

## 最終講義

## 生物学と工学のあいだで

## Between Biology and Engineering

中尾 光之\*

Mitsuyuki NAKAO



## 1. はじめに

ここでは、生物学と工学のあいだで研究してきた著者の立場から、両分野をクロスオーバーすることでサイバネティクスなどの新しい学術分野が胚胎した時代における東北大学電気情報系の大先輩の先生方の研究について振り返り、それが今日の我々の研究教育活動の基盤形成へと繋がっていることを再確認します。また、著者自身の研究内容を概観し、生物学的現象への工学的アプローチから得られたいくつかの機能的解釈について述べます。

## 2. サイバネティクス黎明期

生物学に機械論的にアプローチするという研究はサイバネティクスと呼ばれます [1]。これは Wiener が提唱した概念ですが、それが胚胎したのは主にアメリカの東海岸でした。Wiener、von Neumann、Shannon、そして McCulloch & Pitts、それから、Turing (当時はイギリスにいたわけですが) らが、非常に活発に興味を共有しながら議論を交わっていた様子が、Wiener の「サイバネティクス」の序論などに活写されています [1]。当時は戦中かあるいは戦後すぐあたりで、彼らの汎用のコンピューターをつくらうという強い意志と共に、計算論的な概念を人間が内省的にその存在を知る認識や予測、あるいは人が機械を操作する人間機械系の制御などの問題に対してもあまねく理解可能な枠組みをつくり上げようという欲望が露わになっているように思われます。“知能”の普遍的な理論というのをつくらう

という気概が満ち満ちていたのです。学習で有名な Hebb のルールが提案されたのもこのあたりです [2]。

そこでの議論の結実の1つは、von Neumann の「自己増殖オートマトンの理論」[3]、これは論文のアンソロジーですが、オートマトンという計算のモデルと同時に自己増殖といういかにも生物学的なメタファーが使われています。また、「計算機と脳」[4] など直截的なタイトルを持った本も著わされています。さらに、Wiener の「サイバネティクス」[1]、それから、今、世の中を席卷している”AI”を構成する素子の原型となった McCulloch & Pitts のニューロンモデル [5] とか、あるいは Shannon の情報理論 [6] が生まれたのもちょうどこのあたりです。Turing はユニバーサルマシンとか計算モデルを研究していたのですが、ちょうどこの直後あたりに、生物の形態形成理論に関する非常に有名な論文を書いています [7]。彼らは計算論と生物学あるいは知能等を対象として、それらを普遍的にカバーできるように理論構築を目指していたようにみえますが、基本的には工学や数理の枠組みの中に生物学や脳を引き寄せて読み解こうと試みたのだと思われま

す。その次の10年では、Hubel & Wiesel の視覚野のニューロンの受容野特性 [8] が明らかにされて、様々な研究者の発想をかき立て、例えば福島邦彦先生のネオコグニトロン [9] などにつながり、さらに例えば CNN などのモデルの源泉になっていきます。甘利俊一先生の広範にわたる神経回路網の理論 [10] もこのあたりから提案されています。その意味では、優れた機能を実現している生物学的システムの構造や仕組みが工学に夢を与え

\* 東北大学総長特命教授・未踏スケールデータアナリティクスセンター長

るという時代でもあったのではないのでしょうか。その後、Bio-inspired な学術的トレンドは何度かの高まりを経て、今日のいわゆる AI 研究の隆盛へと繋がっていきます。このようなトレンドからは離れて独自の発展を遂げてきた計算機科学も、それが胚胎するまさにその場においては、生物学的機能への好奇心が広く共有されていたといえるのではないのでしょうか。分野を越えてクロスオーバーしていくオープンな学問的意志が新たな分野を切り拓いてきたことの好事例といえるでしょう。

