

令和 6 年 6 月 10 日現在

機関番号：32689

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2023

課題番号：20K19629

研究課題名（和文）経頭蓋脳刺激と超高磁場MRIで解き明かす運動記憶の神経基盤

研究課題名（英文）Investigation of motor engram with TMS and 7T-MRI

研究代表者

濱野 友希（Hamano, Yuki）

早稲田大学・理工学術院・次席研究員

研究者番号：00823254

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）：本研究課題の目的は、系列運動学習により形成される系列運動についての記憶痕跡が脳内のどこに局在するかを立証することであった。感染症蔓延により共同研究機関への出張が制限されたことから、両手系列運動の記憶痕跡を検証する計画へ変更した。両手での系列運動学習を達成するためには、両手を独立して制御する非系列学習と、特定の順序で運動を実行する系列学習が必要である。超高磁場MRIによる計測から、両手系列運動を支えるこれら2つの学習による記憶痕跡が、利き手を支配する一次運動野に形成されることが明らかになった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

タイピングやピアノ演奏など日常には両手を用いた系列動作が数多く存在する。しかし、系列運動の神経機構を扱うほとんどの研究は、片手動作しか扱ってこなかった。日常で多くみられる両手を用いた系列動作についての記憶が、脳内でどのように形成されるかを明らかにしたという点で、本研究は社会的な意義を持つ。さらに本研究は、両手を用いた学習にも関わらず、その記憶痕跡が利き手を支配する脳領域に形成されることを発見した。この新たな発見は、脳がどのように系列運動を実現するかという神経機構の解明に対し重要な示唆を与えるという点で学術的意義を持つ。

研究成果の概要（英文）：The purpose of this study was to investigate in which part of the brain the sequential motor learning forms its motor engram. Due to COVID-19 pandemic, under the circumstance of being restricted to perform the experiment, we modified the experiment plan to investigate the motor engram of bimanual sequential motor learning. To achieve a bimanual sequential motor learning, it was necessary to have separate sequential motor learnings with non-sequential component to independently control of bimanual hands, and a sequential component to achieve a motor sequential learning with actual sequences. By using a 7T-fMRI, we found that the motor engrams, which are formed through these two learning components within the bimanual sequential motor learning, are represented in the primary cortex controlling the dominant hand.

研究分野：脳機能イメージング

キーワード：運動記憶 系列運動学習 両手 機能的MRI 超高磁場MRI

1. 研究開始当初の背景

運動技能の獲得することは、私たちの生活の中にたくさん存在する。中でも、特定の順番で異なる運動を連続して行う能力(系列運動技能)は、ピアノ演奏やタイピングだけでなく、発話や料理に至るまで、我々の日常にとって不可欠な能力である。これらの運動技能は学習を通じて獲得され、脳内に記憶として表現されると考えられている。

研究代表者は機能的MRIを用いた検証により、左手を用いた系列打鍵運動技能についての記憶が、左半球前部頭頂間溝(aIPS)に表象されることを示した(Hamano et al., 2019)。さらに、右手を用いた系列打鍵運動技能でも、系列運動技能の記憶が左半球aIPSに表現されることが報告されている(Yokoi & Diedrichsen, 2019)。したがって、本研究の核心的問いは、「系列運動技能の記憶は、使用する手によらず、左半球aIPSに偏在するのか?」ということである。

2. 研究の目的

本研究課題の目的は、系列運動技能の実行に不可欠な記憶痕跡が、練習する手に依存せずに左aIPSに偏在するかを検証することである。この目的を達成するため、経頭蓋電気刺激(tDCS)と機能的MRI(fMRI)を用いた実験を行う計画であった。

3. 研究の方法

当初はtDCSにより左aIPSに系列運動の記憶痕跡があることを因果的に証明する計画であった。しかし、研究開始直後にCOVID-19による緊急事態宣言が発令され、tDCS実験を実施する予定であった東京都医学総合研究所で実験を行うことができなくなった。その後、fMRI実験を予定していた生理学研究所では、外部参加者を対象とする実験が逸早く再開された。感染症拡大下での研究状況を考慮し、両手を用いた系列運動における記憶痕跡を検証する計画へと変更した。

両手を用いた系列運動に関わる記憶痕跡を調べるため、35名の右利き成人を対象とするfMRI実験を実施した。両手を用いた系列運動を実行するためには、両手を独立して制御するための学習と、動作の系列順序についての学習が必要となる。これら2つの学習を通じて形成される記憶痕跡を明らかにするため、4つの条件での両手打鍵運動を含む行動課題を設計した(図1A)。両手の独立した制御が必要であるパラレル条件では、空間的には同じ位置のボタンを左右の異なる指で同時に打鍵することが求められた。一方で、両手の独立した制御を必要としないミラー条件では、左右の同じ指で同時に打鍵することが求められた。パラレル条件とミラー条件のそれぞれに対して、決められた順番での打鍵を求める系列条件と、ランダムな順番での打鍵を行うランダム条件を設定した。これらの条件の組み合わせにより、パラレル系列条件・パラレルランダム条件・ミラー系列条件・ミラーランダム条件という4つの条件が構成された(図1B)。それぞれの条件での打鍵動作を1Hzの視覚的合図に合わせて20秒間行う課題エポックと、20秒間は動作をせずに視覚的合図を見る安静エポックを交互に実行した。各参加者は、実験を通じて4つの打鍵条件をそれぞれ20エポックずつ実施した(計80エポック)。

