

# オール光学式電気生理学による記憶の固定化を担う

## 睡眠脳ダイナミクスの時空間構造の理解

富山大学研究推進機構アイドリング脳科学研究センター(兼)学術研究部医学系

准教授 睡眠脳ダイナミクス研究室主宰

宮本 大祐

### 1 要約

脳を構成する神経細胞やシナプスは、それぞれ固有の機能を担っており、学習によって可塑的に変化する。そして、睡眠時に神経細胞のリプレイ活動やシナプス回路の再編を通じて記憶が定着する。これまでに、脳動態の計測・操作には電気生理学的手法が広く用いられてきたが、脳動態を長期的に高解像度で解明することは困難であった。そこで、本研究者は光操作(Miyamoto et al., *Science*, 2016; Miyamoto et al., *Front Neural Circuits*, 2017)や蛍光イメージング(Miyamoto et al., *Neurosci Res*, 2016; Miyamoto et al., *Nat Commun*, 2021)を生体マウスに適用して、睡眠時の脳動態をマクロスケールからミクロスケールに渡って研究している。本研究期間において、個々のシナプスレベルのデータを解析し、学習が一部のシナプスを強化して、睡眠がその他のシナプスを弱めることを解明した。本研究から、睡眠が脳回路の可塑性と安定性のバランスを取りながら、記憶の固定化を担うと考えられる。

### 2 背景と目的

#### ・睡眠による記憶の固定化

夢を見ることから想像出来るように、睡眠時も脳は活動しているが、覚醒時と比べて睡眠時の脳活動がどのような役割を果たしているかは、まだ十分に解明されていない。認知機能において睡眠が果たす役割の候補のひとつに、学習や記憶がある。学習した情報は、学習後の神経活動や回路の再編成を通じて、長期記憶として固定化される。覚醒時には、感覚器を通じて体験・学習した外界の情報が視床を経由して各感覚に対応した大脳皮質領域へ伝達されるのに対して、睡眠時には、外界からのボトムアップの入力は視床でゲートされる。脳が外界から獲得した情報は活性化した神経細胞亜集団によって符号化され、睡眠時に脳内回路によって自発的にリプレイ活動する。このリプレイ活動とそれに伴う神経回路の再編が睡眠による記憶の固定化を担うメカニズムであると予想されている。

#### ・大脳皮質領域間回路

本研究者は、マウスにおいて知覚情報に対応した複数の大脳皮質領域が睡眠時に情報連絡を行っていることを解明した。そして、領域間のトップダウン入力が睡眠時のリプレイ活動及び記憶の固定化に必要なことが分かった(Miyamoto et al., *Science*, 2016)。そこで、本研究はトップダウン入力を受ける大脳皮質表面の I 層のシナプス後部構造である樹状突起スパインに着目して、学習と睡眠による神経回路の再編の解明を目的とした。

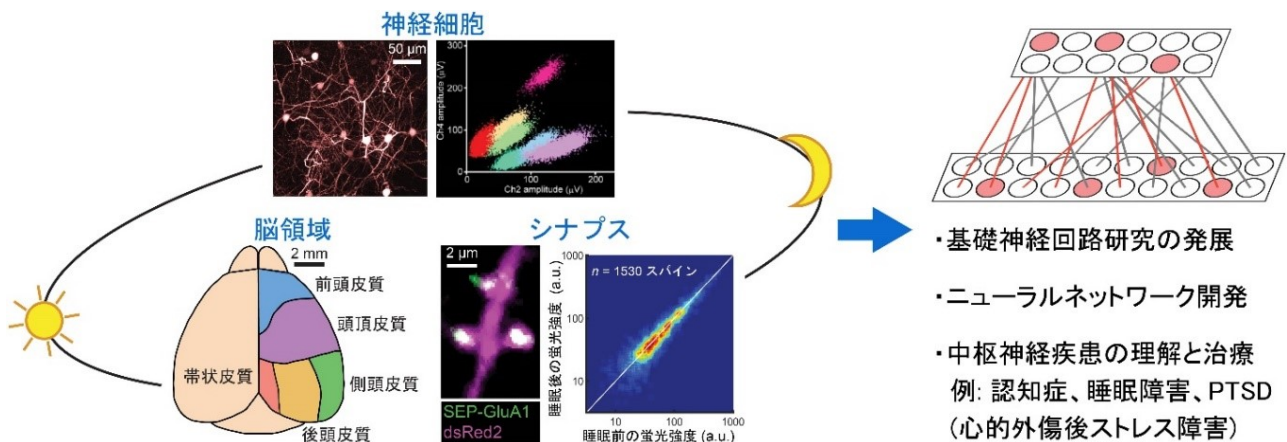
### 3. 結果と考察

#### ・シナプス AMPA 受容体の可塑性の生体イメージング法

興奮性のシナプス伝達を担う AMPA 受容体の GluA1 サブユニットを蛍光可視化するために、SEP (Super Ecliptic pHluorin)-GluA1 を用いた。SEP は pH 依存的な緑色蛍光タンパク質であり、細胞外と細胞内の pH の違いを利用して、細胞膜上の機能的な受容体を選択的に蛍光可視化出来る。また、神経細胞の形態を蛍光可視化するために、赤色蛍光タンパク質の dsRed2 を用いた。SEP-GluA1 と dsRed2 の発現を誘導するために、胚に子宮内電気穿孔法を適用した。その後、成体マウスにおいて、頭蓋骨にガラス窓を設置した。そして、二光子顕微鏡を用いて、大脳皮質の樹状突起スパインにおいて、学習と睡眠を通じて経時イメージングを行った。

#### ・学習と睡眠によるスパイン選択的な AMPA 受容体の可塑性

マウスに学習課題を行わせると、大脳皮質のスパインの平均 AMPA 受容体量が増加した。一方で、学習前及び学習後の睡眠は、スパインの平均 AMPA 受容体量を減少させた。学習によって AMPA 受容体量が特に増加した一部のスパイン(Max スパイン)は、学習後の睡眠や断眠の影響を受けずに保護されていた。一方で、その他のスパインは学習後の睡眠時に AMPA 受容体量が減少し、この減少は断眠によって阻害された。そして、学習後の AMPA 受容体量の減少は、記憶成績と相関していた。これらより、学習後の睡眠は、大部分のシナプスをクールダウンさせて、記憶を担うシグナルを相対的に強化すると考えられる。



#### 参考文献

1. Miyamoto D, Marshall W, Giulio T, Cirelli C (2021). “Net decrease in spine-surface GluA1-containing AMPA receptors after post-learning sleep in the adult mouse cortex.” *Nature Communications*, 12 (1): 1-13. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-23156-2>
2. 宮本大祐 (2021). “運動記憶の固定化を担う睡眠時におけるシナプス選択的な皮質 AMPA 受容体の可塑性” *Medical Science Digest* 特集「時間生物学と医療の融合—現状と将来—」(ニューサイエンス社) Vol.47 No.8 p45-47
3. Miyamoto D (2022) “Optical imaging and manipulation of sleeping-brain dynamics in memory processing” *Neuroscience Research*, in press (Available online 16 April 2022). <https://doi.org/10.1016/j.neures.2022.04.005>