

機関番号：11301

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2008～2010

課題番号：20700346

研究課題名（和文）情動記憶に関わる扁桃体—海馬相互調節機構の解明

研究課題名（英文）Elucidation of amygdala-hippocampal interaction mechanism underlying emotional memory.

研究代表者

辛島 彰洋（KARASHIMA AKIHIRO）

東北大学・大学院情報科学研究科・助教

研究者番号：40374988

研究成果の概要（和文）：

記憶の中核である海馬および情動に関わる扁桃体において脳活動を同時計測し、2つの部位の活動の時間関係を調べた。情動性の記憶を整理・想起していると考えられているレム睡眠期において、海馬・扁桃体両部位でθ波と呼ばれる周期性の活動が発生すること、さらに、この2つのθ波が高い確率で同期していることを見出した。また、2つの部位のθ波の同期性を、海馬と扁桃体両方に直接および間接的な興奮性投射をしている橋の青斑下核が調節していることも見出した。海馬・扁桃体θ波は共に学習・記憶過程に関与していることから、本研究の成果はレム睡眠の記憶機能の理解に役立つと考えられる。

研究成果の概要（英文）：

We recorded brain activities in the hippocampus and amygdala, which are involved in memory and emotion, and investigated the time relationship between two brain activities. Theta wave in the amygdala was confirmed to be synchronized with theta wave in the hippocampus. In addition, we found that the synchronization was modulated by the pontine subcoeruleus region, which activates many brain areas including the hippocampus and amygdala. Because hippocampal and amygdala theta waves are known to be involved in learning and memory processes, these results may help clarify these functions during REM sleep.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2009年度	600,000	180,000	780,000
2010年度	700,000	210,000	910,000
年度			
年度			
総計	2,300,000	690,000	2,990,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：神経科学・神経・筋肉生理学

キーワード：海馬θ波、レム睡眠、情動記憶、ストレス、逃避学習

1. 研究開始当初の背景

脳幹(本報告書では視床下部、中脳と橋を指

す)には、アミン(セロトニン:縫線核, ノルアドレナリン:青斑核, ヒスタミン:結節乳頭核)

やアセチルコリン(背外側被蓋核や脚橋被蓋野)のような特定の神経伝達物質を有するニューロンが局在し、ニューロン群同士は相互に結合している。これらとアミノ酸(グルタミン酸や GABA)ニューロンから構成される脳幹ニューロンネットワークは、睡眠-覚醒サイクルを制御し、さらに視床や大脳皮質の活動パターンを調節している。また、海馬や扁桃体を始めとする大脳辺縁系にも広く投射しており、辺縁系の機能である記憶や情動も調節していると考えられている(例えば Neuron 44: 121-133 (2004))。

海馬や扁桃体では、動物の意識状態により様々な集合電位(フィールド電位)パターンが記録される。海馬が重要な役割を果たす探索行動(場所の学習)時には、 θ 波と呼ばれる 7~8Hz の周期的な波が観測される。実験的に海馬 θ 波の出現を抑えると場所記憶の獲得が傷害されることから、海馬が θ 波周期で活動することが記憶の獲得にとって重要と考えられている。最近、情動記憶を想起している時に、情動中枢として知られる扁桃体でも θ 波が発生し、その θ 波が海馬 θ 波と同期していることが見出された (Science 301: 846-850, 2003)。ここで同期とは、二つの周期活動が同位相であることを意味する。この扁桃体-海馬 θ 波の同期性は、扁桃体と海馬間の情報伝達に寄与していると考えられ、扁桃体と海馬の機能(情動・記憶)をつなぐ現象として注目されているが、そのメカニズムは未だ不明である。

