

<特集「生体センシング研究の最前線」>

脳内 Na^+ センサー Na_x を介した 体液と血圧の恒常性の維持機構

野村 憲吾^{*1}, 檜山 武史^{*2}

¹京都府立医科大学大学院医学研究科細胞生理学

²岡山大学医歯薬学総合研究科細胞生理学

The Roles and Mechanisms for the Control of Body-fluid Homeostasis and Blood Pressure by Central Sodium Sensor, Na_x

Kengo Nomura¹ and Takeshi Y. Hiyama²

¹*Department of Molecular Cell Physiology, Kyoto Prefectural University of Medicine
Graduate School of Medical Science*

²*Department of Cellular Physiology, Graduate School of Medicine,
Dentistry and Pharmaceutical Sciences, Okayama University*

抄 録

ナトリウム (Na) は細胞外液の主要な成分であり、体液恒常性の維持に重要な役割を果たしている。体液中の Na^+ 濃度は 135~145 mM の範囲に厳密に維持されており、その破綻は個体の行動変化や自律神経応答、神経内分泌反応などによって是正される。このことから、脳内に Na^+ 濃度センサーが存在すると古くから予想されていたが、その正体は長らく不明であった。

20 年前、脳内 Na^+ センサーの分子実体として Na_x チャネルが同定された。 Na_x は、細胞外 Na^+ 濃度の上昇に応じて開口する Na^+ チャネルであり、脳内では脳弓下器官や終板脈間器官に発現している。これらの領域は、血液や脳脊髄液の成分を感知するのに適した構造的特徴を持っている。その後、ノックアウトマウスなどを用いた実験から、 Na_x の多彩な生理機能と病態における役割が明らかになってきた。例えば Na_x は、体液の Na^+ 濃度の上昇に応じて、塩欲求の抑制、口渴感の誘発、交感神経を介した血圧上昇を引き起こす。また、 Na_x に対する自己抗体の産生を起因とする本態性高 Na^+ 血症が存在することも発見された。本レビューでは、 Na_x に関する一連の研究をまとめ、最近の成果について概説する。

キーワード：ナトリウム、イオンチャネル、口渴感、欲求、血圧。

Abstract

Sodium (Na) is a major component of extracellular solutions, and plays essential roles for maintaining body-fluid homeostasis. Na^+ concentrations in extracellular solutions are strictly regulated in the range of 135~145 mM by orchestrated actions of behavior, autonomic functions, and

令和2年8月26日受付 令和2年9月12日受理

*連絡先 野村憲吾 〒602-8566 京都市上京区河原町通広小路上ル梶井町465番地

nomurak@koto.kpu-m.ac.jp

檜山武史 〒770-8558 岡山県岡山市北区鹿田町2-5-1 基礎研究棟5階

hiyamat@okayama-u.ac.jp

doi:10.32206/jkpum.129.10.719

neurohumoral factors. Although it had been speculated that specific Na^+ sensor (s) for maintaining body-fluid homeostasis exist in the brain, the molecular entities were un-identified for a long time.

About two decades ago, Na_x channel is identified as a specific Na^+ sensor molecule in the brain. Na_x is a Na^+ channel which is sensitive to increases in extracellular Na^+ -levels, and expressed in specialized glial cells in the subfornical organs and organum vasculosum of the lamina terminalis. These loci have structural features to be suitable for sensing components in blood and cerebrospinal fluids. Subsequent studies using knockout mice of Na_x revealed various physiological roles of Na_x and underlying cellular and molecular mechanisms. For example, Na^+ -sensing through Na_x stimulates salt-avoidance behavior, water intake behavior, and sympathetically-mediated blood pressure elevation. In addition, production of autoantibodies against Na_x was found to cause essential hypernatremia in humans. In this review, we summarize a series of studies of Na_x and provide the overview of recent advances.

Key Words: Sodium, Ion channel, Thirst, Appetite, Blood pressure.

はじめに

血圧の恒常性は、適切な組織かん流や酸素分配を保つために必要であり、私たちの生命活動において必須の役割を担っている。そのため、血圧制御を担う因子である体液の量や組成、および自律神経活動は厳密にコントロールされている。体液、とくに血液や脳脊髄液などの細胞外液の主要な成分はナトリウムイオン (Na^+) であり、細胞外液に含まれる陽イオンの90%以上を占める。したがって、体液区画における水分量の変化は Na^+ 濃度 ($[\text{Na}^+]$) に影響するとともに、 $[\text{Na}^+]$ の変化は浸透圧の変化を介して体液量に影響を与える。実際、水分の摂取不足によって体液の水分量が減少すると、相対的に $[\text{Na}^+]$ と浸透圧が増加する。このような変化に対処するため、生体には体液の $[\text{Na}^+]$ を継続的にモニターする機構が備わっており、それに応じて水分/塩分の摂取や排泄、自律神経機能を調節している¹⁾²⁾。例えば脱水などで体液の $[\text{Na}^+]$ が上昇すると口渇感が生じ、水分摂取が促進されるとともに、食塩の摂取を避けるようになる。その結果、体液量や体液の $[\text{Na}^+]$ が生理的範囲に是正される。

