

総 説

オキシトシンの精神作用と精神疾患治療への応用に向けたアプローチ

五十嵐健人,<sup>a</sup> 富田 和男,<sup>a</sup> 桑原 義和,<sup>a,b\*</sup> 栗政 明弘,<sup>b</sup> 佐藤 友昭<sup>a</sup>

Approaches to Elucidate the Psychological Effects of Oxytocin and Its Application to the Treatment of Psychiatric Disorders

Kento IGARASHI,<sup>a</sup> Kazuo TOMITA,<sup>a</sup> Yoshikazu KUWAHARA,<sup>a,b\*</sup>  
Akihiro KURIMASA,<sup>b</sup> and Tomoaki SATO<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Department of Applied Pharmacology, Graduate School of Medical and Dental Sciences, Kagoshima University;

<sup>b</sup>Division of Radiation Biology and Medicine, Faculty of Medicine, Tohoku Medical and Pharmaceutical University.

(Received November 20, 2020)

Oxytocin is a neuropeptide that acts not only on peripheral tissues but also on the central nervous system, and plays an important role in social behavior including reproductive behavior and aggressive behavior. In clinical trials, it has been reported that oxytocin has the effect of promoting sociality, such as improving the ability to infer the psychology of others, while it has also been reported to increase jealousy. The social salience hypothesis has been proposed recently to comprehensively understand changes in human behavior under different experimental conditions, although the molecular substance involved in psychological changes is not well understood. Mice, rats, and prairie voles have been used to understand the effects of oxytocin, and it has been reported that reproductive behavior improves partner preference and reduces aggression against other individuals of the same sex, which would form experimental basis to verify the effects of oxytocin. In this review, we will outline the reports so far in clinical trials and ethological experiments using oxytocin from the viewpoint of their effects on social behavior along with the results of our recent experiments, and discuss future issues.

**Key words** — oxytocin, vasopressin, central nervous system, social behavior, saliency

1. 序 論

オキシトシンは9アミノ酸からなるペプチドホルモンであり、脳下垂体後葉から分泌される。1906年にはHenry Daleによって脳下垂体抽出物に子宮収縮作用があることが見いだされ、1953年にVigneaudらの報告によってオキシトシンの合成方法が明らかにされた。<sup>1,2)</sup> 現在では、オキシトシンは子宮筋収縮など末梢組織に対する作用以外にも、中枢・精神作用を有しており、社会性行動（繁殖行動および攻撃行動を含むコミュニケーション）や信頼関係の構築に関与していると考えられている。<sup>3,5)</sup>

オキシトシン受容体はGタンパク質共役7回膜貫通型受容体であり、Gqタンパク質と相互作用することが知られている。<sup>6,7)</sup> オキシトシン受容体は、共役したGqタンパク質を介した細胞内Ca<sup>2+</sup>の放出を経て子宮筋収縮を起こす他、MAPキナーゼの活性化を経てプロスタグランジン産生を促進することで

も子宮筋収縮を起こす (Fig. 1).<sup>5,8)</sup> これらのメカニズムが社会性行動の変化も惹起しうるのかもしれないが、神経細胞に対する作用と分子メカニズムの直接的な関連を示す報告はまだ多くない。

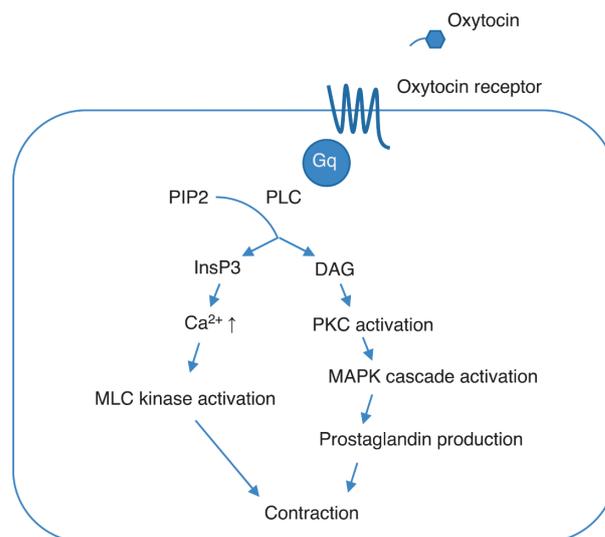


Fig. 1. Drawing of intracellular signaling following to oxytocin receptor.

