

氏名	加藤 秀行
博士の専攻分野の名称	博士（工学）
学位記号番号	博理工甲第 833 号
学位授与年月日	平成 23 年 3 月 23 日
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学位論文題目	Analysis on Topology and Dynamics in Neural Networks Organized through STDP (STDP により形成されるニューラルネットワークの構造解析とダイナミクスに関する研究)
論文審査委員	委員長 教授 池口 徹 委員 教授 重原 孝臣 委員 准教授 堀山 貴史 委員 准教授 内田 淳史 委員 准教授 橋口 博樹

論文の内容の要旨

脳には千億個の神経細胞が存在し、これらが複雑に結合することにより巨大な神経回路網を形成している。神経細胞は主として、シナプスと呼ばれる化学的な結合を介して情報を伝達している。皮質におけるシナプス数は神経細胞一つあたり、数千から数万に及び、神経細胞は、この神経細胞間の相互作用を用いて、情報を処理している。

一方、脳の高次機能である記憶や学習、発達の実現には、シナプスが重要な役割を担っていると考えられている。これはシナプスが、可塑性と呼ばれる変化と維持の二つの基本的な機能を有するためである。このシナプス可塑性は、心理学者である Hebb が提唱して以来、神経科学の分野で広く研究がなされてきた。

神経細胞は、スパイクと呼ばれる電気パルスを伝達することにより相互作用する。1970 年代からの研究では、神経細胞の活動としてスパイク頻度が注目され、スパイク頻度に依存したシナプス可塑性について多くの研究が行われた。このようなスパイク頻度に着目した研究は、様々な情報とスパイク頻度の相関が確認された当時の状況によるものである。このような状況により、モデル研究では、モデル化の段階でスパイクを出力するのではなく、スパイク頻度を出力する素子が扱われてきた。

しかし、計測技術が発展してきた 1990 年代には、こうした仮説に疑問が投げかけられ、原点に立ち戻り、スパイク頻度ではなく、スパイクそのものを扱うモデルを用いるようになった。このような状況において、Markram らにより、シナプス可塑性がスパイクの詳細なタイミングに依存するというスパイクタイミングに依存したシナプス可塑性 (STDP) が発見された。

この STDP を有する神経回路網における神経細胞の振る舞いは、モデル研究において、良く調べられており、様々な現象が報告されている。一方で STDP が形成する神経回路網の構造に関しては、シナプス結合強度の分布を除き、ほとんど解析されていないのが現状である。そこで本論文では、STDP 学習則により形成される機能的神経回路網の構造を様々な視点から解析し、また、そのような神経回路網における神経細胞の応答を単一神経細胞レベル、及び神経経路網レベルにおいて解析することにより、脳における情報処

理原理を解明するための知見を得ることを目的とする。

まず、神経回路網を結合強度、結合方向の無い最も基本的なネットワークとして解析を行う。ネットワークの解析手法として、近年、その普遍性から注目を集めている複雑ネットワーク理論を用いた。STDP 学習則においては、未だ議論に終止符が打たれていない結合強度依存性を考慮した。また、神経細胞モデルの違いにより生じる構造、振る舞いの検討も行った。その結果、ネットワークの結合強度、結合方向の無いネットワークによる解析では、神経回路網は、スモールワールド・ネットワーク、スケールフリー・ネットワーク、いずれも呈さないことが明らかとなった。

次に、STDP がシナプス結合強度を変化させることから、神経回路網を結合強度を有するネットワークとして解析を行った。まず、皮質、又は海馬の生理実験の結果をもとに、ポアソン過程に従うランダムスパイク列で刺激し、STDP 学習則における結合強度依存性を変化させた。このような条件下では、STDP 学習則における結合強度依存が低いほど、神経回路網の高いスモールワールド性が得られる結果となった。

上記のように、生理実験の結果から、神経回路網を外部入力としてポアソン過程を仮定した場合、神経回路網はスモールワールド性を示すが、実際の条件下では、神経細胞が時空間的構造を持ち発火することも考えられる。従って、そのような条件下で、神経回路網の構造の解析を行った。その結果、ポアソンランダムな外部入力で刺激した場合と比較し、神経回路網のスモールワールド性が向上する結果が得られた。また、神経回路の振る舞いを解析すると、ポアソン過程を仮定した場合と比較し、神経回路の同期度の向上が見られた。すなわち、神経回路網のスモールワールド性と同期度に相関関係が見られた。次に神経回路網のスモールワールド性が、同期を誘起するのに有効な構造であるのかを評価するため、ネットワークの統計量を保存したサロゲートネットワークを用いた解析を行った。STDP により形成された神経回路網は、サロゲートネットワークと比較し、非常に高い同期度を示した。一方、スモールワールド性による評価では、平均頂点間距離は必ずしも短くはならないが、クラスター係数が高い値を示した。この結果は、神経回路網におけるクラスター係数が同期において重要であることを示している。

