

2020 年度修士論文

カルシウムイメージングデータの研究

タイトルは適当

5319E056-6 永山 瑞生

2020 年 9 月 12 日

早稲田大学 先進理工学研究科
電気・情報生命専攻
情報学習システム研究室

修 士 論 文 概 要 書

Summary of Master's Thesis

Date of submission: 02/29/2020

専攻名 (専門分野) Department	電気・情報生命	氏名 Name	夏目 漱石	指導教員 Advisor	村田 昇
研究指導名 Research guidance	情報学習システム	学籍番号 Student ID number	5320E123-4		
研究題目 Title	「我輩」の秘密に関する研究				

研究背景

問題設定

提案手法

応用例

まとめ

目次

1	序章	1
1.1	背景	1
1.2	目的	1
2	関連研究	3
2.1	脳のデータをどう解析するか	3
2.2	カルシウムイメージングの解析例について	3
2.3	bayesian model averaging について	3
3	手法	5
3.1	仮説	5
3.2	解析のアプローチ	6
3.2.1	分解能の決定	6
3.2.2	Graphical lasso	6
3.2.3	ロジスティック回帰	6
3.2.4	NMF	6
3.3	NMF でのアプローチ	7
3.3.1	データに対するアプローチ	7
3.3.2	ブートストラップ	7
4	人工データ実験	9
4.1	シミュレーション	9
4.1.1	ネットワーク構造	9
4.1.2	スパイクシミュレーション	9
4.1.3	Calcium imaging model	10
4.2	結果	11
4.2.1	手法の比較	11
4.2.2	推定へのネットワーク構造の影響	11
5	実データ解析	15
5.1	実データ	15
5.2	結果	15
6	考察	17

第1章 序章

1.1 背景

睡眠わかった方がいいよねー。でも睡眠ってほぼ何もわかってないんだよねー。

1.2 目的

本研究の目的は、同時に活動するニューロングループを推定し、それらの睡眠・覚醒時の活動の違いを解析することである。

第2章 関連研究

2.1 脳のデータをどう解析するか

fMRI などの時間解像度が低いデータについて、スパイクなどの時間解像度が高いデータについて、

2.2 カルシウムイメージングの解析例について

Molter らはカルシウムイメージングデータからニューロングループを抽出する方法を 8 つ人工データ実験と共に試した **Molter2018**. 手法は大きく 2 つに分けられ、ニューロンペアの相関を見るものと、全てのニューロン活動の状態を見るものである。前者では PCA によって相互相関行列を作成した後、ICA や Promax rotation によってグルーピングを行う。後者では、ニューロンの活動から SVD, k-means ラスタリング, spectral クラスタリングなどを用いてグルーピングを行う。後者の方法では、各グループの時間方向の活動を平均をとるなどして、グループの活動としていた。人工データは、ニューロンをポアソン分布にしたがって発火させ、発火からカルシウムイメージングの観測データに変換していた。同じグループに所属するニューロンは発火確率を同じ時間帯にあげることで表現していた。

後富山大のやつ

2.3 bayesian model averaging について

ここに入れるかは迷い中

第3章 手法

3.1 仮説

We made several assumptions before making mathematical model for calcium imaging data.

Assumption 1

There are K neuronal ensembles, whose members become active simultaneously. A neuron can be in several ensembles. Members in each ensemble do not change during observation.

Assumption 2

When several ensembles are activated, their members do not overlap.

With these assumptions, we can construct a mathematical model. Let $\mathbf{c}_{k:}$, $k = 1, \dots, K$ be a time series of the activity of neuronal ensemble k . For neuron i , \mathbf{c} is weighted to construct the activity of neuron i . Let $\mathbf{y}_{k:}^i$, ($k = 1, \dots, K$) be a weighted time series of $\mathbf{c}_{k:}$ written as follows:

$$\mathbf{y}_{k:}^i = d_{ik} \mathbf{c}_{k:}.$$

Let $\mathbf{x}_{i:}$ be a time series of i th neuron of observed data. The observation $\mathbf{x}_{i:}$ is modeled as follows:

$$\mathbf{x}_{i:} = \sum_{k=1}^K \mathbf{y}_{k:}^i + \boldsymbol{\eta}_{i:}.$$

$\boldsymbol{\eta}_{i:}$ is a time series of noise which is normally distributed. The noise of calcium imaging is mostly photon shot noise, which obeys a Poisson distribution. For high photon counts, shot noise can be approximated by a Gaussian distribution **Sjulson2007**.

