

解 説

睡眠と記憶

山中章弘¹⁾、宮崎 総一郎²⁾¹⁾北京脳科学研究所、²⁾中部大学生命健康科学研究所

1. はじめに

寝ると記憶が良くなる、という話をどこかで聞いたことがないだろうか？しかし、神経科学として、未だに睡眠が記憶に対してどのような効果を持つのかについて、そのメカニズムを説明できていない。また、睡眠にはノンレム睡眠とレム睡眠の2種類の睡眠があるが、脳が活動レベルを低下させる「ノンレム睡眠」に対し、脳が活発に活動する「レム睡眠」は、ノンレム睡眠の後にしか現れないため、生理的役割や記憶に及ぼす影響は未だに良く分かっていない。レム睡眠中には、明瞭な夢を見ているとされているが、通常、夢の内容は記憶として定着せずに起床後すぐに忘れてしまう。このことは、レム睡眠中に記憶を消去する神経が存在することを示唆しているものの、その実態はよく分かっていなかった。我々は、食欲や睡眠欲などの本能行動の中枢である視床下部に存在するメラニン凝集ホルモンを産生する神経（MCH神経）の役割について研究を行ってきた。MCH神経は、視床下部だけに比較的少数の細胞体が存在し（図1）、そこから脳全体に軸索を投射している。MCH神経が産生放出するMCHペプチドは食欲を調節することが知られていたが、MCH神経そのものが（MCH神経はMCH以外の神経伝達物質も一緒に遊離することに注意）、どのような役割を担っているのかについては不明であった。そこで、実験動物として遺伝子改変マウスを用いて、標的神経の活動だけを操作できる光遺伝学や化学遺伝学の手法を用い、MCH神経活動を人為的に操作したときに生じる現象を解析した。

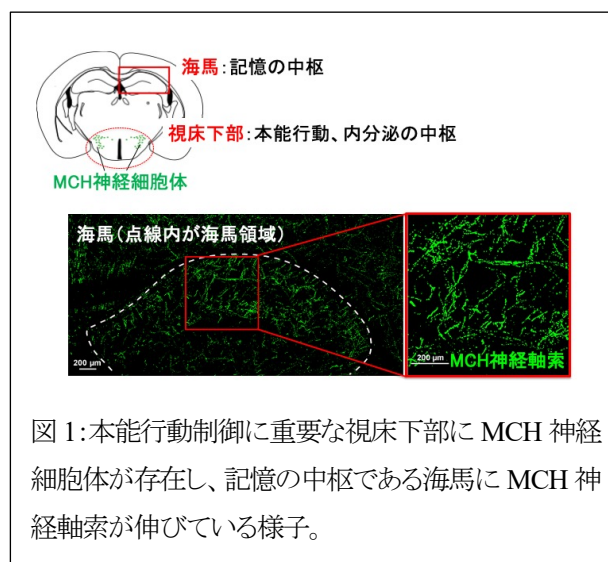
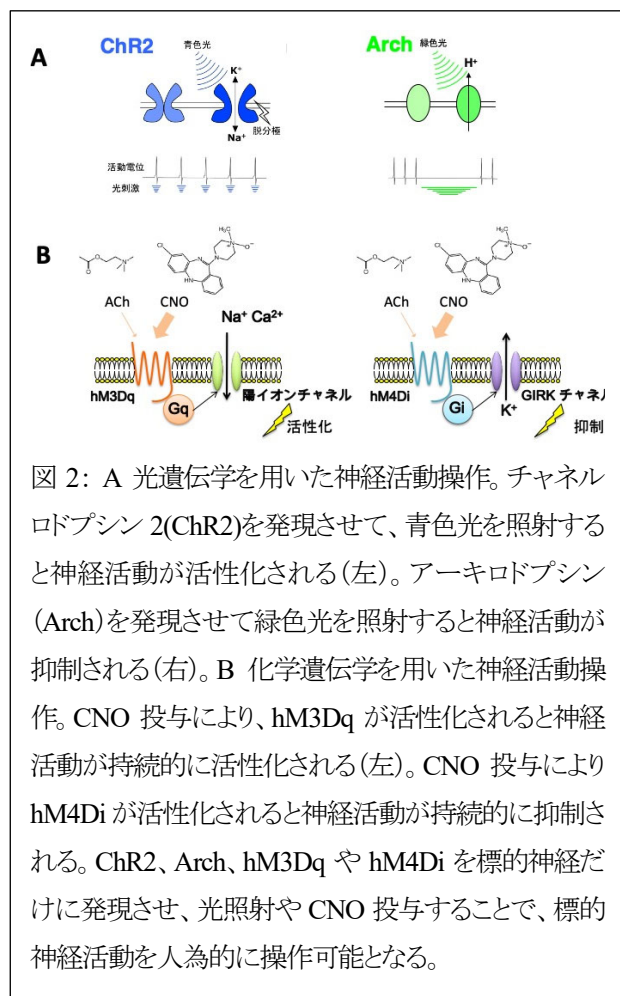


図1: 本能行動制御に重要な視床下部にMCH神経細胞体が存在し、記憶の中枢である海馬にMCH神経軸索が伸びている様子。

2. 光遺伝学と化学遺伝学を用いた標的神経活動の人為的操作

光遺伝学(オプトジェネティクス)とは、特定の波長の光を感知して活性化され、神経活動レベルを変化させる光活性化タンパク質を特定の神経だけに発現させ、その標的神経の活動を光を用いて高い時間精度で操作可能にする研究技術である。2005年に開発されて以降、目覚ましい勢いで普及し、現在の神経科学研究分野では欠かすことの出来ない技術の1つとなっている¹⁾。光活性化タンパク質の1つであるチャネルロドプシン2(ChR2)は、緑藻類クラミドモナスの眼点から単離された分子であり、青色光を感知することによって活性化され、内蔵する非選択的陽イオンチャネルを開口する(図2A)。それによって、膜電位は脱分極するために神経活動は活性化される。一方、神経活動の抑制には光活性化タンパク質であるハロロドプシンや、アーキロドプシン(Arch)が用いられている。Archは古細菌から単離された分子であり、緑色光を感知することによって活性化され、内蔵するプロトンポンプを駆動させる。細胞内から細胞外へプロトンを汲み出すことで膜電位は過分極するため神経活動は抑制

される。一方、光で神経活動を操作する光遺伝学と異なり、化学物質で神経活動を操作する化学遺伝学も使われるようになっていく。



化学遺伝学の 1 つである Designer Receptors Exclusively Activated by Designer Drugs (DREADDs)は、人工のリガンドに選択的に応答する人工受容体を用いることで、特定神経の活動操作を行う手法である²⁾。現在、最も広く用いられている DREADDs は生理活性物質であるアセチルコリン受容体の 1 つである M3 受容体の改変体である hM3Dq である。hM3Dq は本来アセチルコリンをリガンドとするヒト M3 受容体に 2 か所の点変異を加えることで、アセチルコリンに対する応答を消失させている(図 2B)。一方で、生体にほとんど影響のない化学物質である clozapine-N oxide (CNO)によって hM3Dq は活性化される。細胞膜上で hM3Dq が CNO によって活性化されると細胞内において Gq のシグナル経路がはたらき、結果としてその神経の活動を持続的に活性化する。一方、同じくアセチルコリン受容体の 1 つである M4 受容体を改変

