

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年6月8日現在

機関番号：11601

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009～2011

課題番号：21590250

研究課題名（和文） レム睡眠中の情動反応における扁桃体の役割について

研究課題名（英文） On the role of amygdala in emotional response during REM sleep.

研究代表者

小山 純正（KOYAMA YOSHIMASA）

福島大学・共生システム理工学類・教授

研究者番号：80183812

研究成果の概要（和文）：扁桃体ニューロンの半数以上は、他のステージ（覚醒・徐波睡眠）に比べレム睡眠中に高い活動を示した。それらはレム睡眠中発火が持続することはなく、レム睡眠のある時期に相動的に、あるいはバースト状に発火するものが多かった。それらのニューロンの一部は、レム睡眠中に起こる大きな血圧変動に同期して（先行して）、発火していた。扁桃体は、血圧変動を含め、レム睡眠中の情動変化に伴う自律神経系の変動に密接に関与していると考えられる。

研究成果の概要（英文）：More than half of the neurons in the amygdala showed higher activity during REM sleep than during other stages (wakefulness and slow wave sleep). These neurons did not fire continuously through REM sleep, but showed phasic or bursty firing at some restricted period of REM sleep. Some of the amygdala neurons displayed firing in synchronous with large fluctuations of blood pressure. These results suggest that the amygdala have crucial roles in the changes of autonomic nervous system occurring during REM sleep, which would be closely related with emotional changes during REM sleep.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,500,000	450,000	1,950,000
2010年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2011年度	900,000	270,000	1,170,000
年度			
年度			
総計	3,600,000	1,080,000	4,680,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：基礎医学

キーワード：脳・神経，レム睡眠，自律神経系，情動，夢，扁桃体，徐波睡眠，ラット

1. 研究開始当初の背景

扁桃体は、報酬、嫌悪などの刺激に反応し、攻撃、威嚇、逃避といった情動反応（行動）を引き起こす。またこのとき、血圧や心拍の増加、発汗などの自律神経系反応を伴う。一方、レム睡眠中には、覚醒時のような外因性の情動性入力

がなくても、覚醒時の情動反応を思わせるような自律神経系の大きな変動が観察される¹⁾。レム睡眠時には、筋は完全に弛緩しているので、行動としての情動反応は現れないが、橋網様体の筋弛緩の中核を選択的に破壊すると、レム睡眠中にも覚醒時の情動反応に類似した攻撃、怒りな

どの反応(夢幻様行動: Oneiric behavior)が観察される。また、PET や MRI などの非侵襲的な脳機能の測定により、レム睡眠中に扁桃体の活動が上昇することが示されている。

これらの事実から、扁桃体では、レム睡眠中に外因性の情動刺激なしに、覚醒時の情動反応を引き起こす機構と同様の機構が働いていると考えられる。もしそうならば、レム睡眠中の扁桃体ニューロンの活動を解析することは、覚醒時の情動形成とともに、レム睡眠時の情動変化(夢発現)のメカニズムを明らかにするうえでも、非常に有力なアプローチとなりうる。また、扁桃体は情動体験の記憶の保持、強化に関与することから、このようなアプローチは、レム睡眠中の記憶保持、強化のメカニズムの解明にも大きく寄与すると考えられる。

2. 研究の目的

このような視点に立ち、本研究では、

(1) 覚醒・睡眠中(特にレム睡眠中)の扁桃体ニューロンの活動様式を明らかにする。

(2) レム睡眠中には、外因性の刺激なしに、覚醒時の情動変化を反映するような自律神経系の変動が生じる。本研究では、そのうちの血圧変動に着目し、レム睡眠中の血圧変動における扁桃体ニューロンの関与について明らかにする。

