

## 前頭葉一視床室傍核回路が形作る恐怖記憶の神経基盤の同定

山室和彦

奈良県立医科大学 精神医学講座

### 【研究の背景】

本邦では自然災害が多く、心的外傷後ストレス障害(PTSD:Post Traumatic Stress Disorder)に対する治療が喫緊の課題である。東日本大震災発生から半年後の調査によると PTSD と診断された患者が 15%と非常に高く重要な社会問題であるといえる。PTSD に対する薬物治療はセロトニン選択取り込み阻害薬が用いられるが、効果は決して高くなく新たな治療薬の開発が求められている。恐怖記憶は前頭前野－扁桃核神経回路の関わりが繰り返し報告されているが<sup>1,2)</sup>、最近では視床室傍核(PVT:paraventricular nucleus of thalamus)におけるオキシトシン(Oxtr)受容体のある細胞が豊富にあり<sup>3)</sup>、それがさまざまな行動に影響を与えていることが報告されている<sup>4)</sup>。そこで、今回我々は PVT における Oxtr 受容体と恐怖記憶との関連に注目した。

### 【目的】

PVT は社会性だけでなく恐怖記憶にも関わるということが報告されているが機序は分かっていない。そこで、PVT には Oxtr 受容体を持つ細胞が豊富にあり、また別の領域ではあるが Oxtr と恐怖記憶との関連も報告されているため、薬理遺伝学的手法(DREADD:designer receptors exclusively activated by designer drugs)を用いて明らかにし、病態解明の基盤の確立および将来的な臨床応用への足掛かりとなることを目的としている。

### 【方法】

Oxtr-cre マウスの成体の PVT に限局的に cre-dependent iDREADD (inhibitory DREADD)あるいは cre-dependent excitatory DREADD (eDREADD)を注入し、28 日後より恐怖条件付け(fear conditioning)を行った。前日に habituation を行い、その後に baseline、conditioning、extinction (Day1、Day2、Week1)を行った。extinction (Day1、Day2、Week1)を行う 30 分前に CNO あるいは SAL の腹腔内投与を行った。

### 【結果】

PVT の Oxtr+神経細胞を選択的に活性化することで恐怖記憶の消去が進む一方で、Oxtr+神経細胞を選択的に抑制することで恐怖記憶の消去が悪化することを明らかにした。

### 【考察】

この結果は過去の論文で muscimol を用いて PVT を抑制した時と反対の結果であった。これは oxtr+神経細胞はソマトスタチン陽性インターニューロンであることから、iDREADD で oxtr+神経細胞を抑制すると PVT は活性化し、逆に eDREADD で oxtr+神経細胞を活性化すると PVT は抑制される可能性が考えられた。今後はホールセルパッチクランプ法やファイバーフォトメトリーを用いたカルシウムイメージングの実験を行いさらに深く追求していきたい。

### 【臨床的意義・臨床への貢献度】

PTSD でみられるフラッシュバックだけでなく、ASD でみられる過去の辛い体験を現在も起きたかのような混乱を起こすタイムスリップ現象、そして日常的なことでも繰り返しの辛い体験である複雑性 PTSD は共通して恐怖記憶がみられる。しかし、その神経基盤や効果的な治療法も明らかになっていない。本研究での oxtr の PVT への効果はこれらの病態に共通している可能性があり、新たな治療法の開発につながる可能性があり、今後もさらなる研究を続けていく。

### 【参考・引用文献】

1. Do-Monte FH, Quiñones-Laracuente K, Quirk GJ. A temporal shift in the circuits mediating retrieval of fear memory. *Nature*. 2015;519(7544):460-463.
2. Penzo MA, Robert V, Tucciarone J, et al. The paraventricular thalamus controls a central amygdala fear circuit. *Nature*. 2015;519(7544):455-459.
3. Ryan PJ, Ross SI, Campos CA, Derkach VA, Palmiter RD. Oxytocin-receptor-expressing neurons in the parabrachial nucleus regulate fluid intake. *Nat Neurosci*. 2017;20(12):1722-1733.
4. Watarai A, Tsutaki S, Nishimori K, Okuyama T, Mogi K, Kikusui T. The blockade of oxytocin receptors in the paraventricular thalamus reduces maternal crouching behavior over pups in lactating mice. *Neurosci Lett*. 2020;720:134761.