

街路樹も葉を落とし、季節はすっかり冬となりました。こたつや電気カーペットの上でうとうとしてしまうことも多いのではないのでしょうか。先ごろ、睡眠不足による記憶障害が、ある酵素の阻害剤で回復することが判明しました。もしかすると、睡眠不足のモヤモヤとした頭をすっきりさせる薬ができるかもしれません。これは、睡眠障害の人には朗報となるでしょう。でも、健康な人は、薬で睡眠不足の悪影響を除くのではなく、きちんと夜に十分な睡眠をとることが大事ですね。



ISTOCKPHOTO

NEWS nature news

語数：455 words 分野：脳科学・神経科学

Published online 21 October 2009 | Nature | doi:10.1038/news.2009.1036

<http://www.nature.com/news/2009/091021/full/news.2009.1036.html>

Drug clears the fog of a sleepless night

Blocking an enzyme combats some negative effects of sleep deprivation in mice.

Kerri Smith

1. A sleepless night can leave your memory **in tatters**, but research in mice raises the possibility that a drug could **counteract** the problem.
2. Although anyone who has ever **been deprived** of sleep **knows all too well** how tiredness can affect the brain, the molecular mechanism behind it has **eluded** researchers. "One of the main problems is that sleep deprivation does a lot of things to the brain, and it's easy to get caught in a **mish-mash** of different effects," says Christopher Vecsey of Brandeis University in Massachusetts.
3. Vecsey was part of a team, led by Ted Abel at the University of Pennsylvania in Philadelphia, that examined the **effects** of sleep deprivation **on** a region of the brain called the hippocampus. This is well known to have an important role in **learning and memory**.
4. The researchers monitored the levels of several molecules in the hippocampi of mice that had been deprived of sleep for five hours. Sleepy mice showed increased levels and activity of an enzyme called **PDE4**, which **acts on** a particular **suite** of molecules that help to **consolidate long-term memories**.
5. To confirm that PDE4 was actively **impairing** memory, the team treated sleep-deprived mice with **rolipram**, a drug that stops PDE4 from working, and then assessed how well they remembered a fear stimulus. "When we treated [mice] with the drug we found that the **memory deficits** that they normally would have had with sleep deprivation were prevented," Vecsey says. The results are published in *Nature*¹.
6. Rolipram and other drugs that inhibit PDE4 are already being researched for their role in **disorders** such as **rheumatoid arthritis** and **multiple sclerosis**. "The problem is that they do have side effects," Vecsey says.
7. The team's results **pointed towards** only one particular form of the PDE4 enzyme being affected by sleep deprivation. "If we can design drugs that target this form specifically, successful treatments for some of the **cognitive effects** of sleep deprivation could be possible," Vecsey says. Such drugs could then be used to **boost** memory in people with **sleep disturbances**. But, he says, "it's important to **keep in mind** also that the type of effects we were examining here are just one aspect of what sleep deprivation can cause in the brain."
8. "People knew that sleep deprivation affects learning and memory, but left it there because they didn't really know how it works," says Peter Giese, who studies the biology of memory at the Institute of Psychiatry at King's College London. "This paper is the next milestone because it provides a mechanism."
9. "It's interesting that not every pathway is affected by sleep deprivation, which was not really known," he adds. "It could have been that all pathways are affected, which would have been a much more complicated result."

References

1. Vecsey, C. G. et al. *Nature* **461**, 1122-1125 (2009).

TOPICS

海馬 (hippocampus; 複数形 hippocampi) と記憶

海馬は、脳の側頭葉（側面下部）内部にある記憶や空間学習にかかわる領域で、歯状回、CA1、CA2、CA3、海馬台などに区別できる。外界からの情報は、大脳皮質連合野で処理された後、側頭葉の嗅内野皮質などを經由して海馬のそれぞれの領域に平行して入力される。海馬内では、歯状回→CA3→CA1→海馬台という方向へ伝達され、海馬台から嗅内野などの大脳皮質、視床や乳頭体などの大脳皮質以外の部位へと出力される。

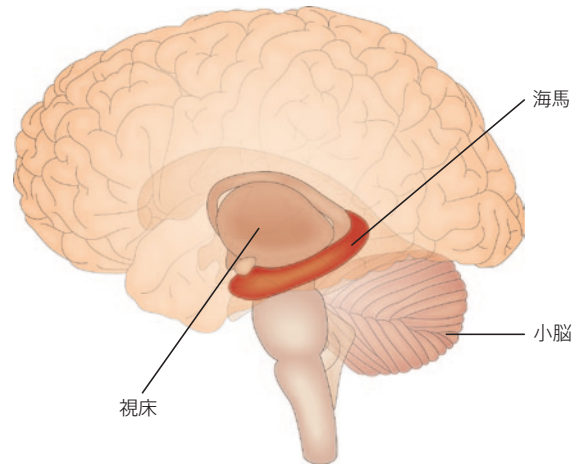
記憶は、記憶時間により、短期記憶 (short-term memory) と長期記憶 (long-term memory) に大別される。短期記憶は、限られた量の情報が一時的に貯蔵された記憶で、すぐに失われる。長期記憶は、膨大な量の情報が永久的に貯蔵された記憶で、一生覚えている。長期記憶は、さらに次のように分類できる。

