

特集 2 シナプスオミクスが切り開くシナプスの生化学的多様性と動物行動・病態解明への新展開**2. 恐怖を司るシナプス多様性**

平野 恭敬*

抄録：脳神経ネットワークを形成する最小ユニットであるシナプスは、ヒトの脳では1,000兆にも概算される。シナプスは神経細胞に単純なつながりをもたらすだけではない。生化学的に性質の異なるさまざまなシナプスは神経回路の調整を行うことで固定的な神経ネットワークを変化させ、結果として動物の行動に多様性を生み出している。恐怖応答を例にとると、恐怖の対象となる脅威の感受性、恐怖情動の発現、恐怖による行動の表現といった恐怖応答の多段階でシナプス制御がある。注目すべきはこれらの過程は定性的なものではなく、動物の内的あるいは外的条件に大きく左右され、シナプス制御による生化学的な神経ネットワークの調節がうかがえる。さらには恐怖曝露による恒常的な変化として、不安症、うつ病、トラウマ疾患にみられる心的状態があり、これにも多くの生化学的に異なるシナプスの関与が示されている。本稿では、恐怖応答にかかわる多様なシナプスを俯瞰したい。

日本生物学的精神医学会誌 36 (2) : 75-79, 2025

Key words : synapse, neural network, fear, anxiety

暗い夜道を歩いているときに時速40kmの車が前方から迫ってくると、ほとんどの人は危ないと感じるだろう。一方、迫りくる車と歩道の間にガードレールや街路樹があれば、それほど危ないとは感じない。守らなければならない対象の子供がいたときには、逆に「危ない」は増幅されるだろう。なぜこのように、車という同じ対象に対する「危ない」の認識は不変的なものではなく、柔軟な可変性をもつのだろうか？恐怖応答は脳内の特定の神経回路を介している。これらの神経回路は興奮性および抑制性神経のみならず、さまざまなシナプス修飾を受けている。その結果、状況に応じたあるいは個体の経験に応じた恐怖応答の多様性が生み出されると考えられる。

恐怖応答は、脅威を「感知」し、恐怖を「認識」し、恐怖を「行動表現」とするといった3段階に分けることができる。脳の神経ネットワークは各動物の生活環に基づいて進化し、そのネットワーク形成は遺伝的プログラムに組み込まれている。そのような神経ネットワークにより脅威の対象は検出されるため、動物種固有の脅威対象が存在する。たとえばネズミにおけるキツネの糞の匂いや、ショウジョウバエにおける寄生バチの羽音などが挙げられる。ほか

にも、多くの哺乳類は高所に脅威を感じるものの、高い木の上で暮らすサルは高所に対する脅威はほかの動物と比べて低く、鳥類に至っては高所に脅威を感じてはいるがその本分を全うすることはできないだろう。しかしながら、脅威の「感知」は迫りくる車の例からもわかるように、可変的である。一方、守る対象の子供がいたときに「危ない」が増幅されるのは、むしろ恐怖情動の増幅と考えることが妥当だろう。したがって、恐怖の「認識」にも条件依存性が示唆され、さらには経験から学習することにより恐怖の「認識」は変化する。恐怖の「行動表現」は戦う、逃げる、すくむ(fight-flight-freeze)と大まかに分かれ、脅威の感知と恐怖の認識に応じて変化する。また強烈な脅威に曝露された場合、一過的には「腰が抜ける」ような自律神経の過興奮による不適切な行動表現があり、また長期的には不安症やうつ病、トラウマ疾患にみられるように、社会生活に困難をきたす脳状態が誘導される。これらは過度の恐怖応答が不順応な結果をもたらすことを示唆するものの、そのような長期的な不安変化はさらなるストレスへの曝露を避けられるメリットを含むため、不順応ではなく、むしろ動物が獲得した自己防

Synaptic diversity regulating fear response

* 香港科技大学 (九龍清水湾) Yukinori Hirano : Division of Life Science, The Hong Kong University of Science and Technology, Clear Water Bay, Kowloon, Hong Kong, SAR, China

