

畳み込みニューラルネットワークを用いたボクセル別回帰による単一分子局在型顕微鏡法

有竹 俊光

統計的機械学習研究センター 特任助教

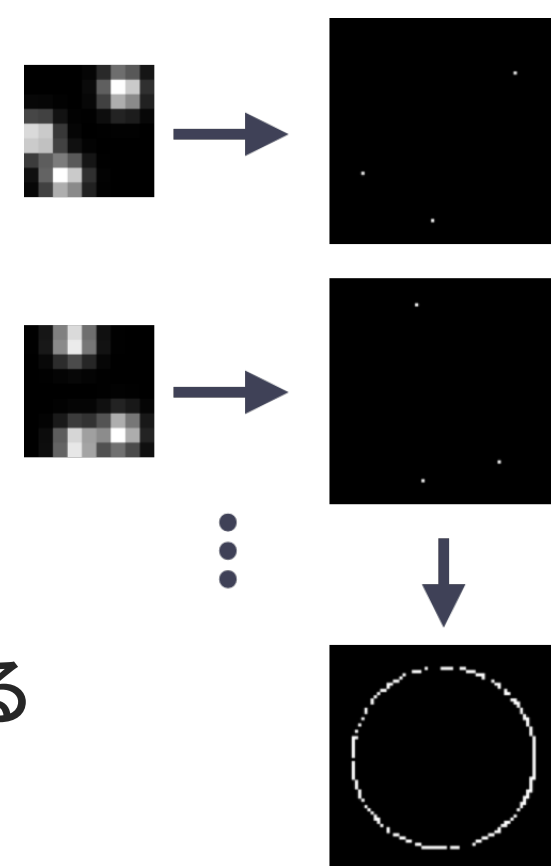
概要

蛍光顕微鏡は生物学、医療研究等で使われる光学顕微鏡である。しかし、光学顕微鏡は回折限界と呼ばれる物理的な解像度の限界を持つ。単一分子局在型顕微鏡法 (SMLM) は回折限界を超えた観測を可能にするが、画像処理の計算コストが高く、リアルタイムでのイメージングが困難である。本研究ではSMLMにおける蛍光の発光のスパース性に着目し、畳み込みニューラルネットワーク (CNN) を用いた高速、高精度な画像処理方法を提案する。

背景

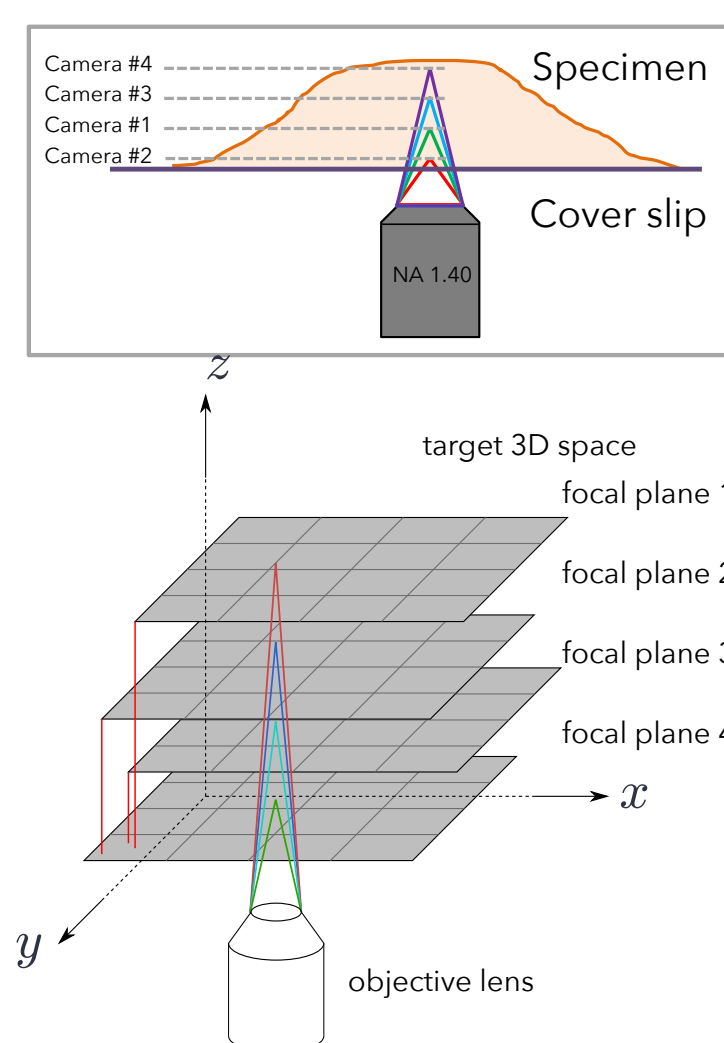
単一分子局在型顕微鏡法 (SMLM)

