

山梨大学工学部 機械システム工学科

平成 1 5 年度卒業論文

線虫の全ニューロンのデータベース化と
その信号伝達特性

指導教官 加藤 初弘 助教授

学籍番号 T00M030 金田知陽

平成 16 年 3 月 24 日 卒業

要旨

集積回路の進化の歴史は、微細加工技術の進化に支えられてきた。しかし、微細加工技術の限界が見え始めている現在、従来の処理方式に依らない情報処理デバイスの開発が必要となってきた。その流れの中で、神経を参考に新たな情報処理デバイスを開発できないかという期待が生まれた。そこで、本研究では線虫と言う直径 1 mm 程度の微小生物に注目する。線虫は 302 個のニューロンを持ち、その接続も既に明らかとなっている。この虫の全ニューロンのデータベース化と、ニューロンの信号伝達特性の解析が目的である。

データベースの作成の前に、まずは概念設計とコード化を行う。概念設計とはエンティティ（管理の対象）、アトリビュート（エンティティの持っている特性）、リレーションシップ（エンティティ間の関係）を定義する事である。コード化とは、アトリビュートとリレーションシップを記号化する事である。

本研究のデータベースは、データファイル、処理プログラム、特性解析プログラムからなる。データファイルとはコード化された線虫の全ニューロンの接続情報ファイル、処理プログラムとはデータファイルを用いて内部ニューロンテーブルと外部ニューロンテーブルを作成し、それを用いて重みのマトリックスを作成するプログラム、特性解析プログラムとは信号伝達シミュレーションを行うプログラムである。

データベースが完成した事で、全ニューロンを考慮してその信号伝達特性の解析を行う事が可能となった。そこで、線虫の典型的な行動である接触回避行動を例に、ニューロンの信号の時間発展を調べた。接触を知覚するニューロン（ALML、ALMR）に刺激を与えた場合、あるニューロン（AVAL、AVAR 等）に信号が集中する傾向がある事が分かった。その明確な意味は不明であるが、ニューロンシステムの過剰な発火を抑える効果があるのではないかと考えられる。何故なら、これらのニューロンからの出力を抑制信号とする事で、全ニューロンが発火する事を改善できたからである。

線虫の全ニューロンをデータベース化した事で、信号伝達特性の解析が可能となった。今後は接触回避行動等、その行動特性が明らかとなっているニューロンの信号伝達特性をより詳細に調べる事で、新たな信号処理デバイスの開発に発展させたいと考えている。

目次

1、 <u>序論</u>	1
2、 <u>ニューロンに関する記述</u>	
(1) ニューロンの一般的な説明	3
(2) シナプスについて	3
(3) ニューロンの動作	4
(4) モデルの導入と定式化	5
(5) 相互連結における神経回路網	7
3、 <u>線虫とは</u>	8
4、 <u>線虫の全ニューロンのデータベース化</u>	
(1) データベースとは	9
(2) 概念設計	9
(3) コード化	10
(4) 内部ニューロンと外部ニューロン	11
(5) データベースの作成	12
5、 <u>線虫の全ニューロンの信号伝達特性</u>	
(1) 線虫の全ニューロンの信号伝達特性	16
(2) 特性解析の結果と考察	16
6、 <u>結論</u>	18
<u>参考文献</u>	19

1、序論

集積回路の進化の歴史は、微細加工の進化に支えられてきたと言っても過言では無い。微細加工技術の発展により信号処理デバイスの小型化が進み、それによって集積回路により多くの信号処理デバイスを実装する事が可能となり、集積回路の高性能化・小型化が進んだ。しかし、微細加工が限界に達しようとしている現在、更なる進展には新しい信号処理デバイスの開発が必要となってきた。

従来の信号処理デバイスは、主にノイマン型コンピュータを目的として開発された物である。これは現在最も一般的に普及しているコンピュータで、記憶装置に命令を記憶させ、そこから命令を1つずつ読み出し、実行し、結果を返すと言う作業を繰り返す。これを「逐次制御方式」と呼ぶ。(図1-1)

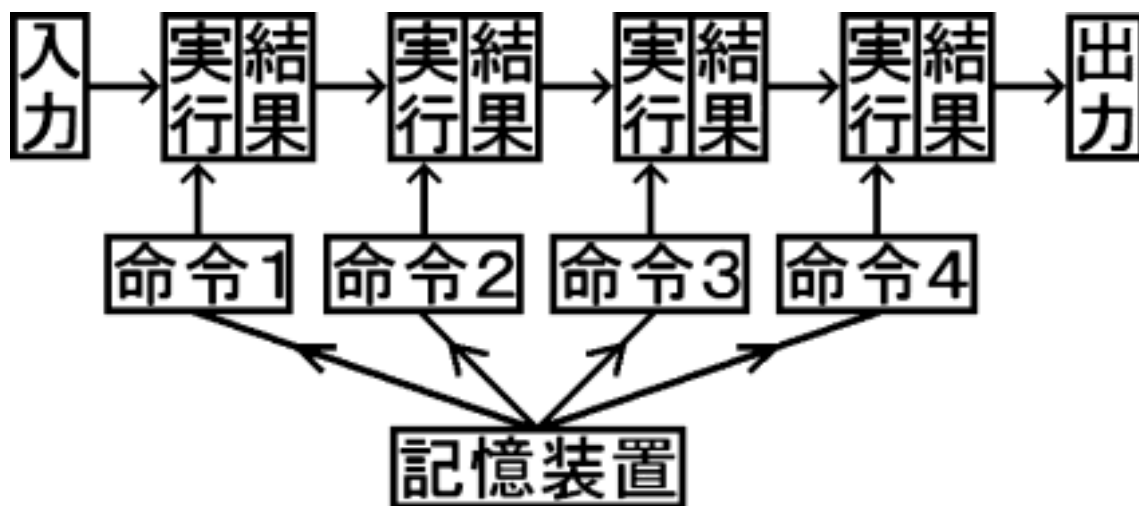


図1-1：逐次制御方式

現状ではノイマン型コンピュータが主流を占めているが、前述の通り微細加工による信号処理デバイスの小型化が困難となっており、非ノイマン型コンピュータに目が向けられるようになってきている。これはどのような物かと言うと、計算を並行処理や分散処理で行う信号処理デバイスを実装するコンピュータである。(図1-2)

この手の研究は古くから行われてきており、代表的な物にニューラルネットが挙げられる。これは人間の脳が行う並列処理を模倣しようとする手段の1つで、W.S.McCulloch と W.Pitts のニューロンのモデル、F.Rosenblatt が提案した多層型ニューラルネットワークのパーセプトロン、中野馨が提案した相互結合型の神経回路型連想モデルであるアソシアトロン等々、様々なニューロンの

