

深層学習に基づく神経細胞の カルシウムイメージングデータの解析

Jo Taehee (CS17)

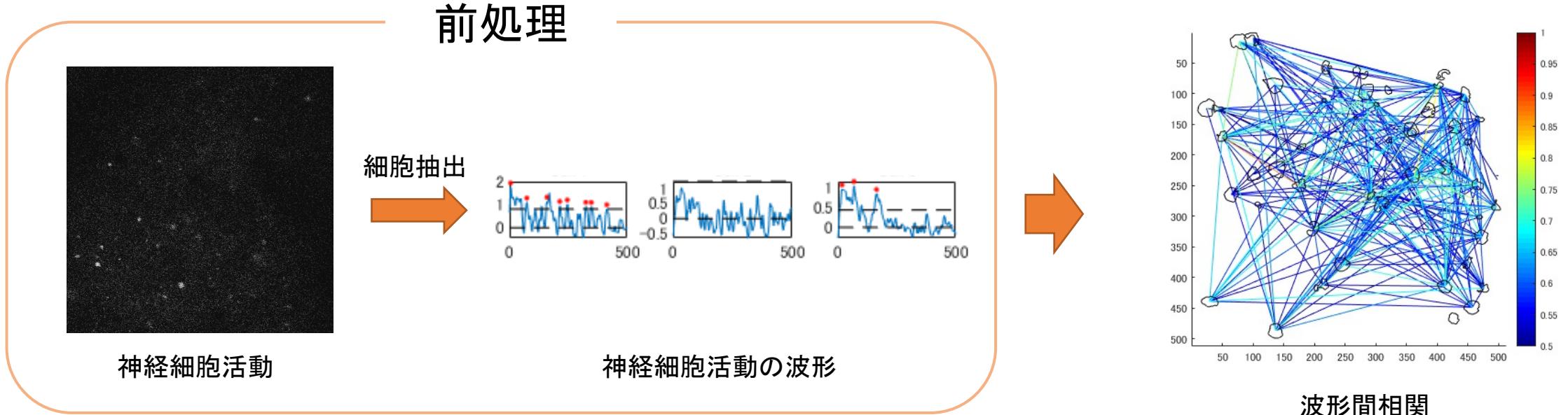
2022/02/21

背景

- ・アロディニア(Allodynia)
 - 神経組織損傷から発生
 - 通常の刺激で痛む症状 → 風が吹いても痛む
- ・不明なことが多く、薬の開発や治療も困難
- ・神経細胞の活動に関する様々な研究が進行中
 - 神経細胞にどのような変化が生じるか？



従来解析手法の問題点



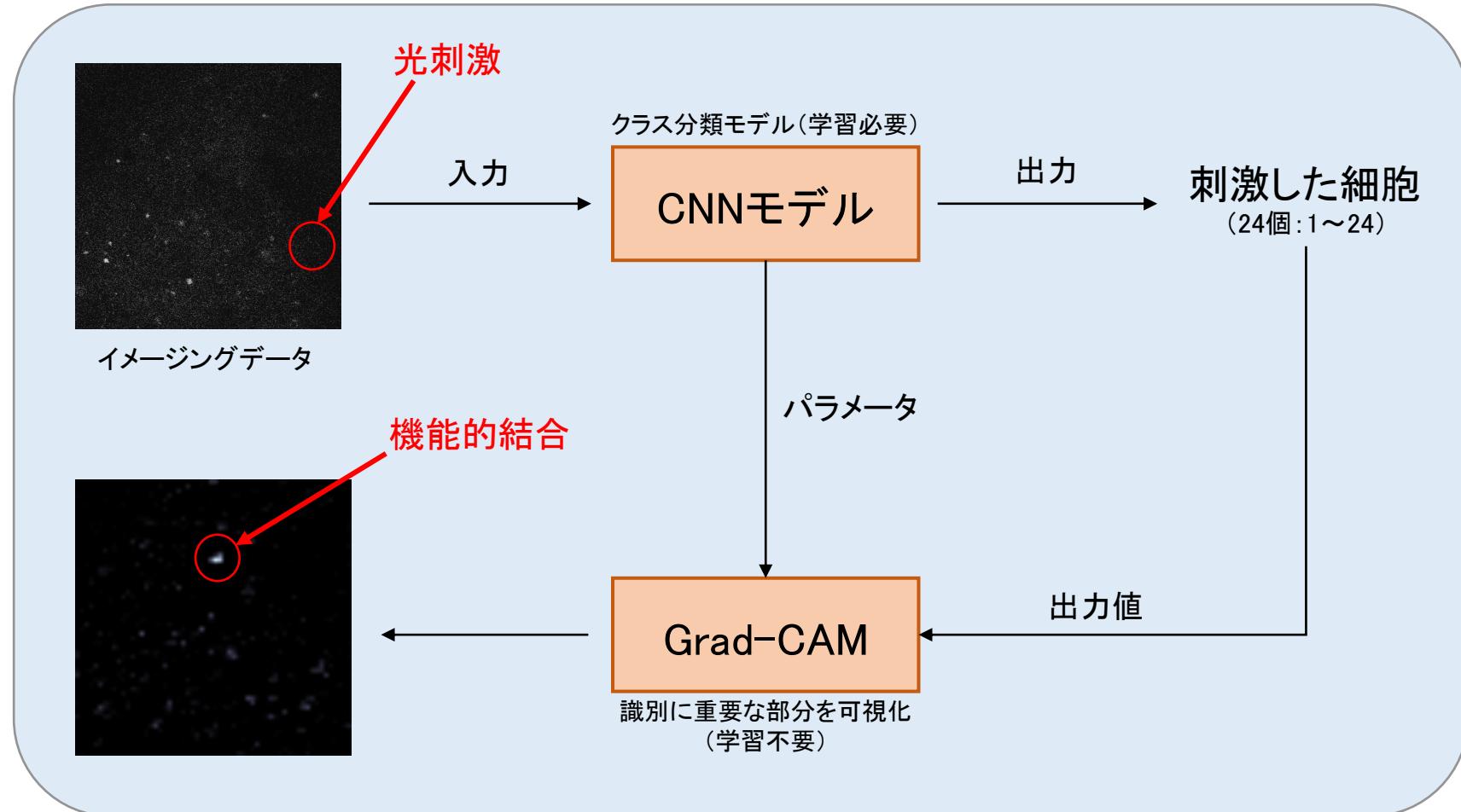
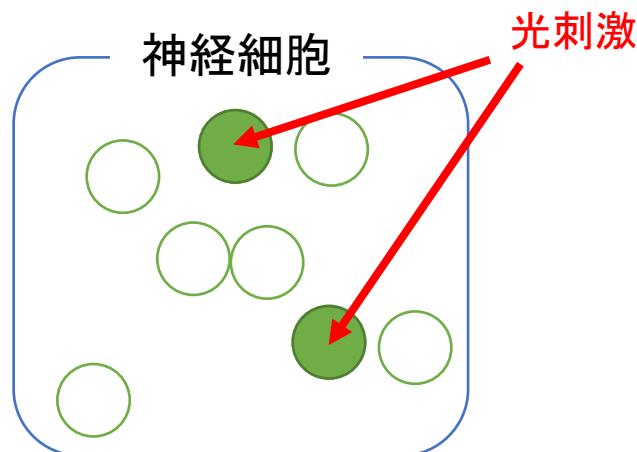
- ・神経細胞の画像から細胞の抽出が必要
- ・領域の抽出が困難な場合が存在
- ・細胞間の関係を人が比較

