

生理学ものがたり第 12 回 浸透圧および溶液の移動 その 2

滋賀医大名誉教授 北里 宏

溶液の移動が最も重要な役割を果たしている臓器は腎臓であるので、この稿を腎臓についても考察せずに終わることは許されないであろう。1992年の水チャネル発見以来、腎臓においても分子生物学的技法を用いる研究が飛躍的に発展し、水チャネルの発現部位の確定に引き続いて尿素輸送系が同定され、これらの膜蛋白を指標とする免疫組織学的電子顕微鏡法によって腎臓内の各領域における尿細管系および細血管系の相互位置関係も明らかにされている (Pannabecker et al, 2004a, 2004b, 2006)。また、細管系の透過性と管腔内液溶質に関する計算結果も報告されている (Wang, Thomas & Wexler, 1998)。さらに様々なトランスジェニック・マウスを用いた実験所見も報告されている (Fenton, et al, 2006)。このようにさまざまな知識が付け加わった現在、溶質濃縮の仕組みをあらためて考えてみることは必要なことかとも思う。

3. 腎における水の吸収

通常、1日の尿量は1日に糸球体において濾過されて尿細管に流れ込む液の量の1%あるいはそれ以下である。このことは尿細管に流れ込んだ溶液(原尿)が腎盂に到達するまでに原尿中の水の99%あるいはそれ以上が吸収されることを意味している。もし原尿が濃縮されていく過程において或る溶質が全く吸収されなければ、腎盂に到達した溶液中のその溶質の濃度は原尿における濃度の約100倍になるはずである。ところが、尿中のNaCl濃度は血漿中のNaCl濃度より低い場合もあれば、高い場合もある。これはどのような仕組

みによるのであろうか。

原尿は血漿から血漿蛋白を除いたものとみなすことができる。血漿の溶質濃度の総和(血漿総溶質濃度と呼ぶことにする)が約300mMであるのに対して通常の尿の総溶質濃度は約1,000mMである。このことは全ての溶質が同じ程度に濃縮されるのではないことを意味する。ところで、腎尿細管系の管内圧は間質の圧とほぼ等しい。管内外に圧力差がない場合に水の移動をもたらす力となるものは管内外溶液間の溶質濃度の差だけである。溶質濃度の差が系の外からもたらされるのであれば、系の中の能動輸送系がその濃度差を作り出さなければならない。膜の水透過性が十分に大きければ、溶媒である水は最終的には両液間に溶質濃度の差がなくなるまで移動する。したがって、管腔内液の総溶質濃度が1,000mMに達するように濃縮するには、管外間質液の総溶質濃度を1,000mM以上に高めておかななければならない。すなわち、管腔内液濃縮の機構を明らかにすることは間質の総溶質濃度を高める機構を明らかにすることである。

a) 腎における各種水チャネルの分布

赤血球の膜蛋白であるCHIP28は水チャネル蛋白である (Preston, et al, 1992)。水チャネル発見の経緯はAgreらのreviewに詳しい (Agre et al, 2002)。CHIP28はそれぞれporeをもつsubunitの4量体として存在しており、poreのもっとも狭いところは2.8Åある。ここに正電荷があり、poreは陽イオンを通さない。すなわちCHIP28はH⁺も通さず水のみを通す。この分子の構造および水銀製剤による抑制と水銀結合部位との関係も解明さ

れている。CHIP28 は後に Aquaporin-1 (AQP-1) と命名された。

近位尿細管およびヘンレ・ループ下行脚の管腔壁が水に対して高い透過性を持っていることは既によく知られていたが、CHIP28 のアミノ酸配列が明らかとなってはじめて免疫組織化学的電子顕微鏡法を用いてその存在部位を可視化することが可能となった。Nielsen ら (1995) はこの方法を用いて CHIP28, すなわち AQP-1, が近位尿細管の刷子縁膜および基底側膜に高密度に存在することを確かめた。また更に、下行直細血管 (descending vasa recta) にも AQP-1 が存在することも確かめられている。AQP-1 は細胞膜にのみ存在し、細胞内顆粒には存在しない。すなわち常在性の膜蛋白であると考えられている。

集合管上皮細胞には現在 AQP-2 と AQP-3 と呼ばれる 2 種類の水チャネルが見つかっている。AQP-2 は当初 WCH-CD と呼ばれ、その後 AQP-CD と呼ばれた (Fushimi, et al, 1993)。AQP-2 は主細胞に存在し、その大部分は細胞内顆粒にある。Vasopressin を与えると、細胞内顆粒は管腔側の形質膜に融合し、AQP-2 は管腔側膜 (apical membrane) に移行する。Vasopressin を取り除くと、細胞内に取り込まれる。一方、基底側膜 (basolateral membrane) には AQP-3 が存在する (Ecelbarger, et al, 1995)。

集合管の α 間在細胞 (α -intercalated cell) には AQP-6 が存在する。AQP-6 は、通常、細胞内顆粒にあり、細胞膜には存在しない (Yasui, et al, 1999 b)。この細胞内顆粒は H^+ -ATPase をも含んでいる (Yasui, et al, 1999a)。AQP-6 は陰イオンも通す gated ion channel でもある。

b) 腎髄質の脈管系

腎の構造については多くの報告がある (Kriz, Schnermann & Koepsell, 1972, Lemley & Kriz, 1987)。腎皮質に糸球体があり、糸球体から出た細動脈性の輸出動脈は近位尿細管および遠位尿細管に纏わりつくように尿細管周囲毛細血管網を形成し、再び集まって細静脈となり、小葉間静脈に流入する。一方、輸入動脈から下行直細血管 (descending vasa recta) が分かれる。下行直細血管は

