

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 2 年 5 月 17 日現在

機関番号：82502

研究種目：若手研究(A)

研究期間：2017～2019

課題番号：17H04789

研究課題名（和文）柔軟な学習の調整を可能にする脳メカニズムの解明

研究課題名（英文）Elucidation of brain mechanisms that enables flexible modulation of learning

研究代表者

柴田 和久 (Shibata, Kazuhisa)

国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構・放射線医学総合研究所 脳機能イメージング研究部・主幹研究員  
(任常)

研究者番号：20505979

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 18,600,000円

研究成果の概要（和文）：学習内容を長期的に保持すること、必要に応じてこれを強化することは、学習全般に普遍的に求められる重要な機能である。一見相反するこれらの機能が脳でどう実現されるかを調べるために、本研究では、視覚における見分けの課題訓練と核磁気共鳴分光法を組み合わせた実験的検証を行い、以下の成果を得た。第一に、視覚課題訓練後の学習内容の固定化、脱固定化、再固定化に伴い、脳の低次視覚野における興奮・抑制バランス（グルタミン酸・GABA比）が変化することを突き止めた。第二に、脳の興奮・抑制バランスを操作するためのニューロフィードバック技術の開発に着手した。この開発は、発展的な形で次の基盤研究Aに引き継がれる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究から得られた結果によって、学習や再学習といった場面において、すでに学んだ内容の保持とその内容の更新の両立が、脳においてどのように実現されているかが明らかになった。これらの成果は、学習に関わる脳機能、すなわち脳の可塑性メカニズムの解明に大きく寄与するとともに、今後より効率的な学習・訓練方法の開発に応用可能であり、学習障害や再就職者の再訓練などの社会的課題を解消するにあたり、大きな社会的意義を持つと考えられる。

研究成果の概要（英文）：The brain need to stabilize learned contents while must be sufficiently plastic to allow the learned contents to be further enhanced according to behavioral demands. However, it has been unclear how these seemingly contradicting functions are implemented in the brain. In this study, we addressed this question by combining visual training paradigms and a non-invasive brain imaging method called magnetic resonance spectroscopy. We obtained the following findings. First, we found that an excitatory-inhibitory (E/I) balance, defined by the ratio of glutamate and GABA, in the early visual areas of the brain changed in association with stabilization, re-activation, and re-stabilization of visual learning. Second, we set about development of a new neurofeedback method that enables to modulate E/I balance in the brain and obtained some preliminary results. The development of the method has been merged into a new project based under the support of Grant-in-Aid for Scientific Research A.

研究分野：認知神経科学

キーワード：視覚 学習 脳イメージング

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

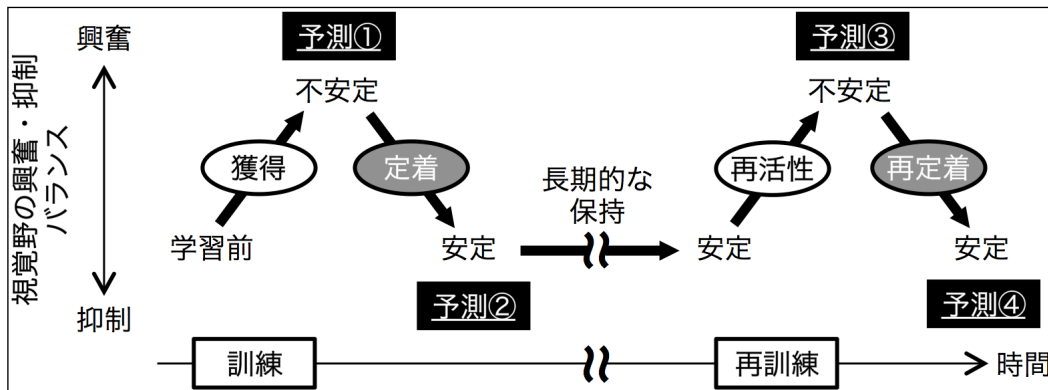
学習内容を長期的に保持しつつ、必要に応じて強化することは、学習全般に普遍的に求められる重要な機能である。学習の座である脳は、学習内容の保持・強化という一見相反する機能を実現しているはずであるが、実体となる神経基盤については、まだほとんどわかっていない。関連研究から、学習内容の保持・強化は一般に以下の4つの段階を経て起こると考えられている：

