

## 腎組織は皮質と髄質に分かれ、糸球体・尿細管・血管が規則正しく並ぶ

腎臓の実質は、外表面に向かう腎皮質 renal cortex と腎洞に向かう腎髄質 renal medulla とからできている。腎髄質は円錐状に腎洞に突き出しているので腎錐体 renal pyramid と呼ばれ、その先端部を腎乳頭 renal papilla という。片方の腎臓に10～15個の腎錐体がある。腎錐体とその周囲の皮質を合わせて腎葉 renal lobe といい、腎臓の肉眼的な構造単位になっている。胎児や小児の腎臓を外から見ると、腎葉の境界が凹んでいて、肉眼的にも区別できるが、成人の腎臓ではこの溝はほとんど埋まっている。腎錐体の間に挟まれた腎皮質の部分は腎洞にまで達しており、腎柱 renal column (ベルタン柱 columns of Bertin) と呼ばれる。

ヒトの腎臓は複数の腎葉をもつ多葉腎であるが、ラットやウサギなど小型の実験動物の腎臓は、単一の腎葉からなる単葉腎である。腎臓の組織構造と機能は、腎錐体を中心とする腎葉を単位として理解するとよい。腎葉の大きさは、動物の大きさに関わらずおおむね一定で、大型の動物では腎葉の数を増やして排出機能を増している。

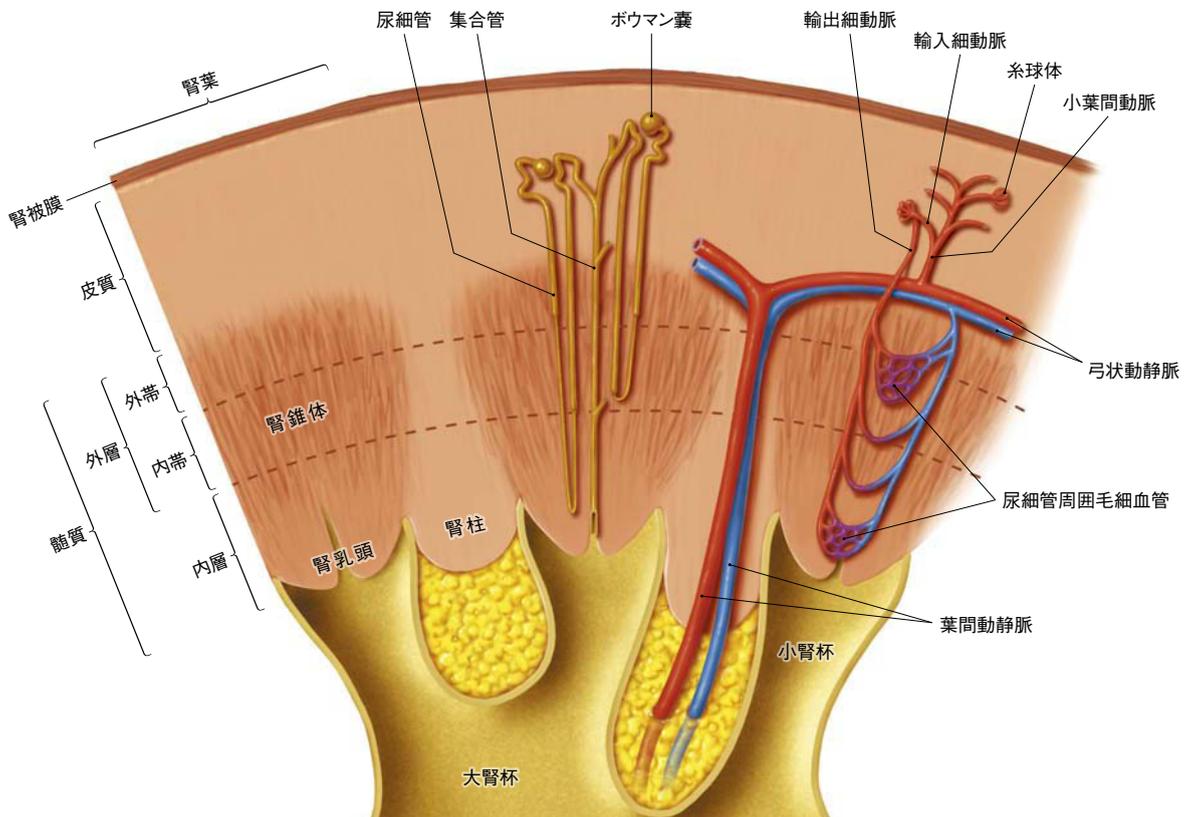
腎表面に向かう腎皮質と腎洞に向かう腎髄質は、さらにいくつかの領域に細区分されている。腎皮質は、皮質迷路

cortical labyrinth と髄放線 medullary rays に分けられる。髄放線は皮髄境界から腎表面に向かって放射状に伸びる領域で、皮質迷路はその間の領域を占める。腎髄質は、皮髄境界に近い外層 outer medulla と、乳頭側の内層 inner medulla に二分される。外層はさらに外帯 outer stripe と内帯 inner stripe とに分けられる。

