

令和 5 年度

卒業論文

大脳基底核における行動選択と  
学習の神経回路メカニズムの解明

指導教員 小林 泰良 助教

山口大学  
理学部 物理・情報科学科  
情報科学コース

林 竜司

# 目 次

<b>第 1 章 はじめに</b>	<b>1</b>
<b>第 2 章 研究背景</b>	<b>3</b>
2.1 神経細胞・シナプスについて . . . . .	3
2.2 強化学習について . . . . .	4
2.3 大脳基底核について . . . . .	5
2.4 大脳基底核における学習について . . . . .	6
<b>第 3 章 行動選択の神経回路メカニズムの調査手法</b>	<b>9</b>
3.1 ネットワークモデル . . . . .	9
3.2 ニューロンモデル . . . . .	13
3.3 シナプスモデル . . . . .	15
3.4 シミュレーション条件 . . . . .	16
<b>第 4 章 行動選択の神経回路メカニズムに対する結果・考察</b>	<b>18</b>
4.1 安静時における各モデルの活動評価 . . . . .	18
4.2 大脳基底核内における行動選択メカニズム . . . . .	22
4.3 行動選択の選択性 . . . . .	23
4.4 大脳基底核外の関与 . . . . .	25
4.5 行動選択についてのまとめ . . . . .	28
<b>第 5 章 学習の神経回路メカニズムの調査手法</b>	<b>31</b>
5.1 ネットワークモデル . . . . .	31
5.2 学習則 . . . . .	31
5.2.1 Hebb 則による結合強度の学習 . . . . .	32
5.3 シミュレーション条件 . . . . .	32

<b>第 6 章 学習の神経回路メカニズムに対する結果・考察</b>	<b>34</b>
6.1 安静時におけるモデルの活動評価 . . . . .	34
6.2 報酬に基づく学習 . . . . .	34
6.3 Hebb の学習則による結合強度の変化 . . . . .	37
6.4 SNc における TD 誤差 . . . . .	38
6.5 学習についてのまとめ . . . . .	39
<b>第 7 章 まとめ</b>	<b>43</b>
<b>謝辞</b>	<b>44</b>
<b>第 8 章 付録</b>	<b>45</b>
<b>謝辞</b>	<b>45</b>

# 第1章 はじめに

大脳基底核は随意運動における手順の記憶やより複雑で認知的な報酬を得るための行動計画、意思決定、感情、動機づけなど多くの機能に対して重要な役割を果たしている [1,2]。大脳基底核内の病変や破壊により随意運動の開始や制御に障害が起きることから、大脳基底核の研究では随意運動における役割が多く調べられてきた。ただし、大脳基底核の行動選択や学習の理論研究では、抽象化されたモデルによって実際の性質から離れた形で解釈が行われることが多くある。このような解釈は、予測の可能性を弱める特性を持っていることや、実際の動物での実験と異なる部分があるといった疑問が含まれ、南部は第二の「大脳基底核の問題」として取り上げた [3]。

大脳基底核の神経回路構造について、1989年に Albin らによってパーキンソン病を含む様々な運動障害を説明することを目的とした理論的な仮説が提唱された [4]。この仮説では、大脳基底核におけるドパミン作動性システムの変化によって、直接路と呼ばれる、大脳基底核の入力核である線条体が出力核に局所的な抑制効果をもたらす経路と間接路と呼ばれる、線条体が別の神経細胞を介して出力核に拡散性の興奮効果をもたらす経路の 2 つの分離した経路間に不均衡が生じ、運動障害が引き起こされるとしている。大脳基底核での行動選択に関する研究 [5,6]においても、ほとんどがこの仮説を中心的な考えとしている。しかし、線条体の神経細胞の 80 % 以上が両方の経路に属することが近年の動物の解剖学的研究 [7–13] で報告され、今までの考えは問題視されている。そこで、Liénard と Girard は経路が重複している大脳基底核の神経回路モデルを用いて、行動選択ができる事を示した [14]。また、行動選択が経路の分離よりも、淡蒼球外節と出力核である淡蒼球内節の結合が拡散的であることが重要であることを示唆した。しかし、これまでの解剖学・生理学的知見に基づく神経回路モデルによる大脳基底核での行動選択の研究は、ほとんどがドパミン作動性ニューロンを含む黒質緻密部を考慮していないという問題点が存在する。黒質緻密部は学習において重要であり、ドパミン作動性システムの変化によっ

て運動障害が引き起こされることから、行動選択に対しても重要な役割を担っている可能性がある。よって、詳細な大脳基底核モデルによる行動選択の神経回路メカニズムとしてはいまだ不十分であると考える。

また、大脳基底核は行動選択を行った結果として得られる報酬に基づいた学習にも関与すると考えられている。Schultz らはサルのオペラント条件付け実験において、黒質緻密部などのドーパミン作動性ニューロンの神経活動が、強化学習で学習信号に用いる、Temporal Difference (TD) 誤差と類似した振る舞いをすることを発見した [15]。この結果から、これまでの大脳基底核における学習の計算論的仮説は強化学習理論（2.2 節を参照）を基に提案されてきた（2.4 節を参照）。銅谷は大脳基底核の線条体の神経細胞が、状態価値関数と行動価値関数の役割を担っているとし、線条体からの出力先の違いによってそれぞれが区別されると提案した [16]。この仮説では、行動価値関数の役割を担う線条体からの信号に基づいて、行動が選択される。その際に、淡蒼球や黒質網様部の活動によって、強化学習の行動選択における探索のための乱雑性を表現することが可能になるとしている。しかし、解剖学的報告では線条体のほとんどが淡蒼球に投射しており [10]、各価値関数の役割を線条体内で投射先の違いで区別できるかはわからなく、既存の仮説は解剖学的報告を十分には考慮していない。また、大脳基底核での学習メカニズムを実験的に明らかにするには膨大な数の神経細胞を同時に観測しなければならないため困難である。そして、大脳基底核の学習に関して解剖学的知見に基づいた大脳基底核モデルによる理論研究はほとんど行われていないため、大脳基底核でいかに学習を行っているかのメカニズムについてはいまだ明確にはなっていない。

以上より、大脳基底核の行動選択・学習に関する仮説は解剖学的知見が十分に考慮されていない。そして、解剖学的報告と矛盾した点を基に行動選択・学習を説明しているという問題点が存在する。そこで、問題点に対して、行動選択・学習に対する大脳基底核の神経回路メカニズムの解釈についての再検討が必要である。本研究では解剖学的知見に準拠したマウスの大脳基底核の神経回路での学習および行動選択のメカニズムの解明を目的とする。

# 第2章 研究背景

## 2.1 神経細胞・シナプスについて

脳は、ニューロンと呼ばれる神経細胞と、グリア細胞からなる [17]。グリア細胞は主に環境維持と代謝支援を行っていると考えられている。ニューロンは電気的な素子としてふるまい、膜電位と呼ばれる電圧の値を持つ。ニューロンは、他のニューロンからの入力や実験的には外部からの電流入力によって、自分の膜電位を変化させる。そして、膜電位がある一定の値を超えると、スパイクと呼ばれる短い電気パルスを発射する。ニューロンは細胞体、他のニューロンから入力を受け取る樹状突起、他のニューロンに出力をする軸索からなり、軸索の先にシナプスと呼ばれる構造を作って結合し、ネットワークをなしている。スパイクは軸索を通り、シナプスに達すると神経伝達物質と呼ばれる化学物質の放出を引き起こす。それが、結合先のニューロンに到達すると電流が流れる(図 2.1)。シナプスはニューロンの結合ポイントであり、信号の伝達ポイントである。送り手 (pre 側) のニューロンの軸索の末端と、受け手 (post 側) のニューロンの樹状突起が結合する場所である。ただし、物理的に接触しているのではなく、少しの空間がある。pre 側のニューロンがスパイクを発射すると、その信号が軸索末端に伝播し、シナプスと樹状突起の隙間に神経伝達物質が放出される。ニューロンには興奮性ニューロンと抑制性ニューロンの 2 種類があり、異なる神経伝達物質を放出する。pre 側のニューロンが興奮性ニューロンの場合はグルタミン酸が、抑制性ニューロンの場合は  $\gamma$ -アミノ核酸 ( $\gamma$ -aminobutyric acid : GABA) が主に放出される。ニューロンにはこの他にドバミンを放出するドバミン作動性ニューロンも存在する。一方、post 側のニューロンでは、樹状突起の表面に神経伝達物質に対応する受容体が存在し、神経伝達物質を受け取ると、電流を発生させる(シナプス電流)。興奮性シナプスからは膜電位を上昇させる電流が、抑制性シナプスからは膜電位を下降させる電流がそれぞれ発生する。それにより、post 側のニューロンの膜電位が変化する。

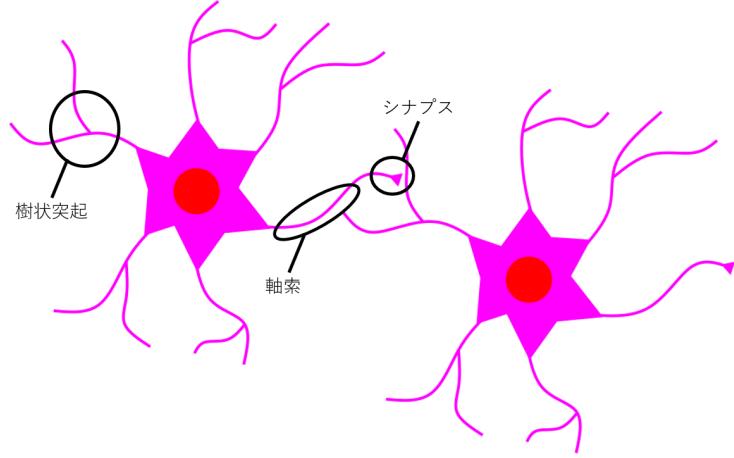


図 2.1: ニューロンのネットワークの模式図

## 2.2 強化学習について

強化学習は行った行動がどれくらい良かったかを表す報酬を用いて学習を進める。強化学習では、ある環境とその環境下に置かれたエージェントが存在すると考える。エージェントは環境下で、ある状態にあり、その状態  $s(t)$  のときに取るべき行動  $a(t)$  を決定する。行動後は次の状態  $s(t+1)$  に遷移し、その行動がどのくらいよかつたかを表す報酬  $r(t)$  が与えられる。一般に強化学習では、環境のモデルとしてマルコフ決定過程を仮定する。マルコフ決定過程とは、ある時刻  $t$  で状態  $s(t)$  において行動  $a(t)$  をとるとき、次の時刻  $t+1$  の状態は分布  $P(s(t+1)|s(t), a(t))$  にしたがって遷移する確率過程である。さらに、同時に報酬関数  $r(s(t), a(t))$  にしたがって報酬が得られる。状態  $s$  から行動  $a$  を決定するための行動則を方策と呼び、一般に確率的に  $P(a|s) = \pi_a$  と与えられる。そして、行動の良し悪しを評価するために、状態  $s(t)$  から将来の得られる報酬の重み付きの総和の期待値を用いる。

$$V^\pi(s(t)) = E[r(t) + \gamma r(t+1) + \gamma^2 r(t+2) + \dots] \quad (2.1)$$

ここで、 $\gamma$  は、割引率と呼び、0 から 1 の値を取る。割引率は小さいほど遠い将来に得られる報酬は割り引いて評価される。この  $V^\pi(s)$  を状態  $s$  の価値関数と呼ぶ。また、行動の良し悪しを評価するために、状態  $s(t)$  だけでなく行動  $a$  も含めて将来の得られる報酬の重み付きの総和の期待値を用いることもあり、状態  $s$  での行動  $a$  の価値関数  $Q^\pi(s, a)$  と呼ぶ。これらの価値関数を用いて、実際に経験した報酬と予

測される報酬の誤差を TD 誤差  $\delta(t)$  と呼ぶ。

$$\delta(t) = r(t) + \gamma V^\pi(s(t+1)) - V^\pi(s(t)) \quad (2.2)$$

この TD 誤差と学習速度  $\alpha$  を用いて次式のように価値関数  $V^\pi(s)$  を更新し、学習する。

$$\Delta V(s(t)) = \alpha \delta(t) \quad (2.3)$$

このような TD 誤差を用いた学習の枠組みは TD 学習と呼ばれ、Barto らによって生物の行動モデルとして提案された [18]。

## 2.3 大脳基底核について

大脳基底核 (Basal Ganglia, BG) は、脳の中央にある一群の皮質下核であり、大脳皮質と視床を結ぶ神経回路である。BG における運動回路の研究は、単一ニューロンの神経活動の細胞外からの電気生理学的記録やイメージング研究、行動解析などの手法を用いて、BG のどの領域が活動し、どの領域が不活性化するかを調べられてきた。それらの結果により、運動回路は行動の選択、運動の準備、運動の順序の決定、自発的な運動、記憶に基づく運動、強化学習など運動行動の広範な局面に関わっていると示唆された。線条体 (Striatum, Str) (尾状核 (caudate nucleus) と被殻 (putamen) からなる) は、大脳皮質から BG への入力のほとんどを受けている。被殻は感覚運動領野から体部位局在的に投射されていることから体部位配列を持っていると考えられ、これは解剖学的手法だけでなく、実験動物の身体の各部位を受動的あるいは能動的に運動させたときの神経活動の電気生理学的記録によっても実証された。Str のニューロンの多くは GABA 作動性の中型有棘細胞 (medium spiny neuron, MSN) である。淡蒼球は外節 (external Globus Pallidus, GPe) と内節 (internal Globus Pallidus, GPi) からなり、Str の出力の大部分を受け取る大型の GABA 作動性ニューロンから構成される。淡蒼球は Str からの投射によって体部位局在性が保たれていると示唆された [17]。GPe は視床下核および GPi、黒質網様部へ投射を行っており、手や足の不随意運動 (ジストニア・ジスキネジア) に関与していると示唆された。GPi は BG から視床への出力を担っている神経細胞である。視床下核 (subthalamic nucleus, STN) は密な構造をしており、他の BG の核

とは異なりグルタミン酸作動性である。また、淡蒼球の機能を制御する重要な構造と考えられている。さらに、STN も大脳皮質から入力を受けていることや淡蒼球からの投射によって、体部位局在性があることが示唆された。大脳皮質から STN、STN から GPi の投射はハイパー直接経路と呼ばれ、運動の開始タイミングの役割があることが示唆された [19]。黒質はドパミンを含む領域である緻密部 (Substantia Nigra pars compacta, SNc) と GPi と同様に大脳基底核から視床への出力を担っている網様部 (Substantia Nigra pars reticula, SNr) からなる。パーキンソン病及び関連する運動障害では SNc のドパミン作動性ニューロンの変性によって引き起こると考えられている。

## 2.4 大脳基底核における学習について

1 章で述べたように、Schultz らによって BG に関わる SNc などのドパミン作動性ニューロンにおいて、TD 学習で用いる誤差信号に相当する、TD 誤差の振る舞いと類似した神経活動が発見された [15]。その神経活動は単純な刺激と報酬を条件付けたタスクにおける反応である。報酬の学習が不十分な段階ではドパミン作動性ニューロンは報酬が与えられた時点で活動するが、学習が進行すると条件刺激が提示されたときに反応するようになる。さらに、学習が十分な段階で条件刺激によって予測される報酬が与えられなかった場合や、報酬が遅れて与えられた場合には、報酬が与えられていた時刻に活動が抑制される。このような反応が TD 誤差と同じ反応である。滝川らは行動が同じであっても、その後に得られる報酬の有無で Str の活動が変化することを示した [20]。設樂らは腹側線条体の神経活動が報酬への時間的な近さを表現しうることを示した [21]。また、ドパミン作動性ニューロンの投射先が Str であることや、大脳皮質から Str の投射で可塑性が起きること [22] などから Str が価値関数として表現している可能性が示唆された。よって、BG 内で強化学習に近い学習を行っていると考えられ、強化学習理論を基に BG における学習の計算論的仮説が提案してきた。Barto は、BG における強化学習モデルを状態価値関数を学習する Critic と、状態から行動を生成する行動選択関数を学習する Actor が Str で学習されるという Actor-Critic モデルとして提案した [23]。Str の中で SNc に投射しているニューロン群を Striosome と呼び、Critic とみなし、大

脳皮質から入力を受け、淡蒼球や、SNrといった大脳基底核の出力核の方向に投射しているニューロン群を Matrix と呼び、Actor とみなしている。これらの 2 つの構造がドパミン作動性ニューロンが出力する誤差信号を基に学習している。つまり、このモデルでは Actor が Str 内での競合によって行動選択しているとしており、Str の出力が行動選択結果となっている。しかし、銅谷は Str 内の細胞同士の相互抑制が強くないことや、Striosome と Matrix の投射は Str 内に存在するニューロンであり、投射先が違うのみで生理的な性質は同じであるなどの報告から、Str のニューロン群が、状態価値関数と行動価値関数の役割を担っているとし、Str からの出力先の違いによってそれぞれが区別されると提案した（図 2.2）[16]。この仮説は行動価値関数の役割を担う線条体から出力される、それぞれの信号に基づいて行動が選択される。その際に、淡蒼球や、黒質網様部の活動によって、強化学習の行動選択における探索のための乱雑性を表現することが可能になるとしている。銅谷と Barto の 2 つの仮説に対して、鮫島らは Str の投射細胞の出力が、行動選択を反映するのか行動価値関数を反映するのかを検証するために、

