

令和元年6月18日現在

機関番号：32658

研究種目：挑戦的研究(萌芽)

研究期間：2017～2018

課題番号：17K19464

研究課題名(和文)海馬記憶機能を標的とした記憶操作による新規脳疾患治療戦略の確立

研究課題名(英文) Development of novel strategies to improve brain diseases including psychiatric and anxiety-related disorders and addiction by targeting and manipulating hippocampus-dependent memory

研究代表者

喜田 聡 (Kida, Satoshi)

東京農業大学・生命科学部・教授

研究者番号：80301547

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 5,000,000円

研究成果の概要(和文)：ストレス体験の記憶が発症の根底にあるうつ症状や、薬物依存の新規改善方法開発を目指して、海馬神経エンハンサーによる記憶忘却効果の有用性を検討した。その結果、海馬神経新生エンハンサーであるメマンチン投与によって、マウス社会的敗北ストレスによるPTSD様症状の改善、また、場所嗜好性課題におけるニコチン依存記憶の忘却が観察された。以上より、ストレス・薬物等体験によるエピソード記憶の忘却誘導による治療法の有効性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

現在、PTSDや薬物依存症に有効な治療薬はなく、その治療に認知行動療法が用いられているが、その治療は長期間にわたり、患者と医師双方の負担が大きい。本課題で提言した海馬神経新生エンハンサーによる記憶忘却促進法は、神経新生促進剤を服用するだけで、ストレスや薬物記憶を忘却させて症状を軽減するものであり、認知行動療法を必要としない点でメリットが大きい。しかも、忘却を人為的に誘導するとは言え、海馬神経新生は運動によっても促進されるため、ヒトが先天的に備えている記憶忘却能力を用いて、トラウマや薬物記憶を弱めているに過ぎない。従って、本方法により、患者の負担が少なく、体に優しい治療が可能になると考えられる。

研究成果の概要(英文)：To develop new methods to improve depression and/or anxiety-related behaviors associated with traumatic episodes (Post traumatic stress disorders; PTSD) and drug addiction associated with memory for drug abuse, memory forgetting effects of adult hippocampal neurogenesis enhancer such as Memantine (antagonist for NMDA receptor) were examined using social defeat (SD) stress paradigms and conditioned place preference by nicotine in mice. Memantine treatments once a week for 4 weeks following SD treatment for 10 days not only enhanced forgetting of social avoidance memory to stressor but also improves anxiety-like behaviors, suggesting that neurogenesis enhancer improves PTSD-like behaviors via memory forgetting effects. This memantine treatment also enhanced forgetting of conditioned place memory by nicotine. Taken together, these observations raise the possibility that PTSD and drug addiction are improved through memory forgetting effects of hippocampal neurogenesis enhancers.

研究分野：神経科学

キーワード：記憶忘却 神経新生 海馬 ト라우マ記憶 PTSD 薬物依存症 恐怖記憶 記憶消去

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19（共通）

1. 研究開始当初の背景

我が国のうつ病の生涯有病率は約 10%であり、国内の自殺者の半数近くがうつ病を原因とする。一方、覚醒剤等を中心とした薬物依存が社会的に大きな問題となっている。薬物依存は、神経回路の可塑的变化を介した生物学的現象であるため、刑罰は解決策ではなく、その解決には医学的・生物学的な治療・解決策が必要である。

海馬はエピソード記憶（体験談の記憶）の制御に中心的な役割を果たしている。一方、最近、記憶の忘却は受動的なプロセスではなく、むしろ能動的なプロセスであるとのエビデンスが増加している。重要な点として、2014 年には、海馬における神経新生（神経細胞の新生）により忘却が誘導されること、すなわち、海馬が記憶忘却を制御していることが示された。

