



NODAGS-Flow：非線形循環因果構造学習法

ムラリクリスナ・G・セスラ
マン¹

ジョージア工科大学

ロマン・ロペス

スタンフォード大学、ジェ
ネンテック

ラフルモーハン

ジェネンテック

ファラマーズ・フェクリ

ジョージア工科大学

トマソ・ビアンカラーニ

ジェネンテック

ヤン＝クリスティア
ン・ヒュッター²
ジェネンテック

アブス トラク ト

変数間の因果関係を学習することは、統計学においてよく研究されている問題であり、科学において多くの重要な応用例がある。しかし、実世界のシステムをモデル化することは依然として困難であり、既存のアルゴリズムの多くは、基礎となる因果グラフが非周期的であると仮定している。これ

は因果推論や推論に関する理論的な開発を行うには便利な枠組みであるが、実際のシステムでは、フィードバックループが一般的であるため（例えば、生物学的システム）、根本的なモデリングの仮定が破られる可能性がある。循環的な因果モデルを探索する手法もいくつかあるが、それらは通常、何らかの線形性に依存しており、それも限界があるか、あるいは明確な確率的モデルがない。本研究では、NODAGS-Flow と呼ばれる、インターベンションデータから非線形循環状因果グラフモデルを学習するた

めの新しいフレームワークを提案する。尤度推定には残差正規化フローの技術を用い、直接的な尤度フード最適化により推論を行う。合成実験と単一細胞の高含量摂動スクリーニングデータへの適用を通して、構造回復と予測性能に関して、最先端の方法と比較して、本アプローチの大幅な性能向上を示す。

¹ジェネンテックでのインターン中の仕事

²責任著者

Proceedings of the 26th International Conference on Artificial Intelligence and Statistics (AISTATS) 2023, Valencia, Spain.PMLR: 第206巻。Copyright 2023 by the author(s).

1 イントロダクション

のための新しい枠組みを提示する。

相互作用する変数間の因果関係の理解は、科学における基本的な問題である (Sachs et al.2005; Zhang et al.2013; Segal et al.このようなシステムは、有向グラフを用いてモデル化することができ、システム内の各変数はノードに関連付けられ、エッジは因果関係を表す。

いくつかの顕著な例外 (Hyttinen et al., 2012; Richardson, 1996; Mooij and Heskes, 2013; Bongers et al., 2016) を除いて、因果構造学習に関するほとんどの研究は、変数を結ぶ基礎となるグラフが有向無サイクルグラフ (DAG) であるという仮定に依存している。この仮定は、非常に一般的な関数関係に対して、観測された変数に対する確率分布の定義を容易にする。また、観測された確率分布に適合するグラフのクラス (*Markov Equivalence Class*) を絞り込むことにより、推定問題にさらなる正則化をもたらす (Richardson, 1996)。しかし、遺伝子制御ネットワークに見られるようなフィードバックループは、非周期性の仮定に反して、多くの現実のシステムでよく見られるという有力な証拠がある (Sachs et al.2005; Freimer et al., 2022)。しかし、これらのネットワークは、CRISPR/Cas9やシングルセルRNA-Sequencing (Dixit et al., 2016; Frangieh et al., 2021) に基づく生物論理アッセイの最近の技術的進歩によって多数の介入でプローブすることができ、DAG制約がもたらす追加の正規化の必要性を軽減する。さらに、非周期性を強制すると、大規模な組合せ探索空間上で候補解を探索する必要がある、アルゴリズムが複雑になる。このことから、この領域では、Cyclic Causal Graphs (CCG)の方が因果関係のモデル化に適していることが示唆される。

本研究では、DAGの仮定に頼らず、その代わりに基礎となるサイクルの存在を許容する、因果関係解明

グラフを作成し、観測されたノード間の柔軟で非線形な関係もモデル化する。これは、観測モデルを離散力学系の定常状態として定式化することに基づいている (Hytinen et al., 2012)。これは、グラフのサイクルをエレガントに許容するものであるが、尤度評価において、機能的関係の勾配を評価する必要があるという代償を伴う。我々は、この複雑さに対処するために、正規化フロー (Papamakarios et al., 2021)、特に契約的残差フロー (Behrmann et al., 2019; Chen et al., 2019) の枠組みを用いることを提案する。NODAGS-Flowと呼ばれる我々のフレームワークと、様々なグラフ回復と予測タスクにおける最先端の構造学習手法との比較を提供する。

関連する研究を議論した後 (セクション2)、セクション3では関連する背景と修正前提を含む問題設定をカバーする。次に、提案するNODAGS-Flowのフレームワークを紹介し (セクション4)、収縮性残差フローを用いた尤度最適化により非線形循環型因果関係発見を解く。最後に、様々な合成ベンチマークと遺伝的介入を含む実世界のデータを用いてNODAGS-Flowを評価する (セクション5)。ベンチマーク全体において、NODAGS-Flowは非線形問題において、基礎となるグラフが非周期的である場合であっても、最先端のアルゴリズムより優れており、NODAGS-Flowの実用上の利点を強調している。

2 関連作品

因果関係発見では、観測データと潜在的な介入データから、派生していない因果関係グラフと関連する条件付き確率能力分布を復元することが主な目的である。次に、非周期的グラフと周期的グラフに関する従来のアプローチを説明し、次に我々のアプローチの主要な貢献について述べる。

2.1 非周期的因果関係発見

現在までのほとんどの因果関係発見アルゴリズムは、非周期グラフのケースを扱っており、一般的に制約ベース、スコアベース、ハイブリッドメソッドに分類されている。PCアルゴリズム (Spirtes et al., 2000; Triantafillou and Tsamardinos, 2015; Heinze-Deml et al., 2018) などの制約ベースの方法は、因果グラフによって符号化された条件付き独立性関係によって与えられる制約を通じて、基礎となるグラフを回復することを目的としています。ほとんどの制約に基づく方法は、スケラビリティの低さに苦しみ、グラフの制約を処理するために複雑なアルゴリズム設計が必要である。

GES (Meek, 1997; Hauser and Bühlmann, 2012) のようなスコアベースの手法は、候補モデルに対してスコア関数を最適化することでグラフ構造を学習します。スコア関数の一般的な選択肢は、Frequentistの場合は尤度関数、Bayesianの場合は事後尤度である。

の定式化、およびベイズ情報量基準（BIC）のような正則化された変種がある。これらの方法は、探索空間の大きさが超指数的であるため、貪欲なアプローチを採用しています。

より最近では、NOTEARS方法論（Zheng et al., 2018）が、最適化問題の検索空間をDAGに限定するための連続制約を導入し、DAG学習と連続最適化の間のギャップを埋め、組合せ構造に対する明示的な貪欲検索を回避しています。その後、いくつかの拡張が行われ（Yu et al., 2019; Ng et al., 2020, 2022; Zheng et al., 2020; Lee et al., 2019; Brouillard et al., 2020）、基盤となる因果系に関する様々な仮定下でDAGを学習することが可能になりました。特に、Ngら（2022）；Kalainathanら（2018）は、不完全な介入を修正できる介入マスクに加えて、Brouillardら（2020）が介入設定に採用した観察設定における隣接行列のガンベル-ソフトマックスのパラメータ化を紹介した。NOTEARSフレームワークはDAG学習のアルゴリズム設計を強力に簡略化するが、複数の最適化問題を逐次的に解く必要があり、さらなる正則化なしに非線形の拡張をより大きなグラフに適用することは困難である（Lopez et al., 2022）。

ハイブリッド手法は、以前の両方のアプローチを組み合わせている（Tsamardinos et al., 2006; Solus et al., 2017; Wang et al.）注目すべきは、提案された1つのハイブリッドアプローチ（Khemakhem et al., 2021）は、基礎モデルに対して自己回帰正規化フローを使用したが、順序を固定するために非周期性の仮定に、基礎グラフのスケルトンを推定するために制約ベースの手法に強く依存した。

NODAGS-Flowはスコアベースの手法であり、単純なスコア関数から出発し、完全に連続最適化に基づいているため、NOTEARSファミリーのアルゴリズムに最も近い精神を持っています。しかし、周期的なケースに拡張し、そうすることでDAG制約を処

理するための逐次最適化の必要性を回避しています。実際、介入データがある場合、基礎となるグラフがDAGであるケースで、NOTEARSと同様のアルゴリズムの性能を上回ることができることを、4.3節と5.1節で示している。

2.2 周期的な因果関係の発見

周期的因果発見法は、基礎となる因果メカニズムにフィードバックループを許すので、適切な因果的意味論の定義が複雑になる。このトピックに関する初期の研究では、制約に基づく手法をこの設定に拡張し（Richardson, 1996）、基礎となるマルコフ等価クラスを回復することを可能にした。しかし、環状グラフを正確に復元することは、非環状グラフよりも困難である。例えば、線形グラフの場合、忠実度やスパース性などの仮定に頼らずに、環状グラフを正確に復元することができる。

は純粋に観察データから特定することは不可能であるが、介入がLLCアルゴリズムを通じてノードの順序付けられたペアの「ペア条件」を満たすとき、一貫して回復することができる (Hyttinenら、2012)。周期的モデルの因果的意味論の確立に関するより徹底的な扱いは、Bongersら(2016)に見出すことができる。

その他、Huetter and Rigollet (2020); Ame'ndola et al. (2020) and Mooij and Heskes (2013) は、循環的な因果関係の解明に尤度最大化を用いているが、それぞれ線形ケースかデータの平均値周りの因果関係のメカニズムの線形近似に依存するかに制限されている。Drtonら(2019)は、ブロック座標降下によってデータのlike-hoodを計算する代替アプローチを提供しているが、観測データしか扱えない。

因果関係の発見に関するリテラシーからより切り離された関連作品は、因果関係や力学的関係を力学系から生じるものとしてモデル化することから直接始め、生物系のモデル化において有望視されている (Yuanら、2021; Nilssonら、2022)。しかし、それらは正確な尤度モデルを欠いている。

これらのアプローチと比較して、NODAGS-Flowは、非線形因果関係を扱う尤度モデルを明確に定義し、拡張可能なモデルを提供します。

2.3 貢献度

NODAGS-Flow は、Mooij and Heskes (2013) や Hyttinen et al (2012) と同様のセマンティクスをグラフに付与し、データを明示的なノイズモデルを持つ力学系の定常状態から生成されたものとしてモデリングします。しかし、線形関数関係ではなく、非線形構造関数の豊富なクラスに対して低い。NOTEARS (Zheng et al., 2018)とその非線形拡張のように、非周期性の制約に対処するために一連の最適

