

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2017-192313

(P2017-192313A)

(43) 公開日 平成29年10月26日(2017.10.26)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C12M 1/00 (2006.01)	C12M 1/00 A	2G043
G01N 21/64 (2006.01)	G01N 21/64 E	2G054
G01N 21/78 (2006.01)	G01N 21/78 C	4B029
C12M 1/34 (2006.01)	C12M 1/34 A	

審査請求 未請求 請求項の数 17 O L (全 31 頁)

(21) 出願番号 特願2016-83093 (P2016-83093)
 (22) 出願日 平成28年4月18日 (2016.4.18)

特許法第30条第2項適用申請有り 平成27年10月18日開催「Society for Neuroscience 2015 Annual Meeting (北米神経科学会2015)」にて公開

(71) 出願人 501241645
 学校法人 工学院大学
 東京都新宿区西新宿1丁目24番2号
 (74) 代理人 110001519
 特許業務法人太陽国際特許事務所
 (72) 発明者 竹川 高志
 東京都新宿区西新宿一丁目24番2号 学校法人工学院大学内
 Fターム(参考) 2G043 AA03 BA01 CA04 EA01 FA01
 FA02 FA03 MA01 NA01 NA05
 2G054 AA08 AB10 BB08 CA10 CE02
 EA03 EB03 GA04 JA01 JA10
 4B029 AA07 BB01 FA02 FA15

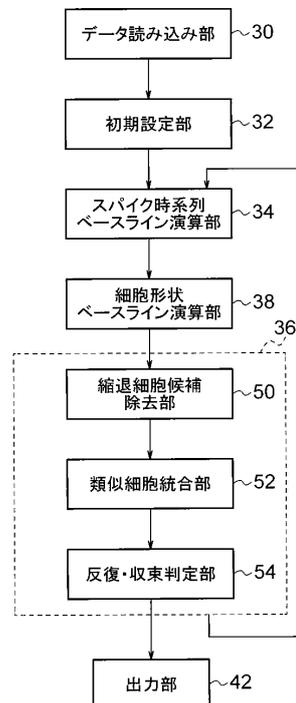
(54) 【発明の名称】 情報処理装置、方法、及びプログラム

(57) 【要約】

【課題】観測データにおける細胞の位置と活動を精度よく推定することができるようにする。

【解決手段】スパイク時系列ベースライン演算部34及び細胞形状ベースライン演算部38が、予め定められた最小化問題の目的関数であって、かつ、細胞形状 a_{k1} に関するペナルティ項、及びスパイク時系列 u_{kt} に関するペナルティ項を含む目的関数を減少させるように、細胞形状 a_{k1} 、カルシウム濃度変化 v_{kt} 、空間ベースライン b_1 、及び時間ベースライン b_t より真の解に近い推定値に更新する。反復・収束判定部54が、スパイク時系列ベースライン演算部34及び細胞形状ベースライン演算部38における更新で目的関数の変化が十分小さくなった場合に目的関数が収束したと判定して処理を終了する。

【選択図】 図2



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

各細胞 k の活動を、非負の値で表現される各位置 l の細胞形状 a_{kl} と非負の値で表現されるスパイク時系列 u_{kt} より導出されるカルシウム濃度変化 v_{kt} との積により表現し、観測データ F_{lt} を複数の細胞活動の線形和とベースラインを用いて記述するモデルに基づいて、観測データにおける細胞の位置と活動を求める情報処理装置であって、

細胞のスパイク生成に起因する細胞内のカルシウム濃度の上昇に伴って起こる蛍光タンパク質からの発光を位置 l における時刻 t での蛍光強度 F_{lt} として読み取るデータ読み取り部と、

スパイク時系列 u_{kt} とカルシウム濃度変化 v_{kt} との関係式のパラメータを設定するパラメータ設定部と、 10

前記データ読み取り部により読み取られた位置 l における時刻 t での蛍光強度 F_{lt} に基づいて細胞形状 a_{kl} の細胞候補を配置する初期設定部と、

予め定められた最小化問題の目的関数であって、かつ、細胞形状 a_{kl} に関するペナルティ項、及びスパイク時系列 u_{kt} に関するペナルティ項を含む目的関数を減少させるように、細胞形状 a_{kl} 、カルシウム濃度変化 v_{kt} およびベースラインをより真の解に近い推定値に更新する演算部と、

前記演算部における更新で目的関数の変化が十分小さくなった場合に目的関数が収束したと判定して処理を終了する収束判定部と、

を含み、 20

前記モデルは、以下の式で表わされる情報処理装置。

【数 1】

$$F_{lt} = b_{lt} + \sum_{k=1}^K s_k a_{kl} v_{kt} + \varepsilon_{lt}, \quad v_{kt} = \sum_{\tau=1}^{N_\tau} \gamma_\tau v_{kt-\tau} + u_{kt}$$

$$s_k \geq 0, \quad a_{kl} \geq 0, \quad u_{kt} \geq 0, \quad \max_l a_{kl} = \max_t u_{kt} = 1$$

$$E = \sum_{l=1}^L \sum_{t=1}^T \varepsilon_{lt}^2, \quad P_A = \sum_{k=1}^K \sum_{l=1}^L a_{kl}, \quad P_U = \sum_{k=1}^K \sum_{t=1}^T u_{kt}$$

ただし、 s_k は、各細胞 k の活動の強さを表す変数であり、 b_{lt} は、時刻 t での各位置 l のベースラインを表し、 γ_τ は、前記関係式のパラメータであるスパイク信号の線形インパルス応答を表し、 ε_{lt} は、時刻 t での各位置 l のノイズを表し、 E は、前記目的関数に含まれる二乗誤差項であり、 P_A は、前記細胞形状に関するペナルティ項であり、 P_U は、前記スパイク時系列に関するペナルティ項であり、 K は、細胞の数を表し、 L は、位置 l の総数を表し、 T は、時刻 t の総数を表す。 40

【請求項 2】

前記演算部は、ノイズレベルを算出し、

前記目的関数に含まれる前記二乗誤差項の強さが、前記ノイズレベルを用いて調整される請求項 1 記載の情報処理装置。

【請求項 3】

前記ベースラインは、空間ベースライン及び時間ベースラインであり、

前記目的関数は、空間ベースラインに関するペナルティ項、及び時間ベースラインに関 50

するペナルティ項を更に含む請求項 1 又は 2 記載の情報処理装置。

【請求項 4】

前記演算部は、ノイズレベルを算出し、

前記目的関数に含まれる前記空間ベースラインに関するペナルティ項、及び前記時間ベースラインに関するペナルティ項の強さが、前記ノイズレベルを用いて調整される請求項 3 記載の情報処理装置。

【請求項 5】

前記目的関数は、以下の式で表わされる請求項 4 記載の情報処理装置。

【数 2】

$$\min_{b_{lt}, a_{kl}, v_{kt}} E + \lambda_L P_L + \lambda_T P_T + \lambda_A P_A + \lambda_U P_U$$

10

$$P_L = \sum_{l=1}^L \hat{b}_l^2, \quad P_T = \sum_{t=1}^T \tilde{b}_t^2$$

20

$$b_{lt} = \bar{b} + \hat{b}_l + \tilde{b}_t, \quad \sum_{l=1}^L \hat{b}_l = \sum_{t=1}^T \tilde{b}_t = 0$$

30

ただし、 λ_L は、前記空間ベースラインに関するペナルティ項の強さを表し、 λ_T は、前記時間ベースラインに関するペナルティ項の強さを表し、 λ_A は、前記細胞形状に関するペナルティ項の強さを表し、 λ_U は、前記スパイク時系列に関するペナルティ項の強さを表し、 \bar{b} は、ベースライン全体の平均を表し、 \hat{b}_l は、位置 l の空間ベースラインを表し、 \tilde{b}_t は、時刻 t の時間ベースラインを表す。

【請求項 6】

前記目的関数は、以下の式で表わされる請求項 5 記載の情報処理装置。

【数 3】

$$\min_{\sigma^2, b_{lt}, K, a_{kl}, v_{kt}} \frac{LT + L + T}{2} \log \sigma^2 + \frac{1}{2\sigma^2} E + \frac{\lambda_L}{2\sigma^2} P_L + \frac{\lambda_T}{2\sigma^2} P_T + \lambda_A P_A + \lambda_U P_U$$

40

ただし、 σ^2 は、ノイズレベルを表す。

【請求項 7】

前記初期設定部は、想定される細胞のサイズより大きめの特定の領域を覆うような細胞候補を十分な重なりを持たせて画像全体を埋め尽くすように真の細胞の位置に無関係に多数配置することを特徴とする請求項 1 ~ 請求項 6 のいずれか 1 項に記載の情報処理装置。

50

【請求項 8】

前記演算部は、

前記スパイク時系列及び前記ベースラインを更新するスパイク時系列ベースライン演算部と、

前記細胞形状及び前記ベースラインを更新する細胞形状ベースライン演算部と、

前記スパイク時系列ベースライン演算部及び前記細胞形状ベースライン演算部の出力の少なくとも一方に対して、前記目的関数の値を最小化するように、細胞候補の除去を行う細胞候補除去部と、

を含む請求項 1 ~ 請求項 7 の何れか 1 項に記載の情報処理装置。

【請求項 9】

前記演算部は、

前記スパイク時系列及び前記ベースラインを更新するスパイク時系列ベースライン演算部と、

前記細胞形状及び前記ベースラインを更新する細胞形状ベースライン演算部と、

前記スパイク時系列ベースライン演算部及び前記細胞形状ベースライン演算部の出力の少なくとも一方に対して、前記目的関数の値を最小化するように、細胞候補を統合する細胞統合部と、

