

令和元年6月7日現在

機関番号：82401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K00418

研究課題名(和文)全脳ネットワーク分析

研究課題名(英文)Whole brain network analysis

研究代表者

岡本 洋 (Okamoto, Hiroshi)

国立研究開発法人理化学研究所・脳神経科学研究センター・客員研究員

研究者番号：00374067

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：全脳アーキテクチャ(全脳が情報を処理する仕組み)を明らかにするための「全脳ネットワーク分析」の方法を構築した。この方法は、ネットワークからコミュニティ(密につながったかたまり部分、個々のコミュニティには個々の機能モジュールが対応する)を抽出することに基づくものであり、全脳アーキテクチャの機能構成図を描き出すことを可能にする。この方法を実際の全脳ネットワークデータに適用して新規な知見を得ることにより、その有効性を確認した：マウスの視覚野はヒトやサルと同様に腹側経路と背側経路とに機能分化している；全脳の機能階層構造は非木型であり、これは脳情報処理の効率性・柔軟性を示唆する。

研究成果の学術的意義や社会的意義

脳は情報をネットワークとして処理する。本研究の目的は、脳情報処理の仕組みに脳ネットワークの分析を通じてせまる方法を構築することである。コミュニティ構造抽出方法を確立することによりこの目的をほぼ達成し、脳情報処理を全面的に解明するための橋頭保を築くことができた。さらに、本研究が構築した方法は、現実世界における脳以外の様々なネットワーク(例えば、文書引用関係、SNSにおける知人関係、購買履歴における商品と消費者との関係)にも適用可能であり、社会・産業における様々な価値にもつながることが期待される(例えば、購買履歴から特徴的な購買層・商品群を見つけてそれを販売・宣伝戦略立案に役立てる)。

研究成果の概要(英文)：We have established a method to approach the whole brain architecture, the mechanism of information processing in the whole brain. This method is based on community detection in networks, where communities refer to sets of nodes in the network that are mutually connected at higher probability and are associated with functional modules. Applying this method to whole brain networks will therefore reveal the functional configuration diagram of the whole brain architecture. We have examined real brain network data by using this method and acquired novel findings: The mouse visual cortical area is functionally differentiated into ventral and dorsal pathways as with those of human and primate; hierarchical organization of the whole brain networks is generally non-tree structured, which suggests efficiency and flexibility of brain information processing.

研究分野：ネットワーク科学

キーワード：複雑ネットワーク 機械学習 階層構造 コネクトーム コミュニティ モジュール ランダムウォーク マルコフ連鎖 機

1. 研究開始当初の背景

- (1) 脳における情報処理は、ニューロンがつくるネットワークの上を信号が縦横に伝播することによって行われる。2000年代中頃から、脳情報処理の舞台である全脳ネットワーク地図 - コネクトームを描き出す試みが開始された。そのおかげで、本研究開始の平成27年の時点において、様々な種あるいは様々なレベル(解像度)のコネクトームが利用可能なデータとして揃いつつあった。
- (2) 現実世界における様々なネットワーク(WWW/インターネット、SNSにおける知人関係のネットワーク、文書引用関係のネットワーク、交通網、生体内タンパク相互作用ネットワーク、生体内遺伝子制御ネットワーク、その他)の性質を横断的に調べる複雑ネットワーク科学が、この20年近くの間急速に発展した。その結果、ネットワークに特徴的な様々な性質、および、それらを調べる方法が明らかになってきた。特に、ネットワークからコミュニティ(ネットワークの中の密につながったかたまり部分)を効果的・効率的に抽出する方法の開発は、複雑ネットワークの最重要テーマであり、これまでに多くのコミュニティ抽出方法が提案されてきた。
- (3) (1)および(2)の状況を鑑み、コネクトームのコミュニティ構造分析を通じて全脳アーキテクチャ(全脳が情報を処理する仕組み)にアプローチすることを発案した。ここで、コミュニティ構造分析とは、単に個々のコミュニティを抽出するのみならず、それらの横方向の関係および縦方向の階層構造をも明らかにすることをいう。個々のコミュニティには、全脳アーキテクチャの機能モジュールが対応する。したがって、コネクトームのコミュニティ構造がわかれば、全脳アーキテクチャの機能構成図が得られる。

