MITO RISING Educational Series

EPISODE 10 / 12 | INTEGRATIVE HALLMARKS OF AGING

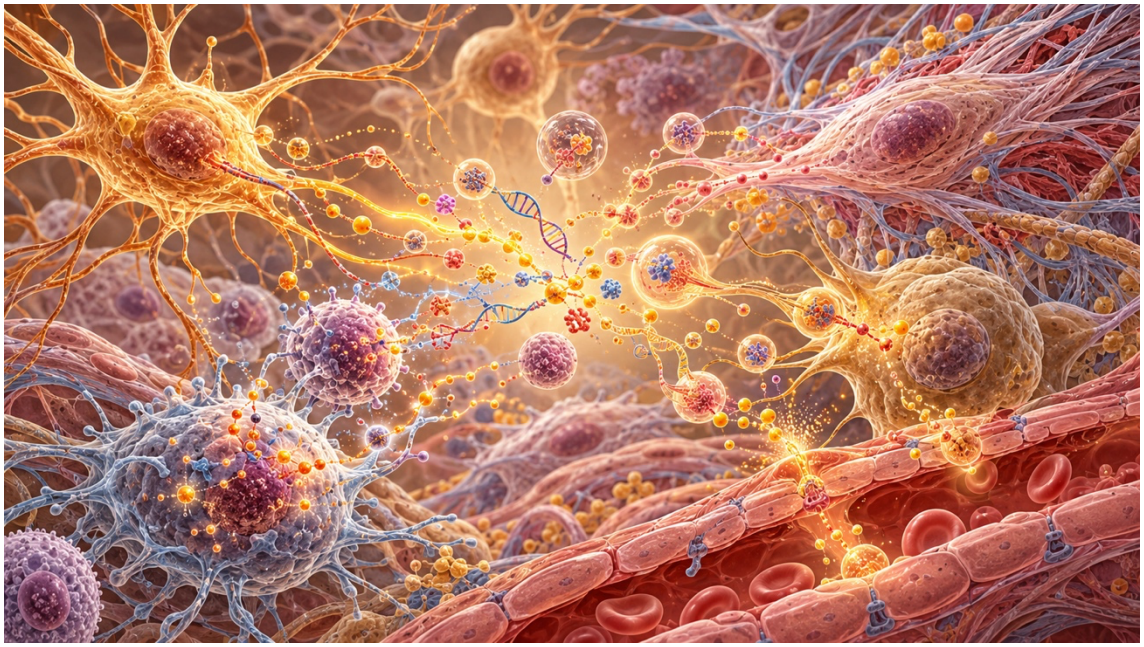
細胞間コミュニケーションの変化とは何か？

― なぜ細胞が生きていても、組織全体は回復できなくなるのか？ ―

Altered Intercellular Communication: Inflammaging, Extracellular Vesicles, Tissue Networks, and Recovery Failure

2026 年 11 月 16 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｜生命は、細胞同士の対話によって成り立っている

