

“オキシトシン”の多彩な生理作用

産業医科大学医学部 第1生理学 教授 上田 陽一

はじめに

下垂体後葉ホルモンの一つである Oxytocin (オキシトシン) は、アミノ酸残基 9個からなり、1,6番目にシステイン (Cys) をもつためジスルフィド (S-S) 結合により環状構造をとり、7~9番目のアミノ酸が側鎖を形成する。この化学構造を明らかにしてペプチドホルモンとして初めて生合成に成功した功績^{1,2)}により Vincent du Vigneaud らに 1955年ノーベル化学賞が授与された。

オキシトシンは、もう一つの下垂体後葉ホルモンである Vasopressin (バゾプレッシン、抗利尿ホルモン) と同様に、主に視床下部の視索上核および室傍核に局在する大細胞性神経分泌ニューロンの細胞体で産生され、小胞体に分泌顆粒としてパッケージされた後に下垂体後葉に投射した軸索終末までプロセッシングを受けながら運ばれ、活動電位依存性に循環血中に開口放出される³⁾。通常、オキシトシンとバゾプレッシンは異なった神経分泌ニューロンで産生される。視床下部-下垂体後葉系と呼ばれるこのシステムは、“ニューロンがホルモンを分泌する”という驚きを与えた神経内分泌系の典型モデルである。

オキシトシンの生理作用は、その命名がギリシャ語 okytokos (早い (okys) 出産 (tokos)) に由来するように、子宮筋の収縮作用による分娩の促進および出産後の授乳時の射乳反射を惹起することが 20世紀初頭には知られていた⁴⁾。

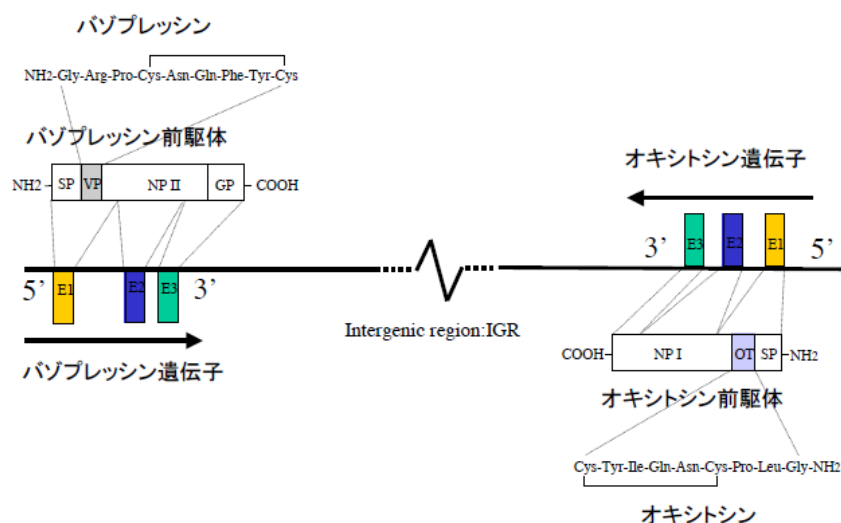


図1 オキシトシン遺伝子とバゾプレッシン遺伝子の構造

分子生物学的手法が急速に発展した 1980 年代にオキシトシン遺伝子およびバゾプレッシン遺伝子がクローニングされた⁵⁾。オキシトシン遺伝子はヒト第 20 番染色体 (20p13、マウスでは第 2 染色体) 上にバゾプレッシン遺伝子と向かい合わせで存在し、どちらも 3つのエクソンと 2つのイントロンからなる (図 1)⁶⁾。オキシトシン受容体遺伝子のクローニングは、1990 年代に木村ら (大阪大学) によって成遂げられた⁷⁾。オキシトシン受容体は 7 回膜貫通型 G タンパク共役型受容体であり、 $G\alpha_q/11$ と G_i に共役している。

西森ら (東北大学) によりオキシトシンおよびオキシトシン受容体ノックアウトマウス^{8,9)} が作出され、オキシトシンは分娩には必ずしも必要なく射乳には必須のホルモンであることや不安行動や社会性行動に関与すること、ストレス緩和作用があることなど、個体でのオキシトシン-オキシトシン受容体の生理機能の解明が飛躍的に進んだ。

“オキシトシン” をインターネット上で検索すると“恋愛ホルモン”、“愛情ホルモン”、“癒しホルモン”などの名称が多数ヒットする。オキシトシンを経鼻的に投与すると人への信頼感が増すとの Nature 誌への報告¹⁰⁾ を契機として、オキシトシンが人間関係に深く関わっていることが注目された。現在、オキシトシンが男女間、夫婦間、父母子間の絆形成に非常に重要なホルモンであると認識されている¹¹⁾。臨床において、特に自閉症との関連が盛んに研究されており、精神・神経疾患へのトランスレーショナルメディシン・治療薬としての期待が高まっている^{12,13)}。

