

## 研究成果報告書

(国立情報学研究所の民間助成研究成果概要データベース・登録原稿)

研究テーマ (和文) AB		恐怖記憶再固定化から消去へのフェーズ移行機構の解明			
研究テーマ (欧文) AZ		Mechanisms for controlling a shift of fear memory phases from reconsolidation to extinction			
研究氏 代 表 名 者	カタカナ CC	姓) キダ	名) サトシ	研究期間 B	2010 ~ 2012 年
	漢字 CB	喜田	聡	報告年度 YR	2012 年
	ローマ字 CZ	KIDA	SATOSHI	研究機関名	東京農業大学
研究代表者 CD 所属機関・職名		東京農業大学応用生物科学部バイオサイエンス学科・教授			
<p>概要 EA (600字~800字程度にまとめてください。)</p> <p>恐怖記憶想起後には、恐怖記憶を維持させる再固定化と、逆に恐怖記憶を減弱させる消去の二つの相反する記憶プロセス群が誘導される。本研究では、恐怖記憶想起後の再固定化から消去へと記憶フェーズが移行するメカニズムを恐怖条件付け文脈課題並びに受動的回避反応課題を用いて解析した。まず、受動的回避反応課題を用いて、恐怖記憶固定化のメカニズムを解析した。転写因子 CREB 遺伝子のコンディショナル変異マウスを用いた解析から CREB による転写活性化が恐怖記憶固定化に必須であることを明らかにした。次に、免疫組織染色法を用いて、固定化時に CREB 標的遺伝子群の発現が誘導される領域として海馬、前頭前野、扁桃体、前帯状皮質を同定した。さらに、タンパク質合成阻害剤を微量注入することで、これらの領域における遺伝子発現が恐怖記憶固定化に必要とされることを明らかにした。続いて、同様のストラテジーを用いて、恐怖記憶再固定化と恐怖記憶消去制御に関わる脳領域の同定を行った。その結果、再固定化には扁桃体における遺伝子発現が必要であり、一方、消去には前頭前野と扁桃体における遺伝子発現が必要とされることを明らかにした。また、再固定化時には海馬と前頭前野における遺伝子発現を通して恐怖記憶が増強されることも明らかにした。さらに、再固定化と消去フェーズではそれぞれの脳領域で CREB による遺伝子発現がそれぞれ異なる発現制御を受けていることを示し、これら記憶フェーズの移行制御に関わるカナビノイド受容体などの遺伝子群の同定を進めた。以上の解析から、複数の脳領域が連携しながら、それぞれの領域の可塑的変化を介して、恐怖記憶の固定化、再固定化及び消去を制御するメカニズムの存在が示唆された。一方で、CREB が神経栄養因子 BDNF の発現制御を介して恐怖記憶を間接的にも制御し得ること、レチノイン酸情報伝達経路が恐怖記憶制御に関わることを、マウス遺伝学的手法を用いた解析から明らかにした。</p>					
キーワード FA	CREB	恐怖記憶	再固定化	消去	

(以下は記入しないでください。)

