

小脳スパイクネットワークモデルにおける条件刺激強度依存性タイミング制御

本多 武尊^{†1,†2} 山崎 匡^{†3}
 田中 繁^{†1} 西野 哲朗^{†1}

我々がこれまで構築してきた小脳顆粒層の大規模スパイクネットワークモデルは、苔状線維刺激呈示からの時間経過を表現する。本研究では、時間経過表現が苔状線維刺激の強度によって制御されるかどうかを調べた。瞬目反射の条件付けの計算機シミュレーションを行い、条件刺激と侵害刺激のペアを繰り返し与えると、プルキンエ細胞が侵害刺激呈示のタイミングの直前で発火を停止ようになることを確認した。その後条件刺激の強度を上げると、プルキンエ細胞の発火停止のタイミングがより早まることを示した。この結果は、条件反応のタイミングを決定するプルキンエ細胞の発火停止のタイミングが条件刺激強度に依存して変化することを示唆する。

Conditioned Stimulus-strength-dependent Timing Control in a Spiking Network Model of the Cerebellum

TAKERU HONDA,^{†1,†2} TADASHI YAMAZAKI,^{†3}
 SHIGERU TANAKA^{†1} and TETSURO NISHINO^{†1}

We have been developing a large-scale spiking network model of the cerebellar granular layer that represents the passage of time (POT) from the mossy fibre (MF) stimulus onset. In this study, we examined whether the POT representation can be controlled by changing the strength of the MF stimulus. We conducted simulations of the delay eyeblink conditioning, in which pairing of a sustained conditioned stimulus (CS) conveyed by MFs with a delayed unconditioned stimulus (US) showed that the Purkinje cell (PC) learned to pause slightly earlier than the onset of the US. When we increased the CS strength, the PC pause shifted earlier. This result suggests that the timing of the conditioned response determined by that of PC pause is adaptively changed by the CS strength.

1. はじめに

瞬目反射の条件付けとは、音 (conditioned stimulus, CS) とまぶたへの侵害刺激 (unconditioned stimulus, US) の組合せを繰り返し与えると、音だけでまぶたを閉じる (conditioned response, CR) 条件反応 (図 1) の学習であり、小脳が関与していることが知られている。CS-US 間の時間間隔を変えて条件付けを行うと、まぶたを閉じるまでの時間がそれに応じて変化することから、小脳のどこかで時間の情報が表現されていると考えられる⁸⁾。1つの可能性は小脳の顆粒層であり、時間をコードできる小脳顆粒層モデルが多く提

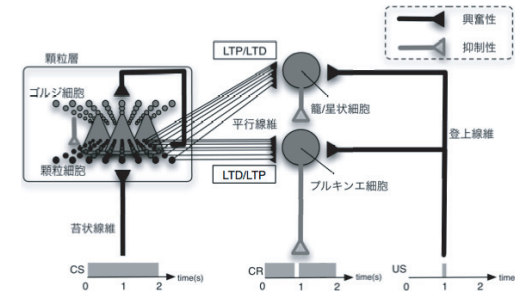


図 1 小脳モデルの構造と瞬目反射反応に関わる外部からの入力刺激。顆粒細胞はゴルジ細胞に興奮性入力を与え、ゴルジ細胞は近傍の顆粒細胞を抑制し、再帰的な抑制性のネットワークを形成している。また、顆粒細胞はプルキンエ細胞や籠/星状細胞に興奮性入力を与え、籠/星状細胞はプルキンエ細胞に抑制性入力を与える。CS 信号は顆粒細胞に、US 信号はプルキンエ細胞や籠/星状細胞に入力される。平行線維-プルキンエ細胞間や平行線維-籠/星状細胞の結合荷重は LTD や LTP によって変化する

Fig. 1 A schematic of the present cerebellar model and external input stimuli in eyeblink conditioning. Golgi cells receive excitatory inputs from granule cells and recurrently inhibit granule cells. Thus, granule and Golgi cells construct a recurrent inhibitory network. Granule cells receive CS signals and, in turn, excite a Purkinje and basket/stellate cells. Pairing of US signals fed to a Purkinje or basket/stellate cells with CS signals induces LTD or LTP at parallel fiber terminals at these cells.

†1 電気通信大学

University of Electro-Communications

†2 理化学研究所脳科学総合研究センター運動学習制御チーム

Laboratory for Motor Learning Control, RIKEN Brain Science Institute

†3 理化学研究所脳科学総合研究センター理研 BSI-トヨタ連携センター

Strategic Planning Unit, RIKEN BSI-TOYOTA Collaboration Center, RIKEN Brain Science Institute

2 小脳スパイクネットワークモデルにおける条件刺激強度依存性タイミング制御

案されている¹⁶⁾。その1つとして、顆粒細胞-ゴルジ細胞間のランダム結合とゴルジ細胞のNMDAチャンネルを仮定することによって、顆粒細胞集団の発火パターンでCS呈示開始からの時間経過を表現できるRandom Projection Modelが提案されている¹⁵⁾。このモデルではランダム結合によって各顆粒細胞がランダムにバースト発射と停止を繰り返す。異なる顆粒細胞は異なるタイミングで間欠的にスパイク発射と停止を繰り返すため、ある時刻で発火する細胞は集団として一意に定まり、その集団は別の時刻では集団として現れない。つまり、一時刻と一細胞集団を1対1に対応づけることで、CS呈示開始からの時間経過を表現できる。

我々は様々な状況や環境で、時間の進み方を遅く感じたり速く感じたりすることがある。瞬目反射の条件付けにおいても、CSの強度を強くすると、CRがより早く引き起こされることが実験的に知られている¹¹⁾。それはCSの強度に応じてCRまでの時間の進み方が速くなっていることを示唆するが、そのメカニズムは明らかではない。そして、このメカニズムを説明できる小脳顆粒層モデルはまだ存在しない。本研究では小脳皮質のスパイクネットワークモデルを構築し、計算機シミュレーションによってCSの強度に依存してCRのタイミングが変化するか否かを調べた。