- ①獲得：学習対象の訓練を行う段階
- ②定着：訓練終了後しばらくは不安定な学習内容を、安定化させるための段階
- ③再活性：一度は定着した学習内容を再び不安定にし、学習内容の強化を可能にする段階
- ④再定着：再活性により不安定になった学習内容を、再び安定化させる段階

これらの異なる学習段階を統合的に制御する脳メカニズムとは、どのようなものだろうか？本研究では、視覚刺激に対する見分けの学習（知覚学習）を題材に、知覚学習における獲得・定着・再活性・再定着の段階を制御する脳メカニズムの解明を目指す。過去の生理学研究から、視覚野における興奮性神経修飾物質（グルタミン酸）と抑制性神経修飾物質（ガンマアミノ酸、GABA）のバランスが、視覚野の変化のしやすさを制御すると考えられてきた。このことから、申請者は「上記4つの段階は興奮・抑制バランスを核としたシンプルな仕組みで統一的に理解できる」という着想を得た。以上をふまえ、本研究では「視覚野における興奮・抑制バランスの経時変化が知覚学習の獲得・定着・再活性・再定着を制御する」という仮説を提案する。

### 2. 研究の目的

この仮説から導かれる予測（下図参照）を、以下のアプローチによって検証する。第一に、4つの段階に伴う視覚野の興奮・抑制バランスの経時変化を検討する。このため、ヒトの脳から非侵襲的に神経修飾物質を計量する唯一の技術、磁気共鳴分光法（MRS）を用いる。第二に、視覚野の興奮・抑制バランスを実験的に操作し、この操作が知覚学習の安定性を因果的に決めるか検証する。このため、申請者固有の脳活動操作技術（ニューロフィードバック）をMRSに応用する。



**予測① (獲得段階の直後)：**視覚課題の訓練により視覚野の興奮・抑制バランスが興奮側に偏り、訓練後しばらくは知覚学習が不安定になる。この状態でよく似た視覚課題の訓練を行うと干渉 (Seitz et al., 2005) が起こり、もとの知覚学習が失われてしまう

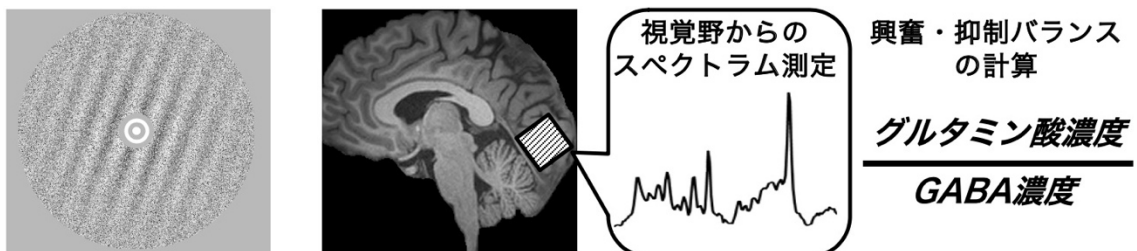
**予測② (定着段階の直後)：**訓練終了から一定の時間を経て興奮・抑制バランスが学習前と同じ水準（ベースライン）に戻り、知覚学習が安定化する。この状態では干渉は起こらず、別の課題の訓練を行ってももとの知覚学習が長期的に保持される

**予測③ (再活性段階の直後)：**再訓練により興奮・抑制バランスが再び興奮側に偏り、一度は定着した知覚学習が再び不安定になる。従って、別の課題の訓練を行うと干渉が起こる

**予測④ (再定着段階の後)：**再訓練終了から一定の時間を経て興奮・抑制バランスがベースラインに戻り、知覚学習が再び安定化する。また再訓練の結果、知覚学習が強化される

### 3. 研究の方法

知覚学習を起こすための視覚訓練課題として、縞模様の検出課題を用いた。また申請者の過去研究によって確立した方法 (Shibata et al., Nature Neuroscience, 2017) をもとに、MRS の測定位置を低次視覚野に定め、測定したスペクトラムから定量したグルタミン酸およびGABA濃度から、興奮・抑制バランスを計算した (下図)。



