

공격성의 신경생물학

용인정신병원 정신건강의학과,¹ 한양대학교 정신건강연구소²

김기원¹ · 안은숙¹ · 이유상^{1,2} · 박선철^{1,2}

Neurobiology of Aggression

Ki Won Kim, MD,¹ Eun-Soog An, MD,¹ Yu-Sang Lee, MD,^{1,2} Seon-Cheol Park, MD^{1,2}

¹Department of Psychiatry, Yong-In Mental Hospital, Yongin, Korea

²Institute of Mental Health, Hanyang University, Seoul, Korea

Aggression can be defined as 'behavior intended to harm another' which can be seen both from humans and animals. However, trying to understand aggression in a simplistic view may make it difficult to develop an integrated approach. So, we tried to explain aggression in a multidisciplinary approach, affected by various factors such as neuroanatomical structures, neurotransmitter, genes, and sex hormone. Parallel with animal models, human aggression can be understood with two phenomena, offensive aggression and defensive aggression. Neurobiological model of aggression give a chance to explain aggression with an imbalance between prefrontal regulatory influences and hyper-reactivity of the subcortical areas involved in affective evaluation, finally in an aspect of brain organization. Serotonin and GABA usually inhibit aggression and norepinephrine while glutamate and dopamine precipitate aggressive behavior. As there is no one gene which has been identified as a cause of aggression, functions between gene to gene interaction and gene to environment interaction are being magnified. Contributions of sex hormone to aggression, especially molecular biologic interaction of testosterone and regulation of estrogen receptor have been emphasized during the research on aggression. This multidisciplinary approach on aggression with types, neurochemical bases, and animal models can bring integrated interpretation on aggression.

Key Words Aggression · Multidisciplinary · Brain organization · Neurotransmitter · Sex hormone.

Received: July 8, 2013 / Revised: August 22, 2013 / Accepted: September 16, 2013

Address for correspondence: Seon-Cheol Park, MD

Department of Psychiatry, Yong-In Mental Hospital, 940 Jungbu-daero, Giheung-gu, Yongin 446-769, Korea

Tel: +82-31-288-0203, Fax: +82-31-288-0184, E-mail: cogito-ergo-sum@hanmail.net

서 론

공격성(aggression)은 인간과 동물 모두에게 적용되고 누군가를 위해하는 것을 의미하며, 화(anger), 분노(rage), 적개심(hostility) 등 다양한 개념을 포함하는 포괄적인 용어이다. 난폭성(violence)은 공격적 행동의 극단으로서 갑자기 타인을 손상시키는 것을 의미하고, 충동성(impulsivity)은 가능한 결과를 고려하지 않거나 의식적인 판단을 배제한 채 계획되지 않은 상황에서 행위가 이뤄지는 것을 의미한다. 즉, 공격성과 충동성에서 중복되는 영역이 바로 난폭성이다.¹⁾²⁾ 공격성은 그 표현양상에 따라서 생존에 적응적이기도 하고 파괴적이기도 하다. 즉, 소아기의 공격성이 현대에는 주의력결핍 과잉행동장애, 품행장애, 적대적 반항장애 등과 같이 병적으로 간주될 수 있

지만 과거에는 고도의 적응을 위해 선호되는 형질이었을 수 있기에 다학제적으로 접근하는 것이 통합적 이해에 도움이 되리라 여겨진다. 이러한 맥락에서 공격성을 장애의 관점에서 다룰지 아니면 형질로 다룰지에 대한 논의가 제기될 수 있다. 뇌의 구조와 기능을 결정론적으로 보는 관점에서, 그 동안 공격성은 개념적으로 다른 특성과 명확하게 구분된다고 여겨졌다.³⁾ 하지만, Fig. 1과 같이 유전자, 환경, 성별, 정신질환, 신경장애, 물질 남용 등과 같은 다양한 요인이 공격성에 영향을 미치므로, 공격성을 단순한 관점으로만 설명하는 것은 제한적이다.⁴⁾⁵⁾ 즉, 표면적으로는 공격성을 쉽게 보일 수 있는 공통된 상황이라고 해도, 각각의 유전-환경 상호관계 속에서 공감의 결여, 정서적 민감성, 외상의 과거력, 사회적 인지의 장애가 영향을 미쳐 다양한 형태의 공격성으로 나타날 수 있다.⁶⁾ 공격

