



京都府立大学 分子栄養学研究室の研究成果が国際学術誌
「Cell Reports (Cell Press)」に掲載されました
さまざまな筋萎縮時に起きる代謝変化を網羅的に解明
- 「ポリアミン」の合成不全が筋萎縮の原因となる可能性-

2025 年 8 月 6 日

京都府立大学大学院 生命環境科学研究科 分子栄養学研究室の元大学院生 大藪葵博士（現：国立長寿医療研究センター）と亀井康富教授を中心とする共同研究グループ^{※1}は、加齢や疾患、飢餓、不動化などのさまざまな筋萎縮時に起きる代謝変化を包括的に明らかにし、この内容が Cell Press が発行する国際学術誌「**Cell Reports**」に 2025 年 8 月 6 日付けにてオンライン掲載されました。

加齢に伴う骨格筋の量および機能の低下は「サルコペニア^{※2}」と呼ばれ、寝たきりや要介護、医療費の増大などにつながることから、社会的・医学的な課題となっています。さらに、がんなどの疾患や栄養欠乏、不活動によっても筋萎縮が引き起こされ、生活の質や日常生活動作に大きな影響を及ぼします。しかし、こうした筋萎縮時に健康状態と密接に関係する代謝がどのように変化するかについては、これまで十分に解明されていませんでした。

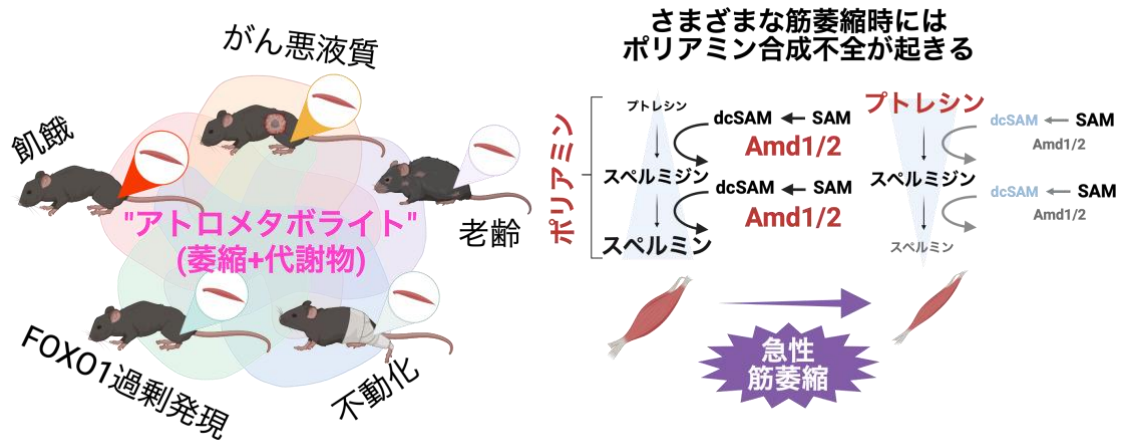
今回、私たちはマウスを用いた研究から、①筋萎縮時には骨格筋内で代謝が大きく変化すること、②骨格筋内の「ポリアミン^{※3}」という物質の合成不全が筋萎縮の特徴であることを発見しました。骨格筋細胞を用いた実験では、ポリアミンの合成材料を細胞で不足させるような介入を行うと、骨格筋細胞が急速にやせ細ることが分かりました。これにより、ポリアミンが骨格筋の維持に重要な役割を果たしていることが示されました。さらに、萎縮する骨格筋の中で起きる代謝物の変化を網羅的かつ統合的に解析し、「アトロメタボライト（筋萎縮関連代謝産物）^{※4}」と呼ばれる新たな筋萎縮の指標を確立しました。これらの成果は、サルコペニアに対する新たな治療・介入法を開発するうえで重要な手がかりとなることが期待されます（概要図）。

【お問い合わせ先・研究に関する連絡先 1】

京都府立大学大学院 生命環境科学研究科
分子栄養学研究室 教授 亀井 康富
電話 075-703-5661 E-mail kamei@kpu.ac.jp

【研究に関する連絡先 2】

国立長寿医療研究センター ジェロサイエンス研究センター
中枢性老化-骨格筋代謝-運動機能制御研究プロジェクトチーム
日本学術振興会 特別研究員 大藪 葵
E-mail mamoru.oyabu@ncgg.go.jp



