

特集：腎臓学この一年の進歩

腎生理

Renal physiology

河原克雅

Katsumasa KAWAHARA

2012年のHomer Smith Award(アメリカ腎臓学会ASN, San Diego)の受賞者は, Na依存性グルコース輸送体(sodium-dependent glucose transporter: SGLT)のクローニングを指導したWright教授(UCLA, USA)だった。25年前, 膜機能蛋白の探索・同定には, 特異的プローブ(peptide sequences or 抗体)がないとスクリーニングできなかったが, HedigerとWrightは, 精度の高いExpression cloning法を開発し, SGLT1のクローニングに成功した^{1,2)}。この画期的方法により, イオンチャネルをはじめさまざまな膜機能蛋白を単離することが可能になり, Na依存性リン輸送体(NaPi)³⁾や水チャネル(CMIP28=AQP1)⁴⁾がクローニングされた。Murer(Zurich大学, スイス)とAgre(Johns Hopkins大学, USA)は, 各々, リン輸送と水輸送の研究が評価され, 1991年と1999年に同賞を受賞した。さらに, Agreは, Kチャネルの分子構造解析に多大な貢献をしたMacKinnon(Rockefeller大学, USA)と2003年Nobel化学賞を共同受賞した⁵⁾。このような時代背景を考えると, Wright教授のHomer Smith Award受賞は遅すぎた感じがしないでもないのだが, Kriz(2010年), Aperia(2011年)に続き3年連続して, 腎臓の基礎・関連研究分野の大御所が受賞したのは興味深い。腎臓病学と水電解質代謝研究が第一目標であるASNにおいて, 糖輸送体(SGLT)の研究が脚光を浴びているのは, SGLTの阻害薬が新規の2型糖尿病治療薬^{6,7)}や虚血時脳保護薬⁸⁾として期待が持てるからと思われる。

Na⁺, K⁺ATPase : ポンプとシグナルセンサー

Na⁺, K⁺ATPaseは, 細胞外K⁺の汲み入れと交換で細胞内Na⁺を細胞外に汲み出す膜輸送体蛋白(ATPを消費する

一次性能動輸送体)で, Na-Kポンプと称される(図1a)。Skou(1997年Nobel化学賞受賞)が, カニの末梢神経細胞内・外液における[Na⁺]と[K⁺]の温度依存性非対称分布を示し, 機能的および生化学的に同定した^{9,10)}。この万人が認めるところとなったポンプ機能に対し, Aperia(Karolinska研究所, Sweden)は, 「Na⁺, K⁺ATPase活性が, 生物(細胞)の生存・進化に必要不可欠である」ことを明らかにし, 細胞機能を広く司るシグナルセンサーとしての役割を明らかにした¹¹⁾。

Na⁺, K⁺ATPaseは, ほとんどすべての細胞に発現し, 細胞内低[Na⁺], 高[K⁺]を維持している。腎尿細管のような上皮細胞(極性あり)では尿細管側底膜に局在するので, 管腔内から血管側への一方向性Na輸送(vectorial Na transport)を可能にしている¹²⁾。Tokhtaevaら(2011)¹³⁾は, Na⁺, K⁺ATPaseのβ₁サブユニットが細胞間結合(タイトジャンクション, 図1a)の安定性維持に必要であることを証明した。近位尿細管(PT)では, 食餌性Naの過不足により, Na輸送(再吸収)が調節されている(過剰時には再吸収を抑制し, 不足時には再吸収を促進する)。最近, dopamineやalbuminがPKA系(NHRF1:sodium-hydrogen regulatory factor 1)やFXFD蛋白を介してNa⁺, K⁺ATPase活性を直接調節していることが明らかにされた^{14,15)}(図1b)。

心腎連関という言葉が聞かれて久しいが, 心不全がどのようにして腎不全を引き起こすかについてはいまだに解明されていない。心筋のように極性のない細胞では, Na⁺, K⁺ATPase(NKA)は細胞の内・外イオン組成の非対称性を維持し, 細胞容積を調節するポンプとして働く。古来, 強心薬として知られているジギタリスはNKA阻害薬で, 心筋に対しては少量で心筋の収縮力を増大させ, 利尿効果を持つ。同様のNKA阻害作用を持つouabainもNa利尿を誘発するが, 「循環血液中のouabain様物質が腎尿細管のNKA

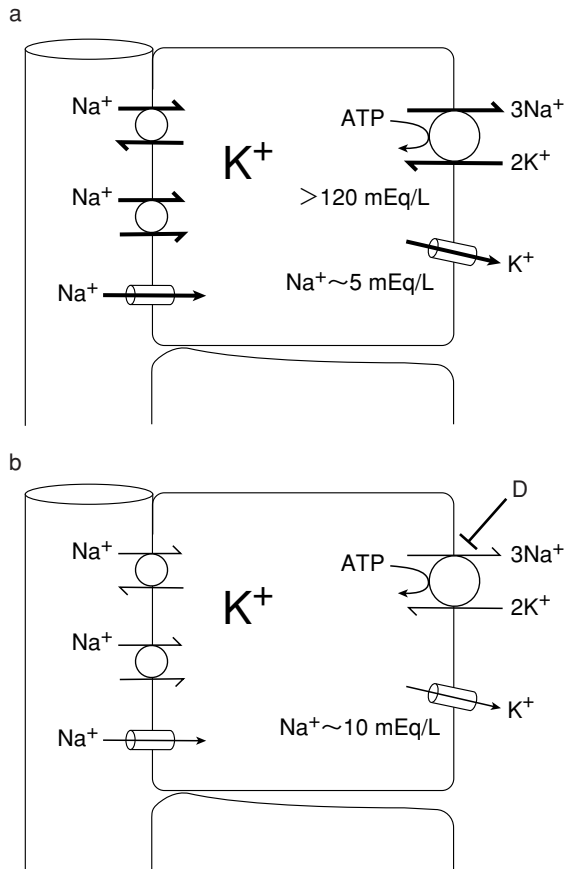


図 1 上皮細胞の Na^+ , K^+ ATPase と Na^+ 流入路

- a : 管腔膜には、交換輸送体、順(共)輸送体、 Na^+ チャネルが描かれている(上から順)。相対的イオン輸送量の大きさは、矢印の線の太さで表現されている。
- b : Na^+ , K^+ ATPase 活性が阻害されると、 Na^+ 輸送量が低下し、細胞内 $[\text{Na}^+]$ が増加する。 $[\text{Na}^+]$ が $\sim 5 \rightarrow \sim 10 \text{ mEq/L}$ に上昇した。D : dopamine, t. j. : tight junction (文献 11 より引用, 改変)

活性(ポンプ作用)を抑制する」と考えるには濃度が低すぎる。Aperia の研究グループは、微量の ouabain-NKA 複合体が、細胞内シグナル伝達系の起点として働くことを明らかにした¹⁶⁾。さらに、Xie の研究グループは、「ouabain が NKA- $\text{IP}_3\text{R}-\text{Ca}^{2+}$ -Src シグナル系を介し、EGF 受容体など下流のシグナル系を活性化すること」を明らかにした^{17~19)}。きわめて興味深いことであるが、「細胞内 Ca^{2+} 振動(slow Ca^{2+} oscillation : $/2 \sim 5$ 分)は、NF- κB を活性化するので、微量の ouabain 投与で Na^+ , K^+ ATPase を休ませることは、「NF- κB の核内移行を促進し、apoptosis を抑制する」ことになる^{20,21)} (図 2)。

最近、幼児期の肥満や胎児期の栄養不良が、その後(数 10 年後)の個体の細胞活性に影響することが指摘されるよ

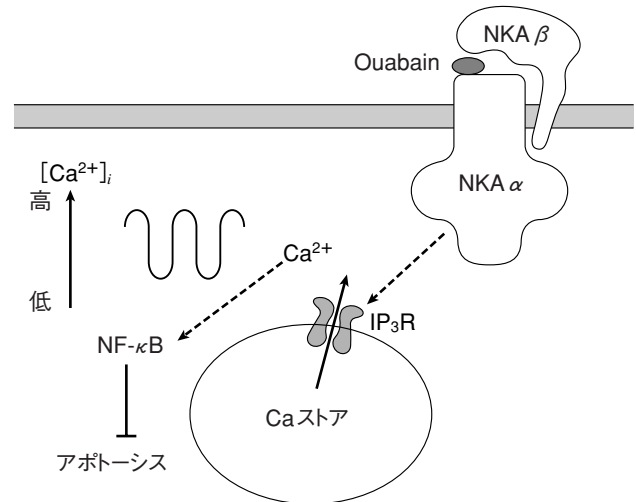


図 2 Ouabain-NKA- IP_3R シグナル軸による細胞内 $[\text{Ca}^{2+}]_i$ 変動のモデル (文献 11 より引用, 改変)

うになってきた。腎臓においても例外ではなく、特に胎児期の栄養不良は腎ネフロン数の減少につながり²²⁾、中高年の高血圧やメタボリック症候群の遠因になると考えられている。一方、このメカニズムを抑制することが可能であれば、「胎児期低栄養」が原因となる中高年の腎障害を救済できることになる。Aperia は、ouabain-NKA- IP_3R シグナル(IP_3 系の抑制)が、低栄養によるネフロンの発達障害^{23,24)}を救済できることを明らかにした²⁵⁾。