私たちの身体には、数十兆個もの細胞が存在しています。

心臓では心筋細胞が拍動し、脳では神経細胞が情報を伝え、骨髄では造血幹細胞が新しい血液細胞を生み出しています。

しかし、これらの細胞は単独で働いているわけではありません。

免疫細胞、血管内皮細胞、線維芽細胞、神経細胞、幹細胞などが、絶えず情報を交換しながら組織の恒常性を維持しています。

例えば、皮膚に傷ができると、その場所の細胞が危険信号を発します。

免疫細胞が集まり、損傷した細胞や異物を取り除きます。

その後、炎症を終息させるシグナルが働き、線維芽細胞や上皮細胞が組織を修復します。

つまり、傷が治るためには、一つひとつの細胞が正常に働くだけでは十分ではありません。

どの細胞が、いつ、どこで、何をすべきかを、互いに伝え合う必要があるのです。

ところが、年齢を重ねると、この細胞間の情報交換が変化します。

必要なシグナルが十分に届かなくなる一方で、炎症を促すシグナルが過剰に持続する場合があります。

そして、細胞間の連携が乱れることで、組織の維持・修復・再生能力が低下する可能性があります。

この現象が、**Altered Intercellular Communication（細胞間コミュニケーションの変化）**です。

今回は、老化の 12 の特徴の第 10 回として、この仕組みを詳しく考えます。

1. 細胞間コミュニケーションとは何か？

細胞間コミュニケーションとは、細胞が化学物質、膜表面の分子、電気信号、機械的刺激などを介して情報を交換する仕組みです。

細胞同士が直接接触する場合もあれば、離れた臓器の間で情報を交換する場合もあります。

情報伝達の形式	主な仕組み	代表例
Endocrine	ホルモンが血液を介して遠隔組織へ作用	インスリン、IGF-1
Paracrine	近隣の細胞へ分泌因子が作用	サイトカイン、成長因子
Autocrine	分泌した因子が同じ細胞自身に作用	IL-6 などの自己増幅性シグナル
Juxtacrine	細胞膜同士の接触による情報伝達	Notch-Delta
Gap Junction	隣接細胞間で小分子やイオンを交換	Connexin を介した伝達
Extracellular Vesicles	膜小胞による分子の運搬	EV、エクソソーム
Neural Signaling	神経活動による情報伝達	神経伝達物質、自律神経

こうした仕組みにより、私たちの身体は多様な細胞の活動を統合しています。

重要なのは、細胞間コミュニケーションが単に信号を送るだけの仕組みではないことです。

受け取る細胞が適切に反応し、その反応を必要な時期に終了することも含まれます。

2. なぜ細胞間コミュニケーションは老化によって変化するのか？

2013 年の *The Hallmarks of Aging* では、神経・内分泌・免疫・炎症などの情報伝達異常が、老化に関わることが整理されました。

2023 年の *Cell* 総説では、加齢に伴う情報伝達の変化が、細胞間ネットワークのノイズを増加させ、恒常性維持と適応的なストレス応答を障害する可能性が論じられています。