Created with Biorender.com

概要図. 筋萎縮時に起こる代謝変化の同定と筋萎縮時のポリアミン合成不全
網羅的な代謝産物解析によって、筋萎縮が起きているときに骨格筋内の代謝経路がどのように変化するかを包括的に明らかにしました。加齢、がんなどの疾患、飢餓、不働化による筋萎縮時には、共通してポリアミンの合成不全が生じることを見出しました。

<論文 URL>

[https://www.cell.com/cell-reports/fulltext/S2211-1247\(25\)00868-X](https://www.cell.com/cell-reports/fulltext/S2211-1247(25)00868-X)

<掲載論文>

Mamoru Oyabu, Tomoki Sato, Runa Kawaguchi, Kiyoshi Yoshioka, Naoki Ito, Takahiro Eguchi, Hitoshi Gotoh, Tatsuya Yoshizawa, Yoshihiro Ogawa, Yusuke Ono, Shinji Miura, and Yasutomi Kamei
Multi-dimensional metabolomic remodeling under diverse muscle atrophic stimuli in vivo.

Cell Reports. Volume 44, Issue 8, 116097, August 26, 2025.

発表のポイント

- ◆ 網羅的な代謝産物解析により、筋萎縮が起きているときに、骨格筋内の代謝経路が大きく変化することを明らかにしました。
- ◆ 加齢や疾患、飢餓、不働化といった筋萎縮時には、ポリアミンの合成がうまくいかなくなるという共通の特徴があることを発見しました。
- ◆ ポリアミン合成に関わる酵素 Amd1 および Amd2 の発現が低下すると、ポリアミン代謝が阻害され、骨格筋細胞が萎縮することを突き止めました。
- ◆ 筋萎縮時には、転写因子である FoxO ファミリー (FoxO1、FoxO3a、FoxO4) が、骨格筋の代謝変化を引き起こす上で重要な役割を果たしていることを明らかにしました。

加齢や疾患、飢餓、不動化、FOXO1 過剰による筋萎縮時の代謝変化の違いが明らかに

網羅的な代謝産物解析によって、病理学的な筋萎縮（がん悪液質^{*5}）、生理学的な筋萎縮（不動化と飢餓）、遺伝学的な筋萎縮（FoxO1 過剰発現）および加齢による筋萎縮時の骨格筋内で起きる代謝変化を包括的に明らかにしました。そして、萎縮する骨格筋の中で起きる代謝物の変化から、「アトロメタボライト（筋萎縮関連代謝産物）」と呼ばれる新たな筋萎縮の指標を確立しました。

「ポリアミン」の合成不全が筋萎縮に共通した特徴であることを発見

確立したアトロメタボライトの解析から、骨格筋内におけるポリアミンの合成不全が、さまざまなタイプの筋萎縮に共通する特徴であることを発見しました。ポリアミンとは、細胞の増殖や分化、ストレス応答などに関与する生体内物質で、骨格筋の恒常性維持にも重要な役割を果たします。さまざまな筋萎縮時の骨格筋では、ポリアミン合成に関与する酵素である Amd1 および Amd2^{*6} が共通して発現低下することも明らかにしました。

ポリアミン合成に関わる酵素 Amd1, 2 の発現低下が筋萎縮の引き金になることを発見

ポリアミン合成の維持には、ポリアミン合成の基質となるアミノプロピル基供与体（デカルボキシ S-アデノシルメチオニン：dcSAM）が必要であることが知られています。私たちは、骨格筋細胞を用いた研究から、アミノプロピル基供与体（dcSAM）合成酵素として機能する Amd1, 2 の発現低下が筋萎縮の引き金になることを見出しました。さらに、ポリアミンの補充によって、骨格筋細胞内のタンパク質合成が強力に促進されたことから、ポリアミンは筋タンパク質合成を制御する高い生理活性を有することが明らかになりました。

