MITO RISING Educational Series

EPISODE 02 / 12 | PRIMARY HALLMARKS OF AGING

テロメア短縮とは何か？

― 染色体を守る仕組みが、なぜ細胞老化と再生能力の低下につながるのか？ ―

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

2026 年 11 月 5 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｜私たちの細胞には、分裂できる限界がある

私たちの身体は、絶えず細胞を新しくつくり替えています。

皮膚の細胞は入れ替わり、腸の粘膜は更新され、骨髄では毎日膨大な数の血液細胞がつくられています。

こうした細胞の更新があるからこそ、私たちは傷ついた組織を修復し、健康を維持することができます。

しかし、細胞が分裂するたびに、染色体の末端ではある変化が生じます。

それが、**テロメアの短縮（Telomere Attrition）** です。

テロメアは、染色体の末端を保護する特殊な構造です。長い年月の間にその機能が損なわれると、細胞は分裂を停止し、組織を新しくつくり直す能力が低下する場合があります。

一方、この細胞分裂の制限は、異常細胞が無制限に増殖することを防ぐ重要ながん抑制機構でもあります。

つまり、テロメアには二つの顔があります。

細胞の増殖能力を制限することで、がんから身体を守る。

しかし、その制限が強くなると、組織の再生能力が損なわれる。

この二面性こそ、テロメア研究を理解するうえで最も重要なポイントです。

1. テロメアとは何か？

テロメア（Telomere）は、染色体の両端に存在する DNA とタンパク質の複合構造です。

ヒトのテロメア DNA は、主に次の 6 塩基の繰り返し配列から構成されています。

HUMAN TELOMERE REPEAT

5′-TTAGGG-3′

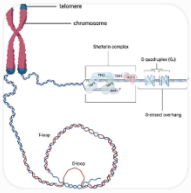
この配列が数千回繰り返され、染色体の末端を形成する

以前の資料では、テロメアが染色体末端を守ること、テロメラーゼによって繰り返し配列が付加されること、そして細胞分裂に伴う短縮が説明されていました。

この基本的な理解は現在も重要です。

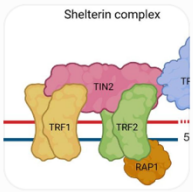
しかし近年の研究では、テロメアの長さだけでなく、**末端構造が正常に保護されているか**が重要であることが明らかになっています。

テロメアを守る二つの構造



T-loop（テロメアループ）

染色体末端の一本鎖DNA部分が内側の二本鎖領域へ入り込み、ループ状の構造を形成します。これにより、染色体の末端が通常のDNA切断端と誤認されにくくなります。



Shelterin（シェルテリン複合体）

TRF1、TRF2、POT1、TPP1、TIN2、RAP1の6種類のタンパク質からなる複合体で、染色体末端の保護、DNA損傷応答の制御、テロメラーゼの作用調節に関わります。

テロメアは単なる染色体末端の余分な DNA ではありません。

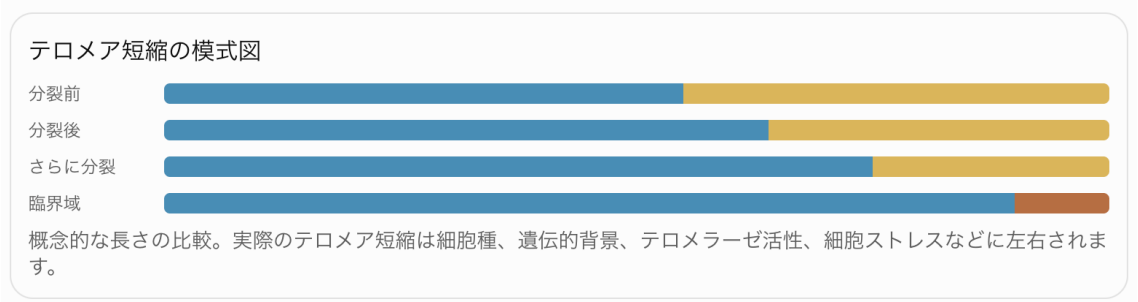
染色体の末端を「DNA が壊れた場所」として認識させないための、高度な保護システムなのです。

