

運動学習過程におけるアフターエフェクトの神経機序の解明

山田千晴

博士学位請求論文概要書

## 本研究の要約

本研究では、実験心理学的手法ならびに脳機能イメージングの手法を用いて、運動学習のアフターエフェクト（以下 AE）生起の背景にある運動学習メカニズム、ならびに AE 生起中の神経ダイナミズムを明らかにすることを目的とした。また本研究では、状態空間モデリングにより、AE の経時的变化を含む運動学習過程を説明することを試みた。具体的には、視覚運動回転変換を加えた環境下でキャッチトライアルを複数回導入した追従課題を実施し、視覚運動順応の進行過程ならびに AE の経時的变化について検討した。健常若年者を対象に、研究 1(第 4 章) では行動実験、研究 2(第 5 章) では fMRI 実験を実施した。実験では課題エラーおよび課題遂行中の脳活動を計測し、AE の生起やそれに関連する脳部位を明らかにした。また、これらの実験から得られた行動データを説明するモデルを構築するため、学習率と記憶保持率の時間特性がそれぞれ異なる二つの学習過程を仮定したマルチステートモデルを導入した。

まず研究 1 の行動実験により、AE は運動学習の進行に伴い減少しやがてプラトーに至ることが明らかになった。この結果から、AE の生起は中枢において新規な内部モデルが獲得されたかどうかを示す指標であるだけでなく、複数の内部モデルを切り替える機能の向上をも示す指標であることが示唆された。次に、研究 2 の fMRI 実験により、主に小脳後葉および補足運動野において課題エラーに関連した脳活動が生じていたことが示された。さらに、それらの脳部位を関心領域とした解析の結果、一部の脳活動は、学習速度と忘却速度が比較的速い時間特性をもつ学習過程の内部状態と負の相関関係にあることが明らかになった。これらの結果から、新規な環境における運動学習の進行に伴い、意識的な戦略が用いられなくなるほど、内部モデルの駆動が活性化することが示唆された。また、本研究が仮定した二種類の学習過程で構成されたモデルは、課題エラーの全体的な減少プロセスをよく説明した一方で、AE の経時的变化を再現することはできなかった。本研究の結果から、複数回のキャッチトライアルを含むパラダイムに基づいて運動学習過程をモデル化するためには、先行研究において提案されてきた異なる時間特性をもつ複数の学習過程に加え、内部モデルの切り替え機能を反映する時間発展過程を導入する必要があることが示唆された。

## 各章の構成

### 第 1 章 序論

本研究の要約や、運動学習における AE の経時的变化に着目することの学術的意義および臨床的意義を示した。学術的意義として、従来の運動学習研究において看過されて

きた行動指標の時間的側面を定量的に明らかにする点、および内部モデルの獲得過程を数十分単位の短期的な時間窓で記述する点が挙げられる。臨床的意義として、内部モデルの獲得過程がどのように行動指標に反映されるのかを本研究が明らかにすることにより、数時間単位のリハビリにおける“学習度”の定量化法の提案や、効率的な運動機能訓練スケジュールの作成につながる事が挙げられる。

## 第2章 研究史および問題提起

本研究が焦点を当てる運動学習について、神経学的観点および解剖学的観点からそのメカニズムを明らかにした先行研究を示すとともに、運動制御に関する計算論的研究から得られた知見を示した。これらの先行研究を踏まえ、本研究の基盤となる問題提起をおこなった。具体的には、小脳における運動学習の神経メカニズム、ヒト運動制御における内部モデル理論、そして中枢神経系における内部モデル表現に関する研究を概観した。また、運動順応に関する先行研究において用いられてきた、アフターエフェクト(AE)とよばれる行動指標について言及した。さらに、状態空間モデリングをおこない運動学習メカニズムを検討した先行研究を示した。最後に、これらの内容に基づき先行研究の限界点を指摘した上で、AEの経時的变化やその背景にある神経ダイナミズムを明らかにすることの必要性を述べた。

## 第3章 目的および仮説

本研究の目的を明示し、本研究で検討する仮説ならびにその導出背景を示した。また、仮説を検証するために用いた研究方法に関してその技術的な背景を述べた。研究1の仮説は「アフターエフェクトは、運動学習の進行に伴い一旦増加した後減少する」であった。また、研究2の探索的仮説は「運動学習中の小脳では、限定的な領域の活動が、複数内部モデルの切り替え機能の向上を反映する」であった。