さらに、神経回路網を結合に方向があるようなネットワークとして扱った場合、局所的結合パタンの有意性を調べることににより、STDP により高い非ランダム性が導かれることを明らかにした。また、抑制性結合強度が神経回路網の統計的性質に大きく影響を与えることが明らかとなった。また、局所的結合パタンの推移という概念を導入した解析では、抑制性結合強度が、より高次の局所結合パタンの推移確率を上昇させる結果が得られた。この結果は、近年、生理実験で観測されている神経細胞の高次相関が STDP により生成されていることを示唆している。

最後に、神経回路網を重み付き有向ネットワークとして解析した。STDP が神経回路網の状態に応じ、神経回路内の細胞を救心性細胞と遠心性細胞に分類することが確認された。また、救心性細胞は、多くの遠心性細胞から入力を獲得しており、遠心性細胞からの入力を統合する役割を担っていることが明らかとなった。また、救心性細胞の発火は、非常に周期性が高く、スパイク間隔を用いて情報表現している可能性が示唆される。

本論文により、STDP が様々な特徴的構造を導き、神経細胞の振る舞いに構造的特徴が反映されることが示された。また、本論文は、STDP 学習により導かれる神経回路網の構造解析の不十分さを指摘し、結合強度分布の確率的解析のみに留まっていた STDP により導かれる回路構造の解析手法に関して新たな知見を与えるものである。

論文の審査結果の要旨

学位論文審査委員会は、平成 23 年 2 月 8 日（火）に論文発表会を開催し、論文内容の発表に続いて、詳細な質疑と論文内容の審査を行った。以下は、審査結果の要約である。

脳には千億個の神経細胞が存在し、これらが複雑に結合することで神経回路網を形成している。神経細胞は主として、シナプスと呼ばれる化学的な結合を介して情報伝達を行う。大脳皮質におけるシナプスの数は細胞あたり数千から数万に及ぶといわれている。これらのシナプスを介して、神経細胞は相互作用することで、高次な情報処理を行っている。神経細胞は、スパイクと呼ばれる電気パルスの伝達により相互作用を行う。

脳の高次機能である記憶・学習・発達の実現には、シナプスが重要な役割を担っていると考えられている。これはシナプスが、可塑性を有するためである。心理学者の D.Hebb がシナプス可塑性を提唱以降、神経科学の分野ではシナプス可塑性に関する様々な研究が行われてきた。D. Hebb の提唱したヘブ則は、シナプスにおいて、シナプス前ニューロンが繰り返し発火（スパイクの発生）することにより、シナプス後ニューロンに発火が生じると、これらのニューロン間のシナプスの伝達効率が増強されるというものである。

1970 年代の研究ではスパイク頻度が注目され、スパイク頻度に依存したシナプス可塑性について多くの研究が行われた。しかし、Markram らの発見を機に、スパイクの詳細なタイミングに依存するシナプス可塑性（Spike-Timing Dependent Plasticity, 以下 STDP）の研究が広く行われるようになった。

このような STDP 学習を行う神経回路網の活動は、理論的にも調べられており、興味深い様々な現象が報告されている。一方、STDP 学習を行う神経回路網がどのような構造を有するのかという点に関しては、フォッカー・プランク方程式を用いることで、どのようなシナプス結合分布に収束するのかなどの知見が得られているものの、ニューロンとニューロンがどのように結合しているのかという構造的観点からの解析は、ほとんど解析されていないのが現状である。

そこで本論文では、STDP 学習により形成される神経回路網が、どのような構造を呈するのかという観点と STDP 学習により形成された神経回路網がどのような応答を生み出すのかという観点からの解析を行っている。その際、近年、種々の分野で注目されている複雑ネットワーク理論を導入することで、STDP 学習により導かれる神経回路網の構造と応答が、脳における高次情報処理にどのように寄与するのかということに関する種々の知見を得ている。

まず、第一章では、神経科学とその周辺に関する現在までの研究背景について述べられている。特に、本論文で導入している STDP 学習について概観し、本研究の位置づけおよび目的について述べている。

