



オキシトシンの濃度変化を生きた脳内でとらえる蛍光センサーの開発

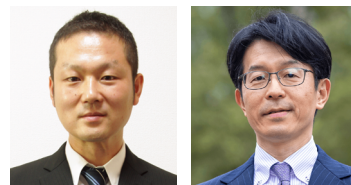
医学系研究科 統合薬理学

特任講師(常勤) 稲生 大輔

教授 日比野 浩

<https://researchmap.jp/daisukeino>

https://researchmap.jp/hiroshi_hibino



研究の概要

オキシトシンは、幸せホルモンとも呼ばれる脳内物質であり、私たちの豊かな感情や心身の健康に重要な役割を果たしていると考えられていた。しかしながら、生きた動物の脳内において、オキシトシンの感度よく捉えることは既存手法では困難であり、オキシトシンが脳内でどのように働いているかは、謎に包まれていた。そこで我々は、オキシトシンを高感度に検出可能な蛍光センサー MTRIA_{OT} を開発し、生きた動物の脳内からオキシトシン動態を高感度に計測することを達成した。

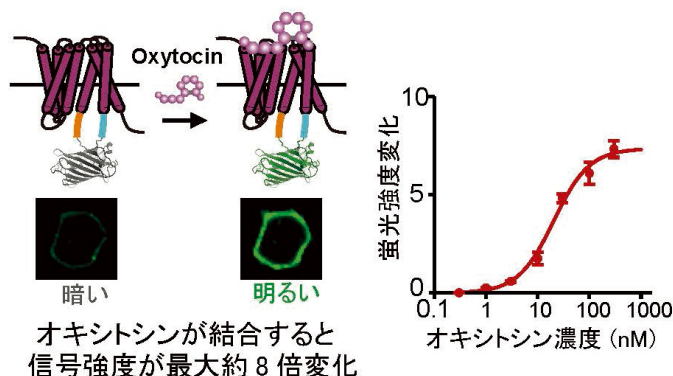
研究の背景と結果

オキシトシンは別名幸せホルモンと呼ばれる神経ペプチドであり、多様な生体機能制御に関わることが知られている。“幸せホルモン”の名が示す通り、オキシトシンが脳内で分泌されると、幸せや愛情を感じるとされているほか、不安やストレスを緩和したり、食欲や代謝をコントロールするなど、私たちの豊かな日常生活にとっても重要な役割を果たしている。また、オキシトシンの異常は、難治性の精神疾患との関連も報告されており、治療法開発への鍵分子としても大きく注目されている。しかしながら、オキシトシンを生きた脳内から直接測定することは既存手法では困難であり、「オキシトシンが脳内においていつ・どこで・どのように働いているか?」という基本的な問題が未解決なまま残されていた。そのため、生きた脳内からオキシトシンを直接測る新技術の開発が、研究分野内において強く求められていた。

そこでまず我々は、細胞外オキシトシンが結合することにより、明るさが大きく変化する蛍光センサーを開発した。センサーのデザインとしては、オキシトシンと結合する細胞膜タンパク質であるオキシトシン受容体と緑色蛍光タンパク質により構成されたキメラタンパク質を採用した。このキメラタンパク質センサーに順次変異を加えていき、最終的に、オキシトシンに対し最大約8倍もの蛍光強度変化を示す超高感度蛍光オキシトシンセンサー MTRIA_{OT} を開発することに成功した(図1)。つづいて、MTRIA_{OT} をマウス脳に導入し、様々な実験条件下における脳内オキシトシン動態の計測を実施した。本計測により、薬物投与や光刺激により人為的に誘導した脳内オキシトシン上昇のみならず、様々な外界からの刺激に応答した内因性のオキシトシン濃度制御についても、観測することができた。今回の計測の非常に興味深い点として、刺激の種類により、秒単位・分単位・時間単位など時間スケールの大きく異なるオキシトシン濃度変化が脳の中で達成されている、という予想外のシナリオが見えてきた(図2)。

研究の意義と将来展望

我々が開発した超高感度蛍光オキシトシンセンサー MTRIA_{OT} により、生きた動物の脳内からオキシトシン濃度変化をリアルタイムで計測することが実現可能となった。本研究では、限られた実験条件下で脳内オキシトシン動態計測を実施したが、オキシトシンと関連が示唆されている生理機能や病態はまだたくさん残されており、今後幅広い研究への応用が期待される。特にオキシトシンは、自閉スペクトラム症や統合失調症といった難治性疾患を治療するための鍵として注目されており、本ツールの活用により病因解明や治療薬開発が大きく前進することが期待される。



オキシトシンが結合すると信号強度が最大約8倍変化

図1. 高感度オキシトシンセンサー MTRIA_{OT} の開発
MTRIA_{OT} の動作原理、オキシトシンが結合すると蛍光タンパク質の明るさが大きく変化する(左)。MTRIA_{OT} 蛍光強度変化の濃度-反応曲線(右)。

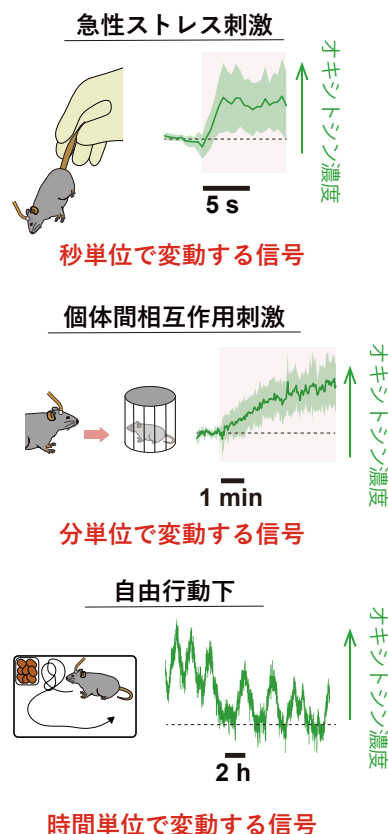


図2. MTRIA_{OT} を用いた脳内オキシトシン動態の計測
急性ストレス刺激(テールリフト: 左)、個体間相互作用刺激(中央)、自由行動下(右)におけるオキシトシン濃度の経時変化を計測した。刺激条件の違いによりオキシトシン変動の時間スケールが大きく異なっている。

特許

論文 Ino, Daisuke; Tanaka, Yudai; Hibino, Hiroshi et al. A fluorescent sensor for real-time measurement of extracellular oxytocin dynamics in the brain. Nature Methods. 2022, 19 (10), 1286-1294. doi: 10.1038/s41592-022-01597-x

参考URL <https://www.med.osaka-u.ac.jp/pub/pharma2/>

キーワード オキシトシン、蛍光センサー、蛍光イメージング