

令和元年6月20日現在

機関番号：82611

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16H03306

研究課題名(和文) エキスパートスキルの形成を支える神経可塑性メカニズムの統合的解明

研究課題名(英文) Comprehensive understanding of the neuroplastic mechanisms underlying expert skills

研究代表者

花川 隆 (HANAKAWA, Takashi)

国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター・脳病態統合イメージングセンター・部長

研究者番号：30359830

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,100,000円

研究成果の概要(和文)：ヒトの非侵襲イメージング技術の発達により、学習による脳灰白質容積の増加や白質構築の変化など、メカニズムの明らかでないマクロ神経可塑性の存在が明らかになってきた。本研究は、MRIやTMSなどヒトでの非侵襲計測を使って運動学習、音楽や言語など様々なエキスパートの脳の特徴と学習による脳機能・構築の変化を明らかにしつつ、ラットにも学習前後のイメージングを行なって細胞・分子神経科学研究につなげることを目的として計画した。ヒトやラットの大脳基底核や小脳にスキルやスキル学習を支える動機付けに関わる部位を発見した。また、ラット小脳におけるマクロ神経可塑性の実験系を確立した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ヒトとラットを対象として、マクロ神経可塑性計測を手法として使い、運動学習、音楽や言語など様々なエキスパートの脳の特徴と学習による脳機能構築の変化を明らかにしてきた。特に、マクロ神経可塑性計測はイメージング研究の進歩から生まれた新しい概念であるが、細胞・分子神経科学技術を応用しやすいラットでの再現と実験系の開発は、新しい学術分野の創生につながる成果である。研究の進展により、マクロ神経可塑性の背景にある神経生物学的メカニズムが明らかになれば、学習障害の克服や認知症対策など、大きな社会的インパクトを有する研究が視野に入る。

研究成果の概要(英文)：The advance of human neuroimaging now allows us to explore macroscopic neuroplasticity non-invasively in humans. Here we performed multi-modal measurement to examine neural correlates of expert skills. We have found that functional connectivity of the putamen codes a skill in piano players. We also found that in novice piano players, 30-min of bilateral piano playing modulates inter-hemispheric inhibition. Moreover, we ran operant conditioning experiments in rats, and measured brain glucose metabolism and structural changes. We found that ventral putamen supports motivation for operant conditioning, and macroscopic neuroplasticity in the cerebellum in rats.

研究分野：神経科学

キーワード：学習 神経可塑性 神経イメージング MRI PET TMS

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

経験に基づく技能や知識の獲得は「人間を人間たらしめる」脳の機能と言って過言でない。さらに一部の人は、楽器演奏、多言語使用、計算などの能力を驚くほど高度に洗練させた「エキスパートスキル」を獲得する。エキスパートは、天才的かつ限定的な認知能力を発揮するサヴァン症候群とは異なり、適切な訓練を熱心かつ長期に継続した結果である (Ericsson et al. Psychol Rev 1993)。研究代表者は、そろばん暗算や多言語使用者などを対象にエキスパートの画像研究を手がけ、エキスパートは熟練した課題に特化した神経表象や課題制御機構を発達させていることを明らかにしてきた (Hanakawa et al., Neuroimage 2003; Crinion et al. Science 2006; Tanaka et al. PLoS ONE 2012 など)。しかし、初学者からエキスパートになるまでの過程で、日々の訓練が洗練された能力を支える神経表象をどのように形成してきたのか、エキスパートをエキスパートたらしめる学習が神経表象の長期的な変化につながる「神経可塑性」のメカニズムはまだ十分に解明されていない。

