

# 社会性記憶と自閉症:末梢オキシトシン投与による症状改善とCD38の一塩基置換

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-05 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/2297/43400">http://hdl.handle.net/2297/43400</a>

# 社会性記憶と自閉症：末梢オキシトシン投与による 症状改善と CD38 の一塩基置換

金沢大学子どものこころの発達研究センター・相互認知研究基礎部門

東田陽博\*

*Social memory and autism: recovery of autistic disturbance by intranasal or subcutaneous OT administration and single nucleotide polymorphisms of CD38.*

We have previously demonstrated that CD38, a transmembrane protein with ADP-ribosyl cyclase activity, plays a critical role in mouse social behavior by regulating the release of oxytocin (OXT), which is essential for mutual recognition. When CD38 was disrupted, social amnesia was observed in CD38 knockout mice. The autism spectrum disorders (ASDs), characterized by defects in reciprocal social interaction and communication, occur either sporadically or in a familial pattern. The etiology of ASDs remains largely unknown and pharmacological treatments are needed. Therefore, we investigated single nucleotide polymorphisms (SNPs) in the human CD38 gene in ASD subjects. We found several SNPs in this gene. The SNP rs3796863 was associated with high-functioning autism (HFA) in American samples from the Autism Gene Resource Exchange. Although this finding was partially confirmed in low-functioning autism subjects in Israel, it has not been replicated in Japanese HFA subjects. The second SNP of interest, rs1800561, leads to the substitution of an arginine (R) at codon 140 by tryptophan (W; R140W) in CD38. This mutation was found in 4 probands of ASD and in family members of 3 pedigrees with variable levels of ASD or ASD traits. The plasma levels of OXT in ASD subjects with the R140W allele were lower than those in ASD subjects lacking this allele. Our preliminary study reveals that one proband with the R140W allele or 3 other ASD patients out of 6 receiving intranasal OXT for 0.5-3 years showed improvement in areas of social approach, eye contact and communication behaviors, emotion, irritability, and aggression. These results suggest that SNPs in CD38 may be possible risk factors for ASD by abrogating OXT function and that some ASD subjects can be treated with OXT in preliminary clinical trials. Further studies are necessary how intranasal OXT gets into the brain bypassing the blood-brain barrier.

オキシトシンは脳内に放出され、扁桃体をはじめとする「社会脳」領域を介して社会性行動、特に信頼を基礎とするあらゆる人間相互活動に影響を与える。オキシトシン遺伝子や受容体、オキシトシンの脳内分泌を制御する CD38 などがそれらの機能を司る。オキシトシンの鼻腔単回投与により健常人、自閉症スペクトラム障害者ともに、目を見るなどの対人関係行動の改善や促進があり、連続投与により、社会性障害症状の改善が報告されている。オキシトシンの末梢投与により、オキシトシンは脳脊髄液中や脳内へ移行すると思われるが、まだ十分な証拠はなく、移行の分子メカニズムを含めて、今後の研究が待たれる。

Haruhiro Higashida\*

*Keywords: oxytocin, autism spectrum disorders, CD38, intranasal administration*

## はじめに

人と人が出会った時、相手を認識し覚えているから、次に会った時には初対面とは違う態度がとれる。

また、この記憶があり、どのように接し、どのように相手との関係において、自分が振る舞えば良いかを学習し、身につけて社会の中で“ふつう”に生活できるようになる。

20年ほど前から、平原ハタネズミ (Prairie vole) が一夫一婦制 (Monogamy) をとり、同じ巣のなかで

\* Research Center for Child Mental Development, Kanazawa University  
Department of Basic Research on Social Recognition

相手と一緒にすごし、父親が子育てもするという家族を形成する点に注目して、人社会の社会生活のモデル動物として、イリノイ大学の Sue Carter らにより研究がすすめられた<sup>1)</sup>。面白いことに、同じ種の、山岳ハタネズミ (Montane vole) は一夫一婦の家族形態をとらない。このような行動学的な違いをもとに、平原ハタネズミは山岳ハタネズミに比べ視床下部や側坐核などに発現しているそれらの受容体数が多いことが知られるようになった。オキシトシンやバゾプレシンといった進化的に保存されているペプチドホルモンが、社会性行動に関係があることが指摘されるようになった<sup>2)</sup>。

さらに、2005年、スイスチューリッヒ大学神経経済学研究所の Kosfeld らにより、健康成人男性へのオキシトシンスプレーにより経鼻的投与により、「他人への信頼」が増加するという神経経済学的手法 (play role game) を用いた論文が発表された<sup>3)</sup>。このような流れから、愛・絆・信頼と相手の認識記憶に基づいて行われる政治や経済を含めた社会全体の活動をする人の行動の基盤にオキシトシンが重要な役割を果たしていることが言いだされた (図1)<sup>4)</sup>。そこで、ここでは最近の我々の研究成果<sup>5,6)</sup>とともに、オキシトシンの末梢投与による中