恐怖体験の記憶、すなわち、恐怖記憶は動物のみならず、ヒトにも観察され、ヒトと動物の間で共通する恐怖記憶制御基盤の存在が強く示唆されている。重要な点として、心的外傷後ストレス障害（Post Traumatic Stress Disorder; PTSD）の原因は、トラウマ記憶、すなわち、強い恐怖記憶による恐怖記憶制御の破綻であると考えられている。そこで、動物モデルを用いた恐怖記憶制御機構を解明することで、PTSD の治療法を開発する試みが活発に行われている。一方、現在、PTSD の有効な治療方法は認知行動療法「エクスポージャー療法」である。しかし、この治療方法では、長期間の面接を要する問題から、医師と患者の負担が大きく、治療期間の短縮と双方の負担の軽減が望まれている。以上の背景の中で、研究代表者は、エクスポージャー療法の問題点を解決した新規 PTSD 治療方法開発に向けて、恐怖記憶忘却の制御機構の解析を進め、トラウマ記憶忘却法の開発に取り組んできた。その結果、海馬神経新生を促進する海馬操作による恐怖記憶忘却促進法の開発に成功し、現在、PTSD 治療に向けた臨床試験が実施されている。

2. 研究の目的

うつ病と薬物依存症は PTSD とは異なる疾患である。しかし、一部のうつ病はストレス体験の記憶が発症の根底にあり、一方、薬物依存症は、薬物の体験記憶に基づいて薬物に依存する疾患である。そのため、研究代表者は、これらの疾患はストレス・薬物等体験によるエピソード記憶がその発症に関わっている点で PTSD と共通性を示し、この観点からの治療方法開発が可能であると考えた。そこで、本研究課題では、海馬の記憶機能操作による恐怖記憶忘却促進方法を、ストレス体験によるうつ症状、薬物やアルコール依存症までも広く応用し、これら脳疾患の新規治療法を開発することを目的とした。

上記の目的に基づいて、海馬神経新生促進による長期的な海馬操作方法と、光遺伝学を用いた短期的な海馬操作方法を用いて、疾患マウスモデルにおける病態の改善を目指した。

具体的には、(1) 社会的敗北ストレス、恐怖条件付け課題、場所嗜好条件づけ課題等を用いて、マウスにストレス負荷を与えた後、あるいは、連続的に依存性誘起物質を与えた後に、ストレス反応及び依存性に対する海馬神経新生促進の効果を検討した。(2) 同様の課題と光遺伝学を用いて、エピソード記憶想起時に海馬を活性化あるいは不活性化することで、ストレス反応及び薬物依存性に対する海馬光操作の効果を検討した。3) 海馬ニューロンの生理学的動態、並びに、脳内神経回路の生化学的動態を解析することで、記憶忘却促進の影響の解析を試みた。

3. 研究の方法

(1) 海馬神経新生促進による病態改善の試み

社会的敗北ストレス、恐怖条件付け課題、場所嗜好条件づけ、拘束ストレス課題等を用いて、ストレス、あるいは、依存性誘起物質を与えた後に、ストレス反応及び場所嗜好性に対する神経新生促進エンハンサー（MEM; NMDA 型グルタミン酸受容体拮抗薬メマンチン投与）の影響を解析した。ストレス体験による不安行動及びうつ様行動がメマンチン投与で改善されるかを、オープンフィールドテスト、高架式十字迷路テスト、明暗テスト、強制水泳テスト等に供与して解析した。また、異なる海馬神経新生エンハンサーとして、エクササイズ（ケージ内に回し車を設置）を用いて、同様に解析した（*eLife*, 5: e17464, 2016）。

(2) 光遺伝学的手法を用いた海馬活性制御による病態改善の試み

(1)の課題と興奮性ニューロン特異的にチャンネルロドプシン（ChR2）あるいはアーキロドプシン T（ArcT）を発現するマウス、あるいは、ChR2 あるいは ArcT を発現する AAV（アデノ随伴ウイルス）を用いて、エピソード記憶想起時に海馬を光遺伝学的に活性化あるいは不活性化することで、ストレス反応に対する海馬記憶機能操作の影響を検討した。

さらに、c-fos tag システムを用いて、海馬記憶エングラム（痕跡）細胞をラベルし、同様に、痕跡細胞の光操作の影響も解析した。初期応答遺伝子 c-fos プロモーター制御下で tTA を発現するマウス海馬に、ChR2 あるいは ArcT を tTA 依存性プロモーター制御下で発現する AAV を注入して、それぞれの課題のストレス負荷あるいは依存誘起物供与時に記憶痕跡細胞をラベルし(c-fos-Tag システム)、その後、想起時の痕跡細胞の活性変化の影響を解析した。

