

特集：尿細管疾患の臨床

尿細管性アシドーシス

関 常司 堀田晶子 鈴木正志 山田秀臣

はじめに

腎臓は体液の酸・塩基平衡の維持にとってきわめて重要な働きを担っている。これは、主に糸球体で濾過された重炭酸の80%以上が近位尿細管において再吸収され、さらに遠位尿細管(主に集合管)で酸分泌が効率的に行われているためである。臨床で比較的良好に遭遇する尿細管性アシドーシスは二次的な原因によるものが多く、例えば多発性骨髄腫や Sjögren 症候群、薬剤性のものなどがあげられる。遺伝性のものは比較的稀なものが多いが、責任遺伝子の同定により、個々の酸・塩基輸送体の役割や尿細管性アシドーシスの病態生理について分子レベルでの理解が大きく進んでいる。

Fanconi 症候群

Fanconi 症候群は近位尿細管機能全般が低下することにより、尿糖、アミノ酸尿、低リン血症、クル病、成長障害などをきたす疾患である。遺伝性の Fanconi 症候群の原因遺伝子は Lowe 症候群の OCRL1 や Wilson 病の ATP7B など多数同定されている¹⁾。

原因が同定可能な小児期の Fanconi 症候群のなかで最も頻度の高いものは腎症性シスチン蓄積症 (nephropathic cystinosis) である。この疾患はライソゾームから細胞質へのシスチン輸送の異常によるもので、常染色体劣性遺伝形式をとる。責任遺伝子は CTNS 遺伝子(17p13.3)で、ライソゾーム膜に発現しているシスチンプロトン共輸送体蛋白(cystinosin)をコードしている²⁾。ライソゾーム内のシスチン蓄積により細胞機能が障害されると推察されている。多飲・多尿、脱水、酸血症、低リン血症性クル病、低カリウ

ム血症、低カルシウム血症性テタニー、成長障害、腎不全などを呈する。システアミン投与がライソゾーム内シスチン蓄積を減少させ、腎不全の進行および羞明(角膜内の結晶による)、甲状腺機能低下症、糖尿病、男性性腺機能低下症、嚥下障害、筋萎縮などの全身症状にも有効とされている³⁾。

最近、低リン血症性クル病、高カルシウム尿症、血清1,25(OH)₂ビタミンDの高値を伴う常染色体劣性遺伝の Fanconi 症候群の新しい原因遺伝子として、SLC34A3 遺伝子が同定された⁴⁾。この遺伝子は近位尿細管の管腔側に発現する Na-P 共輸送体(NaPi-IIa)をコードしており、同定された変異はエクソン5内での21塩基対の重複により7つのアミノ酸を重複させるものであった(p.I154_V160 dup)。変異体はアフリカツメガエル卵母細胞においては機能を完全に欠損しており、また培養腎細胞では細胞膜発現を示さず、細胞内に蓄積していた。なぜ、Na-P 共輸送体の異常により低リン血症性クル病だけでなく Fanconi 症候群が生じるのかは不明であるが、変異体の細胞内貯留が近位尿細管機能全般を障害する可能性が示唆されている。

近位尿細管性アシドーシス

図に示すように、近位尿細管での酸・塩基輸送においては主に管腔側膜の Na/H 交換輸送体(NHE3)によって H⁺ が分泌される。細胞内のタイプII炭酸脱水酵素(CAII)の働きにより細胞内では OH⁻ が HCO₃⁻ へ変換され、最終的に HCO₃⁻ は基底側膜の Na-HCO₃ 共輸送体 NBCe1 により血中へと再吸収される。管腔側には NHE3 以外の Na/H 交換輸送体(NHE8)やプロトンポンプなどの輸送体の存在も報告されているが、管腔への H⁺ 分泌において NHE3 の寄与が最も重要であると考えられている。

