MITO RISING Perspective | Scientific Review 2026

なぜ、心臓は再生医療を必要とするまでに傷ついてしまうのか？

— iPS 心筋シートの臨床実装から考える、心筋細胞死・ミトコンドリア障害・回復力喪失の科学 —

2026 年 10 月 28 日 | 心筋再生医療と Recovery Capacity Theory

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

はじめに | 心臓を再生する時代に、私たちが考えるべきこと

2026 年 10 月 27 日、九州大学病院で iPS 細胞由来心筋シート「リハート」を用いた手術が実施されました。保険適用後の国内 2 例目で、九州では初めての実施です。対象となるのは、既存の薬物療法や血行再建術などでは十分な改善が得られない、虚血性心筋症による重症心不全患者です。

これは日本の再生医療にとって重要な出来事です。

しかし、私が今回考えたいのは、手術の技術的な進歩だけではありません。

なぜ、私たちの心臓は、外から新しい心筋細胞を届けなければならないほど、回復できなくなってしまうのでしょうか。

心臓は胎児期から生涯にわたって働き続けます。毎日約 10 万回も収縮を繰り返しながら、全身へ血液を送り続けています。

これほど長期間働く臓器でありながら、成人の心筋細胞は、一度大量に失われると十分に補充することができません。

ここに、心臓という臓器の根本的なパラドックスがあります。

心臓は、生涯働き続けるために高度に成熟した。しかし、その成熟と引き換えに、失われた細胞を再生する能力が極めて限定的になった。

今回の iPS 心筋シートの登場は、この生物学的な限界を外部から補おうとする挑戦です。

一方で、添付された心筋細胞死、ミトコンドリア品質管理、細胞老化、免疫代謝、ミトコンドリア移植に関する研究を統合すると、さらに深い問題が浮かび上がります。

それは、**心不全が完成する前に、心筋の回復システムそのものがどのように破綻していくのか**という問題です。

1. 心筋はなぜ、自分自身を十分に再生できないのか

成人心筋細胞は、骨格筋や皮膚、腸上皮のように、傷害後に大量の新しい細胞を供給できる組織とは異なります。

出生後の心筋細胞は、増殖中心の状態から、収縮に特化した成熟状態へ移行します。

その過程で、

- サルコメアが高度に組織化される
- T 管や筋小胞体が発達する
- Ca^{2+}制御が精密化する
- ミトコンドリアの量と機能が増大する
- 酸化的リン酸化への依存が高まる
- 細胞周期への再進入が強く制限される

という変化が起こります。

心筋細胞は、**増える能力よりも、収縮し続ける能力を優先する細胞**へと成熟するのです。

実際、添付の 2024 年の総説では、成人心筋細胞の容積の約 3 分の 1 をミトコンドリアが占め、心臓が消費する ATP の約 95%を供給すると説明されています。