2. 研究の目的

(1) 研究代表者らは本研究を始める前、脳幹網様体グルタミン酸ニューロン(青斑下核)やアセチルコリンニューロン(背外側被蓋野)の活動と海馬 θ 波をネコやラットで同時計測し、脳幹網様体の活動が上昇すると海馬 θ 波の周波数や振幅が増大することを見出していた (Brain Res in press & 2005; Neurosci Res. 2004)。この結果は、脳幹網様体の特定の部位を刺激すると、海馬 θ 波が惹起されるという知見と同様に、海馬 θ 波が脳幹網様体の特定のニューロン群により制御されていることを示唆している。一方、扁桃体 θ 波は、グルタミン酸の投与によって惹起されることがスライス標本を用いた研究により明らかとなったが (Eur. J. Neurosci. 24: 3091-3095 2006)、そのグルタミン酸入力の源は不明であった。研究代表者らは、扁桃体へ直接投射している脳幹網様体のグルタミン酸ニューロンが扁桃体 θ 波の発生を引き起こす入力源と考え、この検証のために電気生理学・薬理学実験を行った。

(2) レム睡眠期には、覚醒時に獲得した記憶が再活性化され固定されるという説が広く認められているが (Sleep Medicine 8:

331-343 2007)、そのメカニズムは不明であった。しかし、研究の背景で述べたように、扁桃体-海馬 θ 波の同期は、覚醒時において情動記憶の獲得や想起に寄与していることを示す証拠が報告されていることから (Science 301: 846-850, 2003)、レム睡眠期の記憶の想起や固定にも関与している可能性がある。本研究では、 θ 波同期のレム睡眠期の記憶固定・想起における役割を検討した。

3. 研究の方法

(1) 扁桃体-海馬 θ 波を同時計測し、その時間関係を詳細に調べる

海馬および扁桃体にフィールド電位計測用の微小電極を刺入し、両領域でフィールド電位を同時計測した。そして、計測されたフィールド電位からデジタルフィルタや昼ベルド変換などを用いて θ 波を抽出し、2つの θ 波の時間関係を調べた。また、両 θ 波を同時に制御していると研究代表者らが考えた脳幹の青斑下核でレム睡眠期に観測される PGO 波も計測し、 θ 波との関係を調べた (図 1A, 1B)。以上の実験・解析を通じて、2つの θ 波がどのように同期しているのかを明らかにする。

(2) 青斑下核を局所的に破壊し、海馬-扁桃体 θ 波同期性への影響を調べる

(1) おいて、青斑下核で観測される PGO 波が出現している時に、海馬-扁桃体 θ 波の同期が強まることを見出された (詳しくは研究成果(1))。このことから、研究代表者らは、青斑下核が θ 波の同期性を調節していると考えた。これを検証するために、青斑下核の神経核を局所破壊し、局所破壊した時の θ 波への影響を調べた。

4. 研究成果

(1) 海馬-扁桃体 θ 波の同期性と青斑下核で観測される PGO 波との時間関係

海馬 θ 波と扁桃体 θ 波、および青斑下核で観測される PGO 波との時間関係を調べた結果、以下のことが明らかとなった。①海馬 θ 波は持続的に、すなわちレム睡眠全体で出現するが、扁桃体 θ 波は一過性に出現する (図 1B)。②海馬 θ 波と扁桃体 θ 波は強く同期している一方、その他の帯域のフィールド電気は同期していない。③PGO 波が発生している時、海馬・扁桃体 θ 波の周波数が増大する。④PGO 波が発生している時は、海馬-扁桃体 θ 波の同期が強まる (図 2A)。

