

공격성과 신경전달물질

이화여자대학교 스크랜튼대학 뇌·인지과학과,¹ 이화여자대학교 뇌융합과학연구원,² 김상준 변호사 사무소,³ 가톨릭대학교 인천성모병원 영상의학과,⁴ 서울대학교 자연과학대학 뇌과학협동과정,⁵ 한국과학기술원 바이오 및 뇌공학과,⁶ 이화여자대학교 약학대학원,⁷ 서울대학교 사회과학대학 심리학과,⁸ 이화여자대학교 경영대학⁹

유시영^{1,2*} · 최예지^{1,2*} · 김상준³ · 정현석⁴ · 마지영^{2,5} · 김영훈^{2,6}
문소현^{2,7} · 강일향^{1,2} · 정유진^{2,8} · 서채원^{1,2} · 신경식⁹ · 김지은^{1,2}

Aggression and Neurotransmitters

Si Young Yu, BA,^{1,2*} Yejee Choi, BA,^{1,2*} Sangjoon Kim, JD,³ Hyeonseok S. Jeong, PhD,⁴
Jiyoung Ma, BS,^{2,5} Young Hoon Kim,^{2,6} Sohyeon Moon, MS,^{2,7} Ilhyang Kang, BS,^{1,2}
Eujin Jeong,^{2,8} Chae Won Suh,^{1,2} Kyung-Shik Shin, PhD,⁹ Jieun E. Kim, MD^{1,2}

¹Department of Brain and Cognitive Sciences, Scranton College, Ewha Womans University, Seoul, Korea

²Ewha Brain Institute, Ewha Womans University, Seoul, Korea

³Kim Sangjoon Law Firm, Seoul, Korea

⁴Department of Radiology, Incheon St. Mary's Hospital, The Catholic University of Korea, Incheon, Korea

⁵Interdisciplinary Program in Neuroscience, College of Natural Sciences, Seoul National University, Seoul, Korea

⁶Department of Bio and Brain Engineering, KAIST, Daejeon, Korea

⁷Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Ewha Womans University, Seoul, Korea

⁸Department of Psychology, College of Social Sciences, Seoul National University, Seoul, Korea

⁹School of Business, Ewha Womans University, Seoul, Korea

Aggression and aggressive behaviors, often explained as harmful social interaction with the intention of hurting or inflicting damage upon another, have been considered as an adaptive mechanism from the evolutionary psychological point of view. However, various studies on aggression and aggressive behaviors have been done with psychopathological approach as the extreme aggressive behaviors may harm themselves and others at the same time. Recently, researchers have attempted to explain aggression in terms of neurobiological substrates rather than based on traditional psychopathological and/or behavioral concept. In this regard, there have been findings of differences in neurotransmitters and their receptors, and genetic polymorphisms. In this review article, we provide a brief overview of the literature about seven most frequently reported neurotransmitters including neurohormones (serotonin, norepinephrine, dopamine, gamma-aminobutyric acid, nitric oxide, oxytocin and vasopressin) and an associated enzyme (monoamine oxidase A), which are known to be related with aggression and aggressive behaviors.

Key Words Aggression · Aggressive behavior · Neurobiology · Genetic.

Received: June 7, 2016 / Revised: June 15, 2016 / Accepted: July 26, 2016

Address for correspondence: Kyung-Shik Shin, PhD

School of Business, Ewha Womans University, 52 Ewhayeodae-gil, Seodaemun-gu, Seoul 03760, Korea

Tel: +82-2-3277-2799, Fax: +82-2-3277-2776, E-mail: ksshin@ewha.ac.kr

Address for correspondence: Jieun E. Kim, MD

Department of Brain and Cognitive Sciences, Scranton College, Ewha Womans University, 52 Ewhayeodae-gil, Seodaemun-gu, Seoul 03760, Korea

Tel: +82-2-3277-6932, Fax: +82-2-3277-6932, E-mail: kjieun@ewha.ac.kr

*These authors contributed equally to this work.

서론

공격성(aggression)이란 상대방에게 피해를 가하기 위한

의도를 가지고 외현적 행동을 하려는 성향을 말한다.¹⁾ 한편 공격행동(aggressive behavior)이란 이러한 공격성에 의해 발현된 언어적·신체적으로 폭력적인 행위를 일컫는다. 공격행동

은 단순 사고가 아닌 목적지향적인 행위이며,²⁾ 상해를 입히거나 타인의 재산을 가로채는 등 다양한 행동들이 포함된다.³⁾

진화심리학의 관점에서 보면, 공격성은 자연선택에서 살아남기 위해 체득되고 유전되는 것이다. 공격행동은 자원을 획득하고 지키는 방법, 스스로를 방어하는 방법, 사회적 지위를 확보하기 위한 방법 등으로 사용되어 왔다. 이 과정에서 공격성이 살아남는 데에 유리했기 때문에 이러한 구조가 자손들에게 이어져 온 것으로 본다.⁴⁾

공격성 및 공격행동이 진화심리학적으로 일부 적응적인 행동이라고 할지라도 극단적일 경우에는 자신과 타인에게 해를 끼칠 수 있기 때문에 중요한 연구문제로 여겨져 왔다. 특히 공격성은 양극성장애나 정신분열증, 기타 인격장애의 중요한 임상적 특징 중 하나이며, 이에 따라 공격성이나 공격행동 감소 등의 증상 개선을 위한 치료약 개발을 위해 공격성의 신경생물학적인 기전과 관련된 연구가 활발하게 진행되고 있다. 그러나 현재까지 진행되고 있는 공격성과 신경전달물질, 관련 수용체 등의 관련성에 대한 연구들은 각각 한 가지의 물질이나 수용체가 공격행동에 영향을 줄 것이라는 관점에 초점을 맞춘 연구들이 많다는 한계점을 지닌다.⁵⁾

따라서 본 논문은 문헌고찰을 통해 공격성 혹은 공격행동과 관련하여 공통적으로 연구되어 온 신경전달물질인 세로토닌, 감마아미노뷰티르산, 도파민, 노르아드레날린, 글루타메이트, 옥시토신과 신경전달물질로서도 작용하는 호르몬(바소프레신) 및 효소(모노아민 산화효소)를 종합적으로 소개함으로써 공격성과 관련된 신경전달물질에 대하여 보다 종합적인 이해를 도모하고자 한다.

