



科学技術振興機構（JST）
Tel：03-5214-8404（広報課）



理化学研究所



東 京 大 学
Tel：03-5841-3304
（医学部総務チーム）

理 化 学 研 究 所
Tel：050-3495-0247
（広報部報道担当）

久 留 米 大 学
Tel：0942-31-7510
（総合企画部広報室）

「睡眠学習」が生じる条件を理論的に予測 ～特定の神経活動量と学習則がシナプス結合を強化～

ポイント

- 神経細胞同士のつながりを担うシナプス結合が、睡眠時に一様に弱くなるのか、強くなるのか、これまで統一的な見解が得られていませんでした。
- コンピューターシミュレーションにより大規模な神経細胞ネットワークの活動を計算した結果、睡眠時のシナプス結合の強さは「睡眠時の神経活動量」と「シナプス学習則」との2つの要素によって決まることが明らかになりました。
- この結果により、睡眠時にシナプス結合が強くなる「睡眠学習」が生じる条件を理論的に予測することが可能になるため、睡眠と学習・記憶の関連性についてより深い理解が進むことが期待されます。

JST 戦略的創造研究推進事業 ERATO において、東京大学 大学院医学系研究科 機能生物学専攻 システムズ薬理学分野の上田 泰己 教授（理化学研究所 生命機能科学研究センター 合成生物学研究チーム チームリーダー兼任（当時）、久留米大学 特別招聘教授 兼任）、大出 晃士 講師、大阪大学 大学院医学系研究科 博士課程 木下福章さん（当時）と久留米大学 分子生命科学研究所 山田 陸裕 准教授らは、睡眠時の大脳皮質における神経シナプス結合の強さがシナプス学習則^{注1)}と睡眠時の神経活動量に依存して変化することを示し、「睡眠学習^{注2)}」が生じ得る条件を理論的に予測できることを明らかにしました。

大脳皮質では、多数の神経細胞がシナプスと呼ばれる接合部を介して情報をやり取りしています。各シナプスのつながりの強さは神経細胞の活動状況に応じて変化し、これが学習や記憶の基盤になると考えられています。これらの活動のパターンとシナプスのつながりの変化の関係にはいくつかの決まりがあり、「シナプス学習則」と呼ばれています。睡眠は学習や記憶にとって重要であることが知られていますが、睡眠時にシナプス結合がどのように変化するのかについては解明されていない部分が多く残されていました。

そこで本研究グループは、多くの種類の神経細胞がつながった神経ネットワークの活動をコンピューターシミュレーションにより再現し、覚醒状態や睡眠状態で観察される神経活動が生じている時のシナプス結合の変化を調べました。その結果、特定の神経活動量とシナプス学習則が組み合わさることで、睡眠時に大脳皮質のシナプス結合が強まることが分かりました。これにより、睡眠中でもシナプス結合の強化が起こる条件が明らかとなり、「睡眠学習」が生じ得る条件を予測することが可能になりました。

今後、この予測を基に、睡眠と学習・記憶の関連性についてより深い理解が進むことが期待されます。また、神経精神疾患のような睡眠障害を伴う脳疾患のメカニズム解明にもつながる可能性があります。

本研究成果は、2025年6月12日（現地時間）に米国学術誌「PLoS Biology」のオンライン版で公開されました。

本成果は、以下の事業・研究領域によって得られました。

戦略的創造研究推進事業 総括実施型研究 (ERATO)

研究領域：「上田生体時間プロジェクト」(JPMJER2001)

(研究総括：上田 泰己 (東京大学 大学院医学系研究科 教授／
久留米大学 特別招聘教授 兼任))

研究期間：2020年10月～2026年3月

JSTは本プロジェクトで、睡眠・覚醒リズムをモデル系として「ヒトの理解に資するシステム生物学」を展開し、分子から社会に生きるヒト个体までを通貫する「生体時間」情報の理解を目指します。

<研究の背景と経緯>

大脳皮質は多数の神経細胞がシナプス結合を介したネットワークを形成しており、このネットワークが情報処理や思考・行動を可能にしていますが、睡眠中と覚醒中におけるシナプス結合の変化に関する知見は限られていました。

