

## 睡眠中に脳回路がクールダウンされる仕組みを解明 「生物はなぜ眠るのか」という生命科学最大の謎の一つに迫る

### 1. 発表者

池谷 裕二（東京大学大学院薬学系研究科 薬学専攻 教授）

藤澤 茂義（理化学研究所 脳科学総合研究センター システム神経生理学研究チーム チームリーダー）

乗本 裕明（元：東京大学大学院薬学系研究科 大学院生／元：理化学研究所 基礎科学特別研究員／現：マックスプランク脳科学研究所研究員）

### 2. 発表のポイント

- ◆ 学習するとニューロン同士の繋がりが強まり、脳回路の活動レベルが上昇しますが、睡眠中に発生する脳波の一種 sharp wave ripple（注1）が、ニューロン同士の繋がりを弱め、脳回路を正常レベルへとクールダウンすることを発見しました。
- ◆ この現象は睡眠直前にコードされた記憶に関するニューロンには生じませんでした。
- ◆ 本発見は、睡眠は脳回路をクールダウンしながら記憶情報を整えることを示しています。

### 3. 発表概要

東京大学大学院薬学系研究科の池谷裕二教授らの研究グループは、睡眠中に海馬の神経回路がどのようにクールダウンされるのかを明らかにしました。

海馬が学習や記憶に関わっていることは古くから知られています。しかし、神経細胞の数には限りがあるため、そのままでは脳内が記憶情報で飽和してしまいます。そのため何らかの「クールダウン」の機構が海馬に備わっていると長らく予想されてきました。研究グループは、海馬から発生する「sharp wave ripple（以下、SWR）」という脳波が、睡眠中にシナプスの繋がりを弱めていることを突き止めました。この現象は、眠る直前に学習した情報をコードするニューロン群では生じませんでした。つまり SWR は、必要な情報を確保しながら、不要なシナプスを弱めることで、記憶キャパシティを確保することが明らかになりました。また、睡眠中の SWR を阻害するだけで、睡眠不足の状態を十分に再現できることから、睡眠の目的の一つは「SWR を出して回路をクールダウンするため」であると言えます。

本研究成果は、2018年2月8日の Science 誌（オンライン版）に掲載されます。メディア公開解禁時刻は日本時間2月9日(金) 4:00（2月8日米国 EST14:00）となります。

### 4. 発表内容

#### 研究の背景と経緯

記憶の多くは、海馬という脳領域において長期増強（long-term potentiation、LTP（注2））が生じることで保存されます。LTP とはシナプス可塑性の一種で、ニューロン同士の繋がりが強まる現象のことです。しかし、海馬は無限に LTP を起こし続けることはできません。あるレベルに到達すると、そこで飽和し、これ以上の記憶ができなくなってしまいます。このことか

ら、脳研究分野では約 70 年前から、LTP の飽和を避ける何らかの機構の存在が予想されていました。

### 研究方法と発見の内容

本研究グループは、生体動物、および SWR を発生する特殊な脳スライスを用いることで、SWR がシナプス可塑性に与える影響を調べました。

#### 1) SWR は睡眠中に海馬をクールダウンする

まず、睡眠中のマウスからニューロン同士の繋がり**の強さの指標である、興奮性後シナプス場電位 (field excitatory postsynaptic potential, fEPSP) (注 3) を記録しました。すると、睡眠の経過とともに fEPSP の減弱が見られました。つまり、睡眠中にニューロン間の繋がりが自然と弱まることを確認されました。続いて、睡眠中に生じる SWR を光遺伝学的手法 (注 4) を用いて選択的に阻害しました。すると、fEPSP の減弱は観察されませんでした。**

このまま SWR を 7 時間阻害し続けると、十分な睡眠を取っているにもかかわらず、マウスの脳回路の興奮性が高いままで、クールダウンされることはありませんでした。このマウスに物体位置認識試験 (注 5) を行わせたところ、学習成績が低下し、まるで寝不足のような状態になることがわかりました。

同様の結果は摘出した海馬においても観察されました。海馬スライス標本は、通常は SWR を発しませんが、多くのニューロンの結合が残存するように作成すると自発的に SWR を発生します。つまり、この海馬スライス標本は (少なくとも脳波の上では) 「睡眠状態」を再現しています。このスライスから fEPSP を観察すると、生体動物と同じように、徐々に減弱していく様子が確認されました。この減弱も、SWR を阻害することで生じなくなりました。

以上の結果から、SWR は海馬のニューロン間のつながりを弱めることで、海馬の神経回路をクールダウンしていることが明らかになりました。

#### 2) SWR は、直前の経験に関与したニューロンはクールダウンしない

次に、記憶にかかわったニューロンを標識できる Arc-dVenus マウス (注 6) からスライス標本作製し、SWR が発生しているときのニューロンの活動を観察しました。記憶にかかわったニューロンとそうでないニューロンを区別しながら活動を観察するために、カルシウム蛍光指示薬 Fura-2 を用いて、イメージングを行いました。すると、すでに知られているように、記憶に関わったニューロンのほうが、そうでないニューロンに比べて、SWR が発生中によく活動することがわかりました。しかし、この活動率の差は、睡眠の初期ではそれほど明確でなく、睡眠の経過に伴い顕著になりました。詳しく調べると、dVenus で標識されて「いない」ニューロンの活動が弱まることで、格差が生じることがわかりました。つまり、SWR は、直前の学習に関与したニューロンでニューロン間のつながりを減弱させず、記憶とは無関係なノイズ成分を減らして、情報の精度 (SN比) を高めることに寄与していることがわかりました。

