

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 6 月 25 日現在

機関番号：13401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K01753

研究課題名(和文) 社会性発達とオキシトシン動態の関連性に関する追跡的研究

研究課題名(英文) A cohort study on the relationship between social development and oxytocin dynamics.

研究代表者

藤澤 隆史 (Fujisawa, Takashi)

福井大学・子どものこころの発達研究センター・特命講師

研究者番号：90434894

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、社会性発達においてオキシトシンが及ぼす影響について明らかにする。乳幼児期および児童青年期の児童を対象に、行動指標、脳・内分泌指標を測定し、それらの関連性について検討した。その結果、乳幼児では加齢に伴い、「目」への注視率と唾液中オキシトシン濃度がともに低下することが明らかとなった。また児童青年期では、対人関係に困難を抱える非定型発達児は定型発達児に比べて、OXTRのDNAメチル化が亢進していること、またその程度は左前頭眼窩皮質の容積と関連していることが明らかとなった。以上の結果は、社会性の発達において、特定時期のオキシトシン動態が重要な役割を果たしていることを示唆している。

研究成果の概要(英文)：In this study, we investigated the effect of oxytocin on social development in childhood and adolescence. We measured them for children and adolescents and investigated the association between the relationship between social behavior and the physiological status for children and adolescents. As results, in the study on early childhood, we observed a negative association between age and both attention toward social cues and salivary oxytocin levels. In the study on adolescence, we investigated the relationship between DNA methylation of oxytocin receptor and its impact on the brain structures of atypical developmental children with difficulties in interpersonal relationships. As results, we observed negative correlations of gray matter volume in the frontal cortex with the methylation, and group with difficulties showed significantly reduced the volume than healthy controls. These results suggest that oxytocin dynamics on critical periods play important role for social development.

研究分野：発達社会神経科学

キーワード：オキシトシン 社会行動 唾液 視線 脳画像 ホルモン 環境

1. 研究開始当初の背景

近年、オキシトシン (Oxytocin: OT) は、出産や授乳などの生理機能に關与するだけでなく、社会關係の形成や愛着行動や信頼行動などの社会行動に關与していることが明らかにされてきた (Guastella et al., 2009; Kosfeld et al., 2005)。脳イメージングを用いた研究においても、OT 投与により、扁桃核や前頭前野など、情動や他者の意図の読み取り、自己制御能力に關与する脳領域が活性化することが分かっており (Kirsch et al., 2005; Domes et al., 2007)。それらの脳領域には、オキシトシン受容体 (OXTR) がよく発現していることも明らかとされている (Landgraf & Neumann, 2004; Skuse & Gallagher, 2009)。状況に即した行動が上手く取れないなど社会性の困難をもつ発達障害 (例えば、自閉症スペクトラム障害: ASD) を対象とした先行研究では、血中 OT 濃度の低下 (Modahl et al., 1998) や、OXTR 遺伝子多型が疾患感受性と有意に關連しているなど、OT の機能不全と対人コミュニケーション能力の障害との關連性が指摘されてきた。

このような発達障害リスクを早期に発見し、侵襲性のない有望な行動指標として、視線計測が世界的に注目されてきた。先行研究より、ASD 児・者では、社会的情報 (顔、人々、動作) に対する視線注視の低下やパターンが異なることなどが指摘されており、ヒト社会性の行動指標としての有効性が示されてきた (Klin et al., 2002b, 2009; Pierce et al., 2011)。

しかしながら、これまでの先行研究において、社会性や ASD と OT の關連性、もしくは ASD と視線注視パターンの關連性については、それぞれ個別に検討されてきたが、視線注視パターンと OT 濃度との關連性については未解明であった。

2. 研究の目的

本研究では、ヒト乳幼児期および児童青年期における社会性発達において、社会性ホルモンが及ぼす影響について明らかにする。乳幼児期および児童青年期 (思春期前後) は、発達が著しい時期であることは明白であるが、社会關係の発達という意味では關係を形成し、変化させる時期に相当する。そのために、乳幼児期および児童青年期の児童を対象に、社会的行動指標、心理指標、脳・内分泌指標を測定し、それらが互いにどのように關連するのか、また追跡データを基に、発達や加齢とともにそれらの關連性がどう変化してゆくのかという点を明らかにすることを目的とする。