### 腎臓の実質を構成するもの

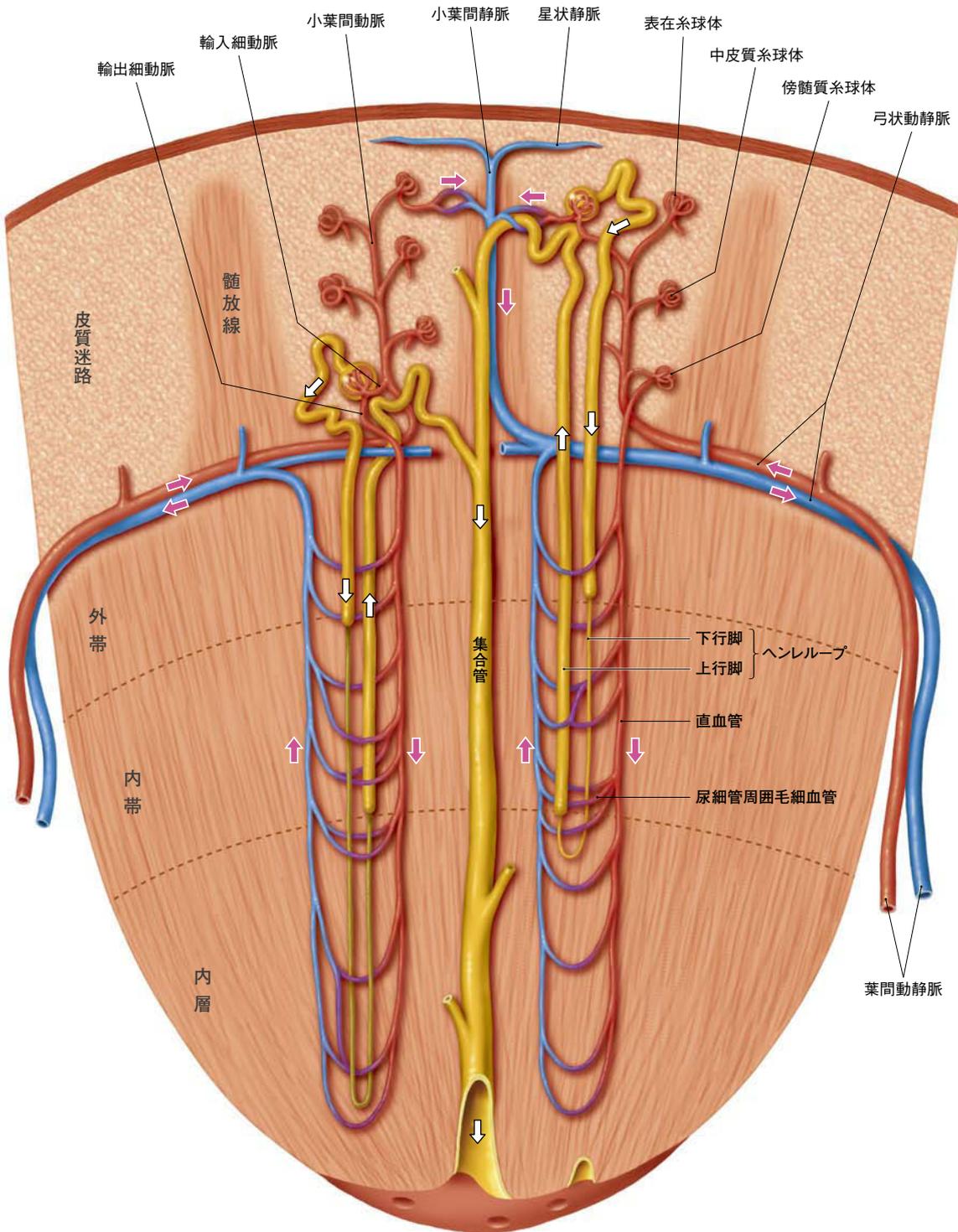
腎臓の皮質と髄質を作る実質構造は、糸球体 glomerulus とそれに続く尿細管 renal tubule である。糸球体は、毛細血管の糸玉状の塊であり、ここで血液から尿が濾過されて、尿細管に流し込まれる。尿細管は、糸球体を包むボウマン囊に続いて、腎皮質と腎髄質の中を迂曲したり往復したり複雑な走り方をして、最終的に腎錐体の先端に開口し、腎杯に尿を流し込む。次項で述べるように、尿細管は、糸球体から始まって、腎乳頭の先端に開口するまでの間に、いくつかの分節に分かれている。糸球体およびこれらの尿細管分節が腎臓の内部で規則的に配置されているために、腎皮質と腎髄質およびその細区分が生じる。

### 11 腎臓の組織構造 (糸球体と尿細管は実際の大きさより拡大して描いてある)



**12 腎臓の組織構造** (1つの腎葉を取り出して描いてある)

集合管とそれに平行して走る多数のヘンレループが髓放線として見える。  
 なお、外帯outer stripe・内帯inner stripeを外層・内層と訳す場合もあるが、ここでは日本腎臓学会の用語に従った。



## 糸球体濾過のフィルターは3層からなる

糸球体係蹄の壁の大部分は、毛細血管とボウマン腔を隔てる濾過障壁filtration barrierになっている。糸球体の濾過障壁は3つの層からできている。血液に面する側から、①毛細血管内皮capillary endothelium、②糸球体基底膜glomerular basement membrane ; **GBM**、③足細胞の足突起foot processである<sup>24</sup>。糸球体表面のこれ以外の部分では、メサンギウムの表面をGBMと足細胞が覆っている。糸球体の濾過障壁は、水とイオンなど小分子の溶質に対する透過性はきわめて高いが、蛋白質などの高分子に対する透過性が著しく低いという特徴がある。