陳述記憶 (宣言的記憶)

- **エピソード記憶**：昨夜の夕飯のメニューや幼いころ遊園地に行ったことなど、個人的な思い出。
- **意味記憶**：歴史上の出来事や言葉の意味など、社会的知識。

非陳述記憶 (非宣言的記憶)

- **手続き記憶**：はしの使い方や自転車の乗り方など、体で覚える記憶。
- **プライミング**：先行刺激が後続刺激に促進効果をもたらすような無意識の記憶。例えば、「果物」の後では「梨」「苺」などの読みが早くなる。



- **古典的条件付け**：食事の前に鐘を聞く習慣をつけると、鐘の音を聞いただけで唾液が出てくるなど、無意識の条件反射。

短期記憶は海馬で一時的に貯蔵され、ほかの情報と関連付けられて陳述記憶となり、大脳皮質で永続的に貯蔵されると考えられている。このため海馬を切除した人は、古い記憶や、体で覚える記憶、一時的な記憶は正常なのに、さっき食べたものを忘れる、本の同じ箇所を何度も読む、新しく知り合った人を覚えられないなど、新規に情報を記憶することができない。

SCIENCE KEY WORDS

リード **enzyme: 酵素**

生体内の化学反応を触媒するタンパク質。反応に応じて特異的な酵素が作用する。

リード **sleep deprivation: 睡眠不足、断眠**

断眠とは、眠らない、あるいは眠らせないようにすること。断眠によって、気分が高揚するが、集中力・創造力の低下、体温の低下、反射運動能力の低下、疲労の蓄積などがみられ、長期に及ぶと生命の危険を伴う。

3. **learning and memory: 学習と記憶**

「学習」とは、経験により思考や行動を修正すること。「記憶」とは、経験したことを保存し、後にそれを意識や行動の中で想起すること。学習と記憶は、脳の高次機能の1つで、複雑で多様な神経ネットワークと分子ネットワークによって制御されている。学習と記憶は連動し、常に更新されている。

4. **PDE4: ホスホジエステラーゼ (phosphodiesterase) 4**

PDEは、細胞内情報伝達物質のcAMPやcGMPを加水分解する酵素。哺乳類では11種類のファミリーを形成している。PDE4は主に免疫細胞や脳に存在し、cAMPを分解する。PDE4阻害剤は慢性閉塞性肺疾患や潰瘍性大腸炎、認知症などの治療薬として開発・試験が行われている。

4. **consolidate (memories): (記憶を) 固定する**

短期記憶が安定化されて恒久的な長期記憶へ移行する過程を、記憶の固定化 (memory consolidation) という。

4. **long-term memories: 長期記憶** Topics 参照5. **rolipram: ロリプラム**

PDE4 選択的阻害剤。抗うつ効果があり、多発性硬化症や脊髄損傷の治療薬としても研究されている。副作用として嘔吐や眠気がみられる。

5. **memory deficit(s): 記憶障害**

覚えているはずのことが思い出せない (検索・再生の障害) とか、新しいことが覚えられない・思い出せない (固定・貯蔵の障害) といった障害。

6. **disorder(s): 疾患、疾病、障害**6. **rheumatoid arthritis: 関節リウマチ**

関節の滑膜 (関節内側を覆っていて、関節液を分泌する結合組織) に炎症が生じ、関節が破壊されたり変形したりする進行性の自己免疫疾患 (免疫系が自分の細胞を攻撃する疾患)。手足のこわばり、四肢の痛みなどから始まり、やがて関節痛と腫れがみられ、関節変形へと進行し、肺線維症や間質性肺炎などの肺障害、血管炎、皮下結節などの症状も引き起こす。

6. **multiple sclerosis: 多発性硬化症**

中枢神経系の脱髄疾患。脱髄とは、神経細胞の軸索を覆っている髄鞘 (Nature Digest 2009 年 3 月号「英語で Nature」参照) が炎症を起こして壊れること。自己免疫疾患といわれている。主な症状は、視力の低下、手足のしびれ、排尿・排便障害、けいれん、運動失調、精神障害、感覚障害など。突然発作を起こし、回復・寛解を繰り返して、慢性化することが多い。

