【解説】

オキシトシン受容体遺伝子の生理機能 本能行動制御から体恒常性維持

西森克彦，高柳友紀*，吉田匡秀，笠原好之

遺伝子ノックアウト (KO) マウスやトランスジェニックマウスによる研究の進展は、行動や記憶と密接に関わる遺伝子の存在を明らかにしてきた。中でも“社会行動”と遺伝子との関係を探ろうという研究は近年大変注目を浴びている。社会行動は動物の同種個体間の行動と定義され、雄雌の生殖行動や母性行動、母子間の行動、雄どうしの攻撃行動、母親どうしの攻撃行動や群れ・集団を維持する行動など、様々な行動が含まれる。この社会生殖行動制御の代表的プレイヤーであるオキシトシンとその受容体の遺伝子 KO マウスを用いた研究から明らかとなった、このシステムの興味深い役割について紹介する。

ノナペプチドホルモン、オキシトシン

神経ペプチドホルモンに分類されるオキシトシン (oxytocin; OXT) は、ヒトやマウスなど哺乳類の間脳視床下部領域の室傍核 (PVN, paraventricular nuclei), および視索上核 (SON, supraoptic nuclei) といわれる領域 (神経核) の大細胞性神経細胞 (magnocellular

neuron) で主に合成される。視床下部は生命の維持に必要な自律機能の調節を行なう総合中枢であり、ヒトの場合、脳全体の 1% にも満たない領域であるが、体温調節、体液の電解質バランス、心拍数の制御、血圧、摂水や摂食の制御、内分泌や代謝の調節など、自律神経系からの出力を制御する重要な働きをもつ。したがって、体の外部・内部環境の変化から生じる物理的および化学的刺激に反応して、主に自律神経系を介する神経経路での制御、およびここで作られる幾つかの下垂体性ホルモンの合成と分泌が介在する内分泌的な調節機能により、体の内部環境の恒常性の維持を図ることが主な役割と考えられている。

この脳視床下部で作られるオキシトシン (central oxytocin 系) は、全長 125 アミノ酸のニューロフィジンと呼ばれる前駆体として合成翻訳された後、プロテアーゼなどによってプロセスされ、S-S 結合を 1 つもつたった 9 つのアミノ酸からなるペプチドホルモンのオキシトシン (図 1) として下垂体後葉に運ばれ分泌される。一方、オキシトシンは、視床下部以外の様々な組織・器官 (子宮上皮、卵巣、精巣、血管内皮、心臓など) での合成分泌も知られている。こうした脳以外の組織で働くオキシトシン・オキシトシン受容体系のことを peripheral oxytocin 系と呼ぶが、オキシトシンやその受容体その

Behavioral and Physiological Functions of Oxytocin Receptor: Control of Sociosexual Behaviors and Regulation of Energy Homeostasis

Katsuhiko NISHIMORI, Yuki TAKAYANAGI*, Masahide YOSHIDA, Yoshiyuki KASAHARA, 東北大学大学院農学研究科, *現 自治医科大学

図1 ■ オキシトシンの構造

ものは central oxytocin 系で働いているものとまったく同じと考えられている。

オキシトシンに関しての研究の歴史は大変古く、1800年代終期から1900年代初頭にかけて下垂体由来の抽出液に子宮強直性をもたらす活性や乳汁射出活性のあることが報告されている。オキシトシンという名称も、この下垂体からの抽出分画（当時は当然ながらペプチドの配列を調べたりすることはできなかった）のもつ強力な子宮筋収縮作用から、“quick birth”を意味するものとして命名された。オキシトシンはすでに1953年には動物のペプチド性ホルモンとして初めてその全構造が明らかにされ、まもなく化学合成も果たされる⁽¹⁾など、ホルモン研究の歴史において大変“古い”ホルモンである。オキシトシンは、脊椎動物に広く保存されているメソトシンやバソプレッシン（Vasopressin; AVP）などと呼ばれるいわゆる9アミノ酸ホルモン類と近縁だが、この通称をもつ一連のペプチドホルモンファミリーは、サメや貝類、タコ、昆虫やミズズナなどの下等動物に至る広範な動物種に広く保存されており⁽²⁾、進化的に考えても大変“古い”ホルモンといえよう。

オキシトシンに対する受容体は、GPCR (G-タンパク質共役型受容体) に属する388アミノ酸からなる膜受容体であり⁽³⁾、Gαq または Gα11 をαサブユニットとしてもつ3量体Gタンパク質が膜内ドメインに結合し、オキシトシンの結合によるαサブユニットの活性化によりホスホリパーゼCの活性化と細胞内のCa²⁺動員、PKC (プロテインキナーゼC) のリン酸化による下流の様々なシグナル因子の活性化などの生体反応をもたらすことが知られている。このオキシトシン受容体は乳腺胞、子宮平滑筋、脂肪細胞、脊髄、心筋、血管内皮細胞、胎児組織など、様々な組織に発現分布している。このため、オキシトシン/オキシトシン受容体系の機能については、分娩時の子宮平滑筋収縮や授乳時の乳腺胞の平滑筋の収縮による乳汁射出をもたらすことはよく知られていた。

