

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 6 日現在

機関番号：82611

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2015

課題番号：26860912

研究課題名(和文) 恐怖消去の脆弱性と脳の性別を結ぶ分子機構の解明とその応用

研究課題名(英文) Sex Differences in Molecular Mechanisms of Fear Extinction

## 研究代表者

松田 真悟 (Matsuda, Shingo)

国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター・神経研究所 微細構造研究部・流動研究員

研究者番号：80723246

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：恐怖消去トレーニング後の背側海馬と内側前頭前野に対してDNAマイクロアレイ法を実施し、恐怖消去トレーニング後の遺伝子発現量に性差もしくは年齢差のある遺伝子を網羅的に探索した。その結果、1.5倍以上発現量に性差のある遺伝子を306個、年齢差のある遺伝子を208個得た。続いて、これらの遺伝子情報とバイオインフォマティクスを利用し、恐怖消去抵抗性を改善するのに効果的な薬物としてデキサメタゾンを得た。そして、デキサメタゾンの効果を検証し、デキサメタゾンが恐怖消去トレーニング効果を高める可能性があることが示唆された。

研究成果の概要(英文)： First, we studied sex and age differences in gene expression levels in the medial prefrontal cortex and the dorsal hippocampus after fear extinction using DNA micro array. 306 and 208 genes were expression levels > 1.5 between sexes and ages, respectively. Furthermore, bioinformatics analysis with this gene information predicted dexamethasone as drug candidate which enhances fear extinction. Indeed, dexamethasone showed a tendency to enhancement of fear extinction memory.

研究分野：精神生理学

キーワード：恐怖消去 性差

## 1. 研究開始当初の背景

恐怖記憶と関連のある精神疾患の治療法の一つに曝露療法がある。この治療法は世界中で広く用いられているが、治療に対する抵抗性や治療後の再発を示す例も少なくなく、治療反応性の個体差の解明が求められている。申請者らは、これまでの研究で恐怖記憶の忘れやすさや恐怖の再発の生じやすさに性差や週齢差が存在し、これらが恐怖記憶と関連のある精神疾患のモデルマウスに対して脆弱性因子として関与することを見出してきた。

## 2. 研究の目的

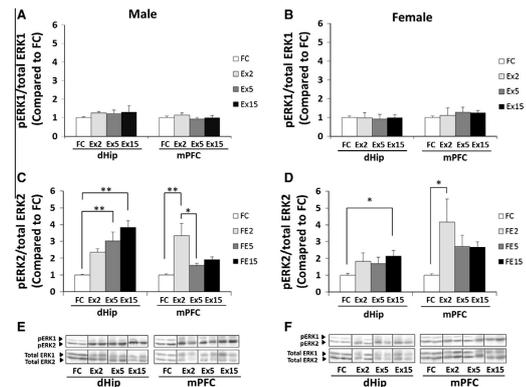
本研究は、上記の脆弱性因子を利用して恐怖の消去及び恐怖の再発に関わる分子機構を解明し、その分子機構の形成過程を脳の性別という観点から明らかにすることを目的としている。さらに、解明した分子機構を基盤として恐怖記憶を忘れにくい者への効率的な治療の提供を可能にするための薬物候補の探索を試みる。

## 3. 研究の方法

成体期の雌雄マウスおよび思春期前期の雌マウスに対して恐怖消去トレーニング課題を実施し、その後背側海馬および内側前頭前野を摘出した。摘出した脳サンプルを利用してウェスタンブロット法とDNAマイクロアレイ法を実施した。ウェスタンブロット法では、Extracellular signal-regulated kinase (ERK)とそのリン酸化に対する抗体を用いて解析した。DNAマイクロアレイ法ではGeneSpringにて解析後、Ingenuity Pathway Analysisを利用してパスウェイ解析および上流因子探索を行った。次に、このパスウェイ解析および上流因子探索の結果から導かれた薬物候補を恐怖消去トレーニング抵抗性を示す雌マウスに投与し、恐怖消去トレーニング抵抗性の消失を試みた。

## 4. 研究成果

まず、有病率の性差と年齢差を反映した動物実験モデルを利用して治療抵抗性に関与する分子機構の解明を試みた。その結果、恐怖消去トレーニングと関連の深い背側海馬および内側前頭前野において、ERK2の活性化レベルに性差および週齢差が認められた。



