

機関番号：63904

研究種目：特定領域研究

研究期間：2006～2010

課題番号：18077007

研究課題名（和文） 体液 Na レベルセンサー/浸透圧センサーの特性と生理機能の解明

研究課題名（英文） Studies on molecular and physiological properties of the Na-level sensor and osmosensor.

研究代表者

檜山 武史 (HIYAMA TAKESHI)

基礎生物学研究所・統合神経生物学研究部門・助教

研究者番号：90360338

研究成果の概要（和文）：

体液 Na レベルセンサーである Na_x が Na^+/K^+ -ATPase に結合し、その活性の制御を通じて解糖系を制御していることを見出した。 Na_x は体液 Na 恒常性の制御中枢である脳弓下器官のグリア細胞に発現しているが、 Na_x が感知した情報は解糖系の産物である乳酸を介してニューロンに伝達され、神経活動レベルが制御されることを明らかにした。また、 Na_x に対する自己抗体の産生によって本態性高 Na 血症が誘発されることを見出した。

研究成果の概要（英文）：

We showed direct interaction between Na_x channels and alpha subunits of Na^+/K^+ -ATPase, which brings about Na-dependent activation of the metabolic state of the glial cells. The metabolic enhancement leading to extensive lactate production was observed in the subfornical organ (SFO). Furthermore, lactate, as well as Na, stimulated the activity of GABAergic neurons in the SFO. These results suggest that the information on a physiological increase in the Na level of body fluids, which is sensed by Na_x in glial cells, is transmitted to neurons by lactate as a mediator to regulate neural activities of the SFO. We further demonstrated that a ganglioneuroma formed in the PNS triggered an autoimmune channelopathy targeting Na_x , the Na-level sensor of body fluids in the brain, leading to essential hypernatremia.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010 年度	12,000,000	0	12,000,000
2009 年度	12,200,000	0	12,200,000
2008 年度	13,500,000	0	13,500,000
2007 年度	12,900,000	0	12,900,000
2006 年度	13,100,000	0	13,100,000
総計	63,700,000	0	63,700,000

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：セルセンサー、神経科学、イオンチャンネル、ナノバイオ、生体分子

1. 研究開始当初の背景

Na は体液の主要な電解質成分であることから必然的に体液浸透圧の決定因子であり、Na レベルの変動は浸透圧の変動として検出されている、すなわち、Na 特異的なセンサーは存

在しないとする考えが従来大勢を占めていた。我々は Na チャンネル Na_x が Na レベルを検出して開くこと (Hiyama et al. *Nature Neurosci.* 2002)、そのノックアウト (KO) マウスが脱水による体液 Na レベルの上昇を検出できずに野

生型よりも食塩水を過剰に摂取すること、Na レベル検出中枢が脳弓下器官(SFO)であること(Hiyama et al. *J. Neurosci.* 2004)などを明らかにし、体液浸透圧センサーとは別にNa レベルセンサーが存在することを明らかにし、その生理的役割を解明してきた。

我々は、SFO を含む脳室周囲器官においてNa_xはグリア細胞に発現していることを明らかにしたが(Watanabe, Hiyama et al., *Am. J. Physiol.* 2006)、これは、Na_x-KO マウスの行動異常や、脱水時のNa_x-KO マウスの脳室周囲器官における神経活動が野生型マウスに比べて亢進しているという、これまでの知見を考慮すると、驚くべき結果であった。Na_xを発現するグリア細胞において検出された情報が、塩分摂取回避行動の制御を担う神経細胞に伝達されていると考えられたが、本研究開始時点では、その実体は不明であった。

一方、脱水時の水分摂取行動の制御に関わる脳内浸透圧センサーについては、浸透圧感受性を持つ分子の候補としてチャンネル分子TRPV1とTRPV4が提唱されている。特に、TRPV1についてはTRPV1-KOマウスの脳室周囲器官の一つ終板脈管器官(OVLT)のニューロンを電気生理学的に解析した研究から、浸透圧センサーであることが示唆されていたが、異所発現系においてTRPV1の浸透圧感受性が報告されたことは無く、実体不明のN末端領域欠損型TRPV1が浸透圧センサーとして提唱されるに留まっていた。

