

OPINIONS オキシトシンと私

福島県立医科大学
腫瘍生体エレクトロニクス講座

前島裕子



私がオキシトシンの存在を知ったのは高校の生物の授業だった。その時は射乳や分娩を促すホルモンとして覚えた。しかし、大学院に入り学位を取得し、神経内分泌分野で研究を行うことになった私は、オキシトシンの多彩な作用を知ることとなり、オキシトシンに魅了されることとなった。本項では私の目から見たオキシトシンの魅力を解説したい。

オキシトシンとその多彩な作用

そもそもオキシトシンとは、アミノ酸9個からなるペプチドであり、抗利尿ホルモンであるバソプレッシンとはアミノ酸が2個異なるだけでよく似た構造をもつ。オキシトシンはヒトを含む脊椎動物のみならず、無脊椎動物にも類似のアミノ酸配列を有するペプチドが同定されており、進化の初期段階に誕生した最も古典的なホルモンのひとつであると考えられている。オキシトシンは視床下部の室傍核と視索上核で産生される(図1)。その作用は軸索を経由して下垂体後葉から分泌される場合と中枢内に投射する軸索を経由して中枢内で作用する場合の2種類に分けられる。

オキシトシンは現在までに実に多様な効果があることが発見されており、広く知られる中枢機能としては母性行動が挙げられる。オキシトシンの分泌ができないように遺伝子改変されたマウス(CD38KOマウス)では、母マウスが子育てや授乳を放棄してしまう。

オキシトシンは母性のみならず、父性も高める効果があるようで、人間の父親にオキシトシンの点鼻を行うと、自分の子供と遊ぶ時間が延長されるとの報告もある。

近年では、マッサージをされるとオキシトシンの分泌が増加し、ストレス関連ホル

モン(ACTH)の分泌が低下すると報告もある。オキシトシンは抗ストレスホルモンともいわれており、ストレス反応の軽減や、痛みを緩和する効果もあるともいわれている。

また、オキシトシンは「信頼のホルモン」として注目されている。これは英国科学雑誌Natureに発表されたもので信頼ゲームという「投資」をベースにしたゲームを用いて立証された。この報告によればオキシトシンは他人に対する信頼感を強め、さらに信頼に応える行為を強めるという作用をもっていることになる。

さらに、飼い犬に見つめられた飼い主の尿中オキシトシンが増加するという報告も存在する。飼い犬に見つめられた飼い主が、犬を愛おしいと感じ、心が癒やされるのはこのオキシトシンによるものなのだろうか？

近年、日本では離婚率の増加や、離婚までいかなくても夫婦関係の疎遠が社会問題となっている。これはあくまでも私の個人的な意見であるが、こういった社会問題にもオキシトシンは深くかかわっているのではないか、と思うことがある。相手と触れ合う行為はオキシトシンの分泌を促進することが明らかになっている。ということは「夫婦の触れ合い」はオキシトシンの分泌を促し、絆や信頼を高めることになるのではないだろうか。つまり夫婦の触れ合いが不足するとオキシトシンの効果が発揮されず、お互いの行動に対して許容範囲が狭くなり、夫婦間の行き違いを増やすことにつながる。これらが最終的には夫婦関係の疎遠さらには離婚率の増加に拍車をかけてしまうのではないかと思う。上記のようなオキシトシンと信頼・絆への作用という科学的知見からも、夫婦の触れ合いというのは

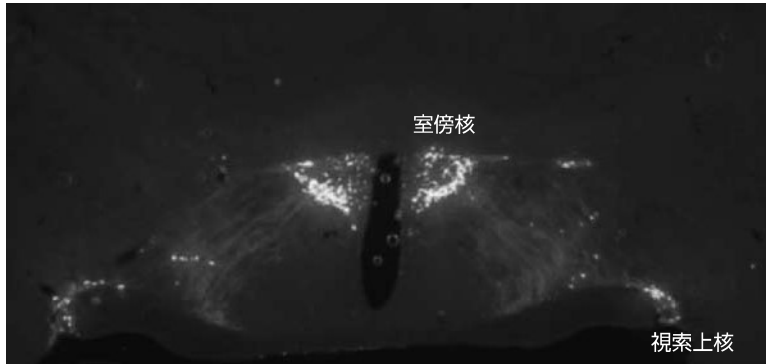


図1 視床下部のオキシトシンニューロンとその投射

上図はオキシトシンニューロンが蛍光色素で光るよう遺伝子改変されたラット視床下部の組織写真である。オキシトシンニューロンの細胞体は室傍核、視索上核に高密度に分布する。写真では白い点に見えるものがオキシトシンニューロンの細胞体、白く光る筋状の構造がオキシトシンニューロンの投射繊維である。

