

腎臓の老化に対抗する MondoAとオートファジーの協調的な代謝調節機構の解明

大阪大学大学院医学系研究科腎臓内科学
特任助教 山本 毅士

(共同研究者)

大阪大学医学部附属病院 腎臓内科	医員	酒井 晋介
大阪大学医学部附属病院 腎臓内科	医員	窪田 卓也
奈良県立医科大学 医学部医学科 生化学講座	教授	中村 修平
大阪大学大学院医学系研究科 寄附講座教授 (大阪大学 名誉教授)		吉森 保

はじめに

加齢と共に種々の臓器障害が生じるが、腎臓も例外ではなく、ほぼ全てのヒトで加齢と共に腎機能が低下する。高齢化社会の進行や生活習慣病の増加に伴い、慢性腎臓病 (CKD) は増加しており、医療的・社会的負担が深刻化している。近年の研究により、老化は単なる時間経過による劣化ではなく、秩序ある制御機構を有する生物学的過程であることが明らかとなってきた⁽¹⁾。

著者らはこれまで、老化および生活習慣病における腎臓オートファジーの役割を研究し、老化と肥満の共通基盤としてリソソーム機能不全が存在し、ストレス応答時のオートファジー活性が不十分となることで、腎構成細胞、特に近位尿細管細胞の脆弱化と腎障害進展に寄与することを明らかにしてきた⁽²⁻⁵⁾。

一方で、近年、糖代謝・脂質代謝およびオートファジーを統合的に制御する転写因子 MondoA が注目されている。MondoA はグルコース応答性の転写因子であり、糖代謝・脂質代謝関連遺伝子群の発現を制御することが知られている⁽⁶⁾。骨格筋や肝臓、免疫細胞での機能は明らかにされつつあるが、腎近位尿細管での生理的役割は十分に理解されていなかった。共同研究者である吉森保教授・中村修平教授らとの共同研究により、培養細胞を用いて「MondoA が細胞老化を抑制する」こと、および「MondoA が急性腎障害 (AKI) に対して防御的に機能する」ことを報告してきた⁽⁷⁻⁹⁾。しかし、マウスやヒト腎における加齢過程での MondoA の生理的役割は未だ不明である。

そこで本研究では、「MondoA とオートファジーは細胞内代謝を制御し、協調的に腎老化を遅らせる」という仮説のもと、①加齢に伴う MondoA 活性の変化とその生理的意義・抗老化作用の解明、②シングルセル解析およびリピドーム解析を用いた代謝異常が老化を加速させる機序の同定、③ヒト高齢者腎サンプルにおける MondoA 機能不全・代謝異常・腎老化の関連の検証の3点を目的として研究を開始した。

結 果

① 近位尿細管特異的MondoA欠損マウスを用いた腎老化解析

腎機能低下が進行したCKD患者腎組織において、近位尿細管でのMondoA活性低下を確認した⁽⁸⁾。近位尿細管特異的MondoA欠損マウスを作製し、24か月齢の高齢マウスにおける表現型解析を行った結果、加齢に伴う腎線維化、尿細管萎縮、空胞病変および炎症細胞浸潤が進行していた。これらの病理学的変化に加えて、電子顕微鏡検査によるミトコンドリア形態異常、p62の免疫染色によるオートファジー障害、血清クレアチニンの評価を行い、MondoA欠損によって腎機能の加齢性低下、すなわち腎臓の老化が加速していることを明らかにする予定である。