本稿では、最近明らかとなったオキシトシンの新たな生理作用とその作用機序について概説し、遺伝子改変技術を用いてオキシトシンに蛍光タンパクを標識することにより可視化したトランスジェニック動物¹⁴⁾ を用いた私たちの研究を紹介したい。

1. 中枢神経系におけるオキシトシンの役割

オキシトシンの中枢性作用は、必ずしもシナプスを介した神経回路によるものだけではない。視索上核および室傍核に局在する大細胞性神経分泌ニューロンの細胞体および樹状突起からオキシトシンを含有した小胞の開口放出によって、脳内に分泌されてホルモンのように脳全体に作用する¹⁵⁾。オキシトシン受容体を有するニューロンの神経核は脳内に広く分布することから、その作用も広範であることが容易に想像される。

神経分泌ニューロンの細胞体および樹状突起からのオキシトシンの放出機構は、必ずしも活動電位依存的ではなく、細胞内カルシウム濃度が十分に増加して小胞が細胞膜近くに移動していることが必要である¹⁶⁾。この放出機構の障害 (例えば、

*cd38*の欠損マウス¹⁷⁾では、子育て行動の異常が見られる。

そこで、オキシトシンを何らかの方法で脳内に到達するように投与すれば、例えば自閉症の症状が改善するのではないかと、この発想によりオキシトシンの経鼻投与が試みられている¹²⁾。なお、経鼻投与されたオキシトシンが脳内に到達するかどうかは未だ議論のあるところである¹⁸⁾。

私たちは、オキシトシンの動態を可視化して観察するためにオキシトシン遺伝子に単量体赤色蛍光タンパク1 (monomeric red fluorescent protein 1 : mRFP1) 遺伝子を挿入した融合遺伝子を用いてトランスジェニック動物 (ラット) を作出した¹⁴⁾。バゾプレッシンについても同様に改変緑色蛍光タンパク (enhanced green fluorescent protein : eGFP) を用いたトランスジェニックラットを作出した¹⁹⁾。

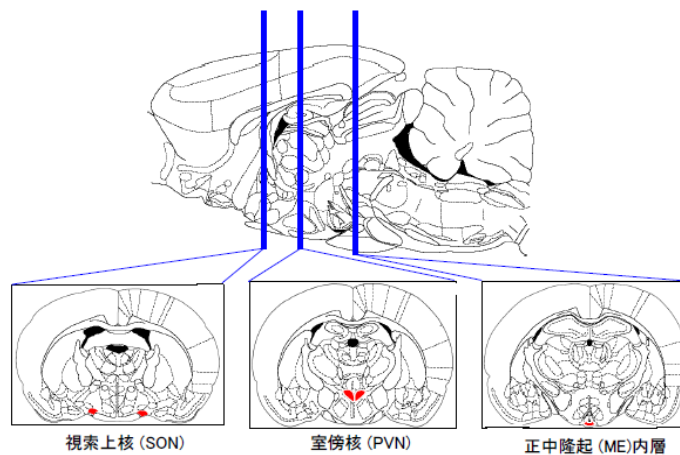


図2 オキシトシンのラット中枢内存在部位

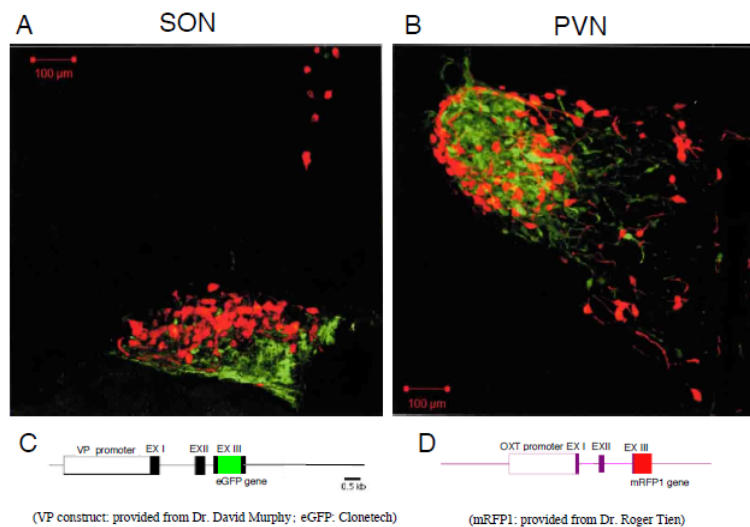


図3 バゾプレッシンニューロン(緑色)とオキシトシンニューロン(赤色)の局在

オキシトシン-mRFP1 トランスジェニックラットとバゾプレッシン-eGFP トランスジェニックラットを交配することにより得られたダブルトランスジェニックラットでは、オキシトシンとバゾプレッシンの局在をそれぞれ緑色蛍光および赤色蛍光により可視化することができた(図2、3)¹⁴⁾。

