20140417 ver.01
2013年のJST CREST数理道場での石原さんの発表を改訂

# 力のベイズ推定

石原　秀至 (明治大学 理工)
杉村　薫 (京都大学 iCeMS)

# 個体発生とは

① 体の空間情報をもとに

② 細胞が増殖・分化し

③ 組織が変形する

ファイルサイズが
大きくなるので削除

アフリカツメガエルの初期発生 (David Shook)

力は細胞に作用し、細胞と組織の変形を引き起こす

# 個体発生とは

① 体の空間情報をもとに

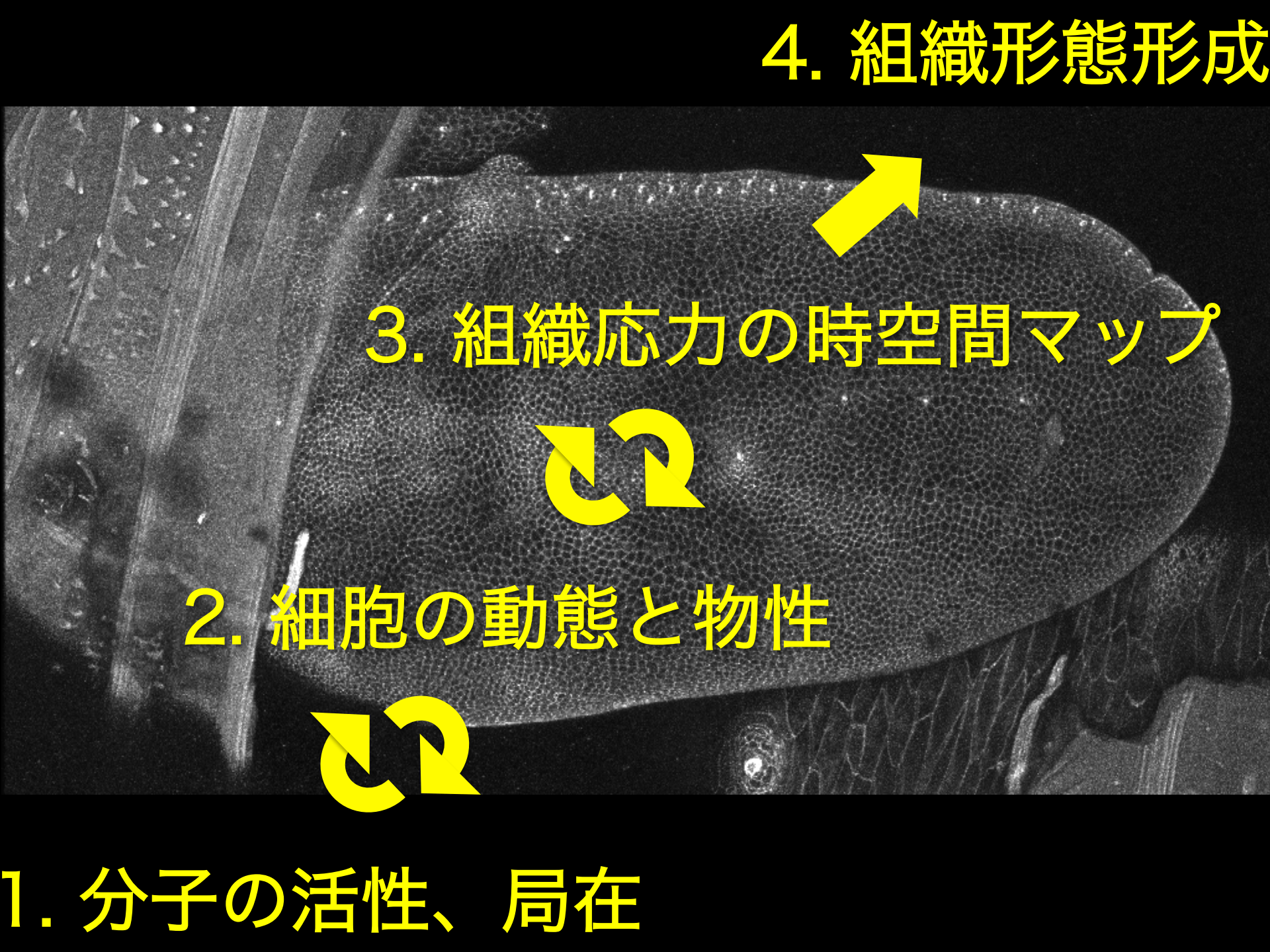
② 細胞が増殖・分化し

③ 組織が変形する

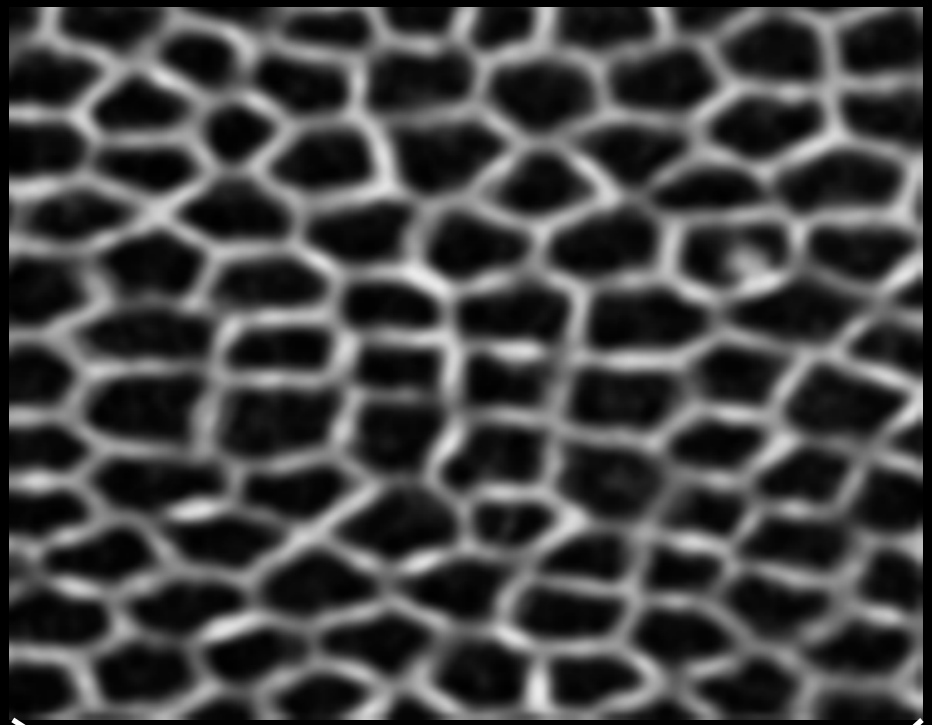
ファイルサイズが
大きくなるので削除

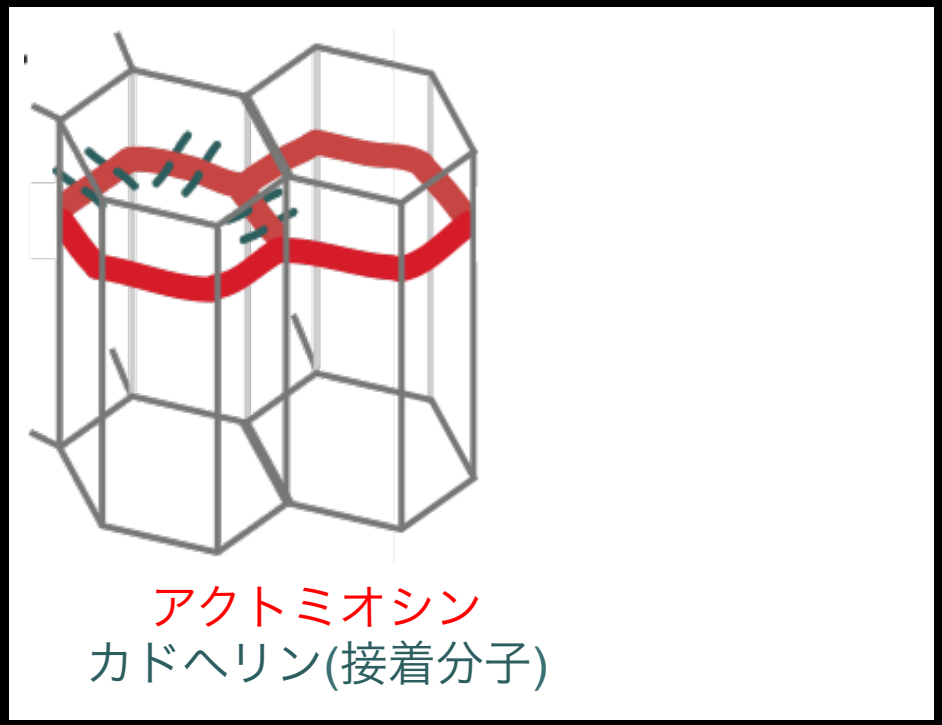
アフリカツメガエルの初期発生 (David Shook)

