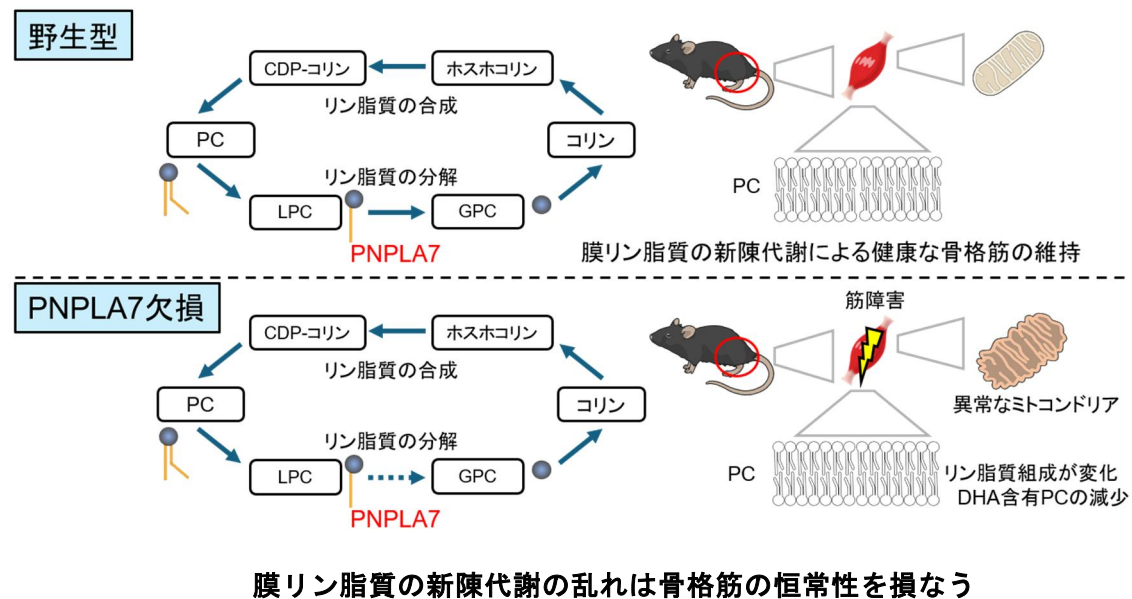


リン脂質の新陳代謝回転は骨格筋の健康維持に必須である

発表のポイント

- ◆細胞膜を構成するリン脂質の新陳代謝（合成と分解）に関わる酵素群の遺伝子変異や欠損により骨格筋に異常が生じることが報告されていますが、その全体像は未解明でした。
- ◆脂質分解酵素の一つである PNPLA7 が骨格筋におけるリン脂質分解の鍵反応を担っており、ここから取り出されるコリンが膜リン脂質の再合成に利用されることを発見しました。
- ◆骨格筋で PNPLA7 が欠損すると、膜リン脂質の新陳代謝回転（リサイクル）が乱れて組成が変化し、ミトコンドリアの構造や機能が障害され、筋機能が低下することを示しました。
- ◆PNPLA7 欠損筋細胞にコリン、または脂肪酸の一種であるドコサヘキサエン酸（DHA）を補充してリン脂質の新規合成を補うと、低下していたミトコンドリア膜電位が回復しました。
- ◆本成果は、骨格筋の健康維持の分子メカニズムに関する新たな学術的理解を提供するとともに、筋変性疾患に対する新たな予防・治療戦略開発につながることで期待されます。



概要

東京大学大学院医学系研究科疾患生命工学センターの村上誠教授、武富芳隆講師、同大学院医学系研究科老年病学の小川純人教授、徐熙允（医学博士課程）、同大学医学部附属病院（※）松本昇也特任講師（病院）、東京都医学総合研究所の平林哲也主席研究員らの研究グループは、骨格筋における膜リン脂質の新陳代謝回転の異常がミトコンドリア変性を伴う筋障害の引き金となることを世界に先駆けて解明しました。本研究成果は、米国の医学・生物学を扱うセル出版（Cell Press）が発行する学術雑誌『Cell Reports』のオンライン版に2026年9月30日（米国東部時間）に公開されました。

