



宮内 哲

脳波黎明期における Loomis の知られざる功績 — Alfred Loomis, the last amateur scientist who built the Palace of Science — その 4

宮内 哲

要旨 その3で、K-complexがSteriadeとAmzicaによるslow oscillationの発見を端緒として、脳の微小神経回路と脳波の生成メカニズムの観点から再び脚光を浴びていることを解説した。その4では、睡眠時のmemory consolidation、睡眠および麻酔時の意識、神経疾患との関連など、脳神経科学の最先端で行われているK-complexの研究を紹介する。

Key Words : K-complex, slow oscillation, memory consolidation, NREM sleep, consciousness, Alzheimer 病

3.6 K-complex と memory consolidation

Wilson と McNaughton (1994) により、迷路学習後の NREM 睡眠時に、ラットの海馬の place cell で学習時と同様の発火パターンが自発的に生じて覚醒時の学習のリプレイが行われ、長期記憶として定着 (memory consolidation) することが報告された¹⁾。その後、睡眠中のリプレイ/memory consolidation に関して膨大な数の研究が行われているが²⁾、そのほとんどは海馬の place cell でのリプレイだった。Ji と Wilson (2007) は、迷路学習後のラットの徐波睡眠時の第一次視覚野と海馬の place cell の MUA を記録した結果、徐波睡眠時の slow oscillation の up-state で、睡眠前の学習時の発火パターンが、place cell だけでなく第一次視覚野においても再現されていることを発見した。さらに up-state と、その後の down-state を合わせて一つのフレームとみなすと、各フレームの down-state で K-complex が出現していた (図 1)。そして海馬でも一次視覚野でもほぼ同じタイミングでフレームが生じているが、第

一次視覚野のニューロンの発火が海馬よりも数十 ms 先行し、しばしば海馬の place cell の ripple がフレーム開始直後に生じていることから、皮質でのリプレイが海馬でのリプレイをトリガーしていると報告した^{3)*1}。

Johnson ら (2010) も、ラットの内側前頭前野 (medial prefrontal cortex: mPFC) の LFP と単一神経細胞記録により、down-state から up-state への移行時に K-complex が出現し、その後の低振幅の spindle 出現時に睡眠前の覚醒時の学習のリプレイが生じていることを報告している⁴⁾。

3.7 K-complex と意識

「意識」は未だに定義が困難な概念だが、睡眠時および麻酔下では意識が低下・消失することに異論を唱える人はいないだろう。入眠、すなわち NREM 睡眠の開始に伴ってわれわれの意識は低下し、睡眠段階 N2, N3 ではほぼ消失し、REM 睡眠時には夢という覚醒時とは異なる形で意識が出現する。また睡眠時でも感覚刺激に対する脳幹や一次感覚野の活動は覚醒時と大差

*1 NREM 睡眠中の memory consolidation と海馬の ripple に関しては、以前から sleep spindle の関与が報告されており、spindle よりも海馬の ripple の方が先に生じるとの知見もある^{45,46)}。