본 론

공격성과 연관된 신경전달물질로는 세로토닌(5-hydroxytryptamine, 이하 5-HT), 감마아미노뷰티르산(gamma-aminobutyric acid, 이하 GABA), 도파민, 노르아드레날린, 글루타메이트가 보고되어 있는데, 세로토닌과 GABA는 공격성을 억제하는 역할을 하며, 도파민, 노르아드레날린, 글루타메이트는 공격성을 촉진하는 기능을 한다고 알려져 있다.⁶⁾ 그 외에 일산화질소와 같은 가스 신경전달물질^{7,8)}이나 모성 행동에 관여하는 바소프레신과 옥시토신,^{9,10)} 그리고 모노아민 산화효소¹¹⁾에서 공격성과의 연관성이 보고되어 왔다.

세로토닌(5-HT)

세로토닌(5-HT)이 공격적인 행동과 관련이 있다는 것은 많은 연구를 통해 밝혀져 왔으며, 대체로 세로토닌 수준이 낮으면 충동성과 공격성이 증가하는 경향을 보인다.⁷⁾ 또한 세로

토닌 수송단백질 유전자 다형성(serotonin transporter linked polymorphic region, 5-HTTLPR)에는 두 가지 유형이 있는데, 한 유형은 대립 형질이 짧고, 또 한 유형은 대립 형질이 긴 것으로 밝혀졌다.¹²⁾ 인구 중 16%가 짧은 대립 형질을 갖고 있는 것으로 보고되었는데, 이 짧은 대립 형질을 가진 사람들은 세로토닌 분비량이 적고,¹³⁾ 이는 정서적 자극에 과잉대응하게 하거나 화를 참을 수 없게 하는 것으로 보고되어¹⁴⁾ 낮은 세로토닌 수준과 높은 공격성 간의 관련성을 시사한다.

Ramboz 등¹⁵⁾은 쥐를 대상으로 한 실험에서 정상 쥐에 비해 5-HT(1B) 수용체가 부족한 쥐가 침입자가 있을 경우 더 빠른 시간 안에(10초 이내) 충동적인 공격행동을 보였다고 보고하였다. Ramboz 등¹⁵⁾ 저자들은 논문에서, 5-HT(1B) 수용체 활성의 감소가 충동성의 증가와 연관되고, 충동성의 증가는 충동적인 공격행동을 유도할 수 있다는 의견을 제시하였다. 또한 이와 비슷하게, 인간을 대상으로 한 연구에서도 중추신경계 내의 세로토닌 작용에 결함이 있을 경우 충동적인 공격행동을 보인다는 연구결과를 보였다.¹⁶⁾ 관련하여 한 연구에서는 충동적인 범죄를 저지르는 방화범과 일반 범죄자를 대상으로 연구한 결과, 방화범에서 뇌척수액(cerebrospinal fluid) 내의 5-hydroxyindoleacetic acid(이하 5-HIAA)가 더 낮게 나타난 것으로 보고되었다.¹⁷⁾

또한 5-HT 시스템의 작동 방식의 차이에 따라 기능적인 공격행동과 병적인 공격행동을 구분할 수 있다는 연구결과도 보고되고 있다.^{18,19)} 여러 연구 결과에 따르면, 두 유형의 공격행동을 보일 때 모두 5-HT 수준이 짧은 시간 안에 급격히 상승하는 특징을 보이는데, 그 중에서도 병적인 공격행동을 보일 경우, 5-HT 수준이 증가하기 전 5-HT 농도가 강하게 억제되어 있어, 기능적인 공격행동을 보일 때와 차이가 있었다.¹⁹⁾

감마아미노뷰티르산(GABA)

감마아미노뷰티르산(GABA)은 중추신경계에 작용하는 대표적인 억제성 신경전달물질이며, GABA에 의한 대뇌변연계(limbic system)의 억제성 조절이 상실되는 경우에 공격성을 보이는 것으로 알려져 있다.²⁰⁾ 또한 벤조디아제핀(benzodiazepine) 등의 GABA-A 수용체 효능제(agonist)는 주로 불안증세나 근육 경련(muscle spasm)을 줄이기 위해 처방되나, 때로는 벤조디아제핀을 복용할 실험군의 공격성이 증가하는 경향이 보고되고 있다.²⁰⁾ 그러나 공격성 증가가 복용량에 비례하는 것은 아니며, '뒤집어진 U자형'의 경향성을 보여 중간 정도의 양을 복용할 경우 가장 두드러지게 나타난다.⁷⁾

