

(総説)

記憶再固定化進行中の行動的介入による恐怖記憶のアップデート

仁田雄介¹ 高橋 徹¹ 熊野宏昭²

¹早稲田大学大学院人間科学研究科

²早稲田大学人間科学学術院

要約

消去訓練を行うと消去学習が成立し、恐怖条件づけによる恐怖反応が抑制される。しかし、消去学習は恐怖記憶を改変しないため、恐怖反応の再発が起こる。消去学習を利用した技法はエクスポージャー療法と呼ばれており、不安症の治療に用いられている。エクスポージャー療法後にも不安症が再発する可能性が示唆されており、再発を防ぐ治療法が必要とされている。そこで、記憶再固定化というメカニズムが注目されている。記憶痕跡は固定化すると改変できないと従来は考えられていた。しかし近年、想起によって固定化された記憶痕跡が不安定になり、その後再固定化することが明らかになった。再固定化が進行している間は、想起した恐怖記憶を改変できることが示されている。そして、再固定化進行中の消去訓練は恐怖反応の再発を防ぐことが、近年の研究によって示唆されている。今後、不安症に対する再固定化を利用した介入の有効性の検討を進める必要がある。

キーワード：記憶再固定化, 恐怖記憶, 消去, エクスポージャー療法

【恐怖条件づけと消去学習】

不安症における恐怖記憶と恐怖反応の形成は、恐怖条件づけ（パヴロフ型条件づけ）のパラダイムによって説明される（Lang et al., 2000）。無条件反応（the unconditioned response; UR）を引き起こす無条件刺激（the unconditioned stimulus; US）が条件刺激（the conditioned stimulus; CS）と対呈示されると、条件刺激は条件反応（the conditioned response; CR）を引き起こすようになる。このようにUSとCSとの関連が学習されることによって恐怖条件づけが成立し、扁桃体に記憶痕跡（シナプス変化を伴うニューロンの集団）が形成される（Han et al., 2009; Johansen et al., 2011）。

恐怖条件づけの成立後にUSを呈示せずCSのみを呈示しつづける消去訓練を行うと、消去学習の成立によってCRが抑制されることが知られている（Pavlov & Anrep, 1927）。本稿では、消去（extinction）としてまとめられることの

多い消去訓練（extinction training）と消去学習（extinction learning）を明確に区別して用いる。消去訓練は恐怖条件づけ成立後にUSを呈示せずCSを呈示しつづける手続きのことを指している。また、消去学習は消去訓練によって成立する学習のことを指している。

消去訓練は恐怖記憶を消滅させているわけではなく、恐怖記憶と競合する新しい学習（CSと「USがない」という関連の学習）を成立させ、恐怖反応の表出を抑制していると考えられている（Myers & Davis, 2007）。そして、消去学習の成立後には恐怖反応（CR）が再発しうることが知られており、自発的回復（spontaneous recovery）、更新（renewal）、復帰（reinstatement）、再習得（reacquisition）という4種類の再発の形態が確認されている（Bouton, 2004）。自発的回復は、時間の経過によって自動的に恐怖反応が再発することを指す。更新は、消去訓練が行われた文脈以外の文脈でCSがふたたび呈示されることにより、恐怖反応が再発することを

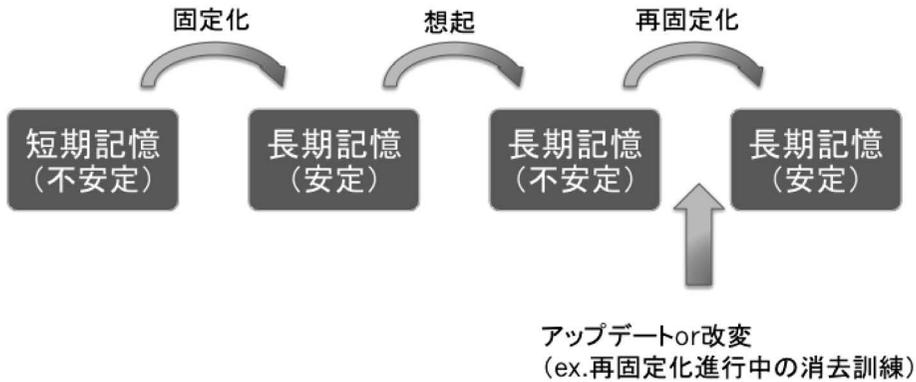


Figure 1. 記憶再固定化のプロセス (Schwabe et al., 2014 より改変引用)

