

研究課題別事後評価結果

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. 研究代表者名及び主たる研究参加者名 (研究機関名・職名は研究参加期間終了時点)：

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)

主たる共同研究者

喜田 聡 (東京農業大学 応用生物科学部 教授)

森信 繁 (広島大学大学院医歯薬保健学研究院 特任教授)

金 吉晴 ((独)国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所 部長)

松岡 豊 ((独)国立病院機構災害医療センター 医師)

3. 研究実施概要

PTSD の新規予防法開発のための研究

予防法開発の戦略として、動物モデルを用いて海馬に蓄えられた恐怖記憶を早期に減弱させる方策を探り、それを外傷後の PTSD 発症前に臨床応用して発症頻度を抑える戦略を採った。

動物モデルを用いて、海馬の神経新生が恐怖記憶の海馬依存性期間を制御していることを世界に先駆けて発見し、海馬の神経新生を促進することで、恐怖記憶が海馬から早く消失することを見出した。

この知見を基にして、神経新生を促進する作用がある $\omega 3$ 系不飽和脂肪酸を外傷患者に投与するオープン試験を実施し、 $\omega 3$ 系脂肪酸が PTSD 発症リスクを軽減させる可能性を有することを示した。

引き続きプラセボ対照二重盲検ランダム化比較試験を開始した。また、東日本大震災における救援者を対象にした単盲検ランダム化比較試験を実施し、 $\omega 3$ 系脂肪酸は女性の PTSD 症状を有意に緩和させることを示した。

PTSD の新規治療法開発のための研究

治療法開発の戦略としては、動物モデルを用いて恐怖記憶想起後の記憶不安定化や消去 (extinction) のメカニズムを明らかにし、ヒトのトラウマ記憶を減弱させる方策を探ること、また、臨床研究としては動物モデルの知見を基にして、PTSD 患者の持続エクスポージャー療法の増強法を探る戦略を採った。

動物モデルを用いて恐怖記憶形成の機構を解析し、想起に伴う恐怖記憶の不安定化や再固定化に関わる分子として、アクチビン、Ves1-1S (Homer-1a)、CB1、LVGCCsなどを同定した。一方、恐怖記憶の消去 (extinction) には、カルシニューリンやヒストンアセチル化に関わることを示した。これらの分子が、恐怖記憶を減弱・消失させるための標的分子となることを明らかにした。

さらに、想起しただけで恐怖記憶が増強されるマウス PTSD モデルを開発し、このモデル系を中心に用いて、想起後に誘導される不安定化、再固定化(強化)、消去の恐怖記憶プロセス群の制御機構を組織・細胞・分子レベルで解析した。この成果として、恐怖記憶不安定化と消去には共通の分子群が機能することを発見し、これら分子群を標的とすれば持続エクスポージャー療法の短縮化が期待できること、薬剤を用いて持続エクスポージャー療法の短縮化を試みる場合に、再固定化、あるいは、消去のどちらをターゲットとするのかを明確にする必要があることを示した。さらに、PTSD 動物モデルである Single prolonged stress (SPS)負荷ラットでは恐怖記憶の消去障害がみられ、消去訓練に D-サイクロセリン慢性投与を併用すると、恐怖記憶の消去障害が修復されることを明らかにした。

また、Ves1-1Sを用いて、記憶が正確に保存される神経細胞の仕組みに関するシナプスタグ仮説を実証し、シナプスタグ機構を制御することによってトラウマ記憶とニュートラルな他の記憶(状況)との間の不必要な連合を阻害するという新たな観点からの PTSD 治療法開発への可能性を示した。

臨床研究として、PTSD 患者の持続エクスポージャー療法に D-サイクロセリンを併用した増強療法を行い、侵入症状についてはやや弱い有意な効果を認めた。また健常者を対象とした実験的な恐怖記憶の固定化と消去に関する研究を行い、D-サイクロセリン、バルプロ酸が、ヒトにおいても類似の恐怖消去促進作用が期待できることを明らかにした。また恐怖記憶刺激への暴露のあとの、睡眠剥奪が恐怖記憶の増強を予防できる可能性を示唆した。

4. 事後評価結果

4-1. 研究の達成状況及び得られた研究成果(論文・口頭発表等の外部発表、特許の取得状況等を含む)

