線虫 C.elegans の神経回路ネットワークに見られる幾何学構造

静岡大学工学部　　守田　智[1]

本研究では *C.elegans* の神経回路網のグラフ理論的な解析を行う。研究の最終目標はネットワークの幾何学的構造が情報伝達にどのように寄与しているかを明らかにすることである。この研究は、川村清 (慶大)、岡浩太郎 (慶大)、生塩研一 (近大)、長名優子 (東工科大)、船橋靖広 (慶大) らとの共同研究による [1]。また、報告書のタイトルはプログラムにあるものから変更してあることをお詫びしておく。

土壌線虫 *C.elegans* の雌雄同体のワイルドタイプは、同一遺伝子を持ち、細胞の個数や系譜などに個体差がない。302 個の神経細胞は同定されており、その間の結合様式もほとんどすべて知られている。神経細胞の結合は、方向性がある化学シナプスと方向性のないギャップ結合の 2 種類が存在する。*C.elegans* では化学シナプスによって結ばれるペアはギャップ結合のほぼ 4 倍となる。咽頭部の 20 個の神経細胞は、その他の神経細胞からほとんど孤立しているので除いて考えることにしよう。すなわち、残りの 282 個の細胞からなる集団に対して化学シナプスによるグラフとギャップ結合によるグラフの 2 つに分けてその構造を探ることにする。

まず、グラフとは点 (vertex) とその間の結合 (edge) の集合のことである。ここでは神経細胞を内部構造を無視して 1 個の vertex と見なす。また、神経細胞間の結合については、結合の重複姓を考慮しないですべて 1 本の edge と見なす。この方法で神経回路を単純グラフとして表現できる。ここでは、これを神経グラフと呼ぶことにしよう。グラフに対する基本概念をいくつか導入したおく。まず、与えられた vertex i から結合している vertex j を i の nearest neighbor と呼ぶ。そして i の nearest neighbor の総数を vertex i の degree と呼ぶ。vertex i から j に行く最短経路が n 本の edge を含むとき、この 2 つの vertex は距離 n にあると呼ぶことにする。nearet neighbor の関係にある vertex の間の距離は 1 で、second neighbor までの距離は 2 となる。さらに、完全グラフというものを定義しておく。これは、含まれるすべて vertex が互いに結ばれているグラフのことであり n 個の vertices を含むものをを次数 (degree)n の完全グラフという。

神経グラフを特徴付けするため次の 3 つの指標を使う。すなわち、(1)degree の分布、(2)generalized eccentricity の分布、(3)complete subgraph の個数である。(1) の degree の大きい細胞はたくさんの他の細胞とつながっており「ハブ」としての役割を持つといえる。(2) の generalized eccentricity とは、ある細胞を起点として他のすべて細胞への距離を計算しその平均取ったをものである。generalized eccentricity の小さい細胞は他のいずれの細胞からも近く、いち早く情報を受け取ることができると考えられる。(3) では、部分グラフとして次数 i の完全グラフが何個含まれるか調べる。たとえば次数 2 の完全グラフの個数と次数 3 の完全グラフとの数を比較することで vertex i と結合している 2 つの vertices が互いに結合している割合が高いかどうかということわかる。一般に完全グラフを探ることで結合同士の相関関係を知ることができる。

上記の指標により神経グラフをランダムグラフと比較したとき著しい差異が見られた。神経グラフと同じような特徴を持つようにグラフを作り比較することで *C.elegans* の神経系の構造特性を明らかにしたいと思う。degree と generalized eccentricity の分布から神経グラフは、中心となる細胞群とその周りに分布する残りの細胞とによって構成されると予想できる。また、完全グラフの個数から結合同士に正の相関があることが分っている。これは vertices がグループ化されて

[1]E-mail: morita@sys.eng.shizuoka.ac.jp

いる傾向があることを意味し、グループ分けの特徴をいくつかのパラメーターとして数値化して捉えることができると仮定してみる。すなわち、パラメーターの個数分の次元を持つ仮想空間上にネットワークを構成するということになる。*C.elegans* の神経系をこのような多次元幾何学を持つネットワークとして見るとうまく記述できる可能性がある。具体的には、以下のような方法でグラフを作成した。(1)vertex に対してそれぞれ d 個の指数を $[0,1]$ 区間に一様な確率で与える。(2) 結合されてないペアでその指数の差（仮想空間での距離）が一番小さいものを結合する。(3) 結合の数が *C.elegans* のものと一致するまで (2) を繰り返す。ここで空間には境界が存在し、周期境界ではないことに注意する。このようにして作ったグラフを 100 パターン用意する。その平均を取り、実際の *C.elegans* の神経回路のデータと比較を行った。その結果、化学シナプスまたはギャップ結合による 2 つのグラフの両方についてパラメータの数が 8 程度の場合が一番よく一致していることが分った。これは *C.elegans* の神経回路はおよそ 8 次元程度の仮想空間で表現できることを意味している。

最後にこの神経回路の構造に関連して small world という概念とそのモデルについて紹介しておく。small world の概念は、友人関係をたどっていくとわずか数ステップで世界中の人と結ばれることができるという話で知られており、Watts と Strogatz によってモデルが提案されている [2]。これは、秩序格子に確率 p で disorder を加えたものである。すなわち、$p=0$ では格子上のネットワークであり、$p=1$ でランダムグラフとなる。p が中間の領域では、vertex のペア間の平均距離がランダムグラフなみに短く、なおかつ格子のように結合間に相関が見られる。また、別のモデルが Albert と Barabási によって提案されている [3]。これは、vertex が増加し edge が vertex の degree に依存して導入されるという時間発展を考慮したモデルである。これらのモデルによるグラフは、degree の分布から 3 つのカテゴリーに分類できる [4]。(1)degree の分布が巾則にしたがう減衰する scale free ネットワーク、(2) 巾則にカットオフが伴う broad scale ネットワーク、(3) 指数関数的に減衰する singel scale ネットワークである。Watts と Strogatz のモデルは (3) で Albert と Barabási のオリジナルモデルは (1) となる。*C.elegans* の神経回路は (3) に属している。この意味で神経グラフ Watts と Strogatz によるものに近いといえるが、Watts と Strogatz のモデルは比較的少数次元の秩序格子にランダムな長距離結合を付加したものと考えられ、前節までに見たように多次元空間により表現される結合を持つ *C.elegans* の神経回路のモデルとして良いとはいえない。以上のことから degree の分布の以外の指標の相違によるネットワークの機能への影響を明らかにする解析が今後必要となると思われる。

参考文献

[1] S. Morita, K. Oshio, Y. Osana, Y. Funabashi, K. Oka, K. Kawamura, Physica A **298** (2001), 553.

[2] D. Watts, S. H. Strogatz, Nature **393**, pp.440-442, 1998.

[3] A-L. Barabási, R. Albert, Science **286**, pp.509-512, 1999.

[4] L. A. N. Amaral, A. Scala, M. Barthélemy, H. E. Stanly, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. **97**, 11149 (2000).