

令和元年9月20日

浅い眠りで記憶が消去される仕組みを解明 ～ なぜ夢は起きるとすぐに忘れてしまうのか ～

名古屋大学 環境医学研究所の山中 章弘 教授らの研究グループは、脳のメラニン凝集ホルモン産生神経（MCH神経）^{注1}がレム睡眠^{注2}中に記憶を消去していることを明らかにしました。

これまでの研究から、MCH神経が摂食行動や睡眠覚醒の調節に関わっていることは分かっていますが、記憶への影響は不明でした。

本研究グループは、超小型顕微鏡を用いた神経活動の記録をマウスに適用して、MCH神経にはレム睡眠中に活動するもの、覚醒中に活動するもの、レム睡眠と覚醒中の両方で活動するものの3種類があることが分かりました。さらに、特定の神経の活動を操作することができる光遺伝学^{注3}や化学遺伝学^{注4}の手法を用いて、このMCH神経活動が記憶に重要な海馬の神経活動を抑制すること、さらにレム睡眠中に活動するMCH神経が記憶を消去していることを明らかにしました。

私たちの睡眠リズムは、浅い眠りであるレム睡眠を起床前に繰り返すのが一般的ですが、今回明らかになったレム睡眠中に活動するMCH神経は、目覚める直前の夢の内容をすぐに忘れさせる一因として働いていると考えられます。この仕組みの応用によって、トラウマとして残っている恐怖心や怖い体験などの記憶を消去することで、心的外傷後ストレス障害（PTSD）を治療する臨床応用への貢献が期待されます。

本研究は、北海道大学の木村 和弘 教授、寺尾 晶 准教授（現 東海大学 教授）、吉岡 充弘 教授、大村 優 講師、SRI インターナショナルのキルドフ博士の協力を得て行いました。

本研究成果は、2019年9月19日（米国東部夏時間）に米国科学誌「Science」のオンライン版で公開されます。

本研究は、国立研究開発法人科学技術振興機構（JST） 戦略的創造研究推進事業 チーム型研究（CREST） 研究領域：「光の特性を活用した生命機能の時空間制御技術の開発と応用」の支援のもとで行われたものです。

ポイント

- 睡眠時に記憶がどのように固定され、消去されるのかその仕組みはよく分かっていなかった。
- マウスを用いた実験で、視床下部に少数存在するメラニン凝集ホルモン産生神経（MCH神経）がレム睡眠中に活動し、記憶を消去する役割があることを発見した。
- MCH神経が記憶に影響を与えるメカニズムの解明は、強い恐怖心を伴った経験の記憶がトラウマとして残ってしまう心的外傷後ストレス障害（PTSD）の治療法開発への貢献が期待される。

1. 背景

私たちの記憶は、睡眠中に定着または消去されていると考えられていますが、その仕組みは明らかになっていません。特に、深く寝ている状態である「ノンレム睡眠」の後にしか現れない、浅い眠りの「レム睡眠」が記憶にどのように関わっているのかはよく分かっていませんでした。私たちはレム睡眠中に夢を見ますが、通常、夢の内容は記憶として定着されず起床後すぐに忘れてしまいます。このことからレム睡眠中に記憶を消去する神経の存在が示唆されていましたが、これまで見つかっていませんでした。

本研究グループでは、内分泌や自律機能の調節を行っている視床下部に、メラニン凝集ホルモン神経（MCH神経）が局在していることに着目し、睡眠中のMCH神経の役割について研究してきました。これまでの研究から、MCH神経は食欲調節に関わっており、食欲を増進する神経と考えられてきました。しかし、特定の神経の活動を操作できる光遺伝学や化学遺伝学の手法を用いて新たな機能が解明されつつあり、本研究グループはそれらの手法を用い、MCH神経の活動だけを活性化すると、ノンレム睡眠がレム睡眠に変換されて、レム睡眠の時間が増加することを報告しています。

2. 研究成果

本研究グループは、マウスの記憶行動と光遺伝学や化学遺伝学の手法を組み合わせた実験により、MCH神経の活動が活性化すると記憶が消去され、抑制すると記憶が定着されることを見いだしました。特に、記憶の中核領域である海馬が担当する記憶に対し、MCH神経が記憶の消去をもたらすことが分かりました。

この仕組みを明らかにするために、マウスの脳を用いて、記憶に重要な海馬に足を伸ばしているMCH神経の末端を光遺伝学の手法で活性化させたところ、海馬の神経の活動が抑制されることが明らかになりました（図1）。

