

特集：腎臓学この一年の進歩

# 水電解質

Fluid and electrolytes

種本雅之 内田俊也

Masayuki TANEMOTO and Shunya UCHIDA

## はじめに

電解質濃度を含む体液は、消化管、体内リザーバー、腎臓における出納を統合的に制御することにより定常状態に維持されている。過去の基礎および臨床研究データの蓄積により、各臓器における制御機構の概要はすでに解明されており、昨年1年間の研究報告で大きなブレイクスルーはなかったと思われる。本稿では、腎臓関連のジャーナルに昨年1年間で報告された水電解質関連の進展を簡単にレビューする。

## 水・ナトリウム代謝

水代謝に関して以下の進展を認めた。

バソプレシン(ADH)のV2受容体阻害薬(vaptans)が臨床応用されたことを反映し、その使用に際して適切な用量や用法の確立には更なる検討が必要と考えられることが報告された<sup>1)</sup>。vaptansの水利尿効果は確立されたと考えられるが、投与対象となる低ナトリウム血症の症状や血清ナトリウム濃度の値が現時点では不明確であることと、vaptans使用による予後改善効果が不明であり、薬剤の対費用効果の検討が必要であることが指摘されている。

Vaptansに関連する報告として、V2受容体が多発性嚢胞腎(PKD)の嚢胞サイズ制御に関与していることが動物実験での報告に引き続き人体でも確認されたことが報告された。V2受容体阻害薬トルバプタンの投与が嚢胞サイズ増大を抑制する可能性が常染色体優性の遺伝形式を示すPKD(ADPKD)患者63例を対象とした研究で示され<sup>2)</sup>、また、腎機能が保持され嚢胞サイズが大きい患者ほど、この効果が有効である可能性もADPKD患者20例を対象とし

た研究で示された<sup>3)</sup>。

カルシトニンがV2受容体を介したADH作用と同様に、細胞内cAMP上昇を介して水チャネルAQP2の発現を促進する可能性も示された<sup>4)</sup>。この報告では、カルシトニンが、尿細管細胞由来の培養細胞であるLLC-PK1において、protein kinase A(PKA)依存性にAQP2のexocytosisを70%増強しendocytosisを20%抑制することが明らかにされ、さらに、ラット腎臓において皮質尿細管におけるAQP2の管腔側発現を促進することにより尿浸透圧が増大し尿量が減少することが明らかにされた。これらの結果から、カルシトニンが腎性尿崩症の治療薬として使用できる可能性が考えられる。

V2受容体刺激がナトリウム(Na<sup>+</sup>)チャネル(ENaC)を介してヒトの尿細管Na<sup>+</sup>再吸収を促進している可能性も報告された<sup>5)</sup>。この報告では、48例の健康成人を対象とした研究で1-desamino-8-d-arginine vasopressin(dDAVP)による尿中Na<sup>+</sup>排泄減少が遠位尿細管におけるENaCの阻害薬であるアミロライドで抑制されることから、V2受容体を介したENaCの機能促進により、ADHがNa<sup>+</sup>再吸収促進効果を示す可能性が明らかにされた。

腎性尿崩症の発症メカニズムにENaCが関与することが動物実験で報告された<sup>6)</sup>。リチウムによる腎性尿崩症の発症機序には、リチウム負荷による集合管AQP2発現低下や細胞リモデリングが推定されていたが、この報告では、リチウム負荷がコントロールマウスの集合管全域においてAQP2発現減少をきたすのに比較し、集合管特異的ENaCノックアウトマウスでは、髄質内側部で軽度のAQP2発現減少をきたすのみで、リチウム負荷による多尿・多飲を発症しないことが明らかにされ、ENaCを介したリチウムの取り込みが尿崩症の発症に必要な可能性が示された。これらの報告から、集合管におけるENaCとAQP2の機能発現が関連して制御されている可能性が考え

