

令和 3 年 6 月 15 日現在

機関番号：33303

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2018～2020

課題番号：18K07572

研究課題名（和文）ストレスによる攻撃性増強の神経基盤の解明

研究課題名（英文）Neural basis for the stress induced enhancement of aggression.

研究代表者

山本 亮（YAMAMOTO, Ryo）

金沢医科大学・医学部・准教授

研究者番号：30447974

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000円

研究成果の概要（和文）：ストレスは鬱症状を引き起こす要因であるが、同時に、ストレスに曝されている個体の攻撃性を増加することも経験的に知られている。攻撃性を調節する神経機構、およびストレスがその神経機構におよぼす影響を明らかにすることを目標に本研究を行った。まず、分界条床核前部は視床下部内腹側核をポリシナプス性に脱抑制し、その活動を増強すること、扁桃体外側基底核は視床下部内腹側核をモノシナプス性に興奮させ、同様に活動を増強することを明らかにした。これらの結果は分界条床核と扁桃体外側基底核がそれぞれ異なる機構で攻撃行動を調節していることを示している。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は攻撃行動を司る視床下部内腹側核に投射を持つことが知られていた分界条床核と扁桃体外側基底核に注目し、それぞれの領域からの視床下部内腹側核へのシナプス入力の特徴を明らかにした。この結果は視床下部内腹側核への多様な調節機構を明らかにするものであり、攻撃行動の調節の複雑な機構の一部を解明することにつながる。攻撃行動調節の神経機構を明らかにすることは、様々な社会的衝突の解決方法の創出につながる。

研究成果の概要（英文）：While stress induces depressive states, stress also enhances aggression of the individuals. To elucidate how the neural circuits control the aggressive behavior and how the stress alter activities of those circuits, we conducted current study. First, we confirmed that the anterior BNST enhances the activity of core neurons in VMH via poly-synaptic dis-inhibition. Second, we confirmed the BMA also enhances the activity of core neurons in VMH via mono-synaptic excitation. These results indicate that the different structures exert different mechanisms to control the activity of VMH which plays pivotal role in aggressive behaviors.

研究分野：神経科学

キーワード：攻撃性 視床下部 分界条床核 扁桃体

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

現代のストレス過多の社会において、ストレスによる攻撃性の増強は、社会的軋轢や衝突を産み出す悪要因となっている。この攻撃性の増強がいかなる神経基盤によってもたらされているのか？を探ることは、ストレスに曝されている人々の主観的な焦燥感や苛立ちを軽減する方法を見つけるのみならず、社会的な軋轢・衝突を減らすことで社会に貢献することができると思われる。

ストレス時にはコルチコトロピン放出因子(CRF)が脳内の様々な神経活動に直接影響を及ぼす事で、ストレス誘起性の様々な行動変化を引き起こしていると考えられている。このCRFを放出するCRFニューロンはストレス受容に関連深いとされている分界条床核(BNST)や視床下部の室傍核(PVN)に多数存在することが報告されている。一方で攻撃性を司る脳部位に関しては近年視床下部内腹側核(VMH)の重要性が示唆されてきている。興味深いことに、このVMHへは上述したBNSTそしてPVNからの投射が存在しており、ストレス情報と攻撃性が神経回路的に繋がっていることが示唆される。

これらの事実から、ストレスによるCRFニューロンの持続的な活動がこのBNST・PVNからVMHへの投射経路になんらかの可塑的な変化を誘発し、その変化が攻撃性の増強に繋がっているのではないかと仮説を提唱できる。

2. 研究の目的

本研究の目的は、ストレスに曝されることによって生じる攻撃性の増強がどのような脳内神経基盤によって引き起こされるのか？を解明することである。

現在、ストレスおよびストレスホルモンであるCRFによって引き起こされる行動変化のうち主に鬱様行動に関連するものしか研究されていない。そしてその理由は、鬱様行動を示す以外の適切な実験モデルが存在しなかったためである。代表者は社会的ストレスをマウス・スナネズミに付加することで、攻撃性増強モデル動物を作成することに成功している。この社会的ストレスによる攻撃性増加モデル動物は、攻撃性増強の神経基盤を解明するための絶好のモデル動物である。このモデル動物を用いて、今までにほとんど調べられていなかったストレスによる社会的攻撃行動の脳内神経基盤を明らかにする。中でもストレスを仲介すると考えられるBNST・PVNと攻撃行動を調節するVMHとの間での相互活動性の変化に注目する。これらに加えて、基礎的な攻撃行動の神経回路を構成する扁桃体外側基底核(BMA)からVMHへの投射経路についても精査する。

3. 研究の方法

- (1)社会的ストレスを用いたマウス・スナネズミ社会的不和モデルの作成と行動実験
- (2)オプトジェネティクスを用いた攻撃性関連神経回路の特徴解析
- (3)解剖学的アプローチによる攻撃性増加責任部位の探索