ここでいうノイズとは、必要な情報が適切な時期・場所に伝わらなくなることや、本来は短時間で終息すべきシグナルが持続することなどを含みます。

老化によって変化する五つの要素



これらは理解のための作業分類であり、すべての細胞・臓器で同じ変化が生じるわけではありません。

それでも、細胞間コミュニケーションの異常を単純なサイトカインの増減としてではなく、情報伝達システム全体の変化として捉えることは重要です。

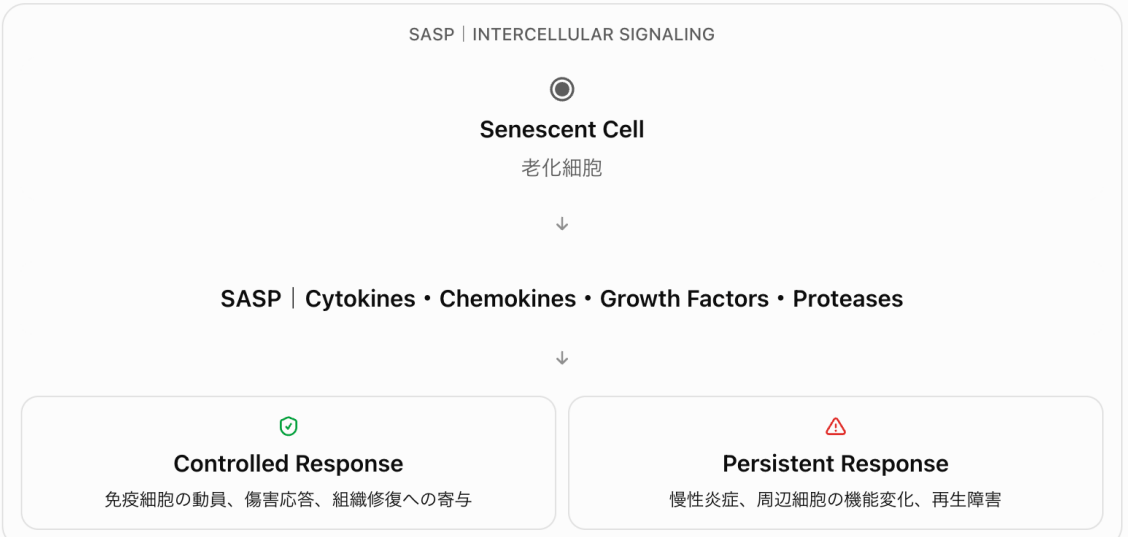
3. SASP｜老化細胞は周囲の細胞の働きを変えてしまう

Episode 08 では、細胞老化が必ずしも悪い現象ではないことを学びました。

一時的な細胞老化は、がん抑制や組織修復を助ける場合があります。

しかし、老化細胞が長期間残ると、SASP（Senescence-Associated Secretory Phenotype）を通じて周囲の細胞へ影響します。

SASP には IL-6、IL-8、CCL2、各種成長因子、MMP などが含まれます。



重要なのは、SASP の効果が分泌量だけでは決まらないことです。

細胞種、分子の組み合わせ、分泌期間、受容細胞の状態、周囲の組織環境などが影響します。

例えば、一過性の SASP は修復に必要な免疫細胞を動員する一方、慢性的な SASP は炎症を持続させる場合があります。

この違いは、**正常な組織修復と慢性的な修復不全を分ける重要な要因**です。

4. Inflammaging | 炎症は、細胞間コミュニケーションの異常でもある

Inflammaging（炎症性老化）は、加齢に伴う慢性的な低度炎症を指す概念です。

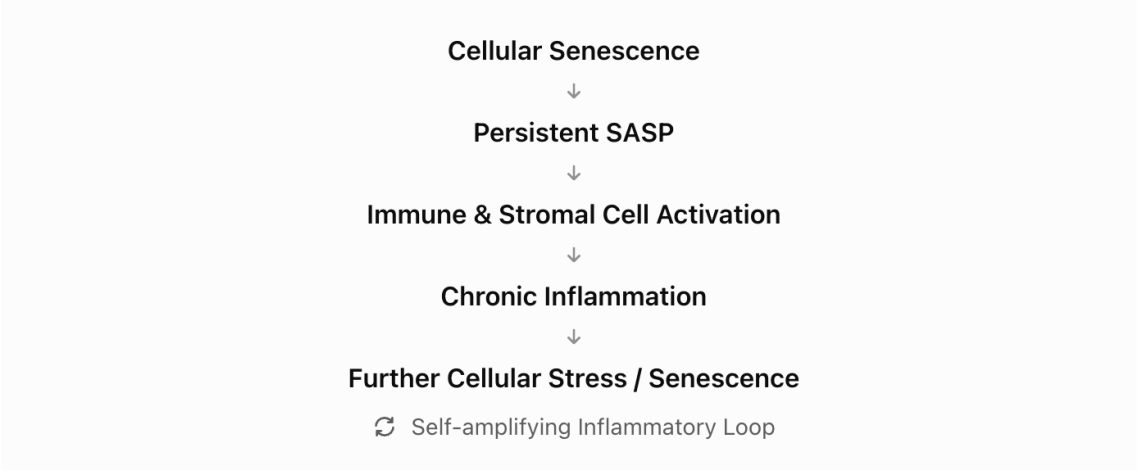
以前の資料では、老化細胞からの炎症性シグナルや、NF-κB、CDC42 などの関与が紹介されていました。

