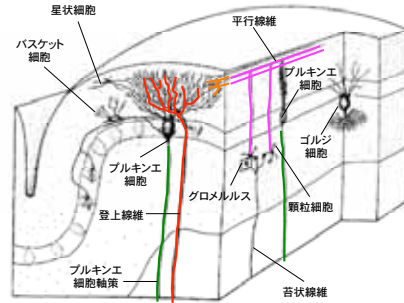


小脳シナプス可塑性の計算論とその検証

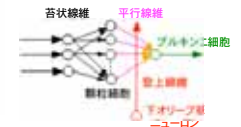
川人光男
ATR脳情報研究所

小脳皮質の神経回路・可塑性・理論



Marr-Albus-Ito理論 (~1970)

- ・登上线維が教師(誤差信号)
- ・平行線維-プルキンエ細胞のシナプス効率が可塑性により変化

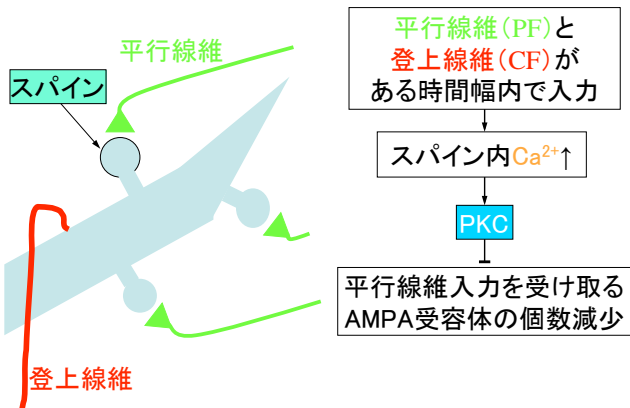


長期抑圧・長期増強・RP (1982~)

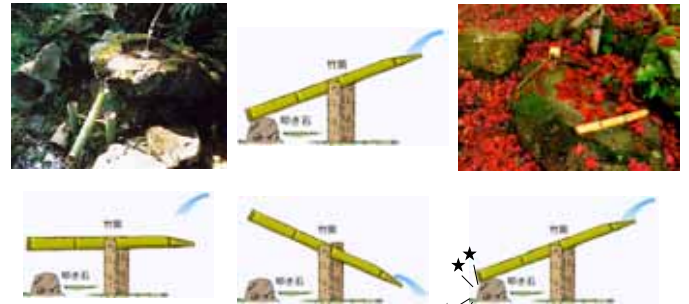
小脳内部モデル理論 (1984~)

- ・小脳皮質は内部モデルを獲得
- ・登上线維は運動指令誤差

小脳LTDのシグナル伝達

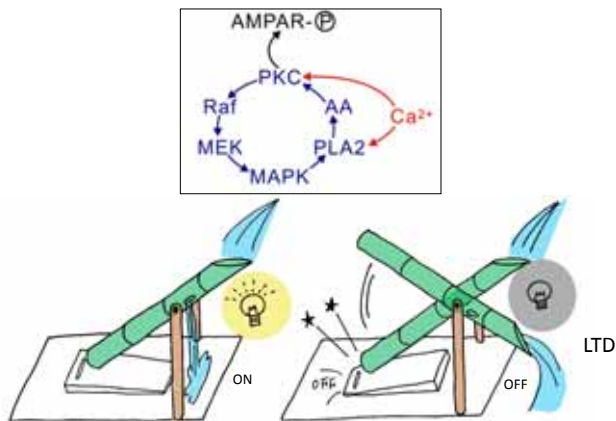


Shishi Odoshi (Deer Scaring)

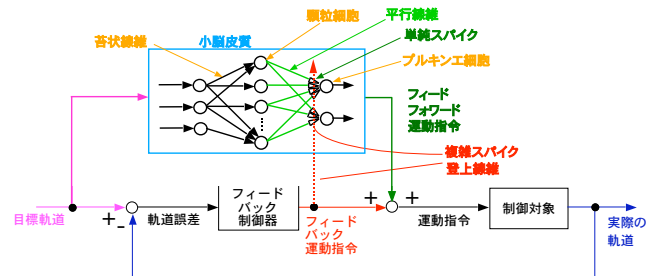


© 2004 Universal Studios, All rights Reserved

0-or-1 LTD is like Shishi Odoshi



遅れた誤差信号による学習



登上线維(CF)はフィードバック誤差信号を伝え、100ミリ秒前後の遅れがある

小脳LTDはPFと遅れたCFの組み合わせ入力によって誘導される

様々な力場に対する運動学習

- 25 cmの距離を600 msecで到達運動
- 速度依存や位置依存の力場をPFMで発生
- 手先位置、関節角度、手先力、関節トルクなど測定
- 剛性楕円体も測定



Burdet E, Osu R, Franklin D, Milner T, Kawato M: The central nervous system stabilizes unstable dynamics by learning optimal impedance. *Nature*, **414** 446-449 (2001).

