

令和元年6月11日現在

機関番号：82401

研究種目：若手研究(A)

研究期間：2016～2018

課題番号：16H05929

研究課題名(和文) 触覚記憶の固定化メカニズム

研究課題名(英文) Cortical mechanisms of perceptual memory consolidation

研究代表者

村山 正宜 (Murayama, Muasanori)

国立研究開発法人理化学研究所・脳神経科学研究センター・チームリーダー

研究者番号：30578901

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 19,400,000円

研究成果の概要(和文)：記憶の固定化に関わる脳領域間メカニズムは不明であった。最近我々は、学習直後の睡眠時における大脳新皮質の第二運動野(M2)から第一体性感覚野(S1)へのトップダウン入力触知覚体験の記憶の固定化に關与することを明らかにした。そこで、トップダウン入力を伝えるM2軸索活動、この受け手であるS1錐体細胞の樹状突起活動、スパイン活動を操作・記録し、これとマウスの記憶行動との因果關係を検証した。一連の研究から、学習直後の睡眠時にM2軸索活動とS1樹状突起の両方が活性化し、その後数時間以内に樹状突起上のスパインの新生・増大することが確認された。以上により、記憶が固定化される神経機構の一端が解明された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の遂行により、長く議論が続いていた皮質内における記憶の固定化機序の一端が明らかにできると期待される。今後、睡眠障害モデル動物に対して光操作を行い、学習成績が回復することが明らかになれば、ヒトにおける睡眠障害の病理の解明と治療法の開発に向けた基礎研究基盤の構築が期待できる。さらに、記憶障害を伴う睡眠障害の患者や高齢者への応用が期待される。

研究成果の概要(英文)：Corticocortical mechanisms of perceptual memory consolidations are unclear. We recently found that secondary motor cortex (M2) projects top-down inputs to primary somatosensory cortex (S1), which is essential for perceptual memory consolidation. Here we studied axonal activity from M2 to S1, spine and dendritic activity of L5 pyramidal neurons in S1 during sleep. We found that axonal and dendritic activity increased after the learning, and that new spines are formed for memory consolidation.

研究分野：知覚

キーワード：マウス 知覚 記憶の固定化 大脳新皮質

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

睡眠時における脳は、覚醒時に体験した感覚情報等を記憶として固定化することが知られている(参考論文1,2)。この際、どの神経活動が記憶の固定化に関与するのであろうか。動物が正常に睡眠している際、末梢の固有器官(目、皮膚等)から脳への入力ほとんど無い。それに関わらず、脳は感覚情報を固定化することが可能である。一つの仮説として、「脳内で発生するトップダウン情報」が、経験した感覚情報を固定化するという説がある(参考論文3,4)。この情報は、脳において高次機能を司る領域(トップ)から、一次感覚野などの低次領域(ダウン)への入力であると考えられてきた。この仮説の検証には、このトップダウン入力を選択的に制御し、動物における記憶固定化を示す行動を観察することが必須である。この目的のためには、トップダウン入力元の同定、入力先の同定、選択的制御法等の確立が必要であるが、技術的な困難さ故、未だ誰一人としてこの仮説を検証した研究者はいない。

最近申請者らは、皮膚感覚を司る新しい新皮質内回路を発見した(Manita et al., Neuron 2015)。この知覚回路は第一体性感覚野(S1)と第二運動野(M2)間で構成されている。M2はS1に対し高次領域であるゆえ、その入力はトップダウン入力と定義される。この回路では、皮膚視床からの情報がS1 M2 S1へと流れる反響回路の特徴をもつ。すなわちS1では2つの神経活動: 1)視床由来の早発性神経活動と、2)M2トップダウン入力由来の遅発性神経活動が観察される。申請者らの研究において、感覚刺激により誘起される遅発性神経活動はS1の5層神経細胞でより顕著に観察された。M2からのトップダウン入力を抑制すると、この遅発性神経活動が抑制された。また2光子イメージングを用いた単一神経細胞レベルの活動においては、5層錐体細胞における樹状突起スパイクが抑制され、次いで細胞体での連続発火も抑制された。これらの結果は、遅発性神経活動の実体は、5層神経細胞の樹状突起スパイク由来の連続発火活動であることを示す。次に動物を用いた行動課題では、M2トップダウン入力を抑制すると、動物は触覚弁別を正確に行うことができなくなった。この結果は、M2からS1へのトップダウン入力が知覚の情報処理に必須であることを示す。

### 2. 研究の目的

申請者は、このM2-S1回路をトップダウン入力回路とし、長年の仮説である「睡眠時におけるトップダウン入力が感覚情報の記憶を固定化する」を電気生理学的手法、光および化学遺伝学的手法、2光子イメージング法を用いて検証する。上述した研究成果(Neuron, 2015)では、すでに申請者はトップダウン入力元、入力先の同定、回路、単一神経レベルでの神経活動の同定法を確立しており、さらに光遺伝学的手法を用いたトップダウン入力の選択的抑制法も構築済みである。これら研究基盤にM2軸索活動イメージングを加え、記憶の固定化メカニズムの解明に挑む。