一方、オキシトシンはその発現細胞から一種の神経伝達物質として、脳内の特定の受容体発現ニューロンに働

きかけ(投射)、それらの下流ニューロンへシグナルを伝搬することで行動や記憶、その他の脳の生理作用制御に関する様々な反応をもたらすことが明らかとなってきた。ヤギ、ヒツジなど中型動物を用い、オキシトシン受容体のアンタゴニストなどを使った動物実験から、オキシトシンが哺乳動物の母性行動やその他の生殖行動に関わっていることを示す報告も数多くなされ⁽⁴⁾、注目を浴びつつあった。

オキシトシン遺伝子欠損マウス

1. 遺伝子欠損マウスからわかったオキシトシン生殖関連機能、および生殖社会行動

動物の分娩、射乳などの生殖関連機能に関わる重要な役割をもつと考えられてきたオキシトシンについて、動物の生殖におけるその機能を明らかにする目的から、米国に留学中の筆者のひとりには1994年、オキシトシン遺伝子KO (Oxt^{-/-}) マウスを作製した。Oxt^{-/-} マウスは外見や成長・健康などには何の異常もなく、問題なく“正常に”生存できたが、一方Oxt^{-/-} 雌マウスから生まれた新生児はOxt^{-/-} マウスの母親からまったく授乳を受けることができず、生後速やかに餓死（または水分補給ができずに死亡）してしまった。こうしてオキシトシンが射乳に必須の役割をもつことが明瞭に証明された一方、予想していた分娩の不全はまったく見られず、オキシトシン遺伝子欠損マウスの雌は何の障害もなく新生児を分娩することが示された⁽⁵⁾。この結果は、幾つかの新たな疑問を生んだ。

①オキシトシン受容体にとって、オキシトシン以外にも他のホルモン・リガンドが存在するのではないかな？

②特に分娩にとってはオキシトシン受容体が必要なのであって、リガンドのオキシトシンは必ずしも必要なのではないかな？

それまでの様々な教科書レベルでの通説からいっても、まさかオキシトシン/オキシトシン受容体系が分娩に必要なとは予想できなかった筆者らは、この疑問に答えるためにはオキシトシン受容体遺伝子KO (Oxtr^{-/-}) マウスを作製するのが最適の方法であると考えた。こうして当時、マウスオキシトシン受容体遺伝子のクローニングに成功していた阪大医学部の木村正博士らとともにOxtr^{-/-} マウスの作製を開始した。

一方、この時期と前後し、米国 Emory 大学の Insel や Young らのグループは、このリガンドが欠損したOxt^{-/-} マウスを用い、大変興味深い論文を著した。「Social Amnesia; 社会的健忘症」という概念を打ち出

したこの論文は、 $Oxt^{-/-}$ マウスの個体相互間の認識記憶能力が低下する、というものであり、下垂体後葉ホルモン系が分娩や射乳といった生理学的な異常以外に、その“社会行動”に著しい異常をひき起こすことを遺伝子KOマウスを使って初めて証明した⁽⁶⁾。またこの論文は、オキシトシン/オキシトシン受容体系が“社会行動の制御”に大きく関わる、という概念を広く一般に示すことともなった、この領域の中でも特に重要な論文の一つ、といえよう。

オキシトシン受容体遺伝子欠損 ($Oxtr^{-/-}$) マウス

1. 生殖能力における異常

筆者らは、2001年初頭にオキシトシン受容体遺伝子欠損マウスを完成し、まずはその生殖能力(排卵, 受精, 出産, 交尾能, 精巣や卵巣の病理像など, そして授乳能力)を詳細に調べた。この結果、驚くべきことにリガンドのオキシトシン遺伝子欠損 ($Oxt^{-/-}$) マウスと同様、受容体遺伝子欠損 ($Oxtr^{-/-}$) マウスも正常に交尾妊娠し、しかも雌マウスの出産にもまったく異常のないことが明らかとなった。また、オキシトシン遺伝子欠損マウスと同様、 $Oxtr^{-/-}$ 雌マウスは授乳能力がなく、したがってこの雌マウスより生まれた新生児は速やかに餓死(または水分欠乏により死亡)した。このことから、次のことが推定された。

