

綜 説

腎臓病における血清スルファチド異常の臨床的重要性と出現機序

原 田 真 上 條 祐 司*

信州大学医学部附属病院腎臓内科

Clinical Significance of Sulfatide Abnormality and Its Developmental Mechanism Associated with Kidney Disease

Makoto HARADA and Yuji KAMIJO

Department of Nephrology, Shinshu University School of Medicine

Key words: serum sulfatide, cardiovascular disease, kidney disease, renal vasculitis

血清スルファチド, 心血管病, 腎臓病, 腎血管炎

I はじめに

スルファチド (sulfatide, 3-O-硫酸化ガラクトシルセラミド, または SM4s) は, スフィンゴ糖脂質に分類される複合糖脂質の一種である (図 1)。スフィンゴイドに脂肪酸がアミド結合したセラミドにガラクトースと硫酸基が結合することで構成される。スルファチドは脳神経のミエリン鞘に豊富に存在し, 神経機能の維持に重要な役割を果たしていることがよく知られている¹⁾。その他に腎臓, 消化管, 血小板表面などにも広く分布しており, 免疫疾患・糖尿病・がん・感染症などさまざまな疾患に関連した生物活性を示すことが明らかになっている¹⁾。またスルファチドはリポタンパク質を構成する主要なスフィンゴ糖脂質としてリポタンパク質に含有され血清中にも存在している。様々な動物実験結果から, 血清中スルファチドが血小板膜上スルファチドと P-セレクチンとの相互作用を阻害することにより, 血小板の接着や凝集を抑制し, 抗血小板作用を発揮することやフィブリノーゲンやトロンビンに直接作用し, 抗凝固作用を持つことが示されている²⁾。さらに, 動脈硬化の進展過程にも血清中スルファチドが関連している可能性が指摘されている³⁾。

本稿では血清スルファチドの測定方法, 心血管疾患や腎血管炎における血清スルファチド異常の臨床的意

義, また腎臓病における血清スルファチド異常の発症機序について概説する。

II スルファチドの測定方法

血清スルファチド値は血清 (保存血清) から測定可能である。まず血清から脂質を抽出し, 脂質中のスルファチドから脂肪酸部分を除去しリゾスルファチドへ変換後にマトリックス支援レーザー脱離イオン化飛行時間型質量分析計 (MALDI-TOF MS) を用いてリゾスルファチド分子を測定する⁴⁾。定量時に得られるピーク波形から 7 つのリゾスルファチド種が検出され, その総量を血清スルファチド値として計算する。この測定手順は信州大学オリジナルである。その他のスルファチド測定として ELISA を用いた方法や Lipidomics によりスルファチド含め脂質を網羅的に測定する方法がある⁵⁾⁶⁾。

III 血清スルファチドの臨床的意義

A 心血管病について

前述のスルファチドの生理的作用をふまえ, 我々は血清スルファチド異常が起きると, その抗血小板作用や抗凝固作用が変調を受け, 心血管病発症に関連するのではないかと仮説を立てた。この仮説の検証のために, 上記のスルファチド測定系を用いて心血管病発症のハイリスク集団である血液透析患者において血清スルファチド異常の有無について検討した。その結果, 血液透析患者では血清スルファチド含有量が異常低値になり, さらに心血管病の既往のある透析患者では既

* Corresponding author: 上條祐司 〒390-8621
松本市旭 3-1-1 信州大学医学部附属病院腎臓内科
E-mail: yujibeat@shinshu-u.ac.jp

