

腎老化に対抗する TFEB の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

山本 毅士

【研究成果】

- 加齢に伴う慢性腎臓病における脂質異常のメカニズムを解明した。
- 加齢により近位尿細管の転写因子TFEB (transcription factor EB) の活性が低下することで、脂質異常症を引き起こすことを明らかにした。
- 高齢者における近位尿細管のTFEB活性低下は、アポリポタンパク質A4 (APOA4) アミロイドーシスの発症原因となることを示した。
- TFEBを標的とした新たな治療法が、加齢に伴う慢性腎臓病関連の脂質代謝異常およびAPOA4アミロイドーシスによる腎障害の治療に寄与する可能性がある。

❖ 概要

社会の超高齢化に伴い、高齢の慢性腎臓病 (CKD) および透析患者数が増加し、医療的・社会的に大きな課題となっている。CKD患者では脂質異常症を認めることが多いが、加齢が脂質異常症の発症にどのように影響を及ぼすのか、そのメカニズムは未解明であった。

本研究では、老化に関連するオートファジーおよびリソソーム生合成を制御する転写因子TFEBの、腎臓の近位尿細管における役割を検討した。これまでに、肥満関連腎臓病や急性腎障害においてTFEBが保護的役割を果たすことを明らかにしている。

本研究では、加齢に伴い近位尿細管のTFEB活性が低下すること、また近位尿細管におけるTFEB欠損が加齢依存的に全身の脂質代謝異常を引き起こすことを示した。さらに、TFEBの活性低下が高齢患者に稀に発症するAPOA4アミロイドーシスの一因となること、そしてAPOA4アミロイドーシスの実際の患者数は現在同定されている数より多い可能性が示唆された (図

1)

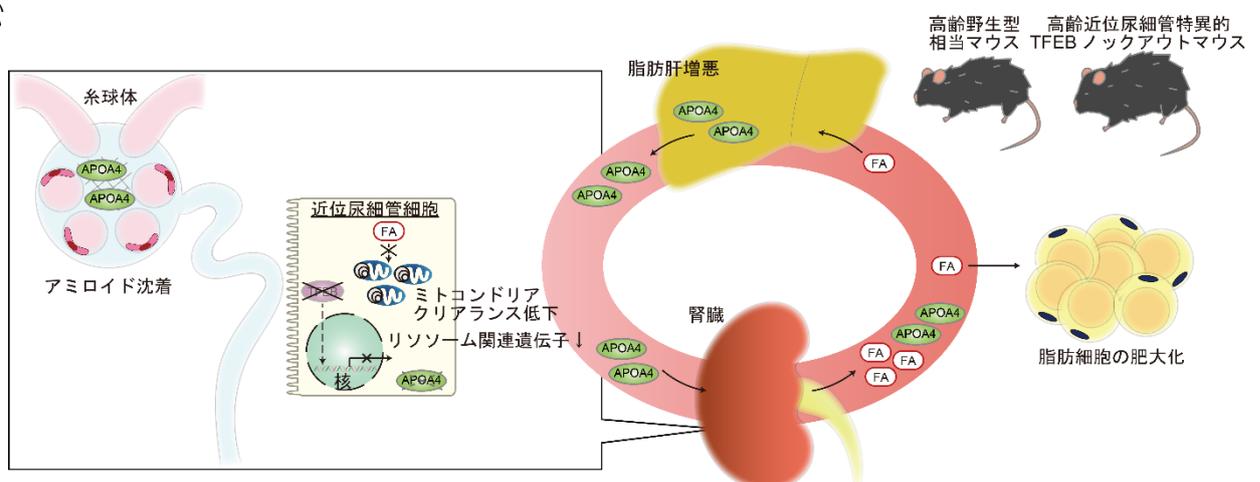


図 1. 研究概略

近位尿細管の TFEB を欠損すると、脂肪酸 (Fatty acid: FA) の利用・APOA4 の分解に障害が生じ、全身の脂質代謝異常や APOA4 アミロイドーシスをきたす

❖ 研究の背景

社会の超高齢化に伴い、高齢のCKDおよび透析患者数は依然として増加し、医療経済を圧迫している。近年、老化研究が急速に進展しているものの、老化腎の病態については未解明の点が多い。老化の進行には、細胞内小器官であるミトコンドリアおよびリソソームが関与することが知られており、これらを制御する転写因子であるTFEBに着目した。

❖ 研究の内容

まず、高齢マウス(2年齢)は若齢マウス(6週齢)と比較して、また高齢者は若年者と比較して、近位尿細管のTFEB核内移行が低下し、すなわち活性が低下していることを明らかにした。そこで、加齢に伴い近位尿細管のTFEBがどのように影響するかを解明するために、近位尿細管特異的TFEBノックアウトマウスを作製し、2年齢まで飼育した。その結果、一部のマウスでAPOA4アミロイドーシスを発症した(図2)。その原因として、リソソーム機能の低下によるAPOA4分解の抑制が考えられた。

また、ヒトAPOA4アミロイドーシス患者でもTFEBの核内移行が低下しており、近位尿細管のTFEB活性がAPOA4アミロイドーシス発症に関与することが示唆された(図3)。APOA4アミロイドーシスは高齢者における進行性の腎機能障害を特徴とするため、腎生検が行われず経過観察されている可能性がある。しかしながら、CKD患者の血中APOA4は高値を示すことから、APOA4アミロイドーシスの実際の患者数は現在同定されている数よりも多い可能性がある。