※東京大学医学部附属病院は2026年10月1日より東京大学病院に改称しました。

発表内容

1) 研究の背景

骨格筋は、身体を動かす運動器であり、全身のエネルギー代謝に関わる最大の臓器でもあります。加齢に伴って筋肉量や筋力が低下するサルコペニアをはじめ、さまざまな筋疾患では、筋機能の低下によって生活の質が大きく損なわれます。グリセロリン脂質（以下リン脂質）（注1）の一種であるホスファチジルコリン（PC）は、極性基にコリンを持ち、細胞膜の主要構成成分であると同時に、生体内における最大のコリン貯蔵庫です。PCは分解されることでコリンを生み出し、この内因性コリンは再びPCの合成に利用されます。このPCとコリンの新陳代謝回転（リサイクル）は、細胞膜の維持に重要と考えられますが、骨格筋における生理的意義は明らかになっていませんでした。

コリンからPCを合成する経路はCDP-コリン経路（Kennedy経路）（注2）として知られており、経路の第一段階ではたらくコリンキナーゼの変異や欠損は筋障害を起こします。PCの分解は、①PCから脂肪酸の一つを外してリゾリン脂質（注3）の一種であるリゾホスファチジルコリン（LPC）を生成するホスホリパーゼA₂（PLA₂）（注4）反応、②LPCから脂肪酸を外してグリセロホスホコリン（GPC）を生じるリゾホスホリパーゼ（注5）反応、③GPCを分解してコリンとグリセロール3リン酸（G3P）に変換するホスホジエステラーゼ（注6）反応の三段階から成ります。このうち、①に関わる酵素としてPNPLA8、③に関わる酵素としてGPCPD1の欠損が筋機能の低下や筋変性を起こすことが報告されていますが、②に関わる酵素の実体と機能は明らかになっていませんでした。

私たちの研究チームは、PLA₂分子群の生体内機能の解明に長年取り組んできました。PLA₂分子群の中で、PNPLA7という酵素が骨格筋に高発現していること、加齢に伴い発現が低下することを見出し、遺伝子操作によりこの酵素を発現しないマウスを作成しました。このマウスを詳細に解析した結果、本酵素が骨格筋において、②の反応を担うリゾホスホリパーゼとしてはたらく、骨格筋の健康維持に重要な役割を担うことを発見しました。

2) 研究内容

研究チームは、PNPLA7 を全身および骨格筋だけで欠損させたマウスや、PNPLA7 を欠損させた筋細胞を用いて、PNPLA7 の機能を解析しました。

まず、野生型マウスと欠損マウスの骨格筋および筋細胞を比較解析した結果、PNPLA7 が LPC を GPC へ変換するリゾホスホリパーゼとして機能していることを確認しました。PNPLA7 を欠損させた筋細胞では、LPC が増加する一方、GPC とコリンが減少し、PC の脂肪酸組成にも変化が生じました (図 1)。これにより、PNPLA7 が PC の分解と再合成をつなぐ酵素であることが示唆されました。