### 3. 東北大学電気情報系におけるサイバネティクスの黎明

東北大学では、学際性を標榜する独立研究科である情報科学研究科や医工学専門の医工学研究科が国内の大学に先駆けて設立され、まさに異なる分野をクロスオーバーした組織改革が行われてきました。これらは突然なされたわけではなく、そこへ通ずるような研究教育活動が連綿と続いてきていました。例えばサイバネティクスについてみると、それを担ってこられたのはまさにこの電気情報系の先生方です。源流までは辿れていませんが、1961年あたりから通研のサイバネティクス研究会が人文系も含むような広範なテーマの下、ずっと開かれていました。また、「情報科学講座」という専門書シリーズが1966年に刊行開始されています [11]。その編者として大泉充郎先生、喜安善市先生が関わられています。特にオープンな学問的意志を体現しておられるのが本多波雄先生で、情報理論 [12] から量子力学 [13] をカバーされている他、生物学への関心という意味では、「学習と self-organizing system」という論文 [14] もオートマトンとの関連で書かれています。野口正一先生にも「ランダム回路網の自己組織化」[15] という論文があります。木村正行先生は、電力系統制御を専門とされていましたが、「自己組織系構成論」[16] を上記の情報科学講座シリーズの中で著わされています。これらはいずれもサイバネティクスに関わる瑞々しい好奇心が結実した姿であるように思われます。ほぼ同じ時期に応用情報学研究施設が開設されていて、これは情報科学研究科へと連なる源流の一つでもあります [17]。生物と工学の間という意味では医工学もまさにそうですが、ここで詳述しません。東北大学のメディカルサイエンス実用化推進委員会のページに、1929年の抜山平一先生のご功績からスタートして今日に至るまで業績がまとめられていますの

で、ご参照ください [18]。

著者が学生時代、自らの研究に近いところで憧れながらみていた電気情報系の先生方の論文としては、星宮望先生グループのご研究で、ニューロンモデルを電子回路で作りと、それをネットワーク化して、何らかの情報処理（この場合は時系列パターンの分離）をさせたものがあります [19, 20]。また、ニューロンはインパルス系列を通信手段として使いますが、Shannon の情報理論を適用して、ニューロン間の通信をモデル化する研究も多くなされました [21, 22]。

### 4. 脳は眠りながら計算する

以下では、著者自身の研究を概観します。生物機能に工学的な手法を使ってアプローチするには様々な困難があります。入出力がきっちり決められたエレメントを積み上げていって適当な機能を果たすようなシステムをつくり上げるという、いわゆるフォワードなエンジニアリングとは異なり、生物システムは、誰がどんな原理に基づいて作ったか分からないブラックボックスで、リバースエンジニアリング的に矯めつめめつ色々手を尽くし、想像力を働かせて謎に深く分け入っていくようなアプローチしかないように思われます。そのプロセスとは、①まず現象を観測して分析し、②それをいろんな形で、例えば現象論的に、あるいは生物の組織の構造をまねながらモデリングして、その現象がどのようなメカニズムで生じているのかを理解し、③その上で、そのメカニズムが生物学的あるいは機能的にどんな意味を持つのかを解き明かすというものです。実際のところこれらを全て網羅することは難しいです。大抵は観測と分析までで終わったり、いきなり機能の話を始めたりすることが多いです。ただし、例えば現象が臨床の対象である場合は、観測し分析するだけでも役に立つ場合があります。ここでは、睡眠や概日時計を対象とした研究の軌跡を辿ります。

図1のように睡眠時には様々な特徴的な生体信

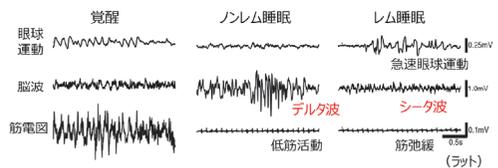


図1 睡眠・覚醒の各状態における脳波、眼球運動、筋電図の特徴（ラット）。

号が観測されます。脳波、眼球運動、筋活動などの特徴に基づいて幾つかの意識状態に分けられています。大まかに、覚醒、ノンレム睡眠、レム睡眠と呼びます [23]。レム睡眠の特徴は、抗重力筋が抑制されてほぼ不動化されていることと、脳波ではシータ波が優位になり、眼球運動が頻繁に現れることです。ノンレム睡眠には、脳波においてデルタ波といわれる、0.1 ~ 4 Hz くらいの波が優位になるという特徴があります。ヒトではこれらのノンレム→レムのサイクルが、寝てから起きるまで4 ~ 5回繰り返されます。1サイクルの周期はおおよそ90分くらいです。げっ歯類などはもっと短い周期で寝たり起きたりします。