髄質外層 (outer medulla) あるいは内層 (inner medulla) において分岐し、反転して上行直細血管となり、上行直細血管は集まって皮質と髄質との境界付近で細静脈となり小葉間静脈に流入する。上行直細血管の数は下行直細血管の数より多い。下行直細血管は細動脈性の血管であるのに対して上行直細血管は毛細血管性の血管である。直細血管を流れる血流は全腎血流の 7~25% と言われている。

髄質は皮質に近い外層と腎盂に近い内層に分けられ、外層は更に外縞 (outer stripe) と内縞 (inner stripe) に分けられる。外縞には近位尿細管の直部がある。最も短い直細血管のループは外層の外縞と皮質との境界において反転し、最も長いものは腎乳頭近くにまで達する。腎髄質の横断面の面積は皮質—髄質境界から乳頭に近づくにしたがって減少し、それに伴って直細血管の数も減少する。

外層外縞における細血管の配列は不規則である。上行直細血管はほぼ均一に分布しており、その一部は集合管の近傍にある。外縞と内縞との境界付近において細血管は次第に血管束の形態をとり始め、内縞全域にわたって血管束の形態が維持される。血管束の中で下行直細血管と上行直細血管とは互いに近接している。血管束の外にも上行直細血管はある。外縞において反転する直細血管の一部の上行直細管はヘンレ・ループの上行脚と共に集合管の近くにある。

髄質内層のヘンレ・ループ下行脚は AQP1 を指標とし、上行脚は ClC-K1 (Cl^- チャネル蛋白) を指標とし、集合管については AQP2, 下行直細血管については UT-B (尿素輸送蛋白 B), 上行直細血管については PV-1 (fenestral diagram 蛋白) を指標として、それらの位置関係が詳細に調べられている (Pannabecker, et al, 2004a, b, 2006)。集合管はクラスターを形成する。外層と内層との境界付近では殆どすべての下行直細血管は水チャネルを持つと共に尿素輸送蛋白をも持ち、管腔壁には fenestration はない。乳頭方向へ下るにしたがって水チャネルと尿素輸送蛋白は消失し、通常の毛細血管のように管腔壁に fenestration が現われ、

静脈性である上行直細血管と外見上見分けがつかなくなる。上行直細血管は集合管クラスターの内側外側を問わず、ほぼ一様に分布する。マウスでは外層と内層との境界から3~3.5mmまでの部分(outer portion)のところにある上行直細血管の約1/2は集合管クラスター内にある。集合管クラスター内の上行直細血管は集合管の周囲にほぼ対称的に接触し、上行直細血管は集合管壁と細いヘンレ上行脚、更に上下を境する間質細胞と共に局所空間 innterstitial microdomain を形成し、局所空間が集合管壁に沿って積み重なっている (Panna-becker, et al, 2006)。この局所空間はこれ以外の間質空間とは隔絶されている。つまりこのヘンレ・ループ上行脚の管腔内から輸送されるNaClはこの空間内へ放出され、そのNaClによって集合管内から水がこの空間内に引き寄せられる。この局所空間内に次々と生じる溶液は上行細血管内に吸収され、腎外に運び出される。この局所空間内に生じた溶液が他の間質空間に出ることはなく、また他の間質空間からこの局所空間に溶液が流入することもない。

c) 水の移動を表す数式

水輸送の例として、近位尿細管壁を貫く水の移動をまず考えることにする。近位尿細管上皮細胞の管腔側膜にはNa⁺およびCl⁻を通す通路がある。Amiloride 感受性 Na⁺ channel および Cl⁻ チャンネルが管腔内から管腔壁上皮細胞に向うNaCl流入において中心的役割を果たしていると考えられている。細胞内に流入したNa⁺は基底側膜の起電性Na⁺/K⁺ポンプによって間質へ輸送され、K⁺は管腔側膜および基底側膜にあるK⁺チャンネルを通過して細胞外へ出る。細胞内K⁺の流出が管腔側膜においても基底側膜においても細胞内負の膜電位を維持している。管腔側ではCl⁻はNa⁺の流入にともない電気化学的に平衡になる方向に管腔内から細胞内に流入し、基底側ではNa⁺/K⁺ポンプによるNa⁺の排出にともない電気化学ポテンシャル勾配にしたがって間質へ移動する。全体として管腔内から上皮細胞を貫いて間質へ輸送されるNaClの量はNa⁺/K⁺ポンプの活動に依存する。管腔内から尿細管上皮細胞にNaClが流入すると、

細胞内溶質濃度が上昇し、水は管腔側膜のAQP-1を通過して管腔内から細胞内へ移動する。細胞内Na⁺濃度の上昇は基底側膜のNa⁺/K⁺ポンプによるNa⁺排出量の増加およびそれに伴うCl⁻の流出を来たし、間質のNaCl濃度が上昇する。細胞内の水は基底側膜のAQP-1を通過して間質へ出る。定常状態では管腔側膜を貫く水の流れと基底側膜を貫く水の流れは等しい。上皮膜を1枚の膜とみなすと、管壁を貫く水の流れ(J_{vol})は次のように表すことが出来る。

$$(J_{vol}) = A(L_w) \left(\Delta P_{lp} - RT \sum_n \sigma_n (\Delta c_n)_{lp} \right) \quad (3-1a)$$