### 毛細血管内皮は素通しのザル

糸球体毛細血管の内皮細胞は、多数の孔のあいたシート状の突起を伸ばし、血管を包む円筒状の管を作る。糸球体毛細血管内皮の孔は直径50~100nmほどで、隔膜を持たない素通しの孔である。一般に物質交換の多い場所の毛細血管内皮は、孔のあいた**有窓性fenestrated**であるが、多くの場合、尿管周囲毛細血管などのように隔膜diaphragmによって孔が閉ざされている。糸球体毛細血管では、この隔膜がないために、実質的な濾過の障壁にはなっていない

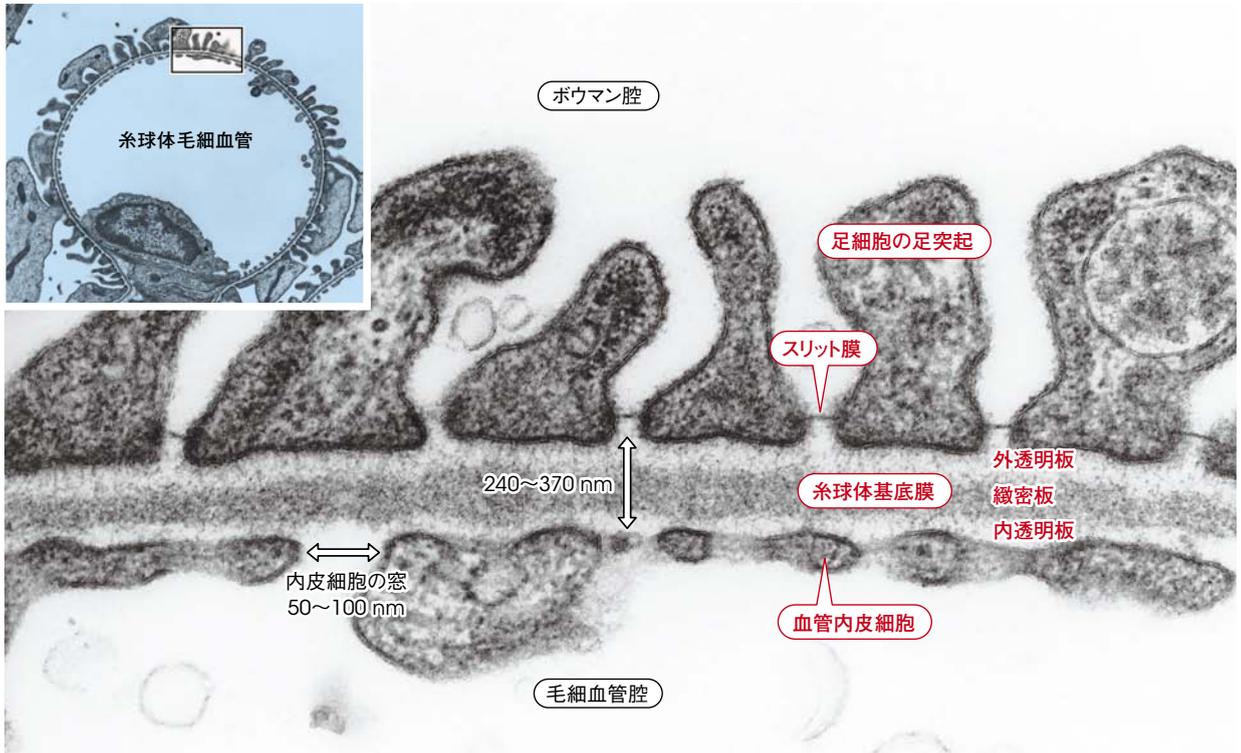
が、細胞膜上の陰性荷電の働きで、血球を寄せ付けない働きはあると考えられる。

### 糸球体基底膜は陰性荷電をもつ分子が作る網目構造

GBMを電子顕微鏡で見ると、暗く見える**緻密板lamina densa**を中心にして、足細胞の側に**外透明板lamina rara externa**、内皮細胞の側に**内透明板lamina rara interna**という電子密度の低い層を持つ、3層構造が観察される。緻密板は、細かい線維が絡み合ってきた網目構造であり、網目の隙間を通して液体成分が濾過されていく。GBMの厚さは、全体として通常の上皮の基底膜よりも著しく厚く、ヒトでは240~370nm、ラットなどの実験動物では110~190nmと報告されている。

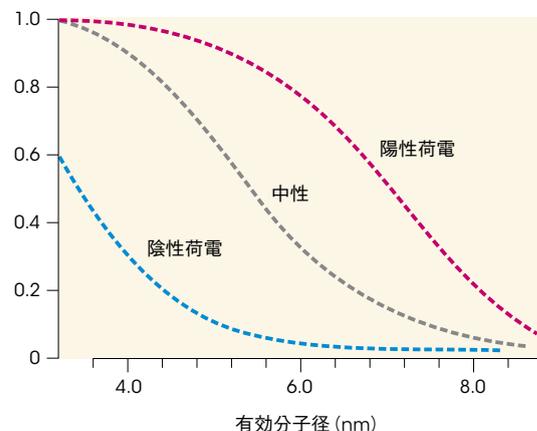
GBMの構成成分は、他の部位の基底膜と同様と考えられている。すなわち、IV型コラーゲンを主成分とし、そこにラミニン、エンタクチンなどの糖蛋白や、プロテオグリカンが加わっている<sup>25</sup>。プロテオグリカンはヘパラン硫酸を主成分とし、GBM全体の陰性荷電の主役である。病的な状態でGBMの陰性荷電が減少すると、尿中に蛋白質が漏れ出して、蛋白尿となる。