枢移行とその結果と考えられる行動の変化を解説する。さらに、CD38の一塩基多型 (single nucleotide polymorphism, SNP) の解析結果、自閉症スペクトラム (autism spectrum disorder, ASD) に相関がある2つの SNP が見いだされるとともに、オキシトシンの点鼻服用による症状の改善される数例を経験するに至ったので、それらを含めて解説する<sup>6)</sup>。

## 1. 社会性認識行動の動物研究

社会性認識は、マウスでは、オスが知り合いのメスと初めて出会うメスとどちらに長く寄り添っているかや、オスが侵入したメスを調査する行動時間などで相手の認識度を行動学的に観察するようになった<sup>7)</sup>。メスでは子育て行動として仔を腹に抱えて体温を保つこと、授乳、尾部を舐めてきれいにする、仔が巣から離れた場合に、仔を元の巣に運ぶ行動 (retrieval) などを指標に、ペア間、親子間での養育・愛着を調査するようになった<sup>8)</sup>。それが、扁桃体や視床下部を中心とする「社会脳」あるいは養育に関しては、両親脳とよばれる脳領域の機能である<sup>7)</sup>。

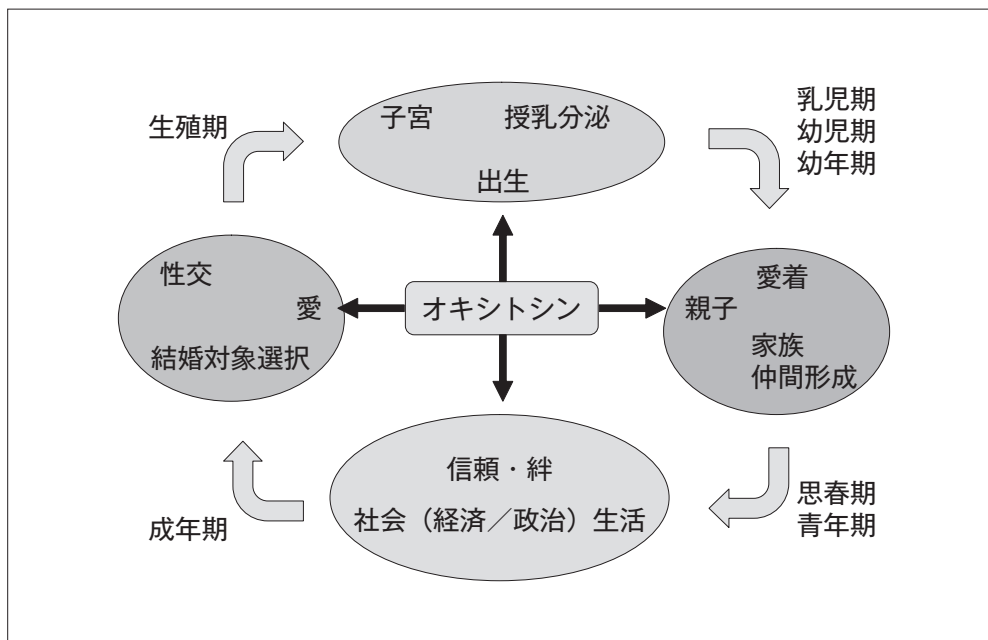


図1 オキシトシンが人の一生を通じて必要とされる新しい概念を、人生の各時期ごとに示す<sup>4)</sup>

## 2.下垂体後葉ホルモン：オキシトシンとバゾプレシンとその分泌

オキシトシンとバゾプレシンは9個のアミノ酸からなるペプチドホルモンで、2個のアミノ酸しか違わない<sup>9)</sup>。オキシトシンは、ギリシャ語で、quick birth という意味で、1906年 Dale による下垂体後葉の抽出物が子宮を収縮させるという発見に由来する。1910年には乳汁分泌促進効果が見いだされている。1953年にアメリカの Vincent de Vigneaud により、9個のアミノ酸から成ることが見いだされ、1954年には人工合成に成功し、1955年にノーベル化学賞を受賞している。

オキシトシンとバゾプレシンの遺伝子は、ヒト20番染色体(マウスは2番)上にあり、2つは転写的に反対の方向に並んでおり、構造上の類似性から、1個の遺伝子が重複してできたと思われる。3つのエクソンと2つのイントロンからなり、それぞれとニューロフィジンからなるプロホルモンから分離してできる。

1928年以降、これらのペプチドは視床下部神経核で合成され、軸索を下降して下垂体の神経終末から血中に分泌される神経分泌という概念が打ち立て

られた。

中枢で合成されたオキシトシンは下垂体より分泌され、血流により、ターゲットの乳腺や子宮に到達し、妊娠末期には分娩のため子宮収縮を生じる。また、出産後は乳腺からの乳を放出する。バゾプレシンは腎臓の糸球体に作用し、水分調節を行い、尿量を決める。オキシトシンは、神経分泌細胞体や樹状突起から脳内へも分泌される。

