

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 4 年 6 月 15 日現在

機関番号：82636

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2021

課題番号：18K17916

研究課題名（和文）運動系におけるノルアドレナリンを介した情報伝達・調節機構の解明

研究課題名（英文）The role of noradrenaline in the human motor system

研究代表者

横井 惇 (Yokoi, Atsushi)

国立研究開発法人情報通信研究機構・未来ICT研究所脳情報通信融合研究センター・研究員

研究者番号：70795393

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：神経伝達物質ノルアドレナリン（NA）は、宣言記憶への影響が知られているが、運動学習記憶への影響は不明である。本研究では、中枢NA活動度の非侵襲的な指標である瞳孔径に着目して、到達運動を用いた運動学習パラダイムにおいてヒト運動制御・学習と瞳孔径の関連を調べた。課題中の瞳孔径変動のうち、運動中の瞳孔拡張量は感覚予測誤差とその驚きの程度を、ベースライン瞳孔径は環境に対する主観的な不確実性および新奇性を反映することを示唆する結果を得た。また、瞳孔径と運動学習率との間の逆U字型の関係（高すぎる・低すぎるNA活動度は運動学習を低減させる）を示唆する結果を得た。

研究成果の学術的意義や社会的意義

気分・ストレス・覚醒度などは、運動パフォーマンスやトレーニング効果に影響を与えると経験的に考えられているが、その具体的な機序は明らかになっていない。ノルアドレナリン（NA）は、これらの要素と関連の深い神経伝達物質であるが、NAが運動系における情報処理に与える影響は、これまで研究がなされてこなかった。本研究は、上肢を用いた運動学習におけるNAの役割の一端を明らかにしたという点で、学術的意義のみならず応用的な面でも意義を有すると考えられる。

研究成果の概要（英文）：Noradrenaline (NA) is known for its effect on declarative memory. Interestingly, while the brain's motor structures (motor cortices and cerebellum) are also under the influence of NA, little is known about whether/how NA affects motor learning. Using pupil diameter, a non-invasive proxy for central NA activity, we investigated how pupil-linked arousal/NA changes while human participants adapt their arm movements to novel dynamic environments. We found that (a) phasic pupil dilation reflects the sensory prediction error and how surprising the error is, and (b) baseline pupil diameter reflects subjective uncertainty (or novelty) about the environment. We also found (c) an inverted-U relationship between pupil-linked arousal/NA and trial-by-trial motor learning rate, indicating that too high/low NA level deteriorates motor learning.

研究分野：身体教育科学

キーワード：運動学習 到達運動 力場学習 瞳孔径 ノルアドレナリン

### 1. 研究開始当初の背景

神経伝達物質ノルアドレナリン (NA) は、脳幹の青斑核を起点として広範な脳領域に投射しており (図 1)、脳内の情報処理において重要な役割を担っていると考えられているが、その機能の全貌はいまだ明らかにされていない[1]。青斑核の投射先には、運動皮質や小脳が含まれており[1]、これらの構造は運動制御・学習において特に重要な概念である内部モデル[2]や、運動誤差の表現[3,4]などと深く関連している。以上の解剖学的知見から、NA が運動制御・学習において何らかの役割を担っている可能性は非常に高い。しかし、意外にも両者の関係に関する系統だった研究はこれまでほとんど行われてこなかった。

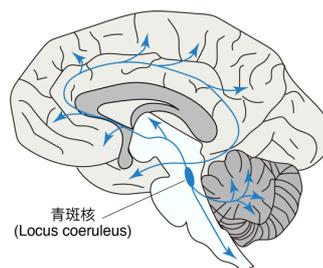


図 1. 青斑核と NA 神経.