実に大事だと感じる次第である。

オキシトシンと摂食・エネルギー代謝

近年、日本を含む多くの先進国で肥満の人口が増加しており、米国では成人男女ともにBMI30以上の肥満者の割合が人口の30%を超えている。肥満は糖尿病、高血圧、高脂血症をはじめ多くの疾病を引き起こす原因となる(肥満症)ことから、健康上の深刻な問題となっている。肥満はエネルギー摂取量が消費量を慢性的に上回ることで引き起こされるものであり、エネルギー摂取つまり摂食とエネルギー代謝研究はますます過熱する研究領域であると思われる。

オキシトシンは上記に示した効果以外にも、摂食やエネルギー代謝制御にも大きく貢献している。私はこれまでに摂食抑制ホルモンとしてのオキシトシン研究を行ってきた。オキシトシンを中枢および皮下・腹腔内に投与すると、ラットやマウス、サルでも摂食量が減少する。私が行った実験によると、高脂肪食で肥満を誘導した雄性マウスにオキシトシンを2週間慢性的に皮下投与すると、摂食量の減少と10%の体重の減少、内臓脂肪

のサイズの縮小、脂肪肝、耐糖能の改善、エネルギー消費量の増大が見られた。オキシトシンは直接脂肪細胞に作用し脂肪分解を促進する作用や、膵臓の β -細胞に作用しインスリン分泌促進をすると考えられる。

そこで、より非侵襲的な方法でオキシトシンを作用させる方法としてマウスに点鼻投与を行ったところ、点鼻投与でも摂食量の減少が見られた。しかし、点鼻投与によるオキシトシンは腹腔内投与で見られた時に比べて脳の活性化部位が少なく、腹腔内投与のオキシトシンで見られた糖代謝への影響は見られなかった。つまり、オキシトシンの点鼻投与は末梢からの投与より、より限られた中枢作用を介して摂食抑制するということになる。実際に近年BIM30以上の肥満患者において8週間のオキシトシン点鼻投与で体重の約10%が減少することが米国の糖尿病専門誌で報告されている。実際の臨床の場面で使われるにはまだまだハードルがあるが、オキシトシンの点鼻投与は将来の肥満治療に有望である可能性は十分に考えられる。

オキシトシンは古くから、分娩を促すホルモンとして知られてきた。そこで妊娠と食欲、オキシ

トシンの関係について考えてみたい。雌マウスは妊娠すると急激に一日の摂食量がめざましく増加する。一方でオキシトシンは分娩を促してしまうために、妊娠中は中枢のオキシトシン分泌は極力抑制されて妊娠状態を維持している。つまり、妊娠中にオキシトシンの分泌が抑制されるということは、食欲を増進させることで胎児へのエネルギー供給を促すと同時に、妊娠状態の維持という両側面から理にかなった現象であると考えられ、感心させられる次第である。

オキシトシン研究の最近の動向

われわれはオキシトシンの点鼻投与を、抗肥満作用を目的として研究を行ってきたが、オキシトシンの点鼻投与は自閉症治療を目的として今まで世界各国で研究が進められていた。実際に日本においても東京大学、金沢大学、福井大学が中心となってオキシトシン点鼻投与による自閉症治療の臨床試験が行われており、東京大学のグループよりオキシトシン点鼻により自閉症患者の対人コミュニケーション障害が改善することが2014年に実証された。オキシトシン点鼻投与による自閉症治療は日本のみならず、アメリカでも実際に行われている。オキシトシンはこのようにソーシャルコミュニケーション能力を改善するとして現在世界

中で熱い注目を浴びているが、まだ点鼻投与オキシトシンの臨床的価値が希薄であるとの指摘や、本格的な臨床応用には科学的データが不十分であるという世論もあり、一般的に使用されるまではまだ時間がかかるであろう。今後は動物実験等から得られる科学的論拠より、オキシトシンの点鼻投与によるコミュニケーション障害改善の治療確立が望まれる。

最後に

オキシトシンは上述のようにたった9個のアミノ酸より構成される神経ペプチドである。そのオキシトシンが生体内で食欲・エネルギー調節、信頼、絆の形成、コミュニケーション障害改善等多くの機能をもつことは実に興味深いと考えている。しかもこのホルモンは無脊椎動物からヒトに至るまで多くの動物種で保存されている年季の入ったホルモンだ。きっとオキシトシンは、ヒトが言語をもち、社会的秩序を確立し高度なコミュニケーションを築くうえでその機能を多彩なものにし、より有利に人類が種を保存するために共に進化してきたホルモンなのであろう。

私はこのたった9個のアミノ酸に限りない魅力と愛おしさを感じる次第である。