### 3. 研究の方法

仮説「M2トップダウン入力が知覚記憶の固定化に関与する」を検討するため、本研究期間を3年に分け、各年度における目標を、28年度:行動課題の構築、トップダウン入力の光抑制と行動課題の組み合わせ、29年度:各脳状態(覚醒、レム、ノンレム睡眠)で選択的な光抑制の開発、30年度:行動時、睡眠時における詳細な神経活動の記録・解析、と設定した。

### 4. 研究成果

まず、触覚に関する知覚記憶の定着を調べるためのマウスの行動課題を確立した。1日目、マウスを10分間、ツルツルの床の上で探索させたのち、元のケージに戻した。床の左右には探索用のオブジェクトを置いた。2日目にマウスを、半分がツルツル、半分がデコボコの床に置いた。すると、マウスはなじみのない新しい環境を好んで探索する性質(選好性)があるので、ツルツルの床面に置かれたオブジェクトよりも、初めて体験するデコボコの床面に置かれたオブジェクトをより長い時間探索するようになった。2日目に見られる、一方の質感の床面における滞在時間の偏りは、前日に経験した床面の質感を記憶し、その記憶に基づいた新しい質感の床面への選好性を示していると考えられ、これを知覚記憶の指標として用いた。

この行動課題に睡眠が必要であるかどうかを調べるため、マウスが動かなくなる睡眠中にケージを揺らして睡眠を阻害し、断眠処置を行った。マウスが学習した直後の1時間を断眠すると、2日目における新規な床面への選好性が低下した。一方、学習の6時間後の1時間を断眠すると記憶成績は影響を受けなかった。これより、学習直後の睡眠が知覚記憶の定着に必要であることが分かった。

マウスの脳状態は、少なくとも3つに分類される。「覚醒状態」、深い眠りである「ノンレム睡眠」、浅い眠りである「レム睡眠」である。そこで、マウスの脳波と筋電位からリアルタイムで脳状態を判定し、特定の脳状態の間だけ、M2からS1への投射を光遺伝学的手法により抑制し

た。学習直後（0～1 時間）のノンレム睡眠時に光照射によりトップダウン回路を抑制すると、知覚記憶の定着は阻害されたが、学習してから 6～7 時間後のノンレム睡眠時の光照射は、記憶の定着に影響しなかった。一方、学習直後の覚醒時に光照射によって同じ回路を抑制しても、記憶の定着には影響はなかった。これより、学習直後のノンレム睡眠時におけるトップダウン入力が記憶の定着に必要なことが分かった。

記憶の定着がどのような神経活動によって担われているかを調べるために、M2 と S1 に電極を刺入し、各領域の局所フィールド電位を記録した。ノンレム睡眠時では、デルタ帯域（0.5～4Hz）のゆっくりとした脳波が M2 と S1 とで観察され、同期していた。この 2 領域での脳波を Granger 因果性解析すると、実際に M2 から S1 へ情報が流れていくことを見出した。光照射で M2 から S1 へのトップダウン入力を抑制すると、この情報の流れが抑制された。

次に、それぞれの領域での単一神経細胞レベルの神経活動を記録した。すると M2 と S1 の両方において、学習時に活性化した神経細胞は、学習後のノンレム睡眠時においても活性化していた。これを「再活性化」と呼ぶ。光照射によって M2 から S1 へのトップダウン入力を抑制すると、M2 における再活性化は阻害されなかったが、S1 における再活性化が阻害された。これまでの研究で、記憶の定着には神経活動の再活性化が重要だと考えられてきたが、実際にどの脳領域が再活性化を誘発しているのか、全く分かっていなかった。これらの結果は、感覚記憶の定着に不可欠な感覚野における再活性化には、皮質間トップダウン入力が必要であることを示す。

睡眠時にトップダウン回路を抑制すると記憶の定着が阻害されましたが、では逆に、この回路を活性化したらどうなるか。大脳新皮質を刺激するために、大脳新皮質にチャンネルロドプシン（ChR2）を発現した遺伝子改変マウスを用いた。学習後のノンレム睡眠時に M2 と S1 を、2Hz のリズムで同期させた光を用いて刺激（同期光刺激）した。光刺激を行わない通常のマウスでは、学習してから 4 日後に床面認識課題を行うと、1 日目の知覚記憶を忘れており、床面の選好性を示さなかった。ところが同期光刺激したマウスでは、4 日経っても記憶を保持していた。一方で、光を同期させずに M2 と S1 を刺激すると、翌日にテストした場合でも、記憶の定着が阻害された。この結果は、特定の脳刺激法により、記憶の定着をコントロールすることが可能であることを示し。