①オキシトシン受容体はリガンドのオキシトシンと同様、少なくともマウスの出産に関しては必須ではなく、恐らく何らかの代償機構により分娩は正常に起こる。

②オキシトシンはその受容体とともに授乳に関しては必須であり、ホルモン、または受容体がないと乳汁の射出ができない(乳汁生産はできる)ため、新生児は生存できない。

このように生殖機能について予想外の表現型を示した $Oxtr^{-/-}$ マウスであるが、先にリガンドの $Oxt^{-/-}$ マウスについて Social Amnesia の表現型が発表されていたこと、Carter の発見に始まり、Insel や Young らにより進展しつつあった下垂体後葉ホルモンと婚姻行動の制御に関する研究の進展により、筆者らはこの $Oxtr^{-/-}$ マウスの社会行動について詳細に解析を行なうこととした。

2. $Oxtr^{-/-}$ マウスの社会生殖行動 (sociosexual behavior) 異常

行動解析に先立ち、筆者らは同一ケージで飼育していたオキシトシン受容体遺伝子欠損 ($Oxtr^{-/-}$) 個体を含

図2 ■ オキシトシン受容体遺伝子欠損雄マウス ($Oxtr^{-/-}$) の攻撃性テスト

攻撃性は外部から導入したイントルーダーマウスに対し、縄張り意識(4週間、単独飼育した)の昂進したレジデントマウスが5分間のテスト中、何回攻撃を示したか、で示している。1回目のテスト(Test1)の後、イントルーダーマウスをケージから出し、5分後に2回目のテスト(Test2)を行なった。(文献11から引用、一部改変)

む雄の同腹子どうしが高い頻度で傷つけ合う現象に気づき、まずその攻撃行動について定量的な測定を行なった(Resident Intruder Test)。

a. オキシトシン受容体遺伝子欠損雄マウスの攻撃性

Resident Intruder Test は、被験雄マウスを個別飼ひし(個別飼ひすると他の雄マウスに対する攻撃性が高まる)、続いて侵入者(Intruder:こちらは集団で飼ひ、攻撃性は抑えてある)の雄マウスを被験マウスのケージに入れ、侵入者に対する被験マウスの攻撃回数、攻撃時間、攻撃開始までの潜在時間などを測定する方法であり、攻撃性測定として一般的な方法である。この実験の結果、 $Oxtr^{-/-}$ 雄マウスの高い攻撃性が裏づけられた(図2)。一方、筆者らの今までの観察からは、受容体遺伝子欠損マウスでの高い攻撃性に比べ、リガンドのオキシトシン遺伝子欠損マウス ($Oxt^{-/-}$) では、飼育ケージ内での異常など、攻撃性の昂進を示す兆候は見いだされていなかったが、実際に、 $Oxt^{-/-}$ 雄マウスについてもその攻撃性を Resident Intruder Test により測定した結果、野生型やヘテロ型に比べて攻撃性の有意な上昇は認められなかった。

これについて、筆者らは次のような2つの仮説を立てた。同じリガンド・受容体システムの方のみの欠損が表現型の変化を示したことになり、①リガンドと受容体の関係が対称でない、つまり1つの受容体に対し2つ以上の(未知の)リガンドが存在する可能性、②母胎とその胎児で遺伝子型が違う場合、特に拡散性の因子に関する遺伝子の場合、野生型またはヘテロ型遺伝子型の同腹子から、あるいはヘテロ型の母胎 ($Oxt^{+/-}$) 側からヌル

型 ($Oxt^{-/-}$) 同腹子へその因子が拡散伝搬することで、この胎児が影響を受けている可能性、の2つがこの現象を説明できる、と考えた。①に関しては、筆者らの研究室の Kawamata らが、子宮平滑筋の収縮を指標とするオキシトシン受容体に対するリガンド活性測定において、同じ9アミノ酸ホルモンに属するバソプレッシンもオキシトシンと同様の活性をもつことを、つまりオキシトシン受容体に対しバソプレッシンがリガンドとしての代替機能をもつ可能性をオキシトシン受容体欠損マウスを用いることで証明している⁽⁷⁾。しかし、バソプレッシン遺伝子の欠損マウスは今のところ作製されておらず(同遺伝子の異常によるバソプレッシン欠損の Brattleboro rat は著名)、遺伝子欠損マウスによる分子遺伝学的な手法でのバソプレッシンのオキシトシン受容体に対する代替作用を検証することは難しい。筆者らは、②の可能性についてまず検証した。