2. 研究の目的

すでに同定したNa レベルセンサーNa_xについては、Na レベル検出中枢である脳弓下器官において、Na_xを発現するグリア細胞から神経細胞に情報が伝達されて塩分摂取行動制御が行われる仕組みを明らかにすると共に、生理的役割をさらに詳細に検討する。また、浸透圧センサー候補分子の解析を行い、脳内浸透圧センサー分子の実体に迫る。

3. 研究の方法

代表者らは、Na レベルセンサー研究の過程で、脳内センサーをイオンイメージングや電気生理、詳細な行動解析までを含む多様な解析系を駆使して総合的に研究する体制を築き上げた。本研究では、これらをベースに、より詳細な解析系の構築を試みた。

まず、Na レベルセンサー分子Na_xと相互作用する調節分子を同定するため、酵母ツーハイブリッド法を用いて、Na_xの細胞内領域に結合する分子を探索し、イオンイメージング法等を用いてその生理機能を解析した。また、

その生体内における機能を明らかにするため、急性単離細胞やスライスを用いて生理学的解析を行った。

また、Na_xがバソプレッシンの産生・分泌において果たす役割を検討するため、脱水や高Na刺激前後におけるバソプレッシン分泌量や尿量をNa_x-KOマウスと野生型マウスにおいて比較した。また、視索上核において脱水によるバソプレッシン遺伝子発現を比較した。さらに、視索上核に投射する脳弓下器官ニューロンの活動レベルを両者で比較した。いずれにおいても両者に有意な差は検出されなかった。

さらに、体液Naレベルの調節に異常がみられる本態性高Na血症の患者の遺伝子を解析し、その血清を解析した。血清中にNa_xに対する自己抗体が含まれることがわかったので、その免疫グロブリン分画をマウスに投与し、その作用を行動レベル及び組織学的に解析した。

浸透圧センサーについては、TRPV1を発現する株化細胞を用いた異所的発現系におけるイオンイメージング解析を行なった他、TRPV1やTRPV4-KOマウスの解析を行なった。前者の成果については投稿中である。後者については引き続き解析中である。

4. 研究成果

(1) Na レベルセンサーの情報伝達機構の解明

我々は、Na_xによって感知された情報がグリアからニューロンに伝達される仕組みを解明した(Shimizu, Watanabe, Hiyama et al., *Neuron* 2007)。まず、グリア細胞におけるNa_xの機能を探る手がかりを得ることを期待して、Na_xに結合する分子を探索することにした。酵母ツーハイブリッド法によりNa_xの5つの細胞内領域に対して結合する分子を探索したところ、C末端領域にNa⁺/K⁺-ATPaseのαサブユニットのATP代謝領域近傍の領域が結合することを見出した。両者が直接結合することは免疫沈降実験からも確認された。SFOから単離した細胞を用いて免疫染色を行なったところ、細胞膜上において両者が共局在することが確認された。

両者の結合がNa⁺/K⁺-ATPaseの機能に影響している可能性を検討するため、Na⁺/K⁺-ATPaseの活性を調べた。中枢神経系では、エネルギーの約50%をNa⁺/K⁺-ATPaseの駆動に用いていることから、蛍光グルコース誘導体(2-NBDG)の取り込みをNa⁺/K⁺-ATPase活性の指標とした。Na_xを発現する細胞では、等張Na溶液(145 mM)にくらべ、高Na溶液(170 mM)中ではグルコース取り込みが1.6

倍に増加し、その増加分は Na^+/K^+ -ATPase の特異的機能阻害剤であるウワバインによって完全に抑えられたことから、グルコース取り込みの増加が Na^+/K^+ -ATPase の活性を反映していることが確認された。SFO から単離した細胞で調べると、この活性化を示した細胞は全て Na_x を発現するグリア細胞であった。さらに、 Na_x との結合を競合的に阻害することを目的として、 Na^+/K^+ -ATPase の Na_x との結合領域断片を過剰発現させると、高 Na 刺激による活性上昇は抑えられ、両分子間の結合が機能的カップリングにも必須であることが示唆された。