ΔP_{lp} は管内外の水圧差 (管腔内圧から間質圧を引いたもの) であり、 $\Delta (c_n)_{lp}$ は溶質 n の管腔内濃度から間質液中の濃度を引いたものと定義される。 σ_n は溶質 n に対する反発係数である。近位尿細管壁はNaClを通さず、管内外に水圧差は殆どないので、上式はつぎのようになる。なお、管腔内から外に向う容積流の符号を正と定義する。

$$(J_{vol})_{proximal} = -A_{proximal} (L_w)_{proximal} RT (\Delta c_{Na} + \Delta c_{Cl} + \sigma_u \Delta c_{urea}) \quad (3-2b)$$

管壁がNaClを通さないことはNa⁺およびCl⁻に対する反発係数の値が1であることを意味するので上式に σ_{Na} および σ_{Cl} は記していない。また、NaCl以外の溶質の中で主な溶質は尿素であるので、上式には尿素のみを示している。尿素輸送蛋白が存在すれば、尿素に対する反発係数 σ_u の値は1ではない。能動的NaCl輸送が働いているとき、管腔内総溶質濃度は間質液の総溶質濃度より僅かに低く、水は管腔内から間質へ流れる。1日の糸球体濾過量は約150リットルであり、左右の腎臓中のネフロン数の合計を260万とし、糸球体濾液の水の70%が近位尿細管において吸収されると仮定すると、近位尿細管からヘンレ・ループに流入する管腔内液の量は、1個のネフロンあたり、

$$\frac{150 \times 10^3}{260 \times 10^4 \times 24} \times (1 - 0.7) = 0.0007 \text{ ml/hour}$$

と算定される。Micropunctureによって採集されている管腔内液量から考えると、この値は小さすぎるかも知れない。もしかすると、ネフロンの数

は記載されているものより少ないのではなかろうか。あるいはネフロン数の数十%が休止状態にあるのかも知れない。仮に99%のネフロンが休止状態にあるとすると、活動状態にある1個のネフロンについて近位尿細管からヘンレ・ループに流入する管腔内液量はこれの100倍、すなわち0.072ml/hourとなる。

d) 管腔内液 NaCl 濃度および管外間質液の NaCl 濃度

近位尿細管：近位尿細管は腎皮質にある。近位尿細管壁の上皮細胞には AQP-1 が存在し、水に対する透過性が高い。管腔壁は管腔内液の溶質を殆ど通さない。

その一方、NaCl は管腔壁を貫いて管腔内から間質へ能動的に絶えず輸送されている。近位尿細管に流入する溶液は糸球体濾液であり、糸球体濾液の主な溶質は NaCl である。尿細管壁を貫く NaCl の能動輸送は尿細管内の NaCl 濃度を低下させ、管腔内総溶質濃度の低下をもたらす。管腔外へ出た NaCl は尿細管周囲毛細血管に皮質の間質液と共に吸収され、尿細管近傍に蓄積されることはない。尿細管周囲における間質液の総溶質濃度は血漿総溶質濃度とほぼ等しい。能動的 NaCl 輸送が働いている状況下では尿細管内総溶質濃度が管腔外の総溶質濃度より低いので、尿細管内の水は管腔外溶質（主に Na^+ と Cl^- ）に引かれて尿細管から間質へ出る。管腔壁の水透過性が高いほど尿細管から間質に向う水の流れ（単位時間あたりの水の移動量）は大きくなり、外向き水移動量の増大は管腔内 NaCl 濃度の上昇を来し、管腔内外の総溶質濃度差は小さくなる。また、管腔内外の総溶質濃度差が小さくなるほど、管腔壁を貫いて移動する bulk の溶液（能動的に輸送された NaCl と受動的に移動した水からなる溶液）の総溶質濃度は血漿総溶質濃度に近くなる。すなわち、等張性吸収と呼ばれる溶液の移動は管腔壁の水透過性が高い場合に見られる現象である。 Ca^{2+} および Mg^{2+} も能動的に輸送されるが、 Na^+ ほど水の移動に関して大きな影響を与えないので、この稿では省略することにする。

ボーマン囊から近位尿細管に流入した溶液が近

位尿細管を通過する間に液量は流入時の約 1/3 に減少し、NaCl 以外の溶質の濃度は約 3 倍に上昇する。NaCl 以外の溶質の主なものは尿素である。尿素の血漿中濃度は 2.86~7.14mM である。近位尿細管を通過した溶液中の尿素濃度が近位尿細管に流入した溶液中の濃度の 3 倍になったところで、その値は約 15mM であり、同じ溶液中の Na^+ と Cl^- 濃度の和（約 280mM）に較べると尿素濃度の値はなお小さい。

