

魚類の体液調節のしくみ —海水環境への適応機構—

竹井 祥郎

東京大学大気海洋研究所・生理学分野・教授

はじめに

約 38 億年前の原始の海で生まれた生命は、その後長い年月をかけて現在の多様な生物へと進化を遂げた。2009 年に行われた本シンポジウム「塩と生物」において、自治医科大学名誉教授の今井正先生は、その進化の歴史を腎臓の形態と機能の進化を中心に詳しく解説されている。今井先生は、医学者としてヒトの研究から体液調節機構の進化に興味をもたれ、その広い視野には目を瞠るものがある。一方私は、動物学を専門として、サカナの研究からヒトにも興味を拡げ、水生から陸生への進化にともなう体液調節機構の進化について研究を続けている⁽¹⁾。そこで本稿では、生物学者としての視点を強調しながら、海水という高い塩分環境における体液調節機構について、魚類における研究を中心として解説したい。

1. 海水環境への適応戦略

生命の母なる海は、地球のホメオスタシスを担う安定した環境として、生命にとって棲みやすい環境であるといえる。しかし、海水のもつ高い塩分(イオン)濃度と浸透圧は、海洋生物に脱水に対処するための体液調節という試練を与えている。海水の成分は年月とともに次第に変化を遂げ、原始の海水の成分から次第に変化してきた⁽²⁾。表1に海水に含まれる主要な1価イオンと2価イオンの組成を示す。海に棲息する多くの無脊椎動物は、海水のイオン濃度をそのまま体液(細胞外液)として用いている。そのため、海水中でも浸透圧により脱水されることはない。しかし、詳しく調べると Na^+ や Cl^- などの1価イオン濃度はほぼ同じであるが、 Mg^{2+} 、 Ca^{2+} 、 SO_4^{2-}

などの2価イオンを低く抑えている。恐らく過剰な2価イオンは、1価イオンよりも酵素活性などに影響を与えるのであろう。一方脊椎動物は、3つの異なる戦略で海水に適応している(図1)。




第1の戦略は、最も原始的な脊椎動物で、顎をもたない無顎類に属するヌタウナギのみがとっている戦略で、無脊椎動物と同様に2価イオンのみを低く抑えた海水組成を細胞外液として用いている(表1)。第2の戦略は、 Na^+ や Cl^- などの1価イオンを半分に抑える一方、尿素を血液中に蓄えて(〜350 ミリモル)、体液浸透圧を海水レベルまで上昇させることにより脱水から免れる方法である。サメやエイなどの軟骨魚類と肉鰭をもつ硬骨魚類(肉鰭類)であるシーラカンス(ヒトを含む四肢動物の祖先)がこの戦略をとっている。また、海でも生きることができる唯一の両生類であるカニクイガエルもこの方法を用いている。尿毒症など尿素の害を知る医学者は、これらの動物がなぜこれほど高濃度の尿素を蓄えても生きていられるのか不思議に思うであろう。これまでの研究により、体液中に蓄えるメチルアミン類が、尿素の害を中和していることがわかっている⁽³⁾。

第3の戦略は、体液イオン濃度と浸透圧を、海水の約3分の1である300ミリオスモル程度に下げる方法である。この方法は、全ての海産四肢動物(哺乳類、鳥類、爬虫類)および肉鰭ではない条鰭をもつ海水魚(条鰭類、特に真骨類)が採用している。ここで注意しなければならないことは、主要なイオンである Na^+ や Cl^- などの1価イオンは3分の1であるが、 Mg^{2+} や SO_4^{2-} などの2価イオンは数十分の一に下げられていることである(表1)。第1、第2の戦略をとる円口類、軟骨魚類、肉鰭類に比べ、第

3の戦略をとる条鰭類はるかに現世で繁栄していることから、陸上動物と同様に体液中の1価イオン、あるいは浸透圧を海水の約3分の1に保つことが、脊椎動物が海洋環境で生存するうえで有利であることは明らかである。とりわけ、真骨類は海で多様化を遂げ、全ての脊

椎動物の半分以上の種数を誇っている⁽⁴⁾。細胞外液のイオン組成をこの濃度に保つことが、生物が生きる上でどのような生理的な意味があるかを明らかにすることが重要であろう。

