

血圧上昇因子群の脳内作用機構に関する統合的研究
Integrative study of brain mechanisms to induce hypertension

課題番号：19H05659

野田 昌晴 (NODA Masaharu)

東京工業大学・科学技術創成研究院・特任教授



研究の概要

体液の Na^+ 濃度上昇による血圧上昇は、脳内の OVLT に分布する Na^+ 濃度センサー Na_x が感知したシグナルが交感神経制御中枢の活性化を誘導することで起こる。血圧上昇は肥満やストレス等によっても起こるが、レプチンやレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系 (RAAS) の情報が脳内のどこで受容され、 Na^+ 濃度上昇の情報とどこで統合されているのか明らかにする。

研究分野：ブレインサイエンス

キーワード：高血圧、血圧上昇因子、脳室周囲器官、交感神経制御中枢

1. 研究開始当初の背景

食塩の過剰摂取が血圧上昇を引き起こす脳内メカニズムとして、脳内の終板脈管器官 (OVLT) のグリア細胞に体液中の Na^+ 濃度の上昇を感知する Na_x チャンネルが分布しており、そのシグナルが交感神経制御中枢 (PVN や RVLM) に伝達されて、交感神経を活性化し、最終的に末梢の血管の収縮を通して血圧上昇が起きるといったメカニズムの詳細を明らかにすることに成功していた (図 1)。

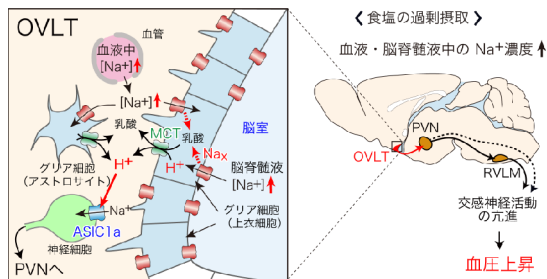


図 1. 食塩の過剰摂取による血圧上昇を司る脳内メカニズム

血圧は、塩分の過剰摂取だけでなく、肥満やストレス等によっても上昇することが分かっているが、それぞれの因子の脳内での作用機序や情報伝達の経路は分かっていない。

2. 研究の目的

本研究では、血圧上昇因子であるレプチン、アンジオテンシン II、アルドステロンが、脳内のどこで受容され、その情報がどのようにして交感神経活性化につながっているのか

を明らかにする。特に体液中の Na^+ 濃度上昇の情報とこれらの情報が脳内で統合される仕組みの解明を目指す。

3. 研究の方法

肥満やストレス負荷時にはレプチン、アンジオテンシン II (AngII)、アルドステロン等の血中濃度が上昇する。脳は特定の領域でこれを感知していると考えられるが、その受容部位は、血液-脳関門を欠く感覚性脳室周囲器官 (sCVOs; SFO (脳弓下器官), OVLT および AP (最後野)) であると推定している (図 2)。

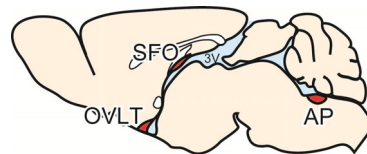


図 2. 感覚性脳室周囲器官

これらの因子を、脳室内あるいは個々の sCVOs に注入し、血圧の変化を解析する。血圧測定にはマウスにストレスを与えないで継続的に測定ができるテレメトリーシステムを用いる。個々の sCVOs の中で各受容体陽性細胞を同定した後、光遺伝学や化学遺伝学、逆行性レンチウイルスベクターを用いた回路解析法、蛍光 Ca^{2+} センサーによる細胞レベルの神経活動解析等の最新の手法を組み合わせ、分子、細胞、回路のレベルで情報伝達の仕組みを明らかにする。

4. これまでの成果

レプチンにより血圧上昇が生じることは知られているが、その脳内メカニズムについては不明であった。レプチン受容体(LepR)を発現する神経細胞の局在を調べたところ、弓状核(Arc) および sCVOs である OVLT に多く存在していた。OVLT の LepR 陽性ニューロンは Ang II 受容体(AT1a)陽性ニューロンとは異なる細胞であり、AT1a 陽性ニューロンを取り囲むように分布していた。一方、Arc の LepR 陽性ニューロンの一部は AT1a を発現しており、OVLT の LepR 陽性ニューロンとは機能的な違いがあると推測された。