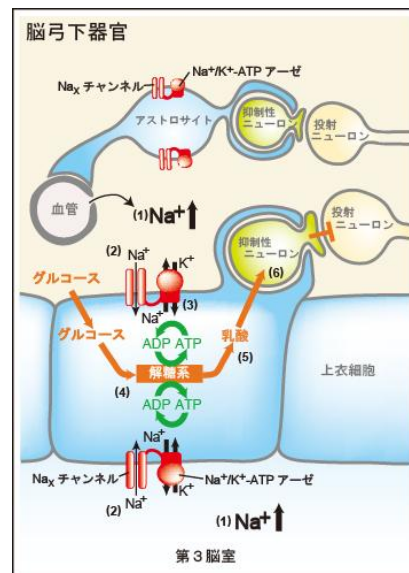
Na^+/K^+ -ATPase の活性に対する Na^+ 流入の効果を調べるため、 Na_x を発現させる代わりに Na イオノフォアであるモネンシンを用いて実験を行なった。モネンシンは Na_x と比較して十分な Na^+ 流入を生じるにも関わらず、単独では Na^+/K^+ -ATPase を活性化しなかった。一方、 Na_x の C 末端断片を発現させた上でモネンシンを投与すると、 Na^+/K^+ -ATPase が活性化することがわかった。この結果は、 Na_x の C 末端領域の結合と Na^+ 流入の両方が、 Na^+/K^+ -ATPase 活性化に必要であることを示している。

このように解糖系が活性化すれば、乳酸の産生が亢進するはずである。そこで SFO の組織からの乳酸放出量を測定したところ、高 Na 条件下において Na_x -KO マウスよりも野生型マウスの SFO から多くの乳酸が分泌されていることが判明した。

次に、分泌された乳酸に、どのような生理的役割があるのか、解析した。前述の通り、脱水下の Na_x -KO マウスの SFO の神経活動レベルを調べると、野生型マウスにくらべて亢進している。SFO には GABA 作動性の抑制性ニューロンが多数存在し、それらは Na_x 陽性のグリア細胞によって囲まれている。そこで、脳の急性スライスを作成し、SFO における GABA 作動性ニューロンの活動を電気生理学的に解析した。GABA 作動性ニューロンにおいて特異的に緑色蛍光蛋白質 (GFP) を発現する、GAD67-GFP ノックインマウスを Na_x -KO マウスと交配して得た GFP 陽性の Na_x -KO マウスと野生型マウスを比較した。蛍光顕微鏡下で SFO において GFP 陽性の GABA 作動性ニューロンを同定し、セル・アタッチド・パッチクランプ法により発火活動を調べたところ、このニューロンは生理的 Na 濃度条件下で約 4 Hz の頻度で自発発火をしていることが判明した。細胞外液の Na 濃度を 160 mM まで上げると、野生型マウスの発火頻度は徐々に増加し約 2 倍に達した。一方、 Na_x -KO マウスでは変化しなかった。Na 濃度を上げる代わりに乳酸 (1 mM)

を加えると、野生型と Na_x -KO マウスいずれにおいても発火頻度が増加した。高 Na 条件下における発火頻度上昇は、乳酸の輸送を行なうモノカルボン酸輸送体の抑制剤 α -CHCA により抑制されたことから、Na シグナルの下流で乳酸の代謝が神経活動の制御に関与していることが明らかになった。このように、外液 Na 濃度の上昇を感知した Na_x の活性化により誘発された乳酸の放出が、GABA 作動性ニューロンの発火頻度を増加させていることが明らかになった。

次に、ニューロンに受け渡された乳酸が発火頻度の上昇を誘導する機構を検討した。ニューロンにおいては、乳酸がエネルギー源として利用されることに着目し、ニューロンの細胞内 ATP 産生の制御の可能性を検討した。ATP 感受性 K チャンネル ($\text{Kir}6.2/\text{K}_{\text{ATP}}$) の開口剤であるジアゾキシドを投与すると Na 依存的に活性化した GABA 作動性ニューロンの発火頻度が減少した。また、GABA 作動性ニューロンの膜電位を調べたところ、Na や乳酸の投与により膜電位が上昇 (脱分極) するが、その脱分極はジアゾキシドの投与により抑制された。このように、乳酸を取り込んだニューロン内で産生された ATP が K_{ATP} チャンネルに作用してチャンネルを閉鎖し、GABA 作動性ニューロンの脱分極を誘導することが、発火頻度上昇の機序であることが示唆された。以上明らかになった脳内の Na レベル感知に関わる細胞機構をまとめると 下図のようになる。



