

記憶を定着させる睡眠時の脳活動パターンの解明

所属：大阪公立大学大学院医学研究科神経生理学教室

助成対象者：宮脇 寛行

共同研究者：なし

概要

動物は経験を通じて記憶を形成し、睡眠中にその記憶を定着させる。これまでの研究により、学習後の睡眠中に新たな脳領域横断的なネットワークが形成されることが示唆されているが、その神経メカニズムは不明である。この点を解明するため、本研究では多数の脳領域で処理される情報を経験に応じて適切に統合することが必要であり、同一個体で繰り返し実施可能な行動課題を確立した。今後はこの行動課題と大規模電気生理学、光遺伝学を組み合わせ、睡眠中の脳領域横断的なネットワーク形成に必要な神経活動パターンを特定することで、睡眠が記憶を定着するメカニズムを解明したい。

abstract

Animals acquire memories through experiences and consolidate them during the following sleep. Previous research suggests that new inter-regional networks are formed during sleep following learning, although the underlying neural mechanisms remain unclear. To elucidate this, we establish a new behavioral task that can be repeatedly performed on the same individual and requires the appropriate integration of information processed in multiple brain regions based on experience. In future, this behavioral task is combined with large-scale electrophysiology and optogenetics to identify the neural activity patterns essential for the formation of cross-regional networks during sleep.

研究内容

背景

新たな記憶の形成は単一のプロセスではなく、覚醒時の経験を通して「記憶の獲得」が行われ、その後の睡眠中に「記憶の定着」が行われる二段階のプロセスであると考えられている (Buzsáki, 1989)。睡眠による記憶の定着には、脳領域横断的なネットワークの変化が重要な役割を果たしていると考えられている (Klinzing et al., 2019)。一方で、近年の神経活動の計測・操作技術の急速な進展により、局所回路レベルでは同時に活動する細胞の組み合わせ (セル・アンサンブル) により情報が表現されていることが明らかにされてきた (Tonegawa et al., 2015)。研究代表者らは、自由に行動しているラットの複数の脳領域から多数の神経細胞の活動を一齐に記録する手法を確立し、記憶に関与するセル・アンサンブルが記憶獲得後の睡眠中に脳領域横断的に同期活動を示すようになり、同様の同期活動が記憶の想起時にも見られることを明らかにした (Miyawaki & Mizuseki, 2022)。さらに興味深いことに、海馬と大脳皮質のセル・アンサンブルのペアでは、睡眠中に同期活動を示すものであっても、記憶の獲得時の活動はほとんど同期していなかった。これらの結果は、睡眠中に新たな脳領域横断的なネットワークが形成される可能性を示唆しているが、その形成メカニズムは不明である。

目的

研究代表者らは、睡眠中の脳領域横断的なセル・アンサンブルの同期活動が、高周波数の脳波オシレーションが出現するタイミングで発生することを明らかにしている (Miyawaki & Mizuseki, 2022)。海馬における高周波数の脳波オシレーションは、睡眠中の海馬内ネットワークの変化の引き金となる (Miyawaki & Diba, 2016) ことが知られている。これらのことから、「睡眠中の速いオシレーションにより新たな脳領域間ネットワークが形成されることで、記憶が定着される」という可能性が考えられる。この可能性を検討するため、脳波オシレーションへの選択的な介入を行い、その影響を解析するための実験系を構築することを本研究の目的とした。

結果

脳領域横断的なネットワークの変化を解析するためには、複数の脳領域で処理される情報を適切に統合する必要のある行動課題が求められる。また、神経活動への介入による影響を対照実験と比較することで評価するためには、同一個体で繰り返し実施可能な実験であ

