



## 自治医科大学

2011年12月20日

自治医科大学医学部

### オキシトシン注射によって肥満症が改善

オキシトシンは脳視床下部で産生され、下垂体後葉から血中に分泌される古典的ホルモン(注1)で、女性、雌性動物の分娩、射乳に関わります。最近、その中枢作用として信頼・絆形成、摂食抑制作用が注目されています。自治医科大学医学部の矢田俊彦教授、前島裕子助教らは、マウスを用いた実験から、末梢(皮下)に投与したオキシトシンが、摂食抑制、抗肥満、内臓肥満に伴う健康障害(肥満症またはメタボリックシンドローム)の改善効果をもたらすことを明らかにしました。具体的には、皮下連日投与または皮下に埋め込んだポンプから持続的に投与したオキシトシンが、高脂肪食により肥満させたマウスにおいて、摂食量・体重・内臓脂肪量の低下、脂肪利用の亢進、脂肪肝・高血糖の改善をもたらすとともに、末梢(腹腔内)オキシトシン投与は、摂食後に作動する摂食・代謝中枢(視床下部、延髄)を活性化することがわかりました。一方、オキシトシン末梢投与は、この肥満マウスの正常血圧レベルには影響を与えませんでした。また、体重低下の効果は、17日間のオキシトシン投与終了後も1週間以上にわたり持続しました。以上の観察から、マウスにおける末梢投与オキシトシンは摂食・代謝中枢に情報伝達され、強力で持続的な抗肥満、肥満症改善作用を発揮することが明らかになりました。本研究成果は、ヒト肥満、肥満症、メタボリックシンドロームにおいても、有効で安全な治療法に向けた基盤となることが期待されます。

本研究成果は、2011年12月17日(米国東部時間)発行の米国学術雑誌「Aging (Albany NY)」に掲載されました。

本研究は、文部科学省脳科学研究戦略推進プログラムの一環として、また科学研究費補助金などの助成によって行われました。

#### 1.研究背景

我が国および世界中の先進国で肥満者が増加し、健康上の深刻な問題となっています。肥満、特に内臓肥満は、高血糖、高血圧、脂質代謝異常、脂肪肝などを招き(肥満症、メタボリックシンドローム)、脳卒中などの動脈硬化性疾患をはじめ、ある種のがん、うつ病、認知症など広範な疾患のリスクを高めます。肥満はエネルギー摂取がエネルギー消費を上回ることに起因し、摂食亢進お

よびエネルギー消費低下が主要な原因であり、これらは中枢神経からの指令により制御されているので、肥満は中枢の病気とも捉えることが出来ます。

これまでの抗肥満薬の開発は、ノルアドレナリンやセロトニンなどの代表的な中枢神経伝達物質を主要な標的として、活発に行われてきましたが、循環器障害や自殺率の増加のために、開発途上または臨床使用後に中止される例が続き、未だ安全で有効な治療薬はありません。作用メカニズムの異なる新薬が待望されている状況です。

オキシトシンは、脳の視床下部で合成され、主として下垂体から末梢血に放出され、女性、雌性動物の分娩、射乳に特化した作用で知られる古典的ホルモンです。これに加えて、近年、オキシトシンの一部は脳内で神経投射されて中枢で機能し、信頼形成、食欲抑制作用を営むことが明らかにされました。私たちは、オキシトシンが、中枢投与で強力な摂食抑制作用を発揮すること、その生理作用が極めて限局されていること、9個のアミノ酸からなる小ペプチドで扱いやすいことに注目し、選択的な肥満治療薬としての可能性を考えました。しかし、ヒトの肥満の治療に応用するには、末梢投与により長期的な効果があることが必要です。そこで本研究では、オキシトシン末梢投与の肥満への効果を検討しました。具体的には、高脂肪食により内臓肥満・過食・脂肪肝・高血糖を誘導したマウスに、オキシトシンを連日皮下投与または皮下埋め込みポンプにより投与し、抗肥満、肥満改善効果を検討することにしました。さらに、その機構の解明の一環として、末梢オキシトシンが脳の摂食・代謝調節部位にシグナル伝達されるかどうかを検討しました。

## 2.研究内容

本研究において、私たちは、オキシトシンの末梢投与が、摂食量、体重、内臓脂肪量、脂肪肝、エネルギー消費、糖尿病などに与える影響を統合的に調べ、その抗肥満、肥満改善効果を検討しました。

