

身体の水と塩の調節機構と健康

佐々木 成

東京医科歯科大学名誉教授

1. みずみずしい体のしくみ

我々の体の 6 割は水でできている。これは生命が原始の海で誕生したことからの必然であり、逆に水なくして生命は誕生しなかったに違いない。水の優れた特性の 1 つとして、多くの物質、例えば塩類、糖、蛋白質、DNA、ガスなどが溶け込める性質があり、生命の誕生の孵卵器になったと考えられている。そして水の役割は今も受け継がれており、日々体内での生命活動に働いている。

1.1 細胞外液の組成

体の中の水は細胞内の水と、細胞外の水に区分され、約 2:1 であり、細胞外に存在する水は比較的少ない(図 1)。しかし、この細胞外液は体中に行き渡っており、個々の細胞を取り囲み、酸素・二酸化炭素、栄養素・老廃産物を運搬して、細胞の活動を維持している。細胞外液は基本的に薄い塩水であり、0.9%の食塩水に相当し、1 リットルの水に 9 g の食塩 NaCl (小匙 2 杯弱) が溶けた液である。他にカリウム、カルシウムや重炭酸が含まれて

いる。この細胞外液の組成は生命が誕生した頃の太古の海水の組成と同じと考えられており、体内に残る生命誕生の記憶である。その後海水は蒸発により塩分濃度が濃くなり、現在は約 3.5%の食塩水になっており、飲用すると体内のナトリウム濃度は上がってしまう。

1.2 細胞外液の保持

生物が太古の海に棲息していた時は、外部の海水と細胞外液は同じ組成で自由に行き来してなんの問題も無かった。しかし、生物が陸生になった時に水と塩を体内に保持する必要が生まれた。しかも生命活動を保つために細胞外液の組成は同じに保つ必要がある。この目的の為に体の外側を上皮(皮膚)で覆って喪失を防ぎ、口渇中枢により水を摂取し、塩分に対する味覚嗜好で塩分摂取を調節してきた。また腎臓を発達させ水と塩の尿への排泄を別々に調節する機構を作り上げ、細胞外液の量と質(塩分濃度)の恒常性を保つことに成功している。

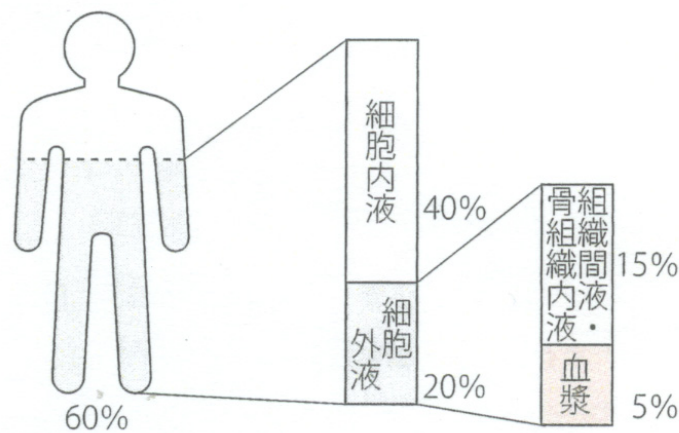


図 1 体内の水分量の分布

細胞外液は間質組織や血漿に分布し、その量は体重の 20%に相当する。

1.3 細胞外液の塩分濃度の維持

細胞外液の主要成分は、陽イオンでは圧倒的にナトリウムであり、陰イオンではクロールが主体で重炭酸が若干存在する。つまり、食塩(塩化ナトリウム)が主体で他に重曹(重炭酸ナトリウム)が食塩の1/4程度含まれた薄い水溶液が細胞外液である。それでは体はこの細胞外液の塩分濃度をどのように感知し、調節しているのだろうか。一番ありそうな考え方は、ナトリウム濃度を感知して腎臓でのナトリウム排泄量を変えて調節するというものだろう。しかし実際は、細胞外液の浸透圧を感知し、浸透圧を一定に保つように働いている。浸透圧はおおよそ電解質の総和に等しく、また細胞外液の主要な陽イオンはナトリウムなので、浸透圧が一定に保たれば、ナトリウムも一定になる。

