

生物はどのようにして海から陸へ適応したか

今井 正

自治医科大学名誉教授

はじめに

46 億年の歴史を持つ地球に生命が誕生したのはおよそ 38 億年前である。生命の誕生には、豊富なミネラルを含む溶液の安定した環境である「海」の存在が不可欠であった。この溶液の中で、たまたま生じた核酸とその鋳型による複製を手段として生命が誕生したと推測される。最初は藻や細菌類のような単細胞生物で始まり、およそ 10 億年前には多細胞の生物が生まれ、次第に複雑な生物になってゆく。そしていわゆるカンブリアの大爆発と呼ばれる多種多様な生物の出現に伴い、脊椎動物が出現するのはおよそ 5 億年前である。魚類で始まった脊椎動物は、やがて両生類、爬虫類、鳥類、哺乳類へと進化の道筋をたどり、人類の地球上での繁栄につながる。

本講演では、生き物が如何にして海から陸上の生活に適応したかについて、主として体液生理学からみた進化の道筋をたどって考えてみたい。併せて、個体の胎児から成人に至る発生の過程(個体発生)が、進化の道筋(系統発生)とどのように関係があるかについても考えてみたい。

1. 生き物の上陸作戦

原初の地球では生き物は深海で棲息していた。これは太陽から放射される電磁波や紫外線などの障害を避けるためであった。やがて、地球が磁気に取り巻かれるようになって地球に到達する電磁波が弱まり、また、藻類などから発生した酸素によって地球の周囲にオゾン層が形成されると、地球に達する紫外線も弱まり、生き物は比較的浅い海水中でも生息できるようになった(図 1)。

大部分が海で覆われていた地球上に、地殻変動によっていくつかの大陸ができた。およそ 5 億年前、最初に上陸

に成功したのは藻類を起源とする植物であった。地上での植物の繁栄によって、それまで無機物の塊であった地上に有機物が堆積された。蒸発した水蒸気は雨となり降り注ぎ、川となって地上に堆積した有機物を河口へと運ぶ。かくして、河口付近の海(汽水域)は生き物にとって豊かな栄養を含む環境となった。

5~4 億年前に、植物に次いで上陸に成功したのは昆虫であった。昆虫が、水中での呼吸から陸上での空気呼吸に適応するのは、比較的容易であった。それは、水中での呼吸に使っていた気門に空気を通すだけで充分だったからである。上陸した昆虫は付属肢を脚や翅に変えて、生息地域を拡大させながら、数多くの種を生み出し、繁栄していった。現在、昆虫の種類は 5,000 万種以上あるといわれており、地球上で最も繁栄している生き物と言えるかもしれない。

およそ 5 億年前に出現した魚類は、オーム貝などの頭足類による捕食におびえながらも、ひれや筋肉を発達させて、優れた遊泳力を身につけ生きのびていた。栄養豊かな汽水域で繁栄した魚類は、やがて淡水にも適応するようになって、川を遡上した。脊椎動物が初めて上陸に成功するのは、4~3.7 億年前の両生類の出現による。

2. 脊椎動物の上陸戦略

脊椎動物は、海水から淡水を経て上陸するが、この適応には多くの困難が待ち受けていた。これには、偶然の変異と環境への適応という長い進化の過程が必要だった。海から陸への環境の変化に対する適応には、①圧力、②呼吸、③浸透圧の変化に対して、いかに対処するかが重要である。

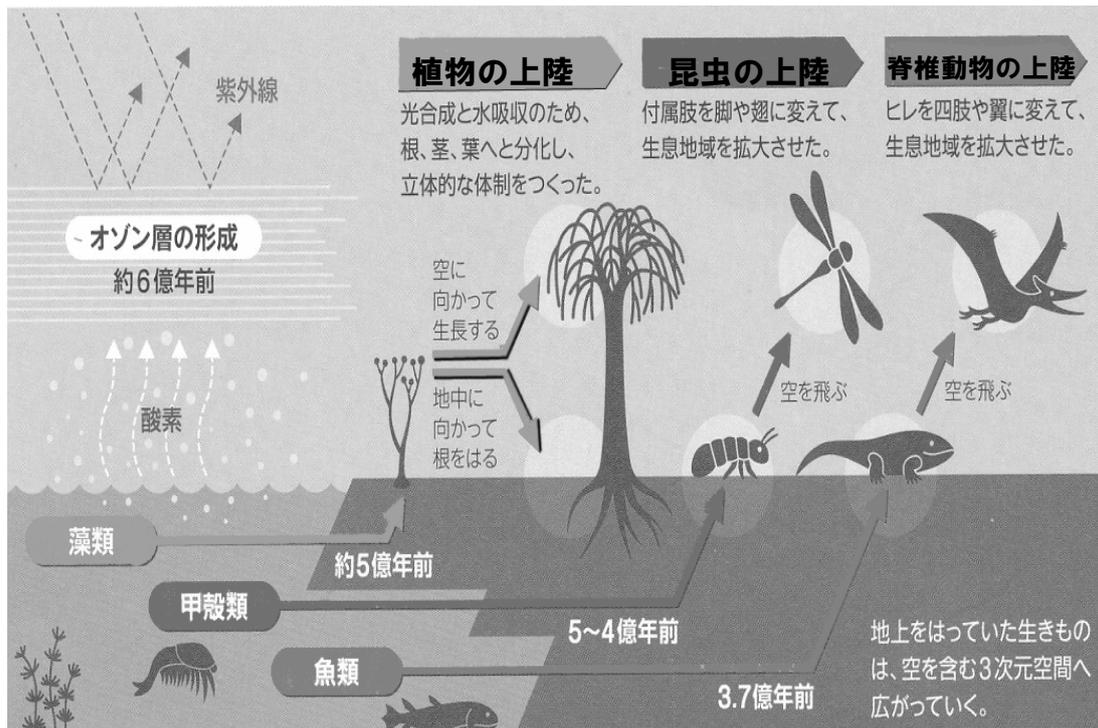


図1 生き物の上陸作戦
(生命誌 60 BRH cards 2009 春 より引用)

