MITO RISING Perspective | Scientific Review 2026

ミトコンドリアとＴ細胞――免疫の働き、疲弊、老化、そして回復力の新しい科学

From Mitochondrial Metabolism to T-Cell Resilience and Immune Recovery

2026 年 11 月 26 日 | 添付論文 20 報を中心とした統合レビュー

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

今回の論文群を読み解くと、ミトコンドリアとＴ細胞の関係について、従来の免疫学を大きく発展させる研究の方向性が見えてきます。

従来、ミトコンドリアはＴ細胞の活動に必要な ATP を供給する細胞小器官として理解されてきました。しかし、2024～2026 年の研究では、それだけでなく、**Ｔ細胞が活性化するか、記憶細胞になるか、疲弊するか、炎症を引き起こすかという細胞の運命そのものを制御する存在**として捉えられています。

なかでも今回注目したいのは、2026 年の *Cell* 誌と *Immunity* 誌の原著論文です。

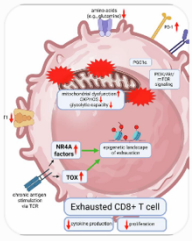


Cell｜2026年11月25日

Mitochondrial ATP promotes T cell differentiation through chromatin accessibility

ミトコンドリアによるATP産生が、クロマチン構造を変化させ、CD8陽性T細胞の細胞傷害機能に関わる遺伝子発現を促進することを示しました。

Ng et al.｜原著論文 mmc2.pdf



Immunity｜2026年5月12日

Metabolic and transcriptional plasticity supports CD8+ T cell resilience and anti-tumor immunity under nutrient stress

栄養不足で一度機能が低下したCD8陽性T細胞が、代謝と遺伝子発現を再編成することで機能を回復できることを示しました。

Scaglione et al.｜原著論文 nihms-2165325.pdf

この 2 報を組み合わせると、重要な問いが生まれます。

T 細胞の回復力とは、ATP を大量につくる能力なのか。それとも、ストレス環境に応じて代謝を変化させ、必要な免疫機能を取り戻す能力なのか？

現時点の研究からは、後者を含めて理解する必要があると考えられます。

これは、MITO RISING の Recovery Capacity Theory を免疫学へ展開するうえで、非常に重要な接点です。

1　T 細胞の運命はミトコンドリア代謝によって変わる

T 細胞は、分化段階や免疫機能に応じて、使用するエネルギー代謝経路を変えています。

T 細胞の状態	代謝上の特徴	ミトコンドリアの主な役割
ナイーブ T 細胞	比較的静止した代謝状態	生存と恒常性の維持
活性化・増殖 T 細胞	解糖系と生合成経路が増加	代謝中間体の供給、増殖支援
エフェクターT 細胞	高い代謝需要、解糖系と OXPHOS の協調	細胞傷害機能・サイトカイン産生
メモリーT 細胞	ミトコンドリア呼吸能・代謝柔軟性が重要	長期生存、再刺激応答

制御性 T 細胞（Treg）	OXPHOS が抑制機能を支える	免疫恒常性、過剰炎症の制御
疲弊 T 細胞（Tex）	状態ごとに異なる代謝障害	機能低下、ストレス適応不全との関連

ここで重要なのは、**解糖系は悪く、OXPHOS は良いという単純な二分法ではない**ことです。

たとえば活性化 T 細胞にとって、解糖系は短期間に増殖するための重要な代謝戦略です。一方、長期生存するメモリーT 細胞や組織に定着する T 細胞では、ミトコンドリア呼吸や脂質代謝の調節が重要になります。

したがって、T 細胞の代謝を評価する際には、ATP 量だけでなく、細胞の分化段階、抗原刺激、栄養環境、代謝柔軟性を同時に考える必要があります。

2　2026 年 Cell 論文：ミトコンドリアが T 細胞の遺伝子発現を制御する

Ng et al. | Mitochondrial ATP promotes T cell differentiation through chromatin accessibility

