

機関番号：32658

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2008～2010

課題番号：20380078

研究課題名（和文） 脂溶性栄養素による脳機能制御機構の解明と脳機能向上と障害改善への応用

研究課題名（英文） Understanding the mechanisms of regulation of brain function by fat-soluble nutrient factors and application of these mechanisms for the improvement of brain function and treatment for brain diseases

研究代表者

喜田 聡（KIDA Satoshi）

東京農業大学・応用生物科学部・教授

研究者番号：80301547

研究成果の概要（和文）：

現在、「脳と栄養」への関心が社会的に高まっている。従って、「スポーツ栄養学」に基づいた運動時の体調管理が常識となっているように、脳機能に対する栄養素の役割が網羅的に解析され、正確な「脳栄養学」的知識が社会に提供される必要に迫られている。一方、薬剤開発に比較して、精神・神経疾患に対する機能性食品の応用は簡便かつ広範な改善や予防方法開発に貢献できる。以上の背景から、本研究課題では、脂溶性ビタミンや不飽和脂肪酸を中心とする脂溶性栄養素による脳機能制御機構を解明し、脳機能向上及び脳機能障害改善の方法を開発することを目的とした。

脂溶性ビタミンの一つビタミン A の活性本体はその代謝産物であるレチノイン酸であり、レチノイン酸受容体を介して、その生理作用が発現される。本研究では、このレチノイン酸受容体のコンディショナル変異マウスを作製し、脳内特異的、かつ、成体時のビタミン A 情報伝達経路を阻害した影響を解析した。その結果、ビタミン A 情報伝達経路の阻害により、海馬依存性記憶形成と海馬 CA1 領域の長期増強(Long-Term Potentiation; LTP)の障害が観察された。さらに、記憶形成及び LTP をより強い条件下で誘導することで、これらの障害の改善が認められ、海馬依存性記憶能力と LTP の間に相関関係が認められた。また、生化学的解析により、変異マウスの海馬では AMPA 型グルタミン酸受容体サブユニット GluR1 及び PSD95 の発現低下が観察された。以上の結果より、ビタミン A 情報伝達経路は海馬の神経可塑性制御を介して、記憶形成を正に制御すると結論した。

脳機能に対する不飽和脂肪酸類の重要性が唱えられているものの、その作用機構は不明である。一方、記憶は想起されると不安定になり、タンパク質合成依存的な再固定化のプロセスを経ることで再度安定した記憶として貯蔵される。この記憶不安定化のメカニズムに着目し、記憶不安定化に対するカナビノイド受容体(CB1)の役割を解析した。その結果、恐怖条件付け文脈学習及びモリス水迷路課題を用いた解析から、記憶想起後にタンパク質合成阻害剤アニソマイシンと、CB1 のアンタゴニスト (SR141716A)とを同時投与した場合には、タンパク質合成阻害による記憶の破壊が妨げられた。以上の結果から、想起後の記憶不安定化のメカニズムには海馬における CB1 が必要であることが明らかとなった。従って、内因性カナビノイドの増加により、恐怖記憶不安定化が促進され、PTSD などの恐怖記憶が原因となった精神疾患の改善が期待されることが示唆された。

以上の一連の結果により、脳機能に対するビタミン A 及び内因性カナビノイドの重要性が示され、これら脂溶性栄養素が脳機能向上や脳機能障害改善に貢献する可能性が示された。この可能性に関して、様々な脳機能障害モデルマウスを用いて解析を進めている。

研究成果の概要 (英文):

Understanding roles of nutrient factors in brain function and mechanisms of the regulation of brain function by nutrient factors is important to develop the treatment for brain diseases. To do this, we have investigated roles of fat soluble-nutrient factors (Vitamin A (Retinoic Acid) and cannabinoids) in brain function.

Retinoic acid receptors (RARs) ubiquitously and highly express in brain. Previous studies have shown that RA-deficient mice and RARs knock out mice exhibit impairments of both hippocampal LTP and spatial memory, suggesting an essential role of RARs in learning and memory. To clarify the roles of RARs in learning and memory, we generated conditional mutant mice that enable to regulate forebrain-specific overexpression of RAR-alpha or dominant negative mutant (dn) of RAR-alpha using tetracycline system. We showed that dnRAR mice display impairments of AMPA receptor-mediated excitatory postsynaptic potentials and LTP in the hippocampus and hippocampus-dependent memory formation in a dnRAR expression-dependent manner. These observations suggest that RARs play important roles in hippocampus-dependent learning/memory and hippocampal LTP. Interestingly, we also found that dnRAR mice display down-regulation of PSD-95 and AMPA receptor subunit GluR1, but not NMDA receptor subunit NR1, in the hippocampus in a dnRAR expression-dependent manner. Therefore, we suggest that down-regulations of PSD-95 and GluR1 lead to impairments of hippocampus-dependent learning/memory and hippocampal LTP in dnRAR mice.

There is growing evidence that the reactivated long-term memory is de-stabilized and then re-stabilized through a gene expression dependent reconsolidation process. However, little is known about molecular mechanisms underlying destabilization of retrieved memory. Therefore, we examined roles of cannabinoid receptor CB1 in the destabilization of reactivated spatial and fear memory using Morris water maze and contextual fear conditioning tests. Infusion of an antagonist of CB1 receptor (SR141716A) together with anisomycin into hippocampus immediately after memory retrieval prevented the disruption of reactivated memory by protein synthesis inhibition. These results suggest that reactivated memory is destabilized through activation of hippocampal CB1 receptor.

From these studies, we suggest that vitamin A and endogenous cannabinoid are important to maintain and improve brain functions such as learning and memory. We are now examining effects of these fat-soluble factors on brain diseases using mouse model of brain diseases such as PTSD, memory deficits and anxiety.