次に遺伝子発現の網羅的探索を目的として、恐怖消去トレーニング後の背側海馬と内側前頭前野を対象にDNAマイクロアレイ法を実施した。その結果、1.5倍以上発現量に性差のある遺伝子を306個、週齢差のある遺伝子を248個得た。続いてこれらの遺伝子情報とバイオインフォマティクス解析を利用し、恐怖消去抵抗性を改善する効果のある薬物候補(デキサメタゾン)を得た。

最後に、デキサメタゾンの効果を行動薬理学的手法を用いて検証し、デキサメタゾンが恐怖消去抵抗性を改善する傾向があることがわかった。

これまでデキサメタゾンがオスの恐怖消去トレーニング効果を短期間促進することが報告されている。我々の結果から、その効果が恐怖消去トレーニング抵抗性を示すメスに対しても有効であることがわかった。さらに、デキサメタゾンは短期的効果のみならず再発予防といった長期的効果も持つことがわかった。これらの成果は、恐怖記憶を忘れにくい者への効率的な治療法の発展に貢献するものである。

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研

究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 4件)

- (1) **Matsuda S**, Matsuzawa D, Ishii D, Tomizawa H, Sutoh C, Shimizu E. Sex differences in fear extinction and involvements of extracellular signal-regulated kinase (ERK). *Neurobiology of Learning and Memory*. 123: 117-24. 2015. 査読あり. DOI: 10.1016/j.nlm.2015.05.009.
- (2) Tomizawa H, Matsuzawa D, Ishii D, **Matsuda S**, Kawai K, Mashimo Y, Sutoh C, Shimizu E. Methyl donor-deficiency in adulthood affects memory and epigenetic status in the mouse hippocampus. *Genes Brain Behavior*. 14 (3): 301-9. 2015. 査読あり. DOI: 10.1111/gbb.12207.
- (3) Sutoh C, Matsuzawa D, Hirano Y, Yamada M, Nagaoka S, Chakraborty S, Ishii D, **Matsuda S**, Tomizawa H, Ito H, Tsuji H, Obata T, Shimizu E. Transient contribution of left posterior parietal cortex to cognitive restructuring. *Scientific reports*. 5:9199. 2015. 査読あり.  
<http://www.nature.com/article/s/srep09199>
- (4) Ishii D, Matsuzawa D, **Matsuda S**, Tomizawa H, Sutoh C, Shimizu E. An isolated retrieval trial before extinction session does not prevent the return of fear. *Behavioral brain research*. 287. 139-145. 2015. 査読あり. DOI: 10.1016/j.bbr.2015.03.052.

〔学会発表〕(計 3件)

- (1) 佐原佑治、松澤大輔、渡邊統、石井大典、**松田真悟**、須藤千尋、清水栄司. Transgenerational effects of methyl donors deficient diets in mice: paternal methyl donors deficient diets during development can affect fear susceptibility in male offspring mice. 2015年7月28日-7月31日. 第38回日本神経科学大会. 神戸国際会議場.
- (2) **松田真悟**、一戸紀孝、清水栄司、須藤文和. 恐怖消去トレーニングに伴う神経活性変動の性差. 2016年3月15日-3月16日. 第37回国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 研究発表会. 八王子セミナーハウス.
- (3) **松田真悟**、一戸紀孝、須藤文和. Sex differences in dynamics of neural activation in fear extinction. 第39回日本神経科学大会 2016年7月20日-7月22日 (予定). パシフィコ横浜.

〔図書〕(計 0件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0件)

名称 :  
発明者 :  
権利者 :  
種類 :  
番号 :  
出願年月日 :  
国内外の別 :

取得状況 (計 0件)

名称 :  
発明者 :  
権利者 :  
種類 :  
番号 :  
取得年月日 :  
国内外の別 :

〔その他〕  
ホームページ等

(1)研究代表者

松田 真悟 (MATSUDA, Shingo)  
国立研究開発法人 国立精神・神経  
医療研究センター 神経研究所  
微細構造研究部 流動研究員

研究者番号 : 80723246

(2)研究分担者

( )

研究者番号 :

(3)連携研究者

( )

研究者番号 :