

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 29 年 6 月 2 日現在

機関番号：33910

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2016

課題番号：15K16086

研究課題名(和文) 運動制御と学習およびその柔軟性にかかわる小脳情報処理機構に関する研究

研究課題名(英文) Study on cerebellar information processing underlying flexible motor control and learning

研究代表者

稲垣 圭一郎 (INAGAKI, Keiichiro)

中部大学・工学部・講師

研究者番号：10568942

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,500,000円

研究成果の概要(和文)：前庭動眼反射(VOR)は、小脳が関与する運動学習のモデルシステムとして古くから研究されている。VORの運動学習では、頭部運動刺激の方向を区別して異なるパフォーマンスを獲得できることが報告されている。こうした文脈に依存したVOR運動学習は、柔軟な小脳運動学習を実現する神経機構を探る上で格好のパラダイムと考えられている。本研究では、小脳両半球構造を詳細に記述した数理モデルによるシミュレーションにより、こうした頭部運動方向選択的なVOR運動学習を実現する柔軟な小脳の情報処理メカニズムを評価した。

研究成果の概要(英文)：The vestibule-ocular reflex (VOR) has been one of the most popular model systems to investigate the role of the cerebellum in adaptive motor control. It was reported that performance of the VOR is modifiable context-dependently. Namely, VOR gain can be increased for leftward head rotation, while it can be decreased for rightward head rotation simultaneously. This instance implies the possibility that the cerebellum flexibly processes context dependent input signals. Presently, we conducted a simulation study on context-dependent VOR motor learning, especially in head direction selective motor learning, using the artificial cerebellar neuronal network model that we developed to understand the origin of the flexible cerebellar motor learning.

研究分野：計算論的神経科学

キーワード：眼球運動 前庭系 小脳 運動学習 大規模シミュレーション 前庭動眼反射

## 1. 研究開始当初の背景

生物は、様々な環境に対して自らの動作特性を変化させ、行動を選択する優れた能力を有する。近年、こうした生物機能の工学的応用が進み、例えばパワーアシストスーツのように様々なところで実用化されている。一方で、加齢や疾病等による動特性の変化に適応し、自律的に行動を選択・実行・学習するといった運動の制御・学習能力の工学的な応用は、従来の制御機構に適応能力や精緻さを与えるものと考えられ、早期の実現が望まれている。

運動の制御・学習は、主に小脳を中核部位とする脳神経システムにより実現されている。従来、小脳の運動制御・学習に関するメカニズムは、前庭動眼反射(VOR)や視運動性眼球運動等の眼球運動をターゲットに研究されている。ここで小脳は、どの部位をとっても5種類の細胞と2種類の入力線維による一様構造を持つことから、そこで実現される運動の制御・学習は種類を問わず普遍的であると考えられている。こうした観点から、前述の眼球運動制御課題を通して、小脳で実現される運動制御・学習のメカニズムを明らかにすれば、小脳が担う他の運動制御・学習も共通の枠組みで理解できると考えられている。こうした小脳の運動制御・学習メカニズムの詳細を明らかにするためには、個々の細胞活動と運動(行動)との関連を調べる従来の電気生理学的手法だけでなく、それらの知見を統合して小脳神経回路網を数理モデルとして忠実に再現し、システム全体として計算機シミュレーションを行うことが重要である。

これまでの研究により、小脳の運動学習は平行線維-プルキンエ細胞間の長期抑圧により実現されると考えられてきた①。しかしながら、最近 DeZeeuw らによって、長期抑圧のみでは小脳の運動学習が実現できないことが報告されるなど②、未だに小脳運動制御・学習メカニズムの全容は理解されていない。また、小脳は左右半球に区分できるが、運動制御・学習における小脳半球ごとの役割や半球間の相互作用についても不明瞭な部分が多い。さらに VOR を対象とした運動学習では、左右頭部回転方向を区別して、または頭部回転刺激を構成する周波数成分を区別して、異なる運動学習を誘発できるなど、複雑な課題に対しても運動学習が成立することが報告されている③。同知見は、複雑かつ複数の運動学習課題を小脳の適応能力により柔軟に処理する一例であると考えられる。こうした柔軟な小脳の運動制御・学習を理解し工学的に模倣することで、例えば複数の運動課題を同時並行かつ適応的に制御する等、ロボットの運動制御をより精緻化することのみならず、複雑な環境に対応する柔軟性や適応性の向上につながるものと期待できる。また、運動学習に関する小脳神経回路網の情報処理が明らかになれば、生体を模範とした運動制御方法の確立ならびにロボット制御への応用とその精緻化が期待でき、さらに、近年、研究され始めてい

