

特集 1 うつ病の解明と新規治療標的の探索—基礎と臨床の双方向アプローチ—

4. 記憶バイアスの神経生物学的発生機序の解明に向けて
—認知科学・神経科学・内分泌学からの
包括的アプローチによる検証

袴田 優子*

抄録：記憶バイアスは、ネガティブな情動刺激に対して生じる情報処理上の偏り「認知バイアス」の一つである。認知バイアスは、ストレスに関連した精神障害の発症と維持・増悪に寄与することから、その病態解明研究において客観的に記述可能な認知行動学的測定単位であるとともに、ストレス関連精神症状に対する有効性が明らかとなっている心理介入法「認知バイアス緩和アプローチ」の重要な治療標的でもある。記憶バイアスとは、ネガティブな刺激をその他の刺激よりも多く記憶・想起し、自身が経験した出来事を具体的に想起し難い傾向をいう。しかしながら、記憶という現象の複雑さゆえに相対的に研究が進んでいないのが現状である。そこで本稿では、記憶バイアス緩和アプローチの今後の発展に向けて、記憶バイアスの神経生物学的発生機序の解明をめざした研究知見を紹介する。

日本生物学的精神医学会誌 33 (4) : 169-177, 2022

Key words : cognitive bias, anxiety, depression, post traumatic stress disorder, major depressive disorder, cortisol, fMRI

記憶バイアスは、ネガティブな情動刺激に対して生じる情報処理上の偏りである「認知バイアス」の一つであり、うつ病や心的外傷後ストレス障害(PTSD)など、ストレスに関連した精神障害の発症と維持・増悪に寄与することが知られる³⁾。認知バイアスは、認知療法の創始者である米国の精神医学者アーロン・ベックによって提唱された概念で、認知行動療法や近年の認知科学的知見から誕生した「認知バイアス緩和アプローチ」(cognitive bias modification : CBM)の重要な治療標的となっている。認知バイアスはさまざまな認知領域で見いだされており、例えば、多数の刺激の中でも情動的にネガティブな刺激を素早く検出し過度の注意を注ぐ「注意バイアス」や、ネガティブな刺激をその他の刺激よりも多く記憶・想起し、自身が経験した出来事の時空間文脈情報を具体的に想起し難い「記憶バイアス」が挙げられる^{27, 49)}。中でも注意バイアスは先行研究においてもっとも精力的に検討されており、この注意バイアスの緩和を図るCBMはストレス関連精神症状の軽減に有効であることが複数のメタ解析によって実証されている^{11, 17, 23, 24, 33)}。一方、

記憶バイアスについては、注意バイアスと密接に相互作用し臨床的にも重要でありながら⁵⁾、相対的に研究が進んでいないのが現状である。この理由の一つとして、記憶という現象が複数の段階から構成され、かつ複雑な時間経過を経るために、より効果的な介入標的を同定し難いことが挙げられる。そこで本稿では、記憶バイアスの緩和を図るCBMの今後の発展に向けて、記憶バイアスの神経生物学的発生機序の解明をめざした研究知見を紹介する。

1. 不安・抑うつにおける記憶バイアス

記憶バイアスの神経生物学的発生機序に関する研究知見に触れる前に、記憶バイアスの測定手法とその不安・抑うつとの関連について、先行知見を概観しておきたい。記憶は、①記憶(または符号化)、②保持(または貯蔵)、③想起(または検索:再生や再認を含む)から構成される。多くの情報は通常短時間しか保持されないが(感覚記憶や短期記憶)、固定化の過程を経て、長期間にわたる保持が可能になるものもある(長期記憶)。また記憶は、想起意

Neurobiological mechanisms underlying memory bias : from an integrative perspective of cognitive psychology, neuroendocrinology, and neuroscience

* 富山大学学術研究部医学系 (〒930-0194 富山県富山市杉谷2630) Yuko Hakamata : Department of Clinical and Cognitive Neuroscience, Toyama University School of Medicine. 2630 Sugitani, Toyama 930-0194, Japan