目的

	従来	提案
前処理	細胞領域 抽出“必要”	イメージをそのまま利用 抽出“不要”
機能的結合	“人”が比較	“深層学習モデル”が比較

- ・ 深層学習では、データの非常に小さい違いを識別できるようにモデルの学習を進行
→ 波形の相関からはわからなかつたことを見つける可能性
- ・ 前処理を行わず、画像データをそのまま利用
→ 活動の関係
深層学習を用い、神経細胞の機能的結合を解析

研究内容

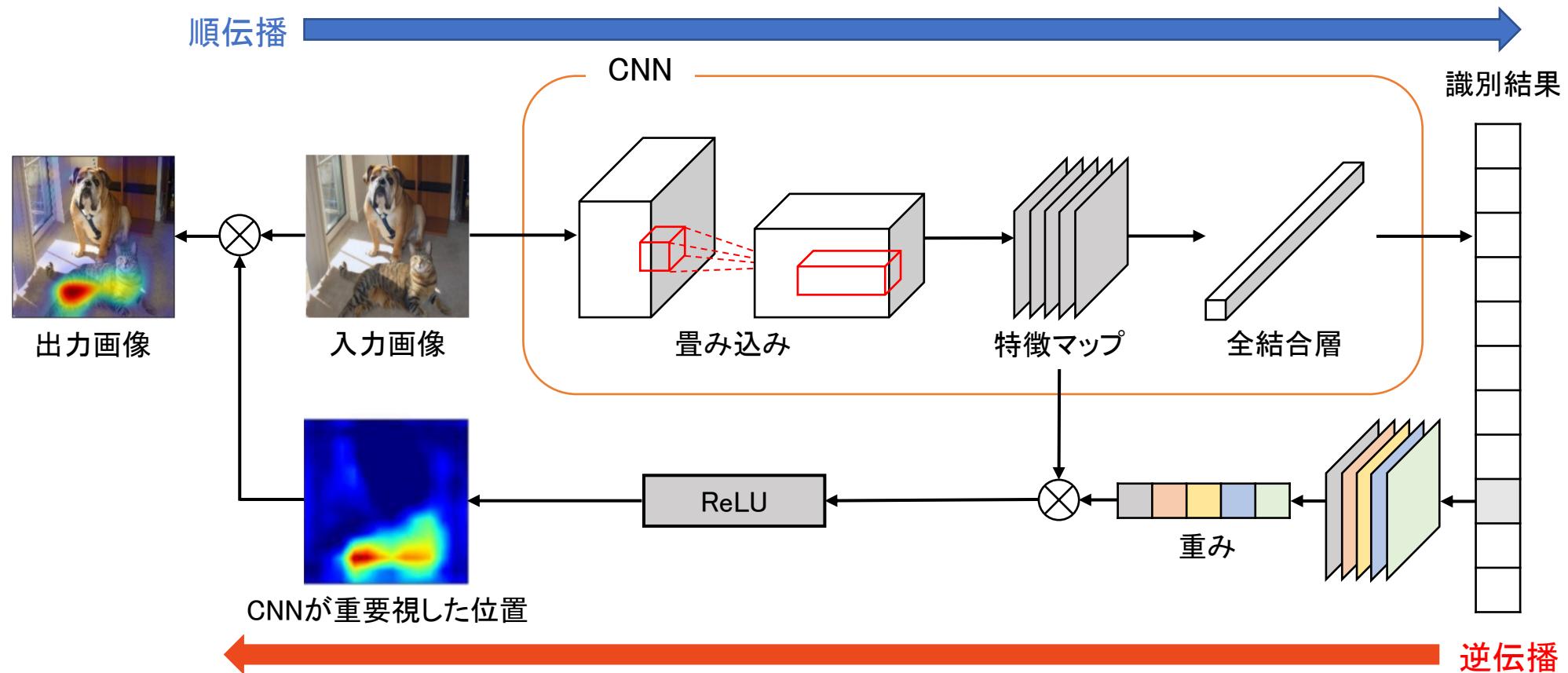


- ・ 痛み薬: 疼痛を発現させる薬(CFA: Complete Freund's Adjuvant)
- ・ CNN: 画像認識で用いられるニューラルネットワーク (学習必要)