健常マウスにおいても、高脂肪食を与えて肥満を誘発させたマウスにおいても、末梢オキシトシン投与は摂食量を減少させました。高脂肪食を与えて肥満を誘発させたマウスの皮下に17日間連日オキシトシンを投与すると摂食量の減少と体重増加量の減少が見られました。オキシトシンの皮下投与を中止しても、1週間以上は体重の有意な低下が維持され、遺産効果が見られました。さらに、一定量のオキシトシンを常に放出する小型のポンプを肥満マウスの皮下に埋め込み、オキシトシンを慢性的に投与すると、摂食量の減少および体重の減少が見られました。その体重減少量はオキシトシン投与開始時の体重の約13%に達しました。13日間のオキシトシン投与後、内臓脂肪量の減少および脂肪細胞サイズの減少が見られました。さらに、肝臓への脂肪蓄積も減少していました。これらの組織脂肪量減少の原因として、オキシトシンを投与することでエネルギー源として脂肪の消費が増加すること、エネルギー消費量が増加することも明らかになりました。また、高脂肪食誘発肥満マウスで見られる糖負荷（食事摂取）に対する血糖値の過剰な増加も、オキシトシンの投与により抑制されることも明らかにしました。一方、これまで抗肥満薬開発を妨げてきた血圧上昇・心血管障害の副作用の検討も重要です。高脂肪食誘発の肥満マウスの血圧は正常でしたが、この正常血圧レベルにはオキシトシン投与は全く影響を与えませんでした。オキシトシンの末梢（腹腔内）投与により、摂食・エネルギー代謝を調節する脳部位が活性化されることから、オキシトシンの情報は何らかの経路で脳に伝えられる結果、上記の効果を発現することが分かりました。

これらの研究結果から、私たちは、オキシトシンの長期末梢投与は、脳の摂食・エネルギー代謝調節部位に情報伝達され、脳および脳から臓器への司令の障害を是正し、肥満および肥満症（内臓脂肪蓄積・過食・脂肪肝・高血糖）を改善すること、さらに調べた範囲では有害作用が観察されないことを明らかにしました。末梢オキシトシン投与によるヒトの肥満・肥満症・メタボリックシン

ドロームの治療に向けての基盤となる成果であります。

### 3.今後の展開

オキシトシンの情報が脳に伝えられることが明らかになりましたが、その連絡経路は解っていません。候補経路の一つは、オキシトシンが血液 脳関門を通過して脳に作用する経路であり、もう一つはオキシトシンが求心性迷走神経の終末で感知されて神経情報として脳幹の延髄孤束核に伝わる経路(注2)です。オキシトシンがいずれかあるいは双方を用いる可能性を実験的に明らかにすることが重要です。次に、これらの連絡経路を経た後、脳の如何なる部位とニューロンの活性化が起り、抗肥満効果につながるのかを解析し、責任ニューロンを同定することが重要です。連絡経路および責任ニューロンが明らかになれば、オキシトシン投与の方法に加えて、その連絡経路および責任ニューロンへの特異的な分子介入による抗肥満のアプローチの可能性が開けます。

オキシトシンの情報は脳に伝えられて、脂肪量減少、脂肪肝是正、高血糖是正作用を発現すると考えられますが、これに加えて、末梢投与したオキシトシンが脂肪、肝臓、膵臓 細胞に直接作用する機序も一部関与している可能性があります。これらの臓器にオキシトシン受容体が発現しているか、オキシトシンが直接作用するかの検討が必要です。それにより、末梢オキシトシンの抗肥満、肥満改善作用の経路の全貌解明が期待されます。

本研究で用いた高脂肪食誘発の肥満マウスの血圧は正常でしたので、オキシトシンの高血圧に対する作用はまだ検討していません。今後、高血圧モデル動物を用いて、オキシトシン末梢投与の高血圧是正効果を検討し、オキシトシンが肥満症・メタボリックシンドロームのより広範な病態に対して是正効果を持つかどうかを明らかにすることは重要です。

高脂肪食への応答性をはじめとして、肥満病態の雌雄差は広く認められています。一方、オキシトシンは、分娩促進、射乳などの雌性機能に特化したホルモンとして知られてきました。本研究は全て雄性マウスで調べた結果であり、オキシトシン末梢投与の効果が雌性マウスでも同様であるのか異なるのかの検討は、オキシトシンの肥満治療応用において基礎となる情報であり、同時に、オキシトシンの内分泌学の発展に寄与します。

### 論文名

Peripheral oxytocin treatment ameliorates obesity by reducing food intake and visceral fat mass

[日本語] 末梢オキシトシン投与は摂食と内臓脂肪量を低下させて肥満を改善する

Yuko Maejima, Yusaku Iwasaki, Yui Yamahara, Misato Kodaira, Udval Sedbazar, Toshihiko Yada

