

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 20 日現在

機関番号：12612

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26430009

研究課題名(和文)小脳内に分散された複数の可塑性による相補的運動学習メカニズムの解明

研究課題名(英文)Elucidating synergistic motor learning mechanisms by distributed multiple plasticity in the cerebellum

研究代表者

山崎 匡 (Yamazaki, Tadashi)

電気通信大学・大学院情報理工学研究科・准教授

研究者番号：40392162

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：小脳運動学習における最も重要な可塑性は平行線維-プルキンエ細胞間シナプスの長期抑圧であると考えられるが、近年小脳内の様々な場所に分散された複数の可塑性が発見され、全てが運動学習に参与していることが明らかになってきた。本研究では、それらの可塑性の相補的な役割と運動学習への影響を、小脳の理論モデルを用いて明らかにすることを試みた。小脳運動学習の統一された理論的枠組みを提唱し、さらに大規模数値シミュレーションによる検証と、スパコンを用いた巨大な小脳モデルの実装を行った。また、小脳の計算機構の再検討を行い、従来考えられてきた教師付学習機械よりも高度な計算を行いつつことを示唆した。

研究成果の概要(英文)：Long-term depression at parallel fiber-Purkinje cell synapses seems to play the essential role in cerebellar motor learning, but recent experiments demonstrate multiple plasticity mechanisms at distributed sites within the cerebellum. The present study aimed to clarify the synergistic role of those plasticity mechanisms for motor learning from the theoretical view point. We proposed a unified theoretical framework for cerebellar motor learning, and validated our theory by large-scale computer simulation. We also built a very large-scale realistic cerebellar model on a supercomputer. Finally, we reconciled the computational principle of the cerebellum, and suggested that the cerebellum with multiple plasticity mechanisms could perform much stronger computation than that used to be considered as a perceptron.

研究分野：神経科学

キーワード：小脳 シナプス可塑性 理論 シミュレーション 高性能神経計算

1. 研究開始当初の背景

小脳運動学習における最も重要な可塑性は平行線維-プルキンエ細胞間シナプスの長期抑圧であると考えられるが、近年小脳内の様々な場所に分散された複数の可塑性が発見され、全てが運動学習に関与していることが明らかになってきた。本研究の目的は、それらの可塑性の相補的な役割と運動学習への影響を、小脳の理論モデルを用いて明らかにすることである。これにより、小脳運動学習の統一された理論的枠組みを提供すると同時に、生物の運動学習機能と比較し得る学習機能を有するロボットの制御技術の開発に繋がることが期待できる。

2. 研究の目的

小脳は運動制御・運動学習において重要な役割を担っており、小脳を損傷すると運動失調ならびに学習障害が起こる。小脳運動学習の機序は平行線維-プルキンエ細胞間のシナプス結合が減弱する、1982年に発見された長期抑圧(LTD)と呼ばれるシナプス可塑性であるという仮説が有力であり、小脳の研究は基本的にこの仮説に基づいて進められている。

ところが2011年に、LTDを阻害した遺伝子改変マウスでも運動は正常であるという報告がなされ、LTDに基づいた従来の仮説が疑問視されるようになってきた。さらに、小脳内には様々な場所に分散された複数の可塑性があり、それら全てが運動学習になんらかの形で関与しているということがわかってきた。これにより現在、小脳運動学習の神経機構に関する議論は極めて難解なものとなっている。

そこで本研究では、これまで申請者のグループで開発してきた小脳モデルを拡張し、新たに発見された可塑性を組み込んで数値シミュレーションを行い、それらの可塑性が持つ相補的な役割と運動学習における影響を明らかにする。またそれを通して真に必要な可塑性はどれなのかに関して理論的な立場から議論を深める。本研究によって、小脳運動学習の統一された理論的枠組みを構築すると共に、より優れたロボット制御技術の開発に貢献する。

3. 研究の方法

大きく4つの研究を行った。

- (1) 苔状線維-小脳核間シナプス可塑性の機能的役割の検討
- (2) 記憶定着の大規模シミュレーション
- (3) スパコンを用いた大規模小脳モデルの開発
- (4) 平行線維-分子層介在ニューロン間シナプス可塑性の機能的役割の検討