オキシトシンの血中への分泌は、他の多くのホルモンや神経伝達物質の分泌と同じく、脱分極によるCaの流入による細胞内Ca上昇が契機となって脱分極—分泌連関という生理学上の1つの法則に従って分泌される。しかし、中枢への分泌には、細胞体の神経興奮が必ず必要ではないことが示され<sup>10)</sup>、2005年以降、特殊な分泌である生理学上のミステリーであることが示された。しかし、2007年、我々は脳内分泌にCD38がつくるサイクリックADPリボースが細胞内カルシウム貯蔵サイトにあるリアノジン受容体カルシウム遊離チャネルに作用して、細胞内のカルシウム濃度を上昇してオキシトシンのみを特異的に分泌する機構を発見して、この謎の一部を解いた(図2)<sup>5)</sup>。

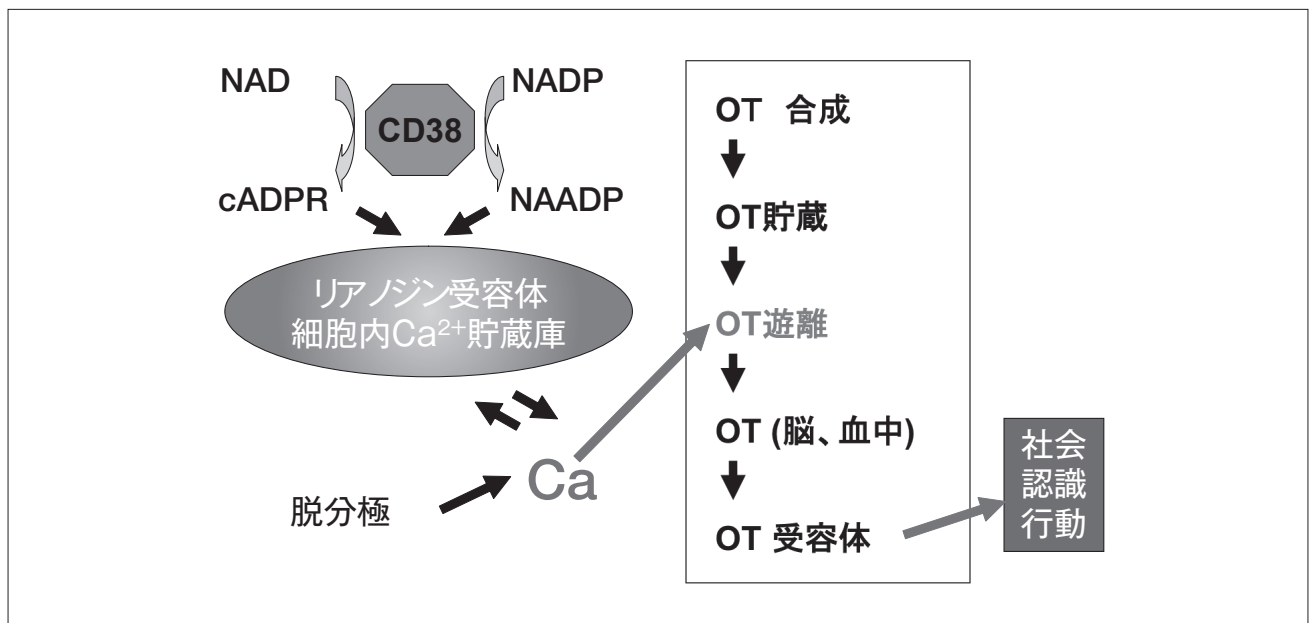


図2 CD38による細胞内カルシウム信号とオキシトシン合成、貯蔵、分泌系との関係。CD38はNADやNADPからサイクリックADPRやNAADPをつくり、それらが細胞内のリアノジン受容体からのカルシウム放出を脱分極により生じた流入カルシウムとの相互作用でおこなう。その増幅されたカルシウムにより、オキシトシンが遊離され、脳内や子宮の受容体で作用する。

### 3. オキシトシンとバゾプレシンのヒトでの研究

オキシトシンの投与により、人は信頼を増すという衝撃的な結果が2005年前後から発表されるようになった。スイス工科大学の健康な男子学生200人弱を点鼻薬の形状を持つオキシトシン投与と偽薬投与群に分けた。どちらも、ゲームの理論に基づいた神経経済学的実験を行った<sup>3)</sup>。ゲームの中のお金を持つ投資家と、お金を運用する立場の信託者に分け、それぞれ異なる利殖率による返金を受けるゲームを行った。その結果、要はオキシトシン投与群では、相手に愛着し、信頼・信用が増し、全額に近いお金を運用に預ける傾向があるという結果であった。更に最近、同じグループは、ゲームの途中で返金する自由度を得た信託者が、運用益からお金を全く返さない場合も含め、投資家と信託者の間にコミュニケーションを設けた場合、オキシトシン投与群では投資額に変化がなく、引き続き相手を信用していた。一方、偽薬投与群では、信用しなくなり、投資額の減少がみられたと報告した。

