

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 21 日現在

機関番号：12601

研究種目：新学術領域研究（研究領域提案型）

研究期間：2008 ～ 2012

課題番号：20115009

研究課題名（移動運動と学習記憶の確率モデルによる数理解析）

研究課題名（英文）Mathematical analysis of locomotion, learning, and memory using stochastic models

研究代表者

増田 直紀（MASUDA NAOKI）

東京大学・大学院情報理工学系研究科・准教授

研究者番号：40415295

研究成果の概要（和文）：

線虫の行うランダム・ウォークのデータ解析を行い、その特徴を明らかにした。生物の信号伝達ネットワークに現れるような有向グラフについて、そのラプラシアン行列を用いて、ノード（ニューロンなどに対応）の重要性指標を提案した。ネットワーク内の振動の精確性を、結合振動子系と呼ばれる数理モデルを用いて明らかにした。最大エントロピー法と呼ばれる統計モデルを用いて、脳ネットワークの推定を行い、従来法よりも解剖的なネットワークを精度良く推定できることを示した。ネットワーク上で動的にイベントが起こっているテンポラル・ネットワークを一般的に解析した。

研究成果の概要（英文）：

First, we analyzed a data set obtained from locomotion of *Caenorhabditis elegans* and revealed its long-tailed nature. Second, we proposed a measure of importance of nodes in directed networks, corresponding to neurons, for example, in biological networks, using the so-called Laplacian matrix of the network. Third, we used a coupled oscillator model to quantify the precision of oscillatory rhythms in synchronous cell networks. Fourth, we applied the maximum entropy model to data of brain networks to estimate the network structure to find that the proposed method inferred the anatomical network with a higher accuracy than previous methods did. Fifth, we analyzed general temporal networks in which events were dynamical objects on links in networks.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2008 年度	5,700,000	1,710,000	7,410,000
2009 年度	5,100,000	1,530,000	6,630,000
2010 年度	5,100,000	1,530,000	6,630,000
2011 年度	5,100,000	1,530,000	6,630,000
2012 年度	5,100,000	1,530,000	6,630,000
総計	26,100,000	7,830,000	33,930,000

研究分野：数理生物学、数理工学

科研費の分科・細目：生物学・基礎生物学・遺伝・ゲノム動態

キーワード：①ネットワーク ②統計物理学 ③確率過程 ④ランダム・ウォーク ⑤走性  
⑥学習

## 1. 研究開始当初の背景

(1) 線虫の移動行動は複雑である。具体的には、緩やかにカーブしながら進むことと、時

折急激な方向転換を行うことを織り交ぜながら、例えば餌の濃度が高い位置へ向かって行く。後者の「急激な方向転換」については、

その統計的性質などがよく調べられている。一方、前者の「緩やかにカーブしながら進む」ことについては、計画研究班の飯野らが発見した好きな化学物質の濃度が高い側に徐々に曲がっていく風見鶏機構の存在を除いては、よくわかっていなかった。一方で、他の生物については、移動行動をレヴィ・ウォークや相関を持つランダム・ウォークなどの数理モデルを用いて解析することが古くから行われていて、走性や採餌行動の理解のために用いられている。

(2) 線虫のニューラル・ネットワークは、302個の神経細胞から成る。線虫の刺激などへの応答とニューラル・ネットワークの機能の関係については、多くの研究が行われているものの、全体のネットワークのうちの少数の神経細胞からなるネットワークに焦点をあてて、関係性を論じることが通常である。そのようなアプローチと補完的なものとして、線虫のニューラル・ネットワークのダイアグラム全体から、個々のニューロンの重要性などを論じるというネットワーク科学的なアプローチが考えられる。特に、科学シナプスを方向付きの枝、ギャップ・ジャンクションを方向なしの枝とするグラフに対して、枝の向きに沿って上位と下位が定義され、大域的にも上位から下位へと階層が定まることが一般的である。