2. 研究の目的

脳ネットワークのコミュニティは遍在的(pervasive)な構造をもつことを特徴とする。すなわち、ノード n がコミュニティ k にどの程度関わるかを表す非負のスカラー値(例えばこれを $p(n|k)$ と記す)があり、これらがコミュニティ k の遍在的構造を定める。すなわち、 $p(n|k)$ がより大きければノード n はコミュニティ k により深く関わる。そこには、コミュニティの内と外とを隔てる明確な境界が存在しない。複雑ネットワーク科学ではすでに多数のコミュニティ検出方法が提案されているが、コミュニティを遍在的構造物として検出する方法はまだなかった。さらには、遍在的コミュニティの階層構造がどのようなものになるかについては、問題としてすらほとんど認識されていなかった。そこで、本研究の第一の目標を

- (1) 遍在的コミュニティを抽出する方法、および、遍在的コミュニティの階層構造を明らかにする方法の構築

に設定した。

第二の目標を

- (2) 遍在的コミュニティ構造抽出方法(1)を実際のコネクトームデータに適用して新規な知見(左記の試みによって初めてわかること)を獲得して、この方法の有効性を例証すること

に設定した。本研究の目的は、コネクトームデータ分析に基づく全脳アーキテクチャ解明のための方法論を確立することである。本研究終了の後に本格的に行われるコネクトームデータ分析への道標を立てることを、本研究の最終到達点とした。

3. 研究の方法

ネットワークからコミュニティを遍在的構造物として抽出する方法を定式化した。ネットワーク上をリンクに沿ってノードからノードへと、ランダムに歩かまわるエージェント(Mr. Xと呼称する)を想像する。ネットワーク中に密につながったかたまり部分があるならば、Mr. Xの拳動は次のようなものになるであろう: Mr. Xは、ある密なかたまり部分に捕らえられてしばらくその中を歩き回り、あるときたまたま別のかたまり部分に移ってしばらくその中を歩き回り、またあるときたまたま別のかたまり部分に移ってしばらくその中を歩き回り、…。このように、個々のかたまり部分にランダムウォークの「滞留」がともなう。そこで、コミュニティをランダムウォークの「滞留」で定めることにする。

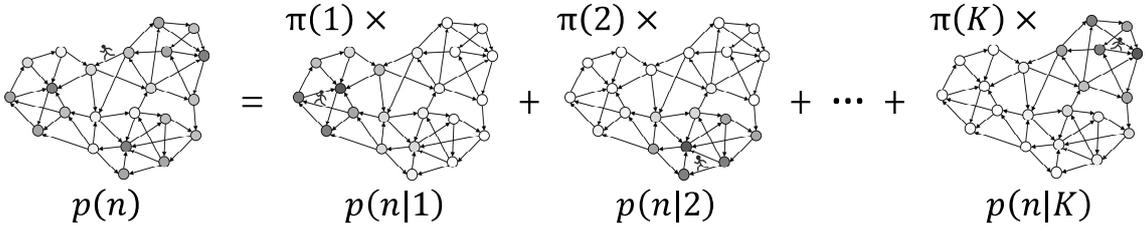


図1

個々の部分に付随するランダムウォーク滞留の一つ一つを切り出して、それぞれを個別のランダムウォークとみなしてみる（図1）。個別のランダムウォークを条件付き確率 $p(n|k)$ で表す。すなわち、 $p(n|k)$ は Mr. X がコミュニティ k に滞在しているという条件の下で、彼がノード n にいる確率である。一方、どのコミュニティに滞在しているかに関わらず、Mr. X がノード n にいる確率が $p(n)$ である。これはマルコフ連鎖

$$p_t(n) = \sum_{m=1}^N T_{nm} p_{t-1}(m) \quad (1)$$

の定常状態として与えられる（ $\lim_{t \rightarrow \infty} p_t(n) = p(n)$ ）。ここで、 T_{nm} はノード m から n への遷移確率であり、ネットワークの隣接行列 $\mathbf{A} = (A_{nm})$ から $T_{nm} \equiv A_{nm} / \sum_{n'=1}^N A_{n'm}$ で定められる； N はネットワークを構成するノードの総数である。 $p(n)$ が $p(n|k)$ を用いて次のように分解できたと仮定する（図1）：

$$p(n) = \sum_{k=1}^K \pi(k) p(n|k) . \quad (2)$$

ここで、 $\pi(k)$ は Mr. X がコミュニティ k に滞在する確率であり、 $\pi(k) \geq 0$ 、 $\sum_{k=1}^K \pi(k) = 1$ を満たす。したがって、 $p(n)$ を入力として、(2)式の $p(n|k)$ と $\pi(k)$ を解くことができれば、ランダムウォーク滞留として定めたコミュニティの抽出が達成される。