- (1) 複数の行動から報酬に基づく行動選択をさせること
- (2) 同じ行動の結果得られる報酬の量もしくは確率を変動させる

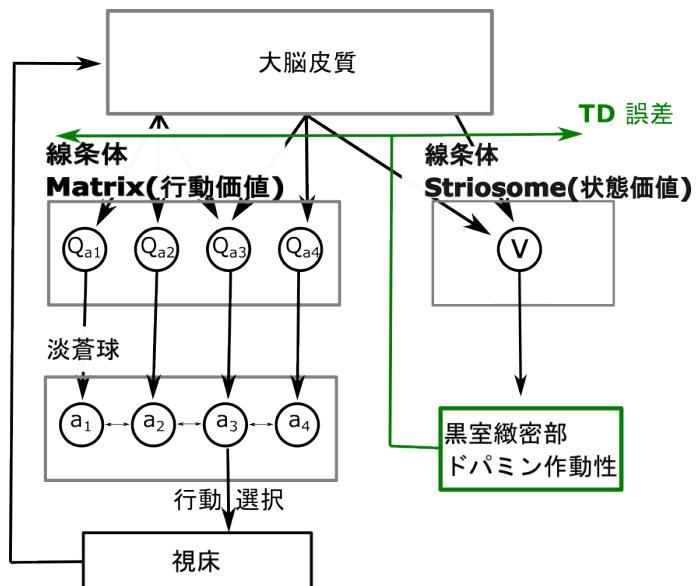


図 2.2: 銅谷によって提案された大脳基底核における強化学習モデル構造

といった条件を含む強化学習タスクをサルに対して行った。その時の Str からの細胞外記録から、学習させた際に結果から得られる状態価値関数、行動価値関数、行動選択の三種類が報酬確率の違いによって分離可能であることを報告した [24]。しかし、解剖学的報告では Str のほとんどが淡蒼球に投射しており [10]、各価値関数の役割を Str 内で投射先の違いによって区別できるかはわからない。電気生理学的にして、設樂らはタスク開始信号の後バーを押し続け、cue 刺激の点灯とともにバーから手を離すタスク中に、サルの腹側線状体ニューロン活動を調べた [21]。各試行ごとに、暗、中、明の 3 種類の明るさの視覚刺激を順に提示し、明刺激が呈示された試行でバーリリースに成功した場合にのみ報酬を与えた。この場合、上記のように Str のそれぞれのニューロン集団が状態価値と行動価値をそのまま表現する場合、暗、中、明と試行が進むに連れてニューロンの発火頻度は単調に増えていくが、実際に学習タスクを行った際の Str の活動パターンは仮説で考えられるような単調なものではなく多様であった。

# 第3章 行動選択の神経回路メカニズム の調査手法

## 3.1 ネットワークモデル

行動選択に関する実験では大脳皮質-大脳基底核-視床ループ神経回路モデル (Cortex-Basal Ganglia-Thalamus loop model, CBT ループモデル) (図 3.1), 大脳基底核神経回路モデル (BG モデル) (図 3.2), 既存の理論を基に経路を分離した大脳基底核神経回路モデル (separate モデル) (図 3.3) の 3 つのモデルを用いた. 図 3.1 は

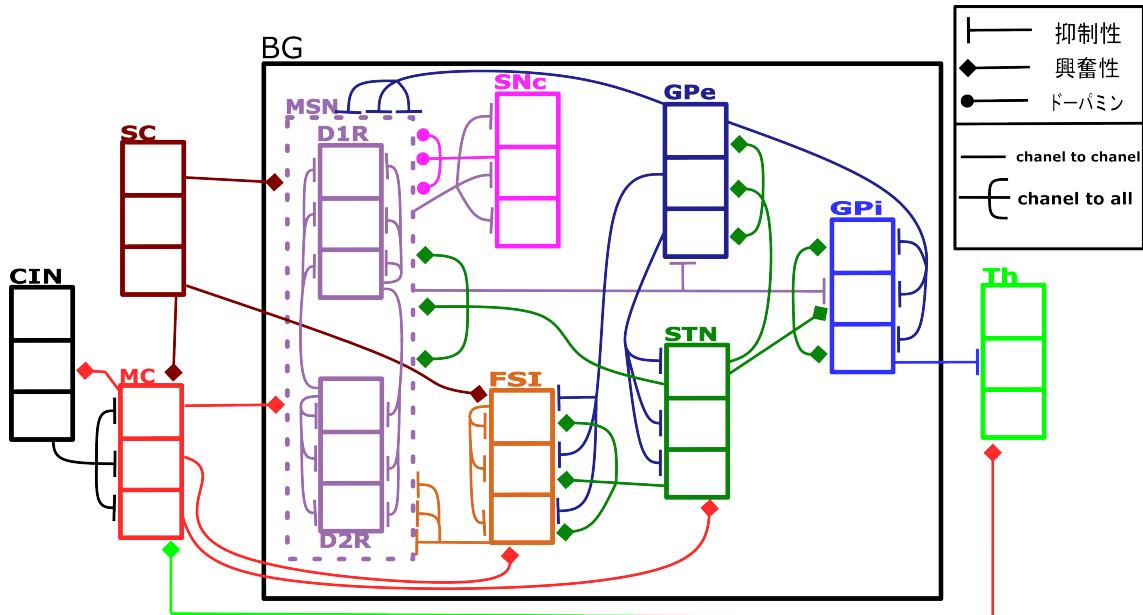


図 3.1: 大脳皮質 - 大脳基底核 - 視床ループ神経回路モデルのネットワーク構造. BG:Basal Ganglia(大脳基底核), MC:motor cortex(運動野), SC:sensory cortex(感覚野), CIN:cortical interneuron(皮質内介在ニューロン), MSN:medium spiny neuron(中型有棘神経細胞), D1R:D1 resepter(D1 受容体を発現する神経細胞), D2R:D2 resepter(D2 受容体を発現する神経細胞), FSI:fast spiking interneuron(高速スパイキング介在ニューロン), STN:subthalamic nucleus(視床下核), GPe:external Globus Pallidus(淡蒼球外節), GPi:internal Globus Pallidus(淡蒼球内節), SNC:Substantia Nigra pars compacta(黒質緻密部), Th:thalamus(視床)

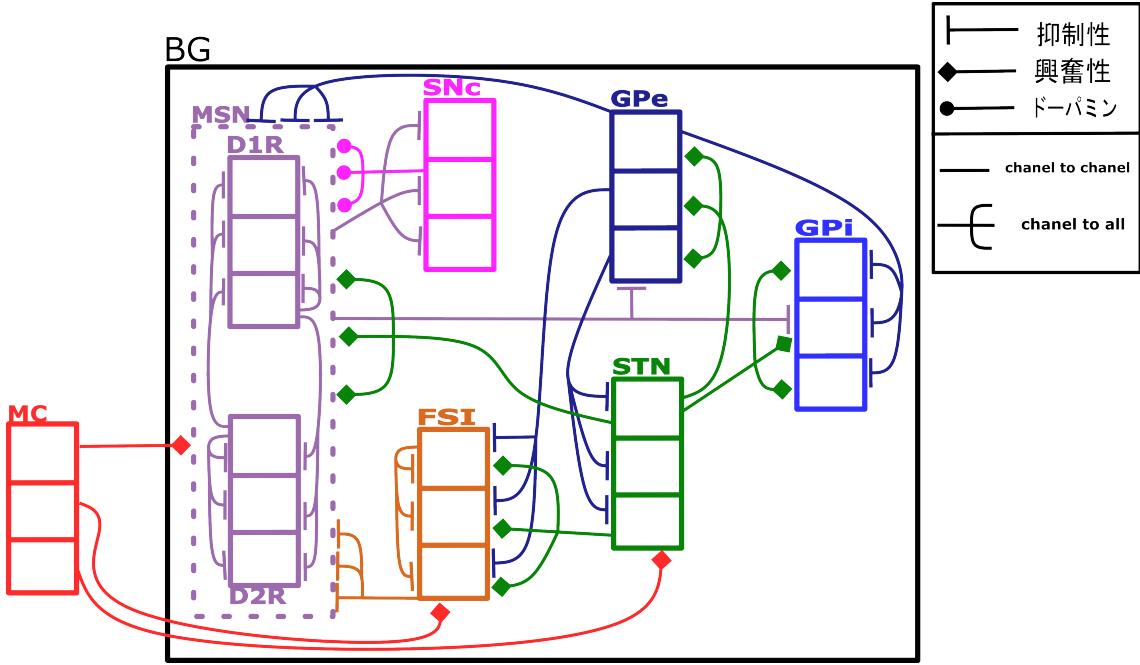


図 3.2: 大脳基底核神経回路モデルのネットワーク構造.

CBT loop モデルの神経回路を表している。この神経回路の信号の流れについて説明する。まず、運動野 (motor cortex, MC), 感覚野 (sensory cortex, SC) から BG に対して、入力信号を送っている。そして、その入力信号は線条体の D1, D2 受容体 (D1R, D2R) を発現する MSN や、高速スパイキング介在ニューロン (Fast spiking interneuron, FSI), STN が受け取る。その後、大脳基底核内で信号のやり取りを行い、最終的に大脳基底核の出力部である GPi/SNr から視床 (thalamus, Th) へ信号を送る。Th は受け取った結果を MC にフィードバックする。また、図 3.2 は BG モデルの神経回路図であり、このモデルは、CBT loop モデルから入力であった SC とループを形成している Th, 運動野の内部構造として考慮した皮質内抑制性介在ニューロン (cortical interneuron, CIN) を除いたモデルである。図 3.3 は既存の理論を想定したモデルの神経回路図であり、BG モデル内の MSN から GPe と GPi への投射を D1R は GPi, D2R は GPe と明確に分離させたモデルである。各ニューロンに関して、Alexander らによって報告された維持されている体位マッピングニューロンの特異性の証拠から、「運動」回路は個々の身体部位の動きに関連した複数の平行なサブ回路、またはチャネルで構成されている可能性が示唆した [25]。この仮定は、計算研究で一般的に行われているが、各チャネルのサイズは不明であるため、本研

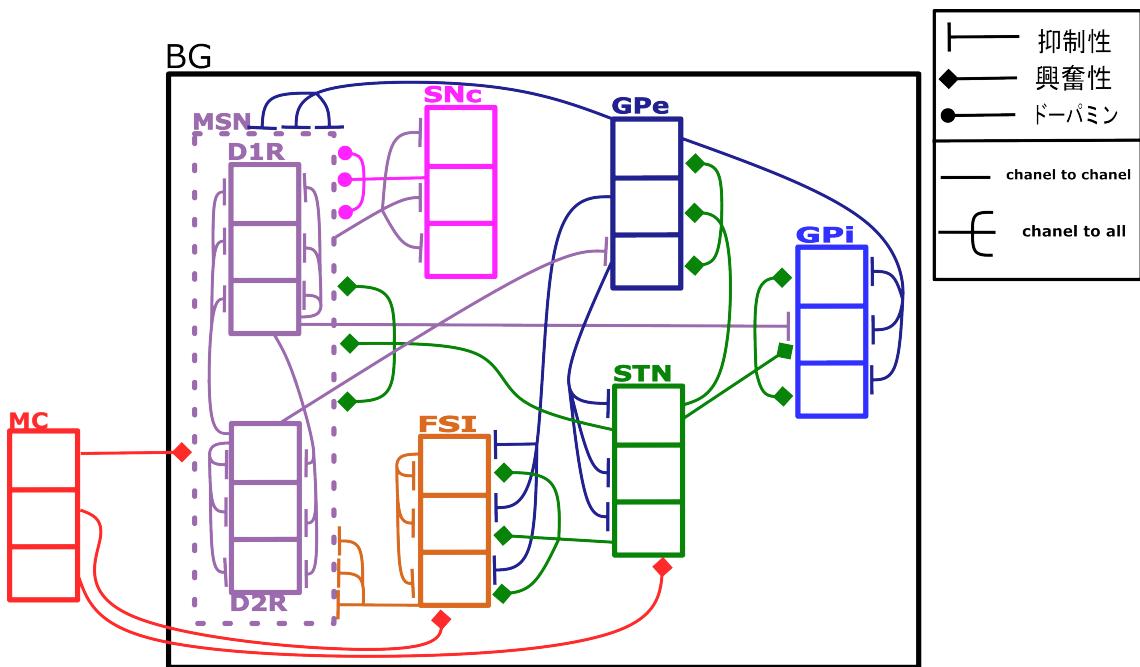


図 3.3: 経路を分離した大脳基底核神経回路モデルのネットワーク構造.

究では各ニューロン集団を競争チャネルとして均等に細分化されると仮定した。図 3.1-3.3 の各神経細胞のボックスはこのチャネルを表しており、それぞれの神経細胞で図 3.4 のようになっている。1 チャネルあたりのニューロン数は各ニューロンの総数の  $\frac{1}{600}$  とした。神経細胞間の結合様式に関しては先行研究 [26] を基に 1 つのチャネルから 1 つのチャネルに結合する局所的結合と 1 つのチャネルからすべてのチャネルに結合する拡散的結合に分類した。また、それぞれのニューロン間の結合の有無は解剖学的報告（表 3.1）に基づいて確率的に決定した。それぞれのニューロンの

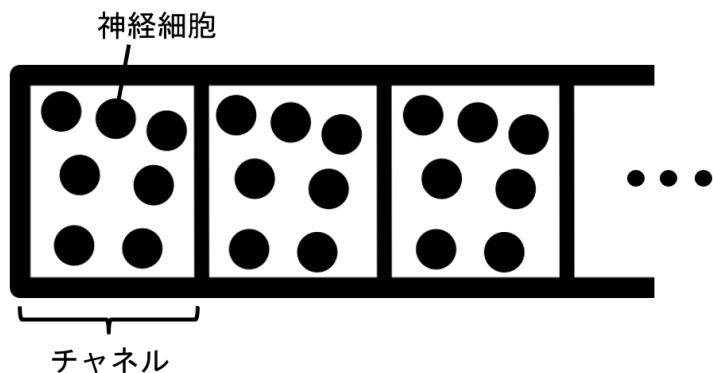


図 3.4: チャネル構造の概要

総数に関しても解剖学的報告に基づいて設定した（表 3.1）。結合確率について明記されていないものは 100 %とし、大脳基底核外の MC, SC, CIN, Th, 視床下部 ( centromedian and parafascicular thalamic nuclei, CM/Pf ) のニューロン数に関しては、1 チャネルあたりのニューロン数を 100 とした。

表 3.1: ネットワークモデルで用いるパラメータ

ニューロンの総数		
ニューロンの種類	値	ref
MSN D1R	601531±10692	[27] [28]
MSN D2R	601531±10692	[27] [28]
FSI	16463±292	[27] [28]
STN	22522±1339	[27]
GPe	34301±1339	[27]
GPi/SNr	13486±271	[27] [29]
SNc	12283±538	[27]
投射確率 [%]		
結合の種類	値	ref
pre	post	
MSN D1R	→ MSN D1R	7.
MSN D1R	→ MSN D2R	4.5
MSN D2R	→ MSN D1R	13.
MSN D2R	→ MSN D2R	23.
MSN D1R	→ GPe	70.36
MSN D2R	→ GPe	70.36
MSN D1R	→ GPi/SNr	26.4
MSN D1R	→ SNc	0.67
FSI	→ MSN D1R	53.
FSI	→ MSN D2R	36.

表 3.1: ネットワークモデルで用いるパラメータ (続き)

FSI	$\rightarrow$	FSI	58.	[32]
STN	$\rightarrow$	MSN,FSI	6.83	[31]
STN	$\rightarrow$	GPe	3.79	[31]
STN	$\rightarrow$	GPi/SNr	57.66	[31]
GPe	$\rightarrow$	MSN,FSI	62.11	[31]
GPe	$\rightarrow$	STN	1.45	[31]
GPe	$\rightarrow$	GPe	84.	[33]
GPe	$\rightarrow$	GPi	36.14	[31]
SNc	$\rightarrow$	MSN	1.15	[31]

## 3.2 ニューロンモデル

ニューロンモデルには積分発火 (Leaky Integrate-and-Fire, LIF) モデルを用いた。発火閾値以下の膜電位  $V(t)$  のダイナミクスは一般的に次式のように表現される。

$$\tau_m \frac{dV}{dt} = -(V(t) - V_{\text{rest}}) + R_m I_{\text{ext}}(t) \quad (3.1)$$

ここで、 $\tau_m$  [ms] は膜時定数、 $V(t)$  [mV] は時刻  $t$  での膜電位、 $V_{\text{rest}}$  [mV] は安静時の膜電位、 $R_m$  [ $M\Omega$ ] は膜抵抗、 $I_{\text{ext}}(t)$  [nA] は時刻  $t$  での外からの入力電流である。膜電位は  $V_{\text{rest}}$  を平衡点とし、外部入力  $R_m I_{\text{ext}}(t)$  を加えた  $E_r + R_m I_{\text{ext}}$  に膜時定数  $\tau_m$  で漸近するように変化する。入力電流は次式 (式 3.2) で表し、 $I_{\text{syn}}$  [nA] は他のニューロンからのシナプス電流、 $I_C$  [nA] は持続的な固定の入力電流である。

$$I_{\text{ext}}(t) = I_{\text{syn}}(t) + I_C \quad (3.2)$$

持続的な固定の電流  $I_C$  は、膜抵抗および電流ともに定数であるため、外部からの入力電圧  $V_C$  とすることができます。また、シナプス性電流も同様に膜抵抗が定数であるため、シナプス入力は、電位として表すことができる ( $V_{\text{syn}}$ )。よって、膜電位

のダイナミクスの式は次式（式 3.3）のようになる.

$$\tau_m \frac{dV}{dt} = -(V(t) - E_r) + V_C + V_{syn}(t) \quad (3.3)$$

スパイク発射の条件（式 3.4）は次式のように表現される.

$$V(t) > \theta \Rightarrow s(t) = 1, V(t) \leftarrow V_{\text{Reset}} \quad (3.4)$$

ここで、 $\theta$  [mV] はスパイク発射のための閾値、 $V_{\text{Reset}}$  [mV] はリセット電位である。膜電位  $V(t)$  が発火閾値  $\theta$  に達すると、スパイクが発射 ( $s(t) = 1$ ) され、ニューロンの電位はリセット電位にリセットされる。本研究ではリセット電位は安静時の膜電位とした。ニューロンモデルで用いる膜時定数、安静時の膜電位、発火閾値のパラメータに関しては電気生理学的報告に基づいて設定した（表 3.2）。