(3) 病態改善の生化学的・生理学的な評価

海馬ニューロンの生理学的動態、並びに、脳内の神経回路の生化学動態を解析することで、病態改善を評価した。海馬ニューロンに Ca²⁺ indicator である GCaMP を発現させて、脳搭載型蛍光顕微鏡を用いて、in vivo Ca²⁺ イメージングにより海馬ニューロンの活性変動の様子をリアルタイムに解析した。同様に、課題供与時と海馬機能操作後の初期応答遺伝子群の発現状態を解析し、病態改善を生化学的に評価し、海馬操作が病態回路に与える影響を評価した。

4. 研究成果

(1) 海馬神経新生エンハンサーによる病態改善の試み

① 新規 PTSD モデルを用いた海馬神経エンハンサーによる PTSD 様病態改善の試み

冒頭で記した記憶忘却効果を用いた PTSD 治療方法の提案は、恐怖条件づけ記憶課題を用いて行われている。しかし、この恐怖条件づけ記憶課題は世界的に PTSD モデルとして用いられているものの、恐怖条件づけ後に不安様症状が認められないため、妥当性の高いモデルとは言い難い。一方、マウスにおける社会的敗北ストレス課題では、攻撃性の高いマウス（攻撃マウス）に繰り返し攻撃を受けることで、攻撃マウスに対する社会回避行動のみならず、慢性的な不安行動の亢進をも引き起こす。そこで、社会的敗北ストレス課題を PTSD モデルとして、社会的敗北ストレス誘導性の PTSD 症状に対するメマンチン（MEM）投与の効果を検査した。C57BL/6 雄マウス（2~3 カ月齢）を攻撃性の高い ICR 雄マウスのホームケージに 1 日 10 分間、10 日間連続して入れ（Social Defeat 処置; SD 処置）、ICR マウスからの攻撃を連日受けさせた（トラウマ体験モデル）。その後、筒に入れた ICR マウスを配置したオープンフィールド内でマウスを探索させて、ICR マウスの近辺（相互作用）領域と遠方（回避）領域における滞在時間を測定した結果、SD 処置群は処置を受けなかった対照群に比較して、近辺領域滞在時間が有意に減少し、一方、遠方領域滞在時間は有意に増加し、攻撃マウスに対する社会回避記憶が観察された。さらに、高架式ゼロ迷路課題により不安行動を評価した結果、SD 群では対照群に比較してオープンセクションにおける滞在時間と侵入回数の有意な低下が観察され、SD 処置が攻撃マウスに対する回避行動のみならず、ストレス誘導性の不安行動、すなわち、PTSD 様症状も誘発することが確認された。その後、MEM（50 mg/kg body weight）を 1 週間毎に計 4 回腹腔内投与し、最終投与 1 週間後に再び行動解析した結果、MEM 投与群では遠方領域滞在時間の有意な減少が観察され、さらに、オープンセクションにおける滞在時間及び侵入回数の有意な増加も観察された。以上の結果から、MEM 投与が、攻撃マウスに対する社会回避記憶の忘却のみならず、ストレス誘導性の不安行動も改善することが示唆された。従って、海馬神経新生亢進による忘却促進により、トラウマ体験を原因とする PTSD の精神症状までもが改善され得る可能性が強く示された。

