

# 腎血管構築の特異性

坂井建雄\* 小林直人

## 1. 腎血管系に対する機能的要請

ヒトの腎臓は、左右合わせて200グラムほどの臓器で、体重の0.3%程を占めるに過ぎない。それに対して、腎血流量は毎分1000ミリリットルほどで、心拍出量の20%にも相当する。血液は、単に腎の組織に酸素と栄養を送るだけでなく、腎臓が尿生成という機能を果たすために不可欠なのである。肺では、肺動静脈と気管支動静脈、肝臓では門脈と固有肝動脈というように、機能血管と栄養血管が分離している例もあるが、腎臓では腎動静脈が、機能血管と栄養血管を兼ねているのである。

腎臓での尿生成過程は、大きく2つに分れている。第1の糸球体濾過 glomerular filtration では、血漿の約20%にあたる毎分110ミリリットルほどが、濾過をされて尿細管に流し込まれる。1日あたりでは、約160リットルにもなる。尿生成の第2の過程は、尿細管での再吸収 tubular reabsorption である。濾過された尿のうちの99%までが尿細管上皮で輸送され、血液中に回収される。

腎血流量が大きいのは、結局、糸球体での濾過量を確保するためであるといつてよい。また、濾過の原動力は血圧なので、腎臓内の血管系は、糸球体に高い血圧で大量の血液を送るようになっている。実際、腎臓内の血管系は、そのように配置されているのである。

## 2. 腎臓内の血管構築

ヒトの腎臓は多葉腎である。十数個の腎葉が集ってできている。これに対しラットやウサギなどの実験動物の腎臓は、その全体が1つの腎葉にあたる単葉腎である。

腎臓内の動脈は、腎臓の構築に一致した、規則的な配列を持っている<sup>1)</sup>。腎葉の皮質と髓質の境界に至るまでの葉間動脈 interlobar artery、腎の外表面にほぼ平行に皮髓境界付近を走る弓状動脈 arcuate artery、弓状動脈から分れて皮質表面に向かって放射状に走る小葉間動脈 interlobular artery、小葉間動脈から次々と分れて糸球体に向かう輸入細動脈 afferent arteriole がある。血管は糸球体に入ると、枝分れして糸球体毛細血管 glomerular capillary になる。糸球体から出た輸出細動脈 efferent arteriole は、しばらく走った後、尿細管周囲毛細血管 peritubular capillary に注ぐ。

腎臓内の動脈は、このように枝分れと走行の秩序がかなりはっきりしているために、組織切片の上で、位置と太さを手掛かりに、容易にその分節を同定することができる(図1, 表1)。これは他の組織や器官の動脈にはない特徴である。

腎臓に入った動脈血は、原則としてすべて糸球体を通過してから、尿細管周囲毛細血管に向かう。そして髓質に近い位置にある糸球体(傍髓質糸球体 juxtamedullary glomerulus)から出た輸出細動脈は、髓質に血液を送り、それ以外の糸球体(表在糸球体 superficial glomerulus, 中皮質糸球体 midcortical glomerulus)から出た輸出細動脈は、皮質内の尿細管周囲毛細血管に血液を送る。

腎臓内の毛細血管から血液を集める静脈は、基本的には同名の動脈に伴行する。ただし腎皮質の最表層部分からの血液は、腎臓の表面を走る星状静脈 stellate vein に注ぎ、そこから小葉間静脈に流入する。皮質の大部分からの血液は、小葉間静脈に直接に流れ込む。小葉間静脈からは、弓状静脈、葉間静脈へと続く。皮質の静脈血のうち星状静脈に注ぐ血液の割り合い、言い換えれば、星状静脈の発達程度は、動物種によって差がある。ア

