

## 本学医学部生が、スルファチド<sup>※1</sup>が腎臓からの アンモニア排泄に寄与することを発見

### 【本件のポイント】

- 腎臓に発現するスルファチド分子種の生理的機能を評価
- 未知の腎生理機能解明への一助となる結果に
- 腎臓病疾患の未来医療への展開に貢献

学校法人関西医科大学（大阪府枚方市 理事長・山下敏夫、学長・友田幸一）研究医養成コース<sup>※2</sup>に所属する医学部6学年中島啓子さんが、電子顕微鏡解析と分子イメージング解析を組み合わせた組織化学的解析により、硫酸化糖脂質のスルファチドが腎臓からのアンモニア排泄に寄与することを発見しました。

腎臓からのアンモニア排泄は集合管介在細胞<sup>※3</sup>で起こり、酸塩基平衡（体内の酸性物質とアルカリ性物質のバランス）の調節に重要な役割を担っています。本研究では、ヒトとマウスの腎臓の質量顕微鏡解析により、3個の水酸基をセラミド<sup>※4</sup>骨格にもつ非常に珍しいスルファチド分子種が腎集合管介在細胞に特異的に発現していることを発見し、尿中へのアンモニアと水素イオンの排泄に寄与していることを解明しました。スルファチドは腎臓癌などの病態生理とも深く関係していることから、生理機能が明らかになることで腎臓病における疾患の未来医療への展開に貢献できることが期待されます。なお、本研究についてまとめた論文が4月16日（土）付で科学誌「Journal of Lipid Research」（IF:6.676）に掲載されました。

1

### ■ 書誌情報

掲 載 誌	「Journal of Lipid Research」(IF:6.676) (DOI 10.1016/j.jlr.2022.100210)
論文タイトル	Sulfatide with ceramide composed of phytosphingosine (t18:0) and 2-hydroxy FAs in renal intercalated cells
筆 者	Keiko Nakashima, Yukie Hirahara, Taro Koike, Susumu Tanaka, Keizo Gamo, Souichi Oe, Shinichi Hayashi, Ryohei Seki-Omura, Yousuke Nakano, Chisato Ohe, Takashi Yoshida, Yosky Kataoka, Masayuki Tsuda, Tatsuyuki Yamashita, Koichi Honke, and Masaaki Kitada

### 【本件取材についてのお問合せ】

学校法人 関西医科大学 広報戦略室（目黒・中村）

〒573-1010 大阪府枚方市新町2-5-1

電話：072-804-2128 ファクス：072-804-2638 メール：kmuinfo@hirakata.kmu.ac.jp

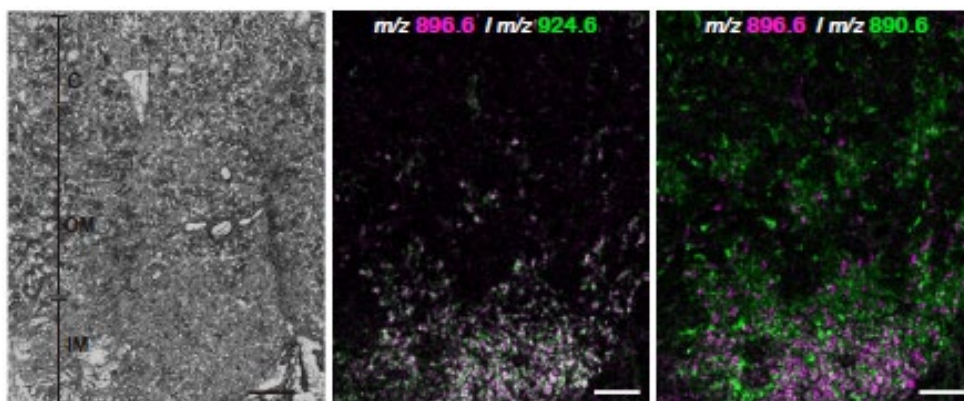
PRESS RELEASE

<本研究の背景>

生体内において、スルファチドは最も多く存在する硫酸化糖脂質で、様々な生理機能に関与しています。スルファチドは、脂肪酸の長さ、不飽和度、水酸化状態の異なる多様な分子種が存在しており、さまざまな生理学的変化によりこれらの分子種が変化することなども明らかになっています。例えば、腎細胞癌においてスルファチド分子種は高い発現を示し、それぞれの分子種の特性を鑑別することで組織病理学的診断に使用可能であるという報告もあります。しかしながら、正常組織における分子種の細胞特異的局在をましてやその生理機能は明らかにされていません。