交付決定額

(金額単位: 円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	2,800,000	840,000	3,640,000
2009年度	1,800,000	540,000	2,340,000
2010年度	1,700,000	510,000	2,210,000
総計	6,300,000	1,890,000	8,190,000

研究分野: 分子神経科学

科研費の分科・細目: 農芸化学・食品科学

キーワード: 学習・記憶、ビタミン A、不飽和脂肪酸、トランスジェニックマウス、脳機能障害、レチノイン酸、情動行動、長期増強 (LTP)、カナビノイド、恐怖記憶、記憶不安定化

1. 研究開始当初の背景

現在のストレス社会を背景にした鬱病、不安障害、睡眠障害による社会的損失は数兆円にも上ると言われており、心的外傷後ストレス障害(PTSD)や統合失調症等の精神疾患、認知症やパーキンソン病等の神経疾患も主要な疾患と認識されつつある。また、加齢に伴う

記憶障害は高齢化社会では大きな問題となることが予想される。今後の我が国の QOL を向上させるには、これらの問題の解決が必要とされ、医学的なアプローチ以外にも多様な解決策が求められている。

現在、このような精神・神経疾患に対する創薬や治療方法開発が進められているが、有

効な治療薬開発にはかなりの時間を要することが予想される。そこで、脳障害改善や脳機能維持のために既存の食品やサプリメントが利用できれば、精神・神経疾患解決に有効かつ簡便に進展をもたらすと考えられる。実際に、精神医学の領域では震災や事故後の PTSD 発症予防のための栄養サプリメントの有効性が検討され始めている。一方、近年の脳健康ブームにより、脳機能を維持あるいは改善する栄養素や機能性食品に社会的関心が集まっている。しかし、欠乏実験の知見からは、ほとんどの栄養素が脳機能に関係することは明らかであるが、その役割が明確にされた栄養素は少なく、その作用機構まで解明されているものはさらに少ないのが現状である。しかも、実験的知見が少ないのにも関わらず、脳機能に対する栄養素の機能が誇大広告され、商品化されている例も頻繁に見られている。従って、現在、「スポーツ栄養学」に基づいた運動時の体調管理が常識となっているように、脳機能に対する栄養素の役割が網羅的に解析され、正確な「脳栄養学」的知識が社会に提供される必要に迫られていると言える。

脳神経系に対する役割が明確にされている栄養素が少ない原因として、病的な欠乏動物では行動解析などの脳機能解析が困難である点、最近まで脳機能解析のためのスタンダードな方法が確立されていなかった点、そもそも分子レベルでの栄養素の作用機構が不明であった点などが挙げられる。従って、分子生物学・生理学・行動学・組織学的手法を用いた脳機能解析技術が確立され、脳機能解析が急速に進展している現在では、脳機能に対する栄養素の役割解析のための準備が整ったと言える。特に、組織特異的に遺伝子変異を誘導するマウス遺伝学的手法が確立されたことから、この方法を応用すれば脳特異的に栄養素の欠乏あるいは過剰状態を人為的に導くことも可能となっている。

以上の背景から、本研究では脳栄養学的アプローチにより、脂溶性栄養素群による脳機能制御機構を明らかにする。さらに、この知見を基にして、脂溶性栄養素群による脳機能向上及び脳機能障害改善を試みる。

2. 研究の目的

脂溶性食品成分であるビタミン A は生体内でレチノイン酸に代謝され、核内受容体であるレチノイン酸受容体(RAR、RXR)に結合して転写調節を行うことで多様な生理作用を発揮する。申請者の行動薬理的解析や、RAR や RXR の遺伝子欠損マウスの解析から、RAR や RXR が学習、情動行動及び行動活性制御に関わることが明らかとなり、レチノイン酸の脳機能に対する重要性が示唆されている。また、脳機能に対する有用性が示唆されてい

るドコサヘキサエン酸が RXR の生体内リガンドであることも明らかとなっている。

申請者は、行動薬理的解析からレチノイン酸の脳機能制御に対する重要性に着目し、レチノイン酸受容体による脳機能制御機構の解明を試みてきた。実際には、平成 17-18 年度科研費基盤研究(c)の助成のもとで、前脳特異的な野生型レチノイン酸受容体(RAR)過剰発現マウスを作製・解析してきた。以上の背景から、本研究では、まず、レチノイン酸情報伝達経路による記憶制御機構を詳細に解析し、さらに、記憶障害を中心とした脳機能障害に対するビタミン A の有効性を検討することを目的とした。

一方、不飽和脂肪酸群が精神疾患等の治療に応用され始めている。そこで、本課題では、レチノイン酸ばかりではなく、不飽和脂肪酸を含めた脂溶性栄養素にまで研究のターゲットを拡大し、脳機能に対する脂溶性栄養素の役割及びその作用機構を分子レベルで解明することを試みた。

さらに、脳機能障害モデルマウス群をアッセイ系として用いて、これら脂溶性栄養素を用いた脳機能維持及び障害改善方法を提示することを目的とした。

3. 研究の方法

(1) ビタミン A 情報伝達経路による脳制御機構の解析

レチノイン酸受容体群は脳で広く高発現しているものの、その脳における機能は明らかにされていない。特に、レチノイン酸は発生分化に中心的な役割を果たすことが古くから明らかにされており、その脳機能発達に対する重要性が示唆される。本研究では、これまで進めてきた RAR 過剰発現変異マウス群 (gain of RAR-function) の作製を継続し、さらに、活性型及び不活性型変異体群を利用して RAR のコンディショナル変異マウス群を新たに作製した。以上の変異型マウスを行動学・生化学・電気生理学的に解析し、成体の脳機能に対するビタミン A の役割の解析を試みた。さらに、アレイ解析及びプロテオミクス解析も導入して、その作用機構の解明も目指した。

実際には、テトラサイクリンシステムを用いて、野生型レチノイン酸受容体(RAR)あるいはドミナントネガティブ変異型レチノイン酸受容体(dnRAR)をテトラサイクリン応答性プロモーター制御下で発現するマウスを作製した。これらのマウスと CaMKII プロモーター制御下でテトラサイクリン依存性転写因子 tTA (Tet-R VP16) を前脳領域特異的に発現するマウス(tTA)とを交配し、ダブルトランスジェニックマウスを作製した。テトラサイクリンの誘導体ドキシサイクリン水溶液を飲料水としてダブルトランスジェ