この内容は、現在の細胞間コミュニケーション研究とも接点があります。

例えば、免疫細胞、老化細胞、脂肪細胞、血管内皮細胞などが炎症性シグナルを交換することで、全身の代謝・免疫環境が変化する場合があります。

2025 年の *Nature Reviews Drug Discovery* 総説では、免疫老化と組織環境の変化が相互に影響し合うことが強調されています。

細胞老化と慢性炎症の悪循環



ただし、Inflammaging のすべてを SASP だけで説明することはできません。

感染、代謝異常、腸内細菌叢、組織損傷、免疫細胞の機能変化など、複数の要因が関係します。

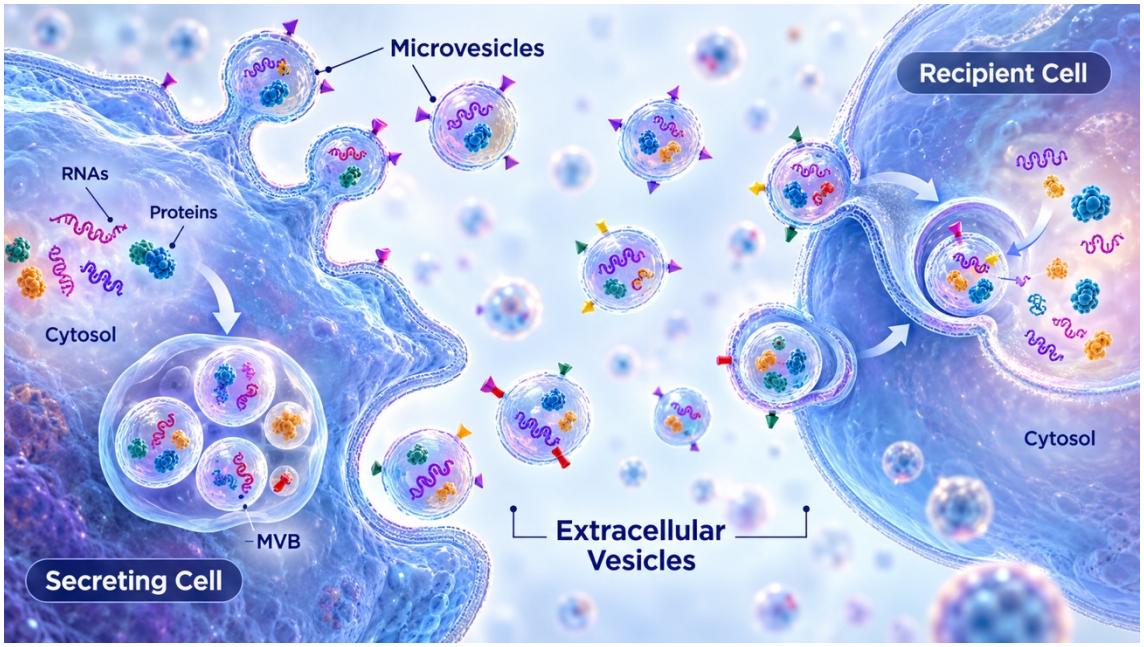
また、炎症は本来、感染防御や組織修復に必要な仕組みです。

したがって、慢性炎症を制御することは、すべての炎症反応を抑制することとは異なります。

5. 細胞外小胞（EV）とは何か？ | 細胞は情報を小さな膜小胞に包んで届ける

2025〜2026 年の細胞間コミュニケーション研究で特に注目されているのが、
Extracellular Vesicles（EV：細胞外小胞）です。

EV は細胞から放出される脂質二重膜に囲まれた粒子で、タンパク質、脂質、RNA、DNA などを含む場合があります。



EV は形成過程や由来によって分類されます。

種類	主な特徴
Exosomes（エクソソーム）	多胞性エンドソーム内に形成された小胞が細胞外へ放出される
Microvesicles / Ectosomes	細胞膜からの出芽によって形成される
Apoptotic bodies	アポトーシスに伴う細胞断片として形成される

実験的には EV の形成経路を厳密に特定することが難しい場合があるため、由来が証明されていない粒子には EV という総称を使うのが適切です。

EV は、何を伝えているのか？

EV に含まれる分子は、供与細胞の状態によって変化します。

例えば老化細胞から放出された EV には、炎症や細胞老化に関係する分子が含まれる場合があります。

一方、幹細胞・間質細胞由来 EV には、免疫調節や組織修復に関わる分子が含まれる場合があります。

2025 年の *Antioxidants* 総説では、EV が老化、炎症、組織再生に関わる細胞間情報伝達の重要な経路として整理されています。

2026 年｜EV は老化の促進にも、組織修復にも関係する

Aging Cell｜2026 年 6 月 23 日

Engineering Extracellular Vesicles for Anti-Aging Therapy: Mechanisms, Applications, and Perspectives

Huang らは、EV が SASP、免疫環境、ミトコンドリア代謝、エピジェネティック調節、組織再生などに関わる可能性を整理しました。

さらに 2026 年の *Aging and Disease* の総説では、EV が老化関連シグナルを運ぶ一方、再生医療の研究対象にもなっていることが論じられています。