ヘンレ・ループ：ヘンレ・ループ下行脚に流入する溶液の NaCl 濃度は血漿中のそれよりやや低く、総溶質濃度は約 300mM である。髓質外層のヘンレ・ループ下行脚壁の上皮細胞にも、近位尿細管壁と同様に、AQP-1 が高密度に存在している。ここには尿素輸送蛋白 UT-A2 も存在する。下行脚には NaCl を能動的に輸送する能力はなく、しかも NaCl の受動的通路は存在しない。もし髓質間質液の総溶質濃度が髓質の何処においても血漿中の総溶質濃度とほぼ同じであれば、下行脚壁に AQP-1 が高密度に存在したところで水は管腔内から間質へ移動しない。しかし生きている腎臓では、腎乳頭に近い領域ほど間質液の NaCl 濃度が高く、その分だけ総溶質濃度が高いことが確かめられている。腎乳頭付近では間質液の総溶質濃度は 900~1,200mM にも達する。このように下行脚周囲の間質液の総溶質濃度が高いことが下行脚内腔から間質へ向う水の移動を可能としている。なお、髓質間質の高い総溶質濃度は、窮極的には髓質の太いヘンレ・ループ上行脚および集合管における能動的 NaCl 輸送に由来するものである。管腔内液が下行脚を流れ下るに従って水が管腔内から間質へ移行する結果、管腔内溶質濃度は上昇し、髓質内層の最も内側の部分では約 1,000mM に達することが知られている。管腔内総溶質濃度が 3 倍に上昇することは管腔内液がヘンレ・ループ下行脚を流れ下る間にループに流入した溶液の水の約 2/3 が間質へ移動した結果である。言い換えると、ボーマン囊から供給される原尿が近位尿細管を経て更にヘンレループ下行脚を通過し曲部に達するまでに原尿中の水の 90% が管腔内から間質へ移行し、NaCl 濃度は血漿中の濃度の約 3 倍

(Na⁺濃度およびCl⁻濃度の和として約900mM)に、NaCl以外の管腔壁を通過できない溶質の濃度は血漿中の濃度の約10倍(約50mM)に上昇する。

ヘンレ・ループの長さは様々である。短い下行脚は髓質外層の様々なレベルにおいて反転し、長いヘンレ・ループは髓質内層において反転する。長いループの下行脚は曲部に達する0.2~0.3mmほど前から水チャンネルと尿素輸送蛋白を失い、その代わりにCl⁻チャンネルが出現する。乳頭に達する最も長いループの下行脚は曲部の1~1.5mm前に水チャンネルと尿素輸送蛋白を失った後、乳頭先端に近づき、一旦集合管に巻きついた後、上行脚へ移行する。水チャンネルを失った下行脚はCl⁻チャンネルを持つことから、ここではNa⁺およびCl⁻に対する透過性が高いと考えられている。なお、この部分および髓質内層の上行脚は細く、壁は薄い。ここでも下行脚同様に能動的なNaCl輸送は報告されていない。曲部に近い下行脚から曲部を経て細い上行脚にかけて管腔壁のNaClに対する透過性が高く、管腔内液のNaCl濃度が高いので、それだけ多くのNaClが管腔内から間質へ拡散し、ほぼ平衡状態に達している。

ヘンレ・ループ上行脚は髓質外層に入ると太くなり、壁は厚くなる。上行脚には髓質内層および外層の全体にわたって水チャンネルは存在しない。太い上行脚の壁を構成する上皮細胞の管腔側膜にはfurosemideに感受性をもつNa⁺・K⁺・2Cl⁻共輸送系があり、基底側膜にはNa⁺/K⁺ポンプおよびCl⁻チャンネルがある。これらの輸送系が全体としてNaClを能動的に管腔内から間質へ輸送している。管腔内液が細い上行脚から太い上行脚に達するとNaClは能動的に管腔内から間質へ輸送され、ここでは管腔壁を貫く水の移動はないので、間質NaCl濃度は上昇し、管腔内NaCl濃度は低下する。上行脚を管腔内液が皮質方向へ流れていくにしたがって管腔内NaCl濃度は血漿中のレベル以下にまで低下する。管腔内NaCl濃度の低下にしたがって、上行脚から間質へ輸送されるNaClの量も減少する。その結果、髓質の間質に最深部から髓質・皮質境界へ向ってNaCl濃度の負の勾配ができる。

管腔内液が上行脚を通過する間に管腔内から間質へ輸送されるNaClの量は下行脚下端に達した管腔内液にある量の2/3ないし3/4である。NaCl以外の溶質濃度が上行脚において変化することはない。

ここまですべてのことをひとまずまとめると、糸球体において濾し出された原尿が近位尿細管、ヘンレ・ループ下行脚、および上行脚を経て遠位尿細管起始部に到達するまでに、原尿中のNaCl量の約90%が間質へ運び出され、水の約90%が間質へ移動する。NaCl以外の管腔壁を通過できない溶質の管腔内濃度は血漿中濃度の約10倍(約50mM)に上昇する。

遠位尿細管：遠位尿細管壁も水を殆ど通さず、NaClを管腔内から間質へ能動的に輸送する。ここではamiloride感受性Na⁺チャンネルとCl⁻が能動的NaCl輸送に関与している。遠位尿細管を通過する間に、管腔内Na⁺濃度およびCl⁻濃度の和は約100mM程度にまで低下する。この間、水の量は殆ど変化しない。NaCl以外の溶質濃度は、ヘンレ・ループ上行脚の太い部分におけると同様に、ここでも変化せず、管腔内液の総溶質濃度は150mMまで低下する。管腔外に運び出されたNaClは皮質間質液に溶解込み、尿管周囲毛細血管に吸収される。