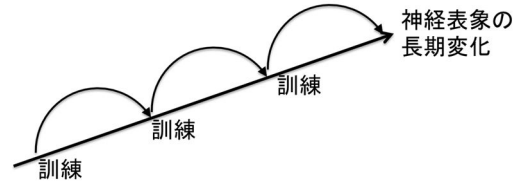


図 1: 日々の訓練の積み重ねが神経表象の長期変化をもたらし、エキスパートの神経表象を形成する神経可塑性のメカニズムは未解明

従来の神経科学研究においては、神経可塑性はシナプスの長期増強 (LTP) やスパインの構造変化など機能的・微視的視点から研究されてきた。ところが神経イメージング手法の発展により、経験や訓練による脳機能解剖の再構築は、従来考えられていたよりマクロなレベルでも生じることが明らかになってきた。すなわち学習に伴い、構造 MRI で測定できる灰白質 (GM) 容積や拡散強調 MRI による白質 (WM) 異方性 (FA) が可塑的に変化する証拠が蓄積されつつある (Draganski et al., Nature 2004; Scholz et al. Nat Neurosci 2009)。ここでは、MRI で計測できる神経可塑性を「マクロ脳可塑性現象」と総称する。マクロ脳可塑性現象の発見は、ヒトで非侵襲的に神経可塑性を画像化することを可能とし、世界的に興味を広まっている。我々も、数ヶ月の外国語学習の成績と相関してマクロ脳構造可塑性指標が変化すること (Hosoda et al., J Neurosci 2003)、この技術を応用すれば、長期間の日々の研鑽が彫像したエキスパートの神経表象の形成過程を明らかにできるのではないかと、という着想に至った。

2. 研究の目的

以下の 3 項目を目的として本研究を行った。まず、(1) エクスパートの脳を調査しその特殊性を明らかにする (花川) そして (2) 学習によるエキスパートの脳の形成過程をヒトとラットの両種において調査し、ラットにおいてはマクロ神経可塑性の生物学的実体を明らかにすることに挑戦する (花川)、さらに今後の「マクロ脳可塑性現象」研究の発展的継続のために (3) マクロ神経可塑性を描出するための基盤的画像技術を開発する (林)。

3. 研究の方法

(1) ピアニストにおいて、安静時機能結合 MRI を用いて独立成分分析の解析を行い、大脳基底核ネットワークの安静時神経ネットワークを同定した。そのうち、ピアノ演奏に支障を有するジストニア患者 21 名と健常奏者 34 名の間で機能結合に差がある部位を dual regression 法で同定した。一方で、ピアノ演奏中の MIDI 情報の解析により inter-keystroke interval (IKI) のばらつきを打鍵間隔の正確さの指標として個人レベルで評価した。打鍵タイミングの正確さと相関する安静時神経ネットワークを描出した (Kita et al. 2018 Mov Disord)。

(2) エクスパートの脳の形成過程の研究: 初回測定の時点で、音楽や技能について特別な教育を受けていない健康人を対象として、技能学習が脳の構造・機能に与える影響を調査した。音楽家脳の形成過程については、両手運動の経験が運動野間の機能結合に与える影響を、半球間抑制現象 (interhemispheric inhibition, IHI) の測定により検討した。経頭蓋磁気刺激 (TMS) を用いて、左右の運動野を短潜時 (10 ms) あるいは長潜時 (30 ms) で時間差刺激すると、反体側運動野への先行刺激がある場合には、ない場合 (すなわち通常の片側運動野の TMS) と比較して、運動誘発電位 (motor evoked potential, MEP) が小さくなる (これが IHI)。5 名の若年健常者において、30 分間の両手ピアノ演奏 (対象運動と非対称運動の二種類) の前後で IHI の計測を行った

ラット実験では、音刺激に対してレバー引きを行って水報酬を得るオペラント学習を 3 日

間行った際の脳糖代謝（脳活動の代用マーカー）を ^{18}F -fluorodeoxyglucose (^{18}F -FDG) と小動物用の陽電子放射断層撮影 (PET) を用いて計測した (Hori et al. 2019 Neuroimage)。また、学習中に ^{18}F -FDG の取り込み（脳糖代謝）が増えていた部位の一部の機能を γ -アミノ酪酸 (GABA) 作動薬である muscimol で抑制し、オペラント行動がどのように変化するかを観察した。また同様の学習の前後で、小動物用 3T MRI を用いてラットの脳構造のマクロ神経可塑的变化を測定した。

(3) マクロ神経可塑性を描出するための基盤的画像技術開発：脳機能・構造イメージングにより、ヒト大脳皮質の神経突起特性、自発的共振活動や皮質間の機能的・構造的連絡性 (コネクトーム) についての大規模データ収集・解析法の基盤技術の構築と解析環境の整備を進め解析環境および自動解析処理システム・データベースを構築した。学習や習熟に関わる脳構造・拡散MRI・安静時機能MRIデータを取得し、可塑性に関わる脳コネクトームの解明を進めた。

