



平成 27 年 4 月 20 日

報道関係者各位

国立大学法人 筑波大学
情報・システム研究機構 国立遺伝学研究所

攻撃行動の強度を制御する脳領域の神経伝達物質を特定
～背側縫線核のグルタミン酸入力が攻撃行動のレベルを決定している～

研究成果のポイント

1. セロトニン神経が存在する背側縫線核で、興奮性神経伝達物質であるグルタミン酸入力が増えたときに、雄マウスの攻撃行動が過剰になることを明らかにしました。
2. 攻撃行動が過剰になるのに伴い、セロトニンの放出量が増加することも示しました。その一方で、適度なレベルの攻撃行動をしているときには、セロトニンの放出は変化しないことも分かりました。
3. 雄マウスの攻撃行動のレベルの決定に、背側縫線核のグルタミン酸入力が重要な役割を持つことが初めて明らかになりました。

国立大学法人筑波大学人間系の高橋阿貴助教と国立遺伝学研究所マウス開発研究室の小出剛准教授らは、雄マウスの攻撃行動のレベルを決めている脳内メカニズムの一端を明らかにしました。脳内セロトニン系が攻撃行動に重要な役割を果たしていることはすでに多くの研究から分かっていたのですが、動物が攻撃行動を示している最中に、セロトニン系がどのような活性を示し、それがどのような伝達物質で制御されているかについては明らかになっていませんでした。本研究により、セロトニン神経系が存在する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で、雄マウスの攻撃行動が高ぶることが分かりました。本研究は、攻撃行動のレベルを決めている脳内の制御機構を初めて明らかにしたものです。

本研究の成果は、2015年4月22日(アメリカ東部時間)付で米国神経科学学会誌「The Journal of Neuroscience」にてWEB公開される予定です。

本研究は筑波大学人間系の高橋阿貴助教、沖縄科学技術大学院大学のRay X. Lee、国立遺伝学研究所マウス開発研究室の小出剛准教授、国立遺伝学研究所形質遺伝研究部門の岩里琢治教授、理化学研究所脳科学総合研究センターの糸原重美チームリーダー、名古屋大学大学院医学系研究科の有馬寛准教授、スイス・パーゼル大学のBernhard Bettler教授、米国・タフツ大学のKlaus A. Miczek教授との共同により行われました。

本研究は、文部科学省科学研究費助成事業とSwiss National Science Foundationの助成により実施されました。

研究の背景

セロトンはヒトの精神面にも影響を及ぼす神経伝達物質で、攻撃行動との関係は古くから研究されています。そしてげっ歯類からヒトまで、セロトンの枯渇により攻撃行動が過剰になることが、多くの研究から示されてきています。その一方で、動物が攻撃行動を示している最中に、セロトニン神経系がどのような制御を受けてどのように活動しているかについては、いまだによく分かっていませんでした。脳内のセロトンは、中脳の縫線核にあるセロトニンニューロンに由来しており、その中でも背側縫線核という領域が攻撃行動に重要な役割を果たすことが分かってきています。そこで本研究では、雄マウスの攻撃行動が過剰になるのは背側縫線核へどのような入力があったときかを調べました。

研究内容と成果

これまでの研究から、抑制性神経伝達物質GABAの受容体の1つであるGABA_B受容体を活性化させる薬を背側縫線核に投与すると、雄マウスの攻撃行動が過剰になることが分かっていました。本研究ではまず、このGABA_B受容体の作動薬が背側縫線核の中のどのニューロンに作用して攻撃行動を増加させるのかを調べるために、セロトニンニューロン特異的なGABA_B受容体をはたらかなくしたノックアウトマウスを使って解析を試みました。

その結果、GABA_B受容体を作動させる薬はセロトニンニューロンに直接作用するわけではなく、セロトニンニューロン以外の神経細胞に作用することで攻撃行動を増加させることが分かりました。しかも興味深いことに、背側縫線核にGABA_B受容体の作動薬を投与すると、興奮性の伝達物質であるグルタミン酸の放出が増加することが見つかりました。そこでグルタミン酸を背側縫線核だけに投与してみました。すると、グルタミン酸の濃度に応じて、雄マウスの攻撃行動が増えました。

