

## 【基盤研究(S)】

### 大区分 I



## 研究課題名 造血幹細胞エイジングを規定するエピジェネティック機構の統合的理解

東京大学・医科学研究所・教授 いわま あつし  
岩間 厚志

研究課題番号：19H05653 研究者番号：70244126

キーワード：造血幹細胞、エイジング、エピジェネティクス

### 【研究の背景・目的】

血液細胞は全身を循環し個体維持に重要な多彩な機能を担う。その機能低下は全身の臓器に影響を及ぼし、個体の機能低下を促進する。一方で、造血幹細胞は臍帯血移植や骨髄移植など再生医療に最も応用されている体性幹細胞であり、その再生能力の質は再生医療の成否を決定する。したがって、造血幹細胞の量的・質的制御は個体の機能維持とともに医療にも重要な課題である。

造血幹細胞は、加齢に伴い内因性・外因性の様々なストレスに曝露され、ダメージを蓄積しながら質的・量的な機能低下をきたす。造血幹細胞の機能低下は、貧血や免疫系の減弱、造血腫瘍の発症など造血システムの破綻をもたらし、その影響は全身に波及し、個体の機能低下を促進する。さらに、加齢に伴う造血幹細胞の特性変化は、加齢に伴い頻度が増加する造血腫瘍の温床となる(図1)。したがって、造血幹細胞の加齢を理解することは極めて重要な意義を有する。

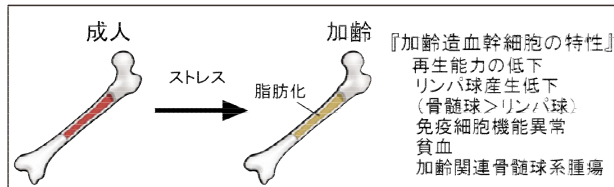


図1. 加齢造血幹細胞の特性

### 【研究の方法】

本研究においては、マウス成体骨髄における造血幹細胞の加齢特性をエピジェネティックな観点から明らかにする。特に、外的ストレスが造血幹細胞にどのようなエピジェネティック記憶として蓄積され、その機能低下を引き起こすのかを解明する。また、加齢とともに拡大する造血幹細胞の機能的な多様性を、シングルセルレベルのRNA-seqとATAC-seq、Hi-C解析などのエピジェネティック解析を通して明らかにする(図2)。

さらに、造血幹細胞の機能低下に関わる加齢ニッチ細胞の変化と、加齢に伴い著増する骨髄球系腫瘍の発症の基盤となる加齢造血幹細胞のエピゲノム要因を明らかにする。これら一連の解析を通して、造血幹細胞の機能低下を統合的に理解し、加齢造血幹細胞の再活性化や形質転換の回避などの介入法の創出を目指す。

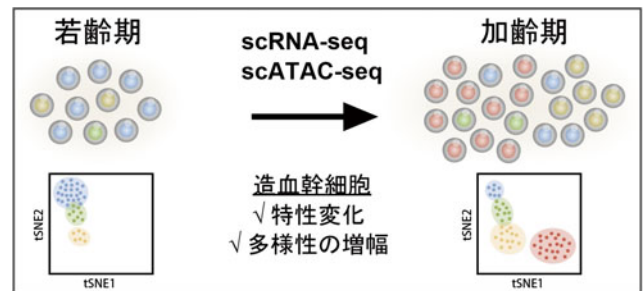


図2 造血幹細胞のシングルセル解析

### 【期待される成果と意義】

造血幹細胞のエピジェネティック制御を理解することは、造血系を介した個体の機能低下の理解とその制御法の開発につながるものである。すなわち、造血幹細胞の機能低下、さらには、造血幹細胞の機能低下に関わる骨髄ニッチの鍵分子を同定できれば、機能の低下した造血幹細胞の再活性化や、個体生命機能の維持を目指した造血幹細胞の機能増強の標的分子として有用である。これらのシーズをもとに、その機能を操作しうる低分子化合物のスクリーニングなど、さらに研究を発展させることが可能となる。

### 【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Tara S, Isshiki Y, Nakajima-Takagi Y, Oshima M, Aoyama K, Tanaka T, Shinoda D, Koide S, Saraya A, Miyagi S, Manabe I, Matsui H, Koseki H, Bardwell VJ, Iwama A. *Bcor* insufficiency promotes initiation and progression of myelodysplastic syndrome. *Blood* 132(23):2470-2483, 2018.
- Sashida G, Harada H, Matsui H, Oshima M, Yui M, Harada Y, Tanaka S, Mochizuki-Kashio M, Wang C, Saraya A, Muto T, Inaba T, Koseki H, Huang G, Kitamura T, and Iwama A. *Ezh2* loss promotes development of myelodysplastic syndrome but attenuates its predisposition to leukemic transformation. *Nat Commun* 5:4177, 2014.

