

マウスメゾスケール神経回路の配線効率について

竹村葉子^{1,a)} 大羽成征^{1,b)} 石井信¹

概要：近年，マウスの脳領野単位間の神経配線をメゾスケールで調べたメゾコネクティクスデータベースが発表され，これによってマウスの神経配線の性質を調べることが可能になった．コネクティクスにおける1つの極端な仮説として，「脳の全体的な機能は神経細胞間の結合関係のみによって決まる」という考え方があり．一方で，神経線維の配線にはその長さに比例した配線コストがかかる．では，脳はその機能を果たすための結合関係を保つ条件のもとで配線コストを最小にするように神経配線を行っていると言えるだろうか？本研究では，この仮説の妥当性を調べるために，マウスのメゾコネクティクスデータベースで公開されている領野間の有向グラフ結合構造（グラフポロジ）を解析した．まず，グラフポロジを構成するリンクを周辺情報により予測した時の予測精度を調べた．領野配置情報の付加によってリンク予測精度が大幅に向上することから，領野配置とグラフポロジの間に強い関係があることが確かめられた．次に，グラフポロジを一定に保つ条件のもとで，領野配置をさまざまに変化させて配線コストを比較した結果，実際の領野配置がランダム配置で得られる分布よりも大きく高効率であることが分かった．最後に，貪欲法によって配線コストの小さい領野配置を求めて実際の領野配置と比較することで，実際の配置が最適ではないこと，また，これが主にハブスコア・オーソリティースコアの大きな領野に関わる配線コストに依存していることを示す．

1. 導入

生物の脳は相互に結合した神経細胞からなり，その機能は細胞間の結合関係に大きく依存すると考えられている．そこで神経細胞間の結合関係を網羅的に調べるコネクティクスによって，脳の情報学的な理解が進むことが期待されている [1]．マウスやマカクザルなどの哺乳類の脳全体について神経細胞単位のコネクティクスを行うことは未だ困難である．そこで，拡散強調 MRI による方法 [2] や，神経軸索へのトレーサー注入による方法 [3][4] など，局所的な神経細胞集団から成る脳領野単位の接続関係を調べる研究が進みつつある．近年 Oh ら (2014) により，マウスの 469 個の詳細脳領野を単位として領野間の神経配線を調べたメゾコネクティクスデータベースが発表された [3]．しかし，この情報学的意味の理解はまだ進んでいない．

本研究では，Oh らの研究で取得されたメゾスケールのコネクティクスデータに基づいて，マウス脳の神経配線効率の観点からマウス脳における領野の配置効率を調べる．もしも個々の領野の機能を決めるのは領野間の結合構造であると考えられるならば，結合構造のグラフポロジが変わらないように領野の配置を任意に入れ替えても脳全体とし

て果たす機能は変わらない．一方で，物理的距離の遠い箇所にある領野間を神経線維で繋ぐことには配線コストと情報伝達コストがかかると考えられる．では，マウスの脳の配線構造において，グラフポロジと領野配置コストにはどのような関係があるだろうか？本研究では以下の3つの課題に注目して，解析を行う．

- (疑問1) マウス脳のメゾコネクティクスにおいて，グラフポロジと領野配置には関係があるだろうか？
- (疑問2) マウス脳のメゾコネクティクスにおいて，グラフポロジを一定とする条件のもとで，配線コスト最小となるように領野が配置されているだろうか？
- (疑問3) もしも領野の配置が(疑問2)の条件のもとで最適でないとしたら，他にどのような合理性を持って配置されているだろうか？

本研究では疑問1に答えるために，まずグラフポロジ構造の特徴に基づいてグラフ上のノード間リンクの有無を予測する問題を考える．領野配置座標情報の付加によってリンク予測精度を向上させることで，グラフポロジと領野配置との間に強い関係があることを示す．次に，疑問2と3に答えるために，グラフポロジを一定に保ちつつ，領野配置を任意に入れ替えながら配線コストの変動を調べる．

