

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 8 月 30 日現在

機関番号：32689

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2016

課題番号：15K21602

研究課題名(和文) 神経科学的指標に基づく記憶定着の最大化

研究課題名(英文) Enhancement of memory consolidation based on neuroscientific measures

研究代表者

菅原 翔 (Sugawara, Sho)

早稲田大学・理工学術院・日本学術振興会特別研究員

研究者番号：80723428

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：記憶は2つの段階を経て形成されていく。1つは学習中に起こる記銘段階で、もう1つは学習後に起こる定着段階である。神経科学的指標に基づく記憶定着の最大化方略を社会へと応用していく前段階として、後に起こる記憶の定着を予測する記銘時の神経活動パターンを同定するため、系列運動学習を対象として機能的磁気共鳴画像を用いた研究を実施した。本研究の成果として、系列運動技能の記憶痕跡は一次運動野に蓄積され、その定着には海馬を含む宣言的記憶システムが重要であることを示した。今後は本研究で明らかとした神経科学的指標を用いて、記憶定着を促進する介入手法の開発を目指していく。

研究成果の概要(英文)：Memory is formed through two distinct processes over time. One is encoding which works when people learn novel materials, the other is consolidation occurred after the encoding. To develop the application for the enhancement of the memory consolidation using a neuroscientific index, the purpose of this project was to identify the encoding-related neuronal activity which predicts the subsequent memory consolidation. By measuring functional magnetic resonance imaging during the sequential motor learning, we found that primary motor area holds the motor memory about the sequential motor skill during encoding, and that the declarative memory system including hippocampus has a critical role for the motor memory consolidation. Future study should develop the method for enhancing memory consolidation using the present findings.

研究分野：脳機能イメージング

キーワード：機能的磁気共鳴画像 運動学習 記憶定着 記憶痕跡

1. 研究開始当初の背景

学習によって記憶は2つの段階を経て形成されていくと考えられている。1つは学習中に起こる記銘段階であり、もう1つは学習後に起こる定着段階である。特に、定着段階は記憶の長期的保持において重要な役割を担っているため(McGaugh, 2000; Robertson et al., 2004)、記憶定着を促進する方法の開発はより効率的な学習法の発展に大きく貢献する。

ある種の記憶は、睡眠中に先行する学習時の神経活動が再生されることで定着する(Diekelmann et al., 2010; Walker et al., 2005)。睡眠中の再活動が自然に起こる現象であることを考えれば、睡眠中の再活動が起こり易い記憶の状態を学習時に形成できれば、睡眠中に介入せずとも、後の記憶定着を最大化できると考えられる。学習中の神経活動パターンが記憶の想起や定着と関連することが報告されている(Xue et al., 2010; Visser et al., 2013)。そのため、学習後に記憶を定着させやすくする神経活動パターンを同定し、その神経活動パターンを学習中に整えるよう介入を行うことで、後の記憶定着を最大化することができるという着想に至った。

我々はこれまでの研究の中で、系列運動の学習中に実行速度の異なる条件を加えることにより、記銘段階は促進される一方、睡眠中に介して起こる記憶定着が阻害されることを発見した。この新たに発見した混合学習による記憶形成過程への影響について神経基盤を検討することで、記憶定着を予測する学習時の神経活動を同定できると考えられる。

2. 研究の目的

本研究の目的は、神経科学的指標に基づく記憶定着の最大化方略を社会へと応用していく前段階として、学習時の神経活動パターンを指標とすることで記憶定着の予測および最大化が可能である事を基礎的研究として明らかにすることにあった。そのために以下の2つの検討項目を設定した。1) 学習中の神経活動パターンが類似することが、睡眠中の記憶定着過程に影響を与え、後の再生成績の上昇を引き起こすという因果関係を立証する。2) 神経活動パターンの類似性に基づく学習量制御が、記憶定着を促進するかを、系列運動学習において検証する。

3. 研究の方法

(1) 記憶定着を予測しうる学習中の神経活動パターンの同定

これまでの多くの先行研究では、最大速度での練習により系列運動技能を学習することが一般的である。しかし、我々は、一定速度での練習を組み合わせる混合学習により、記銘段階は促進される一方で睡眠中に介して起こる記憶定着が阻害されることを発見した。本研究では、参加者を混合学習群と最大速度のみで学習を行う統制群に分け、系列運動学

習中と翌日に系列運動を再生する際の脳活動を機能的MRI装置によって計測する実験を実施する。申請時は神経活動パターンの類似性を指標とする計画であったが、課題関連活動と安静期間のネットワーク中心性を指標として採用した。