3. 研究の方法

本研究は、福井大学医学系研究倫理審査委員会の承認を受け、被験者には書面による説明と同意を得た上で、以下の方法からなる、研究(1)・(2)を行った。

研究(1)では、乳幼児を対象に研究を行い、

社会的刺激に対する視線計測、母子間相互作用の測定、ホルモンおよび遺伝子多型の測定、その他環境因子の測定を行い、各指標の關連性を明らかにする。

研究(2)では、児童青年期児童の定型発達児および非定型発達児を対象に、上記、行動測定、内分泌測定に加え、脳イメージングを実施し、思春期における社会性発達の内分泌 - 脳 - 行動關連について明らかにする。

(1) 乳幼児期を対象とした研究

申請者らの先行研究において実施してきた母子コホート調査に参加している乳幼児 149 名 (男児 76 名、女児 73 名、月齡 6 - 90 力月) を対象に、視線計測機を用いて社会的情報 (顔、人と幾何学模様、生物的動き、指差し) の動画に対する注視パターンの計測を行い、過去の発達状況や養育環境との關連を追跡的に検討した。

視線計測には、乳幼児を対象とした視線計測機 Gazefinder® (JVC Kenwood 社製) を用いた。また、唾液から各児の唾液中オキシトシン濃度を、口腔内粘膜から DNA を採取し、オキシトシン受容体遺伝子 (rs53576) 多型を測定した。

さらに、同集団の中から 37 名 (男児 15 名、女児 22 名、) に対し、同様に視線計測機を用いて、乳幼児月齡が 5 ヶ月から 21 ヶ月の複数時点にわたる視線計測の追跡調査を行った。

(2) 児童青年期を対象とした研究

定型発達児 41 名 (平均年齡 14.5 ± 2.2 歳、男児 28 名、女児 13 名)、養育者との愛着に困難を持つ非定型発達児 44 名 (平均年齡 11.4 ± 2.9 歳、男児 27 名、女児 17 名) を対象に、唾液を採取し、オキシトシン受容体 (OXTR) の DNA メチル化について検討した。

またその対象者の中から、脳イメージング研究への参加が可能であった定型発達児 31 名 (平均年齡 13.2 ± 2.0 歳、男児 22 名、女児 9 名)、非定型発達児 44 名 (平均年齡 11.5 ± 2.0 歳、男児 16 名、女児 8 名) を対象に、MRI を用いて脳イメージングを実施し、DNA メチル化の個人差に關連する脳領域の同定を試みた。

4. 研究成果

(1) 乳幼児期を対象とした研究

分析の結果、乳幼児期の視線パターンにおいて、社会的情報を多く含む關心領域では、月齡が上がるにつれて注視時間が減少する傾向にあったのに対して、比較領域では、注視時間が増加する傾向が示された (図 1A)。

同様に、唾液のオキシトシンも月齡が上がるにつれて濃度が低下する傾向が示され、唾液中オキシトシン濃度と社会的情報 (人の顔刺激) への注視時間との間の關連性が示された (図 1B)。

さらに、オキシトシン受容体遺伝子

(rs53576)多型の違いにより、唾液中オキシトシン濃度に差があることが示され(図2A)、オキシトシン受容体遺伝子多型(rs53576)の個人差も社会的情報(目への注視)への視線パターンに影響を及ぼしている可能性が示唆された(図2B)。

