

## PRESS RELEASE

岡山大学記者クラブ

文部科学記者会

科学記者会

御中

令和 5 年 2 月 15 日

岡 山 大 学

# 二孔チャネルはオキシトシン放出を促すことにより 社会行動を制御していることを解明

### ◆発表のポイント

- ・イオンチャネルの一種である二孔チャネルは、オキシトシン放出を促すことにより、マウスの社会行動を制御していることを明らかにした。
- ・二孔チャネルが細胞内の  $\text{Ca}^{2+}$ 濃度を上昇させることにより、オキシトシンの開口分泌、特にプライミング（顆粒小胞が細胞膜へ近づく）を誘導することを明らかにした。
- ・二孔チャネルの機能不全が社会性障害を引き起こしている可能性があり、今後、二孔チャネルをターゲットとすることにより、社会性障害の新規治療法の開発が期待できる。

岡山大学大学院自然科学研究科博士前期課程大学院生（当時）の川上奈津子、同学術研究院自然科学学域（牛窓臨海）の坂本浩隆准教授（神経内分泌学）と、英国オックスフォード大学、仏国パリ＝サクレ大学等の国際研究グループは、イオンチャネルの一種である二孔チャネル<sup>1)</sup>が、オキシトシン<sup>2)</sup>放出を促すことによりマウスの社会行動を制御していることを明らかにしました。

二孔チャネルは動物や植物の細胞の細胞内小器官の膜系に広く発現しており、電位開口型イオンチャネルスーパーファミリーの進化上重要な膜タンパク質として知られています。二孔チャネル遺伝子欠損（KO）マウスでは、オキシトシンの放出活性の著しい低下と、母性行動の減弱が観察されていましたが、その原因は不明でした。本研究では、二孔チャネルがオキシトシンニューロンにおいて細胞内の  $\text{Ca}^{2+}$ 濃度を調節することにより、オキシトシンの開口分泌、特にプライミング（顆粒小胞<sup>3)</sup>が細胞膜へ近づく）を誘導しているという分子メカニズムを明らかにしました。二孔チャネルの機能不全が社会性障害を引き起こしている可能性があり、今後、二孔チャネルをターゲットとすることにより、社会性障害の新規治療法の開発も期待できます。

この研究成果は、2023 年 2 月 7 日付で米国科学アカデミー紀要「*Proceedings of the National Academy of Sciences*」電子版に掲載されました。

## PRESS RELEASE

### ◆坂本准教授からのひとこと

国際共同研究加速プロジェクトの一環で、私が英国オックスフォード大学に短期留学している際に、「オキシトシンの放出メカニズム」、というお互いの興味が一致したことにより、国際共同研究に発展しました。私たちは得意分野である免疫電子顕微鏡解析をすべて担当しました。2017年夏にプライミングしましたが、コロナの影響もあり、リリース（放出）まで5年以上もかかってしまいました。今回、無事リリースできてホッとしているとともに、ますます日英仏の国際協働トライアングルを加速していきたいという思いを強くしています！（日の目を見ないまま自食されずに良かったです！！）



坂本浩隆 准教授

### ■発表内容

#### <現状>

愛情ホルモンとして知られるオキシトシンは、哺乳類の社会的行動の多くの側面をコントロールしている重要なホルモンで、視床下部の神経内分泌ニューロンで合成され、顆粒小胞に貯蔵されています。オキシトシンは、神経活動に依存した  $Ca^{2+}$  の流入に反応して放出されていますが、細胞内に貯蔵されている  $Ca^{2+}$  放出にも依存し、顆粒小胞をプライミング（顆粒小胞膜と細胞膜の融合）させることが開口分泌のきっかけとなります。その重要性にもかかわらず、 $Ca^{2+}$  依存的なオキシトシンの放出メカニズムまだ明らかにされていませんでした。一方、二孔チャネルは細胞小器官の電位依存性イオンチャネルで、動物と植物の両方で広く発現して、多くの生理機能に関係しています。特に哺乳類では、二孔チャネルが細胞の中でのタンパク質と脂質の輸送とそれらの選別をコントロールしていることが分かっています。しかしながらこれまで、二孔チャネルと社会性行動との関係は不明でした。