성을 단일한 의미로 접근하려 한다면 이에 대한 신경생물학적 접근은 한계를 가질 수밖에 없다.⁷⁾ 최근 신경가소성의 관점에서, 서로 다른 기전으로 발생하는 여러 형태의 공격성이 환경 자극에 적응적이고 때로는 의존적인 것으로 새롭게 다뤄지고 있다. 뇌 활성도와 경험으로부터 영향 받는 피질 자극은 공격성의 기반으로서 가소성과 자기 조절의 힘을 가진 뇌 여러 영역에서 발생한 활성도와 통합이 되어 공격성으로 나타나게 된다.⁸⁾ 이에 본 원고에서 저자들은 공격성의 유형학, 신경해부학, 신경화학, 유전학 등을 바탕으로 공격성의 신경생물학적 특성을 다학제적으로 정리하고자 한다. 먼저 공격성에 대한 다학제적 논의 전에, 일반적인 공격성 연구에서 보이는 5가지 원칙을 다룰 필요가 있다(Table 1). 첫째, 신경회로와 거시구조의 영향에 대한 신경생물학적 기초를 구별하기 위해 다학제적 접근을 필요로 한다. 둘째, 기초연구와 임상상황의 통합을 위한 중개연구가 요구된다. 셋째, 체계와 기능의 지속성이 가정됨에 따라 동물 모델이 효과적이다. 넷째, 공격성은 단일한 단위라기보다는 다양한 행동을 포함하고 있으므로 그 유형에 있어서도 다학제적인 접근이 요구된다. 마지막으로, 윤리적, 사회적 이슈에 대한 민감성이 요구된다.⁸⁾

공격성의 유형학

공격성의 신경회로는 진화 과정상 거의 변하지 않고 종특이적인 측면이 매우 제한적이다. 이러한 전제로부터 공격성에 대

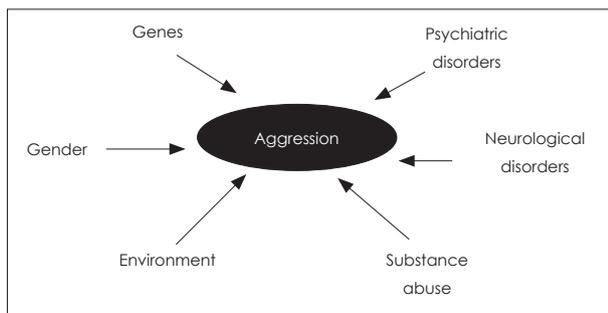


Fig. 1. Factors contributing to aggression.

Table 1. Five principles of aggression research

Principle	Contents
Interdisciplinary	An integrated set of multidisciplinary, multimethod, multilevel studies may identify the brain circuits and the neurobiological bases of macrostructural influences on aggression.
Translational	A subset of translational research attempts to integrate information from basic research laboratories to clinical settings.
Animal models	Presumed continuity of systems and functions across species is the rationale for animal research on aggression.
Dimensional, phenotypical	Aggression is not a unitary entity and interacts with a broad range of other behaviors and environmental events.
Ethical, societal	The determinants of aggression are many and complex.

한 동물 모형의 체계와 기능이 인간에게도 적용될 수 있다.^{8,9)} 동물모형에서 공격성의 유형학은 방어-공격의 이분법으로 적용된다. 공격성 중에서도 공격적 행동 유형(offensive behavior)은 내부적 힘인 안드로겐에 의해 촉진되고 에스트로겐에 의해 억제되며, 주로 접근하는 동작과 물어뜯고 발로 차는 행위로 나타난다. 통제적-수단적 공격성은 사전행동적(proactive) 혹은 약탈적(predatory) 양상을 띠며, 계획된 강도, 방화, 연쇄살인이 그 예다. 여기에서 통제적이라는 표현은 정보처리 과정에서 자동적인 처리에 대응하는 개념으로서 '충동성'과는 상반되는 개념이다. 따라서, 통제적-수단적 공격성은 전내측 시상하부나 안와전두엽의 병변과 연관되나, 자율신경계 활성화는 거의 없는 것이 그 특징이며 주로 콜린성 활성도가 증가하게 된다.¹⁰⁾ 반면에 방어적 행동 유형(defensive behavior)은 다양한 감각자극에 의해 촉발되고 주로 얼어붙거나 도망가는 동작과 돌진해서 물어뜯는 행위로 나타난다.¹¹⁾ 충동적-감정적 공격성은 반응적(reactive) 혹은 방어적(defensive) 양상을 띠며, 아동 신체학대, 폭행, 일시적 충동에 의한 살인 등이 그 예에 해당한다. 복내측 시상하부(ventromedial hypothalamus)의 자극과 더불어 강렬한 자율신경계 활성화가 연관된다.¹⁰⁾ 실제로, 반응적 공격성은 내측 편도체(medial amygdala)-내측 시상하부(medial hypothalamus)-수도관주위회색질(aqueductal gray matter)을 축으로 하는 글루타메이트 경로로 조절된다. 편도핵과 안와전두엽(orbitofrontal cortex)이 이 회로를 조절하는 데, 편도핵에 의한 조절은 위협 혹은 식욕 자극과 함수관계에 있는 반면에 안와전두엽은 사회적 맥락이나 기준과 함수관계에 있다. 그리고 세로토닌의 활성도 감소, 도파민 및 노르에피네프린의 활성도 증가가 동반된다.^{5,12)} 이러한 공격성에 대한 유형학적 논의는 신경생물학적 고찰에서도 연속성을 지니게 된다.