表1. 海水と海水魚の血漿イオン濃度

動物	Na ⁺ Cl ⁻ K ⁺ Ca ²⁺ Mg ²⁺ SO ₄ ²⁻ Urea							浸透圧 (ミリオスモル)	
	(ミリモル)								
環境海水	450	524	9	10	53	27	0	1029	
ヌタウナギ 	485	508	10	6	26	18	3	1034	
ドチザメ 	247	221	8	3	5	2	342	1030	
ウナギ 	海水	175	155	3	2	3	1	3	377
	淡水	150	105	3	2	2	0	2	328

1. イオン、浸透圧順応型

血漿イオン濃度が海水とほぼ同じ

円口類



2. イオン調節・浸透圧順応型

血漿イオン濃度は海水より低い
が尿素を蓄え浸透圧は海水とほぼ同じ

軟骨魚類、シーラカンス



3. イオン、浸透圧調節型

血漿イオン濃度と浸透圧が海水の
約3分の1

真骨類、爬虫類、鳥類、哺乳類



図1. 浸透圧から見たさまざまな海への適応戦略

2. 真骨魚類における体液調節の仕組み

それでは、海産の真骨魚類はどのようにして海水のもつ高い浸透圧環境で脱水から免れているのだろうか。それを知るためには、淡水と海水双方で生存することができるウナギやサケなどの広塩性魚を用いて、淡水から海水に移すと調節機構がどのように変化するかを知ることが重要である⁽⁵⁾。魚類は、呼吸により水に溶けているわずかな酸素を鰓から摂取する必要があるため、鰓の表面積は極めて大きく(皮膚に覆われた体表面積の数十倍)、また効率よく酸素を摂取するため、海水は一層の上皮細胞を介して血液と接している。したがって、環境水と血漿の浸透圧差により水が上皮やその間隙を通過して移動しやすい。ウナギなどの真骨魚を淡水から海水に移行させても、体液のイオン濃度や浸透圧はそれほど変化しない(表1)。淡水中では、真骨魚は鰓から浸透圧的に侵入する水を塩分濃度が低い薄い尿として大量に排出するとともに、鰓から能動的にエネルギーを使って Na^+ や Cl^- などのイオンを吸収している。一方、海水中では体表から奪われる水を補うため盛んに海水を飲み、後述する機構を用いてイオンと共に水を吸収している。鰓から濃度勾配に従って侵入したり腸から吸収される過剰なイオンのうち、1価イオンは鰓に発達するミトコンドリアが詰まった塩類細胞(最近では *chloride cell* や

mitochondria-rich cell ではなく *ionocyte* と呼ばれるようになった)で、ATP のエネルギーを使って濃縮して排出している。一方、2価イオンは後述する機構を用いて腎臓で濃縮して排出している。図2に、海水における真骨魚の水とイオンのホメオスタシスを保つ仕組みを示す。

3. 鰓における1価イオンの排出機構

尿素を用いた体液調節を獲得した硬骨魚類の肉鰭類や軟骨魚類は、4億年以上前の古生代のデボン紀にはすでに海へと進出していたことが化石の記録によりわかっている⁽⁶⁾。一方、真骨魚類が海へと進出できたのはせいぜい1億5千万年前の中生代のジュラ紀であるといわれている。しかし、尿素なしに細胞外液のイオン濃度を下げることにより自由度を得た真骨魚類は海洋で大きく繁栄し、現世で最大の種数と生物量をもつ脊椎動物のグループとなった。海水での生存を可能にさせたのは、鰓に塩類細胞をもつようになったためである。

図3で示すように、塩類細胞の特徴は細胞質のほとんどを占めるミトコンドリアと、側・基底部(*basolateral*)の細胞膜が迷路のように入り組んでいることである。ミトコンドリアの電子伝達系で ATP を作り、広がった細胞膜に密に存在する Na^+ 、 K^+ -ATPase(NKA)で Na^+ イオンを細胞間隙に汲み出し、海水以上に細胞間隙で濃縮する。そ