指す。復帰は、消去学習後にUSのみが呈示されると恐怖反応が再発することを指す。再習得は、消去学習後に再びUSとCSが対呈示されると、通常より早く恐怖条件づけが再成立することを指す。消去学習の原理を利用した行動療法の技法はエクスポージャー療法と呼ばれており、不安症の治療に用いられている。しかし消去学習と同様に、エクスポージャー療法後にも不安症が再発する可能性が示唆されており (Choy et al., 2007; Boschen et al., 2009)、恐怖反応の再発を防ぐことのできる治療法が必要とされている。そこで近年、記憶再固定化という記憶のメカニズムが注目を集めている。

【記憶再固定化】

新規蛋白質合成によって短期記憶が長期記憶となるプロセスは、「記憶固定化 (memory consolidation)」とよばれている。固定化する前の記憶は不安定であって電気ショックや蛋白質合成阻害剤による影響を受けるのに対し、固定化した記憶はそれらの影響を受けないことが知られている (McGaugh, 2000)。したがって、恐怖条件づけによる恐怖記憶も、いったん固定化してしまったら改変することはできないと考えられていた。しかし近年、想起によって記憶が不安定になり、その後「再固定化」することが明らかになった (Nader et al., 2000)。

このプロセスは「記憶再固定化 (memory reconsolidation)」と呼ばれている。再固定化が進行している間は、想起した恐怖記憶を改変できることが示唆されている (Schwabe et al., 2014) (Figure 1)。本稿では、記憶再固定化進行中の行動的介入による恐怖記憶の改変に焦点を当て、今後の研究の展望について述べる。

【検索方法】

論文の検索には、英文学術論文データベースである Web of Science を使用した。Reconsolidation, Extinction といった検索ワードを使用し、得られた検索結果の中から記憶再固定化進行中の消去訓練に関連のある論文を第一著者が選別した。さらに、それぞれの論文の引用文献の中から、記憶再固定化進行中の消去訓練に関連の深いものを選別し、その内容も検討対象にした。

【再固定化と消去学習】

恐怖条件づけ後のCSのみの呈示は、条件によって、恐怖反応を抑制する消去学習と、恐怖記憶のアップデートに関わる再固定化という異なったプロセスを引き起こす。そのためいくつかの研究では、どのような条件で消去学習が起こり、再固定化が起こるのかという点について検討されている (Kida, 2013)。マウスにおいて、消去学習はCSが長時間呈示された場合に

起こり、再固定化はCSが短時間呈示された場合に起こることが示唆されている (Debiec et al., 2002)。またメダカにおいて、CSを繰り返し呈示した場合には消去学習が起こるが、CSの単発呈示では再固定化が起こることが示されている (Eisenberg et al., 2003)。以上のことから、長時間または繰り返しCSを呈示した場合は消去学習が起こり、短時間CSを単発呈示した場合では再固定化が起こる可能性があると考えられる。

【再固定化進行中の消去訓練】

Monfils et al. (2009) はラットを用いた実験にて、再固定化が進行している間に消去訓練を行えば、恐怖反応の自発的回復、更新、復帰、再習得を妨害できることを示した。その後 Schiller et al. (2010) はヒトを対象とした実験にて、再固定化進行中に消去訓練を行えば、恐怖反応の自発的回復、復帰を妨害できることを示した。以下、Schiller et al.の研究について詳しく説明する。

再固定化進行中に消去訓練を行えば、恐怖記憶そのものをアップデートできるため恐怖反応の再発を防ぐことができる、という仮説を、Schiller et al.はヒトを対象とし、恐怖条件づけのパラダイムにもとづいて検討した。恐怖反応 (CR) の程度を測定するために、皮膚電気活動の指標のひとつである皮膚コンダクタンス反応 (the skin conductance response; SCR) が使用された。実験では、CSとして色のついた四角形の画像を使用し、USとして腕への軽度な電気ショックを使用した。USと対呈示するCSをCS+ (ex. 青い四角形) とし、USと対呈示しないCSをCS- (ex. 黄色い四角形) とし、2種類のCSを使用した。Schiller et al.は上記の仮説を検討するために、2つの実験を行った。