- 少数の蛍光分子を多数回計測
- サブピクセルレベルで分子位置を推定
e.g. ガウシアンフィッティング, 圧縮センシング
- 分子位置推定結果を統合し
回折限界を超えた高解像度の画像を得る
- 分子位置推定の計算コストが高い



多焦点顕微鏡

- 標本から発せられる蛍光を複数台のカメラにより複数焦点で観測する顕微鏡
- 蛍光の中心位置とぼけ方の違いから3次元の分子位置を推定
- 各焦点面を観測するカメラの位置ずれによる座標の変化が推定精度の低下をまねく



CNNによる分子位置推定

問題

- 用いる顕微鏡の観測過程を近似する関数が与えられる
- 人工的な分子分布から観測データを生成し観測データから分子分布を精度よく推定可能なモデルを学習
- 人工データ生成時に様々な焦点面のずれを考慮し焦点面のずれに頑健に分子位置を推定可能なモデルを学習

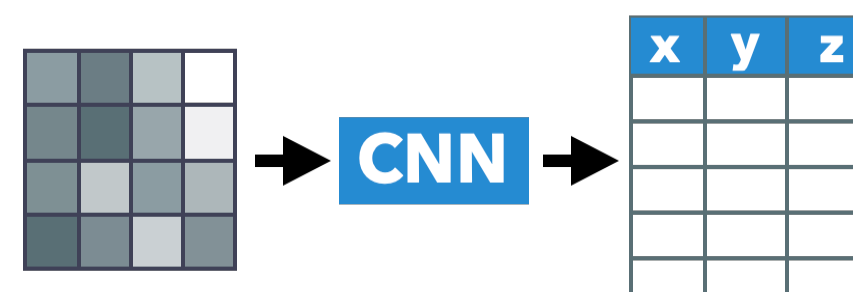
判別型CNN

- 目標の解像度で計測対象空間を離散化し分子の存在を判別
- 解像度を変更するとモデルの変更と再学習が必要
- 中間表現の要素数が多くなり、計算速度が低下



回帰型CNN

- 蛍光分子の座標を連続量として直接回帰
- 目的変数と推定値の多対多の比較が可能な目的関数が必要

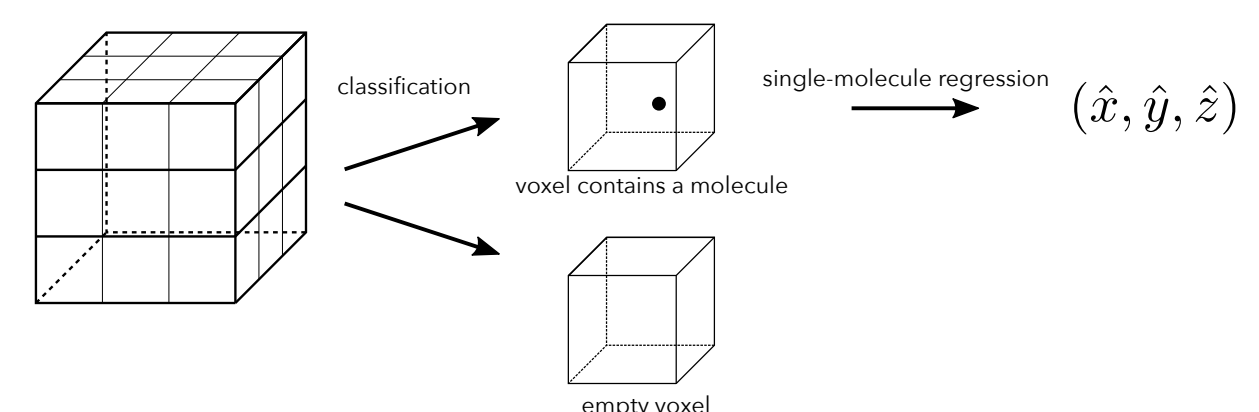


蛍光分子のスパースな発光に着目し、高速な推定が可能かつ特殊な目的関数を必要としない回帰型CNNを提案

ボクセル別回帰による分子位置推定

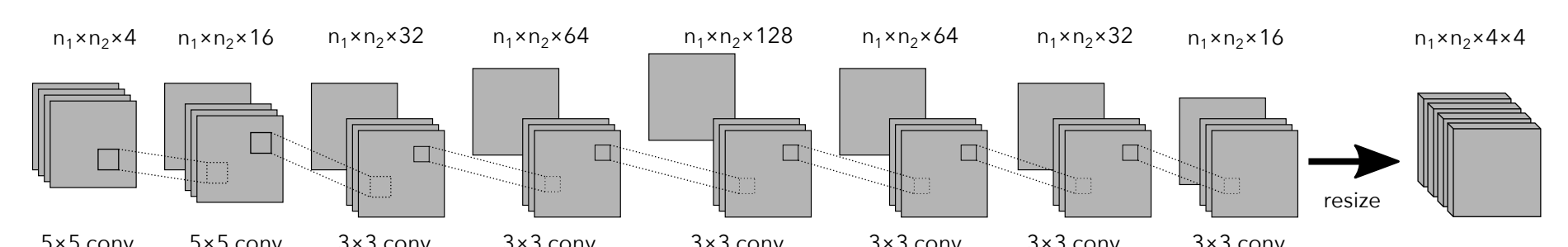
提案手法のアイデア

- 観測対象を小領域に分割し、スパース性よりボクセル中には多くとも1つだけ分子が存在すると仮定
- 小領域中に分子が存在するかを判別
- 分子が存在する場合はボクセル中の分子位置座標を回帰により連続値として1体1の回帰問題として推定
