

○平成30年度奨励研究

「恐怖記憶の再燃における週齢差の検討」

医科学センター 助教 石井大典

1. 研究目的

PTSDとは災害や戦争、犯罪といった生命に危機を及ぼす強い恐怖体験とそれにより形成された恐怖記憶により、様々な身体反応を引き起こす障害のことである。記憶に新しいところでは、2011年3月に起こった東北地方太平洋沖地震によるPTSD患者の増加が懸念されている。PTSDに対する治療の効果は限定的で、一度寛解しても、30-50%の患者が再発するという問題が指摘されている(Choy Y, et al, 2007)。現在のところ、再発を予防するのは難しく、PTSD患者は再発と寛解を繰り返す事で長期的な治療を必要とする。このことから、PTSDの再発を予防することは重要課題であり、再発のメカニズム解明に目を向けた研究が必要とされている。

これまでの研究により、PTSDの発症は若年成人に多いことが報告されている(Costello, EJ, et al, 2003)。また、我々は一度消去された恐怖の記憶は思春期でのみ再燃することを行動実験により確認している。これらの結果は、PTSDの病理的な背景に、年齢の違いによる影響が関与していることを示唆しているが、それらの分子メカニズムは同定されていない。

以上のことから、我々は発達段階の違いによる再発率の違いにどのような分子メカニズムが関わっているのかといった点について検討する必要があると考え、本研究を着想するに至った。

2. 研究方法

本研究では、恐怖記憶の再燃に関わる要因として発達段階の違いによる影響に着目し、雄マウス(4, 8, 15週齢)に恐怖条件づけ、恐怖消去トレーニング、恐怖の再燃テストを行った。また、恐怖の再燃テスト後に摘出した脳サンプルからタンパク質を抽出し、恐怖記憶の想起に関わる分裂促進因子活性化タンパク質キナーゼ(Extracellular Signal-regulated Kinase; ERK)のリン酸化をウェスタンブロッティング法により定量した。

3. 研究結果

行動実験では、8週齢の雄マウスでのみ恐怖記憶の再燃が確認された。また、8週齢の雄マウスの海馬ではERKリン酸化の割合が15週齢よりも高く、扁桃体でのERKリン酸化の割合が15週齢よりも低いことがわかった。

4. 考察(結論)

今回の研究結果より、恐怖記憶の再燃は思春期(8週齢)で起こりやすく、その背景に海馬、扁桃体の時期特異的な機能変化が関与することが示唆された。

5. 成果の発表(学会・論文等, 予定を含む)

1. Ishii D, Matsuzawa D, Matsuda S, Tomizawa-Shinohara H, Sutoh C, Shimizu E. Spontaneous recovery of fear differs among early - late adolescent and adult male mice. *Int J Neurosci*. 2018, 31:1-9.

6. 参考文献

1. Choy Y, Fyer AJ, Lipsitz JD. Treatment of specific phobia in adults. *Clin Psychol Rev*. 2007;27(3):266-286.
2. Costello EJ, Mustillo S, Erkanli A, et al. Prevalence and development of psychiatric disorders in childhood and adolescence. *Arch Gen Psychiatry*. 2003;60(8):837-844.