\*順天堂大学医学部解剖学

ザラシなどの海獣類では、星状静脈がきわめてよく発達し、小葉間静脈を通らず、皮質表面の静脈を通過して出ていくことが知られている<sup>7)</sup>。

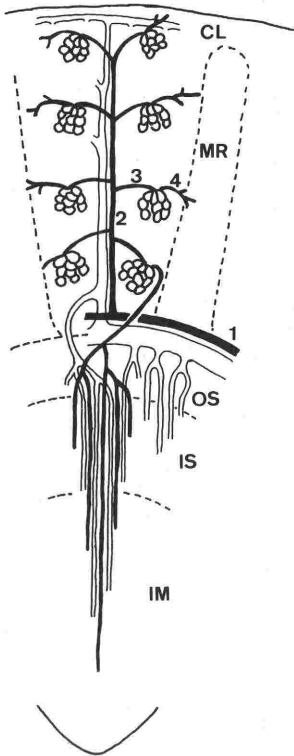


図1. 腎臓の血管系の模式図. 腎臓は大きく皮質と髄質に分れるが、それぞれがまた細分される. 皮質は皮質迷路 (CL) と髓放線 (MR) に、髄質は外層と内層 (IM) に分かれ、外層はさらに外帯 (OS) と内帯 (IS) に分かれる. 腎臓内の動脈は、皮髓境界に達して弓状動脈 (1) となり、そこから腎臓表面に向かう小葉間動脈 (2) が分かれ出て、それが糸球体への輸入細動脈 (3) を出す. 輸出細動脈 (4) のうち、皮質の深い位置にある糸球体からのものは、髄質に向かう下行直血管となる. 黒塗りは動脈系, 白塗りは静脈系

髄質の血管は、特異な配置をしている. 髄質の血液は、傍髄質糸球体から出て髄質の乳頭先端方向に向かって直線的に走る下行直血管 descending vasa recta によって供給され、上行直血管 ascending vasa recta を通って主に弓状静脈に還流する. 両直血管は、髄質内の尿細管周囲毛細血管によってつながれている. 下行直血管と上行直血管は、とくに髄質外層の外帯で集まり、血管束 vascular bundle を作る.

### 3. 腎臓内動脈の構造

腎臓内の動脈壁は、内腔側から、1層の内皮細胞よりなる内皮 endothelium, 内弾性板 inner elastic lamina (あるいは基底膜), 平滑筋細胞よりなる中膜 tunica media, 外弾性板 outer elastic lamina (部位により欠如), 外膜 adventitia という、典型的な筋性動脈に見られる層を備える. 弓状動脈から輸入・輸出細動脈へと細くなるにつれ、壁は次第に薄くなっていくが、動脈壁の基本的な構造そのものは変らない. 部位により動脈壁の厚さが異なるのは、主に中膜の厚さに差があることによる.

#### 3-1. 動脈の内皮

内皮細胞は一般に扁平であり、動脈ではさらに血管の長軸方向に伸ばされた紡錘形をしている. 腎臓内動脈に限らず、動脈の内皮細胞に共通する細胞学的な特徴をまず挙げておく. 内皮細胞は、管腔側や基底側の細胞膜が陥入して、半小胞 caveola を作っている. この半小胞の膜には、イノシトール-3-リン酸受容体 (IP<sub>3</sub>-R) の局在が報告されている. IP<sub>3</sub>-R はカルシウムチャンネルを兼ねており、この部位で内皮細胞内のカルシウム濃度が調節されていると、考えられる. また内皮細胞は、Weibel-Palade 小体という電子密度の高い顆粒を含んでいるが、この顆粒は、von Willebrand 因子やエンドセリンなど、内皮細胞

表1. ラット腎の動脈系のサイズ (Dieterich, 1978 による)

	直径		壁の厚さ			
	近位部 (μ)	遠位部 (μ)	内皮 (nm)	内弾性板 (nm)	平滑筋 (層数)	外弾性板 (nm)
葉間動脈	400	275	500	700	4-6	300
弓状動脈	150	90	500	450	2-3	200
小葉間動脈	60	40	400	250	1-2	100

が放出するペプチドの貯蔵部位である可能性が高い。また内皮細胞は、基底側に細胞突起を伸ばし、中膜の平滑筋細胞との間でギャップ結合を作っている。これを通して、内皮細胞と平滑筋細胞の間で情報伝達が行なわれると考えられる<sup>11)</sup>。

