

心的外傷のケアはタイミングと場所が重要 ～PTSD 治療に新たな展望～

研究成果のポイント

1. 心的外傷後ストレス障害 (PTSD) *1 において、汎化(はんか)*2 と呼ばれる PTSD 特有の症状を引き起こしやすい時間帯がトラウマ (心的外傷) 直後から数時間の間に存在することを、PTSD モデルマウスを用いて発見しました。
2. PTSD において、トラウマ直後のケアの重要性はこれまであまり認知されていませんでしたが、今回の発見は、トラウマ直後のケアが汎化の予防に重要であることを示しました。
3. 特にその時間帯にこれまで親しんだ場所に置かれると、その場所とトラウマ記憶が結びついてしまうことが判明しました。

心的外傷後ストレス障害 (Posttraumatic stress disorder、以下 PTSD) の治療は、症状が明らかになってからの研究が多く、トラウマ直後のケアについては不明な点が多く残されていました。PTSD の患者は、トラウマ記憶の汎化^{はんか}という症状により、長期的に不眠などに悩まされます。

国立大学法人筑波大学国際統合睡眠医科学研究機構 (WPI-IIS) の坂口昌徳准教授らは、国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター、エジンバラ大学などの研究グループと共同で、PTSD モデルマウスにおいて、トラウマ直後に記憶の汎化を引き起こしやすい時間帯が存在することを発見しました。さらにこの汎化の条件を詳細に検討した結果、トラウマ直後に慣れ親しんだ場所に置かれると、その場所に特に汎化が起こりやすいことが判明しました。本研究によってトラウマ直後のケアの重要性を示したことで、今後、PTSD の予防と、病態メカニズムの解明に活かされることが期待されます。現在さらに、睡眠との関係を研究中です。

この成果は2016年1月8日付で *Molecular Brain* 誌オンライン版に掲載されました。

*本研究の一部は、新学術領域 (マイクロ精神病態、記憶ダイナミズム) (研究代表者 坂口昌徳) の一環として行われました。

研究の背景

「似て非なる」、または、「違うようで同じ」事柄は、脳内で特別に学習・記憶されます。具体的には、前者には「区別」、後者には「汎化」というプロセスが働きます。たとえば、一度犬に噛まれる経験をすると、「状況によっては (区別)、犬は噛む危険性を持つ動物 (汎化)」として記憶されます。PTSD

患者では、このバランスが特に汎化に大きく傾き、トラウマとなった出来事には直接の関連がない場所や事柄に遭遇しても、トラウマ記憶を思い出してしまいます。したがって、トラウマ記憶に伴って起こる恐怖反応によってその場所や状況を避けなくてはならないために、日常生活を送ることが非常に困難になります。地下鉄の中でひどい暴行を受け PTSD を発症した患者は、電車に乗ることはもちろん、地下鉄の駅のそばや地下道にすら近寄ることができなくなってしまい、生活に大きな制限が生じます。

近年、PTSD は、持続エクスポージャー療法 (prolonged exposure therapy、以下 PE) *³ などトラウマに焦点をあてた認知行動療法により治療可能であることが分かってきました。PE は従来の治療に比べて短期間での治療が可能ですが、それでも 3 カ月程度はかかることや、すべての医療機関において治療が受けられるほどは普及していないことなどから、今後は予防治療の開発が重要であると考えられています。また、同じトラウマを受けても PTSD を発症するかどうかには個人差があり、その原因は明らかになっていませんでした。

研究内容と成果

PTSD の研究によく使われる動物モデルとして、恐怖条件付け文脈学習課題 (参考図 1) があります。この課題では、マウスがある場所で軽い電気刺激を受けると、その場所に再度遭遇した際に恐怖反応を引き起こすようになること (記憶の成立) を利用します。通常は刺激を受けた場所では恐怖反応が起こりませんが、汎化が起こると、刺激を受けていない場所でも記憶を思い出し、恐怖反応を示すようになります。

本研究グループは、恐怖学習直後にどのような条件で記憶の汎化が生じるかを検討し、学習から 6 時間以内に記憶の汎化が起こりやすいことを見出しました。さらに、汎化が成立する条件を詳細に検討した結果、学習から 6 時間の間に、よく見知った場所に行くと、その場所でも恐怖反応を示すようになる (汎化が起こる) ことがはじめて明らかになりました (参考図 1 下)。

