

2022年8月24日

報道関係者各位

慶應義塾大学医学部

オキシトシンを「見える化」するツールの開発と応用に成功

― 謎に包まれた脳内オキシトシンの働きの解明に新たな光 ―

慶應義塾大学医学部薬理学教室の塗谷睦生准教授、横浜国立大学環境情報学府博士課程前期2年の中村花穂、慶應義塾大学医学部薬理学教室の唐澤啓子（研究当時）、同大学医学部薬理学教室の安井正人教授らの研究グループは、これまで直接見ることができず謎に包まれてきた、脳内のペプチド性ホルモンの一種であるオキシトシンを「見える化」するツールの開発と応用に成功しました。

オキシトシンは、分娩促進や授乳促進、母性行動などに関与し、母親が子を産み育てる上で重要なホルモンとして知られてきました。さらに近年、これらの効果に加え、日常生活の中で人間関係を築いていく社会的行動においても重要な役割を持つことが明らかにされ、ヒトを含む動物の精神を強力に調節する、脳内の神経伝達物質（注1）としての役割が注目を集めています。闘争欲や恐怖心を減少させ他人に対する信頼感を増加させる効果や、自閉スペクトラム症の中核症状である社交性を改善する効果から、一般的には「幸せホルモン」や「愛情ホルモン」という名称でも親しまれ、とても注目されています。

しかし、オキシトシンはその重要性にもかかわらず、脳内における作用部位や動態が謎に包まれてきました。これは、オキシトシンが無色透明で、分子量が非常に小さいため、通常「見える化」に用いられる蛍光標識（タグ）を付加すると、オキシトシン本来の動きや性質に影響を与えてしまい、真の姿をとらえることができないからでした。本研究では、これらの影響を最小限に抑えた極小タグであるアルキン（アセチレン系炭化水素）をオキシトシンに付加した「アルキンオキシトシン」の開発に成功しました。さらに、この新たな「見える化」ツールをさまざまな条件下でマウスの生きた脳組織に適用することにより、これまで謎に包まれてきたオキシトシンの脳内における作用部位や時空間的動態をとらえることに初めて成功しました。

本研究で開発した新規ツールは、オキシトシンに限らず、同様に脳内で重要な役割を持つペプチド性神経伝達物質一般に広く応用できることも確認されました。したがって、本研究成果により、オキシトシンをはじめとするさまざまな伝達物質が見える化され、まだまだ謎の多い精神機能の分子基盤への理解が深まり、脳研究を大きく前進させることが期待できます。

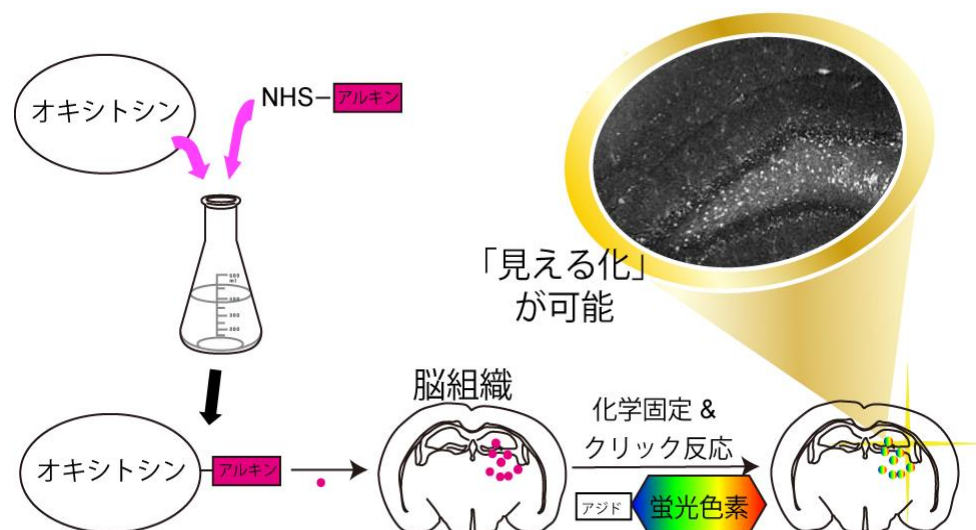
本研究成果は、2022年8月26日（米国東部時間）に、アメリカ化学会（ACS）が出版する *Analytical Chemistry* のオンライン版に掲載されました。

