

学位論文

隠れマルコフモデルを用いた  
マウス状態の自動判定と  
コンソミックマウス系統の特徴付け

学籍番号 20081505

荒川 俊也  
博士（学術）

総合研究大学院大学  
複合科学研究科  
統計科学専攻

平成 24 年度（2012 年度）



審査委員

指導教員	宮里	義彦	教授
主査・副指導教員	栗木	哲	教授
副指導教員	田村	義保	教授
	土谷	隆	教授
	小出	剛	准教授



## 論文要旨

今後、センサの多項目化や、記憶容量の増大等によるデータロガーの高度化に伴い、得られるデータ量が膨大なものになる。特に動物観察においては、人間が従来観察し、行動について判定していたという観察主体の方法では、多様・多量化する情報量に対応しきれない懸念が生じる。更に、研究対象となる個体が増えるに従って、更に情報量も増すため、従来の方法では効率の面からも対応が出来なくなる。

従って、これらのデータロガーの高度化のメリットを活かし、従来、人間が行なってきた観察を自動化することも動物行動の研究においては必要となっている。

従来の行動遺伝学では、マウスの状態推定は、専門家が目視で行い決定していたものであり、非常に手間と時間を要していたが、本論では、この既存の方法に変わり、隠れマルコフモデルを適用し、マウスの状態判定を機械的・自動的にを行うことを主目的とする。従来、マウスの状態は「無関心行動」「社会的匂い嗅ぎ行動」「性器嗅ぎ行動」「追隨行動」「攻撃的追隨行動」「攻撃行動」と6種類に分けられていたが、本論では、無関心行動と、それ以外の行動をまとめたものである「社会的行動」の2種類の場合と、社会的匂い嗅ぎ行動と性器嗅ぎ行動を併せた「匂い嗅ぎ行動」、そして、追隨行動、社会的追隨行動、攻撃行動の3種をまとめた「追隨行動」とした上で、「無関心行動」「匂い嗅ぎ行動」「追隨行動」の3種類の場合に再分類した。そして、それぞれの場合に対して、2状態マルコフモデルおよび3状態マルコフモデルを適用し、社会的行動に着目した隠れマルコフモデルの推定の比較、状態時系列による比較、統計量による比較を実施して、隠れマルコフモデルの妥当性について検証し、自動解析を行うに足るだけの妥当性を有することがわかった。

更に、2状態隠れマルコフモデルでは、先行研究である、Takahashi

et al.(2009) を例として、先行研究では、12[cm] という値を閾値として接触と判定していた場合に対し、隠れマルコフモデルによる社会的行動の判定を比較することによる検討を行った。その結果、接触状態がスパイク状に頻繁に現れるのは、偶然、距離が近づいたためだけであることが確認された。これは、12[cm] という距離が、社会的行動と判定するには、やや大きめであることに起因しているものと推察されること、また、隠れマルコフモデルでは距離が離れた2個体が追跡状態にある場合をも社会的状態として判定しており、この点も単純な距離による接触判定に比して優れた点であるといえることが判明した。更に、コンソミック系統毎の接触時間の総和に関する比較検討、コンソミック系統毎の接触回数に関する比較検討についても実施し、マルコフモデルによる推定結果と、専門家による観察結果にほとんど差が無いことが示唆された。

2状態マルコフモデルは、変数の自由度が2個である特徴を活かして、時系列毎の無関心行動と社会的行動の相互遷移から算出されるマルコフ遷移確率を二次元平面上に図示した。そして、亜種間コンソミックマウスと呼ばれている B6 および MSM と比べて、コンソミック系統および雌雄の違いを、視覚的に検証した。その結果、B6 の周辺に分布する場合と、B6 と MSM を結んだ右下がりの直線上および直線に沿って分布する（コンソミックマウスは、B6 と MSM を結んだ直線の内分点および内分点近傍に分布する）という特徴が判明した。加えて、Chr 6C マウスについては、これらの特徴とは異なっており、他のコンソミックマウスと比較して特異な性質を持つことが示された。これらは、Kullback-Leibler ダイバージェンスレートの最小値の観点からも明らかであった。

さらに、人間は、時系列毎のマウスの行動を目視観察する際に、一連の行動のうちで、他者への接触度合い、追従度合いから、相手との

関係性の度合いを認知・判断することが可能であると考えられる。そこで、21名の評価者を募り、64種類のマウスの動画像を観察することで、接触時間や回数などを手掛かりにして、マウスの「社会性」の度合いを判定させた。一方で、コンソミックマウス毎のマウスの状態推定結果とマルコフ遷移確率を求め、これらの結果より、MSM度という社会性を示す指標を作成した。その結果、マルコフ遷移確率を用いた簡単な線形モデルで表されることがわかった。また、無関心状態から社会的行動へのマルコフ遷移確率、および、社会的行動から無関心状態へのマルコフ遷移確率の両方を用いた線形モデルが最適であることを示した。

また、推定MSM度と観察MSM度の相関係数と、21名の評価者の属性について見ると、統計科学に関係する大学院博士後期課程学生か、博士号取得者の相関係数が高い傾向にある。従って、人間が、動画観察によってマウスの社会性を判定する際、機械による推定結果、つまり、推定MSM度に近い精度で、マウスの社会性を判定できるか否かは「統計科学に関係する研究の有無」や「日常的に数式を扱っている」ことを基本として、統計科学の幅広い知見の有無に依存する可能性が示唆された。

以上の通り、本論文は、3つの観点から、学問における貢献が成されたものと考えられる。

#### 【統計・機械科学的観点】

マウスの動画像より抽出されたトラッキングデータより、物理量を抽出し、2状態および3状態隠れマルコフモデルを適用して、「無関心状態」と「社会的行動」の2状態、および、「無関心状態」「匂い嗅ぎ行動」「追隨行動」の3状態に自動判定することを可能とした。

#### 【生物学的観点】

2状態隠れマルコフモデルによるマウス状態の自動判定結果より、マ

マルコフ遷移確率を算出して、2次元平面にプロットした。そして、Chr 13 および Chr 15 の雌雄の特異性、および、B6 マウスと MSM マウスと、コンソミック系統および雌雄の差異を視覚化したと共に、Chr 6C の特異性を明確化した。

**【認知科学的観点】**

21名の評価者が動画像を観察し、社会性の有無を評価した結果と、コンソミックマウス毎のマルコフ遷移確率を用いて、社会性の定量化を試みた。その結果、「無関心状態」から「社会的行動」に遷移する確率と、「社会的行動」から「無関心状態」に遷移する確率を用いた簡単なモデルで定量化できることがわかった。さらに、「社会性」の定量化結果と、各評価者の評価結果の相関係数と、評価者のバックグラウンドの関係を検討した結果、統計科学に関係する大学院博士後期課程学生か、博士号取得者の相関係数が高いことが示唆された。





# 目次

第1章	序論	1
1.1	背景	1
1.2	本論文の目的と意義	2
1.3	本論文の構成	6
第2章	解析に用いたデータの説明	9
2.1	マウス行動解析ソフト	11
2.2	マウス行動解析ソフトを用いた取得データの扱いについて	11
2.3	まとめ	12
第3章	マルコフモデル	15
3.1	はじめに	15
3.2	2状態マルコフモデルと3状態マルコフモデル	15
3.2.1	2状態マルコフモデル	16
3.2.2	3状態マルコフモデル	21
3.3	まとめ	24
第4章	隠れマルコフモデル	27
4.1	はじめに	27
4.2	隠れマルコフモデルとは	27
4.3	隠れマルコフモデルの適用方法	29

4.4	2状態隠れマルコフモデル	30
4.5	3状態隠れマルコフモデル	35
4.6	2状態マルコフモデルを適用した具体例	36
4.7	隠れマルコフモデルを用いたマウス行動先行研究について	36
4.8	まとめ	38
<b>第5章</b>	<b>観察データと隠れマルコフモデルによる推定の比較</b>	<b>41</b>
5.1	はじめに	41
5.2	社会的行動に着目した隠れマルコフモデルの判定の妥当性	41
5.3	状態時系列による比較	46
5.4	統計量の比較	49
5.5	まとめ	49
<b>第6章</b>	<b>先行研究との比較</b>	<b>51</b>
6.1	はじめに	51
6.2	時系列による比較	51
6.3	コンソミックシステム毎の接触時間の総和に関する比較検討	52
6.4	コンソミックシステム毎の接触回数に関する比較検討	56
6.5	まとめ	59
<b>第7章</b>	<b>マルコフ遷移確率に基づくコンソミックマウスの特徴抽出</b>	<b>61</b>
7.1	はじめに	61
7.2	マルコフ遷移確率によるコンソミックシステムの特徴付けについて	62
7.3	コンソミックマウスのシステム別のばらつき方	62

7.4	コンソミックマウス系統間のマルコフ遷移確率の比較 . . . . .	65
7.5	permutation test について . . . . .	73
7.5.1	permutation test による雌雄の比較 . . . . .	75
7.5.2	permutation test による B6 マウスとの比較 . . . . .	75
7.5.3	permutation test の結果と視覚化との対応 . . . . .	75
7.6	まとめ . . . . .	77
<b>第 8 章</b>	<b>マウスの社会性</b>	<b>79</b>
8.1	はじめに . . . . .	79
8.2	主観評価によるマウスの社会性判定調査実験 . . . . .	79
8.3	マルコフ遷移確率を用いたマウスの社会性推定 . . . . .	81
8.4	観察 MSM 度と推定 MSM 度の相関 . . . . .	83
8.5	マルコフ遷移確率の推定 MSM 度への寄与 . . . . .	86
8.6	推定 MSM 度と観察 MSM 度の相関係数と被験者の属性 に関する考察 . . . . .	94
8.7	まとめ . . . . .	97
<b>第 9 章</b>	<b>結論</b>	<b>99</b>
9.1	本研究の成果 . . . . .	99
9.2	本研究の適用例 . . . . .	100
9.3	今後の課題 . . . . .	101
<b>付録 1</b>	<b>実験に使用したマウスについて</b>	<b>105</b>
1	コンソミック系統について . . . . .	105
2	マウス亜種間コンソミック系統の作成とその応用 . . . . .	105
3	飼育方法 . . . . .	106
<b>付録 2</b>	<b>DuoMouse について</b>	<b>107</b>

付録3	マウスの社会性判定調査実験における教示内容と回答用紙	111
	謝辞	115
	参考文献	119

# 目 次

1.1	マウス動画像 ( B6f01n ) , 上 : 無関心状態の例 , 下 : 社会的行動の例 . . . . .	4
2.1	各種物理量の表示と , 専門家目視判定と 2 値隠れマルコフモデルを比較した表示例 . . . . .	12
3.1	簡略化したマウス状態 . . . . .	16
3.2	2 状態マルコフモデル概念図 . . . . .	17
3.3	3 状態マルコフモデル概念図 . . . . .	22
4.1	隠れマルコフモデルの例 . . . . .	28
5.1	Chr 19 マウスのうちの 1 種類の判定例 . . . . .	44
5.2	Chr 2C マウスのうちの 1 種類の判定例 . . . . .	45
5.3	専門家と 2 状態隠れマルコフモデルの判定の時系列比較	47
5.4	専門家と 3 状態隠れマルコフモデルの判定の時系列比較	48
5.5	2 状態隠れマルコフモデルに関する 50 種類のコンソミックマウスの社会的行動判定時間の相関 . . . . .	50
5.6	3 状態隠れマルコフモデルに関する 50 種類のコンソミックマウスの社会的行動判定時間の相関 ( 左図 : 匂い嗅ぎ行動 , 右図 : 追隨行動 ) . . . . .	50
6.1	12cm 接触判定と 2 状態隠れマルコフモデルの判定の時系列比較 . . . . .	53