### 【研究期間と研究経費】

令和元年度—令和5年度  
153,800千円

### 【ホームページ等】

<http://www.ims.u-tokyo.ac.jp/molmed/>  
03aiwama@ims.u-tokyo.ac.jp

## 【基盤研究(S)】

### 大区分 I



## 研究課題名 骨・関節細胞のダイナミクスと免疫系の制御を包括した統合運動器学の確立

東京大学・医学部附属病院・教授 たなか さかえ  
田中 栄

研究課題番号：19H05654 研究者番号：50282661

キーワード：統合運動器学、運動器疾患、シングルセル解析

### 【研究の背景・目的】

運動は生体の恒常性維持に不可欠な活動であり、運動器の代表的疾患である変形性関節症、骨粗鬆症、関節炎は日常生活動作に制限をもたらし、大きな社会問題となっている。その根本的な原因として多様な細胞の集合体である運動器についての統合的な理解が不十分であることがあげられる。本研究の目的は、運動器の恒常性維持機構の1細胞レベルでの理解と、運動器疾患におけるその変化(破綻)の解明である。この目的を達成するために、シングルセル解析などの最先端の研究手法を駆使し、これまで蓄積してきた様々なリソース(分子、細胞、遺伝子改変動物モデル、ヒト組織、ヒトゲノムなど)を使って解析を進める。さらに免疫系がこのような変化にどのように関与するか、主に自然リンパ球に着目して解析する。運動器恒常性維持の全貌解明に迫り、分子レベルの解析を基盤とした統合的な運動器学(統合運動器学 integrated locomotive science)という新たな研究分野の確立を目指す。

### 【研究の方法】

正常マウス、変形性関節症モデルなどから滑膜、骨髄、軟骨等を採取し、滑膜線維芽細胞、マクロファージ、免疫細胞、骨芽細胞、破骨細胞、骨細胞、軟骨細胞の数や分布、比率が疾患や病勢によってどのように変化するかを統合的に解析する。マーカー分子の免疫染色に加え、必要に応じて各細胞のレポーターマウスを用いる。またそれぞれの組織から細胞を回収し、シングルセル・RNA シーケンス(scRNAseq)を行うことによって、疾患に伴う各細胞群における heterogeneity、サブセットの変化を解析する。

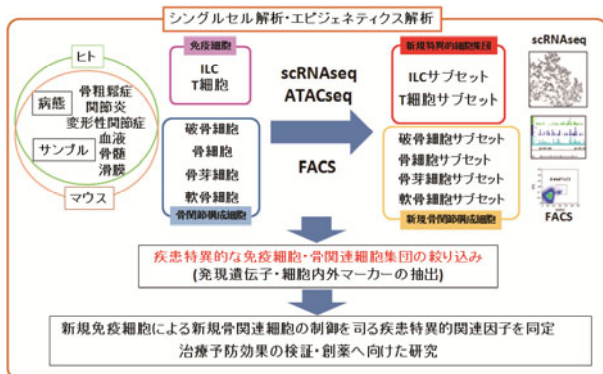


図 統合運動器学の確立と運動器疾患の病態解明

マウスによる実験で得られた疾患に伴う構成細胞、免疫細胞の空間的な動態変化、変化がみられた細胞・サブセットにおける転写、翻訳の動態変化についてヒトでも共通するか、手術サンプルを用いて比較検討する。変形性関節症、関節リウマチの人工関節置換術のほか、対照として外傷患者の手術サンプルを用いる。

### 【期待される成果と意義】

本研究では骨・関節を構成する細胞を1細胞レベルで解析し細胞間のゆらぎを解析する。これにより骨・関節恒常性維持のメカニズムを統合的に理解することが可能となる。自然リンパ球を中心とした免疫システムが、骨粗鬆症、変形性関節症、関節リウマチなどの運動器疾患における骨・関節の恒常性の変化にどのように作用するのか、細胞間のゆらぎやダイナミクスを解析することで、運動器疾患の病態解明と治療への結び付けが期待される。