を含む請求項 1 ~ 請求項 8 のいずれか 1 項に記載の情報処理装置。

【請求項 10】

前記細胞統合部は、空間的に近い細胞候補のペア (k , k ') について、

$$\sum (s_k a_{kl} v_{kt} + a_{k'l} v_{k't} - s_{k''} a_{k''l} v_{k''t})^2$$

が最小となる、細胞候補のペア (k , k ') を統合した細胞候補 k '' の $s_{k''} a_{k''l} v_{k''t}$ を求め、細胞候補のペア (k , k ') を除去して細胞候補 k '' を追加したときの前記目的関数の値を評価して、前記細胞候補 k '' への統合を採用するか否かを決定する請求項 9 に記載の情報処理装置。

【請求項 11】

前記演算部は、

細胞形状 a_{kl} を固定し、スパイク時系列の変数値が非負という拘束条件のもとで、MAP 推定の目的関数を最小化するカルシウム濃度変化 v_{kt} と空間ベースライン b_l と時間ベースライン b_t とを求める二次計画問題を解くスパイク時系列ベースライン演算部と、

カルシウム濃度変化 v_{kt} を固定し、細胞形状の変数値が非負という拘束条件のもとで、MAP 推定の目的関数を最小化する細胞形状 a_{kl} と空間ベースライン b_l と時間ベースライン b_t とを求める二次計画問題を解く細胞形状ベースライン演算部と、

を含む請求項 1 ~ 請求項 10 のいずれか 1 項に記載の情報処理装置。

【請求項 12】

前記スパイク時系列ベースライン演算部において、

当該二次計画問題を逐次二次計画法と主双対内点法とを組み合わせることを特徴とする

請求項 11 に記載の情報処理装置。

【請求項 13】

前記スパイク時系列ベースライン演算部において、

前記逐次二次計画法の局所問題で更新される係数の計算を、主双対内点法の反復ステップ内で行うことを特徴とする請求項 12 に記載の情報処理装置。

【請求項 14】

前記細胞形状ベースライン演算部において、

当該二次計画問題を逐次二次計画法と主双対内点法とを組み合わせることを特徴とする

10

20

30

40

50

請求項 1 1 ~ 請求項 1 3 の何れか 1 項に記載の情報処理装置。

【請求項 1 5】

前記細胞形状ベースライン演算部において、

前記逐次二次計画法の局所問題で更新される係数の計算を、主双対内点法の反復ステップ内で行うことを特徴とする請求項 1 4 に記載の情報処理装置。

【請求項 1 6】

各細胞 k の活動を、非負の値で表現される各位置 l の細胞形状 a_{kl} と非負の値で表現されるスパイク時系列 u_{kt} より導出されるカルシウム濃度変化 v_{kt} との積により表現し、観測データ F_{lt} を複数の細胞活動の線形和とベースラインを用いて記述するモデルに基づいて、観測データにおける細胞の位置と活動を求める情報処理装置における情報処理方法であって、

データ読み取り部が、細胞のスパイク生成に起因する細胞内のカルシウム濃度の上昇に伴って起こる蛍光タンパク質からの発光を位置 l における時刻 t での蛍光強度 F_{lt} として読み取り、

パラメータ設定部が、スパイク時系列 u_{kt} とカルシウム濃度変化 v_{kt} との関係式のパラメータを設定し、

初期設定部が、前記データ読み取り部により読み取られた位置 l における時刻 t での蛍光強度 F_{lt} に基づいて細胞形状 a_{kl} の細胞候補を配置し、

演算部が、予め定められた最小化問題の目的関数であって、かつ、細胞形状 a_{kl} に関するペナルティ項、及びスパイク時系列 u_{kt} に関するペナルティ項を含む目的関数を減少させるように、細胞形状 a_{kl} 、カルシウム濃度変化 v_{kt} およびベースラインをより真の解に近い推定値に更新し、

収束判定部が、前記演算部における更新で目的関数の変化が十分小さくなった場合に目的関数が収束したと判定して処理を終了する

ことを含み、

前記モデルは、以下の式で表わされる情報処理方法。

【数 4】

$$F_{lt} = b_{lt} + \sum_{k=1}^K s_k a_{kl} v_{kt} + \varepsilon_{lt}, \quad v_{kt} = \sum_{\tau=1}^{N_\tau} \gamma_\tau v_{kt-\tau} + u_{kt}$$

$$s_k \geq 0, \quad a_{kl} \geq 0, \quad u_{kt} \geq 0, \quad \max_l a_{kl} = \max_t u_{kt} = 1$$

$$E = \sum_{l=1}^L \sum_{t=1}^T \varepsilon_{lt}^2, \quad P_A = \sum_{k=1}^K \sum_{l=1}^L a_{kl}, \quad P_U = \sum_{k=1}^K \sum_{t=1}^T u_{kt}$$

ただし、 s_k は、各細胞 k の活動の強さを表す変数であり、 b_{lt} は、時刻 t での各位置 l のベースラインを表し、 γ_τ は、前記関係式のパラメータであるスパイク信号の線形インパルス応答を表し、 ε_{lt} は、時刻 t での各位置 l のノイズを表し、 E は、前記目的関数に含まれる二乗誤差項であり、 P_A は、前記細胞形状に関するペナルティ項であり、 P_U は、前記スパイク時系列に関するペナルティ項であり、 K は、細胞の数を表し、 L は、位置 l の総数を表し、 T は、時刻 t の総数を表す。

【請求項 1 7】

コンピュータを、請求項 1 ~ 請求項 1 5 の何れか 1 項に記載の情報処理装置の各部とし

て機能させるためのプログラム。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、情報処理装置、方法、及びプログラムに係り、特に、神経細胞の活動電位を画像処理等により推測する情報処理装置、方法、及びプログラムに関する。

【背景技術】

【0002】

従来より、カルシウムイメージングデータからの細胞活動の推定手法の多くは、ROIと呼ばれる細胞形状を求めてからROIの平均カルシウム濃度の変化を計算し、スパイク時刻を推定するものである。しかし、ROIの重なりがある場合などには適切な方法と言えない。

10

【0003】

それを改善する手法としては非特許文献1による比較的簡便なヒューリスティックな手法と、非特許文献2～4、特許文献1のようなモデルベースの手法とがある。モデルベースの手法の多くは非負拘束条件を積極的に利用している。しかし、カルシウムイメージングデータの観測値が相対値であることから、非負拘束条件を正しく適用するためには細胞の活動と無関係なベースラインを正確に推定する必要があり、実験状況によってベースラインも時間的あるいは空間的に異なるので注意が必要である。

【0004】

20

非特許文献3は非負拘束条件を用いた最も直接的な手法であるが、ベースラインの推定を別に行う必要がある。特許文献1、非特許文献4は非特許文献2を発展させた手法でありベースラインと非負拘束条件での細胞活動の推定を同時に行う手法である。特許文献1、非特許文献4には類似点も多いがそれぞれに欠点がある。

【0005】

以下、特許文献1、非特許文献4について説明する。

【0006】

(確率モデル)

【0007】

観測値 F_{lt} は、ベースライン b_{lt} 、細胞の数 K 、細胞の活動 a_{kl} 、 v_{kt} 、ノイズ ε_{lt} により構成される。各細胞の活動は空間と時間の成分 a_{kl} 、 v_{kt} に分離できる。時間成分は、スパイク時系列 u_{kt} とAutoregressive(AR)modelで表わされる。 a_{kl} 、 v_{kt} はそれぞれ非負である。

30

【0008】

【数1】

$$F_{lt} = b_{lt} + \sum_{k=1}^K a_{kl} v_{kt} + \varepsilon_{lt}, \quad v_{kt} = \sum_{\tau=1}^{N_{\tau}} \gamma_{\tau} v_{kt-\tau} + u_{kt}, \quad a_{kl} \geq 0, \quad u_{kt} \geq 0$$

40

・・・(1)

【0009】

なお、各細胞の活動が同じでも時間成分と空間成分は、定数 s に対して、 (a_{kl}, v_{kt}) と $(s a_{kl}, s^{-1} v_{kt})$ が同じ $a_{kl} v_{kt}$ となり一意に決まらない。

【0010】

(二乗誤差)

パラメータの評価に二乗誤差を用いる。

【0011】

【数 2】

$$E = \sum_{l=1}^L E_l = \sum_{l=1}^L \sum_{t=1}^T \varepsilon_{lt}^2$$

・・・ (2)

【0012】

(スパース性(ペナルティ項)の導入)

10

二乗誤差のみの評価では、細胞数を増やせばよいことになってしまうので、適切なペナルティ項を導入する必要がある。また、細胞は局所的でスパイクも全か無かの性質を持つためスパースであることを仮定するのが自然である。よって、L1ノルムによるペナルティ項を設定する。

【0013】

【数 3】

$$P_A = \sum_{k=1}^K \sum_{l=1}^L a_{kl}, \quad P_U = \sum_{k=1}^K \sum_{t=1}^T u_{kt}$$

20

・・・ (3)

【0014】

(問題設定)

二乗誤差とペナルティ項を共に小さくするパラメータを求める。

【0015】

(特許文献1の方法)

二乗誤差とペナルティ項の和について最小化を行う。

30

【0016】

【数 4】

$$\min_{b_{lt}, a_{kl}, v_{kt}} E + \lambda_A P_A + \lambda_U P_U$$

・・・ (4)

【0017】

細胞活動は自動的に以下を満たす必要があり一意に決定される。

40

【0018】

【数 5】

$$\lambda_A P_A = \lambda_U P_U$$

・・・ (5)

【0019】

特許文献1では、時間と空間に関する二次計画問題を交互に反復して解き全体の問題を解いている。しかし、反復の途中では上記の条件を加えた形で解くことができないため収

50

束が保障されない。

【 0 0 2 0 】

(非特許文献 4 の方法)

ピクセル毎の二乗誤差を拘束条件として、ペナルティ項を最小化する。拘束条件ではAR modelにより推定したピクセル1ごとのノイズレベル σ_l^2 を利用する。

【 0 0 2 1 】

【 数 6 】

$$E_l \leq N_t \sigma_l^2$$

$$\min_{b_l, a_{kl}} P_A, \min_{b_t, u_{kt}} P_U$$

・・・ (6)

【 0 0 2 2 】

最適化の過程で時間方向と空間方向が独立して計算可能なように $b_{l,t} = b_l b_t$ で非負と仮定する。このとき、 (a_l, v_t) は一意にならないが、 $a_l v_t$ は一意に決まる。

【 0 0 2 3 】

ベースラインと問題設定の単純化によって時間と空間の問題を交互に解いて収束することを保障している。また、一般に二次計画問題を解くよりも高速に数値解を得ることができる。ただし、計算途中で推定値を評価することは難しい。

【 0 0 2 4 】

(ベースライン)

特許文献 1 ではベースラインとして、空間成分と時間成分の和を用いている。この場合、全体の最適化問題を空間と時間にうまく分離できないことに起因する困難さがある。

【 0 0 2 5 】

【 数 7 】

$$b_{lt} = \bar{b} + \hat{b}_l + \tilde{b}_t, \quad \sum_{l=1}^L \hat{b}_l = \sum_{t=1}^T \tilde{b}_t = 0$$

・・・ (7)

【 先行技術文献 】

【 特許文献 】

【 0 0 2 6 】

【 特許文献 1 】 特開 2 0 1 4 - 0 9 5 6 7 8

【 非特許文献 】

【 0 0 2 7 】

【 非特許文献 1 】 E.A. Mukamel, A. Nimmerjahn and M.J. Schnitzer, "Automated analysis of cellular signals from large-scale calcium imaging data", Neuron 63, 747-760, 2009.

