

オキシトシン受容体遺伝子と信頼の関連

仁科 国之

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、*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。

平成30年度 学位論文（博士）審査票

玉川大学大学院 脳科学研究科 脳科学専攻 博士課程後期											
学籍番号	1	6	2	7	2	5	0	0	1	氏名	仁科 国之
論文題目	オキシトシン受容体遺伝子と信頼の関連										
指導教員	坂上 雅道										
<p>審査要旨</p> <p>学位申請者の仁科国之君は、オキシトシン受容体遺伝子 (OXTR)の一塩基多型の一つである rs53576 の、「信頼行動」および「信頼態度」との関連を、経済ゲームと質問紙法でそれぞれ調べ、男性における rs53576 の GG 型と「信頼行動」との間に見られる高い相関は、「信頼態度」に媒介されていることを明らかにした。そのうえで、この rs53576 と「信頼態度」との関連を媒介する脳領域を、voxel-based morphometry を用いて調べ、左側扁桃体を同定した。前者の成果は PLoS ONE 誌、後者の成果は Social Cognitive and Affective Neuroscience 誌と、いずれも知名度の高い英文国際誌に発表済みである。</p> <p>仁科君は、本研究科大学院生として、男性に見られる OXTR と「信頼行動」との相関の媒介項を解明すべく、必要に応じて非脳科学分野の共同研究者の協力を得ながら、多彩な手法を用いて着実に研究を進めた。多数の学会発表を重ねながら、研究構想を明確化し、上述のように複数の学術論文の出版にも至っている。それらの集大成としての本学位論文は、先行研究に対する批判的検討を踏まえ、適切で新たな仮説を適宜生成・検証することを通じて、男性において報告されてきたオキシトシン受容体遺伝子多型と信頼行動との関係は、左側扁桃体体積およびそれと関連する信頼態度に媒介されていることを明快に主張したものである。本研究から可能性が示唆される「裏切り嫌悪」に関する扁桃体機能と rs53576 との関係の解明や、先行研究と本研究とで共通して認められる性差の理由の解明といった、今後追求されるべき新たな研究テーマの導出にも成功している。以上のように、扱う範囲が遺伝子から社会行動、そして脳構造と多岐にわたる困難な研究を完遂しただけでなく、その成果の意義と限界を正しく位置づけ、当該領域の学術研究の発展へと繋いでいることは、高く評価できる。したがって、本学位論文は、博士の学位を授与するに相応しい内容であることを認める。</p>											
審査委員	主査 松元 健二  印										
	副査 松田 哲也  印					副査 菊水 健史  印					
	副査  印					副査  印					