る小脳を対象としたブレイン・マシンインタフェース技術にも応用できると考えられ、高齢者や身体障害者の運動・生活アシスト等、医療・介護への貢献が期待されている。

## 2. 研究の目的

本研究では、小脳における運動の制御・学習の柔軟性を評価可能なパラダイムとして左右頭部方向選択学習に着目する。一般に、VORの運動学習は、単一周波数の正弦波による頭部回転刺激と視覚刺激の組み合わせで誘発される。一方で、左右頭部方向選択学習課題では、頭部回転方向を選択して視覚刺激を提示することで異なる VOR 運動学習を同時に誘発する。例えば、左方向頭部回転では視覚刺激を同相、右方向頭部回転では逆相に提示することで、左方向頭部回転時には、VORの速さを減少、右方向頭部回転ではVORの速さを同時に増大することができる③。本研究では、左右半球からなる小脳を詳細に記述した数理モデルによる計算機シミュレーションと金魚実験を並行したアプローチにより、前述の眼球運動課題を通じて運動の制御・学習とその柔軟性に関わる小脳の情報処理メカニズムを探る。

## 3. 研究の方法

## (1)小脳モデル

頭部運動方向選択的な VOR 運動学習のシミュレーションには人工小脳モデル(図 1)④を用いた。この人工小脳モデルは、左右2つの小脳半球によって構成されている。また、小脳外の VOR に関わる神経経路の信号処理特性はリスザルの生理実験結果⑤をもとに7つの伝達関数で記述されている。

図 1 に提案モデルの全体構造と小脳神経回路内の内部構造を示す。 $G_{preFL}^{ecopy}(s)$ 、 $G_{preFL}^{visual}(s)$  および  $G_{preFL}^{vestib}(s)$  は、それぞれ眼球運動指令のコピーが小脳へフィードバックする経路、網膜像の滑り(視覚入力)が小脳へ至る経路、三半規管で受容された頭部運動が小脳へ至る経路を記述したものである。 $G_{io}(s)$  は、網膜像の滑り(視覚入力)が下オリブ核を介して登上線維から小脳のプルキンエ細胞へ投射する経路を記述したものである。なお、左右小脳半球へ入力する信号は、それぞれ正負が反転している。小脳を経由しない視覚系および前庭系の神経経路については、それぞれ  $G_{nonFL}^{visual}(s)$  および  $G_{nonFL}^{vestib}(s)$  として記述されている。 $G_{postFL}(s)$  は、小脳プルキンエ細胞の出力から前庭神経核を介して眼球筋肉系へ至る経路を記述したものである。小脳プルキンエ細胞出力は、脳幹から眼球筋肉系までの特性を表現した伝達関数により眼球運動へ変換される。これまでに小脳半球の切除実験により、各半球は同側の眼球運動へ主に寄与していることが報告されており⑥、本人工小脳モデルにおいてもこの知見を反映するように眼球運動を計算している。