【 非特許文献 2 】 J.T. Vogelstein, et al., "Fast nonnegative deconvolution for spike train interface from population calcium imaging", J. Neurophysiol 104, 3691-3704, 2010.

【 非特許文献 3 】 R. Maruyama, et al., "Detecting cells using non-negative matrix factorization on calcium imaging data", Neural Network 55, 11-19, 2014.

【 非特許文献 4 】 E.A. Pnevmatikakis, et al., "Simultaneous denoising, deconvolution, and demixing of calcium imaging data", Neuron 89, 285-299, 2016.

【 発明の概要 】

10

20

30

40

50

【発明が解決しようとする課題】

【0028】

非特許文献4では多くの近似や単純化を行っているため、精度が十分でない。特許文献1の方法では数値計算の負荷が高く、複数のモデルパラメータの調整が必要である。また、いずれの場合も細胞ごとのSN比に大きな差がある場合に不適切な細胞数を出力する。また、ベースラインは誤差の計算上は細胞成分とほぼ同じ扱いであるにも関わらずペナルティが科せられないため、本来細胞として検出されるべき成分の一部がベースラインとして扱われ検出されない場合がある。

【0029】

本発明は、上記の事情を鑑みてなされたもので、観測データにおける細胞の位置と活動を精度よく推定することができる情報処理装置、方法、及びプログラムを提供することを目的とする。

【課題を解決するための手段】

【0030】

上記の目的を達成するために本発明に係る情報処理装置は、各細胞 k の活動を、非負の値で表現される各位置 l の細胞形状 a_{kl} と非負の値で表現されるスパイク時系列 u_{kt} より導出されるカルシウム濃度変化 v_{kt} との積により表現し、観測データ F_{lt} を複数の細胞活動の線形和とベースラインを用いて記述するモデルに基づいて、観測データにおける細胞の位置と活動を求める情報処理装置であって、細胞のスパイク生成に起因する細胞内のカルシウム濃度の上昇に伴って起こる蛍光タンパク質からの発光を位置 l における時刻 t での蛍光強度 F_{lt} として読み取るデータ読み取り部と、スパイク時系列 u_{kt} とカルシウム濃度変化 v_{kt} との関係式のパラメータを設定するパラメータ設定部と、前記データ読み取り部により読み取られた位置 l における時刻 t での蛍光強度 F_{lt} に基づいて細胞形状 a_{kl} の細胞候補を配置する初期設定部と、予め定められた最小化問題の目的関数であって、かつ、細胞形状 a_{kl} に関するペナルティ項、及びスパイク時系列 u_{kt} に関するペナルティ項を含む目的関数を減少させるように、細胞形状 a_{kl} 、カルシウム濃度変化 v_{kt} およびベースラインをより真の解に近い推定値に更新する演算部と、前記演算部における更新で目的関数の変化が十分小さくなった場合に目的関数が収束したと判定して処理を終了する収束判定部と、を含み、前記モデルは、以下の式で表わされる。

【0031】

【数8】

$$F_{lt} = b_{lt} + \sum_{k=1}^K s_k a_{kl} v_{kt} + \varepsilon_{lt}, \quad v_{kt} = \sum_{\tau=1}^{N_\tau} \gamma_\tau v_{kt-\tau} + u_{kt}$$

$$s_k \geq 0, \quad a_{kl} \geq 0, \quad u_{kt} \geq 0, \quad \max_l a_{kl} = \max_t u_{kt} = 1$$

$$E = \sum_{l=1}^L \sum_{t=1}^T \varepsilon_{lt}^2, \quad P_A = \sum_{k=1}^K \sum_{l=1}^L a_{kl}, \quad P_U = \sum_{k=1}^K \sum_{t=1}^T u_{kt}$$

【0032】

ただし、 s_k は、各細胞 k の強さを表す変数であり、 b_{lt} は、時刻 t での各位置 l のベースラインを表し、 γ_τ は、前記関係式のパラメータであるスパイク信号の線形インパルス応答を表し、 ε_{lt} は、時刻 t での各位置 l のノイズを表し、 E は、前記目的関数に含まれる二乗誤差項であり、 P_A は、前記細胞形状に関するペナルティ項であり、 P_U は、前記

10

20

30

40

50

スパイク時系列に関するペナルティ項であり、 K は、細胞の数を表し、 L は、位置 l の総数を表し、 T は、時刻 t の総数を表す。

【0033】

本発明に係る情報処理方法は、各細胞 k の活動を、非負の値で表現される各位置 l の細胞形状 a_{kl} と非負の値で表現されるスパイク時系列 u_{kt} より導出されるカルシウム濃度変化 v_{kt} との積により表現し、観測データ F_{lt} を複数の細胞活動の線形和とベースラインを用いて記述するモデルに基づいて、観測データにおける細胞の位置と活動を求める情報処理装置における情報処理方法であって、データ読み取り部が、細胞のスパイク生成に起因する細胞内のカルシウム濃度の上昇に伴って起こる蛍光タンパク質からの発光を位置 l における時刻 t での蛍光強度 F_{lt} として読み取り、パラメータ設定部が、スパイク時系列 u_{kt} とカルシウム濃度変化 v_{kt} との関係式のパラメータを設定し、初期設定部が、前記データ読み取り部により読み取られた位置 l における時刻 t での蛍光強度 F_{lt} に基づいて細胞形状 a_{kl} の細胞候補を配置し、演算部が、予め定められた最小化問題の目的関数であって、かつ、細胞形状 a_{kl} に関するペナルティ項、及びスパイク時系列 u_{kt} に関するペナルティ項を含む目的関数を減少させるように、細胞形状 a_{kl} 、カルシウム濃度変化 v_{kt} およびベースラインをより真の解に近い推定値に更新し、収束判定部が、前記演算部における更新で目的関数の変化が十分小さくなった場合に目的関数が収束したと判定して処理を終了することを含み、前記モデルは、上記の式で表わされる。

10

【0034】

本発明に係るプログラムは、コンピュータを、上記の情報処理装置の各部として機能させるためのプログラムである。

20

【発明の効果】

【0035】

以上説明したように、本発明の情報処理装置、方法、及びプログラムによれば、細胞形状 a_{kl} に関するペナルティ項、及びスパイク時系列 u_{kt} に関するペナルティ項を含む目的関数を減少させるように、細胞形状 a_{kl} 、カルシウム濃度変化 v_{kt} およびベースラインの推定値を更新することにより、観測データにおける細胞の位置と活動を精度よく推定することができる、という効果が得られる。

【図面の簡単な説明】

【0036】

30

【図1】本発明の実施の形態に係る情報処理装置を示すブロック図である。

【図2】本発明の実施の形態に係る情報処理装置を示す機能ブロック図である。

【図3】逐次2次計画法と内点法とを組み合わせた場合の通常非線形問題の解法の処理の流れを示すフローチャートである。

【図4】本発明の実施の形態に係る情報処理装置の解析処理ルーチンの内容を示すフローチャートである。

【図5】細胞形状を固定してスパイク時系列及びベースラインを求める処理、及びスパイク時系列を固定して細胞形状及びベースラインを求める処理の流れを示すフローチャートである。

【発明を実施するための形態】

40

【0037】

以下、図面を参照して本発明の実施の形態を詳細に説明する。

【0038】

< 本発明の実施の形態の概要 >

(ペナルティ項の変更(細胞毎の正規化))

以下の式に示すように、細胞の活動の強さを表す変数 s_k を導入することで、細胞ごとのSN比に大きな差がある場合に不適切な細胞数を出力することへの対応を行う。また、特許文献1では、時間方向と空間方向の問題を交互に反復して解くことで全体の解に収束させる方法を採用していたが、時間成分と空間成分の依存関係により実際には収束しない場合があった。細胞形状に関するペナルティ項及びスパイク時系列に関するペナルティ項を

50

導入することにより、独立性が保障され必ず収束する。なお、細胞形状に関するペナルティ項 P_A 及びスパイク時系列に関するペナルティ項 P_U の評価が変わるので、注意する。

【 0 0 3 9 】

【 数 9 】

$$F_{lt} = b_{lt} + \sum_{k=1}^K s_k a_{kl} v_{kt} + \varepsilon_{lt}, \quad v_{kt} = \sum_{\tau=1}^{N_\tau} \gamma_\tau v_{kt-\tau} + u_{kt}$$

$$s_k \geq 0, \quad a_{kl} \geq 0, \quad u_{kt} \geq 0, \quad \max_l a_{kl} = \max_t u_{kt} = 1$$

