

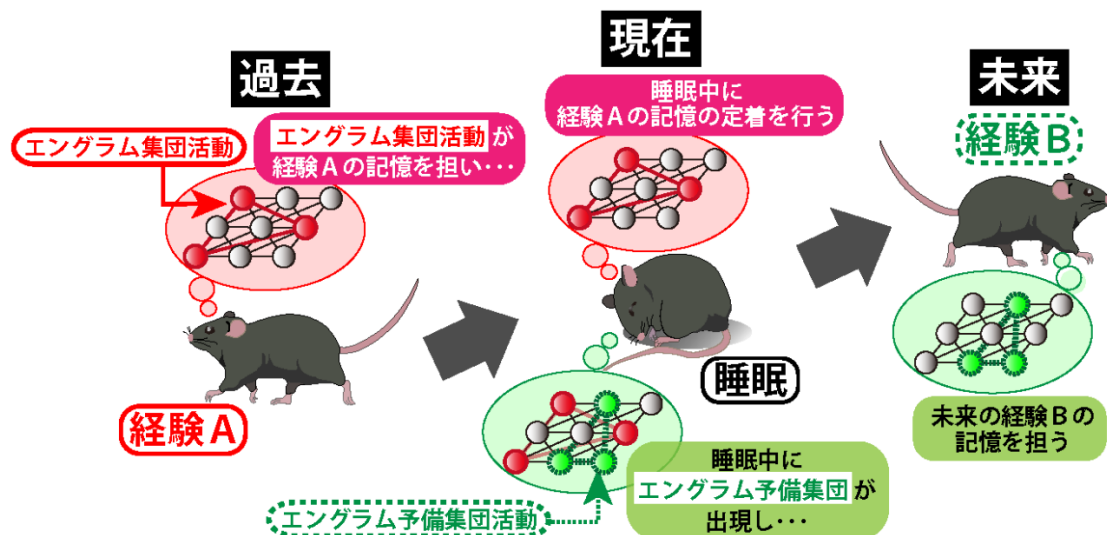
令和7年4月28日

脳が未来の記憶に備える重要なプロセスを発見
－ 睡眠は単なる休息ではない －

■ ポイント

1. 記憶は、「記憶を担う神経細胞集団（エングラム細胞集団）^(※1)」に保存されるが、エングラム細胞は出来事を経験した時に形成されるのか、それとも事前に脳内に準備されているのか、もしそうならどのように準備されているのかは不明のままだった。
2. 自由に行動しているマウスの脳内で記憶エングラム細胞の活動を観測する独自の技術を使って、少し先の未来の記憶を担うエングラム予備細胞が、その経験をする前の睡眠中に既に脳内に準備されている様子を観察することに成功した。
3. 未来の記憶を担うエングラム予備細胞集団は、別（前）の出来事を記憶した後の睡眠中にその記憶のエングラム細胞集団と同時に活動して出現することから、エングラム予備細胞の形成は前の記憶の影響を受けていることが示唆された。
4. 以上より、睡眠中には①過去の記憶の保存と、②未来の記憶への準備という2つのプロセスが並行して進行していることが明らかになった。

本研究成果は、2025年4月28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。



■ 概要

富山大学 学術研究部医学系 生化学講座の井ノ口 馨 卓越教授とカレド ガンドウル (Khaled Ghandour) 特命助教らのグループは、過去の記憶の保存と未来の記憶への準備という2つのプロセスが、睡眠中に並行して進行していることを初めて明らかにしました。

本研究グループは、自由行動下のマウスの脳内で「記憶を担う神経細胞集団（エンGRAM細胞集団）」とそれ以外の細胞の活動を光で観測する技術^(注2)を使い、脳の海馬中にあるエンGRAM細胞集団が、新しい出来事や経験を記憶する前の睡眠中の段階ですでに準備されて活動している様子の観察に成功しました。さらに、未来の記憶のために準備されているエンGRAM予備細胞集団は、前の記憶直後の睡眠中にエンGRAM細胞以外の細胞から出現し、前の記憶を担っているエンGRAM細胞集団と同時に活動することが分かりました。このことから、エンGRAM予備細胞の出現には前の記憶が影響していることが推測されます。続いて、エンGRAM予備細胞集団が出現するメカニズムを調べるために、神経回路モデルによるシミュレーションを行いました。この結果、エンGRAM予備細胞集団が出現するためには、前の記憶のエンGRAM細胞の再活動の影響を受けてエンGRAM細胞以外の細胞で起こる睡眠中のシナプスの変化が重要であることが提唱されました。以上の結果は、睡眠は単なる休息ではなく、睡眠中の脳は「舞台裏で」積極的に働いており、過去の記憶を定着しつつ、未来の記憶に備えるという2つの役割を果たしていることを示しています。

本研究は、情報通信研究機構 脳情報通信融合研究センターの芳賀 達也 研究員、獨協医科大学の大川 宜昭 准教授、香港城市大学のChi Chung Alan Fung (チー チャン アラン ファン) 助理教授、北海道大学の佐藤 正晃 講師 (現京都工芸繊維大学教授)、沖縄科学技術大学院大学の深井 朋樹 教授らと共同で行われたものです。