(3) 情動変化を引き起こすような条件刺激に対する扁桃体ニューロンのレム睡眠中の活動について明らかにする。

3. 研究の方法

頭部を固定した無麻酔ラットを用いる。

ネンブタール麻酔科で、ラットの頭骨に脳波測定用の電極を、頸筋に筋活動記録用の電極を埋め込む。血圧測定用の圧トランスデューサーを下行大動脈に埋め込む。さらに、頭部固定用のアクリルプレートを頭骨上に装着する。1週間以上の回復期間をおいた後、アクリルプレートによって、無痛的にラットを脳定位装置に固定する。この処置を数日繰り返すと、ラットはこの状態に慣れ、睡眠・覚醒サイクルを繰り返すようになる。このような状態のラットから、無麻酔下で、ガラス微小電極を用い、油圧マニピュレーターによつ

て電極を動かしながらニューロンを探索し、睡眠・覚醒の各ステージにおける扁桃体ニューロンの活動様式を記録する。

4. 研究成果

(1) 睡眠・覚醒に伴う扁桃体ニューロンの活動様式

徐波睡眠、レム睡眠、覚醒の3ステージの活動を記録できた扁桃体ニューロン 39 個のうち、36% (14 個) はレム睡眠中に最も高い発火頻度を示した(REM active neuron)。徐波睡眠中にもっとも高い発火頻度を示すもの(SWS active neuron) 28%(11)、覚醒中にもっとも高い発火頻度を示すもの(W active neuron) 10%(4)、覚醒とレム睡眠中に発火頻度が上昇するもの(W/REM neuron) 8%(3)、徐波睡眠とレム睡眠中に発火が上昇するもの(SWS/REM active neuron) 10%(4)であった。

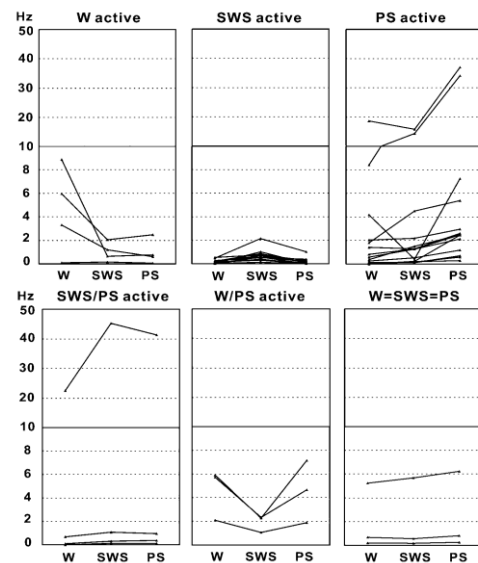


図1 扁桃体から記録したさまざまなタイプのニューロンの発火頻度

したがって、扁桃体の半数以上のニューロン(REM active(14), W/REM active(3), SWS/REM active の(4)の計 21 個)がレム睡眠中に活動を上昇させていると言える。

記録したニューロンのうち 21 個は基底外側核から、残りの 18 個はそれ以外の領域(基底内側核、中心核、外側核、内側核など)から記録されたが、PS active neuron は、基底外側核で 48%(10/21)、それ以外の領域で 14%(4/28)と、

底外側核により多くの PS active ニューロンが分布する傾向が認められた。

図1にそれぞれのタイプのニューロンの3ステージにおける平均発火頻度を示すが、最高の発火頻度が10Hzを超えるものは8% (3)に過ぎず、44% (17)は最大の発火頻度が1Hz未満であった。平均発火頻度は低い、一時的に相動的な発火を示すニューロンが多かった。

