

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 19 日現在

機関番号：82406

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2013

課題番号：24700200

研究課題名(和文) 大脳基底核のドーパミン依存性競合プロセスに基づく動的な状態空間分割モデルの提案

研究課題名(英文) State-space remodeling in basal ganglia

研究代表者

太田 宏之(Ohta, Hiroyuki)

防衛医科大学校(医学教育部医学科進学課程及び専門課程、動物実験施設、共同利用研究・医学教育部医学科専門課程・助教)

研究者番号：20535190

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円、(間接経費) 0円

研究成果の概要(和文)：大脳基底核線条体ニューロンを光遺伝学的に刺激したところ、光刺激終了後も脱分極と発火が持続し、刺激を繰り返すとその発火持続時間が徐々に延長するという現象を発見した。一度時間発展した持続発火は、20秒の刺激休止期間を経ても残存したことから、何らかの短期的な状態保持メカニズムが想定される。また、この現象をヒントにして新たな強化学習モデルを構築した。

研究成果の概要(英文)：The striatum neurons showed a residual firing response of slowly increasing duration when exposed to repetitive optogenetic photostimulation. The prolonged firing resumed after a 20 sec in termination. Residual depolarization with 8-sec half-life decay and firing prolongation by the repetitive photostimulation were observed through whole-cell patch clamp recordings. Our results indicate that striatal neurons hold their internal state in second-order timescale to count inputs cumulatively. Moreover, we proposed a new reinforcement learning model which was inspired by the prolonged firing.

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：情報学・知覚情報処理・知能ロボティクス

キーワード：強化学習 大脳基底核 線条体

1. 研究開始当初の背景

大脳基底核線条体は作業記憶を必要とするプロセス、中でも特に遅延した報酬に基づいた学習の成立に関与することが知られている。ドーパミンによる報酬信号が与えられた時点において、過去の環境や自身の運動に関する多次元・複数時点の情報(状態)を動的に抽出・結合する機能が大脳皮質-大脳基底核内に想定されるが、その実態は不明である。大脳皮質が状態を、線条体が状態・行動の価値を表現しており、その価値の時間差分と報酬の和(TD誤差)を元に、単位時間毎に線条体が表象する価値を更新するという仮説が現在有力である。

しかし、大脳皮質が表現する状態に対して、線条体の活動がどのように対応するかについては明らかにはなっていない。大脳基底核線条体の発火に関する時間的性質、入力に関する空間的性質、側抑制による競合的特性、及びそれらに対するドーパミン修飾を明らかにすることで、動物の学習過程における状態空間の構築に関する機序の考察が可能となる。また同時に、機械学習・強化学習における状態空間の構築方法に関する新たな知見を得ることができる。

2. 研究の目的

大脳皮質からの入力に対する線条体の応答パターンの時間的性質及びそのドーパミン修飾を明らかにし、強化学習システム等に適用可能な大規模な状態空間の分割に関するモデルを構築する。

3. 研究の方法

青色光に反応して脱分極を誘発可能なチャンネルロドプシンが発現したラット(W-Tg(Thy-1-COP4/YFP*) 4Jfhy rat; W-TChR2V4)の大脳皮質-線条体急性スライスを用い、大脳皮質もしくは線条体を光刺激した際の線条体応答パターンを多電極計測手法及びパッチクランプ記録法を用いて計測した。光刺激は新たに構築した多点独立光刺激システム(図1)及びLEDによる局所光刺激を用いた。

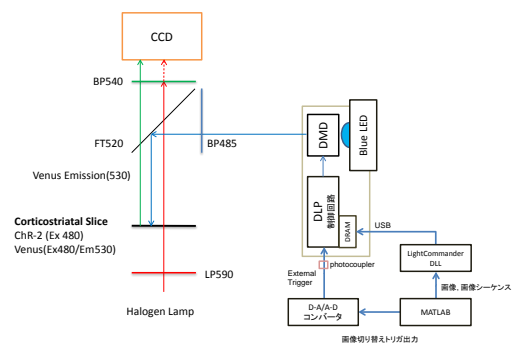


図1 構築した多点独立光刺激システム。Texas Instruments社製DLP開発キットLightCommanderを用いて、MATLABから制御できるようにした。外部トリガによって予め用意した画像フレームの瞬間的な切り替えが可能である。

