

解禁時間日時（日本時間）

テレビ、ラジオ、WEB：令和6年6月24日（月）午後6時
新聞：令和6年6月25日（火）付朝刊

Press Release

令和 6 年 6 月 2 4 日

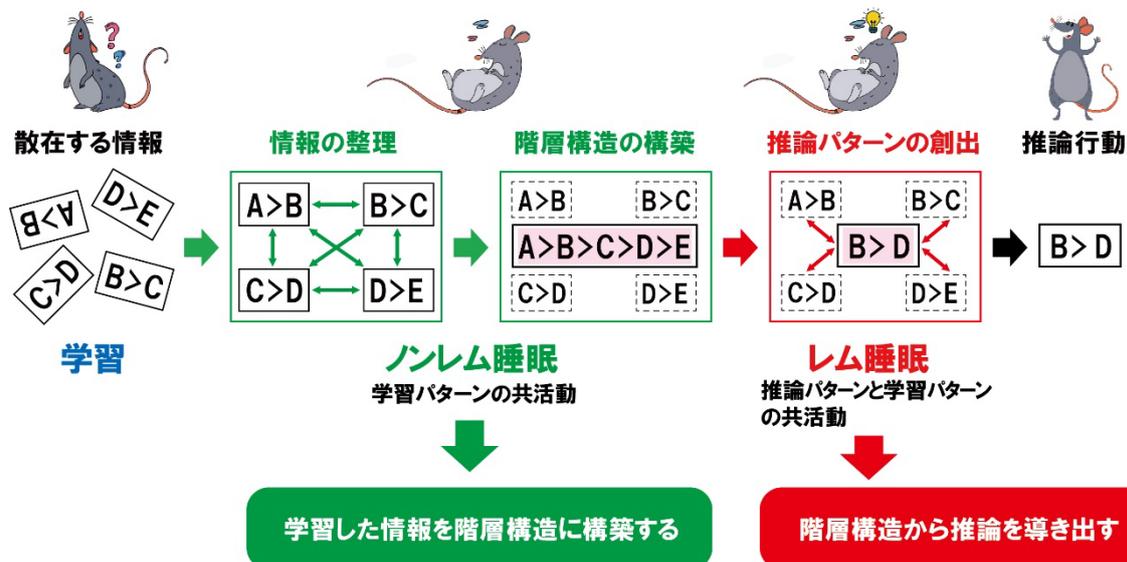
報道機関 各位

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. 脳は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. 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、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。

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す。
つきましては、取材・報道方よろしくお取り計らい願います。



■ 概要

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。

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方が経験しています。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つの前提ペアによる個別学習から 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。超小型内視蛍光顕微鏡^(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無い 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。

■ 研究の背景

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・廁上」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・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 1 A, 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して 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 と B の前提ペアの場合、マウスがたまたま部屋 A を選択し 10 秒以上留まると、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無い新しいペア 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 1 C）。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）しか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）を示し正しく推論できました。対照的に、テスト 1 の直後に睡眠をなく奪わ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 2 A）。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 2 B）。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 2 C）。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なであるが、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正しく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、超小型内視蛍光顕微鏡を用いたカルシウムイメージング^(註6)を行い前帯状皮質の神経細胞の活動を測定しました。B, Dペアの推論テスト2と3において、マウスがBを選択する決断をした時に出現する神経細胞の共活動^(註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した。推論パターンはB, Dペアのテスト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した。

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照合して全体の階層性(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。引き続きレム睡眠中には、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。

【参考図】

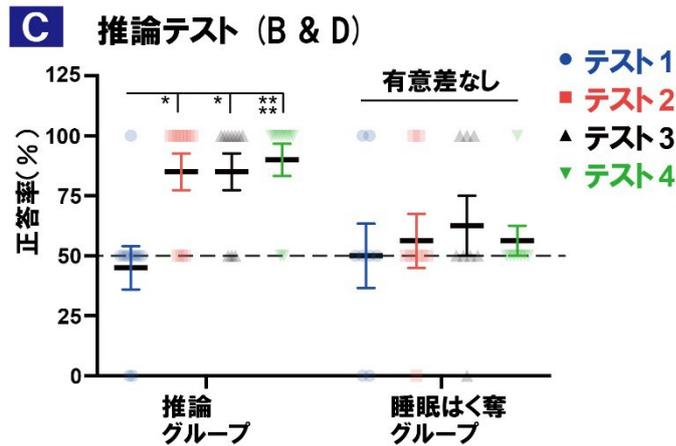
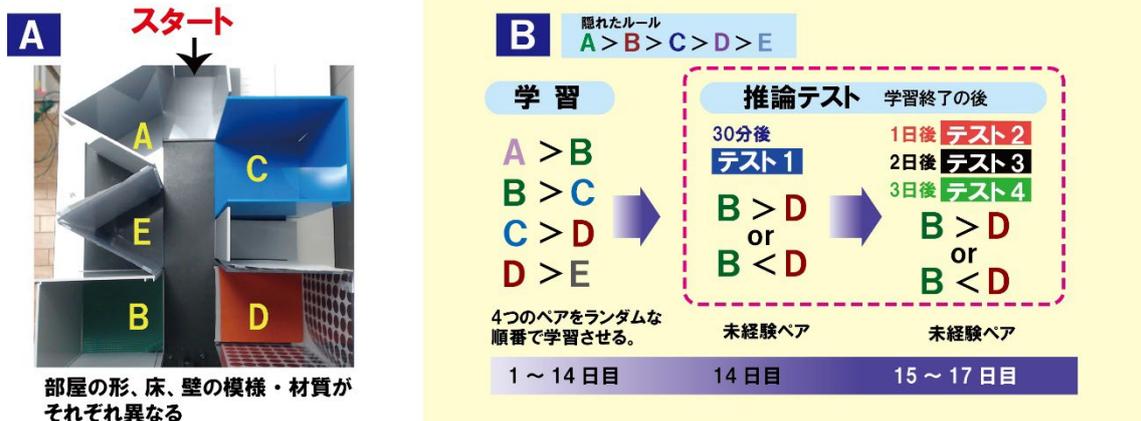
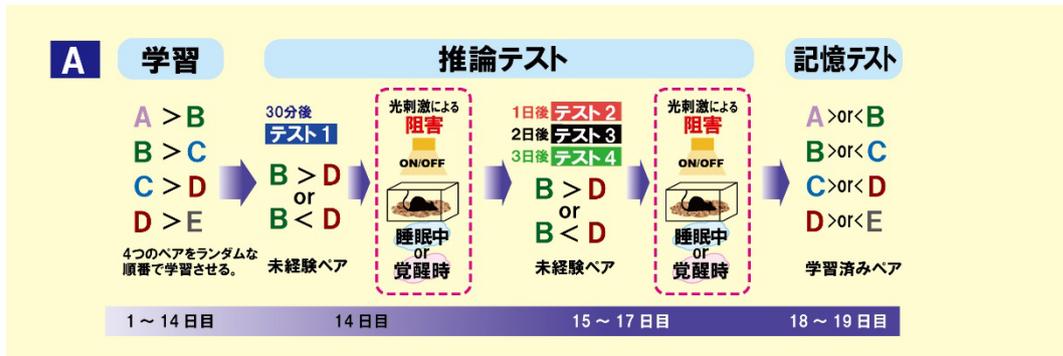
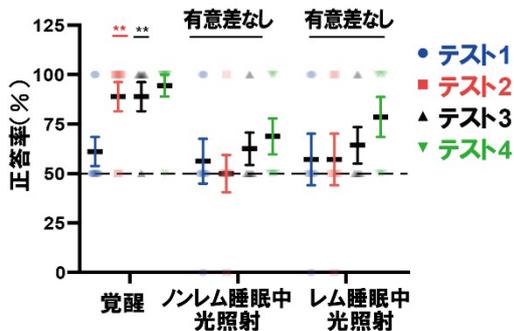


図1 推移的推論には睡眠が必要である

- (A) 用いた5つの部屋。
- (B) 実験の流れ。4つの前提ペア ($A > B$, $B > C$, $C > D$, $D > E$) の学習後、B, D ペアによる推論テストを行った。
- (C) 推論テストでは新規のペア B と D を初めて提示する。正答率 50% がチャンスレベルである。睡眠はく奪グループのマウスは、テスト 1, 2, 3 それぞれの直後の睡眠が阻害された。



B 推論テスト (B & D)



C 記憶テスト (学習済みペア)

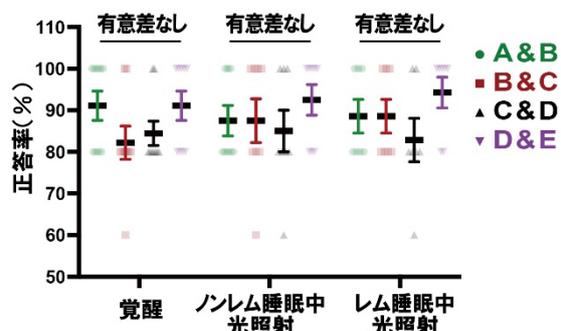


図2 推論には学習後の睡眠中の大脳皮質活動が必要である

- (A) 実験の流れ。テスト1, 2, 3それぞれの直後の覚醒時、ノンレム睡眠中、レム睡眠中の前帯状皮質の神経細胞の活動を光照射によって阻害した。
- (B) 推論には覚醒時の神経活動は不必要、ノンレム睡眠中やレム睡眠中の神経活動は必須であった。
- (C) 前提ペアに対する記憶テスト。いずれの記憶も光照射による神経活動抑制の影響を受けなかった。縦軸のスケールが (B) とは異なることに注意。

