

令和4年9月21日

“愛情ホルモン” オキシトシンが脂肪を燃やすための脳の神経路を発見 ～情動-自律神経連関のメカニズム解明や新たな肥満治療法の開発に可能性～

東海国立大学機構名古屋大学大学院・医学系研究科・統合生理学分野の福島章紘助教、片岡直也特任講師（名古屋大学高等研究院兼務）、中村和弘教授の研究グループは、脳内でオキシトシンが交感神経系を活性化し、脂肪組織における熱の産生を増加させる神経路をラットで発見しました。

オキシトシンは脳の視床下部の神経細胞で産生される神経ペプチド^{*1}の一種で、出産や授乳、子育てや他個体との関わり合いなどで脳内および血中へ放出されることから、“愛情ホルモン”や“信頼ホルモン”とも呼ばれています。脳内に放出されたオキシトシンは、様々な脳領域の活動に影響を与えて、生物の行動を変化させる作用が知られています。これに加え、脳内のオキシトシンにはエネルギー消費量を上げ、体温を上昇させる作用もあることがこれまでの研究から知られていましたが、この作用が『脳のどこで』『どのような機構で』発揮されているかはわかっていませんでした。

そこで同研究グループは、オキシトシンを産生する神経細胞（オキシトシンニューロン^{*2}）に任意の遺伝子を発現させることができる新規のアデノ随伴ウイルスベクター^{*3}を作製して、ラット視床下部の室傍核という領域のオキシトシンニューロンの軸索^{*4}がどの脳領域に伸びているかを詳細に解析したところ、褐色脂肪組織^{*5}の熱産生を駆動する吻側（ふんそく）延髄縫線核領域（rostral medullary raphe region、以下 rMR と略）という延髄の一部に伸びており、神経伝達することを見出しました。また、軸索の終末から放出されたオキシトシンが rMR に作用して交感神経系を活性化することによって、褐色脂肪組織の熱産生を起こすとともに心拍数を増加させることを、光遺伝学的手法^{*6}を組み合わせた生理学的な実験によって明らかにしました。加えて、寒冷刺激やストレスなどによる日常的な熱産生をオキシトシンが増強している可能性を示しました。

この研究結果は、自律神経機能を調節するオキシトシンニューロンの脳内伝達経路を解明したものであり、今後、社会行動時に引き起こされる情動表出に伴う自律神経反応（体温の上昇や心拍数の増加など）の神経メカニズムの解明に向けた研究への展開が期待されます。また、オキシトシンニューロンの機能不全がプラダー・ウィリー症候群などで見られる肥満の発症原因である可能性が示唆されており、本研究結果が新たな肥満治療法の開発につながる可能性があります。

本研究成果は「Cell Reports」（2022年9月20日付電子版）に掲載されます。

問い合わせ先

<研究内容>

名古屋大学医学部・医学系研究科
統合生理学分野・教授 中村 和弘
TEL : 052-744-2052 FAX : 052-744-2058
E-mail : kazu[at]med.nagoya-u.ac.jp

<JST 事業に関して>

科学技術振興機構
ムーンショット型研究開発事業部 犬飼 孔
TEL : 03-5214-8419 FAX : 03-5214-8427
E-mail : moonshot-info[at]jst.go.jp

<報道対応>

名古屋大学医学部・医学系研究科
総務課総務係
TEL : 052-744-2804 FAX : 052-744-2785
E-mail : iga-sous[at]adm.nagoya-u.ac.jp

科学技術振興機構

広報課

TEL : 03-5214-8404 FAX : 03-5214-8432
E-mail : jstkoho[at]jst.go.jp

ポイント

- 視床下部室傍核のオキシトシンニューロンが、褐色脂肪熱産生を駆動する延髄縫線核領域のニューロン群に神経伝達することが明らかになりました。
- このオキシトシン神経路の活性化が交感神経系の活動を高め、褐色脂肪熱産生を誘導するとともに心拍数を増加させることが明らかになりました。
- 本研究で明らかにされたオキシトシン神経路が、社会行動中に引き起こされる自律神経反応や、熱産生を通じた肥満予防に寄与している可能性が考えられます。

