

## 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

「PNAS（米国科学アカデミー紀要）」に掲載されました

栄養欠乏時（飢餓時）の脂肪肝の発症に骨格筋が関与していることを発見

-骨格筋の FoxO 遺伝子が脂肪肝を調節する-

2026年4月15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大藪葵講師と亀井康富教授を中心とする共同研究グループ<sup>※1</sup>は、栄養欠乏時（飢餓時）の脂肪肝の発症に骨格筋が関与していることを明らかにし、この内容が国際学術誌「PNAS（米国科学アカデミー紀要）」に2026年4月8日付けにてオンライン掲載されました。

現在、世界の成人の約3人に1人が、肝臓に脂肪が蓄積する「脂肪肝」を患っています。脂肪肝が進行すると、脂肪肝炎を引き起こし、肝臓の線維化を経て、次第に肝硬変や肝がんに至ります。そのため、脂肪肝の発症機序を理解することは重要な学術的課題です。これまで脂肪肝の病態発症には、肥満やフルクトースの過剰摂取などの過栄養が関連していると考えられてきましたが、最近では、過栄養とは対照的な過度の栄養失調やそれに伴う体重減少が、脂肪肝を悪化させる可能性も報告されています。また、若い女性に多い極端なダイエットによっても脂肪肝が起きることが指摘されています。しかし、こうした脂肪肝の発症に、肝臓以外の臓器がどのように関与しているかはこれまで十分に解明されていませんでした。

今回、共同研究グループは、マウスを用いた実験から、①栄養欠乏時（飢餓時）には骨格筋内で FoxO<sup>※2</sup> と呼ばれる遺伝子が脂質代謝やグリコーゲン代謝などを調節し、肝臓への過剰な脂肪蓄積を防ぐ機構として働いていることを明らかにしました。また、②肝臓に脂肪が蓄積しやすい高スクロース・コレステロール含有の高脂肪食（ウェスタン食<sup>※3</sup>）を与えた時、骨格筋でヒト FoxO1 遺伝子を発現増強したマウスでは、脂肪肝炎（MASH：代謝機能障害関連脂肪肝炎<sup>※4</sup>）様の病態発症が起きにくいことを明らかにしました。これにより、骨格筋が肝臓の病態・生理に重要な役割を担っていることが示唆され、脂肪肝調節における複雑で巧妙な臓器間の連関機構の存在が示されました。これらの成果は、飢餓適応における生体恒常性を調節する骨格筋 FoxO 遺伝子の重要な役割を明らかにするものです（概要図1）。