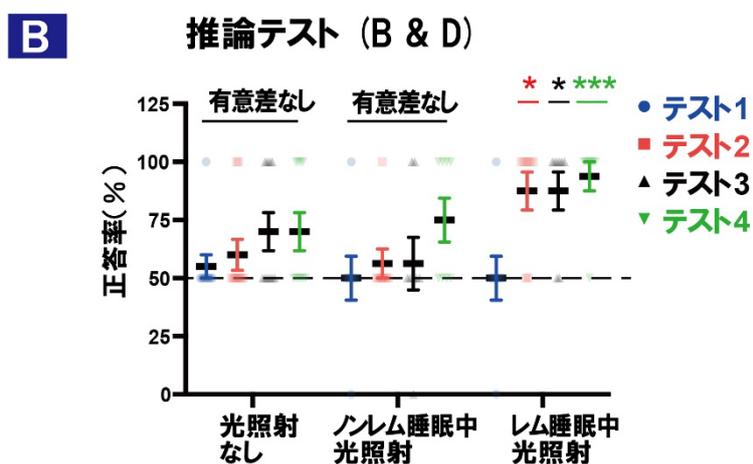
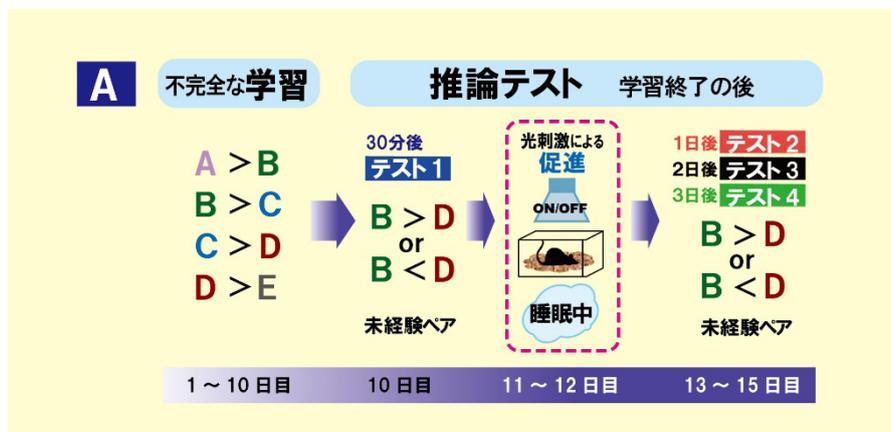


図3 レム睡眠中の神経活動を人為的に活性化することで推論成績を向上させることができる

- (A) 実験の流れ。テスト1, 2, 3それぞれの直後のノンレム睡眠中、レム睡眠中の前帯状皮質回路の活動を光照射によって活性化した。
- (B) 不完全な前提ペア学習ではマウスは推論できなかったが（光照射なし）、レム睡眠中の光照射による活性化で推論できるようになった。

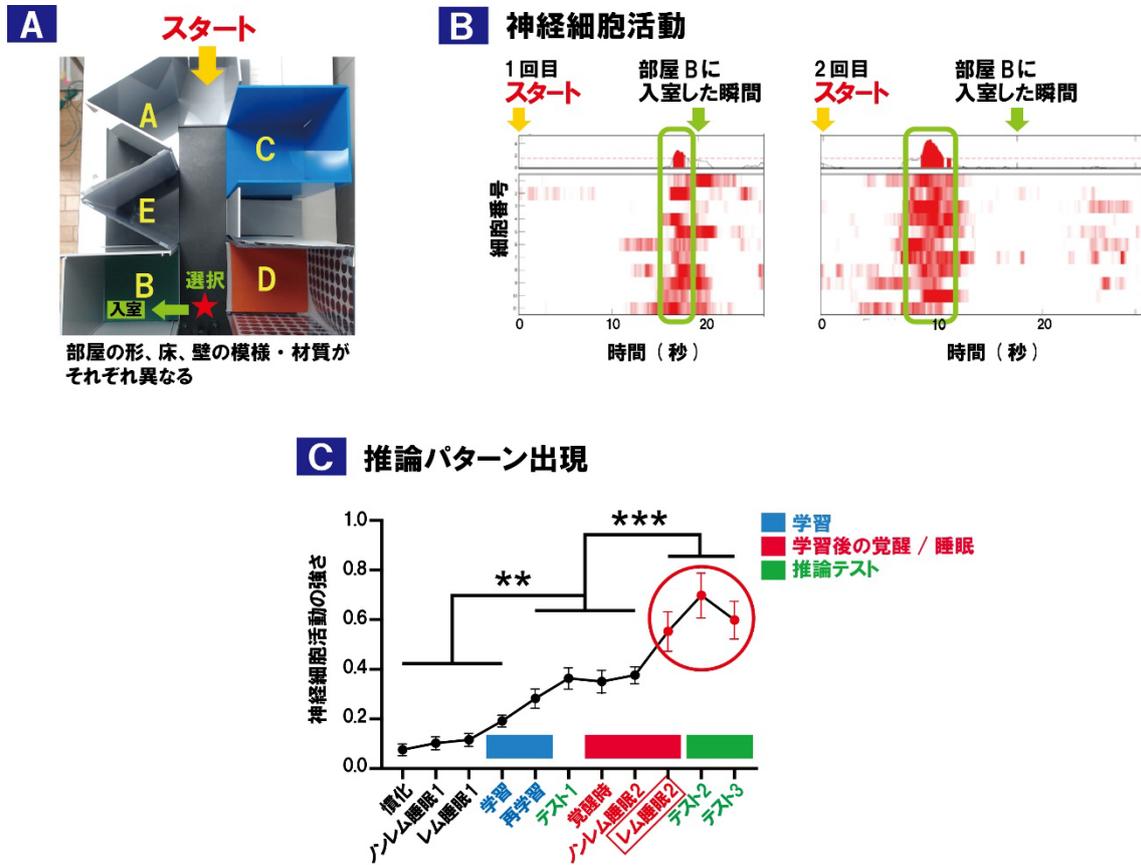
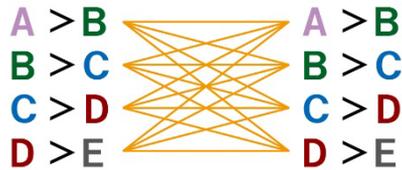


図4 推論の正答はレム睡眠中に形成される

(A, B) テスト2, 3で正答する時に、マウスがスタート地点からB, D選択地点（赤星印, A）に移動するまでの間に出現してくる神経活動パターン（推論パターン, B）。

(C) 推論パターンはレム睡眠中に形成されてくる。

A 学習済み 4 ペア間の
共活動



B 推論ペアと学習済み 4 ペア間の
共活動

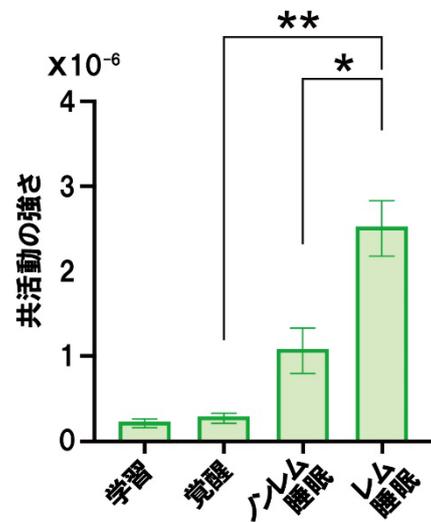
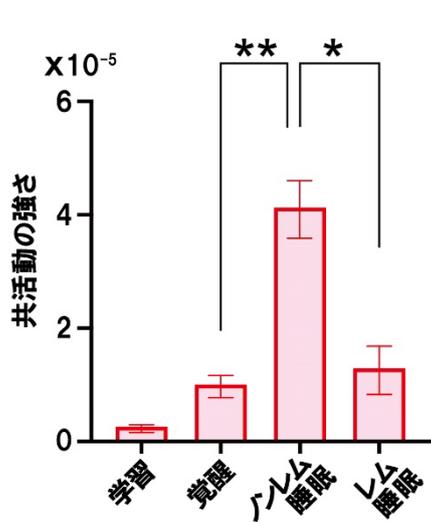


図5 ノンレム睡眠とレム睡眠中の神経細胞の共活動が重要である

- (A) 学習済みの4つの前提ペアに対応する神経細胞の間での共活動の強さ。ノンレム睡眠中に強く出現してくる。
- (B) 推論パターンを構成する神経細胞は、前提ペアの神経細胞とレム睡眠中に強い共活動を示す。