1. 背景

人間を含めた哺乳類は、身体外部（例：気温、外敵との遭遇）および内部（例：栄養状態、感染症）の変化に応じて体温、血圧、心拍数などの生体パラメーターを適切なレベルに保つため、常に臓器・器官の機能を調節しています。この生体の“恒常性（ホメオスタシス）”と呼ばれる性質は、主に脳の視床下部から自律神経系を経て臓器・器官へ至る神経路によって維持・制御されており、本研究グループはこれまで、体温調節機能、特に褐色脂肪組織における熱の産生を調節する交感神経の仕組みを明らかにしてきました。

この生体調節の司令塔とも言える視床下部では多様な神経ペプチドが産生されており、体温調節のほか、本能行動（例：摂食、飲水、睡眠、繁殖）や情動行動（例：攻撃、不安行動）をコントロールすることが知られています。その神経ペプチドの中でもオキシトシンは、出産や授乳、養育行動、社会的行動（他個体との関わり合い）の際に脳内および血中に放出され、鎮痛作用や抗ストレス作用などを示すことから、“愛情ホルモン”や“信頼ホルモン”とも呼ばれ、その効果や作用機序に関する研究が世界中で展開されています。

オキシトシンは、こうした行動を促進する機能に加え、自律神経機能にも影響することが知られており、例えば、オキシトシン受容体欠損マウス（オキシトシンが機能できない遺伝子改変マウス）では、褐色脂肪組織での熱産生量が低下して体温調節がうまくできず、肥満になりやすいという知見が報告されています。また、ヒトの場合では、オキシトシンを産生する神経細胞の数が減少するプラダー・ウィリー症候群の患者が著しい肥満を呈することが知られています。こうした研究結果から、オキシトシンが交感神経を制御する脳内の神経回路に作用し、その調節に影響を与える可能性が考えられていましたが、その作用に関わる脳領域やメカニズムは不明のままでした。

2. 研究成果

そこでまず本研究グループは、ラット脳内のオキシトシンニューロンの機能を調べるにあたり、オキシトシンニューロンだけに細胞膜移行型緑色蛍光タンパク質（palGFP）^{*7}を発現させるアデノ随伴ウイルスベクターを開発しました（図1）。palGFPは細胞の膜構造を標識できるため、標識されたニューロンの軸索を末端まで明瞭に可視化し、観察できるようになるという利点があります。これを利用して本研究グループは、視床下部室傍核と呼ばれる脳領域のオキシトシンニューロンが軸索を伸ばす先の中樞神経領域を探索したところ、rMRにその軸索の終末が分布していることを見出しました。さらに本研究グループは、共焦点顕微鏡を用いて微細構造の解析を行い、オキシトシンニューロンの軸索がrMRの交感神経プレモーターニューロン（褐色脂肪熱産生や心機能を調

節する交感神経を活性化する信号を rMR から脊髄へ送るニューロン群) と密に近接した構造を作っており、シナプス^{*8}を形成している可能性が高いことを示しました(図1の右端の写真)。このことは、rMR に伸びた軸索の終末から放出されるオキシトシンが交感神経プレモーターニューロンに作用して交感神経活動を促進する機能を持つ可能性を示唆します。

次に同研究グループは、オキシトシンが生体の交感神経機能に与える影響を調べるため、麻酔されたラットの褐色脂肪組織の交感神経活動、心拍数、血圧、呼気中 CO₂ 濃度(全身の代謝量の指標)、褐色脂肪組織および体深部の温度を同時に測定しながら、光遺伝学的手法を用いて、視床下部室傍核のオキシトシンニューロンから伸びた rMR の軸索終末だけを刺激すると、熱産生交感神経反応(褐色脂肪組織の交感神経活動と温度の上昇、心拍数の増加、呼気中 CO₂ 濃度の上昇)が誘導されました(図2)。同様の熱産生交感神経反応は、rMR に微量のオキシトシンを注入しても誘導されました。さらに、この交感神経反応は、① オキシトシン受容体阻害薬によって抑制されること、② rMR に入力する他の興奮性神経伝達を遮断した状態(グルタミン酸受容体阻害薬存在下)でも誘導されることから、オキシトシンが交感神経プレモーターニューロンを直接活性化して起こるものであることが明らかになりました。

rMR は視床下部背内側部など様々な脳領域から入力される熱産生シグナルを受け取りながら、熱産生を環境の温度や状態に応じた適切な量に常時調節しています。研究グループは、これらの熱産生シグナルに対するオキシトシンの効果を調べるため、光遺伝学的手法を用いたオキシトシンニューロンの活性化と、グルタミン酸作動性の熱産生シグナル入力を模倣した rMR への NMDA^{*9} の微量注入とを組み合わせた実験を行いました。その結果、NMDA によって誘導される熱産生交感神経反応がオキシトシンニューロンの活性化によって増強されることがわかりました(図3)。このことから、オキシトシン神経系の活動は、それ自身が熱産生を駆動するだけでなく、他の脳領域から rMR へ送られる熱産生シグナルを増強する可能性が示されました(図4)。

