

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 尿細管と糖代謝・蛋白代謝 Glucose and protein metabolism in renal tubules

藤 乘 嗣 泰
Akihiro TOJO

はじめに

腎臓は尿の生成による老廃物の排泄、水・電解質・酸塩基平衡のバランスの調節、内分泌機能のほかに、糖代謝および蛋白代謝の重要な臓器である。近位尿細管はグルタミンからアンモニア産生に続いて糖新生を行い、肝臓に次ぐ糖新生の重要な臓器である。また、近位尿細管や podocyte はアルブミンや低分子蛋白を再吸収・分解、あるいはトランスサイトーシスする蛋白代謝の重要な臓器である。腎臓の糖代謝、蛋白代謝について、構造と機能の面からまとめてみたい。

近位尿細管の構造と生理機能

近位尿細管は電顕像により3つの分節に分けられる。S1分節は長い刷子縁と apical endocytic vesicles が豊富でリソソームが多く見られ、エンドサイトーシスが最も盛んな分節である。S2分節は刷子縁が短く、基底膜陥入が豊富でミトコンドリアが縦に配列し、尿細管からの分泌に関与する。S3分節は最も長い刷子縁があり、細胞は立方体で細胞内小器官が少ない¹⁾。機能としては $\text{Na}^+\text{-H}^+$ 交換輸送体や Na^+ -グルコース共輸送体、 Na^+ -リン共輸送体などにより Na^+ とともに物質を再吸収する。輸送の一次駆動力となっているのが、 $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ である¹⁾。糸球体で濾過された電解質の65%は近位尿細管で再吸収され、グルコースやアミノ酸は近位尿細管で100%再吸収される²⁾。近位尿細管S1、S2分節の apical membrane の SGLT2 は high capacity で Na 分

子と1:1で濾過された糖の90%を再吸収し、近位直尿細管S3分節では Na^2 分子とグルコース1分子が high affinity/low capacity の SGLT1 により取り残した10%のグルコースを完全に細胞内に取り込む。

近位尿細管の腎糖新生

血中グルコースの糖新生は肝臓で90%、腎臓で10%が作られる。肝臓の糖新生では筋由来の乳酸、アラニン、フルクトース、グリセロールが基質となる。腎臓ではグルタミンが糖新生の基質の一つであり、ミトコンドリアで2分子のアンモニア産生の後に α ケトグルタル酸がTCAサイクルでリンゴ酸となり、ミトコンドリアを出て、細胞質でオキサロ酢酸が cytosolic phosphoenolpyruvate carboxykinase (PEPCK) によりホスホエノールピルビン酸 (PEP) となり、最終的にグルコース-6-リン酸 (G6P) が小胞内の glucose-6-phosphatase (G6Pase) によりグルコースが作られ、基底膜の GLUT2 により血中に放出される (図1)。絶食時には腎糖新生の割合は40%まで増加し、肝臓と等量のグルコースを産生する^{3,4)}。

Streptozotocin (STZ) 糖尿病モデルでは腎臓の糖新生酵素 PEPCK と G6Pase が増加しており、腎ホモジネートの G6P、グルコースがコントロールより増加し、糖新生が亢進していた⁵⁾。アンジオテンシン II は cAMP を介して糖新生酵素を増加させるので、ARB で治療すると腎糖新生が抑制された⁵⁾。さらに近位尿細管の SGLT2 の発現が糖尿病では増加し、ARB 治療により抑制された⁵⁾。24時間以上の絶食下では肝臓のグリコーゲンは枯渇し、腎糖新生が大きな割合を占めるようになり、ARB により腎組織内の G6P、グルコー

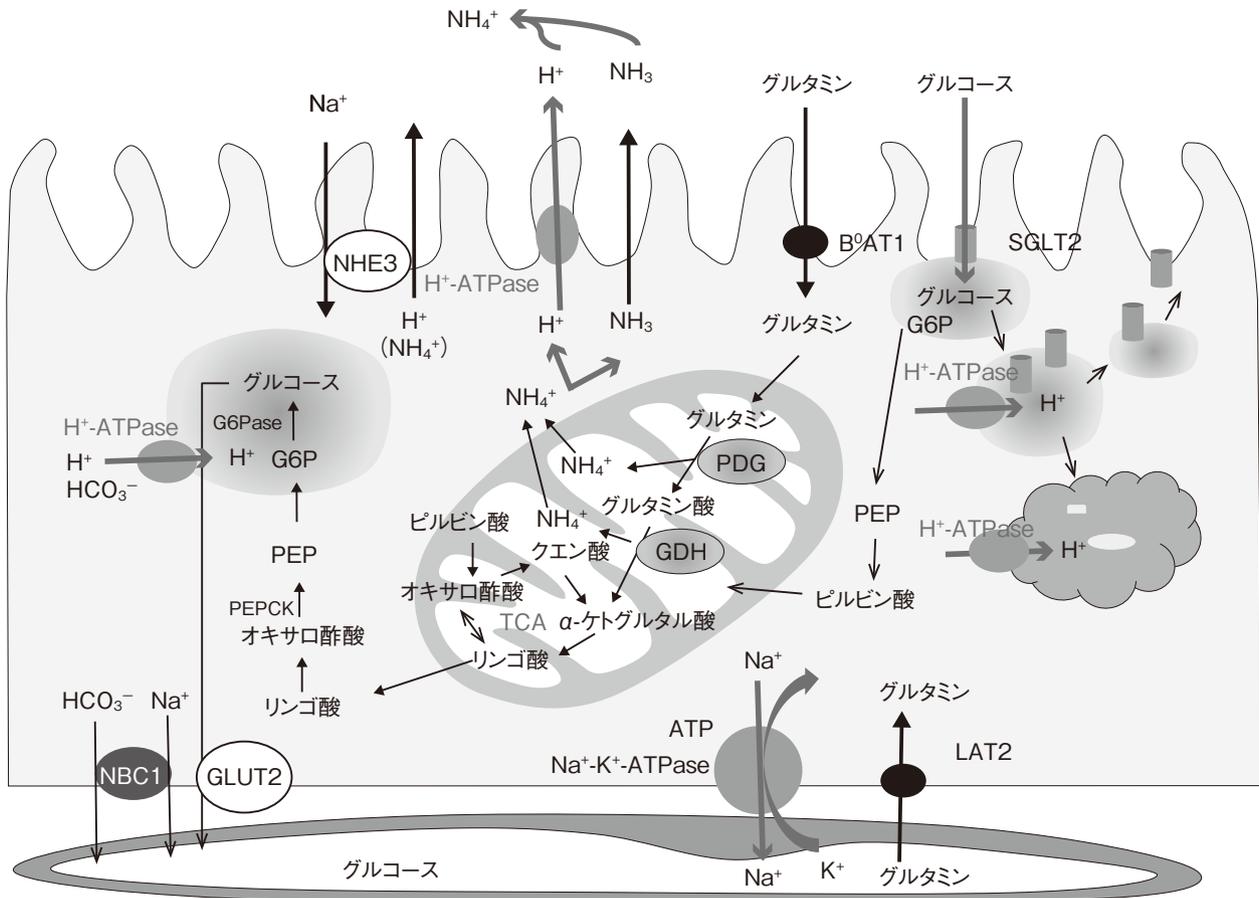


図1 H⁺-ATPase とアンモニア産生・糖新生・membrane recycling

スが低下して、血糖値が有意に低下した⁵⁾。ARBによる糖尿病の新規発症の抑制には、腎糖新生の抑制作用やSGLT2発現抑制作用も関与している。

H⁺-ATPaseの抑制による近位尿細管アンモニア産生抑制と血糖降下作用

H⁺-ATPaseは、腎臓では近位尿細管の刷子縁と集合管間在細胞に発現し、尿細管腔にH⁺を分泌することにより酸塩基平衡やアンモニアの分泌に関与している。また、近位尿細管でエンドサイトーシスされた低分子蛋白などの小胞内での蛋白分解や糖新生酵素の活性化には、小胞内pHの酸性化が必要である。また、管腔側膜のチャネルや受容体のmembrane recyclingにとっても重要である。北里大学の太村智先生が世田谷区瀬田で腐敗したカボチャのKitasatosporia属放線菌から抽出したbafilomycinは特異的にH⁺-ATPaseを阻害する⁶⁾。これをSTZ糖尿病モデルラットに投

与すると、糖尿病で増加した近位尿細管刷子縁のH⁺-ATPaseは抑制され、尿中アンモニア排泄量が抑制された⁷⁾。1型糖尿病で増加した腎臓の糖新生酵素PEPCKとG6Paseは、bafilomycinで抑制された。アシドーシスにより腎アンモニア産生が増加し、PEPCKの活性は増加する⁸⁾。bafilomycinでH⁺-ATPaseを阻害すると腎アンモニア産生が減少し、腎糖新生も抑制された(図1)。SGLT2もbafilomycinで減少した。これらにより、絶食下でbafilomycinは容量依存性に血糖を低下させ、特に24時間絶食下で血糖を有意に低下させた⁷⁾。

2型糖尿病モデルにおいても腎臓の網羅的メタボローム解析で、24時間絶食後の腎糖新生酵素とTCAサイクルの酵素は増加し、bafilomycinにより抑制された。

近位尿細管のアルブミン再吸収と蛋白代謝

近位尿細管では糸球体で濾過されたアルブミンの70%

アルブミン	糸球体濾過		尿細管再吸収					
	血清	ボウマン嚢	S1	S2	S3	ヘンレループ	DCT	CD
ラットのデータ								
S.C. 0.00062	37 mg/mL	22.9 μ g/mL	37%	34%	23%			3%
ヒト換算値		3.3 g/day	1.22 g/day	1.12 g/day	0.76 g/day			0.1 g/day
低分子蛋白	糸球体濾過		尿細管再吸収					
	血清	ボウマン嚢	S1	S2	S3	ヘンレループ	DCT	CD
ラットのデータ								
S.C. 0.98	73.0 μ g/mL	72.1 μ g/mL	54%	28%	5%			5%
ヒト換算値		10.4 g/day	5.62 g/day	2.91 g/day	0.53 g/day			0.53 g/day

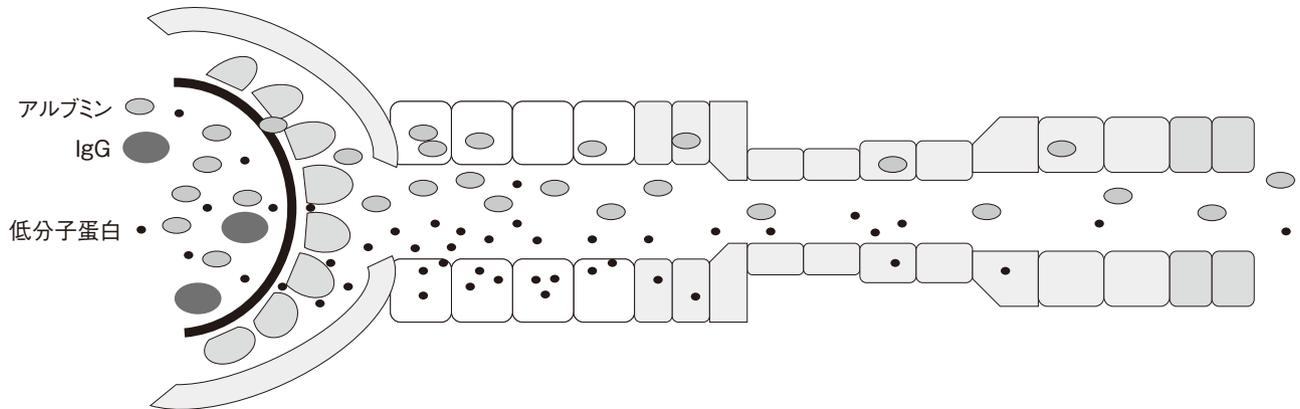


図2 ネフロンに沿ったアルブミン・低分子蛋白代謝
ラットのマイクポンプチャーで求めた値とヒトで換算した値(文献9~11より引用)

表 培養ヒト podocyte のアルブミン輸送能

培養ヒト podocyte のアルブミン endocytosis V_{max}^{*1}	podocyte 細胞体積 (半径 10 μ m 球)	細胞の蛋白質比率	糸球体 podocyte 数 ^{*2}	ヒト腎臓の糸球体数	ヒト腎臓の podocyte のアルブミン輸送量
97.4 μ g/mg cell protein/h \times 24 hours	4.2×10^{-9} cm ³	21%	878 \pm 220 個/糸球体	2×10^6 (個)	3.6 g/day

ヒト腎臓で換算すると1日3.6gのネフローゼレベルのアルブミンを輸送可能

(*¹文献15より引用, *²Kidney Int 2001; 59:2014より引用)

が再吸収される^{9~11)}。微量アルブミン尿を呈する糖尿病性腎症では近位尿細管のアルブミン受容体のメガリンの発現が低下して、アルブミン再吸収が低下している。糸球体では正常でも1日約3.3gのアルブミンが濾過され、その97%(3.2g)が尿細管で再吸収される(図2)^{9~11)}。アルブミンは尿細管で20%が蛋白分解されてアミノ酸に戻り、80%はトランスサイトーシスされる¹²⁾。ネフローゼ症候群ではアルブミンの糸球体濾過量が正常の30~100倍に増加するが、尿細管の再吸収能は正常の6倍くらいまでしか増加できず、リソソームのカテプシンBなどの酵素の誘導も3~8倍程度であるため、尿細管の蛋白処理能が飽和して、尿細

管障害、間質線維化をきたす¹¹⁾。また、多発性骨髄腫の κ 鎖のように蛋白分解酵素に抵抗性の物質が、近位尿細管の小胞、リソソームに蓄積すると、尿細管のトランスポーターの membrane recycling が障害され、SGLT2, URAT1, NaPi-IIa, H⁺-ATPase, Na⁺-K⁺-ATPase などの発現が低下し、Fanconi 症候群をきたす¹³⁾。

