

食品の代謝による酸負荷と生体内の酸－塩基 平衡維持機構の相互作用について

瀬山 一正, 神原 彩, 三浦 芳助

(2008年10月9日 受理)

Interaction of pH Regulatory Mechanisms with Proton Load Yielded by Metabolic Degradation of Foods

Issei SEYAMA, Aya KANBARA and Yoshisuke MIURA

Abstract

This review has attempted to clarify the sources of metabolic acid in relation to renal acid excretion and metabolic handling of acid with effective buffering systems. Three potential acidifying factors are; 1) the generation of sulfuric acid through the metabolism of sulfur-containing amino acids, 2) organic acids produced by leakage from the TCA cycle and 3) the incomplete metabolic degradation of organic substances. To make physiological serum a constant pH=7.4, prerequisite conditions in which generated hydrogen ions are excreted and consumed bicarbonate ions that are regenerated are met by buffering systems, urea synthesis in the liver and hepato-renal interorgan metabolism for glutamine.

食物の代謝時に発生する H^+ の変化とその制御機構

生体内で代謝に伴って生成される H^+ は、生体内環境を一定に保つ上での大きな外乱になっている。生体内で発生する H^+ は大きく分けて二つに分けられる。1) CO_2 の発生に伴い生ずる炭酸によるもので、この処理は肺における呼出に依存している（揮発性酸）。2) 含硫アミノ酸処理に於いて発生する硫酸と塩基性アミノ酸処理に伴い発生する塩酸、代謝の中間過程で生じる有機酸がある。これらの反応から生じる H^+ は腎臓からの排泄に依存している（不揮発性酸）。健康に生活している人の呼吸機能は正常に機能しているので、揮発性酸の不完全処理による生体内 pH が変調をきたす事はないといえる。従って、この総説では食物の代謝に伴う酸塩基平衡に与える影響について考えていく。まず生体に発生する酸がいかに生成されるかを

考察し、次いで生体はどの様に発生した H^+ を処理して尿に出しているかを考えてゆきたい。

I. 食物代謝による酸生成はどのようにして起こるか

生体に発生する酸

生体内で食物は化学的には燃焼されるのであるから、残渣として無機イオンが残るので、これが尿に排泄され尿の pH が決まると考えられた。20世紀初めには Sherman と Gettler (1912)¹⁾ が食物の含硫アミノ酸量と尿の酸性化の程度が比例することから、含量アミノ酸が尿酸酸性化の原因であると推測した。これに加えて、Van Slyke と Palmer (1936)²⁾ は代謝過程の中間段階での生成物が尿中に現れる事に注目し、この定量法を考案した。これによって一日量 30~40 mEq の有機酸が尿中に出ていることが判明した。有機酸の発生源はケト酸、尿酸、乳酸等である。これらの酸の大部分は H^+ を放出することなく CO_2 と水に転換される。しかし、その内のいくつかは代謝されないか（例えば尿酸）または解糖から TCA 回路に至る代謝過程の中間段階で細胞外へ漏洩した酸の陰イオンが完全酸化を免れて腎から排泄される。

Lemann と Rehman (1959)³⁾ は硫黄分子の酸化で硫酸が作られると硫黄分子 1 mM 当たり 2 mEq の H^+ が生じることを示した。尿中の硫酸基 1 mEq 当たり 1 mEq の H^+ が発生することと等価である事を示した。Relman 等 (1961)⁴⁾ はリン酸化タンパク質に含まれるリン酸エステルをタンパク質源として用い、無機イオンを実質的に含まない食事を調製することで体内生成酸量を予測する試みを行った。一般的に尿中に排泄される酸（滴定酸 + NH_4^+ - 重炭酸）は（摂取された非代謝性酸 + 内因性生成酸）と等しいはずである。この条件下で求められる体内生成酸量は尿中酸排泄量に一致するので、限られた条件下ではあるが、始めて体内生成酸産生過程を明らかにするという画期的な成果を挙げた。これを実証するためには摂取食品の内容を管理する必要があった。タンパク源としては大豆精製タンパクで無機イオンを実質的に含まないものを用いた。熱量は 35~40 カロリー/kg 体重で 0.8~1.0 g タンパク質/kg 体重に調整した。コーン油、グルコースとデキストリンを脂肪と炭水化物の供給源とした。従って、P 以外の無機イオンは実質的に含まれないことになる（NaCl, KCl は味付けのため加えられたが陽イオンと陰イオンの含量は等しいことから酸生成には関係しない）。大豆精製タンパクの等電点は pH 5.0~5.2 であるので、このままでは水に難溶性である。そこで多くの場合アルギニン（25~57 mM/日）（一例では NH_4OH ）を加えて pH 7.0 近辺にして溶解を促した。一部ではこの中和に $Ca(OH)_2$ または $Mg(OH)_2$ も用いた。この様な条件下ではリン酸化タンパク質の陰性のリン酸基を中和しているのは代謝が可能な陽イオンであるアルギニンと NH_4^+ もしくは Ca^{2+} 又は Mg^{2+} と言うことになる。代謝可能な陽イオンが分解するとプロトンが生成される（表1参照）。こ