Osu R, Burdet E, Franklin DW, Milner TE, Kawato M: Different mechanisms involved in adaptation to stable and unstable dynamics. *Journal of Neurophysiology*, **90**, 3255-3269 (2003).

Franklin DW, Osu R, Burdet E, Kawato M, Milner TE: Adaptation to stable and unstable environments achieved by combined impedance control and inverse dynamics model. *Journal of Neurophysiology*, **90**, 3270-3282 (2003).

Franklin DW, Burdet E, Osu R, Kawato M, Milner TE: Functional significance of stiffness in adaptation of multi-joint arm movements to stable and unstable dynamics. *Experimental Brain Research*, **151** 145-157 (2003).

Osu R, Hirai S, Yoshioka T, Kawato M: Random presentation enables subjects to adapt to two opposing forces on the hand. *Nature Neuroscience*, **7**, 111-112 (2004).

Franklin D, So U, Kawato M, Milner TE: Impedance control balances stability with metabolically costly muscle activation. *Journal of Neurophysiology*, **92**, 3097-3105 (2004).

Catthines G, Osu R, Bays P, Chase H, Klason J, Kawato M, Wolpert DM, Flanagan RJ: Failure to consolidate the consolidation theory of learning for sensorimotor adaptation tasks. *Journal of Neuroscience*, **24**, 8662-8671 (2004).

Franklin D, Liaw G, Milner T, Osu R, Burdet E, Kawato M: *Journal of Neuroscience*, **27**, 7705-7716 (2007)

Franklin D, Burdet E, Peng T, Osu R, Meng C, Milner T, Kawato M: *Journal of Neuroscience*, **28**, 11165-11173 (2008)

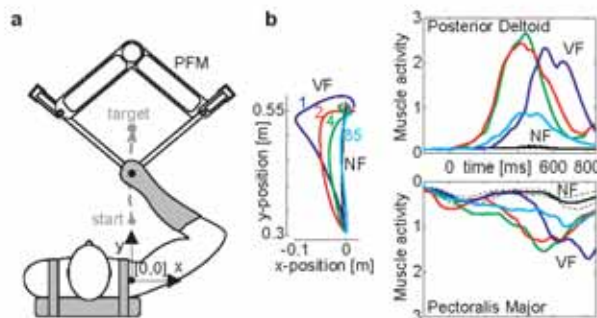
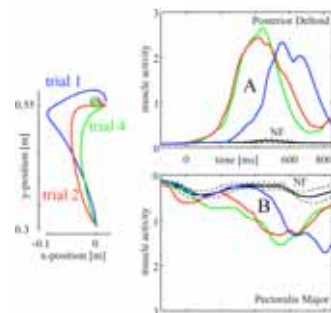


Figure2

時間進みを示唆する学習データ

◆最初の数試行における手先軌跡と筋電図波形



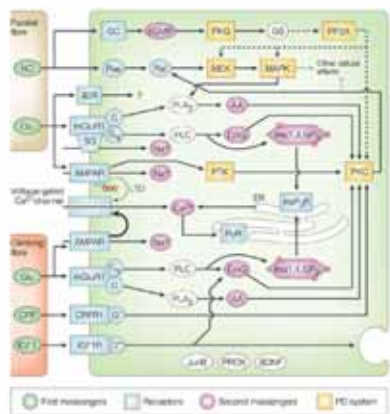
A: フィードバック運動指令が次の試行で、時間の進みを伴いながらフィードフォワード運動指令に組み込まれる。力場によって伸張され、力場を補償する主動筋。

B: 伸張されていない拮抗筋についても遅れたフィードバック反応が次の試行で進んだフィードフォワード指令になる。

LTDバイオインフォマティクスモデルが説明すべきこと

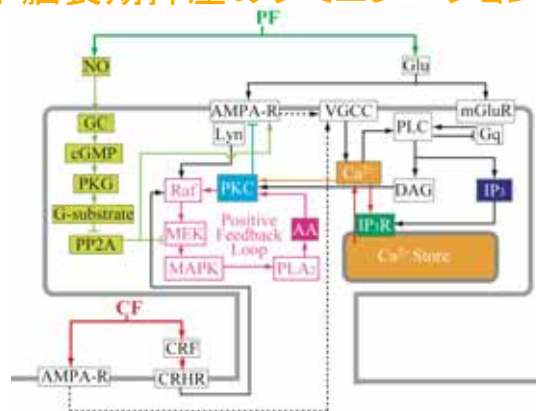
1. 平行線維(PF)と登上線維(CF)の両方入力のみ Ca^{2+} 上昇が起こる
2. PF入力よりも後のCF入力を検出する(誤差は出力した後でない)と計算できない)
3. Ca^{2+} 上昇のあと長時間LTDを持続させる

小脳LTDのシグナル伝達経路



Masao Ito, *Nat Rev Neurosci* **3**, 896-902 (2002)