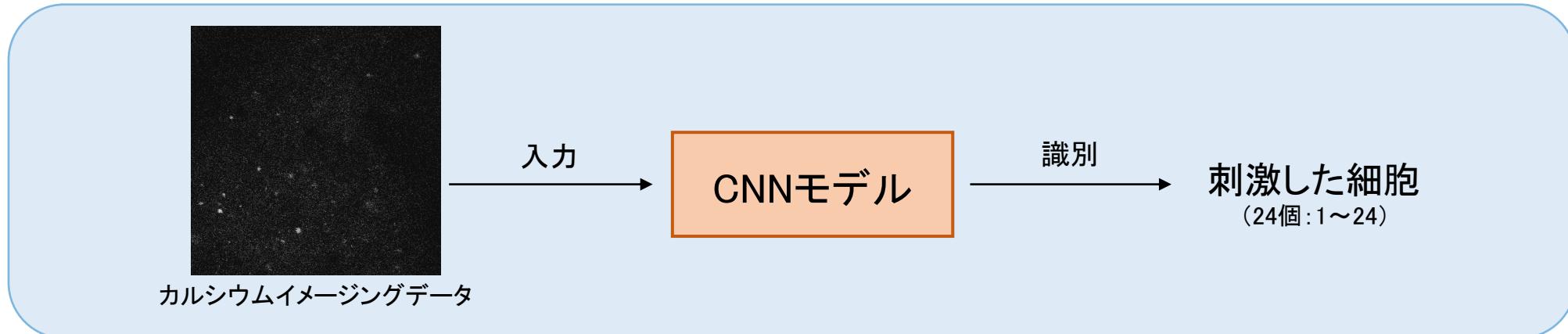
Grad-CAM

Gradient-weighted Class Activation Mapping

学習済みCNNと出力をそのまま利用し、画像中の重要な部分を可視化 → **学習不要**



CNNモデルの学習及び評価

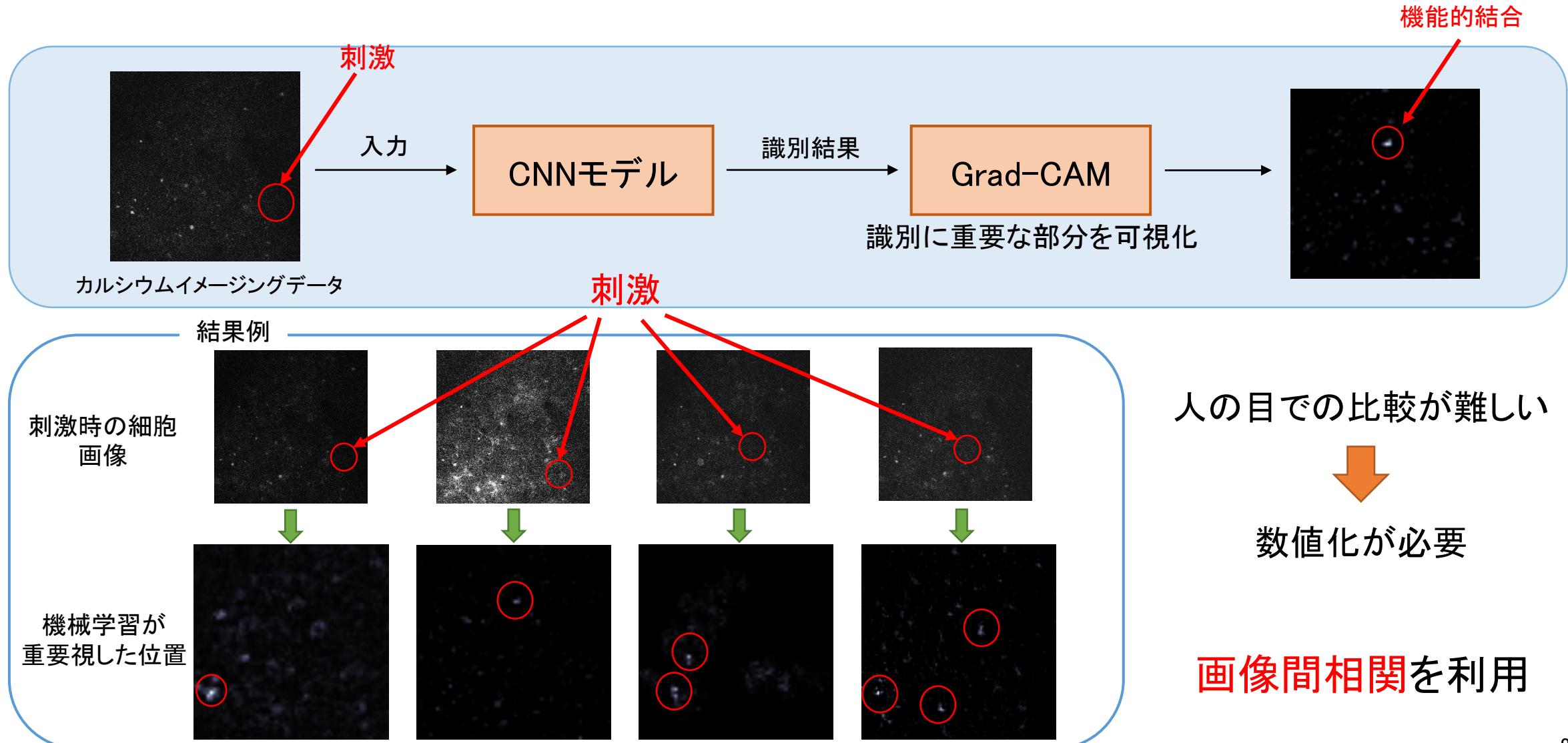


- データセット
 - 痛み薬投与直前
 - 痛み薬投与3日後
- 評価画像の認識精度
 - 3日後が直前より認識精度が低い
→ 痛み薬により、細胞間の機能的結合が強化
データセットの識別力が低下
- 学習画像の認識精度
 - 99%以上(モデルは学習に用いたデータは良く理解している)
 - Grad-CAMで解析