공격성의 신경해부학

공격성이 발현, 조절되는 과정 중 정서 유발 자극(emotionally provocative stimuli)은 감각처리 영역을 거쳐 감각통합 영

역과 고위연합 영역에서 처리된다. 이때 신경해부학적인 견지에서 자극으로부터 촉발되는 상향적인 욕구(bottom-up drive)와 목표지향적인 성격을 띠는 하향적인 억제(top-down brake) 사이의 불균형이 공격성의 주된 신경해부학적 기전이라 보인다. 즉, 공격성에 대한 신경해부학적 접근은 시상을 경계로, 내장정보(visceral information)와 감각처리(sensory processing)를 담당하는 피질하구조물(subcortical structure)과 정보처리 및 통합을 담당하는 피질구조물(cortical structure)로 나누어진다.⁶⁾ 공격성과 연관된 신경해부학적 구조물에는 뇌간, 시상하부, 시상, 변연계, 전두엽 등이 있는데, 각각의 구조물 간 연결성과 그 기능은 다음과 같다.³⁾¹³⁾ 첫째, 뇌간은 중심내측 편도핵과 수도관주위회색질 간의 상호 연결(reciprocal connection)을 통해 위협 신호를 다룬다. 또한 복측피각영역은 시상하부, 편도, 측좌핵 등 영역에 신호를 보내 투쟁 혹은 도피 반응을 일으키고 등측봉선핵(dorsal raphe nucleus)은 외측 시상하부에 신호를 보내 충동적 공격성을 일으킨다.¹⁴⁾¹⁵⁾ 둘째, 시상하부는 성선자극호르몬방출호르몬(gonadotrophin-releasing hormone, GnRH) 분비를 통한 성별-특이적인 공격성(gender-specific aggression)에 관여하게 된다.¹⁶⁾ 셋째, 언어 폭력이나 가까이 주먹이 다가오는 상황과 같은 환경 자극은 양상-특이적인 시상전달핵(modality-specific thalamic relay nuclei)을 통해 전달된다. 포유류에서 주된 경로는 시상전달핵-기저외측편도핵-대뇌피질 경로이다. 이러한 경로를 통해 시상의 내등측핵은 피질하구조의 영향을 받아 피질에서 만들어진 공격 계획의 손익을 따져 실제 공격 여부를 결정하게 된다.¹⁷⁾ 넷째, 변연계 구조물 중 기저외측 편도핵은 전측대상회(anterior cingulate gyrus)의 뇌량상부영역(supracallosal portion), 안와전두엽, 시상의 내등측핵 등의 영역에서 신경섬유를 뿜어 외부위협에 따른 조건화된 공포 반응을 형성한다.¹⁸⁾ 이 중, 전대상회의 뇌량상부는 방어적 공격성과 관련되며 뇌량하부는 시상하부의 갈망(hypothalamic hunger)과 관련되어 공격적 공격성에 관여한다. 한편, 중심내측 편도핵은 종말줄(stria terminalis)을 통해 시상하부와 연결성을 가지며 생식과 관련된 공격성에 관여한다. 측좌핵은 사회적 맥락에 따라 공격성을 조절하고, 내등측핵은 피질과 피질하 구조 간의 영향에 관여하여 공격 계획을 조절한다.¹⁹⁾ 마지막으로, 등외측전전두엽은 내등측핵으로의 투사를 통해 감정을 운동 계획 내에 통합시킨다. 그리고 안와전두엽은 욕구와 감각정보를 통합하는데, 서로 다른 자극이 서로 경쟁적인 반응을 활성화시킬 때, 이 중 어느 반응을 선택할지를 결정하는 데 결정적인 역할을 담당한다. 반응 경쟁은 전대상회의 상호 억제 작용을 하는 자기 활성화를 통해 빠르게 해소된다. 안와전두엽은 선조체의 초기 활성화 정도, 편도핵의 강화에 대한 기대, 전대상회의

목표지향성을 토대로 반응경쟁을 조절한다. 결국 공격성과 관련된 해부학적 구조는 편도체를 가로지르는 두 가지 신경 회로로 요약될 수 있다. 한 가지는 편도체와 시상하부, 측좌핵의 벽측 구조와 뇌간의 의사소통을 돕는 잠재적, 무의식적 회로로 이 곳에서 편도체는 피질과 시상을 통해 감각자극을 받고 자극이 공격성을 끌어낼 만한 자극인지 평가한다. 자극과 관련된 감각 정보는 고도로 정제된 채, 하측 두정엽과 같은 지역으로부터 편도체와 복내측 전전두엽에 전달된다. 앞뒤로 이렇듯 일부 의식적인 회로가 갖춰져 있기에 이들은 위협, 기회, 사회적 중요도, 잠재적인 보상 가치 등을 평가하는 역할을 한다. 이러한 회로 구성은 공격 당시 효과적인 움직임을 위해, 전측 대상회와 등외측 전전두엽과 연결되어 있어 효율적이다.²⁰⁾²¹⁾ 이렇듯 무의식적 회로와 의식적 회로의 조화를 통하여 “뇌의 효율적 조직화”를 유지할 때, 인간은 공격성과 관련하여 상황에 대한 신속하고 적합하며 생존에 필수적인 판단을 내릴 수가 있다.