表 3.2: ニューロンモデルで用いたパラメータ

パラメータ	値	ref	パラメータ	値	ref
膜時定数 $\tau_m$ [ms]			発火閾値 $\theta$ [mV]		
MSN D1R	7.	[34]	MSN D1R	-48.4	[35]
MSN D2R	9.	[34]	MSN D2R	-53.0	[35]
FSI	3.08	[36]	FSI	-42.71	[36]
STN	16.	[37]	STN	-34.6	[38]
GPe	13.6	[39]	GPe	-32.8	[39]
GPi/SNr	52.	[40]	GPi/SNr	-38.80	[41]
SNC	80.6	[42]	SNC	-42.90	[43]
MC	23.6	[44]	MC	-48.8	[44]
CIN	5.43	[45]	CIN	-39.2	[45]
Th	20.7	[46]	Th	-37.8	[47]
安静時の膜電位 $V_{\text{Rest}}$ [mV]					
MSN D1R	-82.1	[35]			
MSN D2R	-82.2	[35]			
FSI	-68.22	[36]			
STN	-56.2	[48]			
GPe	-56.13	[49]			
GPi/SNr	-67.1	[50]			
SNC	-49.2	[51]			
MC	-64.7	[52]			
CIN	-69.2	[45]			
Th	-56.7	[53]			

### 3.3 シナプスモデル

ニューロン間のシナプスによる電位  $V_{syn}$  を、次式に示す。

$$V_{syn}(t) = -g_{syn}(t)(V(t) - E_{syn}^n)W^n \quad (3.5)$$

ここで、 $g_{syn}$  はシナプスコンダクタンス、 $n$  は神経伝達物質に対する受容体 ( $n \in$  AMPA, NMDA, GABA<sub>A</sub>, D1R, D2R),  $E_{syn}^n$  [mV] は受容体  $n$  におけるシナプスの反転電位、 $W^n$  は受容体  $n$  における結合強度である。シナプスコンダクタンスのダイナミクスに対して、本研究では指数関数型シナプスモデルを採用した。指数関数型シナプスモデルにおけるシナプスコンダクタンス  $g_{syn}$  は、次式に示す。

$$g_{syn}(t) = \bar{g}_{syn}^n \sum_{j,s} \exp\left(-\frac{t - (t_j^s + \delta)}{\tau^n}\right) \Theta(t - (t_j^s + \delta)) \quad (3.6)$$

ここで、 $\bar{g}_{syn}^n$  は受容体  $n$  におけるスパイク一発あたりの最大のコンダクタンス値であり、pre 側からの神経伝達物質の放出量や、post 側の密度などによって決まる定数である。 $t_j^s$  は pre 側のニューロン  $j$  がスパイクを発射した時刻、 $\delta$  [ms] は pre 側のニューロンがスパイクを発射してから post 側に辿り着くまでの遅延時間、 $\tau^n$  は受容体  $n$  におけるシナプス電流の時定数であり、スパイク一発あたりのコンダクタンス値の減衰を表す。 $\Theta(x)$  はヘビサイドのステップ関数で、 $\Theta(x) = 1(x \geq 0)$  または  $0(x \leq 0)$  である。 $g_{syn}$  の値は pre 側のニューロンからスパイクを受け取ると変化し、何もなければシナプスの時定数に従い 0 に減衰する。シナプスモデルで用いるシナプスの反転電位、スパイク一発あたりの最大のコンダクタンス値、シナプス電流の時定数のパラメータに関しては電気生理学的に妥当な値で設定した（表 3.3）。また、シナプスの遅延に関してはすべての結合で 2 ms とした。

表 3.3: シナプスモデルで用いたパラメータ

パラメータ	値	ref
反転電位 $E_{\text{syn}}$ [mV]		
GABA <sub>A</sub>	-70.	
AMPA	0.	
NMDA	0.	
D1R	0.	
D2R	-70.	
シナプス後電位の最大振幅 $\bar{g}_{\text{syn}}^n$		
GABA <sub>A</sub>	0.25	[14]
AMPA	1.0	[14]
NMDA	0.025	[14]
D1R	0.25	
D2R	0.25	
シナプスの時定数 $\tau^n$ [ms]		
GABA <sub>A</sub>	5	[54]
AMPA	100	[54]
NMDA	5	[54]
D1R	135	
D2R	135	

### 3.4 シミュレーション条件

行動選択実験では、刻み幅 1 ms で 1 s 間の生物学的時間分のシミュレーションを行った。本研究ではチャネルの数は 20 とした。各モデルで MC, SC, CM/Pf に関しては入力集団としてポアソンモデルを用いた。ポアソンモデルは具体的なニューロンモデルを仮定せずにランダムなスパイクを生成する。これにより、MC や SC, CM/Pf からの外部刺激を発火率によって表現した。行動選択実験ではこの発火率を安静時を基準とし、変化させたときの挙動を調査した（実験毎の詳しい発火率は 4 章）。モデルで用いた安静時の発火率については電気生理学的に妥当な値に準拠するように設定した（表 3.4）。

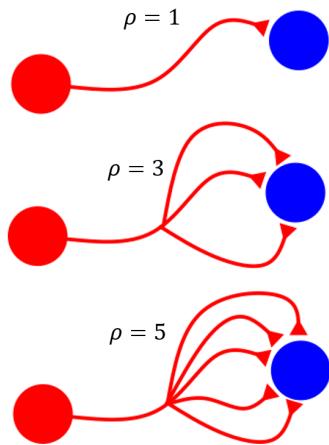


図 3.5: シナプスの冗長性について

表 3.4: ポアソンモデルの発火率

パラメータ	値
<hr/>	
発火率 [Hz]	
MC	5.66
SC	5.66
CM/Pf	4.

各モデルの各神経細胞に与える外部電流とシナプスにおける受容体ごとの結合強度は表 8.1, ??, ??のように設定した。ニューロンにおける不応期に関してはすべてのニューロンに関して、2 ms とした。ある一つのニューロンからある一つのニューロンへの結合に関して、図 3.5 のように複数の結合パターンが考えられる。この冗長性  $\rho$  に対して、本研究では詳細な大脳基底核モデルを用いた研究 [26] を参考にすべての結合に関して、一律で  $\rho = 3$  とした。

# 第4章 行動選択の神経回路メカニズムに対する結果・考察

## 4.1 安静時における各モデルの活動評価

本章では大脳基底核における行動選択の神経回路メカニズムの解明のため, BG モデル, CBT loop モデル, separate モデルによるシミュレーション実験を行った。そこで, 本章における解剖学的知見に基づいて構築した BG モデル, CBT loop モデル, separate モデルが生理学的に妥当な挙動を示すか調査するために, 安静時を仮定し, シミュレーションを行った。それぞれのモデルにおける神経細胞の活動を表すラスタープロットを図 4.1–4.3 に示す。また, 図 4.1–4.3 における, 各ニューロンの平均的な発火率を表 4.1 に示す。電気生理学的報告に基づく安静時の発火率(表 4.2, 図 4.4)と比較し, 各モデル内のすべての神経細胞の平均発火率が表 4.2, 図 4.4 の範囲を満たすので, すべての神経細胞の活動は妥当であった。

表 4.1: 各モデルの安静時の発火率

ニューロンの種類	発火率 [Hz]		
	BG	CBT	separate
MSN D1	1.224377	1.095264	1.143769
MSN D2	1.242233	1.218794	1.133500
FSI	13.007407	12.546296	12.714815
STN	7.569737	7.273684	7.536842
GPe	53.062283	52.222809	54.527191
GPi/SNr	54.706818	45.177273	56.343182
SNc	2.822500	2.615000	2.800000
MC	5.572000	5.596000	5.612500
CIN	—	11.300000	—
SC	—	5.711500	—
Th	—	1.350500	—

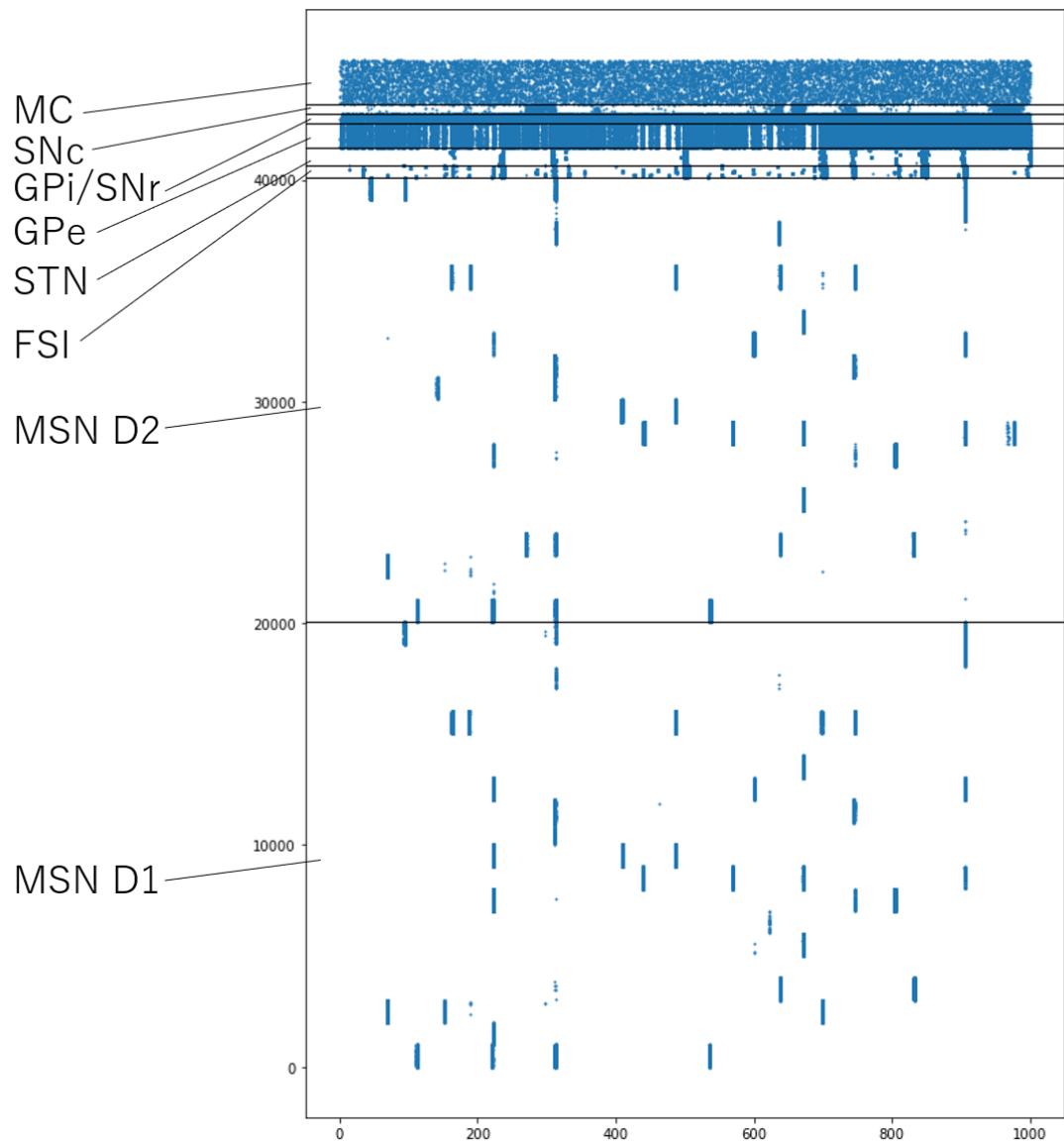


図 4.1: BG モデルの安静時の活動. 横軸が時間, 縦軸がニューロンの通し番号を表す. 図中の点はニューロンが発火した時刻を表す.

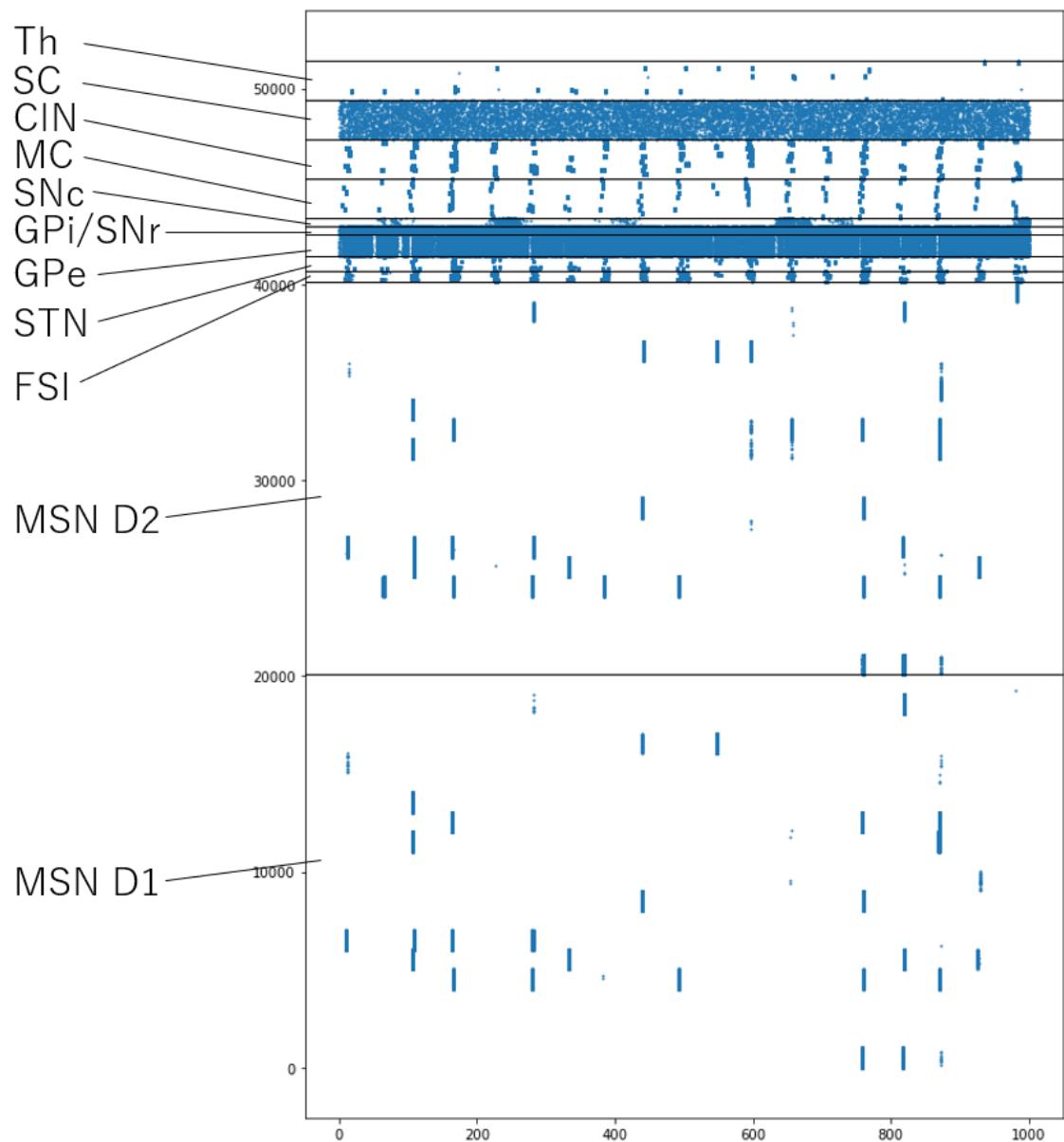


図 4.2: CBT モデルの安静時の活動. 横軸や, 縦軸などについては図 4.1 と同様

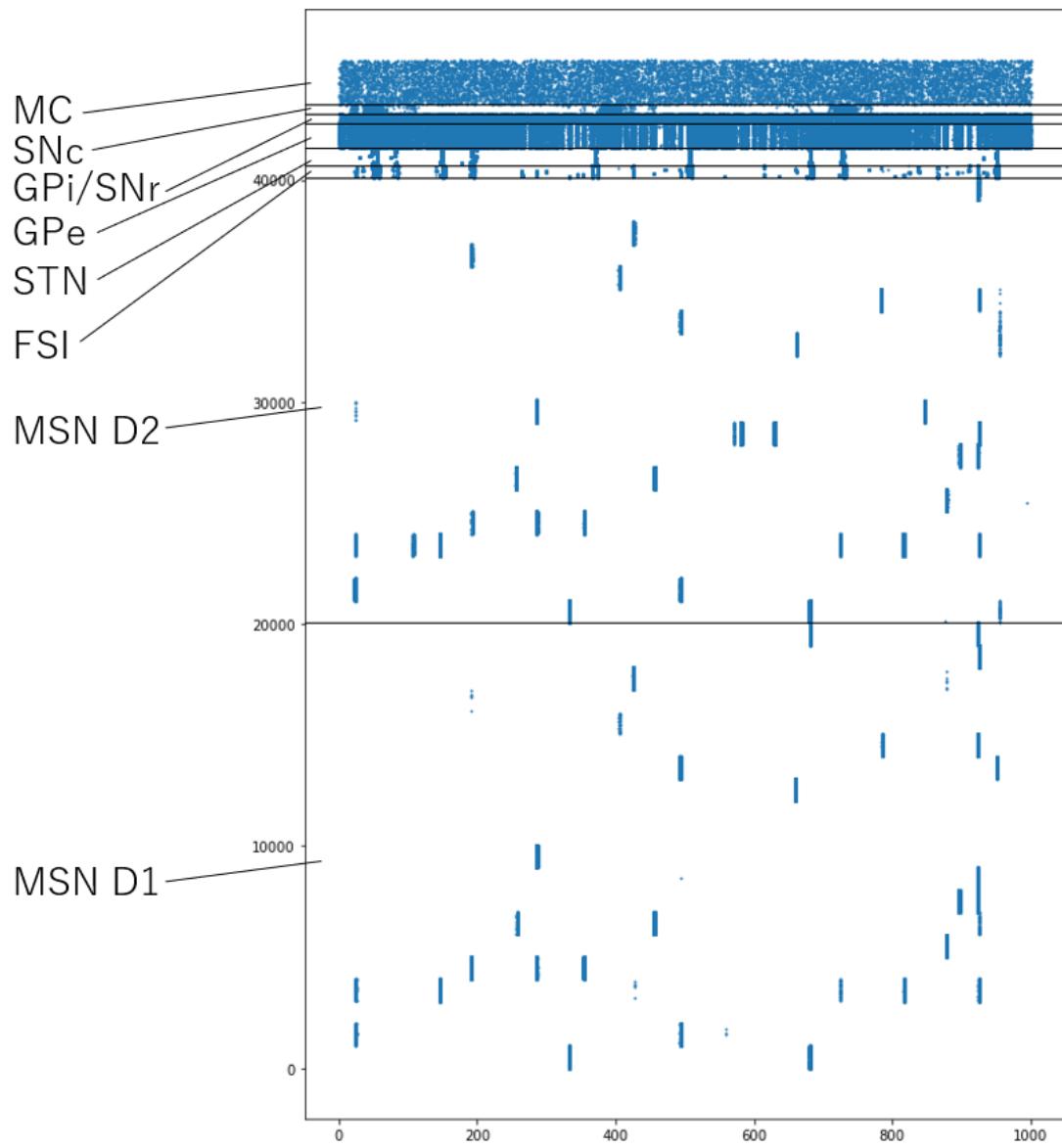


図 4.3: separate モデルの安静時の活動. 横軸や、縦軸などについては図 4.1 と同様

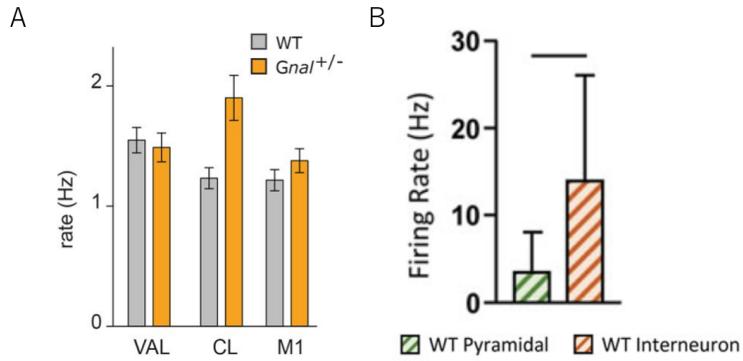


図 4.4: A : motor cortex interneuron 安静時の発火. [55] から改変 B : thalamus の安静時の発火率. [56] から改変