左右半球に分けて構築されている小脳の神経回路は、解剖ならびに生理学の知見(e.g.⑦)に基づいて苔状線維(mf, 600本)、登上線維(cf,

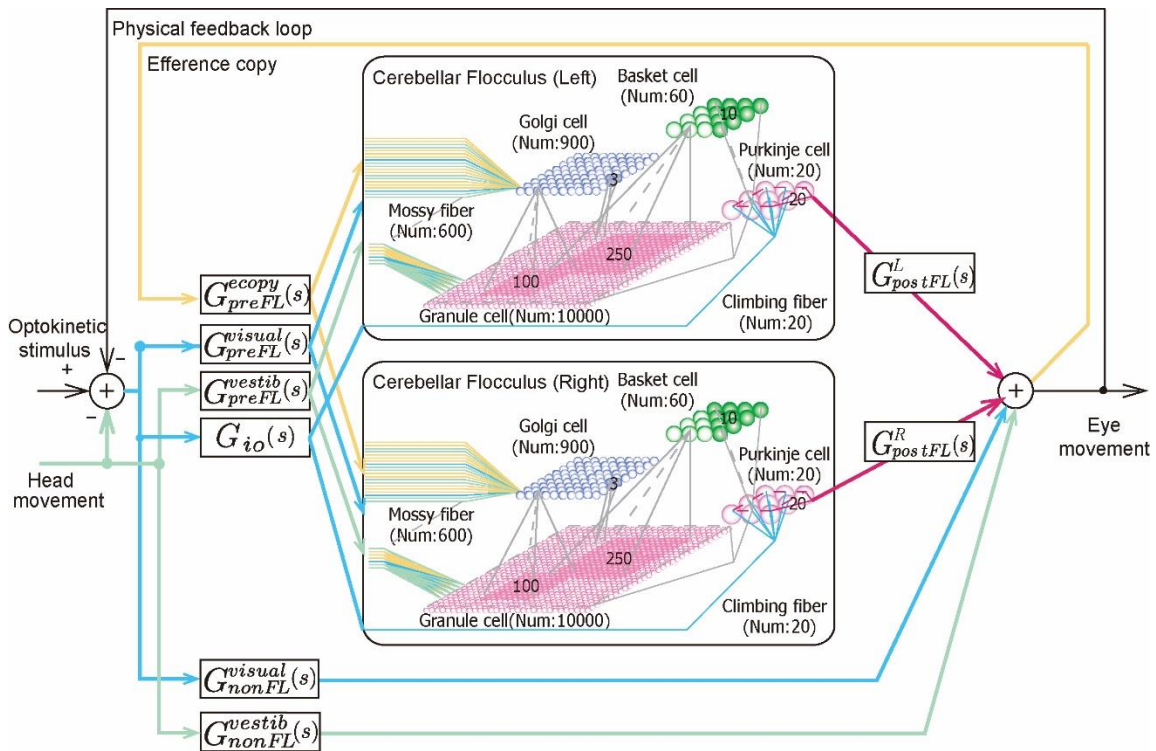


図 1 小脳両半球を陽に記述した小脳モデル

20 本), 顆粒細胞(Gr,10000 個), ゴルジ細胞(Go, 900 個), 籠細胞・星状細胞(Ba/St, 60 個) およびプルキンエ細胞(Pk, 20 個)で構成され, それぞれスパイクニューロンモデルで記述されている. 小脳内神経細胞間のシナプス接続に関しては次のようである. 苔状線維は, 伝達関数  $G_{preFL}^{ecopy}(s)$ ,  $G_{preFL}^{visual}(s)$  および  $G_{preFL}^{vestib}(s)$  で処理された, 眼球運動, 網膜像の滑り, 頭部運動の各信号を小脳の顆粒細胞とゴルジ細胞へ伝送する. 構築した神経回路モデルでは, 苔状線維により入力される頭部運動, 眼球運動, 網膜像の滑りの組み合わせにより 9 つのタイプの顆粒細胞が異なる存在比で構成される④. 各顆粒細胞は, 6 本の苔状線維入力と 3 個のゴルジ細胞入力を受ける. ゴルジ細胞は 20 本の苔状線維入力と 100 個の顆粒細胞入力を受ける. 各籠・星状細胞は, 250 個の顆粒細胞入力を受ける. プルキンエ細胞は, 1 本の登上線維入力, 10 個の籠細胞入力およびすべての顆粒細胞(10000 個)からの入力を受け, 複雑スパイク(CS)と単純スパイク(SS)を発生させる. こうした細胞数やシナプス数は, 細胞の接続比を保つようにネットワークを縮小して決定されている④.

### (2)VOR 運動学習シミュレーション

VOR 運動学習シミュレーションでは, 暗室で頭部回転刺激のみを提示する VOR in the dark (VORD), 視覚刺激と頭部回転刺激を同相で提示する VOR suppression (VORs), 両者を逆相で提示する VOR enhancement (VORe)の計 3 つのパラダイムを用いた. すべてのパラダイムにおいて, 頭部回転刺激と視覚刺激は, 周波数 0.5Hz, 振幅 40deg/s の正弦波で構成した. VOR 運動学習のシミュレーションでは, 動物実験③⑤と同様に VORs または, VORe を

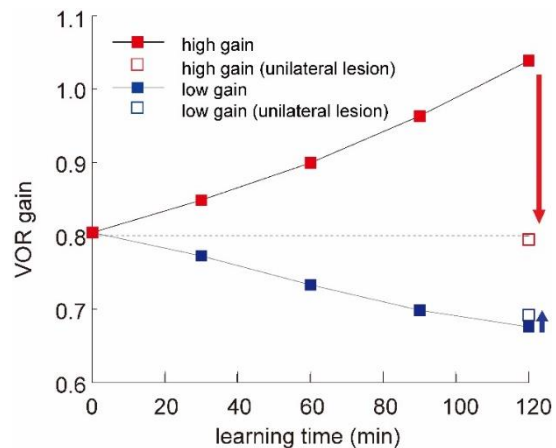


図 2 提案モデルによるゲイン増加学習(赤)およびゲイン減少学習時(青)の VOR ゲインの変化ならびに片小脳半球切除時の VOR ゲイン.

