

特集：腎構成細胞の細胞学的特性—新しい知見を含めて

腎尿細管細胞の細胞特性 I —水・電解質の輸送

河原克雅

腎臓の働き：尿生成のしくみ

腎臓は、体内細胞の生命活動により生成される代謝物(尿素, 尿酸, クレアチニン, H^+ , HPO_4^{2-} , SO_4^{2-})を尿中(体外)に排泄するとともに、体内細胞の実質的生存環境である細胞外液の量および物理化学的性状(電解質濃度, 浸透圧, pH など)を至適状態に維持している。この生理機能(体液調節と尿生成)を実現するために、腎臓は体循環系(腎動脈)から多くの血液(心拍出量の約 1/5)を受け、比較的高い糸球体毛細血管圧(50 mmHg)を利用して、糸球体で絶えず一定の血液(血漿)を濾過している¹⁾。糸球体濾液は、有用な血漿成分(アルブミンなどの血漿蛋白質を除く)をすべて含んでいるので、尿細管灌流中にほとんどすべて(>99%), かつ調節性に回収(再吸収)されなければならない。一方尿細管は、過剰な基質・電解質を尿細管内液中に分泌している(能動輸送)。近位尿細管での有機酸/塩基の分泌(「腎尿細管細胞の細胞特性 II」を参照)と皮質集合管における K^+ , H^+ の分泌機能は特徴的である。

本稿では、I. 溶液・イオン輸送を主とする腎尿細管の細胞特性を記述し、次に、II. 尿を濃縮するためのネフロンの特異的な走向(対向流系)と輸送特性について解説する。

I. 腎尿細管の溶液・イオン輸送と細胞特性

1. ネフロン各セグメントの Na^+ , Cl^- 輸送

腎臓は、腎小体(糸球体+ボウマン嚢)と尿細管を機能単位とするネフロンの集合体である(ヒトの場合、片腎で 100~120 万本)。腎臓は、大量の血液(血漿)を糸球体で濾過し(糸球体濾過量 GFR=170 L/日)、濾液の 99%以上を尿細管で再吸収することにより、少量の尿(1~1.5 L/日)を体

外に排泄している。糸球体濾液(溶液)のネフロン内各セグメントにおける再吸収率は、近位尿細管; 約 67%, ヘンレループ; 約 25%, 遠位尿細管と皮質集合管; 約 5%, 髓質集合管; 約 3%である(図 1)。ホルモン-受容体刺激による調節性輸送は、主に皮質-髓質集合管において行われる。管腔膜の Na^+ 流入路の発現量や活性、管腔内電位(電気化学ポテンシャル勾配)を変えることで、輸送量(再吸収量/分泌量)を調節する。溶液輸送(上皮輸送=能動輸送)の原動力は、尿細管細胞側底膜の Na^+ , K^+ ATPase(各セグメント共通)で、管腔膜の Na^+ 流入路(輸送体, イオンチャネル)の違いがそのセグメントの特徴を形成する。

1) 近位尿細管(proximal tubule : PT)

近位尿細管(PT)は、血漿成分にほぼ等しい糸球体濾液をアルドステロン(副腎皮質ホルモン)非調節性に再吸収する(定率再吸収)。一方、体液量調節に重要なレニン-アンジオテンシン-アルドステロン(R-A-A)系の中位に位置するアンジオテンシン II (A II) は、輸出細動脈の選択的収縮と PT の Na^+ 輸送能を増強することにより、糸球体尿細管バランスを強化する(PT での濾液再吸収量/率の増加)。通常、PT で糸球体濾液の約 2/3 が再吸収されるが、PT 終端部の管内液浸透圧は PT 起始部にほぼ等しい(等張性再吸収)。これは、PT の細胞膜(管腔膜・側底膜)に水チャネル(AQP1)が高発現し、かつ、細胞間隙の水透過性が高いという細胞学的特性を反映している。PT 細胞のイオン・有機溶質輸送(能動輸送)に伴って形成される小さな浸透圧差(血管側>管内液)に従って水が速やかに移動する(浸透; 受動輸送)。一方、イヌリン(GFR 測定用多糖類)のように尿細管で再吸収/分泌されない基質の濃度は、PT 終端部で約 3 倍に増加する。PT 細胞管腔膜では、 Na^+ の電気化学ポテンシャル勾配(管内液>細胞内液)を利用する輸送体が発達している。例えば、 HCO_3^- を再吸収するために管腔内液に H^+ を分泌する Na^+ / H^+ 交換輸送体(NHE), グルコースを再吸収するための Na^+ 依存性グルコース輸送体(SGLT), 無機

