

令和 6 年 6 月 20 日現在

機関番号：26402

研究種目：基盤研究(A)（一般）

研究期間：2020～2023

課題番号：20H00521

研究課題名（和文）記憶形成を促進する睡眠中の脳回路メカニズムの因果的解明

研究課題名（英文）Causal impact of sleep neural activity on memory consolidation

研究代表者

竹田 真己（Takeda, Masaki）

高知工科大学・情報学群・教授

研究者番号：00418659

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 34,900,000円

研究成果の概要（和文）：ヒトとサルにおいて、高い時空間スケールの脳活動計測と脳活動の位相に合わせた closed-loop 電流刺激法を組み合わせることで、睡眠時の記憶固定メカニズムを検証した。まず fMRI と EEG の同時計測系による脳活動デコーディングに関する論文を出版した（Watanabe et al, 2023, Neuroimage）。またもう一報は論文投稿中である（Watanabe et al, submitted）。さらに、電流刺激を脳にリアルタイムにフィードバックする closed-loop システムを開発し特許出願を行った。さらに、サルを用いた共同研究がスタートしており、ラットを用いた試験を進めている。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により、fMRI と EEG の同時計測系により、それぞれ単一の脳機能計測法を用いた場合よりも、より高精度に脳活動のデコーディングを行うことを示すことができた。また、Closed loop 刺激法を開発したことで、神経調節法の効果が脳波の位相依存的であることを実験的に確かめることができた。これらの知見は、睡眠時の脳活動を適切に操作することで、起床後の記憶固定を操作可能であることを示している。

研究成果の概要（英文）：We examined brain mechanisms for memory consolidation during sleep by combining highly spatiotemporal resolved functional imaging with closed-loop current stimulation. First, we published a paper regarding deep neural decoding with concurrent fMRI and EEG data for visual category (Watanabe et al, 2023, Neuroimage). Second, we submitted a paper for stress resilience mechanisms based on concurrent fMRI and EEG data. Third, we developed a closed-loop system in which current stimulation is feed-backed to a brain in a real-time manner. Now, we are conducting non-human primate study and rat study regarding this project.

研究分野：神経科学

キーワード：記憶 睡眠 fMRI EEG tCS

様式 C-19、F-19-1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

ヒトにおける行動研究や動物モデルを用いた電気生理学的研究により、睡眠が睡眠前に経験した事柄を記憶するのに重要な役割を担っていることが知られている (Diekelmann and Born, Nature Rev Neurosci, 2010)。記憶経験中の脳活動、特にスパイク活動の時間的パターンが睡眠時にも再現する(リプレイ活動とよばれる)ことが報告されて以来 (Wilson and McNaughton, Science, 1994) この睡眠時リプレイ活動が記憶の固定プロセスそのものではないかと指摘されている (Foster, Annu Rev Neurosci, 2017; Car et al, Nat Neurosci, 2011; Hobson and Pace-Schott, Nat Rev Neurosci, 2002)。現在、「睡眠時リプレイ活動がヒトにも存在し、記憶固定に参与しているか」注目されているが、いまだ解明されていない。

ヒトを対象とした研究で、記憶固定メカニズムにおける睡眠時脳活動の役割が解明されていない理由としては、複数の理由が考えられる。第一に、ヒト睡眠時のリプレイ活動そのものを対象とした研究がほとんどないことが挙げられる。第二に、リプレイ活動を対象としても、リプレイ活動の時間的変動の位相に合わせた(依存した)電流刺激を行う技術的基盤が確立されていないことが挙げられる。そのためリプレイ活動と外部電流刺激の位相がたまたま合えばリプレイ活動の増強に働き、また逆位相になればリプレイ活動の抑制になってしまう。第三に、リプレイ活動が出現する、長期記憶の貯蔵庫である感覚連合野に焦点を当てて電流刺激を行う必要があるが、刺激を行う脳領域を記憶経験中の脳活動から決定せず、天下り的に行っていることが挙げられる。こうしたヒトを対象とした電流刺激実験の諸問題は近年指摘され始めているが (Lafon et al, Nat Commun, 2017) いまだ解決されていない。

2. 研究の目的

本研究計画では、睡眠時リプレイ活動を高い時空間スケールで同定し、リプレイ活動を人為的に増強した際の記憶想起パフォーマンスの変化を検証することで、ヒトと非ヒト霊長類に共通する睡眠時脳活動の記憶固定における因果的役割を解明する。

3. 研究の方法

本研究計画では、高時空間分解能脳活動計測、深層学習による脳活動のデコーディング・可視化、リプレイ活動の closed-loop 電流刺激といった技術的アプローチを組み合わせることにより、本研究目的を達成することを試みた。