6.2	接触時間の総和 (A) と社会時間判定時間の総和 (B) の比較	54
6.3	匂い嗅ぎ行動と追隨行動における専門家目視観察 (A,C) と HMM 推定結果 (B,D) の比較	56
6.4	接触頻度 (a) と無関心状態・社会的行動が切り替わる期待値 (b) の比較	58
7.1	全コンソミックマウスのマルコフ確率の分布	63
7.2	コンソミック系統毎のマルコフ確率分布とばらつきを示す円	70
7.3	コンソミック系統雌雄別のマルコフ平均値の分布	71
7.4	Kullback-Leibler ダイバージェンスレートの最小値 (雄)	72
7.5	Kullback-Leibler ダイバージェンスレートの最小値 (雌)	72
7.6	コンソミック系統雌雄別のマルコフ平均値の分布 (特徴的なマウスのラベリング有り)	76
8.1	コンソミック系統別の評価者観察結果	82
8.2	$p_{01}$ および $p_{10}$ を用いた場合の MSM 度の相関	84
8.3	検証結果	85
8.4	評価者 21 名の観察 MSM 度と推定 MSM 度の相関	90
8.5	$p_{01}$ のみを用いた場合の MSM 度の相関	91
8.6	$p_{10}$ のみを用いた場合の MSM 度の相関	91
8.7	$\mu_1$ のみを用いた場合の MSM 度の相関	92
8.8	コンソミック系統雌雄別のマルコフ平均値の分布と推定 MSM 度一定の直線	95
9.1	力学的モデルの一例	103
10.1	DuoMouse	109

# 表 目 次

2.1	530 ペアのマウスの内訳 . . . . .	10
5.1	様々な観点からの一致率の比較 . . . . .	43
7.1	permutation test の結果 . . . . .	74
8.1	モデル別の相関係数 (1) . . . . .	86
8.2	モデル別の相関係数 (2) . . . . .	92
8.3	モデル別の AIC の比較 . . . . .	93
8.4	評価者毎の相関係数 . . . . .	96





# 第1章 序論

## 1.1 背景

近年，ハードウェアおよびソフトウェアの性能向上に伴い，個別科学の分野の中でデータが多く取れるようになった．例えば，自動車工学においては，CAN(Controller Area Network)と呼ばれる，ボッシュが規格したネットワークがあり，車両データより車速，加速度，ブレーキ圧，ステアリングの舵角や，障害物の検出などが出来るようになるなど，車両の情報が多く取れるようになっている(柵木(2007))．

上記では一例として自動車工学の例を挙げたが，生物学の分野においても同様のことが言える．例えば，記録装置(データロガー)を用いることによって，観察できない動物の行動を調べることが可能となり，ペンギンやマンボウは海中で，ミズナギドリや鵜は大海原で，どのように餌を取り，活動しているかを調べることが可能となったり(佐藤(2011))，マイクロデータロガーを用いたアカウミガメの潜水行動の研究事例(南川(2006))などがある．

自動車工学の例，生物学の例に示されるように，何れの学問分野においても，センサの多項目化や，記憶容量の増大等によるデータロガーの高度化に伴い，得られるデータ量が膨大なものになっている．特に動物観察においては，人間が従来観察し，行動について判定していたという観察主体の方法では，多様・多量化する情報量に対応しきれない懸念が生じる．更に，研究対象となる個体が増えるに従って，情報量も増すため，従来の方法では効率の面からも対応が出来なくなる．

従って、これらのデータロガーの高度化のメリットを活かし、従来、人間が行なってきた観察を自動化することも動物行動の研究においては必要となっている。

その際、人間の知的な行動の判断、例えば、学習や推定などを機械に行わせるということは、今後の個別科学の重要な問題であることは言うまでもない。

## 1.2 本論文の目的と意義

本論文では、動物の中でもマウスを具体例として取り上げて、マウスの状態を機械によって自動判定することを試みることを第一の目的とした。マウスの遺伝子と人間の遺伝子は殆どが共通であり、マウスにあって人間には存在しない遺伝子（あるいはその逆）の割合は1%以下であると言われている。そのため、マウスの行動遺伝学に関する研究を通じ、人間の疾患原因に起因する遺伝子を解明する研究が行われている（小出，山元(2011)）。しかし、専ら、専門家の目視観察に基づいて、行動と遺伝子の関係を解明する方法が多い。

近年、マウスの遺伝的背景と社会的行動の関係を解明するために、C57BL/6Jcl(B6)とMSM/Ms(MSM)のコンソミック系統B6-ChrN<sup>MSM</sup>を用いた研究が進められている。ここで、コンソミック系統とは、マウス染色体21対について、それぞれ1対の染色体のみが他系統の染色体と置き換えられた系統群である。この場合、B6の1対の染色体のみがMSMのものと置き換えられており、残りの染色体は全てB6と同一である。研究にあたっては、遺伝的背景が同等の同性のマウスのペアをオープンフィールドに入れ自由に探索させ、専門家が目視でマウスの行動状態を観察して判別し、コンソミック系統毎の特徴を検討することが行われている。

しかし、この方法では、マウスの種類が少ない場合は、専門家の目視観察によって逐一状態を判断することが可能であるが、マウスの種類が多くなった場合は、時間や効率の観点からも好ましくない。

そこで、本研究では、前節で述べたような、データロギングを活用した方法により、ログデータを用いて隠れマルコフモデルによってマウスの状態量を推定することを行うことを主目的とする。データについては、マウスの動画像より、マウスの動きをトラッキングしたトラッキングデータを用いて、トラッキングデータより、「2匹のコンソミックマウス間の距離（相対距離）」「2匹のマウスの距離の変化」「2匹のコンソミックマウスのなす角（相対角度）」「2匹のマウスの速さの平均」を算出した。これらのデータを教師データとして、マウスの状態を自動判定することとした。

本研究では60cm × 60cmの正方形のフィールド内で様々な行動を呈している、同系統および同性のマウスペアについて、10分間の行動を撮影した、530ペアのマウスに関する動画像を用いた（図1.1）。これらの動画像は1秒あたり3フレームからなるため、1つの動画像は1800フレームから構成されている。530ペアの動画像のうち、50ペアの動画像について、専門家が目視で行動を観察し、自作の評価用ソフトウェアを用いてフレーム単位で状態を評価した。隠れマルコフモデルの教師データでは、この50ペアの評価結果を教師データとして使用し、マウスの行動状態の自動判定については530ペア全てについて行った（荒川ら, Arakawa et al. (2012)）。

なお、マウスの行動観察の自動化に隠れマルコフモデルを用いる研究は最近いくつか見受けられ（Carola et al. (2011), Vetrov et al. (2008)）、具体的な観察対象は異なるものの、本研究もその流れの中に位置づけることができよう。本来は状態の判定は人間が主観的に行う部分があり、観察者によって判定結果に違いがあることは否めない。動物観察

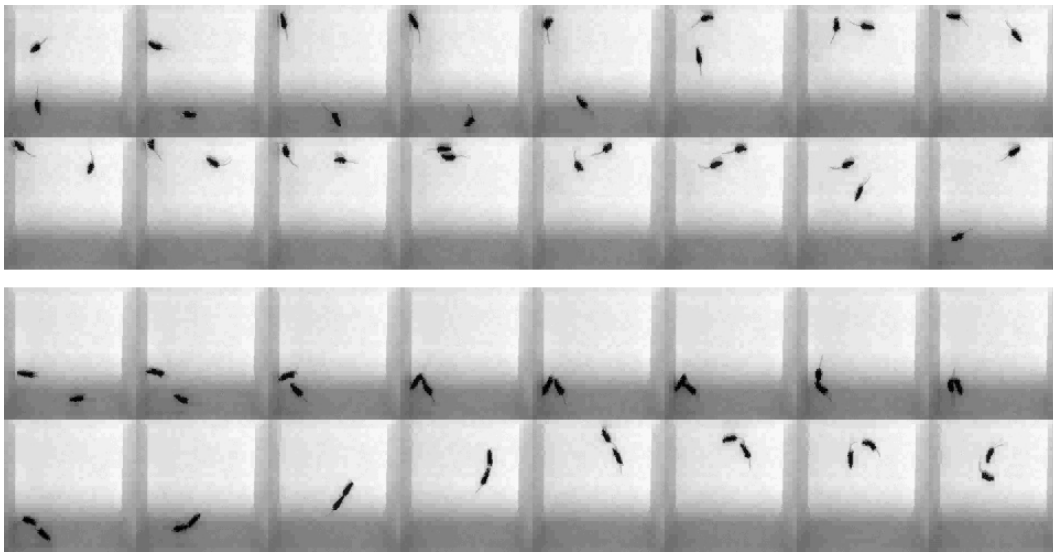


図 1.1: マウス動画像 (B6f01n) , 上 : 無関心状態の例 , 下 : 社会的行動の例

用商用ソフトウェアの中にもそのような機能を組み込んだと主張しているものが現れつつあるようであるが (Cleversys.Inc.(2011)) , 観察作業を機械化するにあたっては , 判定結果の客観性・妥当性をどのように吟味して十分に担保するかは難しい問題であることに留意すべきである .

本論では , 単にマウスの状態を判定するだけに留まらず , 判定した結果より , マルコフ遷移確率を用いて , コンソミックマウス毎の特徴について検討したことも特徴であり , 行動遺伝学に対する一つの貢献と言える . 2 状態に限定した議論ではあるが , コンソミックマウスの状態判定結果より , マルコフ遷移確率を求め , 2次元平面にマルコフ遷移確率をプロットした . そして , コンソミックマウス系統雌雄別毎の特徴を把握すると共に , 専門家の観察のみでは判定不可能であった , Chr 13 および Chr 15 マウスの雌雄別の特徴を抽出した . さらに , B6 と MSM に対する関係を明確化するために , マルコフ遷移確率の , コン

ソミック系統毎の平均値 (MTS: *Markov Transition Score*) を算出し、2次元平面にプロットした。その結果、Chr 6Cの特異性を抽出するということが可能となり、従来の観察主体の手法では発見できなかった特徴を見出すことに成功した。

上記議論に加え、本論では、マウスの自動判定結果を用いて、「社会性」に関する人間の感じ方について、認知科学的な観点からの議論も試みた。マルコフ遷移確率に応じて、人間は、動物の行動について「社会性」を感じるものと思われる。例えば、動画像全体のうちで、どの程度「社会的行動」となる時間を占めているかによって、動物の行動について「社会性」の度合いを感じるものと思われる。特に、発達心理学では、例えば、「対人行動（他者に対して適切な対応ができること）」や「集団行動（集団の中で協調的に行動できること）」が「社会性」であると考えられており（中島ら（1999））、マウスペアの行動によって「社会性」の有無を判定することができるものと考えられる。

そこで、21名の評価者が、マウスの動画像を観察し、社会性の度合いを評価した結果を用いて、マウスの社会性の度合いを、マルコフ遷移確率の線形和で表すことを試みた。その結果、人間が動画像を参照して、社会性の有無を認識するという認知・判断活動は、マルコフ遷移確率の線形和という極めて単純なモデルによって表されることが示唆された。

最後に、マウスの社会性を示すモデルと、21名の評価者による評価結果の相関の高さは、評価者の「統計科学に関係する研究を行なっている」ということや「日常的に数式を扱う業務や研究を行なっている」という属性、特に統計科学に関係する大学院博士後期課程学生か、博士号取得者の相関係数が高いことが示唆された。