#### <研究成果の内容>

今回、二孔チャネルは細胞内の局所的な  $Ca^{2+}$  濃度を上昇させることにより、オキシトシンの開口分泌、特にプライミング（顆粒小胞膜と細胞膜の融合）を誘導することを明らかにしました。さらに、二孔チャネル KO マウスでは、血中のオキシトシン濃度が著しく低下し、視床下部内のオキシトシン放出も阻害されたことから、二孔チャネルの作用がきっかけとなる顆粒小胞のプライミングが、神経活動依存的な放出に重要であることを明らかにしました（図1）。一方、通常、オキシトシンの放出の‘場’である下垂体後葉では、放出されなかったオキシトシンを含む余分な顆粒小胞は、リソソームによりオートファジー（自食）されることが分かっていました。今回、免疫電子顕微鏡解析の結果、二孔チャネル KO マウス下垂体後葉のオキシトシンニューロンにおける自食様像がコントロール群に比べて有意に多いことを明らかにしました（図2）。このことから、二孔チャネル KO マウスにおいてオキシトシン放出が抑制されることにより、下垂体後葉における顆粒小胞の自食作

PRESS RELEASE

用が促進されているものと考えられました。

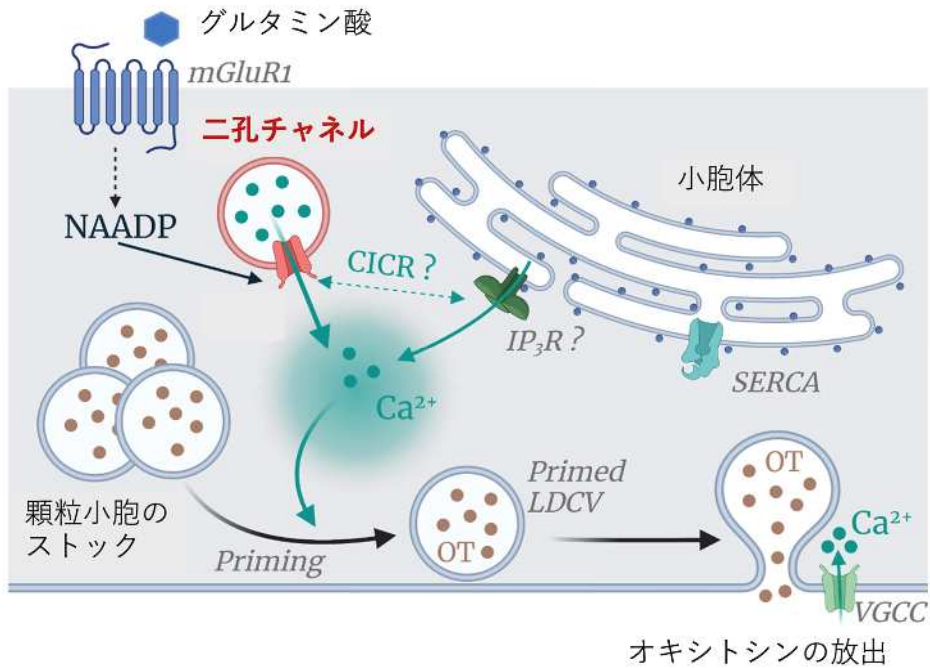


図1 二孔チャンネルが細胞内の  $Ca^{2+}$ 濃度を上昇させることにより、オキシトシンの開口分泌、特にプライミング（顆粒小胞が細胞膜へ近づく）を誘導し、細胞外への放出を促す。