次に、第二章では神経科学に関する内容、特に、神経細胞の構造、振る舞いとシナプスの特性が詳細に述べられている。その際、神経細胞とシナプスのモデルについても、歴史的観点も含めて、丁寧に記述されている。また、第三章では、本論文で用いた定量化のための指標がまとめられている。具体的には、構造的特徴を評価するための複雑ネットワーク理論と応答を評価するための神経細胞のダイナミクスの定量化技法である。

第四章、第五章、第六章が本論文で得た成果をまとめた部分である。

第四章では、複雑ネットワーク理論において最も重要な性質であるスモールワールド性、スケールフリー性の観点からの解析が行われている。ポアソン過程に従うランダムスパイク列により神経回路網を刺激した場合、STDP 学習則における結合加重の依存度が低いほど、神経回路網のスモールワールド性が上昇することを示している。一方、時空間構造を有する刺激を仮定した場合、ポアソンランダムな外部入力で刺激した場合と比べて、神経回路網のスモールワールド性が有意に向上することも示している。神経回路の活動解析では、ポアソン過程を仮定した場合と比べて、神経細胞の同期発火が促進されることも示している。これ

はすなわち、神経回路網のsmallworld性と同期に相関関係が見られることを示す重要な知見である。神経回路網におけるsmallworld性の同期発火の関係性の評価には、ネットワーク統計量を保存したサロゲートネットワークとの比較実験による統計的仮説検定も導入し、STDP学習により形成された神経回路網は、同期度、smallworld性いずれも有意に高く、smallworld構造が、神経回路網内の神経細胞の同期に有効な構造であることが明らかとした。また、このような神経回路網におけるsmallworld性は、構造解析においてシナプス結合加重を考慮することが必要不可欠であることも確認している。

一方、複雑ネットワークのもう一つの重要な特徴であるスケールフリー性については、構造解析における結合加重の考慮の有無に関係なく、STDP学習ではスケールフリー構造を呈さないことも示している。

第五章では、STDP学習により生成される神経回路網の機能的構造を次数の自然な拡張である強度を用いて解析を行っている。その結果、神経回路網内の神経細胞は、統計的には同じ刺激を受けているにも関わらず、多くの強いシナプス結合を獲得する勝者細胞と獲得できない敗者細胞に分類されることを確認した。また、敗者細胞からの結合は、勝者細胞へと投射される傾向が高く、神経回路網は全体として、非類似細胞同士が結合する傾向があることも明らかにしている。このような神経回路網の構造は、平均発火率以外に情報を含まないポアソンランダムスパイク列で刺激した場合にのみ観測され、このような刺激に特化した構造であると考えられる。

また、敗者細胞の活動は外部刺激との相関が高く、勝者細胞は非常に高い規則的活動を示すことも明らかにしている。これらの結果は、敗者細胞は外部から刺激を受けると出力信号を勝者細胞へと投射し、それらは勝者細胞が統合されることを示唆するものである。すなわち、勝者細胞の規則的活動には、外部刺激の平均発火率が反映されていることが示している。

第六章では、複雑ネットワーク理論においても最近特に注目されている局所的結合パターン解析を用いてSTDP学習によりどのような構造が得られるかを解析している。その結果、STDP学習によって、高い非ランダム性が有意に導かれることを明らかにしている。また、抑制性結合加重が神経回路網内の局所結合パターンの統計的性質に大きく影響を与えることも明らかにしている。さらに、局所的結合パターンの時間的推移を導入した解析では、抑制性結合加重が、より高次の局所結合パターンの推移確率を上昇させることも明らかにした。この結果は、近年、電気生理実験で観測されている神経細胞の高次相関がSTDP学習により誘起されることを示唆するものである。

最後に第七章では、本論文で得られた成果をまとめている。また、得られた成果と今後の研究課題との関係について述べている。

なお、本論文の主な内容は、レフリー制のある学術雑誌に五編の学術論文として、また、査読付き国際会議録に四編の論文として、既に公表されている。

以上要するに、本論文は、STDP学習により導かれる神経回路網の構造解析が不十分であることを示し、結合加重分布の解析のみに留まっていた従来研究の問題点を指摘するものである。さらに、従来まで明らかにされていなかった、STDP学習が神経回路網においてどのような構造を導くのかを明確に示し、神経細胞の振る舞いに構造的特徴がどのように反映されるのかを明らかにしたものであり、これらの研究成果は、数理工学分野、数理情報学分野、脳神経科学分野への貢献が大である。

したがって、当学位論文審査委員会は、本論文が、博士（工学）の学位を授与するに十分に値するものと認め、「合格」と判定した。