表1. 内因性酸産生の構成要素

| 発 生 原 因 | 機 構 | 計 算 方 法 |
|-----------------------------|--|----------------|
| 1. 内因性および食物性成分の細胞内代謝 | | |
| 炭水化物 | グルコース→2 乳酸 ⁻ +2H ⁺ | 尿中有機酸陰イオン |
| 脂 肪 | トリグリセリド→アセト酢酸 ⁻ +H ⁺ | |
| 核タンパク質 | 核酸→尿酸 ⁻ +H ⁺ | 尿中硫酸イオン |
| 含硫アミノ酸 | メチオニン→尿素+CO ₂ +H ₂ O+SO ₄ ⁻ +2H ⁺ | |
| 2. 酸もしくはアルカリになりうる食事成分 | | |
| リン脂質 | フォスホセリン→ROH+ $\frac{0.8HPO_4^{2-}}{0.2H_2PO_4^-}+1.8H^+$ | 食事性陽イオン-陰イオンの差 |
| リン酸化タンパク質 | レシチン→ROH+ $\frac{0.8HPO_4^{2-}}{0.2H_2PO_4^-}+1.8H^+$ | |
| 代謝可能な有機陽イオン (Arg·HCl 等) | R-NH ₂ ⁺ Cl ⁻ →尿素+CO ₂ +Cl ⁻ +H ⁺ | |
| 代謝可能な有機陰イオン (Na 乳酸など) | R-COO ⁻ K ⁺ →尿素+CO ₂ +K ⁺ +HCO ₃ ⁻ | |
| 3. 酸もしくはアルカリになりうる成分の糞便中への排泄 | | |
| | K ⁺ HCO ₃ ⁻ 又は K ⁺ 酢酸 ⁻ , K ⁺ プロピオン酸, K ⁺ 酪酸 ⁻ | 糞便中無機陽イオン-陰イオン |

れに対して Ca²⁺ 又は Mg²⁺ と塩を形成している場合はこのプロトン産生を見ない。即ち、精製したリン酸化タンパク質とリン脂質の酸化は“燃焼可能な”有機陽イオン (R-NH₃⁺) の破壊であるから H⁺ の放出が起こる。これと同時にリン酸エステルの分解により緩衝作用のある第一リン酸と第二リン酸の混合物が生成される。即ち、一方で H⁺ を放出し、他方で緩衝作用を引き起こすことになる。これらを総合的に考慮し、実験的に求めた P の mM 濃度を mEq 単位に変換する係数が pH 7.4 では 1.8 となった (リン酸の P_{Ka} = 6.8 で血漿 pH 7.4 であるので、pH = P_{Ka} + log[HPO₄²⁻]/[H₂PO₄⁻] 関係から [HPO₄²⁻] が 0.8 と [H₂PO₄⁻] が 0.2 存在することになるので、ミリモル単位で得られたデータをミリ当量に換算するには 0.8×2+0.2×1=1.8 倍を乗ずる必要がある)。無機イオンの影響を最小限にしたこの食事を摂取することによって体内で生成される酸は 1) 摂取タンパク中の硫黄の酸化、2) タンパク中のリン酸基と結合した陽イオンから放出されるプロトンと 3) 代謝されなかった有機酸から成ることが明らかになった。この論文の意味するところは“総ての食品中には代謝可能な陰イオンの塩という形で隠されたアルカリ成分が色々な量含まれていると考えられる”事を示したことである。これらのアルカリ成分はリン脂質やリン酸化タンパクを伴う酸になる可能性のあるものと Na や K 乳酸塩、クエン酸塩とかアスパラギン酸塩やグルタミン酸塩のようなアルカリになる可能性のあるものであることが明らかになった。個別の有機の陰イオンや陽イオンは測定出来ないが、これらの

成分を食したときの正味の摂取量は陽イオン-陰イオン $((\text{Na}^+ + \text{K}^+ + \text{Ca}^{2+} + \text{Mg}^{2+}) - (\text{Cl}^- + 1.8\text{P}))$ で計算される。食事性の酸やアルカリになるかもしれないものは全部が消化管から吸収されない。一部は糞便に失われる。結局、内因性の酸生成は尿中有機酸 (mEq/日) + 尿中硫酸 (mEq/日) - $[(\text{Na}^+ + \text{K}^+ + \text{Ca}^{2+} + \text{Mg}^{2+}) - (\text{Cl}^- + 1.8\text{P})]$ 食事中 (mEq/日) - $((\text{Na}^+ + \text{K}^+ + \text{Ca}^{2+} + \text{Mg}^{2+}) - (\text{Cl}^- + 1.8\text{P}))$ 糞便中 (mEq/日) と等しいことになる。これを受けて Lennon 等 (1966)⁵⁾ は食品から入った陽イオンの合計と陰イオンの合計の差 (体内アルカリ) が食品摂取により体内酸平衡に影響する因子を表すことを明らかにした。これまで見てきたように代謝可能な陰イオンは無機陽イオン (Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+}) と塩を作り、代謝可能な陽イオンは無機陰イオン (Cl^- , P) と結合している。上に述べたように代謝されて無機陽イオンが残れば重炭酸イオンが生成され、逆に無機陰イオンが残ればプロトンを残すことになる (表1)。普通食を摂取した条件下で、この手の掛かる困難な実験を行い体内酸生成量 (= 硫酸イオン排泄量 + 有機酸排泄量 - 体内アルカリ量) と酸排泄量 (= 滴定酸 + NH_4^+ - 重炭酸) とが良く一致することを示した。従って、体内酸生成量を求める際には食品由来の体内アルカリの寄与を考慮しなければならないことになった。

