



オキシトシン神経細胞の脈動を捉える

神経科学およびその関連分野

研究者所属・職名 : 理研BDR・比較コネクトミクス研究チーム・チームリーダー

ふりがな みやみち かずなり

氏名 : 宮道 和成

主な採択課題 :

- [基盤研究\(B\)「妊娠期における神経回路の再編による母体機能の制御」\(2021-2024\)](#)
- [基盤研究\(B\)「比較コネクトミクスの創出」\(2018-2020\)](#)

分野 : 神経内分泌学、神経回路学

キーワード : オキシトシン、出産、授乳、神経回路、薬理遺伝学

課題

●なぜこの研究をおこなったのか？(研究の背景・目的)

オキシトシンは出産時の子宮収縮に働くことが知られており、陣痛促進剤として利用されている。また、授乳時には母乳を乳腺から放出させる射乳と呼ばれる機能に必須である。陣痛や射乳に際して、オキシトシンは数分に1回の波(パルス)として脳下垂体から分泌され、子宮や乳腺に到達するが、このリズムを作り出す仕組みはよく分かっていない。

●研究するにあたっての苦労や工夫(研究の手法)

そこで我々は遺伝学ツールの発達したマウスを用いて、出産や授乳時のオキシトシン神経細胞の活動を詳細に記録することを目指した。そのために、ファイバーフォトメトリー法という活動測定法を導入した。また、母体におけるオキシトシンの脈動を人為的に操作する目的で、オキシトシン神経細胞への入力神経マップを作製し、これを基に特定の神経細胞の活動を操作する実験を行った。出産は未明に始まることが多いのでイメージングを自動化し大量のデータを分析する必要があった。

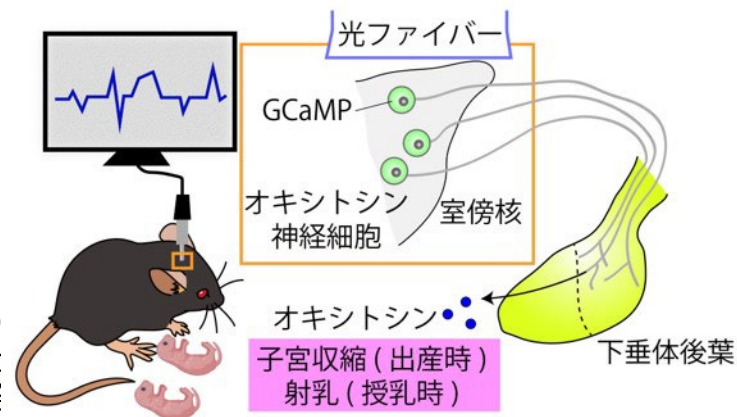


図1 オキシトシン神経細胞のイメージング

オキシトシン神経細胞の脈動を捉える

神経科学およびその関連分野

研究成果

●どんな成果がでたか？どんな発見があったか？

脳視床下部室傍核のオキシトシン神経細胞の活動を視覚的に捉えるため、カルシウムイオン (Ca²⁺) センサーとして働くタンパク質を妊娠している雌マウスに発現させ光ファイバーを用いて測光した。その結果、出産時に加えて、授乳時のオキシトシン神経細胞から非常に明瞭な神経活動のピークが観察された(図2上)。継続して観察すると、授乳期の進展に伴ってオキシトシン神経細胞の活動の波が大きくなることが判明した。また、離乳後に再び妊娠・出産を経験すると、波の高さはいったん元に戻って、それからまた大きくなることも分かった(図2下)。このピークの高さの変化は仔の日齢に影響されないため、母マウスのオキシトシン神経細胞の変化を反映したものであり、仔の成長に合わせて射乳反射の強度を調整する上で適応的だと考えられる。我々はまたオキシトシン神経細胞のリズムを生み出す神経回路を探索する目的でトランスシナプス標識法と呼ばれる方法を用いて、オキシトシン神経細胞に入力する神経地図を作製し、これに基づいて薬理遺伝学という手法で神経活動の操作を行った。その結果、母体のオキシトシン神経細胞の活動を抑制するような新たな神経回路を一つ特定することができた。これらの結果は、出産・授乳期の母体のオキシトシン神経細胞の脈動を初めてマウスにおいて可視化し、上流の神経回路への介入によってオキシトシン神経細胞の脈動を変動させることが可能なことを明らかにしたものである。

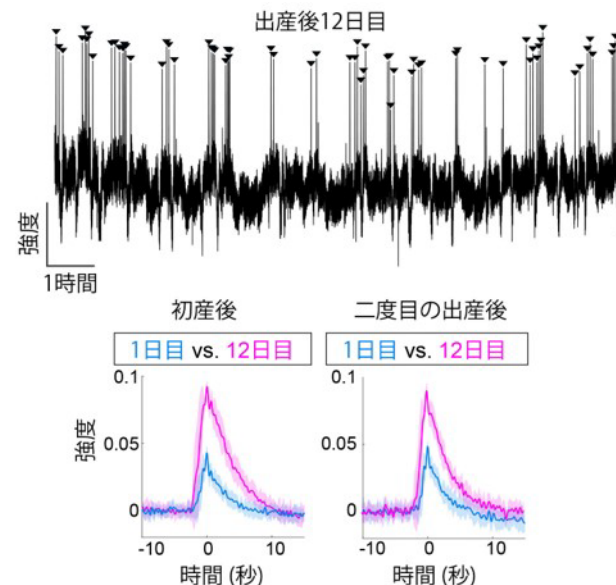


図2 授乳中のオキシトシン神経細胞の活動

今後の展望

●今後の展望・期待される効果

本研究成果は、出産や授乳におけるオキシトシン神経細胞の脈動を作り出す分子基盤や神経回路基盤の解明に貢献するとともに、授乳の「質」や「量」に影響を与える遺伝的要因と環境因子の探索を促進し、授乳期のQOLの改善に貢献する技術の開発につながるものと期待できる。更に、母体においてオキシトシン神経細胞が強く活性化させる神経経路や増強の仕組みの理解は、自閉症など神経疾患の治療戦略としても着目されるオキシトシン系を人為的に活性化させる技術の開発につながる可能性を有する(図3)。

- ・オキシトシン神経細胞への求心路
- ・同期的な活動を支える分子機構
- ↓
- ・授乳期の生活の質(QOL)の改善
- ・効果的なオキシトシン神経細胞の活性化

図3 今後の展望