

令和 5 年 6 月 20 日現在

機関番号：12102

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2020～2022

課題番号：20H03552

研究課題名（和文）睡眠中の記憶固定化におけるシナプス可塑性の意義の解明

研究課題名（英文）Significance of synaptic plasticity for memory consolidation during sleep

研究代表者

坂口 昌徳（Sakaguchi, Masanori）

筑波大学・国際統合睡眠医科学研究機構・准教授

研究者番号：60407088

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,500,000円

研究成果の概要（和文）：研究の結果、シータ振動との同期がシナプス可塑性に重要な役割を果たすことが明らかになった。特に、海馬のシータ振動中の各位相による神経活動が、シナプスの長期増強（LTP）および長期抑圧（LTD）の方向性を制御することの示唆を得た。さらに、シータ振動とシナプス可塑性の相互作用が、神経回路の活動に重要な影響を与え、記憶の形成と固定化に関与していることが示唆された。これらの結果は、シータ振動とシナプス可塑性の関係性をより深く理解する上で重要な示唆を提供している。

研究成果の学術的意義や社会的意義

この研究成果は、シータ振動とシナプス可塑性の関係についての理解を深める。学術的には、脳の学習と記憶のメカニズムに関する重要な知見を提供し、神経科学の分野での理論的な進展に貢献する。さらに、シータ振動位相特異的な新生ニューロンの機能についての発見は、脳の神経回路形成や発達に関する新たな洞察を与える。社会的には、記憶の疾患や障害の治療や予防に向けた新たなアプローチを提供する。この研究成果を基にした治療法や予防策の開発により、認知症や学習障害などの脳に関連する疾患の改善が期待される。また、教育や学習支援の分野でも応用が期待され、より効果的な学習環境の構築に寄与する。

研究成果の概要（英文）：The results of the study revealed the significant role of synchronization between theta oscillations and synaptic plasticity. Particularly, the neural activity corresponding to different phases of theta oscillations in the hippocampus was found to control the directionality of long-term potentiation (LTP) and long-term depression (LTD) at synapses. Furthermore, the interaction between theta oscillations and synaptic plasticity was suggested to have a crucial impact on neural circuit activity and be involved in memory formation and consolidation. These findings provide important insights into the relationship between theta oscillations and synaptic plasticity, enhancing our understanding in this field.

研究分野：脳科学

キーワード：睡眠 成体のニューロン新生 記憶

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

申請者らは、睡眠中にシナプス可塑性を操作し、その記憶固定化への意義を検証することを目指した。この研究により、記憶固定化におけるシナプス可塑性の役割が明らかにされ、それに基づく新しい記憶障害の病態分類や治療法の開発に貢献することが期待された。

睡眠には、レム (REM) 睡眠とノンレム (NREM) 睡眠という 2 つの主要なステージがある。レム睡眠中は夢を見る頻度が高く、特にエピソード記憶 (特定の経験を追想可能な記憶) における機能が注目されてきた (Crick & Mitchson, *Nature* 301, 111-4, 1983 など)。エピソード記憶の固定化は、海馬に依存していると考えられている (Vargha-Khadem ら, *Science* 277, 376-80, 1997 など)。しかし、レム睡眠中に海馬のどのニューロンが記憶固定化に必要なのかはまだ明確ではなかった。

一般的に、成体の哺乳類の脳では、一度失われた神経細胞は再生しない。しかし、歯状回を含む海馬では、特異的な例外として、新生ニューロン (顆粒細胞) が生涯にわたって生成されることが知られていた (Jimenez ら, *Nat Med* 25, 554-60, 2019)。申請者らは、新生ニューロンが記憶回路にどのように組み込まれるのか、およびその脳の機能再生への応用を研究してきた。さらに、レム睡眠中の新生ニューロンの興奮が記憶固定化に必要であることを発見した (Kumar *Neuron* 107:552 2020)。

睡眠中には、シナプスに可塑的な変化が誘導されることが記憶の固定化に重要であるという仮説が存在する (Diekelmann ら, *Nat Rev Neurosci* 11, 114-26, 2010)。この誘導メカニズムとして、スパイクタイミング依存的シナプス可塑性が注目されていた。つまり、周期的なシナプス入力刺激のタイミング (位相) によって、シナプス可塑性の誘導効率が変化する。歯状回の顆粒細胞では、レム睡眠中に見られるシータ ( ) 振動という周期的な入力に依存してシナプス可塑性が誘導されることがわかっていた (Orr ら, *Hippocampus* 11, 647-54, 2011)。また、振動の生成をレム睡眠中に妨害すると、記憶固定化が阻害されることが報告されていた (Boyce ら, *Science* 352, 812-6, 2016)。我々は、顕著な振動の期間に新生ニューロンの活動を抑制すると、記憶固定化が障害されることを発見した。これらの結果から、睡眠中には振動に依存したシナプス可塑性制御メカニズムによって新生ニューロンのシナプス可塑性が誘導され、記憶の固定化が制御されている可能性が高いと考えられていた。

