

機関番号：63905

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2008～2010

課題番号：20500361

研究課題名(和文) ヒト脳機能イメージングによる連合学習過程のシステムの理解

研究課題名(英文) Understanding of systems of paired-association process  
in human brain functional imaging

研究代表者

田邊 宏樹 (TANABE HIROKI)

生理学研究所・大脳皮質機能研究系・助教

研究者番号：20414021

研究成果の概要(和文)：

本研究課題により、未知のものを結びつける学習(対連合学習)をする際の神経システム要素を同定し、その中で特に左腹外側前頭前野(VLPFC)が重要な役割を果たしていることを明らかにした。またシステムの領域間因果性結合解析ツールとしての Dynamic Causal Modeling (DCM)の検証を複数の実験により行い、その有効性を確かめることが出来た。さらに未知の外国語学習の神経基盤について、小脳の関与を明らかにした。

研究成果の概要(英文)：

We identified the elements (regions) of the system regarding paired association learning, which human has an excellent ability to bind unknown items. Especially, we showed that VLPFC has an important role for it. Second, we verified the reliability of DCM, a new tool to treat the brain as a deterministic nonlinear dynamic system that is subject to inputs and produces outputs, in terms of applying to several experiments. Finally, we examined the neural mechanisms of unknown foreign language learning, and observed that cerebellum might have a special role.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	2,100,000	630,000	2,730,000
2009年度	700,000	210,000	910,000
2010年度	700,000	210,000	910,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：神経科学・神経・筋肉生理学

キーワード：脳機能イメージング、機能的結合

## 1. 研究開始当初の背景

ヒトは学習によって本来関係のないものを結びつけることができるという能力を持っている。モノと言語の関係はまさにこれの顕著な例であり、この能力はヒトの高いインテリジェンスの基盤ともなるものである。これまでの研究により、このダイナミックな学

習過程は、記憶している事象の想起・保持・結び付けのための操作・記銘などの要素があり、さらに2つの記憶過程：長期記憶と作業記憶(ワーキングメモリ)が強く関与していることが示唆されてきた (Tulving, 1995)。また近年のヒト脳機能イメージング研究により、これら2つの記憶過程が交互作用を持つ

ことが明らかとなりつつあり(Ranganath et al, 2005)、特に腹側および背側前頭前野の活動がそれぞれに別々の重要な役割を担っていることが報告されている(Blumenfeld et al, 2007)。この学習過程は上記部位を含む記憶ネットワークシステムのダイナミクスとして脳内に表現されると考えられている(Fuster, 2000)が、これまでの研究では、各要素(記銘・保持・操作・想起)に注目して実験デザインが組まれており、学習の効果は学習前と後の比較によってなされているものがほとんどであった。

上記のような学習の一番簡素な形態として、2つの互いに無関係な事象・モノの関係づけを記憶し、互いを想起できるようになる、といういわゆる対連合学習課題がある。この課題は単純であるが連合学習の基本要素を全て持っており、連合学習の本質を残した単純な系と考えることができる。連合学習中に活動が変化するさま(脳の可塑的变化)は、課題の難易度を操作することによって、数十分から数時間程度で学習を完了するように設定でき、神経細胞の活動に伴う脳の局所的血液動態を考慮に入れば、機能的磁気共鳴画像法(fMRI)を用いてそれらにかかわる脳活動とその変化を網羅的に抽出することが可能となる。すなわち、学習過程の脳活動の変化を動的システムとして捉えることができると考えた。

## 2. 研究の目的

本研究では以下の3つの課題に取り組んだ。(1) 対連合学習課題にコントロール課題となる遅延見本合わせ課題を組み合わせる行うことにより、より学習に関与した脳部位の同定を行い、さらに学習の難易度を上げることにより、最終的な学習の到達度の個人差を変数としてそれぞれの脳活動部位がどのように変化するかを調べ、連合学習における各活動部位の役割をさらに詳しく検討する。

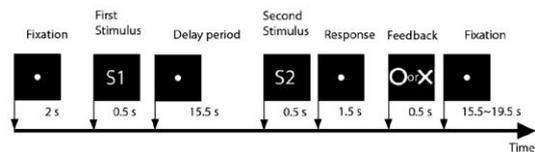
(2) 脳の構造・機能両面の領野間結合様式とその影響を検討し、連合学習過程の脳活動を動的システムとして理解することを目指す。

