



(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) 2023年度成果と今後の研究計画

1. Magnetic resonance spectroscopy using 7T MRI

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すると推定できる。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。本年度は理研7TにおいてMRSとEEGの同時計測環境を構築した。その結果、複数の脳領域 (SMA、海馬など) からヒトの睡眠中の神経伝達物質の濃度の計測に成功した。しかし、SMAと比較すると海馬での信号の質は低く不安定であることが観察された。SMAでの時間分解能は10秒程度まで下げることに成功し、3TMRIでの時間分解能 (2~10分) と比較すると格段に向上した。この技術を用いて、睡眠中の脳振動活動とE/Iバランス変化がどのようにして学習・記憶の処理に関与するのかを明らかにする。

2. Interactions of memories during sleep

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。多くの研究は単一の学習における睡眠の役割を検討しているが、共通するシーケンスが存在する場合には異なる記憶間での相互作用が示唆されている。本プロジェクトでは、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。本年度は主として脳活動のソース推定とネットワーク解析を実施した。その結果、ノンレム・レム睡眠中のネットワーク再構成 (segregation, integration) が記憶間の相互作用に関与することが示唆された。今後は、7T MRIでのMRSとEEGの同時計測技術を用いて、記憶間

の相互作用における睡眠中のE/Iバランス変化の役割を検討する。

3. Sleep decoding

「ヒトはなぜ眠るのか？」この問いは何世紀にも渡って議論されてきたが、未だに統一見解に至っていない。本提案研究では、睡眠の機能を明らかにするため、覚醒する人に睡眠様の脳状態を引き起こす技術を開発し、その効果を検証することを目的とする。今年度は主として睡眠中の脳活動を効率的・効果的に計測するための環境を構築した。本提案研究を遂行する上では、睡眠ポリグラフ（脳波を含む）と機能的磁気共鳴画像法（fMRI）の同時計測が必須である。理化学研究所の3テスラMRI環境にて、安定的に睡眠中の脳活動を取得するための同時計測環境を整えた。fMRIのスキャン中の騒音により睡眠の質が著しく低下することが知られている。より質の高い睡眠中の脳活動データを得るために、従来用いられるcontinuous EPI sequenceではなく、騒音の発生しない期間を1.2秒設けた睡眠研究用sparse samplingを開発した。さらに、同時計測により取得した脳波データに混入するMRIおよび心拍由来の2種類のノイズ（MRI gradient artifact およびballistocardiogram artifacts）を除去する技術も構築した。健康な若年健康成人を対象として睡眠ポリグラフとfMRIの同時計測を実施、睡眠の質を示す指標の一つである睡眠効率80%程度と比較的高いことが確認された。MRI由来のノイズの除去も実施でき、睡眠中の脳波活動の検出が可能となっている。

4. Cerebrospinal fluid dynamics during sleep

動物モデルによると、脳脊髄液の流れ（CSF）を介し、A β やタウタンパク質などの老廃物除去が睡眠中に促進されることが示されている（Xue et al., 2013）。ヒトでも睡眠が遮断されるとA β やタウが増えることが報告されており（Lucey et al., 2017）、睡眠中のCSFダイナミクスは何らかの形で老廃物除去に関与する可能性がある。しかし、ヒトの睡眠中にどのようにしてCSFが制御されているのか明らかではない。本研究ではヒトのCSFダイナミクスと認知機能の関係を検討する。fMRIとEEGの同時計測技術を用いて、25名の若年健康被験者における睡眠中のCSF信号を検討した結果、とりわけ深い睡眠中には、覚醒中や浅い睡眠中と比較し、CSF信号における速い成分が強くなることが分かった。今後は、CSFダイナミクスと睡眠中の脳振動活動の相互作用を検討する。

5. Contribution of sleep to functional recovery in stroke patients

脳卒中は運動障害の要因となる主要な疾患の一つであり、発症後の日常生活への再適応が重要な課題となる。とりわけ慢性期の患者では技能訓練による介入が必要不可欠であると考えられているが、必ずしもリハビリテーション訓練の効果が持続するわけではなく、脳卒中患者における技能学習のメカニズムは長年にわたり医療現場における大きな問題となっている。本研究では、脳卒中患者の技能学習における睡眠中の脳振動活動とネットワークの役割を解明することを目的とする。今年度は脳卒中患者にも実施可能な課題の開発、若干名での予備実験、睡眠ポリグラフ実験を実施した。来年度は引き続き睡眠ポリグラフ実験を継続し、脳卒中からの機能回復における睡眠の役割を検討する。

(3) 研究室メンバー

(2023年度)

(理研白眉研究チームリーダー)

玉置應子

(研究員)

宇治誠

(4) 発表論文等

Uji M, Tamaki M. Sleep, learning, and memory in human research using noninvasive neuroimaging techniques. *Neuroscience Research*, 189, 66-74, 2023.

Nishimura Y, Ikeda H, Matsumoto S, Izawa S, Kawakami S, Tamaki M, Masuda S, Kubo T. Impaired self-monitoring ability on reaction times of psychomotor vigilance task of nurses after a night shift.

Chronobiology International, 40(5), 603-611, 2023.

Tamaki M. How sleep facilitates skill learning. *Clinical Neuroscience*. 41(4), 568-569, 2023.

Li X, Uji M, Tamaki M. Active learning consolidation hypothesis. *Japanese Journal of Sleep Medicine*, 17(1), 67-71, 2023.

Laboratory Homepage

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

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