本成果は、科学技術振興機構 (JST) 戦略的創造研究推進事業 CREST (課題番号 JPMJCR23N2) によって得られました。

■ 研究の背景

睡眠と記憶の関連を調べたこれまでの研究から、睡眠が過去の記憶を定着させるために必要であることが知られていました。さらに、記憶は「記憶を担う神経細胞集団（エンGRAM細胞集団）」が経験した後の睡眠中に再活動することで定着することが分かっていました。しかし、エンGRAM細胞は出来事を経験した時に形成されるのか、それとも事前に脳内に準備されているのか、もしそうならどのように準備されているのかは不明のままでした。さらに、過去の記憶を定着させる時のように、睡眠が未来の記憶を担う細胞を選ぶことにも関わっているのかどうかは分かっていませんでした。

■研究の内容・成果

1. エングラム細胞は学習前に予備集団として活動している

日々の経験の記憶を蓄えるためには、脳の海馬が必要なことが分かっています。本研究グループは、海馬の CA1 領域という場所のエンングラム細胞集団（図 1）とそれ以外の細胞集団が、新しい出来事の経験中やその前後の睡眠中にどのような活動を行っているか、光で観察する独自の技術（図 2）を使って、観測しました（図 3）。1 日目の観測は新しい空間 A にマウスを置いて自由に行動し探索する経験（経験 A）とその前後の睡眠中に、2 日目の観測は、睡眠→空間 A の再経験（＝記憶の想起時）→新しい空間 B を探索する経験の順番で行いました。得られたデータから、各観測セッションで現れる全ての集団活動を NMF 解析^(注3)で同定し、経験 A を記憶したエンングラム細胞の集団活動について、経験 A と他のセッションとで比べたところ、エンングラム細胞集団は経験前の睡眠中に既に予備集団として活動しており、その約半分が経験後の睡眠中や次の日の記憶の想起時に再出現（＝リプレイ）することが分かりました。

2. 次の記憶を担うエンングラム予備細胞集団は前の経験後の睡眠中に出現する

次に、エンングラム予備集団がいつ生まれるのか調べるために、NMF 解析で同定した“エンングラム細胞以外”の細胞の集団活動について、各観測セッションで比べました（図 4）。その結果、経験 A 直後の睡眠中に現れた集団活動のうち、新しい空間 B の経験中に再出現するグループが存在することが分かりました。このグループは、経験 B の間、エンングラム細胞に特有のたくさんの繰り返し活動を示していた（多細胞活動相関行列解析^(注4)によって明らかになった）とともに、構成する細胞の全細胞中の割合がエンングラム細胞の割合とほぼ同じであるなど、エンングラム細胞の特徴を持っていました。このことから、次の経験 B の記憶を担うエンングラム予備集団が、前の経験後の睡眠中に現れたのだと考えられました。これは睡眠中に特有な現象であり、経験後の覚醒下ではエンングラム予備集団活動は観察されませんでした。

3. エンングラム予備集団は前の記憶のリプレイと同時に出現する

それでは、エンングラム予備集団はどのように出現するのでしょうか？最近の研究から、睡眠には過去の複数の記憶に対応するエンングラム細胞を同時に活動させることで有用な新しい情報を創り出す機能があることが分かっています。これを参考にし、経験 B の記憶を担うエンングラム予備集団と、経験 A の記憶を担うエンングラム細胞集団の活動との間に何らかの関連があるのか調べました（図 5）。すると、エンングラム予備集団は、経験 A 直後の睡眠中にエンングラム細胞集団活動の一部がリプレイしたものと同時に活動していることが分かりました。この結果は、エンングラム細胞による前の記憶の定着と、エンングラム予備細胞の出現という次の記憶への準備が同時に行われていることを示しています。

4. エングラム予備集団の出現に対する睡眠中に特有のシナプス調節の関与

上記の実験結果から、海馬において、睡眠時に特有のメカニズムがエングラム予備集団の出現に貢献している可能性が示唆されました。この背後にあるメカニズムを明らかにするため、本研究グループは、海馬の CA3-CA1 シナプス^(注5)における情報伝達および睡眠時の学習ルールを模倣した神経回路モデルを作成し、シミュレーションを行いました(図6)。学習ルールの1つは、シャープウェーブ-リップル(SWR)波^(注6)という睡眠中に特有の脳波に伴い、エングラム細胞へのシナプス伝達効率を保ち過去の記憶を定着させると同時に、エングラム細胞以外の細胞へ無関係で不要な情報を伝達するシナプスを弱める学習です。そしてもう1つは、シナプススケーリング^(注7)と呼ばれる各神経細胞への情報の入力量を一定に保つルールです。本研究グループはこのモデルを用いて経験前、新しい経験A、経験後の睡眠、新しい経験Bにおける海馬の神経活動と学習のシミュレーションを行い、実験と同様にエングラム細胞やエングラム予備集団が出現することを確認しました。さらに、SWR波によるシナプス弱化あるいはシナプススケーリングをシミュレーションから除いた場合に、エングラム予備集団の出現が阻害されることを示しました。この結果から、SWR波とシナプススケーリングという睡眠中に特有のシナプス調節を行う仕組みによって、エングラム細胞以外の細胞で経験Aと関連するシナプス結合が弱められ、その代わりに将来の入力に対応するシナプス結合が強化されて新たな活動パターンが生まれるというプロセスによって、エングラム予備集団の形成を説明できることが分かりました。

