

Orexin Receptor-1 in the Locus Coeruleus Plays an Important Role in Cue-Dependent Fear Memory Consolidation

メタデータ	言語: eng 出版者: 公開日: 2017-10-05 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/46444

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 3.0 International License.



論文内容の要旨及び審査結果の要旨

受付番号 医薬保博甲第60号 氏名 征矢 晋吾

論文審査担当者 主査 多久和 陽

副査 河崎 洋志

三邊 義雄

学位請求論文

題 名 Orexin Receptor-1 in the Locus Coeruleus Plays an Important Role in Cue-Dependent Fear Memory Consolidation (青斑核のオレキシン1受容体は手がかり依存的な恐怖記憶の固定に重要な役割を果たす)

掲載雑誌名 The Journal of Neuroscience 第33巻第36号 14549頁～14557頁 平成25年9月掲載

オレキシン産生ニューロン(オレキシンニューロン)は視床下部外側野にのみ散在するが、脳の広範囲に投射しており、オレキシン1受容体(OX1R)とオレキシン2受容体(OX2R)を介して睡眠・覚醒、摂食、報酬系の制御などにおいて重要な働きを担っている。特にOX2Rに関しては覚醒維持という大きな役割が明確にされていたが、OX1Rに関しては、OX1R欠損マウスの表現型に睡眠・覚醒の異常は認められておらず、当初は生理的役割が不明確であった。OX1Rは恐怖記憶やストレスに関わる青斑核(LC)のノルアドレナリンニューロン(LC-NAニューロン)に豊富に発現しており、OX1Rはこれらの生理機能に関与することが示唆される。われわれはOX1R、OX2R遺伝子欠損マウスを用いた網羅的行動解析により、恐怖条件付けテストにおいて明確な異常を見出した。恐怖記憶の形成は動物の生存に関わる重要な生理機能の一つであり、マウスにおいては、行動学的にすくみ行動で表現される。恐怖条件付けテストを行った結果、OX1R欠損マウスについては、手がかりおよび文脈に対するすくみ行動が顕著に低下していたが、OX2R欠損マウスでは文脈に対するすくみ行動にのみ異常が見られた。手がかりおよび文脈によるすくみ行動に異常がみられたOX1R欠損マウスについて詳細に解析した結果、OX1Rの発現が最も高いLC-NAニューロンの活動上昇が恐怖条件下において低下していること、青斑核から投射を受け情動記憶に中心的な役割を果たす扁桃体のニューロン活動が低下していることを見いだした。さらにOX1R欠損マウスに対して、アデノ随伴ウイルスを用いてLC-NAニューロン特異的にOX1Rの発現を回復させ恐怖条件付けテストを行った結果、手がかりによる恐怖行動が野生型と同レベルまで回復した。また、LC-NAニューロンの投射先である扁桃体のニューロン活動も有意に回復していた。以上の結果からOX1Rはすくみ行動の表出に関与すると共に、青斑核のノルアドレナリン神経を調節することで恐怖記憶の強化・固定に関わることを見いだした。以上の結果から、本研究はオレキシンが恐怖記憶の形成に重要な役割を果たすと共に、オレキシンニューロンが恐怖と関連づけられた手がかりや文脈によって興奮し、OX1Rを介してLC-NAニューロンを興奮させることにより情動記憶の固定に寄与することを初めて明らかにした。

本研究は、オレキシン1受容体の恐怖記憶における役割を解明した労作であり、学位に値すると評価された。