

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和元年5月27日現在

機関番号：33910

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2018

課題番号：17K12781

研究課題名(和文)異なる運動制御と学習に関わる小脳内部メカニズムとその汎用性に関する研究

研究課題名(英文) Study on the internal mechanism of the cerebellum and its versatility for different types of 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) 2,300,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、小脳の運動制御・学習の基本メカニズムとその汎用性の理解を目指して前庭動眼反射運動学習と並進運動と傾き運動の識別という双方課題を実現しうる小脳数理モデルを構築するとともに、それらの計算機シミュレーションを実施した。本研究により、小脳平行線維とプルキンエ細胞間の可塑性によって、運動に関連する入力信号が学習のゴールに対応するように調整されることで運動学習が成立していることを明らかにした。さらに同小脳モデルで並進・傾き運動の識別メカニズムについても学習や小脳内細胞活動の再現が可能であることを示した。こうした結果から、小脳の運動制御・学習の基本メカニズムに高い汎用性が伴うことを示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、小脳の運動制御・学習の基本メカニズムが運動種によらない高い汎用性を有することを示した。従来、小脳神経回路網の均一構造により、運動種をとわず、その学習・制御メカニズムに普遍性が存在することが指摘されていたが、本研究は計算機シミュレーションにより普遍性をサポートする結果を初めてしめしたものである。一方で、本研究成果は、小脳にみられる柔軟かつ精緻な運動制御機構を、運動種を問わずにロボット適応制御などへの工学的応用を可能とする一指標にもなるものと考えられる。

研究成果の概要(英文)：In this study, we simulated vestibuloocular reflex and tilt translation ambiguity using realistic cerebellar model. In the results, we revealed that the plasticity at the synapse between parallel fiber and Purkinje cell tuned motor related input signal to achieve goal of performance in the motor control during learning. Furthermore, our cerebellar model can resolve tilt translation ambiguity and reproduced neuronal activity that shown in experimental study. Those results also indicate the versatility of cerebellar motor learning.

研究分野：計算論的神経科学

キーワード：小脳 運動学習 空間定位 可塑性

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

小脳は、系統発生的に古い部分から新しい部分まで 4 つの部位に分類される。それぞれの部位は、それぞれ異なる機能・運動制御に関与している。小脳の各部位は、入力される信号と出力先の脳部位は異なるものの、マイクロゾーンと呼ばれる基本回路の繰り返しにより構成され、部位によらない一様構造を持つ。こうした一様な構造から、小脳は様々な運動・機能に関与しているが、その学習・記憶のメカニズムは部位によらず普遍的であると考えられている。これまでに小脳の運動学習は、平行線維-プルキンエ細胞間の長期抑圧(Long Term Depression : LTD)と長期増強(Long Term Potentiation : LTP)により実現されることを裏付ける多くの知見が示されている。さらに、長期抑圧と長期増強は小脳の最終出力を担うプルキンエ細胞に投射している平行線維と登上線維の入力タイミングに依存して誘発されることが明らかにされている。即ち、登上線維入力と平行線維入力同期した場合には、LTP が誘発され、それ以外の場合には LTP が誘発される。ここで、登上線維は運動の誤差信号を伝達していると考えられていることから、小脳では LTD に基づいて誤差訂正が実現されると考えられている。このように、運動学習メカニズムの詳細については解明されつつあるものの、複数の異なる運動課題において小脳の運動学習・記憶の信号処理変化がどのようであるかなど、同学習・記憶メカニズムの汎用性については、詳細が明らかになっていない。