<本研究の概要と結果>

本研究では、腎臓に発現するスルファチド分子種の分布とその生理的機能を評価しました。スルファチドを欠く CST 欠損マウスの腎臓を電子顕微鏡で解析したところ、尿細管<sup>\*5</sup>には変化が見られませんでした。集合管の介在細胞の細胞質には野生型と比較して多くの小胞が観察されました。免疫組織化学解析の結果、小胞には、介在細胞特異的液胞型プロトン-ATPase<sup>\*6</sup>が蓄積していました。一方で、質量顕微鏡解析では、マウス腎臓に 17 種のスルファチドが検出され、特定されたスルファチド分子種の分布は 4 つのパターンに分類されました。ほとんどのスルファチド分子種が髄質の外層に高発現している一方で、 $m/z$  896.6 (予測されるセラミド構造: t18:0-C22:0h) と  $m/z$  924.6 (t18:0-C24:0h) というユニークな 2 つのスルファチド分子種は集合管に沿ってのみ分散していました。



ヒトの正常腎臓組織の光学像 (左) と質量顕微鏡イメージング像 (中央、右)。 $m/z$  896.6 (マゼンタ) と  $m/z$  924.6 (緑) のスルファチド分子は、互いに共局在をしている (中央)。 $m/z$  896.6 (マゼンタ) と  $m/z$  890.6 (緑) は、異なる局在を示す (右)。スケールバー: 700  $\mu$ m、C: 皮質、OM: 髄質外層、IM: 髄質内層

FACS ソーティングにより介在細胞を分離したところ、t18:0-C22:0h と t18:0-C24:0h をもつスルファチドに富んでいることが示されました。また、介在細胞がフィトスフィンゴシンと 2-ヒドロキシ脂肪酸を含むセラミドの生成に必要な遺伝子の mRNA を発現していること、CST 欠損マウスの介在細胞の異常がスルファチド分子種の前駆体の蓄積によるものではないことを明らかにしました。

【本件取材についてのお問合せ】

学校法人 関西医科大学 広報戦略室 (目黒・中村)

〒573-1010 大阪府枚方市新町2-5-1

電話: 072-804-2128 ファクス: 072-804-2638 メール: kmuinfo@hirakata.kmu.ac.jp

PRESS RELEASE

以上から、これらのスルファチド二種は介在細胞に特異的に発現しており、これらのスルファチド分子種は尿中へのアンモニアやプロトンの排泄に関与していることが示唆されました。さらに、ヒトの腎臓組織においても同じ分子種二種が同定されたことから同様の役割を担っていると考えられます。

<本研究の意義・将来への展望>

スルファチドは腎臓癌などの病態生理とも深く関係しているため、腎臓生理学およびスフィンゴ脂質<sup>※7</sup>生物学に新たな知見を加え、腎臓病における疾患の未来医療への展開に貢献することが期待されます。

用語説明

※1 スルファチド

ミエリン鞘、腎尿細管細胞、消化器系の上皮細胞などに存在する硫酸化糖脂質

※2 研究医養成コース

3学年進級時の選抜で履修が認められた学生が、希望する講座・教室で研究できるコース

※3 セラミド

動物の脳の白質や表皮の角質層を形成する細胞膜に、多量に存在する脂質の一種

※4 腎集合管介在細胞

腎臓の集合管に存在する細胞の一種

※5 尿細管

糸球体より集合管にいたるまでの、原尿が通り再吸収・分泌などを受ける組織

※6 液胞型プロトン-ATPase

生体膜に存在し、水素イオンを運ぶ役割

※7 スフィンゴ脂質

生体膜を形成する複合脂質

<本件研究に関するお問合せ先>

学校法人関西医科大学

大阪府枚方市新町 2-2-2

看護学部 基礎看護学領域 教授

平原 幸恵

TEL：072-804-0101（代表）

E-mail：hirahary@hirakata.kmu.ac.jp

【本件取材についてのお問合せ】

学校法人 関西医科大学 広報戦略室（目黒・中村）

〒573-1010 大阪府枚方市新町2-5-1

電話：072-804-2128 ファクス：072-804-2638 メール：kmuinfo@hirakata.kmu.ac.jp