

平成 30 年 6 月 15 日

報道機関 各位

ストレス状態で過剰な恐怖記憶を抑制する脳内ブレーキ機構解明  
～PTSD などの精神疾患の新規治療戦略の提案～

富山大学大学院・医学薬学研究部(医学)・分子神経科学講座の井上 蘭 助教、森 寿 教授らの研究グループは、脳でストレスを検知するグルココルチコイド受容体(GR)が過剰な恐怖記憶を抑制する脳内ブレーキ機構の一端を担うことを明らかにしました。この研究成果は、災害、重度事故、深刻な性被害や虐待などの強烈な体験後に発症する心的外傷後ストレス障害(PTSD)の病態に脳内ブレーキ機構の破綻が関わることを示唆する世界初の報告であり、今後 PTSD の新規治療戦略の開発に繋がると考えられます。

本研究は、富山大学大学院・医学薬学研究部(医学)・生化学講座の井ノ口 馨 教授ら、自治医科大学の村松 慎一 教授らと共同で行ったものです。

本研究成果は、2018 年 6 月 26 日付で、英国の科学専門誌「eLife」に掲載されます。本件の報道解禁については、日本時間 6 月 26 日 16 時以降にお願い致します。

つきましては、取材・報道方よろしくお取り計らい願います。

## 1. 発表内容

別紙資料のとおり

## 2. 研究に関する取材・問い合わせ先

富山大学大学院・医学薬学研究部(医学)・分子神経科学講座  
助教 井上 蘭 (イノウエ ラン)

Tel: 076-434-7231

E-mail: eiran@med.u-toyama.ac.jp

(別紙)

## 【研究の背景】

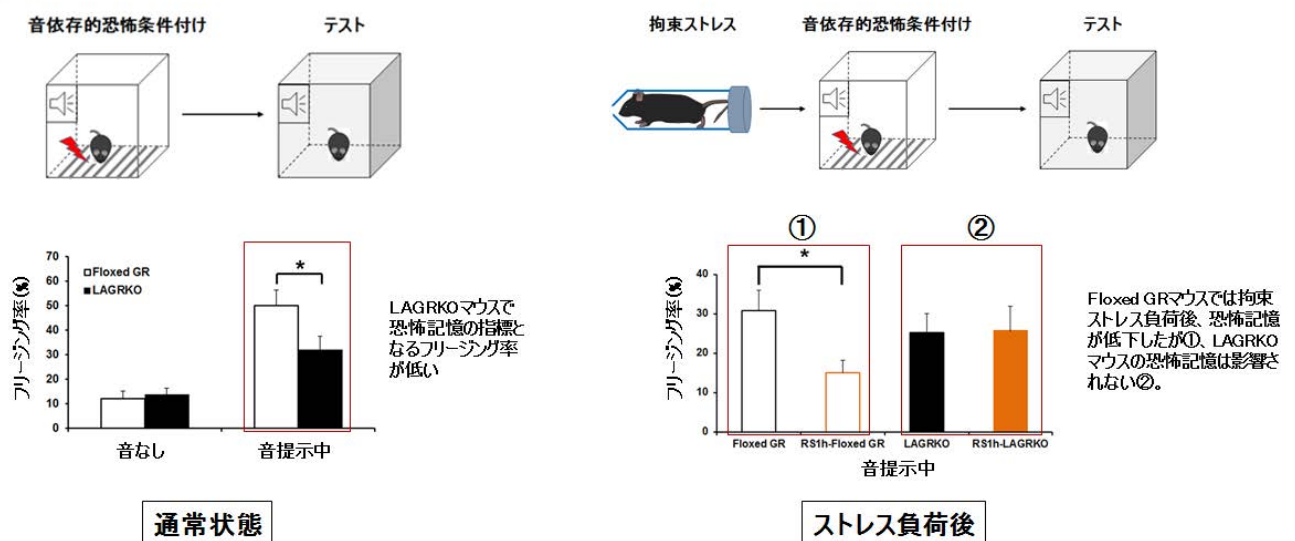
恐怖記憶は生物が学習を基に危険を予測し、危急時の生存確率を高める防御反応の一つである。一方、必要以上の強い恐怖記憶の形成はヒトの心的外傷後ストレス障害(PTSD)や不安症などの精神疾患の発症に深く関わる。PTSDは非常に強いストレスを伴う恐怖体験後に発症するが、その発症頻度は5~10%にしか過ぎない。これは、非常に強いストレス状態においても過剰な恐怖記憶の形成を抑制する脳内ブレーキ機構が存在する可能性を示唆するが、その実態は不明であった。

