グレンジャー因果を用いたニューロン間の相互作用推定

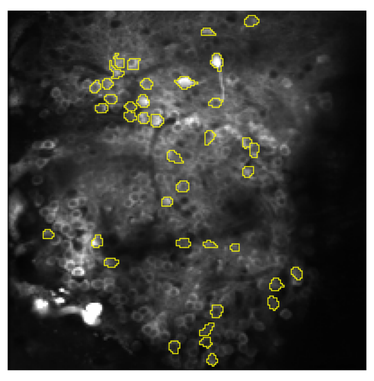
荒井　隆　　統計的機械学習研究センター　特任助教

概要

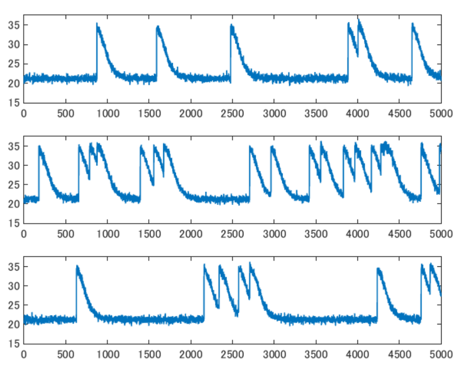
脳の神経細胞の相互作用を推定することは脳の情報コーディングを明らかにするために重要である。神経細胞の相互作用は通常、観測された神経細胞の活動電位を0，1のスパイクによって記述しベルヌーイ過程としてモデル化することで推定される。しかしながら近年注目されるようになった2光子吸収顕微鏡を用いたカルシウムイメージング法では観察フレームレートが十分ではないためにスパイクを取り出すことができない場合がある。我々はカルシウムイメージングでの主たるノイズが光子のショットノイズであることに着目し、カルシウム蛍光時系列を負の二項分布でモデル化し相互作用を推定する方法を提案した。そして提案手法の有用性を人工データを用いて検証した。

イントロダクション

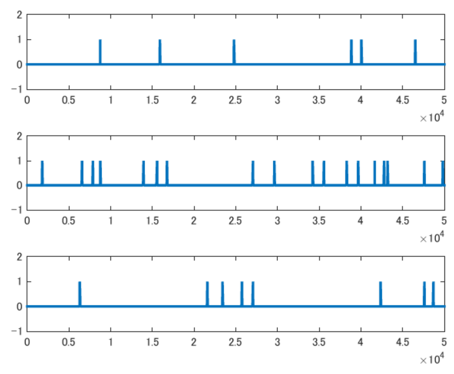
十分なフレームレートがあれば



カルシウム
イメージング



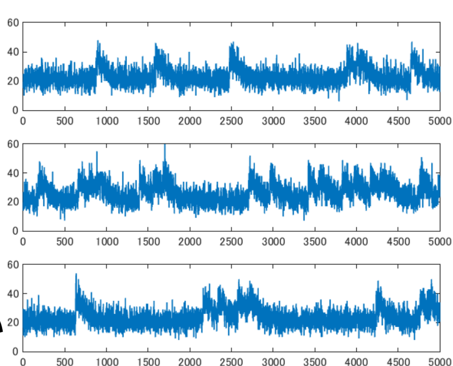
スパイク推定



スパイク時系列

カルシウム蛍光時系列

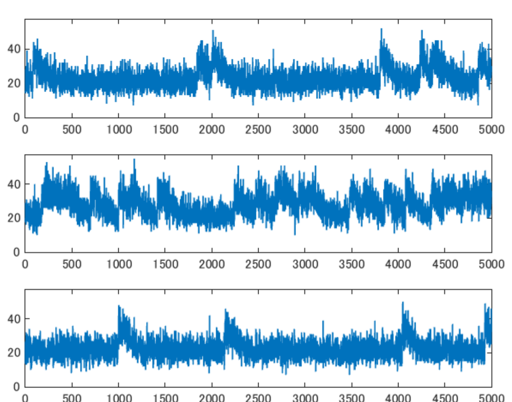
ネットワーク推定
・相関解析（クロスコレログラム）
・グレンジャー因果（点過程）

