

特集 1 : 腎臓学 この一年の進歩

腎生理学

内田 信一

はじめに

水・電解質代謝，血圧調節に関するこの1年の新たな知見について述べる。

K チャネルと腎臓病

K チャネルの異常による腎疾患と言えば，ROMK チャネル異常によるバーター症候群が有名であるが，最近，種々の K チャネルが病態にかかわっていることが明らかになってきた。

1. EAST 症候群 (SeSAME 症候群)

2 つの論文が「N Engl J Med」¹⁾と「Proc Natl Acad Sci USA」²⁾に掲載され，ともに，低カリウム，アルカローシスで塩分喪失傾向がある患者で (Tubulopathy), Epilepsy, Ataxia, Sensorineural deafness がある患者において，カリウムチャネル KCNJ10 遺伝子の変異が発見されたという報告である。この KCNJ10 チャネルは 2 膜貫通の内向き整流性 K チャネルである Kir 4.1 をコードしており，従来，腎臓の集合管や脳のアストロサイトに存在することは知られていたが，明らかな一つの病気を引き起こす遺伝子としては認識されていなかった。腎臓での salt-losing のメカニズムは図 1 に示したように，ネフロンで最も Na-K ATPase が発達している遠位側ネフロンの基底側膜に Kir 4.1 は Na-K ATPase とともに存在し，K のリサイクリングを行うことで (実際は Kir 4.1 は Kir 5.1 とヘテロオリゴマーを作って機能しているといわれている)，Na-K ATPase 活性を維持するため，Kir 4.1 の機能異常はそのまま，経上皮 Na 再吸収を阻害し，さらには下流に Na が負荷され，ENaC を介した Na-K 交換により低 K となると思われる。病気自体の原因

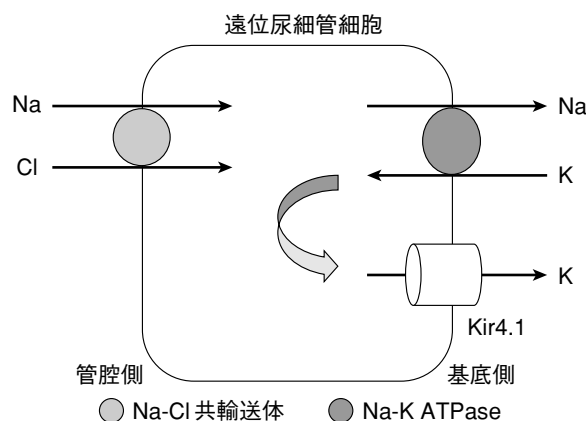


図 1 遠位尿細管細胞における salt-losing のメカニズム

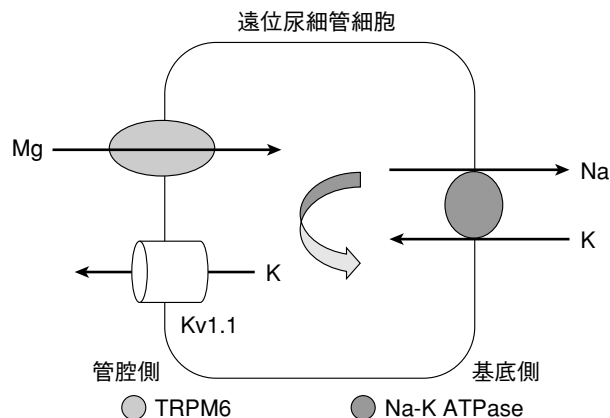


図 2 遠位尿細管細胞における Mg 再吸収のメカニズム

が明らかとなったという点よりも，Na-K ATPase の活性維持に必要な K チャネルの存在を生体内の機能として示すことができた点が大きな発見であった。

2. 常染色体優性遺伝形式低 Mg 血症

Mg の腎臓での再吸収機構に関しては，細胞間隙や TRP チャネルを介する輸送が想定されているが，いまだ不明の点が多い。Bindels らのグループは³⁾，遺伝性の低 Mg 血症家系を解析し，電位依存性 K チャネル Kv 1.1 をコードする KCNA 1 遺伝子に変異を発見した。詳細は省くが，図 2

に示すごとく、腎臓遠位尿細管管腔側膜に Mg チャンネルとして存在する TRPM6 チャンネルと同じ管腔側膜に Kv 1.1 は存在し、ここでの K の分泌が生み出す細胞内陰性荷電が TRPM6 を介した Mg 再吸収の driving force であるとしている。彼らが見つけた変異は dominant negative 効果を持つことが電気生理学的実験から示されており、優性遺伝形式の説明がなされている。Mg の遠位尿細管での再吸収機構を明らかにしたという点で意味のある発見であったと思われる。