まず、Schiller et al.は再固定化進行中の消去訓練が恐怖反応の自発的回復を妨害できるという仮説を検討するために、3日間の実験1を行った。すべての実験参加者 ($n=65$) に対し、

実験1日目にCS+とUSの対呈示による恐怖条件づけを行った。1日目の24時間後に行われた実験2日目では、実験参加者は3群にランダムに振り分けられた。1つめの群 ($n=20$) ではCS+の単発呈示による恐怖記憶 (CS+-US連合) の想起を行い、その10分後にCS+とCS-のみの呈示による消去訓練を行った (想起10分後群)。2つめの群 ($n=23$) では、恐怖記憶の想起の6時間後に消去訓練を行った (想起6時間後群)。ラットにおいては恐怖記憶の想起の直後では再固定化が進行しているが、想起の6時間後では、すでに再固定化は完了していることが示唆されている (Nader et al., 2000)。3つめ群 ($n=22$) では、恐怖記憶の想起を行わずに、消去訓練のみを行った (非想起群)。2日目の24時間後に行われた実験3日目では、すべての実験参加者に対して自発的回復の程度を測定するためにCS+, CS-の呈示が行われた。従来の消去学習に関する研究と同様に、想起6時間後群と非想起群では恐怖反応の自発的回復が見られた。しかし、想起10分後群では恐怖反応の自発的回復は見られなかった。

また、Schiller et al.は再固定化進行中の消去訓練の持続的効果を検討するために、実験1の約1年後に実験2を行った。実験1の実験参加者の一部 ($n=19$) が実験2に参加した。実験参加者は、実験1にて自発的回復を示さなかった群 (実験1における想起10分後群: $n=8$)、自発的回復を示した群 (実験1における想起6時間後群、非想起群: $n=11$) の2群に振り分けられた。恐怖反応の復帰を引き起こすために、両群の実験参加者に対してUSのみの呈示を行った。実験1にて自発的回復を示した群 (想起6時間後群、非想起群) では復帰が見られたのに対し、自発的回復を示さなかった群 (想起10分後群) では復帰が見られなかった。

上記のSchiller et al.の実験により、ヒトにおいても再固定化進行中の消去訓練が自発的回復、復帰といった恐怖反応の再発を妨害でき

ることが示された。Kindt & Soeter (2011) はSCRとともに、US期待度評価 (the US-expectancy rating) という恐怖反応の指標を用いて Schiller et al. の実験1の追試を行ったが、同様の結果を再現することはできなかった。US期待度評価とは、USが呈示されると思ったら+ボタン、呈示されないと思ったら-ボタン、わからなかったら0ボタンというようにCSが呈示される度にボタンを押し、USに対する期待度を実験参加者が自ら評価する方法である。Oyarzún et al. (2012) はSCRのみを恐怖反応の指標として使用し、動物の鳴き声や女性の叫び声といった侵襲的な音声をUSとして、Schiller et al. の実験1と同様の結果を再現した。また、Steinfurth et al. (2014) はSCRを使用し、再固定化進行中の消去訓練を行う7日前に恐怖条件づけを成立させた場合でも、1日前に成立させた場合と同様に恐怖反応の復帰の妨害が見られることを示した。Warren et al. (2014) はUS期待度評価を使用している群と使用していない群を比較したとき、使用している群では使用していない群に比べて再固定化進行中の消去訓練後に高い自発的回復が見られることを示した。

Schiller et al. (2010) は同じ論文のなかの実験3にて、再固定化進行中の消去訓練が想起の際に呈示した刺激にのみ有効であるという仮説を検討している。実験1, 2が被験者間デザインであったのに対し、実験3は被験者内デザインで行われた。実験3では、1日目にCSa+, CSb+という2つのCSがUSと対呈示された。2日目にCSa+の呈示による恐怖記憶 (CSa+-US連合) の想起を行い、その10分後にCSa+, CSb+, CS-のみの呈示による消去訓練を行った。3日目では恐怖反応の復帰を引き起こす手続きを行い、CSa+, CSb+に対する恐怖反応 (CR) の復帰の程度を測定した。その結果、CSb+に対する恐怖反応の復帰が見られたのに対し、CSa+に対する恐怖反応の復帰は見られなかった。以上のことから、再固定化進行中の

