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

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情報を処理し推移的推論の演算を行っていることを見出すとともに、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。

Prefrontal coding of learned and inferred knowledge during REM and NREM sleep

眠りの秘密　睡眠中の脳が推移的推論の演算を行う仕組みを発見

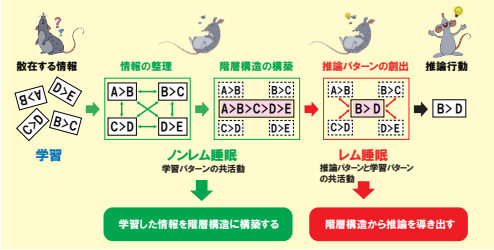
レム睡眠中における神経活動の活性化により推論成績が向上

ポイント

1. 脳が睡眠中でも能動的に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. 睡眠中の大脳皮質の活動が、以前に取得した記憶を基にして直接には学習していない推論知識を導き出すために必須であること、ノンレム睡眠が散在している記憶を整理し、レム睡眠が整理された記憶から推論知識を計算していることが明らかになった
3. 当研究で、睡眠中における脳の情報処理の仕組みが明らかになった
   今後、覚醒時には実現が困難な情報処理を潜在意識下の脳がどのように行っているのかを理解することが可能に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

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。しかし、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、A>B, B>C, C>D, D>E の4つの前提ペアにある個別学習から B>D であることを推論する推移的推論の学習課題を開発しました。正確な推論には学習後のノンレム睡眠*注2中およびレム睡眠*注3中の大脳前帯状皮質の神経活動が必要でしたが、覚醒時の神経活動は不必要でした。レム睡眠中に光遺伝学*注4を用いて前帯状皮質を人為的に活動させると推論成績が向上しました。超小型内視覚光顕微鏡*注5を用いて神経細胞活動を計測し解析した結果、学習後のノンレム睡眠中に全体の階層性(A>B>C>D>E)を検出しており、それに引き続くレム睡眠中に直接には経験したことのない B と D の関係(B>D)を全体の階層性から検出していました。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、覚醒時の学習中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状態の脳(あるいは脳活動)を指す。実の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敢ったネーミング。近年の研究から、脳は睡眠中や休息中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明らかにされたために、このような脳の状態を表す言葉としても付けられた。このように脳は常識外で活躍しているため、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 ノンレム睡眠・・・ノンレム睡眠は、急速睡眠運動の起こらない睡眠で、1-4ヒ のデルタ波と呼ばれる低周波の脳波がその大きな特徴で徐々に覚醒される。この間はでっぱりと眠っている状態。睡眠中はノンレム睡眠の後にレム睡眠が現れるサイクルを繰り返しており、1日の場合、睡眠の7～8割がノンレム睡眠である。

*注3 レム睡眠・・・レム睡眠は、眠っている間に眼球がぴくぴくと素早く動く、急速睡眠運動(Rapid Eye Movement, REM)が観察される。この間は脳波がが急増して体は休息しているが、起きているときに近い活発な脳波(シータ波、4-7Hz)が観測され夢を見ている状態である。一般的に、夢の多くはレム睡眠中に見ている。

*注4 光遺伝学・・・特定の波長の光を当てると活性が変化する分子を遺伝子導入によって細胞に発現させることで、狙った細胞の機能を光で制御する方法。光照射により入力に対する細胞の神経活動を調達したり抑制したりすることができる。

*注5 超小型内視鏡光顕微鏡・・・超小型内視鏡光顕微鏡は約2グラムの本体に、LED光源、CMOSイメージセンサー、蛍色の波長に対応するフィルターセットが統合されており、自由に行動しているマウスの脳に装着して緑色蛍光たんぱく質による変化グアドを検出する。

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。

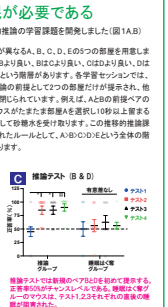
近年では神経科学的なアプローチによって、体験直後の睡眠中の脳の神経活動を人為的に抑制すると記憶の定着が阻害されることから、睡眠中の脳活動が記憶の定着に重要であることが明らかにされました。ところが、より高次の脳機能にも睡眠中の脳活動が重要な働きをしているのか、もしそうなら、睡眠中のどのような神経活動によってそうした高次の情報処理が為されているのかは未解決の大きな課題として残っていました。

研究の内容と成果

1.推移的推論には睡眠が必要である

本研究グループは、マウスを用いて推移的推論の学習課題を開発しました(図1A,B)