今から約50年前、生理学者である Bengt Andersson は、体液の Na^+ 濃度を特異的に感知する機構が脳内に存在すると予想した¹⁾。その後の研究で、第三脳室の前壁領域にある脳弓下器官 (subfornical organ, SFO) および終板脈管器官 (organum vasculosum of the lamina

terminalis, OVLT) が $[\text{Na}^+]$ センシングの場であると考えられるようになった (図1A)¹⁾²⁾。この2つの神経核は、感覚性脳室周囲器官と呼ばれる一群の特殊な脳内器官に属している。その特徴は、①血液脳関門がなく、有窓性毛細血管が豊富に分布していること、②脳室に面した位置にあり、脳脊髄液に直接曝露されること、③ニューロンの細胞体を有し、他の脳領域に神経投射があること、である³⁾。したがって、循環血液および脳脊髄液の成分 (イオン組成、ホルモンなど) を感知するのに適しており、その情報を他の脳領域に出力していると考えられている。SFO および OVLT における $[\text{Na}^+]$ 感知の分子機序は長年の謎であったが、今から約20年前、本稿の著者の一人である檜山らによって、特殊な Na チャネルである Na_x が $[\text{Na}^+]$ センサー分子として同定された⁴⁾。本稿では、 Na_x を介した $[\text{Na}^+]$ センシングの生理機能について、分子/細胞/神経回路のレベルで概説する。

塩分摂取行動を制御するための脳内 $[\text{Na}^+]$ センサー分子 Na_x の同定

Na_x は当初、電位依存性 Na チャネルのサブファミリーとして $\text{Nav}2$ と呼ばれていた。 Na_x タンパク質の一次構造は他の Nav チャネルと約50%しか相同性がなく、電位センサー、不活性化ゲート、およびチャネルポアの配列も保存されていなかった (図1B)⁵⁾。 Na_x 遺伝子欠損 ($\text{Na}_x\text{-KO}$) マウスを用いた解析の結果、 Na_x

が SFO および OVLT のグリア細胞（アストロサイトおよび上皮細胞）に発現することが明らかになった^{6,7)}。加えて、 Na_x -KO マウスでは脱水状態における塩分の摂取行動に異常が認められた⁶⁾。マウスに対して通常の飲用水（真水）と 300 mM 食塩水（体液の約 2 倍の $[Na^+]$ ）の 2 種類を同時に提示し、飲用水として自由に選択摂取させる試験をおこなうと、通常状態では野生型マウスも Na_x -KO マウスも、真水と食塩水をほぼ同量ずつ摂取する。事前に水分摂取を制限して体液の $[Na^+]$ が上昇した状態にしておく、野生型マウスでは食塩水の摂取量が著しく減少するのに対して、 Na_x -KO マウスでは真水と食塩水をほぼ同量ずつ摂取した。 Na_x -KO マウスの塩味覚は正常であったことから、体液の $[Na^+]$ 上昇に伴う塩欲求の抑制機構が破綻しているのではないかと考えられた。

さらに、マウス SFO から単離された Na_x 陽性細胞や、 Na_x を発現誘導した細胞株において、細胞外 $[Na^+]$ ($[Na^+]_o$) の上昇に応じた細胞内への持続的な Na^+ 流入が確認された（図

1C)⁴⁾⁸⁾⁹⁾。そして、アデノウイルスベクターの局所注入により Na_x -KO マウスの SFO に Na_x を強制発現させると、脱水にともなう塩分回避行動が野生型マウス同様に回復した¹⁰⁾。これらの知見から、 Na_x が $[Na^+]_o$ の上昇に応じて開口し、細胞内への Na^+ 流入を引き起こす Na チャネルであり、SFO の Na_x が脱水にともなう体液の $[Na^+]$ 上昇を感知して塩分摂取を抑制するための脳内 $[Na^+]$ センサー分子であることが示された。

$[Na^+]_o$ に対する Na_x の感受性を調節する機構

哺乳類の体液中 $[Na^+]$ は厳密に制御されており、ヒトの血清中 $[Na^+]$ の基準値は 135~145 mM である。したがって、生体内の $[Na^+]$ センサーの検知範囲はこの濃度をカバーする必要がある。しかし、*in vitro* の実験系では $[Na^+]_o$ による Na_x の活性化閾値は約 150 mM であったため（図 1C）、生体内には Na_x の活性化閾値を調整する因子が存在する可能性が考えられ