<sup>a</sup> 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科歯科応用薬理学分野, <sup>b</sup> 東北医科薬科大学医学部放射線基礎医学教室  
\*e-mail: y-kuwahara@tohoku-mpu.ac.jp

## 2. オキシトシンの投与とヒトに対する作用

### 2. 1 精神疾患治療への応用と期待

ヒトを対象とした解析では、オキシトシンによる他者の心理を推測する能力の向上、他者の表情に基づく感情の知覚・認識能力の向上などが報告されている。<sup>9-11)</sup> こうした報告から、オキシトシンは精神疾患様症状の改善にも役立つと期待されている。実際、オキシトシンは自閉症に対する治療有効性が検証され、他人の表情に対する応答に改善が見られることが報告されている。<sup>12)</sup> また、オキシトシンを投与された前頭側頭型認知症患者が他者の表情から怒りや恐怖という印象を感じにくくなるとの報告に加えて、PTSD 患者に対する有効性も検討されている。<sup>13,14)</sup>

### 2. 2. オキシトシンの中枢神経作用の心理学的解釈と生物学的理解

オキシトシンの作用については様々な心理学実験により解析されている。Shamay-Tsoory と Abu-Akel は、オキシトシンによる精神作用について、大きく分けて、(1)社会性を促進する作用、(2)恐怖やストレスを軽減する作用、(3)帰属組織内の信頼性を高め利他的行動を促進する作用の3種類に分類している。<sup>15-19)</sup> しかしながら、嫉妬心を高める・えこひいきを助長する作用の報告もあり、オキシトシンが必ずしもポジティブな作用を示すとは限らないことを踏まえて、社会的サリエンスという心理学的な説明が導入されている。<sup>20-22)</sup> サリエンスとは、外界の認知において際立った入力シグナルのことをいい、社会的サリエンス仮説ではオキシトシンはこのような社会的なシグナル入力を増強させると説明されている。もともと好きなものをより好きに、嫌いなものをより嫌いにする作用だと解釈すると、前述のような多面的な作用も納得しやすい。この心理的变化を惹起するメカニズムには腹側被蓋野、側坐核、扁桃核からなるドーパミン神経のネットワークの活性化が関与していると考えられているが、詳細な分子的メカニズムについてはまだあまり明らかになっていない。

## 3. 実験動物でのオキシトシンの作用および生理学的役割の解析

### 3. 1. 実験動物の社会性行動に基づく報告

前記のようなオキシトシンの多面的な作用を理解するため、実験動物の社会性行動や繁殖行動に焦点をあてた研究がなされてきた。オキシトシン

受容体欠損マウスでは、授乳を含む繁殖機能は正常である一方、個体識別能の欠損が報告されており、オキシトシンは社会的認知能力における重要な役割を担っているものと推察されている。<sup>23)</sup> 単婚性の齧歯類であるプレーリーハタネズミを用いたパートナー選択実験では、オキシトシンを脳室内投与された個体は、慣れ親しんだパートナーへの選好性が高まることが報告されている。<sup>24)</sup>

### 3. 2. 実験動物モデルでの解析に基づくオキシトシンの中枢神経作用の理解

ヒトの社会行動を単純化した動物モデルに基づく検証は、オキシトシンの多面的な作用を理解する上で有効な手がかりを与えるものと期待される。腹側被蓋野から側坐核へのドーパミン放出を促進する報酬系神経回路は、依存性物質や飲食・性行動などに伴う快情動をもたらすことが知られており、社会性行動の活発化にも関わっていると考えられている。<sup>3)</sup> 免疫組織学的な解析から、この報酬系のネットワークを形成する脳領域には、ドーパミン受容体とともにオキシトシン受容体およびバソプレシン 1a 受容体も発現することが見いだされており、オキシトシンは報酬系の活性化を引き起こすことで、社会的・社交的な行動を引き起こしているという仮説を支持している。<sup>3)</sup> 近年ではチャンネルロドプシンを用いた解析により、オキシトシンによる中枢神経活動の変化の解剖学的実体が実証されつつある。<sup>25,26)</sup>