動脈の内皮細胞は、細胞骨格のうちアクチン・フィラメントをかなり豊富に備えているが、その配置については、動脈の部位による差異が見られる。内皮細胞のアクチン・フィラメントは、周縁帯紐 peripheral band (PB) という内皮細胞の外縁にそって走る形をとるか、応力線維 stress fiber (SF) という細胞質内を血管軸に沿って長く走る形をとる。一般に、太い動脈の内皮細胞は、PB をもち、細い動脈の内皮細胞は SF をもつことが知られている。筆者らは、PB 型の内皮細胞

から SF 型の内皮細胞への移行が、ラットの腎臓内動脈系では、小葉間動脈の近位部で起こることを明らかにした<sup>4)</sup>。弓状動脈とそれより太い部位では内皮細胞は主に PB をもち、小葉間動脈近位部では PB と SF を合せもち、小葉間動脈遠位部とそれより先ではもっぱら SF をもつ。

内皮細胞のアクチン・フィラメントの機能として、最もよく議論されるのが、透過性の調節であるが<sup>3)</sup>、動脈壁にはこの機能は無縁であると思われる。実際、さまざまな刺激により血管透過性が亢進すると報告されているのは、細静脈である。筆者らの知見では、動脈内皮細胞の PB と SF は、ともに基底側の細胞膜に終っており、主に内皮細胞を機械的に保持する役割があると考えられる。PB は、辺縁を下層に固定することにより、内皮

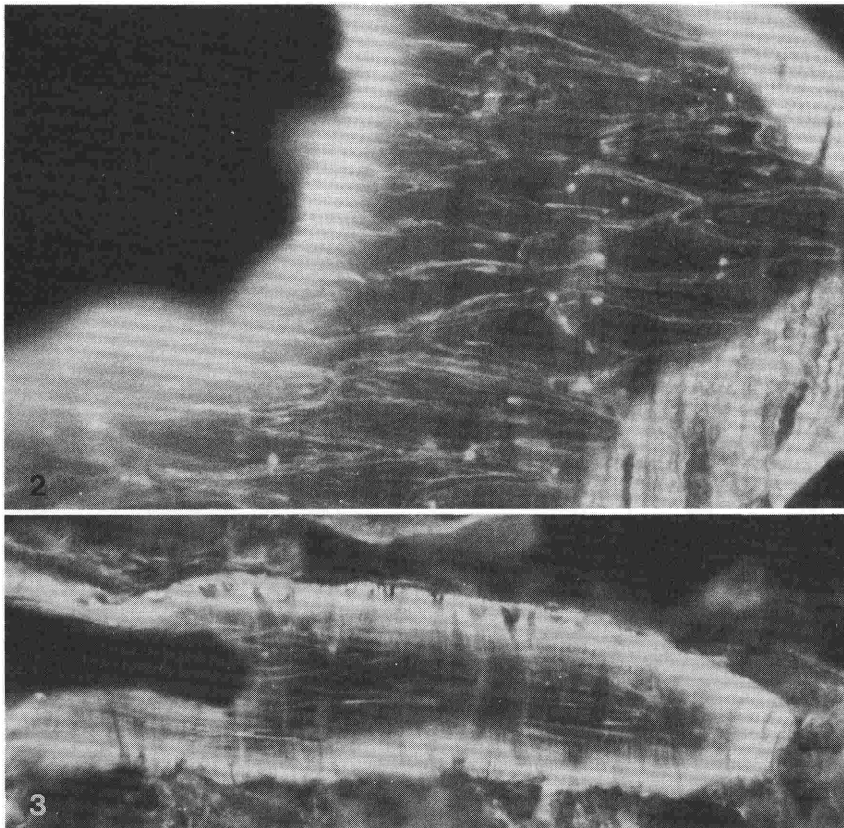


図2, 3. 腎臓内動脈の凍結切片を、ローダミン・ファロイジンで染めたもの。内皮細胞内のアクチン・フィラメントは、図2のように周縁帯紐 peripheral band (PB) となって内皮細胞の外縁にそって走る (弓状動脈) か、または図3のように応力線維 stress fiber (SF) になって細胞内を血管軸方向に走る (小葉間動脈遠位部)。血流は図の左から右の方向。×640

