

絆ホルモン・オキシトシンの新規作用を解明

【概要】

健康科学大学・健康科学部・理学療法学科の講師・田中将志は、国立病院機構・京都医療センター臨床研究センター・浅原哲子研究部長を中心とする研究チームと共同で、マウスの脳における免疫担当細胞・ミクログリアを用い、絆ホルモンとも呼ばれる内分泌ホルモン・オキシトシンの新しい作用機序の解明に取り組みました。その結果、オキシトシンは、活性化ミクログリアにおいて、 $eIF-2\alpha-ATF4$ という経路を抑制することで、神経や血管を傷つける炎症物質の産生を抑制することを、世界で初めて明らかにしました。

この成果は、オキシトシンによる新しい脳保護作用の可能性を示すもので、脳内炎症が病態に関わる自閉症や認知症に対し、効果的予防法や新規治療戦略を構築する上で大きく貢献できると期待されます。本研究論文は、スイスの専門誌 *Cells* 誌のオンライン版に掲載されました（日本時間 2019 年 5 月 31 日）。

【研究内容】

ヒトのコミュニケーションにおいて、脳の中では様々な活動が起こっています。その一つが人と人との絆に関わる絆ホルモンと呼ばれる内分泌ホルモン・オキシトシンの作用です。オキシトシンは、母性、社交性や愛情関係などの社会性に関わる脳内物質で、親しいヒトとの共感やスキンシップなどにより脳の中で増えることが分かっています。一方、親しいヒトとの別離などによって、脳の中で減少することも報告されています（図 1）。最近、オキシトシンを点鼻投与することで自閉症の改善に繋がる可能性があるとして、その作用・効果が注目されています。



図1. オキシトシン

我々の共同研究チームは、自閉症に脳内炎症が関わることに注目しました。脳の中で炎症性物質が作られると、神経や血管が傷ついてしまいますが、炎症性物質を産生する重要な細胞はミクログリアです。脳の中の免疫細胞であるミクログリアは、通常は老廃物やアミロイドβなどを除去し、脳内環境の維持に関わっています。しかしながら、生活習慣病などのストレスや加齢などによってミクログリアが活性化すると、炎症性物質を産生すると考えられています（図2）。そこで、オキシトシンは活性化ミクログリアに対し、炎症を抑制する可能性があるのではないかと考え、詳細な分子メカニズムを検討しました。

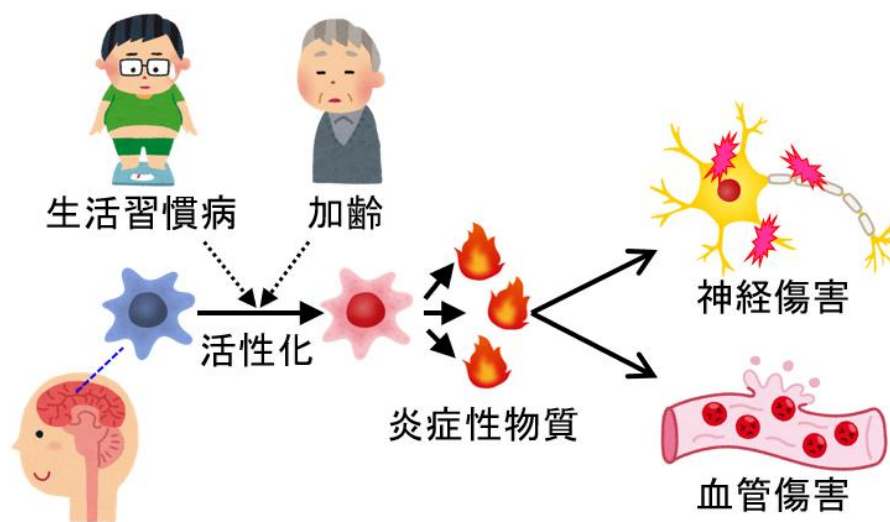


図2. ミクログリア活性化に伴う細胞傷害

すると、活性化したミクログリアにおける新しい炎症誘発経路として、細胞のストレス応答に関わる $eIF-2\alpha-ATF4$ 経路が炎症性物質の産生に関与することを初めて見出しました。さらに、我々共同研究チームは、オキシトシンがその新たな炎症誘発経路・ $eIF-2\alpha-ATF4$ を抑制することで、活性化ミクログリアの炎症応答を抑制することを、世界に先駆け明らかにしました（図3）。