이에 더하여, 똑같이 벤조디아제핀을 복용한다고 해도 개인차에 따라서 공격행동을 보이는 경향이 달라지는 것으로

보고되었는데, 이는 GABA-A 수용체를 이루는 아단위(sub-unit)의 조합에 따라 공격성의 경향이 달라지기 때문인 것으로 예측되고 있다.⁷⁾ 실제로 최근 연구에서 GABA-A 수용체에서 벤조디아제핀이 결합하는 부분은 알파(alpha) 아단위와 감마(gamma) 아단위 사이에 존재하며, 알파 1, 2, 3, 5 아단위는 모두 벤조디아제핀에 대해 거의 동일하게 친화력을 갖는 반면, 알파 4 아단위와 알파 6 아단위의 경우에는 히스티딘 잔기(histidine residue) 대신에 아르기닌 잔기(arginine residue)를 가지고 있기 때문에 벤조디아제핀이 결합하지 못하는 것으로 보고된 바 있다.²¹⁾ 또한 알파 1 아단위나 알파 2 아단위에 돌연변이가 있는 쥐의 경우에는 미다졸람(midazolam)에 의한 공격성이 유도되지 않는 반면, 알파 3 아단위에 돌연변이가 있는 쥐는 공격성이 유도된 것으로 확인되었으며, 따라서 특정 아단위들로 이루어진 GABA-A 수용체들이 존재할 경우에, GABA-A 수용체 작용 물질에 의해 공격성이 유도되는 것이라는 가설이 검증되었다.²⁰⁾

GABA-B 수용체는 리간드(ligand) 수용체로, 이온채널형 수용체인 GABA-A 수용체보다는 반응 및 효과가 느린 편이다. GABA-B 수용체는 최근 약물 중독, 우울증, 불안 장애 등의 정신질환에 영향을 미치는 것으로 보고되어²²⁾²³⁾ 주목을 받기 시작하였으나, 현재까지 GABA-B 수용체가 공격적인 행동에 어떠한 영향을 미치는지 명확하게 밝혀진 바는 없다.

GABA-B 수용체는 등쪽 솔기핵(dorsal raphe nucleus)에 있는 5-HT 뉴런 대부분에서 발현하며, GABA-B 수용체의 작용물질 중 하나인 바클로펜(baclofen)을 수컷 쥐에게 전신 투여(systemic administration)했을 때 투여한 양이 적거나 많을 경우에는 공격적인 행동이 감소하는 반면 투여한 양이 중간 정도일 때에는 공격적인 행동이 증가하는 ‘뒤집어진 U자형’의 양상을 띠는 것이 확인되었다. 이는 시냅스 전 뉴런의 GABA-B 수용체와 시냅스 후 뉴런의 GABA-B 수용체가 바클로펜에 가지는 민감도의 차이 때문으로 추측된다. 이와 같은 연구결과를 통해 등쪽 솔기핵 내의 5-HT 뉴런의 활성화가 공격적인 행동을 유도하며, 이러한 5-HT 뉴런은 GABA-B 수용체에 의해 간접적으로 활성화가 될 것이라고 추측할 수 있게 되었다.²⁴⁾

노르아드레날린(Noradrenaline) 및 도파민(Dopamine)

신경전달물질과 호르몬의 역할을 수행하는 화학물질인 노르아드레날린(noradrenaline, 이하 NA)은 공격적 행동과의 뚜렷한 관계가 정립되지는 않았지만,⁷⁾ NA의 농도나 특정 NA 수용체가 공격성에 관여하는 것으로 보고되었으며,²⁵⁾ 최근 쥐를 이용한 연구에서는 전전두엽(prefrontal cortex)과 편도체(amygdala)에서 NA의 발현이 높을수록 공격적인 행

동을 보인다고 보고된 바가 있다.²⁶⁾

Dopamine beta-hydroxylase(이하 Dbh)는 도파민을 NA로 바꾸어주는 효소이며,²⁷⁾²⁸⁾ Dbh를 녹아웃(knock-out)시켜 NA를 생성할 수 없는 쥐들은 공격성이 적고 사회적 기억력(social memory)이 감소하는 양상을 보였다.²⁹⁾ 뿐만 아니라, NA 재흡수 억제제인 데시프라민(desipramine)을 투여하였거나, 알파2c 아드레날린성 수용체(alpha-2c-adrenoreceptor)를 녹아웃시킴으로써 NA의 음성 피드백(negative feedback) 조절에 문제가 생겨 NA가 많이 생성되는 개체에서는 공격적인 행동이 증가하는 양상이 보고되었다.³⁰⁾³¹⁾ 반면, NA가 결합되거나 베타 아드레날린성 수용체(beta-adrenoreceptor) 차단제를 투여한 경우에는 격리성 공격행동(isolation-induced aggression)이 감소하는 것으로 나타났다.³⁰⁾³²⁾

또한 과각성 공격장애(hyperarousal-induced aggression)를 나타내는 아이들을 치료하기 위해 알파2 효능제(alpha-2-agonist)나 베타 수용체 차단제(beta-blocker)가 사용되는 것으로 보고된 바 있어,⁷⁾ NA의 발현이 공격성 및 공격행동과 관련이 있을 수 있다는 제안이 꾸준히 있어 왔다.

도파민의 경우 도구적 공격성(instrumental aggression)과의 연결성이 시사되는데, 동물실험에서 동물들이 공격적 상호작용을 기대할 때 도파민 분비가 늘어나는 것으로 보고되었다.³³⁾ 또한 도파민의 D1, D2, D3 수용체가 공격성의 조절에 관여하는 것으로 시사되어 왔다.¹⁸⁾³⁴⁾³⁵⁾ de Almeida 등³⁵⁾에 따르면 D1 수용체와 D2 수용체의 길항제(antagonist)가 수컷 쥐의 공격성을 저하시키는 것으로 나타났다. D2 수용체에서는 두 가지 동형 단백질이 확인되어 긴 것은 D2L, 짧은 것은 D2S라고 명명되었는데, 이 중 D2L 수용체가 결여된 수컷 쥐는 야생 쥐와 비교하여 공격성이 저하된 것으로 밝혀졌으며, 도파민 수송체(dopamine transporter, DAT)가 제거된 쥐에서도 공격반응속도가 증가된 것으로 나타났다.³⁶⁾