睡眠というとは通常は単に身体的な疲れを癒やすために存在していると思われがちですが、現在では、神経回路網の発達・維持や記憶・学習にも深く関わっていることが明らかにされつつあります [24]。睡眠を構成する諸現象の生成やタイミングの制御は、リズム的な制御、即ち毎日の睡眠・覚醒パターンの維持、それから、ホメオスタシス制御、これは例えば徹夜したときに眠気が増して睡眠を促すような制御、に分かれます。これらは時に協調し、時に競合しながら睡眠・覚醒を制御しています。実際に睡眠・覚醒を引き起こす神経機構が脳の中にはあります(「眠らせる脳」[25])が、ここでは省略して、睡眠時にどのような神経活動が生じているかをまず紹介します。

図2は山本らのグループが発見した現象で脳幹にある単一の神経細胞の活動を示したものです

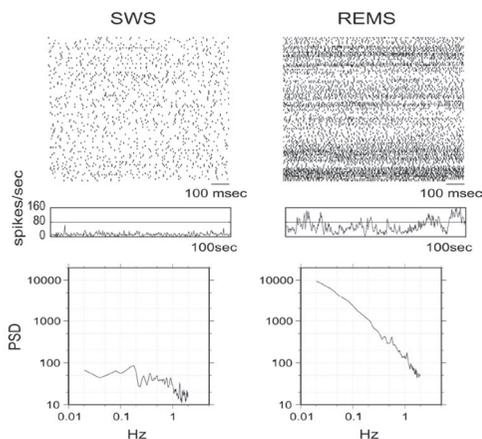


図2 中脳毛様体ニューロン活動の睡眠状態依存性 [26]。SWS: ノンレム睡眠、REMS: レム睡眠。上段: 各点はニューロンスパイクを表しており、その系列をラスタ的にプロットしたもの。即ち、左上から右下に向かって時間が推移している。中段: スパイク発生時間密度系列、下段: パワースペクトル密度。

[26]。これより明らかなように、ノンレム睡眠のときには、均質で、ランダムな活動が優位に観測されます。対応するパワースペクトル密度は平坦で白色雑音様のプロフィールを呈しています。レム睡眠のときは非正常なゆらぎの大きい活動を示します。スペクトルをみると、1/f 様の、パワースペクトルの傾きが-1に近いようなプロフィールを呈します。このようなべき則に従うスペクトルを呈する時系列はいわゆるフラクタルな性質を持つことが知られています。このような、ノンレム睡眠のときには白色雑音様の、レム睡眠のときには1/f 様のスペクトルを有する活動が脳の各部で普く観測されるのです。そのメカニズムは何でしょうか。我々は広く脳の様々な部位に脳幹の神経核から神経線維を投射しているセロトニンニューロン活動が寄与しているのではないかと考えました [27, 28]。セロトニンは、例えば抗うつ剤の1つにその再取り込みを阻害する薬剤であるSSRI [29] があるように、メンタル状態に深く関わる神経伝達物質です。セロトニンニューロンは、覚醒、レム睡眠、ノンレム睡眠で異なる振舞いを呈します。特にレム睡眠のときには全くその活動を止めてしまうのです [30]。その神経生理学的効果がネットワーク全体へ及ぶと考えると、セロトニン作動性入力を模擬した大域的な抑制入力を導入した相互結合型ネットワークにランダムノイズを加えたモデルでシミュレーションを行いました [31, 32]。さらにセロトニンニューロン活動の睡眠状態依存性から、レム睡眠のときには抑制が浅