系列運動学習に伴う運動記憶形成の神経基盤の検討

混合学習による影響に関係した神経基盤を検討する前段階として、系列運動に伴う記憶痕跡が形成される脳領域を同定する解析を行う。記憶痕跡の定義(Josselyn et al., 2015)によれば、記憶痕跡を含む脳領域では、課題実行中に神経活動が観測され、その課題関連活動は学習に伴って変化する。さらに、その変化は課題を実行していない間も持続している必要がある。これらの条件を満たす脳領域を描出するため、以下の解析を実行する。混合学習群の機能的MRIを対象とし、課題関連活動が学習進行に伴って増大する領域を二種類の練習中(最大速度と一定速度)に描出する。さらに、課題関連活動を除いた後の残差時系列から練習間の安静期間中のデータのみを抽出し、ネットワーク中心性の学習依存的増大を検討する。中心性とはネットワークにおける重要性の指標であり、安静期間のように先見情報を利用できない場合でも学習の効果を調べることができる。

混合学習による記憶形成への影響に関連する神経活動の検討

混合学習が記憶形成へ与える影響を行動上で検討するため、学習終了時の系列運動技能成績および記憶定着を反映する翌日の成績変化率を、混合学習群と統制群で比較する。同様に、課題関連活動についても機能的MRIによって計測されたデータに基づき、学習終了時点および翌日での変化率について、二群間で比較を行う。課題関連活動の検討に加えて、と同様に残差時系列に基づくネットワーク解析も実行する。

(2) 学習時の神経活動操作による記憶定着への影響

学習時の神経活動パターンをリアルタイムに解析し、(1)で重要性が確認された神経活動パターンが出現するまで学習を追加する事により、睡眠後の再生成績上昇を最大化する学習量制御方略を検証する。

4. 研究成果

(1) 記憶定着を予測しうる学習中の神経活動パターンの同定

系列運動学習に伴う運動記憶形成の神経基盤の検討

混合群(58名)の学習中の機能的MRIデータに基づき、系列運動に関する記憶痕跡がどの脳領域で形成されるかを検討した。課題関連

活動の解析により、一次運動野では運動速度によらず学習の進行によって課題関連活動の増大が起こることが示された（図1の白線領域）。さらに、練習間の安静期間におけるネットワーク中心性が、一次運動野に加えて運動前野と頭頂葉で学習進行により増大することが示された（図1の緑色領域）。運動前野と頭頂葉は系列運動の部分的情報を保持することが報告されている（Kornysheva & Diedrichsen, 2014）。神経科学的現象が記録および想起時に生じ、学習に伴って変化し、それ以外の期間も変化が持続することが、記憶痕跡の定義に含まれる（Josselyn et al., 2015）。従って、一次運動野における課題関連活動と安静期間のネットワーク中心性における学習依存的変化は、記憶痕跡の定義を満たしている。以上の知見を総合すると、系列運動に関する記憶は運動前野と頭頂葉に分散して形成されるが、それらを統合した系列運動に関する記憶痕跡は一次運動野で保持されると結論づけた。

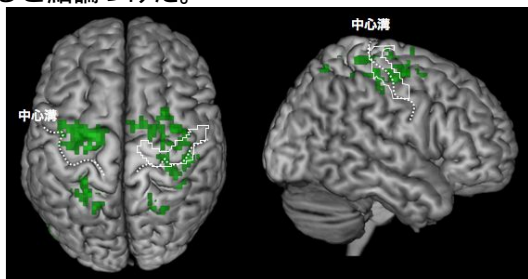


図1 系列運動学習によって課題関連活動（白枠）およびネットワーク中心性（緑）が増加する領域

これまでの先行研究では、数週間に及ぶ長期的学習を介して一次運動野に記憶が保持されると考えられてきた（Karni et al., 1995; Doyon et al., 2009）。本研究の成果は、早期の学習段階においても一次運動野が系列運動技能についての記憶痕跡を保持することを示すものであり、当該分野に対して極めて重要な知見を提供している。また、非侵襲的な手法によってヒトの記憶痕跡を可視化することは一般的に困難であるが、本研究では多数のデータとネットワーク中心性解析によって克服した。本研究で示した解析手法は、運動技能学習に限らずヒトの記憶痕跡を扱う研究において今後も利用可能である。

混合学習による記憶形成への影響に関連する神経活動の検討

一定速度のみで学習を行う統制群（47名）に比べ、混合群の参加者（58名）は、練習終了時点で有意に高いパフォーマンスを示した。一方、統制群で観測された睡眠中の技能定着に由来する24時間後のパフォーマンス改善は、混合群では観測されなかった（図2A）。これらの結果から、一定速度による練習を追加することによって、本来は睡眠中に起こる記憶定着が先取りされ、結果として睡眠を介した記憶定着が起こらなくなったと考えられる。