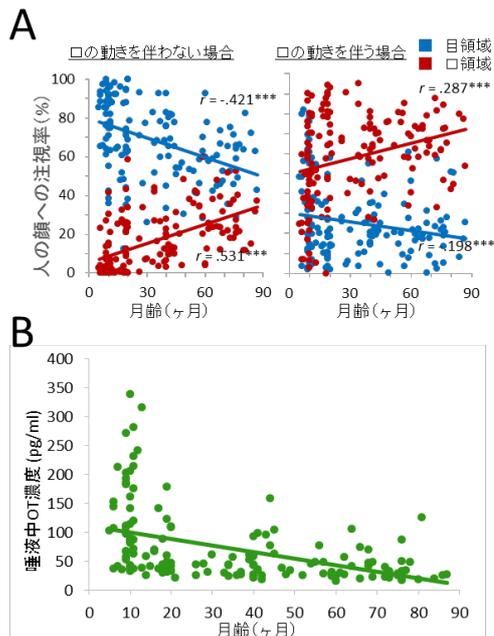


図1. 加齢による(A)視線および(B)唾液中オキシトシン濃度の変化

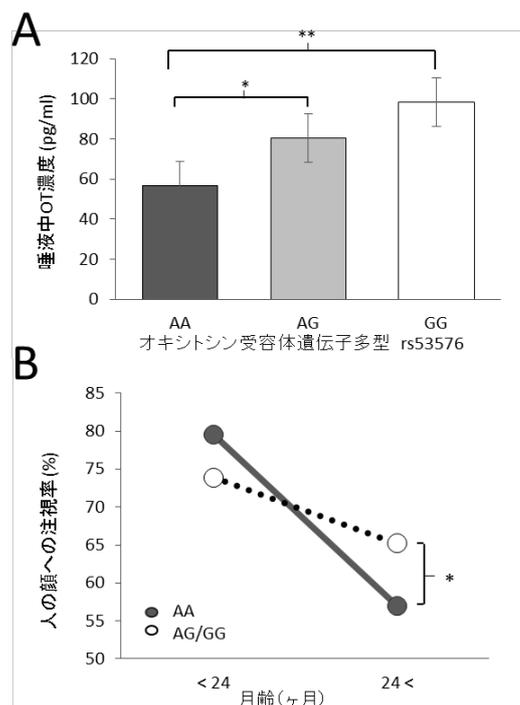


図2. 遺伝子多型と唾液中オキシトシン濃度との関連性(A)および人の顔への注視率との関連性(B)

本研究の結果は、乳幼児における社会的情報に対する視線パターンの発達、体内のオ

キシトシン濃度とともに変化していくこと、また、その変化の仕方は、オキシトシン受容体の遺伝的な個人差によって調整されていることを示唆しており、乳幼時期の社会的な行動の標準的な発達とその発達障害に対する洞察を提供していると考えられる。

過去の発達状況との関連では、4ヶ月時点における言語発達が、その後の視線パターンの発達と関連し、「顔」、「人と幾何学模様」、「指差し」の各動画において、関心外領域への注視率と言語発達得点が負の関連性を示した(それぞれ、 $r = -.22, p < .01$; $r = -.20, p < .05$; $r = -.23, p < .01$)。また養育環境との関連では、4ヶ月時点における母親のメンタルヘルス(抑うつ傾向)が、その後の子の視線パターンの発達と関連していた。母親の抑うつ傾向が高い子どもの群では、傾向が低い子どもの群に比較して、人の顔に対する目への注視率が低かった(図3, $t = 2.10, p < .05$)。本研究の結果は、子の過去の発達状況や母親のメンタルヘルスという過去の養育環境の違いが、子どものその後の社会性発達に影響を及ぼしている可能性を示唆している。

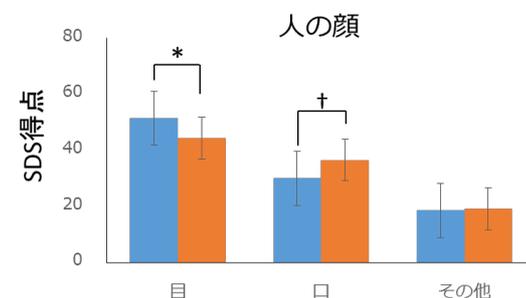


図3. 過去の養育環境(養育者のメンタルヘルス)と視線パターンの関連性(* $p < .05$, † $p < .10$)

