



**Title:** Low mitochondrial DNA copy number in peripheral blood mononuclear cells is associated with future mortality risk: a long-term follow-up study from Japan

(末梢血におけるミトコンドリア DNA コピー数の低値は将来の死亡リスクと関連する：日本における長期追跡研究)

**Authors:** Genki Mizuno, Hiroya Yamada, Yoshiaki Tsuboi, Eiji Munetsuna, Mirai Yamazaki, Yoshitaka Ando, Itsuki Kageyama, Yuki Nouchi, Atsushi Teshigawara, Yuji Hattori, Ryosuke Fujii, Hiroaki Ishikawa, Shuji Hashimoto, Koji Ohashi, Nobuyuki Hamajima, Koji Suzuki

(水野元貴(東京工科大 助教)、山田宏哉(藤田医科大 准教授)、坪井良樹(藤田医科大 助教)、宗綱栄二(麻布大 准教授)、山崎未来(藤田医科大 講師)、安藤嘉崇(藤田医科大 助教)、景山斎(藤田医科大 大学院生)、野内祐起(藤田医科大 大学院生)、勅使川原篤志(藤田医科大 大学院生)、服部裕次(藤田医科大 助教)、藤井亮輔(藤田医科大 講師)、石川浩章(藤田医科大 准教授)、橋本修二(藤田医科大 名誉教授)、大橋鉦二(藤田医科大 教授)、浜島信之(名古屋大 教授)、鈴木康司(藤田医科大 教授))

**Journal:** Journal of Nutrition, Health and Aging

**掲載年月:** 2024 年 1 月

**研究概要:** 本研究は、1990 年に北海道二海郡八雲町の住民健康診断に参加した 814 名の健常成人について、2019 年まで死亡率に関する追跡調査を実施した。1990 年時点の血中ミトコンドリア DNA (mtDNA) コピー数 (mtDNA-CN) を測定し、約 30 年間の全死因死亡率との関連性を調査した。その結果、血中 mtDNA-CN が低い集団は将来の死亡リスクが高いことを見出した。

**研究背景:** ミトコンドリアは老化と密接に関係しており、その評価は死亡リスクを考慮する上で重要である。mtDNA は環状の二本鎖ゲノムであり、ミトコンドリアマトリックスに複数のコピーが含まれている。低レベルの mtDNA-CN は疾患発症や健康状態との関連性が多く報告されている。しかしながら、一般集団の死亡リスクとの関連について解析した報告は少なく、mtDNA-CN と将来の死亡リスクとの関連については依然として不明である。さらに日本を含むアジア圏の集団では、これまでに死亡リスクとの関連について報告されていない。そこで本研究では、日本人集団の長期追跡調査において、mtDNA-CN と死亡リスクとの関連性を評価した。

**研究成果:** 追跡調査終了時 (2019 年) の生存者と死亡者について、ベースライン時 (1990 年) の mtDNA-CN を比較すると、mtDNA-CN は死亡者で有意に低値を示した。さらに mtDNA-CN を 3 分位 (low, middle, high) で分け、生存時間分析と Cox 比例ハザード回帰分析を行った。生存時間分析では、mtDNA-CN が low の集団は累積生存率が低下した (図 1)。さらに、Cox 比例ハザード回帰分析では、mtDNA-CN が low の集団は将来の死亡リスクが有意に高値を示した (ハザード比 [95%信頼区間] : 1.98 [1.10-3.56])。

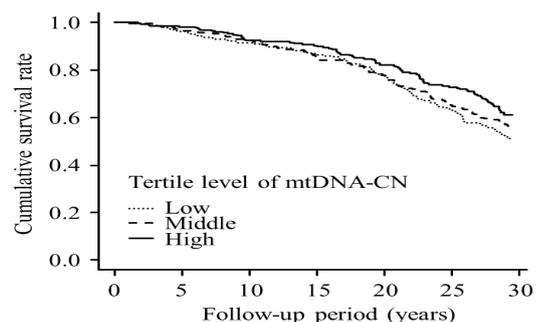


図 1. 生存時間分析の結果

**社会的・学術的なポイント:** 本研究は、アジア人コホートにおいて血中 mtDNA-CN と全死亡リスクとの関連を検討した初めての長期追跡研究である。我々は、mtDNA-CN の低値が、全死亡リスクの上昇と関連していることを見出した。本研究の結果は、死亡リスクの早期予測やその基礎的なメカニズムに関するさらなる研究の発展に寄与することが期待される。