

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 17 日現在

機関番号：82611

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23500474

研究課題名(和文) 恐怖記憶の消去学習を司る扁桃体シナプス伝達の特性と調節機構の解明

研究課題名(英文) Modulation of the amygdala synaptic neurotransmission that controls fear memory extinction

研究代表者

関口 正幸 (Sekiguchi, Masayuki)

独立行政法人国立精神・神経医療研究センター・神経研究所 疾病研究第四部・室長

研究者番号：80260339

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円、(間接経費) 1,140,000円

研究成果の概要(和文)：恐怖・嫌悪体験を記憶することは生物の生存に重要であるが、ある種の精神・神経疾患ではこの記憶の極端な亢進が見られる場合がある。本研究では恐怖・嫌悪体験の記憶(恐怖記憶と略)を調節する神経機構解明を目的として研究を行った。

その結果、恐怖記憶は食餌として摂取する不飽和脂肪酸のバランスに影響を受け、これにはカンナビノイド神経伝達に関与すること、新生児期にストレスホルモンに曝露されると、成長してからの恐怖記憶が弱まりにくいこと、等を明らかにして論文報告した。

これらの研究成果は、恐怖情動異常亢進の症状を有する精神・神経疾患の病態解明や治療法開発に有用な基盤情報となることが期待される。

研究成果の概要(英文)：Fear memory is critical for survival, but uncontrollable augmentation of this implicit memory sometimes occurs in particular psychiatric and neurological disorders. The aim of the present study was to elucidate the mechanisms that control fear memory using mice.

As a result, we have found followings. (1) Fear memory is influenced by the balance of dietary polyunsaturated fatty acids via endocannabinoid neurotransmission. (2) Neonatal stress hormone (corticosterone) exposure suppresses adolescent fear memory extinction.

Identification of the biological system that plays a modulatory role in fear memory is fundamental to understanding the adjustment of this memory process. It is expected that elucidation of the control mechanisms aids in developing new treatment for disorders in which fear is a contributory factor.

研究分野：分子神経科学

科研費の分科・細目：脳神経化学・神経・筋肉生理学

キーワード：記憶 恐怖情動 不飽和脂肪酸 カンナビノイド 幼若期 ストレスホルモン シナプス 精神・神経疾患

## 1. 研究開始当初の背景

恐怖・嫌悪体験を記憶することは生物の生存に重要であるが、ある種の精神・神経疾患ではこの記憶の極端な亢進が見られる場合がある。従って、恐怖・嫌悪記憶を調節する機構を理解することは、情動記憶のメカニズム解明に重要であるばかりでなく、不安障害等の精神疾患の治療における基盤情報となる可能性がある。

## 2. 研究の目的

本研究では恐怖・嫌悪体験の記憶(恐怖記憶と略)を調節する神経機構解明を目的とした。具体的には、食物として摂取する物質による調節メカニズムや、幼若動物に対するストレスホルモンの影響を検討した。

## 3. 研究の方法

マウスを不飽和脂肪酸組成の異なる数種類の餌で6週間飼育後、恐怖条件付け実験、扁桃体ニューロンからの電気生理学的記録、脂質分析等を行った。

他のマウスでは、新生児期にストレスホルモンであるコルチコステロンを投与し、思春期に扁桃体ニューロンの電気生理学的性質や遺伝子発現変化を検討した。

## 4. 研究成果

恐怖記憶は食餌として摂取する不飽和脂肪酸のバランスに影響を受け、これには不飽和脂肪酸バランス変化による細胞膜流動性変化によるカンナビノイド神経伝達効率変化が関与する。

新生児期にストレスホルモンに曝露されると、成長してからの扁桃体ニューロン興奮

性が異常亢進しており、恐怖記憶の消去が弱いことにより、恐怖記憶が強まっている。

これらの研究成果は、恐怖情動異常亢進の症状を有する精神・神経疾患の病態解明や治療開発に有用な基盤情報となることが期待される。

## 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 7 件)

1. Koppensteiner P, Aizawa S, Yamada D, Kabuta T, Boehm S, Wada K, Sekiguchi M. Age-dependent sensitivity to glucocorticoids in the developing mouse basolateral nucleus of the amygdala. **Psychoneuroendocrinology** (2014) 46, 64-77. 10.1016/j.psyneuen.2014.04.007, 査読あり  
<http://www.journals.elsevier.com/psychoneuroendocrinology/>
2. Yamada D, Takeo J, Koppensteiner P, Wada K, Sekiguchi M. Modulation of fear memory by dietary polyunsaturated fatty acids via cannabinoid receptors. **Neuropsychopharmacology** doi:10.1038/npp.2014.32. 査読あり  
<http://www.nature.com/npp/index.html>
3. Yamada D, Miyajima M, Ishibashi H, Wada K, Seki K, Sekiguchi M. Adult-like action potential properties and abundant GABAergic synaptic responses in amygdala neurons from newborn marmosets. **J Physiol(Lond)** (2012) 590, 5691-5706. 査読あり  
<http://jp.physoc.org/>
4. Takamatsu I, Sekiguchi M, Yonamine R, Wada K, Kazama T. The effect of a new

water-soluble sedative-hypnotic drug, JM-1232(-), on long-term potentiation in the CA1 region of the mouse hippocampus. **Anesth Analg** (2011) 113, 1043-1049. 査読あり  
<http://journals.lww.com/anesthesia-analgesia/pages/default.aspx>