体の細胞外液の浸透圧は $280 \pm 5 \text{ mOsm/kg H}_2\text{O}$ と誤差2%以内に精密にコントロールされている。この調節の主役はバソプレシンである。血液浸透圧の変化は脳の浸透圧を感受する神経細胞によって感受される(図2)。この細胞は前視床下部の終板器官や脳弓下器官に存在し、高浸透圧に晒された時に活動電位の活性化を起こし、そのシグナルがバソプレシン産生細胞へ神経伝達される。その結果、下垂体後葉に位置するバソプレシン産生細胞の軸索終末部よりバソプレシンが開口放出される¹⁾。

血液浸透圧が $280 \text{ mOsm/kg H}_2\text{O}$ 以上に上昇すると

バソプレシン血中濃度が上昇する(図3)。僅か1%の血液浸透圧の上昇によりバソプレシン分泌が刺激され、その結果血中バソプレシンは素早く数分以内に上昇し、10分以内に体内に行き渡る。バソプレシンの半減期は30分以内であり、このため血液浸透圧の情報は素早く刻々とバソプレシンを介して腎臓へ伝えられることになる。バソプレシン濃度の変化に応じて尿濃縮は変化し(図3)²⁾、体内への水保持が調節され細胞外液の塩分濃度が維持される。

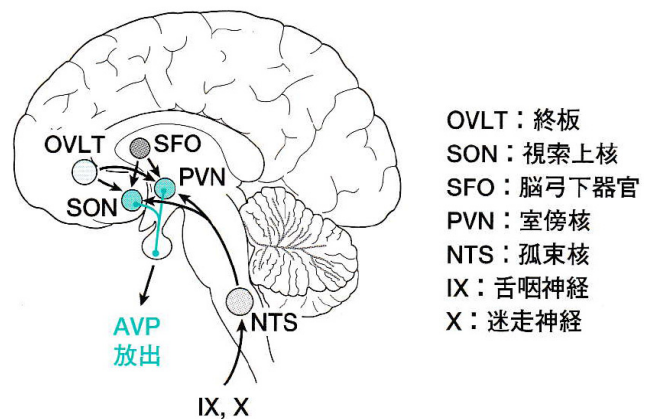


図2 脳下垂体からのバソプレシン(AVP)分泌
血液浸透圧は脳内の浸透圧感受性細胞(OVLT, SFO)で感受され、その情報がバソプレシン産生細胞(SON, PVN)に伝えられる。循環系からの圧・容積のシグナルは神経系を通じてバソプレシン分泌を調節する。

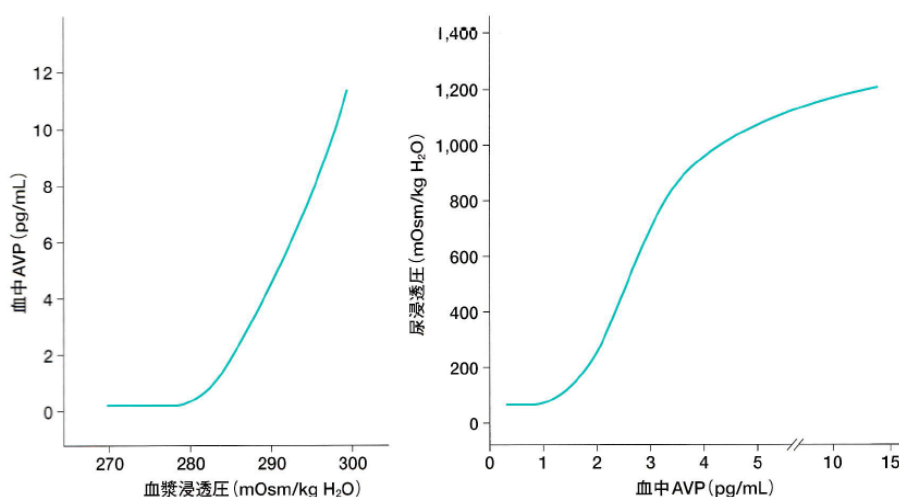


図3 血漿浸透圧、バソプレシン、尿浸透圧の関連

血漿浸透が上昇するとバソプレシンは上昇し(左図)、バソプレシンが上昇すると直ちに尿浸透が上昇する。文献 2、Robertson GL, et al: J Clin Invest 52:2340-52, 1973 のデータに基づく。

