

# 電流刺激による睡眠時の皮質徐波モジュレーションが 記憶成績・脳活動に及ぼす影響

岡野 鉄平 【 認知神経科学研究室 】

## The Effects of Sleep Slow Oscillation Modulation by Current Stimulation on Memory Performance and Brain Activity

OKANO, Teppei 【 Laboratory of Cognitive Neuroscience 】

### 1 はじめに

記憶の固定化には、睡眠中に出現する大脳皮質の Slow Oscillation (SO:0.5-1Hz), 視床の Spindle (8-15Hz), 海馬の Ripple (80-140Hz) の相互作用と経験時の脳活動の再活性化が関与する [1]. このうち、SO に同位相の交流電流刺激 (Transcranial Alternating Current Stimulation, tACS) を与えることで、記憶の定着を促進できることが報告された [2]. また、再活性化の強さが、記憶成績と相関することも示されている [3]. しかし、逆位相刺激による記憶への影響および電流刺激が再活性化に及ぼす影響は明らかになっていない. そのため、本研究では、SO へ与える電流刺激の位相 (同位相, 逆位相, Sham) が記憶の固定化および再活性化を操作可能か検証した.

### 2 方法

#### 2.1 実験参加者

18 歳から 24 歳の高知工科大学の学生 97 名 (平均年齢 19.89±1.61 歳, 女性 20 名) が参加した.

#### 2.2 実験手続き

実験手続きの概要を図 1 に示す. 実験は、13 時から 18 時にわたり行われた. 課題開始前に、参加者には 64ch の EEG キャップが装着され、実験終了までの脳活動を 5,000 Hz で計測した.

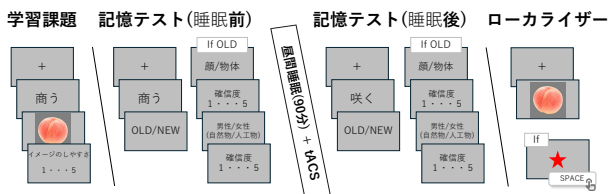


図 1 実験手続きの概要

#### 2.2.1 学習課題

動詞と画像 [顔 (男性 30 枚/女性 30 枚) または物体 (自然物 30 枚/人工物 30 枚)] のペアが 120 パターン提示され、参加者はそれらを関連付けてイメージ、記憶するよう求められた.

#### 2.2.2 記憶テスト

睡眠前後の計 2 回実施された. それぞれ、学習課題時に使用された動詞の半分と、新規の動詞 30 個が出題され、参加者は、再認記憶として、学習課題時に提示されたか否か (OLD/NEW) を回答した. OLD と回答した場合は、連合記憶として、その動詞とペアになっていた画像のカテゴリー (顔/物体) およびサブカテゴリー (男性/女性, 自然物/人工物) を回答した. また、カテゴリーおよびサブカテゴリーへの回答直後に、確信度を 5 段階で評価するよう求められた.

#### 2.2.3 昼間睡眠

睡眠開始前に、EEG キャップの AF8・AF7 電極の近傍に電流刺激の陽極・陰極が配置された. 参加者には 90 分間の睡眠時間が設けられた. 刺激のトリガーは、Cz チャネルから取得した 0.5-250 Hz の総パワーに対し、0.5-2 Hz の相対パワーが、参加者ごとに決められた閾値を超えたタイミングで入力する仕様とした. そのため、睡眠を開始して最初の 10 分間は刺激を出力せず、参加者の周波数パワー比閾値を決定する時間に充てられた. 睡眠中の電流刺激には、200 Hz の波形を 1 Hz でエンベロープした tACS が用いられ、最大電流は 1.5 mA, 出力時間は 5,000 ms とした. また、刺激間には 2,500 ms の不応期が設けられた. 位相条件は参加者ごとに同位相/逆位相/Sham 条件のいずれかが割り当てられた.

#### 2.2.4 ローライザー

本課題は、顔/物体画像を見ている際の脳活動を計測するために行われた. 学習課題で使用した 120 枚全ての画像が提示され、参加者は画像を注視するよう求められた. 課題の途中にランダムなタイミングで提示されるターゲットに応じて、スペースキーを素早く押下するよう求められた.

### 2.3 解析

#### 2.3.1 記憶成績の解析

記憶成績・確信度は、睡眠後と睡眠前のスコアの差分を総合的な評価指標として定め、条件間の比較に一要因分散分析を用いた.

