

令和 5 年 6 月 21 日現在

機関番号：82609

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2022

課題番号：19K19936

研究課題名（和文）運動学習制御における内部モデル機能の長期記憶形成の解明に関する研究

研究課題名（英文）Study for long-term memory formation of internal models in motor learning

研究代表者

本多 武尊（HONDA, Takeru）

公益財団法人東京都医学総合研究所・基盤技術支援センター・主任研究員

研究者番号：20761307

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,700,000円

研究成果の概要（和文）：小脳は学習を行うことで内部モデルを構築し、日常の運動をスムーズに行うことを実現していると考えられている。その内部モデルを長期記憶として形成することによって、より安定的な運動を実現していることを示唆した。具体的に、本研究で、(1)プリズム適応課題を応用したヒトの行動実験を行い、時間経過に伴って既に学習した内部モデルが学習前の内部モデルの状態に戻ることはなく、学習した内部モデル情報を維持していたことを発見した。(2)理論的枠組みを構築し、小脳の内部モデル機能を明らかにした。(3)この理論的知見に基づいたクリニカルインデックスを開発し、脊髄小脳変性症患者の小脳の運動学習機能について計測した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

小脳の内部モデル情報は外部情報によって更新されること、そして、外部情報がない状況では時間に伴った変化は観察されなかったという本研究の成果により、小脳は多様な内部モデルを学習する柔軟性を持ち、さらに、学習した内部モデルを維持する頑健性をも持つことが示唆され、小脳の内部モデル機能の理解が進んだ。また、脊髄小脳変性症による小脳への影響によって、軽症時には内部モデルの学習低下が見られる一方で内部モデル情報は維持され、そして、重症時にはその内部モデル情報も失われ始めることから、この知見に基づいたリハビリテーションの開発などの貢献が期待される。

研究成果の概要（英文）：It is thought that the cerebellum updates internal models by learning and makes us realize smooth daily exercise. By forming the internal model as a long-term memory, it was suggested that more stable movement was realized. Specifically, in this study, we conducted (1) human behavior experiments applying the prism adaptation task, and found that the internal model that had already been trained did not return to the state of the internal model before training over time, but maintained the learned internal model information. (2) We constructed a theoretical framework and clarified the internal model function of the cerebellum. (3) Based on this theoretical finding, we developed a clinical index and measured the motor learning function of the cerebellum in patients with spinocerebellar degeneration.

研究分野：理論脳神経生理学

キーワード：内部モデル 長期記憶 小脳 運動学習 順モデル 逆モデル

1. 研究開始当初の背景

何気なく眼前に置かれているコップへ手を延ばそうとすると、しっかりとコップを見ずとも、それどころか、目を閉じた状態においても簡単にコップを握ることができる。これは、脳内に保持されている適切な運動の情報によって実現されていると考えることができる。このような運動に関する情報は内部モデルとして小脳内で表現されていると考えられている (Ito *FT Press* 2017)。さらに、ヒトはプリズムによってある方位へ視界が偏倚し正しい運動が実現できなくなるが、運動を繰り返すことによってこの視覚情報の変化に対して学習として内部モデルの更新が起こり、正確な運動の実現が可能となる (プリズム適応課題) (Hashimoto et al. *PLoS ONE* 2015)。この内部モデルは、学習開始からおよそ 40 試行までに形成される (1)運動した結果を予測した情報としての順モデル (Ito *Int J Neurol* 1970) と、その後およそ 40 試行以降に形成される (2)運動を達成するための運動指令情報としての逆モデル (Kawato et al. *Biol Cybern* 1987) の 2 種類が直列 (タンDEM) で学習する (内部モデルのタンDEM学習理論) ことが明らかになった (Honda et al. *PNAS* 2018; 若手研究 B H28-H30; 図 1)。さらに、病気による小脳の萎縮によって、順モデルや逆モデルそれぞれの機能が低下あるいは失われることも明らかにした。