【袴田 優子 E-mail : hakamata@med.u-toyama.ac.jp】

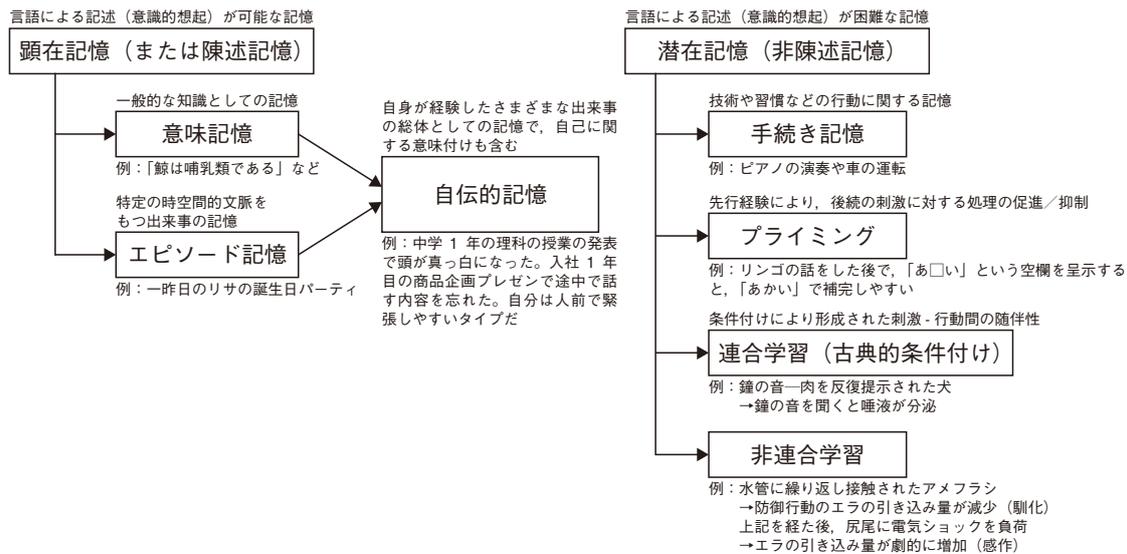


図 1 顕在記憶と潜在記憶

識の有無に応じて顕在記憶と潜在記憶の 2 種類に大別される (図 1)。

a. 顕在記憶

顕在記憶は、想起しているという当事者の意識を伴う記憶である。伝統的には、情動価を持つ単語リストを提示した後に、その再生や再認の程度を調べることによって測定されてきた。従来からネガティブな刺激に選好した想起は抑うつ者において顕著であることが想定されてきたものの²⁶⁾、未だ確定的な結論は得られていない。また不安者においても特定の条件下（特に形態・知覚的な記録がなされた場合）でネガティブな刺激に対する記憶の偏りが存在することが見いだされているが、その効果サイズはきわめて小さいことも指摘される³²⁾。筆者らの最近の研究では、抑うつ者は非抑うつ者と比べて一般に記憶成績が低い、ネガティブな単語が自己に関連していると知覚された場合にのみ、ネガティブな単語 (vs ポジティブ語) をより多く再生することが見いだされている¹⁴⁾。今後の研究では、情動価と自己への関連付けをはじめとする他の調整因子との相互作用も考慮していく必要がある。

一方、顕在記憶の中でも、自己の過去の経験に関する記憶の総体である「自伝的記憶」については顕著なバイアスが存在するといわれる。自伝的記憶には、出来事に関する記憶はもちろん、自己に対する意味付けや知識も含まれる⁴⁾ (例：「先週末、友人とテニスを楽しんだ」という出来事記憶は、「私はテニスが好きだ」という意味的事実とも結びついている。図 1 も併せて参照)。自伝的記憶上のバイアスとして知られる「概括的な記憶 (overgeneral

memory : OGM) は、個人が経験した出来事について具体的な文脈情報を欠いた記憶が想起されやすい傾向をいい^{49, 51)}、自伝的記憶検査 (Autobiographical Memory Test : AMT)⁵⁰⁾ によって測定される。AMT は、回答者に手がかりとなる単語を提示して、これと関連した個人的な記憶を思い出してもらうように求めるもので、以下の OGM のサブタイプを測定することができる：①「カテゴリー記憶」—複数の出来事を一般的な集合として要約したもの (例：「A さんはいつも私のことを悪く言う」)、②「拡張記憶」—1 日以上持続し相対的に不明瞭な期間に言及するもの (例：「今年の夏休みは楽しく過ごした」)、③「意味連想記憶」—自己/他者に関連した出来事の意味により構成され文脈の詳細を含まないもの (例：「クラスメイトが冷たい」)。OGM は、うつ病や PTSD で大きな効果サイズで認められ^{25, 35, 47)}、その後の転帰を予測することが確認されている^{16, 45)}。また最近、抑うつ症状に加えて過去のトラウマに対する曝露経験を考慮した新たなメタ解析は、抑うつ症状ではなくむしろトラウマ曝露体験が OGM の重要な予測因子であることを明らかにしている¹⁾。

b. 潜在記憶

一方、潜在記憶は、想起しているという明確な意識を伴わない記憶であり、意識下での意味連合の活性化を通して後続の行動に影響を及ぼすものをいう⁴¹⁾。潜在記憶には、スキルや習慣としての手続き記憶や、プライミング、連合学習 (古典的条件付け)、非連合学習が含まれる⁴³⁾ (図 1)。潜在記憶バイアスの測定には、単語完成課題⁴⁸⁾ や語彙判断課題³¹⁾ がしばしば用いられる¹⁵⁾。例えば単語完成課題では、

