

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年 5月24日現在

機関番号：63904

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

研究成果の概要（和文）：

体液のナトリウム(Na)濃度や浸透圧は、脳で常に監視されることによって一定の生理的レベルに保たれている。脳の Na 濃度センサーは、脳室周囲器官のグリア細胞に発現する Na_x チャンネルである。本研究で、 Na_x の Na 感受性が血圧調節ホルモンのエンドセリン-3 によって制御されること、 Na_x の活性は乳酸を介して線分摂取制御に係るニューロンの活動を制御すること、 Na_x に対する自己免疫は高 Na 血症を発症すること等を明らかにした。また、未解明だった浸透圧センサーについては、TRPV1 が体温近傍の温度で浸透圧感受性を示すことを見出した。

研究成果の概要（英文）：

Sodium (Na) concentration and osmolality in body fluids are continuously monitored in the brain to maintain their physiological levels. The Na-level sensor is Na_x channels that populate glial cells in the circumventricular organs. In this study, we revealed that locally produced endothelin-3 enhances the Na sensitivity for the gating of Na_x and the glial Na_x activity controls neuronal activities involved in the salt aversion through lactate signaling, and that autoimmunity to Na_x develops essential hypernatremia in humans. As for the osmosensor, we demonstrated that the full-length form of TRPV1 is sensitive to an osmotic increase exclusively at around body temperature.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	96,200,000	28,860,000	125,060,000
2008年度	82,200,000	24,660,000	106,860,000
2009年度	85,100,000	25,530,000	110,630,000
2010年度	85,400,000	25,620,000	111,020,000
2011年度	84,200,000	25,260,000	109,460,000
総計	433,100,000	129,930,000	563,030,000

研究分野：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. 研究開始当初の背景

体液の Na 濃度と浸透圧は常に脳で監視されており、水分や塩分の摂取及び排出の制御を通じて生理的レベルに厳密に維持されている。我々はこれまでの研究で、脳において体液の Na 濃度上昇

を検出するセンサーが脳室周囲器官のグリア細胞に発現している Na_x チャンネルであることを明らかにしてきた。体液の Na と水のバランスが崩れた時、例えば、長時間の脱水は体液中の Na 濃度を上昇させる。この時、動物は喉の渇きを覚

え、ただちに水分の補給を行うとともに、塩分摂取を回避する。これに対し、 Na_x 遺伝子ノックアウトマウス($\text{Na}_x\text{-KO}$)は、脱水に伴う体液 Na 濃度の上昇を感知できず、塩分摂取を抑制しないことを見出していた。また、*in vitro* の解析から、 Na_x は細胞外 Na 濃度の上昇を感知して開口することを明らかにしていた。

しかし、 Na_x の生理機能を理解する上で、大きな課題が残されていた。まず、グリア細胞の Na_x によって感知された情報は行動を制御するニューロンに伝達されると考えられるが、その情報伝達機構はまったくわかっていなかった。次に、 Na_x が真に脳の Na 濃度センサーであるならば、生理的範囲の Na 濃度変化(135~145 mM)を感知できるはずであるが、 Na_x は体外(*in vitro*)では Na 濃度が約 150 mM を超えて初めて活性化するという性質を示していた。そこで、 Na_x の Na 濃度感受性は体内では何らかの調節機構によって高められていると予想されたが、その仕組みは不明であった。

また、体液浸透圧を感知する脳内センサーについては、いくつかの TRP チャンネルファミリー分子をはじめとする、いくつかの候補分子が提案されていたが、結論は出ていなかった。特に浸透圧の生理的範囲の上昇を感知する高浸透圧センサーについては、ノックアウトマウスの解析から TRPV1 の関与が示唆されていたものの、*in vitro* の異所発現系において浸透圧感受性が確認されおらず、真偽が不明であった。

2. 研究の目的

体液恒常性制御の脳内機構を明らかにするため、分子、細胞、個体の各レベルにおいて、体液 Na 濃度センシング機構に関する研究、体液浸透圧センシング機構に関する研究を進める。さらに、本態性高 Na 血症の症例について、原因が中枢の体液調節機能の異常に起因するものがないか検討する。