## 第4章 研究1：運動学習に伴うアフターエフェクトの経時的变化

第4章(研究1)は、内部モデル獲得に伴うアフターエフェクト(AE)の経時的变化について明らかにすることを目的とした。また、運動の学習率と運動記憶の保持率が異なる二つの学習過程を仮定したマルチステートモデルを構築し、実験で得られた行動データの説明を試みた。実験1には23名の健常若年者(男性9名、女14名、平均年齢 $20.2 \pm 1.2$ 歳)が参加し、モニタ上をランダムに動き回る円形のターゲットを十字型のマウスカーソルで追いかける追従課題に取り組んだ。課題で用いるトラックボールの動きとカーソルの運動方向の対応関係について二つの条件を設け、視覚運動回転変換を加え

ていない条件を Non-rotated 条件, 時計回りの方向に 60°の変換を加えた条件を Rotated 条件とした。追従課題の構成を図 1 に示す。

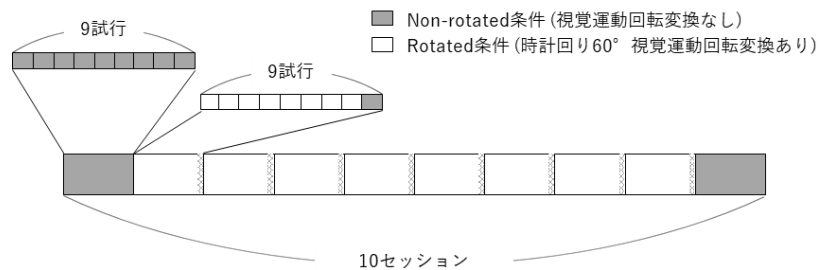


図 1 追従課題の構成。1セッション9試行からなる追従課題を計10セッション実施した。第1セッション（ベースライン）および第10セッションの試行は視覚運動回転変換の加えられていない Non-rotated 条件, 第2セッションから第9セッションは, 第1試行から第8試行が視覚運動回転変換の加えられた Rotated 条件の試行, 第9試行のみが Non-rotated 条件の試行であり, AE を計測するキャッチトライアルは課題中に合計8試行あった。

研究 1 では, 運動学習の進行に伴う課題パフォーマンスの推移をマルチステートモデルによって推定した。このモデルでは, 直前の試行におけるエラーに対する感度が高く学習速度が速い一方で記憶の保持は悪い Fast state と, より長期にわたり記憶を保持できるものの学習速度が遅い Slow state という二つの過程を導入した。非線形最小二乗法によるフィッティングをおこない, 5 秒ごとのエラー窓でモデルのパラメーターを推定した。

120Hz で計測されたターゲットおよびカーソルの位置から 1 試行ごとの両者の距離の和を, 追従課題の課題エラーと定義した。算出された課題パフォーマンスの推移について, 統計的仮説検定をおこなう前に, 上述のモデルによるフィッティングを参加者ごとにおこなった。その結果, モデルの決定係数が低かった参加者は, 課題エラーの推移が指数関数的な学習曲線に沿っていない, すなわちそもそも運動学習が成立していないと判断し, 決定係数  $R^2$  が 0.3 未満の参加者のデータはその後の解析対象から除外した。

AE は, 学習フェーズである第 2 セッションから第 9 セッションの, 第 9 試行目 (キャッチトライアル) の冒頭 5 秒間 (0.5 秒から 5.5 秒まで) の平均エラー量から, 第 1 セッション (ベースライン) 第 9 試行目の終末 5 秒間 (20 秒から 25 秒) の平均エラー量を差し引いた差分量として定義した。AE の経時的変化を明らかにするために, 学習フェーズのセッションを独立変数とする 1 要因被験者内分散分析をおこなった。また, 課題全体を通した運動エラーの推移について, 行動データの参加者平均をモデルによりフィッティングし, 各種パラメーターの値と決定係数  $R^2$  を求めた。

実験の結果, 仮説は部分的に支持された。学習初期における AE の増加は観察されなかった一方, 学習フェーズ冒頭の第 2 セッションにおいて最も大きかった AE は, 学習の進行に伴い減少しやがてプラトーに達した。また, 行動データに対してマルチステートモデルによるフィッティングをおこない, 参加者平均のデータについて, 二過程にお

ける運動記憶の保持率 ( $A$ ), 学習率 ( $B$ ) のパラメーターを非線形最小二乗法により求めた結果,  $A_f = 0.621$ ,  $A_s = 0.993$ ,  $B_f = 0.143$ ,  $B_s = 0.026$  であった。モデルの決定係数  $R^2$  は 0.772 であった。課題エラーの減少過程はよく説明された一方, AE の減少過程は再現されなかった。AE の経時変化を図 2 に, マルチステートモデルに基づく運動学習過程の推定結果を図 3 に示す。