表 4.2: 電気生理学的報告に基づく安静時の発火率

パラメータ	値	ref
発火率 [Hz]		
線条体 (MSN)	1.17±0.08	[57]
線条体 (FSI)	11.0±2.08	[57]
視床下核	7.39±0.53	[58]
淡蒼球外節	52.3±26.6	[59]
淡蒼球内節/黒質網様部	47.7±16.8	[59]
黒質緻密部	2.64±0.25	[60]
運動野/感覚野	5.66	

## 4.2 大脳基底核内における行動選択メカニズム

BG 内での行動選択メカニズムを調査するため, BG モデルに対して, 400 ms–600 ms 間で MC の 2 つのチャネルの発火率を安静時 (5.66 Hz) から 25.83 Hz に変更し, シミュレーション実験を行った. 2 つのチャネルに対して MC の発火率を大きくさせることで 2 種類の競合する選択肢から選択を行うといった単純な行動選択タスクを仮定した. MC の 2 つのチャネルの発火率を大きくしている 400 ms–600 ms 間の MSN D1R, MSN D2R, GPi/SNr のニューロンの活動を図 4.5 に示す. 図 4.5 における GPi/SNr の赤色の四角内の活動から, 経路が明確に分離していないにも関わらず, 出力核の GPi/SNr では, 片方のチャネルが抑制されていた. また, 図 4.5 における MSN D1R, D2R の赤色の四角内の活動から, MSN D1R, D2R

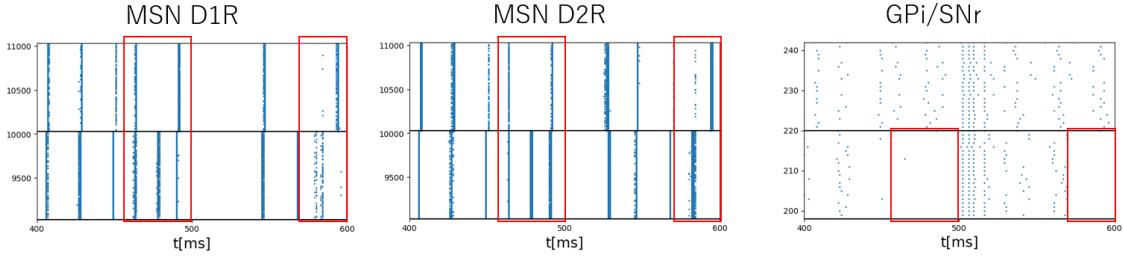


図 4.5: 2 つのチャネルに対して MC の発火率の大きさを 20.17 Hz だけ大きくした際の各神経細胞の活動. 横軸や、縦軸などについては図 4.1 と同様

の両方で 2 つのチャネルが強く活動していた. これらの結果から, 線条体の活動がチャネル間や, 受容体 (D1R, D2R) の違いで大きく異なっていない中で, GPI/SNr では片方のチャネルのみが抑制されており, これは経路の分離に基づく既存の理論で考えられる挙動と矛盾することを意味する. つまり, 大脳基底核における行動選択の神経回路メカニズムでは, 線条体からの投射以外の出力核への投射が重要であると考える. その神経回路メカニズムとして, 各選択肢に対応した線条体のチャネル間の活動差を視床下核や, 淡蒼球外節などの出力核への拡散性投射が強調することが重要であると考える.

### 4.3 行動選択の選択性

Gurney らによって最初に提案され [6], その後多くの研究者によって使用されたアプローチに従い [61–63], 本章では競合する 2 つのチャネルの入力値を系統的に探索しながら, GPI における各チャネルの抑制の度合いによって行動選択結果を特徴づけた. オリジナルのテスト [6] では, 競合する 2 つのチャネルの入力 (または顕著性) を 0 から 1 まで徐々に増加させ, どのチャネルが最も抑制されているか (すなわち選択されているか) を測定する. 本章では, 競合する 2 つのチャネルの入力 (または顕著性) を 0 から 1 まで徐々に増加させる際に, 皮質入力である MC もしく MC と SC の 1000 個のニューロンをランダムに選択し, その発火率をそれぞれの安静時 (表 4.2) から最大発火率 (46 Hz) まで直線的に増加させた. 各チャンネルの GPI 発火率を各入力条件について記録し, それを用いて次式のように計算する

ことで行動選択の結果とした.

$$e_i = 1 - \frac{y_i^{\text{GPI}}}{y_{\text{Rest}}^{\text{GPI}}} \quad (4.1)$$

ここで,  $e$  はそのチャネルがどのくらい抑制されたかを表しており,  $i$  はチャネル番号,  $y$  は発火率を表している.  $y_{\text{Rest}}^{\text{GPI}}$  は安静時の GPI の発火率である. 20 チャネルの内の 2 チャネルに対して、安静時の発火率から最大発火率までを 5 %刻みでテストした. 本節では、入力を上昇させた 2 チャネルのチャネル番号を 1, 2 とし,  $e_1 - e_2$  が 0.1 以上の場合、チャネル 2, -0.1 以下の場合、チャネル 1 が選択されていることとした. さらに、それ以外の場合は、行動選択ができなかったこととした. 3 種類のモデルで行動選択がどのくらい成功するかを評価するために、1000 ms 間のシミュレーション実験を行った. この実験では 400 ms–600 ms 間で MC もしくは SC の発火率を直線的に増加させた. このときの BG モデル, CBT loop モデル, separate モデルの行動選択の結果を図 4.6–4.8 にそれぞれ示す. このグラフは 2 つのチャネルに対して、それぞれの入力パターンでの 400 ms–600 ms 間の選択結果を表している. 図 4.6~4.8 から、どのモデルにおいても 2 つのチャネルに対して同程度の大きさの入力を与えたときは行動選択が行うことが困難であった. そして、図 4.6 から、経路が明確に分離していない神経回路では大脳基底核への入力が小さい時についても行動選択が行えず、どちらか片方のチャネルの入力が大きくなることで選択が行えた. 図 4.8 から、経路が分離したモデルでは入力が小さい時でも 2 つのチャネルの入力の大きさに差がある場合は行動選択ができるおり、経路の分離が明確でないことで選択選択ができる入力のパターンが少なくなっている. より明確に選択が行えた. 図 4.7 から、BG の神経回路において経路が分離していないにも、運動野内の抑制性介在ニューロンや視床を用いたループ構造によって、BG 神経回路において経路が分離しているときと同程度に選択が行えた. 以上より、BG 内だけでなく、Th を介したループ構造や大脳皮質内の CIN による MC への抑制信号においても行動選択結果に関与していることが示唆される. また、上記のシミュレーションでのチャネル毎に選択される SC の個数やポアソンモデルで表現される SC の発火タイミングは乱数によって決まるためランダム性を持っている. これらに対し、異なる乱数列を用いた条件下でシミュレーション実験を 10 回行った. このときの CBT loop モデルが各入力の大きさのパターンに対してどちらのチャネルを選択したかの比率を図 4.9 に示す. 図 4.9 から各チャネルに対する入力の大きさに関わらず、その

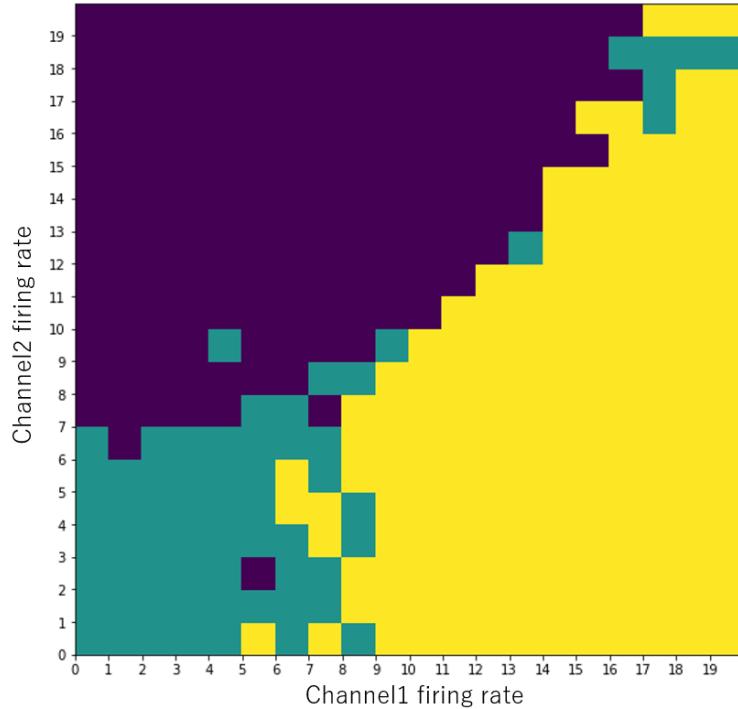


図 4.6: BG モデルにおける行動選択結果.

チャネル 1, 2 に対する MC の発火率の大きさを変化させたときの BG モデルの行動選択結果を示している.

横軸, 縦軸がそれぞれ MC もしくは SC のチャネル 1, 2 のニューロンの発火率を変化させたときの安静時の発火率を基準にした増加度合いである (??節を参照).

カラーマップで黄色がチャネル 1, 紫色がチャネル 2 を選択したことを示しており, 緑色は行動選択できなかったことを示している.

差によって選択の難易度が変化していることが分かった. さらに, 入力の大きさがチャネル 1, 2 で同程度であるときにランダム性の影響を受けているが, 明確にどちらかの入力が大きくなる場合にはランダム性の影響は見られなかった. この結果から, 競合するチャネルに対する入力の差によって, 行動選択の有無が決められていると考えられる.

## 4.4 大脳基底核外の関与

BG モデル, CBT loop モデルの 2 つのモデルに対して, ??節のときと同様の時間に 4 つのチャネルに対して入力を安静時より 20.17 Hz だけ大きくして, シミュレーション実験を行った. これにより, 4 つのチャネルに対して MC の発火率を大きくさせることで 4 種類の競合する選択肢から選択を行うといった複雑な行動選択

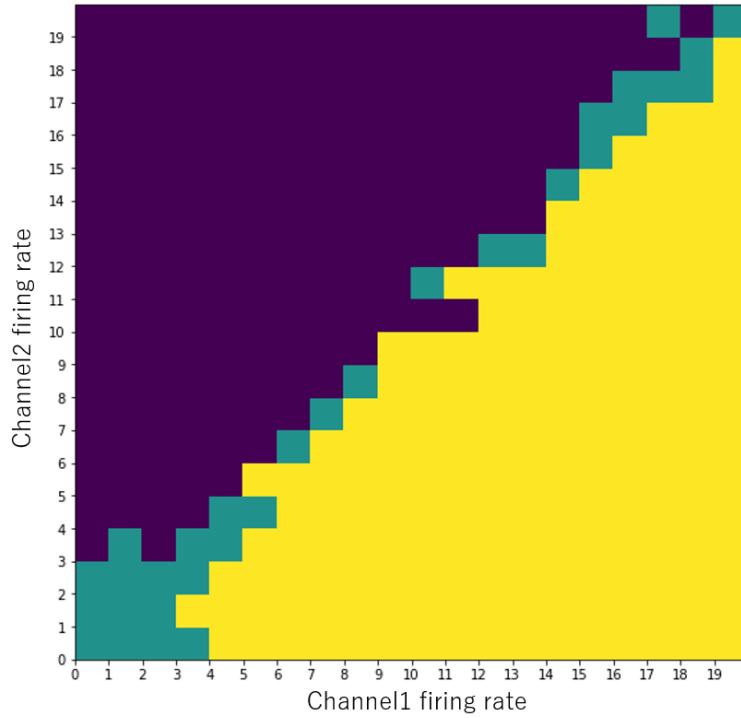


図 4.7: separate モデルにおける行動選択結果.

チャネル 1, 2 に対する MC の発火率の大きさを変化させたときの CBT loop モデルの行動選択結果を示している.

横軸や、縦軸などについては図 4.6 と同様

タスクを仮定した. BG モデル, CBT loop モデルにおける外部入力の大きさを変化させている 400 ms~600 ms 間の GPi, MC, CIN のニューロンの活動を図 4.10, 4.11 に示す. 図 4.10 の橙色の四角で一時的に 1 つのチャネルだけが抑制されており, 競合するような複雑な信号が送られた際には短期的に選択を行えた. それに対して, 図 4.11 の橙色の四角では, 約 100 ms 間 1 つのチャネルだけが抑制されており, CBT loop モデルは, 競合するような複雑な信号が送られた際でも明確な行動選択を行えた. ここで, 図 4.11, 4.10 を比較すると, CBT loop モデルでは BG モデルに比べて, GPi/SNr で 1 つのチャネルを長期的に抑制されていることがわかる. この長期的な抑制は, Th を介したループ構造によって MC の 1 つのチャネルが他のチャネルに比べて長期的に大きく活動することで引き起こされていると考えられる. よって, 視床を用いたループを含むことで選択性の持続を行っている可能性が示唆される. また, 大脳皮質の抑制性介在ニューロンの影響についての調査のため, CBT loop モデルから CIN のみ除去したモデルで同様のシミュレーション実験を

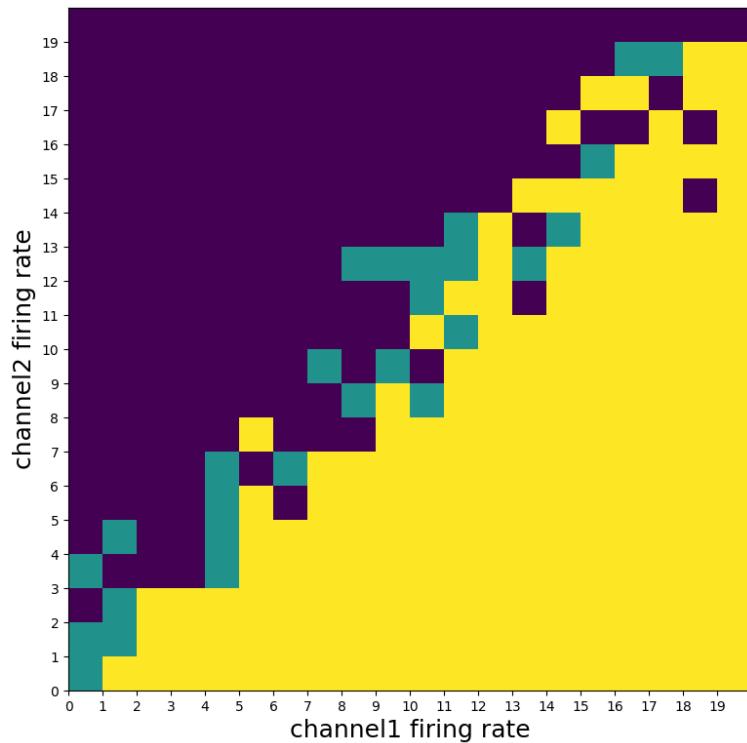


図 4.8: CBT loop モデルにおける行動選択結果.

チャネル 1, 2 に対する MC の発火率の大きさを変化させたときの separate モデルの行動選択結果を示している.

横軸や、縦軸などについては図 4.6 と同様

行った. 同様に外部入力の大きさを変化させている 400 ms~600 ms 間の GPi/SNr, MC のニューロンの活動を図 4.12 に示す. 図 4.12B から CIN を除去したモデルでは四つのチャネルに対して競合するような信号が送られた際には選択を行うことができないことを示した. さらに, 図 4.11, 4.12 の MC の活動からから, CBT loop モデルでは MC のニューロンが選択されているチャネルを含む少数のチャネルで強く活動しており、抑制性介在ニューロンを除去したモデルでは四つのすべてのチャネルのニューロンが強く活動していた. この結果より、抑制性介在ニューロンによって選択肢の絞り込みが行われており、それによって、大脳基底核内の行動選択を容易にしている可能性が示唆される.