1. 4 細胞外液量の維持

一方、細胞外液の量はどのようにして保たれているのだろうか。ここで大きな働きをするのが、レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系である。その仕組みは、例えば塩分摂取不足で細胞外液量(正確には、有効循環血液量)が減ると、血圧は低下し、腎臓の糸球体毛細血管の圧の低下、そして糸球体濾過量の低下が起こる。この変化に対応して、腎臓でのレニン産生は刺激され、レニンはアンジオテンシンを介して副腎でのアルドステロン産生を増加させる。アルドステロンは腎臓の遠位尿細管と集合管に働いてナトリウムの再吸収を増し、結果として細胞外液量が補正される。また循環系に存在する圧や容積の受容体シグナルが脳の延髄に入り、ここからの神経刺激によって腎臓が制御される系も働いている。

2. 水と塩の調節の乱れ

細胞外液の水と塩分は色々な疾患でその調節が障害されている。塩分が体内で過剰となると細胞外液量、血液量が増し高血圧となる。この場合、水は塩分に連動して同じように増えるので、塩分濃度は変わらない。一方、体内で水が塩分に比して多く貯留すると、全身の間質組織に水が溜まり浮腫と呼ばれる状態となる。血液の塩分濃度は低目となり、低ナトリウム血症となる。低ナトリウム血症の程度が強いと転倒や意識障害³⁾、生命予後の悪化につながる⁴⁾。このような調節の乱れを生じている疾患での最近のトピックスを2つ解説する。

2. 1 食塩感受性高血圧

血圧は動脈の壁の緊張(抵抗)とそこを流れる血液の量で決定される。末梢まで血液を有効に届けるためには、動脈系の抵抗が高い場合、例えば動脈硬化が強い場合は血圧を上げる必要がある。一方、食塩摂取が多い、あるいは腎臓でナトリウムの再吸収が多くて、体液が増加した場合には血管壁の拡張に限度があるので血圧は上昇する。前者を血管依存性、後者を容量依存性の高血圧と言うこともある。多くの高血圧患者ではこの双方の因子が発症に寄与していると考えられている。

容量依存性の高血圧においては、摂取する食塩量に応じて血圧が変動することが予想される。これが食塩感受性高血圧である⁵⁾。それではどのように臨床的に診断するか⁶⁾。1つの方法としては、例えば低塩食を1週

間続け、ついで高塩食を1週間続け、高塩食の期間において血圧が10%以上上昇したら食塩感受性と診断する。しかし、食塩負荷の方法や程度、期間は研究者によって異なっていることが多く、一定の方法は確立していない。また、食塩感受性に人種差があることも知られており、食塩感受性高血圧患者の頻度についての報告はばらつきがある。日本人では高血圧患者のおよそ40%程度と推定されている。この患者群では食事における塩分制限は降圧に効果的である。

食塩感受性高血圧の原因をさらに詳しく調べるためには、遺伝的に食塩感受性の高血圧になっている患者の原因遺伝子を調べることは大きな手掛かりとなる。偽性低アルドステロン症 II 型(PHAI, 別名 Gordon 症候群)と呼ばれる稀な遺伝疾患がある。本疾患は食塩感受性高血圧、高 K 血症、サイアザイド感受性を特徴としている。その原因として遠位尿細管に存在する NaCl 共輸送体(NCC)の遺伝子変異が原因として想定されていた。遠位尿細管では糸球体濾過されたナトリウムの約7%がNCCを通じて再吸収される(図4)。しかし近年の遺伝子解析技術の進歩により判明した原因遺伝子は WNK1、WNK4、KLHL3、CUL3 であり、NCC ではなかった^{7, 8)}。