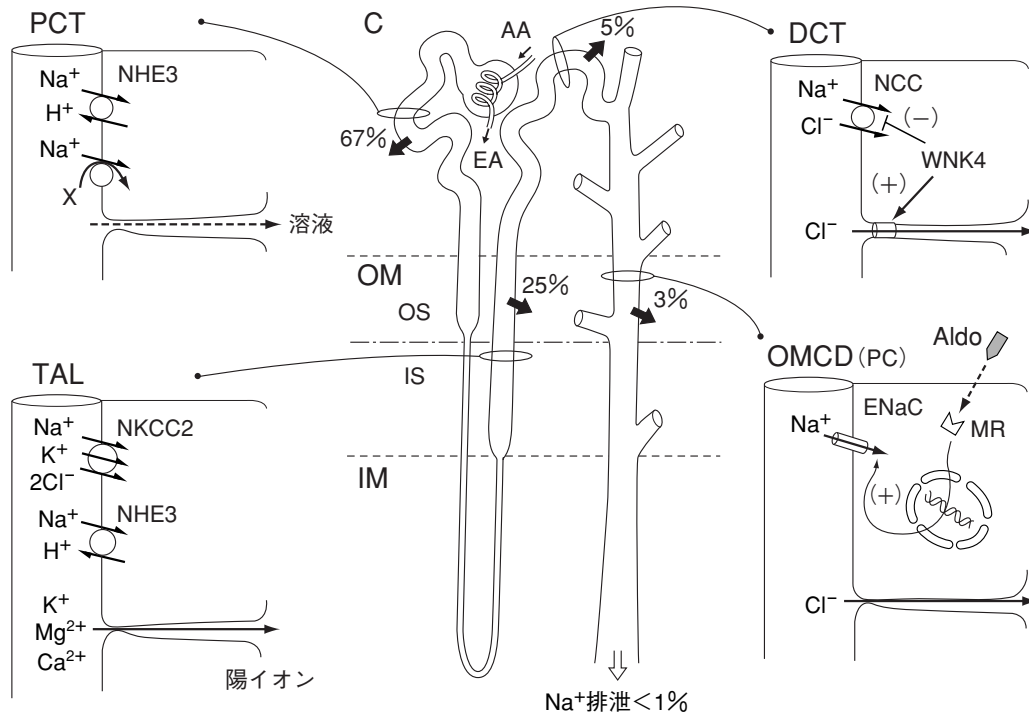


図 1 ネフロン各セグメントの Na^+ 輸送特性

管腔膜 Na^+ 輸送体および尿管細管セグメントの略称は本文を参照。 Na^+ , K^+ ATPase が発現している側底膜は共通性が高いので省略してある。

C : cortex 皮質, OM : outer medulla 髄質外層, IM : inner medulla 髄質内層, OS : 外帯, IS : 内帯, WNK : serine-threonine kinase With-No-Lysine, Aldo : アルドステロン, MR : 電解質コルチコイド受容体

リン酸を再吸収するための Na^+ 依存性リン酸輸送体 (NaPi) などである (二次性能動輸送) (図 1, PCT)。グルコースやアミノ酸など、生体にとって特別有用な有機溶質は、PT でほぼ 100% 再吸収される。

2) ヘンレループの太い上行脚 (thick ascending limb of Henle's loop : TAL)

