

令和 6 年 5 月 27 日現在

機関番号：35303

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K11714

研究課題名(和文)怒りの感情抑圧が精神的・身体的異常を引き起こすメカニズムの解明

研究課題名(英文)Elucidation of the mechanism by which anger suppression causes mental and physical abnormalities

研究代表者

高橋 優 (Takahashi, Yu)

川崎医科大学・医学部・講師

研究者番号：40551049

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,500,000円

研究成果の概要(和文)：未だメカニズムの解明がされていない怒り(攻撃的行動)の抑圧による実験動物であるマウスの行動への影響を明らかにしようと試みた。マウスの攻撃的行動を慢性的に抑制することでマウスの行動にどのような影響があるのか行動テストバッテリーを用いて調べた。攻撃的行動を抑制されたマウスは攻撃的行動ができたマウスと比べて体重が徐々に減少した。攻撃的行動を抑制されたマウスはテールサスペンション試験において無動時間の割合が減少した。本研究成果は慢性的な攻撃的行動の抑制が身体や中枢神経系に与える影響の科学的根拠の一端を示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、怒り(攻撃的行動)の抑圧による影響を科学的に試みた最初のものである。本研究は怒りという感情の抑圧が生体に与える影響を科学的に調べた研究であり、本研究内容に近い報告は世界的に存在しない。予想した結果ではなかったが、予想とは異なる知見が得られた点は学術的意義がある。また、実験動物であるマウスの攻撃的行動を抑制してストレスを負荷する方法を世界で初めて示した報告ともなっており学術的意義は高い。怒り(攻撃的行動)を抑制されたマウスの身体と心理への影響を明らかにした研究は臨床的にも価値があり、今回の研究成果がヒトの感情抑制がストレスとなっている可能性を示しており社会的意義もある。

研究成果の概要(英文)：We sought to clarify the effect of suppressing anger (aggressive behaviour), the mechanism of which is not yet understood, on the behaviour of experimental animals, mice. A behavioural test battery was used to investigate the effect of chronic suppression of aggressive behaviour on mouse behaviour. Mice whose aggressive behaviour was suppressed gradually lost weight compared to mice that were able to behave aggressively. Mice whose aggressive behaviour was suppressed showed a reduced proportion of immobile time in the tail suspension test. The results of this study provide part of the scientific evidence for the effects of chronic suppression of aggressive behaviour on the body and central nervous system.

研究分野：精神医学

キーワード：攻撃 怒り マウス 行動 ストレス 抑圧

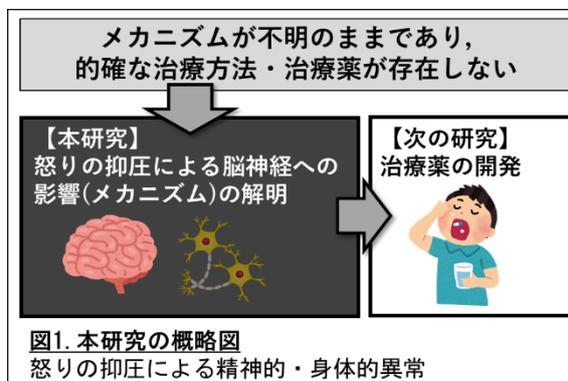
## 1. 研究開始当初の背景

感情は動物種によって異なるがヒトにおいては「喜び、怒り、悲しみ、楽しい等」があるとされている。他の動物にそれぞれどのような感情があるかは未だ多くの議論があるが「怒り」の感情だけは多くの動物に存在しているとされている。感情は生理学的に2つに分類され、意識的な感情(feeling)と無意識的な感情(emotion)があり、感情が生じるメカニズムの多くは明らかにされており、意識的な感情は大脳皮質が関わっているが、無意識的な感情には皮質下の視床下部や扁桃核、自律神経系、内分泌系が関わっている。



怒りは原始的な感情であり、「危険にさらされた」という意識が怒りを喚起している。怒りは大脳辺縁系を刺激してカテコールアミンの放出促進や、扁桃核から副腎皮質神経系の活性化、独特の表情の変化など複数の経路で反応を生じさせる。

怒りの抑制は円滑な集団生活を維持するために重要であり、社会的な動物に存在している脳機能であると考えられる。しかし、怒ることで発生した大脳辺縁系や副腎皮質神経系の活性化を抑え続けることが生体内にとってどういった影響を与えることになるかは不明のままである(図1)。