3. 研究の方法

体液 Na 濃度センシング機構については、最初に以下の方法で細胞レベルの解析を進めた。まず、 Na_x チャンネルに結合する分子を、酵母ツー・ハイブリッド法や PDZ アレイを用いて探索・同定した。さらに、同定された結合分子によって Na_x のチャンネル機能や細胞膜への発現が制御を受ける可能性について検討した(成果(1)-①、④)。また、 $\text{Na}_x\text{-KO}$ マウスの解析を進め、抗利尿ホルモンの分泌制御等に Na_x が関与しているかについて検討した(成果(1)-②)。本態性高 Na 血症の患者

について、採取した血清に Na_x に対する自己抗体が含まれる可能性、並びに Na_x 遺伝子の変異の可能性について検討した。自己免疫疾患が疑われる患者について、患者血清の免疫グロブリン画分をマウスに投与することによって、患者の症状を再現するか検討した(成果(1)-③)。複数の血圧調節ホルモンやその受容体の脳室周囲器官における発現を調べ、電気生理学的解析や Na^+ イメージングによって、そのホルモンが Na_x の機能制御に関与している可能性について検討した(成果(1)-⑤)。

体液浸透圧センシング機構については、浸透圧センサー候補分子である TRPV1 の全長分子を安定に発現する株化細胞を用い、 Ca^{2+} イメージング法により、浸透圧等の刺激に対する応答を調べた(成果(2))。

4. 研究成果

(1) Na 濃度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機構の解明

Na 濃度センサー Na_x は、体液中の Na 濃度の上昇を検出し、塩分摂取行動の制御に関わる。 Na_x は脳室周囲器官のグリア細胞に発現しているが、摂取行動の制御はニューロンが担うと考えられることから、 Na_x が感知した情報をグリア細胞からニューロンへ伝達する分子の細胞機構の解明が課題であった。本研究では、この課題に取り組み、脳弓下器官(SFO)においてグリア-ニューロン間の乳酸を介する新たな情報伝達機構の存在を明らかにした。

まず、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、 Na_x の C 末端領域に $\text{Na}^+/\text{K}^+\text{-ATPase}$ が結合することを見出した。次に、 Na_x を発現するグリア細胞において、 Na_x 活性依存的に $\text{Na}^+/\text{K}^+\text{-ATPase}$ が活性化し、その結果、嫌氣的解糖系が賦活されることにより、グリア細胞からの乳酸放出が高まることを明らかにした。さらに、Na 濃度依存的に放出された乳酸は、GABA 作動性ニューロンの発火頻度を上昇させる働きをしていること、電気生理学的解析により乳酸は新規の“グリオトランスミッター”であることを初めて示した。本成果は *Neuron* 誌に発表した。体液 Na 濃度の感知機構の解明としてだけでなく、グリア細胞が主体的にニューロンの活動を制御することを初めて示した研究として注目された。*Neuron* 誌の featured article として Web サイトのトップページや Preview で紹介された他、Faculty of 1000 において 'Exceptional' paper として取り上げられ、また、*Science's STKE* 誌に

て Editors' Choice として取り上げられた。

②抗利尿ホルモン分泌制御における Na_x の役割の解析

抗利尿ホルモンは視索上核や室傍核の大型細胞性ニューロンによって産生、下垂体後葉に分泌されている。脱水条件下で抗利尿ホルモンの分泌が増加することは知られているが、その制御に、脱水時の体液浸透圧上昇と Na 濃度上昇の両方が関与するのか、いずれか一方だけが関与するのかについてはわかっていなかった。本研究では、 Na_x -KO の脱水状態における Na_x -KO の抗利尿ホルモンの産生・分泌について検討した結果、野生型マウスとの間に有意な差は認められなかった。したがって浸透圧上昇の情報がこれを担っていると推測される。本研究成果は *Neuroscience Letters* 誌に発表した。