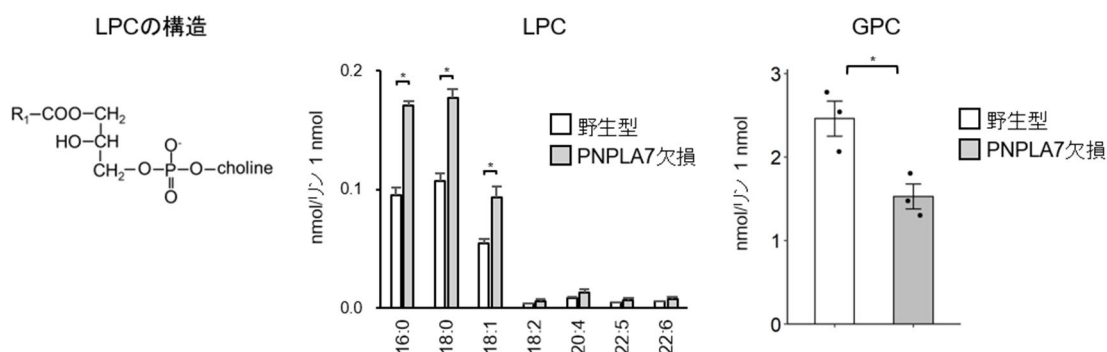


図 1 : PNPLA7 は骨格筋においてリゾホスホリパーゼ活性を持つ

野生型マウスと PNPLA7 欠損マウスの骨格筋から採取した筋芽細胞において、PNPLA7 欠損細胞では LPC (16:0, 18:0, 18:1 等の数値は、構造式の R_1 (脂肪酸鎖) の炭素数と二重結合数を意味する) が増加し、GPC が減少した。この結果は、PNPLA7 が LPC を分解して GPC を産生するリゾホスホリパーゼとして機能していることを意味している。

次に、PNPLA7 欠損マウスにおける骨格筋の所見を詳細に解析したところ、加齢に伴って筋障害が進行することが判明しました。若齢 (10 週齢) と比べて高齢 (6 か月齢) の PNPLA7 欠損マウスでは、血清中のクレアチンキナーゼ (筋障害で上昇する酵素) が上昇し (図 2a)、筋線維が細くなり、筋障害を示唆する中心核 (注 7) を持つ筋線維が増加しました (図 2b, c)。筋機能を評価するトレッドミル走行 (注 8) やワイヤーハンギング試験 (注 9) でも筋持久力の低下が確認されました。また、電子顕微鏡で筋組織の超微細構造を観察すると、欠損マウスではクリステが壊れて膨化した異常なミトコンドリアが観察されました (図 2d)。骨格筋特異的に PNPLA7 を欠損させたマウスでも同様に、血清クレアチンキナーゼの上昇や中心核を持つ筋線維の増加、ミトコンドリアの形態異常がみられました。

