

MITO RISING Perspective | 2026-2027

Scientific Review

ミトコンドリア回復医療の 4 つの戦略

— Repair・Reprogram・Replace・Recover —

Four Strategies of Mitochondrial Recovery Medicine

Shigeki Takemoto, MD, PhD

MitoQure / mitoqure.org

ミトコンドリアを「エネルギーを作る器官」から「生命の回復力を支えるシステム」へ。

2026 年 10 月、ミトコンドリア研究に重要な成果が相次いで発表されました。

特に注目したいのは、NAD⁺と NADPH による酸化還元制御、PDH を介した代謝経路の切り替え、マイトファジーと白血病細胞の薬剤耐性、そして末梢血由来ミトコンドリアを利用した神経再生研究です。

これらは一見すると別々の研究ですが、共通する問いがあります。

「生命は、ミトコンドリアが傷ついたとき、どのように機能を守り、どのように再び回復するのか？」

私はこの問いを、以前から提唱している Recovery Capacity Theory (回復力理論) の立場から整理したいと思います。

そして今回、Mitochondrial Recovery Medicine (MRM: ミトコンドリア回復医療) の研究開発を、次の 4 つの戦略として体系化することを提案します。



最も重要なのは、ATP 産生量を最大化することが、必ずしも細胞の回復を意味しないという点です。

状況によってはエネルギー産生経路を一時的に抑え、酸化ストレスへの防御を優先することが、細胞の生存に有利になります。

一方、がん細胞では、同じ修復・品質管理機構が薬剤耐性を支えることもあります。

したがって MRM は、あらゆる細胞のミトコンドリア機能を一律に高める医療ではありません。

何を修復し、何を再編成し、何を補完し、そして何を回復の成果として測るのか。

その判断を、細胞の状態、疾患の性質、そして患者さんの機能的な回復に基づいて行うことが重要です。

1 | Repair: 壊れたミトコンドリアを、どう修復・管理するのか

ミトコンドリアは、私たちが生きている限り、常に働き続けています。その一方で、活性酸素、DNA 損傷、タンパク質の異常、膜機能の障害など、さまざまなストレスを受けています。しかし、ミトコンドリアには自らの品質を保つ仕組みがあります。

代表的なのが、融合 (Fusion)、分裂 (Fission)、マイトファジー (Mitophagy)、そしてミトコンドリア新生 (Biogenesis) です。

融合はミトコンドリア同士の構成要素の共有を助け、分裂はネットワークの再編成や損傷部分の分離に関与します。マイトファジーは不要なミトコンドリアを選択的に除去し、新生は必要な機能や量の再構築に貢献します。

私はこれらを、ミトコンドリアの品質管理を支える Repair System と捉えています。

白血病研究が示した、Repair の逆説

2026 年 10 月 13 日、Leukemia に Vazquez らの研究が発表されました。

Inhibition of PHB2/PINK1-mediated mitophagy potentiates venetoclax activity in acute myeloid leukemia

この研究では、急性骨髄性白血病(AML)細胞において、PHB2 が PINK1 の安定化に関わり、マイトファジーを支えていることが示されました。PINK1 や PHB2 の機能を阻害すると、マイトファジーが低下し、ミトコンドリアの蓄積と機能障害が生じました。さらに、BCL-2 阻害薬ベネトクラクスへの感受性が、細胞実験と動物モデルで増強されました。

ここには重要な逆説があります。

正常細胞では、マイトファジーは損傷したミトコンドリアを除去して細胞を保護します。しかし、がん細胞では、マイトファジーが生存と治療抵抗性を支える可能性があります。

つまり、正常細胞では Repair を守る。がん細胞では、その Repair 依存性を治療標的にできる場合があるということです。

この区別は、MRM を考える際の重要な安全原則になります。

ATL への応用については、PHB2-PINK1 経路、PINK1/Parkin 依存性マイトファジー、USP30 による脱ユビキチン化、細胞外小胞(EV)によるミトコンドリア成分の排出などを比較する研究が考えられます。ただし、AML で確認された作用が ATL でも再現されるかは未検証です。

2 | Reprogram: ミトコンドリアは、エネルギー産生を一時的に抑えて細胞を守る

今回の研究群で、理論的に最も重要な領域の一つが Reprogram です。

一般的に、ミトコンドリアが健康に働くことは、ATP を効率よく産生することと理解されています。しかし、細胞が強い酸化ストレスを受けた場合には、ATP を作ることも、酸化ストレスから自分自身を守ることを優先する必要があります。

