

研究種目：特定領域研究

研究期間：2005～2009

課題番号：17024056

研究課題名（和文） 体液塩濃度恒常性制御の脳内機構

研究課題名（英文） Brain function for salt homeostasis

研究代表者

野田 昌晴 (NODA MASA HARU)

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

研究成果の概要（和文）：

Na_x チャンネルは体液の塩分／水分恒常性を司る脳室周囲器官(CVOs)に分布し、体液 Na^+ 濃度変化のセンサーとして働いている。本研究で以下の成果を得た。

- (1) Na_x は CVOs の上衣細胞及びアストロサイトのラメラ状のプロセスに分布する。
- (2) CVOs の 1 つ、脳弓下器官内のアストロサイトは細胞外液中の Na^+ 濃度の上昇を感知し、周辺ニューロンの活性を乳酸でもって調節している。
- (3) Na^+ 濃度上昇の情報はバソプレッシンの産生／分泌調節に関与しない。
- (4) 本態性高 Na 血症患者の中に、 Na_x に対する自己抗体を産生している腫瘍随伴性神経症患者を初めて確認した。

研究成果の概要（英文）：

Na_x channels are localized to the circumventricular organs (CVOs), the control loci for the salt and water homeostasis in mammals, where the Na_x channel serves as a sodium-level sensor of body fluids. Now findings obtained in the research period are as follows.

- (1) Na_x is exclusively localized to perineuronal lamellate processes extended from ependymal cells and astrocytes in CVOs.
- (2) Astrocytes in the subfornical organ (SFO), one of the CVOs, sense an increase in the extracellular $[\text{Na}^+]$ and moderate the activity of local neurons by using lactate as a signal.
- (3) The information of $[\text{Na}^+]$ increase detected by Na_x does not contribute to the control of vasopressin production/release.
- (4) We identified a case with clinical features of “essential hypernatremia”, who was diagnosed as a paraneoplastic neurologic disorder. Anti- Na_x autoantibodies were found in the patient serum, and mice injected with the patient’s Ig showed symptoms of “essential hypernatremia”.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2005年度	14,700,000	0	14,700,000
2006年度	14,900,000	0	14,900,000
2007年度	14,100,000	0	14,100,000
2008年度	4,400,000	0	4,400,000
2009年度	5,400,000	0	5,400,000
総計	53,500,000	0	53,500,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：脳神経科学・神経科学一般

キーワード：細胞・組織、神経科学、脳・神経、生理学、体液恒常性

1. 研究開始当初の背景

哺乳類の体液(細胞外液)中のNa_xレベル(約145mM)は常に厳密に調節・保持されている。脱水状態あるいは多量の飲水等で、Na_xレベルが正常値からずれた場合、速やかに塩分、水分の摂取制御と排泄調節を行うことにより、これを補正する必要がある。このため、脳内には脳脊髄液並びに血中の塩濃度をモニターし、塩分/水分の摂取行動と(抗)利尿ホルモン等の産生・分泌を制御する機構が存在すると考えられてきた。この脳内Na_xレベルセンサーの実体は長い間不明であったが、最近我々は、脳弓下器官、終板脈管器官等の脳室周囲器官に発現するNa_xチャンネルがその実体であることを明らかにした。このチャンネルは、構造的には電位依存性Na_xチャンネルに属するが脱分極刺激では開口せず、生理的Na_x濃度から、わずか数mM上昇したこと(閾値は~150mM)を感知して開口するという特異な性質を有していた(Hiyama et al., *Nat. Neurosci.* **5**, 511-2, 2002; Noda et al., *Chem. Senses* **30**, i44-5, 2005)。通常、野生型マウスは、脱水によって体液中のNa_x濃度が上昇すると、それを補正するために塩分摂取を抑制する行動を示す。しかしながら、Na_xチャンネル遺伝子のノックアウトマウスは、脱水条件下においても体液中のNa_x濃度の上昇を感知できず、塩分摂取行動が抑制されないという異常を示した(Watanabe et al., *J. Neurosci.* **20**, 7743-51, 2000)。この塩分摂取行動の異常は、アデノウィルスを用いて正常Na_x遺伝子を脳弓下器官に発現させてやることによって回復することが判明した(Hiyama et al., *J. Neurosci.* **24**, 9276-81, 2004)。このように、Na_xチャンネルが体液塩濃度の検出並びに塩分摂取行動制御の鍵となる分子であることがわかってきた。しかし、体液恒常性制御の脳内機構の詳細は依然として不明であった。

2. 研究の目的

動物は脳において体液中のNa_xレベルと浸透圧を常にモニターしており、その情報に基づいて、塩分、水分の経口摂取と腎臓における排泄・再吸収の調節を行っている。我々は遺伝子変換マウスを用いた一連の研究によって、体液Na_xレベルのセンサー分子の実体がNa_xであることを明らかにしていたが(研

究の背景参照)、この研究を進展させることにより、脳室周囲器官(CVOs)における体液モニタリングの分子・細胞機構を明らかにし、脳内体液恒常性管理システムの更なる理解を目指した。

具体的には、以下の課題を遂行した。

- (1)脳室周囲器官におけるNa_xの発現細胞の同定。
- (2)Na_xが感知した体液Na_xレベル上昇の情報が神経細胞活動に変換されるメカニズムの解明。
- (3)Na_x遺伝子欠損マウスにおける抗利尿ホルモン、バソプレッシン(VP)産生/分泌制御の解析。
- (4)Na_xを原因とする本態性高Na血症患者の探索とその発症原因の究明。

3. 研究の方法

方法については、研究成果の中に併せて記述した。

4. 研究成果

(1) Na_xレベルセンサー、Na_xの発現細胞の同定

免疫電子顕微鏡法により、脳室周囲器官である脳弓下器官(SFO)と終板脈管器官(OVLT)において、Na_xは上衣細胞と星状細胞から伸長したニューロン周囲の薄膜状突起に分布していることが判明した。また、これらのグリア細胞の突起が、GABAニューロンを代表する神経細胞をしっかりと包囲している様子が観察された。

脳弓下器官から単離した細胞を用いてNa⁺イオン・イメージングと二重免疫染色を行ったところ、Na_x陽性のグリア細胞において特異的に、細胞外Na_x濃度の増加に応答したNa⁺の細胞内流入が確認された。このように、まずグリア細胞に分布するNa_xチャンネルが体液Na_xレベルの生理的程度の増加を検出し、開口することによってNa⁺を細胞内へ流入させ、次にグリア細胞内のこのNa⁺の上昇が何らかのシグナルの発生につながり、更に隣接するニューロンの活動を制御する、という図式が示唆された。

(2) Na_xと結合する分子の探索

グリア細胞におけるNa_x活性化の意味を明らかにするため、酵母 two-hybrid 法によりNa_xの細胞内領域と相互作用する分子を探索し、10余りの結合分子候補を同定した。この

中に、 $\text{Na}^+/\text{K}^+-\text{ATPase}$ の $\alpha 1$ サブユニットを見出し、解析を進めた。その結果、 Na_x の C 末領域が $\alpha 1$ の第 3 細胞内ループと相互作用していること、また細胞内局在の解析及び免疫共沈実験から、両者は脳室周囲器官のグリア細胞の細胞膜上において共局在し、強く結合していることが判明した。また、 Na_x は、 $\alpha 1$ サブユニットだけでなく、グリア細胞に発現することが判っているもう一つの α サブユニット・アイソフォーム、 $\alpha 2$ に対しても結合活性を示したのに対し、神経細胞特異的な発現を示す $\alpha 3$ に対しては結合能を持たないことが判った。

(3) 機能的 Na_x 発現系の開発

Na_x の機能的発現については、これまで長年に亘っていくつかの研究室で試みられたが成功していなかった。我々はラット C6 グリオーマ細胞に Tet-Off 発現系を用いてマウス及びヒトの Na_x を機能的に発現させることに成功した。 Na_x 発現 C6 細胞は、細胞外 Na 濃度の上昇に反応して、native な Na_x 陽性細胞と同等の、 Na^+ 流入による細胞内 Na レベルの上昇を示した。

この系を用いて、 Na^+ 流入による $\text{Na}^+/\text{K}^+-\text{ATPase}$ の活性化をグルコース取込み活性の増加でもって測定したところ、 Na_x の発現依存的に細胞外 Na 濃度上昇に応じた活性化が認められることが判明した。 $\alpha 1$ 及び $\alpha 2$ の第 3 細胞内ループ領域の配列からなるポリペプチドの共発現は、この活性化を競合的に抑制した。

(4) Na_x と $\text{Na}^+/\text{K}^+-\text{ATPase}$ 間の結合の生理的意味

これまで $\text{Na}^+/\text{K}^+-\text{ATPase}$ は、細胞内の Na^+ レベルが上昇すると自律的に活性化すると言われてきた。しかしながら $\text{Na}^+/\text{K}^+-\text{ATPase}$ のみを発現する C6 細胞では、Na イオノフォアである monensin によって細胞内 Na^+ レベルを数十 mM 程度高めてもグルコース取込み量は上昇しない。ところが、 $\text{Na}^+/\text{K}^+-\text{ATPase}$ に Na_x の全長あるいは C 末領域だけを共発現すると、細胞内の Na^+ レベルの上昇に伴って細胞のグルコース取込み活性が上昇することが判明した。従って、 $\text{Na}^+/\text{K}^+-\text{ATPase}$ は Na_x と相互作用している状態で初めて、細胞内 Na イオン濃度の上昇に反応して活性化すると考えられる。

野生型マウスから単離した脳室周囲器官では、細胞外の Na 濃度を 145mM から 160mM に上げると、 Na_x 陽性のグリア細胞においてグルコース取込みが上昇するのに対し、 Na_x 遺伝子欠損マウス由来の組織や細胞ではこの応答が見られない。グリア細胞は嫌氣的糖代謝を行うことが知られているが、 Na_x 陽性のグリア細胞ではグルコース代謝の活性化に伴い、細胞からの乳酸の産生、放出の増加が起きていることが確認された。

(5) 乳酸による GABA ニューロン活性化の仕組み

脳弓下器官の急性切片を調製し、GABA ニューロンの活動を測定したところ、通常状態で約 4Hz で自発発火していることが判明した。次に、この自発発火頻度が、細胞外液中の Na 濃度の上昇、あるいは 1~2mM の乳酸で約 2 倍に上昇することが明らかになった。また、ピルビン酸でも同等の効果があることが判った。

更に、モノカルボン酸輸送体の阻害剤、及び K_{ATP} チャンネルの開口剤によって、脳弓下器官の GABA ニューロンのこの活性化が抑制されることが判明した。従って GABA ニューロンは乳酸を取込んだ後、それを代謝することによって ATP 産生を活性化していると考えられる。上昇した細胞内 ATP が K_{ATP} チャンネルに作用し閉口させるため、膜電位は脱分極側にシフトし、発火頻度の上昇につながっていると推定された。この GABA ニューロンによる脳弓下器官のニューロン活性の抑制が塩分摂取の抑制を担っていると考えられる。

(6) Na_x -KO マウスにおける VP 調節

動物は体液状態を正常に保つため体液中の Na レベル (浸透圧) の変化を受けて、抗利尿ホルモン (VP) の産生・放出量を調節している。VP は腎臓機能を制御し、水分並びに Na の再吸収と放出の調節を行っている。これまで Na^+ 濃度と浸透圧 (実際にはほとんど Na^+ 濃度で決定されているので区別が難しい) のどちらの情報も VP の調節を担っているかについては議論があった。 Na^+ レベルセンサー、 Na_x の同定によって Na_x -KO マウスを用いて、この問題に決着をつけることが可能となった。脱水状態、あるいは高張 Na 溶液を腹腔内に投与した条件下 (体液 Na レベルを上げた状態) で VP の産生・放出量、尿量、尿組成を解析した結果、 Na_x -KO は WT と同じく正常な反応を示した。すなわち、 Na_x によって検知される Na レベル上昇の情報は VP の調節には使われていないことになる。

(7) 高 Na 血症の発症と Na_x

本態性高ナトリウム血症は、血中 Na レベルが恒常的に異常に高くなる疾患であり、多くの場合、腎臓機能障害や、視床下部領域の腫瘍等により抗利尿ホルモンである VP の産生・分泌能が低下することから起こる。しかし、腎臓機能異常や顕著な脳障害が見当たらない症例もあり、原因不明とされてきた。

東海大学病院から紹介された原因不明の高 Na 血症を発症した患者 (6 才女児) について Na_x との関連を解析した。入院時意識混濁のあった患者は、血中 Na レベルが異常に高い (199mM) にもかかわらず口渇感がなく、血中 VP レベルも異常に低値であった。この患者は、MRI スキャンでも視床下部に異常は認められないものの、副腎近傍に神経膠腫を発生しており、それを摘出した。患者の症状は腫瘍摘出後も快復しなかったが、強制的飲水 (~

1500ml/day)によって血中Naレベルを正常値近くに維持することが可能である。

神経系の疾患の一つに、末梢の腫瘍の発生に伴って腫瘍に高発現する分子に対する自己抗体が産生され、その結果、神経系に傷害が生じる自己免疫疾患、腫瘍随伴性神経疾患(PND)が知られている。そこで患者の血清を調べたところ、 Na_x に対する抗体が確認された。抗 Na_x 抗体は免疫グロブリン(Ig)G1と判明した。また、摘出腫瘍中において Na_x を強く発現しているシュワン様の細胞が多数あることを確認した。同性・同年令の健常者(n=10)血清中には抗 Na_x 抗体は見られないこと、また、高Na血症を示さない人の同様の腫瘍(n=3)では Na_x 陽性細胞は認められないことから、抗 Na_x 自己抗体の出現は、この患者に特異的な現象と思われた。腫瘍摘出後4年を経過したが、血中自己抗体価は増減はあるものの現在も高値を維持している。

患者抗体はマウス Na_x にも反応したことから、動物モデル形成の可能性が予想されたため、患者血清のIg分画をマウスに静注投与してみた。1週間後、食餌に伴わない基礎飲水量が有意に減少すると共に、脱水状態におけるVP分泌能が低下し、尿量抑制が不十分となることが判明した。次に、水分摂取量を制限した脱水条件下でNaを含有する通常の餌とNaを含まない餌を自由に選択させたところ、対照マウス群(生理食塩水や健常者のIg分画を投与したマウス)がNaを含有する餌を避けて低Na餌を選択的に摂取するのに対し、患者Ig投与マウス群では、Naを含有する餌の摂取を抑制せず(Na_x -KOマウスと同様の行動)、その結果、血中Naレベルが上昇することが明らかになった。 Na_x エピトープペプチドを用いた吸着カラムにより、抗 Na_x 自己抗体を除去した患者Igを投与されたマウスでは、これらの症状は惹起されないことから、本実験動物モデルにおける患者と同等の症状の発症原因は、 Na_x に対する自己抗体であると結論された。

患者Igを投与した3日後においてマウスの脳を調べたところ、 Na_x を発現する脳弓下器官、終板脈管器官、及び下垂体後葉に特異的に、補体成分C3の集積と、マクロファージ及びミクログリアの侵入があり、有意な細胞死が観察された。

このように本症例は、体液状態のモニタリングを担うとともに、その情報をVP産生細胞へ伝達する働きをしている感覚性脳室周囲器官が、 Na_x に対する自己免疫反応に伴う補体系の活性化によって不可逆的に侵害されたために発症したPNDと推定された。以上の知見は、視床下部に顕著な異常が見られない本態性高ナトリウム血症の少なくとも一部について、その発症原因を説明するものと思われる。

5. 主な発表論文等

(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26件)

①Hiyama TY 他 7 名 8 番目 (2010) Autoimmunity to the sodium-level sensor in the brain causes essential hypernatremia. *Neuron*, 査読有, vol.66, 508-522.

②Nagakura 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

③檜山武史、渡辺英治、野田昌晴 (2009) 脳のナトリウムセンサー, *日本味と匂学会誌*, 査読無, vol.16, 133-140

④Shintani T 他 5 名 6 番目 (2009) APC2 plays an essential role in axonal projections through the regulation of microtubule stability. *J Neurosci*, 査読有, vol.29, 11628-11640

⑤Takahashi H 他 3 名 4 番目 (2009) Functional mode of FoxD1/CBF2 for the establishment of temporal retinal specificity in the developing chick retina. *Dev Biol*, 査読有, vol.331, 300-310

⑥Yonehara K 他 7 名 8 番目 (2009) Identification of retinal ganglion cells and their projections involved in central transmission of information about upward and downward image motion. *PLoS ONE*, 査読有, vol.4, e4320.