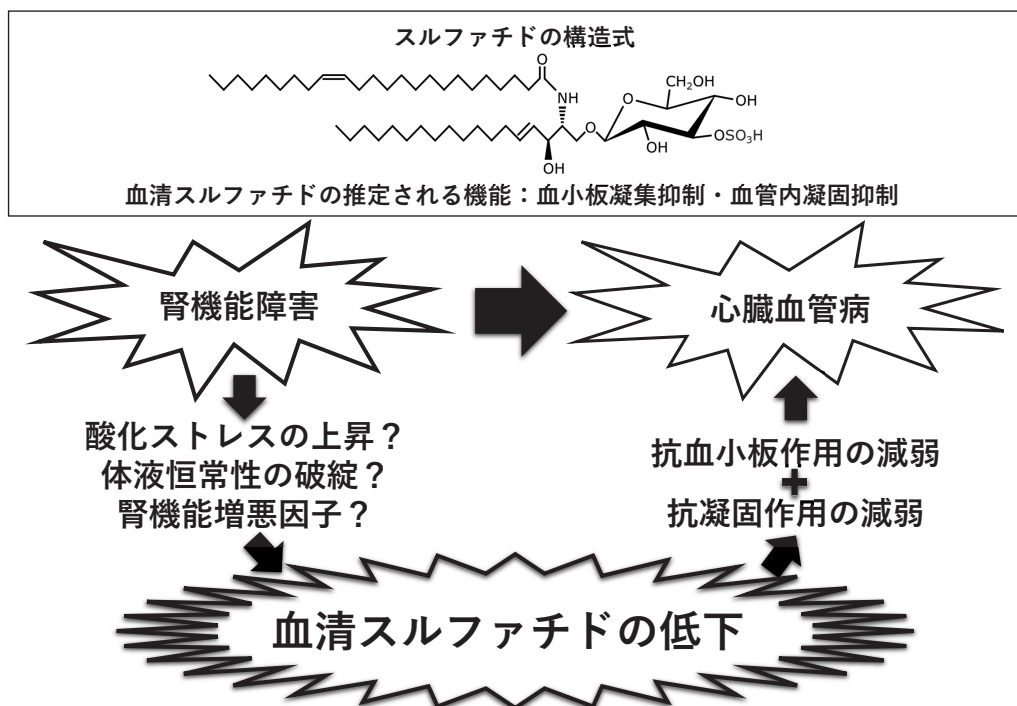


図1 スルファチドの構造と血清スルファチド異常の病因仮説

腎機能障害患者では、内因性抗血小板・抗凝固因子であるスルファチド異常が出現することが心血管病発症に関連している可能性がある。

往のない透析患者と比較し血清スルファチドが顕著に低値になることを発見し報告した(図2)⁷⁾。この結果は、腎機能障害患者では血清スルファチド値が異常に低値になることでスルファチドの抗血小板作用や抗凝固作用が減弱化し、心血管病の発症に関連する可能性を示唆している(図1)。現在、血清スルファチド異常が血液透析患者の心血管病の一因になりうるのか、さらに検証を進めているところである。

B 腎血管炎について

1) 代表的な腎血管炎である ANCA 関連血管炎では血小板機能の異常活性化がその疾患活動性と関連することが報告されており⁸⁾、スルファチドがP-セレクチンとの相互作用を介した血小板活性化の機序を介して ANCA 関連血管炎と関連する可能性があると考えられた。血清スルファチドは上記の測定計で解析し、7種のピーク波形のうちメインピークである3種類の総和をスルファチド値とし算出したところ、ANCA 関連血管炎の患者群では腎疾患を有さないコントロール群と比較し血清スルファチド値が有意に低値となること、スルファチド構成成分の比率には差が見られないことがわかった(図3)⁹⁾。次に ANCA 関連血管炎患者の腎病理組織を Berden 分類¹⁰⁾にしたがって Focal,

Crescentic, Mixed, Sclerotic の4つの class に分類し、各 class の血清スルファチド値を比較した(Crescentic class は非常に疾患活動性の高い群である)。その結果 Crescentic class では、他の class と比較し血清スルファチドが有意に低値であった(図3)。一方で CRP 値や eGFR は Crescentic class と他の群ではほぼ有意差はみられなかった。これらの結果から、既存の検査項目と比較し血清スルファチドが ANCA 関連血管炎において活動性腎病変を予測する新規バイオマーカーとなる可能性が示唆された。

2) コントロール群, IgA 腎症, IgA 血管炎, ANCA 関連血管炎, 抗 GBM 抗体型糸球体腎炎患者の血清スルファチドを比較した結果、最も重篤かつ活動性の腎血管炎である抗 GBM 抗体型腎炎の患者群で他の疾患群と比較し有意に低値となることがわかった(図4)¹¹⁾。また IgA 血管炎, ANCA 関連血管炎, 抗 GBM 抗体型腎炎といった全身血管炎患者では、非全身性疾患である IgA 腎症患者もしくはコントロール群と比較し血清スルファチドが有意に低値であること、また全身血管炎患者の腎組織においても Crescentic class の患者群で血清スルファチドが他の組織型と比較し最も低値であることが判明し、ROC 解析により血清スル