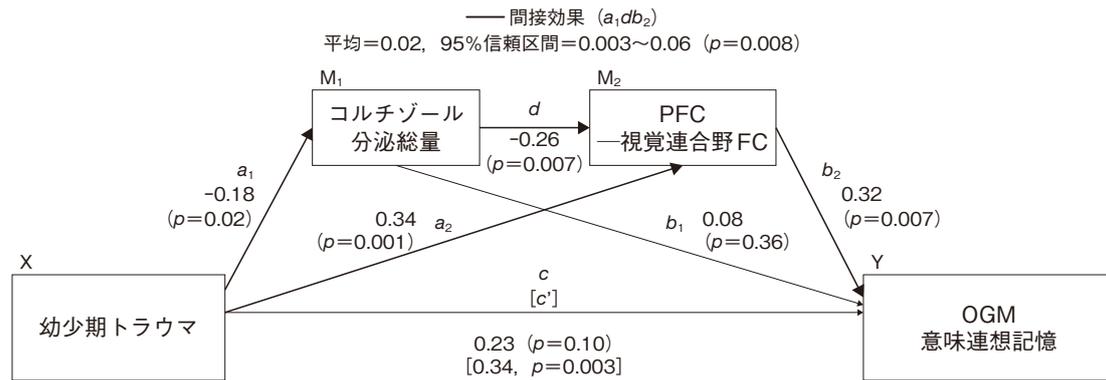


図2 OGMの発生経路の検討
(文献13より著者翻訳のうえ抜粋)

空欄を持つ文字列を呈示し、最初に思い浮かんだ単語で空欄を補充し、単語を完成してもらうように求める。先行研究では、プライム（例として単語リスト）が先行して呈示されることが多い。記憶バイアスが存在する場合、ニュートラル語ないしポジティブ語で完成された割合と比べて、ネガティブ語で完成される割合が高くなる。これまでのメタ解析によって、抑うつ症状が強いほど、ネガティブ（vs ポジティブ）な情報に対して潜在記憶が偏ることが明らかにされている³⁶。不安との関連については先行知見が不足しているものの、最近の包括的なレビューは、潜在的な意味連合の活性化は不安と抑うつの双方と関連があり、抑うつというよりはむしろ不安と優勢な関連を持つ可能性を指摘している⁴⁶。

2. 記憶バイアスの神経生物学的な基盤

a. 顕在記憶—自伝的記憶の OGM を中心に

先行の神経画像研究の多くは、抑うつと OGM との関連に注目してきた。うつ病患者とその家族負因をもつ高リスク健常者では、OGM の規模に比例して、海馬の灰白質体積が小さく、その機能的活動が低下していたことが見いだされている^{58, 59, 61}。また同様に患者および高リスク者において、内側および外側部の前頭前皮質 (PFC) および前帯状皮質 (ACC) をはじめとする幅広い脳領域において OGM に関連した非機能的な賦活が見いだされている^{57, 60, 61}。これらの知見は、海馬や PFC, ACC を中心とした脳領域が OGM に関与する可能性を示唆している。

また内分泌系に着目した幾つかの先行研究は、PTSD 患者（特に幼少期トラウマを持つ者）を対象としてヒドロコルチゾンを投与すると、OGM が改善することを見いだしている⁵²⁻⁵⁴。関連して、

PTSD および境界性パーソナリティ障害患者において AMT を実施中の脳活動を計測した fMRI 研究は、診断の種類にかかわらず、幼少期トラウマの重症度が高い者ほどヒドロコルチゾン投与後に内側および外側部の PFC の機能的活動が増加したことも見いだされている³⁰。先行のメタ解析は、幼少期トラウマはコルチゾールの基礎分泌の低下や反応性の鈍化と関連することを明らかにしているが^{6, 29}、先述のようにトラウマ曝露歴が OGM を予測説明する重要な因子であること¹と併せて考慮すると、OGM という現象は慢性ストレスによるコルチゾールを介した海馬や PFC の神経変異に由来する可能性が考えられる。

筆者らの最近の研究¹³は、この可能性を検証するため、神経画像および内分泌系を含めてより包括的なアプローチを試みている。精神医学的診断による中枢神経系への交絡的影響を除外するために 100 名の健常成人を対象として、幼少期トラウマ、fMRI により安静時脳機能結合 (functional connectivity : FC), 1 日 5 時点 2 日間にわたり採取したコルチゾール、そして OGM との関連を調べた。結果として、幼少期トラウマの重症度が高いほど、OGM の意味連想記憶 (= 経験した出来事を具体的な文脈情報なしに想起する傾向) が強く、また基礎コルチゾール分泌が減少していたことを見いだした。また幼少期トラウマが重いほど、海馬—内側 PFC 間の FC は減弱していた一方、外側および内側 PFC—視覚連合野間の FC は増強していたことも見いだされた。さらに Multiple mediation 解析では、幼少期トラウマが、低下したコルチゾール分泌と PFC—視覚連合野間の FC を介して、意味連想記憶に寄与することが示された (図 2)。