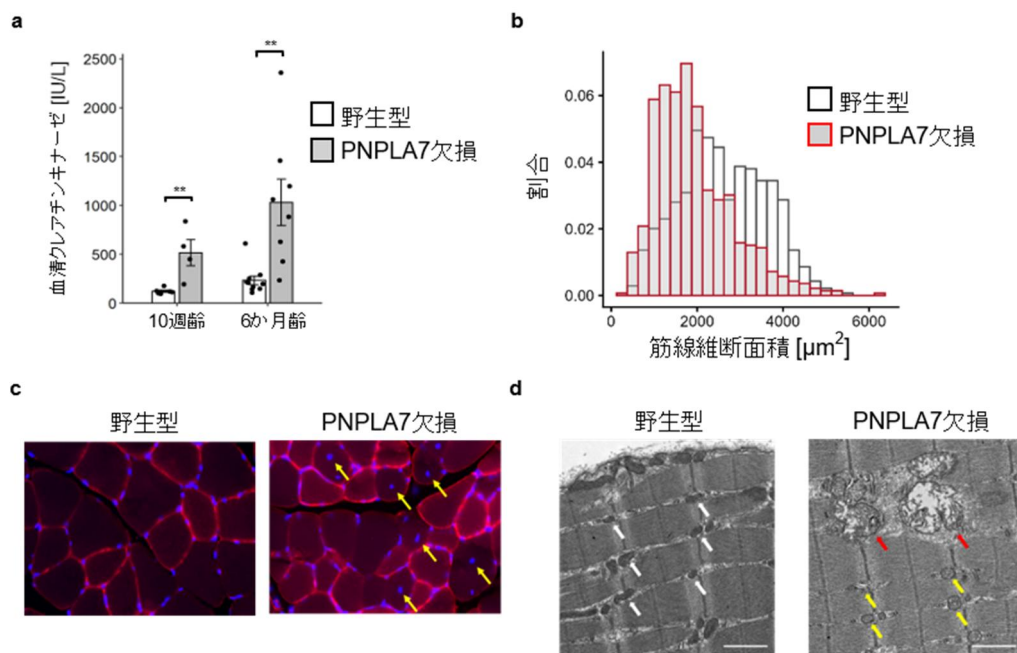


図 2 : PNPLA7 欠損マウスはミトコンドリア変性を伴う筋障害を起こす

- a. PNPLA7 欠損マウスでは野生型マウスと比べて血清クレアチンキナーゼが加齢とともに上昇した。
- b. 6 か月齢の PNPLA7 欠損マウスでは筋線維の断面積が減少した。
- c. 6 か月齢の PNPLA7 欠損マウスでは中心核を持つ筋線維（黄矢印）が増加した。
- d. 6 か月齢の PNPLA7 欠損マウスの骨格筋を電子顕微鏡で観察すると、ミトコンドリアの変性がみられた。白矢印は正常なミトコンドリア、赤矢印は腫脹したミトコンドリア、黄矢印はミトコンドリアのひだ構造であるクリステが減少したミトコンドリアを示す。

マイクロアレイ解析（注 10）により網羅的な遺伝子発現解析を行うと、PNPLA7 欠損筋では、ミトコンドリアの形態や機能に関わる遺伝子群の発現が全体的に低下しており、中でも脂肪酸 β 酸化（注 11）に関わる遺伝子の発現が大きく減少していました（図 3a）。また、骨格筋にはエネルギー代謝を解糖系に依存する速筋（注 12）と、ミトコンドリアのクエン酸回路（注 13）に依存する遅筋（注 12）がありますが、欠損マウスでは遅筋に特異的な遺伝子の発現が低下していました（図 3b）。さらに、メタボローム解析（注 14）により網羅的な代謝物解析を行うと、クエン酸回路と関連する代謝物が全体的に減少していました（図 3c）。そこで、培養筋細胞を用いてミトコンドリアの機能をさらに検証したところ、PNPLA7 の欠損によってミトコンドリア膜電位（注 15）が低下し、エネルギー産生(ATP)が減少するなど、ミトコンドリア機能の障害が確認されました。

