

「記憶を増強する脳状態操作技術の確立」

研究期間：2018年10月～2022年3月

研究者：武見 充晃

1. 研究のねらい

本研究のねらいは、ヒトの記憶を増強できる、非侵襲的な脳状態の操作技術を確立することである。この技術の基盤となるのが、記憶は形成されたときと環境・状況に近いほど想起しやすいという、文脈依存性という特性である (Godden & Baddeley, Br J Psychol 1975)。近年のマウスとヒトでの研究成果は、この記憶の文脈の神経実体が、記憶が形成・想起される時の背景脳状態であることを強く示唆している (Liu et al., Nature 2012; Ramirez et al., Science 2013; Nozaki et al., eLife 2016; Javadi et al., J Neurosci 2017)。

そこで本研究では、文脈の神経実体と考えられる背景脳状態の操作技術を確立する。そして、複数の背景脳状態下で同じ課題を学習することで、多様な文脈に同じ記憶を紐づけるを試みる。多様な文脈下で形成された記憶は、文脈を問わず想起できるため、技能の安定的な発揮を可能にし、神経細胞における記憶表現が冗長になることで定着にも優れることが期待される。実際、似たような考え方は、心理学の分野では多様性練習として広く知られている。多様性練習とは、目標とする動作や知識を異なる(ただし違いすぎない)複数の行動文脈で学習することで、技能や知識の定着率が高まる練習法のことである (Kerr & Booth, Percept Mot Skills 1978; Smith et al., Mem Cogn 1978)。しかし、多様性練習の実現には、記憶の行動文脈を特定する必要がある。例えば陸上の短距離やボート競技、そしてピアノ演奏のような最適な身体動作パターンを学ぶ運動課題の場合、動作における何が運動記憶の文脈として働いているのかを明らかにすること自体、一つの研究課題として成立するほど複雑な問題である。そこで本研究では、文脈の神経基盤である背景脳状態を直接操作して多様性練習を実現する。3年半のさがりかけ研究の期間を経て、記憶の行動文脈を特定せずとも、脳刺激を用いて任意の様式の記憶の定着や安定的な発揮を可能とする、「多様脳状態練習」という概念を確立することを目指した。

2. 研究成果

(1) 概要

研究テーマ A 「脳状態操作技術の確立」は、当初計画以上の成果を収めることができた。本研究では脳状態操作技術として、経頭蓋電気刺激法を採用した。この刺激法による脳の活動状態の変調結果は、電流強度・電極位置・通電時間・電流波形(周波数や極性)の4要素によって変動することが知られている。代表的な論文発表(3)に記載した投稿中の論文では、電気刺激による活動変調が、その通電時間と脳内電場強度に依存することを、電気生理実験と電場シミュレーションによって明らかにした。加えて、当該論文の執筆過程で個人の脳構造を考慮して電極位置を決定する手法を確立できたため、これを研究テーマ C に応用した。

研究テーマ B「手続き記憶の増強、実験的運動課題での実証」は、当初計画通りの成果を得ることができた。研究では、実験室で広く用いられている力場環境での腕到達運動を運動課題として採用し、経頭蓋直流電流刺激法にて脳状態を操作した。その結果、複数の脳刺激を受けながら運動を学習した被験者は、単一の脳刺激を受けながら運動課題を学習した被験者と比べて、有意に運動技能の手続き記憶を保持できることが示された。本成果は国際学会で発表済みであり(その他の成果 3)、現在原著論文の投稿を準備している。

研究テーマ C「宣言的記憶の増強」に関しても、当初計画通りの成果を得ることができた。研究では、一度見た単語と一度も見たことない単語を区別する再認記憶を標的機能と定め、経頭蓋交流電流刺激法にて脳状態を操作した。その結果、2 つの周波数の脳刺激を受けながら単語を覚えた被験者は、単一周波数の脳刺激を受けながら学習した被験者と比べて、有意に再認記憶の想起に優れることが示された。研究期間の途中で新型コロナウイルス感染症の影響を受け、実験計画に遅れは生じたが、最終年度 7 月に国際学会で口頭発表することができた(その他の成果 1)。論文は現在準備中である。

