

平成 30 年度
学位論文（博士）

オキシトシン受容体遺伝子と
信頼の関連

平成 31 年 1 月 30 日提出

玉川大学大学院脳科学研究科

脳科学専攻

学籍番号 162725001

氏名 仁科国之

学歴・職歴

生年月日 1986年4月25日生

学歴

平成21年 10月 放送大学 教養学部教養学科 入学
平成24年 4月 関西福祉科学大学 社会福祉学部臨床心理学科 編入学
平成26年 3月 関西福祉科学大学 社会福祉学部臨床心理学科 卒業
平成26年 4月 玉川大学大学院 脳科学研究科 修士課程 入学
平成28年 3月 玉川大学大学院 脳科学研究科 修士課程 修了
平成28年 4月 玉川大学大学院 脳科学研究科 博士課程 入学
現在に至る

職歴

平成18年 7月 株式会社光通信 入社
平成19年 3月 一身上の都合により退職
平成19年 12月 株式会社光通信 入社
平成20年 8月 一身上の都合により退職
平成20年 9月 株式会社バンクオブスタッフ 入社
平成21年 9月 一身上の都合により退職

研究業績

【査読有り】

- Nishina, K., Takagishi, H., Fermin, A. S. R., Inoue-Murayama, M., Takahashi, H., Sakagami, M., & Yamagishi, T. (2018). Association of the oxytocin receptor gene with attitudinal trust: role of amygdala volume. *Social cognitive and affective neuroscience*, 13(10), 1091-1097.
- 仁科国之・高岸治人オキシトシン受容体遺伝子と信頼の関連に関する研究 玉川大学脳科学研究所紀要第, 2017, 10号, p38-42.
- 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.
- Fujii, T., Schug, J., Nishina, K., Takahashi, T., Okada, H., & Takagishi, H. (2016). Relationship between Salivary Oxytocin Levels and Generosity in Preschoolers.

Scientific Reports, 6: 38662.

- Takagishi, H., Fujii, T., Nishina, K., & Okada, H. (2016). Fear of Negative Evaluation Moderates the Effect of Subliminal Fear Priming on Rejection of Unfair Offers in the Ultimatum Game. *Scientific Reports*, 6: 31446.

学会発表

【国際発表】

- Nishina, K., Inoue-Murayama, M., Takahashi, H., Yamagishi, T., Sakagami, M., Matsuda, T., & Takagishi H. Oxytocin receptor gene regulates resting-state functional connectivity of attitudinal trust, Amsterdam, Netherlands, July, 2018
- Nishina, K., Takagishi, Takemura, A., Inoue-Murayama, M., Takahashi, H., & Yamagishi, T. (2018). The Relationship Between Serotonin Transporter Gene and Reject of The Unfair Allocation in The Ultimatum Game The 19th annual convention of the Society for Personality and Social Psychology, Atlanta, GA, March 1-3. (Poster)
- Nishina, K., Takagishi, T., Inoue-Murayama, M., Takahashi, H., & Yamagishi, T. (2017). The amygdala volume is mediated the relationship between oxytocin receptor gene and attitudinal trust. THE 44th NAITO CONFERENCE ON Decision Making in the Brain—Motivation, Prediction, and Learning. SAPPORO, Hokkaido, October 3-6. (Poster)
- Nishina, K., Takagishi, T., Inoue-Murayama, M., Takahashi, H., & Yamagishi, T. (2017). Amygdala volume is associated with oxytocin receptor gene and attitudinal trust. The 18th annual convention of the Society for Personality and Social Psychology, San Antonio, TX, January 19-21. (poster)
- Nishina, K., Takagishi, T., Inoue-Murayama, M., Takahashi, H., & Yamagishi, T. (2016). Arginine vasopressin receptor gene (AVPR1A) is associated with human prosociality. Society for Neuroeconomics, Berlin, Germany, August 28-30. (poster)
- Nishina, K., Takagishi, H., Inoue-Murayama, M., Takahashi, H., & Yamagishi, T. (2016). Polymorphism of the μ -opioid receptor gene (OPRM1) is associated with guilt in prisoner's dilemma game. 31st International Congress of Psychology (ICP2016), Pacifico Yokohama, Yokohama, Japan, July 24 -29. (poster)
- Nishina, K, Fujii, T., & Takagishi, H. (2015). Social Anxiety Moderates the Effect

of Affective-Subliminal Priming in the Ultimatum Game. 11th Biennial Conference of Asian Association of Social Psychology, Cebu City, Philippine, August 19-22.

- Nishina, K., Takagishi, H., Fujii, T., & Okada, H. (2015). The Effect of Siblings on Selfishness in Preschoolers. The 16th annual meeting of the Society for Personality and Social Psychology, Long Beach, LA, February 26-28.
- Takagishi, H., Nishina, K., Inoue-Murayama, M., & Yamagishi, T. (2016). Polymorphism of the Oxytocin Receptor Gene Modulates Behavioral and Attitudinal Trust among Men but Not Women. The 17th annual meeting of the Society for Personality and Social Psychology, San Diego, CA, January 28-30.
- Takagishi, H., Koizumi, M., Schug, J., Fujii, T., Nishina, K., Kiyonari, T., Takahashi, T., Kajikawa, S., Iwata, K., & Okada, H. (2016). Preschoolers Can Judge Others' Altruism From Their Facial Expressions. The 17th annual meeting of the Society for Personality and Social Psychology Evolutionary Psychology Preconference, San Diego, CA, January 28-30. (poster)
- Fujii, T., Nishina, K., & Takagishi, H. (2015). No Subliminal Effect of Face Processing on Generosity During the Dictator Game. 11th Biennial Conference of Asian Association of Social Psychology, Cebu City, Philippine, August 19-22.

【国内発表口頭】

- 仁科国之・高岸治人・井上-村山美穂・高橋英彦・坂上雅道・山岸俊男・松田哲也 (2018) オキシトシン受容体遺伝子多型と一般的信頼の関連 日本社会心理学会第 59 回大会 追手門学院大学 8 月 28～29 日
- 仁科国之・高岸治人・井上-村山美穂・高橋英彦・坂上雅道・山岸俊男 (2017) 向社会的行動の遺伝的基盤 日本人間行動進化学会第 10 回大会 名古屋工業大学 12 月 9-10 日
- 仁科国之・高岸治人・竹村有由・井上-村山美保・高橋英彦・山岸俊男 (2017) 不公平分配の拒否とセロトニントランスポーター遺伝子多型の関連 日本社会心理学会第 58 回大会 広島大学 10 月 28-29 日
- 仁科国之・高岸治人・井上-村山美保・高橋英彦・山岸俊男 (2016) μ -オピオイド受容体遺伝子多型と囚人のジレンマゲームにおける罪悪感との関連 日本グループ・ダイナミクス学会第 63 回大会 九州大学 10 月 17-9 月

10日

- 仁科国之・高岸治人・Alan Fermin・金井良太・井上-村山美保・高橋英彦・山岸俊男（2016）向社会的行動の遺伝・神経基盤の解明 アルギニンバソプレシン受容体 1a 遺伝子による検討 日本社会心理学会第 57 回大会 関西学院大学 9月 17-11月 18日
- 仁科国之・高岸治人・井上-村山美穂・山岸俊男（2015）オキシトシン受容体遺伝子と向社会的性の関連 日本社会心理学会第 56 回大会 東京女子大学 10月 31-11月 1日
- 仁科国之・高岸治人・井上-村山美穂・山岸俊男（2015）オキシトシン受容体遺伝子と信頼行動および一般的信頼の関連 日本グループ・ダイナミックス学会第 62 回大会 奈良大学 10月 11-12日
- 高岸治人・仁科国之・金井良太・井上-村山美穂・山岸俊男（2015）オキシトシン受容体遺伝子と信頼行動の関連：VBM による検討 日本社会心理学会第 56 回大会 東京女子大学 10月 31-11月 1日
- 藤井貴之・仁科国之・高岸治人（2015）未就学児における内集団びいきと唾液中オキシトシンの関連 日本社会心理学会第 56 回大会 東京女子大学 10月 31-11月 1日

【国内発表ポスター】

- 仁科国之（2018）中高生を対象にしたテストステロンと分配行動の関連 -2D4D と最後通牒ゲーム (UG) を用いた検討- 日本発達心理学会第 29 回大会 東北大学 3月 23-25日
- 仁科国之（2017）中高生期における個人特性および学習観へのテストステロンの影響：2D4D を用いた予備的検討 日本発達心理学会第 28 回大会 広島国際会議場 3月 25-27日
- 仁科国之・高岸治人・井上-村山美穂・高橋英彦・山岸俊男（2016）サイコパシーの遺伝的基盤： μ -オピオイド受容体遺伝子とオキシトシン受容体遺伝子による検討 日本人間行動進化学会第 9 回大会 金沢市文化ホール 12月 10-11日
- 仁科国之・高岸治人・井上-村山美穂・高橋英彦・山岸俊男（2015）オキシトシン受容体遺伝子、バソプレシン受容体遺伝子と向社会的行動の関連 日本人間行動進化学会第 8 回大会 総合研究大学院大学 12月 5-6日

- 仁科国之・鎌田次郎（2015）親の育児ストレスにおける母親の性格と子ども
の気質の関係 第 26 回日本発達心理学会 東京大学 3 月 20-22 日
- 仁科国之・高岸治人・藤井貴之・岡田浩之（2014）一人っ子は利他的か？：
未就学児を対象にした実験 日本社会心理学会第 55 回大会 北海道大学 7 月
26-27 日
- 仁科国之・鎌田次郎（2014）親の性格と乳児期の気質が及ぼす育児ストレ
スとの関連 第 14 回日本赤ちゃん学会 日本女子大学 6 月 21-22 日
- 藤井貴之・仁科国之・高岸治人（2015）恐怖表情のサブリミナル呈示が利
他行動に及ぼす影響 日本グループ・ダイナミクス学会第 62 回大会 奈良
大学 10 月 11-12 日

研究会・シンポジウムなど

- 仁科国之（企画者）・須山巨基・松永倫子・高橋奈々 多角的検証に根ざ
した社会心理学の新たな可能性に向けて—若手による若手のための— 日
本社会心理学会第 59 回大会ワークショップ 追手門学院大学 8 月 28～29 日
- Nishina, K., Takagishi, H. (2015). Polymorphism of Oxytocin Receptor Gene
Modulates Behavioral and Attitudinal Trust Among Men but Not Among Women.
International Symposium on Neuro-Psychological and Socio-Institutional
Foundations of Pro-Social Behavior, Zhuhai, China, June 27-29.
- 仁科国之 信頼の遺伝的基盤 社会科学実験研究センター（CERSS）コロキ
ウム 北海道大学 2 月 1 日
- 仁科国之（2014）きょうだいのいる子どもは利己的か？ 関東動機付け研究
会 帝京平成大学 12 月 13 日
- 仁科国之・高岸治人・井上-村山美穂・高橋英彦・山岸俊男（2018）向社会
的行動の遺伝的基盤 第 18 回脳と心のメカニズム冬のワークショップ ルス
ツリゾート 1 月 9-11 日
- 仁科国之・高岸治人・井上-村山美穂・高橋英彦・坂上雅道・山岸俊男（2017）
アルギニンバソプレシン受容体遺伝子と向社会的行動の関連 第 7 回社会神
経科学研究会 生理学研究所 11 月 30 日-12 月 1 日
- 仁科国之・高岸治人・井上-村山美穂・高橋英彦・山岸俊男（2017）Arginine
vasopressin receptor gene is associated with prosociality ワークショップ「集
合行動の認知・神経・生態学的基盤の解明」 久留米ビジネスプラザ 9 月 23

日

- 仁科国之・高岸治人・井上-村山美穂・高橋英彦・山岸俊男（2017）サイコパシーの遺伝的基盤： μ -オピオイド受容体遺伝子とオキシトシン受容体遺伝子による検討 第17回脳と心のメカニズム冬のワークショップ ルスツリゾート 1月11-13日
- 仁科国之（2016）オキシトシン受容体遺伝子、バソプレシン受容体遺伝子と協力行動の関連 共感性の進化・神経基盤第3回領域会議 東京大学 1月30-31日
- 仁科国之・高岸治人・井上-村山美穂・高橋英彦・山岸俊男（2016）オキシトシン受容体遺伝子、バソプレシン受容体遺伝子と協力行動の関連 第16回脳と心のメカニズム冬のワークショップ ルスツリゾート 1月6-8日
- 仁科国之（2014）きょうだいのいる子どもは利己的？ 第4回社会神経科学研究会 生理学研究所 10月30-31日

その他

- 仁科国之 研究室紹介玉川大学大学院脳科学研究科心の科学専攻 日本発達心理学会ニューズレター 2015, 第76号.

受賞歴

- 2017年：第44回内藤コンファレンス ポスター発表賞
- 2017年：日本学生支援機構第一種奨学金免除（半額）
- 2017年：玉川大学私学戦略ワークショップ 優秀発表賞
- 2016年：日本学生支援機構第一種奨学金免除（全額）
- 2016年：玉川大学脳科学研究所第5回リトリート 優秀発表賞
- 2015年：日本社会心理学会「大学院生・若手研究者海外学会発表支援制度」
- 2015年：日本社会心理学会「若手研究奨励賞」
- 2015年：日本人間進化行動学会 若手奨励賞（ポスター発表）
- 2014年：Society for Personality and Social Psychology Graduate Student Travel Award

目次

0. 論文要旨	11
1. 序文	17
1.1. 信頼	18
1.2. 本研究における信頼の定義	21
1.3. 信頼とリスク	21
1.4. 信頼行動と信頼態度	21
2. 研究1	27
2.1. オキシトシンと信頼	28
2.2. オキシトシン受容体遺伝子と信頼	32
2.3. 信頼行動と信頼態度の遺伝	35
2.4. 先行研究の問題点	36
2.5. 研究1の目的	38
3. 方法	42
3.1. 実験全体について	43
3.2. 参加者	43
3.3. 倫理審査と匿名性	46
3.4. 信頼ゲーム	46
3.5. 信頼態度	49
3.6. 性格特性	49
3.7. 遺伝子型判定	50
4. 結果	52
4.1. 遺伝子多型分布	53
4.2. 信頼行動	54

4.3.	信頼態度.....	57
4.4.	媒介分析.....	59
4.5.	性格特性.....	60
5.	考察.....	62
5.1.	<i>OXTR</i> rs53576 と信頼行動、および信頼態度.....	63
5.2.	研究1の問題点.....	67
6.	研究2.....	68
6.1.	信頼と扁桃体.....	69
6.2.	オキシトシンと扁桃体.....	70
6.3.	<i>OXTR</i> rs53576 と扁桃体.....	73
7.	方法.....	76
7.1.	参加者.....	77
7.2.	磁気共鳴画像.....	78
7.3.	Voxel-based morphometry (VBM)	78
7.4.	磁気共鳴画像データ解析.....	81
8.	結果.....	85
8.1.	遺伝子多型分布.....	86
8.2.	Voxel-based morphometry.....	86
8.3.	<i>OXTR</i> rs53576 の主効果.....	91
8.4.	媒介分析.....	93
9.	考察.....	95
9.1.	<i>OXTR</i> rs53576 と left amygdala の体積.....	96
9.2.	left amygdala の体積と信頼態度.....	99
9.3.	<i>OXTR</i> rs53576、left amygdala の体積と信頼態度.....	101
9.4.	研究2の限界.....	103

10. 総合考察.....	105
11. 結論.....	111
12. 引用文献.....	113
謝辞.....	135

0. 論文要旨

信頼は人間関係のみならず、政治、経済、法律といった社会全体において重要な役割を果たしている。近年、信頼行動の生物学的な基盤を明らかにしようとする試みが行われ、オキシトシンと呼ばれる下垂体後葉から分泌されるホルモンが人間の信頼行動を調節する働きを持つことが明らかになった。また、信頼行動は遺伝的要因によってある程度規定されているため、オキシトシンの作用に関わる受容体を生成する遺伝子であるオキシトシン受容体遺伝子 (*OXTR*) との関連が検討されている。*OXTR* には一塩基多型と呼ばれる塩基配列の個人差がいくつも存在し、その中の rs53576 という多型で GG 型を持つ人は AA/AG 型を持つ人よりも高い信頼行動を示すことが明らかになっている。これまで信頼行動に関してはその生物学的基盤を明らかにする試みは数多く行われてきたが、信頼のもう一つの研究の流れである信頼態度についての検討は行われて来なかった。信頼態度とは、他者一般に対する信頼性についての信念のことであり、信頼行動と同様に人間の社会行動に様々な影響を与えている。また信頼行動と同様に遺伝することが報告されていることから信頼態度も遺伝的要因によってある程度規定されていると考えられる。信頼態度が信頼行動と同様に遺伝的要因で規定されているのであれば *OXTR* rs53576 と信頼態度も関連すると考えられ

るが検討はされていない。そこで、本研究では信頼態度も信頼行動と同様に *OXTR* rs53576 と関連を示すかどうか、信頼行動と *OXTR* rs53576 の関連を再現できるかどうか、信頼態度、信頼行動の両方が *OXTR* rs53576 と関連するのであればどちらとより強い関連を示すかを検討した。

20代から50代までの男女428名が実験に参加し、信頼ゲームで信頼行動、質問紙で信頼態度を測定した。実験の結果、GG型を持つ男性はAA型を持つ男性よりも高い信頼行動、信頼態度を示した。一方、女性では *OXTR* rs53576 の遺伝子多型と信頼行動、信頼態度ともに男性でみられたような関連は示さなかった。また、*OXTR* rs53576 と信頼行動の関連は信頼態度が媒介していることも明らかになった。これらの結果は、*OXTR* rs53576 と直接の関連を示すのは信頼態度であり、信頼行動との関連はその結果として現れていることを示唆している。しかし、この関連は男性のみであり女性ではみられなかった。これまでの研究で性ホルモンであるエストロゲンがオキシトシンの分泌に影響を及ぼすこと、オキシトシンの鼻腔内投与によるエストロゲンの神経活動への影響には性差があることが示されている。これらの結果は、エストロゲンによるオキシトシンの効果の性差を示唆しており、女性において *OXTR* rs53576 と信頼態度の関連がみ

られなかったのは女性参加者におけるエストロゲン濃度の個人差が影響している可能性が考えられる。

OXTR rs53576 と信頼態度の関連が明らかになったが、その間にあると考えられる脳領域との関連は不明なままである。そこで、脳の形態的特徴を用いて *OXTR* rs53576 と信頼態度の関連に関与している脳領域を明らかにすることを目的とした。先行研究で信頼行動には扁桃体が関与していることが報告されている。またオキシトシンと扁桃体の関連も報告されており、血漿オキシトシンの濃度が高いと扁桃体が活動しにくいこと、扁桃体の体積が小さいことが明らかになっている。オキシトシンは扁桃体に直接投射の経路があり、扁桃体にはオキシトシン受容体が豊富に存在していることから、*OXTR* rs53576 も扁桃体と関与している可能性が考えられる。実際に、*OXTR* rs53576 で GG 型を持つ男性は AA 型を持つ男性よりも扁桃体の体積が小さいことが報告されている。また、オキシトシンと信頼行動の関連に扁桃体の活動が関与していることも報告されている。これらの結果から、オキシトシンと信頼行動の関連と同様に *OXTR* rs53576 と信頼態度の関連においても扁桃体が関与していると考えられるがこれまでその関連は検討されていない。従って扁桃体の体積と信頼態度が関連するかどうか

か、*OXTR* rs53576 と信頼態度の関連を扁桃体の体積が媒介しているかどうかを検討した。

研究 1 と同一の参加者 410 名を対象とし、MRI 画像の撮像を行った。信頼態度については研究 1 と同一の指標を用いた。実験の結果、*OXTR* rs53576 で GG 型を持つ男性は AA/AG 型を持つ男性よりも左扁桃体の体積が小さいことが明らかになった。一方、GG 型を持つ女性は AA/AG 型を持つ女性よりも左扁桃体の体積が大きいことが明らかになった。また、男性では、信頼態度が高い人は低い人よりも左扁桃体の体積が小さいことが明らかになったが、女性ではこのような関連はみられなかった。さらに、*OXTR* rs53576 と信頼態度の関連は左扁桃体の体積が媒介していることも明らかになった。扁桃体は不安や恐怖といった情動処理に重要な役割を果たしていること、社会不安の高い人は扁桃体の体積が大きく活動が高いこと、扁桃体は他者から裏切られる可能性のある状況で高い活動を示すことから、GG 型の男性は他者から裏切られる不安や恐怖を抑制することで信頼態度を促進していると考えられる。

本研究では、2 つの研究を用いて *OXTR* rs53576 と信頼行動、態度、脳領域の関連について検討した。男性において *OXTR* rs53576 は信頼行動、態度の両方と

関連を示したが、男性での *OXTR* rs53576 と信頼行動の関連は信頼態度が媒介していた。次に、男性での *OXTR* rs53576 と信頼態度の関連は左扁桃体の体積が媒介していた。これらの結果は、男性において *OXTR* rs53576 は扁桃体の体積に影響し、扁桃体から生じる他者から裏切られる不安や恐怖が抑制されることで信頼態度に影響した結果として信頼行動が促進される可能性を示唆している。しかし、本研究の関連には性差が生じていた。性差が生じる原因については不明なため今後は性差が生じる理由を検討する必要がある。また、本研究で用いたのは脳の機能ではなく体積であるため、扁桃体の機能が *OXTR* rs53576 と信頼態度の関連にどのように影響を与えているかを検討する必要がある。

1. 序文

1.1 信頼

人々が社会で生活を営んでいく中で「信頼」という言葉は様々な場面において用いられている (Yamagishi, 1998)。一般的に「信頼」は相手のことを信じるという意味で使われている。ここでの相手とは、人、企業、食物、法律といったあらゆるものを対象としている。例えば、自分の恋人は浮気しないと信じていること、高性能な機械であればあるほど壊れにくいと信じていること、高級ブランドの品だから長く使えると信じていること、大手食品会社が作った食品だから食中毒になるようなことはないと思っているとといったような時に「信頼」という言葉が使われる。学術領域においても「信頼」は使われるが研究者によってその使われ方は異なる。

Luhmann (1979)は「信頼」を、「自然的秩序または道徳的社会秩序の存在に対する期待」として定義している (表 1)。自然界には規則性が存在する。例えば、太陽は東から上って西に沈むという規則性を持っている。この規則性は崩壊することがないという信念を人々がもっていると、太陽の秩序ある運動を期待しているということになる。他人やコミュニティーが道徳や社会秩序に従った行動をとることも人々は期待する。例えば、パイロットは飛行機を操縦する能力