実は、筆者らの実験において必要な $Oxt^{-/-}$ マウスの生産においては、 $Oxt^{-/-}$ の雌を用いると、その妊娠出産は通常と変わらないものの、新生児に対して授乳することができず(乳汁の合成はできるが射乳ができない)、生後すぐに新生マウスを仮親に預けるなどの面倒な処置が必要であり、そうした理由から、筆者らは $Oxt^{-/-}$ マウスを得る手段として、通常 $Oxt^{+/-}$ 雌と $Oxt^{+/-}$ 雄(ヘテロ型どうし)を掛け合わせて $Oxt^{-/-}$ マウスを得ていた。この方法では、同時にヘテロ型 ($Oxt^{+/-}$) や野生型 ($Oxt^{+/+}$) の同腹子(遺伝子が異なっても同じ生育環境下で育ったコントロール)が得られる点からも実験的には都合がよい。一方、ヘテロ型の母親の血中にはほぼ通常濃度のオキシトシンが存在しており、ヌル型 $Oxt^{-/-}$ マウスと同腹のヘテロ型や野生型の胎児においてもオキシトシンは合成されている。したがって、ヘテロ型の親どうしを掛け合わせてヌルマウスを得る方法では、胎盤を通して胚体外へ拡散漏出した、ヘテロ型、または野生型の胎児に由来するオキシトシンや、ヘテロ型の母親に由来するオキシトシンがともに胎盤を通して $Oxt^{-/-}$ 胚体に達している可能性が考えられた。

ここで、胎児期の血管脳障壁(blood-brain barrier; BBB)とオキシトシン、および胎盤の物質透過性とオキシトシンの関係について考えてみよう。タンパク質や分子量500を越えるようなペプチドは通常、BBBを越えては脳内に達することができないと考えられている。ヒトの場合でも、大人ではオキシトシンはBBBをほとんど通過できない⁽⁸⁾。しかし、胎児期ではこの制限は甘くなり、動物胎児のBBBは大人に比べより不完全で高分子物質を通過させやすいという報告⁽⁹⁾や、オキシトシン

が動物の胎盤を容易に通過する、などの報告⁽¹⁰⁾がある。したがって胎児期、胎内環境下に存在するオキシトシンが胎盤を透過し、 $Oxt^{-/-}$ 個体の脳内でさらに胎児のBBBを越えて脳内に拡散流入し、受容体に働きかけることで、 Oxt 遺伝子の欠損(KO)した胎児がオキシトシンの影響と効果を受ける可能性が予想されるのである。このために $Oxt^{-/-}$ マウスでは受容体欠損の $Oxtr^{-/-}$ マウスとは異なって、その攻撃性が抑制されていたのではないかと推定し、このことを証明するため、胎外環境にまったくオキシトシンのない環境、つまり $Oxt^{-/-}$ の雄、雌マウスを掛け合わせて $Oxt^{-/-}$ マウスを作製することを試みた。当然、母親の $Oxt^{-/-}$ マウスは出産後授乳ができず、出生後速やかに新生児を里親(foster mother)に預けて養育させた。また出生後は血管脳障壁も、より強固になることが予想され、また消化器系から流入するオキシトシンが分解されずに血液循環系に侵入することはほとんどないものと考えられた。こうして母胎内ではオキシトシンとまったく触れることのなかった $Oxt^{-/-}$ マウス(しかしオキシトシン受容体は正常)を育てたところ、果たして、この $Oxt^{-/-}$ 雄、雌マウス両親から得られた $Oxt^{-/-}$ 雄マウスは、ヘテロ型の親に由来するそれまでの $Oxt^{-/-}$ 雄マウスとは異なり、受容体KOマウスと同様の攻撃性の高まりを見せたのである(図3)。

以上の結果より、ヘテロ型 ($Oxt^{+/-}$) の母マウスの血中に存在するオキシトシンが、未成熟なBBBを経由してヌル型 ($Oxt^{-/-}$) マウス胎児の脳内の受容体に働きか

図3 ■ オキシトシン遺伝子欠損雄マウス ($Oxt^{-/-}$) の攻撃性テスト

オキシトシン遺伝子KOヘテロ型 ($Oxt^{+/-}$) 両親から生まれた $Oxt^{-/-}$ マウス(右・色バーで表示)は野生型と同様の攻撃性しか示さないが、オキシトシン遺伝子KOヘテロ型 ($Oxt^{+/-}$) 両親から生まれた $Oxt^{-/-}$ マウス(左・色バーで表示)は野生型よりも昂進した攻撃性を示した。攻撃性測定法は図2の場合と同じ。(文献11から引用、一部改変)

けることでこの $Oxt^{-/-}$ マウス (雄) の攻撃性が正常な範囲に抑えられることが強く示唆された⁽¹¹⁾。これらの現象は、胎児期の脳の発達期にオキシトシンがこれに影響しうことを示唆し、換言すれば胎発生期の母体環境がここで発達する動物個体の生後の社会行動の少なくとも一面を左右し、また決定する可能性のあることを示唆している。また少なくともマウスに限っていうなら、成獣雄の攻撃性を正常な範囲に抑えるためには、胎児期に十分なオキシトシンに曝されることが必須であることをも明瞭に示すこととなった。

一部のヒト自閉症の発症については、出産時陣痛促進剤として用いられたオキシトシンの胎児/新生児への影響が議論されているが、 $Oxt^{-/-}$ マウスにおいて見られたこの現象は、こうした議論へも何らかの影響を与える可能性がある。