られる。

Na<sup>+</sup>代謝に関しては、低ナトリウム血症に関する臨床的な検討と Na<sup>+</sup>輸送体に関する基礎研究に関する進展を認めた。臨床的な検討では、1施設における患者での臨床的な検討ではあるが、低ナトリウム血症を伴う症例は致死率が高いという従来の考えと異なり、血清 Na<sup>+</sup>濃度([Na<sup>+</sup>])そのものではなく、低ナトリウム血症をきたす原因疾患が予後規定因子であることが示された<sup>9)</sup>。この研究では、医源性低ナトリウム血症では[Na<sup>+</sup>] < 110 mEq/L でも致死的事であることは稀であったこと、[Na<sup>+</sup>] 120~134 mEq/L では[Na<sup>+</sup>]が低値であるほど致死率が高かったが、[Na<sup>+</sup>] < 120 mEq/L ではむしろ[Na<sup>+</sup>]が低値で致死率が低かったことが示された。

Na<sup>+</sup>輸送体に関しては、電位依存性 Na<sup>+</sup>チャンネルである Nav1.7 の機能低下をきたす遺伝子異常が先天的な痛覚鈍麻と嗅覚異常を呈することが発見され、Nav1.7 が痛覚と嗅覚の受容に不可欠な役割を果たすことも報告された<sup>10)</sup>。電位依存性 Na<sup>+</sup>チャンネルに関しては、細菌の電位依存性 Na<sup>+</sup>チャンネルである NavAb の結晶構造に関しても報告された<sup>11)</sup>。これらの結果により、電位依存性 Na<sup>+</sup>チャンネルのアミノ酸配列と機能の関連が解明されることが期待される。今後は、Na<sup>+</sup>チャンネル構造に基づいた痛覚と嗅覚受容機構の解明が進み、麻酔や味覚のメカニズム解明がさらに進展することが期待される。

遠位曲尿細管における Na<sup>+</sup>再吸収経路を構成し、Na<sup>+</sup>代謝を司る重要な因子の一つであることが知られているサイアザイド系利尿薬感受性 NaCl 共輸送体(NCC)に関して、その機能発現に関与する新たな因子が同定された<sup>12)</sup>。この報告では、遠位曲尿細管で NCC と共発現し相互作用する蛋白として  $\gamma$ -adducin が同定され、さらに、 $\gamma$ -adducin が NCC の非リン酸化状態のアミノ末端部と相互作用し、発現量依存的に NCC を介した Na<sup>+</sup>輸送を促進することが明らかとなり、 $\gamma$ -adducin が NCC 制御因子として機能していることが示された。

一般社会での食塩摂取過剰の健康被害に関する認識が進んでいることを反映し、欧米諸国において、食事での Na<sup>+</sup>摂取を減少させる啓蒙活動の進展が国レベルで認められた<sup>7,8)</sup>。欧米諸国に比較し平均食塩摂取量が多いわが国では、より積極的に啓蒙活動を進める必要性を示す報告と考えられる。

## カリウム代謝

カリウム(K<sup>+</sup>)代謝に関して以下の進展を認めた。

細胞脂質二重膜の構成成分である phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate(PIP2)は、膜蛋白である K<sup>+</sup>チャンネルの機能制御を担う重要な脂質成分であることは以前から報告されていたが、K<sup>+</sup>チャンネル Kir2.2 と PIP2 の結晶構造解析が得られたことにより、PIP2 の役割が分子レベルで明らかとなった<sup>13)</sup>。この報告で、K<sup>+</sup>チャンネルの脂質膜貫通領域とカルボキシル末端の細胞質内領域の相互作用を PIP2 が介在することにより、細胞質内領域が脂質膜貫通領域をチャンネル開口状態に誘導する状態を維持している可能性が示された。K<sup>+</sup>チャンネル以外の膜蛋白も細胞脂質二重膜の構成成分により機能制御を受けることが知られており、この報告により、細胞膜で機能する他のイオン輸送蛋白の脂質二重膜における制御機構の解明が進展することが期待される。