この高度な専門化によって、心臓は強力なポンプとして機能できます。

しかし、心筋梗塞などで細胞が大量に失われると、失われた細胞を十分に置き換えることができず、線維性瘢痕が形成されます。

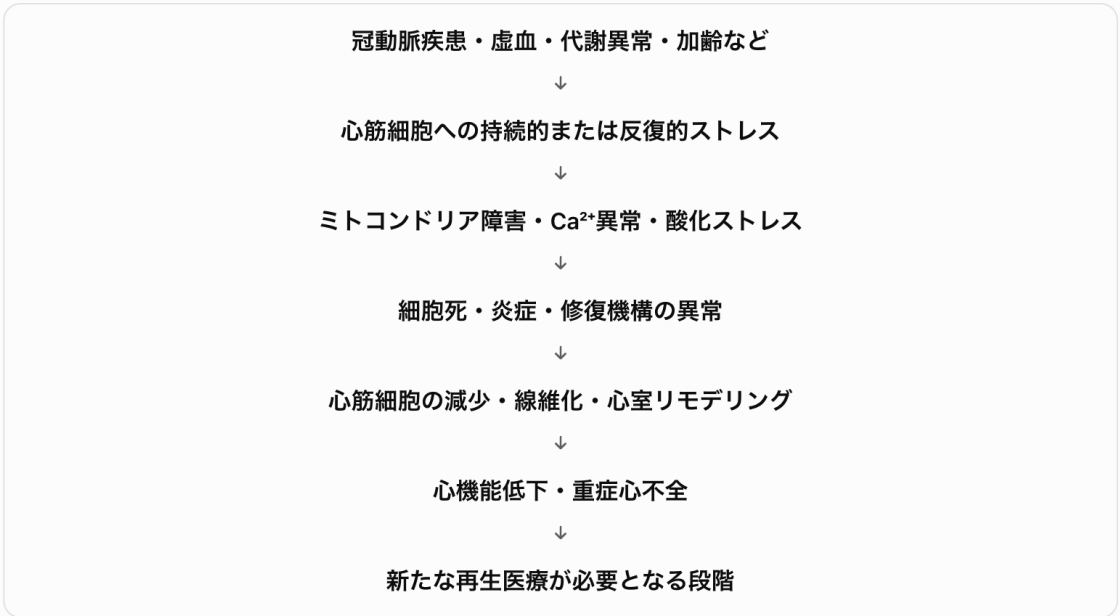
ここで重要なのは、心臓には修復能力がないわけではないことです。

心臓は傷を修復できる。しかし、修復した組織を元の収縮する心筋に戻す能力は限られている。

この「修復」と「再生」の違いが、心不全を理解する鍵になります。

2. 心不全は、ある日突然完成する病気ではない

心筋梗塞は急性の出来事ですが、その後の心不全は、多くの場合、長期間の生物学的変化の結果として成立します。



心不全への進展を模式化したもの。実際の病態は原因によって異なり、すべての患者がこの順序をたどるわけではありません。

そして、最も注目したいのは、心筋細胞が死ぬ以前の段階です。

ミトコンドリアが傷害され、ATP 産生が低下しても、心筋細胞は直ちに死ぬとは限りません。

最初は代謝を変え、収縮力を調整し、細胞内の損傷した構造を取り除きながら生存しようとします。

つまり心筋細胞は、何度も「回復」を試みているのです。

問題は、その回復が次第に不完全になることです。

私はここに、Recovery Capacity Theory を心不全に応用する重要な接点があると考えます。

心不全とは、ポンプ機能の障害であると同時に、細胞・組織・臓器レベルの回復能力が損なわれていく病態として捉え直せるのではないか。

ただし、これは心不全の確立した診断定義ではなく、複数の病態機序を統合するための理論的解釈です。

3. 心筋細胞は、なぜ死んでしまうのか？

― 心筋細胞死は、単なる酸素不足では説明できない ―

心筋梗塞では、冠動脈が閉塞することで心筋への酸素供給が途絶えます。

しかし、心筋細胞の死は、単純に酸素がなくなった結果だけではありません。

酸素不足によってミトコンドリアの ATP 産生が障害され、細胞内のイオン恒常性が破綻し、Ca^{2+}過負荷や酸化ストレスが発生します。

さらに、閉塞した冠動脈を再開通させると、酸素が再び供給されることで、逆説的に追加の細胞傷害が生じることがあります。

これが虚血再灌流障害（ischemia–reperfusion injury）です。

2019 年の *Physiological Reviews* の総説では、心筋細胞死は単一の経路ではなく、複数の制御された細胞死プログラムによって生じることが整理されています。

細胞死の形式	主な分子機構	心筋への影響
Apoptosis	BAX/BAK、cytochrome c、caspase	心筋細胞の消失
Mitochondrial necrosis	Ca^{2+}過負荷、mPTP 開口	ATP 枯渇、細胞膜破綻
Necroptosis	RIPK1、RIPK3、MLKL	炎症を伴う細胞死
Ferroptosis	鉄依存性脂質過酸化、GPX4 低下	心筋細胞膜の酸化傷害
Pyroptosis	Inflammasome、gasdermin	炎症性細胞死

これらの経路は互いに独立しているとは限らず、実際の心筋傷害では複数の経路が相互作用します。

そして、その多くにミトコンドリアが関与しています。

ミトコンドリアは、生存と細胞死の分岐点である

ミトコンドリアは ATP を作るだけではありません。

細胞がストレスに耐えて生存するのか、それとも細胞死へ進むのかを決定する重要な調節機構を担っています。

たとえば、ミトコンドリア内膜の透過性遷移孔（mPTP）が持続的に開口すると、膜電位が失われ、ATP 産生が停止し、細胞死へと進みます。

したがって、心筋細胞を守るには、血流を回復させるだけでは不十分な場合があります。

血流を戻すことと、心筋細胞が再び正常に働ける状態へ戻ることは、同じではないのです。

この違いは、Recovery Capacity Theory の重要な出発点になります。

4. 2025 年の研究が示す、心筋細胞死の新しい分子機構

今回参考にした研究の中には、心筋細胞が死に至る過程を、より具体的に説明する重要な発見があります。

4-1. Nrf3-Pitx2：酸化ストレスを増幅する転写制御

2025 年の *Circulation* に掲載された Chen らの研究は、Nrf3 という転写因子が心筋梗塞後の細胞死を増悪させることを示しました。

研究では、心筋梗塞後の心筋細胞で Nrf3 が増加し、Pitx2 の発現を抑制することで、ミトコンドリア由来の活性酸素（mtROS）が増加することが報告されています。