일산화질소(Nitric oxide)

기체성 신경전달물질인 일산화질소(nitric oxide, 이하 NO)가 신경계에서 올바르게 작용하기 위해 필요한 효소인 neuronal nitric oxide synthase(이하 nNOS)는 유전적으로 녹아웃시키거나, 혹은 3-bromo-7-nitroindazole 등의 약물을 이용하여 약리학적으로 발현을 저해할 수 있다. 이렇게 nNOS의 발현이 저해된 쥐의 경우, 정상 쥐에 비해 침입자로 간주되는 쥐에 대한 사회적 탐색 행동(social investigation)은 줄어들고, 공격행동은 더 증가하는 것으로 나타났다.⁸⁾ 또한 Reif 등³⁷⁾³⁸⁾은 사람을 대상으로 한 유전자 연구를 통해 nNOS 유전자 프로모터(promoter)의 반복서열의 길이가 짧을수록 nNOS 엑손 1f 프로모터의 전사 활동도 줄어들게 되며, 이에

따라 공격적인 행동을 보일 가능성 또한 높아진다는 것을 확인하였다.

nNOS 유전자가 제거된 수컷 쥐에서는 5-HT와 5-HT의 대사물질인 5-HIAA의 변화된 수치를 확인할 수 있었으며, 편도체나 시상하부(hypothalamus)의 5-HT 농도가 줄어들게 되면 공격적인 행동이 증가하게 되는 반면, 해당 쥐에 5-HT를 투여하여 세로토닌 전달율을 증가시키게 되면 공격성이 감소하는 것으로 나타났다.³⁹⁾

또한 NOS의 억제가 도파민 분비를 촉진시키며, 도파민 D1 수용체의 자극이 선조체(striatum)의 nNOS 발현을 억제하는 상호작용을 일으키고, NOS와 도파민의 농도비를 나타내는 nitrite plus nitrate(NOx)/homovanillic acid(HVA) 값이 공격성과 반비례 관계에 있다는 결과도 보고되었다.⁴⁰⁾

모노아민 산화효소-A(Monoamine oxidase A, 이하 MAOA)

모노아민 산화효소-A(MAOA)는 대사효소의 한 종류로써, MAOA와 공격성 간의 연관성은 Brunner 등¹¹⁾이 네덜란드의 한 가계에서 MAOA 유전자의 엑손 8에 점 돌연변이(point mutation)가 나타날 경우에 공격적인 행동을 띠는 양상을 알아내면서 처음으로 확인되었다. MAOA는 5-HT, NA 및 도파민의 산화적탈아미노반응(oxidative deamination)을 촉진시키고 각 신경전달물질들의 농도를 조절하는 역할을 하며, 카테콜아민성 뉴런(catecholaminergic neuron)에서 발견되는데 MAOA 유전자에 점 돌연변이가 생겨 MAOA의 기능에 문제가 발생하게 되면 충동적인 공격성을 띠는 것으로 보고되었다.¹¹⁾

또한 보통 사람들보다 공격적인 행동을 자주 나타내거나 반사회적인 성격을 가진 사람들에서는 MAOA 유전자의 upstream variable-number tandem repeat(uVNTR; 엑손 1의 upstream에 위치한 MAOA 조절 부위에서의 서열이 반복된 길이)에 따라 MAOA 유전자의 전사 효율이 달라짐으로써 공격성이 결정되는 것으로 생각되고 있다. 따라서, MAOA와 공격성 간의 연관성을 이해하기 위한 유전학적 연구들은 MAOA 유전자의 uVNTR 다형성에 초점을 맞춘 경우가 많다.⁴¹⁻⁴³⁾ 예를 들어, 3-repeat 형질은 MAOA의 프로모터의 전사효율이 낮으며, 따라서 4-repeat 변이체보다 MAOA에 의한 효소 활동이 더 적어지게 된다.⁴⁴⁾ MAOA의 전사효율이 떨어지게 되면 그만큼 공격성도 증가하게 된다. 한편, 공격성은 단순히 유전적 요인의 영향만 받는 것이 아니라, 환경적 요인과 유전적 요인의 상호작용에 영향을 받는다.⁴¹⁾ 이를 뒷받침하는 Caspi 등⁴¹⁾의 연구에서는 3-repeat allele을 가지고 있는 남성 중 어린 시절 학대나 방임을 경험한 사람들은 유

전적 요인만 가지고 있는 사람들에 비해서 반사회적 행동을 하는 경향이 더 큰 것이 확인되었다.

옥시토신(Oxytocin) 및 바소프레신(Vasopressin)

옥시토신(oxytocin, 이하 OXT)은 뇌하수체 후엽에서 분비되어 신경전달물질로서 작용하며, 바소프레신(arginine vasopressin, 이하 AVP)은 OXT와 마찬가지로 뇌하수체 후엽에서 분비되는 펩티드 호르몬이다. 두 물질 모두 주로 모성 행동(maternal behavior)에 관여하며, 모성 행동에는 침입자에 대한 불안감에 의한 방어행동과 모성 공격성(maternal aggression)이 포함된다.⁴⁵⁾ 지금까지 OXT 및 AVP와 모성 공격성과 관련된 연구와 더불어 OXT와 AVP가 공격성에 영향을 미칠 것이라는 보고가 있어 왔다.⁹⁾⁴⁶⁾

