

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 6 月 12 日現在

機関番号：15301

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2015～2017

課題番号：15K15031

研究課題名(和文) 性行動による脳内ホルモンオキシトシンを介したマウス雌雄間の絆の形成

研究課題名(英文) Bond formation through oxytocin by the sexual behavior

研究代表者

松井 秀樹 (Matsui, Hideki)

岡山大学・医歯薬学総合研究科・教授

研究者番号：30157234

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、性行動によるオキシトシンを介した雌雄間の絆の形成を解析した。雄マウスは、性行動によりストレスホルモンであるコルチコステロンの血中濃度が減少した。また、同様の実験にオキシトシン受容体欠損雄マウスを用いた場合には効果がなかった。さらに、オキシトシンは、マウス海馬神経初代培養を用いた実験でコルチコステロン誘導性神経細胞死を抑制したが、オキシトシン受容体欠損マウスから作成した海馬神経初代培養では効果がなかった。本研究から、雌雄間の性行動によって分泌されたオキシトシンは、ストレスを減少させると共にストレスから海馬神経細胞を保護することにより、雌雄間の絆の形成を促進していることが示唆された。

研究成果の概要(英文)：Oxytocin (OT), a neuropeptide produced from the paraventricular nucleus and the supraoptic nucleus of the hypothalamus, involves in maternal and social behaviors and male-female pair bonding. OT has been shown to mediate antistress and antidepressant-like effects in mice and rats. Glucocorticoids, corticosterone (CORT) in rodents, are released from adrenal cortex in response to stressful stimuli. Their overexposure in animals has been implicated in dendritic atrophy, apoptosis of hippocampal neurons and hippocampal dysfunction. We found that CORT induced the dendritic atrophy as well as apoptosis in primary cultures of mouse hippocampal neurons, both of which were prevented by co-treatment with OT. We also found that plasma CORT levels were lower in mating male mice compared to non-mating counterparts, and this effect was lost in OTR-KO mice. The findings suggest that there might be interplay between OT and glucocorticoids in stress regulation.

研究分野：生理学

キーワード：オキシトシン 絆 ストレス

1. 研究開始当初の背景

我々の社会は、未曾有の災害を経験し、『絆』の大切さを再認識した。しかし、絆形成の脳機能研究は未開拓の領域である。この問題に挑戦するにあたり我々は、『絆』を中長期的な「中枢神経回路の変化」であると捉えた。感情が大きく動く出来事を他者と共有すると、脳内ホルモンが変動し神経回路がダイナミックに変化すると容易に想像できる。これが、相手に対する社会的記憶と信頼感を増強すると同時にストレス耐性を高め、困難を乗り越える力の源になると我々は考えた。

このような分子の最有力候補はオキシトシンである。古典的ホルモンとして子宮収縮を惹起するオキシトシンは、近年神経ペプチドとして注目されている。その受容体は、視床下部だけでなく側坐核、扁桃核、海馬に発現し、オキシトシンの快楽、情動、学習・記憶、社会行動への関与が示されている。先行研究では、授乳時のオキシトシン分泌増加が母子の信頼を形成し養育を促進することが示されている。

交尾時に雄ラット脳内でオキシトシン分泌が増加することを、共同研究者のNeumannらのグループが明らかにした。さらに、我々は海馬スライスにおけるシナプス伝達の長期増強作用と、マウスにおける抗ストレス作用をオキシトシンが持つことを明らかにした。以上のことから、オキシトシンが性行動後の雌雄間に絆形成作用を持つと着想に至った。

2. 研究の目的

本研究の目的は、性行動によるオキシトシンを介した絆形成機構の解明である。

絆とは、他者に対する強い社会的記憶の形成とそれに基づくストレス耐性の増強だと考えられるが、その機構は不明である。我々は既報の成果から、性行動時の脳内オキシトシンの分泌増加が雌雄間の絆を作ると着想した。本研究では、マウスを用い性行動でストレスが軽減することを確かめた後、記憶とストレスに重要な海馬に着目し、オキシトシンの神経細胞の生存維持と樹状突起形成作用を明らかにする。

期待される成果が得られれば、絆形成という心の問題を科学的に解明する新研究領域の開拓に留まらず、ストレス関連疾患や社会適応障害の新たな治療法の開発に繋がるものである。

3. 研究の方法

我々は、性行動によって脳内に分泌されたオキシトシンがストレスを軽減すると共に、海馬神経細胞の保護および相手との出来事が海馬に組み込まれると考えた。しかし、オキシトシンによるストレス軽減作用や海馬神経細胞の保護作用を介した雌雄間の絆の形成機構は不明である。

本研究の目的を達成するために、まず性行動によるオキシトシンを介したストレス軽減作用を解析した。ストレス軽減作用は、マウスのストレスホルモンであるコルチコステロン（ヒトではコルチゾール）の血中濃度を測定することにより解析した。

