

中山人間科学振興財団活動報告書 2014

平成 26 年度研究助成

磁気共鳴装置を用いた脳回路可塑性と運動学習能力との関連の解明

門田 宏

高知工科大学 総合研究所

1. 背景

ヒトの脳は経験に応じて変化し、環境に適応する可塑性を有する[1]。このような脳の可塑性により、ヒトは環境に合わせた適切な運動の方法を学習すると考えられる。老化による運動学習能力の衰退は、脳回路可塑性の低下に起因すると考えられる[2]。本研究の目的は、磁気共鳴画像法(Magnetic Resonance Imaging、MRI)を用いて、脳活動および脳構造の両面から脳回路の可塑的な変化を非侵襲的に計測する手法を開発し、運動学習能力の衰退機序を解明することである。

白質線維による構造的な結合(structural connectivity)が存在している脳の領域間では、その構造的結合に仲介されることによって関連した活動が観察される。この活動の相関は機能的結合(functional connectivity)と呼ばれ、領域間の協調度の指標として用いられてきた。

脳は経験に応じて可塑的に変化する。同じ課題に継続的に取り組むことによって、functional connectivity や structural connectivity が強化される領域の存在が MRI を用いた研究によって明らかにされてきている。神経回路の可塑性の基本的な法則であるヘップ則に従えば、シナプス前ニューロンが繰り返し発火することによって、シナプス後ニューロンに発火が起きた場合、その発火に貢献したシナプスの伝達効率が增强される。しかし MRI で観察される structural connectivity の変化はシナプスの構造変化ではなく、むしろ白質線維束に起こる構造変化であると考えられている。それゆえ先行研究の結果から、ある白質線維連絡を介した functional connectivity が課題の継続的な取り組みによって繰り返し要求された場合、シナプスだけでなく線維束にも変化が起こることを示唆している。しかしながら functional connectivity と structural connectivity の関係性を直接検討した研究は存在していない。

そこで本研究では「特定の領域間の functional connectivity の増加を必要とする運動を継続的に行うことによって、その領域間の structural connectivity も増加する」という仮説を立てた。この仮説の真偽を検討するために、機能的 MRI と構造 MRI を交互に取得することで functional connectivity と structural connectivity の変化の時間的關係性を検討した。

2. 手法

8名の健常研究協力者(男性4名、年齢 21.4 ± 0.9 歳)に対し、ジョイスティック(Current designs、アメリカ合衆国)を使用した運動学習課題を高知工科大学にあるMRI(MAGNETOM Verio3T:Siemens、ドイツ)内で遂行させた。

【行動実験課題】

協力者はジョイスティックによる操作とカーソルの動きによる視覚フィードバック情報に角度差がある状態で、MRI 内部スクリーン上のカーソル操作を習得した。スクリーン上には1つのスタート地点と1つのターゲットが呈示され、協力者はカーソルをこの二点間で素早く往復させるよう指示された。ターゲットは4方向のうちいずれか1方向をランダムに呈示した(図 1A)。4回の試行を1ブロックとし、15秒ずつ休憩を挟み10ブロックを1セッションとした。協力者はまず、ベースライン計測としてカーソルの回転がない状態での試行を1セッションおこなった。次に、ジョイスティックの動きに対するカーソルの動きを、スタート地点を中心に40度または-40度(角度は協力者ごとにランダム)回転させて呈示した状態での試行(図 1B)を9セッションおこなった。