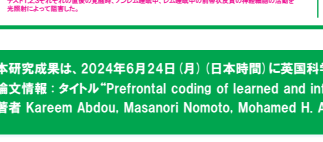
形状などが異なるA、B、C、D、Eの5つの部屋を用意しました。AはBより良い、BはCより良い、CはDより良い、DはEより良いという階層があります。各学習セッションでは、推移的推論の前提となる2つの部屋だけが提示され、他の部屋は閉じられています。例えば、A,Eの前提ペアの場合、マウスがたまたま部屋Aを選択し10秒以上居まると、報酬として砂糖水を受け取ります。この推移的推論課題には隠れたルールとして、A>B>C>D>Eという全体の階層性があります。

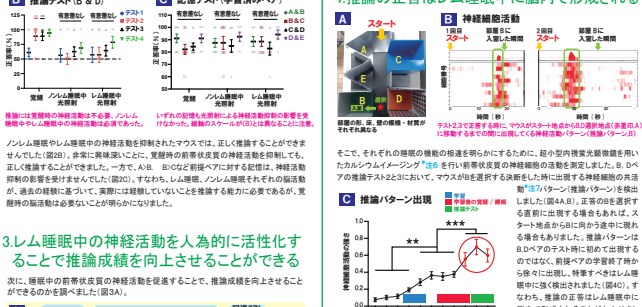


14日間にわたる学習の後の推論テストではマウスが経験したことのない新しいペアB とD を用い、マウスがどちらを選択するのかを測定しました(図1C)。最後の学習の30分後にテスト1、その後1日おきにテスト2、3、4を行いました。マウスはテスト1では50%の正答率(チャンスレベル)と示さなかったのに対して、それ以降のテストでは80%以上の高い正答率(部屋B を選択)を示し正し推論できました。対照的に、テスト1の直後に睡眠をはく奪されたマウスではいずれのテストでもチャンスレベルの正答しか示しませんでした。

2.推論には学習直後の睡眠中の大脳皮質活動が必要である

次に、正しい推論に睡眠中の大脳皮質の神経活動が必要かどうかを調べました(図2A)。この実験では光遺伝学を用いて、学習後の睡眠または覚醒期間中に大脳前帯状皮質の神経活動を抑制し、その影響を調べました。

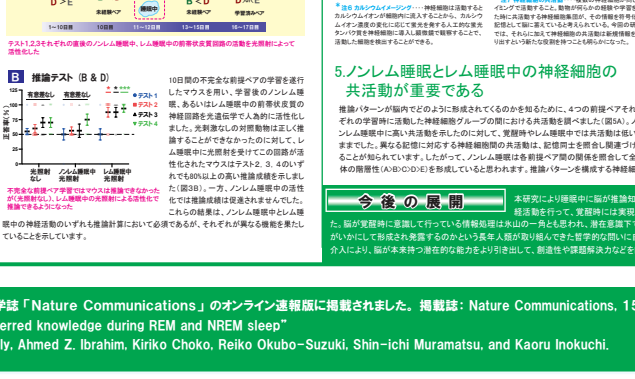




ノンレム睡眠やレム睡眠中の神経活動を抑制されたマウスでは、正しく推論することができませんでした(図2B)。非常に興味深いことに、覚醒時の前帯状皮質の神経活動を抑制しても、正しく推論することができました。一方で、A>B、B>CなどC前提ペアに対する記憶は、神経活動抑制の影響を受けませんでした(図2C)。すなわち、レム睡眠、ノンレム睡眠それぞれの脳活動が、過去の経験に基づいて、実際には経験していないことを推論する能力に必要であるが、覚醒時の脳活動は必要ないことが明らかになりました。

3.レム睡眠中の神経活動を人為的に活性化することで推論成績を向上させることができる

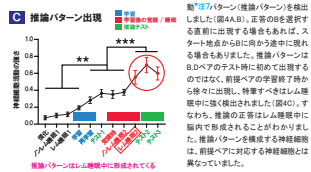
次に、睡眠中の前帯状皮質の神経活動を促進することで、推論成績を向上させることができるのかを調べました(図3A)。



10日間の不完全な前提ペアの学習を遂行したマウスを用い、学習後のノンレム睡眠、あるいはレム睡眠中の前帯状皮質の神経回路を光遺伝学で人為的に活性化しました。光刺激なしの対照動物はまこと推論することができなかったのに対して、レム睡眠中に光照射を受けてこの回路が活性化されたマウスはテスト2、3、4のいずれでも80%以上の高い推論成績を示しました(図3B)。一方、ノンレム睡眠中の活性化では推論成績は促進されませんでした。これらの結果は、ノンレム睡眠中とレム睡眠中の神経活動のいずれも推論計算において必須であるが、それぞれが異なる機能を果たしていることを示しています。