## 【研究の内容】

扁桃体外側核(Lateral nucleus of the amygdala, LA)は、恐怖記憶の制御に関わる神経回路において中心的役割を果たす脳部位である。我々は、ストレスホルモン受容体の一つであるグルココルチコイド受容体(GR)をLA部位特異的に遺伝子ノックアウトしたマウス(LAGRKO)を独自に作製し、通常状態とストレス負荷状態における恐怖記憶形成機構を解析した。

まず、通常状態で音依存的恐怖条件付けを行い、2時間後と48時間後にそれぞれ記憶テストを実施したところ、LAGRKOマウスでは48時間後のテストで音に対する恐怖記憶がコントロールマウス(Floxed GR)に比べ有意に低下した(図1. 左)。この結果から、LAGRが通常状態における音依存的恐怖記憶の固定化に重要な役割を果たすことが明らかになった。一方、拘束ストレス負荷1時間後に音依存的恐怖条件付けを行うと、Floxed GRマウスでは音依存的恐怖記憶が通常状態と比べ有意に低下するのに対し、LAGRKOマウスではストレスによる音依存的恐怖記憶の抑制効果が認められなかった(図1. 右)。これらの結果から、LAGRの活性化が通常時の恐怖記憶の形成に必要である一方、ストレス負荷状態では恐怖記憶の抑制に関わることが分かった。

図1.



次に、LAGR がどのようにストレス負荷状態で恐怖記憶を抑制するかを解析した。脳の神経細胞はシナプスを介して情報伝達を行い、シナプスでの情報の伝わりやすさは経験を通じて動的に変化する「可塑性」と呼ばれる性質をもつ。学習・記憶の細胞学的メカニズムとしては、シナプス伝達の長期増強(LTP)と長期抑圧(LTD)が知られており、それぞれ記憶の増強と抑制に関わると考えられている。そこで我々は、音依存的恐怖条件付け後に LA で誘導される LTP が拘束ストレス負荷後のマウスでは起こりにくくなり、その表現型として恐怖記憶が低下するという脳内ブレーキ仮説を立てた(図2)。また、このようなストレス負荷後の LTP 抑制には LAGR の機能が必要であることが推測された。