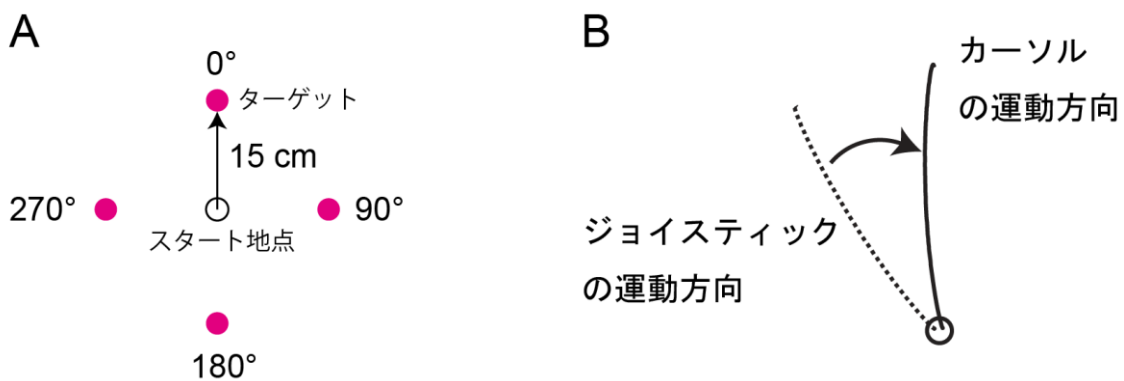


図 1 行動実験の方法

A: スタート地点とターゲットの配置 B: カーソルの回転

【行動実験解析】

各試行における運動の精度を定量するため、ターゲット方向への運動中最大速度時のカーソル運動方向とターゲット方向との誤差を求めた。

【MRI 撮像】

ヒトが新たな環境において運動を学習する時に起こる、脳活動と脳構造の経時的な変化を取得するため、カーソル操作の習得過程で、脳活動データと脳構造データを10分ずつ交互に取得した。脳活動データの計測には機能的MRI (fMRI)、脳構造データの計測には拡散テンソル画像 (Diffusion Tensor Imaging, DTI) を用いた。

【MRI 解析】

まず課題によって活動が上昇する領域を同定した。これらの領域の中から運動皮質の領域を関心領域(Region Of Interest、ROI)として選び、その領域と functional connectivity が上昇する領域を同定した。なお、functional connectivity は領域間の活動時系列の時間相関として、fMRI データから計算された。次に運動皮質の ROI の直下の白質線維の ROI を作成し、その ROI から白質線維をトラッキングした。これによって ROI と直接結合のある領域を同定することができる。このようにして、運動皮質の ROI と functional connectivity が上昇した領域のうち、その ROI と直接白質線維連絡がある領域を同定した。

同定された領域と運動皮質の ROI との間で functional connectivity 及び structural connectivity の強度をそれぞれ fMRI 及び DTI のデータから計算した。Structural connectivity の強度は、DTI データを用いて推定された運動皮質の ROI から同定された領域までの白質線維の本数の、白質連絡の探索の総数に対する割合として定義した。各強度を被験者間で平均し、強度の継時的な変化のグループ平均を図表化した。また、運動学習開始前の最初の撮像セッションで得られたデータから計算された connectivity の強度と、最後の撮像セッションで得られたデータから計算された connectivity の強度とを、t 検定を用いて比較した。

3. 結果

【行動実験】

カーソルを回転させて呈示することにより、カーソル回転セッション 1 ではベースラインと比較して有意な誤差の増加がみられた($p < 0.0001$ 、図 2)。しかし、カーソルを回転させた環境下で試行を繰り返すと誤差が徐々に減少し、カーソル回転セッション 9 においてはカーソル回転セッション 1 と比較して有意に誤差が減少した($p = 0.003$)。

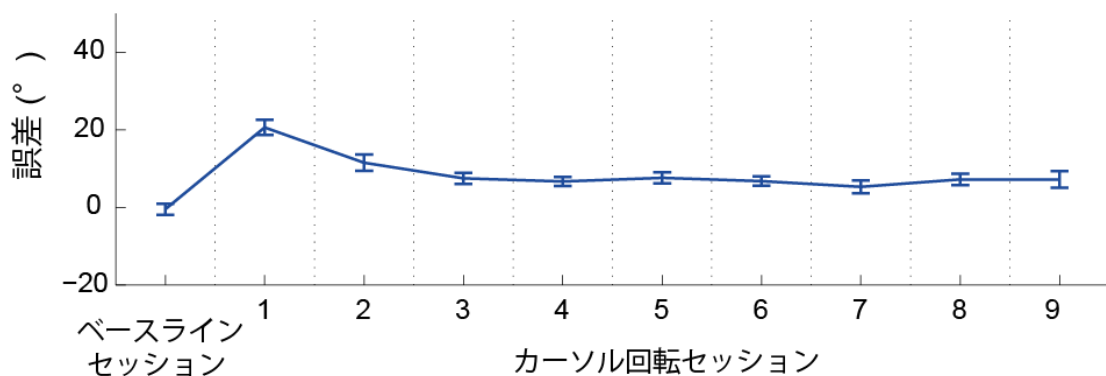


図 2 運動学習にともなう誤差の推移

(被験者平均データ、エラーバーは標準誤差を示す)

【MRI】

運動皮質の ROI と functional connectivity が上昇し、かつ直接の白質線維連絡がある領域として、右半球の視床が同定された。そこで運動皮質の ROI と視床との functional connectivity、及び structural connectivity の継時的変化を明らかにした(図 3)。