2-1 圧力の変化

脊椎動物としての魚類は、甲殻類と異なり外骨格に代わって内骨格を持つようになった。外骨格によって体を水圧や気圧から守るのは、力学的にある程度の限界がある。甲殻類や昆虫が巨大になれないのはこのためである。魚類は、軟骨魚から硬骨魚へと骨格の強度を高めてゆく。内骨格が重要なのは、圧力に抗して体を支える働きに加え、骨の組成としてリン酸カルシウムを体内に蓄えることができることにある。リンやカルシウムはいろいろな生理機能に重要であり、これらの摂取が不足した場合には、貯蔵した骨から供給することができる。

上陸に伴い、体にかかる大きな力は重力である。このためには、四肢の発達を含め骨格の発達が重要である。魚類では骨の代謝調節にカルシトニン、ビタミン D が働いていたが、上陸に伴い副甲状腺ホルモン PTH が新たに加わった。

2-2 呼吸の適応

魚類は鰓から水中に溶けている酸素を摂取して呼吸をしている。上陸の準備段階として食道の一部から肺の原

基が生じるが、これを浮き袋として発達させている魚もいる。両生類では皮膚と肺の両方から酸素を取り込んでいる。肺呼吸が主体となるのは爬虫類以後である。

2-3 浸透圧の変化

魚類が海水から淡水に移るためには、大きな浸透圧の格差に適応する必要がある。海水では濃い NaCl 濃度のために、体内に Na^+ が流入し、浸透圧によって水が奪われる。淡水では逆に Na^+ が体外に流出し、浸透圧によって水が体内に蓄積する危険性にさらされる。このような変化に適応するために、鰓が大きな働きをしている。すなわち、海水中では鰓の Na^+ ポンプは Na^+ を外へ汲み出しているが、淡水ではポンプが逆転して Na^+ を体内に汲み入れるように働く。これに加えて、淡水では腎臓で希釈尿を排泄することによって、体内に貯まる水を体外に排泄する仕組みが発達する。

3. 内部環境の恒常性

生体内で細胞が正常な機能を営むためには、それを取り巻く細胞外液の組成が常に一定に保たれていなければ

ならない。実験生理学の祖と言われるクロード・ベルナール(1813-1878)はこれを内部環境と呼び、それが一定に保たれる仕組みが発達したことによって、陸上生活が可能になったとしている。

細胞内液と外液はいずれも 300 mOsm/kg 程度の浸透圧であるが、イオン組成は全く異なっている。すなわち、細胞外液は NaCl が大部分を占めるのに対して、細胞内液は K⁺ とリンが主要なイオンである(図2)。

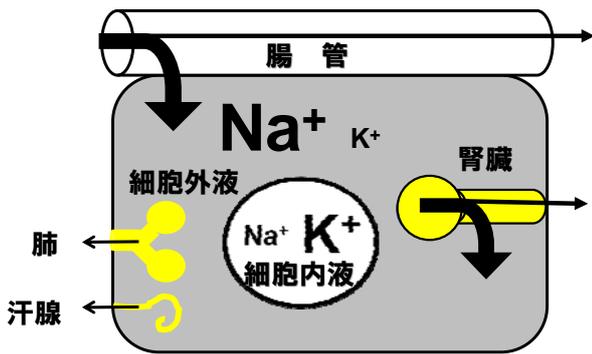


図2 内部環境の恒常性

細胞内液は細胞外液と浸透圧は等しいが、前者がカリウムの濃度が高いのに対して、後者はナトリウム濃度が高い。細胞外液の組成と量が一定に保たれることが、細胞の機能を維持する上で必須である。これには、口からの摂取と腎臓、肺、汗腺からのロスとのバランスが保たれる必要がある。

このような組成の違いは細胞膜にある Na⁺-K⁺ ポンプによって Na⁺ が細胞外に汲みだされ、K⁺ が細胞内に取り込まれることによる。興味あることに、細胞外液の組成は海水をおよそ4倍に希釈した組成に近似している(図3)。このことから、太古の海は細胞外液程度に薄かったのではないかとの推測もあるが、これには確たる根拠はない。

腎臓は単に老廃物を排泄するだけではなく、排泄する水や電解質の量を調節することによって、内部環境の恒常性を保つために重要な働きをしている。

4. 腎機能の系統発生(進化)

腎臓の働きの基本単位はネフロンである。これは、血液を濾過する毛細血管網を含む糸球体とそれに続く尿細管から成る。脊椎動物の腎臓は進化の過程で次第に複雑なものになるが、図4はそれを模式的にまとめたものである。