Aging (Albany NY), in press

ご取材の際には、事前に下記までご一報くださいますようお願い申し上げます。

本リリースは文部科学記者会、文部科学省科学記者会、厚生労働記者会、厚生日比谷クラブ、各社科学部等に送信させていただいております。

<p><b>【本発表資料のお問い合わせ先】</b>  自治医科大学医学部生理学講座統合生理学部門 教授  矢田俊彦(やだ としひこ)  TEL. 0285-58-7320 FAX. 0285-44-9962  E-mail : tyada@jichi.ac.jp</p>	<p><b>【本リリースの発信元】</b>  自治医科大学大学事務部研究支援課 松枝  〒329-0498 栃木県下野市薬師寺 3311-1  TEL. 0285-58-7550 FAX. 0285-44-3625  E-mail : shien@jichi.ac.jp  <a href="http://www.jichi.ac.jp/">http://www.jichi.ac.jp/</a></p>
<p><b>【文部科学省 脳科学研究戦略推進プログラム（脳プロ） に関するお問い合わせ】</b>  脳プロ事務局 （生理学研究所内）  〒444-8585 岡崎市明大寺町字西郷中 38  tel: 0564-55-7803 / fax:0564-55-7805</p>	

**参考図**

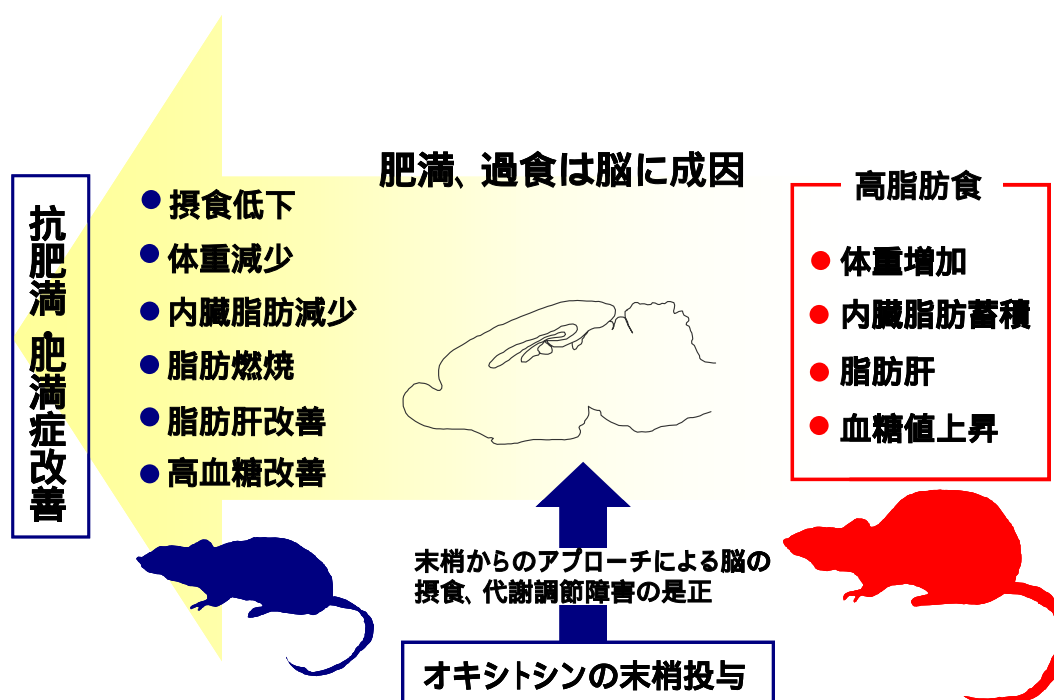


図. 高脂肪食により肥満とそれに伴う健康障害（肥満症）を起したマウスにおいて、末梢オキシトシン投与は、過食の是正、体重低下、内臓脂肪量低下、高血糖改善、脂肪肝改善、脂肪利用亢進を促し、抗肥満と肥満症改善効果を発揮する。末梢投与オキシトシンは、摂食・代謝中枢の視床下部と脳幹にシグナル伝達され、これが抗肥満効果発現の重要な経路となっていると考えられる。

## 補足説明

### 注1：古典的ホルモン

オキシトシンは、脳視床下部で産生され、下垂体後葉から血中に分泌されて、末梢組織で作用して、分娩、射乳を促進するホルモンとして広く知られてきました。最近になり、この雌性の周産期に特化したホルモンと考えられてきたオキシトシンの新しい機能として、脳に作用して、信頼の形成および摂食抑制に関わることが明らかにされました。

### 注2：求心性迷走神経経路

迷走神経には遠心路と求心路があり、求心路には末梢情報を感知して脳に伝える役割があります。求心性迷走神経ニューロンは双極性で、一方の終末で末梢情報を感知し、神経興奮をもう一方の終末の延髄孤束核に伝え、さらにシナプスを介して脳の様々な部位に伝達されます。