以上の通り、本論文は、3つの観点から、学問における貢献が成されたものと考えられる。

**【統計・機械科学的観点】**

マウスの動画像より抽出されたトラッキングデータより、物理量を抽出し、2状態および3状態隠れマルコフモデルを適用して、「無関心状態」と「社会的行動」の2状態、および、「無関心状態」「匂い嗅ぎ行動」「追隨行動」の3状態に自動判定することを可能とした。

**【生物学的観点】**

2状態隠れマルコフモデルによるマウス状態の自動判定結果より、マルコフ遷移確率を算出して、2次元平面にプロットした。そして、Chr 13およびChr 15の雌雄の特異性、および、B6マウスとMSMマウスと、コンソミック系統および雌雄の差異を視覚化したと共に、Chr 6Cの特異性を明確化した。

**【認知科学的観点】**

21名の評価者が動画像を観察し、社会性の有無を評価した結果と、コンソミックマウス毎のマルコフ遷移確率を用いて、社会性の定量化を試みた。その結果、「無関心状態」から「社会的行動」に遷移する確率と、「社会的行動」から「無関心状態」に遷移する確率を用いた簡単なモデルで定量化できることがわかった。さらに、「社会性」の定量化結果と、各評価者の評価結果の相関係数と、評価者のバックグラウンドの関係を検討した結果、統計科学に関係する大学院博士後期課程学生か、博士号取得者の相関係数が高いことが示唆された。

### 1.3 本論文の構成

本論文は次の通り構成されている。

第2章では、本論文で扱ったコンソミックマウスのデータについて述べると共に、どのようなデータを取得し、状態判定に活用したかを述べる。

第3章では，マルコフモデルについて述べる．本論文では，マウスが，マルコフモデルに基づいて行動しているものと考えて検討を進めている．多く存在するマウスの行動モデルを，2状態マルコフモデルおよび3状態マルコフモデルに簡略化しているが，この簡略化の方法，およびモデルについて説明する．

第4章では，隠れマルコフモデルについて述べる．トラッキングデータより抽出された物理量を用いた上で，有限個の状態の遷移がマルコフモデルに従い，状態に応じて観測量の分布が決まる．これより，直接観察できないマウスの状態を推定することを，2状態および3状態隠れマルコフモデルを用いて実施した．本章において，マウス状態の自動推定の中心となるアルゴリズムを詳細に説明する．

第5章では，観察データと隠れマルコフモデルによる推定の比較について述べる．第4章では，隠れマルコフモデルを用いて，コンソミックマウスの状態判定について実施したが，専門家の観察結果と比較することによって，隠れマルコフモデルの妥当性の検証について説明する．なお，妥当性の検証については，2状態隠れマルコフモデルによる自動判定と，専門家の観察結果において，社会的行動に着目した比較，状態時系列による比較，統計量の比較の3点によって検証を実施した．

第6章では，先行研究との比較について述べる．先行研究として，本論では，Takahashi et al.(2009)との比較を実施した．Takahashi et al.(2009)では，マウスペアの距離が12[cm]以下を接触と見なしており，その判定基準と，隠れマルコフモデルによる自動判定を比較した．それに加え，Takahashi et al.(2009)にて述べている接触回数についても，マウスの行動変化の期待値を算出し，比較することによって，本論で述べる自動判定の有効性および妥当性について説明する．

第2章から第6章までは，機械・統計学的観点による貢献について



述べたものである。

第7章では、マルコフ遷移確率に基づくコンソミックマウスの特徴抽出について述べる。2状態隠れマルコフモデルによる自動判定結果を用いたマルコフ遷移確率を2次元平面に図示することによって、従来の専門家による観察ではわからなかった、コンソミックマウスの特異性について検討する。系統雌雄別にMTSを中心とした半径 $1.96\sigma$ の円を描くことで、コンソミックマウス系統毎の特徴や、個体間のばらつき方について検討する。また、系統雌雄別にMTSをプロットし、B6マウスとMSMマウスとの位置を比較することによって、コンソミックマウスの特徴を明確化すると共に、Chr 6Cの特異性について示した。更に、permutation testを実施することによって、雌雄の比較の裏付けや、B6とのそれ以外のマウスの位置関係の裏付けを実施した。

第7章では、生物学的観点による貢献について述べたものである。

第8章では、マウスの「社会性」について述べる。マウスに「社会性」を有していることを前提として、評価者試験を実施した結果と、マルコフ遷移確率を用いて「社会性」を示す尺度を定量化すると共に、「社会性」の定量化に寄与する因子が、時々刻々とした状態遷移を表すマルコフ遷移確率と、長期的な状態遷移を表す定常確率のどちらの影響が大きいかを示した。また、21名の評価者それぞれが感じている「社会性」の尺度と、定量化した「社会性」を比較して、定量化した「社会性」によって、21名の評価者それぞれが感じている「社会性」がどの程度うまく説明できるかを検討した。その結果、統計科学に関する統計科学に關係する大学院博士後期課程学生か、博士号取得者の相関係数が高いことが示唆された。

第8章では、認知科学的観点による貢献について述べたものである。

第9章はまとめである。

## 第2章 解析に用いたデータの説明

本章では，コンソミックマウスの状態判定およびその解析に用いたデータについて説明する．

前章で述べたように，本研究では60cm × 60cmの正方形のフィールド内で様々な行動を呈している，同系統および同性のマウスペアについて，10分間の行動を撮影した，530ペアのマウスに関する動画像を用いた．この動画像は，コンソミックマウスの同系統および同性のペアの動画像であり，国立遺伝学研究所マウス開発研究室の小出研究室にて動画像データとして撮影されたものである．

これらの撮影された動画像データは1秒あたり3フレームからなるため，1つの動画像は1800フレームから構成されている．そして，これらの動画像データより，コンソミックマウスの動きをトラッキングし，物理量（§4.4にて述べる）を抽出し，社会性と遺伝子の検討を行なうという解析を実施した．

なお，状態推定および解析に用いた530ペアのマウスの内訳を表2.1に示す．表2.1に示す通り，各コンソミックマウス毎に，雌雄共に大凡10個体を対象としている．

これら530ペアのコンソミックマウスのトラッキングデータより抽出された物理量を参照にし，次節で示すソフトウェアを用いて，専門家が目視で，フレーム毎にマウスの状態の評価を実施した．

表 2.1: 530 ペアのマウスの内訳

<b>Consomic Mice</b>	<b>Male</b>	<b>Female</b>	<b>Total</b>
<b>B6</b>	<b>14</b>	<b>14</b>	<b>28</b>
<b>Chr 1</b>	<b>13</b>	<b>11</b>	<b>24</b>
<b>Chr 2C</b>	<b>10</b>	<b>11</b>	<b>21</b>
<b>Chr 2T</b>	<b>11</b>	<b>11</b>	<b>22</b>
<b>Chr 3</b>	<b>11</b>	<b>11</b>	<b>22</b>
<b>Chr 4</b>	<b>11</b>	<b>11</b>	<b>22</b>
<b>Chr 6C</b>	<b>10</b>	<b>11</b>	<b>21</b>
<b>Chr 6T</b>	<b>12</b>	<b>11</b>	<b>23</b>
<b>Chr 7</b>	<b>13</b>	<b>11</b>	<b>24</b>
<b>Chr 8</b>	<b>11</b>	<b>10</b>	<b>21</b>
<b>Chr 9</b>	<b>11</b>	<b>10</b>	<b>21</b>
<b>Chr 11</b>	<b>10</b>	<b>10</b>	<b>20</b>
<b>Chr 12C</b>	<b>11</b>	<b>11</b>	<b>22</b>
<b>Chr 12T</b>	<b>11</b>	<b>10</b>	<b>21</b>
<b>Chr 13</b>	<b>11</b>	<b>10</b>	<b>21</b>
<b>Chr 14</b>	<b>11</b>	<b>12</b>	<b>23</b>
<b>Chr 15</b>	<b>16</b>	<b>12</b>	<b>28</b>
<b>Chr 16</b>	<b>11</b>	<b>11</b>	<b>22</b>
<b>Chr 17</b>	<b>11</b>	<b>11</b>	<b>22</b>
<b>Chr 18</b>	<b>6</b>	<b>3</b>	<b>9</b>
<b>Chr 19</b>	<b>12</b>	<b>10</b>	<b>22</b>
<b>Chr XC</b>	<b>10</b>	<b>10</b>	<b>20</b>
<b>Chr XT</b>	<b>10</b>	<b>10</b>	<b>20</b>
<b>Chr Y</b>	<b>0</b>	<b>11</b>	<b>11</b>
<b>MSM</b>	<b>10</b>	<b>10</b>	<b>20</b>
<b>Total</b>	<b>267</b>	<b>263</b>	<b>530</b>

## 2.1 マウス行動解析ソフト

ここでは、マウスの動画像を解析し、データ解析を行うために作成した、javaによるソフトウェアについて説明する。本ソフトウェアは、共同研究者である柿原聡氏（政策研究大学院大学）が作成したものである。このソフトウェアの動作状況を図 2.1 に示す。なお、図 2.1 は、B6 マウスを例として表示したものである。本ソフトは、マウスの動画像を観察しながら、トラッキングデータにより得られたマウスの座標データから特徴量として抽出された4つの物理量（§4.2 で述べる）と、マウスが無関心状態であるか、社会的行動であるかを時系列的に確認することができる。なお、図 2.1 において、右側のウィンドウに関して、各物理量を示す時系列データを示す箇所の上半分は隠れマルコフモデルによる推定結果であり、下半分は専門家の目視による判定結果を示している。

本ソフトウェアは、早送り、巻戻しが可能であると共に、再生速度を変更することが可能である。また、各フレーム毎にテンキーを押すことによって、テンキーに応じたマウスの状態を.csv ファイルに書き込み、データとしてロギングすることができる。今回、専門家がマウスの行動を観察し、判定した際にも、本ソフトウェアを用いて、フレーム毎にマウスの動画像を確認しながらマウスの状態を主観評価に基づいて、ロギングした。

## 2.2 マウス行動解析ソフトを用いた取得データの扱いについて

前節では、マウス行動解析ソフトを用いて、専門家がマウスの行動を観察した上で、マウスの状態を主観評価に基づいて、ロギングしたことを説明した。このロギングデータでは、フレーム毎に、マウスの