小脳長期抑圧のシミュレーション

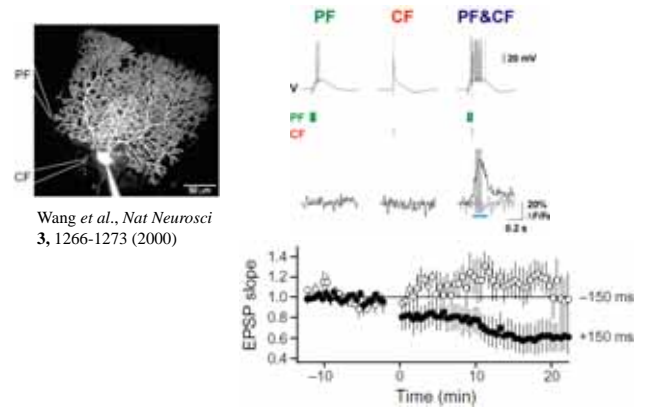


Doi T, Kuroda S, Michikawa T, Kawato M: IP₃-dependent Ca²⁺ threshold dynamics detect spike-timing in cerebellar Purkinje Cells. *Journal of Neuroscience*, **25**, 950-961 (2005).

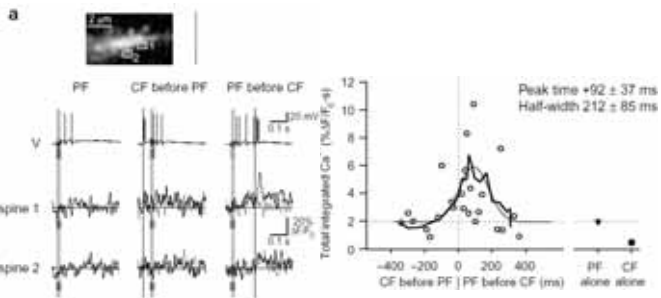
小脳LTD時間窓に関する混乱した実験結果を理論的に 統一的に理解する

- 小脳学習理論の多くはCFがPFに100-200ミリ秒遅れるLTD時間窓を要求
- いくつかの実験はこれを支持
- しかし、平行線維束の強い刺激、カルシウムやIP3の光分解だけでもLTDが生じる
- CFがPFに先行するという実験もある
- するとLTDは小脳の教師あり学習の細胞メカニズムとは考えられないという批判

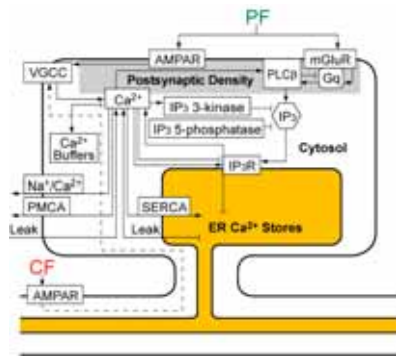
Ca²⁺ イメージング



スパイン内でシナプス入力タイミングが(シグナル伝達系で)検出される



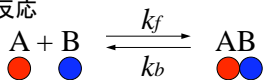
Ca²⁺ダイナミクスモデルのブロック線図



PF入力 → Ca²⁺流入とIP₃産生
CF入力 → Ca²⁺流入

化学速度反応論

(1) 結合反応

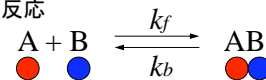


$$\begin{aligned} \frac{d[AB]}{dt} &= +k_f[A][B] - k_b[AB] \\ \frac{d[A]}{dt} &= -k_f[A][B] + k_b[AB] \\ [A] + [AB] &= [A]_{\text{total}} = \text{const.} \end{aligned}$$

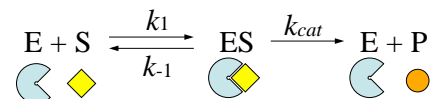
解離定数 $K_d = k_b/k_f$: 平衡状態での生成物の割合
時定数 $\tau = 1/(k_f + k_b)$: 平衡状態にむかう速さ

化学反応速度論

(1) 結合反応



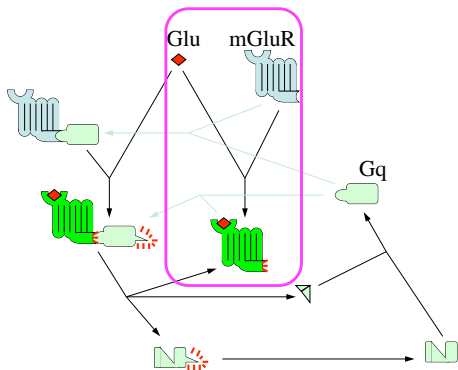
(2) 酵素反応 (Michaelis-Menten)



$$K_m = \frac{k_{-1} + k_{cat}}{k_1}$$

E: Enzyme, S: Substrate, P: Product

例:Glu→mGluR→Gq

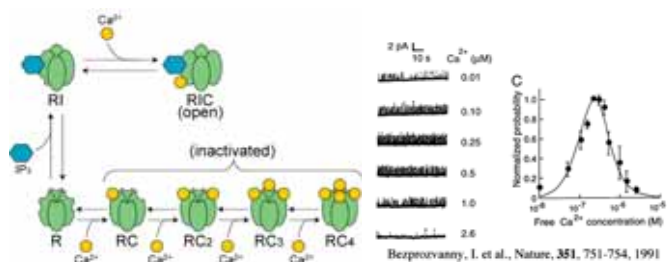


パラメータの詳細

	Unknown/Total
時定数 τ	31 / 34
解離定数 K_d	3 / 29
Michaelis定数 K_m	3 / 29
酵素最大速度 V_{max}	3 / 12
分子初期濃度 [A]	3 / 21

