

特集 2 PTSD 病態の理解と新規治療方法の開発**2. 海馬神経新生エンハンサーによる恐怖記憶忘却効果を利用した PTSD 治療方法の開発**

喜田 聡*

抄録: 心的外傷後ストレス障害 (post traumatic stress disorder : PTSD) はトラウマ体験の記憶, すなわち, トラウマ記憶を原因とする精神疾患である。トラウマ記憶の代表例が「恐怖記憶」であり, 恐怖記憶は昆虫からヒトに至るまで観察されるため, ヒトを含む動物では恐怖記憶制御基盤に共通性が存在すると考えられている。そこで, げっ歯類における恐怖記憶制御機構を解析し, このメカニズムに基づいて PTSD の治療方法を開発することが世界的に試みられている。特に, 「持続エクスポージャー療法」は有効な PTSD の認知行動療法として知られており, この治療法を短縮する方法が考案されてきた。以上の背景のもとで, 筆者のグループでは, 恐怖記憶忘却を促進する海馬神経新生エンハンサーを利用した PTSD の新規治療方法の開発を続けている。本稿では, 恐怖記憶制御基盤に基づく PTSD 治療方法開発のアプローチ, 筆者のグループにおける研究成果とこれに基づく臨床試験結果, さらに, 臨床治験者からいただいた「格言に等しい言葉」も含めて紹介する。

日本生物学的精神医学会誌 33 (1) : 16-21, 2022

Key words : PTSD, fear memory, forgetting, hippocampal adult neurogenesis, memantine, memory extinction, memory reconsolidation

はじめに

心的外傷後ストレス障害 (post traumatic stress disorder : PTSD) は生死にかかわるようなトラウマ体験 (恐怖体験) の記憶, すなわちトラウマ記憶を原因とする精神疾患である。現時点で PTSD 治療薬は開発されておらず, 認知行動療法である「持続エクスポージャー療法」が PTSD の有効な治療方法として知られている。しかし, この持続エクスポージャー療法では医師と患者が面接し, 患者が繰り返しトラウマ体験を思い出し語るなかで PTSD 症状を抑えていくため, 長期間を要し, また, 患者と医師双方に大きな負担がかかってしまう。そのため, 薬剤を併用することで, この治療方法を短縮させる方法の開発が試みられている。

トラウマ記憶の代表例は恐怖記憶である。恐怖記憶の実態は一種の条件づけ記憶であり, 五感で感じた状況 (文脈) が条件刺激 (conditioned stimulus : CS), 一方, トラウマ体験による恐怖情動が非条件刺激 (unconditioned stimulus : US) となる, 両者

の関連づけ記憶である。このため, 文脈中の条件刺激の一部にでも遭遇すると, 恐怖記憶が想起され, 恐怖反応が引き起こされる。恐怖記憶は, 昆虫からヒトに至る動物において観察されるため, ヒトを含めた動物には共通の恐怖記憶制御基盤が存在すると考えられている^{8, 9)}。この背景から, げっ歯類を中心とした動物における恐怖記憶制御プロセス群のメカニズムを解明し, このメカニズムに基づいた PTSD の治療方法が開発されようとしている⁵⁾。

1. 恐怖記憶制御プロセス群

げっ歯類における恐怖条件づけ課題を用いて記憶制御プロセス群のメカニズムが解明されてきた。恐怖条件づけ文脈課題では, 床に電線を敷いた小箱 (チャンバー : 文脈) にマウスを入れて軽い電流を流して電気ショックを与え, マウスにチャンバー (CS) と恐怖 (US) の関連づけを記憶させる。その後, マウスをチャンバーに戻したときに, マウスがチャンバーを手がかりに恐怖記憶を想起すれば, 恐

Development of methods for PTSD treatment by facilitating fear memory forgetting using hippocampal neurogenesis enhancer

* 東京大学大学院農学生命科学研究科 (〒 113-8657 東京都文京区弥生 1-1-1) Satoshi Kida : Graduate School of Agriculture and Life Sciences The University of Tokyo. 1-1-1 Yayoi, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8657, Japan

