

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

稲垣圭一郎

Cerebellar Signal Processing and Capacity on the Motor Control and Learning

Keiichiro Inagaki*

The cerebellum plays an essential role in motor learning, namely acquisition of new motor skills, maintenance and improvement of the acquired motor performances throughout lifetime. These different motor control are processed in different cerebellar area. The primary mechanisms underlying those motor control and learning, however, are considered as the same due to that the cerebellar neuronal network has uniform network architecture: organized by two types of afferent fiber inputs and five main types of neuronal cells. In this study, I configure anatomical and physiological plausible artificial cerebellum, and simulate two different types of cerebellum related motor control, vestibuloocular reflex and tilt-translation ambiguity, to investigate mechanisms of cerebellar signal processing and its capacity.

Keywords : *Artificial cerebellum, Computer simulation, Vestibuloocular reflex, Spatial orientation*

1. はじめに

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性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、小脳を中核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。以下、小脳の構造と運動学習理論、人工小脳モデル、人工小脳による VOR 運動学習シミュレーション、並進運動と回転運動の曖昧性識別の順で詳細を述べる。

2. 小脳の構造と運動学習理論

小脳は、系統発生的および解剖学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¹⁾。前庭小脳(片葉)は VOR をはじめ比較的低下な運動制御を行う。小脳虫部は体幹運動制御を行い、小脳中間部は末梢部運動制御を行う。これらが小脳の基本的な機能であると考えられている。一方で、最近になって小脳外側部が脳から多くの情報を受け取っていることから、この部位が運動開始、計画、タイミング等の高次な処理に関与することが示唆されている。このように分類された小脳の各部位は、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。なお、本研究で対象とする VOR は、前庭小脳を中核とする神経系で実現されており、並進運動と傾き運動の曖昧性識別課題は、小脳虫部が中核部位である。このように、異なる運動制御課題は、小脳においても異なる部位により処理されている。

次に小脳の内部構造に目を向けてみると、小脳は、2 つの入力線維(苔状線維、登上線維)と 5 つの細胞(顆粒細胞(granule cell)、ゴルジ細胞(Golgi cell)、籠細胞(Basket cell)、星状細胞(Stellate cell)、プルキンエ細胞(Purkinje cell))のシナプス結合により構成される^{2),3)}。小脳からの最終的な出力を行うプルキンエ細胞は、2 種類の入力系を有する。一つは、平行線維による入力で、もう一つは、登上線維による入力である。小脳への入力線維である苔状線維は、顆粒細胞に興奮性のシナプスを形成する。顆粒細胞は、その軸索が分子層において平行線維となる。プルキンエ細胞は、平行線維から約 80000 個と膨大な数の結合を受ける。このシナプス結合は、非常に微弱なものであるが、その数が膨大であり、これによりプルキンエ細胞に単純スパイクを数百 Hz の頻度で発生させる。登上線維は、下オリブ核からの信号をプルキンエ細胞へ伝える。各プルキンエ細胞は、一つの登上線維のみと結合する。生後まもなくのプルキンエ細胞は、複数の登上線維と結合しているため、このような結合様式は成長過程により形成されていくものと考えられている。登上線維からのシナプス結合は非常に強力であり、プルキンエ細胞を大きく特徴的に脱分極させる複雑スパイクを超低頻度(～5Hz)で誘発する。

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^{2),4),5)}。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^{5),6),7),8)}。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⁵⁾、それ以外の場合には LTD が誘発される^{7),8)}。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⁹⁾、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。例えば VOR 運動学習では、眼球運動速度の増大や減少を実現するような学習を誘発した際に、小脳プルキンエ細胞の単純スパイク(以後、SS と略す)の発火モジュレーションが眼球運動の誤差(網膜上に生じる像の滑り)を補正するように変化することが明らかにされている^{10),11),12),13),14)}。このように小脳の運動学習の基礎過程となるシナプス可塑性や、これに基づいた細胞応答や行動変化との関係については明らかにされつつあるが、一方で、*in vivo* では可塑性によるシナプス特性の変化を厳密に計測することが非常に困難であることから、運動学習におけるシナプス可塑性の小脳内信号処理への寄与は未だに不明である。

3. 人工小脳モデル

ここでは、本研究で利用した人工小脳モデルについて概説する．以下、小脳内部の数理モデル、VOR の計算機シミュレーションに用いる前庭小脳を記述した小脳モデル、並進運動と傾き運動の曖昧性識別のシミュレーションに用いる小脳虫部の小脳モデルを概説する．

