

第4回腎臓セミナー・Nexus Japan プロシーディング

シンポジウム：腎臓の構造と機能異常
腎臓の構造的ヒエラルキー
—機能を支えるプラットフォーム—

The structural hierarchy of the kidney: a platform for renal function

坂井建雄

Tatsuo SAKAI

腎臓の実質構造

腎葉の実質は、まず皮質と髄質に分かれ、さらにその中にいくつかの領域が区別される。皮質は皮質迷路と髓放線とに分かれる。

- ・皮質迷路 **cortical labyrinth**：皮質の中の大半を占める皮質らしい部分で、糸球体や尿細管の迂曲する部分が集まる。
- ・髓放線 **medullary rays**：皮質と髄質の境界から腎表面に向かって放射状に伸び出す領域で、髄質的な直走する尿細管が集まっている。

髄質は、外層の外帯と内帯、および内層に区分される。皮質の糸球体から始まった尿細管は、乳頭の先端で終わるまでの間に、髄質の中に進入し1往復半の直走をする。最初の1往復がヘンレループであり、最後の片道が集合管である。ヘンレループの下行脚・上行脚ともに、上部と下部で尿細管上皮の種類が違うために、髄質が3部分に分かれる。

- ・髄質の外層 **outer medulla** の外帯 **outer stripe**：ヘンレループの下行脚は近位尿細管、上行脚は遠位尿細管から成る。両脚ともに太い。
- ・髄質の外層の内帯 **inner stripe**：下行脚は細い中間尿細管、上行脚は遠位尿細管から成る。下行脚は細く、上行脚は太い。
- ・髄質の内層 **inner medulla**：下行脚、上行脚ともに細い中間尿細管から成る。

尿細管の構造と機能

尿細管は、糸球体に続く近位尿細管から始まり、錐体の先端部である乳頭から、腎杯に注ぐ。その間の走行により4部分に分かれる。まず皮質迷路で迂曲し((a) 近位曲部)、髓放線から髄質の中を直線的に一往復し((b) ヘンレループ)、再び皮質迷路の中で迂曲し((c) 遠位曲部)、互いに合流しながら髄質を貫いて乳頭に向かう((d) 集合管)。

尿細管はまた、上皮の構造によってもいくつかの分節に区分される。光学顕微鏡的には、①近位尿細管、②中間尿細管、③遠位尿細管、④集合管系が区別されるが、電子顕微鏡による細かな観察や単離尿細管を用いた機能的研究によって、さらに細かい区分がなされている。走行による区分と上皮による区分の境界は、一致しない(図1)¹⁾。

尿細管の機能は、①近位尿細管での再吸収、②髄質での尿の濃縮、③集合管を中心とした尿の調節、に分けて考えるとわかりやすい。

1. 近位尿細管での再吸収

近位尿細管は糸球体に続く最初のセグメントで、内腔側に刷子縁 **brush border** と基底側の細胞嵌合とミトコンドリアが特徴で、活発に再吸収を行う。ここでは、糸球体濾液中に漏れてきたグルコースとアミノ酸などの小さな有機基質と蛋白質をほぼ100%回収する。また、液の50~70%を回収するが、浸透圧は変化させず、また、陰イオンとしては炭酸水素イオン(HCO_3^-)を約90%回収する(図2)¹⁾。