Let \mathbb{R}_+ be a set of non-negative real numbers. This model can be expressed in a matrix form as follows:

$$\begin{aligned} \mathbf{Y} &= \mathbf{D}\mathbf{C}, \\ \mathbf{X} &= \mathbf{Y} + \mathbf{H}, \end{aligned}$$

where $\mathbf{X} \in \mathbb{R}_+^{N \times T}$, $\mathbf{D} \in \mathbb{R}_+^{N \times K}$, $\mathbf{C} \in \mathbb{R}_+^{K \times T}$, and $\mathbf{H} \in \mathbb{R}_+^{N \times T}$. The row of \mathbf{X} is $\mathbf{x}_{i:}$, the (i, k) -element of \mathbf{D} is d_{ik} , the row of \mathbf{C} is $\mathbf{c}_{k:}$, and the row of \mathbf{H} is $\boldsymbol{\eta}_{i:}$.

Then, the problem is to estimate \mathbf{D} and \mathbf{C} .

We can use non-negative matrix factorization (NMF) to estimate \mathbf{D} and \mathbf{C} . NMF decomposes a non-negative matrix \mathbf{X} into a product of non-negative matrices \mathbf{D} and \mathbf{C} . The variances of noise in each neuron differs because \mathbf{A} is multiplied to the noise matrix \mathbf{H} . NMF which use euclidean distance in objective function cannot consider different noise variances into account.

We define a contribution rate of $\mathbf{y}_{k:}^i$ for neuron i by its l1-norm:

$$\|\mathbf{y}_{k:}^i\|_1.$$

Our goal is to obtain neural ensembles; however, the result of NMF is not clear which neural ensembles neuron i belongs to. If a neuron belongs to a neural ensemble k , its contribution $\|\mathbf{y}_{k:}^i\|_1$ will be large. Note that we should divide the contribution rate by $\sum_{k=1}^K \|\mathbf{y}_{k:}^i\|_1$ to compare contribution between neurons.

3.2 解析のアプローチ

3.2.1 分解能の決定

ニューロンの活動データの扱いには時間分解能と空間分解能の2つの側面から検討する必要がある。時間分解能については、蛍光強度データをそのまま用いる場合、移動平均をとる場合、時間窓に区切るなどが考えられる。空間分解能については、ニューロン1個を見る場合、2個を見る場合、グループとして見る場合が考えられる。手法によってどのレベルでデータを扱うかが異なる。

3.2.2 Graphical lasso

3.2.3 ロジスティック回帰

3.2.4 NMF

Nonnegative matrix factorization (NMF) は行列分解の手法の一つである。NMF は以下の目的関数を最小化する：

$$\arg \min_{D \geq 0, C \geq 0} \|X - DC\|_F^2.$$

NMF で検討したアプローチは次章で説明する。

3.3 NMFでのアプローチ

3.3.1 データに対するアプローチ

バイアス除去

やってみたが割とバイアスに持っていかれる。そもそも数理モデルが違いそう。

重複除去

やってみたがうまくいかなかった。

時間方向への制約

カルシウムイメージングデータはスパイク情報を反映するのが遅く、一度上がった蛍光強度は緩やかに下がっていく。そのため、NMFで分解を行う際も、行列 C の時間方向に前時刻の値と近くなるような制約を入れることでより正確なニューロングループの抽出が行えると考えられる。そこで、以下のような制約を加えた目的関数が考えられる：

$$\arg \min_{D \geq 0, C \geq 0} \| \mathbf{X} - DC \|_F^2 + \lambda \sum_t \| \mathbf{C}[:, t] - \mathbf{C}[:, t-1] \|_1.$$

3.3.2 ブートストラップ

これで基底決めるのから逃れられる..