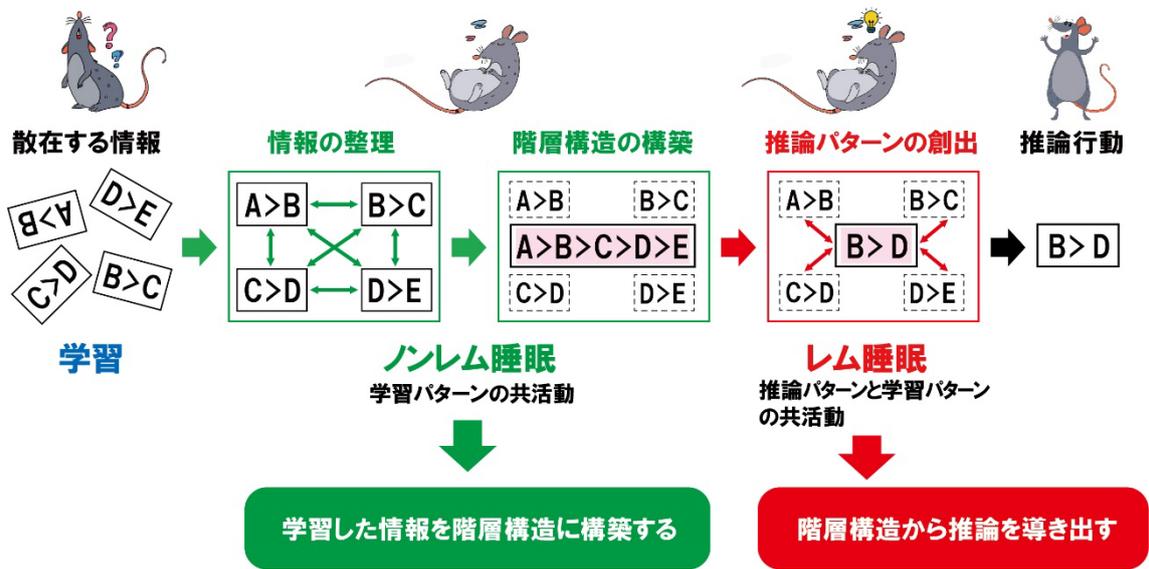


図6 直接学習していない推論知識を睡眠中に導き出すメカニズム

【用語解説】

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) ノンレム睡眠

ノンレム睡眠は、急速眼球運動の起こらない睡眠で、1-4 Hz のデルタ波と呼ばれる低周波の脳波が大きな振幅で優先的に観察される。この間はぐっす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、ヒトの場合、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、急速眼球運動 (Rapid Eye Movement, REM) が観察される。この間は筋肉が弛緩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、4-7 Hz の脳波）が優先的に観察される。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。

注5) 超小型内視蛍光顕微鏡

超小型内視蛍光顕微鏡は約2グラムの本体に、LED光源、CMOSイメージセンサー、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、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蛍光シグナルを検出する。

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。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、その情報を符号化し記憶として脳に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創り出すという新たな役割を持つことも明らかになった。

【論文詳細】

論文名：

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

(* : 責任著者)

掲載誌：

Nature Communications

DOI:10.1038/S41467-024-48816-X

【本発表資料のお問い合わせ先】

井ノ口 馨 (イノクチ カオル)

富山大学 卓越教授

アイドリング脳科学研究センター センター長

学術研究部医学系 生化学講座 教授

住所：〒 930-0194 富山県富山市杉谷 2 6 3 0

TEL：076-434-7225

E-mail: inokuchi@med.u-toyama.ac.jp

解禁時間日時（日本時間）

テレビ、ラジオ、WEB：令和6年6月24日（月）午後6時
新聞：令和6年6月25日（火）付朝刊

（令和6年6月24日 富山大学プレス参考資料）

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

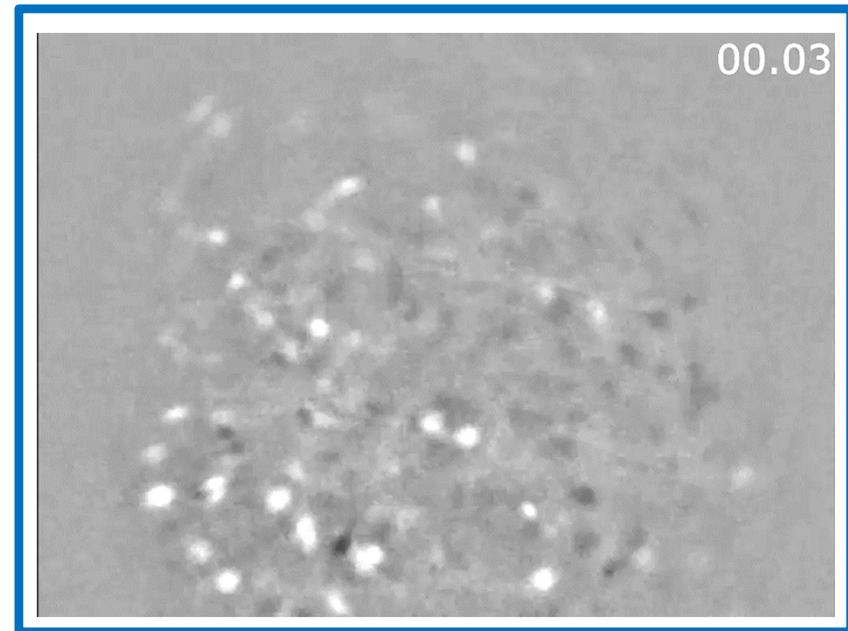
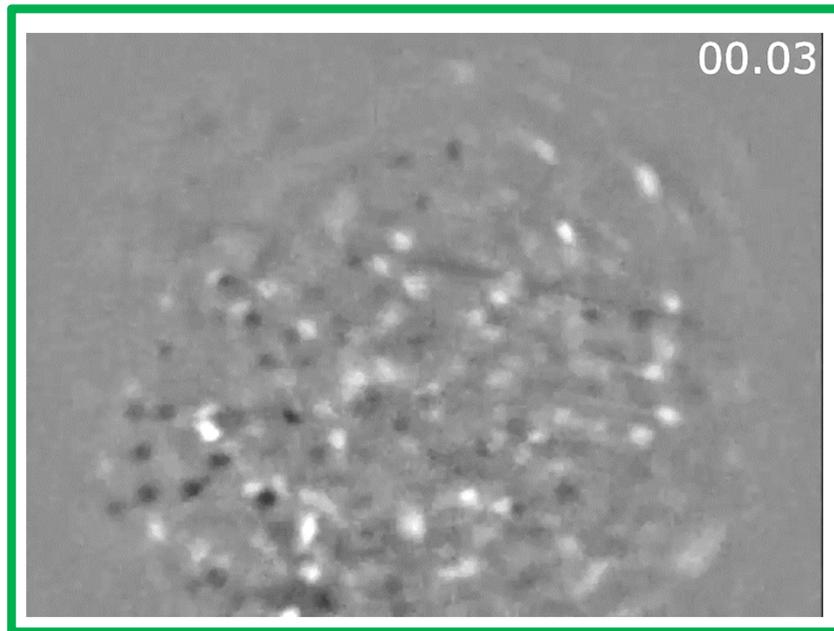
井ノ口 馨

