

CLINIC TERRAIN

科学モノグラフ

MOTS-c：ミトコンドリア由来の代謝シグナルペプチド

本モノグラフは、内因性MOTS-cの生理と外因性MOTS-c製剤の投与を区別する。ミトコンドリアでのコード化、代謝ストレスシグナル、核移行、動物生理、および十分なヒト治療曝露研究計画の欠如を整理する。

版 5.0

7 件の参考文献

ミトコンドリアでのコード化に由来すること

エビデンスの基準日 2026-08-23

www.clinicterrain.com/ja/kenkyu/peptide/mots-c

要旨

本モノグラフは、内因性MOTS-cの生理と外因性MOTS-c製剤の投与を区別する。ミトコンドリアでのコード化、代謝ストレスシグナル、核移行、動物生理、および十分なヒト治療曝露研究計画の欠如を整理する。

主要な知見

01・分子の同一性と実体の特定

MOTS-cはミトコンドリア12S rRNA内にコードされる16アミノ酸ペプチドである。内因性MOTS-cと投与製剤は関連する科学的問題だが、エビデンスは相互交換できない。

02・ヒトでの最終検証

ヒト研究は循環MOTS-cを代謝状態、PCOS、インスリン抵抗性、筋生物学、運動と関連づける。これらの観察は内因性の生理を明らかにするが、治療効果を確立しない。

03・反対所見と因果関係の限界

エビデンス締切時点で、天然配列の外因性MOTS-cについて十分なヒト無作為化有効性試験は同定されていない。関連や運動応答は、投与製品への曝露の代わりにならない。

目次

科学的立場

分子プロファイル

因果的な裏づけの強さと外挿の限界

歴史的・国際的な研究の蓄積

2015・ミトコンドリアのコード化に関する新たな命題

2018年以降・ミトコンドリア・核間シグナルとヒト関連研究の分岐

機序と生化学に基づく推論

制約あり・内因性MOTS-cと投与MOTS-cは異なる変数である

測定済み・プリン代謝ストレスは整合的な生化学的橋渡しとなる

測定済み・機序の作用方向は組織での目的に依存する

ミトコンドリアでのコード化が最初の区別である

プリン代謝ストレスはAMPKにつながる

核移行は因果の尺度を変える

代謝シグナルは修復と同義ではない

確立していること

未解決のこと

七つのエビデンス階層

分子同一性の規則を適用する

到達可能性の規則を適用する

因果的な裏づけの強さに関する規則を適用する

ヒトでの判定に関する規則を適用する

外挿の規則を適用する

反証の規則を適用する

分子の同一性と実体の特定

生化学的機序と標的構造

In vivo薬理と曝露

統合生理学と個人の背景

ヒトでの最終検証

反対所見と因果関係の限界

科学的結論

ミトコンドリアでのコード化と同一性

葉酸回路ストレス、プリン、AMPK

ミトコンドリア・核間通信

運動と筋生物学

ヒト観察と治療上の隔たり

機序上の反証

方法、対象範囲、追跡可能性

何がこの命題を誤りと示し得るか

今後の研究課題

著者の役割と説明責任

科学的立場

本モノグラフは分子から出発し、生化学、細胞機序、曝露、統合生理学へと因果の連鎖をたどる。集団研究は、その最終段階の検証に位置づける。実際に検証された命題の評価には役立つが、分子を定義したり因果モデルを置き換えたりすることはできない。

同一性は、何が存在するかを確定する。生化学は、何が反応し得るかを明らかにする。薬理学は、その反応が成立する条件に到達できるかを明らかにする。生理学は、それに対して系がどう応答するかを示す。ヒトの統計的観察は最後に置かれ、実際に研究された投与経路、曝露、集団、アウトカムのみを判定する。

集団平均から分子を同定したり、機序を生み出したり、個人の反応を決定したりすることはできない。実証された機序であっても、示された因果段階の範囲に限定される。最終段階の研究は、特定の条件における機序の実現を支持または反証できるが、その基礎となる化学を書き換えることはできない。