ニックマウスを飼育することで、ドキシサイクリン依存的に外来遺伝子由来 mRNA が発現制御されるかをノザンプロット分析にて解析した。

また、社会的認知記憶課題、恐怖条件付け文脈学習課題、モリス水迷路課題、オープンフィールドテスト、明暗箱往來テスト、強制水泳試験等を用いて、コンディショナル変異マウス群の行動解析を行った。

さらに、海馬 CA1 ニューロンにおけるシナプス伝達効率に関して、フィールドコーディング法により、コンディショナル変異マウス群の basal synaptic transmission 及び長期増強(long-term potentiation; LTP)を電気生理学的に解析した。

(2) 脂溶性栄養素群による脳制御機構の解析

脳機能維持に対するアラキドン酸などの脂溶性栄養素群の重要性が示唆されているため、アラキドン酸より代謝され生成される内因性カナビノイドに注目して、記憶制御機構を中心にカナビノイドの役割を解析した。実際には、脳内で高い発現を示すカナビノイド受容体 CB1 のアンタゴニスト及びアゴニストを脳内に微量注入し、恐怖条件付け文脈学習課題を中心に、その影響を解析した。

(3) 脳機能障害モデルマウスの障害改善への脂溶性栄養素の応用

申請者らが開発あるいは入手した記憶障害、認知症、不安障害、パーキンソン病などの脳機能障害モデルマウス群にビタミン A を与えることで、これらの変異マウス群の脳機能障害が改善できないかを検討した。また、申請者が作製したレチノイン酸受容体過剰発現マウスあるいは新規作製した変異マウス群と脳機能障害モデルマウス群とを交配し、脳機能障害に対する脂溶性栄養素の情報伝達経路活性化の影響を遺伝学的に解析した。

4. 研究成果

(1) ビタミン A 情報伝達経路による脳制御機構の解析

RAR の loss of function の効果を解析するため、Tet-off システムを用いて RAR のドミナントネガティブ型変異体(dn RAR)を前脳特異的に発現制御可能な TgM(dn RAR /tTA TgM)を作製した。一方、RAR の gain of function の効果を解析するため、CaMK プロモーター制御下で前脳特異的に RAR を過剰発現させた RAR TgM、及び、前述した Tet-off システムにより前脳特異的に RAR の発現を制御可能なダブル TgM (RAR /tTA TgM)を作製した。以上のトランスジェニックマウス群の前脳領域、海馬及び大脳皮質では、ノザンプロット解析、ウエスタンプロット解析及び RT-PCR

解析により、顕著な外来遺伝子の発現が観察された。また、レチノイン酸情報伝達系の活性状態を評価するため、RAR 標的遺伝子である RAR mRNA の発現解析も行った結果、dnRAR 発現誘導後に RAR mRNA の発現低下が観察され、dnRAR 発現誘導によりレチノイン酸受容体情報伝達経路が負の制御を受けることが明らかとなった。

以下の電気生理学的及び行動学的解析では、生後 8 週齢まで飲料水に添加した dox を摂取させて、その後 dox 投与を停止し、成体時に dnRAR の発現を誘導させた RAR-OFF/ON マウスを用いた。

海馬 LTP の電気生理学的解析では、1 回のテタヌ刺激後に海馬 CA1 領域の LTP に減弱が観察されたものの、4 回テタヌ刺激を与えることによって、この LTP の障害は解消された。また、basal synaptic transmission を解析した場合には、input-output 解析において障害が観察され、この障害が LTP 障害の原因となっている可能性が強く示唆された。

社会的認知記憶課題において、dnRAR TgM に未成熟マウスを 1.5 分間提示する学習条件下では 2 時間記憶(短期記憶)の障害が観察されたが、3 分間提示して学習条件を強くすると、この障害が改善された。また、この変異型マウスでは 24 時間の長期記憶にも障害が観察されたが、10 分から 2 時間の時間間隔で 2 回学習させる間隔学習(spaced training)によりこの障害も改善された。また、同様の結果がモリス水迷路を用いた解析でも再現された、すなわち、トレーニングを 1 日 1 分間隔で 2 回 7 日間行った場合には空間記憶形成に障害が観察されたものの、トレーニングの間隔を 1 時間に広げることで、この障害が改善されることが明らかとなった。以上の結果は、変異型マウスでは、海馬 LTP の障害も刺激強度を高めることで解消される結果と類似しており、海馬依存性記憶と海馬 LTP が強く関連していることを強く示唆した。

さらに、dnRARα TgM 海馬では、dnRARα の発現依存的に、神経可塑性制御因子群 PSD-95 と AMPA 型グルタミン酸受容体 GluR1 サブユニットの発現抑制が観察されることが明らかとなった。以上の結果から、PSD-95 と GluR1 の発現低下が記憶障害及び LTP 障害の一因となっている可能性が示された。

以上の解析結果より、ビタミン A 情報伝達経路は海馬の神経可塑性制御を介して、記憶形成を正に制御すると結論した。

一方、発達段階より dnRAR を発現させたマウスでは、オープンフィールド試験において不安行動の亢進、強制水泳試験および尾懸垂試験において躁様行動の亢進がそれぞれ観察され、さらに、社会行動試験においても

社会行動の異常が観察された。以上の結果から、前脳領域レチノイン酸情報伝達系の慢性的な不活性化は情動行動に顕著な異常を導くこと、さらに、情動行動制御に対するレチノイン酸情報伝達系の重要性が強く示唆された。

(2) 脂溶性栄養素群による脳制御機構の解析

恐怖記憶は想起されると不安定になり、タンパク質合成依存的な再固定化のプロセスを経ることで再度安定した記憶として貯蔵される。この記憶不安定化のメカニズムに着目し、記憶不安定化に対するカナビノイド受容体(CB1)の役割を解析した。恐怖条件付け文脈学習課題を用いて、恐怖記憶想起後にタンパク質合成阻害剤アノマイシン及び、CB1 のアンタゴニスト(SR141716A)を海馬に直接投与した。その結果、アノマイシンの単独投与では記憶の破壊が観察されたが、CB1 のアンタゴニストとアノマイシンの同時投与ではアノマイシンによる記憶の破壊が妨げられた。以上の結果から、想起後の記憶不安定化のメカニズムには海馬における CB1 が必要であることが明らかとなった。