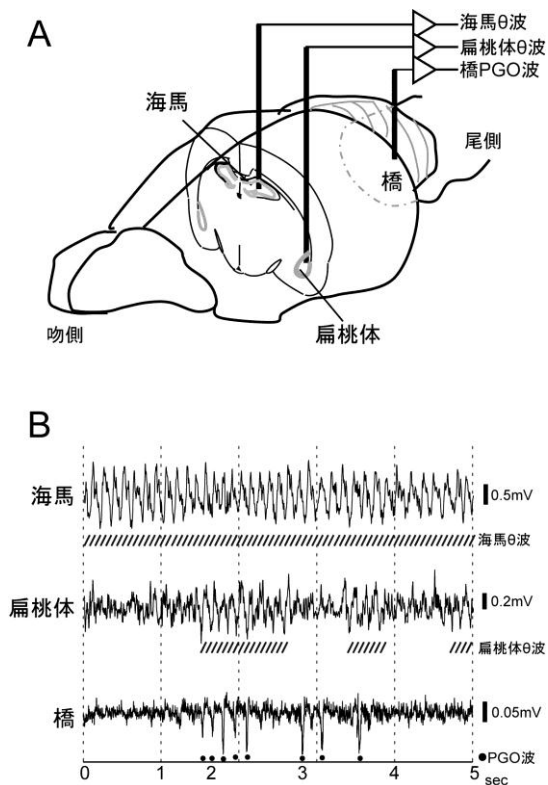


図1 A: ラット脳における海馬、扁桃体、脳幹橋の青斑下核と電極の刺入位置。B: 海馬、扁桃体、橋の青斑下核から計測されたレム睡眠期の脳波。

(2) 青斑下核局所破壊による海馬-扁桃体θ波の同期への影響

研究の方法(2)で述べた方法により PGO 波の発生源である青斑下核を局所破壊した時の海馬・扁桃体θ波への影響を調べた。その結果、①青斑下核破壊後に海馬・扁桃体θ波の周波数が減少する、②破壊後、海馬-扁桃体脳波の同期が弱まる(図2B)、ことが明らかとなった。

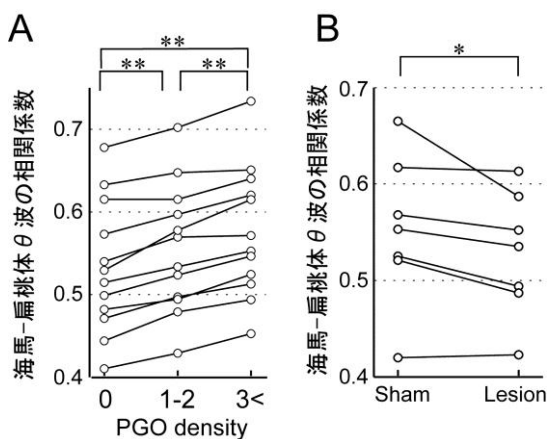


図2 海馬-扁桃体θ波の同期の強さ(相関係数)。A: 1秒あたりの PGO 波の頻度とθ波の

同期の強さ。PGO 波の頻度が多いほどθ波の同期が強いことが分かる。 B: PGO 波の発生源が無傷の時 (Sham) と破壊された時 (Lesion) のθ波の同期の強さ。PGO 波の破壊によって相関が弱まっていることが分かる。

以上の結果は、PGO 波の発生源である青斑下核が海馬および扁桃体でθ波を活性化され、この活性化により海馬-扁桃体脳活動の同期が促進されていることを示唆している。したがって、青斑下核が、レム睡眠期に海馬や扁桃体の活動を調節することで、レム睡眠期の情動性記憶の固定に寄与していることが示唆され、この成果はレム睡眠の記憶機能の理解に役立つと期待される。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 20 件)

1. 辛島彰洋, 片山統裕, 中尾光之, 睡眠中の情報処理機構と神経回路網の再編成, 睡眠医療, 査読無, 4 巻, 2011 年, 469-475.

2. A. Karashima, N. Katayama, M. Nakao, Enhancement of synchronization between hippocampal and amygdala theta waves associated with pontine wave density, Journal of Neurophysiology, 査読有, 103 巻, 2010 年, 2318-2325.

3. M. Nakao, H. Okayama, A. Karashima, N. Katayama Top-down modeling of hierarchical biological clock mechanisms, Sleep and Biological Rhythms, 査読有, 8 巻, 2010 年, 106-113.

4. 深澤孝浩, 大久保博文, 辛島彰洋, 片山統裕, 中尾光之, 聴性脳幹反応の睡眠-覚醒状態依存性におけるアセチルコリンの役割, 信学技報 (MBE), 査読無, 110 巻, 2010 年, 11-14.