集合管：遠位尿細管は皮質において集合管に開口する。1日の尿量は1日の糸球体濾液量の約1%である。一方集合管に流入する溶液の量は糸球体濾過量の10%弱である。このことは集合管に流入した溶液の水の更に90%強が集合管において間質に移行することを示している。ここが管腔内液濃縮の最終段階の場である。集合管壁は尿素以外の低分子量溶質を殆ど通さない。集合管に流入した管腔内液の総溶質濃度は皮質の間質液総溶質濃度より遥に低いので、大きな外向きの水駆動力が働き、集合管に流入した管腔内液中の1/2強の水が皮質の間質へ引き出される。集合管は皮質から皮質・髓質境界を貫き髓質に入り、髓質内層ではクラスターを形成し、各集合管周囲に上行直細血管およびヘンレ・ループ上行脚からなる局所空間が形成されている。局所空間については、あとで

詳しく述べる。乳頭近辺においては数本の集合管が融合して Bellini 管となり、腎盂に開口している。集合管の内径は尿細管のそれより遥に大きい。集合管壁の主細胞 (principal cell) の管腔側膜には AQP-2 が存在し、基底側膜には AQP-3 が存在する。AQP-2 は主に細胞内顆粒にあり、vasopressin が作用すると管腔側膜に移行する。血中の vasopressin 濃度が正常なレベルであれば、水チャネルの幾つかが開いている。また、集合管に尿素輸送蛋白が存在し、通常の状態では尿素をある程度通す。集合管の尿素に対する透過性も vasopressin に反応して上昇する。Phloretine が尿素輸送蛋白の輸送能を抑制することも知られている。この尿素輸送を担う膜蛋白のアミノ酸配列はすでに決定されており (Shayakul, Steel & Hedinger, 1996), A および B のグループに大別されている。集合管にある尿素輸送蛋白は UT-A1 および UT-A3 の 2 種類である。なお、集合管壁の上皮細胞には NaCl を管腔内から間質へ輸送する能動輸送系も存在する。

髓質の全領域をとおして集合管のごく近傍にヘンレ・ループ上行脚と上行直細血管がある。髓質内層にある集合管クラスター内の各集合管の周囲に集合管壁、ヘンレ・ループ上行脚壁および上行直細血管壁によって閉ざされた局所空間が形成されており、上行脚内および集合管内からここに NaCl が送り込まれ、局所空間内の NaCl 濃度は空間的に同じレベルの間質の NaCl 濃度より幾分高いと考えられる。集合管内溶液の水は集合管に接して形成されているこの局所空間に強力に引出される。なお、局所空間内の NaCl 濃度が間質の NaCl 濃度より高くなりうるが高張の尿の生成を可能としているのであろう。集合管から引出された水は局所空間内の NaCl と共に集合管周囲の局所空間壁を構成する上行直細血管内に吸収され、運び去られる。集合管に流入した管腔内液が管内を流れ下り乳頭先端に到る間に約 90% の水が間質へ引出され、膜を通過できない溶質の濃度は 10 倍になる。すなわち NaCl 以外の溶質の濃度の総和は約 500mM になる。その一方、管内 NaCl 濃度の上昇は NaCl の能動的排出によって抑えら

れ、乳頭先端部における Na⁺ と Cl⁻ 濃度の和は 300 mM 程度に上昇するに過ぎない。ところで集合管壁には尿素輸送蛋白が存在する。管腔内尿素濃度が上昇すると管腔壁の尿素に対する透過性の程度に応じて尿素は間質へ (乳頭先端部を除く髓質内層では集合管周囲局所空間へ)、拡散していくので、集合管内尿素濃度の上昇はその分だけ抑えられる。それがどの程度か見積ることにしよう。

計算を簡単にするために、管腔外尿素濃度は 0 mM であるとする。管腔液が集合管起始部から乳頭部に達する間に管腔内液の 90% の水が間質に移行するとすると、集合管に流入した溶液中の尿素的の 10% はそのまま残り、それに加えて残りの 90% の尿素量に σ_{urea} を乗じたものが管腔内に残ることになる。したがって、乳頭部に到達した管腔内液の尿素濃度は次の式で表される。

$$\text{乳頭部管内尿素濃度} = (0.1 + \sigma_{urea} 0.9) \times \text{集合管起始部管内尿素濃度} / 0.1 \quad (3-3)$$

乳頭部において集合管内から間質に出る溶液中の尿素的の濃度は乳頭部における管内尿素濃度に $(1 - \sigma_{urea})$ を乗じたものとなる。

$$\text{乳頭部管内から間質へ出る溶液中の尿素濃度} = (1 - \sigma_{urea}) \text{乳頭部集合管内尿素} \quad (3-4)$$

式 (3-3) および (3-4) を用いて計算した乳頭部集合管内尿素濃度および乳頭部において集合管から間質へ出る尿素濃度の値を表 3-1 に示す。

尿素に対する反発係数の値が -0.1、すなわち尿素に対する透過性が水に対する透過性より高ければ、管腔内尿素濃度は 5mM となり、反発係数の値が 0 であれば、管腔内尿素濃度は集合管に流入した溶液中の濃度と同じ 50mM に留まる。管腔壁が尿素を全く通さなければ、乳頭部における集合管内尿素濃度は 500mM となり、尿素に対する反発係数の値が 0.8 である場合、集合管内尿素濃度は 410mM となる。乳頭部において集合管から間質に出る溶液中の尿素濃度は尿素反発係数の値が 0.5 であるとき最大となり、その値は 137.5mM である。すなわち集合管の尿素に対する透過性が高ければ、乳頭部に到達するまでに管腔内から管腔外へ抜け出る尿素的の量が大きく、その結果、乳頭部に達した管腔内液の尿素濃度が低下するので、管