分子プロフィール

12S rRNA内にコードされる16残基のミトコンドリア由来ペプチド

ミトコンドリア・核間の代謝シグナルペプチド

葉酸・プリン代謝ストレス・AICAR・AMPK・核内ストレス応答プログラム

内因性MOTS-c濃度、遺伝子型、合成ペプチドの外因性投与は異なる科学的対象である。関連研究から投与製品の薬物動態を得ることはできない。

因果的な裏づけの強さと外挿の限界

MOTS-cはミトコンドリアでのコード化と細胞の栄養感知を結び、代謝ストレス下で核へ移行しうる。

I-IIIは強固；投与ペプチドのIIIは前臨床段階

治療目的の投与はクラスD/E

ヒトの外因性曝露、免疫原性、および投与ペプチドの検証済み標的作用シグネチャー。

運動に関連する内因性シグナルは、注射が運動適応を再現したり細胞再生に有益だったりすることを証明しない。

この評価は、明示された投与経路、集団、アウトカムだけに適用される。分子の生化学的知見に順位をつけたり、その知見を生み出したりするものではない。

利益は、因果連鎖の下流で行う臨床的判断である。科学的な対象はまず作用そのものとなる。何が、どの曝露で、どの生物学的状態において変化し、どこで推論を止めるべきかを問う。

歴史的・国際的な研究の蓄積

MOTS-cは2015年に同定された。発見は新しいが、ミトコンドリア遺伝学、プリン代謝、AMPKシグナルという歴史の長い領域に属する。

発見からの期間が短いことはAICAR-AMPK-核応答の化学的整合性を損なわず、機序の精巧さからヒト外因性薬理を作り出してもならない。

2015・ミトコンドリアのコード化に関する新たな命題

ミトコンドリア12S rRNA内にコードされる16残基ペプチドの同定は科学的対象を変えた。ミトコンドリア配列は、従来の呼吸関連タンパク質やRNAだけでなく、調節ペプチドも生み出しうるようになった。[1]

2018年以降・ミトコンドリア・核間シグナルとヒト関連研究の分岐

核移行、ストレス応答性転写、運動に関連する循環中濃度、遺伝子型研究によって機序は広がった。しかし、いずれも注射された合成製剤の薬物動態を測定していない。[2,3,4,5,6]

機序と生化学に基づく推論

生化学的な命題は、臨床試験がなくても強い説明力を持ち得る。ただし、その前提、曝露、適用範囲は明確でなければならない。以下の各記述には、その根拠となる推論の種類を付記する。

制約あり・内因性MOTS-cと投与MOTS-cは異なる変数である

内因性産生、循環中の測定、ミトコンドリア遺伝子型、外因性用量は異なる生成源項を持つ。因果モデル内で相互に置き換えられない。[1,2,3]

測定済み・プリン代謝ストレスは統合的な生化学的橋渡しとなる

葉酸代謝およびプリンのデノボ合成の攪乱、AICAR蓄積、AMPK活性化は、測定可能な中間体を介してペプチド曝露をエネルギーストレス応答につなぐ。[1,4]

測定済み・機序の作用方向は組織での目的に依存する

最近の間質細胞系では、代謝シグナルとともに修復行動の障害が示された。これはAMPKへの作用やミトコンドリア由来であること自体が再生的であるという考えを直接反証する。[7]

ミトコンドリアでのコード化が最初の区別である

MOTS-cはミトコンドリア12S rRNA内の短いオープンリーディングフレームに由来する。この同一性は、ペプチドを単なる循環代謝ホルモンではなく、ミトコンドリア・核間通信の中に位置づける。[1]

プリン代謝ストレスはAMPKにつながる

実験研究はMOTS-cを葉酸回路とプリンのデノボ合成の攪乱、中間体AICARの蓄積、AMPK活性化に結びつける。これによりペプチド曝露から細胞のエネルギーストレスシグナルまで、化学的に整合した経路が形成される。[1,4]

核移行は因果の尺度を変える

代謝ストレス下でMOTS-cは核内へ入り、ストレス応答性転写プログラムと相互作用しうる。転写作用は適応を調整できるが、その方向は細胞状態、増殖需要、持続時間に依存する。[4,7]

