

大規模なカルシウムイメージングデータに対する自動ソーティングアルゴリズムの高速化 Multithread acceleration of automatic sorting system algorithm for large scale calcium imaging data

根本 貴大[†] 田中 輝雄[†] 藤井 昭宏[†] 竹川 高志[†]
Takahiro Nemoto Teruo Tanaka Akihiro Fujii Takashi Takekawa

1. はじめに

脳の高次機能は、個々のニューロンについていくら詳細に調べても解明できない。100あるいは1000といったニューロンを含む神経回路全体の活動を解析する必要がある。そのため、多数のニューロンを同時に計測する強力な手法としてニューロン内のカルシウム濃度上昇を蛍光標識により検出するカルシウムイメージングが広く使われている。そこで得られた観測データに対して、画像中から複数のニューロンの位置を個々に判別し、それぞれのカルシウム濃度変化からスパイクの生成したタイミングを読み取ること、大規模な神経回路の活動記録を得ることができる。

カルシウムイメージングの実験技術は近年急速に発展しており、時間解像度が高くなるとともに空間に対しては小動物の脳全体のイメージングに成功するなど、データの大規模化が進んでいる[1]。多くの研究ではニューロンの位置をマニュアルで指定しているが、データの大規模化に伴い自動的に個々のニューロン位置を判別する自動ソーティングが必須となってきている。自動ソーティングにおいても基本的にはROI(region of interest)と呼ばれるニューロンの空間領域での形状を求めてからROI内での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手法が主流である。しかしROI同士の重複により、本来は存在しないニューロンを誤って判別・推定してしまうことがある。このことは、神経回路ではニューロン間の同期的な活動が重要であると考えられるため、大きく誤った結論を導いてしまう危険性がある。

これまでに提案されたROIの重複を考慮した主な自動ソーティング手法として、モデルベースの手法[2,3,4]が提案されている。モデルベースの手法においては非負拘束条件を積極的に利用することにより不完全な情報から解を構成する。しかし、カルシウムイメージングの観測値は相対値であるため、非負拘束条件を正しく適応するためには、カルシウム濃度のゼロ点であるbaselineを正確に推定することが重要である。さらに、baselineはデータ全体で定数とすることはできず実験状況によって時間的・空間的に異なるので注意が必要である[3]。非負拘束条件を満たすニューロンスパイクとbaselineを同時に推定する手法も提案されているが、文献[2]の提案では、複数のパラメータの調整が必要であり、かつ数値計算の負荷が大きい。文献[4]の提案では、推定モデルの近似や単純化を用いて計算負荷の課題を解決しているが、ニューロンの推定の精度が不十分な場合が存在する。

我々は確率モデルおよびパラメータ推定における数値計算アルゴリズムの最適化と計算機上での実装による高速化を行い、ソーティングの精度及び計算時間を大幅に改善することに成功した。

[†]工学院大学大学院 工学研究科 情報学専攻, Department of Informatics, Graduate School of Engineering, Kogakuin University

2. 提案モデルとパラメータ推定アルゴリズム

ここでは、自動ソーティングアルゴリズムを解説する。

2.1 確率モデル

観測値 F_{lt} は、空間および時間でのベースライン \hat{b}_l , \tilde{b}_l , 細胞数 K , 各細胞の活動 $s_k a_{kl} v_{kt}$, ノイズ (誤差) ε_{lt} により構成される。各細胞の活動は活動の強さおよび空間と時間の非負成分 s_k, 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 で表される。

$$F_{lt} = \hat{b}_l + \tilde{b}_l + \sum_{k=1}^K s_k a_{kl} v_{kt} + \varepsilon_{lt}, \quad v_{kt} = \sum_{\tau=1}^{\tau_t} \gamma_{\tau} v_{kt-\tau} + u_{kt}$$

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

2.2 MAP 推定

ノイズ (誤差) ε_{lt} がそれぞれ分散 σ^2 の正規分布に従い、 a_{kl}, v_{kt} に関する事前知識として平均的な細胞形状の分布とスパイク頻度が指数分布に従うと仮定する。さらに、ベースラインの分散もノイズレベルに対して想定される範囲にあると仮定する。以上の仮定に基づいてMAP推定を行うと以下の最小化問題となる。ただし、観測データの画素数 L , フレームレート T とする。 η, a_0, u_0 は事前知識によるパラメータである。