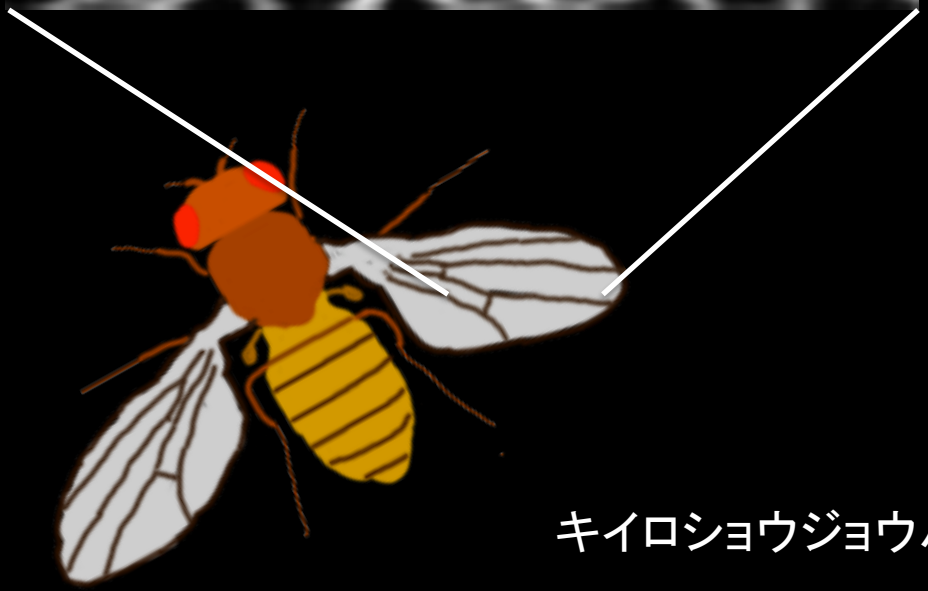
機械的な力がどのようにして正確で頑健な
生き物の形づくりを支えているのか？


4. 組織形態形成
3. 組織応力の時空間マップ
2. 細胞の動態と物性
1. 分子の活性、局在

# Model system: Epithelial sheet (上皮シート)



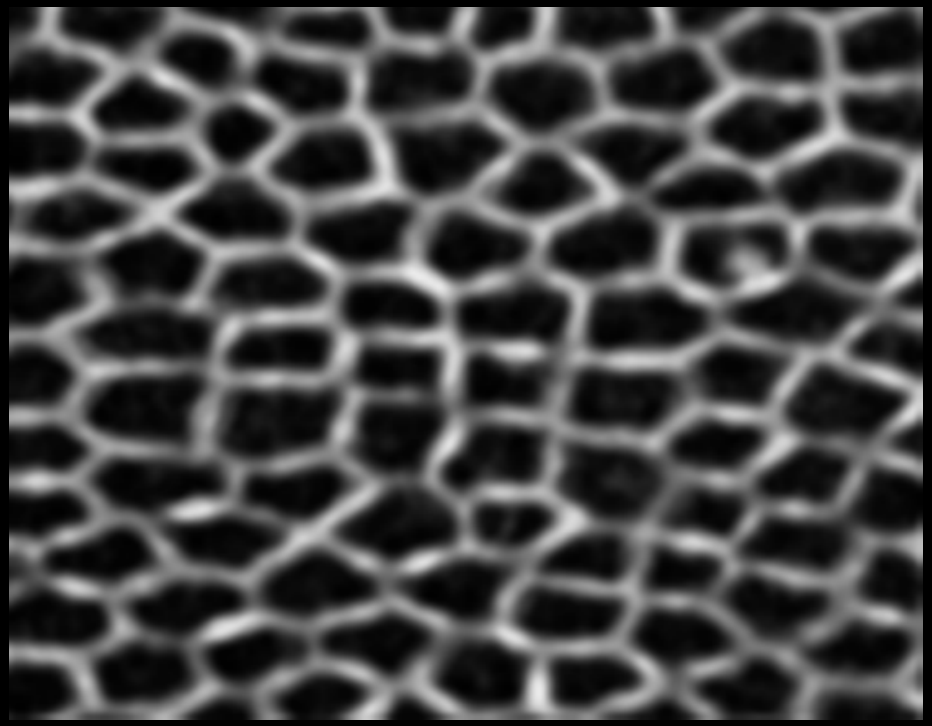


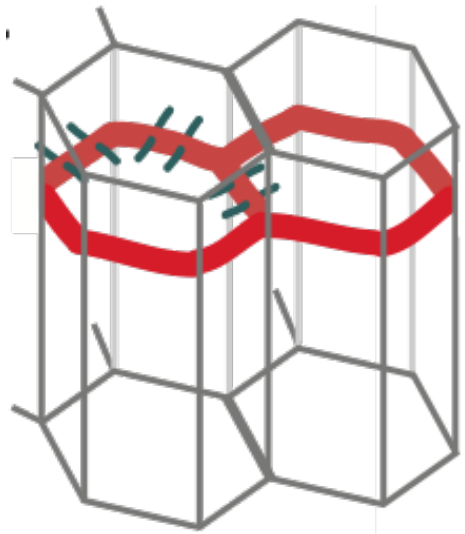



キイロショウジョウバエ

- シート状の組織(2次元的)
- アクトミオシンと細胞接着分子を介して細胞が接着

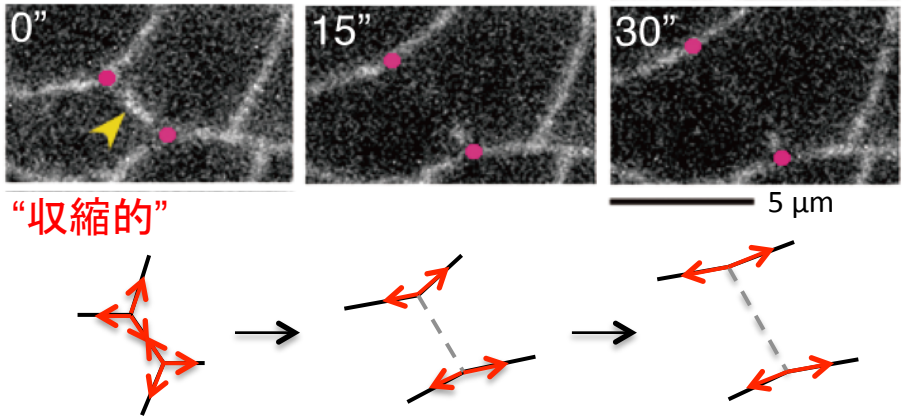
# Model system: Epithelial sheet (上皮シート)



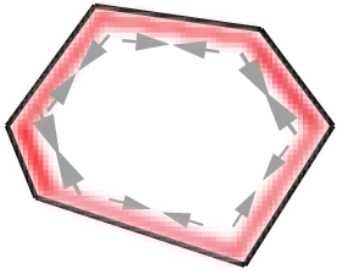


アクトミオシン
カドヘリン(接着分子)