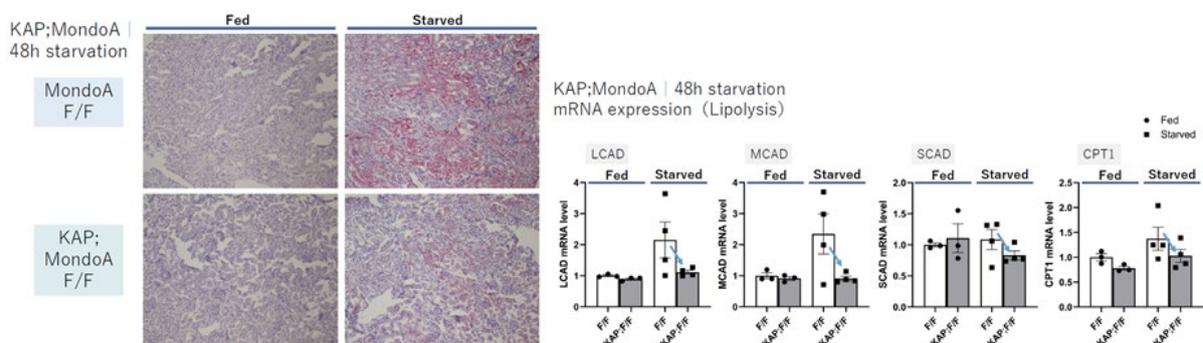
② 近位尿細管MondoAと腎臓の代謝と老化

我々は最近、MondoA発現低下が、オートファジー制御の破綻や、MondoA下流因子TFEBの機能不全を引き起こすことで、AKI脆弱性やAKI後のCKD進行に寄与することを見出したが⁽⁸⁾、その一方でAKIモデルにおけるOmics解析を通じて、MondoAの発現低下時には脂質代謝に関連する多くの遺伝子群に大きな変動が生じることを新たに見出した。

脂質代謝に関するモデルとしては、我々はこれまでに高脂肪食負荷肥満モデルによる脂肪毒性研究^(3, 10-12)、絶食飢餓モデルによる脂質代謝研究を推進しており⁽¹³⁾、それらのモデルを用いて脂質代謝に着目した更なる検討を開始した。ここでは絶食飢餓モデルを紹介したい。

飢餓ストレスによる脂肪酸酸化 (FAO) の誘導を行うと、MondoA欠損の腎臓や近位尿細管細胞では、脂肪滴合成の抑制 (Oil red O 染色) やSCD1、LCAD、SCAD、DGAT1、DGAT2などの脂質合成およびFAO関連遺伝子の低下がおこることを見出した (図1)。骨格筋細胞では、MondoA欠損がFAO低下を招き、それに代償するかたちで解糖系が亢進することが報告されていることから⁽¹⁴⁾、このような現象がMondoAの発現が低下する老化腎近位尿細管細胞でも生じ、「代謝リプログラミング」が起こり、さらに老化を進展させてしまうと仮説を立て、現在検討を行っている。

図1 MondoA欠損マウスの飢餓での脂肪酸蓄積の低下 (左) と脂肪酸代遺伝子の低下 (右)



③ ヒト高齢者腎サンプルでのMondoA機能低下の検証

大阪大学医学部附属病院腎臓内科で腎生検を受けた腎臓病患者さんの腎組織を用い、免疫染色によりMondoA発現を評価した。正常腎機能を有する若年では近位尿細管にMondoAの核内局在が確認された一方、高齢CKD患者腎ではその発現が著明に低下していた。今後は、上述のようにマウスで得られた「MondoA機能不全—代謝異常—老化促進」の病態連関がヒト腎でも再現されることを確認していく。

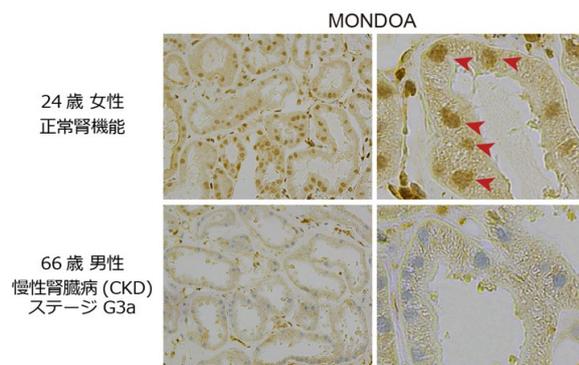
考 察

本研究により、MondoAが腎近位尿細管において代謝恒常性の維持および老化抑制に重要な役割を果たすことが明らかとなった。MondoA欠損は、脂肪酸酸化障害・ROS産生増加・オートファジー低下の悪循環を惹起し、結果として細胞内の代謝ストレス応答が不十分となり、老化関連腎障害・線維化の進行に寄与すると考えられる。

