

げっ歯類における睡眠剥奪が 学習・記憶に及ぼす影響に関する研究の概観

筑波大学大学院人間総合科学研究科 石川 寛子

筑波大学人間系 一谷 幸男・山田 一夫

The effects of sleep deprivation on learning and memory in rodents: A review

Hiroko Ishikawa (*Graduate School of Comprehensive Human Sciences, University of Tsukuba, Tsukuba 305-8572, Japan*),

Yukio Ichitani and Kazuo Yamada (*Faculty of Human Sciences, University of Tsukuba, Tsukuba 305-8572, Japan*)

Sleep contributes to the consolidation of declarative memory, particularly hippocampal-dependent memory. Moreover sleep is thought to be crucial within a specific time-window after some learning to facilitate memory consolidation. To date, a variety of rodent models have been employed to investigate the roles of sleep within learning and memory. In this paper, we review some recent findings concerning the effects of sleep deprivation on the neural substrate and the behavioral execution of learning and memory within rodents.

Key words: sleep deprivation, memory consolidation, hippocampus, spatial learning, rodent models

1. はじめに

ヒトは人生の約3分の1の時間を眠って過ごす。これまでに睡眠の役割については、覚醒中に生理学的、心理学的に疲労に偏った恒常性を回復させるという回復説、覚醒状態で生じた過度の疲労から生体を保護する保護説、エネルギーの維持や消費を節約するというエネルギー保存説、などが提唱されているが、未だに謎は多い。

そのような中で近年、睡眠は学習や記憶の固定を促進するという説が注目されている。ヒトにおいて、睡眠の剥奪または妨害によって、学習や記憶の阻害が生じることはよく知られている。たとえば Pilcher & Huffcutt (1996) は、短期間 (45時間未満) あるいは長期間 (45時間以上) の全睡眠剥奪、1日5時間未満の部分的睡眠剥奪のそれぞれが認知的課題の遂行に及ぼす影響を検討したところ、上記の3つのタイプの睡眠剥奪すべてにおいて課題成績が低

下したことを報告している。また、48時間以下の全睡眠剥奪が様々な認知能力に与える影響について検討した Lim & Dinger (2010) では、注意や処理速度に加え、作業記憶や短期記憶が阻害されることが示されている。睡眠剥奪による学習・記憶の阻害、あるいは逆に、睡眠による学習・記憶の促進は、手続き記憶 (Kuriyama, Stickgold, & Walker, 2004; Schönauer, Geisler, & Gais, 2014)、エピソード記憶 (Van der Helm, Gujjar, Nishida, & Walker, 2011)、情動記憶 (Menz, Rihm, Salari, Born, Kalisch, Pape, Marshall, & Büchel, 2013; Nishida, Pearsall, Buckner, & Walker, 2009)、空間記憶 (Ferrara, Iaria, Tempesta, Cuicio, Moroni, Marzano, De Gennaro, & Pacitti, 2008) などの様々なタイプの記憶課題において報告されている。

睡眠剥奪が学習・記憶にもたらす阻害効果、あるいは睡眠が学習・記憶にもたらす促進的効果の神経メカニズムを解明するためには、遺伝子改変動物が

広く普及しているマウスや、ライフサイクルが比較的短く、飼育が容易であるラットといったげっ歯類を用いた研究が欠かせない。げっ歯類を用いた研究においてはこれまでに、全睡眠剥奪、1日数時間の睡眠剥奪を継続的に行う慢性的睡眠制限、長時間の睡眠がとれないようにする睡眠妨害、REM睡眠のみを選択的に剥奪するREM睡眠剥奪などの手続き(McCoy & Strecker, 2011)を用いて、学習課題遂行に及ぼす影響のみならず、その神経基盤に及ぼす影響についても検討されてきた。

そこで本稿では、げっ歯類において、睡眠剥奪が学習・記憶に関わる神経基盤および行動に及ぼす影響についての最近の研究を概観する。さらに、睡眠剥奪の影響は学習直後の一定時間内しかみられないという指摘があることから、睡眠の学習・記憶促進効果の敏感期についての最近の研究も合わせて概観することとした。なお本稿では、継続時間の長短にかかわらず、Non-REM睡眠とREM睡眠の両方を含むすべての睡眠剥奪を「全睡眠剥奪」、REM睡眠のみの選択的な剥奪を「REM睡眠剥奪」と定義した。