腸管から吸収される電解質は最終的には尿に排泄されるので、定常状態にあると尿中の電解質の値から推測することが出来ることになる。Oh (1989)⁶⁾ は過去に得られたデータを解析し食物中アルカリ量と糞便中アルカリ量の差と尿中アルカリ量 $[(\text{Na}^+ + \text{K}^+ + \text{Ca}^{2+} + \text{Mg}^{2+}) - (\text{Cl}^- + 1.8 \times \text{PO}_4^{3-})]$ の間の相関関係を求めたところ良い一致を見いだした。これによって煩雑で不正確になりやすい糞便の測定をすることなく腸管吸収アルカリ量を推測することが可能になると主張している。厳密な方法とこの簡便法で得られたデータの相関を見ると完全には一致しないので、簡便法に対しては Lemann 等 (2003) は批判的である。しかしながら 1) 糞便中に排泄されるイオン量を検討すると Na^+ , K^+ , Cl^- は完全に吸収されるし、その他のイオンについてもかなり定量的に吸収されることが解っている事や、2) Lemann 等 (2003)⁷⁾ のデータはかなり広い範囲で血漿に過剰な酸負荷 (骨からの Ca^{2+} 流出を考慮しなければならないほどの負荷) もしくはアルカリ負荷をかけた結果であることから生理的範囲での食による pH 変化であれば、この相関のずれはずっと小さく見積られる。Oh の簡便法が糞便のデータを扱う際の不正確さが省かれることを考慮すると、大きな誤差を実験データに混入させることなく実行可能な合理的方法である。結局、酸生成機構は以上の考察から生体においては、硫酸 + 有機酸 - 腸管吸収アルカリ量の合計である。

アミノ酸の代謝では酸を生成する反応と逆に酸を消費する反応が混在するので、具体例を挙げて全体像を見てみる。いま一日の消費カロリーを 2000 kcal/日とすれば (45% 炭水化物, 40% 脂肪で 15% がタンパク質) 一日に 600 mM アミノ酸残基を取り入れることになる。典型的なア

ミノ酸組成をもつタンパク質（例えば牛肉ステーキ）を食べたとすれば、7 mM シスチン、14 mM メチオニンが供給され 42 mEq の H^+ が生成される。アルギニン+リジンは 74 mM 含み、加えて 18 mM あるヒスチジンのうち半分が中性 pH で陽イオンとして存在し、9 mEq の H^+ が加わる。合計で $42+83=125$ (mEq) の H^+ が一日に生成される。これとは逆に酸性アミノ酸の中性最終生成物への代謝は H^+ を除去することになる。再びタンパク代謝の上述の例に沿うと 60 mM の酸性アミノ酸（グルタミン酸やアスパラギン酸）は代謝されると 60 mM の H^+ を除去することになる。この H^+ を除去する部分には、他の食物中の有機酸が中性の最終生成物（グルコース、中性脂肪、 CO_2 ）へと代謝されることを考慮しなければならない。この例としては酢酸、乳酸、マレイン酸、グルクロン酸、グルコン酸などを含む。通常の食物中のこれらの陰イオンの量を評価するのは難しい。しかし、酸を消費する有機酸の代謝量に近似した 37 mEq/日と仮定する。結局肝臓で正味生成される酸は約 30 mEq（即ち $42+83-60-37=28$ ）となるであろう。摂取食物の量と種類によるが、おおよそ 30~100 mEq/日の不揮発性酸が発生する。

肝臓によるこれらの強い不揮発性酸の生成の正味の結果は肝静脈血中の重炭酸濃度の減少であり、そして P_{CO_2} の上昇である。 P_{CO_2} の上昇は肺で矯正されるが、血漿中の重炭酸量を回復するのは腎臓の働きである。これらを要約すると生体内で発生する酸生成量は
酸生成量 = 硫酸イオン + 有機酸 - 腸管吸収アルカリ量 $[(Na^+ + K^+ + Ca^{2+} + Mg^{2+}) - (Cl^- + 1.8 \times PO_4)]$ となる。

II. 生体は発生した酸をどのように処理し尿に排泄しているか

生体内緩衝系

生体には細胞外と細胞内にいくつかの系がある。

| 細胞外 | | 細胞内 | |
|-----------|--------|-----------|--------|
| 炭酸-重炭酸緩衝系 | 375 mM | 炭酸-重炭酸緩衝系 | 300 mM |
| タンパク質緩衝系 | <10 mM | タンパク質緩衝系 | 400 mM |

この内細胞外の炭酸-重炭酸緩衝系が、生体内 pH の変調に際して即時的に対応しているだけでなく量的にも 80% 以上を占めているので主要な緩衝作用を発揮する。緩衝系が有効に作用するためには弱酸とその塩の濃度が保たれていなければならない。弱酸である炭酸は、食物の代謝によって常時生成されている炭酸ガスと水が炭酸脱水素酵素の働きで反応することによって供給されている。動脈血の炭酸ガス分圧は 40 mmHg にまた静脈血では 46 mmHg に呼吸作

用によって保たれている。肺胞でこの分圧の差を利用して一日に 16,000–20,000 mM に達する炭酸ガスが出される。一方の血漿中の重炭酸塩生成は、一つは赤血球内で炭酸脱水素酵素の働きに依存する。この酵素の働きで炭酸ガスが炭酸となりこれが解離することで生じた重炭酸イオンと細胞外の Cl^- が赤血球膜にある陰イオン交換系の働きで細胞外に出されることにより供給される。もう一つは、後述するように重炭酸イオン濃度は肝臓における脱アミノ反応と尿素生成及び腎における NH_4^+ 排泄を通じて巧妙に調節されている。従って、緩衝系の条件である弱酸 ($\text{P}_{\text{CO}_2} = 40 \text{ mmHg}$) とその塩 ($\text{NaHCO}_3 = 24 \text{ mM}$) が常に一定の濃度で存在する事になる。