### 24 糸球体濾過障壁を構成する3層のフィルター



## 26 デキストランクリアランスに及ぼす分子径と荷電の影響 (Brennerら, 1978)

径4 nm以下のものはほぼすべて濾過されるが、8 nm以上のものはほとんど濾過されない。4~8 nmのものは径が大きいほど濾過されにくく、また陰性荷電をもつものは濾過されにくい。



濾過障壁には、蛋白質を分子量によって選別し、ある分子量以上の蛋白質を通さない性質があり、これを**サイズ選択性障壁 size selective barrier**という。また陰性荷電を持つ分子を通しにくい性質があり、これを**荷電選択性障壁 charge selective barrier**という。**26**

濾過障壁の3層それぞれの役割はどのようなものだろうか。内皮に開いた孔は、隔膜を持たず、障壁としての実質的な役割は乏しいと考えられる。蛋白質に対する障壁の主役は足突起の間のスリット膜とGBMであると考えられている。どちらの役割が大きいかについては、長らく議論があった。血液中に投与した標識蛋白質が濾過障壁のどこに蓄積されるかを調べる実験が行われ、GBMが生理的な障壁の主役であると結論された。しかし、フィンランド型先天性ネフローゼ症候群の原因遺伝子が作る蛋白質が上述のネフリンであることがわかり、スリット膜が障壁の主役として注目されている。

### 足突起の間をスリット膜がつないでいる

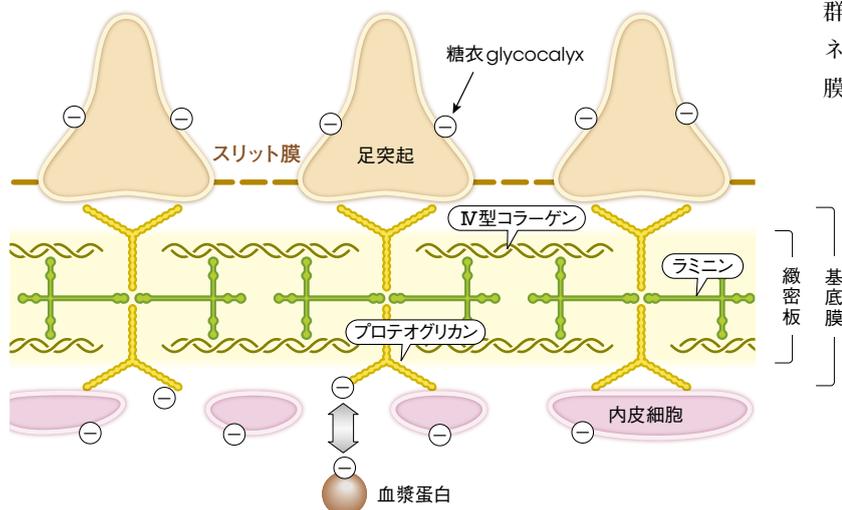
足細胞の足突起の間には、**濾過スリット filtration slit**が開いている。この隙間は、足突起がGBMに接するあたりで最も狭く、この部分に足突起をつなぐようにスリット膜 **slit diaphragm**が掛かっている。スリット膜を電子顕微鏡で観察すると、スリットの中心部を通る1本の糸と、それを両側の足突起の細胞膜につなぐ細糸がはしご状に配列して、その間に多数の長方形の窓が観察される。スリット膜は、濾過障壁の主要な構成要素として血管とボウマン腔を隔てるとともに、足細胞の細胞膜を内腔側 **luminal**と基底側 **basal**に分ける働きをもち、**タイト結合**と類似の働きをしている。

スリット膜の主要な構成成分は**ネフリン nephrin**という膜蛋白質で、細胞外に突き出た部分が互いに接着して隣り合う足突起の間をつないでいる。ネフリンはまた、ZO-1などの蛋白質を介して細胞質内の**アクチンフィラメント**と連結している。ネフリンをはじめスリット膜を構成する蛋白質の大部分はスリット膜に特有のものだが、ZO-1など一部は**タイト結合**と共通のものがある。ネフリンなどスリット膜を構成する分子に異常があると、尿中に蛋白質が漏れ出して**蛋白尿**となる。

### 濾過障壁は蛋白質を通さない

血漿中には約7%の蛋白質が含まれており、その主成分は**アルブミン**という分子量68,000の小型の分子である。濾過障壁はアルブミンをはじめ血漿蛋白質をほとんど通さ

## 25 糸球体濾過障壁の微細構造 (模式図)



## 集合管のNa<sup>+</sup>輸送はホルモンにより調節され、体液量は一定に保たれる

尿生成の過程を復習すると、①糸球体における血液の濾過、②尿細管における有用物の再吸収、③尿細管における過剰な電解質および代謝産物の分泌に要約できる。糸球体濾過量は、糸球体毛細血管圧のほか腎血流量に左右されるので、全身の血圧と体液量を調節するホルモンの影響を受ける。尿細管における有用物(水、電解質、糖、アミノ酸など)の再吸収機構は、Na<sup>+</sup>輸送と共役することが多いので、Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>ATPase活性を変化させるホルモンの影響を受ける。また、尿細管細胞の管腔膜に存在する特異的輸送体の発現とその活性を増減するホルモンの影響も受ける。これら体液量の調節に関係するホルモンについて概説する。