Podocyte のアルブミン代謝と輸送

微小変型ネフローゼ症候群の podocyte はアルブミンをエンドサイトーシスで取り込み、トランスサイトーシスで

放出し、選択的蛋白尿の機序の一つと考えられる¹⁴⁾。培養ヒト podocyte のエンドサイトーシス能力は V_{max} 97.4 $\mu\text{g}/\text{mg}/\text{cell}$ 蛋白/時¹⁵⁾、ヒトの腎臓で換算すると1日3.6gのネフローゼレベルのアルブミンを輸送できる(表)¹⁰⁾。podocyte のアルブミン受容体の一つである FcRn はネフローゼ症候群になると発現が増加し、抗 FcRn 抗体を投与するとアルブミン尿が40%近く減少した¹⁴⁾。

ピューロマイシンによる微小変化型ネフローゼ症候群では podocyte の小胞が増加しており、糸球体で増加している蛋白を質量分析すると、cytoplasmic dynein1, myosin-9, myosin-7B などのモーター分子が増加していた¹⁶⁾。これらのモーター分子によりアルブミンを含有する小胞が輸送され、選択的アルブミン尿に寄与していると考えられる。

おわりに

腎臓は糖新生と蛋白代謝の臓器である。これらは糖尿病および尿蛋白の新たな治療標的として重要である。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文 献

- 藤乗嗣泰. 代謝性尿細管障害. In: 日本腎病理協会, 日本腎臓学会, 腎生検病理アトラス 改訂版. 東京: 東京医学社, 2017: 311-320.
- 藤乗嗣泰. 第5部体液と腎臓. In: Hall JE, ガイトン生理学 (原著第13版). 東京: エルセビア・ジャパン, 2018: 273-396.
- Bennett FI, Alexander JE, Roobol A, Alleyne GA. Effect of starvation on renal metabolism in the rat. *Kidney Int* 1975; 7(6): 380-384.
- Owen OE, Felig P, Morgan AP, Wahren J, Cahill GF Jr. Liver and kidney metabolism during prolonged starvation. *J Clin Invest* 1969; 48(3): 574-583.
- Tojo A, Hatakeyama S, Kinugasa S, Nangaku M. Angiotensin receptor blocker telmisartan suppresses renal gluconeogenesis during starvation. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2015; 8: 103-113.
- Omura S, Otoguro K, Nishikiori T, Oiwa R, Iwai Y. Setamycin, a new antibiotic. *J Antibiot (Tokyo)* 1981; 34(10): 1253-1256.
- Tojo A, Hatakeyama S, Nangaku M, Ishimitsu T. $H^{(+)}$ -ATPase blockade reduced renal gluconeogenesis and plasma glucose in a diabetic rat model. *Med Mol Morphol* 2018; 51: 89-95.
- Aber GM, Morris LO, Housley E. Gluconeogenesis by the human kidney. *Nature* 1966; 212(5070): 1589-1590.
- Tojo A, Endou H. Intrarenal handling of proteins in rats using fractional micropuncture technique. *Am J Physiol* 1992; 263(4 Pt 2): F601-606.
- Tojo A, Kinugasa S. Mechanisms of glomerular albumin filtration and tubular reabsorption. *Int J Nephrol* 2012; 2012: 481520.
- Tojo A. The role of the kidney in protein metabolism: the capacity of tubular lysosomal proteolysis in nephrotic syndrome. *Kidney Int* 2013; 84(5): 861-863.
- Dobrinskikh E, Okamura K, Kopp JB, Doctor RB, Blaine J. Human podocytes perform polarized, caveolae-dependent albumin endocytosis. *Am J Physiol Renal Physiol* 2014; 306(9): F941-951.
- Tojo A, Asaba K, Kinugasa S, et al. The reduced expression of proximal tubular transporters in acquired Fanconi syndrome with kappa light chain deposition. *Med Mol Morphol* 2016; 49(1): 48-52.
- Kinugasa S, Tojo A, Sakai T, et al. Selective albuminuria via podocyte albumin transport in puromycin nephrotic rats is attenuated by an inhibitor of NADPH oxidase. *Kidney Int* 2011; 80(12): 1328-1338.
- Eyre J, Ioannou K, Grubb BD, et al. Statin-sensitive endocytosis of albumin by glomerular podocytes. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007; 292(2): F674-681.
- Tojo A, Hatakeyama S, Kinugasa S, Fukuda S, Sakai T. Enhanced podocyte vesicle transport in the nephrotic rat. *Med Mol Morphol* 2017; 50(2): 86-93.