高齢近位尿細管特異的 TFEB ノックアウトマウス

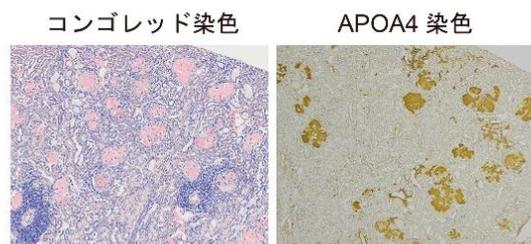


図 2. 高齢近位尿細管特異的 TFEB ノックアウトマウスは APOA4 アミロイドーシスを発症する
高齢近位尿細管特異的 TFEB ノックアウトマウスのコンゴレッド染色画像(赤橙色がアミロイド沈着を示唆)・APOA4 染色画像を示す。特に糸球体に APOA4 陽性のアミロイドが沈着している

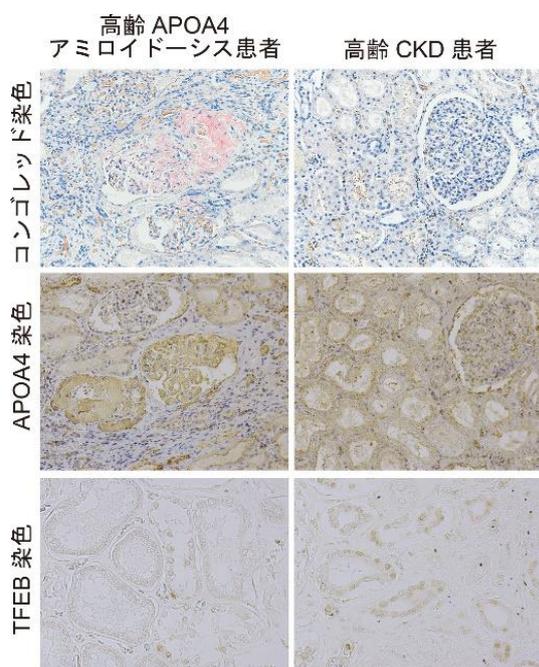


図 3. ヒト APOA4 アミロイドーシス患者で近位尿細管の TFEB の核内移行は減少している
ヒト APOA4 アミロイドーシス患者のコンゴレッド染色画像(赤橙色がアミロイド沈着を示唆)・APOA4/TFEB 染色画像を示す。APOA4 アミロイドーシス患者では糸球体に APOA4 陽性のアミロイドが沈着し、近位尿細管では核の TFEB 染色性が低下している。

さらに、高齢の近位尿細管特異的TFEBノックアウトマウスでは、脂肪肝の悪化や脂肪組織の肥大などの全身性の脂質代謝異常が認められた。電子顕微鏡検査の結果、リソソーム機能低下に伴うミトコンドリアクリアランスの低下によりミトコンドリア障害が生じ、それが全身代謝に影響を及ぼしたことが示唆された(図4)。CKD患者では脂質異常症を認める例が多いことから、加齢に伴い生じる近位尿細管のTFEB活性低下が脂質代謝異常に関与することが示唆された。また、APOA4は脂質代謝と密接に関連しており、脂質異常症に伴うAPOA4の増加がAPOA4アミロイドーシスの一因となる可能性がある。

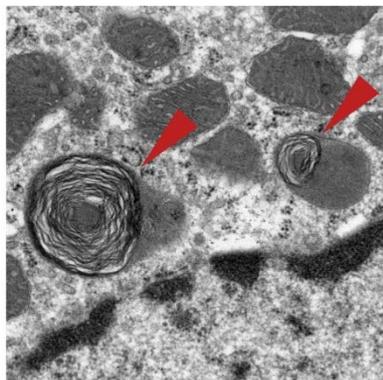


図 4. 高齢近位尿細管特異的 TFEB ノックアウトマウスの近位尿細管には mitochondria-lysosome-related organelle(MLRO)を多く認める

MLRO はミトコンドリアとリソソームが融合して形成されたハイブリッドの細胞内小器官であり、ミトコンドリア品質制御機構を担う。MLRO(赤矢頭)の蓄積はミトコンドリアクリアランス低下を示し、ミトコンドリア障害を示唆する。

❖ 本研究成果の意義

社会の超高齢化に伴い、高齢CKD患者の増加が医療経済を圧迫しており、喫緊の課題となっている。本研究により、高齢CKD患者におけるAPOA4アミロイドーシスによる腎機能悪化および脂質異常症に対し、TFEBを標的とした新たな治療戦略が期待される。

- ❖ 本研究成果は、2024年12月20日(金)2時(日本時間)に米国科学誌「JCI Insight」(オンライン)に掲載された。本研究の共同研究者は、大阪大学大学院腎臓内科学の中村隼先生、猪阪善隆教授らである。この場を借りて深く感謝申し上げます。タイトル：“Age-related TFEB Downregulation in Proximal Tubules Causes Systemic Metabolic Disorders and Occasional Apolipoprotein A4-related Amyloidosis”

著者名： Jun Nakamura, Takeshi Yamamoto(equally contributed&corresponding author)*, Yoshitsugu Takabatake, Tomoko Namba-Hamano, Atsushi Takahashi, Jun Matsuda, Satoshi Minami, Shinsuke Sakai, Hiroaki Yonishi, Shihomi Maeda, Sho Matsui, Hideaki Kawai, Isao Matsui, Tadashi Yamamuro, Ryuya Edahiro, Seiji Takashima, Akira Takasawa, Yukinori Okada, Tamotsu Yoshimori, Andrea Ballabio, and Yoshitaka Isaka

DOI:<https://doi.org/10.1172/jci.insight.184451>