狭義の近位尿細管性アシドーシスでは重炭酸再吸収機構は障害されるが、その他の近位尿細管機能は保たれるため、

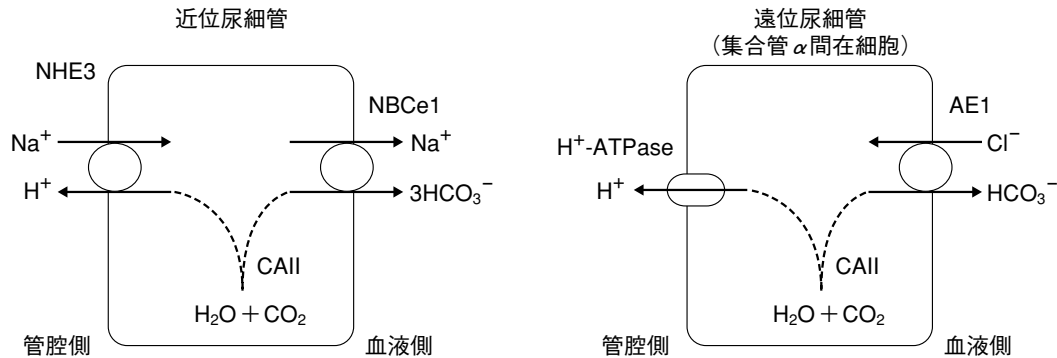


図 近位尿細管および遠位尿細管(集合管 α 間細胞)における酸・塩基輸送
CA II : 炭酸脱水酵素(carbonic anhydrase) II

尿糖・アミノ酸尿などは伴わない。成書には一般に酸血症の度合いは軽いことが多いと記載されているが、NBCe1 変異による近位尿細管性アシドーシス症例では重篤な代謝性アシドーシス(重炭酸濃度 10 mM 以下)を呈していることが多い。遠位尿細管からの酸分泌は保たれているため、酸血症が強い場合には尿も酸性(pH 5.5 以下)へ傾くことができる。一般に低身長などの成長障害を伴うが、クル病は呈さない。

酸血症の治療として大量のアルカリ投与が必要(HCO_3^- 量換算で 10 mmol/kg/day 程度)とされている。しかし低カリウム血症が助長されるため完全な補正は困難であることも多い。ただ幼少期からの大量アルカリ投与が成長障害のある程度改善させたとする報告もなされている⁵⁾。

コスタリカの 1 家系で常染色体性優性遺伝形式をとると考えられる近位尿細管性アシドーシスが報告されている⁶⁾。この家系の近位尿細管性アシドーシス症例では成長障害を呈しているが、腎機能は正常で尿酸性化も保たれている。この家系を含め、ヒトの近位尿細管性アシドーシス症例で NHE3 変異はいまだ同定されていない。

常染色体性劣性遺伝形式の近位尿細管性アシドーシスで帯状角膜変性症、緑内障、白内障などの眼症状を伴うタイプは Na- HCO_3^- 共輸送体 NBCe1 (SLC4A4) の変異による⁷⁾。現在までに 10 以上の異なる変異が同定されている。NBCe1 には主に腎近位尿細管基底側膜に発現する腎型ヴァリエント(NBCe1A)以外にも膵臓・眼・腸管・脳など幅広く発現する膵型ヴァリエント(NBCe1B)、および脳型ヴァリエント(NBCe1C)が存在する。特に NBCe1B は角膜内皮、レンズ上皮、線維柱帯、網膜などの眼内組織に強く発現しており、このことが眼症状の原因であると考えられている^{8,9)}。

種々の機能解析により、同定された NBCe1 変異には輸

送機能そのものの低下を生じるタイプ、それに加えて細胞膜発現の異常を呈するタイプがあることが示されていた^{10,11)}。最近、眼症状を伴う近位尿細管性アシドーシスに加えて片麻痺性片頭痛を呈する家系で NBCe1 の C 末変異(S982NfsX4)が同定された。これを契機に既報の変異も改めて解析したところ、細胞膜発現の異常を呈する NBCe1 変異がすべて片頭痛を発症させていることが明らかになった¹²⁾。NBCe1 は脳内ではシナプスを取り囲むアストロサイトに発現しているため、NBCe1 変異によりシナプス局所の pH 調節機構が破綻し、その結果引き起こされる神経細胞の過剰興奮が片頭痛発症を促すのでは、と推測されている。

最近、典型的な眼症状を伴う近位尿細管性アシドーシス症例から新規 NBCe1 変異 W516X が同定され、この変異を人為的に組み込んだマウスも作製された¹³⁾。この W516X ノックインホモマウスから単離灌流した近位尿細管では重炭酸再吸収量が野生型マウスの 20% 以下であり、NBCe1 が近位尿細管重炭酸再吸収過程において主要な役割を担っていることが証明された。また、このマウスも NBCe1 欠損マウス¹⁴⁾と同様に重度の酸血症のため生後 20 日程度で全例死亡し、重炭酸を投与しても生後 2 カ月程度で死亡する。これに対して、ヒトでは NBCe1A 機能が完全欠損するような変異(Q29X, 2311 delA)があっても長期生存可能である。ヒトとマウスではおそらく遠位尿細管からの酸分泌を含む代償機構に差があると考えられる。