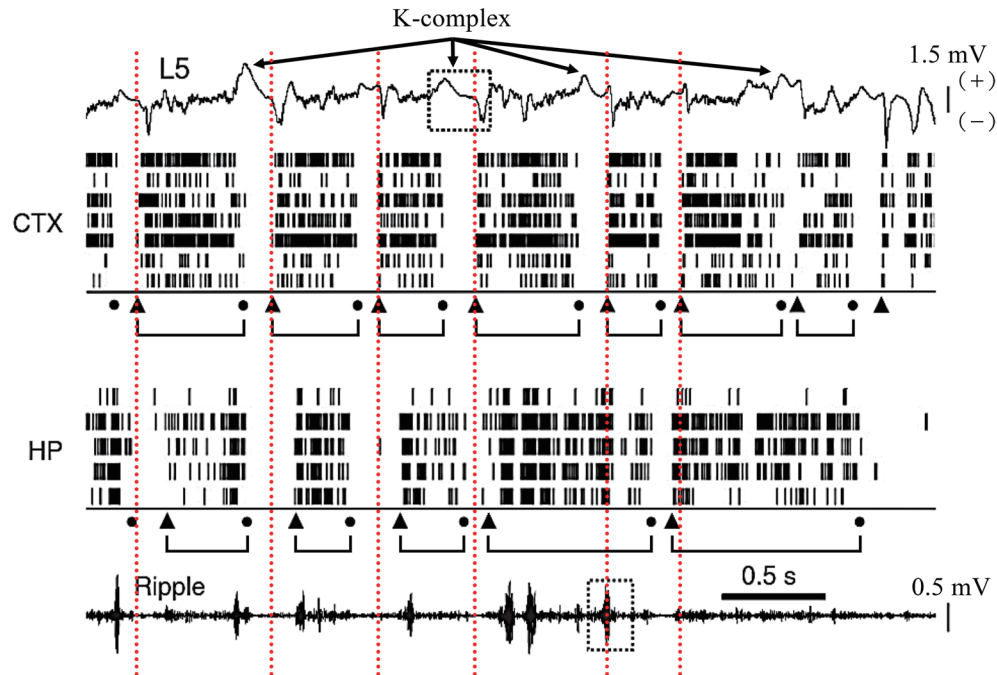


図1 迷路学習後の徐波睡眠時のラットの皮質（第一次視覚野，CTX）と海馬の place cell（HP）の multi unit activity

最上段は第一次視覚野第V層，最下段は海馬の深部脳波。┌──┐が，up-state と，その後の down-state によって構成される一つのフレーム（筆者が記入），▲はフレームの開始，●はフレームの終了を示している。第一次視覚野でも海馬の place cell でも，ほぼ同じタイミングで burst 状の発火が出現しているが（up-state），皮質の方がわずかに先行している（赤の点線，筆者が記入）。この図ではわかりにくい，発火は睡眠前の迷路学習時と同じ順序で発火している。その後発火が抑制される down-state が出現し，それに伴って K-complex が出現している（最上段）。最下段の海馬の深部脳波ではフレームの開始直後に，しばしば ripple が出現している。最上段，右端の極性は，文献 52 の本文の説明から筆者が記入。ヒトの頭皮脳波では極性が逆転し，上がマイナス，下がプラスになる。文献 3 より改訂。

がなく⁵⁾，さらに NREM 睡眠では刺激に対して K-complex という背景活動から突出した高振幅の脳波が誘発されるにもかかわらず，われわれはその脳活動を誘発した刺激を認知できない。なぜ NREM 睡眠時や麻酔時には意識が低下・消失し，刺激を認知できなくなるのか？ slow oscillation も浅い NREM 睡眠から down-state が出現し始め，深い NREM 睡眠への移行に伴って顕著になり，REM 睡眠時には消失することから，down-state と意識消失の関連が議論されている。

Lewis ら（2012）は，3 名のてんかん患者を用いて，propofol 麻酔による意識消失時の SUA，LFP，ECoG を側頭葉から記録した。その結果，意識消失（聴覚刺激に対するボタン押し反応の消失）とほぼ同時に slow oscillation（0.1~1 Hz）が発生して down-state が出現するとともに，ニューロンの発火は down-state から up-state へ移行する特定の位相で生じること（図 2），大脳皮質上で 4 mm 以下の近接した領域でのニューロン

の発火の同期性は意識消失前と同様に保たれているが，2 cm 以上離れた領域では同期性が低下し，皮質間の機能的結合が失われることを報告している⁶⁾。そして皮質間の機能的結合の低下^{6,7)}，あるいは down-state の出現によって覚醒時や REM 睡眠時のような持続的なニューロンの発火が広汎な皮質領域でなくなるものが⁸⁾ 意識消失の生理学的メカニズムであると考察している。Lewis ら（2018）は，さらに propofol 麻酔からの意識回復直前にも，聴覚刺激に対して K-complex に類似した成分が出現することを報告している⁹⁾。麻酔では意識消失だけでなく，往々にして健忘が生じ，NREM 睡眠よりも長い down-state が生じることから⁸⁾，NREM 睡眠時の徐波が麻酔時と同じ神経生理学的メカニズムで出現している保証はないが⁹⁾，これらの知見は，K-complex に類似した高振幅徐波および down-state が意識の低下・消失と回復に関与していることを示唆している。また感覚運動皮質（正中部）¹⁰⁾ や運動

