

## 筋肉を治す「味方」が「敵」に変わる —筋肉の再生と難病 FOP の骨化を制御する 新たな免疫細胞を特定—

金沢大学がん進展制御研究所の岡本一男教授、東京大学大学院医学系研究科の高柳広教授、尹文強らの共同研究グループは、**筋肉の再生を誘導するマクロファージ集団の同定に成功しました。**Mrep（エムレップ）と名付けたこのマクロファージは、健常者においては損傷を受けた筋肉の修復に必要である一方、**骨の希少疾患である進行性骨化性線維異形成症（Fibrodysplasia Ossificans Progressiva: FOP）（※1）では異所性骨化を誘導する悪玉細胞として働いてしまうことも見出しました。**さらに Mrep の働きを抑えることで、FOP の異所性骨化を食い止められることをマウスモデルで明らかにしました。

国の指定難病である FOP は、筋肉などの軟部組織が徐々に骨に変わってしまう（異所性骨化）極めて重篤な難治性疾患であり、現在、根本的な治療法は確立されていません。**本研究成果は、筋肉の再生療法だけでなく、FOP に対する新たな治療法の開発に活用されることが期待されます。**

本研究成果は、2026 年 3 月 2 日午後 12 時（米国東部時間）に国際科学誌『*Journal of Clinical Investigation*』に掲載されました。また、2026 年 3 月 2 日発行の本誌の表紙（Supplementary Cover）に採用されています。

## 【研究の背景】

運動器の障害は、要支援・要介護となる原因の第1位を占めています。特に、加齢に伴い筋肉量や運動量が低下すると、次第に体を支える力が弱まり、転倒のリスクが高まります。転倒や打撲による筋肉の損傷は、体の不安定性をさらに増大させる要因となります。また、がんなどの疾患による長期療養においても、筋肉量の減少や筋力の低下がしばしばみられ、患者さんの生活の質や治療の経過に大きな影響を与えることも知られています。超高齢社会を迎えた日本にとって、こうした問題の克服は非常に重要な課題です。

骨格筋（いわゆる筋肉）は体を動かす役割に加え、体重の約40～50%を占める体内最大のエネルギー消費器官でもあります。また骨格筋の損傷は、日常で最も頻繁に起こるケガ（外傷）の一つです。筋肉が傷つくとまず炎症が起こり、その後に組織が作り直される「修復」というプロセスを経て、元の状態へと回復していきます。この修復過程では、炎症を引き起こしたり抑えたりするさまざまな免疫細胞と、筋肉の再生に重要な幹細胞（筋サテライト細胞）（※2）が複雑かつ緻密に連携しあうことが分かっています。しかし、どのような免疫細胞がどのような仕組みで筋肉の修復を助けているのか、いまだ不明な点が多く残されています。

一方、筋肉の再生がうまく進まない場合、組織の線維化（組織が硬くなること）や異所性骨化（本来あるべきでない場所に骨ができること）といった組織構造の破綻が生じることがあります。その深刻な例が、進行性骨化性線維異形成症（Fibrodysplasia Ossificans Progressiva: FOP）という遺伝性の希少疾患です。FOPは、外傷や炎症をきっかけに、本来骨ができないはずの筋肉や腱に骨が形成されてしまうという、非常に稀な疾患です。現在、根本的な治療法は確立されておらず、また外科的治療や筋肉内注射も禁忌とされています。このため患者さんは、日常の些細な外傷や筋肉の過度な負荷に細心の注意を払いながら生活しなければならず、新たな治療法の開発が強く望まれています。しかし、外傷をきっかけに、なぜ異所性骨化が起こるのか、その詳しい仕組みはいまだ解明されていません。

## 【研究成果の概要】

本研究では、マウスの大腿屈筋群を切開して筋肉を損傷させるモデルを利用し、筋肉の修復過程を解析しました。まず、損傷を受けた筋組織では、免疫細胞の中でもマクロファージが最も多く集積することに着目し、筋損傷後にマクロファージがどのようなタンパク質を産生しているかを、RNAシーケンシング法（遺伝子の発現を網羅的に調べる手法）により調査しました。その結果、筋損傷によりアクチビンAという分子が大量に発現されることを発見しました。さらに、アクチビンAは筋肉の元となる幹細胞（筋サテライト細胞）に働きかけて、その増殖を促し、筋肉の再生を促す機能を持つことが分かりました。