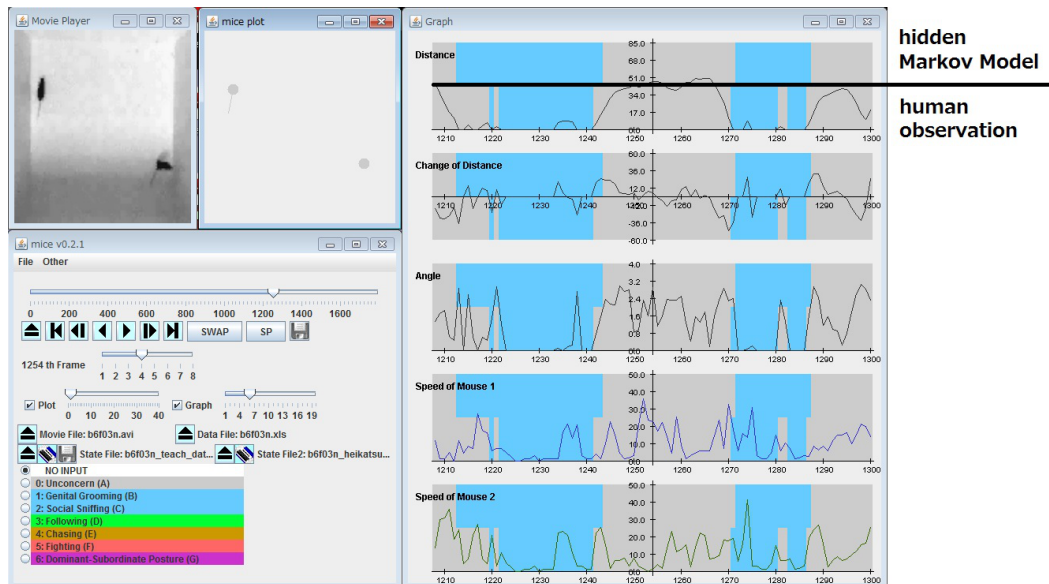


図 2.1: 各種物理量の表示と、専門家目視判定と2値隠れマルコフモデルを比較した表示例

行動が判別されており、それぞれ「無関心行動」「匂い嗅ぎ行動」「追隨行動」「攻撃的追隨行動」「攻撃行動」と判定されている。本論文では、「攻撃的追隨行動」「攻撃行動」の発現頻度が少ないため、マウスの行動を簡略化して扱っている（詳細は§3.2にて述べる）。これら専門家の観察結果を元にして、本論では、マウスの状態がマルコフ遷移確率に基づいて変化するものとして考え、マルコフモデルの構築を検討することとした。

## 2.3 まとめ

本章では、解析に用いたデータの説明について述べた。530ペアのコンソミックマウスについて、動画像より抽出されたトラッキングデータを元に、社会性と遺伝学の検討を行うという解析を実施した。マウ

ス行動解析ソフトを用いてマウスの行動状態のロギングを行い，その結果を教師データとして用いて，マルコフモデルの検討に繋げることとした．

次章では，本論で検討するマルコフモデルについて述べる．



## 第3章 マルコフモデル

### 3.1 はじめに

本章では，マウスの行動形態を解析するための2状態と3状態の2つのマルコフモデルについて説明する．さらに，2状態モデルをより細かく分類し，無関心行動，匂い嗅ぎ行動，追隨行動の3状態に分類した，3状態マルコフモデルについて説明する．そして，大量のマウスデータについて状態推定を実施し，マルコフモデルを適用するために，隠れマルコフモデルが有用であることについて述べる．

### 3.2 2状態マルコフモデルと3状態マルコフモデル

本節では，マウスが，マルコフ遷移確率に基づいて変化しているものと考えたマルコフモデルに適合させて考える．マウスは，時刻毎に状態が遷移する，マルコフモデルに基づいた行動遷移を行うものと考えられる．一般的に，コンソミック系統マウスのペアの状態は，無関心行動 (indifference)，社会的匂い嗅ぎ行動 (social sniffing)，性器嗅ぎ行動 (genital grooming)，追隨行動 (following)，攻撃的追隨行動 (aggressive chasing)，攻撃行動 (attacking) といった状態に分離される．この中で，無関心行動，匂い嗅ぎ行動 (sniffing)，追隨行動，攻撃的追隨行動，攻撃行動にて表されるものを社会的行動と称することとする．なお，ここで，社会的匂い嗅ぎ行動と性器嗅ぎ行動は，動画像観察においては区別が極めて難しいため，両者をまとめて，匂い



嗅ぎ行動とした (図 3.1) .

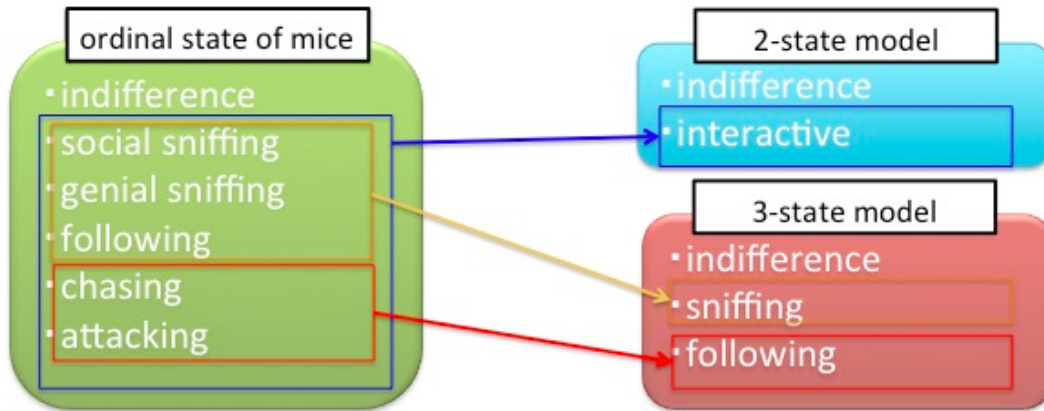


図 3.1: 簡略化したマウス状態

### 3.2.1 2 状態マルコフモデル

ここでは、マウスの行動を、無関心行動と社会的行動の 2 状態に分類した場合の状態遷移について、2 状態マルコフモデルに適合させた場合を考える。この場合、マウスは、時系列毎に、無関心行動と社会的行動の 2 状態を相互に遷移するか、もしくは、同じ状態を維持するものと考えられる。いま、 $p_{00}$ 、 $p_{01}$ 、 $p_{10}$  および  $p_{11}$  を、それぞれ、次のように定義する。

$p_{00}$ : 無関心行動から無関心行動に遷移する確率

$p_{01}$ : 無関心行動から社会的行動に遷移する確率

$p_{10}$ : 社会的行動から無関心行動に遷移する確率

$p_{11}$ : 社会的行動から社会的行動に遷移する確率

マウスが 2 状態を遷移する場合の概念、つまり、2 状態マルコフモデルの概念を図 3.2 に示す。マルコフ遷移行列は次のように書くことが

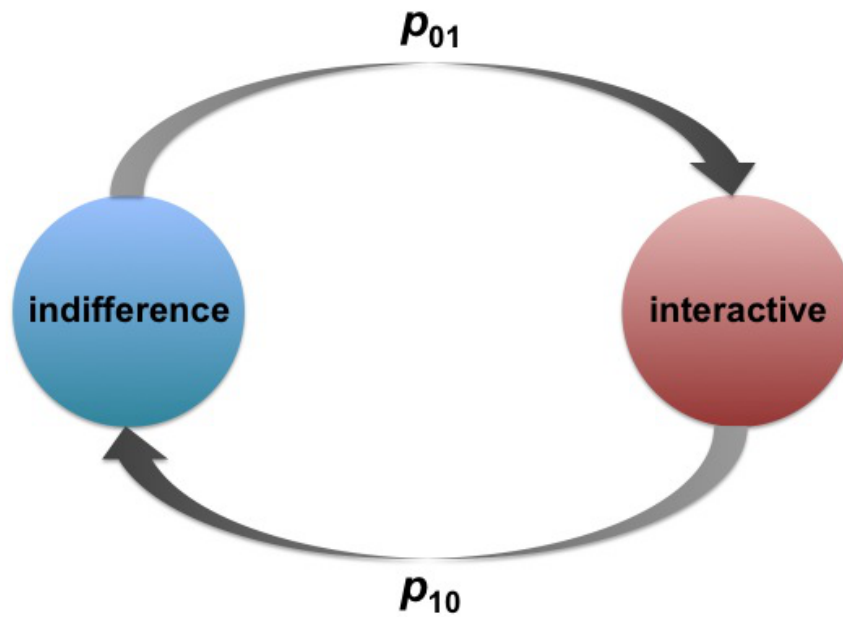


図 3.2: 2 状態マルコフモデル概念図

できる .

$$\mathbf{T} = \begin{pmatrix} p_{00} & p_{01} \\ p_{10} & p_{11} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 1 - p_{01} & p_{01} \\ p_{10} & 1 - p_{10} \end{pmatrix} \quad (\because p_{00} + p_{01} = 1, p_{10} + p_{11} = 1) \quad (3.1)$$

このモデルにおいては、独立変数を 2 個だけ存在させることが可能である . したがって、このモデルにおいては、コンソミックマウス毎のマルコフ確率を、2 次元平面上に描写することが可能である .

いま、この独立変数を  $p_{01}$  と  $p_{10}$  に選ぶ . また、このマルコフ過程の定常確率 (行列  $\mathbf{T}$  の固有値) を  $\mu_0$  と  $\mu_1$  とすると、これらは、それぞれ、10 分間 (1800 フレーム) 中に、無関心状態および社会的行動を取る時間の割合を示している .  $\mu_0$  と  $\mu_1$  は、式 (3.2) を解くことによって

得られる .

$$\begin{pmatrix} \mu_0 & \mu_1 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \mu_0 & \mu_1 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} 1 - p_{01} & p_{01} \\ p_{10} & 1 - p_{10} \end{pmatrix}, \mu_0 + \mu_1 = 1 \quad (3.2)$$

式(3.2)より,  $\mu_0$ と $\mu_1$ は,

$$\mu_0 = \frac{p_{10}}{p_{01} + p_{10}} \mu_1 = \frac{p_{01}}{p_{01} + p_{10}} \quad (3.3)$$

として求まる . 式(3.3)を書きなおすと,

$$p_{10} = \frac{1 - \mu_1}{\mu_1} p_{01} = \frac{\mu_0}{1 - \mu_0} p_{01} \quad (3.4)$$

となる . このことから, 定常確率が同じとなる全てのマルコフ確率  $(p_{01}, p_{10})$  の集合は, 原点を通る  $(p_{01}, p_{10})$  平面上に存在する, 正の傾きを持つ直線上に存在することがわかる .

式(3.3)より, 異なるマルコフ確率の組に対して, 同じ定常確率  $(\mu_0, \mu_1)$  をとることがある . このマルコフ確率の組を,  $(p_{01}^*, p_{10}^*)$  および  $(p_{01}^{**}, p_{10}^{**})$  ( $p_{01}^* < p_{01}^{**}$ ) とする . この場合,  $(p_{01}^*, p_{10}^*)$  と  $(p_{01}^{**}, p_{10}^{**})$  の違いは, それぞれ「無関心行動」と「社会的行動」の切り替わる回数に違いがある . 同じ定常確率であっても,  $(p_{01}^*, p_{10}^*)$  と  $(p_{01}^{**}, p_{10}^{**})$  を比較すると,  $p_{01}^* < p_{01}^{**}$  であるため,  $(p_{01}^{**}, p_{10}^{**})$  は  $(p_{01}^*, p_{10}^*)$  よりも原点から正の方向に離れた位置にある . そのため, 無関心行動と社会的行動が互いに切り替わる回数は増加する .

