

## 【神経細胞の情報論的結合を推定する非線形時系列解析法】

A nonlinear timeseries analysis for information-theoretic connectivity among neurons

日高 昇平<sup>1)</sup>・平 理一郎<sup>2)</sup>

Shohei Hidaka

Riichiro Hira

## Key words

Connectomics, Neuronal network,  
Information theory, Calcium imaging,  
Submodular optimization

## 要 約

大脳皮質に関する先行研究から、個々の神経細胞タイプを決定する形態や、発現分子、電気的性質等のミクロ的な知見や、あるいは特定課題に賦活する脳領野などのマクロ的な知見が得られている。しかし、個々の神経細胞の関係を、ネットワークとみなした中間(メゾ)レベルに関しては、多くが未解明である。メゾレベルの神経機能の理解には、多数の神経細胞の情報論的ネットワークを同定する必要がある。本稿では、Caイメージング法で得られる神経活動データから、情報論的な神経結合(コネクトーム)の推定のために開発した情報論的な解析技術を紹介する。メゾスケールネットワーク(数十~数千細胞)であっても、情報理論を用いたモデル・フリー分析の計算では指数的な組み合わせ爆発が問題となる。これに対し、情報分割問題を優モジュラ関数の最大化に帰着させることで、潜在的な情報論的結合によるサブネットワークの検出が実効的に計算可能になることを示す。

## はじめに

大脳皮質は、知覚、運動、情動といった脳の高次機能を司る重要な役割を担っている。先行研究から、個々の神経細胞タイプを決定する形態や、発現分子、電気的性質等のミクロ的な知見や、あるいは特定課題に賦活する脳領野などのマクロ的な知見が得られている。しかし、個々の神経細胞の関係を、ネットワークとみなした中間(メゾ)レベルに関しては、多くが未解明

である。こうした背景から、生物の設計図であるゲノムに相当する、脳の設計図として、神経結合「コネクトーム」(connectome)の解読を目指す「コネクトミクス」(Connectomics)が注目されている<sup>1)</sup>。

特にミクロからメゾスケールへとコネクトーム解読がスケールアップする中、メゾスケールの神経回路が実際にどのような情報処理をしているのかを探索する<sup>2)</sup>方法として、2光子顕微鏡を用いたカルシウムイメージング法の開発が加速している。この方法の利点は、単一細胞レベルの活動を同時に数千個程度記録できる点である。一方、こうした活動記録の技術の加速に比べ、その分析法は発展途上にある。実際2光子イメージングにより同時に多数の細胞活動を計測できるのにも関わらず、細胞活動間の関係性に鋭く切り込む研究はほとんど見られない。このように、メゾレベルの神経機能の理解には、多数の神経細胞の情報論的ネットワークを同定する必要がある。従って、カルシウム(Ca)イメージング法で得られた神経活動データから、情報論的な神経結合(コネクトーム)を推定し、その数理的機構の解明が期待されている。

こうした中、近年、神経結合の同定を目標とするコネクトミクスは、機械学習やビッグデータ分析などの多くの数理科学者の参入を導いている。しかし、その研究の多くが、仮説検証型の分析に終始している。つまり、分析者が想定する特定の機能を数理モデルとして表現し、そのモデルにあう神経活動のパターンを抽出する。多様な神経回路活動の中には、こうしたトップダウン型の仮説によって説明されるように見える現象