Cell, 2026, 189:7857–7875 | オンライン公開 9 月 11 日、11 月 25 日号掲載

今回の 20 報のなかでも、ミトコンドリアと T 細胞の関係を理解するうえで特に重要な論文です。

従来、ATP は細胞活動のために消費されるエネルギー通貨として説明されてきました。この研究は、**ミトコンドリア由来の ATP が、細胞核のクロマチン構造と T 細胞の機能的分化にも関係する**ことを実験的に示しています。

主要な発見

研究グループは、D−α−hydroxybutyrate（DAHB）という代謝物に注目しました。

DAHB 処理によって、CD8 陽性 T 細胞では以下の変化が認められました。

- 脂肪酸酸化に支えられた OXPHOS 由来 ATP 産生が平均 82%増加
- 解糖系由来 ATP 産生が 23%減少
- ホスホクレアチン（PCr）の増加とエネルギー転送系の変化
- BAF 複合体依存性のクロマチンアクセシビリティ上昇
- IFN-γ、Perforin などのエフェクター遺伝子発現増強

これらは実験系での変化であり、ヒトに DAHB を投与した臨床効果を示すものではありません。



元論文の Figure 4〜5 では、PCr 関連経路や BAF 複合体への介入によって、エフェクター遺伝子座のクロマチンアクセシビリティと遺伝子発現が変化することを示しています。

MITO RISING への示唆

この研究が意味するのは、ミトコンドリアが単に遺伝子発現のためのエネルギーを供給するだけでなく、**細胞内のエネルギー分配を通じて、どの免疫プログラムを実行するかに関与している**ということです。

ただし、ATP 産生量が高ければ常に抗腫瘍免疫が強い、という意味ではありません。適切な代謝状態とクロマチン制御が組み合わされることが重要です。

3　2026 年 Immunity 論文：栄養不足でも T 細胞は回復できる

Scaglione et al. | Metabolic and transcriptional plasticity supports CD8+ T cell resilience and anti-tumor immunity under nutrient stress

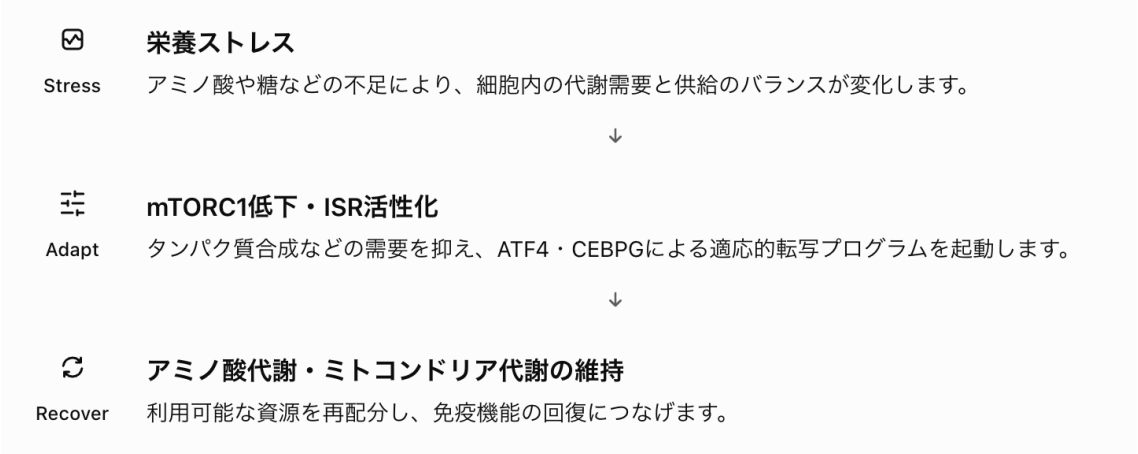
この論文は Recovery Capacity Theory と、とりわけ直接的につながる研究です。

研究グループは、栄養が制限された環境に置かれた CD8 陽性 T 細胞の変化を、時間を追って解析しました。

腫瘍細胞の培養上清を用いた実験では、6 時間後に T 細胞のサイトカイン産生が低下しました。しかし 24 時間後には、細胞内アミノ酸量と一部の免疫機能が回復しました。