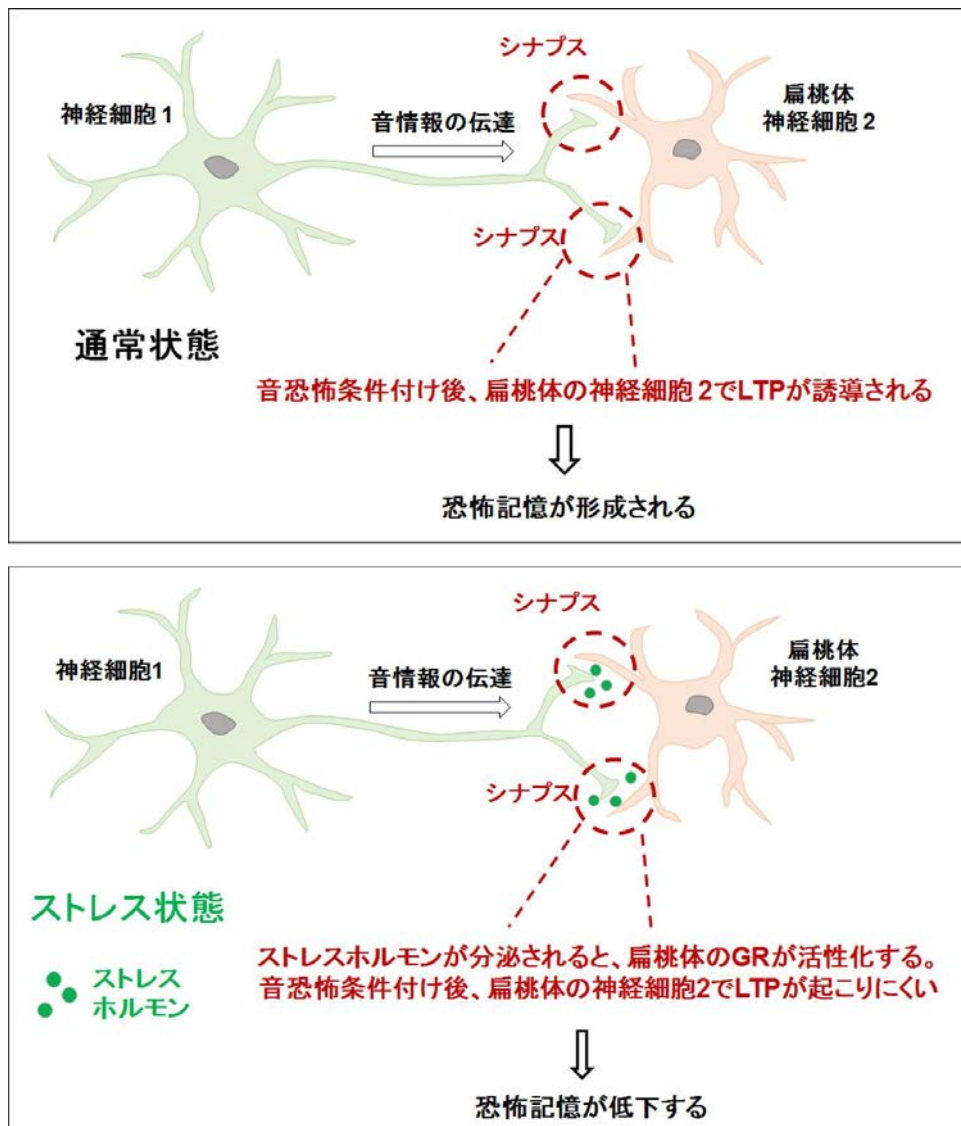


図2. ストレス状態で過剰な恐怖記憶を抑制する脳内ブレーキ機構 (仮説)

これらの仮説を実証するため、生きたマウスで、光で人為的に LTP 或いは LTD を誘導する実験系を用いた。音依存的恐怖条件付けの際、音の情報は聴覚皮質(AC)と内側膝状体(MGN)から LA に入力されるので(図 3A)、マウスの LA に光で LTP 或いは LTD を誘導するためのウイルスを注入した(図 3B)。4 週間後、脳に青光レーザーの照射を行うことで人為的に LTP を或いは LTD を誘導し、恐怖記憶の変化を観察した。