その鍵になるのが、 NAD^+/NADH と $\text{NADP}^+/\text{NADPH}$ という二つの酸化還元系です。

NAD^+ を戻すだけでは、細胞は回復しない

2026 年 10 月 14 日の Nature Metabolism に、Pan らの研究が発表されました。

Genetic modulation of NAD(P)H homeostasis reveals distinct redox-coupled metabolic vulnerabilities

この研究では、ミトコンドリア呼吸鎖機能の阻害によって、 NADH/NAD^+ 比の上昇と NADPH の枯渇が同時に起こることが示されました。

重要なのは、 NADH/NAD^+ 比だけを正常化しても、 NADPH 不足が残っている初代ヒト線維芽細胞では、増殖停止が回復しなかったことです。

NAD^+ はエネルギー代謝やさまざまな酵素反応に必要です。一方、 NADPH はグルタチオン系やチオレドキシン系などの還元反応、生合成にも重要です。両者は関連していますが、役割は同一ではありません。

この研究は、NMN などの NAD^+ 前駆体について考える際にも、重要な注意点を示します。 NAD^+ を増やすことが、必ずしも NADPH 不足や細胞の機能障害を解決するとは限らない。

ただし、この論文は NMN 補充の臨床試験ではなく、ヒトにおける NMN の有効性を直接評価したものではありません。

PDH を抑えることが、細胞を守る

同じ 10 月 14 日、Nature Communications に Garcia-Cortizo らの研究が発表されました。

Regulation of PDH via cysteine oxidation on DLAT

研究では、ピルビン酸脱水素酵素複合体(PDH)の構成タンパク質 DLAT の 3 つのシステイン残基が酸化されることで、PDH 活性が低下する機構が示されました。PDH 活性が低下すると、糖由来の炭素が TCA 回路へ入る流れが抑えられ、ペントースリン酸経路による NADPH 供給を支える方向へ代謝が変化します。この酸化応答を妨げると、細胞の過酸化水素解毒能力が低下し、酸化損傷と細胞死が増加しました。

つまり、ATP 産生へ向かう代謝を一時的に抑えることが、細胞の生存に必要な場合がある。

これは MRM を考えるうえで重要です。

回復力とは、常に ATP を最大限つくる能力ではありません。ストレスに応じて、エネルギー産生と防御の優先順位を切り替えられる能力でもあるのです。

Reprogram を支える、さらに二つの発見

この考え方を補強する研究として、2026 年 10 月の二つの論文があります。

一つは、Science に発表された Aki らの研究です。

Golgi-derived vesicles containing PI(3,4)P₂ drive mitochondrial fusion

この研究では、ゴルジ体由来の PI(3,4)P₂ 含有小胞がミトコンドリア融合を調節することが報告されました。

これまでミトコンドリアの融合・分裂は、主としてミトコンドリア自身のタンパク質機構として説明されてきました。しかし実際には、他の細胞内小器官から運ばれる脂質シグナルも、ミトコンドリアの形態と機能を調節しています。

もう一つは、Nature Communications に発表された Huang らの研究です。

Mitochondria-localized circRNA BRAKE restrains adipogenesis under nutrient overload by disrupting ATP synthase assembly in mice

この研究では、ミトコンドリアに局在する環状 RNA「BRAKE」が ATP5A と相互作用し、ATP 合成酵素の形成と ATP 産生を抑制する仕組みが示されました。肥満マウスでは BRAKE の抑制によって体重増加が軽減し、インスリン感受性が改善しました。

これらの研究を統合すると、ミトコンドリア機能は、DNA やタンパク質だけでなく、RNA、脂質シグナル、オルガネラ間の連携によっても調節されることが分かります。

したがって、Reprogram とは単に代謝を活性化することではありません。

Energy Production × Redox Balance × Organelle Communication を状況に応じて再編成することです。

3 | Replace: 損傷したミトコンドリアを外部から補完できるか

Repair や Reprogram でも回復できないほどミトコンドリアの機能が損なわれた場合、外部から機能するミトコンドリアを供給するという発想が生まれます。

これが第三の戦略、Replace です。

2026 年 10 月 14 日、Scientific Reports に Gao らの研究が発表されました。

Peripheral blood mononuclear cells as a novel source for mitochondrial transplantation therapy in peripheral nerve injury repair

この研究では、末梢血単核球(PBMC)をミトコンドリアの供給源として利用し、末梢神経損傷への応用可能性が検討されました。研究グループは、PBMC 由来ミトコンドリアを利用した細胞実験と動物実験から、損傷後の神経機能回復を支援できる可能性を報告しています。