最後に、断眠されたマウスでも同期光刺激によって記憶の定着が可能かを調べた。断眠させない通常のマウスにおける正常なノンレム睡眠パターンに合わせた光刺激パターンで、断眠中のマウスの M2 と S1 に同期光刺激を与えたところ、このマウスは、2 日目にテストした場合も 4 日後にテストした場合も、知覚記憶を保持していた。このことから睡眠不足の場合でも、大脳新皮質を適切に刺激すれば、記憶を維持、向上させることが可能であることを見出した。

我々は、知覚記憶の定着には、学習直後のノンレム睡眠時、すなわち寝入り時におけるトップダウン入力が必要であることを示した。また、記憶の定着に関連する神経活動の再活性化は、このトップダウン入力に関連することを示した。さらに、睡眠不足の状態でも、適切なタイミングで大脳新皮質を刺激することで、知覚記憶を向上できることを示した。質の良い睡眠は心と体を正常に保つために重要であるが、知覚記憶の定着に関しては、睡眠が必要ではない可能性を示す、驚くべき結果であった。一般的に、マウスは約 12 時間の睡眠をとるが、トップダウン回路の光抑制や光刺激は合計 30 分間行った。たった 4%の睡眠時間が記憶力の向上や低下に関与していたことは驚きである。

M2 と S1 は皮膚感覚の知覚情報に関連した感覚野であるが、他の感覚野（視覚野、聴覚野等）でも似たような記憶の定着メカニズムがある可能性がある。今回、光刺激を行った感覚野を含む大脳新皮質は脳表面に位置する。近年臨床で用いられ始めている経頭蓋（けいとうがい）磁気刺激や経頭蓋直流刺激によって、ヒトにおいても刺激を与えることが可能である。また、睡眠障害を持つ患者などでは記憶力の低下が起きている可能性もある。今回見出したマウスの記憶の定着を向上させる刺激パターンを、臨床に適用・改良することで、そのような患者の治療法を開発できる可能性がある。また、健常なヒトに応用した場合は知覚記憶の向上や、高齢者における知覚記憶の維持などが可能になるかもしれない。

## 5 . 主な発表論文等

[雑誌論文](計 2件)

The Roles of Cortical Slow Waves in Synaptic Plasticity and Memory Consolidation. \*Miyamoto D, Hirai D, \*Murayama M.  
***Front Neural Circuits*** 11, 92, 2017 (perspective article). 査読有

Top-down cortical input during NREM sleep consolidates perceptual memory.  
Miyamoto D, Hirai D, Fung CCA, Inutsuka A, Odagawa M, Suzuki T, Boehringer R, Adaikkan C, Matsubara C, Matsuki N, Fukai T, McHugh TJ, Yamanaka A, \*Murayama M.  
***Science*** 352(6291) 1315-1318 Jun 2016. 査読有

[学会発表](計 10件)

Murayama M (2018). Circuit and cellular mechanisms of perceptual memory consolidation. The UK-Japan Spring Neuroscience Symposium, UK.

Murayama M (2018). Cortical mechanisms of sensory perception and memory consolidation. The 2nd NCC-Synapsy Conference on The Neurobiology of Mental Health, Switzerland.

Murayama M (2017). Cortical mechanisms of sensory perception and memory consolidation. The IBS Conference on East Asian Neuroscience Cooperation, Korea.

Murayama M (2017). Cortical top-down circuit for sensory perception and memory consolidation. The Feed-forward and feedback processing meeting, France.

Murayama M (2016). Cortical top-down circuit for sensory perception and memory consolidation. Animal Consciousness Meeting, WA.

Murayama M (2016). When and where does sensory perception occur? The Japan-UK FoS symposium, UK.

Murayama M (2016). Cortical top-down circuit for sensory perception and memory consolidation. The 3rd Annual Meeting of Mongolian Neuroscience Society, Mongolia.

Murayama M (2016). A top-down cortical circuit for perception and memory consolidation. Uppsala University, Sweden.

Murayama M (2016). A top-down cortical circuit for perceptual memory consolidation during NREM sleep. The U.S.-Japan Brain Research Cooperative Program: Current Trends Future Directions of Synaptic Plasticity Research, MD.

Murayama M (2016). Top-Down Input for Perception and Memory Consolidation. Seminar at New York University-Shang-hai, China

[図書](計 0件)

[産業財産権]

出願状況(計 0件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年:

国内外の別:

取得状況（計 0 件）

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年：  
国内外の別：

〔その他〕  
ホームページ等

## 6. 研究組織

### (1) 研究分担者

研究分担者氏名：  
ローマ字氏名：  
所属研究機関名：  
部局名：  
職名：  
研究者番号（8桁）：

### (2) 研究協力者

研究協力者氏名：  
ローマ字氏名：

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。