4-1 魚類の海水から淡水への適応

濃い NaCl 濃度の海水中では、Na⁺ が体内に流入し、高い浸透圧によって水が体外に奪われる危険に曝されている。これに対処するために、鰓が重要な働きをしている。淡水中では逆に Na⁺ が体外に流出し、水が体内に流入する危険がある。これに対処するために、鰓の Na⁺ ポンプを逆転させることによって、体内に Na⁺ を取り込む一方、腎臓で希釈した尿を排泄する仕組みが発達した。

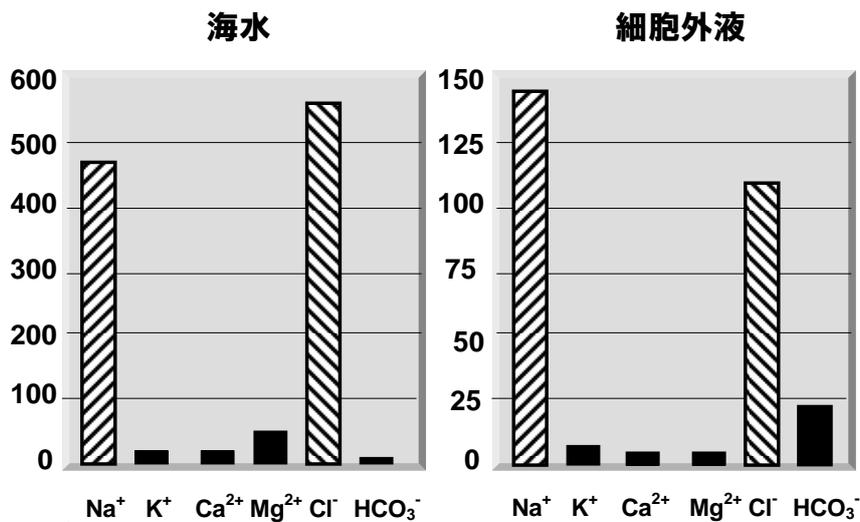


図3 海水と細胞外液のイオン組成の比較

海水を 1/4 に希釈したイオン組成は細胞外液の組成に近似している。

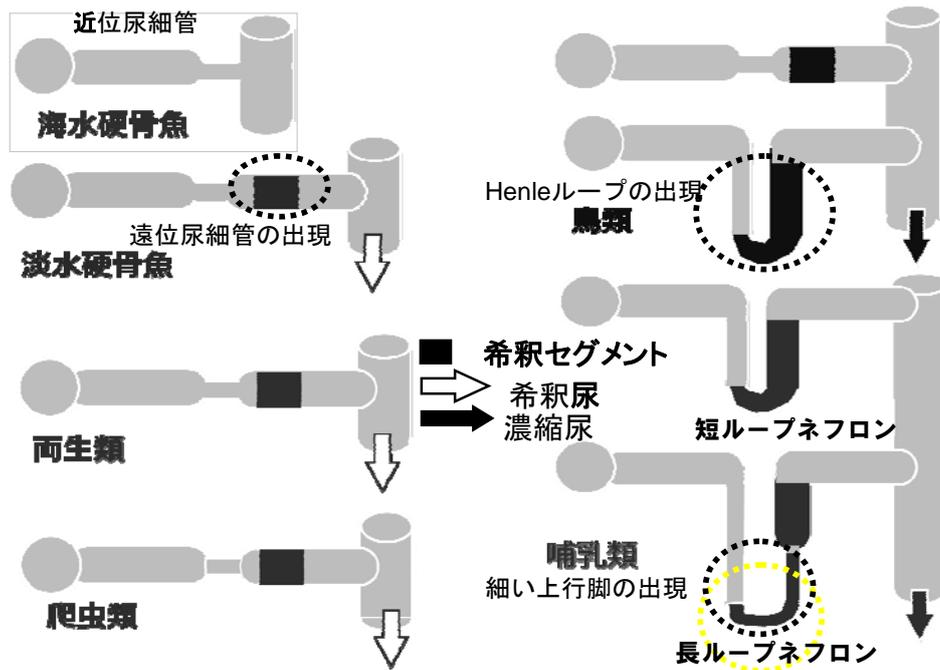


図4 ネフロンの進化

鳥類では希釈セグメントを折り曲げて対向流を形成することによって、濃縮機能を獲得した。哺乳類では長ループネフロンが加わり、尿素を利用することによって高い濃縮力を達成した。

腎臓は老廃物を排泄するため、糸球体という毛細血管網で血液濾過するが、これによって Na^+ やブドウ糖、アミノ酸などが失われるのを防ぐため、尿細管でこれらを再吸収している。この役割を果たすのが、近位尿細管である。これはすべての脊椎動物の腎臓に共通している(図4)。海水魚では、近位尿細管からマグネシウムなどの排泄をしている。淡水魚では、希釈尿を作るために、遠位尿細管が発達した。この部位は水の透過性がなく、 NaCl を能動的に汲み出す仕組みがあるため、薄い尿を排泄できる。これは希釈セグメントと呼ばれる。

希釈セグメントの輸送の仕組みを図5に示す。能動輸送の駆動力となるのは血管側にある Na^+ , K^+ -ATPase(いわゆるNaポンプ)である。これによって Na^+ が細胞外に汲み出され、 K^+ が細胞内に取り込まれる。細胞内の Na^+ 濃度が低いため、管腔側膜から Na^+ が流入するが、これは Na^+ - K^+ - 2Cl^- 共輸送体という特殊な輸送体を介する。管腔側にある K^+ チャネルから K^+ が逆流したり、細胞間隙から Na^+ が逆流するため、管腔内電位はプラスになる。 Na^+ , K^+ -ATPase はウアバインという強心薬によって、また