これは非常に興味深い方向です。

従来、ミトコンドリア移植では筋組織などからミトコンドリアを採取する方法が検討されてきました。一方、末梢血を利用できれば、比較的採取しやすい細胞からミトコンドリアを準備できる可能性があります。

ただし、ミトコンドリアを入れれば回復するわけではない

ミトコンドリア移植を臨床応用するためには、重要な問題が残されています。

移植したミトコンドリアが標的細胞に取り込まれるか、機能を保てるか、細胞内の既存のミトコンドリアと協調できるか、どれくらい長く効果が続くか。

さらに、細胞外ミトコンドリアやその成分が免疫・炎症応答を誘導する可能性、製剤の品質、無菌性、投与経路、安全性なども検証する必要があります。

そして、提供源も区別する必要があります。

分類	英語	意味
自家ミトコンドリア移植	Autologous	同一個体に由来するミトコンドリアを利用
同種ミトコンドリア移植	Allogeneic	同じ種の別個体から得たミトコンドリアを利用
異種ミトコンドリア移植	Xenogeneic	異なる種から得たミトコンドリアを利用

また、ドナー卵子などを利用するミトコンドリア置換療法(MRT)と、単離ミトコンドリアを移植する方法は区別すべきです。

今回の PBMC 由来ミトコンドリア研究は、将来の自家移植技術を考えるうえで重要ですが、ヒトへの投与による有効性や長期安全性が確立されたわけではありません。

MRM における Replace は、現段階では主として研究開発の戦略です。

4 | Recover: ミトコンドリアが改善したあと、本当に患者は回復したのか

私は、この第四の戦略が、MRM を従来のミトコンドリア研究から一歩進めるうえで、最も重要になると考えています。なぜなら、ミトコンドリアの機能が改善したことと、患者さんが回復したことは、同じではないからです。

例えば、細胞の酸素消費量が増加したとします。それは重要な研究結果です。しかし、それだけでは患者さんが以前より歩けるようになったか、疲労が改善したか、日常生活に戻れたかは分かりません。

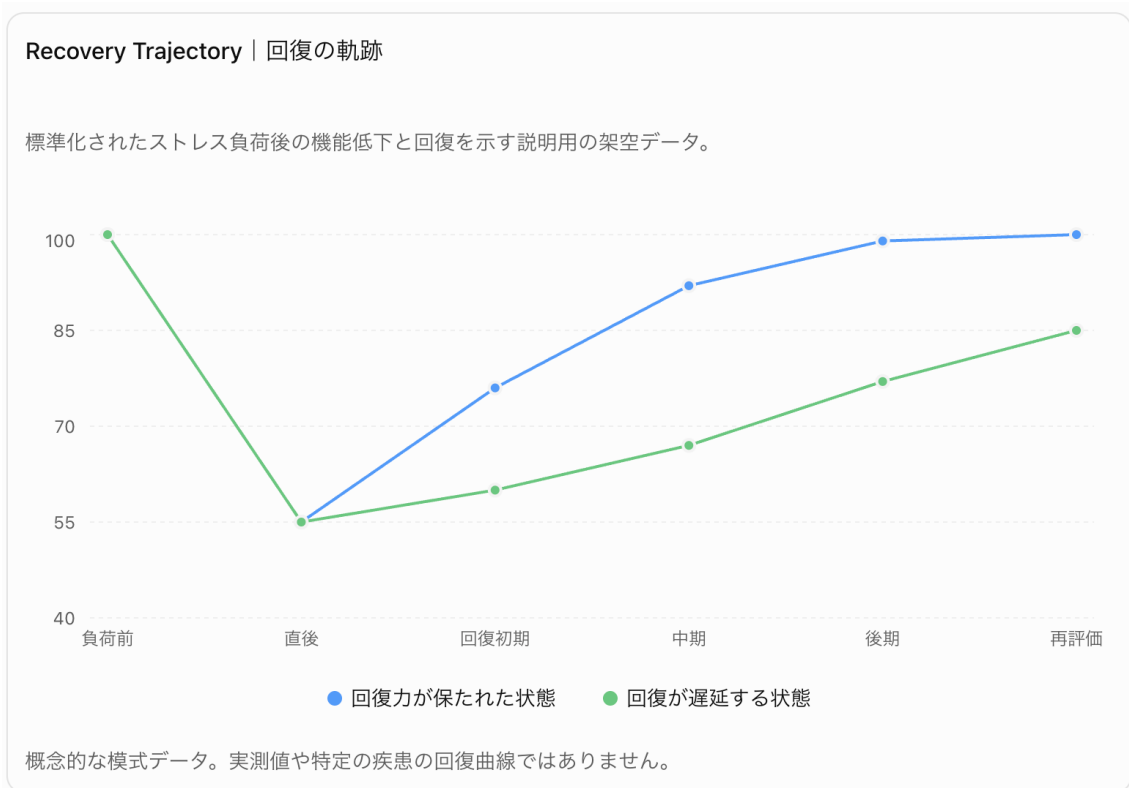
また、ATP 産生が増えたとしても、酸化ストレスが増大したり、炎症が持続したりすれば、必ずしも良好な回復につながりません。