痛み薬の投与	Accuracy
直前	92%
3日後	85%

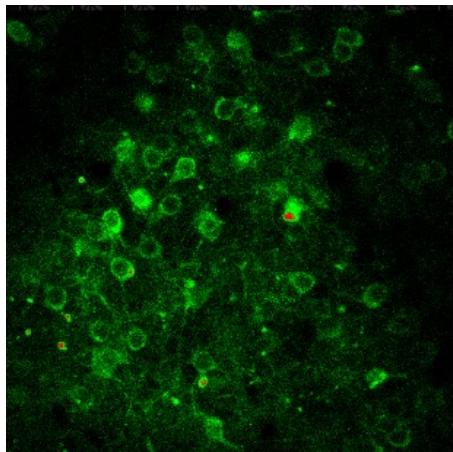
評価画像についてのモデル認識精度

Grad-CAM結果

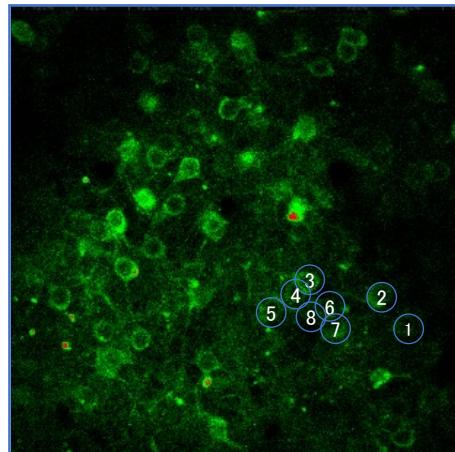


Grad-CAM結果間の相関 ①

- 痛み薬投与直前データの結果

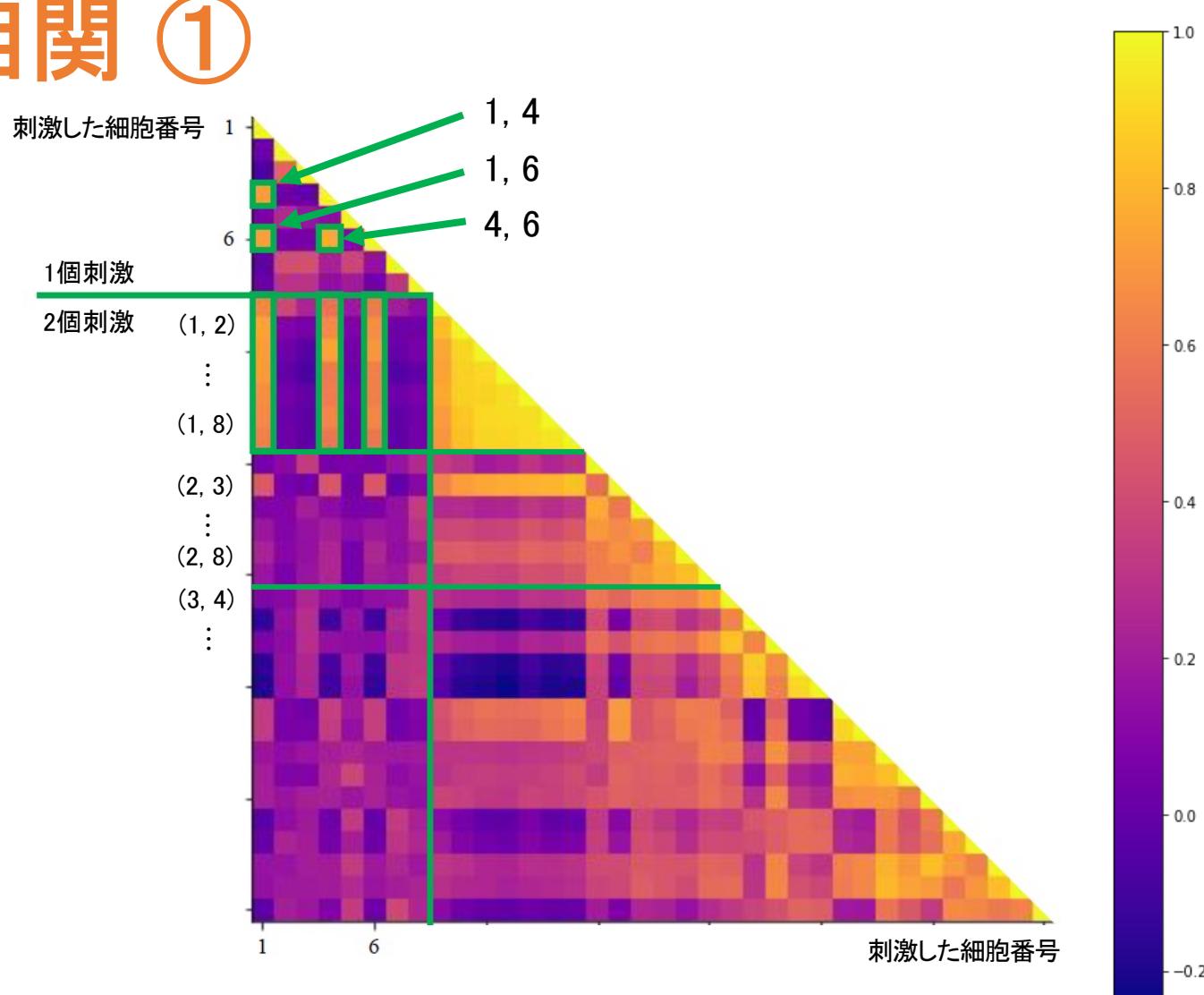


神経細胞領域



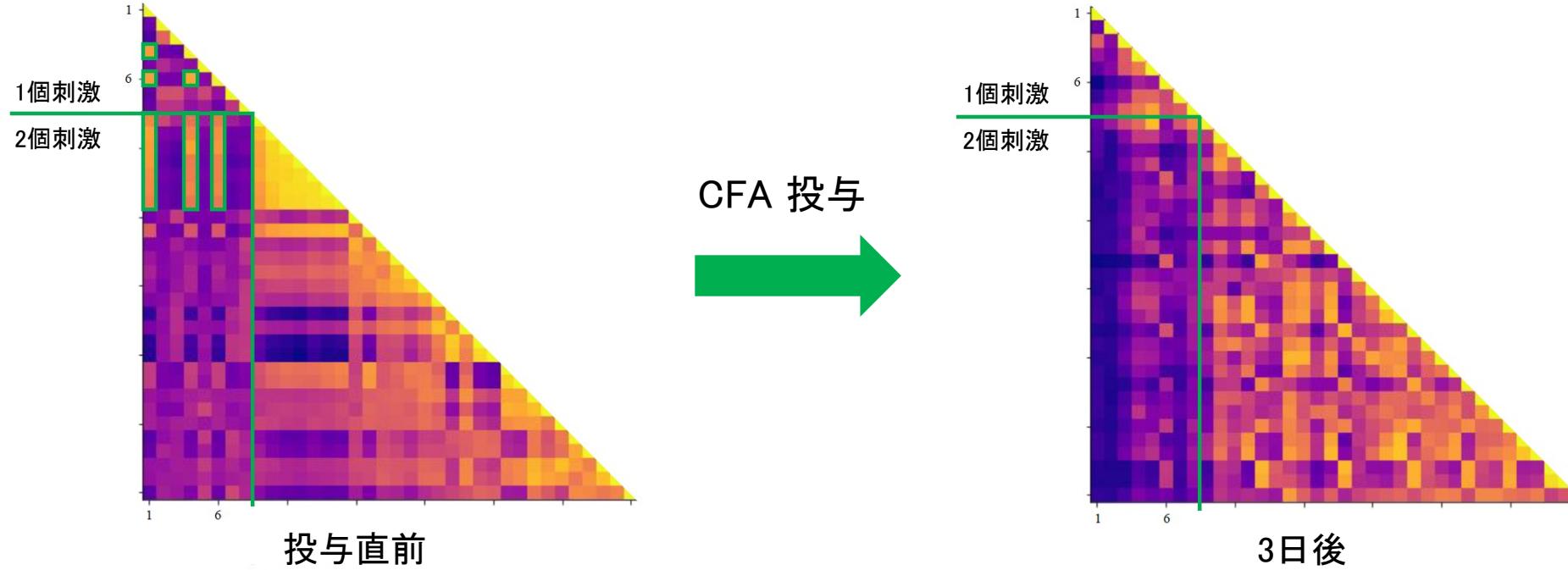
刺激した8個の細胞

- 1番, 4番, 6番細胞は1個刺激時の相関値が高い
- 1, 4, 6番細胞の機能的結合が似ている



→ 機能的結合の類似度を比較可能

Grad-CAM結果間の相関 ②



痛み薬投与直前に比べ、3日後では相関値が全体的に増加 (208.8 → 262.1)



痛み薬投与時、細胞間機能的結合が強化されることが知られている

まとめ

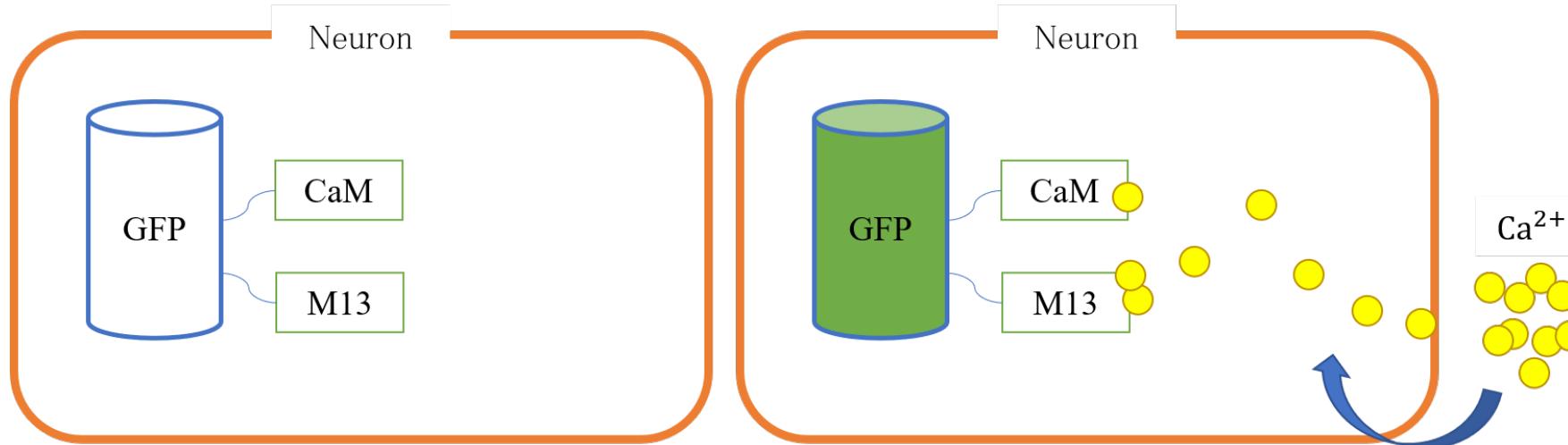
- 深層学習を用いた神経細胞活動の解析を目的とし, CNNモデル学習と評価を行った
- 学習済みモデルをGrad-CAMで解析を行った
 - Grad-CAM結果間の相関を利用
 - 知られている痛み薬の効果が確認された