化問題を解く必要がある方法とは異なり、NODAGS-Flowは単一の最適化問題のみからなり、アルゴリズム設計を大幅に単純化します。特に、我々のモデルは、構造方程式モデル (SEM) (Bollen, 1989; Pearl, 2009) を自然に拡張し、これらのモデルにおけるDAG推定を特別なケースとして包含する。

3 問題点セットアップ

3.1 構造方程式による循環型因果モデル

$G = (V, E)$ は因果グラフを表し、 V, E はそれぞれ頂点と辺の集合を示すとする。各頂点 $v_i \in V$ は、その観測に対応する関連確率変数 x_i を持ち、 $x = (x_1, \dots, x_d)$ は、観測の完全なベクトルを表す。Bollen (1989) と Pearl (2009)によって提案されたフレームワークに従って、我々は、構造方程式モデル (SEM)、別名 *Structural Equation Model* を使用する。

tural Causal Model (SCM)、システムを表現するためのものです。それが、「SCM」です、

$$x_i = f_i(x_{\text{pa}(i)}) + \varepsilon_i \quad i = 1, \dots, d, \quad (1)$$

ここで、 $\text{pa}(i) = 1, \dots, d$ は x_i の親セットである。 d は x_i の親セットである。 f_i は x_i の親に対する機能依存性をコード化し、 x_i の因果機構とも呼ばれる。SEMによって定義された親子関係は G のエッジをコード化する。すなわち、 $j \in \text{pa}(i)$ の場合にのみ、 $x_j \rightarrow x_i$ というエッジが存在する。変数 $(\varepsilon_1, \dots, \varepsilon_d)$ は、攪乱変数と呼ばれるものである。 $i = 1, \dots, d$ について式(1)を組み合わせ、 $f = (f_1, \dots, f_d)$ と書く。 $f = (f_1, \dots, f_d)$ と書くと、次のようなベクトル化された形になる：

$$x = f(x) + \varepsilon \quad (2)$$

さらに、SEM は外乱変数に対する確率密度 $p_\varepsilon(\varepsilon)$ も指定する。このシステムは交絡因子がない、つまり攪乱変数が互いに独立であると仮定する。最後に、 ε をランダムに引いた場合のシステム(1)の解を x と定義する。

古典的なSEMでは、基礎となるグラフは非周期的であり、(1)に対する解決策は、グラフの位相的順序に沿った前方置換によって自然に与えられる。ここでは、代わりに、写像 $x \mapsto (id - f)(x)$ が反転可能であることを暗黙のうちに仮定する。

$(id - f)$ と $(id - f)^{-1}$ は微分可能である。これにより、各攪乱に対応する一意の x が存在することが保証される。

この条件下では、 x の確率密度はよく定義され、密度関数の変数変化公式を用いて求めることができる、

$$p_X(x) = p_\varepsilon((id - f)(x)) \det J_{(id-f)}(x),$$

3) where $J_{(id-f)}$ denotes the Jacobian matrix of the function $(id - f)$ を x で評価する。

3.2 モデリング・インターベンション

因果関係モデルを推論する上で重要なのは、相互作用のもとでのシステムの挙動を予測する能力である。Spirtes et al. (2000)とPearl (2009)に従い、外科的介入、すなわち、介入された変数に流入するすべての因果的影響を除去することを検討する。この結果、 G の介入されたノードは、入ってくるエッジを持たない、切断されたグラフ G になる。Hytinen et al. (2012)の表記法に従って、 K 個の介入実験を考え、そのうちの1個を

ここで、 I_k は介入されたノードの集合、 U_k は受動的なノードの集合である。 $U_k \in \{0, 1\}^{d \times d}$ を、 $v_i \in U_k$ のときだけ $(U_k)_{kii} = 1$ となる対角行列とする。介入設定 E_k では、SEM は次のようになる。

$$x = U_k f(x) + U_k \varepsilon + c, \quad (4)$$

ここで、 c は介入変数の値を表し、すなわち、 i_k の場合は $c_i = x_i$ となり、それ以外の場合は 0 となる。式(4)は、介入されたノードが、以下のような仮定に対応するものである。

は固定され、受動的に観測される変数に関する方程式は変更されないままである。先ほどと同様に、関数 $(id - \mathbf{U}_k f)$ はすべての k に対して反転可能であると仮定する。

equation (2), the density function x for experiment E_k is

$$p_X(x) = p_X(x_1 k) p_E[(id - \mathbf{U}_k f)(x)]_{k \cup} | \det J_{(id - \mathbf{U}_k f)}(x) |, \quad (5)$$

ここで、 $p_E[(id - \mathbf{U}_k f)(x)]_{k \cup}$ は、 k の変数のみに likelihood をサブセットすることを表す。ここでは、上で紹介したような外科的介入を想定し、介入のターゲットが判明しています。

介入のセットが与えられたとき、生成されたデータの尤度を最大化することで、グラフ内の派生していない親子関係を学習したいと思います。このためには、親子関係を学習するために必要なCOM

の置き方 $| \det J_{(id - \mathbf{U}_k f)}(x) |$ は、各サムエレクトロニクスのために処理可能である。

をプルする。そのために、正規化フローを用いて写像 $x \xrightarrow{f} \varepsilon$ をモデル化する（セクション4.1参照）。正規化フローは、ヤコビアン行列式が容易に計算可能な関数の豊富なクラスを提供する。

4 NODAGS-FLOW: 因果関係学習のための残差フロー

このセクションでは、NODAGS-Flowフレームワークの個々のコンポーネント、すなわち、log-det項を計算するための収縮残余フロー、 f をモデル化するためのニューラルネットワークアーキテクチャ、DAG学習を可能にする対角プリコンディション、そして最後に最適化されるスコア関数全体を紹介します。表記を簡単にするため、以下では、特に断りのない限り、全てのモデルパラメータを1つのベクトル θ にまとめている。

4.1 因果的学習のための契約的残差フロー

次に、バナッハの固定点定理（Rudin, 1953）から、 f が契約的であれば、残差変換 $id - \mathbf{U}_k f$ は、任意のマスキングマトリックス \mathbf{U}_k に対して反転可能であることがわかります。

バナッハの固定点定理は反転可能性を保証しているが、逆行列の解析形式は持っていない。しかし、逆元は固定点反復によって求めることができる。すなわち、任意の x_0 から出発して、すべての $k > 0$ に対して $x_{k+1} = f(x_k) + \varepsilon$ を繰り返し計算する。Banachの固定点定理は、この手順が収束することを保証している。さらに、収束率は反復回数 k に対して指数関数的であり、 $O(L^k)$ の境界を持つ。また、この固定点定理は、システムの因果的意味論を離散力学的意味論で明示的に解釈するものである。

固定外乱を持つシステム
契約関数を効率よく近似し、評価する。

残留フローは、以下の形式の反転可能な関数のクラスです。

$$z' = z + g(z) \text{ となります。} \quad (6)$$

の構造に似ていることから、この名前がつけました。の残余のネットワーク（He et al.）を解くことに注意する。

は、2 つの技術的な課題が残されている: 対抗性の強制とヤコビアン対数決定式の評価。最初の課題に対処するために、我々は f をアプロキシメートするためにニューラルネットワークを採用し、Behrmann ら (2019) および Miyato ら (2018) が示すように、そのスペクトルノルムによって重みを再スケールリングすることによって、ニューラルネットワーク層に固定リップシツツ定数を強制できることに注意します。このような複数のリップシツツ層の合成は、やはりリップシツツ関数である。

2つ目の課題を解決するために、Chen ら (2019) で (2) ε について、因果モデルを支配する関係は、 $\varepsilon = x f(x)$ であり、これは $g(z) = f(z)$ で (6) と同じ形である。このモデルが正しく定義されていることを保証するために、我々はこの変換の反転性と、(4)の可能なすべての介入に対する反転性を必要とする。 f の Con-tractivity はこの反転可能性を保証する1つの制約である。以下では、Behrmann ら (2019); Chen ら (2019) によって導入された、扱いやすい生成モデリングのためにこの制約を利用する機械の概要を説明し、これを構造学習に適応する。

関数 $f: \mathbb{R}^d \rightarrow \mathbb{R}^d$ は、以下の場合、**契約的**であるという。

を満たすような定数 $L < 1$ が存在する。

$z_1, z_2 \in \mathbb{R}^d$

$$\|f(z_1) - f(z_2)\| \leq L \|z_1 - z_2\|.$$

紹介された log-det 項の不偏推定量を採用する。 f は収縮性なので、 $\log(1 + x)$ の冪級数展開を行列に拡張することで、次のようになる。

$$\begin{aligned} \log |\det J_{(id-f)}(x)| &= \log |\det(I - J_f(x))| \\ &= - \sum_{k=1}^{\infty} \frac{1}{k} \text{Tr} J_f^k(x), \end{aligned} \quad (7)$$

ここで、 I は恒等行列を表す。 f の縮約性により、上記系列の収束が保証される。 $J^k(x)$ のトレースは *Hutchinson trace estimator* (Hutchinson, 1989) を用いて効率的に計算することができる:

$$\text{Tr} J_f^k(x) = \mathbb{E}_w [w^T J_f^k(x) w], \quad (8)$$

ここで、 w は平均がゼロで単位共分散を持つランダムベクトルである。Behrmann ら (2019) は、上記の冪級数を有限の項数に切り捨てることで評価しています。しかし、この方法には偏りがあるという欠点がある。Chen ら (2019) は、この評価にランダム化を追加することでこれを改善し、ランダムなカットオフ $n p(N)$ で冪級数を切り捨て、ここで p は自然数 N 上の確率分布であり、不偏推定量を得るために冪級数の項を再度重み付けします。したがって、NODAGS-Flow で使用する最終的な推定値は次式で与えられます、

$$\begin{aligned} \log |\det J_{(id-f)}(x)| &= -\mathbb{E}_{n,w} \left[\sum_{k=1}^n \frac{w^T J_f^k(x) w}{k - P(N \geq k)} \right]. \end{aligned} \quad (9)$$