アクトミオシンの**レーザー切断実験**

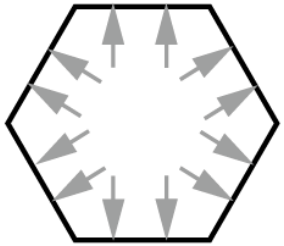



張力



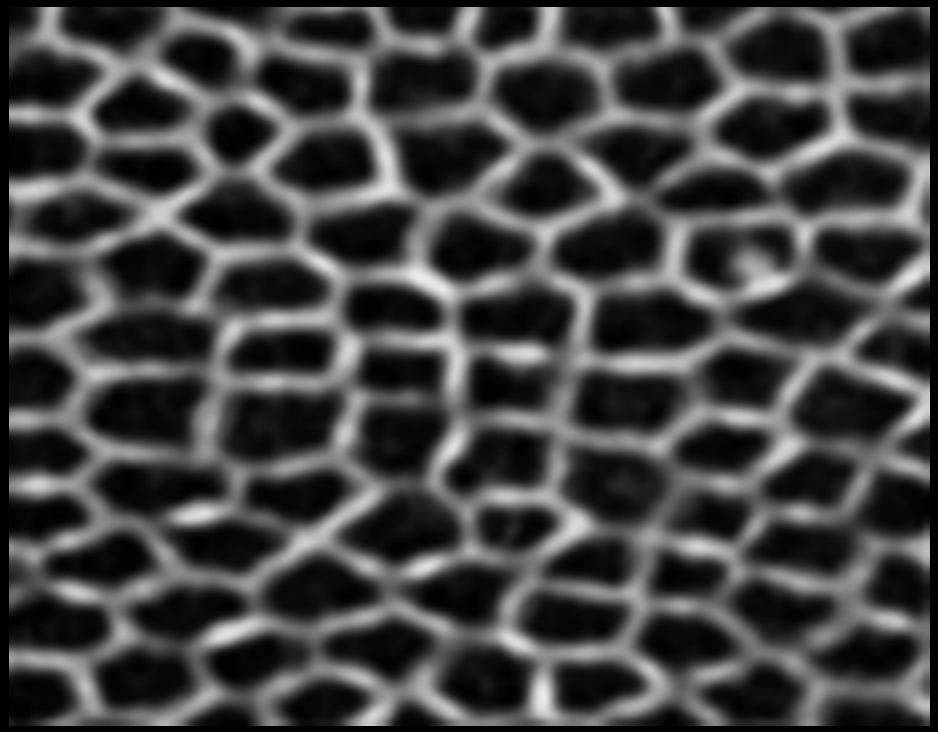
アクトミオシン
カドヘリン

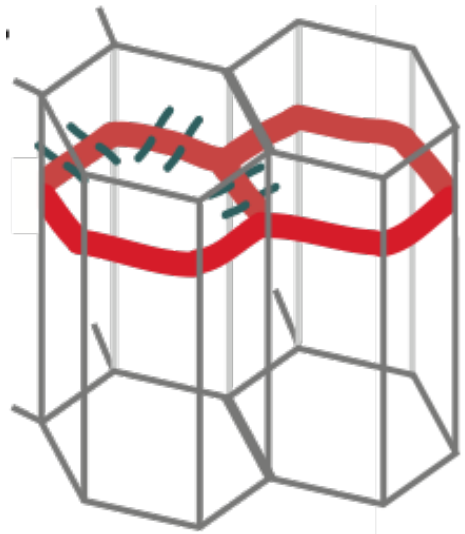
圧力



細胞質

# 細胞のおしあいへしあい

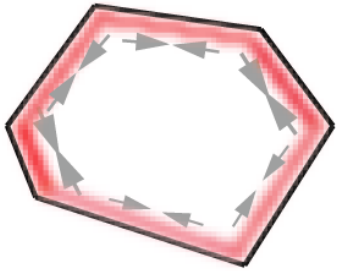




アクトミオシン
カドヘリン(接着分子)

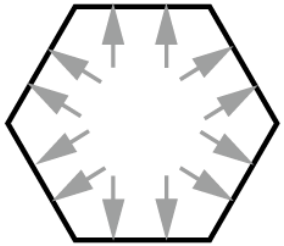
http://www.houseofjapan.com/

張力



アクトミオシン
カドヘリン

圧力

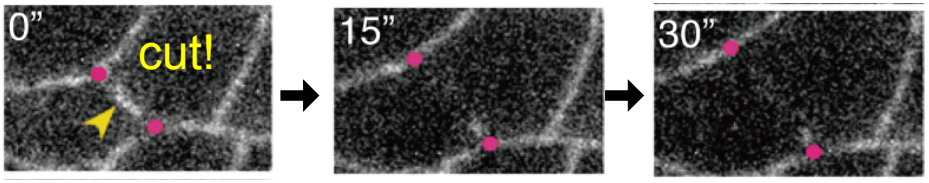


細胞質

# 細胞組織内の力場

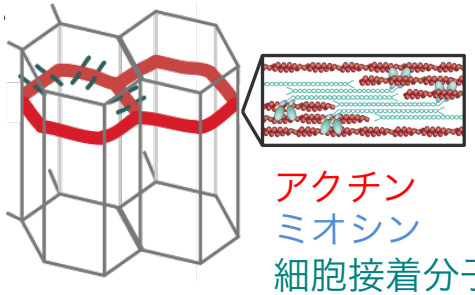
## レーザー切断法

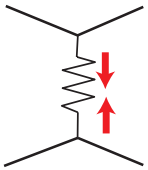
細胞接着面の張力∝頂点が離れる速度



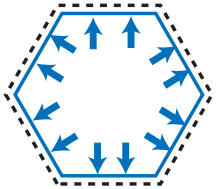

欠点: 侵襲的, 局所的

上皮組織

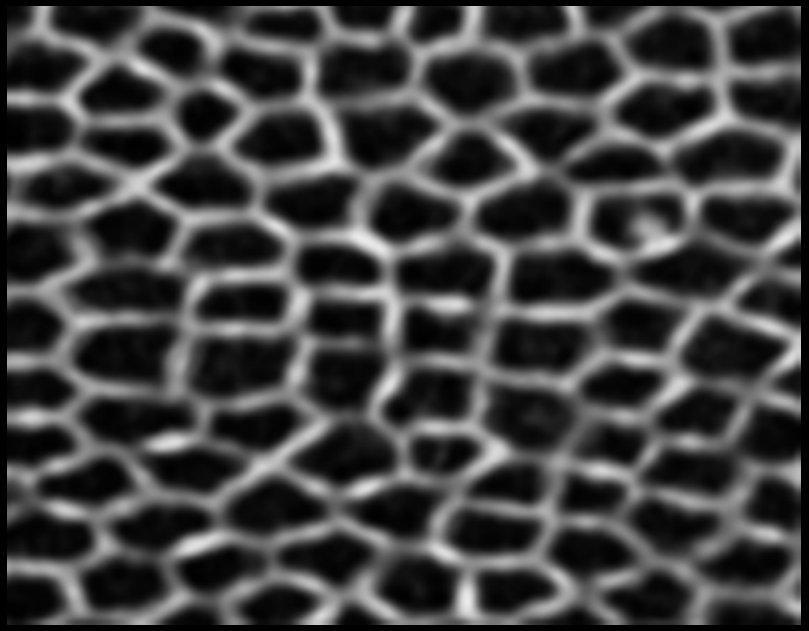


張力



圧力

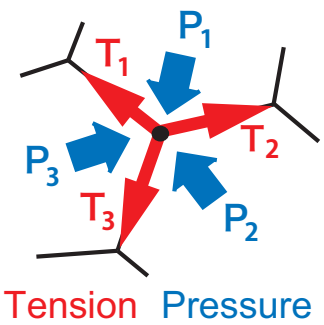


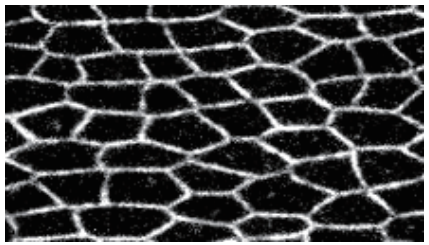
*Force ?*

力の時空間マップの定量化手法がなかった

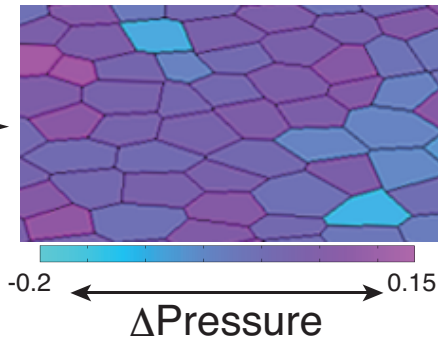
# I. ベイズによる力推定手法

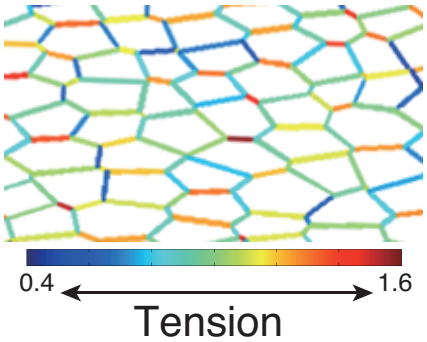
(Ishihara and Sugimura, JTB 2012, Ishihara et al. EPJE 2013, Sugimura et al. IEEE EMBC 2013)

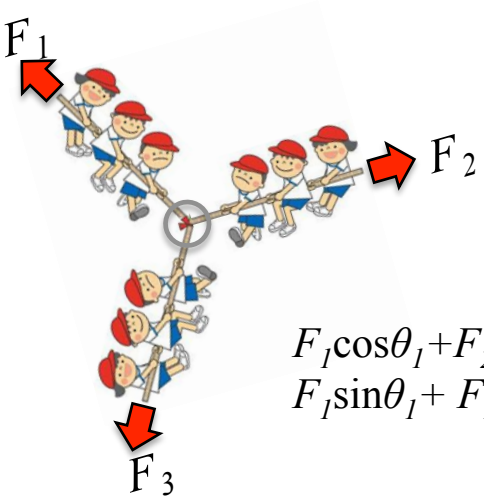


An image of cells



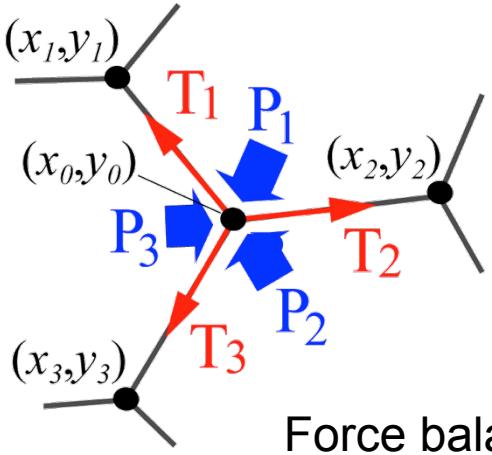




http://kids.wanpug.com/

$$F_1\cos\theta_1+F_2\cos\theta_2+F_3\cos\theta_3=0$$
$$F_1\sin\theta_1+F_2\sin\theta_2+F_3\sin\theta_3=0$$