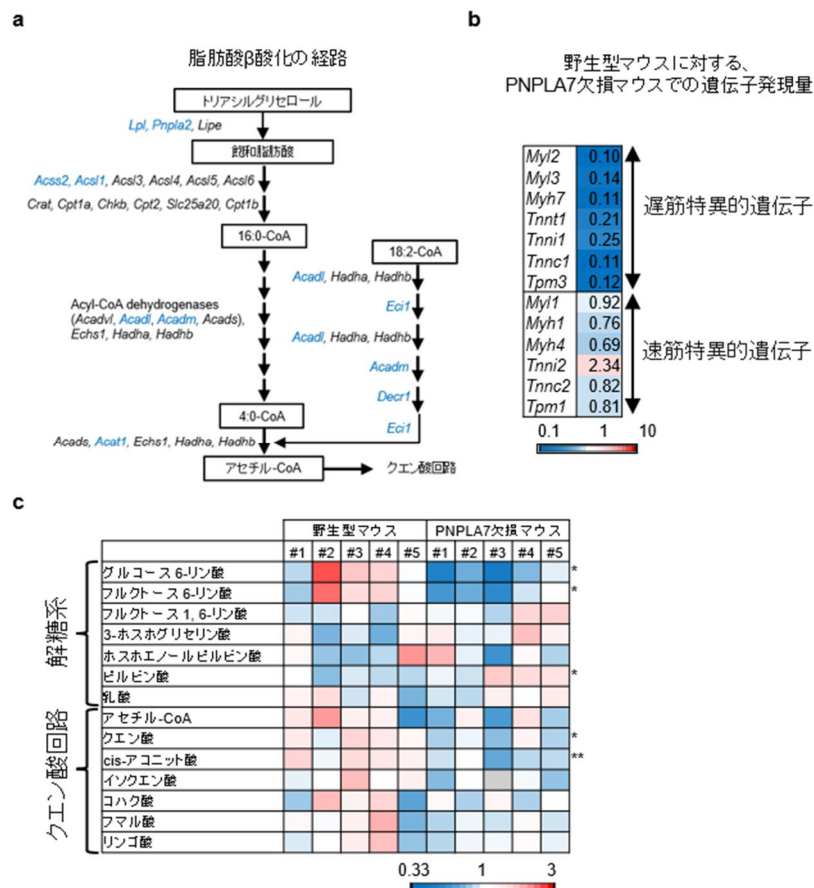


図 3 : PNPLA7 が欠損した骨格筋ではミトコンドリアにおけるエネルギー産生能が低下する

- a. 6 か月齢の PNPLA7 欠損マウスの骨格筋では、野生型マウスと比べて脂肪酸の β 酸化に関わる遺伝子の発現が低下していた。発現が 2 倍以上減少した遺伝子を青で示す。
- b. 6 か月齢の PNPLA7 欠損マウスでは遅筋特異的な遺伝子の発現が減少した。発現が減少した遺伝子を青、増加した遺伝子を赤で表示しており、数値は野生型マウスに対する欠損マウスの発現量の相対値を示す。
- c. 6 か月齢の PNPLA7 欠損マウスではクエン酸回路の代謝物が減少した。マウス個体ごと（各群#1～#5）の各代謝物の量的関係を色で表示しており、赤は多く、青は少ないことを示している。

さらに、リポミクス解析（注 16）により骨格筋の脂質を網羅的に分析すると、PNPLA7 欠損マウスでは骨格筋の PC の脂肪酸組成が変化し、特に DHA（注 17）を含む PC が減少する一方、リノール酸（注 18）を含む PC が増加することが分かりました（図 4a）。これらの変化は若齢（10 週齢）の時点ですでに生じており、PNPLA7 による PC 新陳代謝回転の異常が、筋障害に先立つ初期変化である可能性が示されました。また、ミトコンドリア膜に特徴的なリン脂質であるカルジオリピン（CL）（注 19）についても、特に DHA を含む分子種の減少が認められました（図 4b）。

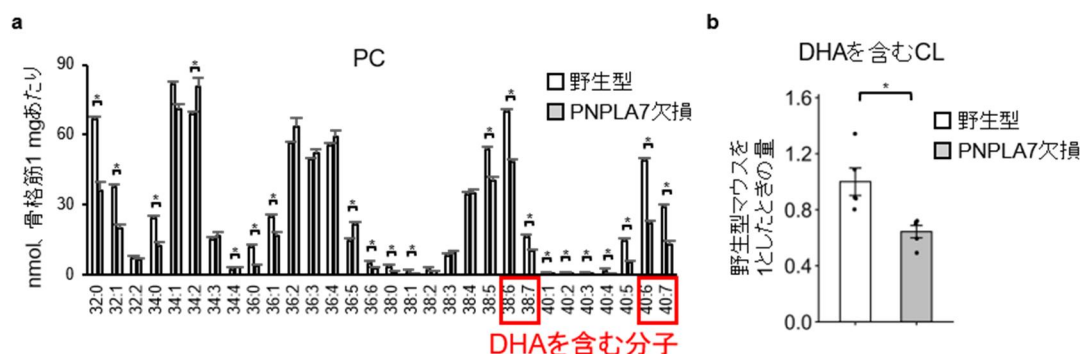


図4：PNPLA7 欠損マウスの骨格筋ではリン脂質の組成が変化する

- a. 10 週齢マウスの骨格筋の PC のリポミクス解析。PNPLA7 欠損マウスの骨格筋では、PC の脂肪酸組成が変化し、特に DHA を含む PC が減少していた。32:0 等の数値は、PC に結合している 2 つの脂肪酸の炭素数と二重結合数の総和を意味する。
- b. 6 か月齢マウスの骨格筋の CL の相対量。PNPLA7 欠損マウスでは DHA を含む CL が減少していた。

PNPLA7 欠損によるミトコンドリア機能の異常が PC リサイクルの低下に起因するのであれば、本経路の遮断により不足する代謝物を補充することにより表現型の回復が見られるはずです。そこで、JC-1 染色 (注 20) によるミトコンドリア膜電位を指標に、代謝物による表現型の回復を評価しました。その結果、PNPLA7 を欠損させた筋細胞に DHA またはコリンを補充したところ、低下していたミトコンドリア膜電位が回復しました (図 5)。これらの結果から、PNPLA7 が関与する PC リサイクルが、DHA を含む PC などの適切なリン脂質組成を維持し、ミトコンドリア機能と骨格筋の恒常性を支えていることが示されました。