4. 研究成果

(1) 健常ピアニストにおける技能の表象部位を発見した (Kita et al. 2018 Mov Disord)。大脳基底核の一部である被殻において、健常ピアニストでは打鍵の正確さと大脳基底核の機能結合の強度が相関するが、ジストニアに罹患したピアニストではこの相関が失われていた (図2)。

(2) 健常若年者において、30分間の両手ピアノ演奏により、運動野間のIHIが可塑的に変化した。すなわちピアノ演奏前には通常のパターンでIHIによるMEPの抑制が観察されたが、30分間の両手ピアノ演奏後にはIHIがほぼ消失していた。2種類の両手運動の比較では、鏡像運動と非鏡像運動の間で差は認められなかった。まだN=5であるため、参加者数を増やしてさらに検討を進める予定である。

ラットオペラント学習中の脳糖代謝測定では、学習中の脳活動の増加を運動野、小脳、腹側線条体並びに前頭極に見出した (図3)。このうち腹側線条体の脳活動がオペラント学習成績と相関していた。腹側線条体にmuscimolを投与したラットではオペラント行動が抑制された。一方、生理食塩水を投与したラットでは変化がみられなかった。腹側線条体の活動はオペラント行動の動機付けに関わり、この部位の機能障害によりオペラント行動が抑制されると考えられた (Hori et al. 2019 Neuroimage)。さらに、同じ学習実験系と小動物用MRIを用いた縦断MRI研究により、3日間のオペラント学習により、ラットの小脳に構造可塑的变化が生じることを発見した (図3)。この小脳部位は脳糖代謝測定で活動に変化があった小脳と一致していた。このマクロ神経可塑性の分子・細胞組織学的実態については、後継の基盤研究Bのサポートを得て、免疫染色等による組織学的検討を行なうと共に、グルタミンAMPA受容体PETを用いた探索を開始したところである。

(3) 開発した基盤技術を、iPS細胞を用いた研究に応用して大きな成果をあげた

(Kikuchi et al. 2017 Nature; Morizane et al. 2017 Nat Commun)。ヒト大脳皮質の神経突起特性の検討では、T1強調MRIとT2強調MRIから計算したミエリン分布の推定画像と良く一致した結果が得られ、今後可塑性研究への応用が期待される。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 12 件)

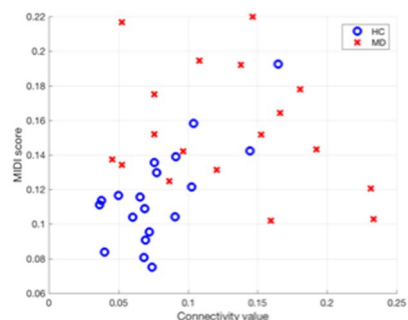


図2: 大脳基底核の一部である被殻において、健常ピアニスト (HC) では打鍵の正確さ (MIDI score) と大脳基底核の機能結合 (connectivity value) が相関するがジストニアに罹患したピアニストではこの相関が失われている (Kita et al. 2018)

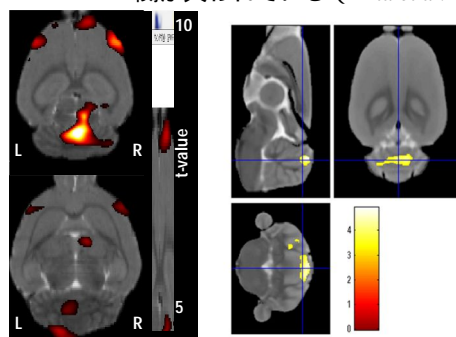


図3:(左)ラットのオペラント学習中には前頭極、運動野、腹側線条体、小脳の脳糖代謝が増加していた (Hori et al. 2019)。(右)同じ学習の前後で小脳の灰白質量が増加していた (Sugai et al. in preparation)。

