

## オキシトシンと発達障害

ひがしだはるひろ むねすえとし お  
東田陽博, 棟居俊夫

金沢大学子どものこころの発達研究センター 相互認知研究基礎部門, 臨床部門  
大阪大学大学院大阪大学・金沢大学・浜松医科大学連合小児発達学研究科金沢校  
(〒920-8640 金沢市宝町13-1)  
E-mail : haruhiro@med.kanazawa-u.ac.jp

### SUMMARY

オキシトシンは末梢器官においては子宮収縮や乳汁分泌を促す。中枢では、扁桃体をはじめとする「社会脳」領域を介して社会性行動、特に「信頼を基礎とするあらゆる人間相互間活動」にも影響を与えることがわかってきた。オキシトシンは人で愛情や信頼の形成に関与している。オキシトシン遺伝子、オキシトシン受容体やオキシトシンの脳内分泌を制御する CD38 などがそれらの機能に関係する。それらの遺伝子や分子の欠損や異常が、広汎性発達障害や自閉症の良好な対人関係を構築できない社会性障害の原因ではないかと考えられるようになってきた。オキシトシンの投与により一部の症状に改善が見られる事が報告されだしてきた。我々の経験した一例についても報告する。

### KEY WORDS

自閉症  
発達障害  
社会性障害  
オキシトシン  
治療

### はじめに

2005 年、スイスチューリッヒ大学経済学研究所の Kosfeld らにより健康成人男性へのオキシトシン投与により、「他人への信頼」が増加するという神経経済学的手法を用いた論文が発表された<sup>1)</sup>。愛・信頼・認識に基づいて行われる社会全体の活動、政治や経済を含めた人の行動の基盤にオキシトシンが重要な役割を果たしている事が言い出され<sup>2)</sup>、そういった課題を脳神経学や生物医学的に解明されるようになってきた。そこで、オキシトシンと「信頼」や「自閉症との関連」の研究を中心に、最近の我々の研究結果<sup>3,4)</sup>とともに解説する。

### I. 社会性障害としての自閉症

自閉症と対人関係に不安定さを持つ人やフラッシュバックと呼ばれる記憶の繰り返し想起と、想起による古い体験にも関わらず新たな体験となる一群の人達、「広汎性発達障害」が存在し、不幸にもその人達が思いがけない事件を引き起こす事に社会が気づき始めた。

自閉症は、知能レベルが低く (IQ が 70 以下で)、言葉の発達が遅く、コミュニケーションが出来ず、こだわりの強い病気である。人と人との関係性の障害で



あり，“人を人と思わない，親と物との認識に区別がつかない”ことが主因の病気である。したがって，言葉の遅れが存在していたがIQは低い高機能自閉症あるいは，言葉の遅れのない（しかし，使い方に問題を含んでいる）社会性の障害を持つアスペルガー症候群も広汎性発達障害に入る。「性格が頑固である」，「身勝手が過ぎる」「頑固で，独特の信念を持ち曲げない変人」と，俗に他者に意識される一群の自閉症傾向をもつ人々も存在し，現在では自閉症圏病（autism spectrum disorders）と呼ばれるようになった。

そして，現在の統計として，世界的には100人に0.6～1.6人発病しているといわれている<sup>5)</sup>。日本では100人に1人，最多の数としては3人とまでいわれている<sup>6)</sup>。すなわち，杉山らが1989年に発表した数字が当たり前の統計値になりつつある<sup>7)</sup>。「相手を認識して，より良い対人関係，家族関係，社会性を身につける」とは，どういうことなのかを，研究・思考する必要のある社会状況が出現している。オキシトシンはその背景の生物学的な基盤であると思われる。

