

## 【基盤研究(S)】

### 大区分 I



## 研究課題名 血圧上昇因子群の脳内作用機構に関する統合的研究

東京工業大学・科学技術創成研究院・特任教授

のだ まさはる  
野田 昌晴

研究課題番号：19H05659 研究者番号：60172798

キーワード：高血圧、レプチン、アンジオテンシン II、アルドステロン、 $\text{Na}_x$  チャンネル

### 【研究の背景・目的】

食塩の過剰摂取が血圧上昇をひきおこすことはよく知られていたが、そのメカニズムは長い間不明であった。我々は最近、この塩分依存性高血圧発症の脳内機構を初めて明らかにした。脳内の終板脈管器官(OVLT)のグリア細胞に、体液中の  $\text{Na}^+$  濃度の上昇を感知して開口する特殊な  $\text{Na}^+$  チャンネル  $\text{Na}_x$  が分布しており、このチャンネルに由来するシグナルが交感神経制御中枢(paraventricular nucleus (PVN)およびrostral ventrolateral medulla (RVLM))へ伝えられ、交感神経の活性化によって末梢の血管が収縮することが血圧上昇の機序であった(図1)。

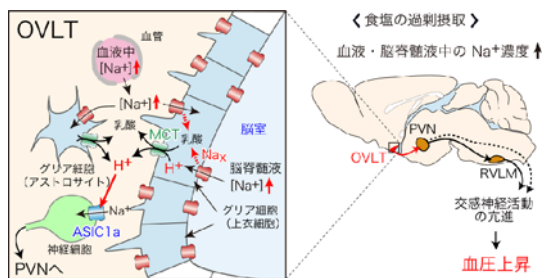


図1 食塩の過剰摂取による血圧上昇を司る脳内メカニズム

一方、肥満やストレスによっても血圧が上昇することが知られているが、これも脳内の交感神経制御中枢が活性化することが原因と言われている。本研究では、複数の血圧上昇因子の情報が入脳内で受容され交感神経制御中枢に伝達される仕組み、複数の情報が統合される仕組みの解明を目指す。

### 【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、アルドステロン等の血中濃度が上昇するが、これを特異的な脳内の受容部位が感知した後、そのシグナルが交感神経制御中枢に伝えられることによって血圧が上昇していると考えられる。申請者は、これらの因子の脳内での受容は、血液-脳関門を欠く脳室周囲器官で行われていると推定している。

本研究では、これらの因子の脳内における受容部位を同定するとともに、それぞれのシグナルの伝達経路を明らかにする。具体的には、脳室周囲器官において受容体を有する細胞を同定し、その活性化が神経回路の活性化につながる機構を解明するとともに、交感神経制御中枢までの経路を明らかにする。

さらに、これらのシグナルが  $\text{Na}^+$  濃度上昇のシグナルと中枢神経核において統合される仕組みを明らかにする。このためにウィルスベクターを用いたトレーサーによる神経路解析法、光遺伝学、蛍光  $\text{Ca}^{++}$  ローブによる神経細胞レベルの神経活動イメージング、血圧のテレメトリー解析等の最新の解析法を用いる。

### 【期待される成果と意義】

食塩の過剰摂取によって血圧が上昇することはよく知られた事実であるが、そのメカニズムは長い間謎であった。その原因は体液中の  $\text{Na}^+$  濃度の上昇を感知するセンサーの実体とその場所、並びにシグナルを伝達する細胞機構と交感神経制御中枢までの経路が未解明であったことにある。

レプチン、アンジオテンシン II、アルドステロンといった血圧上昇因子が脳内でどこで受容され、そのシグナルがどのような経路で交感神経制御中枢に伝えられているのかわかっていない。本研究は、様々な血圧上昇因子による血圧制御の脳内機構を初めて統合的に明らかにするものであり、学術的に有意義であるばかりでなく、新しい高血圧症治療戦略の構築につながる。

### 【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- Nomura K, Hiyama TY, (他 8 名) and Noda M.  $[\text{Na}^+]$  increases in body fluids sensed by central  $\text{Na}_x$  induce sympathetically mediated blood pressure elevations via  $\text{H}^+$ -dependent activation of ASIC1a. *Neuron* 101, 60-75 (2019).
- Matsuda T, Hiyama TY, (他 5 名) and Noda M. Distinct neural mechanisms for the control of thirst and salt appetite in the subfornical organ. *Nature Neurosci.* 20, 230-241 (2017).
- Noda M, and Sakuta H. Central regulation of body-fluid homeostasis. *Trends Neurosci.* 36, 661-673 (2013).

### 【研究期間と研究経費】

令和元年度-令和5年度  
140,500 千円

### 【ホームページ等】

<http://www.rcb.iir.titech.ac.jp/index.html>