このような状況下において、研究代表者はこれまでに非侵襲的に測定可能で中枢 NA 活動を反映する生理指標として知られている瞳孔径の変動[5]に着目して、ヒトを対象に運動課題中の瞳孔径 (NA 活動度) の動的変化と、それに反映される内部状態、運動制御・学習過程との関連を研究してきた。これまでに、運動中の瞳孔拡張は「外乱に対して強い応答を示す」(図 2A,B) および「その応答量の推移は学習による運動誤差の減少と相関する」(図 2C,D) などの、NA と運動制御・学習の間の関連を示す結果を得ていた。

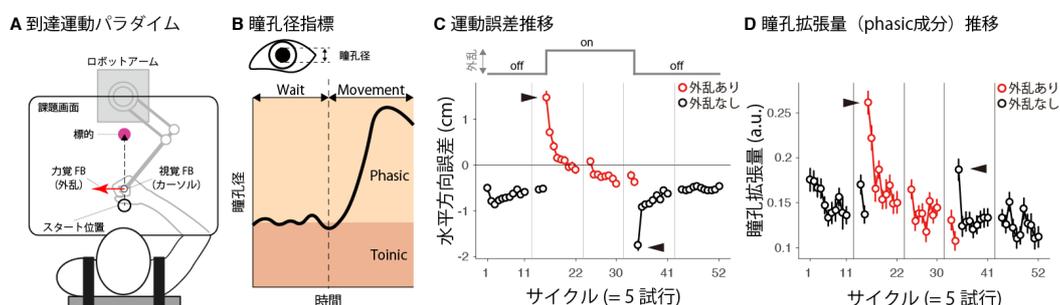


図 2. (A) 力場外乱を用いた到達運動学習パラダイム. (B) 到達運動中の瞳孔径変化 (模式図). (C) 運動誤差 (直線軌道からの水平方向のずれ) の推移. (D) 瞳孔拡張量の推移.

### 2. 研究の目的

上記の結果に加えて、報酬に基づく意思決定などの研究分野では、瞳孔径 (NA 活動度) は環境 (選択肢と報酬の対応付け、など) の急な変化に伴う主観的不確実性の増加を反映するなどの興味深い結果が近年相次いで報告されていた[6,7]。運動制御・学習においても、環境の不確実性は学習率などの調節に関わる要素である。以上の背景を踏まえて、本研究では、(a)運動学習における誤差および誤差感度 (学習率) と瞳孔径の関係、(b)運動学習における環境変化 (外乱など) と瞳孔径変動の関係を調査することを目的とした。

### 3. 研究の方法

基本的な実験課題として、ロボットマニピュランダム(\*1)を用いた上肢到達運動(\*2)を採用した (図 2A)。この到達運動中に任意の力学的外乱を加え、被験者の運動の変化 (学習) および瞳孔径の変化を計測した。この実験設定のもとで以下の研究課題を行った。

- (\*1) ハンドルを手を持って操作することで手先の位置情報を取得しつつ、リアルタイムに力学的外乱をフィードバック可能な多関節アーム状の装置。
- (\*2) 始点から終点まで手を伸ばす動作。

- (1) 誤差サイズと瞳孔径変化・運動修正量の関係: 数試行に一度、様々な大きさの力学的外乱をハンドルに加え、その際の瞳孔拡張量と、次の試行における運動修正量との関係を調べた。
- (2) 覚醒度 (≒NA 活動度) 操作と運動修正量の関係: 実験 (1) と同様の実験設定において、音声刺激により覚醒度 (≒NA 活動度) を操作した場合の運動修正量を調べた。
- (3) 様々な環境 (外乱) 変化スケジュールにおける瞳孔径変動: 力学的外乱が以下の異なるスケジュールで加えられる際の瞳孔径変動を調べた。
  - ① 外乱がステップ状に加えられ、一定試行後に反転を繰り返す条件
  - ② 外乱がランプ状に漸増する条件
- (4) 数理モデルの構築: (1) ~ (3) の結果を説明可能な数理モデルの検討・構築を行った。