### 2. 研究の目的

この研究の目的は、自身が開発した超小型内視鏡 (miniscope) と光遺伝学を組み合わせ、睡眠中にシナプス可塑性を操作し、その記憶固定化への意義を検証することである。睡眠中の記憶固定化は、脳が自律的に記憶を処理する重要な過程であるとされていた。この過程の崩壊は、記憶障害や PTSD などの病態に關与する可能性があると考えられた。

過去の研究では、成体マウスの海馬で新生するニューロンが、睡眠中の記憶固定化に必要であることが発見された。この研究からは、新生ニューロンのシナプス可塑性が睡眠中の記憶固定化において重要である可能性が示唆された。しかし、具体的なシナプス可塑性の意義はまだ解明されていない。

本研究では、我々は開発した超小型内視鏡と光遺伝学の技術を利用し、睡眠中のシナプス可塑性を操作することを試みる。これにより、記憶固定化におけるシナプス可塑性の役割を明らかにし、新たな記憶障害の病態分類や治療法の開発に寄与することが期待される。

### 3. 研究の方法

この研究では、まずスライス標本を使用して新生ニューロンのシナプス可塑性が観察されることを確認した。次に、新生ニューロンのシナプス可塑性を光操作によって操作し、記憶固定化への影響を検証した。具体的には、新生ニューロンに光でシナプス可塑性を操作する遺伝子を発現させ、光を利用してシナプス可塑性を制御した。これにより、新生ニューロンのシナプス可塑性が記憶固定化に果たす役割を検証した。

さらに、電気生理学的手法を用いてスパイクタイミング依存的なシナプス可塑性変化を検討した。これにより、シータ振動とシナプス可塑性の相互作用が、神経回路の活動にどのように影響し、記憶の形成や固定化に關与しているかについて詳細に調査した。

また、マウスの海馬に電極を留置し、海馬の同期活動を検出した。それに加えて、AI を使用してシータ振動をリアルタイムで判定し、シータ位相特異的光照射装置を使用してシータ振動中

の海馬のシータ振動位相特異的な新生ニューロンの活動を制御した。これにより、高シータ振動中のシータ振動位相に特異的な新生ニューロンの機能を明らかにするための実験を行った。さらに、改良した判定器を使用して、睡眠状態をより精度の高い分類器によって判定し、本研究での実験に応用した。

#### 4. 研究成果

研究の結果、シータ振動との同期がシナプス可塑性に作用することで記憶を固定化することを示唆する予備結果を得た。さらに、記憶固定化において特異的な新生ニューロンの活動が関与していることを示した。具体的には、シータ振動位相に特異的な新生ニューロンの活動が、記憶固定化に必要な神経回路の形成やシナプス可塑性の調節に関与していることが示唆された。

この研究は、シータ振動とシナプス可塑性の関係についての理解を深める上で重要な一歩であり、将来的には記憶の疾患や障害の治療や予防に向けた新たなアプローチを提供する可能性がある。さらに、高シータ振動中のシータ振動位相に特異的な新生ニューロンの機能に関する知見は、学習や記憶のメカニズムに関する理解を深めるだけでなく、脳の神経回路形成や発達における重要な役割についても示唆している。

今後の研究では、さらに詳細な解析や臨床応用への展開が期待される。例えば、シータ振動とシナプス可塑性の関係をさらに明確にするために、遺伝子改変マウスモデルや光遺伝学的手法を活用することが考えられる。また、記憶固定化のメカニズムやその障害に関連する疾患において、シータ振動位相特異的な新生ニューロンの活性化や抑制を調節する新たな治療法の開発にも取り組む必要がある。

総じて、本研究はシータ振動と記憶固定化の関係を明らかにするだけでなく、脳の学習と記憶の基本メカニズムに関する理解を深める重要な成果をもたらした。将来的には、この知見を基にした新たな治療法や予防策の開発に期待が寄せられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計12件（うち査読付論文 12件／うち国際共著 6件／うちオープンアクセス 8件）