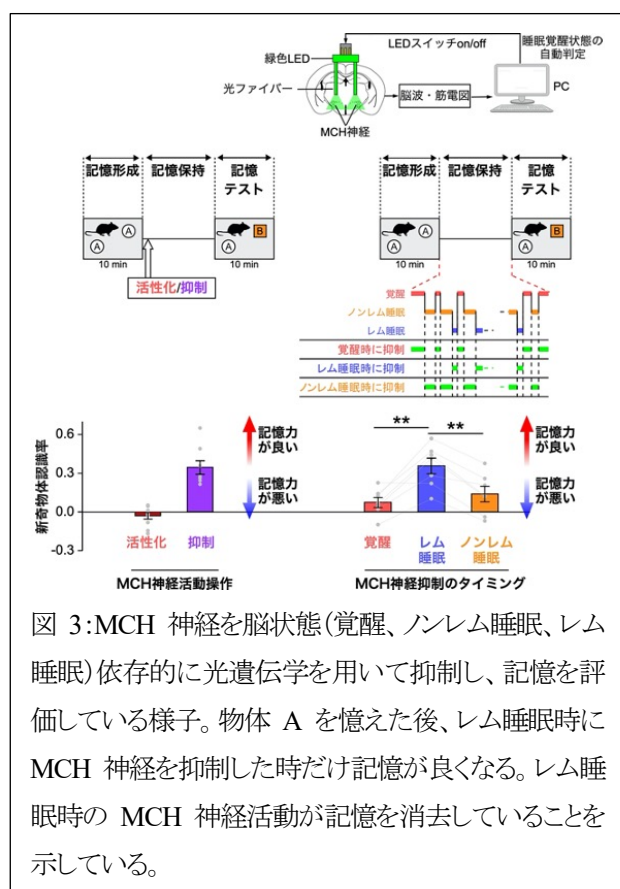
した hM4Di では、細胞内において Gi のシグナル経路がはたらき、神経活動は持続的に抑制される。これら hM3Dq や、hM4Di を標的神経だけに発現させることで標的神経選択的な活動操作が可能となる(図 2B)。

3. MCH 神経活動操作と記憶

MCH 神経を光遺伝学手法を用いて活性化させると、食欲への影響だけでなく、睡眠覚醒状態が顕著に変化して、ノンレム睡眠がレム睡眠に切り替わりレム睡眠時間が増えた³⁾。このことは、MCH 神経がレム睡眠の制御に関わっていることを示唆していた。しかし、その後 MCH 神経だけを脳から脱落させたマウスを作成したところ、1 日の合計レム睡眠時間は変化していなかった。これらのことから、MCH 神経は、レム睡眠調節に関係があるものの、レム睡眠の開始や維持を直接調節しているわけではなく、レム睡眠中に何か別の生理的役割を担っている可能性が考えられた。MCH 神経は、レム睡眠を制御する脳領域だけではなく、記憶を制御する脳領域である「海馬」にも密に軸索を投射することから、MCH 神経がレム睡眠調節に関わると同時に、海馬において記憶の制御にも関与する可能性について検討した。

ここでの難題は、マウスの記憶をどのように評価するかである。ヒトと異なり、マウスは言葉を話してくれない(実はマウスにも言語があつて、こっそりしゃべっているのかもしれないが、未だに我々には理解できていない)。そこで、マウスが持っている、ある性質を用いる。マウスは、新しい物体があると興味をもち、近づいてしきりに探索する。その逆に、過去に知っている(既に記憶にある)物体には、あまり興味を示さず近づいて探索しないという性質がある。まず、マウスに同じ物体 A を 2 つ見せて探索させて物体 A を覚えさせる。どちらも、マウスにとっては新奇物体であるので、両方の物体 A を等しく探索する。一定時間経過後に、今度は物体 A のうち 1 つを新しい物体 B に置き換えて、物体 A と物体 B を見せる。そうすると、もしマウスが物体 A を覚えていれば、物体 B が新しい物体と判別し、物体 B に多く近づき探索する。しかし、もし物体 A を忘れていれば、物体 A と物体 B がいずれも新しい物体と認識して、探索する割合はそれぞれ 50%となる。つまり、新奇物体 B をどれくらい探索するの