### 【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Komatsu N, Okamoto K, Sawa S, Nakashima T, Oh-hora M, Kodama T, Tanaka S, Bluestone JA, Takayanagi H., Pathogenic conversion of Foxp3+ T cells into TH17 cells in autoimmune arthritis, *Nat Med*. 2014 Jan;20(1):62-8.
- Kobayashi H, Chang SH, Mori D, Itoh S, Hirata M, Hosaka Y, Taniguchi Y, Okada K, Mori Y, Yano F, Chung UI, Akiyama H, Kawaguchi H, Tanaka S, Saito T., Biphasic regulation of chondrocytes by Rela through induction of anti-apoptotic and catabolic target genes, *Nat Commun*. 2016 Nov 10;7:13336.
- Omata Y, Frech M, Primbs T, Lucas S, Andreev D, Scholtyssek C, Sarter K, Kindermann M, Yermenko N, Baeten DL, Andreas N, Kamradt T, Bozec A, Rammung AL, Krönke G, Wirtz S, Schett G, Zaiss MM., Group 2 Innate Lymphoid Cells Attenuate Inflammatory Arthritis and Protect from Bone Destruction in Mice, *Cell Rep*. 2018 Jul 3;24(1):169-180.

### 【研究期間と研究経費】

令和元年度ー令和5年度  
154,300 千円

### 【ホームページ等】

<http://www.u-tokyo-ortho.jp/>

## 【基盤研究(S)】

### 大区分 I



## 研究課題名 微小環境変動に対する細胞応答に着目した治療を めざした抗腫瘍療法

京都大学・大学院生命科学研究所・教授

いしかわ ふゆき  
石川 冬木

研究課題番号： 19H05655 研究者番号： 30184493

キーワード： ストレス反応、腫瘍悪性化

#### 【研究の背景・目的】

腫瘍に対する分子標的薬は特異性が高く、適応例にはきわめて有効な薬剤として高く評価されているが、進行例では薬剤抵抗性が出現し根治は困難である。これは、増殖刺激から増殖にいたる信号経路(図1 a)の中で、分子標的薬は発がんの鍵となる特定のドライバー変異(同 b、c)を阻害することで薬効を得るが、腫瘍の遺伝的不安定性のために、薬効をバイパスする第二の発がん性変異をもったノード(同

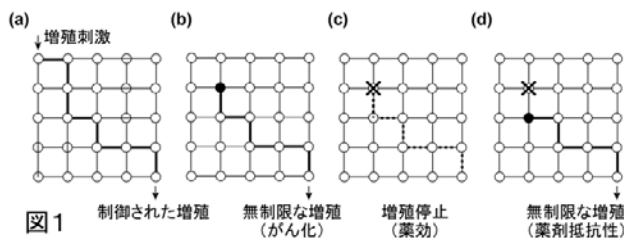


図1

d) が出現するためと考えられる。治療後の再発が少ない、治癒をもたらす抗腫瘍治療を目指すためには、分子標的薬のようなミクロな作用点をもつ確実・高効率な治療とともに、腫瘍の自律的な悪性化を可能ならしめるシステム全体に注目した抗腫瘍療法の開発が必要である。本研究では、特に腫瘍の弱いストレス応答に注目して、それを達成することを目的とする。

#### 【研究の方法】

これまでの分裂酵母を用いた遺伝学的研究によって、1) 獲得耐性に必要な遺伝子、2) 弱いストレス特異的に必要な遺伝子を同定してきた。古くより、弱いストレスに引き続いて致死性ストレスが与えられたとき、いきなり致死ストレスが作用した時に比べてストレス抵抗性を得ることがあると知られてきた。この現象は獲得耐性として知られていたが、その分子機構は明らかではなかった(図2)。我々は、

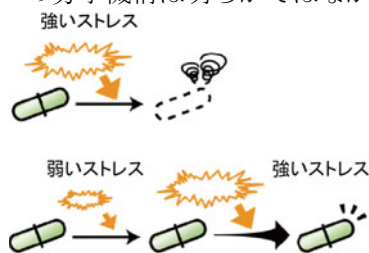


図2 獲得耐性

分裂酵母の遺伝学的スクリーニングにより、獲得耐性に必要な遺伝子を複数同定しており、そのいくつかはヒト細胞を含めた哺乳類でも同様の機能を果たしていることを見出している。