行動課題中のfMRI計測には、生理学研究所の7テスラ装置(SIEMENS Magnetom 7T)と32ch head coilを用いて、1.6mm角の空間解像度で全脳活動を1秒間隔で計測した。取得したfMRIデータはHuman Connectome Projectで開発されたMinimal preprocessing pipelines(Glasser et al., 2013)を用いて前処理された。その後、Statistical Parametric Mapping(SPM12) softwareを用いて、課題関連脳活動の統計解析を実施した。

4. 研究成果

両手を用いた打鍵運動についての学習が成立していたかを確認するため、視覚的合図に対する打鍵の反応時間を解析した。実験を通じた平均反応時間は、ミラー条件に比べてパラレル条件で有意に長く、両手の独立制御を必要とするパラレル条件がより難しいことが示唆された。しかし、いずれの条件においても反応時間は繰り返し実行することによって有意に短縮した。ランダ

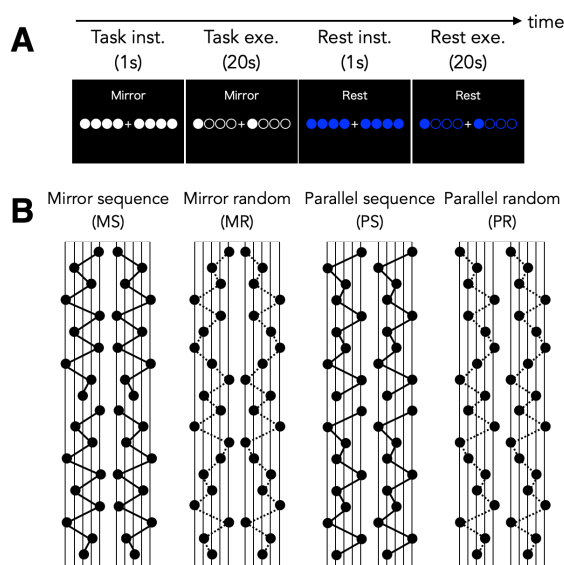


図1. 両手を用いた系列運動課題

ムな動作においても反復練習によって反応時間が短縮することは、系列動作についての学習とは独立した非系列学習が生じたことを意味している。ミラーとパラレルのいずれの条件においても、系列動作時の反応時間とランダム動作時の反応時間との差は、練習を繰り返すことによって有意に広がっていった。系列動作とランダム動作における反応時間の差は、系列動作についての記憶が形成されていることを意味している。従って、本研究で用いた行動課題を通じて、両手系列運動に関わる非系列学習と系列学習の両方が生じたことを確認した。

両手系列運動を支える非系列学習と系列学習に伴う記憶痕跡が、脳内のどこに形成されているかを調べるため、動作中の課題関連活動が練習によってどのように変化していくかを検証した。まず非系列学習に関連する記憶痕跡を描出するため、両手の独立制御を必要とするパラレルランダム条件において、独立制御を必要としないミラーランダム条件より課題関連活動が有意に変化する脳領域を調べた。左一次運動野 (M1) と小脳虫部の課題関連活動は、練習を繰り返すことで、ミラーランダム条件に比べてパラレルランダム条件でより低下した (図 3A)。その一方で、左 M1 と前部帯状皮質の間の機能的結合は、学習が進むにつれてパラレルランダム条件でより強くなっていた (図 3B)。よって、両手を独立して制御するという非系列学習によって形成される記憶痕跡は、左 M1 と前部帯状皮質を結ぶ機能的ネットワークに表現されると考えられる。

次に、系列学習を反映した記憶痕跡を描出するため、パラレル系列条件に対して特異的に生じる学習依存的な活動変化を検証した。左 M1 と小脳虫部の課題関連活動は練習を繰り返すことにより低下していくが、パラレル系列条件では他の条件に比べて有意に低下する程度が小さいことが明らかになった (図 3C)。このような活動低下が抑制される背景には、記憶痕跡の形成を反映する活動増大が関与すると考えられる (Imamizu et al., 2000)。したがって、両手を用いた系列運動に特異的な記憶痕跡は左 M1 と小脳虫部に表象されると結論づけた。