공격성의 신경화학

다음으로 공격성과 관련된 신경전달물질을 살펴보면, Fig. 2와 같이 개략적으로 세로토닌과 gamma-aminobutyric acid (이하 GABA)는 억제 기능을 담당하고 노르에피네프린, 글루타메이트 및 도파민은 촉진 기능을 담당한다. 먼저, 공격성의 억제인자로서 세로토닌의 주된 연구영역은 tryptophan hydroxylase(TPH), monoamine oxidase(이하 MAO), 5-hydroxyindoleacetic acid(이하 5-HIAA), serotonin transporter (SERT) 및 시냅스후 1A, 1B, 2B 수용체이다.²⁴⁾²⁵⁾ 초기연구는 공격성과 뇌척수액의 5-HIAA 농도 간의 역 관련성(inverse correlation)을 보고하였지만, 공격적인 행동과 5-HIAA 농도 감소 사이의 시간적인 괴리(temporal separation)가 있고 이 농도가 뇌 영역의 어느 부분을 반영하는 것인지를 엄밀하게 설명 해주지 못한다는 제한점이 있다. 미시분석(microdialysis)의 도입으로 공격성 발현 이후의 세로토닌 활성도를 평가할 수 있게

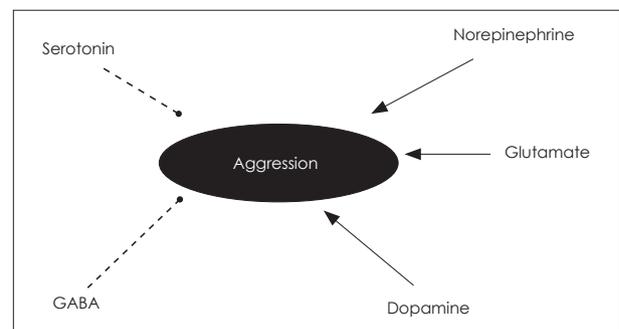


Fig. 2. Neurochemistry of aggression (--- : inhibition, → : facilitation).

되면서 세로토닌이 감소하면 필연적으로 공격적 행동이 있는 것이 아니라 공격성이 보이는 경우에 세로토닌이 감소된 것으로 발견됐다. 동물실험에서 실험대상군 간의 다툼 이후 측좌핵과 전전두엽에서의 세로토닌 농도를 평가한 결과 전전두엽에서는 그 농도가 유의하게 감소하였지만, 측좌핵에서는 그렇지 않았다. 이는 감소한 세로토닌 수치가 공격성의 발현을 촉진하는 동시에, 역설적으로 정상상태로의 회복을 촉진하는 것으로 보인다. 한편, 5-HT1A 수용체는 시냅스 전후에 위치하는데, 그 중에서 시냅스후 수용체가 공격성과 밀접한 연관성을 지니는 것으로 보인다. 즉 시냅스전 수용체를 파괴하여도 시냅스후 활성도의 공격성 억제 작용(anti-aggressive effect)에 영향이 없었으며, 동물실험에서는 5-HT1A 수용체 효현제인 S-15535가 용량-의존적으로 공격성을 억제한다고 보여졌다.²⁶⁾ 5-HT1B 효현제는 5-HT1A 효현제와 달리 운동 활성도(motor activity)를 감소시키지 않고 공격성에만 보다 선택적으로 작용한다.²⁷⁾ 5-HT1B 효현제인 CP-94253은 평소 동작(locomotion)에 변화를 일으키지 않다가, 사회적 상황이나 물질 등으로 투쟁반응이 증진되면 CP-94253 역시 동작(locomotion)을 감소시키는 것으로 보였다. 이러한 결과는 공격성이 증진될 때는 약물학적 효현제와 내인성 리간드(endogenous ligand) 사이의 경쟁이 감소하기 때문이다. 공격성 연구에서 세로토닌 수용체의 유전적 변형이 일관되게 보고되지는 않았지만 일부 인격장애 환자들 중 적대성(hostility)이 높은 군이 혈소판에서 5-HT_{2A}수용체 수가 늘어난 것이 보고된 바 있다. 5-HT_{2A}수용체의 길항작용은 활동량의 감소와 함께 공격적 행위를 줄이는 것으로 관찰되며, 이는 임상에서 리스페리돈의 효과로도 대변된다.³⁾ 다음으로, 노르에피네프린은 공격성의 발현을 촉진하는 허용체계(permissive system)로서 간주된다. 호전적인 상황(agonistic confrontation)에서 중추 및 말초에서 노르에피네프린은 일반적으로 활성화가 높아진다. 하지만, 노르에피네프린과 공격성 사이의 상호작용은 비특이적이고 일관되지 않다.³²⁾ α 및 β 아드레날린 수용체의 공격성에 대한 영향 역시 구별된다. β 수용체 차단제인 propranolol은 전임상연구에서 공격성을 감소시키는 것으로 보고되었다.³³⁾ 그리고 α_2 수용체는 시냅스 전 후 위치에 따라서 기능이 변별되고, 그 차단제인 yohimbine은 저용량에서는 공격성을 증가시키지만 고용량에서는 감소시킨다고 보고되었다.²⁸⁾ 도파민은 공격성을 미리 예측하는 것 뿐만 아니라 일으키는 것에도 관여하는 것으로 보여 공격성에 있어, 예기 및 발현 체계(anticipation and enabling system)라 할 수 있다. 공격성과 전두엽, 복측 선조체 및 측좌핵의 도파민 농도의 연관성은 익히 보고되었다. 하지만 증가된 도파민 농도가 호전적인 상황에 비특이적이고, 성적 행동에서도 나타날 수 있다고 알려져 있어 공격

