

報道関係各位

平成28年10月28日
国立大学法人 東京医科歯科大学

摂りすぎたカリウムを腎臓がすぐに尿に排出する仕組みを発見 -高カリウム血症の病態解明と治療法開発への期待-

【ポイント】

- 近年、カリウム摂取による血圧と尿中カリウム排泄の制御にナトリウム-クロライド共輸送体（NCC）が重要な役割を果たしていることが明らかになってきましたが、カリウム摂取後どのように NCC が制御されているかはよくわかっていませんでした。
- 本研究によって、高カリウム摂取後、カルシニューリンの活性化により NCC が脱リン酸化されて不活性型になるという、新たな NCC の制御機構を発見しました。
- カルシニューリン阻害薬はカリウム摂取に伴う NCC の脱リン酸化を抑制することで尿中カリウム排泄を妨げていることが明らかとなりました。

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科腎臓内科学分野の内田信一教授と野村尚弘助教、正田若菜大学院生の研究グループは、高カリウム摂取後急性期における新たな尿中カリウム排泄機構を発見しました。この研究は文部科学省科学研究費補助金、公益法人ソルトサイエンス研究財団の支援のもとでおこなわれたもので、その研究成果は、国際科学誌 *Kidney International* に、2016年10月26日にオンライン版で発表されました。