(3) 先行研究および上記(1)で同定した連合学習に関わる脳の基本的なシステム特性が、外

国語学習等の場面に応用できるかどうか検討する。

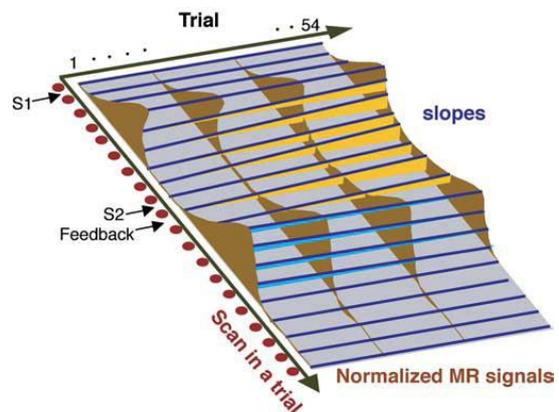
## 3. 研究の方法

(1) 遅延型の対連合学習課題と遅延見本合わせ課題をランダムに呈示しながら MRI の中で行うことにより、学習中の脳活動変化(MR 信号変化)を計測した(Ogawa et al, 1990)。学習に依存した脳活動の可塑的变化を捉えるため、ゆっくりとした血液動態の変化を加味してタスクの設計を行った。すなわち、第一刺激が呈示されてから、その刺激に対する一過的な血液動態反応(haemodynamic response)が刺激前の状態に戻ると思われる16秒程度の遅延期間をおき、その後第二刺激呈示、続いて被験者の反応に対するフィードバックを呈示した。これを繰り返すことにより被験者は刺激対のペアを学習することができる(図1)。



(図1) 刺激提示シーケンス

この際、試行中のどの時点でどのような学習による変化があるのかを調べるため、試行内の各スキャンのサンプリングポイントにおけるMR信号値の経時的な変化(傾き)を最小二乗法により求める回帰分析を行った。この計算を全脳にわたって網羅的に当てはめ、学習に伴ってMR信号が増減する脳部位を同定する。この部分の計算プログラムは、以前の研究(Tanabe et al, 2005, 図2)で申請者が独自に開発したプログラムを改変して用いた。



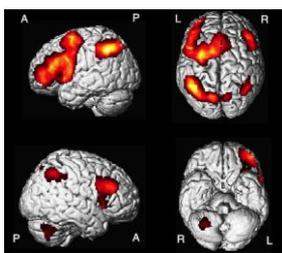
(図2) 解析スキーマ

(2) SPM の一般線型モデル、PPI などにより活動部位の同定を行った後、関心領域を特定し、DCM モデルを用いて領域間の関係性を検討した。DCM モデルについては、他の実験系のデータにも適用しその効果と限界を確かめた。具体的には、解剖学的・機能的に機能が明らかにされている視覚野をターゲットにベンハムのコマを用いた主観色知覚時の脳内ネットワークを DCM を用いて調べた他、2つの研究により DCM の妥当性を検討した。また DTI データに関しては、生理研の MRI 装置に最適なパラメータの探索から行う必要があったので、最適パラメータを決定後、撮像を行い構造の領野間結合を調べた。(3)外国語学習への応用を考え、(1)の実験課題を応用しながら未知の外国語の語彙学習の課題を設計し、実験を行った。具体的な方法は実験(1)に従った。

#### 4. 研究成果

(1) 遅延型対連合学習課題に遅延見本合わせ課題を組み合わせるにより、より学習過程に関与する脳部位を特定し、ワーキングメモリと長期記憶形成の関わりを詳しく検討する実験を行った。その際に課題の難易度を操作し、被験者の学習達成度と脳活動の相関を見ることにより、どの部位が連合学習の鍵となるのかを検証した。

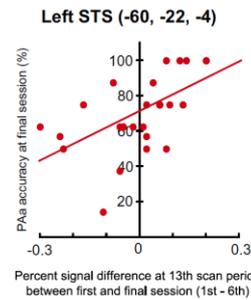
実験の結果、遅延期間に活動のある外側前頭前野・頭頂間溝部の中(図3)で、左腹側前頭前野の活動が学習の達成度と強い相関があることが分かった(図4)。



左(図3)下(図4)



また学習達成度とフィードバック提示後の上側頭溝の活動の変化にも相関が見られ、連合学習の進度に関係のあることが示された(図5)。



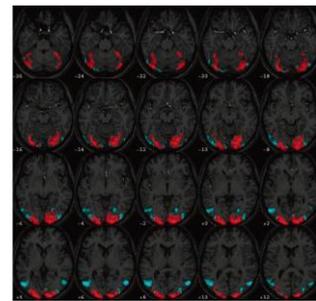
(図5) 学習達成度と上側頭溝活動の関係  
これらの結果は、連合学習を行う際にワーキングメモリの担い手としての腹外側前頭前野の活動が重要であることを示しており、連合学習のネットワークの機能的部位特異性を示唆するものである。この成果は論文として発表した(論文⑥を参照)。