#### 4. 研究成果

主な研究成果は以下の通りである。

##### (1) 誤差サイズと瞳孔径変化・運動修正量の関係

外乱による誤差の大きさに比例して瞳孔拡張量が増加した一方、運動修正量（誤差感度）は誤差の大きさに反比例して減少を示し[8,9]、誤差の大きさによる驚き（サプライズ）が誤差感度に影響を与えている可能性が示唆された（図 3A）。

##### (2) 覚醒度（≒NA 活動度）操作と運動修正量の関係

音声刺激により運動前ベースライン瞳孔径が拡張し、覚醒度（NA 活動度）が操作されたことを確認した。また、この覚醒度操作が誤差感度に与える効果は、被験者の平均覚醒度（ベースライン瞳孔径の総平均）に応じて変化した（図 3B；覚醒度の低い被験者には誤差感度を上昇させる効果があり、覚醒度の高い被験者には誤差感度を低下させる効果があった）。この結果は、覚醒度（NA 活動度）と誤差感度の間に逆 U 字型の関係[10]が存在することを示唆している。

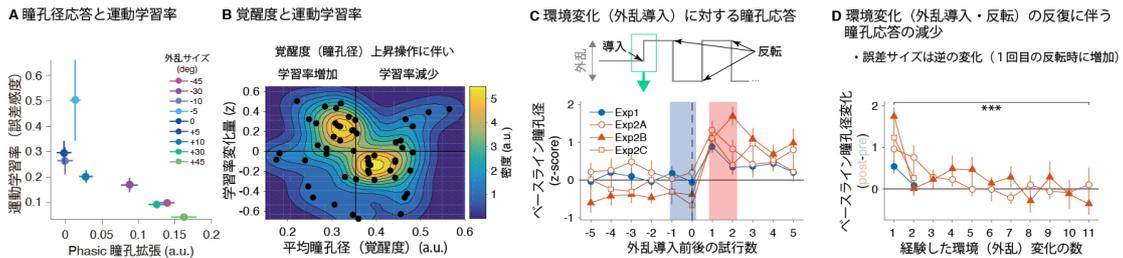


図 3. (A,B) 瞳孔径と運動学習率との関係. (C,D) 反復する環境変化と瞳孔応答.

##### (3) 様々な環境（外乱）変化スケジュールにおける瞳孔径変動

①運動前のベースライン瞳孔径は環境の主観的不確実性を、運動中の瞳孔拡張は感覚入力への驚き（≒誤差）をそれぞれ反映していることを示唆する結果が得られた。さらに、これらの瞳孔応答は外乱の反転が繰り返されるに従い減弱したことから、瞳孔応答には環境の新奇性および誤差の頻度などが考慮されていることが推察される（図 3C,D）。

②外乱が漸増する場合は顕著な瞳孔応答は見られなかった。これは上の結果や（1）での結果と整合する結果である。興味深い事に、実験後に実施した、各ブロックにおける外乱の有無を回答するアンケート結果の個人差とベースライン瞳孔径の個人差との間に相関が見られた（あるブロックでベースライン瞳孔径がより高い被験者は、当該ブロックで外乱があったと回答した確率がより高かった）。この結果は、ベースライン瞳孔径は環境の主観的不確実性を反映するとする①の結果とも整合する。

##### (4) 実験開始時およびブロック開始時における瞳孔径および行動指標（反応時間・運動時間）

すべての実験において、課題開始時および各ブロックの開始時（休憩後）にベースライン瞳孔径はより高い値を示した（図 4A）。このような傾向は一般によく知られており[11]、主に休憩による覚醒度の回復や課題への馴化を反映していると考えられてきた。通常、覚醒度と持続的注意・意欲とは正の相関関係にあり、瞳孔径が覚醒度と正の相関を示すという仮定のもとでは、瞳孔径が高い値を示す場合 RT および MT は低い値を示すことが期待される。これに反して、実際は瞳孔径と同様に RT と MT も各ブロックの開始時に高い値を示すことが明らかになった（図 4B,C）。このように RT および MT が延長する要因としても、課題に関する主観的な不確実性が考えられる。例えば選択反応課題において選択肢が多くなると RT が増加することが知られている（Hick の法則）が、実際に選択肢が増えるごとに瞳孔径が拡張することが知られている[12]。以上のように、課題開始時およびブロック開始時（休憩後）の瞳孔の拡張は、覚醒度だけでなく不確実性の増加も反映していると考えられる。

