

平成 27 年 9 月 17 日

## 慢性低ナトリウム血症は、歩行障害、記憶障害などの 神経心理学的異常をきたす

名古屋大学大学院医学系研究科（研究科長・高橋雅英）糖尿病・内分泌内科学の有馬寛（ありまひろし）教授、梶村益久（すぎむらよしひさ）講師（責任著者）及び藤沢治樹（ふじさわはるき）大学院生（筆頭著者）らのグループは、ラットモデルを用い、慢性低ナトリウム血症が、歩行障害を起こすこと、及び海馬での長期増強（LTP）発現を抑制することによって記憶障害を起こすことを明らかにしました。さらにその記憶障害の機序として、グルタミン酸の代謝異常が関与する可能性を示しました。

低ナトリウム血症は、最も頻度が高い電解質異常症です。慢性低ナトリウム血症は、脳が低ナトリウム血症に対し適応することができるため、長年、無症状であると考えられてきました。ところが、近年の臨床研究により、慢性低ナトリウム血症が注意機能障害や歩行障害等の中枢神経症状と関連し、転倒、骨折のリスクを増大させ、患者の Quality of life 低下の一因となっていることが明らかとなってきました。しかし、慢性低ナトリウム血症の原因となる心不全、肝不全、副腎不全、悪性腫瘍等の疾患が神経症状を生じる可能性もあるため、慢性低ナトリウム血症自体が神経症状を生じるかは明らかになっていませんでした。

研究チームは、臨床で低ナトリウム血症の原因として最も頻度が高い疾患である不適切抗利尿ホルモン分泌症候群（SIADH）による慢性低ナトリウム血症モデルラットを作製し、これらのラットを用いて行動解析を行った結果、慢性低ナトリウム血症が歩行障害、記憶障害を生じることを明らかにしました。また、慢性低ナトリウム血症がアストロサイトのグルタミン酸取り込みを阻害し、細胞外グルタミン酸濃度を上昇させ、それにより記憶の基盤と考えられる海馬 CA3-CA1 シナプスの長期増強の発現を抑制する可能性を示しました。さらに、慢性低ナトリウム血症を補正したラットは対照群と歩行機能、記憶が同等であることがわかりました。

ヒトにおいても慢性低ナトリウム血症が神経症状を来していることが示唆され、慢性低ナトリウム血症の患者さんの症状に、より留意する必要があると考えられます。さらに、慢性低ナトリウム血症を治療することによって、患者さんの Quality of life が向上することが見込まれます。

本研究成果はアメリカ腎臓学会（American Society of Nephrology）より発行されている科学誌『Journal of the American Society of Nephrology』の速報版に掲載されました（9月16日17時（米国東部時間））。

## タイトル

慢性低ナトリウム血症は、歩行障害、記憶障害などの神経心理学的異常をきたす

## ポイント

- 慢性低ナトリウム血症が歩行障害、記憶障害を起こすことを明らかにした。
- 記憶障害の機序として、グルタミン酸の代謝異常が関与する可能性を示した。
- 慢性低ナトリウム血症を補正すると、歩行障害、記憶障害が回復する可能性を示した。

## 要旨

名古屋大学大学院医学系研究科（研究科長・高橋雅英）糖尿病・内分泌内科学の有馬寛（ありまひろし）教授、梶村益久（すぎむらよしひさ）講師（責任著者）及び藤沢治樹（ふじさわはるき）大学院生（筆頭著者）らのグループは、SIADH ラットモデルを用い、慢性低ナトリウム血症が、歩行障害を起こすこと、及び海馬での長期増強（LTP）発現を抑制することによって、記憶障害を起こすことを明らかにしました。さらにその記憶障害の機序として、グルタミン酸の代謝異常が関与する可能性を示しました。また、慢性低ナトリウム血症を補正すると、歩行障害、記憶障害が回復する可能性も示されました。本研究成果は、本研究成果はアメリカ腎臓学会（American Society of Nephrology）より発行されている科学誌『Journal of the American Society of Nephrology』の速報版に掲載されました。（9月16日17時（米国東部時間））。

## 1. 背景

低ナトリウム血症は、最も頻度が高い電解質異常症です。慢性低ナトリウム血症は、脳が低ナトリウム血症に対し適応することができるため、長年、無症状であると考えられてきました。ところが、近年の臨床研究により、慢性低ナトリウム血症が注意機能障害や歩行障害等の中枢神経症状と関連し、転倒、骨折のリスクを増大させ、患者の Quality of life 低下の一因となっていることが明らかとなってきました。しかし、慢性低ナトリウム血症の原因となる心不全、肝不全、副腎不全、悪性腫瘍等の疾患が神経症状を生じる可能性もあるため、慢性低 Na 血症自体が神経症状を生じるかは明らかになっていませんでした。