2. 睡眠剥奪が学習・記憶に関わる神経基盤に及ぼす影響

2-1. 全睡眠剥奪がもたらす影響

長期増強(Long Term Potentiation: LTP)は、学習や記憶の生物学的基盤であると考えられている。マウスの海馬において、環状アデノシンリン酸(cAMP)やプロテインキナーゼA(PKA)に依存したLTPは、5時間の全睡眠剥奪によって阻害される(Vecsey, Baillie, Jaganath, Havekes, Daniels, Wimmer, Haung, Brown, Li, Descalzim Kin, Chen, Shang, Zhou, Houslay, & Abel, 2009)。また、5時間の全睡眠剥奪によって、ホスホジエステラーゼ4(PDE4)レベルが増加し、それに伴ってcAMPレベルが減少することも報告されている(Vecsey et al., 2009)。さらにCampbell, Guinan, & Horowitz(2002)は、ラットの海馬スライスにおいて、高頻度刺激前の12時間の全睡眠剥奪がLTPに及ぼす影響を検討したところ、睡眠剥奪群の高頻度刺激から30分後のLTPは、剥奪されなかった群よりも有意に小さく、高頻度刺激前12時間の全睡眠剥奪がLTPを阻害することを見いだした。

cAMP応答配列結合タンパク質(CREB)のリン酸化(pCREB)も学習や記憶の形成に重要な役割を果たしていると考えられているが、全睡眠剥奪によってpCREBpレベルの低下がみられる

(Hagewoud, Havekes, Tiba, Novati, Hogenelst, Weinreder, Van der Zee, & Meerlo, 2010)。Hagewoud et al. (2010)は、T字迷路学習課題の訓練直後から5時間の全睡眠を剥奪された群と、剥奪されなかった群のpCREBの発現レベルを比較した。その結果、睡眠剥奪群の海馬歯状回、CA1野、CA3野のpCREBレベルは、剥奪されなかった群よりも有意に低かった。さらに、睡眠剥奪群のpCREBレベルは、学習訓練を受けていない群と同レベルであった。

これらの研究以外にも、6時間の全睡眠剥奪によって、記憶に関連する遺伝子発現の調節や、長期記憶に必要なタンパク質の合成に重要である細胞外シグナル調節キナーゼ(ERK)の発現が有意に減少することや(Guan, Peng, & Fang, 2004)、12時間の全睡眠剥奪によって、学習や記憶に深く関連しているグルタミン酸受容体の一種であるAMPA受容体のリン酸化レベルが減少することが報告されている(Hagewoud, Havekes, Novati, Keijsers, Van der Zee, & Meerlo, 2010)。

これらの研究の結果は、睡眠剥奪は学習や記憶の基盤となっている生理学的・生物学的メカニズムを阻害したことを示しており、睡眠は、学習や記憶において重要な役割を担っていることが示唆される。

2-2. REM睡眠剥奪がもたらす影響

REM睡眠を選択的に剥奪する方法として、げっ歯類を用いた研究ではプラットフォーム法がよく知られている(Coenen & Van Luijtelaar, 1985; Jouvett, Vimont, Delorme, & Jouvett, 1964; Machado, Hipólido, Benedito-Silva, & Tufik, 2004; Nunes & Tufik, 1994; Suchecki & Tufik, 2000; Van Haulzen & Coenen, 1981)。プラットフォームを用いた選択的REM睡眠剥奪は、Jouvett et al. (1964)によって考案された。彼らの方法では、水を張った水槽内に設置された、動物1匹が乗れる程度の小径のプラットフォーム上に、1匹の動物が置かれる。筋弛緩が起こらないNon-REM睡眠中、動物はそのプラットフォーム上で滞在できるが、REM睡眠によって筋肉が弛緩すると動物は水に落ちて目が覚めるため、REM睡眠を選択的に剥奪できるとされた。その後、不動によるストレスを排除するため、複数のプラットフォームを設置するmultiple platform method(Van Hulzen & Coenen, 1981)、孤立によるストレスを防ぐために、複数の被験体を同時に睡眠剥奪環境に曝露するmodified multiple platform method(Nunes & Tufik, 1994)、新奇な集団によるストレスを排除するために、同一ケージで飼育されている集団で睡眠

剥奪環境に曝露する方法 (Suchecki & Tufik, 2000) が考案されている。

Davis, Harding, & Wright (2003) は、REM 睡眠剥奪が LTP に及ぼす影響を検討した。REM 睡眠を 24 時間剥奪した群 (SD-24)、48 時間剥奪した群 (SD-48)、72 時間剥奪した群 (SD-72)、睡眠剥奪様環境に曝露するが睡眠剥奪を行わない群 (PC)、ホームケージ統制群 (CC) の海馬スライスを用いて LTP を比較した。高頻度刺激から 5 分後と 15 分後の興奮性シナプス後場電位 (fEPSP) についてはすべての群間において有意差がみられなかったが、高頻度刺激から 60 分後では、すべての睡眠剥奪群 (SD-24 群、SD-48 群および SD-72 群) の fEPSP は、PC 群と CC 群よりも有意に低下していたことから、高頻度刺激前の REM 睡眠剥奪によって、海馬 CA1 の LTP の維持が阻害されることが示唆された。