$$\Downarrow$$

$$F_2/F_1 \quad F_3/F_1$$



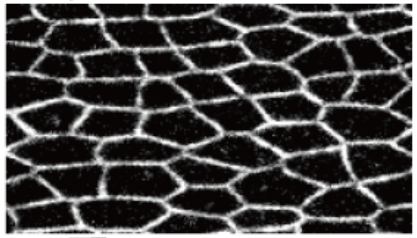

Force balance equations

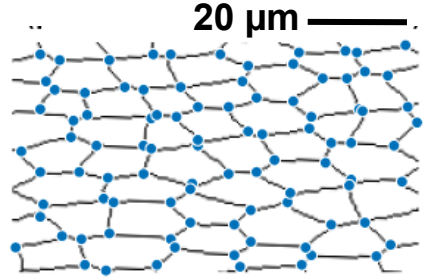
$$\Downarrow$$

$$T_{ij} \quad \Delta P_i$$

# 組織の力推定(アウトライン)

**Input: 細胞の画像**

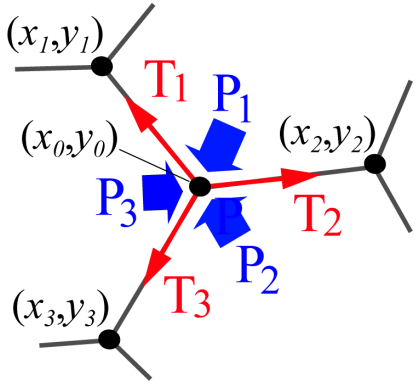





点の位置

$v_1(x_1, y_1)$,
$v_2(x_2, y_2)$,

## 各点での力の釣り合い方程式




$$\alpha_x^1 T_1 + \alpha_x^2 T_2 + \alpha_x^3 T_3 + \beta_x^1 P_1 + \beta_x^2 P_2 + \beta_x^3 P_3 = \gamma \dot{X}_0$$

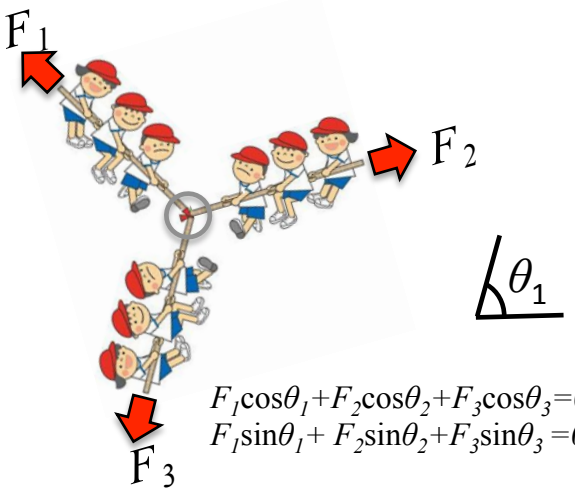
$$\alpha_y^1 T_1 + \alpha_y^2 T_2 + \alpha_y^3 T_3 + \beta_y^1 P_1 + \beta_y^2 P_2 + \beta_y^3 P_3 = \gamma \dot{Y}_0$$

$$T_1^x = \frac{x_1 - x_0}{\|\vec{x}_1 - \vec{x}_0\|} \times T_1 \qquad P_1^x = \frac{y_2 - y_1}{2} \times P_1$$

$$A\vec{p} = \gamma \vec{V}$$

pressure & tension　　drag

$$\vec{p} = (T_1 \cdots, T_M, P_1, \cdots, P_N)$$
$$\vec{V} = \dot{\vec{x}}$$




$$F_1\cos\theta_1 + F_2\cos\theta_2 + F_3\cos\theta_3 = 0$$
$$F_1\sin\theta_1 + F_2\sin\theta_2 + F_3\sin\theta_3 = 0$$

・張力 $T_1$ による$x$方向の力

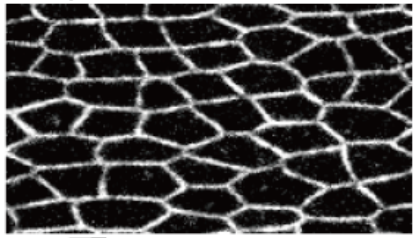
$$T_1^x = -\frac{\partial U}{\partial \ell_{01}} \frac{\partial \ell_{01}}{\partial x_0} = \underbrace{\frac{x_1 - x_0}{\|\vec{x}_1 - \vec{x}_0\|}}_{\cos\theta_1} \times T_1 = \alpha_x^1 T_1$$

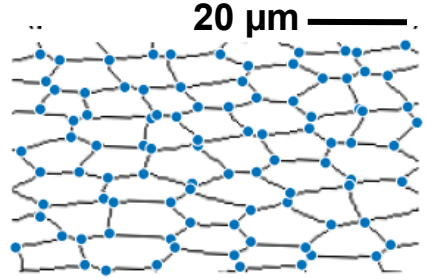
・圧力 $P_1$ による$x$方向の力

$$P_1^x = -\frac{\partial U}{\partial A_1} \frac{\partial A_1}{\partial x_0} = \frac{y_2 - y_1}{2} \times P_1 = \beta_x^1 P_1$$

# 組織の力推定(アウトライン)

**Input: 細胞の画像**

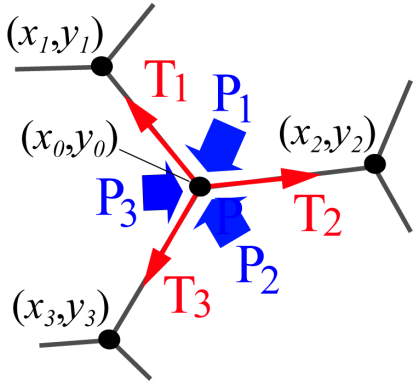





点の位置

$v_1(x_1, y_1)$,
$v_2(x_2, y_2)$,

## 各点での力の釣り合い方程式




$$\alpha_x^1 T_1 + \alpha_x^2 T_2 + \alpha_x^3 T_3 + \beta_x^1 P_1 + \beta_x^2 P_2 + \beta_x^3 P_3 = \gamma \dot{X}_0$$

$$\alpha_y^1 T_1 + \alpha_y^2 T_2 + \alpha_y^3 T_3 + \beta_y^1 P_1 + \beta_y^2 P_2 + \beta_y^3 P_3 = \gamma \dot{Y}_0$$

$$T_1^x = \frac{x_1 - x_0}{\|\vec{x}_1 - \vec{x}_0\|} \times T_1 \qquad P_1^x = \frac{y_2 - y_1}{2} \times P_1$$

$$A\vec{p} = \gamma \vec{V}$$

pressure & tension　　drag

$$\vec{p} = (T_1 \cdots, T_M, P_1, \cdots, P_N)$$
$$\vec{V} = \dot{\vec{x}}$$

$$A\vec{p} = \gamma \vec{V} \cong 0$$

係数行列
細胞の形態から
決定可能

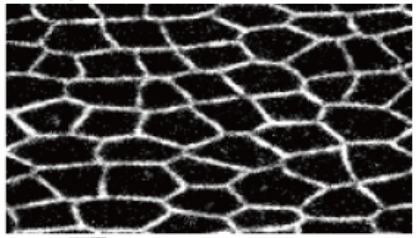
未知数
張力(T) & 圧力(P)

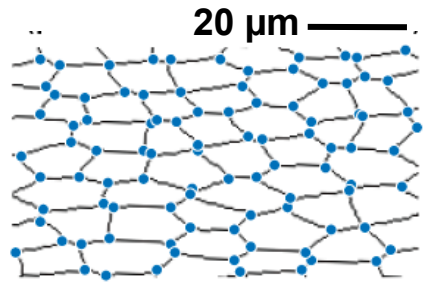
ドラッグ

準定常状態近似
細胞は釣り合いの位置の
近くをゆっくりと動く

# 組織の力推定(アウトライン)

**Input: 細胞の画像**

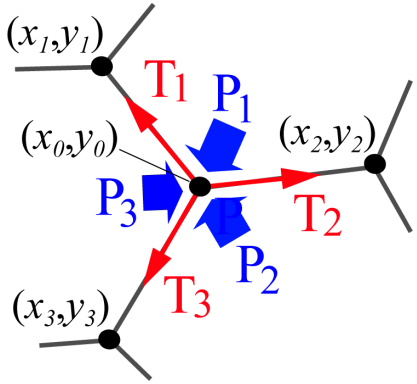





点の位置

$v_1(x_1, y_1)$,
$v_2(x_2, y_2)$,

## 各点での力の釣り合い方程式




$$\alpha_x^1 T_1 + \alpha_x^2 T_2 + \alpha_x^3 T_3 + \beta_x^1 P_1 + \beta_x^2 P_2 + \beta_x^3 P_3 = \gamma \dot{X}_0$$

$$\alpha_y^1 T_1 + \alpha_y^2 T_2 + \alpha_y^3 T_3 + \beta_y^1 P_1 + \beta_y^2 P_2 + \beta_y^3 P_3 = \gamma \dot{Y}_0$$

$$T_1^x = \frac{x_1 - x_0}{\|\vec{x}_1 - \vec{x}_0\|} \times T_1 \qquad P_1^x = \frac{y_2 - y_1}{2} \times P_1$$

