

2026 年 1 月 19 日

帝京大学

## 〔高カリウム血症の新たな調節機構を説明〕

～機械刺激センサーPiezo1 がつなぐ赤血球と腎臓：

カリウム異常に対する新たな治療法の開発に期待～

ヒトの体に欠かせないミネラルであるカリウムは、日本人に多い高血圧の発症を防ぎ、脳卒中や心臓病などの脳心血管病のリスクを下げる働きがあることが知られています。その一方で、体内で過剰になると、不整脈など命に関わる状態を引き起こすこともあります。帝京大学医学部内科学講座教授の柴田茂と同講座非常勤講師の石澤健一は、赤血球と腎臓が連携し、「Piezo1」と呼ばれるセンサーと KLHL3 という調節分子を介して情報をやり取りすることで、血液中のカリウムバランスを保っていることを明らかにしました。この発見は東京科学大学（Science Tokyo）総合研究院 難治疾患研究所の高地雄太教授との共同研究の成果で、カリウム異常に対する新たな治療法の開発につながる可能性があります。

### ＜ポイント＞

- カリウムの調節には、赤血球と腎臓の連携が重要であることを発見
- 機械的な刺激を感知するセンサーPiezo1 が、KLHL3 を介してカリウムの調節機構を制御
- 高カリウム血症などの電解質異常に対する新たな治療標的となる可能性

### ＜研究の背景＞

カリウムは、心臓や筋肉、神経が正常に働くために欠かせないミネラル（電解質）です。野菜や果物に多く含まれるカリウムを十分にとることは、血圧を下げ、心臓や血管の健康を保つうえで重要であることが知られています。一方で、血液中のカリウムが多すぎたり少なすぎたりすると、不整脈など命に関わる状態を引き起こすことがあります。体内のカリウム量を一定の範囲に保つ中心的な役割を担っているのは腎臓です。しかし、体内に存在するカリウムの約 98% は、筋肉や赤血球など腎臓以外の組織に蓄えられています。そのため、腎臓がどのようにして他の臓器のカリウムの状態を把握し、全身のバランスを調節しているのかは、長年にわたり解明されていませんでした。

### ＜研究の内容＞

研究チームは、機械的な刺激を感知する分子「Piezo1」\*1 に着目しました。遺伝子改変マウスを用いた実験に加え、ヒトの大規模な遺伝情報解析や単一細胞解析などを組み合わせて調べた結果、Piezo1 が赤血球と腎臓の両方で働き、「KLHL3」\*2 という調節分子を活性化することが分かりました。赤血球では、Piezo1 と KLHL3 の働きによって細胞内の浸透圧とカリウム量が適切に調整されます。一方、腎臓では、同じ仕組みを通じて尿中へのカリウム排泄が制御されることがわかりました（図 1）。これらの結果から、赤血球と腎臓が協調して働くことで、血液中のカリウム濃度が一定に保たれていることが示されました。

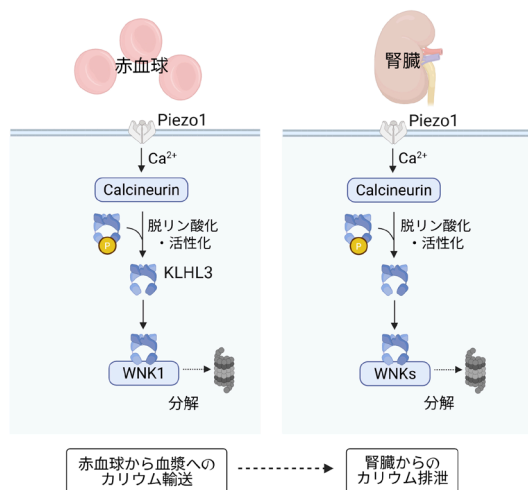


図 1. 赤血球では、浸透圧の変化や機械刺激により細胞膜が伸びると Piezo1 が活性化され、Ca<sup>2+</sup>流入を介して KLHL3 が活性化され、WNK1 の分解が促進されます。その結果、赤血球内のカリウム量が低下し、内部の浸透圧が変化することで、溶血（赤血球が壊れること）を防ぐ働きが生じます。この過程で、赤血球内のカリウムは血漿へ移動しますが、腎臓では同様の Piezo1-KLHL3 経路を介して WNK の分解が促進され、尿中へのカリウム排泄が調節されます。その結果、赤血球から放出されたカリウムは腎臓で適切に排泄され、血漿カリウム濃度の過度な上昇（高カリウム血症）が防がれていると考えられます

