



(0) 研究分野

分科会:生物

キーワード:睡眠、脳の可塑性、学習、記憶

(1) 研究背景と研究目標

睡眠は生命の維持や発達において必要不可欠であり、また、睡眠の障害は、脳機能を変容し、心理的、行動的、そして経済にも、深刻な影響をもたらすことが指摘されている。しかし、睡眠中の脳活動が、私たちの意識や行動にどのような役割を果たすのか、全く解明されていない。興味深いことに、少しずつ蓄積されてきたエビデンスから、新しい技能を身に付けること、エピソードの記憶、そして難しい問題に対する解決策をひらめくことなど、重要な脳機能には、睡眠中の脳活動が必要不可欠であることが示唆されている。当研究室では、3テスラ/7テスラMRIを含む最先端のニューロイメージング技術、脳波、筋電図、眼電図や心電図計測などの生理学的計測、そして心理物理学実験を含む、複数の非侵襲技術を駆使し、また、新たな技術の開発を通し、学習・記憶、洞察などの脳機能におけるヒトの睡眠の役割を明らかにすることを目指している。

(2) 2021年度成果と今後の研究計画

当研究室は、今年度の4月に始まったばかりである。ラボセットアップは比較的スムーズに進んだ。11月にはすべての実験室の建設が完了した。現在、二つの睡眠実験室（防音シールドルーム、Fig. 1A, B）と三つの行動実験室（防音室、Fig. 1C）が備わり、運用されている。

A Control room for sleep experiments B Sleep chamber C Behavioral testing rooms



Figure 1: Experimental rooms in the Cognitive Somnology lab

(A) 睡眠中の学習特異的なプロセス

睡眠がどのようにパフォーマンスの飛躍的な向上（オフラインゲイン）をもたらすのかは、長く議論の的であった。シナプス恒常性仮説（Synaptic homeostasis hypothesis, SHY）に代表される脳使用量モデル（use-dependent model; Tononi & Cirelli, 2003; Tononi & Cirelli, 2014）によると、学習における睡眠の効果は、脳の使用量に依存する睡眠恒常性（sleep homeostasis）によるものであり、この結果シナプスがダウンスケールされた結果であり、睡眠中に学習に特化したプロセスはない。しかし本プロジェクトから、脳の使用量に関わるプロセスだけでは、視覚学習のオフラインゲインは説明できず、学習に特有のプロセスが想定されることが示された。本プロジェクトでは、視覚課題としてTexture Discrimination Task (TDT; Karni et al., 1991)を用いた。脳の使用と学習の有無を分離するために、TDTにおける干渉（interference）を利用した（Yotsumoto et al., 2009）。先行研究から、背景線の等しい1種類のTDTを用いた（例えば、平行線から構成されるTDTのみを使用する）場合には学習が生じるが、背景線の異なる2種類のTDT

を連続して訓練する（例えば、平行線と垂直線から構成されるTDTを使用する）と、それぞれの課題における干渉により、訓練はするものの、学習は阻害されることがわかっている。この場合、訓練に伴う脳の使用はあるが、学習がないことになる。この干渉による学習阻害を利用し、1種類のTDTのみを用いた通常の学習訓練により睡眠前に学習を引き起こす群（学習群）と、干渉により学習を破壊する群（干渉群）の間での、睡眠中の脳活動変化および睡眠後の技能の変化を調べた。もし睡眠中に、学習に特有のプロセスがあるならば、学習群においてのみ視覚学習のオフラインゲインがみられ、また、脳使用量を反映する徐波活動（slow wave activity）だけでなく睡眠紡錘波（sleep spindles）やレム睡眠中のシータ波（Theta waves）も関与するはずである。一方で、もし脳の使用量だけで睡眠後の学習・記憶への効果が説明できるのだとしたら、学習・干渉群の間でオフラインゲインの差はみられず、徐波活動がオフラインゲインと関係するはずである。学習群では仮眠前に、刺激特徴の等しい1種類のTDT課題（課題A）の訓練を実施し、仮眠後に再テストを行った。この操作により初期視覚野を使用し、学習も生じると考えられる。干渉群では、異なる2種類のTDT（課題Aと課題B）の訓練を、時間をおかずに、連続して実施した。この操作により、初期視覚野は使用するが、学習が阻害されるようにした。この結果、訓練の効果とオフラインゲインは学習群のみにみられた。そして、オフラインゲインの量は、初期視覚野におけるノンレム睡眠中の睡眠紡錘波帯域のパワとレム睡眠中のシータ波の帯域のパワの強さに相関していた。徐波活動はいかなる学習の側面とも相関がみられなかった。このことから、少なくとも視覚学習においては、シナプス恒常性仮説では説明できず、学習特定のなプロセスがあると考えられた。本研究はJournal of Neuroscience誌に発表された。

