

科学研究費補助金（学術創成研究費）公表用資料
〔研究進捗評価用〕

平成19年度採択分
平成22年 4月23日現在

研究課題名（和文） **体液恒常性制御の脳内機構**

研究課題名（英文） **Brain function for the body-fluid homeostasis**

研究代表者

氏名

野田昌晴 (NODA MASA HARU)

所属研究機関・部局・職

基礎生物学研究所・統合神経生物学研究部門・
教授



推薦の観点：創造的・革新的・学際的学問領域を創成する研究

研究の概要：

体液恒常性制御の脳内機構を明らかにするため、I. Na レベルセンサーに関する研究、II. 浸透圧センサーに関する研究、III. 両者の情報を統合する仕組みに関する研究、の3つの観点から、分子、細胞、回路、個体の各レベルでの統合的研究を行う。

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：神経科学・神経科学一般

キーワード：神経科学、脳・神経、生理学、細胞・組織、シグナル伝達

1. 研究開始当初の背景

体液の Na 濃度あるいは浸透圧は脳で常にモニターされており、その変化は水分/塩分の摂取行動や腎臓での排泄、再吸収の調節にすみやかに反映されている。近年、代表者自身による Na レベルセンサーの同定、並びに他グループによる浸透圧センサー候補分子に関する報告が出始め、体液恒常性制御の脳内機構の研究が展開可能となりつつある。

2. 研究の目的

体液中の Na 濃度、浸透圧を感知するセンサーの実体を明らかにするとともに、その分子制御機構、センシング細胞制御機構、抗利尿ホルモンの産生制御、さらに個体の行動制御機構と、そのための局所回路を明らかにする。

3. 研究の方法

Na レベルセンサーとして Na_x、浸透圧センサーとして TRPV1、4 について、発現細胞を用いた *in vitro* の研究、遺伝子破壊マウスを用いた細胞、器官、個体レベルの研究を組み合わせることによって体液恒常性制御の脳内機構を統合的に解析する。

4. これまでの成果

I. Na レベルセンシング機構に関する研究

1) 脳室周囲器官におけるグリア細胞から神経細胞への情報伝達の分子機構の解明
グリア細胞において、Na_x が C 末領域で Na⁺, K⁺-ATPase と結合しており、その活性化を制御していることを発見した。細胞外 Na⁺レベルの上昇が、Na_x の開口を誘導し、その結果としての

Na⁺流入が、細胞の嫌氣的糖代謝の亢進、乳酸の産生分泌に繋がることを明らかにした。また、この乳酸が脳弓下器官の GABA ニューロンの発火頻度の制御を行っていることを示すとともに、乳酸が gliotransmitter として働くことを初めて明らかにした。(Neuron 54, 59-72, 2007に発表)

2) 抗利尿ホルモン分泌制御における Na_x の機能的役割

Na_x-KO マウスを用いた解析から、Na⁺濃度上昇の情報がバソプレッシンの産生分泌を制御していないことを明らかにした。この結果は、浸透圧上昇の情報が、これを担っていることを強く示唆する知見である。(Neurosci. Lett. 472, 161-5, 2010に発表)

3) 本態性高 Na 血症患者の発症機序

原因不明の本態性高 Na 血症患者の中に、Na_x に対する自己免疫疾患があることを発見。良性腫瘍発生に伴う腫瘍随伴性神経疾患に分類される本態性高 Na 血症があることを初めて明らかにした。患者 Ig を注入して発症させた病態モデル動物の解析の結果、患者は Na_x を発現する脳室周囲器官に細胞死を起していることと推定される。(Neuron, 66, 508-522, 2010に発表)

4) Na_x チャンネルの開口機構に関する研究

細胞外 Na⁺濃度上昇以外に、血圧調節に関わるホルモン刺激によって Na_x が開口することを発見。シグナル伝達機構からリン酸化による制御の可能性を明らかにするとともに、このホルモンが塩分摂取行動を制御することを示した（論文準備中）。

[4. これまでの成果 (続き)]

5) Na_x 結合蛋白の解析

Na_x が C 末を通して PDZ 蛋白と結合していることを発見。脳室周囲器官における結合 PDZ 蛋白を同定する研究を展開中。

II. 浸透圧センシングに関する研究

1) 浸透圧センサー候補分子の解析

従来 TRPV1 のバリエーションが浸透圧上昇を感知すると言われていたが、その分子は未同定のままであった。我々は TRPV1 そのものがその働きをすることを初めて証明した。この発見は従来の説に修正を迫るものである (論文準備中)。TRPV4 が浸透圧の減少を感知することについては、我々もそれを確認した。