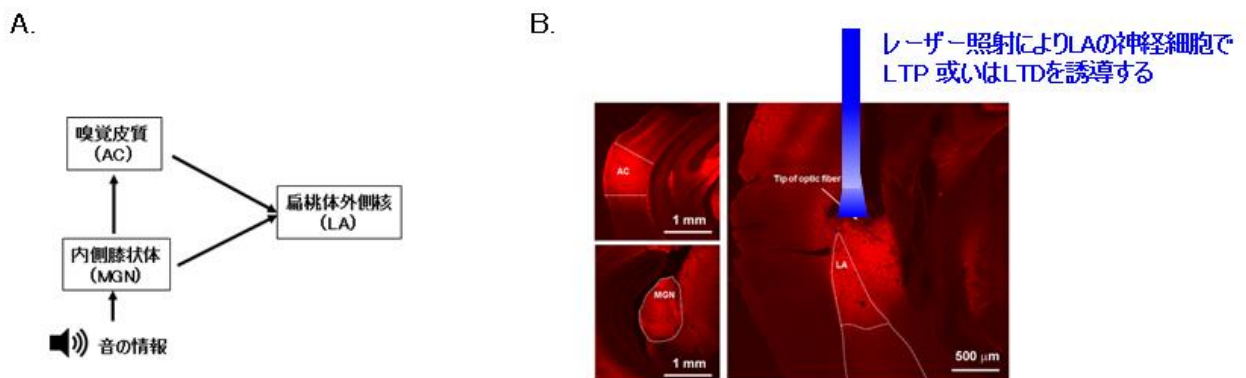


図3. 光でシナプス可塑性を操作する実験系

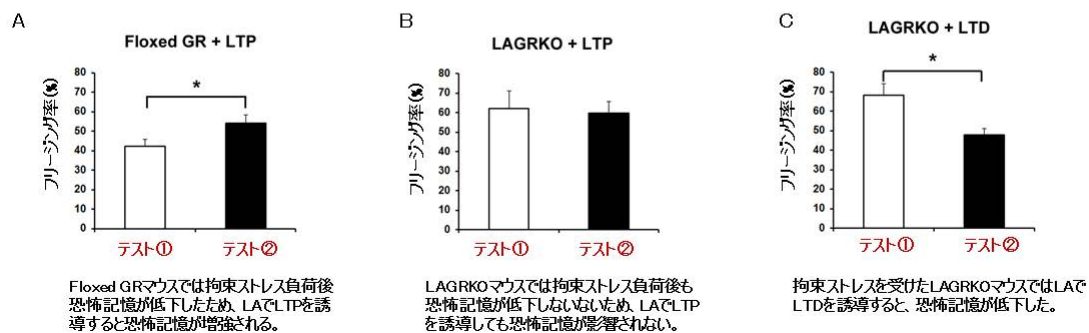
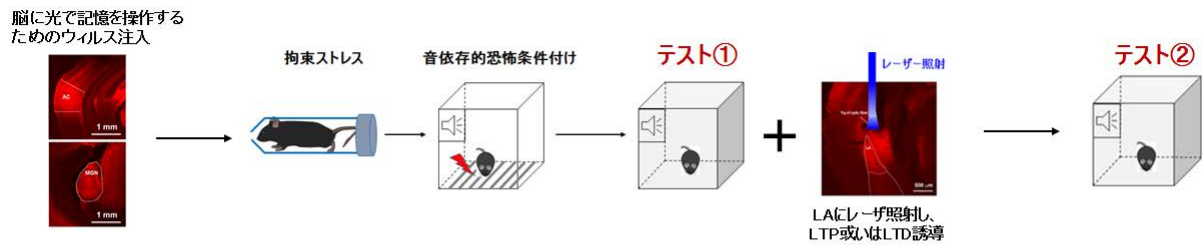
A. 音依存的恐怖条件付け中の音の伝達経路

B. マウスの脳に光でLTPとLTDを誘導するためのウイルスを注入し、4週後にレーザー照射によりLAの神経細胞でLTP或いはLTDを誘導する。その後、恐怖記憶の変化を観察する。

まず、マウスにストレスを与え、その後、音依存的恐怖条件付けを行った。翌日、恐怖記憶テスト①を行った直後 LA に青光レーザーの照射を行うことで人為的に LTP を誘導した。24 時間後にテスト②を行ったところ、Floxed GR マウスでは恐怖記憶が増強されたのに対し(図 4A)、LAGRKO マウスでは変化が観察されなかった(図 4B)。一方、ストレス負荷後の LAGRKO マウスでは、人為的 LTD 誘導後に恐怖記憶の低下が観察された(図 4C)。

これらの結果により、ストレス状態では恐怖学習後の LTP が誘導されにくくなり、その結果、過剰な恐怖記憶が形成されないとの我々の仮説が実証された。また、このような恐怖記憶の抑制機構を実行するためには GR の機能が必要であることが証明された。

図4.



## 【本研究の意義】

本研究は扁桃体 GR の機能に着目し、ストレス負荷状態において過剰な恐怖記憶を抑制する脳内プレーキメカニズムが存在することを世界で初めて提唱し、PTSD の新規治療戦略の開拓に新しい視点を提示できると考えられる。

掲載雑誌名: eLife

論文題名:

Glucocorticoid receptor-mediated amygdalar metaplasticity underlies adaptive modulation of fear memory by stress.

著者:

Ran Inoue, Kareem Abdou, Ayumi Hayashi-Tanaka, Shin-ichi Muramatsu, Kaori Mino, Kaoru Inokuchi, Hisashi Mori.



本研究成果は、主に以下の科学研究費の支援によって得られました。

平成 25 年度～平成 26 年度 若手研究(B)「恐怖記憶の制御機構における扁桃体グルコルチコイド受容体の機能解明」

研究課題番号: 25830005 研究代表者: 井上 蘭

平成 27 年度～平成 29 年度 基盤研究(C)「ストレス負荷時の恐怖記憶制御における扁桃体グルコルチコイド受容体の機能解明」

研究課題番号: 15K06705 研究代表者: 井上 蘭

平成 26 年度～平成 29 年度 新学術領域研究(研究領域提案型)

「ストレス性精神疾患における扁桃体外側核の役割の解明」

「ストレス性精神疾患における扁桃体外側核の病態解明」

研究課題番号: 25116508, 15H01279 研究代表者: 森 寿