3. 今後の展開

今回の本グループの研究により、「rMR を介した交感神経活動の促進」というオキシトシンの新たな作用とその神経伝達経路が明らかになりました。特に、オキシトシンが他の脳領域からの熱産生シグナルを増強することは、様々な環境変化に対する交感神経反応が、養育行動や社会行動などによるオキシトシン神経系の活動レベルの変化によって変わりうることを示唆しており、情動表出に伴う自律神経反応(心拍数や体温の上昇など)の神経メカニズムの研究への展開が期待されます。

また、オキシトシンの継続的な熱産生の惹起や増強作用は全身のエネルギー消費量を長期的に増加させることから、肥満の防止に役立っているものと考えられます。本研究で得られた知見がプラダー・ウィリー症候群の肥満発症機序の解明や、肥満ならびに関連疾患の新たな治療法の開発につながることを期待されます。

AAVによるオキシトシンニューロン選択的な遺伝子導入 (palGFP)



AAV 注入から1週間後のラット視床下部室傍核と rMR

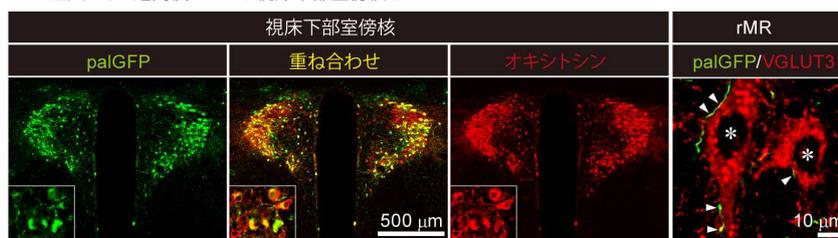


図 1 : アデノ随伴ウイルスベクター (AAV) によるオキシトシンニューロンの標識

左図 : オキシトシンニューロンでのみ palGFP を発現する AAV をラットの視床下部室傍核に注入した。

右写真 : AAV を注入して1週間後の視床下部室傍核 (各左下に拡大写真を示す) と rMR の様子。視床下部室傍核のオキシトシンは免疫染色法を用いて赤色標識した。palGFP を発現するニューロン (緑色) のほとんどがオキシトシン (赤色) を含有していた (重なると黄色)。rMR では交感神経プレモーターニューロンのマーカー分子である VGLUT3 を免疫染色法により赤色標識した (* 印は神経細胞体の核を示す)。palGFP を発現するオキシトシンニューロンの軸索 (緑色) が VGLUT3 陽性ニューロンと密に近接した構造を作っていた (白矢頭)。

AAV による遺伝子導入 (palGFP + ChIEF)

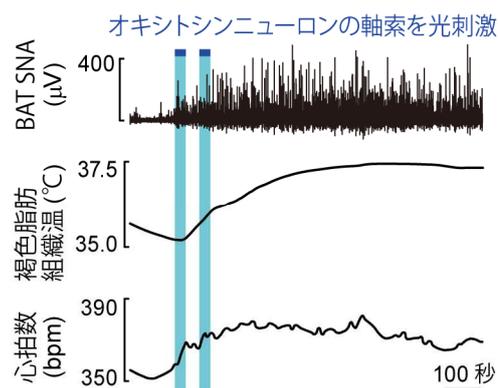
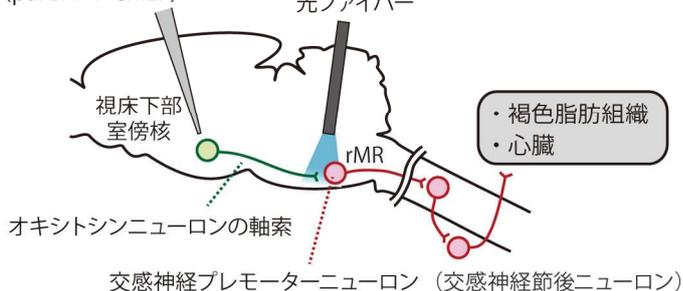