■今後の展開

ヒトが眠る理由は、一般的に休息し体力を回復させるためだと考えられています。しかし今回の研究結果から、睡眠中に脳はむしろ活発に働いていて、過去の記憶を定着させるのと同時に、近い未来の記憶を扱う準備をしていることが分かりました。この睡眠中の働きによって、脳は過去と未来の情報をつなぐ整理をしていると考えられます。睡眠中の脳が、日々の記憶を順番に秩序立てて獲得する仕組みが明らかにされたことで、今後、睡眠中の脳活動や睡眠法への介入によって、脳が本来持つ潜在的な能力をより引き出して記憶力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】

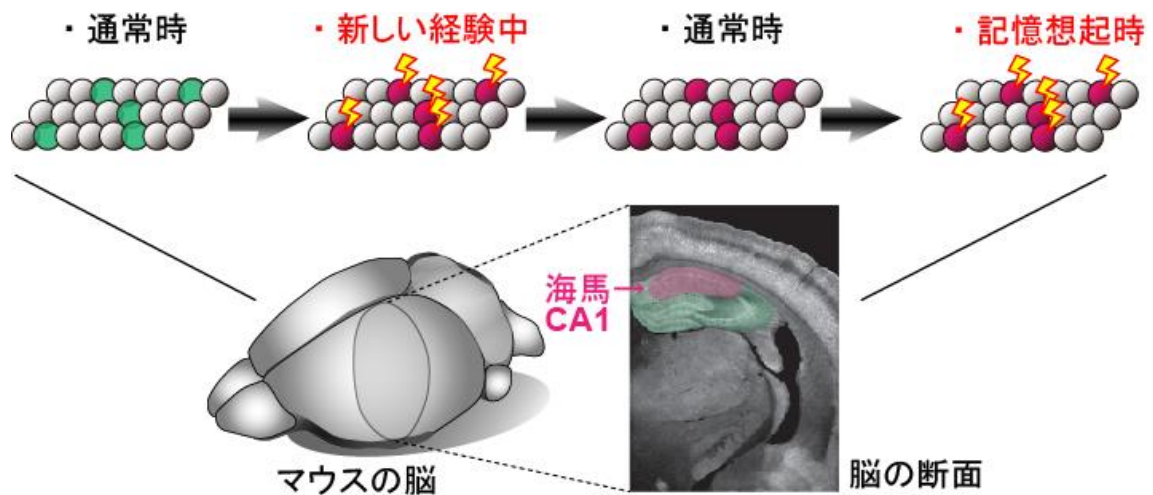


図 1, 記憶を担う神経細胞集団（エンGRAM細胞集団）の概要

これまでの仮説と報告から、記憶がエンGRAM細胞に符号化されて脳内に蓄えられる様子を示した（想像図）。

丸：神経細胞、赤丸：新しい経験中に活性化した記憶を符号化した神経細胞＝エンGRAM細胞、稲妻：活動中であることを表す。赤丸の神経細胞が活動すると、経験に形成された記憶を想起できる。海馬 CA1 領域は経験の記憶や場所の情報などを司る脳部位であり、本研究ではこの海馬 CA1 領域からエンGRAM細胞とそれ以外の細胞の活動を観測し、新しい経験の前に既にエンGRAM細胞が活動し準備していること（緑丸）を明らかにした。