③本態性高 Na 血症患者の発症機序

本態性高 Na 血症は、血中 Na 濃度が恒常的に高くなる症状を示す疾患であり、多くの場合、脳内の視床下部領域に潰瘍等が発生したために生じるバソプレッシン分泌能の低下が病因とされる。しかし、著明な脳損傷が見当たらない症例もあり、原因不明とされてきた。本研究では、その発症機構の解明に取り組んだ。我々が調べた本態性高 Na 血症の患者も、MRI では脳に異常は認められなかった。一方、腹部に良性の腫瘍が見つかり摘出したが、摘出後も高 Na 血症の症状は回復しなかった。患者の血清を調べたところ、体液 Na 濃度センサーである Na_x に対する自己抗体の産生が見られた。また、腫瘍を詳細に調べたところ、 Na_x を発現する特異なシュワン様細胞が大半を占めていた。患者血清の免疫グロブリン画分をマウスに静注すると、3日後に感覚性脳室周囲器官（脳内の Na_x 発現部位）において特異的に細胞死が観察され、1週間後には患者とよく似た症状（水分/塩分摂取行動異常、バソプレッシン分泌異常、高 Na 血症）が出現した。

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を誘発し、この結果、腫瘍随伴性神経疾患として本態性高 Na 血症を発症したことを示している。本研究は、原因不明とされてきた高 Na 血症患者の中に自己免疫疾患を原因とするものがあることを初めて明らかにしたものである。本研究成果は *Neuron* 誌に発表した。本論文は Faculty of 1000 において 'Must read' paper として取り上げられた。

④ Na_x の細胞膜における安定化機構の解明

Na_x のカルボキシル(C)末端の配列が、PSD-95/Disc-large/ZO-1 (PDZ)結合モチーフに合

致すると推定されたことから、 Na_x のC末端領域に結合する PDZ タンパク質の同定を試みた。96種類のPDZドメイン蛋白をスポットしたPDZアレイを用いてスクリーニングしたところ、synapse-associated protein 97 (SAP97), CNRasGEF, LNX1, 一酸化窒素合成酵素 (nNOS), ErbB2 interacting protein (ERBIN), zonula occludens-1 (ZO-1), GAIP-interacting protein C-terminus (GIPC), β 1-syntrophin, DENSIN-180 が Na_x に対する結合分子候補として同定された。*in situ* ハイブリダイゼーション法による解析の結果、SAP97の発現がSFOにおいて確認され、単離細胞において、SAP97は Na_x と細胞膜上に共局在していることが判明した。両者の結合は、プルダウン・アッセイによっても確認された。また、PDZ結合モチーフを変異させて結合能を失わせた Na_x の変異体 (Na_x (T1679A))では、SAP97との結合が失われ、両者の結合はPDZドメインを介していることが確認された。

次に、C6グリオブラストーマ細胞に野生型 Na_x または変異型(T1679A) Na_x を発現した安定発現細胞株を作成し、免疫染色により Na_x と SAP97の分布を調べた。野生型 Na_x を発現した細胞では、 Na_x と SAP97 は細胞膜に共局在したが、変異型 Na_x を発現した細胞では細胞質中に検出され、細胞膜に存在する割合が著しく減少することが判明した。また変異体の細胞膜での減少は、エンドサイトーシス阻害剤によって抑えられたことから、PDZタンパク質との結合が、 Na_x の細胞膜上での安定化に重要であることが明らかになった。さらに、SAP97の発現を抑制することで、野生型 Na_x の細胞膜への局在が減少したことから、 Na_x の細胞膜上での安定化にSAP97が寄与していることが確認された。以上の成果は、*FEBS Letters* 誌に発表した。

⑤ Na_x の活性化閾値を体液 Na 濃度の生理的変動域に調整する機構の解明

Na_x の活性化閾値は固定されたものではなく、体内の環境変化に応じて調節されていることを明らかにした。血中 Na 濃度と血圧との間には従来から強い繋がりがあるとされてきた。そこで、血圧調節ホルモンのエンドセリンとアンジオテンシンII (Ang II)に着目し、SFOにおいてエンドセリン(ET-1, -2, -3), Ang II, エンドセリン変換酵素(Ece1, 2), エンドセリン受容体(ET_AR, ET_BR)、及び Ang II 受容体の発現を調べた。その結果、SFOにはET-3がその活性化に必要なEce1やEce2とともに発現し、さらにET-3の受容体ET_BRが Na_x と同じグリア細胞に発現していることが明ら

かになった。次に、SFOの単離細胞を用いて Na_x の機能に対するエンドセリンの影響を調べたところ、 Na_x の細胞外Na濃度に対する感受性がET-3によって用量依存的に高められることが明らかになった。 Na_x は、ET-3が存在しない場合には細胞外Na濃度が約150 mMを超えて初めて開口し始めるが、ET-3が1 nMあると135~145 mMでも開口することが判明した。

