

令和 6 年 6 月 20 日現在

機関番号：21601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K11726

研究課題名(和文) オキシトシンによるアルコール依存障害の減弱メカニズムの解明

研究課題名(英文) Mechanisms of oxytocin-induced improvement of alcohol dependence disorders.

研究代表者

日出間 志寿 (Hidema, Shizu)

福島県立医科大学・医学部・助教

研究者番号：30241558

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：近年、ペプチドホルモンのオキシトシン(OXT)は、アルコール摂取抑制効果やアルコール中毒やアルコール依存などに起因する精神神経疾患の改善をもたらすことが示唆されているが、その詳細なメカニズムは不明な点が多い。そこで本研究では、野生型マウスおよびOXTR遺伝子欠損マウス(OXTRKO)を用いてエタノールの長期摂取によるアルコール嗜好性の変化と、摂取後の行動への影響を解析した。その結果、野生型、およびOXTRKOともにアルコール摂取後に不安行動が上昇し、さらにOXTRKOの不安行動は野生型と比較し有意に上昇することが明らかになった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

2022年のWHOの発表では、世界中でアルコールの過剰摂取による死者は、毎年年間300万人以上に達し、過剰飲酒による弊害への対策が求められている。アルコールは脳内に特異的結合部位を有しておらず、初発の作用点が不明確であるため、アルコール依存発症の病態生理、中枢神経の作用機序は完全には明らかになっていない。オキシトシン(OXT)は、アルコール依存症患者のアルコール離脱症状を減弱させることや、げっ歯類におけるアルコール摂取量減少効果を有することが報告されており、これらのメカニズムを明らかにすることは過剰なアルコール摂取やアルコール依存、派生する代謝疾患の抑制の一助となる。

研究成果の概要(英文)：Recently, the peptide hormone oxytocin (OXT) has been suggested to suppress alcohol intake and ameliorate neuropsychiatric disorders caused by alcoholism and alcohol dependence, but the detailed mechanisms remain unclear. In the present study, we analysed the changes in alcohol preference induced by long-term ethanol consumption and the effects on behaviour in wild-type and OXTR gene-deficient (OXTRKO) mice. The results showed that wild-type and OXTRKO mice exhibited increased anxiety after alcohol consumption, and that anxiety behaviour in OXTRKO was significantly elevated compared to wild-type mice.

研究分野：neuroendocrinology

キーワード：Oxytocin Alcohol anxiety

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

2022年のWHOの発表では、世界中でアルコールの過剰摂取による死者は、毎年年間300万人以上に達し、世界的なコロナ禍や東日本大震災後のストレスの蓄積、国際的な政治、経済の不安定化によるアルコール依存傾向の上昇が懸念されており、過剰飲酒による弊害への対策が求められている。近年、ペプチドホルモンのオキシトシン(OXT)は、神経発達障害の改善のみならず、アルコール摂取の抑制効果やアルコール中毒など精神神経疾患の改善をもたらすことが示唆されている。そのメカニズムを明らかにすることはアルコールの弊害を低下させる一助となる。最近の我々の研究で、伝統的な漢方薬である加味帰脾湯(KKT)の成分がオキシトシン受容体(OXTR)のアゴニスト活性を示すことが示された。KKTは伝統的な漢方薬で不眠症、精神不安、神経症に処方されている。薬理学的研究によるとKKTは行動異常や認知障害に効果があり、中枢への作用が示されている。アルコールの過剰摂取による弊害に対するOXTRのアゴニストとしてのKKTの新たな薬効の可能性が期待できる。

2. 研究の目的

本研究では、我々の開発したOXTとOXTR(オキシトシン受容体)に関する遺伝子改変マウス群を用い、アルコールの摂取抑制およびアルコールによる障害の減弱メカニズムにおけるOXTの作用を解明する。また、我々は漢方薬である加味帰脾湯に、OXTRアゴニスト用の活性をもつ化合物が存在するを見いだしており、OXT様の薬効と類似活性をもつ天然物化合物を経口で利用することで、アルコール障害の減弱を狙う開発基盤整備を同時に目指すことを目的とした。

