

研究種目：学術創成研究費
 研究期間：2007～2011
 課題番号：19GS0317
 研究課題名（和文） 体液恒常性制御の脳内機構

研究課題名（英文） Brain function for the body-fluid homeostasis

研究代表者

野田 昌晴 (NODA MASAHARU)

基礎生物学研究所・統合神経生物学研究部門・教授

研究者番号：60172798

研究代表者の専門分野：神経生理学

科研費の分科・細目：神経科学・神経科学一般

キーワード：神経科学、脳・神経、生理学、細胞・組織、シグナル伝達

1. 研究計画の概要

体液恒常性制御の脳内機構を明らかにするため、I. Na⁺ レベルセンサーに関する研究、II. 浸透圧センサーに関する研究、III. 両者の情報を統合する仕組みに関する研究、の3つの観点から、分子、細胞、回路、個体の各レベルでの統合的研究を行う。

2. 研究の進捗状況

(1) Na⁺ レベルセンシング機構に関する研究

① 脳室周囲器官におけるグリア細胞から神経細胞への情報伝達の分子機構の解明
 グリア細胞において、Na_x が C 末領域で Na⁺, K⁺-ATPase と結合しており、その活性化を制御していることを発見した。細胞外 Na⁺ レベルの上昇が、Na_x の開口を誘導し、その結果としての Na⁺ 流入が、細胞の嫌氣的糖代謝の亢進、乳酸の産生分泌に繋がることを明らかにした。また、この乳酸が脳弓下器官の GABA ニューロンの発火頻度の制御を行っていることを示すとともに、乳酸が gliotransmitter として働くことを初めて明らかにした。(Neuron 54, 59-72, 2007 に発表)

② 抗利尿ホルモン分泌制御における Na_x の機能的役割

Na_x-KO マウスを用いた解析から、Na⁺ 濃度上昇の情報が入浴プレッシンの産生分泌を制御していないことを明らかにした。この結果は、浸透圧上昇の情報、これを担っていることを強く示唆する知見である。(Neurosci. Lett. 472, 161-5, 2010 に発表)

③ 本態性高 Na 血症患者の発症機序

原因不明の本態性高 Na 血症患者の中に、Na_x に対する自己免疫疾患があることを発見。良性腫瘍発症に伴う腫瘍随伴性神経疾患に分

類される本態性高 Na 血症があることを初めて明らかにした。患者 Ig を注入して発症させた病態モデル動物の解析の結果、患者は Na_x を発現する脳室周囲器官に細胞死を起していることと推定される。(Neuron, in press, 2010)

④ Na_x チャンネルの開口機構に関する研究
 細胞外 Na⁺ 濃度上昇以外に、血圧調節に関わるホルモン刺激によって Na_x が開口することを発見。シグナル伝達機構からリン酸化による制御の可能性を明らかにするとともに、このホルモンが塩分摂取行動を制御することを示した(論文準備中)。

⑤ Na_x 結合蛋白の解析

Na_x が C 末を通して PDZ 蛋白と結合していることを発見。脳室周囲器官における結合 PDZ 蛋白を同定する研究を展開中。

(2) 浸透圧センシングに関する研究

① 浸透圧センサー候補分子の解析

従来 TRPV1 のバリエントが浸透圧上昇を感知すると言われていたが、その分子は未同定のままであった。我々は TRPV1 そのものがその働きをすることを初めて証明した。この発見は従来の説に修正を迫るものである(論文準備中)。TRPV4 が浸透圧の減少を感知することについては、我々もそれを確認した。

② TRPV1 および TRPV4 遺伝子破壊マウスの解析

TRPV1 及び TRPV4 遺伝子破壊マウスにおける塩分/水分摂取行動、抗利尿ホルモン分泌における異常を解析中。

③ 脳室周囲器官における浸透圧センシング細胞の解析

脳室周囲器官における TRPV1, TRPV4 の発現細胞を同定する研究を展開中。

(3) 両機構に関する研究

① 視索上核における抗利尿ホルモン産生制御のシナプス機構

視索上核における大細胞性ニューロンのバソプレッシンの産生は脳室周囲器官からの入力によって制御されている。このシナプス増強においては、細胞外マトリックスの消長、グリア細胞の関与が言われている。コンドロイチン硫酸プロテオグリカンであるホスファカン(Ptprz のアイソフォーム)のプロセッシングについて解析した結果、tPA/プラスミンによって制御的分解を受けることを発見した。また受容体型 Ptprz がメタロプロテアーゼによって切断され、ホスファカンとなる経路があることが明らかになった。(Neurosci. Lett. 442, 208-12, 2008; J.B.C. 283, 30879-89, 2008 に発表)

② 脳弓下器官における水ニューロン、塩ニューロンの同定

TetTag マウスを用いて、水分摂取、塩分摂取をそれぞれ司令するニューロンが脳弓下器官に存在することを証明する研究を展開中。

3. 現在までの達成度

② おおむね順調に進展している。

(理由) これまで計画した研究課題について順調に研究が進展している。このままの調子で発展すれば、満足のいく達成度となることが予想される。この中には、当初予定していなかった Na_x のエンドセリンによる開口メカニズムの発見等、今後、他の分野にも影響のある成果が含まれており、予想を越えた成果に繋がる可能性がある。

4. 今後の研究の推進方策

上記で展開中とした研究について、引き続き研究を実施する。また、I. 1)で示した脳弓下器官でグリア細胞並びにGABAニューロンの活性化が動物個体の行動として塩分摂取の抑制に繋がっていることを実証する必要がある。このため光活性化チャンネルによる行動制御の研究として、in vivo で脳弓下器官のグリア細胞、あるいはGABAニューロンの活性を人為的に活性化したとき、塩分の摂取行動がどうなるかについて検証することを計画している。

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9件)

Hiyama T.Y. 他 7 名 8 番目 (2010) Autoimmunity to the sodium-level sensor in the brain causes essential hypernatremia. Neuron, 査読有, in press.

Nagakura A, Hiyama TY & Noda M. (2010) Na_x -deficient mice show normal vasopressin

response to dehydration. Neurosci Lett, 査読有, vol.472, 161-165.

Shimizu H 他 8 名 9 番目 (2007) Glial Na_x channels control lactate signaling to neurons for brain $[Na^+]$ sensing. Neuron 査読有, vol.54, 59-72.

Noda M. (2007) Hydromineral neuroendocrinology: Mechanism of sensing sodium levels in the mammalian brain. Exp Physiol, 査読有, vol.92, 513-522.

[学会発表] (計11件)

Noda M., A $[Na^+]$ dependent metabolostat in the subfornical organ to control salt intake. 第36回国際生理学会(IUPS2009), 2009.8.1, 京都