を十分に備えており、無事に目的地まで乗客を運ぶであろうことを人々は期待するため飛行機に安心して乗ることができる。このような「信頼」は、「他人の能力に基づく道徳的社会秩序に対する期待」とされている (Barber, 1983; Yamagishi, 1998)。また、誰かにお金を貸す場合は、その相手は借りたお金をきちんと返す意図をもっていることを期待するであろう。このような「信頼」は、能力ではなく、「相手の意図に基づく道徳的社会秩序に対する期待」とされている (Barber, 1983, Yamagishi, 1998)。このように Barber (1983)や Yamagishi (1998) は、「道徳的社会秩序に対する期待」を、「能力に対する期待としての信頼」と「意図に対する期待としての信頼」の2種類に分類している (表1)。

表 1. 社会学における信頼

		信頼の対象	信頼の内容
社会学	Luhmann	自然的秩序	世の中には秩序・規則性が存在し、それは崩壊することはないとする信念
	Barber Yamagishi	相手の能力に 対する期待	社会関係、および制度の中で出会う相手が期待される能力をもっており遂行するという期待
		相手の意図に 対する期待	状況によっては自己利益よりも他者利益を追求することに対する期待

1.2 本研究における信頼

本研究では、「自然的秩序に対する期待」や「他人の能力に基づく道徳的社会秩序に対する期待」が重要となるような場面ではなく、「相手の意図に基づく道徳的社会秩序に対する期待」が重要となるような場面における信頼に焦点を当てる。従って、本研究では、「相手の意図に基づく道徳的社会秩序に対する期待」のことを「信頼」として扱う。

1.3 信頼とリスク

信頼には、「相手の意図に基づく道徳的社会秩序に対する期待」とする議論 (Yamagishi, 1998) と「個人のリスク選好 (risk preference) が反映されたもの」とする議論の (Schechter, 2007) 2 つがある。これらはしばしば同一のものとして扱われることもあったが、近年の研究では、両者が異なるものであることを示唆する結果が報告されている (Houser et al., 2010; Kosfeld, Heinrichs, Zak, Fischbacher, & Fehr, 2005)。リスクには、自然リスク状況と社会的リスク状況の 2 種類がある。自然リスク状況とはギャンブルといった他者の意図が介在しない単純確率のみで個人の利得が決まるような状況での意思決定のことであり、自

然リスク状況における意思決定下での個人傾向のことを社会科学においてはリスク選好として定義して扱っている (Holt & Laury, 2002; Bossaerts & Plott, 2004)。

社会的リスク状況とは自然リスク状況におけるリスク選好とは異なり、対人関係における相互作用場面のような他者の意図が意思決定に介在する状況のことであるため、単純確率ではなく状況に応じて確率が変化する条件付き確率 (他者の持つ意図) によって自己利益が増減しうるような意思決定のことである (Steinberg, 2008)。自然リスク状況におけるリスク選好のように単純確率計算で行われる意思決定は、「相手の意図に基づく道徳的社会秩序に対する期待」とする本研究とは異なるが、社会的リスク状況における、他者の意図によって自己利益が増減しうるような意思決定は、「相手の意図に基づく道徳的社会秩序に対する期待」を信頼とする本研究と同一であると考えられる。従って、社会的リスク状況によってのみ引き起こされる「相手の意図に基づく道徳的社会秩序に対する期待」を信頼として扱う。

Houser et al. (2010) はリスク選好と信頼における個人の行動の違いを検討しており、リスク選好と信頼では個人の取る行動が異なること、自然リスク状況での個人が持つ傾向としてのリスク選好は信頼とは関連しないことを示してい

る。また、Kosfeld et al. (2005) はオキシトシンによる信頼の増加は社会的リスク状況においてのみ生じ、自然リスク状況におけるリスク選好の場面では生じないことを明らかにしている。これらの結果は、信頼とリスク選好は異なることを示唆しているため信頼とリスク選好は異なるものとして考えられる。

Bohnet & Zeckhauser (2004)は他者を信頼することによって生じる結果として、1 相手を信頼して得られた自己利益が信頼しなかった時の自己利益よりも低い可能性、2 信頼した相手の利益が自己利益よりも上回る可能性、3 信頼した相手に裏切られる可能性の3つに分類している。彼らは、3番目の信頼した相手に裏切られる可能性のことを裏切り嫌悪 (betrayal aversion) と呼んでおり、これまでに多くの研究が行われている (Aimone & Houser, 2012; Bohnet, Greig, Herrmann, & Zeckhauser, 2008; Bohnet & Zeckhauser, 2004)。実際に、裏切り嫌悪が信頼を低下させることが明らかになっている (Bohnet, & Zeckhauser, 2004)。裏切り嫌悪は相手から裏切られるかもしれないという予測ないし不安といったネガティブな期待ではあるが、言い換えると「相手の意図に基づく道徳的社会秩序に対する期待」が低いという事になるため本研究では裏切り嫌悪を含んだものを信頼として扱う。

1.4 信頼行動と信頼態度

本研究では、「相手の意図に基づく道徳的社会秩序に対する期待」を信頼として扱う。Yamagishi (1998) は「相手の意図に基づく道徳的社会秩序に対する期待」を信頼行動と信頼態度の 2 種類に分類している。信頼行動は、相手の信頼性を判断できるような情報（例：相手の顔、性別、過去の行動履歴など）が存在するときにその情報を用いて相手に対して示す行動である。信頼態度は相手の信頼性を判断するような情報が全くない状態、言い換えれば相手に対する具体的な情報が人間であるという事以外全く無い場合に相手を信頼するかどうかの判断を行う際に用いられる信念である。また、信頼行動は主に信頼ゲームと呼ばれる経済ゲームを用いて測定されており、相手に関する情報を与えることで行動がどのように変化するかを検討している（小宮・渡部, 2013; Scharlemann, Eckel, Kacelnik, & Wilson, 2001; Wang & Yamagishi, 2005）。信頼態度は主に質問紙を用いて測定されている（Yamagishi, 1998）。信頼態度は国や社会によって異なり、信頼態度が高い国ほど平等な所得配分が行われ、汚職が少ないため社会の繁栄に繋がっているとされている（Ballet, & VanLange, 2013; Uslaner, 2010）。また、信頼態度には個人差も存在し、対人関係のような社会的環境や加齢の影響

によって上昇、低下することが明らかにされている (Van Lange, Vinkehuysen, & Pothuma, 2014; Sturgis, Read, Hatemi, Zhu, Trull et al., 2010)。信頼行動は対人関係などの個人間における信頼に焦点を当てているのに対して、信頼態度は対人関係のみならず社会、国家といったより広範囲なものも対象としており、両者ともこれまで社会学や社会心理学を中心に数多く行われてきた (Ballet, & VanLange, 2013)。近年、信頼行動へのホルモンや遺伝子といった生物学的な要因による影響についても検討されつつあり、オキシトシンと呼ばれるホルモンやオキシトシン受容体遺伝子という遺伝子との関連が報告されている (Kosfeld, Heinrichs, Zak, Fischbacher, & Fehr, 2005; Krueger, Parasuraman, Iyengar, & Thornburg, 2012)。本研究ではこうした知見を元にオキシトシン受容体遺伝子と信頼行動の関連について再度検討を行う。さらに、これまで検討されていなかった信頼態度、脳領域という 2 つの要因を新たに用いてオキシトシン受容体遺伝子と信頼の関連をより詳細に検討することを目的とする。

本研究では 2 つの研究を行い、研究 1 では先行研究において報告されているオキシトシン受容体遺伝子と信頼行動の関連を再現すると共に、信頼態度においても信頼行動と同様に関連を示すかどうかを検討する。研究 2 では研究 1 の結

果を元にオキシトシン受容体遺伝子と信頼態度の関連に関与している脳領域を

脳の形態的特徴を用いて明らかにする。

2. 研究 1

2.1 オキシトシンと信頼

上述してきたように、信頼は対人関係のみならず社会全体において重要な役割を果たしている。これまでの信頼に関する研究は、主に社会学や心理学といった社会科学の分野において繰り返し行われてきたが (Barber, 1983; Knack & Keefer, 1997; Putnam, 1993; Yamagishi, 1998; Uslaner & Rothstein, 2005)、ここ 10 年で信頼行動に関する生物学的基盤を明らかにしようとする研究が隆盛してきた。その中でも、オキシトシン (Oxytocin) が信頼行動を調節する役割を果たしているという知見に注目が集まっている (Baumgartner, Fischbacher, Feierabend, Lutz & Fehr E, 2009; Kosfeld et al., 2005; Krueger et al., 2012; Mikolajczak, Gross, Lane, Corneille, de Timary & Luminet, 2010; Zhong, Monakhov, Mok, Tong, Poh San Lai, Chew & Ebstein, 2012)。

オキシトシンは 9 つのアミノ酸配列からなるペプチドホルモンで、視床下部の室傍核と視索上核にある大細胞性ニューロンで合成され下垂体後葉へ軸索投射された後、末梢循環へ放出される (図 1、2 下)。そして、乳腺や子宮にあるオキシトシン受容体と結合して各器官に働きかけるホルモンとして作用する。一方で、室傍核にある小細胞性ニューロンは神経伝達物質としてオキシトシン

を産生・シナプス放出し（図 2 上）、直接軸索投射し、扁桃体（Amygdala）や側坐核といった脳領域における神経細胞の活動を変化させることで、様々な行動に影響を及ぼすと考えられている（Moberg, 2013）。

これまで、オキシトシンは出産、授乳、社会的な愛着に重要な役割を果たすものとして知られてきたが（Insel, 1997; Insel & Young, 2001; Pedersen, & Prange, 1979; Young & Wang, 2004）、人間の社会行動も調節していることが明らかになり信頼行動を促進、他者の感情推測の正確さを改善することが明らかにされてきた。例えば、信頼ゲームでの信頼行動は血中オキシトシンレベルと正の関連を示し（Zhong et al., 2012）、オキシトシンを鼻腔内投与によっても促進されることが明らかになっている（Baumgarther et al., 2009; Kosfeld et al., 2005; Mikolajczak et al., 2010）。また、MRI 装置を用いた信頼行動の研究では、オキシトシンの鼻腔内投与を受けた参加者は扁桃体（Amygdala）の活動の抑制がおこり、信頼ゲームにおいて相手への信頼行動が増加する。一方で、信頼ゲームとゲーム構造は同じであるが、相手が人ではなくコンピュータのリスクゲームにおける預託行動は変化しないことが明らかになっている（Baumgartner et al., 2009）。これらの結果はオキシトシンの効果は社会的リスク状況においてのみ見られ、リスク

ゲームのように他者から搾取される可能性が存在しない自然リスク状況では預託行動は促進されないことを示している (Kosfeld et al., 2005)。また、Bartz, Zaki, Bolger, Ochsner (2011)はオキシトシンの不安軽減仮説を提唱している。この仮説では、オキシトシンによって社会行動が促進されるのはオキシトシンが扁桃体の活動を抑制することによって、引き起こされるはずの恐怖や不安が抑制されるからだと論じている。この仮説や先行研究の結果に基づくと、オキシトシンによって扁桃体の活動抑制が起こることで、社会的リスク状況で引き起こされるはずの恐怖や不安が抑制されることによって信頼行動が促進されていると考えられる。

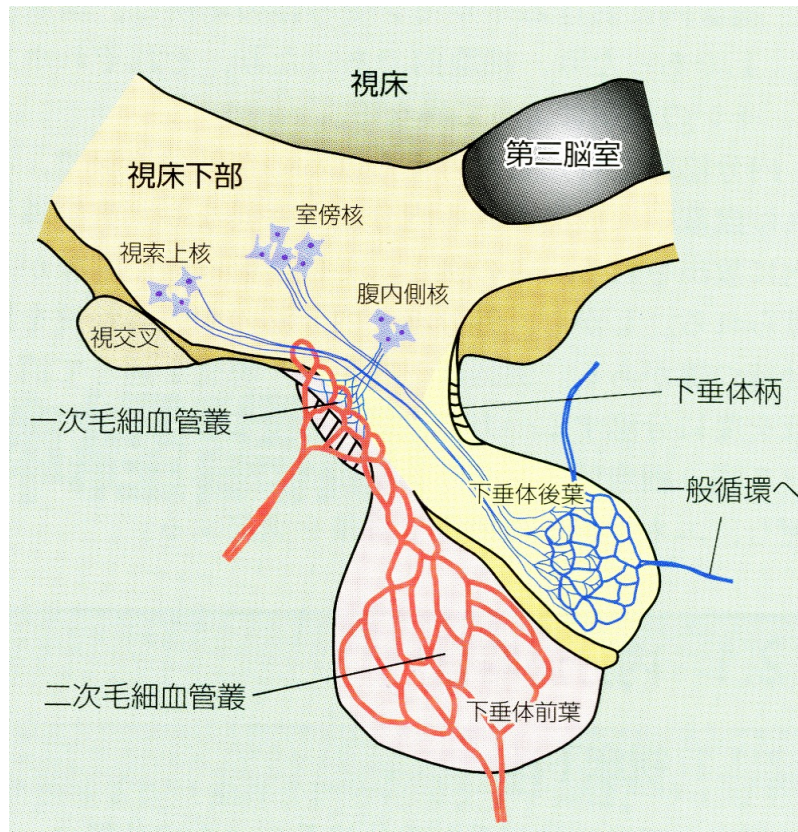


図 1 オキシトシンの合成、分泌に関わる領域 (近藤・小川・菊水・山田・富原, 2010 より引用)。

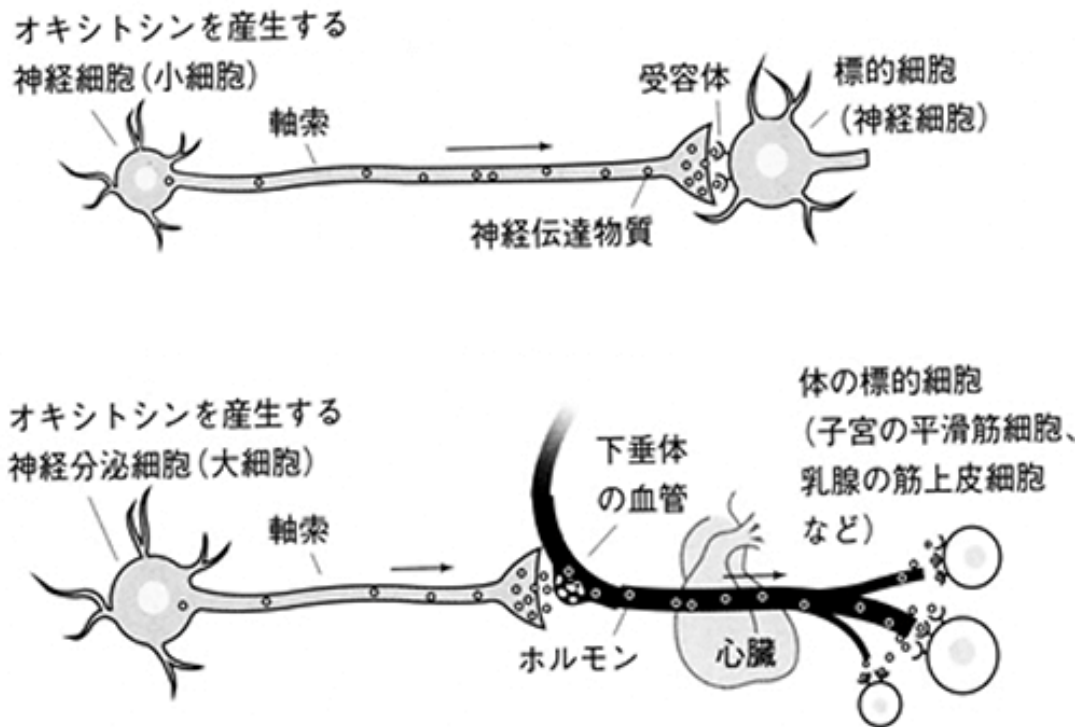


図 2 オキシトシンの神経伝達物質としての作用経路 (上)、ホルモンとしての作用経路 (下) (Moberg, 2003; 瀬尾・谷垣訳, 2008 より引用)

2.2 オキシトシン受容体遺伝子と信頼

前述してきたようにオキシトシンが信頼行動と関連することが明らかにされてきた。オキシトシンは授乳や分娩を促進する効果も持つため、女性に投与した場合には予期せぬ効果を発揮する可能性があるため、投与研究では一部を除き男性を対象とした研究がほとんどである (Kosfeld et al., Domes, Heinrichs, Michel, Berger, & Herpertz, 2007; Domes, Lischke, Berger, Grossmann, Hauenstein et

al., 2010)。また、オキシトシンの分泌にはエストロゲンが影響することもわかっている (Champagne, Diorio, Sharma & Meaney, 2001)。これらの要因はオキシトシンを対象とした場合、他の生物学的要因による影響、もしくは男性しか対象にできないといった制約がかかってしまう可能性が考えられる。このような制約を回避するためにオキシトシンではなく受容体を生成するオキシトシン受容体遺伝子 (*OXTR*) を対象とした研究が行われ始めている。遺伝子配列は個人において普遍的であり変動することがないこと、その配列は基本的に他の要因からの影響を受けることがないため、オキシトシンのような制約がかからないことはオキシトシン受容体遺伝子を対象に研究をする上で大きなメリットである。

OXTR は人間の第3染色体 p25 に位置し、4つのエクソンと3つのイントロンで構成されている (Inoue, Kimura, Azuma, Inazawa, Takemura, Kikuchi et al., 1994; 図 3)。その中の単一塩基配列多型の一つである rs53576 (*OXTR* rs53576) は、3番目のイントロンに位置し、信頼行動 (Kruger et al., 2012)、共感 (Rodrigues, Saslow, Garcia, John, & Keltner, 2009)、情動支援探索 (Kim, Sherman, Sasaki, Xu, Chu, Ryu, Suh, Graham, & Taylor, 2010)、向社会的気質 (Kogan, Saslow, Impett,

Oveis, Keltner, & Rodrigues, 2011; Tost, Kolachana, Hakimi, Lemaitre, Verchinski, & Mattay, 2010)、自己罰傾向 (Ohtsubo, Matsunaga, Komiya, Tanaka, Mifune, & Yagi, 2014)、ストレスへの反応 (Chen, Kumsta, von Dawans, Monakhov, Ebstein, & Heinrichs, 2011)、養育行動の敏感さ (Bakermans-Kranenburg, & van Ijzendoorn, 2008) といった人間の様々な社会性に関連を示している。これらの結果は、*OXTR* rs53576 という一塩基多型が信頼行動のみならず個人の気質にも影響を与えていることを示唆しているが、*OXTR* rs53576 は実際のアミノ酸配列には翻訳されないイントロンに位置している。しかし、イントロンが遺伝子の発現を調節しているという知見も明らかになりつつある (廣瀬哲郎, 2004)。もしかすると *OXTR* rs53576 の遺伝子多型はイントロンによる遺伝子発現の調節になんらかの影響を与えているため、ヒトにおける行動や気質といったものに関連を示しているのかもしれない。*OXTR* rs53576 の遺伝子多型が遺伝子発現などにどのような影響を及ぼしているかは不明ではあるが、本研究では *OXTR* rs53576 はヒトの行動や気質と関連する遺伝子多型として扱う。

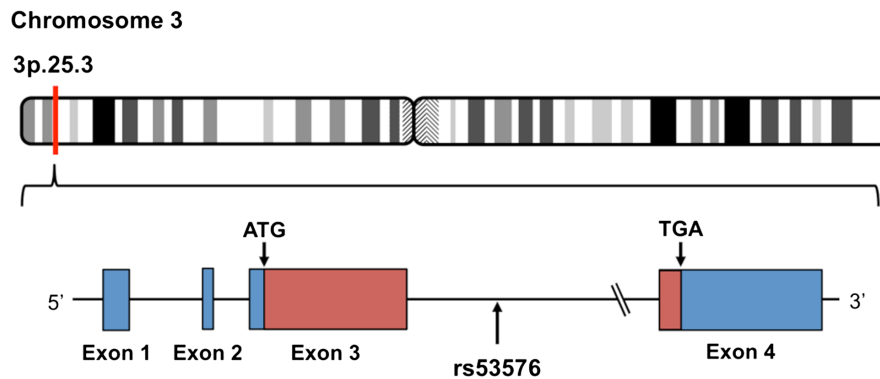


図 3 オキシトシン受容体遺伝子

2.3 信頼行動と信頼態度の遺伝

信頼ゲームにおける信頼行動の遺伝率を調べた双生児研究（Cesarini, Dawes, Fowler, Johannesson, Lichtenstein, & Wallace, 2008）において、信頼行動は高い遺伝率を示すことが明らかになっていることから信頼行動は遺伝的な要因によってある程度規定されていると考えられる。その結果を受けて、Krueger et al. (2012) は、*OXTR* rs53576 と信頼行動の関連を調査し、*OXTR* rs53576 で GG 型の男性は、AG 型もしくは AA 型の男性より信頼ゲームにおいて高い信頼行動を示す傾向があることを明らかにした。

信頼行動と同様に信頼態度においても双子を対象にして、信頼態度の遺伝率を検討した研究がある（Van Lange, Vinkhuyzen, & Posthuma, 2014）。先行研究に

において、信頼態度は遺伝率（約 5%, Van Lange et al., 2014, 男性 33%、女性 39%; Oskarsson, Dawes, Johannesson, & Magnusson, 2012; 14-31%, Sturgis et al., 2010; 31%, Hiraishi et al., 2008）に幅はあるが遺伝するため、信頼態度も信頼行動と同様に生物学的な要因にある程度規定されている。従って、信頼態度も信頼行動と同様に *OXTR* rs53576 と関連を示すと予測できる。

2.4 先行研究の問題点

先行研究（Krueger et al., 2012）は *OXTR* rs53576 と信頼行動の間の関連を明らかにしたが、その結論にはまだ検討の余地が残されている。Apicella, Cesarini, Johannesson, Dawes, Lichtenstein, Wallace, Beauchamp, & Westberg (2010) は Krueger et al. (2012) と同様に *OXTR* rs53576 の遺伝子多型と信頼行動の関連を検討したが、Krueger et al. (2012) の研究で示されたような多型間での信頼行動の違いは見られなかった。Krueger et al. (2012) は論文の中で Apicella et al. (2010) の研究と結果が一致しなかった原因として 2 つの理由を挙げている。1 つ目は、信頼ゲームを行った方法である。Krueger et al. (2012) は、信頼ゲームで参加者は 10 回の決定を役割と相手を毎試行変えて行う（信頼者 5 回、分配者 5 回）という方法を用いたが、Apicella et al. (2010) は、信頼ゲームで参加者はまず信頼者の