¹ 京都大学情報学研究科，606-8501 京都市左京区吉田本町 36-1

^{a)} takemura.yoko.25z@st.kyoto-u.ac.jp

^{b)} oba@i.kyoto-u.ac.jp

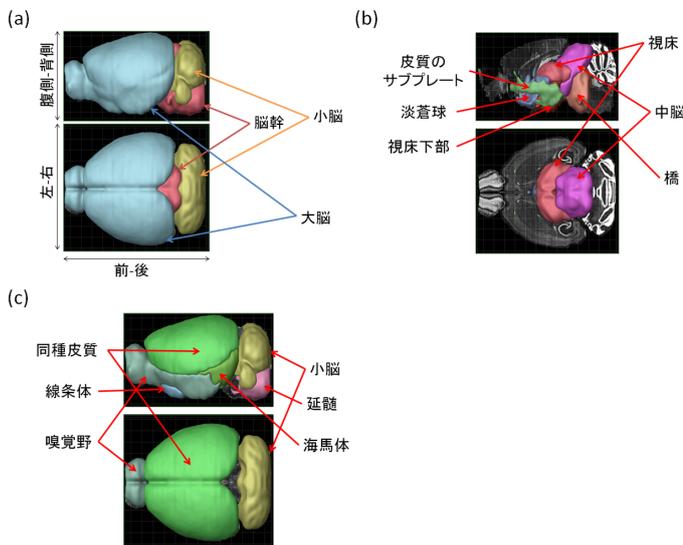


図 1 マウス脳構造の概要。(a) マウスの脳の大脳, 小脳, 脳幹。(b) Oh らの研究で用いられている 12 個の領野のうち, 深層にある 6 領野。(c) Oh らの研究で用いられている 12 個の領野のうち, 表層にある 6 領野。図はアレン脳科学研究所の BrainExplorer を使って作成した。

2. マウスのメゾコネクティクスデータ

マウスの脳の基本的な構造は, 大脳, 小脳 (旧脳), 脳幹からなるとされている (図 1(a)) [5][6]。大脳は大脳皮質と大脳基底核からなり, 大脳皮質の投射神経細胞は神経伝達物質としてグルタミン酸を使うが, 大脳基底核は γ アミノ酪酸を使うという違いによって分類されている。大脳皮質は, 皮質板 (皮質板はさらに同種皮質, 嗅覚野, 海馬体という 3 つの領域に分けられる) と皮質のサブプレートに分けられる。小脳は小脳皮質と小脳核からなる。脳幹は間脳, 中脳, 後脳 (橋と延髄) からなる。Oh らは, 大脳, 小脳, 脳幹の 3 つの領野をさらに細かく分け, その中の 12 個の領野において, 469 か所にウイルストレーサーを注入し軸索投射を追跡した。12 か所の領野の位置関係は図 1(b)(c) に示したとおりである。

本研究で解析対象とするメゾコネクティクスデータは, Oh ら (2014) によるアレン・脳結合アトラス [3] に基づいている。彼らは, マウスの脳表面に蛍光タンパク質 (EGFP) 発現ウイルスベクターを注入し, 連続 2 光子トモグラフィーによる断層撮影を行うことで, 注入点を起点とする神経軸索投射を調べる実験を, マウス 469 個体に対してそれぞれ注入箇所を変えながら行った。彼らは次に 469 個体の 3 次元の蛍光画像を, マウス標準脳上の領野マップに位置合

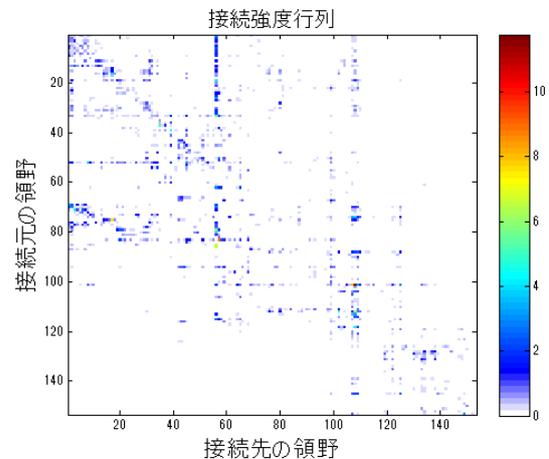


図 2 本研究が対象とした接続強度行列の可視化。行と列はそれぞれ接続元および接続先, マウス脳右半球 153 領野を表す。行列の要素は接続強度によって色分けした。

