



本件の取り扱いについては、下記の解禁時間以降でお願い申し上げます。

テレビ・ラジオ・インターネット: 日本時間 平成 26 年 4 月 17 日(木)午前 6 時

新聞: 日本時間 平成 26 年 4 月 17 日(木)夕刊

## 攻撃行動にブレーキをかける前頭葉の働きを詳細に解明 - マウス内側前頭前野の役割を光遺伝学で明らかに -

### < 本研究成果のポイント >

- 前頭葉の神経細胞を光遺伝学で活性化させることにより、雄マウスの攻撃行動(かみつきの威嚇行動)が減少した。
- この活性化は、攻撃行動の長さには影響せず、また攻撃行動を行っている途中で活性化させても、攻撃行動をすぐには停止させることはなかった。
- 前頭葉の神経細胞を逆に抑制させると、雄マウスの攻撃行動が増加した。
- これらのことから、前頭葉の活性化は、攻撃行動を起こりにくくするという抑制的な働きをすること、ただし、ひとたび始まってしまった攻撃行動を止めることはできないということがわかった。

### < 概要 >

相手に危害を加えようとする攻撃行動は、動物が、なわばりや地位、子どもを守ろうとするときなどに観察されます。しかし、この攻撃行動は過剰なものとならないように、実は抑制がきいたものと考えられています。例えば、雄マウスは、なわばりに侵入してきた雄に攻撃行動をとりますが、そのときに相手を殺してしまうことはありません。攻撃行動にブレーキがかかる神経メカニズムがあるのです。いったい、それはどのようなものでしょうか。

これまでの研究で、齧歯類、霊長類(ヒトを含む)において、攻撃行動に重要な働きをする脳の領域の 1 つとして、前頭葉が指摘されてきました。そこで今回、雄マウスを用いて、前頭葉の働きを詳しく解析しました。その結果、前頭葉の神経細胞が攻撃行動を抑制することを初めて証明し、その詳細な仕組みまでも明らかにすることができたのです。

このような解析を可能としたのは、オプトジェネティクス(光遺伝学)の利用です。この新しい技術は、光を当てることによって、特定の神経細胞を活性化したり抑制したりする方法なのです。

前頭葉の中でも攻撃行動に関わる重要な部位は、「内側前頭前野」という箇所です。今回、内側前頭前野に存在するある種の神経細胞を活性化すると、攻撃行動の頻度が減少することが判明しました。また、すでに攻撃行動をとっているときに、この神経細胞を活性化させても、攻撃行動を即座に抑制することはできないことがわかりました。

これらのことから内側前頭前野は、攻撃行動を起こりにくくする働きをするが、ひとたび始まってしまった攻撃行動を止めることはできないということが明らかになりました。

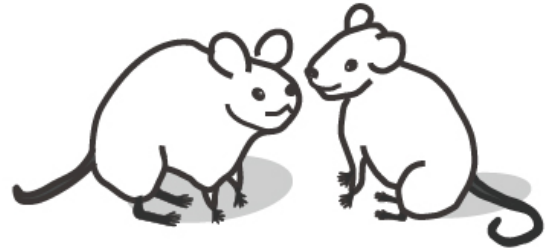
マウスとヒトの脳の基本的な仕組みはある程度似ていることから、マウスでの知見は、過剰な攻撃性のメカニズムの理解やそれをコントロールする薬物の探索において、ヒトでの研究に役立たせることができると考えられます。今後は、今回明らかになった知見を基に、攻撃行動が抑制される神経メカニズムを、より詳細に、より包括的に理解すべく、研究を続けていきます。

# オプトジェネティクス(光遺伝学)を用いた 前頭葉の活性化によるマウスの攻撃行動抑制

A 神経活動OFF



B 神経活動ON



前頭葉を活性化するとマウスの攻撃行動が抑制される

本研究成果は、日本時間平成 26 年 4 月 17 日午前 6 時(日本時間)に、米国科学誌 PLOS ONE に掲載されます。

論文 : Control of Intermale Aggression by Medial Prefrontal Cortex Activation in the Mouse.