4.推論の正答はレム睡眠中に脳内で形成される

そこで、それぞれの睡眠の機能の相違を明らかにするために、超小型内視覚光顕微鏡を用いたカルシウムイメージング*注6を行い前帯状皮質の神経細胞活動を測定しました。B, D>Eペアの推論テスト2と3において、マウスが自を選択する決断をした時に出現する神経細胞の共活動*注7パターン(推論パターン)を検出しました(図4A,B)。正答の B を選択する直前に出現する場合もあれば、スタート地点から B に向かう途中に現れる場合もあります。推論パターンは B>D ペアのテスト1時に初めて出現するのではなく、前提ペアの学習終了時から徐々に出現し、特筆すべきはレム睡眠中に強く検出されました(図4C)。すなわち、推論の正答はレム睡眠中に脳内で形成されることがわかりました。推論パターンを構成する神経細胞は、前提ペアに対応する神経細胞とは異なっています。

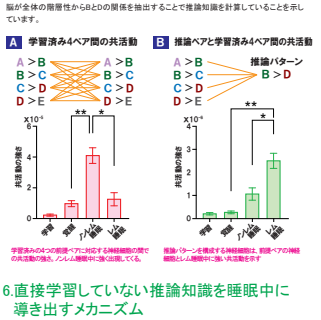


*注6 カルシウムイメージング・・・神経細胞は活動するとカルシウムイオンが細胞内に流入することから、カルシウムイオン濃度の変化に応じて蛍光を発する人工的な蛍光タンパク質を神経細胞に導入し顕微鏡で観察することで、活動した細胞を検出することができる。

*注7 神経細胞の共活動・・・複数の神経細胞が同じタイミングで活動することは、動物が何らかの経験や学習をした時に共活動する神経細胞集団が、その情報を担う特化した記憶として蓄えていると考えられている。今回の研究では、それらに加えて神経細胞の共活動は新規情報を獲得し出すという新たな役割を持つことも明らかになった。

5.ノンレム睡眠とレム睡眠中の神経細胞の共活動が重要である

推論パターンが脳内でどのように形成されてくるのかを知るために、4つの前提ペアそれぞれの学習時に活動した神経細胞グループの間における共活動を調べました(図5A)。ノンレム睡眠中に高い共活動を示したのに対して、覚醒時やレム睡眠中では共活動は低いままでした。異なる記憶に対応する神経細胞間の共活動は、記憶同士を照合し関連づけることが知られています。したがって、ノンレム睡眠は各前提ペア間の関係を個別に全体の階層性(A>B>C>D>E)を形成していると思われます。推論パターンを構成する神経細胞は、レム睡眠中に各前提ペアの細胞と高い共活動を示しており(図5B)、レム睡眠中に脳が全体の階層性から B と D の関係を抽出することで推論知識を計算していることを示しています。



6.直接学習していない推論知識を睡眠中に導き出すメカニズム

私たちの研究で明らかにされた睡眠中の推論知識形成の仕組みを図6にまとめました。前提ペアに関する情報はお互いが独立して散在する情報として蓄えられます。その後のノンレム睡眠中に各前提ペアに対応する神経細胞が共活動し、前提ペアの情報を整理して全体の階層性を構築します。引き続くレム睡眠中には、ノンレム睡眠中に構築された全体の階層性から B>D の推論知識を導き出します。レム睡眠中に観察された推論パターンと各前提ペア細胞の間の高い共活動は、前提ペア細胞が新しい神経細胞群をリクルートして推論パターンを創出している過程を表していると想定されます。

今後の展開

本研究により睡眠中に脳が推論知識を形成する仕組み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、覚醒時には実現が困難な情報処理を行っ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揮されるのかという長年人類が取り組んでき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ると思われます。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さらに上で、新進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。

本研究成果は、2024年6月24日（月）（日本時間）に英国科学誌「Nature Communications」のオンライン速報版に掲載されました。掲載誌：Nature Communications, 15: 4566. DOI：10.1038/S41467-024-48816-X
論文情報：タイトル“Prefrontal coding of learned and inferred knowledge during REM and NREM sleep”
著者 Kareem Abdou, Masanori Nomoto, Mohamed H. Aly, Ahmed Z. Ibrahim, Kiriko Choko, Reiko Okubo-Suzuki, Shin-ichi Muramatsu, and Kaoru Inokuchi.