これまで、大脳皮質神経のシナプス結合の強さは覚醒時に強化され、睡眠時に減弱するというシナプス恒常性仮説 (SHY)^{注3)} が提唱されてきましたが、動物細胞を用いた従来の実験では観察できる神経細胞数に限りがあるため、睡眠時にシナプス結合が一様に弱くなるのか、それとも強くなるのか、これまでは統一的な見解が得られていませんでした。

<研究の内容>

一般的に神経集団は睡眠時に互いに同じタイミングで発火 (同期) し、覚醒時には別々に発火 (脱同期) する傾向を示します。本研究グループはまず、1 個の神経細胞 (ポストニューロン^{注4)}) に 10 個の神経細胞 (プレニューロン^{注4)}) が結合したシンプルな神経ネットワークを想定し、過去に取得された実測データを基に、睡眠時と覚醒時の神経集団の活動をシミュレーションにより生成しました (図 1)。これにより睡眠・覚醒時の神経活動におけるシナプス結合の変化を予測することが可能となりました。

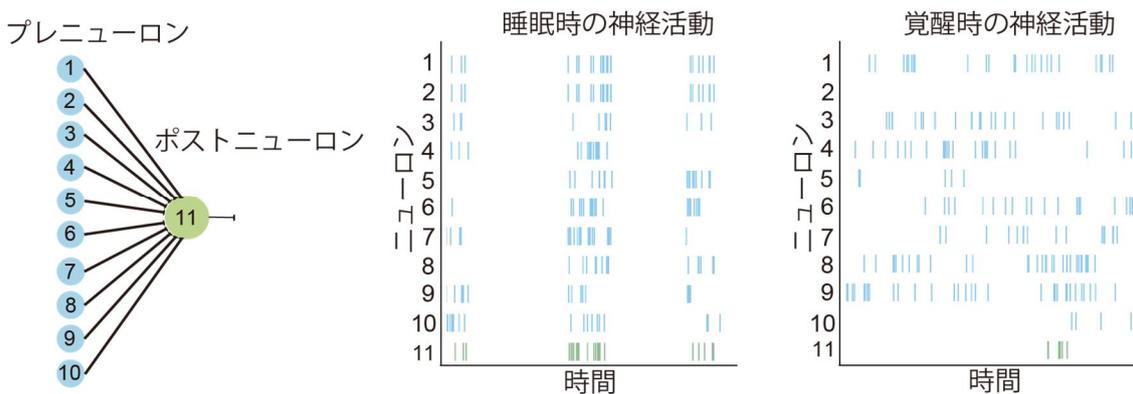


図 1 神経ネットワークの構成とシミュレーションにより生成された睡眠・覚醒時における神経活動

1 個のポストニューロンに 10 個のプレニューロンが結合した神経ネットワークにおいて、睡眠時の同期活動と覚醒時の脱同期活動を表す発火パターンをシミュレーションにより生成した。

あるシナプス学習則においては、2 つの神経細胞間のシナプス結合の強さの変化率はプレニューロンとポストニューロンにおける発火のタイミングによって決定されます。本研究グループは生体におけるニューロンを模倣した数理モデルで、シナプス学習則を 8 つのパラメーターを含んだ数式で表し、各シナプス学習則において 1000 通りのパラメーターの組み合わせを生成しました (図 2A)。

神経細胞同士の結合の強さは、神経ネットワークモデルのシミュレーションから予測できますが、結合させる神経細胞の数が多いほど、また、数式が複雑になるほど、コンピューターの処理能力と計算時間が必要になります。また、シナ

プス結合の強さが変化する境界条件を求めるには、神経細胞の活動やシナプス学習則を規定するパラメーターを少しずつ変化させてシミュレーションを行う必要があります、さらなる処理能力と時間が必要になります。