5. 安井洋介, 辛島彰洋, 中谷浩人, 大久保博文, 片山統裕, 中尾光之, ヒトにおける眠気と聴覚応答の関係, 信学技報 (MBE), 査読無, 110 巻, 2010 年, 1-4.

6. 孫昊, 片山統裕, 白石泰士, 辛島彰洋, 中尾光之, 多点細胞外活動電位を利用したニューロン位置推定法の計算機実験に基づく評価, 信学技報 (MBE), 査読無, 110 巻, 2010 年, 5-10.

7. A. Kazama, A. Karashima, N. Katayama, M. Nakao Modeling of segmentation clock mechanism in presomitic mesoderm Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, 査読有, 1 巻, 2009 年, 3267-3270.
8. Y. Shiraishi, N. Katayama, T. Takahashi, A. Karashima, M. Nakao Multi-neuron action potentials recorded with tetrode are not instantaneous mixtures of single neuronal action potentials, Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, 査読有, 1 巻, 2009 年, 4019-4022.
9. 辛島彰洋, 岩崎直穂子, 片山統裕, 中尾光之, 睡眠時の振動的神経活動とその機能, 生体の科学, 査読無, 60 巻, 2009 年, 295-302.
10. 辛島彰洋, 岩崎直穂子, 片山統裕, 中尾光之, 活性化レベルの長期的変容による皮質神経回路網の再編成と睡眠時脳波ダイナミクス, 感性福祉研究所年報, 査読無, 10 巻, 2009 年, 15-20.
11. 中尾光之, 石浦大樹, 辛島彰洋, 片山統裕, ヒト睡眠・覚醒リズムのユーティリティモデルを作る, 時間生物学, 査読無, 15 巻, 2009 年, 40-49.
12. 荒井香, 片山統裕, 白石泰士, 辛島彰洋, 中尾光之, マウス視床皮質スライスの多点電位記録によるシナプス応答の解析, 信学技報(MBE), 査読無, 109 巻, 2009 年, 3-6.
13. 稲田浩之, 辛島彰洋, 片山統裕, 中尾光之, ノンレム睡眠およびレム睡眠期の体性感覚応答, 信学技報(MBE), 査読無, 109 巻, 2009 年, 7-12.
14. 幡谷速昭, 木村芳孝, 伊藤拓哉, 辛島彰洋, 片山統裕, 八重樫伸生, 中尾光之, 1 計測信号参照系独立成分分析法のシミュレーション研究, 信学技報(MBE), 査読無, 109 巻, 2009 年, 37-40.
15. Z. Zhang, N. Katayama, K. Watanabe, H. Nakatani, A. Karashima, M. Nakao, A Topographic Analysis of Human Scalp Alpha EEG by the Complex-valued ICA, 信学技報(MBE), 査読無, 109 巻, 2009 年, 41-46.
16. 白石泰士, 片山統裕, 高橋哲也, 辛島彰洋, 中尾光之, 複素独立成分分析を用いたニューロン活動電位のハードリアルタイム弁別システム, 信学技報(NC), 査読無, 109 巻, 2009 年, 1-6.
17. N. Iwasaki, A. Karashima, N. Katayama, M. Nakao, Progressive changes in sleep electroencephalogram dynamics in the rat barrel cortex associated with long-term alternation of sensory input activities, Sleep and Biological Rhythms, 査読有, 6 巻, 2008 年, 208-214.
18. 菊池修, 片山統裕, 辛島彰洋, 中尾光之, 神経スパイクの相互相関解析を利用したシナプス結合強度のモデルベース推定法 生体医工学, 査読有, 46 巻, 2008 年, 667-674.
19. 久保貴嗣, 片山統裕, 辛島彰洋, 中尾光之, 複数ニューロン記録用多重電極の設計支援を志向した 3 次元神経組織モデルの構築, 生体医工学, 査読有, 46 巻, 2008 年, 675-683.
20. 久保貴嗣, 片山統裕, 辛島彰洋, 中尾光之, 細胞外活動電位の多点記録に基づくニューロンの 3 次元位置推定法, 信学技報(MBE), 査読無, 108 巻, 2008 年, 21-24.
- [学会発表] (計 11 件)
1. A. Karashima, N. Katayama, M. Nakao, Effect of pontine wave on hippocampal and amygdala theta synchronization during REM sleep, 20th Congress of the European Sleep Research Society, 2010 年 9 月 16 日, リスボン市(スペイン)
2. 辛島彰洋, 片山統裕, 中尾光之, 睡眠-覚醒制御機構の数理モデル, 日本睡眠学会第 35 回定期学術集会, 2010 年 7 月 1 日, 名古屋市.
3. A. Karashima, H. Inada, N. Katayama, M. Nakao Effect of NREM and REM sleep on somatosensory evoked potentials in rat. 第 87 回日本生理学会大会, 2010 年 5 月 21 日, 盛岡市.
4. A. Karashima, N. Katayama, M. Nakao, Enhancement of synchronization between hippocampal and amygdala theta waves