遠位尿細管性アシドーシス

尿の最終的な酸性化は遠位尿細管における少量の重炭酸再吸収に加え、集合管における滴定酸の排出、および管腔内でのアンモニアからアンモニウムへの H^+ 受け渡しなど

によってなされている。図に示したように、この部位での酸分泌の主体は集合管 α 間細胞が担っており、管腔側膜の起電性のVタイプ・プロトンポンプ(vacuolar-type H^+ -ATPase)および基底側膜の Cl^-/HCO_3^- 交換輸送体AE1(*SLC4A1*)が最も重要な役割を担っている。

古典的な遠位尿細管性アシドーシス(I型RTA)では、 K^+ 分泌機構は保たれているために低カリウム血症を伴うことが多い。多尿、高カルシウム血症、腎結石、尿路結石などに加え成長障害を呈することが多い。酸血症の度合いは軽症のものから比較的重症のものまでさまざまであり、酸負荷試験によって初めて診断されるもの(不完全型)もある。近位尿細管性アシドーシスと比べ比較的少量(HCO_3^- 量として1~3 mmol/kg/日程度)のアルカリ投与で酸血症は補正可能である。アルカリ治療により尿中Ca排出および尿路結石の頻度も減少し、骨成長も改善する傾向にあるが、難聴を伴うタイプにおいては難聴の改善は認めない¹⁵⁾。

常染色体優性遺伝形式を呈する遠位尿細管性アシドーシスは Cl^-/HCO_3^- 交換輸送体AE1の変異によって引き起こされる。ただし、現在までに遠位尿細管性アシドーシス症例で同定されたAE1変異はAE1輸送機能に大きな影響を与えず、そのために変異体の管腔側へのミスターゲティングや野生型・変異型重合体の細胞内貯留などの分子機構が想定されている^{15~18)}。

常染色体劣性遺伝形式を呈する遠位尿細管性アシドーシスでは、稀に赤血球形態異常を伴うAE1変異なども報告されているが、大半がVタイプ・プロトンポンプ変異による。このプロトンポンプは大きく膜結合 V_0 ドメインと細胞内 V_1 ドメインから成り、それぞれのドメインは多数のサブユニットから構成されている。最初に主に中近東・トルコの血族結婚症例から同定されたのがプロトンポンプのB1サブユニット(*ATP6V1B1*)変異であり、症例は幼少時から腎石灰化、成長障害などに加え感音性難聴を呈する¹⁹⁾。*ATP6V1B*遺伝子は内耳蝸牛殻に発現しており、ここでプロトンポンプは内リンパ液のpH調節を担っていると考えられている。

その後、難聴を伴わないタイプの染色体劣性遠位尿細管性アシドーシス症例でプロトンポンプの別のサブユニット(*ATP6V0A4*)変異が同定された。このサブユニットは当初腎特異的サブユニットと考えられていたが、その後内耳にも発現していることが確認された。実際、*ATP6V0A4*変異による遠位尿細管性アシドーシス症例でも年長期に難聴を呈するものが報告されている¹⁵⁾。

