

恐怖記憶に関わるセロトニン受容体を特定

～PTSD 治療への貢献に期待～

ポイント

- ・ 14 種類存在するセロトニン受容体のうち、5-HT_{2C} 受容体が恐怖の記憶に関与することを特定。
- ・ PTSD 治療法の一つである曝露療法のやり方次第では、恐怖記憶が悪化する可能性を示唆。
- ・ 恐怖の記憶に苦しむ PTSD 患者のための治療法開発への進展に期待。

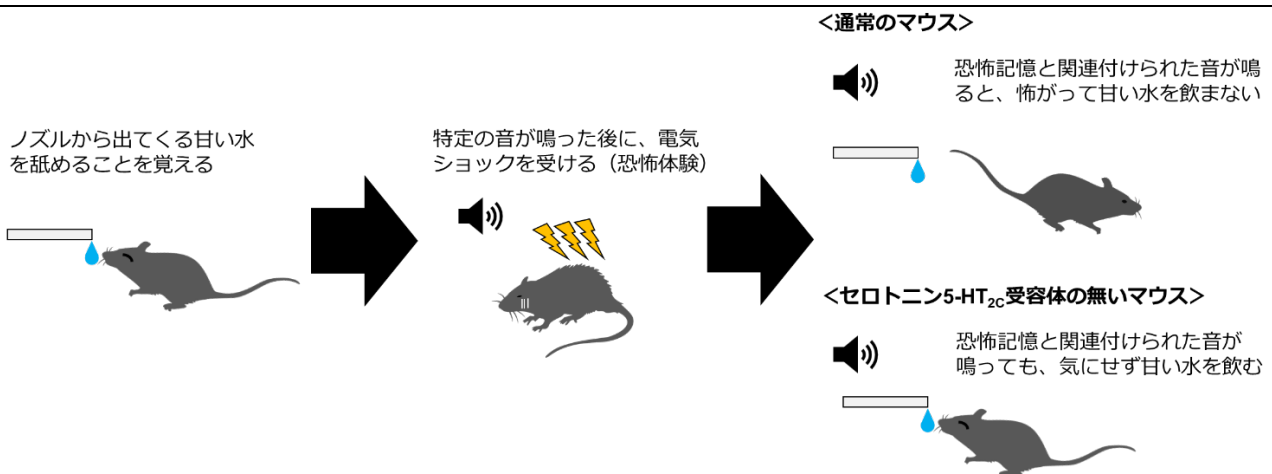
概要

北海道大学大学院医学研究院の大村 優講師らの研究グループは、セロトニン5-HT_{2C}受容体が恐怖の記憶に関与することを明らかにしました。

近年の東日本大震災に代表されるような天災、戦争、虐待などの恐怖の記憶はヒトの脳に深く刻み込まれ、人々を長く苦しめます。しかし、恐怖の記憶に苦しむ心的外傷後ストレス障害（PTSD）患者に対する治療薬や、曝露療法などの認知行動療法の効果はいまだ不十分です。恐怖の記憶には脳内のセロトニンが関与することがこれまで示されてきました。しかし、放出されたセロトニンを受け取る受信機の役割を果たす受容体は 14 種類もあります。今回の研究では、そのうちの一つであるセロトニン 5-HT_{2C} 受容体に着目し、5-HT_{2C} 受容体を発現しない遺伝子改変マウス（5-HT_{2C} 受容体欠損マウス）を用いて実験を行いました。

通常、ある場所で恐怖体験をしたマウスは、その場所では怖がって甘い砂糖水をあまり飲まなくなります。ある音を聞いた後に恐怖体験をしたマウスも、その音を聞くと砂糖水を飲むのをやめます。しかし、5-HT_{2C} 受容体欠損マウスは、以前に恐怖体験をした場所であれ音であれ、あまり怖がらずに砂糖水を飲み続けました。しかし、その効果は場所や音情報の提示方法を変えると消えてしまいました。将来的にはこの研究が PTSD の治療薬・治療法開発につながることを期待されます。

