

Title	腎近位尿細管に於けるクロール・イオンの再吸収機序に関する研究：生理的解析並びにその臨床応用
Author(s)	木村, 玄次郎
Citation	
Issue Date	
Text Version	none
URL	http://hdl.handle.net/11094/32527
DOI	
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/repo/ouka/all/>

氏名・(本籍)	木 村 玄次郎
学位の種類	医 学 博 士
学位記番号	第 4 6 9 3 号
学位授与の日付	昭 和 54 年 8 月 4 日
学位授与の要件	学位規則第 5 条第 2 項該当
学位論文題目	腎近位尿細管に於けるクロール・イオンの再吸収機序に関する研究 ——生理的解析並びにその臨床応用——
論文審査委員	(主査) 教 授 阿 部 裕 (副査) 教 授 中 馬 一 郎 教 授 園 田 孝 夫

論 文 内 容 の 要 旨

〔目 的〕

腎臓は内部環境(体液)の恒常性を維持するため、濾過-再吸収機構を発達させている。糸球体で濾過を受け、尿細管で再吸収されている物質のうち量的に最も多いのは、 Na^+ と Cl^- である。また再吸収の約80%は近位尿細管で行なわれている。しかし、近位尿細管に於ける Na^+ や Cl^- の再吸収機序については全く推測の域を脱していない。著者は Cl^- 感受性液体イオン交換膜微小電極及びラジオアイソトープ法を近位尿細管に応用し、クロール・イオンの再吸収機序を細胞膜レベルで解明しようと試みた。

〔方法ならびに成績〕

単離し Ringer で灌流したネクチュルス腎の近位尿細管細胞に Cl^- 感受性液体イオン交換膜微小電極を穿刺し、細胞内 Cl^- 活動度 $[\text{Cl}^-]$ を測定した。正常 Ringer 灌流下での細胞内 $[\text{Cl}^-]$ は24.5mMであった。糸球体に穿刺した微小ピペットを通して尿細管腔を様々な Cl^- 活動度の試験液で灌流し、そのときの膜電位及び細胞内 $[\text{Cl}^-]$ の動態を観察した。どの条件下でも尿細管腔から細胞内への電気化学的勾配に逆った Cl^- 転送が存在し、かつ細胞内 $[\text{Cl}^-]$ は管腔液 $[\text{Cl}^-]$ に対し Michaelis-Menten 型の飽和現象を示した。これらの事実は単なる受動拡散では説明できず、むしろ担体転送を示唆する。管腔液 $[\text{Cl}^-]$ を一定に保ち、腸イオンのみを置換し細胞内 $[\text{Cl}^-]$ を測定した。管腔液に Na^+ が存在すると Cl^- は細胞内に入るが、 K^+ 、 Li^+ 、 TMA^+ では Cl^- 転送は起こらない。この管腔側細胞膜 Cl^- 転送に対する Na^+ 特異性も担体転送を示唆し、 Cl^- は Na^+ と共役転送されている可能性が強い。近位尿細管腔に挿入した特殊軸電極から尿細管上皮に通電し、管腔側膜電位を変動させ、細胞内 $[\text{Cl}^-]$ に及ぼす膜電位の影響を観察

した。管腔側膜電位が60mV変動しても細胞内 $[Cl^-]$ は全く不変であった。このように管腔側細胞膜 Cl^- 転送は、電氣的に中性で不利な電氣的勾配の反発を招くことなく、有利な化学勾配に従って尿細管腔から細胞内へ行なわれている。管腔側細胞膜に於いて Cl^- は、 Na^+ と共役して電氣的に中性の三者複合体($Na, Cl^+,$ 担体)を形成し、二次性能動転送されている可能性が強い。

近位尿細管では細胞を通らないで、細胞間隙を通して再吸収される経路、即ち paracellular shunt pathway の役割も重要である。そこで $Na^{36}Cl$ 及び $TMA^{36}Cl$ の2種類のラジオアイソトープを用い近位尿細管に於ける Cl^- の再吸収を、細胞を介する経路 transcellular pathway と細胞を介しない経路 paracellular shunt pathway とに識別する方法を開発した。近位尿細管腔を $Na^{36}Cl$ 又は $TMA^{36}Cl$ で満たし、 ^{36}Cl の経時的減衰曲線を求めた。 Cl^- 電極法で得られた結食から、管腔液に Na^+ が存在しないと Cl^- は細胞内に入り得ないから、 $TMA^{36}Cl$ の減衰速度は paracellular shunt flux を、一方 $Na^{36}Cl$ は transcellular flux と paracellular shunt flux の和を反映するはずである。以上の解析から近位尿細管に於ける Cl^- 再吸収の $\frac{2}{3}$ は paracellular shunt pathway を、残りの $\frac{1}{3}$ は transcellular pathway を通って行なわれていることが明らかになった。尿細管周囲灌流液の陰イオンを置換して化学的に経上皮電位を変化させ、種々条件下で ^{36}Cl フラックスを測定した。上皮細胞層を介する電氣的牽引力と paracellular shunt flux との間には正比例関係が認められ、paracellular shunt pathway を介する Cl^- 転送は単純拡散であることが証明された。transcellular flux は電氣的牽引力とは全く関係なく一定で管腔側細胞膜に於ける Cl^- 転送が電氣的に中性であると云う Cl^- 電極法で得られた結果とよく一致した。

[総括]

近位尿細管に於ける Cl^- の再吸収は、細胞を通る transcellular pathway の他に、細胞を経ない paracellular shunt pathway でも営まれている。transcellular pathway を介する Cl^- 再吸収は全体の $\frac{1}{3}$ を占め、管腔側細胞膜 Cl^- 転送と単純拡散過程である尿細管周囲側細胞膜 Cl^- 転送とからなる。前者には担体が関与し、 Na^+ 依存性で、かつ電氣的に中性である。管腔液に Na^+ が存在しないと Cl^- の細胞内への取り込みは起らない。また負の管腔側膜電位に反発されることなく濃度勾配に従って尿細管腔から細胞内へ転送されている。結局 transcellular pathway に於いて Cl^- は Na^+ と共役し、 Na^+ の能動転送に基づいて二次性能動転送されている可能性が強い。一方、paracellular shunt pathway を経る Cl^- の再吸収は全体の $\frac{2}{3}$ を占め、負の経上皮電位に基づく単純拡散で説明される。

論文の審査結果の要旨

Cl^- 感受性液体イオン交換膜微小電極及びラジオアイソトープ法を近位尿細管に応用し、クロール・イオンの再吸収機序を細胞膜レベルで解明した。

近位尿細管に於ける Cl^- 再吸収の $\frac{1}{3}$ は細胞を通り、 Na^+ と共役して二次性能動転送されている。残りの $\frac{2}{3}$ は細胞間隙を通り、電気化学勾配に従って受動転送されている。今後の臨床発展が期待される。