(3) ニューラル・ネットワークや細胞ネットワークにおいて、各素子には、内在的あるいは外部から与えられたノイズがあり、それによって動的秩序状態もゆらいでいると考えられる。例えば心拍や概日リズムは、それぞれ、ペースメーカー細胞と時計細胞の同期によって生成されている。また、電気魚の一種は、仲間の認識や採餌のために数百ヘルツの振動的な電気信号を発生し、その振動の周期は非常に精確であることが知られている。

単一細胞の活動にはゆらぎがあるが、もしこのゆらぎが同期ダイナミクスに残れば、正確な周期性は損なわれる。また、神経細胞集団による情報処理・伝達でもゆらぎは障害となると考えられる。一方、ある程度のゆらぎを集団挙動に残すことは、例えば、確率共鳴と呼ばれる現象のためには有利であるかもしれない。ノイズを受ける素子のネットワークの、集団挙動におけるゆらぎの研究は生物分野でも活発になされてきたが、これを取り扱う一般的な理論枠組みが存在しなかった。

(4) ヒトの全脳的な空間スケールの脳ネットワークを考える。ネットワークのリンクは、領野間の結びつきがあることを表す。このような脳ネットワークの構造から情報を引き出す試みは、2000年頃から盛んになってい

る。このとき、2領野間の結合の有無やその強さを決定する方法は簡単ではない。解剖に基づいて結合を決定することはしばしばある。1つの研究グループが全ての結合の有無を解剖学的に決定することはできないので、そのような研究はメタ研究として行われてきた。ただし、メタ研究をもってしても、全ての結合の有無が調べられたわけではなかった。

より簡便で広く用いられている手法は、機能的結合の利用である。全脳レベルの活動は、fMRIなどの脳画像計測として行われることが普通である。この研究領域で、機能的結合とは(Bold signalの0.01-0.1 Hz内という低周波領域の)活動相関のことを表す(電気生理で提唱されている機能的結合とは同じ定義ではない)。すなわち、ある2領野(ROI = region of interest)での活動の時間相関が強ければ、その2点はシナプスや解剖学的結合とまでは言わないが機能的に結びついていると見なす。現在の脳画像解析には、電気生理やカルシウムイメージングのような時間解像度はないので、信号の流れのような因果関係をミリ秒単位で特定することは難しい。したがって、因果関係でなく相関関係で見るとは許容されることが多い。しかし、それでもなお、機能的結合には難点がある。それは、機能的結合による解析がROI対を個別に取り扱っていることに起因する。活動の相関を測る作業を、ROI対を取り替えて行い、その総体として脳ネットワークを定義している。これは、脳ネットワークの総体的な活動を把握するために適切な手法であるかどうかかわからない。また、相関係数の性質上、ROI AとBが直接結合して相関していて、BとCもそうであれば、AとCは直接結合していなくてもある程度相関してしまう、という擬相関の問題がある。

(5) ニューラル・ネットワークを例とする生物のネットワークの上には動的に信号が流れていて、結合(シナプス)は常に使われているとは限らない。与えられた刺激やタスクに応じて、ネットワークの中で活発な部分と不活発な部分があることを考えることは自然である。一方、ネットワークという理論的視点では、伝統的に結合は常に同じ強さで存在していることを暗黙に仮定した上で理論やデータ解析手法の体系を構築する場合が多かった。

近年、生物や非生物のデータがこの観点から見直され、結合は一時的にだけ存在して使われる、という理論体系が発展しつつあり、総称してテンポラル・ネットワークと呼ばれる。テンポラル・ネットワークの研究は全体としてまだ歴史が浅いため、様々な解析手法を提案し、異なる種類のデータセットに対し