この4つの原因遺伝子にコードされている蛋白がどのようにしてナトリウム再吸収、そして高血圧に結びついているかは興味の集まる所である。激しい研究が世界的に展開された。その結果をまとめると(図5)、リン酸化酵素の WNK1 と WNK4 は、同じくリン酸化酵素である OSR1/SPAK を介して NCC を活性化させ、膜表面の発現量を増加させる⁹⁾。一方、WNK4 自身はユビキチン化され、分解される。KLHL3 と CUL3 は複合体を形成し、ユビキチン転移酵素(ユビキチンリガーゼ(E3))として働き、ユビキチン化の基質認識を司っていることが判明した¹⁰⁾。つまり、機能を亢進させる WNK1 と WNK4 の遺伝子変異により NCC は活性化され、KLHL3 の CUL3 の機能喪失性の変異により NCC は高活性化状態を保つことになる¹¹⁾。この一連のシグナル伝達系のどこかの因子が他の人より過剰に反応するならば、食塩感受性高血圧となることが推察される。これらの研究は手掛かりの無かった NCC の細胞内動態、調節系を明らかにした点で画期的である。新しい調節系は降圧薬開発のターゲ

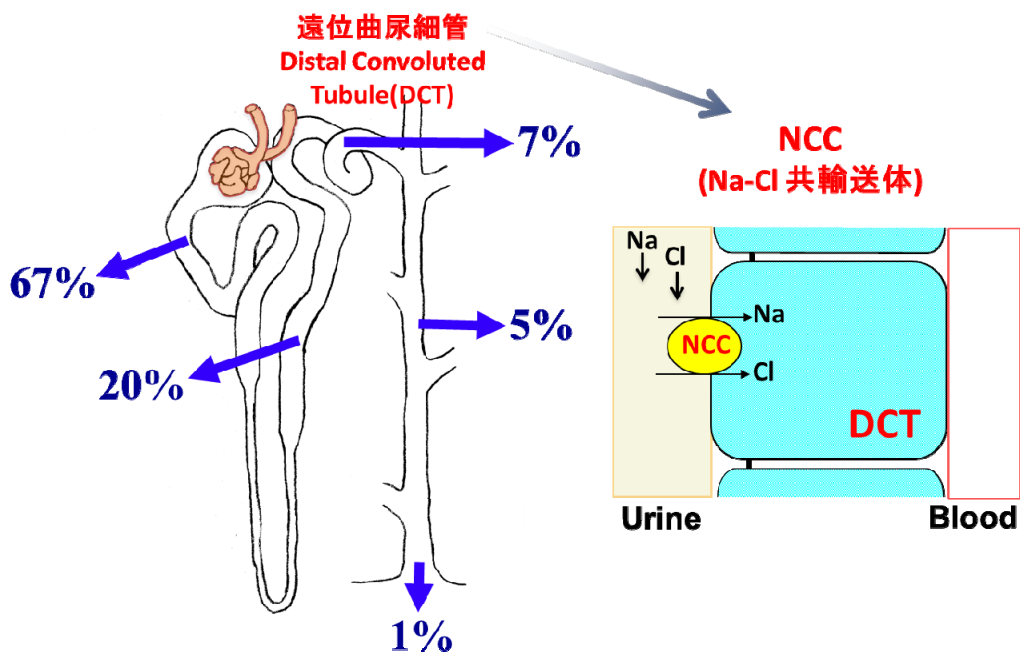


図 4 尿細管部位での Na 再吸収

糸球体濾過量の何パーセントがネフロンセグメントで再吸収されるかを示した。遠位曲尿細管では Na-Cl 共輸送体 (NCC) によって 7%が再吸収される。

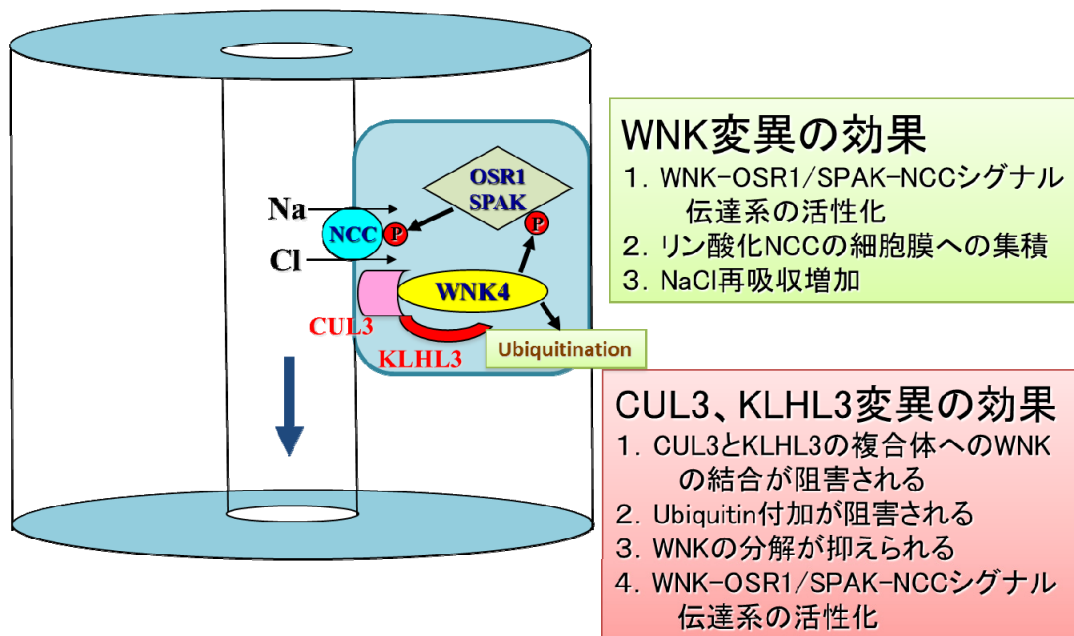


図 5 偽性低アルドステロン症 II 型 (PHAII) の病態メカニズム

WNK の変異は gain-of-function であり、OSR1/SPAK の活性化を介して NCC が活性化される。CUL3 と KLHL3 変異は loss-of-function であり、WNK のユビキチン化が押さえられる。

ットにもなる¹²⁾。

2.2 浮腫性疾患とバプタン

