになりつつある現在、ICRP 理論は根拠のない虚構であると言って過言ではない。

原子力発電などエコでもサステナブルでもない。放射性物質は、生物と相容れない。二酸化炭素と比較するなど愚の骨頂だ。未来世代に放射性廃棄物を押し付ける原子力発電など、今すぐにやめるべきだ。あらゆる生物の未来にとって、放射性物質は悪影響以外の何物でもない。

この文章を書くにあたり、山田耕作氏と故渡辺悦司氏に多くの知見を頂いた。この場をお借りして心より感謝申し上げたい。

引用文献・参考文献

A・V・ヤブロコフほか「調査報告 チェルノブイリ被害の全貌」岩波書店 2013

週刊 医学のあゆみ vol. 260 No. 1 2017 /1/7号 医歯薬出版

週刊 医学のあゆみ vol. 291 No. 6 2024/11/9号 医歯薬出版

週刊 医学のあゆみ vol. 289 No. 4 202号 医歯薬出版

Kagaku to Seibutsu 53 (1) : 27-33, 2015 https://katsei.jsbba.or.jp/view_html.php?aid=315

実験医学 増刊 vol. 30 No. 17 2012 羊土社

実験医学 増刊 vol. 37 No. 12 2019 羊土社

実験医学 増刊 vol. 41 No. 5 2023 羊土社

日本内科学会雑誌 August 10, 2011 社団法人 日本内科学会

日本内科学会雑誌 February 10, 2012 社団法人 日本内科学会

日本内科学会雑誌 August 10, 2015 社団法人 日本内科学会

吉川敏一監修「酸化ストレスの医学」改訂第2版 診断と治療社 2014

ユーリ・I・バンダジエフスキイ「放射性セシウムが人体に与える医学的生物学的影響」合同出版 2011

ユーリ・I・バンダジエフスキイ「放射性セシウムが与える人口学的病理学的影響」合同出版 2015

米川博通「生と死を握るミトコンドリアの謎」技術評論社 2015

ハリソン内科学 第1版 メディカルサイエンスインターナショナル 2003

田熊一敞ほか「ミトコンドリア障害と神経系のアポトーシス-アルツハイマー病解明へのアプローチ」日
薬理誌 134, 180-183 2009

永井真貴子ほか「筋委縮性側索硬化症も病態解明と治療戦略」北里医学 2012; 42: 85-93

拡張型心筋症ならびに関連する二次性心筋症の診療に関するガイドライン 2011

高橋良輔編「神経変性疾患のサイエンス」(南山堂) 2007

一瀬白帝、鈴木宏治編著「図説 分子病態学」(中外医学社) 1995

ミトコンドリア機能異常によるアルツハイマー病増悪機構の解明-ミトコンドリアを標的とした新たな治療戦略を提唱 https://wwwAMED.go.jp/news/release_20210212-03.html

人口動態統計（確定数）の概況-厚生労働省（2005～2023年）