薬理学的実験から、ET-3による Na_x の活性化はETBRを介しており、その下流のPKC及びERK1/2の活性化が必要であることが明らかになった。これまでの我々の研究から、SFOにおいて Na_x が活性化すると、 Na_x を発現するグリア細胞から乳酸が放出され、隣接するGABAニューロンの発火頻度が上昇することがわかっていた。SFOの急性スライスにおいてET-3やETBRの活性化剤を投与すると、GABAニューロンの発火頻度が上昇し、エンドセリンが生体組織内で実際に Na_x の活性を調節し、神経活動を制御していることが示された。

さらに、SFOにおけるET-3の発現は、脱水に伴って上昇することが明らかになった。脱水状態の動物に水と食塩水を自由に摂取させると、水を大量に摂取する一方で食塩水を回避する行動を示すが、 Na_x -KOはこれを回避しない。あらかじめ、ETBRの阻害剤を脳室内に投与したマウスについて同様の行動を解析したところ、野生型マウスに比べて有意に塩分摂取を抑制せず、 Na_x -KOに近い行動を示した。以上、我々の脳のSFOでは常時ET-3が発現しており、 Na_x の閾値を生理的Na濃度の範囲に設定していること、また、ET-3の発現は脱水時に上昇し、 Na_x の細胞外Na濃度に対する感受性を高め、より鋭敏に塩分摂取を回避していることが明らかとなった。以上の成果は、Cell Metabolism誌に発表した。

(2) 浸透圧センシング機構に関する研究

体液の恒常性に関わる脳内浸透圧センサーは、まだ解明されていない。体液の浸透圧が生理的レベルから上昇したことを感知するセンサーである高浸透圧センサーに関しては、“N末端欠損型TRPV1”が候補分子として提唱されたものの、未だに分子実体が明らかになっておらず、存在すら疑われ始めている。我々は、“N末端欠損型TRPV1”ではなく、全長からなるTRPV1が浸透圧感受性を示すのではないかと考え、以下の解析を行った。

TRPV1を恒常的に発現する細胞株を用い、カルシウムイメージング法によって浸透圧刺激に対する応答を調べた。実験温度を、通常の実験で

用いられる室温ではなく、体温近傍に上昇させると、TRPV1発現細胞は初めて高浸透圧刺激に応答するようになることを発見した。この応答はTRPV1を発現しない親細胞株では観察されず、TRPV1の阻害剤、非選択的なTRPチャンネル阻害剤で阻害された。さらに、細胞外の Ca^{2+} を除去すると応答が消えたことから、浸透圧上昇に応答してTRPV1が開口し、 Ca^{2+} が流入したと結論した。また、水チャンネルの阻害剤 HgCl_2 により応答が減弱したことから、水チャンネルを介して細胞膜を横切る水の移動がTRPV1の活性化に必要であることが示唆された。したがって、水の移動に伴う細胞の収縮と細胞膜の張力低下がTRPV1の活性化に関係すると考えられている。TRPV1発現細胞を用いて低浸透圧刺激に対する応答も調べたが、低浸透圧刺激に対しては温度に関わりなく応答せず、TRPV1が高浸透圧に特異的なセンサー分子であることがわかった。以上の研究成果はPLoS ONE誌に発表した。

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31件)

- ① Hiyama TY 他 6名 (7番目) (2013) Endothelin-3 expression in the subfornical organ enhances the sensitivity of Na_x , the brain sodium-level sensor, to suppress salt intake. Cell Metab. 17, 507-519. 査読有. DOI:10.1016/j.cmet.2013.02.018
- ② Matsumoto M 他 7名 (8番目) (2012) SAP97 promotes the stability of Na_x channels at the plasma membrane. FEBS Lett. 586, 3805-3812. 査読有. DOI:10.1016/j.febslet.2012.09.018
- ③ Nishihara E, Hiyama TY, & Noda M. (2011) Osmosensitivity of transient receptor potential vanilloid 1 is synergistically enhanced by distinct activating stimuli such as temperature and protons. PLoS ONE, 6, e22246. 査読有. DOI:10.1371/journal.pone.0022246
- ④ Hiyama TY 他 7名 (8番目) (2010) Autoimmunity to the sodium-level sensor in the brain causes essential hypernatremia. Neuron, 66, 508-522. 査読有. DOI:10.1016/j.neuron.2010.04.017
- ⑤ 檜山武史、野田昌晴 (2010)「 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, vol.29, No.11, pp. 1132-1138. 査読無. <http://gakken-mesh.jp/journal/detail/9784780901122.html>

