



薬剤として血中投与したオキシトシンは、
血液脳関門をほとんど通過できないのに、なぜ脳内投与と同様の効果を発揮するのか？

肥満・自閉症・糖尿病改善の作用経路の解明

末梢投与オキシトシンは内臓感覚神経を介して中枢オキシトシン神経細胞を活性化し摂食を抑制する

脳内で摂食行動、社会行動、糖代謝、生殖を制御する神経ペプチドのオキシトシンは、血中投与しても脳へほとんど到達できないことがわかっています。しかし、実際には、皮下注射や点鼻投与でも、過食・肥満・自閉症・糖尿病の改善効果を発揮するため、その作用経路解明が待たれていました。

今回、関西電力医学研究所統合生理学センター長の矢田俊彦、及び京都府立大学生命環境学部教授の岩崎有作らのチームは、

- ① 末梢(腹腔内)投与オキシトシンが中枢オキシトシン神経を活性化することを発見、
- ② 末梢-中枢オキシトシン連関には、内臓感覚神経の 1 種である求心性迷走神経を介した神経伝達が必須であることを発見、
- ③ 本経路の活性化が摂食抑制と連関することを解明しました。

本研究は、末梢オキシトシン投与を用いた治療の作用機序を明らかとし、さらに、脳内のオキシトシン神経を活性化させる手法として「求心性迷走神経の活性化」が有効であることを示しました。

今後、脳機能改善の新規治療法開発や創薬への応用が期待されます。

【本発表資料のお問い合わせ先】

関西電力医学研究所 統合生理学研究センター センター長 矢田 俊彦(やだ としひこ)

Tel: 078-303-0609 Fax:078-304-6057 E-mail: toshihiko.yada@kepmri.org

京都府立大学 生命環境学部農学生命科学科 教授 岩崎 有作(いわさき ゆうさく)

Tel & Fax: 075-703-5620 E-mail: ysk-iwasaki@kpu.ac.jp

【本リリースの発信元】

関西電力医学研究所事務センター 関西電力病院庶務課 濱田 眞一(はまだ しんいち)

〒553-0003 大阪市福島区福島 2-1-7 Tel: 050-7102-7641 E-mail: hamada_s@k-medicalnet.co.jp

京都府立大学 企画課 溝前 元嗣(みぞまえ もとつぐ)

〒606-8522 京都市左京区下鴨半木町 1-5 Tel: 075-703-5212 E-mail: mmizomae@kpu.ac.jp

末梢投与オキシトシンは内臓感覚神経を介して中枢オキシトシン神経細胞を活性化し 摂食を抑制する：肥満・自閉症・糖尿病改善の作用経路の解明

脳視床下部で産生される神経ペプチドのオキシトシンは、摂食行動、社会行動、糖代謝、生殖を制御しています。末梢から（皮下、腹腔内、点鼻）投与したオキシトシンも同様の作用を示し、過食・肥満・自閉症・糖尿病の改善効果を発揮します。しかし、オキシトシンの末梢から脳への移行は乏しく、末梢投与したオキシトシンが脳のオキシトシンと同様の作用を表す仕組み、末梢投与オキシトシンの作用経路は不明であり、解明が待たれていました。

今回、関西電力医学研究所統合生理学センター長の矢田俊彦ら、京都府立大学生命環境学部教授の岩崎有作らのチームは、末梢（腹腔内）投与オキシトシンが中枢オキシトシン神経を活性化することを発見しました。この末梢—中枢オキシトシン連関には、内臓感覚神経の 1 種である求心性迷走神経を介した神経伝達が必要であることを発見しました。さらに、本経路の活性化が摂食抑制と連関することを解明しました。

本研究は、末梢オキシトシン投与を用いた治療の作用機序を明らかとし、さらに、脳内のオキシトシン神経を活性化させる手法として「求心性迷走神経の活性化」が有効であることを示しました。脳機能改善の新規治療法開発や創薬への応用が期待されます。

論文名 Relay of peripheral oxytocin to central oxytocin neurons via vagal afferents for regulating feeding. （日本語：末梢オキシトシンは求心性迷走神経を介して中枢オキシトシン神経に作用し、摂食を調節する） Yusaku Iwasaki, Parmila Kumari, Lei Wang, Shizu Hidema, Katsuhiko Nishimori, and Toshihiko Yada

雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications, *in press*

研究成果の概要

脳の視床下部で合成されるオキシトシン (Oxt) は、①脳の様々な領域へ神経伝達物質として作用する、もしくは、②脳下垂体へ運搬され、血中へと放出され、下垂体ホルモンとして機能します。一方、薬剤として血中へ投与した Oxt は、血液脳関門と呼ばれる脳のバリア構造をほとんど通過することができず、脳内へ移行できません。しかしながら、末梢へ投与した Oxt は、脳内へ投与した Oxt と同様の作用（摂食抑制、肥満・糖尿病改善、社会性向上など）を発揮します。この末梢 Oxt 作用の作用機序は不明でした。

我々は、マウスへ Oxt を腹腔内投与すると、視床下部の Oxt 産生神経 (Oxt ニューロン) を活性化することを発見しました (図 1、図 2A)。Oxt を正常もしくは肥満・糖尿病を呈したマウスに腹腔内投与すると摂食抑制もしくは過食の改善が誘導されます。しかし、Oxt を産生できない遺伝子改変マウスに Oxt を腹腔内投与しても、摂食量に変化がみられませんでした (図 2B)。従って、末梢に投与した Oxt は視床下部の Oxt ニューロンを活性化して摂食量を抑制していることが示されました。さらに、内臓感覚神経である求心性迷走神経を切断すると、末梢 Oxt 投与によって誘導される視床下部 Oxt ニューロンの活性化、及び摂食抑制作用は完全に消失しました。このことから、末梢 Oxt は内臓感覚神経に作用し、神経情報として脳に伝達さ

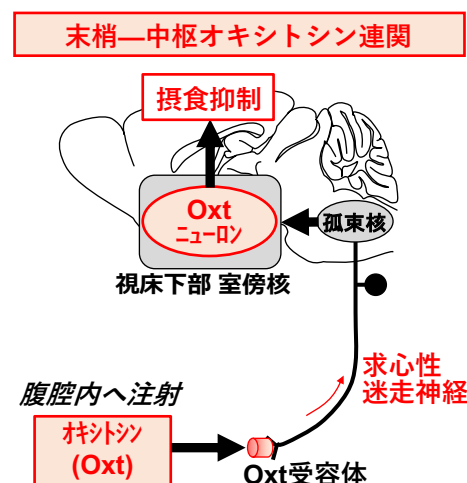


図1 本研究の概要
「末梢—中枢オキシトシン連関」による摂食調節

れ、視床下部 Oxt ニューロンを活性化し、摂食量を抑制することが明らかとなりました(図 1)。

Oxt の末梢投与によって様々な脳機能関連疾患(過食・肥満・糖尿病、自閉症)が改善されることから、投与した Oxt が脳へ直接作用していると推察されていましたが、科学的根拠は脆弱でした。本研究は、末梢 Oxt が求心性迷走神経を介して中枢 Oxt ニューロンを活性化する「末梢-中枢 Oxt 連関」を解明しました。本経路が摂食抑制に繋がることも明らかにし、他の脳機能にも関連していることが示唆されます。本経路の解明は、末梢 Oxt による中枢神経疾患の治療の基盤となり、今後、基礎・臨床研究が益々盛んになることが期待されます。さらに、Oxt ニューロン活性化や脳機能介入のための作用標的として求心性迷走神経が有効であることが明らかになったことから、求心性迷走神経に作用する薬剤や食品の開発研究及びその治療応用が期待されます。

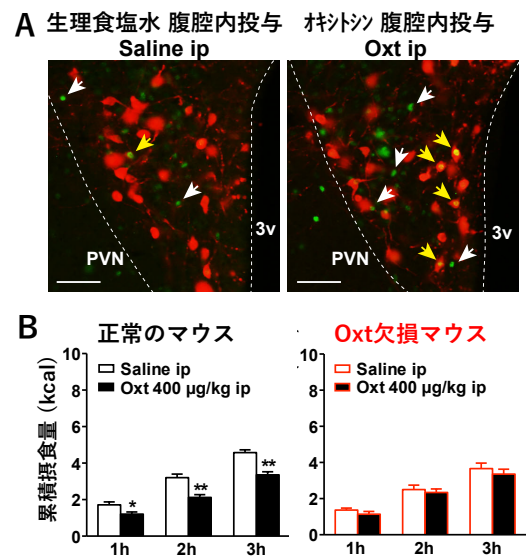


図2 【A】 腹腔内にオキシトシン (Oxt) を投与すると神経活性化マーカー c-Fos (緑) が視床下部Oxt産生神経 (赤) に発現する (黄色)。 【B】 正常マウスへのOxt注射は摂食量を抑制する。一方、Oxtを体内で合成できないOxt欠損マウスにOxtを注射しても摂食量に変化は無い。

本研究成果は、米国学術雑誌「Biochemical and Biophysical Research Communications」に掲載予定、2019年9月16日に Articles in press として Abstract(要旨)がオンラインで掲載されました。