

MINI REVIEW・第9回若手研究者育成プログラム奨励賞

恐怖消去の性差を担う脳内分子機構の解明に向けて

松田 真悟^{1,2,3)}

心的外傷後ストレス障害 (PTSD) をはじめ恐怖記憶と関連のある精神疾患の有病率には性差が存在し、女性のほうが約2倍高い。しかし、その性差に対する生物学的要因は未解明であり、性差を考慮した治療法はおろか、その必要性の有無について明確な根拠を欠いている。この要因の一つに、恐怖記憶の前臨床研究において雌を対象とした研究が少ない点が挙げられる。筆者は、これまで雌雄マウスを用いて恐怖記憶やその消去について研究を実施するとともに、雌の使用数向上に向けた研究も実施している。本稿では、それらの成果について紹介する。

これまで、PTSDでは恐怖記憶が強固に形成されやすく、また、恐怖記憶が消去されにくいことが報告されている。そこで、筆者らは、恐怖記憶やその消去について性差の有無を明らかにすべく、成体期 (15 週齢) の雌雄マウスに対して文脈的恐怖条件づけ・消去学習課題を実施した。その結果、恐怖記憶には性差はないが、消去学習時および消去学習後の恐怖反応は雌のほうが高く、さらに、雌は消去学習後の恐怖反応が消去学習前から低下しにくかった¹⁾。この結果から、雌マウスは雄に比べて、消去学習抵抗性を示すとともに、消去記憶の安定性が低いと考えられる。続いて、恐怖関連疾患の有病率は思春期以降に高まることから、成体期雌の消去学習抵抗性および消去記憶の不安定性も思春期以降に生じると仮説を立て、4, 6, 8, 10 および 15 週齢の雌マウスで恐怖消去の週齢差を調べた。仮説通り、6 週齢以降、週齢が増すにつれて消去学習時および消去学習後の恐怖反応が高くなった²⁾。実験に使用した C57/BL6J マウスは、性周期が 4 週齢から回るものの、その周期が安定化するのには 10 週齢以降であった。これらの結果から、雌マウスは思春期発達に伴って恐怖消去学習抵抗性および消去記憶の安定性の低下が生じるようになると考えられる。

次に、恐怖消去の性差を担う分子機構の解明に向け、恐怖消去関連分子の一つ extracellular signal-regulated kinase (ERK) 1/2 に着目し、雌雄マウスを対象として消去学習後の脳内 ERK1/2 活性化レベルを調べた。その結果、雌雄ともに、消去学習をしても ERK1 活性化レベルは変化しなかったが、消去学習によって ERK2 活性化レベルは内側前頭前皮質や背側海馬内で高まった。特に、背側海馬内 ERK2 活性化レベルには性差があり、雌のほうが高まりにくかった¹⁾。続いて、複数の ERK 上流受容体に着目し、それらの標的薬を用いて恐怖消去における薬物効果の性差を調べた。興味深いこ

とに、tropomyosin-related kinase B (TrkB) 作動薬である 7,8-dihydroxyflavone を腹腔内投与することで、雄は消去学習中の恐怖反応が低下したが、逆に、雌では増加した⁴⁾。TrkB は脳由来神経栄養因子 (BDNF) の受容体であることから、現在、BDNF でも同様の効果の有無を確かめるとともに、この性差を担う分子機構を明らかにする研究を実施中である。

最後に、雌の使用数向上に向けた研究を紹介する。雌を使用した研究では性周期判定のデータが求められる。これまで、性周期は臍細胞の染色画像をそれに熟知したヒトの目で判定してきた。筆者らは、精度と効率および汎用性を考慮し、深層学習を利用して 100 枚の性周期画像を性周期判定に熟練したヒトと同程度の精度で、ヒトよりも約 30 倍の速度で判定できる性周期自動判定アルゴリズムを構築した³⁾。

今後、筆者は、恐怖消去の性差を担う脳内分子機構の解明だけでなく、週齢差の成果を利用して性差の形成過程を明らかにし、恐怖消去の性差に対する包括的な理解をめざすと同時に、最終的にそれらの成果を臨床研究へとつなげたいと考えている。また、科学的知見の集積における性差を埋めることにも貢献していきたいと考えている。

本論文に記載した筆者らの研究に関してすべて倫理的配慮を行っており、また、開示すべき利益相反は存在しない。

文 献

- 1) Matsuda S, Matsuzawa D, Ishii D, et al (2015) Sex differences in fear extinction and involvements of extracellular signal-regulated kinase (ERK) . *Neurobiol Learn Mem*, 123 : 117-124.
- 2) Matsuda S, Matsuzawa D, Ishii D, et al (2018) Development of the fear regulation system from early adolescence to young adulthood in female mice. *Neurobiol Learn Mem*, 150 : 93-98.
- 3) Sano K, Matsuda S, Tohyama S, et al (2020) Deep learning-based classification of the mouse estrous cycle stages. *Sci Rep*, 10 (1) : 11714.
- 4) Tohyama S, Matsuda S, and Mizutani A (2020) Sex-dependent opposite effects of a tropomyosin-related kinase B receptor (TrkB) agonist 7,8-dihydroxyflavone on cued fear extinction in mice. *Neurosci Lett*, 715 : 134670.

著者所属：1) 昭和薬科大学 薬物治療学研究室

2) 千葉大学大学院医学研究院 認知行動生理学教室

3) 国立精神・神経医療研究センター神経研究所 微細構造研究部