・ 高時空間分解能脳活動計測と深層学習による脳活動可視化

記憶課題遂行中のヒト脳活動を fMRI と EEG の同時計測により高時空間解像度下で計測した。得られたデータから単一試行ベースで被験者が見た視覚刺激をデコードするための深層ニューラルネットワークを設計した。この神経デコーディングによりデコーディング成績を評価し、また Guided Grad-CAM 法によりデコーディングに参与する脳領域および時間帯を検証した。

また同計測系を用いて、ストレスレジリエンスに関する研究も実施した。

・ Closed-loop 電流刺激によるリアルタイム神経調節

睡眠時とくに深睡眠時の脳活動に注目し、前頭葉に出現する睡眠徐波 (SO) をリアルタイム計測した。SO が出現するタイミングで SO の周波数である 1Hz 交流電流刺激を前頭葉にフィードバックし、睡眠後の記憶成績に変化が生じるか検証した。刺激は、SO と交流電流刺激を同位相とした条件と逆位相とした条件で実施した。

・ 動物実験

サルを対象とした実験を実施するために、予備的試験としてラットを用いた以下の実験を行った(この実験的遅延はコロナウイルス感染症の影響が大きい)。刺激の空間的評価を実施するために、麻酔下ラットに対して外科的に電気生理学的記録電極を脳上に設置した。記録電極としては多チャンネルの皮質脳波電極を用いた。電流・超音波刺激を運動野に与え、記録電極から脳活動を計測した。

4. 研究成果

(1) 視覚カテゴリの高詳細神経デコーディング (参考文献 1)

被験者に視覚カテゴリを判断させる課題を実施してもらい、実施中の fMRI、EEG 同時計測データを深層ニューラルネットワークにより解析することで、デコーディング成績を評価した (図 1)

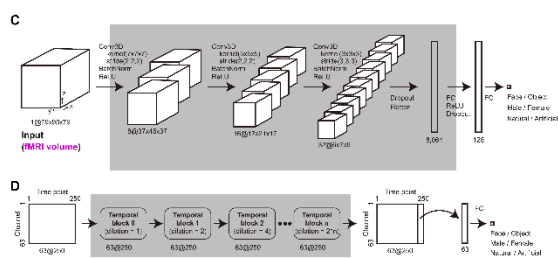


図1：fMRI, EEG 同時計測データ用の深層ニューラルネットワーク。提示された画像が顔か物体か、男性顔か女性顔か、自然物が人工物が、といった分類を行う。

その結果、図2のような高いデコーディング成績を得られることが明らかとなった。

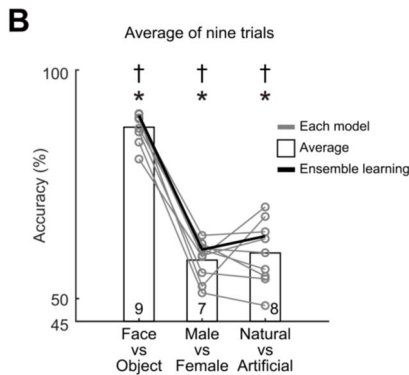


図2：fMRI, EEG 同時計測データによる深層神経デコーディング成績

(2) ストレスレジリエンスの高時空間分解能な脳内メカニズムの同定 (参考文献2)
 ストレスを受けた際に、ストレスから回復する能力であるレジリエンスを支える脳内メカニズムを検証するために、被験者に物理的ストレスを与え、ストレス負荷直後から1.5時間間の脳活動変化をfMRIとEEGの同時計測により測定した。その結果図3のような二つの脳内ネットワークのストレス負荷60分後の機能的結合変化が個人のレジリエンス得点と相関していることが明らかとなった。このネットワーク動態は、帯域の脳活動が関与していることがEEGデータより示唆された。

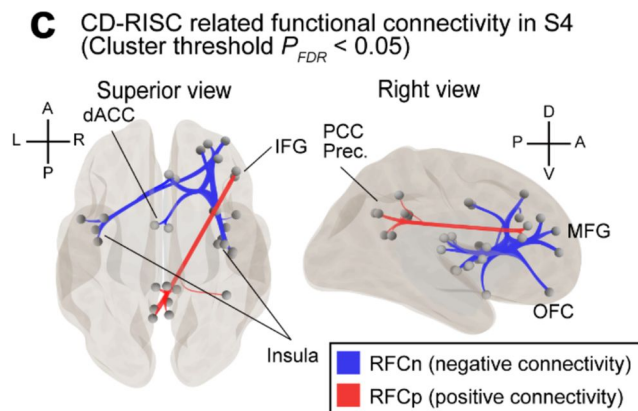


図3：ストレス負荷60分後における、レジリエンス得点と相関する脳内ネットワーク。

(3) 位相依存的な睡眠徐波操作による起床後記憶成績の変化 (参考文献3)
 睡眠中に睡眠徐波の位相に合わせた交流電流刺激(同位相条件)もしくは逆位相の交流電流刺激(逆位相条件)を与えることにより、起床後の記憶固定の程度を評価した。実験の結果、同位相・逆位相条件間で再認記憶に関しては統計的な有意差は認められなかったが、対連合記憶に関しては、逆位相条件よりも同位相条件の方が記憶固定の程度が高いことが示された(論文準備中)。

