



2024 年 12 月 16 日

報道関係者各位

慶應義塾大学医学部

社会的孤独が動脈硬化を促進する仕組みを解明 ー“絆”によって生まれるオキシトシンの健康メリットの新事実ー

慶應義塾大学医学部内科学教室（循環器）の高聖淵助教（研究当時）、安西淳専任講師、家田真樹教授らのグループは、内科学教室（腎内分泌代謝）の木内謙一郎准教授、林香教授、先端医科学研究所（脳科学）の田中謙二教授、および自治医科大学の尾仲達史教授らのグループと共に、社会的孤独が脳視床下部（注 1）でのオキシトシン（注 2）分泌を減少させ、肝臓における脂質代謝異常（注 3）を招くことで動脈硬化を促進させる新たな分子機序を発見しました。社会的孤独はヒトにおいて脂質代謝異常や動脈硬化（注 4）を原因とする虚血性心血管疾患のリスクであることが報告されていましたが、その詳細な機序は明らかになっていませんでした。今回研究チームは社会性のあるマウスでも特に“絆”が深いとされる同胞（注 5）マウスに限定して実験を行い、社会的孤独ストレスの影響を臓器横断的に検証しました。その結果、これまで推定されていた食事摂取量や体重の増加、交感神経系、視床下部・下垂体・副腎皮質系（注 6）および炎症の活性化とは無関係に、社会的孤独ストレスが動脈硬化を進行させることを見出しました。またその機序として、脳視床下部で産生されるオキシトシンによる肝細胞を介した脂質代謝制御機構が破綻することが原因であることを明らかにしました。詳細な検討により、オキシトシンは肝細胞において、CYP7A1（注 7）を介した胆汁酸（注 8）の生成によるコレステロール排泄と ANGPTL4 および ANGPTL8（注 9）を介したリポタンパクリパーゼ（LPL）（注 10）活性制御による中性脂肪の分解という二つの機能を併せ持ち、全身の脂質代謝を制御していることを見出しました。さらに、オキシトシンを経口補充することで、社会的孤独による脂質代謝異常と動脈硬化が抑制されることを確認しました。

オキシトシンは“幸福ホルモン”として社交性や感情の制御、乳汁分泌、子宮収縮などに関与していることが知られていますが、今回の研究によってオキシトシンの新たな機能だけでなく、オキシトシンが脳と肝臓を結ぶ重要な鍵分子であることも明らかとなりました。現在臨床の現場で主に使用されている脂質異常症の治療薬に胆汁酸生成促進や LPL 活性の改善を機序に持つものはありません。オキシトシンが、特に社会的孤独による動脈硬化進展に対する新たな治療標的として期待されるのみならず、社会的つながりや“絆”が動脈硬化の原因となる脂質異常症の予防に重要であることが改めて強く示唆されます。

この研究結果は 2024 年 11 月 27 日（米国時間）に *Circulation Research* 誌で公開されました。

1. 研究の背景と概要

ヒトを含めた哺乳類の多くは社会的動物であり、他者との信頼関係による臓器機能維持や

個体間ストレスによる循環器疾患発症など、個体間の関わりによる生体機能制御の科学的解明の重要性が論じられてきました。個体間相互作用から隔絶された「社会的孤独」(Social Isolation/Loneliness)は、精神疾患だけではなく肥満や2型糖尿病などの身体疾患の要因になり、反対に発達期の愛情豊かな環境や社会的なつながりは、成人後のストレス耐性を増加させ不安・鬱様行動を低下させることが知られています。近年、社会的孤独が動脈硬化性疾患である心筋梗塞の発症率や総死亡率を上昇させることがヒトを対象とした様々な臨床研究により明らかになりつつあります。心理社会的ストレスのモデル動物を対象とした過去の研究で、交感神経系、視床下部・下垂体・副腎皮質系、あるいは炎症の活性化が動脈硬化促進に関与している可能性が報告されましたが、研究によって結果に一貫性がなく、その背景にある分子機序は明らかではありませんでした。

