

論 文 内 容 要 旨

題目 Effects of peripheral oxytocin administration on body weight, food intake, adipocytes, and biochemical parameters in peri- and postmenopausal female rats

(周閉経期および閉経期ラットにおける体重、摂食量、脂肪細胞および生化学検査項目に対するオキシトシンの末梢投与の影響)

著者 Otgontsetseg Erdenebayar, Takeshi Kato, Takako Kawakita, Kana Kasai, Yuri Kadota, Kanako Yoshida, Takeshi Iwasa and Minoru Irahara

2021年1月発行 Endocrine Journal 第68巻第1号に掲載予定

内容要旨

オキシトシンは脳の視床下部で産生されるペプチドホルモンで、その多くは下垂体後葉を通じて血中に分泌される。末梢組織においてオキシトシンが子宮収縮や乳汁分泌を促すことは以前より知られていたが、近年の研究から、中枢組織においてオキシトシンが体重増加や食欲を抑制し栄養代謝機能を改善させる作用を持つことが明らかにされた。この作用は特に肥満症例において顕著であり、他の摂食調節因子に認められがちな抵抗性がおりにくいことから、肥満改善薬としての使用が期待されている。

女性では卵巣機能が低下する周閉経期から閉経後にかけて、肥満や栄養代謝障害のリスクが急激に増加することが知られている。卵巣機能の低下に伴う中枢摂食調節因子の機能変化がこれらに關与しているとの報告もあるが、詳細なメカニズムは解明されていない。また、副作用の観点から、栄養代謝機能の改善を目的としたホルモン(エストロゲン・プロゲステロン)補充は推奨されておらず、現時点において、卵巣機能低下に伴う肥満や栄養代謝関連疾患に対する予防法は確立していない。そこで、周閉経期・閉経期におけるオキシトシン投与が、肥満や栄養代謝機能の改善につながるのではないかと考え、実験動物を用いて検討を行った。

まず、膣スメアによって周閉経期または閉経期であることを確認した雌ラットを、オキシトシン群(1日1000 μ gを12日間腹腔内投与, n=8)またはコントロール群(生理食塩水を12日間腹腔内投与, n=8)の2群に振り分けた。両群で投与期間中の体重変化と摂食量を連日計測した。最終投与の24時間後に血液、脳、脂肪を採取し、内臓脂肪量、脂肪滴の大きさ、血中の脂質、肝逸脱酵素、および視床下部摂食関連因子

様式(8)

の遺伝子発現について測定した。得られた結果は以下の通りである。

- 1) オキシトシン群はコントロール群に比べて、摂食量が有意に少なく ($p < 0.0001$)、体重増加量が少なかった ($p < 0.0015$)。
- 2) オキシトシン群とコントロール群で内臓脂肪重量に差を認めなかったが、脂肪滴のサイズはオキシトシン群が有意に小さかった ($p < 0.001$)。
- 3) オキシトシン群はコントロール群に比べて、血中 LDL コレステロール値と中性脂肪値が有意に低かった (いずれも $p < 0.01$)。一方、両群において肝逸脱酵素に差を認めなかった。
- 4) オキシトシン群はコントロール群に比べて、視床下部摂食促進因子である NPY の発現が有意に高かった ($p < 0.05$)。一方、POMC、オキシトシン、オキシトシン受容体の発現には差を認めなかった。

続いて、オキシトシンによる体重増加抑制作用が、行動の変化に伴うものでないことを証明するため本検討を行った。テレメトリー自動測定システムを腹腔内に留置した周閉経期・閉経期ラットをオキシトシン群 ($1000 \mu\text{g}$ を腹腔内投与, $n=4$) またはコントロール群 (生理食塩水を腹腔内投与, $n=4$) に振り分け、単回投与後の自発行動を測定した。得られた結果は以下の通りである。

- 1) 両群とも明期には自発行動が低下し、暗期には増加するという通常認められる日内変動を示した。
- 2) 明期および暗期における自発行動の量は両群間で差を認めなかった。

周閉経期・閉経期ラットに対してオキシトシンを投与すると、摂食量や体重が減少し、脂肪細胞のサイズが縮小することが判明した。また肝機能や自発行動に影響を与えることなく、血中の LDL コレステロールや中性脂肪を低下させることが明らかとなった。以上より、周閉経期・閉経期において、オキシトシン投与は、体重増加を抑制し栄養代謝機能を改善させることが明らかとなった。閉経や老化によって引き起こされる栄養代謝障害の予防にオキシトシンが効果的である可能性が示唆された。

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲医第 1485 号	氏名	Otgontsetseg Erdenebayar
審査委員	主査 金山 博臣 副査 栗飯原 賢一 副査 竹谷 豊		

題目 Effects of peripheral oxytocin administration on body weight, food intake, adipocytes, and biochemical parameters in peri- and postmenopausal female rats.

