

# 論文の内容の要旨

## 機械学習による海馬リップルの検出と評価

氏名 渡邊 裕亮

### 【序論】

海馬の脳波の一種であるリップルは、1976年にその特徴的な波形から公に発表された。リップルは、持続時間がおおよそ 150 ms 未満であり、約 150 Hz を超える高周波成分を含むことが多い。リップルの波形は神経細胞群の同期活動パターンと関連していると報告されており、リップルが記憶固定化に寄与することや記憶想起に関連していることも知られている。すなわち、リップルの波形は特徴的であるだけでなく、記憶情報の処理を反映していると考えられる。

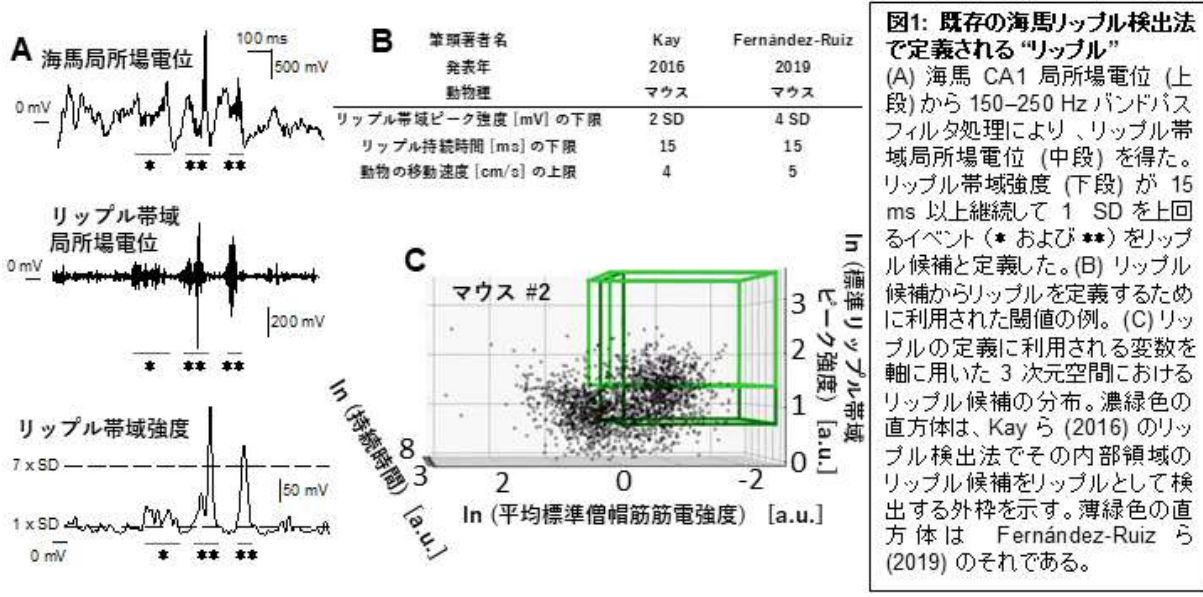
既存のリップル検出法には曖昧さがある。時間軸に関して切り出した脳波から計算されるいくつかの変数に、実験者が任意に決めた閾値を設置し、リップルを定義していく。設定する閾値は統一されていない点は問題となる。また、最終的に検出した“リップル”一つひとつを目視で選別することもある。この方法は実験者の熟練度などの一貫性や再現性の観点から問題があるほか、多大な労力がかかるためにデータの大規模化に対応することが困難である。

こうした背景から、我々は、画像認識のある分野でヒトを超える識別性能を持つようになっている畳み込み型深層ニューラルネットワーク (deep Convolutional Neural Network、以下 CNN) を利用してリップルを定義、検出する手法を提案する。本手法は大規模データにスケールし、客観的であり、ハイスループット可能である。むしろ、データの数が増すごとに、リップル検出精度が向上する。また、既存のリップル検出法とは異なり、データの個体差や電極位置の違いによるリップル検出への直接的な悪影響が緩衝されることが期待される。