富山大学 卓越教授

アイドリング脳科学研究センター センター長

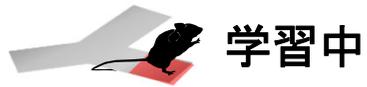
学術研究部医学系 生化学講座 教授

睡眠中と学習中のマウス大脳皮質の神経活動



超小型内視蛍光顕微鏡を用いたカルシウムイメージング法による
マウス大脳皮質の神経細胞の活動

大脳皮質は睡眠中でも活発に活動している

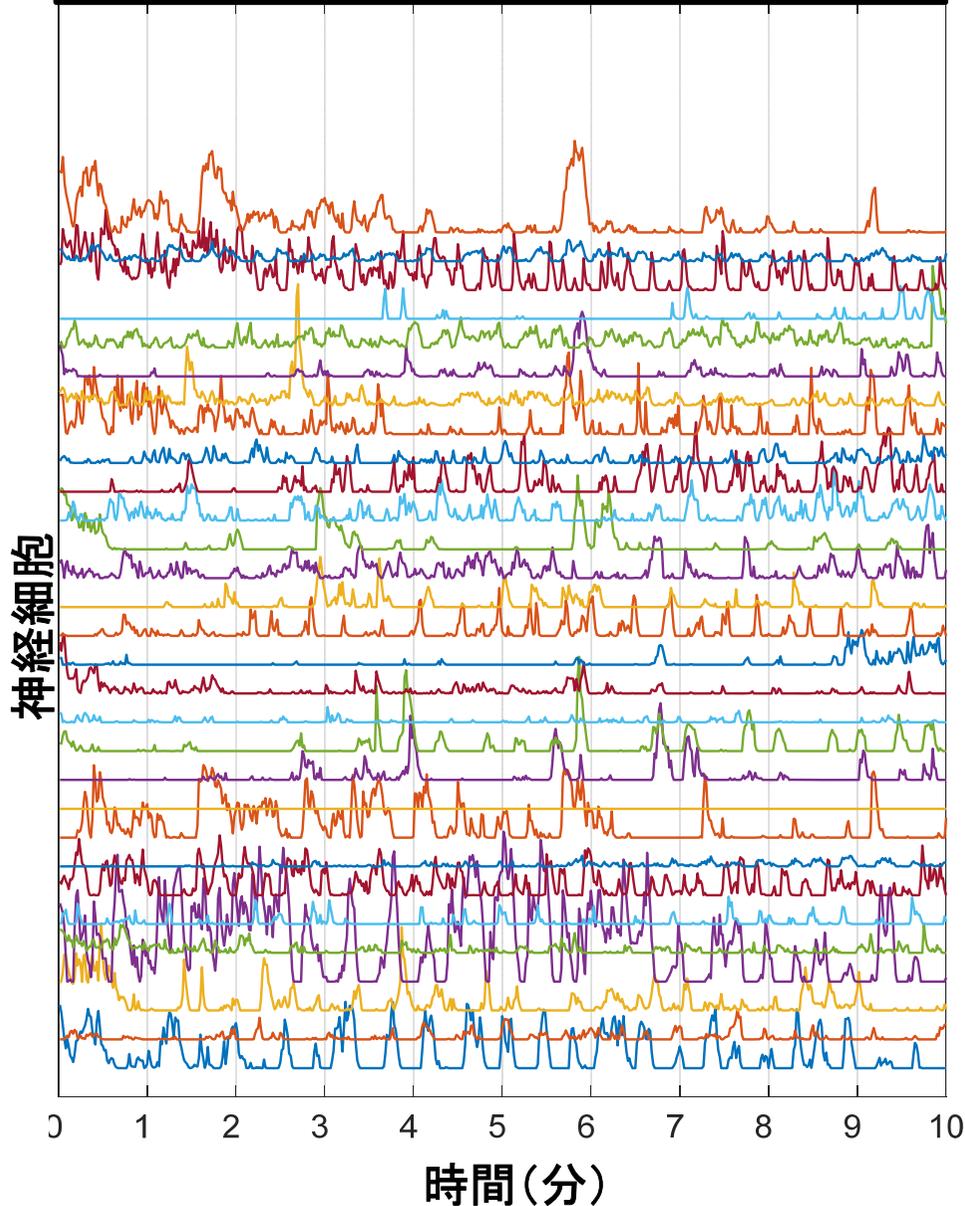


学習中

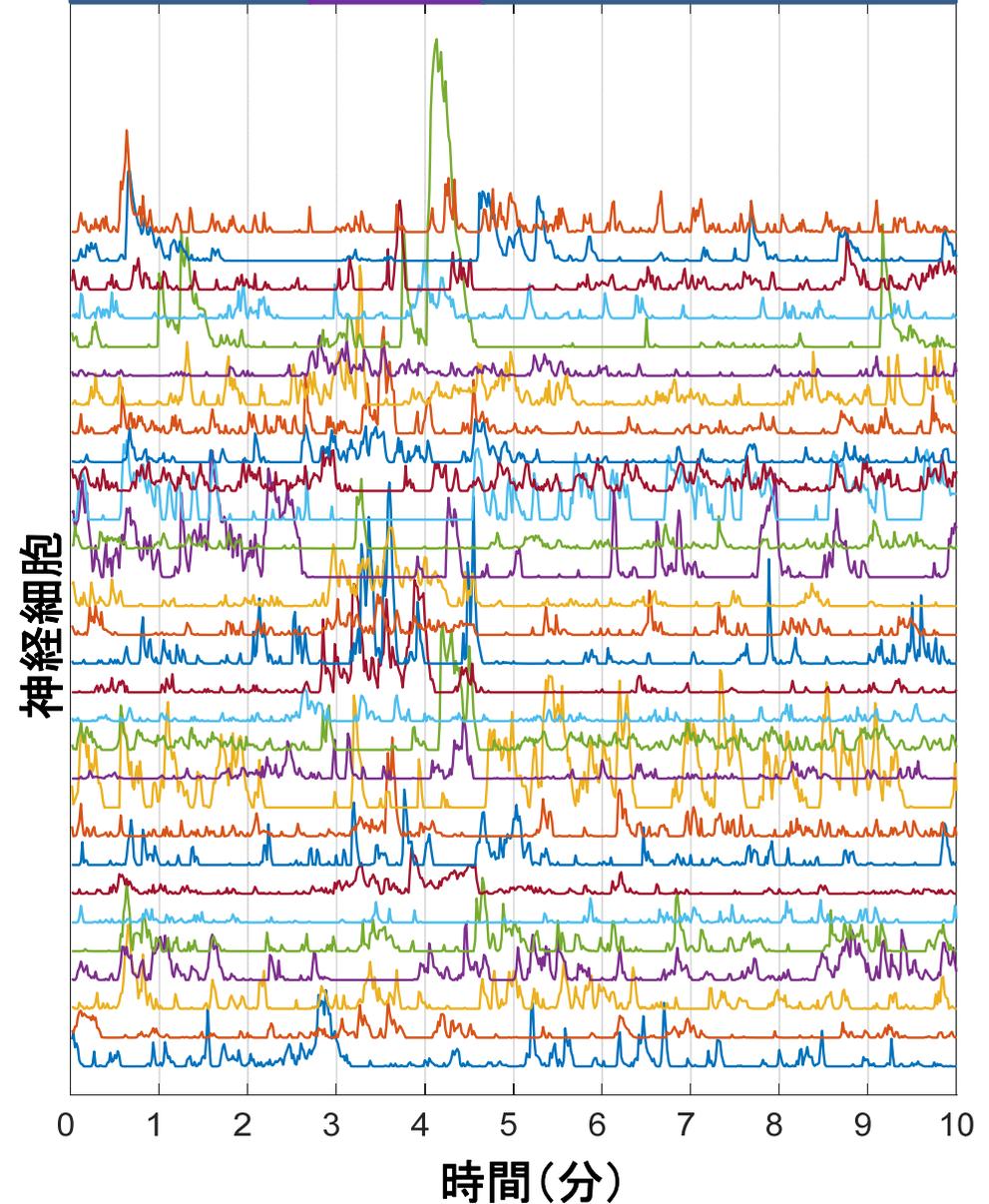


睡眠中

Y 迷路学習



ノンレム レム ノンレム



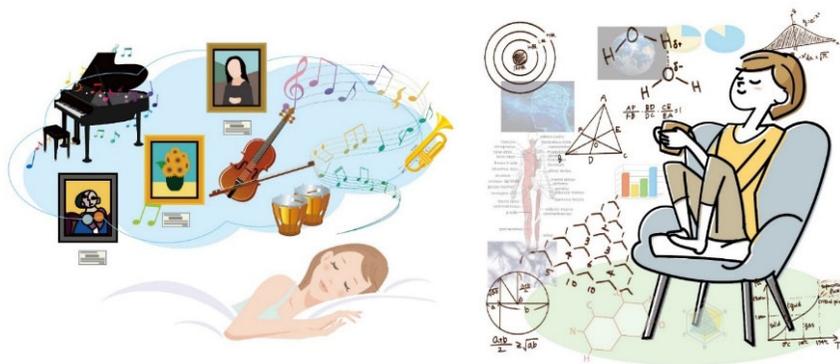
アイドリング脳とは？

- 睡眠中・休息中など、課題に集中していない時の脳の状態や活動
- 潜在意識下（深層心理）の脳の状態や活動



閃き, アイデアの発露, 課題解決等は 脳がアイドリング状態の時に起きることが多い

アイドリング中

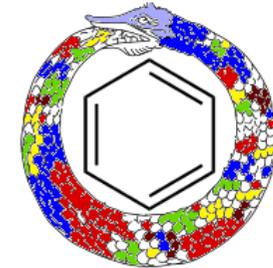
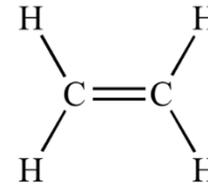


- 古代中国
馬上・枕上・廁上
- 現代
乗り物
睡眠
リラックス
温泉
ジョギング
カフェ
etc.