2. モデル

本モデルは、文献3)で発表されたGENESISシミュレータのスク립トを修正して構築された。

2.1 ネットワークの構造

本モデルは2次元平面上に配置した32×32個の顆粒細胞と同数のゴルジ細胞からなる顆粒層、1個のプルキンエ細胞と1個の籠/星状細胞で構成されている(図1)。顆粒細胞の軸索は1次元方向に分岐していることから⁴⁾、平行線維に沿って並んだゴルジ細胞は同一の顆粒細胞集団から興奮性入力を受ける。また、ゴルジ細胞は樹状突起を分子層へ伸ばし^{2),4)}、近傍の平行線維から2次元的広がりをもって入力を受ける。一方、ゴルジ細胞の軸索は顆粒層へと伸びているので⁴⁾、ゴルジ細胞は近傍の顆粒細胞へ抑制性入力を与える。ランダム結合¹⁵⁾を実現するために、結合確率を0.1とした。さらに、顆粒細胞はプルキンエ細胞や籠/星状細胞に興奮性入力を与える。籠/星状細胞はプルキンエ細胞へ抑制性入力を与える。プルキンエ細胞はすべての平行線維から興奮性シナプス入力を受け、籠/星状細胞から抑制性シナプス入力を受け取る。さらに、プルキンエ細胞や籠/星状細胞は登上線維を介したUS信号を受けると仮定した(図1)。

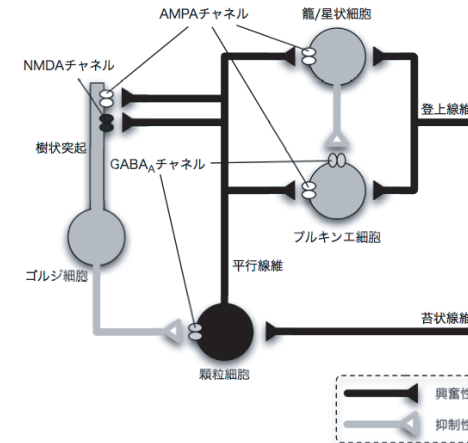


図2 小脳皮質内細胞間の結合。ゴルジ細胞は顆粒細胞からの興奮性入力をAMPAチャンネルとNMDAチャンネルを通して受ける。また、顆粒細胞は抑制性入力をゴルジ細胞からGABA_Aチャンネルを通して受ける。顆粒細胞は苔状線維から興奮性入力を受け取る。その入力を電流として与えた。プルキンエ細胞や籠/星状細胞は顆粒細胞から興奮性入力をAMPAチャンネルを通して受ける。さらに、プルキンエ細胞は籠/星状細胞からGABA_Aチャンネルを通して抑制性入力を受け取る

Fig. 2 The connections between cells in cerebellar cortex. Golgi cells receive excitatory inputs from granule cells through AMPA and NMDA channels, whereas granule cells receive inhibitory inputs from Golgi cells through GABA_A channels. The strength of current into a granule cell, which is induced by mossy fiber signal, is controlled as external stimulus strength in this model. A Purkinje and basket/stellate cells receive excitatory inputs from granule cells through AMPA channels. A Purkinje cell receives inhibitory inputs from basket/stellate cells through GABA_A channels.

2.2 顆粒層モデル

顆粒細胞やゴルジ細胞は詳細なイオンチャンネルが組み込まれたHodgkin-Huxley型ニューロンとしてモデル化されている。これらの細胞はGENESISシミュレータを用いて作成された。顆粒細胞は図2のようにGABA_Aチャンネルを通してゴルジ細胞から抑制性シナプス入力を受け、苔状線維からランダムな興奮性シナプス入力を受ける。本モデルでは苔状線維から顆粒細胞への入力を電流として与えた。

ゴルジ細胞にはAMPAチャンネルが存在し、そのチャンネルを通して、顆粒細胞から興奮性シナプス入力を受ける(図2)。また、ゴルジ細胞にはNMDAチャンネルが存在する²⁾ので、本モデルでは、ゴルジ細胞にNMDAチャンネルを組み込んだ。電位依存性²⁾を考慮した

3 小脳スパイクネットワークモデルにおける条件刺激強度依存性タイミング制御

NMDA チャンネルのコンダクタンス g_{NMDA} は式 (1) で計算される .

$$g_{\text{NMDA}}(t, V) = \bar{g} \frac{\alpha(t)}{1 + \eta[\text{Mg}^{2+}]e^{-\gamma V(t)}}. \quad (1)$$

\bar{g} はコンダクタンスの次元を持つ係数, t は時間 (s), V は膜電位 (mV), $\alpha(t)$ はアルファ関数, η と γ は正定数, $[\text{Mg}^{2+}]$ はマグネシウムイオン濃度 (M) を表している . ゴルジ細胞を細胞体だけのシングルコンパートメントとしてモデル化した場合, 式 (1) によって与えられた NMDA チャンネルの電位依存性のため, NMDA チャンネルの膜電位は活動電位からの影響を大きく受ける . そのため, NMDA チャンネルの特徴である比較的長い時間開く特性は見られなくなってしまう . そこで, NMDA チャンネルが活動電位から受ける影響を小さくするために, 我々は図 2 のようにゴルジ細胞に樹状突起を考慮し, そこに NMDA チャンネルを配置した . 活動電位の影響を小さくすることで, NMDA チャンネルは長い時間開き, 時間的加重が起こる¹⁴⁾ .

2.3 プルキンエ細胞層-分子層モデル

プルキンエ細胞や籠/星状細胞は Hodgkin-Huxley 型ニューロンとしてモデル化されている . これらの細胞は C 言語や C++ 言語を用いて作成された . プルキンエ細胞や籠/星状細胞には AMPA チャンネルが存在し, そのチャンネルを通してすべての顆粒細胞から興奮性の入力を受ける . さらに, プルキンエ細胞には GABA_A チャンネルも存在し, そのチャンネルを通して籠/星状細胞から抑制性の入力を受ける (図 2) .

