T2R2 東京科学大学 リサーチリポジトリ
Science Tokyo Research Repository

論文 / 著書情報
Article / Book Information

論題	生物の上陸と腎臓
Title	Evolution of the kidney crucial for the conquest of land
著者	広瀬茂久
Authors	SHIGEHISA HIROSE
出典	腎臓, Vol. 43, pp. 15-18
Citation	Kidney, Vol. 43, pp. 15-18
発行日 / Pub. date	2021, 3

Powered by T2R2 (Science Tokyo Research Repository)

生物の上陸と腎臓

東京工業大学・博物館
広瀬茂久

はじめに

腎臓は最も複雑な構造を有する臓器の一つで，体液の恒常性維持に中心的な役割を果たしている。腎臓の構造・機能・発生に関する私たちの理解は，成熟型腎臓の微細構造を顕微鏡で観察することから始まり，種々の環境に適応している動物の腎臓との比較や胎生期の発生過程の追跡などによって深まり，最近では，順序だった遺伝子の発現制御で複雑な腎臓の発生過程を実験で再現するとともに，再生医療への応用が期待できるレベルに達しつつある。本稿では，生物の系統進化を理解する上でも要の臓器となっている腎臓[1, 2]について，どのような変化が起きたことで動物の陸上進出が可能になったかを辿ってみたい。

生物進化のあらすじ

原始の海で，長い年月をかけて細胞膜で覆われた生命体が誕生した。約 10 億年前と推定されている。この頃の海水の組成は，現在の私たちの細胞外液とほぼ同じだったと考えられている（生理食塩水＝0.9％ NaCl＝145 mM NaCl；浸透圧で約 300 mOsm/L）。当時に比べると，現在の海水の塩濃度（約 500 mM）と浸透圧（約 1,000 mOsm/L）は約 3 倍になっていることになるが，これはその後に隆起した陸地等からの流入によると思われる。私たちの先祖は，海，河川が流れ込む汽水域，淡水，そして陸上へと生息域を広げてきたが，この間，腎臓の構造と機能を高度化することにより，体液として体の中に閉じ込めた「母なる“太古の海”」を維持し続けている。

当初は，体の構造が単純で，かつ周囲の海水との間の浸透圧差が小さかったので，単純な管腔構造体（腎管）によって老廃物を排出していた。カンブリア紀（約 5 億年前）に進化の大爆発が起こり，多種多様な生物が生まれ，生存競争が激化した。この多様性の背景には，一つの可能性として，形態形成にかかわるホメオボックス遺伝子の出現があるのではないかと考えられている。そのような中でピカイヤ（ナメクジウオに似た脊索動物）が生き残り，最初の脊椎動物である魚類が誕生した。そして，魚類の時代ともいわれるデボン紀（約 4 億年前～3.5 億年前）の末期に，魚類から両生類が生まれ，陸に上がったと考えられている。

