

令和 6 年 6 月 7 日現在

機関番号：13201

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2020～2023

課題番号：20H03554

研究課題名（和文）思考デコーディングに基づく、知識獲得の神経機序の解明

研究課題名（英文）Unravelling the mechanism for generation of the knowledge structure based on the neural decoding

研究代表者

野本 真順（Nomoto, Masanori）

富山大学・学術研究部医学系・准教授

研究者番号：20636253

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,500,000円

研究成果の概要（和文）：脳は経験から意味や概念を抽出し、他の状況に応用可能な「知識」を創る優れた機能を有する。我々ヒトは取り組んでいる課題の回答を意識下では得られないが、睡眠後や休息時、すなわちアイドリング時にその答えが閃くことがあることを経験している。カルシウムイメージと自動睡眠判定計測技術とを統合し、学習時と睡眠時の神経活動に注目して研究を進めた結果、スキーマ学習課題時の脳活動はテスト前のプリプレイしているということ、大脳皮質のニューロン活動は学習時とは別に、ノンレム睡眠とレム睡眠で活動する細胞集団は完全に異なる亜集団に分かれており、一週間以上安定していることを発見した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

カルシウムイメージと自動睡眠判定計測技術とを統合し得られた本研究の結果は、我々が類似性を検知して既存の知識体系に新たな情報を組み込むためには、睡眠が重要であること、さらに、睡眠時には大脳皮質にノンレム睡眠とレム睡眠で特有の細胞集団があることから睡眠中の認知機能は覚醒時とは異なることが示唆された。

研究成果の概要（英文）：The brain has an excellent function of extracting meaning and concepts from experiences and creating "knowledge" that can be applied to other situations. Humans often experience moments when answers to problems they are working on come to them not during conscious effort, but during sleep or rest, i.e., during idling periods. By integrating calcium imaging and automatic sleep detection measurement techniques, our research revealed that brain activity during schema learning tasks is preplayed before testing. Additionally, we discovered that neuron activity in the cerebral cortex is entirely divided into distinct subgroups that are active during non-REM sleep and REM sleep, and these subgroups remain stable for more than a week.

研究分野：脳認知科学

キーワード：スキーマ 睡眠 ヒューリスティック 閃き アイドリングブレイン

## 様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

記憶は、数分から数時間保持される短期記憶と数日からそれ以上保持される固定化された長期記憶とに大別される。長期記憶はイメージや言語として意識的想起が可能な陳述記憶と意識的に想起できない学習された技能の記憶である非陳述記憶に分類される。さらに、陳述記憶は、時間や空間といった具体的な体験の記憶であるエピソード記憶と、出来事から抽出・組織された言語、概念といった知識に相当する意味記憶に分類される。

例えば、我々ヒトは「イヌと出会ったエピソード記憶」と「ネコと出会ったエピソード記憶」からイヌとネコに特異的な項と双方の間での共通項を見出し、動物という概念を抽出することで、知識(意味記憶)を形成する。これは、エピソード記憶同士の共通項が知識形成に関わることを示唆している。

我々ヒトは取り組んでいる課題の回答を意識下では得られないが、睡眠後や休息時、すなわちアイドリング時にその答えが閃くことがあることを経験している。これは、過去と課題遂行時の経験同士が無意識下のアイドリング時に照合され、知識として体系的に統合されることを示唆している。

しかし、「獲得した経験から知識がいつどのように発生し、利用されるのか?」、すなわち知識獲得のメカニズムを示した研究はまだ報告されていない。

### 2. 研究の目的

本研究では、マウスの思考をデコーディング可能な新規行動実験系と最先端の神経活動計測・操作テクニックを起点に、「アイドリング時に記憶同士がリプレイを介して照合・統合されることで知識が生まれる」と仮説を立て、従来アプローチ不能であった経験から生じる知識の獲得機序を明らかにすることを目的とする。