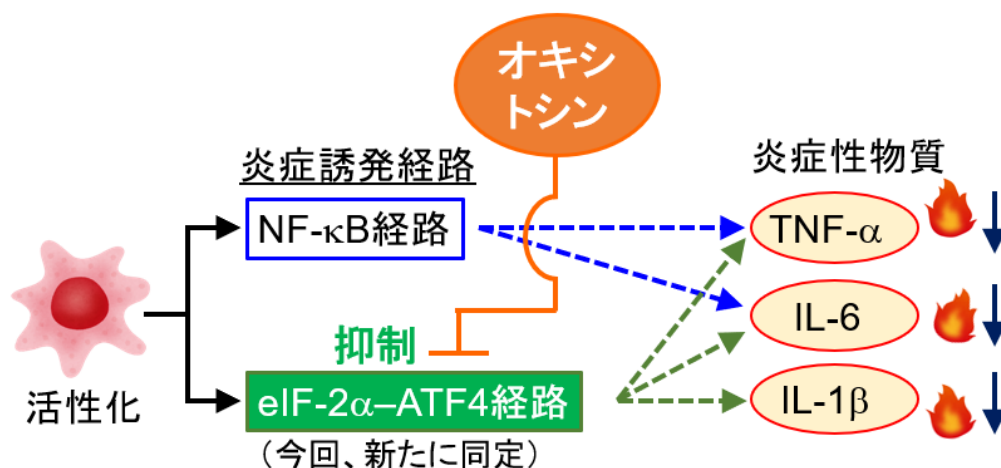


図3. オキシトシンによる新規炎症抑制作用

今回の研究成果は、自閉症などに対するオキシトシンの効果について、新たな理論的根拠を提唱するものと考えられます。また、脳内炎症や社会的孤独感は、認知症のリスクになることが報告されていることから、認知症の予防・治療においても、オキシトシンやオキシトシン増加につながるコミュニケーション（人と人との絆）が効果的である可能性が考えられます。

今後、オキシトシンに関連する別のホルモンの効果・作用機序の検討や、マウスを用いた個体レベルの検討とともに、ヒトを対象とした臨床研究により、オキシトシンの生理学的意義を明らかにし、脳内炎症が関連する疾患の予防・治療に結び付けていきたいと考えています。

【研究助成】

本研究は次の助成を受けて行われました：文部科学省科学研究費補助金 [JP19K11760 (井上)、JP19K07905 (山陰)、JP19K07927 (田中)、JP17K09827 (日下部)、JP18H02737 (浅原)、JP18K19769 (浅原)]、公益財団法人 武田科学振興財団 (田中)、健康科学大学 (田中)、公益財団法人 喫煙科学研究財団 (128) (浅原)、国立病院機構共同臨床研究 (H26-NHO-02) (浅原)。

【論文情報】

- タイトル: **Oxytocin Suppresses Inflammatory Responses Induced by Lipopolysaccharide through Inhibition of the eIF-2 α -ATF4 Pathway in Mouse Microglia**
- 掲載雑誌（専門誌：細胞生物学、分子生物学、生物物理学）：*Cells*, <https://www.mdpi.com/journal/cells>
- 掲載論文: <https://www.mdpi.com/2073-4409/8/6/527>

【研究チーム】

井上 隆之 ^{a)†}、山陰 一 ^{a)}、田中 将志 ^{a),b)*}、日下部 徹 ^{a)}、島津 章 ^{c)}、浅原 哲子 ^{a)¶}

^{a)}京都医療センター臨床研究センター内分泌代謝高血圧研究部

^{b)}健康科学大学健康科学部理学療法学科

^{c)}京都医療センター臨床研究センター

†論文筆頭著者：井上 隆之

*論文責任著者：田中 将志

¶論文最終著者：浅原 哲子

(以上、論文掲載順)

【問い合わせ先】

健康科学大学 総務部 総務課

TEL: 0555-83-5200

FAX: 0555-83-5100