## 2. 研究成果

低ナトリウム血症の原因として最も頻度が高い疾患である不適切抗利尿ホルモン分泌症候群（SIADH）による慢性低ナトリウム血症モデルラットを作製し、行動解析を行いました。歩行異常は歩行解析装置で評価したところ、慢性低ナトリウム血症ラットが失調性歩行を呈することが明らかになりました。また、新規物体探索試験および文脈恐怖条件付け試験を用いて記憶・学習の解析を行った結果、慢性低ナトリウム血症が、記憶障害を生じることが明らかになりました。記憶障害の機序を検討するため電気生理学的検討を行い、慢性低ナトリウム血症では、記憶の基盤と考えられる海馬での長期増強（LTP）の発現が抑制さ

れました。さらに、*in vivo* microdialysisにより慢性低ナトリウム血症ラットの海馬では細胞外グルタミン酸濃度が増加し、低ナトリウム濃度の培地では、培養アストロサイトのグルタミン酸取り込み能が低下しました。つまり、慢性低ナトリウム血症がアストロサイトのグルタミン酸取り込みを阻害し、細胞外グルタミン酸濃度を上昇させ、それにより記憶の基盤と考えられる海馬 CA3-CA1 シナプスの長期増強の発現を抑制する可能性が示されました。さらに、V2 受容体拮抗薬であるトルバプタンを用いて低ナトリウム血症を補正したラットは血清ナトリウム濃度正常のラットと歩行、記憶が同等であることがわかりました。

### 3. 今後の展開

ヒトにおいても慢性低ナトリウム血症が神経症状を来していることが示唆され、慢性低ナトリウム血症の患者さんの症状により留意する必要があると考えられます。さらに慢性低ナトリウム血症を治療することにより患者さんの Quality of life が向上することが見込まれます。

### 4. 発表雑誌

Fujisawa H, Sugimura Y, Takagi H, Mizoguchi H, Takeuchi H, Izumida H, Nakashima K, Ochiai H, Takeuchi S, Kiyota A, Fukumoto K, Iwama S, Takagishi Y, Hayashi Y, Arima H, Komatsu Y, Murata Y, Oiso Y

Chronic Hyponatremia Causes Neurologic and Psychologic Impairments

*Journal of the American Society of Nephrology* (Sep 16, 2015 電子版)

**English ver.**

[http://www.med.nagoya-u.ac.jp/english01/dbps\\_data/material/nu\\_medical/en/res/ResearchTopics/2015/Chronic\\_hyponatremia\\_20150917en.pdf](http://www.med.nagoya-u.ac.jp/english01/dbps_data/material/nu_medical/en/res/ResearchTopics/2015/Chronic_hyponatremia_20150917en.pdf)

図1 ラット歩行時のフットプリント

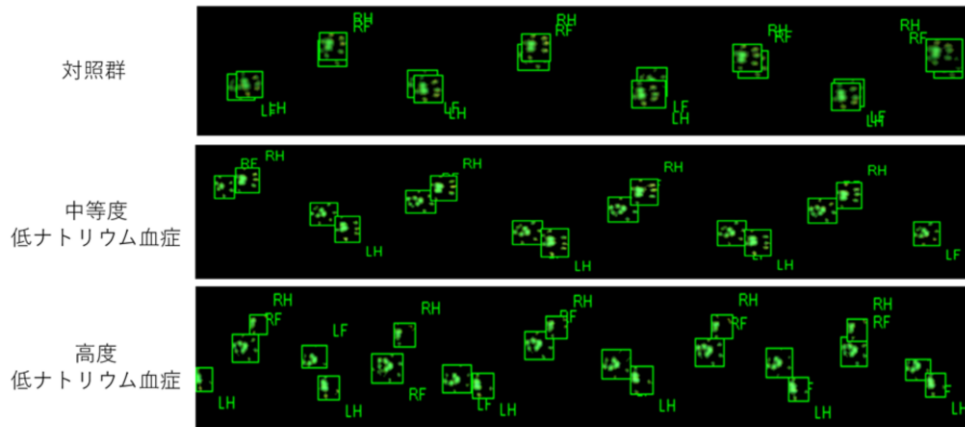


図2 慢性低ナトリウム血症による記憶障害のメカニズム