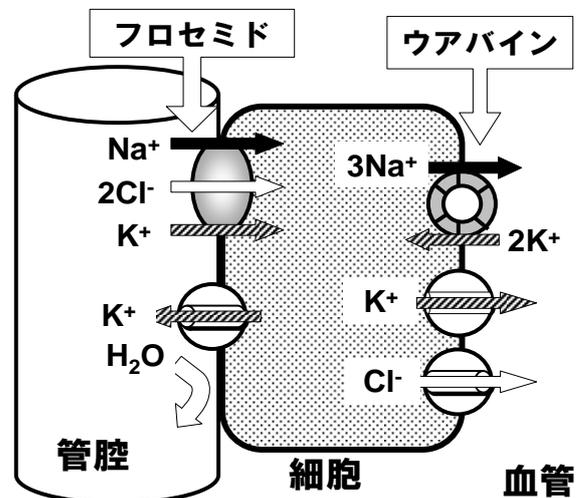


図5 希釈セグメントの輸送モデル

Na^+ - K^+ - 2Cl^- 共輸送体はフロセミドという利尿薬によって特異的に抑制される。

ニジマスから尿細管を単離して灌流してみると、近位尿細管では管腔内電位がマイナスであったが、遠位尿細管ではプラスであった。遠位尿細管の電位はウアバイン、フ

ロセミド、NaCN により抑制され、また Na^+ や Cl^- に依存している。また、水透過性も著しく低いなど、希釈セグメントの特徴を備えている(Nishimura ら, 1983)。淡水魚はこのような希釈セグメントの発達によって、希釈尿を排泄することができるようになった。

魚類に引き続いて進化した両生類と爬虫類でも、これとほとんど同じ仕組みで希釈尿が排泄される(図4)。

4-2 鳥類の尿濃縮の仕組み

水から離れて生活空間を広げた鳥類は、体から水が失われて、細胞外液の浸透圧が高くなる危険にさらされることになった。これに対処するために、濃縮した少ない尿を排泄する仕組みが発達した。これを可能にしたのが腎髄質の発達である(図4)。

鳥の腎臓は、希釈尿を生成する爬虫類型と濃縮尿を生成できる哺乳類型の2種類のネフロンで構成されている(図6)。後者は、遠位尿細管の一部が長く伸びて、ヘアープーンのように折り返してループを形成している。これはHenle ループと呼ばれる構造で、下行脚と上行脚が向き合って流れることから、腎髄質対向流系と呼ばれる。このような構築をしているため、上行脚で汲み上げられた Na^+ が下行脚に流入し、上行脚は希釈され、下行脚は濃縮される。このようなステップが対向流を介して次々と累積され

ると、ループ先端に向けて Na^+ の濃度勾配が形成され、腎髄質の浸透圧勾配ができる。このような浸透圧勾配の中を、終末の集合管が通過する間に水が再吸収され浸透圧平衡に達することによって、濃縮尿が排泄される。集合管の水透過性はバゾシンによって促進される(図7)。

ウズラの腎臓から単離したHenle ループの上行脚を灌流して調べてみると、ニジマスの希釈セグメントとほとんど同じ輸送システムを持つことがわかった(Nishimura ら 1986)。すなわち、管腔内電位はプラスで、ウワバイン、フロセミド、NaCN により抑制され、また Na^+ や Cl^- に依存している。また、水透過性も著しく低いなど、希釈セグメントの特徴を備えている。対向して流れる下行脚は水透過性は低く、 Na^+ の透過性が高い。つまり、鳥類の髄質では、すでに持っていた希釈セグメントを引き伸ばし、折り曲げて対向流系を形づくるだけで、尿の濃縮が可能になったのである。

4-3 哺乳類の尿濃縮の仕組み

哺乳類になると尿濃縮力が飛躍的に大きくなった。腎髄質の構築も複雑になり、短ループと長ループの2種類のネフロンで構成される(図4, 図8)。鳥では尿濃縮力はせいぜい400 mOsm/kg 程度であったが、哺乳類では最大濃縮力は1,000~2,000 mOsm/kg にもなる。腎髄質の浸