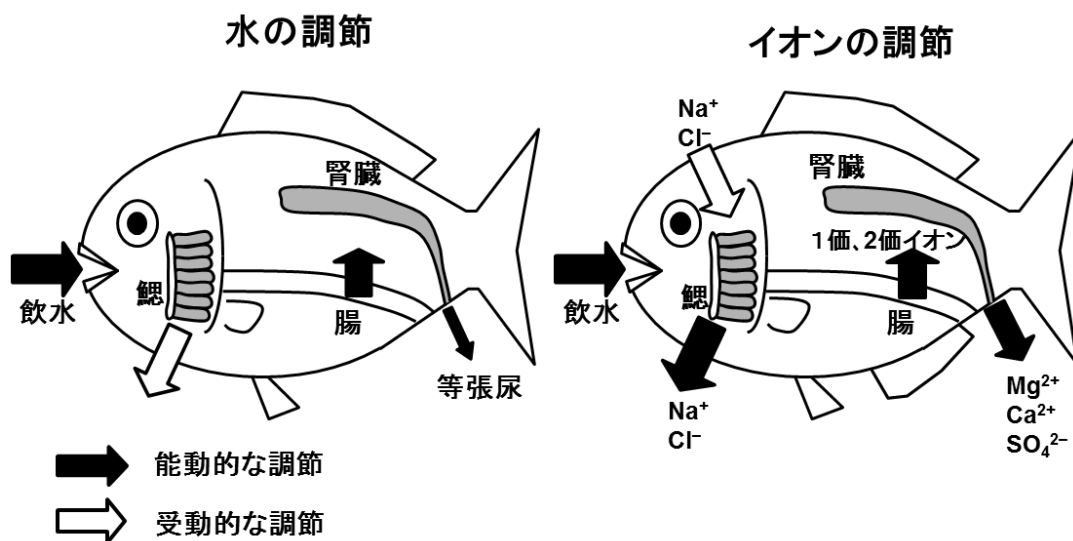


図2. 海水魚における個体レベルの水とイオンの調節

のため、 Na^+ を選択的に通す漏出性結合を介して、細胞間隙を通して濃度勾配に従って Na^+ が海水中に排出される。 NKA を恒常的に動かすために、側・基底膜に密に存在する K^+ チャネル(Kir5.1)により濃度勾配に従って盛んに K^+ イオンが細胞間隙に移動する。細胞間隙の高濃度の Na^+ は、 K^+ と共に1型 Na-K-2Cl 共輸送体(NKCC1)により、電位を変えずに2分子の Cl^- イオンを細胞質に濃縮する(図3)。 NKA は3分子の Na と2分子の K を交換するため、このポンプが働くと次第に細胞内のマイナス電位が大きくなる。そのため、細胞内に濃縮された Cl^- イオンが、頂部(apical)の細胞膜にある Cl^- チャネル(CFTR 型)を通して海水中に押し出される。多くの細胞では細胞内の Cl^- イオン濃度は10ミリモル程度で K^+ イオン濃度は150ミリモル程度である。塩類細胞の細胞質はミトコンドリアで詰まっており、また細胞膜は迷路のように細胞質に入り込んでいるため、まだ細胞に電極を刺して電位やイオン濃度を測定できた人はいないが、恐らく電位はマイナス数百ミリボルト、 Cl^- や K^+ イオン濃度は数百ミリモルに達すると予想している。この高い K^+ イオン濃度のため細胞間隙との濃度差は千倍近くになると予想され、細胞内の K^+ イオンは K^+ チャネルを通過して急速に細胞外に移動する。しかし、海水の Cl^- イオン

濃度は約500ミリモルなので、細胞内濃度がそれを超えることはまずなく、細胞内のマイナス電位により押し出されるのが排出の主要因であろう。このように、頂部の Cl^- チャネル、側・基底部の NKA 、 NKCC1 、 K^+ チャネル、および細胞質に密に存在するミトコンドリアが、 NaCl を濃縮して排出する上皮細胞のセットである。ウミドリの鼻腺(nasal gland)、ウミガメの涙腺(lacrimal gland)、サメやエイの直腸腺(rectal gland)などの塩類腺を構成する細胞も、この輸送体セットを使って NaCl を濃縮して排出している。

4. 腸における水の吸収機構

海水を飲むと消化管の内に体液の3倍の浸透圧をもつ水が入ってくるため、そのままでは消化管中に水を失うことになる。私たちヒトが海水を飲むと、浸透圧により水を管腔内に失うだけではなく、腎臓には海水程度まで NaCl を濃縮する能力がないため、腸から吸収される過剰な NaCl を排出するために尿量が増加し、さらに水を失う。また、ヒトの腸は2価イオンをほとんど吸収できないため、腸管内の浸透圧を減らすことができず下痢をする。それでは、海水魚はどのようにして飲んだ海水から水を得ているのだろうか⁽⁷⁾。ウナギを例に取って解説すると、