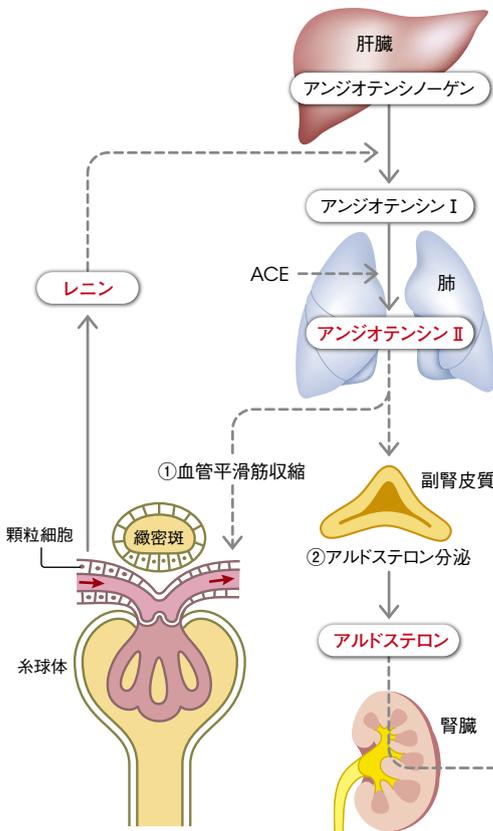
### レニン-アンジオテンシン系<sup>68</sup>

レニン-アンジオテンシン系は、全身の血圧を維持するシステムである。レニンは、糸球体の輸入細動脈壁の顆粒細胞から分泌され、アンジオテンシノーゲン(肝臓で合成される蛋白質でα<sub>2</sub>-グロブリンに属する)をアンジオテンシンIに分解する酵素である。アンジオテンシンIは、血管内皮細胞から放出され循環血中(特に肺循環)に存在するアンジオ

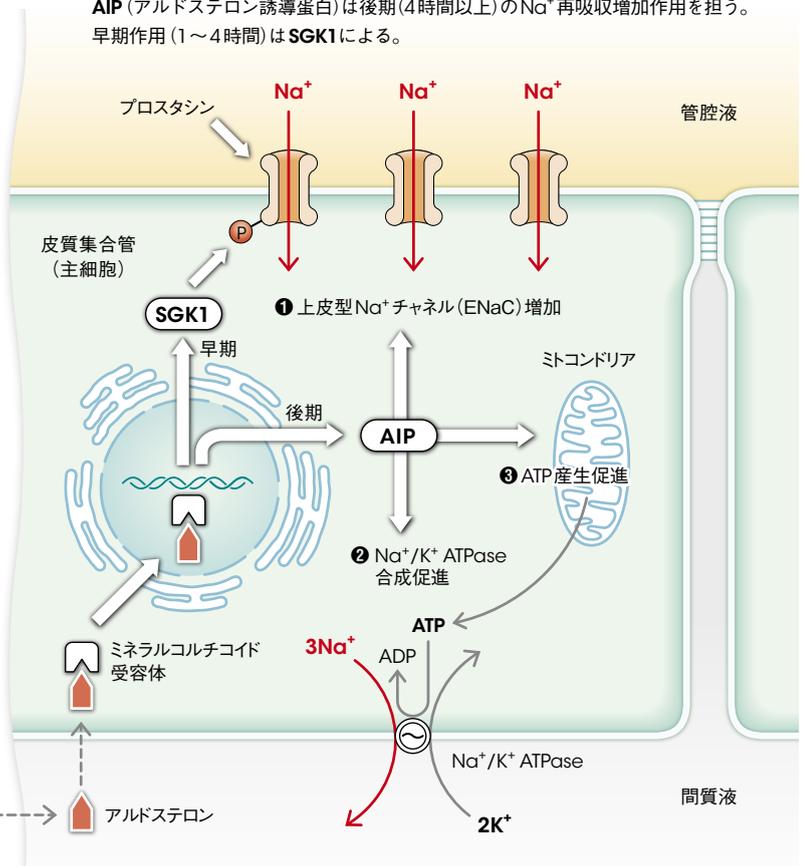
テンシン変換酵素(ACE)の働きで、昇圧物質のアンジオテンシンIIに変換される。アンジオテンシンIIは強い血管平滑筋収縮作用を持つので、細動脈(抵抗血管)の内径が小さくなり、血圧が上昇する。アンジオテンシンII受容体は血管平滑筋のほか、糸球体メサンギウム細胞、輸入・輸出細動脈、近位尿細管にも認められ、糸球体濾過量や尿細管再吸収量を調節する。さらに時間～日単位の長期的な作用として、副腎皮質におけるアルドステロンの合成・分泌を促進する。血中に放出されたアルドステロンは、集合管でのNa<sup>+</sup>再吸収を促進し、細胞外液量を増加させる。

**レニン分泌の調節:**レニン分泌は複数の機序で調節されている。①激しい嘔吐や下痢、強い発熱と発汗(水とNaClの喪失)の結果、細胞外液量が減少すると、顆粒細胞が輸入細動脈圧の低下を感知し、レニン分泌を促す。②遠位尿細管の緻密斑領域を流れる濾液量の低下は、レニン分泌を促す。③動脈圧の低下は圧受容体の活動低下をもたらし、脳幹を経由して交感神経を活性化する。輸入細動脈周囲の交感神経が刺激されると、レニンが分泌される<sup>(65)</sup>。さらに、局所プロスタグランジンにより分泌が促進される。