腎臓で水を保持する力は尿濃縮力と呼ばれ、腎集合管で水を再吸収されることによって行われる。図 6 に示すように、集合管の主細胞の管腔膜とその直下の細胞内小胞膜上に AQP2 水チャネル(AQP2)が存在し、側底膜にはバソプレシン 2 受容体(V2R)が存在する。バソプレシンは V2R に結合し、cAMP 系を介して AQP2 をリン酸化させる。その結果 AQP2 は管腔膜へ移動し、管腔膜上の AQP2 分子の数が増加し水透過性は著しく亢進する(数十倍)。AQP2 は水だけを通過させるチャネル蛋白であり、水は細胞内へ流入し、側低膜を別の水チャネルである AQP3 と AQP4 を通じて出て行き、水再吸収が行われる¹⁾。この水の再吸収はナトリウムとは切り離されて行われるので、大量に再吸収されると体内の塩分は薄くなり低ナトリウム血症となる。

全身に浮腫を認める疾患において低 Na 血症を認めることはしばしばである。例としてはうっ血性心不全と肝硬変がある。これらの病態では体内の水分量は増加しているにもかかわらず有効循環血液量が減少し、この情報が心房、大動脈弓、頸動脈洞などに存在する圧受容

器や容量受容器で感知され、神経系を通じて延髄の孤束核に伝達される。そしてここより様々な経路を経てシグナルがバソプレシン産生細胞に伝えられバソプレシンの分泌が亢進する(図 2)。その結果、水貯留が Na 貯留を上回り体液量増加型の希釈性低 Na 血症となる¹³⁾。

この病態の治療を考えると2つの可能性がある。1つは AQP2 を阻害して水再吸収を止めることであり、2つ目はバソプレシンが集合管細胞に働かないようにすることである。現在実用化されているのは、後者の方であり V2R にバソプレシンが結合するのを抑える薬剤が日本で開発された¹⁴⁾。この薬はバプタン(vaptan)と総称され、いずれも水利尿効果が認められている(表 1)。この中でトルバプタン(tolvaptan)は我が国では、他の利尿薬で効果不十分な心不全・肝硬変における体液貯留に対して臨床使用が認可されている。欧米では原因を問わず低ナトリウム血症に対して使用が認められている。バプタンは従来の利尿薬と異なり、塩分の排泄を伴うことなく水排泄を増すという水利尿剤であり、浮腫の治療に新しい選択肢を増やしている¹⁵⁾。水が相対的に過剰に溜まる浮腫状態に対しては、適切に対応した治療薬と考えられる。