また、ギャンブルとしてのゲームの場合は、偽薬・オキシトシン投与両群に、そのような投資の傾向が全く見られないという結果を示した。結局、社会関係の成り立った投資ゲームにおいて、オキシトシンは、信頼・信用を持ち続けるという結果を示した<sup>11)</sup>。更に、fNMRによる機能的脳測定によって、扁桃体、中脳において、オキシトシン投与群でコミュニケーション後、血流(脳活動)の低下がみられた。このような、ヒトで恐怖に関与すると考えられる脳部位での活動測定から、オキシトシンが先に対する不安や恐怖を増加させない(神経細胞の興奮がない)効果があると考えられた。

### 4. CD38の一塩基多型(Single Nucleotide polymorphism)の研究

CD38欠損マウスがストレス環境下で野生型(ふつう)には見られない社会性認識を欠損した行動を生じることと自閉症との関係を、ヒトの染色体4p15上にあるCD38遺伝子の多型(SNP)を正常者と自閉症圏患者(Autism Spectrum Disorder, ASD)

のDNAで調べた。イントロン部の10個のSNPを抽出し、SNP解析をした。エクソン部のSNPはシーケンス(再シーケンス方法)で変異を見いだした。イントロン部のSNP解析をGeshwindらが設立したAGRE(Autism Gene Resource Exchange)の252人の自閉症者のDNAで調査した。我々がSNP06と名付けたrs3796863(A>C)に相関がみられかけたので、IQが70以上のいわゆる高機能自閉症者のみをピックアップし、相関を調べたところ、浜松医科大学と理化学研究所で行なわれた解析より高い相関を得た<sup>6)</sup>。

一方、CD38のエクソン部のSNPは、数カ所で見いだされた。特に、我々が注目したのは、第Ⅲエクソン部のrs1800561(C>T)である。なぜなら、このSNPは日本人の1~5%(調査地点により異なる)に見られるが、モンゴル系が混入していると思われるポーランド人などの白人を除いて、白人には見いだされず、日本人(アジア人)に特異的SNPである点と、この変異が140番目のアルキニンをトリプトファンに置換を伴うからである(R140W)。

SNPは金沢大学病院精神科のASD患者29人中約10%の3人に見いだされた。金沢大学病院関係のコントロール群では、200人中1人であり、有意差が見いだされた。しかし、この検査を浜松医科大で集めたASD学童、大阪大学の小児科によるASD患者や東京大学病院の患者など、総計350人に量的に拡大して調べると、健常と患者群間で有意差はなくなった。

一方、3人の患者の家族の調査を行ったところ、彼らの父親もR140Wを持ち、自閉症傾向がみられた。兄弟はASDないし、PDD-NOSであった。家族28人中18人にR140Wがあり(64%)、家系中、ASDは全てこのR140W遺伝子を持っていた。血中オキシトシン量を計測し、比較したところ、3人の血中濃度は、R140Wを持たないASD患者よりも低かった。また、家族の中でR140Wを持つ人の血中濃度は持たない人よりも低かった<sup>6)</sup>。

以上の遺伝子、血中濃度の測定により、原因としての血中オキシトシン濃度の低下(中間表現型)がR140W遺伝子を持っていることによると考えられることから、オキシトシン補充療法を試みる理論的



