

JNNS創立20周年記念優秀論文

小脳の計算機構の完全理解とその応用を目指して

山崎 匡

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*1

Towards Complete Understanding of the Cerebellar Computational Mechanism and Its Applications

Tadashi Yamazaki

RIKEN BSI-TOYOTA Collaboration Center*1

概要

小脳は様々な外的・内的オブジェクトの内部モデルを構築してその挙動を模倣する、万能シミュレータであると考えられている。万能シミュレータを実現する、万能の計算機構としての小脳の計算機構を神経回路網のレベルで解明し、Marr-Albus-Itoのパーセプトロン仮説を刷新するとともに、一方でその新しい計算機構の工学的な応用を模索する。それらを通して、小脳に関して基礎理論から応用まで統一的な視点を得ることが近い将来の課題である。この課題を解決すれば、小脳が担う運動制御のためのルーチンが抽象的な思考の制御に応用されているとする、最近の仮説をサポートする強力な小脳モデルが手に入り、『思考』を研究するための足がかりになる。さらに、従来の制御理論では対応できなかった『適応』のための機構を提供し、工学と脳科学の融合に結びつくことが期待される。まとめると、理論と実験の融合も、神経回路網の計算機構の解明も、思考研究のきっかけも、工学転用も、全ては小脳から始まる。

究の潮流、その応用について自分の研究を軸にしなが
ら考察してみたい。

1. 序 論

小脳の最重要コンセプトは『内部モデル¹⁴⁾³¹⁾』であると言いつつ良いと思う。内部モデルとは外的・内的なオブジェクトの脳内表現であり、オブジェクトそのものを直接制御するのではなく、内部モデルを操作することで高速かつ高精度な制御を実現し、様々な変化に動的に適応する機能を実現することができる。あるいは、内部モデルとはオブジェクトのダイナミクスの模倣であり、それを獲得する小脳はあらゆるオブジェクトのダイナミクスを模倣できる、万能のシミュレータであるとも言える。

万能シミュレータを実現するには万能の計算機構がなければいけないが、それが小脳の神経回路網でどのように実装されているのか、マールの階層²³⁾でいうところのレベル3での理解がようやく見えてきたと感じている。本稿ではその現状とこれから起こるであろう研

2. これまでの研究

私はこれまで小脳のタイミング制御のモデルを構築してきた。運動制御にはゲイン制御(どれくらい動かすか)とタイミング制御(いつ動かすか)の2つの側面があり、前者は主に前庭動眼反射(VOR)や視機性眼球運動(OKR)のゲイン適応、後者は瞬目反射の条件付けで調べられてきた。小脳の神経回路網は様な構造をしていることから、小脳はこの2つの制御を単一の計算機構で実現していると思われるが、これまで提案されてきたゲイン制御のモデルはタイミング制御を説明することが出来ず、タイミング制御のモデルはゲイン制御を説明できなかった。

田中繁(理研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 チームリーダー)と私は小脳のタイミング制御の機構を研究してきた³⁴⁾。我々は顆粒層の顆粒細胞とゴルジ細胞からなる抑制性のフィードバック回路に着目し、そのダイナミクスによって顆粒細胞

* tyam@brain.riken.jp
351-0198 埼玉県和光市広沢 2-1
tel: 048-462-1111 (ext 7197)