### 3. 研究の方法

申請者は、自由行動下でライブイメージングかつ海馬の局所脳波が測定可能なマウスにおいて、「報酬獲得に必要な動作と合図(modality)は異なるものの、『動作 合図 報酬』という隠れた共通ルールを有する」オペラント条件付け課題をデザイン・開発した。具体的には、エピソード A 課題では、回転皿と砂糖水が提示されるノーズポートで構成された装置を使用する。マウスが回転皿に乗って回し続けることでスピーカーから音が鳴り始め、数秒間走り続けると、音域が変化して報酬チャンスが来る。マウスは報酬チャンス中にノーズポートに鼻を入れた時のみ砂糖水が飲める。

一方、エピソード B 課題では、Y字型迷路とノーズポートとトラッキングセンサーで構成された装置を暗条件下で使用する。Y字型迷路を構成する3つのアームのうち1つのアームにはノーズポートが設置されており、他の模様が異なる2つのアームには、どちらか片方のアームにマウスが滞在すると光の合図が入る報酬ゾーンが設定されている。マウスが報酬ゾーンのアームに滞在し続けると、迷路に設置されたLEDライトが点滅し始め、数秒間滞在するとLEDが点灯して報酬チャンスが来る。マウスは報酬チャンス中にノーズポートのあるアームに移動して、ポートに鼻を入れた時のみ砂糖水が飲める。

したがって、マウスは、報酬獲得に必要な動作と合図は異なるものの、『動作 合図 報酬』という隠れた共通ルールに気づくことで、エピソード B 課題の解を見つけることができる。

本研究では、マウスがこれらの課題遂行中の大脳皮質における2つのエピソードにおいて学習と深く関わる神経表現を同定・解析した。

### 4. 研究成果

研究を進める中で、大脳皮質のスキーマ学習課題時の脳活動は睡眠中には再生(リプレイ)および相互作用しているという現在解析中であるものの、大脳皮質のニューロン活動は学習時とは別に、ノンレム睡眠とレム睡眠で活動する細胞集団は完全に異なる亜集団に分かれており、一週間以上安定していることを発見し、報告した(大野、野本、井ノ口; TOYAMA MEDICAL JOURNAL (富山大学医学会誌)第33巻1号2023)。

更に深く解析を進めた結果、教師なし学習で大規模データから「シークエンス神経活動」の神経活動表現を抽出するアルゴリズムを開発した。このアルゴリズムにより検出されたシークエンス神経活動の行動デコーディングを起点として、スキーマ課題において、課題のルールはmPFC

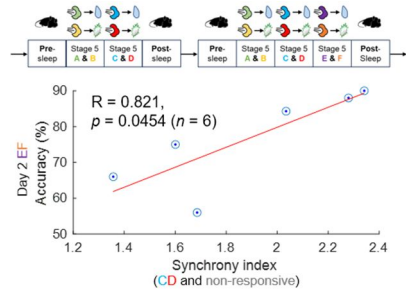
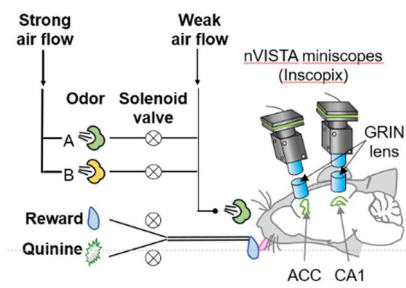
の複数のシーケンス神経活動により戦略的行動や報酬への反応・予測を表す要素（知識）に分解されること、対応するルール学習要素は課題の習熟度が上がるにつれて、ロバストなシーケンス神経活動によって、より鮮明に表現されることを発見した（Ohno, Nomoto, Inokuchi, in preparation）。

更に、自由行動に起因するノイズが数理解析を困難にする問題に対応するため、頭固定行動課題を用いて同様の課題を確立し、ノイズを極限まで減少させることで数理解析との親和性を向上させ、匂い刺激を用いて学習課題を開発し、カルシウムイメージングと数理解析により研究を進めた。

この課題では、マウスは報酬と罰（苦味）とそれぞれ対応した匂いの学習に7日間程度必要であった。一方、新しく匂いを学習する場合には、学習1日目に報酬と罰と対応する匂いを急速に学習した。