2.4 ネットワークへの入力

苔状線維を介した顆粒細胞への入力は, 顆粒細胞に流入する電流として表現した . 外部からの CS 信号として, 29.5 pA の電流を 1s 間顆粒細胞へ与えた . さらに, 強度の強い CS 信号として, 31.0 pA の電流を 1s 間与えた .

2.5 瞬目反射のネットワークモデル

次に, 瞬目反射のタイミング学習のシミュレーションを行った . プルキンエ細胞や籠/星状細胞は登上線維を介した US 信号を受ける^{1),10),13)} と仮定した (図 1) . US は CS 呈示開始から 600 ms 後に与えられるとし, 平行線維と登上線維がほぼ同時に発火したときプルキンエ細胞では長期抑圧 (LTD) が, 籠/星状細胞では長期増強 (LTP) が起こるものと仮定した . また, 平行線維のみが発火しているときプルキンエ細胞では LTP が, 籠/星状細胞では LTD が起こると仮定した^{6),9)} .

初期状態では式 (2) のようにすべての平行線維 i -プルキンエ細胞間のシナプスの重み $w_i^{(0)}$

を 1 にセットした . また, 式 (3) のようにすべての平行線維 i -籠/星状細胞間のシナプスの重み $v_i^{(0)}$ を 1 にセットした .

$$w_i^{(0)} = 1 \quad (1 \leq i \leq N). \quad (2)$$

$$v_i^{(0)} = 1 \quad (1 \leq i \leq N). \quad (3)$$

ここで, N は顆粒細胞の総数である . 式 (4), (5) のように US 呈示直前の 50-100 ms 間に発火した平行線維-プルキンエ細胞間重みを LTD とし, 平行線維-籠/星状細胞間シナプス重みを LTP として変更した . また, それ以外の時刻に発火した平行線維-プルキンエ細胞間重みを LTP とし, 平行線維-籠/星状細胞間シナプス重みを LTD として変更した . f は平行線維 i が US 呈示直前の 50-100 ms 間に発火した回数であり, f_{total} は平行線維 i が 1s 間に発火した回数である .

$$w_i^{(1)} = \begin{cases} w_i^{(0)} \times 0.3f & \text{平行線維 } i \text{ が US} \\ & \text{呈示直前の} \\ & \text{50-100 ms 間で発火,} \\ w_i^{(0)} \times 1.02(f_{\text{total}} - f) & \text{それ以外.} \end{cases} \quad (4)$$

$$v_i^{(1)} = \begin{cases} v_i^{(0)} \times 7.0f & \text{平行線維 } i \text{ が US} \\ & \text{呈示直前の} \\ & \text{50-100 ms 間で発火,} \\ v_i^{(0)} \times 0.70(f_{\text{total}} - f) & \text{それ以外.} \end{cases} \quad (5)$$

簡単のために, 重みそのものを直接変更し, US のシナプス電流は考慮しなかった .

2.6 データ解析

$f_i^{(I_{\text{MF}})}(t)$ を CS として与えた電流 I_{MF} , 時刻 t における顆粒細胞 i ($1 \leq i \leq N$) の発火とする . すなわち,

$$f_i^{(I_{\text{MF}})}(t) = \begin{cases} 1 & \text{顆粒細胞 } i \text{ が時刻 } t \text{ で発火,} \\ 0 & \text{その他.} \end{cases} \quad (6)$$

Similarity index (SI) を以下で定義する :

4 小脳スパイクネットワークモデルにおける条件刺激強度依存性タイミング制御

$$SI(t_1, t_2) = \frac{\sum_{i=1}^N f_i^{(I_1)}(t_1) f_i^{(I_2)}(t_2)}{\sqrt{\sum_{i=1}^N f_i^{(I_1)2}(t_1)} \sqrt{\sum_{i=1}^N f_i^{(I_2)2}(t_2)}}. \quad (7)$$

式 (7) は, CS 電流 I_1 , 時刻 t_1 のときの顆粒細胞の集団発火パターン $\{f_i^{(I_1)}(t_1)\}$ と CS 電流 I_2 , 時刻 t_2 のときの発火パターン $\{f_i^{(I_2)}(t_2)\}$ の相関を表す. ただし, $0 \text{ s} < t_1 < 1 \text{ s}$, $0 \text{ s} < t_2 < 1 \text{ s}$ とした. $SI(t_1, t_2) = 1$ のとき, 時刻 t_1 の顆粒細胞の発火パターンと時刻 t_2 での発火パターンが等しいことを表す.

さらに, 顆粒細胞集団の発火パターンについて averaged similarity index (ASI) を以下で定義する:

$$ASI(\tau) = \frac{1}{T} \sum_{t=0}^T SI(t, t + \tau). \quad (8)$$

式 (8) は, CS 電流 I_1 を入力したときの顆粒細胞の集団発火パターンを基準として時間 τ だけ離れた CS 電流 I_2 のときの発火パターンとの相関を表す. ASI の値が 1 のとき, ある時刻での I_1 のときの顆粒細胞の発火パターンと τ だけ離れた時刻での I_2 のときの発火パターンが等しいことを表す. また, ASI の値が 0 のとき, τ だけ離れた 2 つの時刻で共通に発火している顆粒細胞が存在しないことを表す¹⁵⁾.

3. シミュレーション結果

3.1 顆粒細胞集団における時間表現状態

図 3 A は CS として 29.5 pA, または, 31.0 pA の電流を与えたときの顆粒細胞 20 個の発火パターンである. CS を与えると顆粒細胞の発火頻度は高く, ゴルジ細胞への入力刺激が大きくなるためゴルジ細胞の樹状突起での脱分極は強くなる. よって, ゴルジ細胞の NMDA チャネルは電位依存性により長い時間開く. これにより, ネットワークのダイナミクスは文献 15) のモデルと同様に振る舞う. すなわち, NMDA チャネルの電位依存性と顆粒細胞-ゴルジ細胞間のランダム結合によって, 個々の顆粒細胞はそれぞれ独自のタイミングで間欠的にスパイク発射と停止を繰り返す.