また、モリス水迷路試験を用いて空間記憶不安定化のメカニズムを解析した。2日間のトレーニング翌日のプローブテスト(re-exposure)直後に CB1 受容体のアンタゴニストとアノマイシンを同時に注入すると、タンパク質合成阻害剤による空間記憶破壊が阻害された。以上より、空間記憶不安定化にも海馬における CB1 受容体の機能が必須であることが示唆された。

以上の結果より、内因性カナビノイドの増加により、恐怖記憶不安定化が促進され、PTSD などの恐怖記憶が原因となった精神疾患の改善が期待されることが示唆された。冒頭に記したように、アラキドン酸摂取が内因性カナビノイド生成の促進に繋がるため、アラキドン酸の積極的な摂取が精神疾患改善に寄与するものと考えられた。

(3) 脳機能障害モデルマウスの障害改善への脂溶性栄養素の応用

レチノイン酸受容体過剰発現マウスとアルツハイマー型認知症モデルマウスを交配させたダブルトランスジェニックマウスを作製し、その行動解析及び生化学的解析を進め、記憶障害に対するレチノイン酸情報伝達経路活性化の影響の解析を試みている。

また、レチノイン酸受容体過剰発現マウスにパーキンソン型脳内変性を誘導し、この障害に対するレチノイン酸情報伝達経路活性化の影響の解析も試みている。

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20件)

(1) Ageta H, Murayama A, Migishima R, Kida S, Tsuchida K, Yokoyama M, Inokuchi K, Activin in the brain modulates anxiety-related behavior and adult neurogenesis. PLoS ONE 3, e1869 (2008)

(2) Wu LJ, Zhang XH, Fukushima H, Zhang F, Wang H, Toyoda H, Li BM, Kida S, Zhuo M, Genetic enhancement of trace fear memory and cingulate potentiation in mice overexpressing Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase IV. The European journal of neuroscience 27, 1923-32 (2008)

(3) Suzuki A, Mukawa T, Tsukagoshi A, Frankland PW, Kida S, Activation of LVGCCs and CB1 receptors required for destabilization of reactivated contextual fear memories. Learning&memory (Cold Spring Harbor, N.Y.) 15, 426-33 (2008)

(4) Isosaka T, Hattori K, Kida S, Kohno T, Nakazawa T, Yamamoto T, Yagi T, Yuasa S, Activation of Fyn tyrosine kinase in the mouse dorsal hippocampus is essential for contextual fear conditioning. The European journal of neuroscience 28, 973-81 (2008)

(5) Fukushima H, Maeda R, Suzuki R, Suzuki A, Nomoto M, Toyoda H, Wu LJ, Xu H, Zhao MG, Ueda K, Kitamoto A, Mamiya N, Yoshida T, Homma S, Masushige S, Zhuo M, Kida S, Upregulation of calcium/calmodulin-dependent protein kinase IV improves memory formation and rescues memory loss with aging. The Journal of neuroscience 28, 9910-9 (2008)

(6) 喜田 聡, 恐怖記憶制御機構 分子精神医学 9, 364-366 (2009)

(7) Mamiya N, Fukushima H, Suzuki A, Matsuyama Z, Homma S, Frankland PW, Kida S, Brain region-specific gene expression activation required for reconsolidation and extinction of contextual fear memory. The Journal of neuroscience 29, 402-13 (2009)

(8) Hasegawa S, Furuichi T, Yoshida T, Endoh K, Kato K, Sado M, Maeda R, Kitamoto A, Miyao T, Suzuki R, Homma S, Masushige S, Kajii Y, Kida S, Transgenic up-regulation of alpha-CaMKII in forebrain leads to increased anxiety-like behaviors and aggression. Molecular brain 2, 6 (2009)

