

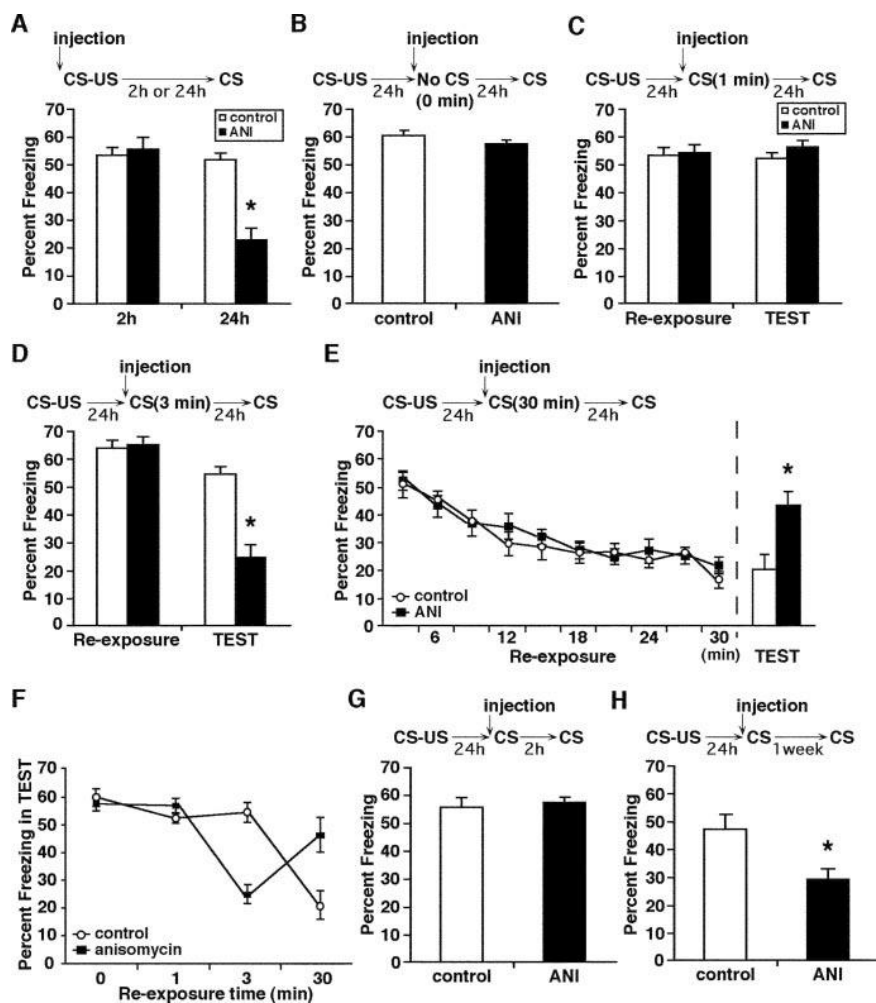
認知神経科学への興味：論文紹介

2021年2月-2

Suzuki, A. et al. Memory reconsolidation and extinction have distinct temporal and biochemical signatures. *J. Neurosci.*, 24:4787-4795, 2004.

これはマウスの fear の記憶に関する論文である。Retrieval は条件によって reconsolidation か消去 extinction を引き起こす。この論文は、その条件に加えて、両過程の biochemical な特徴を明らかにした。