重要なのは、EV 自体が善でも悪でもないことです。

EV の生物学的作用は、どの細胞から放出され、何を含み、どの細胞へ届き、受け手細胞がどのように反応するかによって決まります。

これは、細胞間コミュニケーションの変化を理解するうえで重要な原則です。

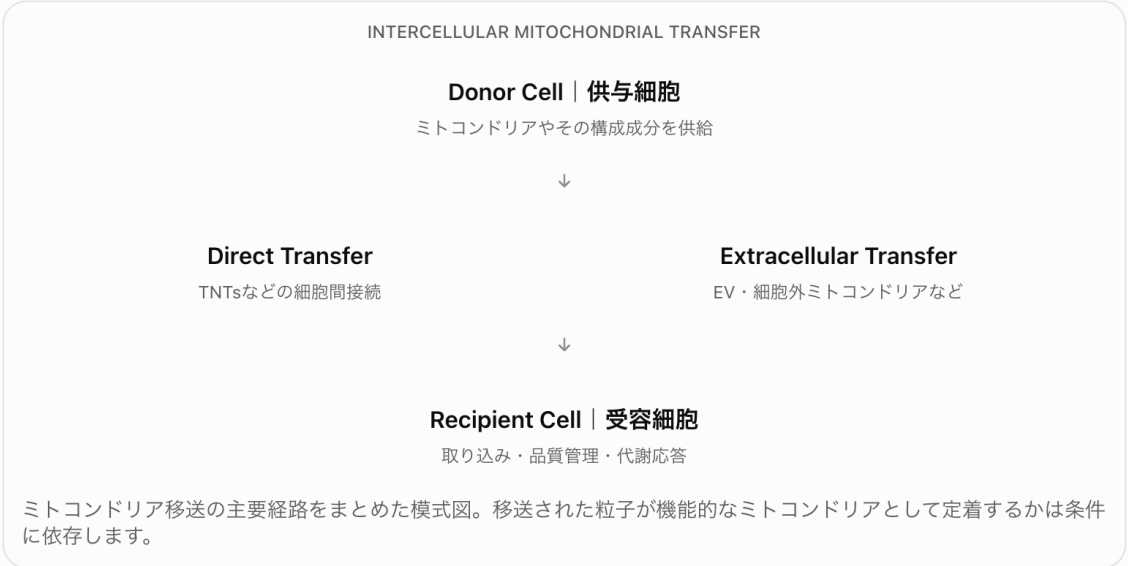
6. ミトコンドリアも細胞間を移動する｜Intercellular Mitochondrial Transfer

Episode 07 では、ミトコンドリア機能不全を詳しく解説しました。

今回は、ミトコンドリアの働きを細胞間コミュニケーションの観点から考えます。

近年、ミトコンドリアやその構成成分が細胞から別の細胞へ移送される現象が報告されています。

その経路として、Tunneling Nanotubes（TNTs）、EV、細胞外へ放出されたミトコンドリアの取り込みなどが研究されています。



ミトコンドリア移送の主要経路をまとめた模式図。移送された粒子が機能的なミトコンドリアとして定着するかは条件に依存します。

2026 年｜ミトコンドリア移送の効果は、供与側と受容側の双方で決まる

Advanced Biology｜2026 年 7 月 16 日

Context-Dependent Functional Outcomes of Mitochondrial Transfer: A Donor–Recipient Perspective

Wang らの総説では、ミトコンドリア移送の結果を左右する要因として、供与側のミトコンドリア品質、移送能力、受容側の代謝需要、受け入れ能力、細胞間の適合性が挙げられています。