【平野 恭敬 E-mail : yukinori@ust.hk】

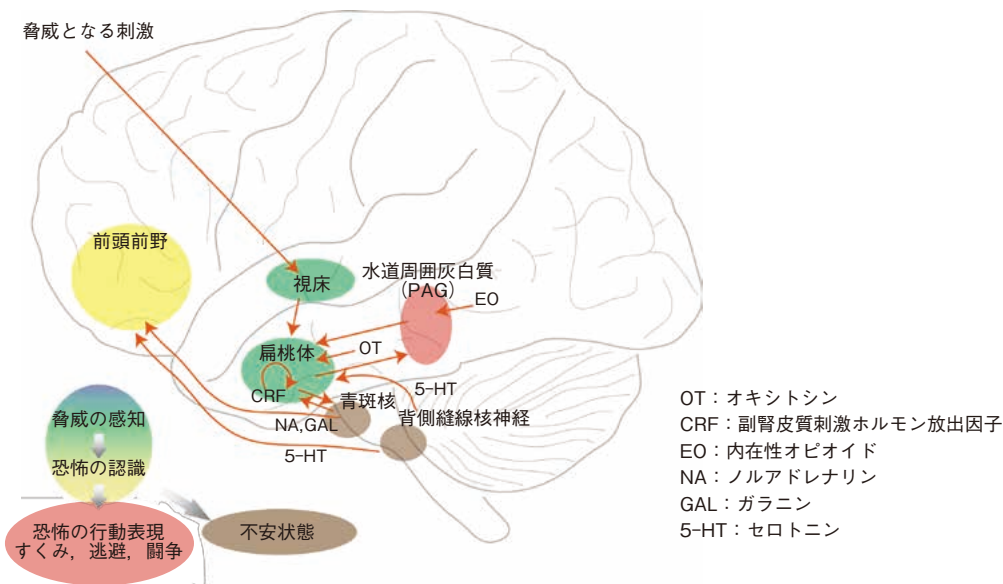


図1 恐怖応答, 不安にかかわる神経回路

脅威の感知, 恐怖の認識, 恐怖の行動表現に至る神経回路を各色で示した。それぞれの神経核の調節にかかわる神経伝達物質を略称で示した。

衛機構として捉えることはできる。

以上のような恐怖応答は, 進化の過程で獲得した生き残り戦略としておおまかには理にかなったものである。進化的に構築された神経基盤に可変性をもたせ, 結果的に恐怖応答の多様性を生み出すメカニズムとして, シナプスの生化学的多様性が考えられる。シナプス多様性と恐怖応答の多様性をつなぐこれまでの知見を, 恐怖応答の段階に分けて紹介する。

1. 恐怖応答の段階: 脅威を「感知」し, 恐怖を「認識」し, 「表現する」

恐怖応答でもっとも注目される脳領域は扁桃体である。扁桃体に至る入力経路には, 視床から扁桃体への直接的な経路, 視床から大脳皮質を経由して扁桃体に至る間接的な経路がある^{11, 12)}。扁桃体では局所的な抑制回路, 特に抑制性神経が抑制される脱抑制メカニズムに起因する神経回路で情報処理が行われる。恐怖行動は数秒あるいはそれ以上の時間スケールで表現されるのに対し, 扁桃体での情報処理は1秒未満で行われることから, 扁桃体は恐怖情動の惹起, あるいは恐怖情動を惹起する脅威の「感知」に重要であると考えられる⁴⁾。それに対して, 扁桃体から出力される領域の一つ, 前頭前野の脅威に対する応答はより持続的で, かつすくみ行動の持続とよく相関するため, 恐怖行動表現に強く関連があると考えられる⁵⁾。また扁桃体は水道周囲灰白質 (periaqueductal gray: PAG) に情報を伝達する。

PAGは4層構造からなり, 異なる行動表現 (fight-flight-freeze) に加え, 交感神経を介して心拍および血圧, ストレスホルモン分泌を制御する。PAGが恐怖行動表現の多様性にきわめて重要であることに加え, 扁桃体外側核にオキシトシン受容体のアンタゴニストを作用させるとすくみ反応を増加させ, 逃避行動を抑制することから¹⁶⁾, 扁桃体においても恐怖表現の司令機構があり, かつ行動出力が修飾されることが示されている。