第4章 人工データ実験

4.1 シミュレーション

ニューロン集団のカルシウムイメージングデータをシミュレーションによって作り、解析手法を評価する。シミュレーションには1) ニューロンのネットワーク構造を作成し、2) スパイクのシミュレーションを行い、3) 蛍光強度の観測データに変換する。

4.1.1 ネットワーク構造

ニューロンのネットワーク構造には small world network を用いる。Small world network はノード数、張り替え確率、初期次数を決めることによってネットワークを作成するアルゴリズムである。初期次数は、ニューロンが平均何このニューロンとコネクションを持つかという変数である。張り替え確率は、初期次数によって作成された規則的なグラフのエッジをこの確率でランダムに張り替える。そのため、エッジのうち何割が遠くのニューロンとつながっているかを表す変数である。

ここでいうコネクティビティとは、synaptic connectivity である。脳のコネクティビティには3種類あり、synaptic connectivity と anatomical connectivity と functional connectivity である。Synaptic connectivity はニューロンがシナプスを形成してつながっている状態のことである。

実際のニューロンを small world network によって表すために、初期次数と張り替え確率を実データから決める。今回はこの値はニューロンのコネクションの割合と相互のコネクションの割合から決める。興奮性ニューロン同士の6.7%であり、そのうち双方向のコネクションの割合は24%である。成熟したマウスの抑制性ニューロンと興奮性ニューロンのコネクションの割合は不明だが、興奮性ニューロンから抑制性ニューロンへのコネクティビティと抑制性ニューロンから興奮性ニューロンへのコネクティビティはどちらも78%であった Holmgren2003。成熟したマウスではより少ないと思われるが、データが見つからなかったため、40%とした。相互のコネクションの割合がランダムにエッジを作るよりも高いのは、近いニューロンにコネクションが作られやすいからだと考えられる。これらのデータを実現するように初期次数と張り替え確率を調整した。また、抑制性ニューロン同士のコネクティビティは分からないため、興奮性と同じにしている。

4.1.2 スパイクシミュレーション

We use spiking model proposed by Izhikevich モデル Izhikevich2003. This model is based on Hodgkin-Huxley model with computational efficiency. There are 4 parameters in this model which characterize neuron types. We used regular spiking neurons for excitatory neurons and fast spiking neurons for inhibitory neurons. The parameters we used is shown in 表 4.1 where r_e and r_i are random variables following a uniform distribution from 0 to 1.

We need to specify synaptic transmissions between neurons. It can be written by adjacency matrix. The (i, j) -element of the adjacency matrix equals to how much voltage will be transmitted from neuron j to neuron i when neuron j is fired. The columns of excitatory neurons and inhibitory neurons are random variables following a uniform distribution from 0 to 0.5 and a uniform distribution from -2 to 0, respectively.

neuron type	a	b	c	d
excitatory neuron	0.02	0.2	$-65 + 15r_e^2$	$8 - 6r_e^2$
inhibitory neuron	$0.02 + 0.08r_i$	$0.25 - 0.05r_i$	-65	2

表 4.1: Parameters used in Izhikevich model

We simulated for a network of 800 excitatory neurons and 200 inhibitory neurons. Every neuron has random thalamic input from outside the network in every 1ms. Thalamic input for excitatory neurons and inhibitory neurons follow a gaussian distribution with mean 0 and variance 5 and a gaussian distribution with mean 0 and variance 2, respectively. We need to evaluate NMF by the ability of detecting neural ensembles which is activated in specific time. The number of neurons in each ensemble follows a uniform distribution from 50 to 200. We changed neural ensembles every 10s. In that time period, neurons in ensemble have stronger thalamic input raised by 1 and 0.4 for excitatory and inhibitory neurons, respectively. Total time of simulation is 470s. The first 10s is not used for the simulation stability.

4.1.3 Calcium imaging model

We calculate calcium concentration in a neuron from simulated spikes by following model proposed by Vogelstein **Vogelstein2009**:

$$[Ca^{2+}]_{i,t} - [Ca^{2+}]_{i,t-1} = -\frac{\Delta}{\tau}([Ca^{2+}]_{t-1} - [Ca^{2+}]_b) + An_{i,t} + \sigma_c\sqrt{\Delta}\epsilon_{i,t},$$

where $[Ca^{2+}]_{i,t}$ is calcium concentration of neuron i at time t , $[Ca^{2+}]_b$ is calcium concentration baseline, Δ is time step size, τ is decay time constant, A is rise in $[Ca^{2+}]$ after spike, $n_{i,t}$ is spike of 0 or 1, σ_c is variance of noise, $\epsilon_{i,t}$ is noise which follows normal gaussian distribution. We do not take saturation into account because our data seems to be not having saturation.