高頻度刺激後の REM 睡眠剥奪が LTP に及ぼす影響を検討した Romcy-Pereira & Pavlides (2004) では、高頻度電気刺激直後の 4 時間の全睡眠剥奪または REM 睡眠剥奪は、海馬歯状回において LTP の減弱を促進し、高頻度電気刺激から 48 時間後の LTP の維持を阻害したことが示されている。一方、内側前頭前皮質 (mPFC) の LTP は REM 睡眠剥奪によって阻害されず、逆に統制群よりも有意に大きかった。Alhaider, Aleisa, Tran, & Alkadhi (2010) は、高頻度電気刺激前の 24 時間の REM 睡眠剥奪が海馬の歯状回での LTP を阻害したと報告している。また、24 時間 REM 睡眠を剥奪された群は剥奪されなかった群よりも、海馬の歯状回でのカルシウムカルモジュリン依存性タンパク質リナーゼ II (CaMK II) と脳由来神経栄養因子 (BDNF) レベルが、有意に低かった。

REM 睡眠時の細胞の発火パターンに及ぼす影響についても検討されている。Louie & Wilson (2001) は、海馬の CA1 領域において覚醒時の行動中の細胞の発火と行動後の REM 睡眠中の細胞の発火の関連を検討した。その結果、覚醒時の行動中の細胞の発火パターンや発火のタイミングと行動後の REM 睡眠中の細胞の発火パターンとタイミングに有意な正の相関がみられた。睡眠中の海馬の細胞集団活動における覚醒時の再現は Non-REM 睡眠中にもみられるが、REM 睡眠中の方がより長く持続し、覚醒時の行動中の持続時間に相当する長さの再現がみられた。覚醒時の行動中と同様の神経細胞活動の再現が REM 睡眠中にみられたことは、覚醒時に経験した情報が REM 睡眠中に海馬で処理されていることを示唆している。したがって、REM 睡眠は学習や記憶に強く関連していると考えられ、REM 睡眠は

特に海馬に依存する記憶の固定に寄与していることが示唆される。

3. 睡眠剥奪が学習・記憶課題遂行に及ぼす影響

3-1. 全睡眠剥奪がもたらす影響

げっ歯類では、全睡眠剥奪が様々な学習・記憶課題の遂行にもたらす効果が検討されている。たとえば Guan et al. (2004) は、学習前の 6 時間の全睡眠剥奪が空間記憶と非空間記憶に及ぼす影響を検討している。彼らの研究では、6 時間の全睡眠剥奪直後に、モリス水迷路で空間記憶課題または非空間記憶課題が行われた。空間記憶課題では水面下に隠されたプラットフォームの場所を学習させ、非空間記憶課題では水面より 2 cm 上のプラットフォームを探すことを学習させた。その結果、空間記憶課題、非空間記憶課題ともに、6 時間の全睡眠剥奪直後の学習では、プラットフォームに辿り着くまでの潜時は、睡眠剥奪群と睡眠を剥奪されなかった群で差はみられなかった。一方、学習から 24 時間後のテストにおいて、空間記憶課題では、学習前に 6 時間の全睡眠を剥奪された群は剥奪されなかった群よりも、学習時にプラットフォームの存在していた区画への滞在時間が有意に短く、チャンスレベルと有意な差がみられなかった。しかし非空間課題に関しては、学習から 24 時間後のテストにおいても学習時と同様に、プラットフォームにたどり着くまでの時間や遊泳距離に有意な差がみられなかった。これらの結果から、全睡眠剥奪は、空間学習や非空間学習に必要な覚醒レベル、注意機能および運動機能を阻害することなく、空間記憶のみの固定を選択的に阻害したと考えられる。

多くの先行研究によって、空間記憶は海馬に依存していることが示されているが、文脈恐怖条件づけにおいても海馬が重要な役割を担っていることが知られている。Hagewoud, Bultsma, Barf, Koolhaas, & Meerlo (2011) は、ラットにおいて、文脈恐怖条件づけ直後からの 6 時間の全睡眠剥奪が、24 時間後のテストでの文脈に対する恐怖にもたらす効果を検討した。テストにおいて、睡眠剥奪群は剥奪されなかった群よりも文脈に対するフリージング率が有意に低かった。マウスでも同様の結果が Hagewoud, Whitcomb, Heeringa, Havekes, Koolhaas, & Meerlo (2010) によって報告されており、文脈恐怖条件づけにおいて、条件づけ直後からの 5 時間の睡眠剥奪によるフリージング率の減少が示されている (Graves, Heller, Pavk, & Abel, 2003)。

