

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 13 日現在

機関番号：32202

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2011～2013

課題番号：23390052

研究課題名(和文) 摂食と社会行動の相互作用の神経機構：神経ペプチド仮説の検証

研究課題名(英文) Neural mechanisms of food intake and social behavior: roles of neuropeptides

研究代表者

尾仲 達史 (Onaka, Tatsushi)

自治医科大学・医学部・教授

研究者番号：90177254

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 15,200,000円、(間接経費) 4,560,000円

研究成果の概要(和文)：摂食と社会行動に相互作用があることが疫学的に示されている。本研究は、摂食と社会的刺激は共に、視床下部オキシトシン産生ニューロンを活性化させること、摂食による活性化は延髄プロラクチン放出ペプチド産生ニューロンを介すること、摂食により放出されたオキシトシンは摂食終了シグナルとして働くことを解明した。オキシトシンの社会行動促進作用を考えると、オキシトシンが摂食と社会行動の相互修飾に関与している可能性がある。

研究成果の概要(英文)：Epidemiological studies have suggested interactions between food intake and social behaviors. This study shows that food intake and social stimuli activated oxytocin-synthesizing neurons in the hypothalamus, that activation of oxytocin-synthesizing neurons following food intake was caused by activation of prolactin-releasing peptide-synthesizing neurons in the medulla oblongata, and that oxytocin released following food intake played an important role in termination of food intake. Considering the data that oxytocin modulates both food intake and social behavior, it is possible to consider that oxytocin plays a role in interaction between food intake and social behavior.

研究分野：医学

科研費の分科・細目：生理学・環境生理学(含体力医学・栄養生理学)

キーワード：オキシトシン 摂食 社会行動

1. 研究開始当初の背景

肥満状態においてはストレス脆弱性が生じ社会的行動が減少する。また、社会的に孤立すると脂肪嗜好性が増加し、肥満・糖代謝異常が生じやすいという疫学的な報告がある。この肥満と社会的孤立は共にヒトの死亡率を増加させることが明らかにされている。従って、肥満と社会的孤立の悪循環の神経基盤の解明は社会的にも重要である。しかし、肥満と社会的孤立の相互作用の神経基盤は殆ど明らかにされていない。

肥満の大きな原因は、摂食過多である。摂食と社会行動の相互作用の脳内機構としては、摂食と社会的情報の 2 つが共通して入力する脳部位が重要と考えられる。

摂食したという情報は、神経性と液性因子を介して中枢に伝達される。すなわち、腹部迷走神経を介し延髄から視床下部へと伝達される。一方、血中のホルモンあるいは栄養因子を介して視床下部に直接的に伝達される経路もある。一回一回の摂食を終了させるためのシグナルは前者の系が重要であることが示されている。申請者は、延髄孤束路核の PrRP 産生ニューロンが一回の摂食を終了させる情報伝達を担っていることを明らかにしてきた(J Clin Invest 2008, Prog Brain Res 2009)。即ち、摂食すると、延髄の PrRP 産生ニューロンが活性化され、摂食が終了する。PrRP の作用部位は不明であったが、PrRP を投与するとオキシトシン放出が増加することと、オキシトシンが抑制作用をもつことから、オキシトシン産生ニューロンが PrRP の標的細胞である可能性が考えられた。

一方、社会的な刺激は、オキシトシンを放出させることが示唆されていた。例えば、ペットと視線を合わせることによりオキシトシン放出が促進することが示されていた (Horm Behav 2009)。また、内因性のオキシトシンが、社会行動を促進していることが示唆されていた (PNAS 2005)。しかし、社会的刺激がどのオキシトシン産生ニューロンを活性化させるかは明らかになっていなかった。

PrRP は、C 末端がアルギニン (R) とアミド化されたフェニルアラニン (F) である RFamide ペプチドである。RFamide related peptide (RFRP) も RFamide ペプチドであるが、哺乳動物における機能は不明であった。

2. 目的

本研究の目的は、摂食と社会行動の相互作用の神経基盤の候補を検討するために、摂食と社会的刺激が共通して活性化するニューロンを同定し、そのニューロンの摂食と社会行動における働きを解明することであった。このために摂食と社会的刺激が共通して活性化する脳部位を、Fos 蛋白質の発現の検索により、検討した。さらに、時間空間選択的に神経ペプチド産生細胞を破壊する方法を確立させることを目指した。