53個の常微分方程式、パラメータは96個
 モデルはほとんどのパラメータに対してロバスト
 未知の重大なパラメータ4個 (mGluR-GqとIP₃-Ca²⁺についての時定数と酵素最大速度)は時間窓から決定

IP₃受容体キネティックモデル

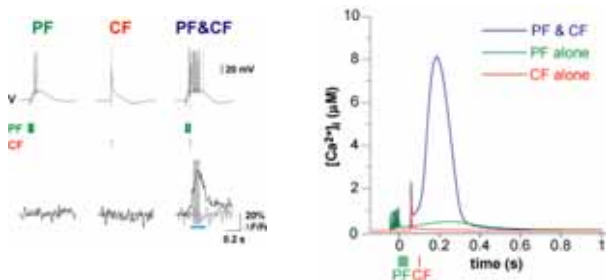


IP₃Rが開くにはIP₃とCa²⁺の両方が必要、Ca²⁺が多すぎると閉じる。Adkins and Taylor (1999)を参考にモデルを作成。Ca²⁺による活性化は不活性化より速い反応と仮定

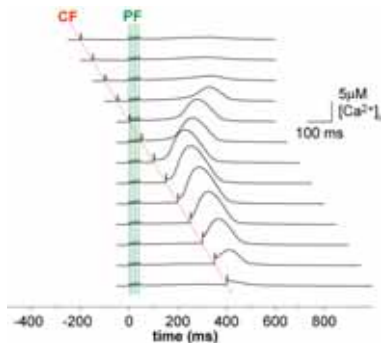
PFとCFの組み合わせでCa²⁺上昇

Ca²⁺ イメージング
 Wang et al., (2000) Nat Neurosci

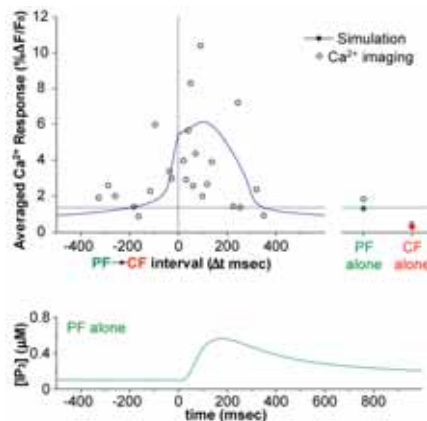
シミュレーション



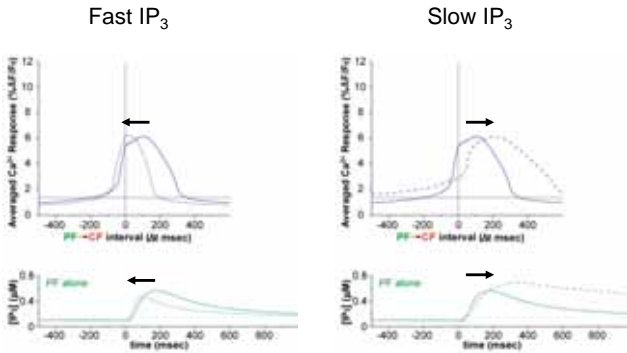
Ca²⁺上昇はPFとCFのタイミングに影響される



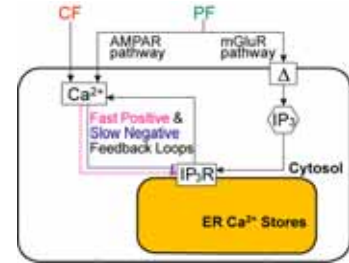
Ca²⁺上昇の時間窓



IP₃増加の時間経過が時間窓を制御する



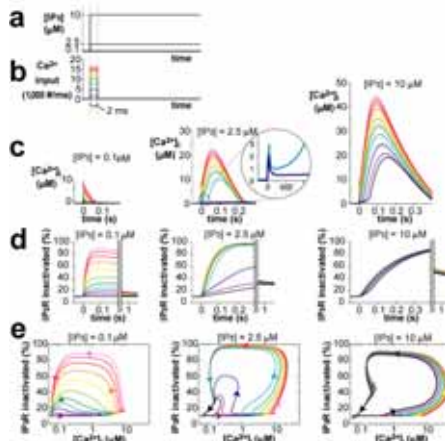
タイミング検出の概念図



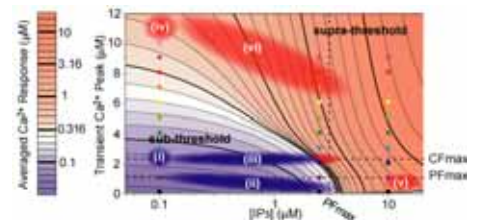
