

オキシトシン受容体遺伝子と信頼の関連に関する研究

仁科 国之（脳科学研究科）

高岸 治人（脳科学研究所）

社会における信頼

円滑な人間社会の成立には他者への信頼（Trust）が必要不可欠である。信頼は対人関係のような個人間の問題のみならず、政治、経済、法律といった社会の様々な場面における問題においても重要な役割を果たしている。例えば、政治場面での政治家や内閣への不信頼は、国の政策の実現に大きな影響を与える。また、ビジネスの場面では商談相手が信頼できるかどうかは商談の成立・不成立に影響を与え、その結果として、経済の活性・不活性へとつながっていく。さらには、信頼は日常生活場面での人間関係においても重要な役割を果たしている。他者との関わりあいには他者から搾取される可能性が常につきまとうが、信頼は他者から搾取される恐怖や不安などの感情を低減することで人間関係を拡張させる方向へと促す。これまで信頼というテーマは社会学、経済学、心理学といった人文・社会科学の分野で数多く議論されてきており、盛んに研究が行われてきた（Barber, 1983; Knack, & Keefer, 1997; Putnam, 1993; Uslaner, & Rothstein, 2005）。

オキシトシンと信頼

近年では信頼の生物学的基盤を明らかにしようとする研究が盛んになっており、その中でもオキシトシン（Oxytocin）と呼ばれるホルモンが信頼を調節する働きを持つことに注目が集まっている（Bartz et al., 2010; Domes et al., 2007; Kosfeld et al., 2005）。オキシトシンは脳の視床下部にある室傍核と視索上核で合成され下垂体後葉から分泌されるペプチドホルモンである。オキシトシンは元々、出産時における子宮平滑筋の活動を促進し分娩を促す作用、また授乳時における母乳の産出を促進する作用というように主に女性において重要な役割を果たすホルモンであると考えられており、別名「愛情ホルモン」と呼ばれてきた。しかし近年になり、オキシトシンは男性においても脳内において作用し、男女関係なく人間の社会行動を調節する働きがあることが明らか

にされた。オキシトシンを鼻腔内投与した場合、他者の表情からその人物の感情を推測するテストの点数が上昇することや（Domes et al., 2007）、共感性が高まる（Bartz et al., 2010）などの効果があることが明らかにされてきた。また、オキシトシンを鼻腔内投与すると、他者への信頼行動が増加することも明らかになっている。Kosfeld et al. (2005) の研究では、信頼ゲームという経済ゲームを使って参加者の信頼行動を測定し、オキシトシンとの関連を検討している。信頼ゲームとは2人1組で行うゲームであり、1人がお金を預ける人（信頼者）、もう1人がお金を分ける人（分配者）の役割に分かれて行われる。最初に、信頼者は実験者からお金を受け取りそのお金を分配者にいくら預けるかを決定する。預けたお金は実験者によって3倍になって分配者に渡される。預けなかった分はそのまま信頼者のものになる。次に、分配者は自分に預けられたお金を2人の間でどのように分けるかを決定する。分配者はお金を分けたときに自分の手元に残した金額を手に入れることができ、信頼者は最初に手元に残した金額と相手から分けてもらった金額を合わせた額を手に入れることができる。Kosfeld et al. (2005) の研究では、オキシトシンを鼻腔内投与した群と偽薬を鼻腔内投与した群の2群における信頼ゲームでの信頼行動を比較したところ、オキシトシン群は偽薬群と比べて相手に多くお金を預けていたことが明らかになった。興味深いことに、相手が人ではなくコンピュータであると参加者に教示した場合にはオキシトシン群と偽薬群における信頼行動に差は見られなかった。つまり、オキシトシンはギャンブルの様な非社会的なリスク下での行動に影響するのではなく、他者から裏切られるかどうかといった社会的なリスク下での行動に影響を与えると考えられる。また他の研究では、血中のオキシトシン濃度が高い人ほど信頼ゲームで相手を信頼する傾向があることや（Zhong et al., 2012）、オキシトシンを鼻腔内投与すると、信頼ゲームにおいて一度他者から裏切られた場合でも、続けてその相手を信頼し続けてしまうこと