研究テーマ D「手続き記憶の増強、実践的運動課題での実証」は、予備検討において、刺激を与えるべき脳領域の絞り込みがスムーズに進まず、まとまった成果を得られなかった。

(2) 詳細

研究テーマ A「脳状態操作技術の確立」

本さきがけ研究では、脳状態操作技術として、経頭蓋直流電気刺激 (Transcranial direct current stimulation: TDCS) と経頭蓋交流電気刺激 (Transcranial alternating current stimulation: TACS) を採用した。これらの刺激法による脳の活動状態の変調結果は、電流強度・電極位置・通電時間・電流波形(周波数や極性)の4要素によって変動することが知られている。特に、Centre-ring montage と呼ばれる刺激電極の配置(図 1 左)はその他の従来型電極配置と比べて変調効果に優れること、個人の脳波律動に合わせた刺激周波数を用いると変調効果が強くなることは複数の研究によって示されている (Frohlich, Prog Brain Res 2016; Wischniewski et al., Brain Stimul 2019)。その一方で、脳活動変調に最適な dose、すなわち電流強度と通電時間に関しては明らかでないことが多い。

そこで私は、TACS による脳活動変調に、電流強度と通電時間がどのように影響するかを調べた。実験は、一次運動野を標的脳領域として、centre-ring montage と、個人の脳波律動に合わせた α 帯域 (individual alpha frequency: IAF) と β 帯域の刺激周波数を用いて行った。健常成人 20 名を対象に、0.4 mA と 1.0 mA の強度にて 16 分間 \times 2 セット(セット間の休憩は約 4 分)の TACS を与え、皮質興奮性の変化を評価したところ、以下 3 つのことが明らかになった。

- (1) Dose は多すぎても少なすぎても変調効果を得られないこと。
- (2) 最適な dose は周波数によって異なること。
- (3) 刺激強度は皮質に生じる電場強度に基づいて決定すべきであること。

α 帯域の TACS の場合、最初の 16 分間で有意な脳活動変調を示したのは 1.0 mA での刺激群のみであるのに対し、次の 16 分間では 0.4 mA の刺激強度群でも有意な脳活動変調を示した(図 1 中)。一方で β 帯域の TACS は、1.0 mA の刺激群で有意な脳活動変調を認

めたのは最初の 5 分間だけで、2 セット目では 0.4 mA の刺激強度群のみで有意な脳活動変動を示した。なお同じ電流強度で経頭蓋電気刺激を行ったとしても、頭蓋骨の厚さや大脳皮質の構造には個人差があるため、皮質に生じる電場強度は大きく異なる。そこで、TACS によって一次運動野に生じる電場強度と、32 分間での皮質興奮性変化の平均値を回帰分析したところ、 α 帯域の TACS では 0.105 V/m に活動変動のピークを認めた(図 1 右)。

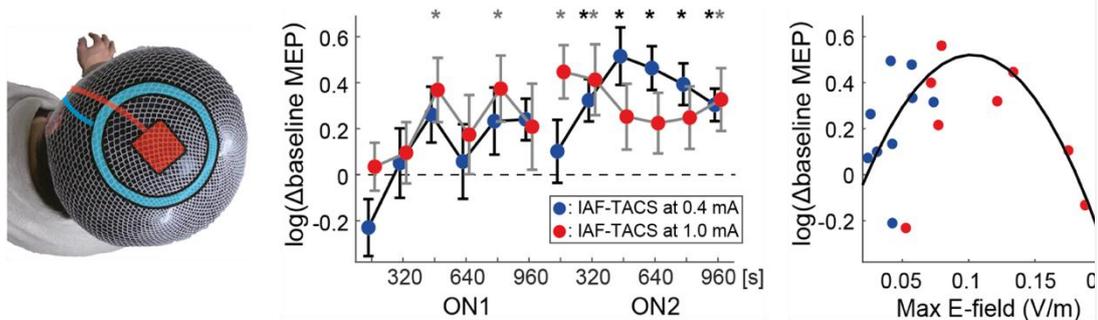


図1. (左) 経頭蓋交流電気刺激 (transcranial alternating current stimulation: TACS) の刺激電極配置。(中) 個人に最適化した α 帯域TACSによる脳活動変化の結果。横軸はTACSの通電時間、縦軸は皮質興奮性を表す。電流強度によって興奮性増大のピークを迎える通電時間に差が認められた。(右) 一次運動野の電場強度と皮質興奮性変化の関連。