## 【お問い合わせ先・研究に関する連絡先】

京都府立大学大学院 生命環境科学研究科

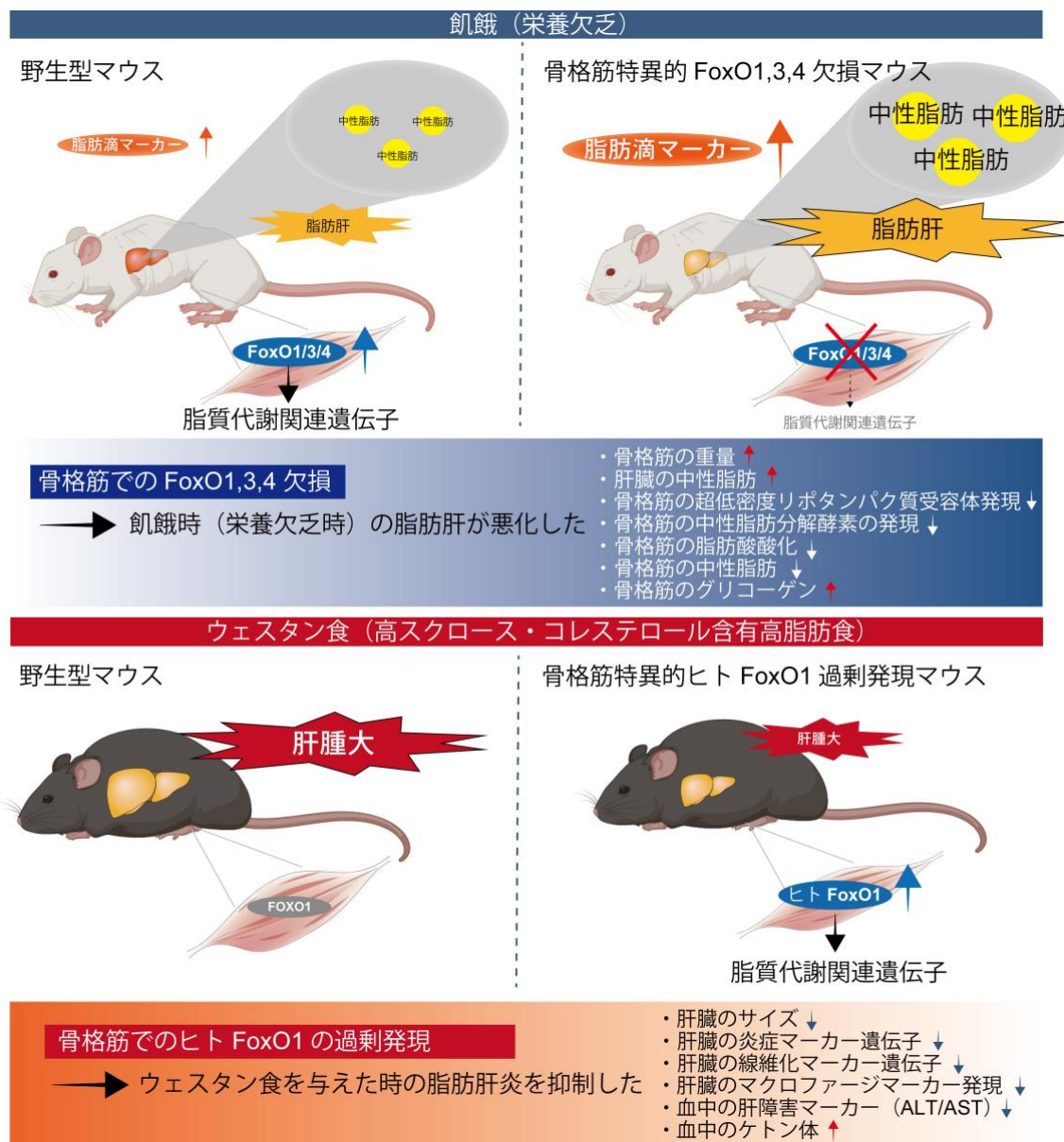
分子栄養学研究室

講師 大藪 葵

E-mail oyabu-m@kpu.ac.jp

教授 亀井 康富

電話 075-703-5661 E-mail kamei@kpu.ac.jp



**概要図 1. 栄養欠乏時 (飢餓時) の骨格筋で代謝が変化する仕組みと骨格筋が肝臓に及ぼす影響**

栄養欠乏時 (飢餓時) には骨格筋内で FoxO1,3,4 遺伝子が脂肪酸の代謝やグリコーゲン代謝を調節し、肝臓への過剰な脂肪蓄積を防ぐ機構として働いている。骨格筋でヒト FoxO1 遺伝子を発現増強したマウスでは、ウェスタン食を給餌した時の脂肪肝炎様の病態発症が起きにくい (マウスのイラストは Biorender.com より作成)。

<論文 URL>

<https://doi.org/10.1073/pnas.2600036123>

## <掲載論文>

Mamoru Oyabu, Manato Sakaue, Atsushi Kubo, Kiyoshi Yoshioka, Runa Kawaguchi, Haruki Yamamoto, Yuzuka Kinjo, Jungin Kwon, Hiroki Nishi, Daisuke Yamanaka, Tomoki Sato, Daiki Mori, Takahiro Eguchi, Naoki Ito, So-ichiro Fukada, Takayoshi Suganami, Shinji Miura, Yusuke Ono, Fumihiko Hakuno, Shin-ichiro Takahashi, Tsuyoshi Goto, Yasutomi Kamei.

