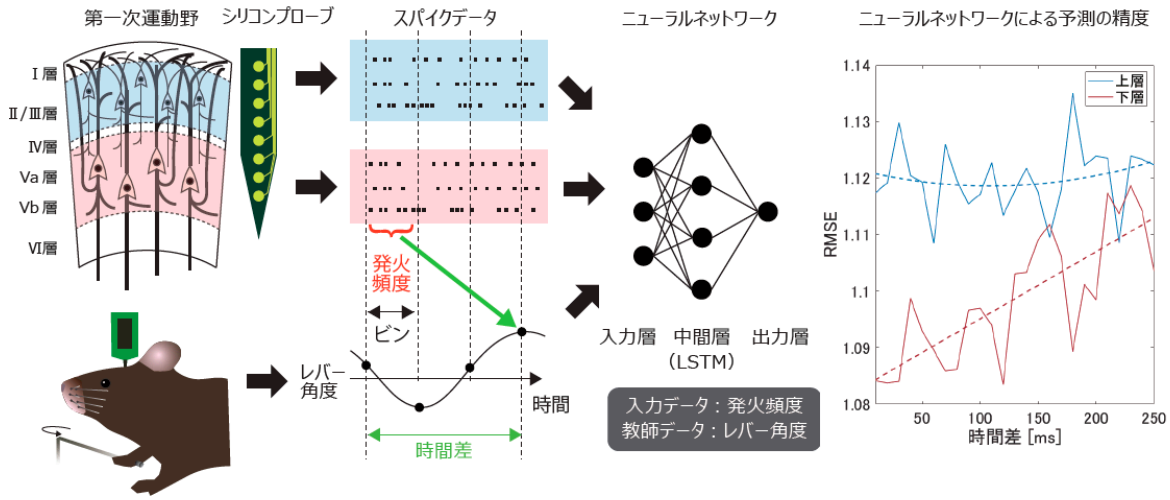
210　運動学習中の脳活動に表現される未来予測のデコード	藤木　聡一朗

【目的】哺乳類の大脳新皮質は 6 つの層から成っているが、層ごとの機能や層を形成することによってどのような信号処理を行っているのかなどについては未だ不明確なことが多い。本研究では 2／3 層と 5 層では時間的に異なる情報を扱っているとの仮説の下、運動課題中のマウスの脳活動と運動を計測し、ニューラルネットワークを用いて未来の時刻の運動状態を予測させた場合に、予測の精度に 2／3 層だけを入力として用いた場合と 5 層だけを用いた場合で違いが現れるか調べることを目的とした。

【方法】マウスのレバー操作課題中のレバー角度と運動野の神経細胞から活動電位を計測した。神経発火頻度データを入力データ、レバー角度を教師データとして、教師有り学習によってニューラルネットワークを学習させた。ニューラルネットワークは 3 層構造で、中間層に Long-short term memory（LSTM）を用いた。計測データを課題 1 試行毎の長さに分割し、それらを学習用データとテストデータへとランダムに分類した。学習用データを用いてネットワークを学習させ、テストデータで予測を行い、予測したレバー角度と実際のレバー角度の違いを Root Mean Square Error（RMSE）を用いて評価した。全てのテストデータから得られる RMSE の平均値によって、その学習データとテストデータ全てに対するネットワークの機能の評価値とした。本研究の目的を果たすために、入力データとした神経発火頻度と予測したいレバー角度の間に時間差を設けてニューラルネットワークを学習させ、この時間差による予測精度への影響を調べた。更に、運動野の階層による違いを調べるために、入力データを上層と下層の 2 つに分け、それらによる予測精度への影響を調べた。

【結果】学習したニューラルネットワークにより、神経活動データからレバー角度が予測されることを確認した。更に、時間差と入力データの神経領域による影響を調べたところ、下層部は線形な右肩上がりの傾向にあり、上層部では下に凸の傾向にあった。今回の結果は、下層部では時間差が小さいほど予測精度が良く、上層部ではある時間差のところで局所的に予測精度が上昇したことを示した。これは、脳の領域に応じて異なる時刻の情報が取り扱われているということが、ニューラルネットワークによって抽出できる可能性があることを示唆している。