1. 研究の背景と概要

オキシトシンは、かつてより知られていた分娩促進などのホルモンとしての働きに加え、脳内において神経伝達物質として働き、生物の社会行動に関与することが近年明らかにされました。神経伝達物質とは、脳内に存在する無数の神経細胞の間で情報をやり取りする化学物質を指し、これらの物質の分泌量や局在などによって、私たちの感情や精神状態は細やかに調節されています。中でもオキシトシンは、学校や会社などの集団における人間関係を築く上で必要不可欠な要素である社会行動を司る非常に重要な物質です。さらに、自閉スペクトラム症の中核症状に社交性の欠如がありますが、オキシトシンの投与により症状が改善されるとの報告もあり、その社会的な重要度はますます認知されつつあります。

オキシトシンがどのようにして私たちの脳の中で働き、精神機能を発揮するかを理解するためには、オキシトシンの脳内における作用部位や動態の解明が必要不可欠です。そのような理解のためには、「見る」ことが最も効果的です。通常、医学・生命科学研究では、そのままでは見えない物質を見える化（可視化）するために、蛍光分子などの蛍光タグが用いられます。しかし、従来の蛍光タグは分子量が700ほどもあるため、わずか1000程度の分子量のオキシトシンに付加するとオキシトシン本来の挙動をゆがめてしまい、真の姿をとらえることは困難でした。その結果、これまでの方法ではオキシトシンの作用する場所や動きを「見る」ことができず、脳内での働きの多くが謎に包まれたままとなっていました。

本研究では、このように見ることができなかつたオキシトシンの初の「見える化」を試みました（図1）。このため、誰でも短時間で簡便に遂行できる単純な化学反応を介することで、オキシトシンにアルキンタグを結合させる方法を考案し、新たなツール「アルキンオキシトシン」を開発しました。アルキンタグは分子量25以下と非常に小さく、オキシトシンの分子の大きさにほとんど影響を与えないため、生体内のオキシトシンと同様に振る舞うことが期待できます。アルキンオキシトシンを観察したい細胞や脳組織に投与し、さまざまな条件下で働かせた後に化学的に固定を行い、クリック反応（注2）を施すことで、顕微鏡を用いた「見える化」が可能となります。これにより、これまで見ることのできなかつた脳内におけるオキシトシンの作用部位や挙動を観察することができます。今回の研究では、脳の中でも記憶や学習といった重要な役割を担う海馬に特に着目し、オキシトシンの作用部位や時空間的動態をとらえることに成功しました。



【図1】 本研究で開発したオキシトシンの「見える化」法

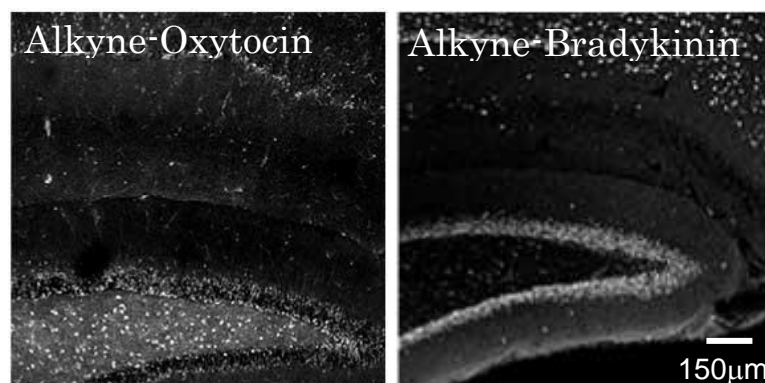
2. 研究の成果と意義・今後の展開

本研究では、まずアルキンをオキシトシンに付加させる手法であるアルキンタギング法の開発、およびアルキンオキシトシンの合成に取り組みました。簡便な付加反応の後、反応物を解析することにより、狙い通り、簡単な化学反応で非常に小さなタグのついたアルキンオキシトシンを合成することができました。

この新たなプローブ（注 3）であるアルキンオキシトシンをマウスの脳組織へ投与したところ、脳組織の中で特徴的な分布を示すことがわかりました（図 2）。さらにこのアルキンオキシトシンは、脳内の本来のオキシトシンの標的に結合し、オキシトシンと競合することがわかりました。これらから、アルキンオキシトシンは体内にあるオキシトシンと非常に近い挙動を示す、これまでの蛍光色素によるタグ化では実現しなかった、新たなタイプの「見える化」ツールとして機能することを見出しました。