2. 髄質での尿の濃縮

近位尿細管に続いて、中間尿細管を含むヘンレループが

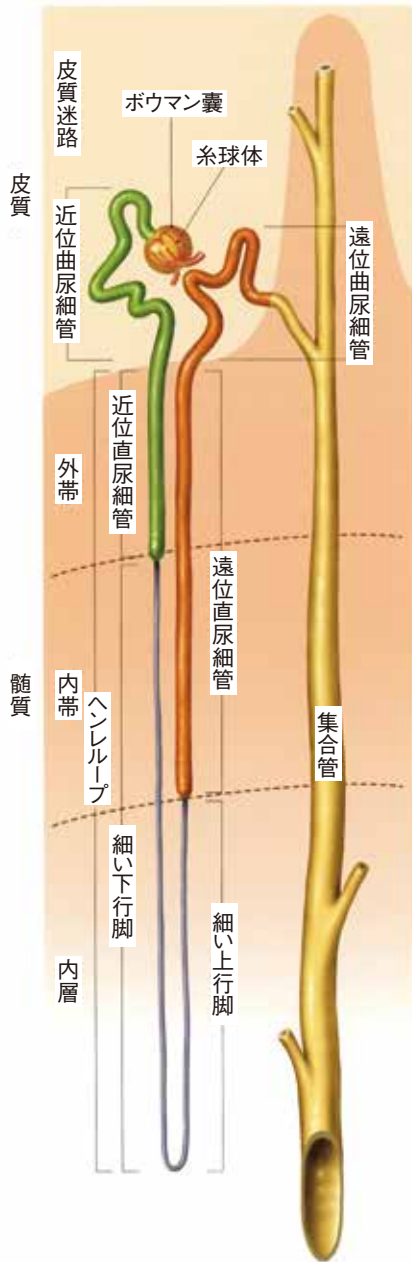


図1 尿細管の走行と上皮細胞によるセグメント (文献1より引用)

髄質を一往復して皮質に戻り、遠位尿細管を経て合流して集合管となり、皮質と髄質を貫いて乳頭の先端に開口する。これらの尿細管セグメントの働きで、髄質にはナトリウムと尿素が高濃度に蓄積し、乳頭の先端に向かって体液の5倍ほどに達する浸透圧勾配が形成されている。尿細管の最後のセグメントである集合管は、髄質を通過する間に周囲の間質の高浸透圧によって水を再吸収され、尿が濃縮される(図3)¹⁾。

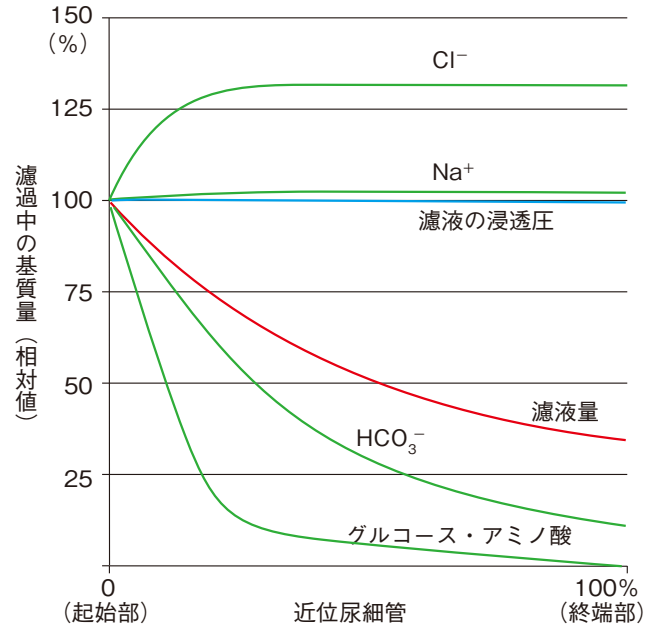


図2 近位尿細管の機能特性 (文献1より引用)

3. 集合管を中心とした尿の調節

尿の最終的な量と成分は、尿管終末部の集合管などのセグメントでの再吸収によって決定され調節される。

下垂体後葉から分泌されるバソプレシン(ADH)は、集合管の主細胞に作用し、水チャネルを活性化し、膜の水透過性を高める。ADHの存在下では髄質内の高浸透圧によって水が再吸収されて尿が濃縮され、ADHがないと薄い尿が大量に作られる(尿崩症)。

副腎皮質から分泌されるアルドステロンは、集合管の主細胞に作用して遺伝子の転写を調節し、管腔膜のNa⁺チャネル、側底膜のナトリウムポンプ、ミトコンドリアの呼吸酵素が増加して、集合管におけるNa⁺再吸収を促進し、体液量を増加させ、中長期的に血圧を上昇させる。

糸球体

1. 糸球体の構成

糸球体毛細血管を作る内皮endotheliumは、きわめて壁の薄い管であり、その周の一方の側で、メサンギウムmesangiumという糸球体を支える結合組織に接している。この毛細血管とメサンギウムの両者の外側を、糸球体基底膜glomerular basement membraneと足細胞podocyteの層が取り巻いて、糸球体ができあがっている。毛細血管の中の血液は、メサンギウムに接する部分を除いて、内皮細胞、糸球体基