2. 研究の目的

生物は、様々な環境において複数の異なる運動を適応的に実現する優れた能力を有する。生体を規範とした制御機構は、その研究が進み生体機能を模倣したロボット制御や生体情報を利用した制御アシスト技術など様々な工学的な応用が進んでいる。一方で、環境の変化や加齢・疾患による身体の特長変化に適応して精緻かつ柔軟な行動を選択するといった運動の制御・学習機構の工学的な応用は、新しい制御方法として期待されている。こうした運動の制御・学習は、小脳を中枢部位とした神経系で実現されている。小脳は、どの部位も主に 2 種類の入力線維と 5 つの細胞により構成される基本神経回路構造を有し、こうした基本神経回路網で多種多様な運動の制御・学習が実現されている。また、小脳基本構造の一様性から、小脳内の神経回路網で実現される制御・学習の基本メカニズムは運動種を問わず普遍であると考えられている。こうしたことから、小脳の運動制御・学習が関与する前庭動眼反射(VOR)や視運動性眼球運動等の運動課題を通して、小脳の運動制御・学習メカニズムが評価されている。一方で、小脳の運動制御と学習メカニズムは、前述のような任意の運動学習課題ごとに評価されてきたことから、異なる運動の制御・学習を実現する小脳の基本メカニズムやその汎用性については、未だその詳細が明らかにされていない。本研究では、VOR と並進運動と傾き運動の曖昧性識別課題に着目し、小脳を解剖・神経整理の知見に基づいて詳細に記述した人工小脳による計算機シミュレーションを通して運動の制御と学習を実現しうる小脳内部の基本メカニズムを探る。

3. 研究の方法

(1) 小脳の数理モデル

小脳の神経回路は、解剖ならびに生理学の知見に基づいて苔状線維(mf, 600 本)、登上線維(cf, 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、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。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。小脳の運動学習の基礎過程と考えられている平行線維(本モデルでは顆粒細胞が相当)とプルキンエ細胞間の LTD と LTP は、Spike Timing Dependent Plasticity で記述されている。

(2) 前庭動眼反射の数理モデル

図 1 に前庭動眼反射の数理モデルの全体構造と小脳神経回路内の内部構造を示す。構築した神経回路モデルは、リスザルの生理実験結果をもとに VOR の神経経路の信号処理特性を伝達関数で記述した 7 つのサブシステムと、3(1)で述べた小脳の神経回路モデルによって構成されている。 $G_{preFL}^{copy}(s)$ 、 $G_{preFL}^{visual}(s)$ 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。これら 3 つの経路は小脳内の各細胞で処理されたのち、プルキンエ細胞に SS を誘発する。 $G_{io}(s)$ 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。この経路によって小脳プルキンエ細胞に運動学習の誤差信号を考えられる CS が誘発される。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。

(3) 小脳虫部の数理モデル

図 2 に並進運動と回転運動の曖昧性識別のシミュレーションを目的とした数理モデルの概要

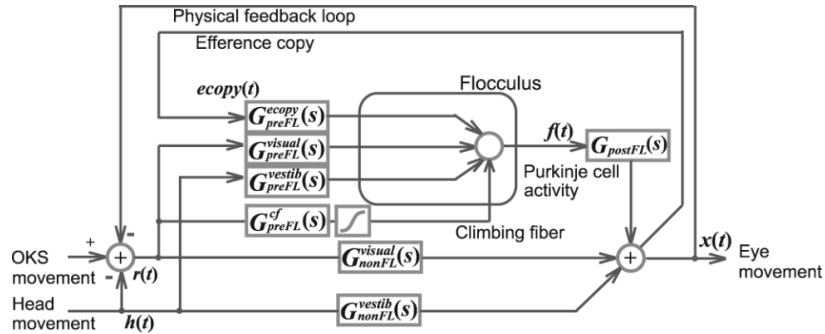


図1 VORを再現する小脳モデル

を示す。小脳は部位によらない一様性を有することから、本モデルにおいても小脳の数理モデルは前庭動眼反射と同様である。一方で、小脳への入力信号については、対応する運動に依存する。小脳虫部のモデルでは、耳石器で受容された直線加速度と三半規管で受容される重力軸に対する傾きにより生じる回転加速度並びに回転速度としている。すなわち、具体的には、小脳片葉へ入力する苔状線維ならびに登上線維により運ばれる信号成分を、虫部に関する生理・解剖学的知見に基づき変更した。まず、小脳虫部においては、耳石器と三半規管からの信号が主要な苔状線維入力となる。そこで、本小脳虫部モデルでは、耳石器が主に出力する直線加速度と、三半規管が主に出力する回転角速度、回転角加速度で苔状線維入力を構成した。また、登上線維により小脳虫部へ運ばれる信号に関しては不明な点が多いが、本モデルでは Yakusheva らの知見を元に耳石器由来の直線加速度と、並進加速度の2種類とした。