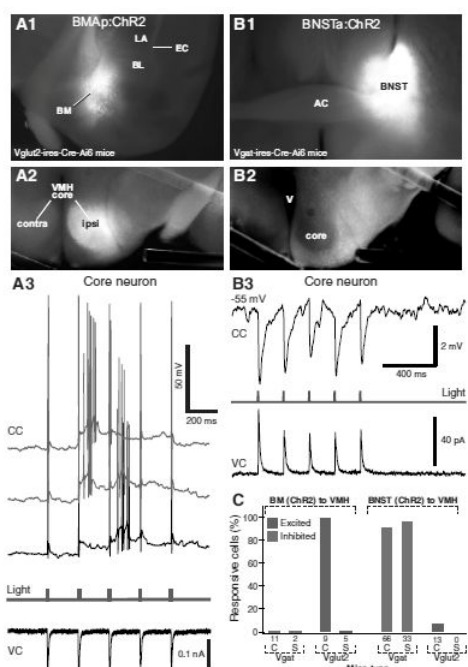
4. 研究成果

目標としていた実験のうち、攻撃性関連神経回路の電気生理学的・解剖学的特徴解析とモデル動物をもちいた攻撃行動解析を行った。

- (1)光遺伝学を用いたBNST→VMHシナプス入力とBMA→VMHシナプス入力の特徴解析

3-5ヶ月齢のVGlut2-cre::Ai6マウス及びVGAT-cre::Ai6マウスを実験に用いた。それぞれのanterior BNST (BNSTa)もしくはBMAにAAV9-EF1 α -DIO-hChR2-mCherry注入手術を行い、2週間後に急性スライス電気生理実験を行った。それぞれの領域からホールセル電気記録を行い、シナプス電流は光刺激によるチャンネルロドプシン活性によって誘起した。VMHには主に興奮性ニューロンからなるcoreと抑制性ニューロンからなるshell部分があるので、その違いについても比較検討した。

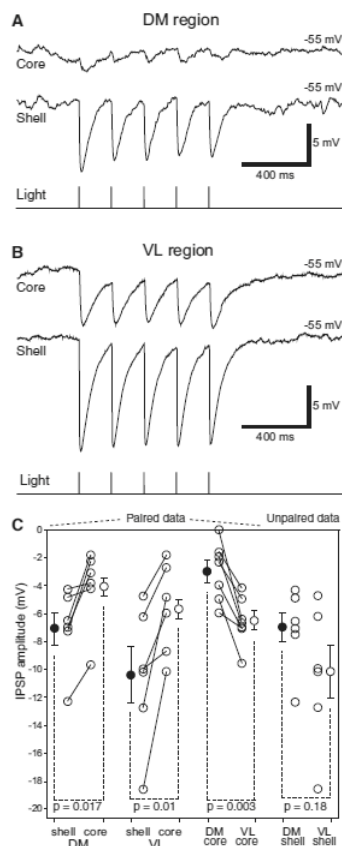
結果は、VGlut2-cre::Ai6のBMAにチャンネルロドプシンを導入した場合、BMAからVMHのシナプス入



力に関しては、ほぼすべてが core への入力であった(Fig.1A,C)。VGAT-cre::Ai6 の BMA にチャンネルロドプシンを導入した場合は core、shell ともに反応がなかった(Fig.1C)。BMA の投射ニューロンは一般に興奮性であると考えられているので、この結果は妥当である。VGlut2-cre::Ai6・VGAT-cre::Ai6 の結果をまとめると、BMA から VMH への入力はすべて興奮性で、VMH の core の興奮性ニューロンに選択的に投射していることになる。つまり BMA は VMH に興奮性の作用を持ち VMH の活動を上昇させることが分かる。

一方で、VGlut2-cre::Ai6 の BNSTa にチャンネルロドプシンを導入した場合、BNSTa から VMH の入力は core でごく一部のニューロンで確認できたがそのシナプス強度は弱かった(Fig.1C)。Shell では確認できなかった。VGAT-cre::Ai6 の BNSTa にチャンネルロドプシンを導入した場合は、core、shell ともにほとんどのニューロンで反応が観察された(Fig.1B,C)。この結果は BNSTa から VMH への入力は主に抑制性で、core にも shell にも投射していることが分かる。

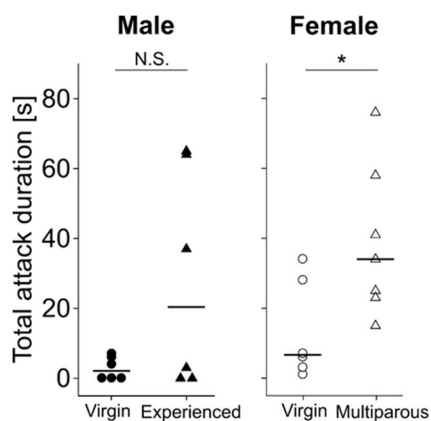
Shell のニューロンは core のニューロンへ抑制性の投射を持っているので、BNSTa が core と shell のどちらに強く抑制をかけているかは大きな問題となる。そこで Shell と Core への抑制性入力のシナプス強度を同一切片内で複数の細胞からホールセル電気記録を行いそれぞれの平均を対として比較検討した。また、先行研究において、VMH の DM 部と VL 部では機能が異なることが報告されているので、DM と VL のそれぞれの部位で比較検討した。結果、DM においても VL においても、BNSTa から VMH への抑制性入力は、shell において core よりも有意に強かった(Fig.2A,B,C)。また Shell への抑制は DM と VL で違いはなかったが、core への抑制は DM よりも VL において大きかった。これらの結果をまとめると、BNSTa はポリシナプス性の脱抑制によって VMH の出力部である core の活動を増強する作用があることが分かった。また、その脱抑制作用は VL よりも DM においてより強かった。VL 部は攻撃行動に、DM 部は回避行動に関連していると報告されており、BNSTa は両行動ともに生じやすく調節するが、より回避よりの行動が現れる傾向になると期待される。今後実際の行動実験と神経活動調節を組み合わせ、より詳細な攻撃行動調節機構を明らかにする。



(2) 攻撃行動観察のための新たなモデルとしてのスナネズミ

当初の計画ではすべての実験をマウスで行うことを計画していたが、中途にてスナネズミの攻撃行動研究における有用性に気付いたため、スナネズミもモデル動物として用いることを計画し、その基礎的な攻撃行動をオス vs メス、出産育児経験の有無で比較し計測した。

結果、virgin のオスはもっとも攻撃性が低く、有意差はなかったが、experienced のオスはより攻撃的な傾向が観察された。一方でメスに関しては multiparous 群にて顕著な攻撃性の増強が観察された。これらの結果はスナネズミにおいてはマウスと異なり、オスよりもメスの方が攻撃的であることを示している。また、スナネズミはマウスよりもより早く、頻回に攻撃行動を行うため、攻撃性の測定に非常に有用であることが実際に確認できた。今後は、マウスモデルと並行してスナネズミも実験に用いて、社会的ストレスによる攻撃性増強メカニズムを明らかにしていく。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Xu Feng, Ono Munenori, Ito Tetsufumi, Uchiyama Osamu, Wang Furong, Zhang Yu, Sun Peng, Zhang Qing, Yamaki Sachiko, Yamamoto Ryo, Kato Nobuo	4. 巻 529
2. 論文標題 Remodeling of projections from ventral hippocampus to prefrontal cortex in Alzheimer's mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Comparative Neurology	6. 最初と最後の頁 1486 ~ 1498
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cne.25032	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Ito Tetsufumi, Yamamoto Ryo, Furuyama Takafumi, Hase Kazuma, Kobayashi Kohta I, Hiryu Shizuko, Honma Satoru	4. 巻 712
2. 論文標題 Three forebrain structures directly inform the auditory midbrain of echolocating bats	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Neuroscience Letters	6. 最初と最後の頁 134481 ~ 134481
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neulet.2019.134481	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Ueta Yoshifumi, Yamamoto Ryo, Kato Nobuo	4. 巻 709
2. 論文標題 Layer-specific modulation of pyramidal cell excitability by electroconvulsive shock	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Neuroscience Letters	6. 最初と最後の頁 134383 ~ 134383
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neulet.2019.134383	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Yamamoto Ryo, Furuyama Takafumi, Sugai Tokio, Ono Munenori, Pare Denis, Kato Nobuo	4. 巻 123
2. 論文標題 Serotonergic control of GABAergic inhibition in the lateral amygdala	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Neurophysiology	6. 最初と最後の頁 670 ~ 681
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1152/jn.00500.2019	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yamamoto R, Ahmed N, Ito T, Gungor NZ, Pare D.	4. 巻 5(3)
2. 論文標題 Optogenetic Study of Anterior BNST and Basomedial Amygdala Projections to the Ventromedial Hypothalamus.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 eNeuro	6. 最初と最後の頁 0204-18
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1523/ENEURO.0204-18.2018.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

[学会発表] 計3件(うち招待講演 0件/うち国際学会 1件)

1. 発表者名 Zhai Qin,山本亮,伊藤哲史,小野宗範,加藤伸郎
2. 発表標題 Retrograde tracing study on dopaminergic innervations unto the CeA and BNST
3. 学会等名 第42回神経科学学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ryo Yamamoto, Tokio Sugai, Nobuo Kato
2. 発表標題 Serotonergic modulation on the inhibitory synaptic transmission in the lateral amygdala
3. 学会等名 第41回日本神経科学大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 R. YAMAMOTO, T. SUGAI, N. KATO
2. 発表標題 Serotonergic modulation on the inhibitory synaptic transmission in the lateral amygdala
3. 学会等名 Neuroscience 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分担 者	伊藤 哲史 (ITO Tetsufumi) (90334812)	富山大学・学術研究部医学系・教授 (13201)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------