

【総説】

第五回 高安賞優秀賞受賞論文

論文 「CD38 is critical for social behavior by regulating oxytocin release」

Nature

Vol 446 Page 41-45

2007年3月掲載

CD38はオキシトシンの放出を調節することによって、社会行動に影響します

金 鐸 (Jin Duo)

研究の背景

CD38はリンパ球の膜タンパクとして見つかった。CD38はNADから環状ADPリボース (cADPR) を合成するADP-リボシルシクラーゼを持つ。CADPRは小胞体に存在するリアノジン感受性カルシウムストアからのカルシウムの放出を駆動するセカンドメッセンジャーとして働く。

オキシトシンは視床下部神経細胞でつくられ、下垂体後葉に運ばれて、神経終末より血液に出される。また樹状突起から脳内に放出される。子宮収を促すことはよく知られているが、今、社会行動にも影響することがわかる。(2)

これまで脳内のCD38の機能はまったく不明であった。われわれはCD38が視床下部ホルモンのオキシトシンの放出を促しによって、社会記憶や子育てに影響することを解明した。

結 果

メスのCD38欠損マウスは養育行動に障害をもつ

10分間の母子分離の後、母マウスをケージの一つのコーナーに置き、乳幼仔3匹を1匹ずつ別のコーナーに置くと、野生型ではすぐに子どもに近づき、自分がいたケージのコーナーに運び体で暖め保護した。これに対してCD38欠損マウスが子どもに不規則に近づいて、関心がないように振舞う。子どもを自分のコーナーに集めようとするが、途中で子どもを落として野生型とかなり違う。(図1)

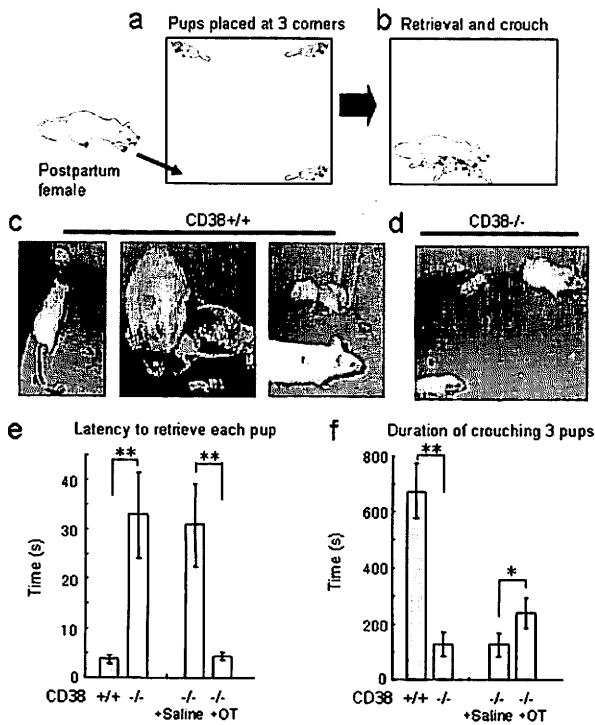


図1.

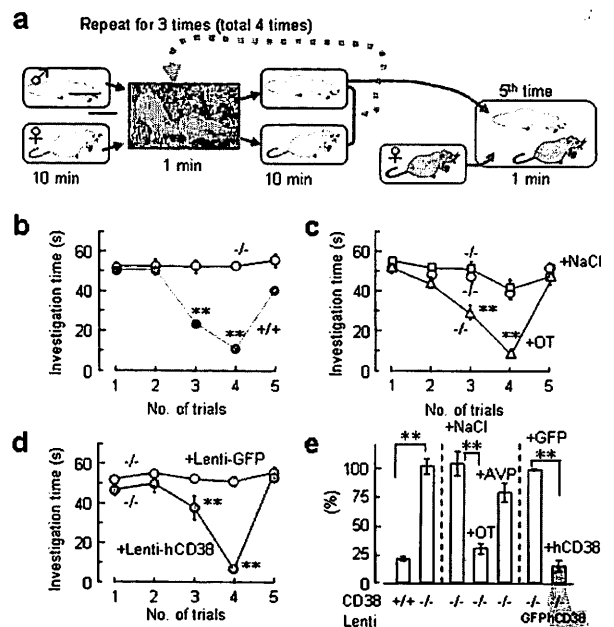


図2.

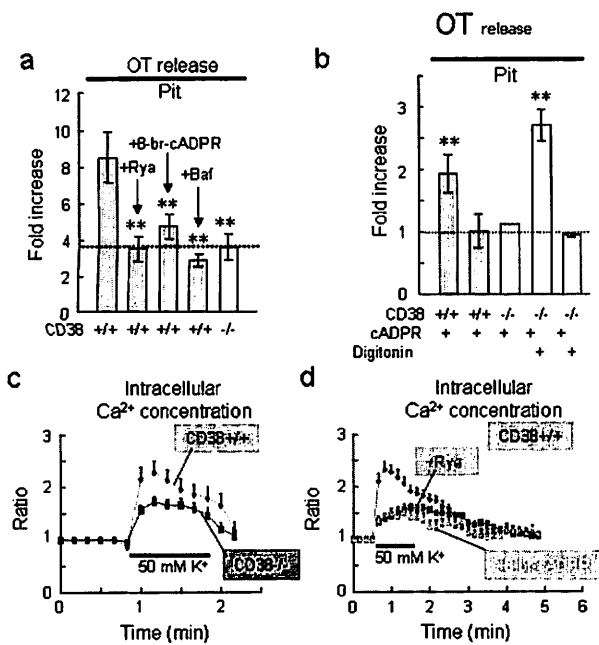


図 3.