ここで, 式 (7) を用いて CS が 29.5 pA のときの顆粒細胞の発火パターンの SI を計算す

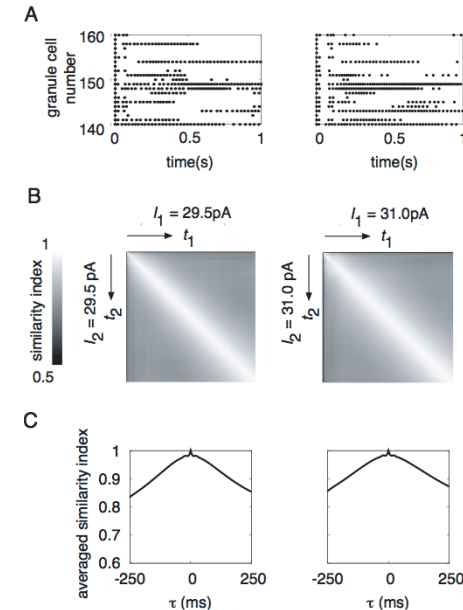


図 3 顆粒細胞に CS を与えたときのダイナミクス. A は顆粒細胞の発火パターンを表している. 横軸は時間, 縦軸は細胞の番号を表している. B はグレースケールで表した SI のプロットである. $SI(t_1, t_2) = 1$ のとき白, $SI(t_1, t_2) \leq 0.5$ のとき黒で表した. C は顆粒細胞の発火パターンの ASI のプロットである. 横軸は隔たり時間 (τ), 縦軸は ASI の値を表している. 左は CS が 29.5 pA のときを, 右は CS が 31.0 pA のときをそれぞれ表している

Fig. 3 Network dynamics when current is injected to granule cells as a CS input. (A) Spike patterns of 20 granule cells. The abscissa and ordinate represent time and neuron index, respectively. (B) SI of spike patterns of granule cells is plotted in a gray scale, in which black indicates 0.5 and white 1. (C) ASI of spike patterns of granule cells. The abscissa and ordinate represent time lag τ and ASI, respectively. Left (right) panels represent network dynamics when current of 29.5 pA (31.0 pA) is injected to granule cells.

ると (図 3 B 左), 対角成分のみ値が高かった. さらに, 式 (8) を用いて CS が 29.5 pA のときの顆粒細胞の発火パターンの ASI を計算した (図 3 C 左). この結果は文献 15) の結果を再現した. $\tau = 0 \text{ ms}$ のとき ASI は同時刻の細胞集団の相関を表すので, その値は 1 となる. ASI の値は $\tau = 0 \text{ ms}$ の前後でゆっくりと単調減少した. つまり, CS 呈示開始からの時間経過にともなって, 発火する顆粒細胞集団は徐々に別の細胞集団へと推移し, ある時刻で発火している細胞集団が別の時刻では集団として再び発火することはない. そのため, 任

5 小脳スパイクネットワークモデルにおける条件刺激強度依存性タイミング制御

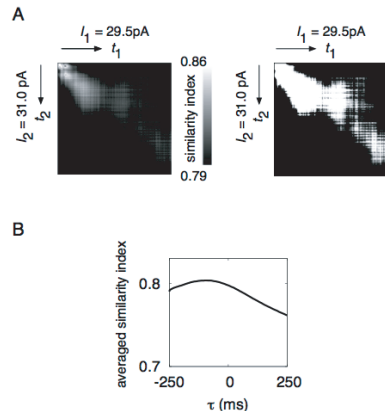


図 4 強さの違う CS を与えたときの顆粒細胞のダイナミクス . A はグレースケールで表した , 29.5 pA の CS を与えたときの顆粒細胞の発火パターンと 31.0 pA のときの発火パターンとの SI のプロットである . 左は $SI(t_1, t_2) \geq 0.86$ のとき白 , $SI(t_1, t_2) \leq 0.79$ のとき黒で表している . 右は $SI(t_1, t_2) > 0.79$ のとき白 , $SI(t_1, t_2) \leq 0.79$ のとき黒で表している . B は 29.5 pA の CS を与えたときの発火パターンと 31.0 pA のときの発火パターンとの ASI である . 横軸は隔たり時間 (τ) , 縦軸は ASI の値を表している

Fig. 4 Network dynamics when currents of different strengths are injected to granule cells. (A) SI of spike patterns of granule cells is plotted in a gray scale. In the left panel, black indicates that SI is smaller than 0.79 and white indicates that SI is larger than 0.86. Intermediate values of SI are shown in a gray scale. In the right panel, black (white) indicates that SI is smaller (larger) than 0.79. (B) ASI of spike patterns of granule cells. The abscissa and ordinate represent time lag τ and ASI, respectively. Conventions are as in Fig. 3C.

意の時刻において発火する顆粒細胞集団は一意に定まり, その時刻と細胞集団は 1 対 1 に対応する . したがって, CS 呈示開始からの時間の経過は, 発火する顆粒細胞集団の推移によって表現される¹⁵⁾. CS が 31.0 pA のときも同様の結果を得た (図 3B 右, C 右). すなわち, CS が 29.5 pA や 31.0 pA のとき時間経過を表現できることが示唆された .

3.2 強い CS による内部時計刻みの促進

次に, 我々は CS が 29.5 pA のときに生成される顆粒細胞の発火パターンと CS が 31.0 pA のときに生成されるパターンとの違いについて調べた . 図 4 は 29.5 pA のときに生成されるパターンと 31.0 pA のときに生成されるパターンとの相関を式 (7), (8) それぞれを用いて調べた結果である . CS が 29.5 pA のときの顆粒細胞の発火パターンと 31.0 pA のときの発火パターンの間の SI を計算すると, 図 4A の左図 (または右図) が示すように, SI の値が高い領域は対角線よりも上部に現れた . さらに, CS が 29.5 pA のときの顆粒細胞集団

の発火パターンを基準に ASI を計算すると, 図 4B が示すように ASI が最大となるのは $\tau=0$ ms ではなく, $\tau=-79$ ms であった . すなわち, 図 4B は CS が 29.5 pA のときの顆粒細胞集団の発火パターンを基準に式 (8) によって計算されているので, CS が 29.5 pA のときのある時刻に発火した顆粒細胞集団と CS が 31.0 pA のときのその時刻より 79 ms 前に発火した顆粒細胞集団が最も類似していることを示している . したがって, 31.0 pA の CS を与えたときは顆粒細胞の活動集団がより速く遷移していることを表し, 内部時計が速く進むことを示唆する . 30.5 pA の CS を与えたときもこの速い遷移は見られた .