臨床的見解として、申請者ら精神科医の多くが長期間の怒りの抑圧による身体的症状(体が重い、全身が痛い)や精神的症状(不安感)を訴える患者を多く診てきた。しかし、これらの症状に対する治療方針は定まっておらず、治療薬や予防方法は確立されていない。怒りの抑圧による心理的影響、身体的影響を明らかにし、怒りの抑圧で苦しんでいる患者に的確な対策を講じる必要がある。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は、未だメカニズムの解明がされていない怒りの抑圧による中枢神経系・自律神経系への影響のメカニズムを明らかにすることである。怒りの抑制による身体的・精神的症状と病態基盤を相互に理解し、それを踏まえた検査方法、治療方法、予防方法の確立といった臨床研究に繋がりたいと考えた。

## 3. 研究の方法

### [実験動物]

成熟マウス(ICR)を使用した。マウスは日本クレア株式会社から購入した。12/12時間の明暗サイクル、室温23~26°Cの範囲で食物と水を自由に摂取できるケージ内でマウスを飼育した。これらの実験は、米国国立衛生研究所(NIH)の実験動物の管理と使用に関するガイド(1996年改訂)に準拠しており、川崎医科大学の動物実験委員会によって承認を受けた後実施した。

### [攻撃抑制手順]

処置は社会的敗北ストレス処置とRIテストを適用して実施した。テストの1週間前に、攻撃的なICRマウスをスクリーニングした。攻撃性は、各研究マウスに3分/日の間隔で3日間、新しい4週齢のC57BL/6Nマウスを導入して評価し、攻撃までの潜伏時間と攻撃回数で評価した。3日連続で攻撃性を示したICRマウスのみをその後の実験に使用した。

ICRマウスは、ランダムにコントロールグループ、攻撃性グループ、攻撃的行動抑制グループに分けた。3週間にわたって、3つのグループは異なる処置を受けた。3週間後、マウスは行動

テストバッテリーを受けた。

#### [行動実験]

すべての行動実験は明期(9:00~16:00)の間に実施した。各行動実験は1日につき1テストのみとした。マウスはランダムな順序でテストした。各試験の終了後、70%エタノールと次亜塩素酸を含む水で実験装置を洗浄し、嗅覚刺激によるバイアスの発生を防止した。

#### [統計解析]

データは、一元配置分散分析(ANOVA)、反復測定分散分析を使用して分析した。p値が0.05より下回った場合に統計的に有意とみなした。

### 4. 研究成果

#### 攻撃的行動抑制が体重増加に与える影響

3つのグループの体重を比較した。抑制された攻撃行動グループでは、3週間後に体重が大幅に減少した。

#### ワイヤーハンギングテストとホットプレートテストにおける攻撃的行動抑制の影響

抑制された攻撃グループ、攻撃グループ、対照グループの神経筋強度(ワイヤーハンギングテスト)を比較した。3つのグループ間で有意差はなかった。マウスをホットプレートの上に置いて痛覚を評価し、熱痛による攻撃行動の慢性抑制を評価したが、3つのグループ間で痛みの閾値に有意差は見られなかった。

#### 高架式十字迷路試験における攻撃的行動抑制の影響

この研究では、マウスの約90%が実験装置から落ちた。そのため、この行動試験からデータを取得できなかった。

#### 明暗往来試験における攻撃的行動抑制の影響

抑制された攻撃行動グループの不安様行動は、明暗往来試験を使用して評価した。3つのグループ間で、移動距離、明暗区画への進入回数、または明区画での滞在時間に有意差はなかった。

#### オープンフィールド試験における攻撃的行動抑制の影響

オープンフィールド試験では、3つのグループ間で、移動した総距離、中央領域への進入回数、または中央領域での滞在時間に有意差はなかった。また、3つのグループ間で、5分間毎の移動距離、5分間毎の中央エリアへの進入回数、5分間毎の中央エリアでの滞在時間にも有意差はなかった。

#### Y字型迷路テストにおける攻撃的行動抑制の影響

Y字型迷路テストを使用して、攻撃的行動の抑制グループの自発的な交代行動をモニタリングすることにより、短期空間作業記憶を評価した。3つのグループ間で、移動した総距離、アームへの進入回数、および総進入回数における交代の割合に有意差はなかった。

#### テールサスペンション試験における攻撃的行動抑制の影響

テールサスペンション試験を用いて、攻撃的行動の抑制マウスの抑うつ様行動を評価した。1日目の馴化セッションでの合計不動時間は、抑制された攻撃性行動グループの方が攻撃性グループよりもかなり短かった。各1分間の不動時間の割合に関しては、3つのグループ間に有意差はなかった。2日目の試験セッションでの合計不動時間は、抑制された攻撃性行動グループの方が、対照グループおよび攻撃性グループよりも著しく短かった。2日目の試験セッションでの各1分間の不動時間の割合に関しては、3つのグループ間に有意差はなかった。

