

平成29年11月20日

国立大学法人 筑波大学

国立大学法人 金沢大学

国立研究開発法人 理化学研究所

国立大学法人 新潟大学

過剰な恐怖を和らげるしくみ

～オレキシンの新たな恐怖調節経路を発見、PTSD 治療に光明～

研究成果のポイント

1. 脳内物質オレキシンの、恐怖を感じるレベルを調節していることを発見しました。
2. また、心的外傷後ストレス障害(PTSD)などで見られる「恐怖の汎化^{注1)}」と呼ばれる現象においても重要な役割を果たしていることを発見しました。
3. オレキシンは、その受容体(OX1R)に結合することで脳深部の神経細胞群を刺激し、恐怖レベルを制御していることも明らかになりました。
4. オレキシンの受容体への結合を妨げることにより、PTSDに見られるような過剰な恐怖反応やパニック発作を抑制できる可能性が示唆されました。

筑波大学国際統合睡眠医科学研究機構(WPI-IIIIS)の征矢晋吾助教、櫻井武教授らの研究グループは、睡眠覚醒を制御する脳内物質オレキシンの、心的外傷後ストレス障害(PTSD)などで見られる「汎化」と呼ばれる現象においても重要な役割を果たしていることを発見しました。オレキシンは、脳幹の青斑核という部分に存在する神経細胞群に働きかけ、恐怖を感じるレベルを制御していることが明らかになりました。この作用は、オレキシンがその受容体(OX1R)に結合することによるものでした。オレキシンの新たな機能が明らかになったという点でも、本研究成果はきわめて画期的です。

本研究成果は*Nature Communications*オンライン版にて2017年11月20日に公開されました。

* この研究は、WPI-IIIISと金沢大学、理化学研究所脳科学総合研究センター、ルール大学ボフム、新潟大学の共同研究によって行なわれたものです。本研究は科学研究費(課題番号JP15H03122、JP15H01425、16H06401)などの支援によって実施されました。

研究の背景

動物は恐怖を感じたとき、無意識のうちにそのときの環境、周囲にあったもの、音、匂いなどをその恐怖と結び付けて記憶します。そして、後に同じ状況に陥ったり、同じ感覚を感じたりすると恐怖を覚え、行動や自律神経系に変化が現れます。本来これは、危険を示唆する状況を避けて生存確率を高めるための合目的な反応なのですが、ときに反応が強く起こりすぎてしまうこともあります。また、恐怖を感じたときに聞いた音、匂いなどの感覚、周囲の環

境が、正確に同じでなくても、似たものや関連するものである場合も恐怖を惹起することがあります。これは「汎化」と呼ばれる現象で、多様な環境に柔軟に適応し生存していく上で不可欠な反応です。しかしそれが適切なレベルを超えてしまうと、恐怖を感じる必要がない状況や感覚に対しても恐怖を感じてしまい、強いストレスにより精神的に大きな負担を感じたり日常生活に支障をきたしたりします。この状態の代表例が心的外傷後ストレス障害(PTSD)です。PTSDは、過去に虐待や災害、戦争など非常に深い心の傷(トラウマ)を受けた人が、その体験から何年経ても当時の思い出して恐怖に襲われたり、関係する状況を極度に避けたりする症状で、患者の生活の質(QOL)は著しく低下します。また、自身が受けた恐怖と関係がない感覚や環境でも、汎化によって強い恐怖に突然襲われてしまう場合があります。たとえば、眼鏡をかけた男性に襲われて心的外傷を負ってしまった人が、眼鏡をかけた別の男性や、あるいは眼鏡そのものを見ただけで心臓が高鳴り、冷や汗を流してしまうこともあるのです。

上述したように、汎化は、より柔軟に環境に対応して危険を回避する上で必要な機能ですが、適切なレベルに制御されないと、過剰応答が起こってしまいます。これまでの研究では、汎化のレベルがどの物質によってどのように調節されているのか、ほとんどわかっていませんでした。

研究内容と成果

恐怖や危険を感じる状況では、オレキシンニューロンが興奮することが知られています。そこで本研究グループは、オレキシンに着目し、特定の神経細胞を任意のタイミングで操作できる遺伝子改変マウスを用いて研究を行いました。その結果、オレキシンが脳幹の青斑核という部位でノルアドレナリンを作り出す神経細胞群(NA ニューロン)を刺激し、環境に対して感じる恐怖に関連した行動を調節していることを発見しました。恐怖記憶は、脳の深部に存在する扁桃体という部位に記憶されています。オレキシンによる刺激を受けた NA ニューロンは、扁桃体の外側部分に働きかけ、あらかじめ成立していた恐怖記憶を汎化させ、恐怖の応答を強めることが明らかになりました。