(2)まず解剖学的・機能的に segregation されている視覚野に限局したネットワークの解析を通じて DCM の有効性を確かめるため、ベンハムのコマ(図6)を用いた主観色生起時の機能的 MRI 実験を行った。

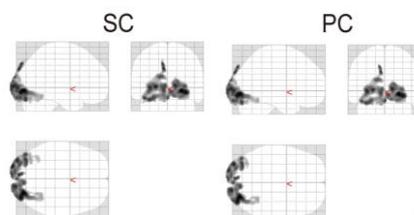


(図6) ベンハムのコマ

実験はコマの回転速度と主観的な色の見えに関する実験(速度ベンハム実験)と物理色と主観色との比較に関する実験(色ベンハム実験)を行った。速度ベンハム実験では回転速度を上げていくと主観色が生じ、それらに対応して腹側視覚野の活動が強くなるのが観察された(図7赤色部分)。

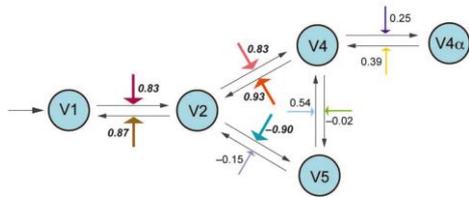


(図7) 腹側(赤)・背側(青)の活動  
一方色ベンハム実験では主観色条件(SC)では物理色条件(PC)に比べて有意な脳活動の差は見られなかった(図8)。

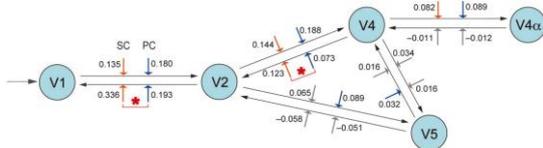


(図8)

DCM 解析の結果、速度ベンハム実験においては V1 と V4 の間の機能的結合が色が見える条件で有意に高まり (図 9 太矢印)、



(図 9) 機能的結合強度と色の見えの相関色ベンハム実験においては V4 から V2, V2 から V1 への修飾効果が物理色に比べ主観色条件の方が大きかった (図 10 星印)。



(図 10) 主観色と物理色の結合強度の差

このことからベンハムコマにより主観色知覚が生じる際には V1-V2-V4 間の機能的結合が重要であり、特に V4 から V2 を介して V1 へのバックワード結合が大きく関与する可能性が示された。この成果は学会および論文として発表した (論文①および学会発表②-⑤を参照)。

また、他にも DCM の検証として生物感の神経基盤の解明と触覚弁別課題遂行時の失明者・晴眼者における神経ネットワークの違いに関する研究を行い、DCM の有効性を示した (論文④と⑤を参照)。

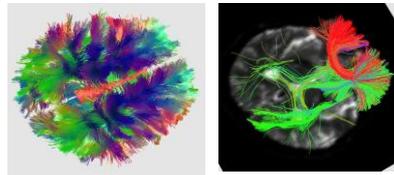
上記と平行して、解剖学的結合を明らかにするため拡散強調画像 (DTI) 実験を行った。バンド幅 (BW) とエコー収集時間 (TE) の最適パラメータを決定するため、それぞれの値を変えながらファントム・ヒト被験者の撮像を行い、S/N がよかつ画像のゆがみが少ないパラメータを決定した (図 11)。



(図 11)

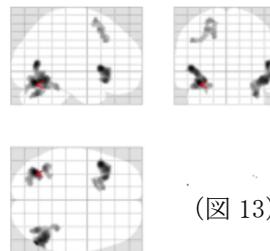
DTI 撮像については最適パラメータの抽出と大まかなトラクトグラフィーは計画通り進んだ (図 12) が、当初の目的である解剖学的結合の確率的トラッキング

(probabilistic tracking) が上手く行かないことが判明した。これは MRI 装置のスペックや撮像シーケンスとも関係しており、その制約上問題を回避できないことから、この解析は断念することとした。