代謝シグナルは修復と同義ではない

最近の間質細胞研究は、検討した条件でAMPKの変化を増殖低下や修復行動の障害と結びつけている。この反例は、成立する機序でも別の生物学的目的には望ましくない結果を生みうることを示す。[7]

確立していること

ミトコンドリアでのコード化に由来すること

AMPKと代謝ストレスの生物学

ヒト内因性の関連

未解決のこと

ヒト外因性薬物動態

免疫原性

対照研究による治療効果

七つのエビデンス階層

階層I-VIは、因果とその実現可能性のモデルを構築する。続いてヒトでの観察と対照臨床試験が、実際に研究された投与経路、曝露、集団、アウトカムの条件下で命題全体を検証する。試験は最終的な判定であり、分子の真実を生み出すものではない。

- I. 分子の同一性と化学：正確な配列、末端の化学構造、製剤、投与経路は何か。
- II. 生化学と標的構造：どの反応、結合事象、シグナル段階が物理的に可能か。
- III. 細胞とex vivo組織：関連する細胞や単離組織系に何が起こるか。
- IV. 動物・in vivo薬理：統合された生体内で、曝露は機序の成立条件に到達するか。
- V. 統合生理学と外挿：組織状態、フィードバック、用量、個人の生理的背景は応答をどう変えるか。
- VI. ヒト薬物動態と観察シグナル：その実体はヒトで存在し、忍容され、何らかのシグナルと関連するか。
- VII. 対照臨床試験：特定のプロトコルは、事前に定めた患者にとって重要なアウトカムを変えるか。

分子同一性の規則を適用する

内因性MOTS-c濃度、遺伝子型、合成ペプチドの外因性投与は異なる科学的対象である。関連研究から投与製品の薬物動態を得ることはできない。

到達可能性の規則を適用する

外因性投与は動物モデルで一部の代謝・運動能力アウトカムを改善する。ヒトの薬物動態、免疫原性、投与後の標的作用は依然として十分に特性評価されていない。したがってMOTS-cの決定的な曝露境界は、分子、製剤、投与経路ごとに異なる。

因果的な裏づけの強さに関する規則を適用する

MOTS-cはミトコンドリアでのコード化と細胞の栄養感知を結び、代謝ストレス下で核へ移行しうる。現在の因果的深度はi-iiが強固；投与ペプチドのiiiは前臨床段階となる。この評価は機序のどの連結が実証されたかを表し、消費者向けの格付けではなく、一般的な利益の約束に変換できない。

ヒトでの判定に関する規則を適用する

治療目的の投与はクラスD/E。この終末評価は実際に観察された集団、経路、曝露、アウトカムだけを扱い、MOTS-cの因果鎖の別の連結を格上げすることも取り消すこともない。

外挿の規則を適用する

ヒトの外因性曝露、免疫原性、および投与ペプチドの検証済み標的作用シグネチャー。運動に関連する内因性シグナルは、注射が運動適応を再現したり細胞再生に有益だったりすることを証明しない。

反証の規則を適用する

決定的な命題のいずれかが成立しなければ解釈を変える必要がある。MOTS-cについて事前に定めた検証は以下である。同一性が確認されたペプチドがプリン/AMPKシグネチャーを再現できなければ、中核機序は弱まる。投与後にヒト曝露または標的作用がなければ、治療への橋渡しは阻まれる。代謝シグナルが生じて、修復障害や細胞老化マーカー増加があれば、一般的な再生の主張は反証される。これらは結論を実際に制約する境界であり、好意的な説明の後に付け足す研究課題ではない。

分子の同一性と実体の特定

MOTS-cはミトコンドリア12S rRNA内にコードされる16アミノ酸ペプチドである。内因性MOTS-cと投与製剤は関連する科学的問題だが、エビデンスは相互交換できない。

生化学的機序と標的構造

実験研究はMOTS-cを葉酸回路ストレス、プリンのデノボ合成、AMPK活性化、グルコース利用、ミトコンドリアから核へのシグナルに結びつける。

In vivo薬理と曝露

外因性投与は動物モデルで一部の代謝・運動能力アウトカムを改善する。ヒトの薬物動態、免疫原性、投与後の標的作用は依然として十分に特性評価されていない。

統合生理学と個人の背景

MOTS-cの生物学はミトコンドリアのストレス感知を細胞質のプリン代謝、AMPK、核の適応と結びつける。応答の方向はエネルギー状態、組織、年齢、増殖需要に依存する。エネルギー節約プログラムは代謝的回復力を改善する一方、別の区画では成長や修復を制限しうる。内因性濃度と注射による曝露は別々の生理学的問題である。