これに対し、一見忘れられたかと思われた古い仕事だが、Whittembury と Proverbio (1970)²⁶⁾が機能的に同定して以来長年明らかにされなかった ouabain-insensitive Na^+ , K^+ ATPase (第 2 の Na^+ , K^+ ATPase) が、奇しくもこの年クローニングされた²⁷⁾。この第 2 の Na^+ , K^+ ATPase 活性は、細胞容積変化、食餌中の NaCl 量、加齢などにより影響されるので、今後、消化管や腎尿細管におけるイオン輸送関連の病態の理解に不可欠と考えられる²⁸⁾。

K チャネルとシグナルセンサー

極性のない細胞における K^+ チャネルは、 Na^+ , K^+ ATPase により細胞内に汲み入れられた K^+ を適宜細胞外に排出する輸送路の役割を担う。細胞膜上の K^+ チャネル活性は、基本的に Na^+ , K^+ ATPase 活性と連動する。この際、静止膜電位の形成・維持や再分極、細胞容積調節(調節性容積減少 RVD)など、さまざまな細胞機能を司る。さらに、尿細管のような上皮細胞(極性あり)では、体内から尿中(体外)への K^+ 分泌路としても働く。

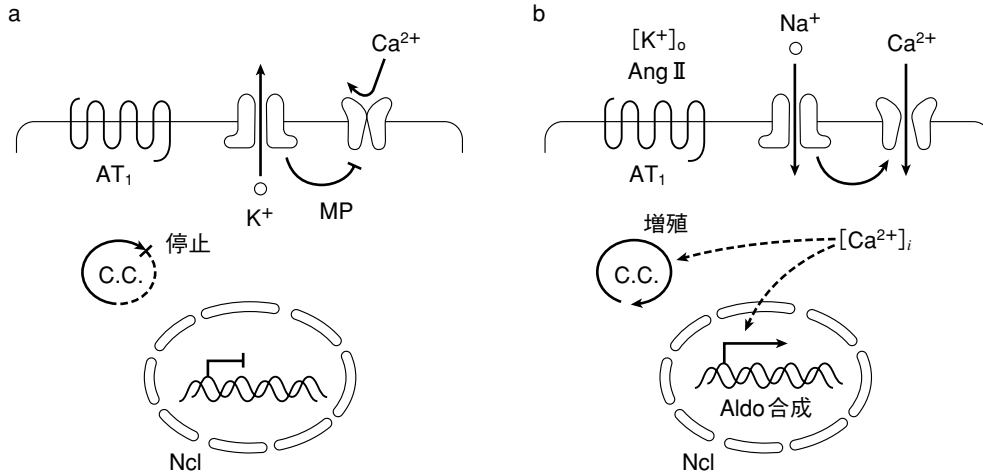


図 3 副腎皮質 (glomerulosa) における aldosterone (Aldo) 合成の模式図

- a : 細胞膜 K チャンネルが機能し、静止膜電位を深く保っている。Ca²⁺チャンネルが閉じ [Ca²⁺]_i が低く保たれているので、Aldo 合成、セルサイクル (C. C.) が停止している。
- b : 細胞外 [K⁺] が上昇、血中 angiotensin II (Ang II) が増加すると、細胞内 [Ca²⁺]_i が上昇し、Aldo 合成・細胞増殖が促進される。
(文献 32 より引用, 改変)

最近、2孔型 K チャンネル (TASK2) は、延髄腹側神経細胞で「中枢性 O₂ 化学受容器」として働くことが明らかにされた²⁹⁾。一方、細胞における静止膜電位は、見方を変えれば、陽イオン流入・陰イオン流出の普遍的な駆動力 (driving force) として機能する。PT 細胞側底膜に発現する TASK2 の変異は、PT 細胞の駆動力を低下させ、HCO₃⁻ の再吸収に支障をきたし (尿中への HCO₃⁻ 喪失)、代謝性アシドーシス (RTA 2 型) を引き起こすことが知られている³⁰⁾。なお、これらの仕事に先行し、Boron (Yale 大学: 現 Case Western Reserve 大学, USA) らは、「Phosphotyrosine signaling が、PT における acid-base sensing として機能する」ことを明らかにしている³¹⁾。

Lifton ら (Yale 大学) の精力的な仕事により、副腎皮質の aldosterone 産生腫瘍において、「KCNJ5 のイオンチャンネルフィルターの変異 (K 選択性の低下) は、Ca 流入による [Ca²⁺]_i 増加や Na 流入による脱分極を引き起こすので、重篤な高血圧症やアルドステロン症の原因となる」ことを明らかにした^{32~34)} (図 3)。

Corin

ヒトを含む地球上の多くの生物は、体内に、外界 (外部環境) から独立した生存環境 (内部環境) を有する (Claude Bernard, 1813~1878)³⁵⁾。体液量 (Na 量) は、Renin・Angiotensin・Aldosterone 系 (RAA 系) で調節され、集合管における「管腔膜の上皮型 Na チャンネル (ENaC)」と「側底膜の Na⁺,

