

生体の恒常性維持と抑制性調節 —「寡黙な腎臓」の妙

向山 政志*

われわれが生きていくためには、体内の恒常性が常に一定に維持されることが必須である。その分子基盤において、フィードバック制御機構が重要なのはいうまでもない。フィードバック制御はもともとサイバネティクス理論から生まれた概念であり、出力量を入力側へ情報として正確に伝え、修正操作を繰り返し行うことで、出力をある一定範囲に安定化させる調節機構である。生体内では内分泌系が代表的であり、たとえば、レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系や CRH-ACTH-コルチゾール系、グルコース-インスリン系、レプチン- α MSH-MC4R 系の調節を見てわかるように、一度刺激を受けても行き過ぎないように即座に調節がなされ、常に平衡状態が保たれている。一方で、この調節機構のわずかな破綻が高血圧、糖尿病、肥満症などほぼすべての生活習慣病の基盤となるのも周知のごとくである。さらに、神経系や免疫系、細胞増殖調節まで含めると、これら調節機構の異常が神経疾患、膠原病や癌など、体の中で起こるあらゆる疾患の原因となることは容易に想像できる。

フィードバック調節に代表されるこのような抑制性調節機構は、腎臓においてもきわめて広範囲で認められる。最近詳細に解明され、すでに臨床応用されている低酸素誘導因子 (HIF)-プロリル水酸化酵素 (PH) 系によるエリスロポエチン産生調節も、通常酸素下で起こる HIF 分解が

* 熊本大学大学院生命科学研究部腎臓内科学

低酸素で抑制されるところから始まる。この機序を初めて知ったときは、目から鱗が落ちる気分であった。遠位尿細管に発現する Na-Cl 共輸送体 (NCC) の Na や K を介した NaCl 再吸収調節も近年解明が進んでいるが、そのキモは NCC 活性化酵素 WNK1/4-SPAK/OSR1 経路のユビキチン化による分解調節である。これらはすなわち、普段分解されて作用しないようになっているが、必要に応じてだちに分解抑制というメカニズムで必要な量だけ届けられ作用する巧妙な仕組みである。

そもそも腎臓における尿生成の調節は、いったん糸球体で濾過された原尿中の水・NaCl の約 99 % を尿細管・集合管で再吸収することによって行われている。このわざわざ大量に濾過した再吸収するという、一見無駄にも見える仕事によって、その後の作業をしやすくしていると考えられる。たとえば、あるとき普段より 3 倍量の水分・塩分を摂ったとしても、抑制を少し緩める (再吸収を 97 % にする) だけで容易に 3 倍量の排泄が可能となる。その他の電解質や H^+ についても然りである。そう考えると、普段は寡黙な腎臓が不思議と愛おしく思えてくる。さらに、高血圧・浮腫・心不全は NaCl や水のわずかな (不適切な) 排泄不全によるわけで、寡黙な腎臓の「声なき叫び (悲鳴)」なのかもしれない。

世の中は今、なかなか収束の兆しが見えない COVID-19 に翻弄されている。感染症疫学はまさしく増幅・抑制で数値化できる学問であるが、一刻も早く実効再生産数 1 未満を達成・継続することにより、できるだけ早期に、そして確実に抑制性調節がかかることを祈っている。