

解説

第2回生体の科学賞 受賞記念論文

本態性高血圧発症の脳内機構

野田 昌晴

Key words: 神経性高血圧, 炎症性サイトカイン, アンジオテンシンⅡ, ミクログリア, 血液脳関門

高血圧は日本の成人の約4,000万人が罹患しており、児童においても年々増加傾向がみられる。高血圧は心血管病の最大の危険因子であり、毎年約10万人が高血圧を原因とする脳卒中や循環器病によって亡くなっていると推定される。日本人の高血圧のほとんど(～90%)は原因不明の“本態性高血圧”(“一次性高血圧”とも呼ばれる)である。高血圧の治療には、利尿剤、血管拡張剤、神経遮断薬や、アンジオテンシンⅡ(AngⅡ)などの血圧上昇作用物質の生成、作用を抑える降圧剤が用いられるが、その効果には限界がある。

高血圧は食塩の過剰摂取、肥満、精神的ストレス、睡眠時無呼吸、加齢など、様々な要因で起こることがわかっている。様々な要因で起こる高血圧の発症機序を合理的に説明するため、最近15年あまりの間に、交感神経制御中枢の恒常的活性化による末梢血管系や心臓・腎臓機能の変調がその根底にあると考えられ始めた(神経性高血圧)。本稿では、交感神経系の恒常的活性化をもたらす原因とそのメカニズムについて最近の知見を概説する。

I 慢性的な高食塩食の摂取による高血圧

高血圧の原因として食塩の過剰摂取(日本人では～10 g/日)はよく指摘されるところであり、1日に1 g以下の塩分しか摂取しない南米のヤノマ

ミインディアンは生涯にわたって高血圧を示さないことから、減塩の重要性には疑う余地がない。食塩の過剰摂取によってなぜ高血圧が生じるかという機序については、長い間、血液中のナトリウムイオン(Na^+)濃度が上昇するために浸透圧差によって血管外から水が流入し、血液量が増大するためであると説明されてきた。食事に含まれる塩分はまず血液中に取り込まれるが、数十分程度で体液(血液や脳脊髄液をはじめとする細胞外液の総称)全体に移行して平衡状態となるため、血液中の Na^+ 濃度だけが慢性的に高くなることはない。また、腎臓機能が正常であれば過剰なNaは尿中に排泄されることから、慢性的な高血圧を説明する機序としては説得力に欠けるように思われる。一方で、高血圧は腎臓でのNa排泄にとっては有利であり(圧利尿)、高血圧は生体の適応現象とも言える。

高食塩食によって血圧上昇がみられる“食塩感受性”を示す集団は、正常血圧のヒトでは約30%にすぎない(全体では約半数)。一方、高血圧を発症しているヒトの大部分は食塩感受性を示す^{1,2)}。通常使われる実験動物においても、水を自由に摂らせるかぎり、高食塩含有餌によって高血圧を示すことはない(後述参照)^{1,2)}。そこで、Dahl-salt-sensitive ラット(DSR)³⁾、自然発症高血圧ラット(SHR)⁴⁾やdeoxycorticosterone モデル(DOCA-

Brain mechanisms for essential hypertension

Noda Masaharu: 東京工業大学科学技術創成研究院生体恒常性研究ユニット(〒226-8501 神奈川県横浜市緑区長津田町4259)

0370-9531/04/¥500/論文/JCOPY

salt モデル)⁵⁾などの動物モデルが食塩による高血圧発症機構の研究対象とされてきた。

1. 血液脳関門 (BBB) と脳室周囲器官

中枢では血液中の物質が自由に脳実質中に漏れ出さないように blood-brain barrier (BBB) によって防御されている。BBB の実体は血管内皮細胞に発現するタイトジャンクションタンパク質であり、BBB 機能の調節にはアストロサイトやペリサイトも関与している。しかしながら、脳内で例外的に BBB が欠損している箇所が存在している。総称して脳室周囲器官 (CVOs) と呼ばれる場所であるが、そのなかでも例外的に神経細胞が存在する脳弓下器官 (subfornical organ ; SFO)、終板脈管器官 (organum vasculosum lamina terminalis ; OVLT) および最後野 (area postrema ; AP) は感覚性脳室周囲器官 (sensory CVOs ; sCVOs) と呼ばれる (図 1)。これら 3 か所は脳室に面していることから、血中だけでなく、脳脊髄液中の Na^+ 濃度や様々なホルモン類の検知部位と考えられてきた。今では SFO と OVLT が体液中の Na^+ 濃度あるいは浸透圧をモニターしており、水分、塩分の摂取や尿中への排泄を制御することによって、体液恒常性を維持するうえで重要な働きをしていることが明らかになっている⁶⁾。