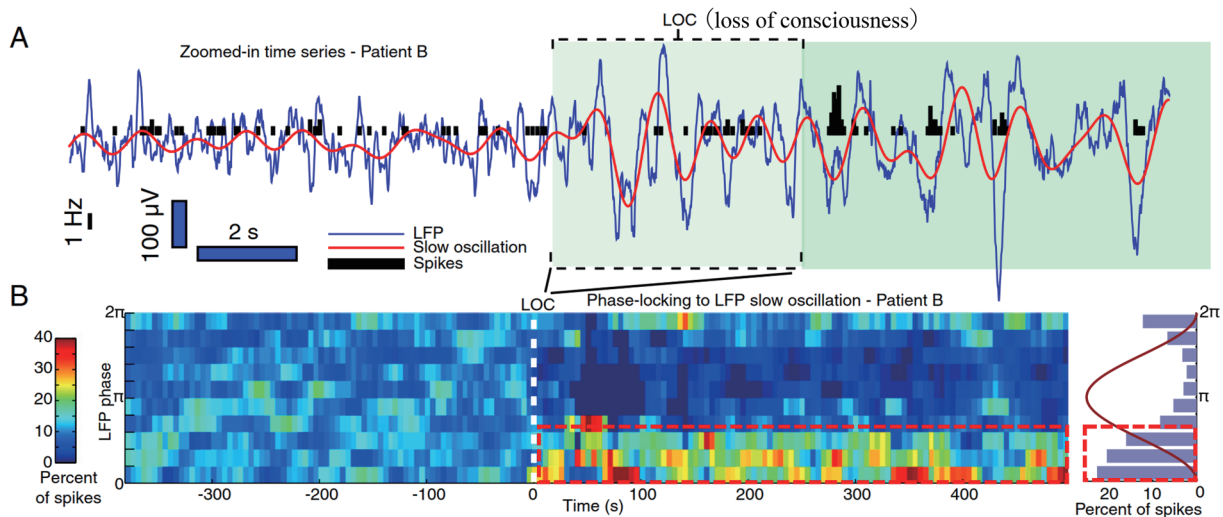


図2 propofol麻酔による意識消失に伴うdown-stateの出現

A: 意識消失時のLFP (青), 皮質ニューロン (側頭葉) の発火 (黒のバー), slow oscillation (赤)。中央の破線で囲まれた時点で意識が消失するとともに (LOC, 聴覚刺激に対するボタン押し反応の消失), 高振幅徐波とdown-stateが出現している。B: slow oscillationの位相 (Y軸) に対するspikeの出現割合。中央付近の白の破線で示された意識消失後は, 位相が $0 \sim \pi/2$ の間 (赤の破線, slow oscillationの谷から上行脚) で多くのspikeが出現している。意識消失前は, そのような位相特異性は認められない。文献6より引用。

前野¹¹⁾への磁気刺激や皮質への電気刺激では¹²⁾, 刺激直後の誘発性活動は同じであるにもかかわらず, その後, 覚醒時は局所的な活動が遠隔した領域で継時的・連鎖的に出現するのに対して, NREM睡眠時は, K-complexや徐波に類似した緩徐な陰性成分が広汎に出現するだけで活動源が移動せず (図3)^{10,11)}, 20 Hz以上の高周波成分が減少する¹²⁾。これらの結果も, NREM睡眠時は刺激によって広汎な皮質領域でdown-stateが出現して, 刺激に関連したニューロンの活動が持続しない, あるいは皮質全体が同期してdown-stateとup-stateの二値しかとることができず (bistability), 皮質間の機能的結合が失われるために刺激を認知できないと考えることができる。

3.8 脳波とfMRIの同時計測によるK-complexの研究

脳波とfMRIの同時計測によって, K-complexの出現に伴って賦活される領域を全脳で調べた研究もある。Jahnkeらは (2012) K-complex (明示的に記述されていないが, おそらく自発性K-complex) の出現に伴って脳幹・視床に加えて第一次視覚野, 第一次聴覚野, 第一次運動野を含む広範な大脳皮質が賦活されるが, その後Default Mode Network (DMN)を構成するCentral Midline Structure (CMS, anterior cingulate, precu-

neus)やprefrontal cortex, inferior parietal lobule (IPL)が賦活されることから, K-complexは刺激の処理と, その後の睡眠維持に関連した脳活動を反映していると考えている¹³⁾。Caporroら (2012)も, 自発性K-complexの出現に伴って, 視床, 上側頭回, 後頭から頭頂, 前頭に及ぶ広汎な内側皮質領域で賦活が出現し, 活動が低下した領域はなかったことを報告している¹⁴⁾。またDang-Vuら (2011)は, Stage2-3での聴覚刺激に対してK-complexが誘発された場合と誘発されなかった場合を比較し, K-complexが誘発された場合は聴覚野とinferior frontalでの賦活が強かったことを報告している¹⁵⁾。上述したようにEcoG, LFPによる研究では, 主にK-complexの出現に伴うニューロンの発火の減少が報告されているが, fMRIでは明確なdeactivationはほとんど報告されていない。この結果の相違は, EcoG, LFPでの計測が, 主にK-complexの陰性成分 (N550)出現時の, 時間的にも空間的にも比較的限定された領域の神経活動を見ているのに対して, fMRIではより広範な領域を計測し, 時間分解能の制約からK-complexの後半の陽性成分 (P900)に対応した活動も含むことが原因と考えられるが, 今後さらなる検討が必要である。