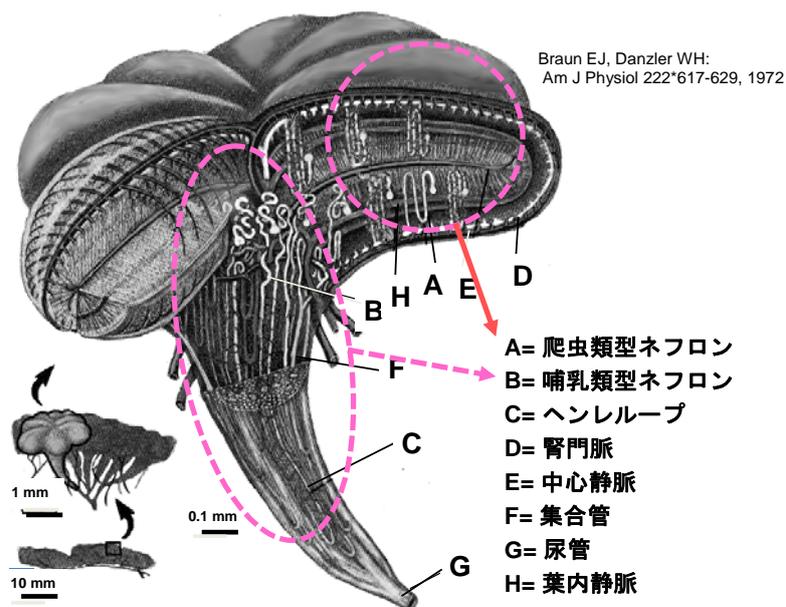


図6 鳥類の腎臓の構造

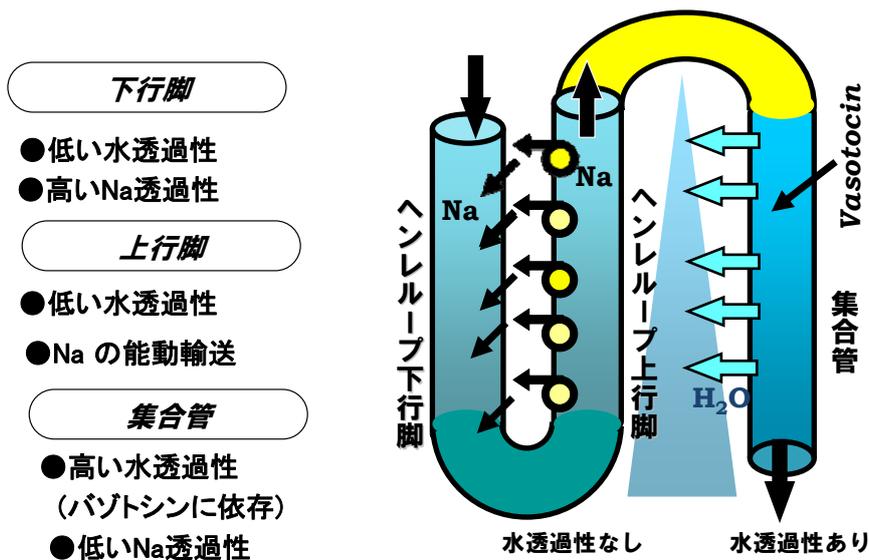


図7 鳥類の腎髄質対向流増幅系

ヘンレループの上行脚でポンプによって組み上げられた Na が下行脚に流入することによって希釈と濃縮の効果が起こり、これがループの長軸に沿って次々と累積される。バゾトシンという抗利尿ホルモンの作用で水透過性が高くなった集合管を通過する過程で水が吸収され、濃縮尿が排泄される。

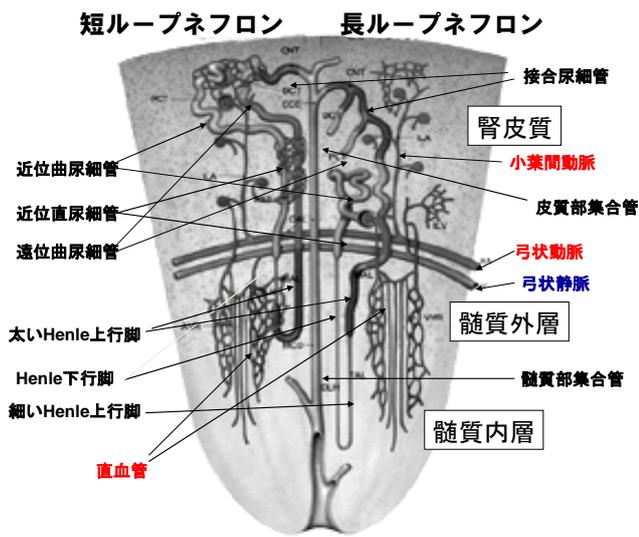


図8 哺乳類の腎臓の構造

浸透圧勾配を鳥類と哺乳類で比較すると、哺乳類のほうが著しく勾配が大きいことがわかる(図9)。ここで注目すべきは、浸透圧を構成する溶質の違いである。すなわち、鳥はNaClのみであるのに対して、哺乳類ではNaClと尿素とがほぼ同量を占める。代謝産物として不用になった尿素を尿濃縮に利用したのである。

哺乳類では形態でも腎髄質が更に発達し、短ループネ

フロンに加えて長ループネフロンが出現した。Henle ループの下行脚が長く伸びるとともに、細い上行脚が加わった。ここは希釈セグメントとしての太い上行脚と異なり、NaClの能動輸送がなく、細胞膜の Cl チャネルと細胞間隙を經由してNaClが受動的に輸送される (Imai, Kokko 1974;1976; Kondo ら, 1987)。

糸球体で濾過された液が、尿細管の流れに従って浸透圧と組成がどのように変化するかをまとめたのが 図10 である。糸球体濾過液は血漿と同じく約 300 mOsm/kg で、NaCl 290 に対して尿素 10 mOsm/kg である。Henle 下行脚では水の吸収、Na の吸収、尿素の付加が起こり、浸透圧が高くなるとともに、尿素の比率が大きくなる (Imai ら, 1984)。Henle 上行脚から遠位尿細管にかけては水透過性がない。Henle 上行脚では大量の NaCl と少量の尿素が受動的な拡散によって流出し、管腔内の浸透圧は低下する (Imai, Kokko 1974;1976)。太い Henle 上行脚から遠位尿細管にかけて NaCl が能動的に輸送されるので、管腔液の浸透圧はさらに低くなる。しかし、尿素の透過性が低いため、尿素の占める比率が相対的に多くなる。皮質部集合管ではバゾプレシンにより水透過性が高くなるため、浸透圧は 300 mOsm/kg になる。髓質外層集合管ではさらに水が吸収され、浸透圧が高くなる。髓質内層集合管で