2. 脳脊髄液中の Na^+ 濃度の重要性

ラットに対して離乳期から 8 週間にわたって高食塩食 (2% 含有) を与えても高血圧を示さなかった⁷⁾。ところが最近になり、12 週間にわたって与え続けると高血圧を発症することがわかった⁸⁾。この血圧上昇は神経節ブロックによって大きく低下することから交感神経性の血圧上昇である。興味深いことに、このとき、血中の Na^+ 濃度は対照と同じく生理的レベルであるのに対し、脳脊髄液中の Na^+ 濃度が有意に高くなっていた⁸⁾。これは、高血圧を示す DSR や SHR において、血中ではなく脳脊髄液中の Na^+ 濃度上昇が、血圧上昇に先行して起こるという知見と一致する⁹⁾。これは血中の Na^+ 濃度よりも脳脊髄液中のそれが高血圧の発症にとって重要であることを示しているが、なぜ両者の間に差が生じるのか不明である。

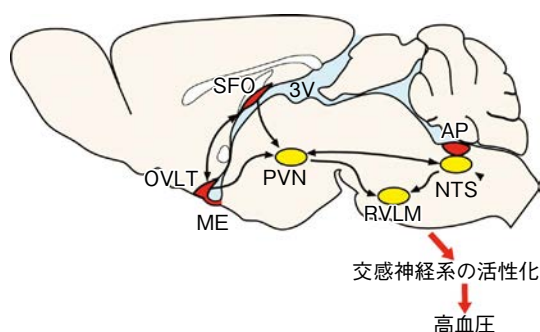


図 1 代表的な脳室周囲器官 (赤色) とその神経連絡系路 PVN, RVLM は交感神経制御中枢であり、その活性化によって末梢血管は収縮し血圧が上昇する。

(略称の意味については本文参照)

II 体液中の Na^+ 濃度上昇による血圧上昇

体液中の Na^+ 濃度の上昇は脳内で感知され、その情報は交感神経制御中枢に伝えられると推定されていたが、それがどこでどのように行われているのかについては未解明のままであった。 Na_x は構造的には電位感受性 Na チャネルに近いものの電位感受性を失っており、長い間開口刺激が不明であったために謎のチャネルとされていた¹⁰⁾。筆者らは、これが細胞外液の Na^+ 濃度が生理的濃度である $\sim 145 \text{ mM}$ を超えると開口を始める、それまで報告のなかった新規の Na^+ 濃度感受性チャネルであることを初めて明らかにした^{11,12)}。引き続いて、 Na_x は SFO や OVLT などの CVOs に分布する特殊なグリア細胞 [アストロサイトと上細胞 (ependymocyte)] に発現しており¹³⁾、これが脳内 Na^+ 濃度センサーであることを一連の研究によって証明してきた¹¹⁻³³⁾。 Na_x は SFO や OVLT において体液中の Na^+ 濃度の上昇を感知し、その情報は体液状態に応じた水分や塩分の摂取行動の制御に使われる。すなわち、SFO における Na_x のシグナルは塩分の摂取抑制に、OVLT における Na_x のシグナルは水分の摂取誘導を担っている。筆者らは、 Na_x 欠損 ($\text{Na}_x\text{-KO}$) マウスは体液中の Na^+ 濃度上昇を感知できないことから、血圧調節においても異常を示すのではないかと考えて以下の実験を行った。