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

$$\min_{\theta} \frac{LT + L + T}{2} \log \sigma^2 + \frac{E}{2\sigma^2} + \frac{V[\hat{b}_l]}{2\eta^2 \sigma^2} + \frac{V[\tilde{b}_l]}{2\eta^2 \sigma^2} + \frac{P_A}{a_0} + \frac{P_U}{u_0}$$

2.3 逐次二次計画問題と主双対内点法

2.2節の問題に対して、初期条件 $a_{kl}^{(0)}$ を設定し、細胞候補を統合分割しながら $a_{kl}^{(i)}$ を固定した上で $u_{kt}^{(i)}$ を求める時間ステップと $u_{kt}^{(i)}$ を固定した上で $a_{kl}^{(i+1)}$ を求める空間ステップを反復して解を得る。それぞれのステップも非線形計画問題ではあるが一部の係数のみを変数に依存する二次計画問題の形に定式化できる。我々はこの性質を活かして、各ステップを逐次二次計画法と主双対内点法を組み合わせた形の数値解法アルゴリズムを提案している[5]。以下、空間ステップの例を示す。

主双対内点法では、モデル変数およびスラック変数に対して初期条件 $b_{lt}^{(i,0)}, a_{kl}^{(i,0)}, z_{kl}^{(i,0)}$ を設定し、 $b_{lt}^{(i,j)}, a_{kl}^{(i,j)}, z_{kl}^{(i,j)}$ に対して更新ベクトル $\Delta b_{lt}^{(i,j)}, \Delta a_{kl}^{(i,j)}, \Delta z_{kl}^{(i,j)}$ を計算した上で、ステップサイズ α を用いて更新を行う。更新ベクトル $\Delta b_{lt}^{(i,j)}, \Delta a_{kl}^{(i,j)}, \Delta z_{kl}^{(i,j)}$ は以下の線形方程式の解であり、この形の方程式を繰り返し解くことが計算の主要部分となる。

$$\begin{bmatrix} B & W_v & 0 \\ W_v^T & C & -I \\ 0 & Z^{(j)} & A^{(j)} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \Delta b_{lt}^{(j)} \\ \Delta a_{kl}^{(j)} \\ \Delta z_{kl}^{(j)} \end{bmatrix} = - \begin{bmatrix} B b_{lt}^{(j)} + W_v a_{kl}^{(j)} - q_b \\ W_v^T b_{lt}^{(j)} + C a_{kl}^{(j)} - z_{kl}^{(j)} - q_a \\ A^{(j)} Z^{(j)} e \end{bmatrix} \quad (1)$$

3. 線形方程式の実装

式 1 の Δz に関する式を消去することにより更新方向を求める線形方程式は式 2 に示す構造となる。

$$\begin{bmatrix} B_t & \mathbf{1} & W & \cdots & W \\ \mathbf{1} & B_s & V & \cdots & V \\ W^T & V^T & C_1 & 0 & 0 \\ \vdots & \vdots & 0 & \ddots & 0 \\ W^T & V^T & 0 & 0 & C_L \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \Delta b \\ \Delta a \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \delta b \\ \delta a \end{bmatrix} \quad (2)$$

左辺の行列は、画素数 L 、フレームレート T (ここでは 10000 に固定)、推定中の細胞数 K により行列サイズが変化する。この行列を密行列と代表的な疎行列格納形式である CRS (Compressed Row Storage) 形式を用いた場合に各画素数でのデータサイズを表 1 に示す。データサイズは非ゼロ要素を double 型、row_pointer, col_index を int 型で所持する。どの画素数においてもデータサイズが膨大な値となっており、CRS 形式を用いてもプログラム実装は困難であることがわかる。そこで、式 2 の左辺行列はいくつかの部分行列を用いて表現可能であることを踏まえ、格納形式の利用および線形演算の工夫をする。

表 1 格納形式別のデータサイズ

画素数 (L)	細胞数 (K)	データサイズ		
		密行列 [GByte]	CRS [GByte]	提案手法 [MByte]
3600	25	79	76	0.3
10000	70	3862	315	1
22500	140	19252	1024	4

