

Sexual-dimorphic role of tropomyosin-related kinase B receptor in regulation of fear memory in mice.

薬物治療学研究室 遠山卓

【緒言】

動物は脅威を感じるほどの体験をすることで、恐怖を学習する。学習した恐怖記憶は、必要に応じて適切に想起されることで脅威回避のための防御行動を駆動するため、恐怖記憶は生存戦略の一つとして機能する。一方、忘却されない過度な恐怖記憶は、心的外傷後ストレス障害をはじめとする恐怖関連疾患の発症や病態の原因となる。恐怖関連疾患の有病率は男性よりも女性の方が2倍高く、男女ともに思春期以降に急激に高まることが知られている。このことから、恐怖関連疾患の発症メカニズムの解明および新規治療法を確立するための基礎研究では、「性別」や「年齢」を考慮する必要があるが、これらを考慮した基礎生物学的な知見は乏しい。

恐怖記憶の制御に関わり、恐怖関連疾患との関連性が示唆されている分子機構に Tropomyosin-related kinase B receptor (TrkB)シグナル伝達がある。そこで本研究では、成体期と思春期の雌雄それぞれのマウスを用いて、恐怖記憶の制御における TrkB シグナル伝達の役割を行動薬理的に検証した。

【研究内容】

1. 成体期の恐怖記憶制御における TrkB 活性化の役割

雌雄の成体期マウス(15週齢)に対して、TrkB アゴニストである 7,8-dihydroxyflavone (7,8-DHF)を投与することで、恐怖記憶の制御における TrkB 活性化の役割を検証した。7,8-DHF を投与した結果、雌雄ともに恐怖記憶の想起に対する影響はないものの(Fig. 1B および C)、雄では 7,8-DHF が恐怖記憶を抑制するための記憶である「恐怖消去」を促進させるのに対して(Fig.1 B)、雌では消去を阻害した(Fig. 1D)。以上の結果から、成体期における TrkB の活性化は恐怖消去を雌雄で真逆に制御することが示唆された。

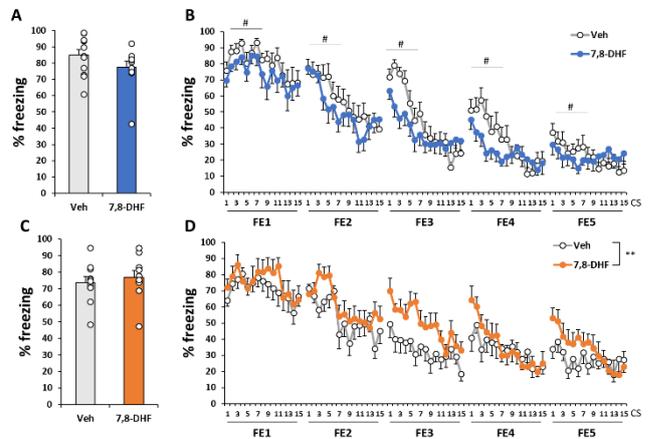


Fig. 1 7,8-DHFによる恐怖消去制御の性差

雄では、消去トレーニング前の7,8-DHF投与により恐怖記憶の想起に影響せず(A)、恐怖消去が促進する(B)。雌では、消去トレーニング前の7,8-DHF投与によって恐怖記憶の想起に影響せず(C)、恐怖消去が阻害される(D)。

2. 恐怖消去制御に関わる TrkB 活性化のタイミング

記憶は獲得後に、固定化→想起→再固定化という多階層に分けられた記憶安定化機構を経てその安定性を変化させる(記憶の多階層制御プロセス)。すなわち記憶の定着には学習中に加え、学習後に生じる記憶処理機構も関与する。TrkB は、記憶の固定化および再固定化に関わる分子であることが考えられるため、恐怖消去の固定化や再固定化のどの時間窓における TrkB 活性化が恐怖消去を制御するかを検討した。消去学習または想起の直後に 7,8-DHF 投与し、記憶の固定化や再固定化の時間窓に値するタイミングで TrkB を活性化させたところ、雌雄ともに 7,8-DHF による TrkB の活性化は学習中から学習後 10 分以内のごく短い期間に生じることで恐怖消去の固定化/再固定化を制御することが分かった。