著者 : Aki Takahashi, Kazuki Nagayasu, Naoya Nishitani, Shuji Kaneko, Tsuyoshi Koide

高橋 阿貴(たかはし あき、遺伝研)、永安 一樹(ながやす かずき、大阪大学)、西谷 直也(にしたになおや、京都大学)、金子 周司(かねこ しゅうじ、京都大学)、小出 剛(こいで つよし、遺伝研)

リンク: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0094657>

## <研究の詳細>

攻撃行動は多くの動物において観察される行動で、なわばりや子どもを守るため、もしくは社会的な地位を維持するために重要な行動です。実験用マウスの雄も、自身のなわばりを守るために、侵入してきた雄に対して攻撃行動を示しますが、それは相手を追い払うための適応的\*1 なもので、殺してしまうことはありません。一方で、攻撃行動が過剰になってしまうと、その行動はもはや適応的とは言えません。そのため、攻撃行動が過剰にならないように抑制をかけている神経メカニズムを理解することが重要となってきます。

これまでの長年の研究で、前頭葉が攻撃行動の制御に重要な役割を持つ脳領域の1つであることが、げっ歯類、霊長類(ヒトを含む)において示されてきていました。この脳領域を損傷してしまうと、攻撃的・衝動的になるという報告もなされています。こうしたことから、前頭葉領域の活性が、攻撃行動を抑制するうえで重要であろうという推測は得られていました。しかし、そのことを直接的に検証することはなされていませんでした。前頭葉領域の神経活動を操作したときに攻撃行動がどのように変化するかを調べるのが、これまでは困難だったからです。

本研究では、雄マウスにおいて、オプトジェネティクス(光遺伝学)\*2 の手法を用いることで、その実証に成功しました。オプトジェネティクスは、光を当てることで神経細胞の活動を刺激し、その影響を調べることを可能にする技術です。前頭葉領域といっても、厳密にいうといくつかの部位に分かれますが、その中の内側前頭前野(mPFC)\*3 という領域が攻撃行動の抑制に重要であることを今回実証しました。また、神経細胞にはいくつかの種類が存在しますが、今回は前頭葉からの主な出力を担う興奮性神経細胞\*4 の役割について調べました。

実験結果は、次のようなものです。まず、mPFC の神経活動を 20Hz の光刺激で活性化させると、攻撃行動の頻度が減少することが明らかになりました(図 1)。つまり mPFC の活性化が、攻撃行動を起しにくくすることが実証できたのです。またこのことは、mPFC の神経活動を抑制させると攻撃行動が増加するという実験結果でも確認できました。なお、攻撃行動以外の行動(例えば探索行動など)には、影響は認められませんでした。

次に、mPFC を活性化の影響をさらに詳しく解析しました。まず、mPFC の活性化は、攻撃行動の長さには影響しないことがわかりました。次に、活性化するタイミングに着目して解析しました。その結果、攻撃行動をすでにしている途中で mPFC を活性化させたときに、攻撃行動を即座に止めることはできないとことが判明しました(図 2)。つまり mPFC の活性化は、攻撃行動を起しにくくさせますが、ひとたび始まってしまった攻撃行動を止めることはできないということです。

また、他の研究グループにより、前頭葉の別な領域、つまり眼窩前頭皮質(OFC)も攻撃行動の抑制に関与することが報告されていますので、それについても調べました。しかし私たちの今回の実験では、OFC の神経細胞を活性化させても、攻撃行動には影響が認められませんでした。つまり、mPFC とは違い、OFC の活性化だけでは攻撃行動を抑制するには十分ではないということがわかりました。

私たちの今回の研究成果により、mPFC が、攻撃行動を適応的なレベルに維持するために必要な抑制系の神経メカニズムの 1 つであることが、初めて直接的に証明されました。

今後は、この神経メカニズムの研究をさらに深め、より詳細なレベルで明らかにしていくことが重要と考えます。具体的には、mPFC 領域の神経細胞は長く伸びて脳のいくつかの領域に信号を伝えていますので、どの領域に伸びていく神経細胞が重要なのかを特定することが必要です。攻撃行動の抑制に重要な脳領域としては、前頭葉以外にも、例えば視床下部などの関与がこれまでに指摘されています。そこで、視床下部などの働きとの関係も調べていくことが、攻撃行動の神経メカニズムを包括的にとらえる上で重要です。

