MITO RISING Perspective | Scientific Review 2026

細胞修復と細胞修復不全の最新科学

― なぜ私たちの身体は、傷ついても修復できなくなるのか？ ―

Cellular Repair, Repair Failure, and the Biology of Recovery

2026 年 10 月 27 日 | 2024～2026 年の研究論文を中心とした医学レビュー

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

今回 19 報の論文と「細胞修復不全とは」の資料を俯瞰すると、老化医学・再生医学の重要な変化が見えてきます。

それは、老化を単純に「細胞が傷つく現象」として捉えるのではなく、細胞や組織が傷害を受けたあと、本来の機能へ戻る一連の修復過程が、どこで、なぜ停止するのかを解明する方向へ研究が進んでいることです。

特に重要なのは、2025 年 9 月 30 日に Nature Communications に発表された、Mikolaj Ogrodnik による論考です。

Nature Communications, 2025

Aging: the wound that never starts healing

「老化とは、治癒が始まらないままの傷である」という刺激的な仮説を提示しています。

この論考は、老化した組織では炎症、免疫細胞浸潤、細胞老化、脂肪滴蓄積、細胞外マトリックス再構築といった傷害応答が持続しながら、正常な治癒過程へ十分移行できない可能性を指摘しています。

この考え方は、MITO RISING の Recovery Capacity Theory と重要な接点を持ちます。ただし、両者は同一ではありません。Ogrodnik の論考は主として傷害応答の慢性化を論じる仮説であり、Recovery Capacity Theory は、そこにミトコンドリア、炎症終息、細胞再構築、機能回復を統合する研究枠組みとして位置づけられます。

1. まず、細胞修復とは何か？

細胞修復（Cellular Repair）は、一つの単純な反応ではありません。

少なくとも、次の三つの階層に分けて理解する必要があります。

第 1 層｜分子・細胞内修復

DNA 損傷修復、タンパク質品質管理、細胞膜修復、ミトコンドリア品質管理、オートファジーなど。細胞そのものの生存と機能を維持する仕組み。

第 2 層｜細胞集団の協調的修復

好中球、マクロファージ、線維芽細胞、内皮細胞、幹細胞、神経・グリア細胞が情報を交換し、損傷の除去と新しい組織の形成を協調させる仕組み。

第 3 層｜組織・臓器の機能回復

再上皮化、血管新生、細胞外マトリックス再構築、瘢痕形成、臓器機能の再獲得。構造的治癒と機能的回復が必ずしも一致しないことが重要。

したがって、細胞修復不全にも複数の意味があります。

- DNA 修復不全：変異の蓄積、細胞死、細胞老化、発がんリスクなどにつながる。
- オルガネラ品質管理不全：傷害されたミトコンドリアやタンパク質が蓄積する。
- 炎症終息不全：損傷の除去が進まず、炎症反応が持続する。
- 再生・再構築不全：細胞増殖、遊走、血管新生、組織形成が十分進まない。

これらが重なると、傷害が次の傷害を生み出す悪循環が形成されます。

2. 正常な組織修復は、連続する段階の切り替えである



重要なのは、炎症そのものが悪いわけではないという点です。

炎症は損傷組織を片づけ、次の修復を準備する必要な反応です。しかし、その反応が終息できなければ、再生を支える仕組みが逆に組織を傷つけ始めます。

すなわち、

Repair Failure とは、単なる修復速度の低下ではなく、修復プログラムの切り替え・協調・完了に失敗する状態である。

この整理は、今回の論文群を統合するうえで特に有用です。

3. 2025〜2026 年の重要な発見

① 修復は、一つの細胞だけでは完結しない

Cell Stem Cell | 2025 年 3 月

Spatiotemporal single-cell roadmap of human skin wound healing

Liu らは、ヒトの正常皮膚と受傷後 1 日、7 日、30 日の創傷組織を解析し、単一細胞 RNA 解析と空間トランスクリプトームによって、修復に関わる細胞の位置と役割が時間とともに変化することを示しました。