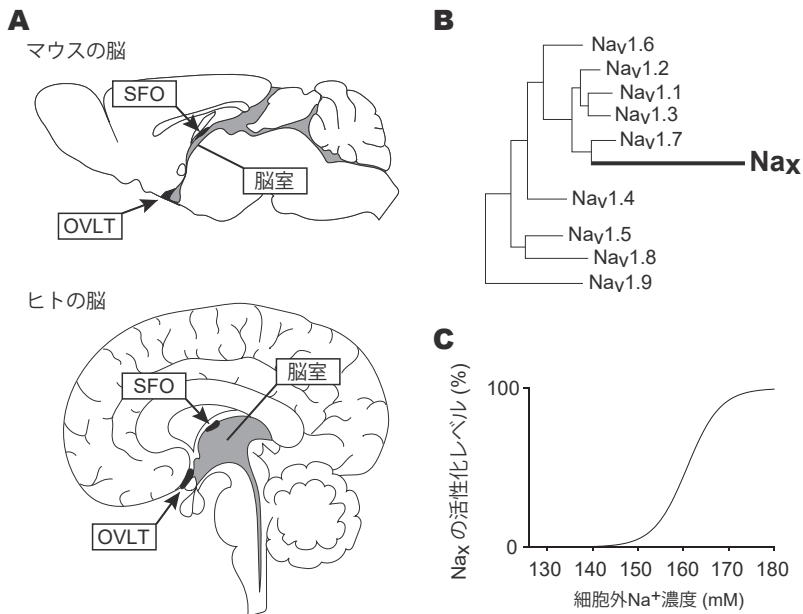


図 1 : (A) マウスおよびヒトの脳における SFO と OVLT の位置. (B) ラットの電位依存性 Na^+ チャネル α サブユニットの系統樹. (C) $[Na^+]_o$ と Na_x 活性の関係

た。検証の結果、生体内では SFO のグリア細胞が産生するエンドセリン 3 (ET-3) が、エンドセリン受容体 B (ET_BR) を介して Na_x の活性化閾値を調節し、生理的な [Na⁺]_o の感知が可能になることが明らかになった¹¹⁾。さらに、マウスに水分制限をおこなったときには、SFO における ET-3 の発現量が増加し、[Na⁺]_o に対する Na_x の感受性を高めることで塩欲求を抑制していた。これらの知見は、SFO のグリア細胞が自己分泌または傍分泌システムによって Na_x の感受性を調節することで、[Na⁺]_o 感知システムを獲得していることを示唆している。

Na_x による塩分摂取行動の制御を担う細胞分子メカニズム

1. [Na⁺]_o の上昇にตอบสนองした Na_x 発現グリア細胞からの乳酸放出

SFO と OVLT において Na_x はグリア細胞に

発現しているため、ニューロンに情報が伝達される仕組みが存在すると考えられたが、このシグナル伝達を媒介する因子は乳酸であった (図 2)⁸⁾。Na_x を介して流入した Na⁺ は、Na_x と結合している Na⁺/K⁺-ATPase を介して細胞外に汲み出される。その際に ATP が消費されるため、Na_x 陽性グリア細胞の糖取り込みが促進するとともに嫌氣的な解糖が亢進し、最終産物である乳酸を細胞外に放出される。この乳酸は、近傍の GABA 作動性ニューロン (SFO^{GABA} ニューロン) に取り込まれ、エネルギー基質として ATP 産生に利用される。その結果、ATP 感受性 K⁺ チャネル (K_{ATP} チャネル) の開口が抑制されることで、SFO^{GABA} ニューロンが活性化する。

2. SFO で細胞外に放出された乳酸が塩分摂取行動を制御するメカニズム

最近、Na_x を介して活性化する SFO^{GABA} ニュー

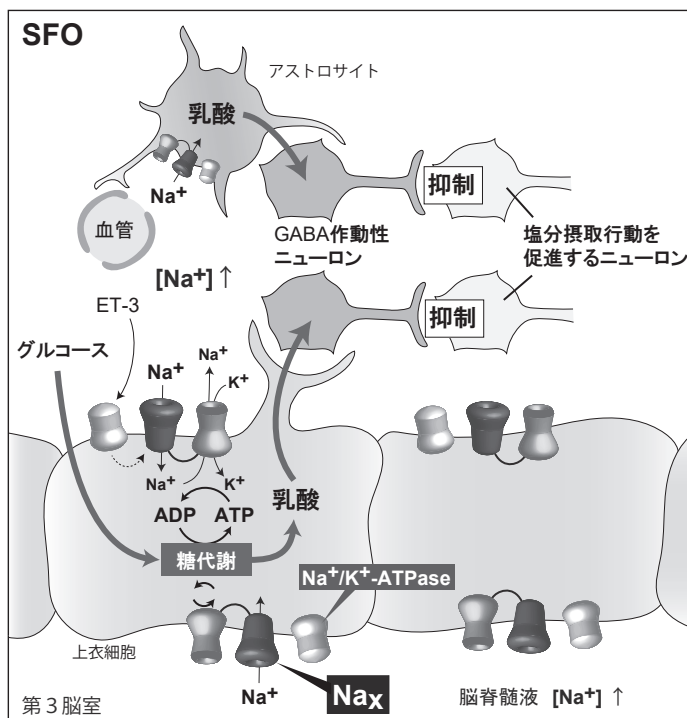


図 2 : Na_x による [Na⁺]_o センシングを介した塩欲求/塩分摂取行動の制御メカニズム

ロンが、塩欲求を促進する機能を持つニューロン群の活動を抑制することが明らかになった¹²⁾。このニューロンは、背側境界上床核 (ventral bed nucleus of the stria terminalis, vBNST) に投射するニューロン (SFO^(→vBNST) ニューロン) であるとともに、アンジオテンシン II (AngII) 受容体 1a (AT1a) を発現しているため、血中 Ang II 濃度が上昇すると塩欲求を誘導する。脱水状態では血中 Ang II 濃度が上昇するが、前述のように体液 [Na⁺] の上昇に応答した SFO^{GABA} ニューロンからの抑制性シグナルも入力されるため、結果として SFO^(→vBNST) ニューロンは抑制され、塩分を避ける行動が出現する。