なお、本研究成果は、2022 年 2 月 11 日（金）公開の Translational Psychiatry 誌にオンライン掲載されました。



セロトニン 5-HT_{2C} 受容体を持たないマウスは恐怖を感じていないかのように振舞う

【背景】

恐怖の記憶には脳内のセロトニン放出が関与することが知られています。しかし、放出されたセロトニンを受け取る受信機の役割を果たす受容体は 14 種類もありますので、このうちどれが恐怖記憶に重要なかがわからないと、薬を作ることができません。また、薬物療法と組み合わせて、何度も恐怖関連情報に接する曝露療法が用いられることがあります。治療成績はあまり良くなく、何らかの改善が必要です。

【研究手法・成果】

そこで今回の研究では、セロトニン受容体の一つである 5-HT_{2C} 受容体に着目し、5-HT_{2C} 受容体を発現しない遺伝子改変マウス (5-HT_{2C} 受容体欠損マウス) を用いて実験を行いました。恐怖の程度を評価するために、以下のような方法を用いました。

マウスは甘い砂糖水を好んで飲みますが、ある場所で電気ショックを受けるという恐怖体験をした通常のマウスは、その場所では怖がって砂糖水をあまり飲まなくなります。また、ある音を聞いた直後に恐怖体験をした通常のマウスも、その音を聞くと砂糖水を飲むのをやめます。従って、砂糖水を飲む頻度を恐怖記憶の指標としました。そして、5-HT_{2C} 受容体欠損マウスを用いて、同様の実験を行いました。すると、5-HT_{2C} 受容体欠損マウスは、以前に恐怖体験をした場所に置かれたり、音を聞かされたりしても、あまり怖がらずに砂糖水を飲み続けました。

また、恐怖体験直後は怖がっていても、(電気ショックを受けずに) 何度もその場所や音に曝露されると、徐々に慣れていき、「この場所 (もしくはその音) はもう安全なんだ」と認識するようになります。これが曝露療法の基本的な考え方ですが、曝露の仕方次第では症状が悪化する可能性があります。

今回の研究ではそれを検証するために、マウスにある特徴的な場所で特定の音を聞かせた後に恐怖体験をさせました。つまり、場所と音という二つの情報が恐怖体験と結びついていることとなります。その後、音だけを再度マウスに繰り返し聴かせて「もうこの音は大丈夫」と認識させます。続けて、恐怖体験をした場所に繰り返し曝露します。しかし、マウスはその場所に対する恐怖記憶を維持し続け、怯えたままでした (図 1)。

【今後への期待】

今回の成果を踏まえると、5-HT_{2C} 受容体の機能を阻害するような薬が治療薬となり得ることが示唆されます。しかし同時に、恐怖関連情報を部分的に提示するようなやり方では、薬の効果が消失したり、症状が悪化したりする可能性が示されました。今回の研究では、なぜこのようなことが起きるのかというメカニズムまでは解明できませんでしたが、将来的にはこの研究が恐怖の記憶に苦しむ PTSD の治療薬・治療法開発につながることを期待されます。

【謝辞】

本研究は、文部科学省科学研究費助成事業の支援のもとで行われました。

論文情報

論文名 Serotonin 5-HT_{2C} receptor knockout in mice attenuates fear responses in contextual or cued but not compound context-cue fear conditioning (セロトニン 5-HT_{2C} 受容体を欠損させると手掛かり誘発性もしくは文脈的恐怖が緩和されるが、その混合型の恐怖条件付けを行うとその効果は失われる)

著者名 Youcef Bouchekioua¹, 根深真央¹, 笹森 瞳¹, 西谷直也¹, 杉浦千瑛¹, 佐藤正晃¹, 吉岡充弘¹, 大村 優¹ (¹北海道大学大学院医学研究院神経薬理学教室)

雑誌名 Translational Psychiatry (精神医学の専門誌)

D O I 10.1038/s41398-022-01815-2

公表日 2022年2月11日(金) 午前10時(オンライン公開)

お問い合わせ先

北海道大学大学院医学研究院 講師 大村 優 (おおむらゆう)

T E L 011-706-5059 F A X 011-706-7872 メール yohmura@med.hokudai.ac.jp

U R L <https://hokudai-neuropharmacol.net/>

配信元

北海道大学総務企画部広報課 (〒060-0808 札幌市北区北8条西5丁目)