PFの代謝系経路に遅延があって、CF入力の遅れを検出できる

まず**正のフィードバック**がCa²⁺シグナルを活性化して、それから**負のフィードバック**がCa²⁺シグナルを抑える

IP₃依存でCa²⁺ダイナミクスが変わる

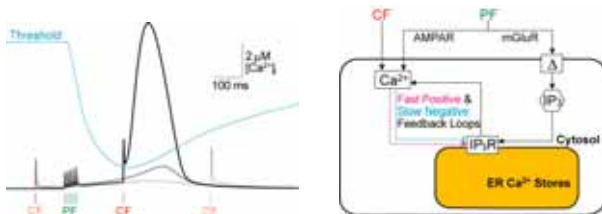


Ca²⁺ダイナミクスとLTD実験の対応



- (i) CF入力だけではLTDが起こらない
- (ii) PF入力だけではLTDが起こらない
- (iii) PFとCFの組み合わせでLTDが起こる
- (iv) Ca²⁺光分解でLTDが起こる
- (v) IP₃光分解でLTDが起こる
- (vi) 入力が強ければPFだけでもLTDが起こる

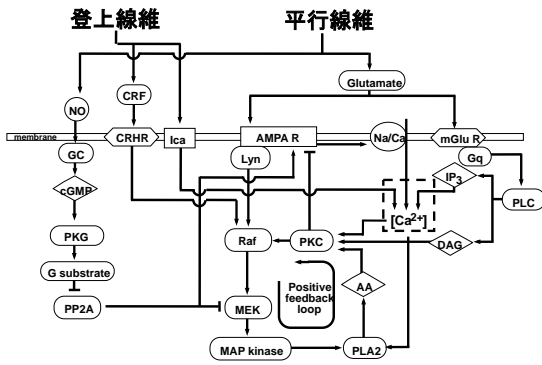
タイミング検出のメカニズム



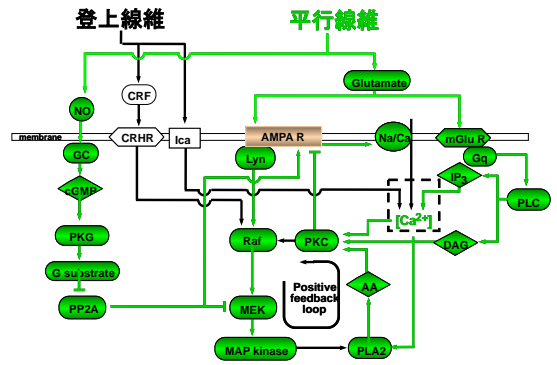
まとめ

- 小脳LTDのCa²⁺シグナルダイナミクスモデル
- 生理的にはPF→CFタイミングのみ大きなCa²⁺上昇
- Ca²⁺上昇は閾値現象で、IP₃濃度依存
- 定性的に異なるCa²⁺ダイナミクスと様々なLTD実験が対応
- モデルを検証する様々な実験が可能
- 異シナプスLTDのみ教師あり学習を実現、同シナプスLTDは、メタ学習もしくはパラメータチューニング
- 時間窓そのものの可塑性も可能(化学反応の可塑性)