ニューラルネットワークを用いた神経活動に基づく運動の予想と予測精度に対する脳領域の違いによる影響



210. 運動学習中の脳活動に表現される未来予測のデコード

藤木　聡一朗

獨協医科大学 医学部 生理学講座

Key words：運動野，階層性，ニューラルネットワーク，デコード，予測

緒　言

哺乳類の大脳新皮質は 6 つの層から成っており、ほとんどの領域では、4 層で入力を受け、そこから 2／3 層のニューロンを経て、5 層や 6 層のニューロンまで向かい皮質外へと出力を出す構造をしている。運動野では 5 層の錐体細胞が下位運動ニューロンへの指令に大きく関わっていて、運動野は運動の実行を担うと考えられてきた。しかしながら、げっ歯類の実験において、運動野を除去すると新たな運動課題を学習することができないが、その運動を十分学習した後で運動野を除去した場合には除去後も学習した運動を実行可能であったことが報告されている［1］。つまり、運動野は運動スキルの学習には必要であるが、学習済みの運動を実行すること自体には必要でないと考えられる。

げっ歯類の視覚と連関した運動学習課題において運動野の 2／3 層は学習の初期では強く活動するが学習が進むと活動が減弱し、5 層は逆に学習後期になるにつれて活動が強くなったと報告されている［2］。この実験では、予測外の視覚刺激に 2／3 層は応答するが、5 層の活動は実際に行われた運動と強い相関があったと報告されている。他の実験においては、運動野の 2／3 層の活動は身体の運動学情報を含んでいると報告されていている［3］。その他にも、運動野の 2／3 層は報酬獲得とは関係なく目標地点まで腕を正しく到達させることができたかなどの、動作自体の成否を表現するニューロンがあることも報告されている［4］。以上のような先行研究を踏まえると、運動野では運動学習中の運動の実行に関わる情報が 5 層で表現され、2／3 層では運動の実行以外にも多様な情報が表現されているのではないかと考えられる。

運動野では第 2／3 層では過去の運動の成否や現在の運動状態が表現されていた。これらの情報は運動学習に利用されていると考えられるが、運動学習を行うに当たり未来の運動誤差の予測が重要であると理論研究から示唆されている［5］。脳の予測機能に関して、暗闇の中で環境音から自身の位置を推定しつつ目的地へと移動する課題において、げっ歯類の後頭頂皮質の活動解析からベイズ推定を行っているのではないかと示唆されている［6］。その他にも、げっ歯類の聴覚皮質で音の予測を示唆する神経活動の報告があげられている［7］。大脳新皮質は領域ごとに各層の厚みの違いなどはあるものの、6 つの層から構成されているという共通の構造を有しているため、同様な構造を持つ運動野においても運動に関連した予測の情報が表現されている可能性が高い。

以上の先行研究より、運動野 2／3 層では学習に利用される情報が表現され、5 層では運動学習中の運動の実行に関わる情報が表現されているのではないかと考えられる。また、未来の運動に関する情報が学習に利用されているとすれば、それは運動野 2／3 層で表現されている可能性が高い。このような仮説の下では、2／3 層と 5 層の活動を解析し比較すると、含まれる情報の違いに応じて解析による未来の状態の推定精度に差が現れることが期待される。そこで、本研究では、運動課題中のマウスの脳活動と身体運動を計測し、ニューラルネットワークを用いて 2／3 層と 5 層から未来の運動状態を予測した場合に、未来予測の精度に 2／3 層だけを入力として用いた場合と 5 層だけを用いた場合で違いが現れるか調べることを目的とした。