かを調べることで、物体 A に対する記憶を評価することが可能となる(新奇物体認識試験)。この時に、物体 A を憶えさせた後で、MCH 神経を光遺伝学や化学遺伝学を用いて活性化させると、物体 B の探索割合が減るので、物体 A の記憶がなくなっていることが分かった。逆に、物体 A を憶えさせた後で、光遺伝学や化学遺伝学を用いて MCH 神経を抑制した場合や、MCH 神経だけが脱落したマウスでは、新奇物体 B への探索割合が高くなり、記憶が向上していることが分かった。



これらの結果は、MCH 神経が活動すると、記憶が悪くなる、もしくは消去されることを示している。次に、記憶を憶えている間にマウスは、覚醒、ノンレム睡眠とレム睡眠を繰り返すが、この 3 つの状態のどの睡眠覚醒状態における MCH 神経の活動が記憶消去に関わっているのかについて検討した。先ほどと同様に、物体 A を記憶させた後、物体 B を見せるまでの 14 時間の記憶保持の間に、MCH 神経の活動を睡眠覚醒状態依存的に光遺伝学を用いて抑制した。つまり、物体 A を記憶させた後に、1) レム睡眠中のみで MCH 神経活動を抑制した場合、2) ノンレム睡眠中のみで抑制した場合、3) 覚醒時のみで抑

制した場合の記憶を比較した。その結果、1) レム睡眠中に MCH 神経の活動を抑制した場合にのみ記憶が向上した。しかし、2) ノンレム睡眠中と 3) 覚醒時に MCH 神経の活動を抑制しても記憶に影響はなかった(図 3)。

この結果は、レム睡眠中の MCH 神経活動が記憶の消去に関わっていることを示している⁴⁾。これらの結果は、レム睡眠が忘却に関わっているという証拠の 1 つであって、睡眠自体が記憶の固定に関わっていることを否定している訳ではない。冒頭の睡眠と記憶については、現在も研究が進んでいるが、恐らく睡眠中には記憶の固定と忘却が同時に進行しており、それによって大事な記憶が選択されて固定されていくものと思われるので、睡眠自体が記憶に重要であることは正しいと思われる。レム睡眠中には、比較的脳活動が高く明晰な夢を見ているが、起床するとあっという間に夢の内容を忘れてしまう(まれに憶えている夢もあるが、それは起床直後に脳内で何度も再生することによって記憶されたものと思われる)。ひょっとしたら、レム睡眠中の MCH 神経の活動が夢の内容を記憶しないようにさせているのかもしれない(図 4)。



引用文献

1. E. S. Boyden, F. Zhang, E. Bamberg, G. Nagel, K. Deisseroth, Millisecond-timescale, genetically targeted optical control of neural activity. *Nature neuroscience* **8**, 1263-1268 (2005).
2. B. N. Armbruster, X. Li, M. H. Pausch, S. Herlitze, B. L. Roth, Evolving the lock to fit the key to create a family of G protein-

coupled receptors potently activated by an inert ligand. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **104**, 5163-5168 (2007).

3. T. Tsunematsu *et al.*, Optogenetic Manipulation of Activity and Temporally Controlled Cell-Specific Ablation Reveal a Role for MCH Neurons in Sleep/Wake Regulation. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* **34**, 6896-6909 (2014).
4. S. Izawa *et al.*, REM sleep-active MCH neurons are involved in forgetting hippocampus-dependent memories. *Science* **365**, 1308-1313 (2019).

Title: Sleep and memory

Author(s): Akihiro Yamanaka ¹⁾, Shichiro Miyazaki²⁾

Address(es): ¹⁾ Chinese Institute for Brain Research, Beijing (CIBR), Zhongguancun Life Science Park, Changping District, Beijing, China, 102206, China; ²⁾ Department of Biomedical Sciences, College of Life and Health Sciences, Chubu University, 1200 Matsumoto-cho, Kasugai, Aichi 487-8501, Japan

Keywords: REM sleep, Memory, Optogenetics