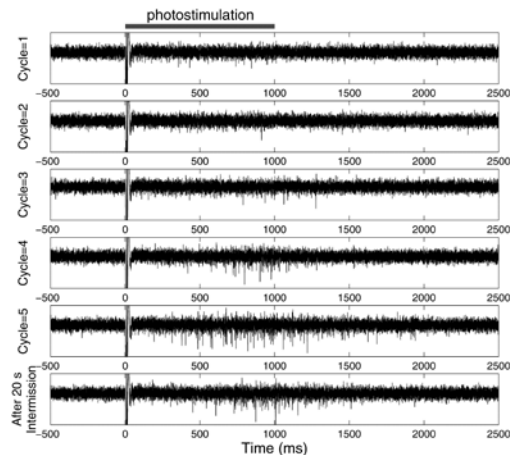


図2 チャンネルロドプシン発現ラット線条体ニューロンの光刺激応答。8秒に1回の頻度で1秒間の光刺激を5回与えたところ、活動電位の数が増えると同時にその発生期間が徐々に延長した(上から5段目まで)。その後、20秒間の休止期間を経て再度光刺激入力を行ったところ、時間発展した持続的発火が残存していた(6段目)。このことは、10秒単位の短期的な積算機能が線条体ニューロンに存在していることを示している。平均すると、この残存発火(6回目)は20秒までの休止期間であれば最後の発火数(5回目)と同程度であり、30秒で半減、60秒以上ではほぼ消失する。

4. 研究成果

① 線条体におけるカルシウムチャンネル依存性の持続発火の発見

成熟W-TChR2V4ラットの大脳皮質-線条体スライスに対して青色光刺激を与えたところ、光刺激終了後も発火が持続し、刺激を繰り返すとその発火持続時間が徐々に延長するという現象を見出した(図1)。一度時間発展した持続発火は、20秒の刺激休止期間を経ても残存した。

当初、線条体ニューロンの応答は刺激入力に対して時間的にある程度一定であるという想定で、刺激入力を空間的に変化させたときのニューロンの応答パターンの変化から、側抑制によるニューロン間の発火の競合過程を検討する予定であった。しかし、上述の時間発展する現象の発見により方針を変更し、線条体の時間的特性に着目して研究を行った。

線条体ニューロン(PD65)に対するホールセルパッチクランプ実験より、この残存現象は半減期8秒程度の緩慢な再分極過程に基づくものであることが示唆された。電流注入ではその緩慢な再分極過程が再現されなかったことから、樹状突起において持続的な変化が発生しているものと推測された。

この持続発火の時間発展は、特定のカルシウムチャンネル及びカルシウム作動性カリウムチャンネルに依存していることがわかった(論文投稿中)。更に、光刺激終了後に残存する持続発火は特定の麻酔薬によって消失することがわかった(光刺激中の応答は消失しない)。ドーパミンD1受容体作動薬によって持続発火の時間発展が増強されることを確認した。

また、この現象は in vivo でも発生することを確認した。麻酔下のラットの線条体に光ファイバーと4本のワイヤー電極を貼り合わせたファイバー電極を刺入し、急性スライスと同様に持続発火の時間発展が計測された。

光刺激に依らず、本現象を誘導できるか検討するため、刺激電極を白質に配置して線条体からの応答を記録したところ、刺激間隔に依存して、持続発火が増強・減弱することを確認した。

② 新しい強化学習モデルの提案

上述の結果より、個々の線条体ニューロンにおいてカルシウム依存性の20秒前後の持続的な状態保持機構が存在することが予想された。そこで、その状態保持機構を遅延報酬強化学習における2つの短期的な記憶、すなわち適格度トレースと報酬（ドーパミン）の履歴の生理的実態と仮定して、新たな強化学習モデル QTimer を考案した(学会発表7)。QTimer は、価値関数を表現する各担体（線条体ニューロンに相当）において、状態の入力が行われた時点で起動するタイマーを有し、タイマー起動中に受けた報酬を蓄積し、各価値関数それぞれのタイマー終了時点で価値関数を更新するモデルである。

