

・ 感覚運動適応における記憶安定化の機能的根拠:24 時間 Resting-State fMRI 研究

Valeria Della-Maggiore, Jorge I Villalta, Natasa Kovacevic and Anthony Randal McIntosh

Functional Evidence for Memory Stabilization in Sensorimotor Adaptation: A 24-h Resting-State fMRI Study

Cerebral Cortex: 1-10,2015

PMID: 26656723

翻訳担当者：東京都リハビリテーション病院 増田司

=====以下抄録=====

序論=====

感覚運動適応 (Sensorimotor Adaptation : SA) は、環境や内的な摂動 (perturbation) に対して正確な運動制御を維持するために重要な学習形態である。記憶固定は、新しい記憶を長期記憶かつ経時的に安定化させるプロセスと言われている¹⁾。この定義に照らし合わせると、記憶固定の時間経過は、しばしば退行干渉への記憶抵抗の時間的な変化量に基づいて推測される。多くの進展が精神物理学や SA の神経生理学の解釈によってなされてきたが、記憶統合の経時変化は今も十分に解明されていない。今回は、学習によって誘発される機能的接合の変化を追跡するために安静状態の fMRI を用いた。

対象=====

22名の右利きの健常者 (女性 16名, 平均年齢 23.2歳) とした。実験群 1名および対照群 1名のデータは、fMRI スキャンの破損等により除外した。

実験方法論=====

参加者は安楽椅座位で、右手の親指と人差し指でジョイスティックを操作し、右肘はアームレストに置かれ手首は固定された。被験者は研究を通して同じ手首の姿勢を維持するように指示され、手の視覚は遮蔽された。すべての目標 (直径 0.4cm) は同心円状にコンピュータ画面に示された。8回の目標提示を 1 サイクルとし、11 サイクルで 1 ブロックとした。目標提示の順序は各サイクル内でランダム化され、参加者は視標の提示からできるだけ速く目標を撃ち落とすよう指示された。

3 種類の試験を行った：(1)非摂動 (null) 試験：摂動がない状態でのシューティング動作。(2)摂動試験：40° 時計回りの視覚的回旋を適用した。(3)エラーランプ試験：記憶保持 (retention) を評価するため、偽の「直進」経路を提供するよう操作した (目標からの逸脱角 = $0 \pm 10^\circ$) 。

エラーおよび総移動時間のフィードバックは、試験中にカーソルの色を介して伝えられ、合計スコアは各ブロックの最後に表示された。

Functional Evidence for Memory Stabilization in Sensorimotor Adaptation: A 24-h Resting-State fMRI Study

画像取得と前処理=====

磁気共鳴脳画像は、Siemens 3-T MAGNETOM TIM Trio system (32チャンネルヘッドコイル)を用いた。機能画像は、T2強調エコープラナーグラデーションエコー撮像シーケンスを用いた。fMRIの画像の前処理は、統計的パラメトリックマッピング (SPM8, Wellcome Trust Center for Neuroimaging, UCL, UK) と FSL (fMRIB Software Library, Oxford, UK)を用いて行った。モーション補正、スライスタイミング補正、coregistration(機能画像と構造画像の合わせ処理)はSPMで実施した。

実験手順=====

被験者は無作為に実験群または対照群に割り当てた。実験は2日間継続し、1日目に実験群 (n = 11) は、null 試験 (ベースライン) の2ブロックに続いて摂動試験 (適応) の6ブロックと、エラーなしトライアル (短期保持) の2サイクルを行った。一方、対照群 (n = 11) は、null 試験の8ブロックに続き、エラーなし試験の2サイクルを行った。安静状態のスキャンは、トレーニング前 (ベースライン) およびトレーニング後15分、1, 3, 5.5, 24時間で得た。2日目に、トレーニングの24時間後に最後のスキャンが取り込まれた後、両群の参加者は保存 (saving) を評価するために摂動試験 (再適応) の6ブロックに続いて、エラーなしトライアル (長期保持) の2サイクルを行った。保存とは、2回目の摂動課題時における学習の速度の改善を指す。

データ解析=====

行為 (Behavior)