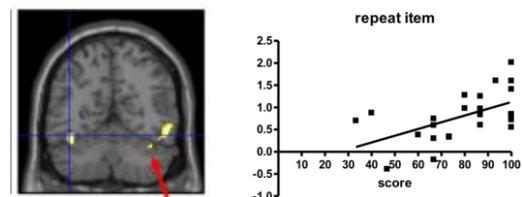
(図 12) トラクトグラフィーの例

(3) 外国語の語彙習得の神経基盤を解明するため、ウズベク語の新規音韻表象と意味表象の関係形成を機能的 MRI により調べた。実験の結果、学習の進捗に伴い活動の減少する領域として左下前頭回と両側の紡錘状回、右小脳が挙げられた (図 13)。



(図 13)

さらに詳しく解析を進めたところ、この中で右小脳が連想記憶成績との有意な相関が見られることが分かった (図 14)。



(図 14) 小脳 (赤矢印) と成績の相関

このことから、外国語の語彙習得の際の右小脳外側部の関与が示された。現在システムレベルでの解析を念頭にさらなる解析を進めている。

## 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 6 件)

① Tanabe HC, Sakai T, Morito Y,

Kochiyama T and Sadato N, Neural correlates and effective connectivity of subjective colors during the Benham's top illusion: A functional MRI study, Cereb. Cortex, 査読有, 2011, 21, 124-133.

- ② 田邊宏樹, 機能分化と機能統合からシステムとして脳をとらえる—Dynamic Causal Modelling を中心に—, 日本基礎心理学研究, 査読有, 2009, 28, 72-78.
- ③ 吉田晴世, 横川博一, 村瀬未花, 田邊宏樹, 牧田快, 定藤規弘, 未知語の模倣と反復における語彙学習の神経基盤と自動化プロセス, 電子情報通信学会『信学技報』, 査読無, 2009, 11, 17-22.
- ④ Fujii T, Tanabe HC, Kochiyama T, Sadato N, An investigation of cross-modal plasticity of effective connectivity in the blind by dynamic causal modeling of functional MRI data, Neurosci Res, 査読有, 2009, 65, 175-186.
- ⑤ Morito Y, Tanabe HC, Kochiyama T, Sadato N, Neural representation of animacy in the early visual areas: A functional MRI study, Brain Research Bulletin, 査読有, 2009, 79, 271-280.
- ⑥ Tanabe HC, Sadato N, Ventrolateral prefrontal cortex associated with individual differences in arbitrary delayed paired-association learning performance: A functional magnetic resonance imaging study, Neuroscience, 査読有, 2009, 160, 688-697.

[学会発表] (計5件)

- ① 田邊宏樹, 定藤規弘, 赤澤威, 旧人・新人の学習行動に関する脳機能マップの作成, 第64回日本人類学会大会, 2010.10.2, だて歴史の杜カルチャーセンター, 北海道
- ② 田邊宏樹, 森戸勇介, 酒井朋子, 定藤規弘, 機能的MRIを用いたベンハムコ

マによる主観色生起の神経基盤の解明, 第47回日本生物物理学会年会, 2009.10.30, アスティとくしま, 徳島

- ③ 田邊宏樹, 森戸勇介, 酒井朋子, 定藤規弘, ベンハムコマによる主観色生起時の大脳皮質視覚野処理機構: 機能的MRIによる研究, 第74回日本心理学会, 2009.9.22, 大阪大学, 大阪
- ④ 田邊宏樹, 酒井朋子, 森戸勇介, 定藤規弘, ベンハムコマの色知覚にはV4からV1へのバックワード結合が重要である: 機能的MRIによる研究, 第32回日本神経科学大会 2009.9.17, 名古屋国際会議場, 名古屋
- ⑤ Tanabe HC, Sakai T, Morito, Sadato N, Neural correlates and effective connectivity of subjective colors with Benham's top: a functional MRI study, Society for Neuroscience 2008 Annual Meeting, 2008.11.15-19, Washington D.C., U.S.A.

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

田邊 宏樹 (TANABE HIROKI)  
生理学研究所・大脳皮質機能研究系・助教  
研究者番号: 20414021

### (2) 研究協力者

森戸 勇介 (MORITO YUSUKE)  
生理学研究所・大脳皮質機能研究系・大学院生  
酒井 朋子 (SAKAI TOMOKO)  
生理学研究所・大脳皮質機能研究系・大学院生  
藤井 猛 (FUJII TAKESHI)  
生理学研究所・大脳皮質機能研究系・大学院生  
牧田 快 (MAKITA KAI)  
生理学研究所・大脳皮質機能研究系・大学院生  
山崎 未花 (YAMAZAKI MIKA)  
生理学研究所・大脳皮質機能研究系・研究員