Bosch 등⁴⁵⁾이 쥐를 대상으로 시행한 10분 동안의 모성 방어 테스트(maternal defense test)에서, 높은 불안감을 보이는 행동(high anxiety-related behavior, 이하 HAB)을 하는 집단과 낮은 불안감을 보이는 행동(low anxiety-related behavior, 이하 LAB)을 하는 집단은 정반대의 OXT 방출 패턴을 보임과 동시에 공격성 수준이 다르게 나타났다(LAB에 비해 HAB에서 OXT 방출량과 공격성 수준 증가). 또한 OXT 녹아웃 쥐가 일반 쥐보다 공격성이 감소하였다는 보고가 있고,⁴⁷⁾ 쌍둥이를 대상으로 한 연구에서 oxytocin receptor gene(OXTR) 전사에 영향을 주어 OXT 수용체 발현에 중요한 역할을 하는 단일염기다형성(single nucleotide polymorphism) (rs7632287 AA and rs4564970 CC genotype)을 가진 남자 아이에서 반사회적인 행동의 빈도가 더 높다는 연구결과⁴⁸⁾가 있는 등 OXT의 수준이나 OXT 수용체 유전자가 공격성 및 공격행동과 연관이 있다고 알려져 왔다.

Ferris 등⁴⁹⁾이 골든햄스터를 대상으로 한 연구결과, AVP가 짝이나 새끼를 보호하기 위해 일어나는 공격성과 연관이 있다고 보고하였으며, Bosch 등은 OXT와 마찬가지로 AVP의 방출량 증가에 따른 불안 수준의 증가가 모성 공격성의 수준과 정적 상관관계가 있다고 보고하였다.¹⁰⁾⁵⁰⁾ 이에 더하여, 내측 편도체(central amygdala)의 AVP 증가가 모성 공격성의 증가와 관련이 있다는 연구결과가 보고되었다.⁵¹⁾

AVP와 OXT는 공감 및 공격성 모두와 밀접한 관계를 가진 것으로도 알려져 있는데⁵²⁾ 상대방의 상황이나 입장과 공감을 하게 되면 관련된 고통을 덜어주고 싶은 욕구가 생길 수 있고, 이러한 고통을 덜어주기 위한 방법 중 하나로 제3자에 대한 공격성이 나타날 수 있다는 보고가 있었다. 실제로 대학생들을 대상으로 한 실험을 바탕으로 Buffone과 Poulin⁵³⁾은 어떤 사람에게 공감하여 그 사람을 위협하는 제3자에 대한 공격성이 유도되는 것이며, 공격성은 AVP 및 OXT에 의해

Table 1. Neurotransmitters which have been reported to be associated with aggression

Neurotransmitter	Function related to aggression	Reference	Subject	Results
5-HT	↓5-HT associated with ↑AB	Ramboz et al. ¹⁵⁾	Mutant mice lacking 5-HT1B receptors WT mice	Mutant mice lacking 5-HT1B receptors : attacked intruder more intensely and faster than WT 5-HT1B receptors in the modulation of AB
		Virkkunen et al., ¹⁷⁾	Arsonists VO HC	Arsonists : ↓5-HIAA in CSF compared to others
GABA	GABA receptor associated with AB	Newman et al. ²⁰⁾	Point-mutated GABAA α1, α2, α3 mice WT mice	Moderate doses of midazolam : ↑AB in WT, α3 mutants but not in α1, α2 mutants
		Takahashi et al. ²⁴⁾	Male CFW [®] mice	Inverted U-shaped association between baclofen (activation of GABAB receptors in the DRN) and AB
NA(NE)	↑NA associated with ↑AB	Patki et al. ²⁶⁾	LE rats (residents) SD rats (intruders)	Mice with ↑anxiety-like behavior and AB : ↑DA, NE, and EPI in hippocampus, amygdala and in PFC
		Matsumoto et al. ³⁰⁾	long-term isolated mice	Desipramine (10 mg/1 kg, IP) : ↑duration of AB in isolated mice Pretreatment with DSP-4 (a selective noradrenaline neurotoxin) : attenuated the enhancing effect of DSP on AB
		Sallinen et al. ³¹⁾	α _{2c} -KO, α _{2c} -OE mice WT mice	α _{2c} -KO mice : ↑startle responses, ↓PPI, ↓attack latency in the isolation-AGT α _{2c} -OE mice : opposite effect to α _{2c} -KO mice
DA	↓Dbh, ↑DA associated with ↑AB	Marino et al. ²⁹⁾	Dbh -/- mice Dbh +/- mice	Dbh -/- mice : lack of NA, showed almost no resident intruder aggression, deficit in a SDT
		Ferrari et al. ³³⁾	LE rats	↑DA in NAc during and after a single aggressive episode
NO	↓nNOS associated with ↑AB	Reif et al. ³⁷⁾	PD, ADHD, SA, VO, HC	Polymorphism in NOS1 : associated with impulsivity (hyperactive behavior & AB) Short repeat variant was related with AB and associated with ↓activation of the ACC (emotion & reward center in behavior control)
		Reif et al. ³⁸⁾	Estonian pupils	Short NOS1 ex1f-VNTR allele : associated with ↑adaptive impulsivity Stressful life events, adverse family environment, risk genotype all together : ↑maladaptive impulsivity
		Chiavegatto et al. ³⁹⁾	Mutant mice lacking nNOS WT mice	Mutant mice lacking nNOS : ↓5-HT turnover in several brain regions, show ↑AB WT mice : if reduce 5-HT turnover, show ↑AB
MAOA	MAOA uVNTR associated with AB	Brunner et al. ¹¹⁾	Males affected by a syndrome of BMR	MAOA deficiency : associated with disturbed regulation of impulsive aggression and abnormal behaviors
OXT	↑OXT associated with ↑AB	Young et al. ⁴⁷⁾	Mice	OXT-knock out mice : ↓AB
		Hovey et al. ⁴⁸⁾	Twins from CATSS and TCHAD	rs7632287 and rs4564970 polymorphisms in OXT : influence ASB in adolescent boys
AVP	↑AVP associated with ↑AB	Ferris et al. ⁴⁹⁾	Male Golden hamsters	Injection of AVP in the AH : significant ↑AB toward intruders