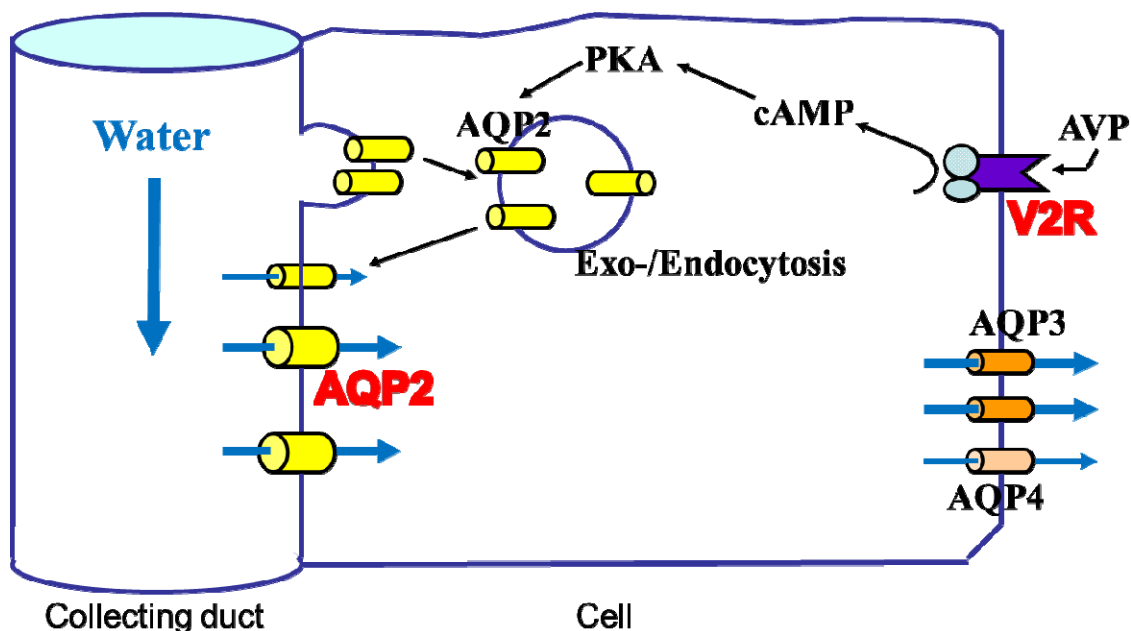


図 6 腎臓集合管での水輸送メカニズム

バソプレシンシグナルが受容体(V2R)を介して、最終効果器の AQP2 へ伝えられていく。

表 1 臨床使用されているバプタン(vaptan)

バソプレシン受容体拮抗薬は vaptan と総称され、臨床使用されているの現時点で3種である。

一般名	mozavaptan	tolvaptan	conivaptan
商品名	フィズリン ^R	サムスカ ^R	Vaprisol ^R
適応疾患	日本: SIADH に伴う 低 Na 血症	日本: 心不全・肝硬変に伴う体液貯留 多発性嚢胞腎 米国: 心不全、肝不全、SIADH に伴 う低 Na 血症 欧州: SIADH に伴う低 Na 血症	米国: 心不全、肝不全、SIADH に伴う低 Na 血症
投与経路	経口	経口	静注
選択性 (V1a/V2 受 容体)	10	29	0.15

