

令和 5 年 6 月 14 日現在

機関番号：15101

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2018～2022

課題番号：18H04055

研究課題名(和文) 口渇感と塩欲求制御の包括的研究

研究課題名(英文) Comprehensive studies on thirst and salt-appetite controls

研究代表者

檜山 武史 (HIYAMA, Takeshi)

鳥取大学・医学部・教授

研究者番号：90360338

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 33,700,000円

研究成果の概要(和文)：申請者らは、脳内NaセンサーNaxが体液Naレベルをモニターし、口渇や塩欲求の制御を行っていることを明らかにしてきた。本研究では、このセンサーが食塩感受性高血圧の発症にも関与していることを発見した。また、口渇感を誘発する新たなNaセンサーを同定することに成功した。また、口渇中枢である脳弓下器官(SFO)において口渇を抑制する神経機構を見出した。また、抗SFO抗体によって発症する自己免疫性の口渇欠如性高Na血症の症例解析によって、新たな特徴を見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

口渇と塩欲求の制御機構の全体像が明らかになったことにより、精神疾患患者における水中毒、高Na血症の発症機序、高齢者における口渇低下と脱水のメカニズム解明につながる包括的な理解が可能になった。さらに体液Naレベルが上昇した時に起きる、塩欲求抑制と血圧上昇(圧利尿によるNa排出)が1種類のセンサーで担われていることが明らかになったが、これにより、生体の塩恒常性における入口と出口を統一的に理解する学術的基盤が整った。

研究成果の概要(英文)：We previously revealed that the intracerebral Na sensor, Nax, monitors the serum Na level and controls thirst and salt appetite. In this study, we discovered the involvement of this sensor in the development of salt-sensitive hypertension. Additionally, we successfully identified a novel Na sensor that induces thirst sensation. Furthermore, we identified the neural mechanism that inhibits thirst in the subfornical organ (SFO), which is the center for thirst regulation. Moreover, we identified new features of the autoimmune adipsic hypernatremia caused by anti-SFO antibodies through case analyses.

研究分野：神経生理学

キーワード：恒常性 体液 口渇 塩 高血圧 神経内分泌 グリア細胞 イオンチャネル

1. 研究開始当初の背景

体内の水や塩が欠乏すると口渇感や塩欲求が生じる。これは、命に関わる最も基本的な生理現象であり、脳が指令を出していると考えられていたが、その仕組みは、技術的限界もあって、最近まで殆どわかっていなかった。ところが近年の急速な技術革新により解明に至る道筋が一気に開けつつある。申請者らは、いち早く最新技術に取り組み、口渇感を制御する脳細胞(ニューロン)と塩欲求を制御するニューロンの同定に成功した(Nature Neurosci 2017)。これと相前後して口渇感や塩欲求の制御に関わる重要論文が Nature や Science に立て続けに報告され、今最もホットな研究分野として注目を集めている。最新のレビューでは、申請者らの研究を取り上げ、重要な機構について決着がついたかのように取り扱っている。ところが、口渇感や塩欲求の制御の根幹に関わる部分に、まだ重大な謎が残されたままである。この次なる「問い」の解明に取り組むため、本研究を提案した。

2. 研究の目的

申請者らが見出した体液 Na センサー分子 Na_x は脳弓下器官(SFO)において口渇や塩欲求の制御に重要な役割を担っていることがわかっている。しかし、SFO と同様に Na_x が発現し、脳室周囲器官に含まれる終板脈管器官(OVLT)において Na_x が果たしている生理的役割は不明のままである。その機能を解明することが第1の目的である(研究成果1、2)。

脳室に高張食塩水を投与すると飲水が誘発される。 Na_x ノックアウトマウスを用いて同様の実験を行うと飲水量が約半分に減少したことから、飲水誘発の一部は Na_x を介していると考えられた。しかし、残りの半分を担う脳内 Na センサーについては実体が不明である。その解明が第2の目的である(研究成果2)。