研究テーマB「手続き記憶の増強、実験的運動課題での実証」

テーマBでの脳状態の操作にはTDCSを用いた。研究ではまず、運動記憶の座とされている一次運動野の周囲に4つのシリコンゴム電極を貼付し、それらを介して一次運動野内に流れる電気の向きを変えることで、多様な脳状態を作り出せることを電場シミュレーションにより確認した(図2左)。次に健常成人56名を対象に、多様な脳状態下で学習した運動技能は、単一の脳状態下で学習した運動技能と比べて、パフォーマンスに優れるのかを検証する実験を行った。実験的運動課題には、手を動かす方向に対して垂直横向きの力がかかる環境で、ターゲットに向かって手を真っ直ぐ伸ばす技能を学ぶ、回転力場下での腕到達運動を用いた。被験者は、一次運動野に単一、2通り、4通りのTDCSを受けるか、後頭頂領域(Posterior parietal cortex: PPC)に4通りのTDCSを受けながら運動課題を学習した後、脳刺激のスイッチを切った状態で忘却テストを行った。

実験の結果、脳刺激のパターン数は、学習直後の運動技能発揮には影響しないが、忘却テスト後期の運動技能発揮には影響することが示された(図2中)。4通りのTDCSを一次運動野に受けながら運動を学習した被験者は、単一のTDCSを受けながら運動課題を学習した被験者と比べて、有意に忘却テストに暴露された際の運動技能の発揮に優れていた(図2右)。また、当該の結果を、運動学習の背後で駆動する神経メカニズムを推論する際に広く用いられている計算モデル(cf. Ingram et al., Curr Biol 2013)を用いて再現することに成功した。計算モデルの構成は以下の通りである。

- (1) 記憶は、学習中に活動している神経細胞に蓄積され、忘却時に活動している神経細胞から失われる。
- (2) 運動のパフォーマンスは、その時活動している神経細胞に蓄積されている記憶量の線形和によって決まる。
- (3) 活動する神経細胞は、脳刺激のパターンによって変化する。ただし、TDCSをともな

われない状況であっても、Neural Noise の影響によって活動する神経細胞は変動している。

この計算モデルの状態空間表現を参考に、TDCS による運動記憶増強のメカニズムを考察した。4通りの TDCS を一次運動野に受けながら運動を学習した場合、多くの神経細胞に運動技能の記憶が紐づく。一部の神経細胞から記憶が失われても、他の神経細胞によってその失われた記憶を補完できるため、忘却後のパフォーマンスに優れることが示唆された。一方で、1通りの刺激下で運動を学習した場合、限られた神経細胞だけに記憶が蓄積されることに加えて、刺激をとみなわない忘却テスト中に活動しやすい神経細胞は学習中とは異なるため、パフォーマンスに劣ることがわかった。本研究によって、脳刺激によって誘導される多様な脳状態は、とりわけ忘却後のパフォーマンス維持に効果のあることが明らかとなった。

