

グルココルチコイドの記憶亢進作用に対する emotional arousal の必要性

奥田尚紀^{1,2}, Benno Roozendaal² and James L. McGaugh²

1. 万有製薬株式会社 つくば研究所 中枢神経系疾患領域研究部
2. Center for the Neurobiology of Learning and Memory, and Department of Neurobiology and Behavior, University of California, Irvine, CA, USA

楽しかった思い出や辛かった出来事などは概してよく覚えているものである。そのメカニズムとしては、感情の喚起 (emotional arousal) によって分泌されたストレスホルモン (グルココルチコイドおよびエピネフリン) が長期記憶の固定に影響を与えるためと考えられている。しかしながら、最近ヒトを用いた研究において、ストレスホルモンは情動記憶 (emotional arousal を伴う記憶) に対し選択的に影響を及ぼすことが明らかとなってきた。この結果は、ストレスホルモンの作用発現は経験時の emotional arousal レベルに依存している可能性を示唆している。そこで、本研究では、ラット物体認識試験を用いて記憶形成時の emotional arousal レベルがグルココルチコイドの作用に与える影響を検討した。認知機能メカニズムの解析を行う上で用いられる動物実験は、嫌悪刺激や報酬といった強化因子を与えることにより形成させる情動記憶を検出するものが主である一方、物体認識試験は見慣れた物体よりも新奇の物体に対しより多く探索行動を示すというげっ歯類の自発的行動を指標にしたものであり、強化因子を用いないため emotional arousal な要素の少ない試験系と考えられている。我々は、訓練試行前にラットに通常行う実験装置への馴化を十分に行った条件、および馴化を無くすことにより訓練試行時の実験装置への新奇ストレスを負荷した条件の 2 種の emotional arousal レベルの異なる実験条件を構築し、グルココルチコイド (コルチコステロン) の作用を比較検討した。その結果、コルチコステロン (訓練施行直後に皮下投与) は、非馴化ラットの記憶を亢進したが、馴化ラットの記憶には無効であることが明らかとなった。本結果は、ヒトでの研究結果を支持するものであり、グルココルチコイドが記憶亢進作用を引き起こすためには訓練施行時の emotional arousal が必須であることを示唆している。一方、これまでの研究によりグルココルチコイド誘発記憶調節作用には脳内アドレナリン系システムの活性化が深く関与していることが明らかとなっている。そこで、次に本試験におけるコルチコステロン誘発記憶亢進作用に対する脳内アドレナリン系システムの関与を検討した。コルチコステロンによる非馴化ラットの記憶亢進作用はプロプラノロール (β-アドレナリン受容体拮抗薬) によって有意に抑制された。一方、馴化ラットにおいて認められなかったコルチコステロンの記憶亢進作用は、ヨヒンビン (α-2-アドレナリン受容体拮抗薬) の共存させることにより発現できることが明らかとなった。さらに、コルチコステロンによる記憶亢進作用は扁桃体外側基底部内に注入されたプロプラノロール (0.5 μg/hemisphere) によっても有意に抑制された。これらの結果は、扁桃体アドレナリン系システムの活性化がグルココルチコイド誘発記憶亢進作用を可能にする emotional arousal の重要な因子であることを示唆している。Emotional arousal な出来事の記憶を強く保持させるという機能は、動物が生きていくための本能として非常に重要である。しかしながら、その一方で本機能の過剰亢進は PTSD のようなストレス疾患の形成のメカニズムともなりうる。本研究の結果は記憶形成に対するストレスホルモンの選択性を証明したものであり、情動記憶および非情動記憶の神経生物学的プロセスの解明、さらにはストレス疾患の治療薬開発に重要な情報を提供できるものと考えられる。