(1) 苔状線維-小脳核間シナプス可塑性の機能的役割の検討

小脳神経回路によるシナプス可塑性の数

理モデルを構築する。現象の本質をえぐり出すために、詳細は極限までそぎ落とし、限りなく少ないパラメータで多様な現象を説明することを試みる、トップダウンのアプローチを採用する。そのモデルの元で、視機能性眼球運動(OKR)のゲイン適応を題材にし、記憶の獲得と定着の可否を議論する。

まず、従来運動学習の機序だと考えられてきた平行線維-プルキンエ細胞間シナプスのLTDに加えて、長期増強(LTP)も導入し、LTDとLTPのバランスの重要性を議論し、LTPノックアウトの実験結果を再現する。次に本研究の中心である、苔状線維-小脳核間シナプスの可塑性を定式化して組み込み、トレーニング中の記憶獲得とトレーニング後の記憶定着が安定して行われることを示す。同時に、薬理実験や分散効果の再現も行う(図1)。

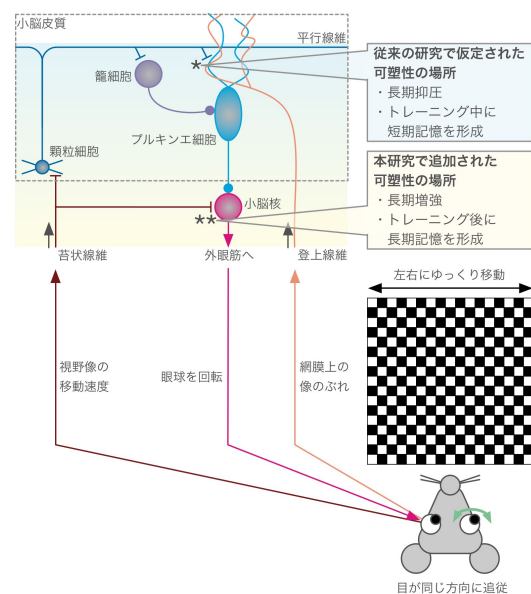


図1. 小脳神経回路、シナプス可塑性の場所と OKR ゲイン適応の関係

(2) 記憶定着の大規模シミュレーション

1. で構築するモデルは数学的に高度に抽象化されたものであり、そのような抽象化が果たして適切だったのか、また捨象された詳細の役割や影響を議論することができない。そこで、これまで我々が開発してきた詳細な小脳スパキングネットワークモデルで、1.の結果を再現する。我々のモデルがリアルタイムで動作する特長を活かし、1週間のOKRゲイン適応のシミュレーションを現実世界の1週間で完了させ、ゲイン獲得のより詳細な挙動を解析する。

(3) スパコンを用いた大規模小脳モデルの開発

2. のモデルをさらに拡張し、スパコンを用いて巨大な小脳神経回路のリアルタイムシミュレーションを行う。これにより、将来的に工学応用が可能な人工小脳の開発へと

繋げる。

(4) 平行線維-分子層介在ニューロン間シナプス可塑性の機能的役割の検討

分子層介在ニューロンは存在こそ古くから知られていたものの、その機能的役割についてはこれまで深く検討されてこなかった。特に平行線維-分子層介在ニューロン間シナプスの可塑性は比較的近年になって研究対象となったものであり、まだそれほど多くの実験結果は得られておらず、その機能的役割についてはほとんど未知である。平行線維-プルキンエ細胞間シナプスの LTD/LTP に加えてこの部位のシナプス可塑性を導入することにより、どのような計算が可能になるか検討する。

4. 研究成果

(1) 苔状線維-小脳核間シナプス可塑性の機能的役割の検討

平行線維-プルキンエ細胞間シナプスの LTD/LTP と苔状線維-小脳核間シナプスの LTD/LTP の両方を持つ小脳の数理モデルを構築し、長期 OKR ゲイン適応での挙動を解析した。トレーニング中に平行線維シナプスの LTD によって記憶が獲得された。トレーニング後は LTP によって獲得した記憶は徐々に消失するが、その過程で苔状線維シナプスの LTP によって小脳核に記憶が形成され、長期記憶として定着することがわかった (図 2)。また、トレーニング後に皮質をシャットダウンすると定着が起こらないことや、平行線維の LTP を止めると記憶の獲得も定着も起きないこと、さらに分散効果についても再現することに成功した。また、非常にパラドキシカルな報告として、平行線維の LTD が起こらないにも関わらず、運動学習が正常な遺伝子改変マウスの実験結果があるが、この報告に対する理論的な解釈を与えることもできた。運動記憶の所在に関する議論は既に 30 年以上に渡って続いているが、本研究はその問題に対して理論的な観点から決着を試みたものである。査読付論文を PNAS 誌に掲載し (論文 4) プレスリリースを行った。