睡眠中に起こる記憶定着は記録時の神経活動が再現されることに由来すると考えられており、睡眠中の神経再活動を誘導することで記憶定着が促進されることが報告されている

（Rasch et al., 2007; Antony et al., 2012）。混合群で用いた定速練習は学習した系列運動の想起過程を強調すると考えられ、睡眠中に起こると類似した神経再活動を誘導したと推測される。

練習終了時点では、海馬と後部帯状回を含む宣言的記憶システム課題関連活動が、統制群に比べて混合群で有意に高いことが示された。一方、睡眠前後での宣言的記憶システムにおける課題関連活動の上昇は、混合群よりも統制群で有意に大きかった（図2B）。宣言的記憶システムは、エピソードや意味の記憶と同様に系列運動技能の定着に対しても重要であることが報告されている（Albouy et al., 2013）。また、睡眠中の神経再活動は主に海馬を中心とする宣言的記憶システムで起こる（Diekelmann et al., 2010）。以上の知見から、宣言的記憶システムは系列運動技能の定着にとって重要な役割を担っており、恐らく神経再活動の生起に関与することが示唆される。

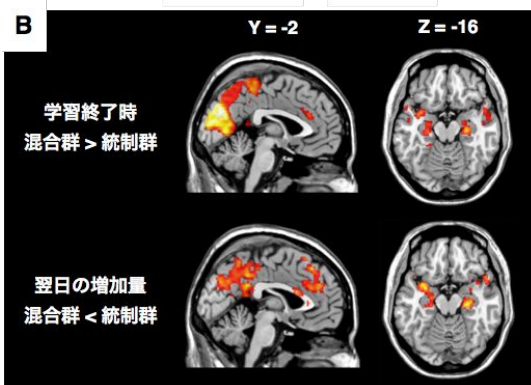
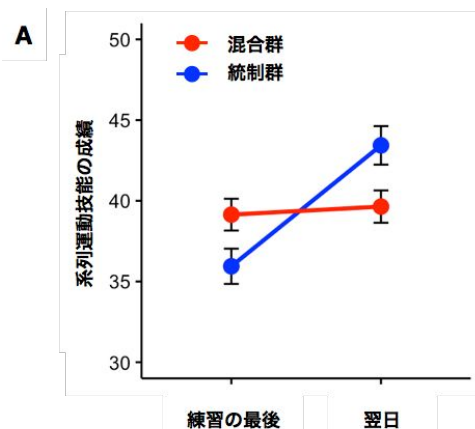


図2 睡眠前後での混合群と統制群の系列運動技能の成績（A）と課題関連活動（B）の比較

系列運動技能の定着は長らく睡眠依存的に起こると考えられてきたが、睡眠そのものが重要であるのか、睡眠中に起こる神経科学的現象が重要であるのかは十分に理解されていない。本研究の知見は、宣言的記憶システム

を介した神経再活動という事象が系列運動技能定着の本質であることを示唆している。この知見は系列運動技能の定着メカニズムを解明する上で、非常に重要な示唆をもたらすものであり、ネットワーク解析を含めた詳細な検討を現在遂行している。

(2) 学習時の神経活動操作による記憶定着への影響

機能的MRIを用いた研究により、系列運動技能の記憶痕跡は一次運動野に蓄積されており、その定着には海馬を含む宣言的記憶システムも重要な役割を担っていることが明らかとなった。従って、学習中に海馬と一次運動野の神経活動をリアルタイムに評価することで、記憶定着が促進される可能性が考えられる。リアルタイムに神経活動を評価するには十分に具体化された指標が必要であるが、現時点で記憶定着を予測しうる具体的な神経科学的指標は絞り込めてはいない。そのため、本研究課題の終了時点では神経活動操作を目的とした実験は実施していない。

系列運動学習時の神経活動をリアルタイムに解析する設備は既に整っており、具体的な解析手法にも問題はない。記憶定着を予測する具体的な神経科学的指標が定まれば、すぐにでも実験を開始できる状態にある。今後はこれまでに得られた成果を元に、最も記憶定着を予測する指標を絞り込むため、課題関連活動およびネットワーク中心性について詳細な検討を実施する予定である。