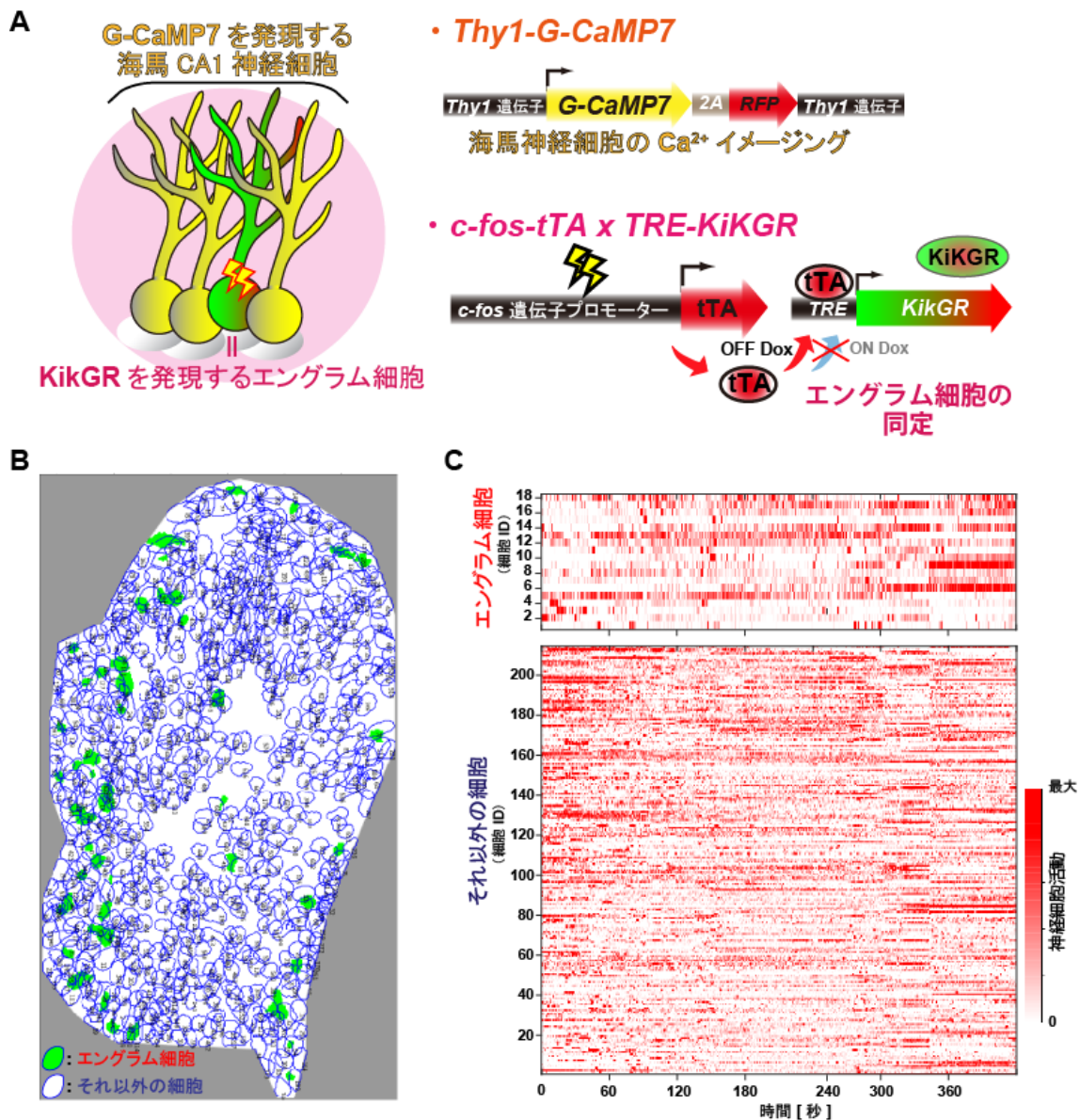


図2, エンGRAM細胞とそれ以外の細胞の活動を光で観測する技術

- (A) TRE-KikGR レンチウイルスを感染させた Thy1-G-CaMP7 x c-fos-tTA 二重遺伝子改変マウス脳内での、G-CaMP7 蛍光によるカルシウムイメージングと KikGR 蛍光によるエンGRAM細胞のラベルとの融合。
- (B) 新しい空間Aの経験の記憶を処理中に活動した細胞（丸）のうち、平均で約8パーセントの細胞が KikGR でラベルされるエンGRAM細胞であった（緑丸）。
- (C) 空間Aを6分間探索中のマウスの海馬から同定された、エンGRAM細胞（18個）とそれ以外の細胞（213個）の神経活動。このように、エンGRAM細胞とそれ以外の細胞を区別し、個々の細胞の神経活動を計測することに成功した。