### 2.3.2 睡眠時の再活性化頻度の解析

前処理として、250 Hz にダウンサンプリング、100 Hz のローパスフィルタ、60 Hz のノッチフィルタ、ICA によるノイズ除去を行なった。その後、ローライザー時の顔/物体画像の提示前-1,000 ms から提示後+3,000 ms のエポックデータ各 60 個を切り出した。また、統制条件として、睡眠データから 30 個のエポックデータを切り出した。分類器には線形判別分析 (Linear Discriminant Analysis, LDA) を用い、顔/物体/睡眠を分類するモデルの学習・検証を各タイムポイントについて 5 分割交差検証によって行なった。各タイムポイントで算出されたデコーディング精度 (Area Under the Curve, AUC) のうち最大となるタイムポイントのモデルを学習モデルとして選択した。この学習モデルを用いて、tACS が印加された期間の睡眠データをテストし、tACS による顔/物体の再活性化の頻度を解析した。再活性化の指標として、顔/物体/睡眠の予測ラベルに加え、その予測確率 (確信度) を算出した。その結果をもとに、各参加者ごとに、全体に占める顔/物体/睡眠の割合を集計し、各位相条件ごとに平均化した。予測ラベルが顔/物体でありかつ確信度が 95% 以上のタイムポイントを再活性化と定義し、その割合について位相条件間で一要因分散分析を行なった。

## 3 結果

### 3.1 記憶成績の解析結果

記憶成績の解析結果を図 2 に示す。カテゴリーの連合記憶では位相条件の有意な主効果が認められた ( $p = .022$ )。Shaffer の多重比較の結果、同位相条件は逆位相条件より成績が有意に高かった ( $\text{adj.}p = .0179$ )。一方で、再認記憶、サブカテゴリーの連合記憶、確信度については、位相の効果は認められなかった ( $p > .149$ )。カテゴリーの連合記憶において、各条件の平均値は、同位相条件 > Sham 条件 > 逆位相条件と段階的な傾向を示しており、その傾向の有意性を、線形トレンド解析で確認した ( $p = .006$ )。

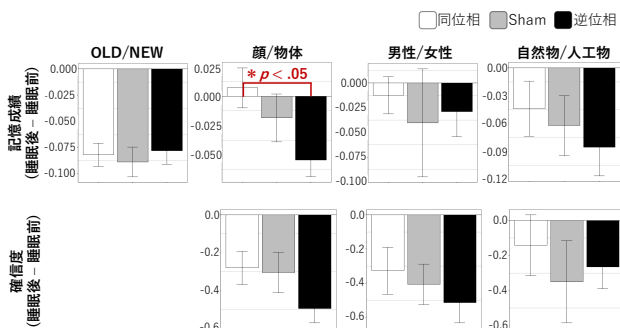


図 2 記憶成績

### 3.2 睡眠時の再活性化頻度の解析結果

LDA 分類器による学習・検証によって算出された AUC スコアおよび、各位相条件の睡眠時の再活性化頻度を図 3 に示す。AUC スコアは、画像刺激の提示後 275 ms の時点で最大値に達し、0.804 であった。睡眠時の再活性化頻度については、位相条件間で有意な主効果が認められ ( $p < .001$ )、Shaffer の多重比較を行った結果、同位相/Sham 条件間 ( $\text{adj.}p < .001$ )、逆位相/Sham 条件間 ( $\text{adj.}p = .001$ ) に有意な差が認められた。一方で、同位相/逆位相条件間には有意な差は認められなかった ( $\text{adj.}p = .122$ )。

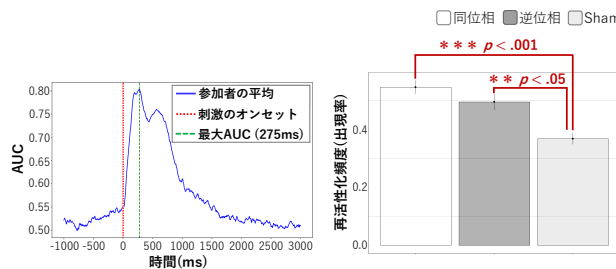


図 3 AUC (左)、各位相条件の再活性化頻度 (右)

## 4 考察・まとめ

カテゴリーの連合記憶では、同位相条件が逆位相条件に比べ記憶成績が高く、また、同位相、Sham、逆位相の順に低下するトレンドが見られた。この結果から、SO への刺激が同位相の場合は、記憶定着を促進し、逆位相の場合は記憶定着を抑制する可能性が示唆された。一方で、再認記憶には位相の効果が認められなかった。再認記憶の固定化には嗅周皮質が、連合記憶の固定化には海馬が関与している可能性が示唆されているため [4]、SO への同位相/逆位相刺激が Spindle-Ripple を介して、海馬依存的な連合記憶の固定化に寄与した可能性がある。

再活性化頻度については、同位相/逆位相条件が Sham 条件より有意に高かった。この結果より、位相に関わらず刺激の有無が影響を与える可能性が示唆された。

今後の課題として、SO や Spindle を睡眠時 EEG データから同定し、その範囲に限定して再解析する必要があると考える。これにより、刺激の位相が記憶プロセスに及ぼす影響をより詳細に記述できる可能性がある。

## 参考文献

- [1] Klinzing et al., 2019, Nat Neurosci 22, 1598-1610.
- [2] Ketz et al., 2018, J Neurosci 38, 7314-7326.
- [3] Schreiner et al., 2021, Nat Commun 12, 3112.
- [4] Tompary et al., 2015, J Neurosci 35, 7326-73331.