## 4. オキシトシンと類似したペプチドホルモンとの比較

### 4. 1. オキシトシンやバソプレシンの類似性と相違

バソプレシンもオキシトシン同様、中枢・精神作用を有するペプチドホルモンである。<sup>3,27)</sup> 多くの哺乳類でみられるアルギニンバソプレシンとオキシトシンとは、2カ所のアミノ酸が異なっているのみでよく似た構造をしている (Fig. 2)。オキシトシン受容体は1種類、バソプレシン受容体には 1a, 1b, 2 の3種類が報告されている。オキシトシン受容体は Gq タンパク質と共役し、バソプレシン受容体 1a, 1b, 2 はそれぞれ Gq, Gq, Gs 受容体と共役する。<sup>28)</sup> ただし、バソプレシン V2 受容体はオキシトシンにも応答し得るという報告もある。<sup>29)</sup> バソプレシンにはオキシトシンと同様、プレーリーハタネズミにおいて慣れ親しんだパートナーの選

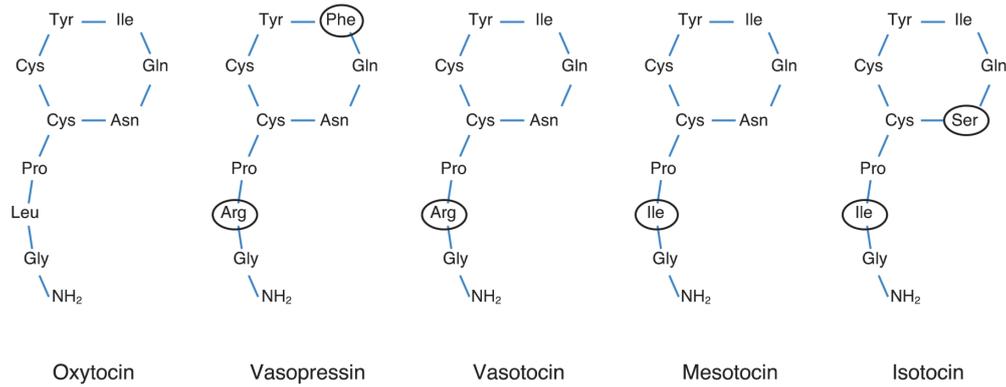


Fig. 2. Structures of oxytocin, vasopressin, vasotocin, mesotocin and isotocin . Amino acids that are distinct from oxytocin are circled.

Table 1. The effects of oxytocin, vasopressin and vasotocin on aggressive behaviors.

Species	Hormone	Effects/Physiological significance	Reference
Human	Oxytocin	Elevated aggressiveness	Ne'eman et al., <i>Hormones and Behavior</i> , 2016
Human	Oxytocin	Reduction of state anxiety	Campbell and Hausmann, <i>Aggressive Behavior</i> , 2013
Rat	Oxytocin	Decreased aggressiveness	Calcagnoli et al., <i>Psychoneuroendocrinology</i> , 2014
Rat	Vasopressin	Increased aggressiveness	Veenema et al., <i>Hormones and Behavior</i> , 2010
Mouse (deficient of oxytocin receptor)	-	Increased aggressiveness	Sala et al., <i>Biological Psychiatry</i> , 2011
Prairy vole	Vasopressin	Increased aggressiveness	Simmons et al., <i>Frontiers in Endocrinology</i> , 2017
Zebrafish	Vasotocin	Dominant-subordinate relationships	Larson et al., <i>Behavioral Brain Research</i> , 2006

Oxytocin	C-Y-I-Q-N-C-P-L-G
Mesotocin	C-Y-I-Q-N-C-P-I-G
Isotocin	C-Y-I-S-N-C-P-I-G
Vasopressin	C-Y-F-Q-N-C-P-R-G
Vasotocin	C-Y-I-Q-N-C-P-R-G

Table 2. Peptide hormones similar to oxytocin or vasopressin that are found in vertebrates.