Then, we convert the calcium concentration $[Ca^{2+}]_{i,t}$ to imaging intensity $F_{i,t}$ by equation from Vogelstein **Vogelstein2009**:

$$F_{i,t} = \alpha[Ca^{2+}]_t + \beta + \sigma_F\epsilon_{i,t},$$

where α is the scale of imaging intensity, β is offset, σ_F is variance of noise and $\epsilon_{i,t}$ is noise which follows normal gaussian distribution.

Finally, we take sum of intensity every 125ms since our data is sampled at 8Hz:

$$x_{i,t'} = \sum_{t=1}^{125} F_{i,t}.$$

Parameters we used is shown in 表 4.2.

$[Ca^{2+}]_b$	Δ	τ	A	σ_c	α	β	σ_F
0.1	0.001	0.5	5.0	1.0	1.0	0	1.0

表 4.2: Parameters used in Vogelstein model

4.2 結果

人工データは4種類作成した.

1. ニューロンは1つのグループに必ず所属し, 近いニューロン同士がグループとなっている
2. ニューロンは1つのグループに必ず所属し, グループは近さに関係なくランダムに形成される
3. ニューロンは1つか2つのグループに必ず所属し, 同じニューロンが所属しているグループ同士の活動は被らない

4.2.1 手法の比較

Euclidean NMF, logistic regression, glasso の性能の比較を行った. 2のタイプについて100種類のデータを生成し, ニューロン同士が同じグループにあるか否かの行列の F1 score を比較した. 図 4.1 より, glasso と logistic regression の精度は低いことがわかる. 3つの手法

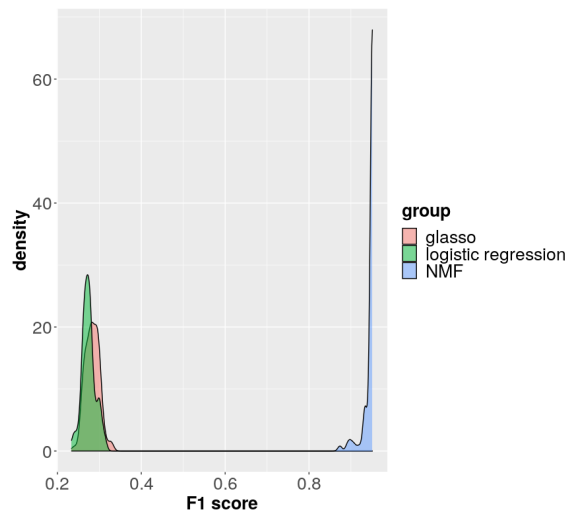


図 4.1: NMF, logistic regression, glasso の F1 score の密度分布

のうち NMF がカルシウムイメージングデータを扱うのに適していると考えられる.

4.2.2 推定へのネットワーク構造の影響

グループ推定へのネットワーク構造の影響を調べるために, 1と2のネットワーク構造とグループについて100種類のデータを生成し, NMF の推定精度の比較を行った. 人工データは, 近いニューロンほどつながりやすい性質をもつので, 1の人工データの方がニューロン同士が同期して活動しやすいと思われる. ここで, 2つのニューロンが同期するとは, 一方のニューロンが発火してからごく短い間にもう一方のニューロンが発火する状態が続くことである. 実験結果を図 4.2 4.5 に示す. 図 4.3, 図 4.5 より, 抑制性の入力間違える回数には影響しないと思われる. 図 4.2 より, 同じグループからの興奮性入力がいまいちと間違えやすいと言える. 図 4.4 より, データ2で間違える回数が多かったニューロンは異なるグループからの興奮性入力が大きかった. データ2ではデータ1よりも近いニューロンが異なるグループに所属する割合が多い. そのため, 異なるグループからの興奮性入力と間違える回数の関係が強く出たと思われる.

