LECTURES

腎のNaCl輸送

北里大学医学部生理学

河原　克雅

要　旨

細胞外液量の調節は，血漿浸透圧調節系（抗利尿ホルモンADH）が正常である限り体内総Na^+量の調節と同義で，腎臓におけるNa^+輸送量の調節で行われる（尿細管糸球体フィードバック系による糸球体濾過調節を含む）．腎尿細管におけるNa^+の再吸収は，近位尿細管・太いヘンレの上行脚・遠位尿細管・集合管細胞の管腔膜に発現する各種Na^+輸送体（流入路）と側底膜に発現するNa^+-K^+ ATPase（排出路）による上皮輸送で行われる．体内Na^+量を保持・調節するためのホルモン系（レニン–アンジオテンシン–アルドステロン系）は，遠位尿細管後半部・結合尿細管・集合管に働いて，上皮型Na^+チャネル（ENaC）を介するNa^+輸送を亢進させる．このNa^+輸送の細胞内調節因子には，電解質コルチコイド受容体（MR）や血清・糖質コルチコイド調節キナーゼ（Sgk）などの正の調節因子とユビキチンリガーゼ（Nedd4-2）やセリン/スレオニン キナーゼ（–リジン）（WNK4）などの負の調節因子があり，これらの異常は体内Na^+喪失・過剰症を引き起こす．

キーワード：細胞外液量，体内総Na^+量，レニン–アンジオテンシン–アルドステロン系，電解質コルチコイド，血清・糖質コルチコイド調節キナーゼ

I. はじめに

ヒトを含む地球上の生物は，さまざまな生息域（陸地，海水，淡水）に適応し生存している．このようなことが可能なのは，個体を構成する細胞の実質的生存環境が，陸地（大気）や水中ではなく，物理化学的組成が調節されている細胞外液（内部環境）だからである（Bernard C，1813–78）[1]．哺乳類から魚類まで，さまざまな生息域（外部環境）に生存する動物体の細胞外液組成は，驚く程近似している．陸棲のヒト，淡水に生息するワニ（爬虫類），金魚（魚類），海水魚のヒラメの細胞外液のNa^+濃度は，142，140，142，180 mMである［2］．腎臓は，内部環境（細胞外液）の電解質組成・浸透圧・pH等の性状を狭い正常域に維持するだけでなく，血圧の維持に不可欠な細胞外液量を調節できる唯一の臓器である．もちろんこのような機能を実現するために，腎臓固有の自動調節能（尿細管糸球体フィードバック）の他，循環系・自律神経系・内分泌ホルモン系との密接な連携が必要である．腎尿細管に発現しているNa^+輸送体の遺伝子異常やそれらの遺伝子改変動物（ノックアウト動物を含む）の研究は，細胞外液量保持に必要な腎Na^+輸送機構に新しい知見を提供してくれた．腎臓の構造になじみのない多くの生理学者と議論を共有するために，国際的に標準化されている腎尿細管のセグメント名［3］を文末に付記した（表1）．本文中の〈*Advanced*〉の部分は，読み飛ばされても全体の理解の妨げにはならないように工夫した．

II. 体液区分と体液組成

A 体液区分

体液 body fluid は，個体を構成する溶液成分の総称である．細胞内液 intracellular fluid（ICF），細胞外液 extracellular fluid（ECF），経細胞液 transcellular fluid（TCF）に区分される［4-6］．ECF は，血管の中の液（血漿 plasma）とそれ以外の細胞間質液（組織液）interstitial fluid に分けられる．TCF は，気道・消化管・尿細管や汗腺など体内の管の内腔（外部環境の延長）と脳脊髄液 cerebrospinal fluid に存在する液体である．

B 体液分布

体内の水は，これら3区分のどこかに存在し，静水圧と浸透圧差に従って移動する．細胞膜は，脂質二重層でできているので水透過性が悪い印象を持たれるが，実際は，ほとんどの細胞膜に水チャネル（aquaporin，AQP）が発現しているので水透過性が高い［7］．このことは，1）体を構成する組織の細胞内外に実質的な浸透圧差が存在しないということ，2）水は，静水圧差の小さい（実質的に0）組織間においては，イオンや溶質の移動に伴って生じる局所の浸透圧差で付随的に移動（浸透）することを意味する．体内組織で大きな浸透圧差が存在するのは，尿を濃縮するための特殊な構造を持つ哺乳類と鳥類の腎臓の髄質部だけである．