ただし幼少期トラウマに焦点を当てた本モデルにおいて OGM に至る経路には海馬—PFC 間の FC

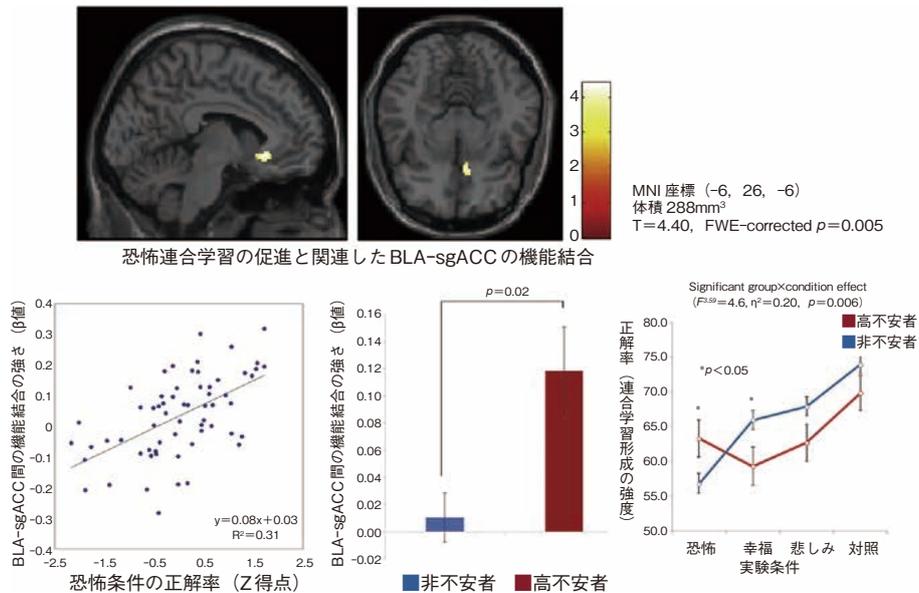


図3 扁桃体外側基底核 (BLA) の機能結合と恐怖に関連した連合学習の促進 (文献12より著者翻訳のうえ抜粋)

は統計的にみて明確には関与していなかった。これはすでに固定化の過程を経た自伝的記憶は海馬依存性ではなくること⁷⁾によって説明されるかもしれない。幼少期から成人期に至るまでの今後の縦断研究によって、OGMの発生機序のさらなる解明が期待される。

b. 潜在記憶—連合学習とプライミングを中心に

先に概観したように、潜在記憶の中には連合学習(古典的条件付け)やプライミングが含まれる。以下、この連合学習とプライミングについて焦点を当て、関連する先行研究に触れながら、筆者らが行った2つの研究知見を紹介する。

i) 連合学習

多くの先行研究では恐怖条件付けパラダイムが用いられてきており、複数のメタ解析が恐怖条件付けの獲得時において扁桃体とACC膝下部 (sgACC) が重要な役割を果たすことを明らかにしている^{10, 37, 44)}。扁桃体は、しばしば意識下で迅速に情動情報を処理し²⁰⁾、特定の刺激と情動(ここでは恐怖)を連合させることによって情動記憶の形成に決定的な役割を果たす^{20, 21, 56)}。扁桃体は複数の神経核を持つ複合体であり、下位核についてはさまざまな分類法が存在するが、大きくは基底外側核 (BLA) および内側中心核 (CEM) に分類できる^{28, 34)}。BLAは入力部位として恐怖刺激の連合学習の神経可塑性を媒介するのに対し、CEMはむしろ恐怖反応の表出を担う出力部位として機能する^{18, 19)}。特にBLAは、グルココルチコイド(ヒトにおけるコルチゾール)とノルア

ドレナリンの関与を介して、情動記憶の符号化と固定化を促進することが報告されている^{2, 39, 40)}。さらに最近の動物研究は、BLAと内側PFC(ヒトにおけるACCを含む)との神経相互作用が不安行動の惹起に影響していたことを見いだしている^{9, 22, 38)}。

これらの先行研究は、ヒトの潜在記憶バイアスにおいてもBLAとsgACCの神経連絡が重要である可能性を示唆している。しかしBLA-sgACC間の結合が、恐怖条件付けパラダイム以外の連合学習課題成績や不安と関連するかについては明らかではない。そこで筆者ら¹²⁾は、健常者65名(不安になりやすい性格特性を持つ高不安群15名とそうではない非不安群50名)に対して、情動刺激(恐怖や悲しみ、幸福の顔表情)と中性刺激(情動的に中性の顔表情)とを対呈示する顔表情判別課題を行い、高不安者と非不安者との間でどの程度連合学習の強度に差が生じるかを測定するとともに、この課題成績とfMRIにより測定された安静時FCおよび1日5時点2日間にわたり測定されたコルチゾールレベルと関連するかどうかを調べた。結果、一般にBLA-sgACC間のFCが強いほど恐怖顔刺激-中立顔刺激間の連合を記憶する傾向が強いこと、そして高不安者は非不安者と比べてBLA-sgACC間のFCが有意に強く、恐怖顔刺激-中立顔刺激間の連合を覚えやすいが、幸福顔刺激-中立顔刺激間の連合はあまり覚えられないことを見いだされた(図3)。また、このBLA-sgACC間のFCは基礎コルチゾールレベル(起床時のコルチゾール分泌量)とも有意に関連していた。

なお、BLA-海馬間のFCはこの恐怖に関連した

連合学習の形成促進には関与していなかった。この知見は、長時間ではなく短時間経過後の連合学習の想起には海馬ではなく内側 PFC (ACC を包含) と BLA 間の神経相互作用が必要不可欠であることを示した先行の動物研究の知見にも一致している⁸⁾。今回の研究では短時間経過後の課題成績を検証したが、記憶および関連する脳領域の時間的変化を縦断的に追跡することの重要性を示唆するものであった。また本研究では不安に焦点を当てて解析が行われたが、抑うつ者 (vs 非抑うつ者) においても同様の結果が得られており、しばしば高頻度に合併する不安と抑うつとを区別して解析することが今後の課題であることも示された。