【喜田 聡 E-mail : akida@g.ecc.u-tokyo.ac.jp】

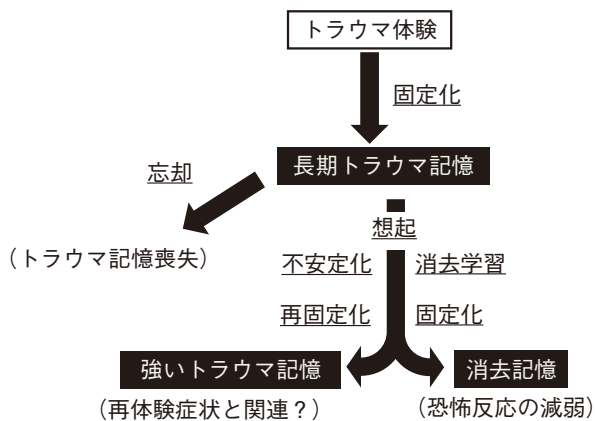


図1 恐怖記憶制御プロセス群

記憶固定化を経て記憶は安定な記憶となる。記憶の想起後にも記憶制御プロセスが存在し、記憶再固定化を経て恐怖記憶は強化され、一方、消去学習を経て恐怖反応が減弱する（しかし、恐怖記憶自体は残る）。これに対して、記憶忘却により恐怖記憶の喪失が起こる。

怖を感じて「すくみ（恐怖）反応」を示す。この課題ではマウスは一生忘れない程度の強く長期的な恐怖記憶を形成する。そこで、恐怖条件づけは PTSD モデルとして広く用いられている（図1）。

長期間残るような安定な記憶は長期記憶とよばれる。一方、形成直後から数時間程度の記憶は短期記憶とよばれ、「不安定」な状態であると定義される。この不安定な短期記憶を安定な長期記憶へと変換する記憶プロセスが新規遺伝子発現を必要とする固定化である。新規遺伝子発現を経て神経細胞に可塑的な変化が起こり、記憶が保持される状態となる¹³⁾。さらに、げっ歯類における恐怖条件づけ文脈記憶の場合、形成当初の長期記憶の想起は海馬依存性であるが、記憶形成後3～4週間程度の時間をかけて固定化が完了し、固定化完了後には記憶の海馬依存性が失われる^{7, 13)}。

想起後にも記憶制御プロセス群が存在する（図1）。記憶は想起されると、形成直後と同様な不安定な状態に戻り（不安定化）、遺伝子発現を必要とする再固定化^{11, 12)}のプロセスを経て再び安定化される。この再固定化の意義は、記憶の強化やアップデートであると考えられている⁶⁾。一方、恐怖記憶は条件づけ記憶であるため、条件刺激の提示により恐怖反応が現れる。しかし、条件刺激を提示しても、非条件刺激を受けない状態が続くと、条件刺激に反応する必要性がないことが新たに学習され、恐怖反応が現れなくなる。この現象が「記憶消去（memory extinction）」である^{5, 6)}。重要な点として、患者がトラウマ記憶を繰り返し想起することで PTSD が治

癒する持続エクスポージャー療法の生物学的基盤はこの恐怖記憶消去であると世界的に認識されている。

2. 恐怖記憶制御プロセス群を標的とする PTSD 治療戦略

再固定化と消去は PTSD 治療法開発のための標的となっている。持続エクスポージャー療法において、再固定化を阻害すればトラウマ記憶が再貯蔵されずに失われ、一方、消去を促進すれば治療時間が短縮すると考えられる。しかし、遺伝子発現を阻害した場合、再固定化を阻害できれば記憶の喪失が期待できるが、消去を阻害すると、逆に恐怖記憶は残ってしまう。そこで、遺伝子発現阻害剤と類似した効果を示す薬剤を使用する場合、再固定化と消去のどちらのプロセスが進行しつつあるかを見極める必要がある⁵⁾。しかし、このような見極めの指標は不明である。この理由もあり、再固定化と消去を標的とする治療方法開発は停滞している。