集団の発火の時系列をもって時間経過を表現できることを論じた(図1)。その後大規模な小脳のスパイクキ

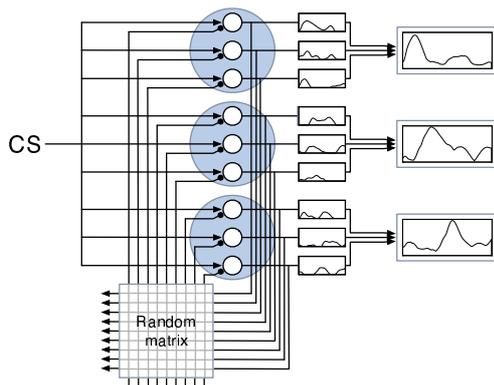


Fig. 1 瞬目反射の条件付けにおいて時間経過を表現する機構。条件付け刺激(CS)は苔状線維を介して顆粒細胞(白丸)を興奮させる。顆粒細胞はゴルジ細胞を興奮させ、ゴルジ細胞は顆粒細胞を抑制するが、もし顆粒細胞-ゴルジ細胞間の結合がランダムであれば、機能的には顆粒細胞はランダム行列を介して別の顆粒細胞を抑制することになる。このとき、時間的に一定なCSに対し顆粒細胞の発火は非正常になる(各白丸の右隣の四角)。ある時刻で強く発火した細胞集団を集めてくると(灰色の丸)その時刻に局在した集団発火が得られる。顆粒細胞が多数あれば任意の時刻に対して局在した集団発火が得られるため、この時系列発火を持ってCS呈示開始からの時間経過を表現できる。矢印は興奮性、丸印は抑制性の結合を表す。文献³⁷⁾より転載。

ングネットワークモデルを構築し、瞬目反射の条件付けの実験を再現することに成功した(図2)。さらに、永雄総一(理研脳科学総合研究センター 運動学習制御研究チーム チームリーダー)と私は、同じ機構でOKRのゲイン適応を説明できることを明らかにした(図3)³²⁾。実は、本モデルでは苔状線維刺激・登上線維刺激は任意の時空間パターンでよく、苔状線維刺激を文脈信号、登上線維刺激を教師信号と考えれば、苔状線維刺激呈示に対して登上線維刺激の時空間パターンを再生することができる、万能の教師付学習機械である。さらに、この計算機構はLiquid State Machine (LSM)^{8, 18)}と呼ばれる人工ニューラルネットワークのそれと等価で

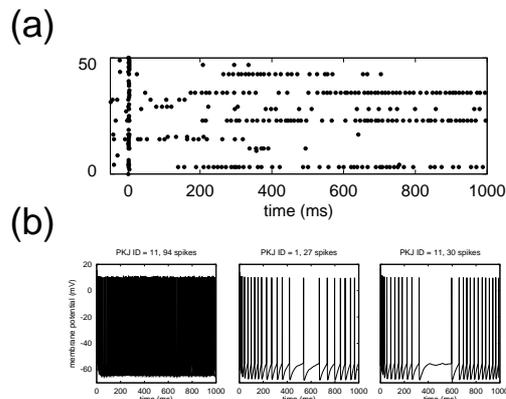


Fig. 2 瞬目反射の条件付けの計算機シミュレーション結果。(a) 顆粒細胞50個の音呈示間の発火パターン。横軸は音呈示開始からの時間、縦軸は細胞の番号である。個々の細胞はそれぞれ独自のタイミングでスパイクをバースト的に発射・停止を繰り返す。(b) 学習によるプルキンエ細胞の発火パターンの変化。学習が進むにつれて(左から右)、エアパフが与えられる500ミリ秒のところでスパイク発射を停止するようになる。文献³⁶⁾より転載。

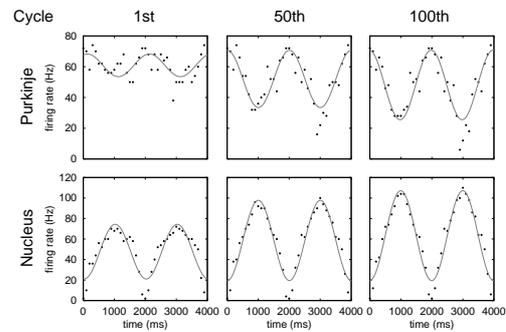


Fig. 3 視機性眼球運動のゲイン適応の計算機シミュレーション結果。上: プルキンエ細胞の発火パターンの変化。学習が進むにつれて(左から右)、発火頻度の振幅が大きくなる。下: 前庭核細胞の発火パターンの変化。プルキンエ細胞から抑制性入力を受けているので、プルキンエ細胞とは逆の位相で発火頻度が変調し、学習が進むにつれて振幅が大きくなり、ゲインが増加する。文献³²⁾より転載。