また、通常、同じ種類(たとえば熱)で強弱が異なるストレスを与えたときに、細胞は同じ応答経路が強弱をもって反応すると考えやすいが、分裂酵母を用いた研究により、弱いストレスに特異的に反応する経路の存在を見出している。

患者個体内において腫瘍は適切な血流供給などの宿主ホメオスタシスの恩恵を受けることなく、その微小環境は酸素濃度・栄養などについて絶え間なく変動していることが知られている。また、腫瘍細胞は常に免疫細胞等の攻撃を受けている。このことから、生体内における腫瘍細胞は正常細胞とは異なる絶え間ないストレスに曝されていると考えられ、以上述べた弱いストレスに対する応答経路を遮断することでシステムとしての維持が困難となることが期待される。本研究では、この仮説を分子・細胞・個体レベルで検証する。

#### 【期待される成果と意義】

仮説が正しければ、腫瘍が生存を維持しながら悪性化することを阻止する薬剤開発のための基礎的知見を得ることが可能であると期待される。

#### 【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

・ Chujo, M., Tarumoto, Y., Miyatake, K., Nishida, E., and Ishikawa, F. (2012). *J Biol Chem* 287(28), 23440-23450.

#### 【研究期間と研究経費】

令和元年度～令和4年度  
128,100 千円

#### 【ホームページ等】

<http://www.fish.lif.kyoto-u.ac.jp/>



**研究課題名** 先端ゲノミクスを駆使したがんの初期発生とクローン進化に関わる分子基盤の解明

京都大学・大学院医学研究科・教授 おがわ せいし  
小川 誠司

研究課題番号：19H05656 研究者番号：60292900

キーワード：ゲノム生物学、腫瘍学

**【研究の背景・目的】**

主要ながん種の変異の全体像が明らかにされた一方で、ドライバー変異の獲得に始まる発がん初期のクローン選択の過程や、多数の変異の獲得とクローン選択によってがん細胞集団に高度な多様性が生じ、浸潤・転移・再発が惹起される過程の分子機構については、なお多くが不明である。これらを理解するには、遺伝子変異やその組み合わせがどのように細胞の表現型を決定するのか、さらには、複雑性のために研究が進んでいないゲノムの構造異常が発がんにどう関わるのか、について解明する必要がある。また、これまでに同定されたドライバー遺伝子の機能的な意義や臨床的な意義は十分に解明されていない。本研究では、先端技術によるクローンの単離と全ゲノムシーケンス・単一細胞シーケンス、オルガノイド培養技術とマウスモデルの解析等を駆使して、これらの未解決の課題を解決することを目的とする。

**【研究の方法】**

- 1) 膵がん、大腸癌、および乳がんについて、それらの初期病変から微小サンプリング、オルガノイド培養、レーザーマイクロダイセクションにより多数の微小病変を採取しシーケンスすることで、がん初期におけるクローン拡大とその履歴の解析を行う。また、浸潤癌とクローン構造の比較を行うことで、初期癌から進行癌、転移、再発にいたるまでのクローン進化の過程を明らかにする。
- 2) 我々が開発した単一細胞シーケンスによる変異と遺伝子発現プロファイルを同時に測定する手法を用いて、様々な細胞分画における変異細胞の同定とその発現プロファイルの解析を行う。
- 3) 全ゲノムシーケンスと、長鎖リードシーケンスないし疑似長鎖リードを補完的に用いることにより、非コード領域についてがんゲノムの構造異常の解明

を行う。また同定された異常についてはマウスモデルを用いて機能的意義の探求を行う。

- 4) 大規模ながん試料の解析により、変異と表現型、治療反応性、予後等の関連について解析する。また、共存・排他する遺伝子変異の関係の解析を通じて、がんの段階的な多様性の獲得メカニズムを解明する。

**【期待される成果と意義】**

本研究では、単一細胞シーケンスや微量組織サンプリング技術を通じて、加齢による正常組織のクローン拡大と再構築の過程を詳細に記述し、それらの変化が生態応答の変化へ及ぼす影響や、発がんの初期過程に生じる異常との関連を明らかにする。さらに、全ゲノム・長鎖シーケンスによって、非コード領域に生じた異常の意義の解明を行う。また、大規模コホートの解析を通じてがんの「個性」を解明し、新たな疾患分類の作成、予後予測と層別化の提唱、分子メカニズムの解明を通じて標的治療の開発と precision medicine の促進を目指す。