<引用文献>

- Albouy G, King BR, Maquet P, Doyon J (2013) Hippocampus and striatum: dynamics and interaction during acquisition and sleep-related motor sequence memory consolidation. *Hippocampus* 23:985-1004.
- Antony JW, Gobel EW, Hare JKO, Reber PJ, Paller KA (2012) Cued memory reactivation during sleep influences skill learning. *Nature Neuroscience* 15:1114-1116.
- Diekelmann S, Born J (2010) The memory function of sleep. *Nature Reviews in Neuroscience* 11:114-126.
- Doyon J, Bellec P, Amiel R, Penhune V, Monchi O, Carrier J, Lévesque S, Benali H (2009) Contributions of the basal ganglia and functionally related brain structures to motor learning. *Behavioral Brain Research* 199:61-75.
- Josselyn S a, Köhler S, Frankland PW (2015) Finding the engram. *Nature Reviews in Neuroscience* 16:521-534.
- Karni A, Meyer G, Jezzard P, Adams MM, Turner R, Ungerleider LG (1995) Functional MRI evidence for adult motor

cortex plasticity during motor skill learning. *Nature* 377:155-158.

Kornysheva K, Diedrichsen J (2014) Human premotor areas parse sequences into their spatial and temporal features. *Elife* 3:e03043.

McGaugh JL (2000) Memory-a Century of Consolidation. *Science* (80-) 287:248-251.

Rasch B, Büchel C, Gais S, Born J (2007) Odor cues during slow-wave sleep prompt declarative memory consolidation. *Science* 315:1426-1429.

Robertson EM, Pascual-Leone A, Miall CC, Miall RC (2004) Current Concepts in procedural consolidation. *Nature Reviews in Neuroscience* 5:1-7.

Visser RM, Scholte HS, Beemsterboer T, Kindt M (2013) Neural pattern similarity predicts long-term fear memory. *Nature Neuroscience* 16:388-390.

Walker MP (2005) A refined model of sleep and the time course of memory formation. *Behavioral and Brain Sciences* 28:51-104.

Xue G, Dong Q, Chen C, Lu Z, Mumford J a, Poldrack R a (2010) Greater neural pattern similarity across repetitions is associated with better memory. *Science* 330:97-101.

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計2件)

- Hiroaki Kawamichi, Sho K. Sugawara, Yuki H. Hamano, Kai Makita, Takanori Kochiyama, Norihiro Sadato, Increased frequency of social interaction is associated with enjoyment enhancement and reward system activation, 査読有, *Scientific Reports*, 6, 2016, pp.24561
- Hiroaki Kawamichi, Kazufumi Yoshihara, Sho K. Sugawara, Masahiro Matsunaga, Kai Makita, Yuki H. Hamano, Hiroki C. Tanabe, Norihiro Sadato, Helping behavior induced by empathic concern attenuates anterior cingulate activation in response to others' distress. 査読有, *Social Neuroscience*, 11, 2016, pp.109-122

[学会発表](計9件)

- 菅原翔、系列運動技能の定着に対する宣言的記憶システムの関与、第19回日本ヒト脳機能マッピング学会、2017年3月10

日、京都大学百周年時計台記念館（京都府・京都市）

濱野友希、ヒト系列運動学習における皮質－皮質下構造の役割：機能的MRI研究、第19回日本ヒト脳機能マッピング学会、2017年3月10日、京都大学百周年時計台記念館（京都府・京都市）

Sho K. Sugawara, Reactivation of declarative memory system is essential for the enhancement of the sequential motor skill, Society for Neuroscience's 46st Annual Meeting, 2016年11月15日, San Diego

Yuki H. Hamano, Dynamic change of the parieto-premotor network during early motor sequence learning: an fMRI study, Society for Neuroscience's 46st Annual Meeting, 2016年11月15日, San Diego

菅原 翔、一次運動野を中心とした皮質ネットワークでの系列運動技能の記憶保持、第10回Motor Control研究会、2016年9月2日、慶應義塾大学日吉キャンパス（神奈川県・日吉市）

Yuki H. Hamano, M1-centered cortical network holds the learned representations during early motor sequence learning: an fMRI study, 第39回日本神経科学大会, 2016年7月21日, パシフィコ横浜（神奈川県・横浜市）

Sho K. Sugawara, Combined speed- and accuracy-focused training prevents offline performance improvements in sequential motor skill, Society for Neuroscience's 45st Annual Meeting, 2015年10月21日, Chicago

Yuki H. Hamano, The cortico-striatal network holds the memory of the sequential motor skill during the early training stage, Society for Neuroscience's 45st Annual Meeting, 2015年10月21日, Chicago

Yuki H. Hamano, Both primary motor area and striatum hold the memory of the sequential motor skill during the early training stage, 第38回日本神経科学大会, 2016年7月28日, 神戸国際会議場（兵庫県・神戸市）

6. 研究組織

(1) 研究代表者

菅原 翔 (Sho Sugawara)

早稲田大学・理工学術院・研究員

研究者番号：8 0 7 2 3 4 2 8