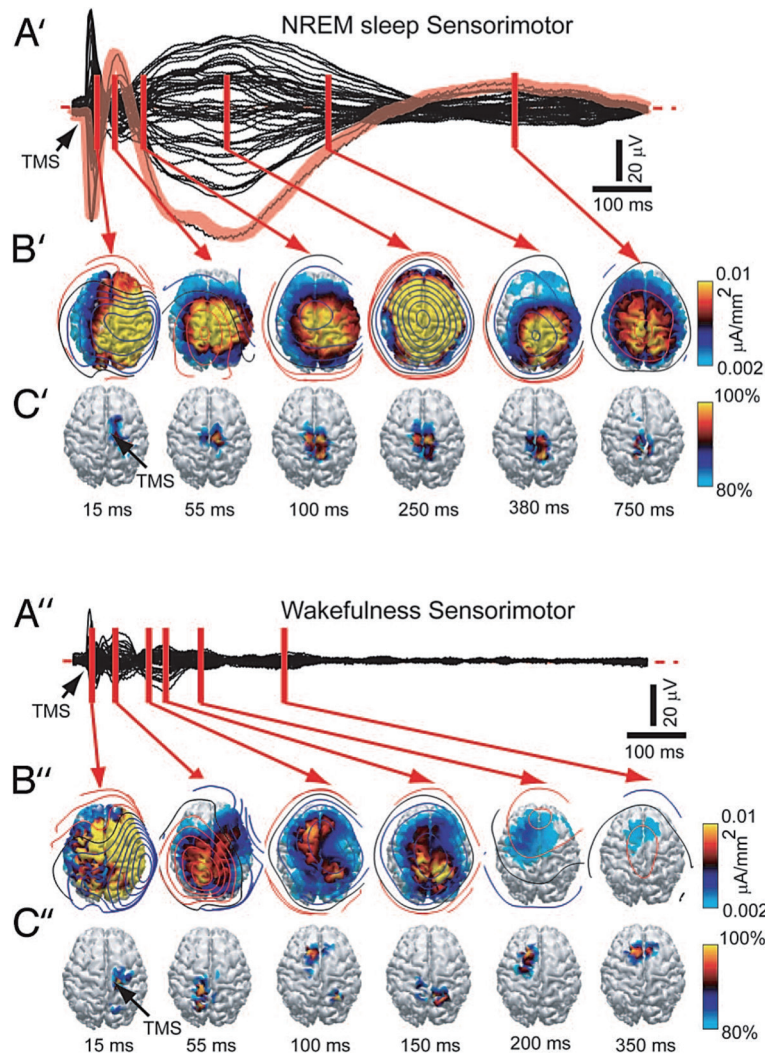


図3 感覚運動野（正中中部）への磁気刺激に対する NREM 睡眠時（A'、B'、C'）および覚醒時（A''、B''、C''）の誘発脳波

A は加算平均波形（上がプラス、下がマイナス）。B は最小ノルム推定による電流密度分布と等電位分布曲線（青が陰性、赤が陽性）。C は、最高の電流密度を示した領域を明確にするために、B から最高の電流密度の 80% 未満の領域を除いてリスケールした電流密度分布。刺激直後の活動（15 ms）は同じだが、その後、覚醒時は遠隔した領域に次々に活動源が移動する。一方、NREM 睡眠時は広汎で緩徐な陰性成分が出現するだけで、活動源が移動しない。文献 11 より引用。

3.9 K-complex と神経疾患

K-complex の出現頻度は加齢に伴って減少するが¹⁶⁾、Alzheimer 病の患者の睡眠段階 2 では、自発性 K-complex の出現頻度が健常者や mild cognitive impairment (MCI) よりもさらに減少し¹⁷⁾、聴覚刺激に対する誘発性 K-complex の出現率、振幅も低下すること (N550)、出現率の低下は認知能力の低下に比例していること¹⁸⁾が報告されている。またアルコール中毒患者でも、健常群に比べて誘発性 K-complex の出現率、振幅が低下するが、禁酒によって K-complex の振幅が回復すること¹⁹⁾、K-complex の振幅の低下は大脳皮質の萎縮の程