Table 1. Neurotransmitters which have been reported to be associated with aggression (continued)

Neurotransmitter	Function related to aggression	Reference	Subject	Results
		Bosch ⁵⁰⁾	Female rats	Innate anxiety level correlated with the level of maternal aggression and the release of OXT and AVP in hypothalamic and limbic brain areas
		Bosch and Neumann ⁵¹⁾	Lactating Wistar rats	AVP regulates maternal AB and involvement in female social behavior ↑AVP within the central amygdala during maternal aggression Release of AVP positively correlated with AB

The ↑symbol indicates an increase, and ↓ a decrease. 5-HIAA : 5-hydroxyindoleacetic acid, 5-HT : 5-hydroxytryptamine, α_{2c} -KO : α_{2c} -AR gene knock-out, α_{2c} -OE : overexpression of α_{2c} -ARs, AB : aggressive behavior, ACC : anterior cingulate cortex, ADHD : attention-deficit/hyperactivity disorder, AGT : aggression test, AH : anterior hypothalamus, ARs : adrenoceptors, ASB : antisocial behavior, AVP : arginine vasopressin, BMR : borderline mental retardation, CATSS : child and adolescent twin study in Sweden, CSF : cerebrospinal fluid, DA : dopamine, Dbh : dopamine beta-hydroxylase, DSP-4 : N-(2-chloroethyl)-N-ethyl-2-bromobenzylamine hydrochloride, EPI : epinephrine, GABA : gamma-aminobutyric acid, HC : healthy controls, IP : intraperitoneally, LE : Logn-Evans, MAOA : monoamine oxidase A, NA : noradrenaline, NAc : nucleus accumbens, NE : norepinephrine, nNOS : neuronal nitric oxide synthase, NO : nitric oxide, OXT : oxytocin, PD : personality disorders, PFC : prefrontal cortex, PPI : prepulse inhibition, SA : suicide attempters, SD : Sprague Dawley, SDT : social discrimination task, TCHAD : twin study of child and adolescent development, uVNTR : upstream variable-number tandem repeat, VNTR : variable-number tandem repeat, VO : violent offenders, WT : wild-type

조절되는 인간 돌봄 시스템(human caregiving system)의 한 측면으로 나타나는 것이라고 하기도 하였다. 이 실험에서 AVP와 OXT 수용체 유전자 다형성(*AVPR1a* rs3 genetic variant with at least one long version and GG genotype of *OXTR* rs53576)이 공감 대상이 스트레스 받는 상황에서, 공감 정도와 공격행동 간의 정적 상관관계를 예측하는 것으로 보고되었다. 또한 AVP와 OXT 모두 방출되면 내측 편도체(central amygdala)와 분계선조의 침대핵(bed nucleus of the stria terminalis)의 수용체가 활성화되는데, 이 부위는 모성 공격성을 유도하는 데 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다.¹⁰⁾

결 론

지금까지 공격성 및 공격행동과 여러 신경전달물질 간의 연관성을 연구한 내용들을 살펴보았다. 정리해보면 Table 1과 같이, 위에서 살펴본 신경전달물질들의 농도나 관련된 유전자 발현, 수용체의 기능에 따라 공격행동이 증가하거나 감소하는 결과를 보였다. 공격성과 공격행동은 많은 정신질환의 주요 증상이며, 사회적으로도 공격성이나 공격행동은 중요한 문제이다. 그러나 서론에서도 언급되었고 본문에서 각 신경전달물질들과 공격성 간의 관련성에 대한 연구를 나누어 소개했듯이, 지금까지 수행된 연구들이 주로 하나의 물질 혹은 관련 수용체 등 한 가지 인자에 집중하여 공격성이나 공격행동의 원인을 설명하려 한다는 한계점을 보인다. 이러한 한계점을 지적하며, 단순히 한 두 가지 신경전달물질의 농도나 이와 관련된 단일 유전자에 의해 공격행동이나 공격성에 있어 개인차가 나타난다기보다는, 이러한 신경전달물질들의 종합적인

영향 및 더 나아가 환경과의 상호작용 등의 영향을 받을 가능성이 존재한다는 주장이 꾸준히 이어져 오고 있으며,⁴¹⁾⁵⁴⁾ 따라서 추후 연구 또한 이를 고려한 포괄적인 연구가 진행되어야 할 것이다.

중심 단어: 공격성 · 공격행동 · 신경생물학 · 유전자.

Acknowledgments

본 논문은 2013년 정부(교육부)의 재원으로 한국연구재단의 지원(NRF-2013S1A3A2054667)과 한국연구재단을 통한 미래창조과학부의 뇌과학원천기술개발사업(2015M3C7A1028376)으로부터 지원받아 수행됨.

Conflicts of interest

The authors have no financial conflicts of interest.