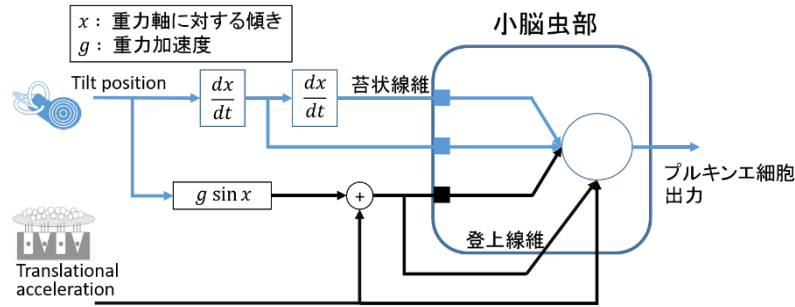


図2 小脳虫部の数理モデル

(4) VOR 運動学習シミュレーション

VOR は、頭部運動刺激と視覚刺激により実験的に誘発可能である。本研究では、暗所で頭部運動刺激のみを与える VOR in the dark (VORd), 明所で頭部運動刺激のみを与える VOR in the light (VORl), 頭部運動刺激と視覚刺激(Optokinetic Stimulus: OKS)を逆位相で与える VOR enhancement (VORe), 頭部運動刺激と OKS を同位相で与える VOR suppression (VORs)を用いた。リスザルによる生理実験結果と比較するため、すべてのパラダイムにおいて頭部運動刺激と OKS を周期 0.5Hz, 振幅 40deg/sec の正弦波で刺激を構成した。こうしたパラダイムのうち、VORe を数時間提示すると VORd における VOR ゲイン (一眼球運動速度/頭部運動速度で定義)が増加する。これをゲイン増加学習と呼ぶ。一方で VORs を数時間提示すると VOR ゲインが減少する。これをゲイン減少学習と呼ぶ。本研究においても、これらの学習パラダイムを用いて VOR 運動学習シミュレーションを実施した。運動学習は VORe または VORs を 2 時間提示することで誘発した。学習効果の評価も、学習 30 分ごとに VORd を 60 秒提示して評価した。

(5) 並進運動と回転運動の曖昧性識別課題のシミュレーション

並進運動と回転運動の識別機構を探るため、これまでに動物実験で用いられている以下の4つのパラダイムを対象としシミュレーションを行った。なお、刺激を構成する周波数や振幅情報は、アカゲザルの実験例を参考に決定した。

- ・ Tilt : 地面に平行な軸周りの回転運動のみを刺激として用いるパラダイム。回転運動は、周波数 0.5Hz, 振幅 11.3deg からなる正弦波で構成した。このとき、耳石器で受容される直線加速度は最大で 0.2G となる。

- ・ Translation : 地面に平行な並進運動のみを刺激として用いるパラダイム。振幅 20cm, 周波数 0.5Hz の正弦波で刺激を構成した。このとき耳石器で受容される直線加速度の最大値は 0.2G となる。

- ・ Tilt+Translation : 上記 Tilt と Translation 刺激が加法的に混合されるパラダイム。耳石器で受容される直線加速度は最大値が 0.4G の正弦波となる。

- ・ Tilt-Translation : 上記 Tilt と Translation 刺激が減法的に混合されるパラダイム。耳石器で受容される直線加速度は常に 0G となる。

シミュレーションでは、まず、上記 4 つの刺激をそれぞれ 10 秒間で構成し、ランダムな順番で 45 回ずつ(4×10×45=1800 秒間)モデルに入力し、顆粒細胞-プルキンエ細胞間シナプ