参考文献

1. Watanabe N, Miyoshi K, Jimura K, Shimane D, Keerativittayayut R, Nakahara K, Takeda M. Multimodal deep neural decoding reveals highly resolved spatiotemporal profile of visual object representation in humans. *Neuroimage*. 2023 Jul 15;275:120164. doi: 10.1016/j.neuroimage.2023.120164. Epub 2023 May 9. PMID: 37169115.
2. Watanabe N, Yoshida S, Keerativittayayut R, Takeda M. Neural signatures of human psychological resilience driven by acute stress. *bioRxiv* 2024.03.24.586503; doi: <https://doi.org/10.1101/2024.03.24.586503>
3. 脳刺激装置、特願 2020-219454、特開 2022-104316 (公開日 2022.7.8)

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計12件（うち査読付論文 8件 / うち国際共著 2件 / うちオープンアクセス 9件）

1. 著者名 Okayasu Moe, Inukai Tensei, Tanaka Daiki, Tsumura Kaho, Shintaki Reiko, Takeda Masaki, Nakahara Kiyoshi, Jimura Koji	4. 巻 14
2. 論文標題 The Stroop effect involves an excitatory?inhibitory fronto-cerebellar loop	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 27
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-022-35397-w	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 -
1. 著者名 Tsumura Kaho, Kosugi Keita, Hattori Yoshiaki, Aoki Ryuta, Takeda Masaki, Chikazoe Junichi, Nakahara Kiyoshi, Jimura Koji	4. 巻 -
2. 論文標題 Reversible Fronto-occipitotemporal Signaling Complements Task Encoding and Switching under Ambiguous Cues	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cerebral Cortex	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) 10.1093/cercor/bhab324	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 -
1. 著者名 Tsumura Kaho, Shintaki Reiko, Takeda Masaki, Chikazoe Junichi, Nakahara Kiyoshi, Jimura Koji	4. 巻 -
2. 論文標題 Perceptual uncertainty alternates top-down and bottom-up fronto-temporal network signaling during response inhibition	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) 10.1101/2021.12.27.474302	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 -
1. 著者名 Watanabe Noriya, Takeda Masaki	4. 巻 175
2. 論文標題 Neurophysiological dynamics for psychological resilience: A view from the temporal axis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Neuroscience Research	6. 最初と最後の頁 53~61
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neures.2021.11.004	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 -

1. 著者名 Matsui Teppei, Hattori Yoshiki, Tsumura Kaho, Aoki Ryuta, Takeda Masaki, Nakahara Kiyoshi, Jimura Koji	4. 巻 249
2. 論文標題 Executive control by fronto-parietal activity explains counterintuitive decision behavior in complex value-based decision-making	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 NeuroImage	6. 最初と最後の頁 118892 ~ 118892
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neuroimage.2022.118892	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 -

1. 著者名 Okayasu Moe, Inukai Tensei, Tanaka Daiki, Tsumura Kaho, Hosono Maho, Shintaki Reiko, Takeda Masaki, Nakahara Kiyoshi, Jimura Koji	4. 巻 -
2. 論文標題 An excitatory-inhibitory fronto-cerebellar loop resolves the Stroop effect	5. 発行年 2022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) 10.1101/2022.01.18.476551	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 -

1. 著者名 Watanabe Noriya, Miyoshi Kosuke, Jimura Koji, Shimane Daisuke, Keerativittayayut Ruedeerat, Nakahara Kiyoshi, Takeda Masaki	4. 巻 -
2. 論文標題 Multi-modal deep neural decoding of visual object representation in humans	5. 発行年 2022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) 10.1101/2022.04.06.487262	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 -

1. 著者名 Setsuie Rieko, Tamura Keita, Miyamoto Kentaro, Watanabe Takamitsu, Takeda Masaki, Miyashita Yasushi	4. 巻 23
2. 論文標題 Off-Peak 594-nm Light Surpasses On-Peak 532-nm Light in Silencing Distant ArchT-Expressing Neurons In Vivo	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 iScience	6. 最初と最後の頁 101276 ~ 101276
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.isci.2020.101276	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 -