度に比例していることが報告されている²⁰⁾。加齢に伴う K-complex の出現量、振幅の低下は睡眠時デルタ波の出現量・振幅の減少の付随現象と考えることもできるが、最近になって、Alzheimer 病患者では 1 Hz 以下の徐波 (0.6~1 Hz) は健常者よりやや多いにもかかわらず、自発性 K-complex の出現頻度が顕著に (40% 以上) 減少することが報告された²¹⁾。この知見は、前述の K-complex と down-state の出現に合わせて、皮質と海馬で睡眠前の学習のリプレイが生じていることと考え合わせると極めて興味深い。

さらに加齢に伴う内側前頭前野 (mPFC) の萎縮²²⁾

および β アミロイドの蓄積²³⁾ が NREM 睡眠での slow oscillation の減弱あるいはデルタ波の減少を引き起こし、それによって NREM 睡眠時の海馬を中心とする宣言的記憶 (declarative memory) の memory consolidation が障害されることが報告されている。これらの研究では K-complex との関連は明示的には述べられていないが、3.3~3.7 で述べたように、K-complex を睡眠時の down-state、あるいはデルタ波の forerunner と考えると、ヒトの頭皮脳波で容易に識別できる K-complex は、今後、基礎研究だけでなく臨床研究においても重要な指標になると考えられる。

3.10 K-complex と山極一三の述懐

K-complex と slow oscillation, memory consolidation, 意識に関する近年の知見を紹介してきたが、Amzica と Cash の論争に代表されるように、K-complex の陰性成分が down-state を反映しているということを除いて、現在でも多くの点に関して議論が続いており、研究者によって見解が異なる。例えば Cash らが主張するように K-complex が slow oscillation とは独立に生じる down-state だとすると²⁴⁾、上述の Ji と Wilson による結果とは整合しない³⁾。逆に Amzica が主張するように slow oscillation の反映と考えると^{25~28)}、Alzheimer 病患者では、slow oscillation を反映する 1 Hz 以下の徐波は健常者より多いにもかかわらず K-complex が顕著に減少するという結果とは整合しない²¹⁾。NREM 睡眠での memory consolidation に関しても、覚醒時の学習に関連したニューロン間のシナプスによる増強であるとする説と^{29,30)} 覚醒時の学習とは関連のないニューロン間のシナプスの結合を弱めて (ダウンスケール)、睡眠後の覚醒時の新たな学習を促進すると考える説 (シナプス恒常性仮説, synaptic homeostasis hypothesis: SHY)^{31~33)}、さらに浅い NREM sleep はシナプス増強、深い NREM 睡眠はダウンスケール³⁴⁾ と考える説もあり、結論が出ていない^{35~37)}。脳活動と一口に言っても、神経細胞の出力 (活動電位) を計測している SUA, MUA から、主に入力 (シナプス後電位) を計測している頭皮脳波, EcoG, LFP, fMRI まで、研究者によってさまざまな計測法が使われていることが原因の一つだろう。さらに従来の睡眠の神経生理学的研究では被験体として主にネコが使われてきたのに対して、海馬の place cell でのリプレイの発見と optogenetics の発

展に伴ってラットやマウス、さらに行動的睡眠の発見によって³⁸⁾ ショウジョウバエまでもが睡眠研究に使われるようになったことも混乱に拍車をかけているのかもしれない^{31,39)}。それでもこれらの知見や議論は、「Hans Berger の夢 補遺」⁴⁰⁾ で紹介した山極一三の述懐の最後、「頭蓋の外部から総括的に現象全体を把握しようとする従来の脳波の方法と脳の内部から細胞機能学的に事態を開明しようとする方法、敢えていえば熱力学的方法と機序論的方法ともいべきものが、いつどこでどのように手を握り合うかは、今の私には予想もつきません。併し、その時こそ脳波が真に脳波になる時ではないかと思っております。」という六十余年前の展望が、K-complex を手がかりとして、ようやく現実のものに成りつつあることを示しているように思える。