2. なぜ細胞分裂のたびにテロメアは短くなるのか？

DNA 複製には、「末端複製問題（End-replication problem）」と呼ばれる構造上の制約があります。

DNA ポリメラーゼは、新しい DNA 鎖を 5′ から 3′ 方向に合成しますが、線状染色体の末端では、RNA プライマーが除去されたあとにすべての DNA を完全には補充できません。

そのため、テロメラーゼによる補充などが十分でない細胞では、分裂を重ねるうちにテロメアが次第に短くなります。



古典的な研究では、細胞分裂に伴って数十〜数百塩基程度のテロメア配列が失われる場合があるとされてきました。

ただし、短縮速度は一定ではなく、細胞や培養条件によって異なります。

さらに、テロメアの機能低下は長さだけでは説明できません。酸化的損傷やシェルテリンの異常などによって、テロメアが十分な長さを保っていても機能障害が起こる場合があります。

3. 細胞は何回まで分裂できるのか？ | Hayflick Limit

1961 年、Leonard Hayflick と Paul Moorhead は、正常なヒト二倍体細胞の培養において、細胞が無限に分裂し続けるわけではないことを報告しました。

この現象は、Hayflick Limit（ヘイフリック限界）として知られています。

培養した正常ヒト線維芽細胞は、条件によって異なりますが、概ね 40〜60 回程度の集団倍加を経て増殖を停止することがあります。

この現象は、テロメア短縮と細胞老化の関係を理解する重要な出発点となりました。

ただし、すべてのヒト細胞が同じ回数で分裂を停止するわけではありません。

成熟神経細胞や心筋細胞のように、通常はほとんど分裂しない細胞もあります。また、幹細胞や活性化されたリンパ球などは、テロメラーゼ活性を利用してテロメアを維持する場合があります。

したがって、テロメア短縮は老化の重要な特徴ですが、全身の老化を細胞分裂回数だけで説明することはできません。

4. テロメアが短くなると、なぜ細胞老化が起きるのか？

テロメアが臨界的に短くなったり、末端の保護構造が損なわれたりすると、細胞は染色体末端を DNA 損傷として認識することがあります。

このとき、ATM や ATR などの DNA 損傷応答経路が活性化され、p53–p21 経路や p16–RB 経路などを介して細胞周期停止が誘導されます。



ここで重要なのは、細胞老化が本来は防御機構であるということです。

傷ついた染色体を持つ細胞が、際限なく増殖し続けることを防ぐからです。

しかし、細胞老化が長期間持続し、組織に老化細胞が蓄積すると、周囲の環境へ影響する場合があります。

一部の老化細胞では、SASP（Senescence-Associated Secretory Phenotype）が形成され、IL-6、IL-8 などの炎症性分子が分泌されます。

これらは免疫細胞の動員や組織修復に役立つこともありますが、慢性的な SASP は炎症を持続させ、組織機能を損なう可能性があります。

つまりテロメア短縮は、細胞増殖の停止を通じてがんを抑える一方、持続的な細胞老化を介して再生能力の低下に結びつくことがあります。

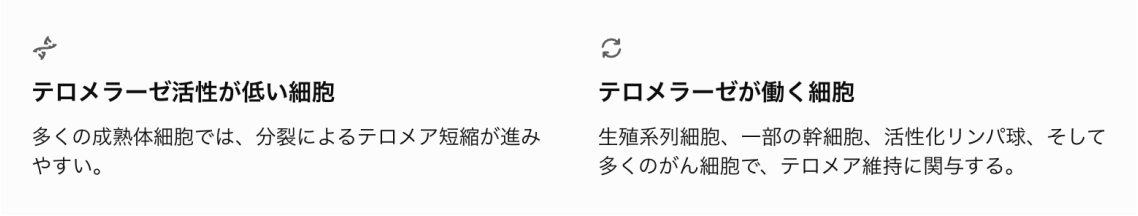
5. テロメラーゼとは何か？ | 短くなるテロメアを補充する酵素

テロメラーゼ（Telomerase）は、テロメアの反復配列を付加する特殊な酵素複合体です。

主な構成要素は次の二つです。

- **TERT（Telomerase Reverse Transcriptase）**：逆転写酵素として働く触媒サブユニット
- **TERC（Telomerase RNA Component）**：テロメア配列を合成するための鋳型 RNA