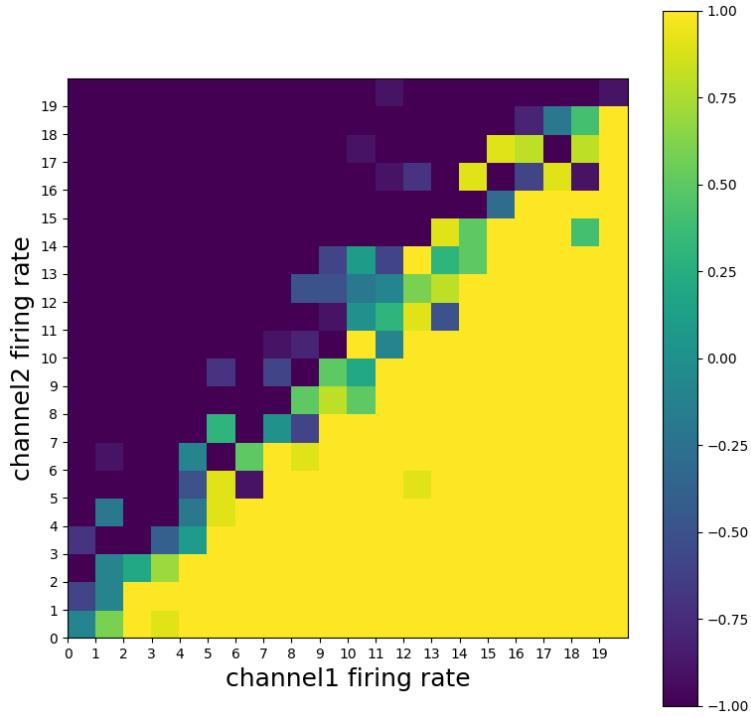


図 4.9: チャネル 1, 2 に対する MC の発火率の大きさを変化させた実験を 10 回行ったときの CBT モデルの各入力パターンでの行動選択比率を示している。横軸や、縦軸については図 4.6 と同様である。カラーマップはその入力パターンで明確に選択ができたどうかの比率を示しており、-1 に近づくほどより多くチャネル 2 が選択されたことを表しており、反対に 1 に近づくほどより多くチャネル 1 が選択されたことを表している。

## 4.5 行動選択についてのまとめ

大脳基底核における行動選択の神経回路メカニズムを解明するために、解剖学的知見に準拠したマウスの大脳基底核モデルを提案した。大脳基底核モデルにより、経路が明確に分離していない神経回路でも、行動選択を行うことができる事が示された。さらに、線条体の活動は、チャネル間や、受容体の違いによって大きく異なることはなかった。これは既存の理論 [64] の経路間の分離や、活動の違いによって行動選択が行われるという点と矛盾する。そこで、行動選択を行う場合には、線条体からの投射以外に視床下核および淡蒼球外節などの出力核への拡散性投射が選択性を強調することが重要であると考える。行動選択の精度では、経路の分離を基にした既存の理論のモデルに比べ、提案モデルは明確な行動選択が行えない場合が多くなっていた。また、解剖学的知見に準拠した大脳皮質-大脳基底核-視床ループモ

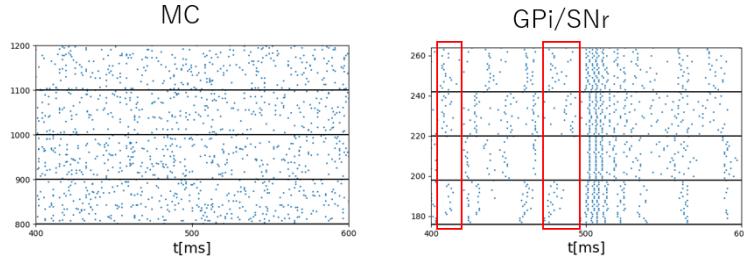


図 4.10: BG loop モデルで 4 つのチャネルに対して MC の発火率の大きさを 20.17 Hz 大きくした場合の各神経細胞の活動  
横軸や、縦軸などについては図 4.1 と同様

モデルは行動選択の精度が経路の分離を基にした既存の理論のモデルと同程度であることを示した。さらに、より複雑な行動選択タスクにおいて、ループモデルは大脳基底核モデルに比べて、出力核で 1 つのチャネルを長期的に抑制されていることがわかる。また、ループモデルでは、運動野は選択されているチャネルを含む少数のチャネルで強く活動しており、抑制性介在ニューロンを除去したモデルでは、4 つのすべてのチャネルのニューロンが強く活動した。この結果から、ループモデルが大脳基底核モデルと比べて行動選択の精度が高い理由として、大脳皮質における抑制性介在ニューロンが大脳基底核に入力を送る前に選択肢を減らす役割を担っており、大脳基底核内での行動選択タスクを単純にしている可能性があげられる。また、視床を介したループ構造によって、運動野の 1 つのチャネルだけが長期的に大きく活動した。この結果から、視床を介したループ構造によって、選択性の持続を行っている可能性があげられる。しかし、大脳皮質に関する解剖学的知見では大脳基底核に入力として投射している部位と視床から入力を受ける部位は異なっており、この構造による影響について検討が必要である。

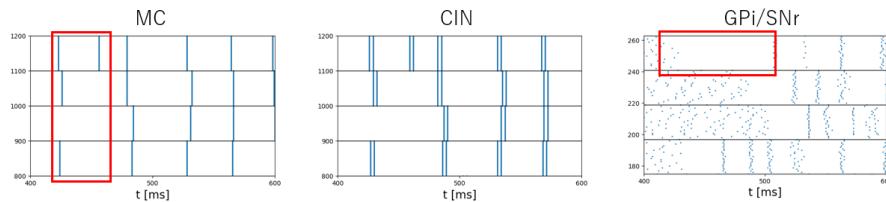


図 4.11: CBT loop モデルで 4 つのチャネルに対して MC の発火率の大きさを 20.17 Hz 大きくした場合の各神経細胞の活動  
横軸や、縦軸などについては図 4.1 と同様

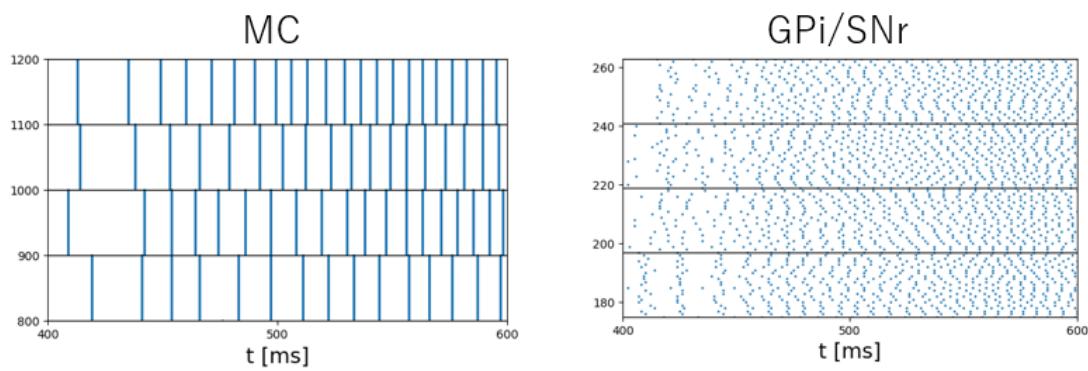


図 4.12: CBT loop モデルから CIN のみ除去したモデルで 4 つのチャネルに対して  
MC の発火率の大きさを 20.17 Hz だけ大きくした際の各神経細胞の活動  
横軸や、縦軸などについては図 4.1 と同様

# 第5章 学習の神経回路メカニズムの調査手法

学習の神経回路メカニズムを調査するために用いるニューロンモデルとシナプスモデルは3.2節と3.3節と同様であるため本章では省略する。

## 5.1 ネットワークモデル

学習についての実験では BG 神経回路モデル（図 5.1）を用いた。行動選択では考慮されていなかった Gpi/SNr から SNC への結合の確率は解剖学的報告 [31] を基に 63.54 % とした。また、本研究での学習部位は MC から MSN D1, MSN D2 への結合とした。その他に関しては行動選択についての実験と同様に設定した。

## 5.2 学習則

BG における学習則は長期増加（Long-Term Potentiation, LTP）が発見されている。しかし、具体的な学習則については明らかになっていないため、本研究ではシ

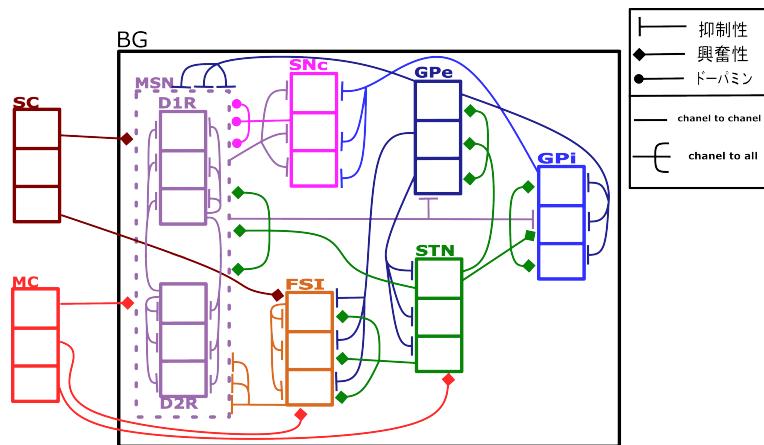


図 5.1: BG 神経回路モデルの構造

ナップス可塑性の基本的なメカニズムである Hebb 則によって表現した.

### 5.2.1 Hebb 則による結合強度の学習

本研究で用いた Hebb 則はシナップス結合した 2 つのニューロンが同時発火した場合、その間の結合を強くするというものである。具体的な結合強度の変化は式 5.1、式 5.2 に示す。

$$w_{i,j}(t + \Delta t) = w_{i,j}(t) + \Delta w_{i,j}(t) - \gamma(w_{i,j}(t) - w_0) \quad (5.1)$$

$$\Delta w_{i,j}(t) = \alpha S_i(t) S_j(t + \delta) \quad (5.2)$$

ここで、 $i, j$  はそれぞれ post, pre のニューロンの添字であり、 $w_{i,j}(t)$  は時刻  $t$  におけるニューロン間の結合強度、 $\gamma$  は減衰率、 $w_0$  は結合強度の初期値（表 8.2）、 $\alpha$  は学習率、 $\delta$  はスパイクの遅延、 $S_i(t)$  は時刻  $t$  で pre ニューロンがスパイクを発射したら 1、そうでなければ 0 である。学習率に関して、本研究では  $\alpha = 2$  と設定した。減衰率に関して、本研究では  $60000$  [ $/ms^{-1}$ ] と設定した。スパイクの遅延は 3.3 節での値と同様である。

## 5.3 シミュレーション条件

学習についての実験では、マウスのレバー引きタスク（図 5.2）を想定した。マウスが引くことができるレバーを持っているとし、BG の出力部である GPi/SNr の発火率を選択結果（レバーを引いたかどうか）とした。1 Trial をタスク前休憩、タス



図 5.2: マウスのレバー引きタスク [65] より引用

ク, タスク後休憩のように三分割され, それぞれ 1000 ms (1 秒) 間とした. 選択の有無については GPi のチャネル毎の発火率で判断され, 特定のチャネル (レバーを引くに該当するチャネル) の発火率だけが 400 ms 間 10 Hz 以下のときに報酬を与えた. また, 特定のチャネル (レバーを引くに該当するチャネル) の発火率が 400 ms 間で 10 Hz 以下であり, その間他のチャネルより 5 Hz 以上低い時に関しても報酬を与えた. 報酬は SNC に外部電位として 60 mV を 50 ms 間与えた. また, 式 5.2 で表される学習は報酬獲得時から 50 ms 間行った. モデルの各神経細胞に与える外部電流とシナプスにおける受容体ごとの結合強度は表 8.2 のように設定した. その他の条件に関しては行動選択についての実験と同様に設定した.

# 第6章 学習の神経回路メカニズムに対する結果・考察

## 6.1 安静時におけるモデルの活動評価

本章では大脳基底核における強化学習の神経回路メカニズムの解明のため、BG モデル（図 5.1）によるシミュレーション実験を行った。そこで、本節では、解剖学的知見に基づいて構築した BG モデルが生理学的に妥当な挙動を示すために、安静時を仮定したシミュレーションを行った。それぞれのモデルにおける神経細胞の活動を図 6.1 に示す。また、図 6.1 における、各ニューロンの平均的な発火率を表 6.1 に示す。電気生理学的報告に基づく安静時の発火率（表 4.2）と比較し、モデル内のすべての神経細胞の平均発火率が表の範囲を満たすので、モデルは電気生理学的に妥当な活動を行っていた。

表 6.1: モデルの安静時の発火率

ニューロンの種類	発火率 [Hz]
MSN D1	1.247109
MSN D2	1.094816
FSI	12.012963
STN	7.852632
GPe	53.657018
GPi/SNr	47.245455
SNC	2.772500
MC	5.601500
SC	5.645500

## 6.2 報酬に基づく学習

モデルが報酬に基づく学習を行えるかを調査するため、2 つの選択肢を与え、片方の選択肢を選択できた場合に報酬を与えるタスクを仮定した。そのため、Trial 中

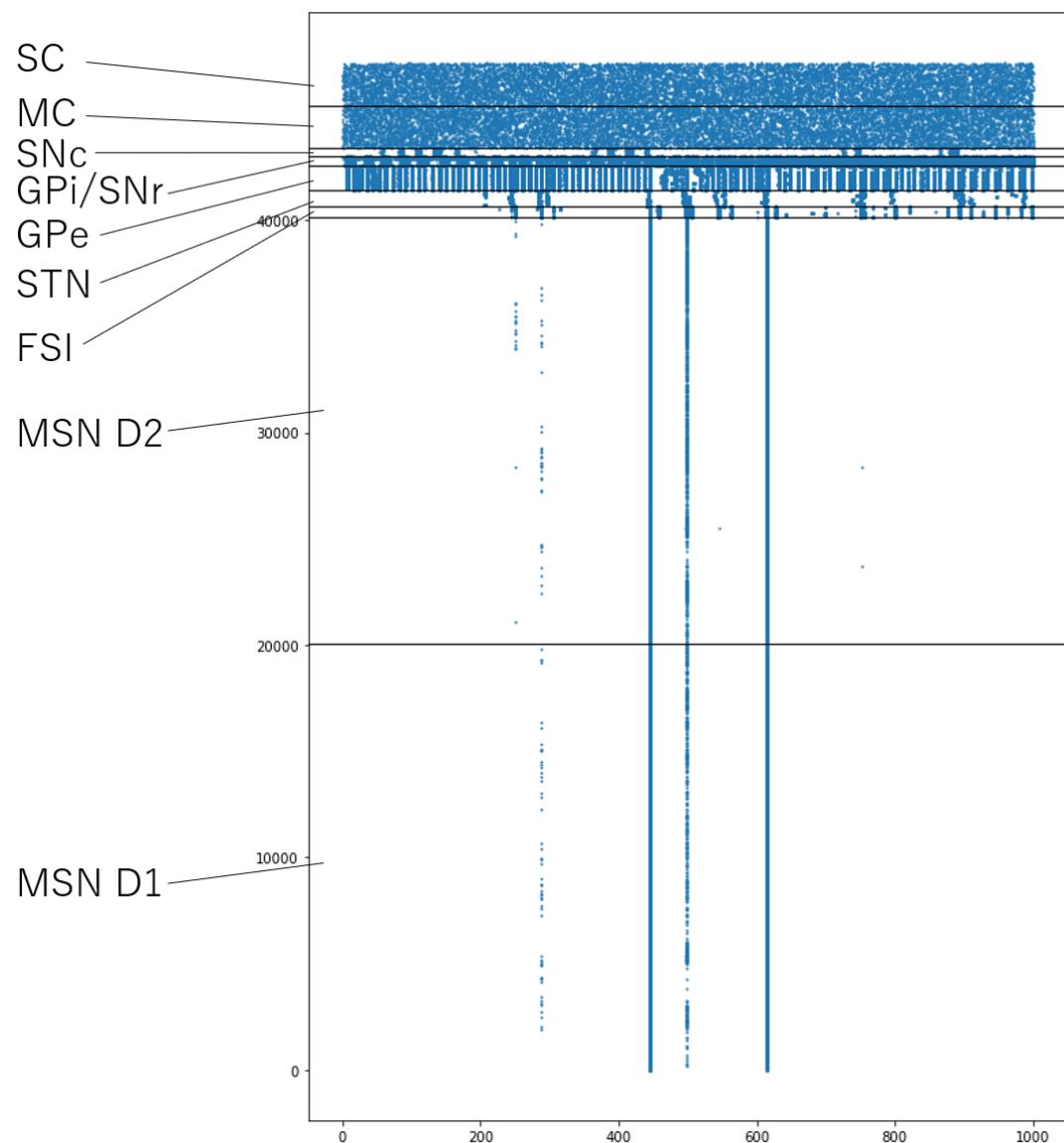


図 6.1: BG モデルの安静時の活動横軸や、縦軸などについては図 4.1 と同様

のタスクの間に MC の二つのチャネルの発火率を安静時より 20.17 [Hz] 大きくし、シミュレーションを行った。ここで、学習前 (Trial 1, 2) と学習が進行した (Trial 140, 141) ときの MSN D1, MSN D2, GPi のニューロンの活動を図 6.2–6.4 に示す。図 6.2A, B, 6.3A, B から、MSN D1, MSN D2 のタスク時の活動はどちらも Trial を重ねることによって多くなった。また、図 6.4A, B から GPi のタスク時の活動は Trial を重ねることで報酬が獲得できるチャネル 1 を明確に抑制していた。これらより、モデルは報酬に基づく行動選択を学習できると考えられる。さらに、Trial 每の報酬の獲得確率を図 6.5 に示す。このグラフから、Trial を重ねる毎に報酬の獲得確率が増加していた。このことからも、モデルが報酬に基づく行動選択を学習できると考えられる。