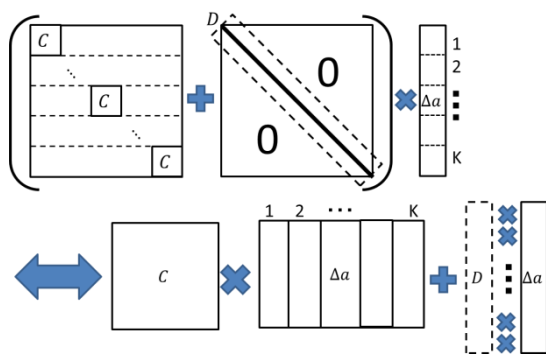


図 1 対角ブロック行列の計算工夫

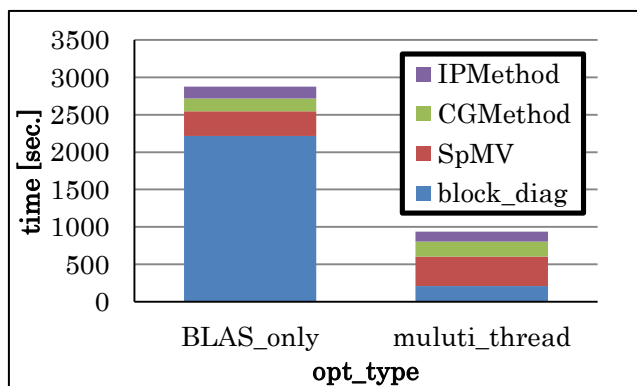


図 2 線形方程式における計算時間の内訳

3.1 格納形式・計算手法の改良

図 1 に示すように右辺行列の右下の $C_1 \sim C_L$ 部分は対角ブロック成分と対角成分に分解することが可能である。この際、対角ブロック成分は 1 つの密行列 C で表現でき、対角ブロック行列とベクトル x_v の積を C と x_v を行列に変換した行列積に置き換えられる。よって $K^2L + KL$ から $K^2 + KL$ のデータサイズに抑えた実装が可能となる (表 1 を参照)。

3.2 並列実装

本モデルで利用する二次計画問題はさらなる観測データの大規模化が考えられており、実行時間の削減を積極的に行う必要がある。そこで、行列積に置き換えた対角ブロック部分の並列化を行い、実行時間の削減を図った。今回の並列実装では求める答えを列分割し、各算負荷が均一になる分割を行っている。なお、この実装では、スレッドごとに行列積の計算を、線形代数計算の汎用ライブラリである BLAS (Basic Linear Algebra Subprograms) [6] を利用した。

4. 実験

従来の実装方法である逐次実行と並列実行の 2 種の実装の計算時間を比較する実験を行った。特に対角行列ブロックとベクトルの計算時間に着目し、削減効果の確認をした。

4.1 実行環境

本実験は CPU に AMD Opteron 8435 (2.6 GHz, 6 core) を 8 機搭載した計算機で行った。OS は Ubuntu 14.04.3, コンパイラは gcc 4.8.4 を用いた。実験に用いた観測データは、画像サイズ 150×150 、細胞の数 49、フレームレート 10000 で疑似的に生成したサンプルデータを利用した。並列化には OpenMP を用いて、48 スレッドで実験を行った。

4.2 計測結果

空間ステップにおける収束するまでの実行時間のうち、計算時間と各計算ルーチンの計算時間の内訳を図 2 に示す。並列化を行うことにより対角ブロック行列部分の計算時間が 91% 削減され、全体では 67% の計算時間を削減した。

5. まとめ

我々は、提案モデルに用いる線形方程式の行列構造に着目し、CRS 形式で 1024 GByte となる行列を 4 MByte まで削減し、プログラムでの実装を可能にした。また、この実装に加えて並列化を行うことにより空間ステップ 1 回の計算時間 2875 sec. を 91% 削減可能であると示した。

参考文献

- [1] M. Sato, et. al, "Generation and Imaging of Transgenic Mice that Express G-CaMP7 under a Tetracycline Response Element", Plos One 10, e0125354, (2015).
- [2] T. Takekawa, et. al, "Spike train inference from calcium imaging data with non-negative constraints", Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society (Neuroscience 2012), Nagoya, Sep (2012).
- [3] R. Maruyama, et. al., "Detecting cells using non-negative matrix factorization on calcium imaging data", Neural Network 55, 11-19, (2014).
- [4] E.A. Pnevmatikakis, et. el., "Simultaneous denoising, deconvolution, and demixing of calcium imaging data", Neuron 89, 285-299, (2016).
- [5] T. Takekawa, et. al, "Sparse MAP inference of cell shapes and spike trains from calcium imaging data with non-negative constraints", Annual meeting of Society for Neuroscience (SfN), Chicago, Oct (2015).
- [6] L. S. Blackford, et. el, "An Updated Set of Basic Linear Algebra Subprograms (BLAS)", ACM Trans. Math. Soft., 28, 135-151, (2002).