以上のように、海馬神経新生エンハンサーの記憶の忘却効果により不安様 PTSD 病態までもが改善されることが強く示唆された。

② 場所嗜好性課題を用いた海馬神経新生エンハンサーによるニコチン依存改善の試み

薬物依存症の機構解明も進んでいるが、その解決方法は未だ認知行動療法が主流である。条件づけ場所嗜好性課題は、薬物摂取による快情動と文脈（場所）の関連づけを記憶し、嗜好性記憶を形成させるものであり、薬物依存性を検証するモデルである。そこで、海馬神経新生エンハンサー MEM による忘却効果を利用して、恐怖記憶忘却と同様に、マウスにおける薬物に対する快情動記憶の忘却を誘導できないかを検討した。薬剤依存症モデルとして、ニコチン誘導性の条件づけ場所嗜好性課題を用いた。黒い壁に囲まれた黒箱と白い壁に囲まれた白箱が連結しており、黒箱と白箱を自由に往来できる解析装置を用い、まず、マウスに解析装置内を 1 日 20 分自由に探索させて、場所に対する馴化学習を 4 日間行った。5 日目から、箱の間に仕切りを入れて往来をできなくした状態で、ニコチン（3 mg/kg）投与後 20 分間白箱に滞在させ、この 6 時間後に溶媒投与後 20 分間黒箱に滞在させた。ニコチン依存性場所嗜好性記憶を形成させるために、この条件づけを 5 日間行い（ニコチン群）、対照群には溶媒のみを投与した（トレーニング）。10 日目に仕切りを取り除いた状態でマウスを解析装置に入れ、黒箱と白箱における滞在時間を測定した（テスト）。その結果、ニコチン群では白箱における滞在時間が対照群よりも有意に長くなり、ニコチン依存性場所嗜好性記憶が認められた。その後、MEM（50 mg/kg）を 1 週間毎に計 4 回腹腔内投与し、MEM 投与によるニコチン依存性記憶の忘却効果を検査した。MEM 最終投与から 1 週間後に、テストと同様に場所嗜好性記憶を評価した結果、MEM を投与されたニコチン群では、溶媒を投与されたニコチン群よりも白箱に滞在した時間が有意に短くなり、場所嗜好性記憶の忘却が認められた。以上の結果から、神経新生エンハンサーによる忘却効果により、薬物依存的記憶の忘却が促進されることが初めて示唆され、新たな視点からの薬物依存改善策開発の可能性が示された。

(2) 光遺伝学的手法を用いた海馬活性制御による病態改善の試み

研究代表者による恐怖条件づけ文脈記憶課題を用いた解析では、電気ショック（恐怖体験）を受けた箱に短時間（3 分間）戻すと、恐怖記憶（恐怖反応）を維持あるいは増強する「再固定化」が誘導され、長時間（30 分間）戻すと、恐怖（電気ショック）が再び与えられないことを学習して恐怖記憶が減弱する「消去」誘導される。このように、恐怖記憶想起後には、恐怖記憶を正あるいは負にと正反対に制御する再固定化と消去が誘導される。現在までの研究代表者の解析では、再固定化誘導時には海馬において転写因子 CREB 依存性遺伝子発現が誘導されるのに対して、消去誘導時にはこの遺伝子発現が誘導されないこと、従って、再固定化と消去とでは海馬が対照的な生化学的変化を示し、想起時間が長くなると海馬が能動的に不活性化されることが示唆されている(Mamiya et al., 2009)。そこで、本課題では、恐怖記憶想起時の活性操作により恐怖記憶を人為的にコントロールできると考え、光遺伝学的手法を用いて、この仮説を検討した。前脳特異的にチャンネルロドプシン 2 (ChR2) またはアーチロドプシン T (ArchT) を発現するトランス

ジェニックマウスを用いて、恐怖条件付け 24 時間後に 6 または 30 分間電気ショックを受けたチャンパーにマウスを戻して恐怖記憶を想起させて（再エクスポージャー）、想起中に海馬を活性化あるいは不活性化させた影響を解析した。その結果、短時間の再エクスポージャー時に海馬を不活性化させると、恐怖条件づけ文脈記憶を減弱させることが示された。一方、長時間の再エクスポージャー時に海馬を活性化させると、消去の障害が観察され、想起時の海馬不活性化を介して消去が誘導されることが示唆された。さらに、c-fos タグシステムを用いて恐怖記憶エンGRAM細胞を ArchT あるいは ChR2 でラベルして、恐怖記憶想起中のエンGRAM細胞活性制御の影響を解析するための実験系を確立した。以上までの結果から、海馬の活性操作によりトラウマ記憶操作が可能であることが強く示唆された。

(3) 病態改善の生化学的・生理学的な評価

海馬興奮性ニューロンに Ca²⁺ indicator である GCaMP を発現させて、脳搭載型蛍光顕微鏡を用いて、in vivo Ca²⁺イメージングにより恐怖記憶想起中の海馬ニューロンの活性変動の様子をリアルタイムに解析し、その結果を数理的解析に供し、データ分析を進めた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕（計 10 件）(1)～(9)は査読有、(10)は査読無