성의 개시와 동반된 도파민의 분비, 도파민 수용체의 상향 및 하향 조절, 이차 전령계 및 인산화 과정에 경험적인 요인이 관련되는 것으로 보인다. 글루타메이트 경로는, 전술한 바와 같이, 편도핵-시상하부-수도관주위회색질의 전기적인 자극으로 구성되는 반응적 공격성 축의 민감도를 높인다. GABA는 저용량에서는 공격성을 역설적으로 촉진하고(paradoxical facilitation) 고용량에서는 억제하는 효과를 보여²⁸⁾ 공격성과 역방향의 U자형(inverted U shape) 관계를 보인다.

공격성과 유전학

공격성에 대한 유전학적 연구에서 주로 다루어지는 주제는 세로토닌의 억제효과, 도파민의 예기기능에 관련된 부분이다. 이에 따라, 유전자 다형성과 공격성에 대한 다양한 연구들이 진행 중이지만 아직 공격성에 관련된 명확한 유전자를 제시하지 못했다. 최근 세로토닌 운반체에 관련된 유전자 이형 역시 공격성 연구에서 두각을 나타내는 부분이다. 세로토닌 운반체는 세로토닌을 전달하는 데 있어서 그 강도와 지속성을 조절하며 시냅스전 말단부위와 소포성 막에 위치하고 있다. 이와 관련한 세로토닌 transporter promoter 유전자 중 serotonin-transporter-linked polymorphic region(이하 5-HTTLPR)의 S alleles에서 보이는 여러 이형은 전사를 줄여 세로토닌 방출과 흡수 모두를 방해한다. 여러 공격적 형질, 분노-적대적인 성향, 충동성, 품행장애, 주의력결핍 과잉행동장애, 일부 알코올 중독과 폭력적인 자살 가능성 등이 serotonin-transporter(SERT) 유전자의 polymorphism과 연관되는 것으로 보고됐다. MAO는 세로토닌을 불활성화시키는 효소로서, 아동기의 학대 경험이 있었던 아이들의 경우에 MAO-A genotype이 발현되면서 다양한 폭력적 행동과 반사회적 행위를 보이는 것으로 알려졌다. X 염색체에 위치한 MAO-A유전자의 variable number tandem repeat(VNTR) 구간 염기쌍 수에 따라 MAO-A의 표출이 좌우되고 이로 인해 공격성의 차이를 예측할 수 있다. 종합해 볼 때 수용체 및 운반체와 효소의 변형이 다양한 양상으로 공격성에 영향을 미치는 것으로 생각된다(Table 2). 방법론적으로 공격성은 단일한 형태의 표현형이 아니며 여러 가지 요인에 의해 영향을 받기 때문에 공격적 행동의 아형을 조작적으로 정의하여 상응하는 유전적 요인을 도출하는 것이 요구된다. 즉, 공격성에 대한 유전학적 논의를 유전자-유전자 상호관계(gene-gene interaction)와 유전자-환경 상호관계(gene-environment interaction)로 확장시켜야 할 것이다.³¹⁴⁾

Table 2. Aggression and its relationship with receptors

	Contents
5-HT _{2A} receptor	<ul style="list-style-type: none"> • Incomplete characterization in the absence of selective acting agonists at the receptor • Antagonism of 5-HT_{2A} receptors inhibits aggressive behavior concurrent with reductions of behavioral activities <ul style="list-style-type: none"> ▪ Risperidone, as an antagonists at the receptors, reduces aggressive behaviors in the patients. ▪ Risperidone decreases aggressive behavior and motor activity in isolated mice
5-HT transporter (SERT)	<ul style="list-style-type: none"> • In presynaptic terminal and vesicular membrane of serotonergic cells-blocking the uptake of 5-HT <ul style="list-style-type: none"> ▪ Reduced aggressive behavior, during initial encounters and after repeated experience, in mice missing the 5-HTT gene ▪ Association between a polymorphism in the 5-HTT gene and aggressive behavior
Monoamine Oxidase (MAO)	<ul style="list-style-type: none"> • Enzymatic inactivation of 5-HT <ul style="list-style-type: none"> ▪ Interaction between experiences in childhood maltreatment, the expression of MAO-A, and antisocial behavior ▪ Polymorphism at the promoter region of MAO-A gene that leads to differential diagnosis