1. Hori Y, Ihara N, Sugai C, Ogura J, Honda M, Kato K, Isomura Y, Hanakawa T: Ventral striatum links motivational and motor networks during operant-conditioned movement in rats. *Neuroimage* 184:943-953, 2019.1
2. Uehara K, Furuya S, Kita K, Numazawa H, Sakamoto T, Hanakawa T: Distinct roles of brain activity and somatotopic representation in pathophysiology of focal dystonia. *Hum Brain Mapp* 40(6):1738-1749, 2019.4
3. Furuya S, Uehara K, Sakamoto T, Hanakawa T: Aberrant cortical excitability explains the loss of hand dexterity in musicians' dystonia. *J Physiol* 596(12): 2397-2411, 2018.6 doi: 10.1113/JP275813.
4. Kita K, Rokicki J, Furuya S, Sakamoto T, Hanakawa T: Resting-state basal ganglia connectivity codes a motor musical skill and its disruption from dystonia. *Mov Disord* 33(9): 1472-1480, 2018.
5. Fukutomi H, Glasser MF, Zhang H, Autio JA, Coalson TS, Okada T, Togashi K, Van Essen DC, Hayashi T. Neurite imaging reveals microstructural variations in human cerebral cortical gray matter. *Neuroimage* 2018 Nov 15; 182:488-499. Doi: 10.1016/j.neuroimage.2018.02.017
6. Kii I, Hirahara-Owada S, Yamaguchi M, Niwa T, Koike Y, Sonamoto R, Ito H, Takahashi K, Yokoyama C, Hayashi T, Hosoya T, Watanabe Y. Quantification of receptor activation by oxytocin and vasopressin in endocytosis-coupled bioluminescence reduction assay using nanoKAZ. *Anal Biochem* 2018; 549: 174-183. doi:10.1016/j.ab.2018.04.001.
7. Fukutomi H, Glasser MF, Murata K, Akasaka T, Fujimoto K, Yamamoto T, Autio JA, Okada T, Togashi K, Zhang H, Van Essen DC, Hayashi T. Does the Diffusion Tensor Model Predict the Neurite Distribution of Cerebral Cortical Gray Matter? – Cortical DTI-NODDI. *bioRxiv*. October 2018:441659. doi:10.1101/441659.
8. 花川 隆 : ニューロイメージングの真価. *BIO Clinica* 33 (14); 4-5, 2018
9. Moriguchi Y, Noda T, Nakayashiki K, Takada Y, Setoyama S, Kawasaki S, Kunisato Y, Mishima K, Nakagome K, Hanakawa T: Validation of brain-derived signals in near-infrared spectroscopy through multivoxel analysis of concurrent functional magnetic resonance imaging. *Hum Brain Mapp* 8(10):5274-5291, 2017.10.
10. Kikuchi T, Morizane A, Doi D, Magotani H, Onoe H, Hayashi T, Mizuma H, Takara S, Takahashi R, Inoue H, Morita S, Yamamoto M, Okita K, Nakagawa M, Parmar M, Takahashi J. Human iPSC cell-derived dopaminergic neurons function in a primate Parkinson's disease model. *Nature* 2017;548(7669): 592-596.
11. Morizane A, Kikuchi T, Hayashi T, Mizuma H, Takara S, Doi H, Mawatari A, Glasser MF, Shiina T, Ishigaki H, Itoh Y, Okita K, Yamasaki E, Doi D, Onoe H, Ogasawara K, Yamanaka S, Takahashi J. MHC matching improves engraftment of iPSC-derived neurons in non-human primates. *Nat Commun* 2017;8(1):385.
12. Zito G and Hanakawa T: Challenging the functional connectivity disruption in neurodegenerative diseases: new therapeutic perspectives through non-invasive neuro-modulation and cutting-edge technologies. *Front Neurosci* 12: 554, 2018

〔学会発表〕(計 15 件)