特に重要なのは、ミトコンドリア移送が、組織修復を促す場合もあれば、腫瘍細胞の代謝適応や生存を助ける場合もあることです。

ミトコンドリアを細胞へ供給するだけで、必ず回復が起きるわけではありません。

受け手細胞が移送されたミトコンドリアを適切に取り込み、品質管理し、代謝ネットワークへ統合できるかが重要になります。

これは、将来的なミトコンドリア移植の安全性と有効性を考えるうえでも重要な視点です。

7. 神経・血管・免疫・間質細胞の連携｜組織は一つのネットワークである

組織が傷ついたとき、その修復は幹細胞だけで完結しません。

例えば皮膚の創傷では、免疫細胞、線維芽細胞、ケラチノサイト、血管内皮細胞、末梢神経・グリア細胞などが協調して働きます。

傷害直後には炎症細胞が動員され、その後、炎症終息、細胞遊走、血管新生、細胞外マトリックス再構築などが進みます。

このような組織修復を、Multicellular Coordination（多細胞間協調）として理解することができます。

2026 年｜筋肉の老化は、再生ニッチから変性ニッチへの変化でもある

2026 年の筋肉老化に関する総説では、筋幹細胞、線維脂肪前駆細胞、免疫細胞、血管細胞、神経筋系の協調が加齢によって変化することが整理されています。

加齢した筋肉では、持続性炎症、線維化、血管支持の変化、神経筋機能障害などが組み合わさり、組織が再生に適した状態から再生しにくい状態へ変化する可能性があります。

これは Episode 09 の Stem Cell Niche と直接つながります。

幹細胞が存在していても、周囲の細胞との連携が失われれば、組織再生は十分に進まない場合があるのです。

細胞外マトリックスも情報伝達に参加する

細胞間コミュニケーションは、分泌因子だけではありません。

細胞外マトリックス（ECM）の硬さや構造も、細胞の状態を変化させます。

例えば、線維化によって組織が硬くなると、Integrin、FAK、YAP/TAZ などの機械刺激応答経路が変化する場合があります。

つまり、細胞が受け取る情報には、化学的なものだけでなく、物理的なものも存在します。

老化した組織では、ECM の組成や力学的性質が変化し、細胞の増殖・分化・遊走に影響する可能性があります。

8. 脳と身体の情報交換も老化する｜神経・内分泌ネットワーク

細胞間コミュニケーションを考えるとき、局所的な組織だけでなく、全身の情報交換にも注目する必要があります。

特に重要なのが、神経系と内分泌系です。

脳は、神経活動やホルモンを介して、代謝、食欲、睡眠、体温、ストレス応答などを調節しています。

その中心的な領域の一つが視床下部です。

以前の資料では、加齢に伴う視床下部の変化が食欲、代謝、睡眠周期などに影響する可能性が説明されていました。

この理解は現在も重要ですが、老化による睡眠障害を視床下部だけで説明することはできません。

睡眠には視床下部、脳幹、大脳皮質、視床などの広範な神経回路が関与しています。

睡眠と回復能力

睡眠中には、神経活動、ホルモン分泌、代謝、免疫応答などが変化します。

睡眠不足や概日リズムの乱れは、代謝調節や免疫機能に影響する場合があります。

また、睡眠は学習・記憶や神経系の恒常性維持にも重要です。

ここから、細胞間コミュニケーションの老化を、単に局所のサイトカイン異常ではなく、**全身の生理機能を時間的に調節する能力の変化**として考えることができます。

ただし、睡眠を改善すれば、細胞間コミュニケーションの加齢変化そのものが逆転するという臨床的な因果関係は確立していません。

9. CDC42 と Wnt4

以前の資料には、現在の研究へつながる重要な分子が紹介されていました。

CDC42 | 細胞の形と移動を調節する分子

CDC42 は Rho ファミリーに属する低分子量 GTPase で、細胞の極性、細胞骨格、遊走、膜輸送、細胞間接着などを調節しています。

CDC42 の活性は、GEF や GAP などによって制御されます。

加齢した造血幹細胞では CDC42 活性の変化が細胞極性や機能に関係することが報告されています。

また、旧資料では CDC42 と NF-κB 関連炎症、動脈硬化との関係が紹介されていました。

ただし、CDC42 を一律に阻害すれば老化や炎症を改善できるわけではありません。CDC42 は正常な細胞機能にも不可欠です。

Wnt4 | 炎症と骨組織の連携

Wnt シグナルは、細胞分化、幹細胞機能、骨形成、組織再生などに関与しています。

以前の資料では、Wnt4 が NF-κB 関連炎症を調節し、骨量減少を抑える可能性が紹介されていました。

このような研究は、骨粗鬆症を骨芽細胞と破骨細胞だけの問題ではなく、炎症や細胞間シグナルの異常として捉える視点を提供します。

一方、Wnt シグナルには多くの経路があり、過剰な活性化は異常増殖などにも関係します。

したがって、Wnt4 を一般的な抗老化治療標的とするには、さらなる研究が必要です。

10. 細胞間コミュニケーションの異常は、どのような疾患に関係するのか？

疾患・病態	主な情報伝達異常
アルツハイマー病	ニューロン・グリア・免疫・血管系の相互作用変化
心不全	心筋細胞、線維芽細胞、内皮細胞、免疫細胞の連携異常
動脈硬化	血管内皮・平滑筋・免疫細胞の炎症性シグナル
サルコペニア	筋幹細胞・筋線維・免疫・神経筋・血管系の連携変化
慢性創傷	炎症終息・血管新生・線維芽細胞・上皮細胞の協調不全
骨粗鬆症	骨芽細胞・破骨細胞・骨細胞・免疫系のシグナル異常
がん	腫瘍細胞と間質・免疫・血管系の相互作用