本研究グループは、GPU 汎用計算^{注5)}を用いて計算を効率よく並列化することで、1000 通りのシナプス学習則と数百の睡眠・覚醒時の神経活動におけるシナプス結合の時間変化を計算しました。その結果、睡眠時と覚醒時の発火頻度が等しく、ヘップ則^{注6)}とスパイクタイミング依存可塑性 (STDP 則)^{注7)}というシナプス学習則が成り立つ場合には、覚醒時より睡眠時の神経活動でよりシナプス結合が強化されることが分かりました。このとき、睡眠時におけるシナプス結合の強さが覚醒時よりも相対的に大きくなるため、本研究グループはこの傾向を「WISE」(Wake Inhibition and Sleep Excitation、覚醒時に抑制され睡眠時に強化される)と呼ぶこととしました。反対にヘップ則と STDP 則の逆であるアンチヘップ則やアンチ STDP 則では、睡眠時と比較して、覚醒時にシナプス結合が強化され、以前から提唱されているシナプス恒常性仮説が成り立つことを示しました (図 2B)。

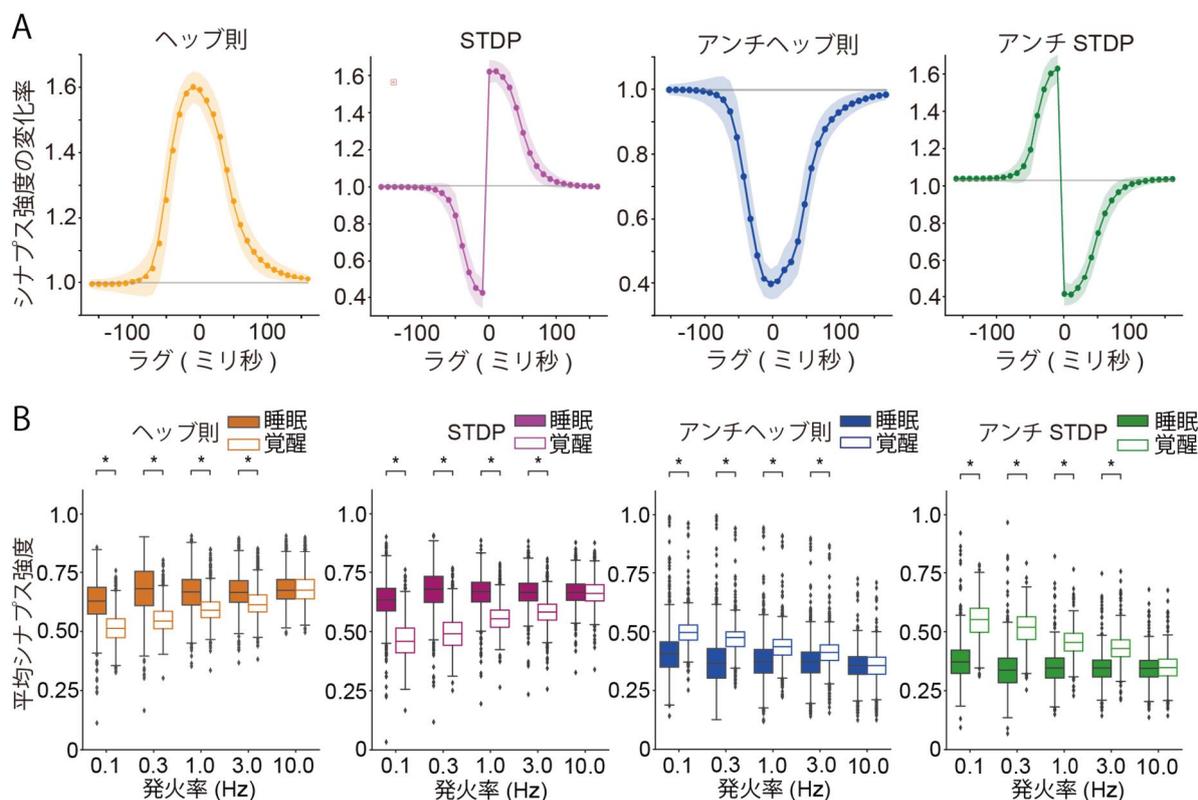


図 2 睡眠・覚醒におけるシナプス強度の比較 (覚醒時発火率=睡眠時発火率)

(A) それぞれのシナプス学習則において、1000 種類のパラメーターセットにおけるシナプス強度の変化率の分布。ラグはプレニューロンとポストニューロンの発火の時間差を指している。