3.1. 小脳の数理モデル

小脳の数理モデル^{15),16),17)}を図1に示す．小脳の神経回路は、解剖ならびに生理学の知見(e.g.文献2),3))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．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信号の組み合わせにより9つのタイプの顆粒細胞(VOR では頭部運動、眼球運動、網膜像の滑り；並進運動と傾き運動の曖昧性では、三半規管が受容する回転速度並びに加速度と耳石器が受容する直線加速度)が異なる存在比で構成される¹⁸⁾．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^{15),16),17)}．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LTD⁵⁾とLTP^{7),8)}は、Spike Timing Dependent Plasticityで記述されている．LTDとLTPによるシナプス可塑性を用いた運動学習様式は以下のとおりである．

$$\Delta w(t) = \delta_{LTP} \times (1 - cf(t)) \times pf(t) - \delta_{LTD} \times cf(t) \int_{t-t_{win}}^t pf(t) dt \quad (1)$$

$\Delta w, \delta_{LTP}, \delta_{LTD}, cf, pf, t_{win}$ は、それぞれシナプスの重み更新量、LTPの寄与率、LTDの寄与率、登上線維発火、平行線維発火、ならびに並行線維と登上線維発火同期のための窓関数である．具体的には、LTDは、CS発火と平行線維入力同期時に誘発され、平行線維とプルキンエ細胞間のシナプス荷重を減少させる．モデルではCS発火前に35ミリ秒間の窓関数(t_{win})を設け^{16),17),19)}、この間に平行線維が発火した場合、同期発火とみなす．一方で、LTPは平行線維入力のみが発火することで誘発され、平行線維とプルキンエ細胞間のシナプス荷重を増加させる．構築した人工小脳モデルでは、平行線維とプルキンエ細胞間のシナプス荷重が負の値にならないよう制約を設けている．なお、小脳内細胞のパラメータ、スパイクニューロンモデルの記述については著者らの最新の論文¹⁷⁾を参照いただきたい．

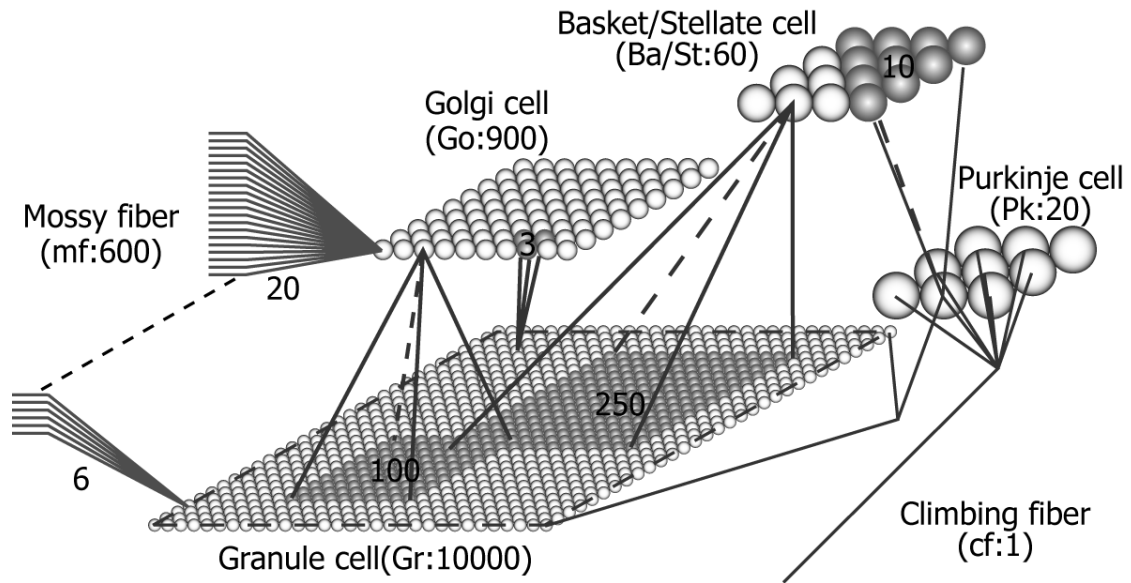


図 1 小脳の数理モデル ¹⁷⁾

3.2. 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 ^{11),20)} 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． $G_{preFL}^{ecopy}(s)$ ， $G_{preFL}^{visual}(s)$ 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．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．なお，各伝達関数の詳細については文献 ^{15),16),17),20)} に譲る．