これまで著者らは、オートファジーの時系列的制御異常が老化やミトコンドリア恒常性維持不全と関連すること、またFGF21などの代謝ホルモンがオートファジー機能を補償し腎障害進行を抑制することを報告してきた^(2, 12, 15)。オートファジーは、細胞内の不要な成分を分解・再利用する主要な恒常性維持機構であり、その機能不全は加齢や多くの疾患の発症・進行と深く関わる。近年、オートファジー関連遺伝子の変異がヒト疾患と関連することが明らかになり、動物モデル研究においても、オートファジーが老化を抑制し寿命を延ばすメカニズムが解明されつつある。その一つとして、選択的オートファジーによる損傷ミトコンドリアや異常タンパク質、損傷リソソームの除去が細胞機能維持に不可欠であることが示唆されている^(1, 16)。

また、オートファジーはinflammaging（加齢に伴う慢性的な低グレード炎症）を抑制し、加齢性臓器機能低下を防ぐ役割を担う⁽¹⁾。CKDの発症・進展においても、オートファジー障害が重要な因子として注目されており、近位尿細管では加齢に伴いオートファジー需要が高まる一方で、ストレス応答時の適切なオートファジー活性化が損なわれることが、異常タンパク質の蓄積やミトコンドリア機能不全を引き起こし、腎機能低下を加速させることが明らかとなっている^(2, 5)。さらに、CKD患者では腎臓のみならず全身の老化が促進されることが報告されており^(図3)⁽¹⁾、オートファジーを標的とした新たな治療戦略が期待されている。生活習慣の改善（食事制限・運動）やmTOR阻害剤・AMPK活性化剤などによるオートファジー誘導は、健康寿命延伸に寄与する可能性が示唆されている。今回の成果は、これ

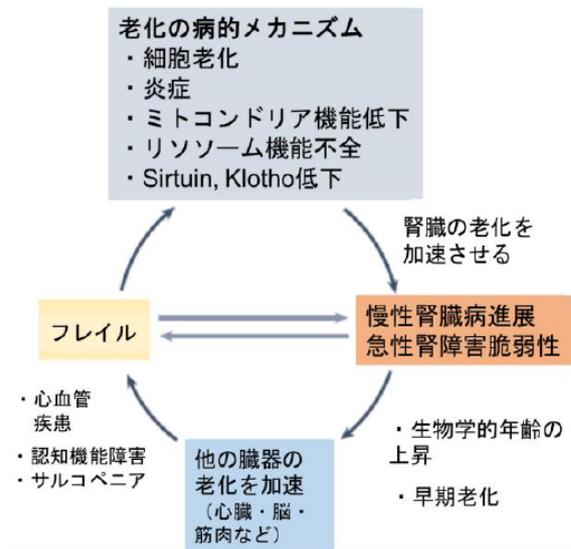
図2 代表的な転写因子MondoA染色



らの知見をさらに拡張し、代謝制御転写因子 MondoA がオートファジー経路と協調して腎老化を制御する新たな軸を提示するものである。

長期的な展望として、MondoA とオートファジーをつなぐ下流分子ネットワークをより詳細に解析し、薬理的介入の可能性を探る予定である。特に、MondoA 欠損によって生じる代謝再構築の全体像を明らかにするため、シングルセル解析およびリポドーム解析による代謝ネットワークの再構築を進めている。若年および高齢の野生型ならびに MondoA 欠損マウス腎臓を用いてシングルセル RNA-seq・リポドーム解析を実施し、細胞種ごとの代謝関連遺伝子発現プロファイルを比較する予定である。実際、腎臓の老化では、特徴的な脂質成分の増加が報告されている⁽¹⁷⁾。従って、MondoA 欠損マウス腎臓を応用した統合解析により、代謝制御とオートファジーの双方に関与する候補因子として新規転写制御分子 X を同定し、今後はその遺伝子改変マウスを作製し、機能解析を進める計画である。これにより、腎臓の老化抑制を目的とした新たな治療標的分子の同定が期待される。