だから第四の戦略では、Recover を結果として測定する必要があります。

回復力は、一つの検査値ではなく「戻っていく軌跡」

私は以前から、「Recovery Capacity is not a state. It is a trajectory.」と考えています。

例えば同じ年齢、同じ血糖値、同じ筋力の二人であっても、食事や運動、感染、睡眠不足などの負荷に対して同じように反応するとは限りません。重要なのは、負荷を受けたあとに、どれだけ機能が変化したか。どれくらいの時間で戻ったか。どこまで戻れたか。そして、次の負荷に再び対応できるかという時間的な変化です。



将来的な研究では、次のような多層的評価を組み合わせる必要があります。

評価レベル	研究指標の例
分子	NAD ⁺ /NADH、NADPH 関連指標、GDF15、FGF21
ミトコンドリア	呼吸機能、呼吸予備能、mitophagy、膜電位
全身の生理機能	運動負荷後心拍回復、血糖応答、睡眠、自律神経
身体機能	歩行速度、握力、持久力、疲労
生活機能	日常生活動作、社会復帰、生活の質

ただし、GDF15 や NADPH などを含むこれらの指標の組み合わせが、臨床的な Recovery Capacity を正確に測定できると確立したわけではありません。

これらを前向き臨床研究で検証することが、Recover 戦略の中心課題です。

5 | 4 つの戦略は、直線的な治療手順ではない

ここで一つ強調したい点があります。

Repair → Reprogram → Replace → Recover

という順番は理解しやすいものですが、すべての患者さんがこの順に治療を受けるという意味ではありません。

実際には、Repair と Reprogram は並行して起こり、Replace が必要のない患者さんも多く存在するでしょう。

そして Recover は最後に行うことではなく、すべての介入を通じて評価する目標です。



このように整理すると、MRM は単なるミトコンドリア活性化技術ではなく、測定・介入・再評価を通じて機能的な回復を目指す医学の研究体系になります。

6 | 正常細胞とがん細胞では、戦略を変えなければならない

今回の白血病研究から得られる最も重要な教訓は、同じ回復機構でも、細胞によって医学的な意味が異なることです。

健康な細胞では、ミトコンドリア品質管理や酸化ストレス防御を支えることが、細胞の維持と機能回復に有利になる可能性があります。

しかし、がん細胞では、それらが治療に対する抵抗性を生み出す場合があります。

戦略	正常細胞・損傷組織	がん細胞
Repair	損傷除去・品質管理を維持	生存を支える品質管理機構が標的となる可能性
Reprogram	酸化還元・エネルギー配分を調整	代謝依存性や脆弱性を治療標的として検討
Replace	損傷組織の機能補完を研究	腫瘍細胞への機能的支援を避ける安全性評価が必要
Recover	組織・患者の機能回復を目指す	腫瘍制御と患者の機能的回復を区別して評価

特に ATL 研究へ接続する場合、PHB2/PINK1、USP30、mitophagy、mtDNA、ミトコンドリア移送、CD30 陽性 EV などを、単独の機構としてではなく、がん細胞が生存を維持する品質管理ネットワークとして比較検討する価値があります。

ただし、CD30 陽性 EV が ATL 細胞のミトコンドリア品質管理に直接寄与することや、PHB2/PINK1 と協調することは、今回紹介された AML 論文によって証明されたものではありません。独立して検証すべき研究仮説です。

7 | 臨床実装に向けた、2026-2027 年の研究課題

MRM を科学的な医学体系として発展させるには、研究段階に応じて評価すべき項目を明確にする必要があります。

段階	中心課題	到達目標
基礎研究	Repair・Reprogram の分子機構を解明	因果関係と治療標的の検証
前臨床研究	Replace の有効性と安全性を検証	投与・品質管理・長期評価法の確立
探索的臨床研究	多層的な Recovery 指標を検証	再現性・実施可能性の確認
前向き臨床研究	Recovery Capacity の予測妥当性を検証	健康・疾患転帰との関連を評価
介入試験	回復指標と患者アウトカムへの効果を検証	安全性・有効性の確立