表 3-1. 集合管乳頭部における管内尿素および管内 NaCl 濃度
および間質へ出る溶液中の尿素濃度

σ_{urea}	集合管内 尿素濃度	集合管内 2・NaCl 濃度	間質へ出る 溶液尿素濃度
- 0.1	5	1,000.5	5.5
0.0	50	1,000.0	50.0
0.1	95	990.5	85.5
0.3	185	944.5	129.5
0.5	275	862.5	137.5
0.8	410	672.0	82.0
1.0	500	500.0	0.0

尿素に対する反発係数の関数として集合管乳頭部における管内尿素および管内 NaCl ならびに集合管から間質へ出る溶液中の尿素濃度を示す。集合管内尿素濃度は本文中の (3-3) 式を用いて計算し、管内 NaCl 濃度は、乳頭部間質の総溶質濃度を 1,000mM とし、次の式を用いて計算した。

$$\text{乳頭部管内 NaCl 濃度} = 1,000 - \sigma_{\text{urea}} (\text{乳頭部管内尿素濃度})$$

乳頭部において集合管から間質へ出る溶液中の尿素濃度は本文中の (3-4) 式を用いて計算した。尿素に対する反発係数の値が小さくなるにしたがって、すなわち尿素に対する透過性が大きくなるにしたがって、尿として排泄される溶液の NaCl 濃度は上昇する。乳頭部において間質に出る溶液中の尿素濃度が低下しているのは、集合管に流入した管腔内液が乳頭部に達するまでに多くの尿素が間質へ流出することによる。なお、乳頭部以外の集合管から間質に流出した尿素は集合管周囲の局所空間に留まり、そこから水と共に上行直細血管に吸収され、bulk の間質に拡散していくことはないと考えられる。

腔外へ出る溶液中の尿素濃度は低下してしまう。なお、髓質内層の大部分の領域では、集合管から出た溶液は集合管を取り巻く局所空間の上行直細血管に吸収され運び去られるので、この部分の集合管から出た尿素がヘンレ・ループ下行脚に流入することはなく、また下行脚壁を貫く水の移動に影響を与えることもない。乳頭近辺においては局所空間構造は失われるので、集合管から出た溶液は間質液と混ざり合い、ここの尿素濃度は他の部分の尿素濃度より多少高くなるであろう。集合管壁の σ_{urea} の値が 0.5 付近である場合、髓質内層の最深部の間質尿素濃度は 100mM 程度と推定される。ところで髓質最深部に達したヘンレ・ループの管壁には水チャネルは存在しない。したがって尿素が水を引出すように働くことはない。またこの部分のヘンレ・ループ壁には尿素輸送蛋白は存在しないので、間質の尿素がヘンレ・ループ内に

流入することはない。いわゆる“尿素のリサイクルリング”は存在しないと考えられる。

血中 vasopressin 濃度が低下すると集合管壁の AQP-2 密度が低下し、回収される水の量が減少すると共に、尿量は増加する。水回収量の減少は腎から流れ出る血液の溶質濃度の上昇を介して循環血の溶質濃度の上昇を来す。これが vasopressin 分泌不足時に見られる多尿に伴う口渴の説明であろう。

e) 尿細管周囲毛細血管および直細血管の役割

ヘンレ・ループから間質に引き出された NaCl および水が腎外に運び出されて、はじめて水および NaCl が回収される。水が腎外へ運び出されなければ、腎内の構造物は水浸しになってしまう。腎の間質から腎外へ NaCl 溶液を運び出す役割を担っているものが血管系である。皮質には尿細管周囲毛細血管があり、尿細管周囲毛細血管壁には

fenestration がある。Fenestration を持つ毛細血管壁は血漿蛋白のような巨大分子を通さないが、分子量 500 以下の低分子量溶質を水と同じ程度にとおす。すなわち、尿管周囲毛細血管壁の NaCl に対する反発係数の値は 0 である。髄質にはすでに述べたように、直細血管がある。髄質外層における下行直細血管壁には水チャネルと尿素輸送蛋白が存在し、fenestration はない。すなわち下行直細血管のこの部分の NaCl に対する反発係数の値は 1 とみなせる。髄質内層に入ると、水チャネルと尿素輸送蛋白の両方を欠く部分の割合が増加し、反転して上行直細血管に移行する部分より少し上方において既に水チャネルと尿素輸送蛋白は完全に消失する。下行直細血管のうちの水チャネルを欠く部分および上行直細血管には fenestration がある。腎の間質液には他の組織と同様にいわゆる血漿蛋白は存在しない。一般的に、単位面積の毛細血管壁を通過する溶液の流れ J_{sol} は、式 (3-1) から、次のように書きあらわされる。

$$J_{sol} = L_w (\Delta P - RTc_{protein} - 2\sigma_{NaCl}RT\Delta c_{NaCl} - \sigma_{urea}RT\Delta c_{urea})$$

