

平成21年3月31日現在

研究種目： 特定領域研究
研究期間： 2006 ～ 2010
課題番号： 18077006
研究課題名（和文）
中枢性浸透圧調節系におけるホルモンセンサーと浸透圧センサーの機能連関の解明
研究課題名（英文）
Function of hormone- and osmo-sensor in the central regulation of osmolality
研究代表者
上田 陽一 (UETA YOICHI)
産業医科大学・医学部・教授
研究者番号：10232745

研究分野： 医歯薬学
科研費の分科・細目： 基礎医学・環境生理学
キーワード： セルセンサー、浸透圧、バゾプレッシン

1. 研究計画の概要

細胞は外部環境の変化に生体が適応・生存するためにその感知機構（セルセンサー）を発達させてきた。本研究課題では、外部環境の変化の一つとして浸透圧変化に着目し、浸透圧変化が引き起こすホルモン分泌を感知するホルモンセンサーと浸透圧変化そのものを細胞が感知する浸透圧センサーとの機能連関の解明を目的とした。具体的には、中枢性浸透圧調節を担う液性因子の主役であるバゾプレッシン系および飲水行動調節に焦点を当てて研究を推進している。

2. 研究の進捗状況

バゾプレッシンを産生する神経分泌ニューロンは視床下部室傍核および視索上核に局在し、その軸索を下垂体後葉に投射している。研究の進捗状況は以下の通りである。

(1) ラット脳スライス標本を用いて視索上核の神経分泌ニューロンへの興奮性および抑制性シナプス入力についてパッチクランプ法により電気生理学的検討を行っている。現在までに、浸透圧刺激、BDNF、アンギオテンシン II、グレリンおよび TRPA1 アゴニ

ストによる作用を明らかにしてきた。(2) バゾプレッシン遺伝子に緑色蛍光タンパク (eGFP) 遺伝子を挿入した融合遺伝子を用いて作出したトランスジェニックラットではバゾプレッシン産生ニューロンを蛍光顕微鏡下で eGFP 蛍光を指標に同定することができる。パッチクランプ法によりバゾプレッシン-eGFP ニューロンの電気生理学的特性を検討した。これまでに、GABA 応答、pH (特に酸性) および乳酸による応答について明らかにしてきた。(3) 飲水行動を指標にアンギオテンシン II、グレリン、リラキシン、TRPV4 アゴニストの作用について明らかにしてきた。(4) 性差、日内リズムなどによる浸透圧感受性の変化 (モーダルシフト) について検討しているところである。

3. 現在までの達成度

②おおむね順調に進展している。その理由としては、中枢性浸透圧調節系におけるホルモンセンサー (アンギオテンシン II、グレリン、リラキシンについて検討した) および浸透圧センサー (実体としては TRP ファミリ

一と考えられる) について、*in vitro* および *in vivo* においてほぼ順調に成果が得られているためである。

4. 今後の研究の推進方策

これまでの成果を踏まえ、遺伝子改変動物 (TRPV1 ノックアウトマウスなど一部はすでに着手している。) を用いて *in vivo* での機能連関について検討する必要がある。また、モーダルシフトのメカニズム解明に重点をおく必要がある。

5. 代表的な研究成果

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 13 件)

- ① Suzuki, H. Onaka, T. Kasai, M. Kawasaki, M. Ohnishi, H. Otsubo, H. Saito, T. Hashimoto, H. Yokoyama, T. Fujihara, H. Dayanithi, G. Murphy, D. Nakamura, T. & Ueta, Y.、Response of arginine vasopressin-enhanced green fluorescent protein fusion gene in the hypothalamus of adjuvant-induced arthritic rats、*Journal of Neuroendocrinology*, 21(3)、183-190、(2009)、査読有
- ② Ohbuchi, T. Yokoyama, T. Saito, T. Hashimoto, H. Suzuki, H. Otsubo, H. Fujihara, H. Suzuki, H. & Ueta, Y.、Brain-derived neurotrophic factor inhibits spontaneous inhibitory postsynaptic currents in the rat supraoptic nucleus. *Brain Research*, 1258、34-42、(2009)、査読有
- ③ Saito, T. Dayanithi, G. Saito, J. Onaka, T. Urabe, T. Watanabe, TX. Hashimoto, H. Yokoyama, T. Fujihara, H. Yokota, A. Nishizawa, S. Hirata, Y. & Ueta, Y.、Chronic osmotic stimuli increase salusin- β -like immunoreactivity in the rat hypothalamo-neurohypophyseal system: possible involvement of salusin- on $[Ca^{2+}]_i$ increase and neurohypophyseal hormone release from the axon terminals, *Journal of Neuroendocrinology*, 20(2)、207-219、(2008)、査読有
- ④ Tobin, A.V. Bull, P.M. Arunachalam, S. O'Carroll, A.-M. Ueta, Y. & Ludwig, M.、The effects of apelin on the

electrical activity of hypothalamic magnocellular vasopressin and oxytocin neurons and somato/dendritic peptide release.、*Endocrinology*、149(12)、6136-6145、(2008)、査読有

- ⑤ Kawasaki M, Onaka T, Saito J, Hashimoto H, Suzuki H, Otsubo H, Fujihara, H. Okimoto N, Ohnishi H, Nakamura T, Ueta, Y.、Effects of the short chain sugar Acid 2-buten-4-olide on the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in normal and adjuvant-induced arthritic rats、*Journal of Neuroendocrinology*、19(1)、54-65、(2007)、査読有
- ⑥ Hashimoto, H. Fujihara, H. Kawasaki, M. Saito, T. Shibata, M. Otsubo, H. Takei, Y. & Ueta, Y.、Centrally and peripherally administered ghrelin potently inhibits water intake in rats.、*Endocrinology*、148(4)、1638-1647、(2007)、査読有
- ⑦ Mera, T. Fujihara, H. Saito, J. Kawasaki, M. Hashimoto, H. Saito, T. Shibata, M. Onaka, T. Tanaka, Y. Oka, T. Tsuji, S. Ueta, Y.、Downregulation of prolactin-releasing peptide gene expression in the hypothalamus and brainstem of diabetic rats. *Peptides*, 28(8)、1596-1604、(2007)、査読有

[学会発表] (計 46 件)

- ① 上田 陽一 (2008 年 12 月 5 日) ラットにおける中枢性体液調節: ストレス・ペプチド・浸透圧感受性、第 33 回 日本比較内分泌学会大会 (シンポジウム)、広島
- ② 上田 陽一 (2008 年 11 月 6-7 日) 中枢性浸透圧調節と TRP チャネル、第 61 回 日本自律神経学会総会 (シンポジウム)、横浜
- ③ 上田 陽一 (2008 年 5 月 16-18 日) TRP チャネルと中枢性浸透圧調節、第 81 回 日本内分泌学会学術総会 (シンポジウム)、青森
- ④ 横山 徹、齋藤 健、大淵 豊明、橋本 弘史、鈴木 仁士、大坪 広樹、藤原 広明、長友 敏寿、上田 陽一 (2008 年 3 月 25-27 日) ラット視索上核大細胞性神経分泌ニューロンへの興奮性シナプス入力に対するグレリンの効果、第 85 回 日本生理学会大会、東京

[その他]

ホームページ

http://www.nips.ac.jp/cellsensor/NL_1_6.html