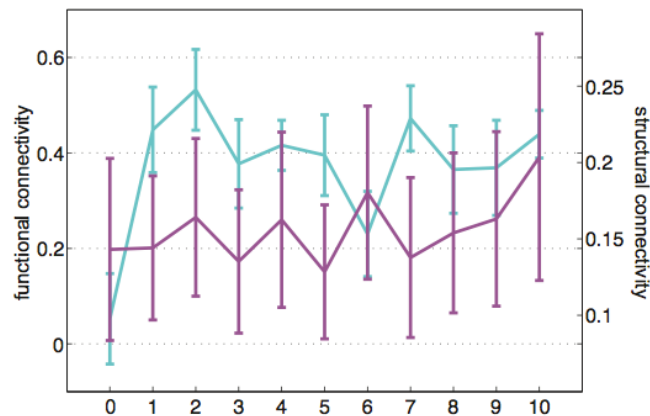


図 3 connectivity の継時的変化(緑: functional、紫: structural)
0 は 運動前の安静時、1~10 は運動を行っている際に撮像された fMRI
及びその直後に撮像された DTI から計算された connectivity 強度

図 3 において、functional connectivity は運動中に一定の高さまで上がる一方で、structural connectivity は7セッション以降に上昇し始めることが明らかになった。

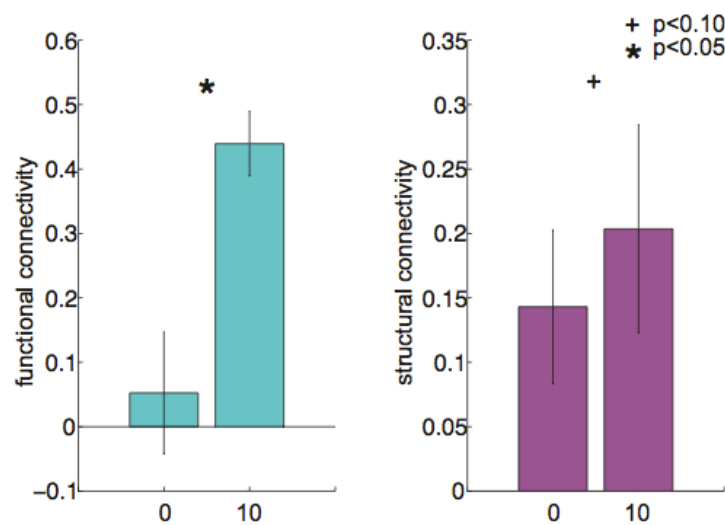


図 4 運動前の安静時と最後のセッションとの間での connectivity の比較
0 はベースラインセッション(運動前)、10 は最後の撮像セッション。

また、運動開始前の撮像セッションのデータから計算された connectivity の強度と、最後の撮像セッションのデータから計算された connectivity の強度とを比較したところ、functional connectivity では有意な差が(図4左、 $p < 0.05$)、structural connectivity では有意傾向にある差が認められた(図4右、 $p = 0.0643$)。

4. 考察

本研究により、functional connectivity の上昇を要する継続的な運動学習によって structural connectivity も上昇することを示唆する結果を得た。この結果は、異なる脳領域間において継続的に協同して活動した場合、シナプスだけではなくその領域間を繋ぐ白質線維の構造にも変化が起きることを示している。今後の研究では、白質線維構造の変化の大きさ、すなわち脳の構造の可塑性の大きさと、運動学習のパフォーマンスとの関係を、多様な年齢の母集団のデータを用いて明らかにしていきたいと考えている。

5. 謝辞

本研究は、中山科学振興財団の平成 26 年度研究助成を得て行われました。ここに心より御礼申し上げます。また、本研究の遂行にあたり、協力をいただいた林拓志氏(東京大学大学院博士課程)、春日翔子助教(慶應義塾大学)、笹井俊太郎研究員(University of Wisconsin - Madison)に御礼申し上げます。

6. 参考文献

[1] Pascual-Leone A, Nguyet D, Cohen LG, Brasil-Neto JP, Cammarota A, Hallett M. Modulation of muscle responses evoked by transcranial magnetic stimulation during the acquisition of new fine motor skills. *The Journal of Neuroscience*, 74: 1037-1045, 1995.

[2] Rogasch NC, Dartnall TJ, Cirillo J, Nordstrom MA, Semmler JG. Corticomotor plasticity and learning of a ballistic thumb training task are diminished in older adults. *The Journal of Applied Physiology*, 107: 1874-1883, 2009.