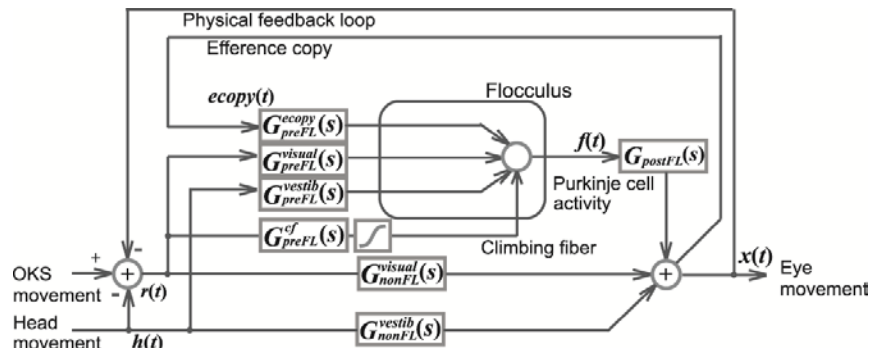


図 2 VOR を再現する小脳モデル ¹⁷⁾

3.3. 小脳虫部の数理モデル

図 1 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小脳虫部の数理モデルの概

要を示す．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²¹⁾．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²²⁾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．

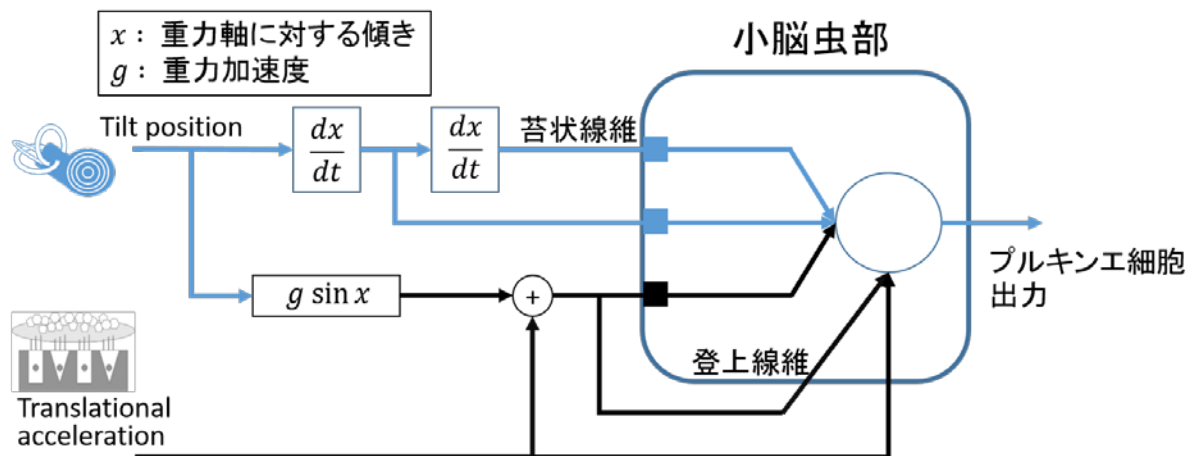


図 3 小脳虫部の数理モデル

4. 人工小脳による VOR 運動学習シミュレーション

4.1. 前庭動眼反射 (Vestibuloocular Reflex)

VOR は，頭部運動時に眼球をほぼ同じスピードで反転させることにより，網膜に投影される外界像のブレを抑え，安定した視界を保つ反射性眼球運動である．暗闇でも誘発されるこの眼球運動は，およそ 10 ミリ秒といわれる超短潜時の前向き制御で実現される．こうした前向き制御では，成長や加齢により制御対象である眼球筋系や中枢神経系の特性が変化すると，適切な補償眼球運動を実現できなくなるが，VOR には運動学習能力が備わっており，生涯の長い期間にわたり適応的にその機能を維持することができる．VOR 運動学習の誘発には，頭部運動刺激と視覚刺激が用いられ，これらが同相の場合は暗闇における VOR 時の眼球運動と頭部運動の比で定義される VOR ゲインが減少し，逆相の場合は VOR ゲインが増加する．これまでの研究により，他の身体運動と同様，VOR の運動学習には小脳(片葉)が深く関与することが示されている．すなわち，学習前の小脳破壊や薬理的抑制により VOR 運動学習は生じなくなる²³⁾．また，数時間程度の学習後のこれらの処置では，学習により獲得された成分が消失する²⁴⁾．2 章でも述べたように，小脳は，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とから，小脳で実現される運動学習の基本メカニズムは運動の種類によらず普遍的であると考えられている¹⁾．

4.2. VOR 運動学習誘発刺激

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 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。また、リスザルによる生理実験結果¹⁴⁾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視覚刺激(Optokinetic Stimulus: 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 と VORd を継続的に提示することにより、VOR の運動学習が生じる。すなわち、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/当分運動速度で定義)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。

4.3. 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(VORl, VORd, VORe, VORs)における小脳プルキンエ細胞 SS 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 VORl 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 4 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。典型的なサルの前庭動眼反射細胞応答は、VORl 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 4 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。

