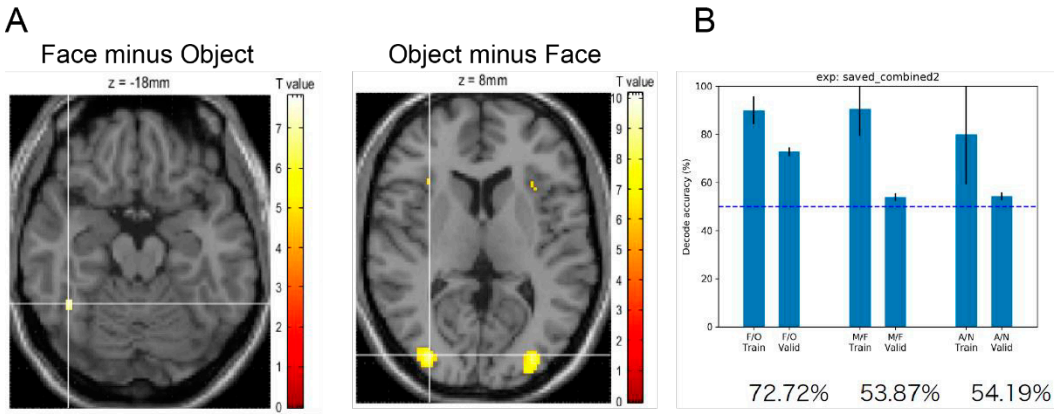
42　短期睡眠時脳活動の記憶固定化メカニズムに関する研究	竹田　真己

【目的】睡眠時の脳活動が知覚情報の長期記憶固定化に重要であることが指摘されているが、その神経基盤は未だ不明な点が多い。本研究では、睡眠時および記憶学習中における全脳活動の高時空間分解能計測を高磁場 MRI と脳波計の同時計測により実現し、また経頭蓋電流刺激法による睡眠時神経活動の人為的操作を組み合わせることにより、睡眠の記憶固定化に対する因果的役割を明らかにする。この目的を達成するために、本年度は、以下の 2 つの実験を遂行した。1 つ目の実験では、視覚性記憶の脳活動デコーディングを評価するために、視覚分類課題中の脳活動から視覚刺激をデコードできるか検証した。2 つ目の実験では、短期睡眠後の覚醒度（睡眠慣性）を暗算課題によって検証した。

【方法】視覚情報デコーディング実験では、実験参加者 38 名に視覚分類課題を行ってもらい、課題遂行中の脳活動を fMRI（機能的磁気共鳴画像法）と EEG（脳波計）により同時計測した。視覚分類課題は、提示された視覚刺激が男性か女性か自然物か人工物かをボタン押しにより判断させる課題である。得られた脳活動データは前処理を行った後に、univariate analysis を行った。また、提示された視覚刺激を同時計測データからデコードする深層ニューラルネットワークを構築し、デコーディングパフォーマンスを評価した。睡眠慣性実験では、実験参加者 10 名を対象として睡眠中の睡眠ステージの評価を行い、起床直前の睡眠ステージと起床直後の暗算成績の関係を検証した。コントロールとして就寝前の暗算成績を用いた。

【結果】視覚情報デコーディング実験における fMRI univariate analysis の結果、Face 刺激と Object 刺激によって、先行研究によって示された Face、Object 処理脳領域の賦活を認めた。EEG データの univariate analysis は現在進行中である。fMRI＋EEG 同時計測データによるデコーディングパフォーマンスを見ると、カテゴリ間分類、カテゴリ内分類ともに Training は 80%以上程度行えている一方、Validation は Training ほどのパフォーマンスが見られず、過学習が認められた。カテゴリ間とカテゴリ内分類の Validation パフォーマンスを比較すると、カテゴリ間分類の方のパフォーマンスの方が高い結果となった。今後、深層ニューラルネットワーク構成の調整が必要だと考えられる。睡眠慣性実験は、実験参加者数が少ないために、起床直前の睡眠ステージと暗算成績の変化の間に明瞭な関係は見られなかった。今後実験参加者を増加させてさらに検証する必要がある。

fMRI 賦活領域とデコーディング成績の結果



42. 短期睡眠時脳活動の記憶固定化メカニズムに関する研究

竹田　真己

高知工科大学 総合研究所 脳コミュニケーション研究センター システム神経科学研究室

Key words：記憶固定，睡眠，fMRI，EEG

緒　言

「私たちはなぜ眠るのか？」、睡眠はヒトを含め動物一般に見られる生理的現象であるが、その機能的意義は不明な点が多い。これまでの行動実験などの研究成果から、睡眠や睡眠中に見る夢が記憶の固定化（consolidation）に関与しているという仮説が提唱されている［1］。記憶想起の脳内メカニズムに関しては、げっ歯類やサルを対象とした電気生理学的研究やヒトの脳機能イメージング研究によって多くの知見が蓄積されている。しかし、複数の解決すべき問題が存在することから、「睡眠の記憶固定化に関する役割」については、現在まで未だ全容解明されてはいない。

