

睡眠中の新生ニューロンの興奮がトラウマ記憶の形成に必要である

坂口昌徳

筑波大学国際統合睡眠医科学研究機構

【研究の背景】

PTSD の主症状としては、過覚醒・入眠障害・悪夢などの睡眠関連症状があり、患者の日常生活を著しく妨げる。トラウマ記憶と睡眠の関係が研究されているものの、未だその因果関係は証明されていない。我々はトラウマ記憶の形成過程として、睡眠に着目し研究する中で、“成体脳で新生するニューロン”の睡眠時の興奮が、トラウマ記憶の形成に必須の役割を果たすことを見出した(Kumar *et al.*, in preparation)。

一般的には哺乳類の成体脳ではニューロンは新生しない。ごく稀な例外としてヒトを含む成体海馬内に存在する歯状回という組織では神経幹細胞からニューロンの新生が生涯続く(図 1)。この新生ニューロンを使った再生医療への応用が期待されている。これらのニューロンはその成熟にともなって、既存の神経回路とシナプス結合を作りながら協調して記憶回路を作ると考えられていた。これは細胞の増減を想定していない既存の記憶メカニズムとは大きく異なる可能性がある(Aimone and Gage, *Neuron*, 2011, v33, p1160)。我々は光遺伝学の技術を用い、新生してから一定週齢のニューロンを、特定の睡眠期に興奮制御が可能なシステムを開発した(図 2)。さらにこのシステムを用い、新生ニューロンの睡眠中の興奮が恐怖記憶の固定化に必要であることを発見した。今回、このメカニズムに着目しトラウマ記憶形成の機構に迫る。

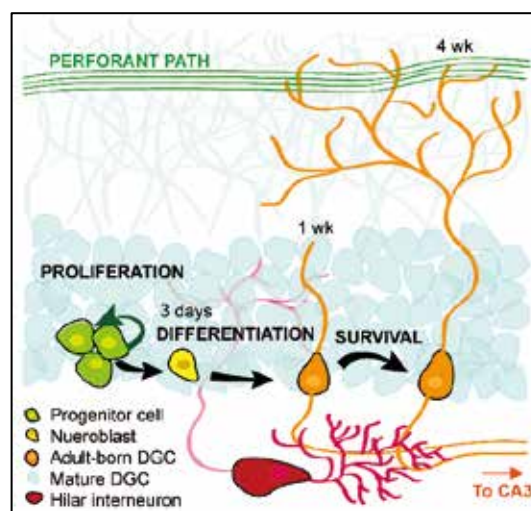


図 1 成体脳の内海馬で起きるニューロンの新生 ヒトにおいても海馬内では盛んなニューロンの新生が起こり、周囲の神経回路とシナプスを通して機能的な記憶回路を形成するとされている。

【目 的】

各睡眠期に新生ニューロンが興奮することが、なぜトラウマ記憶の形成に必要なのか、そのメカニズムを明らかにする。

【方 法】

図 2 の方法により、新生ニューロンの興奮を各睡眠期特異的にリアルタイムに、一過性に制御し、それがトラウマ記憶形成に及ぼす効果を恐怖記憶条件付け課題にて判定する。

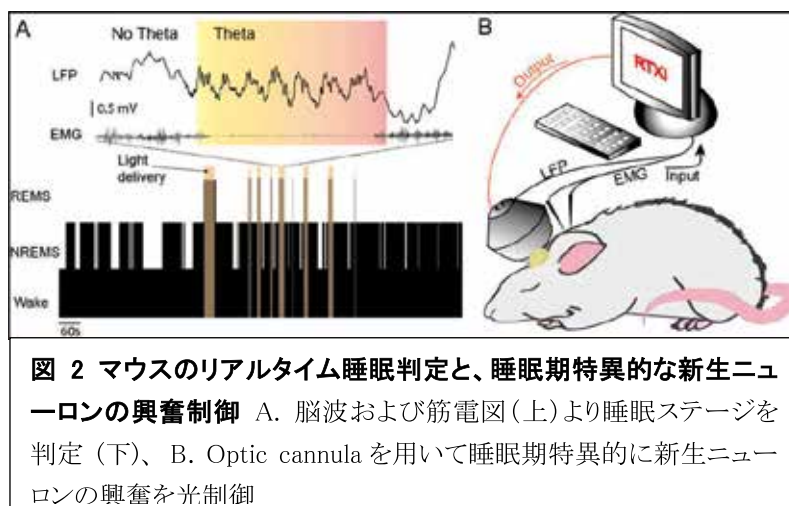
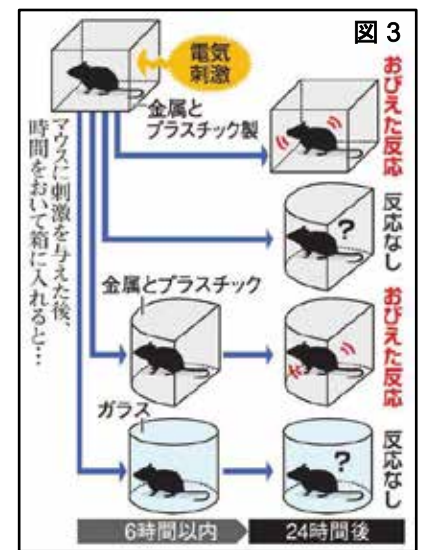