せることによって, 注入箇所 469 \times 投射先領野 590 における蛍光強度をまとめて投射行列とした。彼らはまた, 投射行列に対して領野内の均一性 (他の全領野への接続強度比のパターンが同一領野内のどの小領域で見ても等しいという仮定) および投射量の加算性 (投射元の複数の領野の投射量の線形和が投射先の領野の投射量を表すという仮定) という 2 つの仮定に基づく計算を適用することで, 脳右半球 213 領野 \times 両半球 426 領野の間の接続強度行列を求めた。こうして得られた接続行列の各要素の値は, 領野間に存在する軸索投射の本数にほぼ比例すると考えることができる。

マウス脳の領野の代表的な 3 次元位置座標はデータベースや論文補助資料上では明に与えられていなかったため, トレーサーの注入場所座標を各領野の位置座標とした。全 213 領野名のうち領野名と注入場所との対応のつかなかった領野 60 個を解析対象から外し, 残り 153 領野 \times 153 領野の接続強度行列を解析対象とした (図 2)。

3. リンク予測解析

ネットワークのトポロジーと領野の位置関係との相関を調べるため, リンク予測精度の比較を行った。グラフ構造解析におけるリンク予測とは, グラフのノードペアの間のリンクの有無を, 関連するノードやリンクの特徴を用いて予測する問題である [7]。リンク予測の精度を高くするためには, ノードやリンクの特徴を良い特徴ベクトルとして設計することが必要である。そこで, 逆に特定の情報の付与がリンク予測の精度を高めるときには, 付与した特徴の情報価値が高かったことの証拠になる。

投射強度行列を 2 値化し、予測のベースラインとして行列低ランク近似 [8] に基づく特徴量を用いたロジスティック回帰モデルを用い、これに対して領野の位置座標の情報を付与したときの予測精度の向上を調べる。

予測対象の各リンクの有無を $y_t \in \{0, 1\}$ で表し、対応する特徴量を $\mathbf{x}_t \in \mathbb{R}^k$ とする。ここで $t = 1, \dots, N$ は予測対象となるリンクのインデックス、 k は特徴ベクトルの次元数である。ロジスティック回帰モデル [9] では、リンク有りと予測される確率をパラメータベクトル $\mathbf{w} \in \mathbb{R}^k$ を用いて以下で表す。

$$P(y_t = 1 | \mathbf{x}_t, \mathbf{w}) = \sigma(\mathbf{x}_t \mathbf{w} + \text{bias}) \quad (1)$$

ここで、

$$\sigma(X) = \frac{1}{1 + \exp(-X)} \quad (2)$$

はロジット関数である。すると、重みベクトル \mathbf{w} は以下の正則化つき最尤推定で求めることができる。

$$\mathbf{w} = \operatorname{argmin}_{\mathbf{w}} \left\{ - \sum_t \ln P(y_t = 1 | \mathbf{x}_t, \mathbf{w}) + \lambda \|\mathbf{w}\|_1 \right\} \quad (3)$$