研究チームは、不必要な処置や動物同士のファイティング(注11)、飼育環境等による余分なストレスを最小限に抑えるように工夫を行い、通常通り1つのケージに4-5匹飼育する対照群と孤飼にする孤独群に分けて検討を行いました。その結果、社会的孤独ストレスは、これまでの通説であった食事摂取量、交感神経系、視床下部・下垂体・副腎皮質系および炎症の活性化とは無関係に動脈硬化を促進させることを見出しました。さらに、社会的孤独によって脳視床下部からのオキシトシン分泌が減少すると同時に、中性脂肪やVLDL-, LDL-コレステロール(注12)の上昇に代表される脂質異常症の増悪を引き起こすことを明らかにしました。

脂質代謝は肝臓や脂肪組織、腸管など複数の臓器で制御されていることが知られており、その機構は非常に複雑です。本研究において、我々は肝臓にオキシトシンの受容体が発現することを見出し、肝臓から肝細胞(注13)を単離した培養実験や、独自に作製した肝細胞特異的にオキシトシン受容体(注14)を欠損させた遺伝子改変マウスを用いた実験で、オキシトシンが肝臓における脂質代謝を制御していることを世界で初めて発見しました。さらに、オキシトシンが肝細胞において同時に二つの異なる機序で脂質代謝を制御していることを突き止めました。一つはCYP7A1というコレステロールを胆汁酸に変換する酵素を増やす作用です。肝臓内で貯留するコレステロールが増加すると、血中の悪玉コレステロール(LDLコレステロールなど)も増加して動脈硬化が進行しますが、CYP7A1は肝臓から血液中に分泌される前にコレステロールを胆汁酸に変換して腸に排泄することで悪玉コレステロール減少に貢献します。もう一つはANGPTL4/8という分子の生成を調整する作用です。ANGPTL4/8は血中に放出されると中性脂肪や悪玉コレステロールを分解するLPL活性を制御します。過度にLPL活性が抑制されると中性脂肪や悪玉コレステロールが増加し、動脈硬化が促進されますが、オキシトシンはANGPTL4/8分子の制御を通してこれを防いでいます。本研究では、オキシトシンを経口投与することで、社会的孤独ストレスによる中性脂肪やVLDL-, LDL-コレステロールの上昇と動脈硬化の進行を抑制することも確認しています。

2. 研究の成果と意義・今後の展開

本研究で明らかになった新事実は下記のようにまとめられます(図1)。

- 社会的孤独は食事摂取量、交感神経系、視床下部・下垂体・副腎皮質系および炎症の活性化とは無関係に、動脈硬化を促進させること
- その背景に、脳視床下部からのオキシトシン分泌低下による血中の中性脂肪やVLDL-, LDL-コレステロールの上昇があること
- オキシトシンが肝細胞に対し生理活性を持ち、その作用はCYP7A1を介した胆汁酸生成促進

