

AMCoR

Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

こころのりんしょうa.la.carte (2011.09) 30巻3号:337～342.

【【睡眠障害の今日】

眠りの科学

—記憶の固定と睡眠:最新の知見から—

千葉 茂

眠りの科学

—記憶の固定と睡眠：最新の知見から—

千葉 茂*

1. はじめに

記憶を固定するためには睡眠が必要であるという考えは、19世紀からあった^{3,22)}。20世紀に入ると、宣言記憶（後述）の保持は、睡眠をとった場合には、同じ時間だけ覚醒していた場合と比較して、翌朝の記憶がよく保持されることが報告された³⁴⁾。レム睡眠が発見された1950年代以降は、レム睡眠が記憶の固定に関与していると考えられるようになった。たとえば、ラットでは、課題学習後にレム睡眠が増加すること、また、学習後にレム睡眠を剥奪すると成績の向上がみられないことが報告されている²⁶⁾。一方、最近では、レム睡眠だけでなくノンレム睡眠も記憶の固定に深く関連していることが示唆されている³⁾。いずれにせよ、1990年代以降、記憶の固定に睡眠が重要な役割を果たすことが次第に明らかになってきた³⁾。

本稿では、長期記憶の中でも臨床的に重要な宣言記憶と手続き記憶の固定における睡眠の役割について、神経生理学的側面から概説する。

2. 記憶の分類

記憶は、記銘してから数秒～数時間で再生できなくなる短期記憶と、数日または生涯にわたって再生できる長期記憶に大別される。

長期記憶は、図1のように2つに大別されている²⁸⁾。

①宣言記憶（declarative memory）

内容を言葉で宣言することができる記憶である。これには、いつどこでというような出来事を再生するエピソード記憶、および、百科事典の事実や辞書的知識の意味記憶の2つがある。

②非宣言記憶（non-declarative memory）

これには、手作業や自転車・自動車の運転操作などのスキル、スポーツのテクニックなど、言葉では宣言できないが日常生活上あまり意識せずに再現できる手続き記憶（procedural memory）、プライミング（過去に体験した先行刺激の受容が何らかのかたちで後続刺激の処理に促進効果を及ぼす現象）、単純な古典的条件づけ、などがある²⁸⁾。

臨床的には、宣言記憶（エピソード記憶と意味記憶）、および、手続き記憶が重要である。

3. 記憶のメカニズム

ヒトの海馬が損傷されると新たに記憶を獲得することが困難になるが、損傷前に獲得された記憶

* 旭川医科大学医学部精神医学講座
〔〒078-8510 北海道旭川市緑ヶ丘東2条1-1-1〕
Shigeru Chiba, M.D., Ph.D. : Department of Psychiatry and Neurology, School of Medicine, Asahikawa Medical College, 1-1-1 Higashi 2 jo, Midorigaoka, Asahikawa-shi, Hokkaido, 078-8510 Japan.

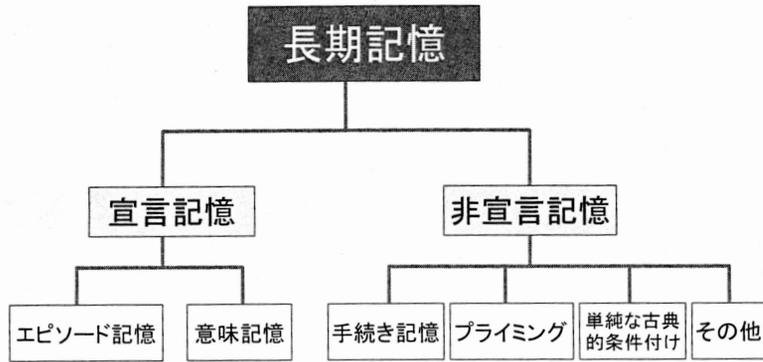


図1 長期記憶の分類 (文献28より引用・改変)