공격성과 성 호르몬

먼저 스테로이드 호르몬의 형성 과정을 간략히 살펴보면 dehydroepiandrosterone-sulfate(이하 DHEA-S)가 sulfotransferase에 의해 dehydroepiandrosterone(이하 DHEA)로 전환되고 탈수소화(dehydrogenation)되어 테스토스테론이 형성된다. 테스토스테론은 5 α -reductase에 의해 dihydrotestosterone(이하 DHT)로 변환되고, aromatase에 의해 Estradiol(이하 E2)로 변환된다. 따라서 남성형 공격성에서 테스토스테론의 방향화(aromatization)와 환원(5 α -reduction)은 임계 단계(critical step)로서 작용하게 된다.³⁴⁾ 반면에 여성형 공격성은 DHEA-S에서 DHEA로의 변환과정이 임계 단계로서 작용한다. 이에 따라 남성형 공격성은 테스토스테론에 의한 세로토닌 조절의 영향을 받고, 여성형 공격성은 GABA에 의해 통제되고 DHEA에 의해 조절된다.³⁵⁾ 남성에서 테스토스테론이 공격성을 촉진하는 기전에는 안드로겐 수용체, 에스트로겐 수용체 모두가 관여한다. 첫째, 안드로겐 수용체는 테스토스테론이나 DHT에 민감하게 반응한다. 둘째, 에스트로겐 수용체는 테스토스테론의 방향화에 의해 변환된 E2를 이용한다. 셋째, 테스토스테론의 안드로겐 및 에스트로겐 대사물 모두는 복합적으로 또는 상승작용을 통하여 공격적인 행동을 촉진한다. 마지막으로, 직접적인 테스토스테론-매개 반응은 테스토스테론 그 자체를 이용하게 된다. 더불어, 안드로겐 수용체에 의한 회로 리모델링은 신경계 스테로이드 수용체에 의한 다발성 신경내분비 경로를 통해 이뤄진다. 즉, 안드로겐은 성장인자와의 상호작용을 통해 신경회로를 조절하게 된다. 그리고 안드로겐 수용체 단백질의 급속한 증가는 행동 반응을 야기하고, 세포내 안드로겐 수용체의 증가는 다른 안드로겐 조절 유전자(androgen-regulated gene)의 전사를 증가시킨다. 한편, 세로토닌 기능의 조절은 성 호르몬과 밀접

한 관련성을 지닌다. 5-HT_{1A} 및 5-HT_{1B} 효현제는 안드로겐에 의해 직접적으로 촉진된 공격적 위협이 발현되는 것을 줄이는 데 매우 효과적이라 알려져 있다. 안드로겐이 5-HT_{1A}나 5-HT_{1B} 효현제를 조절하는 데 관련된 해부학적 구조로는 중격핵, 내측전시신경영역, 내측 편도핵, 등측봉선핵 등이 있다. 중격핵은 세로토닌의 활성화도에 따라 안드로겐-특이적인 경로를 약화시키는 것으로 보이며 내측전시신경영역은 호르몬과 세로토닌이 상호작용하여 통합되는 곳으로서 테스토스테론 의존적 공격성과 관련된 곳이라 보고되어 왔다.³⁵⁻³⁷⁾ 반면에, 여성형 공격성은 GABA나 DHEA의 조절을 받게 된다.³⁸⁾ DHEA, 그것의 안드로겐 효과, GABA의 아단위구조, 기능의 부수적인 변화 사이에 가능한 상호관련성은 다음과 같다. DHEA는 pregnenolone의 뇌 내 농도를 감소시키는 동시에 안드로겐 수용체를 용량 의존적인 양상으로 증가시킨다. 궁극적으로 DHEA는 GABA의 톤을 증가시켜 공격성을 감소시키게 된다. 더불어 공격성의 조절에 있어 에스트로겐 수용체가 나타내는 역할의 양상은 다음과 같다. 첫째, 개별적인 유전자는 남성과 여성에서 각각 공격성의 조절에 있어 상반된 효과를 나타낼 수 있다. 남성 estrogen receptor- α (이하 α ERKO) 유전자 제거 생쥐는 야생형 대조군에 비해 덜 공격적인 반면에, 여성 α ERKO 유전자 제거 생쥐는 야생형 대조군에 비해 더 공격적인 양상을 띤다. 둘째, ER- β 유전자는 ER- α 유전자에 비해 공격적인 행동의 조절에 있어 상반된 역할을 하기도 한다. 남성 β ERKO 유전자 제거 생쥐는 야생형 대조군에 비해 더 공격적인 반면에, 남성 α ERKO 유전자 제거 생쥐는 야생형 대조군에 비해 덜 공격적인 양상을 띤다. 마지막으로, 여성에서 ER- β 유전자는 공격성의 유형에 따라서 상반된 효과를 나타낼 수 있다. 여성 β ERKO는 테스토스테론-촉진 공격성을 상대적으로 적게 나타내지만, 모성의 산후 공격성에서는 보다 민감한 양상을 띤다. 요약하면, 공격성의 조

