

令和 2 年 7 月 1 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2014～2019

課題番号：26280007

研究課題名(和文)大規模な点事象時系列に階層ネットワークを適合させる状態空間法の構築

研究課題名(英文)Constructing state-space models that fit hierarchical networks to multitude of event sequences

研究代表者

篠本 滋 (Shinomoto, Shigeru)

京都大学・理学研究科・准教授

研究者番号：60187383

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 9,700,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、大規模並列計測によって得られる神経スパイク信号列から神経回路を再構成するという問題に取り組んだ。神経信号から結合を推定するという考え方そのものは50年以上前から提唱されていたが、神経活動現象が複雑なため、これまで十分信頼性のある推定は得られていなかった。我々は機械学習で発展した一般化線型モデルを相互相関に適用するアルゴリズムを構築し、大規模ネットワークのシミュレーションを用いて推定精度を検証した。この研究は始めてから完成まで6年の歳月を要したが最終的には2019年にNature Communicationsに出版された。この6年間には他の研究も進展し多くの成果が得られた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

近年は計測技術の急速な進展によって膨大な神経スパイク信号が得られるようになってきているので、同時計測された信号列から神経回路に関する知見が得られるようになると期待される。また解析手法は一般的なものなので神経信号のみならず、社会データにも適用することによって社会の構造に対する知見が得られるようになると考えられる。

研究成果の概要(英文)：In this project, we have tackled the problem of reconstructing neuronal circuitry from a large number of parallel spike trains recorded from cortical neurons in vivo. The original idea of inferring neuronal synaptic connections from parallel spike trains was proposed by Perkel, Gerstein, and Moore in more than 50 years ago. The existing methods can give plausible inferences about connections but also have produced a lot of false inferences due to large fluctuations in neuronal activity. We constructed a new analytical method by applying a Generalized Linear Model to a cross-correlation between spike trains for a pair of neurons. The new method has the potential to capture the difference in neuronal computation in different brain regions. It took us 6 years to complete the study before we published the result in Nature Communications in 2019. We have also obtained a lot of other studies during this period.

研究分野：計算論的神経科学

キーワード：神経スパイク 状態空間法 大規模データ

1. 研究開始当初の背景

事象が時空間上の点で起こる現象は顧客の到着、生産システム、地震、メールの発信、神経スパイク信号など多岐にわたるが、計測技術の急速な進歩によってその膨大な情報が計測できるようになり、データをもとに要素間の関係を推定する研究が行われるようになった。このいわゆるビッグデータ解析の動きは脳科学においても顕著であり、米国の Brain Initiative や欧州の Human Brain Project は神経回路の同定を標榜しており、日本でも類似のプロジェクト案が持ち上がっている。現在のところ、操作的実験検証が可能な機能領野間のマクロな情報の流れについては一定の確度の推定が得られているが、プロジェクトの主目的であるネットワーク構造と神経ダイナミクスについては、構成要素であるニューロンが非常に多く、検証方法も確立していないこともあって、まだ確度の高い推定の見通しが立っていない。各研究者は手持ちのデータについて解析を行って独立な結果を報告しており、異なる手法の比較検討やその確度の比較は十分には行われていないというのが現状である。検証の問題は一般のビッグデータ解析にも共通する重要課題であって、本腰を入れて取り組む時期が来ている。

2. 研究の目的

計測技術の急速な進歩によって大規模データが手に入るようになり、その解析を通して要素間の関係性を探る研究が盛んになっている。神経信号からニューロン間の結合を推定する研究もその一例である。これまで構造の推定が中心課題であり、構造とダイナミクスの関係を探る段階には入っていなかったが、本申請研究では、時系列からニューロン間の結合を同定すると共に、各ニューロンが受ける信号の同期性をとらえ、ネットワークとダイナミクスの関係を探る。具体的には、推定された結合をもとにニューロンをグルーピングする一方で、ダイナミクスの同期性にに基づいたグルーピングも割り出し、両者の関係性を定量的に評価する。

3. 研究の方法

同時多点計測されたスパイク時系列データからネットワーク構造を推定するにあたっては、比較的普及しているいくつかの推定方法に加えて一般化線型モデルやコピュラ解析などを用いた新規の方法を実データにあてて相互の信頼性を検証すると共に、結合を与えたモデルをシミュレーションすることによって推定確度の検証を行う。より具体的には、並列計測データから神経ネットワークを推定するために、神経スパイク列から計算される相互相関関数にたいして一般化線型モデルを適合することで結合を推定するアルゴリズムを開発する。その推定のホジキン・ハクスリー型ニューロンからなる回路の大規模シミュレーションを行って、真の結合セットと推定結合とを直接比較し、推定の確度を評価し、またそれを最適化する。シミュレーションでは神経細胞の活動度に、現実の神経データにみられる大きな揺らぎをとりいれる。大きな揺らぎのある場合には推定は劣化するであろうが、そのなかで最善を尽くしてどの程度の推定精度が得られるかという点を評価する。構造推定結果から興奮性・抑制性ニューロンの分別も行う。推定に必要なデータ量、計測時間についても理論を構築する。