## ＜研究の成果の意義＞

血管の中のカリウムの大部分は赤血球内にあり、その細胞内濃度は血漿中の約 20～30 倍という高い値に達しています。それにもかかわらず、血漿カリウム濃度は 3.5～5.0 mEq/L という非常に狭い範囲で厳密に保たれています（図 2）。本研究では、この精緻な制御が、赤血球と腎臓のあいだに成立する臓器連関によって支えられていることを明らかにしました。具体的には、機械刺激センサーである Piezo1 が浸透圧の変化を感知すると、赤血球と腎臓の双方で KLHL3 を介した調節機構が速やかに作動し、赤血球からのカリウム放出と腎臓からのカリウム排泄が連動して起こります。

本研究成果は、慢性腎臓病や心血管疾患で問題となるカリウム異常の理解を深めるとともに、腎機能の低下に伴って高カリウム血症が生じやすくなる分子機構の一端を示すものです。さらに、Piezo1-KLHL3 経路を標的とした、新たな治療戦略の開発につながる可能性があります。

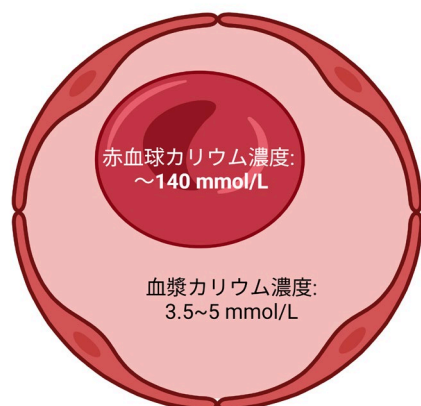


図 2. 血管内のカリウムの大部分は赤血球の細胞内に存在し、その濃度は血漿中のカリウム濃度（3.5～5.0 mmol/L）に比べて 20～30 倍以上高くなっています。このように、赤血球内と血漿とのあいだには、細胞膜を隔てて大きなカリウム濃度差が存在します。本研究では、血漿カリウム濃度が厳密に調節される背景として、赤血球と腎臓が連携して働く調節機構が関与していることを示しました。具体的には、Piezo1 と KLHL3 を介した仕組みにより、赤血球からのカリウム放出と腎臓からのカリウム排泄が協調して制御されることで、血漿カリウム濃度の過度な変動が防がれていると考えられます。

## ＜今後の展望＞

この研究は、体の中で臓器どうしがどのように協力して働いているのかを理解する手がかりとなり、将来的にはカリウム異常をより安全に治療する新しい方法の開発につながることを期待されます。

## ＜特記事項＞

本研究成果は、日本学術振興会科学研究費助成事業（25K03037、23K07683）、帝京大学先端総合研究機構チーム研究助成（20-04）、アストラゼネカ株式会社の支援により得られたものです。

本研究成果は、現地時間 2026 年 1 月 14 日（水）に「Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America」に掲載されました。

### ・タイトル：

“Piezo1 dictates  $K^+$  homeostasis through coordinated regulation of the ubiquitin ligase Kelch-like 3 in RBCs and the kidney”

### ・著者：（1 筆頭著者、2 責任著者）

Kenichi Ishizawa<sup>1</sup>, Ken Kaseda, Wataru Fujii, Yoshihiro Tomomitsu, Daigoro Hirohama, Osamu Yamazaki, Yuta Kochi, Shigeru Shibata<sup>2</sup>

### ・URL： <https://www.pnas.org/doi/10.1073/pnas.2513222123>

## <用語説明>

※<sup>1</sup> Piezo1: 機械刺激センサー (mechanosensor) として働くタンパク質です。細胞が「伸びる」「押される」「流れを受ける」といった物理的な刺激を感知する役割を持ち、多くの細胞で発現しています。刺激を受けると、細胞内にカルシウムイオンが流れ込み、その情報が細胞内のシグナルとして伝えられます。本研究では、この Piezo1 の働きが、細胞内のカリウム濃度を調節する仕組みと結びつき、赤血球や腎臓におけるカリウム調節に重要な役割を果たしていることが示されました。

※<sup>2</sup> KLHL3: ユビキチンリガーゼと呼ばれるタンパク質複合体を構成する分子の一つで、細胞内のタンパク質量を適切に調節する役割を担っています。特に、電解質バランスの調節に関わる WNK と呼ばれる分子に目印を付けて分解を促すことで、その発現量を制御します。本研究では、KLHL3 が赤血球と腎臓の両方で働き、Piezo1 からの情報を受けてカリウム調節機構を制御する「要」となる分子であることが明らかになりました。

## <参考文献>

1) 日本高血圧学会高血圧管理・治療ガイドライン委員会 編. 高血圧管理・治療ガイドライン 2025.

### 【本件に関する問い合わせ先】

#### <研究に関すること>

帝京大学医学部内科学講座 腎臓研究室 柴田茂

TEL : 03-3964-2079

E-mail : shigeru.shibata@med.teikyo-u.ac.jp

#### <報道に関すること>

帝京大学本部広報課

TEL : 03-3964-4162

E-mail : kouhou@teikyo-u.ac.jp