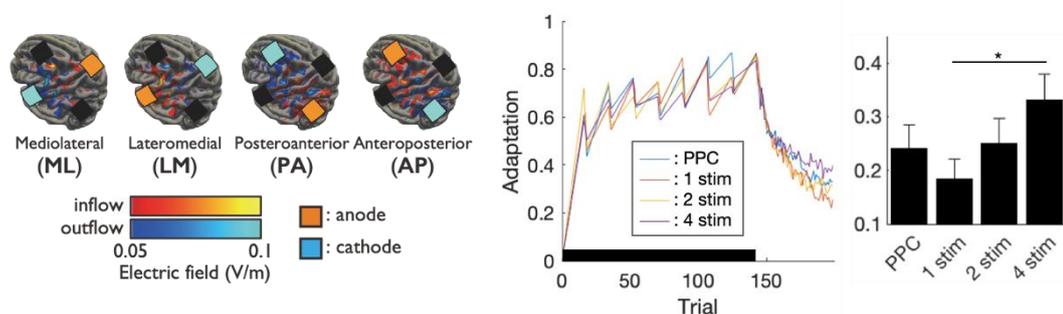


図2. (左) 一次運動野を標的とした経頭蓋電気刺激の電極配置と脳内電場分布。(中) 脳刺激のパターンに応じた運動学習と忘却の結果。黒線は学習フェーズ(～142試行目)を表す。1,2,4 stimは、それぞれ左図のML, LM, PA, APを学習フェーズ中に1,2,4通り受けている。PPCは、4通りの刺激を後頭頂部に受けたActive shamである。(右) 忘却後の記憶保持量。*: $p < 0.05$ (corrected)

研究テーマ C 「宣言的記憶の増強」

本研究の目的は、記録中に多様な脳刺激を受けると、単一の脳刺激を受けた場合と比較して、宣言的記憶の想起に優れるのかを明らかにすることである。先行研究では、左背外側前頭前野への γ 帯域 (60–90 Hz) での TACS が宣言的記憶の文脈として作用すること、すなわち同じ周波数の TACS を記録時と想起時に与えると想起に優れることが示されている (Javadi et al., J Neurosci 2017)。そこで本研究では、脳状態の操作法に TACS を用いた。その電流強度は、頭蓋骨の厚さや大脳皮質表面の脳溝の深さなどを反映した頭部構造モデル(図 3 左)を用いて、被験者毎に推定した脳内電場強度に基づいて決定した。また、電極配置は centre-ring montage とした。

実験は健常成人 88 名を対象に実施された。各被験者は TACS を左背外側前頭前野に受けながら、20 分間で 100 個の単語を覚える課題を 2 セット行った(図 3 中)。課題完了後、被験者は、画面に表示された単語を学習中に見たか見なかったかを答える再認記憶テストを 7 回(課題 10 分後、1、2、3、7、14、28、56 日後)、好きな場所で自身のスマートフォンを用いて受けた。その結果、60 Hz と 90 Hz の TACS を記録中に受けた群(γ -var)は、その他の群と比べて、学習直後から学習後 2 日目までの想起に優れることが示された(図 3 右)。なおこの結果は、被験者固有の記憶力の差の影響を取り除くために実施した対照実験(脳刺激を使わずに学習課題を行った後、記憶テスト 7 回を実施)の結果を加味しても維持され

た。本研究により、記録中に多様な γ 帯域の TACS を与えると、宣言的記憶の増強に有益であることが明らかになった。

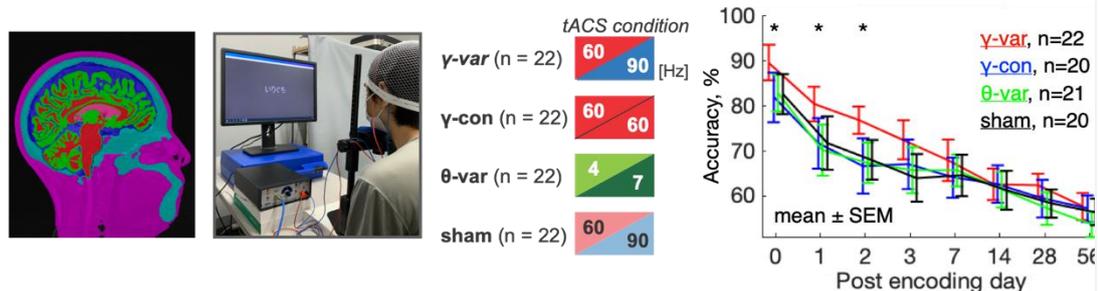


図3. (左) 脳電気刺激の強度と電極位置を決定する際に使用する頭部構造モデル。異なる色で示された組織毎に導電率が設定されている。(中左) 実験風景。被験者はTACSを受けながら、20分間で100単語表示される記憶課題を2セット行った。(中右) 実験は、セット毎に異なる周波数でTACSされる群 (γ -var, θ -var)、同じ周波数でTACSされる群 (γ -con)、刺激感覚のみで実際にはTACSを行わない群 (sham) の4群で行われた。(右) 実験結果。*: $p < 0.05$ (corrected, γ -varが他の全群に対して)