短期記憶の研究とは異なりヒトにおける長期記憶についての詳細な研究は多くないが、健常者に対してプリズム適応課題を週 4 日のペースで 6 週続けることによって短期記憶が長期記憶へと移行することが示唆されている (Martin et al. *Brain* 1996)。マウスの眼球運動の適応学習では小脳皮質内で短期記憶が貯蔵され、その記憶が小脳核へ転送され長期記憶として貯蔵されることが示されている (Shutoh et al. *Neuroscience* 2006)。

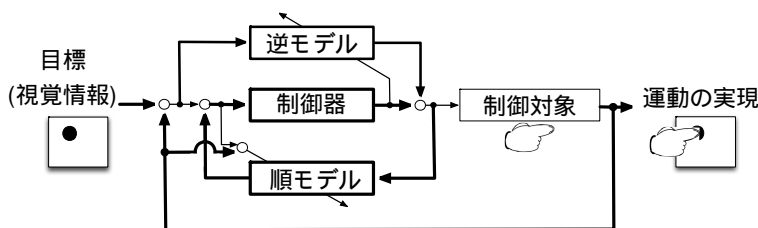


図 1: 内部モデルを含む運動学習制御システム。

2. 研究の目的

内部モデルは時間の経過とともに忘却するのか。そして、どのような条件によって長期に記憶が維持されるのか。小脳に障害がある患者において病態として内部モデルを失うことはあるのか。これらの問いを含めて、本研究の学術的な問いとして「内部モデル情報はどのようなメカニズムで長期に維持するのか」を明らかにする。

3. 研究の方法

ヴァーチャルリアリティ (VR; 仮想現実) 技術とモーションキャプチャー技術を応用し、プリズム適応課題を再現するシステムを開発する (図 2 左)。このシステムの利点である「視覚情報と運動情報を制限する」ことによって、健常者の内部モデル学習前と学習後の経時変化を調べ比較し、短期記憶と長期記憶の存在について明らかにする。さらに、内部モデルの経時変化が患者の病態としてどう現れるのかについて調査する。それらの発見を元に内部モデルを含む運動学習制御システムの理論を発展させた新しい理論の構築を行い、クリニカルインデックスの開発を試みる。

4. 研究成果

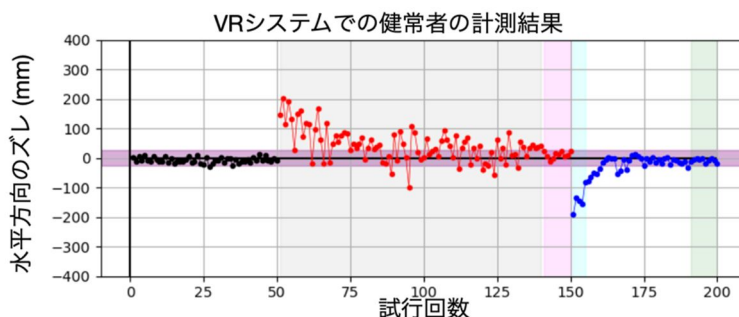


図 2. ヴァーチャルリアリティ技術とモーションキャプチャー技術を応用し、プリズム適応課題を再現するシステム。左はシステムの構成。右はプリズム適応課題の健常者の結果 (未発表)。

視界を右へずらしてしまうプリズムレンズをかけた被験者が、右手で右耳に触れ、ディスプレイに映し出されるターゲットへ向かってディスプレイをその右手でタッチする運動を繰り返し行う。プリズムレンズによって視界が右へとずれてしまうため、最初はターゲットをタッチできず、

ターゲットから右の方へ離れたところをタッチする。しかし、それを繰り返していくと学習が進み、ターゲットを正確にタッチできるようになる(プリズム適応課題; Hashimoto et al. PLoS ONE 2015)。これをヴァーチャルリアリティー技術とモーションキャプチャー技術を応用したシステムで再現でき(図 2 右)、かつ、被検者へ与えられる「視覚情報と自らの運動情報」を検者側がコントロールできるシステムの開発に成功した。