また、攻撃行動を示している最中のグルタミンの放出量をマイクロダイアリス法を用いて測定してみると、雄マウスの背側縫線核内でグルタミン酸の放出が増加していることも明らかになりました。このグルタミン酸放出の増加は、マウスがさらに高い攻撃行動を示すような状況に置くと、なおいっそう高くなることも分かりました。

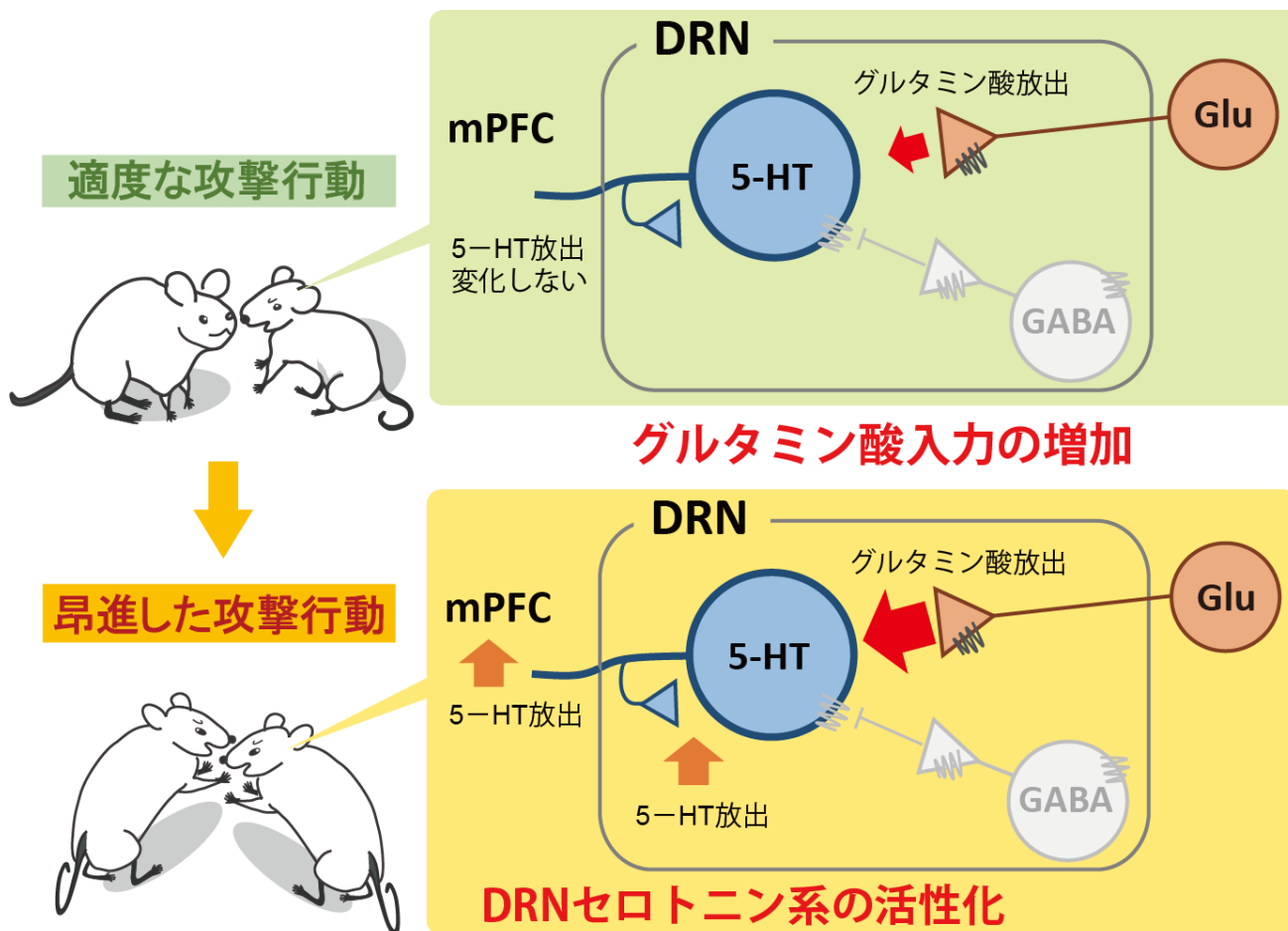
背側縫線核への興奮性伝達物質の入力が増えるということは、そこにあるセロトニンニューロンの活性も増加している可能性があります。そこで、背側縫線核と、そこから伸びるニューロンの末端が存在する領域の1つである内側前頭前野でセロトニンを測定したところ、通常の攻撃行動ではセロトニンの放出に変化がないことが分かりました。その一方で、マウスが高い攻撃行動を示すような場面では、セロトニンの放出が増加することが明らかとなりました。このことは、脳内セロトニンの攻撃行動への関与が、攻撃行動の程度もしくは質によって異なることを示唆しています。