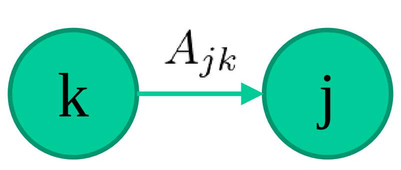


ノイズ
フレームレートが低い

ネットワーク推定
・相互情報量
・輸送エントロピー
・グレンジャー因果（線形回帰）

グレンジャー因果による方法





自己回帰モデルによって記述

$$X_j(t) = \sum_{j=1}^{n}\sum_{s=1}^{h} A_{jk}(s)X_k(t-s) + \epsilon_j(t)$$

$$\epsilon_j(t) \sim \mathcal{N}(0, \sigma^2)$$

相互作用の統計的検定
・ノイズの分散がA_{jk}によって優位に減るか
・対数尤度が優位に増えるか

$$\mathcal{F}_{k\to j} = \log\frac{\mathrm{var}(\epsilon_j(t))}{\mathrm{var}(\epsilon'_j(t))}$$

線形回帰では不十分な可能性

$$X_j(t) = \sum_{j=1}^{n}\sum_{s=1}^{h} A_{jk}(s)X_k(t-s) + \epsilon_j(t)$$

$\epsilon_j(t) \sim \cancel{\mathcal{N}(0, \sigma^2)}$

$\epsilon_j(t) \sim$ Poisson noise

蛍光輝度は光子観測統計量からくる: n = $\gamma F_j(t)$

主たるノイズは2光子顕微鏡の光子検出のショットノイズ

非対称な分布
分散は蛍光輝度に依存

提案手法

線形回帰 → 負の二項分布回帰 ⊃ ポアソン回帰

負の二項分布はポアソン分布の過分散性を説明できる

確率分布関数: 負の二項分布（NB2）

$\gamma F_j(t) = \mathrm{NB}(\mu_j(t), r)$　y: 観測光子数

$$\mathrm{NB}(y|\mu, r) = \frac{\Gamma(y+r)}{y!\Gamma(r)}\left(\frac{\mu}{\mu+r}\right)^y\left(\frac{r}{\mu+r}\right)^r$$

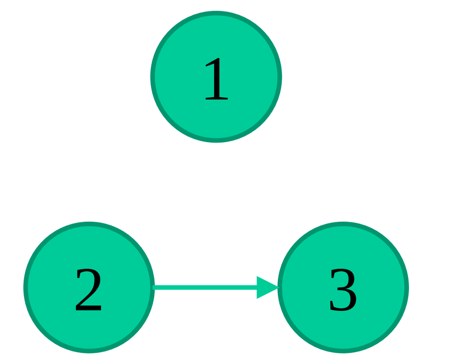
共変量：　$\eta_j(t) = \sum_{k=1}^{n}\sum_{s=1}^{h} A_{jk}(s)F_k(t-s)$

μ : 平均パラメータ
r : 分散パラメータ

リンク関数 : log　　$\log\mu_j(t) = \eta_j(t)$

提案手法を人工カルシウム時系列データに適用

人工データの生成

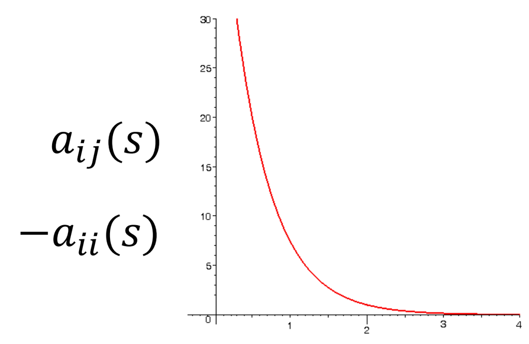


3ノードネットワーク

λ_1= 0.1 [Hz]　自発発火率

λ_2= 0.6 [Hz]

$$\lambda_3(s) = r_3 + \sum_{\Delta s=1}^{h}\left[a_{33}(\Delta s)N_3(s-\Delta s) + a_{32}(\Delta s)N_2(s-\Delta s)\right]$$