3. 海馬神経新生エンハンサーを用いたトラウマ記憶忘却促進

心理学者であるエビングハウスはヒトの忘却曲線を示し、記憶は忘れるものであることを唱えた。それから100年以上経って、ようやく記憶忘却の生物学的メカニズムの解明が進み、記憶忘却も記憶制御プロセスの一つであることが明らかになりつつある（図1）。すなわち、脳のはたらきにより「忘却」はコントロールされている。この忘却の制御因子の一つが海馬において絶えず起こっている神経新生である¹⁾。この海馬神経新生の亢進により記憶忘却は促進される。海馬神経新生によって忘却制御を受けるのは海馬依存性記憶であり、海馬神経新生が進行することによって、既存の記憶回路が破壊されるために記憶が忘却されることが考えられている。その代わり、新生された神経細胞は新規の記憶形成（貯蔵）を正に制御する。そこで、海馬神経新生は記憶の貯蔵と忘却をそれぞれ正に制御することで記憶のターンオーバーを調節していると考えられる。

筆者らのグループでは、海馬神経新生の亢進によりトラウマ記憶の忘却を速めることで PTSD を改善することができるのではないかと考えた（図2）。そこで、N-methyl-D-aspartate (NMDA) 型グルタミン酸受容体アンタゴニストであり、認知症の治療薬であるメマンチン（memantine：MEM）が海馬神経新生を促進する効果を示すことに着目し¹⁰⁾、

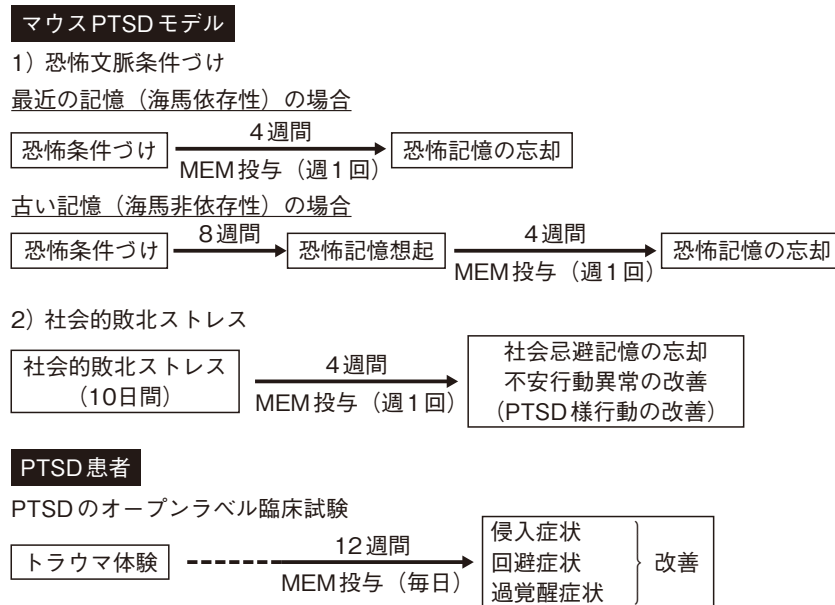


図2 海馬神経新生エンハンサーによる PTSD の治療戦略

マウスの恐怖条件づけ記憶では、海馬神経新生エンハンサーであるメマンチン (MEM) の4週間 (週1回) の投与により恐怖記憶忘却が誘導される。古い記憶の場合でも、記憶を想起させて海馬依存性を復活させることでMEMによる忘却が可能となる。PTSD 様の不安行動異常が観察される社会的敗北ストレスを受けたマウスもMEMにより社会忌避記憶のみならず、PTSD 様症状も改善される。PTSD の臨床試験においてもMEMによる PTSD の主症状の改善が観察された。