特に重要な発見は、炎症性マクロファージと線維芽細胞が、段階を追ってケラチノサイトの遊走を支援していることです。

また、再上皮化に関わる重要な転写因子として FOSL1 が同定されました。

慢性潰瘍では、この細胞間連携と上皮細胞の遊走が障害されます。

つまり、修復に必要な細胞が存在していても、細胞間の適切な情報交換が失われると、修復不全になるのです。

論文：Cell Stem Cell 32, 479-498 (2025)。添付資料 mmc8.pdf の図 1 では、正常創傷と慢性潰瘍の細胞集団の違いが可視化されています。

② 免疫反応の「終わらせ方」が修復を左右する

Cell Communication and Signaling | 2025 年

The efferocytosis dilemma: how neutrophil extracellular traps and PI3K/Rac1 complicate diabetic wound healing

Xie らが注目したのは、Efferocytosis（エフェロサイトーシス）です。

これはマクロファージがアポトーシス細胞を認識し、取り込み、処理する生理的機構です。

糖尿病性創傷では、好中球が形成する NETs（Neutrophil Extracellular Traps：好中球細胞外トラップ）が過剰になると、PI3K/Rac1 経路を介したマクロファージの Efferocytosis が障害されました。

その結果、除去されるべき死細胞が残り、炎症が持続し、創傷閉鎖が遅れることが示されました。

この研究は、修復不全とは、新しい細胞をつくれないことだけではなく、古い細胞や死細胞を適切に片づけられないことでもあると示しています。

さらに 2026 年のレビューでは、Efferocytosis は単なる死細胞の処理ではなく、マクロファージの代謝状態を変化させ、炎症終息と修復機能を誘導する過程として整理されています。

③ NETs はフェロトーシスを誘導し、再生細胞を失わせる

Free Radical Biology and Medicine | 2025 年

Neutrophil extracellular traps induce fibroblast ferroptosis via IRE1α/XBP1-mediated ER stress to impair diabetic wound healing

Zhao らの研究では、NETs が線維芽細胞の小胞体ストレス（ER stress）を高め、IRE1α/XBP1 シグナルを介して Ferroptosis（フェロトーシス）を誘導することが示されました。