Nrf3 は hnRNPK および DNMT1 を介して Pitx2 プロモーターの DNA メチル化を促進し、Pitx2 の転写を抑制します。

興味深いことに、Nrf3 を欠損させると、マウスの心筋梗塞モデルでミトコンドリア ROS、アポトーシス、病的リモデリングが減少し、心機能が改善しました。

これは、心筋細胞死が単なる受動的な損傷ではなく、転写制御やエピジェネティックな変化によって増幅されることを示唆します。

つまり、**心筋細胞が死ぬ前に、細胞内の生存プログラムを守る余地がある**のです。

4-2. Scpep1-Pex3：ミトコンドリアの形が崩れると、心筋は弱くなる

2025 年の *European Heart Journal* では、Scpep1 というリソソーム関連酵素が心筋梗塞後のミトコンドリア障害を促進することが報告されました。

Scpep1 は Pex3 の分解を促進し、ミトコンドリアの過剰な分裂とエネルギー産生障害を引き起こします。

Scpep1 を欠損させる、あるいは阻害すると、マウスの心筋梗塞モデルでミトコンドリアの形態とエネルギー代謝が改善し、心筋細胞死が減少しました。

ここから分かるのは、ミトコンドリアの機能は、その数だけでなく、形態やネットワーク構造にも依存するということです。

ミトコンドリアの分裂（fission）は本来、品質管理に必要な生理的過程です。しかし、過剰な分裂や融合との不均衡は、エネルギー産生を障害します。

4-3. Ferroptosis：鉄と脂質過酸化による心筋細胞死

もう一つ注目したいのが、フェロトーシス（ferroptosis）です。

2023 年の *Scientific Reports* では、特定の酸化ストレス条件で、Bach1–HO-1 経路の変化によってミトコンドリア内の鉄が増加し、脂質過酸化と心筋細胞死が促進されることが示されました。

特に重要なのは、HO-1 のミトコンドリアへの移行と、ミトコンドリア内の鉄過剰蓄積です。

この研究は、HO-1 が常に心筋保護的に働くわけではないことも示唆しています。

HO-1 は一般に抗酸化・細胞保護作用を持つ分子として知られていますが、ヘム分解による鉄の遊離が過剰になる条件では、むしろフェロトーシスを促進し得ます。

したがって、心筋を守るには単純に抗酸化作用を高めるのではなく、鉄代謝、ROS 産生、GPX4 による脂質過酸化防御のバランスを考える必要があります。

これらの研究を統合すると、心筋細胞死には複数の介入可能な分子機構が存在することが分かります。ただし、これらの標的への介入は主として前臨床段階であり、現時点で心筋梗塞患者への有効性が確立された治療ではありません。

5. 心筋は、傷ついたミトコンドリアを修理できなくなる

— Mitophagy Failure という問題 —

ミトコンドリアは、日々損傷を受けています。

しかし、健康な細胞では、傷ついたミトコンドリアを取り除き、新しいミトコンドリアを作ることで機能を維持しています。

この仕組みには、ミトコンドリアの分裂・融合、mitophagy、biogenesis が関与します。

ところが、心筋梗塞後には、この品質管理機構自体が障害されることがあります。

2020 年の *Theranostics* の研究では、心筋梗塞後にミトコンドリアとリソソームの接触異常が生じ、リソソームが肥大し、損傷ミトコンドリアの除去が妨げられることが示されました。

TBC1D15 を介した Fis1/RAB7 の制御を改善すると、mitophagy flux が回復し、マウスの心筋傷害が軽減しました。

ここで重要なのは、mitophagy の活性化と、mitophagy が最後まで完了することは異なるという点です。

損傷したミトコンドリアを認識しても、それをリソソームで分解できなければ、細胞内に不良ミトコンドリアが蓄積します。

その結果、さらに ROS が増加し、細胞障害が進行する可能性があります。

一方、2024 年の *BMC Cardiovascular Disorders* の研究では、虚血再灌流条件における mitophagy の活性化が、SLC7A11/GSH/GPX4 経路の抑制とフェロトーシス促進に関連することが報告されました。