図 2 : rMR に分布するオキシトシンニューロン軸索の活性化による褐色脂肪熱産生

視床下部室傍核のオキシトシンニューロンに興奮性オプシン (ChIEF) を発現させた後、rMR に刺入した光ファイバーから青色光を照射すると (右グラフ青色部)、褐色脂肪組織交感神経活動 (BAT SNA) や褐色脂肪組織温の上昇、心拍数の増加が誘導された。

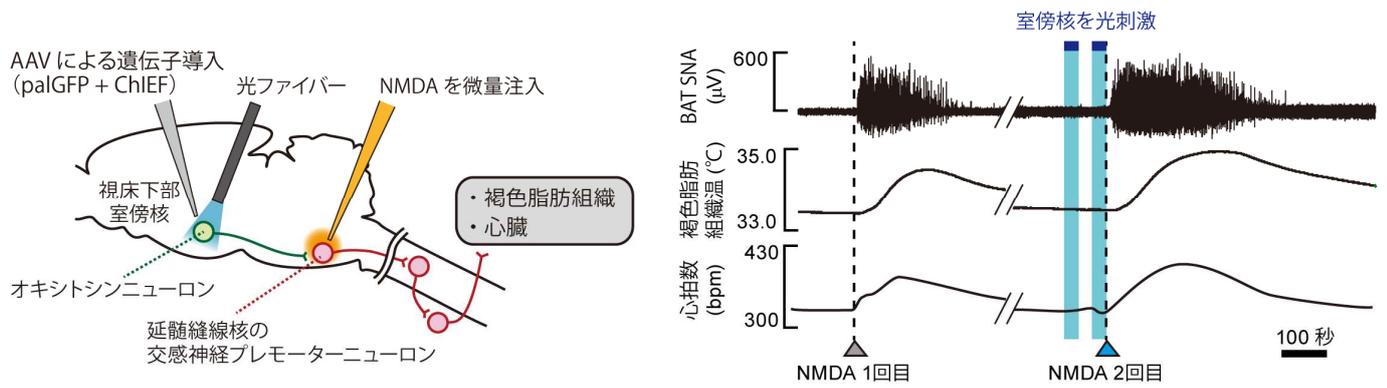


図3：オキシトシンニューロンの活性化による褐色脂肪熱産生の増強

視床下部室傍核のオキシトシンニューロンに興奮性オプシン（ChIEF）を発現させて光照射すると（右グラフ青色部）、rMR への NMDA 微量注入によって誘導される交感神経反応が増大した。右グラフ上段（BAT SNA）は褐色脂肪組織交感神経の活動を表す。