生物進化と腎臓の変化

1）海水魚から淡水魚・両生類へ

■ **まず淡水へ**：古代の海水魚（体内＝300

Evolution of the kidney crucial for the conquest of land

Key words：遠位尿細管，アルドステロン，Henle ループ

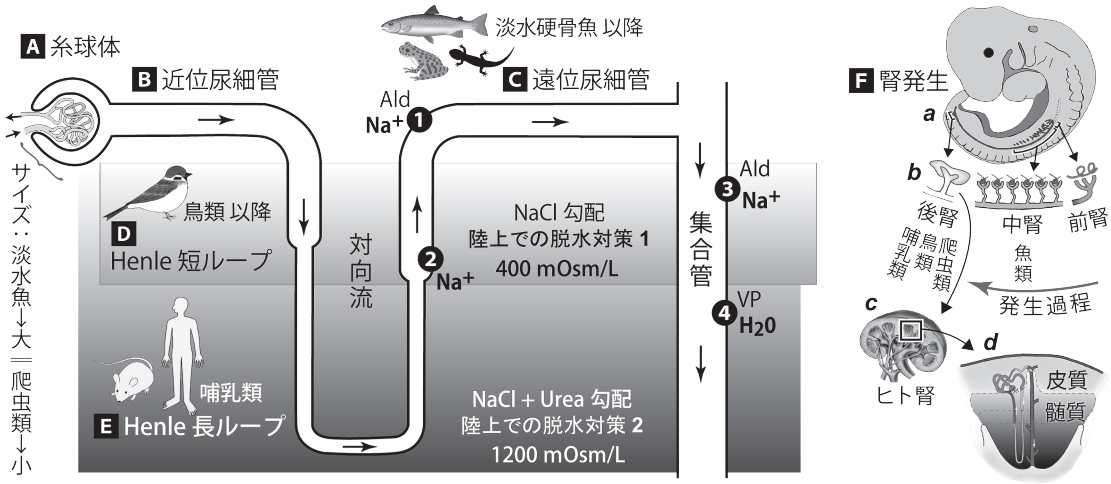

図 1　陸上生活に必要な水の保持に貢献した腎髄質の発達と Henle ループの形成

Henle ループの対向流により形成される腎髄質内の浸透圧勾配によって，集合管からの水吸収（尿の濃縮）が駆動される（D，E）。動物の種類ごとに別々の図にすべきであるが，紙幅の都合上 1 枚の図とした。
上陸の前後で新しい構造と機能を獲得するとともに，それらの調節系（Renin-angiotensin-aldosterone 系，Vasopressin＝VP 系）をも構築したことは，上陸がいかに大きなイベントだったかを物語っている。アルドステロン（Aldosterone，Ald）は核内受容体に結合し，転写調節因子として働き，イオン輸送体やその調節因子の遺伝子を活性化することにより発現量を増加させ，Na^+の再吸収を促進する。
F：腎臓の発生（個体発生は系統発生を繰り返す）。哺乳類の腎臓は，前腎・中腎・後腎の 3 段階を経て形成されるが，前腎と中腎は発生初期に退行変性し，成体では後腎が機能する（F-b）。系統発生的には，前腎（円口類）・中腎（魚類・両生類）・後腎（爬虫類・鳥類・哺乳類）となっている。

mOsm/L）が，オウムガイ等の捕食者から逃れるために，淡水（＜10 mOsm/L）に進出し適応するためには，浸透圧（イオン濃度）バリアを克服しなければならなかった。淡水中では，酸素を取り込むためのエラ呼吸によって，表面積が大きいエラ上皮から Na^+ などのイオンが流失するとともに，浸透圧勾配によって水が流入し，体液量とイオンのバランスが崩れて死に至るからだ。この難題を克服するために淡水魚は，(1) エラに淡水型の塩類細胞を発達させ能動的に Na^+ を取り込むとともに[3, 4]，(2) 腎臓からイオンを含まない薄い尿（希釈尿）を大量に排泄する仕組みを創り上げた（**図 1，C**）。

■遠位尿細管の獲得：腎臓の基本単位であるネフロンは，糸球体（血液をろ過する血管網，**図 1，A**）と尿細管（再吸収器官）からなる。糸球体でろ過された原尿は，近位尿細管（**図 1，B**）に入り，ここで Na^+，グルコース，アミノ酸などの有用物質が再吸収される。近位尿細管まではすべての脊椎動物に共通しているが，これだけでは体液（300 mOsm/L）より薄い尿や濃い尿はつくれない。そこで淡水魚の場合は，新たに水を通さない遠位尿細管（**図 1，C**）を発達させ，その構成細胞に Na^+,K^+-ATPase と Na^+-K^+-$2Cl^-$ 共輸送体（**図 1，❶**）を配置することにより，管腔側から体内側（間質）へ NaCl を能動的に組み上げることで希釈尿を排泄できるようになった。