おわりに 一妻と離婚した日に別の女性と結婚した男 Loomis

第二次大戦の趨勢が決した 1945 年 4 月、Loomis は 30 年以上連れ添った妻と離婚し、その数時間後に、21 歳年下で、共同研究者の Hobart の妻だった女性と結婚した^{*2}。その女性との関係は Tuxedo Park の研究所で Hobart と一緒に脳波の研究を行っていた時からだった。ただでさえ当時のアメリカの上流階級では離婚はタブーであり、大きなスキャンダルとなった。これを機に多くの友人が彼の元を去ったが、もともと上流階級の社交に興味がなかった Loomis にとっては大した問題ではなかった。しかし Tuxedo Park を管理、運営していた Tuxedo Park Association は、Loomis が研究所を Rockefeller 財団か非営利の団体に寄付して、存続させることを認めなかった^{41)*3}。戦後は、アメリカを代表する軍事・安全保障分野のシンクタンク、RAND Corporation の設立に関わったが、ほとんどの公的な職から退き、マスコミの取材も全て拒否した。そして、それまでの多くの使用人や部下に囲まれた生活から一転し、New York 州 Long Island の高級住宅地の自宅で妻と 2 人で夕食を作る生活を楽しんだ。1950

^{*2} Garret Hobart III: Hobart は、祖父が第 24 代アメリカ合衆国副大統領 Garret Augustus Hobart (1844~1899) で、Tuxedo Park に住む裕福なアマチュアの物理学者だった⁴¹⁾。

^{*3} その 2 の図 3 の脳波計は、Massachusetts General Hospital の Robert Swab と Mary Brazier の研究室に移された⁴⁷⁾。

年に第33代アメリカ大統領 Truman からアメリカ政府のサイエンス・アドバイザーへの就任を打診されたが(おそらく、朝鮮戦争の勃発に際して、Loomis に第二次大戦時と同様の役割を期待した)、これも辞退している。しかしアマチュア・サイエンティストとしての活動は続け、次男と一緒に腔腸動物ヒドラの神経生物学的研究を行った^{*4}。また慈善家、パトロンとして、コロラドに建設する天文台を財政的に支援し、1960~70年代にオーディオ機器メーカーとして日本でも有名だったフィッシャー (Fisher Electronics, 1975年に三洋電機が買収) の起業を支援した。サイクロトロンの開発で長年にわたる共同研究者だった Lawrence が、1949年にソニーのカラーテレビ、トリニトロンの前身となるクロマトロンを発明した際にも、技術的なアドバイスや製品化のための会社の設立に協力した^{42~44}。

Loomis は1975年8月に脳卒中で急死した。年の離れた妻の行く末を案じて、予め後見人も決めていた^{*5}。既に87歳だったが、亡くなる直前まで、前年に Hewlett Packard が発売した世界で最初のハンドヘルドコンピュータでのプログラミングに熱中していたという⁴⁴*6。卓越した先見の明と実行力で巨万の富を築き、数々の最先端の研究・発明を行い、第二次大戦の帰趨までも左右した男が最後に何をプログラムしていたのだろうか？

謝辞

Bohr の原子模型に関して梅原広明氏、田中秀吉氏(情報通信研究機構)との議論で多くの示唆を得た。執筆にあたり、加藤誠氏(情報通信研究機構)の協力を得た。資料の収集にあたり佐藤佳代氏(東京大学教育学部)、小川景子氏(広島大学総合科学部)、小笠原史

^{*4} Loomis が “The ‘last’ amateur scientist” と呼ばれるのは偶然ではない。Loomis が関与したレーダーや原爆開発のプロジェクトの成功により、以後のアメリカの科学技術は軍・産・学の複合体による、一個人の能力や資力をはるかに超えるビッグサイエンスが主流になった。最後の amateur scientist であるとともに、結果的に amateur scientist を終焉させたのも Loomis である。

^{*5} Loomis の妻と後見人は一年後に結婚した⁴¹。それも Loomis の遺志だったのか、それはわからない。

^{*6} HP-65 ハンドヘルドコンピュータ: Hewlett Packard が1974年に795ドルで発売した世界初のポータブルプログラマブル電卓。磁気カードリーダー/ライターを内蔵し、100行までのプログラムのセーブ/ロードが可能だった。アポロ宇宙船とソユーズ宇宙船のドッキングの際に(1975年)、アメリカの宇宙飛行士が宇宙船の軌道修正の計算に使用した (<http://www.hpmuseum.org/hp65.htm> より引用)。