このように、筆者らは $Oxtr^{-/-}$ マウスにおいて攻撃性が高まっていることを見いだした。こうした発見に並行して、バソプレッシンを含めた下垂体後葉ホルモン系が動物の社会行動、母性行動や母子関係に大きく関わっていることを示す論文が発表され始めていたこともあり、筆者らは、この $Oxtr^{-/-}$ マウスを用いて引き続き攻撃性以外の社会行動指標、すなわちマウスの雌マウスの母性行動、新生児側からの母親への親和性行動、雄マウスの社会的認知行動 (social interaction) など、様々な社会行動について定量的な測定を行なうことにした。

b. オキシトシン受容体遺伝子欠損雌マウスの母性行動

行動解析の結果、オキシトシン受容体欠損マウスでは母性行動の異常が見いだされた。哺乳動物の典型的な母性行動の中で、筆者らは retrieving behavior (子供を巣に連れ帰る行動) と crouching over behavior (温めまた授乳するため子供に覆い被さる行動) に着目し、これを測定した。retrieving behavior 行動測定は、ホームケージの3隅に1匹ずつ新生マウスを置き、ここに被験マウスを入れ、これが自分の巣に新生マウスを連れ帰るまでの時間経過を観察することで行なう。これらの測定の結果、出産後の $Oxtr^{-/-}$ 雌マウスは、野生型に比べこの2つの項目において異常が見いだされた (図4)。また、未経産の $Oxtr^{-/-}$ 雌マウスにおいても同様に母性行動の低下が見いだされ、出産授乳時に高濃度に分泌されるオキシトシンの影響を受ける前に、すでにオキシトシン受容体の有無に依存した母性行動の確立が起きている可能性が示唆された。しかし、筆者らの研究において得られた、胎児期にオキシトシン、またはオキシトシン受容体のどちらでも、その一方が存在しないだけで攻撃

図4 ■ オキシトシン遺伝子欠損雌マウス ($Oxt^{-/-}$; 未経産) の母性行動テスト

ケージの3隅に1匹ずつ新生児マウスを置き、ケージ中央に被験マウス ($Oxtr^{-/-}$ 未経産マウス) を置き、巣に仔マウスを連れ帰るまでの時間を表わしている。同様の傾向は出産直後の雌マウスでも見られた。(文献11から引用、一部改変)

性の抑制が不十分になる (攻撃性が上昇する)、という結果とは異なり、母性行動については (オキシトシンがあろうとなかろうと) オキシトシン受容体がない場合のみ損なわれる、という結果が得られた。攻撃性抑制に対するオキシトシン系の関与と母性行動の確立に対するオキシトシン系の関与の仕方が大きく異なるという筆者らの結果を説明できるメカニズムは、さらに攻撃性抑制と母性行動確立に関わる脳内領域や、その確立時期、必要なリガンド濃度の閾値など、より詳細な解析により明らかになるものと考えている。

c. 社会記憶・個体認識能低下

先述のように、Insel らのグループは $Oxt^{-/-}$ マウスが “Social Amnesia; 社会的健忘症” 症状を示すことを示し、オキシトシン/オキシトシン受容体系が社会的認知行動といった典型的 “社会行動” に深く関わる可能性を示していた。この測定は、まず被験マウス (雄、個飼い) のケージに、卵巣除去した雌マウスを入れて1分間観察し (trial)、通常自分のケージに他個体が侵入することで見られる探索行動 (sniffing; 個体識別のための臭い嗅ぎ) の時間を測定する。そして10分間この侵入マウスを隔離した後、再度被験マウスのケージに入れ、侵入マウスを出し入れすることで、10分間の中断を挟んだ1分間の、被験マウスによる探索行動時間の測定を計4回繰り返す (1分測定→(10分中断→1分測定)×3) ことで行なわれた⁽⁶⁾。筆者らは、 $Oxtr^{-/-}$ マウスについても類似の方法でこの社会記憶測定を行ない、 $Oxt^{-/-}$ マウスと同様にこの能力において欠陥のあることを見いだした⁽¹¹⁾。

d. 母子関係（乳児の行動）

次に、新生マウス（乳児）側から母親マウスに対しての働きかけを観察した。この測定は、USV (Ultra Sonic Vocalization; 超音波発声) を測定することで行なった。齧歯類の情動や社会行動に伴いその発する USV が変化する多くのことが知られている。筆者らは、一定期間母親から離れた乳児マウスが母親を求めて鳴く超音波音を測定し、これと並行して、新生児の locomotive activity（運動性）をも同時に測定したが、Oxtr^{-/-} マウス新生児（雄）では USV が顕著に低下するものの、locomotive activity は逆に昂進し、決して“元気” なくなるわけではないのに、母親を求める行動の低下することが見いだされた。より“孤独に耐性” の乳児として生まれてくるのである。