C Na^+ と細胞外液量

ほとんどすべての細胞に Na^+-K^+ ATPase が発現しているので，細胞内液には K^+，細胞外液には Na^+ が多く存在する［4-6］．細胞外液の主要な電解質 NaCl（salt）は，有史以前より貴重な存在であったが，近代的な製塩法の発達で安価に手に入るようになった．このため食塩摂取量が増加し，食塩は高血圧の危険因子の1つになった．日本高血圧学会は，高血圧治療ガイドライン（JSH2000）に基づき，1日の食塩摂取量が7g以下（調味料として添加される食塩は4g以下）になるように減塩指導を行っている（http//www.med.or.jp/jams/symposium/kiroku/118/pdf/118052.pdf）．ヒトを含む陸棲動物の体（体液調節能）は，低 NaCl 摂取条件の元で長い時間（数億年以上）をかけて進化してきたので，100年程前に始まった急激な食塩過剰摂取状態に遺伝子レベルでは対処しきれない．

III. 糸球体濾過量調節

A 腎の自動調節機構

細胞外液量を適切なレベルに維持するために，腎臓は，糸球体濾過量 glomerular filtration rate（GFR）と尿細管での NaCl 再吸収量の調節を行なっている．腎糸球体と尿細管との間には，GFR の変動を小さくする自動調節機構（尿細管糸球体フィードバック tubuloglomerular feedback：TGF）と GFR の変動が下流の尿細管に波及しないように減弱する機構（糸球体尿細管バランス glomerulotubular balance）が存在する［4-6］．体液量の過不足（心不全，脱水など）は，自律神経系・循環系（血圧や血流）・内分泌ホルモン系を介して，腎の自動調節機構に影響する．

B 糸球体濾過機序

腎臓は安静時全循環血液量の約1/5の灌流を受けている．全身血圧の変動範囲内（80-180 mmHg）で，腎血漿流量 renal plasma flow（RPF）はほぼ一定値を維持し，その約1/5が糸球体で濾過される［4-6］．細胞外液量の調節に大きく影響する GFR は，次の式で表現される．

$$GFR = 糸球体濾過係数(K_f) \times 糸球体濾過圧(P_{UF}) \quad \cdots ①$$

ただし，糸球体濾過係数は，濾過膜の面積（S）と透過係数（k）の積（kS），糸球体濾過圧（P_{UF}）は，Δ静水圧－Δ膠質浸透圧（（糸球体毛細血管圧－Bowman 腔圧）－（糸球体毛細血管浸透圧－Bowman 腔浸透圧））である．溶液浸透圧の90％以上を占める血漿電解質は，糸球体濾過膜を自由に通過できるので，有効な浸透圧物質にならない．「糸球体で自由に濾過される」という表現から，「蛋白質を除くすべての溶液と血漿成分が糸球体で濾過される」と誤解している学生が多い．糸球体での濾過率 filtration fraction（FF）は，通常の全身血圧の変動範囲内で一定で，GFR/RPF = 1/5に過ぎない．

〈*Advanced*〉

GFR調節に大きく貢献するのは，尿細管糸球体フィードバック（TGF）機構である．傍糸球体装置juxtaglomerular apparatus（JGA）の一角を占めるマクラデンサmacula densa細胞（TAL終端部の糸球体に接する側に位置する細胞）は，GFR量の増減により輸入細動脈に液性の信号を送り，GFRを元の適切なレベルに戻すように働く［4–6，8–10］．しかし，体液量過剰や糖尿病の場合，濾過量調節のTGF感度がシフトし（TGF調節が正常に働かなくなるので），GFR過剰状態が持続する［11，12］．糖尿病患者は，GFRが増加する上に高血糖により多尿になる．近位尿細管で再吸収しきれなかった糖は，ネフロン下流で浸透圧利尿を引き起こすからである．一方，交感神経が興奮し，輸入細動脈壁の顆粒細胞からレニンが放出されると，血中のアンジオテンシノゲンがアンジオテンシンI（AI），アンジオテンシンII（AII）と変換され，輸出細動脈が収縮する．AIIの分泌は，種々の要因でおこるGFRの二次的な低下を防ぐための代償作用（合目的性）の意味合いを持つ．高血圧症の改善のためにアンジオテンシン変換酵素阻害薬（カプトプリル®）が常用されるが，腎障害例（クレアチニン2 mg/dl以上）に脱水が重なると急激なGFR低下を引き起こす（急性腎不全）危険性がある［13］．

IV. 細胞外液量調節のためのホルモン系

細胞外液の主要なイオンはNaClであり，細胞外液浸透圧の主要要素である．経口的に摂取された塩（NaCl）は，消化管から吸収され細胞外液に分布する（細胞膜にはNa^+-K^+ ATPaseが発現しており，絶えず細胞内から細胞外にNa^+をくみ出しているので）．一方，細胞外液の浸透圧は，脳下垂体（後葉）から分泌される抗利尿ホルモンantidiuretic hormone（ADH）で厳密に調節されている［4–6］．このため，細胞外液量の調節は，体内Na^+量の調節と同義となる．このことは，経口摂取するNa^+量が増加し，腎臓から尿中に適切に排泄されなければ，細胞外液量は増加することを意味する．体内Na^+量を保持するためのホルモン系は，Renin-angiotensin-aldosterone（R-A-A）系であり，排出するためのホルモンは，心房性Na^+利尿ペプチドatrial natriuretic peptide（ANP）である．これに対し低Na^+血症は，ADHの分泌過剰においてよく見られる（ADH不適切分泌症候群SIADH）．塩分補給や水制限で改善しない低Na^+血症の患者（高齢者に多い）の中には，電解質コルチコイドの補充療法で集合管でのNa^+輸送が亢進するため，低Na^+血症が改善する（腎性Na^+喪失症）［14］．

V. 尿細管上皮のNaCl輸送

A 上皮輸送

一般的に上皮輸送epithelial transportの通り道は，細胞経路cellular pathwayと細胞外経路paracellular pathwayに分けられる［4–6］．腎尿細管のNaCl輸送も，この例外ではない．細胞経路の場合，Na^+は管腔膜のイオン輸送体・イオンチャネルを介して流入し（下り坂輸送downhill），側底膜に発現するNa^+-K^+ ATPaseを介して汲み出される（上り坂輸送uphill）．管腔膜には様々な輸送体が発現しており，そのセグメントの特徴を表現している（表1）．

B 駆動力

輸送速度は，それぞれのイオン輸送体・イオンチャネル・電位差の他，側底膜のNa^+-K^+ ATPase活性に強く依存する．細胞外経路の場合，tight junctionはNaCl溶液としての移動が可能なので，NaCl（Na^+/Cl^-）の移動量は溶液としての移動量の他，上皮間の電気化学ポテンシャル差とtight junctionの各イオン透過性に比例する．近位尿細管の場合，管腔内液と間質液のイオン組成はほぼ等しいので，上皮間の実際上の駆動力は管腔内電位である．近位尿細管起始部（－3 mV）と終端部（＋3 mV）では管腔内電位の正負が逆転するため，細胞外経路のイオン移動方向が逆転する［6］．

〈*Advanced*〉

tight junctionのtightness（イオン透過性）は，尿細管セグメントにより異なる．大まかにいって，

尿細管の電気抵抗は，近位（leaky epithelia）から集合管（tight epithelia）にむけて大きくなる（透過性が低くなる）．しかし，腎尿細管の中では抵抗の大きな集合管といえども，膀胱・胃粘膜・皮膚にくらべると中等度のtightnessである．細胞間隙（tight junction）の透過性は，イオン選択性だけではなく溶液の吸収と逆流の大きさを決定する．近位尿細管（leaky epithelia）は細胞外経路におけるイオン・溶液の逆流が大きく，尿細管上皮の両側で大きな浸透圧差を形成できないと言われていた（等張性再吸収isomolar transport［4-6］）．しかし，単離尿細管の実験では，管腔内の浸透圧は血管側（等張性）に比べ上皮輸送速度に比例して8-16 mOsm/kgH_2O低くなることが示された［15］．さらに水チャネルAQP1ノックアウトマウスでは，この浸透圧差が増加した（40 mOsm/kgH_2O）［16］．近位尿細管の水透過性（Pf）は，$Pf_{健常マウス} = 5 \times Pf_{KO\ マウス}$となり［17］，水輸送の主要経路は「細胞経路のAQP1である」ことが証明された．最新の分子生物学的研究は，「近位尿細管の管腔膜・側底膜さらに細胞間隙は，ともに水透過性が高く，大量の溶液をほぼ等張性に輸送（near isomolar transport）することができる」ことを確認した．