テロメラーゼは、RNA 鋳型を利用して染色体末端に TTAGGG 配列を付加します。



ただし、テロメラーゼ活性があるからといって、その細胞が無限に増殖できるわけではありません。細胞周期や増殖は他の多数の経路でも制御されています。

また、TERT にはテロメア伸長以外の作用（Noncanonical Functions）がある可能性も研究されています。

6. テロメア短縮は、なぜがんを防ぐのか？

ここは、2026 年の研究を踏まえると特に重要なテーマです。

がん細胞は通常の細胞周期制御から逸脱し、持続的に増殖する能力を獲得します。

しかし、テロメアを適切に維持できない細胞では、分裂を重ねるにつれて染色体末端の保護が失われ、増殖停止が誘導されます。

これは、異常細胞の増殖を抑えるための重要な防御機構です。

ところが、細胞が p53 や RB などのチェックポイントを回避すると、極端に短くなったテロメアによって染色体末端同士が融合し、ゲノム不安定性が増幅されることがあります。

この危機的状態を Telomere Crisis（テロメア危機）と呼びます。

多くのがん細胞は、その後テロメラーゼの再活性化、あるいは ALT（Alternative Lengthening of Telomeres：テロメア代替伸長機構）を利用してテロメアを維持し、増殖を続けます。



2026 年の新しい重要総説

Nature Reviews Genetics｜2026 年 9 月 1 日オンライン公開

How telomere attrition protects against cancer

Stuart、Zhang、Hockemeyer、de Lange らは、テロメア短縮が強力ながん抑制機構として働くことを整理しています。

特に、健康な人に対する無差別なテロメラーゼ活性化には、腫瘍増殖を許容する危険性があると指摘しています。

この点は、テロメア短縮を単に「悪い老化現象」と捉える従来の一般的なイメージに重要な修正を加えるものです。

テロメアが短くなることは、必ずしも身体にとって不利益なだけではありません。

一部の細胞に増殖制限をかけることで、私たちをがんから守っているのです。

7. テロメア短縮は、なぜ組織再生能力を低下させるのか？

テロメア短縮のもう一つの重要な側面が、幹細胞・前駆細胞の機能との関係です。

組織の再生には、細胞の増殖と分化が必要です。

しかし、幹細胞や前駆細胞でテロメアの維持が障害されると、十分な細胞を供給できなくなる可能性があります。

特に注目されているのが、次の三つの組織です。

① 骨髄｜造血幹細胞の維持

造血幹細胞は、赤血球、白血球、血小板などの血液細胞を継続的に供給しています。

テロメア維持機構に病的な異常が生じると、造血幹細胞の自己複製能力が損なわれ、骨髄不全や再生不良性貧血などの病態につながる場合があります。

② 肺｜肺胞上皮細胞の再生

肺胞Ⅱ型上皮細胞（AT2 細胞）は、サーファクタントを産生するとともに、肺胞Ⅰ型上皮細胞への分化を通じて肺胞の維持・再生に関わります。

一部の遺伝性肺線維症では、テロメア維持関連遺伝子の異常が関与し、AT2 細胞の機能障害や組織再生不全につながることが知られています。

③ 肝臓｜組織維持と再生予備能

肝臓は再生能力の高い臓器ですが、慢性的な傷害や線維化、テロメア維持障害が存在すると、組織の修復・再生能力が制約されることがあります。

このように、テロメア機能障害の影響は細胞分裂にとどまらず、組織の恒常性維持や疾患からの回復に及びます。

Telomere Biology Disorders という重要な疾患群

2026 年 3 月に発表された成人のテロメア生物学的異常症に関する総説では、骨髄不全、肺線維症、肝疾患、悪性腫瘍の発症リスクなどが重要な臨床的問題として整理されています。