も明らかになっている (Baumgartner et al., 2008)。また、Baumgartner et al., (2008) の研究では、オキシトシンの鼻腔内投与は、恐怖や不安の処理に関与する扁桃体 (Amygdala) の活動を抑制する働きを持つことも明らかになった。これらの結果は、オキシトシンが他者から裏切られる状況における恐怖や不安を和らげる効果を持ち、その結果として、他者への信頼行動が促進されることを示している。

オキシトシン受容体遺伝子と信頼行動

ホルモンはそれ自体では作用せず、ある特定の場所に存在する受容体と結合して作用する。オキシトシンと同様にオキシトシン受容体についても信頼と関連を示すことが明らかにされている (Apicella et al., 2010; Krueger et al., 2012)。オキシトシン受容体遺伝子 (*OXTR*) は第三染色体に存在するオキシトシン受容体の発現に関わる遺伝子であるが、その配列には個人差が存在する。個人差はいくつか存在するが、その中でも rs53576 と呼ばれる場所にある一塩基配列が信頼行動と関連することが明らかにされている。人は1種類の遺伝子に対して、両親から受け継いだものを1つずつもっている。rs53576 は *OXTR* の第三イントロンに位置し、両親から受け継いだ遺伝子の両方がGの場合 (G/G)、両方がAの場合 (A/A)、AとGが1つずつの場合 (A/G)、といった3つの遺伝子多型を持つ。Krueger et al., (2012) は男子学生の *OXTR* rs53576 の遺伝子多型と信頼ゲームにおける信頼行動の関連を検討し、G/G 遺伝子型を持つ男性は、A/G、A/A 遺伝子型を持つ男性よりも高い信頼行動を示すことを明らかにした。しかし一方で、別の研究では *OXTR* rs53576 は男女ともに信頼行動との関連は見られないという結果も報告されている (Apicella et al., 2010)。このような一件矛盾した結果は何故生じるのだろうか。一つの可能性としては二つの研究の参加者の男女比に偏りがあることが考えられる。Krueger et al., (2012) の研究では参加者は20代を中心とした男子学生のみであったが、Apicella et al., (2010) の研究では20代から50代までの男女であった。また Apicella et al., (2010) の研究では参加者の男女比をみると極端に女性 (約80%) が多く、男性においては *OXTR* の遺伝子型と信頼行動の関連は5%水準で有意には届かないまでも、ある程度 ($p=.08$) の関連は見られている。つまり *OXTR* の遺伝子型と信頼行動の関連は女性ではみられずに男性においてのみ見られ、Apicella et al.,

