

アルコールは共感を強める。自閉症にも効果あり エタノールの作用がオキシトシンに似ていることをマウスで確認

1. 発表者

池谷 裕二（東京大学大学院薬学系研究科 教授）
坂口 哲也（東京大学大学院薬学系研究科 特任研究員）

2. 発表のポイント

- ◆ マウスにアルコールを投与すると、仲間の痛みに対して強く共感様行動を示すようになることを発見しました。
- ◆ アルコールを投与されたマウスの脳内では、仲間の痛みを観察したときに、まるで自分自身が痛みを受けているかのような神経活動が生じることが分かりました。
- ◆ 本成果は、共感性の低下を特徴とする自閉スペクトラム症（注1）に対する、神経回路機構に基づいた治療法開発の布石となることが期待されます。

3. 発表概要

東京大学大学院薬学系研究科の池谷裕二教授と坂口哲也特任研究員（研究当時）らの研究グループは、アルコールが共感を促進することを実験的に証明し、その神経回路機構を明らかにしました。

アルコールは古くより社交の場で愛用され、社会性の向上に役立つ嗜好品だと考えられてきましたが、その神経回路メカニズムは明らかにされていませんでした。研究グループは、マウスを用いた実験にて、アルコールが仲間の痛みに対する共感様行動を促進することを発見しました。さらに、アルコールを投与されたマウスの脳内では、仲間の痛みに応答する神経活動が、実際に自分自身が痛みを受けたときに応答する神経活動と類似することを突き止めました。つまりアルコールは、他者の情動変化を目撃したときに、まるで自身が同じ状況に置かれているかのような脳状態を生じやすくしていると考えられます。また、こうした脳の振る舞いの変化は、アルコールによる神経回路の興奮信号と抑制信号のバランスの調節作用によってもたらされることが明らかになりました。本研究により、アルコールが共感を促進する仕組みが示されただけでなく、脳が自身の情動回路を他者への共感のための回路として転用していることが明らかとなり、共感のメカニズムの解明に向けた大きな進展が得られました。この成果は今後、共感性の低下を特徴とする自閉スペクトラム症の治療法開発の布石となることが期待されます。

本研究成果は、2018年8月30日の英国科学誌「Nature Communications」（オンライン版）に掲載されました。

4. 発表内容

研究の背景と経緯

アルコールの歴史は古く、ギリシャ神話に酩酊の神ディオニュソスが登場することからも示唆されるように、紀元前より人々に親しまれてきました。現代においても、アルコールは特に社交の場において頻りに飲用され、社会性の向上やコミュニケーションの円滑化に役立つと考えられてきました。また近年の研究から、アルコールの摂取が他者との社会的な絆を強め、笑顔が伝染しやすくなることなどが示されており、共感の増大がもたらされることが示唆されています。しかしながら、その神経回路メカニズムはこれまで明らかにされていませんでした。

研究方法と発見の内容

本研究グループは、これまで主に心理学の領域で扱われてきた共感という現象に対して、神経科学と薬理学のアプローチを組み合わせることにより、アルコールが共感に及ぼす効果とそのメカニズムに迫りました。

1) エタノール（注 2）は仲間の痛みに対する共感様行動を促進する

マウスは恐怖の対象に晒されると、その場で四肢をすくませて動かなくなります。この無動の時間を測定することによって、マウスの恐怖の度合いを測ることができます。そこで、本研究ではまず、1匹のマウスが繰り返し電気ショックを受ける様子を透明な壁越しに別のマウスに観察させました（図 1a）。すると、観察しているマウスは、実際には電気ショックを受けていないにもかかわらず、無動行動を示しました。つまり、恐怖がマウスの個体から個体へと伝染することが確認されました。次に、観察側のマウスに事前に軽微な電気ショックを経験させたところ、この共感様行動は増大しました。この結果は、マウスの共感様行動が過去の共通の経験によって増大することを意味しており、ヒトの共感と類似した性質を有していることが分かりました。さらに、ヒトの共感を促進するはたらきをもつ脳内物質オキシトシン（注 3）の阻害薬を観察側のマウスに投与したところ、共感様行動は減弱しました（図 1b）。したがって、マウスの共感様行動は、ヒトの共感と少なくとも部分的に共通の神経機構を介していることが確認されました。