マウスを用いてこの MEM の効果を解析した。マウスに恐怖条件づけ文脈記憶形成させた後に MEM を週1回計4週間投与した結果、恐怖反応の低下、すなわち、恐怖記憶の忘却が認められた。海馬神経新生と忘却促進の相関も認められ、海馬神経新生促進により忘却が誘導されていることが強く示唆された³⁾。

しかし、先に記したように、海馬神経新生が忘却を制御するのは海馬依存性の記憶のみであるため、海馬依存性が失われている古い記憶の場合、神経新生を亢進しても忘却は促進されないと考えられる。PTSD の原因となるようなトラウマ記憶は昔の体験の記憶であるため、記憶忘却促進を PTSD 治療に応用する場合、古い記憶にも適応できることが必要となる。そこで、筆者らが以前の研究で古い記憶の再固定化誘導に成功した戦略を応用することとした¹⁴⁾。具体的には、古い記憶を想起させるセッションを設けることで海馬依存性を復活させることを試みた。マウスに恐怖記憶を形成させてから8週間経過後に、電気ショックを受けたチャンバーに10分間戻して恐怖記憶を想起させ、その後先の実験と同様に MEM を4週間投与した。その結果、恐怖記憶の忘却が誘導された。一方、想起させなかつ

た場合や、チャンバーに短時間 (3分間) しか戻さなかった場合には、忘却は認められなかった。これらの結果に一致して、チャンバーに10分間戻した場合には海馬の活性化 (神経活動依存的遺伝子発現) が認められ、また、行動レベルでも恐怖記憶の海馬依存性が復活したことが示唆された。したがって、古い恐怖記憶であろうとも、恐怖記憶を想起させるセッションを設けることで、海馬神経新生亢進による記憶忘却促進が誘導されることが示唆された³⁾。

MEM 投与による恐怖記憶忘却効果については、MEM は NMDA 型グルタミン酸受容体の阻害を介して恐怖記憶保持を阻害した可能性も考えられる。そこで、別の海馬神経新生エンハンサーであるエクササイズの効果も検討したところ、やはり恐怖記憶の忘却が観察された。したがって、MEM は海馬神経新生亢進を介して恐怖記憶忘却を制御したことが強く示唆された³⁾。

以上のように、古いトラウマ記憶であろうとも適度な長さの記憶想起により海馬依存性を復活させれば、記憶忘却を促進できることが示唆された。しかし、PTSD では再体験症状としてトラウマ記憶が繰り返し想起されているので、古い記憶であろうともトラウマ記憶の海馬依存性は保持され続けている可

能性も考えられよう。

4. ト라우マ記憶忘却効果による 社会的敗北ストレスにおける PTSD 様症状の改善

恐怖条件づけ記憶は PTSD モデルと捉えられて世界的にそのメカニズムの解明が進められている。しかし、この恐怖記憶では条件刺激の提示されたときこそ恐怖反応を示すものの、高架式十時迷路やオープンフィールド試験などの情動行動を評価する行動課題では、PTSD のような情動異常は観察されない。この点では、恐怖条件づけは精神症状を併発する PTSD の病態を反映しているとは言い難く、PTSD モデルとしては物足りない。そこで、筆者のグループでは、世界的にうつ病モデルとして使用されている社会的敗北ストレス課題に着目し、この課題を PTSD モデルとして採用して研究を進めている。この課題では、マウスが体格の大きなマウスから繰り返し攻撃を受けることで、大型マウスに対する忌避記憶と、不安の増加やうつ様行動など PTSD 様症状を示す。このように、大型マウスより攻撃された「トラウマ体験」により不安行動異常やうつ様症状が出現するため、妥当性の高い PTSD 発症モデルとなり得ると考えた。ただし、この課題が「うつモデル」であることを否定し、「PTSD モデル」と主張しようとしているわけではなく、「うつ」と「PTSD 発症」の両側面（マイクロ精神病態）を兼ね備えたモデルと考えている。