■淡水から海水への回帰（参考）：本稿の主題のように淡水から陸に生息域を広げた種もあったが，海に戻って繁栄した種もあった。現在の海水硬骨魚の大部分は後者の子孫で，彼らは海水を飲み，それを真水に変換することで，塩分の濃い海水中での生存を図っている。これを可能にしたのがエラの海水型塩類細胞で，Cl^- チャネル CFTR によって Cl^- を細胞外に排泄すると，電気的中性則によって付随的に Na^+ も排泄されるので結果的に NaCl を体外に汲み出すことが可能になっている。

■試みの上陸：初めて生息域を陸に広げた両生

類の腎臓も基本的には淡水魚と同じだが，陸上生活時の水分不足に備えるために，下垂体後葉（神経葉）から分泌されるバソプレシン（抗利尿ホルモン，後述3項参照）に応答して，(1)遠位尿細管や集合管から効率よく水を吸収する仕組み（**図1, ❹**）や，(2)比較的大きな膀胱に尿をためておいて，そこから必要に応じてバソプレシン依存的に水を再吸収する仕組みを備えた。

■造血機能の移譲：魚類においては，腎臓は造血器官の一つでもあるが，両生類になると造血機能は骨髄に移る。例えば，オタマジャクシでは腎臓に多数の造血細胞が存在するが，足が生えてカエルになり始めると腎から造血細胞が消失し骨髄に移る[5]。私たちの遠い先祖は，進化の過程で外骨格として登場した骨を内骨格として利用することにより重力に対抗する術を手に入れ，水中生活から陸上生活へと移行したが，その際に骨髄での造血能を獲得し，それまで腎臓を含むいくつかの臓器に分散していた造血能は，後に骨髄に特化するようになったと考えられる。また，上陸に伴い不要になったエラは胸腺へと変身した。

2）両生類から爬虫類・鳥類，そして哺乳類へ

■本格的な上陸：両生類に引き続いて進化した爬虫類でもほぼ同じ仕組み（糸球体―近位尿細管―遠位尿細管）が受け継がれたが，生息域によっては脱水という問題に直面した。これに対処するために，(1)糸球体ろ過量の低減と，(2)多くの種では有害な窒素代謝物 NH_3 を尿素ではなく，水に難溶性の尿酸にまで変換し懸濁液として極少量の水で排泄することにより，水分ロスを防ぐ戦略が編み出された。この尿酸戦略は鳥類でも採用されている。

■対向流系による尿の濃縮1：爬虫類につづく鳥類では，上記尿酸戦略に加え，腎髄質を発達させて，そこにU字型をしたHenleループ（**図1, D**）と，それに付随した特殊な血管系（ループ状の直血管vasa recta）を配置し，腎髄質対向流系を創り上げた。この対向流系により髄質内にNaClの濃度勾配（約400 mOsm/L）が形成され，その中を集合管が通るときに浸透圧で水が吸収される結果（**図1, ❹**），尿が濃縮される仕組みになっている。

■対向流系による尿の濃縮2（尿素の利用）：哺乳類の場合は，尿酸戦略を破棄し，代わりに(1)長ネフロン（**図1, E**）を用意するとともに，(2)尿素〔本来は有毒なアンモニアを無毒化した廃棄物：$2\ NH_3 + CO_2 \rightarrow (H_2N)_2\text{-}CO + H_2O$〕の一部をリサイクルして利用することにより，上記の髄質内NaCl濃度勾配にさらに尿素の濃度勾配を重ねることで，より強力な尿濃縮手段（1,200 mOsm/L）を獲得し，陸上生活を享受できるようになった。