視覚運動誤差は、カーソルと目標の角度より算出した。視覚運動誤差と再適応は β -係数 (標準傾回帰係数) を差し引いた ($\beta \text{ day1} - \beta \text{ day2}$)。セッションにわたって β 値の差がゼロより大きい場合 (1標本t検定) データが記録された。短期および長期保持は、学習直後および24時間後にエラーランプ試験に基づいて、 40° 視覚的回旋により誘導されるエラーに対する百分率として表した。

Resting-state fMRI

データ分析を行う前に、回帰分析を介して白質および脳脊髄液組織を画像から除去した。また、不要な周波数を除去するために、各ボクセルの時系列を0.08~0.009Hz帯域通過フィルタリングした。最後に、全ての機能的スキャンの平均値から抽出された非脳ボクセルは除外した。

18の対象領域は、視覚運動適応に関連した機能的な研究と構造的な研究に基づいて選択した。次に、時間次元上の機能的接合はピアソン相関に基づいて算出し、 18×18 の相関マトリックスを作成した。得られたマトリックスは、部分最小二乗法および多変量データ解析法を用

Functional Evidence for Memory Stabilization in Sensorimotor Adaptation: A 24-h Resting-State fMRI Study

いて分析した。統計的有意性は、有意水準 0.01 として評価した。必要な場合、多重比較法は Bonferroni 補正を適用した。部分最小二乗法により識別された機能的接合の強化が記憶保持と相関するかどうかを評価するため、スキャンによって得られた線形関数と個別スコアの適合から生じる傾き (slope) を行動測定と関連付けた。

結果 =====

行動 (Behavior)

平均して実験群のすべての被験者は視覚的回旋に適応し、強い保存、つまり 24 時間後のより早い再適応 (保存: 0.22 ± 0.06 , 1 標本 t 検定; $P < 0.006$) を示した。実験群における記憶は 1 日目から約 69% 減衰した (短期保持: 平均 \pm 標準誤差 $88.13 \pm 3.47\%$, 長期保持: 平均 \pm 標準誤差 $= 27.49 \pm 2.12\%$)。興味深いことに、短期および長期保持は、負の相関を示した。

($r = -0.64$, $P = 0.04$)。換言すれば、強力な短期記憶保持を持つ被験者は、24 時間後に比較的弱い長期記憶を示した。

機能的接合解析

訓練後 3 時間と 5.5 時間を取得したスキャンのみベースラインからの有意差が認められたことを考慮して、我々は両グループの 3 スキャンのみで部分最小二乗法を行った。識別されたネットワークは、左一次運動野、左背側運動前野、左前頭頂間野、左縁上回の前部、中間部、後部、右頭頂葉後部、左被殻、右小脳 (第 I 脚および小葉 VIII)、左小脳 (小葉 VIII) であった。

両群ともトレーニング後 3 時間の接続にベースラインに対して増加を示した (実験群: $P = 0.028$, 対照群: $P = 0.007$, ただし実験群の統計はわずかに有意であった: 実験群ボンフェローニ補正後 $= 0.017$)。しかし、5.5 時間の時に対照群は有意でなかった ($P = 0.47$)、実験群において非常に有意な増加を示した ($P = 0.001$)。長期記憶保持において、正の相関 ($r = 0.65$, $P = 0.03$) を発見し、我々の仮説をサポートした。一方で、短期記憶保持との間に負の相関 ($r = -0.71$, $P = 0.016$) を発見した。これは、短期および長期記憶のメカニズムは異なるだけでなく相互排他的であるという可能性を示す。さらに、我々の予測とは逆に、傾き (slope) と保存との間に負の相関 ($r = -0.72$, $P = 0.017$) を発見し、保存と長期記憶保持が異なるメカニズムによってサポートされ得ることが示唆された。

Functional Evidence for Memory Stabilization in Sensorimotor Adaptation: A 24-h Resting-State fMRI Study

議論=====

我々は、訓練の後 5.5 時間をピークとして接続性を強化したモーターネットワークを特定した。この増分は 24 時間後に測定した長期記憶と正に相関した。我々の調査結果では、SA の間に形成された記憶はおそらく訓練後 6 時間期間内で安定化のプロセスを経る見識と一致している。

