

神経生理学研究室

渡 辺 英 治

塩味は五つの基本味（塩味、苦味、甘味、酸味、うま味）の一つである。基本味は、身体に必要なあるいは不要な成分の濃度の指標として生み出される感覚で、中でも塩味は塩化ナトリウムという一種の塩化物に特化した感覚である。特化した感覚が用意されているという事実は、動物にとって塩化ナトリウムがいかに重要な成分であるかを物語っている。

塩化ナトリウムは細胞外液の電解質の主成分であり、浸透圧を一定に保つために一定濃度に保つ必要がある。特に神経細胞や筋肉細胞の活動電位の生成は、細胞外ナトリウムの存在そのものに依存しており、細胞外ナトリウム濃度の乱れは細胞の電気的活動に大きく影響する。動物は塩化ナトリウムを貯蔵する臓器を持たないため、細胞外ナトリウム濃度を一定に保つためには入出力を厳密に管理する必要があるのである。

さて我々が日常経験する、いわゆる「おいしい」という感覚は、味のバランスがとれた時に生じていると考えられる。塩化ナトリウムの濃度が高すぎると塩辛くて食べられないし、逆に低すぎると水っぽくておいしくない。摂取すべき適度な塩化ナトリウム濃度に対してのみ「おいしい」という感覚が新たに付加される。ただし「おいしい」という感覚は、時と場合に応じて刻一刻と変化する。「目で味わう」といった言葉があるように、「おいしさ」は視覚や嗅覚などの感覚を総動員して生じる高度な統合的感覚であり、同じ料理でも盛りつけ一つで味は一変する。心理的要因も大きく作用し、超高級食材をふんだんに使った贅を極めたような料理であったとしても、店員の態度一つで「おいしさ」は減退することもある。料理を食するときの体調も「おいしさ」を大きく左右する。塩分摂取を例に挙げれば、激しい運動をして多量に発汗した人は塩分の濃い料理を「おいしい」と感じるし、水分が不足して脱水状態にある人は逆に塩分の摂取を控える。つまり、身体の欲求しているレベルに応じて、同じ濃度のナトリウムを「快」と感じることもあれば、「不快」と感じることもあるのである。

こうした塩に対する感覚情報処理を支えているのが、動物体内のナトリウム濃度を検知している脳のナトリウムセンシング機構である。数十年前に行われた古典的な研究から、こうした動物体内のナトリ

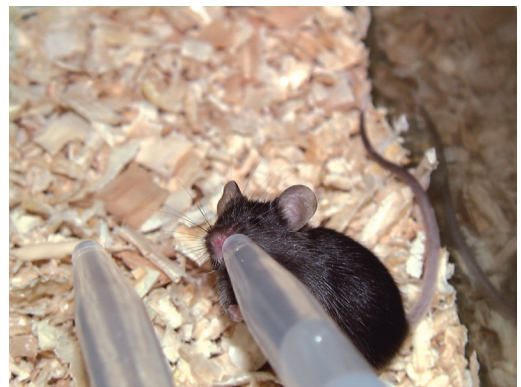


図 1. 二瓶法。マウスに二種類の飲水瓶を提示し、その嗜好性をテストする。写真の場合、左に水、右に塩水を提示し、塩水への嗜好性をテストしている。本テストによって、Nax 遺伝子欠損マウスが野生型マウスに比べて塩水を過剰に摂取することが発見された。

ウム濃度をモニターする機構は、脳の脳室に面している脳室周囲器官に備わっていることが明らかにされてきた。減塩食によってナトリウム不足に陥った動物であっても、脳室内に高張食塩水を打ち込むだけで、動物の食塩摂取行動は急速に停止してしまう。我々の研究室では、遺伝子ノックアウトマウスによる研究を中心にして、脳内のナトリウム濃度検出機構の分子メカニズムの研究を進めてきた。

我々のグループのこれまでの研究による発見は主に次の5つである。1) 脳のナトリウムセンシング部位として働いていると考えられていた脳室周囲器官に、Nax チャンネルという特殊なナトリウムチャンネルが発現していること。2) Nax チャンネルの遺伝子を欠損させたマウスは、塩分を過剰に摂取すること(図1を参照)。3) Nax チャンネルは、細胞外ナトリウム濃度の上昇に応じて細胞内にナトリウムを流入させるナトリウム依存性ナトリウムチャンネルであること。4) 遺伝子ノックアウトマウスの脳室にナトリウム溶液を注入しても、ナトリウム摂取行動が停止しないこと。5) Nax チャンネルは、グリア細胞の膜上に発現していること。以上の結果から、Nax チャンネルが脳のナトリウムセンシングの実体を担う分子であり、ナトリウムを検出している細胞はグリア細胞である可能性が高いと結論した。

現在我々は、電氣的にサイレントなグリア細胞が、如何にして神経細胞の活動を制御しているかについて研究を進めている。今までのところ、Nax チャンネルと NaK ポンプとの間にタイトなカップリングがあることを観察しており、さらに Nax チャンネルは、NaK ポンプとのカップリングを介してグリア細胞のグルコース代謝を劇的に活性化させることを見いだしている。これらのことから、グリア細胞は神経細胞との代謝カップリングを介して神経細胞の活性を調節しているという仮説を提唱している。こうしたグリア細胞が起始点となった神経活性制御機構は今までほとんど例がない。脳のナトリウムセンシング機構の解明として始まった研究ではあるが、グリア細胞を起点とした神経細胞の制御機構は一般的に全ての神経系で働いている可能性があり、我々の系がその典型的なモデル系になると考え、今後研究を展開していく予定である。

参考文献

1. Watanabe, E., Hiyama, T.Y., Shimizu, H., Kodama, R., Hayashi, N., Miyata, S., Yanagawa, Y., Obata, K., Noda, M. (2006) Sodium-level-sensitive sodium channel Nax is expressed in glial laminate processes in the sensory circumventricular organs. *Amer. J. Physiol. (Regul Integr Comp Physiol)*, 290, R568-R576.
2. Hiyama, T.Y., Watanabe, E., Okado, H. and Noda, M. (2004) The subfornical organ is the primary locus of sodium-level sensing by Nax sodium channels for the control of salt-intake behavior. *J. Neuroscience*, 24, 9276-9281.
3. Watanabe, E., Hiyama, T.Y., Kodama, R. and Noda, M. (2002) Nax sodium channel is expressed in non-myelinating Schwann cells and alveolar type II cells in mice. *Neuroscience Letters* 330, 109-113.
4. Hiyama, T.Y., Watanabe, E., Ono, K., Inenaga, K., Tamkun, M.M., Yoshida, S. and Noda, M. (2002) Nax channel involved in CNS sodium-level sensing. *Nature Neuroscience* 5, 511-512.
5. Watanabe, E., Fujikawa, A., Matsunaga, H., Yasoshima, Y., Sako, N., Yamamoto, T., Saegusa, C. and Noda, M. (2000) Nav2/NaG channel is involved in control of salt intake behavior in the CNS. *J. Neuroscience* 20, 7743-7751.