これらは、テロメア維持機構の障害が実際にヒトの臓器機能へ影響することを示す、貴重な疾患モデルです。

ただし、遺伝性テロメア生物学的異常症と、一般的な高齢者にみられる生理的なテロメア短縮は区別して考える必要があります。

8. 2026 年の新展開｜TERT は単なるテロメア伸長酵素ではないのか？

Nature Aging｜2026 年 7 月 20 日公開

Positioning TERT at the apex of aging

Ronald DePinho は、TERT がテロメア維持に加えて、ミトコンドリア機能、エピジェネティック制御、炎症、幹細胞機能などにも関わる可能性を論じています。

この Perspective では、TERT を複数の Hallmarks を横断する上流の調節因子として検討しています。

ここで特に注目すべきなのは、テロメアの長さそのものと、TERT の多様な細胞内作用を区別する必要があることです。

例えば、実験モデルで TERT の発現を調節すると、テロメア伸長以外の経路を介して細胞の代謝やストレス応答が変化する可能性があります。

しかし、TERT がヒトの老化全体を支配する単一の因子であることが証明されたわけではありません。

また、DePinho の研究上の展望と、de Lange らが指摘するがん抑制上の安全性懸念は、両方を考慮する必要があります。

研究の視点	2026 年の重要な論点
TERT 機能の回復	一部の老化関連表現型や幹細胞機能を改善する可能性
テロメア短縮による増殖制限	異常細胞の増殖を防ぐ生理的ながん抑制機構
臨床への応用	対象疾患、投与方法、持続時間、発がんリスクの慎重な評価が不可欠

この二面性は、現代のテロメア研究の中心的な課題といえます。

9. テロメアは、他の 11 の Hallmarks とどのようにつながるのか？

テロメア短縮は、他の老化の特徴と相互に関連しています。

関連する Hallmark	テロメアとの関係
ゲノム不安定性	末端保護の喪失により DNA 損傷応答や染色体融合が起こり得る
エピジェネティック変化	テロメア周辺クロマチンの状態が末端保護・維持に影響する
タンパク質恒常性の喪失	DNA 損傷応答や細胞ストレスがタンパク質品質管理を変化させる
マクロオートファジー障害	テロメア機能障害に伴う細胞老化とオートファジーが相互に関係する
栄養感知の制御不全	mTOR、AMPK、サーチュインなどが細胞の維持・増殖と相互作用する
ミトコンドリア機能不全	p53–PGC–1α などを介した代謝変化やミトコンドリア調節との接点がある
細胞老化	テロメア由来 DNA 損傷応答が増殖停止を誘導する

幹細胞枯渇	テロメア機能障害によって細胞供給・組織再生が制約され得る
細胞間コミュニケーション変化	老化細胞の SASP などを介して周囲の細胞へ影響する
慢性炎症	持続的な細胞老化や SASP と関係する場合がある
腸内細菌叢の異常	炎症・代謝を介した間接的関係が研究されているが、因果関係は限定的

これらの相互作用は、臓器や細胞の種類によって異なります。

特に、テロメア機能障害から細胞老化、幹細胞機能低下へつながる経路は、比較的よく研究されています。

一方、腸内細菌叢や全身の栄養感知との関係は、まだ間接的な証拠が多い領域です。

10. テロメアの長さを測れば、生物学的年齢がわかるのか？

テロメア長は長年、生物学的老化の候補指標として研究されてきました。

主な測定法には、qPCR、Terminal Restriction Fragment（TRF）解析、Flow-FISH、Q-FISH などがあります。

測定法	主な特徴
qPCR	相対的な平均テロメア長を、多数の試料で比較できる
TRF 解析	末端制限酵素断片の長さ分布を評価する
Flow-FISH	細胞集団別のテロメア長評価に利用できる
Q-FISH	染色体末端や細胞レベルのテロメア蛍光シグナルを解析する

特に Flow-FISH は、テロメア生物学的異常症が疑われる症例の診断補助に利用されます。

ただし、**テロメア長だけで個人の生物学的年齢や余命を正確に決めることはできません。**

同じ年齢でもテロメア長には大きな個人差があります。出生時のテロメア長、遺伝、細胞種、細胞組成、既往疾患、生活環境などによって結果が変わります。

また、平均テロメア長が正常範囲であっても、ごく短いテロメアや末端保護異常が存在する場合があります。

2025 年の系統的レビューでも、テロメア長と身体的老化指標との関連が検討されていますが、単一指標としての解釈には限界があります。

Recovery Clock との違い

Telomere Length	Recovery Clock（研究構想）
染色体末端の状態を評価する	生体の負荷後の機能回復を評価する
主として静的な分子指標	時間経過に沿う動的な評価を目指す
細胞増殖歴やテロメア維持と関連	修復・炎症終息・再構築・機能回復を統合する構想
測定技術が存在する	統一された測定法は未確立

