

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Ⅱ—有機溶質の輸送

安西尚彦

はじめに

腎臓は、生体の恒常性を維持するために重要な器官であり、糸球体濾過とそれに続く尿細管での膜輸送蛋白質を介したイオンや有機溶質の再吸収および分泌は、生体の恒常性維持に必須である。糸球体濾過された水と NaCl はその約 70%が近位尿細管で再吸収されるのに対し、グルコース、アミノ酸、乳酸、コハク酸など生体にとって有用な代謝の基質やそれらの中間代謝産物(有機溶質)の大部分は近位尿細管にて再吸収されている。さらに不要な代謝産物や薬物などの外因性化学物質(有機酸、有機塩基)の分泌は近位尿細管で行われている。従来、これらの物質輸送の詳細は、*in vivo*でのマイクロパンクチャー、*in vitro*での単離尿細管を用いたマイクロパーフュージョン、刷子縁膜・側底膜に由来する膜小腔を用いた輸送測定法などにより明らかにされてきたが、近年の分子クローニングにより、それらのほとんどの分子実体が明らかとなっている。

本稿では、他の尿細管部位とは異なる近位尿細管細胞の特性の一つである有機輸送特性を中心として、最近の進歩を交えて概説する。

近位尿細管の解剖学的特徴

糸球体に続く近位尿細管の細胞は、尿細管腔に面した側に刷子縁構造(多くの整然とした微絨毛突起)を有しており、その表面の膜には多種類の酵素や輸送体(トランスポーター)を有している。近位尿細管は曲部と直部より成る。さらに近位尿細管はそれを構成する細胞のタイプ(細胞の大きさ、刷子縁の数・長さ、側底細胞膜の陥入の数・程度、細胞内小器官の数・形態、隣接細胞との tight junction な

表 近位尿細管分節の分類

近位曲尿細管 Proximal convoluted tubule(PCT) (pars convoluta)	S1 分節	S1 細胞 10~12 um と背が高く、刷子縁、側底膜陥入がよく発達
	S2 分節	S2 細胞 S1 細胞より背は低く、刷子縁、側底膜陥入も S1 より劣る。
近位直尿細管 Proximal straight tubule(PST) (pars recta)	S3 分節	S3 細胞 PST の皮髄境界より遠位部にみられ、立方体に近く、ミトコンドリア、側底膜陥入が少ない。

ど)により、S1, S2, S3 分節に分類される。表に近位尿細管の各分節の呼称とその微細構造の特徴を示す。

腎臓の有機溶質輸送

1. 経上皮輸送の特徴

近位尿細管細胞は極性を持つ「上皮細胞」に分類され、形態学的のみならず機能的にも非対称性を示す。細胞膜は尿細管腔に面した刷子縁膜(brush-border membrane)ないしは頂上膜(apical membrane)と血管/間質に面した側底膜(basolateral membrane)に区分される。両細胞膜には特異的な輸送体(トランスポーター)が局在することで、再吸収や分泌といった方向選択的な経細胞輸送(transcellular transport)が可能となる。

2. 一次性及び二次性能動輸送

近位尿細管細胞膜に存在するトランスポーターの代表例とその駆動力を図 1 に示す。他の尿細管細胞と同様に、近位尿細管細胞においてもその輸送にはエネルギーを消費する。輸送に費やされるエネルギーは尿細管細胞で産生される ATP で、側底膜にある Na⁺, K⁺-ATPase により ATP が

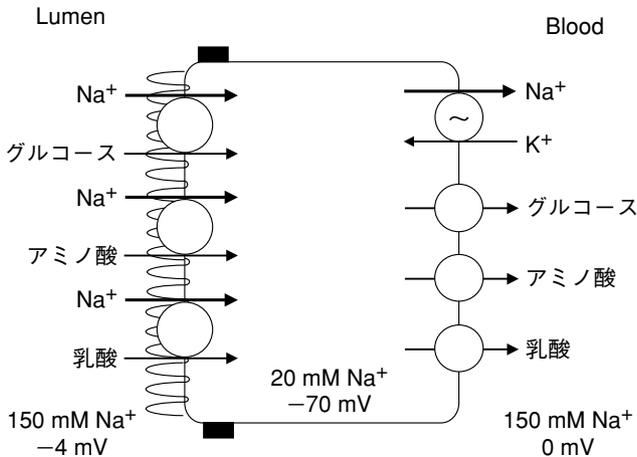


図 1 腎近位尿細管の有機溶質輸送

消費され、 K^+ が細胞内へ、 Na^+ が細胞外へと輸送される。この過程が近位尿細管での輸送の根幹をなすもので、一次性能動輸送(primary active transport)と呼ぶ。細胞内の Na^+ 濃度が低下し K^+ 濃度が上昇することにより、細胞内は細胞外に対し電位が低下する。これらの細胞内外の Na^+ 、 K^+ の濃度勾配、電位勾配が他のほとんどの溶質輸送の駆動力となり、この直接ATPを消費しない電気化学的勾配を利用した溶質の上り坂輸送を二次性能動輸送(secondary active transport)と呼ぶ。