このシステムを利用して、ターゲットの位置情報と被検者の運動結果の位置情報の2つのみを被検者にフィードバックすることによって内部モデルの学習を誘導でき、さらに、それらを制限することによって内部モデル情報を学習させずに被検者の内部モデル情報を計測できるようになった。そして、健常者について内部モデル学習前と学習後の経時変化を調べ比較したところ、学習後の内部モデル情報は1時間後でも学習前の状態に戻る様子は見られず、学習された内部モデル情報はそのまま維持されていた。このことから、内部モデルが学習されるべき外部情報が遮断されていれば、内部モデル情報は維持され、忘却のような効果はなく、学習による上書きによって情報が変化させられるということが示唆された。

次の課題として、内部モデルの学習機能や内部モデル情報の維持機能それぞれへの疾患による影響を調べた。まず、患者の病態を知るために、モーションキャプチャー技術をさらに応用して臨床現場で調べられている歩行や立位、座位、四肢運動などを客観的に計測できるシステム(図 3)をベルギーの研究者も含めた国際的な共同開発を行い脊髄小脳変性症患者の病態の客観的な計測を実現した(Honda et al. Front Neurol 2020)。

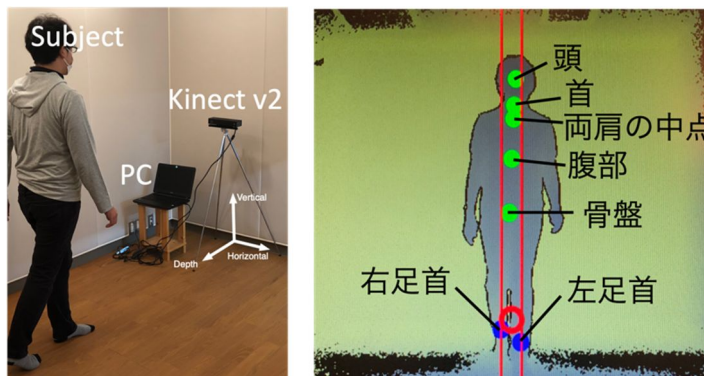


図 3. モーションキャプチャー技術を応用し、臨床現場で行っている臨床テストの客観的な計測を可能とするシステム(Honda et al. Front Neurol 2020)。左はシステムの構成。右は計測の様子。

次に、脊髄小脳変性症の病態として、内部モデルの学習機能(図 4

縦軸 AI: Adaptability Index; Hashimoto et al. PLoS ONE 2015)の経時変化について調べたところ、学習機能 AI は経時的に低下し(図 4 左)、臨床現場で調べられている病態(図 4 右 横軸 SI: SARA Index)に比べて先んじて、AI の低下が起こることを明らかにした。このことから、臨床現場で診察される病態は内部モデルの学習機能の低下からの影響を受ける可能性が示唆された(Honda et al. Cerebellum 2023)。また、軽症であれば内部モデルを新たに学習できなくとも内部モデル情報自体はそれなりに維持されることも明らかになった。

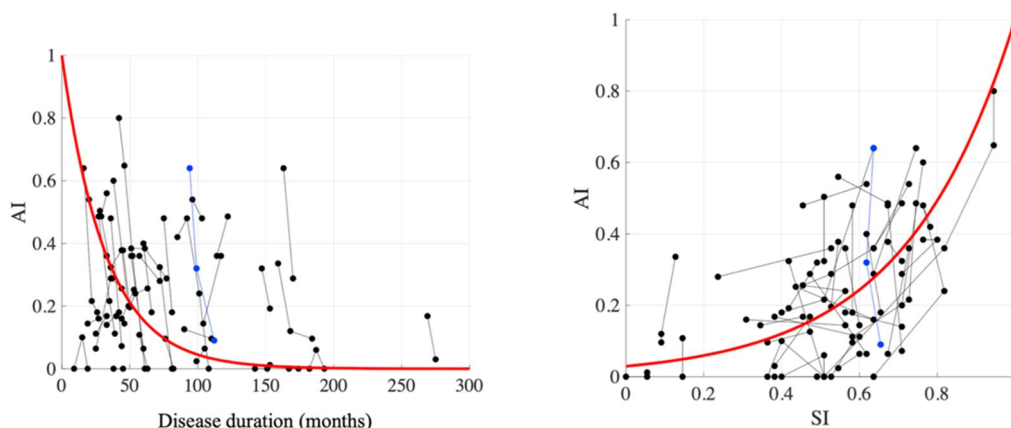


図 4. 脊髄小脳変性症患者の内部モデルの学習機能(AI)の経時的な低下(左)と AI と臨床現場で診察される病態(SI)の関係(右)。SI が高い状況で AI の低下が観察された(Honda et al. Cerebellum 2023)。AI、SI とともに 1 が正常を示し、0 に近づくとも病態を示す。