REFERENCES

- 1) Moyer KE. The Physiology of Hostility. Chicago: Markham;1971.
- 2) Dollard J, Doob LW, Miller NE, Mowrer OH, Sears RR, Yale University. Frustration and aggression. New Haven: Pub. for the Institute of Human Relations by Yale University Press;1939.
- 3) Eron LD, Walder LO, Lefkowitz MM. Learning of aggression in children. Boston: Little;1971.
- 4) Buss DM, Shackelford TK. Human aggression in evolutionary psychological perspective. Clin Psychol Rev 1997;17:605-619.
- 5) Kim CH, Kim JW. Neurobiology of aggression. Korean J Psychopharmacol 1998;9:3-18.
- 6) Kim KW, An ES, Lee YS, Park SC. Neurobiology of aggression. Korean J Biol Psychiatry 2013;20:129-135.
- 7) Nelson RJ, Trainor BC. Neural mechanisms of aggression. Nat Rev Neurosci 2007;8:536-546.
- 8) Trainor BC, Workman JL, Jessen R, Nelson RJ. Impaired nitric oxide synthase signaling dissociates social investigation and aggression. Behav Neurosci 2007;121:362-369.
- 9) Mavani GP, DeVita MV, Michelis MF. A review of the nonpressor and nonantidiuretic actions of the hormone vasopressin. Front Med

- (Lausanne) 2015;2:19.
- 10) **Bosch OJ, Neumann ID.** Both oxytocin and vasopressin are mediators of maternal care and aggression in rodents: from central release to sites of action. *Horm Behav* 2012;61:293-303.
 - 11) **Brunner HG, Nelen M, Breakefield XO, Ropers HH, van Oost BA.** Abnormal behavior associated with a point mutation in the structural gene for monoamine oxidase A. *Science* 1993;262:578-580.
 - 12) **Heils A, Teufel A, Petri S, Seemann M, Bengel D, Balling U, et al.** Functional promoter and polyadenylation site mapping of the human serotonin (5-HT) transporter gene. *J Neural Transm Gen Sect* 1995; 102:247-254.
 - 13) **Hanna GL, Himle JA, Curtis GC, Koram DQ, Veenstra-VanderWeele J, Leventhal BL, et al.** Serotonin transporter and seasonal variation in blood serotonin in families with obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychopharmacology* 1998;18:102-111.
 - 14) **Hariri AR, Mattay VS, Tessitore A, Kolachana B, Fera F, Goldman D, et al.** Serotonin transporter genetic variation and the response of the human amygdala. *Science* 2002;297:400-403.
 - 15) **Ramboz S, Saudou F, Amara DA, Belzung C, Segu L, Misslin R, et al.** 5-HT1B receptor knock out--behavioral consequences. *Behav Brain Res* 1996;73:305-312.
 - 16) **Coccaro EF.** Central serotonin and impulsive aggression. *Br J Psychiatry Suppl* 1989;(8):52-62.
 - 17) **Virkkunen M, Nuutila A, Goodwin FK, Linnoila M.** Cerebrospinal fluid monoamine metabolite levels in male arsonists. *Arch Gen Psychiatry* 1987;44:241-247.
 - 18) **Miczek KA, Fish EW, De Bold JF, De Almeida RM.** Social and neural determinants of aggressive behavior: pharmacotherapeutic targets at serotonin, dopamine and gamma-aminobutyric acid systems. *Psychopharmacology (Berl)* 2002;163:434-458.
 - 19) **de Boer SF, Koolhaas JM.** 5-HT1A and 5-HT1B receptor agonists and aggression: a pharmacological challenge of the serotonin deficiency hypothesis. *Eur J Pharmacol* 2005;526:125-139.
 - 20) **Newman EL, Smith KS, Takahashi A, Chu A, Hwa LS, Chen Y, et al.** α 2-containing GABA(A) receptors: a requirement for midazolam-escalated aggression and social approach in mice. *Psychopharmacology (Berl)* 2015;232:4359-4369.
 - 21) **Uusi-Oukari M, Korpi ER.** Regulation of GABA(A) receptor subunit expression by pharmacological agents. *Pharmacol Rev* 2010;62: 97-135.
 - 22) **Cryan JF, Slattery DA.** GABAB receptors and depression. *Current status. Adv Pharmacol* 2010;58:427-451.
 - 23) **Vlachou S, Markou A.** GABAB receptors in reward processes. *Adv Pharmacol* 2010;58:315-371.
 - 24) **Takahashi A, Shimamoto A, Boyson CO, DeBold JF, Miczek KA.** GABA(B) receptor modulation of serotonin neurons in the dorsal raphe nucleus and escalation of aggression in mice. *J Neurosci* 2010;30:11771-11780.
 - 25) **Miczek KA, DeBold JF, Hwa LS, Newman EL, de Almeida RM.** Alcohol and violence: neuropeptidergic modulation of monoamine systems. *Ann N Y Acad Sci* 2015;1349:96-118.
 - 26) **Patki G, Atrooz F, Alkadhhi I, Solanki N, Salim S.** High aggression in rats is associated with elevated stress, anxiety-like behavior, and altered catecholamine content in the brain. *Neurosci Lett* 2015;584: 308-313.
 - 27) **Thomas SA, Matsumoto AM, Palmiter RD.** Noradrenaline is essential for mouse fetal development. *Nature* 1995;374:643-646.
 - 28) **Thomas SA, Marck BT, Palmiter RD, Matsumoto AM.** Restoration of norepinephrine and reversal of phenotypes in mice lacking dopamine beta-hydroxylase. *J Neurochem* 1998;70:2468-2476.
 - 29) **Marino MD, Bourdélát-Parks BN, Cameron Liles L, Weinshenker D.** Genetic reduction of noradrenergic function alters social memory and reduces aggression in mice. *Behav Brain Res* 2005;161:197-203.
 - 30) **Matsumoto K, Ojima K, Watanabe H.** Noradrenergic denervation attenuates desipramine enhancement of aggressive behavior in isolated mice. *Pharmacol Biochem Behav* 1995;50:481-484.
 - 31) **Sallinen J, Haapalinna A, Viitamaa T, Kobilka BK, Scheinin M.** Adrenergic α 2C-receptors modulate the acoustic startle reflex, prepulse inhibition, and aggression in mice. *J Neurosci* 1998;18:3035-3042.
 - 32) **Haller J, Makara GB, Kruk MR.** Catecholaminergic involvement in the control of aggression: hormones, the peripheral sympathetic, and central noradrenergic systems. *Neurosci Biobehav Rev* 1998;22: 85-97.
 - 33) **Ferrari PF, van Erp AM, Tornatzky W, Miczek KA.** Accumbal dopamine and serotonin in anticipation of the next aggressive episode in rats. *Eur J Neurosci* 2003;17:371-378.
 - 34) **Miczek KA, Faccidomo S, De Almeida RM, Bannai M, Fish EW, Debold JF.** Escalated aggressive behavior: new pharmacotherapeutic approaches and opportunities. *Ann N Y Acad Sci* 2004;1036: 336-355.
 - 35) **de Almeida RM, Ferrari PF, Parmigiani S, Miczek KA.** Escalated aggressive behavior: dopamine, serotonin and GABA. *Eur J Pharmacol* 2005;526:51-64.
 - 36) **Rodríguez RM, Chu R, Caron MG, Wetsel WC.** Aberrant responses in social interaction of dopamine transporter knockout mice. *Behav Brain Res* 2004;148:185-198.
 - 37) **Reif A, Jacob CP, Rujescu D, Herterich S, Lang S, Gutknecht L, et al.** Influence of functional variant of neuronal nitric oxide synthase on impulsive behaviors in humans. *Arch Gen Psychiatry* 2009;66: 41-50.
 - 38) **Reif A, Kiive E, Kurrikoff T, Paaver M, Herterich S, Konstabel K, et al.** A functional NOS1 promoter polymorphism interacts with adverse environment on functional and dysfunctional impulsivity. *Psychopharmacology (Berl)* 2011;214:239-248.
 - 39) **Chiavegatto S, Dawson VL, Mamounas LA, Koliatsos VE, Dawson TM, Nelson RJ.** Brain serotonin dysfunction accounts for aggression in male mice lacking neuronal nitric oxide synthase. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98:1277-1281.
 - 40) **Ramírez-Bermudez J, Pérez-Neri I, Montes S, Ramírez-Abascal M, Nente F, Abundes-Corona A, et al.** Imbalance between nitric oxide and dopamine may underly aggression in acute neurological patients. *Neurochem Res* 2010;35:1659-1665.
 - 41) **Caspi A, McClay J, Moffitt TE, Mill J, Martin J, Craig IW, et al.** Role of genotype in the cycle of violence in maltreated children. *Science* 2002;297:851-854.
 - 42) **Beitchman JH, Mik HM, Ehtesham S, Douglas L, Kennedy JL.** MAOA and persistent, pervasive childhood aggression. *Mol Psychiatry* 2004;9:546-547.
 - 43) **Piton A, Poquet H, Redin C, Masurel A, Lauer J, Muller J, et al.** 20 ans après: a second mutation in MAOA identified by targeted high-throughput sequencing in a family with altered behavior and cognition. *Eur J Hum Genet* 2014;22:776-783.
 - 44) **Jönsson EG, Norton N, Gustavsson JP, Oreland L, Owen MJ, Sedvall GC.** A promoter polymorphism in the monoamine oxidase A gene and its relationships to monoamine metabolite concentrations in CSF of healthy volunteers. *J Psychiatr Res* 2000;34:239-244.
 - 45) **Bosch OJ, Meddle SL, Beiderbeck DI, Douglas AJ, Neumann ID.** Brain oxytocin correlates with maternal aggression: link to anxiety. *J Neurosci* 2005;25:6807-6815.
 - 46) **Bosch O, Neumann I.** Brain vasopressin regulates maternal behavior and aggression. In: 2007 Neuroscience Meeting Planner; 2007 Nov 3-7, CA, USA. San Diego; 2007. Program No.84.14.
 - 47) **Young WS, Shepard E, DeVries AC, Zimmer A, LaMarca ME, Ginns EI, et al.** Targeted reduction of oxytocin expression provides insights into its physiological roles. *Adv Exp Med Biol* 1998;449: 231-240.