ヒトでの最終検証

ヒト研究は循環MOTS-cを代謝状態、PCOS、インスリン抵抗性、筋生物学、運動と関連づける。これらの観察は内因性の生理を明らかにするが、治療効果を確立しない。

反対所見と因果関係の限界

エビデンス締切時点で、天然配列の外因性MOTS-cについて十分なヒト無作為化有効性試験は同定されていない。関連や運動応答は、投与製品への曝露の代わりにならない。

科学的結論

MOTS-cには強固な機序研究計画があるが、臨床応用への橋渡しは未完了である。信頼できるヒト研究計画では、広範なエネルギーや運動能力のアウトカムより先に、薬物動態、免疫原性、標的作用を解決すべきである。

ミトコンドリアでのコード化と同一性

MOTS-cはミトコンドリア12S rRNA内の短いオープンリーディングフレームにコードされる16アミノ酸ペプチドである。その発見は、ミトコンドリアゲノムの役割を呼吸関連タンパク質の受動的な鋳型から、細胞と個体の代謝を調整できるシグナルペプチドの供給源へと広げた。[1]

血漿や組織中で測定する内因性ペプチドと、投与する合成製剤は同じ実験ではない。疾患、年齢、運動との相関は生理的関連を確立しても、外因性MOTS-cの薬物動態や有効性を確立しない。[2,3,5]

葉酸回路ストレス、プリン、AMPK

最初の機序研究はMOTS-cを葉酸回路とプリンのデノボ合成の阻害、中間体AICARの蓄積、AMPK活性化に結びつけた。検討した条件のマウスでは、処置によりインスリン感受性が改善し、食餌誘発性肥満が抑えられた。[1]

AMPK活性化はエネルギーストレスの中心的応答であり、普遍的な利益の評価項目ではない。下流作用の方向は細胞種、栄養状態、持続時間、競合する成長・修復需要に依存する。したがって標的作用は機能に結びつける必要があり、その代用にはならない。[1,4,7]

ミトコンドリア・核間通信

代謝ストレス下でMOTS-cはAMPK依存的に核へ移行し、抗酸化応答配列の制御を含むストレス応答性転写プログラムと相互作用した。これはミトコンドリアにコードされるペプチドが核遺伝子発現を変える直接的な分子経路を示す。[4]

核移行は因果モデルを循環代謝ホルモンの範囲を超えて広げる。また、転写応答はある状態では適応を助け、別の状態では増殖や修復を損なうため、文脈別解析の必要性を高める。[4,7]

運動と筋生物学

動物研究では年齢をまたぐ身体能力の改善と、マウスの晩年の身体能力向上が認められた。同じ計画のヒト部分では、運動に伴う筋内および循環中の内因性MOTS-c変化が報告された。これは運動生理における役割を支持するが、治療的同等性は示さない。[6]

別のヒト運動実験では、運動様式に依存する循環中のミトコンドリア由来ペプチドの変化が認められた。少数例、測定法の挙動、急性の測定時点が解釈を制約する。運動応答性の内因性シグナルは、注射がトレーニング適応を再現することを確立しない。[5]

ヒト観察と治療上の隔たり

ヒト研究はPCOS、インスリン抵抗性、運動の文脈で循環MOTS-cを測定した。小規模な代謝実験では脂質注入が循環値を上昇させ、インスリンがその応答を減弱した。これらのデータは内因性ペプチドの調節を明らかにする。[2]

エビデンス締切時点で、天然配列の外因性MOTS-cに関する十分なヒト薬物動態、免疫原性、用量・曝露モデル、対照付き有効性データは確立されていなかった。これが臨床への橋渡しの主要な欠落であり、動物の運動能力やヒト関連研究では埋められない。[1,2,5,6]