- (9) Wang H, Fukushima H, Kida S, Zhuo M, Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase IV links group I metabotropic glutamate receptors to fragile X mental retardation protein in cingulate cortex. *The Journal of biological chemistry* 284, 18953-62 (2009)
- (10) Kida S, Fukushima H, Mamiya N, Mechanisms of reconsolidation and extinction of fear memory. *Nihon shinkei seishin yakurigaku zasshi = Japanese journal of psychopharmacology* 29, 125-33 (2009)
- (11) Isosaka T, Kida S, Kohno T, Hattori K, Yuasa S, Hippocampal Fyn activity regulates extinction of contextual fear. *Neuroreport* 20, 1461-5 (2009)
- (12) Hosoda H, Kato K, Asano H, Ito M, Kato H, Iwamoto T, Suzuki A, Masushige S, Kida S, CBP/p300 is a cell type-specific modulator of CLOCK/BMAL1-mediated transcription. *Molecular brain* 2, 34 (2009)
- (13) Ageta H., Ikegami S., Miura M., Masuda M., Migishima R., Hino T., Takashima N., Murayama A., Sugino H., Setou M., Kida, S., Yokoyama M., Hasegawa Y., Tsuchida K., Aosaki T., and Inokuchi K.: Activin plays a key role in the maintenance of long-term memory and late-LTP. *Learning and Memory*, 17, 176-185, 2010 doi:10.1101/lm.16659010
- (14) Toyoda, H., Zhao, M.G., Mercaldo, V., Chen, T., Descalzi, G., Kida, S. & Zhuo, M. Calcium/calmodulin-dependent kinase IV contributes to translation-dependent early synaptic potentiation in the anterior cingulate cortex of adult mice. *Mol. Brain*. 3, 27. (2010) doi:10.1186/1756-6606-3-27
- (15) Steenland, H.W., Wu, V., Fukushima, H., Kida, S. & Zhuo, M. CaMKIV over-expression boosts cortical 4-7 Hz oscillations during learning and 1-4 Hz delta oscillations during sleep. *Mol. Brain*. 3, 16. (2010) doi:10.1186/1756-6606-3-16
- (16) Uchida, S., Hara, K., Kobayashi, A., Fujimoto, M., Otsuki, K., Yamagata, H., Hobaru, T., Abe, N., Higuchi, F., Shibata, T., Hasegawa, S., Kida, S., Nakai, A. & Watanabe, Y. Impaired hippocampal spinogenesis and neurogenesis and altered affective behavior in mice lacking heat shock factor 1. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **108**, 1681-6 (2011) doi: **10.1073/pnas.1016424108**
- (17) Zhang, Y., Fukushima, H. & *Kida, S Induction and requirement of gene expression in the anterior cingulate cortex and medial prefrontal cortex for the consolidation of inhibitory avoidance memory. *Mol. Brain*. **4**, 4 (2011) doi:10.1186/1756-6606-4-4
- (18) Kim, R., Moki, R. & *Kida, S Molecular mechanisms for the destabilization and restabilization of reactivated spatial memory in the Morris water maze. *Mol. Brain*. **4**, 9 (2011) doi:10.1186/1756-6606-4-9
- (19) Hosoda, H., Miyao, T., Uchida, S., Sakai, S., S. & *Kida, S Development of tightly regulated tetracycline-dependent transcriptional activator and repressor co-expression system for the strong induction of transgene expression. *Cytotechnology*. **63**, 211-6. doi:10.1007/s10616-011-9335-z
- (20) Suzuki, A., Fukushima, H., Takuya Mukawa, T., Toyoda, H., Wu, L-J., Zhao, M-G., Hui Xu, H., Shang, Y., Endoh, K., Iwamoto, Mamiya, N., Okano, E., Hasegawa, H., Mercaldo, V., Yue Zhang, Y., Maeda, R., Ohta, M., Josselyn, S.A., Zhuo, M., & *Kida, S. Up-regulation of CREB-mediated transcription enhances both short- and long-term memory. *J. Neurosci.* in press
- 〔学会発表〕(計 95 件)
- (1) 喜田 聡”第 55 回日本栄養食糧学会中部支部大会”(平成 20 年 7 月 5 日愛知教育大学) ”ビタミン A 情報伝達経路による学習・記憶能力制御”
- (2) 喜田 聡;会議名”第 27 回 躁うつ病の薬理・生化学的研究懇話会シンポジウム”(平成 20 年 6 月 20-21 日 箱根プリンスホテル) ”恐怖記憶制御と PTSD - 動物 PTSD モデルを利用した恐怖記憶制御機構の解明”
- (3) 喜田 聡「Regulation of reactivated contextual fear memory: relationship between reconsolidation and extinction」第 31 回日本神経科学大会シンポジウム講演(東京、平成 20 年 7 月)
- (4) 喜田 聡, Distinct gene expression regulation in reconsolidation and extinction phases of contextual fear memory ”International Conference of Neurons and Brain Disease” (Seoul, Aug. 2008)
- (5) 喜田 聡「想起後の恐怖記憶制御のメカニ

ズム」第 18 回日本臨床精神神経薬理学会・第 38 回日本神経精神薬理学会・合同年会シンポジウム講演(平成 20 年 10 月 1-3 日 東京)

(6) 喜田 聡, "Roles of hippocampus in fear memory stability after retrieval" Annual meeting of Society for Neuroscience" (Washington D.C., USA, Nov 2008)

(7) 喜田 聡, "ROLES OF CREB SIGNALING PATHWAY IN REGULATION OF FEAR MEMORY" 17th European Congress of Psychiatry, Lisbon, January 24 - 28, 2009

(8) 吉田有理紗、金亮、喜田聡:空間記憶再固定化を制御する脳領域の解析. 第 31 回日本神経科学大会、2008.7.9-11、東京.

(9) 夢川琢也、鈴木章円、岡野絵美子、遠藤健吾、喜田聡:転写調節因子 CREB による短期記憶形成制御. 第 31 回日本神経科学大会、2008.7.9-11、東京.

(10) 大野春香、鈴木章円、内田隆史、喜田聡:アルツハイマーモデル Pin1 遺伝子欠損マウスの行動学的解析. 第 31 回日本神経科学大会、2008.7.9-11、東京.

(11) 野本真順、榎本初音、崔泰樹、内田周作、宮尾貴久、喜田聡:前脳領域レチノイン酸受容体は記憶形成を正に制御する. 第 31 回日本神経科学大会、2008.7.9-11、東京.

(12) 張悦、福島穂高、喜田聡:受動的回避反応課題における恐怖記憶形成及び強化を制御する脳領域の解析. 第 31 回日本神経科学大会、2008.7.9-11、東京.

(13) 福島穂高、鈴木章円、喜田聡:受動的回避反応課題を用いた恐怖記憶再固定化・強化制御の分子機構の解析. 第 31 回日本神経科学大会、2008.7.9-11、東京.

(14) 間宮則、鈴木章円、松山善宰、喜田 聡:恐怖条件付け文脈記憶再固定化と消去の相互作用メカニズムの解析. 第 31 回日本神経科学大会、2008.7.9-11、東京.

(15) Mamiya, N., Fukushima, H., Suzuki, A., Matsuyama, Z., Homma, S., *Frankland, P.W. & Kida, S. Brain region-specific gene expression activation required for reconsolidation and extinction of contextual fear memory Molecular Cellular Cognition Society, 2008.11.12-13, Washington D.C..

(16) Ryang Kim, Ryouichi Moki, Satoshi Kida (Dep of Bioscience, Tokyo University of Agriculture) : Molecular mechanisms underlying destabilization and restabilization of spatial memory after retrieval. 38th Annual Meeting of the Society for Neuroscience, 2008.11.14-8, Washington D.C.

(17) Nori MAMIYA, Akinobu SUZUKI, Zensai MATSUYAMA, Satoshi KIDA Analyses of interaction between reconsolidation and extinction of contextual fear memory. 38th Annual Meeting of the Society for Neuroscience, 2007.11.14-18, Washington D.C.

(18) 野本真順、榎本初音、崔泰樹、内田周作、宮尾貴久、喜田聡:前脳領域レチノイン酸受容体情報伝達経路は記憶形成を正に制御する. 第 81 回日本生化学会大会、合同大会 (BMB2008)、2008.12.9-13、神戸.