第一の問題点は、従来のヒト脳活動計測、特に全脳レベルの脳活動計測の時間解像度および空間解像度が低いために、ヒトの記憶固定化過程における睡眠の役割を詳細かつ因果的に調べることが困難なことである。このため、主に実験動物研究をもとに提唱されている、睡眠中の「新皮質の低周波活動」と「海馬の高周波活動」の相互作用が記憶固定に寄与するという「新皮質－海馬モデル」［2］がヒトの記憶固定にもあてはまるのかについての検証が難しかった。第二の問題点は、実験動物研究では記憶の中でも特にエピソード記憶についての研究が困難である点である。つまり、「ヒトにおける睡眠時脳活動の記憶固定化における機能的役割を調べるうえで、高時間解像度・高空間解像度の計測が可能な実験動物研究で得られた脳内メカニズムがヒトのメカニズムと同一か不明である一方、ヒトを用いた研究では空間および時間分解能の制限により、記憶想起時および睡眠時の神経回路の動作を詳細に調べることが困難である」状況であった。

本研究では、上記の問題点を「高時間解像度・高空間解像度の全脳活動計測」および「神経活動の操作法」を新規開発して融合することによって克服し、ヒトの記憶が長期記憶として神経回路に定着固定化される過程における、昼間の短期睡眠時の脳活動の機能的役割を解明することを目指す。この目的を実現するために、以下のサブ目標を設定した。1. 高磁場 MRI（磁気共鳴画像法）を用いた高時空間解像度の全脳活動計測を実現する。2.「睡眠前学習－短期睡眠時－睡眠後学習」を通した長期間脳活動計測を実現する。3. 睡眠時の脳活動、特に新皮質の低周波活動を人為的に高める神経活動操作を行うことで、睡眠後の記憶想起パフォーマンスが変化するか解析する。

本年度は、以下の 2 つの実験を遂行した。1 つ目の実験では、視覚性記憶の脳活動デコーディングを評価するために、視覚分類課題中の脳活動から視覚刺激をデコードできるか検証した。2 つ目の実験では、短期睡眠後の覚醒度（睡眠慣性）を暗算課題によって検証した。

方　法

1. 視覚情報デコーディング実験

1）実験参加者

健康な大学生 38 名に対して実験を行った。被験者には実験当日に実験内容、安全性、実験時間などの説明を行い、文書による同意を得た。

2）視覚分類課題のプログラミング

視覚分類課題を実行するプログラムを Matlab psychtoolbox により作成した。視覚刺激セットは顔刺激とオブジェクト刺激を用いた。顔刺激は Male、Female のサブカテゴリから構成され、オブジェクト刺激は Natural、Artificial のサブカテゴリから構成される。各サブカテゴリはそれぞれ 2 つ、合計 8 つの個別刺激（identity；M1、M2、F1、F2、N1、N2、A1、A2）を用いた。各 identity は 5 つの異なる角度の刺激により構成され、合計 40 枚の刺激を用いた。各実験 run の初めにボタンとサブカテゴリの位置に関する教示を与えた後、被験者には提示された視覚刺激のサブカテゴリ（男、女、自然物、人工物）をボタン押しにより答えることを要求した。各試行は 0.5 秒間の視覚刺激提示と 9.5 秒の注視期間の計 10 秒間とした。1 run では 40 枚すべての視覚刺激が pseudorandom に提示されるようにした。また視覚刺激が提示されない試行を 10 試行ランダムに行った（図 1）。