が失われることはない²⁹⁾。この事実は、海馬は短期記憶には関与するが、記憶の貯蔵や想起には関与しないことを示している。

ヒトの神経細胞のシナプス反応として、通常のシナプス伝達、シナプス伝達効率の向上であるテタヌス後増強 (post tetanic potentiation : PTP), PTPの長期持続である long term potentiation (LTP) およびその逆の long term depression (LTD), などが知られている。とくに、LTP/LTDは学習の強化を示唆するものであり、また、ヘップの法則に従ったシナプス反応であるため、記憶や学習の基本的な神経生理学的反応と考えられる。なお、LTP/LTDは、大脳皮質のさまざまな領域で観察されることが分かっている⁸⁾。

ところで、以前は、睡眠中の脳は外部刺激から解き放たれて休息に入ると考えられていた。しかし現在では、日中に記憶・学習した情報が、睡眠中の脳内で自発的に再処理されることによって記憶が固定されると考えられている³²⁾。宣言記憶の場合、とくに初期段階において、短期記憶として一時的に海馬に貯蔵されるプロセスを有する。すなわち、宣言記憶の固定では海馬が重要な役割を果たしている。一方、手続き記憶の固定の場合には、短期記憶として貯蔵されるプロセスがほとんどないため、海馬よりもむしろ、当該記憶の運動制御にかかわる運動領野あるいは小脳がより重要な神経機構と考えられる。

現在のところ、長期記憶は、海馬で長期記憶化のプロセスを経た記憶素材は、それぞれの機能に

応じた大脳皮質 (手続き記憶であれば一次運動野) に保存されると考えられる。LTPは、海馬と新皮質のニューロンが協調的に作用して長期記憶を形成するための神経生理学的基盤となる。なお、手続き記憶については、LTPのみならずLTDも重視されている。とくに小脳プルキンエ細胞で多くみられるLTDは、新たに学習した運動について無駄のない効率的運動へと記憶を向上させる役割を果たすと考えられている^{17,36)}。このようなLTP/LTDを介する手続き記憶の向上には、睡眠中に合成・分泌が亢進する各種ホルモン (コルチコトロピン放出因子、ニューロステロイド、性器官・副腎からの性ホルモンなど) も関与していると考えられている^{11,27)}。

4. 宣言記憶と睡眠

宣言記憶の固定には、記銘直後の睡眠が重要であること、および、宣言記憶と手続き記憶の固定にはそれぞれ異なる睡眠段階が関与していることが示唆されている²³⁾。2種類の課題 (宣言記憶である対連合学習課題と、手続き記憶である鏡映描写課題) に対する記銘直後の3時間睡眠の効果を検討した研究によれば、徐波睡眠 (slow wave sleep) が多く出現する夜間睡眠前半に睡眠をとると宣言記憶の成績が向上するのに対して、レム睡眠が多く出現する夜間睡眠後半に睡眠をとると手続き記憶の成績が向上する²³⁾。したがって、宣言記憶の固定には徐波睡眠が、また、手続き記憶

にはレム睡眠が、それぞれの記憶の固定に関与していると考えられる (dual-process hypothesis)²³⁾。この考えは、徐波睡眠が海馬依存性の記憶の固定にかかわり¹⁰⁾、また、レム睡眠は海馬に依存せずに非宣言記憶の固定にかかわるとする報告結果²¹⁾によっても支持されている。

宣言記憶の固定については、いくつかの仮説が提唱されている。

たとえば、海馬において一時的に符合化され、かつ、貯蔵された後、再び活性化 (再生, replay) されて長期記憶の貯蔵庫である大脳皮質に配分されること¹⁹⁾、宣言記憶は当初は海馬依存性の記録が必要であるが記憶の固定とともに海馬に依存しなくなること¹¹⁾、などの仮説が提唱されてきた。最近、これらの説を支持する結果が報告されている。たとえば、宣言記憶の再生活動を機能的磁気共鳴画像 (fMRI) で測定した研究³³⁾によれば、時間経過とともに記憶が固定するとともに、その記憶を再生する際の海馬依存性が減少し、前頭葉内側部の活動性が高まる。