単位トラッキングデータ (1/3 秒) 毎に, コンソミックマウスの状態が, 無関心行動と社会的行動が切り替わる確率は, 次の式で与えられる .

$$\mu_0 p_{01} + \mu_1 p_{10} = \frac{2p_{01}p_{10}}{p_{01} + p_{10}} \quad (3.5)$$

従って， $n$  個連続したトラッキングデータにおいて，無関心行動と社会的行動が切り替わる期待値は，次式のようになる．

$$n(\mu_0 p_{01} + \mu_1 p_{10}) = \frac{2np_{01}p_{10}}{p_{01} + p_{10}} \quad (3.6)$$

なお，マウスペアのトラッキングデータより，マルコフ遷移確率を求める方法は次の通りである．

- (a) 単位フレーム（1/3 秒）毎にマウスの状態をマーキングし，1800 フレーム全部についてマーキングする．
- (b) (a) にてマーキングした結果を参照して，次の通り，遷移の回数をカウントする．

$n_{00}$ : 無関心行動から無関心行動への遷移の回数

$n_{01}$ : 無関心行動から社会的行動への遷移の回数

$n_{10}$ : 社会的行動から無関心行動への遷移の回数

$n_{11}$ : 社会的行動から社会的行動への遷移の回数

- (c) 式 (3.7) に従って， $p_{00}$ ， $p_{01}$ ， $p_{10}$ ， $p_{11}$  を計算する．

$$p_{00} = \frac{n_{00}}{n_{00} + n_{01}}, p_{01} = \frac{n_{01}}{n_{00} + n_{01}}, p_{10} = \frac{n_{10}}{n_{10} + n_{11}}, p_{11} = \frac{n_{11}}{n_{10} + n_{11}} \quad (3.7)$$

この方法は非常に単純であり，動画像を見ながらフレーム毎に 2 つの状態を見極め，記録するだけであるが，マウスの状態を正確に判定するためには，専門家が行うべき作業である．数十個単位の動画像であれば，時間と労力が許す限りは，効率的に作業を進めることが出来るが，本研究のように，540 個の動画像を用いた場合，動画像が大量

であるため、全部の動画像を高精度で判定することは難しいと考えられる。本論で述べる試みの一つは、後述する隠れマルコフモデルを活用することで、この作業を自動化するシステムを開発することである。

以上で述べた2状態マルコフモデルについて、本論においては、4つの特徴として纏めることができる。

- (1) 2状態マルコフモデルは2つの独立した変数を持ち、それぞれ、無関心行動から社会的行動に遷移するマルコフ確率  $p_{01}$  と、社会的行動から無関心行動に遷移するマルコフ確率  $p_{10}$  と選ぶことができる。独立変数が2変数であり、各系統のマウスの行動が、それぞれ、2状態マルコフモデルに従うことから、2匹のマウスの行動は、上記  $p_{01}$  と  $p_{10}$  を用いて、 $(p_{01}, p_{10})$  平面の座標(点)として表すことができる。
- (2) このマルコフ遷移行列の定常確率(マルコフ遷移行列の固有値)を  $\mu_0$  と  $\mu_1$  とすると、この定常確率(固有値)は、それぞれ、10分間(1800フレーム)中に、無関心行動および社会的行動を取る時間の割合を示している。
- (3) 同じ定常確率を持つマルコフモデルは、 $(p_{01}, p_{10})$  において、原点を通る直線上に存在する。この直線上では、原点から離れれば離れるほど、無関心行動と社会的行動の切り替えが頻繁に発生する。
- (4) 動画像データからマルコフ遷移行列を推定するためには、まず、動画像において、各フレーム毎のマウスの状態が、無関心行動と社会的行動のどちらであるかを目視で判定する。次いで、連続したフレーム毎に、マウスの状態に関して、無関心行動 無関心行動、無関心行動 社会的行動、社会的行動 無関心行動、社会的行動 社会的行動のそれぞれに遷移する個数を調べる必要がある。

動画像を元にしたマウスの状態判定は，理想的には，マウスの行動を熟知した専門家によって行われるべきであるが，本論では，機械学習の領域で用いられている，隠れマルコフモデルを適用することによって，マウスの状態を自動判定するシステムを開発し，適用させる．

### 3.2.2 3 状態マルコフモデル

ここでは，マウスの行動を 3 状態に分類した場合の状態遷移について，3 状態マルコフモデルに適合させた場合を考える．この場合は，コンソミックマウスの状態を，無関心行動，匂い嗅ぎ行動，追隨行動と分類する（図 3.1）．追隨行動は，追隨行動，攻撃的追隨行動，攻撃行動を含むものとする．マウスは，時系列毎に，無関心行動，匂い嗅ぎ行動，追隨行動の 3 状態を相互に遷移するか，もしくは，同じ状態を維持するものと考えられる．

いま， $p_{00}$ ， $p_{01}$ ， $p_{02}$ ， $\dots$ ， $p_{20}$ ， $p_{21}$  および  $p_{22}$  を，それぞれ，次のように定義する．

$p_{00}$ : 無関心行動から無関心行動に遷移する確率

$p_{01}$ : 無関心行動から匂い嗅ぎ行動に遷移する確率

$p_{02}$ : 無関心行動から追隨行動に遷移する確率

$p_{10}$ : 匂い嗅ぎ行動から無関心行動に遷移する確率

$p_{11}$ : 匂い嗅ぎ行動から匂い嗅ぎ行動に遷移する確率

$p_{12}$ : 匂い嗅ぎ行動から追隨行動に遷移する確率

$p_{20}$ : 追隨行動から無関心行動に遷移する確率

$p_{21}$ : 追隨行動から匂い嗅ぎ行動に遷移する確率

$p_{22}$ : 追隨行動から追隨行動に遷移する確率

マウスが 3 状態を遷移する場合の概念，つまり，3 状態マルコフモデ

ルの概念を図3.3に示す．マルコフ遷移行列は式(3.8)のように書くことができる．

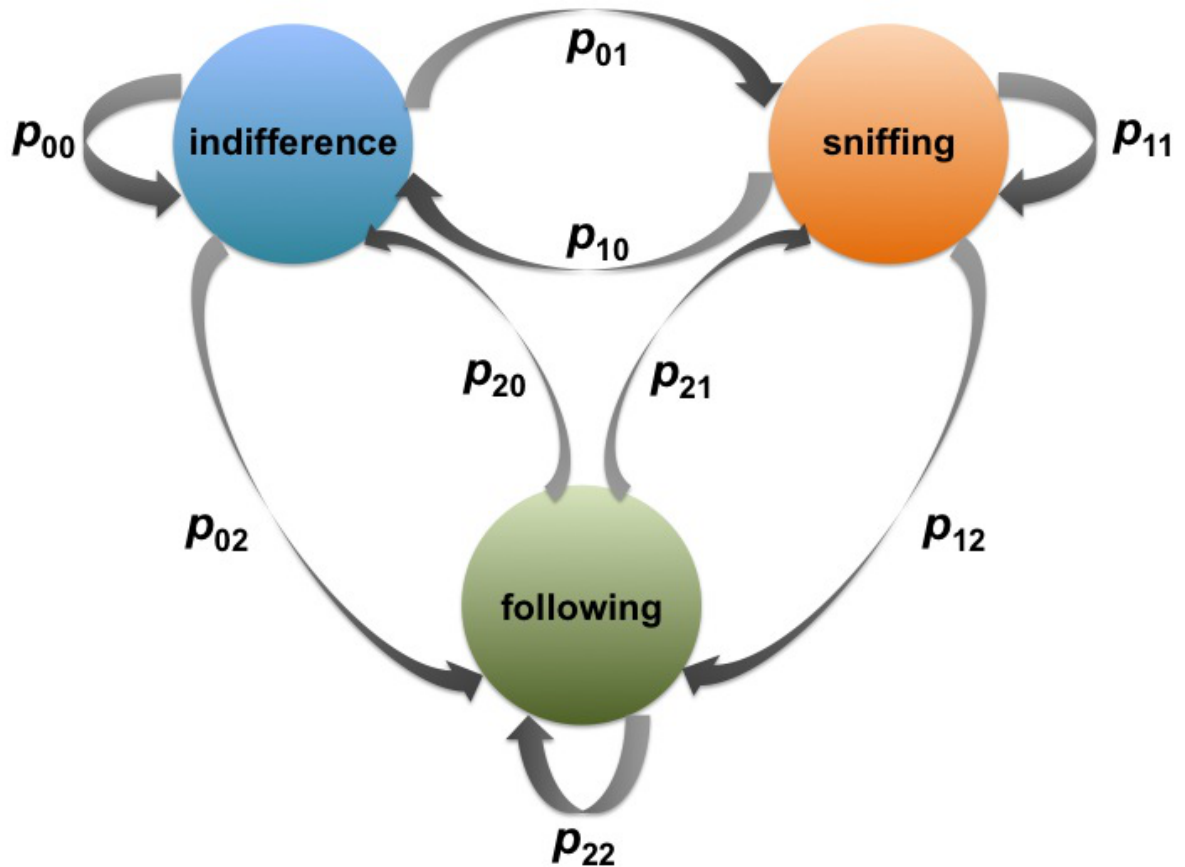


図 3.3: 3 状態マルコフモデル概念図

$$\mathbf{T} = \begin{pmatrix} p_{00} & p_{01} & p_{02} \\ p_{10} & p_{11} & p_{12} \\ p_{20} & p_{21} & p_{22} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 1 - (p_{01} + p_{02}) & p_{01} & p_{02} \\ p_{10} & 1 - (p_{10} + p_{12}) & p_{12} \\ p_{20} & p_{21} & 1 - (p_{20} + p_{21}) \end{pmatrix} \quad (3.8)$$

$$(\because p_{00} + p_{01} + p_{02} = 1, p_{10} + p_{11} + p_{12} = 1, p_{20} + p_{21} + p_{22} = 1)$$

このモデルにおいては，独立変数が 6 個となる．そのため，このモデルでは，2 状態マルコフモデルのようにコンソミックマウス毎のマルコフ確率を図示することは極めて困難である．そのため，3 状態マルコフモデルを用いた場合は，座標平面を用いた解析を行うことはせずに，本論では，マウス行動の分類を行った上で，マウス行動の推定および妥当性の検証（第 5 章，第 6 章）に用いることとする．

なお，マウスペアのトラッキングデータより，マルコフ遷移確率を求める方法は，2 状態マルコフモデルと同様であり，具体的には次の通りである．

- (a) 単位フレーム（1/3 秒）毎にマウスの状態をマーキングし，1800 フレーム全部についてマーキングする．
- (b) (a) にてマーキングした結果を参照して，次の通り，遷移の回数をカウントする．

$n_{00}$ : 無関心行動から無関心行動への遷移の回数

$n_{01}$ : 無関心行動から匂い嗅ぎ行動への遷移の回数

$n_{02}$ : 無関心行動から追隨行動への遷移の回数

$n_{10}$ : 匂い嗅ぎ行動から無関心行動への遷移の回数

$n_{11}$ : 匂い嗅ぎ行動から匂い嗅ぎ行動への遷移の回数

$n_{12}$ : 匂い嗅ぎ行動から追隨行動への遷移の回数

$n_{20}$ : 追隨行動から無関心行動への遷移の回数

$n_{21}$ : 追隨行動から匂い嗅ぎ行動への遷移の回数

$n_{22}$ : 追隨行動から追隨行動への遷移の回数

- (c) 次の式に従って， $p_{00}$ ， $p_{01}$ ， $p_{10}$ ， $p_{11}$  を計算する．



$$\begin{aligned}
 p_{00} &= \frac{n_{00}}{n_{00} + n_{01} + n_{02}}, p_{01} = \frac{n_{01}}{n_{00} + n_{01} + n_{02}}, p_{02} = \frac{n_{02}}{n_{00} + n_{01} + n_{02}} \\
 p_{10} &= \frac{n_{10}}{n_{10} + n_{11} + n_{12}}, p_{11} = \frac{n_{11}}{n_{10} + n_{11} + n_{12}}, p_{12} = \frac{n_{12}}{n_{10} + n_{11} + n_{12}} \\
 p_{20} &= \frac{n_{20}}{n_{20} + n_{21} + n_{22}}, p_{21} = \frac{n_{21}}{n_{20} + n_{21} + n_{22}}, p_{22} = \frac{n_{22}}{n_{20} + n_{21} + n_{22}}
 \end{aligned}$$

