

令和 4 年 8 月 26 日現在

機関番号：13501

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2021

課題番号：19K07801

研究課題名（和文）小脳皮質細胞による歩行速度ミスマッチの符号化様式の解明

研究課題名（英文）Investigation on the encoding of the mismatch signals of locomotion speed by cerebellar neurons

研究代表者

池添 貢司 (IKEZOE, Koji)

山梨大学・大学院総合研究部・助教

研究者番号：10596430

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、運動課題を行うマウスのプルキンエ細胞の活動に対して、一般化線形モデルと機械学習的方法を用いた符号化モデルを適用したところ、発火数の少ない小脳皮質プルキンエ細胞の複雑スパイクの、複数の行動パラメータに対する応答を記述することができた。プルキンエ細胞は運動感覚関連情報や非運動情報の符号化していることが示唆された。歩行運動時の活動についても同様の解析を適用し、歩行運動時の小脳皮質細胞による情報符号化様式を明らかにする予定である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

小脳プルキンエ細胞の複雑スパイクは運動制御や運動学習に寄与しているが、多変数の運動パラメータや非運動情報がどのように符号化されているかあまり検討されていない。本研究では多数の運動パラメータと非運動情報が、個々のプルキンエ細胞の少ない複雑スパイクで符号化されていることを明らかにした。このことは小脳皮質における情報符号化様式の解明に寄与することができる。将来的には、効果的な運動学習法の開発や、小脳の構造を反映した新しい人工知能の開発に寄与する可能性がある。

研究成果の概要（英文）：In this study, I examined the response properties of complex spikes of the cerebellar Purkinje cells to multiple behavioral parameters by using the encoding model analysis that utilized the generalized linear model analysis combined with machine learning techniques. The model successfully described responses of the cells to multiple behavioral parameters even with a low spike firing rate. These results suggest that complex spikes of the Purkinje cells can encode multiple behavioral parameters including sensorimotor and non-sensorimotor information. I'll examine the responses of Purkinje cells to behavioral parameters regarding locomotion by using these techniques.

研究分野：神経科学

キーワード：小脳 プルキンエ細胞 運動 符号化モデル

1. 研究開始当初の背景

(1) 移動運動は捕食行動、逃避行動、索餌行動などに不可欠であり、適切な速度で移動することはエネルギー効率の向上や次の行動の準備、他者との協調行動の実現に重要である。動物が意図した速度で移動するためには肢を対応する周期、振幅で動かす必要がある。脳は(意図)(運動指令)(肢の動き)(移動速度)の関係をもとに、意図した移動速度を実現するための運動指令を生成する。しかし、筋力などの動物の内的環境は訓練、疲労によって変化し、さらに負荷や抵抗などの外的環境も時間とともに変化する。このため、(運動指令)(肢の動き)(移動速度)の関係は様々な時間スケールで変化する。脳は時間とともに変化するこの関係をモニターし、意図した移動速度を実現するための運動指令を生成する必要がある。本研究では、時間とともに変化する環境の中で意図した速度で歩行するための運動学習の神経基盤を問う。

本研究では当初、小脳皮質細胞による歩行運動情報の符号化様式について検討したのち、歩行運動中の小脳におけるミスマッチ情報の符号化様式と因果的寄与について検討する計画であった。しかしながら、マウスによる行動課題の学習について、計画からの遅れが生じたため、で用いる計画であった神経細胞の符号化様式に対する解析法の検討を、歩行課題とは異なる課題を行うマウス的小脳皮質細胞の活動を用いて行った。

(2) 小脳のプルキンエ細胞は、小脳皮質の唯一の出力細胞であり、運動制御・学習に関与すると考えられてきた。プルキンエ細胞の複雑スパイクは感覚運動情報を符号化し、運動学習の基盤と考えられてきた。近年、感覚運動情報以外の情報が符号化されていることが明らかになってきた(引用文献1)が、これらの異なる情報が一つのプルキンエ細胞で符号化されているかは、明らかになっていない。本研究では、自発運動課題を遂行中のマウスプルキンエ細胞から、2光子顕微鏡を使った単一細胞レベルのカルシウムイメージングを行い、複雑スパイクによる情報符号化様式をより包括的に明らかにする。