Cl^-についても同様の細胞内・外輸送路が存在するが，成書［6］を参考にしていただきたい．遠位尿細管のWNK4変異（項目VIII．3）参照）は，tight junctionのイオン透過性を変え，Cl^-分泌障害を引き起こす．家族性の高K^+血症性高血圧Familial Hyperkalemic Hypertension（FHH）の原因遺伝子と考えられる．

VI. 尿細管管腔膜のNa^+流入路

腎尿細管セグメント（集合管を含む）の管腔膜には種々のイオン輸送体・イオンチャネルが発現し（図1），Na^+は自身の電気化学ポテンシャル勾配（細胞内外の濃度差と電位差）にしたがって輸送される．管腔膜上の輸送体発現量は，細胞質から膜への組み込みinsertion（正の調節）と膜からの取り込みretrieval（負の調節）の速度比による．腎尿細管でのNa^+輸送は，大量・非調節性輸送（近位尿細管）と小量・調節性輸送（遠位尿細管・集合管）に大別される．後者の場合の調節性は主に，アルドステロンによるNa^+輸送の調節を指すので，電解質コルチコイド受容体［18，19］と上皮型Na^+チャネル（ENaC）［20］の発現部位（セグメント）がその対象になる．国際標準命名法（表1）にしたがうと，ENaCは，遠位曲尿細管DCTの後半［21］，結合尿細管CNT［21，22］，皮質集合管CCD［22］，髄質外層集合管OMCD［22］，髄質内層集合管IMCD［22］に発現している（多くの教科書には，アミロリド感受性ENaCは，集合管に発現していると記述されている）．

A　近位尿細管proximal tubule（PT）

Na^+の流入路は，Na^+/H^+逆輸送体（NHE）・Na^+依存性グルコース輸送体（SGLT）・Na^+依存性リン酸輸送体（NaPi）などである（図1）．これらは，Na^+の電気化学ポテンシャル勾配を利用して管腔にH^+を分泌し，糖や無機リンを再吸収する二次性能動輸送体である．

B　太いヘンレの上行脚thick ascending limb of Henle（TAL）

Na^+の流入路は，Na^+-K^+-2Cl^-共輸送体（NKCC2）である（図1）．管腔膜と細胞間隙の水透過性は低いので，糸球体濾液は低浸透圧にな

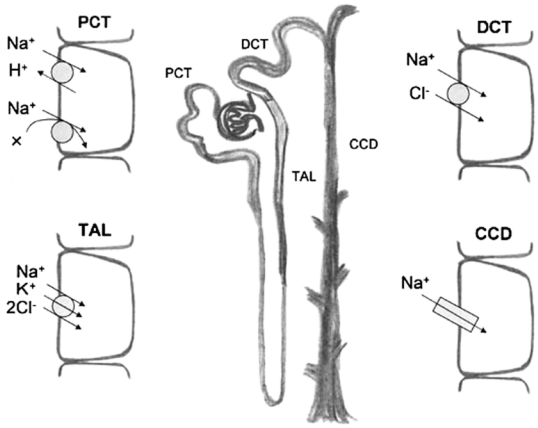

図1．腎尿細管の走向と管腔膜Na^+輸送体．輸送体内の矢印の方向は，イオン・基質の移動方向を示す．尿細管セグメントの略称は，表1と同じ．

る（TALは，別名希釈セグメントdiluting segmentと呼ばれる）．TALのNaCl共輸送は，髄質部の高浸透圧形成に必要で，皮質髄質浸透圧勾配のための第一義の駆動力である．このため単位長さ当たりのNa^+-K^+ ATPase活性の極めて高い部位である［23］．TALは，いわゆるループ利尿薬furosemide（Lasix®）［13］の作用部位である．