フェロトーシスは、鉄依存性の脂質過酸化を特徴とする細胞死です。

主な変化として、以下が認められました。

- 脂質過酸化と ROS の増加
- SLC7A11 の低下と抗酸化防御の障害
- 線維芽細胞の生存率低下
- I 型・III 型コラーゲン産生の減少

IRE1α 経路の阻害によって、実験モデルで創傷治癒が改善しました。

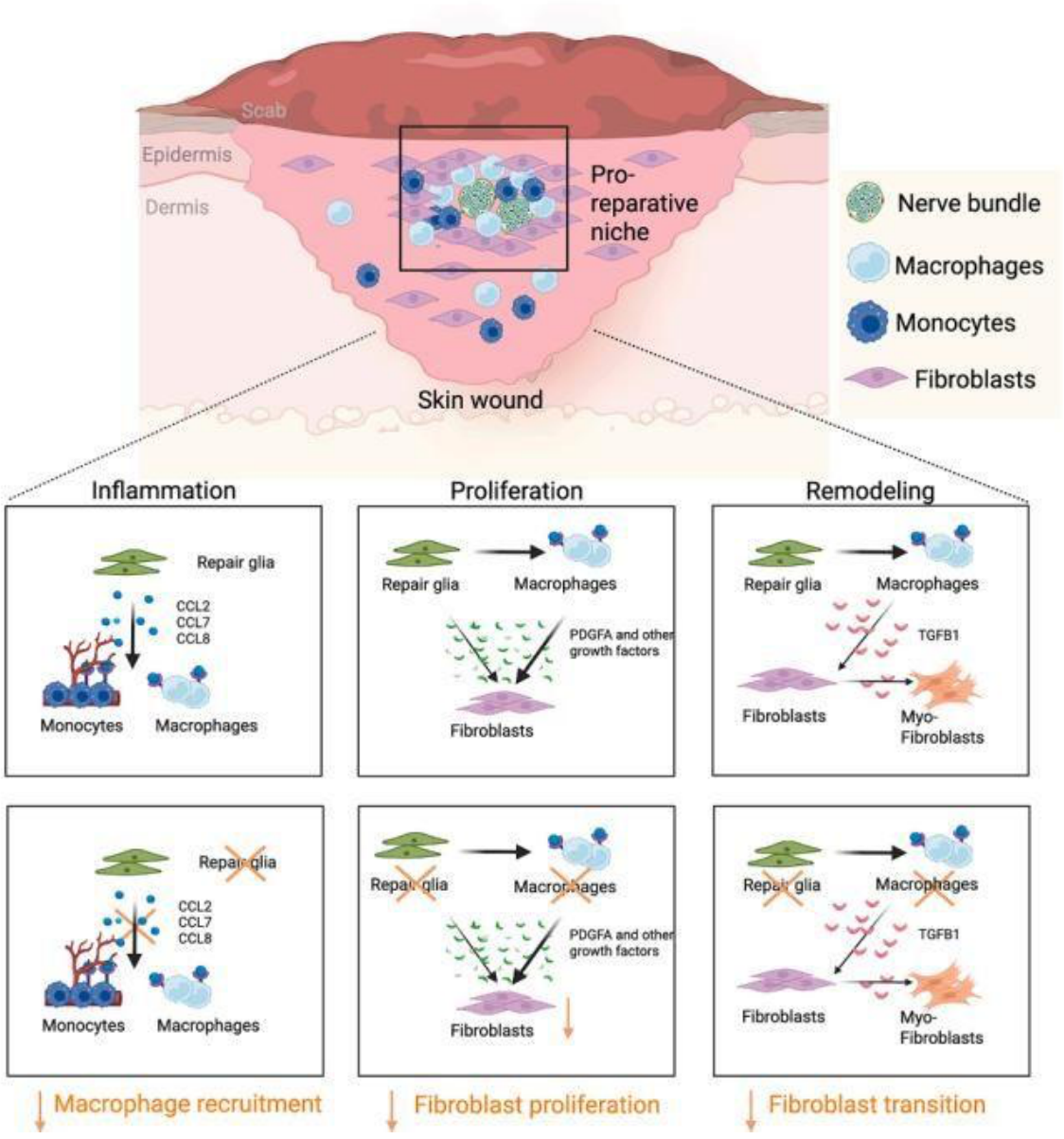
ここで注目すべきことは、通常は組織の修復を担うはずの線維芽細胞が、過剰な炎症環境によって逆に死滅してしまうことです。

ミトコンドリア、ER、酸化還元制御、免疫応答は、独立した現象ではなく、相互に連結しています。

④ 神経とグリア細胞が、修復の開始を調節している

Cell Stem Cell | 2026 年 2 月 5 日

A peripheral glial niche orchestrates the early stages of skin wound healing



Stierli らは、皮膚創傷において末梢神経に存在するグリア細胞が、単なる神経の支持細胞ではなく、修復を開始する微小環境（Pro-reparative niche）を形成していることを報告しました。

研究では、損傷を受けた領域のグリア細胞が修復型の状態へ移行し、CCL2 などのケモカインを産生することで、単球由来マクロファージを動員していました。

その結果、線維芽細胞の増殖と筋線維芽細胞への移行が支えられます。

反対にグリア細胞の減少やグリア由来 CCL2 の欠損は、これらの反応と創傷治癒を障害しました。

添付論文の図 6 では、CCL2 を欠損させると神経周囲のマクロファージが減少し、創傷収縮と閉鎖が悪化することが示されています。

ここには重要な示唆があります。

修復能力は、傷ついた細胞の内部だけで決まるのではなく、周囲の神経、免疫細胞、間質細胞がつくる環境によっても決まる。

これは、Recovery Capacity を細胞単独ではなく、組織ネットワークの能力として研究する必要があることを支持します。

⑤ 傷害の記憶が、何年も後の修復力を低下させる

Nature Communications | 2024 年

Epigenetic memory of radiotherapy in dermal fibroblasts impairs wound repair capacity in cancer survivors