§3.2.1 と §3.2.2 では、2 状態マルコフモデルおよび 3 状態マルコフモデルについて述べたが、それぞれのモデルについて、マルコフ遷移確率を算出するに当たっては、フレーム毎に、マウスの状態を目視観察および分類を行い、各状態のフレーム数をカウントすることが必要である。しかし、大量のコンソミックマウスに対して、専門家が目視で社会性行動の有無を判別することは、時間の面からも、労力の面からも、好ましくない。そのため、大量のコンソミックマウスの社会性行動を判定するために、隠れマルコフモデルによるマウス行動の推定が必要となる。第3章では、隠れマルコフモデルについて説明し、社会性行動の自動判定と、コンソミックマウスの特徴分析に繋げて行く。

### 3.3 まとめ

本章では、コンソミックマウスの特徴解析のために、社会性推定結果を基にしたマルコフモデルについて説明した。マウスの行動を無関心行動と社会的行動の2状態に分類した際のマルコフモデルである2状態マルコフモデルと、無関心行動、匂い嗅ぎ行動、追隨行動の3状態に分類した際のマルコフモデルである3状態マルコフモデルについて説明した。特に2状態マルコフモデルに関しては、2個の独立変数を取ることができるため、マルコフ遷移確率を平面上に図示できることと、マルコフ遷移確率と定常確率の関係について述べた。マルコフ

遷移確率を求めるためには、フレーム毎に、目視にて、状態の分類を行い、それぞれのマウス行動を行っているフレーム数をカウントする必要がある。しかし、大量のコンソミックマウスについて行動の特徴付けを行うには、マウス行動を、従来のように目視で判定することは、時間および労力の観点から好ましくないため、隠れマルコフモデルによる社会的行動の推定が必要となる。



## 第4章 隠れマルコフモデル

### 4.1 はじめに

本章では、530種類のコンソミックシステムマウスの状態推定を行うために用いた、隠れマルコフモデル (hidden Markov Model) について説明する (Huang et al.(1990), Eddy(1996), Eddy(2004), Rabiner(1989)) . まず、隠れマルコフモデルの基本概念について説明する . 次に、トラッキングデータによって得られたマウスの座標を元にして、隠れマルコフモデルを適用するために用いる、マウスの行動を表す物理量の算出方法を述べると共に、マウスの行動を元にして、マウスの状態推定をする方法、計算式について説明する .

### 4.2 隠れマルコフモデルとは

隠れマルコフモデルとは、不確定な時系列のデータをモデル化するための有効な統計的手法である (Huang et al.(1990)) . 隠れマルコフモデルは、出力シンボルによって一意に状態遷移先が決まらないという意味での非決定性確率有限オートマトンとして定義される . 出力シンボル系列が与えられても状態遷移系列は唯一に決まらず、観測できるのはシンボル系列だけであること、外部から観測出来るのは記号の系列のみであり、内部の状態遷移を直接観測出来ないところから hidden (隠れ) マルコフモデルと呼ばれている (中川 (1988)) .

例えば、図 4.1 のように、3 状態 2 ループで構成され、それぞれがシ

ンボル (A,B) を出力するとする．初期状態を  $S_1$ ，最終状態を  $S_3$  とする． $a_{ij}$  は状態  $S_i$  から状態  $S_j$  に遷移する確率を表しているとし， $[\ ]$  内の数字がシンボル A，B を出力する確率であるとする (村上 (2003))．

図 4.1 において，シンボル列 ABB が得られたとすると，状態遷移を行う系列として「 $S_1 S_1 S_2 S_3$ 」と「 $S_1 S_2 S_2 S_3$ 」が考えられ，一意に決定できないために，このモデルは隠れマルコフモデルであると言える．

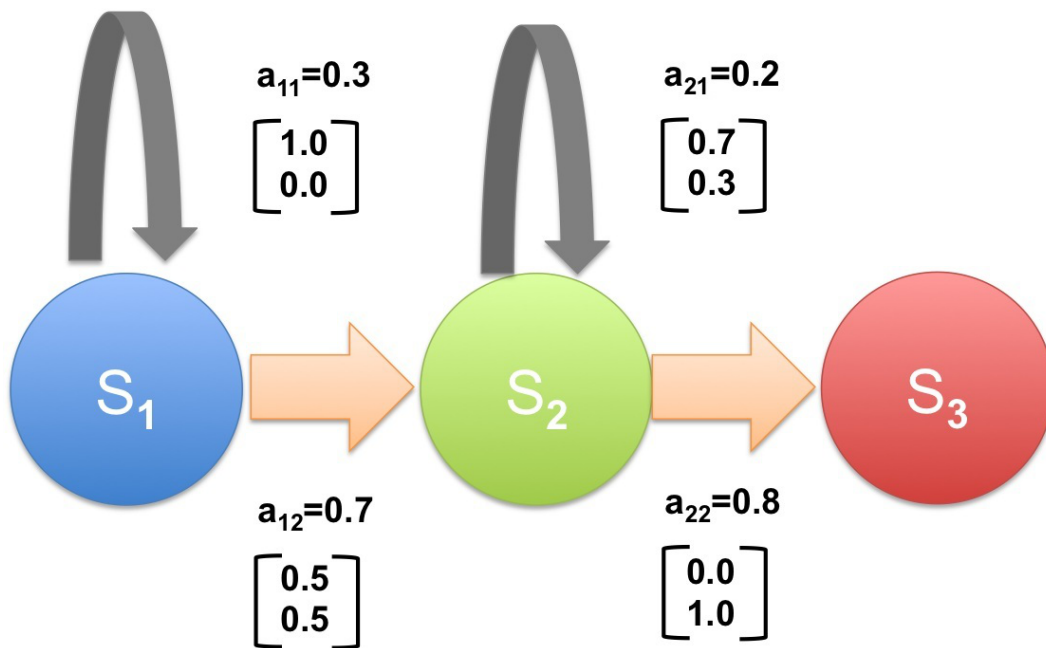


図 4.1: 隠れマルコフモデルの例

この考え方において，シンボルをマウスの物理量と見なして，マウスの状態推定に適用したものが本論である．§4.4 にて詳細を述べるが，上記の考え方を本論に適用すると， $k$  番目のフレームにおけるマウスの状態から  $k+1$  番目のフレームにおけるマウスの状態遷移が観測できない内部の状態遷移と捉え， $k$  番目のフレームにおけるマウスの状態に基づいて  $k$  番目におけるマウスの物理量の分布を観測できるシンボ

ル系列であると解釈し，隠れマルコフモデルを適用した．

### 4.3 隠れマルコフモデルの適用方法

マウスの動画像のトラッキングデータからは，2匹のコンソミックマウス間の距離（相対距離）や，2匹のマウスの距離変化など，いくつかの物理量（§4.4にて述べる）の時系列が求められる．本論で隠れマルコフモデルを導入する目的としては，物理量の時系列から，2匹のマウスの状態を自動推定することにある．

状態が有限個の状態遷移がマルコフ過程に従い，状態に応じて物理量の分布が決まる．本論のマウスの例では，前章で述べたように，マウスの状態がマルコフ過程に従うと考えると，画像の特徴量（トラッキングデータ）より抽出した，観測できる物理量のみから，直接観察する下で，判定できないマウスの状態を自動的に機械判定することが目的である．

コンソミック系統マウスのペアの状態を，トラッキングデータを基にして，無関心行動（indifference），社会的匂い嗅ぎ行動（social sniffing），性器嗅ぎ行動（genial grooming），追隨行動（following），攻撃的追隨行動（aggressive chasing），攻撃行動（attacking）といった状態に自動的に分類することにある．隠れマルコフモデルに用いる教師データを準備するために，第2章で述べた通り，専門家が雌雄両性の50種類のコンソミックマウスペアの動画像を観察し，フレーム毎に，無関心行動，匂い嗅ぎ行動（sniffing），追隨行動，攻撃的追隨行動，攻撃行動にて表される社会的行動の発生頻度を観察した．なお，ここで，社会的匂い嗅ぎ行動と性器嗅ぎ行動は，動画像観察においては区別が極めて難しいため，両者をまとめて，匂い嗅ぎ行動とした．そして，トラッキングシステムにより得られたマウスの座標データから求

められた4つの物理量を，隠れマルコフモデルによる解析に取り込んだ．隠れマルコフモデルを適用する主目的としては，専門家が観察した結果得られた，社会的行動の時系列データを用いて，コンソミックマウスの状態推定を行うためである．

実際には，無関心行動，匂い嗅ぎ行動，追隨行動，攻撃的追隨行動，攻撃行動の5状態をそれぞれ分類できることが望ましいが，今回用いたマウスの動画像において，攻撃的追隨行動，および，攻撃行動の発現する頻度が極めて少ない．そのため，攻撃的追隨行動，および，攻撃行動を教師データとして用いるにはデータが不足していることから，隠れマルコフモデルを用いて，4状態や5状態に分離することは困難であると考えられる．従って，本論では，以下に示す通り，マウスの行動が「無関心状態」と「社会的行動」で表される2状態，および「無関心状態」「匂い嗅ぎ行動」「追隨行動」で表される3状態に分類して検討した(図3.1)．

なお，本論で用いる基本的な隠れマルコフモデルの基本モデルは， $k$ 番目のフレームにおけるマウスの状態から $k+1$ 番目のフレームにおけるマウスの状態の分布を示す $p(s_{k+1}|s_k)$ ，および， $k$ 番目のフレームにおけるマウスの状態から $k$ 番目の物理量の分布を示す $p(Y_k|s_k)$ である．なお， $p(s_{k+1}|s_k)$ は，マルコフ遷移行列で定められる．

#### 4.4 2状態隠れマルコフモデル

いま，フレーム番号 $k(1, \dots, 1800)$ におけるコンソミックマウスの状態を $s_k$ とする． $s_k$ は，時刻 $t$ において，

$s_k = 0$ ：無関心行動 (state 0)， $s_k = 1$ ：社会的行動 (state 1)

の2状態の何れかを取ることにする．状態 $s_k$ はマルコフ過程に基づいて更新される．ここで，state 1に該当する「社会的行動」とは，マウ

すが、匂い嗅ぎ行動，追隨行動，攻撃的追隨行動，攻撃行動といった，相手マウスに関心を示すと見られる行動を示すものと定義する．一方で，state 0 に該当する「無関心行動」とは，その他の行動のことであり，相手マウスに関心を示さない，社会的行動を示さない場合と定義する．

次に，条件付き分布  $p(y|s)$  について説明する． $y$  を 2 匹のコンソミックマウスの行動を示す物理量とし， $s$  をコンソミックマウスの状態とする．本論では物理量  $y$  を 4 種類定義し，それぞれ，次のように定義した．

(a) 2 匹のコンソミックマウス間の距離（相対距離）

フレーム番号  $k$  における 2 匹のコンソミックマウス，マウス 1 とマウス 2 の重心間の距離  $L(k)$ [cm] は，式 (4.1) に従って算出できる．

$$L(k) = \sqrt{(X_2(k) - X_1(k))^2 + (Y_2(k) - Y_1(k))^2} \quad (4.1)$$

ここで，

$X_1(k), Y_1(k)$  : マウス 1 およびマウス 1 の  $x$  座標（単位：cm）

$X_2(k), Y_2(k)$  : マウス 2 およびマウス 2 の  $y$  座標（単位：cm）

である．

(b) 2 匹のマウスの距離の変化

2 匹のマウスの距離の変化  $V_r(k)$ [cm/sec] は，フレーム番号  $k - 1$  から  $k$  に遷移するときの距離の変化により求めることができる．従って，式 (4.2) に従って算出できる．

$$V_r(k) = (L(k) - L(k - 1)) \times 3 \quad (4.2)$$



ここで、 $V_r(k)$ の単位を cm/sec とするため、1800[frames] が 600[sec] に相当することから、単位換算の目的によって距離の変化  $L(k) - L(k-1)$  に3を掛けている。