つまり、**T 細胞はストレス環境で一度機能が落ちても、代謝を再編成することで機能を取り戻せる場合がある**のです。

重要な分子機構



ここで注目すべきは、ミトコンドリアのエネルギー産生能力が完全には回復していなくても、免疫機能を取り戻せるという点です。

実際、この研究ではグルタミン不足からの機能回復が観察された一方、分岐鎖アミノ酸（BCAA）不足では生存が維持されても機能回復が起こらず、糖不足では機能と生存の両方が障害されました。

これは Recovery Capacity Theory を考えるうえで重要です。

回復能力は単なるエネルギー産生能力ではなく、制限された資源をどのように再配分し、必要な機能を再獲得するかという適応能力でもある。

4　2024～2026 年の研究を結ぶ重要な分子経路

今回の論文群から、次の 6 つの研究領域が浮かび上がります。

分子・経路	T 細胞における役割	代表的な原著
NAD⁺–Sirtuin	BCAA・脂質代謝、メモリー分化、抗腫瘍機能	Hu 2025、Pang 2026
PGC–1α	ミトコンドリア新生、T 細胞活性化	Zhong 2023
TCA–α–KG–Succinate	T 細胞疲弊・代謝適応・エピジェネティクス	Ma 2025
L–2–HG–H3K27me3	疲弊 T 細胞のクロマチン状態と分化	Yang 2025
ACC1–FAO–Fusion	制御性 T 細胞の免疫抑制能力	McDonald–Hyman 2025
ISR–ATF4–CEBPG	栄養ストレスへの適応と機能回復	Scaglione 2026

4–1　NAD⁺は T 細胞の機能をどこまで支えるのか

Hu らの 2025 年研究では、SIRT7 がミトコンドリア内の BCAA 代謝酵素の脱スクシニル化に関与することが示されました。

T 細胞で SIRT7 が欠損すると、BCAA 代謝と脂肪酸代謝の異常、IFN–γ 産生の低下、疲弊の増加が生じました。

また Pang らの 2026 年研究では、NAD⁺前駆体であるニコチンアミドリボシド（NR）が、CD8 陽性 T 細胞の中央メモリーT 細胞（TCM）への分化と代謝適応を支え、実験的な養子 T 細胞療法の効果を高めました。Foxo1 関連転写プログラムの関与も示されています。

ここは NMN 研究との接点もありますが、**NR を用いた実験結果を、そのまま NMN 経口摂取のヒトでの抗腫瘍効果へ置き換えることはできません。**

4-2　T 細胞の疲弊はエピジェネティックに固定されるのか

Yang らの 2025 年 *JCI Insight* 論文では、疲弊 T 細胞で L-2-hydroxyglutarate（L-2-HG）が減少し、H3K27me3 が増加していることが報告されました。

L-2-HG への介入によって、ミトコンドリア代謝、H3K27me3、メモリー分化に変化が起こり、マウスの養子 T 細胞療法における抗腫瘍効果が高まりました。

興味深いのは、T 細胞疲弊が単なるエネルギー不足だけでは説明できないことです。

ミトコンドリア代謝の変化が、エピジェネティックな状態と結びつき、免疫機能の持続性を左右している可能性があります。

4-3　P4HA1：T 細胞の疲弊を進める代謝上の制御因子

Ma らの 2025 年 *Cancer Cell* 論文は、P4HA1 がミトコンドリアに蓄積して TCA 回路のα-KG・コハク酸代謝を乱し、CD8 陽性 T 細胞の疲弊を促進することを示しました。