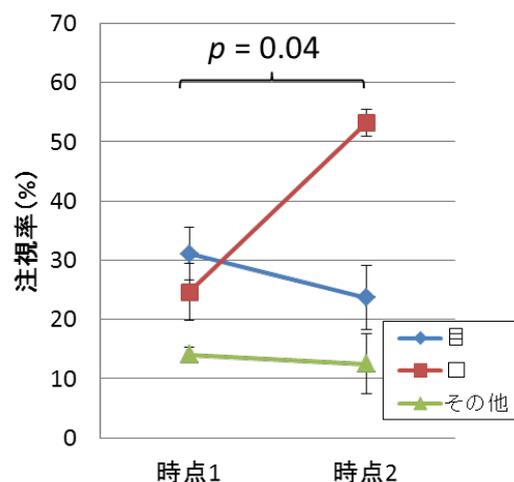


図4. 視線パターンの加齢による変化

さらに複数時点の追跡調査の結果、同様の加齢効果が確認された(図4)。5-12ヶ月までの月齢を時点1、18-20ヶ月までの月齢を時点2として、社会的情報への注視率に対する発

達段階の効果を検討するために、二要因分散分析を行った。その結果、口の動きを伴う人の顔への注視率において、口への動きに対して発達段階の単純主効果が確認され、加齢とともに口への注視率が上昇することが確認された ($p < .05$)。本研究の結果は、乳幼児における社会的情報に対する視線パターンの発達、年齢によって変化する先の結果を支持しており、特に加齢とともに人の顔における口への注視率が変化してゆくことを示唆している。

(2) 児童青年期を対象とした研究

分析の結果、オキシトシン受容体 (OXTR) の特定のメチル化サイト (CpG5.6) において、非定型発達児は定型発達児に比べて DNA メチル化率が有意に高かった ($p < 0.05$, 多重比較補正後) (表 1)。

表 1 . メチル化率の検定結果

	MAPINFO	b.p. ^a	t-test	p
CpG 1	8811028	-1154	t(83) = 1.99	0.05
CpG 2,3	8811010,8811005	-1136,-1131	t(83) = 1.52	0.13
CpG 4,22	8810999,8810734	-1125	t(75) = 0.43	0.67
CpG 5,6	8810995,8810993	-1121,-1119	t(83) = 3.56	<0.001
CpG 7	8810981	-1107	t(83) = 1.93	0.06
CpG 8,9	8810974,8810971	-1100,-1097	t(83) = 2.58	0.01
CpG 10	8810958	-1084	t(83) = 0.36	0.72
CpG 11,12	8810936,8810930	-1062,-1056	t(83) = 1.33	0.19
CpG 13	8810924	-1050	t(83) = 0.53	0.60
CpG 14	8810890	-1016	t(81) = 0.04	0.97
CpG 15	8810875	-1001	t(83) = 0.72	0.48
CpG 16	8810863	-989	t(83) = 1.60	0.11
CpG 17	8810856	-982	t(83) = 1.18	0.24
CpG 18	8810833	-959	t(83) = 1.93	0.06
CpG 19,20	8810808,8810798	-934,-924	t(83) = 0.16	0.88
CpG 21	8810775	-901	t(83) = 0.26	0.79
CpG 23	8810709	-835	t(83) = 0.23	0.82
CpG 24	8810700	-826	t(83) = 1.11	0.27
CpG 25,26	8810682,8810680	-808,-806	t(83) = 0.02	0.99
CpG 27	8810648	-774	t(83) = 0.69	0.49

次に、そのメチル化と関連する脳部位を同定するために、OXTR が発現している報酬系および前頭前野を関心領域として設定し、脳容積の関連部位について探索した。その結果、左前頭眼窩皮質の容積減少は、CpG5.6 の低下と有意に関連するという結果が得られた (voxel-level $p < 0.001$ uncorrected for height and cluster-level $p < 0.05$ FWE corrected for multiple comparisons) (図 5)。同部位の容積について群間比較したところ、非定型発達児は定型発達児に比べて有意に低く、容積が低下していることが明らかとなった。