まとめると不安になりやすい性格特性を持つ人は、恐怖条件付けを経験しなくとも、恐怖関連刺激と単に同時に存在した中性刺激との間に連合学習を形成させやすいこと、またこの連合学習の形成促進に重要な BLA-sgACC 間の FC の結合度が強いことが示された。先行のメタ解析は、不安になりやすい性格特性は、恐怖刺激と非恐怖刺激との間の容易な連合学習の成立を介して、恐怖に関連した般化 (generalization) を生じる可能性を指摘している⁴²⁾。本知見はその神経メカニズムの一端を紐解いたものだが、今後のさらなる研究が必要である。

ii) プライミング

一方、恐怖条件付けほどではないが、ネガティブなプライミング効果に関する先行研究も一定数集積している。これらの知見を統合したメタ解析は、ネガティブプライミング時における中前頭回や上側頭回、楔前部、ACC (吻側部から背側部にかけての領域) の賦活を報告している⁵⁹⁾。プライミングの種別 (知覚/概念/語彙) は異なる領域を賦活するが、現状、その調整因子分析に足るだけの先行研究数がなく、今後さらなる研究知見の蓄積が必要である。

先述のように恐怖に関連した連合学習の形成促進は、不安になりやすい個人では、般化を通して恐怖に関連した潜在連合ネットワークが拡大されやすい可能性を示唆する (例えば、駅前のコンビニで強盗を目撃した場合、「駅前」—「駅」—「電車」…、「コンビニ」—「スーパーマーケット」—「ショッピングモール」…といったように般化しうる)。しかし PTSD にみられるように、ストレスに関連した精神障害患者のすべてが、恐怖条件付けを経験しているわけではない。したがって必ずしも恐怖に関連しない、日常生活で遭遇しやすいネガティブな情動刺激 (例として対人関係上の摩擦など) を含めて、潜在記憶バイアスの検証を行う必要がある。そこでこの

問いを検証するため、筆者ら¹⁴⁾ は、恐怖に特化しない一般的にネガティブ、ポジティブ、ニュートラルな単語をもとに構成された単語完成課題を用い、100 名の健常成人を対象として、個人の不安特性が、安静時 FC、連続 2 日間計 10 時点で測定されたコルチゾール、またコルチゾールと密接に相互作用するノルアドレナリンの主要代謝産物である 3-methoxy-4-hydroxyphenylethyleneglycol (MHPG) とどのように関連するかについて調べた。結果、不安特性が高いほど、直前に遭遇した単語の中でも、ネガティブ (vs ポジティブ) なものをより多く取り込み、これを潜在的に想起する傾向が強かった。そして階層的重回帰分析では、潜在記憶バイアスが、BLA-sgACC 間の FC とコルチゾールと MHPG との相互作用によって説明されたことが見いだされた (各散布図については図 4 を参照)。なお、抑うつ特性でもやはり同様の結果が得られたが、不安と抑うつの効果を統計的に区別して解析したところ、直前に遭遇したプライムによるネガティブプライミング効果は抑うつではなく不安により説明されることが示された。

まとめ

ストレスに関連した精神障害にみられる記憶バイアスは、精神障害を有する患者のみならず、現在精神障害を発症していない高リスク健常者でも認められており、その発症予防・治療を考えるうえで重要な認知行動学的測定単位である。これまでの研究知見からは、意識下でのネガティブな情動刺激に対する偏った符号化と少なくとも短時間経過後の想起には BLA と sgACC とが密接に関連すること、しかし自伝的記憶のような固定化を経た記憶バイアスではむしろ海馬や PFC、また考えるに刺激の感覚モダリティに対応した高次感覚皮質が重要であることが示唆された。固定化の過程には、扁桃体と海馬を含む脳領域、またコルチゾールやノルアドレナリンを含むストレスホルモン、さらには内分泌系と密接に関連する免疫・炎症系を含めた諸分子間の複雑な相互作用が関与することが想定される。今後、記憶バイアスの神経生物学的な発生機序の理解およびその臨床応用に向けて、多層的かつ縦断的なアプローチにより、時間経過に伴う記憶バイアスの変容過程を明らかにすることが重要である。

