

【基盤研究(S)】

総合・新領域系（総合領域）

研究課題名 体液恒常性を司る脳内機構の研究



基礎生物学研究所・統合神経生物学研究部門・教授

のだ まさはる
野田 昌晴

研究分野：神経科学一般

キーワード：分子・細胞神経科学

【研究の背景・目的】

ヒトを含む哺乳動物はその生命維持のために体液（血液、脳脊髄液を始めとする細胞外液の総称）の塩濃度を一定に保つ必要がある（体液恒常性/Na⁺恒常性と呼ばれる）。そのため、脳において、常に体液中のNa⁺レベルと浸透圧の変動を監視するとともに、塩分/水分の経口摂取と腎臓における排泄/再吸収の制御を統合的に行っている。我々はこれまでに、ナトリウムチャンネルの一種であるNa_xが脳内Na⁺センサーであることを世界で初めて明らかにするとともに、そのセンシング機構について数多くの知見を明らかにしてきた。また最近、侵害刺激センサーであるTRPV1チャンネルが、浸透圧センサーとしての機能を有していることを初めて明らかにした。本研究はこれらの成果を基盤に、体液恒常性を司る脳内機構の全容の解明を目指す。

【研究の方法】

体液恒常性を担う塩分/水分の経口摂取の制御と腎臓における排泄/再吸収の制御を司る脳内機構の解明を総合的に進める。まず、体液状態監視の中核である感覚性脳室周囲器官を構成する細胞種を同定するとともに、内在する投射ニューロンとその連絡先をマーカー分子の発現解析、神経活動の指標であるFosの発現と逆行性標識により明らかにする。次に、塩分の経口摂取の制御に関わるNa_xチャンネルについて、エンドセリンによる開口機構を解析すると共に同じく塩分摂取を抑制する作用のあるニューロキニンBとの関係を明らかにする。また、光活性化型チャンネルを用いて、Na_xシグナルの塩分摂取行動制御における役割の検証を行う。さらに、水分の経口摂取と排泄の制御機構の解明に向けて、浸透圧センサーTRPV1の脳室周囲器官内発現細胞の同定を行うと共に、TRPV1-KOの解析を通じて、体液浸透圧のセンシングによる飲水行動、並びにVP産生・分泌の制御機構について解明する。

【期待される成果と意義】

体液恒常性を司る脳内機構は生命維持のための基本的仕組みであり、進化の過程で動物が陸上に進出するに伴い、獲得、発達させてきたものと考えられる。この課題は古くから研究されてきたにも関わらず、その詳細は未だに解明されていない。その原因は、体液センサー分子の実体が長い間不明だったことにある。我々が体液のNa⁺濃度（体液中にもっとも多く含まれる陽イオン）と浸透圧（ほとんどNa⁺

濃度で決定される）をそれぞれ感知する2つのセンサー分子を同定したことにより、体液恒常性の脳内制御機構を分子レベルから個体レベルまでシステムとして研究することが可能となった。本研究は最新の多様な研究手法を動員することによって、センサー分子の同定から、その活性化機構の解析、感覚性脳室周囲器官の構成細胞の解析から局所神経回路の解明、Na_x陽性グリア細胞—神経細胞間の情報伝達の意義、血圧関連ホルモンによる体液恒常性制御の分子機構、そして塩分/水分の摂取行動と内分泌を制御する回路とその制御機構の解明まで、多段階に亘る制御機構を初めて総合的に研究しようとするものであり、世界的にも極めて独創的である。また、分子レベルから個体レベルまでをカバーする統合性に最大の特色がある。これまで、腎臓など末梢器官における体液調節機能の研究が進む一方、その司令塔である脳の研究は遅れていた。本研究は、脳科学と内分泌学を統合した個体生理学研究として世界レベルの貢献を行うとともに、個体生理に係る脳・神経科学分野において今後の進むべき一つの方向性を示すものとして、大きなインパクトを与えるものである。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Hiyama TY, Matsuda S, Fujikawa A, Matsumoto M, Watanabe E, Kajiwara H, Niimura F and Noda M. (2010). Autoimmunity to the sodium-level sensor in the brain causes essential hypernatremia. *Neuron* 66, 508-522.
- Shimizu H, Watanabe E, Hiyama TY, Nagakura A, Fujikawa A, Okada H, Yanagawa Y, Obata K and Noda M. (2007). Glial Na_x channels control lactate signaling to neurons for brain [Na⁺] sensing. *Neuron* 54, 59-72.
- Noda M. (2006). The subfornical organ, a specialized sodium channel, and the sensing of sodium levels in the brain. *The Neuroscientist* 12, 80-91.

【研究期間と研究経費】

平成24年度—28年度
172,000千円

【ホームページ等】

<http://niwww3.nibb.ac.jp/>