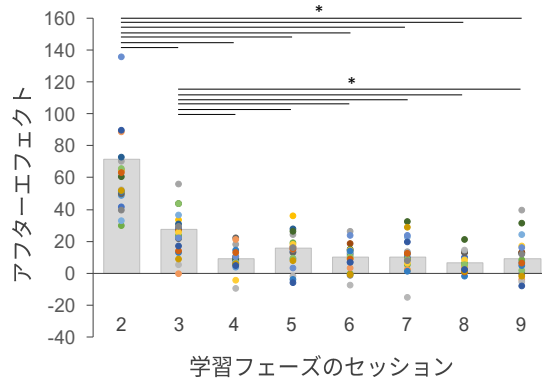


図 3 アフターエフェクトの推移。横軸は学習フェーズの各セッション, 縦軸は AE 量を示す。プロットは各参加者のデータを示す。1 要因被験者内分散分析の結果, 0.1%水準で有意な要因の主効果がみられた ( $F(7,133)=24.74$ ,  $p<.001$ ,  $\eta^2=0.50$ )。さらに, 多重比較の結果, 第 2 セッションにおける AE が他のセッションにおける AE よりも有意に大きく, 第 3 セッションにおける AE は第 4 セッションから第 9 セッションにおける AE よりも有意に大きかった ( $p<.05$ )。

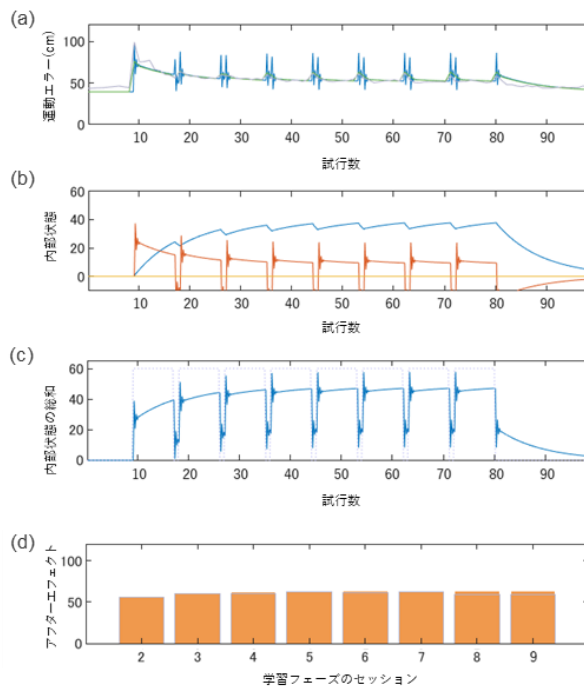


図 4 モデルによるフィッティング。(a) 横軸は試行数, 縦軸は 1 試行における運動エラー量 (カーソルとターゲットの距離の和) を示す。青色の線は 1 試行ごとのシミュレーション結果, 緑色の線は 5 秒ごとの時間窓でのシミュレーション結果, 灰色の線は実験で得られた行動データを示す。(b) 横軸は試行数, 縦軸は学習過程の内部状態を示す。赤線は Fast state, 青線は Slow state を示す。黄線は, 内部状態がイコール 0 の境界, すなわち各 state の学習がどちらの環境に対して進んでいるかの境界を示す。(c) 横軸は試行数, 縦軸は Fast state と Slow state の内部状態の和を示す。灰色の点線は, 外乱として加えた視覚回転変換のオンオフを示す。(d) 横軸は学習フェーズの各セッション, 縦軸は AE を示す。

これらの結果から、次の三点が示唆される。第一に、AEの経時的な減少は、運動学習の進行に伴い複数内部モデルの切り替え能力が向上したことを反映する、ということが示唆される。第二に、運動学習の成立過程には、新規な内部モデルが保持されるようになった段階からもう一段進んだ段階として、内部モデルの切り替えが上達した段階があり、AEがプラトーに達することがその定量的な指標となると考えられる。第三に、AEの経時的变化を表現するマルチステートモデルを構築するためには、環境変化に応じて内部モデルを切り替える機能を反映する変数の導入が必要となる可能性がある。

## 第5章 研究2：アフターエフェクトの神経基盤

第5章(研究2)は、内部モデルの獲得に伴うアフターエフェクト(AE)の経時的变化に関連する脳部位の活動を明らかにすることを目的とした。探索的仮説「運動学習中の小脳では、限定的な領域の活動が、複数内部モデルの切り替え機能の向上を反映する」に基づき、小脳の限定的な領域においてAEの経時的变化に対応した活性の変化がみられるということを予測した。