本研究はすべて北里大学医学部・病院の治療・臨床研究審査委員会の承認を得て実施されたものである。

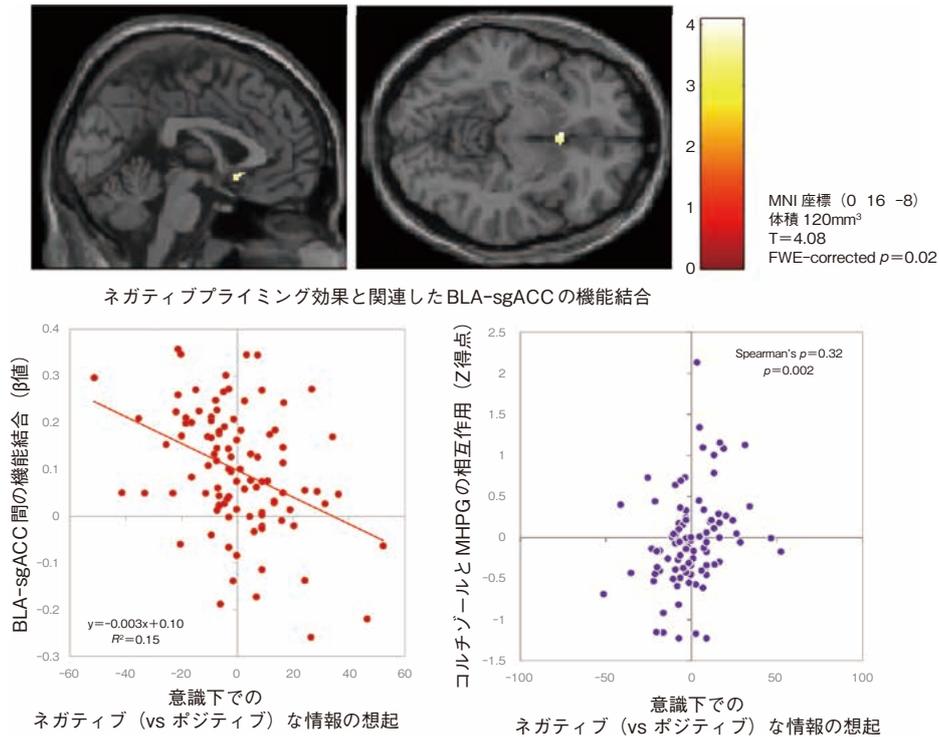


図4 扁桃体外側基底核 (BLA) の機能結合と一般的なネガティブ刺激への潜在記憶バイアス (文献14より著者翻訳のうえ抜粋)

謝辞

本稿で紹介した研究は、科学研究費補助金・基盤Bの研究助成を受けて実施されました。本稿に関連して申告すべき利益相反はありません。

文 献

- 1) Barry TJ, Lenaert B, Hermans D, et al (2018) Meta-analysis of the association between autobiographical memory specificity and exposure to trauma. *J Trauma Stress*, 31 : 35-46.
- 2) Barsegyan A, Mirone G, Ronzoni G, et al (2019) Glucocorticoid enhancement of recognition memory via basolateral amygdala-driven facilitation of prelimbic cortex interactions. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 116 : 7077-7082.
- 3) Beck AT (1976) *Cognitive therapy and the emotional disorders*. New York, Int Univ Press.
- 4) Beike D and Ransom J (2012) Episodic and semantic systems of autobiographical memory. In : Ramachandran V, editor. *Encyclopedia of Human Behavior (Second Edition)*. New York, Academic Press, pp 61-67.
- 5) Blaut A, Paulewicz B, Szastok M, et al (2013) Are attentional bias and memory bias for negative words

causally related? *J Behav Ther Exp Psychiatry*, 44 : 293-299.

- 6) Bunea IM, Szentágotai-Táttar A and Miu AC (2017) Early-life adversity and cortisol response to social stress : a meta-analysis. *Transl Psychiatry*, 7 : 1274.
- 7) Crowley R, Bendor D and Javadi AH (2019) A review of neurobiological factors underlying the selective enhancement of memory at encoding, consolidation, and retrieval. *Prog Neurobiol*, 179 : 101615.
- 8) Do-Monte FH, Quiñones-Laracunte K and Quirk GJ (2015) A temporal shift in the circuits mediating retrieval of fear memory. *Nature*, 519 : 460-463.
- 9) Felix-Ortiz AC, Burgos-Robles A, Bhagat ND, et al (2016) Bidirectional modulation of anxiety-related and social behaviors by amygdala projections to the medial prefrontal cortex. *Neuroscience*, 321 : 197-209.
- 10) Fullana MA, Harrison BJ, Soriano-Mas C, et al (2016) Neural signatures of human fear conditioning : an updated and extended meta-analysis of fMRI studies. *Mol Psychiatry*, 21 : 500-508.
- 11) Hakamata Y, Lissek S, Bar-Haim Y, et al (2010) Attention bias modification treatment : a meta-analysis toward the establishment of novel treatment for anxiety