細胞が剥がれ落ちるのを防ぐと考えられる。PBが見られるような動脈の太い部分では、脈圧の影響によって動脈壁が多少伸び縮みするのもかもしれない。PBの配置は、そのように変形する土台に内皮細胞を固定するのに適したものである。

これに対しSFは、血管軸方向にのみ張力を発生する。細い動脈において、このような縦方向の張力は、どのような意味をもつのであろうか。筆者らは、小葉間動脈遠位部の構造所見をもとに、次のような意味づけをした<sup>8)</sup>。縦方向の張力の役割の第一は、流れに抗するずり応力 shear stress である。血流と血管壁の間には、血液を上流側に引っ張り、内皮を下流側に引っ張る向きに、摩擦力が働く。この摩擦力は、ずり応力に対応し、上

流と下流の間に血圧差を発生させる。一般に動脈系の細い部分は、太い部分に比べて、血管抵抗が大きく、ずり応力も大きいことが知られている。縦方向の張力の役割の第二は、動脈の内圧に抗する壁張力 wall tension を発生することである。血管のような円筒形の構造が、内部に高い圧を収めていると、その壁は周方向および縦方向に引き伸ばされるので、それに抗する壁張力が必要となる。中膜の平滑筋細胞は、もっぱら円周方向ないしゆるいらせん状に配列し、主に周方向の張力を発生するので、縦方向の張力は、これ以外の構造に依存することになる。