ここで、ハイパーパラメータとして扱う強度 N のポアソン分布である $n \text{Poi}(N)$ を選ぶ。

4.2 パラメトリゼーションとスパースペナルティ化

多層パーセプトロン (MLP) による因果メカニズム f の最初の素朴な実装では、自己サイクル (ノード v からそれ自身への依存関係) が存在するため、有望な結果は得られなかった。この問題に対処するため、また、依存関係にスパース性のペナルティを加えるため、多層パーセプトロンを用いた

の構造で、依存性マスク M を追加する。 $\gamma \in \{0, \dots, d \times d\}$

をゼロ対角で表現したもので、 x のエントリをマスキングすることで適用する。

すなわち、MLP g_θ を導入し、以下のように設定する

。

$$[f_\theta(x)]_i = [g_\theta(M_{i,*} \odot x)]_i, \quad i = 1, \dots, d, \quad (10)$$

ここで、ハダマード積を表す。Brouillardら (2020) や Lopez ら (2022) と同様に、学習時に M を効率的に学習できるように、そのエントリをモデル化する。

を Gumbel-Softmax 分布 M から抽出とする。 ϕ (Jang et al, 2016) に、ストレートスルーグラディエントエスティマで

を計算する。スパース性ペナルティは、正則化パラメータ $\lambda > 0$ の損失関数に $\lambda E_{M \sim \mathcal{M}_\phi} [M]_1$ を加えることで実現されます。ここで、期待値は M_ϕ のパラメータから明示的に計算することができます。

Softmax parametrization M_ϕ は、基礎となるグラフのエスティメーターを利用することもできます。

1層MLPの特別な場合、重み行列 W と活性化関数 σ に対して、 $f_\theta(x) = \sigma(W^\top x)$ を強制することで、より効率的に上記を実現できることに注意します。

は、 W の対角がゼロで、 W のエントリに直接 ℓ_1 - penalization がかかる。

4.3 を介した非引用的DAGへの拡張。

ションになる。命題1により、基礎となるグラフが DAG である場合、SEM を純粋に収縮関数 ($f \rightsquigarrow$) と対角行列 (Λ) の観点から書き直すことができる。つまり、以下の通りである、

$$x = \Lambda^{-1} \circ f \circ \Lambda(x) + \varepsilon_0 \quad (11)$$

したがって、与えられた観測セット k に対して、ヤコビアン行列式の対数は次のようになります。

$$\begin{aligned} \log |\det_{\mathbb{R}^{1 \times (I-U_k)} f \rightsquigarrow} \Lambda|_0 &= \log |\det \Lambda^{-1}| + \log |\det \Lambda| + \log |\det J_{(I-U_k) f \rightsquigarrow}| \\ &= \log |\det \Lambda| - \log |\det \Lambda| + \log |\det J_{(I-U_k) f \rightsquigarrow}| \\ &= \log |\det J_{(I-U_k) f \rightsquigarrow}| \end{aligned} \quad (12)$$

は収縮関数にのみ依存するため、セクション4.1で詳述した手順で効率的に推定することができる。モデルの学習において、 Λ を学習可能なパラメータとして扱い、対数尤度関数によって最適化する。

4.4 微分可能な因果学習のためのスコア関数

介入実験 $\{E_k\}_{k=1}^K$ の集合が与えられ、コ

観察に応えるために、グラフを学びたいと思います。構造だけでなく、親子関係を支配する基礎的な関数も考慮する。そのため、先行研究 (Brouillard et al., 2020; Lopez et al., 2022) と同様に、介入していないノードの対数尤度をスコア関数として使用する。すなわち、log-det項を(9)で近似し、以下のように考える。

$$\mathcal{L}(\theta, f_\theta, \{x_{(k,D)}^{(M)}\}_{i=1}^{N^k}, M) = \sum_{k=1}^K \sum_{i=1}^{N^k}$$

介入のファミリー $\{I_k\}_K$ が与えられたとき、アンダー-lying SEM は線形であり、NODAGS-Flow の一貫性保証を提供する (定理 A.6、セクション A.2)。特に、適切な仮定の下で、最大化することで (14) は、グランドトゥールースと等価なグラフ \hat{G} を返します。

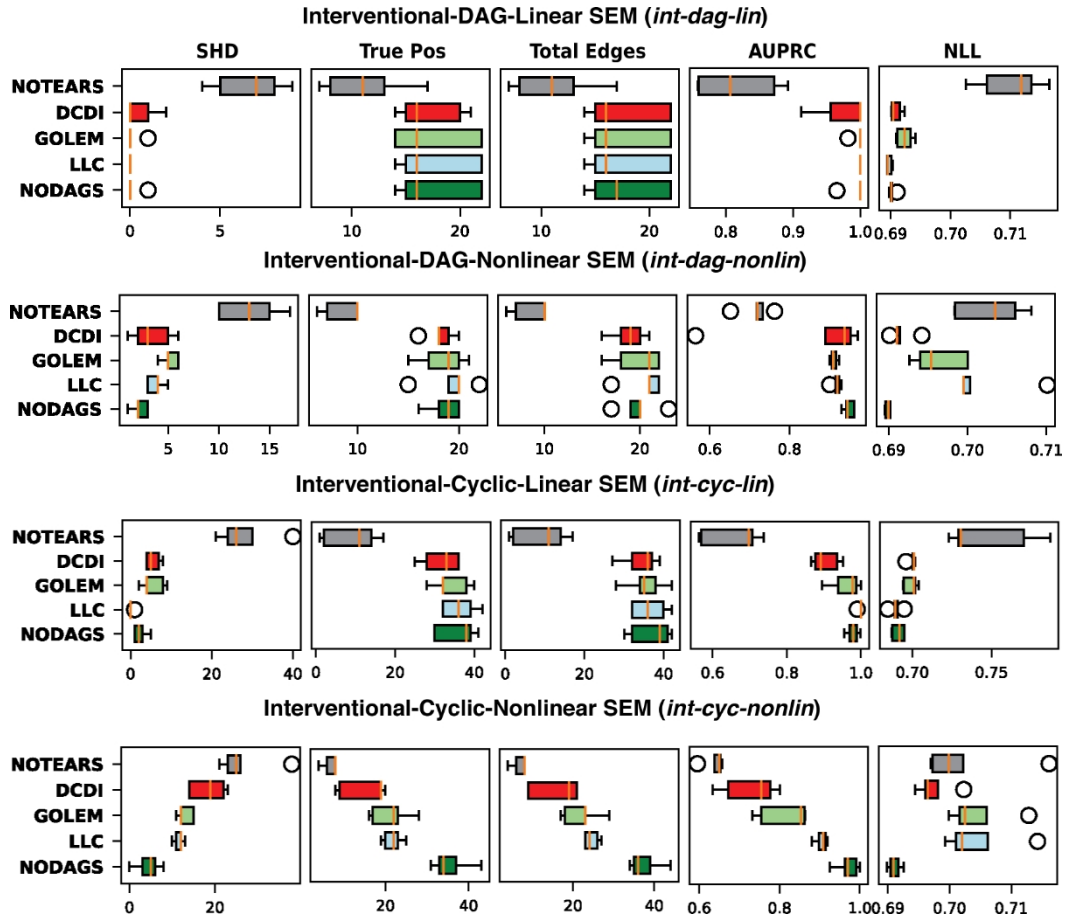


図1: 合成インターベンションデータでの性能。ボックスプロットは、独立したトレイルにおける中央値と四分位範囲を示している。

グラフで、同値性はGhassamiら（2020）によって開発された準同値の概念に関するものであり、我々はこれを介入設定に拡張した。

5 エクスperiment

NODAGS-Flowを合成データセットと実世界データセットでテストしました。NODAGS-Flowの性能は、既存の最先端の因果関係発見アルゴリズムのいくつか、LLC (Hyttinen et al., 2012) (linear & cyclic graphs), Golem (Ng et al., 2020) (linear and acyclic), NOTEARS (Zheng et al., 2018) (linear and acyclic), およびDCDI (Brouillard et al., 2020) (nonlinear and acyclic)

と比較しています。選択されたベースラインのうち、DCDIとLLCのみが箱から出して介入データを扱うことができ、他の2つのアルゴリズムは、異なる実験レジームにわたって合計し、介入されたノードに対応する損失項を（13）のようにマスクすることによって介入から学習できるように修正された。

表1: 合成実験の設定。

設定	インターベンション	SEM	周期的な偽の
インタラダ リン	真	リニア	偽の
インタ・ダ グ・ノン・ リン	真	ノンリニ ア	偽の
アイシーリ ン	真	リニア	真
<i>int-cyc-nonlin</i>	真	ノンリニ ア	真
へんしゅう オブ・ノン ・リン	偽の 偽の	リニア ノンリニ ア	偽の 偽の

5.1 合成データでの実験

合成データセットには、観察データと介入データの両方を考慮した。介入は既知のターゲットで完全であると仮定した。各データセットは $d = 20$ ノードを持つグラフから生成され、各介入に対して5000の観測データがサンプリングされた。オブザーバデータは、(1)のグラフからサンプリングされた20,000個のサンプルで構成される。

グラフを作成した。すなわち、(1) 線形関数 $f(x) = \mathbf{W}^T \mathbf{x}$ ，(2) 非線形関数 $f = \text{ReLU}(\mathbf{W}^T \mathbf{x})$ ，ReLU (rectified linear unit) activation を持つ単層 MLP，ensur- を考慮した。