役割を一度行い、次に分配者の役割を一度行うという方法を用いた。また分配者の決定は戦略法 (Strategy Method) を用いている。戦略法は相手が実際に行った決定を知らされる前に、相手がとることのできるすべての行動に対する反応を回答する方法である。戦略法を用いた場合、第一プレイヤーは第二プレイヤーに対して自分の信頼行動を実際に示すことができないため、相手が信頼行動を返してくれるという期待を持ちにくいと考えられる。このような方法論の違いの影響により研究結果が一貫しなかった可能性が考えられる。

2つ目として、信頼ゲームでのペアを形成する際の、参加者の性別構成の違いを挙げている。Krueger et al. (2012) の実験では参加者はすべて男子学生であるため、参加者のペアを男性-男性のペアで行っている。一方で、Apicella et al. (2010) の実験の参加者は男女ともに存在しているため、男性-男性のペア、女性-女性のペア、男性-女性のペアの三通りが存在している。他にも、Apicella et al. (2010) では参加者の男女比が偏っており、男性に比べて女性が多かった(女性が約 80%, Casarini, Dawes, Johannesson, Lichtenstein, & Wallace, 2009 を参照)。Apicella et al. (2010) の結果を見てみると、女性においては信頼行動と *OXTR* rs53576 の関連は見られなかったが、男性においては 10%水準で関連が見られている。男性に

においては参加者数が不十分であったため、信頼行動と *OXTR* rs53576 の関連が見られなかった可能性が考えられる。

また、先行研究では信頼行動のみを対象としており、信頼態度との関連は検討されてはいない。信頼態度は時間経過によって変化しにくく比較的安定していることから、*OXTR* rs53576 の遺伝子多型は信頼行動と同じように、信頼態度とも関連すると予測することができる。態度（信頼態度）と行動（信頼行動）はお互い強い関係にあると考えられるが、様々な要因（e.g., 信頼することによって生じるリスクの大きさ、他者から裏切られることへの不安や恐怖）によってその関係は必ずしも強くなるとはいえない。例えば、信頼態度が高い人であっても、行動をするかどうかを決断する際に相手から裏切られることへの不安や恐怖が影響して信頼行動を示さないという可能性は大いに考えられる。従って、*OXTR* rs53576 の遺伝子多型が行動と態度のどちらと関連を示すかを明確にすることは、人々が示す信頼を包括的に理解する上で重要であると考えられる。

2.5 研究 1 の目的

本研究では、先行研究の諸問題を解消するかたちで、*OXTR* rs53576 と信頼との関係を詳しく検討する。すなわち、20 代から 50 代までのほぼ同数の男女を対

象に信頼ゲームを行うことで、*OXTR* rs53576 と信頼行動の関連を再検討することを第 1 の目的とした (図 4)。また信頼行動のみならず、信頼態度と *OXTR* rs53576 との関連も検討することで、*OXTR* rs53576 が信頼「行動」と関連するのか信頼「態度」と関連するのか、それとも両方と関連するのかどうかを検討することを第 2 の目的とした (図 4)。さらに、*OXTR* rs53576 と信頼行動、信頼態度の両方と関連を示した場合、信頼態度が *OXTR* rs53576 と信頼行動の関連を媒介しているかどうかを検討することを第 3 の目的とした (図 5)。

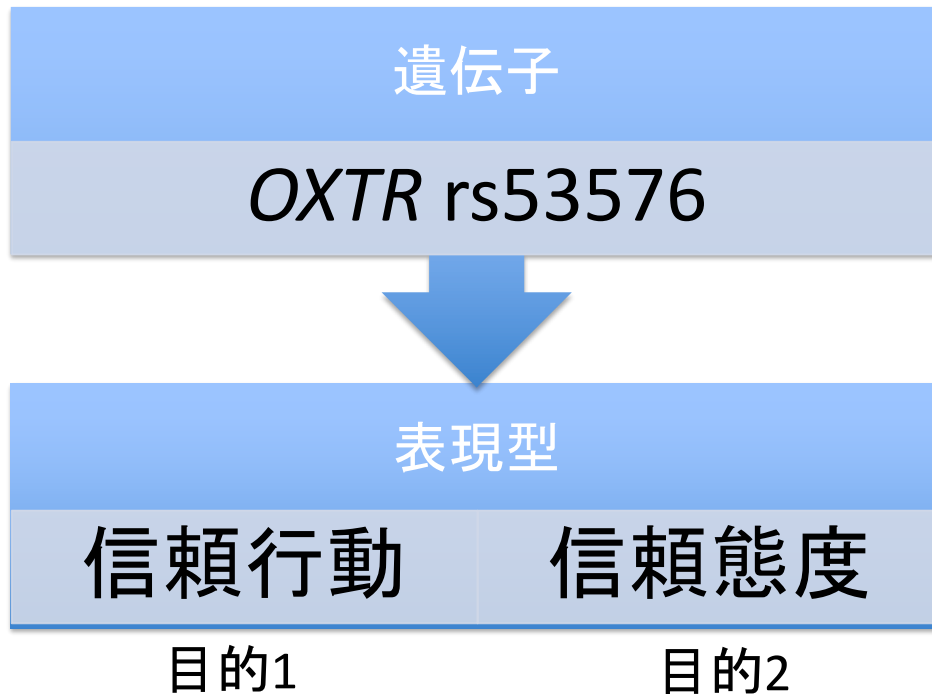


図 4. 目的の概念図

まず、*OXTR* rs53576 と信頼行動の関連、次に *OXTR* rs53576 と信頼態度の関連を検討する

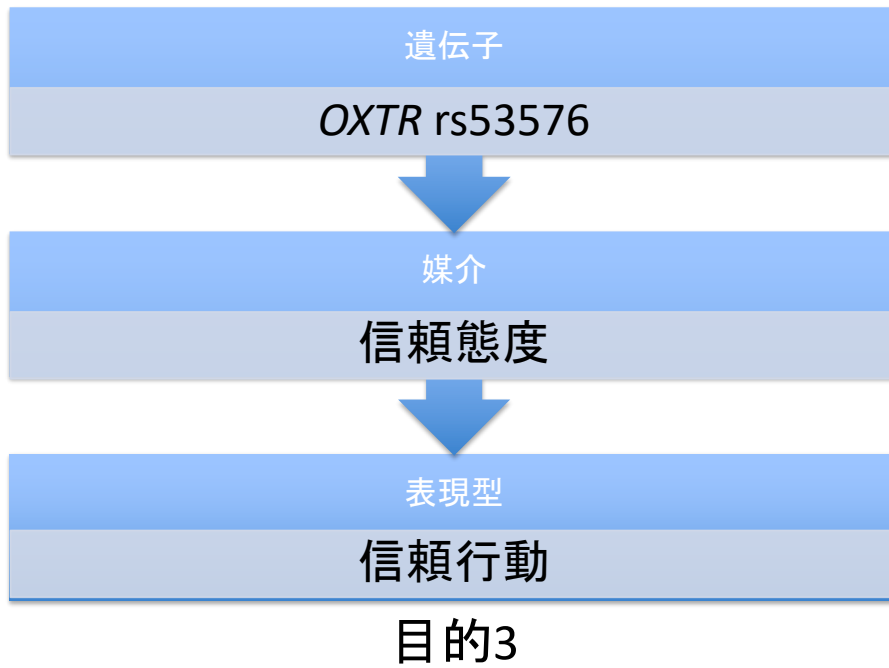


図 5. 目的の概念図

OXTR rs53576 と信頼行動の関連を信頼態度が媒介しているかを検討する

3. 方法

3.1 実験全体について

本研究は、2012年5月から2018年11月までに継続して行われた「向社会的行動の心理・神経基盤と制度的基盤の解明（基盤研究S）」で得られたデータの一部を使った分析結果の報告である。これまでに、実験は10回に分けて行われており、参加者は原則として全ての実験に継続して参加した。

3.2 参加者

参加者の募集は2012年3月にポスティング会社に依頼し、住宅へ配布された。配布範囲は東京都町田市、神奈川県川崎市と相模原市の、小田急小田原線沿線とJR横浜線沿線のエリアに設定し、18万枚が配布され1670人から応募があった。応募された中から、20代から50代までのそれぞれの世代で男女75名ずつになるように選定し、合計600人の参加者が選ばれた。選ばれた参加者の内564名が最初の実験に参加した。本研究は、約7年間に渡る期間でこれまでに10回行われた。実験は3～6時間の間で行われ、さまざまな経済ゲーム、認知実験、心理測定を行った。本研究で報告する信頼ゲームの他に独裁者ゲーム、囚人のジレンマゲーム、公共財ゲーム、2者罰ゲーム、第3者罰ゲームといった様々な経済ゲームの指標は10回目までの実験で全て集められ、いくつかの知見は別の

論文にて報告している (Matsumoto, Yamagishi, Li, & Kiyonari, 2016; Nishina, Takagishi, Inoue-Murayama, Takahashi, & Yamagishi, 2014; Yamagishi, Li, Takagishi, Matsumoto, Kiyonari, 2014; Yamagishi, Akutsu, Chi, Inoue, Li, & Matsumoto, 2015; Yamagishi, Li, Matsumoto, & Kiyonari, 2016a; Yamagishi, Takagishi, Fermin, Kanai, Li, & Matsumoto, 2016b)。参加者の年齢と性別の割合、参加者の主観的な社会階層、参加者の収入、参加者の学歴を図 6 から図 9 に示す。

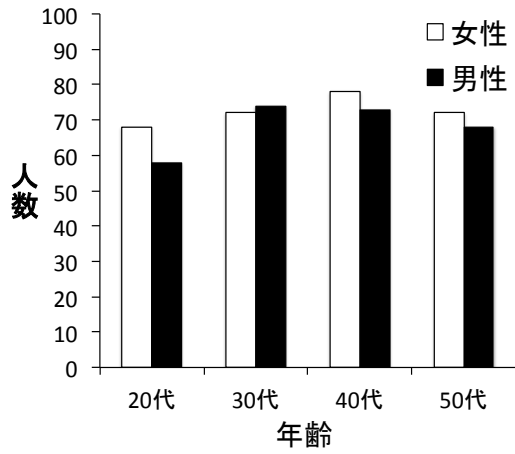


図 6. 参加者の性別と年齢

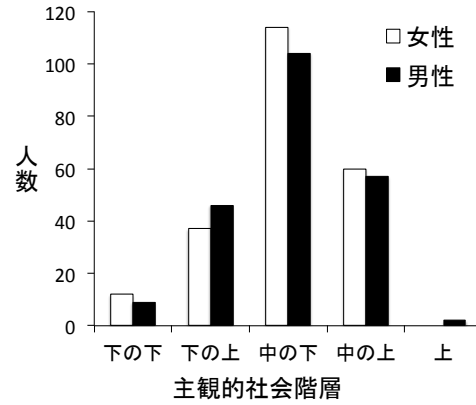


図 7. 参加者の主観的社会階層

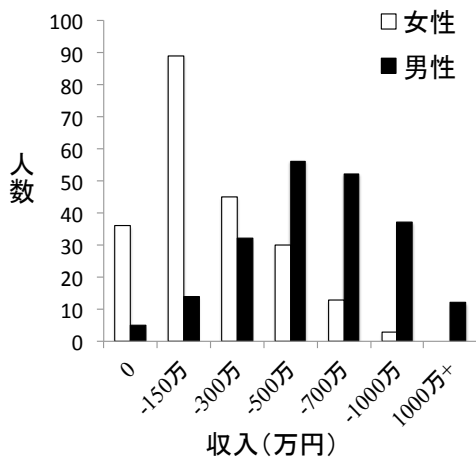


図 8. 参加者の収入

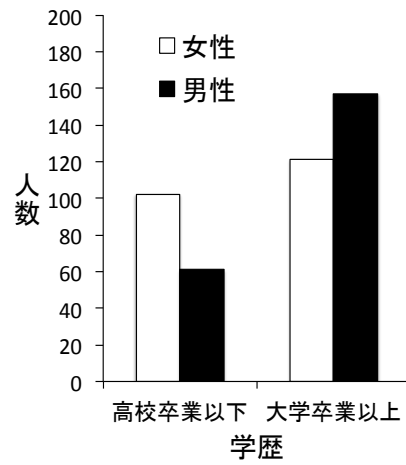


図 9. 参加者の学歴

3.3 倫理審査と匿名性

全ての実験は、学校法人玉川学園心理実験・脳活動計測実験倫理・安全委員会の承認を受けて実施された。遺伝子分析は国立大学法人京都大学大学院医学部の倫理規定の承認を受けて実施された。全ての参加者は第 1 回目の実験を行う前に、研究全体についての説明を受け、研究の内容に同意したうえで実験に参加した。また、遺伝子判定を行う際のサンプルを新たに取得する際に、実験を行う前にサンプルの取得に同意を得たうえで採取している。全ての課題は個別の部屋の中にあるコンピュータを使って行われ、参加者は他の参加者と接触しないように伝えられた。また、各回において参加者の受付、実験の進行（進行係）、報酬の計算などを行う人はそれぞれ別の人が担当し、実験中の経済ゲームにおける決定や、質問紙への回答内容は参加者と進行係には知らされていなかった。参加者同士で実験の内容やお互いの個人情報についてやり取りをしないように求められた。

3.4 信頼ゲーム

信頼ゲーム (TG) は 2 人 1 組で行う経済ゲームである。参加者は同一セッションに参加した他の参加者 (5~10 人) とランダムにペアになった。TG は仕切

られて独立した空間で行われ、他の参加者と会ったりすることはなかった。1人はお金を預ける人（信頼者）、もう1人はお金を分ける人（分配者）としての役割でTGを行った。信頼ゲームは主に10ドルを相手と1ドル単位で分ける方法だと提供金額の分布が正規分布になる（Kreps, 1996）。本研究ではドルではなく円を用いるため1ドル100円としたため、信頼者に与えられる金額は1,000円、分配は100円単位で行った。信頼者は実験者から与えられた1,000円を分配者にとどの位預けるかを100円単位で決定した。預けた金額は3倍にされて分配者に与えられた。通常の信頼ゲームでは、信頼者と分配者の両者に資金が提供されるため信頼者が預けた金額は2倍となって分配者に渡される（Berg, Dickhaut, & McCabe, 1995）。本研究では資金を与えられるのは信頼者のみのため、2倍のままだと分配者に渡される金額が減るため2倍の時と変わらない金額を与えるために2倍ではなく3倍としている。次に分配者は、3倍になった金額を信頼者との間でどう分けるかを10%単位で決定した（図10）。分配者の決定は戦略法によって行われた。今回の実験では、信頼者が100円を預けた場合から1,000円を預けた場合のそれぞれについて、3倍になった金額を相手とどのように分配するかを決定した。信頼者は最初に預けた金額の残りとの分配者から分けてもらった

金額の合計を受け取った。分配者は信頼者に返報した後手元に残った金額を受け取った。1,000 円の資金は信頼者にのみ与えられ、分配者には与えられなかった。全ての参加者は、信頼者と分配者の役割をそれぞれ 1 回行った。それぞれの役割における決定の相手は別の人であることを教示された。参加者は最初に信頼者の役割を行い、次に分配者の役割を行った。本研究では、信頼者が最初に分配者に預けた金額を信頼行動の指標として定義して用いた。分析は信頼ゲームに参加した 470 名（女性：242 名）のデータを使用した。

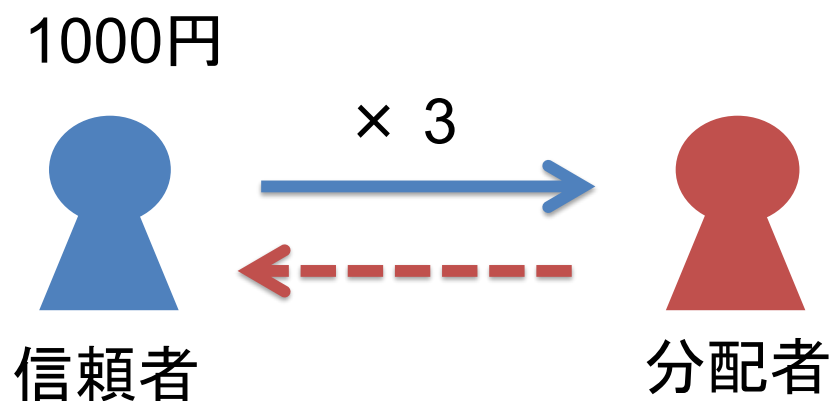


図 10. 信頼ゲームの概略図

信頼者は 1000 円を自身と分配者の間で 100 円単位で分配、分配者には信頼者が預けた金額の 3 倍の金額を渡される。次に、分配者は渡された金額を 100 円単位で自身と信頼者の間で分ける。

3.5 信頼態度

参加者の信頼態度は異なる時期に2回測定を行った(1回目; N = 564, 2回目; N = 451)。参加者は、“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でしょう?”という質問に対して「0:常に用心したほうがよい、1:信頼できると思う」の2択で回答した。この質問は、General Social Survey や World Values Survey といった大規模調査で繰り返し使われている項目である。質問には、各実験で1回ずつ回答をしてもらったため、回答の平均値を分析には用いた。信頼態度の分析には信頼ゲームに参加した470名(女性:242名)のデータを使用した。

3.6 性格特性

信頼態度、信頼行動と rs53576 の関連が参加者の一般的な性格特性によってもたらされているかどうかを検討するために、1回目の実験で参加者の性格特性を Neo Five-factor Inventory (NEO-FFI, Costa, & McCrae, 1992) で測定した。NEO-FFI は、神経症傾向、外向性、開放性、調和性、誠実性の5つの因子からなる質問紙である。神経症傾向は高い人ほど抑うつや不安が高いことを示している。外向性は高い人ほど社会的であることを示している。開放性は高い人ほど内的、外的世界に対しての好奇心が高いことを示している。調和性は高い人ほど利他

的であることを示している。誠実性は高い人ほど目標達成のために自己制御を行うことができることを示している。それぞれの因子に 12 個の質問が設定されており、参加者はその質問に対して、1：全くそうでないから 5：非常にそうであるまでの 5 件法で回答した。分析には、それぞれの因子の合計点を使用した。

3.7 遺伝子型判定

参加者の口腔内細胞を摂取し DNA を抽出する前に 90%のエタノールを注入し保存した。DNA の抽出は the DNeasy Blood & Tissue Kit (QIAGEN, Tokyo, Japan) を使用し、制作者の手順に従って行った。OXTR rs53576 の多型判定は LAMP Genotyping Series Human OXTR (rs53576) (Nippon Gene, Toyama, Japan)を使って行った。この方法では、蛍光標識された LAMP プライマーと Bst DNA polymerase を混ぜることで、特定の遺伝子配列に蛍光標識がなされる。蛍光標識がされた DNA の消光温度の違いで多型判定を行った。蛍光標識の反応の変化は Genie II (図 11, 12, Nippon Gene)を使って LAMP-FLP 法によって測定した。

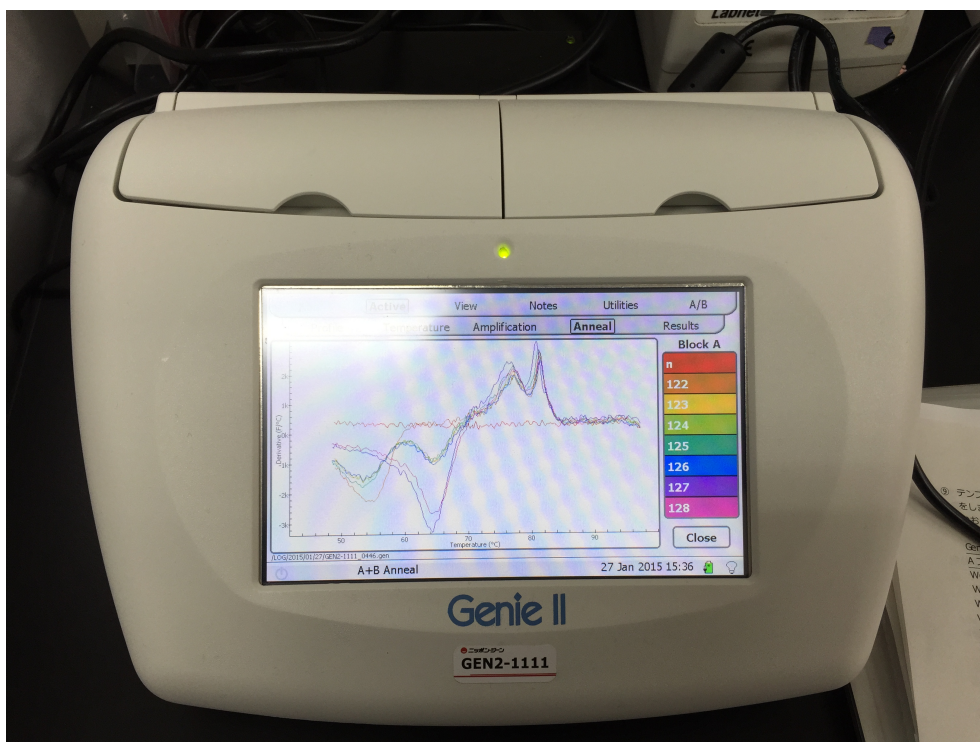


図 11. 遺伝子解析に使用した機器

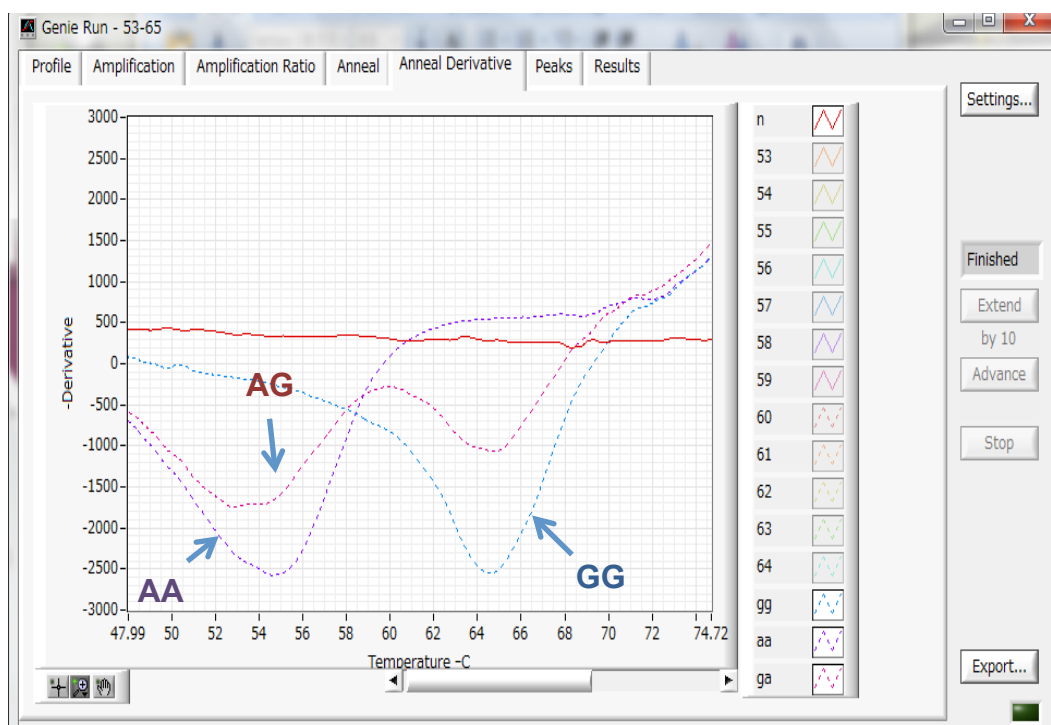


図 12. 遺伝子多型判定の画面

4. 結果

4.1 遺伝子多型分布

428 人の参加者の遺伝子多型の分布は、AA が 40.4% (N = 173)、AG が 47.2% (N = 202)、GG が 12.4% (N = 53) であった (図 13)。この分布は、Hardy-Weinberg 平衡検定において有意な分布差はなく、アジア人を対象にした先行研究と一致していた (Kim et al., 2010, Ohtsubo et al., 2014, Wu, Jia, Ruan, Liu, Guo, Shuang et al., 2005)。参加者の 1 人が信頼ゲームに参加していなかったため、今後の分析には信頼ゲームに参加していた 427 を対象に行った。