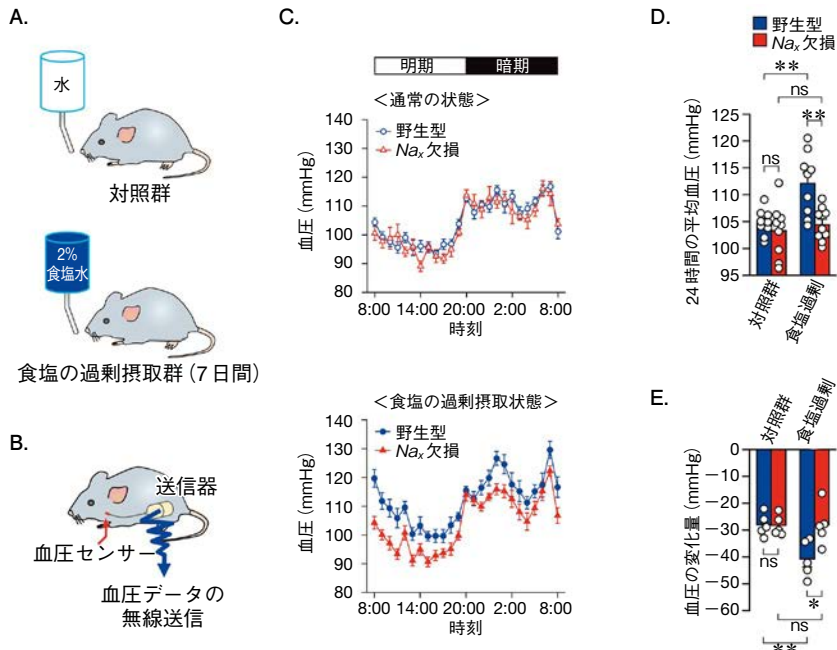


図2 食塩を過剰摂取したときの Na_x 遺伝子欠損マウスと野生型マウスの血圧変化の比較(文献34より一部改変して引用)

A. 食塩を大量に摂取させる実験の概要図。高食塩含有餌に加えて、飲み水を2%食塩水に交換して7日間飼育する。血液中ならびに脳脊髄液中の Na^+ 濃度は約10 mM上昇する。

B. 血圧の無線モニタリング。動脈内への血圧センサーの留置によって血圧を常時測定する。

C. 通常の状態と食塩の過剰摂取状態のマウスにおける血圧の日内推移(24時間)。食塩を過剰摂取した野生型マウスは1日を通じて、同条件の Na_x 欠損マウスや、通常状態のマウスよりも高い血圧を示す。

D. 24時間の平均血圧。食塩の大量摂取により、野生型マウスでは平均血圧が約7 mmHg上昇するが、 Na_x 欠損マウスでは血圧上昇は起こらない。

E. 自律神経節ブロッカー投与時の血圧降下

1. Na_x 欠損マウスは体液中の Na^+ 濃度上昇に伴う血圧上昇を示さない

短期間で体液中の Na^+ 濃度を上昇させる実験では、高食塩含有餌に加えて、水に代えて高濃度食塩水を飲ませる方法が採用されてきた。成体の野生型マウスと Na_x 欠損マウスに対して、水に代えて2%の食塩水を1週間にわたって与えると(図2A, B), 血液と脳脊髄液中の Na^+ 濃度はそろって約10 mM上昇する³⁴⁾。このとき、野生型マウスでは平均血圧が有意に上昇するが(～7 mmHg), Na_x 欠損マウスでは血圧の上昇は全くみられない³⁴⁾(図2C, D)。自律神経節ブロッカーによって、野生型マウスのほうに、より大きな血圧降下がみられることがわかる(図2E; ～41 vs ～28 mmHg)。高濃度 Na^+ 溶液を脳室内に注入して脳脊髄液中の Na^+ 濃度を～10 mMに上昇させても、 Na_x 欠損マウスでは血圧上昇が誘導されない³⁴⁾(図3A, B)。

これは、 Na_x 欠損マウスでは体液中の Na^+ 濃度の上昇を感知できないためであると推定された。このとき、腰部交感神経活性をみても、野生型マウスだけに活性の増大が認められる³⁴⁾(図3C)。OVLTを選択的に欠失させた野生型マウスではこれらの血圧上昇が消失したことから、OVLTにおける Na_x による体液 Na^+ 濃度上昇の感知が血圧上昇の初発段階であると考えられる³⁴⁾。

2. Na_x シグナルは OVLT 内で H^+ を介してニューロンに伝えられる

それでは、グリア細胞が感知した Na^+ 濃度上昇の情報は、どのようにしてニューロンに伝達されているのだろうか? Na_x 陽性のグリア細胞では、細胞外 Na^+ 濃度の上昇に反応して細胞内に Na^+ が流入するため、これを排出するために Na^+/K^+ -ATPaseが活性化してATPを消費する。筆者らはそれまでの研究で、 Na_x 陽性のグリア細胞では