4. 研究成果

並列計測されたスパイク時系列データから神経細胞間の結合を推定して神経回路を求める研究に関しては、研究構想は 10 年近く前から抱いていたが、とりかかってみると予想以上に難しい問題であることがわかった。理論的な可能性については Perkel, Gerstein, and Moore によって 50 年以上前に示されていたのにもかかわらず、実用化されていなかった理由は、現実のデータは非常に大きな揺らぎを伴っており、それに耐える解析手法の開発は容易ではなかったということにあった。我々は様々な試行錯誤を経て、相関関数に一般化線型モデルを当てて揺らぎを吸収させることによる解決法を見出した。技術的にも様々な問題をクリアする必要があり、取りかかってからまとまるまでに数年を要したが、ようやく 2019 年に Nature Communications に出版されるに至った。そこでは結合推定に必要な計測時間を見積もる公式も導出した。その理論から、数時間の計測からシナプス結合を見積もるには発火レートが 1Hz 程度は必要であることがわかった。現在マルチ電極からの計測で数百個の細胞が同時記録できるので数百個の神経細胞間の結合図を作ることが出来るようになった。

この期間には結合推定の研究テーマ以外にも脳神経信号のパターンの領野依存性、種への依存性、等の研究も推し進めた。発火パターンの規則性を分析したところ、神経信号は機能領野に応じて異なる規則性をもつことを 2009 年の研究で明らかにしたが、国内外の多くの研究グループからより多くの実験データをいただき、サルのみならず、ネコ、ラット、マウスにいたる神経信号の違いを分析した。これらの種の間の脳のサイズは大きく異なり、発火頻度もかなり違うにもかかわらず、発火規則性については運動、感覚、連合などの機能に応じて類似した発火パターンを示すことも明らかにして 2016 年に Journal of Neuroscience に論文出版した。日本のみならず

らず、米国、ドイツ、フランス、チリ、韓国の研究グループからデータを収集し、54名の共同研究者による国際共同研究論文として結実した。

またこれらの研究以外に、Hawkes 過程を用いた自己励起システムの解析も行い、自己励起機構によって自発的な非定常揺らぎが発生することを理論的にも証明し 2016 年に Scientific Reports に論文出版した。また、系が発生する信号が揺らぐとき、その揺らぎが外因によって引き起こされているのか、内部の自己励起機構によって引き起こされているのかについて分析する統計解析理論を一般化線型モデルに基づいて確立し 2018 年に Physical Review E に発表した。これら以外にもこの補助金によって多くの研究を進めることができ、多くの成果を論文として出版することができた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 10件 / うち国際共著 6件 / うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Fujita Kazuki, Medvedev Alexey, Koyama Shinsuke, Lambiotte Renaud, Shinomoto Shigeru	4. 巻 98
2. 論文標題 Identifying exogenous and endogenous activity in social media	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Physical Review E	6. 最初と最後の頁 52304
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) https://doi.org/10.1103/PhysRevE.98.052304	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 K. Fujita, S. Shinomoto, and L.E.C. Rocha	4. 巻 7
2. 論文標題 Correlations and forecast of death tolls in the Syrian conflict.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 15737
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi:10.1038/s41598-017-15945-x	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する
1. 著者名 R.E. Kass, S. Amari, K. Arai, E.N. Brown, C.O. Diekman, M. Diesmann, B. Doiron, U.T. Eden, A. Fairhall, G.M. Fiddymont, T. Fukai, S. Gruen, M.T. Harrison, M. Helias, H. Nakahara, J. Teramae, P.J. Thomas, M. Reimers, J. Rodu, H.G. Rotstein, E. Shea-Brown, H. Shimazaki, S. Shinomoto, B.M. Yu, and M.A. Kramer	4. 巻 5
2. 論文標題 Computational Neuroscience: Mathematical and Statistical Perspectives	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Annual Review of Statistics and Its Application	6. 最初と最後の頁 183-214
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) https://doi.org/10.1146/annurev-statistics-041715-033733	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 T. Onaga and S. Shinomoto	4. 巻 6
2. 論文標題 Emergence of event cascades in inhomogeneous networks.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 33321
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi:10.1038/srep33321	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yasuhiro Mochizuki et al.	4. 巻 36
2. 論文標題 Similarity in neuronal firing regimes across mammalian species.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Journal of Neuroscience	6. 最初と最後の頁 5736-5747
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) DOI: https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0230-16.2016	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Y. Yamanaka, S. Amari, and S. Shinomoto	4. 巻 91
2. 論文標題 Microscopic instability in recurrent neural networks.	5. 発行年 2015年
3. 雑誌名 Physical Review E	6. 最初と最後の頁 32921
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) http://dx.doi.org/10.1103/PhysRevE.91.032921	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Lubomir Kostal and Shigeru Shinomoto	4. 巻 13
2. 論文標題 Efficient information transfer by Poisson neurons	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Mathematical Biosciences and Engineering	6. 最初と最後の頁 509-520
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3934/mbe.2016004	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Yasuhiro Mochizuki and Shigeru Shinomoto	4. 巻 89
2. 論文標題 Analog and digital codes in the brain	5. 発行年 2014年
3. 雑誌名 Physical Review E	6. 最初と最後の頁 22705
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) http://dx.doi.org/10.1103/PhysRevE.89.022705	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tomokatsu Onaga and Shigeru Shinomoto	4. 巻 89
2. 論文標題 Bursting transition in a linear self-exciting point process	5. 発行年 2014年
3. 雑誌名 Physical Review E	6. 最初と最後の頁 42817
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) http://dx.doi.org/10.1103/PhysRevE.89.042817	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kobayashi Ryota, Kurita Shuhei, Kurth Anno, Kitano Katsunori, Mizuseki Kenji, Diesmann Markus, Richmond Barry J., Shinomoto Shigeru	4. 巻 10
2. 論文標題 Reconstructing neuronal circuitry from parallel spike trains	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 4468
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) https://doi.org/10.1038/s41467-019-12225-2	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