$a_{ij}(s)$: 接続行列

$N_j(s)$: スパイク時系列

s = 1 [ms]: シミュレーション時間

カルシウムイオン密度のダイナミクス

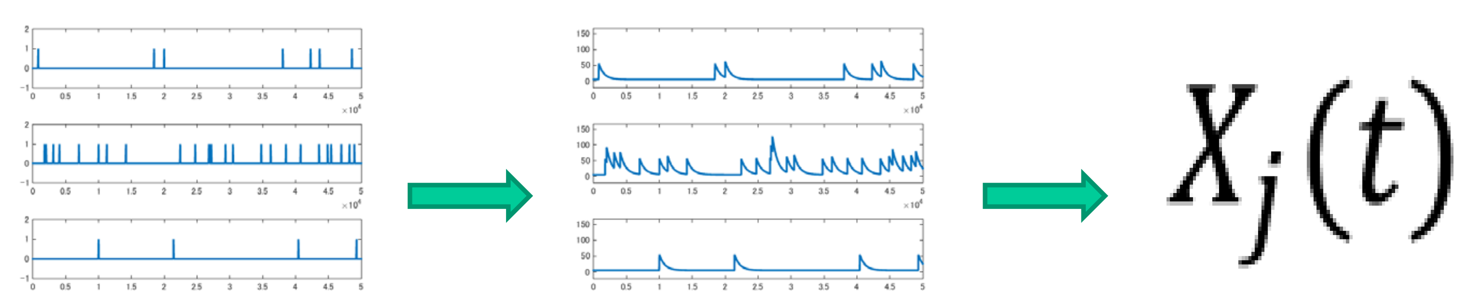
$$[\mathrm{Ca}^{2+}]_s - [\mathrm{Ca}^{2+}]_{s-1} = -\frac{\Delta s}{\tau}\left([\mathrm{Ca}^{2+}]_{s-1} - [\mathrm{Ca}^{2+}]_\beta\right) + AN_s$$

$[\mathrm{Ca}^{2+}]$: 指示薬に結合している
カルシウム密度

観測蛍光時系列

$$\gamma F_t = \alpha\frac{([\mathrm{Ca}^{2+}]_t)^n}{([\mathrm{Ca}^{2+}]_t)^n + K_d} + \epsilon_t$$

t = 10 [ms]: サンプリング時間間隔
n = 2 : ヒル係数
$\epsilon_j(t)$ ～ポアソンノイズ

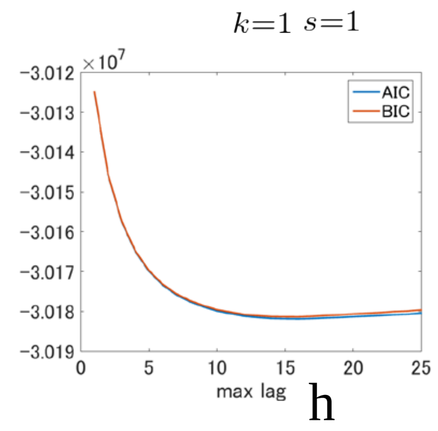


スパイク時系列　　カルシウムダイナミクス　　蛍光時系列

結果

パラメータ推定

$$\eta_j(t) = \sum_{k=1}^{n}\sum_{s=1}^{h} A_{jk}(s)F_k(t-s)$$



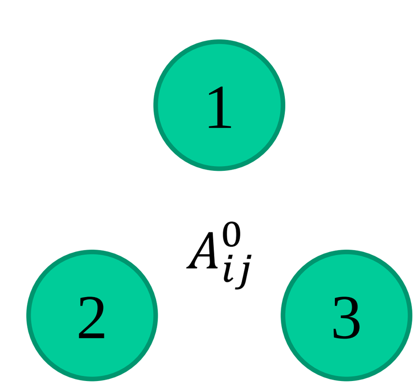
h:モデルオーダー
BIC情報量基準

最尤推定
A_{ij}:接続行列
r: NB2の分散パラメータ

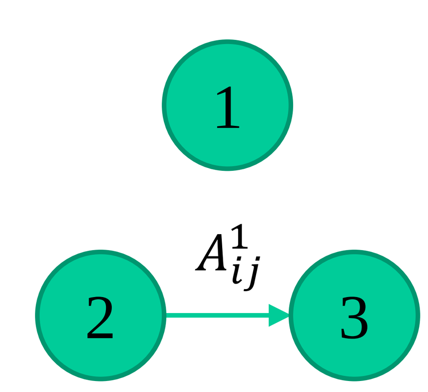
ネットワーク推定

デビアンス統計量(尤度比検定)