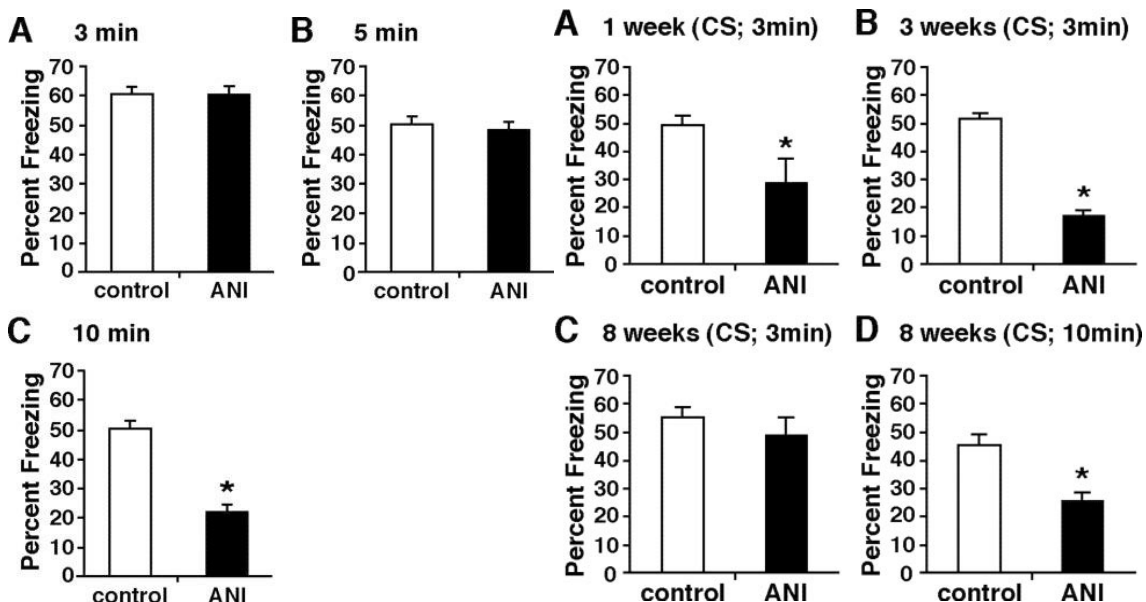
Fear の形成だが、マウスを実験箱に 148 sec 入れ、電撃を与えた。24 時間後に実験箱に再び入れた (reexposure, retrieval)。Reexposure 前に薬物/生理的食塩水を注入し、その 24 時間後に記憶のテストを行った。実験 1 では、reexposure の長さを 0, 1, 3, 30 sec の条件を設けた。薬物はタンパク質合成の阻害剤 anisomycin, ANI である。行動指標は freezing。



左の図が結果である。図 A は獲得前に ANI を投与した結果で、ANI (黒いバー) は 2 時間後のテストには影響を与えないが、24 時間後のテストでは freezing が増加し、ANI が記憶の形成を阻害した。図 B, C はそれぞれ、0, 1 min の reexposure の条件だが、ANI は 24 時間後のテストで、影響を与えなかった。図 D は 3 min の reexposure の結果だが、freezing が減少した。この結果は 3 分の reexposure で reconsolidation が始まり、ANI がそれを阻害したと解釈された。図 E は 30 分の reexposure の結果である。消去の過程がみられるが、24 時間後のテストでは、freezing が増

加した。図 F は 30 分の reexposure の結果である。消去の過程がみられるが、24 時間後のテストでは、freezing が増

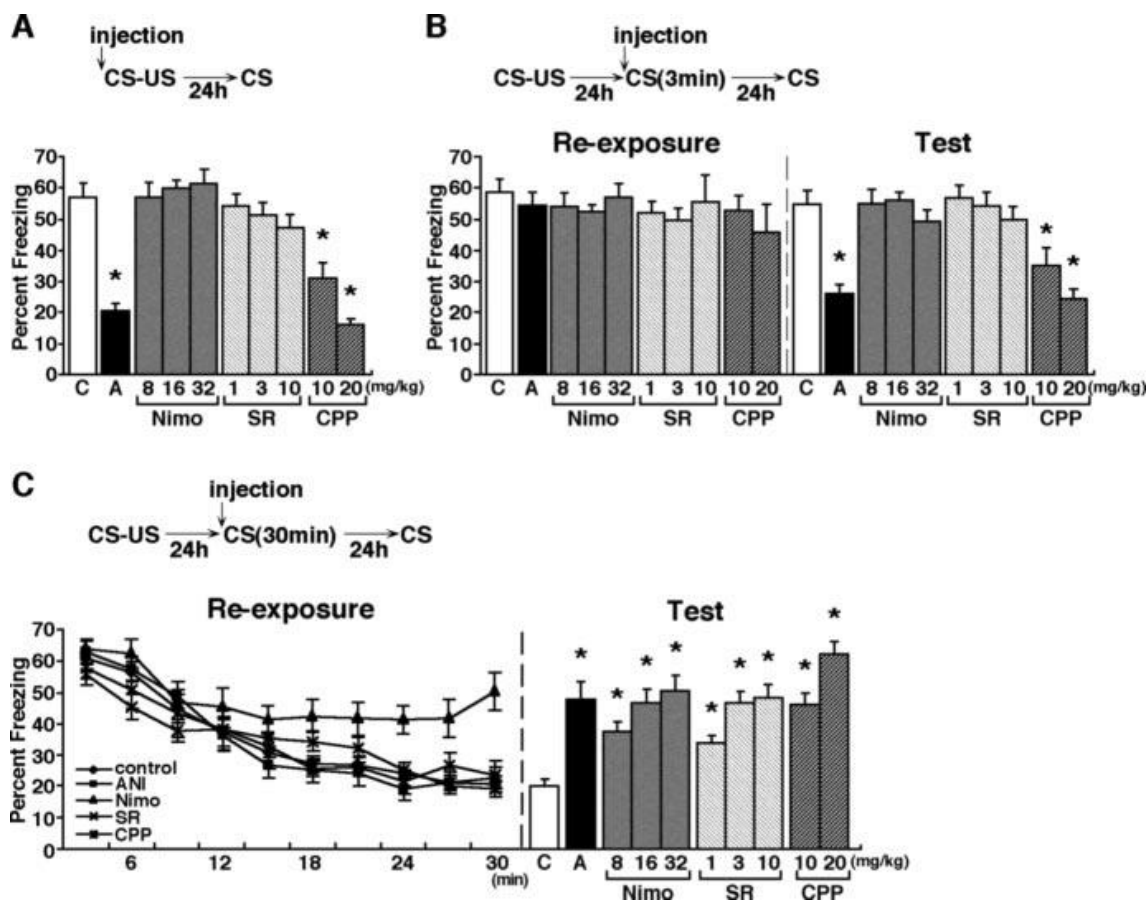
加した。この結果は、ANI が消去を阻害したと考えられた。図 D, G, H は ANI の reconsolidation の阻害の持続を検討したが、2 時間では有効でないが、24 時間では有効で、その効果は少なくとも 1 週間持続した。