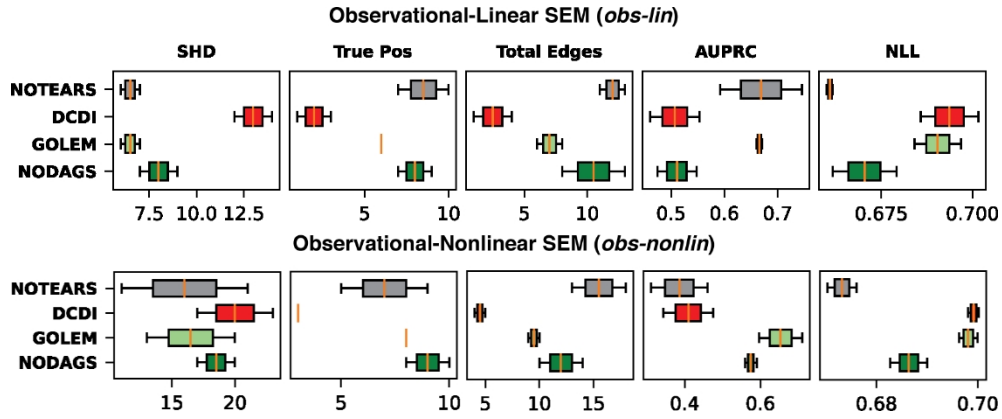


図2: 合成観測データに対する性能。ボックスプロットは、独立したトレイルにおける中央値と四分位範囲を示している。

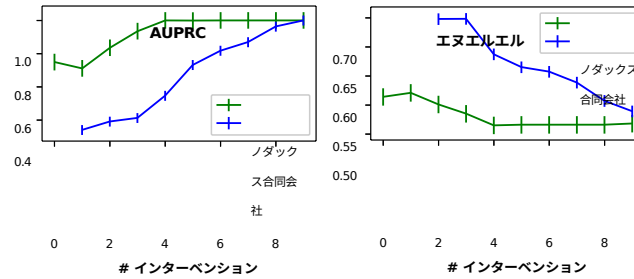


図3: 10ノードグラフにおいて、モデルの学習に使用する介入数を0から9まで増やした場合のLLCとNODAGs-Flowの性能比較。

(3) 非線形関数 $f = \text{SELU}(\mathbf{W}^T \mathbf{x})$ は、SELU (Scaled Exponential Linear) を用いた単層MLPで、オペレータノルムによる再スケーリングにより収縮性を持たせている。

Unit) 活性化であり、基礎となるグラフはDAGである。

合計で6種類の合成実験の設定が得られ、表1にまとめられている。int-dag-nonlin では因果機構 f は case (3) から、int-cyc-nonlin と obs-nonlin では f は case (2) から取得した。潜在分布 $p_{\epsilon}(\epsilon)$ は、同じ変数を持つガウス分布として選択された。グラフは Erd s-Re nyi ランダムグラフモデルを用い、期待辺密度を2として生成し、サイクルを考慮した。一方、ケース(3)では、因果順序を作り、各ノードのパーエントは常に因果順序の前者から来ることを保証して非サイクル性を確保した。重み行列は一様分布

からサンプリングし、最初の2つの設定に対して全体的な関数が収縮的であることを保証するためにポストスケーリングした。

性能評価 性能は、以下のメトリクスに関して評価した： (1) 構造的ハミング距離 (SHD)、 (2) 予測した Total number of True Positive edges (True Pos)、 (3) 予測した Total Edges edges、 (4) Average Under Precision-Recall Curve (AUPRC)、 (5) oldout Interventional-NLL (NLL) (Gentzel et al, 2019) は未見介入に対する負の対数値緯度 (likelihood) 。

ションを測定する。SHD、True Pos、Total Edges、AUPRCは復元されたグラフ構造の精度を測定し、NLLは未見介入に対するモデルの予測力を測定する。介入データセットでは、訓練データは全ノードにわたる単一ノードの介入で構成されていた。介入データセットと観察データセットの両方について、テストセットは、ノードの全セットからランダムに抽出された2つまたは3つのノード（等確率でランダム）に対する介入で構成されていた。

合成実験の結果を図1および図2に示す。両図において、ボックスプロットは、独立した試行における中央値および四分位範囲を示している。図1および図2において、各列は、表1に示した異なる設定について、列の一番上に記載されたメトリックに対する再スペクトのパフォーマンスを示しています。線形介入データ（図1、*int-dag-lin*と*int-cyc-lin*）において、NODAGS-Flowは、グラフ構造の回復と未知の介入の予測の両方において、（介入線形ケース用に特別に設計された）LLCの性能と同等の性能を達成する。*int-dag-lin* では、GOLEMとNOTEARSはLLCとNODAGS-Flowの性能に匹敵し、これらのモデルで設定がよく指定されていることがわかる。予想通り、GOLEMとDCDIはサイクルが導入されると性能が低下する（図1、*int-cyc-lin*）。

非線形インターベンションデータ（図1）において、NODAGS-Flowは、グラフにサイクルが含まれる場合に最適なパフォーマンスを発揮します。

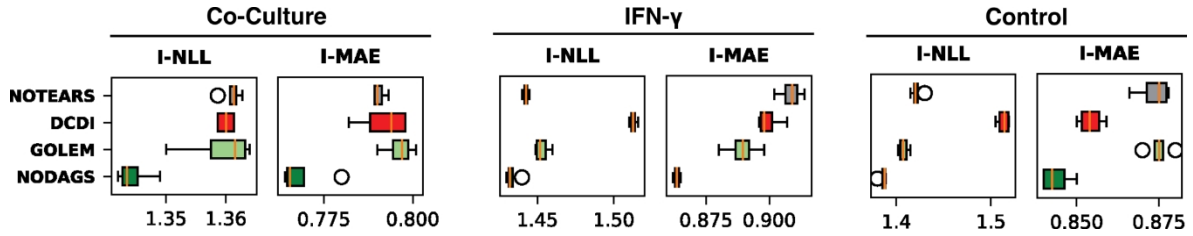


図4: Perturb-CITE-seq Frangieh et al. (2021) データでの性能比較。ボックスプロットは、独立したトレイルにわたる中央値と四分位範囲を示しています。

(*int-cyc-nonlin*) に続き、LLCを採用した。因果グラフがDAGで因果機構が非契約的な場合 (図1、*int-dag-nonlin*)、学習可能なパラメータ Λ が追加され、NODAGS-Flowは契約的な関数 f を Λ で再スケールすることで非契約関数を学習するようになった。この場合、NODAGS-FlowとDCDIが最も優れた性能を持つモデルとなります。これは、DAGの制約を特に強化する場合と比較して、我々のアプローチが提供する構造学習のための、より大きく、より単純な探索空間の利点を強調するものである。

一方、観測的な設定では、探索空間をDAGに限定しないことによる固有の識別性の問題により、NODAGS-FlowはDAG制約を強制する他の手法に遅れをとっています (図2参照)。LLCは純粋な観測データを扱うことができないため、図2からは除外しています。

介入によるスケールアップ これまでの実験では、グラフ内のすべての単一ノードに対する介入をモデルに与えるようにした。ここでは、限られた介入情報でグラフ構造を学習するモデルの能力をテストする。線形収縮SEMの場合、学習時に提供される介入の数を増やしながら、NODAGS-FlowとLLCを比較する。

図(3)から、NODAGS-FlowはLLCに比べて介入回数大幅に少なく、 $d = 10$ ノードのグラフに対して4回の介入で完璧に近い構造回復を維持できることがわ

かります。また、LLCは実行された介入によってデータをサブセットするため、純粋な観測データには対応できないが、NODAGS-Flowは観測データと介入データの両方をすぐに扱うことができることも重要なポイントである。

5.2 実世界のトランスクリプトミクスデータを用いた実験

ここでは、これまでになくスケールで生物学の因果関係を調べることができるデータセットの一種である遺伝子発現データからの遺伝子制御ネットワークの学習 (Perturb-seq) に焦点を当てた実験を紹介する。近年の進歩 (Dixit et al., 2016) により、このような遺伝子介入を大規模 (数百～数千遺伝子のオーダー (Re-)) で行うことが可能になった。

plogle et al., 2022))、数百兆個の細胞のオーダーで完全な遺伝子発現プロファイルの効果を測定することができるようになります。

我々は、免疫チェックポイント阻害剤 (ICI) に対する抵抗性のドライバーを調査した Perturb-CITE-seq (Frangieh et al, 2021) データセットに注目する。このデータセットには、3つの異なる条件、すなわち (1) コントロール (57,627細胞)、(2) 共同培養 (73,114細胞)、(3) インターフェロン (IFN) γ (87,590細胞) に分けて 218,331 メラノーマ細胞から採取した遺伝子発現が含まれています。各測定値には、ゲノム中のターゲット遺伝子の同一性と各遺伝子の発現プロファイルが含まれる。

実用上および計算上の制約から、ゲノムの約 20,000 遺伝子のうち、61 遺伝子のサブセットに限定して実験を行いました。介入については、選択した 61 個の遺伝子に対応するすべての単一遺伝子介入を選択した。各条件を別々のデータセットとみなし、これらのデータセットで NODAGS-Flow とベースラインを別々に訓練する。利用可能なグラントゥールスの DAG は存在しないので、我々は未知の介入に対する事前予測力に基づいて我々のモデルを評価する。そのため、各データセットを 90% のトレーニング介入と 10% のテスト介入に 2 分割した。インターベンション NLL (\mathcal{I} -NLL) とインターベンション *Mean Absolute Error* (\mathcal{I} -MAE) はモデルを評価するための指標として使用した。 \mathcal{I} -MAE は、ホールドアウトデータセットの全オブザベーション x にわたる $\|f(x) - x\|_1 / d$ の平均値として計算された。

図(4)から、NODAGS-Flow は両方のメトリクスに関して、すべてのベースラインを上回っていることがわかります。LLC はすべてのベースラインの中で最も悪いパフォーマンスを達成したように見えたので、我々は付録で LLC とのパフォーマンス比較についてより詳細に説明する。これは、グラフの学習サイ

クルが、基礎となる分布のより良い学習を可能にし、それによってモデルの予測力を向上させることを示しています。図5は、Perturb-CITE-seq データセットの Co-culture パーティションで NODAGS-Flow が学習した隣接行列から得られたクラスタマップを示す。

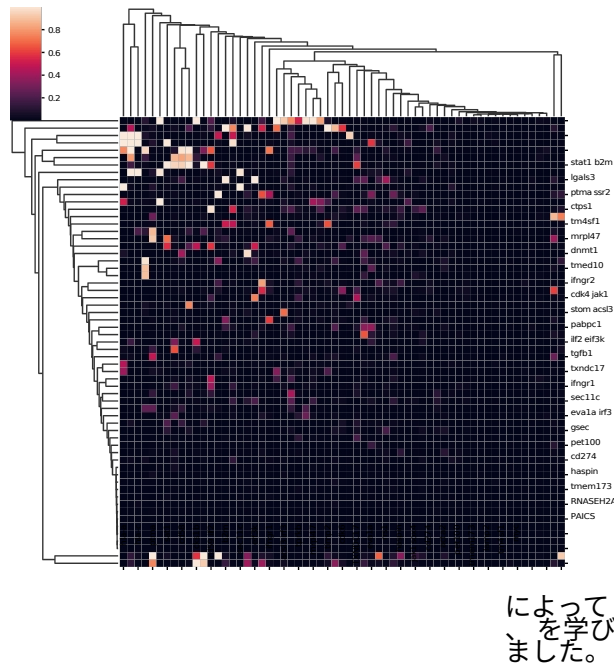


図5: 隣接行列 グラフの

Perturb-CITE-seqデータセットでのNODAGS-Flow（コ-カルチャー）。

6 ディスカッション

NOTEARSのような複雑な制約条件を持つ最適化問題を回避し、シンプルな最適化フレームワークを通して変数間の非線形および非周期的な再関係を学習することができる、新しい因果関係発見 approachであるNODAGS-Flowを提案しました。合成インターベンションデータを用いた実験では、線形データでは最新手法（LLC）と同等の性能を示し、非線形関係を回復する際には、循環型および非循環型因果関係グラフモデルの両方で優れた性能を示しました。