今回の研究から、背側縫線核へのグルタミン酸の入力によって、マウスの攻撃行動のレベルが制御されていることが明らかになりました。更に、背側縫線核のセロトニンニューロンが、高いレベルの攻撃行動においてのみ活性化されてくることも明らかになりました。

今後の展開

背側縫線核には、様々な脳領域からグルタミン酸が伝達されています。今後の研究では、どの脳領域に由来するグルタミン酸の伝達が、雄マウスの攻撃行動レベルの決定に関与しているのかを調べていきます。また、セロトニンニューロンは通常の攻撃行動では活性が変化しないのに対し、高い攻撃行動を示すときのみ活性化することが見えてきたことから、このセロトニンの役割についても今後明らかにしていく予定です。様々な精神活動に重要な役割を持つセロトニンですが、実際の行動中のその役割については、まだまだ分かっていないことが多く、更なる研究が必要です。

参考図



雄マウスが攻撃行動を示している最中に、背側縫線核（DRN）へのグルタミン酸（Glu）入力が増加する。しかし、攻撃行動が適度なレベルのときには、内側前頭前野（mPFC）でのセロトニン（5-HT）の放出量は変化しない。一方、雄マウスの攻撃行動が高ぶる（昂進した攻撃行動を示す）と、DRNのグルタミン酸入力が更に増加し、それに応じてセロトニンの放出も増加する。

用語解説

注1) 脳内セロトニン系

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おり、それらの脳内セロトニンは様々な精神機能に関与することが分かっている。

注2) 背側縫線核

哺乳類の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。背側縫線核のセロトニンニューロンは、気分障害、衝動性、睡眠覚醒などに関与していると考えられている。

注3) GABA_B受容体

抑制性神経伝達物質 GABA を受け取る受容体のひとつ。代謝型受容体で、ゆっくりした抑制性神経伝達を担う。ニューロンの活性化を抑制するのに加え、シナプス末端に存在して神経伝達物質の放出も抑える。

注4) マイクロダイアリス

特定の脳の領域における神経伝達物質（今回の場合はグルタミン酸やセロトニン）の放出量を測定する方法。覚醒して自由に行動をしている動物の、脳内の伝達物質の放出量の変化を、経時的に測定することができる。

掲載論文

【題名】 Glutamate input in the dorsal raphe nucleus as a determinant of escalated aggression in male mice
(背側縫線核へのグルタミン酸入力が雄マウスの過剰な攻撃行動を決定する)

【著者名】 Aki Takahashi, Ray X. Lee, Takuji Iwasato, Shigeyoshi Itohara, Hiroshi Arima, Bernhard Bettler,
Klaus A. Miczek, Tsuyoshi Koide

【掲載誌】 Journal of Neuroscience

問合わせ先

高橋 阿貴(たかはし あき)

筑波大学 人間系 助教

小出 剛(こいで つよし)

情報・システム研究機構 国立遺伝学研究所 マウス開発研究室 准教授