University of Toyama, Faculties & Graduate Schools
Graduate School of Medicine & Pharmaceutical Sciences (Faculty of Medicine)
DEPARTMENT OF BIOCHEMISTRY
INOKUCHI Lab.

Selective engram coreactivation in idling brain inspires implicit learning

アイドリング脳における記憶痕跡細胞の同期的な再活動により潜在学習が促進される

睡眠中、脳は覚醒時の学習中には実現が困難な情報処理を行っていることを発見

～脳が本来持つ潜在的な能力を引き出す方法の創出に期待～

ポイント

1. 睡眠中でも脳は情報を処理していることは示唆されていたが、どのような仕組みで処理しているのかは不明だった。
2. 覚醒時の体験中には気づかない程度のわずかな類似性のある二つの異なる体験後の睡眠中に、それぞれの記憶に関連する神経細胞が同時に活動することで、二つの体験間のわずかな類似性を見いだすことを明らかにした。
3. 今回の研究で、睡眠中における脳の情報処理の仕組みが明らかになり、今後、潜在意識下の脳の機能を理解することが可能になった。また、脳が持つ潜在的な能力をより良く引き出す方法の創出にも繋がると期待される。

富山大学 学術研究部医学系 生化学講座の井ノ口馨教授らは、マウスで、睡眠中でも脳は活動を続けて(思考して)おり、異なる体験間の類似性を見いだすこと、さらにその神経細胞レベルの仕組みを初めて明らかにしました。
脳は睡眠中や休息中でも活動（アイドリング脳 注1)）して情報を処理しているらしいことは古くから知られていました。科学的な発見が夢の中に出てきた例は数多く知られていますし、取り組んでいた課題が睡眠の後や休息中に解決されることは多くの人が経験しています。しかし、睡眠中に脳が本当に「思考」しているのか、それとも既に脳内には回答が準備されておりそれが夢となって現れただけなのかは不明でした。さらに、睡眠中に脳の神経細胞がどのような活動をして情報を処理しているのかは不明なままでした。
本研究グループは、マウスを用いて部屋の形状のわずかな類似性 注2)を見いだす行動課題を開発しました。類似性の検出には大脳皮質の一領域、前帯状皮質(ACC)の神経活動が必要でした。部屋の形状に類似性がある場合、それぞれの部屋の形状の情報を保持している ACC の神経細胞同士は、学習後の睡眠時には頻繁に同期活動 注3)する一方で、学習中にはそのような同期活動は見られませんでした。また、部屋の形状に類似性がない場合は、睡眠時でも同期活動は低いままでした。光遺伝学 注4)を用いて学習直後の睡眠中の ACC 神経細胞の活動を抑制すると、類似性を見いだすことができなくなりました。これに対して、学習中に神経細胞の活動を抑制しても類似性の検出に影響はありませんでした。以上の結果から、睡眠中でも脳の神経細胞は意味のある活動を続けており、学習時とは異なる重要な情報処理を行っていることが明らかになりました。
情報処理におけるアイドリング脳の役割に関する今回の研究は、潜在意識下の脳機能の理解に繋がるものであり、また脳が持つ潜在的な能力をさらに発揮する方法の開発に繋がると期待されます。

注1)アイドリング脳‥‥睡眠中や休息中など、課題に集中していない時の脳の状態(あるいは脳活動)を指す。車がエンジンをかけたまま停車している状態との類似性から取ったネーミング。近年の研究から、脳は睡眠中や休息中でも活動を続けており、さまざまな情報を処理していることが示唆されてきたために、このような脳の状態を表す言葉として名付けられた。このときに脳は意識せずに活動しているため、アイドリング脳は潜在意識下で情報処理を行っていることになる。
注2)部屋の形状の類似性‥‥本研究では、床や壁の材質や模様は部屋ごとに全く異なるようにデザインしている。従って、マウスは部屋の類似性を形状、すなわち壁が曲線か直線か、コーナーが鋭角か鈍角か、コーナーの数はいくつかなどを基に判断する。四角形と三角形はコーナーの数や角度の類似性が比較的高いのに対して、四角と円形は類似性がほとんどない。
注3)同期活動‥‥複数の神経細胞が同じタイミングで活動すること。同期して活動する神経細胞群が、同じ情報を符号化していると考えられている。例えば、ある体験をしたときに同期して活動する細胞集団は、その体験の記憶を保持していると考えられている。
注4)光遺伝学‥‥遺伝子導入によって特定の波長の光を当てると活性が変化する分子を発現させることで、狙った細胞の機能を光で制御する方法。光照射により人為的に標的細胞の神経活動を誘導したり抑制したりすることができる。