3. 成体期の恐怖記憶制御における TrkB シグナル阻害の影響

生理学的な TrkB シグナルは、学習などの神経活動依存的に分泌される BDNF により誘導される。そこで、TrkB アンタゴニストである ANA-12 を用いて、恐怖消去学習中の生理学的 TrkB 活性の阻害を試みた。その結果、雄では ANA-12 投与により、恐怖消去が阻害傾向を示した。一方、意外なことに雌では、ANA-12 による恐怖記憶制御への影響はなかった。以上の結果から、恐怖記憶制御に対する成体期の生理学的 TrkB シグナル阻害であっても、恐怖消去に対する TrkB の役割に性差が認められた。

4. 思春期の恐怖記憶制御における TrkB 活性化の役割

TrkB は、生後発達過程における神経回路の成熟化においても重要な役割をもつ。また、TrkB シグナル関連分子の発現量は、思春期前から成体期にかけて恐怖記憶に重要な脳領域で変動するため、恐怖記憶制御における TrkB の役割に週齢差が生じる可能性がある。このことを検証するために、雌雄の思春期マウス(6週齢)に対して 7,8-DHF を投与したところ、成体期とは異なり、思春期雄は 7,8-DHF により恐怖記憶の想起が抑制された(Fig. 2A)。一方、思春期雌では、7,8-DHF を投与しても、恐怖消去に影響はなかった(Fig. 2D)。従って、雄は恐怖記憶の想起に対する TrkB の役割、雌は恐怖記憶の消去学習に対する TrkB の役割に週齢差があることが示唆された。

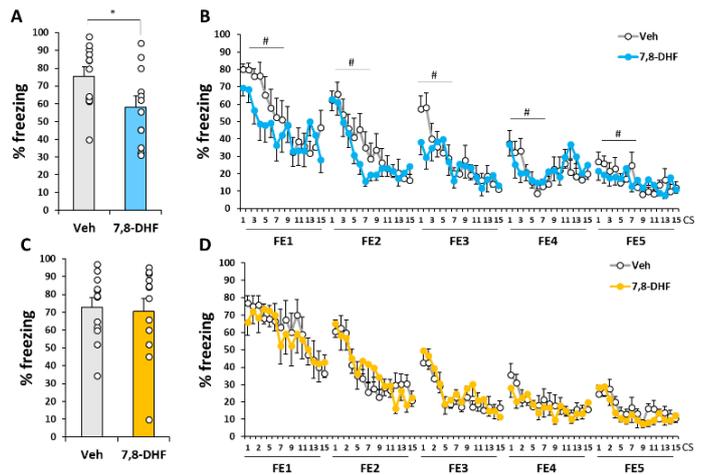


Fig. 2 思春期の恐怖記憶制御における7,8-DHF投与の影響
雄では、消去トレーニング前の7,8-DHF投与によって恐怖記憶の想起が抑制され(A)、見かけ上の恐怖消去も促進する(B)。雌では、消去トレーニング前の7,8-DHF投与しても恐怖記憶制御に影響がない(C and D)。

【結論】

本研究では、7,8-DHF による TrkB の活性化が恐怖消去を性依存的に真逆に制御することを明らかにし、さらに ANA-12 を用いることで、恐怖記憶における生理学的 TrkB シグナルの役割に性的な違い、すなわち性的二型制御機構の可能性を提示した。また、このような TrkB による恐怖記憶の性的二型制御は、青年期の発達に伴い変化することが分かった。本研究は、恐怖記憶制御における TrkB シグナルの役割が「性別」や「年齢」といった因子によって大きく変わることを示した初めての研究であり、その成果は恐怖関連疾患の発症や治療反応性の個人差を担う分子機構の解明に貢献することが期待される。

【本研究の誌上発表】

Tohyama S., Matsuda S., Mizutani A. Sex-dependent opposite effects of a tropomyosin-related kinase B receptor (TrkB) agonist 7,8-dihydroxyflavone on cued fear extinction in mice. *Neuroscience Letters*, in press.