次に、記憶の強度が記憶の reconsolidation に与える影響を検討した。記憶の強度は電撃の回数を 1 階から 3 回にすることで強めた。結果は上の図の左である。前ページ図 D と同じ reexposure が 3 min では、24 時間後のテストで ANI の阻害効果はみられない (図 A)。5 min の reexposure でも結果は同じで (図 B)、reexposure を 10 min にすることで、ANI の reconsolidation の阻害効果がみられた (図 C)。強い記憶を reconsolidate するには、長い reexposure が必要だった。

次に、記憶の年齢がその後の記憶に与える影響を検討した。これまでは、24 時間後に reexposure していたが、1, 3, 8 週後に reexposure し、その 24 時間後にテストした。上の図の右が結果である。3 分間の reexposure では、1, 3 週では ANI は reconsolidation を阻害した (図 A, B)。しかし 8 週後の古い記憶では ANI は阻害効果を失った (図 C)。Reexposure を 3 min から 10 min にすると ANI は reconsolidation を阻害した (図 D)。古い記憶の reconsolidation には長い reexposure が必要だった。

次に、獲得、reconsolidation, extinction に特徴的な biochemical な基盤を検討した。そのために、ANI に加えて、cannabinoid receptor 1 (CB1) antagonist SR141716A, L-type voltage-gated calcium channel (LVGCC) antagonist Nimodipine, NMDA receptor (NMDAR) antagonist [D(-)-3-(2-carboxypiperazine-4-yl)-propyl 1-phosphonic acid (CPP) を投与した (次ページの図では、アンダーラインの部分が表示されている)。次ページ図 A は各薬物の獲得への影響をみた結果である。ANI と CPP が獲得を阻害した。タンパク質の合成と NMDAR が獲得、LTM の形成に必要だった。図 B は reconsolidation (3 min reexposure)



への影響を検討した結果である。獲得と同じ ANI と CPP が関係していた。図 C は extinction (30 min reexposure) への薬物投与の影響を検討した結果である。ANI, Nimo, SR, CPP のすべての薬物が freezing を増加させ、extinction を阻害した。ということで、獲得、reconsolidation と extinction は異なる biochemical な基盤を持っていた。

その後、water maze で reexposure に対する ANI の効果を検討した。詳細は論文を参照ください。Reconsolidation (次ページ図左。特に図 D)、extinction (次ページ図右。特に図 E) に対する効果は、上の電撃の実験と同じ結果である (それぞれ、最初のページの図 D, 図 E に対応する)。

これまで、『認知神経科学への期待』などで、fear に関する論文を読んだ。その発端は 1971 年の小嶋・今井の論文にあり、得られた結果を理解したいと思っていた (詳しくはそちらを参照ください)。最近、東大の喜田先生のグループのマウスの fear の論文を拝見し、実験手続きは異なるが、fear 獲得の context への reexposure が記憶の固定に関係する点は同じだったので (獲得後 3 時間以内の reexposure は extinction?, 6 時間以上では reconsolidation?)、先生にメールを差し上げた。今回読んだ論文は、その時の返信で教えていただいた論文である。他にも送っていただいた論文があるので、分かる範囲で紹介しようと思う。