2 時間継続して提示した. 以降, VORs を用いた学習パラダイムをゲイン減少学習, VORe を用いたものをゲイン増加学習と呼ぶことにする. VOR 運動学習における小脳両半球構造の役割を評価するために 2 時間の VOR 運動学習シミュレーション後に, 片側小脳半球の切除シミュレーションを実施した. 片側小脳半球の切除は, 対応する小脳半球の出力を 0 とすることで再現した.

### (3)頭部運動方向選択学習シミュレーション

頭部運動方向選択的な VOR 運動学習のパラダイム③のうち, 左方向頭部運動で VOR ゲインを増加させ, 右方向頭部運動で VOR ゲインを小さくさせるパラダイム(以後, L-Enh/R-Sup とする)を用いた. 頭部方向選択的 VOR 運動学習は, L-Enh/R-Sup パラダイムを 2 時間学習させることで誘発した.

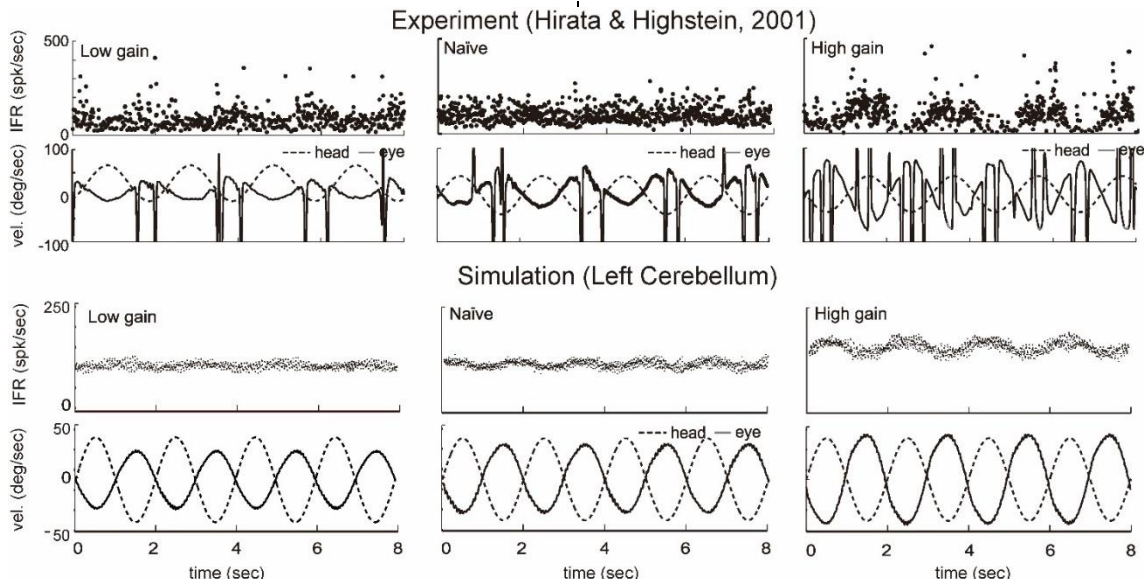


図3 学習前(Naive), ゲイン減少学習後(Low gain)およびゲイン増加学習後(High gain)のVORdにおけるプルキンエ細胞単純スパイク応答。上段：リスザルによる実験結果，下段：シミュレーション結果