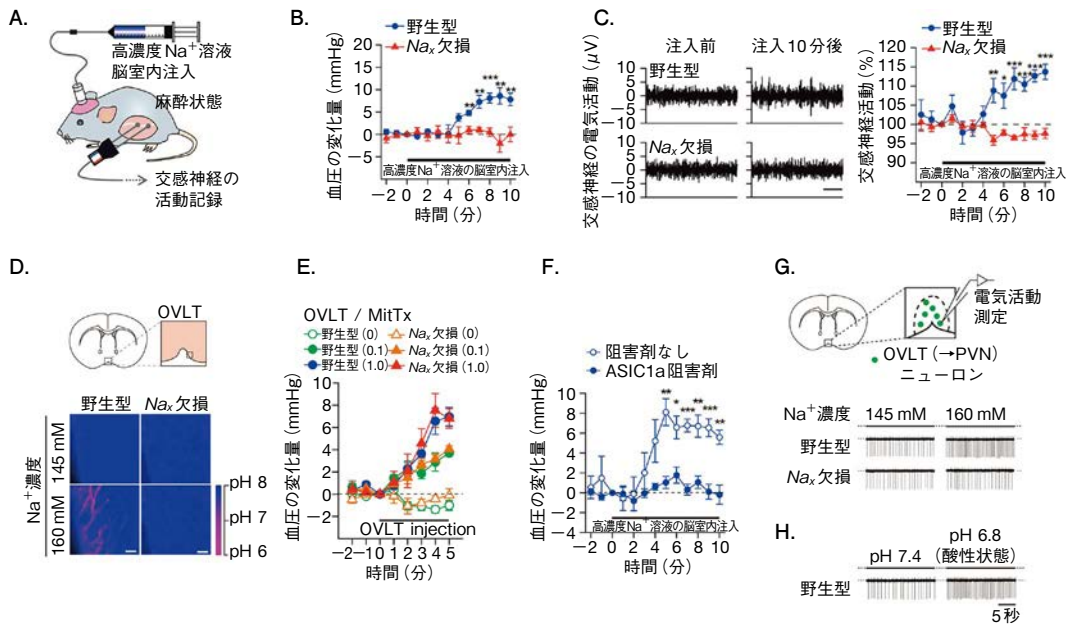


図 3 OVLT 内での Na_x シグナルの伝達機構と末梢交感神経活動 (文献 34 より一部改変して引用)

- A. 脳室内への高濃度 Na^+ 溶液注入の概念図
 B. 脳室内への高濃度 Na^+ 溶液注入による血圧変化
 C. 腰部交感神経活動のデータと時間変化
 D. pH の変化に反応する色素による pH 変化の解析。細胞外の Na^+ 濃度を 160 mM に上昇させると、野生型マウスの OVLT では細胞外領域の酸性化が起こるが、 Na_x 欠損マウスの OVLT では起こらない。
 E. OVLT に ASIC1 の特異的活性化剤 (MitTx) を注入すると用量依存的に血圧が上昇する。
 F. 高張 Na^+ 溶液を脳室内に注入したときの血圧の変化。OVLT に ASIC1a の特異的阻害剤を注入しておく、 Na^+ 濃度上昇に応答した血圧上昇は起こらない。
 G. OVLT ($\rightarrow$ PVN) ニューロンの電気活動。細胞外の Na^+ 濃度を 160 mM へ上昇させると、野生型マウスのニューロンの活動は亢進するが、 Na_x 欠損マウスのニューロンの活動は変わらない。
 H. 細胞外を酸性化すると (pH 7.4 $\rightarrow$ pH 6.8), OVLT ($\rightarrow$ PVN) ニューロンの活動が亢進する。
 * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$

この ATP を補うため糖の取り込みとその嫌氣的代謝活性が亢進することを明らかにしていた¹⁸⁾。嫌氣的解糖系の最終産物である乳酸は、 H^+ と共に乳酸/ H^+ 共輸送体によって細胞外へ放出される (図 3D)。OVLT 中のニューロンには、酸感受性チャネル ASIC1a を発現している興奮性ニューロンが存在する³⁴⁾。野生型と Na_x 欠損マウスのいずれも、ASIC1a の活性化剤を OVLT に注入すると血圧が同程度上昇するが (図 3E)、ASIC1a の阻害剤存在下では高濃度 Na^+ 溶液を脳室内に注入しても血圧は上昇しない³⁴⁾ (図 3F)。この血圧上昇は交感神経活動の阻害剤を投与しておく、起こらないことから、交感神経を介したものであることがわかる³⁴⁾。

3. Na_x シグナルは OVLT から PVN に送られる

Na^+ 濃度上昇のシグナルは、交感神経制御中枢である室傍核 (paraventricular nucleus: PVN) や頭側延髄腹外側野 (rostral ventrolateral medulla: RVLM) の活性化を通して、末梢の交感神経の活性化につながっていると推定された (図 4)。スライスパッチ法で細胞外 Na^+ 濃度を 160 mM に上げると野生型マウスでは OVLT ($\rightarrow$ PVN) ニューロン活動の活性化がみられるのに対し、 Na_x 欠損マウスでは変化がみられない (図 3G)。OVLT ($\rightarrow$ PVN) ニューロン選択的に光感受性陽イオンチャネル ChR2 を発現させ、光活性化すると、光強度依存的に血圧が上昇する³⁴⁾。この上昇は交感神経活動の阻害剤により消失する³⁴⁾。野生型マウスの OVLT ($\rightarrow$ PVN) ニューロンは細胞外の pH の