消去訓練による恐怖反応の復帰の妨害は、想起に用いたCSのみに現れることが示された。

さらに、Liu et al. (2014) は、CSではなく軽微なUSを用いて恐怖記憶の想起を引き起こした場合に、そのUSに関連したすべての記憶痕跡が改変されるという仮説を検討した。実験ではCS1+, CS2+という2つのCSがUSと対呈示された。1日後にUSの単発呈示によって想起が引き起こされ、その10分後にCS1+のみの呈示による消去訓練が行われた。その結果、CS1+とCS2+に対する恐怖反応が低減し、自発的回復と復帰が妨害されることが示された。つまり、CSを想起に用いた再固定化進行中の消去訓練ではそのCSに対する恐怖反応にのみ効果が表れるのに対し、USを想起に用いた再固定化進行中の消去訓練ではそのUSに連合していたすべてのCSに対して効果が表れることが示された。またその他の実験によって、USを想起に用いた再固定化進行中の消去訓練の効果は少なくとも6ヵ月持続すること、2週間前に形成された恐怖記憶に対しても有効であることが示された。それに加えLiu et al. はマウスを使用した実験にて、USを想起に用いた再固定化進行中の消去訓練はCSを想起に用いた場合に比べ、海馬におけるシナプス可塑性に関連したより強力な変化を引き起こしていることを示した。以上のことからLiu et al. は、USを想起に用いた再固定化進行中の消去訓練はCSを想起に用いた再固定化進行中の消去訓練より大きな影響力を持っていると考察した。

【再固定化進行中の消去訓練と脳イメージング】

扁桃体における恐怖記憶の活性化は、恐怖反応の表出と関連していることが知られている (Reijmers et al., 2007)。また、fMRI (functional magnetic resonance imaging) を使用した研究によって、不安症では扁桃体の過活動が観察されることが知られている (Etkin & Wager, 2007)。

先述したように、消去学習は扁桃体における恐怖記憶を改変していないと考えられる。

一方、マウスを使用した実験にて、再固定化進行中の消去訓練が扁桃体における AMPA 受容体の変化に関連していることが示されている (Clem & Haganir, 2010)。ヒトにおける再固定化進行中の消去訓練が恐怖反応の再発を妨害できるということから、Agren et al. (2012) はヒトにおいても再固定化進行中の消去訓練が扁桃体における恐怖記憶に影響を与えているという仮説を立てた。Agren et al. は fMRI を使用して通常の消去訓練を行った群と再固定化進行中の消去訓練を行った群における、恐怖反応の更新を引き起こす手続きを行った際の脳活動を比較した。その結果、両群における CS+ 呈示時の扁桃体の活動と、SCR の間に正の相関があることが示された。また、通常の消去訓練を行った群では、再固定化進行中の消去訓練を行った群より、扁桃体の活動と、島、海馬、前部帯状回の活動の間により強い相関が見られた。以上のことから、Agren et al. は再固定化進行中の消去訓練が扁桃体における恐怖記憶の痕跡を改変し、扁桃体とその他の部位との機能結合を弱めていると結論づけた。

また、Agren et al. のチームは上記の実験の 18 ヶ月後に、再習得を引き起こす手続きを行った際の脳活動を、fMRI を使用して比較した (Björkstrand et al., 2015)。通常の消去訓練を行った群では再習得が見られたのに対し、再固定化進行中の消去訓練を行った群では再習得が見られなかった。また、通常の消去訓練を行った群では恐怖反応の再習得の程度と扁桃体の活動の間に正の相関が見られたのに対し、再固定化進行中の消去訓練を行った群では相関は見られなかった。通常の消去訓練を行った群において恐怖反応の再習得の程度と正の相関を示した脳部位は、Agren et al. (2012) の研究にて SCR と正の相関を示した脳部位と一致していた。