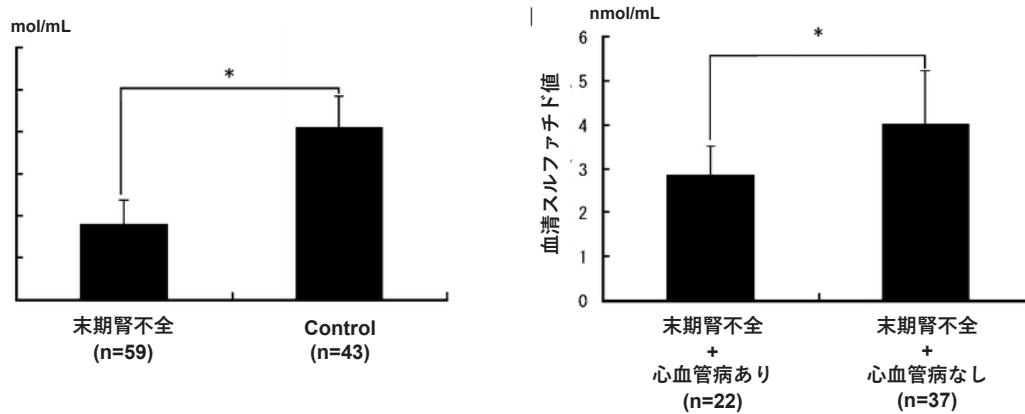


図2 末期腎不全患者とコントロール群の血清スルファチド値の比較と末期腎不全患者の中で心血管病を有する群と有さない群の血清スルファチド値の比較
(文献7より引用, 一部改変)

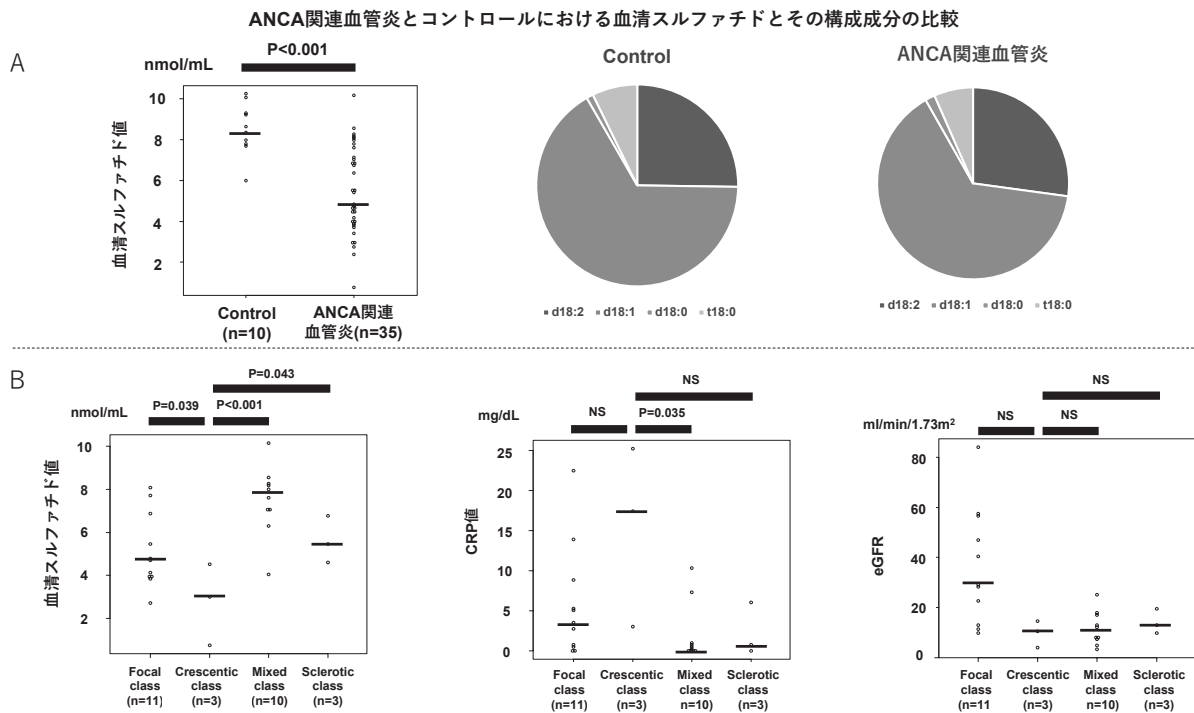


図3 スルファチド構成成分比率の比較と腎組織と各臨床パラメータの関係
A: ANCA 関連血管炎患者と Control 群の血清スルファチド値及びスルファチド構成成分比率の比較。
B: Berden 分類による4つの腎組織 Class とそれぞれの血清スルファチド値, CRP, eGFR の比較。
(文献9より引用, 一部改変)

ファチドは Crescentic class の予測能が高いこともわかった(図4)。

3) 全身性エリテマトーデス (SLE) の腎合併症であるループス腎炎患者では, コントロール群と比較し血清スルファチドが低値となることが判明した¹²⁾。特に急性活動性病理所見を呈することの多いループス腎炎

Ⅲ, Ⅳ型の患者では, その他の病型の患者と比較し血清スルファチドが有意に低値となることがわかった(図5)。ループス腎炎患者全体において, 急性活動性病理所見を有する患者では血清スルファチドは有意に低値であった(図6)。また血清スルファチド値は既存のループス腎炎の活動性マーカーと組み合わせるこ