研究の背景と経緯

アイドリング脳が重要な情報処理を行っているらしいことは、古くから示唆されてきました。メンデレーエフが夢の中でその特性に応じて元素が規則正しく並んでいるのを見て、元素の周期律表を完成させた話など、科学的な発見が夢の中に出てきた例は多く知られています。古代中国では、良いアイデアを思いつきやすい時として「馬上・枕上・厠上」という言葉があるとおり、経験的に睡眠や休息の重要性が理解されていました。私たちも日常生活の中で、悩みごとや未解決の課題などの解決策が休息中や睡眠後に思い浮かぶなど、アイドリング脳と情報処理には関係があるらしいことを経験しています。潜在意識下の脳の働き（すなわちアイドリング脳）についての研究は、実験心理学やフロイトから始まる精神分析学等からのアプローチが主になされてきましたが、現象の観察とその結果をどのように解釈するかという現象論レベルの理解にとどまっていました。
近年では神経科学的なアプローチによって、体験直後の睡眠中の脳の神経活動を人為的に抑制すると記憶の定着が阻害されることから、睡眠中の脳活動が記憶の定着に重要であることが明らかにされました。ところが、より高次の脳機能、例えば上述した創造性や課題解決などにも睡眠中の脳活動が重要な働きをしているのか、もしそうなら、睡眠中のどのような神経活動によってそうした高次の情報処理が為されているのかは未解決の大きな課題として残っていました。

研究の内容

部屋の形状の類似性を見いだす

本研究グループは、マウスを用いて部屋の形状のわずかな類似性を見いだす行動課題を開発しました。4つのグループに分けられたマウスは、イベント1(E1)としてそれぞれ4つの異なる形状(三角形、六角形、八角形、円形)の部屋(図1)を体験し、それぞれの部屋の形状を記憶しました(図2)。翌日、四角形の部屋に入れられ電気ショックを与えられ(イベント2、E2)、四角形の部屋とショックの間の関係を学習する文脈恐怖条件付け注5)を経験しました。さらに翌日、マウスを再びイベント1と同じ部屋に戻したところ、四角形の部屋との形状の類似度合いに応じて異なるすくみ反応を示しました（図2、テスト1)。わずかながらも類似度がある三角形や六角形の部屋では高いすくみ反応を示したのに対し、類似度がほとんどない八角形や円形の部屋ではすくみ反応を示しませんでした。四角形の部屋でのすくみ反応は全てのグループで同程度であり(テスト2)、四角形の部屋に対する恐怖記憶の度合いは、いずれのグループでも同じ高いレベルに保たれていました。この結果は部屋の形状の類似度に応じて恐怖記憶がイベント1の部屋の記憶に関連づけられること、すなわちマウスが部屋の形状のわずかな類似度を認識できることを示しています。

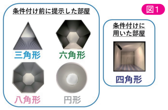
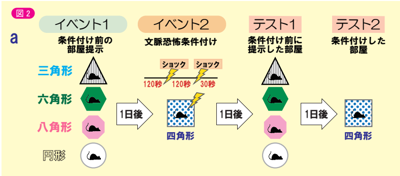


図1 使用した部屋の形状
上方からの撮影像。それぞれの部屋の壁・床の材質や模様は異なる。



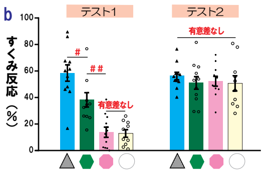
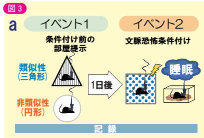