また、自発的物体再認課題と自発的物体場所再認課題を用いた研究においても、睡眠剥奪によって海馬に依存する学習課題の遂行のみが阻害されることが示されている。自発的物体再認課題は嗅内皮質や嗅周皮質の損傷、自発的物体場所再認課題は海馬の損傷によって課題成績がそれぞれ低下することから (Barker & Warburton, 2011; Mumby, Gaskin, & Glenn, 2002)、海馬が関与しているのは自発的物体場所再認課題のみであり、自発的物体再認課題には海馬は関与していないと考えられている。Inostroza, Binder, & Born (2013) は、見本期直後からの80分間の全睡眠剥奪が、自発的物体再認および物体場所再認課題成績にもたらす影響を検討した。その結果、自発的物体場所再認課題においては、睡眠剥奪群の成績は睡眠を剥奪されなかった群よりも有意に低く、チャンスレベルとの差もみられなかったが、自発的物体再認課題においては、成績に群間で差がみられず、睡眠剥奪によって学習は阻害されなかった。同様の結果は、見本期直後からの4時間を剥奪した Ishikawa, Yamada, Pavlides, & Ichitani (2014) においても報告されている。

これらの結果より、全睡眠剥奪によって、学習は阻害されないが、海馬に依存する記憶は阻害されたことから、睡眠はすべての記憶に対して促進的効果をもたらすわけではなく、空間や文脈などの海馬に依存する記憶のみに関与している可能性が示唆される。

3-2. REM 睡眠剥奪がもたらす影響

ラットでは、放射状水迷路学習 (Aleisa, Alzoubi, & Alkadhi, 2011; Alhaider, Aleisa, Tran, Alzoubi, & Alkadhi, 2010) やモリス水迷路学習 (Ruskin, Dunn, Billiot, Bazan, & LaHoste, 2006)、文脈恐怖条件づけ (McDermott, LaHoste, Chen, Musto, Bazan, & Magee, 2003; Pinho, Monteiro, Hipolide, Sinigaglia-Coimbra, Ferreira, Nobrega, Tufik, & Oliveira, 2013; Ruskin, Liu, Dunn, Bazan, & LaHoste, 2004; Tiba, Oliveira, Rossi, Tufik, & Suchecki, 2008) において、学習前のREM睡眠剥奪がその後の学習を阻害することが示されている。また、8方向放射状迷路学習 (Smith, Conway, & Rose, 1998) や放射状水迷路学習 (Aleisa et al., 2011)、モリス水迷路学習 (Smith & Rose, 1997) において、学習後のREM睡眠剥奪がその後のテスト成績を低下させることも報告されている。

プラットフォーム法によるREM睡眠剥奪以外にも、薬物によってREM睡眠を抑制し、学習や記憶に与える影響を検討した研究がある。Watts,

Gritton, Sweigart, & Poe (2012) は、REM睡眠を抑制する選択的ノルアドレナリン再取り込み阻害薬のデシプラミンの投与が、海馬依存学習課題および線条体依存学習課題にもたらす影響を検討している。デシプラミンは、投与から6時間以内のREM睡眠を選択的に抑制し、デシプラミンの投与によって海馬に依存する学習の成績は低下したが、線条体に依存した学習は阻害されなかった。デシプラミンと同様にREM睡眠を選択的に剥奪するシタロプラムの投与は、マウスにおいて、空間学習や受動的回避学習を阻害した (Bridoux, Laloux, Derambure, Bordet, & Charley, 2013)。恐怖条件づけにおいても、海馬に依存した文脈恐怖条件づけは、条件づけ前の72時間の睡眠剥奪によって、条件づけから48時間後のテストにおけるフリージング率の低下がみられたが、海馬に依存しない音手がかり恐怖条件づけでは、音に対するフリージング率に影響を与えなかった (McDermott et al., 2003)。

睡眠前に空間学習を行った群は、睡眠前に学習を行わなかった群よりも、その後のREM睡眠時間が増加する (Smith, 1996; Smith & Rose, 1997)。したがって、REM睡眠は海馬に依存する記憶の固定に促進的効果をもたらしていると考えられる。

4. 睡眠剥奪のタイミングと学習・記憶への影響

4-1. 全睡眠剥奪がもたらす影響

前述したように、睡眠は海馬に依存する記憶の固定を促進すると考えられるが、その効果は時間限定的であることが示唆されている。Graves et al. (2003) は、睡眠剥奪のタイミングが学習・記憶にもたらす効果を検討した。睡眠剥奪は、文脈恐怖条件づけ直後からの5時間または、条件づけの5時間後の5時間に実施された。その結果、条件づけ直後からの5時間の睡眠剥奪は、フットショックと対提示された文脈に対するフリージングを阻害したが、条件づけの5時間後からの5時間の睡眠剥奪は、文脈に対するフリージングを阻害しなかった。また、Palczylova, Winsky-Sommerer, Meerlo, Dürr, & Tobler (2006) は、学習直後からの6時間、学習の6時間後からの6時間の全睡眠剥奪が、自発的物体再認課題と自発的物体場所再認課題の成績に及ぼす影響を検討している。彼らの研究では、見本期直後からの6時間の睡眠剥奪は、見本期から24時間後のテスト期において、両課題の成績を低下させたが、見本期の6時間後からの6時間の睡眠剥奪は、課題成績を低下させなかった。さらに、Ishikawa et

al. (2014) は、自発的物体場所再認課題において、見本期直後からの4時間の睡眠剥夺は課題成績を低下させるが、見本期から4時間後の4時間の睡眠剥夺は課題成績に影響を及ぼさなかったと報告している。