なお、今回の RNA-seq 診断研究も重要です。

Riera-Navarro らは、ミトコンドリア病が疑われる患者 38 人の線維芽細胞を用い、遺伝子発現異常と臨床表現型を組み合わせることで、従来の DNA 解析を補完する診断方法を検討しました。

この研究は直接回復力を測定していませんが、今後の MRM で必要となる、原因をより詳しく理解してから介入を選択するという方向に関連します。

MITO RISING Perspective | 老化を「回復できなくなる現象」として捉え直す

今回の研究を通じて、私は Recovery Capacity Theory の定義をさらに深めることができると思っています。

老化とは、ミトコンドリアが少なくなることだけではない。ATP を作る力が低下することだけでもない。損傷が起きたとき、それを適切に処理できなくなる。ストレスに応じて代謝を切り替えられなくなる。損なわれた機能を再構築できなくなる。そして、以前なら戻れた状態へ、次第に戻れなくなる。

これらを統合すると、次のように表現できます。

Aging is the progressive loss of the capacity to repair damage, reprogram metabolism, restore function, and recover from stress.

老化とは、損傷を修復し、代謝を再編成し、機能を再構築し、ストレスから回復する能力が徐々に失われていく過程である。

これは個々の論文著者による老化の定義ではなく、MITO RISING が提案する統合的な研究仮説です。

そして、4つの戦略は次のように要約できます。

Repair — Restore mitochondrial integrity.

ミトコンドリアの健全性を維持・修復する。

Reprogram — Adapt metabolism to changing demands.

変化する環境に応じて代謝を調節する。

Replace — Explore restoring function through mitochondrial supplementation.

外部からのミトコンドリア補完による機能回復の可能性を探る。

Recover — Restore measurable biological and functional capacity.

測定可能な細胞・組織・個体の機能的回復を目指す。

結論 | 次の医療が目指すもの

私は、これからのミトコンドリア医学が目指すべきことは、単にミトコンドリアを元気にすることではないと思います。

必要なときにエネルギーを作る。酸化ストレスが強いときには防御を優先する。傷ついたミトコンドリアを適切に除去する。必要な機能を再構築する。そして何より、患者さんが再び自分らしい生活へ戻れること。

そこまでを一つの医学的な目標として捉える必要があります。

From Mitochondrial Function to Recovery Capacity.

From Molecular Repair to Functional Recovery.

病気を診る医療から、回復する能力を診る医療へ。

これが、Repair・Reprogram・Replace・Recover という 4 つの戦略を通じて、MITO RISING が目指す Mitochondrial Recovery Medicine の方向性です。

MITO RISING | THE AGE OF RECOVERY

Aging is not time. It is the loss of recovery capacity.

主要参考論文

1. Pan X, et al. [Genetic modulation of NAD\(P\)H homeostasis reveals distinct redox-coupled metabolic vulnerabilities](#). Nature Metabolism. 2026.
2. Garcia-Cortizo F, et al. [Regulation of PDH via cysteine oxidation on DLAT](#). Nature Communications. 2026.
3. Vazquez R, et al. [Inhibition of PHB2/PINK1-mediated mitophagy potentiates venetoclax activity in acute myeloid leukemia](#). Leukemia. 2026.
4. Aki S, et al. [Golgi-derived vesicles containing PI\(3,4\)P₂ drive mitochondrial fusion](#). Science. 2026.
5. Huang Y, et al. [Mitochondria-localized circRNA BRAKE restrains adipogenesis under nutrient overload](#). Nature Communications. 2026.
6. Gao H, et al. [Peripheral blood mononuclear cells as a novel source for mitochondrial transplantation therapy in peripheral nerve injury repair](#). Scientific Reports. 2026.
7. Riera-Navarro L, et al. [Optimized RNA-seq workflow for routine diagnosis of mitochondrial diseases](#). European Journal of Human Genetics. 2026.

今回の統合レビューで重要なのは、Repair・Reprogram・Replace は生物学的な介入戦略であり、Recover はその成果を患者さんの機能として検証するための目標でもある、という構造です。この 4R フレームワークを 2026–2027 年の MITO RISING の研究指針として提示すれば、基礎医学から前向き臨床研究までを、一貫した考え方で結びつけることができます。