簡単なCNNを用い, 神経細胞活動の解析が可能

- 今後の課題
 - カルシウムイメージングデータの利用法改善
 - 識別モデルの学習方法の工夫

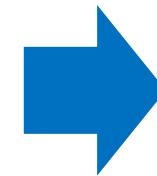
(捕捉) カルシウムイメージング



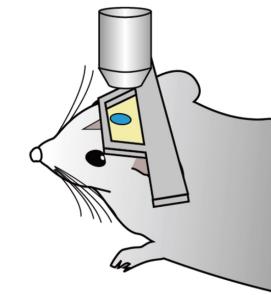
- 神経細胞活動を観測する映像法
 - 動物が生きている状態で使用可能
- カルシウムイオン(Ca^{2+})の濃度変化を利用
 - GFPというたんぱく質とカルシウムイオンが結合すると神経細胞が緑色に蛍光

(捕捉) 痛み動物モデル

Complete Freund's adjuvant (CFA)
(Newbould et al., 1963)



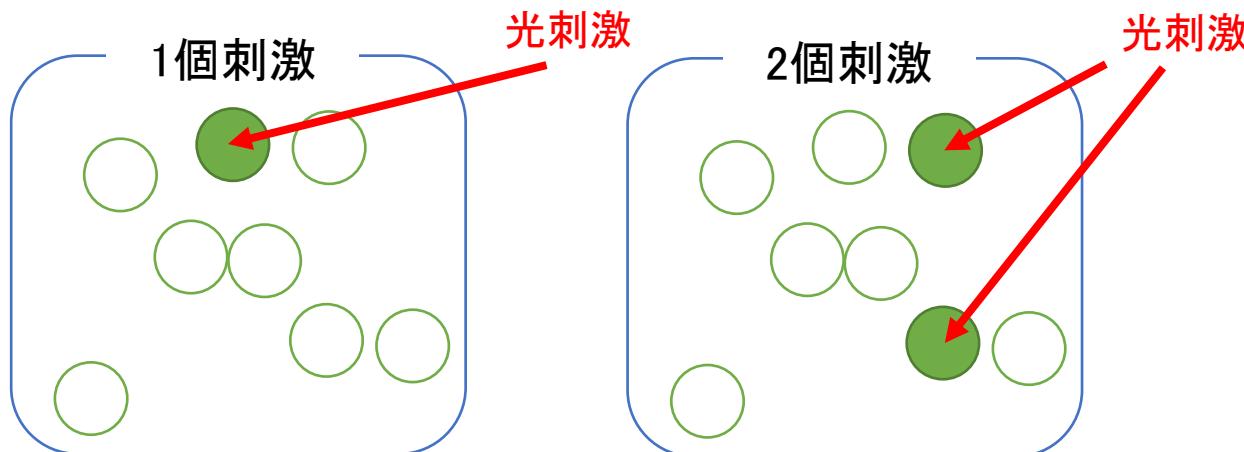
カルシウムイメージング



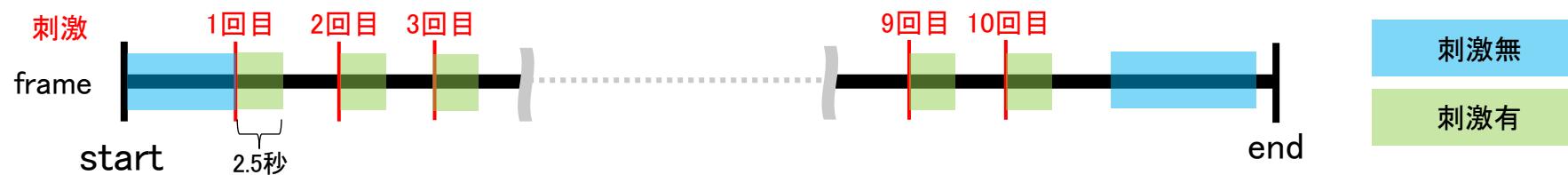
- ・ 動物に薬などを投与して痛みを感じさせるモデル
- ・ CFA(完全型フロイントアジュバント)によって神経細胞の活動に変化が生じる
 - 神経組織の機能障害から生じるアロディニアのような感覚野の異常が発現
- ・ マウスにCFAを投与した、炎症性疼痛モデルを利用
 - CFAの投与直前、投与三日後のデータを使用

(捕捉) カルシウムイメージングデータ

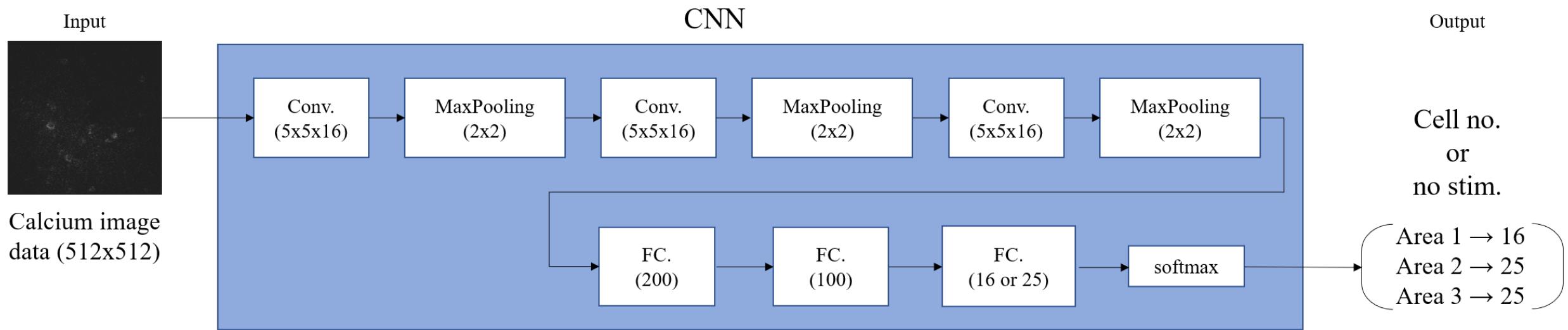
- イメージング中、特定の細胞へ10回の刺激が与えられる
 - 1回に刺激する細胞は1個または2個



- 各フレームを独立のデータとして扱う



(捕捉) 識別モデルの構造



(捕捉) モデルの学習及び評価方法

- 刺激した細胞の番号を正解ラベルとして定義
 - 1個刺激: 刺激した細胞に1のラベルを与える one-hot label
 - 2個刺激: 刺激した2つにそれぞれ1のラベルを与える
 - 非刺激: 1個刺激のようなone-hot label
- 損失関数
 - バイナリークロスエントロピーロス (BCELoss)
- 学習時にデータ拡張
- 周囲環境を隠すバイナリマスク処理
- 評価方法
 - 刺激した細胞の番号を出力した時に正解
 - 刺激細胞が2個の場合、1個のみ当たっても正解