1)北陸先端科学技術大学院大学 2)カリフォルニア大学サンタバーバラ校

1) Japan Advanced Institute of Science and Technology

2) University of California, Santa Barbara

1) 〒923-1292 石川県能美市旭台 1-1 TEL: 0761-51-1725

(a) 集団全体の情報結合 (b) 部分集団の情報結合への分解

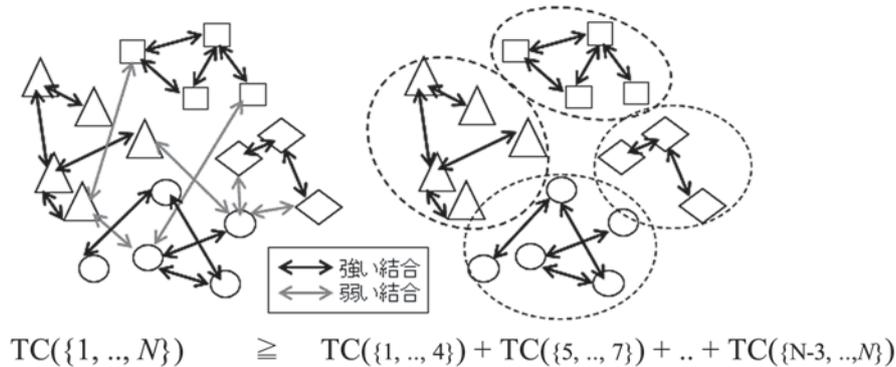


図1 (a)情報グラフと (b)その部分グラフ近似

のも含まれているが、逆に「見たいものしか見えない」という一種の錯覚に陥る危険性をも孕んでいる。こうした仮説駆動型の分析は、特定の神経細胞群が静的に特定の機能を持つ場合等、限られた条件でのみ有効であると現時点では考えるべきである。

一方、近年の神経生理学的研究では、神経細胞群が動的に機能を変え、その時々文脈に依存して形成される動的ネットワークとしての描像が示されている(例えば文献3)。我々は、こうした背景を踏まえ、情報理論を用いることで、特定のモデルを想定せず(モデル・フリー)神経活動のメゾスケールのネットワークを分析する時系列解析法を提案した<sup>4)</sup>。本稿では、大脳皮質の神経ネットワークの情報論的構造の解析手法の一例として、Hidaka & Oizumi<sup>4)</sup>を紹介する。

### 1. 高次統計的従属性の分割

データの生成過程に特定の確率分布を仮定する一般的な統計的モデリングと異なり、情報理論に基づく指標(たとえば、相互情報量)は、確率分布によらないモデル・フリー性をもつ。具体的に、以下の問題を考えよう： $N$ 個の神経細胞の時系列データから、その集団全体の高次情報量である Total correlation(TC)<sup>5)</sup>を計算する。TCは、 $N$ 個の神経細胞間のあらゆる  $N \geq M$ 個の部分集合の情報量を集約した量とみなせる。 $N$ 個の神経細胞の集合  $X$  に対する高次情報量  $TC(X)$  を、2つの分割(互いに素かつ和集合が元の集合)  $Y, Z$  の高次情報量の和  $TC(Y) + TC(Z)$  ( $\leq TC(X)$ ) で近似することを考える。図1(a)は、強い結合と弱い結合をも

つ情報グラフを示し、図1(b)は弱い結合を除いた4つの部分集合による近似を示す。

もし弱い結合の相互情報量が0の場合、情報を失わずこの部分グラフにより元のグラフを表現できる。情報損失を最小にするグラフ全体  $X$  の二分割  $Y, Z$  を見つける問題を高次情報量の分割問題と呼ぶ。この分割問題を繰り返し解くことで、元の情報グラフへの相対的に寄与の小さい部分集合を除き、「コア」となる部分グラフを特定できる。しかし、分割の組み合わせは変数  $N$  に対し指数的に増加するという技術的困難性がある。一方、高次情報量 TC は優モジュラ関数であるため、その最適化には高速なアルゴリズム<sup>6)</sup>が利用可能である。こうした数理計画法の応用により多項式計算時間が可能になり、 $N < 1000$  程度の神経細胞群に対し実用可能な方法論となりうる。

### 2. 神経細胞様の理論模型による情報分割法の応用

このような情報分割法による時系列解析の実用性の検証として、神経細胞様の振動的なふるまいと相互作用を表現する非線形振動子の理論モデル(Globally Coupled Map: GCM<sup>7)</sup>)から得たデータに対して、高次情報量の分割アルゴリズムを適用した。

この分析例では、図2(a)に示す通り、30ユニットを1次元格子状に並べ、隣接するユニット同士が相互作用するGCMを構成し、それぞれユニット1, 2, ..., 30とした。このユニット1-20とユニット21-30の間の結合の強度を表すパラメータを  $0 \leq \delta \leq 1/2$  とした。従っ

