

論文の内容の要旨

論文題目 視覚運動系列学習における前補足運動野および補足運動野の機能解析

清水 崇宏

一連の項目を順番どおりに覚えることを系列学習 (sequence learning) と呼び、円滑な随意運動を実現するうえで重要であると考えられている。系列学習には学習者が系列の存在を認識している明示的学習 (explicit learning) と学習者が系列の存在を認識しない暗示的学習 (implicit learning) があり、その神経機構は異なるとされている。

ヒト前補足運動野 (presupplementary motor area, pre-SMA)、補足運動野 (supplementary motor area, SMA) は前頭葉背内側 (Brodmann6 野) に位置する運動関連野であり、いずれも系列運動学習に関与すると報告されているが詳細な役割には不明な点が多い。pre-SMA および SMA は大脳基底核と豊富な連絡を有しており、Parkinson 病をはじめとする大脳基底核が障害される運動障害疾患において pre-SMA や SMA の活動低下と系列運動学習の障害との関連が報告されている。また、Parkinson 病患者において SMA に反復経頭蓋磁気刺激 (repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS) を一定期間に与えると、運動症状の改善が認められたという報告もあり、神経疾患の病態にこれらの運動関連領域が重要な役割を果たしていると考えられる。

学習のための神経機構シナプス可塑性が重要であると考えられているが、近年、rTMS などの非侵襲的脳刺激 (non-invasive brain stimulation, NiBS) によりヒトの脳に非侵襲的に可塑性様の効果を誘導でき、学習効果を修飾することが可能と報告されている。しかし、多くは一次運動野を刺激したものであり、pre-SMA・SMA の学習への関わりについては十分な検討がなされていない。また NiBS によって学習が修飾されるメカニズムについても不明な点が多い。

本研究では、系列学習における pre-SMA および SMA の機能を明らかにすることを目的とした。健常人を対象として、視覚運動系列学習課題と反復磁気刺激法の一手法である 4 連発経頭蓋反復磁気刺激法 (Quadripulse stimulation, QPS) を用いて、ヒト系列運動学習における pre-SMA および SMA の機能を検討した。

第1章 ヒト前補足運動野、補足運動野に対する QPS が明示的視覚運動系列学習に与える影響 ～2×10 課題を用いた検討～

Hikosaka らはサルにおいて 2×5 課題という系列学習課題を報告し、ヒトにおいてはその後、同様のパラダイムで 2×10 課題が用いられている。2×10 課題は 4×4 のマトリックス

上に2つ同時に提示される合計10組の視覚刺激に対応した正しいボタン押しの順序を学習するという視覚運動系列学習課題である。系列の存在が被検者に明示されており、明示的学習課題であると考えられる。2×10課題においては、被験者が正しい押し方を試行錯誤しながら見つける様子、正しい押し方を見つけたあとに徐々に遂行速度が加速していく様子を同時に観察することが可能であり、他の学習課題に無い特徴である。この課題を用いてサルおよびヒトで学習関連部位に関する先行研究がなされている。サルにおいては単一神経ユニット記録の実験で新しい系列の学習において pre-SMA の活動が示された。また pre-SMA・SMA を薬剤で局所的に機能阻害すると、pre-SMA では新しい系列の学習においてエラー回数が増加し、SMA では新しい系列・既に学習した系列ともに課題遂行速度が低下した。ヒトにおいては fMRI を用いた研究で2×10課題の学習早期には pre-SMA と背外側前頭前野が活動し、学習後期には頭頂間溝と楔前部が活動すると報告されている。また fMRI において学習を伴わない系列運動では SMA の活動が報告されている。これらの知見から pre-SMA は新しい系列の学習、SMA は既に学習した系列の遂行に関連すると推測されているが、ヒトにおいて特定の脳部位に直接介入した実験はこれまでに報告されていない。

QPS は5秒間隔で4発の単相性刺激をバースト状に5秒おきに繰り返す反復磁気刺激法であり、ヒト一次運動野において4発のバーストの刺激間隔を5ms (QPS-5)にした際にLTP様効果、50ms (QPS-50)にした際にLTD様効果をもたらす、その効果は60分以上持続する。

本章では2×10課題とQPSを組み合わせることで明示的視覚運動系列学習における pre-SMA・SMA の機能を明らかにすることを試みた。

実験1として、2×10課題施行前に pre-SMA、SMA のいずれかにQPSを与え、学習課題の成績を刺激条件間 (QPS-5, QPS-50, Sham) で比較することにより、新たな系列の学習における各脳部位の機能を検討した。正しい系列習得の指標として「エラー回数」、「学習曲線における50%到達地点の回数」を、課題遂行速度の指標として「button press reaction time (BPRT)」、「movement time (MT)」、「Set completion time (SCT)」、学習に伴う課題遂行の加速の指標として「BPRT、MT、SCTの短縮」を測定した。