### 3-2. 内弾性板の構造

内皮と中膜の間には、弾性線維が密集しており、

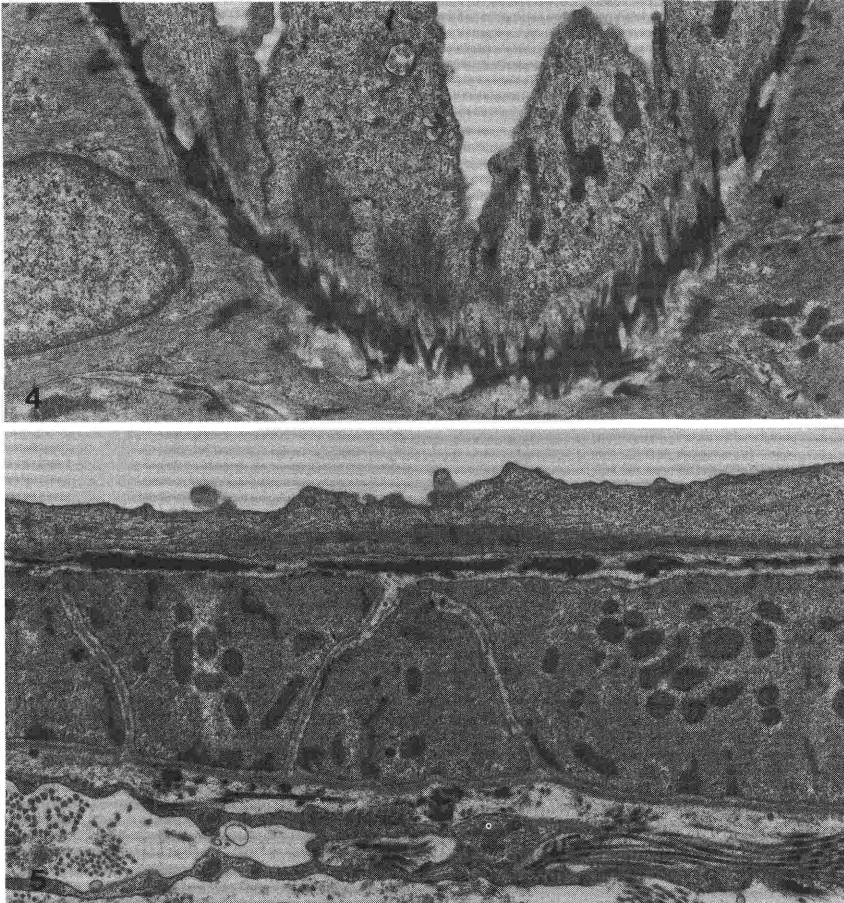


図4, 5. 小葉間動脈の電子顕微鏡写真。図4では、切片が血管壁を斜に切り取り、アクチン・フィラメントが、内皮細胞では縦走し、平滑筋細胞内では輪走するのがよく分かる。図5は、血管軸方向に壁を垂直に切った切片で、内弾性板と内皮細胞、平滑筋細胞との関係がよく分かる。内弾性板から、内皮細胞に向かって、弾性線維の枝が出ている。

×12100

内弾性板と呼ばれている。腎臓内の動脈の中で、小葉間動脈近位部までの太い部分では、ほぼ連続的な板状の内弾性板 (inner elastic sheet, IES) であり、ところどころに丸い窓が開いている。この窓を通して、内皮細胞の突起が平滑筋細胞に向かって伸びていく。動脈壁が薄くなるとともに、内弾性板は薄くなり、また窓の数も増して、小葉間動脈の遠位部では、ついに網目状の内弾性板 (inner elastic meshwork, IEM) になる。さらに輸入細動脈に入ると、弾性線維がさらに減り、内皮と中膜の間に境する基底膜 (interposition of basement membrane, IBM) の中に弾性線維が散在する状態になる。輸出細動脈の IBM には、弾性線維は見られない。

### 3-3. 中膜, 外弾性板, 外膜

腎臓内動脈の中膜は、1ないし数層の平滑筋細胞からできている。弓状動脈までは3層以上、小葉間動脈近位部では2層程度、小葉間動脈遠位部と輸入・輸出細動脈では、1層になっている。輸入細動脈の平滑筋細胞は、糸球体への入口近くで、レニン顆粒を含む顆粒細胞に置き換わっている。

平滑筋細胞は紡錘形の細胞で、円周方向またはゆるいらせん状に配列されている。細胞内には、アクチン・フィラメントが豊富に備っているが、これも同様に周ないしらせん方向に走っている。

平滑筋細胞間のギャップ結合は、あまり多くない。むしろ内皮細胞と平滑筋細胞の間に豊富にある。ただし傍糸球体装置に属する糸球体血管極近くの輸入・輸出細動脈の中膜では、平滑筋細胞、顆粒細胞、糸球体外メサンギウム細胞の間に、ギャップ結合が豊富に見られる<sup>11)</sup>。

輸出細動脈は、輸入細動脈に比べて、平滑筋が扁平である。糸球体近くでは、それでも連続的な層を作っているが、糸球体から離れていくと次第にまばらになり、周細胞 pericyte に似てくる。

中膜の中から外にかけてある弾性線維は、平滑筋細胞の足掛りになると考えられる。この弾性線維は、中膜の外側あたりに多く集って、外弾性板を作る。中膜内の弾性線維が見られるのは、弓状動脈あたりまでの太い動脈に限られるが、外弾性板は弾性線維がまばらになりながらも、小葉間動脈の遠位部あたりにまで続く。中膜内と外弾性板の弾性線維は、主に円周方向に走っている。

腎臓内の動脈の外膜は、疎な結合組織からなる

(動脈周囲結合組織 periarterial connective tissue)。この結合組織の中を、自律神経やリンパ管が通っている。

### 3-4. 内皮と平滑筋の相互作用

最近、動脈における内皮細胞と平滑筋細胞の相互作用が注目されている。この相互作用には、三つの様式が考えられる。その第一は、化学伝達物質によるものであり、エンドセリン endothelin や EDRF endothelium-derived relaxation factor (内皮依存性血管弛緩因子) の存在が知られている<sup>2)</sup>。第二の相互作用は、細胞間のギャップ結合による情報伝達である。第三のものは、血圧と張力のバランスによる機械的なものである。腎臓内の動脈の構造は、これらのうちどのような相互作用を可能にするだろうか。