ここで λ は正則化係数である。

第 t リンクに対応する特徴ベクトル \mathbf{x}_t の設計は以下のようにした。まずリンク t の特徴として対応する 2 ノード i, j (ここでは 2 領野) の特徴 $\mathbf{u}_i, \mathbf{v}_j$ をまとめて $\mathbf{x}_t = [\mathbf{u}_i, \mathbf{v}_j]$ で与えることとした。次に、これら領野の特徴ベクトルは、二値化された投射強度行列の低ランク近似を用いて設計した。低ランク近似では、まず二値化した投射強度行列 \mathbf{H} を $\mathbf{H} = \mathbf{U}\mathbf{S}\mathbf{V}^T$ が成り立つように特異値分解する。ここで \mathbf{S} は特異値を対角成分とした対角行列、 \mathbf{U}, \mathbf{V} はそれぞれ $\mathbf{U}^T \mathbf{U} = \mathbf{V}^T \mathbf{V}$ が成り立つような正規直交行列である。ここで特異値の大きなほうから順に K 個選択し、これに対応する部分行列 $\mathbf{U}_K, \mathbf{S}_K, \mathbf{V}_K$ の積 $\mathbf{U}_K \mathbf{S}_K \mathbf{V}_K^T$ を求めると、これが \mathbf{H} のランク K 行列による近似になる。

このとき、行列 \mathbf{U}_K の第 i 行に対応する行ベクトル \mathbf{u}_i を第 i 投射元領野の特徴ベクトル、行列 \mathbf{V}_K の第 j 行に対応する行ベクトル \mathbf{v}_j を第 j 投射先領野の特徴ベクトルとした。

次に、リンク t の特徴ベクトル \mathbf{x}_t に領野 i, j の 3 次元座標を付加して $\mathbf{x}_t = [\mathbf{u}_i, \mathbf{s}_i, \mathbf{v}_j, \mathbf{t}_j]$ とする場合も考える。ここで領野 i の座標を \mathbf{s}_i 、領野 j の座標を \mathbf{t}_j とする。

リンク予測精度の評価指標には、AUC (area under the receiver operating characteristic curve) を用いた [10][11]。10-fold のクロスバリデーションによる値を用いた。

ランクの値 $K = 10, 20, 50, 100, 300$ をさまざまに変え、領野の 3 次元位置座標を付加した場合としない場合において、リンク予測を行った場合の性能を比較した結果を図 3 にまとめた。領野配置情報の付加が無い場合と有る場合のどちらについても $K = 300$ において最高の性能

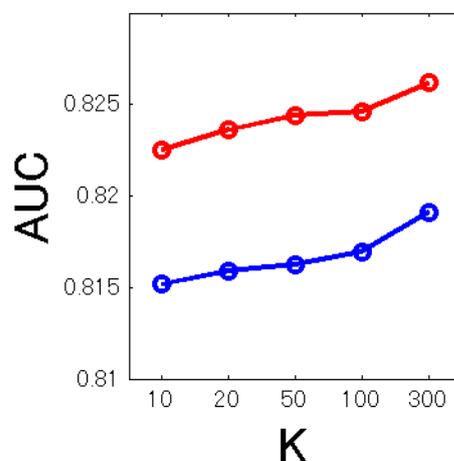


図 3 リンク予測の結果。横軸は低ランク近似によるノード (領野) の特徴抽出に使ったランク K の値、縦軸は AUC 基準で示したリンク予測精度である。赤線と青線はそれぞれ、領野位置座標の付加の有った場合と無かった場合に対応する。

($AUC=0.8191$, $AUC=0.8262$) が得られたが、領野配置情報を付加した場合のほうが高い予測精度となった。ランク K の違いによる性能差よりも領野配置情報付加の有無による性能差のほうが大きかった。

以上から、グラフポロジと領野配置情報の間の関係が強いこと、グラフポロジ自体の特徴が持つ情報よりも領野配置が持つ情報のほうがグラフポロジの予測に与える影響が強いことが言える。

4. 配線効率と領野交換

領野間接続のコストを以下で定義し TotalDistance と呼ぶ。

$$\text{TotalDistance} = \sum_{i=1}^M \sum_{j=1}^M g_{i,j} d_{i,j} \quad (4)$$

ここで、 $g_{i,j}$ は接続行列の第 i, j 成分であり第 i 領野と第 j 領野の間の接続の強さを表す。また $d_{i,j}$ は第 i 領野と第 j 領野の間のユークリッド距離を表す。こうして定義した