### 【結果・考察】

#### 1. 既存のリップル検出法で定義される“リップル”

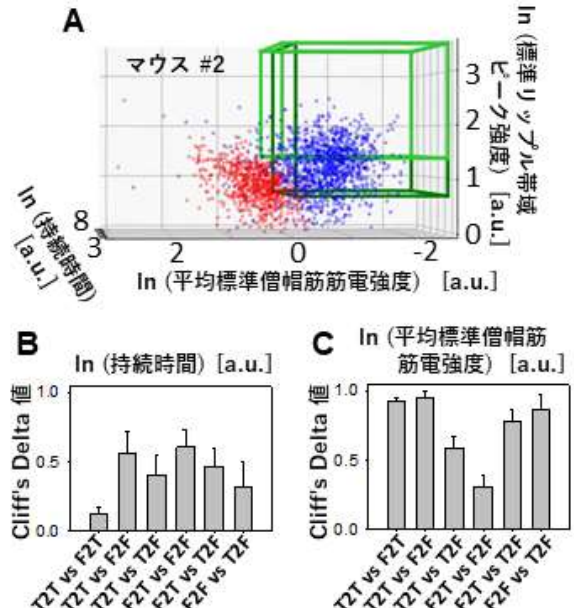
岡田 (2019) の取得した、自由行動下の 5 匹のマウス海馬 CA1 から慢性記録された局所場電位より、リップル候補を定義した (図1A)。既存のリップル検出法で、あるリップル候補がリップルであると許容するためのリップル帯域ピーク強度、リップル持続時間、動物の頭部の移動速度の閾値は実験者によって異なる (図1B)。既存のリップル検出法をシミュレートした (図1C)。結果、異なる閾値を用いてリップルを検出する場合、異なるイベント群をリップルとして検出してしまいうことが分かった。



**図1: 既存の海馬リップル検出法で定義される“リップル”**  
 (A) 海馬 CA1 局所場電位 (上段) から 150–250 Hz バンドパスフィルタ処理により、リップル帯域局所場電位 (中段) を得た。リップル帯域強度 (下段) が 15 ms 以上継続して 1 SD を上回るイベント (\* および \*\*) をリップル候補と定義した。(B) リップル候補からリップルを定義するために利用された閾値の例。(C) リップルの定義に利用される変数を軸に用いた 3 次元空間におけるリップル候補の分布。薄緑色の直方体は、Kay ら (2016) のリップル検出法でその内部領域のリップル候補をリップルとして検出する外枠を示す。薄緑色の直方体は Fernández-Ruiz ら (2019) のそれである。

**2. Gaussian Mixture Model クラスタリングと CNN を用いたリップルの定義**

CNN を用いて局所的な波形の特徴量を利用し、リップル候補からリップルを定義した。以下のように、2 ステップに分けた。ステップ1では、図1Cの3次元空間において、Gaussian Mixture Model (以下、GMM) クラスタリングにより、リップル候補を2クラスに分けた。クラスタ中心の筋電強度の次元の値が小さいクラスをクラスタ T とし、クラスタ T に含まれるリップル候補に荒いラベル True\_noisy を付けた。もう一方のクラスをクラスタ F とし、クラスタ F に含まれるリップル候補に荒いラベル False\_noisy を付けた。ステップ2では、先に付けた荒いラベルが局所的な波形を根拠とした場合には誤りを含むラベルであると解釈し、CNN を用いた Confident Learning によって潜在的な真のラベルを推定した。推定した真のラベルを綺麗なラベル (True\_cleaned もしくは False\_cleaned) と呼ぶことにした (図2A)。



各リップル候補を、荒いラベルから綺麗なラベルへの推移に関して、4 群に分けた。各群を (群名, GMM で得られた荒いラベル, Confident Learning で得られた綺麗なラベル) の順で、それ