次に、開発した新たな可視化法を活かし、脳内における作用部位の解析へと進みました。その結果、オキシトシンは、記憶や学習といった脳の高次機能を司る海馬と呼ばれる領域に強く結合し、主に成熟した神経細胞と反応することも明らかになりました（図 2）。さらに、脳内における時間的な変化の解析をしたところ、細胞外に投与されたオキシトシンは、細胞内への取り込みは少なく、主に細胞表面のオキシトシン受容体に結合し、すぐに消えてなくなることがわかりました。ここで発見された特徴的な結合パターンは、それらの細胞においてオキシトシンが特に強く作用していることを示すもので、オキシトシンによる社会性といった高次の脳・精神機能発現の解明へとつながるものと期待されます。

ここで開発した新規プローブ法は、これまで使われていた放射性同位体プローブ（注 4）などに比べて非常に簡便かつ安全であり、高い感度での検出が可能です。さらに、生きた組織や生体内でさまざまな条件による変化を観察することができるため、脳内の時空間的動態の解明を可能にした初めての手法でもあります。このプローブのさらなる応用により、これまでベールに包まれていたオキシトシンの脳内の動きや作用が明らかにされ、さらには自閉スペクトラム症などをはじめとするさまざまなオキシトシン関連疾患の理解とそれに対する薬の開発にも大きく貢献することが期待されます。また、本研究で開発した「見える化」の手法は、一般性の高いもので、オキシトシンのみならず、バソプレッシンやブラジキニンといった、オキシトシンとは異なる強力な生理活性を持つ他のペプチドホルモン（注 5）にも応用できることがわかりました（図 2）。本研究の成果により、オキシトシンをはじめとするさまざまな生理活性を持つ種々のペプチドの働きや関連する病気の解明も進んで行くものと期待されます。



【図 2】 マウスの脳組織に投与したアルキンオキシトシンの染色像（左）。白く光っている部分が「見える化」されたアルキンオキシトシンのシグナル。同様に合成されたアルキンブラジキニンの染色像（右）は、アルキンオキシトシンとは全く異なる局在を示した。

3. 特記事項

本研究は、国立研究開発法人科学技術振興機構（JST）戦略的創造研究推進事業個人型研究（さきがけ）「量子技術を適用した生命科学基盤の創出」（JPMJPR17G6）、チーム型研究（CREST）「量子状態の高度な制御に基づく革新的量子技術基盤の創出」（JPMJCR1872）、JSPS 科研費 JP20H02881、JP20K20593 の支援によって行われました。

4. 論文

英文タイトル：Probing the Spatiotemporal Dynamics of Oxytocin in Brain Tissue Using a Simple Peptide Alkyne-Tagging Approach

タイトル和訳：単純なペプチドアルキンタギング法を用いた脳組織におけるオキシトシンの時空間的動態解析

著者名：中村花穂、唐澤啓子、安井正人、塗谷睦生

掲載誌：Analytical Chemistry（オンライン版）

DOI：10.1021/acs.analchem.2c00452

【用語解説】

（注1）神経伝達物質：神経細胞間で授受されることで情報の伝達を実現する化学物質。

（注2）クリック反応：官能基間の特異的かつ安定な分子結合を実現する反応で、ここではアルキンとアジドの反応を示す。タグであるアルキンに蛍光色素が付加されたアジドを反応させることによって、アルキンオキシトシンを観察することができる。

（注3）プローブ：ある分子の同定や定量のために用いられる物質のこと。ここでは、オキシトシンを研究するために合成したアルキンオキシトシンのことを指す。

（注4）放射性同位体プローブ：放射性同位体をタグとして用いたプローブで、そこから発生する放射線を測定することでプローブの存在を知ることができる。

（注5）ペプチドホルモン：体の中で働き強い作用を示すホルモンの内、複数のアミノ酸が連結したペプチドの形を持つもの。オキシトシンはその代表的なものの一つで、9つのアミノ酸から作られている。

※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、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しております。

【本発表資料のお問い合わせ先】

慶應義塾大学医学部 薬理学教室

准教授 塗谷 睦生（ぬりや むつお）

TEL：03-5363-3750 FAX：03-3359-8889 E-mail：nuriya-group@keio.jp

<http://user.keio.ac.jp/~aa606547/homepage.html>

【本リリースの配信元】

慶應義塾大学信濃町キャンパス総務課：山崎・飯塚・奈良

〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35

TEL：03-5363-3611 FAX：03-5363-3612 E-mail：med-koho@adst.keio.ac.jp

<https://www.med.keio.ac.jp>