図2 マウスは部屋の形状のわずかな類似性を見いだすことができる
(a) 実験の流れ。それぞれの部屋の壁・床の材質や模様は異なる。
(b) 部屋の形状が四角形とわずかながら類似性のある三角形や六角形の部屋では高いすくみ反応を示した(テスト1)。四角形の部屋ではいずれのグループのマウスとも同程度の高いすくみ反応を示した(テスト2)。
#、##：両グループ間で統計的に有意な差があることを示す。

神経細胞は、睡眠中に高い同期活動を示す

大脳皮質前頭前野の一領域である ACC が類似度の検出に重要であったことから、ACC の神経細胞の活動を計測しました(図3)。神経細胞は活動するとカルシウムイオンが細胞内に流入することから、カルシウムイオン濃度の変化に応じて蛍光を発する人工的な蛍光たんぱく質G－CaMP7注6)を ACC の神経細胞に導入しました。マウスが類似度行動課題を遂行中の ACC の神経細胞の活動(G－CaMP7の蛍光)を超小型蛍光顕微鏡(nVista)注7)で測定しました。ACC の神経細胞は、イベント1の部屋、イベント2の四角形の部屋、イベント2のショック、それぞれに特異的に反応する3つのカテゴリーに分かれました。これらの神経細胞は、それぞれの経験に対する情報を保持している神経細胞です。イベント2直後の睡眠中に3つのカテゴリーの神経細胞同士が同時に活動する頻度を測定したところ、類似性グループでは同期活動が高い頻度で現れたのに対し、非類似性グループではほとんど認められませんでした(図3)。さらに、イベント2の学習中にも認められませんでした。この結果は、学習直後の睡眠中の神経細胞の同期活動により、類似性の検出が行われていることを示唆しています。



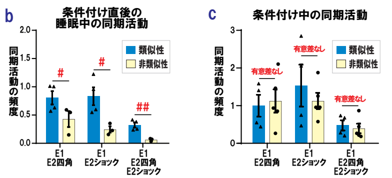
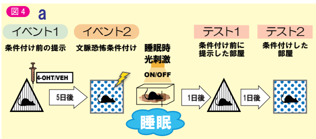


図3 類似性グループのマウス大脳皮質 ACC の神経細胞は、睡眠中に高い同期活動を示す
(a)実験の流れ。神経細胞内へのカルシウムの流入を測定し記録することで、神経細胞の活動を計測した。マウスは2つのグループ(類似性と非類似性グループ)に分けられた。
(b、c)イベント2直後の睡眠中(b)、あるいはイベント2の最中(c)に、それぞれの経験に対する情報を持つ神経細胞間の同期活動の頻度を示す。
E1：イベント1の情報を持つ神経細胞
E2四角：イベント2の四角い部屋の情報を持つ神経細胞
E2ショック：イベント2のショックの情報を持つ神経細胞
#、##：両グループ間で統計的に有意な差があることを示す。

睡眠中の神経細胞の同期活動が類似性を検出する

神経細胞の同期活動と類似性検出との関係を明らかにするため、イベント1特異的な ACC 神経細胞をArchT注8)で標識し、その活動を光遺伝学的に操作しました。イベント2直後の睡眠時に光照射でイベント1特異的細胞集団の活動を一過的に抑制したところ、類似性の検出によるすくみ反応が低減しましたが(図4、テスト1)、四角形の部屋に対するすくみ反応には影響がありませんでした。一方、イベント2の学習中にイベント1特異的細胞集団の活動を抑制しても、類似性の検出によるすくみ反応には影響がありませんでした。



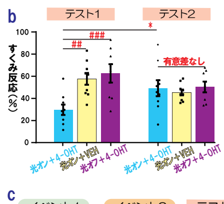
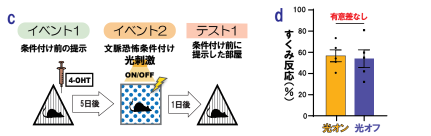