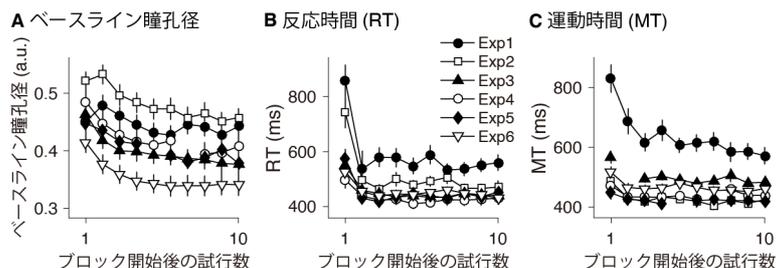


図 4. 実験および実験ブロック開始時にみられるベースライン瞳孔径 (A)、反応時間 (B)、および運動時間 (C) の増加.

#### (5) 運動学習中の瞳孔径変化を説明可能な数理モデルの検討・構築

まず、報酬に基づいた意思決定における学習の研究で主に用いられているモデルのうち Hierarchical Gaussian Filter [13]、Volatile Kalman Filter [14]、Mixture of Delta Rules [15] などのモデルを用いて行動データ（運動学習および瞳孔応答データ）の再現を試みたが、実験で得られたすべての特徴を同時に再現することはできなかった。そこで、最近提案された、環境の背後の（隠れ）状態の推定と、その状態のもとでの学習を同時に行う階層ベイズ（あるいはスイッチング状態空間）モデル[16]を参考に、予測誤差の驚きの度合いに応じて新たな状態を定義して学習を行うモデルを構築したところ、前述のモデルよりも自然に実験結果（例：環境変化の繰り返しに伴う瞳孔応答の減弱や休憩後の不確実性 $\equiv$ ベースライン瞳孔径の上昇）を再現することができた。

#### (6) 国内外における位置づけとインパクトおよび今後の展望

ヒトにおいて運動学習と瞳孔径（NA 活動度）との関連に着目した研究は、現在においても希少である[17]。さらに、本研究のような系統だった研究は世界的にも類を見ない。本研究によって明らかにされた瞳孔径変動に関する一連の知見は、意思決定に関わる学習の研究分野で報告された知見[6,7]とも一部整合性があり、運動制御・学習と意思決定の学習の背後の共通メカニズムの存在が示唆される。

本研究の結果により示された覚醒度（NA 活動度）と運動学習率（誤差感度）の間の逆 U 字型の関係は、覚醒度（NA 活動度）を高めすぎると、過度のストレスや興奮などを伴う介入（体罰など）は却って運動学習を妨げるという可能性を示唆しており、身体教育学的な応用に示唆を与えるものである。

宣言記憶では、新奇性に関わる青斑核の活動が記憶の長期化に貢献するとの報告がある[18]。今後は、本研究で扱ったような短期間の運動学習率だけでなく、運動学習記憶の定着における NA の役割を検討していく必要がある。また、中枢 NA 神経系の起点である青斑核は、加齢による影響を受けやすい構造であることも知られており、運動制御・学習に関わる情報処理を加齢変化という観点から考える上でも今後重要な要素となると予想される。

