

心的外傷後ストレス障害 PTSD の新規治療法探索

Sick Kids Hospital, Program in Neurosciences and Mental Health

藤川理沙子

Post Traumatic Stress Disorder (PTSD) は、強烈なショック体験の恐怖記憶がトラウマとして強く残り、一定の時間が経過した後にも、その経験に対して強い恐怖を感じる疾患である。日本でも震災や事故などの恐怖体験により PTSD を患う者が少なくない。記憶消去の機序が十分に明らかでないことから、PTSD の根本的治療薬は存在しない。恐怖体験を繰り返し思い起こす心理療法が用いられているが、逆に不安が大きくなる事例もあり、新たな治療法確立が望まれている。

受け入れ先のグループは、記憶に重要な脳部位である海馬における神経新生が記憶の消去を促進することを解明しており (Akers et al. *Science*, 2014)、海馬の神経新生を促進することが PTSD の発症抑制に繋がる可能性が示唆される。しかし、神経新生の増加が PTSD 様の消去困難な記憶の忘却も促すかどうかや、神経新生が記憶を消去する機序については明らかでない。そこで、PTSD 様記憶の消去と神経新生の関係を行動実験の手法を用いて明らかにし、PTSD の新規治療法を探索することを目的として以下の研究を行った。

1) 自発運動による神経新生の増加が PTSD の発症を抑制するか : PTSD モデルマウスを用いた記憶の評価

行動実験装置の 1 つである抑制性回避箱を用いてマウスに強い電気ショックを与え、さらに回避箱とは全く異なる状況下で再び強い電気ショックを与えると、PTSD の特徴である消去し難い記憶・不安様症状・汎化 (トラウマ経験時とは異なる状況に置かれた場合にも恐怖を感じる症状) を示すことを明らかにした。この PTSD モデルマウスを用い、神経新生増加の作用が報告されているランニングにより、神経新生の増加が PTSD の発症を抑制するか調べた。マウスに電気ショックを与えた後からホームケージにランニングホイールを設置して自発運動を促し、神経新生増加を増加させた。一カ月後に同じ箱にマウスを入れ、電気ショックが与えられた黒箱に進入するまでの時間を測定し、すくみ反応を用いて記憶を評価したところ、ランニング群は非ランニング群に比べて PTSD 様の恐怖記憶の忘却が見られた。不安様症状はオープンフィールドテスト、汎化はトラウマ経験時とは少し形状が異なる Box にマウスを入れた際のすくみ反応を用いて評価し、これらの症状に関してもランニング群で改善が確認された。自発運動による神経新生の増加が、PTSD の発症を抑制する可能性が示唆された。

2) 神経新生の増加により忘却が促進される機序を解明する : 神経回路の再編成に着目した検討

コンピューターシミュレーションにより、神経新生の増加が海馬の神経回路の再編成を引き起こすことが予測されている (Weisz et al. *Cognition*, 2012)。そこで、留学先のラボが所有している、神経新生による神経回路の再編成をタモキシフェン依存的に促進する遺伝

子組み換えマウスを用い、1) の方法で神経回路の再編成が神経新生誘導性の忘却に関与しているか調べた。新生神経特異的に回路の再編成を促進すると、PTSD 様恐怖記憶の忘却や汎化様症状の改善が見られた。

さらに、光照射により特定の神経細胞を興奮させることができるオプトジェネティクス技術を用い、海馬のどの部位の神経回路の再編成が忘却に関与しているか調べた。新生神経が組み込まれる海馬の歯状回と、その投射先の CA3 領域間の神経回路に着目した。オプトジェネティクス技術で歯状回の新生神経を興奮させ、CA3 領域へと伸長する神経突起の成長を促すことで神経回路の再編成を促すと、PTSD 様恐怖記憶の忘却や汎化様症状の改善が見られた。

これらの実験結果から、神経新生誘導性の忘却には、海馬の歯状回-CA3 領域の神経回路の再編成が重要な役割を果たしている可能性が示唆された。

本研究は、神経新生の調節が PTSD 治療に応用できる可能性を示し、症状が重い精神疾患にも関わらず根本的治療薬が存在しない PTSD の患者や研究に、大きく貢献することが期待される。

最後に、海外で研究する貴重な機会をお与えくださいました貴財団に、心からお礼を申し上げます。