消去学習では内側前頭前野 (medial prefrontal cortex; mPFC) と扁桃体の間の神経回路の増強により、恐怖反応が抑制されると示唆されて

いる (Sah & Westbrook, 2008)。また、ヒトを対象として fMRI を使用した実験にて、消去訓練を行うと扁桃体の活動低下とともに腹内側前頭前野 (ventral medial prefrontal cortex; vmPFC) の活動の増加が観察されることが示されている (Phelps et al., 2004)。しかし Agren et al. の研究では、通常の消去訓練を行った群、再固定化進行中の消去訓練を行った群のどちらにおいても vmPFC の活動と恐怖反応との関連は示されなかった。Schiller et al. (2013) は、通常の消去学習では扁桃体と vmPFC の機能結合の強化が見られるのに対し、再固定化進行中の消去訓練では恐怖記憶に直接影響を与えられるため扁桃体と vmPFC の機能結合の強化は起こらないという仮説を立て、fMRI と SCR を使用した被験者内デザインの実験を行った。まず 1 日目に、想起 CS+ と非想起 CS+ という 2 つの CS が US と対呈示された。2 日目に想起 CS+ の単独呈示による恐怖記憶の想起を行い、その 10 分後に想起 CS+ と非想起 CS+ の呈示による消去訓練を行った。つまり、想起 CS+ に対しては再固定化進行中の消去訓練が行われ、非想起 CS+ に対しては通常の消去訓練が行われたことになる。そして 3 日目に US を呈示して恐怖反応の復帰を引き起こしたところ、非想起 CS+ に対してのみ恐怖反応の復帰が見られた。消去訓練の初期段階では、CS- 呈示時に比べて想起 CS+ 及び非想起 CS+ 呈示時に高い扁桃体の活動が見られたのに対し、消去訓練の後期段階では差は見られなかった。また、消去訓練が行われている間の脳活動を比較したところ、想起 CS+ に対する消去訓練時に比べ、非想起 CS+ に対する消去訓練時に vmPFC と扁桃体の機能結合の強化が見られた。以上のことから Schiller et al. は、再固定化進行中の消去訓練が消去学習とは異なったメカニズムを持っており、扁桃体における恐怖記憶の痕跡をアップデートし、恐怖反応の再発を妨害していると考察した。

また、その後ラットを用いた実験において

も、mPFCと扁桃体に関して、再固定化進行中の消去訓練が通常の消去学習とは異なる神経ネットワークと関わっていることが示唆された(Lee et al., 2016)。

【従来の心理療法と再固定化の関係】

先述したように、エクスポージャー療法は消去学習のパラダイムに基づいており、再固定化には関連がないと考えられている。また、PTSDの治療法として持続エクスポージャー療法が知られているが、長時間恐怖記憶を想起し続けるため、再固定化ではなく消去学習を利用していると考えられる(Foa, 2011)。

Crestani et al. (2015) はラットを用いた実験にて、CSを単発呈示した1分後に気ざらし刺激(空気の噴射)を呈示すると恐怖反応が低減し、自発的回復や復帰が起こらないことを示した。この実験結果によりCrestani et al. は、EMDR (Eye Movement Desensitization and Reprocessing) における再処理(Reprocessing)とは再固定化のことであり、眼球運動(Eye Movement)は再固定化進行中の気ざらし刺激としての役割を果たしている可能性があると指摘している。しかし、再固定化による恐怖記憶のアップデートと眼球運動の関係が直接示されたわけではないため、今後さらなる検討が必要である。

【再固定化進行中の行動的介入とその臨床応用可能性】

上記のような再固定化進行中の消去訓練に関する実験的研究によって、不安症に対する再固定化を利用した新たな介入方法の可能性が示されている。

扁桃体とvmPFC間の神経回路の機能不全は、不安症傾向と関連していることが知られている(Etkin, 2010)。Schiller et al. (2013) は、再固定化進行中の消去訓練が恐怖反応を抑制することにvmPFCの参加を必要としないことを示した。それによってSchiller et al. は、再固定

化進行中の行動的介入が扁桃体とvmPFC間の神経回路に問題がある患者に対して有効である可能性を示唆した。

子ども(5~11歳)、大人(18~28歳)に比べ、思春期(12~17歳)では消去学習が成立しにくいことが示されている(Pattwell et al., 2012)。また、不安症を抱えている思春期の患者の40~50%に対し、エクスポージャー療法が有効ではないことが知られている(Walkup et al., 2008)。Johnson & Casey (2015) は、大人(18~32歳)の実験参加者に比べて再固定化進行中の消去訓練による恐怖反応の低減の程度は有意に小さいが、思春期(12~17歳)の実験参加者においても、大人と同様に再固定化進行中の消去訓練による恐怖反応の復帰の妨害が見られることを示した。それによって、Johnson & Caseyは思春期の患者を治療する際に、再固定化を利用した介入が有効である可能性を示唆した。