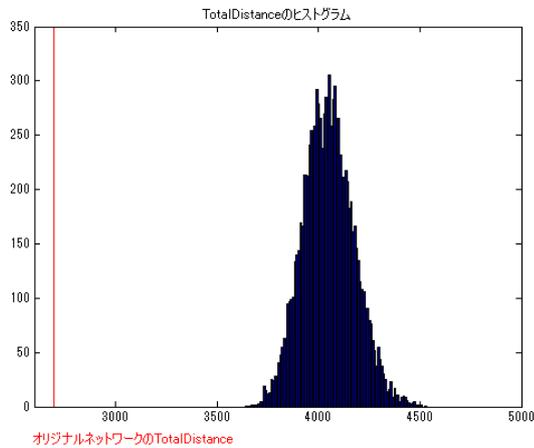


図 4 領野の位置座標をランダムに入れ替える操作を 10000 回繰り返して求めた TotalDistance のヒストグラム．縦軸は度数，横軸は TotalDistance を示している．

TotalDistance は領野間の軸索投射距離の総量に比例すると考えられるが，実際の領野間接続は直線ではないので，この値は下限を示す近似値であることに注意しておく．

オリジナルネットワークにおける TotalDistance の値の大きさの意味を調べるため，グラフトポロジーを一定に保つ条件のもとで，領野配置を無作為に 10000 回並べ替えて TotalDistance を求め，そのヒストグラムをオリジナルの値と比較した(図 4)．実際の領野配置における TotalDistance (=2697; 図中の赤線)と，10000 回の無作為に入れ替えにおける TotalDistance (平均 4050，標準偏差 126.8)を比較すると，平均値の間の差 1353 は標準偏差の 11 倍程度となっている．

以上から，領野の配置はランダムな場合とくらべて明らかに効率的であると言える．

5. 貪欲法による領野配置コストの最適化

次に前節と同様にグラフトポロジーを一定に保つ条件のもとで，貪欲法 [12] による領野配置コストの最適化を試みた．貪欲法では，各ステップで配線コストを最も減少させるような領野ペアを選び，その配置を交換することで配線コストを逐次減少させる．これを繰り返したところ，156 回で収束し，TotalDistance の局所最適解 1987 が得られた(図 5)．貪欲法の各ステップにおいて，交換 1 回前の TotalDistance と比較した変化率(1 ステップ前の TotalDistance を 100 パーセントとした百分率)と，座標交換回数との関係を図 6 に示す．これを見ると，特に 1 回目，2 回目，3 回目，6 回目，7 回目の TotalDistance の変化率がそれ以外のステップに比べて変化率が大きいことが

分かる．

貪欲法によって得られる解が大域的最適である保証は無いが，以上の結果により実際の配線コストは最適から大きく異なっていることが分かる．また，実際の配線と，貪欲法アルゴリズムで得られた局所最適配線との違いは少ない回数の領野間交換で実現されていることが分かる．

次に，貪欲法による領野配置交換による配線効率の変化が大きかったことの解剖学的な原因を調べるために，交換 1 回あたりの配線効率の変化率上位 5 回分を含む，最初の 7 回の交換に関わる領野ペアの特徴を領野のハブスコア・オーソリティスコアに関連付けて調べた．ここでハブスコア，オーソリティスコア [13][14] とはインターネットにおけるウェブサイトの価値の指標をサイト間のリンクで定義された有向グラフの構造を用いて定義したものであり，多くの有益なサイトへのリンクを発しているサイトのことをハブスコアが大きなサイト，多くの有益なサイトからのリンクを受けているサイトのことをオーソリティスコアが大きなサイトと呼ぶ．本研究では，これをメゾコネクティクスのグラフトポロジーに適用しており，ハブとは接続先の領野を多くもつ領野，オーソリティとは接続元の領野を多くもつ領野のことを意味する．

表 1 と表 2 に，最初の 7 回の交換に関わる領野ペア，合計 21 領野についてそれぞれ，領野名，ハブスコア，オーソリティスコア，と各スコアについて全領野内の順位を示した．この表から以下のことが分かる．