#### (7) 当初計画していなかった研究の展開

研究成果（5）において構築した数理モデルによると、例えば、休憩状態に滞在することで状態遷移確率の変更を受ける結果として、休憩後の不確実性の高まり（ $\equiv$ ベースライン瞳孔径の増加）が生じていると解釈できる。つまり、休憩の長さに応じて休憩後の試行における不確実性（ $\equiv$ ベースライン瞳孔径）が一定値に向けて増加すると予想される。実際、試行の間の休憩時間を操作した実験を新たに実施したところ、ベースライン瞳孔径、反応時間、運動時間は休憩時間の長さに従って漸近的な増加を示した。このことから、当該の階層ベイズ的思想による瞳孔応答および（運動）学習の数理モデル化は、今後さらに精査を続ける価値があると判断される。

【参考文献】 [1] Szabadi, J. *Psychopharmacol.*, 2013. [2] Imamizu et al., *Nature*, 2000. [3] Inoue et al., *Neuron*, 2016. [4] Kitazawa et al., *Nature*, 1998. [5] Joshi et al., *Neuron*, 2016. [6] Nassar et al., *Nature Neurosci.*, 2012. [7] Muller et al., *eLife*, 2019. [8] Wei & Kording, *J. Neurophysiol.*, 2008. [9] Marko et al., *J. Neurophysiol.*, 2012. [10] Yerkes & Dodson, *J. Comp. Neurol. Psychol.*, 1908. [11] Zekveld et al., *Trends Hear.*, 2018. [12] Richer et al., *Psychophysiology*, 1987. [13] Mathys et al., *Front. Human Neurosci.*, 2011. [14] Piray & Daw, *PLoS Comput. Biol.*, 2020. [15] Wilson et al., *PLoS Comput. Biol.*, 2013. [16] Heald et al., *Nature*, 2021. [17] White & French, *J. Motor Behav.*, 2016. [18] Takeuchi et al., *Nature*, 2016.

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 1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 Atsushi YOKOI, Joern DIEDRICHSEN	4. 巻 103
2. 論文標題 Neural Organization of Hierarchical Motor Sequence Representations in the Human Neocortex	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Neuron	6. 最初と最後の頁 1178 ~ 1190.e7
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.neuron.2019.06.017	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 Atsushi YOKOI, Jeffrey WEILER	4. 巻 -
2. 論文標題 Pupil diameter tracked during motor adaptation in humans	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 bioRxiv	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1101/2021.04.03.438075	査読の有無 無
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 横井惇	4. 巻 72
2. 論文標題 瞳孔径から覗く運動制御・学習過程	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 体育の科学	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
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6件（うち招待講演 3件/うち国際学会 2件）

1. 発表者名 横井惇
2. 発表標題 瞳孔径から覗く運動学習過程
3. 学会等名 Motor Control研究会オンライン研究会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Atsushi YOKOI
2. 発表標題 Pupil-linked arousal system and motor learning.
3. 学会等名 UT-TUM Joint Workshop: Online and offline movement corrections: from neural mechanisms to the practical applications. (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Atsushi YOKOI
2. 発表標題 Movement Representations revealed by Representational fMRI Approaches.
3. 学会等名 The 3rd Annual Neuromechanics and Motor Control Meeting. (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Atsushi Yokoi
2. 発表標題 Pupil-linked arousal modulates trial-by-trial adaptation during reaching
3. 学会等名 The 29-th Annual Meeting of The Society for the Neural Control of Movement (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Atsushi Yokoi
2. 発表標題 Pupil-linked arousal modulates sensitivity to error during reach adaptation in humans
3. 学会等名 Advances in Motor Learning & Motor Control (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 横井 惇
2. 発表標題 運動学習中の瞳孔径応答
3. 学会等名 第15回Motor Control 研究会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>【国際学会予稿集】 Yokoi A., Pupil-linked arousal modulates sensitivity to error during reach adaptation in humans. Advances in Motor Learning &amp; Motor Control 2021.</p>
--

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

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関		
カナダ	University of Western Ontario		