上記のように、実験室でつくられた恐怖記憶に対する再固定化進行中の消去訓練の効果を示す研究はいくつか存在するが、臨床場面での恐怖記憶に対する再固定化進行中の行動的介入の効果を検討している研究は未だほとんどない。

その中でShiban et al. (2015) は、クモ恐怖症に対する再固定化進行中のバーチャルリアリティ・エクスポージャー療法(the virtual reality exposure therapy; VRET)の効果を検討した。実験参加者はVRETの10分前にバーチャルなクモに接する群(想起群)と、バーチャルな植物に接する群(統制群)に振り分けられた。恐怖反応の指標として、皮膚コンダクタンスレベル(the skin conductance level; SCL)、行動的回避テスト(the behavioral avoidance test; BAT)、本研究のために作成された恐怖評価尺度、及びクモ恐怖尺度(the fear of spiders questionnaire; FSQ)が使用された。実験では2週間以内の4回のセッションと、6ヵ月後のフォローアップが行われた。初回のセッションではSCID-1によるクモ恐怖のアセスメントが行われた。第

2回目のセッションではVRETが行われた。第2回目の24時間後に行われた第3回目のセッションでは、バーチャルなクモを使用した自発的回復テストが行われた。第3回目の1週間後に行われた第4回目のセッションでは、現実エクスポージャー療法が行われた。6カ月後のフォローアップでは、メールにてFSQへの回答を求めた。Shiban et al.は再固定化進行中のVRETが恐怖記憶をアップデートするため、想起群では自発的回復が観察されないという仮説を立てていた。しかし、想起群、統制群の両群にて恐怖反応の自発的回復が見られなかった。また、6カ月後のフォローアップ時でも、両群ともに介入効果の持続が見られた。

Shiban et al.の研究にはいくつかの限界点がある。両群にて自発的回復が見られなかったことに関して、Shiban et al.は統制群においてもVRETの実施前に恐怖記憶の想起が起こっていた可能性があると考えている。また、恐怖評価尺度の得点はVRET後に有意に低下していたが、SCLの値には変化が見られなかった。したがって、VRETが十分に恐怖反応を低減できなかった可能性がある。第4回目のセッションにて現実エクスポージャー療法を行っているため、フォローアップ時にFSQにて確認された介入効果の持続がVRETによるものなのか、現実エクスポージャー療法によるものなのかわからない。

【結論】

通常の消去訓練を行うと消去学習が成立し、恐怖反応が抑制される。しかし、消去学習は恐怖記憶の痕跡を直接改変しているわけではないため、恐怖反応の再発が起こる。それに対し、再固定化進行中の消去訓練は恐怖記憶を改変することができるため、恐怖反応の再発を防ぐことができることが近年の研究によって示されてきた。再固定化進行中の消去訓練に関する実験的研究は不安症に対する新しい介入方法の可能性を開いたと言えるが、不安症に対する臨床的

な効果は未だ示されていない。今後は、実際の不安症の症状に対して再固定化を利用した介入の有効性をさらに検討する必要がある。

【文献】

- Agren, T., Engman, J., Frick, A., Björkstrand, J., Larsson, E., Furmark, T., & Fredrikson, M. (2012). Disruption of reconsolidation erases a fear memory trace in the human amygdala. *Science*, 337(21), 1550–1552.
- Björkstrand, J., Agren, T., Frick, A., Engman, J., Larsson, E., Furmark, T., & Fredrikson, M. (2015). Disruption of Memory Reconsolidation Erases a Fear Memory Trace in the Human Amygdala: An 18-Month Follow-Up. *PLoS ONE*, 10(7), e0129393.
- Boschen, M. J., Neumann, D. L., & Waters, A. M. (2009). Relapse of successfully treated anxiety and fear: theoretical issues and recommendations for clinical practice. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 43, 89–100.
- Bouton M. E. (2004). Context and behavioral processes in extinction. *Learning & Memory*, 11, 485–494.
- Choy, Y., Fyer, A. J., & Lipsitz, J. D. (2007). Treatment of specific phobia in adults. *Clinical Psychology Review*, 27, 266–286.
- Clem, R. L., & Huganir, R. L. (2010). Calcium-permeable AMPA receptor dynamics mediate fear memory erasure. *Science*, 330(19), 1108–1112.
- Crestani, A. P., Boos, F. Z., Haubrich, J., Sierra, R. O., Santana, F., Molina, J. M. D., Cassini, L. F., Alves, L. O., & Quillfeldt, J. A. (2015). Memory reconsolidation may be disrupted by a distractor stimulus presented during reactivation. *Scientific Report*, 5, 13633.
- Debiec, J., LeDoux, J. E., & Nader, K. (2002). Cellular and systems reconsolidation in the hippocampus. *Neuron*, 36, 527–538.
- Eisenberg, M., Kobilo, T., Berman, D. E., & Dudai, Y. (2003). Stability of retrieved memory: inverse correlation with trace dominance. *Science*, 301(22), 1102–1104.
- Etkin, A., & Wager, T. D. (2007). Functional neuroimaging of anxiety: A meta-analysis of emotional processing in PTSD, social anxiety disorder, and specific phobia. *American Journal of Psychiatry*,