続いて、マウスの共感様行動に対するエタノールの作用を検証しました。仲間の痛みを観察させる前にマウスにエタノールを投与すると、観察中の無動時間が長くなることが分かりました（図 1b）。この無動時間の増大は、エタノールが自発運動量や不安、痛み感受性などに及ぼす作用では説明できないことが確認されました。また、このエタノールの効果は、オキシトシンの阻害薬では減弱されませんでした（図 1b）。したがってエタノールは、生体内で共感を正に調節するオキシトシンには依存せずに共感を増大させるはたらきがあることが分かりました。なお、マウスへのエタノールの投与量は、ヒトの習慣的な飲酒量に基づいて決めています。

2) エタノールは自身と他者の痛みの神経回路の共有を促す

次に、仲間の痛みを観察しているときにどのような神経活動が生じているのか調べました。本研究では、活動したニューロンを大規模に捉えるために、*Arc*catFISH（注 4）と呼ばれる手法を用いました（図 2a）。この手法では、活動したニューロンの目印となる遺伝子 *Arc* を光らせ、その局在位置を解析することで、単一細胞レベルの解像度を保ちながら同時に数千細胞以上の

活動を捉えることができます。この方法により、仲間の痛みを観察しているときに活動したニューロン集団の特徴と共感様行動の強さとの関係を調べました。すると、特に痛みの情報を担うと考えられている前帯状皮質において、観察中に活動したニューロン集団と過去に自身が電気ショックを受けたときに活動したニューロン集団の重複度合いが高いマウスほど、より強く共感様行動を示すことが明らかになりました（図 2b）。続いて、エタノールを投与したマウスの神経活動を調べたところ、生理食塩水を投与したマウスと比べて、「仲間の痛み」と「自身の痛み」による活動細胞の重複が増大していました。これらの結果から、エタノールが投与された状態では、仲間の痛みを観察したときに、まるで自身が痛みを受けているかのような神経活動が生じやすくなっていることが分かりました。

3) エタノールは脳回路の興奮抑制バランスを抑制側にシフトする

エタノールによる共感の増大がどのような仕組みで生じているのかさらに詳細に調べるために、脳スライス標本の前帯状皮質の一つ一つのニューロンからパッチクランプ記録（注 5）を行い、個々のニューロンが受け取る興奮性および抑制性のシナプス入力を観察しました（図 3a）。すると、エタノールによって、興奮性と抑制性のシナプス入力のバランスが抑制側にシフトすることが分かりました（図 3b）。

そこで、この興奮抑制バランスのシフトが共感様行動の増大に重要であるのか検証するため、薬理的な実験を行いました。まず、興奮抑制バランスを興奮側に崩した状態を保つため、抑制性シナプス伝達の主要な経路である GABA_A 受容体の阻害薬ピクロトキシンを前帯状皮質に局所的に投与しました。すると、共感様行動は低下し、その状態でエタノールを投与しても共感様行動は増えませんでした。一方、抑制性伝達を増強させるベンゾジアゼピン系薬物の一種であるクロナゼパムを前帯状皮質に局所投与したところ、エタノールと同様に共感様行動は増大しました。これらの結果から、エタノールによる共感の増大が生じるには、前帯状皮質における神経回路の興奮抑制バランスが抑制側にシフトすることが重要であることが分かりました。

4) エタノールは自閉スペクトラム症モデルマウスの共感障害を改善する

共感性の低下は自閉スペクトラム症の中核症状として知られています。本研究では、自閉スペクトラム症の発症要因の一つである「妊娠期の母体のウイルス感染」を模倣したモデルである poly(I:C)マウスを用いて、上記と同様の実験や解析を行いました（図 4a）。すると poly(I:C)マウスでは、コントロール群と比べて、仲間の痛みに対する共感様行動を示す時間が有意に短く、また仲間と自身の痛みによる活動細胞の重複も小さいことが分かりました。そこで、poly(I:C)マウスにエタノールを投与したところ、コントロール群にエタノールを投与したときと同程度にまで共感様行動が増大しました（図 4b）。つまり、poly(I:C)マウスの神経回路の興奮抑制バランスをシフトすることで、共感障害が改善されることが分かりました。