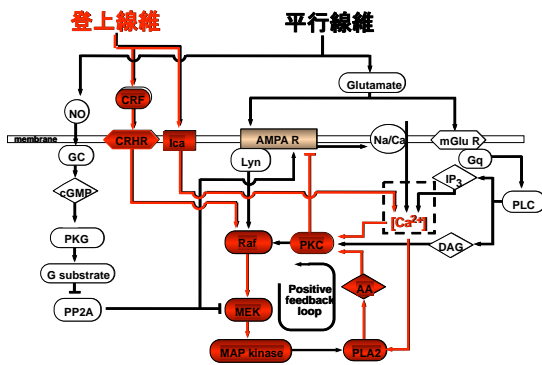
線維入力からLTDまで



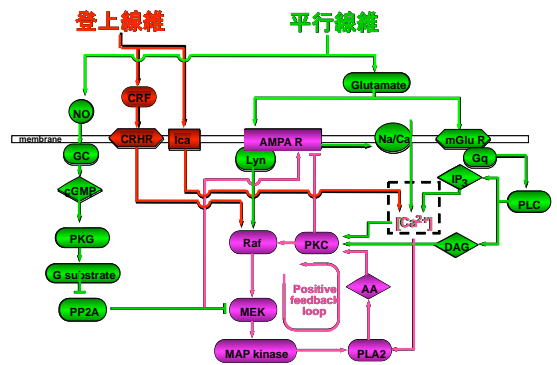
平行線維のみでは不十分



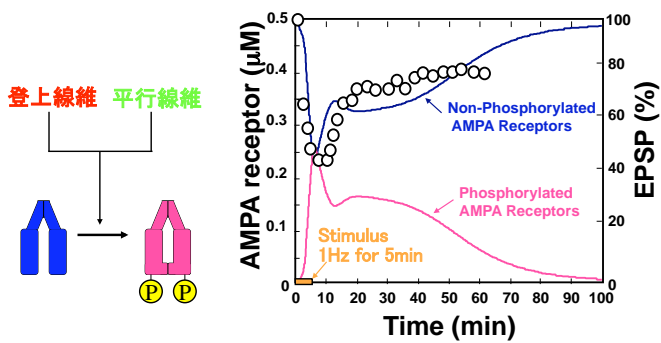
登上線維のみでは不十分



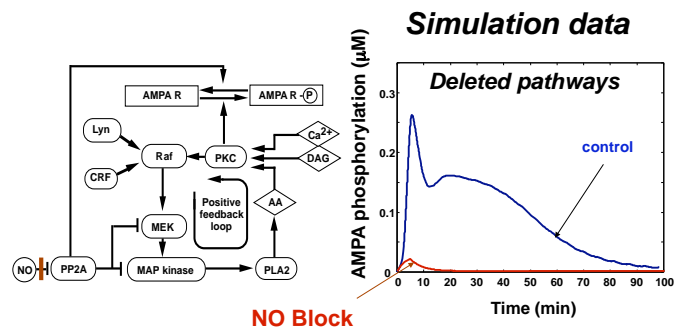
平行線維と登上線維の両方が必要



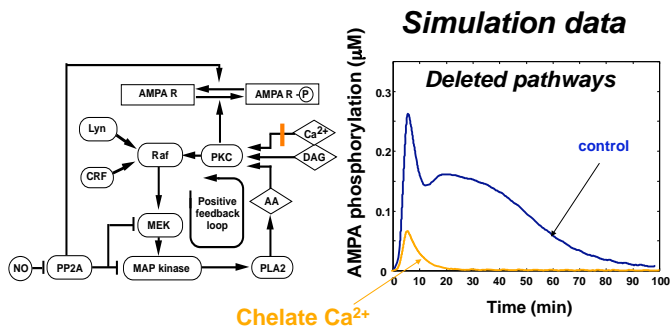
長期抑圧(LTD)の再現



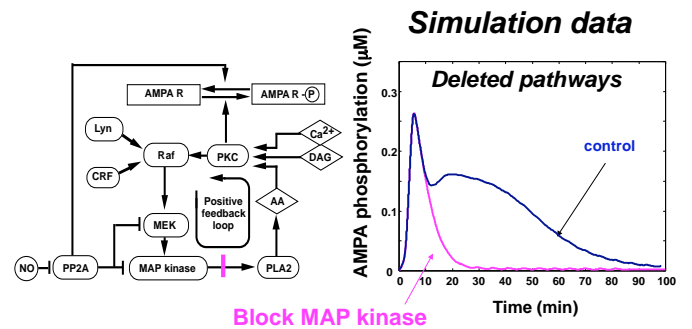
NOはLTDに必要な



Ca²⁺キレート実験の再現



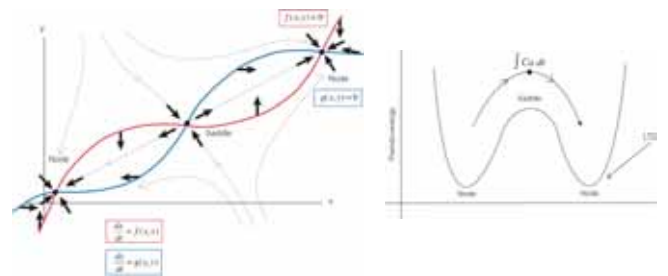
MAPKカスケードはLTDを保持する



まとめ

- スパイクタイミング依存可塑性は教師あり学習と強化学習にとって本質的
- 細胞内情報処理によってSTDPの実現が可能
- 時間窓そのものの可塑性もありうる
- 異シナプスvs同シナプス可塑性の計算論的役割がはっきりと違う？

双安定のダイナミクスと擬似的なエネルギー井戸



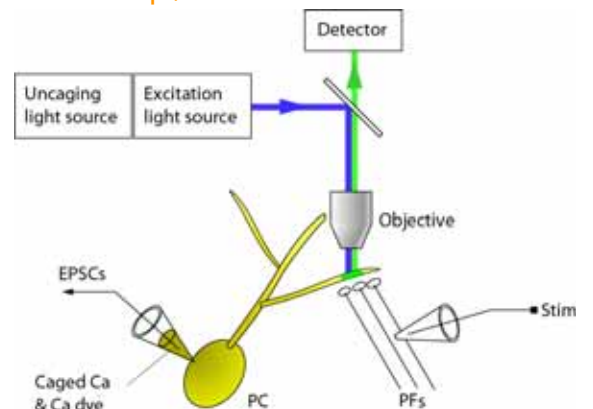
Update on experimental tests of Kuroda et al. positive feedback model