ヘンレループ (HL) の太い上行脚 (TAL) と細い上行脚 (ATL) の水透過性は、PT や細い下行脚 (DTL) と異なり、きわめて低い (細胞膜に水チャネル AQP が発現していない) (II. 尿濃縮のための細胞特性を参照)。一方 TAL 管腔膜は、アミロライド感受性 Na^+/H^+ 交換体 (NHE3) とフロセミド感受性 $\text{Na}^+-\text{K}^+-2\text{Cl}^-$ 輸送体 (NKCC2) が発現しているので、アシドーシス時における尿酸性化 (特に髄質 TAL) と脱水時における尿濃縮に貢献する (図 1, TAL)。TAL 管腔膜の低い水透過性のため、管腔内濾液の浸透圧は髄質 TAL から皮質 TAL に向かって上行するに従い低下する (600~1,200 mOsm/kg H_2O →100 mOsm/kg H_2O)。逆に、髄質間質の浸透圧は皮質から髄質に向かって高くなる (300 mOsm/kg H_2O →600~1,200 mOsm/kg H_2O)。TAL 管腔膜の NKCC2 を介して細胞内に取り込まれた K^+ は、管腔膜に発現する

内向き整流性 K^+ チャネル (ROMK; Kir1.1-1.3) を通って管内に拡散しリサイクルされる。一方 Cl^- は、側底膜 Cl^- チャネル (ClC-Kb) や $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ 交換体 (AE=Band-3) を介して間質 (細胞外液) に輸送される。この管腔膜 K^+ と側底膜 Cl^- の拡散は、TAL 管腔内に正電位 (15~20 mV) を形成する。TAL 細胞間隙経路のイオン透過性は PT 同様に高い (注: 水透過性は低い) ので、濾液中の多くの陽イオン (Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+}) は細胞間隙経路を拡散して再吸収される。TAL の NKCC2, ROMK (管腔膜), ClC-Kb (側底膜) に異常があると、この部位における NaCl , K^+ 再吸収が障害され、Bartter 症候群 I, II, III 型になる。

3) 遠位尿管細管 (distal convoluted tubule : DCT)

遠位尿管細管 (DCT) 管腔膜の主要な NaCl 吸収機構は、サイアザイド感受性 Na^+-Cl^- 輸送体 (NCC) である。DCT の水透過性は ATL, TAL 同様に低いので、 NaCl 輸送 (再吸収) に伴い濾液の浸透圧はさらに低下する (50~100 mOsm/kg H_2O) (図 1, DCT)。Gitelman 症候群 (NCC 機能異常) の患者は Bartter 症候群と類似の臨床症状 (低 K^+ 血症, 代謝性アルカローシス, 高レニン性低血圧) を示すが軽度である。また、Bartter 症候群患者と違って、低 Mg^{2+} 血症を示す。

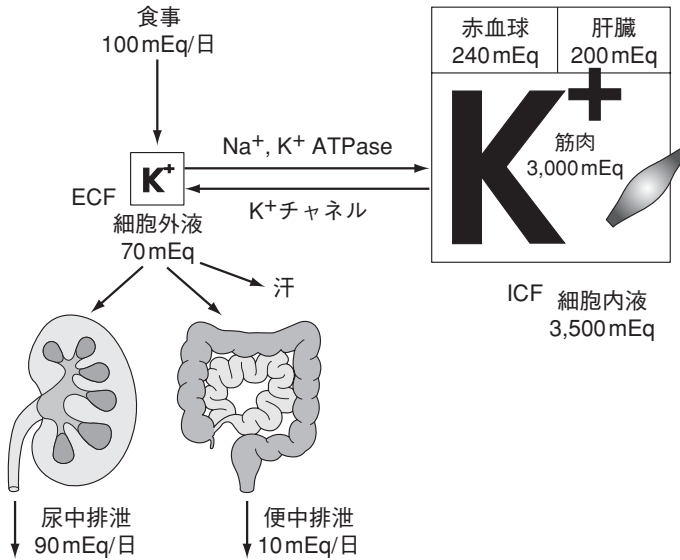


図 2 K^+ の体内分布と体内外 K^+ バランス
(文献 1 の図 67 を引用, 改変)