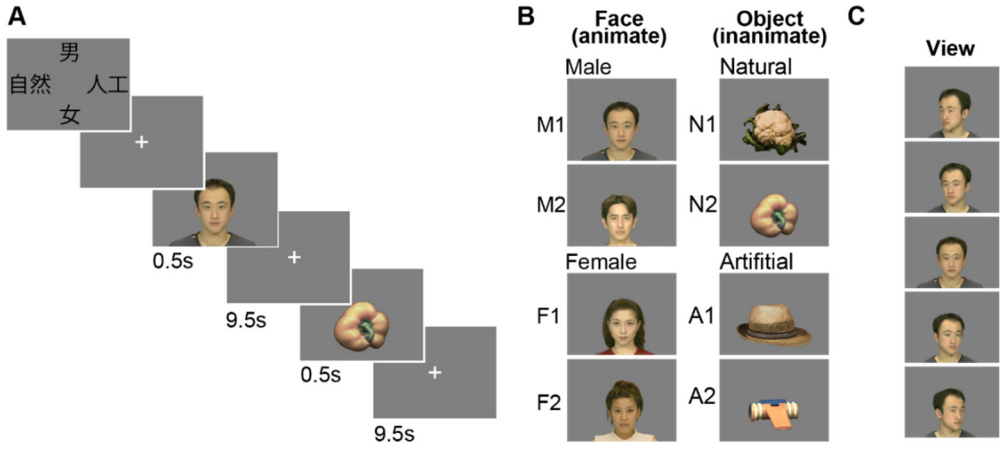


図 1. 視覚分類課題

（A）課題の流れ。ボタンとサブカテゴリの関係を示した画面の後に、視覚刺激が順次提示され、被験者はその視覚刺激のサブカテゴリをボタン押しにより回答した。

（B）用いる視覚刺激の例。刺激は顔カテゴリとオブジェクトカテゴリに大別される。それぞれのカテゴリは、男・女、自然物・人工物のサブカテゴリにより構成され、個々のサブカテゴリにはそれぞれ 2 つの identity が含まれる（例：M1 と M2）。

（C）各 identity は 5 つの異なる角度から撮影された視覚刺激により構成される。

3）fMRI＋EEG 同時計測実験の実施

fMRI（機能的磁気共鳴画像法）計測は 3 テスラスキャナー（Simens 社 Prisma）を用い、EEG（脳波計）計測は 64 チャンネル高密度脳波計（Brain Products 社 BrainAmp）を用いた。視覚分類課題遂行中の脳活動を fMRI および EEG により同時計測した。同時に Eyelink による眼球運動計測と BIOPAC による呼吸計測を行った。

fMRI データは前処理を行った後に、カテゴリ、サブカテゴリ、identity に関する univariate analysis を行った。先行研究［3〜4］の知見により、顔、オブジェクトのカテゴリに対する賦活脳領域として、それぞれ、FFA（fusiform face area）と、より外側に位置する LO（lateral occipital）に注目した。EEG データは、Brain Products 社の Analyzer により前処理を行った後に、カテゴリ、サブカテゴリに関する事象関連電位（ERP）解析を行った。

4）深層ニューラルネットワークによる fMRI＋EEG データデコーディング

得られた fMR＋EEG 同時計測データに対する深層ニューラルネットワークを構築し、同時計測データの学習を行った。計測データを 10 分割し、ten-fold cross validation 法による解析を行った。各 identity の 5 つの viewpoint データを同一に扱うことで、low visual feature によるデコーディングではなく、identity 表象そのものに対するデコーディングを行った。fMRI＋EEG データ、fMRI データ単体、EEG データ単体のデコーディング成績を比較した。

2. 睡眠慣性実験

1）実験参加者

健康な大学生 10 名に対して実験を行った。被験者には実験当日に実験内容、安全性、実験時間などの説明を行い、文書による同意を得た。

2）実験装置

実験前日の就寝・起床時間を記録する活動量計として、アクチ・ジャパンの GT9X を使用した。脳波（EEG）、心電図（ECG）は Brain Products 社の BrainCap（32ch）を使用し、BrainAmp MR により信号を増幅した。実験は防音室に設置したベッドで行った。

3）暗算課題

短期睡眠後の睡眠慣性を評価するために暗算課題を用いた［5］。暗算課題は、就寝前と起床直後の 2 回行った。暗算課題は、初めに被験者に 4 桁の数字を提示し、その 4 桁の数字から 13 を引き、結果を声に出して回答してもらう。この操作を可能な限り速く正確に 1 分間行ってもらった。暗算課題における練習効果の影響を最小化するために、実験前日に練習を行った。短期睡眠は被験者ごとに 1〜4 時間行ってもらった。

4）データ解析

得られた EEG データは前処理を行った後に、Z3score 社の neo ソフトウェアにより睡眠ステージの分類（awake、REM、NREM1、NREM2、NREM3、4）を行った［6］。睡眠ステージ分類は 30 秒ごとに行い、分類信頼度も併せて算出した。起床直前の 3 分間の睡眠ステージをデータ解析に用いた。暗算成績は 1 分間の正答数から誤答数を引いた数とし、就寝前と起床後の暗算成績の変化（差）を指標とした。

結果および考察

1. 視覚情報デコーディング実験

fMRI の univariate analysis の結果、Face 刺激では FFA 領域が、また Object 刺激では LO 領域に有意な賦活が認められた（図 2A）。これらの結果は、先行研究の結果［3〜4］と一致する。EEG の ERP 解析は現在進行中である。fMRI＋EEG 同時計測データによるデコーディングパフォーマンスを見ると、カテゴリ間分類、カテゴリ内分類ともに Training は 80%以上程度行えている一方、Validation ではまだ過学習が認められた。カテゴリ間とカテゴリ内分類の Validation パフォーマンスを比較すると、カテゴリ間分類の方のパフォーマンスの方が高い結果となった。今後、深層ニューラルネットワーク構成の調整が必要だと考えられる。