方　法

1. 動物の行動実験

本研究ではマウスにレバー操作課題（図 1a）を行わせた。課題中マウスの頭部は装置に固定されており、その周囲に 7 個のスピーカーを設置した。同時に音を発するスピーカーの数は 1 つとした。課題開始直後に左右の 2 つのスピーカーのいずれか（スピーカー2、もしくはスピーカー6）から音が鳴り始め、マウスの右手にあるレバーを一定時間以上且つ一定の角度以上に引き続けると、現在鳴っているスピーカーは音を止め、時計回り方向にとなりのスピーカーから音が鳴り始め、逆にマウスが一定時間以上且つ一定の角度以上レバーを押すと、反時計回り方向にとなりのスピーカーから音が鳴り始めるように設定した。そして、前方に設置してあるスピーカーの音が鳴ると、給水口から報酬として水が得られる課題とした（図 1b）。課題の各試行において、左右のどちらかから音が鳴り始めるかはランダムとした。1 試行を 30 秒以内とし、それまでに報酬を得られなかった場合には失敗とみなし、次の試行が始まることとした。

オスのマウス（C57BL/6J）は行動実験及び急性電気生理実験を行えるように、麻酔下においてヘッドプレートの頭蓋骨への固定と、第一次運動野上部の頭蓋骨の一部切除を行った。更に、術後切除部位の上部に蓋をした。術後 2 日から 3 日後から、マウスは 1 日 1 mL に給水制限を行い、頭部固定下においてレバー操作課題のトレーニングを 1 日 1 時間程度行った。

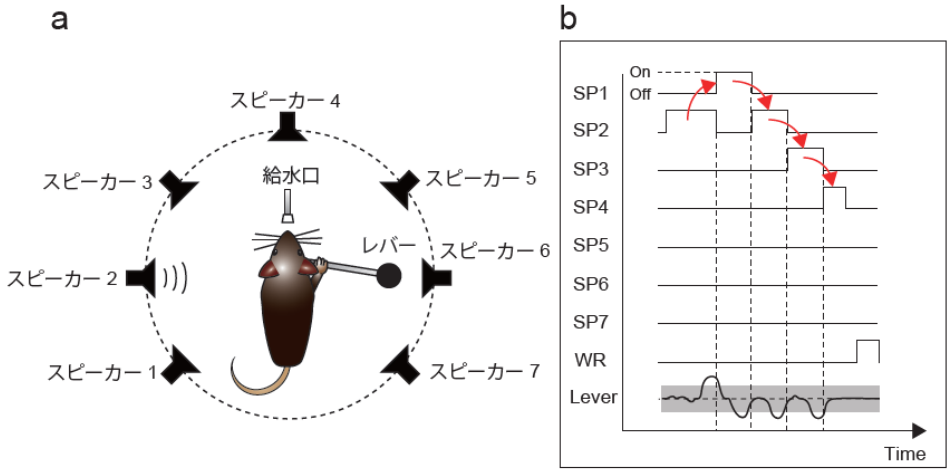


図 1.　レバー操作課題の概要

a）レバー操作課題中のマウスと装置の概念図。スピーカーがマウス用の台座を中心として放射状に 7 つ配置されており、1 つのスピーカーから音が鳴る。レバーの操作に応じて、音の鳴るスピーカーが入れ替わり、マウスの正面のスピーカー4 を鳴らすと報酬として給水校から水を得る。

b）レバー操作課題中の装置の応答例。レバーを或る角度以上（影のついた領域は不感帯）に動かすことで、スピーカーのオンとオフが入れ替わる。レバーを押すことで反時計回り方向に、引くことで時計回りにとなりのスピーカーへオンが移る。SP：Speaker、WR：Water reward。

2. データ計測

マウスを約 2 週トレーニングした後に、マウスの頭部に取り付けた蓋を外して 32 ch シリコンプローブ（A2x16-10mm-50-500-177；NeuroNexus Technologies, Inc.）を用いて課題実行中の神経活動の計測を行った。計測周波数 20 kHz で 32 ch シリコンプローブからの信号と、レバー角度を Open Ephys を用いて計測した。