- ety. *Biol Psychiatry*, 68 : 982-990.
- 12) Hakamata Y, Mizukami S, Izawa S, et al (2020) Basolateral amygdala connectivity with subgenual anterior cingulate cortex represents enhanced fear-related memory encoding in anxious humans. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*, 5 : 301-310.
 - 13) Hakamata Y, Mizukami S, Izawa S, et al (2021) Childhood trauma affects autobiographical memory deficits through basal cortisol and prefrontal-extrastriate functional connectivity. *Psychoneuroendocrinology*, 127 : 105172.
 - 14) Hakamata Y, Mizukami S, Izawa S, et al (2022) Implicit and explicit emotional memory recall in anxiety and depression : Role of basolateral amygdala and cortisol-norepinephrine interaction. *Psychoneuroendocrinology*, 136 : 105598.
 - 15) Hakamata Y and Tagaya H (2011) Cognitive biases in anxiety and depression : Emergence of cognitive bias modification approach. *Japanese Journal of Biological Psychiatry*, 22 : 277-295.
 - 16) Hallford DJ, Rusanov D, Yeow JJE, et al (2021) Overgeneral and specific autobiographical memory predict the course of depression : an updated meta-analysis. *Psychol Med*, 51 : 909-926.
 - 17) Heeren A, Mogoşe C, Philippot P, et al (2015) Attention bias modification for social anxiety : A systematic review and meta-analysis. *Clin Psychol Rev*, 40 : 76-90.
 - 18) Herry C and Johansen JP (2014) Encoding of fear learning and memory in distributed neuronal circuits. *Nat Neurosci*, 17 : 1644-1654.
 - 19) Johansen JP, Cain CK, Ostroff LE, et al (2011) Molecular mechanisms of fear learning and memory. *Cell*, 147 : 509-524.
 - 20) LeDoux J (2007) The amygdala. *Curr Biol*, 17 : R868-874.
 - 21) LeDoux JE (2000) Emotion circuits in the brain. *Annu Rev Neurosci*, 23 : 155-184.
 - 22) Likhtik E, Stujenske JM, Topiwala MA, et al (2014) Prefrontal entrainment of amygdala activity signals safety in learned fear and innate anxiety. *Nat Neurosci*, 17 : 106-113.
 - 23) Linetzky M, Pergamin-Hight L, Pine DS, et al (2015) Quantitative evaluation of the clinical efficacy of attention bias modification treatment for anxiety disorders. *Depress Anxiety*, 32 : 383-391.
 - 24) Liu H, Li X, Han B, et al (2017) Effects of cognitive bias modification on social anxiety : A meta-analysis. *PLoS One*, 12 : e0175107.
 - 25) Liu X, Li L, Xiao J, et al (2013) Abnormalities of autobiographical memory of patients with depressive disorders : a meta-analysis. *Psychol Psychother*, 86 : 353-373.
 - 26) Mathews A and MacLeod C (1994) Cognitive approaches to emotion and emotional disorders. *Annu Rev Psychol*, 45 : 25-50.
 - 27) Mathews A and MacLeod C (2005) Cognitive vulnerability to emotional disorders. *Annu Rev Clin Psychol*, 1 : 167-195.
 - 28) McDonald A (1992) Cell types and intrinsic connections of the amygdala. In : *The Amygdala* (ds Aggleton JP). New York, Wiley-Liss, pp 67-96.
 - 29) Meewisse ML, Reitsma JB, de Vries GJ, et al (2007) Cortisol and post-traumatic stress disorder in adults : systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry*, 191 : 387-392.
 - 30) Metz S, Fleischer J, Gärnter M, et al (2019) Effects of hydrocortisone on autobiographical memory retrieval in patients with posttraumatic stress disorder and borderline personality disorder : the role of childhood trauma. *Neuropsychopharmacology*, 44 : 2038-2044.
 - 31) Meyer DE and Schvaneveldt RW (1971) Facilitation in recognizing pairs of words : evidence of a dependence between retrieval operations. *J Exp Psychol*, 90 : 227-234.
 - 32) Mitte K (2008) Memory bias for threatening information in anxiety and anxiety disorders : a meta-analytic review. *Psychol Bull*, 134 : 886-911.
 - 33) Mogoşe C, David D and Koster EH (2014) Clinical efficacy of attentional bias modification procedures : an updated meta-analysis. *J Clin Psychol*, 70 : 1133-1157.
 - 34) Mosher CP, Zimmerman PE and Gothard KM (2010) Response characteristics of basolateral and centromedial neurons in the primate amygdala. *J Neurosci*, 30 : 16197-16207.
 - 35) Ono M, Devilly GJ and Shum DH (2016) A meta-analytic review of overgeneral memory : The role of trauma history, mood, and the presence of posttraumatic stress disorder. *Psychol Trauma*, 8 : 157-164.
 - 36) Phillips WJ, Hine DW and Thorsteinsson EB (2010) Implicit cognition and depression : a meta-analysis.