George Augustineと田中敬子さんら (Duke大学)との共同研究

- Ca²⁺ photo-uncaging control
- Ca²⁺ Confocal microscope measurement



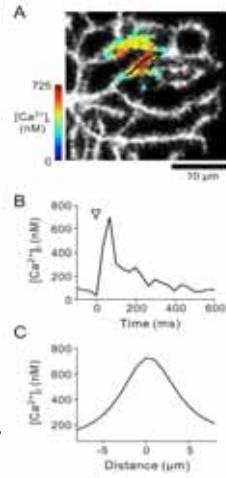
Ca-uncaging, Ca-imaging, Whole Cell Clamp, and PF Stimulation



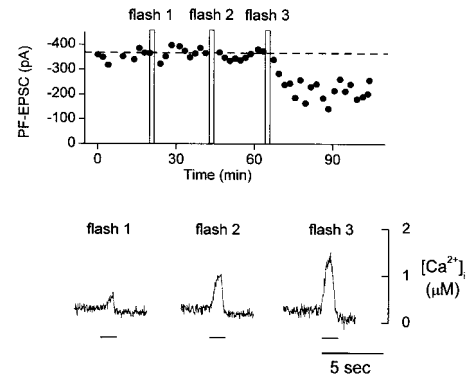
Ca²⁺アンケーシング、 Ca²⁺計測、 LTD実験

Neuron, 54, 1-14, June 7, 2007

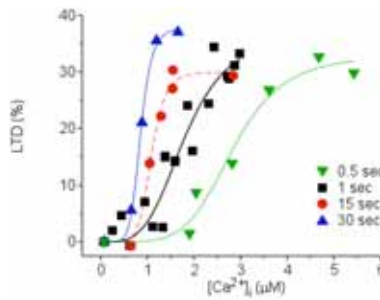
- 田中敬子、George Augustine
らとの共同研究
- 1つのスパインではLTDは
0, 1現象
- MAPKポジティブフィードバック
ループの双安定性、Ca²⁺の漏れ
積分



Ca²⁺ threshold for LTD induction



Ca²⁺ requirements for LTD



Leaky Integrate and Depress Model

$$\tau \frac{dx}{dt} = -x + a[Ca^{2+}]_i(t) \quad (1)$$

τ [sec]: the time constant of the leaky integrator.

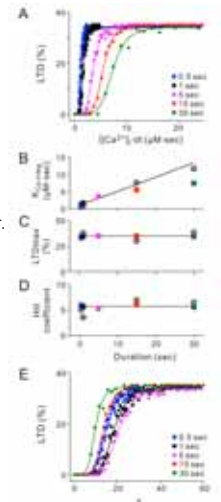
a [%/ μ M]: the gain from $[Ca^{2+}]_i$ to %.

$$[Ca^{2+}]_i(t) = kt \quad (2)$$

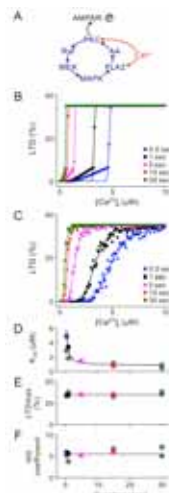
By substituting Eq. (2) to Eq. (1), we obtain:

$$\tau \frac{dx}{dt} = -x + akt \quad (3)$$

$$x(t) = ak\tau \exp\left(-\frac{t}{\tau}\right) + ak(t - \tau) \quad (4)$$

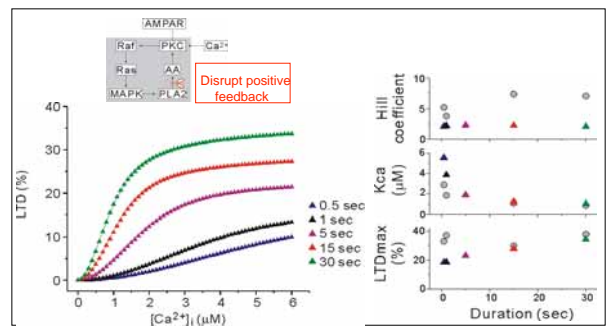


Spatial
distribution of
Ca²⁺ and
addition of
noise closely
mimics
experimental
data



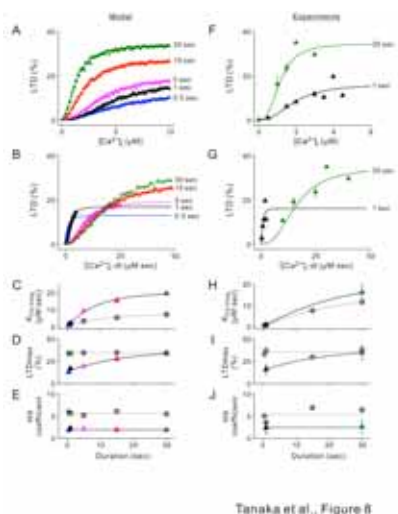
Tanaka et al., Figure 6

Dynamic Ca²⁺ threshold depends on positive feedback loop

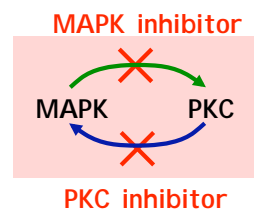


Keiko is testing this

Experimental confirmation that dynamic Ca^{2+} threshold depends on MAPK positive feedback loop