化学伝達物質による相互作用に対しては、内弾性板が大きな障壁となり得る。小葉間動脈近位部までの IES では、弾性線維が連続的な板を作るために、化学物質の拡散が制限されていると思われる。IES に開いた多数の窓は、内皮細胞の突起を通すとともに、化学伝達物質が拡散する通路にもなると考えられる。

糸球体の近辺を除いて、ギャップ結合による情報伝達は、平滑筋細胞同士の間で乏しく、内皮細胞と平滑筋細胞の間で緊密である。これは、腎臓内の動脈の平滑筋細胞が、血管軸に沿うある区間にわたって無条件に協調するのではなく、むしろ内皮細胞により個別に調節されるという可能性を示している。実際、腎血流の自己調節機構の一つとして提唱されている筋原説 myogenic theory では、動脈の狭い区間がたがいに独立に振る舞うことを前提としているので、ギャップ結合のこの配置には、機能的な意味があると考えられる。

内皮と平滑筋の機械的相互作用に関して、最近、培養下の内皮細胞が、カルシウム依存性に収縮するという報告がいくつか出ているのが注目される<sup>5)</sup>。これは、内皮細胞が、アクトミオシンの収縮力によって、発生する張力の大きさを調整する可能性を示唆している。もし内皮細胞が実際に、応力線維による縦方向の張力を調節していたら、それは血管壁にどのような影響を及ぼすだろうか。

筆者らは、小葉間動脈遠位部では、内弾性板の網工が、内皮側と平滑筋側に弾性線維の枝を出し、



それぞれ内皮細胞と平滑筋細胞の収縮装置に共役していることを報告した<sup>8)</sup>。内皮細胞のアクチン・フィラメントが基底側の細胞膜に終る部位にちょうど対応して、内弾性板から内皮に向かって長軸方向に弾性線維の枝が出て基底膜を貫き、内皮細胞に向かう。アクチン・フィラメントと弾性線維の枝は、直列につながって、張力を伝達する配置になっている。内弾性板から平滑筋細胞には、円周方向に弾性線維の枝が出て、平滑筋細胞のアクチン・フィラメントと機械的に共役する。

小葉間動脈遠位部では、内皮細胞の発生する長軸方向の張力と、平滑筋細胞の発生する円周方向の張力が、ともに内弾性板に伝えられる。そしてこの部の内弾性板は、変形しやすい弾性線維の網目からできている。もし内皮細胞による縦方向の張力が増すと、網目が縦方向に縮み、横方向に伸びる可能性がある。内皮細胞の縦方向の収縮の論理的な帰結は、血管の拡張である。これが実際の血管の中でどの程度に意味をもつかは分からないが、興味深いことには、内皮細胞の収縮を引き起こす細胞内カルシウムの増加が、内皮細胞からのEDRFの分泌を引き起こすことが知られている。内皮細胞の収縮は、単独では力が弱くとも、EDRFの血管拡張作用を助ける意味があると考えられる。

#### 4. 糸球体毛細血管

動脈以外の腎臓内血管には、種々の構造があるが、ここでは糸球体毛細血管の構造だけについて触れ、その他の血管については割愛する。

糸球体の毛細血管は、血管一般の観点から見ると、きわめて特異な構造をしている。糸球体毛細血管は、事実上、有窓の扁平な内皮細胞の管でできており、その管は必ず一方の側でメサンギウムという特殊な結合組織に接している。この毛細血管とメサンギウムを合せたものの外側を、糸球体基底膜 glomerular basement membrane (GBM) と足細胞 podocyte の層が包んでいる。

メサンギウム細胞は、多数の突起を伸ばしており、その先端をGBMに付着させている。突起の中にはアクチン・フィラメントが豊富にあり、GBMを糸球体の中心部に向かって牽引するように配置されている。とくに顕著な突起は、メサンギウムと毛細血管の境界に沿って伸びてGBMに

接触する。この、毛細血管、メサンギウム、GBMの3者が会合するところをメサンギウム角 mesangial angle という。メサンギウム細胞は、2つの向い合うメサンギウム角を結ぶことにより、毛細血管の径を保持する役割があると考えられる<sup>9)</sup>。