〔図〕脱水状態の動物において体液 (細胞外液) の Na 濃度が上昇すると①、それを脳弓下器官のグリア細胞膜上の Na_x チャンネルが感知して開口し②、細胞内 Na 濃度を上昇させるとともに、直ちに Na^+/K^+ -ATPase を活性化する③。

Na⁺/K⁺-ATPase は Na を汲みだすために通常よりも多くの ATP を消費し、それを補うためにグリア細胞のグルコース (糖) 代謝が活性化される④。その結果、乳酸が産生・分泌され⑤、この乳酸が隣接する GABA ニューロン (抑制性ニューロン) の発火頻度を上昇させる⑥。本図は上皮細胞を中心に表しているが、Na_x を発現するアストロサイトについても同様である。]

ニューロンが自前でグルコースから代謝生成するのは消費するピルビン酸の約 30% であり、残りの約 70% は乳酸の形でグリア細胞から供給されていると試算されている。我々が発見した機構は、これまで受動的役割しか想定されてこなかったグリア細胞が、自らのセンサーの情報に基づき主体的に乳酸を産生し、放出する乳酸を介して神経活動を制御していることを示した最初の例である。

(2) Na レベルセンサーに対する自己抗体の産生を原因とする本態性高 Na 血症の新たな発症機構の解明

通常、ヒトを含む哺乳類の血中ナトリウム (Na) レベルは 145 mM 付近に厳密に保たれている。例えば、絶水状態が長時間続くと体液中の Na レベルが上昇するが、この状態で水と塩水を同時に提示されると、水を大量に摂取する一方で塩分摂取は回避する。また、抗利尿ホルモン (ADH) であるバソプレッシンの脳下垂体後葉からの分泌量が増加し、排尿に伴う水分の喪失が抑えられる。こうした制御は脳内のセンサー分子により体液の浸透圧や Na レベルが感知され、その情報が水分/塩分摂取行動の制御に関わる神経回路やバソプレッシン産生細胞へ送られることにより実現されている。この制御機構が何らかの理由で破綻すると体液 Na レベルに異常が現れることになる。

血中 Na レベルが恒常的に高くなる疾患の中に本態性高 Na 血症 (essential hypernatremia) と呼ばれるものがある。その多くは、脳腫瘍形成や外傷によりバソプレッシン産生細胞のある脳内視床下部領域が損傷を受けてバソプレッシンの分泌能が低下したケースである。しかし、核磁気共鳴画像法 (MRI) を用いて検査を行っても著明な脳の異常が見当たらない症例もあり、その場合は原因不明とされてきた。我々は、そのような原因不明の本態性高 Na 血症の一症例を解析し、患者の体内で Na レベルセンサー Na_x に対する自己抗体が産生されていたことを見出した (Hiyama et al., *Neuron* 2010)

我々は東海大学医学部より紹介された患者について詳細な解析を行った。患者は、入院時に血中 Na レベルが 199 mEq/l という非常に高い値を示したにも関わらず、口渇感を訴え

なかった。入院後、輸液により血中 Na レベルは一旦は正常値に戻ったが、輸液を止めると再び上昇した。そこで 1 日 1000~1500 ml の飲水を義務付けることで比較的安定した。しかし、意識的な飲水を怠ると再び Na レベルが上昇した。このことから、十分な水分補給をできていないものと考えられた。さらに、バソプレッシンの分泌が血中 Na レベルから予想される正常値より著しく低値であった。患者の家族に同病歴はなく、患者自身も 6 歳で発症するまでは症状がなかったことから、後天性の要因により発症したと考えられた。念のため、遺伝子異常について検討したが、異常は認められなかった。