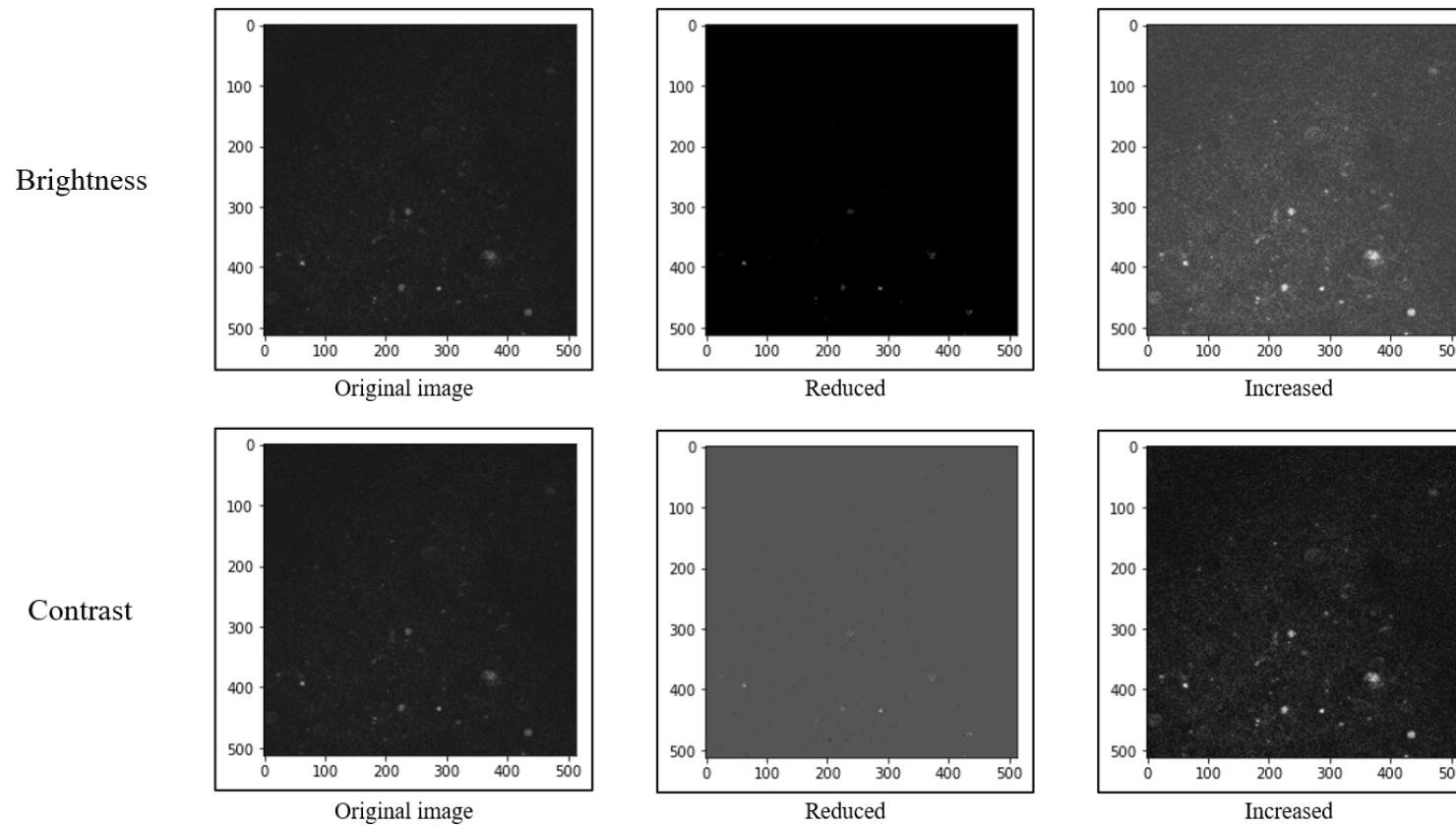
3番細胞刺激 $[0, 0, 1, 0, 0, \dots, 0]$

2, 4番細胞刺激 $[0, 1, 0, 1, 0, \dots, 0]$

非刺激 $[0, 0, 0, 0, 0, \dots, 1]$

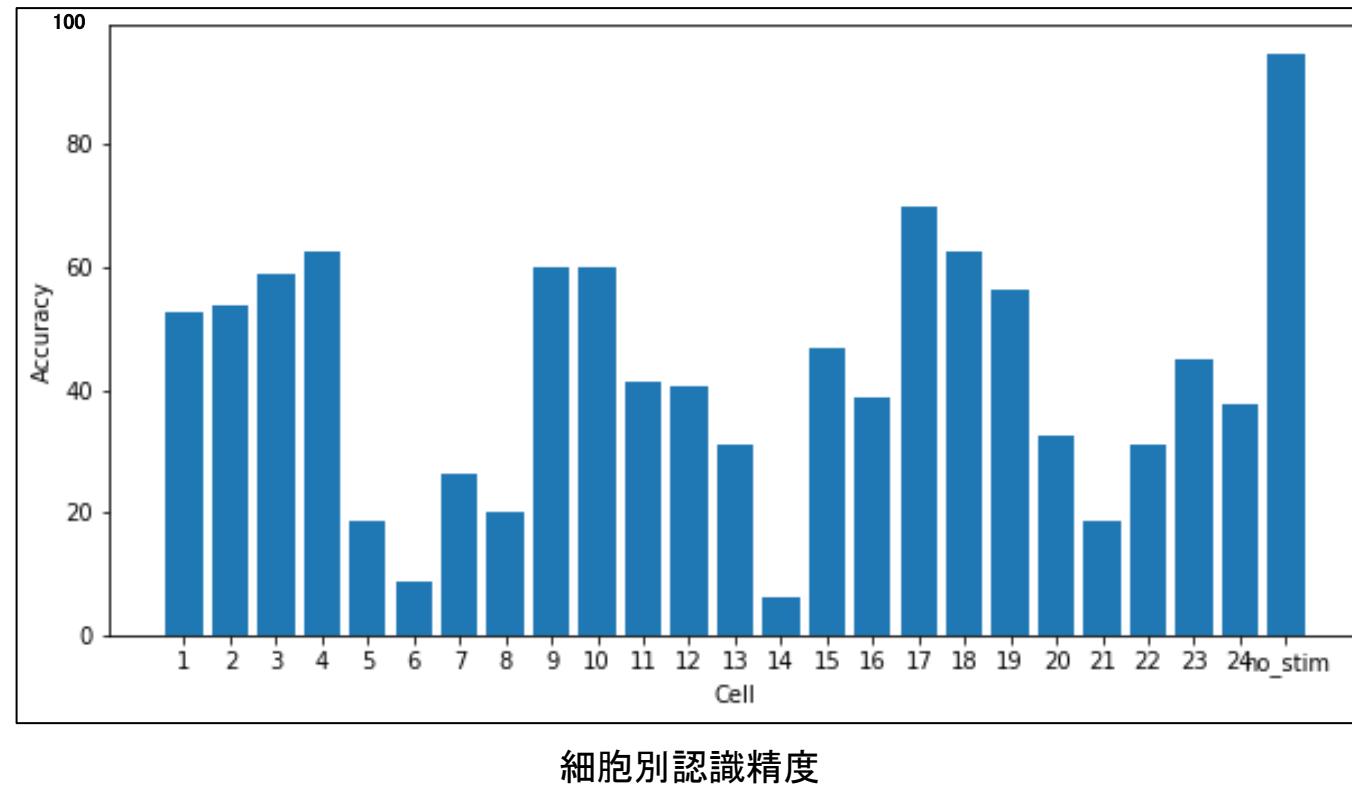
(捕捉) データ拡張

- カルシウムイメージングデータは画像の平均的な輝度値が異なる場合が存在
- 学習時に入力画像の明度とコントラストをランダムで調整

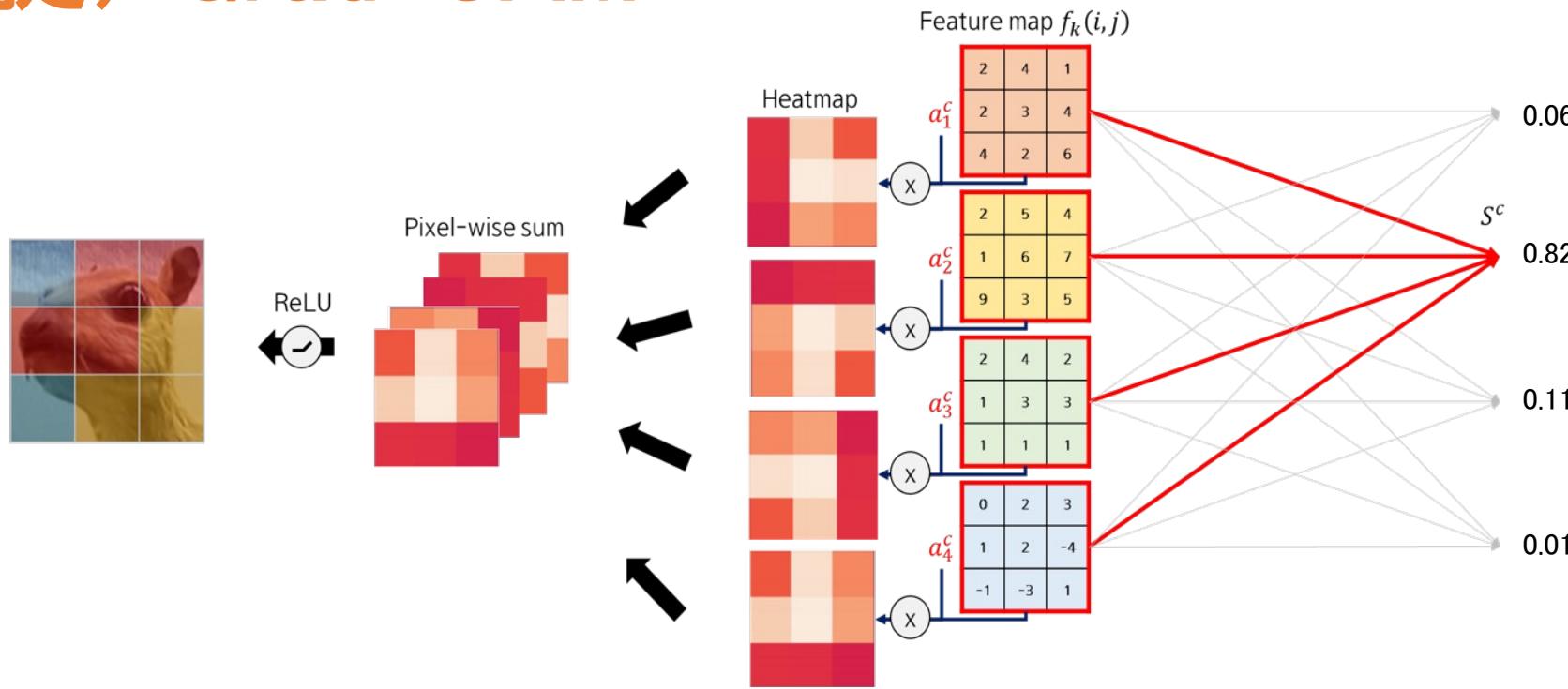


(捕捉) 細胞別認識精度

- 50% 以下の細胞が多い



(捕捉) Grad-CAM