長鎖リードによる構造異常の解析

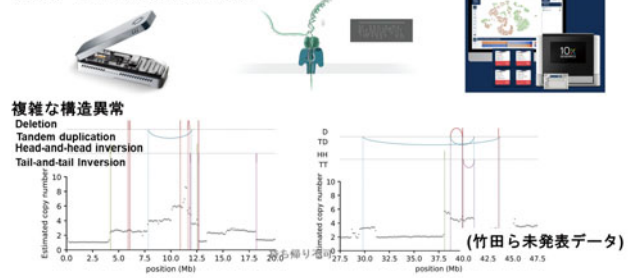


図2 非コード領域の異常・構造異常の探索

**【当該研究課題と関連の深い論文・著書】**

- Yokoyama A, Ogawa S, *et al.*, Age-related remodelling of oesophageal epithelia by mutated cancer drivers. *Nature*. 565:312-317, 2019
- Yoshizato T, Ogawa S, *et al.*, Somatic mutations and clonal hematopoiesis in aplastic anemia. *N Engl J Med*. 373:35-47, 2015

**【研究期間と研究経費】**

令和元年度－令和5年度  
153,800千円

**【ホームページ等】**

[http://plaza.umin.ac.jp/kyoto\\_tumorpatho/sogawa-kyo@umin.ac.jp](http://plaza.umin.ac.jp/kyoto_tumorpatho/sogawa-kyo@umin.ac.jp)

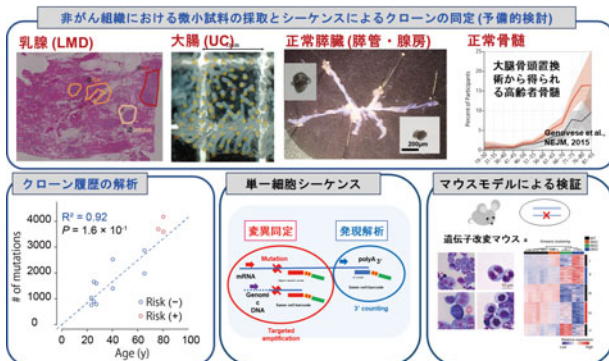
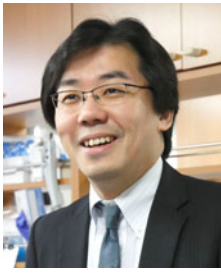


図1 先端技術を用いたがん起源の解明

## 【基盤研究(S)】

### 大区分 I



## 研究課題名 炎症性骨破壊に関与する病原性破骨細胞の同定とその制御による新規治療法の開発

大阪大学・大学院生命機能研究科・教授 いしい まさる  
石井 優

研究課題番号：19H05657 研究者番号：10324758

キーワード：医療・福祉、免疫学

### 【研究の背景・目的】

破骨細胞の定義とは「骨を壊す細胞」である。教科書的には、この細胞には「良い働き」と「悪い働き」があり、良い働きとしては、これが古い骨を破壊・吸収することで骨芽細胞による骨新生を促し、恒常的なりモデリングが維持されることが挙げられている。その一方で、関節リウマチなどの炎症性骨吸収疾患ではこの細胞が働きすぎることによって骨が破壊されるという悪い働きがあるとされてきた。

本研究者はこれまでに、実験動物を生かしたままの状態での骨・関節組織内部を観察する系を独自に確立し、単球・マクロファージから分化し、骨を破壊・吸収する細胞である破骨細胞の生きた動態を解析してきた。この中で、本研究者は正常の骨代謝回転を制御する「恒常性破骨細胞 (homeostatic osteoclast:以下 hOC)」と、関節リウマチなどの病態で骨・関節を破壊する「炎症性破骨細胞 (inflammatory osteoclast:以下 iOC)」では、それらの形態・動態や骨破壊機能が大きく異なっており、hOC と iOC は単に活性化状態の違いだけでなく、そもそも系統の異なる細胞ではないかとの仮説を立てるに至った。