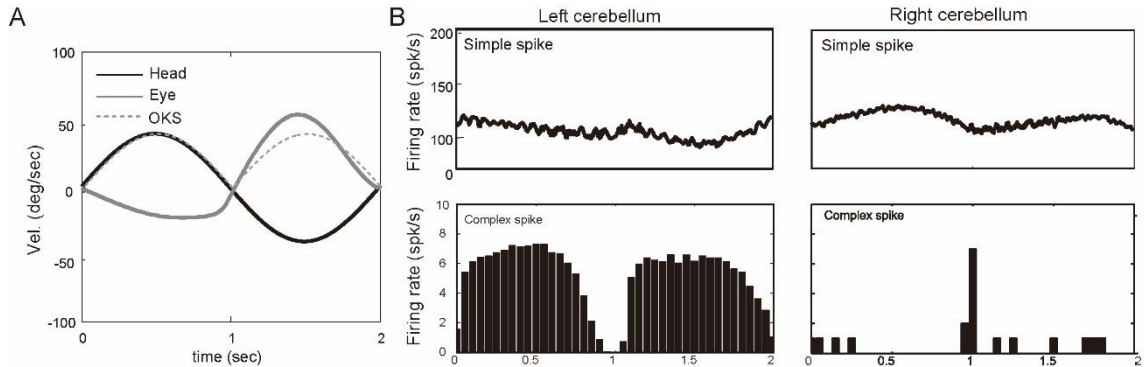


図4 頭部運動方向選択的 VOR 時における頭部運動，眼球運動および視覚刺激(A)，左右小脳半球におけるプルキンエ細胞 SS (B：上段) と CS (B：下段)

#### (4)運動学習の評価方法

学習の進度を評価するために，(3)，(4)それぞれのシミュレーションにおいて，30分毎にVORdを60秒シミュレートし，VORゲインを以下の式により計算した。

$$e(t) = g \cdot h(t - \tau) + dc + \epsilon(t)$$

ここで  $h(t)$ ， $e(t)$ ， $dc$  および  $\epsilon(t)$  は，頭部回転運動速度，眼球運動速度，DC成分および誤差成分である。 $\tau$  は，頭部回転速度と眼球運動速度間の位相差である。なお，頭部運動方向選択的な運動学習では，VORゲインを左右頭部運動方向を区別して計算した。

#### 4. 研究成果

##### (1)VOR運動学習シミュレーション結果

はじめに，構築した小脳神経回路モデルによるVOR運動学習シミュレーションを行った。図2にゲイン増加学習時とゲイン減少学習時のVORゲインの変化をまとめたものを示す。この結果から，提案モデルにおいてもサル⑤や金魚の実験③で見られるようなVORゲインの変化が再現できることを確認した。なお，2時間のVOR運動学習におけるVORゲインの変化は，ゲイン増加学習で0.80から1.04(+0.24)，ゲイン減少学習で0.80から0.67(-0.13)であった。

VOR運動学習では，暗闇におけるVOR眼球運動の変化のみならず，プルキンエ細胞単純スパイクの発火パターンも変化することが報告されている⑤。具体的には，学習前の状態では，VORdにおいてプルキンエ細胞単純スパイクはほとんどモジュレートしないが，ゲイン増加学習後では，頭部運動と同相に，ゲイン減少学習後では，頭部運動と逆相にそれぞれモジュレートする。図3は，学習前(naive)と2時間のVOR運動学習後(Low gain, High gain)におけるVORd時のリスザル(上段)とシミュレーション(下段)のプルキンエ細胞単純スパイクの応答をまとめたものである。この結果からもわかるように，提案モデルにおいてもサルの実験で確認されているようなVOR運動学習に伴うVORd時のプルキンエ細胞単純スパイクの発火パターンの変化を再現できていることがわかる。

##### (2)片小脳半球切除シミュレーション

2時間のVOR運動学習後に片側小脳半球の切除シミュレーションを実施した。図2(Open Square)に，片側小脳半球の切除シミュレーション時のVORゲインを示す。

小脳半球を切除したところ，ゲイン増加学習後では，学習により獲得したVORゲインの



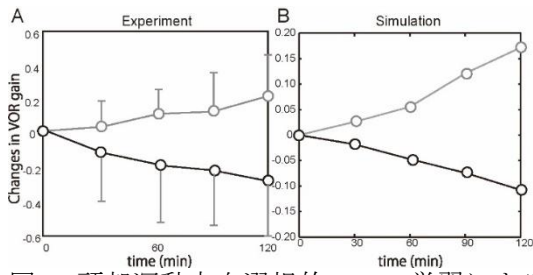


図 5 頭部運動方向選択的 VOR 学習による VOR ゲインの変化(A: 金魚実験③より改変, B: シミュレーション). 黒色および灰色は, それぞれ右方向頭部運動, 左方向頭部運動に対応した VOR ゲインである