動物モデルを用いて、海馬の神経新生が恐怖記憶の海馬依存性期間を制御していることを世界に先駆けて発見。海馬の神経新生を促進することにより、恐怖記憶が海馬から消失することを見出した。これら記憶恐怖の分子メカニズムの発見は科学的インパクトの高い内容である。また、恐怖記憶想起後の記憶不安定化や消去の分子メカニズムを明らかにした点も治療法の開発に資するものとして評価できる。

「恐怖記憶制御の分子機構の理解」については神経新生が恐怖記憶の海馬依存性期間を短縮することを発見し、神経新生を促進する ω 脂肪酸の PTSD 予防効果を検証する段階に至っており、戦略目標への貢献をしていることは間違いない。 ω 脂肪酸の効果が検証されれば社会的インパクトは高いものになるであろう。

顕著な成果として、下記の2編の論文とその概要を記した。

(1) *Cell* 139, 814-827 (2009);

概要：海馬の神経新生の活発さが恐怖記憶の海馬依存性期間を決定する重要な要因の1つであることを、世界に先駆けて明らかにし、海馬の神経新生を適切に制御することで、恐怖記憶をコントロールできる可能性を示した成果は世界的にもインパクトの大きい成果である

(2) *Science (Research Article)*, 324, 904-909 (2009)

概要：記憶の正確な保存を保証する神経細胞の仕組みである「シナプスタグ仮説」を世界で初めて実証した。シナプスタグの異常は、トラウマ記憶をそれとは無関係な種々の記憶と結びつけてしまう PTSD の症状に関わると想定される。この成果はシナプスタグ機構を制御することによるという新たな観点からの PTSD 治療法の開発に結びつく可能性のあるインパクトのあるものである。

4-2. 研究成果の科学技術や社会へのインパクト、戦略目標への貢献

恐怖記憶制御のメカニズムの理解はこの研究で大きく進展し、科学的インパクトの高い成果がえられた。

予防法の創出に関しては ω 3系不飽和脂肪酸投与の予防効果に関するRCTが終わっていないので、社会への還元について現時点で評価することは困難であるが、有効性が検証できれば PTSD 発症予防に大きな道を開くことになる。もし、検証ができない場合には、海馬の神経新生を促進する他の方法の開発を手掛けることが期待される。

PTSD の新規治療法に関しては、恐怖記憶の不安定化や再固定化に関わる分子の同定が行われ、恐怖記憶不安定化と消去には共通の分子群が存在することも明らかにした。今後はこれらの分子、分子

群に作用する薬剤を開発する方向での展開が期待される。

4-3. 総合的評価

動物のモデルを用いて海馬の神経新生が恐怖記憶の海馬依存性期間を制御していることを発見した点は高く評価できる。

この知見をもとに、神経新生を促進する作用のある ω 3系不飽和脂肪酸の投与によってPTSDの発症が抑制できるかについては、オープン試験および単盲検ランダム化比較試験により、その可能性が示された。しかし、RCTについては、研究期間内に目標症例にわずかに届かなかったために完了しておらず、現時点ではこの点についての評価は保留せざるを得ない。

また、治療法の開発に向けての動物モデルを用いた研究から恐怖記憶想起後の記憶不安定化や消去のメカニズムを明らかにし、これにかかわる分子としてアクチビン **Vesl-1S** などが同定された。さらに、想起ただけで恐怖記憶が増強されるマウス PTSD モデルの開発に成功し、恐怖記憶不安定化と消去には共通の分子群が機能することを見出した。また、**Vesl-1S** を用いて記憶が正確に保存される神経細胞の仕組みに関するシナプスタグ仮説を実証し、シナプスタグ機構を制御することによりトラウマ記憶とニュートラルな記憶を分離することによる新しいPTSD 治療法開発の可能性を示唆した。

以上のように「恐怖記憶制御の分子機構の理解」については前述したように研究が大きく進展したことを高く評価する。一方、根本的予防法・治療法の創出については、基礎研究の結果を踏まえた予防法・治療法創出の可能性が示されるなどの進展はあったものの、 ω 3系不飽和脂肪酸投与のRCTが進行中であるなど、今後の研究の展開に期待するものである。