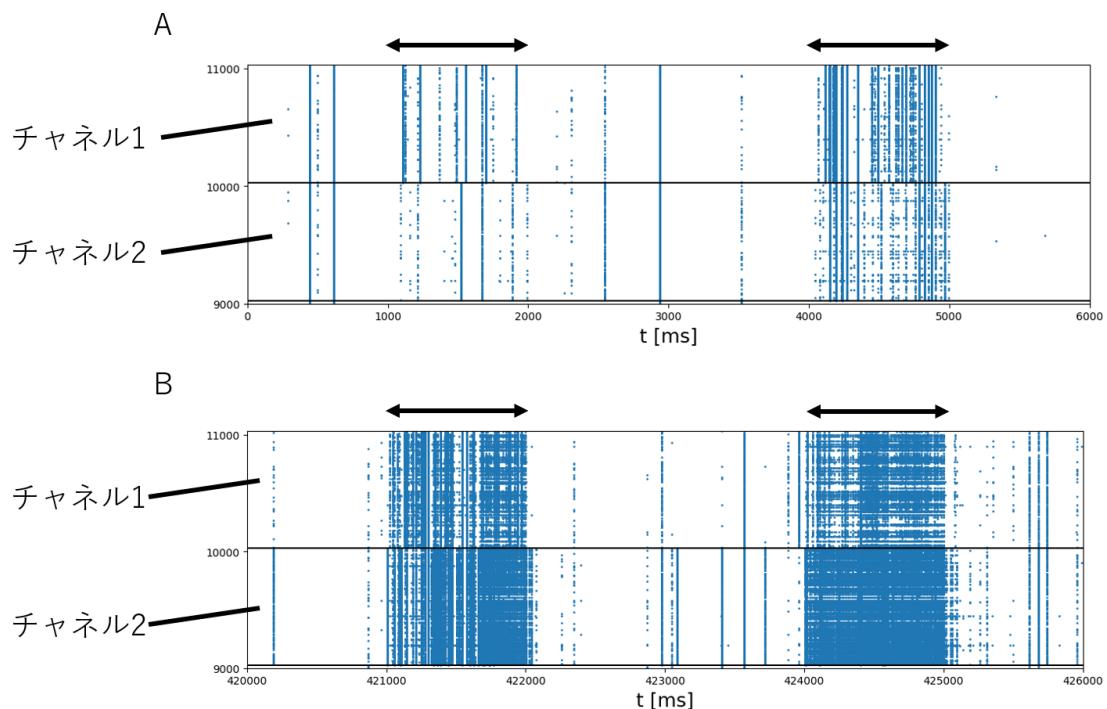


図 6.2: A: 学習前 (Trial 1, 2) と B: 学習が進行した (Trial 140, 141) 場合の MSN D1 の活動  
矢印はその Trial でのタスク実行期間を表している。  
横軸や、縦軸などについては図 4.1 と同様

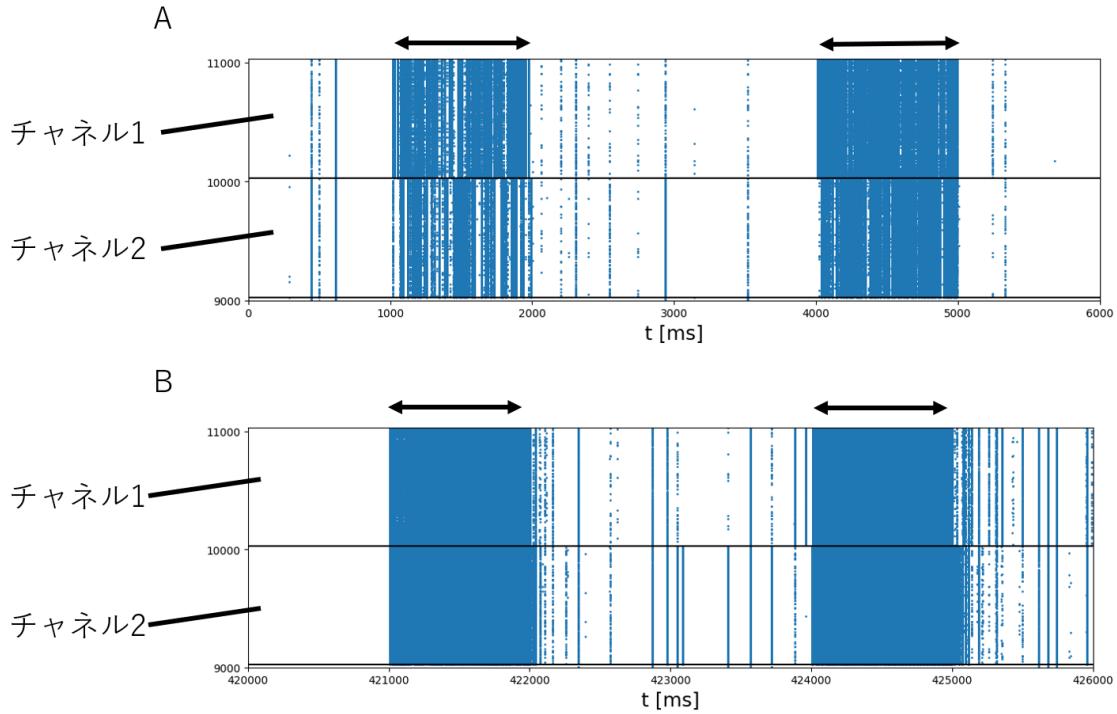


図 6.3: A: 学習前 (Trial 1, 2) と B: 学習が進行した (Trial 140, 141) 場合の MSN D2 の活動  
矢印はその Trial でのタスク実行期間を表している。  
横軸や、縦軸などについては図 4.1 と同様

### 6.3 Hebb の学習則による結合強度の変化

本章では、式 5.1, 5.2 で表される Hebb 則を用いて、MC から MSN D1, MSN D2 への結合強度の学習を行った。6.2 節で行ったシミュレーション時の結合強度の時間変化を図 6.6, 6.7 に示す。

これらのグラフから MC から線条体への結合の内、主に MSN D2 のほうがよく学習することがわかった。さらに、MSN D1, MSN D2 を区別せずに、チャネル毎での結合強度の平均の時間変化を図 6.8 に示す。このグラフから、報酬を獲得できるチャネル 1 だけでなくチャネル 2 においてもある程度学習していることがわかる。図 6.5 から、学習が進行した後でも報酬が獲得できない場合があった。これは図 6.8 から、別の選択肢についても同様に学習していることが関わっている可能性が考えられる。つまり、結合強度の増加が両選択肢に対して起こることで、学習が進行した後でも、より報酬を大きくするように探索を行っていると考えられる。これが、強

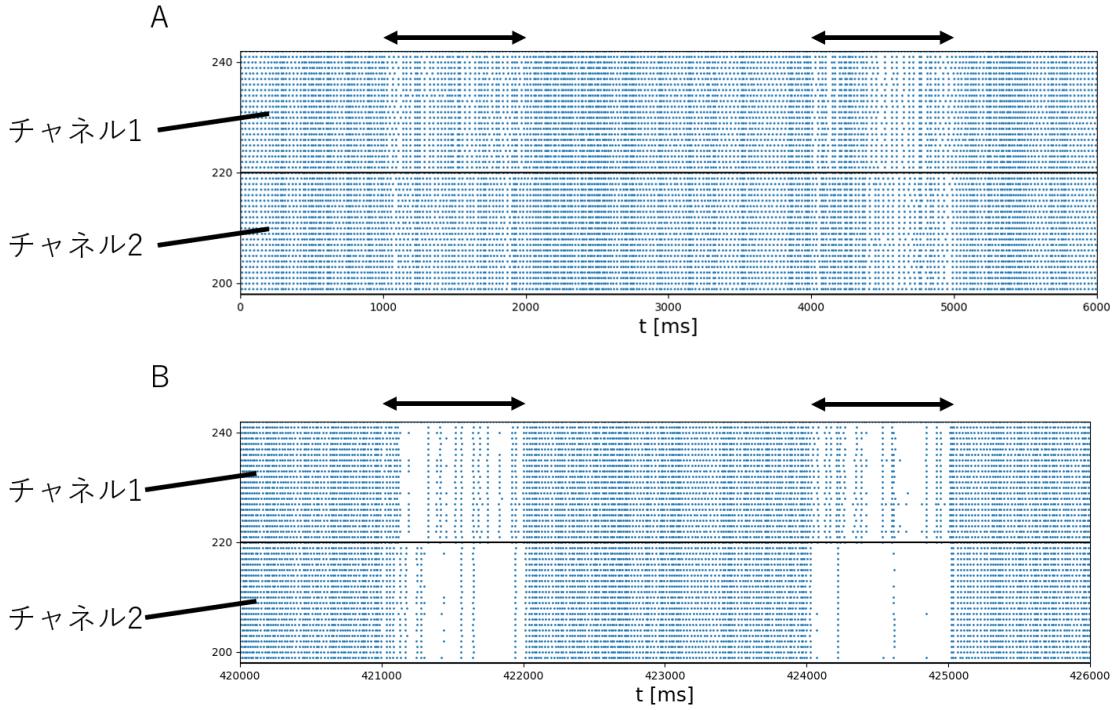


図 6.4: A:学習前 (Trial 1, 2) と B:学習が進行した (Trial 140, 141) 場合の GPi の活動  
矢印はその Trial でのタスク実行期間を表している。  
横軸や、縦軸などについては図 4.1 と同様

化學習における行動選択での探索のための乱雑性の役割を担っていると示唆される。

## 6.4 SNC における TD 誤差

1章で述べたように、BG における学習では実験によって SNC が TD 誤差と類似した活動を行うことがわかっている。本研究で用いたモデルにおいて、同様の活動が発現するか検証した。ここで、前節の実験での学習前と学習が進行したときの報酬を獲得した Trial ( それぞれ Trial 8, 161 ) での SNC のニューロンの活動を図 6.9 に示す。このグラフにおいて、もし SNC が報告されているような活動であるならば黒色の線より前に多くの発火が起こり、黒色の線より後にはあまり発火しないはずである。ところが、図 6.9 より、SNC の学習による大きな活動は学習が進行した後でも報酬獲得後であった。この原因として、本研究では解剖学的知見に注視したモデルを構築したが、電気的变化が TD 誤差などの学習メカニズムに影響を与えることが考えられる。例えば、Str から SNC への投射では受容体が GABA<sub>A</sub> だけ

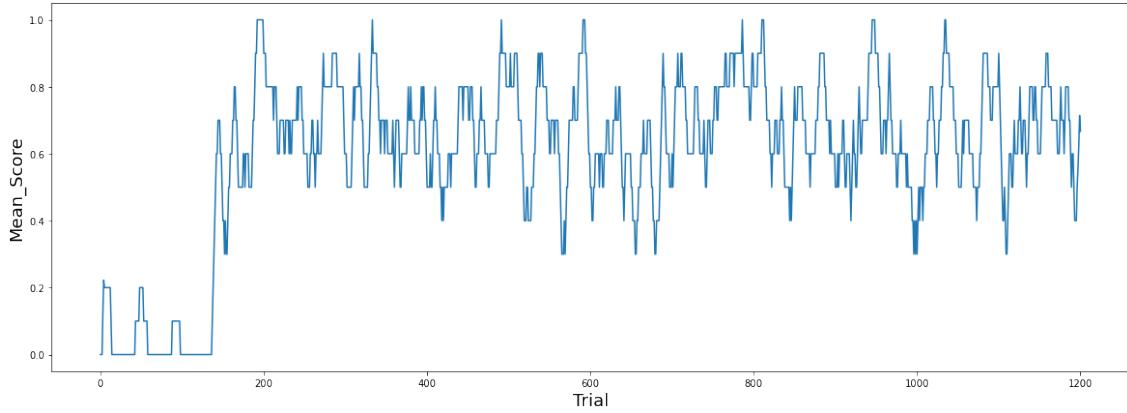


図 6.5: 報酬の獲得確率

このグラフは横軸が Trial , 縦軸が報酬の獲得確率を表しており, 前後 25 Trial での報酬獲得確率を示している.

でなく,  $\text{GABA}_B$  も含まれているといった電気生理学的要因である.  $\text{GABA}_B$  では  $\text{GABA}_A$  と比較して, 1 発の信号での抑制電流が強まるまでに時間がかかる. こういった, 電気的変化によって TD 誤差と同じ活動が発現する可能性が挙げられ, 電気生理学的知見の考慮が重要である.

## 6.5 学習についてのまとめ

大脳基底核における学習の神経回路メカニズムを解明するために, 解剖学的知見に準拠したマウスの大脳基底核モデルを提案した. 大脳基底核モデルと Hebb 則を用いた学習則により, 報酬に基づく行動選択の学習を行えることが示された. さらに, 学習が進行した後でも報酬が獲得できない場合が存在しており, これは実際の学習タスクを行う動物実験と一致した. そして, 結合強度に関して, 報酬が得られる選択肢だけでなくその選択肢と競合するような選択についても更新された. これらの結果から, 結合強度の学習が報酬に関係なく学習されることが, 強化学習における行動選択での探索のための乱雑性の役割を担っている可能性があげられる. しかし, 実際の動物による実験 [15] では黒質緻密部で強化学習での TD 誤差と類似した活動が見られるが, 提案モデルでは TD 誤差と類似した活動は見られなかった. この原因として, 本研究では解剖学的知見に注視したモデルを構築したが, 電気的変化が大脳基底核での TD 誤差などの学習メカニズムに重要である点があげられる.

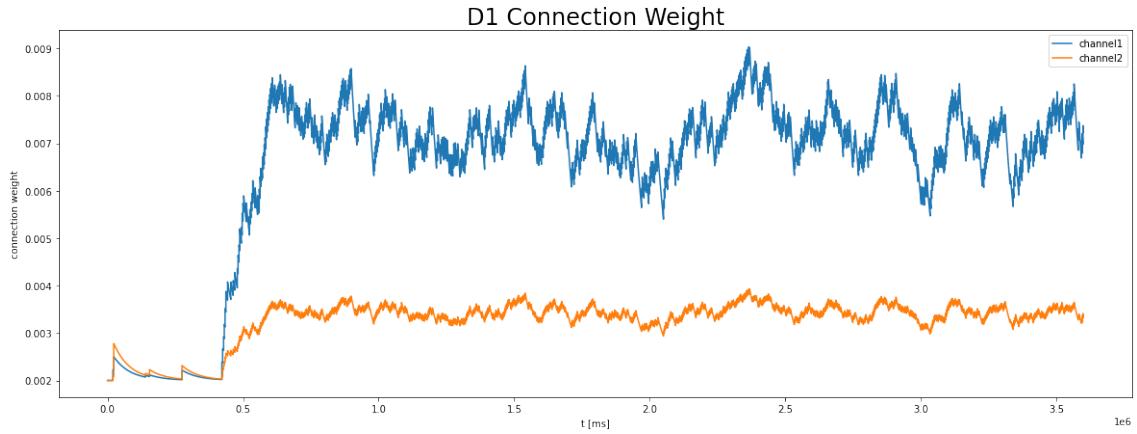


図 6.6: MC — MSN D1 間の結合強度の時間変化  
縦軸は結合強度を表しており、青色の線はチャネル 1、オレンジ色の線はチャネル 2 でのニューロン間の結合強度の平均を示している。

例えば線条体から黒質緻密部への投射では受容体が  $\text{GABA}_A$  だけでなく、 $\text{GABA}_B$  も含まれている。それにより、黒質緻密部への他の神経細胞からの投射に比べて、1 発の信号での抑制電流が強まるまでに時間がかかる。こういった電気的時間変化を含む電気生理学的知見の考慮も重要であると考えられる。また、大脳基底核における強化学習タスクを行う動物実験 [21] では線条体において様々な活動パターンが報告されているが、TD 誤差と同様に提案モデルでは見られなかった。この原因として、本研究で仮定していたチャネル構造の影響が考えられる。大脳基底核では体性感覚マップがある [17, 19] ことなどから、ニューロンの位置や距離による結合の変化が重要であると考えられる。