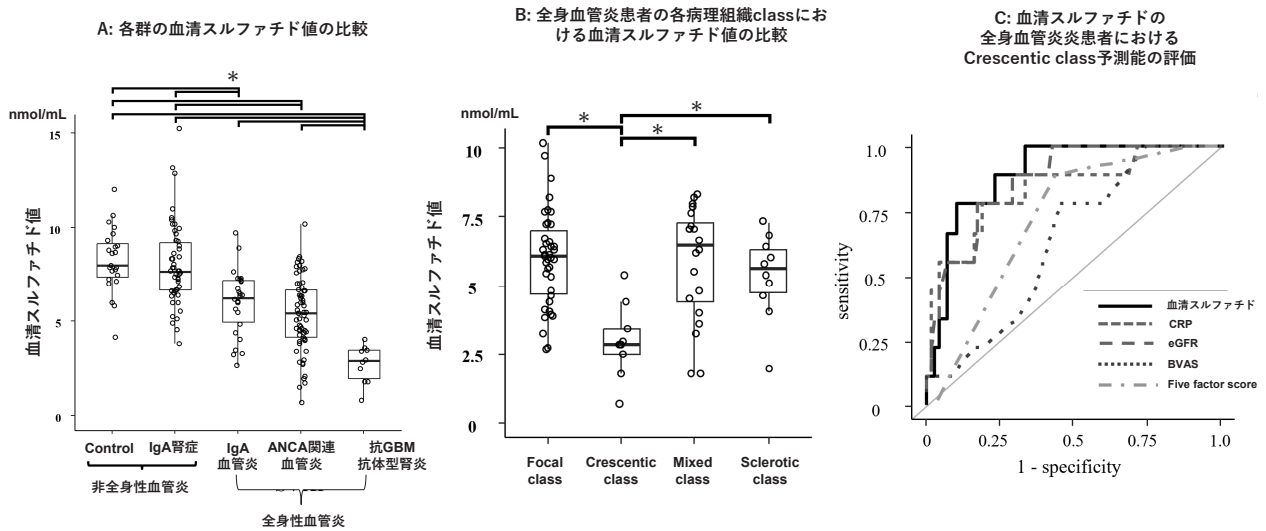


図4 腎血管炎及びその病理組織と血清スルファチド値の関係

- A: コントロール群, IgA 腎症, IgA 血管炎, ANCA 関連血管炎, 抗 GBM 抗体型糸球体腎炎の患者群の血清スルファチド値の比較。
- B: 全身血管炎患者について Berden 分類により 4 つの腎組織 Class に分類した際の各 Class の血清スルファチド値の比較。
- C: ROC 解析による血清スルファチド値の全身性血管炎患者における Crescentic class 予測能の検討 (文献11より引用, 一部改変)

