

## 体液恒常性制御の脳内機構

研究代表者 野田昌晴 (自然科学研究機構・基礎生物学研究所・教授)  
研究者数・期間 5人 (平成19年度～平成23年度)

### 体液恒常性制御のための脳の仕組みを解き明かす

生命を維持する上で体液の Na (ナトリウム) の恒常性の制御は必須である。例えば、動物が脱水状態に陥ると、体液の Na 濃度の増加と浸透圧の上昇が起きる。動物はこのとき、水を大量に補給する一方、新たな塩分摂取を避けようとする。また、脳下垂体からは抗利尿ホルモンが分泌され、尿の排泄によって水分が失われることを防ぐ。これまでの研究から、体液が正常状態にあるかを常に監視する脳内センサー分子として、「Na 濃度センサー」と「浸透圧センサー」の2つが存在していると考えられてきた。

最近、私たちは、Na チャンネルの一種、 $Na_x$  が Na 濃度センサーであることを明らかにした。 $Na_x$  は体液 Na 濃度の生理的な変動範囲の上昇を感知して開く新規の Na チャンネルである。 $Na_x$  は、脳室周囲器官 (脳弓下器官や終板脈管器官等) の特殊なグリア細胞に発現しており、 $Na_x$  遺伝子ノックアウトマウスは脱水状態においても塩分摂取を停止しないという行動異常を示す。現在、未解明の浸透圧センサー分子の同定を目指している。

体液恒常性の制御は、血圧調節とも密接に関連しており、生命維持のための重要な生理機能であるが、そのための脳内機構については解明が遅れている。本研究では、体液状態モニタリングの分子・細胞機構、塩分・水分の摂取行動制御のための神経路、更に抗利尿ホルモンの産生制御のためのシナプス調節機構の統合的解明を目指す。

---

### Brain function for the body-fluid homeostasis

Principal Investigator Name : Masaharu Noda

Institution , Department , Title of Position : National Institutes of Natural Sciences,  
National Institute for Basic Biology, Professor

Number of Researchers : 5 Term of Project : 2007 - 2011

Na homeostasis is circumspectly regulated by an array of integrated neural, visceral, and humoral networks that control salt intake and excretion. Mammals feel thirsty or an appetite for salt when the correct balance between water and sodium in the body fluid has been disrupted, but little is known about the mechanism in the brain that controls salt homeostasis. It has been postulated that the existence of both a specific sodium sensor and an osmosensor is essential if the experimental data are to be encompassed.

Recently, we demonstrated that  $Na_x$ , an atypical Na channel whose structure is poorly homologous to the voltage-gated Na channels, is the sodium sensor to monitor the sodium-level in body fluids in the brain.  $Na_x$  channels are preferentially expressed in perineuronal processes of specific glial cells in the sensory circumventricular organs.  $Na_x$ -gene knockout mice do not stop ingesting salt when dehydrated, while wild-type mice avoided salt.

Now, we are challenging to identify the osmosensor in the brain. In this research project, we also try to reveal the monitoring mechanisms of body fluids, the neural pathways to control salt and water intake, and the synaptic mechanism to control production of the antidiuretic hormone.