

『水・電解質・酸塩基平衡クイックリファレンス』

追加原稿：175 頁（「結合尿細管」）～177 頁（「髄質内層集合管」）

※「結合尿細管における尿細管上皮細胞の K⁺分泌の速度は、尿中に排泄される K⁺の速度よりも速い。この部位での K⁺分泌はアルドステロンに感受性がある。」に対する監訳者からの疑問に対し、下記の追加原稿が原著者からの返答として届いたのでここに示します。なお、青字は下付き・上付きの表記があることを示し、薄いグレーのアミがかかっている箇所は変更がありませんでした。ご参考になりましたら幸いです。

結合尿細管

結合尿細管には K⁺輸送にかかわる主細胞と間在細胞と呼ばれる 2 種類の細胞がある。主細胞には ENaC と K⁺ (ROMK) コンダクタンスチャネルとが存在する。フロー依存性の BK チャネルは、おもに間在細胞の管腔側膜に存在する。糸球体からの流れが結合尿細管に達すると、Na⁺は ENaC を介して細胞内に流入する。ENaC を介した Na⁺の細胞内流入により、管腔が陰性となる電位差が生じ、小コンダクタンス 30pS (30 ピコシーメンス) ROMK および BK チャネルを介する K⁺分泌が促進される。Na⁺の到達量が増加すると、BK チャネルを介した K⁺分泌が増加するため、このチャネルの活動は Na⁺到達量に依存していることが示唆される。研究によると、アミロライド感受性 ENaC および小コンダクタンス K⁺チャネルは、皮質集合管よりも結合尿細管ではるかに密度が高いことが示されている。したがって、K⁺分泌速度は、皮質集合管よりも結合尿細管のほうがはるかに高い。K⁺分泌はアルドステロンに感受性を有している。管腔内陰性の電位差は、隣接する A 型間在細胞を介した H⁺分泌も促進する。

ENaC の発現とその活性はアルドステロンにより増強するが、つぎの 2 つのメカニズムが関与する。アルドステロンは、その受容体に結合した後、aldosterone-induced serum-glucocorticoid-induced kinase (SGK) 1 の合成を刺激する。SGK-1 は Nedd4-2 をリン酸化により不活性化することで ENaC の発現を増加させる。Nedd4-2 は ENaC サブユニットをユビキノン化してプロテオアソームで分解する。このため、Nedd4-2 の阻害により、ENaC のエンドサイトーシスが減少し、ENaC の発現は増強する。アルドステロンが ENaC を活性化するもう 1 つのメカニズムは、ENaC チャネルの開放確率（開放状態）を増加させるチャネル活性化膜貫通型セリンプロテアーゼと呼ばれるセリンプロテアーゼの誘導によるものである。

皮質集合管

通常の食事摂取状況では結合尿細管が最も活発な K⁺分泌部位であり、集合管（皮質、髄質外層、および髄質内層部分）は主として細胞外液量の減少または高カリウム血症によるアルドステロン分泌増加によって刺激されるときに分泌が増加することが種々の研究から示されている。集合管は尿中への K⁺排泄量を調節する主要な部位である。細胞外液量の増加や

K^+ 摂取量が多い状態では K^+ を分泌し、細胞外液量の減少や塩分摂取量が少ない状態では K^+ を体内に温存する。皮質集合管には主細胞と間在細胞の両方が存在する。主細胞は K^+ を分泌する主たる細胞である。 K^+ 分泌はつぎの 2 つのプロセスに依存している。1 つ目は、ENaC のある部位への十分な量の Na^+ の到達である。 Na^+ の取り込みによって管腔内陰性の電位差を生成される。2 つ目は基底膜側の Na/K-ATPase 活性である。これは $2K^+$ を細胞内に取り込み、 $3Na^+$ を細胞外へ排出する。この Na^+ の排出により、細胞の Na^+ がわずかに枯渇し、ENaC を介したより多くの Na^+ の取り込みが促進される。この 2 つのプロセスは、ROMK チャネルと K/Cl 共輸送体を介した管腔への K^+ 分泌を促進する (図 14-4a)。アミロライドは ENaC による Na^+ の取り込みをブロックする。これにより、 K^+ 分泌も阻害される。前述したように、細胞外液量の減少時や塩分の摂取量が少ないと、皮質集合管への Na^+ の送達が増加するため、 K^+ 分泌は抑制される。塩分の摂取量が多いときや ENaC 部位への Na^+ 到達量が増加すると、 K^+ 分泌は促進される。このように、 K^+ 分泌は管腔内からの Na^+ 取り込みに依存している。これまで K^+ 分泌は ENaC 活性に依存していることを説明してきた。しかしながら、ENaC に依存しない K^+ 分泌を示唆する証拠はいくつかある。ラットをアミロライドで処理し、通常の K^+ 食を与えた場合、 K^+ 排泄は阻害される。しかし、ラットをアミロライドで処理し、高 K^+ 食餌を与えた場合、 K^+ 排泄が増加することから、ENaC に依存しない活性が示唆されている。

A 型間在細胞は K^+ の分泌ではなく、再吸収に関与している。この細胞は、H/K-ATPase を介した水素イオン (H^+) 分泌と引き換えに K^+ を再吸収する (図 14-4b)。分泌される H^+ とともに、1 つの重炭酸塩イオン (HCO_3^-) が生成される。したがって、H/K-ATPase は酸塩基バランスに関与している。H/K-ATPase 活性は、 K^+ 摂取量が少ない際に増加するため、より多くの K^+ が再吸収され低カリウム血症が防止される。アルドステロンと代謝性アシドーシスも H/K-ATPase 活性を刺激し、 K^+ 再吸収を促進する。代謝性アシドーシスによる活性化はアンモニア (NH_3) 代謝の変化によって起こる。

髄質外層集合管

集合管のこの部位の細胞は、主細胞および間在細胞と同様の形態学的および機能的特性を有している。したがって、皮質集合管と同様に Na^+ の再吸収と K^+ の分泌が起こる。

髄質内層集合管

通常の条件下では、 K^+ 分泌への寄与は少ない部位である。しかし、 K^+ を負荷した動物では、髄質内層集合管での K^+ 分泌は有意に増加する。アルドステロンは、この部位での K^+ の分泌を増強する。注目すべきは、集合管のこの部位にフロセミド感受性の Na/K/2Cl 共輸送体が存在することである。