(c) 2匹のコンソミックマウスのなす角（相対角度）

フレーム番号  $k-1$  から  $k$  に遷移する時の、2匹のコンソミックマウス、マウス1とマウス2が  $x$  軸となす角をそれぞれ  $\theta_1[\text{rad}]$  および  $\theta_2[\text{rad}]$  とすると、

$$\theta_1 = \arctan \frac{Y_1(k) - Y_1(k-1)}{X_1(k) - X_1(k-1)} \quad (4.3)$$

$$\theta_2 = \arctan \frac{Y_2(k) - Y_2(k-1)}{X_2(k) - X_2(k-1)} \quad (4.4)$$

となる。この時、2匹のコンソミックマウス、マウス1とマウス2が互いになす角（相対角度）[rad] は、式(4.5)および式(4.6)に従って算出できる。

$$\theta^*(k) = |\theta_1(k) - \theta_2(k)| \quad (4.5)$$

$$\theta(k) = \begin{cases} \theta^*(k) & (0 \leq \theta^*(k) < \pi) \\ 2\pi - \theta^*(k) & (\pi \leq \theta^*(k) < 2\pi) \end{cases} \quad (4.6)$$

(d) 2匹のマウスの速さの平均

フレーム番号  $k-1$  から  $k$  に遷移するときの、2匹のコンソミックマウス、マウス1とマウス2の速さをそれぞれ  $V_1(k)[\text{cm/sec}]$  および  $V_2(k)[\text{cm/sec}]$  とすると、

$$V_1(k) = 3\sqrt{(X_1(k) - X_1(k-1))^2 + (Y_1(k) - Y_1(k-1))^2} \quad (4.7)$$

$$V_2(k) = 3\sqrt{(X_2(k) - X_2(k-1))^2 + (Y_2(k) - Y_2(k-1))^2} \quad (4.8)$$

となる．この時，2 匹のコンソミックマウス，マウス1とマウス2の速さの平均  $v(k)$  [cm/sec] は，式 (4.9) に従って算出できる．

$$v(k) = \frac{V_1(k) + V_2(k)}{2} \quad (4.9)$$

いま，フレーム番号  $k$  における物理量  $\mathbf{y}_k$  を

$$\mathbf{y}_k = (L(k), \theta(k), V_r(k), v(k)) \quad (4.10)$$

と表すこととする．物理量  $\mathbf{y}_k$  の分布は，マウスが無関心行動であるときは  $p(\mathbf{y}_k | s_k = 0)$  に，社会的行動のときは  $p(\mathbf{y}_k | s_k = 1)$  に従うものと考えることができる．

物理量が分布  $p(\mathbf{y}_k | s_k = 1)$  に従うとき， $s_k$  は，マルコフ遷移行列  $\mathbf{T}$  により決定されるマルコフモデルに従い更新される．

以上が，本論で提案する，専門家の観察の代替となる，マウスの状態を推定するモデルである．

このモデルを機能させるためには，マルコフ遷移行列  $\mathbf{T}$ ，条件付き分布  $p(\mathbf{y}_k | s_k = 0)$  および  $p(\mathbf{y}_k | s_k = 1)$  が必要となる．専門家が観察によって解析した，50 種類のコンソミックマウスのデータより，マウス毎に，各フレームの状態をカウントすることによって，各マウスのマルコフ遷移確率を求めることができ，従って，マルコフ遷移行列  $\mathbf{T}$  を求めることができる．また，50 種類のマウスのトラッキングデータを基にして，各マウス状態に対する物理量を表す 4 次元のヒストグラムを構築することによって，条件付き分布  $p(\mathbf{y}_k | s_k = 0)$  および  $p(\mathbf{y}_k | s_k = 1)$  を求めることができる．

さて，コンソミックマウスペアのトラッキングデータが与えられた状況下で，フレーム毎のコンソミックマウスの状態  $s_1, s_2, \dots, s_{1800}$  は次の

ように推定できる．いま，フレーム番号  $k$  までの全てのフレームに関するコンソミックマウスの物理量の集合を  $Y_k = (\mathbf{y}_1, \mathbf{y}_2, \dots, \mathbf{y}_k)$  とする．まず，各コンソミックマウス毎に，1番目のフレームから最後のフレーム（1800番目のフレーム）までの物理量の集合  $Y_{1800} = (\mathbf{y}_1, \mathbf{y}_2, \dots, \mathbf{y}_{1800})$  を，トラッキングデータより計算する．隠れマルコフモデルの標準式に適合させるために，下記に述べる通りに事前分布  $p(s_k | Y_{1800})$  を計算する．なお， $k$  番目のフレームにおける状態は， $p(s_k | Y_{1800})$  を用いて，

$$s_k = \underset{s_k}{\operatorname{argmax}} p(s_k | Y_{1800}) \quad (4.11)$$

として得られるとする．

$p(s_k | Y_{1800})$  を求めるために，まず最初に， $p(s_k | Y_k)$  を次式に基づいて再帰的に計算する．

$$p(s_k | Y_{k-1}) = \sum_{s_{k-1}} p(s_k | s_{k-1}) p(s_{k-1} | Y_{k-1}) \quad (4.12)$$

$$p(s_k | Y_k) = \frac{p(\mathbf{y}_k | s_k) p(s_k | Y_{k-1})}{\sum_{s_k} p(\mathbf{y}_k | s_k) p(s_k | Y_{k-1})} \quad (4.13)$$

式(4.12)および(4.13)を繰り返し用いることで，

$$p(s_{k-1} | Y_{k-1}) \rightarrow p(s_k | Y_{k-1}) \rightarrow p(s_k | Y_k) \rightarrow p(s_{k+1} | Y_k) \rightarrow \dots \quad (4.14)$$

と，順方向再帰的に事後分布を得ることができる．式(4.12)において， $p(s_k | s_{k-1})$  は，マルコフ遷移行列  $\mathbf{T}$  の要素となり，

$$\begin{aligned} p(s_k = 0 | s_{k-1} = 0) &= p_{00}, & p(s_k = 0 | s_{k-1} = 1) &= p_{10} \\ p(s_k = 1 | s_{k-1} = 0) &= p_{01}, & p(s_k = 1 | s_{k-1} = 1) &= p_{11} \end{aligned}$$

を意味している．また， $p(\mathbf{y}_k | s_k)$  はトラッキングデータを基に構成された4次元ヒストグラムより算出できる．

$p(s_k | \mathbf{Y}_k)$  が求められた後, 式 (4.15) の通りに, 逆方向再帰的に  $p(s_k | \mathbf{Y}_{1800})$  を計算する .

$$p(s_k | \mathbf{Y}_{1800}) = p(s_k | \mathbf{Y}_k) \sum_{s_{k+1}} \frac{p(s_{k+1} | \mathbf{Y}_{1800}) p(s_{k+1} | s_k)}{p(s_{k+1} | \mathbf{Y}_k)} \quad (4.15)$$

以上の流れを全コンソミックシステムのマウスに適用することによって, 専門家が観察していないマウスについても, 社会的行動の有無を推定することが可能となる .

なお, 上記の計算式の詳細については, Kitagawa(1987) を参照のこと .

## 4.5 3 状態隠れマルコフモデル

この場合は, コンソミックマウスの状態を, 無関心行動, 匂い嗅ぎ行動, 追隨行動と分類する . 追隨行動は, 追隨行動, 攻撃的追隨行動, 攻撃行動を含むものとする .

いま, フレーム番号  $k(1, \dots, 1800)$  におけるコンソミックマウスの状態を  $s_k$  とする . 3 状態隠れマルコフモデルでは,  $s_k$  は, フレーム番号  $k$  において,

$s_k=0$  : 無関心行動 (state 0),  $s_k=1$  : 匂い嗅ぎ行動 (state 1)

$s_k=2$  : 追隨行動 (state 2) の 3

状態の何れかを取ることにする . 従って, フレーム番号  $k$  における物理量の分布は, マウスが無関心行動であるときは  $p(\mathbf{y}_k | s_k = 0)$  に, 匂い嗅ぎ行動のときは  $p(\mathbf{y}_k | s_k = 1)$  に, 追隨行動のときは  $p(\mathbf{y}_k | s_k = 2)$  に従うものと考えることができる .  $p(s_k | \mathbf{Y}_{1800})$  を算出するプロセスは, これらの  $s_k$  の定義を除けば同一であり, 2 状態マルコフモデルにおいて  $p(s_k | \mathbf{Y}_{1800})$  を算出するプロセスをそのまま適用することができる . なお, 3 状態マルコフモデルの計算においても, マルコフ遷移行列  $\mathbf{T}$

が必要となるが、これに関しても、2状態マルコフモデルの場合と同様に、教師データより計算することが可能である。

## 4.6 2状態マルコフモデルを適用した具体例

ここで、4つの物理量の計測が行われた、特定のマウス (B6f03n) について、専門家が観察した場合と、隠れマルコフモデルにより判定した場合において、javaにて作成した解析ソフトにおける解析例を示す (図2.1)。なお、本ソフトは、専門家が目視でマウスの状態を判定する際にも用いたものである。また、本例においては、1800フレーム全てを表示することは難しいので、一部フレーム区間のみの表示となっている。

図2.1において、右のウィンドウには、上から、各種物理量 (相対距離、2匹のマウスの距離の変化、相対角度、マウス1の速さ、マウス2の速さ) を示していると共に、各フレーム毎における、専門家の観察による判定結果と、隠れマルコフモデルによる判定結果の比較を示している。なお、隠れマルコフモデルによる状態推定においては、2匹のマウスの速さの平均を用いたが、本ソフトウェアにおいては、マウス1、マウス2の速さをそれぞれ図示していることに留意されたい。また、マウスの状態について、灰色の帯で示した箇所は無関心状態を示しており、青色の帯で示した箇所は社会的行動を示している。

## 4.7 隠れマルコフモデルを用いたマウス行動先行研究について

マウスのトラッキングデータを用いてマウスの状態を自動的に判定しようとする試みは、隠れマルコフモデルを用いたマウス行動を自動化する試みに関する先行研究については、さほど古い話ではなく、前

述した Vetrov et al.(2008) の例が先駆けであろう。Vetrov et al.(2008) では、本論と同様にトラッキングデータより特徴量を抽出している。物理量として、Vetrov et al.(2008) では、速度、加速度、角加速度などを用いている。隠れマルコフモデルを用いて、13種類の動画像(計325分)のうち、150分の動画像を教師データとしている。マウスの状態としては、4種類に分類しており、それぞれ、“Cleaning”、“Stopping”、“Active”、“Searching”としており、それぞれの状態における物理量の確率分布を求め、自動判定を行なっているが、この先行研究では、教師データの分類と隠れマルコフモデルの分類の一致率を計算しているに留まっている。また、コンソミックマウス毎の特徴まで踏み込んだ議論を行っていない。

隠れマルコフモデルとサポートベクターマシン(Support Vector Machine: SVM)を活用して、マウスのトラッキングデータよりマウス行動の自動抽出を行なっている事例もある(Jhuang et al.(2010))。しかし、本事例は、マウス1個体の行動を対象としているため、マウスペアを対象とした行動の自動抽出に適用できるか否かは不明である。但し、Cleversys.Inc.(2011)と比較し、隠れマルコフモデルとサポートベクターマシンを組み合わせた機械判別の妥当性について検証しているのは非常に興味深く、今後、機械学習によるマウスの行動解析の発展性について示唆していると考えられる。