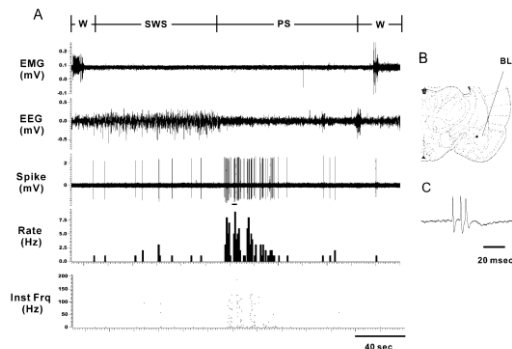


図2 扁桃体基底外側核(BL)から記録されたREM active neuron

図2に、REM active neuronの1例を示す。このニューロンは、レム睡眠の前半のみに、phasicな発火をしている。(レム睡眠中に活動の上昇する21個に、レム睡眠中に徐波睡眠中より高い活動を示した6個を加えた27個のうち)、このようにレム睡眠のある一時期に相動的(phasic)な発火を示すもの(temporal firing type)が81% (22/27)を占め、レム睡眠の期間中1Hz以上の発火を続けるもの(continuous firing type)は、19% (5/27)であった。徐波睡眠からレム睡眠への移行期において、temporal firing typeのニューロンは全てレム睡眠が起こった後に発火が上昇した。レム睡眠の開始に先行して発火が上昇したニューロンは3個(11%)のみで、全てcontinuous firing typeであった。発火時のスパイク間隔(Inter spike interval)が数ミリ秒のバースト発火が頻繁に見られた。このような現象は、REM active neuron以外のニューロンにも見られ、特にSWS active neuronは、Inter spike intervalが3ミリ秒ほどのバースト発火を示した(図3)。SWS active neuronは全て図3のようなphasicなfiringを示し、持続的な発火を続けるニューロン(continuous firing type)は、記録されなかった。

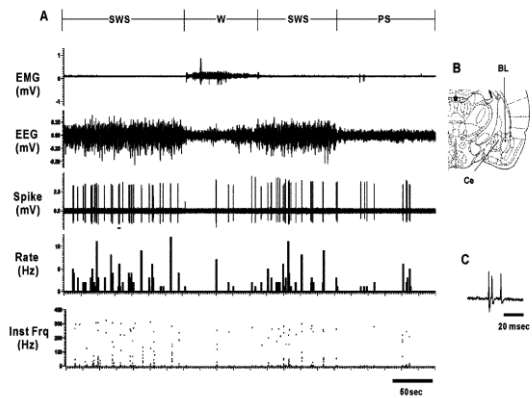


図3 扁桃体基底外側核(BL)から記録されたSWS active neuron

脳幹には、レム睡眠に先行して発火し、レム睡眠の期間中高い活動を維持し、レム睡眠の発現と維持に関連するREM-onニューロンと呼ばれるニューロンが存在する。また、視床下部にも、徐波睡眠に先行して発火し、徐波睡眠中高い活動を示すSWS-onニューロンが存在する。扁桃体から記録されたREM active neuronやSWS active neuronは、それぞれレム睡眠、徐波睡眠に高い発火活動を示すが、脳幹のニューロンや視床下部のニューロンのように、睡眠ステージの開始に先行し、持続的な発火を続けるニューロンものは、ほとんどなかった。扁桃体のニューロンは、睡眠の発現そのものには関与せず、レム睡眠あるいは徐波睡眠中の相動的な現象の発現に関与すると考えられる。

(2)レム睡眠中の血圧変動と扁桃体ニューロンの活動様式

レム睡眠中には、図4に示すように大きな血圧変動が不規則に現れる。REM activeニューロンは、このレム睡眠中の血圧変動に密接に関連している。図4のニューロンは、この大きな血圧変動に非常に高い相関をもって、発火頻度が変動している。ニューロン活動の上昇は、常に血圧の変動に先行していた。したがって、扁桃体のニューロンは、レム睡眠中の血圧変動を直接的に駆動していると考えられる。