$$A\vec{p} = \gamma \vec{V}$$

pressure & tension　　drag

$$\vec{p} = (T_1 \cdots, T_M, P_1, \cdots, P_N)$$
$$\vec{V} = \dot{\vec{x}}$$

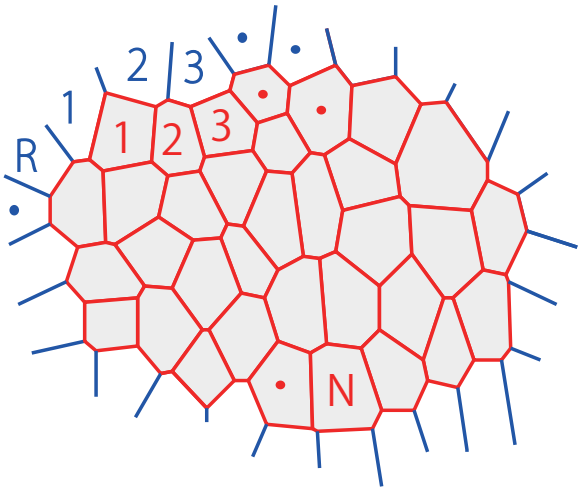
**条件数**
**2 x (# of vertices)**

$$A\vec{p} = \gamma \vec{V}$$

N x M行列 A は正則ではない; N < M

**未知数**
**(# of cells) (P)**
**+**
**(# of edges) (T)**

# 不定性の数




■ 細胞数(C), 点の数 (V), 接着面(線)数(E)

$C = N + R, \quad V = v + R, \quad E = e + 2R$

■ トポロジーによる拘束: オイラーの関係式

$v - e + N = 1$

■ 点の数と接着面の数の関係

$e = 3(v-f)/2 + 2f$ (f: 4連結点の数)

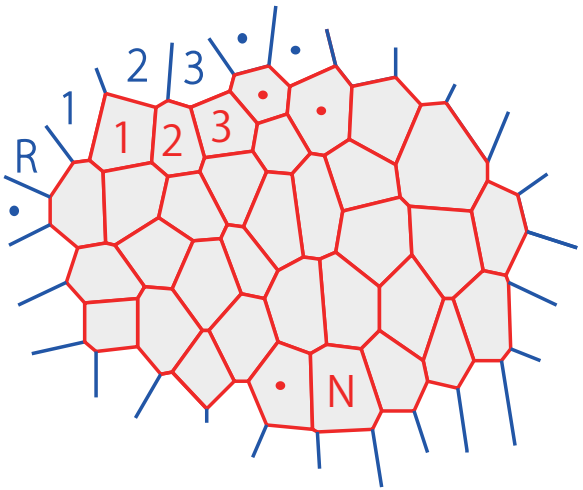
$\Downarrow$

| | | | |
|---|---|---|---|
| **未知数** | **(C + E)** | **=** | $4N - f + 3R - 3$ |
| **条件数** | **(2V)** | **=** | $4N - 2f + 2R - 4$ |

$\Downarrow$

$R + f + 1$ の不定性

# 不定性の物理的解釈




$R + f + 1$ の不定性

■ *1*: 静水圧 ⇒ 圧力の**相対値**を推定

$$A\vec{p}_{iso} = 0,\ \vec{p}_{iso} = (\underbrace{0,\cdots,0}_{T=0},\underbrace{1,\cdots,1}_{P=0})$$

0固有ベクトル

$$P_i = cp_i + p_{hs}, T_j = ct_j$$

■ *R*: 境界条件

Less significant as N increases ⇒ **逆問題**による定式化

■ *f*: 4連結点

# 逆問題

■出力から入力を推定

■様々な分野で現れる

- □ EEG (脳波測定)
- □ 表面波からの物体内部構造推定
  (例: 地震波からの地球内部構造の推定)
- □ 物体表面温度からの熱源推定問題
- □ “Vision”: ２次元画像からの3次元構造構築

■多くの問題が“ill-defined”

- □ 条件が足らず、解が一意的に決まらない

ベイズの定理が逆問題の理論的基盤を提供する

# ベイズ推定

■ ベイズの定理

事後分布　　尤度関数　　事前分布

$$P(B|A) \propto P(A|B)\pi(B)$$

$A$: 観測データ　$B$: 推定する物理量,パラメータ

$$P(\text{力}|\text{形}) \propto P(\text{形}|\text{力})\pi(\text{力})$$

形: 細胞形態　力: 圧力(P), 張力 (T)

# ベイズ推定

事後分布　　尤度関数　　事前分布

$$P(\text{力}|\text{形}) \propto P(\text{形}|\text{力})\pi(\text{力})$$

# ベイズ推定

事後分布　　尤度関数　　事前分布

$$P(\text{力}|\text{形}) \propto P(\text{形}|\text{力})\pi(\text{力})$$

尤度関数

$$P(\text{形}|\underset{\vec{p}}{\text{力}}) \propto \exp\left(-\frac{1}{2\sigma^2}\left\|A\vec{p}-\gamma\vec{V}\right\|^2\right)$$

力の釣り合い

$$A\vec{p} = \gamma\vec{V} + \xi$$

noise/error

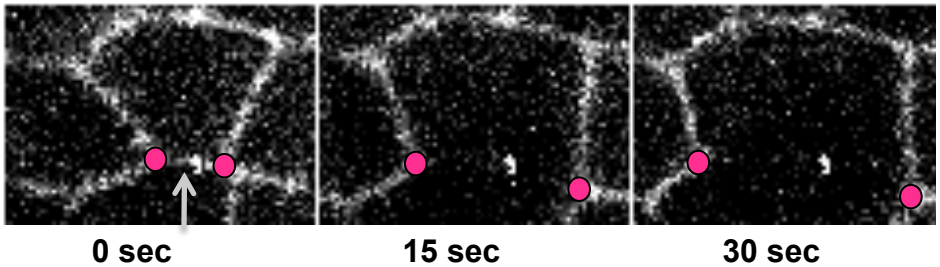
事前分布

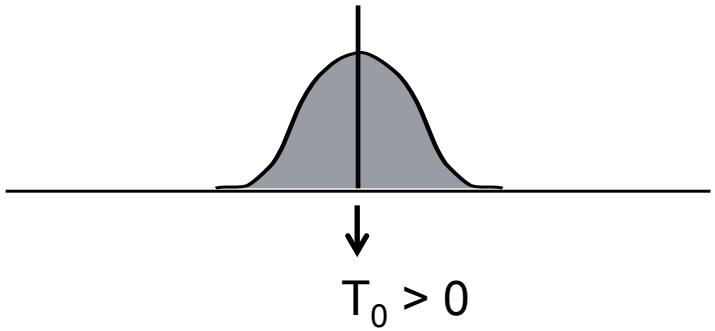
$$\pi(\vec{p}) \propto \exp\left(-\frac{1}{2\omega^2}\sum_{edge}\left(T_i - T_0\right)^2\right)\delta\left(\vec{p}\bullet\vec{p}_{iso}\right)$$

正の張力

静水圧効果を無視するための因子

レーザー切断実験



# 正則化最小二乗法

事後分布関数

$(1/\omega^2=\lambda/\sigma^2)$

$$P(\underset{\vec{p}}{力}|形) \propto \exp\left[-\frac{1}{2\sigma^2}\left\{\boxed{\left\|A\vec{p}-\vec{V}\right\|^2+\lambda\sum_{edge}\left(T_i-T_0\right)^2}\right\}\right]\delta\left(\vec{p}\bullet\vec{p}_{iso}\right)$$

事後分布$P$(力|形)が最大となる力(張力•圧力)の値を推定値とする(事後確率最大推定,MAP推定)

**= Minimization of**

$$\boxed{F(\mathbf{p})=\underbrace{\left\|\mathbf{Ap}-\vec{V}\right\|^2}_{\text{フィッティング}}+\underbrace{\lambda\sum_{edge}\left(T_i-T_0\right)^2}_{\text{正則化項：系に対する期待}}}$$

正則化最小二乗法

→ 解が一意的に決定

# ウェイトの決定

$$F(\mathbf{p}) = \underbrace{\left\|\mathbf{Ap} - \mathbf{v}\right\|^2}_{\text{フィッティング}} + \underbrace{\lambda \sum_{edge} \left(T_i - T_0\right)^2}_{\text{正則化項: 系に対する期待}}$$

■ハイパーパラメータ

$$P(\text{力} \mid \text{形}) \propto \exp\left[-\frac{1}{2\sigma^2}\left\{\left\|A\vec{p} - \vec{V}\right\|^2 + \lambda \sum_{edge}\left(T_i - T_0\right)^2\right\}\right]\delta\left(\vec{p} \bullet \vec{p}_{iso}\right)$$

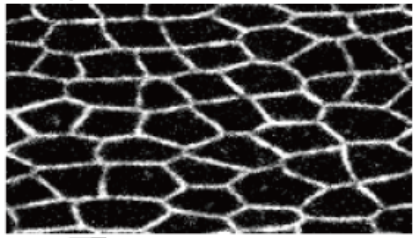
■ $\sigma^2$, $\mu$ を辺尤度最大化により決定する（ベイズの利点!）