Bian らは、放射線治療を受けた乳がんサバイバーの皮膚を解析しました。

放射線照射から長期間経過しても、線維芽細胞にはエピジェネティックな変化が残っていました。

特に THBS1（Thrombospondin-1）の発現が傷害後に過剰となり、線維芽細胞の遊走や収縮を抑制していました。

抗 THBS1 抗体によって、照射歴のあるヒト皮膚の ex vivo 創傷閉鎖が改善しました。

この研究は、見かけ上は正常に戻った皮膚であっても、次の損傷に対応する能力が低下したまま残る可能性を示しています。

Recovery Clock を構想するうえでは非常に重要です。安静時の組織状態だけでなく、標準化された刺激に対する反応と回復経過を測定する必要があるからです。

ただし、エピジェネティックな傷害記憶と暦年齢・DNA メチル化時計の変化は同義ではありません。

⑥ 細胞老化は、単純に除去すればよいわけではない

2026 年 4 月の Aging Cell 論文は、従来の「老化細胞はすべて修復を妨げる」という単純な理解に修正を迫っています。

若いマウスの創傷では、p16・p21 などの指標を示す細胞老化応答が一時的に増加し、正常な創傷治癒に関与していました。

一方、老齢マウスでは、この一過性応答が減弱・変化し、創傷閉鎖が遅れていました。

つまり、急性修復に必要な一時的細胞老化と、慢性的に蓄積する有害な老化細胞を区別する必要があります。

これは治療にも直結します。Senolytics で老化細胞を無差別に除去することが、常に良好な組織修復につながるとは限らないからです。

4. ミトコンドリアは細胞修復のどこに関与するのか？

ここからが、ミトコンドリア回復医療の研究として重要な部分です。

従来、ミトコンドリアは主に ATP 産生装置として理解されていました。しかし現在では、エネルギー産生だけでなく、酸化還元調節、細胞死、自然免疫、幹細胞応答、エピジェネティック制御を結びつける細胞内の調節装置として研究されています。

2026 年 7 月 29 日の Signal Transduction and Targeted Therapy の総説では、ミトコンドリア品質管理（MQC）の相互連携が、加齢、神経変性疾患、代謝疾患、がんなどの病態を理解する重要な鍵として整理されています。

ミトコンドリア品質管理の四つの機能



この四つの機能は、単独で活性化すればよいものではありません。

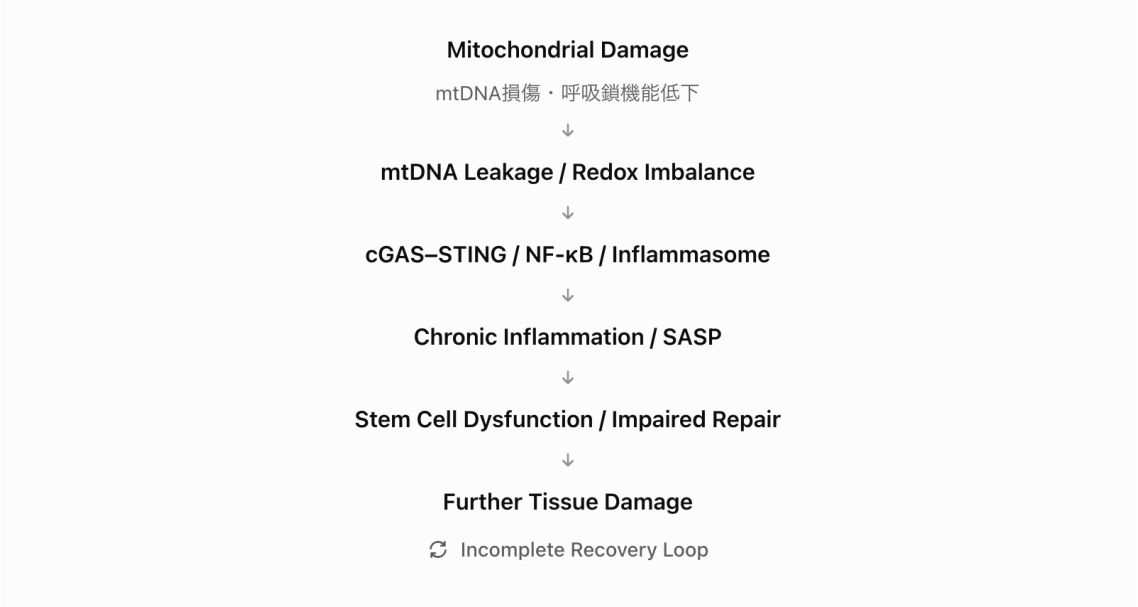
例えばマイトファジーが活性化しても、ミトコンドリア新生が追いつかなければ、ミトコンドリア量とエネルギー供給能力が不足する可能性があります。