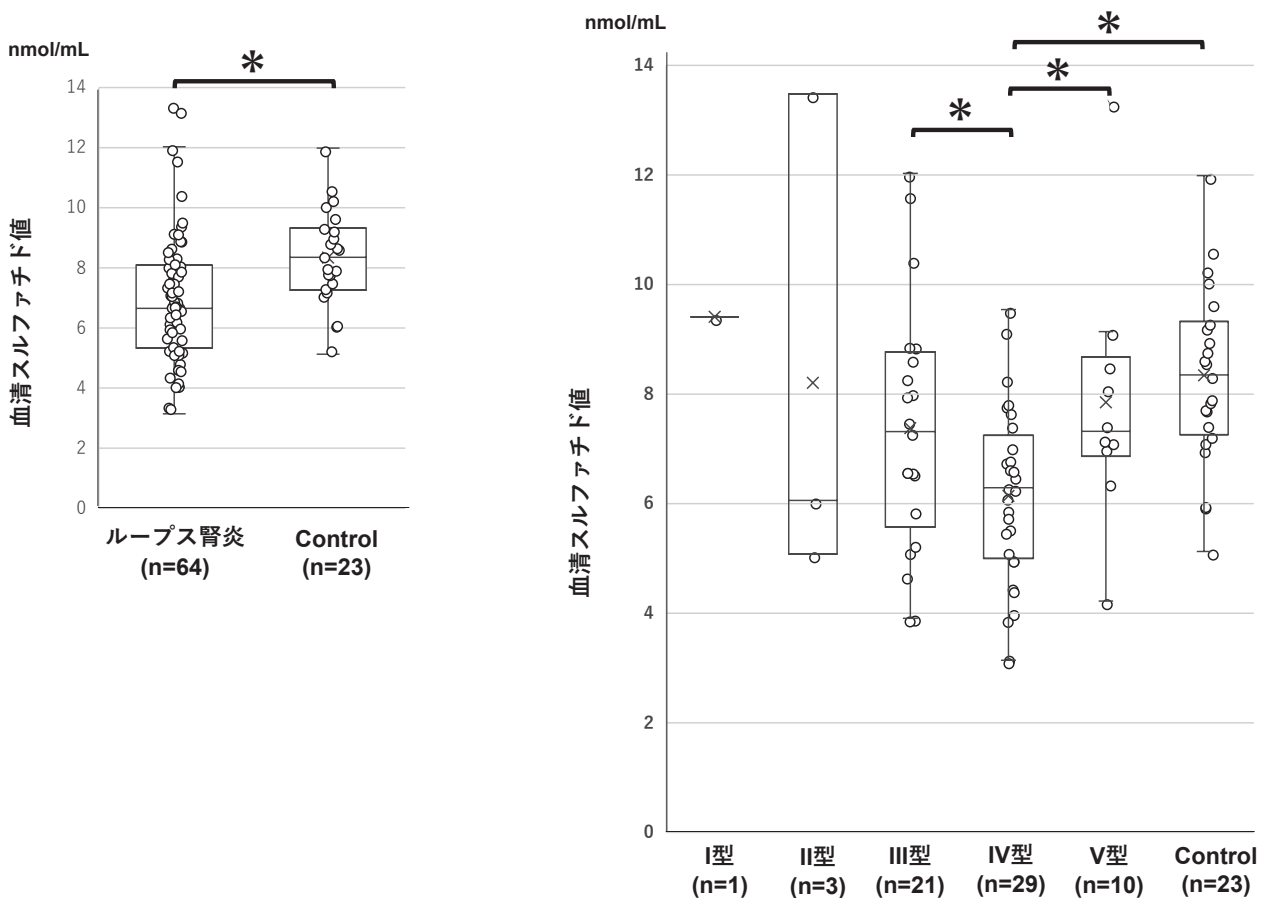


図5 ループス腎炎患者とコントロール群, またループス腎炎患者の各病型における血清スルファチドの比較 (文献12より引用, 一部改変)

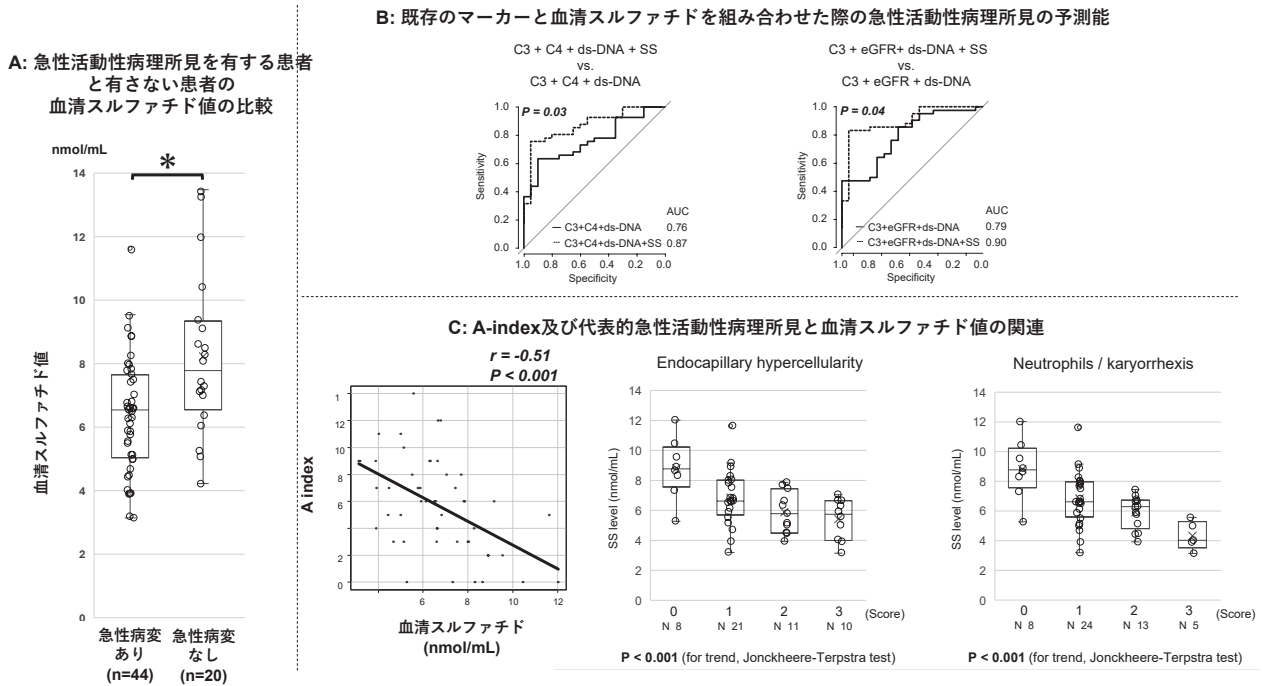


図6 血清スルファチド値と腎病理所見の関係

- A: 急性活動性病理所見を有する患者と有さない患者の血清スルファチド値の比較
 B: 既存のマーカーと血清スルファチドを組み合わせた際の急性活動性病理所見の予測能
 C: A-index 及び代表的急性活動性病理所見と血清スルファチド値の関連
 (文献12より引用, 一部改変)