7. **cognitive effect(s): 認知機能への影響**

認知 (cognition) とは、人間が外界からの刺激に対して、知覚したり、理解・判断したり、記憶したり、行動を起こしたりする脳のはたらきのこと。

7. **sleep disturbance(s): 睡眠障害**

なかなか寝つけない、眠りが浅いなどの不眠のほか、過眠症 (突然の強い眠気)、睡眠時無呼吸症候群 (睡眠時に高頻度で 10 秒以上、無呼吸となる) など、入眠・睡眠に関する疾患。

WORDS AND PHRASES

タイトル **fog**: 「頭の中がもやもやしている状態」

1. **in tatters**: 「混乱した状態」1. **counteract**: 「反対に作用する」、「解消する」2. **be deprived of**: 「～を奪われる」

2 段落目の「be deprived of sleep」は「睡眠不足になる」の意だが、4 段落目の「be deprived sleep」は「断眠する、させられる」の意。

2. **know(s) all too well**: 「十分すぎるほどわかっている」、「嫌というほどわかっている」2. **elude(d)**: 「(人) には理解できない」2. **a mish-mash of**: 「(～の) 寄せ集め」、「(～の) ごた混ぜ」3. **effect(s) on**: 「～に対する影響」4. **act(s) on**: 「～に作用する」4. **a suite of**: 「一連の～」5. **impair(ing)**: 「損なう」7. **point(ed) towards**: 「さし示す」、「指摘する」7. **boost**: 「増進する」7. **keep in mind**: 「留意する」、「覚えておく」

参考訳

睡眠不足のモヤモヤ感を晴らす薬

ある酵素を阻害することで、睡眠不足による悪影響の一部を抑えられることが、マウスの実験で明らかになった。

ケリー・スミス



ISTOCKPHOTO

- 眠れない夜を過ごしたあとには記憶にほころびをきたすことがあるが、この問題を解消する薬ができる可能性が、マウスの研究で明らかになった。
- 睡眠不足になったことがある人なら誰でも、疲労が脳にどのような影響を及ぼしうるかを十二分に知っているが、研究者は、その背後にある分子機構を解明できずにいた。「主たる問題の1つは、睡眠不足が脳に及ぼす影響の種類が多く、複雑に絡み合っているため、個別に検討しにくいことです」。こう話すのは、ブランダイス大学（米国マサチューセッツ州）の Christopher Vecsey である。
- Vecsey は、ペンシルベニア大学（米国フィラデルフィア）の Ted Abel が率いる研究チームの一員として、断眠が海馬という脳領域に及ぼす影響を調べた。海馬が学習と記憶に重要な役割を果たすことは、よく知られている。
- Abel らは、5 時間にわたって断眠させたマウスの海馬に含まれる数種類の分子の濃度を測定した。この睡眠不足のマウスでは、PDE4 という酵素の濃度と活性が高くなっていた。PDE4 は、長期記憶の固定にかかわる一連の分子に作用する酵素である。
- この研究チームは、PDE4 が能動的に記憶を損なうことを確認するため、断眠させたマウスに PDE4 の作用を阻害するロリプラムという薬物を投与し、恐怖刺激をどの程度覚えているかを評価する実験を行った。「この薬物を〔マウスに〕投与したところ、断眠によって通常生じる記憶障害を防ぐことができました」と Vecsey はいう。この研究結果は *Nature* で発表された¹。
- ロリプラムやその他の PDE4 阻害剤については、既に、関節リウマチや多発性硬化症のような疾患における役割が研究されている。Vecsey は、「問題は、こうした薬物には副作用がある点です」と説明する。
- Abel らの研究チームが得た結果は、PDE4 酵素のある特定の型だけが断眠の影響を受けることを示唆していた。「この型の酵素を特異的に標的とする薬物を設計することができれば、睡眠不足が認知機能に及ぼす影響の一部を治療できるようになるかもしれません」と Vecsey はいう。そのような薬物は、睡眠障害に苦しむ人々の記憶力を増進するために利用できるかもしれない。しかし Vecsey は、「我々が今回調べたのは、睡眠不足が脳に及ぼしうる影響の一面にすぎない、という事実を心にとめておくことも重要です」と念を押す。
- ロンドン大学キングスカレッジ精神医学研究所（英国）で記憶の生物学的研究に従事している Peter Giese は、「断眠が学習と記憶に影響することは既にわかっていたましたが、その仕組みがわからなかったため、話はそこで止まっていた」と説明する。「今回の論文により1つのメカニズムが提示されたことで、研究は新たな段階に入りました」。
- Giese はまた、「興味深いのは、あらゆる経路が睡眠不足の影響を受けるわけではない点です。このことは、これまで厳密にはわかっていませんでした」と付言する。「逆にあらゆる経路が影響を受けるという可能性もあったわけで、その場合には、はるかに複雑な結果になっていたはずです」。

（菊川要 訳）