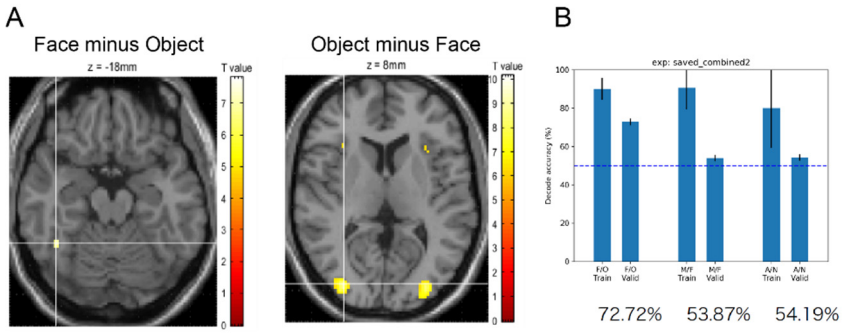


図 2. fMRI 賦活領域とデコーディング成績の結果

a) Face 刺激提示により有意な賦活が認められた脳領域（左）と Object 刺激提示により有意な賦活が認められた脳領域（右）。$P_{FWE} = 0.05$ を有意水準とした。

b) fMRI＋EEG 同時計測データによるデコーディングパフォーマンス（%）。F/O : Face 刺激と Object 刺激の分類、M/F : Male 刺激と Female 刺激の分類、A/N : Artificial 刺激と Natural 刺激の分類。グラフ下にはそれぞれの分類における Validation 成績（%）を示している。Train セットによる過学習が認められ、またカテゴリ間分類に比べて、カテゴリ内分類の成績が悪いことがわかる。

2. 睡眠慣性実験

起床直前 3 分間の睡眠ステージを 30 秒ごとに信頼度(高・中・低)を考慮しながら推定した(Awake、REM、NREM1、NREM2)。低信頼度の推定区間を除いたのち、最も長い割合を占める睡眠ステージを各被験者の起床直前の睡眠ステージと定義した。図 3 に起床直前の睡眠ステージと暗算成績の関係を示す。

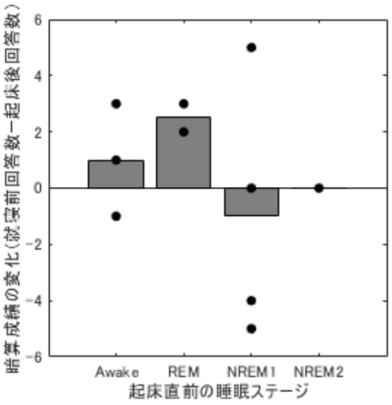


図 3. 起床直前の睡眠ステージと暗算成績の関係
各睡眠ステージ（Awake、REM、NREM1、NREM2）毎に暗算成績をプロットした。
暗算成績は就寝前の回答数から起床後の回答数の差として定義した。

実験参加者数が少ないために、起床直前の睡眠ステージと暗算成績の変化の間に明瞭な関係は見られなかった。今後実験参加者を増加させてさらに検証する必要がある。

共同研究者・謝辞

本研究の共同研究者は、高知工科大学情報学群の中原潔、同大学総合研究所脳コミュニケーション研究センターの渡邊言也、慶應義塾大学理工学部地村弘二、narrative nights 社の三好康祐である。

文　献

1) Diekelmann, S and Born, J, The memory function of sleep. Nature Rev Neurosci, 2010 11(2）:114-126. PMID: 20046194
2) Marshall, L et al, Boosting slow oscillations during sleep potentiates memory. Nature. 2006 444(7119）:610-613. PMID: 17086200
3) Kanwisher et al, The Fusiform Face Area: A Module in Human Extrastriate Cortex Specialized for Face Perception. J Neurosci. 1997 17(11）:4302-4311. PMID: 9151747
4) Malach et al, Object-related activity revealed by functional magnetic resonance imaging in human occipital cortex. PNAS. 1995 92(18）: 8135-8139. PMID: 7667258
5) Vallat, R et al., Hard to wake up? The cerebral correlates of sleep inertia assessed using combined behavioral, EEG and fMRI measures. NeuroImage. 2019 184:266-278. PMID: 30223060
6) Patanaik, A et al., An end-to-end framework for real-time automatic sleep stage classification. Sleep. 2018 41(5）:1-11. PMID: 29590492