2. 恐怖応答のシナプス修飾

恐怖応答の各段階において, 特定神経回路に働きかける特異的な神経修飾因子が明らかになってきた (図1)。たとえばオキシトシンによる恐怖表現の修飾に加え, 扁桃体外側核内の局所回路では副腎皮質刺激ホルモン放出因子 (corticotropin-releasing factor: CRF) を放出する神経, CRF受容体を発現する神経が混在している。CRF経路を阻害すると弱い脅威 (弱い電気刺激) に対する条件付けが成立しなくなる一方, 強い脅威 (強い電気刺激) に対するそれには影響しない¹⁴⁾。このことから, 脅威の「感知」の閾値がCRF経路により決定されていることが示唆された。扁桃体神経回路の活性において, 通常はCRF陽性神経がその他の神経に対して優位であるものの, 恐怖条件付け後にはその優位性が極端に低下する⁶⁾。したがって, 扁桃体における修飾因子としてのCRF, およびCRF陽性神経そのものは,

それぞれ脅威の「感知」そして恐怖の「認識」にかかわることが示唆された。

脅威の「感知」は、脅威の絶対的な強度（たとえば脅威として動物に与える電気刺激の電流量）により不変的に定義されるわけではない。扁桃体の脅威の感知メカニズムとして予測誤差があり、予測誤差によって動物は変動的に脅威感知を修飾することが知られている。予測誤差は、現在の事象と予測される事象の差分と説明でき、初体験する事象であれば予測できないので予測誤差あり、学習したことにより予測できる事象であれば予測誤差なし、と判断される。これは学習記憶の根本原理であり、動物は予測誤差の検出によって学習すべき事柄とそうでない事柄を選別している。予測誤差の検出には、扁桃体とその投射先の神経である PAG が重要な役割を果たしている。4 層の PAG から異なる行動出力、特に逃避とすくみ行動を誘導する。一方で PAG から扁桃体にフィードバックする回路が同定されており、この経路では学習初期に PAG がよく活性化し、学習後には PAG の活性が低下すること、さらにこの経路を活性化させると恐怖学習が誘導されることが示されている⁸⁾。したがって、予測誤差が検知されたときには PAG が活性化し、予測誤差が減衰したときには PAG は活性化しないことが示唆された。特に、PAG に μ オピオイド受容体アンタゴニストを作用させることにより、予測誤差が減弱した状態でもさらなる学習が誘導されることから、予測誤差消失に伴う PAG の不活化は PAG の内在性オピオイドを介する可能性が示唆されている¹⁰⁾。

3. 脅威曝露の長期的効果：不安

強烈な脅威に曝露される、あるいは脅威曝露が恒常的に続くと、動物はそれ以前の状態とは異なる状態、いわゆる不安状態になる。精神疾患の診断・統計マニュアル²⁾では「恐怖は直面した、あるいは差し迫った脅威に対する情動である一方、不安は未来の脅威に対する予測である」と定義されている。脅威曝露に対する一過的な恐怖応答と精神疾患としての不安状態は区別すべき問題だろう。動物実験により、ストレス後の不安状態の発現には扁桃体と青斑核を介した神経回路が重要であることが明らかにされている。扁桃体はノルアドレナリン作動性神経で構成される青斑核に投射しており¹⁸⁾、マウスの青斑核ノルアドレナリン神経を活性化させると不安行動が惹起されること、またそれを抑制すると拘束ストレス後の不安行動が軽減される⁹⁾。青斑核ノルア

ドレナリン神経はまた、神経ペプチド、ガラニン作動性神経である。ガラニン受容体のノックアウトマウスの解析から、ガラニンもまた不安行動に重要であることが示された³⁾。扁桃体から青斑核への投射は、扁桃体の CRF 陽性神経によるもので、青斑核 CRF 受容体の活性化が拘束ストレス後の不安行動に寄与している⁹⁾。青斑核神経は前頭前野内側部、扁桃体、海馬を含めた広い領域に投射しており、結果として不安行動を制御すると考えられる。このように複数の神経修飾因子による制御を受け、不安行動は調節される。

恐怖応答と不安行動にかかわる直接的な神経回路は前述のようであるが、不安症およびうつ病の改善のための第一選択薬の標的は背側縫線核神経から放出されるセロトニンである。不安とセロトニンの関連が発見されてからの歴史は 50 年と長く、当初はセロトニンの増加が不安を亢進するという現在とは逆の仮説が受け入れられていた¹⁹⁾。選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (selective serotonin reuptake inhibitor: SSRI) が開発され、現在では、セロトニンの働きを亢進すれば不安症およびうつ病が改善するというセロトニン仮説が広く周知されている。一方、SSRI の効果がみられるためには 2 ~ 3 週間を必要とするため、セロトニン受容体を介したシナプス可塑性が重要であることも注目すべき点であろう。ヒトにおいてセロトニン受容体は 14 個知られており、一様なセロトニン作用の亢進は複雑な結果をもたらすため、現在は特異的なセロトニン受容体のアゴニストが着目され始めている。特に前頭前野、海馬、および扁桃体に発現するセロトニン受容体 5-HT_{1A} 受容体、海馬に発現する 5-HT_{2A} 受容体を標的とした不安改善効果はマウスで提唱されている^{1, 17)}。