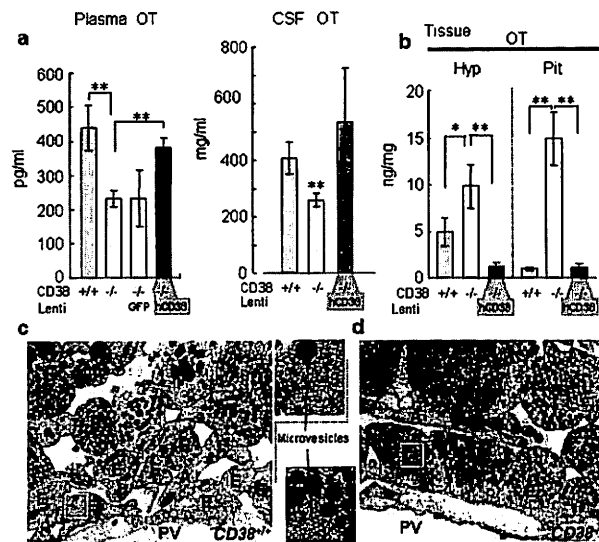


図 4.

オスのCD38欠損マウスは社会認識記憶に障害をもつ  
 別々のケージで飼い、一度も会ったことのないオスとメスのマウスを用意する。2) 両者と同じケージに一分間移す。3) 再びオスとメスを引き離し別々のケージで十分間置く。2), 3) を3回(計4回)繰り返す。(図2a)  
 初めてペアで同じケージに一分間入れられたとき、野生型のオスはメスに近づき、50秒以上においを嗅ぎまわりますが、回数を重ねるに従いこの調査時間を減少する。4回目には同じメスだということがすぐわかるので10秒しか調査をしない。しかし5

回目別のメスと同じケージにいと、再び長時間の調査行動を行う。これに対して、CD38欠損マウスでは、調査時間は変化しない(図2b)。オキシトシン欠損マウスと同様に、社会記憶に障害があると結論した。

CD38欠損マウスの血中および脳脊液中のオキシトシン濃度の低下

CD38欠損マウスの血中および脳脊液中のオキシトシン濃度は野生型の半分程度しかに及ばない。(図3a)これと反対に、視床下部と下垂体のオキシトシンの量は増加していた(図3b)。電子顕微鏡解析では、CD38欠損マウスの下垂体後葉の軸索終末内部に高密度のオキシトシンが存在していた(図3c)。すなわち合成は正常で放出が障害されている状態にあった。

オキシトシン注射またはCD38再発現による障害の回復

CD38欠損マウスにオキシトシンを注射すると、メスの養育行動障害とオスの社会記憶障害とも回復した。(図2c)また、レンチウイルスベクターをもちいてCD38欠損マウスの視床下部にヒトのCD38遺伝子を再発現させたところ、血中および脳脊液中のオキシトシン濃度が野生型のレベルまで回復して(図3aとb)、社会記憶も野生型のレベルになった。(図2dとe)

細胞内カルシウム濃度の変化とオキシトシン放出

単離した視床下部神経細胞またはその軸索末端を用いた実験で、オキシトシンの放出には細胞外からの脱分極に伴うカルシウム流入が必要であり、CD38欠損マウスからの放出量は野生型より少ない。野生型ではcADPRブロッカあるいはリアノジン存在下でオキシトシン放出が顕著に抑制された(図4aとb)。

カルシウム感受性色素オレゴングリーンを利用して、下垂体軸索末端のカルシウム濃度変化を調べた。脱分極によるカルシウム濃度は野生型で2.2倍に上昇したが、CD38欠損マウスで1.6倍に留まった。cADPRブロッカあるいはリアノジン存在下で野生型のカルシウム濃度の上昇がCD38欠損マウスと同じ程度まで抑えられた(図4cとd)。

ま と め

CD38欠損マウスでは、脱分極によるカルシウム上昇が十分ではなく、オキシトシンの放出が減少して、社会行動が異常になります。

文 献

Jin D. et al: CD38 is critical for social behavior by regulating oxytocin release Nature, 446: 41-15, 207  
 Takayanagi Y. et al: Pervasive social deficits, but normal parturition, in oxytocin receptor defiant mice. Proc. Natl. Acad. Sci., 102: 16096-16101, 2005



Profile

2001年 中国医科大学日本語クラス卒業  
 2007年 金沢大学医学系研究科修了  
 2007年から 脳細胞遺伝子にポスドク