実験2には、14名の健常若年者(男性6名、女性8名、平均年齢 $21.2 \pm 0.9$ 歳)が参加し、MRI装置内で研究1と同様の追従課題をおこなった。課題エラーならびにAEは研究1と同様の方法で算出した。また、これらの指標について統計的仮説検定をおこなう前に、研究1同様、マルチステートモデルによるフィッティングを参加者ごとにおこない、決定係数 $R^2$ が0.2未満の参加者のデータは解析対象から除外した。

実験課題遂行中の脳活動について、Echo Planar法(GRE type)で全脳を1セッションあたり157スキャン撮像した( $TR=2.5s$ ,  $TE=66ms$ , Flip angle=, matrix=64×64, slice=40)。パラメトリック・モジュレーションを用いた個人解析、ならびに集団解析をおこなった。その後、集団解析において特定された、課題エラーの経時的变化に対応する関心領域(Region of Interest: ROI)の脳活動と、AEの経時的变化との関連を明らかにするためROI解析をおこなった。ROI解析では、(1)異なる条件下での脳活動の比較、(2)脳活動とAEの相関の検討、(3)脳活動とマルチステートモデルから推定された運動学習過程の内部状態との相関の検討をおこなった。

実験2の結果、AEは実験1の結果同様、学習フェーズ冒頭の第2セッションにおいて最も大きく、学習の進行に伴い減少しやがてプラトーに達した。マルチステートモデルに基づき、参加者平均のデータについて、二過程における運動記憶の保持率(A)、学習率(B)のパラメーターを非線形最小二乗法により求めた結果、 $A_f = 0.027$ ,  $A_s = 0.605$ ,  $B_f = 0.993$ ,  $B_s = 0.211$ であった。モデルの決定係数 $R^2$ は0.60であった。

fMRI で計測された脳活動については次のことが明らかになった。まず、課題エラーに関連して有意な活動がみられた脳部位を図 4 に示す。これらの脳部位の中から、小脳後葉外側部および補足運動野の計 5 ヶ所を ROI に設定した。ROI 解析の結果、小脳においては、AE の経時的变化を反映する活動は観察されなかった。しかしながら、図 5 に示すように、ROI に設定した複数の領域において、キャッチトライアルにおける脳活動がそれ以外の期間よりも有意に高かったことが示された。さらに、それらの領域の一部においては、マルチステートモデルにより推定された Fast state の内部状態と脳活動との間に弱い負の相関があることが明らかになった。

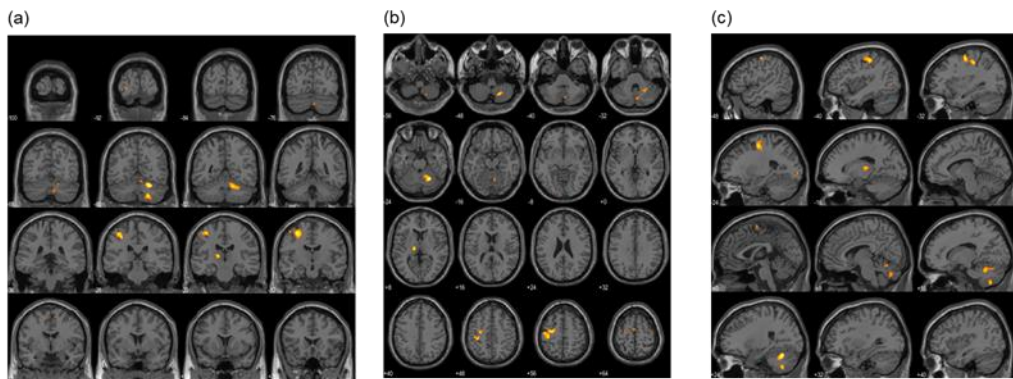


図 4 追従課題における運動エラーと相関した活動を示す脳領域。安静時と比較してカーソルでターゲットを追従している中に有意に高い活動がみられ、かつ課題成績と相関した活動がみられた脳部位を示す。