機序上の反証

ヒト間葉系間質細胞を用いた最近の研究は、検討モデルでAMPK活性化とともに増殖低下、細胞老化関連遺伝子の増加、修復機能障害を報告した。これは有用な反証であり、代謝標的への作用が細胞修復を保証しなかったことを示す。[7]

この所見はMOTS-cを全面的に否定しない。細胞状態と望むアウトカムが重要だと示している。代謝柔軟性を目指す研究計画は、組織再生、がん生物学、老化細胞系で同じ効果が得られると仮定できない。[7]

方法、対象範囲、追跡可能性

本書は、選定した一次資料に基づく機序中心のモノグラフである。システマティックレビューとしての網羅性は主張しない。検索で結果が見つからないことは、作用が存在しない証拠ではない。

検索対象はPubMed/MEDLINEの一次資料、索引化されたロシア語抄録、参考文献の連鎖をたどって得られる分子同定・歴史・橋渡し研究である。言語、地域、規制上の位置づけ、雑誌の流行はエビデンスの等級ではない。

詳細に検討する12の命題単位に、2件の歴史的記録と3件の機序推論の記録が加わる。全文献群では7件の資料を引用する。

同一性 → 物理的制約 → 測定された反応または結合 → 到達可能な曝露 → 系の応答 → アウトカム。統計的有意差が機序を生み出すことはなく、機序のもっともらしさが患者のアウトカムを生み出すこともない。

引用番号は索引化された記録へ直接つながる。この文献群は本書の主張を裏づけるためのものであり、網羅的なシステマティックレビュー検索として提示するものではない。索引から閲覧できること自体が研究のエビデンス区分を高めるわけではない。

何がこの命題を誤りと示し得るか

科学的モノグラフは、機序が成立し得る理由だけでなく、どのような観察が推論を弱め、覆すかも明示しなければならない。

同一性が確認されたペプチドがプリン/AMPKシグネチャーを再現できなければ、中核機序は弱まる。

投与後にヒト曝露または標的作用がなければ、治療への橋渡しは阻まれる。

代謝シグナルが生じて、修復障害や細胞老化マーカー増加があれば、一般的な再生の主張は反証される。

今後の研究課題

有用な研究課題は、分子の同一性からアウトカムへ至る連鎖の最も弱い部分を解決する。同じ種類の観察を増やすだけではない。

初回ヒト外因性薬物動態と免疫原性

内因性ペプチドと投与ペプチドを区別する検証済み測定法

ヒト標的作用バイオマーカー

細胞老化と修復に対する文脈別の作用

対照研究による代謝・機能アウトカム

ミトコンドリアハプログループ間の配列変異の影響

著者の役割と説明責任

Clinic Terrain Clinical Intelligence Unitの臨床研究者Valentine Wibowoが、概念設計、エビデンスの統合、科学的解釈、執筆を担当した。dr. I Wayan Cahyadi Surya Distira Putra, MPHが医学的確認を行い、英語の原出版物を承認した。内部の医学的確認を独立した査読と表示するものではない。

新しい患者データの収集や、新たなヒト研究は行っていない。著者と医学的確認者は、個人的な金銭的利益相反がないことを表明する。Clinic TerrainとKlinik Pratama Cepat Sehatは臨床サービスを提供しており、その組織的な関係を開示する。

参考文献

- [1] Lee et al. Cell Metab. 2015;21:443-454.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25738459/>
- [2] Ramanjaneya et al. Clin Endocrinol. 2019;91:278-287.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31066084/>
- [3] Kumagai et al. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2021.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33554779/>
- [4] Kim et al. MOTS-c translocates to the nucleus to regulate nuclear gene expression under metabolic stress. Cell Metab. 2018.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29983246/>
- [5] D'Souza et al. Acute endurance exercise stimulates circulating mitochondrial-derived peptides in humans. J Appl Physiol. 2021.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34351816/>
- [6] Reynolds et al. MOTS-c is an exercise-induced regulator of age-dependent physical decline. Nat Commun. 2021.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33473109/>
- [7] MOTS-c activates metabolic signalling but blunts reparative function in human mesenchymal stromal cells. Stem Cell Res Ther. 2026.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/42324588/>