この二つの研究は矛盾しているように見えますが、mitophagy の作用が、傷害の程度、時間経過、代謝状態、分解フラックスの維持によって異なる可能性を示しています。

重要なのは、mitophagy を一律に増やすことではなく、適切な品質管理サイクルを維持することです。

6. 心筋の回復には、免疫細胞も必要だった

― 心筋細胞とマクロファージは、一緒に心臓を守っている ―

心筋の回復を考えるとき、心筋細胞だけを見ていては十分ではありません。

2020 年の *Cell* に掲載された Nicolás-Ávila らの研究では、心筋細胞が損傷したミトコンドリアを含む exopher を細胞外へ放出し、心臓常在マクロファージがそれを取り込んで処理することが示されました。

マクロファージを除去すると、ミトコンドリアの品質低下、inflammasome の活性化、心機能障害が生じました。

つまり、心筋のミトコンドリア品質管理は、心筋細胞内部だけで完結していないのです。



さらに 2024 年の *Cell Death & Differentiation* では、TREM2 陽性マクロファージが、死細胞の除去（efferocytosis）と代謝再プログラムを通じて、心筋梗塞後の修復を促進することが報告されました。

この研究では、SLC25A53 を介するミトコンドリア NAD^+ 輸送の変化と、itaconate 産生の増加が重要な機構として示されています。

ここから導かれるのは、心筋の回復能力は心筋細胞単独の性質ではなく、免疫細胞との協調によって成立しているという理解です。

7. ミトコンドリアを補うことで、回復力を取り戻せるのか

この問いに対して、今回の添付論文の中で特に興味深いのが、2025 年の *Advanced Science* と *PNAS* の研究です。

Advanced Science の研究では、健康なミトコンドリアをマクロファージに導入することで、修復型の性質を持つマクロファージを作製しました。

これを心筋梗塞モデルのマウスに投与すると、心機能が改善し、線維化やアポトーシスが減少しました。

さらに、一部の移植ミトコンドリアがマクロファージから心筋細胞へ移動することも観察されました。

一方、*PNAS* の研究では、間葉系幹細胞由来ミトコンドリアを微小ゲル小胞に封入し、傷害心筋細胞へ届ける方法が開発されました。

ラットの心筋梗塞モデルでは、ミトコンドリア機能、心筋細胞の生存、心機能の改善が報告されています。

これらの研究は、再生医療に新しい可能性を提示しています。

従来は、失われた心筋細胞を新しい心筋細胞で補うことが中心でした。

しかし、別の方向から見ると、**まだ生きている心筋細胞や修復を担う免疫細胞のミトコンドリア機能を回復させる**ことも、重要な治療戦略になり得ます。

もちろん、ミトコンドリア移植は現在の標準的な心不全治療ではありません。ヒトでの有効性、安全性、投与方法、長期的な影響など、解決すべき課題は残されています。

また、今回の iPS 心筋シートの臨床効果がミトコンドリア移送によって生じると証明されたわけでもありません。

8. なぜ、心臓は「回復できない状態」へ進んでしまうのか

― Cardiac Recovery Failure：心不全を回復サイクルの破綻として捉える ―

ここまでの研究を Recovery Capacity Theory の視点で統合すると、心不全の進展を次のように考えることができます。



このモデルで重要なのは、心筋細胞の障害が一度起こって終わるのではなく、回復しきれなかった損傷が次の損傷を受けやすい状態を作るという点です。

心筋梗塞後に生き残った心筋細胞は、失われた細胞の分まで収縮を担おうとします。

すると、残存心筋への機械的負荷が増加します。交感神経系やレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系の活性化も、初期には循環を維持する代償機構として働きますが、慢性的には心肥大、線維化、代謝異常、さらなる心機能障害を促進します。

こうして、もともとは生存を守るための代償反応が、長期的には病態を悪化させる方向へ転じることがあります。

私はこの現象を、次のように表現したいと思います。

Heart failure may emerge when the burden of injury persistently exceeds the heart's capacity for recovery.