入院後の検査で右副腎近傍に腫瘍が見つかり摘出した。一般に、末梢の腫瘍に反応して産生された自己抗体が神経系に障害を及ぼす自己免疫疾患がいくつか知られており、腫瘍随伴性神経疾患 (paraneoplastic neurologic disorders: PND) と呼ばれている。そこで患者血清を調べたところ、ヒト及びマウスの Na_x を認識する自己抗体があることを見出した。次に腫瘍を詳細に調べたところ、シュワン様細胞が大半を占め、若干の神経節細胞を含む神経節細胞腫であった。特筆すべきは、異常増殖したグリア細胞が Na_x を発現していることであった。一般的に同種の腫瘍では Na_x 陽性のグリア細胞は認められないことから、この特異な腫瘍の発症が、自己免疫発生の原因と推定された。マウス脳を用いて免疫組織染色を行ったところ、Na_x を発現する領域を特異的に標識することが判った。我々は更に、Na_x の細胞外領域の配列に基づくペプチドアレイを作成してエピトープ解析を行い、チャンネルのポア入口近傍の 2 カ所を同定した。

患者の症状が自己免疫疾患によるものか調べるために、患者血清の免疫グロブリン (Ig) 画分をマウスに投与し、患者の症状が再現されるか調べた。その結果、餌を与えない条件下で対照群 (生理食塩水や健常者の Ig 画分を投与したマウス) よりも飲水量が有意に減少していた。また、脱水時のバソプレッシン分泌量の増加が十分でなく、脱水状態においても尿量抑制が不十分であった。次に、水分摂取量を制限した軽度の脱水条件下で、Na を含む餌と Na をほとんど含まない餌とを自由に選択させたところ、対照群が Na 含有餌を避けて Na 欠乏餌を選択的に摂取するようになったのに対し、患者 Ig を投与したマウスは Na 含有餌を避けず、血中 Na レベルが上昇した。このような患者 Ig 画分の作用は、エピトープ配列に基づいて合成したペプチドにより自己抗体を吸着処理すると失われたことから、Na_x に対する自己抗体による作用であったことが確認された。

我々の最近の解析から、Na_x-KO マウスは、血中バソプレッシンレベルや尿量に異常のな

いことがわかっている。従って、患者 Ig がマウス体内の Na_x チャンネルに結合したことによって、その機能不全が生じただけでは上述のようなマウスの症状が現れるとは考えにくい。そこで、患者 Ig を投与されたマウスの体内で何が起きたのか検討した。

我々の解析から、血清中に含まれていた抗 Na_x 自己抗体の免疫グロブリンのクラスは IgG であり、サブクラスは IgG1 であることがわかった。IgG1 は補体を活性化することが知られている。患者 Ig 画分投与後 1 週間経過したマウスの脳を調べたところ、 Na_x 発現部位である SFO 及び OVLT において補体活性化の指標である補体成分 C3 の沈着が観察された。補体系の活性化は最終的に細胞殺傷性の膜侵襲複合体 (MAC) の形成につながり、標的細胞はネクローシスやアポトーシスを起こす。ヨウ化プロピジウムを用いてネクローシスを起こした細胞を標識して調べたところ、患者 Ig 画分投与 3 日後には SFO 及び OVLT において特異的にネクローシスが増加していた。アポトーシスの検出法である TUNEL 法による解析から、SFO 及び OVLT におけるアポトーシスの誘導も確認された。両部位には活性化した食細胞 (ミクログリア及びマクロファージ) の浸潤も観察され、細胞死とそれに引き続く炎症反応が起きていたことが裏付けられた。

SFO 及び OVLT には血液脳関門が無く、抗体が漏出することが知られている。 Na_x に対する自己抗体が侵入して抗原である Na_x に結合した結果、補体系が活性化し、それに引き続き細胞死が起きたものと考えられる。患者の摘出腫瘍組織においても同様に補体成分 C3 の沈着や食細胞の浸潤が確認され、患者脳内の Na_x 発現部位においても MRI では検出されない程度ではあるが細胞死が生じているものと推定される。