CS が強くなるとゴルジ細胞の NMDA チャンネルの電位依存性のためにその NMDA チャンネルはより長く開く . このため, ゴルジ細胞は顆粒細胞への抑制を強める . よって, 顆粒細胞のスパイクの停止が早くなり, ゴルジ細胞のスパイク停止も早められる . すなわち, CS が強くなると NMDA チャンネルの電位依存性によって顆粒細胞の間欠的なスパイク発射と停止の繰返しは早められる . 以上より, CS が強いとき図 3A 右のように圧縮された顆粒細胞の発火パターンを得る .

3.3 NMDA チャンネルの電位依存性による効果

我々は, さらに, この内部時計刻みの促進はゴルジ細胞の NMDA チャンネルの電位依存性によるのかどうかを調べるために, η の値を十分に小さく設定し, 膜電位の値によらずつねにチャンネルが開くようにした . 式 (7) を用いて CS が 29.5 pA のときの顆粒細胞の発火パターンの SI を計算すると (図 5A 左), 対角成分のみの値が高くなった . さらに, 式 (8) を用いて CS が 29.5 pA のときの顆粒細胞の発火パターンの ASI を計算した (図 5B 左). 文献 15) の結果と同様に, この ASI の値も $\tau = 0$ ms の前後でゆっくりと単調減少した . CS が 31.0 pA のときも同様の結果を得た (図 5A 右, B 右). 以上より, ゴルジ細胞の NMDA チャンネルをつねに開くようにしても CS が 29.5 pA や 31.0 pA のとき時間経過を表現できることが示唆された .

次に, 我々は CS が 29.5 pA のときに生成される顆粒細胞の発火パターンと CS が 31.0 pA のときに生成されるパターンとの違いについて調べた . CS が 29.5 pA のときの顆粒細胞の発火パターンと 31.0 pA のときの発火パターンの間の SI は, 図 6A の左図 (または右図) が示すように, 対角成分のみ SI の値が高くなった . さらに, ASI を計算すると, 図 6B が示すように ASI が最大となるのは $\tau=0$ ms であった . すなわち, CS が 29.5 pA のときのある時刻に発火した顆粒細胞集団と CS が 31.0 pA のときのその時刻に発火した顆粒細胞集団が最も類似していることを示している . したがって, 29.5 pA や 31.0 pA の CS に対するそれぞれの顆粒細胞の活動集団が同じ速さで遷移していることを表し, 内部時計が速く進むこ

6 小脳スパイクネットワークモデルにおける条件刺激強度依存性タイミング制御

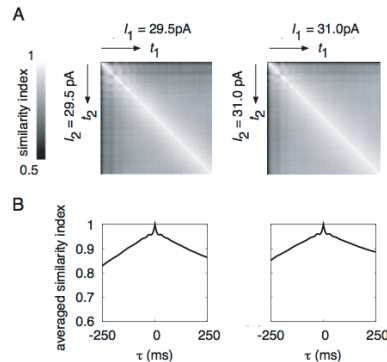


図 5 ゴルジ細胞の NMDA チャンネルをつねに開き、顆粒細胞に CS を与えたときのダイナミクス。A はグレースケールで表した SI のプロットである。SI(t_1, t_2) = 1 のとき白、SI(t_1, t_2) ≤ 0.5 のとき黒で表した。B は顆粒細胞の発火パターンの ASI のプロットである。横軸は隔たり時間 (τ)、縦軸は ASI の値を表している。左は CS が 29.5 pA のときを、右は CS が 31.0 pA のときをそれぞれ表している。
 Fig. 5 Network dynamics when NMDA channels on Golgi cells open continuously. (A) SI of spike patterns of granule cells is plotted in a gray scale. (B) ASI of spike patterns of granule cells. Conventions are as in Fig. 3.

とはないことを示唆する。以上より、ゴルジ細胞の NMDA チャンネルの電位依存性が内部時計刻みの促進を可能としていることを強く示唆する。

3.4 瞬目反射の条件付けのシミュレーション

最後に、我々は瞬目反射の条件付けのシミュレーションを行った。本顆粒層モデルは CS が与えられると非再帰的な顆粒細胞の集団発火パターンを生成し、時間経過を表現する。したがって、US が与えられた時刻で発火している顆粒細胞集団は一意に定まり、この細胞集団の平行線維-プルキンエ細胞間シナプスに LTD が生じる。さらに、その時刻で平行線維-籠/星状細胞に LTP が生じ、プルキンエ細胞への抑制を強める。次に再び CS のみが入力されると、顆粒細胞集団が US の時刻で発火するが、LTD のためプルキンエ細胞への興奮性入力が見失われる。また、その US の時刻で LTP を起こした顆粒細胞のため活性を強めた籠/星状細胞がプルキンエ細胞を強く抑制する。以上より、その US が与えられたタイミングでプルキンエ細胞はスパイク発射を停止する。図 7 はそのときのプルキンエ細胞の膜電位を示している。

学習前はプルキンエ細胞はほとんど途切れなく高頻度にスパイクを発射した(図は省略)。しかし、29.5 pA の CS で学習した後に 29.5 pA の CS のみを与えると、US 入力のタイミ