申請者らは、SFO において見出した口渇制御ニューロンが、塩欠乏時には抑制されることを見出している。その詳細の解明が第3の目的である(研究成果3)。

申請者らが見出した自己免疫性の口渇欠如性高 Na 血症については、まだ解析症例が少なく不明な点が多い。そのさらなる解析が第4の目的である(研究成果4)。

3. 研究の方法

Na_x ノックアウトマウスや CCK-Cre マウス等の遺伝子改変マウス、逆行性ウイルス、オプトジェネティクス、in vivo 神経活動イメージングの技術を組み合わせた生理学的解析と、RNASeq 等の遺伝子発現解析を実施する。

4. 研究成果

(1) 塩欲求制御に関わるセンサーが食塩感受性高血圧の発症にも関与していることを発見(Neuron 2019)

口渇や塩欲求の制御を担っている体液 Na センサー分子 Na_x が、血圧制御にも関わることを見いだした。OVLT のグリア細胞に発現する Na_x が血液や脳脊髄液の Na^+ レベルを感知して活性化すると、嫌氣的解糖系の活性化を通じて乳酸産生が誘導された。生じた

乳酸イオンと H^+ は、モノカルボン酸トランスポーターによって細胞外に放出される。実際、OVLТ のグリア細胞の周囲において細胞外 Na^+ 濃度が上昇すると H^+ 濃度が上昇し、隣接するニューロンに発現する H^+ 感受性イオンチャンネル ASIC1 が活性化されることで神経活動が亢進した。このニューロンは交感神経制御中枢である室傍核(PVN)に投射しており、血圧制御を担っていることを確認した。こうした塩分依存的な血圧上昇は、腎臓からの圧利尿による Na^+ 排出を促す生体恒常性システムの一部と考えられる。この研究成果によって、生体への入り口における口渴感や塩欲求の制御と、出口における Na 排出が Na_x という一つのセンサーで担われていることが解明され、生体における Na 恒常性を統一的に理解することが初めて可能になった。

また、今回、グリア細胞に発現する Na_x の情報がプロトン(H^+)を介してニューロンに伝えられる仕組みを世界に先駆けて見いだした。従来、脳に酸感受性チャンネルの ASIC が発現していることは知られていたが、虚血時などの病態生理における役割しかわかっていなかった。今回、グリア-ニューロンシグナリングに ASIC が関与することが明らかになったことで、ASIC を始め酸感受性タンパク質の正常生理機能を幅広く解明する糸口となる可能性がある。

(2) 口渴感を誘発する新規 Na センサーの発見 (Pflugers Arch. 2020)

これまでに、脳室に高張食塩水を投与すると飲水行動が誘発され、それに Na_x と TRPV4 が関与することを明らかにしていた。しかし、両者のノックアウトマウスでもわずかながら飲水が誘発されることから、第2の Na センサーの存在が示唆されていた。本研究において、RNASeqにより脳室周囲器官に特異的に発現する遺伝子を網羅的に調べ、株化細胞に発現させて Na 応答性を示す分子を選び出した。その遺伝子発現をマウスの脳室周囲器官において特異的に欠損させて、高張食塩水の投与に対する応答を調べた結果、飲水行動の誘発を担う新規センサー分子 Slc9a4 を見出した。

(3) 口渴抑制機構の発見 (Nature Commun. 2020)

過剰な水分摂取は低ナトリウム血症や水中毒などの病的状態を引き起こすため、水分摂取行動の制御は生命にとって重要である。これまでに、SF0の中にアンジオテンシン II 受容体(AT1a)を発現し、OVLТに投射する口渴感誘発ニューロンが存在すること、細胞外分泌プチドである CCK によって駆動される GABA 作動性の抑制性ニューロンによって、口渴感誘発ニューロンの活動が抑えられることを明らかにしていた。しかし、CCK がどこから来るのか不明であった。今回、CCK を産生するニューロンが SF0 に存在し、CCK 受容体を介して GABA 作動性ニューロンを駆動していることを明らかにした。さらに、自由行動中の SF0 の神経活動を測定した結果、CCK 産生ニューロンの中には複数のサブタイプが存在し、その中には、低ナトリウム状態で活動が持続するタイプや飲水開始直後に一過性に活動するタイプが存在した。以上より、SF0 内部における口渴抑制回路の詳細が明らかになった。

