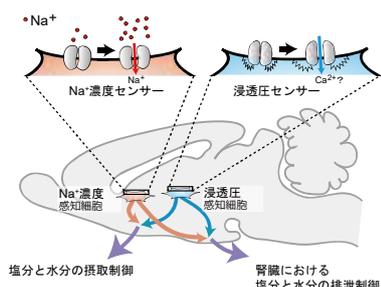


体液恒常性維持の脳内機構 多様性生物学研究室 (作田)



体液情報を感知する2種類のセンサー

体液調節のための脳内センサー

体液（血液や脳脊髄液等の細胞外液）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^+ 濃度と浸透圧を上昇させる。この時私たちは、のどの渴きを覚え、ただちに水分摂取を行うとともに塩分摂取を抑制する。感覚性脳室周囲器官では Na^+ 濃度や浸透圧のセンサーをはじめ、体液成分のモニタリングに関わる分子が特異的に発現し、体液恒常性制御の根幹を担っていると考えられているが、その実体は長らく不明のままだった。我々の研究グループは、脳弓下器官及び終板脈管器官のグリア細胞に特異的に発現する Na チャンネル分子、 Na_x が Na^+ 濃度センサーであり、その情報が塩分摂取行動制御を担っていることを一連の研究を通して明らかにしてきた。最近、 Na_x が飲水行動制御をも担う Na^+ 濃度センサーであり、その情報はエポキシエイコサトリエン酸を介して下流の TRPV4 へと伝えられることを明らかにした（図1）。さらにこの研究から飲水行動全体を説明するには、 Na_x だけではなく、未知の Na^+ 濃度センサーや浸透圧センサーからのシグナルが必要であることがわかってきている。現在、この未知の Na^+ 濃度センサーや浸透圧センサーの分子実体を明らかにし、飲水行動制御のための脳内機構の解明をを目指し研究を進めている。

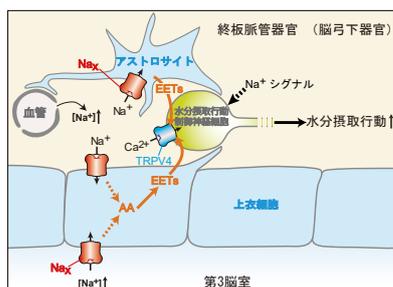


図1. 飲水行動惹起のシグナル機構

AA, アラキドン酸; EETs, エポキシエイコサトリエン酸。

体液の浸透圧を一定に保つことは生命を維持するために必須であり、そのため体液中の主要な電解質である Na^+ 濃度は一定に保たれている（体液恒常性）。体液中の Na^+ 濃度や浸透圧の変動は、脳内の感覚性脳室周囲器官（脳弓下器官や終板脈管器官）と呼ばれる特殊な領域において、それぞれ独立にモニターされていると考えられている。我々は、体液状態の脳内検知機構や体液状態の変動に対応した行動制御機構を探求している。また網膜神経節細胞サブタイプの分化についての研究も行っている。

網膜神経節細胞サブタイプ

網膜神経節細胞は20種類以上の機能的サブタイプに分類される。これまでサブタイプの分子マーカーがなかったため、これらの運命決定についてはほとんど知見がなかった。我々は、領域特異的投射の分子機構に関する研究の過程で、網膜神経節細胞サブタイプの1つである上向きの光の動きに反応する方向選択性網膜神経節細胞特異的に発現する分子SPIG1を見出した。さらにSPIG1-GFPノックインマウスと副視覚系内側核への逆行性トレーサーラベルを組み合わせたことにより、上向きばかりでなく下向きの光の動きに反応する方向選択性神経節細胞も可視化することに成功した。この成果を足がかりに網膜神経節細胞サブタイプの運命決定機構を明らかにすべく研究を進めている。

参考文献

- Nomura, K., Hiyama, T.Y., Sakuta, H., Matsuda, T., Lin, C.H., Kobayashi, K., Kobayashi, K., Kuwaki, T., Takahashi, K., Matsui, S., and Noda, M. (2019). $[\text{Na}^+]$ increases in body fluids sensed by central Na_x induce sympathetically mediated blood pressure elevations via H^+ -dependent activation of ASIC1a . *Neuron* 101, 60-75.
- Sakuta, H., Nishihara, E., Hiyama, T. Y., Lin, C., and Noda, M. (2016). Na_x signaling evoked by an increase in $[\text{Na}^+]$ in CSF induces water intake via EET-mediated TRPV4 activation. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 311, R299-R306.
- Noda, M., and Sakuta, H. (2013). Central regulation of body-fluid homeostasis. *Trends Neurosci*, 36, 661-673.
- Yonehara, K., Ishikane, H., Sakuta, H., Shintani, T., Nakamura-Yonehara, K., Kamiji, N. L., Usui, S., and Noda, M. (2009). Identification of retinal ganglion cells and their projections involved in central transmission of information about upward and downward image motion. *PLoS ONE* 4, e4320.
- Yonehara, K., Shintani, T., Suzuki, R., Sakuta, H., Takeuchi, Y., Nakamura-Yonehara, K., and Noda, M. (2008). Expression of SPIG1 reveals development of a retinal ganglion cell subtype projecting to the medial terminal nucleus in the mouse. *PLoS ONE* 3, e1533.

助教
作田 拓



技術支援員
小玉 明子
磯島 佳子
中西 規恵

