

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 30 年 6 月 16 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：15K08093

研究課題名(和文) 唾液オキシトシン濃度測定による社会性評価の確立

研究課題名(英文) Establishment of the social evaluation by the saliva oxytocin measurement

研究代表者

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

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：末梢オキシトシン濃度を測定した報告が相次いでいるが、侵襲性が高い血液検査が主流となっている。この方法は、子どもや感覚過敏を呈する自閉スペクトラム症者へは実施困難なことも多い。本研究は、唾液オキシトシン濃度が社会性を反映する簡便な生理指標として確立すべく、被験者の血液と唾液検体からオキシトシン濃度を比較検討した。また、定型発達者ならびに自閉スペクトラム症者を対象とした、唾液オキシトシン濃度と社会性を評価できる視線計測器データ値との比較検討を検証した。

研究成果の概要(英文)：Although there are some reports measures the peripheral oxytocin levels, the most samples are invasive plasma sample. This way is too difficult for children and individuals with autism spectrum disorders which have hyperesthesia to get blood sampling. The aim of this study is to evaluate saliva oxytocin level as the easily measurement for sociality. We conducted the difference peripheral oxytocin level in plasma and saliva samples using conventional ELISA methods. In addition, we conducted a correlation analysis to investigate relationships between saliva oxytocin levels and percentage fixation time allocated to sociality movies.

研究分野：発達障害

キーワード：オキシトシン 社会性 唾液濃度

## 1. 研究開始当初の背景

### (1) オキシトシンと社会性

下垂体後葉から分泌される「オキシトシン」は社会性と密接に関わる神経ペプチドである。定型発達者(健常者)にオキシトシンを投与すると、他者への愛着・信頼行動の増加や表情認知課題の成績が上昇することが報告されている(Guastella et al., 2009; Kosfeld et al., 2005)。また、マッサージやペットと触れ合う、感動的なビデオを見るなどの社会的行動の後に、末梢(血液や唾液など)でオキシトシン濃度が増加するという報告がある(Turner et al., 1999; Nagasawa et al., 2007; Barraza et al., 2009)。

さらに、社会性の障害を示す自閉スペクトラム症(ASD)者では、血中オキシトシン濃度が定型発達者と比較して低いという報告(Modahl et al., 1998)、オキシトシン関連遺伝子に異常があるという報告(Ma et al., 2013; Higashida et al., 2012)がある。申請者はASD 女兒にオキシトシンを鼻腔に継続投与することで社会性の障害が改善された世界初の症例を報告している(Kosaka et al., BMC Psychiatry, 2012)。以上より、オキシトシンはASDの中核症状である社会性障害の発症に非常に重要な役割を果たしていると考えられている。

### (2) 社会性の臨床研究・臨床試験

社会性に関連する神経ペプチドとして、またASDの中核症状への候補治療薬として、オキシトシンは国内外において非常に大きな注目を集めるようになった。それに伴い、体内オキシトシン濃度を測定する報告は急速に増加した。申請者らの研究グループはASDの社会性についての研究に長年取り組んでおり、先進的な研究を行ってきた。

視線計測器を用いて、青年期ASD群は社会的情報である「目」への注視時間が短い(Fujioka et al., under review) MRIを用いた脳皮質体積比較では、青年期ASD群が社会性に関連する右島・右下前頭回領域の体積減少している(Kosaka et al., NeuroImage, 2010) 社会性課題を用いたfunctional MRIでは、青年期ASD群の社会性機能に異常がある(Komeda et al., Soc. Cogn. Affect. Neurosci., 2015; Okamoto et al., Neurosci. Res., 2014; Morita et al., Soc. Neurosci., 2012; Tanabe et al., Front Hum Neurosci., 2012; Ishitobi et al., Res. Autism Spect. Dis., 2011)ほか、安静時の脳機能ネットワークの結合の弱さ(Jung et al., Molecular Autism, 2014)があることを報告 オキシトシン継続投与にて、社会性が向上した世界初のASD症例を報告(Kosaka et al., BMC Psychiatry, 2012) オキシトシン補充療法の臨床研究にて

青年期ASD群にオキシトシンを継続投与し、社会性の向上を確認中(論文投稿中) オキシトシン補充療法効果はオキシトシン受容体遺伝子多型に関連(未発表データ)

