

オキシトシンが脂肪を燃焼させるための神経路 ～愛は脂肪を燃やす～

名古屋大学大学院医学系研究科統合生理学
福島 章紘, 中村 和弘

脳の深部にある視床下部には多様な神経ペプチドが発現しており、様々な脳領域へ作用することで脳全体の機能を調節しています。その機能の1つに、体温、血圧、心拍数などを適切に保つ自律神経機能があります。神経ペプチドのうち、“愛情ホルモン”とも呼ばれるオキシトシンは、出産や授乳、養育行動、社会行動を促すほか、交感神経系を活性化しますが、その作用が『脳のどこで』『どのような機構で』発揮されるのかは不明でした。

私達は、オキシトシンニューロン選択的に任意の遺伝子を発現させるウイルスベクターを作製して、ラット視床下部室傍核のオキシトシンニューロンが、交感神経を介して褐色脂肪組織の熱産生(脂肪燃焼)を駆動する吻側延髄縫線核(rMR)に神経伝達することを見出しました。そして、rMRにオキシトシンを作用させると褐色脂肪熱産生や心拍上昇が惹起されました。また興味深いことに、オキシトシンニューロンを光遺伝学的手法により刺激すると、rMRのグルタミン酸受容体を活性化

することで生じる褐色脂肪熱産生や心拍上昇が増強されました。rMRは視床下部背内側部などからグルタミン酸作動性の熱産生信号を受け取ることから、これらの実験結果は、rMRで放出されるオキシトシンは、それ自身が熱産生を惹起するのに加え、他の脳領域からの熱産生信号を増幅する機能も持つことを意味します。

今回の研究から「rMRを介した交感神経活動の促進」という、オキシトシンの新たな作用とその神経路が明らかになりました。この成果は、養育行動や社会行動中の情動表出に伴う自律神経反応(心拍や体温の上昇)のメカニズムの理解や、肥満症の新たな治療技術開発につながることを期待されます。

Fukushima A, Kataoka N, Nakamura K. An oxytocinergic neural pathway that stimulates thermogenic and cardiac sympathetic outflow. *Cell Reports* **40** (12): 111380, 2022.

[図は学会ホームページ <http://physiology.jp/>を参照]

赤ちゃんの泣きやみと寝かしつけを科学する —背中スイッチではなかった—

理化学研究所脳神経科学研究センター親和性社会行動研究チーム¹⁾, トレント大学心理認知科学部²⁾
大村 菜美¹⁾, Esposito G²⁾, 黒田 公美¹⁾

赤ちゃんはよく泣くのが普通です。しかし、あまりにも泣きやまなかったり、夜泣きなどで寝付かないと、親にとってはストレスになり、稀に虐待につながることもあります。赤ちゃんは「輸送反応」によって運ばれているときにおとなしくなることがわかっていましたが、これまで短時間の効果しか調べられておらず、他の育児行動との比較もありませんでした。

今回我々は、赤ちゃんの心電図を計測しながら母親に抱っこして歩く、座る、ベッドに置く、ベビーカーに乗せて動かす、といった育児行動を行ってもらいその効果と心拍の推移を調べました。その結果、赤ちゃんを泣きやませるには輸送が効果的であること、泣いている赤ちゃんは5分間の抱っこ歩きによって泣きやみ、昼間でも約半数が寝付くことを見いだしました。また、抱っこで眠るよりもベッドに置かれている方が深く眠れていることもわかりました。しかし、抱っこで眠った赤ちゃんをベッドに置く際に起きてしまうこと

があります。背中が着いたときに起きるように見えることから日本では「背中スイッチ」と言われますが、実際には背中の着地ではなく、親から体が離れるタイミングで赤ちゃんの心拍が速くなりはじめ、目覚めやすくなっていることがわかりました。さらに、眠った赤ちゃんを置いても寝続けられるようにするには、置くスピードや体を置く順序は関係なく、赤ちゃんが眠ってから5-8分程度待って睡眠状態が安定してから置くと目覚めにくくなることがわかりました。

今後、これらの方法で実際の夜泣き等にも対応できるか、母親ではなく父親や祖父母が行ったときの効果等も検証していく予定です。

Ohmura N, Okuma L, Truzzi A, Shinozuka A, Saito A, Yokota S, Bizzego A, Miyazawa E, Shimizu M, Esposito G, Kuroda KO. A method to soothe and promote sleep in crying infants utilizing the transport response. *Current Biology* **32**: 1-9, 2022.

