

2015
May
特別号

Newsletter

自治医科大学 地域医療オープンラボ

「末梢オキシトシン→求心性迷走神経による脳内への情報伝達 →摂食抑制」経路の発見

生理学講座統合生理学部門の岩崎有作講師、矢田俊彦教授らは、全身へオキシトシンを投与（末梢投与）すると、求心性迷走神経を活性化し、その情報が脳内へ伝達されて摂食量を抑制することを発見し、その研究成果が American Journal of Physiology - Regulatory, Integrative and Comparative Physiology 誌 (308: R360-R369, 2015) に報告されました。そこで、岩崎講師と矢田教授に研究の意義と経緯を伺いました。

Q1. オキシトシンとは？

脳の視床下部で合成されるオキシトシンは、9個のアミノ酸からなるペプチドホルモンで、大きく二つの作用が知られています。一つは、下垂体後葉からホルモンとして分泌されて分娩や射乳促進に作用します。もう一つは、脳内の神経伝達物質として作用し、摂食行動・社会性行動・記憶学習などに関与することが知られています。さらに最近、自閉スペクトラム症および肥満患者を対象として、オキシトシンを鼻腔内投与の臨床試験が国内外で行われており、大きな関心を集めています。

Q2. 研究のきっかけは？

以前我々は、マウスの実験で、オキシトシンを末梢（腹腔内や皮下）に投与すると、脳内投与と同様に摂食を抑制して、肥満・メタボリック症候群を改善することを報告しました。しかし、血液脳関門を通過して脳内移行するオキシトシンは極く微量であることが知られており、末梢投与したオキシトシンがどのように脳に作用して摂食量を低下させているのかは不明でした。「求心性迷走神経」は、末梢情報を受容し、神経シグナルに変換して脳に情報を伝達する内臓感覚神経です。本研究では、末梢へのオキシトシン投与による摂食抑制作用が、求心性迷走神経を介した脳への情報伝達によるかを検討しました。

Q3. どのような研究成果が得られたのですか？

マウスから単離した求心性迷走神経細胞にオキシトシンを投与したところ、脱分極を起こし、細胞内 Ca^{2+} 濃度が上昇し、神経を活性化させました。オキシトシンによる神経の活性化はオキシトシン受容体阻害剤により抑制されたことより、オキシトシン作用にはオキシトシン受容体の関与が示されました。さらに、オキシトシンに応答する求心性迷走神経の約80%は神経伝達物質であるコカイン・アンフェタミン調節転写産物 (CART) を含有しており、求心性迷走神経から脳への情報伝達物質として CART を利用している可能性が示唆されました。オキシトシンをマウスの腹腔内へ投与すると、求心性迷走神経の投射先である延髄孤束核が活性化され (c-Fos タンパク質発現誘導)、摂食が抑制されました。オキシトシン投与による延髄孤束核の活性化と摂食抑制は、求心性迷走神経の外科手術および化学的な遮断により消失しました。従って、末梢に投与したオキシトシンは、求心性迷走神経を活性化して脳へ情報伝達し、満腹感を誘導し、摂食を抑制することが明らかとなりました。

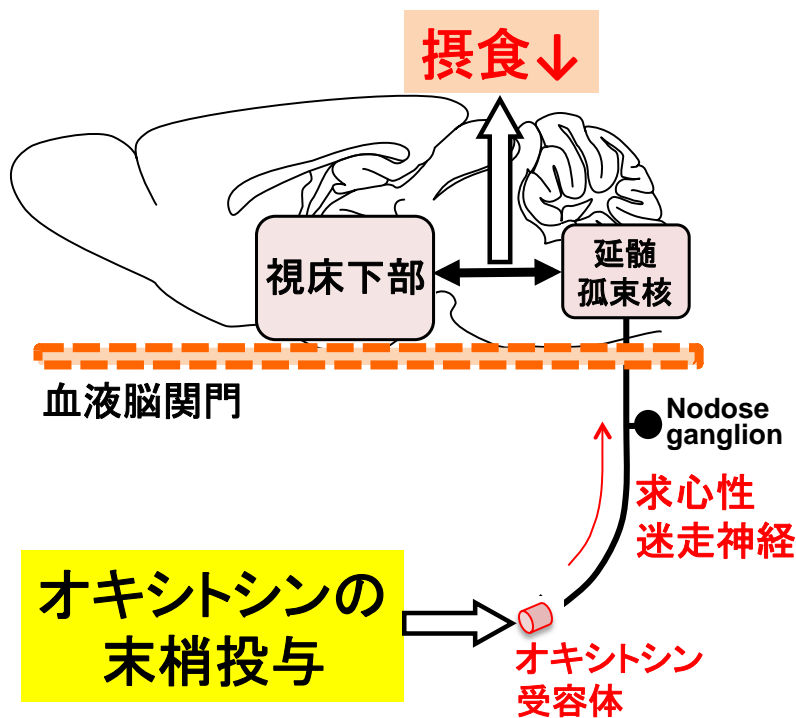
脂肪細胞由来ホルモンのレプチンは食欲抑制・エネルギー消費亢進作用を有します。このレプチン作用の一部に求心性迷走神経への直接作用が関与することが知られています。さらに、求心性迷走神経を含む種々の臓器でのレ

プチン作用低下（レプチン抵抗性）がヒトの肥満症の成因に深く関わっています。本研究では、まず、レプチンによって活性化される求心性迷走神経のすべてがオキシトシンによっても活性化されることを見出しました。さらに、レプチン抵抗性により過食・肥満を呈する *db/db* マウスにおいても、オキシトシンは求心性迷走神経を活性化し、オキシトシン長期投与（12日間）は持続的に過食を抑制し、肥満を改善しました。以上の結果から、「末梢オキシトシン→迷走神経による脳内への情報伝達→摂食抑制」経路はレプチン抵抗性を持つ肥満も有効に改善することが示されました。

Q4. この発見の意義と今後の展望は？

本研究では、「末梢オキシトシン→迷走神経による脳内への情報伝達→摂食抑制」という新規経路を発見しました（図）。オキシトシンによる求心性迷走神経の活性化はレプチン抵抗性状態でも正常に作動し、著明な過食抑制、肥満改善に繋がることを見出しました。本研究は、オキシトシン末梢投与による求心性迷走神経の活性化が摂食を抑制すること、そして、肥満・過食改善の有効な経路となることを示しています。

現在ヒトで臨床試験が行われている「オキシトシン経鼻投与による自閉スペクトラム症および肥満症改善」において、本研究で明らかにした新経路が脳への情報伝達の主要な経路となっている可能性が考えられます。さらに、オキシトシン応答性の求心性迷走神経を賦活化する手段を見出すことが出来れば、肥満症、自閉スペクトラム症の新規治療方法に繋がることが期待されます。



図：「末梢オキシトシン→迷走神経による脳内への情報伝達→摂食抑制」経路の概略図