図4 学習直後の睡眠中の ACC 神経細胞の同期活動により類似性が見いだされる
(a-b)睡眠中の光刺激実験。(a)実験の流れ。イベント1直後に4-OHTをACCに注入したマウスでは、E1 神経細胞に ArchT が発現する(実験群)。VEH を注入したマウスでは ArchT を発現しない(対照群)。(b)各群のテスト1、テスト2におけるすくみ反応。光オン＋4 -OHT 群ではテスト1のすくみ反応が低下したが、テスト2のすくみ反応は対照群と同じであった。
(c-d)イベント2条件付け中の光刺激実験。(c)実験の流れ。(d)各群のテスト1、テスト2におけるすくみ反応。光オン群と光オフ群のマウスですくみ反応に差は無かった。
##、###：両グループ間で統計的に有意な差があることを示す。



結論

以上の結果より、類似性の検出は睡眠中の神経細胞同士の同期活動によって引き起こされていること、それに対して覚醒時の学習中の神経細胞の同期活動は類似性の検出に重要ではないことが明らかになりました。本研究によって、異なる経験の間の類似性の検出は、睡眠中の神経細胞の活動が積極的に担っていることが初めて明らかになりました。さらに、睡眠中に過去の異なる経験が脳内で同時にリプレイされ、類似性を検出していることがわかりました。

注5)文脈恐怖条件付け…マウスを足元に電線が敷かれた部屋(小箱チャンバー)に入れ、数分間後に数秒間電気ショックを与える条件付けをおこなう。その後、条件付けされたマウスを再び同じチャンバーに入れるとマウスは恐怖反応であるすくみ反応を示すようになる。すくみ反応の時間を計測することで学習を評価する。すくみ反応は、動物が危険を予測する際にとる一種の防御反応である。
注6)蛍光たんぱく質G－CaMP7…G－CaMPは、GFPの構造の間にカルシウムイオン結合たんぱく質であるカルモジュリンの構造を挟み込んだ緑色蛍光たんぱく質であり、カルシウムイオン濃度に応じカルモジュリン領域の構造が変化することで蛍光強度が変化するカルシウムイオン指示たんぱく質である。G－CaMP7はG－CaMPに点変異を加え、カルシウムイオン応答性や蛍光強度を改善した改良版である。
注7)超小型蛍光顕微鏡(nVista)…超小型蛍光顕微鏡(nVista)は、米国スタンフォード大学のMark Schnitzer 博士らのグループによって開発された。約2グラムの本体に、LED光源、CMOSイメージセンサー、緑色の蛍光に対応するフィルターセットが統合されており、緑色蛍光たんぱく質GFPと似た特性を持つ蛍光シグナルの検出が可能である。本研究では、G－CaMP7の検出に使用した。
注8)ArchT(アーチティー：Archaerhodopsin－T)…プロトンポンプから成る光感受性膜タンパク質の一種。神経細胞にArchTを発現させた場合、黄緑色光に応じてプロトンポンプが作動し、水素イオンを細胞外にくみ出す。これにより、細胞膜電位は過分極を示すので黄緑色光照射依存的にArchTを発現した標的細胞特異的に神経活動を抑制することができる。

今後の展開

本研究により睡眠中の神経活動とその機能が明らかにされたことで、今後、潜在意識下でアイドリング脳がどのような神経活動を行って思考しているのかという疑問に実験的にアプローチすることが可能となりました。脳が覚醒時に意識して行っている情報処理は氷山の一角とも思われ、潜在意識下でアイドリング脳がどのような情報をどのように処理しているのかの解明は、人格の形成や創造性がいかにして形成され発露するのかという長年人類が取り組んできた哲学的な問いに自然科学から回答できる可能性を拓いていくと思われます。また、睡眠中の脳活動や睡眠法への介入により、脳が本来持つ潜在的な能力をより引き出して、創造性や課題解決力などを向上させる方法が見いだされることも期待されます。

本研究は、富山大学 学術研究部医学系 生化学講座のモハメド・アリ大学院生、カリーム・アブドウ助教らと共同で行ったものです。本研究成果は、2022年8月1日(米国東部時間)に科学誌、米国科学アカデミー紀要(Proceedings of the National Academy of Sciences)のオンライン速報版に掲載されました。論文情報:タイトル“Selective engram coreactivation in idling brain inspires implicit learning”(アイドリング脳における記憶痕跡細胞の同期的な再活動により潜在学習が促進される)
doi:10.1073/pnas.2201578119