て適用してその性能等を調べるのが有益であるのが現状である。

## 2. 研究の目的

- (1) 飯野班の実験から得られた、線虫の移行動のデータを、ランダム・ウォークおよび統計力学の解析手法を用いて解析する。
- (2) 方向性のあるネットワークに対してノードの重要性指標を提案し、線虫のニューラル・ネットワークの構造解析を行う。
- (3) ネットワーク結合系に対して、各素子のゆらぎの大きさと集団挙動のゆらぎの大きさを関係づける理論を構築する。
- (4) 機能的結合を用いずに脳ネットワークを直接推定する方法を開発する。
- (5) テンポラル・ネットワークの解析手法をいくつか提案し、人工的に生成したデータや入手可能な実データに対して適用する。

## 3. 研究の方法

- (1) 線虫の移動行動のデータ解析と数理モデリング
  - 飯野班のデータの解析
  - ランダム・ウォークによる数理モデリング
  - ランダム・ウォークの理論的解析
- (2) 有向ネットワークの中心性指標
  - ラプラシアンを用いた中心性指標の提案
  - 提案指標とランダム・ウォーク、同期、DeGroot モデルとの関係性の導出
  - モジュール構造を持つネットワークに対する近似手法の構築
  - 線虫のニューラル・ネットワークへの応用
- (3) ネットワーク内の振動の精確性
  - 結合振動子系を用いた、振動の精確性問題の定式化
  - 同期解周辺におけるダイナミクスの線形化
  - 振動の精確性指標とネットワーク構造を結ぶ公式の導出
  - 具体的なネットワークに対する、提案理論の応用
- (4) 最大エントロピー法による脳ネットワークの推定
  - 静止状態における fMRI 信号の計測
  - 最大エントロピー原理の実データへの適用
  - 脳ネットワークの推定
  - 他の手法との性能比較
- (5) テンポラル・ネットワークの解析
  - イベントの予測可能性の定式化
  - イベントの重要性指標の定式化
  - 人工データおよび実データへの提案手法

## 法の応用

### 4. 研究成果

(1) 平成 20 年度から 21 年度までに、研究計画の項目 A) について研究を進めた。具体的には、線虫が緩やかにカーブしながら進む部分に注力して実験データの解析を行った。特に、線虫が曲がる速さ (図 1) の統計を調べた。その結果、単位時間で曲がる大きさの分布は、べき分布であることがわかった。多くのときは曲がる度合いが小さくて直線的に進み、大きめに曲がる時が時折、しかし、それなりの頻繁で起こる、ということである。曲がる大きさは正規分布に従わない。べき分布は、「急激な方向転換」を線虫の軌道から除去した残りのデータについても見られることも明らかになった。

このようなべき分布は、線虫が古典的なランダム・ウォークを行うと仮定すると説明できない。我々は、べき則を伴う線虫の移動行動を、乗算的なノイズを受けるランダム・ウォークによって数理モデル化した。生成された軌道は、実際の線虫の軌道と類似していた。この数理モデルでは、移動するために生成される力が、力の大きさに比例した大きさのノイズを伴う。実際の線虫にもこのような比例関係が存在する可能性が示唆された。

(2) 平成 20 年度から 22 年度までに、研究計画の項目 B) について研究を進めた。具体的には、各頂点の重要性を定める指標 (中心性) を 2 種類定義し、線虫のニューラル・ネットワークに適用した。その結果、感覚ニューロンが上流にあり、インターニューロンが中位にあり、運動ニューロンが下流にあるという傾向があることを定量化することができた。また、例えば、感覚ニューロンの中でも、ネットワークにおける位置という意味での重要性は、ニューロンごとにより異なることがわかった。開発に用いては、ラプラシアン行列を用いた。ラプラシアンに導かれるダイナミクスは、ネットワーク上の同期現象、拡散現象などを表し、提案指標は、そのようなダイナミクスにおける頂点 (ニューロン) の重要性を与えると解釈することができる。

次に、行列・木定理を用いて、ネットワークが階層 (モジュール) 構造を持つ場合の、中心性の値の近似手法を開発した。この手法は、頂点数が多いネットワークに対して有効である。また、線虫のように頂点数が少ないネットワークに対しても、頂点の重要性をそれが属するグループの重要性と、その頂点のグループ内での重要性の積で近似できるという解釈を与える。