従来モデルにおいては価値の時間差分を計算する必要があるが、時間差分の計算には正確な同期が必要とされ何らかの外部クロ

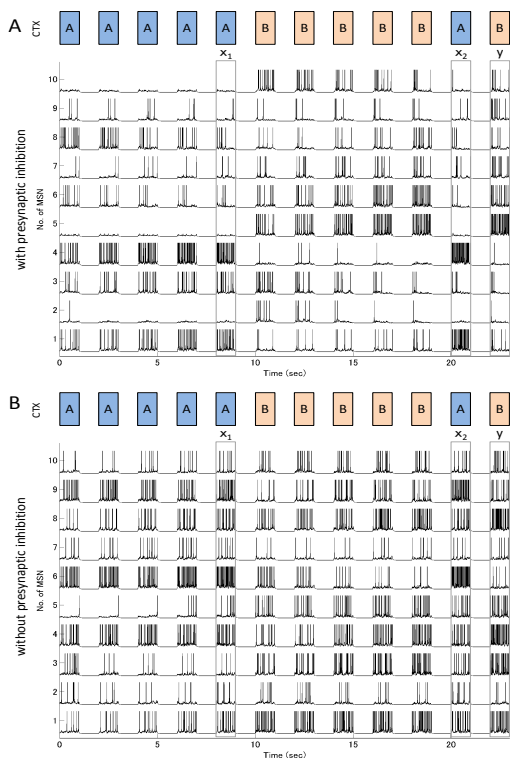


図3 大脳皮質-線条体間ネットワークのシミュレーション。2つのパターンの大脳皮質からの入力に対する10個の線条体ニューロンの発火パターンを示す。各シナプス入力に関して、STDPによるシナプス可塑性による重みの更新を行っている。シナプス前抑制を仮定した場合(A)としない場合(B)において、2種の入力パターンに対する弁別性能が異なることがわかる。

ックが必要であるのに対し、提案モデルは価値関数の担体内部で非同期に価値関数の更新が可能である。シミュレーション結果より、強化学習モデルの一種であるSARSAモデルと比較して、ほぼ同等の性能を持つことが明らかとなった。

今後は、QTimerモデルの並列的特質を活かして、一定の時間幅の中において、状態空間の次元分割及び統合（バインディング）を行うモデルを構築する。

③ 弁別性能と追加学習性能の両立

ニューラルネットワークにおいて入力パターンの弁別性能と過去に学習した内容に加えて新たな入力パターンに適応する追加学習性能の両者を満たすアーキテクチャを検討した。その結果、シナプス前抑制による一時的な抑制が過去の学習内容の上書きを抑制しつつ、パターン間の差異を弁別することに役立つことがわかった(図3;学会発表3)。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計3件)

- (1) Ohta H, Sakai S, Ito S, Ishizuka T, Fukazawa Y, Kemuriyama T, Hiruma M, Mushiake H, Sato Y, Yawo H, Nishida Y, Paired stimulation between CA3 and CA1 alters excitability of CA3 in the rat hippocampus, *Neuroscience Letters*, Vol. 534, 2013, pp.182-187, 査読有
- (2) Uragami D, Ohta H, Multilayered neural network with structural lateral inhibition for incremental learning and conceptualization, *BioSystems*, Vol. 118, 2014, pp.8-16, 査読有

[学会発表] (計13件)

- (3) Ohta H, Uragami D, Nishida Y, Houk J.C, Presynaptic inhibition balances the trade-off between differential sensitivity and reproducibility, The 6th International Conference on Soft Computing and Intelligent Systems and The 13th International Symposium on Advanced Intelligent Systems (SCIS&ISIS2012), 2012.11
- (4) Ohta H, Yamaguchi Y, Nishida Y, Growth of sustained firing in rat striatum, The 90th Annual Meeting of The Physiological Society of Japan, *Journal of Physiological Science* 63 (Suppl 1): p.S100-S100, 2013
- (5) 太田宏之, 西田育弘, 神経可塑性と状態

の生成, 第 27 回人工知能学会全国大会,
2013

- (6) 太田宏之, 守本祐司, 西田育弘, 大脳基底核線条体の持続的応答の空間的解析, レーザー学会第 452 回研究会, 2013
- (7) 太田宏之, 甲野 佑, 高橋 達二, 線条体ニューロンの持続的発火と強化学習, 第 28 回人工知能学会全国大会, 2014

6. 研究組織

(1) 研究代表者

太田 宏之 (Ohta Hiroyuki)

防衛医科大学校・医学教育部医学科専門課程・助教

研究者番号 : 20535190