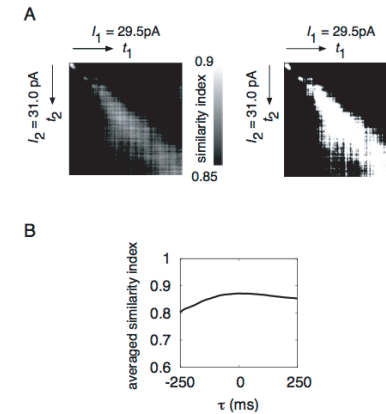


図 6 ゴルジ細胞の NMDA チャンネルをつねに開き、強さの違う CS を与えたときの顆粒細胞のダイナミクス。A はグレースケールで表した、29.5 pA の CS を与えたときの顆粒細胞の発火パターンと 31.0 pA のときの発火パターンの SI のプロットである。左は SI(t_1, t_2) ≥ 0.90 のとき白、SI(t_1, t_2) ≤ 0.85 のとき黒で表している。右は SI(t_1, t_2) > 0.85 のとき白、SI(t_1, t_2) ≤ 0.85 のとき黒で表している。B は 29.5 pA の CS を与えたときの発火パターンと 31.0 pA のときの発火パターンの ASI である。横軸は隔たり時間 (τ)、縦軸は ASI の値を表している。
 Fig. 6 Network dynamics for injection of currents of different strengths are injected to granule cells when NMDA channels on Golgi cells open continuously. (A) SI of spike patterns of granule cells is plotted in a gray scale. In the left panel, black indicates that SI is smaller than 0.85 and white indicates that SI is larger than 0.90. Intermediate values of SI are shown in a gray scale. In the right panel, black (white) indicates that SI is smaller (larger) than 0.85. (B) ASI of spike patterns of granule cells. Conventions are as in Fig. 3.

ングの直前 483 ms からスパイク発射を停止した。停止は 266 ms 続き、その後スパイク発射を再開した(図 7A)。これは文献 5) で報告された実験結果と整合する。プルキンエ細胞の発火停止が CR の出力を引き起こすと考えられているため、学習後 CS だけで CR としてまぶたを閉じる⁸⁾。次に、CS を 29.5 pA で学習した後に 31.0 pA の CS のみを与えた。このときのプルキンエ細胞の膜電位の様子を図 7B に表す。プルキンエ細胞は CS を 29.5 pA で学習した後に 29.5 pA の CS を与えたときより 95 ms 早くスパイク発射を停止した。すなわち、学習時に与えていた CS より強い CS を学習後に与えるとプルキンエ細胞のスパイク停止を早めた。したがって、この結果は CS の強度に依存して CR のタイミングが変化することを示唆する。

7 小脳スパイクネットワークモデルにおける条件刺激強度依存性タイミング制御

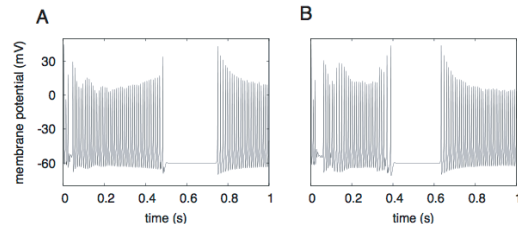


図 7 瞬目反射の条件付けシミュレーションにおけるプルキンエ細胞の膜電位。29.5 pA の CS が与えられてから 600 ms 後に US を与え学習させた。学習後、CS のみを与えた。A は学習後 CS として 29.5 pA のみを与えたときの膜電位を表している。B は学習後 31.0 pA のみを与えたときの膜電位を表している。横軸は CS を与えてからの時間、縦軸はプルキンエ細胞の膜電位を表している

Fig. 7 Membrane potential of a Purkinje cell in the simulation of eyeblink conditioning. In conditioning, US signal is fed to the Purkinje cell 600 ms after sustained injection of current of 29.5 pA to granule cells. The left panel shows membrane potential in response to sustained current of 29.5 pA to granule cells after conditioning. The right panel shows membrane potential in response to sustained injection of current of 31.0 pA. The abscissa represents time from the onset of current injection, and the ordinate represents membrane potential.

4. ま と め

本研究では、小脳のスパイクネットワークモデルを構築し、CS 強度に依存した顆粒細胞のダイナミクスの変化や CR のタイミングの変化について考察した。

CS を与えると個々の顆粒細胞はそれぞれ独自のタイミングでランダムにスパイク発射・停止を繰り返す。各時刻で発火する顆粒細胞集団は一意に定まり、同じ細胞集団が繰り返して現れることはないため、細胞集団の発火パターンの推移によって CS 呈示開始からの時間経過を表現することができた。また、強い CS を与えるとゴルジ細胞の NMDA チャネルの電位依存性により顆粒細胞のスパイク発射・停止が早められた。このため、CS が強いとき顆粒細胞の発火パターンは圧縮された。すなわち、強い CS を与えると内部時計刻みを促進することが示唆された。ゴルジ細胞の NMDA チャネルをつねに開くと強い CS を与えても顆粒細胞の発火パターンは圧縮されなかった。よって、内部時計刻みの促進は NMDA チャネルの電位依存性によって引き起こされることが示唆された。我々は、さらに、瞬目反射の条件付けのシミュレーションを行い、タイミング学習のメカニズムについて研究した。CS が与えられると顆粒細胞は時間経過を表現し、プルキンエ細胞では US 入力のタイミングの前後でスパイク発射を停止した⁵⁾。また、強い CS を与えると顆粒細胞の活動集団が異なる集団へとより速く遷移するために、CR のタイミングが早まった¹¹⁾。

文献 11) で Svensson らが発見した、条件付け後に CS の強度を上げると CR のタイミングがより早くなる現象に関して、文献 12) で彼ら自身が 2 つの仮説を提唱している。1 つは苔状線維-小脳核間の興奮性の直接経路入力によって小脳核がより強く発火し、結果として CR がより早く出力されるもの、もう 1 つは小脳皮質を介した抑制性の間接経路による内部時計刻みの促進によるもの、である。本研究は後者の仮説を支持する。また、NMDA チャネルの電位依存性が小脳のタイミング制御に重要な役割を担っていることを示唆する。

さらに、このモデルは入力の強さを変化させることによって、出力のタイミングを変更できることから、このモデルをロボットに応用すると入力の強さによってロボットを制御する新たな制御法を提案することができる。