とで、ループス腎炎の急性活動性病理所見の予測能を改善することがわかった (図6)。ループス腎炎の病理的急性活動性指標となる Activity Index と血清スルファチド値は有意な負の相関を示しており、特に管内細胞増多、好中球 / 核崩壊の病理所見と強く関連することがわかった (図6)。これらのことから特に疾患活動性の高い急性活動性病理所見を有するループス腎炎では血清スルファチドが低値となることが示唆された。

以上の研究結果から、血清スルファチド低値は急性かつ活動性病理所見を呈する腎血管炎を予測するバイオマーカーとして有用な可能性が示唆された。

IV 血清スルファチド異常の出現機序の解明

血清スルファチド異常が腎臓病患者に多発する心血管病の一因になっていると仮定すると、その正が心血管病予防につながる可能性がある。そのため、我々は腎臓病における血清スルファチド異常の出現機序の解明を試みてきた。臨床研究により、血液透析患者の血清スルファチド値の低下は酸化ストレスの増加に伴い経年的に悪化すること¹³⁾、腎移植により腎機能が改

善すると血清スルファチド異常が正常化していくこと¹⁴⁾、を見出した (図7)。これらの結果により、腎機能障害と血清スルファチド異常の間に密接な関連性があること、そして酸化ストレスが関与していることが示唆された。

さらに腎機能障害に関連する様々な要因がスルファチド代謝にどのような影響を与えるか検証した。血清中のスルファチドは主に肝臓で合成され、リポタンパク質に含有され循環中に放出される¹⁾。ここでスルファチド代謝の概要を示す (図8)。Ceramide galactosyltransferase (CGT) の作用により、セラミドにガラクトースが結合するとガラクトシルセラミドが合成される。そして、このガラクトシルセラミドに cerebroside sulfotransferase (CST) が作用することで水酸基が硫酸化されスルファチドが合成される。このスルファチド合成系の酵素群と全く反対の作用を持つ分解系酵素として、スルファチドをガラクトシルセラミドに代謝する arylsulfatase A (ARSA)、ガラクトシルセラミドをセラミドに代謝する galactosylceramidase (GALC) が存在する。血清スルファチド値は、肝臓におけるスルファチド代謝の変調によって変

腎移植前後の血中MDA(Malondialdehyde)と血清スルファチドの変化

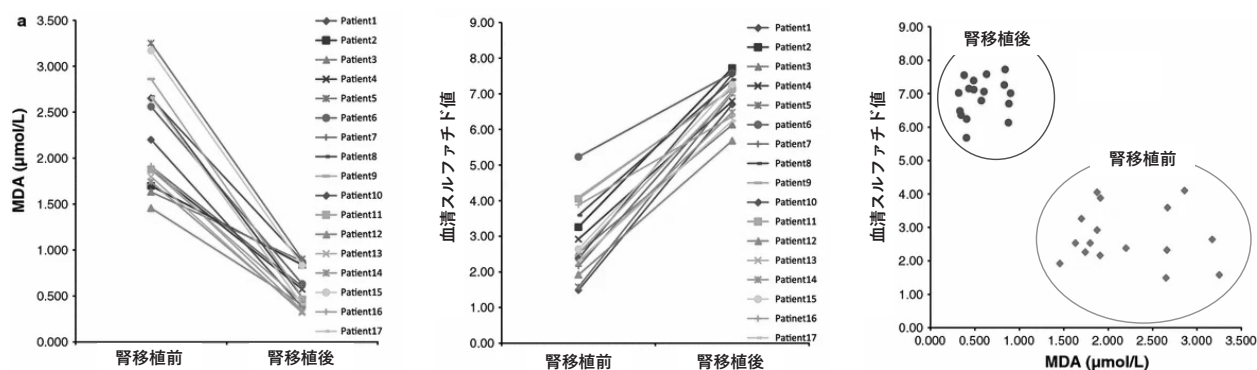


図7 酸化ストレスマーカーである血中MDA (Malondialdehyde) と血清スルファチドの腎移植前後における変化 (文献14より引用, 一部改変)