10

$$E = \sum_{l=1}^L \sum_{t=1}^T \varepsilon_{lt}^2, \quad P_A = \sum_{k=1}^K \sum_{l=1}^L a_{kl}, \quad P_U = \sum_{k=1}^K \sum_{t=1}^T u_{kt}$$

・・・ (8)

20

【 0 0 4 0 】

(パラメータの自動チューニング (最尤推定、MAP推定))

誤差 ε_{lt} が正規分布に従うことを仮定して、以下の式に示すように、ノイズレベル σ^2 を変数として評価関数に導入する。最尤法を用いるとペナルティの強さが自動的に調整されるのと同じ効果となる。また、 a_0 は細胞の形状を表す画像の平均値、 u_0 は平均発火率を表すパラメータで、 a, u はそれぞれ指数分布に従うとする。

【 0 0 4 1 】

【 数 1 0 】

$$\min_{\sigma^2, b_{lt}, a_{kl}, v_{kt}} \frac{LT}{2} \log \sigma^2 + \frac{1}{2\sigma^2} E + \frac{1}{a_0} P_A + \frac{1}{u_0} P_U$$

30

・・・ (9)

【 0 0 4 2 】

(ベースラインへのペナルティ項の導入)

ベースラインの変化は例外的であり基本的に0であることが自然であることを踏まえて、ベースラインの分散にペナルティを導入する。このことにより、ベースライン成分が過剰になることを抑えて細胞がより正しく検出されるようになる。

40

【 0 0 4 3 】

この際、ベースラインは撮影状況による空間的なベースラインのばらつきと細胞の代謝などの影響による時間的なベースラインの変化の和とする。カルシウムイメージングデータでは観測値がカルシウム濃度の相対値として得られるため、非特許文献4の積のモデルよりも自然であり、ベースラインへのペナルティの導入も容易である。

【 0 0 4 4 】

【数 1 1】

$$b_{lt} = \bar{b} + \hat{b}_l + \tilde{b}_t, \quad \sum_{l=1}^L \hat{b}_l = \sum_{t=1}^T \tilde{b}_t = 0$$

$$P_L = \sum_{l=1}^L \hat{b}_l^2, \quad P_T = \sum_{t=1}^T \tilde{b}_t^2$$

10

$$\min_{b_{lt}, a_{kl}, v_{kt}} E + \lambda_L P_L + \lambda_T P_T + \lambda_A P_A + \lambda_U P_U$$

20

・・・(10)

【0045】

(パラメータの自動チューニングとベースラインのペナルティ項との組み合わせ)

ベースラインの変動はノイズレベルに比例し、正規分布に従うという事前分布を導入すると以下ようになる。

【0046】

【数 1 2】

$$\min_{\sigma^2, b_{lt}, a_{kl}, v_{kt}} \frac{LT + L + T}{2} \log \sigma^2 + \frac{1}{2\sigma^2} E + \frac{1}{2\eta_L^2 \sigma^2} P_L + \frac{1}{2\eta_T^2 \sigma^2} P_T + \frac{1}{a_0} P_A + \frac{1}{u_0} P_U$$

30

・・・(11)

【0047】

(安定で高速な解法)

また、ベースラインのペナルティ項の導入は、単にモデルを改良するだけでなく、内点法で計算する連立一次方程式の対角成分が安定化するため、内点法の収束が加速し解が安定化する副作用ももたらす。

【0048】

40

細胞形状及びスパイク時系列に関するペナルティ項と、ベースラインのペナルティ項とを導入し、時間ステップ、空間ステップそれぞれにおいて、ベースライン全体を考慮することによって、特許文献1における全体の収束に関する問題を解決する。パラメータの自動チューニングとベースラインのペナルティ項との組み合わせの導入により、ペナルティ項の係数がノイズレベルに応じて自動的に決定されることで係数のチューニングが不要になる。

【0049】

計算上の工夫(aではなく, saを変数と見て計算する)ことにより、非線形の効果に限定的にしか現れず、計算量を増やすことなくモデルの改良の効果を得ることができる。

【0050】

50

しかし、一方で各ステップの最適化問題に非線形成分が含まれることになり、一般には解くことが難しくなる。そこで、逐次二次計画法と主双対内点法を組み合わせる工夫を行うことで、特許文献1の方法とほぼ同じ計算量で解を求めることができる方法を開発した。具体的には逐次二次計画法の局所問題で更新される計算を内点法の反復ステップ内で行ってしまう。この方法は、一般に利用できるわけではないが、式変形により逐次二次計画法の問題の更新で更新される係数が限定されていることを利用して可能にしている。

【0051】

(細胞数の決定)

上記(11)式で一元的に適切な細胞数を評価できる。上記(11)式を直接評価することは計算コストが高いが、中間の計算結果を再利用して効率的に評価が可能である。

10

【0052】

得られた推定値のセットから、特定の細胞候補を除去してベースラインのみを再計算する。上記(11)式により除去前と除去後の評価を行い、細胞を除去するかを決定する。

【0053】

また、空間的に近い細胞候補 k 、 k' について

【数13】

$$\sum (s_k a_{kl} v_{kt} + a_{k'} a_{k'l} v_{k't} - s_{k''} a_{k''l} v_{k''t})^2$$

20

が最小となる $s_{k''}$ 、 $s_{k'l''}$ 、 $v_{k't''}$ を求める。 k 、 k' を除去して k'' を追加し、ベースラインを再計算する(統合)。上記(11)式を評価し統合を採用するかを決定する。

【0054】

また、 a_{kl} に複数のクラスタが存在するときには、細胞を分割する。

【0055】

<システム構成>

図1に示すように、本発明の実施の形態に係る情報処理装置10は、CPU12、ROM14、RAM16、HDD18、通信インタフェース20、及びこれらを相互に接続するためのバス22を備えている。

30

【0056】

CPU12は、各種プログラムを実行する。ROM14には、各種プログラムやパラメータ等が記憶されている。RAM16は、CPU12による各種プログラムの実行時におけるワークエリア等として用いられる。記録媒体としてのHDD18には、後述する解析処理ルーチンを実行するためのプログラムを含む各種プログラムや各種データが記憶されている。

【0057】

本実施の形態における情報処理装置10は、各細胞 k の活動を、非負の値で表現される各位置 l の細胞形状 a_{kl} と非負の値で表現されるスパイク時系列 u_{kt} より導出されるカルシウム濃度変化 v_{kt} との積により表現し、観測データ F_{lt} を複数の細胞活動の線形和とベースラインを用いて記述するモデルに基づいて、観測データにおける細胞の位置と活動を求める。

40

【0058】

本実施の形態における情報処理装置10は、機能的には、図2に示すように、データ読み込み部30、初期設定部32、スパイク時系列ベースライン演算部34、細胞処理部36、細胞形状ベースライン演算部38、及び出力部42を備えている。なお、初期設定部32が、パラメータ設定部及び初期設定部の一例である。

【0059】

また、細胞処理部36は、縮退細胞候補除去部50、類似細胞統合部52、及び反復・収束判定部54を備えている。

50

【 0 0 6 0 】

< 本発明の実施の形態の原理 >

次に、本実施の形態のモデルと数値解法の原理について説明する。

【 0 0 6 1 】

本実施の形態では、以下の問題を解く。

【 0 0 6 2 】

(確率モデル)

【 数 1 4 】

$$F_{lt} = \bar{b} + \hat{b}_l + \tilde{b}_t + \sum_{k=1}^K s_k a_{kl} v_{kt} + \varepsilon_{lt} \quad 10$$

・・・ (1 2)

(等式拘束条件)

【 数 1 5 】

$$\sum_{l=1}^L \hat{b}_l = \sum_{t=1}^T \tilde{b}_t = 0, \quad v_{kt} = \sum_{\tau=1}^{N_\tau} \gamma_\tau v_{kt-\tau} + u_{kt}, \quad \max_l a_{kl} = \max_t u_{kt} = 1 \quad 20$$

・・・ (1 3)

(不等式拘束条件)

【 数 1 6 】

$$s_k \geq 0, \quad a_{kl} \geq 0, \quad u_{kt} \geq 0 \quad 30$$

・・・ (1 4)

(最適化問題)

【 数 1 7 】

$$E = \sum_{l=1}^L \sum_{t=1}^T \varepsilon_{lt}^2, \quad P_L = \sum_{l=1}^L \hat{b}_l^2, \quad P_T = \sum_{t=1}^T \tilde{b}_t^2, \quad P_A = \sum_{k=1}^K \sum_{l=1}^L a_{kl}, \quad P_U = \sum_{k=1}^K \sum_{t=1}^T u_{kt} \quad 40$$

$$\min_{\sigma^2, \bar{b}, \hat{b}_l, \tilde{b}_t, s_k, a_{kl}, v_{kt}} \frac{LT + L + T}{2} \log \sigma^2 + \frac{1}{2\sigma^2} E + \frac{1}{2\eta_L^2 \sigma^2} P_L + \frac{1}{2\eta_T^2 \sigma^2} P_T + \frac{1}{a_0} P_A + \frac{1}{u_0} P_U$$

・・・ (1 5)

【 0 0 6 3 】

ただし、 s_k は、各細胞 k の活動の強さを表す変数であり、 η_L は、スパイク信号の線

50

形インパルス応答を表し、 $n_{l,t}$ は、時刻 t での各位置 l のノイズを表し、 E は、目的関数に含まれる二乗誤差項であり、 P_A は、細胞形状に関するペナルティ項であり、 P_U は、スパイク時系列に関するペナルティ項であり、 K は、細胞の数を表し、 L は、位置 l の総数を表し、 T は、時刻 t の総数を表す。また、 \bar{b} は、ベースライン全体の平均を表し、 \hat{b}_l は、位置 l の空間ベースラインを表し、 $\sim b_{l,t}$ は、時刻 t の時間ベースラインを表す。また、 σ_L は、データのノイズレベル σ に対して、想定される空間ベースラインの標準偏差がどの程度の大きさかを比で表わしたものであり、 σ_T は、データのノイズレベル σ に対して、想定される時間ベースラインの標準偏差がどの程度の大きさかを比で表わしたものである。実験状況からベースラインが大きく変動しているようなデータでは、 σ_L 、 σ_T の値を大きく設定する。また、 a_0 は細胞の形状を表す画像の平均値、 u_0 は平均発火率を表すパラメータで、 a, u はそれぞれ指数分布に従うとする。

【0064】

(モデルパラメータの決定)

まず、実験条件より、 a_0 、 u_0 、 σ_L^2 、 σ_T^2 を設定する。

【0065】

また、 σ は非特許文献4と同様にAR modelを用いてデータから決定できる。

【0066】

(手順)

手順1 . a_0 、 u_0 、 σ_L^2 、 σ_T^2 を設定する。

【0067】

手順2 . AR model を利用して σ を求める。

【0068】

手順3 . 初期細胞候補数 $K_{\{0\}}$ を決め初期値

$a_{\{0\}}$

をランダムに作成する。このとき、 $F_{l,t}$ の性質を利用してなるべく良い性質の初期値を設定する。

【0069】

手順4 .