マウスとヒトの脳の基本的な仕組みはある程度似ていることから、マウスでのこれらの研究成果は、ヒトの脳の仕組みを解明する際に利用することもできます。特に、過剰な攻撃性のメカニズムの理解やそれをコントロールする薬物の探索において有用な知見となると期待されます。

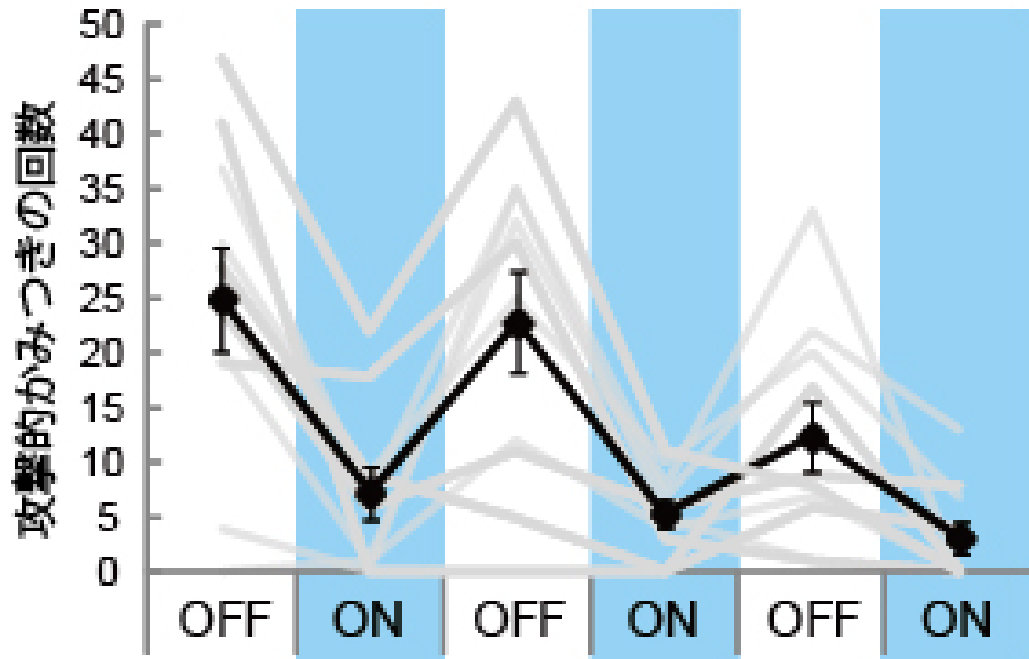


図1 mPFC を光刺激すると、雄マウスの攻撃行動が減少した。

ON:光刺激(青色光(20Hz, 5mW)を照射)、OFF:光刺激なし、灰色線:各個体のかみつき行動の頻度、黒線:平均値。

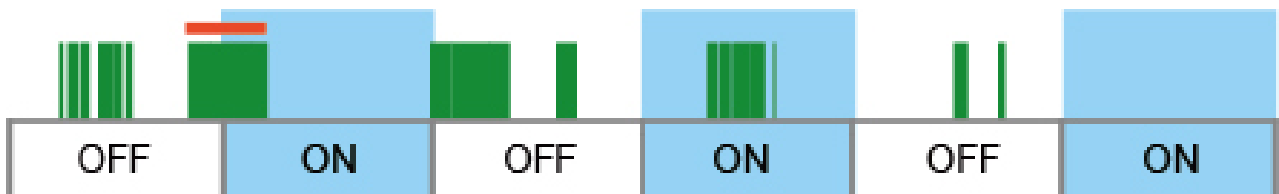


図2 ある1個体の攻撃行動の時間パターン。

緑色の線は攻撃行動の生起を示す。赤いバーで強調したように、攻撃行動を示している最中に mPFC を光刺激をしても、すぐに攻撃行動を止めることはできない。

## <用語解説>

### \* 1 適応的:

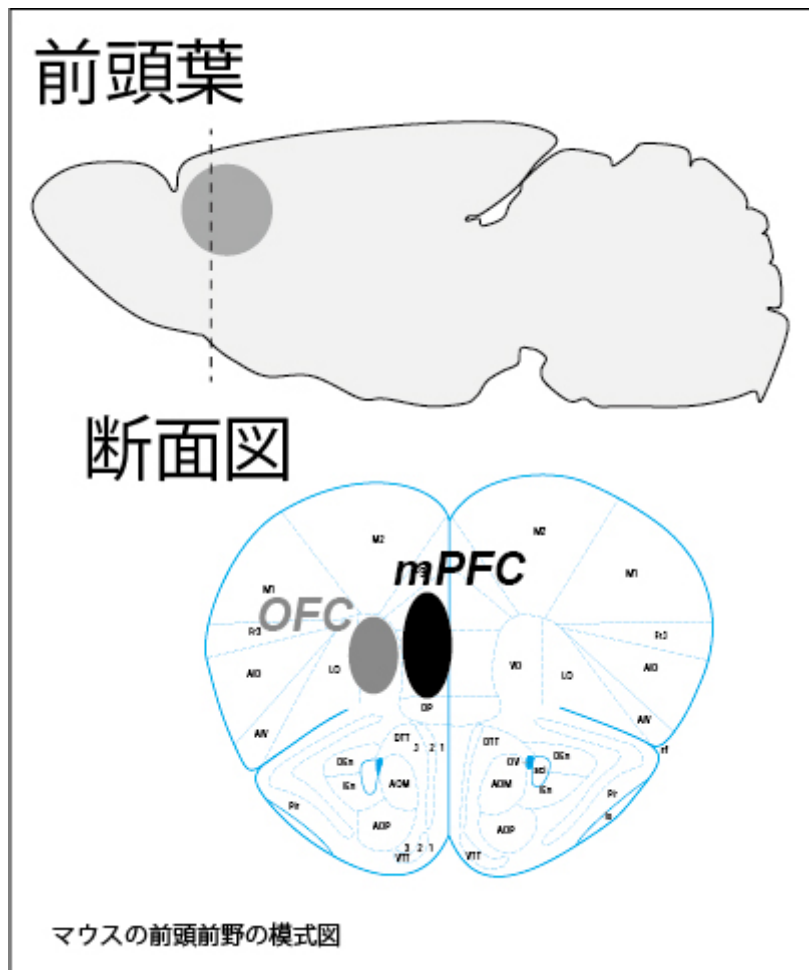
生物の形態や行動などの諸性質が、進化上有利なことを意味する。

### \* 2 オプトジェネティクス(光遺伝学):

藻類やバクテリアなどの持つ光受容体を、遺伝学的な手法を用いてマウスの脳内の特定の神経細胞に発現させ、光で刺激することによって神経活動をミリ秒単位で操作することができる手法。