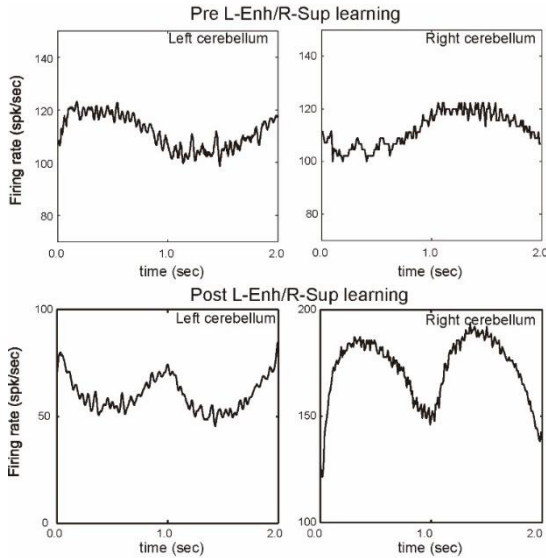


図 6 頭部運動方向選択的 VOR 学習前後の VORd におけるプルキンエ細胞 SS 発火パターン

ほとんどが消失する(切除前: 1.04, 切除後: 0.79, -0.25)が, ゲイン減少学習後では, 切除によるゲイン変化がわずかであった(切除前: 0.67, 切除後: 0.69, +0.02). また, 未学習時において小脳半球を切除したところ VOR ゲインへの影響は小さいものであることが確認された(切除前: 0.80, 切除後: 0.72, -0.08, data not shown). こうした結果から, ゲイン増加学習とゲイン減少学習では, 学習様式や学習によって獲得された VOR ゲインの記憶に関わる小脳の内部メカニズムが異なる可能性を示唆した.

### (3)頭部運動方向選択 VOR 運動学習シミュレーション結果

図 4 に L-Enh/R-Sup 学習時の眼球運動と左右小脳半球のプルキンエ細胞 SS と CS の発火パターンを示す. 図 4A から, L-Enh/R-Sup では, 眼球運動が左頭部運動方向(負)で大きく, 右頭部運動方向(正)で小さくなるのがわかる. また, プルキンエ細胞 SS の発火パターン(図 4B)は左小脳で負の方向へ全波整流, 右小脳で正の方向に全波整流となる発火パターンとなるのがわかる. 一方で, プルキンエ細胞 CS は SS と鏡像関係の発火パターンとなるのが知られている⑧. 本シミュレーション

においても SS と鏡像関係の発火パターンを再現できていることがわかる.

図 5A は, 金魚を用いて 2 時間 L-Enh/R-Sup パラダイムを学習した際の VOR ゲインの変化である③. この結果から, 左方向頭部運動時の VOR ゲイン(図中灰色)は, 学習時間とともに増加し, 右方向頭部運動時の VOR ゲイン(図中黒色)は, 減少することが確認できる. 図 5B に示す人工小脳モデルによるシミュレーションにおいても, 定性的にはこうした実験結果と同様の頭部運動方向に依存した VOR ゲインの変化傾向を再現できていることがわかる.

図 6 は L-Enh/R-Sup 学習前後の VORd におけるプルキンエ細胞 SS の発火パターンをまとめたものである. 学習前は左右小脳を問わずプルキンエ細胞 SS は正弦波上の発火パターンを示している. 2 時間の L-Enh/R-Sup パラダイム学習により, プルキンエ細胞 SS の発火パターンは, 左小脳で DC 発火頻度の減少とともに負方向へ全波整流し, 右小脳で DC 発火頻度の上昇とともに正方向へ全波整流していることがわかる. こうしたプルキンエ細胞 SS の変化により, 頭部運動信号とプルキンエ細胞からの抑制信号を受ける前庭神経核では, 左方向頭部運動時で頭部運動信号の抑制が弱まり, 右方向頭部運動時で抑制が強くなる. 結果として, 左方向頭部運動時には VOR が増強され, 右方向頭部運動時には VOR が減弱される頭部運動方向依存のゲイン変化が生じることが示された.