$a_{\{i\}}$

を固定した問題(詳細を後述する)を解く。

【0070】

$v_{\{i\}}$

が求まる。

【0071】

手順5 .

$v_{\{i\}}$

を固定した問題(詳細を後述する)を解く。

【0072】

$$\mathbf{a}_{\{i+0.5\}}$$

が求まる .

【 0 0 7 3 】

手順 6 .

$$\mathbf{a}_{\{i+0.5\}}, \mathbf{v}_{\{i\}}$$

10

をもとに細胞候補の削除、統合、分割を行う。

【 0 0 7 4 】

$$K_{\{i+1\}}, \mathbf{a}_{\{i+1\}}$$

が求まる。

【 0 0 7 5 】

手順 7 . 収束条件を確認し、収束したら終了する。収束していなければ手順 4 に戻る。

20

【 0 0 7 6 】

($v_{\{i\}}$ を固定した問題を解く)

(定式化)

データにのみ依存する係数部分を以下のように整理する。

【 0 0 7 7 】

【 数 1 8 】

$$\hat{\boldsymbol{\mu}} = F \mathbf{1}_T, \tilde{\boldsymbol{\mu}} = F^\top \mathbf{1}_L, \bar{\boldsymbol{\mu}} = \hat{\boldsymbol{\mu}}^\top \mathbf{1}_L = \tilde{\boldsymbol{\mu}}^\top \mathbf{1}_T, \sigma_F^2 = \|F\|_2^2$$

【 0 0 7 8 】

30

また、 $s_k a_{kl}$ に関する形式的な変形により、 s を a に従属させる。

【 0 0 7 9 】

【 数 1 9 】

$$a_{kl}^* = s_k a_{kl}, \rho_k = s_k^{-1} = \frac{1}{\max_l a_{kl}^*}$$

... (1 6)

40

【 0 0 8 0 】

また、以下のように v に依存している部分の係数を整理する。

【 0 0 8 1 】

【 数 2 0 】

$$V = \begin{bmatrix} v_{11} & \cdots & v_{1T} \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ v_{K1} & \cdots & v_{KL} \end{bmatrix}, V^2 = VV^\top, \bar{v} = V \mathbf{1}_T, \boldsymbol{\beta}_l = V f_l$$

50

・・・(17)

【0082】

解くべき問題は、以下のように表される。

【0083】

【数21】

$$Q = \frac{1}{LT + L + T} \begin{bmatrix} LT & & 0 & \bar{v}^T \dots \bar{v}^T \\ & (T + \eta_L^{-2})I_L & & \vdots \dots \vdots \\ 0 & & (L + \eta_T^{-2})I_T & V^T \dots V^T \\ \bar{v} & \dots & V & V^2 \quad 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \ddots \\ \bar{v} & \dots & V & 0 \quad V^2 \end{bmatrix} \quad 10$$

$$r = \frac{1}{LT + L + T} \begin{bmatrix} \bar{\mu} \\ \hat{\mu} \\ \tilde{\mu} \\ \beta_1 \\ \vdots \\ \beta_L \end{bmatrix}, \quad r_a = \frac{1}{LT + L + T} \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \\ a_0^{-1}\rho \\ \vdots \\ a_0^{-1}\rho \end{bmatrix}, \quad x = \begin{bmatrix} \bar{b} \\ \hat{b} \\ \tilde{b} \\ a_1^* \\ \vdots \\ a_L^* \end{bmatrix}, \quad h = \sigma_F^2 \quad 20$$

$$C = \begin{bmatrix} 0 & 1_L^T & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1_T^T & 0 & 0 & 0 \end{bmatrix}, \quad D = |0 \quad I_{KL}|$$

・・・(18)

30

$$\min_{\sigma^2, x} \frac{1}{2} \log \sigma^2 + \frac{1}{2\sigma^2} (x^T Q x - 2r^T x + h) + r_a^T x$$

$$Cx = 0, \quad a^* = Dx \geq 0$$

・・・(19)

【0084】

40

上記(18)式では、Qの一部の対角成分の項の効果により解が安定化する(対角成分が優位になる)。

【0085】

上記(19)式では、第1項目($\log \sigma^2$)と、第3項目の前半部分(r_a の部分)とが非線形である。 r_a に含まれる a_k が、 $x(a_k^*)$ とそこから計算される s_k に依存する。

【0086】

(逐次二次計画法)

非線形項の扱い方で幾つかの方法が考えられる。いずれの方法であっても、 x に依存する変数を計算し、一般の二次計画法となるように問題を変形し、変形した問題の解で再度

50

依存する変数を計算する。上記(19)式の特性により、ごく一部の変数を計算すればほとんど再計算なく変形された一般の二次方程式が得られる。

【0087】

(逐次二次計画法の第1の例の手順)

簡単のために上述した2つの非線形部分について、それぞれ σ^2 と $r_a(s_k)$ とが定数であるとみなすと、以下の2つのステップの繰り返しとなる。

【0088】

ステップ1. 上記(19)式で x から σ^2 と $r_a(s_k)$ を求める。

【0089】

【数22】

10

$$\rho_k = s_k^{-1} = \frac{1}{\max_l a_{kl}^*}, \quad \sigma^2 = \mathbf{x}^\top \mathbf{Q} \mathbf{x} - 2\mathbf{r}^\top \mathbf{x} + h, \quad \mathbf{r}_a = \frac{1}{LT + L + T} \begin{bmatrix} 0 \\ a_0^{-1} \rho \\ \vdots \\ a_0^{-1} \rho \end{bmatrix}$$

【0090】

ステップ2. σ^2 と r_a を定数とみなして上記(19)式を解き x を求める。

【0091】

【数23】

20

$$\min_x \frac{1}{2} \mathbf{x}^\top \mathbf{Q} \mathbf{x} - \mathbf{r}^\top \mathbf{x} + \sigma^2 \mathbf{r}_a^\top \mathbf{x}, \quad \mathbf{C} \mathbf{x} = 0, \quad \mathbf{a}^* = \mathbf{D} \mathbf{x} \geq 0$$

【0092】

(逐次二次計画法の第2の例の手順)

非線形部分のうち、 r_a の部分については微分が連続な関数とならないため、線形化が難しいが、 Q の一部の対角成分の項については、(20)式のように線形化が可能である。ここでも r_a の部分については、 x を更新した後に、上記(16)式により、 s_k が更新され、(18)式により $r_a(s_k)$ が更新される。

30

【0093】

【数24】

$$Q^* = \begin{bmatrix} \frac{1}{\sigma^4} \left(\mathbf{x}^\top \mathbf{Q} \mathbf{x} - 2\mathbf{r}^\top \mathbf{x} + h - \frac{\sigma^2}{2} \right) & -\frac{1}{\sigma^2} (\mathbf{Q} \mathbf{x} - \mathbf{r})^\top \\ -\frac{1}{\sigma^2} (\mathbf{Q} \mathbf{x} - \mathbf{r}) & \mathbf{Q} \end{bmatrix}, \quad \mathbf{r}^* = \begin{bmatrix} \frac{1}{2\sigma^2} (\mathbf{x}^\top \mathbf{Q} \mathbf{x} - 4\mathbf{r}^\top \mathbf{x} + 3h - 2\sigma^2) \\ \mathbf{Q} \mathbf{x} - 2\mathbf{r} + \sigma^2 \mathbf{r}_a \end{bmatrix}$$

$$\mathbf{x}^* = \begin{bmatrix} \sigma^2 \\ \mathbf{x} \end{bmatrix}, \quad \mathbf{C}^* = \begin{bmatrix} 0 & \mathbf{C} \end{bmatrix}, \quad \mathbf{D}^* = \begin{bmatrix} 0 & \mathbf{I}_{KL} \end{bmatrix}$$

40

・・・(20)

$$\min_{\mathbf{x}_{\{i+1\}}} \frac{1}{2} \mathbf{x}_{\{i+1\}}^{*\top} \mathbf{Q}_{\{i\}}^* \mathbf{x}_{\{i+1\}}^* - \mathbf{r}_{\{i\}}^{*\top} \mathbf{x}_{\{i+1\}}^*$$

$$\mathbf{C}^* \mathbf{x}_{\{i+1\}}^* = 0, \quad \mathbf{a}_{\{i+1\}}^* = \mathbf{D}^* \mathbf{x}_{\{i+1\}}^* \geq 0$$

50

・・・(21)

【0094】

具体的には、以下の4つのステップで実現する。

【0095】

ステップ1． 初期値 $x_{\{0\}}^*$ を定める。

【0096】

ステップ2． $x_{\{i\}}^*$ を用いて上記(21)式に従って $s_{\{i\}}$ を求める。

【0097】

ステップ3． $x_{\{i\}}^*$ 、 $s_{\{i\}}$ を用いて、 $Q_{\{i\}}^*$ 、 $r_{\{i\}}^*$ を計算する。

【0098】

ステップ4． $Q_{\{i\}}^*$ 、 $r_{\{i\}}^*$ を用いた、以下の(22)式で表わされる問題を解き、 $x_{\{i+1\}}^*$ を求める。