$$\Delta D = 2\log\frac{L(A^1_{ij}; y)}{L(A^0_{ij}; y)} \sim \chi^2(p_1 - p_0)$$



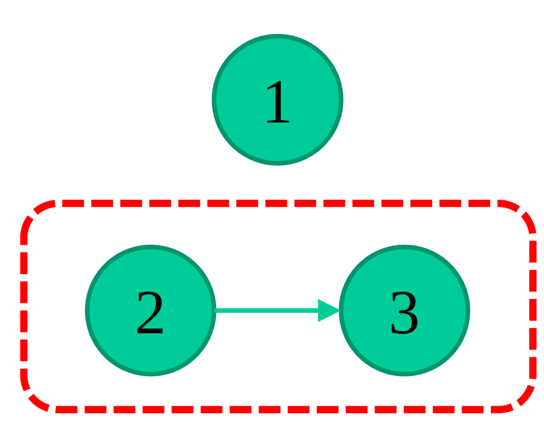
H_0:帰無仮説



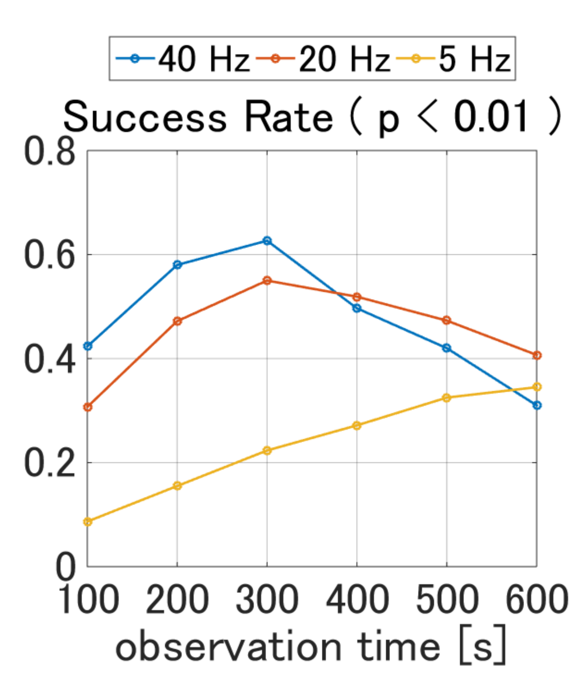
H_1:対立仮設

相互作用の検定

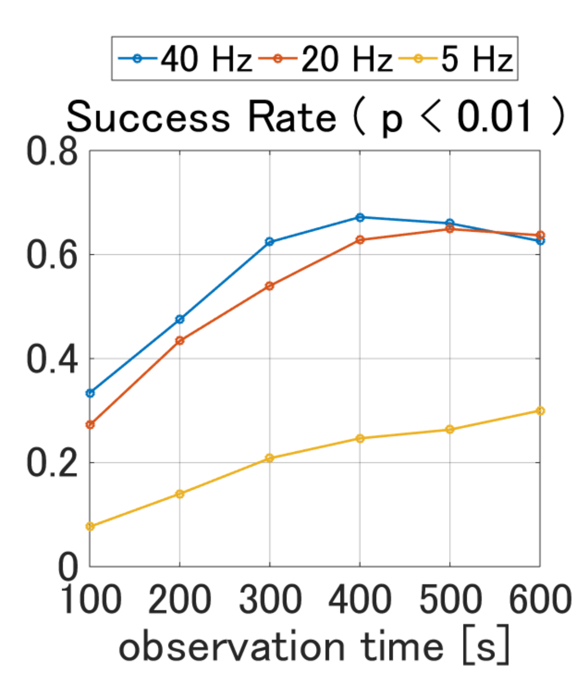
正しい方向付き相互作用を推定する確率



Ground Truth



線形回帰



NB2回帰