4. 恐怖応答と不安の起源

あらゆる動物において、恐怖応答は生存に必須である。筆者らを含めた多くの研究室で、脊椎動物だけでなく無脊椎動物を用いた研究が展開されてきた。筆者らはショウジョウバエをモデル動物として用い、侵害刺激（電気刺激）と匂いの連合学習を用いて、恐怖記憶のメカニズムを紐解いてきた。特に最近では、侵害刺激を伝達するドーパミン神経が神経伝達物質だけではなく一酸化窒素を放出し、記憶形成ではなく記憶の忘却を誘導すること、そしてそのメカニズムを発表した¹⁵⁾。その過程では、環状グアノシンーリン酸 (cyclic guanosine monophosphate : cGMP) 経路の活性化を介した遺伝子発現誘導が中

心的な役割を果たす。結果として、シナプスタンパクが発現誘導され、シナプスが回復するために忘却するというメカニズムを提唱した。このようにショウジョウバエの分子遺伝学を駆使することで、神経修飾因子からさらに踏み込んだ分子メカニズムを解明できると期待している。さらに最近、筆者らはショウジョウバエが不安様行動をとることを見出し、古典的な侵害刺激の伝達経路を介さず、不安行動を誘導する特異的な神経修飾因子を同定した。脳の構造が進化的に大きく異なるモデル生物間で神経回路を比較することは、それほど意味をなさない。一方で、恐怖応答や不安行動といった保存された行動において、どの神経修飾因子がどのような分子メカニズムで働きかけるのかを解明することは、単純なモデル生物が得意とするところである。ショウジョウバエで明らかにできる機構がどの程度、哺乳動物でも保存されているか、その共通の根本原理とは何かを明らかにすることを見据え、今後の研究を展開していきたい。

5. まとめ

恐怖応答、それに付随すると考えられる不安は、扁桃体を中心とした神経回路の活性、あるいは修飾に因果関係がある。上述のほかにも、神経ペプチドであるタキキニンが社会的隔離に起因する不安状態に関与すること²⁰⁾、また体の状態、特に心拍の上昇が不安状態を誘導することも示唆され⁷⁾、複雑なシナプス制御が示唆されてきた。社会挫折ストレスによるミクログリアの活性化も不安誘導に重要であることから¹³⁾、神経細胞だけでは理解できない分子メカニズムも明らかになった。セロトニン受容体においては、各発現領域が細胞体・樹状突起・軸索に限局すること、またセロトニン受容体はヘテロ受容体あるいはホモ受容体を形成することからも、複雑さが増している。筆者らの研究室でも確立しつつあるが、松林先生・高野先生の項でも紹介するような、特定の神経回路に絞り、かつ特定のシナプスを標的としたプロテオーム解析が達成されれば、多様なシナプス生化学が切り開かれ、恐怖応答や不安に限らず、多様な動物の行動表現の真の理解に迫ることができると期待している。