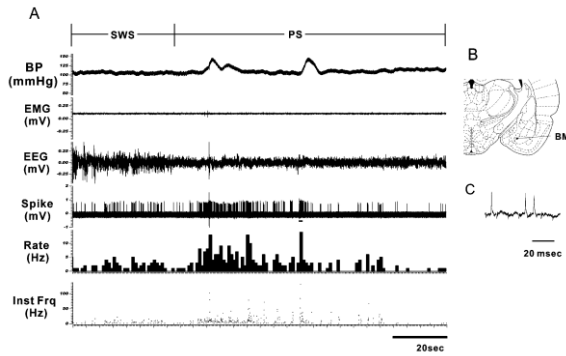


図4 レム睡眠中の血圧変動と密接に関連する REM active neuron

図5のニューロンの記録中、何度か覚醒が起こり、その時に一時的な血圧の低下が見られた。この血圧低下と同期して、ニューロンの発火頻度も一時的に低下した。図5Dに示すように、このニューロンの活動の低下は、血圧の低下に先行している。したがって、このニューロンは、レム睡眠時の血圧の維持に関与していると言える。このニューロンは、REM active neuronであり、覚醒時の活動は低下する。持続的に続く覚醒の期間中、血圧は120mmHg程度に保たれている。したがって、覚醒中の血圧は、このニューロンとは別のタイプのニューロンによって調節されていると言える。

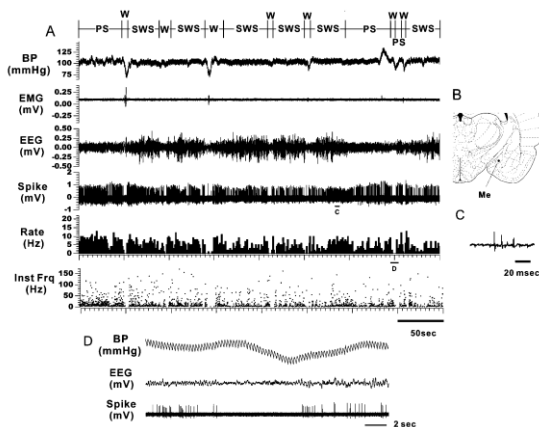


図5 レム睡眠中の血圧の維持に関与すると思われる REM active neuron

レム睡眠中の血圧変動と密接に関連するニューロンは、内側核、基底内側核、外側核、中心核などから記録されたが、明確な局在は確認されていない。

(3) 情動刺激に対する扁桃体ニューロンの反応

次に、情動変化を引き越すような条件刺激に対するレム睡眠中の扁桃体ニューロンの反応を調べるため、音刺激(5kHz)と電気ショックを関連付け、条件反応として、血圧の変化を測定した。条件音(5kHz)と非条件音(0.5 kHz)をランダムに提示すると、条件音(5kHz)にのみ血圧上昇を示すことを確認した後、徐波睡眠、レム睡眠中に条件音に対する血圧の反応を調べた。

レム睡眠中には、閾値はやや上昇するものの、条件刺激音に対して、覚醒時と同様の時間経過で、血圧の上昇がみられた。扁桃体から、覚醒時に、この条件刺激音に反応するニューロンが記録できた。これらのニューロンは、レム睡眠時にも、同じ条件刺激音に反応した。このニューロンのいくつかは、レム睡眠中の血圧変動と高い相関をもつタイプのニューロンであり、レム睡眠中に条件刺激音なしでも、血圧変動とともに、活動上昇がみられた。

睡眠・覚醒サイクルにおけるラット扁桃体のニューロン活動については、いくつかの報告があるが、本研究では、その発火様式の詳細な検討を行い、自律神経系反応との関連を明らかにした。扁桃体が自律神経系の調節に関連することはすでに多くの研究で明らかになっているが、扁桃体の単一ニューロンがどのように関わっているかについての研究は、ほとんどない。本研究は、扁桃体が、レム睡眠中の自律神経系の調節に直接的に関わっていることを、単一ニューロンのレベルで明らかにした点に大きな意義がある。

扁桃体は、レム睡眠時にも覚醒時と同様の情動反応が起きているであろう、との仮説のもとに始めた後半の実験については、まだ十分な知見が得られていない。今後、覚醒時に獲得した条件刺激に対して、レム睡眠時の自律神経系、扁桃体ニューロンがどのような反応を示すかを、さらに究明していく必要がある。

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 3 件)