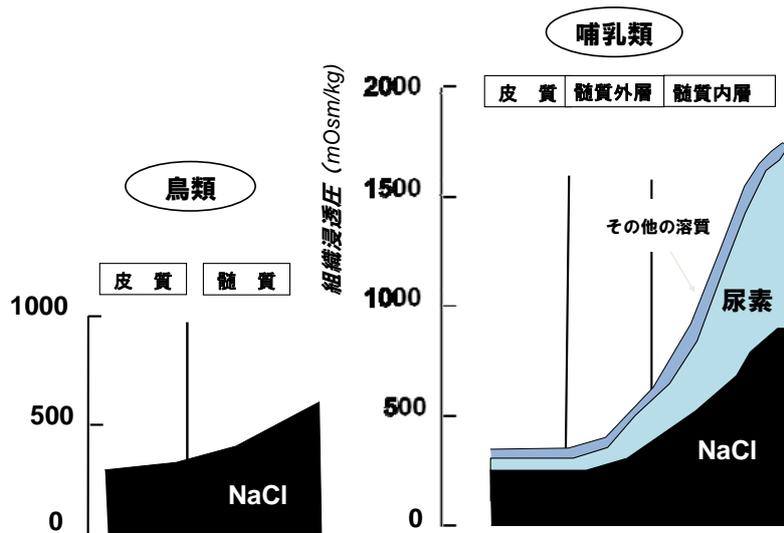


図9 鳥類と哺乳類の腎髄質の浸透圧プロファイルの比較

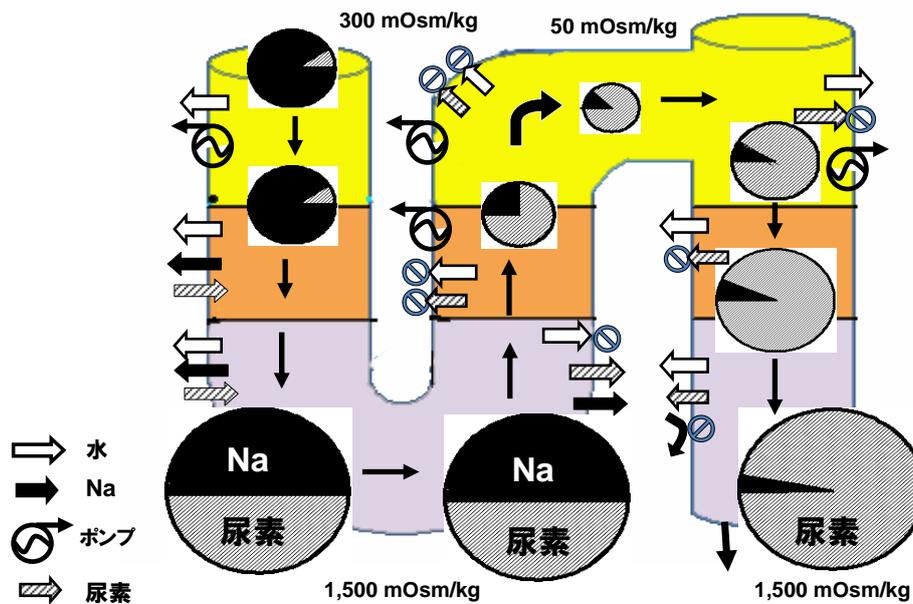


図10 哺乳類の尿細管内液の浸透圧と溶質の組成(Na vs 尿素)のネフロン部位による変化
 円の大きさは相対的な浸透圧を示す。

は、水透過性に加えて尿素透過性も高いから、水の吸収とともに尿素が流出し、髄質に尿素が蓄積される。

細かい Henle 上行脚と髄質内層集合管が対向流系を構成していると考え、ループの先端と集合管との間に Na と尿素の比率が著しく異なっていることが、対向流増幅系の駆動力として重要な意味がある。集合管は尿素の透過

性が高く、Na の透過性が低いので、同じ浸透圧であっても Na が多い間質のほうが有効浸透圧が高いため、集合管から水が吸収され管腔内液が濃縮される。水の吸収によって間質が希釈されるため、Henle 上行脚から尿素と Na が流出し、管腔内液が希釈される。このように上行脚で希釈が起こり、集合管で濃縮が起こるという現象が対向流の

間で累積されることによって、髄質浸透圧勾配が形成されるのと同進行で濃縮尿ができる (Imai ら, 1988; Hamada ら, 1992)。

5. 尿濃縮機能の個体発生

新生児期は尿の尿濃縮力が低い、乳児期に急速に濃縮力が高くなる (図11)。胎生期は Henle ループの上行脚は太い上行脚しかない。ラットやヒトで、生まれた直後から日を追って、Henle 上行脚の細胞がアポトーシスによって、太い分節から細い分節に形態が変化する。Liu ら (2001) は、胎生期、新生児期のラット腎髄質から単離した尿細管を用いて、灌流実験と輸送体の発現を含む詳細な研究を行った。その結果、このような形態の変化が、尿濃縮力の変化とどのような関係にあるかが明らかになった。