あることがわかった^{35, 38)}。LSMは万能の計算能力を持つ教師付学習機械であることが理論的に証明されて

おり¹⁷⁾、工学的にも音声認識²⁹⁾、ロボット制御²⁾、株価予測²⁵⁾など様々な応用がある。よって、我々の小脳モデルは内部モデルを獲得するための十分な計算能力を有していると考えられる。

3. 小脳研究の今後の展開

以上より、小脳の万能の計算能力を記述するモデルは構築できた。今後は本モデルの検証、小脳が関与する実験課題の再解釈、このモデルの応用・工学転用がなされることが望ましい。以下では現実起こりそうなことをいくつか予測してみたい。

3.1 顆粒細胞の情報処理メカニズムの解明

このモデルの本質は、苔状線維刺激に対する顆粒細胞のランダムな発火である。これは Marr のコドン表現²²⁾、Albus の拡大再符号化¹⁾を時間方向に拡張したものにとらえることができるが、顆粒細胞が実際にそのような発火パターンをなしているかは実験の報告を待たなければいけない。小脳の顆粒細胞は非常に小さく、*in vivo* 実験では記録電極を刺入することが困難であったが、2004 年の Nature 論文⁹⁾を嚆矢として現在次々と報告されるようになってきた^{3-5, 7, 11, 19, 26)}。しかも幸いなことに、無麻酔下のネコでそのようなランダム様の発火パターンが観測されており¹⁹⁾、今後の更なる実験報告が期待される。

3.2 記憶の所在を巡る議論の終結

このモデルではプルキンエ細胞での長期抑圧 (LTD)¹⁵⁾を学習の機序とし、記憶は小脳皮質の平行線維-プルキンエ細胞間シナプスに蓄えられると仮定している¹³⁾が、別のグループは記憶は小脳核の苔状線維-小脳核細胞間シナプスに蓄えられると主張しており²⁴⁾、どちらの仮説が正しいのかを巡って 30 年近く議論が続いている。この議論の終止符を打つべく、永雄総一のグループは視機性眼球運動の巧妙な実験パラダイムを用い、運動記憶はまず小脳皮質に形成され、トレーニングを繰り返すと記憶が核の方へ転送され固定化される、『記憶の転送』と我々が呼ぶ現象を発見した (図 4)。私も同グループで記憶転送の理論構築を担当している^{33, 39)}。小脳皮質を LSM としてみると、小脳前核-小脳核からなる回路はプルキンエ細胞の出力を教師信号とする単純パーセプトロンと見なすことができる (図 4)。つまり小脳は 2 つの異なる性質を持つニューラルネットワークのハイブリッドである。このネットワークの性質を調べると共に、近い将来分子レベルから理論まで様々なレベルで統一的な見解が得られ、議論が終結することが期待される。

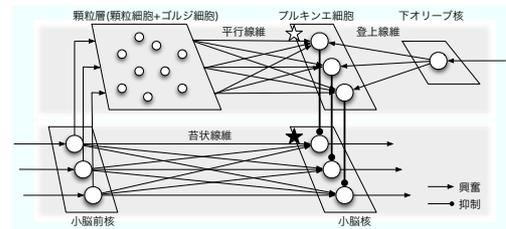


Fig. 4 記憶の転送仮説に基づく運動記憶の所在。視機性眼球運動のゲイン適応において、ゲインの増加は前庭核の活動を高めることに対応し、2つの方法がある。1つは本文で述べたように学習によって平行線維-プルキンエ細胞間(☆)の結合強度を弱めることで、プルキンエ細胞による前庭核の抑制を弱めるもの、もう1つは苔状線維-前庭核間(★)の結合強度を強めるものである。数時間程度のトレーニングによる OKR のゲイン増加は小脳皮質による学習によって起こる(☆)が、その効果は1日程度で消失してしまう。しかし毎日トレーニングを繰り返すことで、運動記憶が小脳皮質の外側、特に前庭核に転送・蓄積され、そこで長期記憶として固定化される(★)。つまり、運動学習が一過性のものなのか永続的のものかに応じて、異なる場所に記憶が形成される。文献³⁸⁾より転載。

