

オキシトシンと漢方治療

昭和大学 医学部生理学講座 生体制御学部門
砂川 正隆

はじめに

オキシトシンの作用として子宮収縮作用や射乳作用は古くから知られているが、近年、ほかにもさまざまな作用を有することが報告されている。脳内に分泌されたオキシトシンの作用としては、抗不安・抗ストレス作用、母性行動の形成や信頼・絆形成の促進作用、自閉症スペクトラム障害の改善作用はじめ、多くの作用が報告されている。しかし、オキシトシンは血液脳関門をほとんど通過しないことから、薬剤として投与してもこれら中枢性の作用は期待できない。

われわれは、加味帰脾湯に着目し、間接的にオキシトシンの分泌を促進することができないか、基礎研究にて検討した。加味帰脾湯は14種類の生薬から構成される漢方薬であり、臨床では、不眠症、精神不安、神経症などに適応されている。われわれは動物実験にて、加味帰脾湯の抗不安・抗ストレス作用ならびに、作用機序としてオキシトシンの関与を検討したので紹介する。

1. オキシトシン

オキシトシンは9個のアミノ酸残基からなる神経ペプチドで、古くより子宮収縮や射乳を誘導する下垂体後葉ホルモンとして知られているが、近年、オキシトシンの中枢への作用が注目されている。オキシトシンニューロンは視床下部の室傍核 (paraventricular nucleus; PVN) と視索上核 (supraoptic nucleus; SON) とに存在する。PVN と SON には大細胞性ニューロンが存在し、ここで産生されたオキシトシンは下垂体後葉に投射した軸索の終末より血中に分泌されホルモンとして末梢組織に作用するとともに、細胞体および樹状突起からも分泌され(細胞体樹状突起分泌)、脳内での生理活性に関与している。さらには、PVNで産生されたオキシトシンは、軸索を介して中枢神経系の各所に作用する(図1)。脳脊髄液

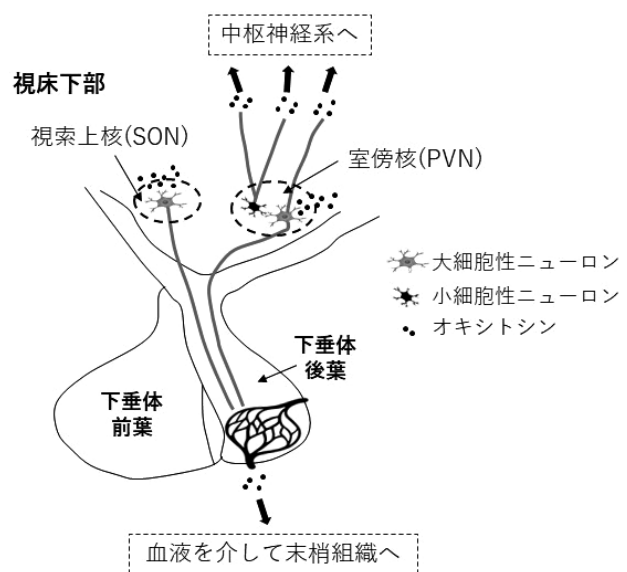


図1 視床下部におけるオキシトシンの分泌

と血漿オキシトシン濃度は必ずしも相関していないという報告もあり¹⁾、中枢への分泌と末梢への分泌メカニズムは異なると考えられる。オキシトシンは血液脳関門の透過性が低いため、下垂体後葉から血中に分泌されたオキシトシンや末梢へ投与されたオキシトシンは中枢神経系へ移行しない。しかし、経鼻投与では中枢神経系へ移行することが動物実験では確認されている²⁾。オキシトシン受容体はクラスIのGタンパク質共役受容体ファミリーに属し、末梢組織では子宮、乳腺、卵巣、膣、胎盤、精巣、腎臓、心臓、消化管などに存在し³⁾、中枢神経系では、嗅覚路、大脳皮質、基底核、扁桃体、海馬、分界条床核、視床、視床下部、中心灰白質、縫線核、青斑核、脊髄などに広く存在している⁴⁾。また、オキシトシンニューロンそのものにもオキシトシン受容体があり、自己調節能も有している。