また、さらに、PrRP と同じく RFamide ペプチドである、RF アミド関連ペプチド (RFamide related peptide (RFRP)) についても検討を行った。

3. 研究の方法

動物は、Wistar ラット、あるいは、C57/BL

マウスを用いた。摂食刺激として、一日絶食させたのちに再摂食させた。ニューロンの活性化の同定には、Fos 蛋白質の発現を特異抗体を用いた免疫組織化学的検討で行った。

4. 成果

摂食により延髄孤束路核の PrRP 産生ニューロンが活性化される。しかし、PrRP 産生ニューロンの下流は分かっていなかった。PrRP 投与によりオキシトシン放出が誘発されること、視床下部オキシトシン産生細胞の周囲に PrRP 線維が存在することから、オキシトシン産生ニューロンが PrRP 産生ニューロンの下流になるのではないかと考えた。そこで、摂食させると PrRP 産生細胞を介してオキシトシン産生ニューロンが活性化されるかどうかを検討した。まず、摂食で活性化されるオキシトシン産生細胞の分布をマウスを用いて検討した。摂食させると、視床下部室傍核と視索上核のオキシトシン産生ニューロンにおける Fos 蛋白質の発現が増加した。分界条床核のオキシトシン産生ニューロンにおいても、摂食により Fos 蛋白質の発現が増加した。さらに、明期に摂食させても、暗期に摂食させてもオキシトシン産生ニューロンの活性化が観察された。これらのデータは、摂食によりオキシトシン産生ニューロンが活性化されることを示している。次に、このオキシトシン産生ニューロンの活性化が PrRP を介するかを検討した。PrRP 受容体に対する抗 PrRP 受容体抗体を作成して、視床下部オキシトシン産生ニューロンが PrRP 受容体を発現しているかどうかを検討した。多数のオキシトシン産生ニューロンが PrRP 受容体を発現していることが明らかとなった。

このオキシトシン産生ニューロンを含む視床下部標本を作製し、PrRP を作用させたところ、オキシトシン放出が増加することが明らかになった。次に、オキシトシン産生ニューロンの活性化と PrRP の間に因果関係があるかどうかを検討した。すなわち、末梢の満腹物質である CCK を投与した時のオキシトシン産生ニューロンの活性化と、摂食によるオキシトシン産生ニューロンの活性化が、PrRP 欠損マウスで阻害されているかどうかを検討した。その結果、PrRP がないと、CCK あるいは摂食によるオキシトシン産生ニューロンの活性化が減弱することが明らかとなった。これらのデータは、摂食により腸管から CCK が末梢血中に放出され、CCK_A 受容体を介して、延髄孤束路核の PrRP 産生ニューロンが活性化され、これが視床下部のオキシトシン産生ニューロンの活性化をもたらすことを示唆している。

次に、摂食により活性化されたオキシトシン産生ニューロンの役割について明らかにする目的で、オキシトシン受容体欠損マウスの摂食を調べた。その結果、オキシトシン受容体欠損マウスにおいては、一回に摂食する量が、CCK_A 受容体欠損動物あるいは PrRP 欠損動物と同様に、増加していることが明らかとなった。従って、摂食により放出されたオキシトシンは摂食を終了させるシグナルとして働いていることが示唆された。

これに対し、社会的刺激をくわえても、視床下部のオキシトシン産生ニューロンが Fos 蛋白質を発現させた。このデータは、社会的刺激により視床下部のオキシトシン産生ニューロンが活性化されることを示唆している。このように、摂食と社会刺激は共通して、オキシトシン産生ニューロンを活性化する

ことが示唆された。オキシトシンが、摂食を抑制する働きと社会行動を促進させる働きをもつことを考えると、摂食と社会行動の相互作用にオキシトシンが関与している可能性がある。