逆に新生が促進されても、不良ミトコンドリアの除去が不十分であれば、品質の低い集団が残り得ます。

重要なのは Mitochondrial Turnover の質と均衡 です。

mtDNA 損傷と炎症の悪循環

ミトコンドリア損傷が修復不全につながる経路として、次の循環が考えられます。



ただし、この図は複数の研究知見を統合した病態仮説です。すべての臓器や患者において、この経路が一方向に同じ順序で進行することを証明したものではありません。

2026 年、ミトコンドリア移植にも新しい実験的根拠

特に注目したいのは、2026 年 7 月 24 日に公開された日本の研究です。

Mitochondrial Transplantation Increases Dermal Fibroblast Proliferation and Accelerates Acute Wound Closure

信州大学の Takashimizu らは、単離ミトコンドリアの投与によって、培養線維芽細胞の増殖とマウスの急性創傷閉鎖が促進されることを示しました。

ミトコンドリア機能阻害薬 antimycin A で効果が減弱したことから、投与ミトコンドリアの機能が修復促進に関与している可能性が支持されました。

また、2026 年 9 月 19 日発表の研究では、皮膚細胞間でのミトコンドリア移送と、MSC 由来ミトコンドリアを用いた酸化ストレス軽減・修復促進が報告されています。

さらに、添付された Lu らの 2024 年論文では、MSC 由来細胞外小胞が好中球のミトコンドリア機能を改善し、NET 形成と内皮細胞フェロトーシスを抑制する機構が示されています。

これらは、「ミトコンドリアの品質を回復させることが組織修復に寄与し得る」という研究方向を支えます。

一方で、ミトコンドリア移植による慢性創傷や全身の老化への治療効果は、まだ確立していません。急性創傷モデルの成果をそのまま臨床治療へ一般化することはできません。

5. 細胞修復不全が慢性疾患になる仕組み

ここでは、添付論文から代表的な病態を比較してみます。

病態	主な修復不全の機構	注目すべき研究

糖尿病性慢性創傷	NETs 過剰、Efferocytosis 低下、フェロトーシス、血管新生不全	Zhao 2025、Xie 2025、Lu 2024
高齢者の創傷	線維芽細胞集団の変化、持続性炎症、修復細胞の応答異常	Rojas Cortez 2025、Shvedova 2026
放射線治療後の組織	エピジェネティックな傷害記憶、THBS1 異常	Bian 2024
心筋梗塞後	炎症終息と瘢痕成熟の不均衡、不可逆的心筋細胞喪失	Lindsey 2025
脊髄損傷・脳卒中	アストロサイト再プログラム、保護的境界形成と機能再生の限界	O'Shea 2024
腸粘膜の慢性炎症	免疫細胞増加による上皮・間質細胞の情報交換障害	Frede 2022