K⁺ATPase」がその標的分子となる。生物進化上、個体の生命維持に必須の機能系が、近年、製塩技術の発達で安価な塩を過剰に摂取できるようになったため、RAA 系は、高血圧や心不全の病態モデルにおいて常に悪役に回されている^{36,37)}。RAA 系以外にも、ENaC の管腔膜内発現量や活性化を促進し、管腔から血液 (間質) 側への Na 輸送を促進する系として、① Nedd4-2³⁸⁾ や ② serine protease (trypsin ファミリー)³⁹⁾ などの調節系が知られている。このなかで、心房・心室筋に多く発現し、腎や子宮にも発現している Corin (serine protease) の機能が、特に注目されている⁴⁰⁾。Corin は、pro-ANP から ANP になる過程を促進するので、Corin を欠失したマウス (Cor^{-/-}) は ANP 産生不足になる。このため、過剰に摂取した NaCl を尿中に排泄できなくなり、NaCl 依存性の高血圧と心肥大をきたす^{41,42)} (図 4)。

尿細管性アシドーシスの新しい分子機序

腎臓は、肺と協調し細胞外液の酸塩基バランスを維持する重要な臓器である。酸塩基調節における腎 PT の役割は、糸球体で濾過された大量の HCO₃⁻ を回収することであり、通常この部位 (S1, S2) で 90% 再吸収される。さらに、以前に増して重要視されているのは、PT における H⁺ 分泌と HCO₃⁻ 新生である。代謝性アシドーシス時には、PT でアンモニア (NH₃) が産生され、この過程で生成された HCO₃⁻ が再吸収される^{43~45)}。NBCe1 は、PT 側底膜における HCO₃⁻ 再吸収路として重要な働きをするほかに、角膜上皮

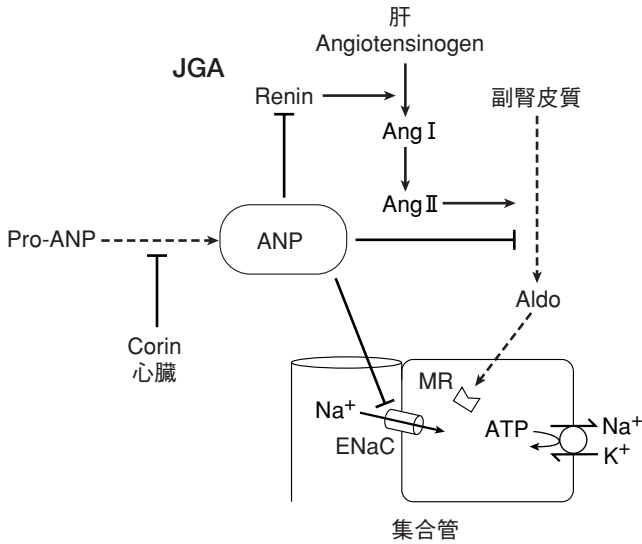


図 4 Corin による細胞外液の水電解質調節モデル (文献 41 より引用, 改変)

の酸塩基調節にも重要である⁴⁶⁾。さらに、片頭痛 (familial hemiplegic migraine) の原因遺伝子の一つでもある⁴⁷⁾。関ら (東京大学) は、NBCe1-B, CFTR の活性調節に IRBIT (IP₃ receptor-binding protein) が重要な働きをしていることを明らかにした⁴⁸⁾。一方、福田ら (北里大学) は、脳脊髄液産生

経路として期待されていた NBC4 ファミリーのなかで、「NBC4g がその分子実体である」ことを明らかにした^{49,50)}。

腎集合管における主要な酸分泌経路は、間在細胞(IC)管腔膜に発現する H⁺ATPase と H⁺/K⁺ATPase である⁵¹⁾。アシドーシス時に集合管管腔内に分泌される H⁺を緩衝するため、尿細管細胞における NH₃の産生・分泌も、連動して促進される^{52~55)}。NH₃とアンモニウムイオン(NH₄⁺)の輸送路となる Rhcg をノックアウトすると、尿中酸分泌能が低下することが証明された⁵⁶⁾。

副腎機能不全に伴うアシドーシス (RTA 4 型) の細胞内メカニズムが長い間不明であったが、野々口ら (北里大学北里メディカルセンター) は、腎集合管の IC にミネラルコルチコイド受容体 (MR) が発現し、アルドステロンが血漿/尿中バソプレシン (VP) と協調的に働き (VP-V1aR 軸), 尿中への H⁺分泌を促進することを明らかにした^{57~59)} (図 5)。

まとめと展望

Na⁺, K⁺ATPase は、Na ポンプ、バソプレシンは水代謝調節という固定観念にしばられていては、腎臓で働く膜機能蛋白の全容 (本来的役割) は明らかにならなかった。また、