モデルが提案されてきた[1]。

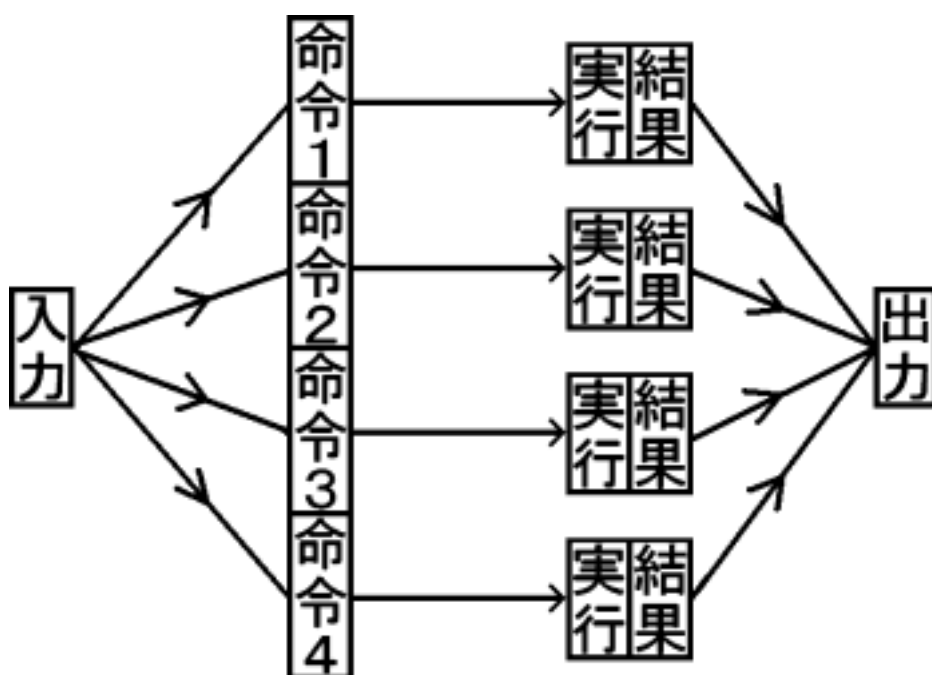


図1－2：並列処理

本研究では線虫にスポットを当てていく。人間の脳は140億とも言われるニューロンを持ち、またその接続や機能も明確では無い。それと比べてこの虫は、302個のニューロンしか持っておらず、またそれらの接続や機能が生物学の研究によってかなり明らかとなっているという利点がある[2][3]。これらを参考に、新たな情報処理デバイスを開発できないかと期待している。その為に、まずは線虫の全ニューロンをデータベース化し、その信号伝達特性を解析する事を本研究の目的とする。

データベースとは、必要な時に必要な情報を取り出せるようにデータを管理・保存するソフトウェアの事である。その作成の為、まずはデータファイルが必要となってくる。これは、データをある形式に則ってコード化した物のファイルである。線虫の全ニューロンの結線情報ファイルがこれに相当する。データファイルの作成後、そこから必要なデータを読み込んで、信号伝達シミュレーションに必要な処理を行う処理プログラムを構築していく。具体的には、各ニューロンの結線情報を読み込み、内部ニューロンテーブルと外部ニューロンテーブルを作成し、それらを元に結線方式によって決定される重みのマトリックスを作成するプログラムである。その後、信号伝達シミュレーションを行う特性解析プログラムを構築する。以上が線虫の全ニューロンのデータベース化の一連の流れである[4][5]。

2、ニューロンに関する記述

(1) ニューロンの一般的な説明

ニューロンとは、細胞体と呼ばれる本体の部分、本体から樹状に突き出た多数の突起から成る樹状突起と呼ばれる部分、軸索と呼ばれる1本の長い線維の3つの部分から成る。軸索末端はそれぞれ他のニューロンの樹状突起または細胞体の表面と結合している。この結合部分をシナプスと言う。(図2-1)

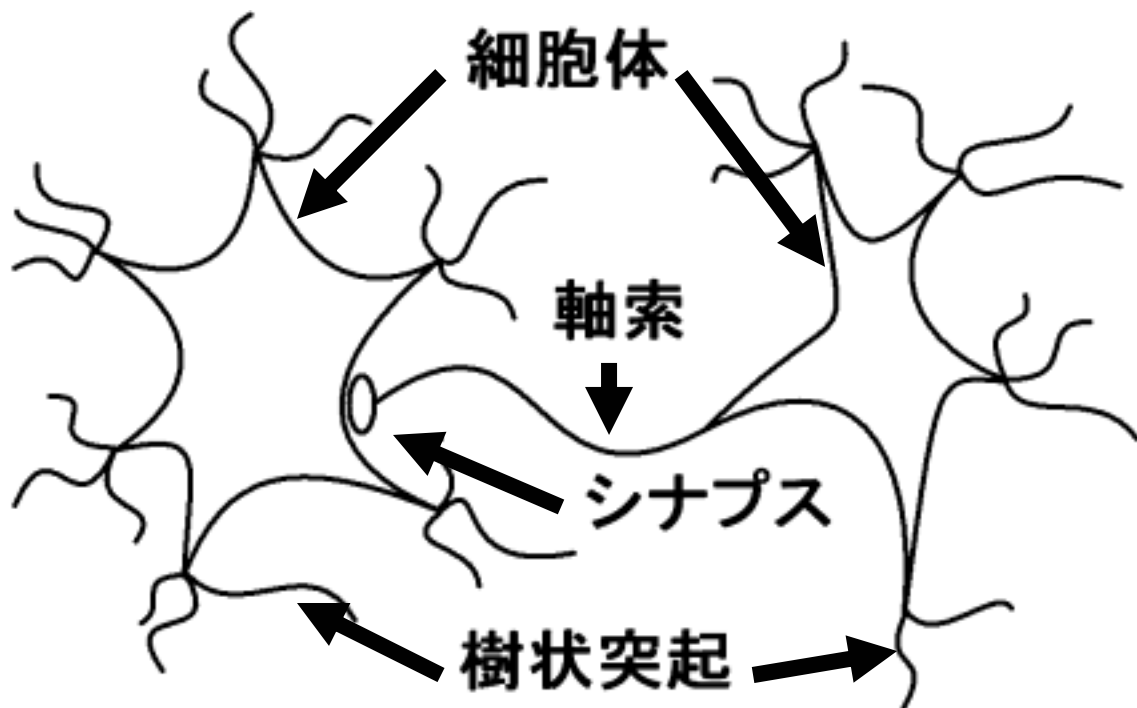


図2-1：ニューロンとシナプス

ニューロンの種類は、その機能によって3種類に分類される。

- ・運動ニューロン：筋肉を直接制御する。
- ・介在ニューロン：ニューロン間の信号伝達を行う。
- ・感覚ニューロン：外界の情報を受容する。

(2) シナプスについて

シナプスはニューロンとニューロン、あるいはニューロンと筋肉の情報の受け渡し場所である。ここに電気パルスが到着するとシナプスは情報伝達物質を放出する。それらがニューロンや筋肉と結合する事で情報が受け渡されていく。

シナプスの種類は以下の 3 種類である。

- ・ Gap junction : ニューロン同士が直接繋がっており、電気パルスは次のニューロンに直接伝えられる。
- ・ Chemical synapse : 電気パルスは神経伝達物質に変換され、それが次のニューロンに伝えられる。
- ・ Neuron muscle junction : Chemical synapse の中でも、筋肉と接続している物を Neuron muscle junction と呼ぶ。

(3) ニューロンの動作

ニューロンの内部と外部は基底膜で隔たれており、異なった電位を持つ。通常、内部の電位は外部よりも低いく、外部を 0 としたときの内部の電位を膜電位という。電気パルスが軸索を通してシナプスに到着すると、そこに存在するシナプス小胞で神経伝達物質に変換され、放出される。神経伝達物質の放出量は電気パルスの強弱と比例して大小に変化する。放出された神経伝達物質がニューロンに結合すると、その影響により基底膜の Na^+ 、 K^+ 、 Ca^{++} 等に対する透過性が良くなり、結果として膜電位が変化する。膜電位が閾値を越えると、このニューロンは活性化し、内部の電位が自発的に急激に高くなる。これをニューロンの発火と言う。発火の結果、電気パルスが発生し、このパルスが軸索を伝わって他のニューロンに伝えられていく (図 2-2)。

