

オキシトシン経鼻投与による摂食抑制と求心性経路の検討

行動生理学研究室 椎葉竜生

【背景・目的】

オキシトシンは視床下部室傍核(PVN)において産生されるホルモンであり、子宮収縮・乳汁分泌作用の他に、摂食抑制作用を持つことが知られている。また、オキシトシンは PVN オキシトシン細胞に対してポジティブフィードバック作用を起こし、その生理的作用を増強することが明らかにされている。これらのことからオキシトシンは、過体重・肥満人口の増加に歯止めをかける新たな摂食抑制薬として注目されている。近年、オキシトシン腹腔内投与(IP-Oxt)が求心性迷走神経を介して孤束核(NTS)を賦活し、その神経投射先である PVN でのオキシトシン産生を増加させることが示唆された。一方でオキシトシンは、IP-Oxt だけでなく、経鼻投与(IN-Oxt)においても生理的作用を発揮することが報告されている。しかし、IN-Oxt の生理的作用や、脳への伝達経路が IP-Oxt と同じであるかどうかの検討はされていない。そこで、本研究ではオキシトシンの摂食抑制作用に着目し、IN-Oxt が摂食に及ぼす影響と、その求心性経路について検討した。

【実験方法】

<実験①>

Wistar/ST ラットを用い、生理食塩水経鼻投与(IN-Sal)群、IN-Oxt 群(40 μ g,40 μ l)の 2 群に分け(n=12,12)、投与後 1,2,3,24 時間の摂食量を計測した。

<実験②>

Wistar/ST ラットを用い、偽手術+IN-Sal 群、偽手術+IN-OXT 群(40 μ g,40 μ l)、迷走神経切断術+IN-Sal 群、迷走神経切断術+IN-Oxt 群(40 μ g,40 μ l)の 4 群に分け(n=7,7,8,7)、投与の 90 分後に灌流固定、脳摘出を行った。その後、免疫組織化学染色を行い、PVN オキシトシン神経と NTS の神経活動について、c-Fos 発現（神経活動マーカー）を評価した。

【結果・考察】

実験①では、IN-Oxt は投与後 1 時間で有意に摂食量を減少させたが、2-24 時間では摂食抑制効果が見られなかった。このことから、IN-Oxt が短時間の摂食抑制作用を持つことが示された。実験②の偽手術群では、IN-Oxt によって PVN オキシトシン細胞における c-Fos 発現が有意に増加し、NTS においても増加傾向が見られた。しかし迷走神経切断群では、IN-Oxt による PVN オキシトシン細胞と NTS の賦活が抑制された。以上の結果から、IN-Oxt は PVN オキシトシン細胞や NTS 神経細胞の賦活を伴って摂食抑制を引き起こし、これらの効果は IP-Oxt と同様に求心性迷走神経を介して調節されていることが示唆された。

今回、鼻から吸入したオキシトシンが摂食抑制を引き起こす経路の検討を行いました。今回の結果からは、鼻に投与したオキシトシンも、腹腔に投与したオキシトシンも、どちらも同様に迷走神経を介して摂食抑制を引き起こしていることが示唆されました。今後は、より効果的に摂食抑制を引き起こすオキシトシンの投与方法を探っていきたいと考えています。