次に、損傷した筋肉に集積したマクロファージを対象に、シングルセルRNAシーケンス解析（細胞を1つずつ分けて遺伝子発現を調べる手法）（※3）を実施し、どのようなマクロファージがアクチビンAを産生しているのかを詳細に調べました。その

結果、マクロファージは複数のグループに分類されることが分かり、その中でも特定の細胞膜タンパク質（CD9、PDPN、IL-7R）を発現するグループが、アクチビン A を特に多く産生し、筋肉の修復を専門的に担っていることを突き止めました。マクロファージを持たないマウスに筋損傷を与えると、通常のマウスに比べて筋肉の修復が遅れます。しかし、このマウスに CD9 陽性 PDPN 陽性 IL-7R 陽性マクロファージ集団を移植すると、筋肉の修復が改善しました。一方、それ以外のマクロファージ集団を移植しても、同様の効果は見られませんでした。以上の結果から、**CD9 陽性 PDPN 陽性 IL-7R 陽性マクロファージ集団が筋肉の修復を促進する機能を持つことが明らかとなり、私たちはこの集団を「骨格筋修復型マクロファージ：Mrep (macrophage directing muscle tissue repair、エムレップ)」と名付けました。**さらに、Mrep がアクチビン A を作れないようにしたマウスでは、筋肉の修復が大幅に遅れることが確認されました。これにより、Mrep が産生するアクチビン A こそが、筋肉を正常に修復するための主要因子であることが明らかになりました。また、Mrep は、損傷した筋肉から放出される「DAMPs」(※4) と呼ばれる危険信号分子の刺激を、細胞表面にある TLR4 (※5) という受容体を介して受け取ることで、アクチビン A を産生することも判明しました。

次に、Mrep による筋肉修復と FOP の病態との関連を調べました。FOP では、異所性骨化が起こる前に患部で強い炎症が生じることや、免疫抑制剤の投与により新たな骨化が抑えられたという臨床報告から、免疫系の関与が示唆されてきました。また FOP の原因遺伝子は、骨形成を調整する受容体（BMP の受容体）の一つである ACVR1 の遺伝子変異であることが同定されています。近年、アクチビン A がこの変異型 ACVR1 に結合して、骨を作る異常なシグナルを誘発することが分かってきました。しかし、外傷に伴う炎症が、アクチビン A の産生にどう関わるのかは不明でした。そこで私たちは、FOP の異所性骨化を引き起こすアクチビン A の供給源が、筋損傷により集積する Mrep ではないかと考えました。実際に、FOP のマウスモデル（ACVR1 遺伝子変異を持つマウス）に筋損傷を与えると、損傷部位に異所性骨が形成され、その部位では Mrep がアクチビン A を産生していることを確認しました。Mrep 由来のアクチビン A は、筋線維間の隙間に存在する間葉系前駆細胞上の変異型 ACVR1 に作用して刺激を入れ、骨を作る骨芽細胞へと分化誘導させることが分かりました。一方、FOP のマウスモデルにおいて、マクロファージがアクチビン A を産生できないようにすると、異所性骨の形成が抑えられました。加えて、TLR4 に対する阻害剤を投与するだけでも、異所性骨の形成が抑制されました。

以上の結果から、Mrep は通常の筋損傷では筋肉の修復を促進する有益な働きをしますが、FOP においては外傷をきっかけに集積し、皮肉にも異所性骨化を引き起こす悪因として働いてしまうことが明らかになりました。

### 【今後の展開】

本研究により、筋肉の修復に不可欠な新しいマクロファージ集団 Mrep の存在が明らかとなりました。さらに、通常なら筋肉を治すはずの Mrep の働きが、FOP という特殊な病的環境下では「異常な骨を作る指令」へとすり替わってしまうという病態機序を突

き止めることができました。本研究成果により、Mrep を標的とする制御法が筋肉の再生を促す新しい治療法だけでなく、FOP の異所性骨化を食い止める画期的な薬の開発にも繋がることが期待されます。