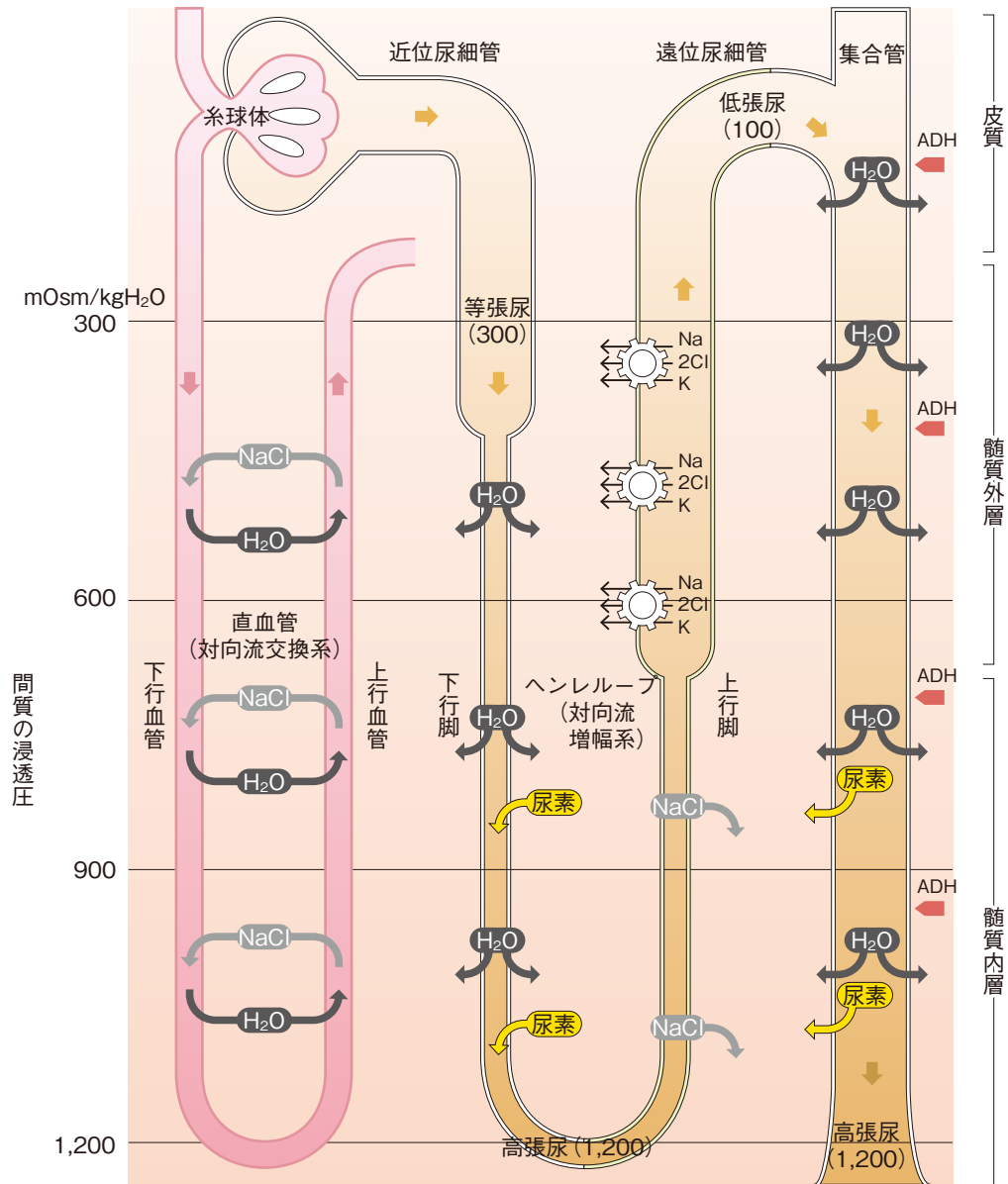


図3 腎髄質の浸透圧勾配と尿濃縮の仕組み (文献1より引用)

底膜、足細胞からできた濾過障壁を隔てて、ボウマン腔に面している。糸球体濾過は主に、この濾過障壁を通して行われる(図4)¹⁾。

2. 濾過障壁

濾過障壁は3層から成る。その最内層は、扁平な内皮細胞によって作られている。内皮細胞の細胞体は、おおむねメサンギウムに近い側にあり、きわめて薄い細胞質突起を伸ばして、毛細血管の内腔を覆っている。内皮細胞の細胞質突起には、孔が数多く開き、そこには他の毛細血管内皮の孔に見られるような隔膜は認められない。