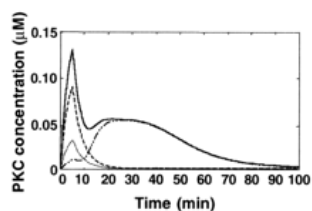


Positive feedback loop between PKC and MAPK

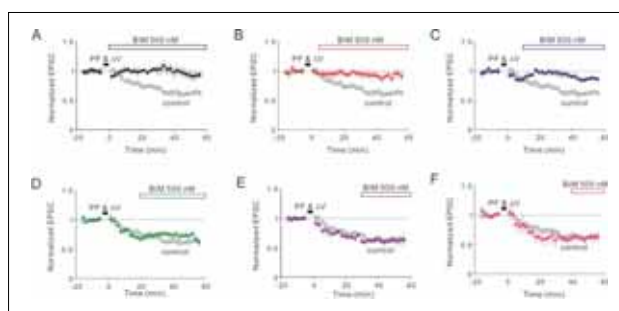


Bhalla US and Iyengar R; *Science* (1999)
 Kuroda S et al.; *Journal of Neuroscience* (2001)
 Doi T et al.; *Journal of Neuroscience* (2005)
 Tanaka K et al.; *Neuron* (2007)
 Tanaka K and Augustine GJ; *Neuron* (2008)
 Ogasawara H and Kawato M; *Science Signaling* (2009)

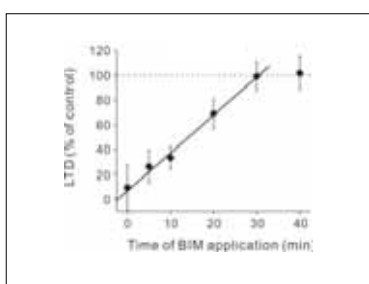
Model predicts sustained activation of PKC



Positive feedback causes prolonged activation of PKC



PKC is active for almost 30 minutes



Summary

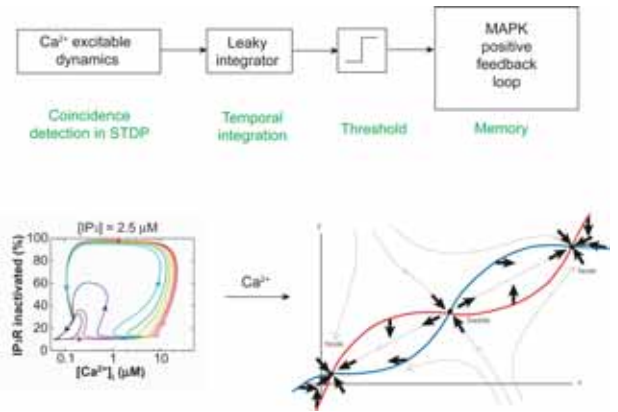
- Ca dose-response curve can be predicted by positive feedback model
- PKC and MAPK are related as predicted by model
- Prolonged activation of PKC, as predicted by model

- We like your model very much!

Positive Feedback Loop Summary

- Each PF-PC synapse on a spine undergoes LTD in all-or-none manner
 - Cooperativity (large Hill coefficients)
 - Constant maximum LTD
 - Reproduction of experimental data by bistable dynamics
- MAPK positive feedback loop provides the second threshold dynamics for LTD
- First Ca excitable dynamics, and second MAPK bistable dynamics
- Leaky integrator between two nonlinear dynamics

Computational Schema of LTD

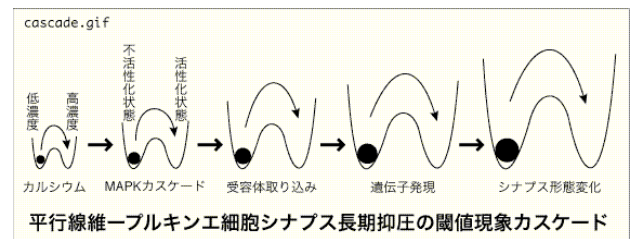


研究課題: 安定性可塑性ジレンマ

- スパイン内の反応はどれほど確率的なのか (S/N比は1くらいかもしれない)
- 確率性は可塑性にとっては望ましいが安定性は失われる
- 閾値のある非線形ダイナミクス (双安定システム、興奮性システム) を従属接続することによって解決できるか? 形態変化?
- メタ学習
- 多重メモリの管理

可塑性安定性ジレンマ

LTDは0か1で、しかも揺らいでいる
どうやって安定性を保つか



LTDシステムバイोजーモデルの展開

- メタ学習; LTDは教師あり学習かシナプス荷重の正規化か?
- NOが多重内部モデルの可塑性のオンオフ
- 少ない分子数による確率性
- 多段の閾値現象と確率性の組み合わせで長期記憶?