この二つは競合するものではありません。テロメア長を Recovery Capacity 評価の一つの構成指標として研究する可能性があります。

11. MITO RISING Perspective | テロメア短縮は「回復力」の限界を示すのか？

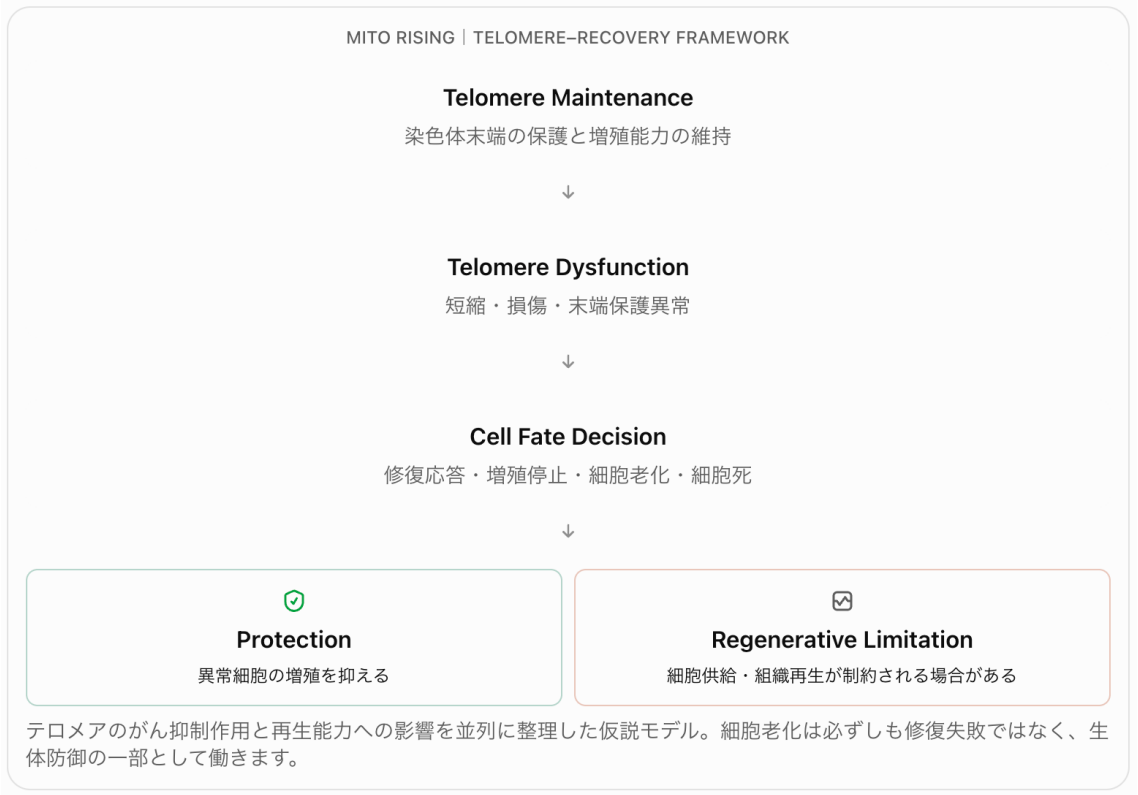
ここからは、確立したテロメア生物学を踏まえた Recovery Capacity Theory による独自の考察です。