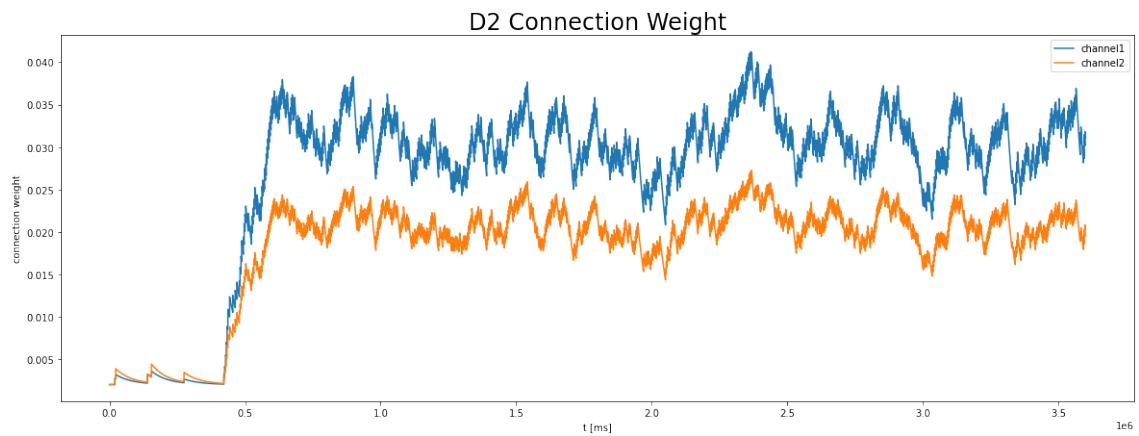


図 6.7: MC — MSN D2 間の結合強度の時間変化  
横軸や、縦軸などについては図 6.6 と同様

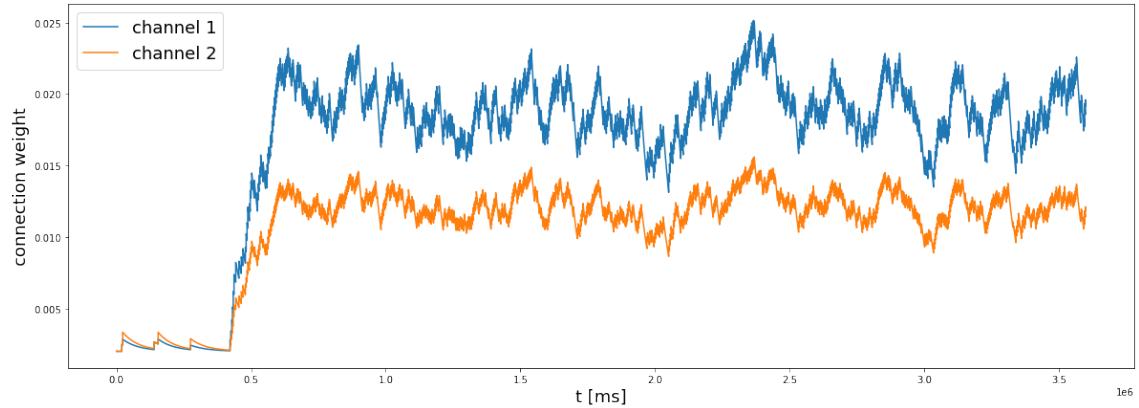


図 6.8: 結合強度の平均の時間変化 横軸や、縦軸などについては図??と同様

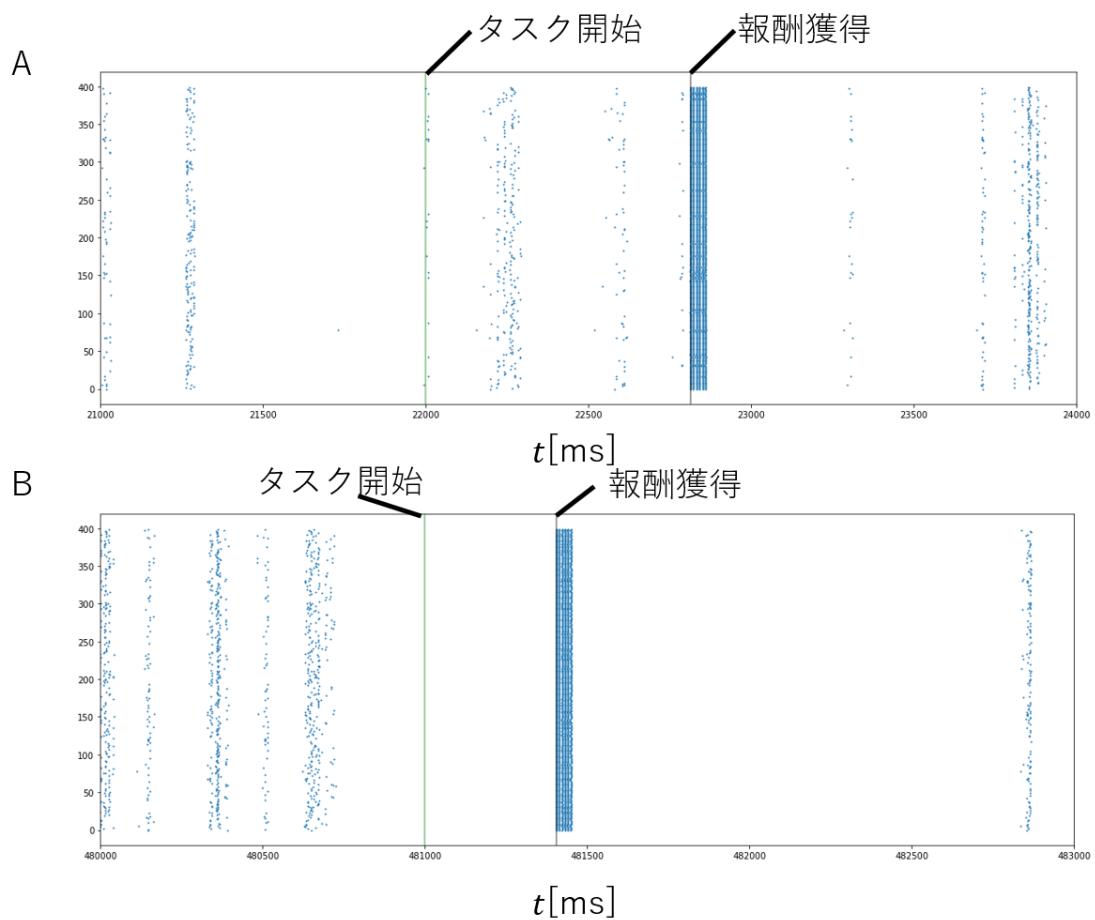


図 6.9: A : 学習前 ( Trial 8 ) と B : 学習が進行した ( Trial 161 ) ときの SNC の活動  
各グラフの緑色の線はタスクの開始タイミング、黒色の線は報酬獲得タイミングを表している。  
横軸や、縦軸などについては図 4.1 と同様

## 第7章 まとめ

本研究では、大脳基底核における行動選択、および学習の神経回路メカニズムを解明することを目的として、解剖学的知見に準拠したマウスの大脳基底核モデルを作成し、シミュレーション実験を行った。行動選択タスクのシミュレーションでは、本研究で提案した大脳基底核モデルを用いて行動選択が行えることを示した。その神経回路メカニズムとして、各選択肢に対応した線条体のチャネル間の活動差を視床下核および淡蒼球外節などの出力核への拡散性入力が強調させることが重要である可能性を提案する。また、行動選択の精度には、大脳基底核内の神経回路構造だけではなく、大脳皮質内の抑制性介在ニューロンによる選択肢の絞り込み、視床を介したループ構造による選択性の持続が重要な役割を持つことを示唆する。学習タスクのシミュレーションでは、本研究で提案した大脳基底核モデルを用いて、報酬に基づく行動選択の学習が行えることを示した。また、報酬が提示されない選択肢に対応する運動野と線条体間の結合での学習が、探索を行い続ける乱雑性を生み出す可能性について提案した。しかし、提案モデルでは、線条体や黒質緻密部において、先行研究 [15, 21] で報告された活動は見られなかった。この原因として、本研究で仮定したチャネル構造や、電気生理学的要因が考慮されていない点が影響を及ぼす可能性があげられる。

## 謝辞

本研究の遂行にあたり、小林 泰良助教には基礎知識から専門的知識、研究の進め方に至るまで多大なご指導ご鞭撻を賜りました。ここに深く感謝を申し上げます。本論文の作成にあたり、西井 淳教授をはじめとする生体情報システム研究室の皆様には多くのご意見、ご協力をありがとうございました。私がどうにかここまで論文を書き上げることができたのは皆様のおかげです。ここに御礼を申し上げます。

## 第8章 付録

本付録では行動選択タスクでのシミュレーション実験、学習タスクでのシミュレーション実験における外部電圧  $V_C$  と結合強度  $W$  の詳細なデータを記述する。表 8.1 は、行動選択タスクを行うシミュレーション実験で用いた 3 つのモデルのそれぞれの神経細胞、結合に対する外部電圧  $V_C$  と結合強度  $W$  である。表 8.2 は、学習タスクを行うシミュレーション実験で用いたモデルのそれぞれの神経細胞、結合に対する外部電圧  $V_C$  と結合強度  $W$  である。学習タスクでのシミュレーション実験では MC から MSN D1R, D2R への結合の結合強度は変化するが、表に記載されているのは、その初期値を表している。

表 8.1: 各モデルの行動選択タスクを行うシミュレーション実験でのその他のパラメータ

ニューロンの種類	外部電位 $V_C$ [Hz]		
	BG	CBT	separate
MSN D1R	12.5	9.5	12.5
MSN D2R	12.5	9.5	12.5
FSI	8.	8.	8.
STN	3.5	3.5	3.5
GPe	12.	12.	12.
GPi	11.	11.	11.
SNC	6.5	6.5	6.5
MC	—	14.	—
CIN	—	0.1	—
Th	—	0.5	—

表 8.1: 各モデルの行動選択タスクを行うシミュレーション実験でのその他のパラメータ(続き)

		結合強度		
結合の種類		BG	CBT	separate
MSN D1R	→	MSN D1R	0.0111	0.0125
MSN D2R	→	MSN D1R	0.011	0.012
FSI	→	MSN D1R	0.002	0.01
STN	→	MSN D1R (AMPA)	0.001	0.002
STN	→	MSN D1R (NMDA)	0.001	0.002
GPe	→	MSN D1R	0.002	0.009
SNC	→	MSN D1R	0.001	0.001
MC	→	MSN D1R (AMPA)	0.011	0.0037
MC	→	MSN D1R (NMDA)	0.0108	0.0037
SC	→	MSN D1R (AMPA)	—	0.0036
SC	→	MSN D1R (NMDA)	—	0.0036
CM/Pf	→	MSN D1R (AMPA)	0.00185	0.000585
CM/Pf	→	MSN D1R (NMDA)	0.00071	0.0005
MSN D1R	→	MSN D2R	0.01	0.01
MSN D2R	→	MSN D2R	0.011	0.01
FSI	→	MSN D2R	0.002	0.01
STN	→	MSN D2R (AMPA)	0.001	0.002
STN	→	MSN D2R (NMDA)	0.001	0.002
GPe	→	MSN D2R	0.002	0.007
SNC	→	MSN D2R	0.001	0.001
MC	→	MSN D2R (AMPA)	0.01	0.00285
MC	→	MSN D2R (NMDA)	0.01075	0.0028
SC	→	MSN D2R (AMPA)	—	0.0028
SC	→	MSN D2R (NMDA)	—	0.0028

表 8.1: 各モデルの行動選択タスクを行うシミュレーション実験でのその他のパラメータ(続き)

CM/Pf	$\rightarrow$	MSN D2R (AMPA)	0.001	0.000575	0.001
CM/Pf	$\rightarrow$	MSN D2R (NMDA)	0.00076	0.0005	0.00085
FSI	$\rightarrow$	FSI	0.003	0.003	0.003
STN	$\rightarrow$	FSI (AMPA)	0.005	0.0075	0.005
STN	$\rightarrow$	FSI (NMDA)	0.005	0.0075	0.005
GPe	$\rightarrow$	FSI	0.001	0.001	0.001
MC	$\rightarrow$	FSI (AMPA)	0.006	0.002	0.006
MC	$\rightarrow$	FSI (NMDA)	0.006	0.002	0.006
SC	$\rightarrow$	FSI (AMPA)	–	0.002	–
SC	$\rightarrow$	FSI (NMDA)	–	0.002	–
CM/Pf	$\rightarrow$	FSI (AMPA)	0.00165	0.001	0.00165
CM/Pf	$\rightarrow$	FSI (NMDA)	0.0016	0.001	0.0016
GPe	$\rightarrow$	STN	0.0025	0.0025	0.003
MC	$\rightarrow$	STN (AMPA)	0.002	0.0088	0.0015
MC	$\rightarrow$	STN (NMDA)	0.002	0.009	0.0015
CM/Pf	$\rightarrow$	STN (AMPA)	0.002485	0.00065	0.002448
CM/Pf	$\rightarrow$	STN (NMDA)	0.0025	0.00065	0.002448
MSN D1R	$\rightarrow$	GPe	0.0005	0.0005	–
MSN D2R	$\rightarrow$	GPe	0.0005	0.0005	0.001
STN	$\rightarrow$	GPe (AMPA)	0.05	0.045	0.05
STN	$\rightarrow$	GPe (NMDA)	0.05	0.045	0.05
GPe	$\rightarrow$	GPe	0.0005	0.0005	0.0005
CM/Pf	$\rightarrow$	GPe (AMPA)	0.002	0.002	0.002
CM/Pf	$\rightarrow$	GPe (NMDA)	0.002	0.002	0.002
MSN D1R	$\rightarrow$	GPi	0.007	0.05	0.014
MSN D2R	$\rightarrow$	GPi	0.007	0.05	–

表 8.1: 各モデルの行動選択タスクを行うシミュレーション実験でのその他のパラメータ (続き)

STN	$\rightarrow$	GPi (AMPA)	0.007	0.008	0.007
STN	$\rightarrow$	GPi (NMDA)	0.007	0.008	0.007
GPe	$\rightarrow$	GPi	0.004	0.002	0.004
CM/Pf	$\rightarrow$	GPi (AMPA)	0.007	0.005	0.007
CM/Pf	$\rightarrow$	GPi (NMDA)	0.007	0.005	0.007
MSN D1R	$\rightarrow$	SNC	0.003	0.0045	0.003
MSN D2R	$\rightarrow$	SNC	0.003	0.0045	0.003
CIN	$\rightarrow$	MC	—	0.015	—
SC	$\rightarrow$	MC (AMPA)	—	0.0075	—
SC	$\rightarrow$	MC (NMDA)	—	0.008	—
Th	$\rightarrow$	MC (AMPA)	—	0.001	—
Th	$\rightarrow$	MC (NMDA)	—	0.001	—
MC	$\rightarrow$	CIN (AMPA)	—	0.008	—
MC	$\rightarrow$	CIN (NMDA)	—	0.008	—
GPi	$\rightarrow$	Th	—	0.008	—
MC	$\rightarrow$	Th (AMPA)	—	0.0068	—
MC	$\rightarrow$	Th (NMDA)	—	0.0066	—

表 8.2: 学習タスクを行うシミュレーション実験でのその他のパラメータ

パラメータ	値
外部電位	
MSN D1R	8.
MSN D2R	8.5

表 8.2: 学習タスクを行うシミュレーション実験でのその他のパラメータ(続き)

FSI		11.2
STN		6.8
GPe		19.7
GPi		20.
SNC		8.43
結合強度		
MSN D1R	→	MSN D1R
MSN D2R	→	MSN D1R
FSI	→	MSN D1R
STN	→	MSN D1R (AMPA)
STN	→	MSN D1R (NMDA)
GPe	→	MSN D1R
SNC	→	MSN D1R
MC	→	MSN D1R (AMPA)
MC	→	MSN D1R (NMDA)
SC	→	MSN D1R (AMPA)
SC	→	MSN D1R (NMDA)
CM/Pf	→	MSN D1R (AMPA)
CM/Pf	→	MSN D1R (NMDA)
MSN D1R	→	MSN D2R
MSN D2R	→	MSN D2R
FSI	→	MSN D2R
STN	→	MSN D2R (AMPA)
STN	→	MSN D2R (NMDA)
GPe	→	MSN D2R
SNC	→	MSN D2R

表 8.2: 学習タスクを行うシミュレーション実験でのその他のパラメータ(続き)

MC	$\rightarrow$	MSN D2R (AMPA)	0.002
MC	$\rightarrow$	MSN D2R (NMDA)	0.002
SC	$\rightarrow$	MSN D2R (AMPA)	0.002
SC	$\rightarrow$	MSN D2R (NMDA)	0.002
CM/Pf	$\rightarrow$	MSN D2R (AMPA)	0.001
CM/Pf	$\rightarrow$	MSN D2R (NMDA)	0.00321
FSI	$\rightarrow$	FSI	0.002
STN	$\rightarrow$	FSI (AMPA)	0.0023
STN	$\rightarrow$	FSI (NMDA)	0.0022
GPe	$\rightarrow$	FSI	0.002
MC	$\rightarrow$	FSI (AMPA)	0.002
MC	$\rightarrow$	FSI (NMDA)	0.0021
SC	$\rightarrow$	FSI (AMPA)	0.002
SC	$\rightarrow$	FSI (NMDA)	0.002
CM/Pf	$\rightarrow$	FSI (AMPA)	0.001
CM/Pf	$\rightarrow$	FSI (NMDA)	0.0035
GPe	$\rightarrow$	STN	0.002
MC	$\rightarrow$	STN (AMPA)	0.002
MC	$\rightarrow$	STN (NMDA)	0.002
CM/Pf	$\rightarrow$	STN (AMPA)	0.0016
CM/Pf	$\rightarrow$	STN (NMDA)	0.00295
MSN D1R	$\rightarrow$	GPe	0.004
MSN D2R	$\rightarrow$	GPe	0.004
STN	$\rightarrow$	GPe (AMPA)	0.002
STN	$\rightarrow$	GPe (NMDA)	0.002
GPe	$\rightarrow$	GPe	0.002

表 8.2: 学習タスクを行うシミュレーション実験でのその他のパラメータ(続き)

CM/Pf	$\rightarrow$	GPe (AMPA)	0.003
CM/Pf	$\rightarrow$	GPe (NMDA)	0.004
MSN D1R	$\rightarrow$	GPi	0.015
MSN D2R	$\rightarrow$	GPi	0.015
STN	$\rightarrow$	GPi (AMPA)	0.0035
STN	$\rightarrow$	GPi (NMDA)	0.005
GPe	$\rightarrow$	GPi	0.002
CM/Pf	$\rightarrow$	GPi (AMPA)	0.0055
CM/Pf	$\rightarrow$	GPi (NMDA)	0.006
MSN D1R	$\rightarrow$	SNC	0.0015
MSN D2R	$\rightarrow$	SNC	0.0015
SNr	$\rightarrow$	SNC	0.0015

# 参考文献

- [1] Chung-Chuan Lo and Xiao-Jing Wang. Cortico–basal ganglia circuit mechanism for a decision threshold in reaction time tasks. *Nature neuroscience*, Vol. 9, No. 7, pp. 956–963, 2006.
- [2] Long Ding and Joshua I Gold. The basal ganglia’s contributions to perceptual decision making. *Neuron*, Vol. 79, No. 4, pp. 640–649, 2013.
- [3] Atsushi Nambu. Seven problems on the basal ganglia. *Current opinion in neurobiology*, Vol. 18, No. 6, pp. 595–604, 2008.
- [4] Roger L Albin, Anne B Young, and John B Penney. The functional anatomy of basal ganglia disorders. *Trends in neurosciences*, Vol. 12, No. 10, pp. 366–375, 1989.
- [5] Jonathan W Mink. The basal ganglia: focused selection and inhibition of competing motor programs. *Progress in neurobiology*, Vol. 50, No. 4, pp. 381–425, 1996.
- [6] Kevin Gurney, Tony J Prescott, and Peter Redgrave. A computational model of action selection in the basal ganglia. i. a new functional anatomy. *Biological cybernetics*, Vol. 84, pp. 401–410, 2001.
- [7] André Parent, Ali Charara, and Didier Pinault. Single striatofugal axons arborizing in both pallidal segments and in the substantia nigra in primates. *Brain research*, Vol. 698, No. 1-2, pp. 280–284, 1995.
- [8] Martin Lévesque and André Parent. The striatofugal fiber system in primates: a reevaluation of its organization based on single-axon tracing studies. *Proceed-*

*ings of the National Academy of Sciences*, Vol. 102, No. 33, pp. 11888–11893, 2005.