また、遺伝子介入を伴う実世界の遺伝子発現データ（Perturb-CITE-seq）に対する本アプローチの応用例を発表し、61遺伝子について遺伝子再制御ネットワ

低ランクのモデルからアイデアをポーティングする（Segal et al, 2005; Lopez et al, 2022）。

謝辞

本資料は、米国科学財団の助成金番号CCF-2007807およびECCS-2027195の支援を受けた研究に基づいています。トランスクリプトミクスデータを用いた実験において、事前処理と遺伝子選択について有益な示唆をいただいたKathryn Geiger-SchullerとOana Ursuに感謝したい。

参考文献

- Ambrosio, L., Fusco, N., and Pallara, D. (2000). *有界変動の関数と自由不連続問題*. 株式会社クーリエ
- Ame'ndola, C., Dettling, P., Drton, M., Onori, F., and Wu, J. (2020). 環状線形因果モドキの構造学習。In *Conference on Uncertainty in Artificial Intelligence*, pages 999-1008. PMLR
- ークを学習しました。NODAGS-Flowは、フィードバックループを考慮した解釈可能でメカニズ的なモデルにより、未知の介入に対してより高い予測性能を達成することができました。より多くの生物学的データセットに適用することで、トランスクリプトーム制御の理解を深め、新規のパターベーションの設計に役立つことを期待している。
- 我々のモデルに対する興味深い拡張の可能性としては、（1）トランスクリプトーム機械学習ツールの品質に大きく影響することが示されている、より現実的な測定ノイズモデルを組み込むこと（Gru'n et al., 2014; Lopez et al.

- Bakshy, E., Dworkin, L., Karrer, B., Kashin, K., Letham, B., Murthy, A., and Singh, S. (2018). Ae: A domain-agnostic platform for adaptive experimentation. In *Conference on Neural Information Processing Systems*, pages 1-8.
- Behrmann, J., Grathwohl, W., Chen, R. T., Duvenaud, D., and Jacobsen, J.-H. (2019). 不可逆的な残差ネットワーク。 In *International Conference on Machine Learning*, pages 573-582. PMLR.
- Bollen, K. A. (1989). 潜在変数付き構造方程式、第210巻。 John Wiley & Sons.
- Bongers, S., Peters, J., Schölkopf, B., and Mooij, J. M. (2016). 環状構造因果モデルの理論的側面. *arXiv preprint arXiv:1611.06221*. Theoretical aspects of cyclic structural causal models.
- Brouillard, P., Lachapelle, S., Lacoste, A., Lacoste-Julien, S., and Drouin, A. (2020). 介入データからの微分可能な原因究明 (Differentiable causal discovery from interventional data). *Advances in Neural Information Processing Systems*, 33:21865-21877.
- Chen, R. T., Behrmann, J., Duvenaud, D. K., and Jacobsen, J.-H. (2019). 反転可能な生成モデリングのための残差フロー。 *神経情報処理システムの進歩*, 32.
- Dixit, A., Parnas, O., Li, B., Chen, J., Fulco, C. P., Jerby-Arnon, L., Marjanovic, N. D., Dionne, D., Burks, T., Raychowdhury, R., Adamson, B., Norman, T. M., Landner, E. S., Weissman, J. S., Friedman, N., Regev, A. (2016). Perturb-Seq: Dissecting Molecular Circuits with Scalable Single-Cell RNA Profiling of Pooled Genetic Screens. *Cell*, 167(7):1853-1866.e17.
- Drton, M., Fox, C., and Wang, Y. S. (2019). 循環型構造方程式モデルにおける最尤推定値の計算. *統計学年報*, 47(2):663 - 690.

- フォランド、G. B. (1999). *Real Analysis: Modern techniques and their applications*, volume 40. John Wiley & Sons.
- Frangieh、C. J.、Melms、J. C.、Thakore、P. I.、Geiger - Schuller、K. R.、Ho、P.、Luoma、A. M.、Cleary、B.、Jerby-
Arnon、L.、Malu、S.、Cuoco、M. S.、et al. (2021). 患者 mod-els におけるマルチモーダルプール Perturb-CITE-seq スクリーンは、がん免疫回避のメカニズムを定義する。 *Nature genetics*, 53(3):332-341.
- フライマー、J.W.、シェイクド、O.、ナクヴィ、S.、シノット・アームストロング、N.、カティリア、A.、ガリード、C.M.、チェン、アー・エフ、コルテス、J.T.、Greenleaf、W. J.、Pritchard、J. K.、and Marson、A. (2022). ヒト T 細胞における調節遺伝子の系統的発見と摂動は、免疫ネットワークのアーキテクチャを明らかにする。 *Nature Genetics*, pages 1-12.
- Gentzel、A.、Garant、D.、and Jensen、D. (2019). 介入的な測定と経験的なデータを用いて因果関係モデルを評価するケース。 *Advances in Neural Information Processing Systems*, 32.
- Ghassami、A.、Yang、A.、Kiyavash、N.、and Zhang、K. (2020). 環状・非環状有向グラフの分布同値性と構造学習の特徴づけ。 In *International Conference on Machine Learning*, pages 3494-3504. PMLR
- Gruhn、D.、Kester、L.、and Van Oudenaarden、A. (2014). Validation of noise models for single-cell transcriptomics. *Nature Methods*, 11(6):637-640.
- Hauser、A. and Bühlmann、P. (2012). 有向非循環グラフの介入型マルコフ方程式 alence クラスの特徴づけと貪欲な学習. *The Journal of Machine Learning Research*, 13(1):2409-2464.
- He、K.、Zhang、X.、Ren、S.、and Sun、J. (2016). Deep residual learning for image recognition. In *Proceedings of the IEEE conference on computer vision and pattern recognition*, pages 770-778.
- Heinze-Deml、C.、Peters、J.、and Meinshausen、N. (2018). 非線形モデルに対する不変の因果予測。 *Journal of Causal Inference*, 6(2).
- Huetter、J.-C. and Rigollet、P. (2020). 疎な線形周期的因果モデルの推定率. In Peters、J. and Sonntag、D.、editors, *Proceedings of the 36th Conference on Uncertainty in Artificial Intelligence (UAI)*, volume 124 of *Proceedings of Machine Learning Research*, pages 1169-1178. PMLR
- Hutchinson、M. F. (1989). Laplacian smoothing splines の影響行列のトレースの確率的推定量. *Communications in Statistics-Simulation and Computation*, 18(3):1059-1076.
- Hytinen、A.、Eberhardt、F.、and Hoyer、P. O. (2012). 潜在変数を用いた線形循環型因果モデルの学習。 *機械学習研究会*, 13(1):3387- 3439.

- Jang, E., Gu, S., and Poole, B. (2016). Gumbel-Softmax によるカテゴリカル・リパラメタリゼーション. *arXiv preprint arXiv:1611.01144*.
- Kalainathan, D., Goudet, O., Guyon, I., Lopez-Paz, D., and Sebag, M. (2018). 構造不可知論的モデリング: 因果関係グラフの逆境学習. *arXiv preprint arXiv:1803.04929*.
- ケマケム, I., モンティ, R., リーチ, R., ハイヴァリネン, A. (2021). 因果的な自己回帰の流れ. In *International Conference on Artificial Intelligence and Statistics*, pages 3520-3528. PMLR
- Kingma, D. P. and Ba, J. (2015). Adam: A method for stochastic optimization. In *ICLR (Poster)*.
- Lee, H.-C., Danieletto, M., Miotto, R., Cherng, S. T., and Dudley, J. T. (2019). 因果関係のあるトランスクリプトームネットワークを推論するために NO-BEARS で構造学習をスケーリングする. In *Pacific Symposium on Biocomputing 2020*, pages 391-402. ワールドサイエンティフィック
- Lopez, R., Hu'tter, J.-C., Pritchard, J. K., and Regev, A. (2022). 因子グラフの大規模微分可能因果関係発見。 In *Advances in Neural Information Processing Systems*.
- ロペス, R., レジェ, J., コール, M.B., ジョーダン, M.I., ヨーゼフ, N. (2018). Deep Generative Modeling for Single-cell transcriptomics. *Nature Methods*, 15(12):1053-1058.
- ミック, C. (1997). グラフィカルモデル: 因果モデルと統計モデルを選択する. 博士論文, Carnegie Mellon University.
- 宮戸 崇, 片岡 崇, 小山 真, 吉田 祐子 (2018) . 生成逆説ネットワークのスペクトル正規化. *arXiv preprint arXiv:1802.05957*.
- Mooij, J. M. and Heskes, T. (2013). 連続的な平衡データからの循環的な因果関係の発見. In *Uncertainty in Artificial Intelligence*.
- Ng, I., Ghassami, A., and Zhang, K. (2020). 線形ダグを学習するためのスパース性とダグ制約の役割について. *Advances in Neural Information Processing Systems*, 33:17943-17954.
- Ng, I., Zhu, S., Fang, Z., Li, H., Chen, Z., and Wang, J. (2022). マスク勾配に基づく因果構造学習. In *Proceedings of the 2022 SIAM International Conference on Data Mining (SDM)*, pages 424-432. SIAM.
- Nilsson, A., Peters, J. M., Meimetus, N., Bryson, B., and Lauffenburger, D. A. (2022). 人工ニューラルネットワークにより、細胞内シグナル伝達のゲノムスケールシミュレーションが可能になった。 *ネイチャーコミュニケーションズ*, 13(1):1-16.
- Papamakarios, G., Nalisnick, E. T., Rezende, D. J., Mohamed, S., and Lakshminarayanan, B. (2021). 確率的モデリングと推論のための正規化フロー. *J. Mach. Learn. Res.*, 22(57):1-64.
- Pearl, J. (2009). *Causality*. Cambridge University Press, 2 edition.