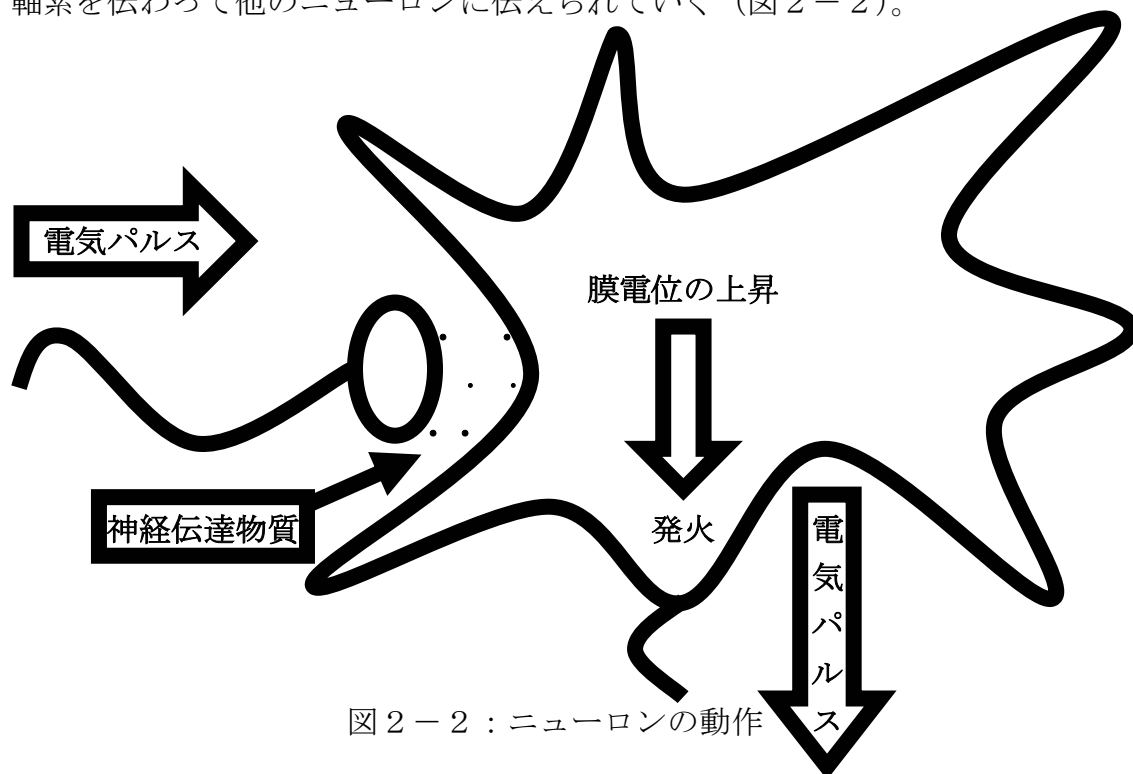


図 2-2 : ニューロンの動作

(4) モデルの導入と定式化

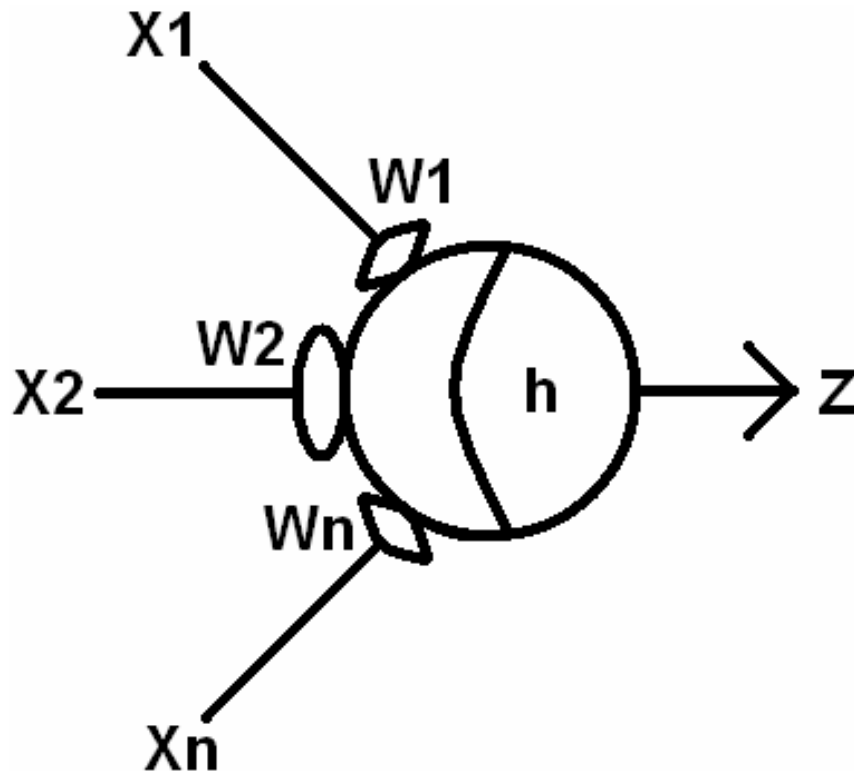


図 2 - 3 : W.S.McCulloch と W.Pitts のニューロンのモデル

前述のようなニューロンの動作を定式化するに当り、W.S.McCulloch と W.Pitts のニューロンのモデルを導入する (図 2 - 3)。h は閾値、Z は出力信号、X1、X2、 $\cdots$ Xn は軸索を介して伝達される入力信号の強さ、W1、W2、 $\cdots$ Wn は重みを表す。重みとはニューロン間の結合の強度であり、その強弱と単位入力信号当り放出される神経伝達物質の量は比例関係にある。即ち、i 番目の入力に強さ Xi の入力信号が来る時、これによって放出される神経伝達物質の量は WiXi と同値である。よって X1、X2、 $\cdots$ Xn によって放出される神経伝達物質の総量は

