



嫌悪体験が将来の学習ルールを調節する脳内神経メカニズムを解明 ～PTSD などの治療法開発の新たな手がかりに～

東京慈恵会医科大学総合医科学研究センター臨床医学研究所の遠山卓研究員と渡部文子教授らは、名古屋大学大学院医学系研究科の本田直樹教授らと共同で、恐怖などの嫌悪体験が脳内の学習ルールをどのように変化させるかを明らかにしました。

本研究では、脳幹の外側腕傍核（PB）から扁桃体中心核（CeA）へと至る経路に注目しました。マウスを用いた行動・生理学的解析および数理モデルを用いた解析によって、この経路が、経験に応じてシナプス可塑性を介してネガティブな情動価（嫌悪の強さ）を増強させることで、将来の学習ルールに影響を及ぼすことを実証しました。この成果は、情動価の調節という観点から、心的外傷後ストレス障害（PTSD）などの精神疾患の新たな治療法開発につながると期待されます。

本研究成果は、2025 年 7 月 4 日に国際科学誌「Communications Biology」に掲載されました。

【研究成果、ポイント】

- ◆ 光遺伝学による可塑性操作技術の開発：PB-CeA 経路のシナプス可塑性を光で操作する技術を開発し、*in vivo* で経路特異的なシナプス増強を人工的に誘導することに成功しました。
- ◆ 情動価変容の定量化手法の確立：Rescorla-Wagner モデルを応用した数理的解析により、経験に応じたネガティブな情動価の変容を検出することに成功しました。
- ◆ 経路特異的なシナプス可塑性と学習ルールとの因果関係を実証：PB-CeA 経路のシナプス増強が情動価変容を介して、将来の学習ルールの変容との因果関係を明らかにしました。

【論文情報】

論文タイトル：Aversive experiences induce valence plasticity of instructive signals to change future learning rules in mice

著者：遠山卓¹，永嶋宇¹，東野伊織^{2,4}，有馬史子¹，日吉加菜映¹，永瀬将志¹，矢田祐一郎²，本田直樹^{2,3,4,5}，渡部文子^{1*}（*責任著者）

1. 東京慈恵会医科大学 総合医科学研究センター 臨床医学研究所、2. 名古屋大学大学院 医学系研究科
3. 名古屋大学 One Medicine 創薬シーズ開発・育成研究教育拠点、
4. 広島大学大学院 統合生命科学研究科、5. 自然科学研究機構 生命創成探究センター

本研究は、日本医療研究開発機構（AMED）Brain/MINDS 1.0、AMED 脳神経科学統合プログラム（個別重点研究課題）領域 2 「シナプス可塑性による情動価変容と共感性制御のダイナミクス解明（24wm0625208）」（研究代表者 渡部文子）、JST（Moonshot R and D）および日本学術振興会科学研究費の支援を受けたものです。

【本研究内容についてのお問い合わせ先】

東京慈恵会医科大学 総合医科学研究センター 臨床医学研究所 教授 渡部文子（わたべ あやこ）

電話 04-7164-1111（代表） メール awatabe@jikei.ac.jp

【報道機関からのお問い合わせ窓口】

学校法人慈恵大学 経営企画部 広報課 電話 03-5400-1280 メール koho@jikei.ac.jp

研究の詳細

1. 背景

過去の経験に基づく適応的な行動は、動物の生存にとって重要です。痛みなどの嫌悪刺激は、無条件刺激として機能して、連合学習などを介して生存確率を上昇させると考えられます。これまで、痛みなどのネガティブな情動価が過去の経験や内的状態によって変化しうることが示唆されていましたが、その神経回路メカニズムについてはよくわかっていませんでした。そこで、本研究では、痛み負情動に関与する侵害受容経路である外側腕傍核 (PB) から扁桃体中心核 (CeA) への経路における長期増強 (LTP) が、ネガティブな情動価を増強し、それによって将来の学習ルールを変化させるという仮説を立て、マウスの行動・生理学的解析や数理モデルを用いた解析を実施しました。

2. 手法と成果

はじめに、マウスの急性脳切片を用いた電気生理学的解析により、光遺伝学的手法による PB-CeA 経路特異的な LTP 誘導法を見出しました。次に、この LTP 誘導法を個体レベルに応用した解析により、PB-CeA の LTP は、ネガティブな無条件刺激に応じた回避行動を促進することを見出しました。さらに、Rescorla-Wagner モデルを応用した数理モデルを開発して、情動価を解析しました。これらの解析から、PB-CeA の LTP がネガティブな無条件刺激の情動価を増強させることが示唆されました。最後に、PB-CeA 経路の LTP と学習ルールとの関係を明らかにするため、古典的なパブロフ型恐怖条件づけを応用した行動タスクを構築しました。光・薬理遺伝学的手法を組み合わせた行動解析により、過去に恐怖体験をした個体は、無条件刺激を伝達する PB-CeA 経路の LTP を介して、その後の学習ルールの変容 (恐怖学習の増強と恐怖記憶の汎化) を示すことが分かりました (図 1)。

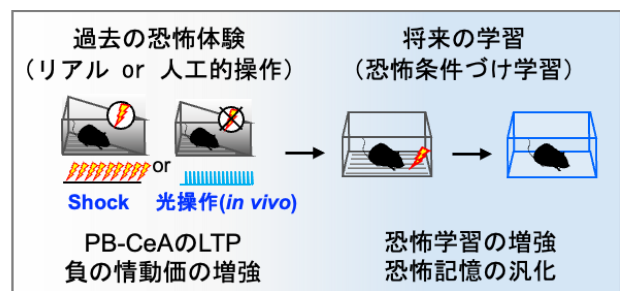


図1. 経験依存的な学習ルールの変容

3. 今後の応用、展開

本研究では、情動価の制御を介した、経路特異的なシナプス可塑性による学習ルールの調節機構を生理学的・数理学的アプローチで明らかにしました。ヒトや動物における外的・内的状態に依存した情報処理基盤の解明に繋がることが期待されます。さらに、今回着目した PB や CeA といった脳皮質下領域はマウスのみならずヒトにも存在します。多様な疾患で見られる情動制御障害などのメカニズムの解明や治療法の開発にも繋がる基礎研究に貢献できる可能性が考えられます。

4. 用語説明

- ◆ Lateral parabrachial nucleus (PB) : 外側腕傍核。脳幹の橋(きょう)という領域に存在する神経核。痛みや 温度、睡眠や呼吸、飢餓感など多様な感覚情報に関与することが知られています。
 - ◆ Central amygdala (CeA) : 情動制御の中核ともいわれ、情動学習や防御行動のハブとして機能していることが知られています。
 - ◆ 光遺伝学 : 微生物から単離されたイオンチャネル型の光活性化タンパク質(チャネルロドプシン)を神経細胞に発現させて光を照射することにより、神経細胞活動の亢進や抑制を人工的に操作することができる手法です。
 - ◆ 薬理遺伝学 : 神経細胞に人工受容体(DREADD)を発現させて特異的なリガンド(CNO など)を投与することにより、神経細胞活動の亢進や抑制を人工的に操作することができる手法です。
- 本プレスリリースは原著論文の図を改変したものを使用しています。

以上