Loss of FoxO in skeletal muscle leads to disrupted muscle metabolism and exacerbates starvation-induced hepatic steatosis. *PNAS*. Volume 123, Issue 15, e2600036123, April 8, 2026.

## 発表のポイント

- ◆ 栄養欠乏時（飢餓時）には骨格筋内で転写因子の FoxO ファミリー（FoxO1、FoxO3、FoxO4）が脂質代謝やグリコーゲン代謝などを調節することを明らかにしました。
- ◆ 栄養欠乏時（飢餓時）には骨格筋内の FoxO ファミリー（FoxO1、FoxO3、FoxO4）が肝臓への過剰な脂肪蓄積を防ぐ機構として働いていることを発見しました。
- ◆ 肝臓に脂肪が蓄積しやすい高スクロース・コレステロール含有の高脂肪食（ウェスタン食）を与えた時、骨格筋でヒト FoxO1 遺伝子を発現増強したマウスでは、脂肪肝炎様の病態発症が起きにくいことを明らかにしました。

### 栄養欠乏時（飢餓時）の骨格筋内脂質・グリコーゲン代謝には FoxO ファミリーが重要であることを発見

これまでに、FoxO 遺伝子が筋タンパク質分解などの飢餓適応に重要な遺伝子群を発現調節し、筋萎縮を引き起こすことが分かっていました。しかしながら、骨格筋の FoxO 遺伝子がタンパク質の代謝以外にどのような栄養素の代謝に重要であるかは生体レベルでは十分には解明されていませんでした。今回、FoxO 遺伝子は栄養欠乏時（飢餓時）の骨格筋で脂肪酸の酸化やグリコーゲン消費にも重要な役割を担っていることが明らかとなり、FoxO 遺伝子がタンパク質の代謝のみならず、脂質や糖質の代謝調節に寄与していることを生体レベルで明らかにしました。

### 栄養欠乏時（飢餓時）に骨格筋で発現誘導される FoxO ファミリーは肝臓の脂肪蓄積に影響を与える

骨格筋特異的に FoxO ファミリー（FoxO1、FoxO3、FoxO4）を欠損させたマウスでは、栄養欠乏時（飢餓時）の筋萎縮が抑制される一方で、肝臓に脂肪が過剰に蓄積しやすくなることがわかりました。このことは、FoxO ファミリーが飢餓時の全身性の恒常性維持に重要な役割を果たしていることを示唆しています。これまで、骨格筋内の FoxO 遺伝子が他臓器にどのように影響を及ぼしているかは明らかではありましたが、本知見より骨格筋内の FoxO 遺伝子が飢餓適応として肝臓への過剰な脂肪蓄積を抑制していることがわかりました。

## 骨格筋でヒト FoxO1 を発現増強したマウスは脂肪肝炎を発症しにくい

骨格筋でヒト FoxO1 遺伝子を発現増強したマウスでは、栄養欠乏時（飢餓時）と同様に骨格筋が小さく萎縮するものの、骨格筋内で中性脂肪（トリグリセリド）の分解酵素の発現が増加し、肝臓に脂肪が蓄積しやすい高スクロース・コレステロール含有の高脂肪食（ウェスタン食）を与えた時の脂肪肝炎様の病態発症が起きにくいことを明らかにしました。通常のマウスでは、ウェスタン食を食べることで、肝臓が2倍程度に膨れ上がり、肝臓内で炎症や線維化に関わる遺伝子群が発現上昇し、肝障害マーカーである ALT や AST<sup>\*5</sup> と呼ばれる酵素が血液中に漏れ出ていましたが、骨格筋でヒト FoxO1 遺伝子を発現増強したマウスではこれらの変化が大きく抑制されました。これらの知見は、骨格筋が肝臓の病態・生理に重要な役割を担っていることを示唆するものであり、脂肪肝調節における複雑で巧妙な臓器間の関連機構の存在を示すものです。