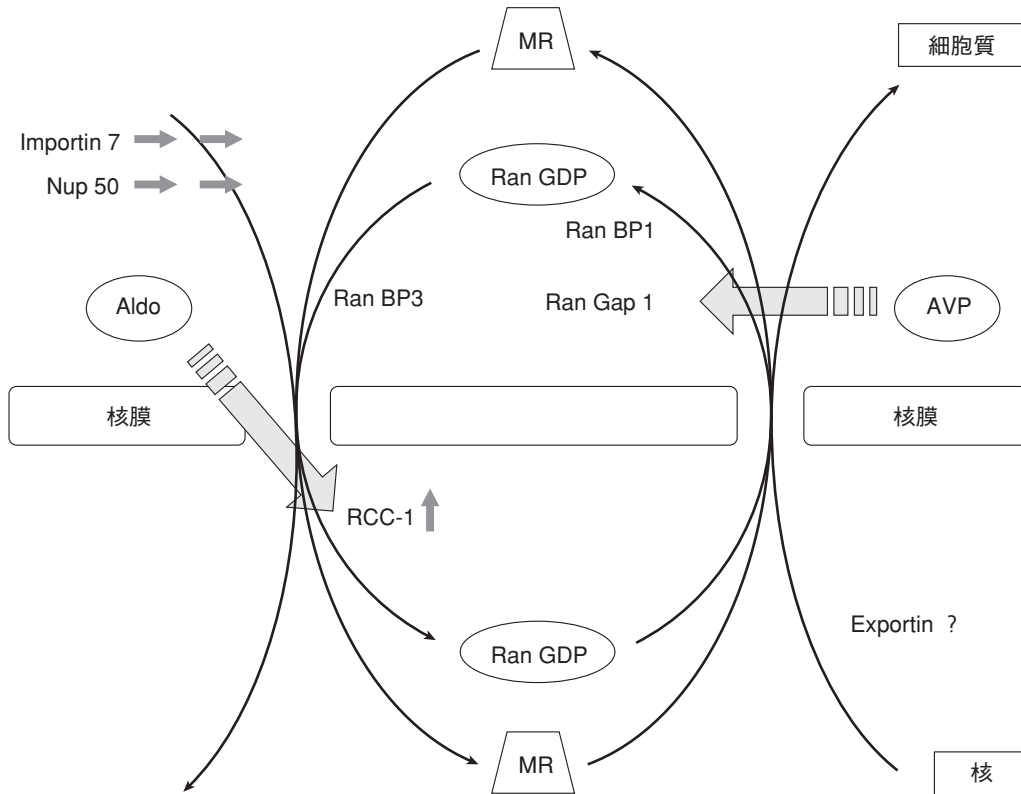


図 5 Aldosterone, vasopressin によるミネラルコルチコイド受容体 (MR) の核内輸送制御モデル (ラット培養 IC) (文献 58 より引用, 改変)

Whittembury の機能的同定から 40 年の歳月を経て、「第 2 の Na^+ , K^+ ATPase」がクローニングされたことは、慶賀の至りである。質量分析器によるプロテオミクス解析や次世代シーケンサーによる大量配列解析が注目されるなかで、エレガントな着眼点の有効性を再認識したい。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文 献