1. 著者名 Tanaka Daiki, Aoki Ryuta, Suzuki Shinsuke, Takeda Masaki, Nakahara Kiyoshi, Jimura Koji	4. 巻 40
2. 論文標題 Self-Controlled Choice Arises from Dynamic Prefrontal Signals That Enable Future Anticipation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Journal of Neuroscience	6. 最初と最後の頁 9736 ~ 9750
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1523/jneurosci.1702-20.2020	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 -

1. 著者名 Tsumura Kaho, Aoki Ryuta, Takeda Masaki, Nakahara Kiyoshi, Jimura Koji	4. 巻 41
2. 論文標題 Cross-Hemispheric Complementary Prefrontal Mechanisms during Task Switching under Perceptual Uncertainty	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The Journal of Neuroscience	6. 最初と最後の頁 2197 ~ 2213
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1523/JNEUROSCI.2096-20.2021	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 -

1. 著者名 Watanabe Noriya, Miyoshi Kosuke, Jimura Koji, Shimane Daisuke, Keerativittayayut Ruedeerat, Nakahara Kiyoshi, Takeda Masaki	4. 巻 275
2. 論文標題 Multimodal deep neural decoding reveals highly resolved spatiotemporal profile of visual object representation in humans	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 NeuroImage	6. 最初と最後の頁 120164 ~ 120164
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.neuroimage.2023.120164	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 Watanabe Noriya, Yoshida Shinichi, Keerativittayayut Ruedeerat, Takeda Masaki	4. 巻 NA
2. 論文標題 Neural signatures of human psychological resilience driven by acute stress	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 bioRxiv	6. 最初と最後の頁 NA
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1101/2024.03.24.586503	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

〔学会発表〕 計8件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 7件）

1. 発表者名 Watanabe, N., Miyoshi, K., Jimura, K., Keerativittayayut, R., Nakahara, K., & Takeda, M.
2. 発表標題 Spatial profile of representation of visual categories revealed by fMRI-deep neural decoding.
3. 学会等名 OHBM2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Watanabe, N., Miyoshi, K., Jimura, K., Keerativittayayut, R., Nakahara, K., & Takeda, M.
2. 発表標題 Deep neural decoding in fMRI reveals visual categorical representation in humans.
3. 学会等名 Neuro2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Watanabe, N., Keerativittayayut, R., Nakahara, K., & Takeda, M.
2. 発表標題 Individual differences in psychological resilience are revealed by the dynamics of the resting-state functional network driven by an acute stress experience.
3. 学会等名 Neuro2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Takeda, M., Miyoshi, K., Jimura, K., Shimane, D., Keerativittayayut, R., Nakahara, K., & Watanabe, N.
2. 発表標題 Deep neural decoding of concurrent fMRI-EEG reveals visual categorical representation in humans.
3. 学会等名 JHBI2022
4. 発表年 2022年

1. 発表者名	Watanabe, N., Miyoshi, K., Jimura, K., Shimane, D., Keerativittayayut, R., Nakahara, K., & Takeda, M.
2. 発表標題	Spatiotemporal profile of representation of visual categories revealed by concurrent fMRI-EEG deep neural decoding in humans.
3. 学会等名	Neuroscience 2022 (国際学会)
4. 発表年	2022年

1. 発表者名	Zhang, Z., Takeda, M., Iwata, M.
2. 発表標題	Multi-pooling 3D convolutional neural network for fMRI classification of visual brain states.
3. 学会等名	IEEE CAI (国際学会)
4. 発表年	2023年

1. 発表者名	Takeda, A., Shimane, D., Hu, C., Kadota, H., Takeda, M., Nakahara, K.
2. 発表標題	Intrinsic neural timescales in frontotemporal regions do not alter in the lighter sleep stages.
3. 学会等名	Neuro2023 (国際学会)
4. 発表年	2023年

1. 発表者名	Watanabe, N., Yoshida, S., Keerativittayayut, R., Takeda, M.
2. 発表標題	Spatiotemporal neural characteristics of human psychological resilience measured by simultaneous fMRI-EEG recordings.
3. 学会等名	Neuroscience 2023 (国際学会)
4. 発表年	2023年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 脳刺激装置	発明者 竹田真己	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特開2022-104316	出願年 2020年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔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
研究分担者	中原 潔 (Nakahara Kiyoshi) (50372363)	高知工科大学・情報学群・教授 (26402)	
研究分担者	長谷川 功 (Hasagawa Isao) (60282620)	新潟大学・医歯学系・教授 (13101)	
研究分担者	地村 弘二 (Jimura Koji) (80431766)	群馬大学・情報学部・教授 (12301)	
研究分担者	渡邊 言也 (Watanabe Noriya) (90637133)	静岡理科大学・情報学部・准教授 (33803)	

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
---------	---------