筋萎縮時の代謝リモデリングの主要制御因子として FoxO ファミリーを同定

これまでに私たちの研究室では、FoxO1 という転写因子が筋萎縮を引き起こす原因になることを見出していました。今回、骨格筋特異的に FoxO ファミリー（FoxO1, FoxO3a, FoxO4）を欠損させたマウスでは、不動化による廃用性筋萎縮が抑制され、筋代謝変化の大部分（水溶性代謝物変化の約 6 割）が抑制されることを見出しました。このことは、FoxO ファミリーが筋萎縮時の代謝リモデリングに重要な役割を果たしていることを示唆しています。

研究の内容（詳細内容）

加齢やがん、栄養欠乏、不活動といった多様な要因により引き起こされる筋萎縮は、寝たきりや要介護、医療費の増加など、社会的・医学的に深刻な課題を引き起こします。加齢に伴う筋量と筋力の低下は「サルコペニア」として知られ、健康寿命の短縮や生活の質（QOL）の低下に直結します。しかし、こうした筋萎縮に伴って骨格筋内でどのような代謝変化が生じているのかは、これまで十分に解明されていませんでした。

本研究では、疾患による筋萎縮を含む複数のモデル（がん悪液質、不動化、飢餓、加齢、

遺伝子改変マウス)を用いて、骨格筋内での水溶性代謝物の包括的なメタボローム解析^{※7}を実施しました。その結果、筋萎縮時には骨格筋の代謝が大きく再編成されることを明らかにし、筋萎縮に伴って変動する筋萎縮関連代謝物を「アトロメタボライト (Atrometabolites)」として新たに定義・確立しました。

なかでも注目すべき変化として、骨格筋内でのポリアミンの合成不全が、筋萎縮に共通する顕著な特徴であることを発見しました。ポリアミンは、細胞の増殖や分化、ストレス応答などに関わる生理活性物質で、骨格筋の恒常性維持にも重要な役割を果たします。

私たちは、確立したアトロメタボライトのデータセットの解析から、ポリアミン合成に必要な基質であるアミノプロピル基供与体 (dcSAM) の合成に関わる酵素 Amd1 および Amd2 の発現が、筋萎縮時に共通して低下していることを見出しました。これらの酵素は、筋萎縮関連遺伝子群の一部として同定され、ポリアミン合成不全が筋萎縮の引き金となる分子機構を裏付けています。

さらに、骨格筋細胞を用いた実験により、Amd1, 2 の発現を低下させると骨格筋細胞が急速に萎縮すること、逆にポリアミンを外部から補充するとタンパク質合成が顕著に促進されることが明らかとなり、ポリアミンが筋タンパク質合成を制御する強力な生理活性物質であることが示されました。

加えて、筋萎縮時の代謝変化を引き起こす制御因子として、転写因子である FoxO ファミリー (FoxO1, FoxO3a, FoxO4) が重要な役割を果たしていることも明らかになりました。骨格筋特異的に FoxO を欠損させたマウスでは、不動化に伴う筋萎縮が抑制され、代謝物の変動も大きく軽減されることから、FoxO ファミリーが代謝変化の中心的な制御因子である可能性が示唆されます。

研究成果の社会的意義

本研究は、加齢、がん、栄養欠乏、不活動といった多様な要因で引き起こされる筋萎縮に共通する代謝変化を網羅的に解析し、ポリアミン合成不全が筋萎縮の共通機構であることを初めて明らかにしました。さらに、筋萎縮に伴って骨格筋内で変動する多数の代謝物を統合的に解析することで、筋萎縮に特有の代謝指標「アトロメタボライト」を本研究において新たに確立しました。加えて、筋萎縮時に生じる代謝変化の制御因子として、転写因子である FoxO ファミリーの関与も明らかにしました。

これらの成果は、骨格筋量の減少に対する新たな治療・介入法の確立につながるものであり、サルコペニアやがん悪液質、寝たきりなどに伴う筋萎縮への介入戦略に大きく貢献することが期待されます。特に超高齢社会を迎える中で、健康寿命の延伸と生活の質の維持を実現するために、本研究は社会的および医療的に非常に重要な成果です。



発表学術誌

<雑誌名>

Cell Reports

<論文タイトル>

Multi-dimensional metabolomic remodeling under diverse muscle atrophic stimuli in vivo