スの可塑性(LTD, LTP)を有効にして学習させた。その後、シナプス可塑性を無効にし、各パラダイムの刺激を 200 周期(400 秒)与え、各細胞モデルの応答を評価した。細胞応答は、100 周期分の加算平均を求め評価した

小脳虫部は、耳石器と三半規管両方からの入力を受ける。赤毛ザルを用いた実験では、並進・回転混合刺激を提示した際に、小脳虫部のプルキンエ細胞応答が、並進運動のみを選択的にコードすることが報告されている。一方、Canal plugging により三半規管からの入力を阻害すると、こうしたプルキンエ細胞における並進と回転運動の区別ができなくなる。本研究でも、同様に Canal plugging をシミュレートし、モデルの妥当性を評価した。

4. 研究成果

(1) 人工小脳による VOR 運動学習シミュレーション

はじめに、構築した前庭動眼反射の数理モデルによる 4 つの VOR パラダイム(VORI, VORd, VORe, VORs)における小脳プルキンエ細胞応答と眼球運動のシミュレーション結果について述べる。Naïve な動物において、VORe の刺激を与えると、プルキンエ細胞 SS は頭部運動と同位相のモジュレーションを呈する。また、眼球運動は増大する。一方で、VORs の刺激を与えると、プルキンエ細胞 SS は頭部運動と逆位相のモジュレーションを呈し、眼球運動は減衰する。前述 2 つのパラダイムにおいてプルキンエ細胞 CS は、SS と逆位相のモジュレーションとなる。VORd や VORI の刺激に対しては、プルキンエ細胞 SS ならびに CS はわずかにモジュレーションを呈する。

図 3 左は、構築した数理モデルにより各種 VOR 誘発刺激でシミュレーションを実施した結果である。それぞれのプルキンエ細胞応答は 30 周期分の周期平均として算出した。典型的なサルのプルキンエ細胞応答は、VORI や VORd では発火モジュレーションがなく、VORe では頭部運動と同位相、VORs では頭部運動と逆位相となる。図 3 左に示した人工小脳によるシミュレーション結果から、すべての刺激構成において前述のプルキンエ細胞 SS ならびに CS のモジュレーションと、眼球運動の変化が再現できていることが確認できる。構築した数理モデルにおいて VORe, VORs, ならびに学習を誘発しない VORI を 2 時間学習して VOR 運動学習をシミュレートした。学習過程において、学習進度を評価するために 30 分おきに VORd を 60 秒シミュレートした。図 3 右に VORI, VORe ならびに VORs 学習時の学習曲線を示す。VORe によるゲイン増加学習では、2 時間の学習により VOR ゲインが 0.8 から 1.04 へ増加した。一方で、VORs によるゲイン現象学習では、VOR ゲインが 0.8 から 0.64 へ減少した。VORI の場合は、2 時間の学習においてもほとんど VOR ゲインは変化しなかった(学習前: 0.80, 学習後: 0.81)。こうした学習結果は、これまでに報告されているリスザルによる学習結果と定性的に一致するものであった。

暗闇における VOR 時の小脳プルキンエ細胞 SS の応答は、VOR ゲインの変化に対して適応的にモジュレーションを変えることが報告されている。ここでは、ゲイン増加・減少学習前後の VORd におけるプルキンエ細胞 SS 応答について述べる。図 4 は、VOR 運動学習に伴う、リスザルの実験および構築した数理モデルのプルキンエ細胞の応答の変化をまとめたものである。リスザルにおける典型的なプルキンエ細胞応答では、学習前(上中央)では、ほとんどモジュレーションを示さない。一方で、プルキンエ細胞 SS のモジュレーションは、VOR 運動学習により VOR ゲインが増加する(上右)と頭部運動刺激と同位相となり、VOR ゲインが減少する(上左)と頭部運動刺激と逆位相のモジュレーションとなる。図 4 下段は、構築モデルの結果を示したものであるが、実験的に確認されているプルキンエ細胞 SS のモジュレーション変化が再現されていることがわかる。