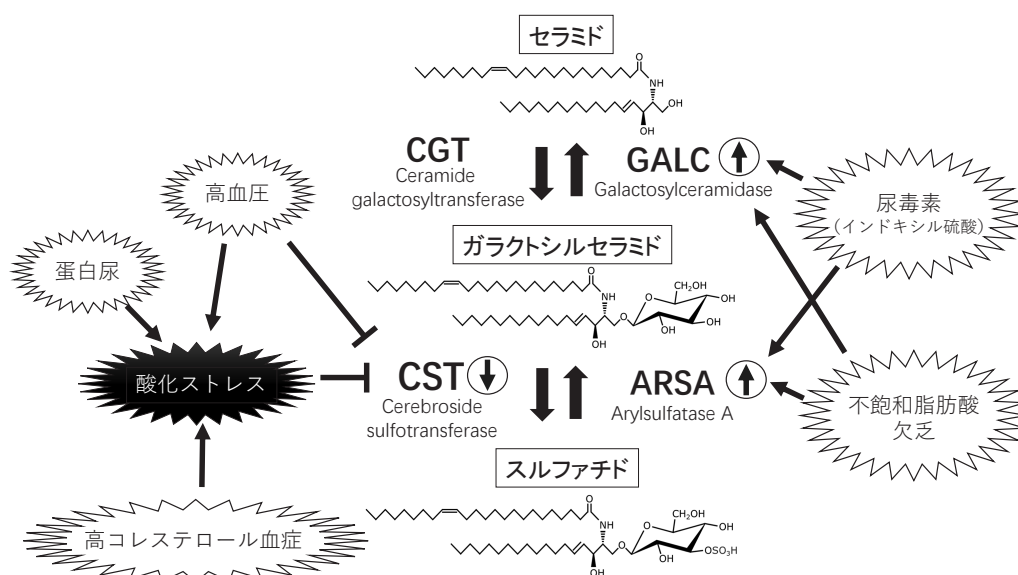


図8 腎機能障害や腎障害リスク因子がスルファチド代謝に及ぼす影響
蛋白尿・高血圧・高コレステロール血症などの腎障害リスク因子は酸化ストレスの増加を介しスルファチド合成を阻害し, 尿毒素蓄積や不飽和脂肪酸欠乏はスルファチド異化を亢進させることで, 血清スルファチド値が低下する。

化する可能性があるため, 様々な腎障害動物実験モデルを用いて, その検証を行い, 以下の知見を得た。

- ① Protein-overload nephropathy を用いた急性腎障害モデルマウス¹⁵⁾, アンジオテンシンⅡ持続投与による高血圧モデルマウス¹⁶⁾, 高コレステロール食による脂質異常症モデルマウスでは¹⁷⁾, 酸化ストレスの増強が関与し肝における CST 発現量が低下しスルファチド合成が低下する。
- ② 5/6腎摘モデルマウスによる尿毒素蓄積や¹⁸⁾, 不

飽和脂肪酸欠乏食マウスに伴う autophagy- ライソソーム機能の亢進は¹⁹⁾, ARSA や GALC などのスルファチド分解系酵素群の発現量の上昇をもたらし, 血清スルファチド値の低下がおきる。

これらの結果から, 腎障害リスク因子や腎機能障害による体内環境の悪化が血清スルファチド代謝に変調を及ぼし血清スルファチド異常を起こすことが示唆された。これら体内環境悪化に対して, アンジオテンシンⅡ拮抗薬の投与による高血圧の是正や脂質異常症の

是正や不飽和脂肪酸投与により血清スルファチド異常が軽減することなども見出している¹⁶⁾¹⁸⁾¹⁹⁾。これらの治療は、腎臓病における心血管病の発症予防効果を発揮することが知られているが、その機序の一環として血清スルファチド異常の是正が寄与している可能性がある。

前述の腎血管炎患者の臨床研究において、血清スルファチドは血清アルブミン、リポタンパク質に含まれる脂質成分である血中総コレステロール、HDL、LDL コレステロールとの間に有意な正の相関関係があることがわかっている⁹⁾。さらに CRP や血管内皮炎症のマーカーであるペントラキシン 3 (PTX3) と負の相関が見られた。血清アルブミン、コレステロールとの正の相関はスルファチドが肝で合成されることと関連していると考えられ、CRP、PTX3 との負の相関は全身、特に血管内皮の炎症状態とスルファチドが関連していることが示唆された。活動性腎血管炎で血清スルファチド値が低下する理由として、腎を含めた全身性血管炎による全身炎症、酸化ストレスにより肝におけるスルファチド合成が低下する可能性、また ANCA 関連血管炎の活動性病変部で血小板活性化が起き、スルファチドが血小板と結合し病変部で消費され低下する可能性等が考えられる。