特に重要なのは、すべてを「慢性炎症」という一語でまとめないことです。

慢性炎症の背景には、除去不全、血管不全、再生細胞の機能障害、神経応答の低下、エピジェネティック記憶など、異なる原因が存在します。

したがって、修復不全の治療戦略も、どの段階で修復が停止しているかによって変わるはずです。

6. 最も新しい視点：老化は修復プログラムの異常なのか？

2025 年の Ogrodnik 論考を踏まえると、老化を理解する一つの方法は、「傷害の蓄積」だけではなく「傷害に対する応答が持続し、修復・恒常性回復へ移れない状態」と捉えることです。

しかし 2026 年の研究は、さらに複雑な実態を示しています。

傷害に対する炎症は必要です。急性の細胞老化も修復に役立つ場合があります。瘢痕形成も組織の構造を保つために必要な場合があります。

つまり、修復を支える反応が、時期・強さ・持続時間を誤ると、修復を妨げる反応へ変わるのです。

ここに、Recovery Capacity Theory をより厳密な研究理論へ発展させる余地があります。

7. MITO RISING | Recovery Capacity Theory との統合

今回の論文群から、細胞修復不全を次の五つの異常として整理することを提案します。

修復不全の型	英語	中心的な問題
① 損傷認識異常	Sensing Failure	損傷応答の不足・過剰・誤認識
② 除去不全	Clearance Failure	死細胞、損傷オルガネラ、炎症性残渣の蓄積
③ 終息不全	Resolution Failure	炎症・ストレス応答が適切に終わらない
④ 再構築不全	Rebuilding Failure	細胞増殖、分化、移動、組織形成の障害
⑤ 機能回復不全	Functional Recovery Failure	構造が修復されても本来の機能が十分戻らない

これは現時点で確立された疾患分類ではなく、添付研究を統合するための MITO RISING 独自の作業仮説です。

特に中心となるのは、②から④への移行でしょう。

損傷を取り除くだけでは、組織は元に戻りません。炎症を終息させるだけでも十分ではありません。その後に、失われた構造と機能を再構築しなければならないからです。

Recovery Clock への展開

Epigenetic Clock が主に生物学的年齢や将来リスクを推定するのに対し、Recovery Clock では、標準化された負荷に対して身体がどの程度戻れるかを評価することを目標にできます。

例えば研究段階では、以下のような指標が候補となります。

評価軸	研究指標候補
ミトコンドリア機能	OCR、呼吸予備能、ATP 産生能
損傷・除去	mtDNA 損傷、マイトファジーのフラックス
炎症終息	炎症性サイトカインの経時変化、Efferocytosis 能
再構築	細胞遊走、創傷閉鎖速度、血管新生
機能回復	筋力、歩行速度、運動後の回復時間、臓器別機能

ここで重要なのは、一時点での測定値ではなく、負荷前・負荷後・回復期を連続的に観察することです。

例えば回復速度、回復の到達度、回復に必要な時間、繰り返し負荷を受けた場合の応答を定量化します。実際の臨床応用には、負荷の安全性、日内変動、疾患特異性、測定の再現性、予後予測能力の検証が必要です。

8. ミトコンドリア回復医療の臨床応用を考える

既存の治療と研究段階の介入は、明確に分けて考える必要があります。

臨床的に優先されるのは修復を妨げる原因の是正です。 例えば糖尿病性創傷では、血糖管理、血流評価、感染管理、適切な創傷処置、圧迫や荷重の調整、栄養管理などが基本になります。

一方、ミトコンドリア機能や細胞間連携を標的とする治療には、次のような研究可能性があります。

- ミトコンドリア品質管理を調節する介入
- Efferocytosis と炎症終息を促進する介入
- NETs・フェロトーシスの過剰な活性化を抑える介入
- 細胞外小胞やミトコンドリア移送を利用する再生戦略
- 傷害後の異常なエピジェネティック記憶を調節する介入

NMN、5-ALA、水素についても、それぞれ NAD^+代謝、ヘム生合成・ミトコンドリア機能、酸化還元・炎症調節という研究上の接点があります。

ただし、これらを組み合わせることがヒトの細胞修復不全や老化を改善するという臨床的有効性は、現段階では確立していません。特に DNA 修復、ミトコンドリア修復、組織再生は異なる評価項目であり、相互に代用できません。