研究テーマ D「手続き記憶の増強、実践的運動課題での実証」

手話やピアノ演奏のような運動技能を対象とした実験を計画していたが、まとまった成果は得られなかった。その主たる理由は、手話やピアノ演奏のように細かい手指動作と感覚機能との連関をともなう運動技能を対象とした際に、刺激を与えるべき脳領域を絞り込めなかったことにある。

テーマDの準備段階において、VRヘッドセットとデータグローブを使用して、手話のように複雑な手指の動きと形を学習させる運動課題を構築した(右図)。被験者は自分の手と同期して動く手のモデルを見ながら、見本に表示される決まったパターンの手の形を順序よく真似る。この学習の前後で経頭蓋磁気刺激を用いて一次運動野の可塑性を評価したところ、顕著な変化を認めなかった。



実際、力場環境での腕到達運動のように単純な運動課題の記憶の座が一次運動野であることは広く知られている一方で、複雑な動作の場合その記憶の座は自明ではない。運動計画を担う補足運動野のような高次運動皮質が記憶の保持に関わっている可能性が高いにも関わらず、この点に対する研究計画段階での仮説検討は不十分であった。新型コロナウイルス感染症の影響で実験を実施できない期間があり、テーマBとCの完了に時間を要したこともあり、これ以上テーマDの検証を進めることは出来なかった。

3. 今後の展開

個別研究課題としては、研究テーマCの発展を計画している。具体的には、今後1~2年の間に、今回増強効果を認めた再認記憶に加えて、見たものを紙に書き出すような再生記憶に対する脳刺激の効果を検証したい。再生記憶に対する増強効果が認められれば、その脳状態操作法は、ヒトの記憶を増強するための「多様脳状態練習」を可能にする、極めて汎用性の高い新技術のシーズとなると考えている。

「記憶を増強する脳状態操作法」を社会実装する観点からは、2通りの展開を考えている。第

ーに、脳電気刺激ではなくニューロフィードバックによる記憶増強法を確立することである。SciFoS 活動、サイエンスカフェでの市民との対話を経て、私は、脳を電気で“刺激”することに対する忌避感や恐怖心というものが、想像以上に大きいことを学んだ。日本臨床神経生理学会も TDCS の self use を止めるように勧告しており、脳刺激系の技術を一般の方が利用できる製品として社会実装することには、高いハードルがある。そこで、脳計測技術による脳状態操作法、すなわちニューロフィードバックを活用することを検討していきたい。

第二に、MRI 非使用の TDCS/TACS の個人最適化手法を確立する必要があると考えている。研究期間中には、脳状態操作技術の最適化手法の特許出願を検討したのだが、東大 TLO および JST 知財部の判断により、出願しないことになった。その主たる理由は、「MRI を使わないと最適化できないにも関わらず、医療応用を見据えていないため産業応用の見込みが低い」というものであった。よって、今後は深度カメラを用いた簡易脳形状計測や脳波計測を組み合わせることで、より簡便な刺激の最適化手法を確立したいと考えている。

4. 自己評価

■研究目的の達成状況

記憶を増強する脳状態操作技術の確立という研究課題に対して、手続き記憶と宣言的記憶に対する増強効果を、それぞれ TDCS と TACS を用いて示すことができた。多様な電流の流れを作り出す TDCS と、多様な周波数での TACS による「脳状態多様性練習」というコンセプトを実証したこれらの成果は、基盤脳科学の研究として大きな意味があると考えている。

テーマ別に見た場合、基盤技術開発に該当するテーマ A は当初計画以上、概念実証にあたるテーマ B は当初計画通りの成果を得られた。応用研究に位置付けていたテーマ C と D に関しては、C は当初計画通りの成果を得られたが、D は当初計画を大きく下回る成果となった。また、テーマ B は追加実験の実施に、テーマ C は実験全体の実施に遅れが出た影響で、現時点で原著論文を発表できていない。研究期間終了後1年以内の刊行を目指して作業を進める。