従来、テロメア短縮は主として細胞分裂の限界や細胞老化との関係で理解されてきました。

しかし、組織の回復という視点から見ると、別の問いが生まれます。

細胞の増殖を制限する仕組みは、どの段階で組織の再生能力を制約するようになるのか。

この問いは、細胞老化によるがん抑制と、再生能力の低下を一つの枠組みで考えることにつながります。



テロメアのがん抑制作用と再生能力への影響を並列に整理した仮説モデル。細胞老化は必ずしも修復失敗ではなく、生体防御の一部として働きます。

ここから、Recovery Capacity Theory に一つの重要な要素を加えることができます。

Recovery Capacity と Cancer Protection のトレードオフ

生命にとって、細胞増殖には二つの要請があります。

一つは、傷ついた組織を修復するために、必要な細胞を増殖・補充すること。

もう一つは、異常な細胞が無制限に増殖し、がん化することを防ぐことです。

テロメアは、この二つの要請に関連する重要な制御構造です。

正常な細胞増殖の維持と、異常細胞の増殖抑制との間には、生物学的な緊張関係が存在します。

したがって、回復力を高めるということは、単純にすべての細胞の分裂能力を増やすことではありません。

必要な組織再生を支えながら、ゲノム安定性とがん抑制を維持すること。

これが、テロメア研究から導かれる回復医学の重要な原則です。

12. テロメア短縮を防ぐことはできるのか？

生活習慣、慢性炎症、代謝状態、喫煙などは、テロメア長やテロメアの維持に関連する可能性があります。

健康維持のためには、禁煙、適度な運動、十分な睡眠、適切な栄養、生活習慣病の管理などが重要です。

しかし、こうした介入によってテロメアを確実に伸ばし、ヒトの正常な老化を逆転できることは証明されていません。

同様に、テロメラーゼ活性化を目的としたサプリメントや薬剤についても、一般的な健康な成人の寿命を安全に延ばす方法としては確立していません。

特に、がんの既往や活動性がんを有する場合には、細胞増殖を促す可能性がある介入について慎重な検討が必要です。

テロメア短縮には防御的な役割もあるため、**長ければ長いほど健康的とは限らない**ことを理解する必要があります。

おわりに｜テロメアは、生命を守る仕組みと再生の限界を結びつけている

テロメアは、染色体の末端を保護する重要な構造です。

細胞分裂のたびにテロメアが短縮することは、細胞の増殖能力を制限する一因となります。

その一方で、この増殖制限は、異常細胞が無制限に増えることを防ぐ重要ながん抑制機構でもあります。

テロメアの機能が強く障害されれば、組織に必要な細胞を供給する能力が低下し、骨髄、肺、肝臓などで再生不全を引き起こす場合があります。

ここから、老化の重要な特徴が見えてきます。

若い時期には生命を守るために有利だった仕組みが、長寿化した身体では再生能力を制約する場合がある。

しかし、それは単純に解除すべき制限ではありません。がん抑制という不可欠な機能を持つからです。

MITO RISING の Recovery Capacity Theory では、老化を、傷ついた身体が元の機能へ戻る能力の低下として研究していきます。

その際、テロメアは、細胞増殖、がん抑制、幹細胞機能、組織再生を結びつける重要な研究対象となります。

Recovery is not unlimited proliferation. It is the restoration of function while preserving biological integrity.

回復とは、細胞を無制限に増やすことではない。

生命の安全性を守りながら、失われた機能を取り戻すことである。

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. Jones-Weinert C, et al. *Telomere function and regulation from mouse models to human aging and disease*. Nature Reviews Molecular Cell Biology. 2025;26:297-313. 原著論文

5. Iskandar M, et al. *A Review of Telomere Attrition in Cancer and Aging: Current Molecular Insights and Future Therapeutic Approaches*. Cancers. 2025;17:257. 原著論文
6. DePinho RA. *Positioning TERT at the apex of aging*. Nature Aging. 2026;6:1546–1553. 原著論文
7. Stuart A, et al. *How telomere attrition protects against cancer*. Nature Reviews Genetics. 2026. 原著論文
8. Franke M, et al. *Diagnosis and management of adult telomere biology disorders*. Haematologica. 2026;111:797–812. 原著論文

NEXT EPISODE | 03 / 12

エピジェネティック変化とは何か？

Epigenetic Alterations: Biological Memory, Gene Regulation, and the Reversibility of Aging

次回は、DNA 配列そのものを変えずに遺伝子の働きを調節するエピジェネティクスと、DNA メチル化、ヒストン修飾、Epigenetic Clock、そして Recovery Clock への展開について解説します。

© 2026 Shigeki Takemoto / MitoQure