有機溶質の再吸収

1. グルコースの輸送

グルコースの経尿細管上皮輸送では、まず管腔側刷子縁

膜に存在する Na^+ 共役グルコース輸送系(SGLTs)を介して、 Na^+ の電気化学的勾配による二次性能動輸送での管腔内のグルコースが細胞内へ上り坂輸送される。次いで、細胞外より濃度の高くなったグルコースは側底膜に存在する促進拡散型グルコース輸送系(GLUTs)を介して濃度勾配に従い受動輸送され、血液中へと戻る。各ネフロンにおけるグルコース輸送は、低親和性と高親和性のグルコース輸送系によりほぼ完全に再吸収される。

これは、近位尿細管の刷子縁側に存在する2種類の Na^+ 共役グルコーストランスポーターにより行われる。近位尿細管局部には、低親和性で輸送能の大きい(low-affinity, high-capacity)トランスポーター SGLT2(*SLC5A2*)があり、近位尿細管直部には高親和性で輸送能の小さい(high-affinity, low-capacity)トランスポーター SGLT1(*SLC5A1*)が存在する¹⁾(図2)。すなわち、S1分節では管腔液から大量のグルコースを再吸収するため輸送能の大きいトランスポーター SGLT2が、逆にそれ以降では管腔内にわずかに残ったグルコースを再吸収するため高親和性のトランスポーター SGLT1が合目的的に分布している。

2. アミノ酸の輸送

アミノ酸輸送系には数種類のものが存在する²⁾(図3)。グリシン、アラニン、フェニルアラニンなどの中性アミノ酸輸送系、リジン、アルギニンなど塩基性アミノ酸輸送系、グルタミン酸、アスパラギン酸の酸性アミノ酸輸送系に加え、他にイミノ酸-グリシン輸送系の存在が示唆されている。アミノ酸の経皮上皮輸送は、前述のグルコース輸送と基質が異なる点を除いて類似し、刷子縁膜では Na^+ との共輸送(中性： B^0AT1 、酸性： $EAAC1$ 、塩基性： $BAT1/rBAT$)、

