

研究課題別中間評価結果

1. 研究課題名： 恐怖記憶制御の分子機構の理解に基づいた PTSD の根本的予防法・治療法の創出

2. 研究代表者： 井ノ口 馨（富山大学大学院医学薬学研究部 教授）

3. 研究概要

動物に普遍的に存在する恐怖記憶形成をPTSD発症のモデルとして用い、恐怖記憶形成の諸過程の分子・細胞機構を解析し、得られた知見を基にして、トラウマ記憶を減弱・消失させる方法を創出する。臨床研究として、動物モデルから得られた知見を基に、トラウマ記憶そのものを減弱・消失させることに因るPTSDの根本的な予防・治療法を開発する。

4. 中間評価結果

4-1. 研究の進捗状況及び研究成果の現状

LTP関連遺伝子と恐怖記憶の制御についてはVesl-1Sが恐怖記憶形成に重要な役割を果たすことを明らかにし、シナプスタグ仮説の妥当性を検証した。

再固定に関わる分子については、想起時にアクチビン機能を阻害することで、一度形成された恐怖記憶を抑制できることを明らかにした。

研究計画には再固定化に必要な転写因子zif268が特異的に結合しているゲノム領域の検討が予定されているが、現時点では、まだ研究は開始されていない、あるいは、再固定化の阻害により、他の記憶には影響することなく恐怖記憶のみを減弱・消去する方法を開発することが計画されているが、まだ研究が開始されていないなど、研究計画の一部が実施されていないことはあるが、全体的には計画に沿って研究が実施され、進捗状況も良好である。

喜田グループは全体計画がやや遅れているが消去・再固定化のメカニズムの解明など成果はあがっている。森信、金、松岡グループはほぼ計画通りに進捗している。

PTSDの背景をなすトラウマ記憶については、その成立過程自体、十分に解明されていない。本研究はトラウマ記憶の獲得・固定化、想起・再固定化・消去に関わる分子を解明し、その結果をもとに恐怖記憶の減弱、消去の方法を開発するというものであり、世界的にもインパクトのある研究である。

すでに一部、臨床的効果を検証する試験を実施している。

現代社会において、PTSDは常に一定程度の割合で出現すると考えられ、そのための社会的損失は大きい。これまで、PTSDに対しては、ある程度効果のある心理療法あるいは薬物療法がおこなわれてきたが、根本的治療法とは言い難く、難治化、慢性化する例も少なくない。この研究により、恐怖記憶の減弱・消去法が確立されれば、社会的に大きな還元ができるものと考ええる。

具体的な方向性は示されているので、解決策の実現度が今後の課題である。現時点では、まだ具体的な成果(治療効果)は示されていない。

研究代表者のリーダーシップも発揮されており、研究実施体制は特に問題がないと考える。

4-2. 今後の研究に向けて

基礎研究から臨床応用への流れがうまく駆動しており、研究の方向性は示されているので、臨床応用への展開が十分期待できる。

一部、全体の研究フレームワークにあてはまらないもの(グリシンへの注目や、BDNFなど)もあるので、

この点は効率化の観点から検討されたい。

今後研究を進展させる上で必要な課題には下記のような事項がある。

- 部位特異的な阻害剤の投与法の開発が必要になる。
- 神経新生が ω 3系脂肪酸により促進されることをヒトで確認することが重要であり、その方法論の確立が必要。
- 記憶の再固定化と消去がPTSDにおいてどのように変化しているかを明らかにする。
- アクチビン等がLTPで誘発されることが明らかにされたが、記憶の不安定化や再固定化に関わることを検討するための戦略が必要。
- 持続エクスポージャー療法において、記憶の再固定化、不安定化がどのように変化するかをとらえる方法の確立が必要。

4-3. 総合的評価

動物のモデルを用いた恐怖記憶の制御機構の分子レベルでの解析と共に、モデルマウスを対象とした治療にとどまらず、ヒトを対象とした治療の試みが行われている。それぞれにつき新たな知見が得られており、質並びに独自性の高い研究が行われている。基礎研究の問題設定と解決アプローチに優れた点が多いので、それを臨床にうまくつなげることができれば目標を達成できると思われる。

以上のような高い評価がある一方で、シナプスタグ仮説を裏付けるエビデンスの蓄積が必要であること、X線照射による神経新生の抑制という強力な刺激は他に引き起こす傷害も含めて検討する必要があること、海馬内アニソマイシンの注入で生じる他の脳部位における変化の有無をとらえるべきことなど研究の手法自体が抱える問題点を解決する必要性を指摘する厳しい評価もある。