3）上陸前後でのホルモンによる腎機能の制御

■アルドステロン合成酵素の登場：水中生活をしながら肺を発達させたハイギョなど（肉鰭類，陸生脊椎動物の直近の先祖）の登場から考えると，湖沼生活をしていた淡水魚の一部が両生類に進化し，陸に上がって肺呼吸するようになった原動力は，湖沼水の酸素欠乏だった可能性が高い[6, 7]。ステロイドホルモンの一種アルドステロンは，この酸欠状態を克服するためにハイギョで初めて合成されるようになり[7]，後に現在の主要な役割であるNa貯留ホルモンとしての役割を果たすようになったと考えられる（**図1, ❶❸**）。脊椎動物が塩の少ない淡水や陸に適応できるようになったのはアルドステロンのお陰だが，その作用点は集合管や上述の新しくできた遠位尿細管の上皮細胞に存在する Na^+ 関連の輸送体だ。

■RAASの発生：アルドステロンといえばレニン-アンジオテンシン-アルドステロン系（RAAS）といわれるように，腎臓の傍糸球体細胞から血中に分泌される昇圧酵素レニンの作用が引き金となって生成されたアンジオテンシンⅡが，副腎皮質に作用してアルドステロンの分泌を促進するが，系統発生的にも傍糸球体細胞やレニンの起源はアルドステロンよりも少し古く，硬骨魚類と推定されている。

■AQP2ファミリーの登場とバソプレシンによる制御：細胞膜を介する水の輸送は，アクアポリン（AQP）ファミリー分子が担っている。

AQP の発現は後口動物から認められ，その後，進化につれてファミリー分子の種類が増えていくが，上陸を控えた肉鰭類において遺伝子重複により AQP2 サブファミリーが出現し，バソプレシンとその受容体（V2R）依存的に腎臓の集合管での水吸収を担うようになったと考えられる[8]（**図 1，❹**）。バソプレシン /V2R/AQP2 の連携による抗利尿作用は原始肉鰭類を起源とし，魚類の陸上への進出に重要な役割を果たした[9]。

おわりに

私たちの腎臓は数億年かけて現在の形に進化してきた。その中で，上陸前後という比較的短い期間内に，構造と機能の高度化のみでなく，心肺機能や腎機能を調和させるためのホルモン系などの高度な調節系を発達させたのは驚異的だ。このような適応の仕組みがどのようにして出来上がったのか，遺伝子レベルで説明できるようになる日が待たれる。

なお，本稿では動物の進化の特定の時期「水圏から陸上への進出」に焦点を当てたが，最近，地球史全体について解説した動画が Web 上で公開された[10]。興味のある方は是非ご覧いただきたい。

REFERENCES（参考文献）

1）Vize PD, Smith HW. A Homeric view of kidney evolution : A reprint of H.W. Smith's classic essay with a new introduction. Evolution of the kidney. 1943. Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol 2004；277：344–354.

2）今井正．生物はどのようにして海から陸へ適応したか．そるえんす 2009；No. 83：3–8.

3）広瀬茂久．魚類のイオンホメオスタシス維持機構．生化学 2012；84：821–828.

4）Hirata T, Kaneko T, Ono T, et al. Mechanism of acid adaptation of a fish living in a pH 3.5 lake. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2003；284：R1199–R1212.

5）安保 徹．自律神経と免疫の法則：三和書籍．東京：2004；33–35.

6）クラック JA．魚から四肢動物へ　見えてきた上陸前後の変化．日経サイエンス 2006；3 月号：52–61.

7）Colombo L, Dalla Valle L, Fiore C, et al. Aldosterone and the conquest of land. J Endocrinol Invest 2006；29：373–379.

8）Finn RN, Chauvigné F, Hlidberg JB, et al. The lineage-specific evolution of aquaporin gene clusters facilitated tetrapod terrestrial adaptation. PLoS One 2014；9（11）：e113686.

9）今野紀文．バソプレシン／バソトシンの浸透圧調節作用からみた脊椎動物の環境適応と進化．比較生理生化学 2014；31：68–74.

10）黒川顕，上坂浩光，丸山茂徳ほか．動画「全地球史アトラス」全 12 巻．文部科学省科学研究費補助金・新学術領域研究「冥王代生命学の創成（2014～2019）」の刊行物．https://www.youtube.com/channel/UCEeL-jL4xAIF0XxCPgdpB6g