食物の代謝による酸の生成過程

食品代謝に由来する発生した H^+ は一時的にその局所で主な細胞外緩衝系である炭酸–重炭酸緩衝系に収容される ($\text{H}^+ + \text{HCO}_3^- \rightarrow \text{H}_2\text{CO}_3 \rightarrow \text{H}_2\text{O} + \text{CO}_2$)。従って、重炭酸イオンが消費され炭酸となり、一部は肺へ運ばれて CO_2 として体外に出す。食品の代謝は常時連続的に行われるので、 H^+ の負荷は連続的に起り、重炭酸イオンは常に減少し続けることになる。生体の pH を一定に保つためには、炭酸–重炭酸緩衝系を構成する炭酸及び重炭酸塩の濃度は一定に保つことが必須である。従って、発生した H^+ を体外に出し、消費した重炭酸イオンを回収する仕掛けが何れかの時点で必要となる。生体では不揮発性酸の処理は腎臓が 1) H^+ を排泄し、それと同時に重炭酸イオンを回収することと 2) グルタミンから生じた α -ケトグルタル酸を代謝するとき二分子の H^+ を消費し、発生する二分子の重炭酸イオンを回収するという方法で行われる。

尿細管の管腔側にある H^+ 輸送系

1) 腎上皮からの H^+ の分泌は、近位尿細管、ヘンレ係蹄上行脚と遠位尿細管・皮質集合管上皮で行われる。

表2. 尿細管各部における H^+ 輸送系の分布差

| | Na^+/H^+ 交換系 | H^+ ATPase (プロトンポンプ) | H^+/K^+ ATPase |
|------------|------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|
| 近位尿細管 (曲部) | + | + | |
| ヘンレ係蹄上行脚 | + | + | |
| 遠位尿細管・集合管 | + | + | + |

不揮発性酸の処理は 1) 近位尿細管における二つの H^+ 輸送系が関与する。 $\text{Na}^+ - \text{H}^+$ 交換系は Na^+ の濃度勾配が 10 倍に達するのがやっとならぬから、交換に出される H^+ についても 10 倍

に達すると限界になる。即ち pH の一単位の低下しか起こらない（つまり pH 6.4 までが限界である）。更にそれ以上の H^+ を処理する必要がある場合は 2）初期集合尿細管（ICT）、皮質集合尿細管（CCT）、髄質外側集合管（OMCD）の間在細胞（ α 細胞）にある起電性の H^+ ポンプと電気的に中性の H^+/K^+ ATPase の活動による。この部には α 細胞の外に主細胞がある。 H^+ の分泌にはこれらの H^+ ポンプの活動だけでなく、上皮性の Na チャネルの活動による管腔内電位の陰性度、この部に運ばれる Na^+ や K^+ の量、更に体内 pH や鉱質コルチコイドによっても影響される複合的要素で調節される。管腔側にある H^+ ポンプは次の条件で活動が影響を受ける。1）アルドステロンは皮質集合管の主細胞にある Na^+ チャネル（ENaC の数がこのホルモンにより増える）からの Na^+ の取り込みを増やすので、管腔側はより陰性になる。そのため H^+ 分泌が増える。2）アルドステロンは直接的に H^+ ポンプを刺激することにより H^+ 分泌を増やす。3）酸症になると H^+ ポンプが膜へ組み込まれる数が増える。このような適応反応を起こすことで体内からの H^+ 分泌量を調節している。その他酸症に関連する遠位尿細管・集合管のイオン輸送に対する影響は、主細胞内の酸性化に伴って基底膜にある Na^+-K^+ ポンプの活動と管腔側にある K^+ イオンチャネルの通過を抑制するので、高カリウム血症を誘発する。

H^+/K^+ ATPase は初期集合細管、皮質集合細管と外側皮質集合管にある電気的中性の ATP 依存性 H^+/K^+ 交換ポンプである。低 K 食の時には管腔側からのこの系を通じた K^+ の取り込みが増えるので、交換に H^+ 分泌が増えアルカローシスになる。

重炭酸イオンの回収における腎の役割

腎臓での糸球体濾過機構を通じて血漿重炭酸が濾過される量は $24(\text{mM/l}) \times 180(\text{l/日}) = 4320$ (mM/日) にも及ぶ。腎での酸の処理と重炭酸の回収は同じ機構が密接に関与して行われる。通常生体内では 30~100 mEq/日の不揮発性酸が発生するので、尿の pH は酸性になり、大量の濾過にも関わらず尿中に重炭酸が排泄されるのは極く限られた量となる。従って、濾過された重炭酸イオンはほとんど全量が尿から回収されることを意味している。

腎臓には近位尿細管と遠位尿細管に Na^+/H^+ 交換系、ATP を消費する H^+ ポンプや更に遠位尿細管に H^+/K^+ ポンプが備わっていて H^+ が積極的に尿細管内へ出される。

この内、腎での H^+ 分泌の 3/4 は近位尿細管で行われる。しかも、近位尿細管の極く初期に局在している。正常な重炭酸濾過であれば、50~85%の H^+ 分泌は Na^+/H^+ 交換系で行われる。近位尿細管、ヘンレ係蹄上行脚では管腔側細胞膜には炭酸脱水素酵素（IV型）（CA IV）が存在し管腔内で排泄された H^+ と濾過された重炭酸が直ちに結合し炭酸となる。これが分解して CO_2 と H_2O となる。つまりこの部分にある重炭酸は消失することになるが、 H^+ は水に変えられて

