

**【目的】** 心的外傷後ストレス障害 (Post Traumatic Stress Disorder; PTSD) は生死に関わるトラウマ体験、すなわち、トラウマ記憶を原因とする精神疾患である。現在、PTSD の治療方法開発を目指して、トラウマ記憶のモデルである「恐怖記憶」の制御機構に注目が集まっている。我々は恐怖記憶再固定化の制御機構を解析し、再固定化と消去は行動・細胞・分子レベルで極めて対照的な性状を示すこと、さらに、再固定化と消去は独立したプロセスではなく、相互作用することを明らかにしてきた。この中で、恐怖記憶が再固定化（維持あるいは強化）される場合には海馬が活動し、一方で、消去（恐怖軽減）が誘導される場合には海馬の活動が抑制されることを見出した。以上の結果を通して、エピソード記憶制御の中核である海馬がトラウマ記憶制御の中心であり、海馬の活動を通して、トラウマ記憶の維持や消去がダイナミックにコントロールされているとの仮説に至った。そこで、本課題では PTSD 治療方法開発を目指す基礎研究として、マウスにおける恐怖条件づけ文脈記憶並びに受動的回避反応記憶をトラウマ記憶モデルとして海馬によるトラウマ記憶制御機構の解明を試みた。

**【方法】** 前脳特異的にチャネルロドプシン2またはアーチロドプシンTを発現するトランスジェニックマウスを用いて、恐怖記憶想起中に海馬を光遺伝学的手法を用いて人為的に活性化あるいは不活性化させた影響を解析した。さらに、恐怖記憶固定化に対する海馬カルパインの役割を薬理的に解析した。

**【結果】** 光遺伝学的手法を用いて短時間の恐怖記憶想起中に海馬を不活性化させると、その後に恐怖記憶が減弱すること、一方、長時間の恐怖記憶想起中に海馬を活性化させると、消去の阻害が観察されることが示された。以上の結果から、恐怖記憶の想起時に、海馬の活性変動を介して、恐怖記憶が維持（再固定化）される、あるいは、消去されるかが決定されるメカニズムの存在が強く示唆された。

また、海馬カルパインの阻害により短期記憶は正常であったものの、長期記憶形成に障害が観察されたことから、海馬カルパインが恐怖記憶再固定化に必須であることが示唆された。一方、海馬カルパインの阻害により、想起後の記憶が破壊され、海馬カルパインが恐怖記憶固定化にも必須であることが示唆された。以上の結果から海馬におけるカルパインによる恐怖記憶制御機構が初めて明らかにされた。

海馬の活性制御を介して恐怖記憶が正負に制御される

海馬により恐怖記憶が維持・強化されるか、あるいは、消去・忘却されるかが決定される