- (1) Ishikawa R, Fukushima H, Nakakita Y, Kado, H, *Kida, S Dietary heat-killed *Lactobacillus brevis* SBC8803 (SBL88TM) improves hippocampus-dependent memory performance and adult hippocampal neurogenesis. *Neuropsychopharmacol Rep*. in press 2019 doi: 10.1002/npr2.12054.
- (2) Serita T, Miyahara M, Tanimizu T, Takahashi S, Oishi S, Nagayoshi T, Tsuji R, Inoue H, Uehara M, *Kida, S. Dietary magnesium deficiency impairs hippocampus-dependent memories without changes in the spine density and morphology of hippocampal neurons in mice. *Brain Res Bull*. 144:149-157, 2019. doi: 10.1016/j.brainresbull.2018.11.019.
- (3) *Kida, S Reconsolidation/Destabilization, Extinction and Forgetting of Fear Memory as Therapeutic Targets for PTSD. *Psychopharmacology*, 236:49-57. 2019 doi: 10.1007/s00213-018-5086-2.
- (4) Sakayori N, Kato S, Sugawara M, Setogawa S, Fukushima H, Ishikawa R, Kida S, Kobayashi K. Motor skills mediated through cerebellothalamic tracts projecting to the central lateral nucleus. *Mol Brain*. 12:13. 2019 doi: 10.1186/s13041-019-0431-x.
- (5) Hosoda, H., *Kida, S NSP-C contributes to the upregulation of CLOCK/BMAL1-mediated transcription. *Cytotechnology*. 71:453-460. 2019. DOI: 10.1007/s10616-018-0266-9
- (6) Tanimizu, T., Kono, K., *Kida, S Brain networks activated to form object recognition memory. *Brain Research Bulletin*. 141, 27-34. 2018 Doi: 10.1016/j.brainresbull.2017.05.017.
- (7) Giese KP, *Kida, S. New mechanistic insights into memory processes. *Brain Res Bull*. 141, 1-2. 2018 doi: 10.1016/j.brainresbull.2018.04.004.
- (8) Matsuura A, Ishima T, Fujita Y, Iwayama Y, Hasegawa S, Kawahara-Miki R, Maekawa M, Toyoshima M, Ushida Y, Suganuma H, Kida, S, Yoshikawa T, Iyo M, Hashimoto K. Dietary glucoraphanin prevents the onset of psychosis in the adult offspring after maternal immune activation. *Sci Rep*. 8:2158. 2018 doi: 10.1038/s41598-018-20538-3.
- (9) Nagayoshi T, Isoda K, Mamiya N, *Kida, S. Hippocampal calpain is required for the consolidation and reconsolidation but not extinction of contextual fear memory. *Mol Brain*. 10, 61, 2017 doi: 10.1186/s13041-017-0341-8.
- (10) 喜田 聡「再固定化・消去・忘却を中心とした恐怖記憶制御機構の解析と PTSD 治療へ応用」分子精神医学 18, 24-31, 2018

〔学会発表〕（計 39 件）

- (1) 六川 智博、長谷川 俊介、喜田 聡 「ドーパミン D1/5 受容体による cAMP 情報伝達経路活性化を介した海馬依存性記憶制御」日本農芸化学会 2019 年度大会（2019 年 3 月 24-27 日、東京）
- (2) 高橋 翔平、福島 穂高、喜田 聡 「海馬における神経炎症性サイトカイン TNF α は恐怖記憶想起を負に制御する」日本農芸化学会 2019 年度大会（2019 年 3 月 24-27 日、東京）
- (3) 立花 亮太、喜田 聡 「恐怖記憶消去を制御する脳領野同定による消去機構の組織学的解析」日本農芸化学会 2019 年度大会（2019 年 3 月 24-27 日、東京）
- (4) 六川 智博、長谷川 俊介、喜田 聡 「ドーパミン D1/5 受容体による cAMP 情報伝達経路活性化を介した海馬依存性記憶制御」日本農芸化学会 2019 年度大会（2019 年 3 月 24-27 日、東京）
- (5) 高橋 翔平、福島 穂高、喜田 聡 「海馬における神経炎症性サイトカイン TNF α は恐怖記憶想起を負に制御する」日本農芸化学会 2019 年度大会（2019 年 3 月 24-27 日、東京）
- (6) 福島 穂高、喜田 聡 「恐怖記憶想起後に再固定化を停止し、消去誘導を開始する移行プロセスの同定と機構解析」日本農芸化学会 2019 年度大会（2019 年 3 月 24-27 日、東京）
- (7) 南 朱夏、喜田 聡 「海馬神経新生エンハンサーメマンチンによるニコチン依存性記憶忘却の促進」日本農芸化学会 2019 年度大会（2019 年 3 月 24-27 日、東京）
- (8) 石川 理絵、内田 千晶、喜田 聡 「海馬神経新生エンハンサーメマンチンによる社会的敗北