図3 老化による慢性腎臓病が全身の老化を呼び起こす



要約

本研究では、腎臓の老化に対抗する分子機構として、転写因子 MondoA とオートファジーの協調的作用に焦点を当てた。近位尿細管特異的 MondoA 欠損マウスにおいて腎老化の加速様変化を確認した。培養細胞レベルでも MondoA 欠損による脂肪酸酸化低下が観察された。これらの成果は、MondoA を介した代謝・オートファジー連関が腎老化を抑制する新たなメカニズムであることを示すものであり、将来的な抗老化療法分子の基盤構築に寄与するものと考えられる。

文献

1. Yamamoto T, Isaka Y: Pathological mechanisms of kidney disease in ageing. *Nat Rev Nephrol* 20: 603-615, 2024
2. Yamamoto T, Takabatake Y, et al.: Time-dependent dysregulation of autophagy: Implications in aging and mitochondrial homeostasis in the kidney proximal tubule. *Autophagy* 12: 801-813, 2016
3. Yamamoto T, Takabatake Y, et al.: High-Fat Diet-Induced Lysosomal Dysfunction and Impaired Autophagic

- Flux Contribute to Lipotoxicity in the Kidney. *J Am Soc Nephrol* 28: 1534-1551, 2017
4. Sakai S, Yamamoto T, et al.: Proximal Tubule Autophagy Differs in Type 1 and 2 Diabetes. *J Am Soc Nephrol* 30: 929-945, 2019
 5. Yamamoto T: Autophagic stagnation: a key mechanism in kidney disease progression linked to aging and obesity. *Clin Exp Nephrol* 29: 711-719, 2025
 6. Stoltzman CA, Peterson CW, et al.: Glucose sensing by MondoA: Mlx complexes: a role for hexokinases and direct regulation of thioredoxin-interacting protein expression. *Proc Natl Acad Sci U S A* 105: 6912-6917, 2008
 7. Yamamoto-Imoto H, Minami S, et al.: Age-associated decline of MondoA drives cellular senescence through impaired autophagy and mitochondrial homeostasis. *Cell Rep* 38: 110444, 2022
 8. Maeda S, Sakai S, et al.: MondoA and AKI and AKI-to-CKD Transition. *J Am Soc Nephrol* 35: 1164-1182, 2024
 9. Nakamura S, Karalay O, et al.: Mondo complexes regulate TFEB via TOR inhibition to promote longevity in response to gonadal signals. *Nat Commun* 7: 10944, 2016
 10. Yamamoto T, Takabatake Y, et al.: Eicosapentaenoic acid attenuates renal lipotoxicity by restoring autophagic flux. *Autophagy* 17: 1700-1713, 2021
 11. Nakamura J, Yamamoto T, et al.: TFEB-mediated lysosomal exocytosis alleviates high-fat diet-induced lipotoxicity in the kidney. *JCI Insight* 8, 2023
 12. Minami S, Sakai S, et al.: FGF21 and autophagy coordinately counteract kidney disease progression during aging and obesity. *Autophagy* 20: 489-504, 2024
 13. Minami S, Yamamoto T, et al.: Lipophagy maintains energy homeostasis in the kidney proximal tubule during prolonged starvation. *Autophagy* 13: 1629-1647, 2017
 14. Ran H, Lu Y, et al.: MondoA Is Required for Normal Myogenesis and Regulation of the Skeletal Muscle Glycogen Content in Mice. *Diabetes Metab J* 45: 439-451, 2021
 15. Minami S, Yamamoto T, et al.: Autophagy and kidney aging. *Prog Biophys Mol Biol* 179: 10-15, 2023
 16. Vargas JNS, Hamasaki M, et al.: The mechanisms and roles of selective autophagy in mammals. *Nat Rev Mol Cell Biol* 24: 167-185, 2023
 17. Tsugawa H, Ishihara T, et al.: A lipidome landscape of aging in mice. *Nat Aging*, 2024