オキシトシン-mRFP1 トランスジェニックラットでは、視索上核および室傍核に局在する大細胞性神経分泌ニューロンと下垂体後葉に投射する軸索終末(視床下部-下垂体後葉系)だけでなく、室傍核背側部に局在する小細胞性神経分泌ニューロンから延髄・脊髄へ下行する軸索終末を mRFP1 赤色蛍光により可視化することができた²⁰⁾。前者はオキシトシンを循環血中に分泌し、後者は延髄・脊髄へ投射した部位で形成したシナプスにおいてオキシトシンが神経伝達物質・修飾物質として作用することが考えられる。後者の生理機能として、延髄・脊髄にその起始核がある自律神経節前ニューロンへ投射するプレ自律性ニューロンとして自律神経系に影響を与え、脊髄後角においては痛覚伝達を修飾していると考えられる。現在、私たちは急性・慢性疼痛モデル動物を用いてオキシトシンの動態と疼痛刺激に対するオキシトシンの作用について検討している。

視床下部から延髄孤束核へのオキシトシン性下行系が新規摂食抑制ペプチドのネスファチン-1の摂食抑制作用を仲介し、レプチン系とは独立していること²¹⁾、消化管運動・胃酸分泌・心血管反応などの自律神経機能に関与していることが報告されている。また、最近、アルコール依存に関わる神経系にオキシトシンが関与していることが報告され²²⁾、アルコール摂取抑制もしくはアルコール摂取による種々の症状を改善する可能性があり、興味深い。

2. 末梢組織におけるオキシトシンの役割

オキシトシンは、女性のみならず男性においても血中に同程度の濃度で存在する。女性特有の分娩や射乳以外のオキシトシンの生理作用についてはあまり知られていない。基本的には、生殖行動と関係があるだろうと推定され、性行動、射精、精子の輸送などに関与していることが報告されている²³⁾。また、オキシトシンは腎臓に作用してナトリウム利尿を生じることも報告されている。

最近、オキシトシンが骨形成に関与しており骨粗鬆症を改善すること^{24,25)}、マウス骨格筋の加齢による再生能力の低下がオキシトシンの投与により回復すること²⁶⁾が報告されて話題となった。消化管における生理作用も明らかとなり、腸管炎症の治療薬の可能性²⁷⁾も論じられている。また、オキシトシンが味蕾細胞に作用して甘味感受性を修飾すること²⁸⁾、など多彩なオキシトシンの末梢作用が明らかになりつつある。

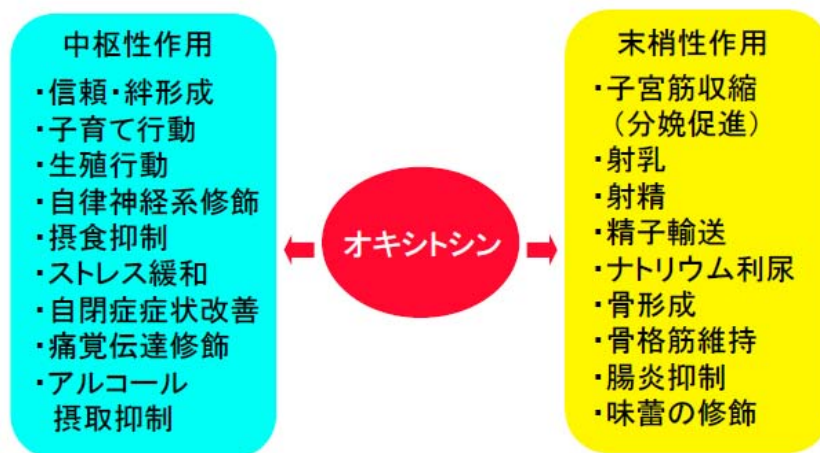


図4 オキシトシンの中枢性・末梢性作用

おわりに

オキシトシンはバズプレッシンとともに古くから知られた下垂体後葉ホルモンの一つであるが、その生理作用が従来知られていた分娩促進・射乳反射に関与しているということに留まらず、中枢性作用、末梢性作用ともに非常に多彩であることが近年明らかになってきた（図4）。

オキシトシンは、私たちが生存する上で極めて重要な生殖活動、社会性行動に関与していることを始め、骨・筋系、消化管、味蕾などに思いがけない生理作用を有していることが明らかになりつつある。現在、“いまオキシトシンがおもしろい”という状況を迎えている。