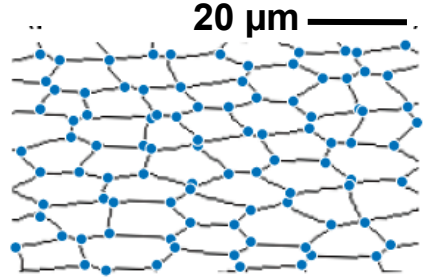
$$L_{II}\left(\sigma^2, \lambda\right) = \int P(S \mid F)\pi(F)\,dF$$

- □ ‘フィッティング’ と ‘正則化’ のバランスをとる
- □ 経験ベイズ

# 組織の力推定(アウトライン)

## *Input:* 細胞の画像

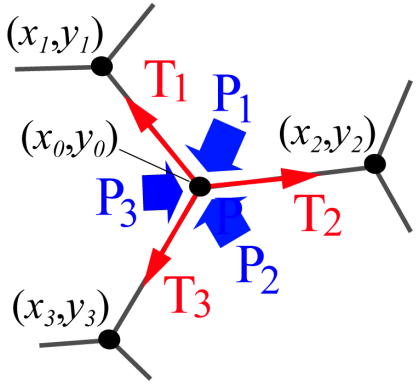





点の位置

$v_1(x_1, y_1)$,
$v_2(x_2, y_2)$,

## 各点での力の釣り合い方程式




$$\alpha_x^1 T_1 + \alpha_x^2 T_2 + \alpha_x^3 T_3 + \beta_x^1 P_1 + \beta_x^2 P_2 + \beta_x^3 P_3 = \gamma \dot{X}_0$$

$$\alpha_y^1 T_1 + \alpha_y^2 T_2 + \alpha_y^3 T_3 + \beta_y^1 P_1 + \beta_y^2 P_2 + \beta_y^3 P_3 = \gamma \dot{Y}_0$$

$$T_1^x = \frac{x_1 - x_0}{\|\vec{x}_1 - \vec{x}_0\|} \times T_1 \qquad P_1^x = \frac{y_2 - y_1}{2} \times P_1$$

$$A\vec{p} = \gamma \vec{V}$$

pressure & tension　　drag

$$\vec{p} = (T_1 \cdots, T_M, P_1, \cdots, P_N)$$
$$\vec{V} = \dot{\vec{x}}$$

$$P(\mathbf{p}|\mathbf{b}) \propto P(\mathbf{b}|\mathbf{p})\, \pi_T(\mathbf{p})$$

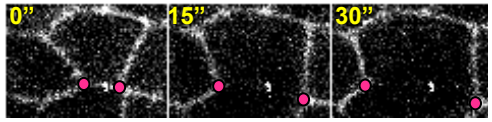
Posterior distribution　　Likelihood　　Prior

$$\exp\left[-\frac{1}{2\sigma^2}\|\mathbf{Ap}-\mathbf{b}\|^2\right]$$

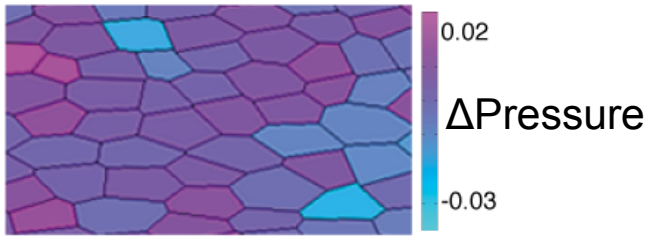
Force balance

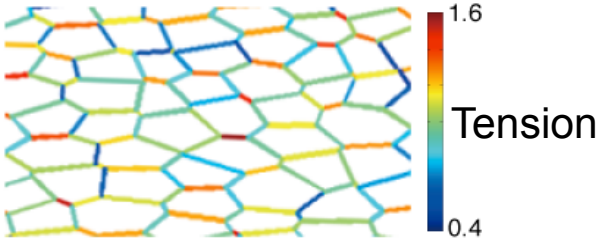
$$\exp\left[-\frac{1}{2\omega^2}\sum_{[ij]}(T_{ij}-T_c)^2\right]$$

Positive tension




## *Output:* 圧力、張力の相対値



# 人工データによるテスト

## 数値計算:

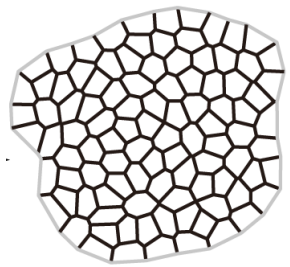
$$U = \sum_{Cell:i} U_e(A_i) + \sum_{Contact:j} U_a(l_j) + \sum_{Cell:i} U_c(L_i)$$