## II. 下垂体後葉ホルモンとしてのオキシトシン

ペプチドホルモンである。オキシトシンは，ギリシャ語で，quick birthという意味で，1906年Daleによる下垂体後葉の抽出物が子宮を収縮させるという発見に由来する。1910年には乳汁分泌促進効果が見出されている。1953年にアメリカのVincent de Vigneaudらにより9個のアミノ酸から成る事が見出され，1954年には人工合成に成功し，1955年にノーベル化学賞を受賞している<sup>8)</sup>。オキシトシン遺伝子はヒト20番染色体（マウスは2番）上にある。3つのエクソンと2つのイントロンからなり，ニューロフィジンからなるプロホルモンから分離してできる。1928年以降，オランダのScharrerらにより，これらのペプチドは視床下部神経核で合成され，軸索を下降して下垂体の神経終末から血中に分泌される神経分泌という概念が打ち立てられた。血流により，ターゲットの乳腺や子宮に到達し，妊娠末期には分娩のため子宮収縮を生じる。また，出産後は乳腺からの乳を放出する。オキシトシ

ンは，神経分泌細胞体や樹状突起から脳内へも分泌される。

オキシトシンの血中への分泌は，他の多くのホルモンや神経伝達物質の分泌と同じく，脱分極によるCaの流入による細胞内Ca上昇が契機となって脱分極—分泌連関という生理学上の一つの法則に従って分泌される。しかし，中枢への分泌には，細胞体の神経興奮が必ず必要ではないことが示された<sup>9)</sup>。しかし，2007年，我々は脳内分泌にCD38が作るサイクリックADPリボースが細胞内カルシウム貯蔵サイトにあるリアノジン受容体カルシウム遊離チャネルに作用して，細胞内のカルシウム濃度を上昇してオキシトシンのみを特異的に分泌する機構を発見して，この謎の一部を解いた<sup>4)</sup>。

## III. オキシトシンの人での研究

オキシトシンの投与により，人は信頼を増すという衝撃的な結果が2005年前後から出されるようになった。スイス工科の健康な男子学生200人弱を点鼻薬の形状を持つオキシトシン投与と偽薬投与群に分けた。どちらも，ゲームの理論に基づいた神経経済学的実験を行った<sup>1,2)</sup>。ゲームの中でお金を持つ投資家と，お金を運用する立場の信託者に分け，それぞれ異なる利殖率による返金を受けるゲームを行った。その結果，要はオキシトシン投与群では，相手に愛着し信頼・信用が増し，全額に近いお金を運用に預ける傾向があるという結果であった。更に最近，同じグループは，ゲームの途中で返金する自由度を得た信託者が，運用益からお金を全く返さない場合も含め，投資家と信託者の間にコミュニケーションを設けたにも関わらず，偽薬投与群では，コミュニケーションがあった後では信用しなくなり，投資額の減少がみられたと報告した<sup>10)</sup>。一方，オキシトシン投与群では，その前後で投資額に変化はなく，引き続き，信用していた。又，ギャンブルとしてのゲームの場合は，偽薬・オキシトシン投与両群に，その途中課程のコミュニケーション前後にも，投資額の変化がないという結果を示した。結局，社会関係の成り立った投資ゲームにおいて，オキシトシン

は、信頼・信用を持ち続けるという結果を示した。更に、fNMRによる機能的脳測定によって、扁桃体、中脳、において、オキシトシン投与群でコミュニケーション後、血流（脳活動）の低下がみられた。このようなヒトで恐怖に関与すると考えられる脳部位での活動測定から、オキシトシンが“先に対する不安や恐怖”を増加させない効果があると考えられた。

そして、この論文以後、オキシトシン投与による社会性行動の変化と非侵襲脳機能計測による活性化脳部位の結果が続々と発表されてきている（表1）。

#### IV. オキシトシンと自閉症との関連

オキシトシンとバゾプレシンと自閉症との関連の研究は始まったばかりである。自閉症者の血中オキシトシン濃度がほんのわずかばかり低い事が報告されている<sup>1)</sup>。また、虐待を経験した母親の濃度もそうでない母親に比べて低い事が報告された<sup>12)</sup>。自閉症者にオキ

シトシンを投与すると、表1に示したような心を読み取るとか、目を見るなどの効果が有る事も報告されている（表2）。

#### V. オキシトシン投与の影響—われわれの経験例

自閉症者にオキシトシンを経鼻的に投与し治療する事は薬事法的に現在承認されていないが、ここで、筆者らの遭遇した、オキシトシンを経鼻的に摂取した23歳の自閉症の男性の症状の変化について記述する<sup>4)</sup>。筆者らはこの男性を3歳の時自閉症と診断し、それ以来、経過を観察してきた。彼は6歳まで言語療法士に言語治療を受け、また11歳まで筆者により遊戯療法を受けた。その後は月1回の診察を続けた。養護学校に就学し、高等部を卒業後は授産施設に通所し、軽作業に従事している。