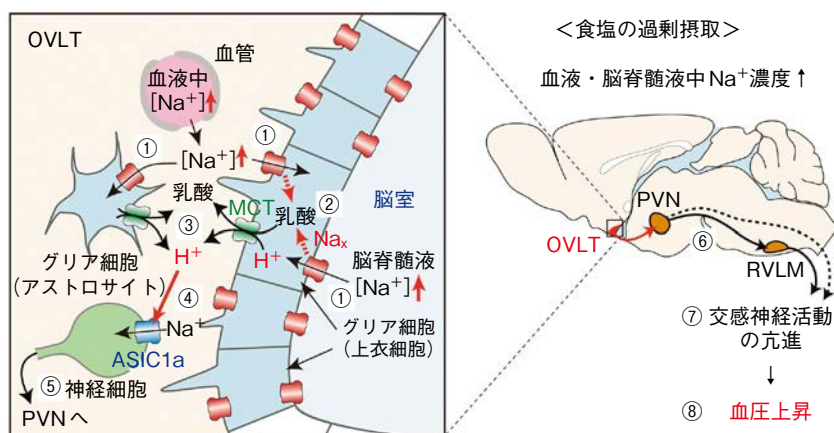


図 4 体液 Na^+ 濃度上昇に応答した血圧上昇を担う脳内機構の模式図 (文献 34 より一部改変)

OVLT の特殊なグリア細胞に分布する Na_x が血液中と脳脊髄液中の Na^+ 濃度の生理レベルからの上昇を感知する (①)。 Na_x の活性化による Na^+ の流入は、グリア細胞の嫌気的糖代謝の活性化による乳酸の生成につながる (②)。グリア細胞から MCT を通して H^+ と乳酸が放出され (③)、OVLT 内の ASIC1a 陽性ニューロンの活性化 (④)、更に交感神経制御中枢である PVN、RVLM の活性化と順次伝えられる (⑤、⑥)。RVLM の活性化は末梢の交感神経の活性化を誘導し (⑦)、血管の収縮を促すため血圧は上昇する (⑧)。MCT: モノカルボン酸輸送体

低下にตอบสนองして活性化する³⁴⁾(図 3H)。

ASIC1a を阻害すると、 Na^+ 濃度の上昇に依存した OVLT (→ PVN) ニューロンの活性化と共に、交感神経性の血圧上昇も消失する³⁴⁾。このように、 Na_x のシグナルは H^+ によってニューロンに伝えられているが、同時に放出される乳酸も ASIC1 の活性化を補助的に促進していることがわかった³⁴⁾。 Na_x 欠損マウスでは食塩負荷による PVN や RVLM における Fos の発現上昇 (ニューロンの活性化) がみられない。以上の結果から、 Na_x シグナルは OVLT から PVN を経て、下流の交感神経制御中枢である RVLM へと伝えられていることがわかる³⁴⁾(図 4)。

体液中の Na^+ 濃度が上昇しても脳内の Na^+ 濃度センサー、 Na_x がなければ高血圧を発症しないという事実は、食塩の過剰摂取による高血圧が脳に起因する病気であることを示している。また、様々な要因で共通して、脳内の交感神経系の恒常的な活性化が引き起こされるとすれば、カテコールアミン分泌による末梢血管収縮作用によって高血圧が生じている可能性を示唆している。

III BBB と脳内炎症

AngII, TNF- α (tumor necrosis factor α), CRP (c 反応性タンパク質), IL-6, MCP-1 (mono-

cyte chemoattractant protein-1) や IL-1 β といったすべての炎症性因子のレベルが、高血圧症患者や高血圧動物モデルの血液で上昇していることがわかっている³⁵⁾。更に最近、これらの炎症促進性因子は脳内でも上昇していることがわかり、高血圧症における神経炎症の関与が示唆された³⁶⁾。肥満やストレスで AngII や炎症性サイトカインのレベルが上昇することがわかっているが、脳内の血管は BBB によって血液中を循環している AngII などのペプチドホルモン、炎症性サイトカイン類や免疫系の細胞の脳実質内への漏出や浸潤を防いでいる。ところが、これらの因子に長期間曝されると、血管内皮細胞間のタイトジャンクション構造が減少し、BBB が壊れることになる。そうすると、脳実質に T cell や leukocyte といった免疫系細胞が侵入するだけでなく、脳内のミクログリア、アストロサイト、血管周囲マクロファージ (PVMs) が活性化する。その結果、脳内でも炎症性サイトカインや AngII、一酸化窒素 (NO)、活性酸素種 (ROS) などが生成・分泌される脳内炎症といった状態となる^{37,38)}(図 5)。