本研究は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) 革新的先端研究開発支援事業 (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「組織修復型免疫細胞の解明とその制御による疾患治療の開発」(代表者:高柳 広)、AMED-CREST 「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「運動器—脳神経—免疫ネットワークの統合的理解による「元気」の分子基盤の解明」(代表者:高柳 広)、AMED 難治性疾患実用化研究事業における研究開発課題「進行性骨化性線維異形成症における免疫反応に着目した異所性骨化メカニズム解明」(代表者:寺島 明日香、分担者:岡本 一男)、国立研究開発法人科学技術振興機構(JST) 創発的研究支援事業(代表者:岡本 一男)、日本学術振興会 科学研究費補助金 基盤研究 S(代表者:高柳 広)、基盤研究 B(代表者:岡本 一男)、公益財団法人三井住友海上福祉財団(代表者:岡本 一男)、公益財団法人アステラス病態代謝研究会(代表者:岡本 一男)、内藤記念科学振興財団(代表者:岡本 一男)、公益財団法人第一三共生命科学研究振興財団(代表者:岡本 一男)、文部科学省共同利用・共同研究システム形成事業～学際領域展開ハブ形成プログラムなどの支援を受けて実施されました。

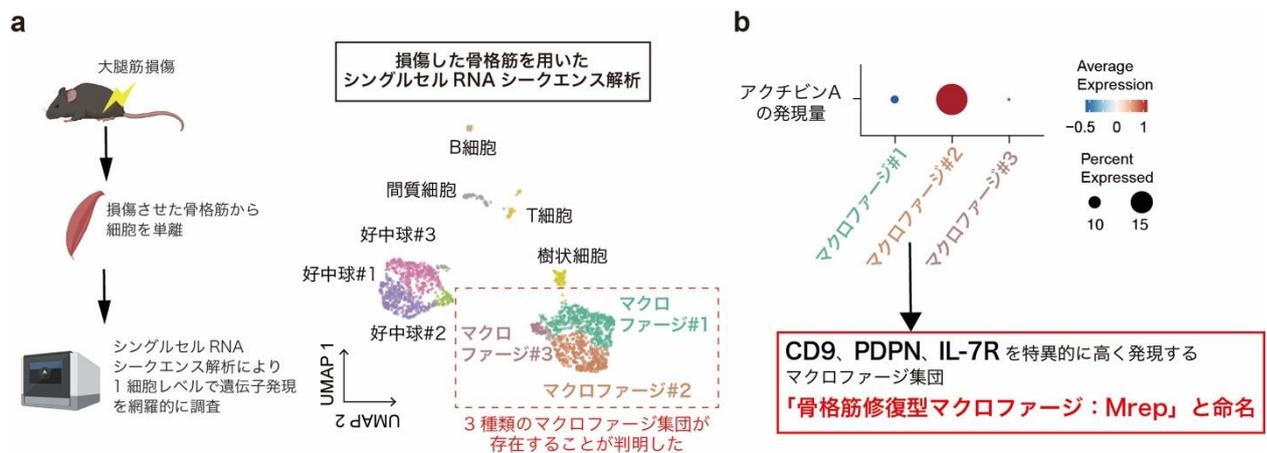


図 1 損傷を受けた筋肉では、組織修復を担うマクロファージ Mrep が集積する。

(a) 損傷させたマウスの大腿屈筋から細胞を単離し、シングルセル RNA シークエンス解析を実施。損傷を受けた筋肉に存在するさまざまな細胞に対して、1 細胞レベルで網羅的に遺伝子発現を調査した。その結果、マクロファージは 3 種類のグループに分類されることが判明した。(b) 3 種類のマクロファージのうち、マクロファージ#2 の集団がアクチビン A を大量に発現していることが分かった。さらにマクロファージ#2 は特定の細胞膜タンパク質 (CD9、PDPN、IL-7R) を発現していることが分かり、この集団を「骨格筋修復型マクロファージ・Mrep」と名付けた。