織氏(九州大学医学部)の協力を得た。また英文資料の翻訳に際して翻訳家の岡友子氏の協力を得た。Davis の講演資料と動画を送ってくれた Mr. Philip Skroska (Bernard Becker Medical Library, Washington University) に感謝する。

文献

- 1) Wilson MA, McNaughton BL: Reactivation of hippocampal ensemble memories during sleep. *Science* 265: 676-678, 1994.
- 2) 田村了以: 睡眠と記憶固定 —海馬と皮質のダイアローグ—. *心理学評論* 56: 216-236, 2013.
- 3) Ji D, Wilson MA: Coordinated memory replay in the visual cortex and hippocampus during sleep. *Nature Neuroscience* 10: 100-107, 2007.
- 4) Johnson L, Euston D, Tatsuno M, et al: Stored-trace reactivation in rat prefrontal cortex is correlated with down-to-up state fluctuation density. *J Neurosci* 30: 2650-2661, 2010.
- 5) Issa EB, Wang X: Sensory responses during sleep in primate primary and secondary auditory cortex. *J Neurosci* 28: 14467-14480, 2008.
- 6) Lewis L, Weiner V, Mukamel E, et al: Rapid fragmentation of neuronal networks at the onset of propofol-induced unconsciousness. *Proc Natl Acad Sci USA* 109: E3377-E3386, 2012.
- 7) Alkire MT, Hudetz AG, Tononi G: Consciousness and anesthesia. *Science* 322: 876-880, 2008.
- 8) Chauvette S, Crochet S, Volgushev M, et al: Properties of slow oscillation during slow-wave sleep and anesthesia in cats. *J Neurosci* 31: 14998-15008, 2011.
- 9) Lewis L, Piantoni G, Peterfreund R, et al: A transient cortical state with sleep-like sensory responses precedes emergence from general anesthesia in humans. *eLIFE* 7: e33250, 2018.
- 10) Massimini M, Ferrarelli F, Esser SK, et al: Triggering sleep slow waves by transcranial magnetic stimulation. *Proc Natl Acad Sci USA* 104: 8496-8501, 2007.
- 11) Massimini M, Ferrarelli F, Huber R, et al: Breakdown of cortical effective connectivity during sleep. *Science* 309: 2228-2232, 2005.
- 12) Pigorini A, Sarasso S, Proserpio P, et al: Bistability breaks-off deterministic responses to intracortical stimulation during non-REM sleep. *Neuroimage* 112: 105-113, 2015.
- 13) Jahnke K, von Wegner F, Morzelewski A, et al: To wake or not to wake? The two-sided nature of the human K-complex. *Neuroimage* 59: 1631-1638, 2012.
- 14) Caporro M, Haneef Z, Yeh HJ, et al: Functional MRI of sleep spindles and K-complexes. *Clinical Neurophysiology* 123: 303-309, 2012.
- 15) Dang-Vu TT, Bonjean M, Schabus M, et al: Interplay