DCT 細胞間隙経路の Cl^- 透過性は、細胞内の WNK (with-no-lysineキナーゼ)により調節されている(図 1, DCT)。最近、WNK4 が遺伝性的高血圧症(偽性低アルドステロン症 II 型(PHA II))の原因遺伝子であることが明らかになった²⁾。

4) 結合尿細管(connecting tubule : CNT), 皮質集合管(cortical collecting duct : CCD), 髄質集合管(medullary collecting duct : MCD)

結合尿細管(CNT)と皮質-髄質集合管(CCD-MCD)は、2種類の細胞[主細胞(principal cell : PC), 間在細胞(intercalated cell : IC)]で構成されている。MCD は髄質外層(OMCD)と髄質内層集合管(IMCD)に分けることができる。主細胞の割合は、髄質部集合管を下行するに従って高くなるが(CCD<OMCD<IMCD), Na^+ 再吸収に占めるMCDの割合はネフロン(広義)全体の約3%である。主細胞管腔膜の Na^+ 流入路はアミロライド(高)感受性上皮型 Na^+ チャネル(ENaC)である(注:アミロライド感受性 Na^+/H^+ 交換体の IC_{50} は比較的高い)。管腔膜 ENaC を介する Na^+ 輸送はアルドステロン(副腎皮質ホルモン)で促進される(図 1, OMCD)。

Advanced :

アルドステロン(副腎皮質ホルモン)は、腎集合管における Na^+ 輸送量を変化させ、体内総 Na^+ 量を調節し、細胞外液量(ECFV)を一定に保っている。このため、過剰なアルドステロンは、ECFV 増加と高血圧を招き、また、 Na^+ 輸

送の増加は腎集合管における K^+ 分泌に必要な電気化学ポテンシャル勾配を増大させ、尿中への K^+ 分泌(排泄)を亢進する(低 K^+ 血症(I-2)を参照)。このほか、組織アルドステロンは心筋の線維化・リモデリング、動脈硬化、血管壁の線維化など臓器障害を引き起こす。

アルドステロン エスケープとアルドステロン ブレイクスルー: 血漿アルドステロン高値が持続すると、ECFVが増加し GFR が増える。近位尿細管-集合管における Na^+ 再吸収能が低下するので、尿中への Na^+ 排泄量が増加し、 Na^+ の ECF 内蓄積が緩和される。腎の自動制御機構が働き、過度の Na^+ (体液)貯留が防止される(アルドステロン エスケープ)。しかし、集合管での K^+ 分泌亢進は持続するので、低 K^+ 血症は緩和されない。一方、ACEI(アンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬)や ARB(アンジオテンシン II 受容体拮抗薬)の治療を長く続けていると、いったん低下した血中アルドステロン濃度が再び上昇に転じることがある。この現象はアルドステロン ブレイクスルーと呼ばれ、ACE 以外の合成経路(α -キマーゼ)や既知の ARB が無効なシグナル経路があると考えられている。

2. K^+ の体内分布と尿中への K^+ 分泌

Na^+ (NaCl)は細胞外液(ECF)の主要カチオンであるのに対し、 K^+ は細胞内液(ICF)の主要なカチオンで、膜電位や細胞容積を維持するうえで必要である。非興奮時(安静時)の細胞膜の K^+ 透過性は相対的に高いので、ICF と ECF に含まれる K^+ 濃度比(30~40 倍)により細胞の静止膜電位が決定される。このため、何らかの理由(後述)で ECF の K^+ 濃度(正常域 3.5~4.8 mEq/L)が増加すると、膜電位は脱分極し危険である(特に、脳神経・心筋細胞の無秩序な興奮が起こる)。