オキシトシンの中枢性作用として、母性行動の形成(母子間の絆の形成)⁵⁾、社会的行動促進作用⁶⁾、信頼関係の

図2 オキシトシンの生理作用

オキシトシンの中枢性作用

- ・母性行動の形成
- ・社会行動促進作用
- ・信頼・絆形成
- ・抗不安・抗ストレス作用
- ・生殖行動
- ・鎮痛作用
- ・自閉症スペクトラム障害の改善
- ・統合失調症の改善
- ・学習および記憶
- ・循環器系の調節
- ・免疫調節
- ・摂食（食欲）抑制
- ・アルコール摂取抑制
- ・ミクログリアの活性化抑制

オキシトシンの末梢性作用

- ・子宮収縮
- ・射乳
- ・射精、精子輸送、勃起
- ・腸管運動抑制
- ・抗炎症作用
- ・骨形成
- ・骨格筋維持
- ・ナトリウム利尿
- ・味蕾の修飾

形成⁷⁾、鎮痛作用⁸⁾、抗炎症作用⁹⁾のほか抗不安・抗ストレス作用¹⁰⁻¹⁴⁾も報告されている（図2）。動物実験において、ストレス誘発性の副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）や糖質コルチコイド（コルチコステロン；CORT）の分泌亢進はオキシトシン投与により抑制され^{10,11)}、また、脳内へのオキシトシン受容体の拮抗薬の投与により、視床下部－下垂体－副腎皮質系（HPA axis）は活性化され、ACTHやCORTの分泌が増加し¹²⁾、さらには、オキシトシン欠損マウスを用いた研究では、精神的なストレス負荷を与えると、野生型マウスに比べると強い不安行動を示したが、オキシトシンの脳室内投与により、その行動は抑制された¹³⁾。これらの報告より、オキシトシンはHPA axisの制御を介してストレスレベルの調整を行っていると考えられる。オキシトシンはGABAニューロンに作用し、副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン（CRF）神経細胞上にあるGABA_A受容体を介して、CRFの分泌を抑制し、HPA axisのストレス反応を抑制するとも報告されている¹⁴⁾。

2. 加味帰脾湯

加味帰脾湯は、14種類の生薬（茯苓・甘草・大棗・生姜・人参・蒼朮あるいは白朮・黄耆・酸棗仁・竜眼肉・遠志・当帰・木香・柴胡・山梔子）から構成され（メーカーによっては牡丹皮を加えて15種類）、貧血、不眠症、精神不安、神経症に適応されている。加味帰脾湯のベースになっている四君子湯（茯苓・甘草・大棗・生姜・人参・蒼朮）は消化機能を高め、気を高める作用を有し、黄耆・人参・蒼朮は体力低下、易疲労を改善し、酸棗仁・竜眼肉・遠志は精神安定作用を有する。また、当帰・竜

眼肉は貧血を補い、木香は気を巡らせ、気分をすっきりさせる。以上の生薬で構成される帰脾湯にイライラ、怒りを鎮める柴胡・山梔子を加えたものが加味帰脾湯である。つまり、疲労や精神的ストレスによる消化機能低下が背景にある諸症状に対して加味帰脾湯は用いられる。

Maejima ら¹⁵⁾は、ラットへの加味帰脾湯の経口ならびに腹腔内投与により、PVNのオキシトシンニューロンが活性化することを報告している。われわれは、ストレスモデル動物を用い、加味帰脾湯の抗不安・抗ストレス作用ならびに、その作用機序としてオキシトシンの関与を検討した。

3. 加味帰脾湯の抗不安・抗ストレス作用とオキシトシン

われわれはまず初めに加味帰脾湯を7日間、健常な動物（Wistar系雄性ラット）に投与し、血漿中のACTH、CORT、オキシトシン濃度を測定したところ、加味帰脾湯を投与していない対象動物と比較しても、有意な変化は見られなかった¹⁶⁾。

次に、ラット急性ストレスモデル（90分間の拘束ストレス）を用い、加味帰脾湯の抗不安・抗ストレス作用を検討した¹⁶⁾。動物を狭い部屋に拘束することによって排便が誘発され、本モデル動物は下痢型過敏性腸症候群モデルとしても用いられている¹⁷⁾。90分間、ラットを透明のプラスチックボックスに拘束し、拘束中の排便量を測定したところ、加味帰脾湯を前投与した動物は、加味帰脾湯を投与していない動物と比較して、有意に排便量が減少した。しかし、拘束前にオキシトシン受容体の拮抗薬を投与すると、加味帰脾湯の効果が一部拮抗された。