式(2)は、 $p(n)$ を $p(n|k)$ の混合分布として表す。確率的機械学習では、潜在変数を導入して混合分布を解く方法がすでに確立されている（例えば、確率的機械学習に関する定番の教科書[2]を参照）。この方法に従って、 $p(n|k)$ と $\pi(k)$ を求めるためのアルゴリズム（EMアルゴリズム）を導くことができる：

E-step:

$$r(k|l) = \frac{\pi(k) \prod_{n=1}^N [p_t(n|k)]^{\tau_n^{(l)}}}{\sum_{k=1}^K \pi(k) \prod_{n=1}^N [p_t(n|k)]^{\tau_n^{(l)}}} . \quad (3)$$

M-step:

$$\pi(k) = \sum_{l=1}^L \tilde{p}(l) r(k|l) , \quad (4)$$

$$p_t(n|k) = \frac{\alpha}{\alpha + \pi(k)} \sum_{m=1}^N T_{nm} p_{t-1}(m|k) + \frac{1}{\alpha + \pi(k)} \frac{1}{2} \sum_{l=1}^L \tilde{p}(l) r(k|l) \tau_n^{(l)} . \quad (5)$$

ここで、 $\tilde{p}(l)$ は Mr. X がリンク l にいる確率であり、 $\tilde{p}(l) = T_{ab} p(b)$ （ノード a および b は、それぞれ、リンク l の終点および始点）で与えられる； L はリンクの総数である； $(\tau_n^{(l)}) = (\delta_{n,a} + \delta_{n,b})$ はリンク l を表す 2-of- N ベクトル（二個の成分だけが1であり、他の成分はすべてゼロの N 次元ベクトル）である。 $p_t(n|k)$ と $\pi(k)$ の初期条件を適当に定めて EM-step (3-5) を繰り返すことにより、 $p(n|k)$ と $\pi(k)$ を求めることができる。

上記のコミュニティ抽出方法を MDMC (Modular Decomposition of Markov Chain) と名付けた。MDMC が抽出するコミュニティは確率分布 $p(n|k)$ により定められるものであり、「研究の目的」で述べたように遍在的構造を有する。Karrer-Ball-Newman の確率的ブロックモデル[3]は、MDMC 以前に提案されたものの中で、遍在的コミュニティを抽出できる唯一の方法である。MDMC と Karrer-Ball-Newman 確率的ブロックモデルとの間でベンチマークネットワークを用

いた比較実験を行い、MDMCの方がより高精度に遍在的コミュニティを抽出できることを確認した (data not shown)。さらに、Karrer-Ball-Newman確率的ブロックモデルは有向グラフには適用できないが、MDMCは有向グラフからも遍在的コミュニティを抽出できる。脳ネットワークは有向グラフである。本研究が確立したMDMCは、脳ネットワークから遍在的コミュニティを抽出できる唯一の方法である。

4. 研究成果

Allen Brain Atlas [1]が公開するマウスのコネクトームデータから視覚野あるいは全脳における領域間のネットワークを構成し、これをMDMCで分析して以下の発見を得た。

(1) マウス視覚野は腹側経路と背側経路に機能分化する

サルやヒトの視覚野は腹側経路 (ventral pathway) と背側経路 (dorsal) とに機能分化していることが知られている。腹側経路は物体認識 (object recognition) に、背側経路は視覚文脈 (visual context) の認識に関わる。マウスその他の齧歯類の視覚野に同様な構造があるかどうかは、これまで明らかではなかった。

Allen Brain Atlas [1]に昨年 (2018) 公開された高解像データから、マウス視覚野の10領域 (図2)の間の結合強度を作成した。この結合強度表を隣接行列とするネットワークにMDMCを適用し、これを二つの遍在的コミュニティに分解した (表1)。それぞれのコミュニティについて、 $p(n|k)$ の大きい順に領域を並べた (表1)。各領域の位置の情報は分析に一切用いられていないにもかかわらず、一方のコミュニティでは上位に腹側よりの領域が並び、もう一方では背側よりの領域が並び、さらに、前者では多層のフィードフォワード結合が形成されていることを示した (data not shown)。この結合様式は、物体認識において高い性能を示す深層学習のニューラルネットワークアーキテクチャに類似する。以上から、マウス視覚野もサルやヒトの視覚野と同様に、背側経路と腹側経路に機能分化していることが強く示唆される。