この迅速な新奇組み合わせ学習を行う日の睡眠中の活動が、翌日の新奇組み合わせ E-F 学習時のパフォーマンスを予測することを発見し、大脳皮質における睡眠中の活動が、翌日の新奇学習のパフォーマンスを予測することが示唆された。

現在、これらの発見をまとめて論文投稿中および論文作成中である。



## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 9件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 9件）

1. 著者名 大野 駿太郎、野本 真順、井ノ口 馨	4. 巻 33
2. 論文標題 睡眠状態に特異的な前頭前野の神経活動動態	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Toyama Medical Journal	6. 最初と最後の頁 43 ~ 49
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.57561/tmjutmed.33.1_43	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Nomoto Masanori、Ohkawa Noriaki、Inokuchi Kaoru、Oishi Naoya	4. 巻 16
2. 論文標題 Requirement for hippocampal CA3 NMDA receptors in artificial association of memory events stored in CA3 cell ensembles	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Molecular Brain	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13041-023-01004-2	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Aly Mohamed H.、Abdou Kareem、Okubo-Suzuki Reiko、Nomoto Masanori、Inokuchi Kaoru	4. 巻 119
2. 論文標題 Selective engram coreactivation in idling brain inspires implicit learning	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1073/pnas.2201578119	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Wally Maha E.、Nomoto Masanori、Abdou Kareem、Murayama Emi、Inokuchi Kaoru	4. 巻 5
2. 論文標題 A short-term memory trace persists for days in the mouse hippocampus	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Communications Biology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s42003-022-04167-1	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Tsuneki Hiroshi、他17名、Nomoto Masanori、Inokuchi Kaoru、Nakagawa Takashi、Wada Tsutomu、Yasui Teruhito、Sasaoka Toshiyasu	4. 巻 4
2. 論文標題 Food odor perception promotes systemic lipid utilization	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nature Metabolism	6. 最初と最後の頁 1514 ~ 1531
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s42255-022-00673-y	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Nomoto Masanori、Murayama Emi、Ohno Shuntaro、Okubo-Suzuki Reiko、Muramatsu Shin-ichi、Inokuchi Kaoru	4. 巻 13
2. 論文標題 Hippocampus as a sorter and reverberatory integrator of sensory inputs	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-022-35119-2	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kameyama Akiyo、Asai Hirota、Nomoto Masanori、Ohno Shuntaro、Ghandour Khaled、Ohkawa Noriaki、Saitoh Yoshito、Yamazaki Mitsuaki、Inokuchi Kaoru	4. 巻 11
2. 論文標題 Sevoflurane-induced amnesia is associated with inhibition of hippocampal cell ensemble activity after learning	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biology Open	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1242/bio.059666	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Nomoto Masanori、Ohkawa Noriaki、Inokuchi Kaoru、Oishi Naoya	4. 巻 16
2. 論文標題 Requirement for hippocampal CA3 NMDA receptors in artificial association of memory events stored in CA3 cell ensembles	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Molecular Brain	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13041-023-01004-2	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 大野 駿太郎、野本 真順、井ノ口 馨	4. 巻 33
2. 論文標題 睡眠状態に特異的な前頭前野の神経活動動態	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Toyama Medical Journal	6. 最初と最後の頁 43 ~ 49
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.57561/tmjutmed.33.1_43	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ohkawa Noriaki, Takekawa Takashi, Nomoto Masanori, Inokuchi Kaoru	4. 巻 27
2. 論文標題 Guide for Ca2+ Imaging from Deep Brain Regions	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Brain & Neural Networks	6. 最初と最後の頁 74 ~ 86
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3902/jnns.27.74	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計12件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 7件)