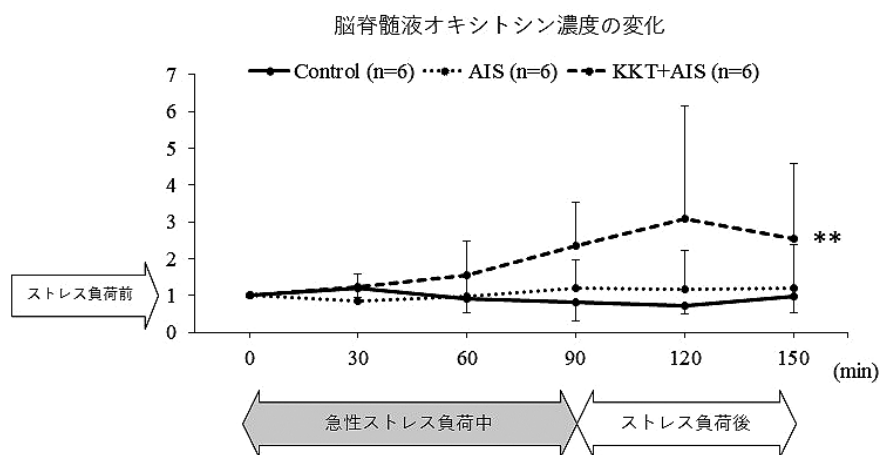


図3 拘束ストレス負荷と脳脊髄液中オキシトシン分泌の変化
AIS 群；急性拘束ストレス群，KKT+AIS 群；KKT 投与を行った AIS 群。

続いて、90分の拘束後の血漿 ACTH、CORT、オキシトシン濃度を測定した。加味帰脾湯を前投与してから拘束した群において、血漿 ACTH ならびに CORT 濃度の有意な上昇が認められた。ストレス反応は、動物が緊急事態に面した際に闘うあるいは逃避するために適した状態にする適応反応であり、急性ストレス時には元来必要な反応である。加味帰脾湯の前投与により血漿 ACTH ならびに CORT 濃度の有意な上昇、つまり HPA axis の亢進が見られたことから、加味帰脾湯は急性ストレスに対する抵抗性を高めるのではないかと考えられる。

一方、血漿オキシトシン濃度は上記の実験では有意な変化は見られなかった。上述のとおり、オキシトシンの分泌の仕組みは末梢と中枢では異なっており、脳内と血漿オキシトシン濃度は必ずしも相関しないこともある¹⁾。本研究では、オキシトシンの中枢性作用をターゲットとしているため、マイクロダイアリス法にて脳脊髄液を回収し、経時的に脳脊髄液中のオキシトシン濃度の変化を調べた。加味帰脾湯投与群では拘束開始から徐々に、脳脊髄液中オキシトシン濃度の上昇が認められ、興味深いことに90分間の拘束から解放してから30分後と60分後にもその有意な上昇は続いていた(図3)。

緊急事態にストレス反応が生じ、その後すぐに元の状態に回復すれば生体に大きな問題は生じないが、ヒトは嫌な出来事があった場合、すぐに忘れることができず、それを思い悩み、引きずってしまう。つまり、脳内ではストレス反応が継続する。ストレスからの回復状況を評価するため、拘束終了直後から5分間、オープンフィールドテストを行った。オープンフィールドテストは、新

奇環境における自発運動量や活動性を評価する試験で、動物の不安や恐怖などの情動機能を評価する試験系としても汎用されている。90分間の拘束ストレス負荷によって、オープンフィールドテストでの総走行距離は対象群と比較し有意に減少したが、加味帰脾湯を前投与した群では、その減少を有意に抑制した。またこの効果は、オキシトシン受容体拮抗薬の投与により減弱した(図4)。オキシトシンの脳内投与により、オープンフィールドテストにおける自発運動量が増加することが報告されている¹⁸⁾。加味帰脾湯の投与によりオキシトシンの分泌が亢進し、その結果、早期にストレスからの回復が見られたと考えられる。