9. 今回のレビューから導かれる新しい老化仮説

2026 年の知見を踏まえ、MITO RISING の思想をさらに一段階進めるなら、私は次のように整理できると考えます。

MITO RISING | PROPOSED SCIENTIFIC FRAMEWORK

Aging as Progressive Repair Failure

老化とは、分子・細胞・組織レベルの損傷応答と修復過程が次第に不均衡となり、損傷の除去、炎症の終息、構造の再構築、機能の回復を完了する能力が低下していく現象である。

Aging can be viewed as a progressive decline in the capacity to coordinate damage clearance, inflammatory resolution, tissue rebuilding, and functional recovery.

この定義の利点は、従来の Hallmarks of Aging を、互いに独立した老化現象としてだけでなく、回復サイクルの異なる段階で起きる障害として研究できることです。

また、重要な区別があります。

Repair は、損傷した構造を修復する過程です。Recovery は、その結果として身体が機能を取り戻す過程です。

修復が完了しても、必ずしも機能が完全には戻りません。逆に、元の構造を完全に復元できなくても、代償や適応によって機能が一定程度回復する場合があります。

この違いは、脳卒中、心筋梗塞、慢性炎症、加齢に伴う身体機能低下を横断して考える際に非常に重要です。

結論

今回の文献群で特に重要だったのは、三つの点です。

第一に、細胞修復は細胞内の修復機構だけではなく、免疫・神経・間質・血管系の連携によって成立しています。

第二に、修復不全は損傷への応答が不足する場合だけでなく、必要な反応が終わらずに持続する場合にも生じます。

第三に、ミトコンドリアは修復に必要な代謝・エネルギー・シグナル調節を担い、その品質管理異常は修復不全の重要な構成要素になり得ます。ただし、すべての修復不全の単一原因とは言えません。

これらを統合すると、次の問いが、老化医学の重要な研究課題になります。

「なぜ細胞は傷つくのか」だけではなく、「なぜ傷ついたあと、修復を完了できないのか」。

そして、その能力を客観的に測定し、改善できるかどうか。

ここに Recovery Capacity Theory と Recovery Clock を科学的に発展させる意義があります。

主要参考文献

1. Ogrodnik M. Aging: the wound that never starts healing. Nature Communications. 2025;16:8732. 論文
2. Liu Z, et al. Spatiotemporal single-cell roadmap of human skin wound healing. Cell Stem Cell. 2025;32:479-498. 論文
3. Stierli S, et al. A peripheral glial niche orchestrates the early stages of skin wound healing. Cell Stem Cell. 2026;33:272-288. 論文
4. Bian X, et al. Epigenetic memory of radiotherapy in dermal fibroblasts impairs wound repair capacity in cancer survivors. Nature Communications. 2024;15:9286. 論文
5. Lu YZ, et al. CGRP sensory neurons promote tissue healing via neutrophils and macrophages. Nature. 2024;628:604-611. 論文
6. Rojas Cortez L, et al. Single Cell Sequencing Identifies Distinct Cellular Alterations in Impaired Aged and Diabetic Wounds. Aging Cell. 2025;24:e70217. 論文

7. Lu W, et al. Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles accelerate diabetic wound healing by inhibiting NET-induced ferroptosis of endothelial cells. International Journal of Biological Sciences. 2024;20:3515-3529. 論文
8. Shvedova ら. Diminished and Altered Cellular Senescence Response in Delayed Wound Healing of Aging. Aging Cell. 2026. 論文
9. Creus A, et al. Mitochondrial quality control in health and disease: mechanisms and therapeutic targets. Signal Transduction and Targeted Therapy. 2026;11:295. 論文
10. Takashimizu I, et al. Mitochondrial Transplantation Increases Dermal Fibroblast Proliferation and Accelerates Acute Wound Closure. Wound Repair and Regeneration. 2026;34:e70192. 論文

© 2026 Shigeki Takemoto / MitoQure