

審査の結果の要旨

氏名 渡邊裕亮

海馬リップルは、リップル (ripple, さざ波) という名が示すように 150 Hz を超える高周波成分を含む、海馬で観察される特徴的な脳波イベントである。リップルは実験手続き上、局所場電位として記録される。

通常、リップルを検出するためには、意図しない信号を誤検出しないように閾値を設置する。具体的には、リップル帯域強度や持続時間、動物の移動速度などに実験者が “任意に” 決めた閾値を設置し、リップルを定義するのが典型的である。

こうした既存の検出法にはいくつかの問題点がある。検出に用いられる閾値が統一されていないため、実験者ごとに実際には異なるイベント群を “リップル” として扱ってしまっている点である。また、事前に固定された閾値を用いているため、実験動物の個体差や電極の位置の違いによる記録波形の違いに対して直接的な影響を受けてしまう。こうした問題点から、検出したいリップルの数が少ない場合には、最終的にリップルのイベント候補一つひとつを目視で選別して、データのクリーニングを行うこともある。しかしながら、この目視選別は多大な労力がかかるため、データの大規模化に対応することができない。それに加え、実験者の熟練度や傾向に左右され、一貫性や再現性の観点からも問題がある。

渡邊は、こうした問題点の根本的な原因は “真のリップルらしい信号” と “真のリップルではないらしい信号 (= 見かけのリップルらしい信号)” があり、既存の閾値を用いた手法では、それらを区別するのが難しいためと考えた。しかしながら、本来、1976 年以前から O' Keefe らが局所場電位の記録位置を確認するためにリップルを利用してことや、既存のリップル検出法の最終段階で目視選別が行われることがあることから、リップルはヒトが目で識別できるほどには特徴的な波形であると言える。すなわち、リップルは海馬局所場電位から定義可能であるが、未だに他の信号と明確に区別できるような特徴量の選択がなされ、定義される式が決定されていない、と考えられる。

また、リップルの波形に着目すべき理由が、リップルの源となる電極周辺の神経活動パターンにもある。リップルは神経細胞群の同期活動を反映しており、リップル中にはメモリーリプレイと呼ばれる神経活動パターンの圧縮再生現象が起こっている。そして、神経活動の同期活動パターンとリップルの波形は相関する。すなわち、リップルの波形に着目することは、電極周辺の神経細胞群の活動パターンやリップルが伝播している記憶情報に着目することと言い換えることができる。

形を捉える一つの有力な手段として、畳み込み型深層ニューラルネットワーク (deep Convolutional Neural Network、以下 CNN) が挙げられる。CNN は網膜と視覚の情報処理に利用される神経回路網の数式的なモデルである。2 次元 CNN は画像認識のある分野ではヒトを超える識別性能を持つようになっている。

こうした背景から、渡邊は、リップル検出法に関して、CNN を用いて海馬局所場電位の “波形” を扱うことこそが、リップル発見の歴史、既存のリップル検出法の問題点、リップルの根源である神経活動との関係から、本質的なリップル検出方法であると考え、既存のリップル検出法の改良を試みた。

本研究では、自由行動下 5 匹のマウスから最長 5 日間に渡って連続記録された海馬局所場電位、僧帽筋筋電位データを利用した。

まず渡邊は、既存のリップル検出法でリップルを検出した場合の問題点を、記録された大規模なデータを利用し、分布の形から指摘した。すなわち、閾値が統一されていないという問題点は、実際に異なるイベント群をリップルだと定義してしまうことを指摘した。また、事前に決定されたのリップル帯域ピーク強度の閾値を設けることは、動物の個体差や電極の位置のずれに対して直接的な影響を受けてしまうことも指摘した。さらに、運動速度の閾値は海馬局所場電位に動物の動きを根源として混入するノイズを除去するためであることを示唆した。

次に渡邊は既存のリップル検出法で閾値によって直方体のリップル検出領域を決定していた 3 次元空間で、Gaussian Mixture Model クラスタリングにより、真のリップルらしい信号と見かけのリップルら

しい信号との 2 つにクラスタリングを行った。さらに、クラスタ間の距離が不十分であったため、CNN を用いた Confident Learning と呼ばれるラベル訂正手法を用いて Gaussian Mixture Model クラスタリングでつけた“荒いラベル”を“クリーンなラベル”へと訂正した。この段階で、既存の手法では真のリップルらしい信号と見かけのリップルらしい信号との S/N 比が小さな領域でも根拠を持って確率的にリップルらしさを確率的に定義することが可能となった。また、既存の手法ではリップルを検出していなかった領域に、ラベル訂正されてリップルが検出され、反対に、既存の手法でリップルを検出していた領域にラベル訂正されて見かけのリップルが検出されるケースも見受けられた。特に、筋電強度の大きな時間帯でリップルだと見つかったケースは、動物が動いている時のリップルを解析するためのツールとなり得る。

最後に、CNN とクリーンなラベルを用いて、未知のデータからリップルを検出させた。5 匹のマウスで交差検証を行った結果、精度再現度曲線の曲線下面積は 0.717 ± 0.102 (平均±標準偏差) と、判別性能がチャンスレベルを上回ることがわかった。

この学習済み CNN を用いて、リップル帯域ピーク強度の大きさの異なるサンプルを入力した場合に、CNN がリップルを含むと予測する確率を記録した。(リップル帯域ピーク強度, リップルを含むという予測確率) を散布図にし、シグモイドフィッティングを行うことで、1) リップルの検出には、マウスの個体差や電極の位置によって、最適なリップル帯域ピーク強度が異なること、2) 既存の手法でリップルの検出を行っているもののうち、リップル帯域ピーク強度の閾値を 3.12 程度に設定しているものは信頼できるものだということが分かった。

本研究により、既存の海馬リップル検出法における問題点がデータの分布から明らかになった。すなわち、閾値が統一されていないという問題点は、実際に異なるイベント群をリップルだと定義してしまうことを指摘した。また、事前に決定されたのリップル帯域ピーク強度の閾値を設けることは、動物の個体差や電極の位置のずれに対して直接的な影響を受けてしまうことも指摘した。さらに、運動速度の閾値は海馬局所場電位に動物の動きを根源として混入するノイズを除去するためにあることを示唆した。また、それらの問題点を解決する新奇手法を CNN を利用することで提案できたと述べている。本研究により、特に行動時のリップルを検出することが可能になった。これにより、これまで睡眠時、無動覚醒時の役割が調べられてきたリップルに対して、新たなリップルの役割を調べるための足掛かりとなるツールとなりえる。また、S/N 比の小さなリップルを、波形を根拠におそらく安全に検出することが可能になったことにより、電極の位置のずれに対して頑強になったと思われ、記録時間の長期化に繋がり、記憶固定化の研究にも役立つツールとなることが期待される。

よって本論文は博士（薬科学）の学位請求論文として合格と認められる。