$$\sum_{i=1}^n W_i X_i$$

と表せる。今、膜電位の変化を U とおくと、その値は神経伝達物質の総量に比例するので

$$U = \sum_{i=1}^n W_i X_i$$

となる。出力信号 Z は、 U が閾値 h を越えた時に 1、越えない時に 0 という物を考える。 ϕ という単位階段関数を用いると、

$$Z = \phi(U - h)$$

$$= \begin{cases} 1 (U \geq h \text{ の時}) \\ 0 (U < h \text{ の時}) \end{cases}$$

となる。その様子を下図に示す。

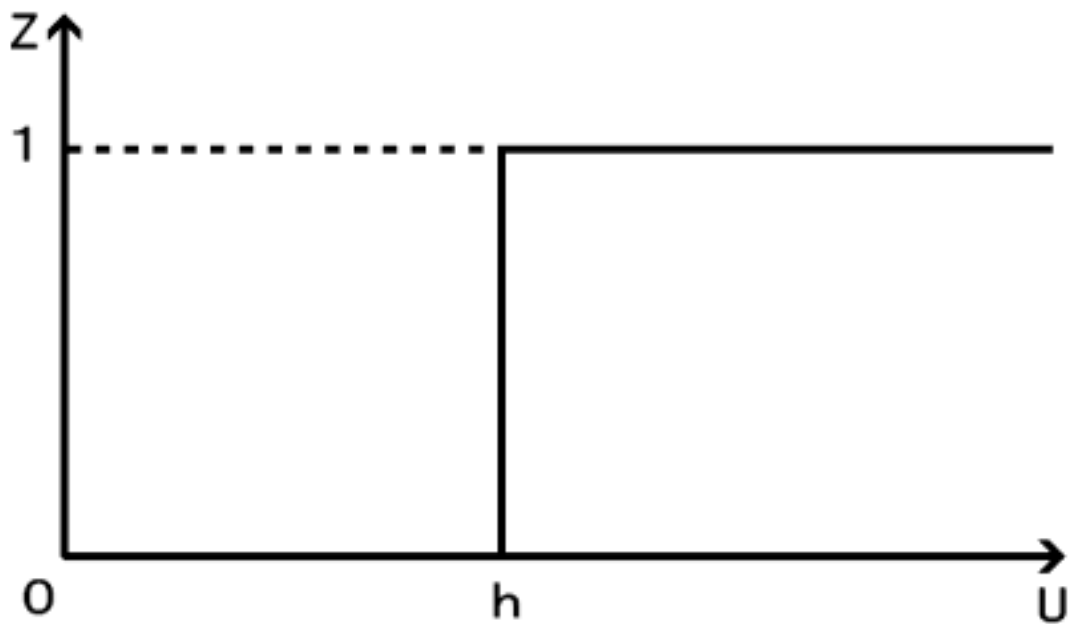


図 2 - 4 : 単位階段関数

以上で定式化が完了した。用いたモデルは極めて単純であるが、それでもニューロンの特徴的な動作がかなり良く表現できる。

(5) 相互連結における神経回路網

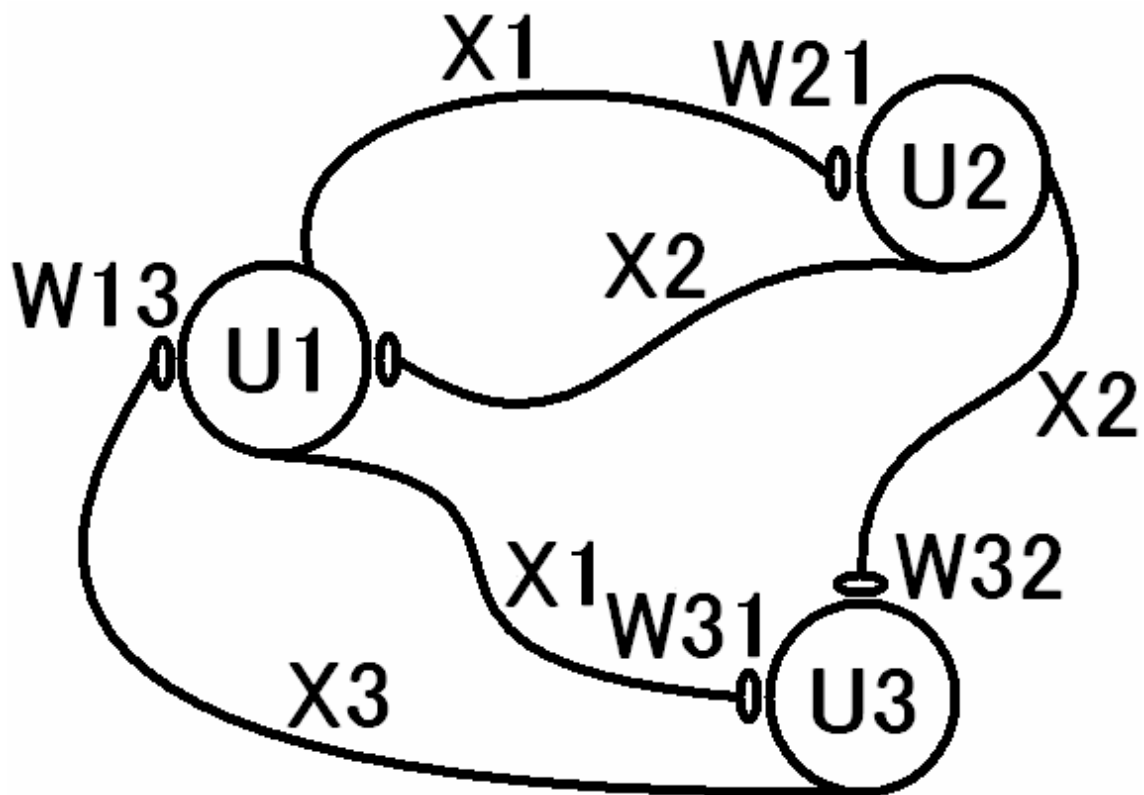


図 2-5 : 相互連結をしているニューロン

図 2-5 のように、ニューロンは複雑に相互連結をしている。そこで、 n 個のニューロンを考え各々の膜電位の変化を $U_1, U_2 \dots U_n$ とする。重みを $W_{11} \dots W_{1n}, W_{21} \dots W_{2n}, W_{n1} \dots W_{nn}$ 、入力信号を $X_1, X_2 \dots X_n$ とすると、 U は

$$U_1 = \sum_{i=1}^n W_{1i} X_i$$

$$U_2 = \sum_{i=1}^n W_{2i} X_i$$

⋮

$$U_n = \sum_{i=1}^n W_{ni} X_i$$

となる。これをマトリックスを用いて総括的に表すと

$$\begin{bmatrix} U1 \\ U2 \\ \cdot \\ Un \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} W11 & W12 & \cdot & W1n \\ W21 & W22 & \cdot & W2n \\ \cdot & \cdot & \cdot & \cdot \\ Wn1 & Wn2 & \cdot & Wnn \end{bmatrix} \begin{bmatrix} X1 \\ X2 \\ \cdot \\ Xn \end{bmatrix}$$

となる。重みで構成されたマトリックスを重みのマトリックスと名付ける。
このマトリックスによって、結線情報を表す事も可能となった。図 2－5 を例にとると、

$$\begin{bmatrix} U1 \\ U2 \\ U3 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 0 & 0 & W13 \\ W21 & 0 & 0 \\ W31 & W32 & 0 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} X1 \\ X2 \\ X3 \end{bmatrix}$$

となり、結線してない部分は重みのマトリックスを 0 とする事で表現できる。

3、線虫とは

線虫とは体長約 1 mm 程度の微小生物である。(図 3－1)



図 3－1：線虫[6]

この微小生物は、生物学の研究によって全ニューロンとその接続のほとんどが明らかとなっている。そこで、本研究では線虫の全ニューロンをデータベース化し、信号伝達の解析を行っていく。

4、線虫の全ニューロンのデータベース化

(1) データベースとは

データベースとは、データの集まりをコード化し、それらの管理と保存を行い、必要とあらば必要なデータを取り出す事ができるソフトウェアの事である。本研究では、最も一般的に使われているリレーショナルデータベースを用いる。この方式では、すべてのデータをテーブルと呼ばれる表で表す。これは同一形式の繰り返しデータの集まりで、行をレコード、列をフィールドと呼ぶ。以下の表はリレーショナルデータベースの形式を示した物である。

	フィールド 1	フィールド 2		フィールド n
レコード 1	データ 1 1	データ 1 2		データ 1 n
レコード 2	データ 2 1	データ 2 2		データ 2 n
.....				
レコード n	データ n 1	データ n 2		データ nn

(2) 概念設計

データベースを作成する上でまずは概念設計を行う。これはエンティティ、アトリビュート、リレーションシップが何であることを定義する事である。エンティティとはデータベースにおける管理の対象、アトリビュートはエンティティの持っている特性、リレーションシップはエンティティ間の関係である。本研究におけるエンティティ、アトリビュート、リレーションシップを下図に示しておく。

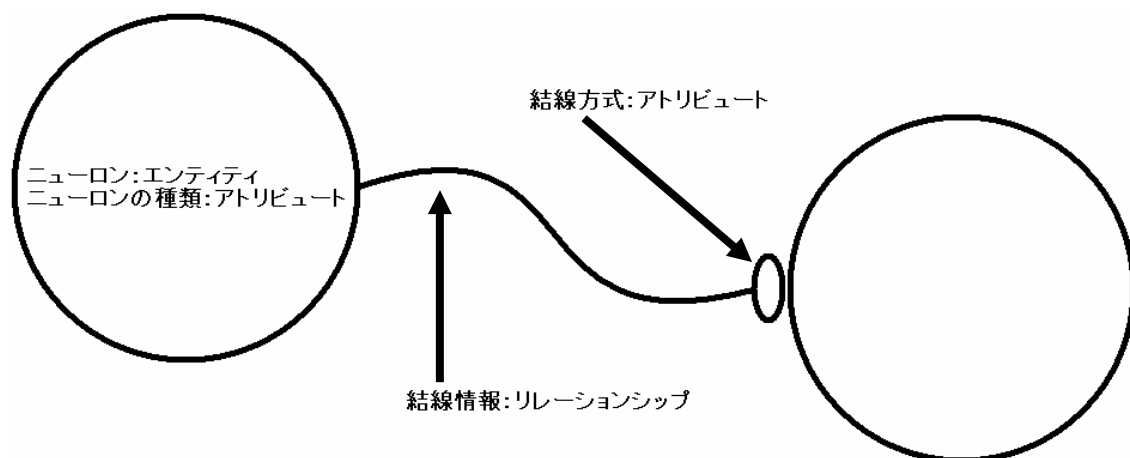


図4-1：エンティティ、アトリビュート、リレーションシップ

(3) コード化

概念設計が終ったところで、次にコード化を行う。コード化とは、各アトリビュートとリレーションシップを記号化する事である。何故このような手続きが必要かと言うと、コード化によって形式が統一され、データベースの管理・保存が容易に行えるからである。