**図2: 機械学習を用いたリップルの定義**  
 (A) 図1C の 3 次元空間において、Gaussian Mixture Model (以下、GMM) クラスタリングにより、リップル候補を2クラスに分けた。GMM クラスタリングの結果から得た荒いラベル True\_noisy および False\_noisy から、CNN を利用した Confident Learning により、綺麗なラベル True\_cleaned (青色) および False\_cleaned (赤色) を得た。(B–C) ラベル推移の群別による 2 群間の ln(持続時間) [a.u.] (B) もしくは ln(平均標準倍帽筋電強度) [a.u.] (C) の効果量を示す Cliff's Delta 値。

ぞれ次のように名付けた: (T2T 群, True\_noisy, True\_cleaned), (T2F 群, True\_noisy, False\_cleaned), (F2F 群, False\_noisy, False\_cleaned), (F2T 群, False\_noisy, True\_cleaned).

F2T 群と T2T 群の  $\ln(\text{持続時間})$  [a.u.] の Cliff's Delta 値は  $0.127 \pm 0.040$  (図2B;  $n = 5$  マウス, 平均 ± 標準偏差) であり、効果量は小さかった。F2T 群と T2T 群の  $\ln(\text{平均標準僧帽筋筋電強度})$  [a.u.] の Cliff's Delta 値は  $0.928 \pm 0.024$  (図2C;  $n = 5$  マウス, 平均 ± 標準偏差) であり、効果量は大きかった。F2T 群と F2F 群の  $\ln(\text{平均標準僧帽筋筋電強度})$  [a.u.] の Cliff's Delta 値は  $0.308 \pm 0.084$  (図2C;  $n = 5$  マウス, 平均 ± 標準偏差) であり、効果量は小さかった。これらの結果より、持続時間を根拠に F2T 群が生体内で発生しているリップルを正しく検出しているならば、既存のリップル検出法では検出することができなかつた、動物が動いている時間帯のリップルを確率的に定義することができるようになった。