以上の背景から、社会的敗北ストレス課題を用いて海馬神経新生亢進による記憶忘却効果を解析した。1日10分間、10日間連続で、小型の雄マウス(C57BL/6系統：トラウマ体験マウス)に、個別飼育により攻撃性を高めた大型の雄マウス(ICR系統)からの攻撃を受けさせた。その後、トラウマ体験マウスが大型マウスに対して忌避行動を示すこと、すなわち、大型マウスに対するトラウマ記憶(社会忌避記憶)が観察されることを確認した。また、高架式ゼロ迷路課題を用いて、トラウマ体験マウスの不安行動の増加も確認した。この後、4週間のMEM投与を行った結果、トラウマ体験マウスは再び大型マウスに近寄る行動を示すようになり、社会忌避記憶の忘却が認められた。さらに、大型マウスにもう一度10分間攻撃されても、トラウマ体験マウスには社会忌避記憶の回復は認められず、社会忌避記憶が強く忘却されたことが示唆された。もっとも重要な点として、高架式ゼロ迷路課題における不安行動

の改善も観察された。以上の点から、MEM投与により社会忌避記憶の忘却のみならず、PTSD様の不安行動も改善することが示唆された(図2)⁴⁾。

5. MEM投薬による PTSD 治療の臨床試験

先に紹介した持続エクスポージャー療法は時間を要し、また、患者と医師双方に大きな負担がかかる。これに対して、MEMを投与することでPTSDの治療ができれば、長期間の面接をすることなく、MEM投薬のみで済むことが期待される。そこで、国立精神・神経研究医療センターにおいてPTSD患者を対象としたMEMの効果を検証する臨床試験が行われた。MEMを12週間連日投与するオープンラベル臨床試験を実施した結果、侵入症状、回避症状、過覚醒症状といったPTSDの主症状の有意な減少が認められ、MEM服薬によってPTSD症状が改善する症例が得られた(図2)²⁾。重要な点として、この効果は持続エクスポージャー療法に匹敵する程度であると評価された²⁾。カウンセリングを行わずにMEMを服用するだけのこの治療方法は、PTSD治療を簡便にし、さらに、災害時などに多くのPTSD患者に対する治療が必要になろうとも対応を可能にするものと考えられる。しかし、この臨床試験におけるMEMの効果は海馬神経新生亢進を介したトラウマ記憶の忘却効果によるものであるかは今後の検証が必要である。また、今後、ランダム化比較試験をはじめとして、MEMの服用効果のさらなる検証も行われる予定である。

おわりに

PTSDマウスモデルにおいて海馬神経新生エンハンサーであるMEMによりトラウマ記憶の忘却が観察された結果に基づいて、PTSD治療の臨床試験が行われ、MEM服用によりPTSD症状の改善が観察された。今後さらなる臨床試験とその作用機構の検証が必要であるものの、マウスを用いた基礎研究の成果をPTSD治療に応用できたことは基礎研究と臨床研究の有機的な連携の賜である。臨床試験では、MEM服用治療を受けて症状が改善した患者さんより「現実とトラウマ記憶を区別できるようになった」との感想をいただけた。この言葉は、「我々が有している記憶忘却という能力は現実と過去を区別するために存在するのかもしれない」という記憶制御の意義を改めて教えてくれた。我々も、夢の中では現実と区別のつかない世界を体験することがで

きるが、覚醒中に現実と記憶を混同することはまずない。脳の正常な機能の一つが現実と記憶の線引きであることを気付かせてくれた。一方、PTSDの病態を理解する観点からは、「PTSDの再体験症状とは想像を絶するほどの強烈な体験であり、単にトラウマ記憶の想起といったような簡単な言葉で言い表せない」ことを教えてくれた。この点は、再体験症状におけるトラウマ記憶想起の性状の理解がPTSDの病態解明につながる可能性を示してくれた。この思いがけず頂戴した格言のような意味深い言葉を糧にして、今後もPTSDの病態解明研究を続け、より効果的なPTSD治療方法開発につなげたい。