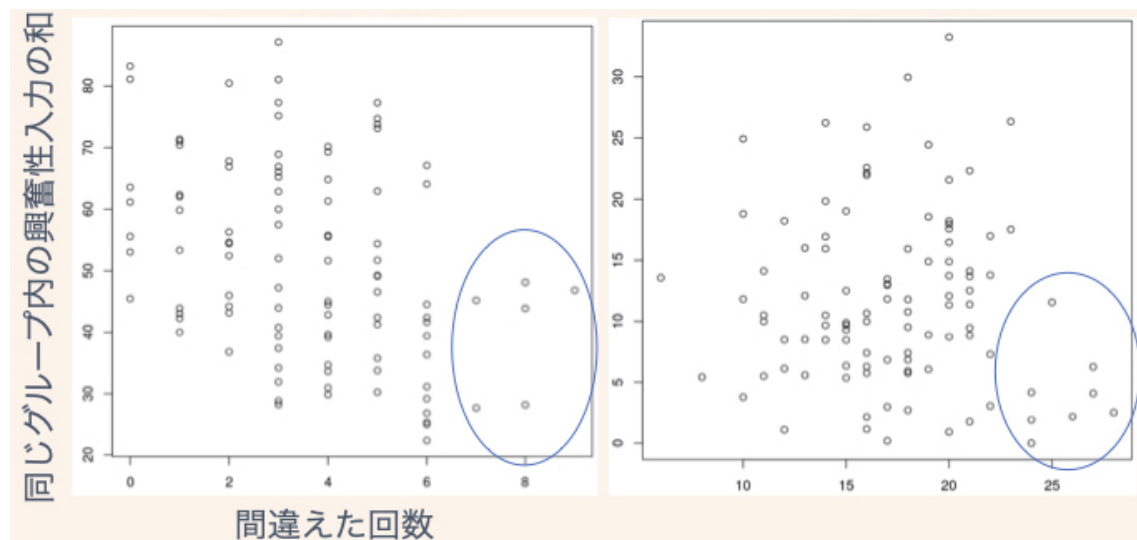


図 4.2: データ 1 と 2 について、ニューロンごとの間違えた回数と同じグループからの興奮性入力之和の関係

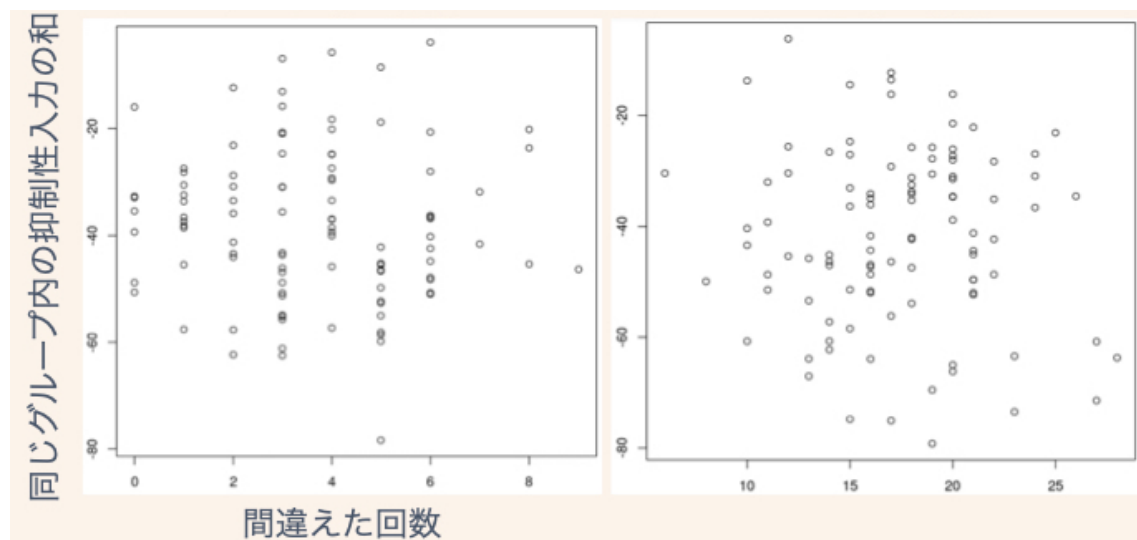


図 4.3: データ 1 と 2 について、ニューロンごとの間違えた回数と同じグループからの抑制性入力之和の関係

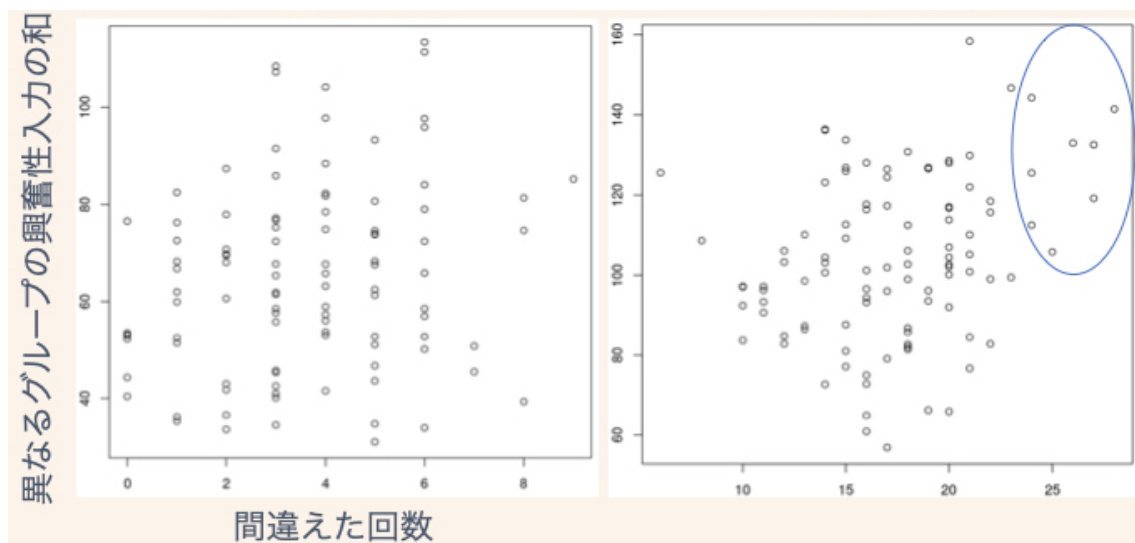