文 献

- 1) Noda Y and Sasaki S: Regulation of Water Balance: Urine Concentration and Dilution. Diseases of the Kidney & Urinary Tract, Ninth Edition, pp.132-158, eds Coffman TM, Falk RJ, Molitoris BA, Neilson EG, Schrier RW. Lippincott Williams & Wilkins (2012).
- 2) Robertson GL, *et al*: Development and clinical application of a new method for the radioimmunoassay of arginine vasopressin in human plasma. *J Clin Invest* 52: 2340-52 (1973).
- 3) Renneboog B, *et al*: Mild chronic hyponatremia is associated with falls, unsteadiness, and attention deficits. *Am J Med* 119:71.e1-8 (2006).
- 4) Oren RM: *Am J Cardiol* 95:2B-7B (2005).
- 5) Kawasaki T, *et al*: The effect of high-sodium and low-sodium intakes on blood pressure and other related variables in human subjects with idiopathic hypertension. *Amer J Med* 64: 193-198 (1978).
- 6) Sullivan JM: Salt sensitivity. Definition, conception, methodology, and long-term issues. *Hypertension*. 17: 161-68 (1991)
- 7) Wilson FH, *et al*: Human hypertension caused by mutations in WNK kinases. *Science* 293: 1107-12 (2001).
- 8) Boyden LM, *et al*: Mutations in kelch-like 3 and cullin 3 cause hypertension and electrolyte abnormalities. *Nature* 482: 98-102 (2012).
- 9) Yang SS, *et al*: Molecular pathogenesis of pseudohypoaldosteronism type II: generation and analysis of a Wnk4 (D561A/+) knockin mouse model. *Cell Metab* 5: 331-44 (2007).
- 10) Wakabayashi M, *et al*: Impaired KLHL3-mediated ubiquitination of WNK4 causes human hypertension. *Cell Rep.* 3: 858-68 (2013).
- 11) Uchida S, Sohara E, Rai T, Sasaki S. Regulation of with-no-lysine kinase signaling by Kelch-like proteins. *Biol Cell.*; 106:45-56 (2014).
- 12) Mori T, *et al*. Chemical library screening for WNK signalling inhibitors using fluorescence correlation spectroscopy. *Biochem, J*, 455: 339-45 (2013).
- 13) Schrier RW. Body water homeostasis: clinical disorders of urinary dilution and concentration. *J Am Soc Nephrol*. 17: 1820-1832 (2006).
- 14) Yamamura Y *et al*. OPC-21268, an orally effective, nonpeptide vasopressin V1 receptor antagonist. *Science*. 252: 572-4 (1991)
- 15) Schrier RW *et al*. Tolvaptan, a selective oral vasopressin V2-receptor antagonist, for hyponatremia.

N Engl J Med. 355: 2099-112 (2006)

講演者略歴

1948 年生まれ。1974 年東京医科歯科大学大学医学部卒業。1979 年カリフォルニア大学留学。1982 年東京医科歯科大学医学部第二内科医員、1984 年同大学助手、1989 年同大学講師、1994 年同大学助教授。2002 年同大学大学院腎臓内科学教授、2008 年より同大学副学長を兼任、2014 年同大学を退任。東京医科歯科大学名誉教授。日本内科学会指導医・評議員、日本腎臓学会指導医・評議員・理事。

著書

- 1) 佐々木成 編集, 「みずみずしい体のしくみ」, クバプロ (2005).
- 2) 佐々木成 編集, 「水とアクアポリンの生物学」, 中山書店 (2008).
- 3) 佐々木成, 石橋賢一 編集, 「体と水の辞典」, 朝倉書店 (2008).
- 4) 佐々木成 編集, 「腎臓内科学」, 丸善出版 (2012).
- 5) Fushimi K, Uchida S, Hara Y, Hirata Y, Marumo F,

Sasaki S, Cloning and expression of apical membrane water channel of rat kidney collecting tubule. *Nature*, 361: 549-552 (1993).

- 6) Matsumura Y, Uchida S, Kondo Y, Miyazaki H, Ko SB, Hayama A, Morimoto T, Liu W, Arisawa M, Sasaki S, Marumo F. Overt nephrogenic diabetes insipidus in mice lacking the CLC-K1 chloride channel. *Nat Genet* 21: 95-98 (1999).
- 7) Yang SS, Morimoto T, Rai T, Chiga M, Sohara E, Ohno M, Uchida K, Lin SH, Moriguchi T, Shibuya H, Kondo Y, Sasaki S, Uchida S. Molecular pathogenesis of pseudohypoaldosteronism type II. *Cell Metab* 5: 331-344 (2007).
- 8) Sasaki S. Aquaporin 2: from its discovery to molecular structure and medical implications. *Mol Aspects Med* 33: 535-46 (2012).
- 9) Sasaki S, Chiga M, Kikuchi E, Rai T, Uchida S. Hereditary nephrogenic diabetes insipidus in Japanese patients: analysis of 78 families and report of 22 new mutations in AVPR2 and AQP2. *Clin Exp Nephrol* 17: 338-344 (2013).