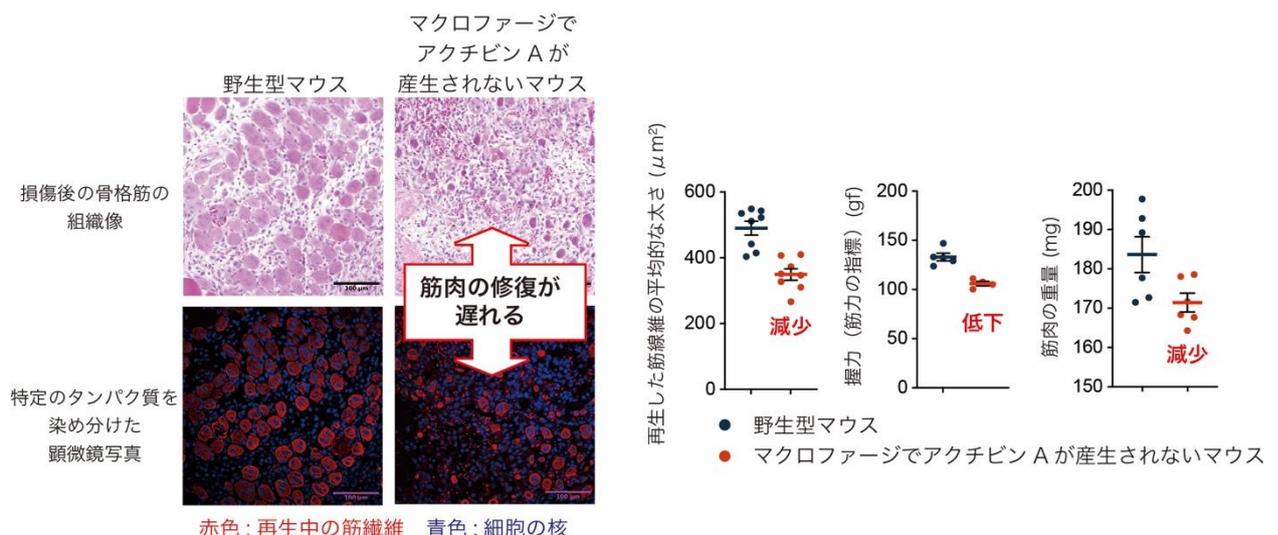


図 2 Mrep がアクチビン A を作れないようにしたマウスでは、筋肉の修復が遅れる。

マクロファージでアクチビン A を作れないようにしたマウスでは、損傷後の筋肉修復が遅れた。再生した筋繊維の大きさ、筋力、筋肉量いずれも野生型マウスと比べて低下した。

