

ベイズの定理を用いた細胞の力推定

情報科学科 早川 拓見

指導教員：作村 諭一

1 はじめに

ガン細胞の転移や浸透, 免疫システム, 神経回路の形成などの, 数多くの生物学上の現象にとって, 細胞の形態変化や移動は重要な機能である. それらの現象のメカニズムを解明するために, 分子細胞生物学だけでなく生物物理学の分野においても, 数多くの実験や研究がなされてきた. 特に生物物理学において, 細胞の形態変化や転移が物理的力に強く依存しているため, 細胞が生み出す力に関する研究が盛んになっている.

現在, Traction Force Microscopy は細胞の力を計測する主要な手法の一つとなっている. Traction Force Microscopy とは, 培養ゲル基盤の表面の層に蛍光ナノビーズをランダムに埋め込み, 細胞がゲル基盤に付着して牽引力を生み出すときに生じるビーズの変位を顕微鏡によって観察する方法である.

しかし, 先行研究 [1][2] においては, 力の精度がビーズの数によって制限されてしまう, 細胞が存在しない領域で力が生じているという結果が出てしまう, といった問題が存在する. それゆえに, 適度な数のビーズの変位データを用いて, 空間的にも正確に力点を推定することが重要である. 以上のような問題を解決するため, 本研究ではベイズ理論を用いた力推定法 [3] を採用する.

本研究では, 神経成長円錐のデータを解析する. 神経成長円錐のデータは奈良先端科学技術大学院大学 稲垣研究室から提供されたものである.

2 手法

本研究で用いる数理モデルについて説明する

2.1 生成モデル

生物細胞はたいいてい細胞内部に向かって力を生じさせるということが解明されている. $\mathbf{x} = [x_n, y_n]^T$ を n 番目の力点, および $\mathbf{c}_k = [c_{kx}, c_{ky}]^T$ ($k = 1, \dots, K$) を k 番目の力焦点として定義し, k 番目の力焦点に属する力を

$$\mathbf{f}_k(\mathbf{x}) = r_k(\mathbf{x})(\mathbf{c}_k - \mathbf{x}) + \mathbf{n}_{f_k}(\mathbf{x}) \quad (1)$$

と定式化することで, 内部に向かって力を生じさせるという事実を表現する (図 2). また, 物理的力とそれによって生じるビーズの変位の関係は Landau と Lifshitz によって次のようにモデル化されている.

$$\mathbf{u}(\mathbf{x}) = \int_{\Omega} G(\mathbf{x} - \mathbf{x}') \mathbf{f}(\mathbf{x}') d\mathbf{x} \quad (2)$$

$$G(\mathbf{x}) = \frac{1 + \nu}{\pi E r^3} \begin{bmatrix} (1 - \nu)r^2 + \nu x^2 & \nu xy \\ \nu xy & (1 - \nu)r^2 + \nu y^2 \end{bmatrix} \quad (3)$$

本研究では, この生成モデルに基づき尤度関数 $P(\mathbf{u}_i | \mathbf{f})$ を設定する. すなわち尤度関数を Gaussian で表現し, その平均を (2) 式, 標準偏差をパラメータとする. 定義された, 事前分布と尤度から事後確率分布を計算し, 事後分布である力の推定を行う.

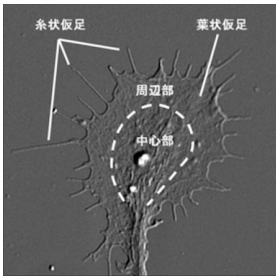


図 1 成長円錐の顕微鏡画像

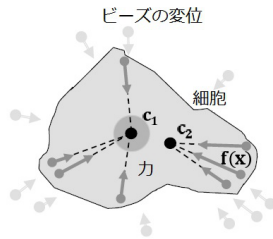


図 2 力の方向の事前知識

2.2 確率モデルへの変換

生成モデルである式 (1) と (2) を確率モデルとして書き換える. まず事前知識である式 (1) はノイズが Gaussian であるとして,

$$P(\mathbf{f} | \mathbf{z}) = \prod_{n=1}^N \prod_{k=1}^K N(\mathbf{f}_n | r_{nk}(\mathbf{c}_k - \mathbf{x}_n), \alpha^{-1} I) z_{nk} \quad (4)$$

と書ける. ここで, N は力点の個数, K は力焦点の個数である. α は精度パラメータである. 次に, 尤度関数は式 (2) に Gaussian ノイズを加え

$$P(\mathbf{u}_i | \mathbf{f}) = N(\mathbf{u}_i | G_i \mathbf{f}, \beta^{-1} I) \quad (5)$$

と記述する. G は式 (3) の行列, β は精度パラメータである.