処理される。しかし、重炭酸イオンは、出来た CO_2 が細胞内に拡散し、ここにある炭酸脱水素酵素（Ⅱ型）（CA Ⅱ）の働きで炭酸に戻された後、 $\text{H}_2\text{CO}_3 \rightleftharpoons \text{H}^+ + \text{HCO}_3^-$ となり、この重炭酸を血管腔側に輸送することで回収する。生じた H^+ は管腔側への分泌に使われる。つまり、 H^+ を H_2O として排泄し、細胞内で生成された炭酸が分解して生じた重炭酸イオンを回収することで新生している。結局、管腔側で消失した重炭酸は新生され体内へ移されるので、再吸収されたことと同じことになる。このようにして通常糸球体濾過によって尿に出される約 4000 mM/日に及ぶ重炭酸は Na^+/H^+ 交換系を通じて80%は近位尿細管部で、10~20%はヘンレ係蹄上行脚で、3~5%は遠位尿細管で、最後の1~2%が集合管で再吸収を受ける。通常は尿には出されない。近位尿細管部は活発な重炭酸の再吸収のみならず H^+ の分泌も活発であるため P_{CO_2} も当然高くなる。近位尿細管 $\text{P}_{\text{CO}_2} = 61 \text{ mmHg}$ 近位尿細管終部でも $\text{P}_{\text{CO}_2} = 55 \text{ mmHg}$ である。体循環の動脈血で $\text{P}_{\text{CO}_2} = 40 \text{ mmHg}$ で静脈血 $\text{P}_{\text{CO}_2} = 45 \text{ mmHg}$ と比較するとその高いことが良く判る。

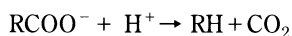
腎臓による不揮発性酸の処理

1) 適定酸による処理

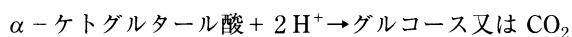
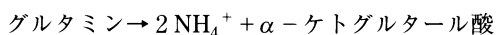
生理的状态下では 30~100 mEq/日の不揮発性酸は主として $\text{HPO}_4^{2-} + \text{H}^+ \rightleftharpoons \text{H}_2\text{PO}_4^-$ ($\text{pKa} = 6.8$) 緩衝作用により適定酸として40%が、 NH_4^+ の生成により60%が処理される。食品から容易に補給されるリン酸は生体内で全細胞と骨の主要成分を構成している。一日のリン酸排泄量が 40~60m M/日であり、この内 HPO_4^{2-} の占める割合は血漿 pH では6割であるので、約 30~40 mEq/日の適定酸が生じることになる。

2) NH_4^+ 分泌

最終尿として排泄される NH_4^+ の量は、近位曲尿細管へ運ばれた NH_4^+ の量とほぼ同量であるので、酸塩基平衡の変化に対応する NH_4^+ 合成は、ほとんどが近位尿細管の初期部分で起こることを意味している。腎臓の酸-塩基平衡における基本的な役割はカルボン酸を生成しこれを消費することである。この過程で H^+ の消去が行われる（図1）。



腎臓ではグルタミンを脱アミノすることで生じる α -ケトグルタル酸（ジカルボン酸）を代謝して最終生成物としてグルコース又は CO_2 を生成する形を取る。



結局 H^+ を除去する効果が現れることになる。細胞膜とミトコンドリア膜にはグルタミン輸送体がある。またグルタミンの脱アミノ反応はミトコンドリア内のグルタミナーゼ（GA）次い

でグルタミン酸デヒドロゲナーゼ (GDH) のはたらきで行われる。通常の状態ではこれらの酵素や輸送タンパクは大部分不活性化されている。そのためグルタミンの腎臓への取り込みの指標である腎動静脈間のグルタミン濃度差は3%以下である。しかし、血漿中のグルタミンはGFRに従って20%は濾過を受ける。そして近位曲尿細管で主に再吸収される。管腔側の刷子縁膜を横切り大部分は基底膜側を超えて再吸収され血中へ戻される。細胞内に残された僅かなグルタミンが利用される。この時グルタミンから外された NH_4^+ は近位尿細管曲部の初めの部分で Na^+/H^+ 交換系の一部を使って H^+ の代わりに NH_4^+ が出される。 α -ケトグルタル酸はTCA回路内でリンゴ酸に変換され、この過程で H^+ の消費が起こる。リンゴ酸はミトコンドリアからジカルボン酸担体で運ばれオキサロ酢酸に変換された後、 H^+ の消費を伴いながらホスホエノールピルビン酸カルボキシキナーゼ (PEPCK) によりフォスホエノールピルビン酸へと変換され更に糖新生への道を辿る。この過程を H^+ の除去と重炭酸イオンの再生という観点から詳しく見ると、消費される水素イオンの供給は、 $\text{H}_2\text{O} + \text{CO}_2 \rightleftharpoons \text{H}_2\text{CO}_3$ を触媒する炭酸脱水素酵素 II (CA II) の働きで炭酸が生成され、この解離 ($\text{H}_2\text{CO}_3 \rightleftharpoons \text{H}^+ + \text{HCO}_3^-$) によりなされる。残された HCO_3^- は基底膜側にある $\text{Na}^+ - 3\text{HCO}_3^-$ 共輸送系で体内に返されることで、 H^+ を消しながら重炭酸イオンの再生が行われている。結局肝などで発生した酸を一時的に炭酸として緩衝する事により消費された重炭酸イオンが負荷された H^+ を消しながら再生されることになる。急激な体内に於ける酸-塩基平衡が崩れる状態が発生すると直ぐ対応できるのが腎臓における血漿グルタミンから NH_4^+ 生成と糖新生する系である。急性酸症の際に数時間でグルタミン異化作用が高まる。筋肉からのグルタミンの供給が増え動脈血中のグルタミン量は2倍になる。又動静脈間グルタミン濃度差は30%に達する。この量は明らかに糸球体濾過量を超えているので、濾過されたグルタミンは管腔側からの輸送体による再吸収と共に基底膜側からの静脈を介した取り込みもある。管腔側にある $\text{Na}-\text{H}$ 交換系の活動も活発になり細胞内で増えた NH_4^+ を速やかに尿中に出す。最後に α -ケトグルタル酸デヒドロゲナーゼは pH 依存性に活性化されグルタミン酸と α -ケトグルタル酸の細胞内濃度を下げる。結局輸送系の活性化によるグルタミンの細胞内濃度の上昇と GA と GDH 反応生成物を下げることによりグルタミン異化作用が強められる事になる。慢性酸症の際には、急性酸症による適応反応により血中グルタミン濃度は正常の70%まで低下する。それでも引き続き血液が一回腎を循環すると血漿の1/3のグルタミンが抽出される。腎のグルタミン異化作用の高い状態はミトコンドリア内の GA と GDH と細胞質中の PEPCK の遺伝子発現が高まった状態を作り出す。その他にフルクトース1, 6ビスフォスファターゼとグルコース6-フォスファターゼが PEPCK と共に近位曲尿細管上皮細胞にのみ大量に発現され糖新生に向けた代謝系が強化されていることを示している。グルタミン輸送体、管腔側にある Na^+/H^+ 交換系、基底膜側にある $\text{Na}^+ - 3\text{HCO}_3^-$ 共輸送体、