血圧上昇の主要な因子である Ang II の受容部位として sCVOs の SFO と OVLT が知られている。それぞれで発現している AT1a を Cre-loxP システムを用いてコンディショナルノックアウトしたところ、Ang II の脳内投与による血圧上昇がそれぞれ半減した。さらに、SFO と OVLT の AT1a を同時にノックアウトしたところ、Ang II の脳内投与による血圧上昇が完全に消失した。このことから、Ang II の昇圧作用は SFO と OVLT が並行的に担っているものと考えられる。また、脳内に Ang II と Na⁺を同時投与すると、それぞれの昇圧作用が相加的に現れることが分かった。このことから、Ang II シグナルと Na⁺シグナルは異なる神経回路で伝達された後に統合される可能性と、同一の神経回路の活性化を増強し合う可能性の二つが考えられる。

血圧は体液 Na⁺濃度の恒常性(体液恒常性あるいは Na 恒常性と呼ばれる)の異常によって大きな影響を受ける。Na 恒常性維持には水分/塩分の摂取と排泄が正しく制御されることが重要である。水分摂取の制御には、OVLT 内の Na_x のシグナルと新規の Na⁺濃度センサー SLC9A4 のシグナルの二つの独立したシグナル伝達系が使われていることが判明した。また SFO 内に CCK ニューロンと GABA ニューロンの組合せからなる水分の過剰摂取を防ぐ 2 系統のシステムがあることを見出した。一方は体液中の Na⁺濃度が低下した状態で持続的に、他方は水分を摂取した刺激に反応して一過性に活性化されるものであった。

5. 今後の計画

これまでの研究成果から、レプチンによる血圧上昇の起点は OVLT あるいは Arc である可能性が高い。そこで、光遺伝学を用いて、それぞれの LepR 陽性ニューロンを活性化することで、血圧上昇が人為的に誘導できるか検討する。

また、Ang II のシグナルが脳内で SFO および OVLT で受容されることが明らかとなったが、これらの下流は不明である。光遺伝学を用いて SFO および OVLT の AT1a 陽性ニュー

ロンを神経路特異的に活性化することで、下流の投射神経核を明らかにする。さらに、OVLT や PVN において、Ang II シグナルや Na⁺シグナルを伝達する神経細胞の *in vivo* カルシウムイメージングを行うことで、Ang II と Na⁺による昇圧作用がどこでどのように情報統合されているのか明らかにする。

さらに、レプチンの情報が Ang II シグナルや Na⁺シグナルと、どこでどのように統合処理されているのか明らかにする。今後、これらに加えて、アルドステロンによる血圧上昇機構の解析を進める。

6. これまでの発表論文等(受賞等も含む)

①野田昌晴 神経性高血圧発症の機序
Journal of Japanese Biochemical Society 92(4), 487-497 (2020)

②Matsuda, T., Hiyama, T.Y., Kobayashi, K., Kobayashi, K., Noda, M. Distinct CCK-positive SFO neurons are involved in persistent or transient suppression of water intake. Nature Communications, 11, 5692 (2020)

③Perera, S.N., Williams, R.M., Lyne, R., Stubbs, O., Buehler, D.P., Sauka-Spengler, T., Noda, M., Micklem, G., Southard-Smith, E.M., & Baker, C.V.H. Insights into olfactory ensheathing cell development from a laser-microdissection and transcriptome-profiling approach. Glia, 68, 2550-2584 (2020)

④Sakuta, H., Lin, C.-H., Hiyama, T. Y., Matsuda, T., Yamaguchi, K., Shigenobu, S., Kobayashi, K., & Noda, M. SLC9A4 in the Organum Vasculosum of the Lamina Terminalis Is a [Na⁺] Sensor for the Control of Water Intake. Eur. J. Phys., 472, 609-624 (2020)

⑤Sakuta, H., Lin, C.-H., Yamada, M., Kita, Y., Tokuoka, S.M., Shimizu, T., & Noda, M. Na_x-positive glial cells in the organum vasculosum laminae terminalis produce epoxyeicosatrienoic acids to induce water intake in response to increases in [Na⁺] in body fluids. Neurosci. Res., 154, 45-51 (2020)

7. ホームページ等

<http://nodalab.rcb.iir.titech.ac.jp/>