2. 研究の目的

小脳プルキンエ細胞の複雑スパイクの情報符号化様式をより包括的に明らかにすることを目的とする。すなわち、感覚運動情報や非運動情報などの多数のパラメータに対する複雑スパイクの応答特性を検討する。複雑スパイクは発火率が約1Hzと少ない。このような場合、多くのパラメータに対する応答の解析は長時間のデータが必要になることが多い。しかしながら、マウスの課題遂行時間は10分~1時間程度のごとが多く、より少ないデータに適用可能な解析法が必要となる。本研究では、機械学習で用いられる方法を小脳プルキンエ細胞の複雑スパイクへ適用し、複雑スパイクの情報符号化様式を明らかにすることを目的とした。この目的は当初の研究目標の達成に強く貢献する。

3. 研究の方法

頭部固定され、胴体部を台の上に置かれたマウスの左前肢の前に前後に動くレバーを設置した。マウスはレバーを後ろに引くと水の報酬を得ることができる。この課題をマウスにトレーニングした。時間当たりのレバー引きが一定数を超え、中程度に課題を習得した課題遂行中のマウスのプルキンエ細胞から活動記録を10分間行った。

プルキンエ細胞にはあらかじめカウシウム感受性蛍光タンパクを発現させておいた。2光子顕微鏡を使い、課題遂行中のマウスのプルキンエ細胞集団のそれぞれからカルシウムイメージングを行った。プルキンエ細胞のカルシウム濃度の迅速な変化は、複雑スパイクを反映している。得られた蛍光強度変化から、逆畳み込み積分を用いて複雑スパイクの発生時刻を推定した。

推定した複雑スパイクによる情報符号化様式を明らかにするために、符号化モデル解析(引用文献2)を行った。符号化モデル解析は、細胞の入出力関係を数理モデル化することによって明らかにする方法である。この方法では多数の行動パラメータが同時に変動するようなデータでも、単一のパラメータに対する応答特性を推定することができる。本研究では、入力パラメータに、レバーの位置、レバー引きの速さ、レバー戻しの速さ、リックの頻度、報酬のタイミングを用いた(図1)。本研究では、機械学習の方法である、L2正則化を使った一般化線形モデルをデータに適用した。L2正則化は最適化される応答カーネルをなるべくシンプルにすることによ

て、比較的少数のデータで、かつデータ間に相関がある場合でも、過学習の小さい良い結果を得ることができる。

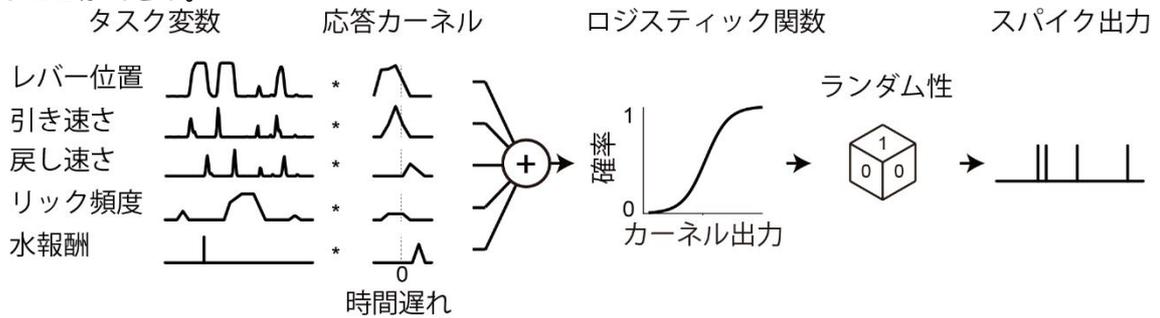


図1 本研究で用いた符号化モデル。応答カーネルを最適化し、モデルの予測と実データが似るようにする。得られた応答カーネルが細胞の行動パラメータに対する応答特性を表す。