胎生期の Henle 上行脚は、成熟時の太い上行脚に相同で、正の管腔内電位があり、 $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$ 共輸送体が管腔側にある。これが新生児期に、次第に細い上行脚の機能に置き換わり、 Cl^- チャンネルが出現し、 NaCl 能動輸送は次第に消失する (図12)。下行脚は胎生期には Na^+ 透過性が高く、水透過性は低い、新生児期に次第に水透過性が高くなり成熟期の値に近づく。すなわち、胎児期の Henle ループは鳥類のそれとほとんどそっくりである。

髄質内層集合管は胎生期は Na^+ 能動輸送があり、管腔側膜には Na^+ チャンネル ENaC がある一方、尿素の透過

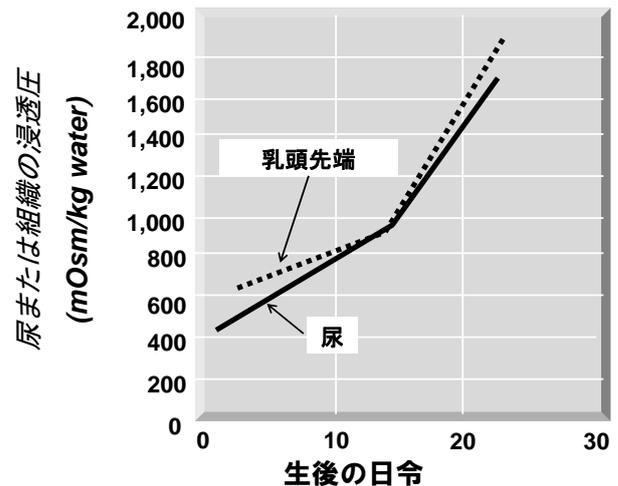


図11 新生児期の尿濃縮力の変化

(Edwards et al. In: The kidney during development. pp 233-240, 1981 より引用)

性は低い。ところが、新生児期には ENaC が次第に消失し、電位も消失する。胎生期には水、尿素透過性が低い、新生児期に次第に高くなり、成熟期の値に近づく (図13)。

このように新生児期に、腎髄質が形態および機能的に、 NaCl 能動輸送によるトリ型から、 Cl^- チャンネルー尿素輸送に依存する哺乳類型に移行することによって、高い濃縮機能を獲得するようになる (図14)。このことから、尿濃縮機構も、個体発生は系統発生を繰り返すと言える。

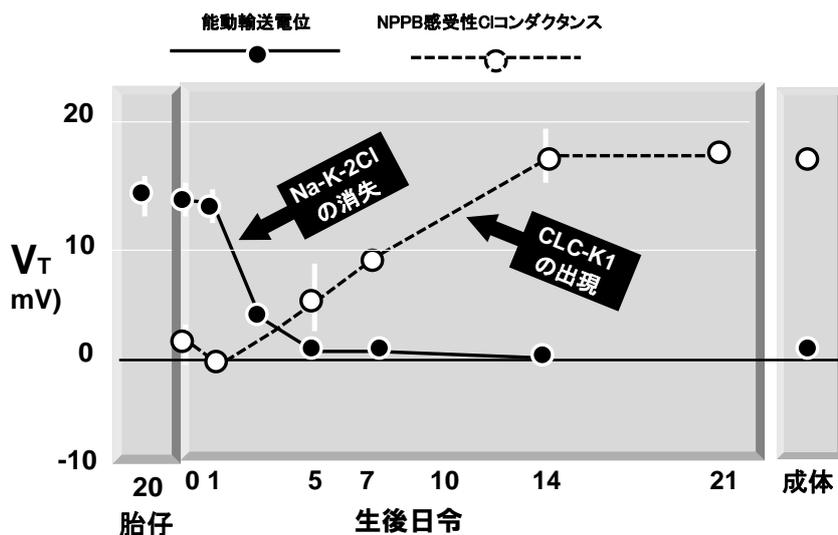


図12 胎仔から新生児の Henle 上行脚の機能の経時的変化

胎児期、新生児期の初期には太い上行脚と同様に正の電位があるが、 Na-K-2Cl 共輸送体の消失とともに消失し、これと入れ替わりに Cl^- チャンネルが出現する。(Liu W, Morimoto T, Kondo Y et al: Kidney Int 60: 680, 2001 より改変)

下行脚	胎児	新生児初期	新生児後期	成人
水透過性/AQP1	-	-	+	++
Na透過性	++	++	+	-
尿素透過性・UTA2	-	-	+	+

上行脚	胎児	新生児初期	新生児後期	成人
水透過性/AQP1	-	-	-	-
Cl透過性/CLCK1	-	-	+	++
NKCC2	++	+	-	-

集合管	胎児	新生児初期	新生児後期	成人
水透過性/AQP2	±	+	++	++
尿素透過性/UTA1,3	-	-	+	++

図13 胎仔から新生児にかけて腎髄質を構成する尿細管の主な輸送体発現の経時的変化
各輸送体の消長からも、鳥型から哺乳類型への移行が明らかである。

(Liu W, Morimoto T, Kondo Y et al: Kidney Int 60: 680, 2001 のデータをもとに構成)