3. TASK チャンネル遺伝子欠損マウスにおけるアルドステロン症

副腎アルドステロン産生細胞は、血清 K 値を感知してアルドステロンを分泌していることは知られているが、その分子メカニズムは明らかではない。Barrett らは、副腎皮質に存在する 2 つの TWIK-related acid-sensitive K (TASK) チャンネル、TWIK-1 と TWIK-3 のダブルノックアウトマウスを作製し解析した⁴⁾。その結果、副腎細胞は K チャンネルの欠損により細胞が脱分極し、アルドステロン分泌を亢進させた。つまり、この K チャンネルを介した細胞の細胞外 K の感知機構が、副腎細胞の膜電位を制御し、その変化が電位依存性 Ca 流入により Ca シグナルに変換されアルドステロン分泌につながるということが想定された。ヒトの特発性アルドステロン症の原因遺伝子の候補になると思われた。

4. BK チャンネルノックアウトマウスは高血圧症を呈する

BK チャンネルは、大きなコンダクタンスを持ち、一般に腎臓での K 排泄に重要な役割を持つといわれている ROMK チャンネルのさらに下流に存在し、通常はあまり働かないが、管腔内の流速が速いとき (Na 負荷が多いとき) に K 分泌にかかわるとされてきた。Sansom らは⁵⁾、BK チャンネルの $\beta 1$ サブユニットのノックアウトマウスを作製し解析した。その結果、このマウスでは K 排泄は低下、血清 K 値は上昇し、さらに高血圧症を呈していた。これらの異常は、低 K 食で是正され、高血圧症の原因は高 K によるアルドステロン分泌亢進が原因と結論づけられていた。通常は、K 摂取は血圧を下げるといわれているが、ある種の高血圧症ではこのようなことも起こりうるため、K 摂取には注意が必要としているが、K が高い患者にあえて高 K 食を進める医者もいないであろう。この論文から考えられることは、臨床的に腎機能低下に伴う高 K 血症がどの程度アルドステロン分泌を促し、それが高血圧や臓器障害を進展させる機序にどの程度まで関与しているのかについて、今後検討が必要である。

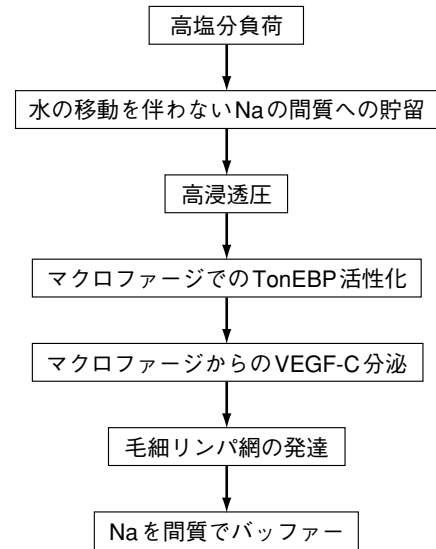


図 3

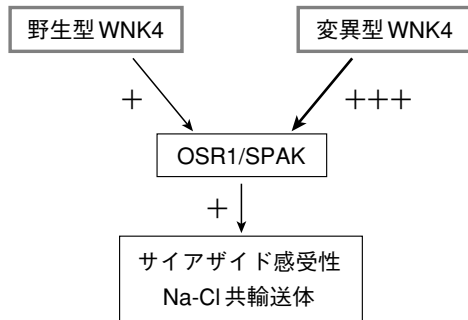
高血圧症の新たなメカニズム

1. 間質を考えた新たな塩分感受性高血圧症発症のメカニズム

ドイツの Titze らは⁶⁾、間質は塩分過剰摂取時に Na を体内でバッファーする場所として機能し、その機能を阻害すると高血圧になるとした。まず、高塩分食をラットに 2 週間与えるとリンパ系が発達し、これは、Na の貯留により間質が高浸透圧になり、これを間質のマクロファージが浸透圧感受性転写 TonEBP 因子で関知して VEGF-C を分泌することにより起こることを示し、この過程を種々の方法で阻害すると、間質に Na を逃がすことが不可能となり高血圧になるとした (図 3)。このグループは以前から、高塩分食を付加すると水の移動を伴わない間質への Na の貯留があることを提唱していた。しかしそれは、本人らがいうように、浸透圧的に非活性な Na の貯留、プロテオグリカンとの結合などを想定していたはずで、そうであれば、今なぜ貯留した Na が浸透圧的に活性な Na として再登場してきたかが不明である。TonEBP を活性化できるなら浸透圧的に活性な Na でなくてはならず、ならば、水の通りやすい間質でなぜ高浸透圧のままではいらぬのか、という疑問もある。ラットのデータと言ってはそれまでであるが、ヒトでも同じメカニズムがあるのか、解明が待たれる。

2. WNK4 の生理的役割

WNK キナーゼは遺伝性高血圧症である偽性低アルドステロン症 II 型の原因遺伝子として同定され、その機能が注目を集めているが、今まで WNK4 の生理的役割は明らか