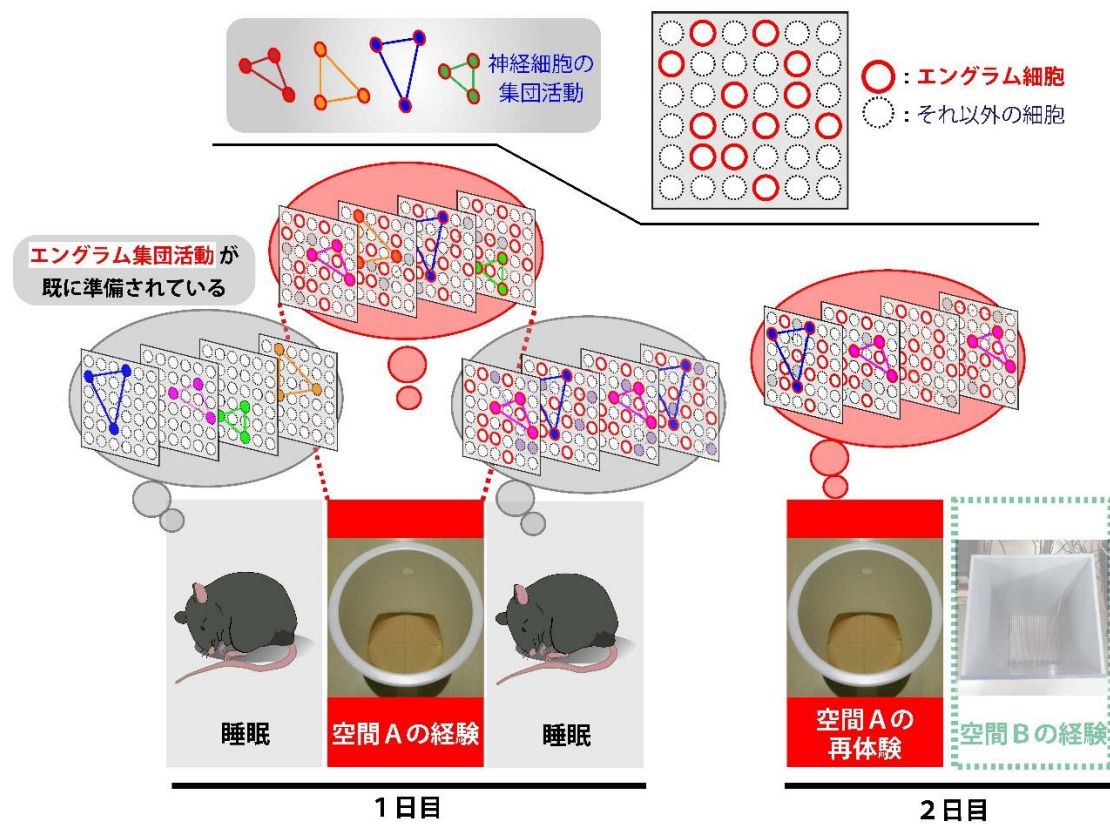


図3, エンタラム細胞は学習前に予備集団として活動している

新しい空間Aの経験を符号化するエンタラム細胞集団の活動（赤い○の細胞が作るグループ）は、経験の前の睡眠中に既に存在していた。そして、その約半分は経験後の睡眠時にも記憶の想起時（2日目の空間Aの再体験時）にも再度活動していた。

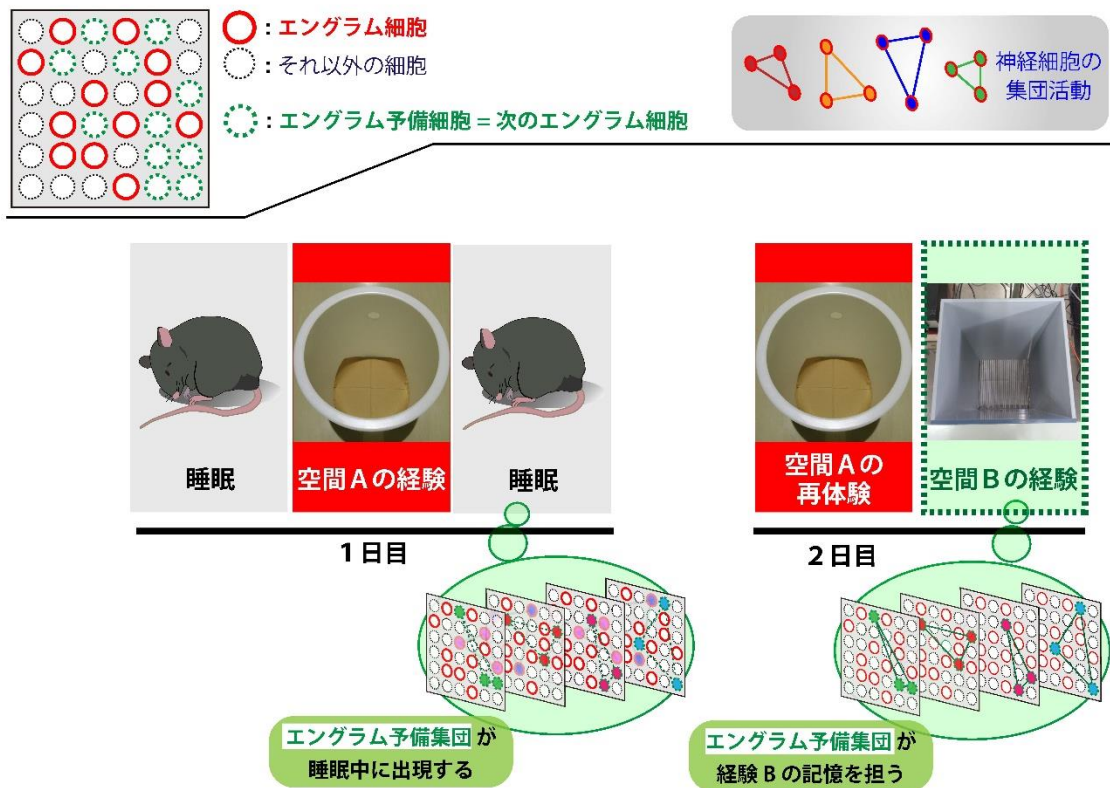


図4, 次の記憶を担うエングラム予備集団は前の経験直後の睡眠中に現れる

前の経験直後の睡眠中（1日目）に、エングラム細胞以外の細胞（黒点線○の細胞）から、エングラム予備細胞（緑点線○の細胞）の集団活動が現れた。このエングラム予備細胞は、エングラム細胞に特徴的な活動パターンを空間Bの経験中に示したことから、エングラム細胞として経験Bの記憶を担ったものと考えられる。