彼は8歳の時によりやく反響言語を認め、他者の指示に従うことが時にできるようになった。彼の抱く興

表1 オキシトシン鼻腔噴霧投与の人に対する効果

| 内容  | 簡略にまとめた研究方法   | 結果      | 年    | 著者                           |
|-----|---------------|---------|------|------------------------------|
| 信頼  | ゲーム中のお金の投資    | 投資額増加   | 2005 | Kosfeld <sup>1)</sup>        |
| 同情  | ゲームの中のお金の寄付   | 施しの増加   | 2007 | Zak <sup>2)</sup>            |
| 感情  | ゲームの中のお金の分配   | 嫉妬の増加   | 2009 | Shamay-Tsoory <sup>3)</sup>  |
| 感情  | 顔表情の提示と扁桃体の反応 | 恐怖心の低下  | 2005 | Kirsch <sup>4)</sup>         |
| 感情  | 顔表情の提示        | 恐怖心の低下  | 2009 | Fischer-Shorft <sup>5)</sup> |
| 認識  | 目の凝視          | 凝視の増加   | 2008 | Guastella <sup>6)</sup>      |
| 認識  | 見知りと不審顔提示と記憶  | 見知り記憶増加 | 2009 | Rimmele <sup>7)</sup>        |
| 認識  | 見知りと不審顔提示     | 信用増加    | 2009 | Theodoridou <sup>8)</sup>    |
| 社会性 | 目の心の表情理解と心の理論 | 心の理解増加  | 2007 | Domes <sup>9)</sup>          |
| 社会性 | 顔の表情と扁桃体反応    | 感情の顔で変化 | 2007 | Domes <sup>10)</sup>         |
| 社会性 | 夫婦間のもめ事会話     | 良い会話反応  | 2009 | Ditzen <sup>11)</sup>        |
| 親子  | 愛着保護絵画反応      | 愛着保護の増加 | 2009 | Buchheim <sup>12)</sup>      |

1) Nature, 2005, 435, 673. 2) PloS ONE, 2007, e1128. 3) Biol Psychiatry, 2009, 66, 864. 4) J Neurosci, 2005, 25, 11489. 5) Neuropsychologia, 2010, 48, 179. 6) Biol Psychiatry, 2008, 63, 3. 7) J Neurosci, 2009, 29, 38. 8,9) Biol Psychiatry, 2007, 61, 731. 10) Biol Psychiatry, 2007, 62, 1187. 11) Biol Psychiatry, 2009, 65, 728. 12) Psychoneuroendocrinol, 2009, 43, 1417.

表2 オキシトシン鼻腔噴霧投与による自閉症症状の改善

| 症状    | 方法   | 改善点     | 年    | 筆頭著者                    |
|-------|------|---------|------|-------------------------|
| 社会性認識 | 会話   | 増加      | 2007 | Hollander <sup>1)</sup> |
| 感情認識  | 心の理論 | 感情理解の増加 | 2009 | Guastella <sup>2)</sup> |

1) Biol Psychiatry, 2007, 61, 498. 2) Biol Psychiatry, 2009.

味や関心は反復的であり、例えば小学生の時は折り紙細工に熱中し、中学生の頃は道路にチョークで無意味な図形を描くことを繰り返した。対人交流はほとんど成立せず、要求のある時に家族のそばに来るが、他は一人で遊ぶことが多かった。視線は合わず、他者の顔をチラリと素早く見る傾向があった。20歳まで何回かビネー式知能検査が試みられたが、検査不能であった。診断は重度の知能障害を有する自閉症である。

21歳の時に、視線がやや合うようになる、問いに反響言語ではなく単語でまれに返答するという変化が見られたが、それ以上の発達は認めなかった。

血液からのDNA検査の結果、CD38の140番目のアルギニンがトリプトファンに置換する変異をもち、血中オキシトシン濃度は低い事がわかった。血中バゾプレシン濃度は低くなかった(図1)。この結果は両親に伝えられた。