(3) 平成 20 年度から 22 年度までに、研究計

画の項目 C)について研究を進めた。まず、素子が同期していることは仮定し、その上でどのような場合に振動の周期のゆらぎが小さい(振動が精確である)かを、結合振動子モデルを用いて解析した。具体的には、均一な動的素子、かつ、無向ネットワークでは、集団ゆらぎは中心極限定理と一致することが明らかになった。すなわち、ゆらぎの標準偏差は素子数の逆数の平方根に比例することがわかった。したがって、この場合は、素子がネットワーク化することによってノイズの逓減が実現できる。一方、一般のネットワークでは中心極限定理よりも弱い素子数への依存性を伴って、ネットワークのノイズは減少する。特に、有向スケールフリー・ネットワークでは、標準偏差が素子数の逆数の平方根以外のべきに比例するという特徴的な依存性を持つ。また、無向ネットワークでも、格子結合振動子系でターゲットパターンやスパイラルパターンが現れる場合は、ある程度の素子数以上でゆらぎが減少しなくなることを明らかにした。

(4) 平成 22 年度から 24 年度までに、研究計画の項目 D)について研究を進めた。具体的には、最大エントロピー法と呼ばれる手法を fMRI 信号に用いて、脳ネットワークを推定した。最大エントロピー法は統計物理学でイジング・モデルと呼ばれ、統計学や情報幾何学では対数線形モデルと呼ばれるモデルである。各時刻での計測データ(スナップショット)について、ある閾値で切って各 ROI の状態を活動または非活動のどちらかに 2 値化することは、本手法の特徴の 1 つである。ROI が  $N$  個あれば、各スナップショットは 2 の  $N$  乗個ある可能な状態のうちの 1 つとなる。スナップショットが 2 の  $N$  乗個のそれぞれの状態をとる確率は、実験データとモデルでなるべく近くなるように、統計的手法でモデルのパラメータ値を決定した。

データは、被験者が特に何もしていないとき、2 種類の全脳レベルのネットワークに属する脳領域から得られる fMRI 信号(default mode network と frontoparietal network。特に前者は、被験者が何もしていない時に活性化されている脳ネットワークとされている)を用いた。最大エントロピー法により推定されたモデルは、データをよく説明することがわかった。さらに、解剖学的結合をもとにしたネットワークと、本手法により推定されたネットワークを照合したところ、その当てはまり度合いは、機能的結合や他の手法から推定されたネットワーク構造よりも高かった。したがって、最大エントロピー法は、擬相関やペアを個別に推定してしまうこと、といった機能的結合の弱点を克服しつつ、実データを説明する力も持つこと

が期待される。

(5) 平成 22 年度から 24 年度までに、研究計画の項目 E)について研究を進めた。具体的には、素子から素子への信号伝達を時間的に離散的なイベントと見なし、イベント系列の予測可能性を定量化する手法を開発した。個々の素子にとってのイベント系列を、伝達の相手素子をイベントの時刻順に並べた系列であると定義する。次に、個々の素子のイベント系列の予測可能性を、直前のイベントの相手がどの素子であったかを知ることにより次のイベントの相手がどの素子であるかについて得られる情報量として定義する。この予測可能性はイベント系列の相互情報量を用いて定量化する。入手可能であるデータに対して本手法を適用した結果、イベント系列はある程度予測可能であることが判った。この予測可能性の主な原因はイベント時間間隔のバースト性であった。すなわち、一度イベントが起こった素子対は短い時間間隔の間に再びイベントを起こしやすい、という傾向がかなりの程度予測可能性に寄与していた。しかしながら、そのバースト性の影響を除いてもなおイベント系列には有意な予測可能性が見られた。