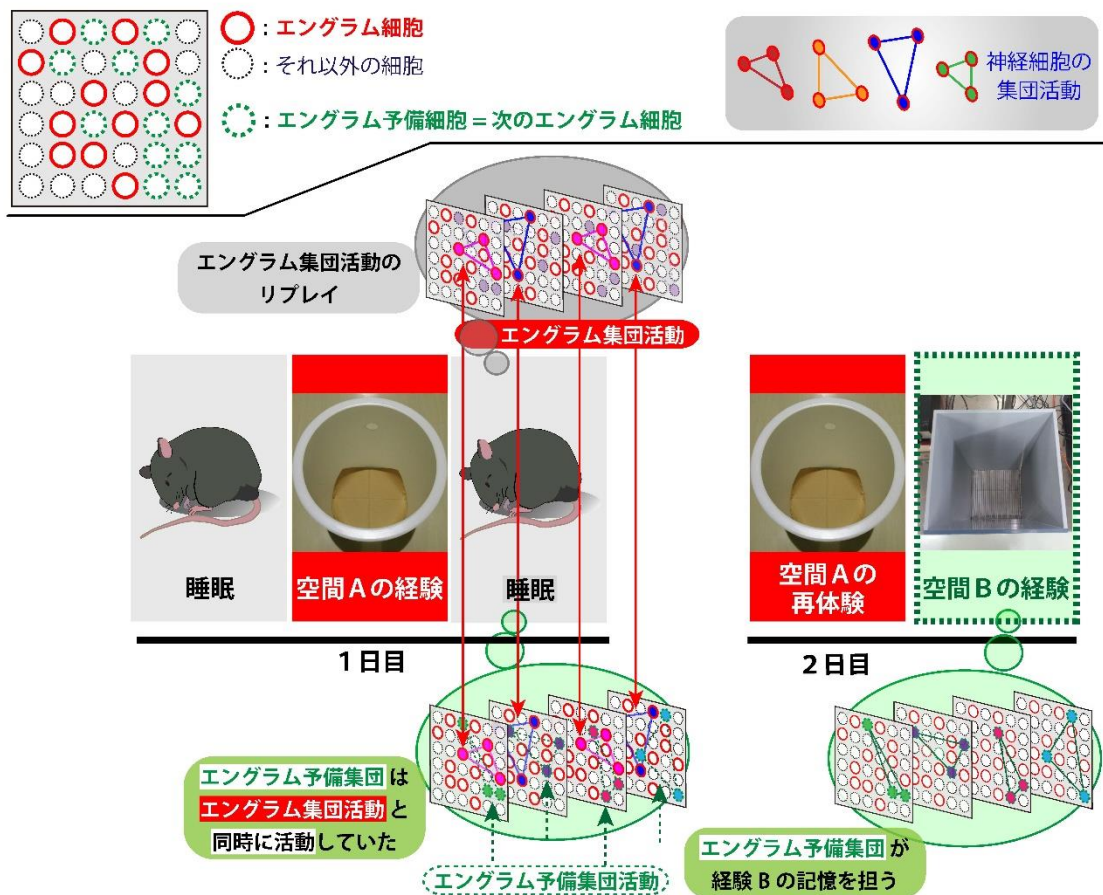


図 5, エングラム予備集団は睡眠中に前の記憶のリプレイと同時に出現する
 空間 A の経験直後の睡眠中に、エンングラム細胞以外の細胞から出現したエン
 グラム予備細胞の集団活動は、経験 A のエンングラム細胞のリプレイと同時に活
 動していた。