C　遠位尿細管distal tubule（DT）

Na^+の流入路は，Na^+-Cl^-共輸送体（NCC or TSC）である（図1）．管腔膜と細胞間隙の水透過性は比較的低いので，濾液の浸透圧はさらに低くなる．DTは，いわゆるサイアザイド系利尿薬［13］の作用部位である．TALと並んで単位長さ当たりのNa^+-K^+ ATPase活性の極めて高い部位である［23］．

D　集合管系collecting ducts（CD）

集合管系は，結合尿細管と皮質・髄質外層・髄質内層集合管で構成される．管腔膜にはENaCが発現している（表1）．

VII. 1分子異常と体液電解質異常

腎尿細管膜輸送体の1分子異常による遺伝性の体液電解質異常症が多数報告されている．

A　Fanconi症候群

Fanconi-Bickel症候群［24］は，先天性の側底膜グルコース輸送体（Glut2）異常に起因し，糖尿・低リン血性くる病・アシドーシスを呈する．側底膜のNa^+-K^+ ATPase機能が低下する後天性や薬剤性のFanconi症候群［25］（管腔膜のNa^+依存性二次性能動輸送体の輸送能が低下するため，糖尿・アミノ酸尿・リン酸尿・アルカリ尿が

表1．腎尿細管セグメントの国際的標準名と主な管腔膜Na^+輸送体および細胞内調節因子

尿細管の区分	分節＝セグメント（略称）	Na^+輸送体（管腔膜） SGLT	NaPi	NKCC2	NCC	ENaC	細胞内調節因子 MR	HBC	Nedd4	WNK4
近位尿細管	近位曲尿細管（PCT）	○	○							
	近位直尿細管（PST）	○	○							
中間尿細管	細い下行脚（DTL）									
	細い上行脚（ATL）									
遠位尿細管	太い上行脚（TAL）			○						
	遠位曲尿細管（DCT）				○	／○	○	／○	○	○
集合管系	結合尿細管					○	○	○		○
	皮質集合管（CCD）					○	○	○		○
	髄質外層集合管（OMCD）					○	○			
	髄質内層集合管（IMCD）					○	○			

セグメント名：Proximal Convoluted Tubule（PCT），Proximal Straight Tubule（PST），Descending Thin Limb（DTL），Ascending Thin Limb（ATL），Thick Ascending Limb（TAL），Distal Convoluted Tubule（DCT），Connecting Tubule（CNT），Cortical Collecting Duct（CCD），Outer Medullary Collecting Duct（OMCD），Inner Medullary Collecting Duct（IMCD）；Na^+輸送体（管腔膜）および細胞内調節因子：Sodium-Dependent Glucose Transporter（SGLT），Sodium-Dependent Phosphate Transporter（NaPi），Sodium-Hydrogen Exchanger（NHE），Na^+-K^+-$2Cl^-$ Transporter（NKCC2=BSC1），Na^+-Cl^- Cotransporter（NCC），Epithelial Sodium Channel（ENaC），Mineralocorticoid Receptor（MR），11β Hydroxysteroid Dehydrogenase（11β HSD），Ubiquitin-protein ligase：Neural precursor Cell-Expressed，Developmentally Downregulated gene 4 isoform（Nedd-4），Serine-threonine kinases with no lysine（WNK4）．ただし，遠位曲尿細管の　/○は，後半部を示す．CCD，OMCD，IMCD枠内の○は，主に，CCDの性質を示す．

出現する）と区別しなければならない．

B　Bartter症候群

Na^+-K^+-$2Cl^-$共輸送体の遺伝子異常は，Bartter症候群（I型）［26，27］となる．NaClの再吸収不足を補うため血漿レニン活性やアルドステロン濃度は高いので，低K^+血症を呈するが血圧は正常範囲内である．管腔膜の内向き整流性K^+チャネル（ROMK），側底膜のCl^-チャネル（CLC-Kb）およびその調節因子（Barttin）の遺伝子変異［28］は，それぞれBartter症候群（II型，III型，IV型）［29］に分類される．

C　Na^+-Cl^-共輸送体異常

Na^+-Cl^-共輸送体の遺伝子異常（機能低下）は，Gitelman症候群［26，27］となる．Bartter症候群の症状に加え低Mg^{2+}血症，低Ca^{2+}尿症となる．逆に，Na^+-Cl^-共輸送体の機能亢進（管腔膜上の発現量増加）は，Gordon症候群（偽性低アルドステロン症II型）［30，31］として知られる．