PTSD 発病の条件については不明な点が多く残されています。本研究はこの点に着目して、学習直後の時間帯に PTSD の症状のひとつを生じる重要な脳内メカニズムがあることを明らかにしたという点で画期的です。

今後の展開

本研究で得られた結果から、PTSD 患者ではトラウマ直後から積極的に患者の置かれている状況に介入し、その後の汎化を予防する必要性があることが示唆されました。今後は、実際の患者での検討を続けて行く必要があります。また研究グループは、本研究で明らかになった条件においてどのような脳内メカニズムが記憶の汎化を引き起こすのかを、さらに詳細に明らかにしようとしています。PTSD 患者では一般に睡眠障害が見られ、その記憶との関係が強く示唆されていることから、睡眠と記憶の汎化についてさらに研究を進める必要があります。

用語解説

1) 心的外傷後ストレス障害 (PTSD)

いじめ、虐待、地震などの強い精神的衝撃を受けることにより、心的外傷を生じ、不安・不眠、フラッシュバック、原因となった要因に対する回避行動などを生じる病気。患者には、トラウマ記憶の広範囲な汎化 (次項参照) が認められ、通常トラウマの要因とは直接関係がないと考えられるようなことでもトラウマ記憶を誘引し、それが回避行動などの症状に繋がる。PTSD を生じた戦争帰還兵では、キャンプファイヤーの火を見るだけで戦場での悲惨な記憶がまざまざと蘇り、それに伴う戦慄・

恐怖・逃避などが認められることがある（参考図 2）。

2) 記憶の汎化

脳の機能のひとつとして、多くの情報の中から共通の部分を認識し、ひとつのカテゴリとして結びつけるという機能がある。たとえば子供は、花火などで軽い火傷を負うことで、火は熱く、人体に外を与えることを学習する。

記憶の汎化とは、この機能に何らかの異常が生じることで、通常では考えられないような一見かけ離れたふたつ（あるいはそれ以上）の事柄がトラウマ記憶と結びついてしまう現象で、PTSD 患者で特に認められる。脳科学の近年の進歩により、脳の海馬で新しく新生・再生するニューロンが記憶の汎化において重要な役割をもつことが明らかになってきた。坂口准教授のグループは、この海馬の新生ニューロンを光遺伝学の技術により光リモコン制御することに成功し、その機能解明と臨床応用に向けた大きな研究成果を挙げつつある。

3) 持続エクスポージャー療法（PE）

最近米国を中心に確立された、PTSD 患者に対する治療法のひとつ。十分に安全が確保された治療室で、トラウマ記憶を医師とともに時間をかけて丁寧に、かつ詳細に振り返る作業を行なう。この過程の中で、患者はトラウマ記憶と向き合い、そしてそれを思い出したときの恐怖に馴れ（恐怖の馴化）、現在は安全であることを確認することで、その記憶を過去のものとして克服し、新たな人生に向き合うことができるようになる。

PTSD の治療はこれまで非常に困難なものだと考えられてきたが、この治療法が確立され、国内でも国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所・成人精神保健研究部を含む施設で実施されている。参考：PE Japan (<http://pe-jp.org/index.html>)

参考図



参考図 1 本研究で行なった実験の概念図

PTSDの主症状の一つである汎化 (Generalization)



健常者

新規イベントと
トラウマ記憶の
正常な区別

正常な反応

PTSD

トラウマ記憶との区別の失敗
トラウマ記憶が想起

恐怖反応

参考図 2 PTSD 患者において汎化が起こる仕組み

掲載論文

【題名】 Effect of context exposure after fear learning on memory generalization in mice
(和訳：恐怖学習直後の場所刺激がマウスの記憶汎化に与える影響)

【著者名】 Ayano Fujinaka, Ruoshi Li, Masanobu Hayashi, Deependra Kumar, Gopakumar Changarathil, Keisuke Naito, Kousuke Miki, Taihei Nishiyama, Michael Lazarus, Takeshi Sakurai, Nohjin Kee, Satomi Nakajima, Szu-Han Wang, Masanori Sakaguchi

【掲載紙】 *Molecular Brain* 2016 9:2

DOI: 10.1186/s13041-015-0184-0

お問い合わせ

坂口 昌徳 (さかぐち まさのり)

筑波大学 国際統合睡眠医科学研究機構 准教授