K<sup>+</sup>チャンネルのイオン選択性に関して結晶構造面で新たな報告も認められた<sup>14)</sup>。細菌の K<sup>+</sup>取り込みを司る蛋白である TrkH の結晶構造が解明され、K<sup>+</sup>を選択的に通過させる孔を構成するアミノ酸配列が K<sup>+</sup>チャンネルのイオン通過孔を構成するアミノ酸配列と類似していることが判明した。この報告は、K<sup>+</sup>選択的なイオン通過孔の分子構造が広く生物界で共通していることを示すものであり、チャンネル分子の進化を考えるうえで興味深い結果であると考えられる。

K<sup>+</sup>摂取量に対応した尿中 K<sup>+</sup>排泄を介在するホルモンを解析した報告もなされた<sup>15)</sup>。この報告は、数学的モデルに基づき長期にわたるイオン摂取量変化がステロイド代謝に及ぼす影響を算出し、マウスモデルで長期の K<sup>+</sup>摂取不良が血中プロゲステロン濃度を上昇させることを推定した。推定通りにマウスでもヒトでもプロゲステロン濃度上昇し、上昇したプロゲステロンが H<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>ATPase 刺激を介して腎臓での K<sup>+</sup>排出を低下させることも明らかにしており、プロゲステロンが長期 K<sup>+</sup>摂取不良下で K<sup>+</sup>調節にかかわるホルモンである可能性を示した結果と考えられる。

尿中 K<sup>+</sup>排泄に関しては、インスリンや IGF 1 が尿中 K<sup>+</sup>排泄調節を担う K<sup>+</sup>チャンネルである Kir1.1 の機能制御に関連している可能性も示された<sup>16)</sup>。Kir1.1 は、ヘンレ上行脚から遠位曲尿細管の管腔側に発現し WNK1 により発現制御を受けることが知られ、また一方で、インスリンや IGF 1 などの phosphatidylinositol 3-kinase(PI3K)を活性化するホルモンは WNK1 をリン酸化することが知られていたが、これらのホルモンの Kir1.1 への影響は解明されていなかった。この報告では、培養細胞に発現させた Kir1.1 に対するこれらのホルモンの作用を調べることにより、PI3K を活性化するこれらホルモンが Akt1 と SGK1 を介し WNK1 の

リン酸化を促し、WNK1 のリン酸化を介して Kir1.1 の細胞膜上への発現を抑制することを明らかにした。この結果から、PI3K 活性化作用を有するホルモンが、尿細管における Kir1.1 発現を介して尿中  $K^+$  排泄の調節に関与している可能性が推定される。

Kir1.1 に関しては、microRNA が  $K^+$  摂取による尿細管での Kir1.1 発現促進に関与していることも報告された<sup>17)</sup>。この報告では、皮質集合管において、 $K^+$  摂取負荷により microRNA 802 の転写が増大し、microRNA 802 が caveolin-1 の発現を抑制することにより Kir1.1 の管腔側発現を促進することが明らかにされた。caveolin-1 による Kir1.1 制御機構として、caveolin-1 が Kir1.1 のアミノ末端部と相互作用し、Kir1.1 の細胞膜への発現を阻害するとともに、チャネル活性を阻害することも明らかにされた。

### カルシウム・リン代謝

カルシウム・リン代謝に関して以下の進展を認めた。

1,25-dihydroxyvitamin D3 の分解酵素である 25-hydroxyvitamin D 24-hydroxylase をコードする遺伝子である CYP24A1 の変異が特発性乳児高カルシウム血症の原因である可能性が明らかにされた<sup>18)</sup>。特発性乳児高カルシウム血症は、高カルシウム血症に伴う嘔吐、脱水、腎石灰沈着症、成長障害をきたす疾患であり、ビタミン D 補充が発症の誘因となる危険性が知られていた。原因遺伝子の発見により、ビタミン D 補充により特発性乳児高カルシウム血症をきたす危険性を CYP24A1 の遺伝子診断で予防できる可能性が示された。