- 入れ替え 1 回目の領野ペアは視床下核 (STN) と鉤状回の背側部 (SUBd) である．STN はハブスコアが大きく (3 位)，中脳中の網様核 (MRN)，上丘の中間層 (SCm) と特に接続が強い．そのため，STN を中脳が存在する後上方向に移動した方が配線効率は良くなる．SUBd はネットワーク構造上の特別な特徴がみられないため，STN を移動させることで配線コストを下げたのであろうと思われる．
- 入れ替え 2 回目の領野ペアは嗅周野 (PERI) と嗅内野，内側部，背側区域 (ENTm) である．PERI はハブスコアの最も大きい領野 (1 位) で，特に線条体中の尾状核被殻 (CP) への結合が強いため，線条体の存在する脳の内側下方向に移動する方が効率は良かったようである．1 回目と同様に，ENTm は特別な特徴が無いために選ばれたと思われる．
- 入れ替え 3 回目の領野ペアは二次運動野 (MOs) と視床室傍核 (PVT) である．MOs はオーソリティスコアが大きい領野であり，主に同種皮質，視床中の複数の領野からの入力を受けている．MOs をこれらの領野の重心へ移動することで配線コストが小さくなる．一方で，PVT はその近辺に位置し他領野との接続をほとんど持たないため，MOs を PVT の存在する場所に移動させることで配線効率を改善したと思われる．

- 入れ替え 4 回目の領野ペアは、側坐核 (ACB) と淡蒼球、外節 (GPe) である。ACB はオーソリティースコアの大きい領野 (13 位) であり、視床中の視床正中核 (PT) から非常に強い入力を受けている。ゆえに、PT に近い GPe の存在する位置に移動することで配線効率は良くなり、また、GPe は特別な特徴が無いので、ACB を GPe の存在する場所に移動させることで配線効率を改善したと思われる。
- 入れ替え 5 回目の領野ペアは、CP と視床後内側腹側核 (VPM) である。CP はオーソリティースコアが最も大きい領野 (1 位) で、同種皮質と視床から多くの入力を受けている。CP は視床中の前内側核、背側部 (AMd)、視床の内側中心核 (CM)、束傍核 (PF) から特に強い入力を受けているため、それらの存在する内側後方へ移動することで配線効率を改善したと思われる。
- 入れ替え 6 回目の領野ペアは、一次運動野 (MOp) と視床後外側腹側核 (VPL) である。MOp はオーソリティースコアの大きい領野 (5 位) で、同種皮質と視床中の領野から多くの入力を受けている。それらの領野の重心へ移動すること配線効率を改善した。VPL は、MOp と同じ同種皮質中の一次体性感覚野 (SSp-bfd) と接続が強いため交換に選ばれたと思われる。
- 入れ替え 7 回目の領野ペアは、前帯状皮質、背側部 (ACAd)、外側の手綱 (LH) である。ACAd はハブスコアの大きい領野で、同種皮質の多くの領野へ接続しているが、特に CP との接続が強い。そのため、接続の少ない LH の存在する後方に移動させることで配線効率を改善したと思われる。

以上をまとめると、上記 7 回の領野交換ペアの全ては、ハブスコアもしくはオーソリティースコアの大きな領野 (すなわち他多数領野との間の結合が強く、多い領野) と、両スコアともに小さな領野 (すなわち他領野との結合が弱く、少ない領野) とのペアになっていたことが分かった。つまり、貪欲法による領野配置交換では、グラフトポロジーから見て重要な領野を適切な位置に移動させるべく、比較的重要でない領野を押し除けるようにして配置交換することで、全体としての配線コストを縮小していた。言い換えれば、ここでの重要な領野の脳内配置は、配線効率の立場からみて最適とは大きく異なることが分かった。

6. 結語

本研究では、マウスのメゾコネクティブデータに基づいて、マウス脳の領野間結合の配線効率を調べた。

グラフトポロジーを一定に保つ条件のもとで、領野配置をさまざまに変化させた場合の配線コストと比較して、実際の領野配置は、ランダムな領野配置の分布よりも大きく高効率であることと、一方で、最適な領野配置よりは非効