- [9] Maxime Cazorla, Fernanda Delmondes de Carvalho, Muhammad O Chohan, Mariya Shegda, Nao Chuhma, Stephen Rayport, Susanne E Ahmari, Holly Moore, and Christoph Kellendonk. Dopamine d2 receptors regulate the anatomical and functional balance of basal ganglia circuitry. *Neuron*, Vol. 81, No. 1, pp. 153–164, 2014.
- [10] Fumino Fujiyama, Jaerin Sohn, Takashi Nakano, Takahiro Furuta, Kouichi C Nakamura, Wakoto Matsuda, and Takeshi Kaneko. Exclusive and common targets of neostriatofugal projections of rat striosome neurons: a single neuron-tracing study using a viral vector. *European Journal of Neuroscience*, Vol. 33, No. 4, pp. 668–677, 2011.
- [11] Yasuo Kawaguchi, Charles J Wilson, and Piers C Emson. Projection subtypes of rat neostriatal matrix cells revealed by intracellular injection of biocytin. *Journal of Neuroscience*, Vol. 10, No. 10, pp. 3421–3438, 1990.
- [12] Oliver Schmitt, Peter Eipert, Richard Kettlitz, Felix Lessmann, and Andreas Wree. The connectome of the basal ganglia. *Brain Structure and Function*, Vol. 221, No. 2, pp. 753–814, 2016.
- [13] Ying Wu, Sandra Richard, and André Parent. The organization of the striatal output system: a single-cell juxtacellular labeling study in the rat. *Neuroscience research*, Vol. 38, No. 1, pp. 49–62, 2000.
- [14] Jean Liénard and Benoît Girard. A biologically constrained model of the whole basal ganglia addressing the paradoxes of connections and selection. *Journal of computational neuroscience*, Vol. 36, No. 3, pp. 445–468, 2014.
- [15] Wolfram Schultz, Peter Dayan, and P Read Montague. A neural substrate of prediction and reward. *Science*, Vol. 275, No. 5306, pp. 1593–1599, 1997.

- [16] Kenji Doya. Complementary roles of basal ganglia and cerebellum in learning and motor control. *Current opinion in neurobiology*, Vol. 10, No. 6, pp. 732–739, 2000.
- [17] Eric R. Kandel, James H. (James Harris) Schwartz, Thomas M. Jessell, Steven Siegelbaum, A. James Hudspeth, Sarah Mack, 一郎金澤, 保司宮下, 栄之岡野, 圭司和田, 総夫 (医学) 加藤, 篤史入來, 一郎藤田, 正伊佐, 規弘定藤, 典子大隅, 清登笠井. カンデル神経科学. メディカル・サイエンス・インターナショナル, 2014.
- [18] Andrew G Barto, Charles W Anderson, and Richard S Sutton. Synthesis of nonlinear control surfaces by a layered associative search network. *Biological Cybernetics*, Vol. 43, pp. 175–185, 1982.
- [19] Atsushi Nambu, Hironobu Tokuno, and Masahiko Takada. Functional significance of the cortico–subthalamo–pallidal ‘hyperdirect’ pathway. *Neuroscience research*, Vol. 43, No. 2, pp. 111–117, 2002.
- [20] Yoriko Takikawa, Reiko Kawagoe, and Okihide Hikosaka. Reward-dependent spatial selectivity of anticipatory activity in monkey caudate neurons. *Journal of neurophysiology*, Vol. 87, No. 1, pp. 508–515, 2002.
- [21] Munetaka Shidara, Thomas G Aigner, and Barry J Richmond. Neuronal signals in the monkey ventral striatum related to progress through a predictable series of trials. *Journal of neuroscience*, Vol. 18, No. 7, pp. 2613–2625, 1998.
- [22] John NJ Reynolds and Jeffery R Wickens. Dopamine-dependent plasticity of corticostriatal synapses. *Neural networks*, Vol. 15, No. 4-6, pp. 507–521, 2002.
- [23] Andrew G Barto. Adaptive critics and the basal ganglia. 1995.
- [24] 鮫島和行, 銅谷賢治, 上田康雅, 木村實. 大脳基底核-強化学習モデルによる線条体神経細胞活動の記録と予測. 信学技報, pp. 119–124, 2003.

- [25] Garrett E Alexander, Mahlon R DeLong, and Peter L Strick. Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annual review of neuroscience*, Vol. 9, No. 1, pp. 357–381, 1986.
- [26] Benoît Girard, Jean Lienard, Carlos Enrique Gutierrez, Bruno Delord, and Kenji Doya. A biologically constrained spiking neural network model of the primate basal ganglia with overlapping pathways exhibits action selection. *European Journal of Neuroscience*, Vol. 53, No. 7, pp. 2254–2277, 2021.
- [27] John R O’Kusky, Jamal Nasir, Francesca Cicchetti, Andre Parent, and Michael R Hayden. Neuronal degeneration in the basal ganglia and loss of pallido-subthalamic synapses in mice with targeted disruption of the huntington’s disease gene. *Brain research*, Vol. 818, No. 2, pp. 468–479, 1999.
- [28] JJ Johannes Hjorth, Alexander Kozlov, Ilaria Carannante, Johanna Frost Nylén, Robert Lindroos, Yvonne Johansson, Anna Tokarska, Matthijs C Dorst, Shreyas M Suryanarayana, Gilad Silberberg, et al. The microcircuits of striatum in silico. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, Vol. 117, No. 17, pp. 9554–9565, 2020.
- [29] RR Sturrock. Stability of neuron number in the subthalamic and entopeduncular nuclei of the ageing mouse brain. *Journal of anatomy*, Vol. 179, p. 67, 1991.
- [30] Marko Filipović, Maya Ketzef, Ramon Reig, Ad Aertsen, Gilad Silberberg, and Arvind Kumar. Direct pathway neurons in mouse dorsolateral striatum in vivo receive stronger synaptic input than indirect pathway neurons. *Journal of neurophysiology*, Vol. 122, No. 6, pp. 2294–2303, 2019.
- [31] A-Yoon Kim, Chiwoo Oh, Hyung-Jun Im, and Hyeon-Man Baek. Enhanced bidirectional connectivity of the subthalamo-pallidal pathway in 6-ohda-mouse model of parkinson’s disease revealed by probabilistic tractography of diffusion-weighted mri at 9.4 t. *Experimental Neurobiology*, Vol. 29, No. 1, p. 80, 2020.

- [32] Aryn H Gittis, Alexandra B Nelson, Myo T Thwin, Jorge J Palop, and Anatol C Kreitzer. Distinct roles of gabaergic interneurons in the regulation of striatal output pathways. *Journal of Neuroscience*, Vol. 30, No. 6, pp. 2223–2234, 2010.
- [33] Fumi Sato, Martin Parent, Martin Levesque, and Andre Parent. Axonal branching pattern of neurons of the subthalamic nucleus in primates. *Journal of Comparative Neurology*, Vol. 424, No. 1, pp. 142–152, 2000.
- [34] Nour Al-muhtasib, Patrick A Forcelli, and Stefano Vicini. Differential electrophysiological properties of d1 and d2 spiny projection neurons in the mouse nucleus accumbens core. *Physiological reports*, Vol. 6, No. 13, p. e13784, 2018.
- [35] Carlos Cepeda, Véronique M André, Irene Yamazaki, Nanping Wu, Max Kleiman-Weiner, and Michael S Levine. Differential electrophysiological properties of dopamine d1 and d2 receptor-containing striatal medium-sized spiny neurons. *European Journal of Neuroscience*, Vol. 27, No. 3, pp. 671–682, 2008.
- [36] David Orduz, Don Patrick Bischop, Beat Schwaller, Serge N Schiffmann, and David Gall. Parvalbumin tunes spike-timing and efferent short-term plasticity in striatal fast spiking interneurons. *The Journal of physiology*, Vol. 591, No. 13, pp. 3215–3232, 2013.
- [37] Michael Tri H Do and Bruce P Bean. Sodium currents in subthalamic nucleus neurons from nav1.6-null mice. *Journal of neurophysiology*, Vol. 92, No. 2, pp. 726–733, 2004.
- [38] Laurie-Anne Gouty-Colomer, François J Michel, Agnès Baude, Catherine Lopez-Pauchet, Amandine Dufour, Rosa Cossart, and Constance Hammond. Mouse subthalamic nucleus neurons with local axon collaterals. *Journal of Comparative Neurology*, Vol. 526, No. 2, pp. 275–284, 2018.
- [39] Kazuko Mizutani, Susumu Takahashi, Shinichiro Okamoto, Fuyuki Karube, and Fumio Fujiyama. Substance p effects exclusively on prototypic neurons

- in mouse globus pallidus. *Brain Structure and Function*, Vol. 222, No. 9, pp. 4089–4110, 2017.
- [40] Verónica Alejandra Cáceres-Chávez, Ricardo Hernández-Martínez, Jesús Pérez-Ortega, Marco Arieli Herrera-Valdez, Jose J Aceves, Elvira Galarraga, and Jose Bargas. Acute dopamine receptor blockade in substantia nigra pars reticulata: A possible model for drug-induced parkinsonism. *Journal of Neurophysiology*, Vol. 120, No. 6, pp. 2922–2938, 2018.
- [41] Giacomo Sitzia, Olga Skiteva, and Karima Chergui. Neuronal firing and glutamatergic synapses in the substantia nigra pars reticulata of lrrk2-g2019s mice. *Biomolecules*, Vol. 12, No. 11, p. 1635, 2022.
- [42] Martial A Dufour, Adele Woodhouse, Julien Amendola, and Jean-Marc Goaillard. Non-linear developmental trajectory of electrical phenotype in rat substantia nigra pars compacta dopaminergic neurons. *Elife*, Vol. 3, p. e04059, 2014.
- [43] Alexis Haddjeri-Hopkins, Mónica Tapia, Jorge Ramirez-Franco, Fabien Tell, Béatrice Marqueze-Pouey, Marianne Amalric, and Jean-Marc Goaillard. Refining the identity and role of kv4 channels in mouse substantia nigra dopaminergic neurons. *ENeuro*, Vol. 8, No. 4, 2021.
- [44] Wei Wu, Wenhui Xiong, Ping Zhang, Lifang Chen, Jianqiao Fang, Christopher Shields, Xiao-Ming Xu, and Xiaoming Jin. Increased threshold of short-latency motor evoked potentials in transgenic mice expressing channelrhodopsin-2. *PLoS One*, Vol. 12, No. 5, p. e0178803, 2017.
- [45] Eduardo Domínguez-Sala, Lourdes Valdés-Sánchez, Santiago Canals, Orly Reiner, Ana Pombero, Raquel Garcia Lopez, Alicia Estirado, Diego Pastor, Emilio Geijo-Barrientos, and Salvador Martinez. Abnormalities in cortical gabaergic interneurons of the primary motor cortex caused by lis1 (pafah1b1) mutation produce a non-drastic functional phenotype. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, p. 294, 2022.

- [46] Edyta K Bichler, Francesco Cavarretta, and Dieter Jaeger. Changes in excitability properties of ventromedial motor thalamic neurons in 6-ohda lesioned mice. *Eneuro*, Vol. 8, No. 1, 2021.
- [47] Lei Xing, Rylan S Larsen, George Reed Bjorklund, Xiaoyan Li, Yaohong Wu, Benjamin D Philpot, William D Snider, and Jason M Newbern. Layer specific and general requirements for erk/mapk signaling in the developing neocortex. *Elife*, Vol. 5, p. e11123, 2016.
- [48] Alexandre JC Loucif, Gavin L Woodhall, Umit S Sehirli, and Ian M Stanford. Depolarisation and suppression of burst firing activity in the mouse subthalamic nucleus by dopamine d1/d5 receptor activation of a cyclic-nucleotide gated non-specific cation conductance. *Neuropharmacology*, Vol. 55, No. 1, pp. 94–105, 2008.
- [49] Garnik Akopian, Joshua Barry, Carlos Cepeda, and Michael S Levine. Altered membrane properties and firing patterns of external globus pallidus neurons in the r6/2 mouse model of huntington’s disease. *Journal of neuroscience research*, Vol. 94, No. 12, pp. 1400–1410, 2016.
- [50] Daisuke Kase, Daisuke Uta, Hiromi Ishihara, and Keiji Imoto. Inhibitory synaptic transmission from the substantia nigra pars reticulata to the ventral medial thalamus in mice. *Neuroscience research*, Vol. 97, pp. 26–35, 2015.
- [51] Cameron H Good, Alexander F Hoffman, Barry J Hoffer, Vladimir I Chefer, Toni S Shippenberg, Cristina M Bäckman, Nils-Göran Larsson, Lars Olson, Sandra Gellhaar, Dagmar Galter, et al. Impaired nigrostriatal function precedes behavioral deficits in a genetic mitochondrial model of parkinson’s disease. *The FASEB journal*, Vol. 25, No. 4, p. 1333, 2011.
- [52] Jose Luis Nieto-Gonzalez, Jakob Moser, Martin Lauritzen, Thomas Schmitt-John, and Kimmo Jensen. Reduced gabaergic inhibition explains cortical hyperexcitability in the wobbler mouse model of als. *Cerebral Cortex*, Vol. 21, No. 3, pp. 625–635, 2011.

- [53] Zhong-Wei Zhang, Joseph D Zak, and Hong Liu. MeCP2 is required for normal development of GABAergic circuits in the thalamus. *Journal of Neurophysiology*, Vol. 103, No. 5, pp. 2470–2481, 2010.
- [54] Alain Destexhe, Zachary F Mainen, Terrence J Sejnowski, et al. Kinetic models of synaptic transmission. *Methods in neuronal modeling*, Vol. 2, pp. 1–25, 1998.
- [55] Madelyn M Gray, Anant Naik, Timothy J Ebner, and Russell E Carter. Altered brain state during episodic dystonia in tottering mice decouples primary motor cortex from limb kinematics. *Dystonia*, p. 3, 2023.
- [56] Elena Laura Margarint, Hind Baba Aïssa, Andrés Pablo Varani, Romain Sala, Fabien Menardy, Assunta Pelosi, Denis Hervé, Clément Léna, and Daniela Popa. Functional abnormalities in the cerebello-thalamic pathways in an animal model of dystonia. *bioRxiv*, pp. 2020–01, 2020.
- [57] Chunxiu Yu, Tony Tianlun Jiang, Charles T Shoemaker, David Fan, Mark A Rossi, and Henry H Yin. Striatal mechanisms of turning behaviour following unilateral dopamine depletion in mice. *European Journal of Neuroscience*, Vol. 56, No. 5, pp. 4529–4545, 2022.
- [58] Arnaud Pautrat, Marta Rolland, Margaux Barthelemy, Christelle Baunez, Valérie Sinniger, Brigitte Piallat, Marc Savasta, Paul G Overton, Olivier David, and Veronique Coizet. Revealing a novel nociceptive network that links the subthalamic nucleus to pain processing. *Elife*, Vol. 7, p. e36607, 2018.
- [59] Daisuke Koketsu, Satomi Chiken, Tatsuhiro Hisatsune, Shigehiro Miyachi, and Atsushi Nambu. Elimination of the cortico-subthalamic hyperdirect pathway induces motor hyperactivity in mice. *Journal of Neuroscience*, Vol. 41, No. 25, pp. 5502–5510, 2021.
- [60] Raad Nashmi, Cheng Xiao, Purnima Deshpande, Sheri McKinney, Sharon R Grady, Paul Whiteaker, Qi Huang, Tristan McClure-Begley, Jon M Lindstrom, Cesar Labarca, et al. Chronic nicotine cell specifically upregulates functional

$\alpha 4^*$  nicotinic receptors: basis for both tolerance in midbrain and enhanced long-term potentiation in perforant path. *Journal of Neuroscience*, Vol. 27, No. 31, pp. 8202–8218, 2007.

- [61] Benoît Girard, Nicolas Tabareau, Quang-Cuong Pham, Alain Berthoz, and J-J Slotine. Where neuroscience and dynamic system theory meet autonomous robotics: a contracting basal ganglia model for action selection. *Neural Networks*, Vol. 21, No. 4, pp. 628–641, 2008.
- [62] Mark D Humphries, Robert D Stewart, and Kevin N Gurney. A physiologically plausible model of action selection and oscillatory activity in the basal ganglia. *Journal of Neuroscience*, Vol. 26, No. 50, pp. 12921–12942, 2006.
- [63] Mikael Lindahl and Jeanette Hellgren Kotaleski. Untangling basal ganglia network dynamics and function: Role of dopamine depletion and inhibition investigated in a spiking network model. *eneuro*, Vol. 3, No. 6, 2016.
- [64] Roger L Albin, Anne B Young, and John B Penney. The functional anatomy of basal ganglia disorders. *Trends in neurosciences*, Vol. 12, No. 10, pp. 366–375, 1989.
- [65] Yasuyo H Tanaka, Yasuhiro R Tanaka, Masashi Kondo, Shin-Ichiro Terada, Yasuo Kawaguchi, and Masanori Matsuzaki. Thalamocortical axonal activity in motor cortex exhibits layer-specific dynamics during motor learning. *Neuron*, Vol. 100, No. 1, pp. 244–258, 2018.