次に、MCH神経の活動が、睡眠と覚醒状態に伴ってどのように変化するのかについて調べました。ファイバーフォトメトリー^{注5)}と呼ばれる手法を用いて神経活動を測定しながら、同時に脳波と筋電図を用いて睡眠と覚醒を判定したところ、マウスではレム睡眠時にMCH神経の活動が強くなることが分かりました。一方、覚醒時にもMCH神経が弱く活動していたことから、睡眠と覚醒状態におけるMCH神経の活動をさらに単一細胞レベル^{注6)}で調べました。マウスの頭に載せられる約2gの超小型顕微鏡を用いて、脳内でMCH神経の活動を1つの細胞ごとに記録したところ、MCH神経には、①覚醒時に活動するMCH神経、②レム睡眠時に活動するMCH神経、③覚醒時とレム睡眠時の両方で活動するMCH神経の3種類が存在することが明らかになりました（図2）。

さらに記憶とMCH神経の活動の関係を調べるため、マウスの記憶を評価する新奇物体認識試験^{注7)}で物体を記憶させた後に、MCH神経の活動を活性化もしくは抑制する実験を行いました。光遺伝学や化学遺伝学の手法によりMCH神経の活動を活性化したところ、一度記憶が形成されているにもかかわらず、その消去が進むことが判明しました。一方、MCH神経の活動を抑制したところ、記憶の定着が向上することも判明しました(図3左図)。新奇物体認識試験だけでなく、文脈的恐怖条件付け試験^{注8)}による恐怖記憶でも同様の結果が得られました。

また記憶保持期間における睡眠とMCH神経の活動の関係を調べるため、物体を記憶させた後に、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ました。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ました。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ありませんでした(図3右図)。

以上の研究結果から、レム睡眠中に活動するMCH神経が、海馬の神経活動を抑制することにより記憶を消去することが明らかになりました。

3. 今後の展開

睡眠中の記憶の定着については多くの研究がされている一方で、消去についてはこれまでほとんど研究が進んでいませんでした。今回新たに分かったMCH神経による記憶が消去される仕組みをきっかけとして、睡眠中の記憶制御の全体像の解明が期待されます。

また、MCH神経を活性化させると、文脈的恐怖条件付けの記憶も消去されることから、MCH神経だけを活性化する方法を見つけることで、強い恐怖心を伴った経験の記憶がトラウマとして残ってしまう心的外傷後ストレス障害(PTSD)において、その記憶を消去する治療への応用も期待されます。