3.3 高次脳機能における小脳の役割の解明

多くのイメージング研究が、小脳の役割が無意識の運動だけでなく例えばワーキングメモリのリハーサルシステムや直観・ひらめきといった『無意識の思考』にも及んでいることを示唆している (総説は例えば文献¹⁶⁾を参照)。思考という未知のプロセスを研究する上で必要となる、安定した理論的基盤を小脳モデルは提供してくれる。小脳を足がかりにして思考の研究に切り込むことが可能だと思われる。

3.4 小脳モデルの工学転用におけるニッチはあるか？

神経回路学会の会員として目指す方向性の一つは、神経科学の成果を工学に結びつけることだと考える。小脳は素早く滑らかな運動を担っているため、工学転用、特に制御の分野への進出が容易に思われるが、実はそれを成果に結びつけるのは困難である。

例えばニューラルネットワークを用いて倒立振子を制御するのは工学転用であるが、倒立振子の制御は制御理論の最も基本的な課題の一つであり、振子のモデ

ルに基づいたモデルベースのフィードバック制御を用いて非常に容易に実現できる。ニューラルネットワークで制御するよりも遥かに簡単・高精度であり、ニューラルネットワークのような大仰な仕組みを用いる理由はない。現代の制御理論は非常に洗練されているので、素直に参入しただけではこれを乗り越えることはとても難しいのである。では、制御理論では解決できず、かつ神経科学の知見が助けになるようなニッチは存在するだろうか？

フィードバック制御の弱点は、システムのフィードバック遅れが大きい場合には適用できないことであり、フィードバック制御にフィードフォワードの学習器を組み合わせたフィードバック誤差学習¹²⁾はフィードバック遅れを補償するスキームとして工学転用を含めて大成功を取めた。フィードバック誤差学習は制御理論における適応コントロール³⁰⁾と等価であるため、制御の視点からも支持されるものである。このように、フィードバック誤差学習は、生体のようにフィードバック遅れが遅いシステムでは本質的であるが、最近のハードウェアの進歩は激しくフィードバックが大きく遅れることは無いため、高価なハードウェアを使う限りにおいては杞憂であると言えるかもしれない。言い換えると、モデルがきちんと作れてモデルベース制御が可能なシステムではニューラルネットワークの出番は無い。よって、モデルが作れない、あるいは作っても意味が無いようなシステムの制御がニッチである。

1つのケースは制御対象のモデルを作れても、それをとりまく環境が変化する場合である。環境に適應する機構は現在のモデルベース制御には組み込まれていないので、ニューラルネットワークのような学習器が必要となる。しかし完全に学習器ベースにしてしまうと過学習の結果制御不能に陥ってしまう可能性があるため、おおまかにパラメータを調節し基本的な運動指令を生成するモデルベース制御と、それを適應的に補う学習器の組み合わせが理想的である。モデルベース制御を大脳、学習器を小脳とみなせば、これはまさに大脳・小脳連関に対応する。フィードバック誤差学習では、フィードバック系の挙動をフィードフォワード系で模倣し、制御を乗っ取ることを目的としていたが、基本的な運動指令とその修飾という役割分担をすると効率的であり、工学(モデルベース制御)と脳科学(適應)の融合という点で意味がある。さらに、記憶の転送のシナリオを組み合わせ、学習器でダイナミクスを学習した後、その出力を元にしてモデルベース制御のパラメータを調節すれば、より良い制御が可能になる。