以上の結果より、OXTR の DNA メチル化と脳容積との間に負の関連性が認められた。前頭眼窩皮質における容積減少は、先行研究においても被虐待児童やその他の精神疾患 (うつ病や PTSD) においても見出されてきた領域であり、同症状を少なからず有する非定型児童においても低下が認められたことは、それらとの関連性を支持する結果であると考えられる。その一方で、本研究では臨床症状との関連性は明確には同定されなかつ

たことから、DNA メチル化と前頭眼窩野容積の関連性について、どのような臨床的意義があるのかについては、今後、十分な考察を加える必要があると考えられる。

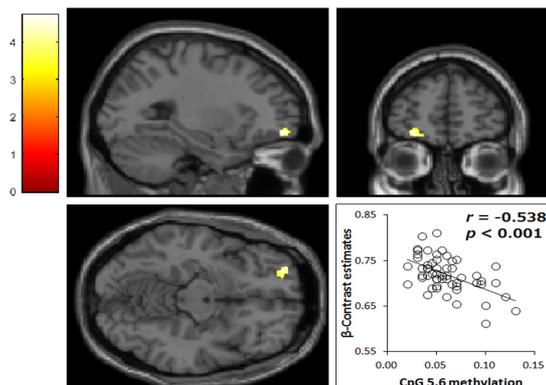


図 5 . オキシトシン受容体の DNA メチル化と関連性が認められた脳領域 (左側前頭眼窩皮質: -27, 54, -12 [ブロードマン 11 野])

5 . 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 11 件)

Shimada K, Takiguchi S, Mizushima S, Fujisawa TX, Saito DN, Kosaka H, Okazawa H, Tomoda A. (2015) Reduced Visual Cortex Gray Matter Volume in Children and Adolescents with Reactive Attachment Disorder. *NeuroImage: Clinical*, 9, 13-19.

Fujisawa TX, Jung M, Kojima M, Saito DN, Kosaka H, Tomoda A. (2015) Neural Basis of Psychological Growth following Adverse Experiences: A resting-state functional MRI study. *PLoS One* 10(8), e0136427.

Takiguchi S, Fujisawa TX, Mizushima S, Saito DN, Okamoto Y, Shimada K, Koizumi M, Kumazaki H, Jung M, Kosaka H, Hiratani M, Ohshima Y, Teicher, MH, Tomoda A. (2015) Ventral Striatum Dysfunction in Children and Adolescents with Reactive Attachment Disorder: A functional MRI study. *British Journal of Psychiatry Open* 1(2), 121-128.

Mizushima SG, Fujisawa TX, Takiguchi S, Kumazaki H, Tanaka S, Tomoda A. (2015) Effect of the Nature of Subsequent Environment on Oxytocin and Cortisol Secretion in Maltreated Children. *Frontiers in Psychiatry*, 6173.

Fujioka T, Inohara K, Okamoto Y, Masuya Y, Ishitobi M, Saito DN, Jung M, Arai S, Matsumura, Y, Fujisawa TX, Narita K, Suzuki K, Tsuchiya KJ, Mori N, Katayama T, Sato M, Munesue T, Okazawa H, Tomoda A, Wada Y, Kosaka H. (2016) Gazefinder as a Clinical Supplementary Tool for

Discriminating between Autism Spectrum Disorder and Typical Development in Male Adolescents and Adults. *Molecular Autism*, 7, 19.

Kosaka H, Okamoto Y, Munesue T, Yamasue H, Inohara K, Fujioka T, Anme T, Orisaka M, Ishitobi M, Jung M, Fujisawa TX, Tanaka S, Arai S, Asano M, Saito DN, Sadato N, Tomoda A, Omori M, Sato M, Okazawa H, Higashida H, Wada Y. (2016). Oxytocin Efficacy is Modulated by Dosage and Oxytocin Receptor Genotype in Young Adults with High-functioning Autism: A 24-week randomized clinical trial. *Translational Psychiatry*, 6, e872.