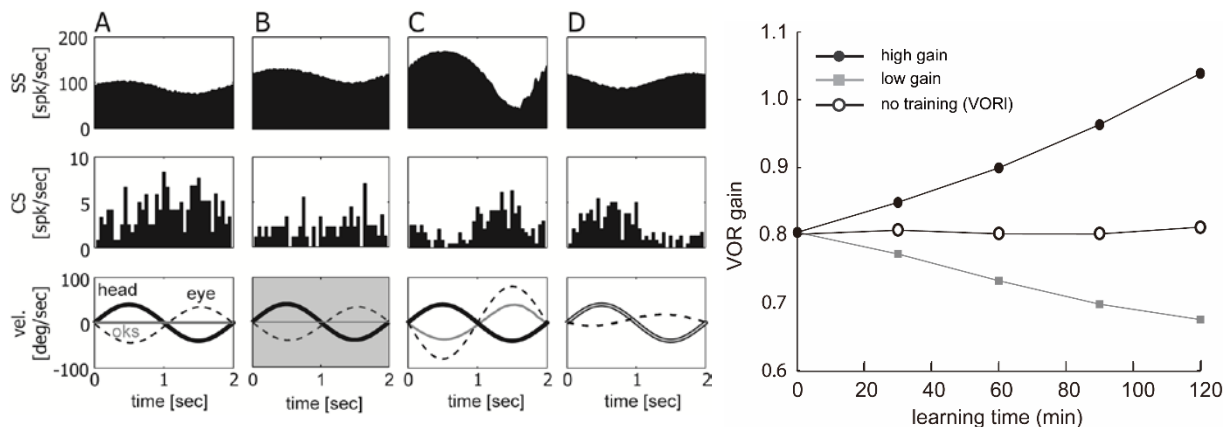


図 4 各種 VOR 誘発刺激におけるプルキンエ細胞 SS と CS および VOR の学習曲線^{16),17)}

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 VORl 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、学習進捗を評価するために 30 分おきに VORd を 60 秒シミュレートした。図 4 右に VORl, 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 によるゲイン減少学習では、VOR ゲインが 0.8 から 0.64 へ減少した。VORl 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 5 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．