もう1つのケースは逆説的だが、フィードバックの

遅れは高価なハードウェアを使う限りにおいては杞憂、という点について、安価なハードウェアにはそのような問題が存在することになる。安価なハードウェアとは、要するに一般家庭に普及するような日用品としてのハードウェアであり、コストがかけれない分ソフトウェアで機能を補うことになる。このようにソフトウェア主導のものづくりに関して、脳科学の工学転用の可能性がある。

以上まとめると、既存の制御理論に基づくものづくりの上で行くのはとても困難だが、それを可能とするニッチは確実に存在するので、この方針で応用を目指すことが工学と脳科学の融合に繋がると信じる。

4. 小脳に学び、脳を知る

最後に、小脳の研究を推進することが脳全体の解明にどのように貢献するかを論じてみたい。

4.1 概念の脳内表現と情報処理

視覚や聴覚のような感覚と時間の感覚は、前者は外界に具体的な対象物が存在するが、後者は概念であり具体的な『モノ』が存在しないという点で、大きく異なる。形を持たない『時間』は脳内でどのように表現されているのだろうか？時間認知の心理物理の研究は多数存在するが、その神経機構はこれまでそれほど研究が行われていない。時間という概念は我々生物にとって本質であるので、その脳内表現と情報処理を解明していくことは今後重要となっていくと思われる。その際、一つの表現方法として、この小脳モデルが行っているような神経細胞の集団発火の時間遷移を提唱しておきたい。この方法は、一見ランダムな発火パターンを情報処理にどのように活用するかの一例を提供するだけでなく、例えば遅延サッケード課題や遅延見本合わせ課題において、遅延期間中に様々なタイミングで発火する神経細胞が見つまっていることから、生理学的にも支持されるものである^{10, 27)}。

また、概念の脳内表現とはまさに内部モデルであり、小脳の最重要コンセプトは高次脳機能の研究でも役に立つコンセプトとなり得る。形を持たない概念として『思考』や『意識』があり、『思考がたゆたう』のはまさに発火パターンの時間的遷移の産物なのではないかと思われる。今後は時間軸を含めた遙かにダイナミックなそれを解析するための数学的なツールやより大規模化・複雑化するシミュレーションを支援するようなフレームワークの整備が待たれる。

4.2 小脳と類似した回路構造を持つ部位の計算機構

小脳と類似した回路構造を持つ部位がいくつか存在する。例えば嗅球は興奮性の僧帽細胞と抑制性の顆粒

細胞が再帰的に結合し、小脳顆粒層の顆粒細胞とゴルジ細胞と同様の回路構造をなしている。僧帽細胞は匂い刺激が呈示された時に発火するが、時間的に一見ランダムなタイミングで間欠的にスパイク発射・停止を繰り返す(解説は文献²¹⁾等)。この挙動は小脳モデルの顆粒細胞のそれと酷似しており、嗅球と小脳の情報処理機構の同等性を示唆する。また、電気魚の electrosensory lobe やコウモリの蝸牛神経核背側は小脳皮質と類似した神経回路網をなしており、前者は電場を用いた物体認識と混信回避行動、後者は超音波を用いたエコーロケーションにおいて重要な担っていると考えられているが、共通するのは自己イメージをキャンセルする必要があるということである。この事と、小脳の学習はエラーを引き起こす運動をキャンセルする方向に進むという事とを関連づけられるかもしれない(解説は例えば文献⁶⁾)。このように、小脳の研究が他の脳部位の計算機構を解明するための道しるべとなることが期待される。