1. 発表者名 Nomoto M., Murayama E., Ohno S., Okubo-Suzuki R. and Inokuchi K.
2. 発表標題 The hippocampus as a sorter and reverberatory integrator of sensory inputs
3. 学会等名 Annual Meeting of Society for Neuroscience, San Diego, USA. 2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Zaher A., Abdou K, Choko K., Aly H., Nomoto M., Ghandour K., Okubo-Suzuki R., Muramatsu S. and Inokuchi K.
2. 発表標題 Weaving cognitive inference in prefrontal network during NREM and REM sleep.
3. 学会等名 Annual Meeting of Society for Neuroscience, San Diego, USA. 2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1 . 発表者名 Ohno S., Nomoto M. and Inokuchi K.
2 . 発表標題 A novel dimensionality reduction method "iSeq" reveals that higher-order functions of medial prefrontal cortex are represented as a combination of simpler functions
3 . 学会等名 Annual Meeting of Society for Neuroscience, San Diego, USA. 2022 ( 国際学会 )
4 . 発表年 2022年

1 . 発表者名 Ghandour K., Haga T., Ohkawa N., Fung C., Nomoto M., Sato M, Fukai T. and Inokuchi K.
2 . 発表標題 Dual roles of idling moments for past and future memories.
3 . 学会等名 Annual Meeting of Society for Neuroscience, San Diego, USA. 2022 ( 国際学会 )
4 . 発表年 2022年

1 . 発表者名 Fayed M., Ghandour K., Murayama E., Okubo-Suzuki R., Abdou K., Nomoto M., Inokuchi K.
2 . 発表標題 Orbitofrontal Cortex Governs Wise Decisions Throughout Idling States.
3 . 学会等名 Annual Meeting of Society for Neuroscience, San Diego, USA. 2022 ( 国際学会 )
4 . 発表年 2022年

1 . 発表者名 Ghandour K., Haga T., Ohkawa N., Fung C., Nomoto M., Sato M, Fukai T. and Inokuchi K.
2 . 発表標題 Dual roles of idling moments for past and future memories.
3 . 学会等名 Cellular Society 2022 Symposium, 2022. 11. 11, San Diego, CA, USA. ( 国際学会 )
4 . 発表年 2022年

1. 発表者名 Fayed M., Ghandour K., Murayama E., Okubo-Suzuki R., Abdou K., Nomoto M., Inokuchi K.
2. 発表標題 Orbitofrontal Cortex Governs Wise Decisions Throughout Idling States.
3. 学会等名 Cellular Society 2022 Symposium, 2022. 11. 11, San Diego, CA, USA. (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Nomoto M., Murayama E., Ohno S., Okubo-Suzuki R., Inokuchi K.
2. 発表標題 Ensemble reverberatory activity in hippocampus encodes associative memory.
3. 学会等名 The 44th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society/the 1st CJK International Meeting
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Ohno S., Nomoto M., Inokuchi K.
2. 発表標題 seqNMF based on Itakura-Saito divergence for extraction of comparable temporal sequences in neuronal activities
3. 学会等名 The 44th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society/the 1st CJK International Meeting
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 野本 真順, 井ノ口 馨
2. 発表標題 海馬におけるアンサンブル反響活動による連合記憶の制御
3. 学会等名 生理研研究会 記憶研究会2021「記憶・学習の多角的理解に向けたアプローチ」
4. 発表年 2021年



1. 発表者名 野本真順, 村山絵美, 芳賀達也, 村松慎一, 深井朋樹, 井ノ口馨
2. 発表標題 嫌悪経験直後の情報反響と連合学習における海馬CA3 NMDA受容体の関与
3. 学会等名 第43回日本神経科学大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Wally M., Nomoto M., Abdou K., and Inokuchi K.
2. 発表標題 Involvement of sleep and NMDAR-activity in the storage of short-term memory engram.
3. 学会等名 第43回日本神経科学大会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>脳海馬は外界からの入力情報を一時的に蓄えて、リザバコンピューターのように処理することを発見  <a href="https://www.u-toyama.ac.jp/wp/wp-content/uploads/20221216.pdf">https://www.u-toyama.ac.jp/wp/wp-content/uploads/20221216.pdf</a></p>
---

6. 研究組織		
氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------