睡眠中に科学的な大発見が為された例

ベンゼン環の化学構造の発見: August Kekule

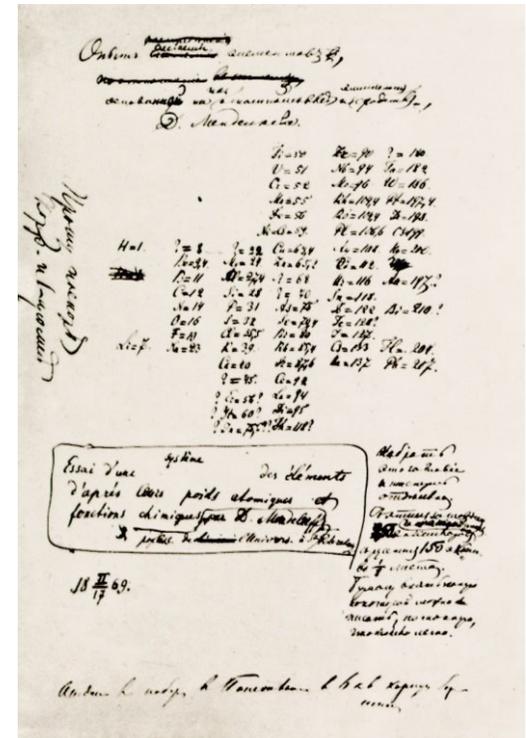
- ベンゼン (C₆H₆)の化学構造は？
- 夢の中で解答を見つけた
(しっぽを加えて丸くなったヘビのように炭素原子が配置している)



元素の周期律表の発見: Dmitri Mendeleev

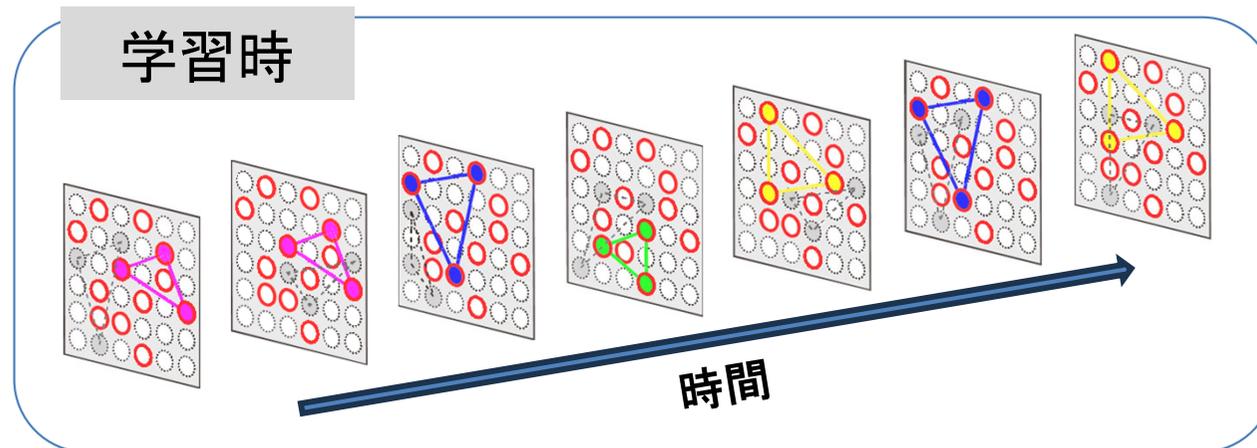
- 元素はその特性に従って順番に並べることができそうだが、最終解がどうしても分からなかった

夢の中で元素がそれぞれの特性に合うように規則正しく並んでいる表を見た。起きてすぐ書き留めた。

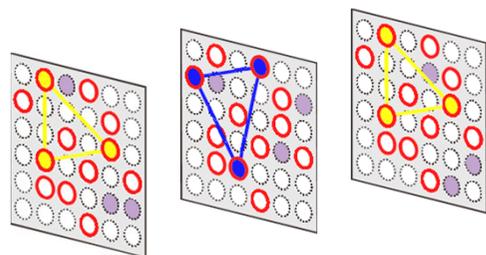


睡眠脳の機能：科学的に明らかにされていたこと

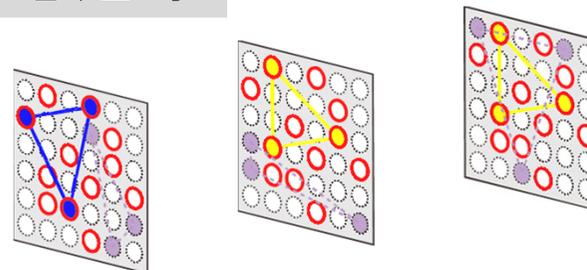
脳海馬の 神経活動



睡眠時のリプレイ



想起時



学習時の神経活動パターンが睡眠時にリプレイして記憶を定着する

研究内容

脳は睡眠中にどのようにして 高次の情報処理を行っているのか？

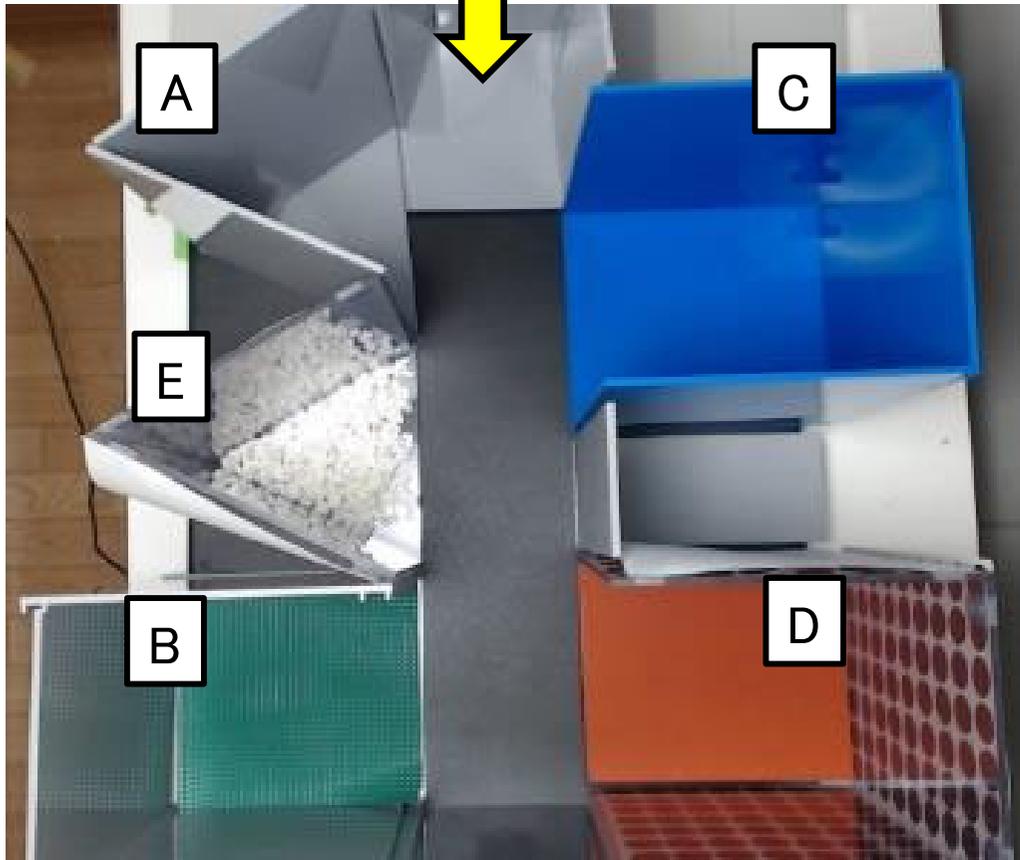
今回取り組んだ疑問

1. 推論に睡眠は必要か？
2. 必要なら、脳はどのようにして推論しているのか？
3. それらの知見を基に脳機能を向上できるか？



マウスの推移的推論学習課題

スタート地点



学習に使う前提ペア

$A > B$

$B > C$

$C > D$

$D > E$

全体の階層性(隠れたルール)