4.3 ブラックボックスからの脱却

小脳の研究には、先人の偉業としか言いようがない、回路構造に関する膨大で詳細な知識の積み重ねがあり、『回路が何を計算しているか?』を論ずるための非常に強力なフレームワークを提供してくれる。一方、大脳皮質の研究では、Hubel と Wiesel に代表されるように入力刺激に対する細胞応答のみを追求し、回路レベルでどういう計算が行われているのかはあまり手が付けられていないように感じられる(あくまで一個人の印象である)。大脳皮質の回路はあまりに一般的すぎて理論的には何でも計算できてしまうので、小脳と勝手が違うのは理解しているが、しかしブラックボックスとして扱う限りは、脳を本当に理解したことにはならないのではないかと。また、現代的な仮説駆動型の研究をするにあたっては、実験データを収集するだけでなく、実験できない箇所を補い、データとデータをストーリーに沿って繋ぐための接着剤(グルー)が必要になる。これらはまさに計算論的神経科学の役割である。大規模計算機シミュレーションによって神経回路の詳細なダイナミクスを再現し、回路が何を計算しているか?を論じなければいけない。また、それを支えるニューロインフォマティクス技術がさらに成熟していく必要がある。

5. ま と め

『The Cerebellum as a Liquid State Machine³⁵⁾』という自分のコンセプトを軸にして、小脳研究のある側面の現状を報告し、今後起こるであろう事を予測し

た。予測が的中するかどうかはわからないが、『未来を予測する最善の方法はそれを発明することである²⁰⁾』という言葉に従い、これからも黙々と研究を続けていくのみである。

謝 辞

本論文で展開したストーリーは、田中繁、永雄総一、木村英紀(理研BSI-トヨタ連携センター センター長)、本多武尊(電気通信大学)をはじめ多くの方々との議論の中で形作られてきたものです。

参 考 文 献

- 1) Albus JS (1971). A theory of cerebellar function. *Math Biosci* 10:25–61.
- 2) Antonelo E, Schrauwen B, and Van Campenhout J (2007). Generative modeling of autonomous robots and their environments using reservoir computing. *Neural Process Lett* 26:233–249.
- 3) Arenz A, Silver R, Schaefer AT, and Margrie T (2007). The contribution of single synapses to sensory representation in vivo. *Science* 321:977–980.
- 4) Arenz A, Bracey EF, and Margrie TW (2009). Sensory representations in cerebellar granule cells. *Curr Opin Neurobiol* 19:445–451.
- 5) Barmack N and Yakhnitsa V (2008). Functions of interneurons in mouse cerebellum. *J Neurosci* 28:1140–1152.
- 6) Bell CC, Han V, and Sawtell NB (2008). Cerebellum-like structures and their implications for cerebellar function. *Ann Rev Neurosci* 31:1–24.
- 7) Bengtsson F and Jörntell H (2009). Sensory transmission in cerebellar granule cells relies on similarly coded mossy fiber inputs. *Proc Natl Acad Sci USA* 106:2389–94.
- 8) Buonomano DV and Maass W (2009). State-dependent computations: spatiotemporal processing in cortical networks. *Nature Rev Neurosci* 10:113–125.
- 9) Chadderton P, Margrie T, and Häusser M (2004). Integration of quanta in cerebellar granule cells during sensory processing. *Nature* 428:856–860.
- 10) Compte A, Constantinidis C, Tegner J, Raghavachari S, Chafee MV, Goldman-Rakic PS, and Wang XJ (2003). Temporally irregular mnemonic persistent activity in prefrontal neurons of monkeys during a delayed response task. *J Neurophysiol* 90:3441–54.
- 11) D'Angelo E and De Zeeuw CI (2008). Timing

