

論文内容の要旨

博士論文題目

Predicting learning plateau of working memory from whole-brain intrinsic network connectivity patterns

(全脳内在的ネットワーク結合パターンから作業記憶学習プラトーを予測する)

氏 名 山下 真寛

Learning is a biologically essential process that acquire or modify behavior through brain plasticity. In a cognitive training, humans learn by trial and error, in which they exhibit different learning effects. Such individual differences in learning performance is critical to understand which biological factors contribute to shape and limit individual behavior. Previous studies have linked individual learning performance with functional connections of brain networks. Specifically, individual learning performance has been correlated with functional connectivity within ‘task-activated’ brain regions where activities increase during the corresponding tasks. On the other hand, since any brain region is intrinsically connected with some other regions and brain-wide networks, learning is characterized by modulations in connectivity between differently functioning networks. Therefore, we hypothesized that individual learning performance is determined by functional connections among intrinsic networks that include both task-activated and less-activated networks. Subjects underwent resting state functional magnetic resonance imaging and a short period (80–90 min) of training in a working memory task on separate days. We calculated functional connectivity patterns of whole-brain intrinsic connectivity networks that were identified previously in a meta-analysis of a large-scale brain activation map database (BrainMap). We examined whether a sparse linear regression model predicts a learning plateau from the individual functional connectivity patterns. Consequently, the model resulted in highly accurate predictions ($R^2 = 0.73$, $p = 0.003$). Positive connections within task-activated networks, including left fronto-parietal network, showed nearly half (48%) of the contribution ratio to the prediction. Moreover, consistent with our hypothesis, connections between the task-activated networks and less-activated networks showed a comparable contribution (44%). Our findings suggest that individual learning performance is potentially constrained by system-level interactions within task-activated networks as well as those between task-activated and less-activated networks. Such interactions are represented in functional connectivities at rest formed by both genetic factors and experiences.

氏 名	山下 真寛
-----	-------

(論文審査結果の要旨)

ヒトは学習をして行動を獲得するが、その学習能力の上限(学習プラトー)には大きな個人差がある。学習能力の差を生物学的に理解することは、学習障害などの治療においても重要である。これまで、ある課題における個人の学習成績は、その課題で活性化される脳ネットワークの機能的結合と相関があることが示されてきた。しかし各脳領域は活性化されない領域とも結合しており、その関与は不明であった。本研究は、両者を含む全脳内在的ネットワークの結合が個人の学習成績と関連することを実験的に示したものである。

本研究ではまず、作業記憶課題を行う前に安静状態の脳活動を fMRI で測定し、機能的結合パターンを求めた。そしてそのパターンから作業記憶課題の学習プラトーをスパース線形回帰モデルで予測したところ、高い予測精度を示した。予測に用いられた特徴量を精査したところ、課題活性ネットワーク内部の結合と同程度に課題活性ネットワークと課題低活性ネットワークの結合も重要であることがわかった。

次に、上記の学習プラトー予測モデルを健常者と統合失調症患者のデータに適用したところ、この二群を分類できることがわかった。さらに、作業記憶課題の成績を予測することにも成功した。このことは、作業記憶の低下は統合失調症の中核的症状の一つであることを示唆している。

以上をまとめると、本論文は学習機能の能力評価において全脳的な機能的結合パターンが重要であることを示し、さらにそれらの統合失調症との関係にも言及した研究であり、ヒトの学習機能の生物学的な理解に資すると考えられる。よって、博士(理学)の学位に値するものと認められる。