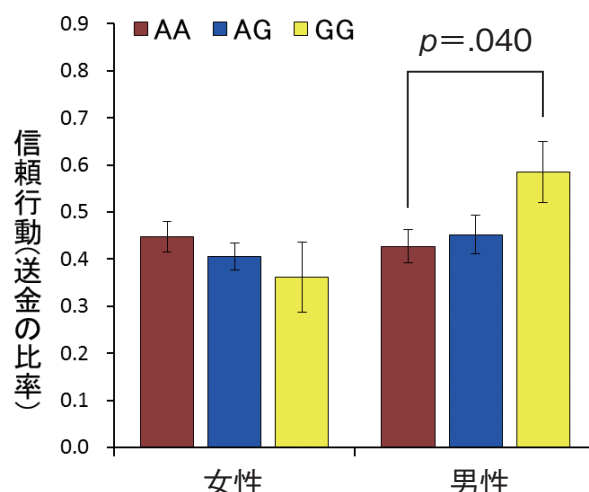


図1. 性別毎の遺伝子多型における信頼行動の平均比率
エラーバーは標準誤差を示している
Nishina et al (2015) より引用

(2010) の研究では男性参加者の人数が十分ではなかったためその関連を検出できなかった可能性がある。そこで著者らのグループ (Nishina et al., 2015) は、上記の可能性を検討するために、20代から50代までのほぼ同数の男女427名を対象に信頼ゲームにおける信頼行動と *OXTR* の遺伝子型との関連を検討した。参加者の *OXTR* の遺伝子型は参加者の口腔内細胞を摂取してDNAを解析して調べた。その結果、男性においてはG/G 遺伝子型を持つ人は、A/G、A/A 遺伝子型を持つ人よりも高い信頼行動を示すという Krueger et al., (2012) の結果と同様の結果が再現された、また女性においては *OXTR* の遺伝子型は信頼行動と関連は見られないという Apicella et al., (2010) の結果が再現された (図1)。つまり、*OXTR* の遺伝子型は男性においてのみ信頼行動と関連し、さらには、その関連は20代から50代までの一般人においても見られることが明らかになった。

オキシトシン受容体遺伝子と一般的信頼

ここまで信頼行動と *OXTR* の遺伝子型の関連について述べてきたが、信頼の研究には信頼行動の研究の他に一般的信頼 (General Trust) と呼ばれる人々が持つ他者一般に対する信念を調べる研究も数多く行われている (Yamagishi, 1998)。一般的信頼は、人々がふだん抱いている他者一般に対する信頼性の信念 (e.g., 渡る世間に鬼はなし、人を見たら泥棒と思え) のことであり、多くの場合、質問紙への回答によって測定される。そのため、信頼ゲームのような社会的なリスクが実際に存在する状況で他者をどの程度信頼するかという信頼行動とは異なる

る概念として考えられている (Yamagishi, 1998)。双子を対象とした研究では、一般的信頼も信頼行動と同様に遺伝することがわかっていることから (Hiraishi et al., 2008)、一般的信頼も信頼行動と同様に生物学的な要因によって規定されていると考えられる。一般的信頼と信頼行動は互いに関連を示すが、ある状況によってはその関係は必ずしも見られるわけではない。例えば、普段の生活で他者は信頼できるという信念を持っていたとしても、実際に相手から裏切られる可能性がある状況 (例：自分の秘密を友人に打ち明けるかどうか) に直面した際には、裏切られることへの恐怖や不安が影響して、信頼行動を示さない (友人を信頼できないと判断して秘密を打ち明けない) ということは大いに考えられる。言い換えると、一般的信頼はその人が持つ他者への信頼のデフォルト値であり、様々な状況の影響を受けて生じる行動が信頼行動である。これまでの研究では *OXTR* の遺伝子型と信頼行動の関連に焦点を当てており (Apicella et al., 2010; Krueger et al., 2012)、信頼行動のような実際の「行動」ではなく一般的信頼のような人々がふだん抱いている「信念」との関連には焦点を当てていなかった。信頼とオキシトシンの関連を包括的に理解するためには、*OXTR* の遺伝子型と信頼行動の関連のみならず、*OXTR* の遺伝子型と一般的信頼との関連も検討することは重要であると考えられる。また信頼行動と一般的信頼のどちらとより強い関連があるのかどうかを検討することも重要であると考えられる。