次に、マウス海馬神経初代培養を用いてコルチコステロンによって誘導される神経細胞死および樹状突起の萎縮に対するオキシトシンの作用を解析した。またマウスのグリア細胞に対するコルチコステロンの影響を解析した。神経細胞死の解析には、タネル染色を用いた。樹状突起の解析には、神経マーカーMAP2による染色を用いた。マウス海馬神経初代培養におけるオキシトシン受容体の発現を解析した。神経細胞にコルチコステロンを添加するとp38 MAPKリン酸化が増加することが知られており、p38 MAPKリン酸化に対するオキシトシンの作用を解析した。マウス海馬スライスを用いて、同様にp38 MAPKリン酸化に対するオキシトシンの作用を解析した。さらにオキシトシン受容体欠損マウスを用いて、性行動によるオキシトシンを介した絆の形成作用への影響を解析した。

4. 研究成果

雄マウスは、雌との性行動によって血中コルチコステロン濃度が減少した。また、同様の実験にオキシトシン受容体欠損雄マウスを用いた場合には効果がなかった。雌雄マウス共に、血中のコルチコステロンとオキシトシン濃度には相関関係が認められた。

さらに、オキシトシンは、マウス海馬神経初代培養を用いた実験でコルチコステロンによって誘導される神経細胞死を抑制した。しかし、オキシトシン受容体欠損マウスから作成した海馬神経初代培養では、オキシトシンによるコルチコステロン誘導性神経細胞死の抑制効果がなかった。マウスのグリア細胞では、コルチコステロンによって神経細胞死が誘導された濃度で、細胞死が誘導されなかった。また、コルチコステロンによって誘導される樹状突起の萎縮をオキシトシンは抑制した。マウス海馬神経初代培養では、オキシトシン受容体と神経マーカーMAP2が共発現しており、神経細胞の細胞体に強くオキシトシン受容体が発現していた。マウス海馬神経初代培養および海馬スライスにコルチコステロンを添加するとp38 MAPKリン酸化が増加したが、オキシトシンを同時に添加したものでは抑制された。

本研究から、マウス雌雄間の性行動によって分泌されたオキシトシンは、ストレスホルモンを減少させると共にストレスから海馬神経細胞を保護することにより、雌雄間の絆の形成を促進していることが示唆された。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 1 件)

Hein Min Latt, Hiroaki Matsushita, Miku Morino, Yuuri Koga, Hiroyuki Michiue, Teiichi Nishiki, Kazuhito Tomizawa, Hideki Matsui: Oxytocin Inhibits Corticosterone-induced Apoptosis in Primary Hippocampal Neurons. *Neuroscience*. 2018; 379: 383-389. doi: 10.1016/j.neuroscience.2018.03.025. 査読有

〔学会発表〕(計 6 件)

Hein Min Latt, Hiroaki Matsushita, Yuuri Koga, Hiroyuki Michiue, Teiichi Nishiki, Hideki Matsui. Sildenafil exerts antianxiety-like effect in male mice via oxytocin. 26th Annual Meeting of the International Behavioral Neuroscience Society, 2017, Hiroshima

Hein Min Latt, Aki Sato, Yuuri Koga, Hiroaki Matsushita, Hiroyuki Michiue, Atsushi Fujimura, Teiichi Nishiki, Hideki Matsui. Oxytocin prevents corticosterone-induced dendritic atrophy in mouse hippocampal neurons. 第 69 回日本生理学会中国・四国地方会、2017 年 10 月 28 日-2017 年 10 月 29 日、徳島大学病院 日亜メディカルホール(徳島市)

佐藤亜紀、ヘインミンラット、松下博昭、道上宏之、西木禎一、松井秀樹：オキシトシンは海馬神経細胞におけるコルチコステロン誘導性の樹状突起の萎縮を抑制する。第 94 回日本生理学会大会、2017 年 3 月 28 日-2017 年 3 月 30 日、アクトシティ浜松(浜松市)

Hein Min Latt, Miku Morino, Yuuri Koga, Hiroaki Matsushita, Hiroyuki Michiue, Teiichi Nishiki, Hideki Matsui: Neuroprotective effect of oxytocin on corticosterone-induced apoptosis in mouse hippocampal neurons. 第 68 回日本生理学会中国四国地方会、2016 年 11 月 5 日-2016 年 11 月 6 日、岡山大学 鹿田キャンパス Junko Fukutake Hall(岡山市)

Hein Min Latt, Hiroaki Matsushita, Taiki Omatsu, Mitsuhiro Matsuzaki, Hiroyuki Michiue, Teiichi Nishiki, Hideki Matsui: Antianxiety-like effect of sildenafil via oxytocin signaling pathway. 第 39 回日本神経科学大会、2016

年 7 月 20 日-2016 年 7 月 22 日、パシフィコ横浜(横浜市)

ラットヘインミン、森野未来、佐藤亜紀、松下博昭、道上宏之、西木禎一、松井秀樹：オキシトシンはコルチコステロン誘導性アポトーシスから神経細胞を保護する。第 93 回日本生理学会大会、2016 年 3 月 22 日-2016 年 3 月 24 日、札幌市

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等
岡山大学大学院医歯薬学総合研究科・細胞生理学
<http://seiri1.med.okayama-u.ac.jp>

6. 研究組織

(1)研究代表者

松井 秀樹(MATSUI, Hideki)

岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科・教授

研究者番号：30157234

(2)研究分担者

松下 博昭(MATSUSHITA, Hiroaki)

岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科・助教

研究者番号：60732394

(3)連携研究者

()

研究者番号：

(4)研究協力者

ヘインミンラット (Hein Min Latt)