最後に、VOR 運動学習によるプルキンエ細胞のモジュレーション変化の起源を探るため、運動学習の基礎過程である LTD と LTP が影響する平行線維-プルキンエ細胞間のシナプス伝達効率を評価した。図 5 は構築した数理モデルのすべての平行線維-プルキンエ細胞間のシナプス伝達効率を小脳への入力線維である苔状線維が運ぶ信号種によって分類される顆粒細胞ごとに疑似カラーマップでまとめたものである。ゲインを増加させる学習の場合には、眼球運動(E)を多く含む平行線維とプルキンエ細胞間のシナプス重みが増加し、頭部運動(V)を多く含む平行線維とプルキンエ細胞間のシナプス重みが減少することが確認できる。一方で、ゲインを減少させる学習の場合には、頭部運動(V)を多く含む平行線維とプルキンエ細胞間のシナプス重みが増加

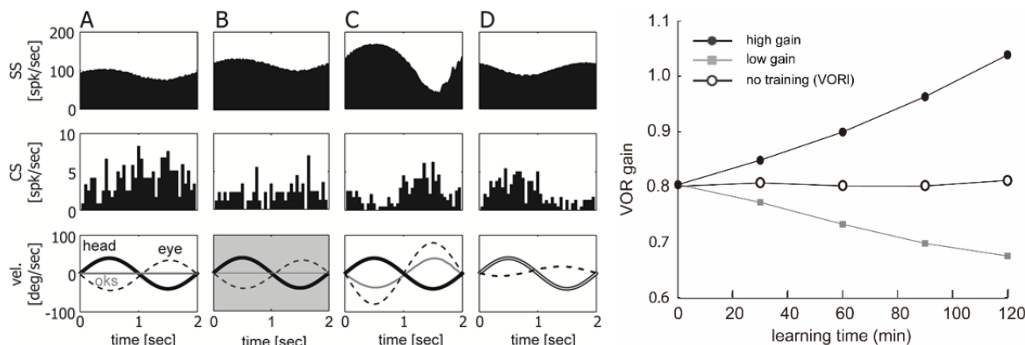


図 3 各種 VOR 誘発刺激におけるプルキンエ細胞 SS と CS および VOR の学習曲線