(B) 3T/7T MRIによるMRS計測

MRI装置によりMRスペクトロスコピー（MRS）という非侵襲的な脳イメージング技術を用いると、生きたヒトの脳から非侵襲的に、興奮性神経伝達物質（excitatory neurotransmitter）のグルタミン酸（glutamate）や抑制性神経伝達物質（inhibitory neurotransmitter）のガンマアミノ酪酸（GABA）の濃度を計測することができる。グルタミン酸とGABAの濃度の比（Glutamate / GABA）を求めると、興奮抑制バランスを計測することができる。この興奮抑制バランスは、脳の可塑性と相関することが複数の先行研究から報告されている（Tamaki et al., 2020; Tamaki et al., 2021）。Tamakiらは3テスラMRIと脳波の同時計測により、世界で初めて睡眠中の神経伝達物質の濃度の計測に成功した（Tamaki et al., 2020, *Nature Neuroscience*; Tamaki et al., 2021, *STAR Protocols*）。しかしMRS計測の時空間分解能は非常に低く、睡眠中の脳の可塑性を捉えるにはあまりに精度が低かった。例えばMRSの時間分解能は2~10分程度であるが（Tamaki et al., 2020）、この間に睡眠中の脳の可塑性は大きく変動しうると推定できる。そこでこのプロジェクトでは、超高磁場7テスラMRIを用いて、MRSの時空間分解能を飛躍的に高め、ヒトの睡眠中の脳の可塑性計測の精度向上を目指す。まず本年度は、生理学研究所の7テスラMRI（Siemens社製）を用いて、MRSを視覚皮質および海馬（皮質下）において計測し、データの質を定量的に検討評価した。MRSシーケンスにはUltra-short TE STEAM（TR=8s）を用いた。異なるタイプのシム（standard shim, GRE shim, and fastestmap）を適用しそれぞれについてデータの質を検証した。取得したMRSデータはMRspa（www.cmrr.umn.edu/downloads/mrspa）を用いて前処理を施し、GABAとグルタミン酸の濃度比はLCModel(Provencher, 1993)を用いて推定した。時間分解能は、視覚皮質は8秒、海馬は3分にまで改善された。MRSデータの質を示すCramér-Rao lower bounds（または%SD）は、視覚皮質のGABAについては10%、グルタミン酸については5-6%と、3テスラMRIによる2分間に対応する精度が確認された（Fig. 2）。海馬の%SDは、GABAが8%、グルタミン酸が3%であり、それぞれ3テスラMRIでの10分間のスキャンに対応する精度が確認された（Fig. 3）。三つの種類のシムの中でも、standard shimが最も海馬における精度が高かった（standard, 8%; GRE, 9%; fastestmap, 35% for GABA）。

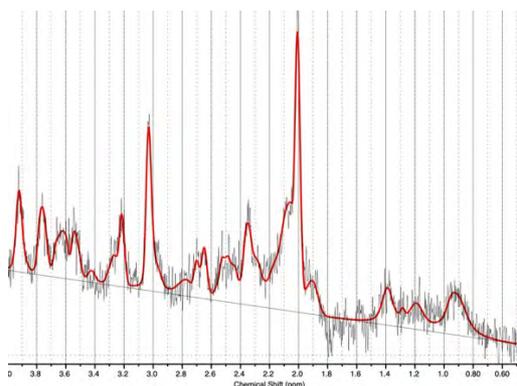


Figure 2. A representative spectrum (1TR data, no average) obtained from the visual area using 7T MRI.