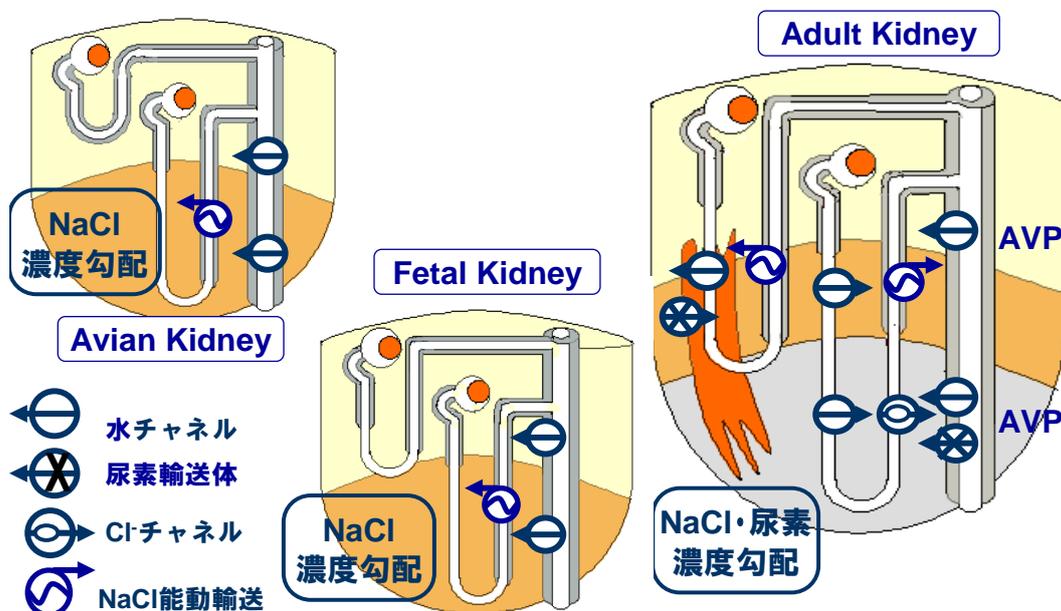


図14 胎生期と成人の腎髄質機能と鳥類の腎髄質機能との比較

(Liu W, Morimoto T, Kondo Y et al: Kidney Int 60: 680, 2001 のデータをもとに構成)

おわりに

生き物がどのようにして海から陸に適応していったかを、脊椎動物に焦点をあて、腎機能とりわけ尿の希釈・濃縮機構の進化を中心として取りまとめた。さらに、個体発生における腎の形態と機能の変化が、海から陸への適応の過程をくり返すように見えることを述べた。詳細に関しては参考文献(今井 2004)を参照されたい。

参考文献

- 今井 正 (2004): パワーポイントで学ぶ腎臓のはたらき。
東京医学社, 東京
- Hamada Y, Imai M, Aoki T, Suzuki R, Kamiya A (1992): Simulation of the profiles of water, NaCl and urea transport in the countercurrent multiplication system between thin ascending limb and inner medullary collecting duct. *Tohoku J Exp Med* **168**: 47-62
- Imai M, Kokko JP (1974): Sodium, chloride, urea and water transport in the thin ascending limb of Henle. Generation of osmotic gradient by passive diffusion of solutes. *J Clin Invest* **53**: 393-402
- Imai M, Kokko JP (1976): Mechanism of sodium and chloride transport in the thin ascending limb of Henle. *J Clin Invest* **58**:1058-1060
- Imai M, Hayashi M, Araki M (1984): Functional heterogeneity of the descending limbs of Henle's loop. I. Internephron heterogeneity in the hamster kidney. *Pfluegers Arch* **402**: 385-392
- Imai M, Taniguchi J, Yoshitomi K (1988): Osmotic work

across inner medullary collecting duct accomplished by difference in reflection coefficients for urea and NaCl. *Pfluegers Arch* **412**: 557-567

- Kondo Y, Yoshitomi K, Imai M (1987): Effects of anion transport inhibitors and ion substitution on Cl⁻ transport in TAL of Henle's loop. *Am J Physiol* **253**: F1206-F1215
- Liu W, Morimoto T, Kondo Y, Iinuma K, Uchida S, Imai M (2001): "Avian-type" renal medullary tubule organization causes immaturity of urine concentrating ability in neonates. *Kidney Int* **60**: 680-693
- Nishimura H, Imai M, Ogawa M (1983): Sodium chloride and water transport in the renal distal tubule of the rainbow trout. *Am J Physiol* **244**: F247-F254
- Nishimura H, Imai M, Ogawa M (1986): Diluting segment in avian kidney. I. Characterization of transepithelial voltage. *Am J Physiol* **250**: R333-R340

講演者略歴

1962年東京大学医学部卒業。東京大学医学部附属病院小児科助手を経て、1970-1974 テキサス大学サウスウエスタン医学部研究員、客員助教授。1974-1983 自治医科大学小児科、薬理学助教授兼任。1983-1989 国立循環器病センター研究所薬理部長。1989-2003 自治医科大学薬理学教授。1996-2003 同副学長兼任。2003年自治医科大学名誉教授。2003-2006 国際医療福祉大学参与、教授。2006—現在 財団法人塩事業センター理事長。

主な研究:尿細管の水・電解質輸送機序とホルモン・薬物による機能制御に関する研究