Fujisawa TX, Nishitani S, Iwanaga R, Matsuzaki J, Kawasaki C, Tochigi M, Sasaki T, Kato N, Shinohara K. (2016) Association of aryl hydrocarbon receptor-related gene variants with the severity of autism spectrum disorders. *Frontiers in Psychiatry*, 7184.

Wang X, Liang S, Fujisawa TX, Nishitani S, Tomoda A, Wu L, Shinohara K. (2016). Association of Estrogen Receptor Alpha Polymorphisms with Symptoms of Autism among Chinese Han Children. *Neuroendocrinology Letters*, 37(6), 439-444.

Nishizato M*, Fujisawa TX* (*equally contributed), Kosaka H, Tomoda A. (2017) Developmental Changes in Social Attention and Oxytocin Levels in Infants and Children. 7(1), 2540.

Nishikawa S, Fujisawa TX, Kojima M, Tomoda A. (2018) Association of Type and Timing of Negative Life Events with Adolescent Mental Health. *Frontiers in Psychiatry*, 9, 41.

Doi H*, Fujisawa TX* (*equally contributed), Iwanaga R, Matsuzaki J, Kawasaki C, Tochigi M, Sasaki T, Kato N, Shinohara K. (2018) Association between Single Nucleotide Polymorphisms in Estrogen Receptor 1/2 Genes and Symptomatic Severity of Autism Spectrum Disorder. *Research in Developmental Disabilities*, (in press).

[学会発表] (計 17 件)

Yatsuga C, Fujisawa TX, Saito DN, Takiguchi S, Mizushima S, Tomoda A. (2015) Unlocking the Involvement of Oxytocin in Autism Spectrum Disorder. 第 118 回日本小児科学会学術集会大阪国際会議場, 大阪.

Takiguchi S, Fujisawa TX, Saito DN, Yatsuga C, Kosaka H, Tomoda A. (他 7 名) (2016) Reward Sensitivity Dysfunction in Children and Adolescents with Reactive Attachment Disorder. The 13th Asian and Oceania Congress of Child Neurology (AOCCN 2015), Taipei, Taiwan

Fujisawa TX, Jung M, Kojima M, Saito DN,

Kosaka H, Tomoda A. (2015) Functional Connectivity Changes of Default-mode Brain Network by Personal Growth from Adversity. The 21th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping (OHBM 2015) Honolulu, USA.

水島栄, 藤澤隆史, 滝口慎一郎, 熊崎博一, 田仲志保, 友田明美. (2015) 不適切な養育を受けた児童の Cortisol・Oxytocin 値にみる生体反応の相違. 第 56 回日本児童青年精神医学会総会, パシフィコ横浜, 横浜.

松村由紀子, 藤岡徹, 藤澤隆史, 岡本悠子, 友田明美, 小坂浩隆. (他 8 名) (2015) 自閉スペクトラム症における唾液中/血漿中オキシトシン濃度と社会性の障害との関連. 第 56 回 日本児童青年精神医学会総会, パシフィコ横浜, 横浜

藤岡徹, 岡本悠子, 齋藤大輔, 藤澤隆史, 友田明美, 小坂浩隆. (他 11 名) (2015) 簡易視線追跡装置「GazeFinder」の思春期・青年期男性における自閉スペクトラム症判別機器としての妥当性検証. 第 56 回 日本児童青年精神医学会総会, パシフィコ横浜, 横浜.

西里美菜保, 藤澤隆史, 熊崎博一, 田仲志保, 友田明美. (2015). 福井県 A 町における小規模集団での発達コホート研究. 第 56 回日本児童青年精神医学会総会, パシフィコ横浜, 横浜.

Fujisawa TX. (2016) Further Investigation and Validation of the Single Item Narcissism Scale (SINS) in a Japanese Population. The International Congress of Psychology 2016 (ICP 2016) Yokohama, Japan.