著者ら (Nishina et al., 2015) は、*OXTR* の遺伝子

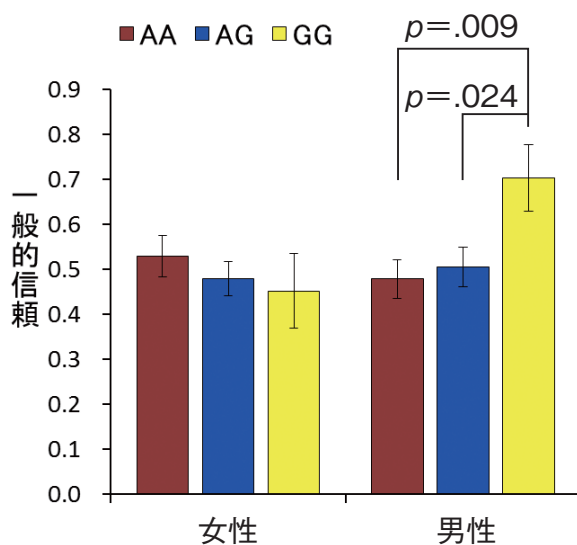


図2. 性別毎の遺伝子多型における一般的信頼の平均
エラーバーは標準誤差を示している
Nishina et al (2015) より引用

型と信頼行動の関連を検討した参加者を対象に *OXTR* の遺伝子型と一般的信頼の関連も検討した。一般的信頼の測定には、General Social Survey や World Value Survey といった大規模社会調査で用いられている質問項目「たいていの人は信頼できると思いますか？それとも常に用心した方が良いと思いますか？」を用いた。分析の結果、信頼行動と同様に、一般的信頼においても G/G 遺伝子型を持つ男性の方が A/G、A/A 遺伝子型を持つ男性よりも一般的信頼が高いことが明らかになった (図2)。また女性においては *OXTR* の遺伝子型と一般的信頼の関連は見られなかった。また、著者らは、*OXTR* の遺伝子型、信頼行動、そして一般的信頼の3つの間の関連を検討することで、一般的信頼は *OXTR* の遺伝子型と信頼行動の間の関連を媒介していることも明らかにした (図3)。つまり、*OXTR* の遺伝子型は、直接信頼行動と関連するのではなく、一般的信頼と関連し、その結果として信頼行動とも関連するというわけである。言い換えると、*OXTR* の遺伝子型で G/G 遺伝子型を持つ男性は一般的信頼が高いため、信頼ゲームにおいても高い信頼行動を示すという分けである。

これまでの研究の結果、*OXTR* の遺伝子型は信頼に重要な役割を果たしていることが明らかになった。しかし、その役割は男性に限られたもので、女性ではみられなかった。女性で関連が見られなかった原因としては、女性ホルモンの1つであるエストロゲン (Estrogen) の関与が考えられる。エストロゲンはオキシトシンの分泌を調節することが知られており (Champagne et al., 2001)、性周期で変動することが明らかにされている (小川, 1980)。著者らの研究では、女性の性周期の影響を考慮していなかったため、女性参加者におけるエストロゲンの量が異なっていたため、*OXTR* の遺伝子型と信頼行動、および一般的信頼の関連が検出出来なかったのではないかと考えられる。今後は、実験前や当日に性周

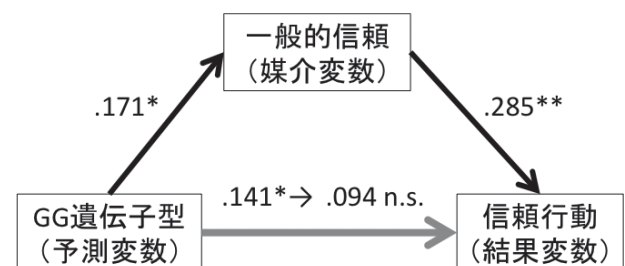


図3. GG 遺伝子多型と信頼行動の媒介分析
* $p < .05$, ** $p < .01$
Nishina et al (2015) より引用

期中かどうかを事前質問する方法、もしくはエストロゲンを直接測定して信頼への影響を調べるといった方法を用いることで女性においても *OXTR* の遺伝子型と信頼の間に関連が見られるかどうかを検討する必要があると考える。

