

2022年7月20日

報道関係者各位

国立大学法人筑波大学
慶應義塾大学医学部
国立大学法人東北大学

挑発を受けると攻撃的になる脳内の仕組みを解明

他者から悪意を向けられると、苛立ったり攻撃的な気持ちになったりします。雄マウスも、ライバルに挑発されると、通常よりも激しい攻撃行動を示すようになることが分かっています。このように、挑発を受けて攻撃行動が激しくなる時、脳の中では何が起きているのでしょうか。

本研究グループはこれまでに、マウスを用いた実験で、他者からの挑発（社会的挑発）を受けたときに、脳内の背側縫線核において、興奮性神経伝達物質であるグルタミン酸の入力が増加することを明らかにしています。背側縫線核にグルタミン酸ニューロンの投射を行う脳領域の一つに、不快情動やストレスに関わる外側手綱核があります。今回、この外側手綱核から背側縫線核への投射ニューロンが、社会的挑発を受けることにより活性化することを見いだしました。この神経投射の活動を抑制すると、社会的挑発を受けても攻撃行動が起こらなくなることから、外側手綱核から背側縫線核への興奮性入力がかかる社会的挑発による攻撃行動の増加に関与することが示されました。さらに、社会的挑発による攻撃行動の増加には、背側縫線核の非セロトニンニューロンのうち、腹側被蓋野に投射しているニューロンが関与することが示されました。

本研究成果により、攻撃行動が過剰になるメカニズムの一端が明らかとなりました。このような知見は、人間の暴力性の問題の理解にもつながると考えられます。

研究代表者

筑波大学人間系

高橋 阿貴 准教授

慶應義塾大学医学部

田中 謙二 教授

東北大学大学院生命科学研究科

常松 友美 助教

研究の背景

衝動的な攻撃行動の多くは、悪口を言われた、にらまれた、危険運転をされたなど、他者から何らかの挑発（社会的挑発）を受けたと感じたときの応答として生じます。社会的挑発が攻撃行動を増加させるという現象は、魚からげっ歯類まで、さまざまな動物において観察されています。マウスにおける社会的挑発モデルでは、雄マウスのなわばりの一角にライバル個体を直接攻撃できないようカゴの中に入れ、ライバル個体が見えているのに攻撃できない状態にしばらく置くと、攻撃的覚醒が高まり、その後の攻撃行動が過剰になることが知られています。

本研究グループはこれまでに、社会的挑発により攻撃行動が増加するメカニズムとして、脳内の背側縫線核^{注1}におけるグルタミン酸^{注2}入力に関与することを明らかにしてきました。背側縫線核にはさまざまな脳領域からグルタミン酸の入力が行われています。本研究では、不快情動やストレスに関わる外側手綱核^{注3}から背側縫線核への神経投射（神経信号の受容）の関与について調べました。

研究内容と成果

雄マウスはなわばり性を持つ動物なので、なわばりに別の雄が入ってくると、ある程度の攻撃行動を示します。しかし、事前に社会的挑発を行うと、攻撃行動の出現時間や頻度が通常時の2倍近く増加します（参考図）。本研究では、社会的挑発を行った後の攻撃行動（挑発攻撃）と、挑発を行わない通常時の攻撃行動（通常攻撃）の違いを調べることで、社会的挑発により攻撃行動が激しくなるメカニズムを調べました。その結果、外側手綱核（LHb）から背側縫線核（DRN）への神経投射（LHb-DRN 投射ニューロン）は、挑発攻撃のときに活性化するのに対し、通常攻撃の時には活性化していないことが分かりました。そして、人為的に LHb-DRN 投射ニューロンの神経活動を活性化させると、雄マウスの攻撃行動は通常攻撃よりも増加することも分かりました。続いて、LHb-DRN 投射ニューロンの神経活動を人為的に抑制して働かないようにすると、社会的挑発を行っても攻撃行動が通常攻撃と変わらない程度に低下しました。ただし、LHb-DRN 投射ニューロンの抑制は通常攻撃には影響がありませんでした。つまり、LHb-DRN 投射ニューロンは通常攻撃には関与しませんが、社会的挑発により攻撃行動が増加するときに関与していることが示されました。