$A > B > C > D > E$

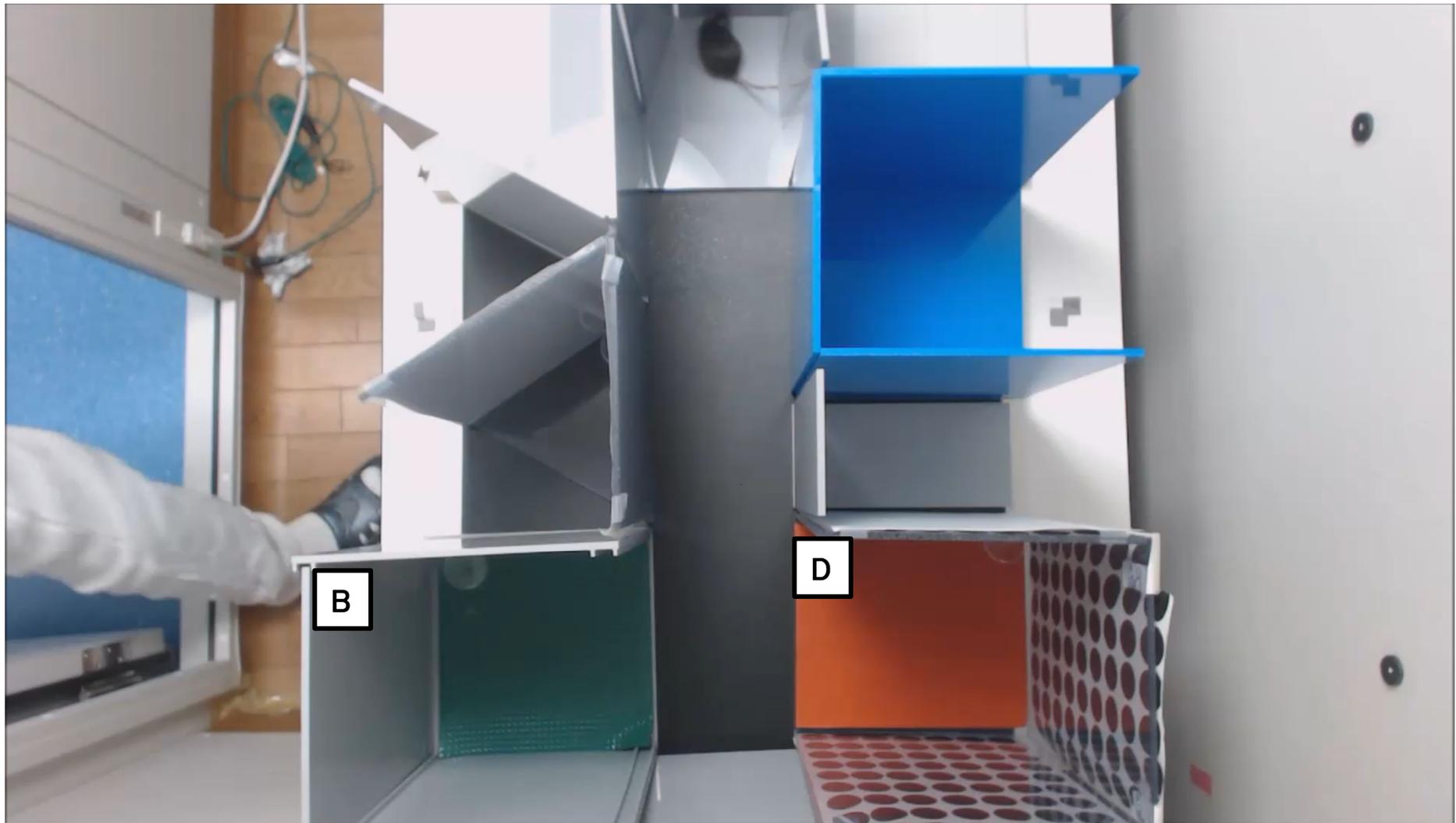


推論テスト

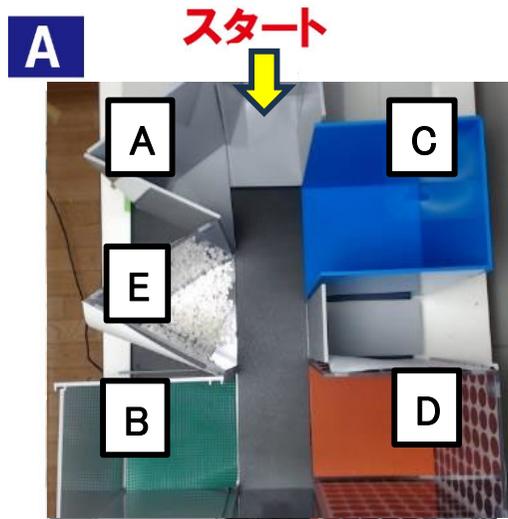
B or D?

部屋の形、床、壁の様子がそれぞれ異なる

推論テスト中のマウスの行動



推移的推論には睡眠が必要である



部屋の形、床、壁の模様・材質がそれぞれ異なる

B 隠れたルール
A > B > C > D > E

学習

A > B
B > C
C > D
D > E

4つのペアをランダムな順番で学習させる。

1 ~ 14 日目

推論テスト 学習終了の後

30分後

テスト1

B > D
or
B < D

未経験ペア

14 日目

1日後

テスト2

2日後

テスト3

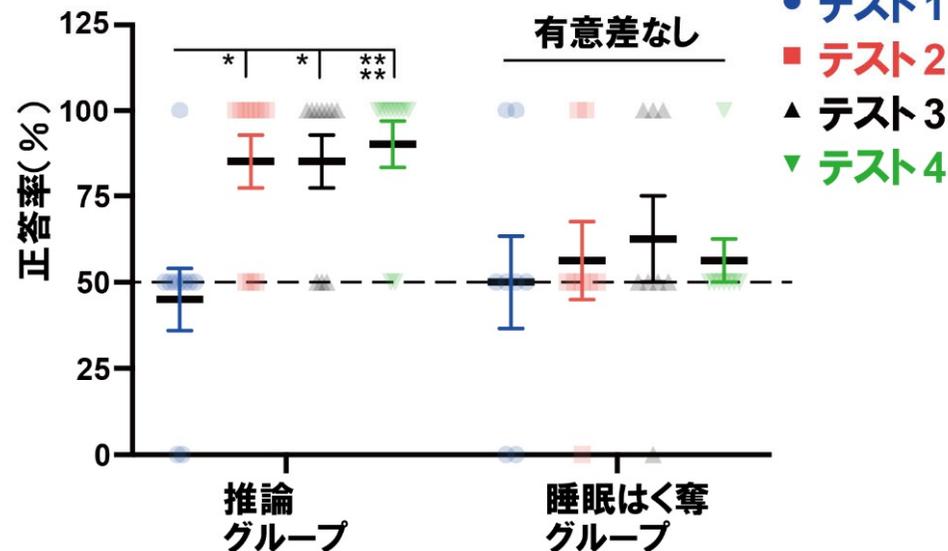
3日後

テスト4

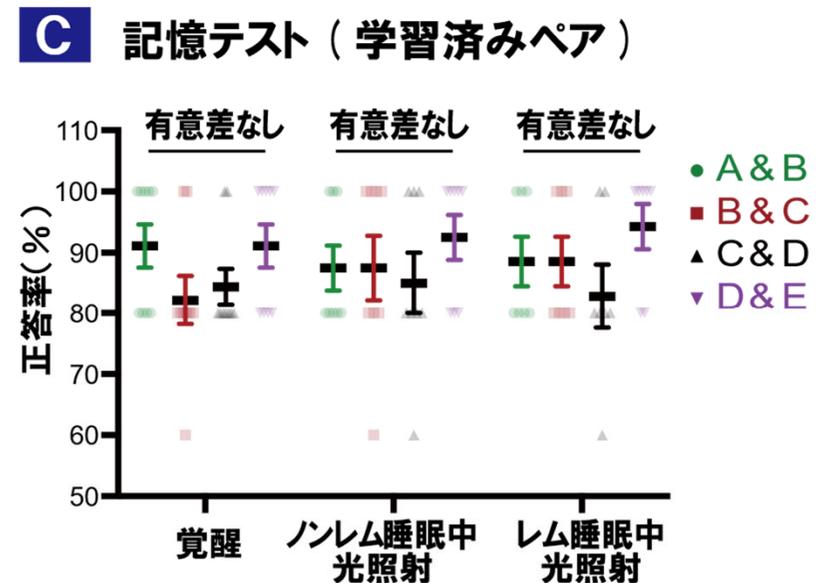
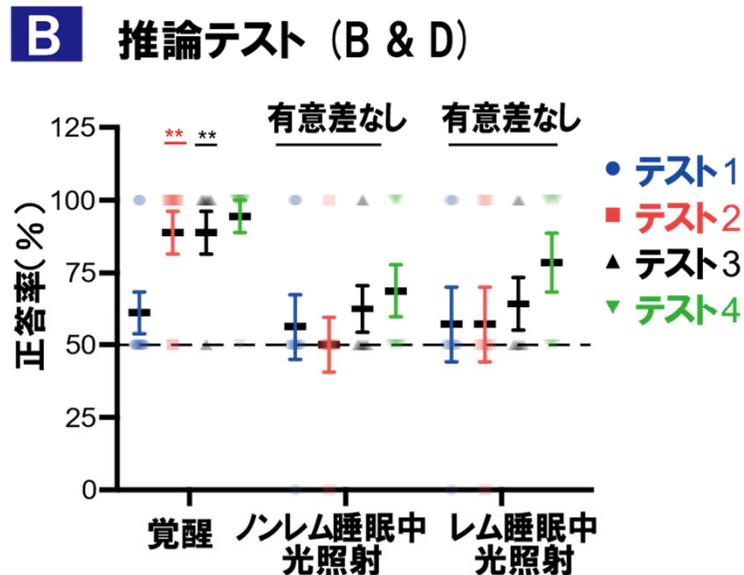
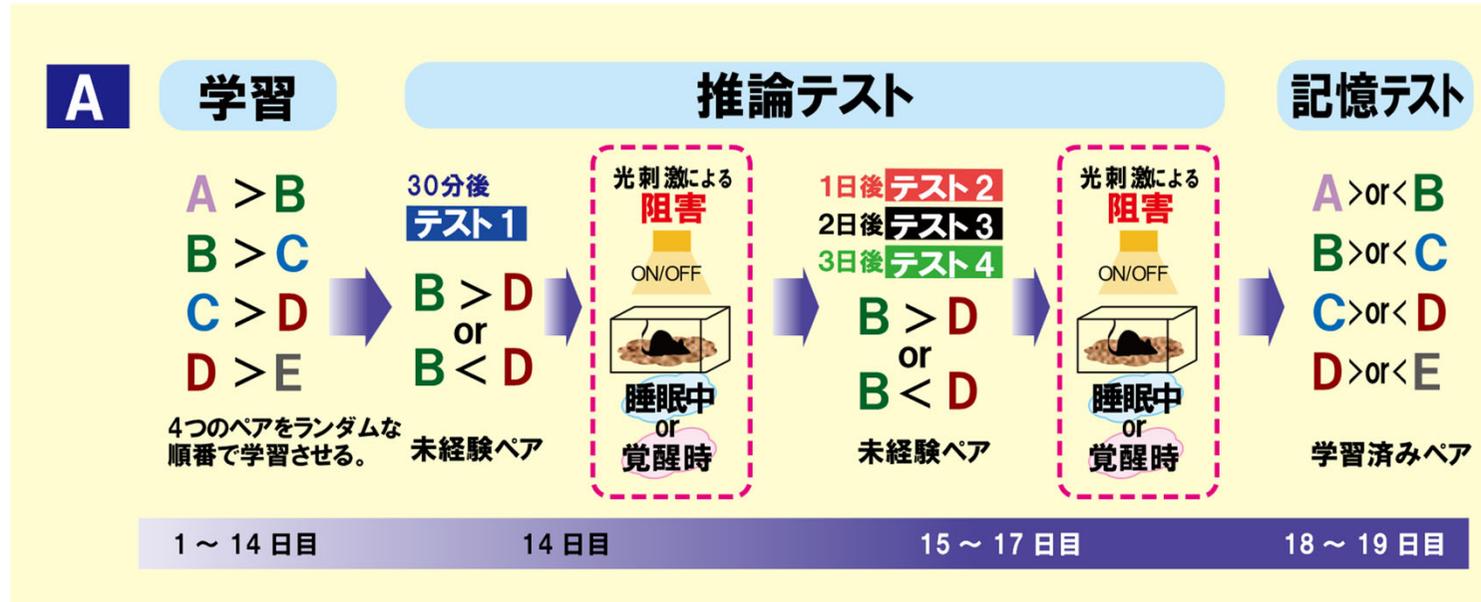
未経験ペア