- between spontaneous and induced brain activity during human non-rapid eye movement sleep. *Proc Natl Acad Sci USA* 108: 15438–15443, 2011.
- 16) Crowley K, Trinder J, Kim Y, et al: The effects of normal aging on sleep spindle and K-complex production. *Clinical Neurophysiology* 113: 1615–1622, 2002.
 - 17) Reda F, Gorgoni M, Lauri G, et al: In search of sleep biomarkers of Alzheimer's disease: K-complexes do not discriminate between patients with mild cognitive impairment and healthy controls. *Brain Science* 7: 1–12, 2017.
 - 18) Crowley K, Sullivan EV, Adalsteinsson E, et al: Differentiating pathologic delta from healthy physiologic delta in patients with Alzheimer disease. *Sleep* 28(7): 865–879, 2005.
 - 19) Colrain I, Crowley K, Nicholas C, et al: The impact of alcoholism on sleep evoked delta frequency responses. *Biol Psychiatry* 66: 177–184, 2009.
 - 20) Colrain I, Sullivan EV, Rohlfing T, et al: Independent contributions of cortical gray matter, aging, sex and alcoholism to K-complex amplitude evoked during sleep. *Sleep* 34: 787–795, 2011.
 - 21) De Gennaro L, Gorgoni M, Reda F, et al: The fall of sleep K-complex in Alzheimer disease. *Scientific Reports* 7: Article number 39688, 2017.
 - 22) Mander BA, Rao V, Lu B, et al: Prefrontal atrophy, disrupted NREM slow waves, and impaired hippocampal-dependent memory in aging. *Nature Neuroscience* 16: 357–364, 2013.
 - 23) Mander BA, Marks SM, Vogel JW: β -amyloid disrupts human NREM slow waves and related hippocampus-dependent memory consolidation. *Nature Neuroscience* 18: 1051–1057, 2015.
 - 24) Cash S, Halgren E, Dehghani N, et al: The human K-complex represents an isolated cortical down-state. *Science* 324: 1084–1087, 2009.
 - 25) Amzica F, Steriade M: The K-complex: Its slow (<1-Hz) rhythmicity and relation to delta waves. *Neurology* 49: 952–959, 1997.
 - 26) Amzica F, Steriade M: Cellular substrates and laminar profile of sleep K-complex. *Neuroscience* 82: 671–686, 1998.
 - 27) Steriade M, Amzica F: Slow sleep oscillation, rhythmic K-complexes, and their paroxysmal developments. *J Sleep Res* 7: 30–35, 1998.
 - 28) Amzica F, Steriade M: The functional significance of K-complexes. *Sleep Medicine Reviews* 6: 139–149, 2002.
 - 29) Timofeev I, Chauvette S: Sleep slow oscillation and plasticity. *Curr Opin Neurobiol* 44: 116–126, 2017.
 - 30) Durkin J, Aton SJ: Sleep-dependent potentiation in the visual system is at odds with the synaptic homeostasis hypothesis. *Sleep* 39: 155–159, 2016.
 - 31) Bushey D, Tononi G, Cirelli C: Sleep and synaptic homeostasis: structural evidence in drosophila. *Science* 332: 1576–1581, 2011.
 - 32) Diering G, Nirujogi R, Roth R, et al: Homer1a drives homeostatic scaling-down of excitatory synapses during sleep. *Science* 355: 511–515, 2017.
 - 33) Norimoto H, Makino K, Gao M, et al: Hippocampal ripples down-regulate synapses. *Science* 359: 1524–1527.
 - 34) Genzel L, Kroes MC, Dresler M, et al: Light sleep versus slow wave sleep in memory consolidation: a question of global versus local processes? *Trends Neurosci* 37: 10–19, 2014.
 - 35) Rasch B, Born J: About sleep's role in memory. *Physiol Rev* 93: 681–766, 2013.
 - 36) Hennevin E, Huetz C, Edeline JM: Neural representations during sleep: from sensory processing to memory traces. *Neurobiol Learn Mem* 87: 416–440, 2007.
 - 37) 宮本浩行, ヘンシュ貴雄: 睡眠と学習・記憶. 三島和夫(編). 睡眠科学. 化学同人, 京都, pp 171–184, 2016.
 - 38) Shaw PJ, Cirelli C, Greenspan RJ: Correlates of sleep and waking in drosophila melanogaster. *Science* 287: 1834–1837, 2000.
 - 39) Gilestro GF, Tononi G, Cirelli C: Widespread changes in synaptic markers as a function of sleep and wakefulness in drosophila. *Science* 324: 109–112, 2009.
 - 40) 宮内 哲: Hans Bergerの夢—How did EEG become the EEG?—補遺. 臨床神経生理学 46: 153–165, 2018.
 - 41) Conant J: *Tuxedo Park: A Wall Street Tycoon and the Secret Palace of Science That Changed the Course of World War II*. Simon & Schuster, New York, 2002.
 - 42) Hiltzik M: *Big Science: Ernest Lawrence and the Invention That Launched the Military-Industrial Complex*. Simon and Schuster, New York, 2015.
 - 43) Herken G: *Brotherhood of the Bomb: The Tangled Lives and Loyalties of Robert Oppenheimer, Ernest Lawrence, and Edward Teller*. Henry Holt and Company, New York, 2002.
 - 44) Alvarez W: *Alfred Lee Loomis 1887–1975. A Biographical Memoir by Luis W. Alvarez*. National Academy of Sciences, Washington DC, 1980.
 - 45) Wierzynski CM, Lubenov EV, Gu M, et al: State-dependent spike-timing relationships between hippocampal and prefrontal circuits during sleep. *Neuron* 61: 587–596, 2009.
 - 46) Clemens Z, Mölle M, Eross L, et al: Temporal coupling of parahippocampal ripples, sleep spindles and slow oscillations in humans. *Brain* 130: 2868–2878, 2007.
 - 47) Davis H: Sleep in the Tuxedo park laboratory (The American discoverer of the Human EEG: Alfred L. Loomis), 1979.