3. 研究の方法

WT、OXTR KOを用いて、6週間連続で一定時間(18:00-翌日の9:00)に水または20%エタノールを液量計測が可能なボトルにいれケージにセットし、双方の飲量をボトルの重量を測定することで換算しアルコール嗜好性の変化をみる(Two bottle test)。

次に、アルコール離脱症状のモデル系をつくる。WT、OXTR KOに対し、水または20%エタノールの6週間連続自由摂取後、以下の行動試験を行う。

Open field test (明るい新規環境でマウスの移動距離、不動時間、中央区間の滞在時間などを測定する。中央区間に滞在する時間が長いほど不安が高い。) で不安行動を、

Tail suspension test (マウスの尾を固定し宙づりにし6分間の不動時間を測定する。不動時間が長いほどうつ傾向が高い) でうつ傾向を

Light and dark transition test(自由に行き来できる明箱、暗箱の滞在時間、移動距離を計測する。マウスは不安が高いほど暗い場所にとどまる傾向がある) で不安行動を計測する。

OXT-OXTRシステムが、アルコールの離脱症状を減弱するメカニズムの解明のため、GABA作動性Oxtr発現神経に着目して解析をするため、GABA作動性神経特異的Oxtr遺伝子欠損マウスvGAT-Cre:Oxtr^{fx/fx}を作出し、そのアルコール離脱症状について前述の行動テストを行い野生型、OXTR KOとの比較を行う。

アルコール離脱症状を示す野生型に対しOXTまたはKKTの持続的投与を行い、アルコール嗜好性、行動試験を行いその効果を明らかにする。

4. 研究成果

WT、OXTR KOについてTwo bottle testを行いアルコール嗜好性の評価を行った。その結果、

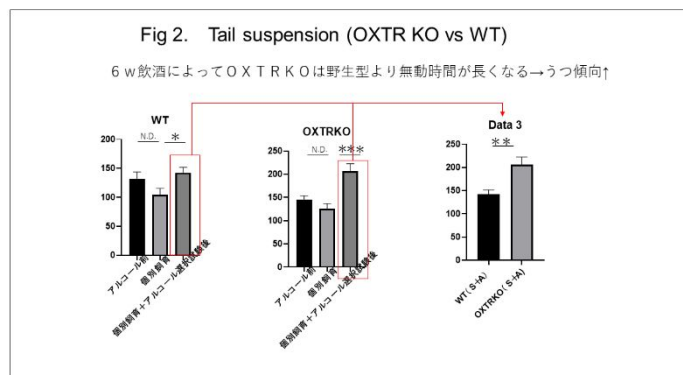
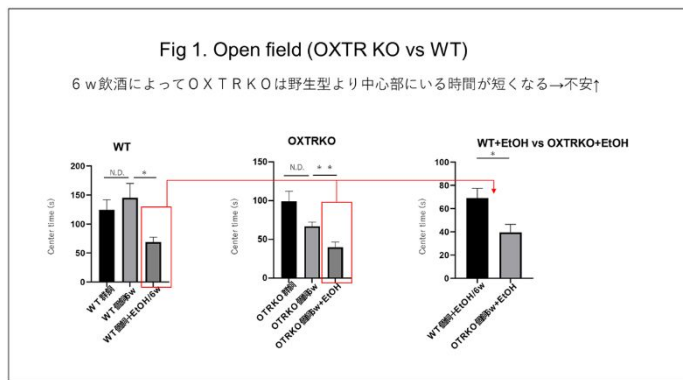
OXTR KO、WTともに一定のアルコール摂取が継続し、嗜好性の差はみられなかった。