以上の結果より、睡眠のタイミングによって、睡眠が学習や記憶にもたらす効果は異なり、睡眠の学習・記憶の固定促進効果には、時間枠が存在することが示唆される。

4-2. REM 睡眠剥夺がもたらす影響

Graves et al. (2003), Palchylova et al. (2006), Ishikawa et al. (2014) では、Non-REM 睡眠とREM 睡眠の両方を剥夺した全睡眠剥夺のタイミングが学習・記憶に与える影響が検討したが、学習や記憶に特に関連していると考えられるREM 睡眠のみの剥夺のタイミングが学習・記憶に与える影響も検討されている。

Smith & Rose (1997) は、REM 睡眠の剥夺がモリス水迷路学習に及ぼす影響を検討した。水面下にあるプラットフォームの位置を迷路外の手がかりに基づいて記憶する課題を行ったところ、REM 睡眠を訓練直後から4時間剥夺された群は、剥夺されなかった群ならびに、訓練4時間後から4時間、8時間後から4時間、12時間後から4時間、16時間後から4時間、20時間後から4時間のいずれかのタイミングでREM 睡眠を剥夺された群よりも、翌日のテスト試行においてプラットフォームに辿り着くまでの潜時が有意に長かった。

Smith et al. (1998) は、REM 睡眠の剥夺が放射状迷路学習に及ぼす影響を検討している。8方向放射状迷路を用いて検討を行い、8本のアームのうち4本のアームに餌を置き、残りの4本のアームには餌を置かなかった。餌のある4本のアームと餌のない4本のアームは訓練期間を通して同じであり、1日1試行、10日間の訓練を実施した。その日の訓練直後から4時間のREM 睡眠剥夺を行う群 (GR 1-4)、訓練4時間後から4時間のREM 睡眠剥夺を行う群 (GR 5-8)、訓練8時間後からの4時間のREM 睡眠剥夺を行う群 (GR 9-12)、訓練12時間後から12時間のREM 睡眠剥夺を行う群 (GR 13-24) を設けて、2試行毎のエラー数の比較を行った。その試行において、すでに餌をとったアームに再び進入することを作業記憶エラー、餌のないアームに進入することを参照記憶エラーとした。参照記憶エラーは、訓練1日目はエラー数に群間で差がみられなかったが、1日目以外はGR 1-4群のエラー数は他の群よりも有意に多かった。

以上の結果からもまた、睡眠剥夺のタイミングによって、学習や記憶に及ぼす影響が異なることが示唆される。睡眠の記憶固定促進効果には時間枠が存在し、学習直後の睡眠のみが記憶の固定に寄与していると考えられる。

5. 今後の展望

本稿では、げっ歯類において睡眠が学習・記憶に与える影響を検討した研究を取り上げてきた。先行研究において、睡眠が学習・記憶にもたらす効果を検討するために用いられた課題は、主に放射状迷路学習課題やモリス水迷路学習課題、恐怖条件づけであった。しかし、放射状迷路学習課題は、餌剥夺を行うためストレスを伴ったり、試行の反復やルール学習を必要とする (Dix & Aggleton, 1999)。また、恐怖条件づけやモリス水迷路学習は高い覚醒レベルとストレスを伴い、モリス水迷路学習は負の強化に基づいている (Dix & Aggleton, 1999)。これらの要因を排除した課題として、近年、自発的物体再認課題 (Ennaceur & Delacour, 1988) や自発的物体場所再認課題 (Ennaceur & Meliani, 1992) が注目されている。

自発的物体再認課題では、見本期は、オープンフィールド内に同一の物体が2つ提示され、被験体にオープンフィールド内を自由に探索させる。テスト期にも2つの物体が提示されるが、1つは見本期と同じ物体、もう1つは見本期とは別の物体 (新奇物体) が提示される。自発的物体場所再認課題では、自発的物体再認課題と同様に見本期には同一の物体2つが提示される。テスト期には、見本期と同じ物体が2つ提示されるが、1つは見本期と同じ場所に、もう1つは見本期とは異なる場所に提示される。げっ歯類は生得的に新奇性を好む特性があるため、自発的物体再認課題のテスト期では新奇物体をより長く探索し、自発的物体場所再認課題のテスト期では新奇場所に提示された物体をより長く探索する。これらの課題は、餌剥夺を必要とせず、見本期とテスト期からなる1回の試行のみで成立し、また、げっ歯類の生得的特性を利用しているため、ルール学習を必要としないといった利点がある (Dix & Aggleton, 1999; Ennaceur & Delacour, 1988)。前述したように、マウスにおいては Palchylova et al. (2006) が、ラットにおいては Binder, Baier, Mölle, Inostroza, Born, & Marshall (2012), Inostroza et al. (2013), Ishikawa et al. (2014) が見本期直後からの全睡眠剥夺によって、自発的物体場所再認課題の成績が低下することを見いだしてい