心不全は、傷害の負荷が心臓の回復能力を持続的に上回るときに成立する病態として理解できるのではないか。

これは既存の心不全病態生理を置き換える定義ではありません。ミトコンドリア、免疫、細胞死、組織修復を一つの時間軸で結び直すための仮説です。

9. 心筋細胞は死んでいないのに、なぜ心臓は働けなくなるのか

— Viable but Dysfunctional Myocardium という重要な存在 —

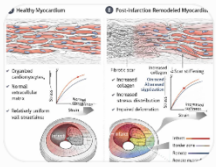
ここで、iPS 心筋シートの必要性を考えるうえで、非常に重要な区別があります。

心不全の心臓には、少なくとも二つの異なる状態の心筋が存在します。

一つは、すでに不可逆的に失われた心筋です。

もう一つは、**まだ生きているけれど、十分に収縮できなくなった心筋**です。

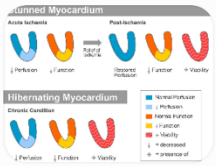
後者には、虚血性心疾患における hibernating myocardium（冬眠心筋）や stunned myocardium（気絶心筋）などの概念が含まれます。



Irreversibly Lost Myocardium

不可逆的に失われた心筋

壊死した心筋が瘢痕組織に置き換わり、収縮機能を担えなくなった状態です。失われた心筋を補う再生医療の重要な対象となります。



Viable but Dysfunctional Myocardium

生きているが、機能が低下した心筋

心筋細胞が生存していても、虚血、代謝異常、Ca^{2+}制御障害などによって収縮力が低下している状態です。原因によっては血行再建や適切な治療で改善する余地があります。

この区別は、臨床的にも極めて重要です。

すでに失われた心筋を、薬物療法だけで元の心筋細胞に戻すことは困難です。

しかし、生存している心筋細胞の機能障害には、回復可能な部分が存在します。

ここで 2024 年の *JCI Insight* の研究が参考になります。

Visker らは、心筋虚血再灌流モデルで、ミトコンドリアへのピルビン酸輸送を担う MPC の機能が心筋の生存に重要であることを示しました。

さらに、MCT4 阻害によってピルビン酸のミトコンドリア酸化を促進すると、ROS、ミトコンドリア膜電位、Ca^{2+}恒常性が改善し、前臨床モデルで心筋の救済と心機能改善が認められました。

つまり、心筋細胞を新しく作らなくても、**残っている心筋の代謝機能を立て直すことで、心筋の機能を改善できる可能性**があります。

ただし、MCT4 阻害は現時点で心不全の確立した臨床治療ではありません。

この考え方は、以前からの総説で提唱してきた二つの戦略と一致します。

Replace what was lost. Recover what remains.

失われたものを補い、残っているものを回復させる。

10. iPS 心筋シートは、この回復不全のどこに介入するのか

ここで、2026 年に臨床実装が始まった iPS 細胞由来心筋シートへ戻ります。

「リハート」は、iPS 細胞から作製した心筋細胞をシート状にして心臓の表面へ移植する治療です。

その作用機序として重要なのは、移植細胞が周囲へ分泌する因子による血管新生や組織保護です。

現時点では、移植したシートが大量の新しい収縮心筋として既存心筋と電気的に結合し、失われた心筋を直接置き換えることが主要作用であると確立しているわけではありません。

この点は、心筋シートと心筋球などの異なる移植方式を区別して考える必要があります。

心筋シートの臨床応用は、単純な細胞補充というより、**移植細胞の分泌機能を利用して、傷害された心筋の局所環境を改善する治療**として理解することが重要です。

三つの作用機序を整理する

作用機序	目標	科学的な位置づけ
Cell Replacement	失われた心筋を補充する	心筋再生医療全般の重要な戦略
Paracrine Signaling	血管新生・細胞保護・組織修復を促進する	心筋シートの主要な作用機序として想定されている
Mitochondrial Communication	ミトコンドリアや関連物質を介して細胞機能を支援する	心筋シートでは直接的検証が必要な仮説

ここで、今回の総説の中心的な問いが生まれます。

iPS 心筋シートが周囲の傷害心筋を助けるとき、その作用の一部にミトコンドリア・コミュニケーションが関与している可能性はないだろうか。

この仮説は、2025 年の *Advanced Science* と PNAS の研究から考える価値があります。

前者ではミトコンドリアを導入したマクロファージが心筋修復を促進し、後者ではミトコンドリアを封入した小胞が傷害心筋細胞の機能を改善しました。

ただし、これらは心筋シートそのものを用いた作用機序の証明ではありません。

また、細胞外小胞にミトコンドリア関連タンパク質や mtDNA が含まれることと、機能を持つ完全なミトコンドリアが移送され、受容細胞に長期的に組み込まれることも、区別しなければなりません。