これらの疾患は、細胞間コミュニケーションの異常だけで発症するわけではありません。

しかし、疾患の進行や回復不全には、細胞自身の機能とともに、その周囲の細胞との連携が重要な場合があります。

特に慢性創傷や組織線維化では、炎症、細胞増殖、血管新生、ECM 再構築の時間的な調節が重要です。

2026 年の EV と組織修復に関する総説でも、加齢による修復不全が免疫老化、慢性炎症、細胞老化、ECM 変化などの相互作用によって生じることが整理されています。

11. 細胞間コミュニケーションは、どのように測定するのか？

従来の研究では、サイトカインや成長因子の量、受容体の発現などが中心的に測定されてきました。

しかし、細胞間コミュニケーションの本質を理解するには、それだけでは不十分です。

あるサイトカインが増えていても、どの細胞が産生しているのか、どの細胞が受け取っているのか、実際にどのような反応が起きているのかを調べる必要があります。

評価対象	主な研究手法
分泌シグナル	Multiplex cytokine assay、ELISA、プロテオミクス
受容体・下流応答	Flow cytometry、リン酸化タンパク質解析
細胞集団の状態	single-cell RNA-seq、single-nucleus RNA-seq
細胞の空間的配置	Spatial Transcriptomics、Multiplex Imaging
リガンド-受容体の関係	CellChat、CellPhoneDB、NicheNet など
EV	粒子解析、EV マーカー、内容物の解析、機能試験
細胞間の機能的な連携	共培養系、オルガノイド、組織モデル
組織の回復	創傷閉鎖、血管新生、再生、機能回復の経時評価

ここで注意したいのは、single-cell RNA-seq などから推定したリガンド-受容体の関係だけでは、実際に細胞間シグナルが成立したことを証明できない点です。

候補となる経路を同定したあとに、遺伝子操作、阻害、補充、細胞共培養などを用いて機能的に検証する必要があります。

これは、細胞間コミュニケーションの研究を臨床へ発展させるうえで重要です。

12. 細胞間コミュニケーションの異常を治療できるのか？

現在、細胞間の情報伝達を標的とする多様な研究が進められています。

例えば、炎症性サイトカインの調節、老化細胞の除去、SASP の調節、幹細胞ニッチの改善、細胞外小胞の利用、ミトコンドリア移送などです。

2026 年の EV 研究では、幹細胞由来 EV を用いた組織修復や免疫調節、EV の内容物を設計する技術などが検討されています。

ただし、EV やエクソソームの品質は、供与細胞の種類、培養条件、製造方法、分離精製方法、保存条件などによって変化します。

したがって、EV を一つの均質な治療製品として扱うことはできません。

また、抗炎症作用を持つ EV が、すべての疾患に有効であるとは限りません。

腫瘍微小環境では、EV が腫瘍の増殖や免疫回避を助ける場合もあります。

細胞間コミュニケーションの回復とは、単にシグナルを増やすことではなく、必要な情報を適切な細胞へ、適切な時期に伝えることと考える必要があります。

13. MITO RISING Perspective | Recovery Capacity は細胞の能力だけでは決まらない

ここからは、これまでの研究を Recovery Capacity Theory の視点から再構成します。

Episode 01～08 では、DNA、テロメア、エピジェネティクス、タンパク質品質管理、オートファジー、栄養感知、ミトコンドリア、細胞老化について学びました。

Episode 09 では、幹細胞とそのニッチの働きを取り上げました。

そして今回、これらの細胞や組織が互いにどのような情報を交換しているかを考えました。

ここから、一つの重要な結論が導かれます。

Recovery Capacity は、一つの細胞が持つ修復能力だけでは説明できない。

なぜなら、組織の修復には、免疫細胞による損傷の除去、炎症の終息、幹細胞の活性化、血管新生、細胞外マトリックスの再構築など、多くの細胞の協調が必要だからです。

MITO RISING | Intercellular Recovery Network



なぜ組織全体が回復できなくなるのか？

細胞間コミュニケーションが変化すると、損傷した細胞を除去する免疫応答が適切に働かない場合があります。

また、炎症が終息せず、幹細胞が必要なときに活性化できなくなり、組織再構築が不完全になることがあります。

つまり、個々の細胞に十分な機能が残っていても、組織全体としての協調が失われれば、十分に回復できない場合があるのです。

この現象を、Recovery Capacity Theory では **Intercellular Coordination Failure（細胞間協調不全）** として研究することを提案できます。