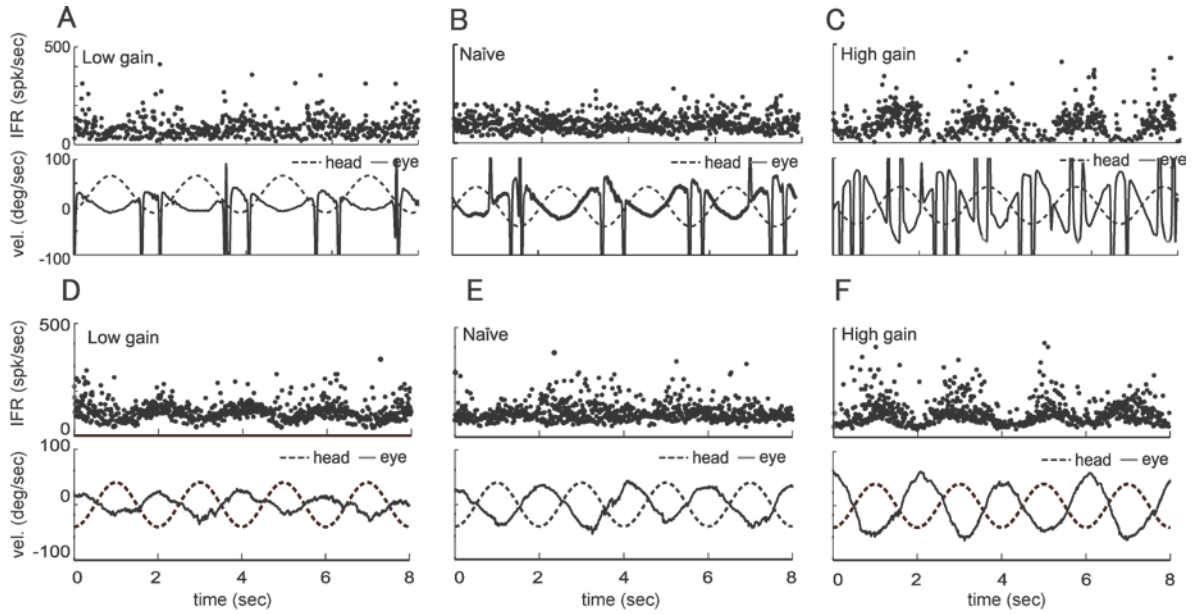


図 5 学習に伴う VORd におけるプルキンエ細胞応答の変化¹⁷⁾

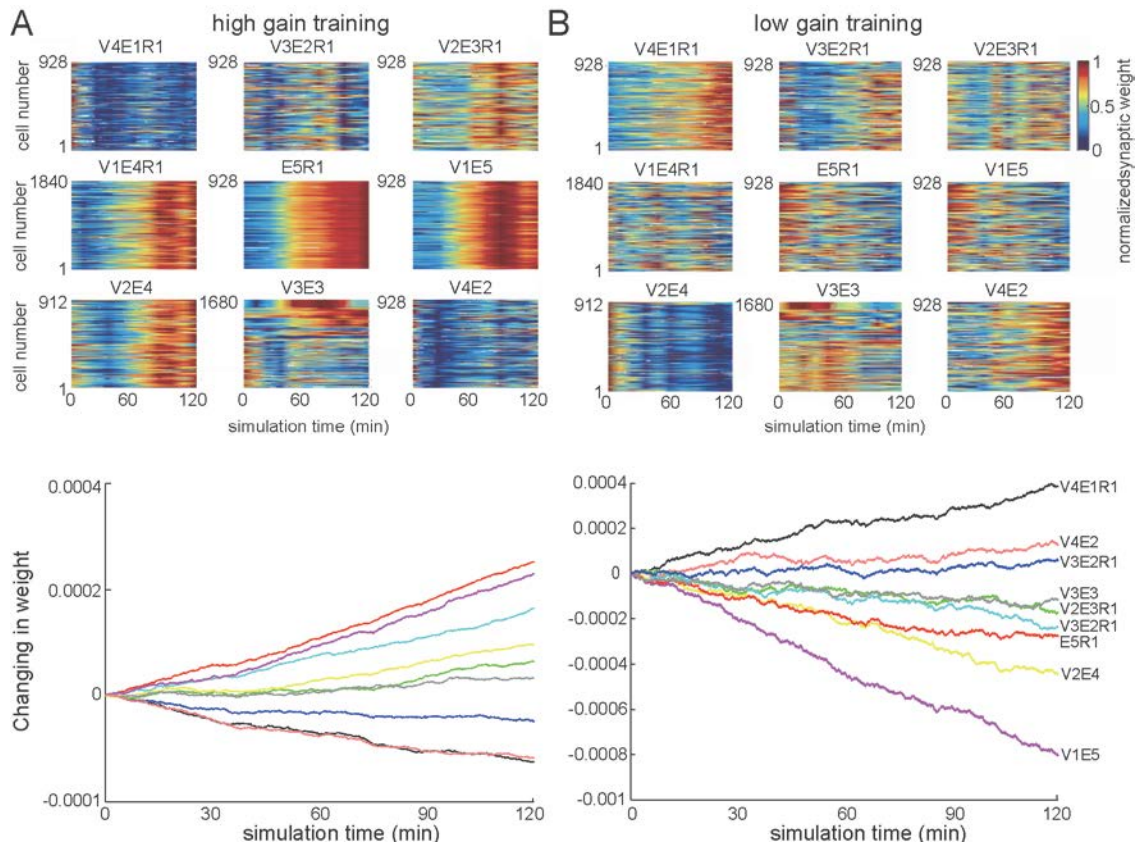


図 6 平行線維-プルキンエ細胞間のシナプス伝達効率変化．V：頭部信号，E：眼球右脳，R：網膜像の滑り(視覚信号)¹⁷⁾

図 5 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 6 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。

5. 並進運動と回転運動の曖昧性識別

アインシュタインの等価原理によれば、並進運動中の加速度と傾きによって生じる重力加速度成分は物理的に識別不能である。実際に、生体の直線加速度センサである耳石器もこれらの 2 つを区別できない²⁵⁾。しかしながら、我々は並進運動と回転運動を区別して知覚することができる。理論的には、並進加速度($\vec{a}$)は、次式のように直線加速度($\vec{a}$)と重力($\vec{g}$)から求められる^{25),26),27),28)}。

$$\vec{a} = \vec{a} + \vec{g} \quad (2)$$

ここで、傾き(回転)による重力加速度成分の時間変化は、回転角速度($\vec{\omega}$)を用いて次式のように表せる。

$$\frac{d\vec{g}}{dt} = -\vec{\omega} \times \vec{g} \quad (3)$$

式(1), (2)より、並進加速度は次式で求められる。

$$\vec{a} = \vec{a} - \int \vec{\omega} \times \vec{g} dt \quad (4)$$

ここで、右辺第 2 項の積分は、重力ベクトルの初期値(並進運動をしておらず傾きがない時の加速度センサ出力)が既知であれば、回転角速度情報から計算できる。生体では、 $\vec{a}$ は耳石器の出力、 $\vec{\omega}$ は三半規管の出力として得られる。