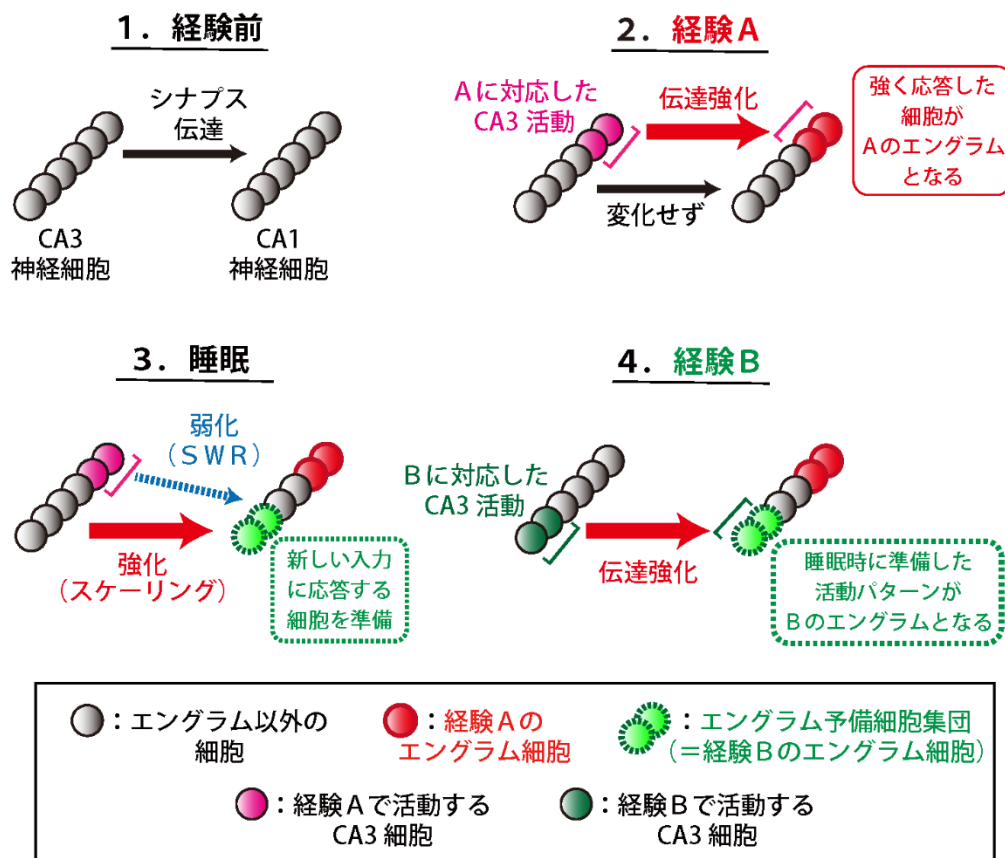


図6, 睡眠中に特有のシナプスの調節によるエングラム予備集団の出現メカニズムの神経回路モデル

1. CA1 神経細胞が CA3 神経細胞からシナプス入力を受ける神経回路モデル。
2. 新しい経験Aに対応する CA3 からの入力パターンに対し、CA1 で強く応答した細胞がエングラム細胞となり、シナプス伝達が強化され記憶が形成される。
3. 睡眠時には SWR 波とシナプススケールアップによるシナプスの調整が起き、経験Aのエングラム細胞を保ちながら他の入力パターンに強く応答するエングラム予備集団が形成される。
4. 新しい経験Bに対応する新たな入力パターンに対し、エングラム予備集団が応答して経験Bのエングラム細胞となる。

【用語解説】

注1) エングラム細胞集団

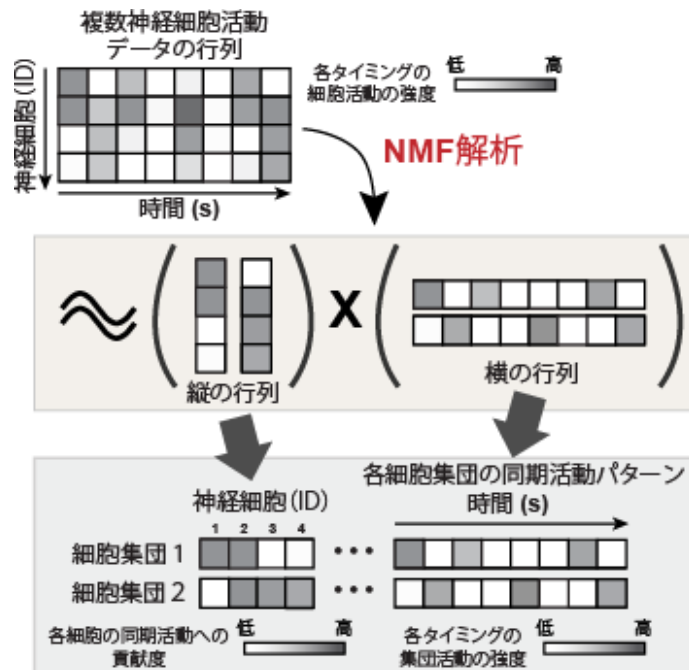
エングラムとは記憶の痕跡の意。ある出来事を経験すると、その経験に応じて脳の特定の神経細胞が活性化し、エングラム細胞に変化することで記憶が符号化される。そして同じエングラム細胞の集団が再び活動すると、その記憶が呼び起こされることが分かっている。本研究グループは、海馬 CA1 のエングラム細胞を人工的に活性化することで記憶を操作できることを 2015 年に発表している (Ohkawa ら, Cell Reports, 11: 261-269)。

注2) エングラム細胞集団とそれ以外の細胞の活動を光で観測する技術

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 G-CaMP7 に着目し、それを海馬の神経細胞で作り出すことができる遺伝子改変マウス (Thy1::G-CaMP7 マウス) を準備した。一方、記憶エングラム細胞を別の蛍光タンパク質 KikGR で観察できる遺伝子改変マウス (c-fos::tTA 遺伝子改変マウス) を準備しておき、両者を交配させることで、神経細胞の活動 (G-CaMP7 の蛍光) と記憶エングラム細胞の存在 (KikGR の蛍光) を区別して観察することができるマウス (二重遺伝子改変マウス) を作出した。ここでいう技術は、このマウスの海馬に内視鏡としてロッド型レンズを挿入して、神経細胞の活動 (G-CaMP7 の蛍光) と記憶エングラム細胞の存在 (KikGR の蛍光) を超小型蛍光顕微鏡で観察できる技術のこと。この技術は、2019 年に発表した論文 (Ghandour ら, Nature Communications, 10: 2637) で本研究グループが確立したもの。

注3) NMF 解析

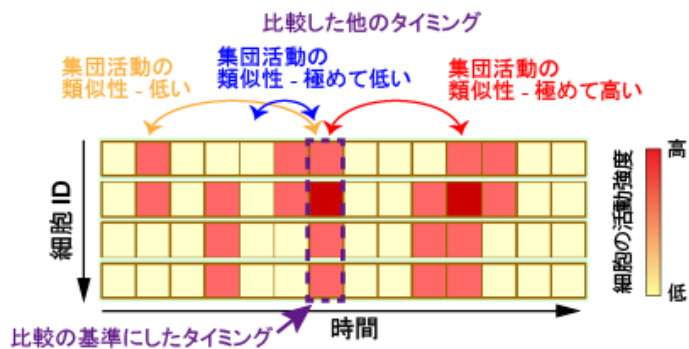
正式名は非負値行列因子分解 (NMF: Nonnegative Matrix Factorization) 解析。ある 1 つの行列データを、2 つの小さな行列に分解する解析であり、米国ベル研究所の Daniel D. Lee 博士と H. Sebastian Seung 博士が、顔の画像を目、鼻などのパーツとその強度の 2 つの要因に分けることに応用できることを 1999 年の Nature 誌に紹介し注目されたアルゴリズムである。