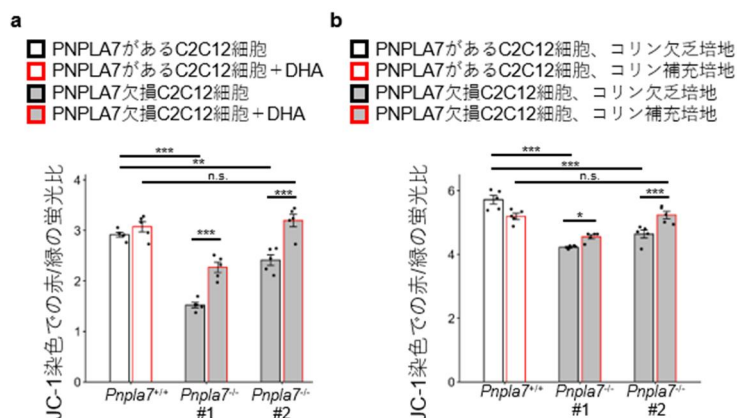


図5：PNPLA7 欠損筋細胞に DHA やコリンを補充するとミトコンドリア膜電位が回復する

- a. PNPLA7 を欠損させた C2C12 細胞 (マウスの大腿筋組織から樹立された細胞株) ではミトコンドリア膜電位が低下するが、DHA を補充すると回復した。
- b. コリン欠乏培地で培養した PNPLA7 欠損細胞ではミトコンドリア膜電位が低下するが、コリンを補充すると回復した。

3) 本成果の意義・今後の展開

本研究により、PNPLA7 が骨格筋における PC の分解と再合成をつなぐ重要な酵素であり、PC から取り出されたコリンを再利用する PC リサイクルが、骨格筋の恒常性とミトコンドリア機能の維持に不可欠であることが明らかになりました。これまで、骨格筋の維持におけるコリンの重要性は知られていましたが、本研究は、食事などから供給される外因性コリンだけでなく、細胞膜の PC から再び取り出される内因性コリンの利用が、骨格筋の健康維持に重要であることを示した点に大きな意義があります。本研究成果は、骨格筋の脂質代謝を理解する新たな視点を提供するとともに、将来的には、PC リサイクル経路を標的とした筋疾患の予防・治療法の開発につながる可能性があります。

なお、本研究は所属機関の機関承認のもと、実験動物の飼育および保管ならびに苦痛の軽減に関する基準（環境省告示）、および研究機関等における動物実験等の実施に関する基本指針（文部科学省告示）、所属機関の動物実験の適正な実施に向けたガイドラインに則り実施されました。

発表者・研究者等情報

東京大学

大学院医学系研究科 附属疾患生命工学センター 健康環境医工学部門

村上 誠 教授

武富 芳隆 講師

大学院医学系研究科 生殖・発達・加齢医学専攻 加齢医学講座 老年病学

小川 純人 教授

兼：医学部附属病院 老年病科 科長

徐 熙允（医学博士課程）

兼：医学部附属病院 老年病科 病院診療医

医学部附属病院 老年病科

松本 昇也 助教〔特任講師（病院）〕

※東京大学医学部附属病院は2026年10月1日より東京大学病院に改称しました。

論文情報

雑誌名：Cell Reports

題 名：Lysophospholipase PNPLA7 is a critical checkpoint of phosphatidylcholine catabolism and turnover for skeletal muscle homeostasis

著者名：Shoya Matsumoto, Heeyoon Seo, Yoshitaka Taketomi, Takayoshi Higashi, Yuki Nagasaki, Hiroyasu Sato, Mai Kawaguchi, Yasumasa Nishito, Jonguk Park, Kenji Mizuguchi, Koji Hosomi, Jun Kunisawa, Kaori Saito, Keiko Kato, Tomoyoshi Soga, Tetsuya Hirabayashi, Sumito Ogawa, Makoto Murakami*