⑦野田昌晴 (2008) 体液 Na^+ レベルの感知機構, *蛋白質核酸酵素*, 査読無, vol.53, 1258-1266

⑧檜山武史、渡辺英治、野田昌晴 (2008) グリアによる乳酸を介したニューロン発火活動の制御, *Clin Neurosci*, 査読無, vol.26, 6-7

⑨Shintani T & Noda M. (2008) Protein tyrosine phosphatase receptor type Z dephosphorylates TrkA receptors and attenuates NGF-dependent neurite outgrowth of PC12 cells. *J Biochem*, 査読有, vol.144, 259-266

⑩Sakuta H 他 2 名 3 番目 (2008) Retrovirus vector-mediated gene transfer into the chick optic vesicle by *in ovo* electroporation. *Develop Growth Differ*, 査読有, vol.50, 453-457

⑪Yonehara K 他 6 名 7 番目 (2008) Expression of SPIG1 reveals development of a retinal ganglion cell subtype projecting to the medial terminal nucleus in the mouse. *PLoS ONE*, 査読有, vol.3, e1533

⑫檜山武史、野田昌晴 (2007) 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, 査読無, vol.25, 2538-2541

⑬檜山武史、野田昌晴 (2007) 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, 査読無, vol.26, 1164-1169

⑭Shimizu 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

⑮Noda M (2007) Hydromineral neuroendocrinology: Mechanism of sensing sodium levels in the mammalian brain. Exp Physiol, 査読有, vol.92, 513-522

⑯Noda M (2006) The subfornical organ, a specialized sodium channel, and the sensing of sodium levels in the brain. The Neuroscientist, 査読有, vol.12, 80-91

⑰Watanabe E 他 8 名 9 番目 Sodium-level-sensitive sodium channel Na_x is expressed in glial laminate processes in the sensory circumventricular organs. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 査読有, vol.290, R568-R576

⑱Sakuta H 他 5 名 6 番目 (2006) Role of bone morphogenic protein 2 in retinal patterning and retinotectal projection. J Neurosci, 査読有, vol.26, 10868-10878

⑲Sugitani K 他 6 名 6 番目 (2006) Upregulation of retinal transglutaminase during the axonal elongation stage of goldfish optic nerve regeneration. Neuroscience, 査読有, vol.142, 1081-1092

⑳Shintani T 他 5 名 6 番目 (2006) Eph receptors are negatively controlled by protein tyrosine phosphatase receptor type 0. Nat Neurosci, 査読有, vol.9, 761-769

㉑野田昌晴 (2005) Na 恒常性維持の分子機構, CLINICAL NEUROSCIENCE, 査読無, vol.23, 642-643

㉒檜山武史、野田昌晴 (2005) 脳内ナトリウムセンサーNa_x, 生物物理, 査読無, vol.45, 247-252

㉓檜山武史、野田昌晴 (2005) Na_x チャネルの脳内ナトリウム濃度センサーとしての生理機能, 生体の科学, 査読無, vol.56, 199-205

㉔Noda M, Hiyama TY. (2005) Sodium-level-sensitive sodium channel and salt-intake behavior. Chem Senses, 査読有, vol.30, i44-i45

㉕Niisato K 他 8 名 9 番目 (2005) Age-dependent enhancement of hippocampal long-term potentiation and impairment of

spatial learning through the Rho-associated kinase pathway in protein tyrosine phosphatase receptor type Z-deficient mice. J Neurosci, 査読有, vol.25, 1081-1088

㉖Fukada M 他 3 名 4 番目 (2005) Yeast substrate-trapping system for isolating substrates of protein tyrosine phosphatases: Isolation of substrates for protein tyrosine phosphatase receptor type z. Methods, 査読有, vol.35, 54-63

[学会発表] (計 26 件)

①Shintani T 他 5 名 6 番目, APC2 plays an essential role in the axonal projection through the regulation of microtubule stability. 第 32 回日本分子生物学会年会, 2009.12.12, 横浜

②新谷隆史、野田昌晴, Protein tyrosine phosphatase receptor type Z dephosphorylates TrkA receptors and attenuates NGF-dependent neurite outgrowth of PC12 cells. 第 82 回日本生化学会大会, 2009.10.23, 神戸

③Yonehara K 他 7 名 8 番目, Genetic identification of 0 N directional selective ganglion cell subtype. European Retina Meeting 2009, 2009.10.8, Oldenburg (ドイツ)

④Shintani T 他 5 名 6 番目, APC2 plays an essential role in the axonal projection through the regulation of microtubule stability. 第 32 回日本神経科学大会, 2009.9.16, 名古屋

⑤Yonehara K, Noda M, Identification of visual pathways for the upward and downward image motion. 第 32 回日本神経科学大会, 2009.9.16, 名古屋