【引用文献】

- 1) du Vigneaud V et al. The sequence of amino acids in oxytocin, with a proposal for the structure of oxytocin. *J Biol Chem* 205:949-957, 1953
- 2) du Vigneaud V et al. The synthesis of oxytocin. *J Am Chem Soc* 76:3115-3121, 1954
- 3) Brownstein MJ et al. Synthesis, transport, and release of posterior pituitary hormones. *Science* 207:373-378, 1980
- 4) Dale HH. On some physiological actions of ergot. *J Physiol (Lond)* 34:163-206, 1906
- 5) Ivell R, Richter D. Structure and comparison of the oxytocin and vasopressin genes from rat. *Proc Natl Acad Sci USA* 81:2006-2010, 1984
- 6) Young WS 3rd et al. Transgenesis and the study of expression, cellular targeting and function of oxytocin, vasopressin and their receptors. *Neuroendocrinology* 78:185-203, 2003
- 7) Kimura T et al. Structure and expression of a human oxytocin receptor. *Nature* 356:526-529, 1992
- 8) Nishimori K et al. Oxytocin is required for nursing but is not essential for parturition or reproductive behavior. *Proc Natl Acad Sci USA* 93:11699-11704, 1996
- 9) Takayanagi Y et al. Pervasive social deficits, but normal parturition, in oxytocin receptor-deficient mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 102:16096-16101, 2005
- 10) Kosfeld M et al. Oxytocin increases trust in humans. *Nature* 435:673-676, 2005
- 11) Rilling JK, Young LJ. The biology of mammalian parenting and its effect on offspring social development. *Science* 345:771-776, 2014
- 12) Young LJ, Barrett CE. Neuroscience. Can oxytocin treat autism? *Science* 347:825-826, 2015
- 13) Meyer-Lindenberg A et al. Oxytocin and vasopressin in the human brain: social neuropeptides for translational medicine. *Nat Rev Neurosci* 12:524-538, 2011
- 14) Katoh A et al. Highly visible expression of an oxytocin-monomeric red fluorescent protein 1 fusion gene in the hypothalamus and posterior pituitary of transgenic rats. *Endocrinology* 152:2768-2774, 2011
- 15) Ludwig M, Pittman QJ. Talking back: dendritic neurotransmitter release. *Trend Neurosci* 26:255-261, 2003
- 16) Ludwig M et al. Dendritic peptide release and peptide-dependent behaviours. *Nat Rev Neurosci* 7:126-136, 2006

- 17) Jin D et al. CD38 is critical for social behaviour by regulating oxytocin secretion. *Nature* 446:41-45, 2007
- 18) Ludwig M et al. Intranasal application of vasopressin fails to elicit changes in brain immediate early gene expression, neural activity and behavioural performance of rats. *J Neuroendocrinol* 25:655-667, 2013
- 19) Ueta Y et al. Transgenic expression of enhanced green fluorescent protein enables direct visualization for physiological studies of vasopressin neurons and isolated nerve terminals of the rat. *Endocrinology* 146:406-413, 2005
- 20) Matsuura T et al. Fluorescent visualization of oxytocin in the hypothalamo-neurohypophysial/-spinal pathways after chronic inflammation and in oxytocin-monomeric red fluorescent protein 1 transgenic rats. *J Neuroendocrinol* 27:636-646, 2015
- 21) Maejima Y et al. Nesfatin-1-regulated oxytocinergic signaling in the paraventricular nucleus causes anorexia through a leptin-independent melanocortin pathway. *Cell Metab* 10:355-365, 2009
- 22) Bowen MT et al. Oxytocin prevents ethanol actions at δ subunit-containing GABA_A receptors and attenuates ethanol-induced motor impairment in rats. *Proc Natl Acad Sci USA* 112:3104-3109, 2015
- 23) Veening JG et al. The role of oxytocin in male and female reproductive behavior. *Eur J Pharmacol* 753:209-228, 2015
- 24) Tamma R et al. Oxytocin is an anabolic bone hormone. *Proc Natl Acad Sci USA* 106:7149-7154, 2009
- 25) Colaianni G et al. The oxytocin-bone axis. *J Neuroendocrinol* 26:53-57, 2014
- 26) Elabd C et al. Oxytocin is an age-specific circulating hormone that is necessary for muscle maintenance and regeneration. *Nat Commun* 5:4082, 2014
- 27) de Araujo AD et al. Selenoether oxytocin analogues have analgesic properties in a mouse model of chronic abdominal pain. *Nat Commun* 5:3165, 2014
- 28) Sinclair MS et al. Oxytocin decreases sweet taste sensitivity in mice. *Physiol Behav* 141:103-1010, 2014