(4) 口渴欠如性高 Na 血症に関する新たな特徴の発見 (Clin Endocrinol (Oxf). 2022)

口渴欠如性高 Na 血症は、高 Na 血症であるにもかかわらず口渴を生じない特徴がある。これまでの解析から、脳室周囲器官の一つである脳弓下器官(SF0)を認識する自己抗体が体内で産生されたことにより、SF0 において炎症が生じ、SF0 の重要な機能であ

る口渴感の制御と抗利尿ホルモンの分泌制御が失われたことが発症機序であると考えられている。多数の追加の症例を解析したところ、SFO に対する自己抗体が検出された患者では血中プロラクチンレベルが上昇していることが明らかになった。その原因は明らかになっていなかったが、プロラクチン分泌を抑制する因子(PIF)の代表的な物質としてドーパミンが知られることから、ドーパミン神経系の関与を考えてきた。新たに見つかった1症例では、口渴欠如性高 Na 血症に伴って、ドーパミン系の異常が疑われる精神疾患を発症しており、SFO とドーパミン系信号伝達の関係が強く示唆された。

SFO に対する自己抗体が検出された患者の中で、 Na_x を認識する抗体が検出された患者が多かった。抗 Na_x 自己抗体保有患者群とそれ以外を比較すると、抗 Na_x 自己抗体保有群では血漿レニン活性(Plasma renin activity)が高いことが明らかになった。これまで我々が調べた限り、レニンを分泌する腎臓の傍糸球体細胞、その基質アンジオテンシノーゲンを分泌する肝細胞や脂肪細胞、いずれにおいても、 Na_x の発現は確認されていない。 Na_x 発現細胞の損傷が液性因子を介してこれらの分泌に影響したものと考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11件（うち査読付論文 9件／うち国際共著 1件／うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Nakamura Utsunomiya Akari、(中略29名)、Hiyama Takeshi Y.	4. 巻 -
2. 論文標題 Identification of clinical factors related to antibody mediated immune response to the subfornical organ	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Clinical Endocrinology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cen.14737	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Zhang Dongxiao, Yamaguchi Satoshi, Zhang Xinhao, Yang Boxuan, Kurooka Naoko, Sugawara Ryosuke, Albuayjan Haya Hamed H., Nakatsuka Atsuko, Eguchi Jun, Hiyama Takeshi Y., Kamiya Atsunori, Wada Jun	4. 巻 12
2. 論文標題 Upregulation of Mir342 in Diet-Induced Obesity Mouse and the Hypothalamic Appetite Control	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Endocrinology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fendo.2021.727915	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Huang Rongsheng, Fujimura Atsushi, Nakata Eiji, Takihiro Shota, Inoue Hirofumi, Yoshikawa Soichiro, Hiyama Takeshi, Ozaki Toshifumi, Kamiya Atsunori	4. 巻 557
2. 論文標題 Adrenergic signaling promotes the expansion of cancer stem-like cells of malignant peripheral nerve sheath tumors	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 199 ~ 205
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2021.03.172	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Kamiya Atsunori, Hiyama Takeshi, Fujimura Atsushi, Yoshikawa Soichiro	4. 巻 31
2. 論文標題 Sympathetic and parasympathetic innervation in cancer: therapeutic implications	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Clinical Autonomic Research	6. 最初と最後の頁 165 ~ 178
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10286-020-00724-y	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Sakuta Hiraki, Lin Chia-Hao, Hiyama Takeshi Y., Matsuda Takashi, Yamaguchi Katsushi, Shigenobu Shuji, Kobayashi Kenta, Noda Masaharu	4. 巻 472
2. 論文標題 SLC9A4 in the organum vasculosum of the lamina terminalis is a [Na ⁺] sensor for the control of water intake	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Pflugers Archiv - European Journal of Physiology	6. 最初と最後の頁 609-624
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00424-020-02389-y	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Matsuda Takashi, Hiyama Takeshi Y., Kobayashi Kenta, Kobayashi Kazuto, Noda Masaharu	4. 巻 11
2. 論文標題 Distinct CCK-positive SFO neurons are involved in persistent or transient suppression of water intake	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 1-15