下垂体後葉ホルモンおよびその受容体についての最近の報告

1. ヒトとオキシトシン

2005 年 *Nature* 誌に「オキシトシンが人相互間の信用・信頼を醸成する」という興味深い研究報告がされた⁽¹²⁾。また、2005 年末には、子供の家庭環境と尿中の下垂体後葉ホルモン濃度に有意な相互関係のある可能性について、孤児院などに収容され、子供が面倒を見てくれる人 (care giver=親) に恵まれないケースに比べ、実親や養母などの care giver に恵まれた場合、小児の尿中下垂体後葉ホルモン量が有意に上昇するという報告⁽¹³⁾ がなされるなど、海外を中心にこの領域での研究は近年めざましい。

次に筆者らの研究と大変関連の深い分野で最近相次いで報告されている、下垂体後葉ホルモン（オキシトシンとバソプレッシン）系に関する他グループの興味深い報告の中で、バソプレッシン受容体 V1aR についても簡単に紹介しよう。

2. バソプレッシン受容体 V1aR と動物のつがい形成

アメリカ原産のハタネズミ亜種のうち、プレリーハタネズミは“一夫一妻制” のつがい行動をとるが、一方、Mountain ハタネズミは“一夫多妻制” のつがい行動をとることが知られている。詳しく調べていくうちに、両種の雄で、脳内の LS 領域 (Lateral Septum, Lateral Septal Nucleus, 外側中隔核) で発現するバソプレッシン受容体、V1aR の発現強度と分布に大きな違いがあり、また同様のつがい行動をとる別種ハタネズミでの脳内の V1aR の発現強度と分布との間にも相関性のある可能性が浮かび上がってきた⁽¹⁴⁾。バソプレッシンはオキ

シトシンと同様の 9 アミノ酸ホルモンに属するきわめて近縁の下垂体後葉性ホルモンであり、その遺伝子は 3 つのエキソンからなり、同じく 3 つのエキソンからなるオキシトシン遺伝子とはたった 3kb ほどの距離を隔てて互いに向き合うような形でタンデムに並んで存在していることが知られている。このバソプレッシンに 3 種見だされている受容体の中で、脳内の特定領域に強い発現分布を見せる V1aR 受容体は、動物種ごとにその発現分布領域が著しく異なっている。このハタネズミ亜種の脳内 LS 領域に V1aR を発現する AAV ベクターを人為的に感染させ、V1aR 遺伝子の発現領域を増強変化させたところ、もともと一夫多妻性行動をとるタイプの雄の婚姻行動を一夫一妻行動へと劇的に変化させることに成功した⁽¹⁵⁾。

このように、下垂体後葉ホルモンのオキシトシンとその受容体系は、もう一つの同ホルモン、バソプレッシンとその受容体系とともに、旧来から知られていた様々な生理作用に加え、動物個体の個性や個体間互間のコミュニケーションを制御している大変興味深いホルモン系であると考えられ始めている。

自閉症とオキシトシン/オキシトシン受容体

ここで、自閉症とオキシトシン系の関係について簡単に触れておく。自閉症は代表的な小児精神症候群であるが、その症状として言語障害、社会的反応や情緒的反応の異常、社会性の欠如などが挙げられ、先進国において統計的に増加傾向にある。自閉症児をもった家庭では、精神的、身体的、経済的な負担が大きいことから、自閉症が起こるメカニズムの解明や症状改善薬の開発が望まれている。一部の自閉症には遺伝的基盤があると考えられるに至っており、最近幾つかの研究チームによる SNP 検索やポジショナルクローニングにより、その原因遺伝子の同定が試みられ、Oxtr 遺伝子も自閉症発症の原因遺伝子の候補の一つとして、Oxtr 遺伝子多型と自閉症の関連が注目されている^(16,17)。筆者らが見いだした Oxtr^{-/-} の攻撃性上昇、母性行動異常、超音波発声低下、社会記憶低下はヒト自閉症で見られる諸症状を想起させ、またそのモデル病態動物としての利用が期待される。Oxtr^{-/-} マウスは、動物のもつ社会行動システムと下垂体後葉ホルモン系の関係を理解するツールとしての価値にとどまらず、ヒトの性格や発達障害・性格異常・精神疾患と下垂体後葉ホルモン系の関わりを知る有力なツールとしての側面をもつ。

オキシトシンのエネルギーバランスと体温調節に関わる機能

さて、筆者らの作製したオキシトシン受容体 KO マウスは、社会行動や生殖機能以外にも様々な異常を呈し、ここではその一つである肥満と体温制御の異常について簡単に紹介する。筆者らが作製した雄 $Oxtr^{-/-}$ マウスでは野生型の雄マウスに比較し 12 週齢頃から顕著となる体重増加が見いだされた(図 5)⁽¹⁸⁾。しかし、雄 $Oxtr^{-/-}$ マウスの摂食量に異常は観察されず、一方その白色脂肪組織 (WAT) に関しては内臓脂肪重量が増加