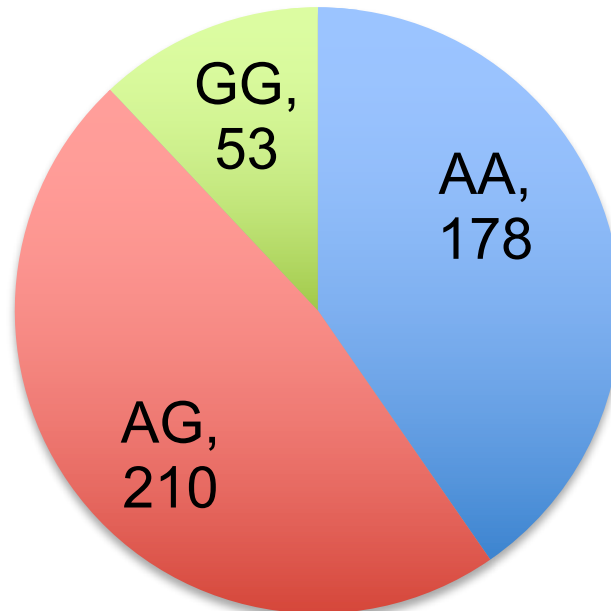


図 13. 遺伝子多型の分布

4.2 信頼行動

信頼行動の平均提供率は 0.434 (SD = 0.333) であった。男性と女性で *OXTR* rs53576 の遺伝子多型ごとの信頼行動の平均提供率を図 14 に示す。*OXTR* rs53576 の遺伝子多型の GG (=1) と AG (=1)¹ のダミー変数、参加者の性別 (男性 = 1) のダミー変数、それぞれの遺伝子型のダミー変数と性別の交互作用項 (GG×性別、AG×性別) を独立変数、信頼行動を従属変数として一般線形モデルを用いた分析を行った。また、事前分析で参加者の年齢と信頼行動の間には強い関連が見られたため ($r = .136, p = .003$)、年齢を制御変数として追加した。分析の結果、年齢の効果 ($F(1, 421) = 6.76, p = .010, \eta^2 = .017$) と GG×性別の効果 ($F(1, 421) = 5.12, p = .024, \eta^2 = .011$) が有意であった。性別の効果 ($F(1, 421) = 0.11, p = .745, \eta^2 = .000$)、GG の効果 ($F(1, 421) = 1.13, p = .289, \eta^2 = .003$)、AG の効果 ($F(1, 421) = 0.06, p = .813, \eta^2 = .000$)、および AG×性別の効果 ($F(1, 421) = 0.66, p = .416, \eta^2 = .002$) は有意ではなかった。GG×性別の効果が見られたため、男女別に分析を行った結果、男性の参加者においては GG の効果が有意であった ($F(1, 207) = 4.26, p = .040, \eta^2 = .020$) が、AG の効果は有意ではなかった ($F(1, 207) = 0.13, p = .723, \eta^2 = .001$)。一方、女性の参加者では GG の効果 ($F(1, 213) = 1.34, p = .248,$

¹ AA をベースカテゴリーとして定義

$\eta^2 = .004$)、AG の効果 ($F(1, 213) = 0.75, p = .388, \eta^2 = .004$) ともに有意ではなかった。これらの結果は、男性では AA 遺伝子型と GG 遺伝子型の間で信頼行動に差があることを示している。一方、分配者の返報率においても同様の分析を行ったが、いずれの変数も有意な効果はなかった。また、参加者の社会的地位、収入、学歴においても有意な効果はなかった。

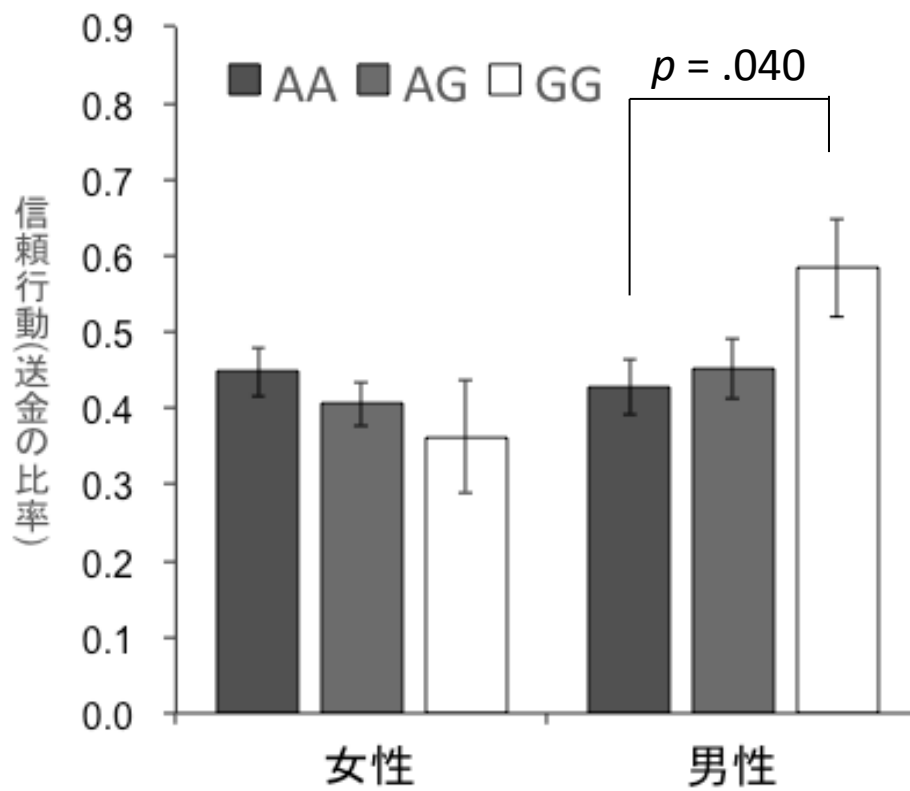


図 14. 性別毎の遺伝子多型における信頼行動の平均比率
エラーバーは標準誤差を示している

4.3 信頼態度

信頼態度と信頼ゲームの信頼行動との関係を年齢を統制して相関分析を行ったところ正の相関を示した ($r = .209, p < .0001$)。この相関は女性 ($r = .121, p = .061$) よりも男性 ($r = .287, p < .0001$) の方が強かった。図 15 は、男性と女性で *OXTR* rs53576 の遺伝子多型ごとの信頼態度の平均値を示している。信頼行動と同様の分析を行った結果、年齢の効果 ($F(1, 421) = 17.84, p < .0001, \eta^2 = .040$)、GG×性別の効果が有意であった ($F(1, 421) = 4.91, p = .027, \eta^2 = .011$)。他の変数に関しては有意な差は見られなかった。性別ごとに分析を行った結果、男性の参加者で GG の効果が有意であった ($F(1, 207) = 6.90, p = .009, \eta^2 = .031$) が、AG の効果は有意ではなかった ($F(1, 207) = 0.46, p = .497, \eta^2 = .002$)。一方、女性の参加者では GG の効果 ($F(1, 213) = 0.44, p = .506, \eta^2 = .002$)、AG の効果 ($F(1, 213) = 0.09, p = .766, \eta^2 = .000$) とともに有意な効果は見られなかった。

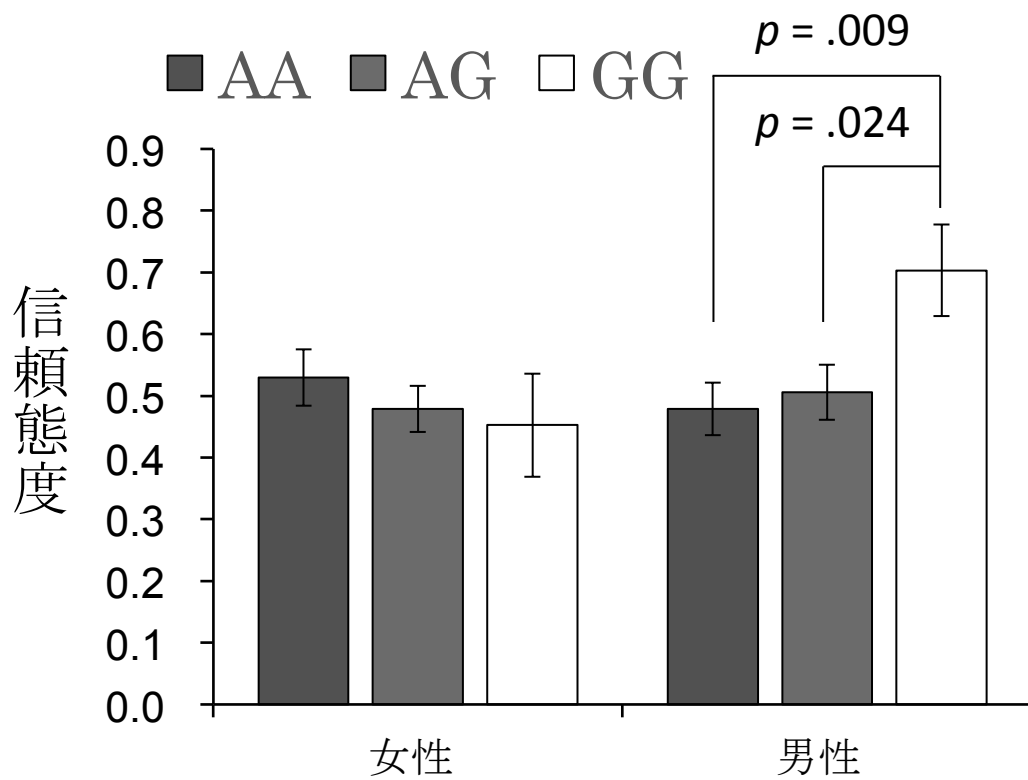


図 15. 性別毎の遺伝子多型における信頼態度の平均
エラーバーは標準誤差を示している

4.4 媒介分析

信頼行動の分析に信頼態度を制御変数として追加して分析を行った結果、男性参加者でみられた GG の効果は有意ではなくなった ($F(1, 206) = 1.92, p = .168, \eta^2 = .008$)。一方で、信頼態度の分析に信頼行動を制御変数として追加して分析を行った結果、男性参加者で見られた GG の効果は残ったままであった ($F(1, 206) = 16.00, p < .0001, \eta^2 = .069$)。これらの結果は、信頼態度が男性の GG 型と信頼行動の関連を媒介している可能性を示唆しているため媒介分析を行った。媒介分析を行った結果、信頼態度が男性の GG 遺伝子型の信頼行動への効果を媒介しているという結果が得られた (図 16, Sobel's $z = 2.20, p = .028$, 両側)。

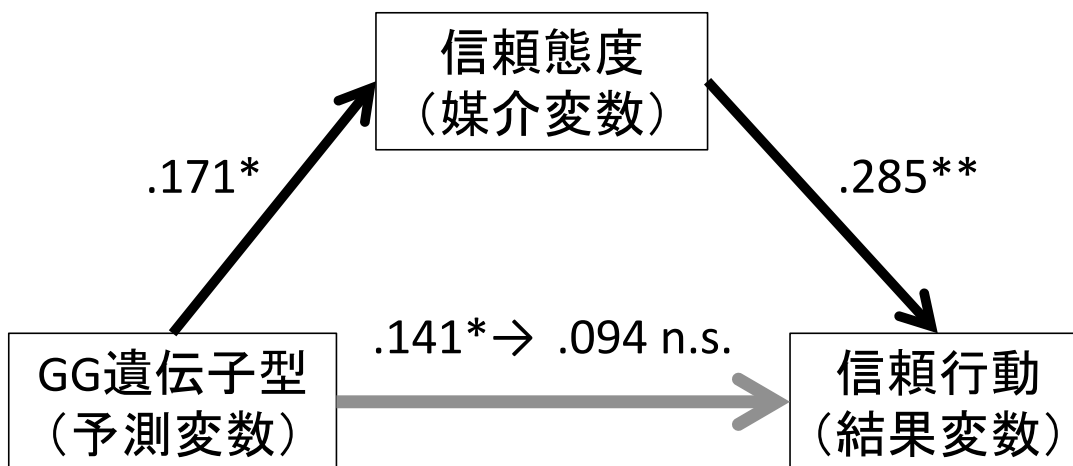


図 16. GG 遺伝子多型と信頼行動の媒介分析

* $p < .05$, ** $p < .01$

4.5 性格特性

表 2 は、信頼行動、信頼態度と NEO-Five factor Inventory (NEO-FFI) による性格特性の関連について、年齢を制御して相関分析を行った結果を示している。一般的にこれらの性格特性は信頼行動とは関連しないとされているが、本研究では、男性において誠実性が信頼行動と負の相関($r = -.189, p < .01$)を示したが、協調性、外向性、開放性、神経症傾向は関連を示さなかった。一方、信頼態度は男女ともに協調性、外向性、神経症傾向と関連を示した。rs53576 と信頼態度の関連が、参加者の性格特性によってもたらされているものかどうかを確かめるために、5つの全ての性格特性、GG と AG のダミー変数、年齢を独立変数、信頼行動と信頼態度のそれぞれを従属変数とし性別ごとに分析を行った。分析の結果、男性の信頼態度への GG の効果は残ったままであった ($F(1, 202) = 5.88, p = .016, \eta^2 = .022$)。この結果は、rs53576 の遺伝子多型と信頼態度の関連は参加者の性格特性を媒介として関連しているのではなく、直接関連していることを示している。

表 2 Big5 と信頼行動、信頼態度の関連

	信頼行動		信頼態度	
	女性	男性	女性	男性
協調性	.119	.108	.331****	.396****
外向性	-.047	.061	.149*	.201***
神経症傾向	-.004	-.005	-.152*	-.221**
誠実性	-.057	-.189**	.095	.015
開放性	.121	.108	.042	.097
GG ¹⁾	-.054	.130	.001	.159*

¹⁾ NEO-FFI を統制した信頼行動と信頼態度の回帰分析による GG の標準回帰係数

* p < .05, ** p < .01, **** p < .0001

5. 考察

5.1 *OXTR* rs53576 と信頼行動、および信頼態度

研究1の結果、*OXTR* rs53576 で GG 型を持つ男性は AA/AG 型を持つ男性よりも高い信頼行動を行うことが明らかになった。一方で、女性では *OXTR* rs53576 の遺伝子多型間で信頼行動に差は見られなかった。本研究の結果は、男性参加者においては Krueger et al. (2012) の結果と同様の結果となり、女性参加者においては Apicella et al. (2010) の結果と同じであった。Apicella et al. (2010) は、男性の参加者数の比率の低さが原因で男性における *OXTR* rs53576 と信頼行動の関連を十分に検討することが出来なかったが、本研究の結果、*OXTR* rs53576 は女性においては信頼行動と関連を示さないが、男性においては関連を示すという性差が存在することが明らかになった。

本研究のもう一つの重要な知見は、*OXTR* rs53576 は信頼態度においても信頼行動と同様に GG 型を持つ男性は AA/AG 型を持つ男性よりも信頼態度が高かったことである。さらに、男性参加者での GG 型の信頼行動を促進する効果は、信頼態度を媒介して生じていた。信頼態度は、他者に対する信頼性の見積もりをするものとして定義されており (Rotter, 1980; Yamagishi, & Yamagishi, 1994)、性格特性とは異なるものとされている。しかし、信頼態度は、協調性や外向性

といった性格特性、さらには全般的な知能 (Oskarsson et al., 2012, Hiraishi et al., 2008) と関連する。Hiraishi et al. (2008) は、信頼態度自体は、遺伝的に相続されるような性格特性ではないが、協調性や外向性といった性格特性に反応し、そのような性格特性によってもたらされる可能性のある潜在的な不利益を回避するために反応すると主張している。本研究の結果は、信頼態度への男性の GG 型の効果は協調性や外向性といった性格特性とは関連していなかったため、性格特性が男性の GG 型と信頼態度の関連を調節しているわけではないことを示唆している。これらの知見は、信頼態度が遺伝していることを示唆しているが、この遺伝の性質を明らかにするためにはさらなる研究が必要である。

また、*OXTR* rs53576 の GG 型は AA/AG 型よりもオキシトシンの濃度が高いことが明らかになっていることや (Nishizato, Fujisawa, Kosaka, & Tomoda, 2017)、オキシトシンの投与による信頼行動の増加 (Kosfeld et al., 2005)、オキシトシンの濃度と信頼行動は正の相関を示すことが明らかになっている (Zhong et al., 2012)。これらの結果と本研究の結果を照らし合わせると GG 型の男性はオキシトシンの濃度が高いため信頼態度が高く、その結果として信頼行動と関連していると考えられる。しかし、オキシトシンの濃度とオキシトシンの生成とは直

接関係しないオキシトシン受容体遺伝子がなぜ関連を示すのかは不明であることや、オキシトシンの濃度と信頼態度の間に関連がみられるかは不明であるため、今後は GG 型とオキシトシン濃度がなぜ関連を示すかについての神経基盤の解明、オキシトシン濃度と信頼態度の間に関連がみられるかどうかを検討する必要がある。

女性では、*OXTR* rs53576 の遺伝子多型と信頼行動、信頼態度のどちらも関連を示さなかったのは Apicella et al. (2010) の結果と一貫しているが、より明確な説明をするためにはさらなる研究が必要であると考えられる。女性では男性のような関連が見られなかった原因の一つとして考えられるのは、女性の性周期によるエストロゲンの分泌の変化である。エストロゲンは、オキシトシンと社会性の関連を示すラット (Champagne et al., 2001)、人間 (Crockford, Deschner, Ziegler, & Wittig, 2014) の行動を調節するものとして知られている。例えば、妊娠中のラットのエストロゲンの水準が高いとオキシトシンの分泌を促すが、エストロゲンの水準が低いとオキシトシンの分泌の減少させることが明らかになっている (Champagne et al., 2001)。人でも同様の報告がされており、黄体期よりも卵胞期の方がオキシトシンの濃度が高いこと、エストラジオールを投与す

ると血漿オキシトシン濃度が増加すること、月経周期によってオキシトシンの濃度の変動することが明らかになっている(小川, 1980)。また、Rilling, DeMarco, Hackett, Chen, Gautam, Stair et al. (2014) は性差について別の報告をしている。

Rilling et al. (2014) はオキシトシンの鼻腔内投与による神経活動の性差を報告しており、女性参加者のオキシトシンの効果はエストロゲンの影響を受けないと述べている。さらに男性に対してオキシトシンの投与をすると線条体、前脳基底部、島、海馬といった報酬、社会的愛着、記憶に重要な役割を果たすとされる脳部位の神経活動が促進されたことを報告している。しかし、女性ではこれらの脳部位の活動の減少、もしくは効果がないことを報告している。これらの結果は、オキシトシン受容体の発現の性差を報告したものではないが、動物や人を対象にしたオキシトシン受容体の発現を検討した研究では、脳部位によって性差が生じる部位と生じない部位があることが報告されていることから(Dumais, & Veenema, 2015)、女性における *OXTR* rs53576 の遺伝子多型と信頼の関連がみられないのはオキシトシン受容体の発現の性差によるものかもしれない。しかし、オキシトシン受容体の発現の性差に *OXTR* rs53576 が関与しているかは不明であることや、Rilling et al. (2014) が示したような神経活動の性差が

OXTR rs53576 の多型で示されるのかは不明であるため *OXTR* rs53576 と信頼行動、態度の性差に関してはさらなる検討が必要である。

5.2 研究 1 の問題点

研究 1 では、*OXTR* rs53576 と信頼行動、信頼態度の関連、および *OXTR* rs53576 と信頼行動の関連は信頼態度が媒介していることを明らかにした。しかし、研究 1 で明らかにしたのはあくまで遺伝子-態度・行動の関連のみであるため、その間にあると考えられる脳領域との関連は不明なままである。研究 2 では、*OXTR* rs53576 と信頼態度の関連に関与する脳領域を脳の形態的特徴を用いて明らかにする。

6. 研究 2

6.1 信頼と扁桃体

研究1の結果、*OXTR* rs53576 で GG 型を持つ男性は AA/AG 型を持つ男性よりも高い信頼態度を示すことが明らかになったが、その関連に関与している脳領域は不明である。研究2では、GG 型を持つ男性が AA/AG 型を持つ男性よりも信頼態度が高くなることに関与している脳領域を明らかにする。信頼態度に関与する脳領域の候補としては扁桃体 (Amygdala) が考えられる。扁桃体は、脳の辺縁系に位置し、不安や恐怖といった情動処理に重要な役割を果たしていることが明らかになっている (Morris, Frith, Perrett, Rowland, Young, Calder, & Dolan, 1996)。実際に、扁桃体の体積や活動は対人関係における社会不安の高さと関連し、社会不安の高い人は扁桃体の体積が大きく活動が高いことが明らかになっている (Tillfors, Furmark, Marteinsdottir, & Fredrikson, 2001, Tillfors, Furmark, Marteinsdottir, & Fredrikson, 2002; Machado-de-Sousa, de Lima Osório, Jackowski, Bressan, Chagas et al., 2014)。扁桃体と信頼行動の関連を示した先行研究では、扁桃体を損傷した患者は信頼ゲームで相手に裏切られても信頼行動を示し続けること、見知らぬ相手に対して信頼行動を示しやすいことが明らかになっている (Adolph, Tranel, & Damasio, 1998 ; Kosciak & Tranel, 2011)。また、信