11. では、なぜもっと早い段階で回復させられないのか

私は、ここが今回の考察で最も重要な問題だと思います。

心不全が重症化してから、新しい心筋細胞を移植する。

これは素晴らしい医学的進歩です。

しかし、その一方で、なぜ心筋細胞が不可逆的に失われるまで、私たちは十分に介入できなかったのでしょうか。

もちろん、現在の循環器医療には、心筋梗塞の早期再灌流、冠動脈疾患の危険因子管理、心不全の薬物療法、デバイス治療、心臓リハビリテーションなど、有効性が確立された介入があります。

それでも、心不全の発症や進行を完全に防ぐことはできません。

その理由の一つは、心筋の傷害と回復が、現在の臨床指標では十分に捉えきれない可能性があることです。

たとえば、左室駆出率（LVEF）が保たれていても、拡張機能障害、運動耐容能低下、代謝異常などが存在することがあります。

BNP や NT-proBNP は心負荷を評価する重要な指標ですが、ミトコンドリア品質管理や細胞修復能力そのものを直接測定するわけではありません。

ここで、Recovery Capacity Theory に基づく新しい研究課題が生まれます。

心筋の回復力を、機能低下が不可逆的になる前に測定できないか

私は、以下のような多層的評価が必要だと考えます。

評価する階層	候補となる指標
心臓の機能	LVEF、GLS、拡張機能、心肺運動負荷試験
心筋の傷害	高感度トロポニン、心臓 MRI による線維化評価
心臓への負荷	BNP、NT-proBNP
代謝・ミトコンドリア	心臓のエネルギー代謝画像、研究用代謝指標

炎症・修復	炎症マーカー、免疫細胞の表現型
動的回復能力	運動負荷後の心拍・酸素摂取・機能回復の時間経過

ただし、これらを統合した「Cardiac Recovery Capacity Score」は、現時点で確立した臨床検査ではありません。

研究仮説として、その測定妥当性、再現性、予後予測能を検証する必要があります。

特に重要なのは、安静時の一回の測定だけではなく、**一定の負荷を与えた後、どれだけ速く、どれだけ完全に元の機能へ戻れるか**という動的評価です。

12. 心不全パンデミックの中で、再生医療をどう位置づけるべきか

ここまでの議論を臨床へ戻すと、心不全医療には三つの異なる目標があると考えられます。

第 1 段階｜心筋を失わない

冠動脈疾患、高血圧、糖尿病、脂質異常症などの危険因子を管理し、心筋梗塞や心不全の発症を予防する。エビデンスに基づく予防医療が中心です。

第 2 段階｜残っている心筋を守り、回復させる

心不全の標準薬物療法、血行再建、心臓リハビリテーションなどによって、心負荷を軽減し、残存心筋の機能改善を目指す。ミトコンドリア標的治療は今後の研究領域です。

第 3 段階｜失われた機能を補う

標準治療でも十分な改善が得られない選択された重症心不全患者に対して、iPS 細胞由来心筋シートなどの再生医療を検討する段階です。心臓移植や補助人工心臓なども、患者の病態に応じた重要な選択肢となります。

この三つの段階は、互いに対立するものではありません。

予防医療は再生医療を否定しません。再生医療も、予防医療や既存の心不全治療に取って代わるものではありません。

むしろ、**心筋を失わないこと、残された心筋を回復させること、そして必要な場合には失われた機能を補うこと**を、一つの連続した医療として捉える必要があります。

ここで、2026 年 10 月 27 日に九州大学で実施された iPS 心筋シート手術の意味が、さらに明確になります。

これは、重症心不全に対する新しい治療選択肢が臨床に加わったことを示しています。

しかし同時に、そこまで心臓が傷ついてしまう前に、何ができたのかという問いを、私たちに投げかけています。

13. 高齢者医療では、「再生」よりも「残された回復力」が重要になることがある

私が日々診療している高齢者施設では、心不全は単独で存在することが少なくありません。

慢性腎臓病、貧血、心房細動、糖尿病、サルコペニア、低栄養など、複数の問題が重なっています。

こうした患者さんでは、心臓だけを改善しても、必ずしも全身の機能が元に戻るわけではありません。

心拍出量が改善しても、筋肉が弱っていれば歩けない。

浮腫が軽減しても、腎機能が低下していれば体液管理は難しい。

心不全の症状が改善しても、栄養状態や身体活動性が回復しなければ、日常生活の自立にはつながらないことがあります。

つまり、ここにはもう一つの重要な問題があります。

Cardiac Recovery と Whole-body Recovery は、同じではない。

心臓の回復と、患者さん全体の回復は、必ずしも一致しないのです。

だからこそ、高齢者の心不全医療では、LVEF や BNP だけでなく、歩行能力、食事、睡眠、認知機能、生活の質、そして本人が何を大切にしているかを評価する必要があります。