<著者>

Mamoru Oyabu,^{1,4} Tomoki Sato,² Runa Kawaguchi,¹ Kiyoshi Yoshioka,^{1,3} Naoki Ito,⁴ Takahiro Eguchi,⁴ Hitoshi Gotoh,⁵ Tatsuya Yoshizawa,⁵ Yoshihiro Ogawa,⁶ Yusuke Ono,^{7,8} Shinji Miura,² and Yasutomi Kamei^{1,9,*}

¹Graduate School of Life and Environmental Sciences, Kyoto Prefectural University, Kyoto 606-8522, Japan

²Laboratory of Nutritional Biochemistry, Graduate School of Nutritional and Environmental Sciences, University of Shizuoka, Shizuoka, Japan

³Institute for Research on Productive Aging (IRPA), Tokyo, Japan

⁴Brain-Skeletal Muscle Connection in Aging Project Team, Geroscience Research Center, National Center for Geriatrics and Gerontology, Obu, Aichi 474-8511, Japan

⁵Cell Biology, Graduate School of Medical Science, Kyoto Prefectural University of Medicine, Kyoto 606-0823, Japan

⁶Department of Medicine and Bioregulatory Science, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Fukuoka 812-8582, Japan

⁷Department of Muscle Development and Regeneration, Institute of Molecular Embryology and Genetics, Kumamoto University, Kumamoto 860-0811 Japan

⁸Tokyo Metropolitan Institute for Geriatrics and Gerontology, Tokyo, 173-0015, Japan

#Address correspondence to Yasutomi Kamei, kamei@kpu.ac.jp

Professor, Laboratory of Molecular Nutrition, Graduate School of Life and Environmental Science, Kyoto Prefectural University, Kyoto 606-8522, Japan.

※¹ 共同研究グループ

1. 京都府立大学大学院 生命環境科学研究科 分子栄養学研究室
2. 静岡県立大学 食品栄養科学部
3. 一般社団法人プロダクティブ・エイジング研究機構 (IRPA)
4. 国立開発法人 国立長寿医療研究センター ジェロサイエンス研究センター
5. 京都府立医科大学大学院 医学研究科 細胞生物学

6. 九州大学大学院 医学研究院 病態制御内科学
7. 熊本大学 発生医学研究所
8. 地方独立行政法人 東京都健康長寿医療センター

(用語解説)

※2 サルコペニア

サルコペニアは、加齢によって骨格筋の量や筋力、身体機能が低下する病気です。この状態が進むと、転倒や骨折のリスクが高まるだけでなく、認知症の発症リスクまで上昇させることがわかっています。結果として、介護が必要になる人が増えたり、医療費が増大したりするため、社会全体で取り組むべき重要な医学的問題となっています。

※3 ポリアミン

ポリアミンは、複数のアミノ基 ($-NH_2$) を持つ生体内物質で、食品成分や栄養素としても知られています。代表的なポリアミンにはブトレシン、スペルミジン、スペルミンがあり、特にスペルミジンの抗老化作用が注目されています。

※4 アトロメタボライト (筋萎縮関連代謝産物)

アトロメタボライトとは、筋萎縮時に変動する代謝物の総称で、私たちが初めて命名した専門用語 (萎縮: アトロフィー + 代謝産物: メタボライト) です。これらの代謝物は骨格筋の状態や機能低下を反映する可能性があり、筋萎縮の分子メカニズムの解明や診断マーカーの開発に役立つと期待されます。

※5 がん悪液質

がん悪液質とは、がん患者に見られる全身性の症候群で、骨格筋や脂肪組織の著しい減少を特徴とします。これにより体重減少や体力低下が進行し、患者の日常生活動作や治療効果に悪影響を及ぼします。

※6 Amd1 および Amd2

Amd1 (アデノシルメチオニン脱炭酸酵素 1) および Amd2 は、ポリアミン合成に関わる重要な酵素です。これらの酵素は、ポリアミン合成に必要な基質であるアミノプロピル基供与体 (dcSAM) を合成することで、スペルミジンやスペルミンの合成を促進します。

※7 メタボローム解析

メタボローム解析とは、生体内に存在する代謝物 (糖、アミノ酸、脂質など) を網羅的に分析し、その種類や量を調べることで、生命活動や病態の変化を解明する技術です。この解析により、疾患の早期発見やメカニズムの理解、新たなバイオマーカーの探索などが可能になります。