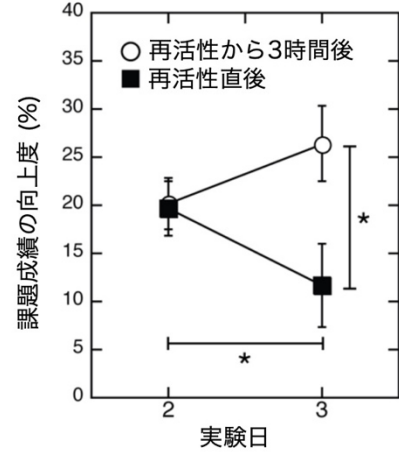
#### 4. 研究成果

知覚学習における再活性・再定着の段階に視覚野の興奮・抑制バランスがどう関わる

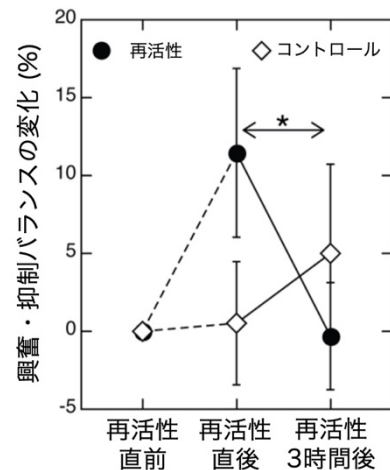


か調べるための実験系（訓練・再訓練パラダイム、上図）をデザインした。上図に示すとおり、実験は傾きAの訓練（初日）、再訓練（2日目）、テスト（3日目）からなる。傾きAに対する学習の再活性・再定着段階が存在するか調べるため、傾きAの再訓練から30分または3時間後に傾きBの訓練を行う。傾きAの再訓練によって傾きAに対する学習の再活性が起こっていれば、直後の傾きBの訓練によって傾きAに対する学習が消える（干渉）はずである（予測③④）。

実験結果は、まさにこの予測を裏付けるものであった（右図）。第一に、1日目に傾きAの訓練のみを行った場合、2日目の再訓練時に、傾きAに対する有意な成績向上が見られた。第二に、再訓練の直後に傾きBの訓練を行った場合（図中黒四角）、3日目に行ったテストにおいて、傾きAの成績が有意に低下した。これは傾きAが再活性した直後に傾きBの訓練を行ったことが原因で、傾きAの学習が干渉を受けたことが原因だと考えられる。第三に、再訓練から3時間後に傾きBの訓練を行った場合は、3日目のテストでは、傾きAの成績に有意な変化がなかった。この結果は、傾きAの学習の再活性が起こったあと、3時間以内に再定着に至り、学習の阻害が起こらなかったためだと考えられる。以上の結果は、知覚学習における再活性・再定着というメカニズムの存在を裏付ける世界初のデータである。



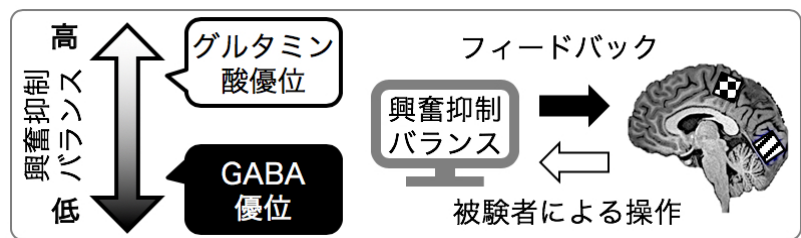
続いて、知覚学習の再活性・再定着に視覚野の興奮抑制バランス変化が伴うか調べるために、MRS 実験を行った。再活性直前の興奮・抑制バランスをベースライン（=ゼロ）とした。1日目に訓練を行い、2日目に再活性を行った群（右図中黒●）では、再活性に伴い興奮・抑制バランスは有意に上昇し、3時間後にはベースラインに戻った。一方、1日目に学習を起さなかったコントロール群（右図白◇形）では、この実験の流れのなかで、有意な興奮・抑制バランスの変化は見られなかった。これらの結果は、視覚野の興奮・抑制バランスが、学習の再活性・再定着に伴い変化するという仮説と一致している。