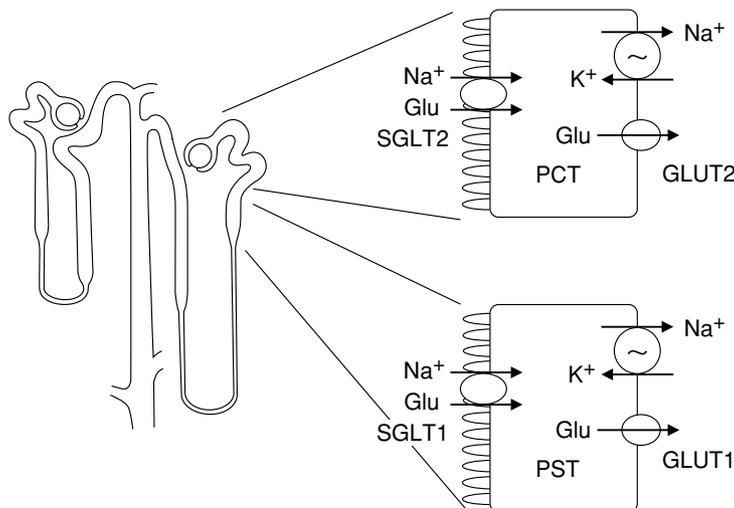


図 2 腎近位尿細管におけるグルコーストランスポーターの局在部位

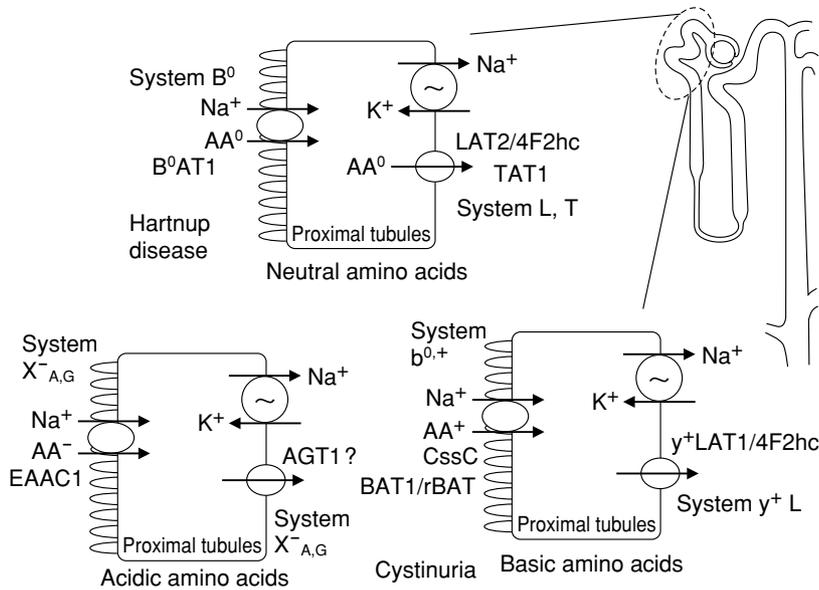


図 3 腎近位尿細管におけるアミノ酸トランスポーター

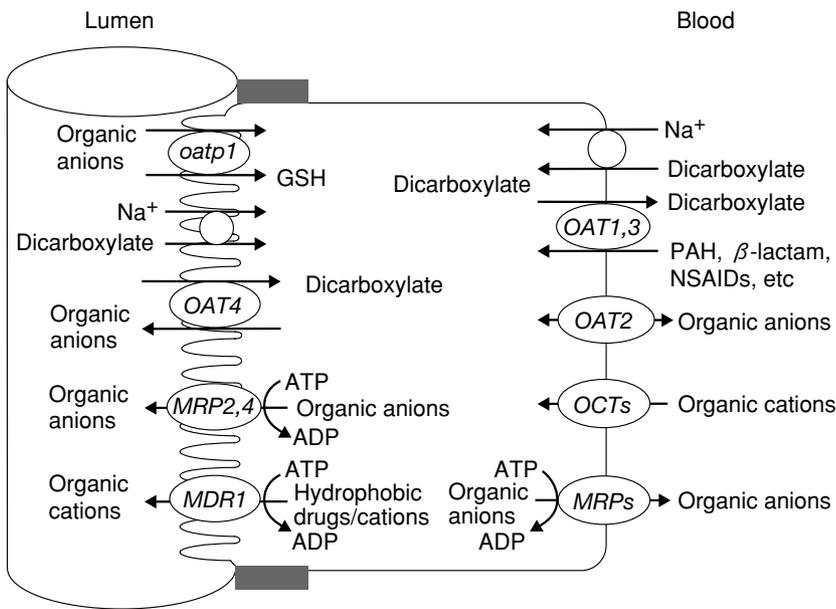


図 4 腎近位尿細管における有機イオン輸送モデル

側底膜では単輸送(中性: LAT2/4F2hc, TAT1, 酸性: AGT1?, 塩基性: y^+ LAT1/4F2hc)である。

有機溶質の分泌

パラアミノ馬尿酸(para-aminohippuric acid: PAH)やフェノールレッド(phenol-sulphophthalein: PSP)などを生体に注射すると、これらはイヌリンなどに比べてはるかに速やかに尿中に排泄される。これは、これらの有機酸は糸球体で濾過される量以上に尿細管で分泌されて排泄されることに

よる。この有機酸の分泌機能は、近位尿細管の全長にわたってみられるが、特に近位尿細管のS3分節で強い。

近位尿細管細胞の側底膜には、カルボン酸、スルホン酸、スルホンアミドなどのような構造を持つ有機酸と結合して、それを細胞内に取り込むトランスポーターが存在している。上記の有機酸(PAH, PSP)は通常体液中には存在せず、薬物として用いられるものが主である。このような分泌機構が備わっているのは、体内に類似の有機酸が入った場合、それを速やかに体液から除去するためと考えられる。有機酸(有機アニオン)に有機塩基(有機カチオン)を含めて有機イオンと呼ぶが、有機イオントランスポーターも、1994年に有機カチオンのトランスポーターが³⁾、そして1997年に有機アニオントランスポーターの分子同定⁴⁾がなされてその理解が進んだ(図4)。

有機溶質輸送と疾患

有機溶質トランスポーター遺伝子の変異により、多くの先天性疾患が生じることが知られている⁵⁾。ここではその一部を紹介する。

1. グルコーストランスポーター

遺伝性疾患であるグルコース/ガラクトース吸収不良症では、腸管からのグルコースとガラクトースの吸収障害がみられる。先述のSGLT1遺伝子異常は本疾患を呈する患者に見出されており、重篤な