まず始めに、各アトリビュートのコード化を行う。前述の通り、アトリビュートはエンティティの持つ特性であり、それはニューロンの種類と結線方式に相当する。ニューロンは3種類に大別され、それぞれ運動ニューロン、介在ニューロン、感覚ニューロンである。結線方式はシナプスの種類で決定し、それは Gap junction、Chemical synapse、Neuron muscle junction の3種類である。これらをコード化していく。(図4-2)

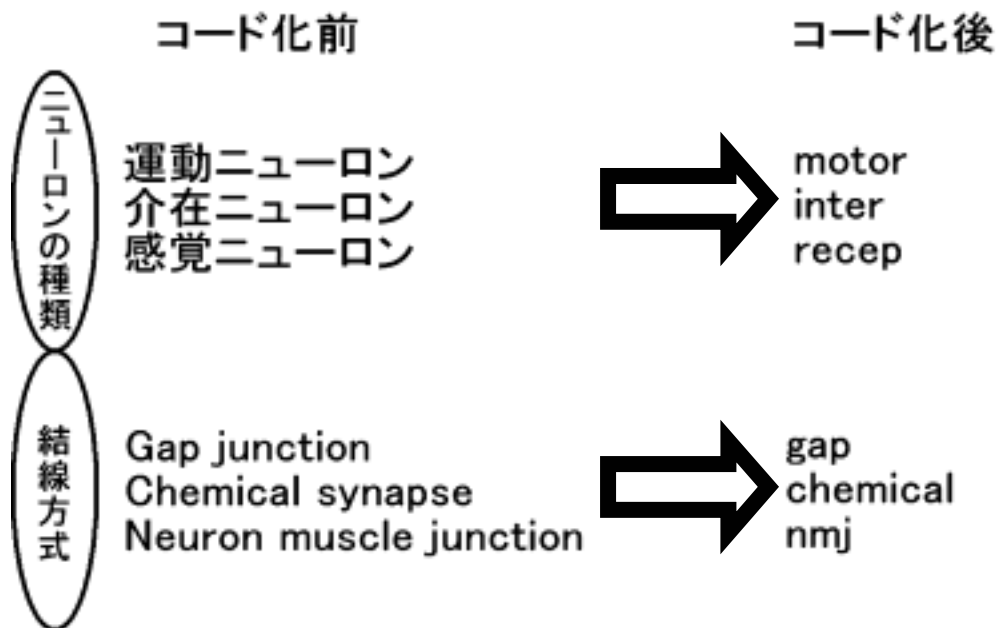


図4-2：アトリビュートのコード化

続いて、リレーションシップのコード化を行う。これはつまり、結線情報をコード化するという事である。これに関しては、Head code と Following code によるコード化の手法を用いる。これは Head code と呼ばれる部分に、あるニューロンとその種類を記述し、Following code と呼ばれる部分に Head code のニューロンに接続しているニューロンとその結線方式を記述する。こうすることで、どのニューロンがどのニューロンとどのような結線方式で接続しているか一目了然となる。その様子を図4-3に示す。

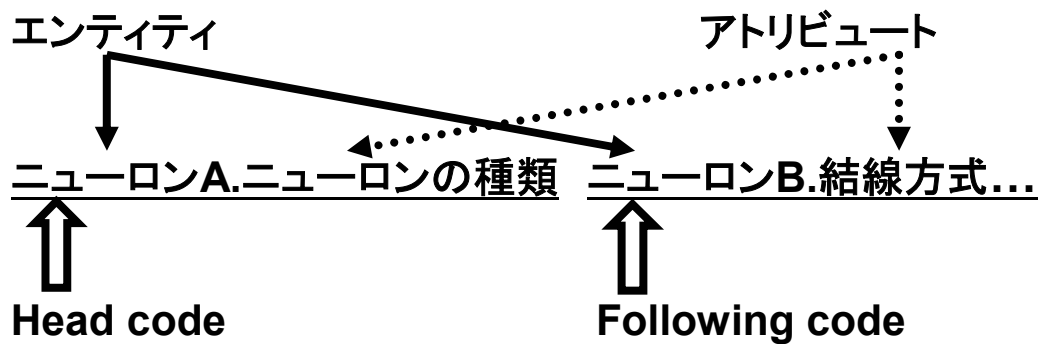


図4-3：リレーションシップのコード化

(4) 内部ニューロンと外部ニューロン

概念設計とコード化が終った所でデータベースの作成に取り掛かるのだが、その前に内部ニューロンと外部ニューロンを説明する。(図4-4)

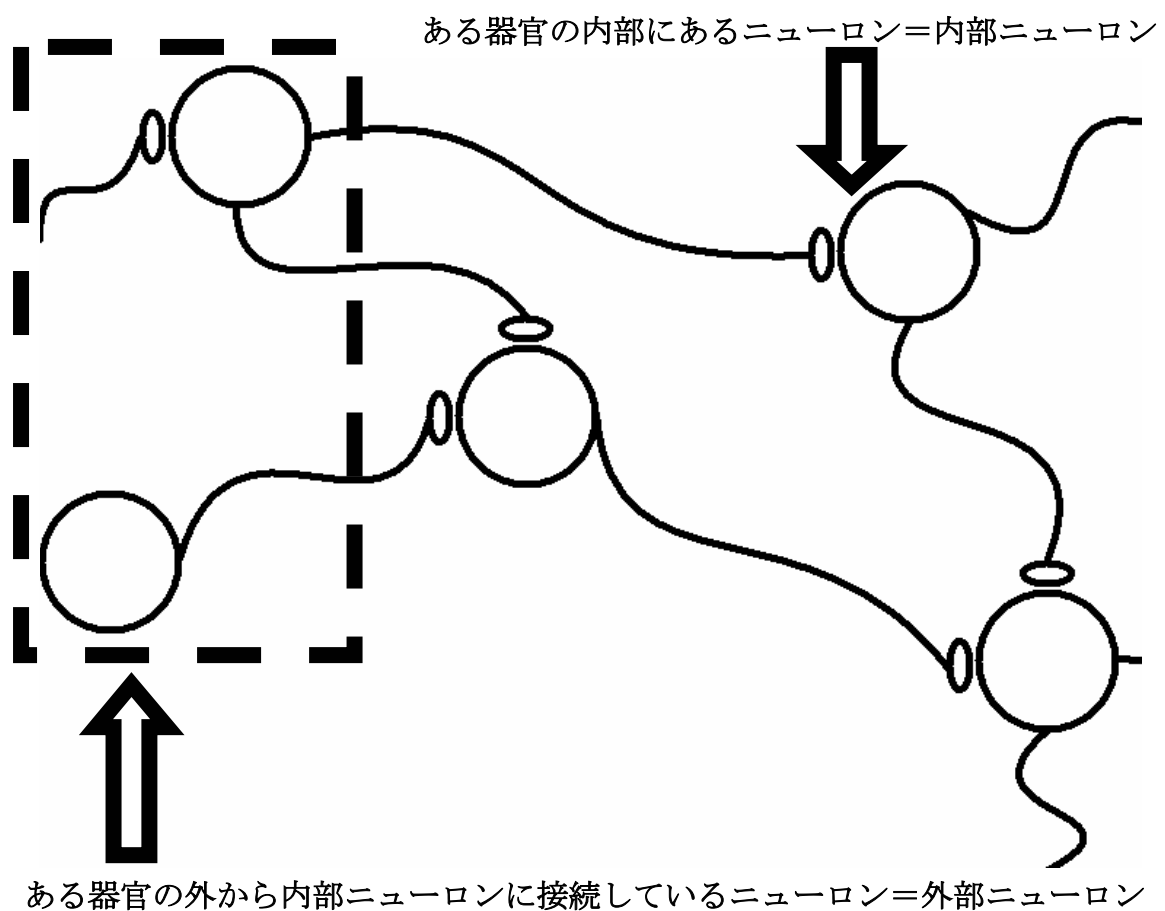


図4-4：内部ニューロンと外部ニューロン

図4-4のように、ある器官の内部にあるニューロンを内部ニューロン、ある器官の外から内部ニューロンに接続しているニューロンを外部ニューロンとする。何故このような概念を導入するかと言うと、それは重みのマトリックスを作る際に必要となるからである。