Oxytocin – Vasopressin	Mammals
Oxytocin – Phenypressin	Marsupials
Mesotocin – Vasotocin	Lung fish, Amphibians, Reptiles and Birds
Isotocin – Vasotocin	Bony fish

Fig. 3. Comparison between amino acid sequence of peptide hormones that are similar to oxytocin.

好性を高める作用が報告されている。<sup>24)</sup> 一方、ラットおよびプレーリーハタネズミにおいてバソプレシンは雄間の攻撃性を高めることが報告されているのに対して、ラットにおいてはオキシトシンによる攻撃行動の低下が報告されている。<sup>30,31)</sup> 前記のようにオキシトシンおよびバソプレシンは多様な精神作用に関わっているものの、詳細な分子メカニズムは不明である (Table 1)。<sup>30,36)</sup>

#### 4. 2. オキシトシン・バソプレシンに類似したペプチドホルモンの存在

オキシトシンとバソプレシンに類似したペプチド

ホルモンは、多くの生物種で報告されている (Table 2, Fig. 3)。<sup>25,37)</sup> バソトシンは両生類、爬虫類、鳥類を含む一部の脊椎動物に見られるペプチドホルモンであり、バソプレシン・オキシトシンとは1カ所のアミノ酸のみが異なっており、それらと類似した作用を有する。<sup>38)</sup> また、硬骨魚類にみられるイソトシンは、オキシトシンとアミノ酸が2カ所異なっている (Fig. 3, Table 2)。イソトシンを投与した雌カダヤシでは、同種雄個体に対する忌避行動が増強されると報告されている。<sup>39)</sup> この報告において著者らは、雌個体に対するコミュニケーションに

変化は見られないことから, 社会的サリエンスに基づく解釈を提示しており興味深い。

## 5. 攻撃行動解析装置を用いたアプローチ

前記の社会的サリエンス仮説に基づく説明は, これまでの動物実験の結果を心理学的側面からうまく説明するものの, オキシトシン受容体を介したシグナル伝達との関連についてはまだ詳細な理解は得られていない。オキシトシン受容体を介した作用と動物行動の変化との関連を明らかにするには, 単純な行動指標に基づく実験系の構築が有効であると考えられる。我々はこれまでマウスの攻撃行動測定装置 (Aggressive response meter; ARM) を用いて, 攻撃行動に対する漢方薬等の有効性を調べてきた。<sup>40)</sup> ARM はマウスの眼前に2本の金属棒を提示し, 噛みつきなどの攻撃行動の強さを荷重センサーで計測し, “イライラの度合い”を評価する装置である。<sup>41)</sup> 隔離飼育ストレスを負荷したマウスでは一般的なグループ飼育マウスと比べて強い噛みつきが計測されること, 隔離期間の経過につれて攻撃行動が強くなることから, この攻撃行動は易怒性・イライラと称するようなある種の精神疾患症状を反映していると考えられている。我々は生後3週から8週間隔離飼育したマウスに対して, オキシトシンあるいはバソプレシンを経鼻投与し, 投与前後の噛みつきの強さをこのARM装置で計測して比較した。その結果, オキシトシンを投与したマウスでは噛みつきの強さが低下するのに対して, バソプレシンを投与したマウスではより強い噛みつきを示した。これまで齧歯類での攻撃行動の評価には, 居住者-侵入者試験という, 2匹の動物を居住者と訪問者に振り分け, 居住者が自分のケージに侵入した訪問者(侵入者)に対して示す攻撃行動(噛みつきや尾の振り回し, 追跡等)を観察する実験手法が用いられており, 研究グループごとに細かな条件は異なるもののオキシトシンには攻撃性を下げる作用, バソプレシンには攻撃性を高める作用が見いだされている (Table 1)。ARM装置を用いた我々の実験結果はこれまでの結果をよく再現しており, 比較的単純な実験系においてオキシトシンとバソプレシンの作用を同時に解析できるため, 今後これらホルモンの精神疾患治療への応用に向けて, 何らかの手がかりを得られるのではないかと考えている。

