

情動を伴う出来事はなぜよく覚えていられるのか？

- 情動ストレスによって放出されるグルココルチコイドと扁桃体ノルアドレナリンの重要な関係 -

奥田尚紀^{1,2}, Benno Roozendaal², Eddy A. Van der Zee³ and James L. McGaugh²

1. 万有製薬株式会社 つくば研究所, 2. Center for the Neurobiology of Learning and Memory, University of California, Irvine, USA, 3. Department of Molecular Neurobiology, University of Groningen, The Netherlands

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)によって副腎皮質から分泌されたグルココルチコイドが長期記憶の強化に影響を与えるためと考えられている。さらに近年、ヒトを用いた研究においてグルココルチコイドは情動記憶(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、グルココルチコイドが記憶を調節するためには、経験時の emotional arousal の成分と相互反応する必要がある可能性を示唆している。emotional arousal には扁桃体が重要な働きをしていることが知られており、emotional arousal によって扁桃体基底外側核(basolateral amygdala, BLA)から遊離するノルアドレナリンがその役割を果たしていると考えられている。しかし、これまで emotional arousal によって遊離されるグルココルチコイドとノルアドレナリンの関係は直接的に証明されていなかった。

我々はラット物体認識試験を用いて認知機能に対するグルココルチコイドの効果を検討し、グルココルチコイド誘発記憶亢進作用には訓練施行時の emotional arousal が必須であることを明らかにした(Okuda et al., PNAS, 101, 853-858, 2004; 第8回万有生命科学セミナー(2005))。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 の要素の少ない記憶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の作用を比較検討した。その結果、グルココルチコイド(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。そこで、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ノルアドレナリン系システムの関与を検討した(Roozendaal et al., PNAS, 103, 6741-6746, 2004)。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)の皮下投与あるいはBLA内投与によって有意に抑制された。一方、馴化ラットにおいて、コルチコステロンの作用を発現させるには、ヨヒンビン(α 2-アドレナリン受容体拮抗薬)の併用により遊離ノルアドレナリンを増加させることが必要であった。また免疫化学的解析の結果から、非馴化ラットにおいてのみ、訓練試行によりBLAのチロシン水酸化酵素(ノルアドレナリン生合成酵素、TH)が活性化されることが明らかとなった。さらに、非馴化ラットではコルチコステロン投与によってリン酸化 CREB 活性の有意な増加が認められたのに対し、馴化ラットではコルチコステロンとヨヒンビンの併用によってはじめて同様の変化が検出された。すなわち、コルチコステロンはBLA内ノルアドレナリン系システムが活性化された状態の時のみ、BLA神経を活性化し、記憶亢進作用を引き起こすと考えられる。

以上の結果より、グルココルチコイドと emotional arousal 誘発 BLA ノルアドレナリン系システムの活性化の相乗効果がグルココルチコイド作用の情動記憶への選択性を作り出していることが示唆された。本研究の成果は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。