### 研究の内容（詳細内容）

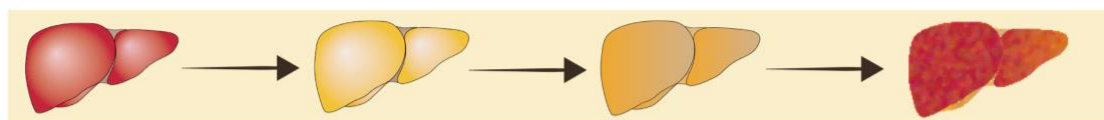
現在、世界の成人の約3人に1人が、肝臓に脂肪が蓄積する脂肪肝（代謝機能障害関連脂肪性肝疾患、MASLD : Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease）を患っています。MASLD が進行すると、代謝機能障害関連脂肪肝炎（MASH : Metabolic dysfunction-associated steatohepatitis）を招き、肝臓の線維化を経て、次第に肝硬変や肝がんに至ります。そのため、このような脂肪肝の発症機序を理解することは重要な学術的課題です。これまで脂肪肝の病態発症には、肥満やフルクトースの過剰摂取などの過栄養が関連していると考えられてきましたが、最近では、過栄養とは対照的な過度の栄養欠乏やそれに伴う体重減少が、脂肪肝を悪化させる可能性も報告されています。また、若い女性に多い極端なダイエットによっても脂肪肝が起きることが指摘されています。しかし、こうした脂肪肝の発症に、肝臓以外の臓器がどのように関与しているかはこれまで十分に解明されていませんでした。

今回、共同研究グループは、骨格筋特異的 FoxO1,3,4 欠損マウスを用いた研究から、骨格筋特異的な FoxO 遺伝子の欠損は飢餓による筋萎縮を抑制した一方で、肝臓における脂肪蓄積を促進することを明らかにしました。この仕組みの一端として、骨格筋特異的な FoxO 遺伝子の欠損は、骨格筋における筋タンパク質分解シグナルを低下させるだけでなく、飢餓時の骨格筋内脂肪酸利用の増強を部分的に抑制し、さらには、飢餓時に筋グリコーゲンを蓄積させる（通常は減少する）という、筋代謝異常を引き起こすことを見出しました。逆に、骨格筋特異的にヒト FoxO1 遺伝子を過剰発現したマウスでは、肝臓に脂肪が蓄積しやすい高スクロース・コレステロール含有の高脂肪食（ウェスタン食）を与えた時の「肝腫大（hepatomegaly）」が抑制され、肝臓内の炎症や線維化に関わる遺伝子の発現上昇や血液中の肝障害マーカー（ALT や AST）の増加といった MASH 様の病態発症が起きにくいことを明らかにしました。これにより、骨格筋が肝臓の病態・生理に重要な役割を担っていることが示唆され、脂肪肝調節における複雑で巧妙な臓器間の関連機構の存在が示されました。これらの成果は、飢餓適応における生体恒常性を調節する骨格筋 FoxO 遺伝子の重要な役割を明らかにするものです。

## 研究成果の社会的意義

現代社会において脂肪肝は、世界の成人の約 3 分の 1 が罹患する病態です。特に、最近では過栄養とは正反対の栄養欠乏によっても脂肪肝が引き起こされることがわかっています。また、若い女性に多い極端なダイエットによっても脂肪肝が起きることが指摘されていますが、詳細なメカニズムは未だ不透明です。本研究は、骨格筋の FoxO 遺伝子が遠隔臓器である肝臓の代謝制御に影響を及ぼすことを解明しました。これは「骨格筋を標的とした脂肪肝の新たな予防・改善戦略」の確立に向けた大きなブレイクスルーとなり得る成果です。また、本研究より、筋萎縮抑制の標的でもある FoxO の抑制が、栄養欠乏時の肝臓に影響を及ぼすことが示唆されました。本知見は、FoxO を標的とした筋萎縮の予防・治療介入が他臓器へ及ぼす影響を考慮すべきであることを示唆しており、より安全で効果的な治療戦略の策定に寄与するものです（概要図 2）。