D　Liddle症候群

ENaCの管腔膜上での存在時間が長くなる遺伝性疾患は，Liddle症候群［32］として知られている．Na^+輸送量が増大し体液量が過剰になり高血圧になる（負の調節障害）．

VIII. 高血圧に関連する細胞内調節因子

血圧の長期的な調節は，腎臓におけるNa^+排泄と体内Na^+量で決定される細胞外液量に依存する［33，34］．腎NaCl輸送の調節は，Na^+の流入路（管腔膜）と駆動力Na^+-K^+ ATPase活性（側底膜）だけではなく，それらの細胞内調節因子（表1）の役割も重要である．

A　ユビキチン化

集合管管腔膜に発現するENaC量は，膜への組み込みinsertion（exocytosisエクソサイトーシス）と膜からの取り込みretrieval（endocytosisエンドサイトーシス）速度で制御される．アルドステロンによる集合管の中・長期のNa^+輸送量の増加は，aldosterone induced protein（AIP）による管腔膜におけるENaC発現・活性の増加で説明されて来た．アルドステロンによる短期的（30分以内）調節は，ENaCの管腔膜への組み込み増加ではなく，管腔膜からの取込み（ユビキチン化）低下により管腔膜上でのENaCの発現量が増加することがわかった（図2）．Nedd4-2（ubiquitin ligase）［35，36］がアルドステロンによりリン酸化されると，ENaCのユビキチン化ができなくなり，管腔膜におけるENaCの発現量が増加する．

ENaCのCOOH端にあるPYドメイン（PPPXY）に，Nedd4-2（ubiquitin ligase）のWWドメインが結合すると，ユビキチン化（ubiquitin膜機能蛋白の取り込みシグナル）され，ENaCの取込みと分解が促進される．一方，アルドステロンは，serine/threonine kinase SGK（serum and glucocorticoid-stimulated kinase）を介して，Nedd4-2をリン酸化し，ENaCのユビキチン化を阻害する（図2）．結果として，ENaCの膜からの取り込みが低下するので，管腔膜でのENaC滞在時間が長くなり，膜上のENaC量が増加する．

B　11β-hydroxysteroid dehydrogenase（11β-HSD）

腎集合管の主細胞は，細胞内にアルドステロン（電解質コルチコイド）とコーチゾル（糖質コル

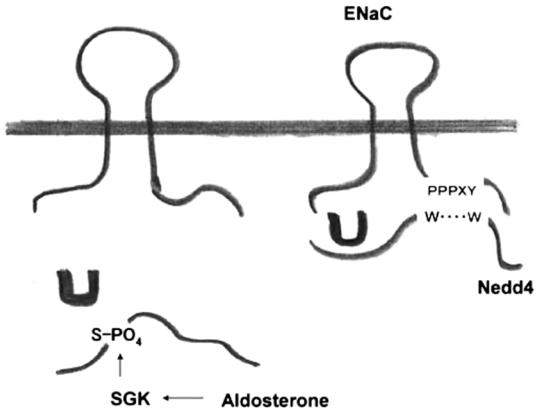

図2．上皮型Na^+チャネル（ENaC）の発現調節（短期型）．
ENaC C-端のPPPXYモチーフは，Nedd4内WWドメインと特異的に結合し，細胞内に取り込まれユビキチン化される．Nedd4のセリン（S）は，アルドステロンによりリン酸化され結合能力が低下し，ユビキチン化（U）の能力を低下させる．

チコイド）の受容体（mineralocorticoid receptor（MR）とglucocorticoid receptor（GR））を持つ．血中濃度の高いコーチゾル（弱いMR活性を持つ）は，11β-HSDの作用でコルチゾン（MR活性を持たない）に代謝されるので，MRを介する作用は表面化しない．11β-HSDが欠失すると，代謝されないで残ったコーチゾルが主細胞のMRを介して，偽性アルドステロン症を引き起こす［6，31］．

C　WNK（serine/threonine kinases with no lysine）

WNK4は，DCTとCNTに発現し，管腔膜NCCの発現量に大きな影響を与える［37，38］．WNK4はNCCの管腔膜への組み込みを抑制し（負の調節），WNK1はWNK4と競合する．WNK4の機能喪失とWNK 1の発現亢進は，どちらもDCTにおけるNCC発現量を増加させ，Na^+輸送が亢進する（Gordon症候群）．WNK4は，アルドステロン感受性セグメントにおいて広く発現しているが，DCTにおいてはtight janction（ZO1と共発現），CCDにおいては細胞質である［39］．WNK4の細胞内の役割には，セグメント特異性があることを示唆する．