Area elasticity

Cell adhesion, Contraction

Cortical elasticity

ランダム係数

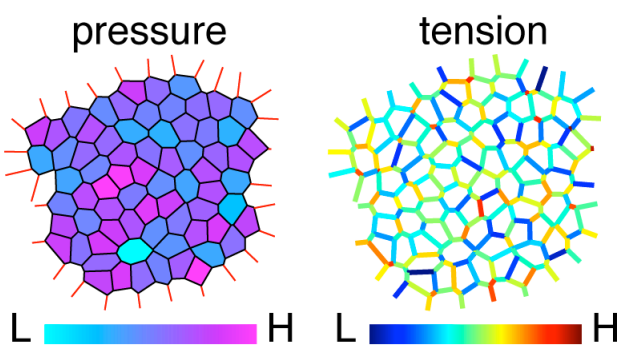


⇒ 圧力•張力の真値を計算

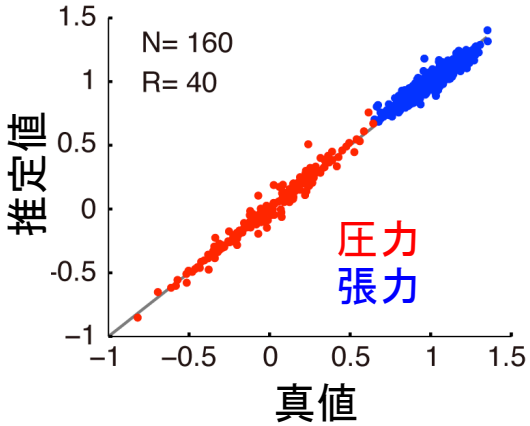
⇓

## 力推定:

真値を隠して形態のみから逆推定

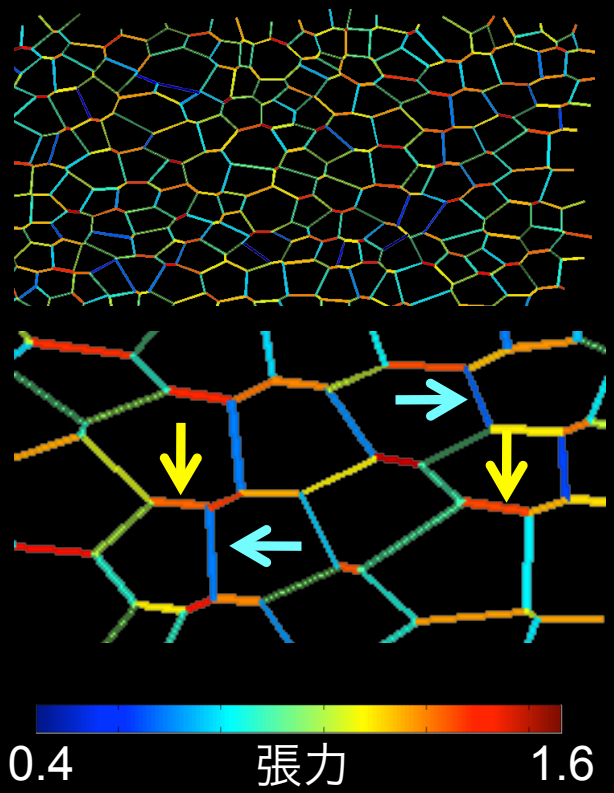



⇒

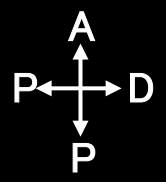


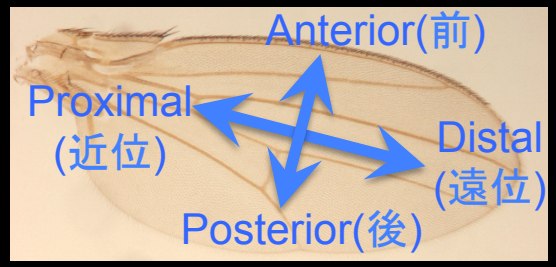
# ショウジョウバエ翅の力場パターン

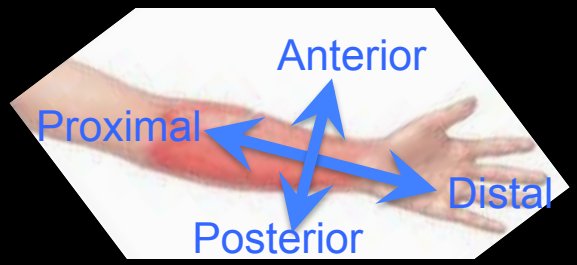
張力の推定値




Developmental stage: 18 h APF



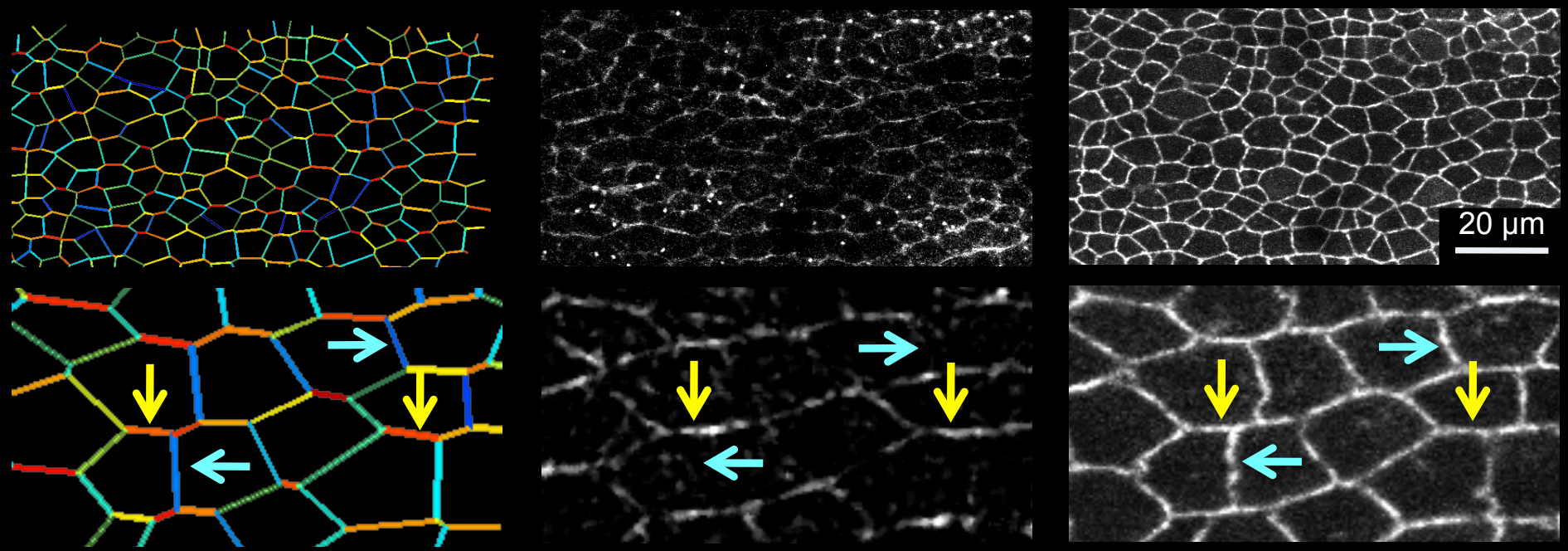

- よく調べられているモデルシステム
- かたちづくりの様々なコンセプトを提供

# 推定した張力とミオシン局在パターンの相関

張力の推定値

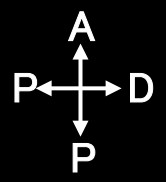
ミオシン
(*sqhp-sqhGFP*)

細胞形態マーカー
(*Dαcatenin::TagRFP*)