<引用文献>

- ① M. Ito., "The cerebellum Brain for an implicit self," FT Press, 2012.
- ② M. Schonewille, Z. Gao, H.J. Boele, M.F. Veloz, W.E. Amerika, A.A. Simek, M.T. De Jeu, J.P. Steinberg, K. Takamiya, F.E. Hoebeek, D.J. Linden, R.L. Hugarir, C.I. De Zeeuw, "Reevaluating the role of LTD in cerebellar motor learning," Neuron, vol.70, pp.43-50, 2001.
- ③ 吉川明昌, 平田豊, "前庭動眼反射の方向選択的運動学習とゲイン増減メカニズムの差異," 電子情報通信学会論文誌, J92-D, pp.176-185, 2009.
- ④ K. Inagaki, Y. Hirata, "Bilateral cerebellar spiking neural network model to simulate motor learning of the vestibuloocular reflex," Lecture Notes in Computer Science, vol. 9950, pp.252-258, 2016.
- ⑤ Y. Hirata, S.M. Highstein, "Acute adaptation of the vestibuloocular reflex: Signal processing by floccular and ventral parafloccular Purkinje cells," J. Neurophysiol., vol.85, pp.2267-2288, 2001
- ⑥ M. Ito, P.J. Jastreboff, Y. Miyashita, "Specific effects of unilateral lesions in the flocculus upon eye movements in albino rabbits," Exp. Brain Res., vol.45, no.1-2, pp.233-42, 1982.

⑦ J.C. Eccles, M. Ito, J. Szentagothai, "The Cerebellum as a Neuronal Machine," Springer-Verlag, 1967.

⑧ J.L. Raymond, S.G. Lisberger, "Neural learning rules for the vestibulo-ocular reflex," J. Neurosci., vol.21, pp.9112-9129, 1998.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計6件)

① K. Inagaki, Y. Hirata, Computational theory underlying acute vestibulo-ocular reflex motor learning with cerebellar long-term depression and long-term potentiation, The Cerebellum, 査読有, In Press.

② K. Inagaki, Y. Hirata, Bilateral cerebellar spiking neural network model to simulate motor learning of the vestibuloocular reflex" Lecture Notes in Computer Science, 査読有, vol. 9950, 2016, pp.252-258.

③ 稲垣圭一郎、平田豊、小脳両半球構造を陽に記述した人工小脳による前庭動眼反射運動学習シミュレーション、信学技報、査読なし、vol.116、2016、pp.85-90.

④ 飯田祥貴、稲垣圭一郎、平田豊、並進・傾き運動識別の曖昧性を解決する小脳神経回路モデル、信学技報、査読なし、vol.115、2016、pp.155-160.

⑤ K. Inagaki, Y. Hirata, Different roles for ipsilateral positive feed back and commissural inhibitory networks in oculomotor velocity to position neural integration, BMC Neuroscience, 査読なし, vol.16, 2015, p.100.

⑥ 稲垣圭一郎、平田豊、眼球運動神経積分器を構成する両側性神経回路における同側フィードバックと対側抑制機構の役割評価、信学技報、査読なし、vol.115、no.111、2015、pp.63-68.

〔学会発表〕(計10件)

① K. Inagaki, Y. Hirata, Evaluation of roles of cerebellar Golgi and basket/stellate cells in the vestibuloocular reflex motor learning: a computational study, Society for Neuroscience 2016, 2016年11月15日, San Diego, US

② K. Inagaki, Y. Iida, T. Yakusheva, P.M. Blazquez, Y. Hirata, Cerebellar neural network model for resolving tilt-translation ambiguity, 第39回日本神経科学大会、2016年7月21日、パシフィコ横浜、横浜、神奈川県.

③ 稲垣圭一郎、飯田祥貴、平田豊、小脳における並進運動と傾き運動の識別メカニズムの考察、人工知能学会全国大会、2016年6月6日、北九州国際会議場、北九州市、福岡県、1-2.

④ K. Inagaki, Y. Hirata, A model based theory for the oculomotor velocity to position neural integration, 第38回日本神経科学大会、2015年7月28日、神戸国際会議場、神戸市、兵庫県.

⑤ K. Inagaki, Y. Hirata, Different roles for

ipsilateral positive feedback and commissural inhibitory networks in oculomotor velocity to position neural integration, 24<sup>th</sup> Annual Computational Neuroscience Meeting, 2015年7月19日, Prague, Czech Republic.

その他、国際会議発表1件、国内会議発表4件

6. 研究組織

(1)研究代表者

稲垣 圭一郎 (INAGAKI, Keiichiro)

中部大学・工学部・講師

研究者番号：10568942