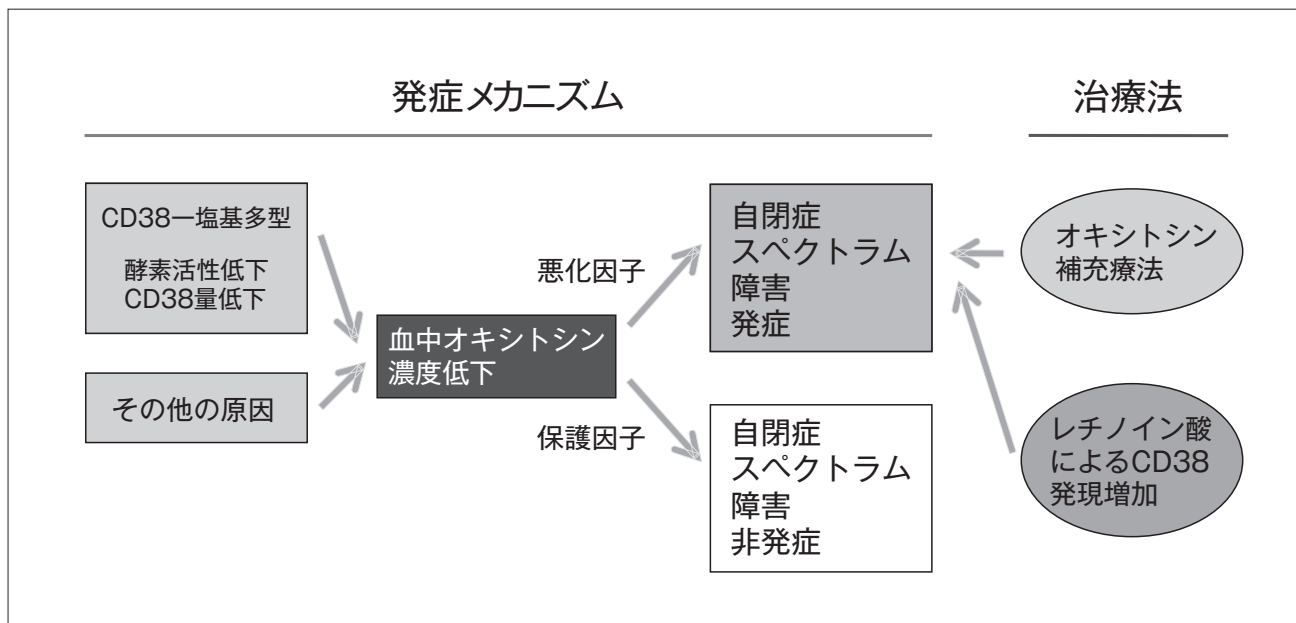


図3 自閉症の発症を血中のオキシトシン濃度低下によるものとする仮説の概念図。低下はCD38のSNPや他の原因で生じ、脆弱因子が加わると自閉症が発症する。そのメカニズムに対して、オキシトシン補充療法が成り立つ。

な対象を初めて見いだしたと言える。

もちろん、R140Wを持たない低オキシトシン血中濃度を示すASD患者もいるということはR140W以外の原因が考えられ、これらの人達の原因を探ることと、その中間表現型に対してもオキシトシンによる治療対象となることを示唆する(図3)。

### 5. オキシトシンの自閉症者での使用例

オキシトシンと自閉症との関連の研究は始まったばかりである。自閉症者の血中オキシトシン濃度がわずかばかり低いことが報告されている。また、虐待を経験した母親の血中オキシトシン濃度は虐待非経験母親に比べて低いことが報告された<sup>12)</sup>。自閉症者にオキシトシンを投与すると、心を読み取るとか、目を見るなどの効果があることも報告された<sup>13)</sup>。

オキシトシンを経鼻的に摂取した知的障害を有する23歳の自閉症の男性の症状の変化について記述する<sup>6)</sup>。個人輸入したオキシトシンスプレーを始めたことを両親が述べた(1日16国際単位：両鼻腔へ朝夜1回ずつ)。顔を見つめる、時に笑顔を浮かべる、

「はい」、「いいえ」で答える簡単な内容の質問に正答し、どちらかを選ぶ選択質問にも答えることができるというような改善が見られた。

### 6. オキシトシンの脳内移行

オキシトシンは水溶性であり、分子量が1008であり、血液脳関門を通過しないと考えられている。事実、ラットでなされた多くのオキシトシン投与行動観察では、効果がないため、中枢投与が必要であった<sup>14)</sup>。しかし、我々は、すでに述べたように、オキシトシンの皮下投与により、CD38ノックアウトマウスの社会性行動の回復を観察した(図4)。皮下投与により、脳内のオキシトシン濃度は容量依存的に増加した(図5)<sup>5)</sup>。最近、工夫し噴霧したオキシトシンを鼻腔から吸収できるようにしたマウスで、扁桃腺や海馬の微量脳還流液中にオキシトシンが増加するというデータが発表された<sup>15)</sup>。これらマウスのデータを考慮すると、鼻腔粘膜を透過したオキシトシンは脈絡叢血管から、脳室脈絡叢上皮細胞など通じて脳室に運ばれるルートと、皮膚からまたは鼻腔粘膜を透過し、血液中に入ったオキシトシンが、脳微小動脈を通じて脳内に脳血液関門をくぐり抜