associated with pontine wave density,
The 1st ASRS Summit and Symposium of Asia
Oceania Sleep research and Sleep medicine
in Okinawa, 2009年11月1日, 沖縄県名護
市.

5. A. Karashima, N. Katayama, M. Nakao,
Role of P wave in amygdala and hippocampal
theta synchronization during REM sleep in
rats,
The 6th Congress of Asian Sleep Research
Society, 2009年10月26日, 大阪市.

6. 辛島彰洋, 大久保博文, 片山統裕, 中尾
光之, 聴性脳幹反応の潜時の徐波位相依存
性,
第24回生体・生理工学シンポジウム, 2009
年9月26日, 仙台市.

7. A. Karashima, H. Okubo, N. Katayama,
M. Nakao, Auditory brainstem response
dependency on rapid eye movement sleep in
rat,
第32回日本神経科学大会, 2009年9月18
日, 名古屋市.

8. A. Karashima, H. Okubo, N. Katayama, H.
Nakatani, M. Nakao, Effect of sleep on
auditory evoked potential,
The 36th Congress of the International
Union of Physiological Sciences, 2009年
8月1日, 京都.

9. A. Karashima, N. Katayama, M. Nakao,
Synchronization of amygdala and
hippocampal theta rhythm during REM sleep
in rats,
Annual Meeting of Society for Neuroscience,
2008年11月17日, アメリカ ワシントン
D.C.

10. A. Karashima, N. Katayama, M. Nakao,
Long-term sensory deprivation causes
local change in slow wave activity during
NREM sleep
日本神経科学学会, 2008年7月9日, 東京都
千代田区.

11. 辛島彰洋, 嶋崎統彦, 片山統裕, 中尾
光之, スパイク相関解析法を用いた縫線核
局所神経回路の研究,
日本睡眠学会第33回定期学術集会, 2008年
6月25日, 福島県郡山市.

[図書] (計1件)

1. A. Karashima, Y. Tamakawa, Y. Koyama,

N. Katayama, M. Nakao, Cambridge
University Press, Neural modeling for
cooperative/competitive regulation of REM
sleep with NREM sleep and wakefulness,
「Rapid Eye Movement Sleep: Regulation
and Function, (Eds. B.N. Mallick, S.R.
Pandi-Perumal, R.W. McCarley, A.
Morrison)の第43章」, 2011年7月, 437-449

[産業財産権]

○出願状況 (計0件)

○取得状況 (計0件)

[その他]

該当なし

6. 研究組織

(1)研究代表者

辛島 彰洋 (KARASHIMA AKIHIRO)

東北大学・大学院情報科学研究科・助教

研究者番号: 40374988

(2)研究分担者

該当なし

(3)連携研究者

片山 統裕 (KATAYAMA NORIHIRO)

東北大学・大学院情報科学研究科・准教授

研究者番号: 20282030