今回の研究では、神経活動を活性化させるために ChETA(チャンネルロドプシン)、抑制させるために eArchT3.0(アーキアロドプシン)という光受容体を用いた。レンチウイルスにこれらの光受容体遺伝子を組み込み、このウイルスを mPFC 領域に感染させることで、mPFC 領域内の目的の神経細胞に光受容体を発現させた(本研究では、CaMKII プロモーターを使うことで、mPFC 領域の中の興奮性神経細胞のみに光受容体を発現させた)。その後、mPFC 領域に極細の光ファイバーを挿入して、そのファイバーを介して光受容体を光で刺激した。

### \* 3 内側前頭前野(mPFC):

前頭葉の連合野を前頭前野と呼ぶ。前頭前野は、内側部、外側部、眼窩部に分かれる。



### \* 4 興奮性神経細胞:

ここでは興奮性の伝達物質であるグルタミン酸を放出する神経細胞を指す。大脳皮質の主な出力を担うのが錐体細胞で、グルタミン酸作動性神経細胞である。

**<研究体制と支援>**

今回の研究は、大阪大学の永安一樹博士、京都大学の金子周司博士らとの共同研究として行われました。  
この研究は若手研究(A)、光科学技術研究振興財団、武田科学振興財団の支援により行いました。

**<問い合わせ先>**

国立遺伝学研究所 系統生物研究センター マウス開発研究室 助教 高橋阿貴

国立遺伝学研究所 広報 室長 鈴木睦昭