

Nature Neuroscience (2016),

Direct dorsal hippocampal-prelimbic cortex connections strengthen fear memories

Xiaojing Ye, Dana Kapeller-Libermann, Alessio Travaglia, M Carmen Inda & Cristina M Alberini

恐怖体験による記憶の固定化や記憶の強化を調節することは、精神を安定に保つためにとっても重要なことである。その調節機構がうまく働かない場合には、精神疾患を引き起こす要因にもなる。恐怖に対する反応は、恐怖体験を再体験することによって、強くなったり弱くなったりするが、これは、記憶の再固定化 (memory reconsolidation)、記憶の消去 (memory extinction) といった別々の経路で伝達されていることが知られている。再固定化(memory reconsolidation)は、一度固定化された記憶 (memory consolidation) が思い出し (想起) 等によりさらに強化されることをいい、記憶の消去は、条件づけられた恐怖記憶等が、それとは別の新たな学習をすることにより、薄れていくことをいう。筆者らの以前の研究では、再固定化を介した記憶の強化には、扁桃体での新たなタンパク質の翻訳が必要であること、また他研究室での研究では、想起することによって引き起こされる記憶の強化には、扁桃体、背側海馬 (dorsal hippocampus : dHC)、内側前頭前皮質 (medial prefrontal cortex : mPFC) での長期記憶の形成に関わる転写調節因子 CREB (長期記憶の形成に関わる) の活性化が確認されている。しかしながら疑問として残ることは、①想起することによって、なぜ記憶の消去よりも記憶の強化が引き起こされるのか、②どのようにして dHC と mPFC で記憶の固定と強化が形成されるのか、③mPFC のどの領域が記憶の強化に関わっているのか、④記憶の再固定化と消去の間には機能的な相互作用があるのか、⑤どの分子、どの細胞、どのような行動が記憶の強化を介しているのか、ということである。そこで筆者らは、恐怖条件づけに加え、想起トレーニングをさせて記憶の強化をさせたモデルラットを使い、記憶の強化に関する海馬—大脳皮質間の相互作用と分子メカニズムについて検証した。

筆者らは、記憶の強化をさせた際には dHC と mPFC において CREB のリン酸化 (CREB の活性化) とアクチン脱重合を促進する cofilin のリン酸化 (cofilin の不活性化) が促進し、さらに dHC から mPFC の中の領域の一つである前辺縁皮質 (prelimbic cortex : PL) への直接的な投射がこの記憶の強化に関わっていることを確認した。また、記憶の形成に関わっているといわれている脳由来神経栄養因子 (BDNF) の PL での発現は、興奮性シナプスタンパク質であるニューロリジン 1 と抑制性シナプスタンパク質であるニューロリジン 2 を制御し、記憶の消去を阻害しつつ、記憶の強化を促進していることが分かった。

以上の結果より、想起による恐怖記憶の強化には、(1) dHC から PL への投射による種々の分子の活性化、(2) 記憶の消去の阻害と強化の促進が同調して起こることが重要であることが考えられた。これらのメカニズムの解明により、脅威的な体験によって引き起こされた精神疾患の病態のターゲット因子の解明につながるかもしれない。