展望

本研究では *OXTR* の遺伝子型と信頼行動、および一般的信頼の関連を明らかにしたが、その間のメカニズムについては不明なままである。従って、*OXTR* の遺伝子型の違いがどのようなプロセスによって信頼の違いを生じているのかは明らかにする必要があると考える。1つのアプローチ法としては、遺伝子型と表現型の間に脳の形態的特徴を中間表現型として据えることで遺伝子と行動の関連を理解する画像遺伝学 (Imaging Genetics) がある。先述したように過去の研究によれば、オキシトシンは恐怖や不安の処理の中枢である扁桃体の機能を抑制する働きを持つことが明らかにされている。また、オキシトシン受容体は扁桃体をはじめとした辺縁系に豊富に存在していると考えられている (Febo et al., 2005; Ophir et al., 2012)。従って、*OXTR* の遺伝子型が扁桃体の形態的特徴や機能に関連し、その結果として、信頼が促進されたり抑制されたりする可能性は大いに考えられる。事実、Tost et al., (2010) の研究によれば、*OXTR* の遺伝子型で G/G 遺伝子多型を持つ男性は、A/G、A/A 遺伝子型を持つ男性よりも扁桃体の体積が小さいことが示されている。つまり、G/G 遺伝子型を持つ男性の扁桃体の体積が小さいため、高い一般的信頼や信頼行動を示すというわけである。今後は、*OXTR* の遺伝子多型と扁桃体の形態的特徴、および機能の関連を検討し、それらが一般的信頼、および信頼行動と関連するかどうかを検討する必要があると考える。

最後に本研究の結果、*OXTR* の遺伝子型の G/G 遺伝子型を持つ男性は高い一般的信頼を示すことが明らかになったが、この結果は、これまで人文・社会科学で行われてきた一般的信頼の文化差を調べた研究結果と一貫している。Yamagishi (1998) の文化比較研究によれば、アメリカ人は日本人に比べて一般的信頼が高く、他者との関係を積極的に拡張する傾向を示すが、日本人はアメリカ人に比べて一般的信頼が低く、他者との関係を広げるよりも顔見知りとの関係を継続する傾向を示す。また *OXTR* の遺伝子型には極端な地域差があることが明らかにされており (Krueger et al., 2012; Nishina et al.,

2015)、本研究で高い一般的信頼を示した G/G 遺伝子型は日本人においてはその割合はアメリカ人に比べて少なく、逆に低い一般的信頼を示した A/A 遺伝子型は日本人でその割合はアメリカ人に比べて多いことも明らかにされている。Yamagishi, (1998) によれば、日本社会は閉鎖的で顔見知りの集団で生活することがアメリカ社会に比べて多いため、見ず知らずの他者を信頼するリスクをとるメリットが小さいと考えられている。一方で、アメリカ社会は日本社会に比べてつきあう他者を自由に選択することができるために、顔見知りの集団で生活続けるよりも、チャンスがあればより良い他者と関係を形成した方が、そこで暮らす人々にとってメリットがあると考えられている。つまり、アメリカ社会で暮らす人々にとっては、固定された他者とのつきあいを越えて、新しい他者と関係を形成させるような心の働きである一般的信頼が適応的になるため、そのような心の働きが進化したというわけである。また、それに伴って一般的信頼を規定している遺伝子である *OXTR* の遺伝子型の G/G 遺伝子型を持つ割合も日本人に比べてアメリカ人で多くなっていくというわけである。

References

- Apicella, C. L., Cesarini, D., Johannesson, M., Dawes, C. T., Lichtenstein, P., Wallace, B., ... & Westberg, L. (2010). No association between oxytocin receptor (*OXTR*) gene polymorphisms and experimentally elicited social preferences. *PloS one*, 5 (6), e11153.
- Barber, B. (1983). *The logic and limits of trust*. 1st ed. New Brunswick: Rutgers University Press.
- Bartz, J. A., Zaki, J., Bolger, N., Hollander, E., Ludwig, N. N., Kolevzon, A., & Ochsner, K. N. (2010). Oxytocin selectively improves empathic accuracy. *Psychological Science*, 21 (10), 1426-1428.
- Baumgartner, T., Heinrichs, M., Vonlanthen, A., Fischbacher, U., & Fehr, E. (2008). Oxytocin shapes the neural circuitry of trust and trust adaptation in humans. *Neuron*, 58 (4), 639-650.
- Champagne, F., Diorio, J., Sharma, S., & Meaney, M. J. (2001). Naturally occurring variations in maternal behavior in the rat are associated with differences in estrogen-inducible central oxytocin receptors. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 98 (22), 12736-12741.