ミクログリアは脳内分布している自然免疫細胞であり、その高血圧症における役割が最近次第に明らかになってきた。高血圧ラットにおいて、ミノサイクリンによってミクログリアの活性化を抑

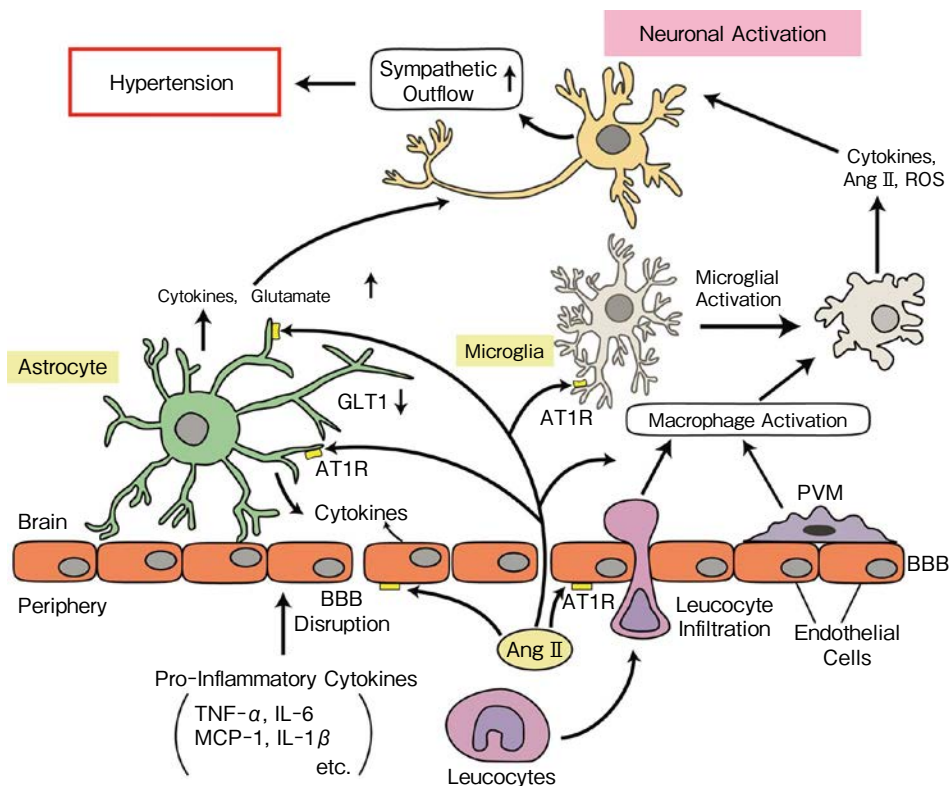


図 5 脳内炎症に関する細胞群

血管内皮細胞は、末梢由来の Ang II や炎症性サイトカインによって活性化し、自身が MCP-1, CX3CL1 (fractalkine) などのケモカインや炎症性サイトカインを分泌するようになると共に、BBB を構成する構造は破壊される。その結果、leucocytes の侵入を招くと共に、アストロサイトや PVMs の活性化を誘導する。更にミクログリアやマクロファージの活性化を通して炎症が広がると共に、ニューロンの活性化が起こると推定される。

制すると血圧の低下がみられる³⁹⁾。ミクログリアを欠失させた遺伝子変換マウスでは、Ang II 誘導性の血圧上昇が減少し、TNF- α や IL-1 β のレベルも低下していた⁴⁰⁾。sCVOs は平時でも BBB が欠損していることから、脳内で最初に末梢由来の Na⁺, Ang II やサイトカインに曝露される場所であり、脳内で最初にミクログリアや PVMs が活性化する場所と考えられる。Ang II を腹腔や脳室内に注入すると直ちに血圧上昇がみられることから、sCVOs の神経細胞の活性化はそれ自身の Ang II 受容体 (AT1R) の活性化によるものと考えられる。一方、継続的曝露によって発生した慢性の高血圧は、SFO や OVLT だけでなく PVN や RVLM においても、ミクログリアなどの活性化を経て、脳内で Ang II や様々なサイトカイン、ROS が生成しているためと推定される。