濾過障壁の主役は糸球体基底膜である。糸球体基底膜の主成分はIV型コラーゲンだが、プロテオグリカンの存在によって、負の荷電を持ち、陰性荷電に対する障壁となっている。

足細胞は、多数の突起を伸ばすタコのような形の細胞である。足突起をかみ合わせながら、糸球体の表面全体を覆っている。隣り合う足突起の間には、40 nmほどの幅の濾過スリット filtration slitが開いている。この隙間を塞ぐように、足突起の底の近くをスリット膜 slit diaphragm が結んでいる。

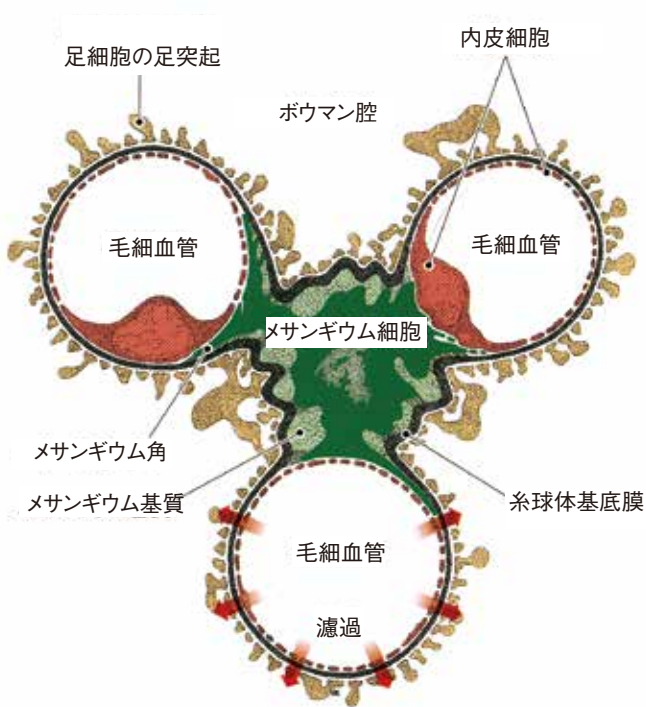


図4 糸球体の構造の模式図
(文献1より引用)

濾過障壁は、血漿中の成分のうち、蛋白質をほとんど通さないという特性を持っている。その機能特性の主役は基底膜であると長らく考えられていたが、スリット膜を構成する蛋白質の異常により、先天性のネフローゼ症候群が起

ることがわかり、その蛋白質である nephrin も同定されている。濾過障壁の構造全体が、機能特性の維持にかかわると考えるべきである。

3. 基底膜とメサンギウム

糸球体濾過を行うために、糸球体の内部には、約 50 mmHg という高い圧力が封じ込められている。この圧力を封じ込めるための実質的な障壁は、糸球体全体を外から包む基底膜と足細胞であり、血圧による外向きの膨張力を受ける。これに抗して基底膜を内向きに牽引し、糸球体の複雑な形態を維持している主役が、メサンギウム細胞である。特に、糸球体基底膜が内皮の表面からメサンギウムの表面に移行するメサンギウム角 mesangial angle のところで、メサンギウム細胞から出た突起が、糸球体基底膜と接触していること、メサンギウム細胞の突起のなかに、豊富なアクチン線維が含まれることが、観察されている。

傍糸球体装置

糸球体から出た尿細管は、ヘンレループを経た後、再び元の糸球体の血管極に戻り、糸球体に入り出る細動脈に接触する。この同一ネフロン尿細管と糸球体の接触が、傍糸球体装置 juxtaglomerular apparatus (JGA) の本質的な要素である。JGA には、おおむね次の細胞が含まれる。①遠位尿細管の緻密斑 macula densa の細胞、②輸入細動脈の平