参 考 文 献

- 1) Barmack, N.H. and Yakhmitsa, V.: Functions of Interneurons in Mouse Cerebellum, *J. Neurosci.*, Vol.28, pp.1140–1152 (2008).
- 2) Dieudonné, S.: Submillisecond kinetics and low efficacy of parallel fibre-Golgi cell synaptic currents in the rat cerebellum, *J. Physiol.*, Vol.510, pp.845–866 (1998).
- 3) 本多武尊, 山崎 匡, 田中 繁, 西野哲朗: 小脳顆粒層をモデル化したスパイクネットワークの研究: NMDA 受容体を介した同期発火状態と時間表現状態の遷移, 電子情報通信学会論文誌, Vol.J91-D, pp.2709–2718 (2008).
- 4) Ito, M.: *Cerebellum and Neural Control*, Raven Press (1984).
- 5) Jirenhed, D., Bengtsson, F. and Hesslow, G.: Acquisition, extinction and reacquisition of a cerebellar cortical memory trace, *J. Neurosci.*, Vol.27, pp.2493–2502 (2007).
- 6) Liu, S.J., Lachamp, P., Liu, Y., Savtchouk, I. and Sun, L.: Long-term synaptic plasticity in cerebellar stellate cells, *Cerebellum*, Vol.7, pp.559–562 (2008).
- 7) Maex, R. and De Schutter, E.: Synchronization of Golgi and granule cell firing in a detailed network model of the cerebellar granule cell layer, *J. Neurophysiol.*, Vol.80, pp.2521–2537 (1998).
- 8) Mauk, M.D. and Donegan, N.H.: A model of Pavlovian eyelid conditioning based on the synaptic organization of the cerebellum, *Learn. Mem.*, Vol.3, pp.130–158 (1997).
- 9) Rancillac, A. and Crépel, F.: Synapses between parallel fibres and stellate cells express long term changes in synaptic efficacy in rat cerebellum, *J. Physiol.*, Vol.554.3, pp.707–720 (2003).
- 10) Sugihara, I., Wu, H. and Shinoda, Y.: Morphology of single olivocerebellar axons labeled with biotinylated dextran amine in the rat, *J. Comp. Neurol.*, Vol.414, pp.131–148 (1999).

- 11) Svensson, P., Ivarson, M. and Hesslow, G.: Effect of varying the intensity and train frequency of forelimb and cerebellar mossy fiber conditioned stimuli on the latency of conditioned eye-blink responses in decerebrate ferrets, *Learn. Mem.*, Vol.4, pp.105–115 (1997).
- 12) Svensson, P., Ivarson, M. and Hesslow, G.: Involvement of the cerebellum in a new temporal property of the conditioned eyeblink response, *Progress in brain research*, Vol.124 (2000).
- 13) Szapiro, G. and Barbour, B.: Multiple climbing fibers signal to molecular layer interneurons exclusively via glutamate spillover, *Nat. Neurosci.*, Vol.10, pp.735–742 (2007).
- 14) Wong, R.K.S. and Stewart, M.: Different firing patterns generated in dendrites and somata of CA1 pyramidal neurones in guinea-pig hippocampus, *J. Physiol.*, Vol.457, pp.675–687 (1992).
- 15) Yamazaki, T. and Tanaka, S.: A spiking network model for passage-of-time representation in the cerebellum, *Eur. J. Neurosci.*, Vol.26, pp.2279–2292 (2007).
- 16) Yamazaki, T. and Tanaka, S.: Computational models of timing mechanisms in the cerebellar granular layer, *Cerebellum*, Vol.10.1007/s12311-009-0115-7 (2009).

付 録

A.1 顆粒細胞モデルとゴルジ細胞モデル

顆粒細胞モデルやゴルジ細胞モデルは、文献 7) で発表された GENESIS シミュレータの スクリプトを修正して構成した。したがって、これらの細胞の常微分方程式やパラメータ 値、初期値は文献 7) のモデルと同じである。本研究で構築した小脳顆粒層モデルは、1024 個の顆粒細胞モデルと同数のゴルジ細胞モデルで構成した。顆粒細胞モデルは詳細なイオン チャネルが組み込まれたシングルコンパートメントの Hodgkin-Huxley 型ニューロンとして モデル化した。一方、ゴルジ細胞モデルは細胞体と 1 つの樹状突起を含む詳細なイオン チャネルが組み込まれたマルチコンパートメントの Hodgkin-Huxley 型ニューロンとして モデル化した。この樹状突起の長さは $300 \mu\text{m}$ とした^{2),4)}。

A.2 籠/星状細胞モデルとブルキンエ細胞モデル

籠/星状細胞モデルとブルキンエ細胞モデルは、C/C++言語を用いて、それぞれ 1 個ず つのシングルコンパートメントの Hodgkin-Huxley 型ニューロンとしてモデル化した。本 研究で用いた Hodgkin-Huxley 方程式(式 (9)–(20))や初期値(表 1)、パラメータ値(表 2) を以下に示す。

C: 電気容量 (μF)。

表 1 細胞モデルの初期値

Table 1 Summary of cell initial value.

初期値	細胞の種類	
	ブルキンエ細胞	籠/星状細胞
V (mV)	-60.00	-60.00
n	0.318	0.318
m	0.053	0.053
h	0.596	0.596
I (A)	0.000	0.000

表 2 細胞モデルのパラメータ値

Table 2 Summary of cell parameters.