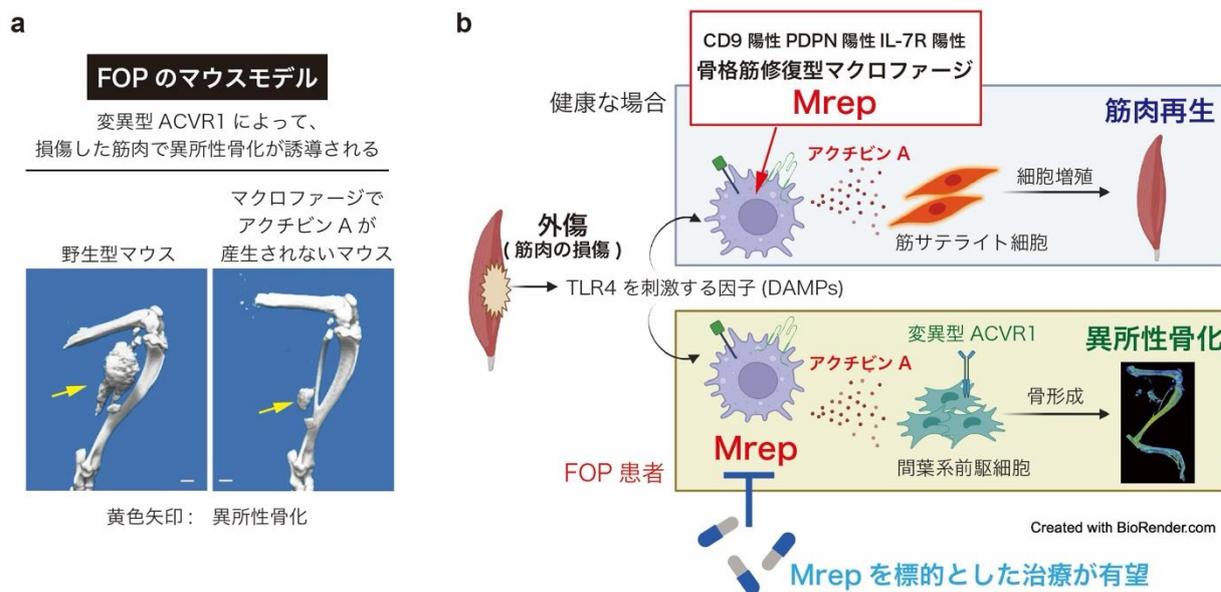


図 3 Mrep は通常の筋損傷では筋肉の修復を促進する有益な細胞として働くが、FOP では異所性骨化を引き起こす悪因となる。

(a) FOP のマウスモデルにおいて大腿筋に損傷を施すと異所性骨が形成される(左側写真)。一方、マクロファージでアクチビン A を産生できないようにすると、異所性骨の形成が顕著に抑えられた(右側写真)。(b) 本研究成果の概要。Mrep は損傷を受けた筋肉で集積し、アクチビン A を介して筋サテライト細胞に作用して、筋肉の再生を促進する。このように Mrep は筋修復では有益な働きをするが、FOP ではアクチビン A を介して変異型 ACVR1 を刺激してしまい、その結果、異所性骨化を引き起こす悪因として働いてしまう。したがって Mrep の集積や働きを抑えるような方法が FOP の異所性骨化を食い止める治療として有望である。

### 【掲載論文】

雑誌名 : *Journal of Clinical Investigation*

論文名 : Actin A secretion by muscle-repairing macrophages induces heterotopic ossification in mice

(筋修復型マクロファージによるアクチビン A 分泌がマウスにおいて異所性骨化を誘導する)

著者名 : Wenqiang Yin, Kazuo Okamoto, Asuka Terashima, Warunee Pluemsakunthai, Takehito Ono, Taku Ito-Kureha, Shizuo Akira, Yoshinobu Hashizume, Roland Baron, Satoshi Ueha, Kouji Matsushima, Martin M. Matzuk, Yuji Mishina, and Hiroshi Takayanagi

(尹文強、岡本一男、寺島明日香、Warunee Pluemsakunthai、小野岳人、呉羽拓、審良静)

男、橋爪良信、Roland Baron、上羽悟史、松島綱治、Martin M. Matzuk、三品裕司、高柳広)

掲載日時：2026年3月3日午前2時（日本時間）に掲載

DOI：10.1172/JCI193797

### 【用語解説】

#### ※1 進行性骨化性線維異形成症

進行性骨化性線維異形成症（FOP）は、筋肉、腱、靭帯などの軟部組織が徐々に骨に変わってしまう（異所性骨化）極めて稀な遺伝性疾患です。この病気の最大の特徴は、日常の些細な外傷や筋肉の過度な負荷が「フレア・アップ（急激な骨化を伴う炎症）」を引き起こし、全身の骨化を進行させるトリガーになることです。手足の関節が動かさにくくなったり、背骨が変形したり、胸郭が骨化して呼吸困難を起こしたりする重篤な疾患です。有病率は200万人に1人と極めて稀で、根本治療法はありません。

#### ※2 筋サテライト細胞

筋肉の再生を担う幹細胞。筋線維の表面に寄り添うように存在し、普段は休眠状態にあるが、筋肉が損傷を受けると活性化して増殖し、新しい筋線維を作り出すことで筋肉の修復に貢献する。

#### ※3 シングルセル RNA シークエンス解析

組織に含まれる細胞を一つずつバラバラに分離し、それぞれの細胞でどのような遺伝子が働いているかを網羅的に解析する最新技術。従来の解析では見逃されていた「特定の役割を持つわずかな細胞集団」を詳細に特定できるため、近年、病気の原因解明や新しい治療標の見極めに不可欠な手法として、さまざまな研究分野で用いられています。

#### ※4 DAMPs（ダンプス：ダメージ関連分子パターン）

細胞が損傷を受けたり死んだりした際に放出されるタンパク質や核酸などの分子の総称。通常は、細胞内に存在するため免疫系に認識されないが、組織が傷つくと細胞外に放出され、これらを認識する受容体を介して免疫細胞に感知されて炎症が惹起される。Damage-associated molecular patterns の略称。

#### ※5 TLR4

細胞の表面に存在する受容体タンパク質。細菌の成分や、損傷した組織から放出される DAMPs を認識する受容体として働く。Toll-like receptor 4 の略称。

---

**【本件に関するお問い合わせ先】**

■ 研究内容に関すること

金沢大学がん進展制御研究所 教授

岡本 一男 (おかもと かずお)

TEL : 076-264-6725

E-mail : okamotok@staff.kanazawa-u.ac.jp

東京大学大学院医学系研究科 免疫学 教授

高柳 広 (たかやなぎ ひろし)

TEL : 03-5841-3373

E-mail : takayana@m.u-tokyo.ac.jp

■ 広報担当

金沢大学医薬保健系事務部薬学・がん研支援課企画総務係

松村 晃 (まつむら あきら)

TEL : 076-234-6858

E-mail : y-somu@adm.kanazawa-u.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