[図は学会ホームページ <http://physiology.jp/>を参照]

上皮細胞でのカリウムイオンリサイクルに関わるイオンチャネル複合体が生理条件下で常に開状態になる仕組みを解明

自治医科大学医学部生理学講座統合生理学部門

糟谷 豪, 中條 浩一

小腸や肺の上皮細胞において塩化物イオンの分泌を適切に行うためには、上皮細胞内に入ったカリウムイオンを細胞外に排出する“カリウムイオンリサイクル”と呼ばれる仕組みが必要です。カリウムイオンリサイクルに関わる分子の一つとして、電位依存性カリウムイオンチャネルのKCNQ1と機能調節サブユニットのKCNE3が形成するKCNQ1-KCNE3複合体があります。KCNQ1-KCNE3複合体は、生理条件下では常に開状態であり、この性質がカリウムイオンリサイクルを適切に行うために重要です。しかしながら、通常は電位依存的に開閉するKCNQ1チャネル

が、KCNE3と複合体を形成することで常に開状態となる仕組みについては不明でした。

今回、我々は、電気生理学的解析と光生理学的解析を行うことによって、KCNQ1のS1ヘリックスとKCNE3の膜貫通領域間の相互作用距離が厳密に保たれており、この相互作用がKCNQ1-KCNE3複合体チャネルが生理条件下で常に開状態になるために重要であることを明らかにしました。上皮細胞内のカリウムイオンリサイクルに異常が生じると、分泌性の下痢や肺水腫、嚢胞性線維症などの分泌性疾患を引き起こすことから、本研究成果は、これら分泌性疾患の発症機構の理解

を促進することが期待されます。

Go Kasuya, Koichi Nakajo. Optimized tight binding between the S1 segment and KCNE3 is

required for the constitutively open nature of the KCNQ1-KCNE3 channel complex. *eLife* e81683, 2022.

[図は学会ホームページ <http://physiology.jp/>を参照]

甲状腺ホルモンが小脳機能の発達に不可欠であることを発見—先天性甲状腺機能低下症による脳発達障害のメカニズムの一端を解明—

群馬大学大学院医学系研究科応用生理学分野¹⁾, 群馬大学大学院脳神経再生医学分野²⁾
二ノ宮彩音¹⁾, 細井 延武²⁾, 鯉淵 典之¹⁾

甲状腺ホルモンが脳発達に不可欠で、先天性甲状腺機能低下症では、知能発達遅延や運動機能障害などが生じ、早期に治療しないと障害が一生残ることが知られていますが、障害が生じるメカニズムは明らかではありませんでした。今回私達は、甲状腺ホルモン受容体が多く発現している小脳に着目しました。小脳は、体のバランスをとるなどの運動制御や、自転車に乗れるようになるなど運動を学習・記憶する機能があります。小脳のプルキンエ細胞における「長期抑圧」と呼ばれる現象は、運動制御や運動学習に強くかかわる現象として知られています。この現象への甲状腺ホルモンの関与は全く報告されていません。そこで私達は、プルキンエ細胞で甲状腺ホルモン作用を弱めた遺伝子改変マウスを用い、甲状腺ホルモンの小脳機能発達への影響を解明しました。

遺伝子改変マウスは、梯子を渡る課題において、スリップしたりつまずいたりして渡る時間が大幅に延長しました。また、このマウスのプルキンエ細胞に長期抑圧を引き起こす刺激を与えると、情報伝達効率がむしろ増加する「長期増強」に変化していました。この現象はプルキンエ細胞への刺

激で引き起こされるはずの細胞内のカルシウム濃度上昇が低下しているため生じていることもわかりました。このようなカルシウム濃度変化は、成熟後のマウスプルキンエ細胞の甲状腺ホルモン作用を弱めても生じず、成長期の甲状腺ホルモンがプルキンエ細胞の機能を成熟させることがわかりました。

今回発見された現象は、知能指数など学習に関わる他の脳領域でも起こり得るとされ、甲状腺ホルモン低下によって引き起こされる様々な精神発達障害の治療の可能性を広げると期待されています。

Ayane Ninomiya, Izuki Amano, Michifumi Kokubo, Yusuke Takatsuru, Sumiyasu Ishii, Hirokazu Hirai, Nobutake Hosoi, Noriyuki Koibuchi. Long-term depression-inductive stimulation causes long-term potentiation in mouse Purkinje cells with a mutant thyroid hormone receptor. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* **119** (45): e2210645119, doi: 10.1073/pnas.2210645119, 2022.

[図は学会ホームページ <http://physiology.jp/>を参照]

生理学および関連諸分野における、会員各位の研究成果について、学会ホームページ「サイエンストピックス」の欄に判りやすい解説を紹介し、広く社会に発信しています。会員の皆様の奮ってのご投稿、ならびに、候補著者のご推薦をお願いいたします。「サイエンストピックス」への投稿は学会事務局にて随時受け付けております。