### 【本研究の背景・社会的問題】



正常な肝臓

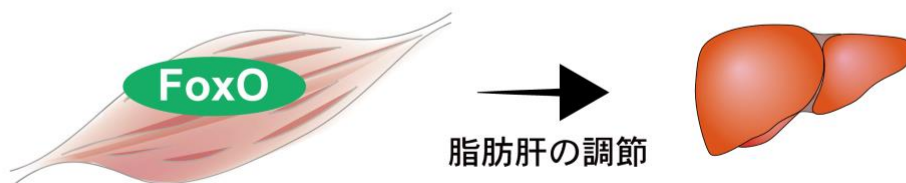
脂肪肝

脂肪肝炎

肝硬変・肝がん

- ✓ 脂肪肝の有病率は世界の成人の約 3 人に 1 人である
- ✓ 過度な栄養欠乏・極端なダイエットでも脂肪肝が悪化する

### 【本研究の社会的意義】



- ✓ 「骨格筋を標的とした脂肪肝の新たな予防・改善戦略」の視点につながる
- ✓ 筋萎縮の予防・治療戦略を策定する上でも極めて重要な示唆を与える

概要図 2. 本研究の背景と社会的意義

## 発表学術誌

<雑誌名>

PNAS

<論文タイトル>

**Loss of FoxO in skeletal muscle leads to disrupted muscle metabolism and exacerbates starvation-induced hepatic steatosis**

<著者>

Mamoru Oyabu<sup>a,b,\*</sup>, Manato Sakaue<sup>a</sup>, Atsushi Kubo<sup>c</sup>, Kiyoshi Yoshioka<sup>a,d</sup>, Runa Kawaguchi<sup>a</sup>, Haruki Yamamoto<sup>a</sup>, Yuzuka Kinjo<sup>a</sup>, Jungin Kwon<sup>e</sup>, Hiroki Nishi<sup>f,g</sup>, Daisuke Yamanaka<sup>h</sup>, Tomoki Sato<sup>i</sup>, Daiki Mori<sup>c</sup>, Takahiro Eguchi<sup>b</sup>, Naoki Ito<sup>b</sup>, So-ichiro Fukada<sup>c</sup>, Takayoshi Suganami<sup>j,k</sup>, Shinji Miura<sup>i</sup>, Yusuke Ono<sup>l,m</sup>, Fumihiko Hakuno<sup>f</sup>, Shin-ichiro Takahashi<sup>f</sup>, Tsuyoshi Goto<sup>e</sup>, Yasutomi Kamei<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup>Graduate School of Life and Environmental Sciences, Kyoto Prefectural University, Kyoto, 606-8522, Japan

<sup>b</sup>Brain-Skeletal Muscle Connection in Aging Project Team, Geroscience Research Center, National Center for Geriatrics and Gerontology, Obu, Aichi, 474-8511, Japan

<sup>c</sup>Laboratory of Stem Cell Regeneration and Adaptation, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, The University of Osaka, 1-6 Yamadaoka, Suita, Osaka, 565-0871, Japan

<sup>d</sup>Institute for Research on Productive Aging (IRPA), Tokyo, 108-0075, Japan

<sup>e</sup>Division of Food Science and Biotechnology, Graduate School of Agriculture, Kyoto University, Uji, Kyoto, 611-0011, Japan

<sup>f</sup>Department of Animal Resource Sciences, Graduate School of Agricultural and Life Sciences, The University of Tokyo, Tokyo, 113-8657, Japan

<sup>g</sup>Department of Science and Engineering, Saitama University, Saitama City, Saitama, 338-8570, Japan