以上の結果をまとめると、加味帰脾湯はストレスに対する抵抗性を高めるとともに、ストレスからの回復を早めること、またこれらの効果の一端に、オキシトシンの分泌促進作用が関与していることが示唆された。

終わりに

オキシトシンは抗ストレス作用以外にも、数多くの作用を有していることから(図2)、加味帰脾湯はストレス反応の制御のみならず、オキシトシン分泌低下に起因する症状に幅広く使用できると考えられる。また、Maejima ら¹⁵⁾によると、加味帰脾湯のオキシトシンニューロン活性化には、構成生薬の中でも大棗、当帰、生姜が重要な役割を担っている。加味帰脾湯以外にも、これらの3生薬を含む漢方薬として、当帰四逆加呉茱萸生姜湯、当帰建中湯、補中益気湯などが挙げられる。よって、これらの漢方薬にもオキシトシンの分泌を促す可能性があ

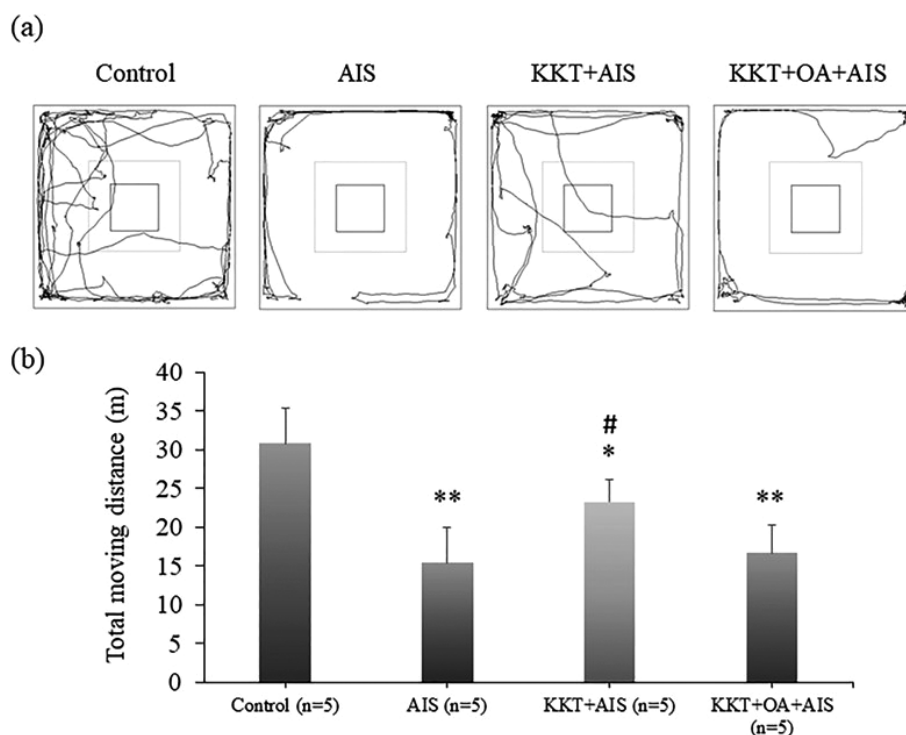


図4 拘束ストレス負荷後のオープンフィールドテスト

(a) 走行の軌跡例, (b) 走行距離. AIS 群; 急性拘束ストレス群, KKT+AIS 群; KKT 投与を行った AIS 群, KKT+OA+AIS 群; オキシトシン受容体拮抗薬 (OA) を投与した KKT+AIS 群.

る。以上2点について、引き続き検討していきたい。

本内容要旨は、第28回 日本生殖内分泌学会学術集会 (2024年11月18日) のランチョンセミナー (後援: (株) ツムラ) にて発表した。また本研究は、(株) ツムラとの間で共同研究契約を締結し、同社より研究資金の提供を受けて実施した。