今回の実験結果から、エタノールは脳回路の興奮抑制バランスを調節することによって、まるで自身が他者と同じ状況に置かれているかのような脳状態を生じやすくしていることが分かりました。エタノールによって生じるこの脳内プロセスによって、共感が促進されると考えられます。

今後の展開

本研究は、脳回路の機能制御の観点から、社会的コミュニケーションにおけるアルコールの役割を解明しました。この成果は、なぜ人類が古来より社交の場での飲酒を習慣づけてきたのかという問いに一つの答えを提示するものです。

また本研究の結果から、共感には脳回路の極めて精細な興奮抑制調節に基づいて制御されていることが明らかになりました。さらに、薬物処置による興奮抑制バランスの操作により、共感を高めることも可能であることが示されました。今後、自閉スペクトラム症を含めた共感の異常を伴う疾患において、興奮抑制のバランスがどのように変化しているかを詳細に観察していくことが、病態の更なる理解をもたらすと期待されます。

<本研究の主な助成事業>

科学研究費補助金、国際ヒューマン・フロンティア・サイエンス・プログラム (HFSP)

5. 発表雑誌

雑誌 : *Nature Communications* (8月30日オンライン版)

題目 : Ethanol facilitates socially-evoked memory recall in mice by recruiting pain-sensitive anterior cingulate cortical neurons

著者 : Tetsuya Sakaguchi, Satoshi Iwasaki, Mami Okada, Kazuki Okamoto, Yuji Ikegaya
(坂口 哲也、岩寄 諭嗣、岡田 真実、岡本 和樹、池谷 裕二)

DOI 番号 : 10.1038/s41467-018-05894-y

論文原稿 URL : <http://ikegaya.jp/natcommun2018.pdf>

6. 問い合わせ先

東京大学大学院薬学系研究科 薬品作用学教室

教授 池谷 裕二 (イケガヤ ユウジ)

〒113-0033 東京都文京区本郷7-3-1

Tel : 03-5841-4780 Fax : 03-5841-4786

E-mail : yuji@ikegaya.jp

7. 用語解説

注1 自閉スペクトラム症

社会的コミュニケーションの障害や言語障害、反復的な行動を特徴とする神経発達症の分類の一つ。従来の自閉症障害やアスペルガー症候群、特定不能の広範性発達障害を含む概念。

注2 エタノール

第一級アルコールに分類されるアルコール類の一つであり、酒類の主成分。

注3 オキシトシン

視床下部の室傍核で合成される9個のアミノ酸から成る神経ペプチド。共感や母性行動、慰め行動、性行動など様々な社会性行動の制御に関与する。

注 4 *Arc* catFISH (cellular compartment analyses of temporal activity by fluorescent *in situ* hybridization)

活動したニューロン内で選択的に発現量が増大する遺伝子 *Arc* を捉えることで、神経活動を調べる手法。個々の細胞レベルの解像度を保ちながら、一度に数千細胞以上の活動を観察できる。