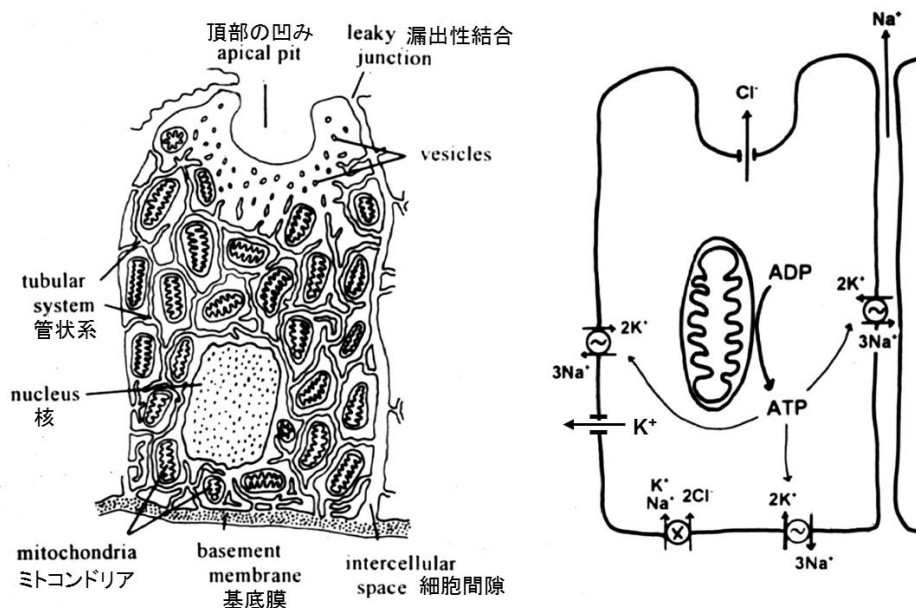


図3. 海水魚の塩類細胞の構造と機能

ウナギを海水に移すと1分以内に盛んな飲水が始まる。飲まれた海水はまず食道で Na^+ と Cl^- が選択的に吸収され、浸透圧が約半分になる(図4)。これを脱塩(desalting または desalination)とよぶ。食道は水をほとんど通さないため、水を失うことはない。現在この脱塩にどのような輸送体が関与しているのかを調べている。胃に入った希釈海水は、更に NaCl の吸収と水の添加により希釈され、腸に入る時には体液と等張である海水の約3分の1になっている。そこで NaCl と共に水が吸収される。

吸収に関与する主要な輸送体は腸の上皮細胞の頂部にある2型のNKCC(NKCC2)で、4分子のオスモライト(Na^+ , K^+ , 2Cl^-)の移動と並行して水チャネル(アキアポリン1型)を通して水が吸収される(図5)。NKCC2以外にも多くの輸送体が海水魚の腸に存在することが示唆されているが、腸の前後部による分布の差やそれらが異なるタイプの上皮細胞に存在するかなど、これから明らかにすべきことが多く残されている。