<sup>h</sup>Department of Veterinary Medical Sciences, Graduate School of Agriculture and Life Sciences, The University of Tokyo, Tokyo, 113-8657, Japan

<sup>i</sup>Graduate School of Nutritional and Environmental Sciences, University of Shizuoka, Shizuoka, 422-8526, Japan

<sup>j</sup>Department of Molecular Medicine and Metabolism, Research Institute of Environmental Medicine, Nagoya University, Nagoya, 464-8601, Japan

<sup>k</sup>Department of Immunometabolism, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, 466-8550, Japan

<sup>l</sup>Department of Muscle Development and Regeneration, Institute of Molecular Embryology and Genetics, Kumamoto University, Kumamoto, 860-0811, Japan

<sup>m</sup>Tokyo Metropolitan Institute for Geriatrics and Gerontology, Tokyo, 173-0015, Japan

\*Address correspondence to Mamoru Oyabu; Email: oyabu-m@kpu.ac.jp

\*Address correspondence to Yasutomi Kamei; Email: kamei@kpu.ac.jp; Telephone number: +81-75-703-5661

#### ※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. 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
3. 大阪大学 大学院薬学研究科
4. 一般社団法人プロダクティブ・エイジング研究機構 (IRPA)
5. 京都大学 大学院農学研究科
6. 東京大学 大学院農学生命科学研究科
7. 埼玉大学 大学院理工学研究科
8. 静岡県立大学 食品栄養科学部
9. 名古屋大学 環境医学研究所
10. 名古屋大学 大学院医学系研究科
11. 熊本大学 発生医学研究所
12. 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 FoxO

FoxOは、栄養状態の変化(インスリンと呼ばれるホルモン等の変化)を感知して、それに応じて「筋肉を育てるモード」から「筋肉を減らすモード」へと切り替える役割を担っています。栄養欠乏時には骨格筋でFoxOの発現量が増加し、筋肉を減らすために筋タンパク質分解酵素などの遺伝子群を発現誘導することが知られています。

##### ※3 ウェスタン食

マウスやラットなどの実験動物用の高脂肪・高コレステロール食です。現代の欧米型の食生活(ウェスタン・ダイエット)を模倣するように設計されており、代謝性疾患や肝疾患の病態モデルを作成する際の標準的な病態誘発食として世界中の研究室で広く利用されています。単に脂質含量が多いだけでなく、炭水化物であるスクロース(ショ糖)の含量が多く、肝臓の脂肪蓄積を引き起こしやすいような餌です。

##### ※4 MASH : 代謝機能障害関連脂肪肝炎

MASH (Metabolic Dysfunction-Associated Steatohepatitis)は、肝臓に脂肪が蓄積するだけでなく、炎症や肝傷害を伴う肝臓の病態を指します。以前は NASH (Non-Alcoholic SteatoHepatitis : 非アルコール性脂肪肝炎)と呼ばれていましたが、病態の本質が「アルコールを飲まないこと」よりも「代謝異常(肥満や糖尿病など)が背景にあること」を明確にするため、国際的な呼称変更が行われました。

※5 **肝障害マーカーである ALT や AST**

ALT (アラニンアミノトランスフェラーゼ) と AST (アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ) は、体内でアミノ酸をつくる際などに働く酵素です。肝細胞が炎症や壊死を起こして破壊されると、細胞内に含まれる ALT や AST が血液中へ漏れ出します。ALT はほとんどが肝臓に存在し、AST は肝臓のほか、骨格筋や心筋などにも多く含まれています。特に、脂肪肝の状態から MASH (脂肪肝炎) へと進行するにつれて、これらの数値は顕著に上昇し、肝機能悪化の重要な指標となっています。

※6 **肝腫大**

肝臓が通常よりも大きく腫れ上がり (肥大化し)、正常な大きさを超えた状態のことを指します。脂肪肝などが原因で肝臓が大きく肥大化することが知られています。