

泌 尿 器 科 紀 要

第 18 巻 第 8 号

1972年8月

随 想

尿細管における再吸収と分泌の機構

星 猛*

現在私どもは、近位尿細管の糖、アミノ酸の再吸収や有機酸の分泌の細胞機構、とくにそれら物質が細胞の膜で特別のしくみで上り坂に輸送される機構について研究をおこなってきております。それらの輸送の機構の中で最も興味ある問題は、上記の有機物質が能動輸送されるさいに、 Na^+ が絶対的に必要であり、その第1段のステップでは、 Na^+ とともにいわゆる共輸送という形式で膜を透過すると考えられることでもあります。それは共通の担体に Na^+ と有機溶質とがともに結合し、担体と三者複合体を形成して膜を通る機構をいいますが、膜内で Na^+ と有機溶質がそのような形で連結されますと、生理的に維持されている Na^+ の細胞内外の濃度勾配が有機溶質の上り坂輸送の駆動力となり、有機溶質の上り坂輸送を起こすことになるわけでもあります。このことがもうすこし明白になりますと、これら物質の能動輸送のエネルギー論的な問題の第1の課題が解明されることになるわけでもあります。

このような近位尿細管の再吸収や分泌機能の Na^+ 依存性に興味をもち、そのしくみを追究するようになりました端緒は、近位尿細管で糸球体濾過量の80~90%の Na^+ 、水が再吸収されながら、管内の Na^+ 濃度や浸透圧が全くさがらぬことになんらか特別な生理学的意味があるのだろうか、換言すれば、近位尿細管がいろいろな機能を遂行するうえに、高い管内 Na^+ 濃度が必要なのではなかろうかということに疑問をもったことでもあります。

同時にこの問題に関連してもうひとつ疑問に思ったことがありました。それは、管腔内 Na^+ 濃度がさがらぬ理由としては、水の透過性が高ければ充分と考えられるのでありますが近位尿細管では Na^+ に対する透過性が非常に高く、netの Na^+ 再吸収の20倍近くの受動的なフラックスが両方向性にみられ、またアイソトープの平衡は約30秒の短時間のうちに達成されることでもあります。このように非常に高い Na^+ 透過性は等浸透圧を維持するというよりは、管内 Na^+ 濃度を下げないためのしくみと考えられるわけではありますが、このような盛んな両方向性の Na^+ の動きがはたして細胞を通っているのであろうかということに疑問をもたしだいです。もともと Na^+ は生物学的には細胞にとって、外にあるべきイオンでありますので、細胞内を自由に大量通過することはきわめて考えにくいのであります。近位尿細管は Na^+ のみならず他の小分子物質に対しても比較的透過的であり、leaky sieveというコトバさえ用いられているのでありますが、その高い透過性の本態はいかなるものであ

* 東北大学医学部教授（生理学）

るのが問題となるわけであります。

この問題につきましては、小生が東京大学生理学教室におりましたころ、薬理学教室の酒井現教授がたまたま助教授として同教室に着任され、同学の先輩でありますのでさっそく議論する機会を得、さらに共同研究をいたすことになりました。酒井教授は当時イモリをよく実験に用いておられましたが、イモリの腎臓は *Necturus* 同様尿細管も太く、細胞も非常に大きいために、微小な技術を駆使して細胞の膜の性質を調べるのに好適な材料でありました。そのころ小生は心筋についての電気生理学的研究もおこなっておりましたので、さっそく電気生理学的な手法やケーブル解析の理論の適用を試みたのでありますが、驚くべきことに、近位尿細管細胞はそれぞれ形態的には独立していながら、電気的（またはイオンのコンダクタンス）の点では、明らかに表面膜よりはるかに低い抵抗で連結されており、あたかも心筋のごとく、機能的合包体のようなものを形成していることがわかったのであります。こんにちそのような細胞間連結は他の多くの上皮組織でも知られてきていますが、当時は予期せぬことでありました。そのような結合のため、ケーブル解析の理論が容易に適用でき、細胞の表面を覆っている形質膜の比抵抗を求めることができましたが、その値はかなり高いものであり、それからは細胞膜がイオンに対して充分高い透過性をもっているとはとても考えられない程度のものです。それに対し、壁の抵抗は非常に低く、この所見から、尿細管壁には壁を貫通する細胞外の通路があり、大部分のイオンの受動的な動きはそこを通ると結論づけたのであります。こんにち同様のことは *Necturus* やラットの腎臓でも確かめられ、さらに小腸や胆嚢でも確認されてきており、いわゆる等浸透圧吸収をおこなっている上皮組織に特徴的なものであること、また最近その短絡路は細胞間の tight junction 部であることが Frömter and Diamond によりみごとな手法で明らかにされてきています。

近位尿細管や小腸でのこのような高い Na^+ 透過性は最近の私どもの研究からも、糖、アミノ酸などの能動的な再吸収機能にきわめて重要な意味をもつものであることが明らかになってきたように思われますが、腎臓の他の機能についても Na^+ に依存し、あるいは Na^+ 輸送によって支えられているものが多いのであります。極言をお許し願えるならば、すべての尿細管機能は Na^+ に依存しているといっても過言ではないように思われます。たとえば不要代謝産物を濃縮して排泄する機能、各種有機溶質の能動的な再吸収や分泌、陰イオンの再吸収、 K^+ 、 H^+ の分泌、皮質髄質浸透圧勾配の形成などすべて Na^+ に依存しているのです。生理学の分野にいるわれわれには腎臓の機能的構造をより詳細に明らかにしていく使命を帯びていると思いますが、現在およびこれから、この Na^+ 依存機構の解明の線に沿って研究を進めてまいりたいと考えているしだいです。その研究をとおり、いかに生体はうまく Na^+ を利用し、みごとな機能的構築を築いているかをみることを夢みているしだいです。