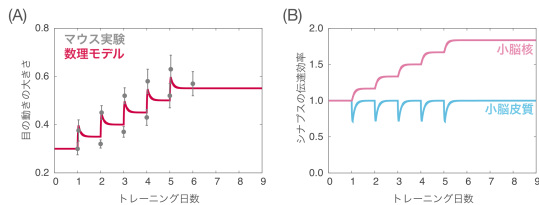


図 2. OKR ゲイン適応における記憶定着のシミュレーション。(A) 動物実験のゲイン (灰点 \pm SEM) と理論 (赤線) の比較。横軸は時間、縦軸はゲインを表す。(B) シナプス結合の重みの変化。青線: 平行線維, 赤線: 苔状線維

(2) 記憶定着の大規模シミュレーション

これまでに我々が開発してきた小脳のスパイクネットワークモデルに苔状線維-小脳核間シナプスの LTD/LTP を実装し、長期 OKR ゲイン適応のシミュレーションを行った。顆粒細胞 100 万個からなるネットワークのシミュレーションをリアルタイムで実行するために、グラフィクスプロセッシングユニット (GPU) を 4 枚駆使した並列計算を行い、1 週間のトレーニングのシミュレーションを 1 週間で終わることができた。基本的な挙動は数理モデルのそれと同等であるが、スパイクネットワークモデルの方は、苔状線維シナプスの自然減衰や、毎回のトレーニングでゲイン変化が増大していく等の、より詳細な挙動の再現ができることを確認した (図 3)。査読付論文を出版した (論文 2)。

(3) スパコンを用いた大規模小脳モデルの開発

理研情報基盤センターのスパコン「菖蒲」を用いて、ネコ 1 匹分に相当する 10 億ニューロンからなる大規模小脳モデルを構築し、高性能計算の手法を駆使してリアルタイムシミュレーションを実現した (図 4)。査読付論文が現在印刷中である (論文 1)。また各種メディアに掲載された。

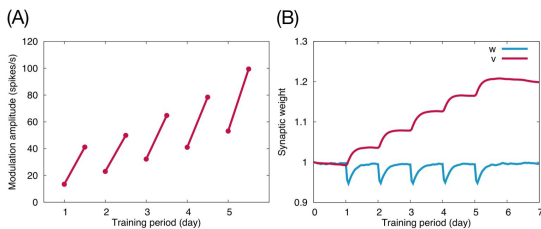


図 3. 小脳スパイクネットワークモデルによる長期 OKR ゲイン適応のシミュレーション。(A) ゲイン変化。(B) シナプス結合の重み。表示は図 2 と同様

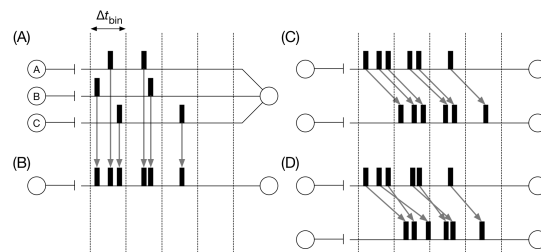


図 4. 開発した計算上の工夫の例。シナプス入力の計算において、もしプレ側のニューロンが発射したスパイクが正確な発射時刻を保持してポスト側に送られる (A-C) とすると、スパイク伝播の通信は 1 ステップ毎に行う必要があるが、もし毎回短いランダムな遅延を載せて良いと仮定すると、複数ステップの計算ごとに 1 回通信すれば良いことになり、通信回数を大幅に削減できる (D)。

(4) 平行線維-分子層介在ニューロン間シナプス可塑性の機能的役割の検討

分子層介在ニューロンとプルキンエ細胞からなるネットワークのスパイクングニューロンモデルを構築し、査読付論文として発表した(論文7)。また、平行線維-分子層介在ニューロン間シナプスの可塑性もモデル化し、査読付論文として発表した(論文5)。