(周閉経期および閉経期ラットにおける体重、摂食量、脂肪細胞および生化学検査項目に対するオキシトシンの末梢投与の影響)

著者 Otgontsetseg Erdenebayar, Takeshi Kato, Takako Kawakita, Kana Kasai, Yuri Kadota, Kanako Yoshida, Takeshi Iwasa and Minoru Irahara

2021年1月発行 Endocrine Journal 第68巻第1号

7ページから16ページに発表済

(主任教授 岩佐 武)

要旨 オキシトシンは脳の視床下部で産生されるペプチドホルモンで、その多くは下垂体後葉を通じて血中に分泌される。近年、オキシトシンが体重増加や食欲を抑制し栄養代謝機能を改善させる作用を持つことが明らかにされた。

女性では卵巣機能が低下する周閉経期から閉経後にかけて、肥満や栄養代謝障害のリスクが急激に増加することが知られている。卵巣機能の低下に伴う中枢摂食調節因子の機能変化がこれらに関与しているとの報告もあるが、詳細なメカニズムは解明されていない。また、副作用の観点から、栄養代謝機能の改善を目的としたホルモン(エストロゲン・プロゲステロン)補充は推奨されておらず、現時点において、卵巣機能低下に伴う肥満や栄養代謝関連疾患に対する予防法は確立してい

ない。そこで、申請者らは周閉経期・閉経期におけるオキシトシン投与が、肥満や栄養代謝機能の改善に寄与すると仮説を立て、実験動物を用いて検討した。周閉経期または閉経期であることを確認した雌ラットを、オキシトシン群（1000 μ g/日を腹腔内投与）またはコントロール群（生理食塩水を腹腔内投与）の2群に振り分け、投与期間中の体重変化と摂食量を連日計測した。最終投与の24時間後に血液、脳、脂肪を採取し、内臓脂肪量、脂肪細胞の大きさ、血中の脂質、肝逸脱酵素、および視床下部摂食関連因子の遺伝子発現について測定した。得られた結果は以下の通りである。

- 1) オキシトシン群はコントロール群に比べて、摂食量が有意に少なく ($p < 0.0001$)、体重増加量が少なかった ($p < 0.0015$)。
- 2) オキシトシン群とコントロール群で内臓脂肪重量に差を認めなかったが、脂肪細胞のサイズはオキシトシン群が有意に小さかった ($p < 0.001$)。
- 3) オキシトシン群はコントロール群に比べて、血中 LDL コレステロール値 ($p < 0.05$) と中性脂肪値 ($p < 0.01$) が有意に低く、肝逸脱酵素においては AST ($p < 0.05$) が有意に低かった。
- 4) オキシトシン群はコントロール群に比べて、視床下部摂食促進因子である neuropeptide Y の発現が有意に高かった ($p < 0.05$)。一方、pro-opiomelanocortin、オキシトシン、オキシトシン受容体の発現には差を認めなかった。

続いてオキシトシンによる体重増加抑制作用が、行動の変化に伴うものでないことを証明するため、テレメトリー自動測定システムを腹腔内に留置した周閉経期・閉経期ラットをオキシトシン群またはコントロール群に振り分け、単回投与後の自発行動を測定した。得られた結果は以下の通りである。

- 1) 両群とも明期には自発行動が低下し、暗期には増加するという通常認められる日内変動を示した。
- 2) 明期と暗期における自発行動の量は両群間で差を認めなかった。

以上の結果より、周閉経期・閉経期においてオキシトシン投与が体重増加を抑制し栄養代謝機能を改善させる可能性を示した。更年期医療の発展につながり得る知見であり、学位授与に値すると判定した。