- 48) **Hovey D, Lindstedt M, Zettergren A, Jonsson L, Johansson A, Melke J, et al.** Antisocial behavior and polymorphisms in the oxytocin receptor gene: findings in two independent samples. *Mol Psychiatry* 2016;21:983-988.
- 49) **Ferris CF, Melloni RH Jr, Koppel G, Perry KW, Fuller RW, Delville Y.** Vasopressin/serotonin interactions in the anterior hypothalamus control aggressive behavior in golden hamsters. *J Neurosci* 1997;17:4331-4340.
- 50) **Bosch OJ.** Maternal nurturing is dependent on her innate anxiety: the behavioral roles of brain oxytocin and vasopressin. *Horm Behav* 2011;59:202-212.
- 51) **Bosch OJ, Neumann ID.** Vasopressin released within the central amygdala promotes maternal aggression. *Eur J Neurosci* 2010;31:883-891.
- 52) **Ferris CF.** Vasopressin/oxytocin and aggression. In: Novartis Foundation, editor. *Molecular Mechanisms Influencing Aggressive Behaviours*. New York: John Wiley & Sons;2006. p.190-198.
- 53) **Buffone AE, Poulin MJ.** Empathy, target distress, and neurohormone genes interact to predict aggression for others-even without provocation. *Pers Soc Psychol Bull* 2014;40:1406-1422.
- 54) **Caspi A, Hariri AR, Holmes A, Uher R, Moffitt TE.** Genetic sensitivity to the environment: the case of the serotonin transporter gene and its implications for studying complex diseases and traits. *Am J Psychiatry* 2010;167:509-527.