吸収障害が起こる⁶⁾。

2. アミノ酸トランスポーター

Hartnup病はトリプトファンをはじめとする多くの中性アミノ酸の尿中および便中排泄がみられ、主要臨床症状としてペラグラ様皮疹、小脳性運動失調および精神運動発達遅滞などがみられる。小腸でのトリプトファン吸収障害がみられ、尿中には中性アミノ酸が多量に排泄されていることから、 Na^+ 共役中性アミノ酸輸送系の異常と考えられていたが、 B^0AT1 がその原因であることが2004年に報告された⁷⁾。

3. 尿酸トランスポーター

われわれは、2002年に有機酸トランスポーター OATファミリーに属する新しい分子である尿酸トランスポーター URAT1を同定した⁸⁾。URAT1はヒト腎臓近位尿細管管腔側膜に局在する。*Xenopus* 卵母細胞を用いた実験で、URAT1の尿酸輸送は細胞内アニオンとの交換で行われ、またプロベネシド、ベンズブロマロンなどの高尿酸血症治療薬によって阻害されることから、腎尿酸再吸収に関わるurate/anion exchangerであることが明らかにされた。運動後の急性腎不全発症や尿路結石の合併症で知られる腎性低尿酸血症患者の遺伝子解析から、W258XなどのURAT1遺伝子の異常が確認され、URAT1が本疾患の原因遺伝子であることが明らかになった⁸⁾。

4. カルニチントランスポーター

有機塩基トランスポーター OCTファミリーに類似の分子であるOCTN2は、Na⁺依存性のカルニチン再吸収に関与する。カルニチンは脂肪酸のβ酸化に必須であり、その不足により細胞は長鎖脂肪酸からエネルギーを得られなくなり、エネルギー需要の高い臓器(脳、心筋、骨格筋)の障害をきたす。原発性カルニチン欠乏症はカルニチン輸送障害により家族性に発症する疾患で、意識障害を生じる全身型から、心筋障害、骨格筋障害など一部の臓器障害にとどまる型が報告されている。この疾患患者の遺伝子解析により、有機カチオントランスポーターOCTN2遺伝子での多くの変異が明らかにされ、OCTN2が原発性カルニチン欠乏症の原因となることが明らかになった⁹⁾。

おわりに

本稿では近位尿細管細胞の特徴とも言えるグルコース、アミノ酸など生体必須物質の再吸収と、不要な代謝産物や薬物である有機酸、有機塩基の分泌について概説した。このほかにもペプチドや中間代謝産物の乳酸、コハク酸、クエン酸、さらにビタミンCの輸送など、近位尿細管の機能は多岐にわたることを追加しておきたい。

文 献

1. Uldry M, Thorens B. The SLC2 family of facilitated hexose and polyol transporters. *Pflugers Arch* 2004 ; 447 : 480-489.
2. Kanai Y, Endou H. Functional properties of multispecific amino acid transporters and their implications to transporter-mediated toxicity. *J Toxicol Sci* 2003 ; 28 : 1-17.
3. Gründemann D, Gorboulev V, Gambaryan S, et al. Drug excretion mediated by a new prototype of polyspecific transporter. *Nature* 1994 ; 372 : 549-552.
4. Sekine T, Watanabe N, Hosoyamada M, et al. Expression cloning and characterization of a novel multispecific organic anion transporter. *J Biol Chem* 1997 ; 272 : 18526-18529.
5. 安西尚彦. 膜輸送体蛋白質 Up-to-date. *日腎会誌* 2008 ; 50 : 110-113.
6. Turk E, Zabel B, Mundlos S, et al. Glucose/galactose malabsorption caused by a defect in the Na⁺/glucose cotransporter. *Nature* 1991 ; 350 : 354-356.
7. Kleta R, Romeo E, Ristic Z, et al. Mutations in SLC6A19, encoding B0AT1, cause Hartnup disorder. *Nat Genet* 2004 ; 36 : 999-1002.
8. Enomoto A, Kimura H, Chairoungdua A, et al. Molecular identification of a renal urate-anion exchanger that regulates blood urate levels. *Nature* 2002 ; 417 : 447-452.
9. Nezu J, Tamai I, Oku A, et al. Primary systemic carnitine deficiency is caused by mutations in a gene encoding sodium ion-dependent carnitine transporter. *Nat Genet* 1999 ; 21 : 91-94.