

科学研究費補助金研究成果報告書

平成24年6月5日現在

機関番号：82611

研究種目：若手研究 (B)

研究期間：2009～2011

課題番号：21790235

研究課題名 (和文) 睡眠中の作働記憶容量強化メカニズムの解明

研究課題名 (英文) Neural mechanisms underlying the sleep dependent working memory capacity improvement

研究代表者

栗山 健一 (KURIYAMA KENICHI)

国立精神・神経医療研究センター・精神保健研究所・成人精神保健研究部・室長

研究者番号：00415580

研究成果の概要 (和文) : 学習で得られた技能は、直後の睡眠中に無意識下で処理され強化されることが知られている。ヒトの高次脳機能である作働記憶も、学習後の睡眠中にその容量が増強し、睡眠中の前頭皮質活動の増加と関連性が高いことが明らかとなった。他方で、作働記憶容量の個人差は前頭前野背外側部の活動量と相関する自己覚醒能力の高さに影響を受ける傾向があり、NMDA 作動薬の投与により学習に伴う作働記憶容量の増強が促進されることが明らかとなった。

研究成果の概要 (英文) : It has been well confirmed that sleep plays a crucial role in the development of skill learning. We clarified that working memory capacity, a higher cognitive function, also benefits from post-training sleep. The enhancement of working memory capacity may associate increments of cortical activity of the frontal region during sleep. While the ability to overcome sleepiness, which essentially reflects activity in the dorsolateral prefrontal cortex, may contribute to the individual difference in working memory capacity. A NMDA agonist also facilitates the enhancement of working memory capacity after training.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2010年度	1,500,000	450,000	1,950,000
2011年度	600,000	180,000	780,000
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：基礎医学・環境生理学 (含体力医学・栄養生理学)

キーワード：①睡眠・覚醒、②記憶、③学習、④神経機能画像、⑤神経生理

1. 研究開始当初の背景

作働記憶容量 (Working memory capacity: WMC) はヒトでもっとも発達している高次認知能力の一つであるが、これの強化には、学習後の睡眠が重要であることが指摘されている。

2. 研究の目的

睡眠中の WMC 強化の背景脳内過程を検討すること。

3. 研究の方法

(1) WM 課題学習を十分行った後に、睡眠中の脳活動をポリグラフおよび f-MRI の同時測定を行う。

(2) WMC の個人差に関連する認知因子を検

討する。

(3) 睡眠中の WMC 強化過程を促進する方法を新たに開発・検討する。

4. 研究成果

(1) 睡眠後に WMC の強化を行動指標から確認した。しかし、その強化度は、先行研究と比較すると低かった。Nap 中のポリグラフデータから睡眠構造に関して差を検討したところ、単純作業(RT)群と WM 課題群とで有意な睡眠段階構造差は認められなかった。さらに、f-MRI を用いた Nap 中の脳機能画像解析の結果から、先行研究で示されている、特定の睡眠段階に関連した脳活動差は検出されなかった。一方で、全睡眠における前頭皮質領野活動に RT 群と WM 群間に有意傾向が確認されている。これは、睡眠中の WMC 強化過程に関連する活動差である可能性が高い。今後さらに例数を増やし解析方法に工夫を加え検討していく予定である。

(2) 行動データ解析中に、新たに WM 学習における個人差に強く課題学習時の自己覚醒能力差が影響していることをつきとめ、これに関わる脳活動との関連についても検討した。

ヒトは睡眠中の眠気にあらがい、望ましい時刻に自己覚醒する能力を持っているが、これは睡眠中に限らず、覚醒中の眠気においても同様の自己覚醒能力を発揮する。認知課題遂行中の眠気にあらがい、適切に課題を遂行する能力には個人差が認められ、この能力差が学習達成度に強く影響している。さらに、前頭前野の背外側部がこの個人能力差を反映しており、WM 課題のような難易度の高い課題においては前頭前野背外側部の活動が高まるほど、課題中の覚醒度が高まり、課題成績が向上する。他方で、難易度の低い課題においては、前頭前野背外側部の活動が高まるほど課題中の覚醒度は低下し、課題成績も低下する。つまり前頭前野背外側部の活動が課題負荷量に応じ適切に脳をコントロールし、課題遂行を促進させるになっていることが明らかとなった。

(3) 作働記憶学習の向上に関わる睡眠中、および覚醒時の脳の可塑性に関して新たな知見を得た。作働記憶学習はヒトの高次学習における重要な要素であるが、これまで知られている単純な手続き記憶および陳述記憶学習における性質とは大きく異なる基本的性質を持っていることが明らかになった。前述の手続き記憶や陳述記憶学習には主に睡眠中の神経学的な信号伝達強化過程が関与していることが明らかにされているが、作働記憶学習においてはこれに加え、覚醒中にも記憶強化の予備能を持っており、これが N-methyl-D-aspartate (NMDA) グルタミン酸レセプター作動薬により促進・顕在化され、より学習効果が高まり能力向上が得られる

