

令和 6 年 9 月 30 日現在

機関番号：33303

研究種目：国際共同研究加速基金（国際共同研究強化(A））

研究期間：2019～2023

課題番号：18KK0468

研究課題名（和文）ストレスによる攻撃性増強に関わる神経回路活動の解析

研究課題名（英文）Neural correlate for stress induced 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） 11,500,000円

渡航期間： 6ヶ月

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。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明らかにしているため、これらの領域の活動が攻撃行動やストレスに関連してどのように変化するかを電気生理的に解析を試みた。また新たなモデル動物を用いて、攻撃行動の多面性を検討した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究で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神経活動記録システム構築を目指した。またスナネズミを用いた新たな行動モデルを用いて攻撃行動の多面性の解析を試みた。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 the aggression of the individuals. To elucidate how the neural circuits control aggressive behavior and how stress alters the activities of those circuits, we conducted the current study. Previously, we have reported that the bed nucleus of the stria terminalis and the basomedial nucleus of the amygdala modulate aggressive behaviors in distinct manners, thus we aimed to analyze the neural activities of these structures during aggression with electrophysiological recordings. Also, we adopted a new model for studying multiple aspects of aggression.

研究分野：神経科学

キーワード：視床下部 分界条床核 攻撃行動 威嚇音声

## 様式 F - 19 - 2

### 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

ストレスがいかにして人々の攻撃性を増強するのか？という点を解明する事は、ストレス誘起性の攻撃的行動が引き起こす諸問題を予防し解決するために重要であると考えられる。本国際共同研究の目的は、ストレスが個体の攻撃性を増強する、その脳内責任部位の神経活動を解析し情報をいかにコードしているかを明らかにする事である。マウスに経時的なストレスを負荷し、攻撃性の高まった攻撃性増強モデル動物を作成する。このストレス負荷によるモデル動物を用い、ストレスと攻撃性にかかわると想定されている脳領域 (分界条床核、視床下部内腹側核、内側視索前核) からシリコンプローブを用いた *in vivo* マルチユニット記録と GCaMP を用いた *in vivo* カルシウム測光を行い、光遺伝学と行動実験を組み合わせ、これらの脳部位の活動の変化がどのように攻撃性の増強につながるのかを明らかにする。

### 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) マルチユニット記録による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用いた攻撃行動解析を行った。また、国際共同研究を通じてマルチユニット記録システムの構築を促進した。

#### (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-EF1α-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た。その基礎的な攻撃行動を、同性での resident-intruder テストを行い評価した。Intruder には virgin を用いた。加えてメス resident 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。興味深いことに、攻撃行動の多く見られた resident では 10-15kHz 帯域の比較的低周波音声が頻繁に観察された。この音声はナワバリ行動に伴うものと考えられ、身体的攻撃行動とは独立して制御される攻撃性の発露であると推察される。また、高周波音声が良く観察された resident-intruder ペアでは攻撃的 interaction の頻度は低く、音声表出によって身体的攻撃的 interaction の程度が予測できることが分かった。つまり、攻撃性は身体的攻撃だけではなく多次元に表出されることが想定された。

### (3) マルチユニット電気生理記録

国際共同研究を米国ラトガース大学の Denis Pare 研究室と行い、大規模マルチユニット記録システムの構築を促進した。当初はシリコンプローブを用いたマルチユニット記録を行う予定であったが、新たに開発された NeuroPixelsProbe の方がより効率よく安定して大量のユニット記録を得られることが分かったため、NeuroPixelsProbe を用いたシステム構築を行った。米国にてユニット記録解析技術を学び、現在、金沢医科大学生理学 1 教室に NeuroPixelsProbe システムを導入した。今後はこのシステムを用いて、攻撃行動中の脳領域（分界条床核、視床下部内腹側核、内側視索前核）からユニット記録を行い、ストレス負荷の有無での活動の変化を測定する。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 10件／うち国際共著 1件／うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Zhao Qin, Ito Tetsufumi, Soko Chika, Hori Yoshie, Furuyama Takafumi, Hioki Hiroyuki, Konno Kohtarou, Yamasaki Miwako, Watanabe Masahiko, Ohtsuka Satoshi, Ono Munenori, Kato Nobuo, Yamamoto Ryo	4. 巻 9
2. 論文標題 Histochemical Characterization of the Dorsal Raphe-Periaqueductal Grey Dopamine Transporter Neurons Projecting to the Extended Amygdala	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 eneuro	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1523/ENEURO.0121-22.2022	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 -

1. 著者名 Furuyama Takafumi, Shigeyama Takafumi, Ono Munenori, Yamaki Sachiko, Kobayasi Kohta I., Kato Nobuo, Yamamoto Ryo	4. 巻 17
2. 論文標題 Vocalization during agonistic encounter in Mongolian gerbils: Impact of sexual experience	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1371/journal.pone.0272402	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 -

1. 著者名 Yamamoto Ryo, Ito Tetsufumi, Furuyama Takafumi, Ono Munenori, Kato Nobuo	4. 巻 624
2. 論文標題 5-HT and $\alpha$ -m-5-HT attenuate excitatory synaptic transmissions onto the lateral amygdala principal neurons via presynaptic 5-HT <sub>1B</sub> receptors	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 28 ~ 34
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.bbrc.2022.07.076	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 Kenji, Yamamoto Ryo, Kato Nobuo	4. 巻 13
2. 論文標題 Amyloid $\beta$ and Amyloid Precursor Protein Synergistically Suppress Large-Conductance Calcium-Activated Potassium Channel in Cortical Neurons	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Aging Neuroscience	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fnagi.2021.660319	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 -

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 2021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 Fujimoto Hisataka, Notsu Eiji, Yamamoto Ryo, Ono Munenori, Hioki Hiroyuki, Takahashi Megumu, Ito Tetsufumi	4. 巻 15
2. 論文標題 Kv4.2-Positive Domains on Dendrites in the Mouse Medial Geniculate Body Receive Ascending Excitatory and Inhibitory Inputs Preferentially From the Inferior Colliculus	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Neuroscience	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fnins.2021.740378	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 -

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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

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 -

[学会発表] 計3件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 山本亮
2. 発表標題 恐怖条件づけにおいて表出される条件づけ行動は複数の因子によって変容する
3. 学会等名 神経科学学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 山本亮
2. 発表標題 恐怖条件づけ中の条件反応発現パターンを調節する因子の検討
3. 学会等名 聴覚研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 山本亮
2. 発表標題 Flight behaviors interfere with the conditioned freezing during the fear conditioning
3. 学会等名 動物心理学会
4. 発表年 2022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
主たる渡航先の主たる海外共同研究者	パレ デニス  (PARE Denis)	ニュージャージー州立ラトガース大学・Center for Molecular and Behavioral Neuroscience・Professor	

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		
米国	ニュージャージー州立ラトガース大学		