<参考図>

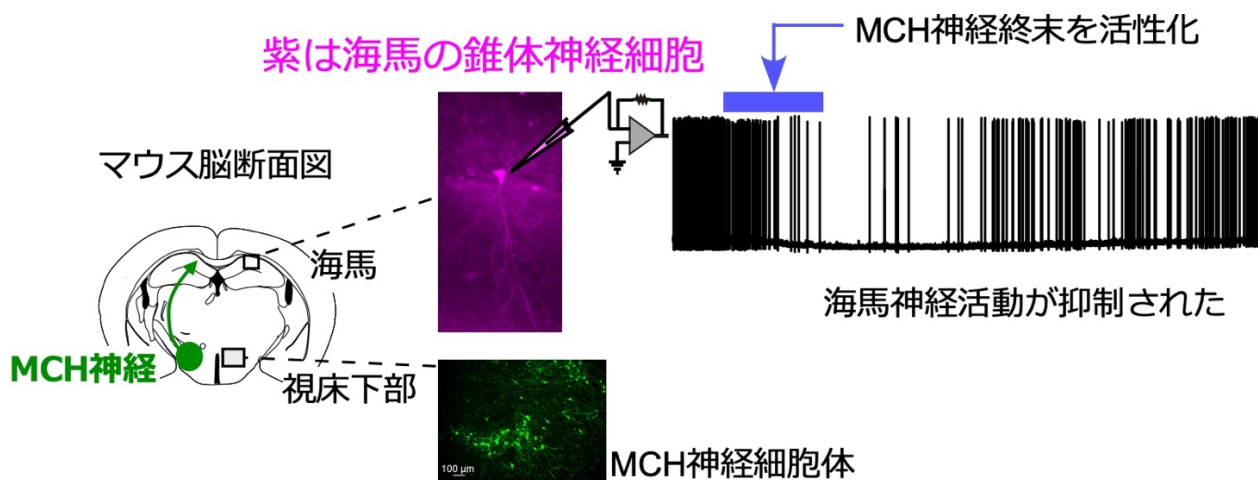


図1 視床下部のMCH神経と海馬における神経活動の抑制

視床下部のMCH神経(緑色)の働きは、海馬の神経細胞を抑制していることを明らかにした。

海馬の錐体細胞（紫色）の活動を記録しながら、海馬に伸ばしているMCH神経の終末を光遺伝学的手法で活性化させたところ、海馬の神経活動が抑制された。

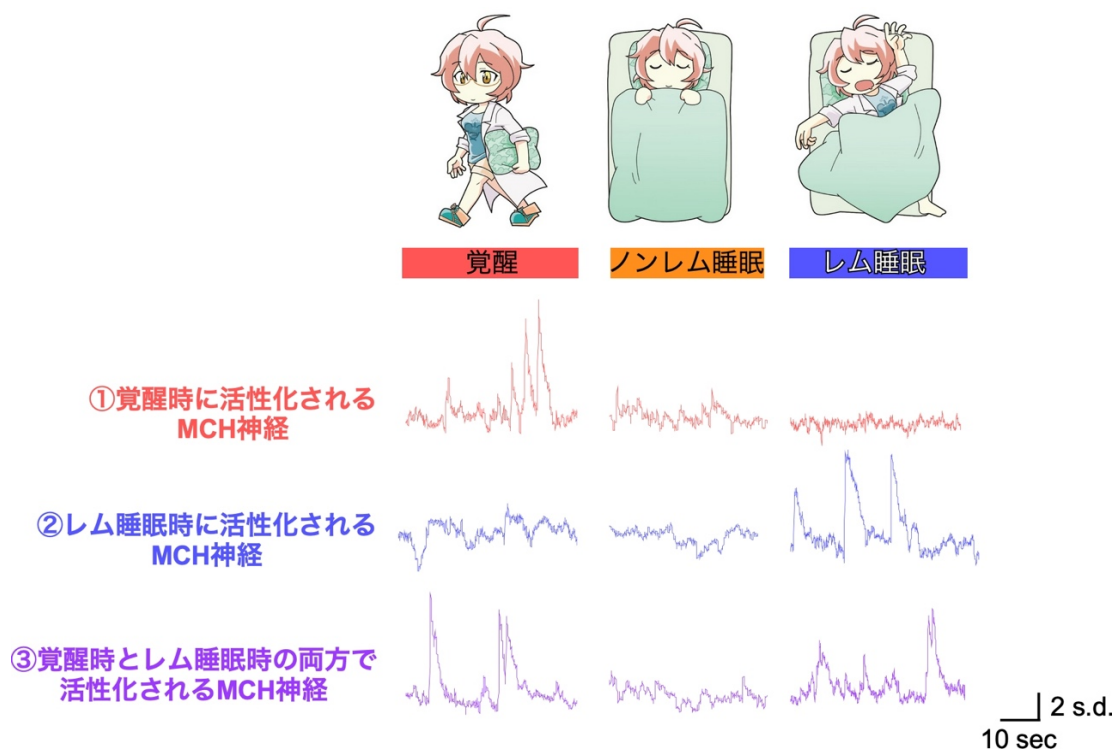
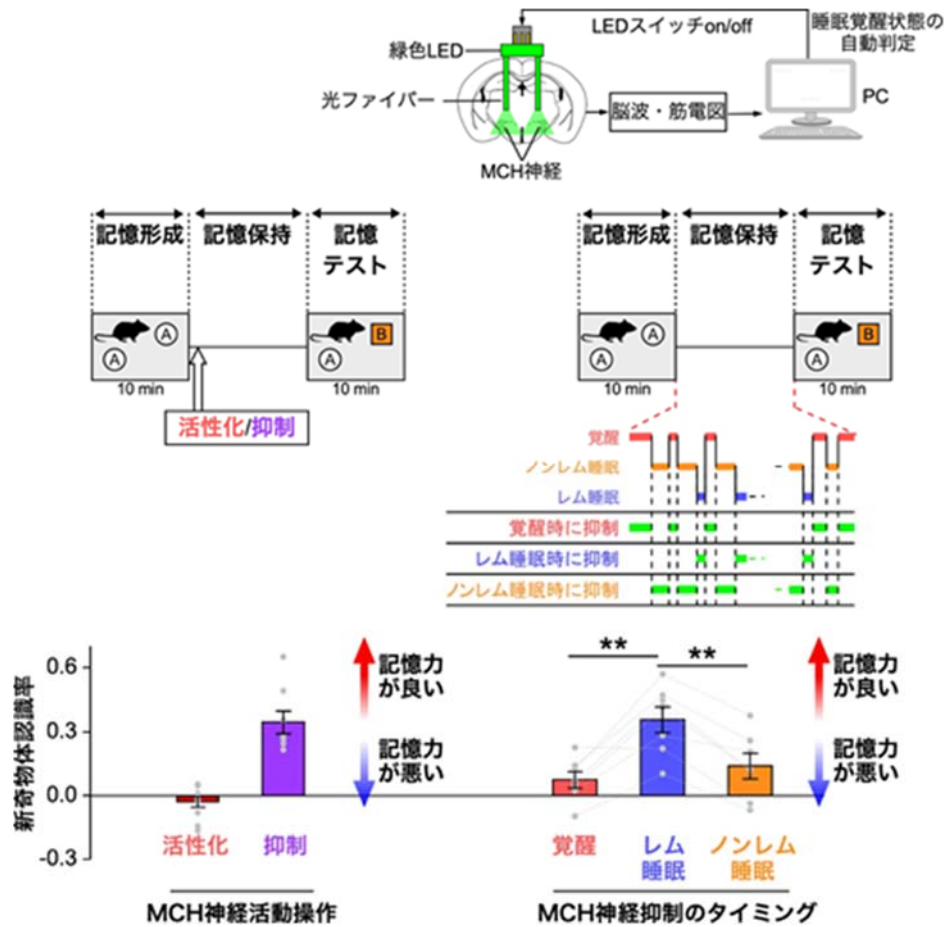