ことが分かった。これは、我々の長期目標である、ヒトの高次機能強化方法の開発を達成する上で極めて大きなインパクトを与える。

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 12 件)

- ① Kuriyama K, Honma M, Shimazaki M, Horie M, Yoshiike T, Koyama S, Kim Y. An N-methyl-D-aspartate receptor agonist facilitates sleep-independent synaptic plasticity associated with working memory capacity enhancement. *Scientific Reports*. 査読有. 1, 127. 2011. DOI: 10.1038/srep00127
- ② Honma M, Tanaka Y, Osada Y, Kuriyama K. Perceptual and not physical eye contact elicits pupillary dilation. *Biological Psychology*. 査読有. 89, 112-116. 2011. DOI: 10.1016/j.biopsycho.2011.09.015
- ③ Kuriyama K, Honma M, Koyama S, Kim Y. D-cycloserine facilitates procedural learning but not declarative learning in healthy humans: a randomized controlled Trial of the effect of D-cycloserine and valproic acid on overnight properties in the performance of non-emotional memory tasks. *Neurobiology of Learning & Memory*. 査読有. 95, 505-509. 2011. DOI: 10.1016/j.nlm.2011.02.017
- ④ Kuriyama K, Mishima K, Soshi T, Honma M, Kim Y. Effects of sex differences and regulation of the sleep-wake cycle on aversive memory encoding. *Neuroscience Research*. 査読有. 70, 104-110. 2011. DOI: 10.1016/j.neures.2011.01.012
- ⑤ Honma M, Soshi T, Kim K, Kuriyama K. Right prefrontal activity reflects the ability to overcome sleepiness during working memory tasks: a functional near-infrared spectroscopy study. *PLoS ONE*. 査読有. 5, e12923. 2010. DOI: 10.1371/journal.pone.0012923
- ⑥ 栗山健一. 精神活動における内因性制御の関与. *時間生物学*. 査読有. 18, 6-9. 2012. URL: <http://chronobiology.jp/journal/JSC2012-1-006.pdf>
- ⑦ 栗山健一. 精神ストレスの遷延防止 - PTSD の発症・悪化防止の為の睡眠医療 -. 特集 睡眠医療と精神医療のリンケージによる効果的な治療プログラムの提案. *精神神経学雑誌*. 査読有. 114, 136-143. 2012.
- ⑧ 栗山健一. 睡眠と記憶, 認知機能. 特集 1: 睡眠研究の動向 日本生物学的精神医学会