頼態度は対人関係における不安とネガティブな関連を示すことがあきらかになっているが (Yamagishi, 2011)、扁桃体の活動や体積と関連するかは明らかになっていない。

6.2 オキシトシンと扁桃体

オキシトシンは扁桃体に作用し活動に影響することが明らかになってきている。オキシトシンは海馬、線条体、前頭前皮質、扁桃体に直接投射を行っている (図 17; Bowen & Neumann, 2017; Lee, Park, Chung, Kim, Choi, & Han, 2005)。

扁桃体に直接投射されたオキシトシンは扁桃体に作用すると扁桃体の活動を抑制すること、血漿オキシトシンの濃度が高いほど恐怖表情を見たときに扁桃体が活動しにくいことが明らかになっている (Kirsch, Esslinger, Chen, Mier, Lis, Siddhanti et al., 2005; Lancaster, Goldbeck, Pournajafi-Nazarloo, Connelly, Carter, & Morris, 2018a)。

オキシトシンと扁桃体、信頼行動と扁桃体がそれぞれ関連を示すことからオキシトシンと信頼行動の関連に扁桃体が関与している可能性が考えられる。Baumgartner et al. (2007) は、オキシトシンと信頼行動の関連に扁桃体が関与しているかどうかの検討を行っている。この研究では、参加者にオキ

シトシン、もしくは偽薬を鼻腔内投与した後に、まず信頼ゲームとリスクゲームを6回ずつ行ってもらい、次にそれぞれのゲームの6回分の結果を参加者にフィードバックした後に再度信頼ゲームとリスクゲームを6回ずつ行っている。

実験の結果、オキシトシンを投与された群は偽薬群と比較してフィードバック後の信頼ゲームにおいて信頼行動（相手に預けるお金）が増加し、その際の扁桃体の活動も低いことが明らかになっている。フィードバック前の信頼ゲーム、フィードバック前後のリスクゲームではこのような差は見いだされなかった。

Baumgartner et al. (2007) の結果は、オキシトシンが扁桃体の活動を抑制することによって信頼行動が増加していることを示唆している。また、オキシトシンは扁桃体の体積にも影響を与えていることが示唆されており、血漿オキシトシンの濃度が高い人ほど扁桃体の体積が小さいことが明らかになっている (Lancaster et al., 2018a)。これらの結果から、オキシトシンと信頼行動の関連には扁桃体の機能・体積が関与していると考えられる。

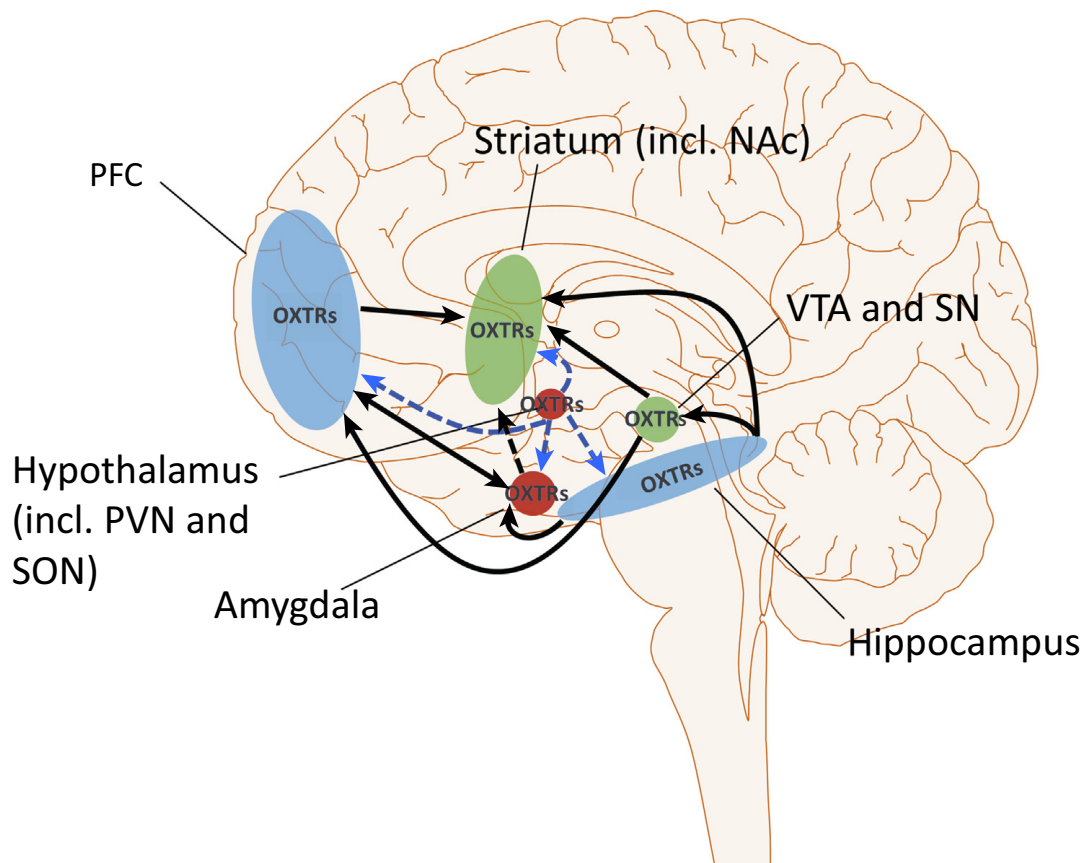


図 17. オキシトシンの投射先 (Bowen & Neumann, 2017 より引用)。報酬系 (緑)、ストレスシステム (赤)、行動制御と記憶 (青) にオキシトシン受容体が発現している。青の点線矢印は室傍核、もしくは視索上核からのオキシトシン投射先を示している。黒の矢印は領域間の投射を示している。

6.3 *OXTR* rs53576 と扁桃体

オキシトシンは扁桃体に直接投射の経路があり扁桃体にはオキシトシン受容体が豊富に存在していることや (Bale, Davis, Auger, Dorsa, & McCarthy, 2001)、オキシトシンと信頼行動の関連に扁桃体の活動が関与 (Baumgartner et al., 2007) していることから *OXTR* rs53576 と信頼行動・態度の関連にも扁桃体が関与している可能性が考えられる。Tost et al. (2010) は *OXTR* rs53576 と扁桃体の体積が関連することを報告しており、*OXTR* rs53576 で GG 型を持つ男性は AA 型を持つ男性よりも扁桃体の体積が小さいこと、GG 型を持つ女性は AA 型を持つ女性よりも扁桃体の体積が大きいことを明らかにしている。この結果は、*OXTR* rs53576 もオキシトシン同様に扁桃体の体積と関連することを示唆していると同時に *OXTR* rs53576 と扁桃体の体積の関連には性差があることを示している。扁桃体と信頼行動の関連を検討した先行研究はあるが (Adolph et al., 1998; Kosciak & Tranel, 2011; Morris et al., 1996)、扁桃体と信頼態度の関連を検討した研究は未だない。しかし、研究 1 において信頼態度は *OXTR* rs53576 と信頼行動の関連を媒介していたこと、*OXTR* rs53576 と扁桃体の体積が関連を示すこと、扁桃体と信頼行動が関連することから扁桃体の体積と信頼態度が関与する可能性は大い

に考えられる。さらに、扁桃体の体積が *OXTR* rs53576 と信頼態度の関連に関与している可能性も考えられる。また、*OXTR* rs53576 と扁桃体の体積の関連には性差があり、*OXTR* rs53576 と信頼態度の関連にも性差があることから、扁桃体の体積の *OXTR* rs53576 と信頼態度の関連への関与にも性差があると考えられる。具体的には、*OXTR* rs53576 と信頼態度の関連は男性のみであったため、扁桃体の体積の *OXTR* rs53576 と信頼態度の関連への関与は男性ではみられるが女性では見られないと予測できる。

この予測が正しいかどうかを検討するために、研究 2 ではまず、先行研究と同様に *OXTR* rs53576 と扁桃体の体積の関連がみられるかどうか、その関連には性差があるかどうかを検討する（目的 1）。次に、扁桃体の体積と信頼態度の関連が男性においてのみみられるかどうかを検討する（目的 2）。男性において *OXTR* rs53576 と扁桃体の体積、および信頼態度の関連が見られた場合、扁桃体の体積が男性における *OXTR* rs53576 と信頼態度の関連に関与しているかどうかを検討する（目的 3; 図 18）。

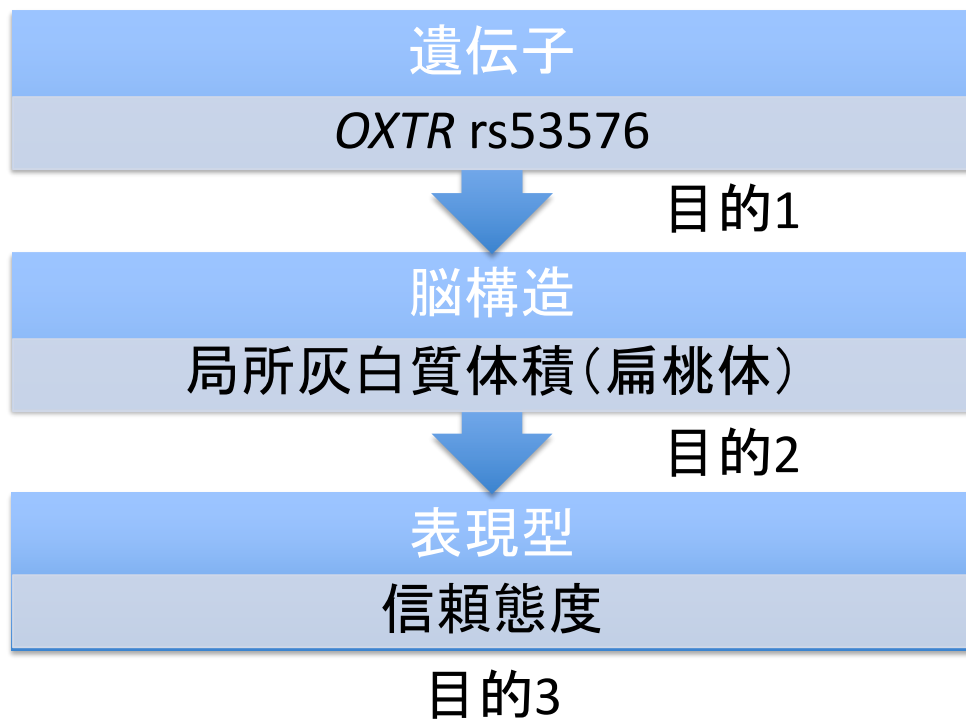


図 18. 研究 2 の目的の概念図

まず、*OXTR*rs53576 と扁桃体の体積の関連（目的 1）、次に扁桃体の体積と信頼態度の関連（目的 2）、最後に *OXTR* rs53576 と信頼態度の関連を扁桃体の体積が媒介しているかどうかを検討（目的 3）

7. 方法

7.1 参加者

研究 1 に参加した 441 名の参加者の内 410 名（男性 211 名, 女性 199 名）が研究 2 に参加した。脳画像の撮像は 2012 年 11 月 6 日から 2013 年 2 月 16 日の間に取得した。信頼態度、および *OXTR* rs53576 遺伝子多型は研究 1 と同一のデータを使用した。研究 2 の参加者の年齢と性別の割合、参加者の主観的な社会階層、参加者の収入、参加者の学歴を図 18 から図 21 に示す。

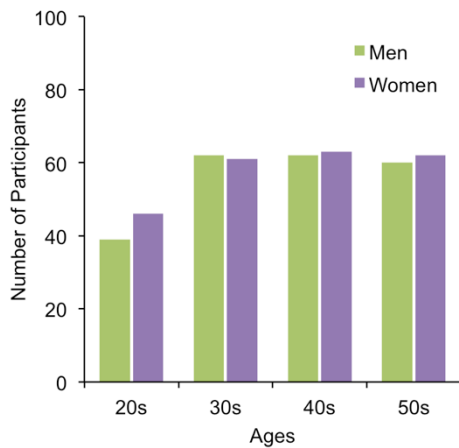


図 18. 参加者の性別と年齢

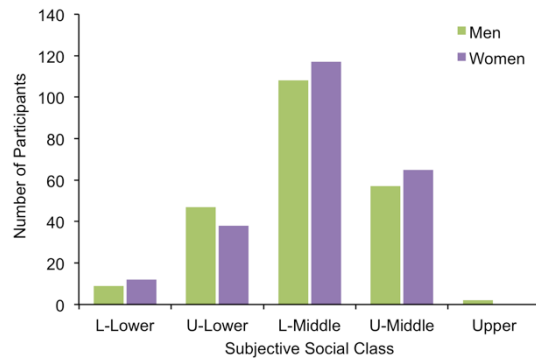


図 19. 参加者の主観的社会階層

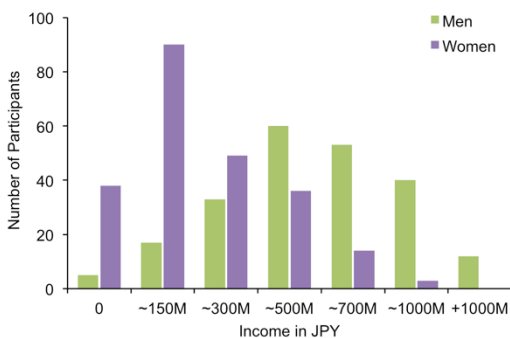


図 20. 参加者の収入

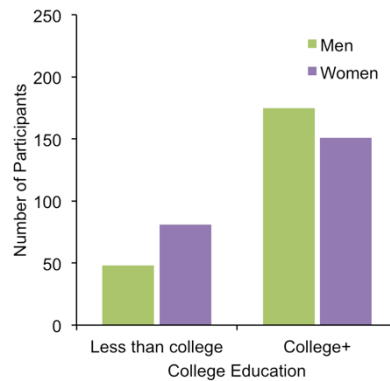


図 21. 参加者の学歴

7.2 磁気共鳴画像

参加者の脳画像データは、玉川大学にある 3-T Siemens Trio A Tim MRI scanner を用いて撮像を行った。高解像度の 3 次元構造 MR 画像 (T1 強調画像) は 3D magnetisation prepared rapid acquisition gradient echo (MPRAGE)を用いて取得した。撮像条件は、繰り返し時間 2000 mm 秒、エコー時間 98 mm 秒、撮像領域 (field of view) 256 × 256 mm、スライス数 192 枚、ボクセルサイズ 1 × 1 × 1 mm とした。

7.3 Voxel-based morphometry (VBM)

VBM は MRI で撮像された T1 強調画像から白質、灰白質、脳脊髄液といった脳の組織分画を抽出し、各脳組織分画の分布、脳部位毎の体積を解析することで、全脳領域画像をボクセル単位で定量的に評価可能な手法の一つである (Kanai, & Ress, 2011)。VBM による画像解析は前処理と画像統計解析処理の二つに分けられる。これらの処理は数理解析ソフトウェアである MATLAB (Mathworks 社, US) 上で動作する Statistical Parametric Mapping (SPM ; <http://www.lion.ucl.ac.uk/spm>) を用いて行われる。

VBM の前処理は分割化、解剖学的標準化、平滑化の 3 つの行程を経て行われ

る。分割化は、撮像した MRI 画像を灰白質、白質、脳脊髄液の画像に分けることである。解剖学的標準化は、線形変換による 3 次元方向の画像の位置合わせ、非線形変換による変形過程による個人毎の MRI 画像を標準脳に合わせることである。分割化と解剖学的標準化が終わると画像の調整が行われる。平滑化は画像の調整が行われた灰白質画像にガウスクアーネルを重ねて行う。重ねるガウスクアーネルの半値全幅 (full-width at half maximum) は 8~12mm が妥当とされており、本研究では 8mm で設定した。平滑化を行うことで各ボクセルが周りのボクセルで重みづけられた平均値がわかるようになる。また、信号値が中心極限定理により、正規分布に近い形になりパラメトリック検定に対応できる分布になることや不適切な解剖学的標準化の影響を減らす事ができる。前述した分割化、解剖学的標準化、平滑化の前処理が終わった後に画像統計解析処理を行う。画像統計解析処理は、前処理を行った画像データを一般線形モデルに組み込む事で回帰分析モデルによって表現できるようにする。回帰分析モデルで表現した画像データの回帰係数の推定を行う事で、相関解析、分散分析、t 検定といった統計検定をボクセル毎に行う。統計を行う際には、総灰白質や総頭蓋内容積を共変量に用いる。VBM による画像統計解析では、ボクセル毎に統計解析を行う

ため多重比較の問題が生じるが、多重比較補正は各ボクセルの統計値が正規分布をもち、互いに関係し合っている際にある閾値下で形成されるクラスターの数に Poisson 分布に従うという原理を用いて、脳全体におけるフォールスポジティブの数を統計的に抑える Theory of Gaussian field を用いる。その後、統計解析の結果は脳の標準座標系で出力される (Ashburner, & Friston, 2000 ; 図 22)。

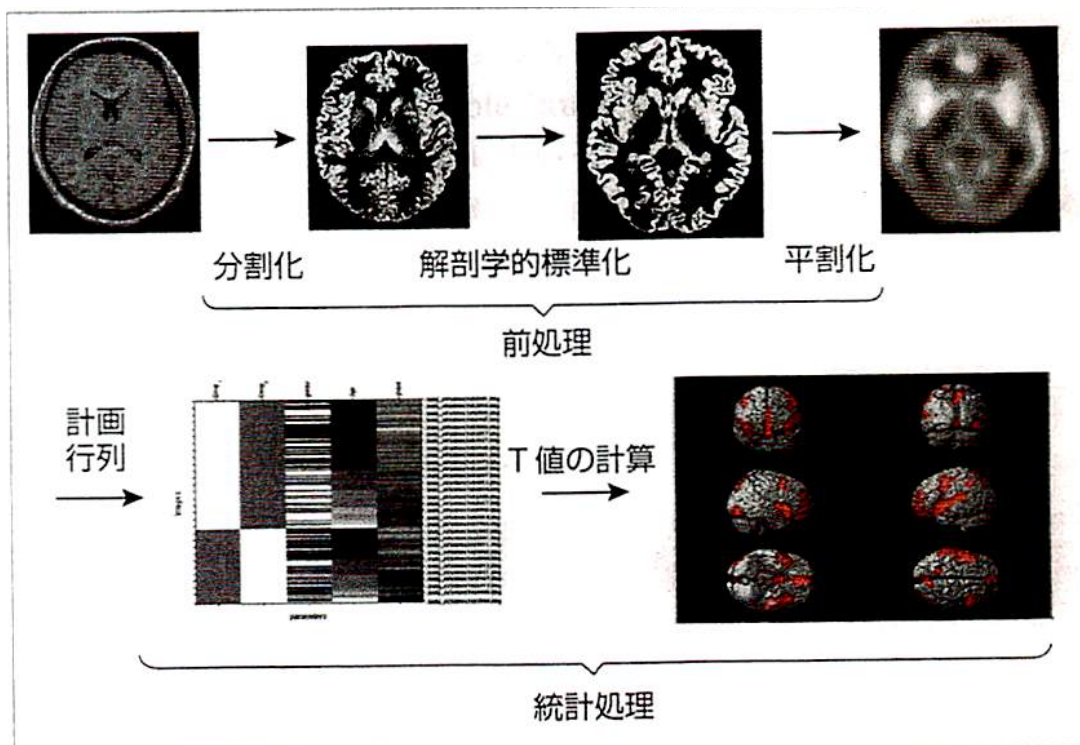


図 22. VBM の処理 (根本・青木・葛西 (2017) より引用)

7.4 磁気共鳴画像データ解析

T1 強調画像の前処理、統計解析は Computational Anatomy Toolbox (CAT12) と Statistical Parametric Mapping software (SPM12)を用いて行った。CAT12 を用いて、前処理である分割化、解剖学的標準化、平滑化をおこなった。平滑化で用いたガウスクアーネルは $8 \times 8 \times 8$ mm で設定した。次に SPM12 を用いて統計解析を行った。

平滑化を行った灰白質体画像を用いて統計解析を行い、*OXTR* rs53576 の遺伝子多型と扁桃体の体積が関連するかどうかを検討した。研究 1 において、*OXTR* rs53576 の AA 型と AG 型の間に信頼態度の有意な差はなかったため、AA 型と AG 型を 1 つの群として GG 型と比較を行った。*OXTR* rs53576 の遺伝子多型 (AA/AG = 0, GG = 1) と性別 (女性 = 0, 男性 = 1) を独立変数、参加者の年齢、総灰白質を制御変数として 2 要因の分散分析を行った。扁桃体の体積が *OXTR* rs53576 遺伝子多型と関連するかどうかを検討するために、まず全脳で解析を行った後に Wake Forest University PickAtlas software の Automated Anatomical Labeling (AAL) アトラスから両側の扁桃体の解剖学的マスク画像を使って small volume collection を用いて再度解析を行った (図 23; Maldjian, Laurienti, Kraft, &

Burdette, 2003)。統計的な閾値は $P_{FWE-SVC} < 0.05$ [family-wise error (FWE) corrected with small volume correction (SVC)]とした。図 24 には、分析に用いたデザインマトリックスを示す。分析に用いたコントラストは、*OXTR* rs53576 の主効果を見るコントラスト (図 25)、*OXTR* rs53576 遺伝子多型と性別の交互作用がある領域をみるコントラストの 2 つを用いた (図 26)。

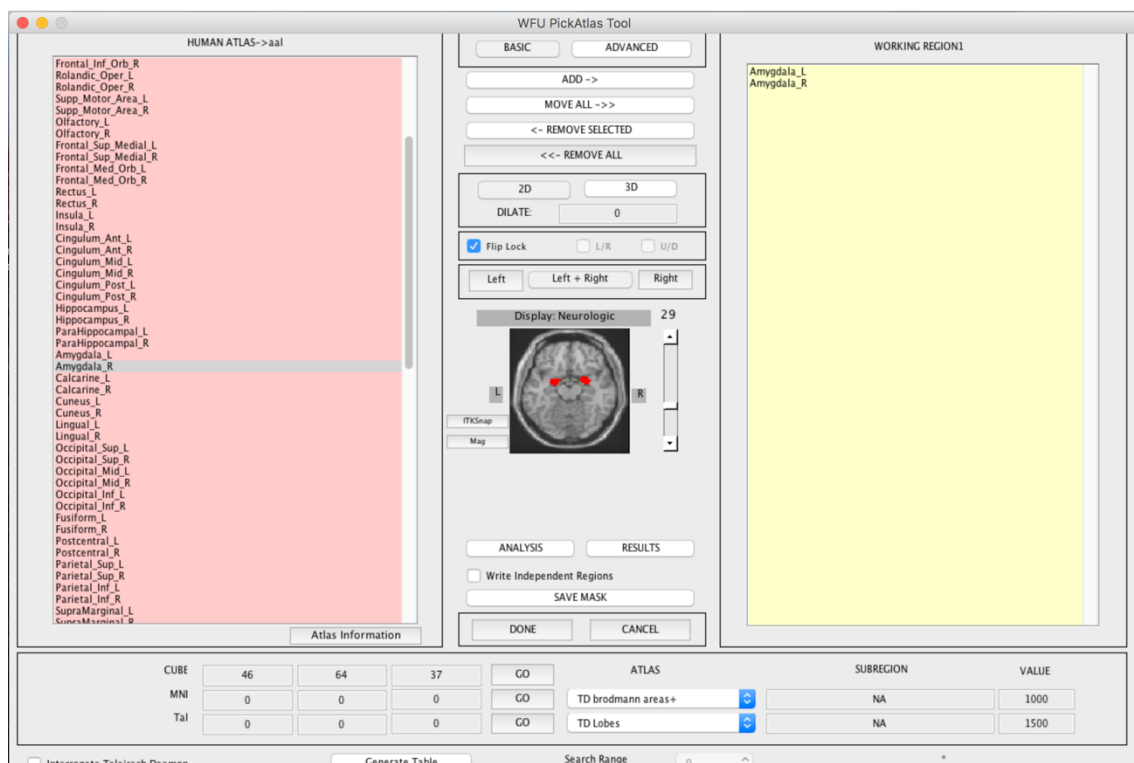


図 23. 扁桃体のマスク画像

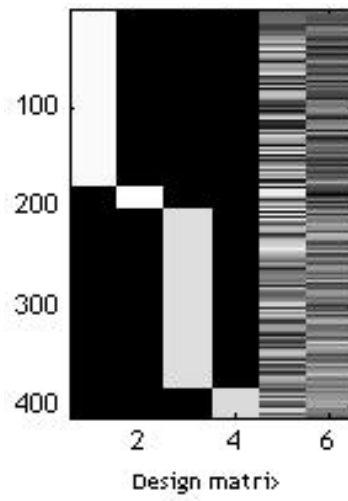


図 24. 分析に使用したマトリックス

左から AA/AG 型を持つ男性、GG 型を持つ男性、AA/AG 型を持つ女性、GG 型を持つ女性

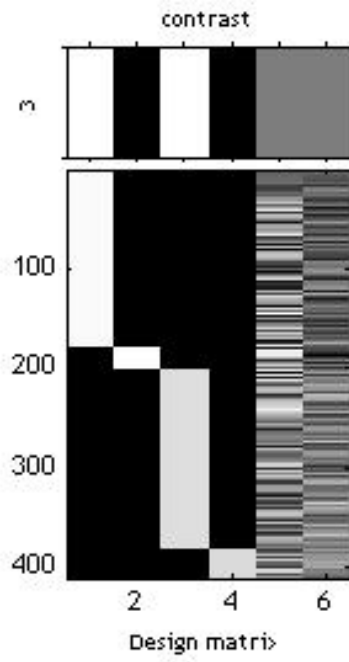


図 25. *OXTR* rs53576 の主効果のコントラスト

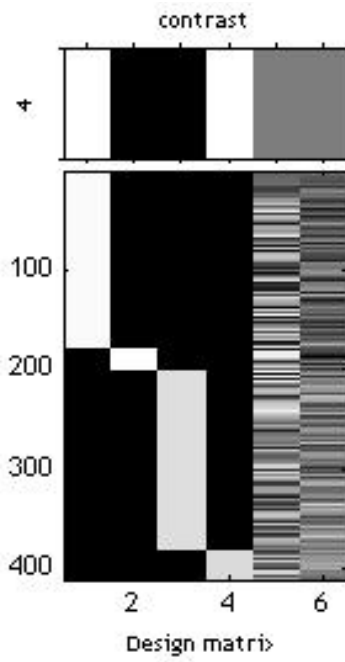


図 26. *OXTR* rs53576 と性別の交互作用のコントラスト

8. 結果

8.1 遺伝子多型分布

研究 2 に参加した 410 名の遺伝子多型の分布は AA 型が 166 名 (40.5%)、AG 型が 193 名 (47.1%)、GG 型が 51 名 (12.4%) であった (図 27)。遺伝子多型間で分布の有意な偏りはなかった ($\chi^2(2) = 3.05, P = 0.218$)。

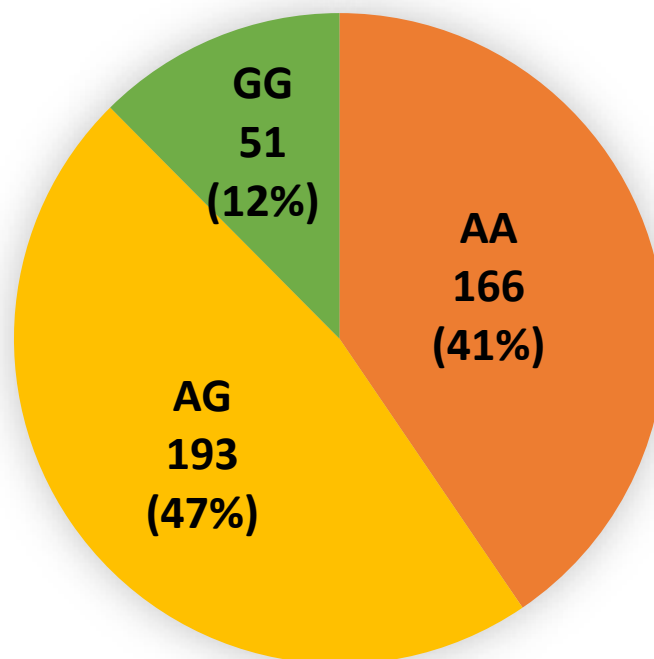


図 27. 遺伝子多型の分布

8.2 Voxel-based morphometry

性別と *OXTR* rs53576 の交互作用において扁桃体が関与しているかどうかを検討した。*OXTR* rs53576 と性別の交互作用を全脳で分析した結果、left amygdala (左扁桃体) の関連が見られた (peak coordinate: $x = -24, y = -6, z = -16, F = 12.5, z = 3.31, p_{FWE-SVC} = 0.028, \text{cluster size} = 54$; 図 28, 29)。交互作用効果が有意だった

ため、left amygdala のピークボクセルの値（座標値 $x = -24, y = -6, z = -16$ ）を抽出して、性別ごとに *OXTR* rs53576 と left amygdala の体積を検討した結果、GG型の男性は AA/AG 型の男性よりも left amygdala の体積が小さいことが明らかになった ($t(209) = 2.60, P = 0.01, d = 0.46$)。一方で、GG 型を持つ女性は AA/AG 型を持つ女性よりも left amygdala の体積が大きいことが明らかになった ($t(197) = 2.42, P = 0.017, d = 0.57$; 図 30A)。年齢は left amygdala のピークボクセルの値とは関連がなかったが、left amygdala を構成するクラスターの平均値とは負の関連がみられた ($r = -.130, p = .008$) また、参加者の社会的地位、収入、学歴においても有意な効果はなかった。

left amygdala のピークボクセルの値（座標値 $x = -24, y = -6, z = -16$ ）を抽出して、left amygdala の体積が信頼態度と関連するかどうかを検討した。性別 (male = 1)、left amygdala の体積、性別と left amygdala の体積の交互作用項を独立変数、信頼態度 (low = 0, moderate = 0.5, high = 1) を従属変数として分析を行った結果、性別と left amygdala の体積の交互作用が有意であった ($F(2, 404) = 3.68, p = .026, \eta_p^2 = .018$)。一方で、性別 ($F(1, 404) = 0.002, p = .966, \eta_p^2 < .001$)、left amygdala ($F(2, 404) = 2.32, p = .100, \eta_p^2 = .011$) の主効果は見られなかった。交互作用がみ

られたため性別を別けて分析を行った結果、男性で left amygdala の体積の主効果がみられた ($F(2, 208) = 6.20, p = .002, \eta_p^2 = .056$)。一方で女性では主効果はみられなかった ($F(2, 196) = 0.61, p = .547, \eta_p^2 = .006$)。信頼態度が高い男性と信頼態度が中程度の男性は信頼態度が低い男性と比較して left amygdala の体積が有意に小さかった (high vs. low: $t(153) = 3.58, p = .0005$; moderate vs. low: $t(127) = 2.70, p = .008$; 図 30B)。信頼態度が高い男性と信頼態度が中程度の男性で扁桃体の体積に有意な差はなかった ($t(136) = 0.13, p = .090$; 図 30B)。

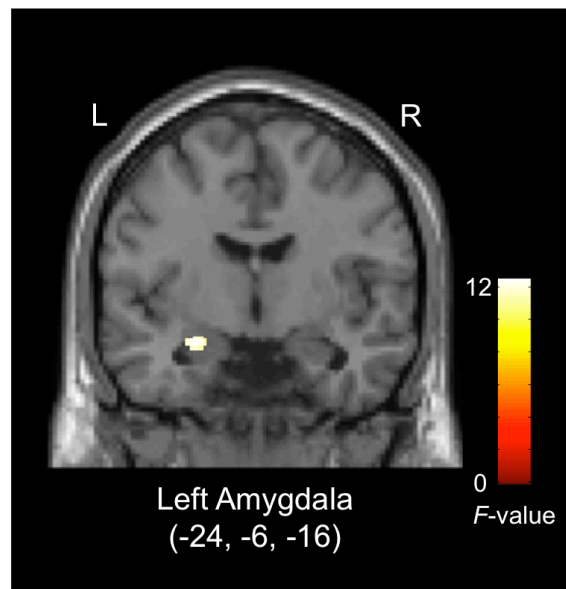
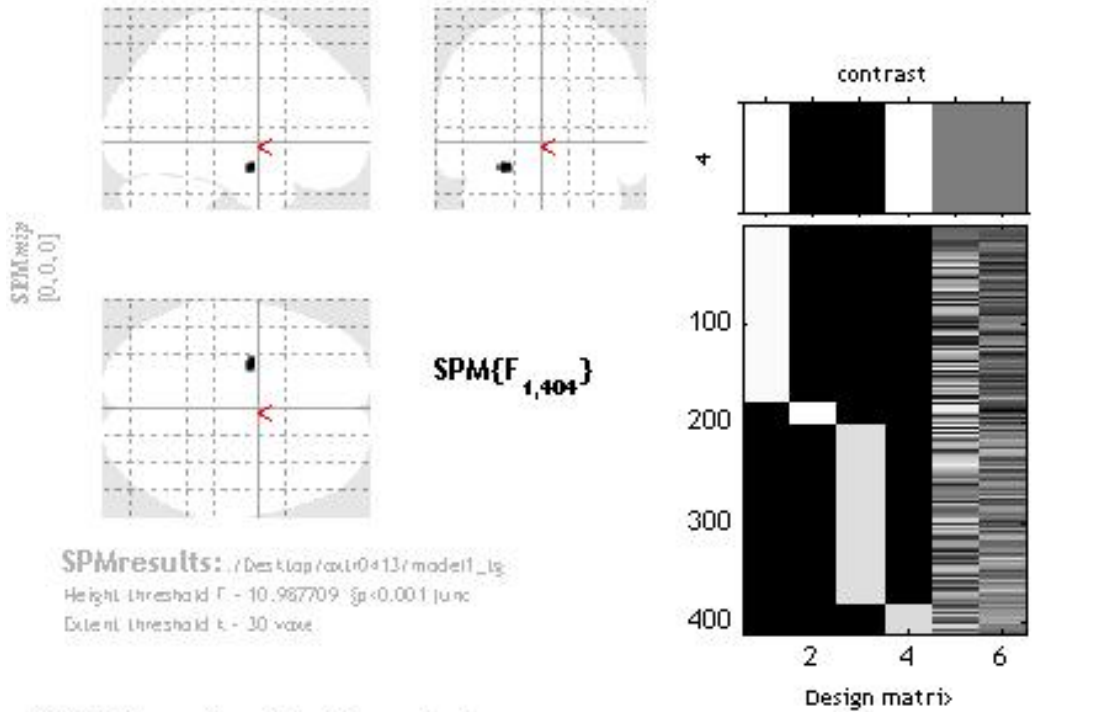


図 28. *OXTR* rs53576 と性別の交互作用がみられた脳領域

Interaction: male x oxtr



Statistics: p -values adjusted for search volume

cluster-level				peak-level					mm mm mm		
$P_{FWL-corr}$	$q_{FDR-corr}$	k_c	P_{uncorr}	$P_{FWL-corr}$	$q_{FDR-corr}$	T	$ Z_c $	P_{uncorr}			
0.955	0.926	54	0.334	0.994	0.995	12.46	3.31	0.000	-24	-6	-16

table shows 3 local maxima more than 8.0mm apa

Height threshold: $\Gamma = 10.99$, $p = 0.001$ (1.0)	Degrees of freedom = [1.0, 404.0]
Extent threshold: $k = 30$ voxels, $p = 0.477$ (0.9)	FWHM = 13.3 12.9 12.9 mm mm mm; 8.8 8.6 8.6 {voxel}
Expected voxels per cluster, $\langle k \rangle = 62.5$	Volume = 1431554 = 424164 voxels = 576.3 res
Expected number of clusters, $\langle c \rangle = 4$	Voxel size: 1.5 1.5 1.5 mm mm mm; (resel) = 653.70 voxels
FW[p]: 23.256, FDR[p]: Inf, FW[c]: Inf, FDR[c]: 1	

図 29. OXTR rs53576 と性別の交互作用の結果

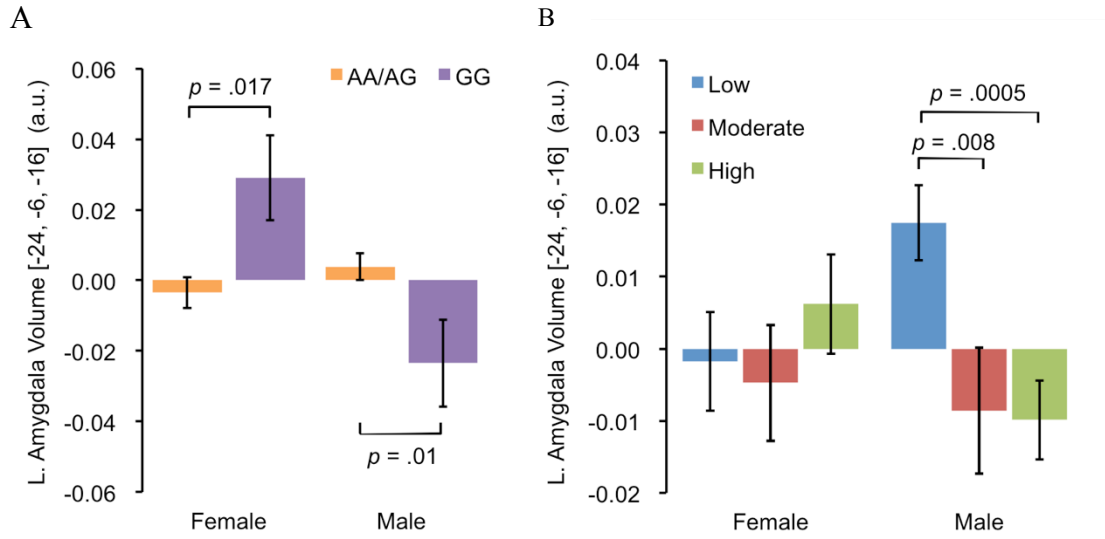


図 30. 多型、性別と left amygdala の体積の関連 (A)、性別、信頼態度と left amygdala の体積の関連 (B)

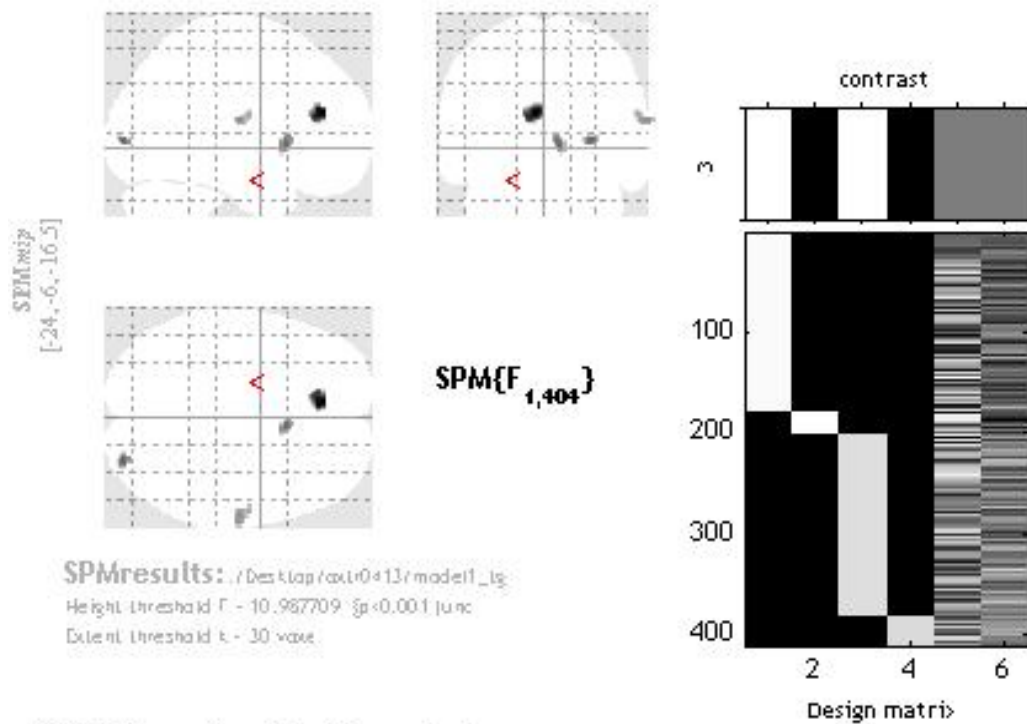
8.3 *OXTR* rs53576 の主効果

分析の結果、*OXTR* rs53576 の主効果（30 以上のボクセルの範囲で $P < 0.001$ ）は複数の脳領域においてみられた（図 31）。left anterior cingulate cortex ($x = -8, y = 38, z = 20$)、right middle occipital gyrus ($x = 28, y = -90, z = 3$)、right caudate ($x = 8, y = 15, z = 0$) と right transverse temporal gyrus, right postcentral gyrus, ($x = 63, y = -15, z = 15$)において *OXTR* rs53576 の主効果がみられた（表 3）。

表 3. VBM の結果；30 以上のボクセルの範囲で $P < 0.001$

Anatomical Location	Peak coordinate			Cluster size	<i>F</i> -value	<i>Z</i> -value
	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>			
Interaction effect between <i>OXTR</i>						
rs53576 genotypes and sex						
Left amygdala	-24	-6	-16	54	12.5	3.31
Main effect of <i>OXTR</i> rs53576						
genotypes						
Left anterior cingulate	-8	38	20	170	16.3	3.82
Right middle occipital gyrus	28	-90	3	32	13.7	3.49
Right caudate	8	15	0	72	13.6	3.48
Right transverse temporal gyrus /	63	-15	15	45	12.8	3.36
Right postcentral gyrus						

Main effect of oxtr



statistics: p-values adjusted for search volume

sel-level		cluster-level				peak-level					mm mm mm		
p	c	P _{FWE-corr}	q _{FDR-mat}	k _E	P _{uncorr}	P _{FWE-corr}	q _{FDR-mat}	F	Z _E	P _{uncorr}			
0.645	4	0.586	0.926	170	0.095	0.642	0.923	16.28	3.82	0.000	-8	38	20
		0.986	0.926	32	0.462	0.952	0.923	13.71	3.49	0.000	28	-90	3
		0.915	0.926	72	0.265	0.956	0.923	13.63	3.48	0.000	8	15	0
		0.970	0.926	45	0.379	0.988	0.923	12.80	3.36	0.000	63	-15	15
						0.996	0.923	12.25	3.28	0.001	58	-9	18

Table shows 3 local maxima more than 8.0mm apa

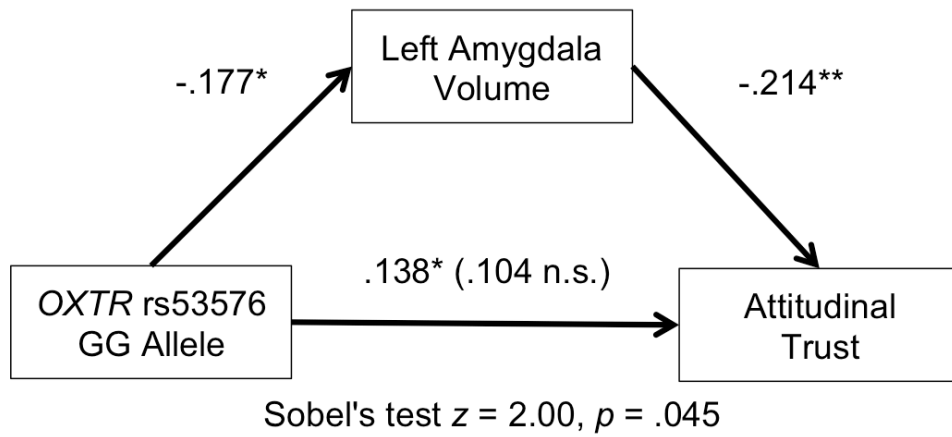
Height threshold: F = 10.99, p = 0.001 [1.0]
 Extent threshold: k = 30 voxels, p = 0.477 [0.9]
 Expected voxels per cluster, <k> = 62.5
 Expected number of clusters, <c> = 4
 FWEp: 23.256, FDR p: Inf, FWEc: Inf, FDRc: 1

Degrees of freedom = [1.0, 404.0]
 FWHM = 13.3 12.9 12.9 mm mm mm; 8.8 8.6 8.6 {voxel:
 Volume: 1431554 = 424164 voxels = 576.3 res
 Voxel size: 1.5 1.5 1.5 mm mm mm; (resel = 653.70 voxel