これは、回復可能性が低下した患者さんに対して、すべての機能を元通りにすることを求めるという意味ではありません。

むしろ、回復が難しい状況では、苦痛を軽減し、残された機能を守り、その人らしい生活を支えることが重要になります。

ここでいう Recovery Capacity は、単に細胞を再生する能力だけではなく、**人間が生活を取り戻す能力**という、より広い意味を持つことになります。

14. Recovery Capacity Theory から見た、新しい心不全研究の方向性

今回の論文群を統合すると、今後の研究課題は大きく四つに整理できます。

① 心筋細胞が不可逆的に死ぬ前の段階を見つける

現在の心不全医療では、心機能低下や心筋傷害を検出する技術が発達しています。

しかし、ミトコンドリア品質管理の障害や、細胞の回復能力の低下を、臨床で直接評価する方法はまだ限られています。

今後は、心筋細胞の代謝機能、ミトコンドリアの酸化還元状態、細胞死関連シグナル、炎症・修復反応を統合し、不可逆的な心筋喪失に至る前の変化を捉える研究が重要になります。

② ミトコンドリアを「増やす」だけではなく、品質管理を正常化する

心筋のミトコンドリア障害には、ATP 産生低下だけでなく、過剰な分裂、mitophagy flux の障害、リソソーム機能異常などが関与しています。

したがって、単純にミトコンドリアの量を増やすことが、必ずしも回復につながるとは限りません。

Quality Control → Repair → Removal → Biogenesis

という一連の過程を、適切に維持することが重要です。

③ 免疫細胞との協調を回復させる

心筋細胞の生存には、マクロファージによる損傷物質の除去や炎症の収束が重要です。

今後は、心筋細胞だけでなく、マクロファージ、血管内皮細胞、線維芽細胞などを含めた組織全体の回復機構を研究する必要があります。

特に、炎症が適切に終結しない状態が、どのように線維化や慢性心不全へ移行するのかは、重要な研究課題です。

④ 再生医療の効果を「細胞の生着」だけで評価しない

iPS 細胞由来心筋シートや心筋球などの再生医療では、移植細胞の生着だけでなく、周囲の心筋細胞への影響も評価する必要があります。

具体的には、血管新生、心筋細胞の生存、線維化、炎症、代謝機能、心機能、運動耐容能などを総合的に検討することが重要です。

さらに研究段階では、ミトコンドリア関連小胞の移送や、受容細胞のミトコンドリア機能の変化を追跡することで、これまで十分に検証されていなかった作用機序を明らかにできる可能性があります。

15. MITO RISING Perspective | 心不全を「回復能力の喪失」から再定義する

ここまでの議論を踏まえ、私は一つの仮説を提示したいと思います。

従来、心不全は心臓の構造的・機能的異常によって生じる臨床症候群として理解されてきました。

この定義は現在も重要であり、変える必要はありません。

しかし、その背後にある生物学的過程を、もう一段深く考えることはできないでしょうか。

心筋細胞は、虚血や代謝ストレスを受けても、すぐに死ぬわけではありません。

ミトコンドリアを修理し、傷ついたものを除去し、新しいものを作り、周囲の細胞から支援を受けながら、生存と機能の維持を試みています。

ところが、ストレスが持続し、品質管理が障害され、炎症が遷延し、細胞死が増加すると、回復しきれない損傷が蓄積していきます。

そして成人心筋では、失われた心筋細胞を十分に補充できません。

その結果、線維化とリモデリングが進み、心機能が低下していきます。

この過程を、私は次のように捉えたいと思います。

Heart failure is not merely a failure of contraction. It may also represent a progressive failure of the biological systems that sustain cardiac recovery.