3. ニューラルネットワークによる予測

計測した神経活動データは Kilosort（https://github.com/MouseLand/Kilosort）及び phy（https://github.com/cortex-lab/phy/）を用いてスパイク・ソーティングを行った。更に、スパイクデータは 10 ms のビンで発火頻度に変換した（図 2a）。また、ニューラルネットワークによって神経活動データから運動を予測させるために、神経活動データと同

期して計測したレバー角度をビンに合わせて再サンプルして、更に発火頻度に時間差を設けた時刻のデータを対となるデータとして用意した（図 2a）。

神経発火頻度データを入力データ、レバー角度を教師データとして、教師有り学習によってネットワークを学習させた（図 2b）。ニューラルネットワークは 3 層構造で、中間層に時系列データの処理に適した Long-short term memory（LSTM）を用いた。ニューラルネットによる計算には Matlab（The MathWorks, Inc）の Deep Learning toolbox を用いた。計測データを 1 試行毎の長さに分割し、それらを学習用データとテストデータに仕分けた。学習用データを全データの 9 割、テストデータを 1 割とし、この際、学習用データとテストデータへの分類はランダムに行った。学習用データを用いてネットワークを学習させ、テストデータで予測を行い、予測したレバー角度と計測されたレバー角度の違いを Root Mean Square Error（RMSE）を用いて評価した。全てのテストデータから得られる RMSE の平均値によって、その学習データとテストデータ全てに対するネットワークの機能の評価値とした。

本研究では、運動野の層の違いによって表現される未来の運動に関する情報の違いを調べることを目的としていた。この目的を果たすために、入力データとした神経発火頻度と予測したいレバー角度の間に時間差を設けてニューラルネットワークを学習させ、時間差による予測精度への影響を調べた。更に、層による違いを調べるために、入力データをシリコンプローブの中間を境にして上層部と下層部のデータに分け、それぞれの入力データによる予測精度の違いを調べた。