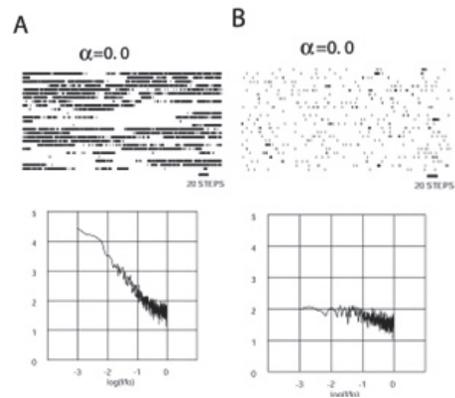


図3 相互結合型ネットワークモデルによるニューロン活動ダイナミクスの睡眠状態依存性のシミュレーション例 ([32] から改変)。ニューロン数100。上段: あるニューロンの活動系列のラスタプロット、下段: パワースペクトル密度。A: 大域的抑制入力  $h=0.4$  (レム睡眠を模擬)、B:  $h=0.5$  (ノンレム睡眠を模擬)。

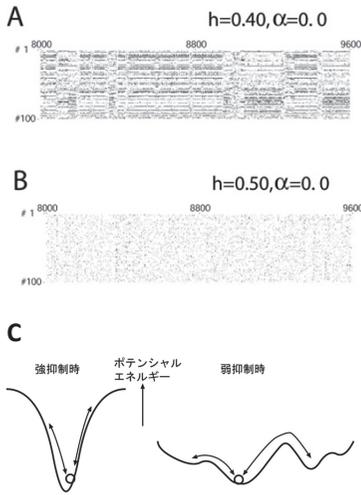


図4 相互結合型ネットワークモデルによるニューロン活動ダイナミクスの睡眠状態依存性のシミュレーション例 ([32] から改変)。ネットワークを構成する 100 個のニューロンの活動をプロットしている。縦番号はニューロン番号、横番号はステップ番号を表す。A: 大域的抑制入力  $h=0.4$  (レム睡眠を模擬)、B:  $h=0.5$  (ノンレム睡眠を模擬)。C: ネットワークモデルのポテンシャルエネルギー地形の模式図。

くなって、ノンレム睡眠のときに深くなるという仮定の下で、ネットワークに含まれる各ニューロンの活動を調べると、レム睡眠のときには  $1/f$  様のパワースペクトル密度を示し、ノンレム睡眠のときには平坦な白色雑音様のプロフィールを示しました (図 3)。

図 4 は時間軸に沿って各ニューロン活動の時間的推移をプロットしたものです。図より分かるように、ストライプパターンが間欠的に現れています。このストライプパターンがネットワークの平衡状態を表していて、レム睡眠を模擬した状態のときには様々な平衡状態を飛び移っている様子が見られます。一方、ノンレム睡眠のときにはランダムな活動が優位となります。単一の状態 (すべてのニューロンが大域的抑制のために休止する状態。ここでは、状態 0 と便宜的に呼びます。) の付近にずっと居続けています。このストライプは、平衡状態ではあるのですが絶対安定ではないという意味でこれを準安定状態と呼びます。このような相互結合型ネットワークの動作は図 4 C に模式的に示すようにポテンシャルエネルギーの地形に基づいて解釈することができます。即ち、ノンレム睡眠のときには非常に深い谷地形が優位になっていて、レム睡眠のときには起伏に富んだ地形が顕在化しているのではないかと考えられます。実際、詳細に調べると、これらの予想が裏付けられ

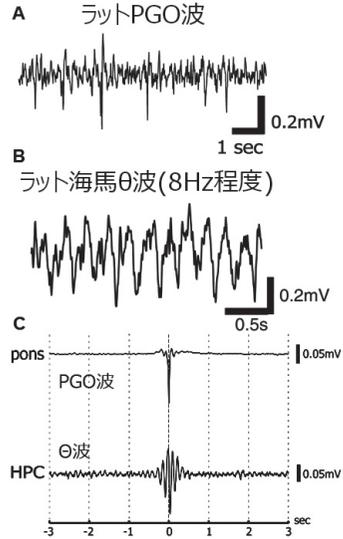


図 5 レム睡眠時に出現する特徴的な神経活動 [35]。A: PGO 波、B: 海馬シータ波、C: PGO 波の生起時刻における PGO 波と海馬脳波の同期加算波形 (ラット)。