消化管(小腸)から摂取された K^+ (100 mEq/日)は、ICF-ECF 間に分布し(体内 K^+ 分布:速い調節)、過剰な K^+ は尿中に排泄される(体内外 K^+ バランス:遅い調節)(図 2)。突然の溶血、インスリンの欠乏(糖尿病)、アシドーシス(0.6 mEq/L増加/pH 0.1 低下)、激しい運動、外傷による骨格筋の挫滅、脱水による高浸透圧などでは、細胞内 K^+ が ECF に漏出し高 K^+ 血症になる。逆に、アルカローシス、R-A-A 系の異常(高血圧)、投薬(β 阻害薬, α 賦活薬)では、 K^+ の細胞内取り込みおよび尿中への K^+ 排泄が増加し低 K^+ 血症になる。

腎臓は、消化管からの K^+ 摂取量に応じて尿中への K^+ 分泌量を変化させ(最大 500 mEq/日)、ECF 中の K^+ 濃度の恒常性を保つことができる。標準的な食事のなかに 80~120

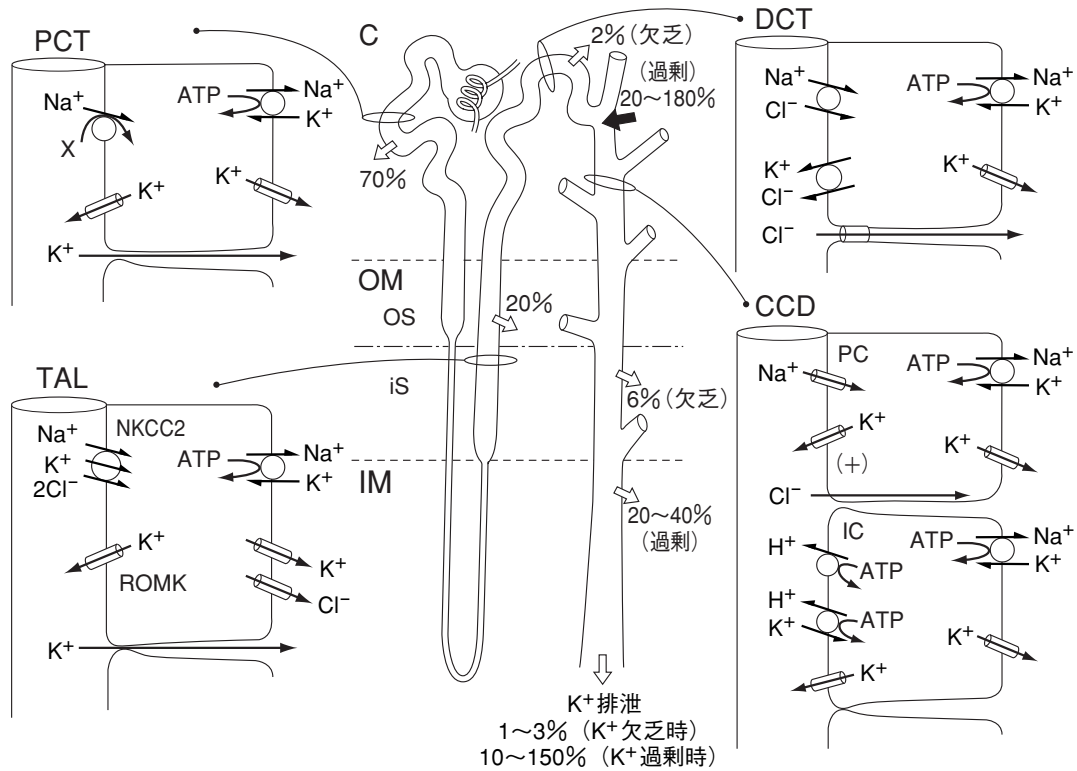


図3 ネフロン各セグメントの K^+ 輸送特性

膜輸送体の略称は図1と同じ。ROMK: renal outer medullary potassium(K^+) channel(内向き整流性 K^+ チャネルの一種)