ストレス後の PTSD 様行動異常の改善」日本農芸化学会 2019 年度大会 (2019 年 3 月 24-27 日、東京)

(9) 長葎 大海、福島 穂高、喜田 聡 「光遺伝学的手法を用いた海馬恐怖記憶エンGRAM操作による想起後の記憶制御機構の解析」日本農芸化学会 2019 年度大会 (2019 年 3 月 24-27 日、東京)

(10) 齋藤 翼、長葎 大海、喜田 聡 「光遺伝学的手法を用いた恐怖条件付け文脈記憶消去に対する前頭前野の役割の解析」日本農芸化学会 2019 年度大会 (2019 年 3 月 24-27 日、東京)

(11) 高橋 翔平、福島 穂高、喜田 聡 「海馬における神経炎症調節因子 TNF α による恐怖記憶想起制御」第 41 回日本分子生物学会年会 (2018 年 11 月 28-30 日、パシフィコ横浜)

(12) Satoshi Kida “Erasure of Fear Memory by Inactivation of hippocampal engram cells.” (シンポジウム講演) The 13th International Conference for Neurons and Brain Disease, 2018 年 10 月 3-5 日、Taipei, Taiwan.

(13) 喜田 聡 「生物時計による記憶想起制御」、2018 年度共同利用機関法人情報・システム研究機構国立遺伝学研究所研究会「遺伝要因と環境要因の相互作用による行動決定のメカニズム」、平成 30 年 9 月 28-29 日、国立遺伝学研究所講堂

(14) 福島穂高、石川 理絵、喜田 聡 「トラウマ記憶忘却方法の開発とそのメカニズム」東京農業大学生命科学部バイオサイエンス学科医療心理懇話会 第 3 回集会 (2018 年 10 月 3-4 日、新宿)

(15) Taikai NAGAYOSHI, Hotaka FUKUSHIMA, Satoshi KIDA “Erasure of contextual fear memory by optogenetic inactivation of hippocampal memory engram during retrieval” Cold Spring Harbor Asia conference (2018 年 9 月 25-28 日、淡路島)

(16) Shohei TAKAHASHI, Hotaka FUKUSHIMA, Satoshi KIDA “Regulation of fear memory retrieval by hippocampal neuroinflammation factor TNF α ” Cold Spring Harbor Asia conference (2018 年 9 月 25-28 日、淡路島)

(17) 喜田 聡 「恐怖記憶制御機構とその PTSD 治療への応用」(シンポジウム講演) 第 41 回日本神経科学大会 (2018 年 7 月 26-29 日)、神戸

(18) 高橋 翔平、福島 穂高、喜田 聡 「Regulation of fear memory retrieval by hippocampal TNF α 」第 41 回日本神経科学大会 (2018 年 7 月 26-29 日)、神戸

(19) 内田 千晶、石川 理絵、喜田 聡 「Improvement of Social Defeat Stress-induced PTSD-like Behaviors by Hippocampal Memory Forgetting Effects of Neurogenesis Enhances」第 41 回日本神経科学大会 (2018 年 7 月 26-29 日)、神戸

(20) 芹田 龍郎、福島 穂高、喜田 聡 「In vivo Ca²⁺ imaging of fear and extinction neurons in the hippocampus of freely moving mice」第 41 回日本神経科学大会 (2018 年 7 月 26-29 日)、神戸

(21) 福島 穂高、喜田 聡 「Transcriptome analyses of reconsolidation, transition and extinction phases after fear memory retrieval」第 41 回日本神経科学大会 (2018 年 7 月 26-29 日)、神戸

(22) 喜田 聡 「転写因子 BMAL1 による記憶想起制御」日本薬学会第 138 年会シンポジウム「神経・精神疾患の病態解明・治療戦略のブレイクスルーを目指した脳・神経科学基礎研究の最前線」(金沢 2018 年 3 月 28 日)

(23) 高橋翔平、福島穂高、喜田 聡 「海馬 TNF α による恐怖記憶の想起制御」、日本農芸化学会 2018 年度大会、2018 年 3 月 15-18 日、名古屋