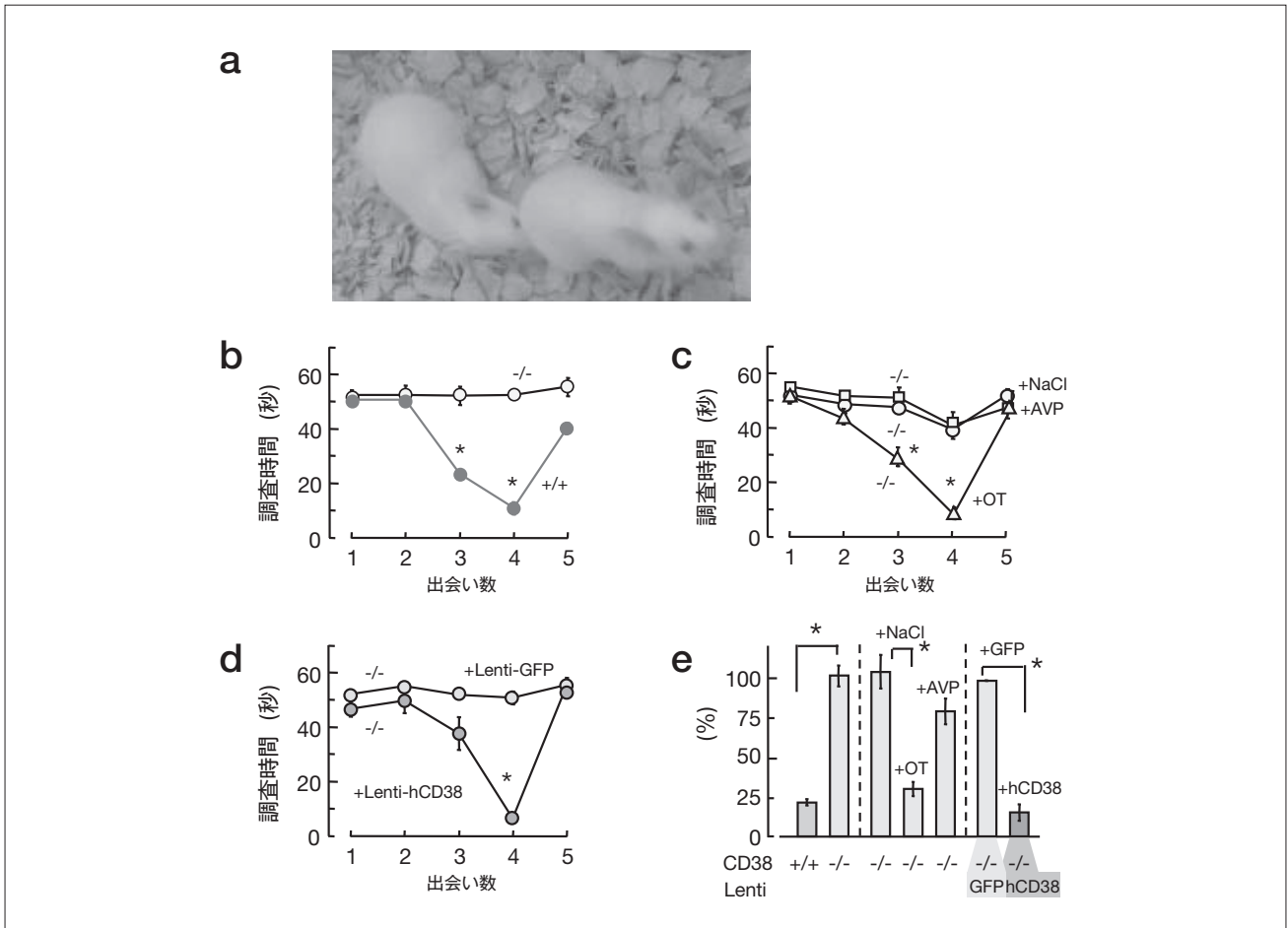


図4 CD38 ノックアウトマウスの社会性行動とオキシトシン投与による回復。侵入して来たメスを調査するオス(a)。調査時間が出会いごとに減少するのに対して、CD38 ノックアウトマウスでは減少しない(b)。オキシトシン皮下注射により野生型の行動に変わる(c)。視床下部に CD38 を局所発現しても野生型行動に改善する(d)。調査時間の統計値(e)。

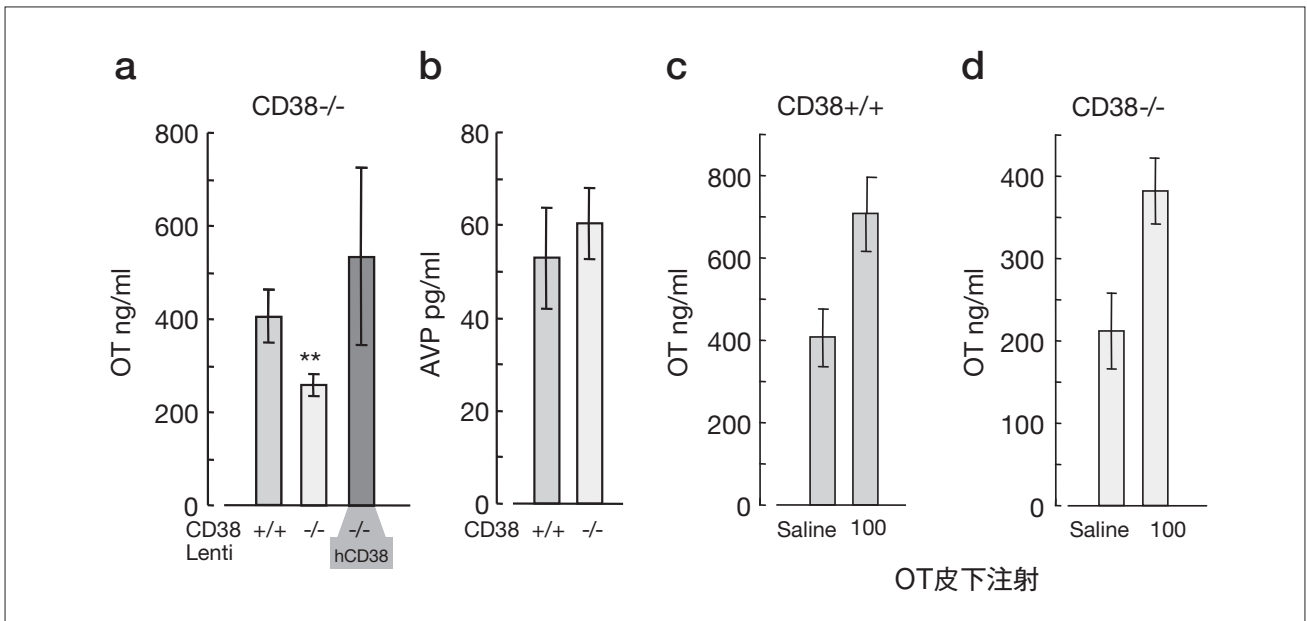


図5 血中および脳脊髄液中オキシトシン濃度。CD38 ノックアウトマウス血中オキシトシン濃度が低いことを示す(a)。バズプレシン濃度は低いこと(b)。皮下注射後の CD38 ノックアウトマウス(c)と野生型マウス(d)の脳脊髄液中のオキシトシンの上昇。