今回の結果から、SWR は、睡眠中に記憶に関連しないニューロンのつながりを選択的に弱めていることが示唆されました。睡眠時に生じるこの自発的なプロセスによって、睡眠中に効率よく記憶が整理されていることが推察されます。

## 今後の展開

本研究成果は、脳回路の機能制御における睡眠の役割を解明し、「生物はなぜ眠るのか」という根源的な問いに、一つの明確な答えを提示するものです。

自閉スペクトラム症や統合失調症などでは、睡眠中の SWR の発生が乱れ、脳回路の興奮性が高いことも知られています。本研究グループでは「睡眠中に SWR による脳回路のクールダウンが生じないことが多様な精神症状に引き起こす」という仮説をたて、その検証と治療法の確立に取り組んでいます。同様に、老人の脳でも SWR 発生低下や脳回路過剰興奮が知られています。実際、一部の老人では自閉スペクトラム様の症状（頑固、社会性欠如など）および統合失調症様の症状（せん妄、被害妄想）などが生じます。超高齢者社会を迎える現在、老人の社会不適応に対処するための医療制度および改善方法の構築が急務となっています。同研究グループでは、SWR の観点から老年性症状を回復できる可能性についても模索していきます。

## <本研究の主な助成事業>

科学研究費補助金、日本医療研究開発機構（AMED）、国際ヒューマン・フロンティア・サイエンス・プログラム（HFSP）

## <本研究の共同研究機関>

本研究では京都大学医学部、岐阜大学医学部から供与された実験材料を一部に用いています。実験・データ解析、論文執筆は、東京大学および理化学研究所で行いました。

## 5. 発表雑誌

雑誌：*Science*（2月8日オンライン版）

題目：Hippocampal Ripples Downregulate Synapses

著者：Norimoto, H., Makino, K., Gao, M., Shikano, Y., Okamoto, K., Ishikawa, T., Sasaki, T., Hioki, H., Fujisawa, S., Ikegaya, Y.（乗本 裕明、牧野健一、高 夢璇、鹿野悠、岡本 和樹、石川 智愛、佐々木 拓哉、日置 寛之、藤澤 茂義、池谷 裕二）

論文原稿 URL：<http://ikegaya.jp/science2018.pdf>

## 6. 注意事項：

日本時間2月9日（金）午前4時（米国東部時間8日（木）午後2時）以前の公表は禁じられています。

## 7. 問い合わせ先

東京大学大学院薬学系研究科 薬品作用学教室

教授 池谷 裕二（イケガヤ ユウジ）

〒113-0033 東京都文京区本郷7-3-1

Tel：03-5841-4780 Fax：03-5841-4786

E-mail：yuji@ikegaya.jp



理化学研究所脳科学総合センター システム神経生理学研究チーム

チームリーダー 藤澤 茂義 (フジサワ シゲヨシ)

〒351-0106 埼玉県和光市広沢 2-1

Tel : 048-462-1111

E-mail : [fujisawa@brain.riken.jp](mailto:fujisawa@brain.riken.jp)

## 8. 用語解説

### 注1 sharp wave ripple (SWR)

ノンレム睡眠時や静止覚醒時に海馬でよく観察される脳波。周波数が 5-20Hz ほどの鋭波には、約 200Hz のリップル波が重なってあらわれます。SWR の発生時に直前の記憶に関与したニューロンがリプレイされることは記憶の固定化に重要な役割を果たしていると考えられています。

### 注2 長期増強 (Long-term potentiation、LTP)

長期にわたり、ニューロンからニューロンへ信号が伝達しやすくなる現象を指します。ニューロン間の接合部位 (シナプス) が示す可塑性の一種であり、記憶の素過程と考えられています。

### 注3 興奮性後シナプス場電位 (field excitatory postsynaptic potential、fEPSP)

古典的な電気生理学的手法の一つで、神経線維を刺激した時の神経細胞の集成的な応答の結果、周囲の空間に生じる電位。ニューロン間の繋がりや強さの指標として用いられる。

### 注4 光遺伝学的手法

光によって活性化されるタンパク分子を遺伝学的手法によって特定の細胞に発現させ、その機能を光で操作する技術。ここでは青色光に反応してニューロンの興奮性を高めるチャンネルロドプシン2を用い、抑制性神経細胞を光刺激することで SWR の発生を阻害している。

### 注5 物体位置認識試験

あらかじめある環境に馴化させておいたマウスを、その翌日同一の環境に入れ、二つの同一物体を自由に探索させる (獲得試行)。一定時間経過後、片方の物体の位置を変え、再び動物をその環境に戻し、物体の探索時間を測定する (テスト試行)。マウスは獲得試行とテスト試行の間隔が短いとき、新奇性のある方により長い時間探索行動を示すため、この新奇性に対する行動変化は「獲得試行時の位置の記憶」を反映していると考えられる。本実験系では報酬や罰を用いないことから、情動との関わりの低い記憶の形成を検出できると考えられる。

### 注6 Arc-dVenus マウス

岐阜大学医学部で開発された遺伝子改変マウスの一種。Arc プロモーターの下流に dVenus 配列を配置した遺伝子改変マウス。Arc は最初期遺伝子の一種で、神経活動依存的に発現する。dVenus は改変型 GFP である Venus に不安定領域を付加し、分解性を高めたもの。このマウスでは、活動したニューロンがその後数時間にわたって dVenus を発現する。