図 31. OXTR rs53576 の主効果が見られた脳領域

8.4 媒介分析

研究 1 と同様に *OXTR* rs53576 で GG 型を持つ男性は AA/AG 型を持つ男性よりも信頼態度が高かった ($\beta = .138, t = 2.02, p = .045$)。男性の *OXTR* rs53576 と信頼態度の関連に left amygdala の体積を制御変数として追加して分析を行った結果、男性参加者でみられた GG の効果は有意ではなくなった ($F(1, 207) = 2.34, p = .128, \eta^2 = .001$)。一方で、男性の *OXTR* rs53576 と left amygdala の体積の分析に信頼態度を制御変数として追加して分析を行った結果、男性参加者でみられた GG の効果は有意なままであった ($F(1, 207) = 4.92, p = .028, \eta^2 = .002$)。これらの結果は、left amygdala の体積が男性の *OXTR* rs53576 と信頼態度の関連を媒介している可能性を示唆しているため媒介分析を行った。媒介分析を行った結果、left amygdala の体積が GG 型の男性と信頼態度の関連を媒介しているという結果が得られた (Sobel's test; $Z = 2.00, p = .045$, 両側; 図 32)。



* $p < .05$, ** $p < .01$

図 32. 媒介分析の結果

9. 考察

9.1 *OXTR* rs53576 と left amygdala の体積

研究 2 の結果、*OXTR* rs53576 の遺伝子多型が left amygdala の体積と関連することが明らかになった。Tost et al. (2010) は *OXTR* rs53576 の遺伝子多型と right amygdala の体積の関連に性差があることを報告しており、GG 型の男性は AA/AG 多型の男性と比較して right amygdala の体積が小さいが GG 型の女性 AA/AG 多型の女性と比較して right amygdala の体積が大きいことが明らかになっている。一方で、Wang et al. (2014) は、*OXTR* rs53576 の遺伝子多型と bilateral amygdala の体積の関連は女性のみで男性では関連がみられないことを報告している。本研究と先行研究の結果との結果が一貫していない原因としては、参加者の特性の違いが考えられる。先行研究では、20 代と 30 代の若い世代を対象にしているが、本研究では 20 代から 50 代の幅広い年代を対象にしているため参加者の年齢幅が異なる。加齢により脳の体積は減少するため（武田・松沢・松井, 1988）、20 代と 30 代の若い世代のみを対象にした場合は多型による個人差がでにくくなるため本研究の結果と一貫しなかった可能性が考えられる。

また、*OXTR* rs53576 の遺伝子多型の分布には文化差があり、この違いによって結果が一貫していない可能性も考えられる。先行研究で、東アジアでは GG

型の割合が少なく、西洋では GG 型の割合が多いことがわかっている (Kim et al., 2010)。Wang et al. (2014) の参加者の GG 型は全体の 12.4%、Tost et al. (2010) の参加者の GG 型は全体の 45%であることから *OXTR* rs53576 の遺伝子多型の分布には文化差が生じている。この分布の文化差はデータの解析をする際に影響を与えている可能性があり、西洋人を対象にした研究では、AA 型が少ないために AA 型と AG 型を一つの群として GG 型と比較を行うことが多い (Krueger et al., 2012; Tost et al., 2010)。一方で、東アジア人を対象とした研究では、GG 型が少ないために GG 型と AG 型を一つの群として AA 型と比較を行うことが多い (Kim et al., 2010; Wang et al., 2014)。この違いが結果に影響を及している可能性が考えられる。実際に、Wang et al. (2014) で、*OXTR* rs53576 の遺伝子多型と amygdala の体積の関連を AA 型と GG/AG 型の 2 群ではなく AA 型、AG 型、GG 型の 3 群で比較すると有意だった差がみられなくなることから、AG 型をどちらの群に含めるかで結果が異なることが考えられる。本研究では、*OXTR* rs53576 の遺伝子多型と信頼態度で有意な差があるのは GG 型と AA 型、GG 型と AG 型であり、AA 型と AG 型の間には信頼態度に有意な差はなかったため AA 型と AG 型を一つの群としてまとめて GG 型との比較を行ったが、多型の分布の偏り

のみで AG 型を割合の少ない多型とまとめて (GG 型と AG 型、もしくは AA 型と AG 型) もう 1 つの多型と比較を行うことは結果に影響を与える可能性があるため、慎重に取り扱う必要があると考えられる。

OXTR rs53576 と left amygdala の関連には性差がみられた。GG 型を持つ男性は AA/AG 型の男性と比較して left amygdala の体積が小さかった。一方で、GG 型を持つ女性は AA/AG 型を持つ女性と比較して left amygdala の体積が大きいことが明らかになった。このような性差が生じた一つの可能性としては、扁桃体に存在するオキシトシン受容体の数やオキシトシンとの結合能に性差があることが考えられる。様々な動物種で脳部位によってオキシトシン受容体の発現量に性差が存在することが報告されていることや (Dumais & Veenema, 2016)、性ホルモンがオキシトシン受容体の発現に影響を与えていることが明らかになりつつある (de Vries, 2008)。特に、性ホルモンであるエストロゲンがオキシトシン受容体の発現に影響を与えており、エストロゲンが低下するとオキシトシン受容体の発現が低下することが明らかになっている (Bale, Pederson, & Dorsa, 1995; Champagne et al., 2001)。また、エストロゲンは視床下部ニューロンからの OT の放出 (Akaishi, & Sakuma, 1985)、扁桃体におけるオキシトシンのオキシトシン受

容体結合の誘導に関与している (Young, Wang, Donaldson, & Rissman, 1998)。これらのことからオキシトシン受容体の発現量や結合能に性差がある可能性が考えられるが、人を対象にした研究でオキシトシンのオキシトシン受容体における結合能に性差は無いことが報告されている (Loup, Tribollet, Dubois-Dauphin, & Dreifuss, 1991)。しかし、Loup et al. (1991) の研究では男性 8 名、女性 4 名を対象にしており参加者数や女性の数が少ないため性差がでなかった可能性があることや扁桃体におけるオキシトシン受容体の結合能の性差は不明であるため、実際に扁桃体におけるオキシトシン受容体の発現量や結合能に性差があるかは今後検討していく必要がある。

9.2 left amygdala の体積と信頼態度

left amygdala の体積と信頼態度の関連には性差がみられた。信頼態度が高い男性と中程度の男性は信頼態度が低い男性と比較して left amygdala の体積が小さいことが明らかになった。一方で、女性では left amygdala の体積と信頼態度の関連はみられなかった。これまでの先行研究で、amygdala は信頼ゲームのような社会的リスクに対する恐怖に関して重要な役割を果たしていることが示され

ている (Baumgartner et al., 2008; Kosciak, & Tranel, 2011)。また、left amygdala の体積は社会不安の高さ (Tian, Hou, Wang, Wei, & Qiu, 2016)、ネガティブな情動と関連する特性とポジティブな関連を示すことが報告されている (Mincic, 2015)。

Bohnet & Zeckhauser (2004)は他者を信頼することによって生じる結果の1つの可能性として信頼した相手に裏切られる可能性をあげており、裏切り嫌悪 (betrayal aversion) と定義している。裏切り嫌悪のような他者から裏切られる不安や恐怖のような感情は信頼を低下させること (Bohnet, & Zeckhauser, 2004)、相手のネガティブな情報を与えると信頼態度が低下することが示されている (小杉・山岸, 1998) ことから、裏切り嫌悪は信頼態度に影響を与えていると考えられる。従って、おそらく left amygdala の体積が小さい男性は left amygdala の体積が大きい男性と比べてリスク嫌悪が低い、もしくは生じにくいいため高い信頼態度を示していると考えられる。

一方で、女性では男性で見られたような left amygdala と信頼態度の関連は見られなかった。これは、女性は裏切り嫌悪のような相手から裏切られる不安や恐怖ではなく別の要因が信頼態度と関連する可能性を示唆している。別の要因としては寛容性が可能性の1つとして考えられる。先行研究において、寛容性の

高い女性はオキシトシンを投与されると、信頼を裏切った相手からの謝罪があったとしても低下した信頼は回復しないが、男性ではこのような関連は示されないことを報告している (Yao, Zhao, Cheng, Luo, & Kendrick, 2014)。この研究では、寛容性と信頼態度の関連を直接検討はしていないが信頼態度は他者の信頼性に対する信念であるため、寛容性が高い女性は過去に裏切られた経験があると信頼態度が低くなっている可能性が考えられる。寛容性と信頼態度が関連するかどうかは不明であるため検討していく必要がある。

9.3 OXTR rs53576、left amygdala の体積と信頼態度

男性において left amygdala の体積が OXTR rs53576 と信頼態度の関連を媒介していた。研究 1 を含めこれまで OXTR rs53576 と信頼の関連の検討はいくつも行われてきたが、その間にあると考えられる脳領域との関連は不明なままであった。男性において left amygdala の体積が OXTR rs53576 と信頼態度の関連を媒介しているという本研究の結果はこれまで不明であった脳領域との関連を明らかにした初めての知見である。研究 2 の結果は、Tost et al. (2010) の結果と同様の結果であり、これらの結果は OXTR rs53576 が扁桃体の体積の増減に何らかの

影響を与えていることを示唆しているが *OXTR* rs53576 はオキシトシン受容体を生成する遺伝子であって扁桃体を規定する遺伝子ではないため、なぜこのような関連がみられるのかは不明である。1つの可能性として、扁桃体にはオキシトシン受容体が豊富であるため (Bale et al., 2001) その発現量に *OXTR* rs53576 が関与していることが考えられる。また、社会不安の高い人は扁桃体の体積が大きく活動が高いことが明らかになっている (Tillfors et al., 2001; Tillfors et al., 2002; Machado-de-Sousa et al., 2014)。これら結果と本研究の結果を照らし合わせて考えると、恐らく GG 型の男性は AA/AG 型の男性と比較してオキシトシン受容体の発現量が高く、扁桃体の活動が抑制されるため扁桃体の体積が小さくなっていると考えられるが、*OXTR* rs53576 の遺伝子多型が扁桃体におけるオキシトシン受容体の発現量と関連するかは不明であるため、今後検討していく必要がある。

9.4 研究 2 の限界

オキシトシン投与の研究でオキシトシンを投与すると扁桃体の活動を抑制することが明らかになっていることから (Kirsch et al., 2005; Baumgartner et al., 2008; Domes, Heinrichs, Gläscher, Büchel, Braus, & Herpertz, 2007)、オキシトシンは信頼を含む向社会的行動に直接関与しているのではなく扁桃体に影響することによって向社会的行動を促進していると考えられる。Bartz et al. (2011)はオキシトシンが社会性を促進させるモデルとして「不安軽減仮説」を提唱している。このモデルでは、オキシトシンが扁桃体から生じる不安や恐怖を抑制することによって向社会的行動を促進しているとしている。社会不安の高い人は扁桃体の体積が大きく活動が高いことと (Tillfors et al., 2001; Tillfors et al., 2002; Machado-de-Sousa et al., 2014) 本研究の結果を照らし合わせるとオキシトシンは扁桃体の活動を弱めて不安を軽減させることによって信頼態度を調節していると考えられるため、Bartz et al. (2011)の仮説と一貫する結果を示している。しかし、本研究の結果において彼らの仮説を適応できるのは男性のみであり、女性には適応できない。また、本研究で用いたのは脳の形態的特徴であり脳活動ではない。実際に GG 型の男性は AA/AG 型の男性と比較して扁桃体の活動が抑制

されているかは不明であるため今後検討していく必要がある。

10. 総合考察

本研究では、2つの研究を通じて *OXTR* rs53576 と信頼の関連について検討を行った。研究1では、先行研究で見られた *OXTR* rs53576 と信頼行動の関連を再現した。さらに、*OXTR* rs53576 と信頼行動の関連にこれまで検討されていなかった信頼態度を加えることで *OXTR* rs53576 は信頼態度と強い関連を示し、信頼行動との関連は信頼態度が媒介していることを示した。研究2ではこれまで不明であった *OXTR* rs53576 と信頼態度の関連に関与する脳領域を明らかにするために脳の形態的特徴を用いて検討を行った。その結果、*OXTR* rs53576 と信頼態度の関連は left amygdala の体積が媒介していることを示した。本研究における信頼態度は「相手の意図に基づく道徳的社会秩序に対する期待」であるが、他者から裏切られる恐怖や不安といった裏切り嫌悪も含まれたものとして扱っている。裏切り嫌悪は信頼を低下させる要因の1つとして考えられている (Aimone & Houser, 2012; Bohnet et al., 2008; Bohnet & Zeckhauser, 2004)。裏切り嫌悪には、不安や恐怖といった情動処理を行う扁桃体の関与が考えられる (LeDoux, 2007; Morris et al., 1996)。扁桃体の活動はオキシトシンの投与によって低下すること (Kirsch et al., 2005; Baumgartner et al., 2008; Domes et al., 2007)、オキシトシンの濃度が高いと活動しにくいこと (Lancaster et al., 2018a)、自然リ

スク状況よりも社会的リスク状況の方が扁桃体の活動が高いこと (Lauharatanahirun, Christopoulos, & King-Casas, 2012)、オキシトシン受容体が豊富であることがわかっている (Bale et al., 2001)。これらの扁桃体、オキシトシンとオキシトシン受容体の関連は、本研究において示した *OXTR* rs53576 と信頼態度の関連において、*OXTR* rs53576 は信頼態度の裏切り嫌悪の側面に関与している可能性を示唆している。すなわち、*OXTR* rs53576 は扁桃体から生じる裏切り嫌悪を抑制、もしくは生じにくくさせることで信頼態度を増加させている可能性である。動物におけるオキシトシンの研究との連続性を考えると動物においてオキシトシンは母子間の絆を強め、愛着形成に重要な役割を果たしており (Kendrick, 2004; Winslow, Hearn, Ferguson, Young, Matzuk, & Insel, 2000; Nagasawa, Okabe, Mogi, & Kikusui, 2012)、人においても同様にオキシトシンは母子間や父子間の絆、愛着の形成に重要な役割を果たしている (Feldman, Gordon, & Zagoory-Sharon, 2010, 2011; Feldman, Weller, Zagoory-Sharon, & Levine, 2007; Gordon, Zagoory-Sharon, Leckman, & Feldman, 2010)。これらは、特定他者との絆、愛着形成へのオキシトシンの役割は種に関わらず普遍的なものであることを示唆している。愛着形成には母子間の安定した関係性が必要とされており、その

結果として形成される愛着スタイルを安定、不安-回避、アンビバレントの3つに分類している (Ainsworth, Blehar, Waters, & Wall, 2015; Bowlby, 1983)。愛着形成にはオキシトシンの関与が示唆されており、愛着スタイルで安定的な母親は不安-回避的な母親よりも子どもと交流した後血漿オキシトシン濃度が有意に高くなっている (Strathearn, Fonagy, Amico, & Montague, 2009)。また、親子間の交流は親と子両方のオキシトシン濃度が上昇すること (Feldman et al., 2010)、雌犬にオキシトシンを投与すると飼い主への注視が増加し飼い主のオキシトシン濃度が増加することから (Nagasawa, Mitsui, En, Ohtani, Sakuma et al., 2015)、オキシトシンは愛着のような親密な他者との関係形成において重要な役割を果たしていると考えられる。幼児期に形成された愛着の個人差はその後の対人関係に影響すると考えられており成人を対象にした愛着研究も行われている (金政, 2003; Main, Kaplan, & Cassidy, 1985)。成人における愛着研究から、成人における安定的な愛着スタイルは個人の対人関係や社会的な適応性に影響を与えていることが示唆されている (Simpson, Rholes, Orinea, & Grich, 2002)。成人の愛着スタイルは、他者からの受容に依存する程度と他者との親密さの回避の2つの軸で構成されるものとしておりこの2軸のバランスによって安定型、とらわれ型、

拒否型、恐怖型の4つに分類できるとしている (Bartholomew, 1990; Bartholomew, & Horowitz, 1991; Feeney, Noller, & Roberts, 2000)。成人の愛着スタイルの違いは親密な他者との恋愛関係、対人関係を進展させるための自己開示、日常生活における対人関係での感情の経験と表出といった、特定他者のみならず日常生活における対人場面と関連することが示されている (金政, 2003)。成人の愛着スタイルの違いによる対人関係における行動や特性の違いとオキシトシンの関連は検討されていないが、親の愛着スタイルの違いが子どもとの交流後のオキシトシンの濃度と関連することから (Strathearn et al., 2009)、成人の愛着スタイルの違いによる対人関係における行動や特性の違いとオキシトシンは関連すると考えられる。これまで述べてきたことから、愛着形成へのオキシトシンの役割は種を越えて普遍的であること、成人の愛着スタイルは特定の他者のみではなく対人関係全般に影響していると考えられる。オキシトシンと愛着の関係と本研究の共通点として、成人の愛着スタイルを構成する他者との親密さの回避と裏切り嫌悪が考えられる。他者との親密さの回避は他者への不信感や拒絶されることへの恐怖から親しい関係の回避であり (Bartholomew, & Horowitz, 1991)、裏切り嫌悪は他者から裏切られる恐怖や不安のことであることから (Bohnet &

Zeckhauser, 2004)、両者は対人関係性で生じる恐怖や不安という感情において共通している。愛着形成に関与するオキシトシンが愛着とは関係なさそうな信頼にも影響しているのは愛着と信頼に共通する感情が存在することや、成人の愛着スタイルが対人関係への行動、特性に影響するためであり、オキシトシンが信頼と関連を示すのは、オキシトシンによって裏切り嫌悪が低下、もしくは生じにくくなったためであると考えられる。これまで述べてきたことから、*OXTR* rs53576 は扁桃体から生じる裏切り嫌悪を抑制、もしくは生じにくくさせることで信頼態度を増加させている可能性は十分に考えられる。しかし、あくまで可能性でありオキシトシン、もしくは *OXTR* rs53576 が信頼態度の裏切り嫌悪の側面に影響を与えているかは本研究の結果からは特定することはできない。今後は、裏切り嫌悪を含めた信頼態度を構成する要因と *OXTR* rs53576 の関連を検討していく必要がある。

11. 結論

本研究では、2つの研究を通じて *OXTR* rs53576 と信頼行動、信頼態度の関連について検討を行った。研究1では、男性において *OXTR* rs53576 は信頼態度と強い関連を示し、*OXTR* rs53576 と信頼行動の関連は信頼態度が媒介していることを示した。研究2では、研究1で明らかになった男性において *OXTR* rs53576 と信頼態度の関連は left amygdala の体積が媒介していることを示した。本研究の知見は *OXTR* rs53576 が信頼態度を促進しているのは *OXTR* rs53576 によって扁桃体の体積が変化したことにより裏切り嫌悪という信頼態度を構成する要因の1つに影響している可能性を示唆している。これは、男性において *OXTR* rs53576 が信頼態度のどのような要因に影響を与えて信頼態度を促進しているかを考える上で重要である。また、なぜオキシトシンは動物では愛着形成に関与し、人間では愛着形成と信頼に関与するのかといった種間におけるオキシトシンの効果の違いについての説明に寄与するものと考えられる。今後は、男性の *OXTR* rs53576 と信頼態度の関連を裏切り嫌悪という要因に焦点を当てて検討すること、そして本研究では対象としなかった脳活動を対象とすることで *OXTR* rs53576 がどのような要因と関連し信頼態度を促進しているのかについてより詳細な解明が進むことが期待される。

12. 引用文献

1. Adolphs, R., Tranel, D., & Damasio, A. R. (1998). The human amygdala in social judgment. *Nature*, 393(6684), 470.
2. Aimone, J. A., & Houser, D. (2012). What you don't know won't hurt you: a laboratory analysis of betrayal aversion. *Experimental Economics*, 15(4), 571-588.
3. Ainsworth, M. D. S., Blehar, M. C., Waters, E., & Wall, S. N. (2015). *Patterns of attachment: A psychological study of the strange situation*. Psychology Press.
4. Akaishi, T., & Sakuma, Y. (1985). Estrogen excites oxytocinergic, but not vasopressinergic cells in the paraventricular nucleus of female rat hypothalamus. *Brain Research*, 335(2), 302-305.
5. Ashburner, J., & Friston, K. J. (2000). Voxel-based morphometry—the methods. *Neuroimage*, 11(6), 805-821.
6. Apicella CL, Cesarini D, Johannesson M, Dawes CT, Lichtenstein P, Wallace B, et al. (2010). No association between oxytocin receptor (*OXTR*) gene polymorphisms and experimentally elicited social preferences. *PLoS One*. 5: e11153. doi: 10.1371/journal.pone.0011153 PMID: 20585395
7. Bakermans-Kranenburg MJ, van Ijzendoorn MH. (2008). Oxytocin receptor

- (*OXTR*) and serotonin transporter (5-HTT) genes associated with observed parenting. *Soc Cogn Affect Neurosci*. 3: 128–134.
8. Bale, T. L., Pedersen, C. A., & Dorsa, D. M. (1995). CNS oxytocin receptor mRNA expression and regulation by gonadal steroids. *Advances in experimental medicine and biology*, 395, 269-280.
 9. Bale, T. L., Davis, A. M., Auger, A. P., Dorsa, D. M., & McCarthy, M. M. (2001). CNS region-specific oxytocin receptor expression: importance in regulation of anxiety and sex behavior. *Journal of Neuroscience*, 21(7), 2546-2552.
 10. Balliet, D., & Van Lange, P. A. (2013). Trust, conflict, and cooperation: A meta-analysis.
 11. Barber B. (1983). *The logic and limits of trust*. 1st ed. New Brunswick: Rutgers University Press.
 12. Bartz, J.A., Zaki, J., Bolger, N., Ochsner, K.N. (2011). Social effects of oxytocin in humans: context and person matter. *Trends in Cognitive Sciences*, 15(7), 301–9.
 13. Baumgartner T, Fischbacher U, Feierabend A, Lutz K, Fehr E. The neural circuitry of a broken promise. *Neuron*. 2009; 64: 756–770. doi:

10.1016/j.neuron.2009.11.017 PMID: 20005830

14. Berg, J., Dickhaut, J., & McCabe, K. (1995). Trust, reciprocity, and social history. *Games and economic behavior*, 10(1), 122-142.
15. Bohnet, I., Greig, F., Herrmann, B., & Zeckhauser, R. (2008). Betrayal aversion: Evidence from Brazil, China, Oman, Switzerland, Turkey, and the United States. *American Economic Review*, 98(1), 294-310.
16. Bohnet, I., & Zeckhauser, R. (2004). Trust, risk and betrayal. *Journal of Economic Behavior & Organization*, 55(4), 467-484.
17. Bowen, M. T., & Neumann, I. D. (2017). Rebalancing the addicted brain: oxytocin interference with the neural substrates of addiction. *Trends in neurosciences*, 40(12), 691-708.
18. Bowlby, J. (1983). *Attachment: Attachment and Loss Volume One (Basic Books Classics)*.
19. Cesarini D, Dawes CT, Johannesson M, Lichtenstein P, Wallace B (2009) Genetic Variation in Preferences for Giving and Risk Taking. *Q J Econ* 124: 809–842.
20. Cesarini D, Dawes CT, Fowler JH, Johannesson M, Lichtenstein P, Wallace B.