注 5 パッチクランプ記録

先端に細孔の空いたガラス製の微細電極の先端部分を、特定の細胞の細胞膜に密着させ、電位差や伝導性などの電気的特性を調べる手法。

8. 添付資料

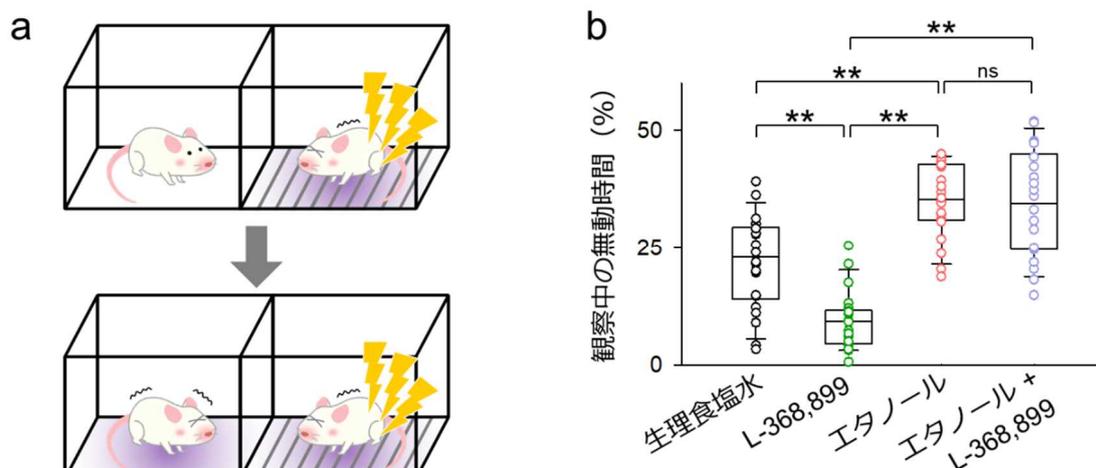


図1 エタノールによるマウス共感様行動の増大

a. マウスは電気ショックを受ける仲間を観察すると恐怖反応（防御的な無動反応）を示す。**b.** 観察中の恐怖反応はエタノールの投与によって増大し、オキシトシンの阻害によって減少する。L-368,899：オキシトシン受容体拮抗薬。** $P < 0.01$ 、 $n = 22$ 匹/群。

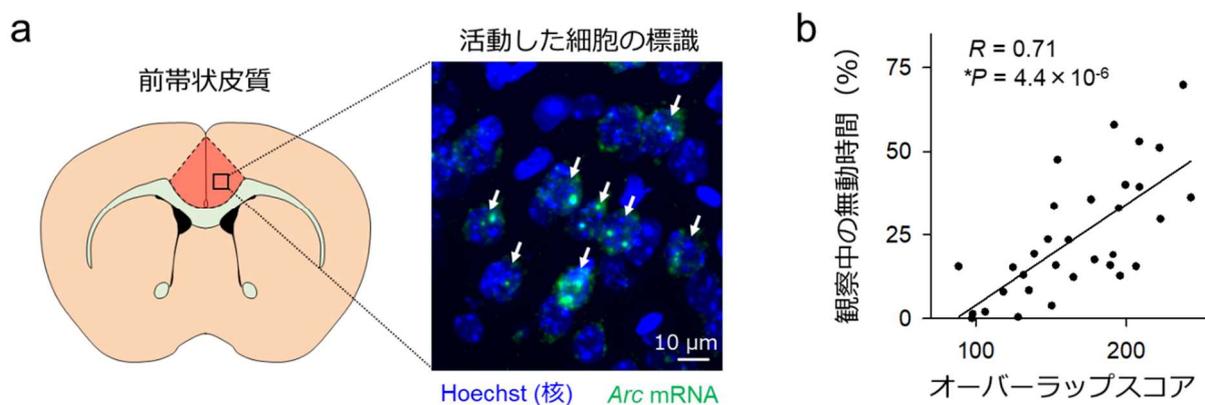


図2 自身と他者の痛みの神経回路の共有

a. Arc catFISH法を用いた活動細胞の標識。矢印は観察中に活動したと推定される細胞を示している。**b.** 自身の痛みと他者の痛みに応答する前帯状皮質の細胞集団の重なり度合いと共感様行動の強さは正に相関する。 $n = 33$ 匹。