V おわりに

血清スルファチド値の異常は、腎臓病患者の心血管病発症の一因になっている可能性があり、血清スルファチド値の恒常性維持は心血管病予防のための新たな介入点になる可能性がある。血清スルファチド異常は、高血圧・脂質異常症・酸化ストレスなど様々な腎臓病リスク因子や腎機能障害による生体内環境悪化に伴いスルファチド代謝が変調して生じる可能性があり、これらの是正が大変重要である。血清スルファチド異常に対する強力な治療法の開発は、新たな心血管病予防法に発展する可能性があり、さらに血清スルファチド値は将来の心血管病発症を予見するバイオマーカーとして有用である可能性もあり、今後、これらの検証が待たれる。また腎血管炎の疾患活動性マーカーとして有用な可能性も明らかになってきている。今後血清スルファチド値が腎臓病診療において有用な臨床検査値として利用されることが期待される。

VI 謝 辞

本研究は、科研費18K08204、ブリストルマイヤーズ研究助成を受けて遂行した。

文 献

- 1) Takahashi T, Suzuki T: Role of sulfatide in normal and pathological cells and tissues. *J Lipid Res* 53:1437-1450, 2012
- 2) Kyogashima M: The role of sulfatide in thrombogenesis and haemostasis. *Arch Biochem Biophys* 426:157-162, 2004
- 3) Hara A, Taketomi T: Characterization and changes of glycosphingolipids in the aorta of the Watanabe hereditary hyperlipidemic rabbit. *J Biochem* 109:904-908, 1991
- 4) Li G, Hu R, Kamijo Y, et al: Establishment of a quantitative, qualitative, and high-throughput analysis of sulfatides from small amounts of sera by matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry. *Anal Biochem* 362:1-7, 2007
- 5) Do H, Yoon T, Park YB, Ha JW, Ahn SS, Lee SW: Prediction potential of serum sulfatide levels at diagnosis for end-stage kidney disease progression in ANCA-associated vasculitis. *Medicine (Baltimore)* 104:e41271, 2025
- 6) Dei Cas M, Ottolenghi S, Morano C, et al: Link between serum lipid signature and prognostic factors in COVID-19 patients. *Sci Rep* 11:21633, 2021
- 7) Hu R, Li G, Kamijo Y, et al: Serum sulfatides as a novel biomarker for cardiovascular disease in patients with end-stage renal failure. *Glycoconj J* 24:565-571, 2007
- 8) Miao D, Li DY, Chen M, et al: Platelets are activated in ANCA-associated vasculitis via thrombin-PARs pathway and can activate the alternative complement pathway. *Arthritis Res Ther* 19:252, 2017
- 9) Harada M, Nakajima T, Yamada Y, et al: Serum Sulfatide Levels as a Biomarker of Active Glomerular Lesion in Patients with Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis: A Single Center Pilot Study. *J Clin Med* 11:762, 2022

- 10) Berden AE, Ferrario F, Hagen EC, et al: Histopathologic classification of ANCA-associated glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 21: 1628-1636, 2010
- 11) Aomura D, Harada M, Nakajima T, et al: Serum sulfatide level is associated with severe systemic vasculitis with kidney involvement. *Front Immunol* 14: 1271741, 2023
- 12) Yamaka K, Aomura D, Harada M, et al: Potential of serum sulfatide levels as a marker for classification and disease activity in lupus nephritis. *Front Immunol* 15: 71147, 2025
- 13) Yuzhe H, Kamijo Y, Hashimoto K, et al: Serum sulfatide abnormality is associated with increased oxidative stress in hemodialysis patients. *Hemodial Int* 19: 429-438, 2015
- 14) Kamijo Y, Wang L, Matsumoto A, et al: Long-term improvement of oxidative stress via kidney transplantation ameliorates serum sulfatide levels. *Clin Exp Nephrol* 16: 959-967, 2012
- 15) Sheng X, Nakajima T, Wang L, et al: Attenuation of kidney injuries maintains serum sulfatide levels dependent on hepatic synthetic ability: a possible involvement of oxidative stress. *Tohoku J Exp Med* 227: 1-12, 2012
- 16) Guo R, Hu X, Yamada Y, et al: Effects of hypertension and antihypertensive treatments on sulfatide levels in serum and its metabolism. *Hypertens Res* 42: 598-609, 2019
- 17) Lu Y, Harada M, Kamijo Y, et al: Peroxisome proliferator-activated receptor α attenuates high-cholesterol diet-induced toxicity and pro-thrombotic effects in mice. *Arch Toxicol* 93: 149-161, 2019
- 18) Yamada Y, Harada M, Hashimoto K, et al: Impact of chronic kidney dysfunction on serum Sulfatides and its metabolic pathway in mice. *Glycoconj J* 36: 1-11, 2019
- 19) Wang Y, Nakajima T, Diao P, et al: Polyunsaturated fatty acid deficiency affects sulfatides and other sulfated glycans in lysosomes through autophagy-mediated degradation. *FASEB J* 34: 9594-9614, 2020

(R 7. 6. 20 受稿)