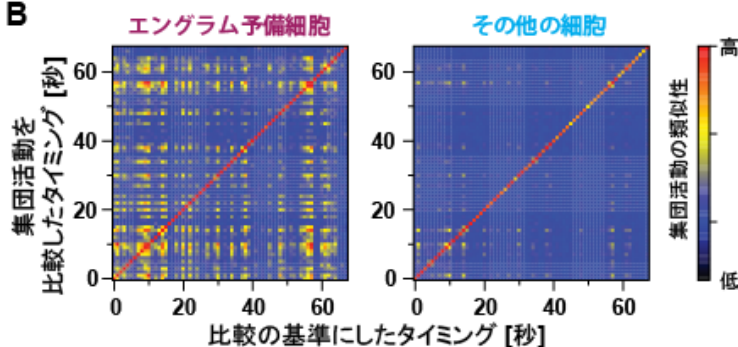
本研究では、上図のように複数の細胞が縦軸（列）に、それぞれの細胞の神経活動の値が時間に沿って横軸（行）に並んでいる元の行列データを、同期活動する細胞集団とその同期活動の時間パターンの2つに分解するために利用した。

注4）多細胞活動相関行列解析

A



B



NMF解析同様、複数の細胞が縦軸（列）に、それぞれの細胞の神経活動の値が時間

に沿って横軸（行）に並んでいる数字の行列を準備する。列に対応する引用タイミングにおける全部の細胞の活動を比べた相関行列のパターンが、他のタイミングのパターンとどれくらい似ているかを評価することで、類似した細胞集団活動が時間軸の中でどれくらい出現したのか検討できる（上図A）。この結果、エンGRAM細胞とエンGRAM予備細胞の記憶を担うタイミングの集団活動は、それら以外の細胞と比べ、有意にたくさん繰り返していることが分かった（上図BはエンGRAM予備細胞とそれ例外の細胞の経験Bにおける多細胞活動相関行列解析の結果）。

注5）CA3-CA1 シナプス

脳の回路では、シナプスを介して神経細胞同士の連絡が行われる。海馬 CA1 の神経細胞は、同じ海馬の CA3 領域の神経細胞と多くのシナプスを形成し、CA3 からの情報伝達を受け取っている。本研究のシミュレーションでは、この CA3-CA1 シナプスの回路モデルが用いられた。

注6）シャープウェーブ-リップル（SWR）波

ノンレム睡眠中に海馬でよく観察される脳波。シャープウェーブ（鋭波）と呼ばれる時間幅が 100 ミリ秒ほどの大きな振幅の脳波に、約 200Hz のリップル波が重なることで現れる。SWR 波に乗って、直前の経験中に現れた神経細胞活動がリプレイすることから、記憶の定着に貢献することが知られている。しかし近年、SWR 波によって不要なシナプスの連絡が弱まることも報告されている。本研究のモデルには、この不要なシナプスを弱める効果が組み込まれている。

注7）シナプススケーリング

神経細胞にある複数のシナプスを制御することで、各細胞に入力する情報の総量を調節する仕組み。例えば神経細胞では、経験の情報を符号化する際には、あるシナプスは情報伝達の効率を上昇させるが、その一方で不要な入力を減らすため他のシナプスを減少させる調節が働いている（逆にある入力が減少すると、他の入力を増加させる方向に調節が働く）。

【論文詳細】

論文名：

Parallel processing of past and future memories through reactivation and synaptic plasticity mechanisms during sleep.

著者：

Khaled Ghandour#, Tatsuya Haga#, Noriaki Ohkawa#, Chi Chung Alan Fung, Masanori Nomoto, Mostafa R. Fayed, Hirotaka Asai, Masaaki Sato, Tomoki Fukai, Kaoru Inokuchi* (#：共同筆頭著者, *：責任著者)

掲載誌：

Nature Communications

DOI:10.1038/s41467-025-58860-w

本件に関するお問い合わせ先

【研究に関すること】

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

Email：inokuchi[at]med.u-toyama.ac.jp

【広報担当】

富山大学総務部総務課広報・基金室

TEL：076-445-6028 Email：kouhou[at]u-toyama.ac.jp

科学技術振興機構 広報課

TEL：03-5214-8404 Email：jstkoho[at]jst.go.jp

獨協医科大学 企画広報課

TEL：0282-87-2107 Email：kikaku[at]dokkyomed.ac.jp

北海道大学社会共創部広報課広報・渉外担当

TEL：011-706-2610 Email：jp-press[at]general.hokudai.ac.jp

沖縄科学技術大学院大学 メディア連携セクション

TEL：098-982-3447 Email：media[at]oist.jp

【JST 事業に関すること】

科学技術振興機構 戦略研究推進部 ICTグループ

櫻間 宣行（サクラマ ノリユキ）

TEL：03-3512-3526 Email：crest[at]jst.go.jp