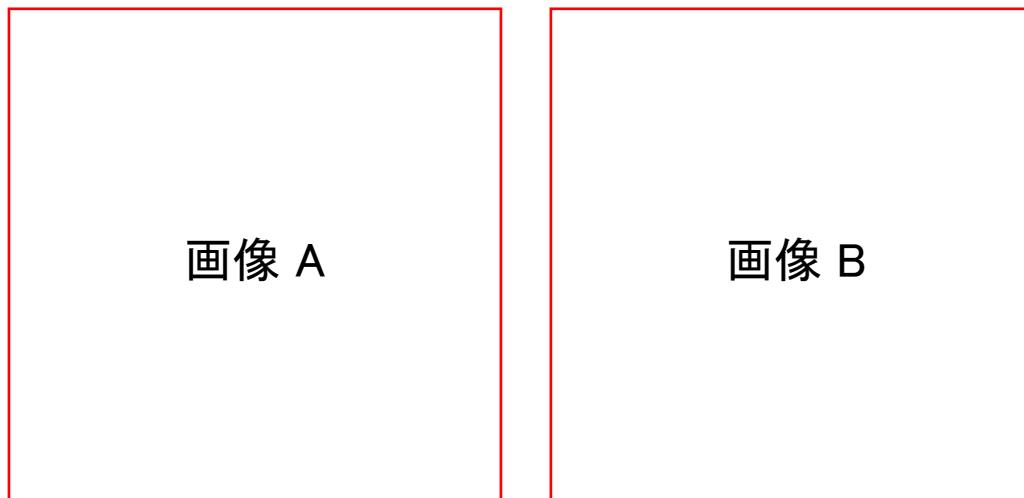


$$L_{GRAD-CAM}^c(i, j) = \text{ReLU} \left(\sum_k a_k^c f_k(i, j) \right)$$

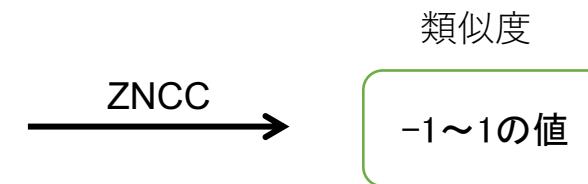
$$a_k^c = \frac{1}{Z} \sum_i \sum_j \frac{\partial S^c}{\partial f_k(i, j)}$$

(捕捉) 画像間相関

- Zero-mean Normalized Cross-Correlation (ZNCC)
 - 2つの画像の相関を計算する方法
 - 画素値から平均値を引いて正規化相互相関を計算