以上の発見から内部モデル学習には外部情報が重要で、外部情報なしでは経時的に変化しにくいということが明らかになった。また、病気による学習機能自体の経時的な低下も明らかになった。これらの知見により内部モデルのタンデム学習理論の妥当性が示され、生理学や解剖学に従ったより詳細な理論への拡張に成功し、クリニカルインデックスの開発の基盤を整えた。研究成果は病気の理解と治療やリハビリテーションの開発への促進となることが期待される。

5. 主な発表論文等

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

1. 著者名 Honda Takeru, Mitoma Hiroshi, Yoshida Hirotaka, Bando Kyota, Terashi Hiroo, Taguchi Takeshi, Miyata Yohane, Kumada Satoko, Hanakawa Takashi, Aizawa Hitoshi, Yano Shiro, Kondo Toshiyuki, Mizusawa Hidehiro, Manto Mario, Kakei Shinji	4. 巻 11
2. 論文標題 Assessment and Rating of Motor Cerebellar Ataxias With the Kinect v2 Depth Sensor: Extending Our Appraisal	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Frontiers in Neurology	6. 最初と最後の頁 1-14
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fneur.2020.00179	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 Honda Takeru, Matsumura Ken, Hashimoto Yuji, Yokota Takanori, Mizusawa Hidehiro, Nagao Soichi, Ishikawa Kinya	4. 巻 -
2. 論文標題 Temporal Relationship between Impairment of Cerebellar Motor Learning and Deterioration of Ataxia in Patients with Cerebellar Degeneration	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 The Cerebellum	6. 最初と最後の頁 1-13
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s12311-023-01545-1	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 -

〔学会発表〕 計10件（うち招待講演 5件/うち国際学会 5件）

1. 発表者名 本多 武尊
2. 発表標題 Changes in adaptation index and SARA score over time in prism adaptation tasks
3. 学会等名 第44回日本神経科学大会（国際学会）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 本多 武尊
2. 発表標題 小脳基礎研究に基づいた小脳障害の理解
3. 学会等名 日本小脳学会 第1回小脳リハビリテーション研究セッションセミナー（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Takeru HONDA
2. 発表標題 Suggestions on Research Outside a Medical Center
3. 学会等名 16th International Child Neurology Congress & 49th Child Neurology Society Meeting (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Takeru HONDA
2. 発表標題 Cerebellar development from view points of theory and clinical sides
3. 学会等名 第53回日本発生物学会 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Takeru HONDA
2. 発表標題 Symmetry and Symmetry breaking of Tandem Internal Models
3. 学会等名 第43回日本神経科学大会 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Takeru Honda
2. 発表標題 Theory for explicit switch of cerebellar tandem internal models
3. 学会等名 第42回日本神経科学大会 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 本多武尊
2. 発表標題 神経疾患と長期記憶の研究における小脳プラットフォームの将来性
3. 学会等名 第123回MPS・第58回B10合同研究発表 特別企画シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 本多武尊
2. 発表標題 プリズム適応課題における小脳内部モデルのタンデム学習理論
3. 学会等名 「次世代脳」プロジェクト 冬のシンポジウム2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 本多武尊
2. 発表標題 小脳タンデム内部モデルの計算原理
3. 学会等名 2019 年度冬の LA シンポジウム
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 本多武尊
2. 発表標題 脊髄小脳変性症における小脳運動学習と運動失調の経時的変化
3. 学会等名 日本小脳学会 第13回学術集会・総会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

本多武尊, 小脳の運動学習機能から考えるリハビリテーション, 第1回 小脳リハビリテーション研究会, 2019年9月21日(招待公演)
本多武尊, 理論からみる小脳研究の歩み, 第13回MotorControl研究会2019年8月24日(招待公演)

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			
ベルギー	University of Mons			