T E L 011-706-2610 F A X 011-706-2092 メール jp-press@general.hokudai.ac.jp

【参考図】

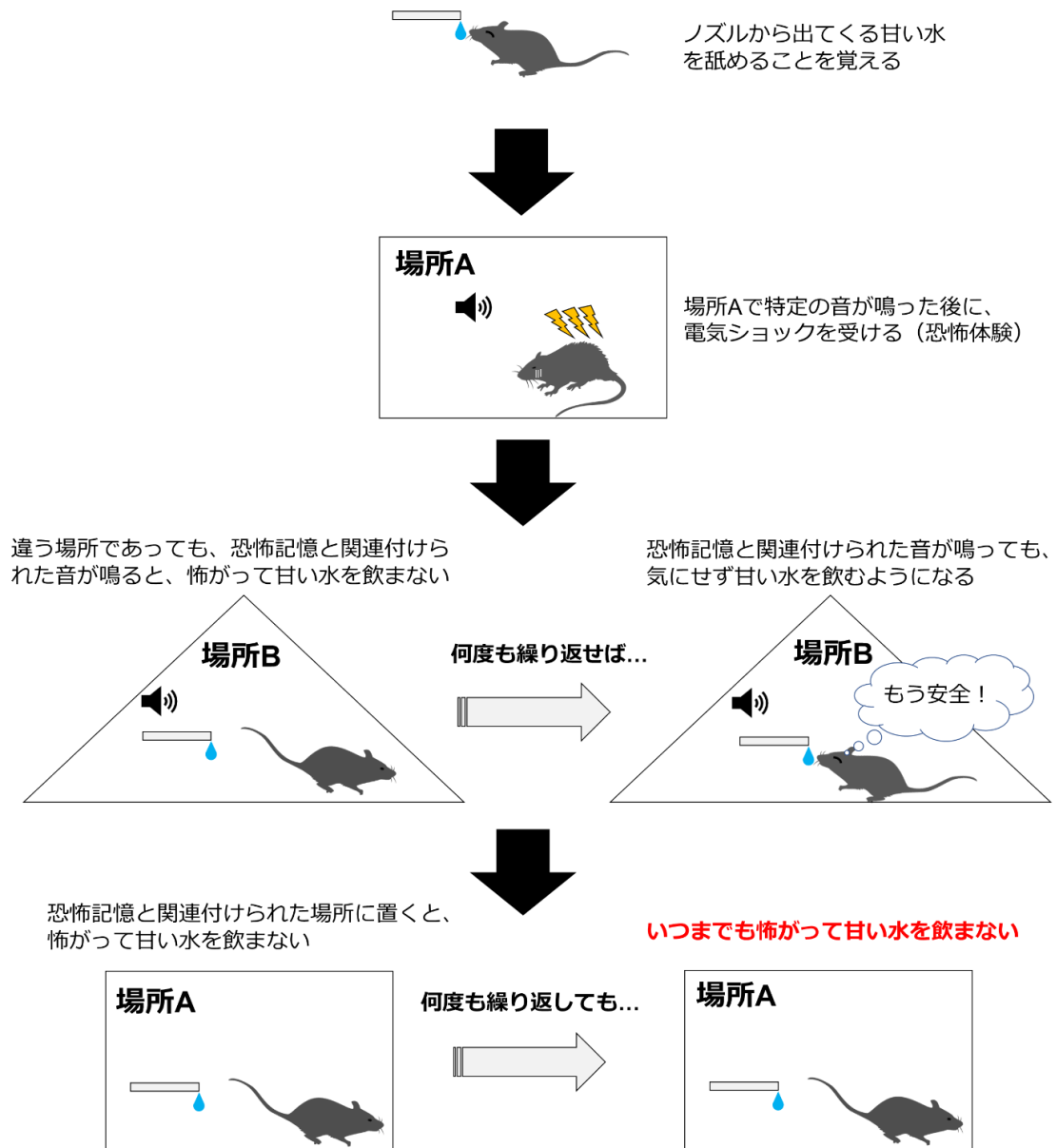


図 1. 恐怖の記憶が忘れられなくなるケース

恐怖記憶と関連づけられた情報の一部を安全と認識するようになると、他の関連情報が恐怖記憶と強く結びつけられるようになり、忘れられなくなる。