P4HA1 を標的とすると、TCF1 陽性の前駆 T 細胞集団が拡大し、腫瘍局所だけでなく全身性の抗腫瘍免疫も増強しました。

この研究は、疲弊 T 細胞をただ活性化するのではなく、**長期的に免疫機能を維持できる前駆細胞集団を保つ**という新しい介入戦略につながります。

5　ミトコンドリア移植によって老化 T 細胞は回復するのか？

Headley et al. | Advanced Science 2024

Mitochondrial Transplantation Promotes Protective Effector and Memory CD4+ T Cell Response During Mycobacterium Tuberculosis Infection and Diminishes Exhaustion and Senescence in Elderly CD4+ T Cells

この論文は、MITO RISING の 4R Framework のうち、特に **Replace（補充・置換）と Recover（機能回復）**に関連します。

高齢マウスや高齢者由来 CD4 陽性 T 細胞に対して、外部からミトコンドリアを導入することで、ミトコンドリア量、代謝状態、細胞活性化、サイトカイン産生などの変化が認められました。

マウスの結核感染モデルでは、移植処理した T 細胞がエフェクター・メモリー細胞への分化を促し、防御能の改善を示しました。

ここから得られる重要な示唆は、加齢した T 細胞の機能障害の少なくとも一部が、代謝的な介入によって改善し得るということです。

ただし、実験は主に ex vivo 処理と動物モデルであり、高齢者へのミトコンドリア移植療法の臨床的有効性・長期安全性が確立されたわけではありません。

6　Treg のミトコンドリアを回復すると、免疫抑制能力が強くなる

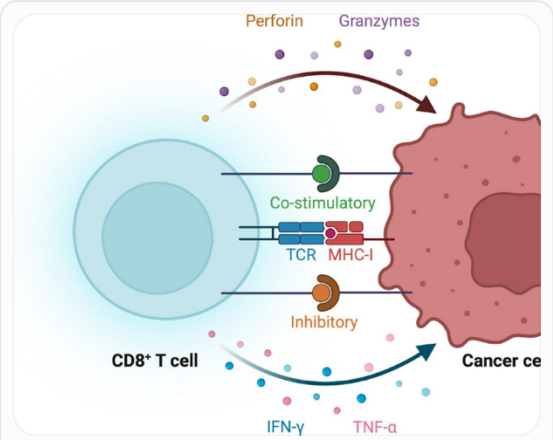
McDonald-Hyman et al. | JCI 2025

Acetyl-CoA carboxylase 1 inhibition increases Treg metabolism and graft-versus-host disease treatment efficacy via mitochondrial fusion

この研究は、T 細胞に対するミトコンドリア介入には、目的によって正反対の効果があり得ることを示しています。

ACC1 を阻害した Treg では、脂肪酸酸化、OXPHOS、ミトコンドリア融合が増加し、免疫抑制機能が改善しました。慢性 GVHD マウスでの治療効果も高まり、ヒト由来 Treg の培養実験でも抑制機能の増強が確認されました。

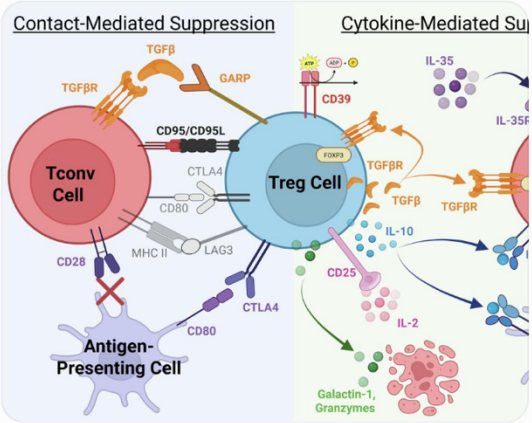
つまり、ミトコンドリア機能の改善が必ずしも免疫活性化につながるわけではありません。