一方、平行線維-プルキンエ細胞間シナプス可塑性と、平行線維-分子層介在ニューロン間シナプスの可塑性を持つ数理モデルにより、小脳皮質によって従来の教師付学習ではなく強化学習が実装可能であることを発見した。現在はその詳細を解析するとともに強化学習アルゴリズムの代表的タスクである、Cart-Pole問題を解かせているところである。

まとめると、従来の平行線維-プルキンエ細胞間シナプス可塑性と、苔状線維-小脳核間シナプスおよび平行線維-分子層介在ニューロン間シナプスの可塑性を組み合わせることにより、小脳全体でより高度な運動学習および学習結果の蓄積が可能になることを示した。また、GPU やスパコンを用いたりリアルタイムシミュレーションにより、記憶の定着過程を精緻な時間スケールで追跡することや、ネコ相当の巨大な小脳の再現が可能となった。

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7件)

- (1) Tadashi Yamazaki, Jun Igarashi, Junichiro Makino, Toshikazu Ebisuzaki. Realtime simulation of a cat-scale artificial cerebellum on PEZY-SC processors. International Journal of High Performance Computing Applications, In Press. (査読有)
- (2) Masato Gosui, Tadashi Yamazaki. Real-world-time simulation of memory consolidation in a large-scale cerebellar model. Frontiers in Neuroanatomy, 10: 21 (1-10), 2016. (査読有)
- (3) 山崎 匡, 牧野 淳一郎, 戎崎 俊一. パーセプトロンと小脳. 臨床神経学 34(8):889-891, 2016. (査読無)
- (4) Tadashi Yamazaki, Soichi Nagao, William Lennon, Shigeru Tanaka. Modeling memory consolidation during post-training periods in cerebellar vestibular learning. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 112(11): 3541-3546, 2015.

(査読有)

- (5) William Lennon, Tadashi Yamazaki, Robert Hecht-Nielsen. A Model of In Vitro Plasticity at the Parallel Fiber-Molecular Layer Interneuron Synapses. Frontiers in Computational Neuroscience, 9:150, 2015. (査読有)
- (6) 山崎 匡. 小脳の計算機シミュレーション. 人工知能学会誌 特集「脳神経系シミュレーション」, 30(5): 639-646, 2015. (査読無)
- (7) William Lennon, Robert Hecht-Nielsen, Tadashi Yamazaki. A spiking network model of cerebellar Purkinje cells and molecular layer interneurons exhibiting irregular firing. Frontiers in Computational Neuroscience, 8, 157 (pp. 1-10), 2014. (査読有)

〔学会発表〕(計12件)

- (1) Tadashi Yamazaki. Cat-scale artificial cerebellum on an energy-efficient supercomputer Shoubu (招待講演). Workshop on Brain-inspired Hardware, 2017年3月30日, 産総研 AI センター(東京都江東区).
- (2) 山崎 匡. Shoubu で実現するネコ一匹分の人工小脳 (招待講演). 理研シンポジウム「スーパーコンピュータ HOKUSAI と Shoubu、研究開発の最前線」, 2016年6月8日, 理研(埼玉県和光市).
- (3) 山崎 匡. 人工小脳の構築を目指して (招待講演). 東海大学シンポジウム「若手研究者による小脳研究の最前線」, 2015年1月10日, 東海大学高輪キャンパス(東京都品川区).
- (4) Tadashi Yamazaki. Modeling the cerebellum: Top-down approach and bottom-up approach. 第38回日本神経科学学会 シンポジウム「小脳研究における Top-down 型 / Bottom-up 型アプローチとその融合」, 2015年7月28-31日, 神戸(兵庫県神戸市).
- (5) Tadashi Yamazaki. Building a 1 mm³ cerebellar module on a computer (Invited). Workshop3 “Neuromorphic Computing and Challenges”, INCF Congress Neuroinformatics 2015. Aug 20-22, 2015, Cairns (Australia).
- (6) Masato Gosui, Tadashi Yamazaki. Realtime simulation of memory consolidation in a large-scale cerebellar model. INCF Congress Neuroinformatics 2015. Aug 20-22, 2015, Cairns (Australia).
- (7) Tadashi Yamazaki. Building a 1 mm³ cerebellum on graphics processing units. 第25回日本神経回路学会全国大