(B) それぞれのシナプス学習則と発火率 (図 1 で示した 11 個の神経細胞で構成された神経ネットワークにおける平均発火頻度) において睡眠時の神経活動と覚醒時の神経活動におけるシナプス結合の時間変化を計算し、平均値を比較した。ヘップ則と STDP 則では神経ネットワークの発火率が小さいほど、覚醒時と比較して睡眠時でシナプス結合が強化される。

また、睡眠時に比べて覚醒時の発火頻度が大きい場合は、ヘップ則と STDP 則でも覚醒時に見られる神経活動でよりシナプス結合が強化され、シナプス恒常性仮説が成り立つことを示しました (図 3)。

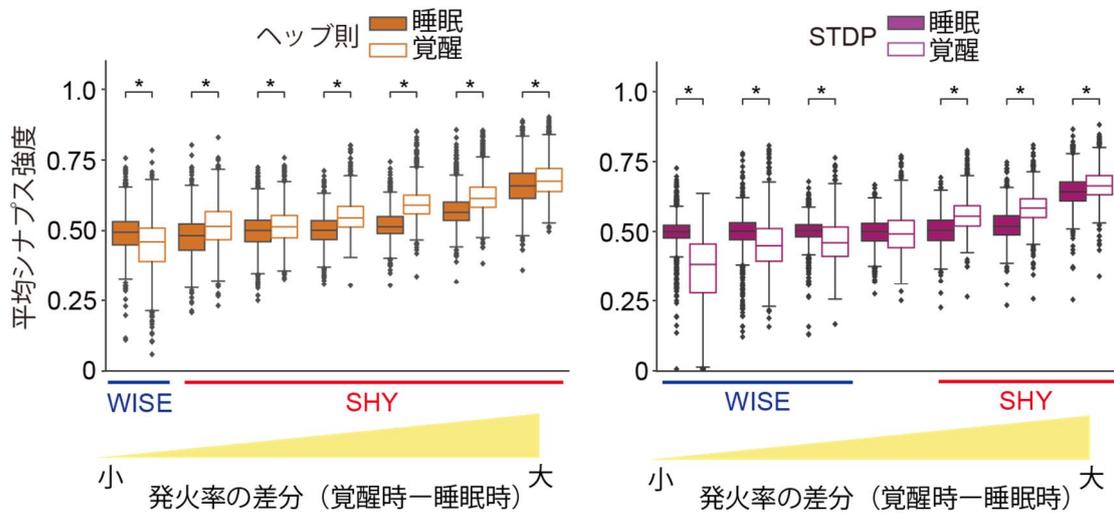


図 3 睡眠・覚醒におけるシナプス強度の比較 (覚醒時発火率>睡眠時発火率)

覚醒時の発火率 (図 1 で示した 11 個の神経細胞で構成された神経ネットワークにおける平均発火頻度) が睡眠時の発火率より大きくなる条件で、睡眠時の神経活動と覚醒時の神経活動におけるシナプス結合の時間変化を計算し、平均値を比較した。ヘップ則と STDP 則では覚醒時と睡眠時の発火率の差が大きいと、覚醒時のシナプス結合が睡眠時よりも強化される (SHY が成り立つ) が、発火率の差分が小さいと、睡眠時のシナプス結合が覚醒時より強化される (WISE が成り立つ)。

これらの結果は、シナプス学習則や神経活動量が異なれば睡眠時のシナプス結合の変化の傾向も異なることを示しています。これまで睡眠時におけるシナプス結合の変化は、実験によって強化されるまたは減弱するという矛盾した結果が見られていましたが、その理由を説明することが可能です。また、いくつかの実験結果から、睡眠・覚醒における脳機能を説明できます。ヘップ則や STDP 則で睡眠時の神経活動においてシナプス結合が強化されやすいことは、睡眠時における学習や記憶の固定を反映している可能性があります。また、STDP 則で比較的低頻度の覚醒時の神経活動ではシナプス結合が減弱することが示唆されますが (図 2B)、これは覚醒が長く続けばシナプス結合が弱くなり、神経細胞間での情報伝達の効率が落ち、頭の回転が遅くなることと関係していると考えられます。