る。しかし、学習や記憶とより密接に関わっていると考えられるREM睡眠の剥奪が、両課題の成績に与える影響はまだ明らかになっていない。

また、睡眠剥奪研究において最も問題となるのは、睡眠剥奪自体が生体にとってストレスになることである。一般的に、ストレスは学習・記憶に悪影響を及ぼすと考えられているが、睡眠剥奪に伴うストレスレベルの上昇が課題成績に影響を与えた可能性を排除できない。さらに、睡眠剥奪直後は、注意・警戒レベルが低下することが報告されており (Córdova, Said, McCarley, Baxter, Chiba, & Strecker, 2006; McCoy & Strecker, 2011)、睡眠剥奪直後に保持テストを行った場合 (Binder et al., 2012; Inostroza et al., 2013) には、これらの要因が課題成績に影響を与えた可能性も考えられる。

したがって今後は、本来動物の睡眠時間が異なる明期と暗期での睡眠剥奪の効果の比較や、睡眠剥奪後一定時間が経過してからの保持テスト実施等、睡眠剥奪によるストレスや注意・警戒レベルへの影響を可能な限り排除した手続きを用いた研究が必要である。たとえば Binder et al. (2012) は、明期と暗期のそれぞれの時間帯に自発的物体場所再認課題を行い、見本期とテスト期の遅延2時間の全睡眠を剥奪したところ、夜行性であるラットが本来よく眠る明期に行った睡眠剥奪のほうが、活動期である暗期での睡眠剥奪よりも、課題成績に及ぼす効果が顕著であったことを報告している。この結果は、同じような手続きで睡眠剥奪をしても、時間帯によってその影響が異なり、睡眠がより効果的に剥奪された場合 (明期) にのみ学習・記憶への効果が見られるということを示唆している。睡眠が学習・記憶にもたらす効果を明らかにすることで、ヒトにおける不眠症等の睡眠障害やREM睡眠を選択的に剥奪する抗鬱剤が影響を与える記憶形態、治療法開発への応用が期待される。

引用文献

- Aleisa, A.M., Alzoubi, K.H., & Alkadhi, K.A. (2011). Post-learning REM sleep deprivation impairs long-term memory: Reversal acute nicotine treatment. *Neuroscience Letters*, **499**, 28-31.
- Alhaider, I.A., Aleisa, A.M., Tran, T.T., & Alkadhi, K.A. (2010). Caffeine prevents sleep loss-induced deficits in long-term potentiation and related signaling molecules in the dentate gyrus. *European Journal of Neuroscience*, **31**, 1368-1376.
- Alhaider, I.M., Aleisa, A.M., Tran, T.T., Alzoubi, K.H., & Alkadhi, K.A. (2010). Chronic caffeine treatment prevents sleep deprivation-induced impairment of cognitive function and synaptic plasticity. *Sleep*, **33**, 437-444.
- Barker, G.R.I., & Warburton, E.C. (2011). When is the hippocampus involved in recognition memory? *Journal of Neuroscience*, **31**, 10721-10731.
- Binder, S., Baier, P.C., Mölle, M., Inostroza, M., Born, J., & Marshall, L. (2012). Sleep enhances memory consolidation in the hippocampus-dependent object-place recognition task in rats. *Neurobiology of Learning and Memory*, **97**, 231-219.
- Bridoux, A., Laloux, C., Derambure, P., Bordet, R., & Charley, C.M. (2013). The acute inhibition of rapid eye movement sleep by citalopram may impair spatial learning and passive avoidance in mice. *Journal of Neural Transmission*, **120**, 383-389.
- Campbell, I.G., Guinan, M.J., & Horowitz, J.M. (2002). Sleep deprivation impairs long-term potentiation in rat hippocampal slices. *Journal of Neurophysiology*, **88**, 1073-1076.
- Córdova, C.A., Said, B.O., McCarley, R.W., Baxter, M.G., Chiba, A.A., & Strecker, R.E. (2006). Sleep deprivation in rats produces attentional impairments on a 5-choice serial reaction time task. *Sleep*, **29**, 69-76.
- Coenen, A.M.L., & Van Luijckelaar, E.L.J.M. (1985). Stress induced by three procedures of deprivation of paradoxical sleep. *Physiology and Behavior*, **35**, 501-504.
- Davis, C.J., Harding, J.W., & Wright, J.W. (2003). REM sleep deprivation-induced deficits in the latency-to-peak induction and maintenance of long-term potentiation within the CA1 region of hippocampus. *Brain Research*, **973**, 293-297.
- Dix, D.L., & Aggleton, J.P. (1999). Extending the spontaneous preference test of recognition: evidence of object-location and object-context recognition. *Behavioural Brain Research*, **99**, 191-200.
- Ennaceur, A., & Delacour, J. (1988). A new one-trial test for neurobiological studies of memory in rat. I. Behavioural data. *Behavioural Brain Research*, **31**, 47-59.