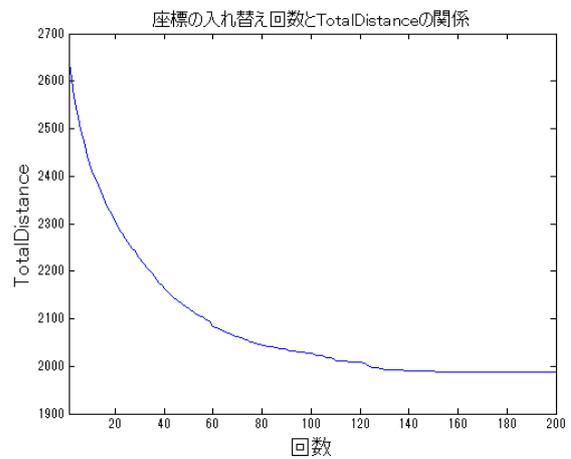


図 5 貪欲法に従う配線コストの変化。横軸は貪欲法のステップ数、縦軸はそのときの配線コストを TotalDistance の値で表したものである。

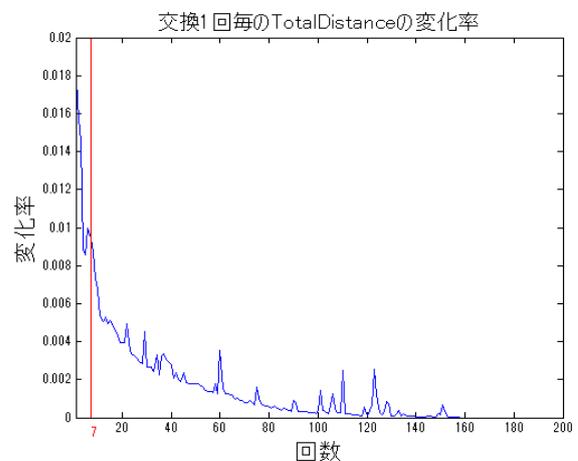


図 6 貪欲法の各ステップにおいて、交換 1 回前の TotalDistance の値と比較した変化率と、貪欲法のステップ数の関係を示している。横軸は貪欲法のステップ数、縦軸はの TotalDistance の値の変化率を表している。交換 1 回あたりの変化は最初の 7 回目までがとくに大きかった。

率であることが分かった。最後に、実際の領野配置からスタートした貪欲法アルゴリズムによる各ステップにおける領野位置交換による配線コスト低減の過程を詳細に調べたところ、実際の領野配置における配線コストは主にハブスコア・オーソリティースコアの大きな領野の配置によることが分かった。

近年、マウス脳の神経配線効率を調べた類似研究が発表

表 1 配置を交換した領域に関する、ハブスコア、オーソリティースコア

交換回数	領域名	ハブスコア (順位)	オーソリティースコア (順位)
1	STN	0.02403 (3)	0 (153)
	SUBd	0.01161 (31)	0.005264 (69)
2	PERI	0.03267 (1)	0.007832 (48)
	ENTm	0.001843 (107)	0.006435 (56)
3	MOs	0.01258 (27)	0.03307 (4)
	PVT	0.001263 (117)	0.002441 (95)
4	ACB	0.002551 (100)	0.01620 (13)
	GPe	0.0001163 (140)	0.01128 (33)
5	CP	0.0001163 (140)	0.04328 (1)
	VPM	0.006177 (64)	0.007135 (54)
6	MOp	0.01487 (22)	0.02915 (5)
	VPL	0.01549 (19)	0.0029 (88)
7	ACAAd	0.02340 (4)	0.01752 (12)
	LH	0.002072(103)	0 (153)