2) TRPV1 および TRPV4 遺伝子破壊マウスの解析
TRPV1 及び TRPV4 遺伝子破壊マウスにおける塩分/水分摂取行動、抗利尿ホルモン分泌における異常を解析中。

3) 脳室周囲器官における浸透圧センシング細胞の解析

脳室周囲器官における TRPV1, TRPV4 の発現細胞を同定する研究を展開中。

III. 西機構に関する研究

1) 視索上核における抗利尿ホルモン産生制御のシナプス機構

視索上核における大細胞性ニューロンのバソプレッシンの産生は脳室周囲器官からの入力によって制御されている。このシナプス増強においては、細胞外マトリックスの消長、グリア細胞の関与が言われている。コンドロイチン硫酸プロテオグリカンであるホスファカン (Ptpz のアイソフォーム) のプロセッシングについて解析した結果、tPA/プラスミンによって制御の分解を受けることを発見した。また受容体型 Ptpz がメタロプロテアーゼによって切断され、ホスファカンとなる経路があることが明らかになった。(Neurosci. Lett. 442, 208-12, 2008; J. B. C. 283, 30879-89, 2008 に発表)

2) 脳弓下器官における水ニューロン、塩ニューロンの同定

TetTag マウスを用いて、水分摂取、塩分摂取をそれぞれ司令するニューロンが脳弓下器官に存在することを証明する研究を展開中。

5. 今後の計画

上記で展開中とした研究について、引き続き研究を実施する。また、I. 1) で示した脳弓下器官でグリア細胞並びに GABA ニューロンの活性化が、実際に動物個体の行動として塩分摂取の抑制に繋がっていることを実証する必要がある。このため光活性化チャンネルによる行動制御の研究として、*in vivo* で脳弓下器官のグリア細胞、あるいは GABA ニューロンの活性を人為的に活性化したとき、塩分の摂取行動がどうなるかについて検証することを計画している。

6. これまでの発表論文等 (受賞等も含む)

(研究代表者は二重線、研究分担者は一重下線、連携研究者は点線)

① Hiyama TY 他 7 名 8 番目 (2010) Autoimmunity to the sodium-level sensor in the brain causes essential hyponatremia. *Neuron*, **66**, 508-522.

② Nagakura A, Hiyama TY & Noda M. (2010) Na_x -deficient mice show normal vasopressin response to dehydration. *Neurosci Lett* **472**, 161-165.

③ Toychiev AH 他 7 名 7 番目 (2009) Activation of max -anion channel by protein tyrosine dephosphorylation. *Am J Physiol - Cell Physiol* **297**, C990-C1000.

④ Chow JPH 他 4 名 5 番目 (2008) Metalloproteinase- and γ -secretase-mediated cleavage of protein-tyrosine phosphatase receptor type Z. *JBC* **283**, 30879-30889.

⑤ Chow JPH 他 3 名 4 番目 (2008) Plasmin-mediated processing of protein tyrosine phosphatase receptor type Z in the mouse brain. *Neurosci Lett* **442**, 208-212.

⑥ Fujikawa A 他 5 名 6 番目 (2007) Tyrosine phosphorylation of ErbB4 is enhanced by PSD95 and repressed by protein tyrosine phosphatase receptor type Z. *J Biochem* **142**, 343-350.

⑦ Shimizu H 他 8 名 9 番目 (2007) Glial Na_x channels control lactate signaling to neurons for brain $[Na^+]$ sensing. *Neuron* **54**, 59-72.

⑧ Noda M. (2007) Hydromineral neuroendocrinology: Mechanism of sensing sodium levels in the mammalian brain. *Exp Physiol* **92**, 513-522.

① 野田昌晴 (2010) 体液 Na^+ レベル感知のための脳内機構, 日本小児体液研究会誌, 印刷中.

② 檜山武史, 渡辺英治, 野田昌晴 (2009) 脳のナトリウムセンサー, 日本味と匂学会誌 **16**, 133-140.

③ 野田昌晴 (2008) 体液 Na^+ レベルの感知機構, 蛋白質核酸酵素 **53**, 1258-1266.

④ 檜山武史, 野田昌晴 (2008) グリアによる乳酸を介したニューロン発火活動の制御, *Clin Neurosci* **26**, 6-7.

⑤ 檜山武史, 野田昌晴 (2007) 脳における体液 Na^+ レベル感知機構—グリア細胞が神経活動を制御するしくみの解明, *実験医学* **25**, 2538-2541.

⑥ 檜山武史, 野田昌晴 (2007) 体液 Na^+ レベルの脳内感知機構: グリアが乳酸シグナルによってニューロン活動を制御する, *細胞工学* **26**, 1164-1169.

ホームページ等

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