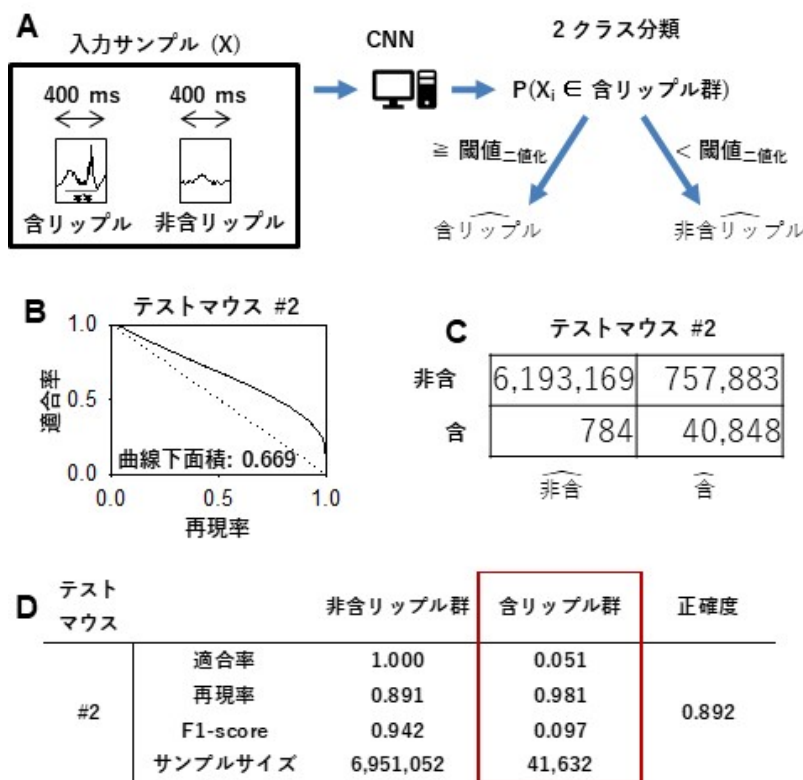
### 3. CNN を用いたリップルの検出

CNN を用いて、学習データにない未知のマウスの海馬局所場電位から正しくリップルを検出できるか検討した (図3A)。True\_cleaned のラベルがついたリップル候補のうち、特に、リップル帯域ピーク強度が  $7SD$  を上回るものを“特に確からしいリップル”と定義した。長さ  $400\text{ ms}$  の海馬局所場電位サンプルのうち、特に確からしいリップルが 1 つだけ、オンセットからオフセットまで完全に含まれているサンプルに、ラベル“含リップル”を付けた。一方で、長さ  $400\text{ ms}$  の海馬局所場電位サンプルのうち、リップル候補を一部分も含まないサンプルにラベル“非含リップル”を付けた。教師あり学習で、含リップルと非含リップルの 2 クラス分類を行った。

全 5 匹のマウスから各 1 匹をテストデータとして交差検証を行った。損失を調整しない場合、モデルの予測は多数派のクラスである非含リップル群であった ( $n = 5$  マウス)。クラス間のサンプルサイズに不均衡が生じていたため、損失関数を独自に考案した調整を行い学習させた。

適合率-再現率曲線の下面積 (図3B) は  $0.72 \pm 0.10$  ( $n = 5$  マウス, 平均 ± 標準偏差) だった。曲線下面積がチャンスレベルの  $0.5$  を上回ったことから、学習したモデルは平均的に未知のマウスの海馬局所場電位からリップルを検出する性能を持つことが分かった。これにより、独自に考案した損失の調整が機能したことが分かった。

閾値二値化を  $0.5$  にして混同行列を求めた (図3C)。混同行列から、各種予測性能指標を求めた (図3D)。含リップル群に関して、再現率は  $0.96 \pm 0.03$ 、適合率は  $0.15 \pm 0.13$  ( $n = 5$  マウス, 平均 ± 標準偏差) であった。また、正確度は  $0.94 \pm 0.04$  ( $n = 5$  マウス, 平均 ± 標準偏差) であった。



**図3: CNN を用いたリップルの検出**  
 (A) 教師あり学習で、CNN による含リップルと非含リップルの 2 クラス分類の模式図。i 番目の 400 ms の海馬局所場電位を入力  $X_i$  とすると、CNN の出力は、 $X_i$  が含リップル群である確率  $P(X_i \in \text{含リップル群})$  である。閾値二値化によって予測ラベル含リップルもしくは非含リップルを最終的な予測とする。(B) 閾値二値化を 0 から 1 に変化させ、リップル群に関する適合率と再現率の組み合わせをグラフにして得られた適合率-再現率曲線。曲線下面積は閾値二値化に関して平均的なモデルの予測性能を示す。(C) 閾値二値化を 0.5 にして得られた混同行列。(D) 閾値二値化を 0.5 にして得られた各種予測性能指標。

### 【総括】

既存の海馬リップルの検出法は、主観的な要素があり判定の根拠が薄かった。本研究では GMM クラスタリングと CNN を利用した Confident Learning による「弱教師あり学習」を用いて、真のリップルと見かけのリップルを、海馬局所場電位の時間的に局所的な波形を根拠に、客観的に定義することに成功した。その結果、S/N 比の小さなリップルや、動物が動いている時間帯のリップルを確率的に定義できるようになった。

本手法は、行動時のリップルを解析するための基礎的なツールとなり得る。また、本手法を用いることで、S/N 比の小さなリップルを確率的に扱うことが可能になるため、電極位置に“ずれ”が生じやすい自由行動下の動物から、より安定して長期的なリップルの観察が可能になると期待される。

### 【参考文献】

(1) Watanabe, Y., Ikegaya, Y. Caffeine increases hippocampal sharp waves in vitro. *Biol. Pharm. Bull.*, 40:1111-1115, 2017.