図 5 ■ 15 週齢時の $Oxtr^{-/-}$ 雄, および $Oxt^{-/-}$ 雄マウスの平均体重

左側: $Oxtr^{-/-}$ 雄 ($n=14$) と野生型雄 ($n=12$) マウスを比較した。右側: $Oxt^{-/-}$ 雄 ($n=16$) と野生型雄 ($n=13$) マウスを比較した。両遺伝子 KO マウスともに体重の増加傾向が認められた。

し、脂肪の過剰蓄積により脂肪細胞の肥大が見られた。熱生産機能を担う褐色脂肪組織 (BAT) については、 $Oxtr^{-/-}$ マウスでは細胞内部への脂肪の蓄積が特に著しく、脂肪滴の融合が見られた。褐色脂肪細胞に異常を見せる遺伝子異常のマウスでは、熱産生に異常を伴うものは少なくなく⁽¹⁹⁾、この様子から $Oxtr^{-/-}$ マウスの熱産生能力の低下を予測し、このマウスを 5°C に寒冷曝露して体温 (直腸温) を経時的に測定した。その結果、測定開始後数時間以内に直腸体温の著しい低下が見られた(図 6)。この $Oxtr^{-/-}$ 雄マウスで見られた肥満の傾向は、弱いながらもリガンドのオキシトシン遺伝子欠損マウス ($Oxt^{-/-}$) においても見られ、また野生型マウスに比べての寒冷曝露に伴う体温降下の増大傾向も観察された⁽²⁰⁾。見いだされた $Oxtr^{-/-}$ 、および $Oxt^{-/-}$ マウスの肥満と体温の制御異常の発症メカニズムを明らかにするため、筆者らは幾つかの実験を行なった。

交感神経末端から放出されるノルアドレナリン (NA) は褐色脂肪細胞膜に存在する各種のアドレナリン受容体 (AR) を介して熱産生を制御するとされる。そこでまず、 $Oxtr^{-/-}$ マウスの褐色脂肪細胞でのアドレナリン受容体の増減を調べてみた。アドレナリン受容体には熱産生・脂肪分解を促進させるといわれる β_3 -アドレナリン受容体と、これを抑制する α_{2A} -アドレナリン受容体があるが、 $Oxtr^{-/-}$ マウスの BAT での両受容体の転写レベルでの発現を定量したところ、 α_{2A} 型の発現が増大する一方、 β_3 型は顕著に発現が低下し、 $Oxtr^{-/-}$ マウス BAT におけるアドレナリンのシグナル伝達系のバランスが大きく抑制側へと傾いていることを見いだした⁽²¹⁾。

オキシトシン受容体遺伝子欠損、またはリガンドのオキシトシン遺伝子の欠損と肥満・体温調節との関わりに

図 6 ■ $Oxtr^{-/-}$ 雄マウスの寒冷曝露時 (5°C) の体温変化

左側: $Oxtr^{-/-}$ 雄 ($n=8$) と野生型雄 ($n=8$) マウスを比較した。右側: $Oxt^{-/-}$ 雄 ($n=10$) と野生型雄 ($n=9$) マウスを比較した。

については次のように考察している。Oxtr は脂肪組織での発現が報告されているが、筆者らの観察では主に脂肪細胞の前駆細胞での発現が検出され、成熟脂肪細胞ではその発現はきわめて低く（未発表データ）、また 10 週齢に至るまでは野生型マウスと Oxtr^{-/-} マウスの脂肪組織の形態などに顕著な差は見られない。一方、脳中枢部、特に体温調節センターの一つがある視床下部がオキシトシン発現の場であることと、オキシトシンを発現している神経細胞の少なくとも一部で寒冷曝露時にその活性化が観察された（c-fos の免疫染色で検出）ことなどから、オキシトシン系が脳中枢において体温調節やエネルギー収支全体の制御に関わっている可能性が推定される。各 KO マウスではその制御バランスが崩れ、肥満や体温調節の狂いが生じた、との仮説に立ち、オキシトシン系と肥満・体温調節能との関係についてさらに詳しい解析を続けている。