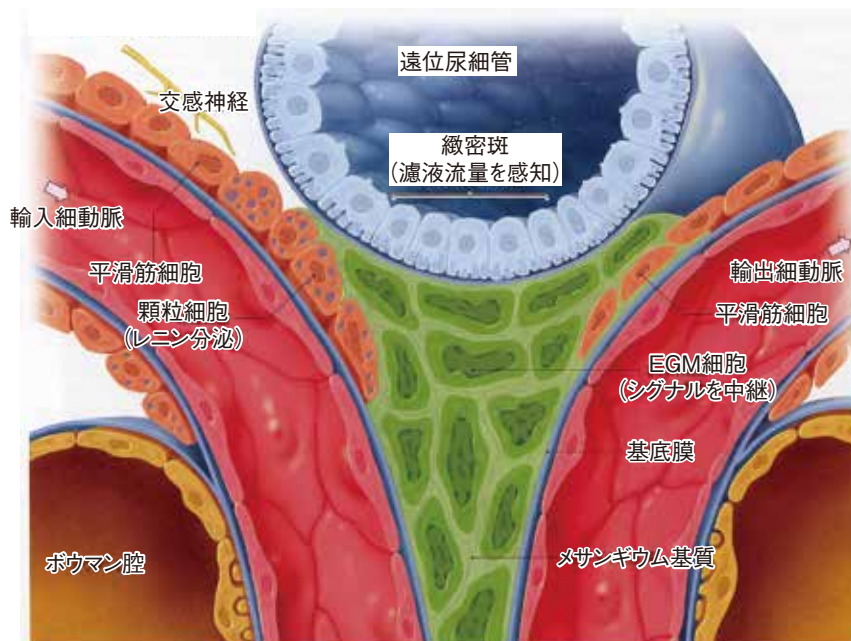


図5 傍糸球体装置の模式図 (文献1より引用)

滑筋細胞, ③輸入細動脈の顆粒細胞, ④輸出細動脈の平滑筋細胞, ⑤両細動脈と緻密斑に挟まれた糸球体外メサンギウム細胞, である。これに⑥糸球体内のメサンギウム細胞を加えることもある。ボウマン嚢の上皮や内皮細胞は, この近傍にあるが, JGA には通常含めない(図 5)¹⁾。

これらの細胞群だけをあえて取り上げて JGA の仲間に入れているのは, これらが協力して共通の機能を営むシステムを作っているためである。JGA の機能には 2 種類ある。第 1 の機能は, 尿細管糸球体フィードバックである。遠位尿細管を通る尿の流量によって, 糸球体濾過量を調節する。尿流量が増えると, 濾過量を減らすという制御が行われ, 過剰な濾過を防ぐ。この仕組みの入力は尿中の塩素イオン濃度, 出力は輸入・輸出細動脈の血管抵抗, ということはわかっている。遠位尿細管は尿を希釈する働きを持ち, 尿の流量が大きいと, 希釈が十分に行われずに, 尿中の塩素イオン濃度が高くなる。それに対して, 糸球体毛細血管の圧を下げるという制御が行われて, 糸球体濾過量が減少する。

JGA の機能の第 2 は, レニンの分泌である。レニンは, 顆粒細胞から放出される蛋白分解酵素で, 血漿中にあるアンジオテンシノーゲンという蛋白質を特異的に分解してアンジオテンシン I (AI) というアミノ酸 10 個のペプチドを生成する。AI は, 血管内皮細胞(特に肺)が持つ転換酵素によって速やかに分解されて, アミノ酸 8 個から成るアンジ

オテンシン II (AII) を生成する。AII は, きわめて生理活性の高い物質で, 全身の血管平滑筋を収縮させて, 急速に血圧を上昇させる強力な働きがある。また副腎皮質に作用して, 電解質コルチコイドであるアルドステロンを放出させる。アルドステロンは集合管上皮細胞に作用して, ナトリウムの再吸収とカリウムの分泌を増強し, 体液量を増す。これにより循環血液量が増えて, 中長期的に血圧が上昇する。

JGA からのレニンの放出は, 短期的および中長期的に血圧を上昇させる。では, 顆粒細胞は何をきっかけとしてレニンを放出するか。顆粒細胞は, 平滑筋細胞と同等の位置にあり, 血圧によって伸展させられる。この血圧=伸展力が低下すると, レニンを放出する。しかも顆粒細胞は, 糸球体の入口という位置にある。結局, 糸球体の濾過に不可欠な糸球体の血圧が低下したときに, レニンの分泌によって全身の血圧を上昇させ, まわりまわって糸球体の血圧を確保しようというのが, 傍糸球体装置の目的である。

利益相反自己申告: 申告すべきものなし

文 献

1. 坂井建雄, 河原克雅(編). カラー図解人体の正常構造と機能 V 腎・泌尿器 第 3 版. 東京: 日本医事新報社, 2017.