徐波睡眠においてアセチルコリンエステラーゼ阻害薬を投与すると、宣言記憶の固定が阻害される¹⁰⁾。この事実は、アセチルコリン高濃度時 (覚醒時) には海馬—新皮質間のフィードバック回路に抑制がかかるが、低濃度時 (夜間徐波睡眠出現時) にはこのフィードバック回路の抑制が解除されて海馬—新皮質間の情報交換が容易になり、覚醒時に記録された記憶の固定が促進されるという仮説^{4,12)}を支持するものである。アルツハイマー病の治療におけるアセチルコリンエステラーゼ阻害薬の投与について、再考を迫る事実といえる。

最近、覚醒時と徐波睡眠出現時にそれぞれ経頭蓋的に 0.75 Hz 直流電気刺激を与えると、徐波睡眠出現時の刺激によってのみ、宣言記憶の固定が有意に促進されるという結果が報告されている¹⁵⁾。

5. 手続き記憶と睡眠

手続き記憶の固定については、視覚弁別学習、指運動学習、聴覚弁別学習など、多角的に研究さ

れてきた。その結果、睡眠は、手続き記憶の固定や向上に重要な役割を果たすことが明らかにされてきた。

視覚弁別課題 (visual discrimination task : VDT) の成績は、睡眠をとることによって著しく向上する¹⁴⁾。この成績の向上には、レム睡眠が関与すると考えられたが、その後の詳細な研究^{9,30,31)}によって、少なくとも 6~8 時間の睡眠確保が必要なこと、また、夜間睡眠直後の徐波睡眠と夜間睡眠の最後のレム睡眠のいずれも必要であることが明らかになった。また、学習直後の初期学習日に夜間睡眠をとった場合、その後 4 日目までは練習なしで成績向上が認められるが、初期学習日に睡眠をとらなかった場合には成績向上が抑制されてしまう³⁰⁾。このように、学習直後の夜間睡眠が、その後の記憶の向上にとって重要と考えられる。

指運動学習に関しても、学習後に睡眠をとることによって成績が有意に向上すること、また、初期学習日の睡眠だけでなく、その後数日にわたる睡眠によって記憶が向上しつづけることが見いだされている³⁸⁾。すなわち、初期学習日の睡眠によって獲得された手続き記憶は、その後も、睡眠中の可塑性変化によって発達すると考えられる。なお、この記憶向上にはノンレム睡眠の睡眠段階 2 (stage 2) が密接に関連している^{25,38)}。

興味深いことに、睡眠による指運動課題の記憶向上メカニズムにおいては、記憶の獲得が困難な動作を認識し、その動作の記憶獲得に集中的に作用することが示唆されている¹⁶⁾。

6. 記憶の固定に関連する 神経生理学的所見

ここでは、長期記憶の固定にかかわる睡眠の役割について、神経生理学的側面からみた 2 つの代表的仮説を紹介する。

1) Synaptic Homeostasis 仮説

この仮説は、睡眠は記憶の整理がなされる期間

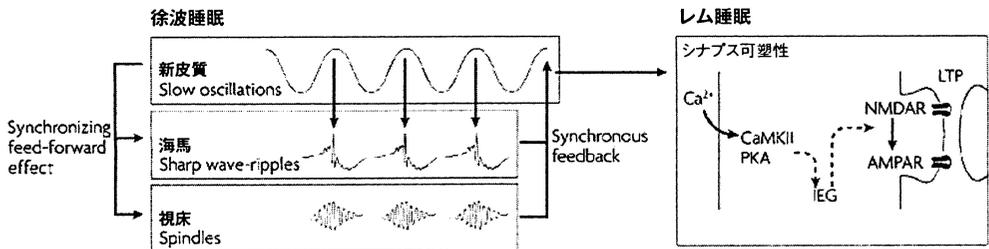


図2 Active System Consolidation 仮説 (文献 34 より引用)