1. 著者名 Sakaguchi Masanori、Ohba Akinobu	4. 巻 17
2. 論文標題 Contribution of adult-born neurons to memory consolidation during rapid eye movement sleep	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Neural Regeneration Research	6. 最初と最後の頁 307 ~ 307
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.4103/1673-5374.317966	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する
1. 著者名 Yu Jiahui、Naoi Toshie、Sakaguchi Masanori	4. 巻 558
2. 論文標題 Fear generalization immediately after contextual fear memory consolidation in mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 102 ~ 106
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.bbrc.2021.04.072	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する
1. 著者名 Tezuka Taro、Kumar Deependra、Singh Sima、Koyanagi Iyo、Naoi Toshie、Sakaguchi Masanori	4. 巻 11
2. 論文標題 Real-time, automatic, open-source, sleep stage classification system using single EEG for mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-021-90332-1	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する
1. 著者名 Taniguchi Masaki、Tezuka Taro、Vergara Pablo、Srinivasan Sakthivel、Hosokawa Takuma、Cherasse Yoan、Naoi Toshie、Sakurai Takeshi、Sakaguchi Masanori	4. 巻 -
2. 論文標題 Open-Source Software for Real-time Calcium Imaging and Synchronized Neuron Firing Detection	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 IEEE EMBC	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1109/EMBC46164.2021.9629611	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

1. 著者名 Soares Luana C., Al-Dalahmah Osama, Hillis James, Young Christopher C., Asbed Isaiah, Sakaguchi Masanori, O' Neill Eric, Szele Francis G.	4. 巻 10
2. 論文標題 Novel Galectin-3 Roles in Neurogenesis, Inflammation and Neurological Diseases	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cells	6. 最初と最後の頁 3047 ~ 3047
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cells10113047	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Yu Jiahui, Naoi Toshie, Sakaguchi Masanori	4. 巻 558
2. 論文標題 Fear generalization immediately after contextual fear memory consolidation in mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 102 ~ 106
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2021.04.072	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Vergara Pablo, Kumar Deependra, Srinivasan Sakthivel, Koyanagi Iyo, Naoi Toshie, Singh Sima, Sakaguchi Masanori	4. 巻 22
2. 論文標題 Remapping of Adult-Born Neuron Activity during Fear Memory Consolidation in Mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 2874 ~ 2874
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms22062874	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Koyanagi Iyo, Sonomura Kazuhiro, Naoi Toshie, Ohnishi Takaaki, Kaneko Naoko, Sawamoto Kazunobu, Sato Taka-Aki, Sakaguchi Masanori	4. 巻 14
2. 論文標題 Metabolic fingerprints of fear memory consolidation during sleep	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Molecular Brain	6. 最初と最後の頁 epublication
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13041-021-00733-6	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Carrier-Ruiz Alvaro, Sugaya Yuki, Kumar Deependra, Vergara Pablo, Koyanagi Iyo, Srinivasan Sakthivel, Naoi Toshie, Kano Masanobu, Sakaguchi Masanori	4. 巻 2
2. 論文標題 Calcium imaging of adult-born neurons in freely moving mice	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 STAR Protocols	6. 最初と最後の頁 100238 ~ 100238
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.xpro.2020.100238	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Vergara Pablo, Sakaguchi Masanori	4. 巻 14
2. 論文標題 Mechanisms Underlying Memory Consolidation by Adult-Born Neurons During Sleep	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Frontiers in Cellular Neuroscience	6. 最初と最後の頁 epublication
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fncel.2020.594401	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kumar D, Koyanagi I, Carrier-Ruiz A, Vergara P, Srinivasan S, Sugaya Y, Kasuya M, Yu T, Vogt KE, Muratani M, Ohnishi T, Singh S, Teixeira CM, Cherasse Y, Naoi T, Wang S, Nondhalee P, Osman BAH, Kaneko N, Sawamoto K, Kernie SG, Sakurai T, McHugh TJ, Kano M, Yanagisawa M and Sakaguchi M,	4. 巻 107
2. 論文標題 Sparse Activity of Hippocampal Adult-Born Neurons during REM Sleep Is Necessary for Memory Consolidation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neuron	6. 最初と最後の頁 552 ~ 565.e10
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neuron.2020.05.008	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Maezono Sakura Eri B., Kanuka Mika, Tatsuzawa Chika, Morita Miho, Kawano Taizo, Kashiwagi Mitsuaki, Nondhalee Pimpimon, Sakaguchi Masanori, Saito Takashi, Saido Takaomi C., Hayashi Yu	4. 巻 7
2. 論文標題 Progressive Changes in Sleep and Its Relations to Amyloid- Distribution and Learning in Single App Knock-In Mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 eNeuro	6. 最初と最後の頁 0093 ~ 20.2020
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1523/eneuro.0093-20.2020	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計11件（うち招待講演 11件 / うち国際学会 3件）