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-020-19191-0	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Nomura K, Hiyama TY, Sakuta H, Matsuda T, Lin CH, Kobayashi K, Kobayashi K, Kuwaki T, Takahashi K, Matsui S, Noda M.	4. 巻 101
2. 論文標題 [Na ⁺] Increases in Body Fluids Sensed by Central Na ⁺ Induce Sympathetically Mediated Blood Pressure Elevations via H ⁺ -Dependent Activation of ASIC1a.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Neuron	6. 最初と最後の頁 60-75
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neuron.2018.11.017	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 檜山 武史	4. 巻 73
2. 論文標題 本態性高ナトリウム血症と自己免疫	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 最新医学	6. 最初と最後の頁 39-44
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 檜山武史	4. 巻 55
2. 論文標題 口渴感と塩欲求を制御する神経機構.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 自律神経	6. 最初と最後の頁 196-201
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 檜山武史	4. 巻 197
2. 論文標題 口渴とはなにか	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 ソフト・ドリンク技術資料	6. 最初と最後の頁 27-41
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 野村憲吾、檜山武史	4. 巻 10
2. 論文標題 脳内Na + センサーNaxを介した 体液と血圧の恒常性の維持機構	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 京都府立医科大学雑誌	6. 最初と最後の頁 719-729
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.32206/jkpum.129.10.719	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計12件 (うち招待講演 5件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 檜山武史
2. 発表標題 口渴感とはなにか
3. 学会等名 日本味と匂学会第55回大会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Xu Shanshan Koki Li Kosei Kayano Atsunori Kamiya Takeshi Y. Hiyama
2. 発表標題 Retrograde labelling of sympathetic ganglion neurons from peripheral organ injections and possible use in future
3. 学会等名 中国四国生理学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 檜山武史
2. 発表標題 水分・塩分欲求制御機構と、抗Nax抗体、抗SF0抗体など無飲性高Na血症の病態
3. 学会等名 第31回臨床内分泌代謝Update (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 栢野功成、徐珊珊、李皓生、前山弘樹、檜山武史
2. 発表標題 微小神経核の1細胞解析から 局所コミュニティに迫る
3. 学会等名 細胞の局所コミュニティ研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 檜山武史
2. 発表標題 脳内 Na センサーと口渇感 塩欲求制御・血圧制御
3. 学会等名 第45回岡山脳研究セミナー
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 檜山武史
2. 発表標題 脳室周囲器官における細胞間シグナリングと生体制御～現状と課題～
3. 学会等名 第10回生体界面研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 檜山武史
2. 発表標題 脳内センサー研究の過去と未来
3. 学会等名 日本メカノバイオロジー研究会2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 檜山武史
2. 発表標題 体液Na変動と生体応答
3. 学会等名 第92回日本生化学会大会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 檜山武史
2. 発表標題 体液Naレベルのセンシング
3. 学会等名 第41回 神経組織培養研究会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 檜山武史
2. 発表標題 塩欲求と水欲求調節の脳内メカニズム
3. 学会等名 第36回内分泌代謝学サマーセミナー（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 檜山武史
2. 発表標題 脳の体液センシングと細胞間情報伝達.
3. 学会等名 第8回生体界面研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 檜山武史
2. 発表標題 Physiological roles of Na ⁺ sensing channel Nax.
3. 学会等名 第95回生理学会大会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関			
米国	Cold Spring Harbor Laboratory	Beth Israel Deaconess Med Cntr (Harvard)	Stanford University	他2機関
オランダ	University Medical Center Rotterdam			
フランス	Hospital European George Pompidou Paris	Lille University Hospital		