<今後の展開>

今回の大規模シミュレーションの結果は、睡眠時にシナプス結合が強くなる「睡眠学習」が生じる条件を理論的に予測できることを示しており、睡眠が記憶や学習に及ぼす影響をより深く理解することにつながります。また、睡眠がシナプス結合を強化することや、覚醒が長く続くとシナプス結合が減弱することが

示唆されたことにより、うつ病など睡眠・覚醒時のシナプス結合の異常が報告されている精神疾患の病態を説明し、新しい治療法につながる可能性があります。

<用語解説>

注1) シナプス学習則

神経細胞間のシナプス結合の強さが、神経活動のタイミングや頻度に応じて変化するルール。例として、ヘップ則（注6参照）やスパイクタイミング依存可塑性（STDP 則、注7参照）が挙げられる。

注2) 睡眠学習

睡眠中に脳が新しい情報を整理・統合することで、記憶や学習効果を高めること。

注3) シナプス恒常性仮説（SHY）

シナプス結合の強さは覚醒時に強化され、睡眠時に減弱することで、シナプスの過剰な変化を防ぎ、脳の恒常性を維持するという、イタリアの神経学者 ジュリオ・トノーニにより 2003 年に提唱された仮説。

注4) ポストニューロン、プレニューロン

シナプス結合を介して信号を受け取る神経細胞をポストニューロンと呼び、送る側の神経細胞をプレニューロンと呼ぶ。

注5) GPU 汎用計算

General-Purpose computing on Graphics Processing Units の略。GPU を汎用計算に活用し、大量のデータ処理や並列計算を高速化する技術。

注6) ヘップ則

カナダの神経科学者 ドナルド・ヘップが 1949 年に提唱した学習則で、「共に発火するニューロン同士は結合が強化される」という原理。

注7) スパイクタイミング依存可塑性（STDP 則）

ヘップ則をさらに発展させたもので、ニューロン間の発火の時間的順序と間隔に依存してシナプス強度が変化するメカニズム。プレニューロンがポストニューロンより先に発火した場合、そのシナプスは強化され、ポストシナプスニューロンがプレシナプスニューロンより先に発火した場合、そのシナプスは弱められる。

<論文タイトル>

“A unified framework to model synaptic dynamics during the sleep-wake cycle”

（睡眠・覚醒サイクルにおけるシナプス動態をモデル化するための統一的枠組み）
DOI : 10.1371/journal.pbio.3003198

<お問い合わせ先>

<研究に関すること>

上田 泰己 (ウエダ ヒロキ)

東京大学 大学院医学系研究科 機能生物学専攻 システムズ薬理学分野 教授

〒113-0033 東京都文京区 7-3-1 東京大学 医学部 教育研究棟 8階南

Tel : 03-5841-3415

E-mail : uedah-tky@umin. ac. jp

<JST 事業に関すること>

今林 文枝 (イマバヤシ フミエ)

科学技術振興機構 研究プロジェクト推進部

ICT/ライフイノベーショングループ

〒102-0076 東京都千代田区五番町 7 K' s 五番町

Tel : 03-3512-3528

E-mail : eratowww@jst. go. jp

<報道担当>

科学技術振興機構 広報課

〒102-8666 東京都千代田区四番町 5 番地 3

Tel : 03-5214-8404 Fax : 03-5214-8432

E-mail : jstkoho@jst. go. jp

東京大学 大学院医学系研究科 総務チーム

〒113-0033 東京都文京区本郷 7-3-1

Tel : 03-5841-3304 Fax : 03-5841-8585

E-mail : ishomu@m. u-tokyo. ac. jp

理化学研究所 広報部 報道担当

〒351-0198 埼玉県和光市広沢 2-1

Tel : 050-3495-0247

E-mail : ex-press@ml. riken. jp

久留米大学 総合企画部 広報室

〒830-0011 福岡県久留米市旭町 67

Tel : 0942-31-7510 Fax : 0942-31-7718

E-mail : kikakukouhou@kurume-u. ac. jp