

早稲田大学審査学位論文
博士（人間科学）
概要書

恐怖記憶の消去学習と再固定化の神経機構
についての行動薬理学的研究

-AMPA 型グルタミン酸受容体増強薬物を用いた検討-

**Behavioral pharmacological studies on the neuronal mechanisms of extinction
and reconsolidation of fear memory by a potentiator of AMPA receptors.**

2011年7月

早稲田大学大学院 人間科学研究科

山田 大輔

Yamada, Daisuke

序論

恐怖症や心的外傷後ストレス障害 (PTSD) など、不安関連障害と総称される精神疾患は、恐怖に根ざした情動行動異常をその主症状とする。現在、その治療法として最も有効とされる暴露型認知行動療法は、げっ歯類などの動物を用いた研究から明らかとなった恐怖記憶の消去学習をその生物学的基礎過程とするものであると考えられている。消去学習とは、恐怖条件付けにより恐怖反応を誘発するようになった本来中性な条件刺激に対して、くり返しまたは長時間十分に再暴露されることによって、その条件刺激と恐怖体験（電気ショックなど）との関連がないことを新たに学習する過程である。その結果、恐怖記憶に基づく恐怖反応の発現が減弱する。一方、記憶を保持するためのメカニズムとして恐怖記憶の再固定化がある。再固定化とは、一度形成・固定化された記憶が、条件刺激に短時間再暴露されることによって、一度不安定化したのち再び安定化される過程であり、その結果恐怖反応の発現が維持・増強される。げっ歯類を用いた研究から、再固定化には海馬と扁桃体が、消去学習にはこれに内側前頭前野を加えた3つの脳部位が関与すると考えられている。現時点では、内側前頭前野が恐怖記憶の形成・発現に中心的役割を果たす扁桃体内部に存在する抑制性神経回路を活性化させることで、恐怖反応の発現を抑制するという仮説が消去学習のメカニズムとして有力視されている。

第1章

消去学習を促進すること、また再固定化を抑制することができれば、結果として恐怖反応の減弱に繋がり、暴露型認知行動療法の効果を高められると期待されることから、このような作用をもつ薬物について多くの研究が行われてきた。我々が見出したAMPA型グルタミン酸受容体増強薬物PEPAは、げっ歯類において、消去学習に関与すると考えられている上記3つの脳部位のうち、特に内側前頭前野に対して強い活性化作用をもち、内側前頭前野および腹腔内投与によって消去学習を促進することが示唆されている。一方、海馬と扁桃体に対するPEPAの作用は内側前頭前野に比べて非常に弱く、扁桃体内への局所投与では消去学習を有意に促進しない。また、同じくグルタミン酸受容体の1つであるNMDA受容体の作動薬物D-cycloserine (DCS)は、げっ歯類を用いた研究において扁桃体に作用することで消去学習を促進すること、また前臨床研究においてはヒトの暴露型認知行動療法に対して促進効果を示すことが報告されている。DCSはさらに、暴露型認知行動療法における問題点とされる恐怖反応の再発を抑制する可能性が示唆されている。そこで本章においては、PEPAおよびPEPA様薬物を将来的に暴露型認知行動療法補助薬として使用することを想定して、消去学習とその後の条件性恐怖の復元、再消去という2つの現象に対する作用をDCSの作用と直接比較検討した。その結果、PEPAとDCSの消去学習促進作用は、同用量で腹腔内投与した場合ほぼ同程度であること、またPEPAはDCSと同様に、恐怖反応の復元を抑制し、また文脈条件性恐怖の再消去には作用しないことが明らかとなった。これらのことからPEPAとDCSは消去学習および消去学習関連現象に対して同様な作用をもつことが明らかとなった。

第2章

これまでの研究から、消去学習と再固定化は独立した過程であると考えられるものの、ともに動物を条件刺激に再暴露することをきっかけとして開始され、また多くの共通分子メカニズムを持つことが明らかとなっている。そのため、消去学習を促進する薬物は再固定化も促進する、また再固定化を抑制する薬物は消去学習をも抑制するなど、これらのうちいずれか一方のみに選択的に作用するような薬物は報告されていない。第1章で用いたDCSもその一例であり、消去学習のみならず再固定化をも促進することが報告されている。そこで本章では、消去学習特異的に関与する内側前頭前野に作用するPEPAは、再固定化に作用しない可能性があるという仮説のもと、恐怖記憶の再固定化に対するPEPAの作用について検討した。その際、PEPAの作用をより明確に示すため、DCSを対照として用いた。その結果、PEPAは腹腔内投与および再固定化に重要な扁桃体への局所投与いずれにおいても、再固定化に作用を示さないことが明らかとなった。

第3章

ストレスは様々な精神疾患の発症に関与している。PTSD患者にみられる主な症状である恐怖体験の持続的想起（再体験）を引き起こす原因として、PTSD患者では消去学習が障害されていることが示唆されている。そして、動物を用いた研究から、動物に身体的ストレスを負荷することによって消去学習が障害されることが知られている。したがって、ストレス負荷動物において障害された消去学習を促進するような薬物を探索することは、暴露型認知行動療法の効果を高める薬物の開発に有用であると考えられる。しかし、このような作用を示す薬物についての報告は極めて少ない。そこで本研究では、消去学習が障害されたストレス負荷動物を確立し、その動物における障害された消去学習に対するPEPAの作用を検討した。その結果、PEPAはストレス負荷動物においても消去学習促進作用を示すことが明らかとなった。

まとめ

以上、本研究においては、AMPA受容体増強薬物PEPAが、既報の消去学習促進薬物であるNMDA受容体作動薬物D-cycloserineとほぼ同程度の消去学習促進作用と恐怖反応の再発抑制作用を示す一方、恐怖記憶の再固定化には作用しないことを明らかにした。この結果は、消去学習選択的な促進薬物についての最初の報告である。また、消去学習と再固定化が薬理的に弁別可能な別々の過程であることを示唆する。内側前頭前野に作用することにより再固定化の促進という副作用を持たないPEPAまたはPEPA様の消去学習促進薬物は、不安関連障害治療における暴露型認知行動療法の効果を高める補助薬物の開発に有用な情報を提供するのみならず、消去学習に関与する神経回路を理解するという基礎神経科学的な意味でも有用であると考えられる。