ました [32]。平衡状態が何らかの記憶状態に対応しているとする、まさに夢見を再現しているようにも思われます。以下ではさらに、顕現したダイナミクスにどのような意味があるのか考えてみます。実験的にはレム睡眠と学習・記憶機能との関連性が示されていることから、その文脈に沿って考察します [24]。レム睡眠時には、図 5 に示すように、棘状の PGO 波と呼ばれる幅が 100ms 程度の波が、また、海馬などではシータ波と呼ばれる周期的な波が優位に現れます。これら PGO 波とシータ波はいずれも学習・記憶と関わっていることが示唆されています [33,34]。シータ波に関してはその位相依存性にシナプス可塑性が変化することが知られています [34]。一方で、先ほど述べた PGO 波とシータ波が位相同期している、即ち、シータ波のある位相で PGO 波が発生しやすいという現象が辛島らによって発見されたのです [35]。ニューロン活動準安定状態を渡り歩いているとき、一方で、シータ波と PGO 波がある位相で出会うことで、その状態をより強く記憶したり、あるいは忘却したりしているのではないかと解釈が可能かもしれません [36]。

## 5. 睡眠と脳機能のホメオスタシス

次に、睡眠が神経回路網の維持に貢献していることを示す現象について紹介します。図 6 にはシ

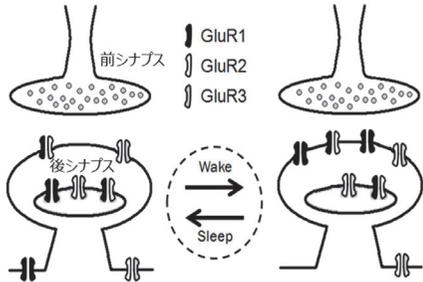


図6 睡眠・覚醒におけるグルタミン受容体の後シナプス表面における分布の模式図[37]。GluR1, GluR2, GluR3は受容体サブタイプを表す。GluR1のペアがカルシウム透過型受容体。

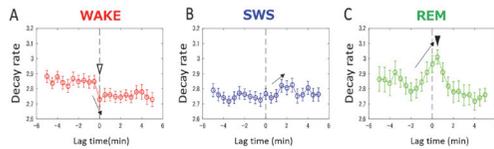


図7 大脳皮質クリアランスの睡眠・覚醒状態依存性(マウス) [40]。A: 覚醒に遷移すると同時に減衰率が減少、B: ノンレム睡眠への遷移後にクリアランス活性化、C: レム睡眠への遷移に先行してクリアランス活性化。

ナプスの構造を模式的に示しています。後シナプス側にみられるのはグルタミン酸の受容体です。それはいくつかのサブユニットから構成されており、それらの組み合わせによって受容体が異なった性質を持ちます。特に、R1サブユニットのペアはカルシウム透過型の受容体で、文字通りカルシウムを透過させます。そのような受容体が覚醒時にはシナプス後膜に多く分布しているのですが、睡眠時にはそれが消失してしまうことが実験的に明らかになったのです [37]。実験の詳細は省きますが、カルシウム透過性のグルタミン酸受容体の消失現象は、休息期に入って2、3時間で起きるということが分かりました。しかも、覚醒時におけるカルシウム透過型受容体の集積は、覚醒時にどの程度活発に活動していたかということに相関して増減することが明らかになっています(シナプスホメオスタシスと呼ばれます [38])。

次は、特にアミロイドβのクリアランスとの関連性で、研究者の注目を集めている現象ですが、睡眠時にニューロン活動の代謝物を積極的に除去しているのではないかとというグリンパティック系の働きが知られています [39]。図7は片山らが非常に巧みな蛍光イメージングのテクニックを使って睡眠時の皮質間質液の流動をイメージングして調べた結果です [40]。覚醒時とノンレム睡眠との差は必ずしも明確ではなかったのですが、