Na_x 発現部位のうち、SFO は Na_x による体液 Na レベル検出と脱水時の塩分回避行動の制御中枢である。また、近年浸透圧センサー分子として提唱されている TRPV1 及び TRPV4 も SFO 及び OVLT に発現し、脱水に伴う飲水行動の制御に関わると考えられている。また、すでに述べた通り両部位から視索上核、室傍核のバソプレッシン産生細胞に神経投射があることが知られており、脱水に伴うバソプレッシン分泌の制御に関与していると考えられている。 Na_x を発現している上皮細胞やアストロサイトはセンシング細胞というだけでなく神経細胞を保護する役目も果たしており、一部の細胞が失われただけでも神経活動制御に機能不全が起きるものと考えられる。こうしたことによって SFO 及び OVLT が機能不全を起せば、脱水に伴う飲水や塩分摂取の回避、バソプレッシンの分泌制御が正常にできなくなり、高 Na 血症を呈すると考えられる。

この知見は、末梢における神経節細胞腫の

形成が Na_x チャンネルを標的分子とする自己免疫性の神経疾患 (腫瘍随伴性神経疾患) を誘発し、本態性高 Na 血症が発症したことを示している。脳内に著明な損傷が見られず発症機構が不明であった本態性高 Na 血症の少なくとも一部の症例に関して、その発症機構を説明するものと考えられる。今後は本態性高 Na 血症患者に対して、自己免疫疾患の可能性を検査する必要性が明らかとなった。自己抗体を除去する等の新たな治療法の開発に貢献することができれば幸いである。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 8 件)

1. Hiyama TY, Matsuda S, Fujikawa A, Matsumoto M, Watanabe E, Kajiwara H, Niimura F, Noda M. Autoimmunity to the sodium-level sensor in the brain causes essential hypernatremia. *Neuron* 66: 508-522, 2010 査読あり
2. 檜山武史, 野田昌晴, Na_x に対する自己抗体の産生が本態性高 Na 血症の原因となる, *細胞工学* 29(11) : 1132-1138, 2010 査読なし
3. Nagakura A, Hiyama TY, Noda M. Na_x -deficient mice show normal vasopressin response to dehydration. *Neuroscience Letters* 472:161-5, 2010 査読あり
4. 檜山武史, 渡辺英治, 野田昌晴, 化学受容から行動までの情報ハイウェイ 4 脳のナトリウムセンサー, *日本味と匂学会誌* 16:133-140, 2009 査読なし
5. 檜山武史, 野田昌晴, グリアによる乳酸を介したニューロン発火活動の制御, *Clinical Neuroscience* 26(1), 6-7, 2008 査読なし
6. Shimizu H, Watanabe E, Hiyama TY, Nagakura A, Fujikawa A, Okado H, Yanagawa Y, Obata K, Noda M. Glial Na_x channels control lactate signaling to neurons for brain $[\text{Na}^+]$ sensing. *Neuron* 54(1), 59-72, 2007 査読あり (* 共同筆頭著者)
7. 檜山武史, 野田昌晴, 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 (10), 1164-1169, 2007 査読なし
8. 檜山武史, 野田昌晴, 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(16), 2007 査読なし

[学会発表] (計 12 件)