パラメータ値	細胞の種類	
	ブルキンエ細胞	籠/星状細胞
g_{K+} (mS/cm ²)	36.00	36.00
g_{Na+} (mS/cm ²)	120.0	120.0
g_{leak} (mS/cm ²)	0.300	0.300
ϕ_{K+} (mV)	-72.00	-72.00
ϕ_{Na+} (mV)	55.00	55.00
ϕ_A (mV)	65.00	65.00
ϕ_B (mV)	65.00	65.00
ϕ_{leak} (mV)	-50.60	-50.60
\bar{g}_A (mS/cm ²)	105.0	105.0
\bar{g}_B (mS/cm ²)	-200.0	0.000
τ_A (ms)	0.030	0.030
τ_B (ms)	0.050	0.050

g_{K+} : カリウムイオン K^+ の透過しやすさ。

g_{Na+} : ナトリウムイオン Na^+ の透過しやすさ。

g_{leak} : 塩化物イオン Cl^- などの他のイオンの透過しやすさ。

ϕ_{K+} : カリウムイオンに関する平衡電位。

ϕ_{Na+} : ナトリウムイオンに関する平衡電位。

ϕ_A, ϕ_B : イオンチャネルに関する平衡電位。

ϕ_{leak} : 塩化物イオンなどの他のイオンに関する平衡電位。

$V(t)$: 膜電位。

$I(t)$: 外部電流。

9 小脳スパイクネットワークモデルにおける条件刺激強度依存性タイミング制御

$$I(t) = C \frac{dV(t)}{dt} + g_{K^+} n(t)^4 (V(t) - \phi_{K^+}) + g_{Na^+} m(t)^3 h(t) (V(t) - \phi_{Na^+}) + g_A (V(t) - \phi_A) + g_B (V(t) - \phi_B) + g_{leak} (V(t) - \phi_{leak}) \quad (9)$$

$n(t)$: K^+ チャネルの開確率 .

$m(t)$, $h(t)$: Na^+ チャネルの開確率 .

$$\frac{dn(t)}{dt} = \alpha_n(V_m)(1 - n(t)) - \beta_n(V_m)n(t) \quad (10)$$

ただし , $V(t) = V_m$ とする .

$$\frac{dm(t)}{dt} = \alpha_m(V_m)(1 - m(t)) - \beta_m(V_m)m(t) \quad (11)$$

$$\frac{dh(t)}{dt} = \alpha_h(V_m)(1 - h(t)) - \beta_h(V_m)h(t) \quad (12)$$

$$\alpha_n(V) = \frac{0.1 - 0.01(V - 60)}{e^{1.0 - 0.1(V - 60)} - 1.0} \quad (13)$$

$$\beta_n(V) = 0.125e^{\frac{-V + 60}{80.0}} \quad (14)$$

$$\alpha_m(V) = \frac{2.5 - 0.1(V - 60)}{e^{2.5 - 0.1(V - 60)} - 1.0} \quad (15)$$

$$\beta_m(V) = 0.4e^{\frac{-V + 60}{18.0}} \quad (16)$$

$$\alpha_h(V) = 0.07e^{\frac{-V + 60}{20.0}} \quad (17)$$

$$\beta_h(V) = \frac{1.0}{e^{3.0 - 0.1(V - 60)} + 1.0} \quad (18)$$

$$g_A = \alpha(t - t^{(f)}) = \frac{\bar{g}_A}{\tau_A} e^{-\frac{t - t^{(f)}}{\tau_A}} \quad (19)$$

$$g_B = \alpha(t - t^{(f)}) = \frac{\bar{g}_B}{\tau_B} e^{-\frac{t - t^{(f)}}{\tau_B}} \quad (20)$$

\bar{g}_A : AMPA チャネルのコンダクタンス .

\bar{g}_B : GABA_A チャネルのコンダクタンス .

$t_j^{(f)}$: ニューロン j からニューロン i へ f 回目に刺激を送ったときの時間 .

τ_A , τ_B : 時定数 .

(平成 21 年 8 月 13 日受付)

(平成 21 年 10 月 2 日再受付)

(平成 21 年 11 月 16 日採録)



本多 武尊 (学生会員)

昭和 55 年生 . 平成 17 年電気通信大学電気通信学部情報通信工学科卒業 . 平成 19 年同大学大学院電気通信学研究科博士前期課程修了 . 平成 21 年同大学電気通信学部研究生修了 . 同大学大学院電気通信学研究科博士後期課程 1 年に在籍 . 理化学研究所脳科学総合研究センター運動学習制御チーム JRA . 計算論的神経科学の研究に従事 . 日本神経回路学会 , Society for

Neuroscience 各会員 .



山崎 匡

昭和 48 年生 . 平成 8 年電気通信大学電気通信学部情報工学科卒業 . 平成 10 年東京工業大学大学院情報理工学研究科修士課程修了 . 平成 14 年同研究科博士課程修了 . 同年独立行政法人理化学研究所脳科学総合研究センター研究員 . 現在に至る . 理学博士 . 計算論的神経科学の研究に従事 . 平成 18 年日本神経回路学会奨励賞受賞 . 日本神経回路学会 , Society for

Neuroscience , LA 各会員 .



田中 繁

昭和 32 年生 . 昭和 56 年早稲田大学理工学部物理学科卒業 . 昭和 61 年東京大学大学院理学系研究科博士課程修了 . 同年日本電気 (株) 入社 . 平成 6 年理化学研究所フロンティア研究システム脳回路モデル研究チームリーダー . 平成 10 年同研究所脳科学総合研究センター視覚神経回路モデル研究チームリーダー . 平成 21 年電気通信大学電気通信学部情報通信工学科

特任教授 . 現在に至る . 理学博士 . 視覚野の可塑性に関する研究および小脳回路モデルの研究に従事 . 日本物理学会 , 日本神経科学学会 , 日本神経回路学会 , Society for Neuroscience 各会員 .



西野 哲朗 (正会員)

昭和 34 年生。昭和 57 年早稲田大学理工学部数学科卒業。昭和 59 年同大学大学院理工学研究科博士前期課程修了。同年日本アイ・ピー・エム(株)入社。昭和 62 年東京電機大学理工学部情報科学科助手。平成 4 年北陸先端科学技術大学院大学助教授。平成 6 年電気通信大学電気通信学部助教授。平成 18 年同教授。現在に至る。理学博士。回路計算量理論、量子計算量理論、計算論的学習理論等の研究に従事。平成 7 年情報処理学会 Best Author 賞、平成 10 年人工知能学会研究奨励賞、平成 14 年 9 月電子情報通信学会ソサイエティ論文賞、平成 15 年 3 月船井情報科学振興賞、平成 20 年 IBM Faculty Award 各受賞。電子情報通信学会、日本ソフトウェア科学会、人工知能学会、日本数学会、ACM、IEEE、EATCS、LA 各会員。