カルシウム ( $Ca^{2+}$ ) は筋収縮制御に関連するイオンであるが、心筋細胞における、細胞内  $Ca^{2+}$  の調節機構に関する新たな進展もあった<sup>19)</sup>。心筋収縮において  $Ca^{2+}$  再取り込みを司る蛋白であることが知られている SERCA2a に関して、そのリジン残基に small ubiquitin-related modifier (SUMO) が結合することが SERCA2a の心筋細胞内での活性維持に必要であり、SUMO のレベル低下が心不全の病態に関与している可能性が明らかにされた。以前から SERCA2a 活性の低下による  $Ca^{2+}$  再取り込み低下が心不全を示す兆候の一つであることが知られていたが、この報告では、遺伝子操作で SUMO1 を過剰に発現することにより SERCA2a 機能が上昇し心機能が改善し、逆に shRNA を用い SUMO1 の発現を抑制することにより心不全が悪化することも示された。SERCA2a 非発現下では SUMO1 の効果が見られないことも示され、SUMO による SERCA2a への翻

訳後修飾が心不全に対する新たな治療戦略となりうることが示された。

$Ca^{2+}$  と同じ 2 価陽イオンであるマグネシウム ( $Mg^{2+}$ ) の輸送体が新たな治療標的となる可能性も明らかにされた<sup>20)</sup>。この報告は、CD4 リンパ球減少を特徴とし免疫不全を呈する新たな伴性遺伝形式の疾患において、 $Mg^{2+}$  輸送体である MAGT1 の変異を発見し、抗原刺激に対する T 細胞活性化の障害がその病因に関与していることを明らかにした。MAGT1 阻害による  $Mg^{2+}$  の細胞内流入障害が T 細胞での phospholipase Cc1 の活性化や  $Ca^{2+}$  の細胞内流入を阻害することや、非リンパ球系細胞への細胞外刺激が  $Mg^{2+}$  の細胞内流入を一時的に上昇させることも示しており、T 細胞のみならず非リンパ球系細胞においても  $Mg^{2+}$  輸送体が新たな創薬のターゲットとなる可能性が示された。

臨床面では、慢性腎臓病におけるビタミン D 治療のメタ解析の報告がなされた<sup>21)</sup>。この報告では、現在までの観察研究や数少ないランダム化比較試験の結果では、ビタミン D 補充により生化学データを改善する可能性は示されているが、データ改善が臨床的に有効な結果につながるかは不明であるとしている。ビタミン D 補充の有用性に関しては、慢性腎臓病以外の分野でも疑問が呈されており<sup>22)</sup>、ビタミン D 補充の有用性に関する信頼性における研究結果が必要であると考えられる。

### 酸塩基平衡

酸塩基平衡に関しては以下の進展を認めた。

集合管介在細胞へのミネラルコルチコイド作用が V1a 受容体の発現により促進されている可能性が示された<sup>23)</sup>。酸塩基平衡の制御にアルドステロンとともに ADH も関与する可能性が推定されていたが、この報告は、V1a 受容体ノックアウトマウスでは IV 型尿細管アシドーシスを呈することと、V1a 受容体発現を低下させた介在細胞ではミネラルコルチコイド作用が減弱することを明らかにしており、これらの結果から、ADH が介在細胞の管腔側 V1a 受容体を介して酸塩基平衡を制御する可能性が推定される。

ミネラルコルチコイドは集合管において  $Na^+$  再吸収と  $K^+/H^+$  排泄を促進することにより、低カリウム血症と代謝性アルカローシスを伴う細胞外液量の貯留をきたすことが知られているが、集合管における  $K^+$  と  $H^+$  代謝に関する新たな知見も報告された<sup>24)</sup>。この報告では、 $H^+-K^+$  ATPase の  $HK\alpha_2$  サブユニットをノックアウトすることにより  $H^+$  貯留と  $Na^+/K^+$  排泄傾向が認められることと、ミネラルコ