1. 花川 隆、古屋晋一、北佳保里、上原一将、沼澤秀美、坂本崇、村田美穂：音楽家ジストニア . 大脳基底核研究会・シンポジウム、アジュール竹芝、2018/8/25
2. 花川 隆：マルチモーダル同時神経イメージング . 第 47 回日本臨床神経生理学会総会・シンポジウム、パシフィコ横浜、2017/11/29
3. 花川 隆：動物・ヒトイメージングによる神経可塑性研究 . 第一回ヒト脳イメージング研究会・シンポジウム、2017/9/1、玉川大学
4. 花川 隆：ネットワーク解析から見る脳 . 第 29 回臨床脳機能 MRI 研究会、特別講演、損保会館 . 2017.04.08
5. Cisotto G, Kita K, Uehara K, Yoshinaga K, Hashimoto Y, Sakamoto T, Ushiba J, Hanakawa T: Abnormal EEG oscillations in β and γ bands in writer's cramp. *Neuroscience* 2017, Washington DC, November 15, 2017.
6. Kita K, Rokicki J, Furuya S, Sakamoto, Hanakawa T: Loss of musical skill in musician's dystonia through disruption of resting-state basal ganglia connectivity. *World Congress of Neurology* 2017, Kyoto, Kyoto International Conference Center, September 21 (9.16-21), 2017.
7. Kita K, Rokicki J, Furuya S, Li LM, Matsuda H, Sakamoto T, Hanakawa T: Resting state brain connectivity in musician's dystonia. *Neuroscience* 2016, San Diego, CA,
8. Shitara H, Horovitz S, T. Hanakawa T, Li L, Thirugnanasamband N, H. Cho H, Muessgens D, Korkmaz S, Hallett M: Good brain-state for high performance of the visuomotor tracking task - A Simultaneous EEG and fMRI study. *Neuroscience* 2016, San Diego, CA, 11/13/2016.

9. 上原一将、古屋晋一、沼澤秀美、北佳保里、坂本崇、花川隆：局所性ジストニアの病態に脳活動と脳内身体部位局在再構成が異なる役割を果たす。第12回 Motor Control 研究会, ポスター(若手奨励賞受賞), 8/19/2018.
10. Resting State Functional CorticoStriatal Connectivity in Parkinsonian Monkeys, 口頭, Autio Joonas, Nishigori Kantaro, Tanki Nobuyoshi, Yamaguchi Masataka, Takahashi Jun, Glasser Matthew F, Hayashi Takuya. 第41回日本神経科学学会, 2018年6月26日 神戸
11. Does Diffusion Tensor Model Predict Neurite Distribution of Cerebral Cortical Gray Matter? – Cortical DTI-NODDI, ポスター, Fukutomi Hikaru, Murata Katsutoshi, Glasser Matthew F, Akasaka Thai, Fujimoto Koji, Yamamoto Takayuki, Autio Joonas, Okada Tomohisa, Kaori Togashi, Zhang Gary Hui, Van Essen David, Hayashi Takuya. 第2回ヒト脳イメージング研究会, 2018年9月7日, 東京
12. Resting state functional corticostriatal connectivity in Parkinsonian monkeys, ポスター, Autio Joonas, Ose Takayuki, Nishigori Kantaro, Tanki Nobuyoshi, Takahashi Jun, Glasser Matthew F, Hayashi Takuya. 第2回ヒト脳イメージング研究会, 2018年9月7日, 東京
13. Translating Human Connectome Project to Marmoset Imaging, ポスターおよび口頭, Hori Yuki, Autio Joonas, Ohno Masahiro, Kawabata Yoshihiko, Urushibata Yuta, Murata Katsutoshi, Kawasaki Akihiro, Takeda Chiho, Yokoyama Chihiro, Yamaguchi Masataka, Yoshida Atsushi, Glasser Matthew F, Van Essen David, Hayashi Takuya. 第2回ヒト脳イメージング研究会, 2018年9月7日、東京
14. ヒト脳の解明のための霊長類脳コネクトーム研究, 口頭, 林拓也. 第21回日本ヒト脳機能マッピング学会, 2019年3月16日, 東京
15. ヒト・霊長類脳コネクトームと病態解明, 林拓也、第9回札幌神経科学研究会, 京王プラザホテル札幌, 札幌, Japan June 27, (2018)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

○出願状況(計 0 件)

○取得状況(計 0 件)

〔その他〕特記事項なし

6. 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：林 拓也

ローマ字氏名：HAYASHI, Takuya

所属研究機関名：国立研究開発法人理化学研究所

部局名：ライフサイエンス技術基盤研究センター

職名：チームリーダー

研究者番号(8桁)：50372115

(2)研究協力者

研究協力者氏名：堀 祐樹

ローマ字氏名：HORI, Yuki

研究協力者氏名：菅井 智昭

ローマ字氏名：SUGAI, Chiaki

研究協力者氏名：上原 一将

ローマ字氏名：UEHARA, Kazumasa

研究協力者氏名：北 佳保里

ローマ字氏名：KITA, Kahori

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。