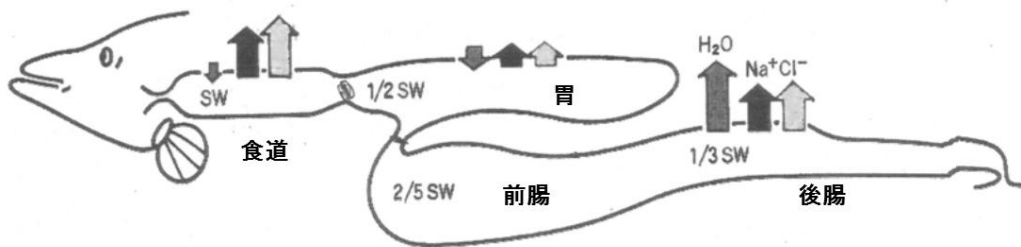


図4. ウナギの消化管における NaCl と水の吸収

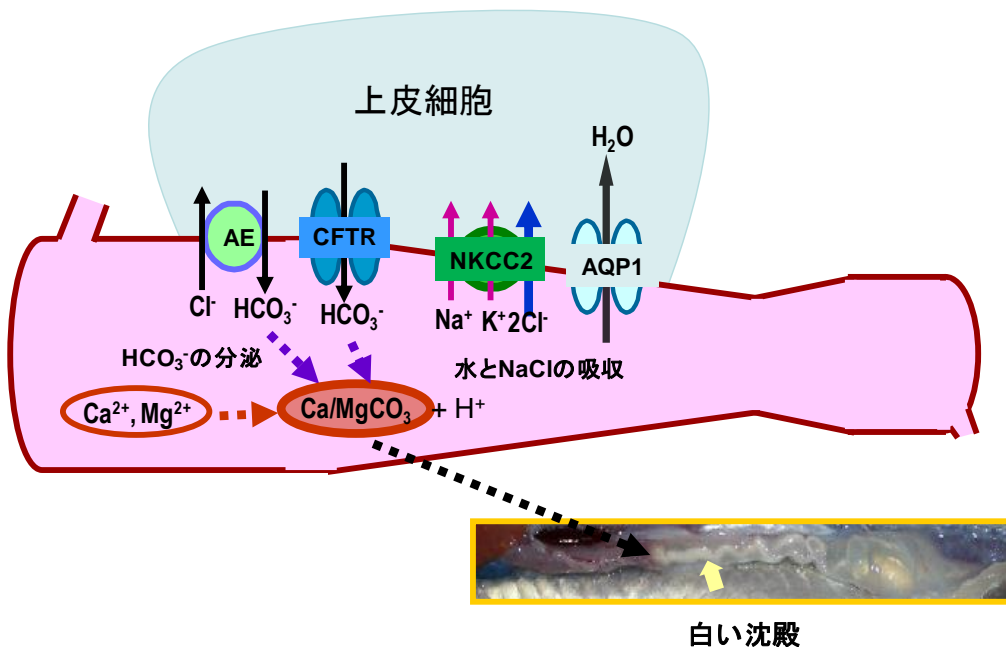


図5. ウナギの腸における重炭酸イオンの分泌と沈殿形成

表1にあるように、海水中には Na^+ や Cl^- などの1価イオンだけではなく比較的少量の2価イオン (Mg^{2+} , SO_4^{2-} , Ca^{2+}) が含まれる。特に Mg^{2+} は 50 ミリモル、 SO_4^{2-} は 30 ミリモルも含まれるため、腸において水が吸収されると次第に濃度が高くなり、水の吸収を抑制するようになる。ウナギの場合飲んだ海水の 90% 以上の水が吸収されるため、もしこれらの2価イオンが吸収されなかったら、1,000 ミリオスモル以上となり逆に腸管中に水を失ってしまう。そこで、海水魚は腸管中に HCO_3^- イオンを分泌して、 Ca/MgCO_3 (magnesian calcite) として沈殿させることにより、腸管内液の浸透圧を下げている (図5)。 Ca/MgCO_3 の沈殿量は海水魚のバイオマスを考えてと巨大な量となり、全海洋の炭素サイクルの 3~15% を占めると試算されている⁽⁸⁾。すなわち、海水魚は海洋による CO_2 の固定、ひいては地球温暖化の緩和に貢献している。 HCO_3^- の分泌に関与するイオン輸送体も明らかにされてきているが、それらの局在の差や種による違いなどについて今後さらに詳しい研究が必要である⁽⁷⁾。

5. 腎臓における2価イオンの排出機構

海水と海水魚の細胞外液中の Mg^+ や SO_4^{2-} 濃度を比較すると数十倍の違いがあるが、鰓や腸ではこれらのイオンはほとんど入ってこないといわれている。しかし、腸の最後端である直腸では、浸透圧を下げて水をさらに吸収するため、これら2価イオンも多少吸収されているようである。過剰に摂取されたこれら2価イオンは、腎臓

の近位尿細管において排出されるため、尿中のそれらイオン濃度は数百ミリモルに達する (表2)。面白いことに、海水ウナギの尿中の Na^+ 濃度は血漿より低く、海水魚にとって腎臓は Na^+ や Cl^- などの1価イオンの排出の場ではなく、2価イオンの排出の場であることがわかる。ウナギでは近位尿細管が2つのセグメントに分かれており、それぞれの部位で異なる輸送体により SO_4^{2-} が管腔中に分泌されることが明らかになった⁽⁹⁾。また、ウナギを淡水から海水に移行させると、近位尿細管にある SO_4^{2-} 輸送体が吸収型から分泌型へと変化するが、その引き金となるのは海水中の SO_4^{2-} イオンではなく Cl^- イオンであることがわかった⁽¹⁰⁾。 Cl^- が鰓にある Na-Cl 共輸送体により体内に入り、血漿中で増えた Cl^- イオンが引き金を引いているらしい。

