

氏 名 濱野 友希

学位(専攻分野) 博士(理学)

学位記番号 総研大甲第 1959 号

学位授与の日付 平成29年9月28日

学位授与の要件 生命科学研究科 生理科学専攻
学位規則第6条第1項該当

学位論文題目 Motor engram as dynamic change of the cortical network
during early sequence learning: an fMRI study

論文審査委員 主 査 教授 磯田 昌岐
教授 定藤 規弘
教授 柿木 隆介
プロジェクトリーダー 西村 幸男
東京都医学総合研究所

論文の要旨

Summary (Abstract) of doctoral thesis contents

Practice improves the performance of skilled movements, both in speed and accuracy. Emphasis on speed improves performance by defining an optimal learning target, but learning can occur even without speed incentives. Little is known how these characteristics of the practice, the speed or accuracy, are integrated to form the neural substrates of the sequence learning, that is, engram.

An engram has four characteristics: persistence, ecphory, content, and dormancy. An engram is a persistent change in the brain by a specific experience or encoding. An engram is activated through interaction with retrieval cues, which activation is termed ecphory. The content of an engram reflects what transpired at encoding thus predicts what can be recovered during subsequent retrieval. An engram exists in a dormant state between the two active processes of encoding and retrieval. During dormant state, the strength of the synaptic connection is stabilized. At retrieval, the connections are destabilized so that the synaptic connections are modified. Thus, the series of the active states of encoding and retrieval intervened by dormant state comprises the learning process, resulting in the serial change in the spatiotemporal pattern of the neural ensemble. The neural substrate of motor engrams in the human brain is hard to identify because their dormant state is hard to discriminate. The previous neuroimaging approaches to find out the motor engram have mainly focused on the ecphory.

Here I utilized eigenvector centrality (EC) as the measure of the information transfer at the network level accumulation, expecting that the trace of brain changes brought about by motor training--the motor engram--may be determined using functional MRI. EC is a class of graph theory-based measures assessing the centrality or importance. While the eigenvector centrality favors nodes that have high correlations with many other nodes, it specifically favors nodes that are connected to nodes that are themselves central within the network. Thus, the EC takes into account the entire pattern of the network, allowing us to estimate the importance of each voxel within the whole brain network with seed- and task-free fashion.

To discriminate the engrams formed by an emphasis on speed or accuracy targets, I conducted functional MRI with 58 normal volunteers, who performed a sequential finger tapping task with the non-dominant left hand inside the scanner. Participants practiced a tapping sequence alternately as quickly as possible (maximum mode) or at a constant speed of 2 Hz, paced by a visual cue which specified the sequence (constant mode). My hypothesis was that different learning modes enhance distinct engrams. To quantify brain changes at the network level that characterize the engram, even when dormant, I applied the EC to the residual time-series after modeling out the task-related activity, because the residual BOLD

(別紙様式 2)
(Separate Form 2)

(Blood-Oxygen-Level-Dependent) signals were thought to include task-non-specific neural fluctuations, corresponding to spontaneous brain activity.

The performance was transferred from the constant mode to maximum mode, but not vice versa. During the maximum mode, areas of greatest network centrality indicating the engram location were found in the left anterior intraparietal sulcus (aIPS), connecting with the ventral inferior parietal lobule (IPL). During the constant mode, a distinct engram was found in bilateral dorsal premotor cortex and right primary motor cortex (M1). A learning-related increment in task-related activity in the right M1 was observed in both modes.

Learning-related enhancement of EC in the left aIPS during rest condition of the maximum mode probably represented the accumulation of information provided by the comparison between the action plan of the rapid transition of the one finger to the next in the sequence and the actual feedback. Thus, the left aIPS-IPL represented the sensorimotor integration of precisely tuned rapid finger movements the one finger to the next in the sequence. The PMd is a probable substrate for the coordinate transformation from the visually presented spatial goals to joint movements in the response domain through associative learning, coding the accuracy with the M1. Therefore, within an M1-centered parietal-premotor network motor engram, the left aIPS-IPL appears to represent the sensorimotor integration of precisely timed rapid finger movements, and the PMd and M1 the accuracy of their assignment. Present findings constitute the first demonstration of motor engrams formed by only 30 min of training.

Summary of the results of the doctoral thesis screening

ピアノやタイプライティングの打鍵に代表される系列指運動は、練習によって上達する。このような学習効果は、運動の実行速度を強調する練習でも、あるいは正確さを強調する練習でも得ることができる。しかし、それぞれの学習過程で生じる脳内変化と両者の差異については、現在まで明らかにされていない。その理由として、学習によって形成される、脳内の記憶痕跡 (motor engram) を適切に計測する方法がなかったことがあげられる。記憶痕跡は、記銘と想起の間に休止期をはさんで動的に変化するものと考えられており、これを計測することによって学習過程の神経基盤の解明が進むものと期待される。しかし、従来の機能的 MRI 研究においては、休止期の記憶痕跡を画像化することが困難であったため、想起時の神経活動をもって記憶痕跡とし、それに基づいて学習過程の神経基盤を論じていた。

濱野氏は、課題関連活動を計測できない休止期の記憶痕跡を、機能的 MRI を用いて描出する方法として、Eigenvector centrality (EC) 解析を適用することを着想した。EC 解析は、ネットワーク解析手法の 1 つとして知られ、各ノードが他の全てのノードと、どの程度強い機能的結合をもつのかを計量することにより、各ノードのネットワーク内における中心性を計算するものである。中心性は情報の集積と捉えることができるため、学習に関連するノード (脳領域) では、その EC 値が学習に伴い増加すると予想される。

濱野氏は、同一の系列指運動を学習する際に、被験者の最大速度で打鍵することにより学習を促すモード (maximum mode) と、一定低速度 (2Hz) で視覚的合図に合わせて打鍵することにより正確さを強調するモード (constant mode) を交互に行わせ、その際の機能的 MRI を行い、各モードで形成される記憶痕跡の違いを検討した。58名の被験者は全員右利きで、学習は左手で行わせた。それぞれのモードにおいては、運動遂行期間と休憩期間を等時間で交互に配置した。学習により形成される記憶痕跡を運動制御に関連する脳活動から区別するため、raw data から課題遂行関連活動を除去した残差時系列データを対象に、その休憩期間に EC 解析を適用し、学習に伴い中心性の増強する脳領域を休止期の記憶痕跡として描出した。

maximum mode においては、左前頭頂間溝で中心性が増強するとともに、この領域と左下頭頂小葉との機能的結合が増強した。constant mode においては、両側背側運動前野と右一次運動野において中心性が増強した。これらの領域の中心性は、運動期間でさらに増加したことから、記憶痕跡の休止期と活動期の両方を表象しているものと考えられた。

maximum mode と constant mode の両者に共通して課題遂行関連信号が増強する領域は、右一次運動野のみであった。これらの結果から、系列指運動学習においては、実行速度を強調した場合の記憶痕跡は左頭頂葉付近に形成され、正確性を強調した場合の記憶痕跡は背側運動前野付近に形成されることが明らかとなった。

本研究は、休止期を含む記憶痕跡を画像化した点に新規性があり、これによってヒト運動学習の神経基盤を明らかにした点に重要な意義がある。以上から、審査委員会において、本研究は学位論文として十分な内容を有しているものと全員一致で判断した。