- 誌. 査読有. 22, 151-157. 2011. URL: <http://www.jsbp.org/bookinfo/book22-3/>
- ⑨栗山健一. ストレス関連障害. Cefiro 特集 精神・神経系疾患 - その病態と治療 -. 査読無. Autumn 12, 20-24. 2010.
- ⑩栗山健一. 特集 2: 睡眠と学習・記憶. 脳 21. 査読無. 13, 402-407. 2010. ISSN:1344-0128 URL: <http://mol.medicalonline.jp/library/journal/download?GoodsID=ac5nonid/2010/01304/008&name=0402-0407j&UserID=202.13.236.253>
- ⑪栗山健一, 曾雌崇弘, 藤井猛. 時間認知の心理学・生理学・時間生物学的特性と精神病理. 時間生物学. 査読有. 16, 23-30. 2010. URL: http://chronobiology.jp/journal/vol16_1.pdf
- ⑫栗山健一. 睡眠と学習機能. 生体の科学. 査読無. 60, 303-309. 2009. ISSN:0370-9531
- [学会発表] (計20件)
- ① Yoshiike T, Kuriyama K, Honma M, Shimazaki M, Kim Y, Nishikawa T. NMDA receptor agonist facilitates sleep-independent synaptic plasticity associated with enhancement of working memory capacity. Worldsleee2011. Oct. 19, 2011. Kyoto.
- ② Honma M, Yoshiike T, Shimazaki M, Koyama S, Kimura M, Kim Y, Kuriyama K. Sleep extinguishes false perception acquired by learning of visual-tactile integration. Worldsleee2011. Oct. 19, 2011. Kyoto.
- ③ Kuriyama K. Sleep contributes to improvement in frontal function via growth in working memory capacity. Symposium "Effects of Sleep on Memory and Cognition" The 6th Congress of Asian Sleep Research Society. Oct. 26, 2009. Osaka.
- ④ Soshi T, Kuriyama K, Aritake S, Enomoto M, Hida A, Tamura M, Kim Y, Mishima K. Prefrontal vulnerability to sleep deprivation influences short time perception change. The 6th Congress of Asian Sleep Research Society. Oct. 26, 2009. Osaka.
- ⑤ Fujii T, Kuriyama K, Soshi T, Hirota Y, Kim Y. The influence of arousal and affective factors on human time perception: an fMRI study. The 6th Congress of Asian Sleep Research Society. Oct. 27, 2009. Osaka.
- ⑥ Hirota Y, Kuriyama K, Soshi T, Fujii T, Nomura S, Kim Y. The influence of sleep on learning Go/No-go task. The 6th Congress of Asian Sleep Research Society Oct. 27, 2009. Osaka.
- ⑦ Kuriyama K, Soshi T, Kim Y. Late-evening exposure of fear episode accentuates the recognition gap between fear and neutral with sleep-dependent memory consolidation. International symposium on biological rhythm. Sept. 12, 2009. Hokkaido.
- ⑧ Soshi T, Kuriyama K, Aritake S, Enomoto M, Hida A, Tamura M, Kim Y, Mishima K: Diurnal variation in human short time perception after sleep deprivation is correlated with the alteration of the prefrontal activation. International symposium on biological rhythm. Sept. 11, 2009. Hokkaido.
- ⑨ 栗山健一. 睡眠剥奪による PTSD 予防の可能性. 第4回日本不安障害学会学術大会. 2012年2月4日. 東京.
- ⑩ 栗山健一. 時間認知の生理的・病理的変動 シンポジウム【臨床時間生物学の現状と展望】. 日本時間生物学会第18回学術大会. 2011年11月25日. 名古屋.
- ⑪ 吉池卓也, 栗山健一, 本間元康, 金吉晴, 西川徹. NMDA 受容体作動薬は覚醒時間帯における作働記憶容量増大に関わる神経可塑性を促進する. 日本時間生物学会第18回学術大会. 2011年11月24日. 名古屋.
- ⑫ 栗山健一. PTSDの形成と悪化を防止するための睡眠医療 シンポジウム【睡眠医学と精神医療のリンケージによる効果的な治療プログラムの提案】. 第107回日本精神神経学会学術総会. 2011年10月26日. 東京.
- ⑬ 栗山健一. 大規模自然災害被災者への睡眠医療 シンポジウム【災害医療における睡眠問題】. 日本睡眠学会第36回定期学術集会. 2011年10月15日. 京都.
- ⑭ 栗山健一. 睡眠中の脳活動が手続き学習に与える影響. 第50回日本生体医工学会大会. 2011年4月30日. 東京.
- ⑮ 栗山健一, 本間元康, 三島和夫, 金吉晴. 習慣的睡眠時刻前後の恐怖記憶特性における性差. 第17回日本時間生物学会学術大会. 2010年11月21日. 東京.
- ⑯ 本間元康, 島崎みゆき, 小山さより, 金吉晴, 栗山健一. 反応抑制学習促進の時間生物学的特性. 第17回日本時間生物学会学術大会. 2010年11月21日. 東京.
- ⑰ 栗山健一. 睡眠と記憶・認知機能. 第32回日本生物学的精神医学会. 2010年10月8日. 小倉.
- ⑱ 栗山健一. 睡眠中と覚醒中の学習効果の質的差異—睡眠中の神経可塑性が学習に与える影響—. 日本睡眠学会第35回定期学

術集会. 2010年7月1日. 名古屋.

- ⑱本間元康, 曾雌崇弘, 金吉晴, 栗山健一.
右側背外側前頭前皮質活動は認知課題遂行中の自己覚醒能力を反映する: 機能的近赤外分光法を用いて. 日本睡眠学会第35回定期学術集会. 2010年7月2日. 名古屋.
- ⑳曾雌崇弘, 栗山健一, 有竹清夏, 榎本みのり, 肥田晶子, 田村美由紀, 金吉晴, 三島和夫. 睡眠剥夺による短時間知覚の変動と前頭前野の血流動態変動の関連. 第12回光脳機能イメージング研究会. 2009年12月5日. 大阪.

[図書] (計5件)

- ①Kuriyama K, Honma M. In-Tech. Croatia. Infrared Spectroscopy - Life and Biomedical Sciences. 2012. pp.25-40. ISBN 978-953-51-0538-1.
- ②栗山健一. 朝倉書店. 眠気の科学—そのメカニズムと対応—. 2011. pp.51-59. ISBN978-4-254-30103-8.
- ③栗山健一. 南山堂. 治療2月号(vol.93). 特集「眠れない」を解決する. 2011. pp.298-299. ISSN 0022-5207.
- ④栗山健一. 中山書店. 専門医のための精神科臨床リュミエール8 精神疾患における睡眠障害の対応と治療編. 2009. pp251-256. ISBN978-4-521-73095-0.
- ⑤栗山健一, 内山真. 朝倉書店. 睡眠学. 2009. pp220-225. ISBN978-4-254-30090-1.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

栗山 健一 (KURIYAMA KENICHI)

国立精神・神経医療研究センター・精神保健研究所・成人精神保健研究部・室長
研究者番号: 00415580

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし