目覚めてひらめく

朝起きたときに、前の晩には解けそうもなかった問題の答えが見つかったり、能力の限界だと思っていた仕事ができるようになったりしたことはないだろうか。この謎が明らかになる日は近いかもしれない。

Laura Nelsonが報告する。

原文：While you were sleeping

Nature Vol.430 (962-964)/26 August 2004; www.naturejpn.com/digest

1869年2月17日、ロシアの化学者メンデレーエフは、トランプの一人遊びをしながら、うとうとしていた。そして目が覚めたとき、化学元素をどのようにすれば妥当に分類できるかというかねてから懸案の答えが浮かんだ。化学者が日々世話になっている「周期律表」はこうして生まれた。

言い伝えでは、インスピレーションがメンデレーエフに訪れたのは夢の中と言われているが、これはおそらく本人が劇的効果をねらって脚色したものだろう。メンデレーエフほどの大発見ではないにせよ、寝て起きたら理解が進んでいたという経験は多くの人にあるのではないだろうか。そして、楽器の演奏などの複雑な課題をこなす能力が、練習した翌朝には上達していることも少なくはない。

認知科学者たちは、論理的な問題を解く方法を思いついたり、音楽の能力を高めたりする現象を「手続き」学習と呼んでいる。手続き学習は、単に事実のリストを集めるのではなく、ものごとのやり方を覚えることを意味する。研究者たちは長年、睡眠の重要な機能の1つは、この過程を強化することではないかと考えてきた。しかし、脳活動の特定のパターンが関与することが指摘されたのはごく最近である。「睡眠は細胞と関係があり、細胞間の連結に関連している」と、ウィスコンシン大学（マジソン）の精神科医 Giulio Tononi は語っている。

ある意味、これまでの研究の進展が遅かった理由は、睡眠研究者の関心が長きにわたって、レム（急速眼球運動）睡眠に集中していたことにある。夢を見る期間と一致するレム睡眠中に、人間の脳では、覚醒時と極めてよく似た脳活動パターンがみられる。レム睡眠中には、特有の眼球の揺れに加えて、性別にか

かわらず性的興奮の徴候がみられる。

したがって、この活発な睡眠相に研究者が夢中になったとしても無理はなかった。各レム睡眠の間に存在する、より深い眠りは軽視されることになった。この活動の静かな期間が「徐波睡眠」として知られる。この名称は、脳内に1秒間に4回以下程度で現れる、脳波計（EEG）上の電気活動の同期波にちなんでいる。

ところが長年の研究にもかかわらず、レム睡眠と手続き学習が関連することを示す証拠については矛盾点が多く、混乱もあった¹。例えば、種が異なる、睡眠中にレム睡眠が占める割合と学習能力との間に強い相関はみられない。またレム睡眠の量を減らす抗うつ剤の使用者の手続き記憶に異常は認められない。レム睡眠が完全に失われてしまう稀な疾患の患者でも手続き学習は正常である。

この数年間に、手続き学習に関心を寄せる研究者が徐波睡眠に目を向け始めた結果、研究が進みはじめた。徐波睡眠と手続き学習と

をつなぐ、おそらく最も説得力のある証拠は、前述の Tononi たちによって得られた。研究チームは最近、徐波活動の局所変化と、ある特定課題の学習が関連することを初めて示した研究を *Nature* に報告した²。

徐波睡眠に注目

Tononi の研究対象となった被験者の頭皮には256本の電極が取り付けられ、睡眠前、睡眠中、睡眠後における脳細胞ネットワークの電気活動がEEGで記録された。被験者は、眠気を催す直前まで、画面上でカーソルを指定の位置まで動かすコンピューターゲームをプレイした。ただし一部のセッションでは、数人のプレイヤーに対してカーソルが密かに動くように設定された。この場合、被験者は、加えられたハンディキャップを補うことを無意識のうちに学習するようになる。

眠りに落ちる直前に、カーソルの動きを補正する必要のある課題を学習した被験者では、空間情報処理に関連することが知られている特定の脳領域に徐波活動の強化がみられた。これはおそらく、神経細胞間における新しい結合の形成と、これに続く強化のためであると考えられた。

徐波睡眠中、徐波活動はしばらく続いた後で次第に小さくなっていった。Tononi は、徐波活動のこうした低下が、手続き学習の強化に重要な役割を果たしていると考えている。覚醒中の脳には、学習課程に干渉する他のシグナルが存在し、「雑音が多い」からだ。

夜間の睡眠後、移動する標的の動きを先回りすることを学習した被験者は、前日の夜と比べて、課題をうまくこなせるようになっていた。また被験者全体で、徐波活動の上昇の

「これは睡眠中の強化対象だ」と脳が課題に印をつけておく」

「ピアノ演奏や車の運転など違うタイプの手続き学習には、徐波睡眠のそれぞれ別の段階がかかわっているのかもしれない」

目覚めたら高得点。睡眠は、コンピューターを用いた難しいテストのスコアをあげるようだ。

程度と、睡眠で誘導される成績上昇の程度との間に正の相関が認められた。

相関がみられたことで、この分野の他の研究者は勇気づけられることになった³。「これは、記憶と関連する脳波の存在を初めて示した確かな証拠なので、徐波活動が局所的に変化することは大いに注目されます」と、リューベック大学(独)の神経内分泌学者Jan Bornは語っている。Bornや他の研究者は現在、学習に関して自分たちが実施した実験の見直しを行っており、睡眠で誘導された学習の強化を、脳の特定領域における活動の変化に結びつけ

られないかと考えている。

この数年間、今日ではEEGなどによる研究の畑上に載る、睡眠および学習に関する多くの重要な知見が得られている。例えばBornは、元素の分類に関してメンデレーエフが得たインスピレーションの経験と同様の知見を対象に研究を進めている。Bornの実験では、被験者に簡単なルールを説明して7つの数列を作らせる。ただし隠れルールが存在し、2番目の数列は最後の数列と常に一致する。すると、課題を2回行う間に睡眠をとった被験者は、この隠れルールに早く気づいた⁴。この結果から、睡眠状態の脳は、学習済みの情報を処理しているものと考えられる。「元ある情報から睡眠が作り上げる記憶が存在するのは間違いない」とBornは語る。

難しい課題を優先

ハーバード大学医学系大学院(ボストン)の精神科医Robert Stickgoldのもとには、生理学的解析が待たれる非常に充実した一連の知見がある。訓練中に脳は、これは後の睡眠中における強化対象となる課題だとして印(タグ)をつけておくのだとStickgoldは考えている。

さらに興味深いことに、Stickgoldの未発表データによれば、脳は多くのタグを「まとめ」課題につけることがあり、学習が非常に難しい課題に高い優先度を与えることが示されている。さまざまな数字の配列をキーボードからタイプするように指示された被験者にとって、睡眠による改善が最大であった課題は、睡眠前にはこなすのが一番難しかった配列で

あった。「脳は、より弱い結合をねらって強化する」とStickgoldは解釈している。

こうしたタグ付け戦略は、ピアノソナタの一節一節をひとまとめにするといった課題の統合にも役立つかもしれない。「課題を細切れに学習し、一眠りすることで滑らかにつながるというわけです」とStickgoldは示唆している。

しかし、眠っている間に強化された記憶は、起床後の時間経過に伴って不安定になるようだ。つまり、被験者に、ある一節の指の動かし方を学習させ、翌朝に別の一節を学習させると、睡眠によって誘導された最初の課題の強化は失われてしまうようである⁵。

ある意味Tononiの研究に後押しされるかたちで、Stickgoldたちは現在、記憶が強化されて相互に統合される際に脳内で起こる現象についての解明に取り組んでいる。その第一歩として、Stickgoldのハーバード大学の同僚Matthew Walkerは、被験者が行う課題を睡眠の前後で変化させることで、個々の課題に必要なとされる脳領域を、機能的磁気共鳴映像法(fMRI)で判定することを試みている。

Walkerは、異なるタイプの学習には、異なる種類の徐波睡眠が関与しているのではないかという点にも注目している。徐波睡眠は4つの段階からなり、最初はうとうとした状態から、次第に眠りが深くなってゆく。Walkerは、徐波睡眠のそれぞれ異なる段階が、ピアノの演奏や車の運転といった異なるタイプの手続き学習に、より重要な役割を果たしているのではないかと考えている。「これらは、微妙に

脳波と学習。睡眠中の脳の電気活動におけるホットスポット(赤い点)がセンサーで記録されたことで、徐波睡眠と学習が関連することがわかった。

異なるタイプの学習と言えます」とWalkerは語っている。

既にWalkerとStickgoldは、睡眠によって誘導される、学習を要するタイピング課題の成績上昇が、特に夜明けに向かっての「第2段階」の徐波睡眠の量と相関することを示している⁶。

また彼らは、眠りに落ちてまもなく現れる「紡錘波」と呼ばれる特徴的なEEG上の波形が果たす役割の調査も計画している。紡錘波の出現は、脳細胞ネットワークの長期変化を促すことが示唆されており、学習との関連が伺われている⁷。個々の紡錘波は1～2秒間持続し、7～14 Hzの周波数で増減を繰り返す。

このような初期の活動に続いて、十分な夜の睡眠中には、複数のREMが徐波睡眠中に約90分間の周期で散発的に現れる(上記グラフ参照)。興味深いことに、少なくとも画面上に映し出される異なる視覚パターンを区別する学習の場合、睡眠のすべての相を含む約90分間の軽い睡眠は、8時間の睡眠時と同等の成績上昇をもたらす⁸。

睡眠関連遺伝子の存在

睡眠中の記憶固定には、電気活動の変化に加えて、遺伝子発現の変化が関与する可能性がある。Tononiのグループはラットを対象に約100種類の遺伝子の発現レベルが、昼夜の時間帯を問わず、睡眠中に増加することを報告している⁹。こうした遺伝子の一部については、脳細胞間を移動する化学物質である神経伝達物質の放出にかかわることが既にわかっている。

以上の知見は、睡眠が手続き記憶の固定に

関与するという説と矛盾しない。脳内における多様な神経伝達物質の量は、睡眠中の各相で変動する。またStickgoldは未発表の研究で、神経伝達物質系が損なわれているコカイン乱用者や統合失調症患者では、正常な睡眠依存性の手続き学習がみられないことを示すデータを得ている。

睡眠誘導性の手続き学習と、遺伝子発現、神経伝達物質機構、電気活動パターンを引き起こす変化との間の関係を詳細に明らかにするためには、人間と実験動物の双方を対象とした広範囲の研究が必要である。未解決の謎と取り組むことをあきらめて、ふて寝したいと考える者はいないだろう。でも、この分野の研究者が、複雑な実験結果の解釈に行き詰まったなら、メンデレーエフの例を思い出せばいい。とりあえず横になって目をつぶるのだ。 ■

Laura Nelsonは、ネイチャーのインターンシップ修了生。

1. Siegel, J. M. *Science* **294**, 1058–1063 (2001).
2. Huber, R., Ghilardi, M. F., Massimini, M. & Tononi, G. *Nature* **430**, 78–81 (2004).
3. Hairston, I. S. & Knight, R. T. *Nature* **430**, 27–28 (2004).
4. Wagner, U., Gais, S., Haider, H., Verleger, R. & Born, J. *Nature* **427**, 352–355 (2004).
5. Walker, M. P., Brakefield, T., Hobson, J. A. & Stickgold, R. *Nature* **425**, 616–620 (2003).
6. Walker, M. P., Brakefield, T., Morgan, A., Hobson, J. A. & Stickgold, R. *Neuron* **35**, 205–211 (2002).
7. Sejnowski, T. J. & Destexhe, A. *Brain Res.* **886**, 208–223 (2000).
8. Mednick, S., Nakayama, K. & Stickgold, R. *Nature Neurosci.* **6**, 697–698 (2003).
9. Cirelli, C., Gutierrez, C. M. & Tononi, G. *Neuron* **41**, 35–43 (2004).
10. Rattenborg, N. C., Lima, S. L. & Amlaner, C. J. *Behav. Brain Res.* **105**, 163–172 (1999).
11. Aserinsky, E. & Kleitman, N. *Science* **118**, 273–274 (1953).

Nature Publishing Group makes an IMPACT

インパクトがある雑誌は、
Nature です。

2003年度、*Nature* のインパクト・ファクターは30.979でした。
もちろんmulti-disciplinaryジャーナルのナンバー1です。

nature publishing group