次に、テンポラル・ネットワークにおける個々のイベントの重要度の指標を提案する。重要性は、静的なネットワークにおいては個々の素子や結合の中心性と呼ばれ、基準や応用に応じて中心性の定義が色々存在する。本研究では、イベントに含まれる 2 素子に、他の素子についてより最近の情報をもたらすようなイベントを重要であると見なし、イベントの重要度を定義した。すなわち、直近性の意味で情報を多く運ぶと思われるイベントほど重要である、という定義である。提案された重要度指標を人工データや実データに適用し、重要度指標の性質を調べた。特に、実データから多数の重要度の低いイベントを取り除いても、全体としてのネットワークの連結性は保たれることが判った。すなわち、テンポラル・ネットワークの結合は少数の重要なイベントによって保つことが可能である、という意味での頑健性が示唆される。また、実データをランダム化したデータに対して同様のイベント除去テストを行うことにより、頑健性の主因がペアごとのイベント発生時間間隔のバースト性であることがわかった。

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 21 件) [全て査読有]

1. Ito, M., Masuda, N., Shinomiya, K., Endo, K., and Ito, K. (2013). Systematic analysis of neural projections in the *Drosophila* brain as a composition of clonally associated units. *Current Biology* *23*, 644–655.
2. Watanabe, T., Hirose, S., Wada, H., Imai, Y., Machida, T., Shirouzu, I., Konishi, S., Miyashita, Y., and Masuda, N. (2013). A pairwise maximum entropy model accurately describes resting-state human brain networks. *Nature Communications* *4*, 1370.
3. Nakamura, M., and Masuda, N. (2012). Groupwise information sharing promotes ingroup favoritism in indirect reciprocity. *BMC Evolutionary Biology* *12*, 213.
4. Ohkubo, J. (2012). One-parameter extension of the Doi-Peliti formalism and its relation with orthogonal polynomials. *Physical Review E* *86*, 042102.
5. Ohkubo J. (2012). Counting statistics for genetic switches based on effective-interaction approximation. *Journal of Chemical Physics* *137*, 125102.
6. Kori, H., Kawamura, Y., and Masuda, N. (2012). Structure of cell networks critically determines oscillation regularity. *Journal of Theoretical Biology* *297*, 61–72.
7. Ueno, T., Masuda, N., Kume, S., and Kume, K. (2012). Dopamine modulates the rest period length without perturbation of its power law distribution in *Drosophila melanogaster*. *PLoS ONE* *7*, e32007.
8. Takaguchi, T., Sato, N., Yano, K., and Masuda, N. (2012). Importance of individual events in temporal networks. *New Journal of Physics* *14*, 093003.
9. Ohkubo, J. (2011). Approximation scheme based on effective interactions for stochastic gene regulation. *Physical Review E* *83*, 041915.
10. Ohkubo, J. (2011). Nonparametric model reconstruction for stochastic differential equation from discretely observed time-series data. *Physical Review E* *84*, 077802.
11. Masuda, N. (2011). Clustering in large networks does not promote upstream reciprocity. *PLoS ONE* *6*, e25190.
12. Ohkubo, J., and Eggel, T. (2010). Direct numerical method for counting statistics in stochastic processes. *Journal of Statistical Mechanics* P06013.
13. Ohkubo, J., Yoshida, K., Iino, Y., and Masuda, N. (2010). Long-tail behavior in locomotion of *Caenorhabditis elegans*. *Journal of Theoretical Biology* *267*, 213–222.
14. Masuda, N., and Kori, H. (2010). Dynamics-based centrality for general directed networks. *Physical Review E* *82*, 056107.
15. Watanabe, T., and Masuda, N. (2010). Enhancing the spectral gap of networks by node removal. *Physical Review E* *82*, 046102.
16. Iwagami, A., and Masuda, N. (2010). Upstream reciprocity in heterogeneous networks. *Journal of Theoretical Biology* *265*, 297–305.
17. Masuda, N., Kawamura, Y., and Kori, H. (2010). Collective fluctuations in networks of noisy components. *New Journal of Physics* *12*, 093007.
18. Ohkubo, J. (2009). Posterior probability and fluctuation theorem in stochastic processes. *Journal of the Physical Society of Japan* *78*, 123001.
19. Masuda, N., Kawamura, Y., and Kori, H. (2009). Analysis of relative influence of nodes in directed networks. *Physical Review E* *80*, 046114.
20. Masuda, N., Kawamura, Y., and Kori, H. (2009). Impact of hierarchical modular structure on ranking of individual nodes in directed networks. *New Journal of Physics* *11*, 113002.
21. Ohkubo, J. (2008). The stochastic pump current and the non-adiabatic geometrical phase. *Journal of Statistical Mechanics* P02011.