(24) 六川智博、長谷川俊介、喜田 聡 「ドーパミン D1/D5 受容体と cAMP 情報伝達経路による海馬依存性記憶想起のサーカディアン制御」日本農芸化学会 2018 年度大会、2018 年 3 月 15-18 日、名古屋

(25) 内田千晶、石川理絵、喜田 聡 「アルツハイマー治療薬メマンチンによる社会的敗北ストレス後の PTSD 症状の改善」日本農芸化学会 2018 年度大会、2018 年 3 月 15-18 日、名古屋

(26) 矢部穂乃佳、石川理絵、喜田 聡 「恐怖記憶形成時のパルプアルブミン陽性ニューロン分子動態変化の解析」第 40 回日本分子生物学会年会、2017 年 12 月 6-9 日、神戸

(27) 喜田 聡 特別講演「恐怖記憶制御のメカニズムと PTSD 治療法への応用」医療心理懇話会 第 2 回集会 2017 年 10 月 25-26 日新宿、東京

(28) 喜田 聡 (東京農業大学) 「時計遺伝子による記憶想起制御の分子機構」生理研研究会「記憶・学習の統合的理解に向けたアプローチ」2017 年 10 月 11 日、国立生理学研究所

(29) Satoshi Kida “Control of retrieval by cAMP signal transduction” (シンポジウム講演) The 12th International Conference for Neurons and Brain Disease, 2017 年 10 月 7-9 日、Taormina, Italy.

(30) 福島穂高、石川理絵、喜田 聡 「恐怖記憶制御基盤の解明と PTSD 治療法開発への応用」(シンポジウム講演) 第 39 回日本生物学的精神医学会・第 47 回日本神経精神薬理学会合同年会、2017 年 9 月 28 日～30 日

(31) Satoshi Kida “Regulation of memory retrieval by transcription factor BMAL1” (シンポジウム講演、シンポジウムタイトル “Gene Expression in Learning and Memory”), 17th National Congress of the Spanish Society of Neuroscience; Symposium; 2017 年 9 月 27-30 日, Alicante, Spain

(32) 喜田 聡 「PTSD の治療ターゲットとしての恐怖記憶プロセス群」、第 60 回日本神経化学会大会シンポジウム「PTSD 研究の現状と展望 ～東日本大震災から 6 年～」2017 年 9 月 9 日、仙台

(33) Satoshi Kida “Forgetting of traumatic memory by neurogenesis enhancers” (シンポジウム講演)、

Pain and Cortex Summer Meeting、2017年8月14-15日、Toronto, Canada

- (34) 喜田 聡 「Regulation of memory retrieval by hippocampal circadian clock」(シンポジウム「海馬記憶機能の可視化と操作」講演)日本神経科学大会、2017年7月20-23日、千葉幕張
- (35) 高橋翔平、福島穂高、喜田 聡 “恐怖記憶制御に対する海馬 TNF α の役割の解析” 第40回日本神経科学大会、2017年7月20-23日、千葉幕張
- (36) 内田 千晶、石川 理絵、喜田 聡「海馬神経新生亢進の記憶忘却効果による社会的敗北ストレス後のPTSD様行動異常の改善」第40回日本神経科学大会、2017年7月20-23日、幕張
- (37) 長葭大海、磯田喜市郎、間宮則、喜田 聡「恐怖記憶制御に対する海馬におけるカルパインの役割」第40回日本神経科学大会、2017年7月20-23日、幕張
- (38) 福島穂高、喜田 聡、「恐怖記憶想起後の記憶フェーズ移行のメカニズム」、第40回日本神経科学大会、2017年7月20-23日、幕張
- (39) 矢部穂乃佳、石川理絵、喜田 聡「恐怖記憶固定化時のパルブアルブミン陽性ニューロンにおける遺伝子発現の活性化」第40回日本神経科学大会、2017年7月20-23日、幕張

6. 研究組織

(1)研究協力者

研究協力者氏名 (ローマ字氏名) : 石川 理絵(Ishikawa, Rie)、内田 千晶 (Uchida, Chiaki)、南 朱夏 (Minami, Ayaka)、長葭 大海 (Nagayoshi, Taikai)、福島 穂高 (Fukushima, Hotaka)