IEG : immediate early genes, CaMKII : calmodulin-dependent protein kinase II, PKA : protein kinase A, AMPAR : α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionic acid receptor, LTP : long-term potentiation, NMDAR : *N*-methyl-D-aspartate receptor

であるというものである³⁷⁾。すなわち、睡眠中の脳は、日中の学習によって増加した多数の神経シナプスについて、そのシナプス間強度がある一定の閾値に達した場合には情報として強化されるが、その閾値に達していない場合には雑音として排除される。このような睡眠中の情報整理（シナプスの downscaling）によって、翌日の脳内に記憶スペースが生み出される³⁷⁾。この downscaling には、後述する Slow Oscillation が関わっているとみなされている。

2) Active System Consolidation 仮説

この仮説は、徐波睡眠に関する以下の①から③の神経生理学的所見、および、レム睡眠中の分子的作用によるシナプス可塑性変化によって説明されるものである (図 2)³⁷⁾。

a. 大脳皮質の Slow Oscillations (SO)

ヒトの徐波睡眠中の大脳皮質においては、0.8 Hz 未満の SO が存在することが知られている。SO は、神経活動の up-state (皮質の脱分極) と down-state (皮質の過分極) からなり、短期記憶から長期記憶への変換に際して、海馬に代表される皮質下構造と大脳皮質の間で生じる情報交換を反映するとみなされている。たとえば、SO の振幅と勾配は、情報を記録した後の徐波睡眠においては増加するのに対して、記録が妨げられた際の徐波睡眠においては減少する²⁰⁾。

b. 大脳皮質—視床系の Spindles (紡錘波)

Spindles は、大脳皮質—視床のネットワークを基盤として生ずる⁵⁾。また、Spindles は、記憶を長期固定するための皮質間ネットワークともみなされている。宣言記憶・手続き記憶ともに学習後には徐波睡眠の Spindles が増加する²⁴⁾。また、Spindles の増加が、睡眠による記憶向上に関連することが示唆されている³⁵⁾。

c. 海馬の Ripples

海馬領域で見られる鋭い Ripples (150 ~ 200 Hz, 持続時間は約 50 msec) は、覚醒時の同部位の活動が睡眠時に再度活動していることを示す¹³⁾。また、てんかん患者の深部脳波記録を検討した報告によれば²⁾、Ripples は記憶の固定に密接に関連している。

Active System Consolidation 仮説は、以下のように要約できる (図 2)。覚醒時の出来事は、大脳皮質—海馬のネットワークの中に符合化されている。徐波睡眠における SO の up-state の時期 (上向き) には、大脳皮質—海馬の間、および、大脳皮質—視床の間における同調性が feed-forward と feedback の両方向で高まる。また、SO の up-state 出現時期に一致して、海馬での Ripples (すなわち、海馬での記憶の再活性化) と大脳皮質—視床系の Spindles が同期しながら誘発される。この SO の up-state, Ripples, および Spindles の同期性の中で、覚醒時に符合化された海馬での記憶が再活性化され、その記憶情報が効率よく大脳皮質へと転送される。Spindles は、海

馬から大脳皮質への情報移行を促進するとともに、その後の大脳皮質におけるシナプス可塑性変化のための準備状態を形成する。その後に出現するレム睡眠では、シナプス可塑性変化が長期持続するような分子的作用が生じる。

なお、ラットのレム睡眠における ponto-geniculo-occipital 波の密度の増加が、回避タスク学習後の成績向上に関連していることが報告されている⁶⁾。海馬 θ 律動 (4 ~ 8 Hz) の記憶固定における意義は、いまだに明確ではない。

7. おわりに

1990 年代以降の記憶と睡眠の研究によって、睡眠が宣言記憶や非宣言記憶の固定に重要な役割を果たしていることが明らかになってきた。また、記憶の固定には、徐波睡眠とレム睡眠の両方が関わっていると考えられている。記憶の固定と睡眠についての仮説には、Synaptic Homeostasis 仮説と Active System Consolidation 仮説があるが、これらは相反するというよりも相補うとみなされている。