DOI：org/10.1016/j.celrep.2026.118003

URL：https://doi.org/10.1016/j.celrep.2026.118003

研究助成

本研究は、日本医療研究開発機構 (AMED) の革新的先端研究開発支援事業ユニットタイプ AMED-CREST「生体組織の適応・修復機構の時空間的解析による生命現象の理解と医療技術シーズの創出」研究開発領域における研究開発課題「疾患脂質代謝に基づく生体組織の適応・修復機構の新基軸の創成と医療技術シーズの創出」(研究開発代表者: 村上誠、課題番号: JP20gm1210013) および「元気につながる生命現象の解明と制御」研究開発領域における研究開発課題「脂質代謝プログラミングの分子機序の解明に基づく元気の実現」(研究開発代表者: 村上誠、課題番号: JP25gm2110005)、日本学術振興会 科研費「基盤研究、研究活動スタート支援 (課題番号: JP20H05691、JP25H01017、JP23H04946、JP23K19446)」などの支援により実施されました。

用語解説

(注 1) グリセロリン脂質

細胞膜を構成する主要な脂質の一種で、グリセロール骨格の 1 位と 2 位に脂肪酸がエステル結合しており、3 位にはリン酸を介して極性基が結合しています。細胞の形を保つだけでなく、細胞内で情報を伝えるなど、さまざまな働きに関わっています。代表的なグリセロリン脂質が、極性基がコリンであるホスファチジルコリン (PC) です。

(注 2) CDP-コリン経路 (Kennedy 経路)

生体内でリン脂質を合成するための重要な生化学的経路です。PC の場合、コリンからホスホコリン、CDP-コリンを経て、PC が生合成されます。

(注 3) リゾリン脂質

リゾリン脂質は、グリセロリン脂質から脂肪酸が 1 つ外れ、1 つの脂肪酸と極性基を持つ構造をしています。PC から生じるリゾリン脂質がリゾホスファチジルコリン (LPC) です。

(注 4) ホスホリパーゼ A₂ (PLA₂)

PLA₂ はリン脂質のグリセロール骨格の 2 位のエステル結合を加水分解し、脂肪酸とリゾリン脂質を遊離する酵素群の総称です。哺乳動物では 50 種類以上の PLA₂ 分子種が見つかっています。このうち、Ca²⁺ 非依存性に細胞内で機能する iPLA₂ (Ca²⁺-independent PLA₂) には 9 種類の分子種 (PNPLA1~9) が存在し、様々な脂質代謝に関わることが明らかとなってきました。PNPLA/iPLA₂ ファミリーは下等な真核生物にも広く分布することから、真核細胞の生命活動の根源となる脂質代謝を制御しているものと考えられます。本研究ではこのうち PNPLA7 に着目しました。

(注 5) リゾホスホリパーゼ

LPC などのリゾリン脂質 (注 3) から脂肪酸を切り離す酵素です。LPC はリゾホスホリパーゼによって脂肪酸と GPC に分解されます。骨格筋において、この酵素の実体は不明確でしたが、本研究では PNPLA7 がこの反応を担い、骨格筋の健康維持に必須であることを示しました。

（注 6）ホスホジエステラーゼ

リン酸ジエステル結合（1 分子のリン酸が 2 個の水酸基と結合した構造）の一方の結合を加水分解する酵素で、ここでは特に、GPC をコリンとグリセロール 3 リン酸に分解する酵素であるグリセロホスホジエステルホスホジエステラーゼのことを指します。骨格筋においてこの反応を担う酵素の実体は GPCPD1（別名 GDE5）と考えられています。

（注 7）中心核

正常な筋線維では、核は筋線維の辺縁に存在します。中心核を持つ筋線維の割合は筋障害や加齢で増加することが知られています。中心核を持つ筋線維の増加は筋障害が起こっていることを示します。

（注 8）トレッドミル走行

ベルトコンベアのように動く運動器具の上でマウスを走らせて、走行の持続時間を測定する試験です。筋持久力を評価するために用いられます。

（注 9）ワイヤーハンギング試験

細い金属製のワイヤーにマウスをぶらさがらせて、どのくらいの時間つかまっていられるかを測定する試験です。筋持久力を評価するために用いられます。

（注 10）マイクロアレイ解析

細胞の中に発現している遺伝子を網羅的に調べる方法です。細胞の状態や変化を幅広く調べることができます。

（注 11） β 酸化

脂肪酸を分解してエネルギー（ATP）を産生する代謝経路です。ミトコンドリアで反応が起こります。

（注 12）遅筋と速筋

筋組織は遅筋線維と速筋線維で構成されます。遅筋はミトコンドリアが豊富に含まれて、脂肪酸を主なエネルギー源として、持久性運動に関わります。速筋はブドウ糖（グルコース）を主なエネルギー源として、等張性運動に関わります。