### 68 レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系



AIP(アルドステロン誘導蛋白)は後期(4時間以上)のNa<sup>+</sup>再吸収増加作用を担う。早期作用(1~4時間)はSGK1による。



## レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系 68

アルドステロンのNa<sup>+</sup>再吸収増加作用は、早期と後期に分けられる。アルドステロンは、細胞内の受容体と結合して核に移行し、転写を促進する。その結果、SGK1 (serum/glucocorticoid-regulated kinase 1), AIP (aldosterone-induced proteins) と呼ばれる蛋白群の発現が増加する。

SGK1は、管腔膜に組み込まれた上皮型Na<sup>+</sup>チャンネル (ENaC) をリン酸化し、Na<sup>+</sup>再吸収を増加させる。ENaCの活性化物質として、ほかにプロスタシンが知られている。

AIPは、①管腔膜のNa<sup>+</sup>流入 (ENaC数の増加)、②側底膜のNa<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPase合成、③ATPの産生をそれぞれ促進する。結果として、集合管におけるNa<sup>+</sup>再吸収を促進し、細胞外液量を増加させる。

### ●原発性アルドステロン症 (Conn症候群)

副腎皮質にアルドステロン分泌腫瘍ができた患者は、集合管におけるNa<sup>+</sup>輸送増加の結果、①細胞外液量増加、②高血圧、③低カリウム血症を呈する。ステロイドホルモンには逸脱現象がみられる (ANPの作用が亢進する) ので、過剰に摂取したNa<sup>+</sup>は尿中に排出され、高ナトリウム血症にはならない。むしろ、持続する低カリウム血症は低カリウム性腎障害を引き起こし、尿濃縮力が低下する。

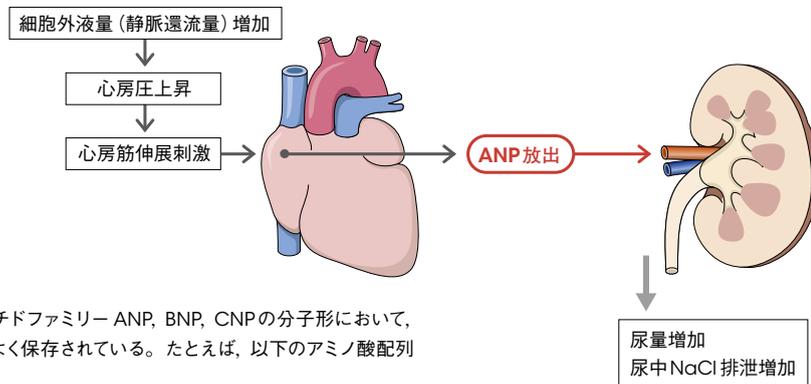
## 心房性ナトリウム利尿ペプチド 69

心房性ナトリウム利尿ペプチド atrial natriuretic peptide ; ANPは、その名が示すように、心房から放出され腎臓に働きかけ、尿中へのNa<sup>+</sup>排出を促進するペプチドホルモンである。共通の環状構造を持つ3種のアイソフォーム (ANP, BNP, CNP) が知られている。

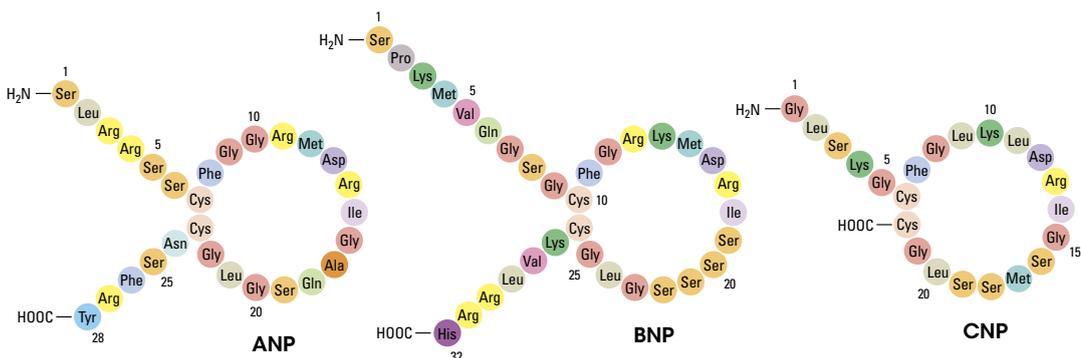
ANPは主に心房に発現し顆粒として貯留され、心房筋の伸展刺激にตอบสนองして分泌される。生理的条件下で作用し、体液量と血圧を調節する心臓ホルモンである。BNP (脳性ナトリウム利尿ペプチド) は主に心室筋由来で、合成後、少しずつ血中に放出される。心不全、急性心筋梗塞では左心室筋由来の血漿BNP値が増加し、24時間以内に最大値に達する。心負荷、心筋肥大、心筋虚血のバイオマーカーとして利用されている。

ANPとBNPは、血圧および細胞外液量増加により分泌が増えるので、レニン-アンジオテンシン系の作用による過度のNa<sup>+</sup>貯留に拮抗する。CNP (C型ナトリウム利尿ペプチド) は中枢神経系に主に発現し、中枢性に降圧作用を行っていると考えられる。