- Hediger MA, Ikeda T, Coady M, Gundersen CB, Wright EM. Expression of size-selected mRNA encoding the intestinal Na^+ /glucose cotransporter in *Xenopus laevis* oocytes. *Proc Natl Acad Sci (USA)* 1987 ; 84 : 2634-2637.
- Hediger MA, Coady MJ, Ikeda TS, Wright EM. Expression cloning and cDNA sequencing of the Na^+ /glucose cotransporter. *Nature* 1987 ; 330 : 379-381.
- Werner A, Moore ML, Mantei N, Biber J, Semenza G, Murer H. Cloning and expression of cDNA for a Na^+ /Pi cotransport system of kidney cortex. *Proc Natl Acad Sci (USA)* 1991 ; 88 : 9608-9612.
- Preston GM, Carroll TP, Guggino WB, Agre P. Appearance of water channels in *Xenopus* oocytes expressing red cell CHIP28 protein. *Science* 1992 ; 256 : 385-387.
- Clapham DE. Symmetry, selectivity, and the 2003 Nobel Prize. *Cell* 2003 ; 115 : 641-646.
- Vaidya HB, Goyal RK. Exploring newer target sodium glucose transporter 2 for the treatment of diabetes mellitus. *Mini Rev Med Chem* 2010 ; 10 : 905-913.
- Neumiller JJ, White JR Jr, Campbell RK. Sodium-glucose cotransport inhibitors : progress and therapeutic potential in type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2010 ; 70 : 377-385.
- Yu AS, Hirayama BA, Timbol G, Liu J, Diez-Sampedro A, Kepe V, Satyamurthy N, Huang SC, Wright EM, Barrio JR. Regional distribution of SGLT activity in rat brain *in vivo*. *Am J Physiol Cell Physiol* 2012 Nov 14. [Epub ahead of print]
- Skou JC. The influence of some cations on an adenosine triphosphatase from peripheral nerves. *Biochim Biophys Acta* 1957 ; 23 : 394-401.
- Skou JC. Nobel Lecture. The identification of the sodium pump. *Biosci Rep* 1998 ; 18 : 155-169.
- 2011 Homer Smith Award : To serve and protect : classic and novel roles for Na^+ , K^+ -adenosine triphosphatase. Aperia A. *J Am Soc Nephrol* 2012 ; 23 : 1283-1290.
- Kaplan JH. Biochemistry of Na , K -ATPase. *Annu Rev Biochem* 2002 ; 71 : 511-535.
- Tokhtaeva E, Sachs G, Souda P, Bassilian S, Whitelegge JP, Shoshani L, Vagin O. Epithelial junctions depend on intercellular trans-interactions between the Na , K -ATPase β_1 subunits. *J Biol Chem* 2011 ; 286 : 25801-25812.
- Salyer S, Lesousky N, Weinman EJ, Clark BJ, Lederer ED, Khundmiri SJ. Dopamine regulation of Na^+ - K^+ -ATPase requires the PDZ-2 domain of sodium hydrogen regulatory factor-1 (NHERF-1) in opossum kidney cells. *Am J Physiol Cell Physiol* 2011 ; 300 : C425-434.
- Peruchetti DB, Pinheiro AA, Landgraf SS, Wengert M, Takiya CM, Guggino WB, Caruso-Neves C. (Na^+ + K^+)-ATPase is a target for phosphoinositide 3-kinase/protein kinase B and protein kinase C pathways triggered by albumin. *J Biol Chem* 2011 ; 286 : 45041-45047.
- Aizman O, Uhlén P, Lal M, Brismar H, Aperia A. Ouabain, a steroid hormone that signals with slow calcium oscillations. *Proc Natl Acad Sci (USA)* 2001 ; 98 : 13420-13424.
- Pierre SV, Xie Z. The Na , K -ATPase receptor complex : its organization and membership. *Cell Biochem Biophys* 2006 ; 46 : 303-316.
- Liu X, Spicarová Z, Rydholm S, Li J, Brismar H, Aperia A. Ankyrin B modulates the function of Na , K -ATPase/inositol 1,4,5-trisphosphate receptor signaling microdomain. *J Biol Chem* 2008 ; 283 : 11461-11468.
- Liu J, Xie ZJ. The sodium pump and cardiotoxic steroids-induced signal transduction protein kinases and calcium-signaling microdomain in regulation of transporter trafficking. *Biochim Biophys Acta* 2010 ; 1802 : 1237-1245.
- Miyakawa-Naito A, Uhlén P, Lal M, Aizman O, Mikoshiba K, Brismar H, Zelenin S, Aperia A. Cell signaling microdomain with Na , K -ATPase and inositol 1,4,5-trisphosphate receptor generates calcium oscillations. *J Biol Chem* 2003 ; 278 : 50355-50361.
- Li J, Zelenin S, Aperia A, Aizman O. Low doses of ouabain protect from serum deprivation-triggered apoptosis and stimulate kidney cell proliferation via activation of NF- κ B. *J Am Soc Nephrol* 2006 ; 17 : 1848-1857.
- Luyckx VA, Brenner BM. The clinical importance of nephron mass. *J Am Soc Nephrol* 2010 ; 21 : 898-910.
- Woods LL, Weeks DA, Rasch R. Programming of adult blood pressure by maternal protein restriction : Role of nephrogenesis. *Kidney Int* 2004 ; 65 : 1339-1348.
- Schreuder M, Delemarre-van de Waal H, van Wijk A. Consequences of intrauterine growth restriction for the kidney. *Kidney Blood Press Res* 2006 ; 29 : 108-125.
- Li J, Khodus GR, Kruusmägi M, Kamali-Zare P, Liu XL, Eklöf AC, Zelenin S, Brismar H, Aperia A. Ouabain protects against adverse developmental programming of the kidney. *Nat Commun* 2010 ; 1 : 42.
- Whittembury G, Proverbio F. Two modes of Na extrusion in cells from guinea pig kidney cortex slices. *Pflugers Arch* 1970 ; 316 : 1-25.
- Rocafull MA, Romero FJ, Thomas LE, del Castillo JR. Isolation and cloning of the K^+ -independent, ouabain-insensitive Na^+ -ATPase. *Biochim Biophys Acta* 2011 ; 1808 : 1684-1700.
- Rocafull MA, Thomas LE, del Castillo JR. The second sodium