表 2 表 1 以外に本文中で述べられている領域に関する、ハブスコア、オーソリティースコア

領域名	ハブスコア (順位)	オーソリティースコア (順位)
MRN	0.004031 (85)	0.03584 (2)
SCm	0.006597 (58)	0.03391 (3)
PT	0.01692 (13)	0 (153)
AMd	0.01029 (36)	0.002917 (87)
CM	0.009013 (44)	0 (153)
PF	0.005759 (66)	0.00222 (99)
SSp-bfd	0.01486 (23)	0.01297 (23)

されている [15]。彼らは、マウス脳の神経配線構造を重み付き有向グラフと考え、領域間距離に依存するランダムグラフ、依存しないランダムグラフのモデルをそれぞれ提案した。また彼らは、これらのモデルにしたがうグラフトポロジーをランダムに生成しながら配線コストの分布を求め、実際の配線コストと比較した。これにより、彼らは、第一に実際の配線コストは必ずしも最適でないこと、第二にランダムグラフで生成されるよりも多くのハブ・オーソリティーが実際には存在しており、配線コストがこれらの影響を受けていることを示した。彼らがランダムなグラフトポロジーの分布を考えていたのに対して、本研究の特徴はグラフトポロジーを保ったまま領域配置の効率を議論しているところにある。したがって、両研究は互いに補完的な関係にある。グラフトポロジー自体の特徴を議論するためには、グラフトポロジーの分布を変化させる彼らの設定が必要であったが、その一方で、仮想的な配線コストを脳全体の機能を保ちながら考えて領域配置の効率を議論するためには、本研究のようにグラフトポロジーを保つ設定が必要である。

本研究では、用いたマウスメゾコネクティブデータベースにおいて、トレーサー注入箇所が右半球のみであったため、脳の右半球内に所属する領域に限り配線効率を

調べたが、脳配線構造の対称性に関する仮定を入れることによって、左右半球間の配線コストを考慮に入れた解析が可能になると思われる。これは今後の課題として残された。

参考文献

- [1] Sporns, Olaf. *Discovering the human connectome*. MIT press, 2012.
- [2] Thomas, Cibu, et al. "Anatomical accuracy of brain connections derived from diffusion MRI tractography is inherently limited." *Proceedings of the National Academy of Sciences* 111.46 (2014): 16574-16579.
- [3] Oh, Seung Wook, et al. "A mesoscale connectome of the mouse brain." *Nature* 508.7495 (2014): 207-214.
- [4] Markov, N. T., et al. "A weighted and directed inter-areal connectivity matrix for macaque cerebral cortex." *Cerebral Cortex* (2012): bhs270.
- [5] Dong, Hong Wei. *The Allen reference atlas: A digital color brain atlas of the C57Bl/6J male mouse*. John Wiley & Sons Inc, 2008.
- [6] Allen Institute for Brain Science. *ALLEN BRAIN ATLAS*. <http://www.brain-map.org/>.
- [7] 鹿島久嗣. "ネットワーク構造予測." *人工知能学会誌* 22.3 (2007): 344-351.
- [8] Bar, Ariel, et al. "Improving simple collaborative filtering models using ensemble methods." *Multiple Classifier Systems*. Springer Berlin Heidelberg, 2013. 1-12.
- [9] Bishop, Christopher M. *パターン認識と機械学習 上*. 丸善出版, 2007.
- [10] Lü, Linyuan, and Tao, Zhou. "Link prediction in complex networks: A survey." *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications* 390.6 (2011): 1150-1170.
- [11] Hanley, James A., and Barbara J. McNeil. "The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve." *Radiology* 143.1 (1982): 29-36.
- [12] Edmonds, Jack. "Matroids and the greedy algorithm." *Mathematical programming* 1.1 (1971): 127-136.
- [13] Langville, Amy N. *Google PageRank の数理*. 共立出版, 2009.
- [14] Kleinberg, Jon M. "Authoritative sources in a hyperlinked environment." *Journal of the ACM (JACM)* 46.5 (1999): 604-632.
- [15] Rubinov, Mikail, et al. "Wiring cost and topological participation of the mouse brain connectome." *Proceedings of the National Academy of Sciences* 112.32 (2015): 10032-10037