## 69 心房性ナトリウム利尿ペプチド (ANP)



ヒトナトリウム利尿ペプチドファミリー ANP, BNP, CNPの分子形において、17アミノ酸環は比較的よく保存されている。たとえば、以下のアミノ酸配列は3分子に共通である。



## 尿細管はH<sup>+</sup>を尿中に排出し、血漿pHを一定に保つ

### 尿細管のH<sup>+</sup>分泌能

腎臓が尿細管でH<sup>+</sup>を分泌する第一の目的は、糸球体で濾過された血漿HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>の回収である。次に、不揮発性酸との緩衝作用で消費された血漿HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>の補充も重要な役割である。このように尿細管の酸分泌能を知ることは非常に重要であるが、尿中にはさまざまなpH緩衝系が存在するので、単純に尿pHだけで尿細管の酸分泌能を推定することはできない。尿細管から分泌されたH<sup>+</sup>は、以下の3つの反応に利用される。

- ① HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>の再吸収(近位尿細管)
- ② HPO<sub>4</sub><sup>2-</sup> + H<sup>+</sup> → H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub><sup>-</sup>
- ③ NH<sub>3</sub> + H<sup>+</sup> → NH<sub>4</sub><sup>+</sup>

したがって尿細管の酸分泌能は、以下の式で表現される。

$$\text{尿細管総酸分泌量} = \text{HCO}_3^- \text{再吸収量} + \text{滴定酸尿中排出量} + \text{NH}_4^+ \text{尿中排出量}$$

肺からのCO<sub>2</sub>排出量(15,000mmol/日)に比べ、腎臓の尿中への酸分泌量(50~100mEq/日)はいかにも少ないように思える。しかし、尿細管におけるHCO<sub>3</sub><sup>-</sup>再吸収量の存在を忘れてはいけない。1日に糸球体で濾過されるHCO<sub>3</sub><sup>-</sup>量は、

血漿HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> × GFR = 24 (mEq/ℓ) × 170 (ℓ) = 4,080mEqであるが、これを回収するのに必要な酸分泌能は、胃腺細胞のHCl分泌能の約10倍に相当する。

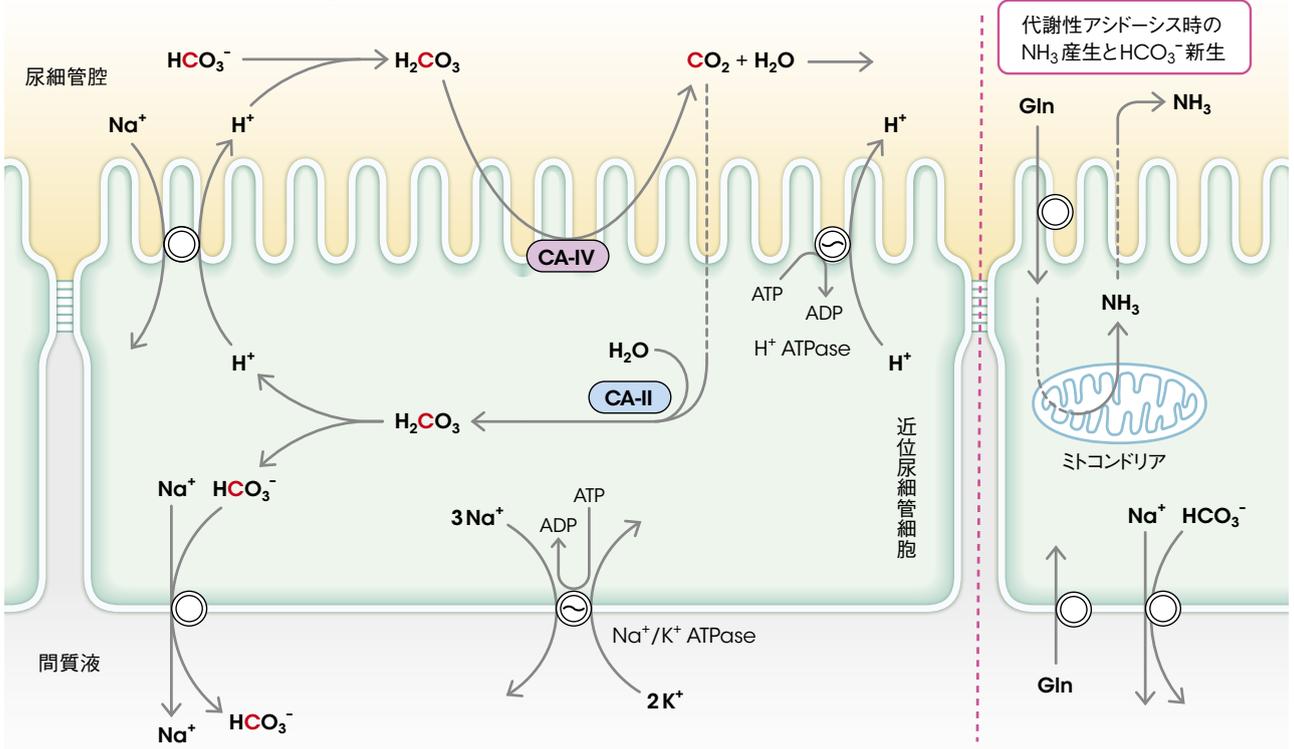
### 近位尿細管におけるHCO<sub>3</sub><sup>-</sup>の再吸収<sup>83</sup>