- ① Wang H, Tanaka H, Kawauchi A, Miki T, Kayama Y and Koyama Y, Acupuncture of the sacral segment suppresses bladder activity and bladder activity-related neurons in the

brainstem micturition center, Neuroscience Research (査読有)72: 43-49, 2012

② Hiroshi Iwasaki, Eiichi Jodo, Akihiro Kawauchi, Tsuneharu Miki, Yukihiko Kayama, Yoshimasa Koyama, Role of the lateral preoptic area and the bed nucleus of stria terminalis in the regulation of penile erection, Brain Res (査読有). 1357: 70-78, 2010

③ 小山純正, 脳幹網様体(覚醒とレム睡眠の中核), Clinical Neuroscience (査読無し) 27: 1376-1379, 2009

[学会発表](計 28 件)

① 小山純正, REM sleep regulation in the Amygdala, 脳・肝インターフェイスメディスン研究センターシンポジウム, 2012 年 3 月 18 日, 東京

② 外館圭一, 松田翔平, 青柳俊史, 豊巻知史, 辛島彰洋, 小山純正, 扁桃体ニューロンにより睡眠中に生じる大きな血圧変動, 第 89 回日本生理学会大会, 2012 年 3 月 31 日, 松本

③ Koyama Y., On the neuronal regulation of sleep-wakefulness-Neurophysiological approaches-. Worldslepp2011 (Educational Symposium) 2011 年 10 月 17 日, Kyoto

④ Koyama Y., Firing properties of the neurons in the amygdala during sleep and wakefulness in rats. Worldslepp2011 (Abstract Symposium) 2011 年 10 月 20 日, Kyoto

⑤ Aoyagi T., Toyomaki T., Koyama Y. Firing properties of the neurons in the amygdala during sleep and wakefulness in rats. Worldslepp2011, 2011 年 10 月 19 日, Kyoto

⑥ 小山純正, 青柳俊史, 豊巻知史, レム睡眠中のラット扁桃体ニューロンの相動的活動, 第 34 回日本神経科学大会, 2011 年 9 月 15 日, 横浜

⑦ 青柳俊史, 豊巻智史, 伊藤晃, 小山純正, ラット扁桃体ニューロンの睡眠・覚醒サイクルにおける発火様式, 88 回日本生理学会大会, 2011 年 3 月 27~30 日 (紙上開催)

⑧ 伊藤晃, 池田聡幸, 高橋和巳, 小山純正, マウスにおける脳幹のアセチルコリンニューロンと非アセチルコリンニューロンによる

レム睡眠の調節, 88 回日本生理学会大会プログラム, 2011 年 3 月 27~30 日 (紙上開催)

⑨ 伊藤晃, 高橋和巳, 小山純正, 脳幹のアセチルコリン作動性ニューロンと非アセチルコリン作動性ニューロンのレム睡眠における活動様式について, 第 43 回東北生理談話会, 2010 年 10 月, 秋田

⑩ 青柳俊史, 豊巻智史, 伊藤晃, 小山純正, 扁桃体ニューロンの睡眠・覚醒サイクルにおける活動, 日本睡眠学会第 35 回定期学術集会, 2010 年 7 月 1~2 日 名古屋

⑪ 小山純正, 脳幹のアセチルコリン作動性ニューロンとレム睡眠一脚橋被蓋核で夢を見る?一, 第 24 回大脳基底核研究会(教育講演), 2009 年 8 月 1 日, 八王子

(他17件)

[図書](計 2 件)

① 日本睡眠学会編, 朝倉書店, 睡眠学(視床下部と睡眠), 2009 年, 33-40.

② 日本睡眠学会編, 朝倉書店, 睡眠学(睡眠ニューロン活動の記録法), 2009 年, 313-318.

[その他]

ホームページ

<http://kojinyoseki.adb.fukushima-u.ac.jp/top/details/196>

6. 研究組織

(1)研究代表者

小山 純正(KOYAMA YOSHIMASA)

福島大学・共生システム理工学類・教授

研究者番号: 80183812