- ⑥ 野田昌晴 (2010)「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誌, vol.2, pp. 3-16. 査読無.
- ⑦ Nagakura A, Hiyama TY & Noda M. (2010) Na_x-deficient mice show normal vasopressin response to dehydration. *Neurosci. Lett.*, 472, 161-165. 査読有.
DOI:10.1016/j.neulet.2010.01.077
- ⑧ 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, vol. 16, No. 2, pp. 133-140. 査読無.
<http://jasts.com/gakkaishi/backnumber/>
- ⑨ 野田昌晴 (2008)「体液 Na⁺レベルの感知機構」蛋白質核酸酵素, vol. 53, No. 10, pp. 1258-1266. 査読無.
- ⑩ 檜山武史、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」*Clinical Neuroscience*, vol. 26, No. 1, pp. 6-7, 査読無.
https://www.chugaiigaku.jp/modules/shop/index.php?main_page=product_info&cPath=3_66&products_id=855
- ⑪ Noda M. (2007) Hydromineral neuroendocrinology: Mechanism of sensing sodium levels in the mammalian brain. *Exp. Physiol.*, 92, 513-522. 査読有.
DOI: 10.1113/expphysiol.2006.035659
- ⑫ Shimizu H 他 8 名 (9 番目) (2007) Glial Na_x channels control lactate signaling to neurons for brain [Na⁺] sensing. *Neuron* 54, 59-72. 査読有.
DOI: 10.1016/j.neuron.2007.03.014
- ⑬ 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*, vol. 25, No. 26, pp.2538-2541. 査読無.
<https://www.yodosha.co.jp/jikkenigaku/book/9784758100281/index.html>
- ⑭ 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*, vol. 26, No. 10, pp. 1164-1169, 査読無.
<http://gakken-mesh.jp/journal/saibo/>
- [学会発表] (計 49 件)
- ① 野田昌晴「体液恒常性のための脳内機構」大阪大学蛋白質研究所セミナー、2013/3/9、大阪大学蛋白質研究所 (大阪府)
- ② 松本匡史他「SAP97 は細胞表面における Na_x チャンネルの安定性を促進する」第 85 回日本生化学会、2012/12/15、福岡国際会議場 (福岡県)
- ③ 野田昌晴「体液恒常性の脳内機構」金沢大学大学院医学研究科講義、2012/12/7、金沢大学医学部 (石川県)
- ④ Masahito M 他「SAP97 promotes surface expression of Na_x channels」第 35 回日本神経科学会、2012/9/18、名古屋国際会議場 (愛知県)
- ⑤ 檜山武史、野田昌晴「Na イオンと脳: 体液の調節機構」第 12 回日本抗加齢医学会総会、2012/6/24、パシフィコ横浜 (神奈川県)
- ⑥ Hiyama TY 「Brain mechanism for Na-homeostasis of body fluids」第 89 回日本生理学会、2012/3/31、松本県民会館 (長野県)
- ⑦ 檜山武史「脳内 Na レベルセンサー Na_x と本態性高 Na 血症」第 22 回バゾプレシン研究会、2012/1/7、慶応大学 (東京都)
- ⑧ Hiyama TY 他「Autoimmunity to the sodium-level sensor in the brain causes essential hypernatremia」第 33 回日本分子生物学会、2010/12/10、神戸コンベンションセンター (兵庫県)
- ⑨ 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、2010/11/12、千里阪急ホテル (大阪府)
- ⑩ Hiyama TY 他「Autoimmunity to the sodium-level sensor in the brain causes essential hypernatremia」第 33 回日本神経科学大会、2010/9/4、神戸コンベンションセンター (兵庫県)
- ⑪ 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、神戸大学病院神緑会館 (兵庫県)
- ⑫ Noda M 「A [Na⁺] dependent metabolostat in the subformal organ to control salt intake」第 36 回国際生理学会(IUPS2009)、2009/8/1、京都国際会館 (京都府)
- ⑬ 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、奈良県立医科大学 (奈良県)
- ⑭ 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 2008/10/10、岡崎コンファレンスセンター (愛知県)
- ⑮ 渡辺英治、檜山武史、野田昌晴「脳のナトリウムセンサー」第 42 回日本味と匂学会大会、2008/9/19、富山市民プラザ (富山県)
- ⑯ 檜山武史「体液 Na レベルの脳内感知機構」第 26 回内分泌代謝学サマーセミナー、2008/7/12、セントレアホール (愛知県)
- ⑰ Hiyama TY 他「Brain Na-level sensing and control of salt-intake behavior mediated by lactate signaling」第 31 回日本神経科学会、2008/7/11、東京国際フォーラム (東京都)
- ⑱ Nagakura A 他「Distribution of FOS-positive neurons in the mouse subformal organ」第 31 回日本神経科学会、2008/7/10、東京国際フォーラム (東京都)
- ⑲ Hiyama TY 「Glial Na_x channels control lactate signaling to neurons for brain [Na⁺] sensing」第 37 回北米神経科学会、2007/11/3-7、San Diego (U.S.A.)
- ⑳ 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、岡崎コンファレンスセンター（愛知県）