절에 있어 에스트로겐 수용체의 역할은 유전자, 성별, 공격성의 유형에 특이적인 함수형태로서 결정된다고 할 수 있다.³⁹⁻⁴¹⁾

결론

이상에서 살펴본 바와 같이, 공격성은 단일학제적인 접근보다는 다학제적 접근을 통한 이해가 필수적인 개념이다. 동물모형에서 제시되는 방어-공격 이분법의 유형학과 유사하게 인간의 공격성은 충동적-감정적 공격성과 통제적-수단적 공격성으로 그 표현 양상을 분류할 수도 있다. 공격성에 관련된 신경해부학적 회로는 요약컨대, 무의식적 처리를 담당하는 피질하구조와 의식적 처리를 담당하는 피질구조로 구성되어 “뇌의 효율적 조직화”를 통하여 작동된다. 공격성과 관련된 신경전달물질 중에서, 세로토닌은 억제성 기능을, 노르에피네프린은 허용 기능을, 도파민은 예기 기능을 담당하는 것으로 알려졌다. 공격성의 원인으로 알려진 확실한 유전적 표지자는 보고된 바 없으며, 이에 따라 유전자-유전자 상호관계나 유전자-환경 상호관계의 역할이 부각되고 있다. 성별-특이적인 공격성에서는 테스토스테론이 세로토닌과의 분자생물학적인 상호관계를 보이는 반면에, 에스트로겐 수용체가 담당하는 공격성의 조절은 유전자, 성별, 공격성의 유형 등이 관여하는 것으로 알려졌다.

중심 단어: 공격성 · 다학제적 · 뇌의 효율적 조직화 · 신경전달물질 · 성 호르몬.

Acknowledgments

본 논문 내용의 일부는 2013년 4월 5일 대한생물정신의학회 춘계 연수교육에서 발표된 것임.

This research was supported by a grant from the Korea Health 21 R&D, Ministry of Health and Welfare, Republic of Korea (A102065).

Conflicts of interest

The authors have no financial conflicts of interest.

REFERENCES

- 1) Campbell RJ. Campbell's Psychiatric Dictionary. 10th ed. Oxford: Oxford University Press;2009.
- 2) Nelson RJ, Trainor BC. Neural mechanisms of aggression. *Nat Rev Neurosci* 2007;8:536-546.
- 3) Victoroff J. Human aggression. In: Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P, editors. Kaplan and Sadock's comprehensive textbook of psychiatry. 7th ed. New York: Lippincott Williams and Wilkins;2009. p.2671-2702.
- 4) Umukoro S, Aladeokin AC, Eduviere AT. Aggressive behavior: a comprehensive review of its neurochemical mechanisms and management. *Aggression and Violent Behavior* 2013;18:195-203.
- 5) Lane SD, Kjome KL, Moeller FG. Neuropsychiatry of aggression. *Neurol Clin* 2011;29:49-vii.
- 6) Siever LJ. Neurobiology of aggression and violence. *Am J Psychiatry* 2008;165:429-442.17.
- 7) Park SC. Neurobiology of aggression. In: Proceedings of the Annual Autumn Conference of the Korean Society for Biological Psychiatry; 2013 April 5, Seoul, Korea. p.102-112.
- 8) Stoff DM, Susman EJ. Developmental psychobiology of aggression. Cambridge: Cambridge University Press;2005.
- 9) Blanchard DC, Blanchard RJ. What can animal aggression research tell us about human aggression? *Horm Behav* 2003;44:171-177.
- 10) Ahn SK. Psychopharmacology of violent behavior. In: Lee HS, editor. Clinical Neuropsychopharmacology. Seoul: ML communications Co. Ltd.;2008. p.676-686.
- 11) Adams DB. Brain mechanisms of aggressive behavior: an updated review. *Neurosci Biobehav Rev* 2006;30:304-318.
- 12) Blair RJ. The roles of orbital frontal cortex in the modulation of antisocial behavior. *Brain Cogn* 2004;55:198-208.
- 13) Ahn SK. Neurobiological understanding of violence. In: Proceedings of the Annual Autumn Conference of the Korean Society for Biological Psychiatry; 2012 April 6, Seoul, Korea. p.41-46.
- 14) Davidson RJ, Putnam KM, Larson CL. Dysfunction in the neural circuitry of emotion regulation--a possible prelude to violence. *Science* 2000;289:591-594.
- 15) Green RG. Human aggression: mapping social psychology. 2nd ed. Berkshire: Open University Press;2001.
- 16) Karli P. The neurobiology of aggressive behaviour. *C R Biol* 2006;329:460-464.
- 17) Mattson MP. Neurobiology of aggression: understanding and preventing violence. Totowa: Humana Press;2003.
- 18) Sugden SG, Kile SJ, Hendren RL. Neurodevelopmental pathways to aggression: a model to understand and target treatment in youth. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2006;18:302-317.
- 19) Filley CM, Price BH, Nell V, Antoinette T, Morgan AS, Bresnahan JF, et al. Toward an understanding of violence: neurobehavioral aspects of unwarranted physical aggression: Aspen Neurobehavioral Conference consensus statement. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 2001;14:1-14.
- 20) Brower MC, Price BH. Neuropsychiatry of frontal lobe dysfunction in violent and criminal behaviour: a critical review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;71:720-726.
- 21) Minzenberg MJ, Fan J, New AS, Tang CY, Siever LJ. Fronto-limbic dysfunction in response to facial emotion in borderline personality disorder: an event-related fMRI study. *Psychiatry Res* 2007;155:231-243.
- 22) Park SC. Cerebral asymmetry. In: Proceedings of Annual Spring Conference, Korean Society of Biological Therapies in Psychiatry; 2013 March 9, Gwangju, Korea, p.141-156.
- 23) Rohlfs P, Ramirez JM. Aggression and brain asymmetries: a theoretical review. *Aggress Violent Behav* 2006;11:283-297.
- 24) Craig IW. The importance of stress and genetic variation in human aggression. *Bioessays* 2007;29:227-236.
- 25) Hennig J, Reuter M, Netter P, Burk C, Landt O. Two types of aggression are differentially related to serotonergic activity and the A779C TPH polymorphism. *Behav Neurosci* 2005;119:16-25.
- 26) de Almeida RM, Ferrari PF, Parmigiani S, Miczek KA. Escalated aggressive behavior: dopamine, serotonin and GABA. *Eur J Pharmacol* 2005;526:51-64.
- 27) de Almeida RM, Miczek KA. Aggression escalated by social instigation or by discontinuation of reinforcement ("frustration") in mice: inhibition by anpirtoline: a 5-HT1B receptor agonist. *Neuropsychopharmacology* 2002;27:171-181.
- 28) Miczek KA, Fish EW. Monoamine, GABA, Glutamate, and Aggression. In: Nelson RJ, editor. Biology of Aggression. New York: Oxford University Press;2006. p.114-149.
- 29) Brown GL, Goodwin FK, Ballenger JC, Goyer PF, Major LF. Aggression in humans correlates with cerebrospinal fluid amine me-