この一連の実験から、知覚学習における再活性・再定着という新しいメカニズムと、その背後にある脳基盤が明らかになった。この知見は高く評価され、ヒト認知神経科学分野における一流誌である Nature Human Behavior に採択された (Bang, Shibata, et al., Nature Human Behavior, 2018)。

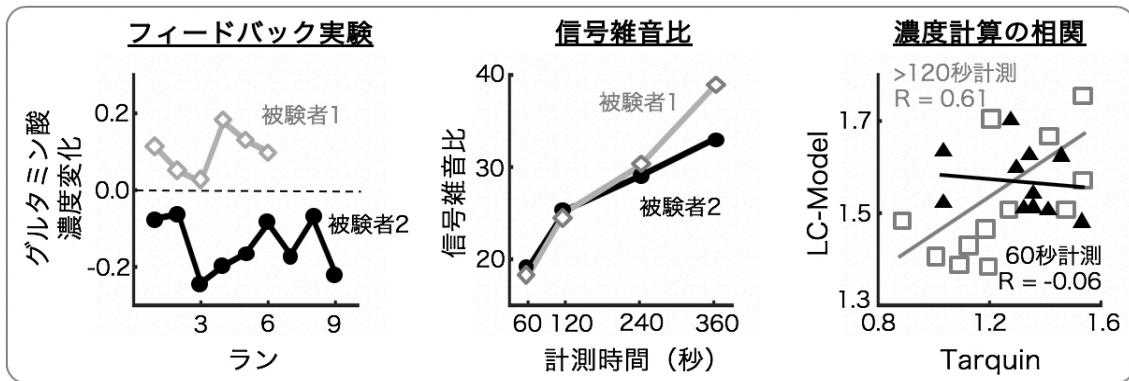
上記研究と申請者のこれまでの研究から、知覚学習の獲得、定着、再活性、再定着に視覚野の興奮・抑制バランスが深く関わるという仮説に対する強い証拠が得られた。しかし、これらの研究は知覚学習の状態と興奮・抑制バランスの相関関係を明らかにしたものであり、興奮・抑制バランスが因果的に知覚学習の状態を変えているかどうかは不明である。この因果関係を明らかにするには、興奮・抑制バ

ランスを因果的に操作するための方法を確立する必要がある（右図）。この目的のため、申請者固有の技術である脳活動操作技術 (Shibata et al., Science, 2011) を MRS に適用し、興奮・抑制バランス操作技術 (MRS フィードバック) の開発を試みた。



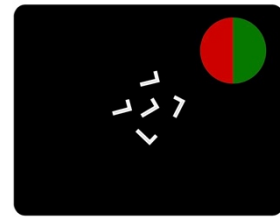
現在までに行った MRS 実験および解析から、MRS フィードバック法の確立には、実験系の精緻化と既存 MRI システムの信号雑音比の大幅な向上が必要であることが判明した。これをふまえ、最終年度前年度応募制度を利用し、MRS フィードバックに特化した研究提案を行うという決断に至った。幸いこの提案は採択され、本研究課題は基盤 A の課題として継続している。

これまで得られた結果を以下に示す。フィードバック実験（次ページ図左）では、60秒ごとに視覚的に提示されるグルタミン酸濃度をもとに、被験者が初期視覚野のグルタミン酸濃度を制御できるか調べた（上げ下げ各1名）。その結果、意図した方向へ一定の変化が見られたが、日によって結果が異なるなど課題が残った。そこで計測時間を 60~360 秒と変えて信号雑音比を計算したところ（次ページ図中央）、60秒では信号雑音比が低いことがわかった。また、Tarquin と LC-Model という異なる2つのソフトウェアでグルタミン酸濃度を算出したところ、60秒のデータではこの2つの間にほとんど相関がなかった（次ページ図右黒線）。一方、計測時間が 120