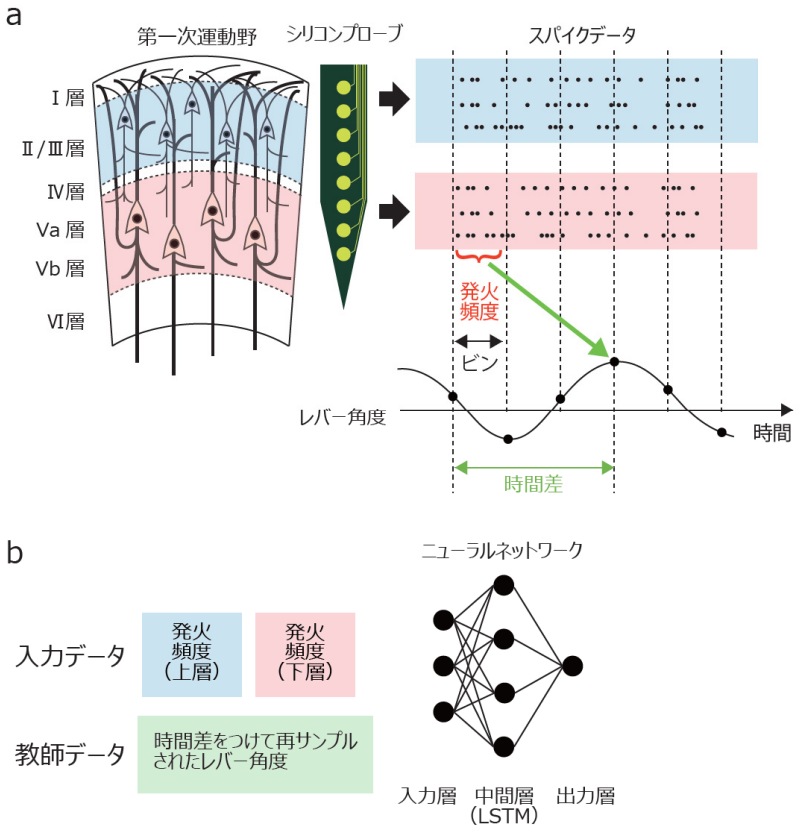


図 2. 神経活動データの前処理とニューラルネットワークによる予測の概要

a) 第一次運動野から取得したスパイクデータは 10 ms のビンで発火頻度へと変換した。神経活動と同期して計測したレバー角度をビンに合わせて再サンプルし、発火頻度に時間差を設けた物を対となるデータとして用意した。

b) 入力データを発火頻度、教師データをレバー角度として、ニューラルネットワークを学習させ、発火頻度からレバー角度を予測するネットワークを構築した。上層あるいは下層の領域を入力データとして用いた時に、時間差に対する予測精度がどのように変化するのかを調べた。

結　果

1.　マウスの行動と神経活動

計測日 1 日におけるマウスの行動課題の成果について、155 回（右から音が鳴り始める場合 80 回と左からの場合 75 回）の試行を行い、課題の成功率は約 77%（155 回中 119 回）であった。また、このデータについてスパイク・ソーティングを行ったところ、シリコンプローブの上層部から 15 個、下層部からは 18 個のスパイクデータを得た。

2.　ニューラルネットネットワークによる予測

ニューラルネットによって学習し、ある 1 試行分のテストデータの予測を行った結果を図 3a に示した。レバーの上下動などの予測がなされており、この時の RMSE は 0.922 であった。また、時間差と入力データの神経領域による影響を調べたものを図 3b に示した。下層部では線形な右上がりの傾向にあり、上層部では下に凸の傾向にあった。Matlab の Curve fitting toolbox を用いて多項式による曲線近似を行ったところ、下層部は 1 次関数で最もよく近似し、上層部は 2 次関数で最もよく近似した。

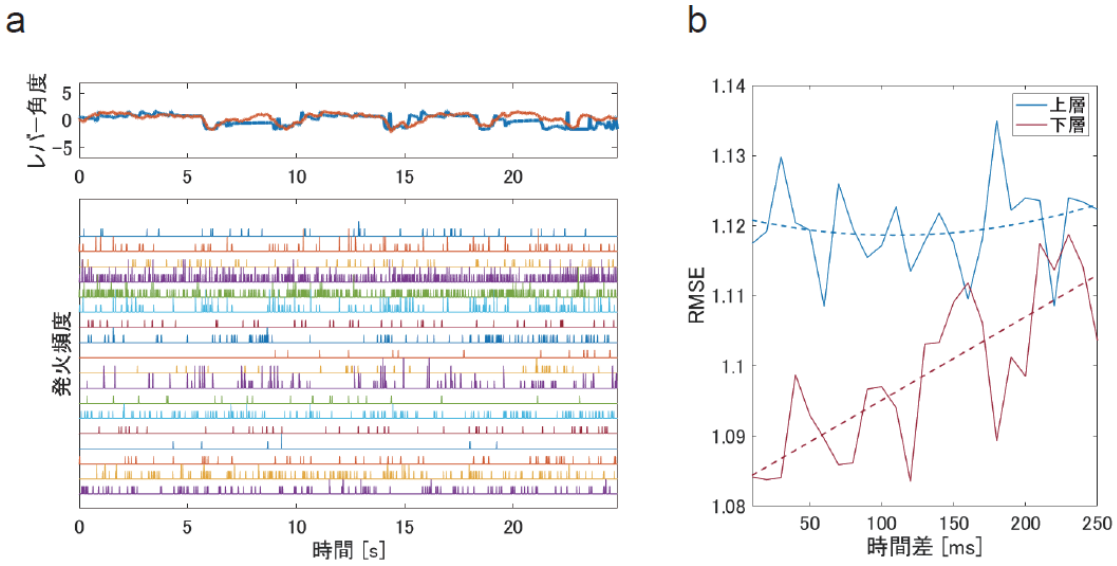


図 3.　ニューラルネットワークによる予測の評価

a)　下層のテストデータの 1 試行におけるレバー軌跡の予測（橙線）と実際の値（青線）とその時の神経発火頻度。時間差（横軸）と入力データの違いによる RMSE の平均値の比較。