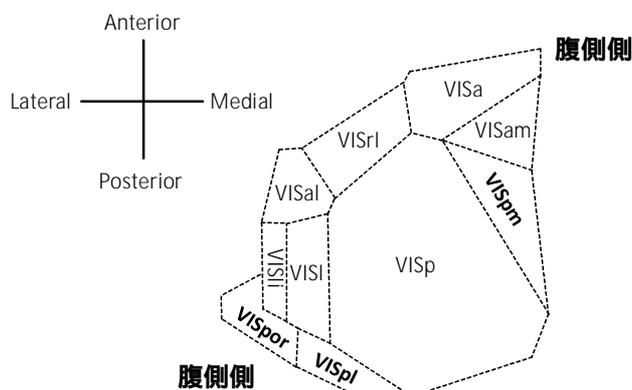


図2：マウス視覚野の10領域

ventral			dorsal		
region	$p(n k)$	$pi(k)$	region	$p(n k)$	$pi(k)$
VISp	0.570566	0.687146	VISp	0.362371	0.312856
VISI	0.120906		VISpm	0.127781	
VISpor	0.080625		VISam	0.119569	
VISpl	0.049253		VISa	0.107609	
VISli	0.042564		VISI	0.078093	
VISal	0.041426		VISal	0.065695	
VISrI	0.037718		VISrI	0.048984	
VISpm	0.033291		VISpor	0.036755	
VISam	0.014531		VISli	0.029004	
VISa	0.009119		VISpl	0.024139	

表2：視覚野を二つの遍在的コミュニティに分解する ($\alpha = 0.1$)

(2) 全脳ネットワークのコミュニティ階層構造は非木型である

ネットワークのコミュニティの階層構造が明らかになれば、そのネットワークが記述する複雑系の機能の階層的構成がわかる。本研究は脳ネットワークのコミュニティが遍在的であることを明らかにした。それでは、遍在的コミュニティの階層構造とはどのようなものであろうか？

本研究は、遍在的コミュニティの階層構造を導出する方法を提案する。MDMCは α を唯一のパラメータとして持つ。 α はコミュニティ分解の粒度を制御する。すなわち、 α の値を小さく (大きく) とれば、ネットワークはより多くの (少数の) のより大きな (小さな) コミュニティ

ィに分解される。このことに注目して、次の手続きを定める：まず、 α を小さな値に設定して MDMC の EM ステップを実行し、ネットワークを多数の小さなコミュニティに分解する；次に、 α を準静的に増加させる。

この手続きを Allen Brain Atlas に公開されているマウス全脳領域間ネットワークに適用した。 α が増加すると、しばらく $\pi(k)$ ($k=1, \dots, K$) はほぼ定常状態にとどまるが、ある時点で一つ以上の $\pi(k)$ が突然ゼロに崩壊すると同時に他の一つ以上の $\pi(k)$ が急激に増加した。これは、前者のコミュニティが後者のコミュニティに吸収されて、より大きなコミュニティが生成されるとともにコミュニティの数が減る、すなわち、階層の梯子を一段上ることを意味する。 α が準静的に増加するにつれて、このような不連続相転移が点過程的 (point process like) に起こることを通じて、階層構造が下部から徐々に現れる。

隣接する二層の間のコミュニティの関係を以下のように定式化した。層 h におけるノード n のコミュニティ k への帰属度を $p^{(h)}(k|n)$ と記す。層 h のコミュニティ k' と一つ上の層 $h+1$ のコミュニティ k との関係を

$$r^{(h+1 \leftarrow h)}(k \leftarrow k') \equiv \sum_{n=1}^N p(n) r^{(h+1 \leftarrow h)}(k \leftarrow k'|n) \quad (6)$$

で定める。ただし

$$r^{(h+1 \leftarrow h)}(k \leftarrow k'|n) \equiv \frac{\max(-\Delta p^{(h+1 \leftarrow h)}(k'|n), 0)}{\sum_{k'} \max(-\Delta p^{(h+1 \leftarrow h)}(k'|n), 0)} \times \max(\Delta p^{(h+1 \leftarrow h)}(k|n), 0),$$

$$\Delta p^{(h+1 \leftarrow h)}(k|n) \equiv p^{(h+1)}(k|n) - p^{(h)}(k|n)$$

である。 $r^{(h+1 \leftarrow h)}(k \leftarrow k')$ は、層 h におけるコミュニティ k' の確率のうち、層 $h+1$ に移る際にコミュニティ k に流入した分を表す (図 3)。