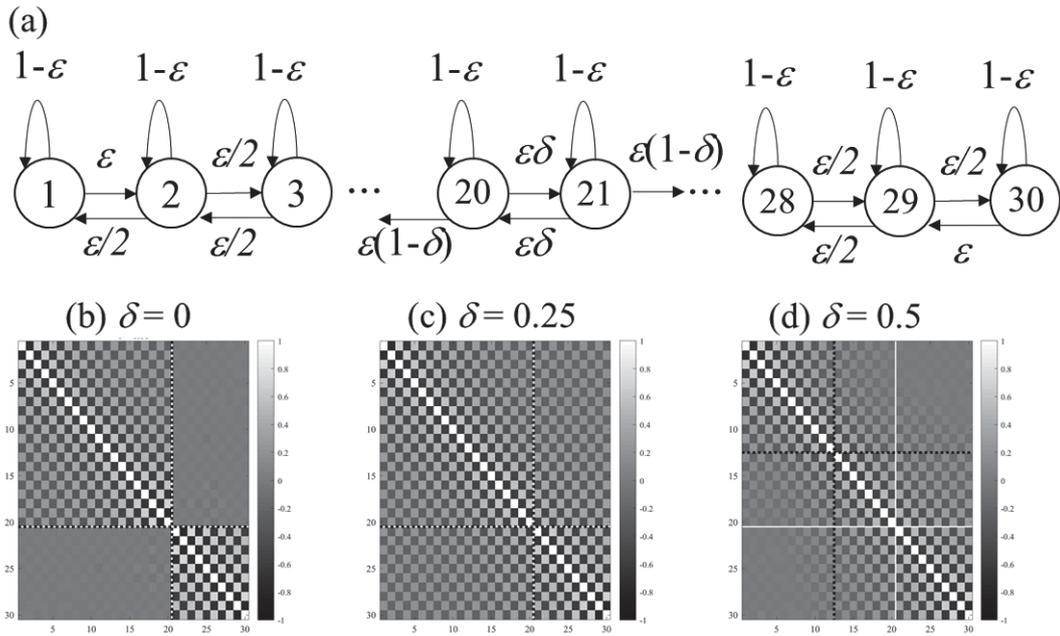


図2 (a) 30 ユニットが1次元的に結合されたGCMの模式図。(b) ユニット20, 21の間で情報論的な結合が切断された場合 ( $\delta=0$ ), (c) 結合の強さが半分程度の場合 ( $\delta=0.25$ ), (d) 結合が他のユニット間と同じ場合 ( $\delta=0.5$ ) の相関行列。白線で分割されたブロックが潜在的なサブネットワークの境界に対応し ( $\delta < 0.5$ ), 黒い破線で示されたブロックが、実際に検出されたサブネットワークの境界を示す。