- 164(10), 1476–1488.
- Etkin, A. (2010). Functional neuroanatomy of anxiety: A neural circuit perspective. In Stein, M. B., Steckler, T. (Eds.), *Current Topics in Behavioral Neurosciences* (pp. 251–277). New York: Springer.
- Foa, E. B. (2011). Prolonged exposure therapy: Past, present, and future. *Depression and Anxiety*, 28, 1043–1047.
- Han, J. H., Kushner, S. A., Yiu, A. P., Hsiang, H. L., Buch, T., Waisman, A., Bon-tempi, B., Neve, R. L., Frankland, P. W., & Josselyn, S. A. (2009). Selective erasure of a fear memory. *Science*, 323(13), 1492–1496.
- Johansen, J. P., Cain, C. K., Ostroff, L. E., & LeDoux, J. E. (2011). Molecular mechanisms of fear learning and memory. *Cell*, 147, 509–24.
- Johnson, D. C., & Casey, B. J. (2015). Extinction during memory reconsolidation blocks recovery of fear in adolescents. *Scientific Report*, 5, 8863.
- Kida, S. (2013). Memory reconsolidation versus extinction. In Alberini, C. (Eds.), *Memory reconsolidation* (pp. 119–137). New York: Elsevier.
- Kindt, M., & Soeter, M. (2011). Reconsolidation in a human fear conditioning study: a test of extinction as updating mechanism. *Biological Psychology*, 92, 43–50.
- Lang P. J., Davis M., & Ohman A. (2000). Fear and anxiety: animal models and human cognitive psychophysiology. *Journal of Affective Disorders*, 61, 137–159.
- Lee, H. J., Haberman, R. P., Roquet, R. F., & Monfils, M. H. (2016). Extinction and retrieval+extinction of conditioned fear differentially activate medial prefrontal cortex and amygdala in rats. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 9, 369.
- Liu, J., Zhao, L., Xue, Y., Shi, J., Suo, L., Luo, Y., Chai, B., Yang, C., Fang, Q., Zhang, Y., Bao, Y., Pickens, C.L., & Lu, L. (2014). An unconditioned stimulus retrieval extinction procedure to prevent the return of fear memory. *Biological Psychiatry*, 76, 895–901.
- McGaugh, J. L. (2000). Memory—a century of consolidation. *Science*, 287, 248–251.
- Monfils, M. H., Cowansage, K. K., Klann, E., & LeDoux, J. E. (2009). Extinction-reconsolidation boundaries: key to persistent attenuation of fear memories. *Science*, 324(14), 951–955.
- Myers, K. M., & Davis, M., (2007). Mechanisms of fear extinction. *Molecular Psychiatry*, 12, 120–150.
- Nader, K, Schafe, G. E., & LeDoux, J. E., (2000). Fear memories require protein synthesis in the amygdala for reconsolidation after retrieval. *Nature*, 406(17), 722–726.
- Oyazún, J. P., Lopez-Barroso, D., Fuentemilla, L., Cucurell, D., Pedraza, C., Rodriguez-Fornells, A., & de Diego-Balaguer, R. (2012). Updating fearful memories with extinction training during reconsolidation: A human study using auditory aversive stimuli. *PLoS ONE*, 7, e38849.
- Pattwell, S. S., Duhoux, S., Hartley, C. A., Johnson, D. C., Jing, D., Elliott, M. D., Ruberry, E. J., Powers, A., Mehta, N., Yang, R. R., Soliman, F., Glatt, C. E., Casey, B. J., Ninan, I., & Lee, F. S. (2012). Altered fear learning across development in both mouse and human. *Proceedings of the National Academy Science*, 109(40), 16318–16323.
- Pavlov, I. P., & Anrep, G. V. (1927). Conditioned Reflexes: An Investigation of the Physiological Activity of the Cerebral Cortex. *Annals of Neurosciences*, 17(3), 136–141.
- Phelps, E. A., Delgado, M. R., Nearing, K. I., & LeDoux, J. E. (2004). Extinction learning in humans: Role of the amygdala and vmPFC. *Neuron*, 43, 897–905.
- Reijmiers, L. G., Perkins, B. L., Matsuo, N., & Mayford, M. (2007). Localization of a stable neural correlate of associative memory. *Science*, 317(31), 1230–1233.
- Sah, P., & Westbrook, R. F. (2008). Behavioral neuroscience: the circuit of fear. *Nature*, 454(31), 589–590.
- Schiller, D., Monfils, M. H., Raio, C. M., Johnson, D. C., LeDoux, J. E., & Phelps, E. A. (2010). Preventing the return of fear in humans using reconsolidation update mechanisms. *Nature*, 463(7), 49–53.
- Schiller, D., Kanen, J. W., Ledoux, J. E., Monfils, M. H., & Phelps, E. A. (2013). Extinction during reconsolidation of threat memory diminishes prefrontal cortex involvement. *Proceedings of the National Academy Science*, 110(50), 20040–20045.
- Schwabe, L., Nader, K., & Pruessner, J. C. (2014). Reconsolidation of human memory: brain mechanisms and clinical relevance. *Biological Psychiatry*, 76, 274–280.