そこで、次に、時間空間選択的にオキシトシン産生ニューロンを破壊するための遺伝子改変ラットのラインを確立させることを試みた。すなわち、オキシトシン遺伝子のプロモーターの制御下にジフテリア毒素受容体を発現しているトランスジェニックラットを作成した。この遺伝子改変ラットにおいて、ジフテリア毒素受容体が選択的にオキシトシン産生ニューロンに発現していることを、ジフテリア毒素受容体に対する抗体を作成し、確認した。

RFRP 産生ニューロンが急性のストレス刺激により活性化されることを Fos 蛋白質発現検討実験で明らかにした。さらに、RFRP を投与すると、ストレス反応と同様に ACTH 放出が促進され、不安行動が増加した。従って、RFRP は脳においてストレス反応に関連するペプチドである可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 13 件)

Yoshida M, Takayanagi Y, Onaka T: The medial amygdala - medullary PrRP-synthesizing neuron pathway mediates neuroendocrine responses to contextual conditioned fear in male rodents. *Endocrinology*. 査読有 In press

尾仲達史：ストレス・摂食・社会行動の相互作用：オキシトシンの働き。心身医学 査読無 2014。(印刷中)

尾仲達史：オキシトシンの働きと老化。

最新医学 査読無 69 巻, 5 号, 2014, pp.1021-1031

Yamashita M, Takayanagi Y, Yoshida M, Nishimori K, Kusama M, Onaka T: Involvement of prolactin-releasing peptide in the activation of oxytocin neurones in response to food intake. *J Neuroendocrinol*. 査読有 Vol.25, No.5, 2013, pp.455-465, DOI: 10.1111/jne.12019

尾仲達史：ストレスと摂食。ストレスアンドヘルスケア 査読無 210 巻, 2013, pp.1-4

尾仲達史, 高柳友紀：母性行動と下垂体ホルモン。精神科治療学 査読無 28 巻, 6 号, 2013, pp. 777-784

Onaka T, Takayanagi Y, Yoshida M: Roles of oxytocin neurones in the control of stress, energy metabolism, and social behaviour. *J Neuroendocrinol*. 査読有 Vol. 24, No. 4, 2012, pp.587-598, DOI: 10.1111/j.1365-2826.2012.02300.x.

Tobin V, Schwab Y, Lelos N, Onaka T, Pittman QJ, Ludwig M: Expression of exocytosis proteins in rat supraoptic nucleus neurones. *J Neuroendocrinol*. 査読有 Vol. 24, No.4, 2012, pp.629-641, 2012. doi: 10.1111/j.1365-2826.2011.02237.x

尾仲達史：オキシトシン・バゾプレシンの働きについて。ベビーサイエンス 12 巻, 査読無 2012, pp. 13-15

尾仲達史, 高柳友紀, 吉田匡秀：オキシトシンとストレス緩和作用。Clinical Neuroscience 30 巻, 査読無 2 号, 2012, pp. 212-215

高柳友紀, 尾仲達史：プロラクチン放出ペプチド (PrRP)。Clinical Neuroscience 査読無 30 巻, 2 号, 2012, pp. 176-177

Kaewwongse M, Takayanagi Y, Onaka T: Effects of RFamide-related peptide (RFRP)-1 and RFRP-3 on oxytocin

release and anxiety-related behaviour in rats. J Neuroendocrinol. 査読有 Vol. 23, No. 1, 2011, pp.20-27. DOI: 10.1111/j.1365-2826.2010.02077.x

尾仲達史：オキシトシンに関する最近の話題. ホルモンと臨床 査読無 59 巻, 5号, 2011, pp.431-437

[学会発表](計 18 件)

高柳友紀, 尾仲達史：社会的記憶の制御におけるセクレチン-オキシトシンシステムの役割. 第 91 回日本生理学会大会, 2014 年 3 月 16-18 日, 鹿児島

山下雅子, 尾仲達史, 神部芳則, 草間幹夫：摂食によるオキシトシン産生ニューロンの活性化：そのメカニズムと機能に関する研究. 第 58 回日本口腔外科学会総会・学術大会, 2013 年 10 月 11-13 日, 福岡

尾仲達史, 高柳友紀, 吉田匡秀：下垂体後葉ホルモンとストレス・摂食・社会行動. 創薬薬理フォーラム第 21 回シンポジウム, 2013 年 9 月 19-20 日, 東京