5. Hou I-C, Suzuki C, Kanegawa N, Oda A, Yamada A, Yoshikawa M, Yamada D, Sekiguchi M, Wada E, Wada K, Ohinata K.  $\beta$ -Lactotensin derived from bovine  $\beta$ -lactoglobulin exhibits anxiolytic-like activity as an agonist for neurotensin NTS<sub>2</sub> receptor via activation of dopamine D<sub>1</sub> receptor in mice. **J Neurochem** (2011) 119, 785-90. 査読あり  
[http://onlinelibrary.wiley.com/journal/10.1111/\(ISSN\)1471-4159](http://onlinelibrary.wiley.com/journal/10.1111/(ISSN)1471-4159)
6. 関口正幸. 条件性恐怖記憶を修飾する生体システム . 不安障害研究 (2014) 5, 85-92. 査読なし (依頼総説)  
<http://jpsad.jp/paper.php>
7. 関口正幸 「恐怖応答消去学習のニューロン回路」特集『記憶を分子・細胞の言葉で理解する』 細胞工学 (2011) 30, 488-492. 査読なし (依頼総説)

[学会発表](計 8件)

1. Masayuki Sekiguchi

「A cerebral cortical region that responds to amino acid injection into the hepatic portal vein」

第91回日本生理学会大会 2014,3,16-18, シンポジウム「脳はどのように内臓の状態を知るのか—「心身相関」研究最前線」 於鹿児島 鹿児島大学

2. 山田大輔、関口正幸

「食事の脂肪酸バランスが恐怖記憶を変化させる」

第6回日本不安障害学会学術大会、2014. 2, 1-2 シンポジウム「食事介入で不安と抑うつを予防できるか: 栄養精神医学の挑戦」 於東京 平成帝京大学

3. 関口正幸

「恐怖記憶消去の神経科学的研究」

第4回アジア認知行動療法会議学術総会/第13回日本認知療法学会/日本行動療法学会第39回大会、2013. 8,23-25 シンポジウム「不安に関する基礎理論の最前線と臨床への還元」 於東京 東京大学

4. 山田大輔、竹尾仁良、和田圭司、関口正幸

「食事の適切な脂肪酸バランスはマウスで恐怖体験の感覚記憶を緩和する」 Neuro2013 プレスカンファレンス、2013, 6,19 於京都 京都国際会館

5. 関口正幸

「DMD 遺伝子産物の中核での役割」

Dystrophinopathy の CNS 障害に関する研究会、2013, 3, 9 於大阪 千里ライフサイエンスセンター

6. Masayuki Sekiguchi

「Emotional fear memory and polyunsaturated fatty acid」

生理研国際研究集会:「感覚と情動を結ぶ神経機構の可塑性」、2012,9,13-15 於岡崎 生理学研究所

7. 関口正幸「条件性恐怖記憶と不飽和脂肪酸バランス」第153回日本獣医学会シンポジウム「神経生理学研究の挑戦: 動物の情動行動の謎を解く」、2012,3,27-29 於さいたま 大宮ソニックシティ。

8. 関口正幸「恐怖記憶の脳科学」『国際ストレス科学シンポジウム〜ストレスと脳科学研究最前線〜』2011年11月23日 於東京 早稲田大学

[図書](計 1件)

1. 関口正幸・和田圭司「mdx マウス、ニュー

「ロテンシン受容体欠損マウス」疾患モデルの作成と利用-脳・神経疾患(企画編集:三品昌美) p195 - 204, エル・アイ・シー (2011)

〔産業財産権〕

出願状況(計 1件)

名称:恐怖記憶の軽減方法  
発明者:関口正幸、山田大輔、竹尾仁良、関和佳子、和田圭司  
権利者:  
種類:  
番号:PCT/JP2012/066817  
出願年月日:2012年6月29日  
国内外の別:国際

取得状況(計 0件)

〔その他〕

ホームページ:

<http://www.ncnp.go.jp/nin/guide/r4/staff/sekiguchi.html>

新聞報道

- 1.2013年6月19日読売新聞(夕刊)「青魚のDHA 怖い記憶緩和」
- 2.2014年3月27日日刊工業新聞「脂肪酸摂取バランス不安症予防のカギ」
- 3.2014年3月31日日経産業新聞「恐怖の記憶食事で差」

6.研究組織

(1)研究代表者

関口正幸(SEKIGUCHI MASAYUKI)

独立行政法人

国立精神・神経医療研究センター

神経研究所 疾病研究第四部

研究者番号:80260339