最近、睡眠がワーキングメモリに対しても向上をもたらすことが報告されている¹⁸⁾。周知のように、ワーキングメモリは、作動する記憶であり、目的志向性をもつと同時に、学習された知識や経験の長期記憶を検索・参照しながら、認知と行動の最適のプランで結びつける記憶システムである⁵⁾。その関連する神経機構の複雑性からみても、睡眠が深く関連していると考えられる。今後、ワーキングメモリと睡眠についての知見が集積されていくと期待される。

文 献

- 1) Alvarez, P., Squire, L.R. et al. : Memory consolidation and the medial temporal lobe : A simple network model. *Pro. Natl. Acad. Sci. USA*, 91 ; 7041-7045, 1994.
- 2) Axmacher, N., Schmitz, D.P., Wagner, T. et al. : Ripples in the medial temporal lobe are relevant for human memory consolidation. *Brain*, 131 ; 1806-1817, 2008.
- 3) Born, J., Wilhelm, I. : System consolidation of memory during sleep. *Psychological Research*, 2011 (in press). DOI 10.1007/s00426-011-0335-6.
- 4) Buzsaki, G. : The hippocampo-neocortical dialogue. *Cereb. Cortex*, 6 ; 81-92, 1996.
- 5) 千葉茂 : 脳の機能的解剖学. 佐藤光源, 丹羽真一, 井上新平編 : 統合失調症の治療. 朝倉書店, 東京, p. 250-259, 2007.
- 6) Datta, S., Auerbach, S. : Activation of phasic pontine-wave generator in the rat : A mechanism for expression of plasticity-related genes and proteins in the dorsal hippocampus and amygdale. *Eur. J. Neurosci*, 27 ; 1876-1892, 2008.
- 7) Diekelmann, S., Born, J. : The memory function of sleep. *Nat. Rev. Neurosci.*, 2 ; 114-126, 2010.
- 8) Engert, F., Bonhoeffer, T. : Dendritic spine changes associated with hippocampal long-term synaptic plasticity. *Nature*, 399 ; 66-70, 1999.
- 9) Gais, S., Plihal, W., Wagner, U. et al. : Early sleep triggers memory for early visual discrimination skills. *Nat. Neurosci.*, 3 ; 1335-1339, 2000.
- 10) Gais, S. et al. : Declarative memory consolidation : Mechanisms acting during human sleep. *Learn Mem.*, 6 ; 679-685, 2004.
- 11) George, O., Vallee, M., Le Moal, M. et al. : Neurosteroids and cholinergic systems : Implications for sleep and cognitive processes and potential role of age-related changes. *Psychopharmacology (Berlin)*, 186 ; 402-413, 2006.
- 12) Hasselmo, M.E. : Neuromodulation : Acetylcholine and memory consolidation. *Trends Cogn. Sci.*, 3 ; 351-359, 1999.
- 13) Ji, D., Wilson, M.A. : Coordinated memory replay in the visual cortex and hippocampus during sleep. *Nat. Neurol.*, 1 ; 100-107, 2007.
- 14) Karni, S., Sagi, D. : The time course of learning a visual skill. *Nature*, 365 ; 250-252, 1993.
- 15) Kirov, R., Weiss, C., Siebner, H.R. et al. : Slow oscillation electrical brain stimulation during waking promotes EEG theta activity and memory encoding. *Pro. Natl. Acad. Sci. USA*, 36 ; 15460-15465, 2009.
- 16) Kuriyama, K., Stickgold, R., Walker, M.P. et al. : Sleep-dependent learning and motor-skill complexity. *Learn. Mem.*, 11 ; 705-713, 2004.