- Shiban, Y., Brütting, J., Pauli, P., & Mühlberger, A. (2015). Fear reactivation prior to exposure therapy: Does it facilitate the effects of VR exposure in a randomized clinical sample? *Journal of Behavior Therapy & Experimental Psychiatry*, 46, 133–140.
- Steinforth, C. K. E., Kanen, J. W., Raio, C. M., Clem, R. L., Huganir, R. L., & Phelps, E.A. (2014). Young and old Pavlovian fear memories can be modified with extinction training during reconsolidation in humans. *Learning & Memory*, 21, 338–341.
- Walkup, J. T., Albano, A. M., Piacentini, J., Birmaher, B., Compton, S. N., Sherrill, J. T., Ginsburg, G. S., Rynn, M. A., McCracken, J., Waslick, B., Iyengar, S., March, J. S., M.P.H., & Kendall, P. C. (2008). Cognitive Behavioral Therapy, Sertraline, or a Combination in Childhood Anxiety. *The New England Journal of Medicine*, 359(26), 2753–2766.
- Warren, V. T., Anderson, K. M., Kwon, C., Bosshardt, L., Jovanovic, T., Bradley, B., & Norrholm, S. D. (2014). Human fear extinction and return of fear using reconsolidation update mechanisms: The contribution of on-line expectancy ratings. *Neurobiology of Learning and Memory*, 113, 165–173.

Updating of Fear Memories by Behavioral Interventions during Memory Reconsolidation

Yusuke NITTA¹ Toru TAKAHASHI¹ Hiroaki KUMANO²

¹ Graduate School of Human Sciences, Waseda University

² Faculty of Human Sciences, Waseda University

Abstract

Extinction training establishes extinction learning and, thus, inhibits conditioned fear responses. However, fear responses may return because extinction learning cannot affect memory trace that is the origin of fear. Exposure therapy, which is based on the extinction learning paradigm, is used to treat anxiety disorders. Relapses of anxiety disorders after exposure therapy have also been reported. Consequently, treatments, which can prevent the return of fear responses, are needed. Recently, a mechanism known as memory reconsolidation has been receiving much attention. Consolidated memory traces are destabilized after they have been retrieved. Those memory traces are stabilized again by means of the reconsolidation process. During reconsolidation, retrieved fear memory can be updated. Furthermore, recent studies have shown that extinction training during reconsolidation updates fear memory and prevents the return of fear responses. Further studies are required to determine the effects of reconsolidation interventions on anxiety disorders.

Key Words: memory reconsolidation, fear memory, extinction, exposure therapy