- tabolites. *Psychiatry Res* 1979;1:131-139.
- 30) **van Erp AM, Miczek KA.** Aggressive behavior, increased accumbal dopamine, and decreased cortical serotonin in rats. *J Neurosci* 2000; 20:9320-9325.
 - 31) **de Boer SF, Lesourd M, Mocaer E, Koolhaas JM.** Selective antiaggressive effects of alnespirone in resident-intruder test are mediated via 5-hydroxytryptamine1A receptors: A comparative pharmacological study with 8-hydroxy-2-dipropylaminotetralin, ipsapirone, buspirone, eltoprazine, and WAY-100635. *J Pharmacol Exp Ther* 1999;288:1125-1133.
 - 32) **Lesch KP, Merschdorf U.** Impulsivity, aggression, and serotonin: a molecular psychobiological perspective. *Behav Sci Law* 2000;18: 581-604.
 - 33) **Goedhard LE, Stolker JJ, Heerdink ER, Nijman HL, Olivier B, Egberts TC.** Pharmacotherapy for the treatment of aggressive behavior in general adult psychiatry: A systematic review. *J Clin Psychiatry* 2006;67:1013-1024.
 - 34) **McAndrew FT.** Interacting roles of testosterone and challenges to status in human male aggression. *Aggress Violent Behav* 2009;14:330-335.
 - 35) **Simon NG, Lu S.** Androgens and Aggression. In: Nelson RJ, editor. *Biology of Aggression*. New York: Oxford University Press;2006. p.211-230.
 - 36) **Yang LY, Verhovshek T, Sengelaub DR.** Brain-derived neurotrophic factor and androgen interact in the maintenance of dendritic morphology in a sexually dimorphic rat spinal nucleus. *Endocrinology* 2004; 145:161-168.
 - 37) **Simon NG, Cologer-Clifford A, Lu SF, McKenna SE, Hu S.** Testosterone and its metabolites modulate 5HT1A and 5HT1B agonist effects on intermale aggression. *Neurosci Biobehav Rev* 1998;23:325-336.
 - 38) **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.
 - 39) **Ogawa S, Nomura M, Choleris E, Pfaff D.** The role of estrogen receptors in the regulation of aggressive behaviors. In: Nelson RJ, editor. *Biology of Aggression*. New York: Oxford Univ Press;2005. p.231-249.
 - 40) **Miczek KA, Maxson SC, Fish EW, Faccidomo S.** Aggressive behavioral phenotypes in mice. *Behav Brain Res* 2001;125:167-181.
 - 41) **Nelson RJ.** Affiliative and aggressive behavior. In: *An introduction to behavioral endocrinology*. 2nd ed. Sunderland: Sinauer;2000. p.395-445.