## 6. 結 語

オキシトシンは経鼻投与で様々な向社会性の効果が得られることから, 多様な精神疾患症状に対する治療効果が期待されている。オキシトシンの作用は実験条件によって異なる報告があり, 社会的サリエンス仮説などいくつかの仮説に基づく解釈が提唱されているものの, 詳細な分子生物学的メカニズムはいまだ明らかにされていない。実験動物を用いた行動学的解析は, 今後も社会性行動に対するオキシトシンの作用の一端を検証する実験系を提供するものと期待される。

## 謝辞

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科口岩聡先生, 鹿児島純心女子大学人間科学研究科口岩俊子先生にはマウス攻撃行動測定装置についてご教示いただきました。この場を借りてお礼申し上げます。

## 利益相反

なし。

## REFERENCES

- 1) Dale H. H., *J. Physiol.*, **34**, 163–206 (1906).
- 2) Vigneaud V. du, Ressler C., Swan C. J. M., Roberts C. W., Katsoyannis P. G., Gordon S., *J. Am. Chem. Soc.*, **75**, 4879–4880 (1953).
- 3) Skuse D. H., Gallagher L., *Trends. Cogn. Sci.*, **13**, 27–35 (2009).
- 4) Steinman M. Q., Duque-Wilckens N., Trainor B. C., *Biol. Psychiatry*, **85**, 792–801 (2019).
- 5) Arrowsmith S., Wray S., *J. Neuroendocrinol.*, **26**, 356–369 (2014).
- 6) Busnelli M., Saulière A., Manning M., Bouvier M., Galés C., Chini B., *J. Biol. Chem.*, **287**, 3617–3629 (2012).
- 7) Busnelli M., Chini B., “Behavioral Pharmacology of Neuropeptides: Oxytocin,” ed. By Hurlmann R., Grinevich V., Springer International Publishing, Cham, 2018, pp.3–29.
- 8) Vrachnis N., Malamas F. M., Sifakis S., Deligeorgiou E., Iliodromiti Z., *Int. J. Endocrinol.*, **2011**, 350546 (2011).
- 9) Domes G., Heinrichs M., Michel A., Berger C., Herpertz S. C., *Biol. Psychiatry*, **61**, 731–733 (2007).