- (2008) Heritability of cooperative behavior in the trust game. *Proc Natl Acad Sci USA*. 105: 3721–3726. doi: 10.1073/pnas.0710069105 PMID: 18316737
21. Champagne F, Diorio J, Sharma S, Meaney MJ. (2001) Naturally occurring variations in maternal behavior in the rat are associated with differences in estrogen-inducible central oxytocin receptors. *Proc Natl Acad Sci USA*. 98: 12736–12741. PMID: 11606726
22. Chen FS, Kumsta R, von Dawans B, Monakhov M., Ebstein RP, Heinrichs M. (2011) Common oxytocin receptor gene (*OXTTR*) polymorphism and social support interact to reduce stress in humans. *Proc Natl Acad Sci USA*. 108: 19937–19942. doi: 10.1073/pnas.1113079108 PMID: 22123970
23. Cook, K. S., Hardin, R., & Levi, M. (2005). *Cooperation without trust?*. Russell Sage Foundation.
24. Costa PT, McCrae RR. (1992). Revised NEO Personality Inventory (NEO PI-R) and NEO Five-Factor Inventory (NEO FFI): professional manual. Odessa, FL: Psycholog Assess Resour.
25. Crockford C, Deschner T, Ziegler TE, Wittig RM. Endogenous peripheral oxytocin

- measures can give insight into the dynamics of social relationships: a review. *Front Behav Neurosci.* 2014; 8.
26. de Vries, G. J. (2008). Sex differences in vasopressin and oxytocin innervation of the brain. *Progress in brain research, 170*, 17-27.
 27. Domes G, Heinrichs M, Gläscher J, Büchel C, Braus DF, Herpertz SC. Oxytocin attenuates amygdala responses to emotional faces regardless of valence. *Biol Psychiatry.* 2007; 62: 1187–1190. PMID: 17617382
 28. Domes, G., Heinrichs, M., Michel, A., Berger, C., & Herpertz, S. C. (2007). Oxytocin improves “mind-reading” in humans. *Biological psychiatry, 61*(6), 731-733.
 29. Domes, G., Lischke, A., Berger, C., Grossmann, A., Hauenstein, K., Heinrichs, M., & Herpertz, S. C. (2010). Effects of intranasal oxytocin on emotional face processing in women. *Psychoneuroendocrinology, 35*(1), 83-93.
 30. Dumais, K. M., & Veenema, A. H. (2015). Vasopressin and oxytocin receptor systems in the brain: Sex differences. *neuropeptides, 3*, 3.
 31. Feeney, J. A., Noller, P., & Roberts, N. 2000 *Attachment and Close Relationships.*

In C. Hendrick & S. S. Hendrick (Eds.), *Close Relationships* (pp.185-201).

Thousand Oaks, CA: Sage.

32. Feldman, R., Gordon, I., & Zagoory-Sharon, O. (2010). The cross-generation transmission of oxytocin in humans. *Hormones and behavior*, *58*(4), 669-676.
33. Feldman, R., Gordon, I., & Zagoory-Sharon, O. (2011). Maternal and paternal plasma, salivary, and urinary oxytocin and parent–infant synchrony: considering stress and affiliation components of human bonding. *Developmental science*, *14*(4), 752-761.
34. Feldman, R., Weller, A., Zagoory-Sharon, O., & Levine, A. (2007). Evidence for a neuroendocrinological foundation of human affiliation: plasma oxytocin levels across pregnancy and the postpartum period predict mother-infant bonding. *Psychological Science*, *18*(11), 965-970.
35. Gordon, I., Zagoory-Sharon, O., Leckman, J. F., & Feldman, R. (2010). Oxytocin and the development of parenting in humans. *Biological psychiatry*, *68*(4), 377-382.
36. Hardin, R. (2006). *Trust (Key Concepts)*. Polity.

37. Hiraishi K, Yamagata S, Shikishima C, Ando J. Maintenance of genetic variation in personality through control of mental mechanisms: A test of trust, extraversion, and agreeableness. *Evol Hum Behav.* 2008; 29: 79–85.
38. 廣瀬哲郎. (2004). イントロンを介した遺伝子発現の協調機構. *蛋白質核酸酵素*, 49(9), 1288-1295.
39. Inoue T, Kimura T, Azuma C, Inazawa J, Takemura M, Kikuchi T, et al. Structural organization of the human oxytocin receptor gene. *J Biol Chem.* 1994; 269: 32451–32456. PMID: 7798245
40. Insel TR, Young LJ. The neurobiology of attachment. *Nat Rev Neurosci.* 2001; 2: 129–136. PMID: 11252992
41. Insel TR. A neurobiological basis of social attachment. *Am J Psych.* 1997; 154: 726–735.
42. Kanai, R., Rees, G. (2011). The structural basis of inter-individual differences in human behaviour and cognition. *Nature Reviews Neuroscience*, 12, 231–42.
43. 金政祐司. (2003). 成人の愛着スタイル研究の概観と今後の展望: 現在, 成人の愛着スタイル研究が内包する問題とは. *対人社会心理学研究*, 3, 73-84.

44. Kendrick, K. M. (2004). The neurobiology of social bonds. *Journal of neuroendocrinology*, 16(12), 1007-1008.
45. シヤステイン, ウヴネース, モベリ, 瀬尾智子, & 谷垣暁美. (2008). オキシトシン: 私たちのからだがつくる安らぎの物質. 晶文社.
46. Kim, H.S., Sherman, D.K., Mojaverian, T., et al. (2011). Gene–culture interaction: oxytocin receptor polymorphism (OXTR) and emotion regulation. *Social Psychological and Personality Science*, 2, 665–72.
47. Kim HS, Sherman DK, Sasaki JY, Xu J, Chu TQ, Ryu C, et al. Culture, distress, and oxytocin receptor polymorphism (OXTR) interact to influence emotional support seeking. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010; 107: 15717–15721. doi: 10.1073/pnas.1010830107 PMID: 20724662
48. Kimmel, M., Clive, M., Gispén, F., et al. (2016). Oxytocin receptor DNA methylation in postpartum depression. *Psychoneuroendocrinology*, 69, 150–60.
49. Kirsch, P., Esslinger, C., Chen, Q., Mier, D., Lis, S., Siddhanti, S., ... & Meyer-Lindenberg, A. (2005). Oxytocin modulates neural circuitry for social cognition and fear in humans. *Journal of neuroscience*, 25(49), 11489-11493.

50. Knack S, Keefer P. Does social capital have an economic payoff? A cross-country investigation. *Q J Econ.* 1997; 114: 1251–1288.
51. Kogan A, Saslow LR, Impett EA, Oveis C, Keltner D, Rodrigues Saturn SR. (2011). Thin-slicing study of the oxytocin receptor (OXTR) gene and the evaluation and expression of the prosocial disposition. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2011; 108: 19189–19192. doi: 10.1073/pnas.1112658108 PMID: 22084107
52. 小宮あすか, & 渡部幹. (2013). 対人的後悔の表明が被表明者の信頼行動に与える影響. *社会心理学研究*, 28(2), 111-117.
53. Kosciak TR, Tranel D. The human amygdala is necessary for developing and expressing normal inter- personal trust. *Neuropsychol.* 2011; 49: 602–611.
54. Kosfeld M, Heinrichs M, Zak PJ, Fischbacher U, Fehr E. Oxytocin increases trust in humans. *Nature.* 2005; 435: 673–676. PMID: 15931222
55. 近藤保彦, 小川園子, 菊水健史, 富原一哉, & 山田一夫. (2010). 脳とホルモンの行動学.
56. Kreps, D. M. (1996). Corporate culture and economic theory. *Firms, Organizations and Contracts, Oxford University Press, Oxford*, 221-275.

57. Krueger F., Parasuraman R., Iyengar V., Thornburg M., Weel J., Lin M. et al. Oxytocin receptor genetic variation promotes human trust behavior. *Front Hum Neurosci.* 2012; 6: 4. doi: 10.3389/fnhum.2012. 00004 PMID: 22347177
58. Lancaster, K., Goldbeck, L., Pournajafi-Nazarloo, H., Connelly, J. J., Carter, C. S., & Morris, J. P. (2018a). The role of endogenous oxytocin in anxiety: structural and functional correlates. *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*, 3(7), 618-625.
59. Lancaster, K., Goldbeck, L., Puglia, M. H., Morris, J. P., & Connelly, J. J. (2018b). DNA methylation of OXTR is associated with parasympathetic nervous system activity and amygdala morphology. *Social cognitive and affective neuroscience*, 13(11), 1155-1162.
60. LeDoux, J. (2007). The amygdala. *Current biology*, 17(20), R868-R874.
61. Lee, S. Y., Park, S. H., Chung, C., Kim, J. J., Choi, S. Y., & Han, J. S. (2015). Oxytocin protects hippocampal memory and plasticity from uncontrollable stress. *Scientific reports*, 5, 18540.
62. Loehlin, J. C., & Nichols, R. C. (1976). *Heredity, environment, and personality: A*

study of 850 sets of twinsUniv.

63. Loup, F., Tribollet, E., Dubois-Dauphin, M., & Dreifuss, J. J. (1991). Localization of high-affinity binding sites for oxytocin and vasopressin in the human brain. An autoradiographic study. *Brain research*, 555(2), 220-232.
64. Luhmann, N. (1979). *Trust and power* Chichester. United Kingdom: John Wiley and Sons, Inc.
65. Machado-de-Sousa, J. P., de Lima Osório, F., Jackowski, A. P., Bressan, R. A., Chagas, M. H., Torro-Alves, N., ... & Hallak, J. E. (2014). Increased amygdalar and hippocampal volumes in young adults with social anxiety. *PloS one*, 9(2), e88523.
66. Main, M. & Solomon, J. 1989 Procedures for identifying infants as disorganized/disoriented during the Ainsworth strange situation. In M. Greenberg, D. Cichetti, & M. Cummings (Eds.), *Attachment in the preschool years*. Chicago: University of Chicago Press.
67. Maldjian, J. A., Laurienti, P. J., Kraft, R. A., & Burdette, J. H. (2003). An automated method for neuroanatomic and cytoarchitectonic atlas-based

- interrogation of fMRI data sets. *Neuroimage*, 19(3), 1233-1239.
68. Matsumoto, Y., Yamagishi, T., Li, Y., Kiyonari, T. (2016). Prosocial behavior increases with age across five economic games. *PloS One*, 11, e0158671.
69. Mikolajczak M, Gross JJ, Lane A, Corneille O, de Timary P, Luminet O. (2010). Oxytocin makes people trusting, not gullible. *Psychol Sci*. 2010; 21: 1072–1074. doi: 10.1177/0956797610377343 PMID: 20631321
70. Moberg, K. U. (2013). *The hormone of closeness: the role of oxytocin in relationships*. Pinter & Martin.
71. Moore, L.D., Le, T., Fan, G. (2013). DNA methylation and its basic function. *Neuropsychopharmacology*, 38, 23–38.
72. Morris, J. S., Frith, C. D., Perrett, D. I., Rowland, D., Young, A. W., Calder, A. J., & Dolan, R. J. (1996). A differential neural response in the human amygdala to fearful and happy facial expressions. *Nature*, 383(6603), 812.
73. Nagasawa, M., Mitsui, S., En, S., Ohtani, N., Ohta, M., Sakuma, Y., ... & Kikusui, T. (2015). Oxytocin-gaze positive loop and the coevolution of human-dog bonds. *Science*, 348(6232), 333-336.

74. Nagasawa, M., Okabe, S., Mogi, K., & Kikusui, T. (2012). Oxytocin and mutual communication in mother-infant bonding. *Frontiers in human neuroscience*, 6, 31.
75. 根本清貴, 青木茂樹, & 笠井清登. (2014). すぐできる VBM: 精神・神経疾患の脳画像解析 SPM12 対応. 学研メディカル秀潤社.
76. 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.
77. Nishizato, M., Fujisawa, T. X., Kosaka, H., & Tomoda, A. (2017). Developmental changes in social attention and oxytocin levels in infants and children. *Scientific reports*, 7(1), 2540.
78. 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.
79. Ohtsubo Y, Matsunaga M, Komiya A, Tanaka H, Mifune N, Yagi A. Oxytocin receptor gene (OXTR) polymorphism and self-punishment after an unintentional transgression. *Personal Individ Differ*. 2014; 69: 182–186.

80. Oskarsson S, Dawes C, Johannesson M, Magnusson PK. The genetic origins of the relationship between psychological traits and social trust. *Twin Res Hum Genet.* 2012; 15: 21–33. doi: 10.1375/ twin.15.1.21 PMID: 22784450
81. Pedersen CA, Prange AJ. Induction of maternal behavior in virgin rats after intracerebroventricular administration of oxytocin. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1979; 76: 6661–6665. PMID: 293752
82. Puglia, M.H., Lillard, T.S., Morris, J.P., Connelly, J.J. (2015). Epigenetic modification of the oxytocin receptor gene influences the perception of anger and fear in the human brain. *Proceedin*
83. Putnam RD. *Making democracy work: civic traditions in modern Italy.* Princeton: Princeton University Press. 1993.
84. Putnam, R. D. (1993). The prosperous community. *The american prospect*, 4(13), 35-42.
85. Richerson, P. J., & Boyd, R. (2008). *Not by genes alone: How culture transformed human evolution.* University of Chicago Press.
86. Rilling JK, DeMarco AC, Hackett PD, Chen X, Gautam P, Stair S, et al. Sex

- differences in the neural and behavioral response to intranasal oxytocin and vasopressin during human social interaction. *Psychoneuroendocrinology*. 2014; 39: 237–248. doi: 10.1016/j.psyneuen.2013.09.022 PMID: 24157401
87. Rodrigues SM, Saslow LR, Garcia N, John OP, Keltner D. Oxytocin receptor genetic variation relates to empathy and stress reactivity in humans. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2009; 106: 21437–21441. doi: 10.1073/pnas.0909579106 PMID: 19934046
88. Rotter JB. Interpersonal trust, trustworthiness, and gullibility. *American Psychologist*. 1980; 35: 1–7.
89. Sasaki, J.Y., Kim, H.S., Xu, J. (2011). Religion and wellbeing: the moderating role of culture and the oxytocin receptor (OXTR) gene. *Journal of Cross-Cultural Psychology*, 42, 1394–405.
90. Saxonov, S., Berg, P., Brutlag, D.L. (2006). A genome-wide analysis of CpG dinucleotides in the human genome distinguishes two distinct classes of promoters. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 103, 1412–7.
91. Scharlemann, J. P., Eckel, C. C., Kacelnik, A., & Wilson, R. K. (2001). The value

- of a smile: Game theory with a human face. *Journal of Economic Psychology*, 22(5), 617-640.
92. Schechter, L. (2007). Traditional trust measurement and the risk confound: An experiment in rural Paraguay. *Journal of Economic Behavior & Organization*, 62(2), 272-292.
93. Scheele D, Striepens N, Kendrick KM, Schwering C, Noelle J, Wille A, et al. Opposing effects of oxytocin on moral judgment in males and females. *Human brain mapping*, 2014; 35; 6067–6076. doi: 10. 1002/hbm.22605 PMID: 25094043
94. Simpson, J. A., Rholes, W. S., Orina, M. M., & Grich, J. 2002 Working models of attachment, support giving, and support seeking in a stressful situation. *Personality and Social Psychology Bulletin*, 28, 598-608.
95. Steinberg, L. (2008). A social neuroscience perspective on adolescent risk-taking. *Developmental review*, 28(1), 78-106.
96. Strathearn, L., Fonagy, P., Amico, J., & Montague, P. R. (2009). Adult attachment predicts maternal brain and oxytocin response to infant cues. *Neuropsychopharmacology*, 34(13), 2655.

97. Sturgis P, Read S, Hatemi PK, Zhu G, Trull T, Wright MJ, et al. A genetic basis for social trust? *Political Behav.* 2010; 32: 205–230.
98. 武田俊平, 松沢大樹, & 松井博滋. (1988). 加齢に伴う脳体積と脳血流量の低下. *日本老年医学会雑誌*, 25(1), 19-23.
99. Tian, X., Hou, X., Wang, K., Wei, D., Qiu, J. (2016). Neuroanatomical correlates of individual differences in social anxiety in a non- clinical population. *Social Neuroscience*, **11**, 424–37.
100. Tillfors, M., Furmark, T., Marteinsdottir, I., & Fredrikson, M. (2002). Cerebral blood flow during anticipation of public speaking in social phobia: a PET study. *Biological psychiatry*, 52(11), 1113-1119.
101. Tillfors, M., Furmark, T., Marteinsdottir, I., Fischer, H., Pissiota, A., Långström, B., & Fredrikson, M. (2001). Cerebral blood flow in subjects with social phobia during stressful speaking tasks: a PET study. *American journal of psychiatry*, 158(8), 1220-1226.
102. Tost H, Kolachana B, Hakimi S, Lemaitre H, Verchinski BA, et al. A common allele in the oxytocin receptor gene (OXTR) impacts prosocial temperament and

- human hypothalamic-limbic structure and function. *Proc Natl Acad Sci.* 2010; 107: 13936–13941. doi: 10.1073/pnas.1003296107 PMID: 20647384
103. Uslaner EM, Rothstein B. All for One: Equality, Corruption, and Social Trust. *World Politics.* 2005; 58: 41–72.
104. Uslaner, E. M. (2010). Trust and the Economic Crisis of 2008. *Corporate Reputation Review, 13*(2), 110-123.
105. Van Lange PA, Vinkhuyzen AA, Posthuma D. Genetic influences are virtually absent for trust. *PloS One.* 2014; 9: e93880. doi: 10.1371/journal.pone.0093880 PMID: 24709897
106. Wang, J., Qin, W, Liu, B, Zhou, Y, Wang, D, Zhang, Y, et al. (2014). Neural mechanisms of oxytocin receptor gene mediating anxiety-related temperament. *Brain Structure and Function, 219*(5), 1543-1554.
107. Winslow, J. T., Hearn, E. F., Ferguson, J., Young, L. J., Matzuk, M. M., & Insel, T. R. (2000). Infant vocalization, adult aggression, and fear behavior of an oxytocin null mutant mouse. *Hormones and behavior, 37*(2), 145-155.
108. Wu S, Jia M, Ruan Y, Liu J, Guo Y, Shuang M, et al. Positive association of the

- oxytocin receptor gene (OXTR) with autism in the Chinese Han population. *Biol Psychiatry*. 2005; 58: 74–77. PMID: 15992526
109. Yao S, Zhao W, Cheng R, Geng Y, Luo L, Kendrick KM. Oxytocin makes females, but not males, less forgiving following betrayal of trust. *International J Neuropsychopharmacol*. 2014; 17; 1785–1792.
110. Yamagishi T. *Shinrai no kozo: Kokoroto shakaino shinnka geemu*. Tokyo: Tokyo University Press. 1998. *Trust: The evolutionary game of mind and society*. English edition. New York: Springer. 2011
111. Yamagishi, T. (1988). The provision of a sanctioning systems in the United States and Japan. *Soc Psychol Quart*, 51(3), 265-271.
112. Yamagishi, T., Akutsu, S., Cho, K., Inoue, Y., Li, Y., Matsumoto, Y. (2015). Two-component model of general trust: predicting behavioral trust from attitudinal trust. *Social Cognition*, 33, 436.
113. 山岸俊男, & 小宮山尚. (1995). 信頼の意味と構造—信頼とコミットメント関係に関する理論的・実証的研究. *INSS Journal*, 2, 1-59.
114. Yamagishi T, Li Y, Takagishi H, Matsumoto Y, Kiyonari T. In search of Homo

- economicus. *Psychological Sci.* 2014; 25: 1699–1711.
115. Yamagishi, T., Li, Y., Matsumoto, Y., Kiyonari, T. (2016a). Moral bargain hunters purchase moral righteousness when it is cheap: within-individual effect of stake size in economic games. *Scientific Reports*, 6, 27824.
116. Yamagishi, T., Takagishi, H., Fermin, A.D.S.R., Kanai, R., Li, Y., Matsumoto, Y. (2016b). Cortical thickness of the dorsolateral prefrontal cortex predicts strategic choices in economic games. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 113, 5582–7.
117. Yamagishi T, Yamagishi M. Trust and commitment in the United States and Japan. *Motiv Emot.* 1994;18: 129–166.
118. Yao S, Zhao W, Cheng R, Geng Y, Luo L, Kendrick KM. Oxytocin makes females, but not males, less forgiving following betrayal of trust. *International J Neuropsychopharmacol.* 2014; 17; 1785–1792.
119. Young LJ, Wang Z. The neurobiology of pair bonding. *Nat Neurosci.* 2004; 7: 1048–1054. PMID: 15452576
120. Young, L. J., Wang, Z., Donaldson, R., & Rissman, E. F. (1998). Estrogen receptor

α is essential for induction of oxytocin receptor by estrogen. *Neuroreport*, 9(5), 933-936.

121. Ziegler, C., Dannlowski, U., Bräuer, D., et al. (2015). Oxytocin receptor gene methylation: converging multilevel evidence for a role in social anxiety. *Neuropsychopharmacology*, 40, 1528–38.

122. Zhong S, Monakhov M, Mok HP, Tong T, San Lai P, Chew SH, et al. U-shaped relation between plasma oxytocin levels and behavior in the trust game. *PLoS One*. 2012; 7: e51095. doi: 10.1371/journal.pone.0051095 PMID: 23227239

謝辞

まず、本研究の遂行及び本論文の作成にあたり、ご指導を賜りました高岸治人先生、坂上雅道先生に深く感謝いたします。先生方には、研究活動全般において様々なご指導をいただきこれまでの成果を博士論文として出すことができました。

また、本研究の遂行にあたり、向社会的行動の心理・神経基盤と制度的基盤の解明（基盤研究S）の研究への参加、データ使用の許可をしてくださった山岸先生、李揚氏、松本良恵氏にも感謝いたします。面識が全くなかった私を快く迎え入れてくださっただけではなく、さまざまなアドバイスを頂くことができたことは貴重な経験となりました。

遺伝子の解析では、京都大学の村山美穂先生、高橋英彦先生、小林宏美さんには大変お世話になりました。他にもさまざまな方の協力があったからこそ本論文を完成することができたと思います。関わった全ての方に改めて感謝申し上げます。