#### 強制水泳試験における攻撃的行動抑制の影響

強制水泳試験を用いて、攻撃的行動が抑制されたマウスの抑うつ様行動を評価した。1日目の馴化セッションと2日目の試験セッションで、3つのグループ間で、合計不動時間と各1分間の不動時間の割合に有意差はなかった。

### まとめ

否定的な感情の中で、怒りは最も耐え難いものの1つであり、心血管ストレス反応性などの病

気の発生と最も密接に関連している。その結果、内分泌系が活性化され、血中の下垂体後葉からのコルチゾール、アンジオテンシン、チロキシン、高血糖因子、およびホルモンのレベルが上昇します。残念ながら、慢性的な怒りの抑制による精神障害の有病率にもかかわらず、慢性的な怒りの抑制が中枢神経系に与える影響の詳細は不明なままである。実験動物であるマウスにおいて、怒りの抑制が行動と情動調節の神経生物学的基盤との関連を理解することは重要である。怒りの抑制の動物モデルの確立はその疾患の治療方法と予防方法を開発するために不可欠である。そこで、まず我々は Resident intruder Test を利用してマウスの攻撃的行動を慢性的に抑制することでマウスの行動にどのような影響があるのか調べた。この実験方法が慢性的な怒り抑制のモデルマウスの作成に役立つと同時に、感情障害の治療の確立に繋がると考えられる。

交配と攻撃性は、哺乳類と非哺乳類の種に蔓延している先天的な社会的行動であり、個体の生存と種の繁殖に不可欠である。攻撃性や不安に関連する行動を伴う感情の表現は、社会内の個人間の効果的なコミュニケーションに不可欠である。攻撃性は、さまざまな多様な行動パターンを包含し、その起源、動機、表現、および機能の点で多次元的である。ストレスや怒りなどの否定的な感情は、HPA 軸と交感神経副腎髄質 (SAM) 軸の両方を活性化して、副腎皮質刺激ホルモン、グルココルチコイド、プロラクチン、成長ホルモン、ノルアドレナリンなどの下垂体および副腎ホルモンの放出を誘導する。攻撃的な行動は、食物、水、および男性の場合は女性の配偶者を含むその他の資源を獲得し、その領土、子孫、または社会的地位を守るために使用するため、個人にとって有益な行動である。そのため、有益な行動の抑制はその個体にとってストレスであると考えられる。

慢性的な攻撃的行動の抑制は、テールサスペンション試験におけるマウスのうつ様行動を減少させた。本研究は慢性的な攻撃的行動の抑制が身体や行動中枢神経系に与える影響の科学的根拠の一端を示した。本実験方法は怒りの抑制による影響を調べるための新しい実験方法になることを示した。

5. 主な発表論文等

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

1. 著者名 Ueno Hiroshi, Takahashi Yu, Murakami Shinji, Wani Kenta, Miyazaki Tetsuji, Matsumoto Yosuke, Okamoto Motoi, Ishihara Takeshi	4. 巻 2022
2. 論文標題 Chronic Inhibition of Aggressive Behavior Induces Behavioral Change in Mice	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Behavioural Neurology	6. 最初と最後の頁 1～13
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1155/2022/7630779	査読の有無 無
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2件（うち招待講演 0件／うち国際学会 0件）

1. 発表者名 Ueno H, Takahashi Y, Okamoto M, Ishihara T
2. 発表標題 マウスにおける慢性的な怒りの抑制が行動に与える影響
3. 学会等名 第44回 日本生物学的精神医学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Ueno H, Tomimoto K, Takahashi Y, Ishihara T
2. 発表標題 Inhibition of Chronic Aggressive Behavior Alters the Behavior of Mice
3. 学会等名 第46回 日本神経科学大会
4. 発表年 2023年～2024年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

研究代表者(高橋)researchmap  
https://researchmap.jp/7000027714  
研究分担者(石原)researchmap  
https://researchmap.jp/read0074436  
研究分担者(上野)researchmap  
https://researchmap.jp/hiroshiueno/

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	石原 武士  (Ishihara Takeshi)  (60335594)	川崎医科大学・医学部・教授   (35303)	
研究 分 担 者	上野 浩司  (Ueno Hiroshi)  (60725068)	川崎医療福祉大学・医療技術学部・准教授   (35309)	

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
---------	---------