引用文献

- Martin J, Kagerbauer SM, Gempt J, Podtschaske A, Hapfelmeier A, Schneider G (2018) Oxytocin levels in saliva correlate better than plasma levels with concentrations in the cerebrospinal fluid of patients in neurocritical care. *J Neuroendocrinol* e12596.
- Tzabazis A, Kori S, Mechanic J, Miller J, Pascual C, Manering N, Carson D, Klukinov M, Spierings E, Jacobs D, Cuellar J, Frey 2nd WH, Hanson L, Angst M, Yeomans DC (2017) Oxytocin and Migraine Headache. *Headache* 57, 64-75.
- Gimpl G, Fahrenholz F (2001) The oxytocin receptor system: structure, function, and regulation. *Physiol Rev* 81, 629-683.
- Gould BR, Zingg HH (2003) Mapping oxytocin receptor gene expression in the mouse brain and mammary gland using an oxytocin receptor-LacZ reporter mouse. *Neuroscience* 122, 155-167.
- Takayanagi Y, Yoshida M, Bielsky IF, Ross HE, Kawamata M, Onaka T, Yanagisawa T, Kimura T, Matzuk MM, Young LJ, Nishimori K (2005) Pervasive social deficits, but normal parturition, in oxytocin receptor-deficient mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 102, 16096-16101.
- Pobbe RLH, Pearson BL, Defensor EB, Bolivar VJ, W Scott Young 3rd, Lee H-J, Blanchard DC, Blanchard RJ (2012) Oxytocin receptor knockout mice display deficits in the expression of autism-related behaviors. *Horm Behav* 61, 436-444.
- Van IJzendoorn MH, Bakermans-Kranenburg MJ (2012) A sniff of trust: meta-analysis of the effects of intranasal oxytocin administration on face recognition, trust to in-group, and trust to out-group. *Psychoneuroendocrinology* 37, 438-443.
- DeLaTorre S, Rojas-Piloni G, Martínez-Lorenzana G, Rodríguez-Jiménez J, Villanueva L, Condés-Lara (2009) Paraventricular oxytocinergic hypothalamic prevention or interruption of long-term potentiation in dorsal horn nociceptive neurons: electrophysiological and behavioral evidence. *Pain* 144, 320-328.
- Petersson M, Wiberg U, Lundberg T, Uvnäs-Moberg K (2001) Oxytocin decreases carrageenan induced inflammation.

- tion in rats. *Peptides* 22, 1479–1484.
10. Parker KJ, Buckmaster CL, Schatzberg AF, Lyons DM (2005) Intranasal oxytocin administration attenuates the ACTH stress response in monkeys. *Psychoneuroendocrinology* 30, 924–929.
 11. Windle RJ, Shanks N, Lightman SL, Ingram CD (1997) Central oxytocin administration reduces stress-induced corticosterone release and anxiety behavior in rats. *Endocrinology* 138, 2829–2834.
 12. Neumann ID, Wigger A, Torner L, Holsboer F, Landgraf R (2000) Brain oxytocin inhibits basal and stress-induced activity of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in male and female rats: partial action within the paraventricular nucleus. *J Neuroendocrinol* 12, 235–243.
 13. Mantella RC, Vollmer RR, Li X, Amico JA (2003) Female oxytocin-deficient mice display enhanced anxiety-related behavior. *Endocrinology* 14, 2291–2296.
 14. Bülbül M, Babygirija R, Cerjak D, Yoshimoto S, Ludwig K, Takahashi T (2011) Hypothalamic oxytocin attenuates CRF expression via GABA (A) receptors in rats. *Brain Res* 1387, 39–45.
 15. Maejima Y, Horita S, Yokota S, Ono T, Proks P, Yoshida-Komiya H, Ueta Y, Nishimori K, Misaka S, Shimomura K (2021) Identification of oxytocin receptor activating chemical components from traditional Japanese medicines. *J Food Drug Anal* 29, 653–675.
 16. Tsukada M, Ikemoto H, Lee XP, Takaki T, Tsuchiya N, Mizuno K, Inoue T, Tsunokawa Y, Okumo T, Matsuyama T, Sunagawa M (2021) Kamikihito, a traditional Japanese Kampo medicine, increases the secretion of oxytocin in rats with acute stress. *J Ethnopharmacol* 276, 114218.
 17. Bradesi S, Eutamene H, Garcia-Villar R, Fioramonti J, Bueno L (2002) Acute and chronic stress differently affect visceral sensitivity to rectal distension in female rats. *Neurogastroenterol Motil* 14, 75–82.
 18. Sakamoto T, Sugimoto S, Uekita T (2019) Effects of intraperitoneal and intracerebroventricular injections of oxytocin on social and emotional behaviors in pubertal male mice. *Physiol Behav* 212, 112701.