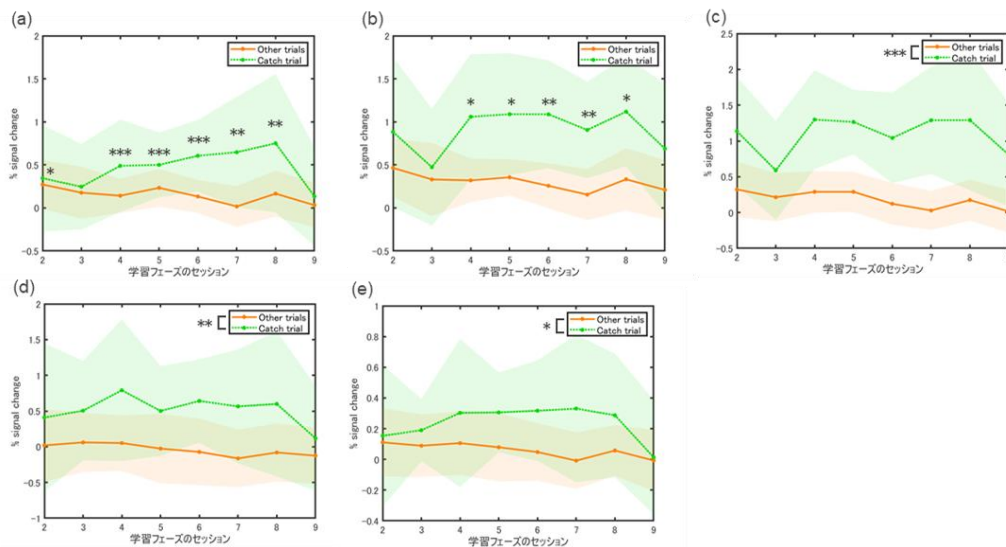


図 5 学習フェーズの各セッションにおけるキャッチトライアルおよび Rotated 条件試行の脳活動。(a)右小脳山腹第VI小葉 (24, -60, -24), (b)右小脳虫部錐体第VIII小葉 (22, -60, -46), (c)右小脳下半月小葉 (6, -72, -34), (d)左補足運動野 (-6, -8, 68), (e)左補足運動野 (-12, -2, 54) における脳活動を示す。いずれも、横軸は第 2 セッションから第 9 セッション、縦軸はベースラインからの脳活動の変化率 (% signal change) を示す。

これらの結果から、大きく次の四点が示唆される。第一に、AEの経時的な減少は、運動学習の進行に伴う複数内部モデルの切り替えが向上したことを反映すると考えられる。第二に、マルチステートモデルによるモデリングから、実験2においては参加者が環境の変化に際して意識的な戦略をより強く用いて課題をおこなっていた可能性が示唆される。第三に、ROIとして設定した右小脳山腹と右小脳虫部錐体には、視覚運動回轉變換に対する順応の結果獲得された新規な内部モデルが表現されていること、補足運動野における活動は追従課題を遂行する際の能動的なトラックボール操作を反映していたことが示唆される。第四に、キャッチトライアルにおける小脳の活性は教師信号の量が増加したことに伴う逆モデルの修正を反映し、補足運動野の活性は、外部環境に対応して即座に切り替わった内部モデルに基づいて運動方向が再調整されていたことを反映したことを示唆する。

## 第6章 総合考察

研究1および研究2から得られた結果に基づき、本研究が設定した二つの仮説について総合的に考察するとともに、アフターエフェクト(AE)の経時変化が示唆する内部モデルの獲得過程についての示唆を示した。まず、実験1と実験2の結果から、課題エラーの減少とAEの減少は時間的に一致しないことが明らかになった。このことから、課題エラーの減少、AEの生起および減少、という行動指標上の経時変化は、それぞれ異なる運動学習の側面を反映していると示唆される。次に、マルチステートモデルにより推定された結果に基づくと、実験2では実験1に比べ、参加者が戦略的に課題をおこなっていたと考えられる。

本研究で提案したマルチステートモデルによる推定のもとで、運動学習の意識的戦略の要素に関し実験間で異なる結果が得られた原因として、次の二点が挙げられる。一つ目は、実験間でのベースラインおよび全体的な課題エラーの大きさの違いによる影響、二つ目は、実験環境に応じた異なる課題遂行時の体勢に依存した潜在的座標変換の違いによる影響である。

本研究では、AEの経時変化を直接的に反映する活動は小脳において確認されなかったものの、AE生起時の小脳後葉における特異的な活動増加が逆モデルの修正を反映することが示唆された。この知見は先行研究における小脳内部モデル理論を支持するものである。さらに、マルチステートモデルに基づくモデリングの結果から、内部モデル切り替え機能の学習過程を反映する変数を導入することにより、AEの経時変化を含む行動データの推移を再現可能なモデルを構築することができる可能性が示唆された。