管腔側 Na^+ -ジカルボン酸共輸送体は増強される。 Na^+ -ジカルボン酸共輸送体の増強は近位尿細管細胞へのクエン酸の再吸収を増やし代謝を促進する。クエン酸は再吸収後、細胞質でのクエン酸分解もしくはミトコンドリア内の TCA 回路でのアコニターゼを経る二つの経路の内何れかを經由して代謝される。酸症の際には細胞質のクエン酸リアーゼとミトコンドリア内のアコニターゼの活性が高まる。この二つの酵素の活性強化は糖新生へと代謝を誘導する。

Na^+/H^+ 交換系の活性強化は尿細管尿の酸性を維持し、 NH_4^+ の尿排泄を増強する。 Na^+/H^+ 交換系の活性化は H^+ を出す系を利用して NH_4^+ が出されることにより尿への NH_4^+ の排泄が保証されるだけでなく、同時に Na^+ や K^+ の再吸収を増やしこれらの生体に重要なイオンの保持にも役立っている。また Na^+/H^+ 交換系の活性化は重炭酸イオンの回収を増やすことになる。加えてグルタミンから転換された α -ケトグルタル酸はグルコースに変換される際に 2 分子 HCO_3^- /1 分子 α -ケトグルタル酸が生成される。新生された HCO_3^- は Na^+ -3 HCO_3^- 共輸送体が増強されているので、腎静脈へ送られ緩衝作用で消費された体内の HCO_3^- の補給へ回される (Nagami, 2000)⁸⁾。

グルタミンの腎臓への供給は肝臓の機能と密接に関連する

一日当たり約100g のタンパク質を摂取し肝臓において処理すると約 1 M の重炭酸イオンと NH_4^+ が生成される。 HCO_3^- は尿素生成過程で NH_4^+ と反応するために半分が使われ、その際

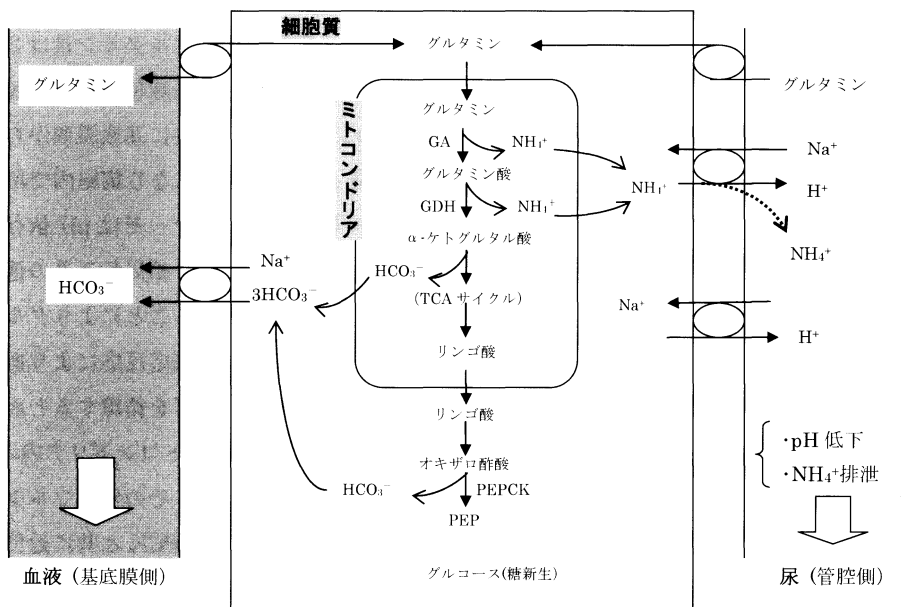
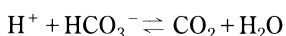


図 1. 近位尿細管内での NH_4^+ 生成分泌と生体における pH 制御

発生する H^+ を中和するために残りの半分が使われる (図 1)。結局この過程では呼吸が健全であれば酸-塩基平衡に影響しないことになる。しかし、 NH_4^+ の一部をグルタミン酸と結合し中性のグルタミンとして窒素成分を肝臓から腎臓に送り出すことができる。先述したように、腎臓ではグルタミンを分解して糖新生する過程で NH_4^+ 生成と重炭酸イオン回収することで酸を処理できる。従って、肝臓における尿素生成過程が間接的ではあるが酸-塩基平衡に関与する可能性がある。尿素生成過程は量的に大きいので影響は大きくなりうる。