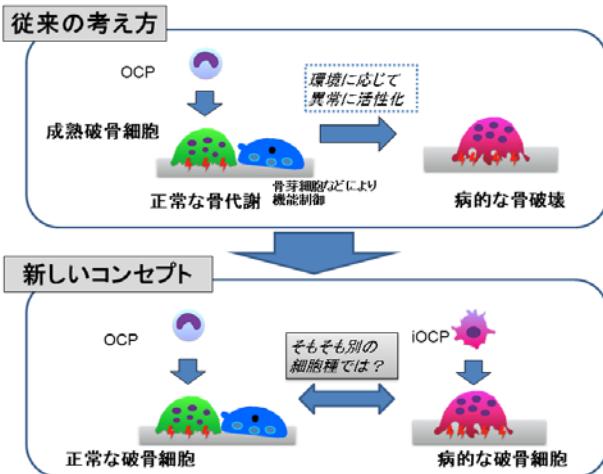


図1. 「炎症性破骨細胞」の新概念：病的な骨破壊は通常の破骨細胞が異常に活性化することで生じると考えられてきたが、本研究者は炎症性骨破壊での破骨細胞は、その起源から異なる細胞種であると考えている。

### 【研究の方法】

本研究では、まずは iOC の前駆細胞であるマクロファージ (以下 iOCP) を同定し、その基本的性質や

分子発現・機能を詳細に解析する。特に単球マクロファージ系細胞がどこからどのように炎症関節に移動して iOCP に分化し、さらにそれが in situ でプライミングされて iOC へと分化・成熟するのか、その時空間的実体について、周辺環境 (ニッチ) の役割も含めて統合的に解明する。具体的には、(1) 蛍光可変システムを用いた iOC および iOCP の in vivo でのトレーシングやイメージング解析 (2) 蛍光リポーターやシングルセル RNA シークエンスによる iOC の in vivo 分化誘導機構の解明とその周辺の滑膜組織における分化ニッチの同定 (3) iOCP に高発現する制御因子を標的とした新規治療法の開発などの研究項目を挙げている。また、iOC が動物モデルだけでなく、ヒト関節炎病態でも存在することを示すために (4) 関節リウマチ患者からの臨床検体を用いたヒト iOC 細胞の同定とその形質解析も進める。さらに iOC および iOCP が他の臓器・組織には存在しないのか、また、関節破壊以外の病的骨破壊 (がんの骨転移など) において iOCP が関与し得るのかについても検討する。

### 【期待される成果と意義】

炎症性破骨細胞 (iOC) が通常の破骨細胞とは本質的に異なる細胞であることが証明され、iOC のみを制御する分子基盤を見出すことができれば、この「悪玉」破骨細胞 (=iOC) のみを特異的かつ徹底的に抑制して、骨破壊をゼロにする新たな治療法の開発につながる可能性があり、臨床的にも意義が大きい。

### 【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Furuya, et al., Direct cell-cell contact between mature osteoblasts and osteoclasts dynamically controls their functions in vivo. Nat. Commun., 9: 300, 2018
- Matsuura et al. In vivo visualization of different modes of action of biologic DMARDs inhibiting osteoclastic bone resorption. Ann. Rheum. Dis., 77 :1219-1225, 2018.

### 【研究期間と研究経費】

令和元年度ー令和5年度  
153,700 千円

### 【ホームページ等】

<http://www.icb.med.osaka-u.ac.jp/>  
[mishii@icb.med.osaka-u.ac.jp](mailto:mishii@icb.med.osaka-u.ac.jp)



**研究課題名** 神経障害性疼痛に直結する神経回路動作異常メカニズムの解明と創薬への応用

九州大学・大学院薬学研究院・教授 **つだ まこと**  
**津田 誠**

研究課題番号：19H05658 研究者番号：40373394

キーワード：神経障害性アロディニア、一次求心性神経Aβ線維、光遺伝学、脊髄後角神経回路

【研究の背景・目的】

神経系の障害により、モルヒネにも抵抗性を示す神経障害性疼痛が発症する。特に、触刺激で誘発される痛み（アロディニア）の治療は困難で、全世界で多くの患者が苦しんでいるが、「なぜ触覚信号が痛みに変換されてしまうのか」という根源的な問いは未解明である。