1. 檜山武史, 体液塩濃度の恒常性: 脳で感じる Na 濃度, 第 7 回コンビナトリアル・

- バイオエンジニアリング会議「感覚の不思議をはかるために」千里阪急ホテル(吹田市) 2010年11月12日
2. Hiyama TY, Matsuda S, Fujikawa A, Matsumoto M, Watanabe E, Kajiwara H, Niimura F, Noda M. Autoimmunity to the sodium-level sensor in the brain causes essential hypernatremia, BMB2010, 神戸コンベンションセンター(神戸市) 2010年12月10日
 3. Hiyama TY, Matsuda S, Fujikawa A, Matsumoto M, Watanabe E, Kajiwara H, Niimura F, Noda M. Autoimmunity to the sodium-level sensor in the brain causes essential hypernatremia, Neuro2010, 神戸コンベンションセンター(神戸市) 2010年9月4日
 4. 檜山武史, 体液 Na レベル感知と塩分摂取行動の制御, 基生研研究会「体内環境を維持する諸機構の統合的理解をめざして」岡崎コンベンションセンター(岡崎市) 2008年10月10日
 5. 渡辺英治, 檜山武史, 野田昌晴, 脳のナトリウムセンサー, 日本味と匂い学会第42大会, 富山市民プラザ(富山市), 2008年9月19日
 6. 檜山武史, 体液 Na レベルの脳内感知機構, 日本内分泌学会 第26回内分泌代謝学サマーセミナー, セントレアホール(常滑市) 2008年7月12日
 7. 檜山武史, 清水秀忠, 長倉彩乃, 藤川顕寛, 渡辺英治, 野田昌晴, Brain Na-level sensing and control of salt-intake behavior mediated by lactate signaling, 第31回日本神経科学大会 シンポジウム「脳機能におけるセルセンサー研究の新展開」東京国際フォーラム(東京都) 2008年7月11日
 8. 長倉彩乃, 檜山武史, 渡辺英治, 野田昌晴, Distribution analysis of FOS-positive neurons in the mouse subfornical organ, 第31回日本神経科学大会, 東京国際フォーラム(東京都) 2008年7月10日
 9. 檜山武史, 体液 Na レベルセンサーの生理機能, 特定領域『細胞感覚』(特定領域「セルセンサーの分子連関とモダリティ」)冬の班会議講演 岡崎コンベンションセンター(岡崎市) 2007年12月28日
 10. 檜山武史, 清水秀忠, 渡辺英治, 長倉彩乃, 藤川顕寛, 岡戸晴生, 柳川右千夫, 小幡邦彦, 野田昌晴 Glial Na_x channels control lactate signaling to neurons for brain [Na⁺] sensing, 北米神経科学会, コンベンションセンター(アメリカ, サンディエゴ市) 2007年11月3-7日

11. 清水秀忠, 檜山武史, 長倉彩乃, 藤川顕寛, 渡辺英治, 野田昌晴, Glial Na_x channels control lactate signaling to neurons for brain [Na⁺] sensing, 第30回日本神経科学大会, パシフィコ横浜(横浜市) 2007年9月10日
12. 長倉彩乃, 檜山武史, 渡辺英治, 野田昌晴, Characterization of neurons in the mouse subfornical organ by retrograde labeling, 日本神経科学大会, 第30回日本神経科学大会, パシフィコ横浜(横浜市) 2007年9月10日

〔図書〕(計 1件)

檜山武史, 野田昌晴 その他の生体内センサーチャネル, 『トランスポートソームの世界—膜輸送研究の源流から未来へ—』(金井好克, 竹島浩, 森泰生, 久保義弘編), 京都廣川書店), 95-103, 2010

〔その他〕

新聞報道等

2010/05/27 日経産業新聞 「原因不明「高ナトリウム血症」 免疫異常が関与 基礎生物研など解明」

2007/04/13 朝日新聞 「脳のグリア細胞塩分摂取に関係 基礎生物学研が発表」

2007/04/13 科学新聞 「体液中の Na 濃度上昇 グリア細胞が検知していた 基生研・野田教授ら明らかに」

2007/04/05 中日新聞 「岡崎のグループ現代病リスク低減に光 脳細胞の“謎”解明 グリア細胞“塩分センサー”の働き」

2007/04/05 読売新聞 「塩分取り過ぎ脳に“抑え役” 濃度検知の細胞 *基礎生物研教授ら解明」

2007/04/05 日経産業新聞 「脳神経回路支える細胞 血中塩分調節に関与 基礎生物学研が解明」

2007/04/03 *Neuron* 54、1、3-5、Costantino Iadecola, “Astrocytes Take Center Stage in Salt Sensing”

2010/05/27 *Neuron* “Featured Case Study”

2007/04/05 *Neuron* “Featured Article”

2007/04/10 *Science* *stke*: 381 L. Bryan Ray, “Sensing Salt, Sending Signals” in Editors’ Choice

6. 研究組織

(1) 研究代表者

檜山 武史 (HIYAMA TAKESHI)

基礎生物学研究所・統合神経生物学研究部門・助教

研究者番号: 90360338