■研究の進め方(研究実施体制及び研究費執行状況など)

研究1年目と2年目に関しては、極めて順調に研究を進めることができた。3年目は、特に年度前半は新型コロナ感染症の影響により実験を実施できなかったが、リモート実験を活用したり、それまでのデータを見返したりして追加実験の必要性を検討する時間に充てることができた。ヒトを対象とした、密を避けられない実験を含む研究を進める以上、様々な事態を想定して日々研究を進めておく必要性を認識する良い機会となった。4年目は、大学の異動があったが、さきがけスタートアップの支援を受けてスムーズに研究を立ち上げることが出来た。

■研究成果の科学技術及び社会・経済への波及効果は、「3. 今後の展開」に記した。

5. 主な研究成果リスト

(1) 代表的な論文(原著論文)発表

研究期間累積件数: 2件

1. Tia B*, Takemi M*, Kosugi A, Castagnola E, Ricci D, Ushiba J, Fadiga L, Iriki A. Spectral Power in Marmoset Frontal Motor Cortex during Natural Locomotor Behavior. *Cerebral Cortex*. 2021, Volume 31, Issue 2, pp.1077-89. (*co-first authorship)

小型霊長類コモン・マーモセットの歩行中皮質脳波を解析し、その歩様によって脳波の β 帯域と γ 帯域の振幅が変化することを示した。 γ 帯域の脳活動は重力に対する歩行方向によって変化したのに対して、 β 帯域の脳活動は歩行が滑らかか飛び跳ねているかによって変化しており、これら2つのリズムは歩行調節の異なるプロセスを反映することが示唆された。

2. Nakagawa K, Takemi M, Nakanishi T, Sasaki A, Nakazawa K. Cortical reorganization of lower-limb motor representations in an elite archery athlete with congenital amputation of both arms. *Neuroimage: Clinical*. 2019, Volume 25, pp.102144.

足を使ってプレイする先天性上肢欠損のアーチェリー選手(パラリンピック銀メダリスト)の皮質運動野の再構成を調べ、運動技能習得にともなう脳の可塑的変化のモデルを提唱した。当該選手の皮質運動野足領域の広さは、健常成人の10倍以上であり、健常アスリートでも見られないレベルの拡大を示していた。この拡大は、上肢欠損による代償と、下肢のトレーニングによる使用依存性可塑性の両者によって誘導されていると考えられる。

(2) 特許出願

研究期間全出願件数: 0件(特許公開前のもも含む)

(3) その他の成果(主要な学会発表、受賞、著作物、プレスリリース等)

口頭発表(国際、査読あり)

1. Takemi M, Nozaki D. Diversifying the frequency of γ -oscillatory brain stimulation during encoding enhances recognition memory. 44th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society (Kobe, Japan), July 2021.
2. Takemi M, Saito R, Kodama M, Nozaki D. The hot and cold streaks in reinforcement learning. 30th Annual NCM Meeting (Virtual), April 2021.

ポスター発表(国際、査読あり)

3. Takemi M, Nozaki D. Variable frequencies of gamma TACS during memory formation strengthen recognition memory. 32nd International Congress of Clinical Neurophysiology (Geneva Switzerland), September 2022. (採択済、発表予定)
4. Takemi M, Kosugi A, Sato Y, Kondo T, Okano H, Ushiba J, Siebner HR, Nozaki D. Variation of Sensorimotor Cortex Activity during Motor Practice Facilitates the Skill Retention. 2019 Organization of Human Brain Mapping Annual Meeting (Rome, Italy), June 2019.

招待講演(国際)

5. Takemi M. Motor Practice under Variable Brain States Elicited by Transcranial Direct Current Stimulation. The 3rd Annual Neuromechanics and Motor Control Meeting (Raitenhaslach, Germany), September 2019.

社会啓蒙活動

6. 武見充晃. 脳×刺激 -記憶を増強する技術-. 文部科学省情報ひろばサイエンスカフェ (Tokyo, Japan), January 2020.