- Ennaceur, A., & Meliani, K. (1992). A new one-trial test for neurobiological studies of memory in rats. III. Spatial vs. non-spatial working memory. *Behavioural Brain Research*, **51**, 83-92.
- Ferrara, M., Iaria, G., Tempesta, D., Cuicio, G., Moroni, F., Marzano, C., De Gannaro, L., & Pacitti, C. (2008). Sleep to find your way: The role of sleep in the consolidation of memory for navigation in humans. *Hippocampus*, **18**, 844-851.
- Graves, L.A., Heller, E.A., Pack, I.P., & Abel, T. (2003). Sleep deprivation selectively impairs memory consolidation for contextual fear conditioning. *Learning and Memory*, **10**, 168-176.
- Guan, Z., Peng, X., & Fang, J. (2004). Sleep deprivation impairs spatial memory and decreases extracellular signal-regulated kinase phosphorylation in the hippocampus. *Brain Research*, **1018**, 38-47.
- Hagewoud, R., Bultsma, L., Barf, R.P., Koolhaas, J.M., & Meerlo, P. (2011). Sleep deprivation impairs contextual fear conditioning and attenuates subsequent behavioural, endocrine and neuronal responses. *Journal of Sleep Research*, **20**, 259-266.
- Hagewoud, R., Havekes, R., Novati, A., Keijser, J.N., Van der Zee, E. A., & Meerlo, P. (2010). Sleep deprivation impairs spatial working memory and reduces hippocampal AMPA receptor phosphorylation. *Journal of Sleep Research*, **19**, 280-288.
- Hagewoud, R., Whitcomb, S.N., Heeringa, A.N., Havekes, R., Koolhaas, J.M., & Meerlo, P. (2010). A time for learning and a time for sleep: The effect of sleep deprivation on contextual fear conditioning at different times of the day. *Sleep*, **33**, 1315-1322.
- Hagewoud, R., Havekes, R., Tiba, P.A., Novati, A., Hogenelst, K., Weinreder, P., Van der Zee, E.A., & Meerlo, P. (2010). Coping with sleep deprivation: Shifts in regional brain activity and learning strategy. *Sleep*, **33**, 1465-1473.
- Inostroza, M., Binder, S., & Born, J. (2013). Sleep-dependency of episodic-like memory consolidation in rats. *Behavioural Brain Research*, **237**, 15-22.
- Ishikawa, H., Yamada, K., Pavlides, C., & Ichitani, Y. (2014). Sleep deprivation impairs spontaneous object-place but not novel-object recognition in rats. *Neuroscience Letters*, **580**, 114-118.
- Jouvet, D., Vimont, P., Delorme, F., & Jouvet, M. (1964). Etude de la privation selective de la phase paradoxale de sommeil chez le chat. *Comptes Rendues de la Société de Biologie (Paris)*, **158**, 756-759.
- Kuriyama, K., Stickgold, R., & Walker, M.P. (2004). Sleep-dependent learning and motor-skill complexity. *Learning and Memory*, **11**, 705-713.
- Lim, J., & Dinges, D.F. (2010). A meta-analysis of the impact of short-term sleep deprivation on cognitive variables. *Psychological Bulletin*, **136**, 375-389.
- Louie, K., & Wilson, M.A. (2001). Temporally restructured replay of awake hippocampal ensemble activity during rapid eye movement sleep. *Neuron*, **29**, 145-156.
- Machado, R.B., Hipólido, D.C., Benedito-Silva, A.A., & Tufik, S. (2004). Sleep deprivation induced by modified multiple platform technique: quantification of sleep loss and recovery. *Brain Research*, **1004**, 45-51.
- McCoy, J.G., & Strecker, R.E. (2011). The cognitive cost of sleep lost. *Neurobiology of Learning and Memory*, **96**, 564-582.
- McDermott, C.M., LaHoste, G.J., Chen, C. Musto, A., Bazan, N.G., & Magee, J.C. (2003). Sleep deprivation causes behavioral, synaptic, and membrane excitability alterations in hippocampal neurons. *Journal of Neuroscience*, **23**, 9687-9695.
- Menz, M.M., Rihm, J.S., Salari, N., Born, J., Kalisch, R., Pape, H.C., Marshall, L., & Büchel, C. (2013). The role of sleep and sleep deprivation in consolidating fear memories. *NeuroImage*, **75**, 87-96.
- Mumby, D.G., Gaskin, S., & Glenn, M.J. (2002). Hippocampal damage and exploratory preferences in rats: Memory for objects, places, and contexts. *Learning and Memory*, **9**, 49-57.
- Nishida, M., Pearsall, J., Buckner, R.L., & Walker, M.P. (2009). REM sleep, prefrontal theta, and the consolidation of human emotional memory. *Cerebral Cortex*, **19**, 1158-1166.
- Nunes, Jr, G.P., & Tufik, S. (1994). Validation of modified multiple platform method of paradoxical sleep deprivation in rats. *Sleep Research*, **23**,