糸球体の濾過障壁はGBMであり、毛細血管とメサンギウムの間には実質的な障壁がない。したがって、毛細血管とメサンギウムの内圧はほぼ等しく、周囲のボウマン囊より約35 mmHg高いと考えられる。そしてこの大きな圧力差に抗してGBMを内側に牽引するのは、糸球体内部に位置するメサンギウム細胞である。これはきわめて異例の配置である。通常の血管では、内皮細胞が障壁を作り、その外側を主要な張力発生装置である平滑筋がとりまいている。しかし糸球体には、障壁の外側に、有効な張力発生装置がない。

糸球体における張力発生装置は、GBMそのものと、それを中心部に向かって牽引するメサンギウム細胞である。GBMは、細胞外基質のシートであって、これだけが内圧にさらされると、巨大な球ないし円筒状に広がってしまう。実際、メサンギウム細胞とGBMの連絡が切れたり、メサンギウム細胞の収縮力が低下した状態では、巨大な毛細血管や、さらに微小血管瘤が発生して、糸球体構造は壊れていく<sup>6,10)</sup>。メサンギウム細胞は、GBMよりも内側にあって、これを中心に牽引することにより、糸球体毛細血管を適度の大きさに保ち、糸球体の構造を保持する。

これは、毛細血管とボウマン囊の間に濾過装置の面積を広くとる、実に効率的な配置である。しかしまさにこの配置が、糸球体の弱点にもなっている。高血圧、局所的な炎症、メサンギウム細胞の障害など、何らかの理由で毛細血管が拡張すると、それを包むGBMや内側に牽引するメサンギウム細胞に、より大きな外向きの力が加わり、それがまた毛細血管の拡張を助長する。病気に限らず、生理的にも、年齢と共に機能的な糸球体数が減っていくのには、このような背景がある。

#### 文 献

- 1) Dieterich, V. H. J.: Die Struktur der Blutgefäße in der Rattenniere. Norm. Pathol. Anat., 35: 1-108, 1978

- 2) Furchgott, R. F., Vanhoutte, P. M.: Endothelium-derived relaxing and contracting factors. *FASEB J.*, **3**:2007-2018, 1989
- 3) Gotlieb, A. I., Langille, B. L., Wong, M. K. K. et al.: Structure and function of the endothelial cytoskeleton. *Lab. Invest.*, **65**:123-137, 1991
- 4) Kobayashi, N. and Sakai, T.: Heterogeneity in the distribution of actin filaments in the endothelial cells of arteries and arterioles in the rat kidney. *Eur. J. Cell Biol.*, under submission
- 5) Morel, N. M. L., Dodge, A. B., Patton, W. F. et al.: Pulmonary microvascular endothelial cell contractility on silicone rubber substrate. *J. Cell Physiol.*, **141**:653-659, 1989
- 6) Morita, T., Kihara, I., Oite, T., Yamamoto, T., Suzuki, Y.: Mesangiolysis. Sequential ultrastructural study of Habuvenom-induced glomerular lesions. *Lab. Invest.*, **38**:94-102, 1978
- 7) Munkacsy, I. M., Newstead, J. D.: The intrarenal and pericapsular venous systems of kidneys of the ringed seal, *Phoca hispida*. *J. Morphol.*, **184**:361-373, 1985
- 8) Sakai, T. and Kobayashi, N.: Structural relationships between the endothelial actin system and the underlying elastic layer in the distal interlobular artery of the rat kidney. *Anat. Embryol.*, in press, 1992
- 9) Sakai, T. and Kriz, W.: The structural relationship between mesangial cells and basement membrane of the renal glomerulus. *Anat. Embryol.*, **176**:373-386, 1987
- 10) Sakai, T., Lemley, K. V., Hackenthal, E. et al.: Changes in glomerular structure following acute mesangial failure in the isolated perfused kidney. *Kidney Int.*, **41**:533-541, 1992
- 11) Taugner, R., Hackenthal, E.: The juxtaglomerular apparatus. Springer, Berlin, 1989