塩欲求を誘導するニューロンの他に、SFO には口渴感を誘導するニューロンも存在する。このニューロンにも AT1a が発現しているが、投射先は vBNST ではなく OVLT である (SFO^(→OVLT) ニューロン)。SFO^(→OVLT) ニューロンは Na_x シグナルによる抑制性の入力を受けないため、脱水による血中 Ang II レベルの上昇を受けて活性化し、水分の摂取を誘導している。一方、水分ではなく塩分が特異的に欠乏した状態でも、血中 Ang II レベルは上昇する。この状態では、体液 [Na⁺] が上昇しないため SFO^(→vBNST) が Ang II 依存的に活性化し、塩分の摂取行動が促進される。同時に、SFO におけるコレシストキニン (CCK) 濃度が上昇しており、CCK が GABA 作動性ニューロンを介して SFO^(→OVLT) を抑制するため、水分摂取行動は促進されない。特筆すべき点は、CCK に応じて活性化する GABA 作動性ニューロンと、Na_x シグナルを受けて活性化する GABA 作動性ニューロンは別の集団であるということである。これにより、口渴感と塩欲求が独立に制御される。

脳における体液の [Na⁺] センシングを介した水分摂取行動の制御

1. Na_x による水分摂取行動の制御を担う細胞分子メカニズム

上述のように、脱水状態では塩分摂取行動が抑制されるとともに飲水行動が促進される。飲

水行動を促すシグナルとしては、血中 Ang II 濃度の上昇や、求心性の自律神経応答などが知られているが、脳における [Na⁺] (あるいは浸透圧) の感知も飲水行動を促す。最近、OVLT の Na_x が、体液の [Na⁺] 上昇に応じた水欲求の促進を担うことが明らかになった (図 3)¹³⁾¹⁴⁾。野生型マウスの脳室内に 1 M の NaCl を含む高張人工脳脊髄液を注入すると、脳脊髄液の [Na⁺] 濃度が上昇して飲水行動が促進される。一方 Na_x-KO マウスでは、この飲水行動の促進が大きく損なわれていた。

さらに、Na_x 発現グリア細胞がエポキシエイコサペンタエン酸 (EETs) を放出し、Ca²⁺ 透過性の陽イオンチャネルである Transient Receptor Potential vanilloid receptor 4 (TRPV4) を活性化させることで飲水行動を促すことも明らかになった。EETs はアラキドン酸からエイコサペンタエン酸 (EPA) を経て産生されるが、その代謝を担う酵素である Cyp2c44¹⁵⁾ が OVLT の Na_x 発現グリア細胞に発現していた。実際に、マウスに水分制限をおこなって体液の [Na⁺] 濃度を上昇させると、OVLT における Cyp2c44 の遺伝子発現が増加するとともに、EETs の一種である 5,6-EET と 8,9-EET 産生が増加していた。加えて、脳室へ EETs 産生阻害剤を注入した野生型マウスでは、高張 NaCl 溶液の脳室注入にともなう飲水行動の促進が大きく損なわれていた。反対に、マウスの脳室に高張 NaCl 溶液を注入し、同時にアラキドン酸または 5,6-EET を脳室へ補充すると、Na_x-KO マウスの飲水行動は野生型マウスと同等レベルまで誘導された。一方 TRPV4 の欠損マウスでは、高張人工脳脊髄液の脳室注入による飲水行動の促進が Na_x-KO マウスと同程度に抑制されていたとともに、アラキドン酸や EETs の脳室注入の影響を受けなかった。

これらの結果から、Na_x は TRPV4 のリガンドである EETs 放出を介して飲水行動を制御していると考えられる。ただし、高張 NaCl 溶液を注入せず、アラキドン酸または 5,6-EET を単独で脳室に注入したときには、水分摂取行動が誘導されなかった。すなわち、EET-TRPV4