と ANGPTL4/8 の制御を介した LPL 活性の改善による脂質代謝制御であること

- オキシトシンを経口投与することで、特に孤独による脂質代謝異常を改善させ、動脈硬化を抑制できる可能性があること

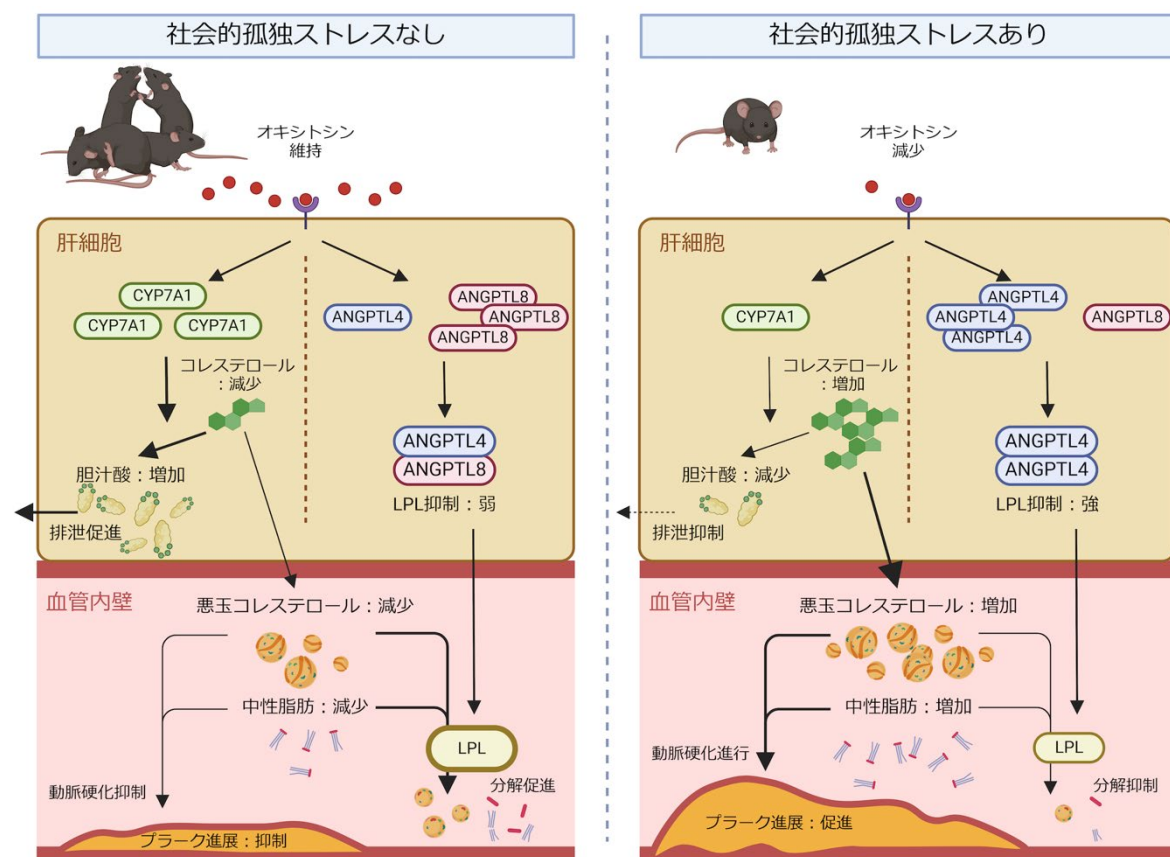


図1 オキシトシンによる肝細胞を介した脂質代謝制御機構と社会的孤独の影響

現在実用化されている脂質異常症に対する治療薬に、CYP7A1 による胆汁酸生成促進や ANGPTL4/8 の制御を介した LPL 活性改善を標的としたものはありません。また一つで複数の治療効果が期待される治療薬もありません。そのため、オキシトシンは脂質異常症の治療における効果的な標的分子として期待されます。近年の感染症の蔓延やソーシャルディスタンス等に代表される社会的潮流を経て、人間関係に対する考え方の変遷が起きている中で、本研究は社会的つながりの豊かさがヒトの健康維持や寿命延長につながる機序の一つを解明し、その鍵分子であるオキシトシンを治療標的とする新たな治療戦略を見出したと考えられます。

3. 特記事項

本研究は JSPS 科研費 JP22K08138 と下記法人からの支援によって行われました。

- 一般社団法人 日本循環器学会
- 公益財団法人 アステラス病態代謝研究会
- 公益財団法人 日本心臓財団
- 公益財団法人 MSD 生命科学財団
- 公益財団法人 車両競技公益資金記念財団
- 公益財団法人 稲盛財団
- 公益財団法人 持田記念医学薬学振興財
- 公益財団法人 先進医薬研究振興財団
- 公益財団法人 内藤記念科学振興財団

4. 論文

英文タイトル : Social Bonds Retain Oxytocin-Mediated Brain-Liver Axis to Retard
Atherosclerosis

タイトル和訳 : 社会的絆はオキシトシンを介した脳肝関連維持により動脈硬化進行を抑制する

著者 : 高 聖淵、安西 淳、劉 雪鳶、木内 謙一郎、山ノ井 一裕、鳥光 拓人、市原 元気、北方 博規、白川 公亮、勝俣 良紀、遠藤 仁、林 香、吉田 匡秀、西森 克彦、田中 謙二、尾仲 達史、佐野 元昭、家田 真樹

掲載誌 : *Circulation Research*

DOI : 10.1161/CIRCRESAHA.124.324638.