- 419.
- Palchykova, S., Winsky-Sommerer, R., Meerlo, P., Dürr, R., & Tobler, I. (2006). Sleep deprivation impairs object recognition in mice. *Neurobiology of Learning and Memory*, **85**, 263-271.
- Pilcher, J.J., & Huffcutt, A.I. (1996). Effects of sleep deprivation on performance: A meta-analysis. *Sleep*, **19**, 318-326.
- Pinho, N., Monteiro, K.M., Hipolide, D.C., Sinigaglia-Coimbra, R., Ferreira, T.L., Nobrega, J.N., Tufik, S., & Oliveira, M.G.M. (2013). Sleep deprivation alters phosphorylated CREB levels in the amygdala: Relationship with performance in a fear conditioning task. *Behavioural Brain Research*, **236**, 221-224.
- Romcy-Pereira, R., & Pavlides, C. (2004). Distinct modulatory effects of sleep on the maintenance of hippocampal and medial prefrontal cortex LTP. *European Journal of Neuroscience*, **20**, 3453-3462.
- Ruskin, D.N., Dunn, K.E., Billiot, I., Bazan, N.G., & LaHoste, G.J. (2006). Eliminating the adrenal stress response does not affect sleep deprivation-induced acquisition deficits in the water maze. *Life Sciences*, **78**, 2833-2838.
- Ruskin, D.N., Liu, C., Dunn, K.E., Bazan, N.G., & LaHoste, G. (2004). Sleep deprivation impairs hippocampus-mediated contextual learning but not amygdala-mediated cued learning in rats. *European Journal of Neuroscience*, **19**, 3121-3124.
- Schönaucer, M., Geisler, T., & Gais, S. (2014). Strengthening procedural memories by reactivation in sleep. *Journal of Cognitive Neuroscience*, **26**, 143-153.
- Smith, C. (1996). Sleep state, memory processes and synaptic plasticity. *Behavioural Brain Research*, **78**, 49-56.
- Smith, C., & Rose, G.M. (1997). Posttraining paradoxical sleep in rats is increased after spatial learning in the Morris water maze. *Behavioral Neuroscience*, **111**, 1197-1204.
- Smith, C.T., Conway, J.M., & Rose, G.M. (1998). Brief paradoxical sleep deprivation impairs reference, but not working, memory in the radial arm maze task. *Neurobiology of Learning and Memory*, **69**, 211-217.
- Suckecki, D., & Tufik, S. (2000). Social stability attenuates the stress in the modified multiple platform method for paradoxical sleep deprivation in the rat. *Physiology and Behavior*, **68**, 309-316.
- Tiba, P.A., Oliveira, M.G.M., Rossi, V.C., Tufik, S., & Suchecki, D. (2008). Glucocorticoids are not responsible for paradoxical sleep deprivation-induced memory impairments. *Sleep*, **31**, 505-515.
- Van der Helm, E., Gujar, N., Nishida, M., & Walker, M.P. (2011). Sleep-dependent facilitation of episodic memory details. *PLOS ONE*, **11**, e27421.
- Van Hulzen, Z.J.M., & Coenen, A.M.L. (1981). Paradoxical sleep deprivation and locomotor activity in rats. *Physiology and Behavior*, **27**, 741-744.
- Vecsey, C.G., Baillie, G.S., Jaganath, D., Havekes, R., Daniels, A., Wimmer, M., Huang, T., Brown, K.M., Li, X.Y., Descalzi, G., Kim, S.S., Chen, T., Shang, Y.Z., Zhou, M., Houslay, M.D., & Abel, T. (2009). Sleep deprivation impairs cAMP signaling in the hippocampus. *Nature*, **461**, 1122-1125.
- Watts, A., Gritton, H.J., Sweigart, J., & Poe, G.R. (2012). Antidepressant suppression of Non-REM sleep spindles and REM sleep impairs hippocampus-dependent learning while augmenting striatum-dependent learning. *Journal of Neuroscience*, **32**, 13411-13420.

(受稿10月31日：受理11月6日)