ルチコイドが皮質集合管介在細胞における  $\text{HK}\alpha_2$  サブユニットの発現を mRNA レベルで増加させ、 $\text{H}^+ - \text{K}^+$  ATPase の発現促進因子として機能することが示された。さらに、経口  $\text{K}^+$  負荷がこのミネラルルチコイドによる  $\text{HK}\alpha_2$  サブユニットの発現増加を抑制することも明らかにし、 $\text{H}^+ - \text{K}^+$  ATPase が集合管における電解質制御を担う分子である可能性が示された。

## まとめ

昨年1年間での水電解質関連の進展を簡単にレビューした。大きな進展は認めなかったが、腎臓を中心とした電解質制御に関与する臓器における電解質代謝の理解が深まったと思われる。今後も更なる研究の進展により電解質制御の理解が深まることが期待される。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

## 文 献

- Gross PA, Wagner A, Decaux G. Vaptans are not the mainstay of treatment in hyponatremia : perhaps not yet. *Kidney Int* 2011 ; 80 : 594-600.
- Higashihara E, Torres VE, Chapman AB, Grantham JJ, Bae K, Watnick TJ, Horie S, Nutahara K, Ouyang J, Krasa HB, Czerwiec FS. Tolvaptan in autosomal dominant polycystic kidney disease : three years' experience. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011 ; 6 : 2499-2507.
- Irazabal MV, Torres VE, Hogan MC, Glockner J, King BF, Ofstie TG, Krasa HB, Ouyang J, Czerwiec FS. Short-term effects of tolvaptan on renal function and volume in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 2011 ; 80 : 295-301.
- Bouley R, Lu HA, Nunes P, Da Silva N, McLaughlin M, Chen Y, Brown D. Calcitonin has a vasopressin-like effect on aquaporin-2 trafficking and urinary concentration. *J Am Soc Nephrol* 2011 ; 22 : 59-72.
- Blanchard A, Frank M, Wuerzner G, Peyrard S, Bankir L, Jeunemaitre X, Azizi M. Antinatriuretic effect of vasopressin in humans is amiloride sensitive, thus ENaC dependent. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011 ; 6 : 753-759.
- Christensen BM, Zuber AM, Loffing J, Stehle JC, Deen PM, Rossier BC, Hummler E.  $\alpha\text{ENaC}$ -mediated lithium absorption promotes nephrogenic diabetes insipidus. *J Am Soc Nephrol* 2011 ; 22 : 253-261.
- Frieden TR, Berwick DM. The "Million Hearts" initiative -- preventing heart attacks and strokes. *N Engl J Med* 2011 ; 365 : e27.
- Heidenreich PA, Trogon JG, Khavjou OA, Butler J, Dracup K, Ezekowitz MD, Finkelstein EA, Hong Y, Johnston SC, Khera A, Lloyd-Jones DM, Nelson SA, Nichol G, Orenstein D, Wilson PW, Woo YJ. Forecasting the future of cardiovascular disease in the United States : a policy statement from the American Heart Association. *Circulation* 2011 ; 123 : 933-944.
- Chawla A, Sterns RH, Nigwekar SU, Cappuccio JD. Mortality and serum sodium : do patients die from or with hyponatremia? *Clin J Am Soc Nephrol* 2011 ; 6 : 960-965.
- Weiss J, Pyrski M, Jacobi E, Bufe B, Willnecker V, Schick B, Zizzari P, Gossage SJ, Greer CA, Leinders-Zufall T, Woods CG, Wood JN, Zufall F. Loss-of-function mutations in sodium channel Nav1.7 cause anosmia. *Nature* 2011 ; 472 : 186-190.
- Payandeh J, Scheuer T, Zheng N, Catterall WA. The crystal structure of a voltage-gated sodium channel. *Nature* 2011 ; 475 : 353-358.