秒以上の場合、同様の解析で強い相関が見られた（次ページ図右灰色線）。すなわち、計測時間が充分であれば、異なるソフトウェアによる計算が一致するほど確かなグルタミン酸の計量ができているが、計測が60秒の場合、グルタミン酸の信号はさほど頑健でない。以上から、MRS フィードバックの実現可能性が示された一方、MRI システムの改善の必要性も明らかになった。

本研究課題では、知見の一般性を確かめるために、縞模様の検出以外の課題を用いた知覚学習研究も行っている。そのひとつに、右図のような、2つの視覚課題を同時に行う条件を対象にした課題（二重課題）がある。中心視野で複数の文字の判別課題を行いつつ、周辺視野では色つきのディスクの判別課題を行うのである。またこのとき、目線や頭部運動が起こらないよう、身体や頭部の運動を詳細に測定する装置を用いて、身体や頭部運動を厳格にモニターする。この状況で、二重課題において周辺視野のディスクを見分けるのは非常に難しい。過去の研究ではこの周辺視野の見分け課題を学習するのは不可能であると言われてきたが、申請者のグループにおける訓練実験によって、この学習ができることがわかりつつある (Higuchi et al., Vision Sciences Society, 2019)。若手Aのサポートを受けた研究課題は終了し、申請者も量研機構から理化学研究所へ移動した。しかし、若手Aの研究から得られた新しい研究を進めていくために、元の所属先である量研機構との共同研究を通して、今後はこのような二重課題における知覚学習のメカニズム、そしてこのような学習にも脳の興奮・抑制バランスが関わるのか、調べる予定である。



上記以外でも、本研究課題の基盤技術である脳情報解読・操作技術の基礎研究を行い、脳から無自覚な状態で高次認知状態を読み出す技術の開発 (Izuma et al., NeuroImage, 2019) や脳情報操作技術（ニューロフィードバック）の脳メカニズムについての数理解析・モデル研究 (Shibata et al., NeuroImage, 2019) は、脳イメージング分野の一流誌である NeuroImage に採択されている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 2件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Bang JW, Shibata K, Frank SM, Walsh EG, Greenlee MW, Watanabe T, Sasaki Y.	4. 巻 2
2. 論文標題 Consolidation and reconsolidation share behavioral and neurochemical mechanisms	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Nature Human Behavior	6. 最初と最後の頁 507-513
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41562-018-0366-8	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 該当する

1. 著者名 Shibata Kazuhisa, Lisi Giuseppe, Cortese Aurelio, Watanabe Takeo, Sasaki Yuka, Kawato Mitsuo	4. 巻 188
2. 論文標題 Toward a comprehensive understanding of the neural mechanisms of decoded neurofeedback	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 NeuroImage	6. 最初と最後の頁 539 ~ 556
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） <a href="https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2018.12.022">https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2018.12.022</a>	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 該当する

1. 著者名 Izuma Keise, Aoki Ryuta, Shibata Kazuhisa, Nakahara Kiyoshi	4. 巻 189
2. 論文標題 Neural signals in amygdala predict implicit prejudice toward an ethnic outgroup	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 NeuroImage	6. 最初と最後の頁 341 ~ 352
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） <a href="https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2019.01.019">https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2019.01.019</a>	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 -

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Yoko Higuchi, Naotsugu Tsuchiya, Ryota Kanai, Kazuhisa Shibata
2. 発表標題 Extensive training with feedback reduces attentional demand in visual feature binding
3. 学会等名 Vision Sciences Society（国際学会）
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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
研究協力者	樋口 洋子  (Higuchi Yoko)		
研究協力者	河内山 隆紀  (Kochiyama Takanori)		