- 会 企画セッション「高性能計算技術が加速する脳神経回路シミュレーション」. 2015年9月2-4日, 電気通信大学(東京都調布市).
- (8) 山崎 匡. 前庭動眼反射の長期適応に関する小脳モデル. 第25回日本神経回路学会全国大会. 2015年9月2-4日, 電気通信大学(東京都調布市).
- (9) 五水井 柁人, 山崎 匡. 小脳の記憶の定着における大規模実時間シミュレーション. 第25回日本神経回路学会全国大会. 2015年9月2-4日, 電気通信大学(東京都調布市).
- (10) Tadashi Yamazaki, Jun Igarashi. One-million spiking neuron simulation in realtime on multi GPUs. 第24回日本神経回路学会全国大会 (JNNS2014), 2014年8月27-29日, 公立はこだて未来大学(北海道函館市).
- (11) Tadashi Yamazaki. Realtime simulation of one-million spiking neurons in a realistic cerebellar model using multiple GPUs (口頭発表). Advances in Neuroinformatics (AINI2014), 2014年9月25,26日, 理化学研究所(埼玉県和光市).
- (12) William Lennon, Robert Hecht-Nielsen, Tadashi Yamazaki. A simulation of cerebellar function with learning at parallel fiber - molecular layer interneurons. Program No. 341.09. 2014 Neuroscience Meeting Planner. Washington DC: Society for Neuroscience, 2014. Online. 44th Annual Meeting of Society for Neuroscience, Nov 15-19, Washington DC(USA).

[図書](計2件)

- (1) 山崎 匡. 時計と小脳. Annual Review 神経 2016. 中外医学社. 1-6, 2016.
- (2) Masao Ito, Kazuhiko Yamaguchi, Soichi Nagao, Tadashi Yamazaki. Long-Term Depression as a Model of Cerebellar Plasticity. Progress in Brain Research, 210:1-30, 2014.

[その他]

ホームページ等

- (1) 電気通信大学: 【メディアリリース】小脳における記憶の定着過程の理論を提唱 ~ 「一夜漬けより毎日コツコツと」の仕組み解明へ~. 2015年3月3日
<http://www.uec.ac.jp/news/announcement/2014/20150226-1.html>
- (2) マイナビニュース: 一夜漬けよりコツコツ学習の方が記憶が定着する仕組みを解明 - 電気通信大. 2015年3月4日
<http://news.mynavi.jp/news/2015/03/04/1>

81/

- (3) UEC e-Bulletin vol.5, 2015: Motor memory: the long and short of it. 2015年3月25日
<http://www.ru.uec.ac.jp/e-bulletin/research-highlights/2015/the-long-and-short-of-it.html>
- (4) MedicalXpress: Research explains the formation of long-term motor memory. 2015年3月26日
<http://medicalxpress.com/news/2015-03-formation-long-term-motor-memory.html>
- (5) 日本神経科学学会: 【神経科学トピックス】一夜漬けより毎日コツコツと: 小脳における記憶の定着過程の理論モデル. 2015年4月24日
<http://www.jnss.org/150424-01/>
- (6) UEC eBulletin vol.8, 2015: Neuroscience: Creating realistic computational models of the cerebellum. 2015年12月25日
<http://www.ru.uec.ac.jp/e-bulletin/topics/2015/neuroscience.html>
- (7) 日経テクノロジーonline: スパコン上に猫の小脳を再現、リアルタイムで動作. 2016年6月13日
<http://techon.nikkeibp.co.jp/atcl/news/16/061302534/>
- (8) マイナビニュース: ネコの小脳をShoubuスパコンで実現. 2016年6月20日
<http://news.mynavi.jp/series/numericalbrain/001/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

山崎 匡 (YAMAZAKI, Tadashi)
 電気通信大学・大学院情報理工学研究所・准教授
 研究者番号: 40392162

(2) 研究分担者

田中 繁 (TANAKA, Shigeru)
 電気通信大学・脳科学ライフサポート研究センター・特任教授
 研究者番号: 70281706

(3) 連携研究者

無し

(4) 研究協力者

五水井 柁人 (GOSUI, Masato)
 古荘 航 (FURUSHO, Wataru)