(5) データベースの作成

本研究におけるデータベースは、データファイル、処理プログラム、特性解析プログラムから成る。その構成を下図に示す。

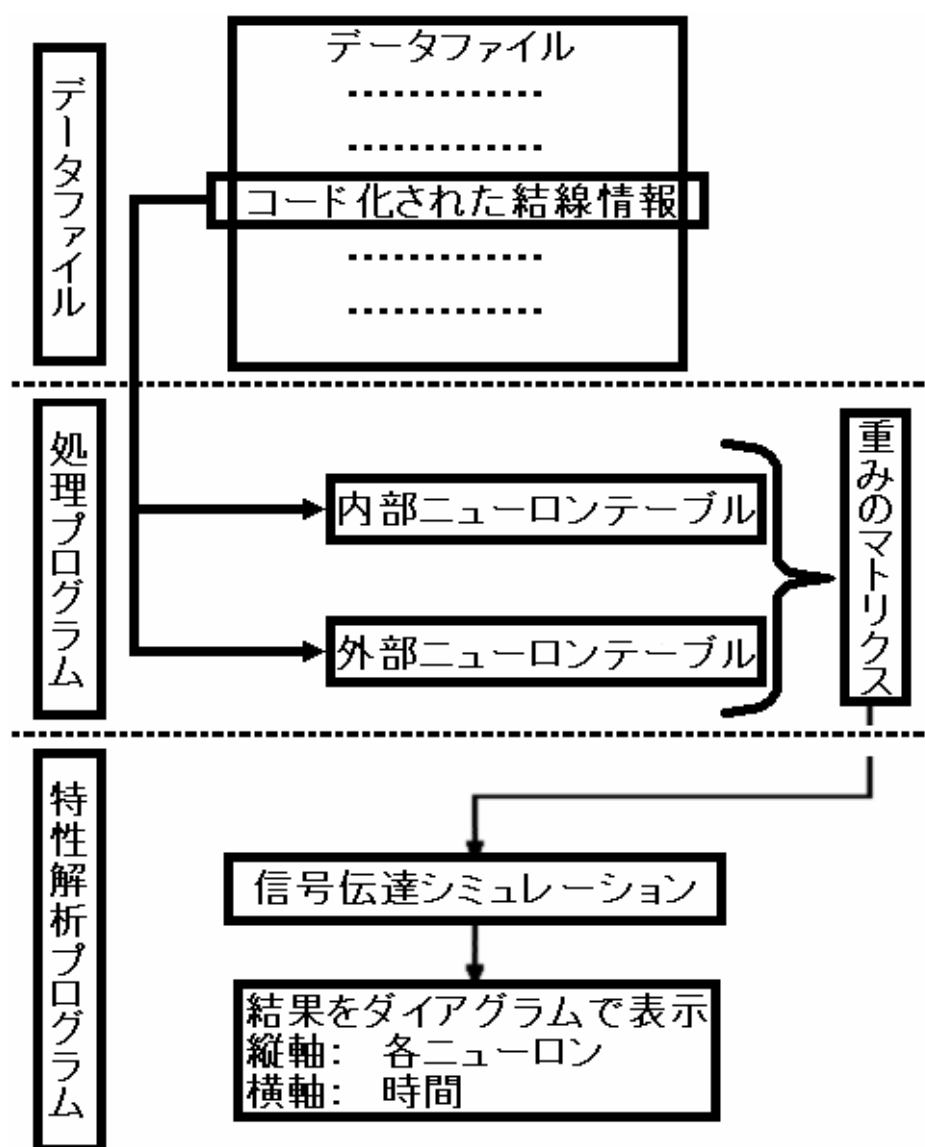


図4-5：データベースの構成

データファイルとは、データがある形式に則ってコード化した物のファイルである。線虫の全ニューロンの結線情報ファイルがこれに相当する。それが完成したら、次に処理プログラムを作成していく。これは、データファイルから内部ニューロンテーブルと外部ニューロンテーブルを抽出し、それらと結線方式を用いて重みのマトリックスを作るプログラムである。(図4-6)