代表者は、神経障害性疼痛におけるグリア細胞の重要性を世界に先駆けて見出し（Nature 2003 など）、同細胞が有する神経機能への大きな影響力を明示してきた（Nat Rev Neurosci 2018）。本研究では、これまで構築してきた疼痛・グリア研究基盤と、最近確立した技術（新規アロディニア評価法、神経サブセット特異的機能制御法）を融合させ、アロディニアに直結する神経回路を特定する。そして、その動作異常の原因をグリアとの相互作用および脳から脊髄へのトップダウンシグナルから追究し、触から痛への誤変換メカニズムを明らかにする。また、特定した神経やグリアに作用する薬物を既存薬から探索して治療応用への可能性も目指す。

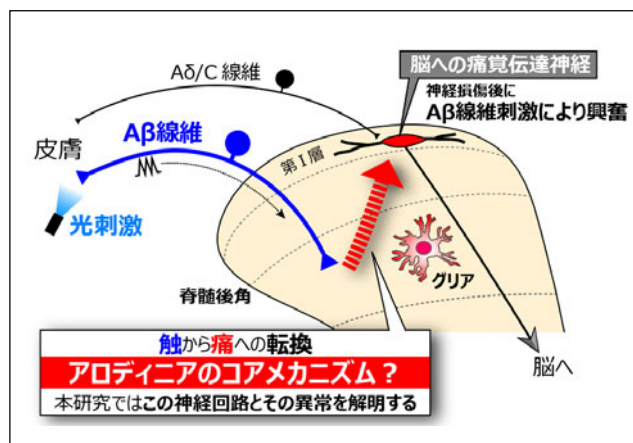


図1 本研究提案

【研究の方法】

本課題では、オプトジェネティクス技術を利用した一次求心性神経Aβ線維（触覚伝達神経）の選択的刺激によるモルヒネ抵抗性神経障害性アロディニアの新規評価法やウイルスベクター等を用いた神経サブセット特異的機能制御法、そして組織学、電気生理学、生体イメージング等を組み合わせた包括的な研究を行う。

まず、脊髄後角内神経サブセットの可視化および

機能操作技術を用いて、Aβ線維由来神経障害性アロディニアにおける神経サブセットの役割を検討する。また、アロディニアに重要なAβ線維から第I層神経への異常な興奮入力への関与とそのメカニズムも解析する。さらに、特定した神経サブセットにおける神経障害後の動作異常の原因としてグリア細胞（ミクログリアとアストロサイト）に注目して研究を進める。最近、脳から脊髄後角へのトップダウン神経シグナルにより痛覚伝達が直接影響を受けることが報告されているが、そのシグナルを受ける脊髄後角神経は不明である。そこで、上記で特定した神経サブセットに注目し、脳シグナルインターフェイスとしての役割を検討する。最後に、特定した神経やグリアの機能を調節する既存薬の探索を行う。

【期待される成果と意義】

本研究から、Aβ線維由来のモルヒネ抵抗性神経障害性アロディニアの中核を担う脊髄後角神経サブセットが特定され、さらに、グリアや脳からのトップダウンシグナルの役割が明らかになることで、「なぜ触覚信号が痛みに変換されてしまうのか」という問いへの答えを導くことが期待できる。そして、それらの成果から、神経障害性疼痛の発症機序の理解が格段に深まるだけでなく、特定した神経サブセットやグリアを標的にした創薬シーズの発見にも繋がることが期待される。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Tsuda M: New approach for investigating neuropathic allodynia by optogenetics. Pain 160 (Suppl 1): S53-S58 (2019)
- Inoue K, Tsuda M: Microglia in neuropathic pain: cellular and molecular mechanisms and therapeutic potential. Nat Rev Neurosci 19: 138-152 (2018)