心不全は、単なる収縮機能の障害ではない。心臓の回復を支える生物学的システムが、次第に機能を失っていく過程としても理解できるのではないか。

この考え方は、心不全のすべてをミトコンドリア障害だけで説明するものではありません。

心不全には虚血、弁膜症、高血圧、不整脈、心筋症、炎症、加齢、腎機能障害など、さまざまな原因が存在します。

しかし、それらの異なる原因が、最終的に心筋の代謝異常、細胞傷害、修復不全、リモデリングという共通の経路へ収束する可能性があります。

ここに Recovery Capacity Theory の意義があると考えます。

まとめ｜心臓を再生する時代に、心臓を失わない医学を考える

2026 年 10 月 27 日、九州大学病院で国内 2 例目となる iPS 細胞由来心筋シート手術が行われました。

この出来事は、心筋再生医療の新しい時代を象徴しています。

失われた心筋の機能を補うために、iPS 細胞から作製した心筋細胞を利用する。

かつては夢のように思われていた治療が、実際の患者さんに届けられ始めています。

しかし私は、このニュースを見ながら、もう一つの問いを考えています。

なぜ、そこまで心臓が傷ついてしまったのだろうか。

なぜ心筋細胞は死んでしまうのか。

なぜミトコンドリアは修復できなくなるのか。

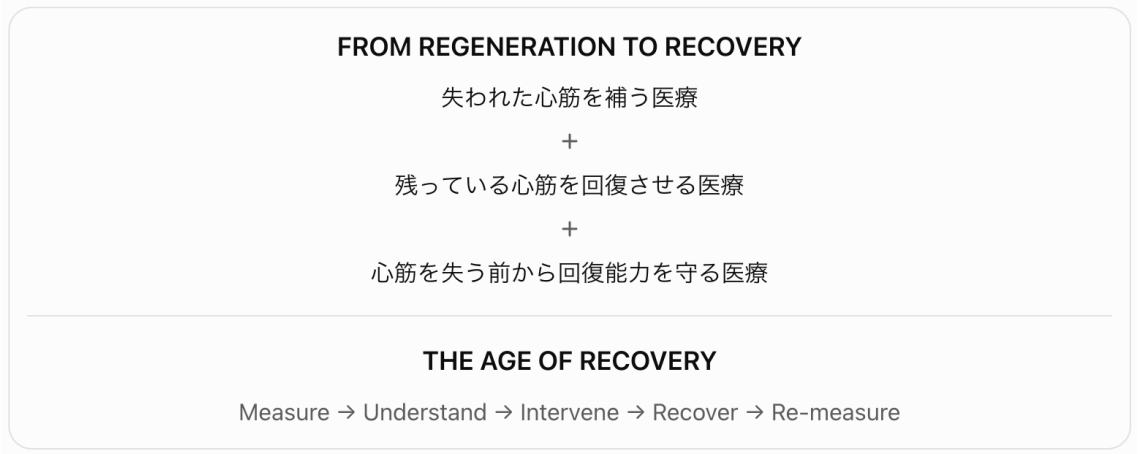
なぜ炎症は終わらないのか。

なぜ傷ついた組織は、元の機能を取り戻せないのか。

そして、なぜ私たちは、不可逆的な心筋喪失に至る前に、その回復能力の低下を十分に捉えられないのか。

これらの問いは、再生医療の価値を否定するものではありません。

むしろ、再生医療の発展によって、初めて明確になってきた新しい医学的課題なのだと思います。



最先端の再生医療が必要な患者さんには、その治療を届ける。

一方で、心不全になる前から、心筋を守る。

心不全になった後も、残されている心筋の機能をできる限り回復させる。

そして、回復が難しくなった患者さんには、苦痛を和らげ、本人らしい生活を支える。

このすべてが、これからの心不全医療に必要なのではないでしょうか。

最後に、今回の考察を一文にまとめたいと思います。

The ultimate goal of cardiac medicine is not only to regenerate what has been lost, but also to preserve and restore the capacity to recover before it is lost.

心臓医療の究極の目標は、失われた心筋を再生することだけではない。回復する能力が失われる前に、それを守り、取り戻すことである。

MITO RISING | From Regeneration to Recovery.

本稿は、心筋細胞死、ミトコンドリア機能、細胞老化、免疫修復、再生医療に関する研究を統合した科学的考察です。Recovery Capacity Theory および Cardiac Recovery Failure Model は研究仮説であり、現時点で確立された心不全の診断体系や治療指針ではありません。

© 2026 Shigeki Takemoto / MitoQure