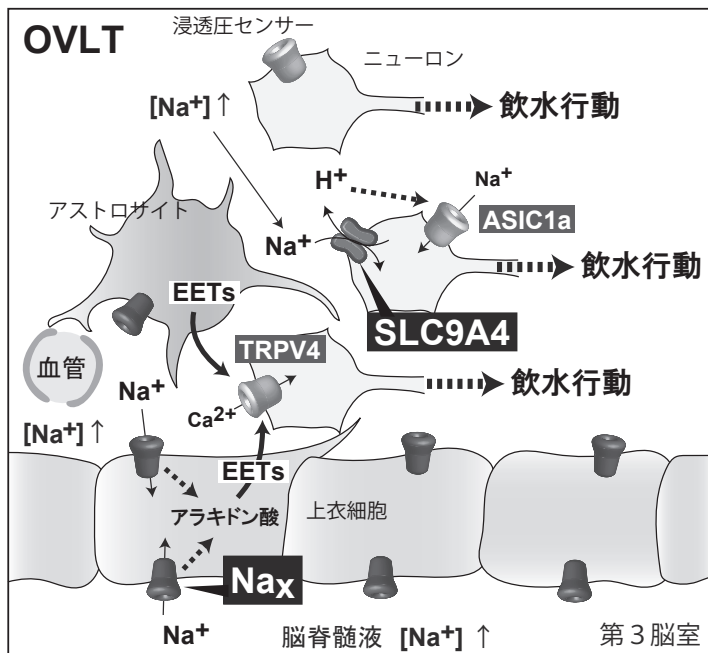


図3：脳における $[Na^+]$ センシングを介した口渴感/水分摂取行動の制御メカニズム

シグナルが水摂取を誘導するためには Na_x 以外の未知の Na^+ (または浸透圧) センサーが必要であると考えられる。

2. 新規の $[Na^+]$ センサー SLC9A4 を介した水分摂取行動の制御

またごく最近、飲水行動に関わる新たな $[Na^+]$ センサーとして OVLT の SLC9A4 (Na^+/H^+ 交換輸送体 4) が同定された¹⁶⁾。SLC9A4 の Na^+ 輸送を解析すると、 $[Na^+]_o$ が 150 mM 以上になると $[Na^+]_o$ 依存的に増加し、 $[Na^+]$ センサーとして機能すると考えられる。さらに、SLC9A4 に対する人工マイクロ RNA を用いて OVLT の SLC9A4 を選択的にノックダウンすると、高張 NaCl 溶液の脳室注入にともなう飲水行動の促進が損なわれていた。この効果は Na_x -KO マウスにおいても発揮されていたため、 Na_x シグナルとは独立した経路で飲水行動を制御すると考えられる (図3)。

SLC9A4 は非起電性のトランスポーターであるため、SLC9A4 活性単独では膜の脱分極は起こらない。しかし、SLC9A4 による Na^+/H^+ 交

換輸送によって放出された H^+ がニューロンの酸感受性陽イオンチャネルを開くすれば、ニューロンは活性化すると考えられる。実際に、酸感受性イオンチャネル ASIC1a の選択的阻害剤を脳室に注入すると、高張 NaCl 溶液の脳室注入にともなう飲水行動の促進が損なわれた。

このように、体液の $[Na^+]$ の上昇にตอบสนองした飲水行動の促進には、複数の独立した $[Na^+]$ センシング機構が関わる。これに加えて、 $[Na^+]$ ではなく浸透圧を感知して飲水行動を促進するセンサーが存在することも以前から示唆されており、解明が待たれている。

Na_x による交感神経系を介した血圧制御

1. 食塩の過剰摂取にともなう血圧上昇における Na_x の役割

Na^+ の過剰摂取は血圧上昇のリスク因子であるが、この主要な機序は血液の浸透圧上昇に伴う血液量の増加であると理解されてきた。近年ではこの仕組みに加え、食塩の過剰摂取によって体液の $[Na^+]$ が上昇した時には、それに応

答して交感神経系が活性化することで血圧が上昇する、という仕組みが提唱されるようになってきた。最近著者らは、この血圧制御を担う $[Na^+]$ センサーが OVLT の Na_x であることを明らかにした (図 4)¹⁷⁾。

食塩誘発性の血圧上昇を起こすモデル系として、水の代わりに 2% 食塩水を長期間摂取させる実験や、高張 Na 溶液を脳室内に注入して脳脊髄液の $[Na^+]$ を急性に上昇させる実験をおこなうと、野生型マウスでは顕著な血圧上昇と交感神経の活性化が起こった。一方 Na_x -KO マウスや OVLT を局所的に破壊したマウスでは、血圧上昇と交感神経の活性化が顕著に小さかった。このことから、OVLT の Na_x が交感神経の活性化を介して血圧を上昇させるための $[Na^+]$ センサーであることが示唆された。

2. Na_x の下流で血圧制御を担う神経回路

OVLT のニューロンの中には、交感神経の制御中枢である視床下部室傍核 (paraventricular hypothalamic nucleus, PVN) に投射するもの (以下、OVLT^(→PVN)ニューロン) が存在する¹⁸⁾。

急性脳スライスを用いたパッチクランプ実験から、OVLT^(→PVN)ニューロンは $[Na^+]_o$ の上昇に応じて Na_x 依存的に発火頻度が増加することがわかった。ニューロンの活動を *in vivo* で選択的に操作するオプトジェネティクス実験をおこなうと、OVLT^(→PVN)ニューロンの活性化により交感神経系を介した血圧上昇が起こり、抑制すると脳脊髄液の $[Na^+]$ の上昇に应答した血圧上昇が有意に減弱した。すなわち、OVLT^(→PVN)ニューロンが Na_x シグナルによる血圧上昇を仲介している。PVN の下流では、脳幹部の交感神経中枢である延髄吻側腹外側野 (RVLM) へ Na_x シグナルが伝達されることも示唆された。