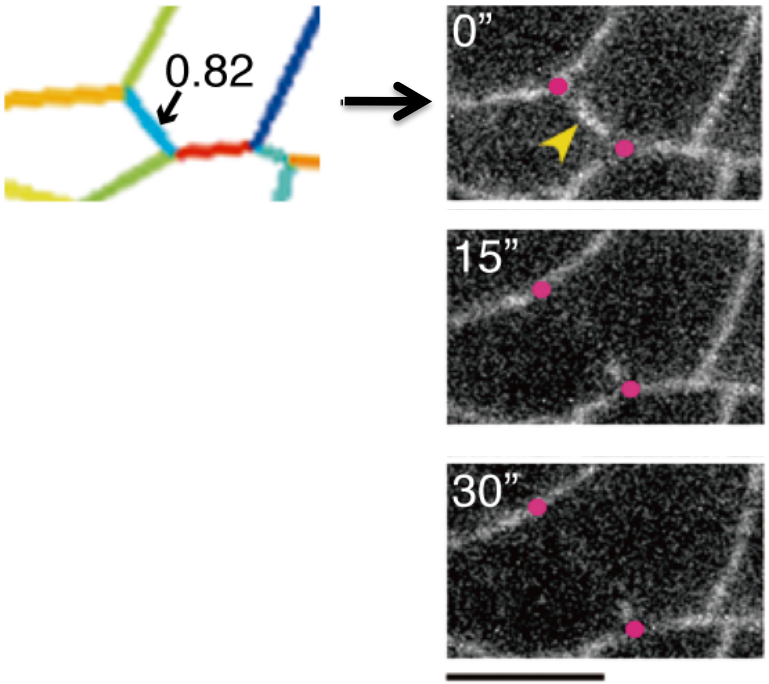


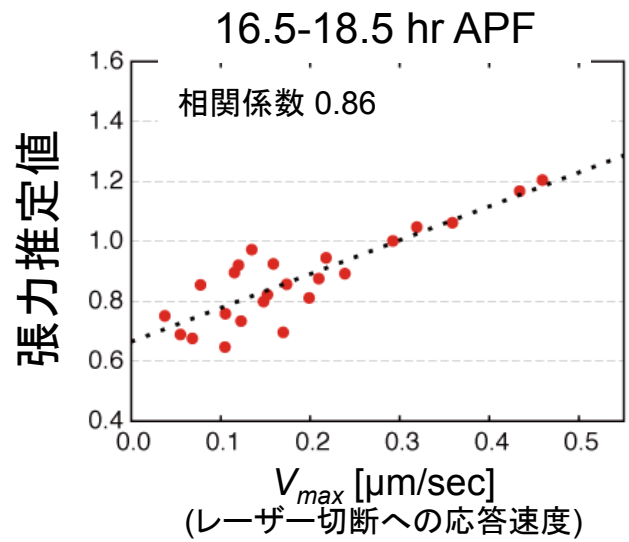

0.4 張力 1.6

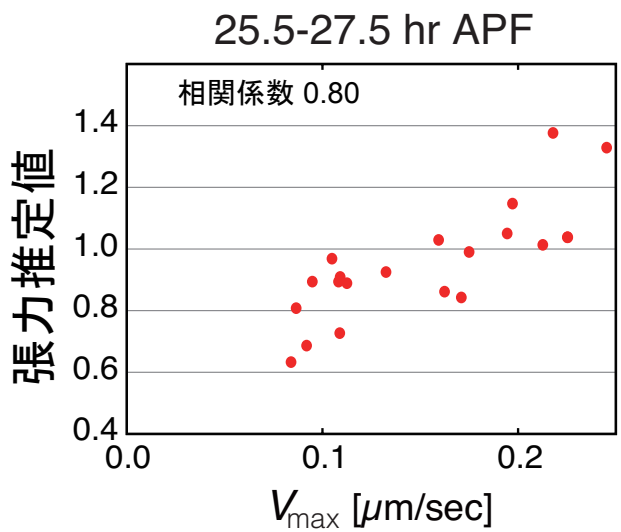
Developmental stage: 18 h APF



# レーザー切断実験との比較

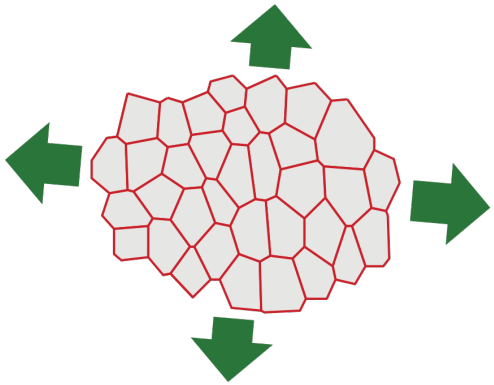


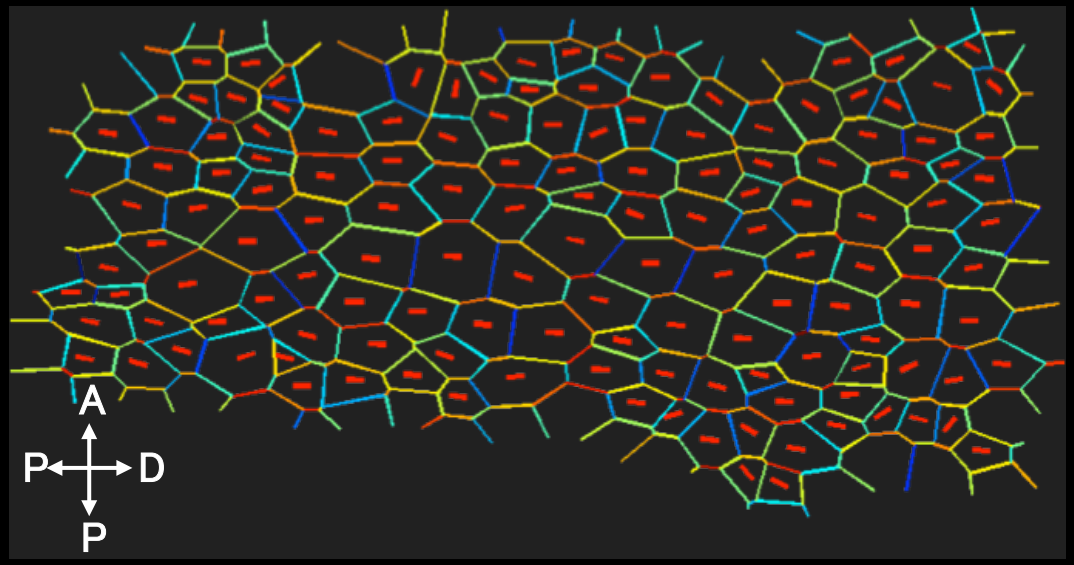

(左) 切断直前の画像データから力推定を行う。
(右) 切断後の応答。

# 応力テンソル

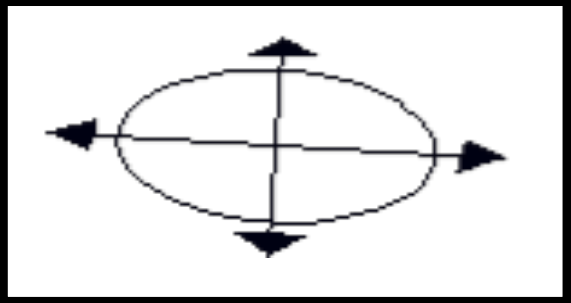


Bachelor tensor

$$\boldsymbol{\sigma} = \frac{1}{A}\left(-\sum_i P_i A_i \mathbf{I} + \sum_{[ij]} T_{ij} \frac{\boldsymbol{r}_{ij} \otimes \boldsymbol{r}_{ij}}{|\boldsymbol{r}_{ij}|}\right)$$



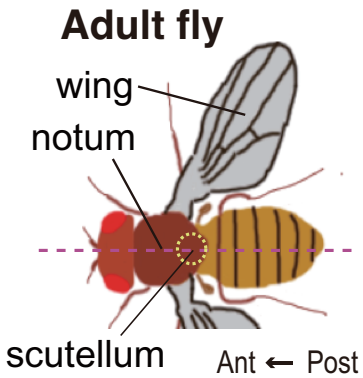

応力楕円

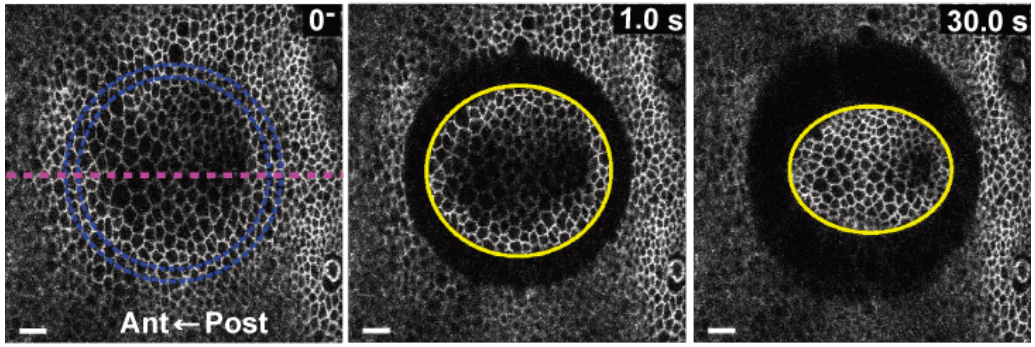


ローカルな最大応力方向

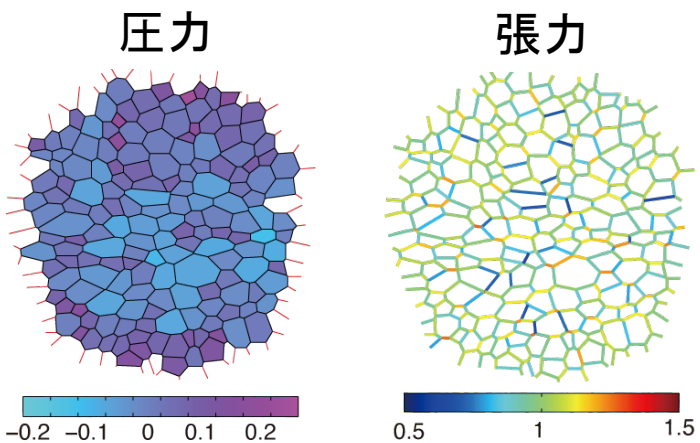
# 大域的な細胞切除実験との比較

## 細胞切除後の細胞集団の異方的な応答

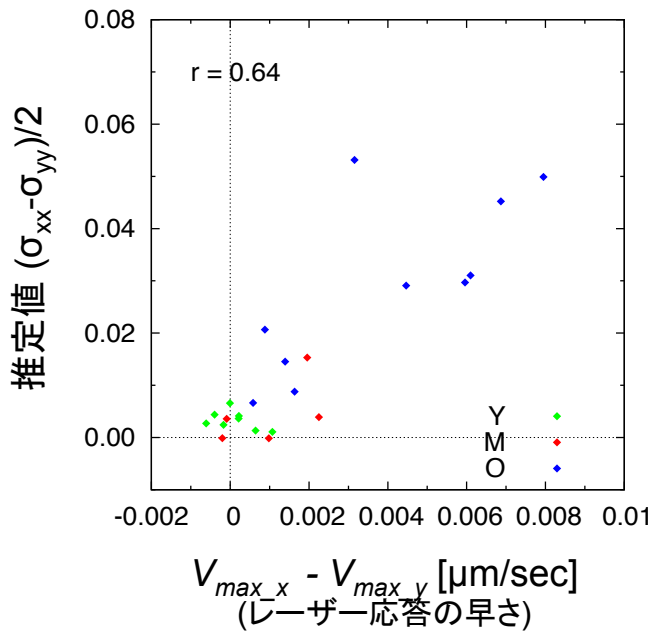



Bonnet et al.
JRSI 2012

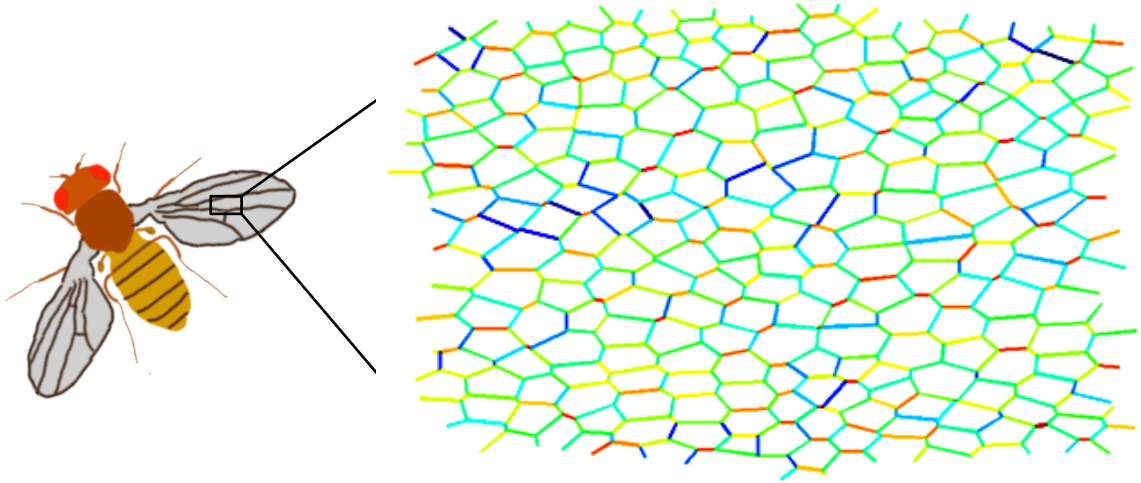



$$\boldsymbol{\sigma} = \frac{1}{A}\left(-\sum_i P_i A_i \mathbf{I} + \sum_{[ij]} T_{ij} \frac{\boldsymbol{r}_{ij} \otimes \boldsymbol{r}_{ij}}{|\boldsymbol{r}_{ij}|}\right)$$




Ishihara et al.
EPJE 2013

# 形態形成の力学制御を階層横断的、定量的に解析することが可能に



① 単一細胞解像度
＞1000細胞 → 分子・細胞動態との対応
組織の応力を定量
力のゆらぎも含めて推定

② 非侵襲的 → 力の時間変化

③ モデルフリー → 細胞の物理特性の推定

# ベイズ統計学の参考文献

東京大学教養学部統計学教室 「自然科学の統計学」 東京大学出版会 (1992)

松原望 「入門ベイズ統計—意思決定の理論と発展」 東京図書 (2008)

C.M. ビショップ 「パターン認識と機械学習」 シュプリンガージャパン (2007)

石黒•松本•乾•田邉 「階層ベイズモデルとその周辺」岩波書店 (2004) 特に1,4章

# 紹介した研究について

Ishihara and Sugimura, J. Theor. Biol. (2012)

Ishihara et al., EPJE (2013)

Sugimura et al., IEEE Eng Med Biol Soc (2013)

Sugimura and Ishihara, Development (2013)

石原 & 杉村, 実験医学 (2013)