しかし、申請者らのグループを含め、ほとんどの研究グループでは血液中オキシトシン濃度によってそれを確かめている。この方法は針を刺して採血するため侵襲性が高く、医師・看護師しか実施出来ないという欠点がある。よって、誰でも実施できるわけではなく、小児や感覚過敏を伴うことの多いASDを対象とすると実施困難な場合が少なくない。一方、唾液測定は、侵襲性がなく、誰でも実施可能という点から理想的である。しかし、唾液中オキシトシン濃度が社会性を反映する指標であるかの妥当性は、明確には検証されていない。唾液中オキシトシン濃度が社会性を反映する指標であると述べるには、社会的行動による変動や、血中オキシトシン濃度以外の社会性を示す指標との関連を明らかにして妥当性検証を行う必要があると考えられた。

## 2. 研究の目的

「唾液オキシトシン濃度」が社会性を反映する指標であるか、血液オキシトシン濃度と比較検証するほか、視線計測など生理学指標との関連をASD症者対象に検証することを目標とする。

また、社会的行動により分泌されるオキシトシン濃度変化量が社会性を反映しているのか、妥当性と有用性を検証する。

## 3. 研究の方法

### (1) 唾液・血液オキシトシン濃度の検証

青年期ASD群14名(平均年齢26.6±7.7歳)、青年期定型発達群24名(平均年齢29.0±9.8歳)の末梢血と唾液からオキシトシン濃度を測定。Extractionの工程せずに、Oxytocin ELISA kit ADI-901-153Aを用いて濃度測定をした。

### (2) 唾液オキシトシン濃度と視線計測値との関連の検証

成人期ASD群と成人期定型発達群を対象に、視線計測をおこない、顔の目の部位など社会性を反映する領域の注視時間と、唾液オキシトシン濃度の相関を確認した。

### (3) 社会的行動により分泌されるオキシトシン濃度変化量の検証

交際歴が3年未満の成人男女ペア12組に対して、(A)精神的接触課題、(B)身体的接触課題を遂行させ、その前後の唾液オキシ

トシン濃度の変化を、(C)コントロール課題である個別活動前後と比較検討した。課題の施行順は、被験者ペア間でカウンターバランスをした。唾液オキシトシン濃度は、口腔内に入れたサリベット・コットンに含ませた唾液を専用のキット (Oxytocin EIA kit ADI-901-153) を用いて測定した。

(4) オキシトシンと社会性の文献的検証  
オキシトシンと社会性の関連性は、ASDを中心に精神神経疾患群の病因の一つとしても考えられている。文献的検証を行う。

(5) 社会性の脳画像研究  
ASD群の社会性に関与する脳領域を脳機能画像学にて同定する。さらに、オキシトシン濃度との相関を検証する。

#### 4. 研究成果

(1) 唾液・血液オキシトシン濃度の検証  
ASD群(血漿 699.6±165.1、唾液 38.0±13.3)、定型発達群(血漿 628.7±182.4、唾液 44.2±17.1)の結果であり、両群に有意な群間差を認めなかった。先行研究ではASD群で低下を認める報告もあるが、本研究の結果は Miller et al.(2013)や Taurines et al.(2014)の結果を支持した。また、血漿濃度と唾液濃度間に有意な相関は認められなかった。先行研究の結果は一貫していないが、本研究の結果は Javor et al.(2014)の結果を支持する。第56回日本児童青年精神医学会総会にて発表した。

(2) 唾液オキシトシン濃度と視線計測値との関連の検証  
顔の目の部位など社会性を反映する領域の注視時間にて、ASD群は定型発達群と異なるパターンを示した。あるカットオフ値を設けることで、感度 81.0%、特異度 80.0%で判別ができた (Fujioka et al., Mol Autism, 2016)。また、バイオロジカルモーションの注視時間と唾液オキシトシン濃度では定型発達群や全被験者群で有意な相関を示し、幾何学図形より人を見ている注視時間にも唾液オキシトシン濃度では定型発達群や全被験者群で有意な相関を示した。一方、ASD群ではそのような相関を認められなかった。ASD群は高い異質性をもつ症候群であり、オキシトシンシステムの異常やいくつかの亜型が存在する可能性が考えられる。現在、論文投稿中である。

(3) 社会的行動により分泌されるオキシトシン濃度変化量の検証  
唾液オキシトシン濃度の結果は、どの課題前後でも有意な変化は認められなかったが、身体的接触課題後には上昇する傾向が認められた。課題後の快情動の変化は精神的接触課題後に

は上昇する傾向が認められた。オキシトシン濃度の変動の個人差のほか、大きく離れた測定値となる被験者もあり、今後の検討すべきところと考えられた。

(4) オキシトシンと社会性の文献的検証  
総説を和文で3編(小坂、小児科診療、2017; 小坂、発達障害白書、2017; 小坂ら、チャイルドヘルス、2016)、英文で1編(Okamoto et al., CNS & Neurological Disorders-Drug Targets, 2016)執筆した。