3. Na_x シグナルによる血圧制御ニューロンの活性化を担う分子機構

では、 Na_x 発現グリア細胞から OVLT^(→PVN)ニューロンへの情報伝達を担う因子は何であろうか？ 急性脳スライスを用いたパッチクランプ実験や、*in vivo* 薬理学実験をおこなって検討した結果、その因子は H^+ (細胞外の酸性化)

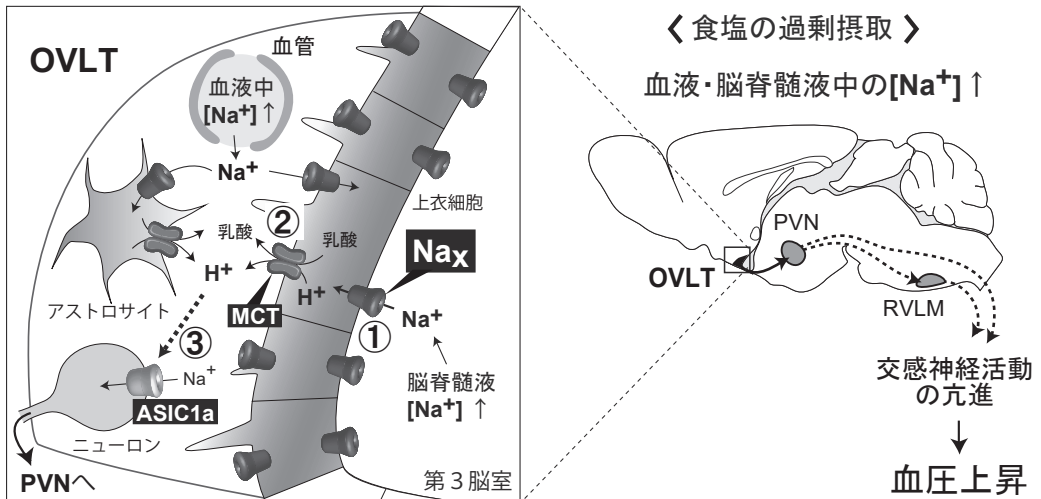


図 4 : Na_x による $[Na^+]$ センシングによってもたらされる血圧上昇のメカニズム

- ①食塩の過剰摂取にともなう体液の $[Na^+]$ の上昇が、OVLT のグリア細胞に発現する Na_x を介して感知される
- ② Na_x 陽性グリア細胞の H^+ / 乳酸共輸送体 (MCT) を介して H^+ が放出され、細胞外が酸性化する
- ③酸感受性イオンチャネル (ASIC1a) を介してニューロンが活性化し、PVN, RVLM を経て交感神経性の血圧上昇が起こる

であった。Na_x 発現グリア細胞からの H⁺ 放出には、前述の SFO と同様に糖代謝が関与しており、産生された乳酸が H⁺ とともに H⁺/乳酸共輸送体 (MCT) を介して細胞外へ放出されるという仕組みで起こっていた。我々の解析から、酸感受性イオンチャネルの ASIC1a が、OVLТ の OVLТ^(+PVN) ニューロンに発現していることが明らかになった¹⁷⁾。ASIC1a は細胞外のわずかな酸性化に応答して活性化する Na⁺ 透過性の陽イオンチャネルであるため¹⁹⁾、体液 [Na⁺] の上昇に伴う H⁺ 放出に鋭敏に反応し、ニューロンを活性化すると考えられた。実際に、ASIC1a の特異的阻害剤は Na⁺ に応答した交感神経性の血圧上昇を抑制し、ASIC の活性化剤を OVLТ に直接注入すると、交感神経性の血圧上昇が起こった。

以上の結果から、食塩の過剰摂取による血圧上昇に、OVLТ の Na_x を介した [Na⁺] センシングが関与する可能性が示唆されたとともに、そのシグナル伝達を担う脳内機構の一端が明らかになった。この知見は、食塩感受性高血圧の病態メカニズムの理解や、新たな治療方法の開発につながるかもしれない。

Na_x に対する自己免疫反応が原因となって発症した本態性高 Na⁺ 血症の症例

上述のように、SFO と OVLТ は多彩なセンサー分子およびホルモン受容体を介して体液恒常性の維持をおこなっているため、SFO や OVLТ の病変は生命活動に深刻な影響をもたらすと考えられる。実際に、Na_x に対する自己抗体の産生が原因となって重度な本態性高 Na 血症が引き起こされた症例が 2010 年に初めて報告された²⁰⁾。この患者は、重度の高ナトリウム血症であるにもかかわらず口渇を感じていなかった。また、血中 [Na⁺] の上昇は抗利尿ホルモン (ADH) の分泌を促すはずであるが、この患者では血中 [Na⁺] に見合った ADH 分泌が起こらない中枢性尿崩症の症状を呈した。そこで、この患者の血清から免疫グロブリン画分を精製して野生型マウスに投与すると、SFO と OVLТ のグリア細胞の細胞死が確認された