け移行するルートが考えられる(図6)<sup>16,17,18)</sup>。一方、嗅神経や三叉神経の神経軸索や軸索外空間を通じて、脳内へ運ばれるとする考え方もあるが<sup>17,18)</sup>、この場合には、数分や1時間程度の短い時間で発現するオキシトシンの効果には寄与しないと思われる。また、脳血液関門を通過しないという説を重要視すると、オキシトシンの効果が末梢自律神経に作用し、血圧の上昇やその二次的効果として、社会性反応の

変化が現れると考えている人たちもいる<sup>19)</sup>。ヒトで、バゾプレシンを鼻腔投与し、脳脊髄穿刺により採取した脳脊髄液中にバゾプレシンが増加することは確認されているが、オキシトシンでは同様な研究されていない。いずれにしろ、どのようにオキシトシンが脳内に移行するか、あるいは移行しないのかも含めて科学的に検討する必要がある。

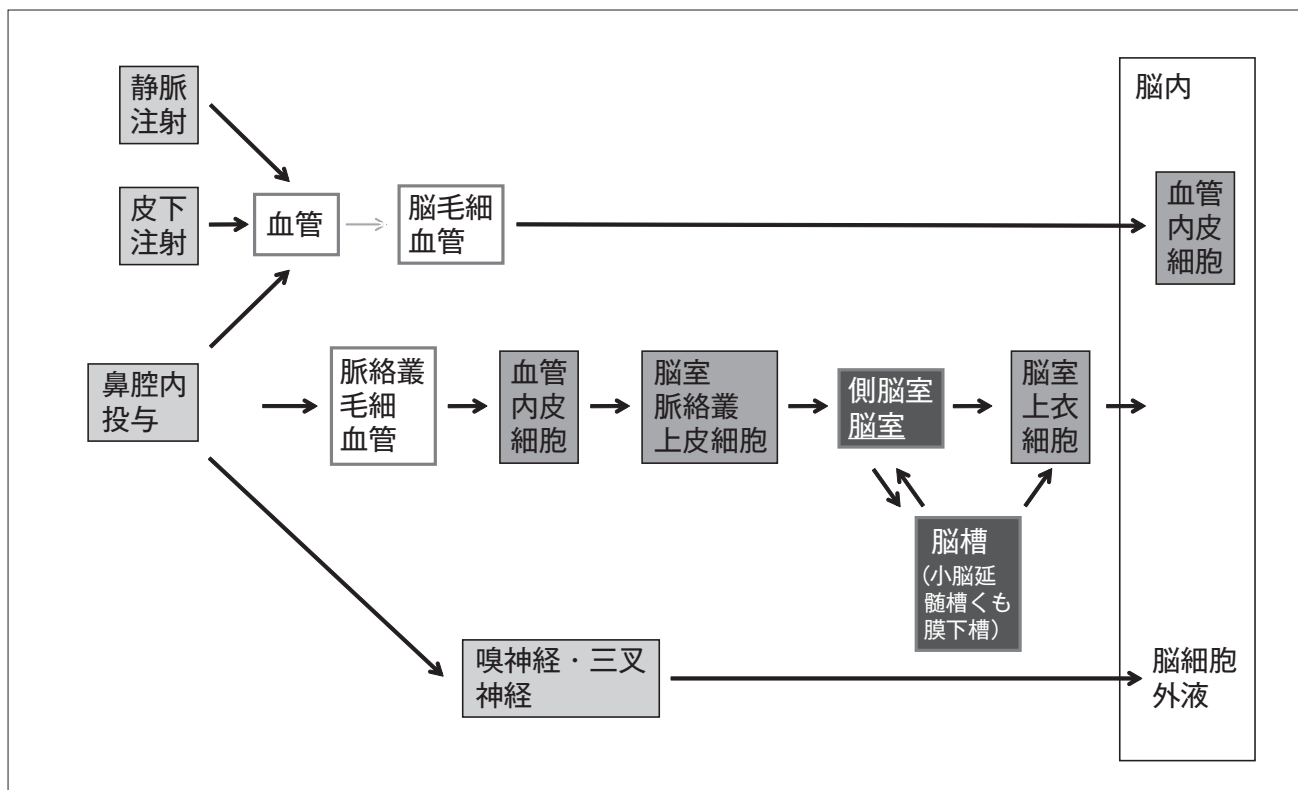


図6 オキシトシン鼻腔および皮下静脈注射後の脳内移行の経路を示す。血液脳関門を越えて、オキシトシンが脳内に入る分子メカニズムは現在のところ不明である。

### おわりに

人と人の間に形成される信頼、絆や愛、あるいは人間の活動(経済、政治、社会、家庭)の生物学基盤としてオキシトシンが重要であることがわかってきた。オキシトシン遺伝子やオキシトシン受容体を欠くマウスでは、社会性認識行動障害を示し、社会性記憶ができない。今回、我々は、リアノジン Ca シグナルのセカンドメッセンジャーである cADPR を産成する能力を持つ CD38 に依存するオキシトシン