次に、野生型についてアルコール離脱症状のモデル系をつくることを試みた。その結果、アルコール摂取前と比較し摂取後で不安とうつ傾向が上昇することが

明らかとなり、アルコール離脱症状のモデル系として有用であると判断した。アルコール離脱症状におけるOXT-OXTRシステムの機能を調べるため、OXTRKOに対し同様の行動試験をおこなった。Open Field Testではアルコールの継続摂取によりOXTRKOはWTと比較し有意に中央区間の滞在時間が有意に短く、不安傾向の上昇がみられた (Fig.1)。一方で走行距離にはWTとOXTRKOで差は見られなかったことから、アルコール摂取により運動量の変化はみられないと判断した。Tail suspension testではアルコール摂取後のOXTR遺伝子欠損マウスはWTと比較し無動時間が有意に長く、うつ傾向の上昇が認められた (Fig.2)。現在、アルコール

長期投与によるアルコール離脱症状モデルとしたWTに対しOXTの腹腔内投与を行い、離脱症状の改善効果を検討検討することを計画し、現在OXTの濃度、投与方法を薬物動態的に検討して

いる。OXT-OXTRシステムが、アルコールの離脱症状を減弱するメカニズムの解明のため、GABA作動性Oxtr発現神経に着目して解析を進めた。GABA作動性神経特異的Oxtr遺伝子欠損マウス vGAT-Cre:Oxtr^{fx/fx}を作成し、そのアルコール離脱症状について行動テストを行った。その結果、GABA作動性神経特異的Oxtr遺伝子欠損マウスは、アルコール摂取後の不安やうつ症状を示さなかった。これからGABA作動性神経以外で発現しているOXTRがアルコール離脱症状に伴う不安やうつ症状の改善に関わることが示唆された。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 3件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Hidema Shizu, Sato Keisuke, Mizukami Hiroaki, Takahashi Yumi, Maejima Yuko, Shimomura Kenju, Nishimori Katsuhiko	4. 巻 -
2. 論文標題 Oxytocin Receptor-Expressing Neurons in the Medial Preoptic Area Are Essential for Lactation, whereas Those in the Lateral Septum Are Not Critical for Maternal Behavior	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Neuroendocrinology	6. 最初と最後の頁 517 ~ 537
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000535362	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 DelaCuesta-Barrutia J, Hidema S, Caldwell HK, Nishimori K, Erdozain AM, Penagarikano O.	4. 巻 173
2. 論文標題 In need of a specific antibody against the oxytocin receptor for neuropsychiatric research: A KO validation study	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 J Psychiatr Res .	6. 最初と最後の頁 260-270
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する
1. 著者名 Maejima Y, Yokota S, Yamachi M, Misaka S, Ono T, Oizumi H, Mizuno K, Hidema S, Nishimori K, Aoyama M, de Wet H, Shimomura K.	4. 巻 -
2. 論文標題 Traditional Japanese medicine Kamikihito ameliorates sucrose preference, chronic inflammation and obesity induced by a high fat diet in middle-aged mice	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Front Endocrinol. (Lausanne)	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する
1. 著者名 Maejima Y, Yokota S, Yamachi M, Misaka S, Ono T, Oizumi H, Mizuno K, Hidema S, Nishimori K, Aoyama M, de Wet H, Shimomura K.	4. 巻 -
2. 論文標題 Systemic co-administration of low dose oxytocin and glucagon like peptide-1 additively decreases food intake and body weight	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Neuroendocrinology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 日出間志寿 前島裕子 西森克彦 水野景太 下村健寿
2. 発表標題 加味帰脾湯はオキシトシン欠損マウスが示す向社会性行動異常を改善する
3. 学会等名 日本農芸化学会
4. 発表年 2022年～2023年

1. 発表者名 Shizu Hidema, Katsuhiko Nishimori, Yuko Maejima, Keita Mizuno Kenju Shimomura
2. 発表標題 Kamikihito showed oxytocin receptor agonist action and improved social memory in oxytocin gene-deficient mice.
3. 学会等名 日本生理学会
4. 発表年 2023年～2024年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------