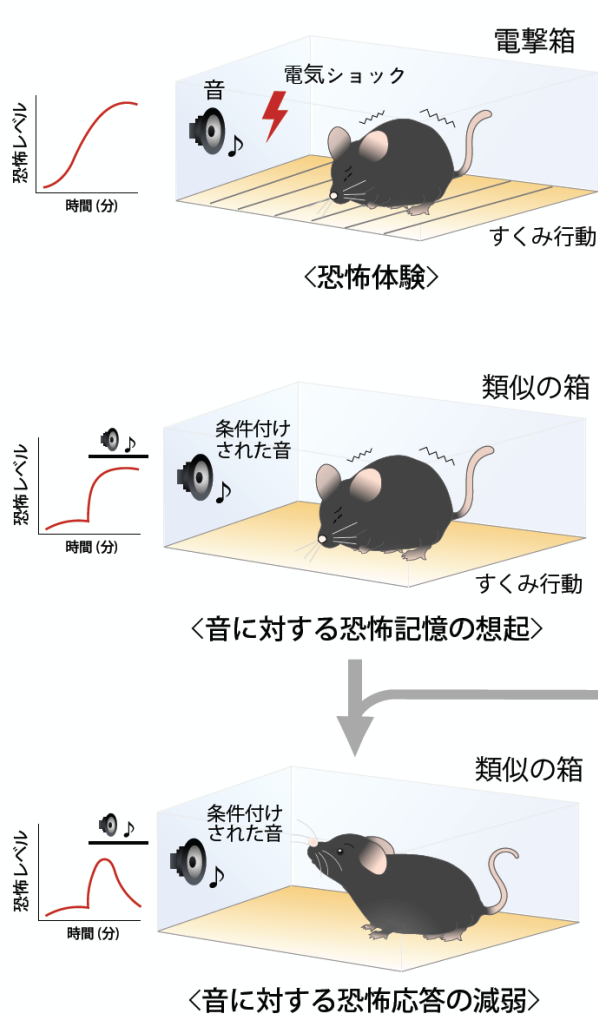
特定の波長の光を当てて神経細胞を操作する光遺伝学という方法を用いて、オレキシンから青斑核への信号や、NA ニューロンから扁桃体への信号を抑制すると、本来なら恐怖を感じるべき状況でも恐怖を感じなくなりました。逆にこれらの経路を人工的に興奮させると汎化が起こり、恐怖を感じる必要がない状況であっても、その環境に恐怖を感じたときと似た要素があれば、強い恐怖反応を示すようになりました。ただし、環境に恐怖を示唆する要素が何もないければ同じ経路を興奮させても何も起こりませんでした。以上より、オレキシンはこれらの経路を適切なレベルに調節して、恐怖応答の強弱を制御していることが明らかになりました。さらにオレキシンは、オレキシン 1 型受容体(OX1R)に結合することで、NA ニューロンを興奮させていました。

以上のように、睡眠覚醒制御や食欲に関与しているオレキシンの新たな機能が明らかになったという点で、本研究成果はきわめて画期的です。

今後の展開

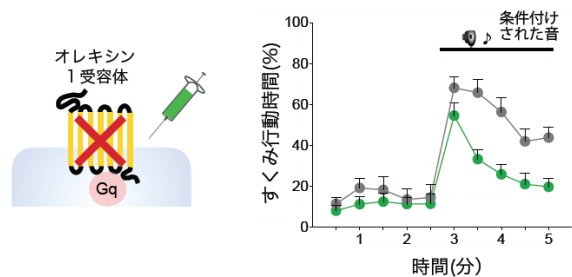
オレキシンは、その受容体(OX1R)と結合することにより、恐怖のレベルを調節していました。つまり、オレキシンのOX1Rへの結合を妨げる物質(拮抗薬)を用いれば、PTSDに見られるような過剰な恐怖反応やパニック発作を抑制することができる可能性があります。オレキシン受容体拮抗薬はすでに不眠症の治療薬として実用化されていますが、今回発見された新たな効用については、さらなる検討が必要です。