- Replogle, J. M., Saunders, R. A., Pogson, A. N., Hussmann, J. A., Lenail, A., Guna, A., Mascibroda, L., Wagner, E. J., Adelman, K., Lithwick-Yanai, G., et al. (2022). ゲノムスケールperturb-seqによる情報量の多い遺伝子型-表現型ランドスケープのマッピング。 *Cell*.
- Richardson, T. (1996). A discovery algorithm for directed cyclic graphs. (1)は、(2)は、(3)は、(4)は、(5)を意味する。
- ルーディン, W. (1953). 数学的解析の原理. マグロウヒル・ブック・カンパニー, ニューヨーク-トロント-ロンドン.
- Sachs, K., Perez, O., Pe'er, D., Lauffenburger, D. A., and Nolan, G. P. (2005). マルチパラメーター単一細胞データから導き出された原因タンパク質シグナルネットワーク。 *Science*, 308(5721):523-529.
- Segal, E., Pe'er, D., Regev, A., Koller, D., Friedman, N., and Jaakkola, T. (2005). モジュールネットワークの学習。 *機械学習研究*, 6(4).
- ソルス, L., ワン, Y., マテヨビコバ, L., ウラー, C. (2017). Permutation-based causal inference algorithms の整合性保証. *arXiv preprint arXiv:1702.03530*.
- スピルテス, P., グリモア, C.N., シャイネス, R., ヘッカマン, D. (2000). 因果関係、予測、そして探索。 MIT press.
- Triantafillou, S. and Tsamardinos, I. (2015). 重複する変数セットに対する複数の介入から、制約に基づく因果関係の発見。 *機械学習研究会誌*, 16(1):2147-2205.
- Tsamardinos, I., Brown, L. E., and Aliferis, C. F. (2006). max-min hill-climbing bayesian network structure learning algorithm. *機械学習*, 65(1):31-78.
- Wang, Y., Solus, L., Yang, K., and Uhler, C. (2017). Permutation-based causal inference algorithms with interventions. *Advances in Neural Information Processing Systems*, 30.
- Yu, Y., Chen, J., Gao, T., and Yu, M. (2019). DAG-GNN : グラフニューラルネットワークによるDAG構造学習。 In *International Conference on Machine Learning*, pages 7154-7163. PMLR
- Yuan, B., Shen, C., Luna, A., Korkut, A., Marks, D. S., Ingraham, J., and Sander, C. (2021). Cellbox: interpretable machine learning for perturbation biology with application to the design of cancer combination therapy. *Cell systems*, 12(2):128-140.
- Zhang, B., Gaiteri, C., Bodea, L.-G., Wang, Z., McElwee, J., Podtelezhnikov, A. A., Zhang, C., Xie, T., Tran, L., and Dobrin, R. (2013). 統合システムアプローチにより、遅発性アルツハイマー病における遺伝的ノードとネットワークが特定された。 *Cell*, 153(3):707-720.

Zheng, X., Aragam, B., Ravikumar, P. K., and Xing, E. P. (2018). DAGs with NO TEARS: Continuous optimization for structure learning. In Bengio, S., Wallach, H., Larochelle, H., Grauman, K., Cesa-Bianchi, N., and Garnett, R., editors, *Advances in Neural Information Processing Systems*, volume 31.

Zheng, X., Dan, C., Aragam, B., Ravikumar, P., and Xing

,

E. (2020). スパースノンパラメトリックDAGを学習する。 In Chiappa, S. and Calandra, R., editors, *Proceedings of the Twenty Third International Conference on Artificial Intelligence and Statistics*, volume 108, pages 3414-3425.

付録Aでは命題1の証明とNODAGS-Flowの整合性の結果を示し、付録Bと付録Cではそれぞれ実装の詳細と実世界の実験に関するさらなる詳細を示す。

A プロイオフ

A.1 命題1の証明

本節では、命題1の詳細な証明を行う。

証明する。 表記を簡単にするため、 f はどこでも微分可能であると仮定し、そのヤコビアンを J_f と表記する。リプシッツ関数はRademacherの定理によりほぼどこでも微分可能なので、一般的な場合も同様に証明できる (Ambrosio et al., 2000). f を L -Lipschitz とする。

一般性を損なうことなく、グラフ G がインデックス $i = 1, \dots$ に沿ってトポロジ的にソートされていることを仮定する。もしそうでなければ、それに応じて f の次元を並べ替えることができる。これにより、ヤコビアン J_f は厳密には下三角行列となる。所望の縮約定数 $0 < c < 1$ に対して、対角行列 $\Lambda \in \mathbb{R}^{d \times d}$ のエントリを再帰的に次のように定義する：

$$\Lambda_{d,d} = 1, \quad \Lambda_{i,i} = \frac{d^2}{L} \max_{j>i} \Lambda_{j,j}, \quad \text{for } i < d. \quad (15)$$

$\tilde{f} = \Lambda \circ f \circ \Lambda^{-1}$ と定義すると、 $J_{\tilde{f}} = \Lambda J_f \Lambda^{-1}$ となる。任意の $x \in \mathbb{R}^d$ について、 $J_{\tilde{f}}$ の (i, j) 番目のエントリは、したがって、次のように与えられる。

$$(J_{\tilde{f}}(x))_{i,j} = \frac{\Lambda_{i,i}}{\Lambda_{j,j}} (J_f(\Lambda^{-1} x))_{i,j}. \quad (16)$$

Cauchy-Schwarz の不等式により $z_1 \leq \sqrt{d} z_2$ となり、すべての $z \in \mathbb{R}^d$ に対して $z_2 \leq z_1$ となるため、次のようになる。

$$|(J_{\tilde{f}}(x))_{i,j}| \leq \sup_{\|z\|_2=1} \|J_{\tilde{f}}(x)[z]\|_1 \leq \sup_{\|z\|_2=1} \sqrt{d} \|J_f(x)[z]\|_2 \leq \sqrt{d} \|J_f(x)\|_{\text{op}} \leq \sqrt{d} L. \quad (17)$$

$i > j$ の場合、 Λ の定義 (15) と (17) を組み合わせることで、以下のように $J_{\tilde{f}}$ のエントリを境界付けることができる。

$$|(J_{\tilde{f}}(x))_{i,j}| = \frac{\Lambda_{i,i}}{\Lambda_{j,j}} |(J_f(x))_{i,j}| \leq \frac{c \Lambda_{i,i}}{d 2L \max_{k>j} \Lambda_{k,k}} \sqrt{d} L \leq \frac{c}{d^{3/2}}. \quad (18)$$

$i \leq j$ の場合、 J_f 、したがって $J_{\tilde{f}}$ は定義により厳密に下三角であるので、 $(J_{\tilde{f}}(x))_{i,j} = 0$ となる。

最後に、(17)と同様の推論と(18)の境界を適用すると、 $J_{\tilde{f}}$ のオペレータノルムの境界が得られる、

$$\|J_{\tilde{f}}(x)\|_{\text{op}} = \sup_{\|z\|_2=1} \|J_{\tilde{f}}(x)[z]\|_2 \leq \sqrt{d} \sup_{\|z\|_2=1} \|J_f(x)[z]\|_2 \leq \sqrt{d} L \max_{i,j} \frac{c}{d^{3/2}} = \frac{c}{\sqrt{d}} \|J_f\|_{\text{op}}.$$

$$(x))_{i,j} | \leq d \quad \quad \quad \sum_{1 \leq i \leq d} z_i \leq d \quad \quad \quad \sum_{i=1}^d z_i = c < 1.$$

これで、 $f \sim$ が契約的であることを示し、証明を終了する。 \square

A.2 NODAGS-Flowの一貫性

以下では、Ghassami et al. (2020)とNg et al. (2020)に触発された適切なグラフ同値性の概念の下で、NODAGS-Flow推定器の一貫性を示す。簡単のため、構造方程式が線形である場合に限定して注目する。すなわち、以下の通りである、

$$x = B^T x + \varepsilon \text{ となる、} \quad (19)$$

ここで、 $\varepsilon \sim \mathcal{N}(0, \Omega)$ 、 Ω は固有雑音分散である。そして、 x は次式で与えられる精度行列を持つガウス分布である。

$$\theta = \theta(b) = (i - b) \omega^{-1} (i - b)^T.$$

介入設定 $J \in \{I\}_{kk}$ のもとで、介入ファミリー $\{\Theta_J\}_{kk}$ について、次のようになる。

$$\Theta_J = \Theta_J(b) = (i - u_J b) \omega^{-1} (i - u_J b)^T,$$

ここで、 $i \in J$ の場合は $\Omega_J[i, i] = 1$ 、それ以外の場合は $\Omega_J[i, i] = \sigma$ 。²

周期的な設定における古典的なマルコフ同値の概念 (Richardson, 1996) の代替として、Ghassami ら (2020) は有向グラフ間の *準同値* の概念を導入したが、以下ではこれを少しアレンジして介入ケースに拡張する。

$\Theta(G)$ は、 B と Ω の異なる選択によりグラフ G が生成する分布の集合を、メトリック ρ で示すとする。線形設定では、これらを等価に、ユークリッドメトリック (フロベニウスノルム) で示される $R^{d \times d}$ に埋め込まれた精度行列と考えることができ、このようなパラメータ化されたすべてのグラフのハウスドルフ次元 (Folland, 1999) とする。

分布は、 δ_{\max} 、関連するハウスドルフ測度 $\eta^{\delta_{\max}}$ によって生成される。ここで、*分布制約* を、生成された分布 (または等価的に精度行列) に対する G の構造によって強制される任意の制約として定義しよう。さらに、*硬い制約* とは、制約を満たす値の集合が、分布のパラメータの空間上で $\eta^{\delta_{\max}}$ -measure 0 を持つ分布制約である。 G のハード制約の集合を $H(G)$ と表記する。

定義 A.1 (介入準同値性)。 G_1, G_2 を 2 つの有向グラフとし、 $\{I\}_{kk}$ を介入対象の族とする。ここで、 $J \in \{I\}_{kk}$ について、 $\Theta(G') \cup \Theta(G')$ のハウスドルフ次元を η^{δ_J} とし、 $\eta^{\delta_J} J$ で表すと、以下のようになる。
associated Hausdorff measure. We define G_1 and G_2 as interventionally quasi-equivalent, denoted by $G_1 \sim^I G_2$, $\eta^{\delta_J} \Theta(G') \cap \Theta(G') = \emptyset$ for all $J \in \{I\}_{kk}$.