- pump : from the function to the gene. *Pflugers Arch* 2012 ; 463 : 755-777.
29. Gestreau C, Heitzmann D, Thomas J, Dubreuil V, Bandulik S, Reichold M, Bendahhou S, Pierson P, Sterner C, Peyronnet-Roux J, Benfriha C, Tegtmeier I, Ehnes H, Georgieff M, Lesage F, Brunet JF, Goridis C, Warth R, Barhanin J. Task2 potassium channels set central respiratory CO₂ and O₂ sensitivity. *Proc Natl Acad Sci(USA)*2010 ; 107 : 2325-2330.
 30. Warth R, Barrière H, Meneton P, Bloch M, Thomas J, Tauc M, Heitzmann D, Romeo E, Verrey F, Mengual R, Guy N, Bendahhou S, Lesage F, Poujeol P, Barhanin J. Proximal renal tubular acidosis in TASK2 K⁺ channel-deficient mice reveals a mechanism for stabilizing bicarbonate transport. *Proc Natl Acad Sci(USA)*2004 ; 101 : 8215-8220.
 31. Zhou Y, Bouyer P, Boron WF. Role of a tyrosine kinase in the CO₂-induced stimulation of HCO₃⁻ reabsorption by rabbit S2 proximal tubules. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006 ; 291 : F358-367.
 32. Choi M, Scholl UI, Yue P, Björklund P, Zhao B, Nelson-Williams C, Ji W, Cho Y, Patel A, Men CJ, Lolis E, Wisgerhof MV, Geller DS, Mane S, Hellman P, Westin G, Åkerström G, Wang W, Carling T, Lifton RP. K⁺ channel mutations in adrenal aldosterone-producing adenomas and hereditary hypertension. *Science* 2011 ; 331 : 768-772.
 33. Åkerström T, Crona J, Delgado Verdugo A, Starker LF, Cupisti K, Willenberg HS, Knoefel WT, Saeger W, Feller A, Ip J, Soon P, Anlauf M, Alesina PF, Schmid KW, Decaussin M, Levillain P, Wängberg B, Peix JL, Robinson B, Zedgenius J, Bäckdahl M, Caramuta S, Iwen KA, Botling J, Stalberg P, Kraimps JL, Dralle H, Hellman P, Sidhu S, Westin G, Lehnert H, Walz MK, Åkerström G, Carling T, Choi M, Lifton RP, Björklund P. Comprehensive re-sequencing of adrenal aldosterone producing lesions reveal three somatic mutations near the KCNJ5 potassium channel selectivity filter. *PLoS One* 2012 ; 7 (7) : e41926. doi : 10.1371/journal.pone.0041926. Epub 2012 Jul 27.
 34. Scholl UI, Nelson-Williams C, Yue P, Grekin R, Wyatt RJ, Dillon MJ, Couch R, Hammer LK, Harley FL, Farhi A, Wang WH, Lifton RP. Hypertension with or without adrenal hyperplasia due to different inherited mutations in the potassium channel KCNJ5. *Proc Natl Acad Sci (USA)*2012 ; 109 : 2533-2538.
 35. 坂井建雄, 河原克雅. 人体の正常構造と機能(第2版). 5巻: 腎・泌尿器, 東京: 医事新報社, 2012 : 328.
 36. Kawarazaki W, Nagase M, Yoshida S, Takeuchi M, Ishizawa K, Ayuzawa N, Ueda K, Fujita T. Angiotensin II - and salt-induced kidney injury through Rac1-mediated mineralocorticoid receptor activation. *J Am Soc Nephrol* 2012 ; 23 : 997-1007.
 37. Sherajee SJ, Fujita Y, Rafiq K, Nakano D, Mori H, Masaki T, Hara T, Kohno M, Nishiyama A, Hitomi H. Aldosterone induces vascular insulin resistance by increasing insulin-like growth factor-1 receptor and hybrid receptor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2012 ; 32 : 257-263.
 38. Rotin D, Staub O. Nedd4-2 and the regulation of epithelial sodium transport. *Front Physiol* 2012 ; 3 : 212.
 39. Kitamura K, Tomita K. Proteolytic activation of the epithelial sodium channel and therapeutic application of a serine protease inhibitor for the treatment of salt-sensitive hypertension. *Clin Exp Nephrol* 2012 ; 16(1) : 44-48.
 40. Cui Y, Wang W, Dong N, Lou J, Srinivasan DK, Cheng W, Huang X, Liu M, Fang C, Peng J, Chen S, Wu S, Liu Z, Dong L, Zhou Y, Wu Q. Role of corin in trophoblast invasion and uterine spiral artery remodelling in pregnancy. *Nature* 2012 ; 484 : 246-250.
 41. Bouley R. Corin : a key protein of an adaptive renal mechanism to respond to salt variation? *Kidney Int* 2012 ; 82 : 7-8.
 42. Wang W, Shen J, Cui Y, Jiang J, Chen S, Peng J, Wu Q. Impaired sodium excretion and salt-sensitive hypertension in corin-deficient mice. *Kidney Int* 2012 ; 82 : 26-33.
 43. Knepper MA. Physiology : Courier service for ammonia. *Nature* 2008 ; 456 : 336-337.
 44. Biver S, Belge H, Bourgeois S, Van Vooren P, Nowik M, Scohy S, Houillier P, Szpirer J, Szpirer C, Wagner CA, Devuyst O, Marini AM. A role for Rhesus factor Rhcg in renal ammonium excretion and male fertility. *Nature* 2008 ; 456 : 339-343.
 45. 河原克雅, 福田英一, 小林瑞佳. NH₃/NH₄⁺の尿細管輸送経路. 腎と透析 2009 ; 67 : 44-48.
 46. Yamazaki O, Yamada H, Suzuki M, Horita S, Shirai A, Nakamura M, Seki G, Fujita T. Functional characterization of non-synonymous single nucleotide polymorphisms in the electrogenic Na⁺-HCO₃⁻ cotransporter NBCe1A. *Pflugers Arch* 2011 ; 461 : 249-259.
 47. Suzuki M, Van Paesschen W, Stalmans I, Horita S, Yamada H, Bergmans BA, Legius E, Riant F, De Jonghe P, Li Y, Sekine T, Igarashi T, Fujimoto I, Mikoshiba K, Shimadzu M, Shiohara M, Braverman N, Al-Gazali L, Fujita T, Seki G. Defective membrane expression of the Na⁺-HCO₃⁻ cotransporter NBCe1 is associated with familial migraine. *Proc Natl Acad Sci(USA)*2010 ; 107 : 15963-15968.
 48. Yang D, Li Q, So I, Huang CL, Ando H, Mizutani A, Seki G, Mikoshiba K, Thomas PJ, Muallem S. IRBIT governs epithelial secretion in mice by antagonizing the WNK/SPAK kinase pathway. *J Clin Invest* 2011 ; 121 : 956-965.
 49. Praetorius J. Na⁺-coupled bicarbonate transporters in duodenum, collecting ducts and choroid plexus. *J Nephrol* 2010 ; 23 (Suppl 16) : S35-42.
 50. Wagner CA, Devuyst O, Bourgeois S, Mohebbi N. Regulated acid-base transport in the collecting duct. *Pflügers Arch* 2009 ; 458 : 137-156.
 51. Fukuda H, Hirata T, Nakamura N, Kato A, Kawahara K, Wakabayashi S, Chang MH, Romero MF, Hirose S. Identification and properties of a novel variant of Na⁺/HCO₃⁻ cotrans-