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^{22),29)}。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^{27),29)}。これらの結果から、小脳虫部において、上記理論と同様に式(3)が解かれ、並進・回転運動の区別が実現されていると考えられている。しかしながら、その神経メカニズムについては、未だ詳細は理解されていない。ここでは、これまでに構築した小脳虫部モデルにより、並進・回転運動混合刺激や Canal plugging による三半規管の不活性化シミュレーションを実施し、モデルの有効性を評価した。

5.1. 並進運動と回転運動競合刺激

並進運動と回転運動の識別機構を探るため、シミュレーションでは、これまでに動物実験^{27),28),29)}で用いられている以下の 4 つのパラダイムを対象とした。なお、刺激を構成する周波数や振幅情報は、文献²²⁾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 ($4 \times 10 \times 45 = 1800$ 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

5.2. 並進運動と傾き運動の曖昧性識別シミュレーション

図 7 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²⁹⁾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

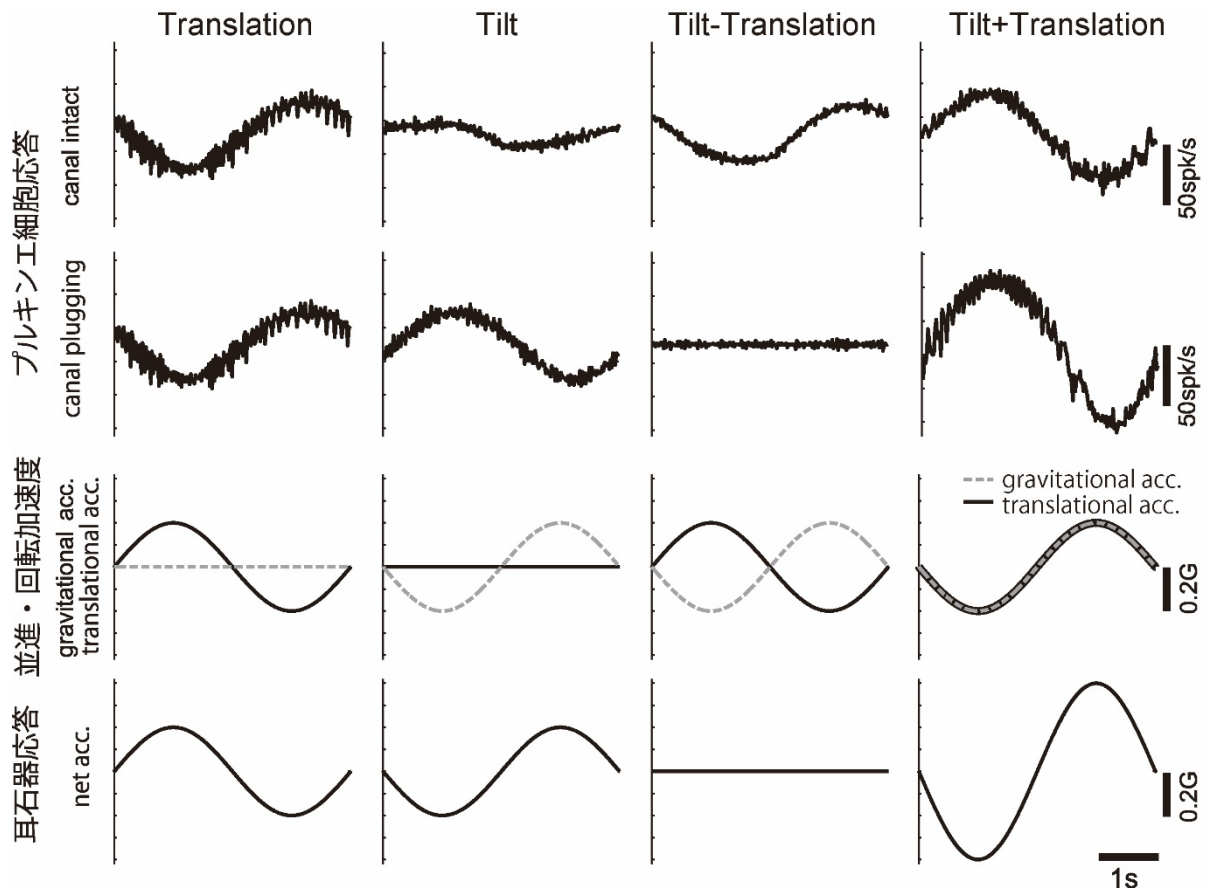


図 7 並進運動(Translation), 回転運動(Tilt)および並進・回転運動混合刺激(Tilt-Translation, Tilt+Translation)パラダイムにおけるプルキンエ細胞応答(1 段目: 三半規管正常時, 2 段目: 三半規管不活性化時)³⁰⁾