NH_4^+ の処理を大部分尿素生成回路に委ねるのか、グルタミン生成回路の一部を振り分けるかの鍵を握るのは、環境の pH である。血漿の pH が酸性に傾くと尿素合成酵素を抑制し、グルタミナーゼを活性化し NH_4^+ を通常より多くグルタミン合成に振り分ける (Haussinger 等, 1986)⁹⁾。この効果は肝での尿素合成による重炭酸イオン消費を抑制しながら (図 2)、腎を使って NH_4^+ を体外へ排泄しそれと同時に重炭酸イオンの新生を行うことである (図 1)。逆に細胞外がアルカリ性に偏するとグルタミナーゼや尿素合成酵素を活性化し尿素として窒素成分を肝臓から排泄する。腎臓ではグルタミン蓄積量が過剰になると一部を肝臓に送り返す調節系がある。腎不全ではこの系の機能が顕著に現れる。 NH_4^+ 処理が十分行えないとグルタミンが蓄積し、この調節系により肝へ再循環され脱アミノ反応を経て NH_4^+ が生成され、更に尿素合成を通じて窒素分子の除去が行われる。このため余分な重炭酸イオンが消費され酸症を憎悪させることになる。このような機能により肝臓は pH に反応して尿素の合成を調節することにより HCO_3^-/CO_2 比を一定に保ち細胞外 pH を 7.4 付近に安定させていると考えられている (Gennari and Maddox, 2000)¹⁰⁾。

最近出た報告の中に 1) 実験的に酸症下でも尿素の合成速度は一定でアンモニウム生成量はアンモニウムとして負荷した窒素量に比例し血漿 pH には関係しなかった (Halperin 等, 1986)¹¹⁾。2) 酸症では尿への尿素排泄量は減少したが、このときの肝へのアミノ酸 (主にアラニン、グリシン) 取り込み減少量とよく一致した。グルタミンの取り込みは一定であった。同時に尿への NH_4^+ 排泄量が著明に増加した。二つの量を合計した窒素排泄総量は一定であった (Schrock and Golstein, 1981)¹²⁾。3) 酸症の時、腎臓へのグルタミンの供給は骨格筋から半分、肝臓から残り半分なされる。これらの報告は、肝臓の尿素生成機構は血中のアンモニウム量に比例するので、アンモニウム処理機構として働いており pH 制御機構ではない (Boon 等, 1994)¹³⁾。グ

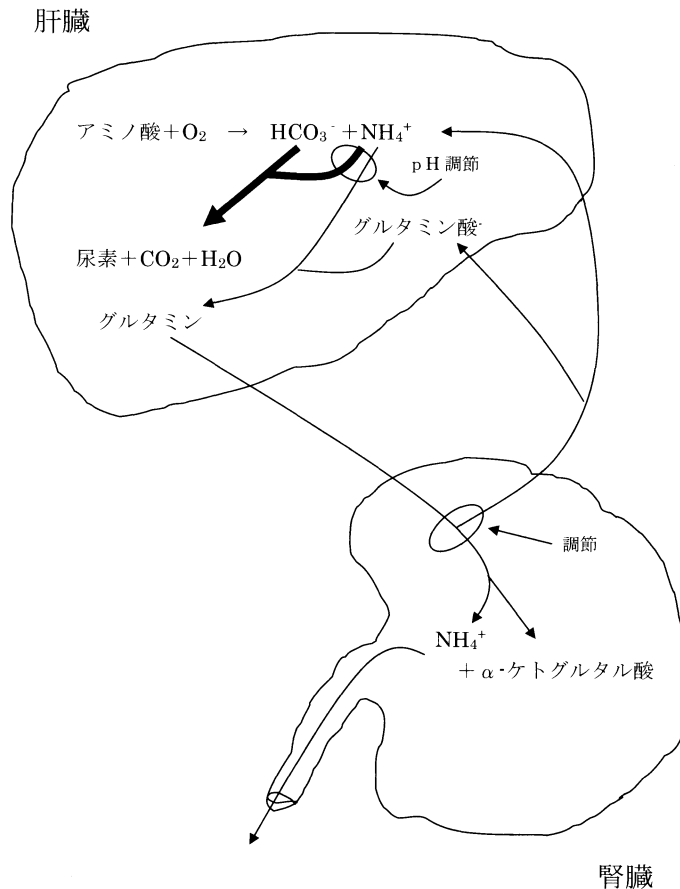


図2. 酸処理における肝臓と腎臓の連携作用

ルタミンの腎臓への供給は必要に応じて骨格筋と肝臓から行われ、この分解が pH 制御を行うと考えられる。更に、ヒトにおいて、窒素代謝に影響しないように CaCl_2 を服用することで酸症を起こし、また重碳酸ソーダの注入でアルカリ症を起こした実験で、予測される結果と違い、尿素生成量が血漿中の重碳酸濃度と逆相関を示した (Hosch 等, 2004)¹⁴⁾。いずれせよアミノ酸代謝により生成される大部分の NH_4^+ を尿素生成過程で処理される。グルタミンとして全量が肝臓から輸出されるかそれとも半分が骨格筋から出されて腎臓に来るかは不明な部分が多いが、腎に供給されたグルタミンから作られ尿に出される NH_4^+ とこれと引き換えに新生される HCO_3^- の回収を通じて酸負荷が解消される。体全体の代謝にとって重要な窒素平衡は肝臓での尿素としての処理と腎臓での NH_4^+ としての処理を通じて常に総量が一定に保たれているといえよう。