【0099】

(主双対問題と内点法)

(主双対問題)

局所二次計画問題(上記(21)式)の解は以下の問題の解と等しい。

【0100】

【数25】

$$\begin{aligned} Q_{\{i\}}^* x_{\{i+1\}}^* - r_{\{i\}}^* + C^{*\top} \xi + D^{*\top} \zeta &= 0 \\ C^* x_{\{i+1\}}^* = 0, \quad Z a_{\{i+1\}}^* = Z D^* x_{\{i+1\}}^* &= 0 \\ a_{\{i+1\}}^* = D^* x_{\{i+1\}}^* \geq 0, \quad \zeta &\geq 0 \end{aligned}$$

20

・・・(22)

【0101】

(内点法)

予測子修正子法を導入した内点法による解法を、以下のステップ1～ステップ9に示す。本発明の内容は内点法の詳細には依らない。

【0102】

ステップ1． 初期値

$$x_{\{i0\}}^*, \xi_{\{i0\}}, \zeta_{\{i0\}}$$

を設定する。

【0103】

ステップ2． 以下の式を計算する。

【0104】

【数26】

$$\omega_{\{ij\}} = \zeta_{\{ij\}}^\top a_{\{ij\}}^*$$

【0105】

ステップ3．

30

40

$$\mathbf{x}_{\{ij\}}^*, \xi_{\{ij\}}, \zeta_{\{ij\}}$$

から、(23)式により

$$\Delta^P \mathbf{x}_{\{ij\}}^*, \Delta^P \xi_{\{ij\}}, \Delta^P \zeta_{\{ij\}}$$

を求める。大規模データでも行列が疎で構造があるため共役勾配法などの反復法で効率よく解が求まる。 10

【0106】

【数27】

$$\begin{vmatrix} Q_{\{i\}}^* & C^{*\top} & D^{*\top} \\ C^* & 0 & 0 \\ 0 & Z_{\{ij\}} & 0 \end{vmatrix} \begin{vmatrix} \Delta^P x_{\{ij\}} \\ \Delta^P \xi_{\{ij\}} \\ \Delta^P \zeta_{\{ij\}} \end{vmatrix} = - \begin{vmatrix} Q_{\{i\}}^* \mathbf{x}_{\{ij\}}^* - \mathbf{r}_{\{i\}}^* + C^{*\top} \xi_{\{ij\}} + D^{*\top} \zeta_{\{ij\}} \\ C^* \mathbf{x}_{\{ij\}}^* \\ Z_{\{ij\}} a_{\{ij\}}^* \end{vmatrix}$$

20

・・・(23)

【0107】

ステップ4. 定数

$$\omega_{\{ij\}}^P = (Z_{\{ij\}} + \Delta^P Z_{\{ij\}})^\top (a_{\{ij\}}^* + \Delta^P a_{\{ij\}}), \quad \rho_{\{ij\}} = (\omega_{\{ij\}}^P / \omega_{\{ij\}})^3$$

を求める。

【0108】

ステップ5.

30

$$\mathbf{x}_{\{ij\}}^*, \xi_{\{ij\}}, \zeta_{\{ij\}}$$

から(24)式により、

$$\Delta \mathbf{x}_{\{ij\}}^*, \Delta \xi_{\{ij\}}, \Delta \zeta_{\{ij\}}$$

40

を求める。

【0109】

【数28】

$$\begin{vmatrix} Q_{\{i\}}^* & C^{*\top} & D^{*\top} \\ C^* & 0 & 0 \\ 0 & Z_{\{ij\}} & 0 \end{vmatrix} \begin{vmatrix} \Delta x_{\{ij\}} \\ \Delta \xi_{\{ij\}} \\ \Delta \zeta_{\{ij\}} \end{vmatrix} = - \begin{vmatrix} Q_{\{i\}}^* \mathbf{x}_{\{ij\}}^* - \mathbf{r}_{\{i\}}^* + C^{*\top} \xi_{\{ij\}} + D^{*\top} \zeta_{\{ij\}} \\ C^* \mathbf{x}_{\{ij\}}^* \\ Z a_{\{ij\}}^* - \Delta^P Z_{\{ij\}} \Delta^P a_{\{ij\}}^* + \rho_{\{ij\}} \omega_{\{ij\}} \end{vmatrix}$$

50

・・・(24)

【0110】

上記(24)式は、(23)式と比べると、右辺がわずかに異なっている。

【0111】

ステップ6． 非負条件を満たすステップ幅 を求める。

【0112】

ステップ7． 評価値

$$\omega_{test} = (\mathbf{a}_{\{i,j\}}^* + \alpha \Delta \mathbf{a}_{\{i,j\}}^*)(\zeta_{\{i,j\}} + \alpha \Delta \zeta_{\{i,j\}}) \quad 10$$

で収束を確認する。

【0113】

ステップ8． $\alpha' = \alpha_{safe}$ として、以下の式で、 x を更新する。

【0114】

【数29】

$$\mathbf{x}_{\{i,j+1\}}^* = \mathbf{x}_{\{i,j\}}^* + \alpha' \Delta \mathbf{x}_{\{i,j\}}^*, \quad \xi_{\{i,j+1\}} = \xi_{\{i,j\}} + \alpha' \Delta \xi_{\{i,j\}}, \quad \zeta_{\{i,j+1\}} = \zeta_{\{i,j\}} + \alpha' \Delta \zeta_{\{i,j\}}$$

【0115】

ステップ9． 収束していない場合には、ステップ2へ戻る。

【0116】

(計算上の工夫)

上述したパラメータの自動チューニングを導入しても逐次2次計画問題における更新は、結局元の問題のペナルティ項の大きさを自動調整する部分しか変更されない。このため、内点法の内部で問題の更新を行っても十分安定に解くことができる。このような特性を考慮して逐次2次計画法と二次計画問題の反復解法(内点法)を組み合わせると、通常、図3のように2重ループとなるところを、1ステップごとに非線形の効果部分の係数を計算し直すことで大幅にトータルの計算量を削減することができる。

【0117】

つまり、 a を求める処理の手順は、以下のステップ1～ステップ11のようになる。

【0118】

ステップ1． (18)式に従って、 Q 、 r を計算する。

【0119】

ステップ2． 初期値

$$\mathbf{x}_{\{i0\}}^*, \xi_{\{i0\}}, \zeta_{\{i0\}}$$

を設定する。

【0120】

例えば、

$$\mathbf{x}_{\{0\}}^* = 1, \xi_{\{0\}} = 0, \zeta_{\{0\}} = 1$$

と設定すればよい。

【0121】

ステップ3． (20)式に従って、 $\mathbf{x}_{\{i\}}^*$ 、 $s_{\{i\}}$ を用いて $Q_{\{i\}}^*$ 、 $r_{\{i\}}^*$ を計算する。

【0122】

10

20

30

40

50

ステップ 4 . 以下の式を計算する。

【 0 1 2 3 】

【 数 3 0 】

$$\omega_{\{ij\}} = \zeta_{\{ij\}}^T a_{\{ij\}}^*$$

【 0 1 2 4 】

ステップ 5 .

$$x_{\{ij\}}^*, \xi_{\{ij\}}, \zeta_{\{ij\}}$$

10

から、(2 5) 式により

$$\Delta^P x_{\{ij\}}^*, \Delta^P \xi_{\{ij\}}, \Delta^P \zeta_{\{ij\}}$$

を求める。大規模データでも行列が疎で構造があるため共役勾配法などの反復法で効率よく解が求まる。

【 0 1 2 5 】

20

【 数 3 1 】

$$\begin{vmatrix} Q_{\{i\}}^* & C^{*\top} & D^{*\top} \\ C^* & 0 & 0 \\ 0 & Z_{\{i\}} & 0 \end{vmatrix} \begin{vmatrix} \Delta^P x_{\{i\}} \\ \Delta^P \xi_{\{i\}} \\ \Delta^P \zeta_{\{i\}} \end{vmatrix} = - \begin{vmatrix} Q_{\{i\}}^* x_{\{i\}}^* - r_{\{i\}}^* + C^{*\top} \xi_{\{i\}} + D^{*\top} \zeta_{\{i\}} \\ C^* x_{\{i\}}^* \\ Z_{\{i\}} a_{\{i\}}^* \end{vmatrix}$$

・・・ (2 5)

【 0 1 2 6 】

30

ステップ 6 . 定数

$$\omega_{\{ij\}}^P = (Z_{\{ij\}} + \Delta^P Z_{\{ij\}})^T (a_{\{ij\}}^* + \Delta^P a_{\{ij\}}), \rho_{\{ij\}} = (\omega_{\{ij\}}^P / \omega_{\{ij\}})^3$$

を求める。

【 0 1 2 7 】

ステップ 7 .

$$x_{\{ij\}}^*, \xi_{\{ij\}}, \zeta_{\{ij\}}$$

40

から (2 6) 式により、

$$\Delta x_{\{ij\}}^*, \Delta \xi_{\{ij\}}, \Delta \zeta_{\{ij\}}$$

を求める。

【 0 1 2 8 】

50

【数 3 2】

$$\begin{vmatrix} Q_{\{i\}}^* & C^{*\top} & D^{*\top} \\ C^* & 0 & 0 \\ 0 & Z_{\{i\}} & 0 \end{vmatrix} \begin{vmatrix} \Delta x_{\{i\}} \\ \Delta \xi_{\{i\}} \\ \Delta \zeta_{\{i\}} \end{vmatrix} = - \begin{vmatrix} Q_{\{i\}}^* x_{\{i\}}^* - r_{\{i\}}^* + C^{*\top} \xi_{\{i\}} + D^{*\top} \zeta_{\{i\}} \\ C^* x_{\{i\}}^* \\ Z a_{\{i\}}^* - \Delta^P Z_{\{i\}} \Delta^P a_{\{i\}}^* + \rho_{\{i\}} \omega_{\{i\}} \end{vmatrix}$$

