

野田 昌晴

自然科学研究機構 基礎生物学研究所  
教授

オプトバイオロジーの開発による体液恒常性と血圧調節を司る脳内機構の解明

## § 1. 研究成果の概要

本研究では、新規の光学的 *in vivo* 操作法及び観察法として、近赤外光 (IR) 照射による局所的加温によって特定遺伝子の局所的発現を制御する「哺乳類用 IR-LEGO 法」および、複数の神経核の活動を同時に観察し、活性化した神経細胞の同定を可能にする「マルチファイバー解析法」を開発し、体液状態に応じた水分/塩分摂取行動制御並びに血圧調節を担う神経機構の解明を目指している。

亀井 G では、IR-LEGO 法を哺乳類に適用するため、最適なヒートショック転写因子 1 (HSF1) の探索を進めている。本年度は、高温環境に生息する生物個体の HSF1 をクローニングし、さらに、それらのヒートショック応答温度を培養細胞系を用いて検討した。さらに、IR 照射による温度上昇を計測するため、温度プローブのための分光撮像系を導入した顕微鏡を構築した。

大倉 G では、「マルチファイバー解析法」に用いる細胞の同定に適した蛍光  $\text{Ca}^{2+}$  プローブの開発を進めている。本年度では、色変換型  $\text{Ca}^{2+}$  蛍光インジケータ CaMPARI の応答速度や蛍光変化量を改良し、その特性を培養細胞系を用いて検討した。さらに、新規色変換型  $\text{Ca}^{2+}$  蛍光インジケータの作成を試みた。

上記の技術開発と並行して、野田 G では「体液恒常性と血圧調節の神経機構の解析」を推進している。本年度は、食塩の過剰摂取により血圧が上昇する仕組みを世界に先駆けて明らかにした。その結果、終板脈管器官(OVLT)において脳内  $\text{Na}^+$  濃度センサー  $\text{Na}_x$  が体液(血液と脳脊髄液)の  $\text{Na}^+$  濃度上昇を感知すると、交感神経の活性化を介して血圧が上昇することが明らかとなった(図 1)。この成果は、食塩の過剰摂取による血圧上昇を担う脳内メカニズムを詳細に明らかにした論文として *Neuron* 誌に発表した<sup>1)</sup>。本論文は、F 1000Prime に選ばれるとともに、*Neuron* 誌の Preview 欄で取り上げられるなど学術的に高い評価を得ている。一方で、高血圧に対する新しい治療戦略の創出に役立つものとして社会的にも関心が高い。

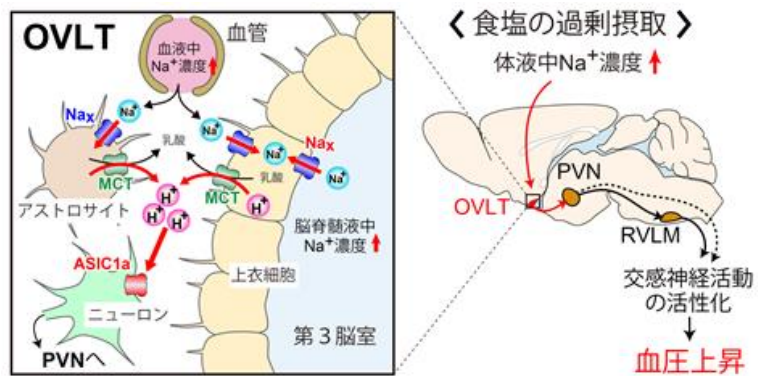


図1 体液のNa<sup>+</sup>度上昇に応答した血圧上昇を担う脳内メカニズム

【代表的な原著論文】

Kengo Nomura, Takeshi Y Hiyama, Hiraki Sakuta, Takashi Matsuda, Chia-Hao Lin, Kenta Kobayashi, Kazuto Kobayashi, Tomoyuki Kuwaki, Kunihiko Takahashi, Shigeyuki Matsui, Masaharu Noda. "[Na<sup>+</sup>] Increases in Body Fluids Sensed by Central Nax Induce Sympathetically Mediated Blood Pressure Elevations via H<sup>+</sup>-Dependent Activation of ASIC1a." *Neuron*, vol.101, No.1, p60-75, 201

## § 2. 研究実施体制

### (1) 野田グループ

- ① 研究代表者:野田 昌晴 (基礎生物学研究所統合神経生物学研究部門 教授)
- ② 研究項目
  - ・体液恒常性及び血圧調節機構の解析

### (2) 亀井グループ

- ① 主たる共同研究者:亀井 保博 (基礎生物学研究所生物機能解析センター 特任准教授)
- ② 研究項目
  - ・哺乳類用 IR-LEGO 法の開発

### (3) 大倉グループ

- ① 主たる共同研究者:大倉 正道 (九州保健福祉大学大学院医療薬学研究科 教授)
- ② 研究項目
  - ・蛍光インジケーターの改良と開発