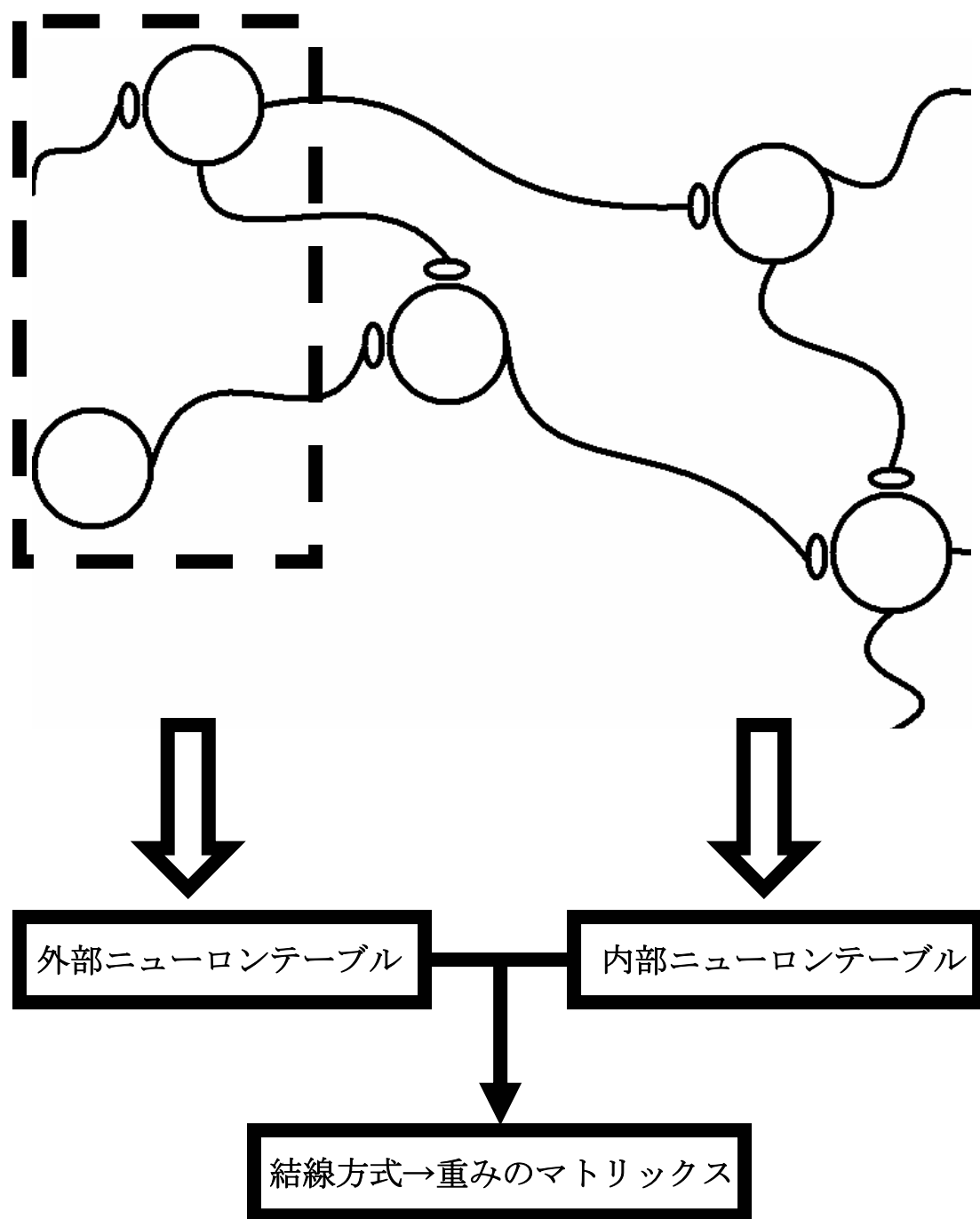


図4-6：処理プログラムの流れ

重みはニューロンの結合の強度であるが、その値は明らかになっていない。そこで、本研究では結線方式に依存するとした。その内訳を以下に示しておく。

- ・ Gap junction : ニューロン同士が直接繋がっているだけなので、その結合の強度を最も小さくする。
- ・ Chemical synapse : ニューロン同士が synapse を介して繋がっている
ので、Gap junction よりは大きくするが、Neuron
muscle junction よりは小さくする。
- ・ Neuron muscle junction : 筋肉からの信号を伝達したり、筋肉へ信号を伝達
するので、結合の強度を最も大きくする。

こうして処理プログラムが完成したら、信号伝達シミュレーションを行う特性解析プログラムを作成する。このプログラムにおいて重要となるのは、閾値による出力の決定と時間発展である。そこで、以下のようなシミュレーション方法を提案す

- ① 任意の内部ニューロンテーブル、外部ニューロンテーブルに入力を与える
- ② 閾値を用い、出力が 1 か 0 かを決定する
- ③ ②で求めた出力を再び内部ニューロンテーブル、外部ニューロンテーブルに入力する
- ④ ②と③を繰り返す

この②と③を繰り返す回数が時間発展を表している。その時間発展の様子を図 4－5 に示す。



図 4 - 5 : シミュレーションにおける時間発展

シミュレーション結果のダイアグラムは下図のようになる。

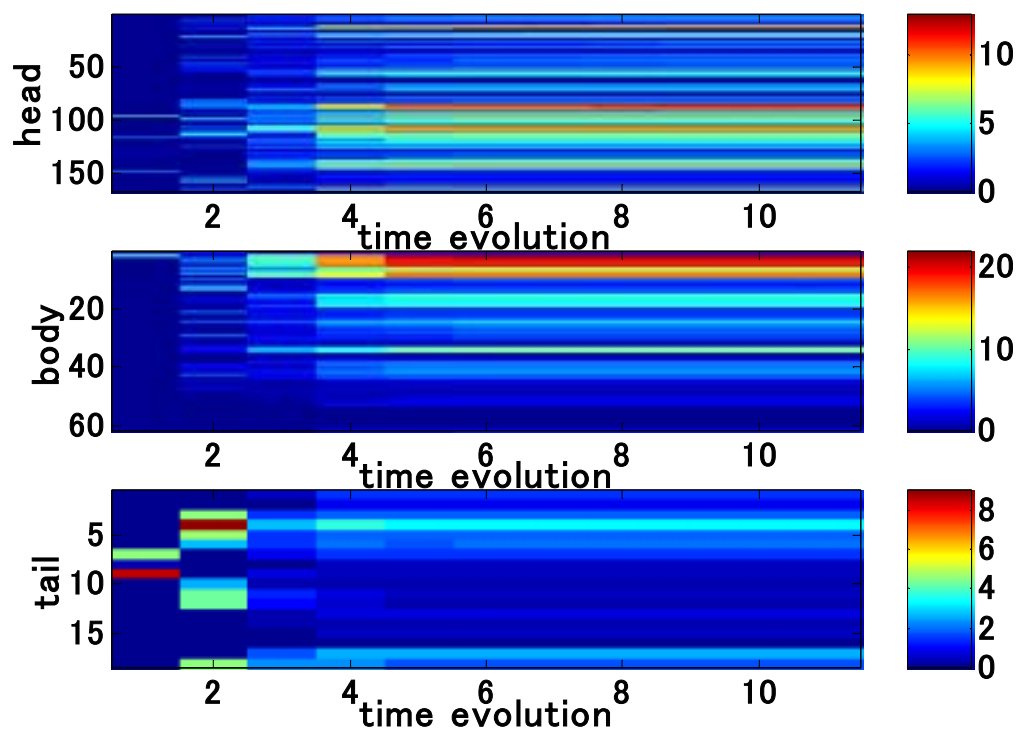


図 4 - 6 : 特性解析ダイアグラム

ダイアグラムは、上から順に頭、胴体、尾の各内部ニューロンへの入力を示している。横軸は時間発展を、縦軸は各部位における各内部ニューロンを表している。カラーバーを見る事で、各内部ニューロンへの入力値が分かる。重みと閾値は明らかとなっていないで、そこで Gap junction=0.3、Chemical synapse=0.5、Neuron muscle junction=0.7、閾値=1.0 という任意の値を用いた。

5、線虫の全ニューロンの信号伝達特性

(1) 線虫の全ニューロンの信号伝達

線虫の全ニューロンは生物学の研究によって、その機能もかなり明らかとなっている。そこで、線虫の最も典型的な行動たる接触回避行動に関する感覚ニューロン（ALML、ALMR）に時間ステップの1から5まで入力を与え、その時の特性解析ダイアグラムを作成した。（図5-1）

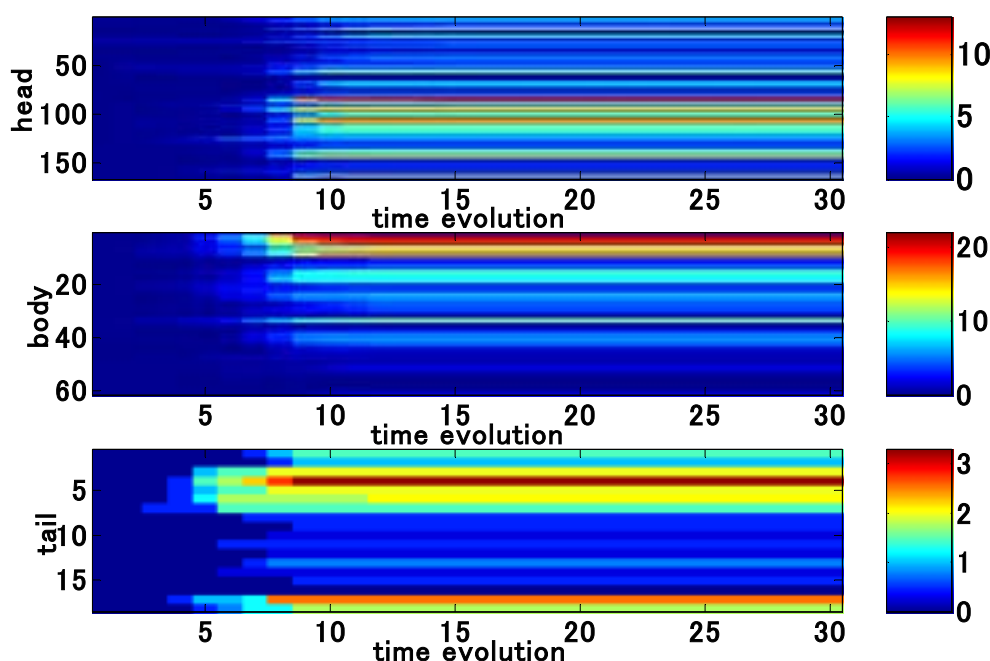


図5-1：ALML、ALMRに入力を与えた際の特性解析ダイアグラム

(2) 特性解析結果と考察

図5-1を見るとほぼ全てのニューロンが発火し、しかも感覚ニューロンへ

の入力を遮断してもニューロンの発火が収まらない。このような事は現実では考え辛い。そこで、胴体に存在するニューロンに注目した。カラーバーを見て頂ければ分かるように、この部位は入力値の上限が20を超えている。と言う事は、この部位に存在するニューロンに入力が集中する傾向がある事が見出せる。そこで、感覚ニューロンに入力を与え、十分時間発展させて発火が定常状態になった時の、各内部ニューロンにおける入力数を調べた。(図5-2)