 - 連続値なので任意の目標解像度で同じモデルを利用可能
 - 1対1の回帰問題なので目的関数に通常の距離関数を利用可能



CNNによる推定

- モデルは畳み込みのみを用いて高解像化を行わないため中間表現の要素数が大きく増加せず高速な処理が可能
- 空間を分割する低解像度ボクセル Φ_{ijk} に対して分子存在確率 c_{ijk} を推定とボクセル内分子位置座標 $\xi_{ijk} = (\xi_{ijk,x}, \xi_{ijk,y}, \xi_{ijk,z})$ を推定



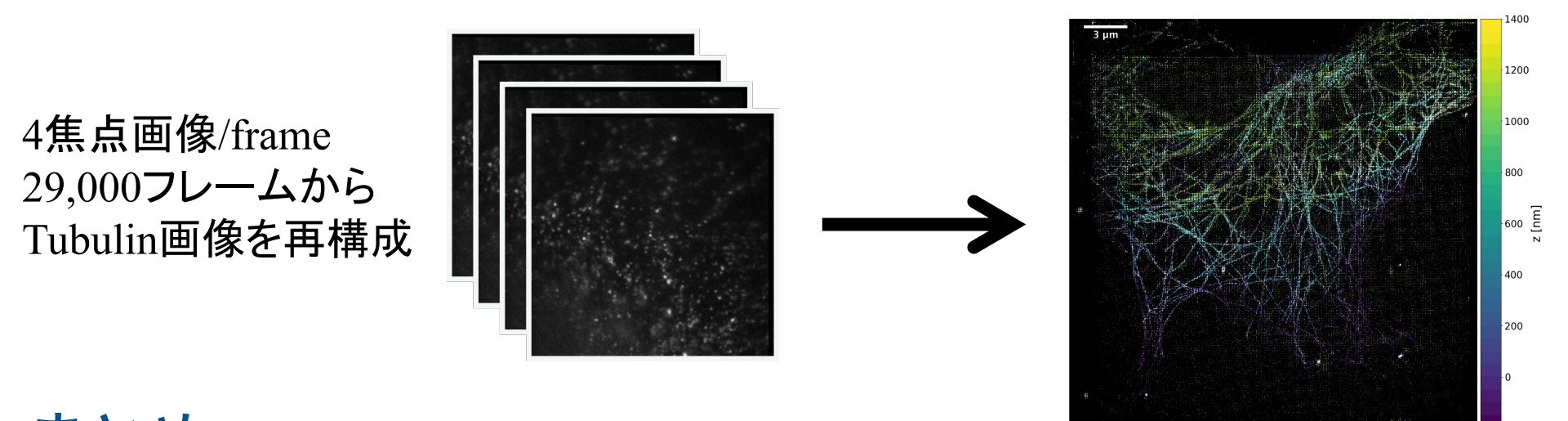
- 判別と回帰両方の誤差が小さくなるようにCNNを学習
minimize $\sum_{i,j,k} (-c_{ijk} \log(\hat{c}_{ijk}) - (1 - c_{ijk}) \log(1 - \hat{c}_{ijk}) + \|\xi_{ijk} - \hat{\xi}_{ijk}\|_1)$

実験結果

- ランダムに分子を配置した人工データを作成し観測データを順モデルにより作成
- 空間中に1024個の分子を配置した $256 \times 256 \times 4$ [px] の画像の処理速度と推定精度を評価

	圧縮センシング	判別型CNN	提案手法
処理速度 (fps)	0.188	4.90	226.8
推定精度 (MMD)	-	130.1	105.0

- 提案法を実データのイメージングに適用



まとめ

- 多焦点顕微鏡を用いたSMLMのための高速、高精度な画像処理アルゴリズムを提案
- 蛍光分子の発光のスパース性に基づいて領域全体の回帰を小領域ごとの判別と回帰問題に分解
 - 任意の解像度で同じモデルを利用可能で高速な推論が可能
 - 通常の距離関数を用いた学習が可能

本研究は東京大学大学院 廣瀬謙造研究室との共同研究として行った