レム睡眠時にその流動が活性化されるということが明らかになりました。皮質ニューロンが活動した際の代謝物が睡眠時にかき出されているというわけです。

## 6. 概日リズムのダイナミクスに基づく睡眠・覚醒の制御

単なる心身の休息ではなく、その他にも様々な機能を有する睡眠ですが、その質は過去の睡眠・覚醒の履歴、外環境、および生起するタイミングなどに依存します。この内、睡眠・覚醒のタイミングを制御しているのは、ほぼ24時間の概日周期を有する生物時計です。その神経生理学の実体は視交叉上核で、片側1万個ぐらいのペースメーカー細胞が脳深部の視床下部の両側に集積しています [41]。また、ほとんど全ての細胞の中にも概日リズムを生成する時計遺伝子群による転写-翻訳ループが存在しています。従って、末梢と脳に存在する2種類の時計が存在しているというわけです。そのうち視交叉上核の時計をここでは振動子I、それ以外の時計を総合して振動子IIと呼んでおきます。我々は、相互作用するこれら2つの振動子からなるヒト概日リズム機構のモデルを提案しました [42]。モデルの構造は行動生物学的に観測された現象を再現するように決められています。このようなモデルの効用の1つは、実現の困難な条件下での睡眠・覚醒リズムの振舞いを予測できることです。まずその一例として、時差飛行のシミュレーション結果を示します [43]。東京からアメリカ方面に行く場合は東方飛行で、逆にヨーロッパの方面に行く場合は西方飛行です。様々な時差飛行時にどの程度時差ぼけがきつくなるかを予測してみます。ここで、時差ぼけの「きつさ」は、時差と、2つの概日振動子が現地生活リズムに再同調する時のそれぞれの位相変化方向で評価しています。振動子Iの再同調方向が時差の方向と逆で、かつ振動子IIがIと分離して逆

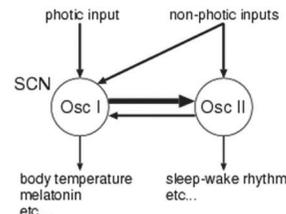


図8 ヒトの概日時計の2振動子モデル[42]。振動子I(Osc I)の実体は視交叉上核にあり、明暗サイクルに同調するメカニズムを有する。振動子II(Osc II)は社会的手がかりに同調するメカニズムを有し、睡眠・覚醒を制御する。

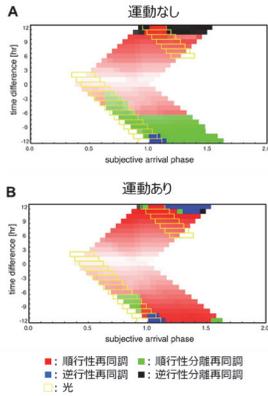


図9 時差飛行のシミュレーション結果 [43] から改変)。A: 運動なし、B: 現地の生活時間に合わせた運動あり。縦軸: 0から上が東方飛行、下が西方飛行を表す。横軸: 旅行者自身の概日時計位相 ( $[0, 2\pi] \rightarrow [0, 1]$  へ正規化) としての目的地到着時刻。時差と飛行時間の関係は実際のデータから得た。水平方向には出発時刻が異なるフライトを示す。順行性 (逆行性) 再同調: 時差方向と振動子 I の再同調時の位相変化方向が同じ (逆)、分離再同調: 振動子 I と II の再同調時の位相変化方向が逆。