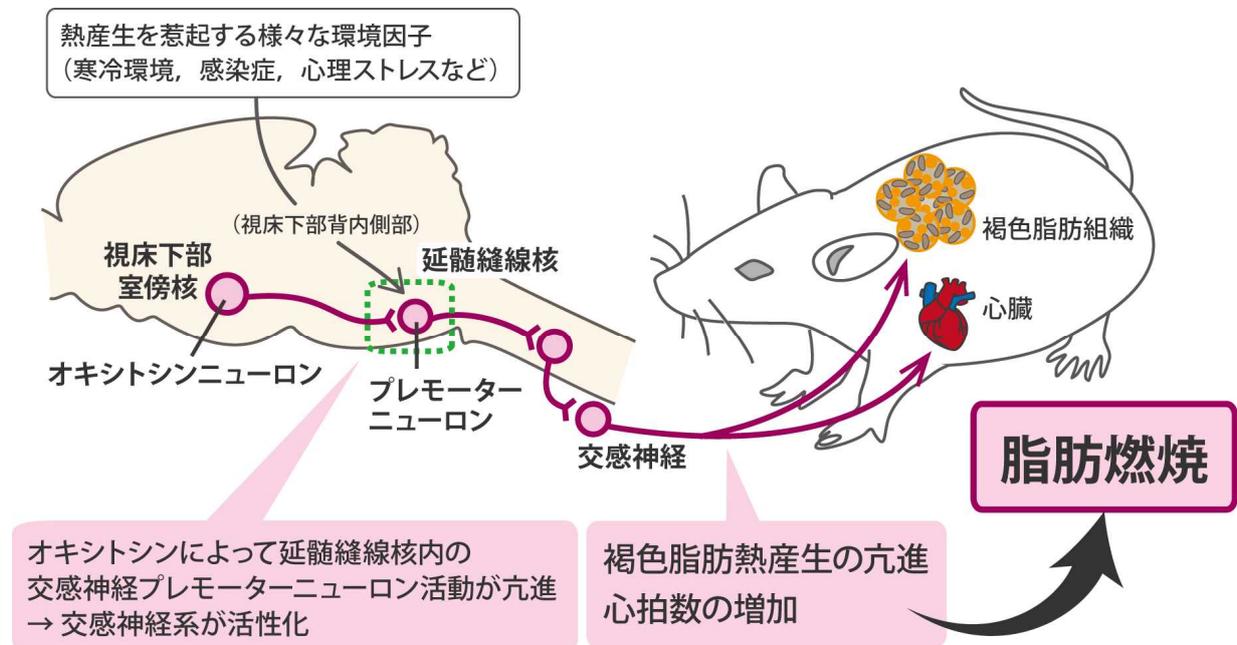


図4：オキシトシンニューロンによる交感神経活性化と熱産生シグナルの増幅

視床下部室傍核のオキシトシンニューロンが活動すると、延髄縫線核へ伸びた軸索終末から放出されるオキシトシンが交感神経プレモーターニューロンを興奮させる。その結果、褐色脂肪組織や心臓に作用する交感神経が活性化し、熱産生の惹起や心拍数の増加が起きる（紅色の経路）。延髄縫線核は視床下部背内側部などからも熱産生シグナルを受け取っており、オキシトシンによる交感神経プレモーターニューロン活性化作用は、これらの熱産生シグナルを増強している可能性が考えられる。

4. 用語説明

* 1 神経ペプチド

神経細胞で産生され、伝達物質として働くペプチド（アミノ酸がつながった鎖）。オキシトシンは9つのアミノ酸が連なってできている。

* 2 ニューロン

神経細胞のこと。神経単位とも呼ばれる。一般的にニューロンは、他の神経細胞から受け取った情報を軸索（下記* 4）という情報伝播に特化した細長い突起構造を通じて次の神経細胞へ情報を送る。ここではオキシトシンを産生する神経細胞をオキシトシンニューロンと呼んでいる。

* 3 アデノ随伴ウイルスベクター

標的細胞に目的の遺伝子を導入するベクター（運び屋）として組み換え型アデノ随伴ウイルスを利用したもの。アデノ随伴ウイルスに病原性がないため安全性が高く、近年、ヒトの遺伝子治療にも利用されている。

* 4 軸索

ニューロンの細胞体から伸びる細長い突起構造。活動電位（神経の電気信号）を伝導することに特化した神経線維であり、人間の場合、長いものでは1メートルにもおよぶ（細胞体の大きさは数十マイクロメートル程度）。軸索は脳内を通過しながら、シナプス（下記* 8）と呼ばれる情報伝達に特化した微小構造を介して他のニューロンへ情報を伝達する。

* 5 褐色脂肪組織

脂肪細胞は大きく褐色脂肪細胞と白色脂肪細胞に分けられる。白色脂肪細胞は脂肪を蓄える役割を持つのに対し、褐色脂肪細胞は脂肪を蓄えるだけでなく、分解して、そのエネルギーを熱に変える役割を持つ。食物から摂取した過剰のエネルギーを燃焼させ、肥満を防ぐ機能がある。褐色脂肪組織の熱産生は交感神経による調節を受けており、交感神経線維から放出されたノルアドレナリンが褐色脂肪細胞の受容体に結合すると、褐色脂肪細胞内のミトコンドリアで熱が作られる。作られた熱は血流に乗って全身へと運ばれていく。

* 6 光遺伝学的手法

標的細胞に、特定の波長域の光に反応して開閉するイオンチャネルを発現させ、光を使って細胞の活動を人為的に操作する手法。今回の研究では ChIEF と呼ばれる光感受性イオンチャネル（興奮性オプシン）をオキシトシンニューロンに発現させた後、脳内に挿入した光ファイバーを通じて青色光を照射し、オキシトシンニューロンを活性化した。