濾液中のHCO<sub>3</sub><sup>-</sup>は細胞膜透過性が低いので、①膜輸送体(HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>/Cl<sup>-</sup>, Na<sup>+</sup>/HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>)を介して、または②CO<sub>2</sub>として再吸収される。近位尿細管細胞の管腔膜にはNa<sup>+</sup>/H<sup>+</sup>交換輸送体(二次性能動輸送)とH<sup>+</sup> ATPase(一次性能動輸送)があり、尿細管腔にH<sup>+</sup>を分泌している。H<sup>+</sup>分泌の主役はNa<sup>+</sup>/H<sup>+</sup>交換輸送体である。

H<sup>+</sup>と反応したHCO<sub>3</sub><sup>-</sup>すなわち炭酸(H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>)から水(H<sub>2</sub>O)を除き、CO<sub>2</sub>を取り出す反応には、炭酸脱水酵素 carbonic anhydraseが必要である。炭酸脱水酵素は、HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>を活発に再吸収する尿細管の分節に多く発現している。複数のアイソフォームがあり、細胞膜に結合して存在するタイプ(Ⅳ型)と細胞内に存在するタイプ(Ⅱ型)がある。

炭酸脱水酵素の働きで遊離したCO<sub>2</sub>は、細胞内へ拡散する。このようにして、糸球体で濾過されたHCO<sub>3</sub><sup>-</sup>の90%は近位尿細管を通過する間に再吸収され、濾液のpHは7.4から6.7に低下する。

### 83 近位尿細管におけるHCO<sub>3</sub><sup>-</sup>再吸収 CA : carbonic anhydrase 炭酸脱水酵素, Gln : グルタミン



**遠位尿管細胞, 集合管における酸分泌 (HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>の新生) 84**

遠位尿管細胞および集合管間在細胞の管腔膜にはH<sup>+</sup> ATPase (プロトンポンプ) があり, 細胞内の炭酸脱水酵素の働きで生じたH<sup>+</sup>を管腔内に分泌している。

尿管細胞から分泌されたH<sup>+</sup>の緩衝物質として有効なのは, 濾液中の**滴定酸** (主にリン酸, そのほかに尿酸, クレアチニン) とアンモニア (NH<sub>3</sub>, NH<sub>4</sub><sup>+</sup>) である。リン酸のpKaは6.8なので, 濾液のpHが5.8以下に下がると, H<sup>+</sup>と反応してH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub><sup>-</sup>になる。通常の代謝状態では, 尿中への滴定酸排出量 (10~40mEq/日) とNH<sub>4</sub><sup>+</sup>排出量 (30~40mEq/日) にあまり差はないが, 過剰な酸負荷に対応できるのはNH<sub>3</sub>/NH<sub>4</sub><sup>+</sup>緩衝系である。

体液が酸性に傾くと, 近位尿管細胞においてグルタミンからNH<sub>3</sub>産生が促進される。NH<sub>3</sub>は細胞膜透過性が高いので濾液中に拡散し, 尿管細胞から分泌されたH<sup>+</sup>と反応してNH<sub>4</sub><sup>+</sup>になり, 尿中に排出される。アンモニウムイオン排出により, 1日最大300mEqの酸負荷に対応する。

**尿管管性アシドーシス (renal tubular acidosis ; RTA)**

RTAの病型は大きく2つに分けられる。なぜなら, 近位尿管管は糸球体で濾過された大量のHCO<sub>3</sub><sup>-</sup>を再吸収する

のが主な役目だし, 遠位尿管管と集合管はHCO<sub>3</sub><sup>-</sup>の新生による尿の酸性化が主な役目だからである。

**遠位尿管管型 (RTA I型)** : 酸分泌障害の原因として, ①H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPase異常, ②H<sup>+</sup> ATPase異常, ③Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPase異常, ④Na<sup>+</sup>チャネルの異常などがある。患者の尿pHは高く, 血漿HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>濃度が低下するが, Cl<sup>-</sup>濃度が増加するのでアニオンギャップは正常である (B2)。患者の多くは尿濃縮力障害のため多飲多尿となる。また, 代謝性アシドーシスの結果, 尿中Caの排出は正常の4~8倍に亢進する。このためリン酸Caやシュウ酸Caの結晶が尿管管に沈着し, 腎結石, 尿路結石をきたす。骨軟化症, くる病, 低カリウム血症, 二次性高アルドステロン症を合併する。

**近位尿管管型 (RTA II型)** : 近位尿管管におけるHCO<sub>3</sub><sup>-</sup>の再吸収障害である。遠位ネフロンに対するHCO<sub>3</sub><sup>-</sup>の負荷が大きくなるが, H<sup>+</sup>分泌が正常のため尿の酸性化は正常である。血漿HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>濃度が20mEq/lになると, 多くの場合尿中へのHCO<sub>3</sub><sup>-</sup>の排出は止まる。この再吸収閾値は, 重症度に依存する。遺伝子レベルの異常として, 炭酸脱水酵素II欠損症, Lowe症候群などがある。Fanconi症候群に合併するものでは, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>の尿中漏出以外に低分子蛋白尿, 糖尿, アミノ酸尿, リン酸尿, 尿酸尿がみられる。

**84 集合管におけるHCO<sub>3</sub><sup>-</sup>新生とH<sup>+</sup>分泌**