尿への不揮発性酸の排泄量の定量

尿中の緩衝系の一つはリン酸緩衝系である。この系を定量的に評価する際に NaOH で尿を滴定し pH を 7.4 に戻すまでに必要な量で評価される。そのため、滴定酸と呼ばれる。限られた量であるが一日 10~30 mM 処理できる。もう一つの緩衝系はグルタミンを腎臓で脱アミノ反応させることより生成される NH_4^+ に依存している。この緩衝系は最大 500 mM/日くらいまで増やせるので、酸排泄機構の適応性はこの系に依存しているといえる。更に、 HCO_3^- も濾過されるが、酸性尿の場合はほとんどが再吸収されるので排泄されることはない。しかし、pH が 6.5 以上になると次第に排泄量が増えるのでこの量も考慮に入れる必要が出てくる。結局生体からの酸排泄量 = 滴定酸 + $[\text{NH}_4^+]$ - $[\text{HCO}_3^-]$ となる。生理的条件化では酸生成量と酸排泄量が均衡することで体内 pH は一定に保たれている。

謝辞 この総説の作成に当たって広島女学院大学学術研究助成支援をいただいたことに感謝申し上げます。

要 約

食品の体内代謝は、含硫アミノ酸分解で硫酸と代謝の中間過程から漏出する有機酸を生ずる。これに腸管から吸収後リン酸化タンパク質、リン脂質、有機陽イオン、有機陰イオンから、酸もしくはアルカリが発生する。尿中に $(\text{Na}^+ + \text{K}^+ + \text{Ca}^{2+} + \text{Mg}^{2+}) - (\text{Cl}^- + 1.8\text{PO}_4^{3-})$ (mEq/日) (腸管アルカリ) として定量的に排出される。従って、酸生成量 = SO_4^{2-} + 有機酸 - 腸管アルカリ (mEq/日) となる。

生成された酸は直ちに炭酸・重炭酸緩衝系で中和される ($\text{H}^+ + \text{HCO}_3^- \rightleftharpoons \text{H}_2\text{CO}_3$)。従って、腎臓では H^+ を排泄するだけでなく、重炭酸イオンの回収も同時に行わなければならない。腎は炭酸脱水素酵素 (CA) により $\text{H}_2\text{O} + \text{CO}_2 \rightleftharpoons \text{H}^+ + \text{HCO}_3^-$ を作り、 H^+ を尿中に排泄し HCO_3^- を回収する。1) 排泄された H^+ を燐酸緩衝系で処理する。2) グルタミンから糖新生する過程で CA 作用による 2 分子の H^+ を消費し、2 分子の HCO_3^- を回収する方法で酸平衡を回復する。酸排泄量 = 適定酸 + NH_4^+ - HCO_3^- となる。生理的条件下では酸生成量 = 酸排泄量。

参 考 文 献

- 1) Sharman HC and Gettler AO. The balance of acid-forming and base-forming elements foods, and its relation to ammonia metabolism. J. biol. Chem. **11**: 323-338 (1912)

- 2) Van Slyke DD and Palmer WW. Studies of acidosis. XVI. The titration of organic acids in urine. *J. boil. Chem.* **41**: 567-585 (1920)
- 3) Lemann J Jr and Relman AS. The relation of sulfur metabolism to acid-base and electrolyte excretion. The effect of DL-methionine in normal man. *J. clin. Invest.* **38**: 2215-2223 (1959)
- 4) Relman AS, Lennon EJ and Lemann J Jr. Endogenous production of fixed acid and the measurement of the net balance of acid in normal subjects. *J. clin. Invest.* **40**: 1621-1630 (1961)
- 5) Lennon EJ, Lemann J Jr and Litzow JR. The effect of diet and stool composition on the net external acid balance of normal subjects. *J. clin. Invest.* **45**: 1601-1607 (1966)
- 6) Oh MS. A new method for estimating G-I absorption of alkali. *Kidney Int.* **36**: 915-917 (1989)
- 7) Lemann J Jr, Bushinsky DA and Hamm LL. Bone buffering of acid and base in humans. *Am. J. Physiol.* **285**: F811-F832 (2003)
- 8) Nagami GT. Renal ammonia production and excretion. In Seldin DW and Giebisch G eds. *The kidney: physiology and pathophysiology* Third ed. New York: Raven Press. (2000) Pp. 1995-2013.
- 9) Haussinger D, Gerok W and Sies H. The effect of urea synthesis on extracellular pH in isolated perfused rat liver *Biochem J.* **236**: 261-265 (1986)
- 10) Gennari FJ and Maddox DA. Renal regulation of acid-base homeostasis: integrated response. In Seldin DW and Giebisch G eds. *The kidney: physiology and pathophysiology* Third ed. New York: Raven Press. (2000) Pp. 2015-2053
- 11) Halperin ML, Chen CB, Cheema-Dhadli S, West ML and Jungas RL. Is urea formation regulated primarily by acid-base balance in vivo? *Am. J. Physiol.* **250**: F605-F612 (1986)
- 12) Schrock H and Goldstein L. Interorgan relationships for glutamine metabolism in normal and acidotic rats. *Am. J. Physiol.* **240**: E519-E525 (1981)
- 13) Boon L, Blommaert J, Meijer J, Lamers WH and Schoolwerth AC. Acute acidosis inhibits liver amino acid transport: no primary role for the urea cycle in acid-base balance. *Am. J. Physiol.* **267**: F1015-F1020 (1994)
- 14) Hosch M, Muser J, Hulter HN and Krapf R. Ureagenesis: evidence for lack of hepatic regulation of acid-base equilibrium in humans. *Am. J. Physiol.* **286**: F94-F99 (2004)