とともに、自発的飲水の低下、塩分摂取行動、ADH 分泌および尿量の異常をきたし、高 Na 血症を呈した。体液 [Na⁺] の上昇に応じた ADH 分泌には SFO や OVLТ における Na_x 以外の [Na⁺] (あるいは浸透圧) センサーが関与することが示唆されている²¹⁾。したがって本症例で見られた ADH 分泌不全は、Na_x の機能を反映したものではなく、組織損傷によるものであると考えられる。

この症例報告以後、本態性高 Na 血症患者の中に SFO に対する自己抗体を持つケースが次々に見つかっている²²⁾。SFO の自己免疫性の傷害を特徴とする、一群の疾患の存在が明らかになりつつある。

ま と め

本稿では、体液恒常性の維持に関わる脳内 [Na⁺] センサーである Na_x の生理機能、およびその分子メカニズムに関する一連の研究をまとめた。センシング機構の詳細な解明を皮切りに、今後はその下流で個体の欲求や行動変容の発現を担う神経回路が解明されていくものと期待される。また、口渇感や ADH 分泌に関わる脳内浸透圧センサーについては、複数の候補が提唱されているものの、まだ分子の同定には至っておらず、解明が待たれる。

SFO や OVLТ は、血液脳関門を持たない特殊な領域であるため、循環血液中の薬物が容易に到達すると考えられる。すなわち、SFO や OVLТ に発現するセンサーや受容体は、高血圧症をはじめとした体液恒常性の異常に対する新たな薬剤標的になる可能性がある。

謝 辞

筆者の本分野における研究遂行にあたっては、基礎生物学研究所の野田昌晴教授 (現、東京工業大学) をはじめ多くの先生方からのご指導とご支援をいただきました。ここに深謝致します。

開示すべき潜在的利益相反状態はない。

文 献

- 1) Andersson B. Thirst-and brain control of water balance. *Am Sci*, 59: 408-415, 1971.
- 2) Johnson RF, Beltz TG, Thunhorst RL, Johnson AK. Investigations on the physiological controls of water and saline intake in C57BL/6 mice. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 285: R394-R403, 2003.
- 3) Johnson AK, Gross PM. Sensory circumventricular organs and brain homeostatic pathways. *FASEB J*, 7: 678-686, 1993.
- 4) Hiyama TY, Watanabe E, Ono K, Inenaga K, Tamkun MM, Yoshida S, Noda M. Nax channel involved in CNS sodium-level sensing. *Nat Neurosci*, 5: 511-512, 2002.
- 5) Goldin AL, Barchi RL, Caldwell JH, et al. Nomenclature of voltage-gated sodium channels. *Neuron*, 28: 365-368, 2000.
- 6) Watanabe E, Fujikawa A, Matsunaga H, Yasoshima Y, Sako N, Yamamoto T, Saegusa C, Noda M. Na_x2/NaG channel is involved in control of salt-intake behavior in the CNS. *J Neurosci*, 20: 7743-7751, 2000.
- 7) Watanabe E, Hiyama TY, Shimizu H, Kodama R, Hayashi N, Miyata S, Yanagawa Y, Obata K, Noda M. Sodium-level-sensitive sodium channel Na_x is expressed in glial laminar processes in the sensory circumventricular organs. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 290: R568-R576, 2006.
- 8) Shimizu H, Watanabe E, Hiyama TY, Nagakura A, Fujikawa A, Okado H, Yanagawa Y, Obata K, Noda M. Glial Na_x channels control lactate signaling to neurons for brain [Na⁺] sensing. *Neuron*, 54: 59-72, 2007.
- 9) Matsumoto M, Hiyama TY, Kuboyama K, Suzuki R, Fujikawa A, Noda M. Channel properties of Na_x expressed in neurons. *PLoS One*, 10: e0126109, 2015.
- 10) Hiyama TY, Watanabe E, Okado H, Noda M. The subfornical organ is the primary locus of sodium-level sensing by Na_x sodium channels for the control of salt-intake behavior. *J Neurosci*, 24: 9276-9281, 2004.
- 11) Hiyama TY, Yoshida M, Matsumoto M, Suzuki R, Matsuda T, Watanabe E, Noda M. 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, 2013.
- 12) Matsuda T, Hiyama TY, Niimura F, Matsusaka T, Fukamizu A, Kobayashi K, Kobayashi K, Noda M. Distinct neural mechanisms for the control of thirst and salt appetite in the subfornical organ. *Nat Neurosci*, 20: 230-241, 2017.
- 13) Sakuta H, Nishihara E, Hiyama TY, Lin C-H, Noda M. Na_x signaling evoked by an increase in [Na⁺] in CSF induces water intake via EET-mediated TRPV4 activation. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 311: R299-R306, 2016.
- 14) Sakuta H, Lin C-H, Yamada M, Kita Y, Tokuoka SM, 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.
- 15) DeLozier TC, Tsao CC, Coulter SJ, et al. CYP2C44, a new murine CYP2C that metabolizes arachidonic acid to unique stereospecific products. *J Pharmacol Exp Ther*, 310: 845-854, 2004.
- 16) Sakuta H, Lin C-H, Hiyama TY, Matsuda T, Yamaguchi K, Shigenobu S, Kobayashi K, Noda M. SL-C9A4 in the organum vasculosum of the lamina terminalis is a [Na⁺] sensor for the control of water intake. *Pflug Arch Eur J Physiol*, 472: 609-624, 2020.
- 17) Nomura K, Hiyama TY, Sakuta H, Matsuda T, Lin C-H, Kobayashi K, Kobayashi K, Kuwaki T, Takahashi K, Matsui S, Noda M. [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, 2019.
- 18) Guyenet PG. The sympathetic control of blood pressure. *Nat Rev Neurosci*, 7: 335-346, 2006.
- 19) Wemmie JA, Price MP, Welsh MJ. Acid-sensing ion channels: advances, questions and therapeutic opportunities. *Trends Neurosci*, 29: 578-586, 2006.
- 20) Hiyama TY, Matsuda S, Fujikawa A, Matsumoto M, Watanabe E, Kajiwara H, Niimura F, Noda M. Autoimmunity to the sodium-level sensor in the brain causes essential hypernatremia. *Neuron*, 66: 508-522, 2010.
- 21) Nagakura A, Hiyama TY, Noda M. Na_x-deficient mice show normal vasopressin response to dehydration. *Neurosci Lett*, 472: 161-165, 2010.
- 22) Hiyama TY, Utsunomiya AN, Matsumoto M, Fujikawa A, Lin C-H, Hara K, Kagawa R, Okada S,