Fenestration がある毛細血管では、 σ_{NaCl} および σ_{urea} の値は共に 0 とみなし得る。そこでは血管内外の圧差と血漿蛋白濃度差のみが水の移動をもたらす駆動力として働く。皮質にある尿管周囲毛細血管の平均血圧はいわゆる血漿膠質浸透圧 $RTc_{protein}$ より低い。毛細血管の血圧が血漿膠質浸透圧より高い一部の領域では毛細血管壁を貫いて血漿低分子量溶質溶液が外向きに流れるが、尿管周囲毛細血管の大部分の領域においては血圧が血漿膠質浸透圧より低く、間質液が毛細血管に引き込まれる。つまり、近位尿管および皮質集合管から間質に引出された NaCl と水は溶液の形になり尿管周囲毛細血管内の血漿蛋白に引かれて毛細血管内に移行し、血流に乗って腎外に運び出される。

ヘンレ・ループから水を間質に引出すには、髄質の間質 NaCl 濃度を高いレベルに保つことが不可欠である。間質の NaCl 濃度を下げることが望ましい。ところが、下行直細血管に水チャネル AQP-1 が存在するこ

とが明らかとなった。水チャネルが存在すれば間質の NaCl が水を下行直細血管から引き出すであろう。実際、採血可能な髄質深部における下行直細血管内の血漿蛋白濃度は皮質—髄質境界領域における下行直細血管の血漿蛋白濃度の 1.14 倍であることが報告されている (Sanjana VM, et al, 1976)。このことは血漿から水が引出されたことを意味する。さらに、間質の NaCl が下行直細血管から水を引出すことを示す直接的な実験結果の報告もある (Pallone, et al, 1997)。下行直細血管から水が出ることは疑うことの出来ない事実である。それならば、下行直細血管から出た水が果たしてヘンレ・ループ下行脚周囲間質の総溶質濃度を下げているであろうか、これは大きな疑問である。おそらくこの疑問を解く鍵は細血管系の構造にあると思える。

髄質外層の内縞では下行直細血管はそれより多い数の上行直細血管と共に血管束を形成し、その中で、下行直細血管は上行直細血管と密に接している。下行直細血管から出て行った水は血管束内において隣接している上行直細血管を流れる血漿蛋白に引かれて直ちに上行直細血管内へ吸収され、bulk 間質液の総溶質濃度に影響を与えることはないと思える。血管束構造が失われた髄質内層においても、集合管クラスター外の領域において下行直細血管は上行直細血管と接しているため、下行直細血管から出た水の殆ど全ては同じレベルにある上行直細血管に吸収され、この構造が下行直細血管から出る水が bulk の間質に出て行くことを抑制しているのであろう。下行直細血管の水チャネルには積極的な役割もあるように思える。水を上行直細血管に渡した下行直細血管の血漿蛋白濃度は上昇するので、髄質の更に深い部位に送られる血液は通常の血液より強い間質液吸収力を発揮することになる。これが下行直細血管の水チャネルの役割であらう。

下行直細血管にある尿素輸送蛋白の役割はよく分からない。尿素輸送蛋白は水チャネルとともに下行直細血管が反転する数 mm 上まで存在する。この部分には fenestration はない。すなわち尿素輸送蛋白が存在する領域では σ_{NaCl} の値は 1 であ

る。ところで髄質深部においては、乳頭部の集合管から間質に出た尿素が髄質内層の深部およびそこから少し上部の尿素濃度を高めていると考えられている。もし下行直細血管壁の尿素に対する透過性が水に対する透過性に比して極端に大きければ、間質から下行直細血管に向かう尿素の拡散が間質から下行細血管に向う水の移動を促進するように働くであろう。これが今のところ考えられる下行直細血管壁尿素チャネルの役割である。

おわりに

今回は総説的なものとなってしまう、自分自身の意見を纏めきるまでに到らなかったことをお許しいただきたい。それでも尿素輸送系の働きについては多少は新しい見解を示すことが出来たと思う。水の移動が関与する現象を浸透圧とか osmol ($\text{moles/kgH}_2\text{O}$) とかという言葉を用いて説明する前に、浸透圧とか osmolality という概念の裏に何があるのか、普遍的な言葉を用いればどのように表現されるか、といったことを常に考えて欲しい。水駆動力を考える場合、少なくとも各溶質濃度を一纏めにして浸透圧と呼ぶことには慎重であるべきであろう。浸透圧は平衡時の圧力差であって溶質の濃度差ではない。溶媒である水を動かす力は膜を通過できない溶質の濃度差と膜によって隔てられた溶液間の圧力差であって浸透圧ではない。可能な限り各成分について解析的に考え、紛らわしい言葉をなるべく使わないように努めて欲しい。これは生理学全般にわたるお願いである。生体現象について話を進める際に、なるべく刺激と興奮という言葉を使わないで欲しい。刺激と興奮という言葉で或る現象を説明した途端に、その現象がわかったような気になる。これが恐ろしい。生体現象においては、刺激と呼ばれる事象とそれに対する反応が起こるまでに様々な過程がある。どれが観察された反応の直接的な原因であるか、これを見極めるよう努めて欲しい。出来れば各過程に分解して各事象の因果関係を明らかにし、力とそれが働く場を明確に把握して欲しい。活動電位の発生を例にとって考えると、細胞膜を貫いて電流を運ぶものは何か、電流の担体に働く力は何