背側縫線核には、セロトニン^{注4}を産生するニューロンが多く存在していますが、それ以外のニューロンもあります。それでは、外側手綱核からの入力は背側縫線核のどのニューロンを活性化し、攻撃行動を過剰にするのでしょうか。本研究から、背側縫線核のセロトニンニューロンの活動を抑制しても、社会的挑発の効果には影響がないことが分かりました。一方、腹側被蓋野^{注5}に投射する背側縫線核ニューロンを活性化すると、攻撃行動が昂進することが明らかになりました。このことから、外側手綱核からの投射ニューロンは、腹側被蓋野に投射する背側縫線核の非セロトニンニューロンを活性化することで、攻撃行動を増加させることが示されました。

今後の展開

雄マウスにとって攻撃行動はなわばりを守るために役立つ行動です。その一方で、必要以上の攻撃を示すことは、リスクが高くなるだけで適応的であるとは言えません。攻撃行動を適切な量に抑えることができず必要以上に過剰になってしまうメカニズムを理解することは、人間の暴力の問題の理解につながる可能性が期待されています。本研究では、不快情動やストレスにかかわる外側手綱核から背側縫線核への入力が攻撃行動の昂進に関与することが示されました。もしかしたら、この神経回路は、ストレスや欲求不満などに起因する苛立ちや怒りの爆発にも関与するかもしれません。

参考図

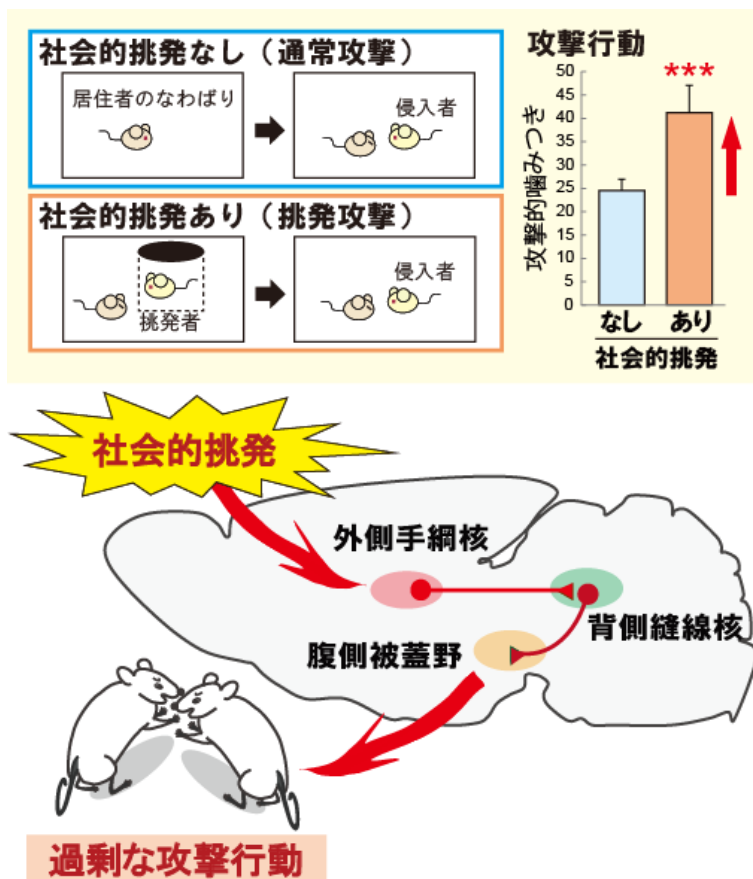


図 本研究の概要

(上) 社会的挑発は雄マウスの攻撃行動を増加させる。

(下) 社会的挑発は、外側手綱核から背側縫線核への投射ニューロンを活性化させる。そしてその情報を受け取った背側縫線核から腹側被蓋野への投射ニューロンが活性化することで、攻撃行動が増加する。