二孔チャンネルKOによる下垂体後葉への影響

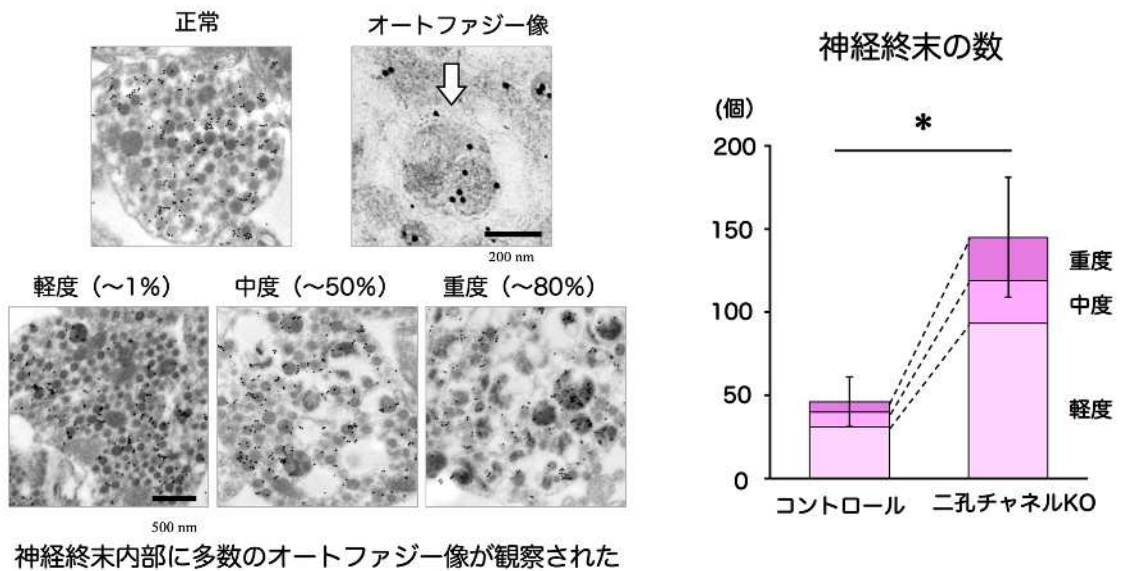


図2 免疫電子顕微鏡による解析。二孔チャンネル KO マウスにおいてオキシトシン放出が抑制されることにより、下垂体後葉における顆粒小胞の自食作用が促進される。

## PRESS RELEASE

### <社会的な意義>

オキシトシンは母性、絆形成などの社会行動に深く関わることはよく知られています。オキシトシンの機能不全は、自閉スペクトラム症などの各種社会性障害をもたらすものと考えられています。本国際共同研究により、オキシトシンが放出される際に、二孔チャネルがどのようにはたらいているのかを新規に明らかにしました。今回の結果から、二孔チャネルの機能不全が社会性障害を引き起こしている可能性もあり、今後、二孔チャネルをターゲットとすることにより、社会性障害の新規治療法の開発も期待できます。

### ■論文情報等

論文名： Endolysosomal TPCs regulate social behavior by controlling oxytocin secretion

「二孔チャネルはオキシトシン放出を促進することにより社会行動を制御する」

掲載誌： *Proceedings of the National Academy of Sciences* (米国科学アカデミー紀要)

著者： Lora L Martucci, Jean-Marie Launay, **Natsuko Kawakami**, Cécile Sicard, Nathalie Desvignes, Mbarka Dakouane-Giudicelli, Barbara Spix, Maude Têtu, Franck-Olivier Gilmaire, Sloane Paulcan, Jacques Callebert, Cyrille Vaillend, Franz Bracher, Christian Grimm, Philippe Fossier, Sabine de la Porte, **Hirotaka Sakamoto**, John Morris, Antony Galione, Sylvie Granon, José-Manuel Cancela\*  
(\*責任著者)

DOI: 10.1073/pnas.2213682120

発表論文はこちらからご確認いただけます。

<https://www.pnas.org/doi/10.1073/pnas.2213682120>

### ■研究資金

本研究は、下記の支援を受けて実施しました。

- ・ JSPS 科学研究費補助金 国際共同研究加速基金 15KK0257 研究代表者：坂本浩隆
- ・ JSPS 科学研究費補助金 新学術領域研究（研究領域提案型）（学術研究支援基盤形成）先端バイオイメージング支援プラットフォーム（ABiS）16H06280 研究分担者：坂本浩隆
- ・ 岡山大学 次世代研究拠点形成支援事業 拠点代表者：坂本浩隆
- ・ 岡山大学 国際研究拠点形成支援事業 参画研究者：坂本浩隆

### ■補足・用語説明

#### 1) 二孔チャネル

動物や植物の細胞の細胞内小器官の膜系に広く発現しています。細胞内  $\text{Ca}^{2+}$  プールからの  $\text{Ca}^{2+}$  放出に関わるイオンチャネルの一種であり、細胞内局所  $\text{Ca}^{2+}$  濃度を調節することでホルモン分泌等の様々な生理学的応答を制御することが知られています。

## PRESS RELEASE

### 2) オキシトシン

下垂体後葉から血中に放出され、分娩時の子宮筋収縮や射乳など、母性に深く関わる神経ペプチドホルモンです。近年では、愛情ホルモン、絆ホルモンなどとして社会行動に深く関わることでも注目されています。

### 3) 顆粒小胞

神経ペプチドを含む細胞内小胞。細胞内で合成、蓄積された神経ペプチドは、脂質二重膜で構成された細胞膜を通過できないため、いったん膜で包まれた「顆粒小胞」に含まれた後、小胞膜と細胞膜が融合すること（開口分泌）により、細胞外へ放出される。

#### <お問い合わせ>

岡山大学 学術研究院自然科学学域（牛窓臨海）

准教授 坂本 浩隆

（電話番号）0869-34-5210

（FAX番号）0869-34-5211

<http://www.science.okayama-u.ac.jp/~rinkai/index.html>



岡山大学は持続可能な開発目標（SDGs）を支援しています。