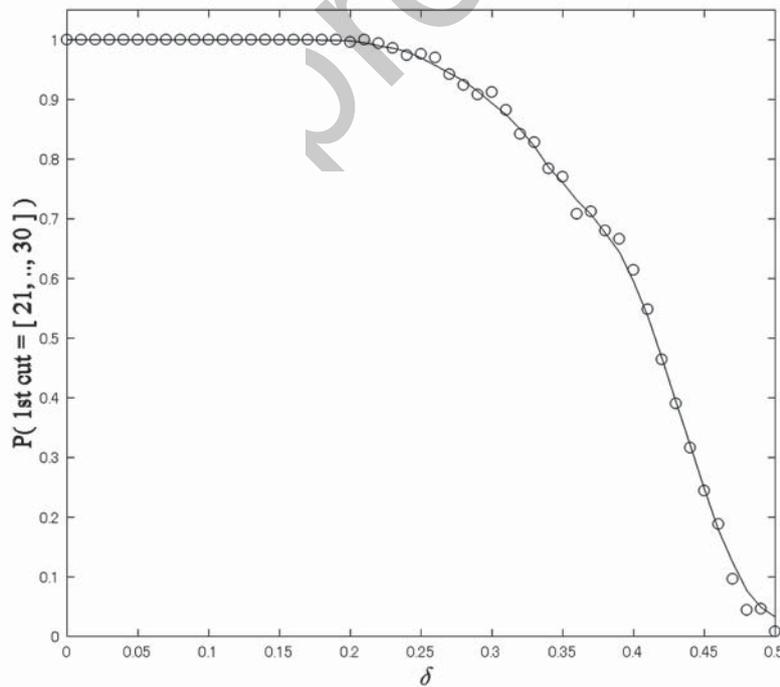


図3 GCMの結合強度パラメータ $\delta$  (横軸) により, 潜在的に1つまたは2つの情報的ネットワークのあるデータが生成された場合 (図2), そのデータに情報分割法を適用することでユニット1から20とユニット21から30 (正しい未知なる分割) の二つに分割される確率 (縦軸)。期待される通りに, 潜在的に分割可能な2つのサブネットワークが検出された。

て、結合強度  $\delta = 0$  のときに、完全に切り離された（相互作用のない）2つのネットワークになり、結合強度  $\delta = 1/2$  のときに、完全に一様に結合された相互作用のある1つのネットワークとみなせる。こうした未知なる潜在的なサブネットワークがあるときに、それから生成された時系列データに情報分割法を適用する事で、この潜在ネットワークを特定することが可能かを検討した。

図3はGCMの結合強度パラメータ  $\delta$  の関数（横軸）として、サブネットワークがユニット20と21の間を境界する分割で同定される確率（縦軸）を表している。理論的に予想される通り、分割が明確な場合（ $\delta \approx 0$ ）には、高い確率で潜在的なサブネットワークが正しく検出されており、分割が不明瞭になるにつれて（ $\delta \approx 0.5$ ）、検出確率が落ちている。この結果は、複雑な挙動を見せる相互作用の非線形振動子の系であっても、その内部モデルを明示的に構成することなく（モデルフリー）、しかし情報論的・機能的な結合をもつサブネットワークを同定する事が情報分割法で可能であることを示唆している。

### おわりに

こうした神経細胞ネットワークの構造を解明する研究はまだその端緒についたばかりで、多くの課題が残されている。具体的には、本稿で紹介した情報分割法では、まだ実効的な時間で解析できるのは数百オーダーの細胞数の時系列にとどまっているが、最先端の細胞記録法では10,000を超える同時記録データが得られるようになりつつある。また、本稿で示した情報

分割法は、2分割の場合を想定していたが、この方法は3分割以上の多数のネットワークを構成する場合には、厳密な最適解を求めることはできない（準最適解を求める近似解法としては用いることはできる）。こうした、数理的・技術的な課題を解決していきながら、まだ多くが未解明である神経細胞ネットワークの地平を切り開いていくことが期待される。

### 謝辞

本研究は、科学研究費補助金新学術領域研究（研究領域提案型）「神経ネットワークの高次情報解析に基づく非線形動力学モデルの構築」（16H01609）と科学研究費補助金基盤研究B（特設分野研究）「非線形時系列解析による神経結合推定法の開発」（15KT0013）の助成を受けて行われた。

### 文献

- 1) Sporns, O. *et al.* The Human Connectome: A Structural Description of the Human Brain. *PLoS Computational Biology*, 1(4), e42, 2005.
- 2) Ji, Na, Jeremy Freeman, and Spencer L. Smith. "Technologies for imaging neural activity in large volumes." *Nature neuroscience* 19.9: 1154, 2016.
- 3) Raposo, D. *et al.* A category-free neural population supports evolving demands during decision-making. *Nature neuroscience*, 2014.
- 4) Hidaka S & Oizumi M. Fast and exact search for the partition with minimal information loss. *PLoS ONE* 13(9): e0201126, 2018.
- 5) Watanabe, S. Information theoretical analysis of multivariate correlation. *IBM Journal of research and development*, 4(1), 66-82, 1960.
- 6) Queyranne, M. Minimizing symmetric submodular functions. *Mathematical Programming*, 82(1-2), 3-12, 1998.
- 7) Kaneko K. Overview of coupled map lattices. *Chaos: An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science*. 2(3):279-282, 1992.

☆ ☆ ☆