上記の定義において、 G' は、ターゲット J_{kk} の集合に対応する G の変異した介入グラフを示す。上記の定義の含意は、2 つのグラフ G_1 と G_2 が、ターゲットのファミリー $\{I\}_{kk}$ に対して介入的に準同等 (以降、等価) である場合、 G' と G' は、すべての $J \in \{I\}_{kk}$ に対して同じハード制約を共有する、というものです。なお、ターゲット J は空集合であることもあり、これは純粋に観測的な設定に相当する。

定義 A.2. 一般化忠実度 (Ghassami et al., 2020) Θ がハード制約 κ を満たす場合、 $\kappa \in H(G)$ のときだけ、グラフ G に対して一般化忠実 (g-忠実) であると分布 Θ は言われる。

g-faithfulness の考え方をを用いて、次のように仮定する。

仮定 A.3. ターゲットのファミリー $\{I\}_{kk}$ に対して、介入分布 Θ_J は、すべての $J \in \{I\}_{kk}$ に対して、対応する基底真実介入グラフ G' に g-faithful である。

仮定 A.4. $H(G_1) \cap H(G)$, $|E(G_1)| \cap |E(G)|$ のような $DG G$ と G_1 が存在する場合、 $H(G_1) = H(G)$ とする。

なお、 $J = \emptyset \in \{I\}_{kk}$, $\Theta_J = \Theta$ のとき。ここで、次のような目的を考えてみよう。

$$\min_{\phi, \psi} E_{B \sim B_\phi} E_{\Omega \sim \Omega_{f_i}} hL(B, X, I, \Omega) + \lambda R_{\text{sparse}}(B) \quad (20)$$

ここで、 (B, X) は介入ターゲットとデータ X に対する累積対数尤度関数である。 R_{sparse} はスパース性を誘導する正則化器であり、 B_ϕ は ϕ によってパラメトリック化された可能なパラメータ B に関する分布である。以下の定理は Ghassami et al. (2020) の定理 3 を拡張したもので、NODAGS-Flow の簡略版に対する整合性保証を提供する。

仮定 A.5. 介入 $\{I\}_{kk}$ のファミリーが与えられたとき、グラフ B_ϕ の空間上の分布は、 B_ϕ の少なくとも一つの代表を含み、対応するグラフ G_ϕ は、すべての $J \in \{I\}_{kk}$ に対して $\Theta_J \in \Theta(G')$ となるようなもの。

定理 A.6. 仮定 A.3, A.4, A.5 の下で、適当に選んだ λ による (20) の大域最小化器は、 $\hat{G} = \lim_{\lambda \rightarrow 0} G$ を出力する。を漸近させる。

証明する。Gをground truth graphとし、 Θ_J をinterventional settingにおける関連するinterventional distributionとする。

$J \in \{1\}_k$. B と Ω はそれぞれGのエッジ重みと固有ノイズ分散を表すとする。

尤度項が漸近的に支配するようにペナルティ係数 λ を選ぶと、分布 B_ϕ と Ω_ψ の質量は、最終的に最尤推定量の解の周りに集中します。そうでなければ、(20)は最適でないことになる。そのようなパラメータのペア $(\hat{B}, \hat{\Omega})$ を選ぶ。最尤法が最適化されることにより、以下ようになる。

$(I - U_J \hat{B}^*) \hat{\Omega}^{-1} (I - U_J \hat{B})^\top = \Theta_J$ for all $J \in \{1_k\}_k$. \hat{B} に対応するDGを \hat{G} と表記することにする。 $\Theta_J \in \Theta(\hat{G})$ なので

アルゴリズム1 NODAGS-Flow トレーニング

入力: 介入対象 $\{T_i\}^N$ 、介入データ $\{x_i\}^N$ 、バッチサイズ B 、学習率 α 、ペナルティ係数 λ 。

出力する: 因果メカニズム f_θ 、因果構造 M_ϕ 、前置条件 Λ

```

1:
2:  $[i_T; i_V] = [n]$  です。                                ▷ [トレーニングセット; バリ
   デーションセット] です。
3: Initialize  $f_\theta, M_\phi, \Lambda$ .
4: while not CONVERGED NLL  $\{x\}_{i \in I} V, f_\theta$  do          ▷ 検証用NLLが収束するまで
5:   シャッフル  $(x_i, T_i)$ 
6:   for  $t = 1$  to  $N/B$  do
7:      $\{M_i\}_{i=1}^B \sim M_\phi$                                 ▷  $M$  のマスク値のサンプルバッチ。  $\phi$ 
8:     LOSS =  $\sum_{i=1}^B \mathcal{L}(\theta, \Lambda^{-1} f_\theta, \Lambda \{x\}_{j=B(t-1)}^{Bt}, \{T\}_{j=B(t-1)}^{Bt}, M_i + \lambda \|M_\phi\|_1)$ 
           1. となりま ます。  $j$ 
9:     ADAM(LOSS,  $M_\phi, f_\theta, \Lambda, \alpha$ ) を用いてバック  $\circ_j$ 
プロパゲート 10:     RESCALE( $f_\theta$ ) を行い、  $f_\theta$ 
が 0.9-Lipschitz であることを確認する 11:   エンドフ
オー
12:   return  $f_\theta, M_\phi, \Lambda$ 
13: end while

```

for all $J \in \{I\}_{kk}$, Θ_J must satisfy all distributional constraints of G' for all $J \in \{I\}_{kk}$. したがって、仮定A.3より、すべての $J \in \{I\}_{kk}$ について、 $H(\mathcal{G}) \subseteq H(G')$ が成立することになる。

目的語に R_{sparse} が あるため、 $|E(G)| \leq |E(G')|$ となり、そうでなければ目的語の解は G となる。したがって、仮定A.4より、すべての $J \in \{I\}_{kk}$ に対して、 $H(\mathcal{G}) = H(G')$ とする。したがって、 $\hat{G} = G$ となる。□

B 実装内容

このセクションでは、NODAGS-Flowの実装の詳細、ベースライン、および実験のセットアップを紹介します。

B.1 NODAGS-Flow (ノダグス・フロー)

因果関数 f をモデル化するために、 g_θ と表記されるパラメトリックなニューラルネットワーク (NN) ファミリーを考える。本論文の4.2節で詳述したように、依存構造 (親子関係) は、依存マスク $M \in \{0, 1\}^{d \times d}$ をモデル内に導入することで符号化される。 M を用いて、各ノードの入力をマスクすると、本論文の式 (10) に示すようになる。

を本論文で紹介する。ニューラルネットワークのアーキテクチャについては、各隠れ層が同じニューロン数 ($=d$) を持つように固定し

モデル内の隠れ層の数を変化させます。データが非線形である場合、ニューラルネットワークの各層にReLU活性化関数を追加し、NODAGS-Flowが非線形な親子関係を学習できるようにします。

ニューラルネットワークの収縮性を維持するために、Behrmannら (2019) およびMiyatoら (2018) と同様に、各層の重みはそのスペクトルノルムによって再スケーリングされる。これは、重みが更新されるたびに、つまり後方通過のたびに行われます (アルゴリズム1のRESCALE(f_θ))。実際には、ニューラルネットワー

NODAGS-Flow: 非線形循環因果構造学習法

クのリップシッツ定数を0.9とする。対数ヤコビアン行列式を計算するために、パラメータ σ を2に初期化したポアソン分布から冪級数の項数をサンプリングします。さらに、 σ は訓練中に学習するパラメータとして扱います。訓練段階では、Behrmann et al. (2019) の log Jacobian determinant estimator の Neumann gradient series formulation を使用し、これは Jacobian matrix のエントリに対するバックプロパゲーションをより効率的に行う方法である。一方、検証段階では、log Jacobian determinant の標準的な推定器を使用する。隠れ層の数、正則化パラメータ λ 、重みのスペクトルノルムを計算するための項数 (n_L) は、調整すべきパラメータとして扱われる。アルゴリズム1は、NODAGS-Flowの全体的な学習手順を示している。

B.2 ベースライン・メソッド

次に、実験に使用したベースラインの実装の詳細を示す。Hyttinenら(2012)が提案したLLCアルゴリズムを再実装し、LLCがNODAGS-Flowや他のベースラインと同じ目的を解決できるように、スパース正則化項を追加した。Hyttinenら(2012)が提案した方法に従い、介在するノードは独立で標準正規分布からサンプリングされると仮定する。他の

表2: 全モデルのハイパーパラメータ空間。

ハイパーパラメータ空間	
$\log_{10}(\lambda) \square [-4, 2]$ とする。	
NODAGS-Flow	隠しユニット $\in \{0, 1, 2, 3\}$ とする。
(ノダグス・エルエルシー)	$n_L \in \{5, 10, 15\}$ とする。
フロー	$\log_{10}(\lambda) \square [-4, 2]$ とする。
ゴレム	$\log_{10}(\lambda) \in [-4, 2]$ である。
	$\lambda_{DAG} \in [-3, 3]$ である。
ノートルズ	$\log_{10}(\lambda) \in [-4, 2]$ である。
DCDI	$\log_{10}(\lambda) \square [-4, 2]$ とする。

ベースラインはDCDI (Brouillard et al., 2020) のみを使用し、箱から出してインターベンションデータをサボートします。したがって、NOTEARS (Zheng et al., 2018) とGOLEM (Ng et al., 2020) は、Lopez et al. (2022) のラインに沿って再実装された。NOTEARS、DCDI、GOLEMについては、隣接行列 (DCDIについてはエッジの確率) を、推定された重み行列から可能な最大のDAGを見つけるために、非周期性テストを $T = 20$ 評価するバイナリ検索を行うことによって得られた閾値 t で閾値化する。