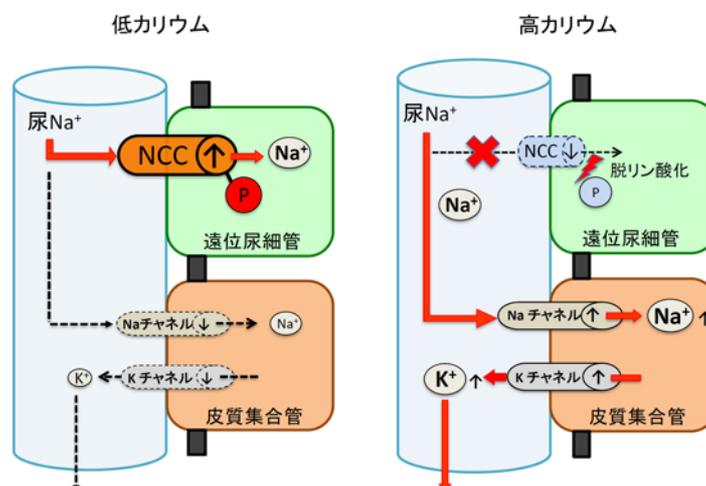


図 1. NCC と尿中 Na⁺、K⁺排泄

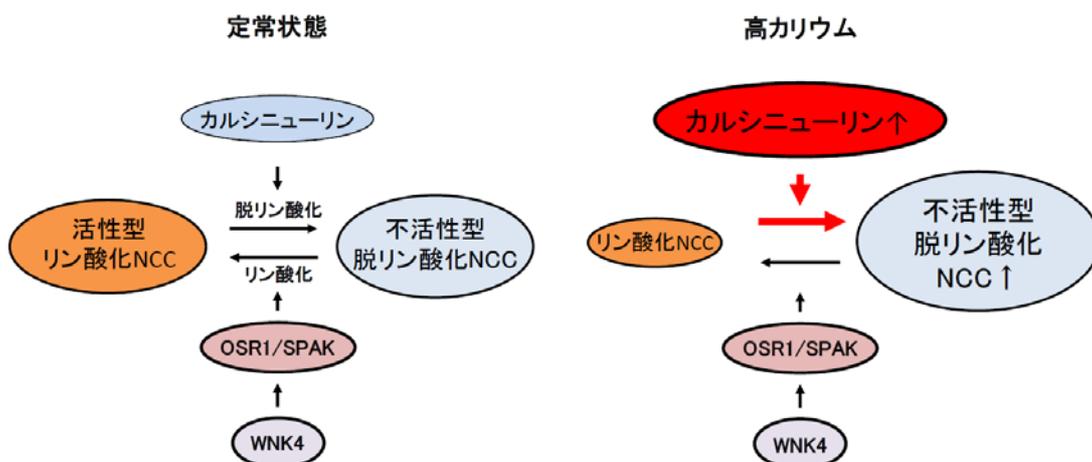


図 2. カリウムによる NCC の制御メカニズム

【研究の背景】

カリウム食摂取は高血圧や生命予後改善に関連することから、カリウムの摂取について社会の関心が高まっています。しかし、健常者にとって有用なカリウム摂取も、腎不全患者においては致命的な高カリウム血症をきたすため、その摂取には注意が必要です。また、臨床現場では、免疫抑制剤などの薬剤開発が進む一方で、薬剤起因性の高カリウム血症が問題となっています。特に、免疫抑制剤であるカルシニューリン阻害薬は、腎臓移植後やネフローゼ症候群など腎機能の悪い症例にも使われることが多いため、その有害事象である高カリウム血症と高血圧は大きな問題となっています。

これまでカリウムの排泄については、専ら遠位部の尿細管におけるカリウムチャネルの制御機構で説明されてきましたが、近年ナトリウム-クロライド共輸送体 (NCC) 系がカリウムの制御に重要であることがわかってきました。すなわち、遠位尿細管の NCC の活性化・不活性化によって、下流に流れるナトリウムの量に変化することで、尿中カリウムが調整されると考えられています (図 1)。最近、低カリウム血症が NCC を活性化するメカニズムが明らかとなったことから、カリウムによる NCC の制御機構の解明はこの分野におけるホットトピックになっています。しかし、高カリウム摂取した際、どのように NCC が調節され、カリウムが排泄されるのか、その詳細な機序はまだ解明されていませんでした。

【研究成果の概要】

本研究チームは、高カリウム食摂取時の NCC の制御機構を明らかにするため、マウスにカリウム溶液を経口投与し、カリウム負荷時に NCC が脱リン酸化 (=NCC 不活性化) されることをまず明らかにしました。これまでに NCC のリン酸化 (=活性化) 因子として知られている WNK4、OSR1/SPAK は、高カリウム負荷による変化をほとんど認めませんでした。このことから、カリウムによる NCC の脱リン酸化に

は WNK-SPAK とは独立した制御機構があると考え、脱リン酸化酵素の検討を行ったところ、カルシニューリンの阻害薬であるタクロリムスと、カルモジュリン（カルシニューリンの上流調節因子）の阻害薬である W7 によって、カリウムによる NCC の脱リン酸化が有意に阻害されることを発見しました。さらに、カリウム負荷後、急性期に認められる尿中へのカリウム排泄は、カルシニューリン阻害薬を投与したマウスにおいて著明に抑制されるということが明らかにしました。これらの研究結果から、高カリウム摂取時、急性期には、カルシニューリンが活性化し、NCC を脱リン酸化して尿中カリウム排泄を増加させるという、これまで知られていなかった新たな NCC の制御機構が解明されるとともに、K 排泄におけるカルシニューリンの重要性が明らかとなりました。（図 2）

【研究成果の意義】

本研究は、高カリウム負荷急性期における新たな NCC 制御機構を明らかにしたものです。この成果により、カルシニューリン阻害薬使用時の有害事象である高カリウム血症の病態が明らかとなり、今後の予防法確立のための臨床研究への発展（NCC 阻害薬のサイアザイドとの併用療法など）が期待されます。

カリウム摂取からカリウム排泄までの急性期のメカニズムを明らかにした本研究の成果は、今後、腎臓のみならずカリウム摂取によって引き起こされる生体内の現象を解き明かす手がかりになると考えられます。

【問い合わせ先】

<研究に関すること>

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科
腎臓内科学分野 野村 尚弘（ノムラ ナオヒロ）
内田 信一（ウチダ シンイチ）
TEL : 03-5803-5214 FAX : 03-5803-5215
E-mail : suchida.kid@tmd.ac.jp

<報道に関すること>

東京医科歯科大学 広報部広報課
〒113-8510 東京都文京区湯島 1-5-45
TEL : 03-5803-5833 FAX : 03-5803-0272
E-mail : kouhou.adm@tmd.ac.jp