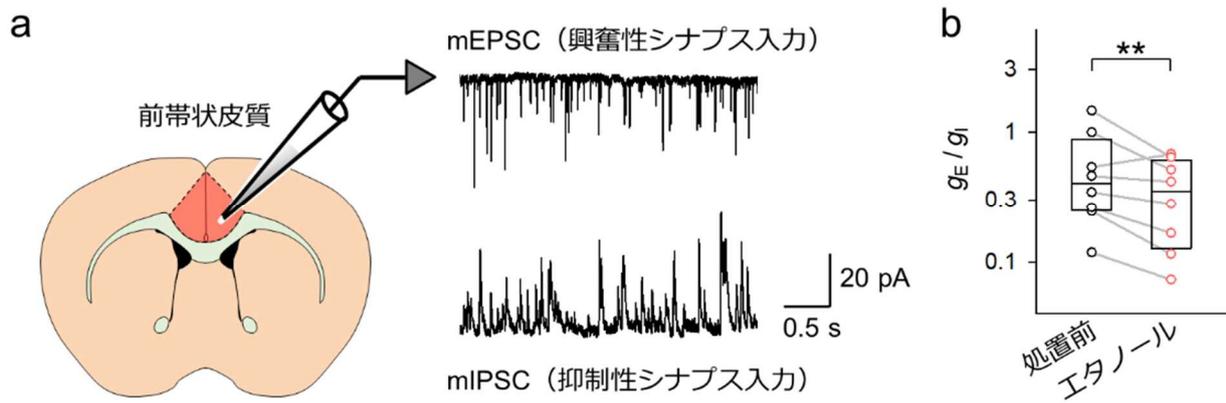


図3 エタノールによる興奮信号と抑制信号のバランスの調節

a. パッチクランプ記録による前帯状皮質のシナプス電流の記録。興奮性と抑制性の成分を分けて記録できる。b. 興奮信号と抑制信号のバランス（コンダクタンスの比）はエタノールにより抑制側にシフトする。** $P < 0.01$ 、 $n = 8$ 細胞。

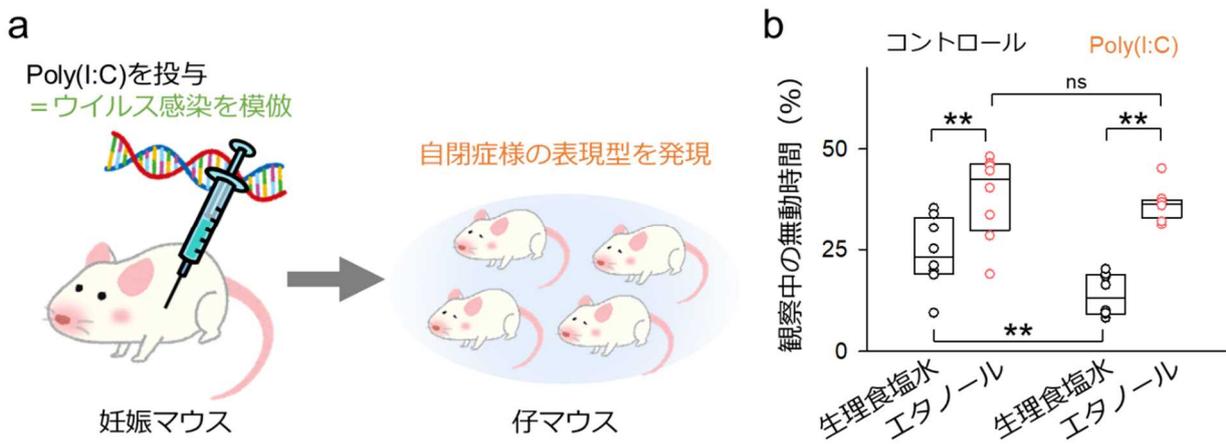


図4 自閉スペクトラム症モデルマウスに対するエタノールの効果

a. Poly(I:C)を用いた自閉スペクトラム症モデルマウスの作製。妊娠中の母マウスに Poly(I:C)を投与すると、生まれてくる仔マウスが成長後に自閉スペクトラム症様の症状を示す。b. Poly(I:C)マウスの共感様行動（観察中の恐怖反応増大）はコントロール群と比べ低下しているが、エタノールを投与すると、コントロール群にエタノールを投与した時と同程度まで増加する。** $P < 0.01$ 、 $n = 7-14$ 匹/群。