mEq(1日量)の K^+ が含まれているので、糸球体で濾過された K^+ の10~15%を尿中に排泄すると個体レベルで K^+ バランスが取れる。濾過された K^+ の大半はPTとHLを経由する間で再吸収されるので(図3, PCT, TAL), 消化管から摂取された過剰な K^+ は、CNTおよびCCD(主細胞)で管内液(尿中)に能動的に分泌されなければならない(図3, DCT, CCD-PC)。 K^+ 分泌の細胞経路は2段階(側底膜+管腔膜)ある。これに対し、消化管からの K^+ 摂取量が少ないと(最低必要量25mEq/日), CCD(α 間在細胞)の管腔膜 H^+/K^+ ATPaseは、濾液中の K^+ を能動的に(細胞内ATPを消費して)再吸収する(図3, CCD- α IC)。低 K^+ 食の場合集合管での K^+ 再吸収能が増加し、尿中への K^+ 排泄量は1~3%に低下する¹⁾。

II. 尿濃縮のための細胞特性

脊椎動物で尿を濃縮(高浸透圧尿を排泄)できる腎臓を持つのは哺乳類と鳥類だけである。哺乳類/鳥類と爬虫類以下の腎ネフロンや腎血管系の走行を解剖学的に比較すると、大きな違いは1)髄質の有無と2)髄質部ネフロン/直血管の対向流系である。尿濃縮機序を説明する対向流理論には、

Kokko & Rector(1972年)³⁾の髄質内層受動輸送モデルが最も一般的である。尿濃縮の要件として、①解剖学的特徴(対向流)、②PST, DTLの高い水透過性以外に、尿細管輸送体分子とホルモンなどの調節系として、③ATL・TAL(管腔膜)の低い水透過性、④TAL管内液のNaClを間質に能動輸送、⑤集合管主細胞(管腔膜)の抗利尿ホルモン(AVP)調節性水チャネル(AQP2)、⑥脳下垂体後葉から分泌されるAVPと集合管のAVP受容体(V_2R)およびその細胞内シグナル伝達系、⑦尿素輸送体(UT)と髄質部の尿素循環が必要である(図4)^{1,4,5)}。

1. 対向流増幅系

腎髄質ネフロンは接近して位置する下行脚と上行脚との間で対向流を形成する。ヘンレループ(HL)の細い上行脚(ATL)には、NaClの能動輸送系はないが、管内液のNaClが間質に拡散する間、管腔膜の水透過性は低いので(管内に水が残り)管内液の浸透圧は低くなる。TAL(管腔膜)の水透過性は同様に低く、管内液のNaClを間質に能動輸送するので(1.1-2)参照)、管内液の浸透圧は上行するに従いさらに低くなる。このため、HLの細い下行脚(DTL)(水透過性が高い)とATL, TAL(水透過性が低い)との間に小さな浸透圧勾配が形成される(単一効果)。このため、U字型ルー

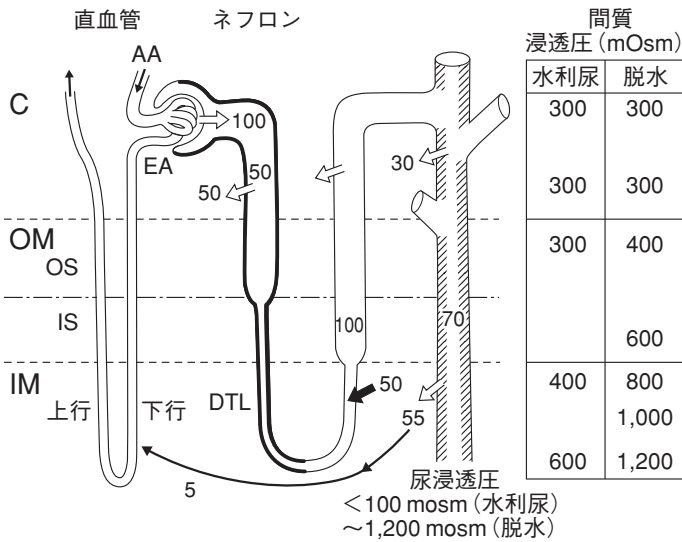


図4 ネフロン各セグメントの水透過性と髄質内尿素循環

ネフロンの水透過性は、常に高い(太線)、常に低い(細線)、AVP調節性に変化(斜線)で表示されている。ネフロン内/間質の数字は管内液中の尿素量の%表示(糸球体で濾過された尿素量を100%としている)。各セグメントの Na^+ 輸送特性は図1を参照のこと