- Clin Psychol Rev, 30 : 691-709.
- 37) Picó-Pérez M, Alemany-Navarro M, Dunsmoor JE, et al (2019) Common and distinct neural correlates of fear extinction and cognitive reappraisal : A meta-analysis of fMRI studies. *Neurosci Biobehav Rev*, 104 : 102-115.
 - 38) Reznikov R, Bambico FR, Diwan M, et al (2018) Prefrontal cortex deep brain stimulation improves fear and anxiety-like behavior and reduces basolateral amygdala activity in a preclinical model of posttraumatic stress disorder. *Neuropsychopharmacology*, 43 : 1099-1106.
 - 39) Roozendaal B, Brunson KL, Holloway BL, et al (2002) Involvement of stress-released corticotropin-releasing hormone in the basolateral amygdala in regulating memory consolidation. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 99 : 13908-13913.
 - 40) Roozendaal B, Okuda S, Van der Zee EA, et al (2006) Glucocorticoid enhancement of memory requires arousal-induced noradrenergic activation in the basolateral amygdala. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 103 : 6741-6746.
 - 41) Schacter DL (1987) Implicit memory : History and current status. *J Exp Psychol*, 13 : 501-518.
 - 42) Sep MSC, Steenmeijer A and Kennis M (2019) The relation between anxious personality traits and fear generalization in healthy subjects : A systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*, 107 : 320-328.
 - 43) Squire LR (2004) Memory systems of the brain : a brief history and current perspective. *Neurobiol Learn Mem*, 82 : 171-177.
 - 44) Suarez-Jimenez B, Albajes-Eizagirre A, Lazarov A, et al (2020) Neural signatures of conditioning, extinction learning, and extinction recall in posttraumatic stress disorder : a meta-analysis of functional magnetic resonance imaging studies. *Psychol Med*, 1442-1451.
 - 45) Sumner JA, Griffith JW and Mineka S (2010) Overgeneral autobiographical memory as a predictor of the course of depression : a meta-analysis. *Behav Res Ther*, 48 : 614-625.
 - 46) Teachman BA, Clerkin EM, Cunningham WA, et al (2019) Implicit cognition and psychopathology : Looking back and looking forward. *Annu Rev Clin Psychol*, 15 : 123-148.
 - 47) Van Vreeswijk MF and De Wilde EJ (2004) Autobiographical memory specificity, psychopathology, depressed mood and the use of the Autobiographical Memory Test : a meta-analysis. *Behav Res Ther*, 42 : 731-743.
 - 48) Warrington EK and Weiskrantz L (1970) Amnesic syndrome : consolidation or retrieval? *Nature*, 228 : 628-630.
 - 49) Williams JM, Watts FN, MacLeod CM, et al (1997) *Cognitive psychology and emotional disorders*. New York, Wiley.
 - 50) Williams JM and Broadbent K (1986) Autobiographical memory in suicide attempters. *J Abnorm Psychol*, 95 : 144-149.
 - 51) Williams JM, Barnhofer T, Crane C, et al (2007) Autobiographical memory specificity and emotional disorder. *Psychol Bull*, 133 : 122-148.
 - 52) Wingenfeld K, Driessen M, Schlosser N, et al (2013) Cortisol effects on autobiographic memory retrieval in PTSD : an analysis of word valence and time until retrieval. *Stress*, 16 : 581-586.
 - 53) Wingenfeld K, Driessen M, Terfehr K, et al (2012) Cortisol has enhancing, rather than impairing effects on memory retrieval in PTSD. *Psychoneuroendocrinology*, 37 : 1048-1056.
 - 54) Wingenfeld K, Driessen M, Terfehr K, et al (2013) Effects of cortisol on memory in women with borderline personality disorder : role of co-morbid post-traumatic stress disorder and major depression. *Psychol Med*, 43 : 495-505.
 - 55) Yaple Z and Arsalidou M (2017) Negative priming : a meta-analysis of fMRI studies. *Exp Brain Res*, 235 : 3367-3374.
 - 56) Yonelinas AP and Ritchey M (2015) The slow forgetting of emotional episodic memories : an emotional binding account. *Trends Cogn Sci*, 19 : 259-267.
 - 57) Young KD, Bellgowan PS, Bodurka J, et al (2013) Behavioral and neurophysiological correlates of autobiographical memory deficits in patients with depression and individuals at high risk for depression. *JAMA Psychiatry*, 70 : 698-708.
 - 58) Young KD, Bellgowan PS, Bodurka J, et al (2014) Neurophysiological correlates of autobiographical memory deficits in currently and formerly depressed subjects. *Psychol Med*, 44 : 2951-2963.
 - 59) Young KD, Bellgowan PS, Bodurka J, et al (2015) Autobiographical deficits correlate with gray matter

- volume in depressed and high risk participants. *Soc Cogn Affect Neurosci*, 10 : 1588–1595.
- 60) Young KD, Bellgowan PS, Bodurka J, et al (2015) Functional neuroimaging correlates of autobiographical memory deficits in subjects at risk for depression. *Brain Sci*, 5 : 144–164.
- 61) Young KD, Erickson K, Nugent AC, et al (2012) Functional anatomy of autobiographical memory recall deficits in depression. *Psychol Med*, 42 : 345–357.

■ ABSTRACT

**Neurobiological mechanisms underlying memory bias :
from an integrative perspective of cognitive psychology, neuroendocrinology, and neuroscience**

Yuko Hakamata

Department of Clinical and Cognitive Neuroscience, Toyama University School of Medicine

Memory bias is a cognitive/behavioral tendency to more preferentially encode/retrieve emotionally negative stimuli than non-negative ones, and to show difficulty recalling specific contextual information of an experienced event. It is a form of cognitive bias that contributes to the development and maintenance of stress-related mental disorders, and its modification has been demonstrated to alleviate stress-related symptoms including anxiety and depression. Memory bias is thus a major target of the cognitive bias modification; however, research on memory bias modification has not progressed as expected, since memory complicatedly changes over time. This review discusses the findings of previous research focusing on the neurobiological mechanisms underlying memory bias, towards the development of memory bias modification in the future.

(Japanese Journal of Biological Psychiatry 33 (4) : 169–177, 2022)