15 ~ 17 日目

C 推論テスト (B & D)

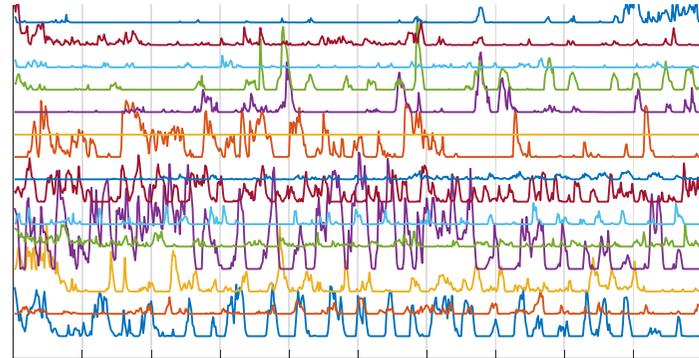
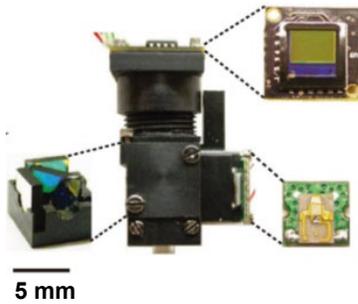


推論には学習後の睡眠中の 大脳前帯状皮質の活動が必要である



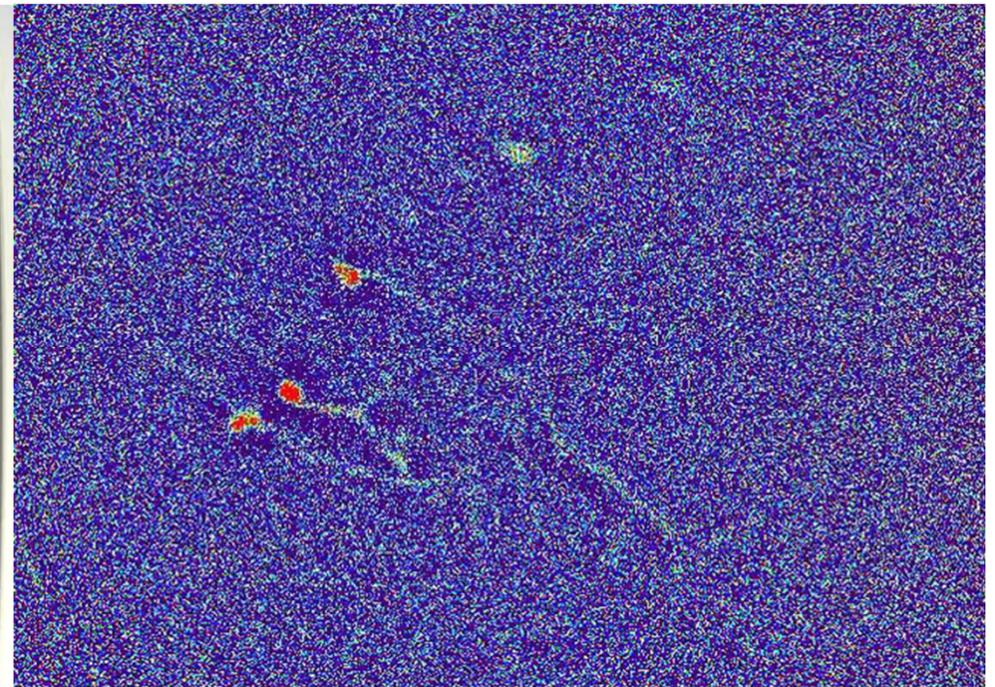
大脳前帯状皮質の神経細胞の活動をカルシウムイメージング法で測定した

超小型内視蛍光顕微鏡



2018/02/19 13:21:04

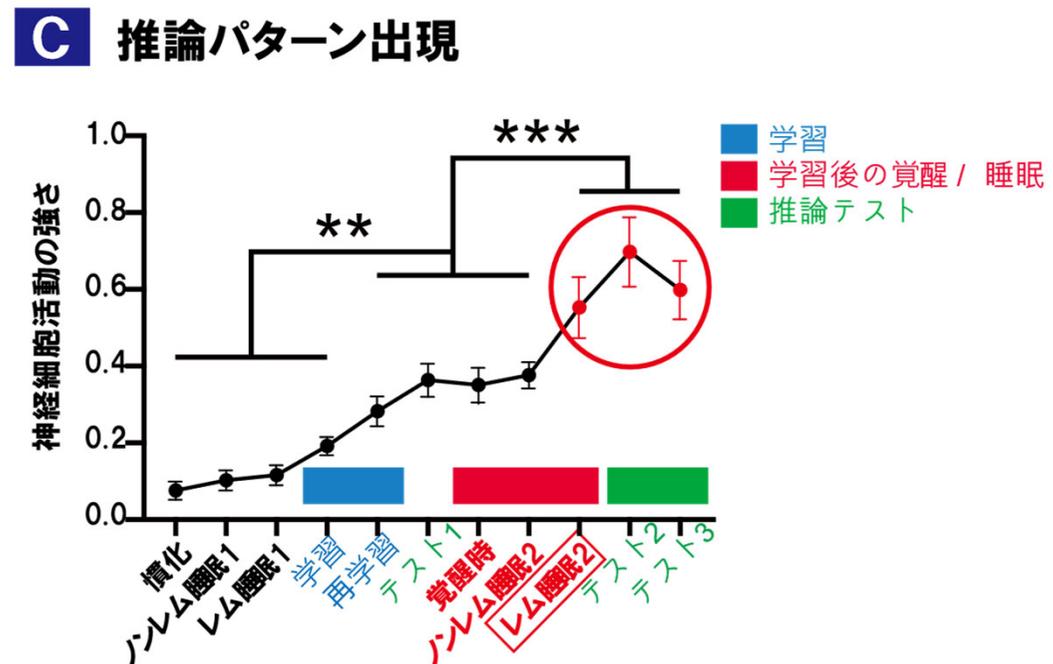
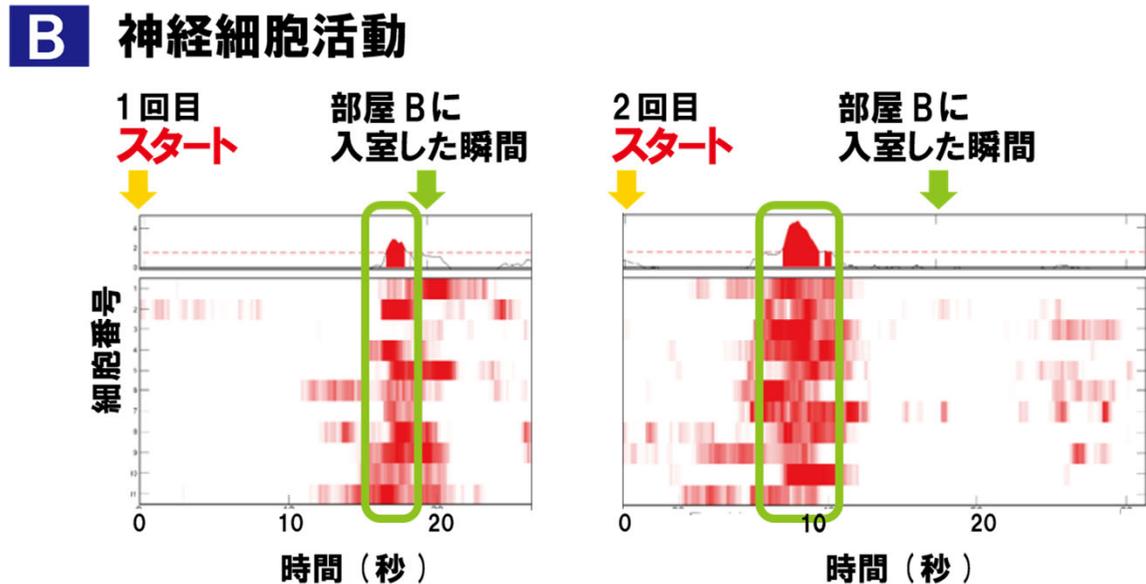
4倍速