本研究の符号化モデルでは細胞の各入力に対する応答特性はモデルを最適化することで得られる応答カーネルとして得ることができる。応答カーネルは連続的な入力に対して連続的に適用され（畳み込み積分）、出力が計算される。このことから時間フィルターとして考えることができる。

4. 研究成果

課題遂行中のマウスの小脳プルキンエ細胞から単一細胞レベルでのカルシウムイメージングを行った。細胞内カルシウム濃度変化から複雑スパイク列の推定をおこなった。行動データとスパイク列に対して符号化モデル解析を適用した。行動データと作成した符号化モデルから複雑スパイクの発生確率の時間変化を推定した。発生確率の高い時刻には実際に複雑スパイクが発生することが多く、符号化モデルは複雑スパイクの発生を予測できていた（図2）。このことは作

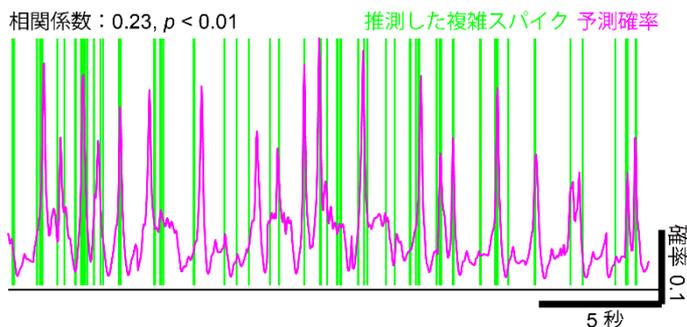


図2 符号化モデルを細胞の応答に適用した例。緑：細胞内カルシウム濃度変化から推定した小脳プルキンエ細胞の複雑スパイク列。マゼンタ：符号化モデルと行動データから推定したスパイク発生確率の時間変化。予測確率の高い時刻に複雑スパイクがよく発生している。

成した符号化モデルが、行動パラメータに対する複雑スパイクの応答特性をとらえていることを表している。符号化モデルの予測性能をスパイク列と予測確率の間の相関係数で評価したところ、図2中の細胞では0.23 ($p < 0.01$)であった。計測した細胞群全体（549細胞）の相関係数（予測性能）は 0.08 ± 0.08 （平均 \pm 標準偏差、図3）であった。301細胞（549細胞中）では統計学的に有意に相関係数は0より大きかった。このことは符号化モデルが多くのプルキンエ細胞の応答特性をとらえていること示唆している。

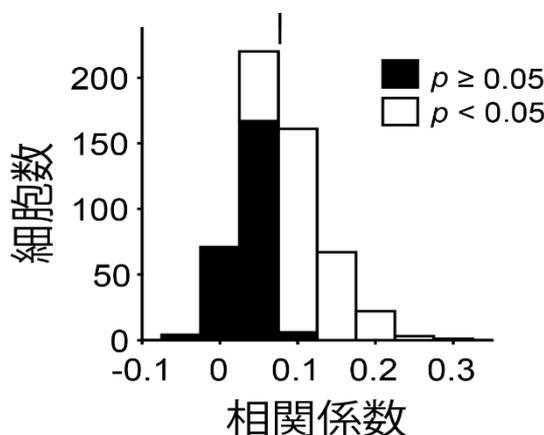


図3 符号化モデルの予測性能（相関係数）。301/549細胞で、符号化モデルは統計学的に有意にスパイク列を予測できている。

細胞の応答特性は作成した符号化モデルの応答カーネルとして得ることができる（図4）。図2の例の細胞では、複雑スパイクはレバー引き速さに対して強く反応することがわかる。さらにカーネルのピークが時間遅れの負側にあることから、レバー引きの前にスパイク発火頻度の増加