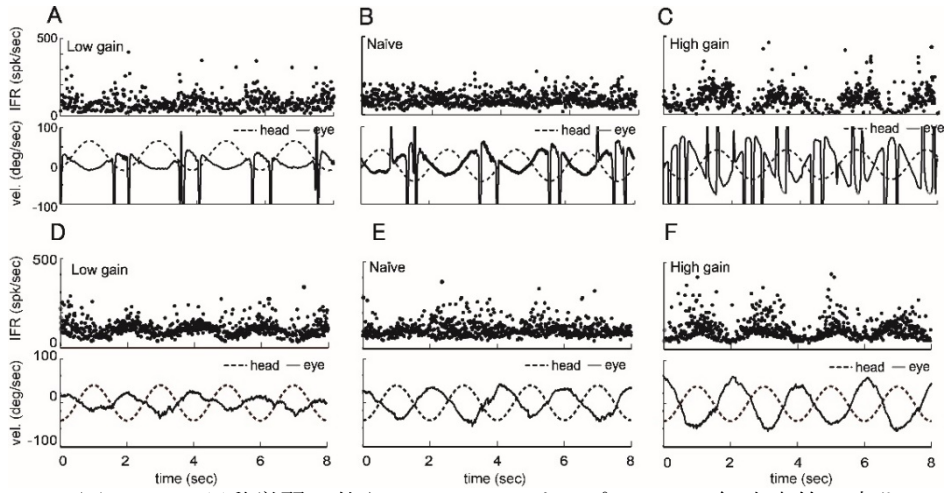


図 4 VOR 運動学習に伴う VORd におけるプルキンエ細胞応答の変化

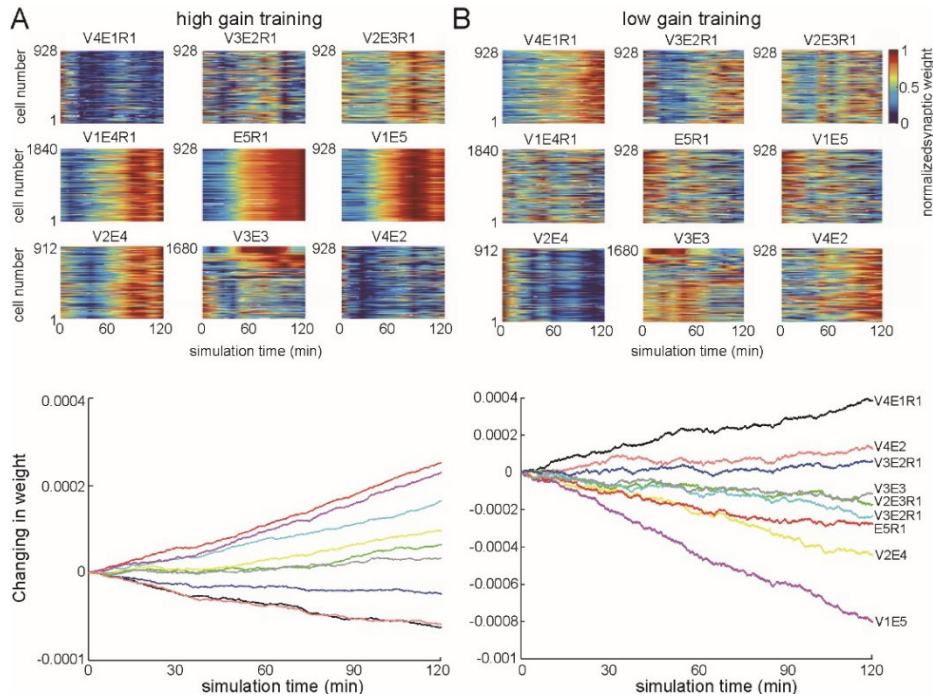


図 5 平行線維-プルキンエ細胞間のシナプス伝達効率変化. V: 頭部信号, E: 眼球右脳, R: 網膜像の滑り(視覚信号)

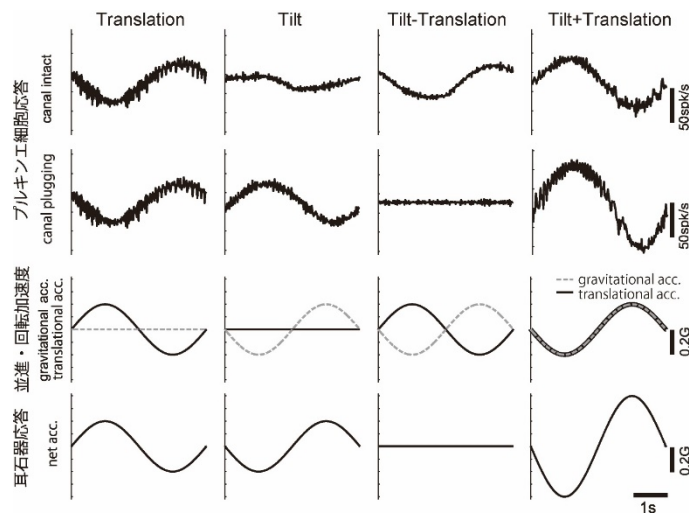


図 6 並進運動, 回転運動および並進・回転運動混合刺激パラダイム時のプルキンエ細胞応答

し, 眼球運動(E)を多く含む平行線維とプルキンエ細胞間のシナプス重みが減少する. こうした結果から, VOR の運動学習は, ゲインの増加・減少に合わせて, 異なるモダリティの入力信号が LTD と LTP で変調されることにより実現されることを示した.