- 17) 栗山健一：ヒトの運動学習の向上と睡眠. *Cognition and Dementia*, 6 ; 114-122, 2007.
- 18) Kuriyama, K., Mishima, K., Suzuki, H. et al : Sleep accelerates the improvement in working memory performance. *J. Neurosci.*, 40 ; 10145-10150, 2008.
- 19) Marr, D. : Simple memory : A theory for archicortex. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.*, 262 ; 23-81, 1971.
- 20) Mölle, M., Marshall, L., Gais, S. et al : Learning increases human electroencephalographic coherence during subsequent slow sleep oscillations. *Pro. Natl. Acad. Sci. USA.*, 38 ; 13963-13968, 2004.
- 21) Nishida, M. et al. : REM sleep, prefrontal theta, and the consolidation of human emotional memory. *Cereb. Cortex*, 5 ; 1158-1166, 2009.
- 22) 西多昌規：睡眠と記憶固定過程—睡眠依存性の記憶向上—. *睡眠医療*, 4 ; 489-497, 2010.
- 23) Plihal, W., Born, J. : Effects of early and late nocturnal sleep on declarative and procedural memory. *J. Cogn. Neurosci.*, 9 ; 534-547, 1997.
- 24) Schmidt, C., Peigneux, P., Muto, V. et al. : Encoding difficulty promotes postlearning changes in sleep spindles activity during napping. *J. Neurosci.*, 35 ; 8976-8982, 2006.
- 25) Smith, C., MacNeill, C. : Impaired motor memory for a pursuit rotor task following stage 2 sleep loss in college students. *J. Sleep Res.*, 3 ; 206-213, 1994.
- 26) Smith, C., Rose, G.M. : Posttraining paradoxical sleep in rats is increased after spatial learning in the Morris water maze. *Behav. Neurosci.*, 111 ; 1197-1204, 1997.
- 27) Smith, C.C., McMahon, L.L. : Estrogen-induced increase in the magnitude of long-term potentiation occurs only when the ratio of NMDA transmission to AMPA transmission is increased. *J. Neurosci.*, 25 ; 7780-7791, 2005.
- 28) Squire, L.R., Zola-Morgan, S. : Memory : Brain systems and behavior. *Trend Neurosci.*, 11 ; 170-175, 1988.
- 29) Squire, L.R., Zola-Morgan, S. : The mesial temporal lobememory system. *Science*, 253 ; 1380-1386, 1991.
- 30) Stickgold, R., James, L., Hobson, J.A. : Visual discrimination learning requires sleep after training. *Nat. Neurosci.*, 3 ; 1237-1238, 2000.
- 31) Stickgold, R., Whidbee, D., Schirmer, B. et al. : Visual discrimination task improvement : A multi-step process occurring during sleep. *J. Cog. Neurosci.*, 12 ; 246-254, 2000.
- 32) Stickgold, R., Hobson, J.A., Fosse, R. et al. : Sleep, learning, and dreams : Off-line memory reprocessing. *Science*, 294 ; 1052-1057, 2001.
- 33) Takashima, A., Peterson, K.M., Rutters, F. et al. : Declarative memory consolidation in humans : A prospective functional magnetic resonance imaging study. *Pro. Natl. Acad. Sci. USA.*, 103 ; 756-761, 2006.
- 34) 高島敦子 : *Cognition and Dementia*, 6 ; 31-37, 2007.
- 35) Tamaki, M., Matsuoka, T., Nittono, H. et al. : Fast sleep spindles (13-15 Hz) activity correlates with sleep-dependent improvement in visuomotor performance. *Sleep*, 31 ; 163-164, 2008.
- 36) Toni, N., Buchs, P.A., Nikonenko, I. et al. : LTP promotes formation of multiple spine synapses between a single axon terminal and a dendrite. *Nature*, 402 ; 421-425, 1999.
- 37) Tononi, G., Cirelli, C. : Sleep function and synaptic homeostasis. *Sleep Med. Rev.*, 1 ; 49-62, 2006.
- 38) Walker, M.P., Brakefield, T., Morgan, A. et al. : Practice with sleep makes perfect : Sleep-dependent motor skill learning. *Neuron*, 35 ; 205-211, 2002.