本論文に記載した筆者らの研究に関し、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) Albert PR, Vahid-Ansari F and Luckhart C (2014) Serotonin-prefrontal cortical circuitry in anxiety and depression phenotypes : pivotal role of pre-and post-synaptic 5-HT1A receptor expression. *Front Behav Neurosci*, 8 : 199.
- 2) American Psychiatric Association (2013) Diagnostic and statistical manual of mental disorders, fifth edition. American Psychiatric Association, Washington, D. C.
- 3) Bailey KR, Pavlova MN, Rohde AD, et al (2007) Galanin receptor subtype 2 (GalR2) null mutant mice display an anxiogenic-like phenotype specific to the elevated plus-maze. *Pharmacol Biochem Behav*, 86 (1) : 8-20.
- 4) Burgos-Robles A, Kimchi EY, Izadmehr EM, et al (2017) Amygdala inputs to prefrontal cortex guide behavior amid conflicting cues of reward and punishment. *Nat Neurosci*, 20 (6) : 824-835.
- 5) Casanova JP, Pouget C, Treiber N, et al (2024) Threat-dependent scaling of prelimbic dynamics to enhance fear representation. *Neuron*, 112 (14) : 2304-2314.
- 6) Hartley ND, Gaulden AD, Báldi R, et al (2019) Dynamic remodeling of a basolateral-to-central amygdala glutamatergic circuit across fear states. *Nat Neurosci*, 22 (12) : 2000-2012.
- 7) Hsueh B, Chen R, Jo Y, et al (2023) Cardiogenic control of affective behavioural state. *Nature*, 615 (7951) : 292-299.
- 8) Johansen JP, Tarpley JW, LeDoux JE, et al (2010) Neural substrates for expectation-modulated fear learning in the amygdala and periaqueductal gray. *Nat Neurosci*, 13 (8) : 979-986.
- 9) McCall JG, Al-Hasani R, Siuda ER, et al (2015) CRH engagement of the locus coeruleus noradrenergic system mediates stress-induced anxiety. *Neuron*, 87 (3) : 605-620.
- 10) McNally GP and Cole S (2006) Opioid receptors in the midbrain periaqueductal gray regulate prediction errors during Pavlovian fear conditioning. *Behav Neurosci*, 120 (2) : 313-323.
- 11) McNally GP, Johansen JP and Blair HT (2011) Placing prediction into the fear circuit. *Trends Neurosci*, 34 (6) : 283-292.
- 12) Moscarello JM and Penzo MA (2022) The central nucleus of the amygdala and the construction of de-

- fensive modes across the threat-imminence continuum. *Nat Neurosci*, 25 (8) : 999–1008.
- 13) Nie X, Kitaoka S, Tanaka K, et al (2018) The innate immune receptors TLR2/4 mediate repeated social defeat stress-induced social avoidance through prefrontal microglial activation. *Neuron*, 99 (3) : 464–479.
 - 14) Sanford CA, Soden ME, Baird MA, et al (2017) A central amygdala CRF circuit facilitates learning about weak threats. *Neuron*, 93 (1) : 164–178.
 - 15) Takakura M, Lam YH, Nakagawa R, et al (2023) Differential second messenger signaling via dopamine neurons bidirectionally regulates memory retention. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 120 (36) : e2304851120.
 - 16) Terburg D, Scheggia D, del Rio RT, et al (2018) The basolateral amygdala is essential for rapid escape : a human and rodent study. *Cell*, 175 (3) : 723–735.
 - 17) Tiwari P, Davoudian PA, Kapri D, et al (2024) Ventral hippocampal parvalbumin interneurons gate the acute anxiolytic action of the serotonergic psychedelic DOI. *Neuron*, 112 (22) : 3697–3714.
 - 18) Valentino RJ and Van Bockstaele E (2008) Convergent regulation of locus coeruleus activity as an adaptive response to stress. *Eur J Pharmacol*, 583 (2–3) : 194–203.
 - 19) Zangrossi H Jr, Del-Ben CM, Graeff FG, et al (2020) Serotonin in panic and anxiety disorders. *Handb Behav Neurosci*, 31 : 611–633.
 - 20) Zelikowsky M, Hui M, Karigo T, et al (2018) The neuropeptide Tac2 controls a distributed brain state induced by chronic social isolation stress. *Cell*, 173 (5) : 1265–1279.

■ ABSTRACT

Synaptic diversity regulating fear response

Yukinori Hirano

Division of Life Science, The Hong Kong University of Science and Technology

One hundred trillion synapses organize the human brain network. Synaptic functions are not limited to mediating communication between neurons. Synapses are equipped with various chemical properties, including neurotransmitters, allowing the relatively fixed neural network to be plastic and thereby inducing diversity in animal behavior. Upon exposure to a threat, animals launch a fear response in three steps : threat detection, fear perception, and behavioral expression of fear, all of which processes are modified by different types of synapses. Importantly, the fear response is not constant but rather flexible, depending on the animals' internal and external states, suggesting that diverse organismal states could be integrated into the neural network through synaptic chemical functions. In addition to the acute fear response, long-term aftereffects occur following robust or continuous exposure to a threat, as seen in mental disorders such as anxiety disorder, depression, and post-traumatic stress disorder, which also involve various types of synapses. Here, I summarize the various synapses that could organize network plasticity in the fear response and long-term aftereffects.

(Japanese Journal of Biological Psychiatry 36 (2) : 75–79, 2025)