分泌過程で、オキシトシン系が社会性認識に深く関わっていることを見いだした。そして、CD38 の SNP が自閉症の危険因子となりうる可能性と、オキシトシン連続投与により、自閉症者の社会性行動が改善したことを示す症例を報告した。社会性行動の改善には、末梢に投与されたオキシトシンが脳血液関門を通過し、脳脊髄液中への移行があると考えられる。マウスでは、これを示すデータはあるが、ヒトではこれを直接証明されていない。今後の研究が待たれる。



## 文献

- 1) Carter CS, Porges SW : The biochemistry of love: an oxytocin hypothesis. *EMBO Rep.* 14 : 12-16, 2013.
- 2) Donaldson ZR, Young LJ : Oxytocin, vasopressin, and the neurogenetics of sociality. *Science.* 322 : 900-904, 2008.
- 3) Kosfeld M, Heinrichs M, Zak PJ, Fischbacher U, Fehr E : Oxytocin increases trust in humans. *Nature.* 435 : 673-676, 2005.
- 4) Lee HJ, Macbeth AH, Pagani JH, Young WS 3rd : Oxytocin: the great facilitator of life. *Prog Neurobiol.* 88 : 127-151, 2009.
- 5) Jin D, Liu HX, Hirai H, Torashima T, Nagai T, et al. : CD38 is critical for social behaviour by regulating oxytocin secretion. *Nature.* 446 : 41-45, 2007.
- 6) Munosue T, Yokoyama S, Nakamura K, Anitha A, Yamada K, et al. : Two genetic variants of CD38 in subjects with autism spectrum disorder and controls. *Neurosci Res.* 67 : 181-191, 2010.
- 7) Kuroda KO, Tachikawa K, Yoshida S, Tsuneoka Y, Numan M. : Neuromolecular basis of parental behavior in laboratory mice and rats: with special emphasis on technical issues of using mouse genetics. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 35 : 1205-1231, 2011.
- 8) Ferguson JN, Young LJ, Hearn EF, Matzuk MM, Insel TR, et al. : Social amnesia in mice lacking the oxytocin gene. *Nat Genet.* 25 : 284-288, 2000.
- 9) Castel M, Gainer H, Dellmann HD. : Neuronal secretory systems. *Int Rev Cytol.* 88 : 303-459, 1984.
- 10) Ludwig M, Leng G. : Dendritic peptide release and peptide-dependent behaviours. *Nat Rev Neurosci.* 7 : 126-136, 2006.
- 11) Meyer-Lindenberg A, Domes G, Kirsch P, Heinrichs M. : Oxytocin and vasopressin in the human brain: social neuropeptides for translational medicine. *Nat Rev Neurosci.* 12 : 524-538, 2011.
- 12) Heim C, Young LJ, Newport DJ, Mletzko T, Miller AH, et al. : Lower CSF oxytocin concentrations in women with a history of childhood abuse. *Mol Psychiatry.* 14 : 954-958, 2009.
- 13) Feldman R. : Oxytocin and social affiliation in humans. *Horm Behav.* 61 : 380-391, 2012.
- 14) Brown CH, Bains JS, Ludwig M, Stern JE. : Physiological regulation of magnocellular neurosecretory cell activity: Integration of intrinsic, local and afferent mechanisms. *J Neuroendocrinol.* 2013. doi: 10.1111/jne.12051.
- 15) Neumann ID, Maloumy R, Beiderbeck DI, Lukas M, Landgraf R. : Increased brain and plasma oxytocin after nasal and peripheral administration in rats and mice. *Psychoneuroendocrinology.* 2013. doi:pii: S0306-4530(13)00077-2.
- 16) Neumann ID, Landgraf R. : Balance of brain oxytocin and vasopressin: implications for anxiety, depression, and social behaviors. *Trends Neurosci.* 35 : 649-659, 2012.
- 17) Macdonald K, Feifel D. : Helping oxytocin deliver: considerations in the development of oxytocin-based therapeutics for brain disorders. *Front Neurosci.* 7 : 35, 2013. doi: 10.3389/fnins.2013.00035.
- 18) Churchland PS, Winkielman P. : Modulating social behavior with oxytocin: how does it work? What does it mean? *Horm Behav.* 61 : 392-399, 2012.
- 19) Grewen KM, Girdler SS, Amico J, Light KC. : Effects of partner support on resting oxytocin, cortisol, norepinephrine, and blood pressure before and after warm partner contact. *Psychosom Med.* 67 : 531-538, 2005.