14. Intercellular Recovery Capacity をどう測定するのか？

将来的には、単一細胞の状態だけでなく、細胞集団の協調能力を定量化する研究が必要です。

例えば、標準化された軽度の組織損傷モデルやオルガノイドを利用し、次のような項目を評価できます。

評価軸	指標候補
Signal Initiation	傷害後のサイトカイン・成長因子の立ち上がり
Signal Specificity	産生細胞と受容細胞の対応関係
Signal Resolution	炎症性シグナルが基準状態へ戻る速度
Immune Coordination	免疫細胞の動員・除去・状態変化
Regenerative Coordination	幹細胞・間質・血管の協調的反応
Functional Recovery	組織構造・生理機能の回復経過

このような評価を行うことで、細胞間の情報伝達が実際の組織回復にどの程度寄与するのかを調べられます。

ただし、Intercellular Recovery Capacity は、現時点で確立された臨床指標ではありません。

細胞種や臓器による違い、測定の再現性、因果関係、予後予測能力を検証する必要があります。

おわりに｜老化とは、細胞同士が協調して回復する能力を失うことでもある

私たちの身体は、独立した細胞の集合ではありません。

細胞は互いに情報を交換し、組織をつくり、臓器を維持し、身体全体として機能しています。

この情報交換が適切に働くことで、傷害に対応し、炎症を終息させ、必要な細胞を補充し、機能を取り戻すことができます。

しかし、年齢を重ねるにつれて、こうした調節が乱れる場合があります。

炎症シグナルが持続し、必要な修復シグナルが十分に伝わらず、細胞同士の協調が失われることがあります。

ここに、老化の重要な側面が存在します。

MITO RISING の Recovery Capacity Theory では、次のように考えます。

Recovery is not simply the restoration of individual cells. It is the coordinated restoration of function across cellular and tissue networks.

回復とは、一つひとつの細胞を修復することだけではない。

細胞と組織のネットワークが協調し、全体として機能を取り戻すことである。

そして、老化の重要な問いは次のように変わります。

細胞は、なぜ傷つくのか。

それだけではありません。

なぜ細胞同士が適切に連携できなくなるのか。

なぜ炎症を終息させ、組織を再構築し、身体全体の機能を回復できなくなるのか。

この問いは、Recovery Capacity Theory を細胞内の修復から、組織・臓器・全身の回復医学へ発展させる重要な研究課題です。

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. 総説
4. Bracken OV, De Maeyer RPH, Akbar AN. *Enhancing immunity during ageing by targeting interactions within the tissue environment*. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2025;24:300-315. 総説
5. *The Role of Extracellular Vesicles in Aging and Age-Related Disorders*. *Antioxidants*. 2025;14:177. 総説
6. Huang X, et al. *Engineering Extracellular Vesicles for Anti-Aging Therapy: Mechanisms, Applications, and Perspectives*. *Aging Cell*. 2026;25:e70607. 総説
7. *Extracellular Vesicles as Key SASP Carriers Driving Cellular Senescence, Inflammaging, and Therapeutic Opportunities in Aging and Age-Related Diseases*. *Aging and Disease*. 2026. 総説
8. *Context-Dependent Functional Outcomes of Mitochondrial Transfer: A Donor-Recipient Perspective*. *Advanced Biology*. 2026. 総説
9. *Intercellular mitochondrial transfer rewires redox signaling and metabolic plasticity*. *Redox Biology*. 2026;90:104019. 総説
10. Ito TK, et al. *A crucial role for CDC42 in senescence-associated inflammation and atherosclerosis*. *PLoS ONE*. 2014;9:e102186.

NEXT EPISODE | 11 / 12

慢性炎症とは何か？

Chronic Inflammation: Inflammaging, Immune Dysregulation, Failed Resolution, and the Biology of Recovery

次回は、2023 年に老化の独立した Hallmark として追加された慢性炎症を取り上げます。

特に、**なぜ炎症が始まるのかではなく、なぜ終わらなくなるのか**を中心に、免疫老化、SASP、DAMPs、cGAS-STING、NLRP3、Efferocytosis、炎症終息性メディエーター、組織修復不全を統合して解説します。

MITO RISING の Recovery Capacity Theory にとって、炎症終息不全（Resolution Failure）は、最も重要な研究課題の一つとなります。

© 2026 Shigeki Takemoto / MitoQure