更に力の確率分布 $P(\mathbf{f} | \mathbf{z})$, 属する力焦点の確率分布 $P(\mathbf{z} | \pi)$, ディリクレ分布 $P(\pi)$ を導入すると, 力 \mathbf{f} の事後分布はベイズの定理により次のように記述される.

$$P(\mathbf{f} | \mathbf{u}, \mathbf{z}, \pi) \propto P(\mathbf{u}_i | \mathbf{f}) P(\mathbf{f} | \mathbf{z}) P(\mathbf{z} | \pi) P(\pi) \quad (6)$$

2.3 最適解推定

式 (6) で記述された事後分布は解析的に解くことが不可能である. そのため変分ベイズ法を用いて, 近似解を求める. 具体的には, 以下の変分フリーエネルギー関数を最大化する $q(\mathbf{f}, \mathbf{z}, \pi)$ を数値計算で求める.

$$F(q) = \int \int \int q(\mathbf{f}, \mathbf{z}, \pi) \ln \frac{p(\mathbf{u}, \mathbf{f}, \mathbf{z}, \pi | r, c)}{q(\mathbf{f}, \mathbf{z}, \pi)} d\mathbf{f} d\mathbf{z} d\pi \quad (7)$$

q は $p(\mathbf{f}, \mathbf{z}, \pi | \mathbf{u})$ を近似することが知られているので, 変分フリーエネルギー関数を最大化することは, p と q のカルバックラードイバージェンスを最小化させることと等価である. 実際の数値計算では EM アルゴリズムを用いた. 力の位置を推定する E-step と, 力焦点の位置と属している力焦点を推定する M-step を収束するまで交互に繰り返す. 最終的に安定した値を推定結果とする.

3 推定結果

図 3 は神経成長円錐の顕微鏡画像である. 図 4 は推定によって得られた力の大きさの分布を表したものである.

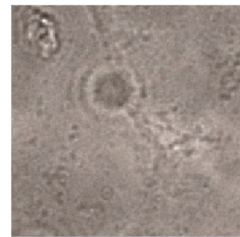


図 3 神経成長円錐の顕微鏡画像

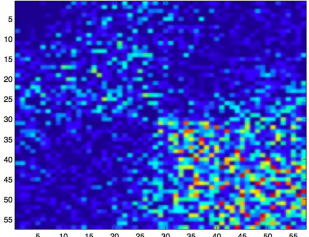


図 4 推定結果

2つの画像を比較すると, 大きな力が生じている点は神経成長円錐の存在する領域内にあることが分かる. これは細胞が基盤に付着することで牽引力を生み出すという知見に基づいた推定が行われていることを示している.

4 まとめ

ベイズ理論を応用することで, 実際の細胞画像に対しても, 知見に基づいた推定が行われることが分かった. また, 「モデル生物」として様々な研究対象となっている細胞性粘菌について理解することを重要と考え, 力推定を行うことを今後の課題とする.

参考文献

- [1] Pantaloi D, Clainche CL, Carlier MF (2001) Mechanism of actin-based motility, Science, 292:1502-1506.
- [2] Sabass B, Gardel ML, Waterman CM, Schwarz US (2008) High Resolution Traction Force Microscopy Based on Experimental and Computational Advances. Biophysical Journal 94:207-220.
- [3] Kozawa S, Sakumura Y, Toriyama M, Inagaki N, Ikeda K. (2013) Bayesian Cell Force Estimation Considering Force Directions, Neural Processing Letters, DOI 10.1007/s11063-013-9320-y.