Kobayashi M, Ishikawa M, Anzo M, Cho H, Takayasu S, Nigawara T, Daimon M, Sato T, Terui K, Ito E, Noda M. Adipsic hypernatremia without hypothalam-

ic lesions accompanied by autoantibodies to subfornical organ. *Brain Pathol*, 27: 323-331, 2017.

著者プロフィール



野村 憲吾 Kengo Nomura

所属・職：京都府立医科大学大学院医学研究科細胞生理学・助教

略歴：2014年3月 徳島大学大学院栄養生命科学教育部人間栄養科学専攻
博士後期課程 修了（栄養学博士）

2014年4月～2019年3月

自然科学研究機構基礎生物学研究所統合神経生物学研究部
門・研究員

2019年4月～現職

専門分野：神経科学

- 主な業績：1. †Nomura K, Nakanishi M, Ishidate F, Iwata K, †*Taruno A. All-Electrical Ca^{2+} -Independent Signal Transduction Mediates Attractive Sodium Taste in Taste Buds. *Neuron*, **106**: 816-829, 2020. († Equally contributed first author; *Corresponding author)
2. Nomura K, Hiyama TY, Sakuta H, et al. $[Na^+]$ 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, 2019.
3. Nomura K, Tatsumi S, Miyagawa A, et al. Hepatectomy-related hypophosphatemia: a novel phosphaturic factor in the liver-kidney axis. *J Am Soc Nephrol*, **25**: 761-772, 2014.

著者プロフィール



檜山 武史 Takeshi Y. Hiyama

所属・職：岡山大学医歯薬学総合研究科細胞生理学・講師

略歴：1992年3月 大阪大学基礎工学部生物工学科 卒業

2002年9月 総合研究大学院大学基礎生物学専攻博士課程 修了（理学博士）

2002年11月～2019年3月

自然科学研究機構基礎生物学研究所統合神経生物学研究部
門・助教

2019年4月～現職

専門分野：分子神経生理学

- 主な業績：1. Hiyama TY, Watanabe E, Ono K, Inenaga K, Tamkun MM, Yoshida S, Noda M. Na_x channel involved in CNS sodium-level sensing. *Nature Neuroscience*, **5**: 511-512, 2002.
2. †Shimizu H, †Watanabe E, †Hiyama TY, Nagakura A, Fujikawa A, Okado H, Yanagawa Y, Obata K, Noda M. Glial Na_x channels control lactate signaling to neurons for brain $[Na^+]$ sensing. *Neuron*, **54**: 59-72, 2007. († Equally contributed first author)
3. Hiyama TY, Matsuda S, Fujikawa A, Matsumoto M, Watanabe E, Kajiwara H, Niimura F, Noda M. Autoimmunity to the sodium-level sensor in the brain causes essential hypernatremia. *Neuron*, **66**: 508-522, 2010.
4. Hiyama TY, Yoshida M, Matsumoto M, Suzuki R, Matsuda T, Watanabe E, Noda M. Endothelin-3 expression in the subfornical organ enhances the sensitivity of Na_x , the brain sodium-level sensor, to suppress salt intake. *Cell Metabolism*, **17**: 507-519, 2013.
5. Hiyama TY, Utsunomiya AN, Matsumoto M, Fujikawa A, Lin CH, Hara K, Kagawa R, Okada S, Kobayashi M, Ishikawa M, Anzo M, Cho H, Takayasu S, Nigawara T, Daimon M, Sato T, Terui K, Ito E, Noda M. Adipsic hypernatremia without hypothalamic lesions accompanied by autoantibodies to subfornical organ. *Brain Pathology*, **27**: 323-331, 2017.