図 4.4: データ 1 と 2 について, ニューロンごとの間違えた回数と異なるグループからの興奮性入力之和の関係

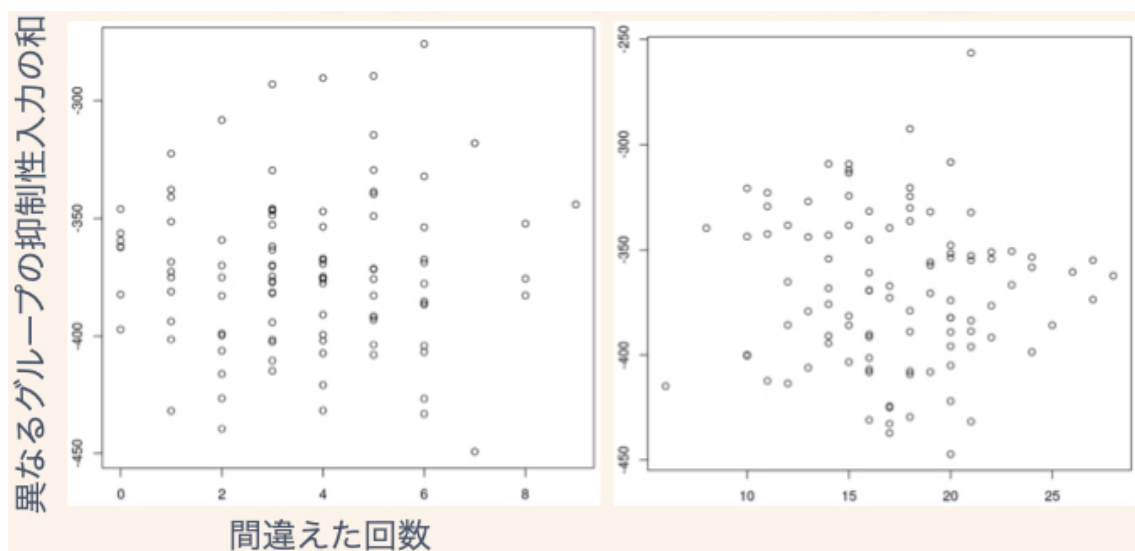


図 4.5: データ 1 と 2 について, ニューロンごとの間違えた回数と異なるグループからの興奮性入力之和の関係

他にも推定へのネットワーク構造の影響の調査を試みたが、はっきりとした結果は得られなかった。

第5章 実データ解析

5.1 実データ

5.2 結果

第6章 考察

謝辭