【研究期間と研究経費】

令和元年度～令和5年度  
153,700千円

【ホームページ等】

<http://life-innov.phar.kyushu-u.ac.jp/>  
tsuda@phar.kyushu-u.ac.jp

## 【基盤研究(S)】

### 大区分 I



## 研究課題名 血圧上昇因子群の脳内作用機構に関する統合的研究

東京工業大学・科学技術創成研究院・特任教授

のだ まさはる  
野田 昌晴

研究課題番号：19H05659 研究者番号：60172798

キーワード：高血圧、レプチン、アンジオテンシン II、アルドステロン、 $\text{Na}_x$  チャンネル

### 【研究の背景・目的】

食塩の過剰摂取が血圧上昇をひきおこすことはよく知られていたが、そのメカニズムは長い間不明であった。我々は最近、この塩分依存性高血圧発症の脳内機構を初めて明らかにした。脳内の終板脈管器官(OVLT)のグリア細胞に、体液中の  $\text{Na}^+$  濃度の上昇を感知して開口する特殊な  $\text{Na}^+$  チャンネル  $\text{Na}_x$  が分布しており、このチャンネルに由来するシグナルが交感神経制御中枢(paraventricular nucleus (PVN)およびrostral ventrolateral medulla (RVLM))へ伝えられ、交感神経の活性化によって末梢の血管が収縮することが血圧上昇の機序であった(図1)。

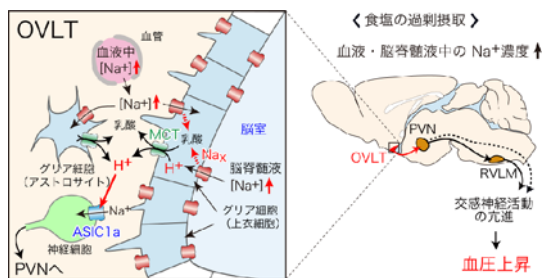


図1 食塩の過剰摂取による血圧上昇を司る脳内メカニズム

一方、肥満やストレスによっても血圧が上昇することが知られているが、これも脳内の交感神経制御中枢が活性化することが原因と言われている。本研究では、複数の血圧上昇因子の情報が脳内で受容され交感神経制御中枢に伝達される仕組み、複数の情報が統合される仕組みの解明を目指す。

### 【研究の方法】

肥満やストレス負荷時にはレプチン、アンジオテンシン II、アルドステロン等の血中濃度が上昇するが、これを特異的な脳内の受容部位が感知した後、そのシグナルが交感神経制御中枢に伝えられることによって血圧が上昇していると考えられる。申請者は、これらの因子の脳内での受容は、血液-脳関門を欠く脳室周囲器官で行われていると推定している。

本研究では、これらの因子の脳内における受容部位を同定するとともに、それぞれのシグナルの伝達経路を明らかにする。具体的には、脳室周囲器官において受容体を有する細胞を同定し、その活性化が神経回路の活性化につながる機構を解明するとともに、交感神経制御中枢までの経路を明らかにする。

さらに、これらのシグナルが  $\text{Na}^+$  濃度上昇のシグナルと中枢神経核において統合される仕組みを明らかにする。このためにウィルスベクターを用いたトレーサーによる神経路解析法、光遺伝学、蛍光  $\text{Ca}^{++}$  ローブによる神経細胞レベルの神経活動イメージング、血圧のテレメトリー解析等の最新の解析法を用いる。

### 【期待される成果と意義】

食塩の過剰摂取によって血圧が上昇することはよく知られた事実であるが、そのメカニズムは長い間謎であった。その原因は体液中の  $\text{Na}^+$  濃度の上昇を感知するセンサーの実体とその場所、並びにシグナルを伝達する細胞機構と交感神経制御中枢までの経路が未解明であったことにある。

レプチン、アンジオテンシン II、アルドステロンといった血圧上昇因子が脳内でどこで受容され、そのシグナルがどのような経路で交感神経制御中枢に伝えられているのかわかっていない。本研究は、様々な血圧上昇因子による血圧制御の脳内機構を初めて統合的に明らかにするものであり、学術的に有意義であるばかりでなく、新しい高血圧症治療戦略の構築につながる。

### 【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Nomura K, Hiyama TY, (他 8 名) and Noda M.  $[\text{Na}^+]$  increases in body fluids sensed by central  $\text{Na}_x$  induce sympathetically mediated blood pressure elevations via  $\text{H}^+$ -dependent activation of ASIC1a. *Neuron* 101, 60-75 (2019).
- Matsuda T, Hiyama TY, (他 5 名) and Noda M. Distinct neural mechanisms for the control of thirst and salt appetite in the subfornical organ. *Nature Neurosci.* 20, 230-241 (2017).
- Noda M, and Sakuta H. Central regulation of body-fluid homeostasis. *Trends Neurosci.* 36, 661-673 (2013).

### 【研究期間と研究経費】

令和元年度-令和5年度  
140,500 千円

### 【ホームページ等】

<http://www.rcb.iir.titech.ac.jp/index.html>