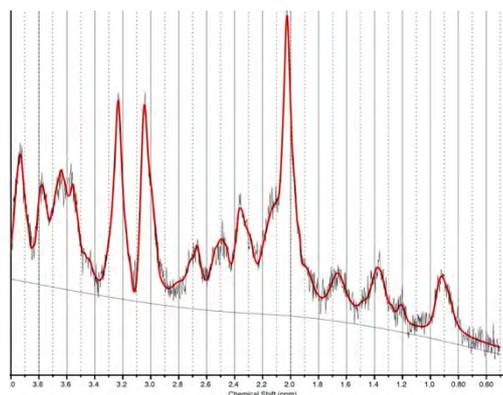


Figure 3. A representative spectrum (~3 minutes, 20 averages) obtained from the hippocampus using 7T MRI.

(C) 睡眠中の異なる学習間の相互作用

異なる学習間の相互作用に睡眠がどのような役割を果たすのか明らかにされていない。一連の研究からは、睡眠は訓練した課題について特異的な効果があり、ノンレム睡眠中の局所的な脳活動に特異的に生じると想定されている (Tononi & Cirelli, 2003)。また別の一連の研究からは、ノンレム睡眠 (nonrapid eye movement sleep) とレム睡眠 (rapid eye movement sleep) にまたがるグローバルな脳活動の機能的連結が学習を促進することが示唆されている (Tamaki et al., 2020, PNAS)。睡眠中のダイナミックな脳の機能的連結は学習にどのような効果をもたらすのだろうか？本プロジェクトでは、手続的記憶と宣言的記憶間の相互作用におけるノンレム睡眠・レム睡眠の役割を明らかにすることを目的とする。本年度は主として行動実験を実施し、手続的記憶課題の一種 (技能学習課題) である **Finger tapping motor task** と宣言的記憶課題である **Visual image memory task** を実施し、これらの中で高次の共通するシーケンスが存在する場合に、片方の訓練が、もう一方の訓練を促進するのか、またその促進効果が睡眠に依存するかを確認した。その結果、両者で共通する高次のシーケンスが存在する場合には、**Finger tapping motor task** の成績は睡眠後に飛躍的に向上したが、両者でのシーケンスが異なる場合には、睡眠後に成績向上は認められなかった。また、覚醒期間を経ると、両者のシーケンスが共通していても、異なる場合でも、成績向上は認められなかった。これらのことは、全く異なるメカニズムに基づくと考えられる学習間の相互作用に睡眠中の脳活動が役割を果たすことを示唆する。

(3) 研究室メンバー

(2021年度)

(理研白眉研究チームリーダー)

玉置應子

(4) 発表論文等

1. 玉置應子 視覚学習におけるノンレム睡眠とレム睡眠の役割 *生理心理学と精神生理学* 39(1), 1-16, 2021.
2. Tamaki M, Watanabe T, Sasaki Y. Coregistration of magnetic resonance spectroscopy and polysomnography for sleep analysis in human subjects. *STAR Protocols*. 2, 100974, 2021.
3. 玉置應子 睡眠と記憶や学習の定着：ノンレム睡眠とレム睡眠中の記憶処理 *Progress in Medicine*. 41(12), 1171-1175, 2021.
4. Wang Z, Tamaki M, Frank SM, Shibata K, Worden MS, Yamada T, Kawato M, Sasaki Y, Watanabe T. Visual perceptual learning of a primitive feature in human V1/V2 as a result of unconscious processing, revealed by Decoded fMRI Neurofeedback (DecNef). *Journal of Vision*. 21(24), 1-15, 2021.

Invited talks

3/11/2022	Consciousness Club Tokyo
1/21/2022	Vision Society of Japan, winter meeting
12/24/2021	CiNet, Friday Lunch Seminar
12/11/2021	Japan Society of Clinical Chemistry, Kanto meeting, Saitama
9/23/2021	The 46th Annual Meeting of Japanese Society of Sleep Research
9/21/2021	Japan Agency for Medical Research and Development
9/16/2021	The 21st NIPS meeting (memory meeting)
7/30/2021	The 44th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society, Toward understanding and breaking the limit of human minds and performance symposium
6/27/2021	Psychoneuroendocrinology meeting

Laboratory Homepage

<https://cbs.riken.jp/en/faculty/m.tamaki/>

https://www.riken.jp/en/research/labs/hakubi/t_cogn_somno/index.html