藤澤隆史, 西里美菜保, 田仲志保, 友田明美. (2016) 母親のメンタルヘルスが子の社会的情報への注視時間に及ぼす影響. 第 57 回日本児童青年精神医学会総会, 岡山コンベンションセンター, 岡山

藤岡徹, 新井清義, 藤澤隆史, 友田明美, 平谷美智夫, 小坂浩隆. (他 2 名) (2016) 自閉スペクトラム症児の適応能力と社会的情報への注視時間の関連性. 第 57 回日本児童青年精神医学会総会, 岡山コンベンションセンター, 岡山

Takiguchi S, Fujisawa TX, Mizushima S, Saito DN, Shimada K, Kosaka H, Tomoda A. (他 5 名) (2017). The Neural Effects of Intranasal Oxytocin Administration in Reactive Attachment Disorder. 第 59 回日本小児神経学会学術集会, 大阪国際会議場, 大阪.

藤澤隆史, 滝口慎一郎, 小坂浩隆, 友田明美. (2017). 反応性愛着障害児における小児期逆境経験のタイプとタイミングが脳灰白質減少に及ぼす影響. 第 58 回日本児童青年精神医学会総会, 奈良春日野国際フォーラム, 奈良.

藤岡徹, 新井清義, 藤澤隆史, 友田明美, 平谷美智夫, 小坂浩隆. (他 6 名) (2017). 選

摂性緘黙の併存が自閉スペクトラム症の社会的情報への注目にあたえる影響. 第58回日本児童青年精神医学会総会, 奈良春日野国際フォーラム薨, 奈良.

Doi H, Fujisawa TX, Iwanaga R, Matsuzaki J, Kawasaki C, Tochigi M, Sasaki T, Kato N, Shinohara K. (2017) Association between Single Nucleotide Polymorphisms in Estrogen Receptor and Severity of Autism Spectrum Disorder. International Autism Conference Tokyo 2017, Tokyo, Japan

Fujisawa TX, Nishitani S, Iwanaga R, Matsuzaki J, Kawasaki C, Tochigi M, Sasaki T, Kato N, Shinohara K. (2017) Association of Aryl Hydrocarbon Receptor-Related Gene Variants with the Severity of Autism Spectrum Disorders. International Autism Conference Tokyo 2017, Tokyo, Japan.

Fujioka T, Fujisawa TX, Takiguchi S, Mizuno Y, Tomoda A, Kosaka H. (2017) What Type of Attention to Social Information Dose Sociality Relate to More Strongly in Children with ASD? American Academy of Child and Adolescent Psychiatry's 64rd Annual Meeting (AACAP), Washington DC, USA.

Nishitani S, Fujisawa TX, Takiguchi S, Shimada S, Shimada K, Smith AK, Tomoda A. (2017) Oxytocin receptor DNA methylation and gray matter volume in maltreated children. The 55th Annual Meeting of the American College of Neuropsychopharmacology (ACNP), Florida, USA.

〔図書〕(計 1 件)

Tomoda A, Takiguchi S, Shimada K, Fujisawa TX. (2017) Structural and functional changes of brain due to childhood maltreatment and adversity. T.Tsukiura & S. Umeda (Eds.) Memory in Social Context: Brain, Mind, and Society, Springer.

〔その他〕

福井大学・子どものこころの発達研究センター・ホームページ

<http://www.med.u-fukui.ac.jp/cdrc/>

6. 研究組織

(1)研究代表者

藤澤 隆史 (FUJISAWA TAKASHI)

福井大学・子どものこころの発達研究センター・特命講師

研究者番号：90434894

(2)研究分担者

齋藤 大輔 (SAITO DAISUKE)

金沢大学・子どものこころの発達研究センター・特任准教授

研究者番号：30390701

(3)連携研究者

友田 明美 (TOMODA AKEMI)

福井大学・子どものこころの発達研究センター・教授

研究者番号：80244135

小坂 浩隆 (KOSAKA HIROTAKA)

福井大学・子どものこころの発達研究センター・教授

研究者番号：70401966