・・・(26)

【0129】

10

上記(26)式は、(25)式と比べると、右辺がわずかに異なっている。

【0130】

ステップ8. 非負条件を満たし、かつ、 s の変動が一定以下となるように、ステップ幅を求める。

【0131】

ステップ9. 評価値

$$(a_{\{i\}}^* + \alpha \Delta a_{\{i\}}^*)(\zeta_{\{i\}} + \alpha \Delta \zeta_{\{i\}})$$

20

で収束を確認する。

【0132】

ステップ10. $\alpha' = \alpha_{\text{safe}}$ として、以下の式で、 x を更新する。

【0133】

【数 3 3】

$$x_{\{i+1\}}^* = x_{\{i\}}^* + \alpha' \Delta x_{\{i\}}^*, \quad \xi_{\{i+1\}} = \xi_{\{i\}} + \alpha' \Delta \xi_{\{i\}}, \quad \zeta_{\{i+1\}} = \zeta_{\{i\}} + \alpha' \Delta \zeta_{\{i\}}$$

【0134】

ステップ11. 収束していない場合には、ステップ2へ戻る。

30

【0135】

ペナルティ項の導入は、最大値の選択という比較的一般的な解法への適応が難しい問題である。ただし、今回の問題では内点法での更新ステップ幅を選択する際に変数が大きく変化しすぎないように修正することで対応できる。実際には通常の内点法よりもステップ幅が小さく修正されることはほとんどなく実行速度に影響はない。

【0136】

上述した原理に従って、本実施の形態に係るスパイク時系列ベースライン演算部34は、上記ステップ1～ステップ11を実行することにより、スパイク時系列及びベースラインを更新する。

【0137】

40

($v_{\{i\}}$ を固定した問題を解き評価する)

x に u と v を含む。 C に u と v の関係を拘束条件として入れる。 D は x から u 部分を取り出す変換となる。 Q, r, C, D を定式化した後の解法は、上述した、 $v_{\{i\}}$ を固定した問題を解く場合と同じである。

【0138】

(定式化)

以下のように、 $s_k u_{k_t}$ に関する変形と係数の整理を行う。

【0139】

【数 3 4】

$$u_{kt}^* = s_k u_{kt}, \quad \rho_k = s_k^{-1} = \frac{1}{\max_t u_{kt}^*}$$

・・・ (2 7)

$$A = \begin{bmatrix} a_{11} & \cdots & a_{1T} \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ a_{K1} & \cdots & a_{KL} \end{bmatrix}, \quad A^2 = AA^T, \quad \bar{a} = A\mathbf{1}_L, \quad \beta_t = Af_t$$

10

・・・ (2 8)

【 0 1 4 0 】

解くべき問題は、以下である。

【 0 1 4 1 】

【数 3 5】

20

$$Q = \frac{1}{LT + L + T} \begin{bmatrix} LT & & 0 & \bar{a}^T \cdots \bar{a}^T \\ & (T + \eta_L^{-2})I_L & & \vdots \cdots \vdots \\ 0 & & (L + \eta_T^{-2})I_T & \bar{a}^T \cdots \bar{a}^T \\ \bar{a} & \cdots & \bar{a} & A^T \cdots A^T \\ \vdots & \vdots & \vdots & A^2 \quad 0 \quad 0 \\ \bar{a} & \cdots & \bar{a} & A \quad 0 \quad A^2 \quad 0 \\ & & 0 & 0 \cdots 0 \quad 0 \end{bmatrix}$$

30

$$\mathbf{r} = \frac{1}{LT + L + T} \begin{bmatrix} \bar{\mu} \\ \hat{\mu} \\ \tilde{\mu} \\ \beta_1 \\ \vdots \\ \beta_L \\ 0 \\ \vdots \\ 0 \end{bmatrix}, \quad \mathbf{r}_u = \frac{1}{LT + L + T} \begin{bmatrix} 0 \\ \vdots \\ 0 \\ 0 \\ \vdots \\ 0 \\ u_0^{-1}\rho \\ \vdots \\ u_0^{-1}\rho \end{bmatrix}, \quad \mathbf{x} = \begin{bmatrix} \bar{b} \\ \hat{b} \\ \tilde{b} \\ v_1^* \\ \vdots \\ v_T^* \\ u_1^* \\ \vdots \\ u_T^* \end{bmatrix}, \quad h = \sigma_F^2$$

40

$$C = \begin{pmatrix} 0 & 1_L^\top & 0 & 0 & \dots & 0 & 0 & \dots & 0 \\ 0 & 0 & 1_T^\top & 0 & \dots & 0 & 0 & \dots & 0 \\ & & & I_K & & 0 & -I_K & & 0 \\ & & & -\gamma_1 I_K & \ddots & & & \ddots & \\ & & & -\gamma_2 I_K & \ddots & & & \ddots & \\ & & & \vdots & \ddots & & & \ddots & \\ & 0 & & \dots & -\gamma_2 I_K & -\gamma_1 I_K & I_K & 0 & -I_K \end{pmatrix}, D = |0 \quad I_{KT}|$$

・・・ (29)

10

$$\min_{\sigma^2, x} \frac{1}{2} \log \sigma^2 + \frac{1}{2\sigma^2} (x^\top Qx - 2r^\top x + h) + r_a^\top x$$

$$Cx = 0, u^* = Dx \geq 0$$

・・・ (30)

【0142】

(計算上の工夫)

20

aを求める問題を解く場合と同様に、逐次二次計画法と主双対内点法の組み合わせをベースに、主双対内点法のループないで逐次二次計画法に相当する部分の計算も行い、2重ループを1重ループにして大幅に計算量を減らす。

【0143】

以上説明した原理に従って、本実施の形態に係る細胞形状ベースライン演算部38は、スパイク時系列ベースライン演算部34の上記ステップ1～ステップ11と同様のステップを実行することにより、細胞形状及びベースラインを更新する。

【0144】

(細胞候補の増減)

30

細胞候補を増減させたときに上記(15)式の評価関数が小さくなれば変更を採用する。

【0145】

本実施の形態に係る縮退細胞候補除去部50は、細胞形状ベースライン演算部38の出力に対して、上記(15)式の評価関数の値を最小化するように、細胞候補の除去を行う。

【0146】

類似細胞統合部52は、細胞形状ベースライン演算部38の出力に対して、上記(15)式の評価関数の値を最小化するように、細胞候補を統合する。

【0147】

細胞候補を増減させた際にはベースラインの再計算が必要となる。

40

【0148】

(a, vを固定した問題を解き評価する)

ベースラインの再計算では、ベースラインを単純な二次計画問題として解くことができる。

【0149】

【数 3 6】

$$Q = \frac{1}{LT + L + T} \begin{vmatrix} LT & 0 \\ (T + \eta_L^{-2})I_L & \\ 0 & (L + \eta_T^{-2})I_T \end{vmatrix}$$

$$r = \frac{1}{LT + L + T} \begin{vmatrix} \bar{\mu} \\ \hat{\mu} \\ \tilde{\mu} \end{vmatrix}, \quad x = \begin{vmatrix} \bar{b} \\ \hat{b} \\ \tilde{b} \end{vmatrix}, \quad C = \begin{vmatrix} 0 & 1_L^\top & 0 \\ 0 & 0 & 1_T^\top \end{vmatrix}$$

$$\min_x \frac{1}{2} x^\top Q x - r^\top x, \quad Cx = 0$$

・・・(31)

【0150】

< 情報処理装置の動作 >

次に、本実施の形態に係る情報処理装置 10 の作用について説明する。

【0151】

まず、情報処理装置 10 に、観測データが入力されると、情報処理装置 10 によって、図 4 に示す解析処理ルーチンが実行される。

【0152】

ステップ S 100 において、データ読み出し部 30 が、ある時間 t とその時間 t における活動電位を発生する際における細胞内のカルシウム濃度が上昇に起因する蛍光タンパク質からの発光を二光子顕微鏡で観察した動画データを読み込み、パラメータを設定する。読み込むデータとしては、位置 l における時刻 t での蛍光強度 $F_{l,t}$ がデータとして与えられる。ただし、 l, t はそれぞれ L, T 以下の自然数で、サンプリングレートおよび空間解像度から決まるスケールになっているとする。尚、サンプリングレート S [Hz]、記録時間 R [sec] とすると、 $T = SR$ である。また、 L は画像のピクセル数である。蛍光強度 F は相対的な値であるため、何らかのベースラインを規定する必要がある。

【0153】

次いで、ステップ S 102 において、初期設定部 32 が、ベースライン、細胞の個数、細胞の形状、及びスパイク時系列を初期設定する。例えば、細胞が存在しないと仮定した場合の最適なベースラインを初期条件として設定する。また、初期設定部 32 は、AR model を利用して、 μ を求める。

【0154】

ここで、想定される細胞のサイズより大きめの特定の領域を覆うような細胞候補を十分な重なりを持たせて画像全体を埋め尽くすように真の細胞の位置に無関係に多数配置する。疎な解を得られるような条件で MAP 推定を行うことで、不要な細胞候補は自動的に縮退し（信号が小さくなり）細胞数が自動的に決定される。

【0155】

次いで、ステップ S 104 において、スパイク時系列ベースライン演算部 34 が、スパイク時系列およびベースラインを求める。

10

20

30

40

50

【0156】

スパイク時系列ベースライン演算部34は、上記(13)式、(14)式に示す拘束条件のもとで、上記(15)式に示す評価関数を最小化するスパイク時系列 u_{kt} 、カルシウム濃度変化 v_{kt} 、空間ベースライン b_l 、時間ベースライン b_t を求める二次計画問題を解く。

【0157】

細胞形状 a_{kl} を固定すると、上記(13)式、(14)式に示す拘束条件のもとで、上記(15)式に示す評価関数を最小化するスパイク時系列 u_{kt} 、カルシウム濃度変化 v_{kt} 、空間ベースライン b_l 、時間ベースライン b_t を求める二次計画問題となる。この問題を逐次二次計画法と主双対内点法とを組み合わせで解く。