補　　遺

腎の構造の標準的名称

腎尿細管の名称は長らく慣用名が用いられて来たが，異なる地域の異なる慣用名は，世界の研究者間の議論の障壁になってきた．このことを憂慮した国際生理科学連合の腎委員会が，「腎の構造の標準的名称」を作成し，Am J Physiol（Renal），Kidney Int，Pflügers Archの1988年1月号に同時掲載し，標準的名称の定着と国際的な普及を計って来た．しかし，アメリカで発行された最新の生理学教科書Medical Physiology（WF Boron and EL Boulpaep，Saunders，2003）［6］においても，まだ旧名（慣用名）が使用されており，歴史的経緯を知らない多くの日本生理学会員読者の混乱を避けるため，ここに標準的名称を掲載する（表1）．詳細は，上記の3雑誌か，腎臓学用語集［3］を参照されたい．なお，表1には，管腔膜に発現する主なNa^+輸送体とその細胞内調節因子を合わせて記した．

文　献

1. クロード　ベルナール（三浦岱栄訳）：実験医学序説．岩波書店，東京，1980
2. Roger E : Osmoregulation and excretion. In : Animal Physiology, WH Freeman and Company, New York, pp387−434, 1988
3. 腎臓学用語集．日本腎臓学会編，南江堂，東京，pp225−239, 1988
4. 坂井建雄＆河原克雅：人体の正常構造と機能．V 腎・泌尿器，日本医事新報社，東京，2002
5. 今井　正，河原克雅：体液調節と尿の生成，排泄．標準生理学（第6版），編集：小澤瀞司他，医学書院，東京，pp759−822，2005
6. Giebisch G & Windhager E : The urinary system. In : Medical Physiology, Ed. Boron WF & Boulpaep EL, Saunders, Philadelphia, pp735−876, 2003
7. Preston GM, Carroll TP, Guggino WB & Agre P : Appearance of water channels in *Xenopus* oocytes expressing red cell CHIP28 protein. Science **256** : 385−387, 1992
8. Bell PD, Lapointe JY & Peti-Peterdi J : Macula densa cell signaling. Annu Rev Physiol **65** : 481−500, 2003
9. Bell PD, Lapointe JY, Sabirov R, Hayashi S, Peti-Peterdi J, Manabe K, Kovacs G & Okada Y : Macula densa cell signaling involves ATP release through a maxi anion channel. Proc Natl Acad Sci (USA) **100** : 4322−4327, 2003
10. Persson AEG, Ollerstain O, Liu R & Brown R : Mechanisms for macula densa cell release of renin. Acta Physiol Scand **181** : 471−474, 2004
11. Komers R, Lindsley JN, Oyama TT, Allison KM & Anderson S : Role of neuronal nitric oxide synthase (NOS1) in the pathogenesis of renal hemodynamic changes in diabetes. Am J Physiol **279** : F573−F583, 2000
12. Thomson SC Deng A, Komine N, Hammes JS, Blantz RC & Gabbai FB : Early diabetes as a model for testing the regulation of juxtaglomerular NOS I. Am J Physiol **287** : F732−F738, 2004
13. 降圧薬. In. 今日の治療薬．水島　裕編，南江堂，東京，pp529−573, 2001
14. Schafer JA : Abnormal regulation of ENaC : syndromes of salt retention and salt wasting by the collecting duct. Am J Physiol **283** : F221−F235, 2002
15. Schafer JA : Mechanisms coupling the absorption of solutes and water in the proximal nephron. Kidney Int **25** : 708−716, 1984
16. Vallon V, Verkman AS & Schnermann J : Luminal