用語解説

注1) 背側縫線核（はいそくほうせんかく、DRN）

中脳に存在する脳部位。セロトニンを産生し放出するセロトニンニューロンが存在し、そこから前脳の広い範囲に投射してセロトニンの供給を行っている。セロトニン以外にも、GABA やグルタミン酸、ドーパミン、神経ペプチドを産生するニューロンも存在する。

注2) グルタミン酸

アミノ酸の1つで、うまみ成分として同定された。脊椎動物の脳内では主要な興奮性の神経伝達物質として用いられる。ただし、脳内のグルタミン酸はすべて脳内で産生されており、食事から摂取したグルタミン酸が直接脳に入ることはない。

注3) 外側手綱核（がいそくたづなかく、LHb）

間脳に存在する脳部位で、馬の手綱のような形の構造体。ドーパミン神経系やセロトニン神経系に直接投射を行って制御をしている。嫌悪刺激や社会的葛藤、ストレス応答に関与することが分かっている。

注4) セロトニン

必須アミノ酸トリプトファンから合成される。セロトニンの大半は腸や血中に存在しているが、ごく一部だけは脳にあるセロトニンニューロンで作られている。脳内セロトニンは神経伝達物質として、気分障害、衝動性、認知機能、睡眠覚醒、摂食、運動など様々な機能に関与することが分かっている。

注5) 腹側被蓋野 (ふくそくひがいや)

中脳に存在する脳部位。ドーパミンを産生し放出するドーパミンニューロンが存在し、前頭皮質や辺縁系、腹側線条体に投射してドーパミンの供給を行っている。この投射は脳内報酬系として知られ、動機づけや依存に関与する。

研究資金

本研究は、科研費新学術領域 (マルチスケール脳)、JST 創発的研究支援事業、科研費 (JP17H04766、JP19H05202、JP21H00183)、A-STEP トライアウト、米国 NIH グラントの助成により実施されました。

掲載論文

【題名】 Lateral habenula glutamatergic neurons projecting to the dorsal raphe nucleus promote aggressive arousal in mice.

(外側手綱核から背側縫線核への投射がマウスの攻撃的覚醒を誘発する)

【著者名】 Aki Takahashi, Romain Durand-de Cuttoli, Meghan E Flanigan, Emi Hasegawa, Tomomi Tsunematsu, Hossein Aleyasin, Yoan Cherasse, Ken Miya, Takuya Okada, Kazuko Keino-Masu, Koshiro Mitsui, Long Li, Vishwendra Patel, Robert D Blitzer, Michael Lazarus, Kenji F Tanaka, Akihiro Yamanaka, Takeshi Sakurai, Sonoko Ogawa, Scott J Russo

【掲載誌】 Nature Communications

【掲載日】 2022年7月21日

【DOI】 10.1038/s41467-022-31728-z

問い合わせ先

【研究に関すること】

高橋 阿貴 (たかはし あき)

筑波大学人間系 准教授

TEL: 029-853-2499

Email: aktakaha@human.tsukuba.ac.jp

URL: <https://trios.tsukuba.ac.jp/researcher/0000003646>

【取材・報道に関すること】

筑波大学広報局

TEL: 029-853-2040

E-mail: kohositu@un.tsukuba.ac.jp

慶應義塾大学信濃町キャンパス総務課 (山崎・飯塚・奈良)

TEL : 03-5363-3611

E-mail : med-koho@adst.keio.ac.jp

東北大学大学院生命科学研究科広報室

TEL: 022-217-6193

E-mail: lifsci-pr@grp.tohoku.ac.jp