⑥野田昌晴, 体液 Na⁺ レベル感知のための脳内機構. 日本小児体液研究会, 2009.9.5, 神戸

⑦Noda 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

⑧野田昌晴, 体液 Na⁺ レベルの感知機構. 奈良県立医科大学特別講演, 2009.1.15, 橿原

⑨Hiyama TY 他 5 名 6 番目, 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, 2008.7.9, 東京

⑩Nagakura A 他 3 名 4 番目, Distribution of FOS-positive neurons in the mouse subfornical organ. 第 31 回日本神経科学大会, 2008.7.9, 東京

⑪渡辺英治、檜山武史、野田昌晴, 脳のナト

リウムセンサー. 日本味と匂学会第 42 回大会, 2008. 9. 17, 富山

⑫ 檜山武史, 野田昌晴, 体液 Na レベルの脳内感知機構. 第 26 回内分泌代謝サマーセミナー, 2008. 7. 11, 常滑

⑬ Noda M., Protein tyrosine phosphatase receptor type 0 negatively regulated Eph receptors. 第 30 回分子生物学会/第 80 回生化学会合同大会, 2007. 12. 11, 横浜

⑭ Hiyama TY 他 8 名 9 番目, Glial Na_x channels control lactate signaling to neurons for brain [Na⁺] sensing. 第 37 回北米神経科学会, 2007. 11. 3, San Diego (アメリカ)

⑮ 野田昌晴, 脳が制御する塩分摂取. 第 4 回自然科学研究機構シンポジウム, 2007. 9. 23, 東京

⑯ Shimizu H 他 5 名 6 番目, Glial Na_x channels control lactate signaling to neurons for brain [Na⁺] sensing. 第 30 回日本神経科学大会, 2007. 9. 10, 横浜

⑰ Nagakura A 他 3 名 4 番目, Characterization of neurons in the mouse subfornical organ by retrograde labeling. 第 30 回日本神経科学大会, 2007. 9. 10, 横浜

⑱ Shintani T 他 5 名 6 番目, Eph receptors are negatively regulated by protein tyrosine phosphatase receptor type 0. Europhosphatase 2007, 2007. 7. 24, Aveiro (ポルトガル)

⑲ Shimizu H 他 3 名 4 番目, Sodium sensitive sodium channel Na_x regulates glial glucose metabolism. 第 29 回日本神経科学大会, 2006. 7. 19, 京都

⑳ Noda M. Sensing mechanism of the sodium level in the brain. 6th International Congress of Neuroendocrinology, 2006. 6. 19, Pittsburgh (アメリカ)

㉑ 檜山武史, 渡辺英治, 野田昌晴, 体液 Na レベル検出の脳内機構: 分子と行動の連結をめざして. 第 83 回日本生理学会, 2006. 3. 28, 前橋

㉒ Noda M., Na_x channel and sodium-level sensing in the brain. 第 28 回日本分子生物学会, 2005. 12. 7, 福岡

㉓ Watanabe E 他 8 名 9 番目, Sodium-level-sensitive sodium channel Na_x functions in glial cells ensheathing neurons. 第 28 回日本神経科学会, 2005. 7. 26, 横浜

㉔ Shimizu H 他 4 名 5 番目, Screening of binding proteins to mouse Na_x channel. 第 28 回日本神経科学会, 2005. 7. 26, 横浜

㉕ Noda M. Na⁺-level sensor in the brain for body-fluid control. 第 28 回日本神経科学会, 2005. 7. 26, 横浜

㉖ Noda M., Na_x channel and body fluid

balance. 2005 American Physiology Society Conference, 2005. 7. 16, Steamboat Springs (アメリカ)

[図書] (計 2 件)

① Sakuta H, Suzuki R & Noda M. (2009) Retroviral vector-mediated gene transfer into the chick optic vesicle by *in ovo* electroporation. *In* Electroporation and Sonoporation in Developmental Biology, Springer, pp.105-16

② Noda M., Takahashi H & Sakuta H. (2009) Neural patterning: Eye fields. *In* Encyclopedia of Neuroscience, Oxford Academic Press, pp.105-116

6. 研究組織

(1) 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

(2) 研究分担者

檜山 武史 (HIYAMA Y. 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

(H20→H21: 連携研究者)

渡辺 英治 (WATANABE EIJI)

基礎生物学研究所・神経生理学研究室・准教授

研究者番号: 30250252

(H18→H19)