- porter 4 (NBC4) predominantly expressed in choroid plexus. *Biochem J* 2012 Dec 4.
52. Eladari D, Chambrey R. Ammonium transport in the kidney. *J Nephrol* 2010 Nov-Dec ; 23 (Suppl 16) : S28-34.
53. Weiner ID, Verlander JW. Role of NH_3 and NH_4^+ transporters in renal acid-base transport. *Am J Physiol Renal Physiol* 2011 ; 300(1) : F11-23.
54. Wagner CA, Devuyst O, Belge H, Bourgeois S, Houillier P. The rhesus protein RhCG : a new perspective in ammonium transport and distal urinary acidification. *Kidney Int* 2011 ; 79 (2) : 154-161.
55. Bourgeois S, Bounoure L, Christensen EI, Ramakrishnan SK, Houillier P, Devuyst O, Wagner CA. Haploinsufficiency of the ammonia transporter Rhcg predisposes to chronic acidosis. Rhcg is critical for apical and basolateral ammonia transport in the mouse collecting duct. *J Biol Chem* 2012 Dec 31. [Epub ahead of print]
56. Lee HW, Verlander JW, Bishop JM, Handlogten ME, Han KH, Weiner ID. Renal ammonia excretion in response to hypokalemia : effect of collecting duct-specific RhC glycoprotein deletion. *Am J Physiol Renal Physiol* 2012 Nov 28. [Epub ahead of print]
57. Izumi Y, Hori K, Nakayama Y, Kimura M, Hasuike Y, Nanami M, Kohda Y, Otaki Y, Kuragano T, Obinata M, Kawahara K, Tanoue A, Tomita K, Nakanishi T, Nonoguchi H. Aldosterone requires vasopressin V1a receptors on intercalated cells to mediate acid-base homeostasis. *J Am Soc Nephrol* 2011 ; 22 : 673-680.
58. Hori K, Nagai T, Izumi Y, Kimura M, Hasuike Y, Nakayama Y, Nanami M, Tokuyama M, Otaki Y, Kuragano T, Kohda Y, Obinata M, Kawahara K, Tanoue A, Tomita K, Nakanishi T, Nonoguchi H. Vasopressin V1a receptor is required for nucleocytoplasmic transport of mineralocorticoid receptor. *Am J Physiol* 2012 ; 303 : F1080-1088.
59. Koshimizu TA, Nakamura K, Egashira N, Hiroyama M, Nonoguchi H, Tanoue A. Vasopressin V1a and V1b receptors : from molecules to physiological systems. *Physiol Rev* 2012 ; 92 : 1813-1864.