(19) 夢川琢也、鈴木章円、岡野絵美子、遠藤健吾、Min Zhuo、喜田聡:短期記憶制御に対する転写調節因子 CREB の役割の解析 第 81 回日本生化学会大会、合同大会 (BMB2008)、2008.12.9-13、神戸

(20) 長谷川俊介、太田美穂、細田浩司、喜田聡:前脳領域における CLOCK/BMAL1 情報伝達系の抑制は記憶形成を阻害する. 第 81 回日本生化学会大会、合同大会 (BMB2008)、2008.12.9-13、神戸.

(21) 太田美穂、長谷川俊介、細田浩司、喜田聡:コンディショナル変異マウスを用いた前脳領域における転写調節因子 BMAL1 の役割の解析. 第 81 回日本生化学会大会、合同大会 (BMB2008)、2008.12.9-13、神戸.

(22) 間宮則、鈴木章円、松山善宰、喜田聡:恐怖記憶再固定化と消去の相互作用における海馬、扁桃体及び前頭前野の役割の解析. 第 81 回日本生化学会大会、合同大会 (BMB2008)、2008.12.9-13、神戸.

(23) 金亮、吉田有理紗、喜田聡:空間記憶想起後の記憶不安定化制御機構の解析. 第 31 回日本分子生物学会年会、第 81 回日本生化学会大会、合同大会 (BMB2008)、2008.12.9-13、神戸.

(24) 張悦、福島穂高、喜田聡:受動的回避反応課題を用いた恐怖記憶再固定化及び強化を制御する脳領域の解析. 第 31 回日本分子生物学会年会、第 81 回日本生化学会大会、合同大会 (BMB2008)、2008.12.9-13、神戸.

(25) 福島穂高、鈴木章円、喜田聡: 受動回避記憶再固定化・強化制御に対する前脳領域の役割の解析. 第31回日本分子生物学会年会、第81回日本生化学会大会、合同大会 (BMB2008)、2008.12.9-13、神戸.

(26) 間宮則、福島穂高、鈴木章円、松山善宰、喜田聡: 脳部位特異的遺伝子発現制御を介する恐怖記憶再固定化と消去の誘導制御. 日本農芸化学会 2009年度大会、3/27-3/29、福岡

(27) 長谷川俊介、太田美穂、細田浩司、本間清一、喜田聡: 前脳領域におけるCLOCK/BMAL1 情報伝達系による記憶能力のサーカディアン制御. 日本農芸化学会 2009年度大会、2009.3.27-29、福岡.

(28) 福島穂高、前田良太、鈴木良祐、遠藤健吾、野本真順、間宮則、喜田聡: 加齢に伴うCaMKIV 発現量低下の阻止は記憶能力減退を防ぐ-CaMKIV は加齢による記憶力減退を防ぐ鍵遺伝子である- 日本農芸化学会 2009年度大会、2009.3.27-29、福岡

(29) 大野春香、鈴木章円、内田隆史、喜田聡: Pin1 遺伝子欠損マウスでは加齢後も記憶能力が維持される. 第53回農芸化学会、2009.3.27-29、福岡.

(30) 野本真順、榎本初音、崔泰樹、内田周作、宮尾貴久、本間清一、喜田聡: 前脳領域レチノイン酸受容体情報伝達経路は記憶形成を正に制御する. 日本農芸化学会 2009年度大会、2009.3.27-29、福岡.

(31) 張悦、福島穂高、喜田聡: 受動的回避記憶の消去制御に関わる脳領域の解析. 日本農芸化学会 2009年度大会、2009.3.27-29、福岡.

(32) 夢川琢也、鈴木章円、岡野絵美子、遠藤健吾、喜田聡: 短期記憶制御に対する転写調節因子CREBの役割. 日本農芸化学会 2009年度大会、2009.3.27-29、福岡.

(33) 喜田聡、野本真順、榎本初音、崔泰樹、内田周作、本間清一、舩重正一: 「レチノイン酸受容体群による記憶形成制御機構の解明」日本栄養・食糧学会大会 2009年5月24日長崎

(34) 喜田 聡 Roles of CREB in formation of short-term memory International Conference for Neurons and Brain Disease 2009年7月22日トロント大学

35) 喜田 聡 Roles of transcription factor CREB in short and long-term memory

formation. 日本神経科学学会大会シンポジウム”The next generation of study on memory regulation; from phenomenology to molecular mechanisms” 2009年9月18日名古屋

36) 喜田 聡 Roles of CaMKIV Signaling Pathway in Memory Formation. 日本神経化学学会大会シンポジウム” Novel insights into the roles of protein kinases in synaptic plasticity and memory” 2009年6月23日伊香保

37) 喜田 聡 「NMDA 型グルタミン酸受容体による恐怖記憶再固定化と消去の制御」日本アミノ酸学会第3回学術大会 (JSAAS 2009) 2009年9月29日京都

38) Kennichi Kato; Taku Iwamoto; Satoshi Kida Visualization and monitoring of α CaMKII activation in cortical neurons using FRET. 日本神経科学学会大会 Neuro2010, 2010年9月16-18日 名古屋

39) Hotaka FUKUSHIMA, Akinobu SUZUKI, Satoshi KIDA Mechanisms of enhancement and destabilization of fear memory following the retrieval in passive avoidance task. 日本神経科学学会大会 Neuro2010, 2010年9月16-18日 名古屋

40) Masanori NOMOTO, Hatsune ENOMOTO, Tesu CHOI, Shusaku UCHIDA, Takahisa MIYAO, Satoshi KIDA Retinoic acid receptors function as positive regulators for memory formation. 日本神経科学学会大会 Neuro2010, 9月16-18日 名古屋

41) Analysis of brain regions associated with fear memory extinction using passive avoidance task Yue Zhang, Hotaka Fukushima, Satoshi Kida 日本神経科学学会大会 Neuro2010, 2010年9月16-18日 名古屋

42) Yuya KANO, Nori MAMIYA, Akinobu SUZUKI, Satoshi KIDA Down-regulation of hippocampal activity is important for the interaction between reconsolidation and extinction of contextual fear. 日本神経科学学会大会 Neuro2010, 2010年9月16-18日 名古屋

43) Miho OHTA, Shunsuke HASEGAWA, Hiroshi HOSODA, Satoshi KIDA: Roles of transcription factor BMAL1 in circadian rhythm using conditional mutant mice. 日本神経科学学会大会 Neuro2010, 2010年9月16-18日 名古屋

44) Shunsuke HASEGAWA, Miho OHTA,

Hiroshi HOSODA, Satoshi KIDA; CLOCK/BMAL1 signaling pathway in forebrain contributes circadian regulation of memory formation. 日本神経科学会大会 Neuro2010, 2010年9月16-18日 名古屋

45) 長谷川俊介、太田美穂、細田浩司、喜田聡 BMAL1による記憶プロセスのサーカディアン制御. 日本分子生物学会 2010年12月9-12日 横浜

46) 野本真順、武田陽平、榎本初音、崔泰樹、内田周作、喜田聡 前脳領域レチノイン酸受容体情報伝達経路による海馬神経可塑性の制御. 日本分子生物学会 2010年12月9-12日 横浜

47) 太田美穂、長谷川俊介、細田浩司、喜田聡 コンディショナル変異マウスを用いた情動行動とサーカディアンリズムに対する転写調節因子 BMAL1 の役割の解析. 日本分子生物学会 2010年12月9-12日 横浜

48) 福島穂高、喜田聡 受動回避記憶再固定化・強化及び不安定化機構に対する前脳領域の役割の解析. 日本分子生物学会 2010年12月9-12日 横浜

49) 金亮、KARIM NADER, 喜田聡 恐怖記憶想起後の安定性制御に対する海馬脱リン酸化酵素群の役割の解析. 日本分子生物学会 2010年12月9-12日 横浜

50) 張悦、福島穂高、喜田聡 受動的回避反応課題を用いた恐怖記憶消去を制御する脳領域の解析. 日本分子生物学会 2010年12月9-12日 横浜

51) 武田陽平、野本真順、榎本初音、崔泰樹、内田周作、宮尾貴久、喜田聡 前脳領域レチノイン酸受容体情報伝達経路による記憶形成の制御. 日本分子生物学会 2010年12月9-12日 横浜

52) 野本真順、武田陽平、榎本初音、崔泰樹、内田周作、喜田聡 「レチノイン酸受容体情報伝達経路による海馬神経可塑性の制御」日本農芸化学会 2010年3月27日-30日 東京

53) 長谷川俊介、太田美穂、細田浩司、喜田聡 「前脳領域 BMAL1 による記憶想起のサーカディアン制御」日本農芸化学会 2010年3月27日-30日 東京

54) 張悦、福島穂高、喜田聡 「受動的回避反応課題を用いた古い恐怖記憶制御に関与する脳領域の同定」日本農芸化学会 2010年3月27日-30日 東京

55) 太田美穂、長谷川俊介、細田浩司、喜田聡 「細胞・個体レベルのサーカディアン制御に対する前脳領域 BMAL1 の役割の解析」日本農芸化学会 2010年3月27日-30日 東京

56) 金亮、Karim NADER、喜田聡 「想起後の恐怖記憶安定性制御に対する海馬脱リン酸化酵素群の役割の解析」日本農芸化学会 2010年3月27日-30日 東京

57) 加藤健一、喜田聡 「FRET を利用した培養ニューロンにおける α CaMKII 活性調節機構の解析」日本農芸化学会 2010年3月27日-30日 東京

58) 福島穂高、張悦、喜田聡 「受動回避記憶再固定化・強化に関わる前脳領域の活性制御機構の解析」日本農芸化学会 2010年3月27日-30日 東京

59) 武田陽平、野本真順、榎本初音、内田周作、喜田聡 「前脳領域レチノイン酸受容体情報伝達経路による記憶形成の制御」日本農芸化学会 2010年3月27日-30日 東京

60) 喜田聡 ”ビタミン A 情報伝達経路による学習・記憶能力制御“日本栄養・食糧学会シンポジウム 脳栄養学・精神栄養学の最前線 2010年5月23日 徳島

61) 喜田聡 ”脳栄養学・精神栄養学の重要性-脳科学と食品科学・栄養学との接点-” 日本食品科学工学会 特別講演 2010年9月1日 東京

62) 喜田聡 ”Enhancement of fear memory after retrieval.” 日本神経科学会大会 Neuro2010シンポジウム ”負情動の生物学的基盤” 2010年9月3日 神戸

63) 喜田聡 ”想起後の恐怖記憶増強のメカニズム”第11回八ヶ岳シンポジウム (蓼科) 2010年9月26日

64) 喜田聡 ”想起後の恐怖記憶増強のメカニズム”平成22年度生理学研究所研究会「感覚刺激・薬物による快・不快情動生成機構とその破綻」(岡崎)

65) 喜田聡 ”Circadian Regulation of Memory Retrieval”第33回日本分子生物学会年会・第83回日本生化学会大会ワークショップ「生物時計における bHLH 転写因子の機能と制御」2010年12月10日(神戸)

66) 喜田 聡 "Enhancement of fear memory after retrieval" International Conference for Neurons and Brain Disease, Bristol, 2010年7月1日

67) 喜田 聡 "Enhancement of fear memory after retrieval" 3rd Brain Plasticity Symposium, Queensland Brain Institute, Brisbane, 2010年9月14日

68) 喜田 聡 "Enhancement of fear memory after retrieval in passive avoidance task." 23rd Winter Conference on Neural Plasticity, Tahiti, 2011年2月14日

69) 長谷川俊介、太田美穂、細田浩司、喜田 聡: BMAL1による記憶想起のサーカディアン制御. 第33回日本神経科学大会、2010.9.2-4、神戸.

70) 福島穂高、夢川琢也、喜田 聡: 転写因子 CREB と BDNF による協同的記憶制御. 第33回日本神経科学大会、2010.9.2-4、神戸.

71) 金 亮、Karim Nader、喜田 聡: 恐怖記憶再固定化と消去に対するカルシニューリンの役割の解析. 第33回日本神経科学大会、2010.9.2-4、神戸.

72) 張 悦、福島穂高、喜田 聡: 受動的回避反応課題を用いた古い恐怖記憶想起後に活性化される脳領域の同定. 第33回日本神経科学大会、2010.9.2-4、神戸.

73) 野本真順、武田陽平、光田幸司、喜田 聡: レチノイン酸受容体による記憶形成と神経可塑性制御の分子機構. 第33回日本神経科学大会、2010.9.2-4、神戸.

74) 武田陽平、野本真順、榎本初音、崔 泰樹、内田周作、宮尾貴久、喜田 聡: 前脳領域レチノイン酸受容体情報伝達経路による記憶形成の制御. 第33回日本神経科学大会、2010.9.2-4、神戸.

75) 谷水俊之、門間和音、張 悦、福島穂高、喜田 聡: 社会的認知記憶固定化分子機構の組織学的解析. 第33回日本神経科学大会、2010.9.2-4、神戸.

76) 野本真順、武田陽平、光田幸司、榎本初音、崔 泰樹、内田周作、喜田 聡: レチノイン酸受容体情報伝達経路による海馬神経可塑性の制御. 日本分子生物学会第10回春季シンポジウム、2010.6.7-8、松島.

77) 光田幸司、武田陽平、野本真順、榎本初

音、内田周作、喜田 聡: レチノイン酸受容体による記憶形成と神経可塑性制御の分子機構. 日本分子生物学会第10回春季シンポジウム、2010.6.7-8、松島.

78) 齋藤香織、太田美穂、長谷川俊介、細田浩司、喜田 聡: 脳機能に対する前脳領域のサーカディアン転写リズムの役割. 日本分子生物学会第10回春季シンポジウム、2010.6.7-8、松島.

79) 長谷川俊介、太田美穂、細田浩司、喜田 聡: 前脳領域 BMAL1 による記憶想起のサーカディアン制御. 平成22年度「包括脳ネットワーク」夏のワークショップ、2010.7.27-30、札幌

80) Fukushima, H., Mukawa, T., Suzuki, A., Okano, E., Endo, K., & Kida, S.: CREB regulates memory performance though expression regulation of BDNF. 40th Annual Meeting of the Society for Neuroscience, 2010.11.13-17, San Diego.

81) Kim, R., Nader, K., & Kida, S.: Roles of calcineurin in hippocampus and amygdala in reconsolidation and extinction of contextual fear memory. 40th Annual Meeting of the Society for Neuroscience, 2010.11.13-17, San Diego.

82) Hasegawa, S., Ohta, M., Saito, K., Hosoda, H., & Kida, S.: BMAL1 plays a role in the circadian regulation of memory retrieval. 33th Annual Meeting of the Molecular Biology Society of Japan, 2010.12.7-10, Kobe.

83) Kim, R., Nader, K., & Kida, S.: Roles of calcineurin in reconsolidation, destabilization and extinction of contextual fear memory. 33th Annual Meeting of the Molecular Biology Society of Japan, 2010.12.7-10, Kobe.

84) Zhang, Y., Fukushima, H., & Kida, S.: Brain regions activated following retrieval of recent and remote fear memory in passive avoidance task. 33th Annual Meeting of the Molecular Biology Society of Japan, 2010.12.7-10, Kobe.

85) Takeda, Y., Nomoto, M., & Kida, S.: Regulation of memory formation by Retinoic acid receptors. 33th Annual Meeting of the Molecular Biology Society of Japan, 2010.12.7-10, Kobe.

86) 長谷川俊介、太田美穂、齋藤香織、細田

浩司、喜田 聡：前脳領域 BMAL1 による時間帯特異的な記憶想起制御。第 55 回日本農芸化学会大会、2011.3.26-28、京都。

87) 福島穂高、夢川琢也、鈴木章円、遠藤健吾、喜田 聡：転写因子 CREB と神経栄養因子 BDNF による協調作用による記憶能力の向上。第 55 回日本農芸化学会大会、2010.3.26-28、京都。

88) 金 亮、Karim Nader、喜田 聡：恐怖条件付け文脈記憶再固定化と消去に対する扁桃体カルシニューリンの役割の解析。第 55 回日本農芸化学会大会、2011.3.25-28、京都。

89) 張 悦、福島穂高、喜田 聡：受動的回避記憶を制御する脳領域の同定とその役割の解析。第 55 回日本農芸化学会大会、2010.3.26-28、京都。

90) 石川理絵、金 亮、奥川哲央、難波隆志、高坂新一、内野茂夫、喜田 聡：NMDA 型グルタミン酸受容体阻害剤メマンチン投与による成体海馬神経新生促進と海馬依存性学習・記憶形成能力の向上。第 55 回日本農芸化学会大会、2011.3.25-28、京都。

91) 光田幸司、野本真順、武田陽平、喜田 聡：レチノイン酸情報伝達系不活性化による PSD-95 と AMPA 型グルタミン酸受容体 GluR1 サブユニットの発現抑制。第 55 回日本農芸化学会大会、2011.3.25-28、京都。

92) 大石 諭、永田 幹、喜田 聡：海馬依存性学習・記憶形成に対するビタミン B1 の役割の解析。第 55 回日本農芸化学会大会、2011.3.26-28、京都。

93) 谷水俊之、門間和音、張 悦、福島穂高、喜田 聡：社会的認知記憶形成を制御する脳領野の同定。第 55 回日本農芸化学会大会、2011.3.26-28、京都。

94) 芹田龍郎、福島穂高、喜田 聡：学習能力に対する転写因子 CREB の役割。第 55 回日本農芸化学会大会、2011.3.25-28、京都。

95) 齋藤香織、野本真順、武田陽平、光田幸司、喜田 聡：情動行動制御に対するレチノイン酸情報伝達系の役割の解析。第 55 回日本農芸化学会大会、2011.3.25-28、京都。

〔産業財産権〕

出願状況（計 1 件）

名称：記憶能力の減退に対する披検化合物のスクリーニング方法

発明者：喜田聡
権利者：東京農業大学

種類：特願

番号：2009-0077592

出願年月日：2009 年 3 月 26 日

国内外の別：国内

6 . 研究組織

(1) 研究代表者

喜田 聡 (KIDA Satoshi)

東京農業大学・応用生物科学部・教授

研究者番号：80301547

(2) 研究分担者

無

(3) 連携研究者

無