また、当初から行っていた青年期ASD群に対して経鼻オキシトシンスプレーの継続投与による安全性と有効性の臨床試験を報告した。男性被験者に限っては、オキシトシン高用量群でプラセボ群と比較して有効性が認められた。また、その有効性はオキシトシン受容体遺伝子多型に関連しており、遺伝学的個人差があると考えられた(Kosaka et al., Transl Psy, 2016)。

(5) 社会性の脳画像研究  
ASD群の社会性に関与した脳画像研究をいくつか実施し、論文報告を行った(Okamoto et al., NeuroImage Clinical, in press; Okamoto et al., Neurosci Res, 2017)。

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 8件)

Okamoto Y, Kitada R, Miyahara M, Kochiyama T, Naruse H, Sadato N, Okazawa H, Kosaka H. Altered perspective-dependent brain activation while viewing hands and associated imitation difficulties in individuals with autism spectrum disorder. NeuroImage: Clinical, in press.

小坂 浩隆. オキシトシン治療のこれから. 小児科診療、80(7): 843-849、2017.

小坂 浩隆. 2016年度のASDへのオキシトシン研究から. 発達障害白書 2018年版、54-55、2017.

Okamoto Y, Kosaka H, Kitada R, Seki A, Tanabe HC, Hayashi MJ, Kochiyama T, Saito DN, Yanaka HT, Muneshige T, Ishitobi M, Omori M, Wada Y, Okazawa H, Koeda T, Sadato N. Age-dependent atypicalities in body- and face-sensitive activation of the EBA and FFA in individuals with ASD. Neurosci Res. 119:38-52, 2017.

Okamoto Y, Ishitobi M, Wada Y, Kosaka H.

The Potential of Nasal Oxytocin Administration for Remediation of Autism Spectrum Disorders. CNS & Neurological Disorders-Drug Targets, 15: 564-577, 2016.

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. Gazefinder as a clinical supplementary tool for discriminating between autism spectrum disorder and typical development in male adolescents and adults. Mol Autism, 7: 19, 2016.

小坂 浩隆, 岡本悠子. 自閉スペクトラム症の新しい治療薬の可能性～オキシトシン～. チャイルドヘルス, 19(5): 27-32, 2016.

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. 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: e 872, 2016.

〔学会発表〕(計 3件)

Toru Fujioka, Yoshifumi Mizuno, Shinichiro Takiguchi, Takashi X. Fujisawa, Kenji J. Tsuchiya, Tiichi Katayama, Akemi Tomoda, Michio Hiratani, Hiroataka Kosaka. Attention to eye in still face strongly related to sociality compared to other social information in children with Autism Spectrum Disorder. American Academy of Child and Adolescent Psychiatry 's 64th Annual Meeting. 2017年10月. New York, USA.

Yoshifumi Mizuno, Minyoung Jung, Takashi Fujisawa, Shinichiro Takiguchi, Koji Shimada, Daisuke Saito, Hiroataka Kosaka, Akemi Tomoda. The Abnormal Regional Neural Function and Functional Integration of the Cerebellum in Children with ADHD: A Resting-State Functional MRI Study. 63rd Annual Meeting AACAP, 2016年10月. New York, USA.

松村由紀子、藤岡徹、藤澤隆史、岡本悠子、新井清義、田仲志保、升谷泰裕、石

飛信、岡崎玲子、石川俊介、丁ミンヨン、小泉径子、友田明美、小坂 浩隆. 自閉スペクトラム症における唾液/血漿中オキシトシン濃度と社会性の障害との関連 視線追跡装置である GazeFinder® を用いて . 2015年9月. 第56回日本児童青年精神医学会総会. 横浜市.

〔図書〕(計 0件)

〔産業財産権〕

○出願状況(計 1件)

名称: 国立大学法人福井大学  
発明者: 小坂 浩隆、岡本 悠子  
権利者: 同上  
種類: 特許  
番号: 特許願 2015-99500 号  
出願年月日: 2015年7月1日  
国内外の別: 国内

○取得状況(計 0件)

名称:  
発明者:  
権利者:  
種類:  
番号:  
取得年月日:  
国内外の別:

〔その他〕  
ホームページ等

<https://sites.google.com/site/kodomokorokosaka/home>

## 6. 研究組織

### (1)研究代表者

小坂 浩隆 (KOSAKA, Hiroataka)  
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

### (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

藤澤 隆史 (FUJISAWA, Takahshi)  
福井大学・子どものこころの発達研究センター・講師  
研究者番号: 90434894

### (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

(4)研究協力者

藤岡 徹 (FUJIOKA, Toru)

岡本 悠子 (OKAMOTO, Yuko)