- Domes, G., Heinrichs, M., Michel, A., Berger, C., & Herpertz, S. C. (2007). Oxytocin improves “mind-reading” in humans. *Biological psychiatry*, 61 (6), 731–733.
- Febo, M., Numan, M., & Ferris, C. F. (2005). Functional magnetic resonance imaging shows oxytocin activates brain regions associated with mother-pup bonding during suckling. *The Journal of Neuroscience*, 25 (50), 11637–11644.
- Hiraishi, K., Yamagata, S., Shikishima, C., & Ando, J. (2008). Maintenance of genetic variation in personality through control of mental mechanisms: A test of trust, extraversion, and agreeableness. *Evolution and Human Behavior*, 29 (2), 79–85.
- Knack, S., & Keefer, P. (1997). Does social capital have an economic payoff? A cross-country investigation. *The Quarterly journal of economics*, 1251–1288.
- Kosfeld, M., Heinrichs, M., Zak, P. J., Fischbacher, U., & Fehr, E. (2005). Oxytocin increases trust in humans. *Nature*, 435 (7042), 673–676.
- Krueger F. Parasuraman R., Iyengar V. Thornburg M. Weel J. Lin M. et al. (2012) Oxytocin receptor genetic variation promotes human trust behavior. *Brains, Genes, and the Foundations of Human Society*, 66
- Nishina, K., Takagishi, H., Inoue-Murayama, M., Takahashi, H., & Yamagishi, T. (2015). Polymorphism of the Oxytocin Receptor Gene Modulates Behavioral and Attitudinal Trust among Men but Not Women. *PloS one*, 10 (10), e0137089.
- 小川さつき. (1980). オキシトシン分泌の日内変動並びに周期的変動に関する研究-特に性ホルモンとの関連について. *日本内分泌学会雑誌*, 56 (9), 1182–1199.
- Ophir, A. G., Gessel, A., Zheng, D. J., & Phelps, S. M. (2012). Oxytocin receptor density is associated with male mating tactics and social monogamy. *Hormones and behavior*, 61 (3), 445–453.
- Putnam, R. D., Leonardi, R., & Nanetti, R. Y. (1994). *Making democracy work: Civic traditions in modern Italy*. Princeton university press.
- Tost, H., Kolachana, B., Hakimi, S., Lemaitre, H., Verchinski, B. A., Mattay, V. S., ... & Meyer-Lindenberg, A. (2010). A common allele in the oxytocin receptor gene (OXTR) impacts prosocial temperament and human hypothalamic-limbic structure and function. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 107 (31), 13936–13941.
- Uslaner, E. M., & Rothstein, B. (2005). *All for One: Equality, Corruption, and Social Trust*. *World politics*, 58 (1), 41–72.
- Yamagishi, T. (1998). *Shinrai no kouzou: kokoro to syakai noshinka gemu* [The Structure of Trust: The Evolutionary Games of Mind and Society]. Tokyo: University of Tokyo. Trust: The evolutionary game of mind and society. English edition. New York: Springer. 2011
- Yamagishi, T., & Yamagishi, M. (1994). Trust and commitment in the United States and Japan. *Motivation and emotion*, 18 (2), 129–166.
- Zhong, S., Monakhov, M., Mok, H. P., Tong, T., San Lai, P., Chew, S. H., & Ebstein, R. P. (2012). U-shaped relation between plasma oxytocin levels and behavior in the trust game. *PLoS One*, 7 (12), e51095.

(2016年9月14日受理 査読済み)