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。

5.3. Canal plugging シミュレーション

Canal plugging により三半規管を不活性化すると、小脳虫部プルキンエ細胞では並進加速度と回転運動による重力加速度を区別できなくなることが報告されている^{27),29)}。具体的には、プルキンエ細胞の発火パターンは Translation と Tilt パラダイムにおいて、耳石器の出力と同様、直線加速度と逆位相の関係でほぼ同じ振幅となる。Tilt-Translation パラダイムでは、耳石器で受容される直線加速度が 0 となることから、これに対応するようにプルキンエ細胞もほとんどモジュレートしない。一方、Tilt+Translation パラダイムでは、耳石器で受容される直線加速度が Translation パラダイムの 2 倍となるが、プルキンエ細胞の発火パターンも Translation パラダイムに比べて約 2 倍の振幅となる。まとめると、三半規管を不活性化することで、プルキンエ細胞応答は、すべてのパラダイムにおいて耳石器出力と同様の応答を示し、並進運動と回転運動による重力加速度を区別できなくなる。図 7 の 2 段目に三半規管からの入力を 0 として Canal plugging を模倣したシミュレーションにおけるプルキンエ細胞応答を示す。本シミュレーションにおいても、動物実験で報告されているように、すべてのパラダイムにおいて耳石器応答(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、本モデルにおいても、文献^{27),29)}で報告されているように、並進加速度と回転運動による重力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る。

6. 総括

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学習と制御を実現する小脳内部の基本メカニズムを評価した。VOR の運動学習シミュレーションでは、構築した数理モデルにて運動学習に伴うプルキンエ細胞応答モジュレーションの変化や VOR ゲインの変化傾向を再現した。また、小脳運動学習の基礎過程と考えている平行線維とプルキンエ細胞間の LTD と LTP の役割を評価したところ、ゲイン増加学習で眼球運動優位、ゲイン減少学習で頭部運動優位の調整に関与することを明らかにした。また、こうした結果は、運動に関連するマルチモーダルな信号の選択的な調整が運動学習の実現に重要であることを示すものであり、この学習様式は他の運動にも適応できる可能性が高い。一方で、並進運動と回転運動の曖昧性識別では、従来研究で報告されているような小脳虫部のプルキンエ細胞において並進運動と回転運動が区別され、並進運動に選択的な応答となることが再現された。こうした識別に三半規管からの入力信号が必要な役割を果たすことも再現された。すなわち、並進運動と回転運動区別は、小脳虫部内で耳石器により受容される直線加速度と三半規管で受容される回転加速度が処理されることで実現されることを示した。これらの結果から、小脳の信号処理機構は複数の運動を柔軟に処理でき、その起源は LTD と LTP による運動に関連したマルチモーダルな信号の調整機構にある可能性が高いことが示唆された。今後は、得られた運動学習機構の Capacity を評価するため、今回評価に用いていない運動種でのシミュレーションや、同運動学習機構をもつ人工小脳によるロボットなどの実機の制御へ応用するなど、小脳運動学習機構の可能性を評価していきたい。

謝辞

本研究は中部大学総合工学研究所 平成 29 年度の第 7 部門、ならびに科研費若手研究 B(15K16086,

17K12781)の援助を受け遂行されたものであり、ここに謝意を表します。本研究において貴重なご意見ならびに多くの議論をいただく中部大学工学部ロボット理工学科平田豊教授に感謝いたします。また、Tilt-translation ambiguity problem を小脳モデルで評価する最初のアイデアは Washington University School of Medicine の Pablo Blazquez 博士ならびに Tatyana Yakusheva 博士に提案頂いたものである。