- and plasticity in the cerebellum: focus on the granular layer. *Trends Neurosci* 162:805-815.
- 12) Gomi H and Kawato M (1992). Adaptive feedback control models of the vestibulo-cerebellum and spinocerebellum. *Biol Cybern* 68:105-114.
 - 13) Ito M (1982). Cerebellar control of the vestibulo-ocular reflex-around the flocculus hypothesis. *Annu Rev Neurosci* 5:275-296.
 - 14) Ito M (1984). *The Cerebellum and Neuronal Control*. New York: Raven Press.
 - 15) Ito M (1989). Long-term depression. *Annu Rev Neurosci* 12:85-102.
 - 16) Ito M (2008). Control of mental activities by internal models in the cerebellum. *Nat Rev Neurosci* 9:304-313.
 - 17) Jaeger H (2002). Tutorial on training recurrent neural networks, covering BPPT, RTRL, EKF and the echo state network approach. GMD report 159.
 - 18) Jaeger H, Maass W, and Principe J (Eds.) (2007). *Echo State Networks and Liquid State Machines*, Volume 20 of *Neural Netw*.
 - 19) Jörntell H and Ekerot CF (2006). Properties of somatosensory synaptic integration in cerebellar granule cells in vivo. *J Neurosci* 26:11786-97.
 - 20) Kay A (1971). Quote. <http://www.smalltalk.org/alankay.html>.
 - 21) Laurent G (2002). Olfactory network dynamics and the coding of multidimensional signals. *Nat Rev Neurosci* 3:884-95.
 - 22) Marr D (1969). A theory of cerebellar cortex. *J Physiol (Lond)* 202:437-470.
 - 23) Marr D (1982). *Vision*. WH Freeman and Co Ltd.
 - 24) Miles F and Lisberger S (1981). Plasticity in the vestibulo-ocular reflex: a new hypothesis. *Annu Rev Neurosci* 4:273-299.
 - 25) Neural Forecasting Competition (2007). Neural forecasting competition. <http://www.neuralforecasting-competition.com/NN3/>.
 - 26) Rancz E. A, Ishikawa T, Duguid I, Chadderton P, Mahon S, and Hausser M (2007). High-fidelity transmission of sensory information by single cerebellar mossy fibre boutons. *Nature* 450:1245-1249.
 - 27) Schoppik D, Nagel KI, and Lisberger SG (2008). Cortical mechanisms of smooth eye movements revealed by dynamic covariations of neural and behavioral responses. *Neuron* 58:248-60.
 - 28) Shutoh F, Ohki M, Kitazawa H, Itohara S, and Nagao S (2006). Memory Trace of Motor Learning Shifts Transsynaptically from Cerebellar Cortex to Nuclei for Consolidation. *Neuroscience* 139:767-777.
 - 29) Skowronski M and Harris J (2007). Automatic speech recognition using a predictive echo state network classifier. *Neural Netw* 20:414-423.
 - 30) Slotine J and Li W (1987). On the adaptive control of robot manipulators. *Int J Robotics Res* 6:49-59.
 - 31) Wolpert DM, Miall RC, and Kawato M (1998). Internal models in the cerebellum. *Trends Cogn Sci* 2:338-347.
 - 32) Yamazaki T and Nagao S (2007). A spiking network model of the cerebellum for optokinetic response eye movements. *Soc Neurosci Abstr* 190.5.
 - 33) Yamazaki T and Nagao S (2008). A computational model of the cerebellum for motormemory transfer. *Soc Neurosci Abstr* 471.6.
 - 34) Yamazaki T and Tanaka S (2005). Neural modeling of an internal clock. *Neural Comput* 17:1032-1058.
 - 35) Yamazaki T and Tanaka S (2007a). The cerebellum as a liquid state machine. *Neural Netw* 20:290-297.
 - 36) Yamazaki T and Tanaka S (2007b). A spiking network model for passage-of-time representation in the cerebellum. *Eur J Neurosci* 26:2279-2292.
 - 37) Yamazaki T and Tanaka S (2009). Computational models of timing mechanisms in the cerebellar granular layer. *Cerebellum*: 10.1007/s12311-009-0115-7.
 - 38) 山崎 匡 (2008). 万能シミュレータとしての小脳は非線形性をどのように活用しているか. *科学* 11:1224-1227.
 - 39) 山崎 匡, 永雄 総一 (2008). 運動記憶の転送を行う小脳のスパイクネットワークモデル. 日本神経回路学会 全国大会 O5-3.