(2) 並進運動と回転運動の曖昧性識別課題のシミュレーション

図 6 に, 4つの刺激パラダイムにおけるプルキンエ細胞の応答(1 段目)と, 並進・回転加速度

(3 段目)ならびにこれらの和として耳石器で受容される直線加速度(4 段目)を示す。サルの小脳虫部のプルキンエ細胞では、上述の通り Translation パラダイムにおいて、プルキンエ細胞は並進加速度と逆位相の発火パターンを示す。Tilt パラダイムでは、プルキンエ細胞は重力加速度成分に対して非常に小さな発火モジュレーションを示す。Translation と Tilt が混合された刺激の場合、Tilt-Translation, Tilt+Translation パラダイムともに、プルキンエ細胞発火モジュレーションは並進加速度成分に対して逆位相となる。また、Translation, Tilt-Translation および Tilt+Translation パラダイムにおいて、プルキンエ細胞発火モジュレーションの振幅はほぼ同じになる。すなわち、小脳虫部プルキンエ細胞は、回転運動の有無や方向に関わらず並進運動成分に選択的に応答する。本モデルシミュレーション結果においても、すべてのパラダイムにおいて、動物実験で確認されている並進運動に選択的なプルキンエ細胞応答が再現されている。3.5. で述べた Canal plugging の影響についても、図 6 の 2 段目に示したように、動物実験で報告されているように、耳石器応答(4 段目)と同様なプルキンエ細胞発火パターンが再現されている。以上の結果から、従来研究でも報告されているように、並進加速度と回転運動による加速度の区別には三半規管から小脳への入力が必要な役割を果たすことが裏付けられた。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 2 件)

1. 稲垣圭一郎, 運動の制御と学習に関する小脳信号処理機構とその汎用性に関する研究, 総合工学, vol.30, pp.37-48, 2018 (査読無し)。
2. K. Inagaki, Y. Hirata, Computational theory underlying acute vestibulo-ocular reflex motor learning with cerebellar long-term depression and long-term potentiation, The cerebellum, Vol.16, pp.827-839, 2017 (査読有)。

[学会発表] (計 18 件)

1. 松田大河, 稲垣圭一郎, 人工小脳モデルによる前庭動眼反射におけるゴルジ細胞の役割評価, 2019 年電子情報通信学会総合大会, 2019
2. 稲垣圭一郎, 中根聖也, 平田豊, 人工小脳による並進・傾き運動識別の曖昧性解決における小脳信号処理機構の評価, 第 36 回日本ロボット学会学術講演会, 2018
3. S. Takatori, K. Inagaki, Y. Hirata, Computational simulation of asymmetrical vestibulo ocular reflex using realistic cerebellar neuronal network model, IEEE Explore, IEEE EMBC, 2018 (査読有)
4. K. Inagaki, S. Nakane, T. Yakusheva, P.M. Blazquez, Y. Hirata, Evaluation of parallel fiber – Purkinje cell synapses of the cerebellar neuronal network model resolving the tilt-translation ambiguity problem, 日本神経回路学会全国大会, 2017
5. 高取昇悟, 稲垣圭一郎, 平田豊, 文脈に依存した VOR 運動学習を再現する人工小脳神経回路モデル, NC 研究会, 信学技法, vol.117, no.109. pp.15-20, 2017
6. 稲垣圭一郎, 高取昇悟, 平田豊, 文脈に依存した柔軟な運動学習を再現する人工小脳神経回路モデル, 人工知能学会全国大会, pp.1-2, 2017.
7. K. Inagaki, S. Nakane, T. Yakusheva, P.M. Blazquez, Y. Hirata, Computational analysis on efficacy of parallel fiber – Purkinje cell synapses in resolving tilt-translation ambiguity problem, 第 40 回日本神経科学大会, 2017.

その他, 国際会議発表 3 件, 国内会議発表 8 件

[その他]

ホームページ等

<https://www.isc.chubu.ac.jp/visualbrain/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究分担者

なし

(2) 研究協力者

研究協力者氏名: 平田 豊

ローマ字氏名: (HIRATA, yutaka)

研究協力者氏名: BLAZQUEZ, M, Pablo

ローマ字氏名: (BLAZQUEZ, M, pablo)

研究協力者氏名: YAKUSHEVA Tatyana

ローマ字氏名: (YAKUSHEVA, tatyana)

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。