CD8+ T細胞

抗腫瘍機能の維持・回復を目指す

がん免疫に重要



制御性T細胞（Treg）

過剰な免疫反応の抑制を支える

自己免疫・GVHDの制御に重要

この違いは、免疫回復医療を考えるうえで極めて重要です。

回復すべきなのは、免疫活動の大きさではなく、状況に応じて適切な免疫機能を発揮する能力です。

7　T 細胞のミトコンドリア障害が慢性炎症を生み出す

自己免疫疾患を対象とした研究も、重要な示唆を与えています。

Weyand と Goronzy による 2025 年のレビューでは、関節リウマチ（RA）患者の CD4 陽性 T 細胞で、ミトコンドリア DNA 修復障害、電子伝達系機能の低下、ATP 産生不足、TCA 回路の代謝異常が報告されています。

その結果、細胞内のクエン酸・アセチル CoA・アスパラギン酸などのバランスが変化し、T 細胞の組織侵入や TNF 産生を促す病的な代謝適応が生じると説明しています。

興味深いことに、RA では病的な T 細胞のミトコンドリア機能が低い一方、滑膜マクロファージは高代謝状態を示します。

これは、ミトコンドリア機能障害が細胞ごとに異なる病態を引き起こすことを示しています。

T 細胞における回復不全が、必ずしも免疫反応の低下だけを意味するわけではありません。**免疫防御能は低下しながら、病的炎症は持続する**という状態が起こり得るのです。

8　添付論文 20 報をどう位置づけるか

今回の文献を研究テーマ別に整理すると、次のようになります。

研究テーマ	主な論文	重要な視点
エネルギーと遺伝子発現	Ng 2026、Desousa 2023	ATP 産生速度とクロマチン制御
栄養ストレスへの適応	Scaglione 2026、Raynor 2024	代謝再編成と組織免疫
T 細胞疲弊・エピゲノム	Yang 2025、Ma 2025、Si 2024	TCA 代謝と記憶・疲弊の決定
NAD^+・アミノ酸代謝	Hu 2025、Pang 2026	Sirtuin・BCAA・メモリー分化
ミトコンドリア新生・品質管理	Zhong 2023、Kim 2023	PGC-1α、PDK、融合・分裂
ミトコンドリア移植	Headley 2024	加齢 T 細胞の機能改善
Treg と免疫恒常性	McDonald-Hyman 2025、McTernan 2022	OXPHOS と免疫抑制
組織常在性免疫	Reina-Campos 2023	CoQ、組織環境、免疫記憶
免疫老化・自己免疫	Zheng 2023、Weyand 2025	mtDNA 損傷、炎症、免疫老化
腫瘍と免疫の代謝競合	Haku ら、Chen 2024	脂質過酸化、腫瘍細胞障害
悪性 T 細胞の代謝依存性	Thandapani 2022	T-ALL の複合体 I 形成

このなかで Haku らの論文は、脂質過酸化由来の反応性アルデヒドが CD8 陽性 T 細胞の脂肪酸酸化を妨げ、疲弊を増幅する可能性を扱っています。腫瘍内 T 細胞における損傷の悪循環を研究するうえで重要です。

また、T-ALL の研究は、同じ T 細胞系列でも、悪性細胞ではミトコンドリア代謝が腫瘍生存を支える場合があることを示しています。

9　ATL・HTLV-1 研究との接点

ここからは添付論文の直接的な結論ではなく、ATL・HTLV-1 研究と Recovery Capacity Theory を結ぶための研究仮説です。

ATL の研究では、少なくとも次の二つの細胞集団を区別する必要があります。



この観点から、ATL 細胞における STAT3/5、Bcl-xL、CD30/sCD30、細胞外小胞（EV）、ミトコンドリア品質管理の関係を研究する意義があります。

さらに、抗腫瘍 T 細胞側では、ミトコンドリア膜電位、呼吸機能、疲弊関連マーカー、TCF1 陽性前駆集団などを解析することが考えられます。

重要なのは、悪性細胞と正常免疫細胞のミトコンドリアを同じ方向に活性化することが、望ましいとは限らない点です。

10　Recovery Capacity Theory を T 細胞へ展開する

今回の文献を統合して、新しい研究上の概念として次の定義を提案できます。

T-cell Recovery Capacity

T-cell Recovery Capacity is the dynamic ability of T cells to adapt their metabolism to stress, preserve cellular integrity, restore appropriate immune functions, and sustain protective memory.