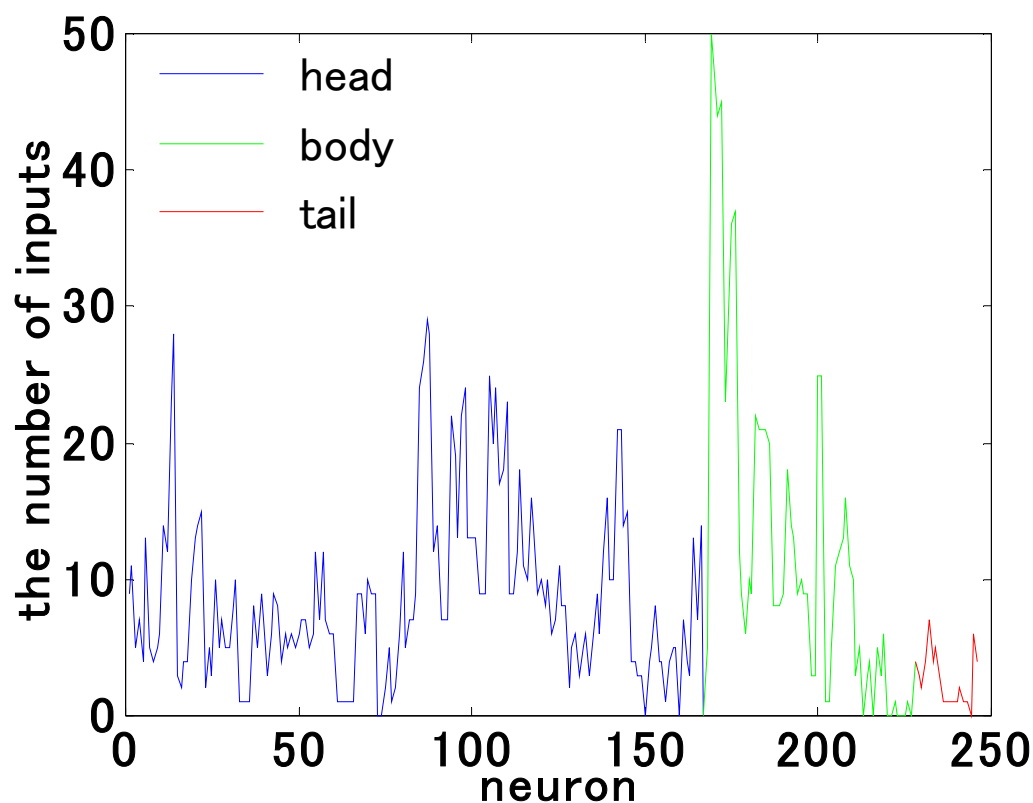


図5-2：各内部ニューロンへの入力数

ここからも胴体のあるニューロン (AVAL、AVAR、AVBL、AVBR、AVEL、AVER) に入力が集中している事が見て取れる。また、これらは全て介在ニューロンであり、ニューロン間の信号伝達を行うニューロンである。これらの傾向が何を意味するかは不明であるが、これらのニューロンがニューロンの過剰な発火を抑える働きを担っているのでは無いかと考えられる。何故なら、それらからの出力を抑制信号としてシミュレーションを行った結果、ニューロンの過剰な発火と言う状況を改善できたからである。(図5-3)

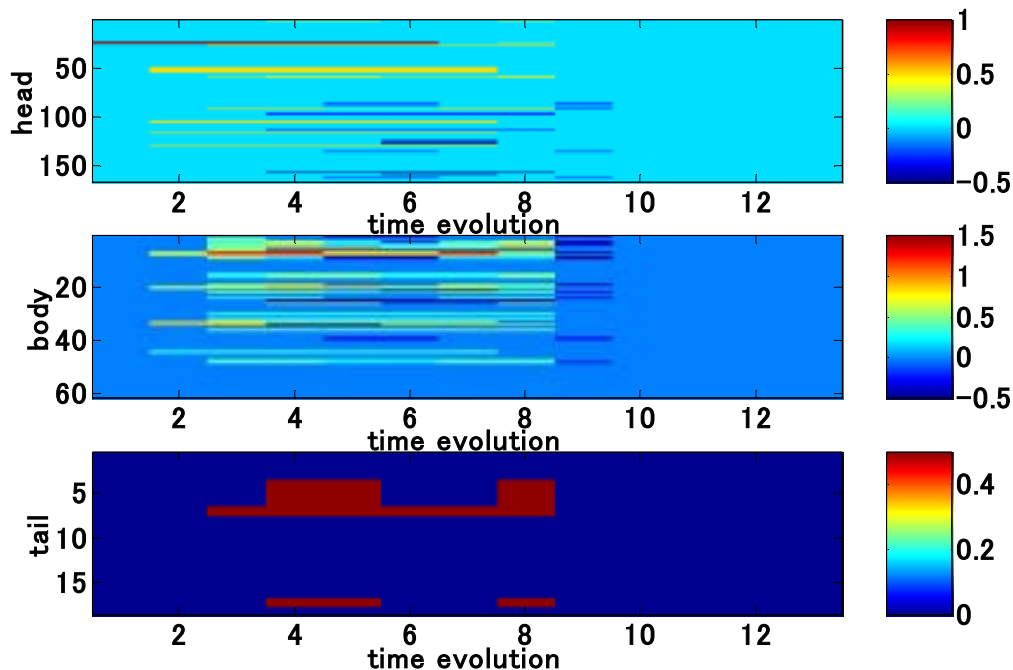


図 5－3：抑制信号を考慮した場合の特性解析ダイアグラム

6、結論

線虫の全ニューロンのデータベース化の為に、概念設計を行い全ニューロンをコード化し、データファイル、処理プログラム、特性解析プログラムを作成した。データファイルとは、コード化されたニューロンの結線情報ファイルである。処理プログラムとは、データファイルから内部ニューロンテーブルと外部ニューロンテーブルを抽出し、それらと結線方式を用いて重みのマトリックスを作るプログラムである。特性解析プログラムとは重みと入力信号をかけた物の総和が閾値を超えたら信号を出し、超えなかったら信号を出さないと言う動作を取り込み、かつニューロンの時間発展に伴う信号伝達を解析するプログラムである。

線虫の全ニューロンをデータベース化した事で信号伝達特性の解析となった。今後の課題としては、接触回避行動等その行動特性がわかっているニューロンの反応をより詳細に調べる事で、新たなデバイスの開発に発展させたいと考えている。

参考文献

- [1]甘利俊一、黒崎政男 「神経回路網モデルとコネクショニズム」 東京大学出版会(1989)
- [2]J.G.White、E.Southgate、J.N.Thomson、and S.Brenner “The structure of the nervous system of the nematode *caenorhabditis elegans*” Philosophical Transactions of The Royal Society of London B、vol.314、pp.341-500 (1986)
- [3]Yasuhiro FUNABAHI、Kiyoshi KAWAMURA、Ken-ichi OSHIO、Satoru MORITA 、Yuko OSANA、Eizo AKIYAMA、and Kotaro OKA “Native Response of *C.elegans* Encoded in Its Neuron Network” Journal of the Physical Society of Japan、vol.70、pp.1154-1161(2001)
- [4]上野響一 「線虫神経回路網の集積回路化を目指した信号伝達解析」
山梨大学機械システム工学科卒業論文(2002)
- [5]酒井哲史 「線虫神経回路網のデータベース化とその特性解析」
山梨大学機械システム工学科卒業論文(2003)
- [6]国立遺伝学研究所 「生物種の遺伝学」
<http://www.nig.ac.jp/museum/livingthing/livingthing.html>