助成財団コード TA					研究課題番号 AA									
研究機関番号 AC					シート番号									

発表文献（この研究を発表した雑誌・図書について記入してください。）									
雑誌	論文標題 <sup>GB</sup>	Induction and requirement of gene expression in the anterior cingulate cortex and medial prefrontal cortex for the consolidation of inhibitory avoidance memory.							
	著者名 <sup>GA</sup>	Zhang, Y., Fukushima, H. & *Kida, S.	雑誌名 <sup>GC</sup>	<i>Mol. Brain.</i> (ON LINE ジャーナルのためページ表記無し)					
	ページ <sup>GF</sup>	4	発行年 <sup>GE</sup>	2	0	1	1	巻号 <sup>GD</sup>	4
雑誌	論文標題 <sup>GB</sup>	Molecular mechanisms for the destabilization and restabilization of reactivated spatial memory in the Morris water maze.							
	著者名 <sup>GA</sup>	Kim, R., Moki, R. & *Kida, S.	雑誌名 <sup>GC</sup>	<i>Mol. Brain.</i> (ON LINE ジャーナルのためページ表記無し)					
	ページ <sup>GF</sup>	9	発行年 <sup>GE</sup>	2	0	1	1	巻号 <sup>GD</sup>	4
雑誌	論文標題 <sup>GB</sup>	Up-regulation of CREB-mediated transcription enhances both short- and long-term memory.							
	著者名 <sup>GA</sup>	Suzuki, A., (18 名略), *Kida, S.	雑誌名 <sup>GC</sup>	<i>J. Neurosci.</i>					
	ページ <sup>GF</sup>	8786 ~ 8802	発行年 <sup>GE</sup>	2	0	1	1	巻号 <sup>GD</sup>	31
図書	著者名 <sup>HA</sup>	Satoshi Kida (edited by Karl Peter Giese)							
	書名 <sup>HC</sup>	"Memory reconsolidation and extinction" (Memory Mechanisms on Health and Disease)							
	出版者 <sup>HB</sup>	World Scientific	発行年 <sup>HD</sup>	2	0	1	2	総ページ <sup>HE</sup>	444 (19 ページ担当)
図書	著者名 <sup>HA</sup>								
	書名 <sup>HC</sup>								
	出版者 <sup>HB</sup>		発行年 <sup>HD</sup>					総ページ <sup>HE</sup>	

#### 欧文概要<sup>EZ</sup>

Memory retrieval is not a passive phenomenon. Recent studies have shown that memory retrieval initiates two opposite and dissociable processes: memory reconsolidation and extinction. Reconsolidation acts to stabilize, whereas extinction tends to weaken, the expression of the original fear memory. In this study, I have tried to understand mechanisms for controlling a shift of fear memory phases from reconsolidation to extinction after retrieval using fear conditioning and inhibitory avoidance task.

I first examined the mechanisms underlying consolidation of fear memory using passive avoidance task. Using conditional mutant mice of transcription factor cAMP-responsive element binding protein (CREB), we found that that CREB-mediated transcription is required for consolidation of fear memory. I next identified brain regions where CREB-mediated gene expression is activated after fear learning by analyzing the expression of the immediately early genes c-fos and Arc as markers. Similarly with previous findings, the induction of c-fos and Arc expression was observed in the amygdala (AMY) and hippocampus (HP). Interestingly, I also observed the induction of c-fos and Arc expression in the medial prefrontal cortex (mPFC: prelimbic (IL) and infralimbic (PL) regions) and Arc expression in the anterior cingulate cortex (ACC). I finally examined the roles of these brain regions in the consolidation of IA memory and found that the consolidation of fear memory requires gene expression in the ACC, mPFC, AMY and HP, suggesting essential roles of the ACC, mPFC, AMY and HP in consolidation of fear memory.

Using similar strategies, we found that reconsolidation of reactivated fear requires new gene expression in the AMY, whereas memory extinction requires new gene expression in the mPFC and AMY. Importantly, I found that reconsolidation associates with enhancement of fear memory through new gene expression in HP and mPFC in inhibitory avoidance task. Furthermore, I found that CREB-mediated transcription is distinctly regulated in HP, AMY and mPFC, respectively, in the reconsolidation and extinction of memory phases. Most importantly, I found that the endo-cannabinoid signaling pathways play critical roles in controlling this shift of fear memory phases from reconsolidation to extinction. Thus I demonstrated that HP, AMY and mPFC cooperatively regulate the fate of fear memory though distinct regulations of CREB-mediated gene expression in these brain regions.

Finally, I also found that CREB modulates strength of fear memory indirectly through the regulation of BDNF expression and that retinoic acid signaling pathways play critical roles in the regulation of fear memory.