[学会発表] 計13件 (うち招待講演 7件 / うち国際学会 10件)

1. 発表者名 Shigeru Shinomoto and Kazuki Fujita
2. 発表標題 Inferring the source of fluctuations in neuronal activity
3. 学会等名 Neural Coding workshop (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Ryota Kobayashi, Shuhei Kurita, Katsunori Kitano, Kenji Mizuseki, Barry J. Richmond, Shigeru Shinomoto
2. 発表標題 Estimation of synaptic connections from parallel spike trains
3. 学会等名 Neural Coding workshop (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Shigeru Shinomoto
2. 発表標題 Emergence of cascades in the linear and nonlinear Hawkes processes
3. 学会等名 BIRS workshop “Brain Dynamics and Statistics: Simulation versus Data” (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Kazuki Fujita, Shinsuke Koyama, and Shigeru Shinomoto
2. 発表標題 Inferring the origin of nonstationary fluctuation in event occurrences.
3. 学会等名 Eighth International Workshop Statistical Analysis of Neuronal Data (SAND8) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Shigeru Shinomoto
2. 発表標題 Inferring the source of fluctuation in neuronal activity.
3. 学会等名 ICERM on Integrating Dynamics and Statistics in Neuroscience (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Shigeru Shinomoto and Tomokatsu Onaga
2. 発表標題 Criticality of dynamical epidemic burst spreading through inhomogeneous networks
3. 学会等名 4th INCF Japan Node International Workshop (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Shigeru Shinomoto
2. 発表標題 Review of single spike train analyses
3. 学会等名 Modeling Neural Activity 2 (MONA2) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Tomokatsu Onaga and Shigeru Shinomoto
2. 発表標題 Criticality of dynamical epidemic burst spreading through a network of individuals
3. 学会等名 Seventh International workshop Statistical Analysis of Neuronal Data (SAND7) (国際学会)
4. 発表年 2015年

1. 発表者名 Tomokatsu Onaga and Shigeru Shinomoto
2. 発表標題 Criticality of dynamical epidemic burst spreading through a network of individuals
3. 学会等名 NetSci 2015 (国際学会)
4. 発表年 2015年

1. 発表者名 Shigeru Shinomoto
2. 発表標題 Relating neuronal firing to epidemics and tweets
3. 学会等名 Mathematical Modeling and Statistical Analysis in Neuroscience (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2015年

1. 発表者名 Shigeru Shinomoto
2. 発表標題 Endogenous fluctuation in neuronal firing rate.
3. 学会等名 Mathematical Modeling and Statistical Analysis in Neuroscience (招待講演)
4. 発表年 2014年

1. 発表者名 Tomokatsu Onaga, Shigeru Shinomoto
2. 発表標題 Intrinsic fluctuation in networks of spiking neurons.
3. 学会等名 Neural Coding 2014 (招待講演)
4. 発表年 2014年

1. 発表者名 Tomokatsu Onaga, Shigeru Shinomoto
2. 発表標題 Bursting activity spreading through asymmetric interactions.
3. 学会等名 Complex Networks 2014
4. 発表年 2014年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

Toolbox for constructing the best histograms
<http://www.ton.scphys.kyoto-u.ac.jp/~shino/histograms/>

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----