10

【0158】

そして、ステップS106において、細胞形状ベースライン演算部38が、細胞形状およびベースラインを求める。

【0159】

スパイク時系列 u_{kt} を固定すると、上記(13)式、(14)式の拘束条件のもとで目的関数(19)を最小化する細胞形状 a_{kl} 、空間ベースライン b_l 、時間ベースライン b_t を求める二次計画問題となる。この問題を逐次二次計画法と主双対内点法とを組み合わせで解く。

【0160】

次いで、ステップS108において、縮退細胞候補除去部50が、細胞候補の除去を行う。細胞候補の各々について、当該細胞候補を除去する前と除去した後とで、上記(15)式の評価関数の値を算出し、当該細胞候補を除去した後の評価関数が小さくなれば、当該細胞候補を除去する。

20

【0161】

ステップS110では、類似細胞統合部52が、細胞候補の統合を行う。具体的には、空間的に近い細胞候補のペア (k, k') の各々について、

$$\sum (s_k a_{kl} v_{kt} + a_{k'} a_{k'l} v_{k't} - s_{k''} a_{k''l} v_{k''t})^2$$

30

が最小となる、細胞候補のペア (k, k') を統合した細胞候補 k'' の $s_{k''} a_{k''l} v_{k''t}$ を求め、細胞候補のペア (k, k') を除去する前の評価関数の値と、細胞候補のペア (k, k') を除去して細胞候補 k'' を追加したときの評価関数が小さくなれば、当該細胞候補のペア (k, k') を除去して、統合した細胞候補 k'' を追加する。なお、本ステップS110は、省略してもよい。

【0162】

次いで、ステップS112において、反復・収束判定部54が、収束判定を行う。目的関数の変化が十分小さかつ除去された細胞候補がない場合に収束したと判定して、出力部42により細胞の推定結果を出力して、終了する(ステップS114)。ステップS112で収束していないと判定されると、ステップS104に戻る。

40

【0163】

尚、収束の判定は、例えば、目的関数の変化が、閾値以下であれば収束したとして終了することができる。この閾値の値は、経験則で決めることができる。

【0164】

以上の処理を繰り返すことで収束すると、細胞数 K 、細胞形状 a_{kl} 、スパイク時系列 u_{kt} 、カルシウム濃度変化 v_{kt} 、空間ベースライン b_l 、時間ベースライン b_t が全て求まり、これらの値を出力部42が結果を出力することができる。

【0165】

上記ステップS104は、図5に示す処理ルーチンによって実現される。

【0166】

50

ステップ S 1 2 0 において、(1 8) 式に従って、 Q 、 r を計算する。

【 0 1 6 7 】

そして、ステップ S 1 2 2 において、初期値

$$x_{\{i0\}}^*, \xi_{\{i0\}}, \zeta_{\{i0\}}$$

を設定する。

【 0 1 6 8 】

次のステップ S 1 2 4 では、上記 (2 0) 式に従って、 $x_{\{i\}}^*$ 、 $s_{\{i\}}$ を用いて $Q_{\{i\}}^*$ 、 $r_{\{i\}}^*$ を計算する。 10

【 0 1 6 9 】

そして、ステップ S 1 2 6 において、 $\{ij\}$ を計算し、

$$x_{\{ij\}}^*, \xi_{\{ij\}}, \zeta_{\{ij\}}$$

から、上記 (2 5) 式により

$$\Delta^P x_{\{ij\}}^*, \Delta^P \xi_{\{ij\}}, \Delta^P \zeta_{\{ij\}} \quad 20$$

を求める。

【 0 1 7 0 】

そして、定数 $\{ij\}^P$ 、 $\{ij\}$ を求める。また、

$$x_{\{ij\}}^*, \xi_{\{ij\}}, \zeta_{\{ij\}}$$

から上記 (2 6) 式により、 30

$$\Delta x_{\{ij\}}^*, \Delta \xi_{\{ij\}}, \Delta \zeta_{\{ij\}}$$

を求める。

【 0 1 7 1 】

そして、ステップ S 1 2 8 において、非負条件を満たし、かつ、 s の変動が一定以下となるように、ステップ幅 を求める。

【 0 1 7 2 】

ステップ S 1 3 0 では、評価値 40

$$(a_{\{i\}}^* + \alpha \Delta a_{\{i\}}^*)(\zeta_{\{i\}} + \alpha \Delta \zeta_{\{i\}})$$

で収束を確認し、収束している場合には、処理ルーチンを終了する。一方、収束していない場合には、ステップ S 1 3 2 において、 $' = \text{safe}$ として、以下の式のように更新し、上記ステップ S 1 2 4 へ戻る。

【 0 1 7 3 】

【数 3 7】

$$x_{\{i+1\}}^* = x_{\{i\}}^* + \alpha' \Delta x_{\{i\}}^*, \quad \xi_{\{i+1\}} = \xi_{\{i\}} + \alpha' \Delta \xi_{\{i\}}, \quad \zeta_{\{i+1\}} = \zeta_{\{i\}} + \alpha' \Delta \zeta_{\{i\}}$$

【0174】

ステップ S 1 0 6 も、上記図 5 に示す処理ルーチンと同様の処理ルーチンにより実現される。

【0175】

以上説明したように、本発明の実施の形態に係る情報処理装置によれば、細胞形状 a_{k_l} に関するペナルティ項、スパイク時系列 u_{k_t} に関するペナルティ項、空間ベースラインに関するペナルティ項、及び時間ベースラインに関するペナルティ項を含む目的関数を減少させるように、細胞形状 a_{k_l} 、カルシウム濃度変化 v_{k_t} およびベースラインの推定値を更新することにより、観測データにおける細胞の位置と活動を精度よく推定することができる。

10

【0176】

なお、本発明は、上述した実施形態に限定されるものではなく、この発明の要旨を逸脱しない範囲内で様々な変形や応用が可能である。

【0177】

本発明のプログラムは、記憶媒体に格納して提供するようにしてもよい。

20

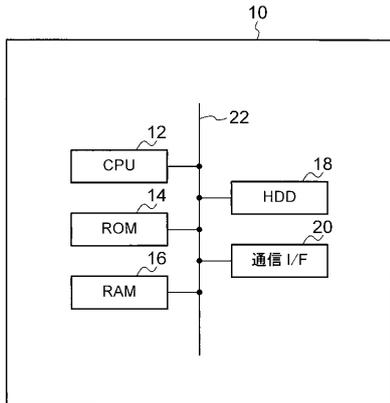
【符号の説明】

【0178】

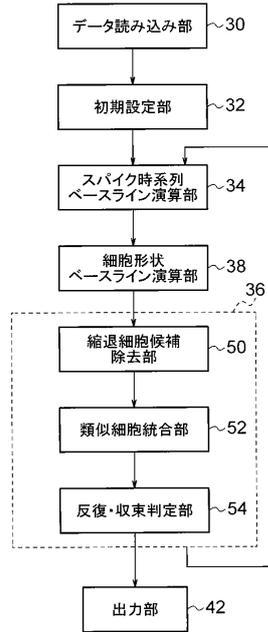
1 0 情報処理装置
 1 2 C P U
 1 4 R O M
 1 6 R A M
 1 8 H D D
 3 0 データ読み取り部
 3 2 初期設定部
 3 4 スパイク時系列ベースライン演算部
 3 6 細胞処理部
 3 8 細胞形状ベースライン演算部
 4 0 解析モデル記憶部
 4 2 出力部
 5 0 縮退細胞候補除去部
 5 2 類似細胞統合部
 5 4 反復・収束判定部
 a_{k_l} 細胞形状
 u_{k_t} スパイク時系列
 v_{k_t} カルシウム濃度変化

30

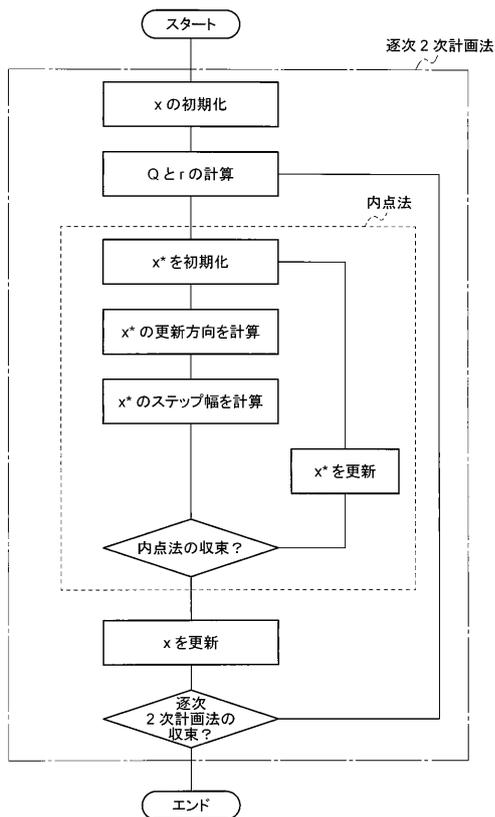
【図1】



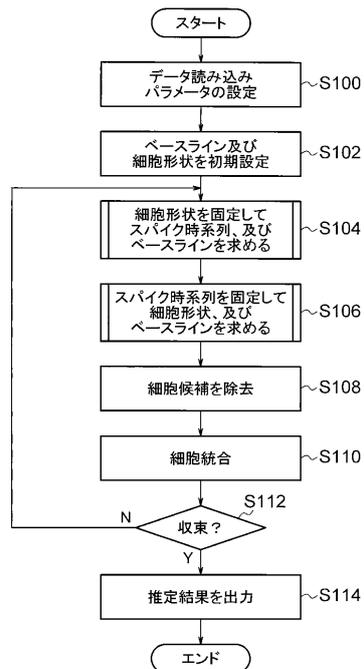
【図2】



【図3】



【図4】



【 図 5 】