以上の結果から、左 M1 を中心とする機能的ネットワークが両手系列運動に必要な非系列および系列学習に伴う記憶痕跡を保持していることが明らかになった。研究代表者は、左手を用いた系列運動学習に伴う記憶痕跡が M1 を中心とする機能的ネットワークに表象されることを明らかにしてきた (Hamano et al., 2020, 2021)。本研究の成果は片手系列運動学習に関わる機能的ネットワークが、両手系列運動学習にとっても重要な役割を担うことを示唆するものであり、系列運動に関する記憶痕跡を保持する普遍的な神経機構の一端を明らかにした。

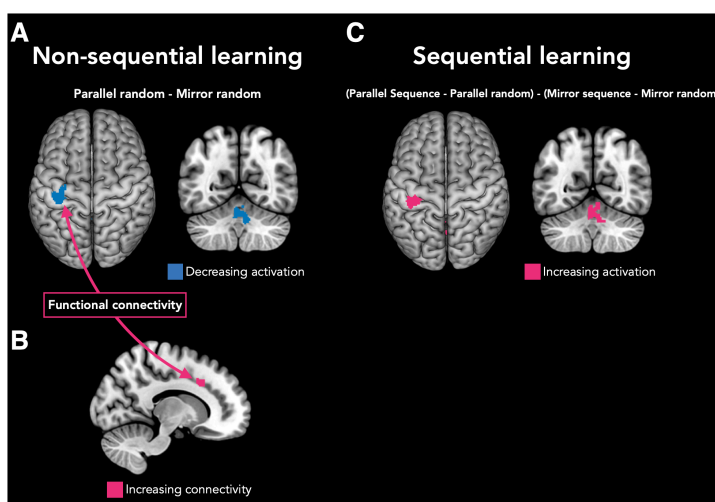


図 2. 反復練習による課題関連活動の変化

【引用文献】

- Glasser MF, Sotiropoulos SN, Wilson JA, Coalson TS, Fischl B, Andersson JL, Xu J, Jbabdi S, Webster M, Polimeni JR, Essen DC Van, Jenkinson M, Hcp W (2013) NeuroImage The minimal preprocessing pipelines for the Human Connectome Project. *Neuroimage* 80:105–124.
- Hamano YH, Sugawara SK, Yoshimoto T, Sadato N (2020) The motor engram as a dynamic change of the cortical network during early sequence learning: An fMRI study. *Neurosci Res* 153: 27–39.
- Hamano YH, Sugawara SK, Fukunaga M, Sadato N (2021) The integrative role of the M1 in motor sequence learning. *Neurosci Lett* 760:136081.
- Imamizu H, Miyauchi S, Tamada T, Sasaki Y, Takino R, Pütz B, Yoshioka T, Kawato M (2000) Human cerebellar activity reflecting an acquired internal model of a new tool. *Nature* 403:192–195.
- Yokoi A, Diedrichsen J (2019) Neural Organization of Hierarchical Motor Sequence Representations in the Human Neocortex. *Neuron* 103:1178–1190.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Yuki H. Hamano, Sho K. Sugawara, Masaki Fukunaga, Norihiro Sadato	4. 巻 760
2. 論文標題 The integrative role of the M1 in motor sequence learning	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Neuroscience Letters	6. 最初と最後の頁 136081 ~ 136081
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.neulet.2021.136081	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 Shuki Maruyama, Masaki Fukunaga, Sho K. Sugawara, Yuki H. Hamano, Tetsuya Yamamoto, Norihiro Sadato	4. 巻 11
2. 論文標題 Cognitive control affects motor learning through local variations in GABA within the primary motor cortex	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 18566-18566
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-021-97974-1	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 -
1. 著者名 Yoshihisa Nakayama, Sho K. Sugawara, Masaki Fukunaga, Yuki H. Hamano, Norihiro Sadato, Yukio Nishimura	4. 巻 256
2. 論文標題 The dorsal premotor cortex encodes the step-by-step planning processes for goal-directed motor behavior in humans	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 NeuroImage	6. 最初と最後の頁 119221 ~ 119221
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.neuroimage.2022.119221	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 Yuichi Ogino, Hiroaki Kawamichi, Daisuke Takizawa, Sho K. Sugawara, Yuki H. Hamano, Masaki Fukunaga, Keiko Toyoda, Yusuke Watanabe, Osamu Abe, Norihiro Sadato, Shigeru Saito & Shigeru Furuï	4. 巻 11
2. 論文標題 Enhanced structural connectivity within the motor loop in professional boxers prior to a match	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 9015
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-021-88368-4	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1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Yuki H. Hamano, Sho K. Sugawara, Masaki Fukunaga, Norihiro Sadato
2. 発表標題 The left primary motor cortex is a critical hub in bimanual sequential learning
3. 学会等名 The 51st annual meeting of the Society for Neuroscience (国際学会)
4. 発表年 2022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
---------	---------------------------	-----------------------	----

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