B.3 ハイパーパラメータのチューニング

すべての方法について、ハイパーパラメータのセットに対してベイズとバンディットの共同最適化を実行できるAxライブラリ (Bakshy et al., 2018) を使用して、網羅的なハイパーパラメータ検索が行われた。各モデルについて選択されたハイパーパラメータのリストは、表2に要約されている。各パラメータについて提供された値の範囲からAxがサンプリングし、次にサンプリングされたパラメータを使用してモデルを学習し、次に検証セットで評価する。合成実験では、トレーニングセットはグラフの全ノードに対するシングルノードの介入からなり、検証セットはランダムに選ばれた2-3個のノードに対する介入からなる。Perturb-CITE-seqデータセットでは、介入の10%を検証セットに、残りをトレーニングセットにランダムに分割した。に対して別々のハイパーパラメータチューニングを行う。

合成実験と実世界実験で、それぞれの実験に対してAxが提供する最適なパラメータ値を使用する。さらに、学習率を 10^{-2} に固定し、対数尤度の最大化に Adam optimizer (Kingma and Ba, 2015) を使用する。

B.4 コンピュータタイム解析

図6では、NODAGS-Flowと選択したベースラインのランタイムを比較しています。LLCは (NODAGS-Flow、DCDI、GOLEM、NOTEARSとは異なり) 深層学習ベースの手法ではないため、確率勾配法による学習は必要ないことに注意することが重要である。その代わり、各介入の推定共分散行列から単純な線形回帰問題を解きます。そのため、LLCは他のアルゴリズムよりもかなり高速に動作します (図参照)。

6. さらに、トレーニングがないため、LLCはTime per EpochsとTotal Epochsのプロットから除外されています。LLCは別として、他の方法は総ランタイムとエポックあたりのランタイムの点で同等であることがわかります。特に、NODAGS-Flowの各エポックに必要なlog-det近似は、NODAGS-Flowのエポックあたりの計算コストを最も高くしています。しかし、NODAGS-Flowは、拡張ラグランジュ法による制約付き最適化問題の解

NODAGS-Flow: 非線形循環因果構造学習法

決に依存していないため、非線形メカニズムに依存する他の唯一の方法であるDCDIよりも3.5倍以上高速です。

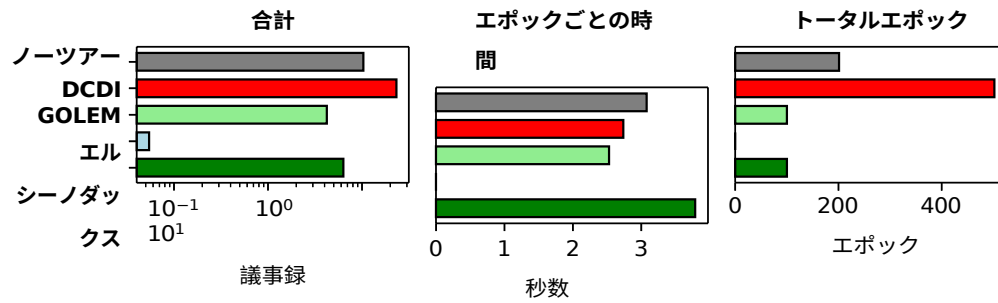


図6: 選ばれた者の実行時間の比較

B.5 コード・ステートメント

PythonのPyTorchライブラリを用いてモデルを実装し、ベースラインとともにNODAGS-FlowのコードはGitHub (<https://github.com/Genentech/nodags-flows>) で公開されています。

C 実世界実験

データセットは、Broad InstituteのSingle Cell Portalからダウンロードした（アクセッションコードSCP1064）。500個未満の発現遺伝子を含む細胞、および500個未満の細胞で発現した遺伝子を取り除いた。計算上の制約から、ゲノムの全遺伝子セットから61個のサブセット（表3）を選び、選んだ遺伝子がすべて摂動されるようにした。3つの異なる条件（共培養、IFN- γ 、コントロール）は、異なるデータセットに分割されました。3つのデータセットそれぞれについて、モデルの学習と評価を行った。図8と図9は、それぞれIFN- γ とコントロールのデータセットについて、学習された隣接行列のクラスタマップを示す。

表3: Perturb-CITE-seqデータセット（Frangieh et al, 2021）から選択した遺伝子のリストである。

ACSL3	アクタツ	B2M	シーシー エヌディ ーワン	CD274	CD58	CD59	シーディ ーケーフ オー	シーディ ーケーシ ック
シーディ ーケーエ ヌワンエ ー	CKS1B	CST3	CTPS1	DNMT1	EIF3K	エバワン エー	エフケー ビーピー フォー	フォームフ アクター
ジーセツ ク	GSN	ハスパン	HLA-A	エッチエ ルエービ ー	エッチエルエ ーシー	HLA-E	IFNGR1	IFNGR2
アイエル エフツー	アイアール エフス リー	JAK1	JAK2	ランブ2	LGALS3	MRPL47	MYC	P2RX4
PABPC1	パシフィ コ横浜	ペット100	ピーティ ーエムエ ー	PUF60	RNASEH2A	アールエ スワン	SAT1	SEC11C
シンフカ フ	スマド4	ソックスフ オー	スパンコ ール	ソビエト しゃかい しゅぎき ょうわこ く	エスティ ーティー ワン	ストム	TGFB1	ティムピー ツー
TM4SF1	TMED10	TMEM173	TOP1MT	ティーピ ーアール ケー	TXNDC17	バイディ ーエーシ ーツー		

C.1 NODAGS-FlowとLLCの比較

図7は、NODAGS-FlowとLLCの性能比較です。NODAGS-Flowは、評価指標の両方に関して、また3つの条件すべてにおいてLLCを上回ることができることがわかります。これは、非線形関係の学習が確かに有利であることを示していますが、LLCのパフォーマンスが低いのは、LLCの介在ノードの扱いと実際の動作が不一致であるためであるとも考えられます。つまり、LLCは介在するノードを平均値ゼロ、分散単位で独立とみ

なしているが、データセットではそうになっていないため、他のベースラインと比較して著しく性能が低下している。

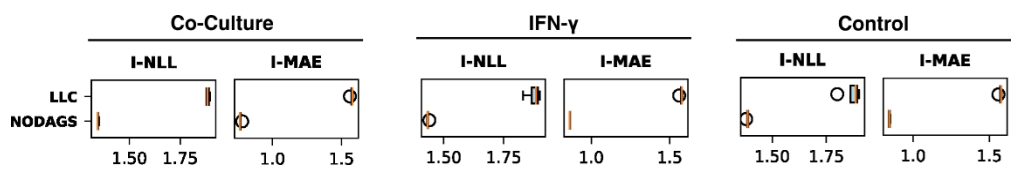


図7: Perturb-CITE-seqデータセットにおけるNODAGS-FlowとLLCの性能比較。

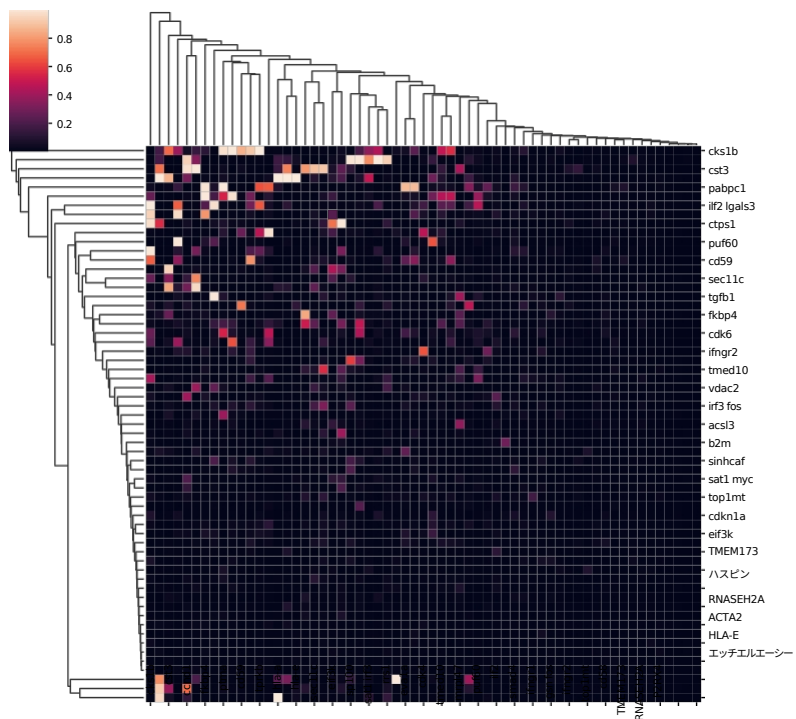


図8: IFN- γ データセットに対してNODAGS-Flowで学習した隣接行列のクラスターマップ。

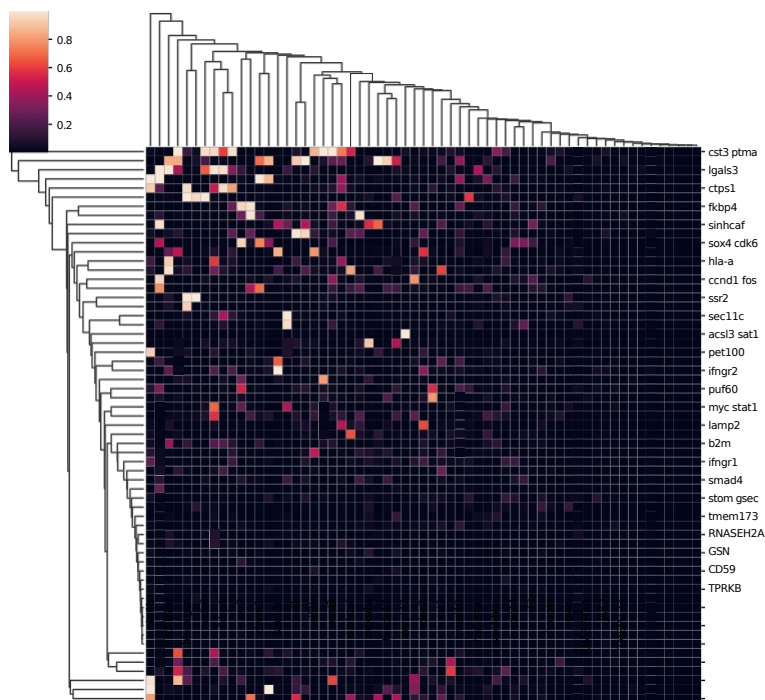


図9: コントロールデータセットでNODAGS-Flowが学習した隣接行列のクラスターマップ