2008年6月(23歳)の診察の際に、個人輸入したオキシトシンスプレーを始めたことを両親が述べた(1日16IU)。同年12月における診察室での彼の様子は次のように変化していた。つまり、診察者の筆者の顔を見つめる、時に笑顔を浮かべる、「はい」、「いいえ」で答える簡単な内容の質問に正答し、どちらかを選ぶ選択質問にも答えることができた。これらの変化は21歳の時に見られた発達を加速したような印象を筆者に与えている。一方、反復的な行動様式には変化がなかった。

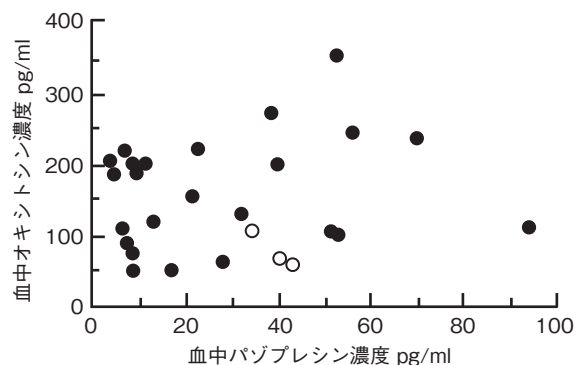


図1 29名の自閉症圏 (autism spectrum disorder) 患者の血中のオキシトシンおよびバゾプレシン濃度  
各点は1患者。白点はR140W一塩基多型のアリルを持つ患者で、黒点は持たない患者。

その後、1年、毎日朝と夕にオキシトシンを噴霧する複雑な作業を母親が怠り始めた。彼の様子は21歳時点に戻ったような印象を診察室では受けている。

## おわりに

以上述べてきたように、人と人の間に形成される信頼や愛、あるいは人間の活動(経済、政治、社会、家庭)の生物学的基盤にオキシトシンが重要であることが分かってきた。オキシトシン系の障害が自閉症の一原因であると言っても良いようなデータの蓄積がなされてきた。もちろん、神経内分泌学的方法や研究のみで、自閉症が解決できるわけではない。しかし、オキシトシンを治療に使うことも、改善の効果が多少あるだけに、世界的に関心がもたれている事も事実である。

## 参考文献

- 1) Kosfeld M, et al : Oxytocin increases trust in humans. *Nature* **435** : 673-676, 2005.
- 2) Zak, PJ : The neurobiology of trust. *Sci Am* **298** : 88-92, 2008.
- 3) Jin D, et al : CD38 is critical for social behaviour by regulating oxytocin secretion. *Nature* **446** : 41-45, 2007.
- 4) Munesue, et al : Two genetic variants of CD38 in subjects with autism spectrum disorder and controls. *Neurosci. Res.* In DOI : 10. 1016/j-neures. 2010. 03. 004.
- 5) Baron-Cohen S, et al : Prevalence of autism-spectrum conditions: UK school-based population study. *Br J Psychiatry* **194** : 500-509, 2009.
- 6) Sumi S, et al : Sibling risk of pervasive developmental disorder estimated by means of an epidemiologic survey in Nagoya. *Jap J Human Genet* **51** : 518-522, 2006.
- 7) Sugiyama T, et al : The prevalence of autism in Nagoya, Japan: a total population study. *J Autism Dev Disorder* **19** : 87-96, 1989.
- 8) Lee HJ, et al : Oxytocin: The great facilitator of life. *Prog Neurobiol* **88** : 127-151, 2009.
- 9) Ludwig M, et al : Dendritic peptide release and peptide-dependent behaviour. *Nature Rev Neurosci* **7** : 126-136, 2006.
- 10) Baumgartner T, et al : Oxytocin shapes the neural circuitry of trust and trust adaptation in humans. *Neuron* **58** : 639-650, 2008.
- 11) Hollander E, et al : Oxytocin infusion reduces repetitive behaviors in adults with autistic and Asperger's disorders. *Neuropsychopharmacol* **28** : 193-198, 2003.
- 12) Heim C, et al : Lower CSF oxytocin concentrations in women with a history of childhood abuse. *Mol Psychiatry* **14** : 954-958, 2009.