b)　上層（青線）、下層（赤線）を入力データとしてそれぞれ用いた場合の違い。破線はそれぞれの近似曲線。

考　察

本研究では、マウスの脳神経系の活動データを基にして、その時に行っていた運動をニューラルネットワークによって予測することを行った。図 3a に示したように、今回用いたニューラルネットワークによって運動が予測可能であることが確認された。更に、時間差の変化による予測への影響を調べたところ、下層部では右上がりの 1 次関数でよく近似され、上層部では下に凸の 2 次関数でよく近似された（図 3b）。つまり、今回の結果からは、下層部では時間差が小さいほど予測精度が良く、上層部ではある時間差のところで局所的に予測精度が上昇したことが示された。これは、脳の領域に応じて異なる時刻の情報が取り扱われているということが、ニューラルネットワークによって抽出できる可能性があることを示唆している。

共同研究者・謝辞

本研究は獨協医科大学医学部生理学講座で行われたものであり、共同研究者の神作憲司教授に感謝申し上げます。また、ご支援賜りました上原記念生命科学財団に深く感謝申し上げます。

文　献

1) Kawai R, Markman T, Poddar R, Ko R, Fantana AL, Dhawale AK, Kampff AR, Ölveczky BP. Motor cortex is required for learning but not for executing a motor skill. Neuron. 2015 May 6;86(3): 800-812. Epub 2015 Apr 16. PMID: 25892304 DOI: 10.1016/j.neuron.2015.03.024

2) Heindorf M, Arber S, Keller GB. Mouse motor cortex coordinates the behavioral response to unpredicted sensory feedback. Neuron. 2018 Sep 5;99(5):1040-1054. Epub 2018 Aug 23. PMID: 30897361 DOI: 10.1016/j.neuron.2018.07.046

3) Omlor W, Wahl A-S, Sipilä P, Lütcke H, Laurenczy B, Chen I-W, Sumanovski LT, van 't Hoff M, Bethge P, Voigt FF, Schwab ME, Helmchen F. Context-dependent limb movement encoding in neuronal populations of motor cortex. Nat Commun. 2019 Oct 23;10(1):4812. PMID: 31645554 DOI: 10.1038/s41467-019-12670-z

4) Levy S, Lavzin M, Benisty H, Ghanayim A, Dubin U, Achvat S, Brosh Z, Aeed F, Mensh BD, Schiller Y, Meir R, Barak O, Talmon R, Hantman AW, Schiller J. Cell-type-specific outcome representation in the primary motor cortex. Neuron. 2020 Sep 9;107(5):954-971.e9. Epub 2020 Jun 25. PMID: 32589878 DOI: 10.1016/j.neuron.2020.06.006

5) Takiyama K, Hirashima M, Nozaki D. Prospective errors determine motor learning. Nat Commun. 2015 Jan 30;6:5925. PMID: 25635628 DOI: 10.1038/ncomms6925

6) Funamizu A, Kuhn B, Doya K. Neural substrate of dynamic bayesian inference in the cerebral cortex. Nat Neurosci. 2016 Dec;19(12):1682-1689. PMID: 27643432 DOI: 10.1038/nn.4390

7) Parras GG, Nieto-Diego J, Carbajal GV, Valdés-Baizabal C, Escera C, Malmierca MS. Neurons along the auditory pathway exhibit a hierarchical organization of prediction error. Nat Commun. 2017 Dec 15;8(1):2148. PMID: 29247159 DOI: 10.1038/s41467-017-02038-6