図2 睡眠覚醒状態の変化に伴うMCH神経活動の変化

マウスの頭に超小型顕微鏡を載せて、脳内でMCH神経の活動を1つの細胞ごとに詳しく観測したところ、MCH神経には、①覚醒時に活動する神経、②レム睡眠時に活動する神経、③覚醒とレム睡眠の両方で活動するMCH神経の3種類が存在することが分かった。



レム睡眠中に活動するMCH神経が記憶を消去している

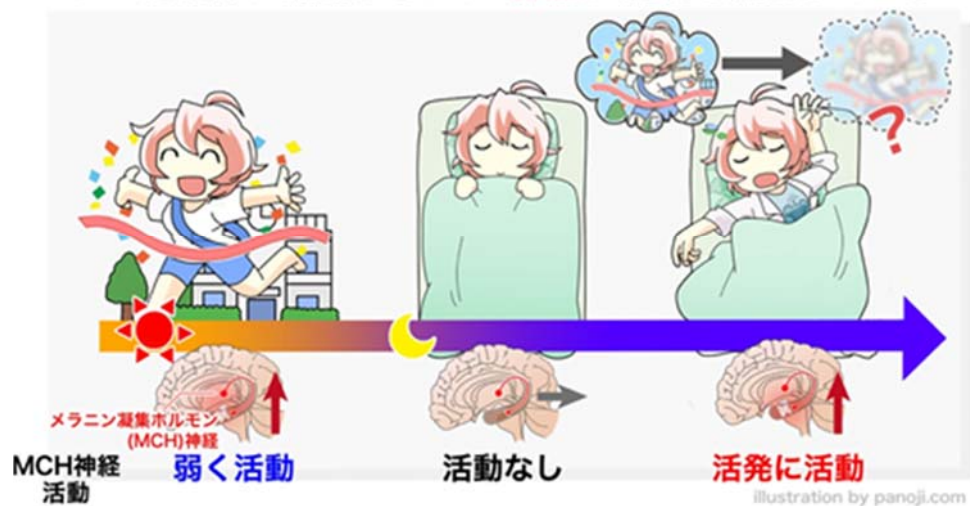


図3 MCH神経の活動と記憶への影響

MCH神経活動を光遺伝学や化学遺伝学などの手法を使って、記憶保持の期間に活性化すると記

憶が悪くなり、抑制すると記憶が向上した（左図）。また、記憶保持の期間に、MCH神経の活動を覚醒時、レム睡眠時、またはノンレム睡眠時にのみ抑制した場合、レム睡眠時にMCH神経を抑制すると記憶が向上した（右図）。このことから、レム睡眠中に活動するMCH神経が記憶を消去していることが示唆される（下図）。

