

**Htr2a-Expressing Cells in the Central Amygdala Control the Hierarchy
between Innate and Learned Fear**

Tomoko Isosaka, Tomohiko Matsuo, Takashi Yamaguchi, Kazuo Funabiki, Shigetada Nakanishi,
Reiko Kobayakawa and Ko Kobayakawa

要約

恐怖とは人や動物が生存を脅かす危険から身を守るために欠かすことのできない本能である。恐怖は種を通して行動に大いに影響を与える情動であり、それは生まれながら備わっている先天的なメカニズムと生まれてから学習などによって備えられる後天的なメカニズムの 2 種類によって誘発される。この両タイプの恐怖は、自然環境の中では同時に起こりうる。例えば、危機的な環境下で食物を探さなければいけない時はこの両タイプの恐怖が同時に曝されることとなる。このような状況下で先天的、後天的恐怖のうちどちらが優位に立ち、適切な行動をするかということは、生物が生存していく上で重要である。しかしながら、この行程の細胞学的、分子学的メカニズムについては未だ理解されていない。また、恐怖や不安に関連した疾患として、恐怖症、PTSD、強迫性障害等があり、これらの疾患の病因と症状は先天的な恐怖メカニズムと後天的な恐怖メカニズムによって影響されると考えられるが、これらのメカニズムの正確な要因についても未だ理解されていない。もし、先天的恐怖と後天的恐怖が同じメカニズムによってコントロールされているならば、どちらかのメカニズムを阻害する薬の投与は、異常な恐怖情動を緩和することができると予測される。しかしながら、もしこの両方の恐怖が対立した、または異なったメカニズムによって制御されているならば、一方の恐怖を緩和させる薬は、もう一方の恐怖をさらに悪化させてしまう危険性がある。これより、効果的な薬の発見や開発計画を明確に述べるためにも、先天的恐怖と後天的恐怖間の中核となる細胞や分子ターゲットを明らかにすることは重要であると考えられる。

これらのことを明らかにするため、マウスを使用して実験を行った。マウスにおいて、嗅覚は危険を察知するための最も重要な感覚システムである。他の感覚システムとの違いは、マウスの嗅覚は、異なるタイプのにおい分子によって先天的恐怖と後天的恐怖反応を誘発することができるという特徴がある。このことより、先天的恐怖と後天的恐怖のメカニズムの相互作用を明らかにするため、嗅覚システムに注目していくこととした。今回筆者らは、扁桃体の中心核(CeA: central nucleus of the amygdala)は先天的恐怖と後天的恐怖の両方に関係していることを示した。そのうち CeA のセロトニン 2A 受容体陽性(Htr2a⁺)細胞は先天的恐怖反応に特に関わっており、先天的恐怖刺激に曝された際は CeA の Htr2a⁺細胞が不活性化することで恐怖反応を示すことを明らかにした。また、両方の刺激に続けて曝された際は、CeA の Htr2a⁺細胞の不活性化により先天的恐怖反応を上昇させ、逆に後天的恐怖反応を抑え、先天的恐怖反応を優位に立たせるという階層関係が成り立っているということが明らかとなった。これより、生物が生存していく上での恐怖応答では、CeA の Htr2a⁺細胞は重要な役割を果たすことが言える。また、向精神薬の開発に手がける際、Htr2a 活性を阻害する薬物は、後天的恐怖反応を緩和させることができるが、先天的恐怖反応を悪化させてしまう危険性があるということが言えるかもしれない。