参考文献

- 1) 川人光男：脳の計算理論，産業図書（1996）
- 2) M. Ito : The cerebellum Brain for an implicit self, FT Press (2012)
- 3) J.C. Eccles, M. Ito, J. Szentagothai : The Cerebellum as a Neuronal Machine, Springer-Verlag (1967)
- 4) E.S. Boyden, A. Katoh, J.L. Raymond : Cerebellum-dependent learning: the role of multiple plasticity mechanisms, Annu. Rev. Neurosci., vol.27, pp.581-609 (2004)
- 5) M. Ito : Long-term depression, Annu. Rev. Neurosci., vol.12, pp. 85-102 (1989)
- 6) M. Coesmans, J.T. Weber, C.I. De Zeeuw, C. Hansel : Bidirectional parallel fiber plasticity in the cerebellum under climbing fiber control, Neuron, vol.44, pp.691-700 (2004)
- 7) T. Hirano : Depression and potentiation of the synaptic transmission between a granule cell and a Purkinje cell in rat cerebellar culture, Neurosci. Lett., vol.119, pp.141-144 (1990)
- 8) M. Sakurai : Synaptic modification of parallel fiber-Purkinje cell transmission in *in vitro* guinea-pig cerebellar slices, J. Physiol.(Lond), vol.394, pp463-480 (1987)
- 9) S. Kitazawa, T. Kimura, Y. Ping-Bo : Cerebellar complex spikes encode both destinations and errors in arm movements, Nature, vol.392, pp.494-497 (1998)
- 10) P.M. Blazquez, Y. Hirata, S.A. Heiney, A.M. Green, S.M. Highstein : Cerebellar signatures of vestibulo-ocular reflex motor learning, J. Neurosci., vol.23, pp.9742-9751 (2003)
- 11) 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)
- 12) 平田豊：動的視覚安定化の脳内情報処理，日本神経回路学会誌，vol.11, pp.176-192 (2004)
- 13) J.L. Raymond, S.G. Lisberger : Neural learning rules for the vestibulo-ocular reflex, J.Neurosci., vol.21, pp. 9112-129 (1998)
- 14) E. Watanabe : Neuronal events correlated with long term adaptation of the horizontal vestibulo-ocular reflex in the primate flocculus, Brain Research, vol.297, pp.169-174 (1984)
- 15) 稲垣圭一郎，平田豊：小脳神経回路網を陽に記述した前庭動眼反射モデル," 信学論(D-II), vol.J90-D, no.5, pp.1293-1304 (2007)
- 16) 稲垣圭一郎，小林誠一，平田豊：小脳スパイクニューロンネットワークモデルによる周波数選択的 VOR 運動学習メカニズムの解析，信学論(D-II), vol.J94-D, no.5, pp.919-928 (2011)
- 17) 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)
- 18) S.G. Lisberger, A.F. Fuchs : Role of primate flocculus during rapid behavioral modification of vestibuloocular reflex. II. Mossy fiber firing patterns during horizontal head rotation and eye movement, J. Neurophysiol., vol.41, pp.764-777 (1978)
- 19) H. Ogasawara, T. Doi, M. Kawato : System biology perspectives on cerebellar long-term depression, Neurosignals, vol.16, pp.300-317 (2008)
- 20) Y. Hirata, I. Takeuchi, S.M. Highstein, : A dynamical model for the vertical vestibuloocular reflex and optokinetic response in primate, Neurocomputing, vol.52-54, pp.531-540 (2003)
- 21) N.H. Barmack, R.W. Baughman, P. Errico, H. Shojaku : Vestibular primary afferent projection to the cerebellum of the rabbit, J. Comp. Neurol., vol.327, no.4, pp.521-534 (1993)

- 22) T. Yakusheva, P.M. Blazquez, D.E. Angelaki : Relationship between complex and simple spike activity in macaque caudal vermis during three-dimensional vestibular stimulation, *J. Neurosci.*, vol.30, no.24, pp.8111-8126 (2010)
- 23) H. Rambold, A. Churchland, Y. Selig, L. Jasmin, S.G. Lisberger : Partial ablations of the flocculus and ventral paraflocculus in monkeys cause linked deficits in smooth pursuit eye movements and adaptive modification of the VOR. *J. Neurophysiol.*, vol.87, pp.912-924 (2002)
- 24) S. Nagao, H. Kitazawa : Effects of reversible shutdown of the monkey flocculus on the retention of adaptation of the horizontal vestibulo-ocular reflex, *Neuroscience*, vol.118, pp.563-570 (2003)
- 25) P.R. Loe, D.L. Tomko, G. Werner : The neural signal of angular head position in primary afferent vestibular nerve axons, *J. Physiol.*, vol.230, no.1, pp.29-50 (1973)
- 26) D.E. Angelaki, A.G. Shaikh, A.M. Green, J.D. Dickman : Neurons compute internal models of the physical laws of motion.” *Nature*, vol.430, no.6999, pp.560-564 (2004)
- 27) D.E. Angelaki, T.A. Yakusheva, A.M. Green, J.D. Dickman, P.M. Blazquez : Computation of egomotion in the macaque cerebellar vermis, *The Cerebellum*, pp. 174-182 (2010)
- 28) D.E. Angelaki, M.Q. McHenry, J.D. Dickman, S.D. Newlands, B.J. Hess : Computation of inertial motion: neural strategies to resolve ambiguous otolith information.” *J. Neurosci.*, vol.19, no.1, pp.316-327 (1999)
- 29) A.M. Green, A.G. Shaikh, D.E. Angelaki : Sensory vestibular contributions to constructing internal models of self-motion, *J. Neural. Eng.*, vol.2, no.3, pp.164-179 (2005)
- 30) 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*, vol.115, no.514, pp.155-160 (2016)