【用語解説】

- (注1) 視床下部: 脳の一部で生命機能の維持を司る部位。自律神経や副腎皮質ホルモン、甲状腺ホルモン、オレキシン等のホルモン分泌も制御し、脳のストレス反応を全身の臓器につなげる役割も持つ。
- (注2) オキシトシン: 幸福ホルモンの一種で、ヒトでも動物でも他者との触れ合いにより脳の視床下部から分泌される。女性においては分娩時や授乳時に分泌されるホルモンとして有名だが、男性でも一定量分泌されている。愛情形成や社交性に重要である。
- (注3) 脂質代謝異常: 中性脂肪やコレステロールの異常な増加もしくは減少を指す。本稿では中性脂肪の増加と VLDL- および LDL-コレステロール (悪玉コレステロール) の増加を指す。
- (注4) 動脈硬化: 動脈の内側から悪玉コレステロールを取り込んだ免疫細胞が動脈の壁に入り込み、“プラーク”と呼ばれる詰まりの元を作り出す現象。結果、動脈の内側が狭くなり、心臓の血管で起きた場合は狭心症や心筋梗塞など虚血性心疾患の原因となる。
- (注5) 同胞: ここでは同じ母親から生まれた兄弟マウスを指す。
- (注6) 視床下部-下垂体-副腎皮質系: 脳がストレスを感じた時に活性化される反応経路の一つ。最終的に副腎皮質からコルチゾールというホルモンが全身に分泌され、血圧上昇、血糖値上昇が引き起こされる。
- (注7) CYP7A1: 肝臓に存在するコレステロールを胆汁酸 (後述) に変換する酵素の中で最も重要なもの。体内で生成される胆汁酸の最多はこの酵素により作られる。
- (注8) 胆汁酸: 肝臓でコレステロールを材料に合成される分子。胆汁の成分の一つで、消化管で脂質の吸収を補助する作用を持つ。
- (注9) ANGPTL4 および ANGPTL8: アンジオポエチン様タンパク質 (ANGPTL) ファミリーに属する分子で、各々異なる生理活性を持つ。ANGPTL4 と ANGPTL8 は各々同士で組み合わせると LPL (後述) の活性を低下させるが、ANGPTL4 と ANGPTL8 が組み合わせるとその作用が弱まり、結果として LPL の活性を改善させる。
- (注10) リポタンパクリパーゼ (LPL): 血管の内壁に存在する脂肪分解酵素の一つ。中性脂肪、コレステロールを構成するリポタンパクに付属する脂肪成分 (これも中性脂肪) を分解する。すなわち、血中の中性脂肪を分解しつつ、脂肪成分の多い悪玉コレステロールも減らすことに貢献している。

- (注11) ファイティング：いわゆる喧嘩。オス同士に多く、マウス同士では噛み合いの流血沙汰になることもある。同じ母親から生まれた者同士では少ない。本研究では流血沙汰になるほどのファイティングをしたマウスは研究対象外としている。
- (注12) VLDL・LDL・コレステロール：いわゆる悪玉コレステロール。免疫細胞に取り込まれ、血管壁に埋め込まれて動脈硬化を促進させる材料となる。もともと悪玉コレステロールはLDL・コレステロールのことを指していたが、近年、VLDL・コレステロールやIDL・コレステロール等も動脈硬化を促進させることが判明してきた。
- (注13) 肝細胞：肝臓をほとんど構成する、肝臓の機能を担う細胞である。ほかに肝臓を構成する細胞に免疫細胞、神経細胞、間質細胞があるが、本研究ではオキシトシンが作用するのは肝細胞のみであることを見出した。
- (注14) オキシトシン受容体：細胞の表面に存在するオキシトシンを受信するアンテナの役割を持つ分子。オキシトシンを受信してはじめて細胞内でオキシトシンの作用が発揮される。バソプレシン受容体の一部もオキシトシンを受信して生理活性を持つことが知られているが、本研究の実験でそれによる脂質代謝への影響はないことを示した。

※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 内科学教室（循環器）

専任講師 安西 淳 （あんざい あつし）

TEL：03-5843-6702 FAX：03-5363-3875 E-mail：atsushi_anzai@keio.jp

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

【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：飯塚・岸

〒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>