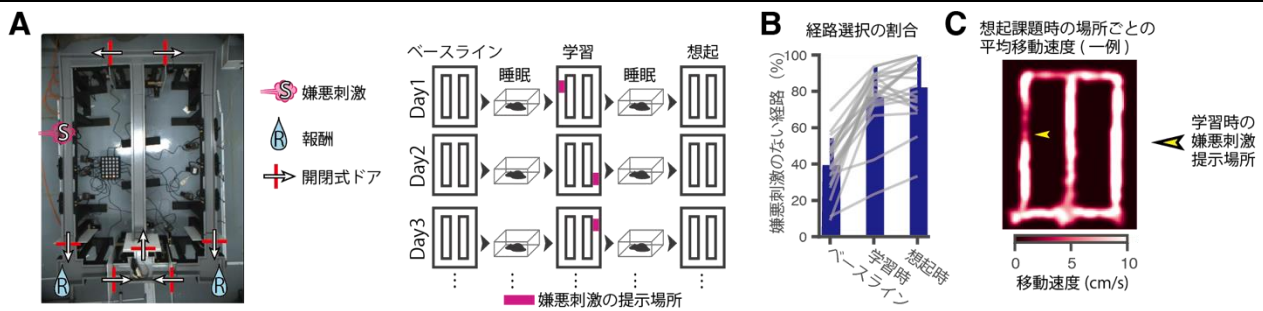


図1 本研究で確立した行動課題

ることが望ましい。そこで本研究では、8 字型迷路とエアパフによる嫌悪刺激を組み合わせ、嫌悪刺激を避けつつ報酬を獲得することを学習する行動課題を新たに開発した (図 1 A)。8 字型迷路課題では、動物はスタートボックスから一直線の道を進み、丁字路に到達する。そこで左右の通路から一方を選択してさらに進み、その先で報酬を得る。その後、短い通路を通過してスタートボックスに戻るまでが 1 トライアルである。1 セッションの間にこのトライアルを 20~50 回程度繰り返す。行動課題はベースラインセッション、学習セッション、想起セッションの 3 つのフェーズから構成され、学習セッションでのみ丁字路から報酬ポートまでの特定の場所でエアパフによる嫌悪刺激が提示される (図 1 A)。3 つのセッションは約 3 時間のインターバルを設けて実施した。

ベースラインセッションでは、動物は左右の通路をほぼ同じ確率 ($60.6 \pm 14.8\%$ [平均 \pm 標準偏差、以下同じ]) で選択したのに対し、学習セッションでは嫌悪刺激が提示される通路の選択率が $23.1 \pm 16.8\%$ と大幅に低下した (図 1 B)。想起セッションではこの傾向がより顕著になり、学習セッションで嫌悪刺激が提示された通路の選択率は $17.8 \pm 16.9\%$ であった (図 1 B)。これは、想起セッションでの行動選択が学習セッションでの経験により影響されていることを示している。

また、想起セッションにおいては、学習時に嫌悪刺激が提示された側の通路での動物の移動速度が、非提示側の通路よりも遅い傾向が見られた (図 C)。そこで機械学習によるポジション・トラッキングを用いてこの傾向を定量的に評価した。その結果、対照セッションでは左右の通路における平均移動速度はほぼ同等 ($54.0 / 53.7 \text{ cm/s}$) であったのに対し想起セッションでは、嫌悪刺激提示側で非提示側に比べて 17.6% の速度低下 ($41.6 / 50.5 \text{ cm/s}$) が見られることが明らかとなった。この結果も、想起セッションでの行動が学習セッションにおける経験のために変化したことを示唆している。

今後

本研究により、複数の脳領域で処理される情報の統合様式を経験に応じて適切に変更する

必要のある行動課題を確立することができた。今後は、これまでに確立してきた多領域同時・大規模電気生理学記録法を用いることでこの行動課題を実行中のラットにおける脳領域横断的な同期活動を評価し、さらに光遺伝学による神経活動介入を組み合わせることで脳領域横断的なネットワーク変化を引き起こす神経活動パターンを特定することで、睡眠中に記憶を定着させる神経メカニズムを明らかにしたいと考えている。

引用文献

Buzsáki, G. “Two-stage model of memory trace formation: a role for ‘noisy’ brain states” , *Neuroscience*, 31(3), 551-570 (1989). doi: 10.1016/0306-4522(89)90423-5.

Klinzing, J.G., Niethard N., & Born, J. “Mechanisms of systems memory consolidation during sleep” , *Nature Neuroscience*, 22(10), 1598-1610 (2019). doi: 10.1038/s41593-019-0467-3.

Tonegawa, S., Liu, X., Ramirez, S., & Redondo, R. “Memory Engram Cells Have Come of Age” , *Neuron*, 87(5), 918-931 (2015). doi: 10.1016/j.neuron.2015.08.002.

Miyawaki, H., & Mizuseki, K., “De novo inter-regional coactivations of preconfigured local ensembles support memory” , *Nature Communications*, 13, 1272 (2022). doi: 10.1038/s41467-022-28929-x.

Miyawaki, H., & Diba, K., “Regulation of Hippocampal Firing by Network Oscillations during Sleep” , *Current Biology*, 26(7), 893-902 (2016). doi: 10.1016/j.cub.2016.02.024.

本助成に関わる成果物

[論文発表]

† Mizuseki, K., & † Miyawaki, H. “Fast network oscillations during non-REM sleep support memory consolidation” , *Neuroscience Research*, 189, 3-12 (2023). doi: 10.1016/j.neures.2022.12.019 († equally contributed)

[口頭発表]

Miyawaki, H. (Mar 16th, 2023). “Hippocampal-cortical network dynamics elucidated

with multi-regional in vivo large-scale electrophysiology” , The 100th Anniversary Annual Meeting of The Physiological Society of Japan, Kyoto, Japan.

Miyawaki, H. (Dec 14th, 2022). “Local and Global Network Dynamics Supporting Memory” , 次世代脳：新学術領域「マルチスケール脳」企画シンポジウム, Online.

宮脇寛行 (Dec 2nd, 2022). 「経験依存的に生じる脳領域横断的な局所アンサンブルの同期活動」 , 生理学研究所研究会「大脳皮質を中心とした神経回路：構造と機能、その動作原理」 , 岡崎, 日本.

Miyawaki, H. (Jul 2nd, 2022). “Experience-dependent inter-regional coactivations of cell ensembles support memory” , The 44th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society, Okinawa, Japan.

[ポスター発表]

該当なし

[その他]

該当なし