また実験2として2×10課題を用いて、同一の系列での学習を3回繰り返し、十分に系列を学習した後にQPSを pre-SMA または SMA に与え、刺激後に同一の系列を施行した。系列遂行の正確性の指標として「刺激直前の課題と刺激後の課題のエラー回数の差」、系列遂行速度の指標として「刺激直前の課題と刺激後の課題のMTおよびBPRTの比」を測定し、刺激条件間 (QPS-5, QPS-50, Sham) で比較することにより、既に学習した系列の遂行における pre-SMA・SMA の機能を検討した。

結果は、pre-SMA 刺激では新しい系列の学習においてエラー回数が増加し、学習曲線のシフトを認めた。一方、SMA 刺激では実験1において課題遂行速度の加速に変化を認めたが、実験2において既に十分な学習を行った系列の遂行においては遂行速度に変化を認めなかった。pre-SMA 刺激ではQPS-5で学習の阻害を認め、SMA 刺激ではQPS-5で学習の阻害、QPS-50で学習の促進を認めた。2×10課題において pre-SMA は新しい系列の学習

に、SMA は既に学習した系列の再生 (retrieval) に関わることが示唆された。しかしながら pre-SMA 刺激のエラー回数増加については、学習の阻害によるものか判断するためには、単純なボタン押し動作の拙劣化など他の要因の影響について検証する必要があると考えられた。

第2章 ヒト前補足運動野に対する QPS が暗示的視覚運動系列学習に与える影響 ～系列反応時間課題 (Serial Reaction Time Task) を用いた検討～

SRTT は Nissen と Bullemer により報告された視覚運動系列学習課題である。SRTT は 4 つのボタンの中から提示された視覚提示に対応したいずれかのボタンを押す課題であるが、視覚提示がある一定の系列であるセッションと (sequence block) と視覚提示が系列でないセッション (random block) があり、被験者には系列の存在は知らされないが、系列のあるセッションで、暗示的系列学習が起こり、ボタン押しの反応時間は徐々に早くなる。系列のあるセッションから系列のないセッションに切り替わった時にボタン押しの反応時間は大きくなり、系列のあるセッションでの反応時間との差が SRTT における系列学習の程度の指標となるとされている。また random block は 4 つのボタンのいずれかを視覚提示に応じて押すという単純な反応課題 (4-choice simple reaction time task) になるため、学習を伴わない単純なボタン押し動作の精度・反応時間を観察することができると考えられる。

実験 3 では SRTT を施行前に QPS を pre-SMA にあたえ、刺激条件間 (QPS-5, QPS-50, Sham) での成績を比較した。実験 1 において pre-SMA 刺激で正しい系列の学習が変化した、これが暗示的系列学習においても認められる効果であるか、また実験 1 でみられたエラー回数の増加が単純なボタン押し動作の拙劣化によるものでないかを確認することを目的とした。

結果は、いずれの刺激条件においても、SRTT の系列学習の程度に変化はなく、random block におけるエラー回数にも変化を認めなかった。pre-SMA は暗示的系列学習には関連せず、また実験 1 において pre-SMA 刺激で認められたエラー回数の増加は単純なボタン押し動作の拙劣化によるものとは考えにくく明示的系列学習が阻害されたためであると考察した。

以上、研究全体の結果より、pre-SMA は明示的系列学習において新しい系列の学習に関連し、SMA は既に学習した系列の再生に関わることが示唆された。pre-SMA・SMA において LTP 様の効果を誘導する QPS-5 は学習阻害の方向に影響し、SMA において LTD 様の効果を誘導する QPS-50 は学習促進の方向に影響した。この結果は動物実験などで示されている恒常的メタ可塑性に類似しており、QPS による学習修飾のメカニズムとして恒常的メタ可塑性の存在が示唆された。ただし、pre-SMA 刺激では QPS-50 での学習促進は有意でなく、ヒトの学習においては天井効果なども影響してくるものと考えられた。

今後はfMRIやTMS-EEGといった全脳の機能を観察できる手法を組み合わせることで、より詳細に学習に関連する神経機構を明らかでることが期待される。また Parkinson 病患者においてすくみ足と系列学習障害が関連しているという報告や深部脳刺激装置 (deep brain stimulation, DBS) が挿入された Parkinson 病患者において DBS on 時に DBS off 時と比較して 2×10 課題の新しい系列の学習においてエラー回数が少なくなる、という報告があり、Parkinson 病患者において pre-SMA・SMA に対する刺激が 2×10 課題に与える影響を観察することで、Parkinson 病の病態生理の理解や、磁気刺激の治療効果のメカニズムを理解する上で有用な知見が得られる可能性があるため、今後の課題としていきたい。