4. 用語説明

注1) メラニン凝集ホルモン産生神経（MCH神経）

メラニン凝集ホルモン（MCH）ペプチドを産生する神経。魚から発見され、皮膚のメラニン胞を凝集させて色白にさせることから命名された。ほ乳類にもよく保存されており、視床下部に存在する少数の神経細胞がMCHを産生し、脳全体に軸索を投射する。摂食行動亢進に関与するとされてきたが、近年睡眠覚醒調節にも関与していることが報告されている。

注2) レム睡眠

急速眼球運動（REM）を伴う睡眠であり、ノンレム睡眠の後に現れる。脳の活動は高くなっており鮮明な夢を見ているとされているが、完全に随意筋が脱力しているため、夢の内容に従って身体が動くことはない。レム睡眠中は呼吸数や心拍数が乱れる。脳波ではシータ波成分（4-7 Hz）が多くなる。逆説睡眠とも呼ばれる。一方、ノンレム睡眠は、眠ると最初に現れる睡眠。脳の活動は低下しており、呼吸数や心拍数も低下して安定する。脳波ではデルタ波成分（1-3 Hz）が多くなる。徐波睡眠とも呼ばれる。

注3) 光遺伝学

特定の波長の光により活性化される分子を標的神経だけに発現させ、標的神経の活動を光を用いて高い時間、空間精度にて制御する実験技術。

注4) 化学遺伝学

特定の化学物質により活性化される人工受容体を標的神経だけに発現させ、標的神経の活動を特定の化学物質を用いて長時間持続的に制御する実験技術。

注5) ファ이버フォトメトリー

光を用いて神経活動を測定する技術の1つ。光ファイバーを脳に刺入して、自由に行動している動物の脳内において特定の神経活動を記録することができる。

注6) 単一細胞レベル

一つ一つの神経細胞の活動をイメージングによって明らかにする。特定神経細胞だけに標識となるインジケーターを発現させることで、標的神経活動を計測することが可能となる。

注7) 新奇物体認識試験

マウスは、見たことがない新しい物体に興味を持つ性質があり、新しい物体には近づいて探索する。一度探索させて憶えた物体は、二度目に与えてもそれほど興味を示さないが、忘れると再び新奇物体として探索する。物体への接触時間を測定することでマウスの記憶力を測定することができる。

注8) 文脈的恐怖条件付け試験

マウスにおいて、場所や状況の記憶を恐怖の反応であるすくみ行動（フリーズ）を測定することで評価する試験。マウスはある場所で電気ショックを受けると恐怖で動きが止まってしまうフ

リーズを起こし、その場所は嫌な場所として記憶される。一定時間後に、マウスを再び電気ショックを受けたのと同じ場所に戻すと、その時の恐怖記憶を思い出し、今度は電気ショックが来ないのにフリーズする。フリーズの時間を測定することで、記憶の程度を評価することができる。

5. 発表雑誌

掲載紙：Science

論文名：“REM sleep-active MCH neurons are involved in forgetting hippocampus-dependent memories”

著者：Shuntaro Izawa^{1,2,3,4}, Srikanta Chowdhury^{1,2,3}, Toh Miyazaki^{1,2,3,4}, Yasutaka Mukai^{1,2,3,4}, Daisuke Ono^{1,2,3}, Ryo Inoue^{1,2}, Yu Ohmura⁵, Hiroyuki Mizoguchi⁶, Kazuhiro Kimura⁷, Mitsuhiro Yoshioka⁵, Akira Terao^{7,8}, Thomas S. Kilduff⁹, Akihiro Yamanaka^{1,2,3*}

所属：1Department of Neuroscience II, Research Institute of Environmental Medicine, Nagoya University, Nagoya 464-8601, Japan

2Department of Neural Regulation, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya 466-8550, Japan

3CREST, JST, Honcho Kawaguchi, Saitama 332-0012, Japan

4JSPS Research Fellowship for Young Scientists, Tokyo 102-0083 Japan

5Department of Neuropharmacology, Graduate School of Medicine, Hokkaido University, Sapporo 060-8638, Japan

6Research Center for Next-Generation Drug Development, Research Institute of Environmental Medicine, Nagoya University, Nagoya 464-8601, Japan

7Laboratory of Biochemistry, Department of Biomedical Sciences, Graduate School of Veterinary Medicine, Hokkaido University, Sapporo 060-0818, Japan

8School of Biological Sciences, Tokai University, Sapporo 005-8601, Japan

9Center for Neuroscience, Biosciences Division, SRI International, Menlo Park, California 94025, USA

DOI : 10.1126/science.aax9238

English ver.

https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical_E/research/pdf/Sci_190920en.pdf