向きに再同調する場合 (逆行性分離再同調) が最もきつとしてしています。さらに、現地の生活時間に合わせて運動した場合にどんな効果が現れるかを予測したのが図9です。時差が12時間の東方飛行 (例えば、東京→アメリカ東海岸) では時差ぼけがかなりきつくなり、一方、西方飛行では時差ぼけは楽ですが、例えばヨーロッパに夕方、日が完全には落ちていない頃に着くと、光を浴びてしまうことがあります。その場合にはきつい時差ぼけになることが予測されます。また、運動によって時差ぼけがある程度軽減されることが示されました。次に、シフトワーク下の眠気レベルの予測結果を示します。夜勤と日勤を交替的に繰り返すスケジュールが多いかもしれませんが、適応しやすさを考慮してローテーションシフト、即ち、日勤、準夜勤、夜勤を順次変えていき、1週間程度かけて一周するスケジュールも実施されています。図10Aは2-2-1と2-2-2というローテーションシフトを示しています [44]。2-2-1は、準夜勤から日勤、夜勤へと5日間かけて位相前進していくスケジュールで、2日間休みです。一方、2-2-2は日勤、準夜勤、夜勤2日を経て日勤に戻る位相後退スケジュールです。休みは1日しかありません。予測結果を比較すると、2-2-1の方は勤務時間帯に非常に強い眠気に襲われることが分り、2-2-2の優位性が示唆されます (図10)。

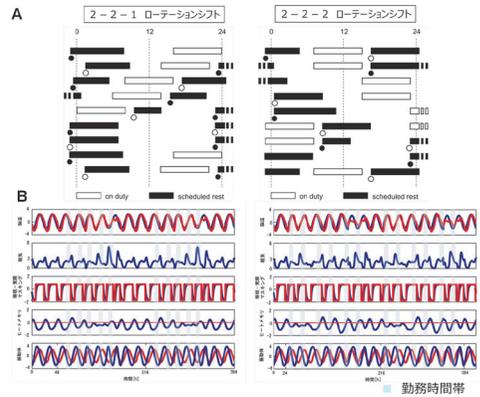


図10 ローテーションシフトワークと眠気レベル予測 [44]。A: ローテーションシフトスケジュール、B: 眠気レベルの予測結果 (2段目)

## 7. 生体リズムの機能的意味

上述のように、睡眠・覚醒の制御には概日リズムが強く関わっています。生物の中には、それ以外にも、様々な周期を持った生物リズムが存在しています。心臓の拍動、細胞分裂サイクル、また月経リズムのように長周期のものもあります。このような多様な生物リズムの機能的意義はまだ解き明かされていませんが、ここでは著者なりの仮説を述べます。生物には、物質濃度や活性レベルの、過剰や欠乏、適切な範囲からの逸脱、を防ぐためのフィードバック機能が幾重にも働いていると考えられます。多くの生物学的機能がそうであるように、フィードバックを物質が担う場合、それらを生成/分解、取込み/排出、活性化/不活性化など、互いに相反する現象を通してそれを実現する必要があります。もう一つ重要な点は、機能の実現には、その物質が必要ですが、ずっとその場に居続けると害となる可能性があるということです。例えばカルシウムは様々な細胞機能を実現するのに欠かせない物質ですが、過剰に存在すれば病因となることから細胞内は常に低濃度に保たれています。また、睡眠・覚醒は全身性の現象ですが、覚醒し続けていると、心身の不調をきたします。相反する現象が媒介するフィードバックを実現するためには、それらが時間軸に沿って交替的に現れるような制御を行う必要があります。このような、時間的なカスケードに展開されたフィードバックを秩序立って動かすためにリズムによる統制が必要となったのではないかと考えています。もちろん、自律神経系のように相反する作用が異なるチャネルを使うことができる場合

は時間的な共存が可能となりますので、その場合は、フィードバックの実現にリズム統制が必須になるわけではありません。

## 8. おわりに

我々の生物時計は、明暗サイクルに代表される周期的に変化する外環境に同調するためのメカニズムを持っています。そのため外環境の変化に合わせて体の調子を整えることができます。しかしながら、現在は、社会活動が、人工的外環境も含めて周期性や同期性を失いつつあります。コロナ禍でますますその傾向は強まっていくように思われます。外環境が非周期化、脱同期化していくのに対して、内なる自然としての生物時計が頑固にリズムを守り通そうとすることは、現代においてはある種のパラドックスになっているのではないのでしょうか。今後、ヒトの生物学的な側面がどのように変容していくのか、その適応を助ける方法はあるのか、など興味はつきません。