- Dimke H, San-Cristobal P, de Graaf M, Lenders JW, Deinum J, Hoenderop JG, Bindels RJ.  $\gamma$ -Adducin stimulates the thiazide-sensitive NaCl cotransporter. *J Am Soc Nephrol* 2011 ; 22 : 508-517.
- Hansen SB, Tao X, MacKinnon R. Structural basis of PIP2 activation of the classical inward rectifier  $\text{K}^+$  channel Kir2.2. *Nature* 2011 ; 477 : 495-498.
- Cao Y, Jin X, Huang H, Derebe MG, Levin EJ, Kabaleeswaran V, Pan Y, Punta M, Love J, Weng J, Quick M, Ye S, Kloss B, Bruni R, Martinez-Hackert E, Hendrickson WA, Rost B, Javitch JA, Rajashankar KR, Jiang Y, Zhou M. Crystal structure of a potassium ion transporter, TrkH. *Nature* 2011 ; 471 : 336-340.
- Elabida B, Edwards A, Salhi A, Azroyan A, Fodstad H, Mene-ton P, Doucet A, Bloch-Faure M, Crambert G. Chronic potassium depletion increases adrenal progesterone production that is necessary for efficient renal retention of potassium. *Kidney Int* 2011 ; 80 : 256-262.
- Cheng CJ, Huang CL. Activation of PI3-kinase stimulates endocytosis of ROMK via Akt1/SGK1-dependent phosphorylation of WNK1. *J Am Soc Nephrol* 2011 ; 22 : 460-471.
- Lin DH, Yue P, Pan C, Sun P, Wang WH. MicroRNA 802 stimulates ROMK channels by suppressing caveolin-1. *J Am Soc Nephrol* 2011 ; 22 : 1087-1098.
- Schlingmann KP, Kaufmann M, Weber S, Irwin A, Goos C, John U, Misselwitz J, Klaus G, Kuwertz-Broking E, Fehrenbach H, Wingen AM, Guran T, Hoenderop JG, Bindels RJ, Prosser DE, Jones G, Konrad M. Mutations in CYP24A1 and idiopathic infantile hypercalcemia. *N Engl J Med* 2011 ; 365 : 410-421.
- Kho C, Lee A, Jeong D, Oh JG, Chaanine AH, Kizana E, Park WJ, Hajjar RJ. SUMO1-dependent modulation of SERCA2a in heart failure. *Nature* 2011 ; 477 : 601-605.
- Li FY, Chaigne-Delalande B, Kanellopoulou C, Davis JC, Matthews HF, Douek DC, Cohen JI, Uzel G, Su HC, Lenardo MJ. Second messenger role for  $\text{Mg}^{2+}$  revealed by human T-cell

- immunodeficiency. *Nature* 2011 ; 475 : 471-476.
21. Kandula P, Dobre M, Schold JD, Schreiber MJ Jr, Mehrotra R, Navaneethan SD. Vitamin D supplementation in chronic kidney disease : a systematic review and meta-analysis of observational studies and randomized controlled trials. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011 ; 6 : 50-62.
  22. Maxmen A. Nutrition advice : the vitamin D-lemma. *Nature* 2011 ; 475 : 23-25.
  23. Izumi Y, Hori K, Nakayama Y, Kimura M, Hasuike Y, Nanami M, Kohda Y, Otaki Y, Kuragano T, Obinata M, Kawahara K, Tanoue A, Tomita K, Nakanishi T, Nonoguchi H. Aldosterone requires vasopressin V1a receptors on intercalated cells to mediate acid-base homeostasis. *J Am Soc Nephrol* 2011 ; 22 : 673-680.
  24. Greenlee MM, Lynch IJ, Gumz ML, Cain BD, Wingo CS. Mineralocorticoids stimulate the activity and expression of renal H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPases. *J Am Soc Nephrol* 2011 ; 22 : 49-58.