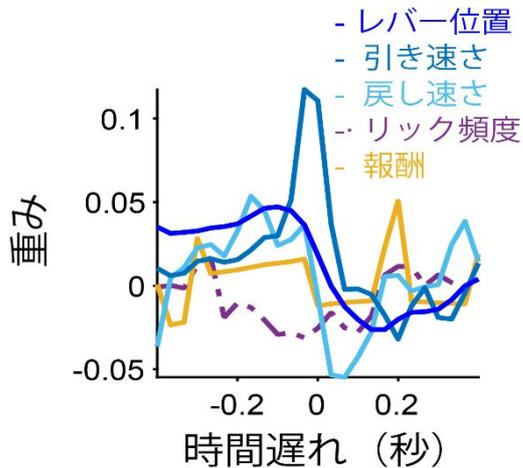


図4 符号化モデルによって得られた細胞の応答カーネル。各行動パラメータに対する応答の時間特性を表している。

が起こる。すなわち、この応答は運動出力に関係することが示唆される。一方、戻し速さのカーネルは時間遅れの正側にピークを持つことから、感覚入力に対する応答であることが示唆される。また、報酬に対するカーネルも変動を持つことがわかる。これらのことから、この細胞では運動関連情報、感覚関連情報に加えて、報酬に関する非運動感覚関連情報を統合し、符号化していることが示唆された。

解析を行った301細胞のうち、約20%の細胞で、運動感覚関連情報と報酬に関わる情報の両方を符号化していることが示唆された。以上の結果から、小脳のプルキンエ細胞では、運動情報と非運動情報が統合され、符号化されていることが明らかになった。

これらの結果は、今回用いた符号化モデル解析は比較的短いデータから、1 Hz 程度の低い発火率を持つプルキンエ細胞の、多数の行動パラメータに対する応答特性を定量的に明らかにすることができることを示唆している。今後はさらに符号化モデルを精緻化することによって、予測性能を向上させつつ、歩行運動にかかわる、より多変数のパラメータに対する小脳プルキンエ細胞の応答特性を明らかにする。さらには歩行の学習に必要な歩行ミスマッチ情報の符号化様式、その情報を符号化する活動の学習への因果的寄与を明らかにする計画である。

引用文献

- (1) Heffley et al., Nat Neurosci, 2018. Heffley & Hull, Elife, 2019. Kostadinov, et al., Nat Neurosci, 2019. Sendhilnathan, et al., Neuron, 2020.
- (2) Ikezoe et al, NeuroImage, 2018. Hatanaka et al, Brain Struct Funct, 2022.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Hatanaka Gaku, Inagaki Mikio, Takeuchi Ryosuke F., Nishimoto Shinji, Ikezoe Koji, Fujita Ichiro	4. 巻 227
2. 論文標題 Processing of visual statistics of naturalistic videos in macaque visual areas V1 and V4	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Brain Structure and Function	6. 最初と最後の頁 1385 ~ 1403
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s00429-022-02468-z	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Koji Ikezoe, Kazuo Kitamura
2. 発表標題 Neuronal representation for speed and acceleration of walking in mouse cerebellar cortex
3. 学会等名 Neuro2019（第42回日本神経科学大会・2019年7月新潟）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 池添 貢司、日高 直樹、真仁田 聡、村上 誠祥、堤 新一郎、磯村 宜和、狩野 方伸、喜多村 和郎
2. 発表標題 自発レバー引き課題を行うマウスにおける小脳プルキンエ細胞の複雑スパイク活動の符号化モデル解析
3. 学会等名 第44回日本神経科学大会 / CJK第1回 国際会議（2021年7月、神戸）（国際学会）
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

researchmap
<https://researchmap.jp/ikezoe>

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------