（注 13）クエン酸回路

ミトコンドリアの中で行われる、栄養素（グルコース）からエネルギーを取り出すための重要な仕組みです。有酸素的に、エネルギー産生に必要な物質（ATP）をつくります。TCA 回路やクレブス回路とも呼ばれます。これに対し、細胞質で無酸素的に ATP をつくり出す仕組みが解糖系です。

（注 14）メタボローム解析

検査対象となる物質をイオン化させて電圧をかけた空間中を飛ばし、検出器に到達するまでの時間から質量を測る（質量の大きな物質ほど到達までの時間がかかる）手法を質量分析と呼びます。メタボローム解析は、質量分析を用いて細胞や組織の中に存在するさまざまな代謝物を

網羅的に調べる方法で、どのような代謝が行われているのかを詳しく調べることができます。本研究では、筋組織の中の水溶性代謝物の量を網羅的に測定しました。

（注 15）ミトコンドリア膜電位

ミトコンドリア内膜の内と外に生じる電気的な差のことで、ミトコンドリアがエネルギーをつくる能力を評価する重要な指標の一つです。ミトコンドリア膜電位が低いと、ミトコンドリアがエネルギーをつくる能力が低いことを示します。

（注 16）リピドミクス解析

メタボローム解析の一種であり、脂質を網羅的に測定する質量分析技術を利用します。脂質の種類と量を網羅的に調べることができ、バイオマーカーの探索や、脂質代謝の追跡に利用されます。近年、組織・細胞中の脂質を定量することに加えて、組織中での脂質の存在場所を可視化する質量分析イメージングの技術が開発されています。本研究では、筋組織の中のリン脂質や脂肪酸を網羅的に測定しました。

（注 17）DHA

ドコサヘキサエン酸（炭素数 22、二重結合数 6 の脂肪酸）の略称で、魚油に豊富なオメガ 3 脂肪酸の一種です。ヒトやマウスでは特定の組織（脳、網膜、精巣、骨格筋）のリン脂質に多く含まれており、組織恒常性の維持に重要と考えられています。

（注 18）リノール酸

炭素数 18、二重結合数 2 の脂肪酸で、一般的なサラダ油など多くの食用油や加工食品に含まれています。オメガ 6 脂肪酸の一種であり、多くの組織のリン脂質に含まれています。哺乳動物はリノール酸を合成することができず、食物からの摂取に完全に依存しているため、必須脂肪酸と呼ばれます。

（注 19）カルジオリピン

ミトコンドリアの内膜に特有のリン脂質で、1 分子中に 2 つのリン酸基と 4 つの脂肪酸を持つ独特の構造を持ちます。ミトコンドリアの形態や機能に重要な役割を果たしています。

（注 20）JC-1 染色

細胞内のミトコンドリアが正常に働いているかを調べる方法の一つです。JC-1 という蛍光色素を用いて、ミトコンドリアの膜に生じる電気的な差（ミトコンドリア膜電位、注 15）を測定します。JC-1 染色における赤と緑の蛍光比が大きいほど、ミトコンドリア膜電位が高いことを示します。

問合せ先

（研究内容については発表者にお問合せください）

東京大学大学院医学系研究科

教授 村上 誠（むらかみ まこと）

Tel : 03-5841-1431 E-mail : makmurak@m.u-tokyo.ac.jp

東京大学大学院医学系研究科 総務チーム

Tel : 03-5841-3304 E-mail : ishomu@m.u-tokyo.ac.jp

東京大学医学部附属病院 パブリックリレーションセンター

担当 : 渡部、小岩井

Tel : 03-5800-9188 E-mail : pr@adm.h.u-tokyo.ac.jp