Onaka T, Takayanagi Y, Yoshida M: Stress and energy metabolisms: roles of PrRP and oxytocin. The 36th Naito Conference on "Molecular Aspects of Energy Balance and Feeding Behavior" Sep. 10-13, 2013, Sapporo

Yoshida M, Takayanagi Y, Onaka T: The medial amygdala-medullary prolactin-releasing peptide neuron pathway mediates neuroendocrine responses to conditioned fear stimuli. 10th World Congress on Neurohypophysial Hormones(WCNH2013), July 15-19, 2013, Bristol, England

尾仲達史：ストレス, 摂食そして社会行動：最近注目されるオキシトシンの働き. 第 54 回日本心身医学会総会ならびに学術講演会, 2013 年 6 月 26-27 日, 横浜

吉田匡秀, 高柳友紀, 尾仲達史：恐怖

記憶の想起による神経内分泌反応には内側扁桃体-延髄 PrRP 産生ニューロン経路が関与する. 第 36 回日本神経科学大会 (Neuro2013), 2013 年 6 月 20-24 日, 京都

高柳友紀, 山下雅子, 草間幹夫, 尾仲達史：エネルギー代謝とストレスにおける PrRP-オキシトシン系の働き. 第 39 回日本神経内分泌学会学術集会, 2012 年 9 月 28-29 日, 北九州

高柳友紀, 山下雅子, 草間幹夫, 尾仲達史：PrRP-オキシトシン系による摂食調節. 第 89 回日本生理学会大会, 2012 年 3 月 29-31 日, 松本

尾仲達史, 高柳友紀, 吉田匡秀：摂食とストレスと社会記憶におけるオキシトシンの働き. 第 117 回日本解剖学会総会・全国学術集会, 2012 年 3 月 26-28 日, 山梨

尾仲達史：オキシトシンとストレス・摂食・社会行動. 第 2 回金沢大学子どもこころサミット, 2012 年 3 月 16-18 日, 金沢

Onaka T: Roles of oxytocin and vasopressin in the control of social behavior. Satellite symposium of the 7th Asia and Oceania Society for Comparative Endocrinology (AOSCE) Congress, March 8-9, 2012, Penang, Malaysia

王宇, 高柳友紀, 尾仲達史：社会行動における内側扁桃体破壊の効果. 第 34 回日本神経科学大会 (Neuroscience 2011), 2011 年 9 月 14-17 日, 横浜

Onaka T, Takayanagi Y: Roles of oxytocin in the control of social recognition. The 12th International Congress on Amino Acids, Peptides and Proteins, August 1-5, 2011, Beijing, China

Onaka T, Takayanagi Y, Yoshida M: Stress, energy metabolism and social behaviour: Roles of Neurohypophysial Hormones. The 9th World Congress on Neurohypophysial Hormones (WCNH

2011), July 27-30, 2011, Boston, USA

Ludwig M, Tobin VA, Hashimoto H, Wacker DW, Bishop VR, Duszkiwicz AJ, Takayanagi Y, Langnaese K, Caquineau C, Noack J, Landgraf R, Meddle SL, Leng G, Onaka T, Engelmann, M: Recognising 'significant others' by smell; the role of vasopressin in the olfactory system. The 9th World Congress on Neurohypophysial Hormones (WCNH 2011), July 27-30, 2011, Boston, USA

Takayanagi Y, Takashima A, Onaka T: Roles of oxytocin in the control of social recognition following secretin administration. The 9th World Congress on Neurohypophysial Hormones (WCNH 2011), July 27-30, 2011, Boston, USA

Wang Y, Takayanagi Y, Onaka T: Effects of medial amygdala lesions upon social behaviour in mice. The 3rd International Conference on Cognitive Neurodynamics (ICCN 2011), June 9-13, 2011, Niseko, Japan

6. 研究組織

(1)研究代表者

尾仲 達史 (ONAKA, Tatsushi)
自治医科大学・医学部・教授
研究者番号： 9 0 1 7 7 2 5 4

(2)研究分担者

高柳 友紀 (TAKAYANAGI, Yuki)
自治医科大学・医学部・講師
研究者番号： 1 0 4 1 8 8 9 0