- 10) Lischke A., Berger C., Prehn K., Heinrichs M., Herpertz S. C., Domes G., *Psychoneuroendocrinology*, **37**, 475–481 (2012).
- 11) Marsh A. A., Yu H. H., Pine D. S., Blair R. J. R., *Psychopharmacology (Berl)*, **209**, 225–232 (2010).
- 12) Yamasue H., Okada T., Munosue T., Kuroda M., Fujioka T., Uno Y., Matsumoto K., Kuwabara H., Mori D., Okamoto Y., Yoshimura Y., Kawabuchi T., Arioka Y., Kojima M., Yuhi T., Owada K., Yassin W., Kushima I., Benner S., Ogawa N., Eriguchi Y., Kawano N., Uemura Y., Yamamoto M., Kano Y., Kasai K., Higashida H., Ozaki N., Kosaka H., *Mol. Psychiatry*, **25**, 1849–1858 (2020).
- 13) Jesso S., Morlog D., Ross S., Pell M. D., Pasternak S. H., Mitchell D. G. V., Kertesz A., Finger E. C., *Brain*, **134**, 2493–2501 (2011).
- 14) Donadon M. F., Martin-Santos R., Osório F. de L., *Front. Pharmacol.*, **9** (2018).
- 15) Shamay-Tsoory S. G., Abu-Akel A., *Biol. Psychiatry*, **79**, 194–202 (2016).
- 16) Kosfeld M., Heinrichs M., Zak P. J., Fischbacher U., Fehr E., *Nature*, **435**, 673–676 (2005).
- 17) Zak P. J., Stanton A. A., Ahmadi S., *PLoS One*, **2**, 1–5 (2007).
- 18) McCarthy M. M., McDonald C. H., Brooks P. J., Goldman D., *Physiol. Behav.*, **60**, 1209–1215 (1996).
- 19) De Dreu C. K. W., Greer L. L., Handgraaf M. J. J., Shalvi S., Van Kleef G. A., Baas M., Velden F. S. T., Van Dijk E., Feith S. W. W., *Science*, **328**, 1408–1411 (2010).
- 20) Declerck C. H., Boone C., Kiyonari T., *Horm. Behav.*, **57**, 368–374 (2010).
- 21) Shamay-Tsoory S. G., Fischer M., Dvash J., Harari H., Perach-Bloom N., Levkovitz Y., *Biol. Psychiatry*, **66**, 864–870 (2009).
- 22) Bartz J., Simeon D., Hamilton H., Kim S., Crystal S., Braun A., Vicens V., Hollander E., *Soc. Cogn. Affect. Neurosci.*, **6**, 556–563 (2011).
- 23) Takayanagi Y., Yoshida M., Bielsky I. F., Ross H. E., Kawamata M., Onaka T., Yanagisawa T., Kimura T., Matzuk M. M., Young L. J., Nishimori K., *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **102**, 16096–16101 (2005).
- 24) Cho M. M., DeVries A. C., Williams J. R., Carter C.S., *Behav. Neurosci.*, **113**, 1071–1079 (1999).
- 25) Knobloch H. S., Charlet A., Hoffmann L. C., Eliava M., Khrulev S., Cetin A. H., Osten P., Schwarz M. K., Seeburg P. H., Stoop R., Grinevich V., *Neuron*, **73**, 553–566 (2012).
- 26) Raam T., McAvoy K. M., Besnard A., Veenema A., Sahay A., *Nat. Commun.*, **8**, 1–14 (2017).
- 27) Stoop R., *Neuron*, **76**, 142–159 (2012).
- 28) Abramova O., Zorkina Y., Ushakova V., Zubkov E., Morozova A., Chekhonin V., *Neuropeptides*, **83**, 201079 (2020).
- 29) Muttenthaler M., Andersson Å., Vetter I., Menon R., Busnelli M., Ragnarsson, L., Bergmayr C., Arrowsmith S., Deuis J. R., Chiu H. S., Palpant N. J., O'Brien M., Smith T. J., Wray S., Neumann I D., Gruber C. W., Lewis R. J., Alewood P. F., *Sci. Signal.*, **10**, eaan3398 (2017).
- 30) Veenema A. H., Beiderbeck D. I., Lukas M., Neumann I. D., *Horm. Behav.*, **58**, 273–281 (2010).
- 31) Calcagnoli F., Kreutzmann J. C., de Boer S. F., Althaus M., Koolhaas J. M., *Psychoneuroendocrinology*, **51**, 112–121 (2015).
- 32) Ne'eman R., Perach-Barzilay N., Fischer-Shofty M., Atias, A., Shamay-Tsoory S. G., *Horm. Behav.*, **80**, 125–131 (2016).
- 33) Campbell A., Hausmann M., *Aggressive Behavior*, **39**, 316–322 (2013).
- 34) Sala M., Braida D., Lentini D., Busnelli M., Bulgheroni E., Capurro V., Finardi A., Donzelli A., Pattini L., Rubino T., Parolaro D., Nishimori K., Parenti M., Chini B., *Biol. Psychiat.*, **69**, 875–882 (2011).
- 35) Simmons T. C., Balland J. F., Dhauna J., Yang S. Y., Traina J. L., Vazquez, J., Bales K. L., *Front. Endocrinol.*, **8**, 1–13 (2017).
- 36) Larson E. T., O'Malley D. M., Melloni R. H., *Behav. Brain Res.*, **167**, 94–102 (2006).
- 37) Darlison M. G., Richter D., *Trends Neurosci.*, **22**, 81–88 (1999).
- 38) Wilczynski W., Quispe M., Muñoz M. I., Penna M., *Front. Endocrinol.*, **8** (2017).
- 39) Ramsey M. E., Fry D., Cummings M. E., *Horm. Behav.*, **112**, 1–9 (2019).
- 40) 五十嵐健人, 富田和男, 佐藤友昭, 鹿児島歯科医師会会報, **149**, 11–13 (2020).
- 41) Kuchiiwa S., Kuchiiwa T., *J. Neurosci. Methods*, **228**, 27–34 (2014).