* 7 細胞膜移行型緑色蛍光タンパク質（palGFP）

青色光（波長 488 nm 周辺）を吸収して緑色蛍光（波長 510 nm 周辺）を発する緑色蛍光タンパク質（GFP）に細胞膜移行シグナルを付加したタンパク質。通常、GFP は細胞質中に存在するが、palGFP は細胞膜移行シグナルの作用によって細胞膜に集積するため、細胞の輪郭をより明瞭に標識することができる。

* 8 シナプス

神経細胞間で情報伝達を行うことに特化した近接構造。放出される伝達物質の種類によって、興奮性シナプスと抑制性シナプスに大別される。興奮性シナプスでは主にグルタミン酸が伝達物質として放出され、その受け手側の神経細胞にはグルタミン酸を受容する受容体が発現している。

* 9 NMDA (N-メチル-D-アスパラギン酸)

グルタミン酸受容体の一種である NMDA 受容体を活性化するアゴニスト (作動薬)。NMDA を注入すると、グルタミン酸の作用と同様に注入部位近傍のニューロンが活性化される。

5. 謝辞

本研究は、国立研究開発法人科学技術振興機構 (JST) (ムーンショット型研究開発事業、さきがけ)、日本学術振興会科学研究費助成事業 (新学術領域「温度生物学」、新学術領域「共感性」、若手研究 (A、B)、基盤研究 (B、C))、内閣府最先端・次世代研究開発支援プログラム、国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) (老化メカニズムの解明・制御プロジェクト、脳とこころの研究推進プログラム (領域横断的かつ萌芽的脳研究プロジェクト))、武田科学振興財団、中島記念国際交流財団、上原記念生命科学財団、小野医学研究財団、ブレインサイエンス振興財団、木下記念事業団、興和生命科学振興財団及び加藤記念バイオサイエンス振興財団の支援を受けて行われました。

6. ムーンショット型研究開発事業について

研究開発プログラム：ムーンショット目標 2 「2050 年までに、超早期に疾患の予測・予防をすることができる社会を実現」

(プログラムディレクター：祖父江 元 愛知医科大学 理事長・学長)

研究開発プロジェクト名：「恒常性の理解と制御による糖尿病および併発疾患の克服」

(プロジェクトマネージャー：片桐 秀樹 東北大学 大学院医学系研究科 教授)

研究開発課題名：「中枢における情動-自律神経連関の神経回路解明とその制御法の開発」

(課題推進者：中村 和弘 名古屋大学 大学院医学系研究科 教授)

研究開発期間：令和 2 年 1 2 月～令和 7 年 1 1 月

研究開発プログラムでは、超早期疾患予測・予防を実現するため、観察・操作・計測・解析・データベース化など様々な研究開発を推進し、これらを統合して臓器間ネットワークの包括的な解明を進めていきます。

研究開発プロジェクトでは、AI・数理モデル解析などを活用して、代謝・循環の調節に重要である自律神経を介した臓器間ネットワークの機序を包括的に解明し、その制御手法を開発し、未病期段階の状態をより精密に検出します。それにより、2050 年には、糖尿病および併発疾患の発症を未然に防ぐ社会の実現を目指します。

- ・プロジェクトマネージャーのコメント：本ムーンショット型研究開発プロジェクトでは、糖尿病を未病のうちに見出し、それに対する予防治療を進める社会の実現を目指しています。そのなかで、肥満は糖尿病につながる段階として非常に重要な位置を占めます。今回の研究成果は、肥満を防ぐ褐色脂肪の熱産生機序において、その中枢神経系におけるオキシトシンニューロンの経路を明らかにしたものです。このことは、肥満・糖尿病の発症機序を解明するとともに、肥満症に対する新規治療・予防法の開発にもつながるものであり、まさに、本ムーンショット型研究開発プロジェクトの方向性に合致した成果と考えます。

7. 発表雑誌

掲雑誌名：Cell Reports

論文タイトル：An oxytocinergic neural pathway that stimulates thermogenic and cardiac sympathetic outflow

著者・所属：

Akihiro Fukushima¹, Naoya Kataoka^{1,2}, and Kazuhiro Nakamura¹

¹Department of Integrative Physiology, Nagoya University Graduate School of Medicine (名古屋大学大学院医学系研究科・統合生理学)

²Nagoya University Institute for Advanced Research (名古屋大学・高等研究院)

DOI : 10.1016/j.celrep.2022.111380