〔学会発表〕(計 11 件)

1. Kori, H., Kawamura, Y., and Masuda, N. (2013). Network structure dependence of collective enhancement of temporal precision in coupled noisy oscillators. The First Annual Winter q-bio Meeting. February 18-21, Waikiki, Hawaii.

2. Masuda, N. (2012). Quantifying importance of interaction events in temporal networks. Toward Mathematical Foundations of Complex Network Theory. September 14-16, Kyoto, Japan.

3. Kori, H., Kawamura, Y., and Masuda, N. (2012). Dependence of oscillation regularity on network structure in coupled noisy oscillators. European Conference on Complex Systems (ECCS'12). September 3-7, Brussel, Belgium.

4. Takaguchi, T., Sato, N., Yano, K., and Masuda, N. (2012). A centrality measure for interaction events in temporal networks. European Conference on Complex Systems (ECCS'12). September 3-7, Brussel, Belgium.

5. Takaguchi, T., Sato, N., Yano, K., and Masuda, N. (2012). Detecting important interaction events in temporal networks. NetSci 2012. June 20-22, Evanston, Illinois, USA.

6. Masuda, N. (2012). Dependence of oscillation regularity on structure of networks. Anomalous Statistics, Generalized Entropies and Information Geometry. March 6-10, Nara, Japan.

7. Kori, H., Kawamura, Y., and Masuda, N. (2011). Network structure dependence of oscillation regularity in coupled noisy oscillators. Engineering of Chemical Complexity. July 4-8, Berlin, Germany.

8. Kori, H., Kawamura, Y., and Masuda, N. (2011). Design principle of precise neural clocks. The 3rd International Conference on Cognitive Neurodynamics (ICCN2011). June 9-13, Hilton Niseko Village, Hokkaido, Japan.

9. Watanabe, T. and Masuda, N. (2011). Sequential node removal to increase the spectral gap of networks. NetSci 2011. June 8-10, Budapest, Hungary.

10. Masuda, N., Kawamura, Y., and Kori, H. (2011). Collective phase diffusion in networks of noisy oscillators. SIAM Conference on Applications of Dynamical Systems. Workshop: Linking Neuronal Network Architecture and Collective Dynamics. May 22-26, Snowbird, Utah, USA.

11. Kori, H., Kawamura, Y., and Masuda, N. (2010). Theory of collective enhancement of temporal precision in oscillator networks. Biosignal 2010, July 14-16, Berlin, Germany.

〔図書〕(計 1 件)

増田直紀, 今野紀雄. 複雑ネットワーク — 基礎から応用まで. 近代科学社 (2010).

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

いくつかの研究成果の日本語による解説を以下のホームページで行っている。

<http://www.stat.t.u-tokyo.ac.jp/~masuda/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

増田 直紀 (MASUDA NAOKI)

東京大学・大学院情報理工学系研究科・准教授

研究者番号 : 40415295

(2) 研究分担者

大久保 潤 (OHKUBO JUN)

京都大学・情報学研究所・講師

研究者番号 : 70451888

(3) 連携研究者

野崎 大地 (NOZAKI DAICHI)

東京大学・教育学研究科・准教授

研究者番号 : 70360683