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いる。開示すべき利益相反は存在しない。

文 献

- 1) Akers KG, Martinez-Canabal A, Restivo L, et al (2014) Hippocampal neurogenesis regulates forgetting during adulthood and infancy. *Science*, 344 : 598-602.
- 2) Hori H, Itoh M, Matsui M, et al (2021) The efficacy of memantine in the treatment of civilian posttraumatic stress disorder : an open label trial. *Eur J Psychotraumatol*, 12 : 1859821.
- 3) Ishikawa R, Fukushima H, Frankland PW, et al (2016) Hippocampal neurogenesis enhancers promote forgetting of remote fear memory after hippocampal reactivation by retrieval. *Elife*, 5 : e17464.
- 4) Ishikawa R, Uchida C, Kitaoka S, et al (2019) Improvement of PTSD-like behavior by the forgetting effect of hippocampal neurogenesis enhancer memantine in a social defeat stress paradigm. *Mol Brain*, 12 : 68.
- 5) Kida S (2019) Reconsolidation/destabilization, extinction and forgetting of fear memory as therapeutic targets for PTSD. *Psychopharmacology*, 236 (1) : 49-57.
- 6) Kida S (2020) Function and mechanisms of memory destabilization and reconsolidation after retrieval. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci*, 96 : 95-106.
- 7) Kida S, Josselyn SA, de Ortiz SP, et al (2002) CREB required for the stability of new and reactivated fear memories. *Nat Neurosci*, 5 : 348-355.
- 8) Knight DC, Smith CN, Cheng DT, et al (2004) Amygdala and hippocampal activity during acquisition and extinction of human fear conditioning. *Cogn Affect Behav Neurosci*, 4 : 317-325.
- 9) Lissek S, Levenson J, Biggs AL, et al (2008) Elevated fear conditioning to socially relevant unconditioned stimuli in social anxiety disorder. *Am J Psychiatry*, 165 : 124-132.
- 10) Maekawa M, Namba T, Suzuki E, et al (2009) NMDA receptor antagonist memantine promotes cell proliferation and production of mature granule neurons in the adult hippocampus. *Neurosci Res*, 63 : 259-266.
- 11) Nader K, Schafe GE and Le Doux JE (2000) The labile nature of consolidation theory. *Nat Rev Neurosci*, 1 : 216-219.
- 12) Nader K, Schafe GE and Le Doux JE (2000) Fear memories require protein synthesis in the amygdala for reconsolidation after retrieval. *Nature*, 406 : 722-726.
- 13) Silva AJ, Kogan JH, Frankland PW, et al (1998) CREB and memory. *Annu Rev Neurosci*, 21 : 127-148.
- 14) Suzuki A, Josselyn SA, Frankland PW, et al (2004) Memory reconsolidation and extinction have distinct temporal and biochemical signatures. *J Neurosci*, 24 : 4787-4795.

■ ABSTRACT

Development of methods for PTSD treatment by facilitating fear memory forgetting using hippocampal neurogenesis enhancer

Satoshi Kida

Graduate School of Agriculture and Life Sciences The University of Tokyo

Post Traumatic Stress Disorder (PTSD) is a psychiatric disorder associated with traumatic memories. Fear memory is a representative model of traumatic memories. Since fear memory is observed across species from insects to higher animals, including humans, biological basis to regulate fear memory are thought to be shared by humans and other animals. Therefore, findings from studies to understand fear memory processes using rodents have been applied to facilitate the development and improvement of PTSD treatment methods. In particular, the treatments that shortens prolonged exposure (PE) therapy, an effective psychotherapy for PTSD, have been devised. From these backgrounds, my group continues to develop novel treatments for PTSD using hippocampal neurogenesis enhancers that promote fear memory forgetting. In this review, I will introduce our approach to developing a treatment for PTSD based on biological mechanisms involved in fear memory processes, the findings in my group and clinical trials based on these research findings.

(Japanese Journal of Biological Psychiatry 33 (1) : 16-21, 2022)