参考図

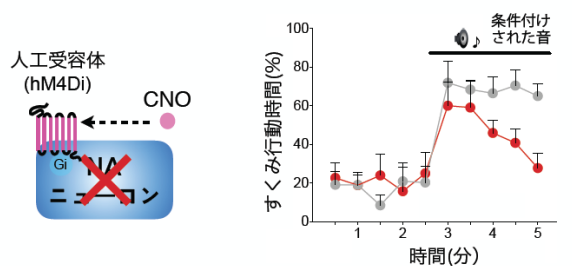


様々な手法による神経回路の操作

[操作1] オレキシン1受容体拮抗薬による抑制



[操作2] 薬理遺伝学によるNAニューロンの抑制



[操作3] 光遺伝学によるオレキシンニューロンの抑制

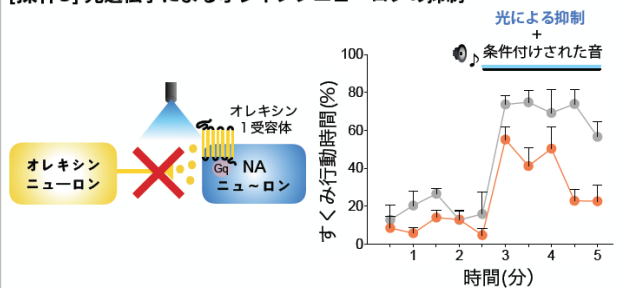


図1 神経回路の操作による恐怖行動の減弱

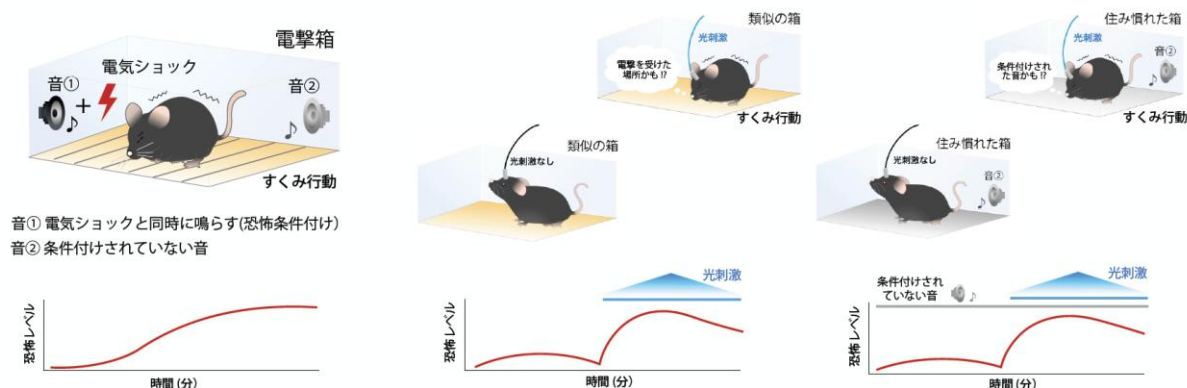
恐怖に関わる神経回路の同定



人為的にこの神経回路を刺激すると、



＜実験結果＞



＜イメージ＞



＜恐怖体験＞



＜文脈に対する恐怖＞



＜音に対する恐怖＞

図 2 光遺伝学による実験の概要および実生活における想定図

用語解説

注1) 汎化

恐怖を感じたときに聞いた音、匂いなどの感覚、周囲の環境が、正確に同じでなくても、似たものや関連するものである場合も恐怖を引き起こす現象。心的外傷後ストレス障害(PTSD)はその典型的な症状。

掲載論文

【題 名】 Orexin modulates behavioral fear expression through the locus coeruleus.

(オレキシンは青斑核を介して恐怖反応を制御する)

【著者名】 Soya S¹, Takahashi TM¹, McHugh TJ², Maejima T³, Herlitze S⁴, Abe M⁵, Sakimura K⁵, Sakurai T¹

¹ 筑波大学、² 理化学研究所、³ 金沢大学、⁴ ルール大学ボーフム、⁵ 新潟大学

【掲載誌】 *Nature Communications*

DOI: 10.1038/s41467-017-01782-z

問合わせ先

筑波大学 国際統合睡眠医科学研究機構(WPI-IIIIS)広報連携担当

住所: 〒305-8572 茨城県つくば市天王台 1-1-1 睡眠医科学研究棟

電話: 029-853-5857

E-mail: wpi-iiis-alliance@ml.cc.tsukuba.ac.jp