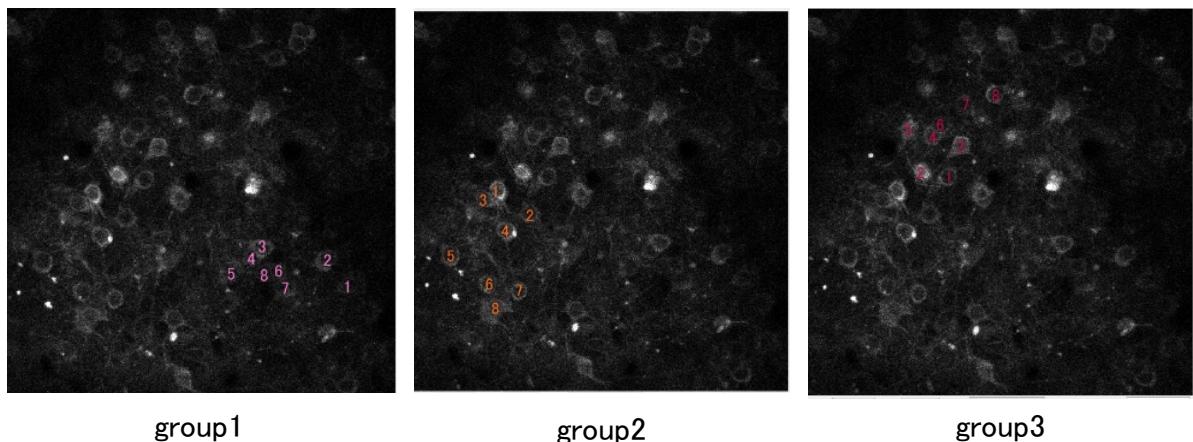


$$\text{ZNCC} = \frac{\sum_y \sum_x (A(x, y) - \bar{A})(B(x, y) - \bar{B})}{\sqrt{\sum_y \sum_x (A(x, y) - \bar{A})^2 \sum_y \sum_x (B(x, y) - \bar{B})^2}}$$

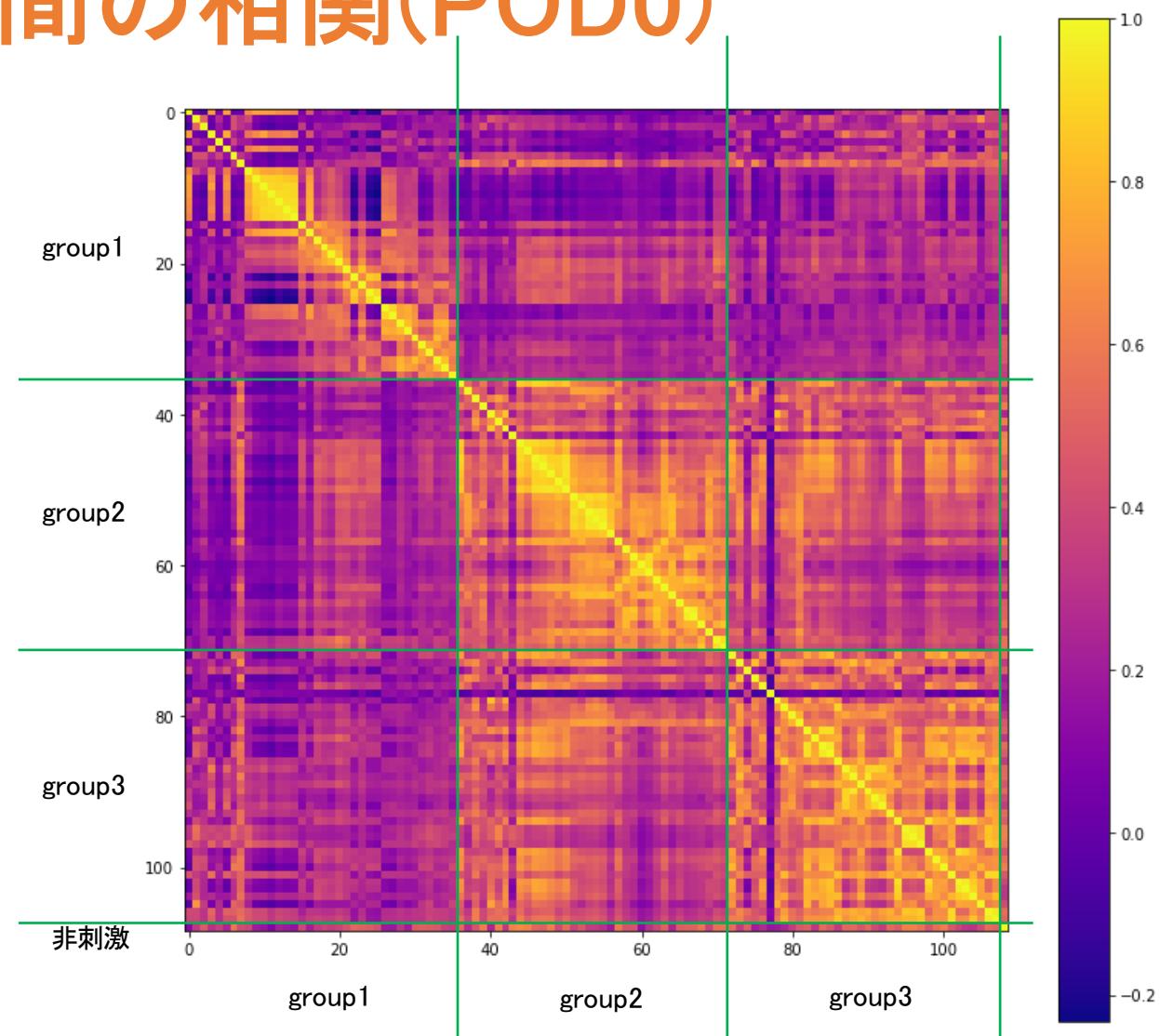


(捕捉) Grad-CAM結果間の相関(POD0)

- ・横軸、縦軸は刺激方法
 - Area3, POD0 について
 - 109個 (刺激方法の合計)

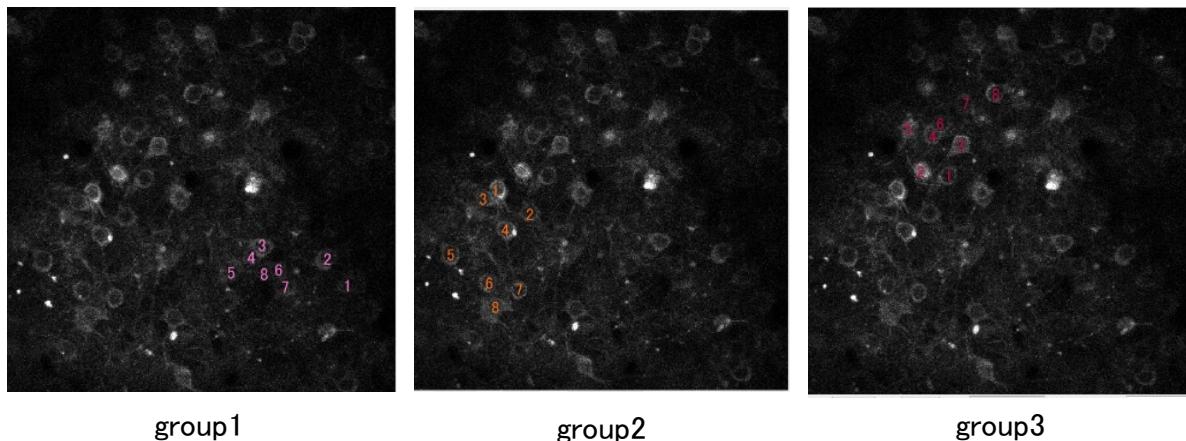


Area 3 の刺激細胞



(捕捉) Grad-CAM結果間の相関(POD3)

- 横軸、縦軸は刺激方法
 - Area3, POD3 について
 - 109個 (刺激方法の合計)



Area 3 の刺激細胞