WNK4は生理的にこの系を正に制御している

図 4 WNK4-OSR1/SPAK-NCC 系

ではなかった。特にサイアザイド感受性 Na-Cl 共輸送体 (NCC) に対して, Lifton, Ellison, Gamba のグループがアフリカ爪ガエル卵母細胞での実験のみで, その制御メカニズムを明らかにしないまま, ただ共発現させると WNK4 が NCC を負に制御する因子であるという説を貫いているのに対し, われわれのグループは, NCC と WNK キナーゼの間には OSR1/SPAK というキナーゼが存在し, キナーゼカスケードこそがこの系の本質であるということ, PHAII モデルマウスを用いて証明してきた。最近, WNK4 の遺伝子改変マウスを作製し解析することで, WNK4 は NCC に対して生体内では負の制御因子ではなく, 正の制御因子であることを証明した⁷⁾。WNK4 は完全に欠損させると致死となるため, われわれは機能を部分的に落とす hypomorphic mouse を作製した。このマウスは WNK4 キナーゼ活性が低下し, 下流の OSR1/SPAK のリン酸化, NCC のリン酸化が低下, Na 喪失傾向で, 低血圧傾向であり, WNK4 が NCC に対して正の制御因子であることが確定した(図 4)。

Ca 感受性 Cl チャンネルの発見

いま現在すぐに腎臓とは結びついてはいないが, 10 年以上その分子実体が求められながらも解明できなかったチャンネル分子が, 最近 3 つの異なるグループから「Nature⁸⁾」, 「Cell⁹⁾」, 「Science¹⁰⁾」に同時に報告された。それは, Ca 感受性 Cl チャンネルである。もともとこのチャンネルが注目されていた理由は, 欧米で多い嚢胞性線維症において, cAMP 依存性の Cl 分泌が CF 遺伝子の変異で障害されていても, Ca 依存性の Cl 分泌は残されており, このチャンネルを活性化する手立てが治療法の一つになると考えられていたからである。実際, このチャンネルは気道, 腸管, 膵臓など Cl

分泌にかかわる場面でその役割は大きい, 血管平滑筋のトーン調整や, レニンなどのホルモンの分泌過程にも関与するという生理学的な報告も多く, 今後の腎臓領域での発展が期待される。何より, 3 つのグループがそれぞれ独自の方法で(各論文を読むと各々の工夫に感心させられる)同定に成功したクローンは同一の TMEM16A であったが, 結果的にはこのチャンネルは 10 のメンバーから構成される遺伝子ファミリーであり, 残りの 9 つはその存在部位も, 細胞や臓器での果たす役割の解明もこれからの課題となり, 研究の進展が大いに期待される。

文 献

1. Bockenhauer D, Feather S, Stanescu HC, et al. Epilepsy, ataxia, sensorineural deafness, tubulopathy, and KCNJ10 mutations. *N Engl J Med* 2009 ; 360 : 1960-1970.
2. Scholl UI, Choi M, Liu T, et al. Seizures, sensorineural deafness, ataxia, mental retardation, and electrolyte imbalance (SeSAME syndrome) caused by mutations in KCNJ10. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009 ; 106 : 5842-5847.
3. Glaudemans B, van der Wijst J, Scola RH, Bindels RJ, et al. A missense mutation in the Kv 1.1 voltage-gated potassium channel-encoding gene KCNA 1 is linked to human autosomal dominant hypomagnesemia. *J Clin Invest* 2009 ; 119 : 936-942.
4. Davies LA, Hu C, Guagliardo NA, Barrett PQ, et al. TASK channel deletion in mice causes primary hyperaldosteronism. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008 ; 105 : 2203-2208.
5. Grimm PR, Irsik DL, Settles DC, Sansom SC, et al. Hypertension of *Kcnmb1*^{-/-} is linked to deficient K secretion and aldosteronism. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009 ; 106 : 11800-11805.
6. Machnik A, Neuhofer W, Jantsch J, Titz J, et al. Macrophages regulate salt-dependent volume and blood pressure by a vascular endothelial growth factor-C-dependent buffering mechanism. *Nat Med* 2009 ; 15 : 545-552.
7. Ohta A, Rai T, Yui N, Uchida S, et al. Targeted disruption of the *Wnk4* gene decreases phosphorylation of Na-Cl cotransporter, increases Na excretion and lowers blood pressure. *Hum Mol Genet* 2009 ; 18 : 3978-3986.
8. Yang YD, Cho H, Koo JY, et al. TMEM16A confers receptor-activated calcium-dependent chloride conductance. *Nature* 2008 ; 455 : 1210-1215.
9. Schroeder BC, Cheng T, Jan YN, et al. Expression cloning of TMEM16A as a calcium-activated chloride channel subunit. *Cell* 2008 ; 134 : 1019-1029.
10. Caputo A, Caci E, Ferrera L, et al. TMEM16A, a membrane protein associated with calcium-dependent chloride channel activity. *Science* 2008 ; 322 : 590-594.