利益相反：申告するべきものなし

文 献

1. Monnens L, Levtchenko E. Evaluation of the proximal tubular function in hereditary renal Fanconi syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2008 ; 23 : 2719-2722.
2. Gahl WA, Thoene JG, Schneider JA. Cystinosis. *N Engl J Med* 2002 ; 347 : 111-121.
3. Gahl WA, Balog JZ, Kleta R. Nephropathic cystinosis in adults : natural history and effects of oral cysteamine therapy. *Ann Intern Med* 2007 ; 147 : 242-250.
4. Magen D, Berger L, Coady MJ, Ilivitzki A, Militianu D, Tieder M, Selig S, Lapointe JY, Zelikovic I, Skorecki K. A loss-of-function mutation in NaPi-IIa and renal Fanconi's syndrome. *N Engl J Med* 2010 ; 362 : 1102-1109.
5. Shiohara M, Igarashi T, Mori T, Komiyama A. Genetic and long-term data on a patient with permanent isolated proximal renal tubular acidosis. *Eur J Pediatr* 2000 ; 159 : 892-894.
6. Brenes LG, Brenes JN, Hernandez MM. Familial proximal renal tubular acidosis. A distinct clinical entity. *Am J Med* 1977 ; 63 : 244-252.
7. Igarashi T, Inatomi J, Sekine T, Cha SH, Kanai Y, Kunimi M, Tsukamoto K, Satoh H, Shimadzu M, Tozawa F, Mori T, Shiohara M, Seki G, Endou H. Mutations in *SLC4A4* cause permanent isolated proximal renal tubular acidosis with ocular abnormalities. *Nat Genet* 1999 ; 23 : 264-266.
8. Bok D, Schibler MJ, Pushkin A, Sassani P, Abuladze N, Naser Z, Kurtz I. Immunolocalization of electrogenic sodium-bicarbonate cotransporters pNBC1 and kNBC1 in the rat eye. *Am J Physiol Renal Physiol* 2001 ; 281 : F920-F935.
9. Usui T, Hara M, Satoh H, Moriyama N, Kagaya H, Amano S, Oshika T, Ishii Y, Ibaraki N, Hara C, Kunimi M, Noiri E, Tsukamoto K, Inatomi J, Kawakami H, Endou H, Igarashi T, Goto A, Fujita T, Araie M, Seki G. Molecular basis of ocular abnormalities associated with proximal renal tubular acidosis. *J Clin Invest* 2001 ; 108 : 107-115.
10. Horita S, Yamada H, Inatomi J, Moriyama N, Sekine T, Igarashi T, Endo Y, Dasouki M, Ekim M, Al-Gazali L, Shimadzu M, Seki G, Fujita T. Functional analysis of NBC1 mutants associated with proximal renal tubular acidosis and ocular abnormalities. *J Am Soc Nephrol* 2005 ; 16 : 2270-2278.
11. Suzuki M, Vaisbich MH, Yamada H, Horita S, Li Y, Sekine T, Moriyama N, Igarashi T, Endo Y, Cardoso TP, de Sa LC, Koch VH, Seki G, Fujita T. Functional analysis of a novel missense NBC1 mutation and of other mutations causing proximal renal tubular acidosis. *Pflugers Arch* 2008 ; 455 : 583-593.
12. Suzuki M, Van Paesschen W, Stalmans I, Horita S, Yamada H, Bergmans BA, Legius E, Riant F, De Jonghe P, Li Y, Sekine T, Igarashi T, Fujimoto I, Mikoshiba K, Shimadzu M, Shiohara M, Braverman N, Al-Gazali L, Fujita T, Seki G. Defective membrane expression of the $Na^+ -HCO_3^-$ cotransporter NBCe1 is associated with familial migraine. *Proc Natl Acad*

- Sci USA 2010 ; 107 : 15963-15968.
13. Lo Y, Yang SS, Seki G, Yamada H, Horita S, Yamazaki O, Fujita T, MD, Usui T, Tsai JD, Yu IS, Lin SW, Lin SH. Severe metabolic acidosis causes early lethality in NBC1 W516X knock-in mice as a model of human isolated proximal renal tubular acidosis. *Kidney Int* 2011 Jan 12. Epub ahead of print
 14. Gawenis LR, Bradford EM, Prasad V, Lorenz JN, Simpson JE, Clarke LL, Woo AL, Grisham C, Sanford LP, Doetschman T, Miller ML, Shull GE. Colonic anion secretory defects and metabolic acidosis in mice lacking the NBC1 $\text{Na}^+/\text{HCO}_3^-$ cotransporter. *J Biol Chem* 2007 ; 282 : 9042-9052.
 15. Fry AC, Karet FE. Inherited renal acidoses. *Physiology (Bethesda)* 2007 ; 22 : 202-211.
 16. Alper SL. Genetic diseases of acid-base transporters. *Annu Rev Physiol* 2002 ; 64 : 899-923.
 17. Devonald MA, Smith AN, Poon JP, Ihrke G, Karet FE. Non-polarized targeting of AE1 causes autosomal dominant distal renal tubular acidosis. *Nat Genet* 2003 ; 33 : 125-127.
 18. Quilty JA, Cordat E, Reithmeier RA. Impaired trafficking of human kidney anion exchanger (kAE1) caused by hetero-oligomer formation with a truncated mutant associated with distal renal tubular acidosis. *Biochem J* 2002 ; 368 : 895-903.
 19. Karet FE, Finberg KE, Nelson RD, Nayir A, Mocan H, Sanjad SA, Rodriguez-Soriano J, Santos F, Cremers CW, Di Pietro A, Hoffbrand BI, Winiarski J, Bakkaloglu A, Ozen S, Dusunsel R, Goodyer P, Hulton SA, Wu DK, Skvorak AB, Morton CC, Cunningham MJ, Jha V, Lifton RP. Mutations in the gene encoding B1 subunit of H^+ -ATPase cause renal tubular acidosis with sensorineural deafness. *Nat Genet* 1999 ; 21 : 84-90.