1. 発表者名 Masanori Sakaguchi
2. 発表標題 睡眠中のトラウマ記憶処理メカニズム
3. 学会等名 第13回日本不安症学会学術大会、北海道大学カンファレンスホール（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Masanori Sakaguchi
2. 発表標題 Mechanisms of traumatic memory processing during sleep
3. 学会等名 第43回生物学的精神医学会、第51回日本神経精神薬理学会合同年会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Masanori Sakaguchi
2. 発表標題 Necessity of adult-born neurons for memory consolidation during REM sleep
3. 学会等名 第4回 慶應-スタンフォードWebinar（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Masanori Sakaguchi
2. 発表標題 Mechanisms of fear memory consolidation during REM sleep
3. 学会等名 生理研研究会2021 記憶研究会2021（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Masanori Sakaguchi
2. 発表標題 睡眠中の記憶固定化における脳神経再生の役割
3. 学会等名 日本睡眠学会第 46 回定期学術集会、福岡国際会議場 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Masanori Sakaguchi
2. 発表標題 Symposium: Unique coding in the self-replenishing memory circuit: the dentate gyrus
3. 学会等名 OIST neuroscience online seminar (ONOS) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Masanori Sakaguchi
2. 発表標題 TBA
3. 学会等名 The 43rd Japanese Society for Biological Psychiatry, The 51st Japanese Society of Neuropsychopharmacology (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Masanori Sakaguchi
2. 発表標題 Function of adult-born neurons for memory consolidation during sleep
3. 学会等名 The 98th Annual Meeting of the Japanese Society for Physiology (招待講演)
4. 発表年 2021年



1. 発表者名 Masanori Sakaguchi
2. 発表標題 Mechanisms of traumatic memory processing during sleep
3. 学会等名 The 13rd Japanese Society of Anxiety and Related Disorders (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Masanori Sakaguchi
2. 発表標題 Fear memory regulation by adult-born neurons during REM sleep
3. 学会等名 The 63rd Annual Meeting of the Japanese Society for Neurochemistry (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Masanori Sakaguchi
2. 発表標題 Application of the adult-born neurons for PTSD
3. 学会等名 The 12th Symposium of Japanese Society for Anxiety and Related Disorders (招待講演)
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計9件

1. 著者名 長谷川 夏, 手塚太郎, 小柳 伊代, 坂口 昌徳	4. 発行年 2020年
2. 出版社 academistJournal	5. 総ページ数 -
3. 書名 レム睡眠中の脳の再生能力が記憶を定着させる; 睡眠中の記憶固定化のメカニズムにせまる	

1. 著者名 小柳伊代、坂口昌徳	4. 発行年 2020年
2. 出版社 神経化学トピックス	5. 総ページ数 -
3. 書名 睡眠中の新生ニューロンの活動とその記憶固定化への役割の解明	

1. 著者名 坂口昌徳	4. 発行年 2020年
2. 出版社 羊土社	5. 総ページ数 139
3. 書名 実験医学2020年11月号	

1. 著者名 小柳伊代、坂口昌徳	4. 発行年 2020年
2. 出版社 朝倉書店	5. 総ページ数 712
3. 書名 睡眠学第2版	

1. 著者名 小柳伊代	4. 発行年 2021年
2. 出版社 神経科学ニュース	5. 総ページ数 -
3. 書名 新生ニューロンの低頻度活動が睡眠中の記憶固定化に必要	

1. 著者名 坂口昌徳, 喜田聡	4. 発行年 2021年
2. 出版社 中外医学社	5. 総ページ数 -
3. 書名 Clinical Neuroscience Vo.39 No.6	

1. 著者名 菅谷佑樹、坂口昌徳,	4. 発行年 2021年
2. 出版社 医学書院	5. 総ページ数 -
3. 書名 BRAIN and NERVE 73(7)	

1. 著者名 Jiahui Yu、坂口昌徳	4. 発行年 2022年
2. 出版社 先端医学社	5. 総ページ数 -
3. 書名 精神科Resident 3(2)	

1. 著者名 坂口昌徳, 廣幡小百合,	4. 発行年 2022年
2. 出版社 金鋼出版	5. 総ページ数 136
3. 書名 トラウマティック・ストレス 20(1)	

〔産業財産権〕

〔その他〕

Sakaguchi Lab HP  
<https://sakaguchi-lab.org/publications.html>

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分 担 者	手塚 太郎  (Tato Tezuka)  (40423016)	筑波大学・図書館情報メディア系・准教授   (12102)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------