アストロサイトは炎症性サイトカインなどに

よって活性化型の反応性アストロサイトに変化し、自身が TNF- α や IL-1 β , MCP-1 や IL-6 などの多様なサイトカインやケモカインを放出することが知られている⁴¹⁾。また、血管内皮細胞増殖因子 (VEGF) を分泌して BBB を破壊し、leucocytes の血管外侵入を可能にする⁴²⁾。最近、アストロサイトは PVN における Ang II による交感神経系の活性化に関与することが示された⁴³⁾。Ang II はアストロサイトの glutamate transporter (GLT-1) を阻害し、PVN で細胞外 glutamate の濃度を上げることによって、交感神経系の活性化に働いていた。

PVMs は、BBB の血管周囲腔に存在し血管透過性を制御すると共に、ミクログリアと共に組織内に侵入した異物や病原体、あるいは老廃物や変性細胞を捕食・消化して、恒常性を維持する働きをしている⁴⁴⁾。視床下部の PVMs は高脂肪食の

長期間の摂取によって、誘導性の nitric oxide synthase (iNOS) と VEGF の発現を増加させ、BBB 機能の低下による血中成分の漏出や炎症性細胞の侵入を誘導すると言われている⁴⁵⁾。高脂肪食に由来する血中の遊離脂肪酸は、BBB の欠損した正中隆起 (ME) (図 1) から漏出し、食欲制御中枢として知られる視床下部の弓状核 (ARC) に到達する^{46,47)}。

ストレスによる高血圧発症に免疫系が関与していることは、リンパ球を欠く RAG-1 欠損マウスではストレスによる血圧上昇が認められないことから明らかになった⁴⁸⁾。ストレスによる高血圧の発生と血管への T 細胞の浸潤は、Ang II によって著しく促進される。Ang II で誘導された高血圧において、脳内の血管壁に CD3⁺T cell の集積が認められた⁴⁹⁾。このように、高血圧の維持には免疫系細胞の活性化が関与していると推定される。

おわりに

最近、様々な要因で発症する高血圧の共通の発生機序として、脳神経系の低レベルの慢性的な炎症の存在と交感神経制御中枢の活性化が指摘され始めた。また、食塩の過剰摂取、肥満、老化、ストレスなどによって脳内の免疫細胞であるミクログリアの活性化が起こることがわかってきた。この脳内炎症とも呼ぶべき状態が生じると、高血圧症をはじめとして、アルツハイマー病、パーキンソン病、多発性硬化症など様々な病気が発生することが明らかになりつつある。高血圧は様々な要因によって発症することがわかっているが、これらの要因が共通して脳内ミクログリアや血管周囲マクロファージの活性化を引き起こすのだとすれば、その発症機序は統一的に理解できることになる。