図 2 マウスのリアルタイム睡眠判定と、睡眠期特異的な新生ニューロンの興奮制御 A. 脳波および筋電図(上)より睡眠ステージを判定(下)、B. Optic cannula を用いて睡眠期特異的に新生ニューロンの興奮を光制御

【結 果】

本研究を遂行する中で、偶然にも世界で初めて心的トラウマ直後に記憶汎化を引き起こしやすい時間帯が有ることを見出した¹⁾。具体的には、金属とプラスチック製の箱(A)で電気ショックを与えたマウスを形だけが異なる箱(B)へ入れた。そして、翌日再度 A と B に入れ、恐怖記憶の想起によりマウスがおびえる反応(フリージング時間)を比較検討した。マウスが箱 A と B を区別できていれば、B では電気ショックを受けていないのだから、おびえないはずである。しかし電気ショックから 6 時間以内に B に入れたマウスでは、翌日 B に入れると A とほぼ同じ程度おびえた。つまり、マウスはどちらの箱で電気ショックを受けたかの記憶が区別できなくなった(記憶の汎化が起こった)。これとは対照的に、A と全く異なるガラス製の箱 C を用意し A と C で同様の実験を行ったが、マウスは C に入れてもおびえなかった(図 3:朝日新聞記事より転載)。これらの知見から、トラウマから 6 時間以内に似た箱に入れるとその箱に汎化が起こることが示された。



【考 察】

当初の申請課題について現在まだ研究の途上にあるが、その遂行において臨床的に意義深い、トラウマ記憶の汎化メカニズムの一端を偶然にも明らかにすることとなった。PTSD の患者のトラウマ直後のケアについては現時点ではほとんど議論がなされておらず、本研究成果をきっかけにこの時間帯における重要性が臨床的に認知され、PTSD の発症を予防することが期待される。この点について、現在、国立精神神経研究センターの共同研究者らをはじめ有識者と議論を重ねている。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

PTSD の治療法には、Foa らが提唱した長期暴露療法(Foa, J. Clin. Psych., v67, p40-45, 2006)などの認知行動療法が有るが、非常に長い時間がかかる。一方で、その治療概念は動物実験で明らかになったトラウマ記憶処理過程及び消去理論と非常に良く合致する(Sah and Westbrook, Nature, v454, p589, 2008)。Foa らはトラウマ直後から汎化が顕在化することを報告しているものの、その具体的な治療法や病態メカニズムの理解は進んでいない。我々の研究から、トラウマ直後からの介入が汎化に対する予防効果があることが示唆されるものの、臨床へ応用するにはより深いメカニズムの理解が不可欠である。本研究を推進し、汎化の病態メカニズムの解明を進め、臨床医学へ貢献する。

【参考・引用文献】

1. Fujinaka A, Li R, Hayashi M, Kumar D, Changarathil G, Naito K, Miki K, Nishiyama T, Lazarus M, Sakurai T, Kee N, Nakajima S, Wang SH, **Sakaguchi M**, Effect of context exposure after fear learning on memory generalization in mice, Mol. Brain, 9:2, p1-7, 2016, ¹⁾corresponding author, 学長表彰受賞, メディア掲載歴:朝日新聞全国版夕刊(2016Jan25th), 朝日新聞デジタル(2016Jan29th), Yahoo!ニュース(2016 Feb2nd) 等
2. 大石誠, 中島聡美, **坂口昌徳**, The importance of acute intervention for preventing generalization in PTSD patients., 医学のあゆみ, 2016, Sep, v258i13, p1209-1210
3. **坂口昌徳**, 脳内で新生するニューロンと中枢神経再生への応用, ブレインサイエンスレビュー, 2016