本研究では、対側一次運動野と直接または間接的に接続された感覚関連領域；左背側運動前野；左前頭頂間野；左縁上回；右頭頂葉後部；左被殻；左右小脳を含むネットワークを特定した。つい最近まで、SA における小脳の役割は、感覚予測誤差に関連づけられていた。同側小脳の接続は急な視覚的回旋への適応の初期段階ではなく、ランダムまたは段階的摂動のパフォーマンスの間に増加する²⁾。これらのデータに基づいて、小脳は取得中のエラー補正のための関連性が提唱されている。我々の知る限り今回の結果は、小脳が適応中の運動エラーの補正だけでなく、新しい視覚運動記憶の形成と持続に関与している可能性があることを初めて示している。我々は、同側小脳（後方小葉）の第 I 脚（crus I）と小葉 VIII 間、および対側小脳の後者と第 I 脚の間の接続は、学習後 5.5 時間の最大値に達し、増加したことを発見した。これらの領域の解剖学的位置は、ヒトの手の領域とほぼ一致している。興味深いことに、適応は感覚フィードバックに基づいて運動方向を実施し調整するための調和に作用すると考えられている 2 つの領域（頭頂葉後部と小脳）間の接続の強化を伴っていた。

本研究の主要な関心は、睡眠が昼間に見られた効果を超えるモーターネットワークの接続性を変調するかどうかを探ることであった。なぜなら、運動技能学習とは異なり、睡眠が SA に統合に有利かどうかは依然として不明である。我々は、モーターネットワークの接続が訓練後 24 時間ではなく 5.5 時間にベースラインよりも有意に強いことを明らかにし、昼間統合が長期記憶形成のために十分であったことを示す。

最後に、本研究は学習の他のタイプに適応される可能性を見出す新たな知見を提示する。行動の結果は、短期および長期記憶の保持が反比例していることを明らかにした。この知見は、異なる速度で学ぶ 2 モジュールに基づいて SA を説明する Smith ら³⁾ の計算モデルと一致している：高速モジュールは、エラーに対して敏感だが低い記憶の保持を有しており、遅いモジュールは、エラーの影響を受けないが強力な保持力を持っている。視覚運動適応に関する最近の研究では、明示的な課題の学習は強く短期保持と弱い長期保持につながる一方で、より暗黙的な課題の学習は、強く長期保存と弱い短期保持をもたらすことを示唆している。これは我々の研究で見られた機能的接合と保存や短期記憶との負の相関と一致する。

今後の研究では、保存とモーターシーケンス学習や知覚学習のような手続き学習の他のタイプを含む保持との間がこのような解離かどうかを調べる必要がある。

Functional Evidence for Memory Stabilization in Sensorimotor Adaptation: A 24-h Resting-State fMRI Study

解説・私見

本論文は、運動学習の安定化と機能的結合の強化との関係を示している。一方で、運動学習による機能的結合の強化は6時間内にピークを示しており、睡眠が運動学習の強化に有利とする説に対抗している。さらに、運動関連の神経ネットワークを同定した上で、小脳が運動学習の初期にも関与している可能性を示唆している。この中で、同側あるいは対側の第I脚（上半月小葉）と半球部第VIII小葉（二腹小葉）の結合について言及しているが、同部位は前頭前野や頭頂領域との機能的結合が知られており、例えば上半月小葉はワーキングメモリー課題との関連が報告されている⁴⁾。暗示的な課題が学習の長期保持をもたらすとの提案を鑑みても、ワーキングメモリーを含めた小脳の非運動活動が関与している可能性が考えられることから、本論文の結果は妥当なものと思われた。

参考文献

- 1) Lechner HA, Squire LR, Byrne JH. 1999. 100 years of consolidation- remembering Müller and Pilzecker. *Learn Mem.* 6(2): 77-87.
- 2) Schlerf JE, Galea JM, Bastian AJ, Celnik PA. 2012. Dynamic modulation of cerebellar excitability for abrupt, but not gradual, visuomotor adaptation. *J Neurosci.* 32(34):11610-11617.
- 3) Smith MA, Ghazizadeh A, Shadmehr R. 2006. Interacting adaptive processes with different timescales underlie short-term motor learning. *PLoS Biol.* 4(6):e179.
- 4) Stoodley CJ, Valerad EM, Schmahmann JD. 2012. Functional topography of the cerebellum for motor and cognitive tasks: an fMRI study. *Neuroimage* 59 (2): 1560-70.