

59. 睡眠時の記憶・情動回路動態の雌雄差

富山大学研究推進機構アイドリグ脳科学研究センター 准教授 宮本 大祐

概要

本研究の目的は、恐怖記憶の消去における睡眠の役割を明らかにすることである。恐怖記憶は生存に重要な適応機構である一方で、過剰に維持されると PTSD などの精神疾患の原因となるため、その制御機構の解明は重要な課題である。特に、記憶タイプ (delay/trace)、睡眠操作 (睡眠/断眠)、および雌雄差という三要因を統合的に解析し、睡眠が恐怖記憶消去に与える影響を包括的に理解することを本研究のゴールとした。

本目的を達成するため、マウスを用いた聴覚恐怖条件付け (delay および trace) を行い、条件付け直後に 6 時間の断眠操作を実施した。その後、複数日にわたり恐怖記憶の想起および消去過程を行動学的に解析した。さらに、前頭皮質、海馬、扁桃体などの恐怖記憶関連脳領域における神経活動を解析するため、19 ファイバーからなるマルチファイバーフォトメトリーシステムを構築し、学習時および睡眠時の脳領域間相互作用を評価した。

その結果、trace 条件では断眠により恐怖記憶の消去が迅速に促進されることが明らかとなり、特に雌マウスにおいてその効果が顕著であった。一方、delay 条件では消去促進効果は限定的であったが、2 週間後の遠隔記憶の想起が抑制された。これらの結果は、睡眠が単に記憶を強化するのではなく、記憶の種類や状況に応じて「保持」と「更新 (消去)」を選択的に調整する役割を持つことを示唆するものである。さらに、マルチファイバーフォトメトリー解析により、覚醒時には前頭皮質間の相互相関が強く、睡眠時には海馬一皮質間の相互相関が増強するなど、睡眠状態に依存した脳領域間ネットワークの再編成が観察された。これにより、睡眠時の協調的神経活動が情動記憶処理に重要である可能性が示された。

本研究により、睡眠および雌雄差が恐怖記憶の制御に与える影響を行動および神経活動レベルで明らかにすることができた。一方で、性周期の影響や神経伝達物質動態を含めた詳細なメカニズムは未解明であり、今後はこれらの要因を統合した神経回路レベルの解析が必要である。特に、睡眠中の神経活動と記憶更新の因果関係の解明が次なる課題である。

なお、本研究の遂行には、長期にわたる行動解析、雌雄比較実験、ならびに多領域同時計測を可能とする新規計測系の構築が不可欠であった。財団からの助成金は、これらの実験基盤の整備に使用した。

背景および目的

恐怖記憶は生存に重要な適応機構である一方で、過剰に維持されると PTSD などの精神疾患の原因となる。そのため、恐怖記憶の消去の神経機構解明は臨床的にも重要である。従来、睡眠は記憶固定に重要であるとされてきたが、記憶消去への影響については一貫した見解が得られていない。また、delay fear conditioning (遅延条件付け、作業記憶・海馬非依存的) と trace fear conditioning (トレース条件付け、作業記憶・海馬依存的) では神経基盤が異なるにもかかわらず、これらと睡眠の関係は十分に比較検討されていなかった。さらに、近年は雌雄差が情動記憶や精神疾患の発症に重要であることが示されているが、睡眠と恐怖記憶の相互作用における雌雄差の検討は限定的である。以上を踏まえ、本研究では①記憶タイプ (delay vs trace) ②睡眠操作 (睡眠 vs 断眠) ③雌雄差の三要因を統合的に解析し、恐怖記憶消去における睡眠の役割を明らかにすることを目的とした。

方法

マウスを用いて、聴覚刺激と電気ショックを組み合わせた恐怖条件付けを行い、delay および trace の 2 種類のプロトコルを実施した(論文 1)。条件付け直後にジェントルハンドリングによる断眠を 6 時間行った。その後、複数日にわたり恐怖記憶の想起および消去試験を行い、すくみ反応を指標として評価した。統計解析には ANOVA および ANCOVA を用い、個体差を補正しつつ、記憶タイプ、睡眠操作、雌雄差の主効果および交互作用を解析した。

恐怖条件付け及び睡眠時の神経活動を計測するため、マルチファイバーフォトメトリー計測を行った(論文 2)。前頭皮質や海馬や扁桃体等の恐怖記憶関連脳領域において複数マウスから計測するため、19 ファイバーの計測システムを作成した。

結果および考察

trace 条件では、断眠により消去が迅速に促進されることが明らかとなった。さらに、雌雄差の解析により、雌マウスでは断眠による消去促進効果がより顕著であることが確認された。一方、delay 条件では消去促進効果は緩徐であり、2 週間後の遠隔想起が阻害された。記憶タイプによって睡眠の影響が異なることが示された。これらの結果は、睡眠が単に記憶を強化するだけでなく、「どの記憶を保持し、どの記憶を弱めるか」という選択的調整に関与している可能性を示唆する。特に、断眠が消去を促進するという結果は、従来の「睡眠 = 記憶強化」という単純な枠組みを再考させるものである。

学習時における前頭前皮質への投射細胞の活動を解明するため、聴覚トレース恐怖条件付け時にマルチファイバーフォトメトリーを行った。下辺縁皮質と前帯状皮質や腹側海馬において、刺激時や音刺激と電気ショックの間の 20 秒間の trace 時にあまり活性化しなかったが、電気ショックにより強く活性化した。下辺縁皮質と前帯状皮質のペアにおいて、ノンレム・レム睡眠時に比べて覚醒時により大きな時間幅で相互相関した。腹側海馬と大脳皮質の各領域のペアにおいて、覚醒時に比べてノンレム・レム睡眠時に相互相関が強かった。

本研究では、睡眠と雌雄差が情動記憶に与える影響を行動レベルで解明し、睡眠時における脳領域間の協調的活動が睡眠状態の影響を受けることを解明した。今後の課題として、性周期が情動記憶や行動時・睡眠時の神経活動に与える影響の解明が求められる。

(完)

発表論文

- 1) *Daisuke Miyamoto, Post-conditioning sleep deprivation facilitates delay and trace fear memory extinction. Mahmoud Abdelmouti Mahmoud, Mol. Brain, 17(90) 1-11, 2024
- 2) Salma Said, *Daisuke Miyamoto, Multi-region processing during sleep for memory and cognition. Proc. Jpn. Acad. Ser. B, 101(3):107-128, 2025 “Invited Review” , “Cover Article”
- 3) *Daisuke Miyamoto, Multi-fiber photometry of multi-region information integration in the prefrontal cortex during fear conditioning and sleep. Toyama Med. J., 35: 41-46, 2025