hypotonicity in proximal tubules of aquaporin-1 knockout mice. Am J Physiol **278** : F1030−F1033, 2000
17. Spring KR : Routes and mechanisms of fluid transport by epithelia. Ann Rev Physiol **60** : 105−119, 1998
18. Bachmann S, Bostanjoglo M, Schmitt R & Ellison DH : Sodium transport-related proteins in the mammalian distal nephron-distribution, ontogeny and functional aspects. Anat Embryol **200** : 447−468, 1999
19. Stokes JB : Physiologic resistance to the action of aldosterone. Kidney Int **57** : 1319−1323, 2000
20. Canessa CM, Schild L, Buell G, Thorens B, Gautschi I, Horisberger JD & Rossier BC : Amiloride-sensitive epithelial Na^+ channel is made of three homologous subunits. Nature (Lond) **367** : 463−467, 1994
21. Loffing J, Loffing-Cueni D, Valderrabano V, Klausli L, Hebert SC, Rossier BC, Hoenderop JG, Bindels RJ & Kaissling B : Distribution of transcellular calcium and sodium transport pathways along mouse distal nephron. Am J Physiol **281** : F1021−F1027, 2001
22. Hager H, Kwon TH, Vinnikova AK, Masilamani S, Brooks HL, Frokiaer J, Knepper MA & Nielsen S : Immunocytochemical and immunoelectron microscopic localization of α-, β-, and γ-ENaC in rat kidney. Am J Physiol **280** : F1093−F1106, 2001
23. Katz AI, Doucet A & Morel F : Na-K-ATPase activity along the rabbit, rat, and mouse nephron. Am J Physiol **237** : F114−F120, 1979
24. 津田正彦：Fanconi-Bickel症候群．小児内科 **33** : 491−493, 2001
25. Izzedine H, Launay-Vacher V, Isnard-Bagnis C & Deray G : Drug-induced Fanconi's syndrome. Am J Kid Dis **41** : 292−309, 2003
26. Delpire E & Mount DB : Human and murine phenotypes associated with defects in cation-chloride cotransport. Annu Rev Physiol **64** : 803−843, 2002
27. Simon DB & Lifton RP : Mutations in Na (K) Cl transporters in Gitelman's and Bartter's syndromes. Curr Opin Cell Biol **10** : 450−454, 1998
28. Estevez R, Boettger T, Stein V, Birkenhager R, Otto E, Hildebrandt F & Jentsch TJ : Barttin is a Cl^- channel β-subunit crucial for renal Cl^- reabsorption and inner ear K^+ secretion. Nature (Lond) **414** : 558−561, 2001
29. Hebert SC : Bartter syndrome. Curr Opi Nephrol Hypertention **12** : 527−532, 2003
30. Gordon RD : The syndrome of hypertension and hyperkalemia with normal glomerular filtration rate : Gordon's syndrome. Aust NZ J Med **16** : 183−184, 1986
31. 関根孝司：偽性低アルドステロン症I型，II型．小児内科 **33** : 513−517, 2001
32. Warnock DG : Liddle syndrome : genetics and mechanisms of Na^+ channel defects. Am J Med Sci **322** : 302−307, 2001
33. Guyton AC : Blood pressure control—special role of the kidneys and body fluids. Science **252** : 1813−1816, 1991
34. Lifton RP : Molecular mechanisms of human hypertension. Cell **104** : 545−556, 2001
35. Kamynina E & Staub O : Concerted action of ENaC, Nedd4-2, and Sgk1 in transepithelial Na^+ Transport. Am J Physiol **283** : F377−F387, 2002
36. Debonneville C & Staub O : Participation of the ubiquitin-conjugating enzyme UBE2E3 in Nedd4-2-dependent regulation of the epithelial Na^+ channel. Mol Cell Biol **24** : 2397−2409, 2004
37. Verissimo F & Jordan P : WNK kinases, a novel protein kinase subfamily in multi-cellular organisms. Oncogene **20** : 5562−5569, 2001
38. Wilson FH, Kahle KT, Sabath E, Lalioti MD, Rapson AK, Hoover RS, Hebert SC, Gamba G & Lifton RP : Molecular pathogenesis of inherited hypertension with hyperkalemia : the Na-Cl cotransporter is inhibited by wild-type but not mutant WNK4. Proc Natl Acad Sci (USA) **100** : 680−684, 2003
39. Faure S, Delaloy C, Leprivey V, Hadchouel J, Warnock DG, Jeunemaitre X & Achard JM : WNK kinases, distal tubular ion handling and hypertension. Nephrol Dial Transplant **18** : 2463−2467, 2003