プの長軸(皮質-髄質)方向に単一効果が積分され、髄質間質に大きな浸透圧勾配が形成される(皮質髄質浸透圧勾配)。

2. 対向流交換系

傍髄質(長ループ)ネフロンの尿細管周囲毛細血管(網)は、髄質部ネフロンに随行するように下行して上行し、対向流を形成する(下行直血管/上行直血管)。直血管には能動輸送系がないので、独自の(直血管が起点となる)浸透圧勾配を髄質部に作ることはない。むしろ重要なのは、髄質部を血液が灌流しても、髄質に蓄積された浸透圧物質(NaCl , 尿素)を洗い流してしまわないようにすることである。対向流交換系は、髄質部に形成された浸透圧勾配の維持機能と相反する体循環系との物質交換を実現するための巧妙な仕組みである。

3. 抗利尿ホルモン(AVP)調節性水チャネル(AQP2)

集合管細胞は、 Na^+ 再吸収/ K^+ 分泌を行う主細胞(PC)と H^+ 分泌を行う間在細胞(IC)に分類される。PCは、管腔膜にAVP調節性の水チャネル(AQP2)を発現している。脱水時に脳下垂体後葉からAVPが血中に放出されると、PC細胞側底膜にあるV2受容体を介して、管腔膜の水透過性が短時間のうちに(細胞内cAMPの増加によるPKAの活性化とAQP2のリン酸化により、蛋白合成過程を介さないで)増加する。AQP2の機能障害やV2Rシグナル伝達系の異常による腎性尿崩症が知られている。

4. 尿素循環

髄質内層集合管(IMCD)管腔膜には、尿素輸送体(UT-A1, A3)が発現し、脱水時(血漿AVP高値)に尿素が間質に拡散し蓄積する。このため、皮質髄質浸透圧勾配における髄質間質高浸透圧の50%以上を尿素が占める。このほか、DTLにはUT-A2、下行直血管にはUT-Bが発現し、髄質部の尿素循環(髄質部浸透圧の高値維持)に貢献している。尿素は、 NaCl と異なり血球細胞膜の透過性が高いので、髄質部を灌流する血球細胞に対する高張性(浸透圧差による細胞の変形)を軽減することができる(注:高張性と高浸透圧性の違い)。

まとめ

腎臓の機能は独立した単一ネフロン機能の総和であるが、ネフロンの立体的走行(髄質形成と対向流)に負うところも大きい。特に、尿濃縮機能は哺乳類と鳥類にのみ認められる機能であり、解剖学的構造に大きく依存している。腎ネフロンの各セグメントの異なる機能は水・イオン透過性の異なる特徴的な細胞特性を反映している。細胞特性を規定している膜蛋白の知識の集約が、腎機能の包括的理解に役立つ。

謝辞

北里大学大学院医療系研究科平成18年度教員プロジェクト研究による腎生理学研究への支援(to K. K.)に感謝する。

文献

- 坂井建雄, 河原克雅. 人体の正常構造と機能(V). 東京: 日本医事新報社, 2003
- Yang SS, Morimoto T, Rai T, Chiga M, Sohara E, Ohno M, Uchida K, Lin SH, Moriguchi T, Shibuya H, Kondo Y, Sasaki S, Uchida S. Molecular pathogenesis of pseudohypoaldosteronism type II: generation and analysis of a Wnk4(D561A/+) knockin mouse model. *Cell Metab* 2007; 5: 331-344.
- Kokko JP, Rector FC Jr. Countercurrent multiplication system without active transport in inner medulla. *Kidney Int* 1972; 2: 214-223.
- Fenton RA, Knepper MA. Urea and renal function in the 21st century: insights from knockout mice. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 679-688.
- Knepper MA. Molecular physiology of urinary concentrating mechanism: regulation of aquaporin water channels by vasopressin. *Am J Physiol* 1997; 272: F3-F12.