## 謝辞

これまで著者の拙い研究教育活動をご指導、ご支援いただいた東北大学電気情報系の先生方、職員の方々に深く感謝申し上げます。また、著者の研究教育生活を支えてくれた家族に感謝して、この報告を閉じます。長い間ありがとうございました。

## 参考文献

1. Wiener, "Cybernetics: Or Control and Communication in the Animal and the Machine", MIT Press, Cambridge, 1948.
2. Hebb, "The Organization of Behavior: A Neuropsychological Theory", Wiley & Sons, New York, 1949.
3. von Neumann and Burks, "Theory of Self-Reproducing Automata", University of Illinois Press, 1966.
4. von Neumann, "The computer and The Brain", Yale University Press, 1958.
5. McCullock and Pitts, Bull. Math. Biophysics 5, 115-133, 1943.
6. Shannon and Weaver, "Mathematical Theory of Communication", University of

Illinois Press, 1949.

7. Turing, Phil. Trans. Royal Soc. London. Series B, Biol. Sci. 237, 37-72, 1952.
8. Hubel and Wiesel, J. Physiol. 195, 215-243, 1968.
9. 福島, 信学誌51-C, 319-326, 1968.
10. 甘利, 信学誌54-C, 644-651, 1970.
11. 大泉, 喜安他編, 「情報科学講座」刊行開始, 共立出版, 1966.
12. 本多, 「情報理論入門」, 日刊工業新聞社, 1960.
13. 本多, 「量子力学・統計力学序説」, 近代科学社, 1960.
14. 本多, 電通学会誌 46, 1537-1546, 1963.
15. 野口他, 電通学会誌 49, 858-867, 1966.
16. 木村, 「自己組織系構成論」共立出版, 1972.
17. ANTENNA「東北大学電気情報系の歴史」, 1998.
18. メディカルサイエンス実用化推進委員会. <http://www.ms.tohoku.ac.jp/history/>
19. Hoshimiya et al., Biol. Cybern. 35, 125-130, 1979.
20. Futami and Hoshimiya, Proc.10th IEEE EMBC, 1488-1489, 1988.
21. Nakahama et al., Biol. Cybern. 25, 209-226, 1977.
22. 塚田, 佐藤, 医用電子と生体工学 10, 370-378, 1972.
23. 日本睡眠学会編, 「睡眠学」朝倉書店, 2020.
24. 「特集 睡眠と脳回路の可塑性」, 生体の科学 60, 医学書院, 2009.
25. Tamakawa et al., J. Neurophysiol. 95, 2055-2069, 2006.
26. Yamamoto et al., Brain Res. 366, 279-289, 1986.
27. Cooper et al., "The Biochemical Basis of Neuropharmacology", Oxford University Press, 1996.
28. Mushiaki et al., J. Neurophysiol. 60, 925-939, 1988.
29. 樋口, 小山, 「臨床精神薬理ハンドブック 第2版」, 医学書院, 2009.
30. McGinty and Harper, Brain Res. 101, 569-575, 1976.
31. Nakao et al., Biol. Cybern. 63, 243-250, 1990.
32. Nakao et al., Neural Networks 10, 1289-1302, 1997.

33. Datta et al., *J. Neurosci.* 24, 1416-1427, 2004.
34. Heurta and Lisman, *Neuron* 15, 1053-1063, 1995.
35. Karashima et al., *Brain Res.* 1182, 73-81, 2007.
36. Nakao et al., *Sleep Biol Rhythms* 4, 44-54, 2006.
37. Karashima et al., *J. Sleep Res.* 25, 2016.
38. Tononi and Cirelli, *Sleep Med. Rev.* 10, 49-62, 2006.
39. Xie et al., *Science* 342, 373-377, 2013.
40. 片山他, 日本睡眠学会第44回定期学術集会, 10252, 2019.
41. 本間, 本間, 「体内時計の研究」, 医学書院, 2022.
42. Nakao et al., *J Biol Rhythms* 17, 476-489, 2002.
43. Nakao et al., *Biol. Cybern.* 91, 138-147, 2004.
44. Ishiura et al., *Sleep and Biol Rhythms* 5, 259-270, 2007.