- ② Shimizu H 他「Glial Na_x channels control lactate signaling to neurons for brain $[\text{Na}^+]$ sensing」第30回日本神経科学会、2007/9/10、パシフィコ横浜（神奈川県）
- ② Nagakura A 他「Characterization of neurons in the mouse subfornical organ by retrograde labeling」第30回日本神経科学会、2007/9/10、パシフィコ横浜（神奈川県）

〔図書〕（計2件）

- ① 檜山 武史、野田昌晴「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—」（2-4-4 その他の生体内センサーチャンネル）、金井好克、竹島浩、森泰生、久保義弘編、京都廣川書店、2011、pp.95-103

〔その他〕

- 研究成果ホームページ（基礎生物学研究所）
<http://www.nibb.ac.jp/pressroom/news/2013/03/29.html>（論文①）
<http://www.nibb.ac.jp/press/2011/07/15.html>（論文③）
<http://www.nibb.ac.jp/press/2010/05/27.html>（論文④）
<http://www.nibb.ac.jp/press/2007/04/post-178.html>（論文②）

アウトリーチ活動

岡崎市民大学講演「体液の不思議：脳が感じる塩濃度」（野田昌晴）2010/8/21、岡崎市民会館（愛知県）

新聞報道等

- ① 2013/4/17 ライフサイエンス統合データベースセンター（情報・システム研究機構）ライフサイエンス新着論文レビュー「脳の体液 Na^+ 濃度センサーである Na_x チャンネルの感度はエンドセリン3により制御される」
<http://first.lifesciencedb.jp/archives/6889>
- ② 2010/5/27 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 基礎生物学研など解明」
- ③ 2007/4/13 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」
- ④ 2007/4/13 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」
- ⑤ 2007/4/5 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」
- ⑥ 2007/4/5 読売新聞「塩分取り過ぎ脳に“抑え役”濃度検知の細胞 *基礎生物学研教授ら解明」
- ⑦ 2007/4/5 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」

- ⑧ 2010/5/27 *Neuron* “Featured Case Study”
- ⑨ 2007/4/10 *Science STKE* : 381 L. Bryan Ray, “Sensing Salt, Sending Signals” in Editors’ Choice
- ⑩ 2007/4/5 *Neuron* “Featured Article”
- ⑪ 2007/4/3 *Neuron* 54, 1, 3–5, Costantino Iadecola, “Astrocytes Take Center Stage in Salt Sensing”

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→H23：連携研究者)

新谷 隆史 (SHINTANI TAKAFUMI)

基礎生物学研究所・統合神経生物学研究部門・准教授 研究者番号：10312208

(H20：連携研究者)

藤川 顕寛 (FUJIKAWA AKIHIRO)

基礎生物学研究所・統合神経生物学研究部門・特別協力研究員 研究者番号：50414016

(H20→H23：連携研究者)

渡辺 英治 (WATANABE EIJI)

基礎生物学研究所・神経生理学教室・准教授 研究者番号：30250252

(H20：連携研究者)