推論の正答はレム睡眠中に形成される

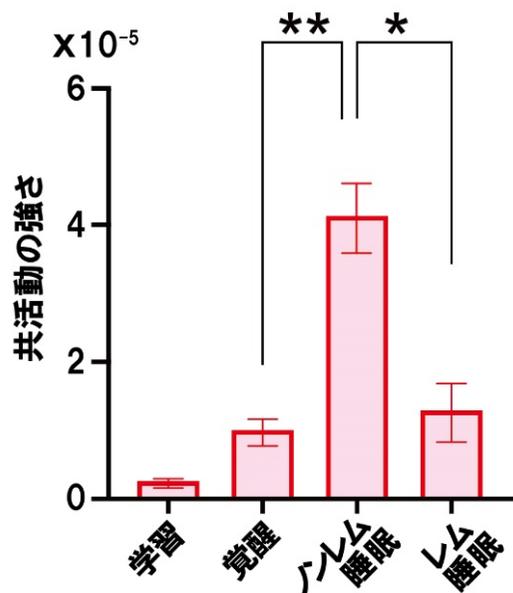
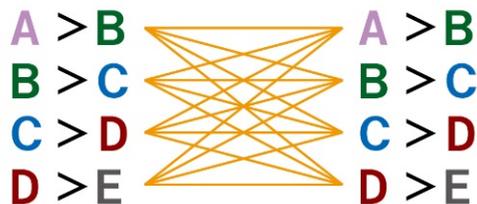


注：B,Dテスト時、A,C,Eの入り口は閉じている



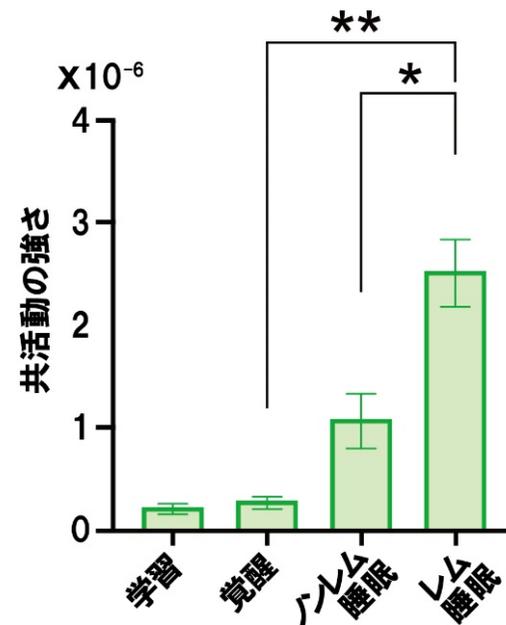
睡眠中の神経細胞の共活動が重要である

A 学習済み 4 ペア間の共活動



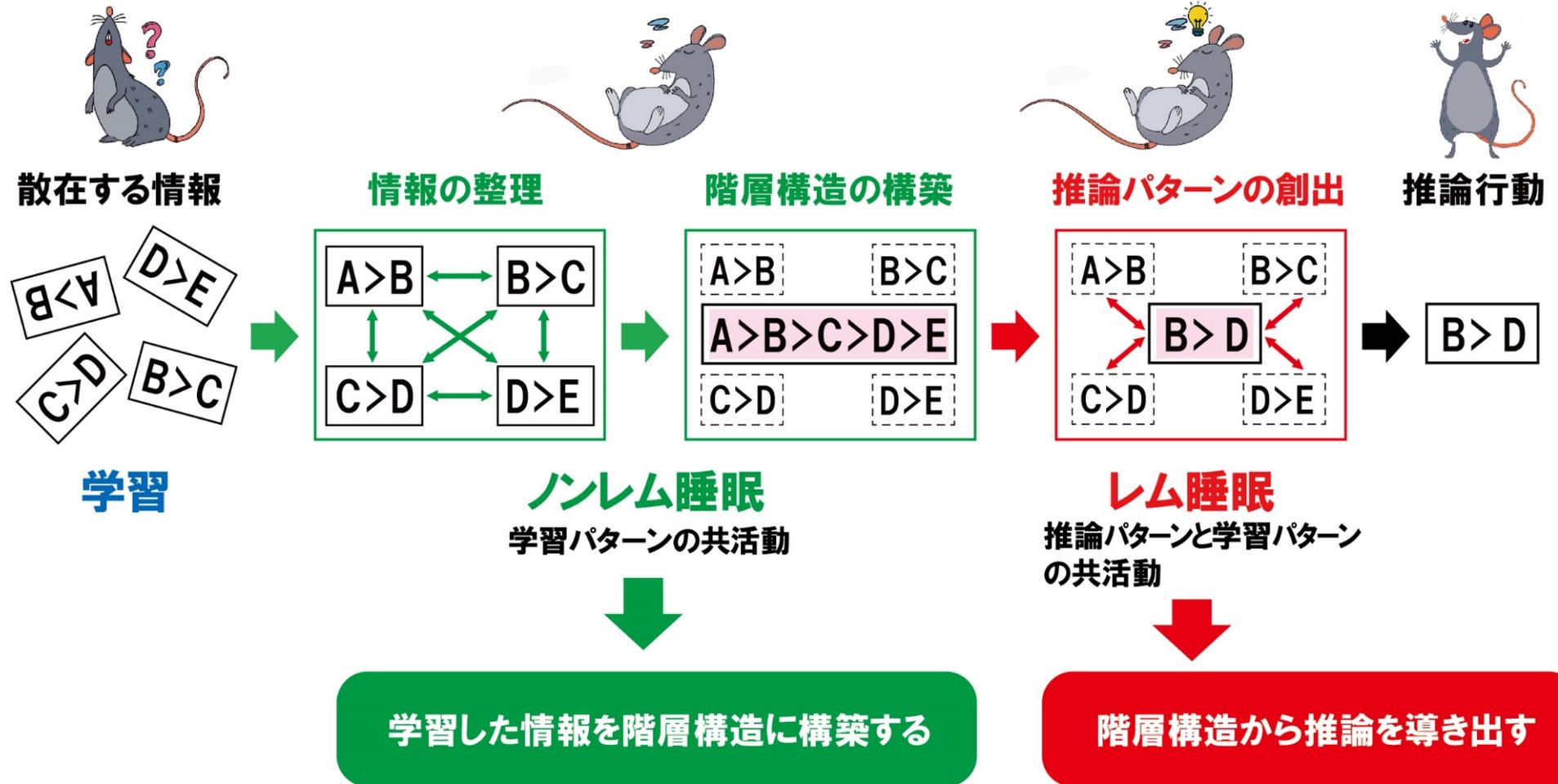
ノンレム睡眠中に各前提ペアの情報の比較を行っている

B 推論パターンと学習済み 4 ペア間の共活動



レム睡眠中に前提ペアの比較から推論パターンを形成している

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



結論

1. マウスは睡眠中に推移的推論を行っている。
2. 推論には学習後の睡眠中の大脳皮質活動が必要である。
3. 推論の正答は神経細胞の共活動によりレム睡眠中に形成される。
4. 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。
5. これらの知見を基にして、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。

科学的インパクト

1. 睡眠中の大脳皮質は直接には経験したことのない新規の情報を創出していることを、光遺伝学を用いて因果関係を持って示した。
2. ノンレム睡眠とレム睡眠は情報の処理過程において協働的に働くと同時に、異なる役割を果たしていることを明らかにした。
3. 新規の情報が形成されるメカニズムとして神経細胞同士の共活動が重要であることを示した。
4. レム睡眠中に前帯状皮質回路を人工的に活性化することで、脳機能を向上できることを示した。
5. 潜在意識の機能を神経細胞や神経回路レベルで科学的に理解する道を拓いた。

社会的インパクト

1. 脳にとって睡眠は疲労からの回復のみでなく、積極的に情報を処理して将来に備えていることを科学的な根拠に基づいて明らかにした。
2. 睡眠中の脳活動を操作することで、脳機能を向上させることができることを示した。
3. 人々のQOLを向上させることができる可能性を示した。

今後の展開

1. マウス実験で得られた知見をヒトに適用していく。
2. 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引き出し脳機能を向上させる。
3. 覚醒時には困難な情報処理を睡眠はどの程度まで行っているのか？
4. 覚醒時と睡眠時における脳の情報処理の作動原理はどのように異なるのか？
5. 夢の機能や夢が生まれるメカニズムを科学的に明らかにする。