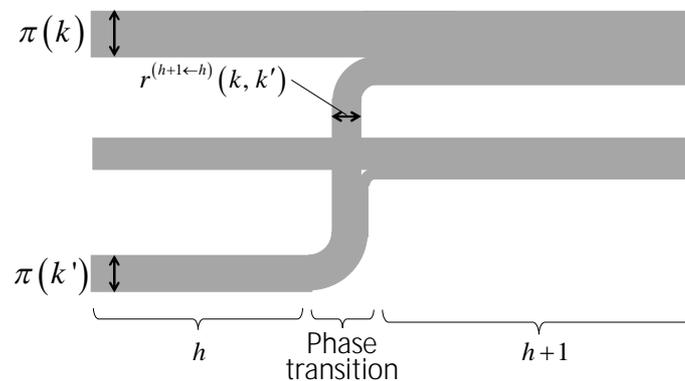


図 3

上記の手順で求めたコミュニティ階層構造を図 4 に示す。複数の親コミュニティを持つ子コミュニティが存在する、すなわち、コミュニティ階層構造が非木型であることに注目したい。これは、複数の上位機能モジュールが同一の下位機能モジュールを共有することを意味する。このような非木型の階層様式は、プログラミングではごくふつうに用いられているものである：有用な機能を関数としてモジュール化しておく；これらから必要なものを選択してより高位の機能を構成する；その結果、同一のモジュールが複数の高位機能の間で共有される。このような様式に従うことにより、柔軟かつ効率的にプログラムを組むことができる。脳は情報処理システムである。ゆえに、そこに備わる機能の階層構造が、プログラミングの場合と同様に非木型になっているというのは、合点のゆく話である。コネクトームの非木型コミュニティ階層構造は、脳が柔軟かつ効率的に情報を処理する仕組みを示唆する。

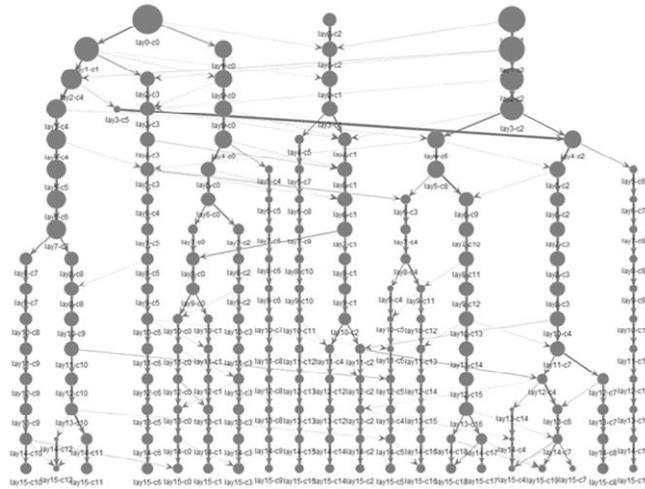


図 4：マウス全脳領域間ネットワークのコミュニティ階層構造

< 参考文献 >

- [1] <http://connectivity.brain-map.org/>
- [2] Bishop, C.M. Pattern Recognition and Machine Learning. Springer-Verlag Berlin, Heidelberg (2006)
- [3] Ball, B., Karrer, B., Newman, M.E.J. Efficient and principled method for detecting communities in networks. Phys Rev E 84, 036103 (2011)

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 7 件)

岡本洋 . 全脳ネットワーク分析：コネクトームのリバースエンジニアリング . 人工知能 (人工知能学会) 2017 年 32 巻, pp. 836-844 (依頼執筆)

Okamoto, H. Local community detection as pattern restoration by attractor dynamics of recurrent neural networks. BioSystems Vol. 146, pp. 85-90 (2016) (査読有)

その他 5 件 (査読有 4 ・ 依頼執筆 1)

〔学会発表〕(計 15 件)

Okamoto, H. & Qiu, X. Community detection by modular decomposition of random walk. Complex Networks 2018 (11-13 Dec 2018, Cambridge, U.K.) Book of Abstracts (ISBN: 978-2-9557050-2-5), 59-61 (2018)

Okamoto, H., Suzuki, Y., Hayami, T., Negishi, S., Tamaru, H., Mizutani, H., Yamakawa, H. Connectome informatics: Reverse engineering of whole brain networks. Advances in Neuroinformatics 2018 (<https://www.neuroinf.jp/aini2018/>)

その他 13 件

6 . 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：

ローマ字氏名：

所属研究機関名：

部局名：

職名：

研究者番号 (8 桁):

(2)研究協力者

研究協力者氏名：

ローマ字氏名：

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。