●文 献

- Weinberger MH : *Hypertension*. **27** : 481-490, 1996
- Weinberger MH : *Curry Hypertens Rep*. **8** : 166-170, 2006
- Rapp JP : *Hypertension*. **4** : 753-763, 1982
- Okamoto K, Aoki K : *Jpn Circ J*. **27** : 282-293, 1963
- Yemane H, Busauskas M, Burris SK, Knuepfer MM : *Exp Physiol*. **95** : 51-55, 2010
- Noda M, Matsuda T : *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci*. **98** : 283-324, 2022
- Ufnal M, Drapala A, Sikora M, Zera T : *Br J Nutr*. **106** : 292-296, 2011
- Gomes PM, Sá RWM, Aguiar GL et al : *Sci Rep*. **7** : 5655, 2017
- Huang BS, Vliet BNV, Leenen FHH : *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. **287** : H1160-H1166, 2004
- Goldin AL, Barchi RL, Caldwell JH et al : *Neuron*. **28** : 365-368, 2000
- Watanabe E, Fujikawa A, Matsunaga H et al : *J Neurosci*. **20** : 7743-7751, 2000
- Hiyama TY, Watanabe E, Ono K et al : *Nat Neurosci*. **5** : 511-512, 2002
- Watanabe E, Hiyama TY, Kodama R, Noda M : *Neurosci Lett*. **330** : 109-113, 2002
- Hiyama TY, Watanabe E, Okado H, Noda M : *J Neurosci*. **24** : 9276-9281, 2004
- Noda M, Hiyama TY : *Chem Senses*. **30** : i44-i45, 2005
- Noda M : *Neuroscientist*. **12** : 80-91, 2006
- Watanabe E, Hiyama TY, Shimizu H et al : *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. **290** : R568-R576, 2005
- Shimizu H, Watanabe E, Hiyama TY et al : *Neuron*. **54** : 59-72, 2007
- Noda M : *Exp Physiol*. **92** : 513-522, 2007
- Nagakura A, Hiyama TY, Noda M : *Neurosci Lett*. **472** : 161-165, 2010
- Hiyama TY, Matsuda S, Fujikawa A et al : *Neuron*. **66** : 508-522, 2010
- Nishihara E, Hiyama TY, Noda M : *PLoS One*. **6** : e22246, 2011
- Matsumoto M, Fujikawa A, Suzuki R et al : *FEBS Lett*. **586** : 3805-3812, 2012
- Hiyama TY, Yoshida M, Matsumoto M et al : *Cell Metab*. **17** : 507-519, 2013
- Noda M, Sakuta H : *Trends Neurosci*. **36** : 661-673, 2013
- Unezaki S, Katano T, Hiyama TY et al : *Eur J Neurosci*. **39** : 720-729, 2014
- Noda M, Hiyama TY : *Neuroscientist*. **21** : 399-412, 2015
- Sakuta H, Nishihara E, Hiyama TY et al : *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. **311** : R299-R306, 2016
- Hiyama TY, Utsunomiya AN, Matsumoto M et al : *Brain Pathol*. **27** : 323-331, 2016
- Matsuda T, Hiyama TY, Niimura F et al : *Nat Neurosci*. **20** : 230-241, 2017
- Nakamura-Utsunomiya A, Hiyama TY, Okada S et al : *Clin Pediatr Endocrinol*. **26** : 197-205, 2017
- Sakuta H, Lin CH, Yamada M et al : *Neurosci Res*. In press, 2019
- Matsuda T, Hiyama TY, Kobayashi K et al : *Nat Commun*. **11** : 5692, 2020
- Nomura K, Hiyama TY, Sakuta H et al : *Neuron*. **101** : 60-75, 2019
- Coffman TM : *Nat Med*. **17** : 1402-1409, 2011

- 36) Winkowski PJ, Radkowski M, Wszedybyl-Winkowska M, Demkow U : *J Neuroinflammation*. **12** : 85, 2015
- 37) Heneka MT, Kummer MP, Latz E : *Nat Rev Immunol*. **14** : 463-477, 2014
- 38) Sofroniew MV, Vinters HV : *Acta Neuropathol*. **119** : 7-35, 2010
- 39) Shi P, Raizada MK, Sumners C : *Clin Exp Pharmacol Physiol*. **37** : e52-e57, 2010
- 40) Shen XZ, Li Y, Li L et al : *Hypertension*. **66** : 309-316, 2015
- 41) Sofroniew MV : *Nat Rev Neurosci*. **16** : 249-263, 2015
- 42) Argaw AT, Asp L, Zhang J et al : *J Clin Invest*. **122** : 2454-2468, 2012
- 43) Stern JE, Son S, Biancardi VC et al : *Hypertension*. **68** : 1483-1493, 2016
- 44) Lapenna A, De Palma M, Lewis CE : *Nat Rev Immunol*. **18** : 689-702, 2018
- 45) Mendes NF, Velloso LA : *J Neuroinflammation*. **19** : 136, 2022
- 46) Thaler JP, Yi CX, Schur EA et al : *J Clin Invest*. **122** : 153-162, 2012
- 47) Cansell C, Stobbe K, Sanchez C et al : *Glia*. **69** : 42-60, 2021
- 48) Marvar PJ, Vinh A, Thabet S et al : *Biol Psychiatry*. **71** : 774-782, 2012
- 49) Meissner A, Minnerup J, Soria G, Planas AM : *J Neurochem*. **140** : 509-521, 2017

生体の科学賞について：

生体の科学賞は公益財団法人金原一郎記念医学医療振興財団の発行する機関誌「生体の科学」から命名し、基礎医学医療研究領域における独自性と発展性のある研究に対する表彰と支援を目的とした助成金です。毎年 11 月に応募を受け付け、翌年 2 月に受賞者を決定します。

今回は、第 2 回受賞者の野田昌晴先生に、受賞後の研究の発展を含めた先生の研究成果の総説をご執筆いただきました。

第 2 回生体の科学賞(2018 年 3 月 9 日) 氏名：野田 昌晴(のだ まさはる)

受賞時所属：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 受賞時役職：教授
研究テーマ：食塩感受性高血圧発症の脳内機構の解明