おわりに

私たちは、海水と聞くとその塩辛さから高い NaCl 濃度をまずイメージする。海水魚の体液調節においても、これまで1価イオンである Na^+ や Cl^- の調節に焦点が当てられてきた。しかし、海水には高い濃度の2価イオンも含まれ、その調節が体液調節を含むホメオスタシスの維持に重要であることがわかってきた。今井先生の腎臓における NaCl の調節に関する素晴らしい総説のあとを受けて、多少専門的ではあるが魚類の体液調節について要点を概説した。

表2. 淡水ウナギと海水ウナギの尿の違い

Parameter	FW eel (n=6)	SW eel (n=8)	Plasma	Seawater
尿量 ($\mu\text{l/h}$)	1408.4 \pm 110.3	150.0 \pm 47.3	-	-
Na^+ 濃度 (mM)	54.2 \pm 6.2	80.3 \pm 4.2	156.3	470.3
Mg^{2+} 濃度 (mM)	0.34 \pm 0.12	116.1 \pm 23.3	1.2	54.5
Ca^{2+} 濃度 (mM)	0.30 \pm 0.05	31.2 \pm 6.4	1.9	10.5
SO_4^{2-} 濃度 (mM)	1.19 \pm 0.21	36.5 \pm 4.2	0.7	31.0

文献

- 1) Takei, Y. (2000). Comparative physiology of body fluid regulation in vertebrates with special reference to thirst regulation. *Jpn. J. Physiol.* 50: 171-186.
- 2) MaCallum, A. B. (1926). The paleochemistry of the body fluid and tissues. *Physiol. Rev.* 6: 316-357.
- 3) Yancey PH, Clark ME, Hand SC, Bowlus RD, and Somero GN: Living with water stress: Evolution of osmolyte systems. *Science* 217: 1214-1222, 1982
- 4) Nelson, J. S. (2006). *Fish of the World*. Fourth Edition. John Wiley & Sons, Inc. Hoboken, New Jersey.
- 5) 竹井祥郎、兵藤晋、井上広滋、長谷川早苗、李遠友、宮崎裕明、川越暁、塚田岳大、弓削進弥(2002)高浸透圧環境への適応機構。月刊海洋 29: 92-103.
- 6) Colbert, E. H., and Morales, M. (1991). *Evolution of the Vertebrates*. Fourth Edition. John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, New Jersey (「脊椎動物の進化」、田隅本生監訳、築地書館、1994)
- 7) Takei, Y., and Loretz, C. A. (2010). The gastrointestinal tract as an endocrine, paracrine and autocrine organ. In: *Fish Physiology Vol. 30: The Multifunctional Gut of Fish* (M. Grosell, A. P. Farrell, and C. J. Brauner eds.), Academic Press, San Diego, pp. 261-317
- 8) Wilson, R. W. et al. (2009). Contribution of fish to the marine inorganic carbon cycle. *Science* 323: 359-362
- 9) Watanabe, T., and Takei, Y. (2011). Molecular physiology and functional morphology of sulfate excretion by the kidney of seawater-adapted eels. *J. Exp. Biol.* 214: 1783-1790.
- 10) Watanabe, T., and Takei, Y. (2011) Environmental

factors responsible for switching of the SO_4^{2-} excretory system in the kidney of seawater eels. *Am. J. Physiol.* 301: R402-R411.

講演者略歴

1951年生まれ。1979年東京大学大学院理学系研究科博士(理学)課程修了、同年北里大学医学部助手。1982年テネシー大学医学部客員研究員。1989年北里大学医学部専任講師。1992年東京大学海洋研究所助教授を経て、1998年から同研究所教授。2010年から同大学大気海洋研究所教授・生命システム研究系長となり現在に至っている。

日本動物学会理事、日本比較内分泌学会幹事、日本神経内分泌学会評議員。

2002年および2006年に Zoological Science Award、2008年に日本動物学会賞を受賞。

著書

- 1) 竹井祥郎(2005)。「海洋生物の機能ー生命は海にどう適応しているか」海洋生命系のダイナミクス2巻、竹井祥郎編、東海大学出版会
- 2) 竹井祥郎(2005)。海は不思議の玉手箱。「16歳からの東大冒険講座1 記号と分化／生命編」培風館、東京。pp. 141-163.
- 3) 竹井祥郎(2007)。恒常性(ホメオスタシス)とホルモン。「内分泌現象と生命活動」シリーズ21世紀の動物科学10巻、日本動物学会監修、長濱嘉孝・井口泰泉編、培風館、東京。176-209.
- 4) 竹井祥郎(2008)。魚類の水代謝。「からだと水の事典」。佐々木成、石橋賢一編、朝倉書店。東京。100-106.