か、その物質は何処を通るか、その通路はどのような構造をもっているか。さらに、その通路を開閉するものはなにか、如何なる力が通路のゲートを動かすかといった様々な問題がある。これらを明らかにしたとき、始めて神経の興奮と呼ばれていたものの実態があきらかになり、神経における刺激と呼ばれるものの本質を知ることができる。神経線維について興奮と呼ばれているものの背後にあるこれらの過程を次々と明らかにしていった Hodgkin の仕事は非常に参考になるものである。Hodgkin の仕事がチャネル蛋白の発見を導き、これに触発された膜蛋白分野の研究の爆発的伸展とこれらチャネル蛋白についての研究成果が情報伝達機構に関する研究の発展をもたらした経過を思い起こして欲しい。

何百年も冬眠状態であった植物の種に水を与えれば芽が出ることがある。どうして芽がでるのか。卵を温めればやがて雛が生まれる。こういった現象を生物固有の生命現象であるとそのまま受け取るのではなく、この現象の背後にある素過程を洗い出し、その機構を自然界全般に通じる法則を以って明らかにするよう努めて欲しい。これが生理学の本領であり、生理学に従事する者のみが真価を発揮しうる分野であろう。またこの分野の研究が生命現象を理解する上で本質的なものであり、その本質の理解の上のみ生命科学の真の発展があることをあらゆる分野の人々に理解してもらえるよう努力して欲しい。研究を経済効率の面から評価する立場もあるであろう。しかし、一見、直接的な利益が期待されない研究でも、それが logical であり、確固たる事実に基づくものであれば、その研究を進めるに値するものである。安心して本質的な研究に没頭できる環境こそ科学の発展に必要なものである。その様な環境が各研究者に保証されることを願っている。

文 献

1. Agre P, King LS, Yasui M, Guggino WB, Ottersen OP, Fujiyoshi Y, Engel A & Nielsen S: Aquaporin water channels—from atomic structure to clinical medicine. *J Physiol* **542**: 3–16, 2002

2. Ecelbarger CA, Terris J, Frindt G, Echevarria M, Marples D, Nielsen S & Knepper MA: Aquaporin-3 water channel localization and regulation in rat kidney. *Am J Physiol* **269**: F663-672, 1995
3. Fenton RA, Chou CL, Sowersby H, Smith CP & Knepper MA: Gamble's "economy of water" revisited: studies in urea transporter knockout mice. *Am J Physiol Renal Physiol* **291**: F148-154, 2006
4. Fushimi K, Uchida S, Hara Y, Hirata Y, Marumo F & Sasaki S: Cloning and expression of apical membrane water channel of rat kidney collecting tubule. *Nature* **361**: 549-552, 1993
5. Kriz W: Structural organization of the renal medullary counterflow system. *Federation Proc* **42**: 2379-2385, 1983
6. Kriz W, Schnermann J & Koespell H: The position of short and long loops of Henle in the rat kidney. *Z Anat* **138**: 301-319, 1972
7. Lemley KV & Kriz W: Cycles and separations: the histotopography of the urinary concentrating process. *Kidney Int* **31**: 538-548, 1987
8. Nielsen S, Pallone T, Smith BL, Christensen EI, Agre P & Maunsbach AB: Aquaporin-1 water channels in short and long loop descending thin limbs and in descending vasa recta in rat kidney. *Am J Physiol* **268** (Pt 2): F1023-1037, 1995
9. Pallone TL, Kishore BK, Nielsen S, Agre P & Knepper MA: Evidence that aquaporin-1 mediates NaCl-induced water flux across descending vasa recta. *Am J Physiol* **272**: F587-596, 1997
10. Pannabecker TL, Abbott DE & Dantzler WH: Three-dimensional functional reconstruction of inner medullary thin limbs of Henle's loop. *Am J Physiol Renal Physiol* **286**: F38-45, 2004a
11. Pannabecker TL & Dantzler WH: Three-dimensional architecture of collecting ducts, loop of Henle, and collecting duct. *Am J Physiol Renal Physiol* **287**: F767-774, 2004b
12. Pannabecker TL & Dantzler WH: Three-dimensional architecture of inner medullary vasa recta. *Am J Physiol Renal Physiol* **290**: F1355-1366, 2006
13. Preston GM, Carroll TP, Guggino WB & Agre PB: Appearance of water channels in *Xenopus* oocytes expressing red cell CHIP28 protein. *Science* **256**: 385-387, 1992
14. Sanjana VM, Johnston PA, Robertson CR & Jamison RL: An examination of transcapillary water flux in renal inner medulla. *Am J Physiol* **231**: 313-318, 1976
15. Sanjana VM, Johnston PA, Deen WM, Robertson CR, Brenner BM & Jamison RL: Hydraulic and oncotic pressure measurements in inner medulla of mammalian kidney. *Am J Physiol* **228**: 1921-1926, 1975
16. Shayakul C, Steel A & Hedinger MA: Molecular cloning and characterization of the vasopressin-regulated urea transporter of rat kidney collecting ducts. *J Clin Invest* **98**: 2580-2587, 1996
17. Wang X, Thomas SR & Wexler AS: Outer medullary anatomy and the urine concentrating mechanism. *Am J Physiol* **274** (Renal Physiol. 43): F413-424, 1998
18. Yasui M, Hazama A, Kwon TH, Nielsen S, Guggino WB & Agre P: Rapid gating and anion permeability of an intracellular aquaporin. *Nature* **402**: 184-187, 1999a
19. Yasui M, Kwon TH, Knepper MA, Nielsen S & Agre P: Aquaporin-6: An intracellular vesicle water channel protein in renal epithelia. *Proc Natl Acad Sci USA* **96**: 5808-5813, 1999b