おわりに

下垂体後葉ホルモンのオキシトシンの受容体遺伝子欠損マウスの作製と解析は、オキシトシン系が個体認識能や、母性行動、新生児の行動を含む母子関係、親和行動（その低下の反映が攻撃性の昂進とも解釈できる）など、広く生殖社会行動に深く関わっていることを示した。今後の研究は、同様な社会行動での機能が示唆される V1aR とともに、これら脳内で発現する下垂体後葉ホルモン受容体の分布領域と受容体細胞の投射先、各行動の樹立時期とホルモンの濃度（閾値）、微細な遺伝子の発現制御の違い（個体差）がどのような形で性格や個性に反映されていくのかの追究、あるいはこれらを障害する可能性のある体内物質や体外（食品）由来物質の研究など、より広範な領域へ広がりを見せていくと期待される。また、自閉症を含む社会行動異常を伴う発達障害・精神疾患と遺伝子の研究においても、オキシトシンやオキシトシン受容体、あるいはバソプレッシン受容体変異マウスを含む遺伝子改変モデル病態マウスを用いた研究の重要性が増すものと考えている。

さらに、当初予想していなかった発見である、個体レベルでの Oxtr 遺伝子の新規の生理機能（体温と熱産生制御作用）についても、感情と温度感受性、冷え性、のぼせなど、精神活動と体温制御や温度に対する感受性の関係の解明への研究の展開が期待される。

謝辞：本研究は、米国 Emory 大学 Larry J. Young 博士、大阪大学医学研究科教授 木村正先生、京都大学薬学研究科准教授 杉本幸彦先生、自治医科大学医学研究科教授 尾仲達史先生、東北大学情報科学研究科教授 井藤慶一先生、米国 Baylor 大学病理学部教授 Martin M. Matzuk

博士、国立がんセンター研究所がん転移研究室 川又理樹先生との共同研究の成果であり、また東北大学大学院農学研究科分子生物学分野に所属した多くの方々のご協力・激励のもとになされた仕事であります。この場を借りて各位に御礼申し上げます。

文献

- 1) V. Du Vigneaud *et al.* : *J. Biol. Chem.*, **205**, 949 (1953).
- 2) R. Acher *et al.* : *Adv. Exp. Med. Biol.*, **395**, 615 (1995).
- 3) Y. Kubota *et al.* : *Mol. Cell. Endocrinol.*, **124**, 25 (1996).
- 4) G. Gimpl & F. Fahrenholz : *Physiol. Rev.*, **81**, 629 (2001).
- 5) K. Nishimori *et al.* : *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **93**, 11699 (1996).
- 6) J. Ferguson *et al.* : *Nature Genet.*, **25**, 284 (2000).
- 7) M. Kawamata *et al.* : *Eur. J. Pharmacol.*, **472**, 229 (2003).
- 8) R. U. R. Wahl : *Medical Hypotheses*, **63**, 456 (2004).
- 9) K. M. Dziegielewska *et al.* : *J. Physiol.*, **292**, 207 (1979).
- 10) M. Y. Dawood *et al.* : *Acta Endocrinol.*, **91**, 704 (1979).
- 11) Y. Takayanagi *et al.* : *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **102**, 16096 (2005).
- 12) M. Kosfeld *et al.* : *Nature*, **435**, 673 (2005).
- 13) A. B. Wismer *et al.* : *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **102**, 17237 (2005).
- 14) M. M. Lim *et al.* : *Neuroscience*, **125**, 35 (2004).
- 15) M. M. Lim *et al.* : *Nature*, **429**, 754 (2004).
- 16) S. Wu *et al.* : *Biol. Psychiatry*, **58**, 74 (2005).
- 17) J. Sebat *et al.* : *Science*, **316**, 445 (2007).
- 18) Y. Takayanagi *et al.* : 投稿中.
- 19) B. Cannon *et al.* : *Physiol. Rev.*, **84**, 277 (2004).
- 20) Y. Kasahara *et al.* : *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, in press (2007).
- 21) Y. Kasahara *et al.* : 論文準備中.

求人情報

広島大学大学院生物圏科学研究科教員公募

募集人員：講師または准教授 1 名

所属講座：生物機能開発学専攻食資源科学講座

専門分野：食品工学

応募資格：(1) 博士の学位を有する者、(2) 食品工学の教育・研究分野において、講師または准教授として十分な教育・研究能力を有すると認められる者

主な担当授業科目：[大学院] 食品プロセス工学・食資源科学実験、[学部] 食品物性工学・基礎物理学実験・食品工学実験

採用予定日：平成 19 年度内のできるだけ早い時期

応募書類：下記ホームページ参照

公募締切日：2007 年 12 月 20 日必着

書類提出先：〒739-8528 東広島市鏡山 1-4-4 広島大学大学院生物圏科学研究科 研究科長 谷口幸三

※「食品工学教員応募書類」と朱筆し、簡易書留にて郵送

問合せ先：〒739-8528 東広島市鏡山 1-4-4 広島大学大学院生物圏科学研究科 羽倉義雄（選考委員会委員長）

Tel. 082-424-7938, E-mail : hagura@hiroshima-u.ac.jp

<http://www.hiroshima-u.ac.jp/gsbs/koubo/index.html>