T 細胞の回復力とは、ストレス環境に応じて代謝を再編成し、細胞の恒常性を保ちながら、適切な免疫機能を回復し、防御記憶を維持する動的能力である。

これは確立した医学的評価尺度ではなく、今回の研究群を統合するための作業仮説です。

ミトコンドリア回復医療の 4R Framework への対応

4R	T 細胞への応用
Repair	mtDNA 損傷、ROS、膜機能、品質管理の改善
Reprogram	NAD^+、TCA、脂肪酸酸化、エピゲノム、ストレス応答の調節
Replace	ミトコンドリア移植、機能的 T 細胞の補充・再構成
Recover	免疫機能の再獲得、記憶形成、感染・腫瘍防御の持続

このうち Recover については、単にミトコンドリア膜電位や ATP 産生が回復したかだけでは評価できません。

実際に、T 細胞が再刺激に応答し、増殖し、サイトカインを産生し、標的を認識し、長期間機能を維持できるかを確認する必要があります。

今後検証したい評価指標

評価領域	代表的指標
ミトコンドリア呼吸	Basal OCR、最大呼吸、Spare Respiratory Capacity
代謝柔軟性	OXPHOS 由来 ATP 産生、解糖系由来 ATP 産生、代謝切替能力
品質管理	ミトコンドリア膜電位、ROS、マイトファジー
T 細胞の分化	TCF1、CCR7、CD45RA/RO、CD62L
疲弊・老化関連	PD-1、TIM-3、LAG-3、TOX、CD27、CD28
免疫機能	IFN-γ、TNF、IL-2、Granzyme B、Perforin、増殖・再刺激応答

これらを T 細胞サブセット別に評価し、ストレス負荷前後と回復期で縦断的に測定することが、Recovery Capacity を検証するための基盤になると考えます。

結論　免疫老化とは、T 細胞が回復する能力の変化でもあるのか？

今回の研究群は、T 細胞の機能を理解するうえで、ミトコンドリアの役割を再評価する必要があることを示しています。

なかでも 2026 年の *Cell* 論文は、ミトコンドリア ATP とクロマチン制御の直接的な結びつきを示しました。

一方、*Immunity* 論文は、T 細胞がストレスによって一度機能を失っても、代謝を再編成することで回復し得ることを示しています。

ここから MITO RISING として提示したいのは、次の考え方です。

The future of immunology is not only about activating T cells. It is about understanding how T cells maintain, lose, and regain their functional capacity.

これからの免疫学は、T 細胞をいかに活性化するかだけでなく、T 細胞がどのように機能を維持し、失い、そして取り戻すのかを理解する医学へと発展する。

ただし、T 細胞の疲弊、細胞老化、記憶分化、免疫不全はそれぞれ異なる生物学的状態です。それらを一つの「回復力低下」に還元するのではなく、共通する代謝機構と固有の分子機構の両方を明らかにする必要があります。

MITO RISING の次の研究課題として、Mitochondrial Recovery Medicine を免疫学に接続する「T-cell Recovery Capacity」の分子基盤を定義することには、十分な科学的意義があります。

特に ATL・HTLV-1 研究の経験を生かすなら、腫瘍細胞の生存機構と、宿主免疫の回復機構を対比する研究が有望です。

そして、この分野の 2026-2027 年の研究テーマとして、次のタイトルを提案します。

MITO RISING | Scientific Research Perspective 2026-2027

Mitochondrial Control of T-Cell Fate, Exhaustion, and Recovery Capacity

From Immunometabolism to the Biology of Immune Recovery

「ミトコンドリアによるT細胞の運命・疲弊・回復力の制御——免疫代謝から、免疫回復の生物学へ」

主要原著：Ng et al., Cell 2026 ・ Scaglione et al., Immunity 2026 ・ Ma et al., Cancer Cell 2025 ・ Yang et al., JCI Insight 2025

© 2026 Shigeki Takemoto / MitoQure