Takahashi et al.(2009)では、社会的状態であるか否かという観点に着目している。目視による観察に基づき、2匹のマウスの相対距離が12[cm]以下になった場合には社会的状態と判定している。Vetrov et al.(2008)のように細かい分類ではないことや、状態分類が機械的に行われておらず、専門家の観察に基づくものであるが、2匹のマウスの相対距離を基にして社会的状態であるか否かを判定するという切り口は非常に興味深い点である。

本論において、第2章から本章まで述べた、マウス状態を自動判定する方法は、Vetrov et al.(2008) と大きな差は無い。しかしながら、隠れマルコフモデルを用いて大量のマウスの状態を自動判定した上で、人間の目視判定の結果と比較、妥当性の検証を行う他、Vetrov et al.(2008) とは別の観点からコンソミックマウスの特徴を検討することは非常に有意義であると考えられ、また、新たな知見が得られるものと思われる。

そこで、本論では、Takahashi et al.(2009) と比較し、同様の解析を行うことで、隠れマルコフモデルによるマウス状態の自動判定の妥当性について検討する。妥当性の検討については第5章にて述べる。

## 4.8 まとめ

本章では隠れマルコフモデルについて説明をし、マウスの動画像データに適用する場合の方法について述べた。

マウスの動画像データより抽出されたトラッキングデータを用いた、マウスの物理量を出カシンボル系列と考え、隠れマルコフモデルの適用を考えた。マウスの動画像データより、「2匹のコンソミックマウス間の距離(相対距離)」「2匹のマウスの距離の変化」「2匹のコンソミックマウスのなす角(相対角度)」「2匹のマウスの速さの平均」を抽出し、これらの物理量と、専門家の観察によって得られたマウスのマルコフ遷移確率を元にして構成されるマルコフ遷移行列を用いて、隠れマルコフモデルを適用した。そして、530種類全マウスに関して、機械による状態推定を実施することができた。なお、マウスの状態については、「無関心行動」「社会的行動」という2状態と、「無関心行動」「匂い嗅ぎ行動」「追隨行動」という3状態に分類しているが、基本的には、計算の過程は、2状態の場合も3状態の場合も同様である。

次章では、本章で述べた方法によって推定したマウスの状態判定結

果の妥当性について検証する .





## 第5章 観察データと隠れマルコフモデルによる推定の比較

### 5.1 はじめに

本章では、観察に基づいて状態を判定した結果と、隠れマルコフモデルを適用して状態推定した結果を比較し、本論で述べる手法の妥当性について検討する。比較にあたって、まず考えられる基準として、1800 フレーム中、専門家が観察した場合と、隠れマルコフモデルにより判定した場合において、無関心状態と社会的行動のそれぞれが一致した割合、すなわち一致率が挙げられる。しかしながら、マウス行動は無関心状態が多く、専門家も隠れマルコフモデルも9割程度は無関心状態と判定するため、一致率は必然的に高くなる傾向にあり、単純に一致率が高いからと言って、妥当な判定が得られていると判断することはできない。したがって、様々な角度からの検討が必要となる。

### 5.2 社会的行動に着目した隠れマルコフモデルの判定の妥当性

マウスの振る舞いの解析においては、社会的行動が適切に判定されることが特に重要である。そこで、マウスの社会的行動に着目して、隠れマルコフモデルの妥当性を検討する。但し、3状態については、検討が複雑になるため、ここでは2状態隠れマルコフモデルの検討に留

めた．表 5.1 に，様々な観点からの，2 状態マルコフモデルの一致率の割合を示す．表 5.1 の意味する所は次の通りである．

- 第 1 列 専門家が観察し，社会的行動と判定したフレーム総数のうち，隠れマルコフモデルによっても社会的行動と判定されたフレーム数の割合
- 第 2 列 隠れマルコフモデルによっても，社会的行動と判定されたフレーム総数のうち，専門家によっても，社会的行動と判定したフレーム数の割合
- 第 3 列 専門家によっても社会的行動と判定されたフレーム数の割合
- 第 4 列 隠れマルコフモデルによっても社会的行動と判定されたフレーム数の割合
- 第 5 列 専門家と隠れマルコフモデル両方によっても，共に社会的行動と判定されたフレーム数の割合

第 1 列目と第 2 列目に着目すると，共に 100[%] であることが望ましい．しかし，実際には，第 1 列目の数値は大きく，90[%] 前後を推移しているが，第 2 列目の数値はばらつきが大きく，30[%] から 90[%] 程度の値を取っている．実際の画像を観察した結果，以下のような傾向が観察された．

- (1) 専門家が観察して社会的行動と判定した場合を基準として見ると，専門家が社会的行動と判定したフレームについては，隠れマルコフモデルによる判定においても，概ね，社会的行動と判定できている（図 5.1，例は Chr 19 マウスのうち 1 種類）．
- (2) 一方，隠れマルコフモデルにより社会的行動と判定した場合を基準として見ると，隠れマルコフモデルでは社会的行動と判定され

表 5.1: 様々な観点からの一致率の比較

	Concordance rate of hMM when interactive behavior with human observation is regarded as true	Concordance rate of human observation when interactive behavior by hMM is regarded as true	Ratio of interactive frames judged with human observation	Ratio of interactive frames judged by hMM	Ratio of interactive frames judged with both human observation and hMM
b6f01n	83.94	56.10	7.61	11.39	6.39
b6f02n	94.44	35.66	3.00	7.94	2.83
b6f03n	91.72	68.28	9.39	12.61	8.61
b6m01n	72.58	49.72	6.89	10.06	5.00
b6m02n	86.21	41.32	3.22	6.72	2.78
b6m03n	80.56	38.41	4.00	8.39	3.22
c12cf03n	86.67	42.76	4.17	8.44	3.61
c12cf04n	89.87	54.83	8.78	14.39	7.89
c12cf05n	95.40	45.60	4.83	10.11	4.61
c12cm02n	85.71	45.09	5.06	9.61	4.33
c12cm03n	87.80	55.81	4.56	7.17	4.00
c12cm04n	82.72	50.00	4.50	7.44	3.72
c14f02n	81.94	43.38	4.00	7.56	3.28
c14m03n	82.18	51.55	5.61	8.94	4.61
c14m04n	89.06	43.85	3.56	7.22	3.17
c15f01n	94.55	48.60	6.11	11.89	5.78
c15f02n	95.24	48.00	3.50	6.94	3.33
c15f03n	89.21	43.51	7.72	15.83	6.89
c15m01n	91.14	59.75	8.78	13.39	8.00
c15m02n	94.38	65.46	13.83	19.94	13.06
c15m03n	91.94	31.67	3.44	10.00	3.17
c19f01n	93.75	44.55	5.33	11.22	5.00
c19f02n	98.54	71.81	7.61	10.44	7.50
c19f03n	94.37	55.60	7.89	13.39	7.44
c19m01n	90.98	61.11	7.39	11.00	6.72
c19m02n	96.83	82.92	36.78	42.94	35.61
c19m03n	95.79	63.08	11.89	18.06	11.39
c2cf01n	96.95	59.11	9.11	14.94	8.83
c2cf02n	92.86	37.96	6.22	15.22	5.78
c2cf03n	90.82	46.11	5.44	10.72	4.94
c2cm01n	84.14	43.88	8.06	15.44	6.78
c2cm02n	100.00	36.00	4.50	12.50	4.50
c2cm03n	95.70	50.57	5.17	9.78	4.94
c6tf01n	97.44	36.54	4.33	11.56	4.22
c6tf02n	98.50	75.14	14.83	19.44	14.61
c6tf03n	98.96	48.72	5.33	10.83	5.28
c6tm01n	93.39	61.90	19.33	29.17	18.06
c6tm02n	98.64	75.48	24.44	31.94	24.11
c6tm03n	99.20	46.79	6.94	14.72	6.89
c7tf01n	87.30	41.67	3.50	7.33	3.06
c7tf02n	92.56	75.42	13.44	16.50	12.44
c7tf03n	96.20	51.70	8.78	16.33	8.44
c7tm01n	99.35	47.68	8.61	17.94	8.56
c7tm02n	95.68	59.39	9.00	14.50	8.61
c7tm03n	92.86	58.33	5.44	8.67	5.06
msmf01n	99.18	83.07	26.94	32.17	26.72
msmf02n	99.34	65.51	16.89	25.61	16.78
msmf03n	98.64	76.95	32.72	41.94	32.28
mshmm01n	96.33	73.55	21.17	27.72	20.39
mshmm05n	95.27	70.54	25.83	34.89	24.61

ているが、専門家は社会的行動と判定していない場合がある（図 5.2，例は Chr 2C マウスのうち 1 種類）。図 5.2 の状況においては、動画像を目視した場合には明らかに追隨行動を行なっていると判断できるが、専門家の基準では、かなりマウス間の距離が近くない場合でなければ追隨行動と判定していないため、結果的に社会的行動とは判定されない。

- (3) 専門家も隠れマルコフモデルも社会的行動として判断するようなイベントであっても、開始時点・終了時点がずれている場合があり、これが、社会的行動自体が比較的稀であることと相俟って、一致率を下げる原因となる。

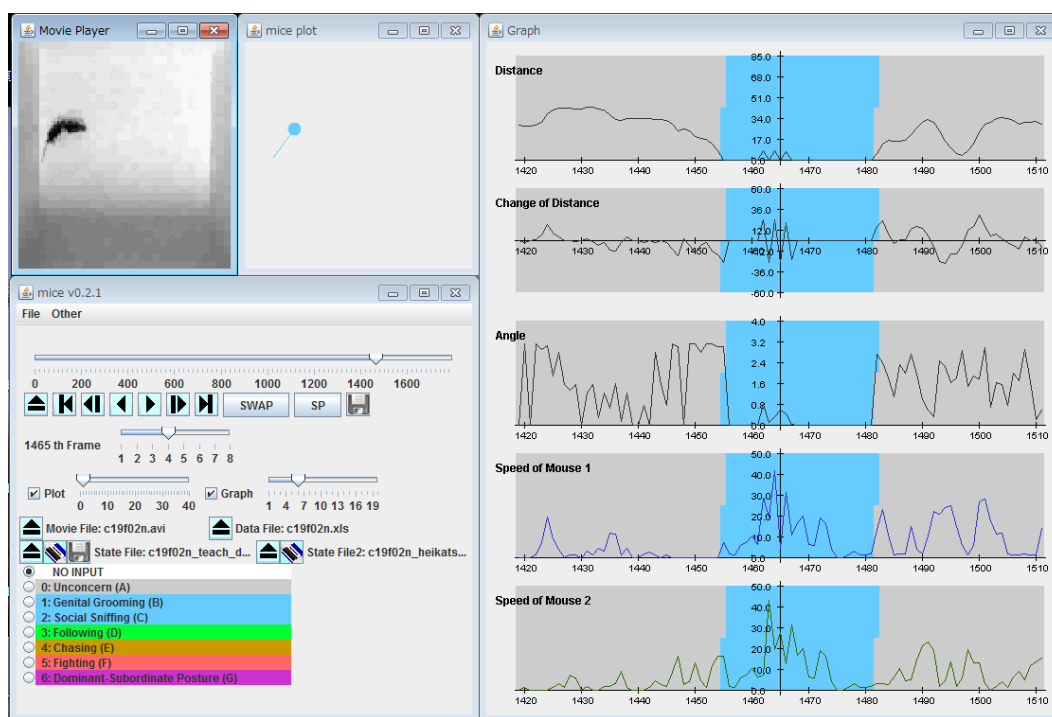


図 5.1: Chr 19 マウスのうちの 1 種類の判定例

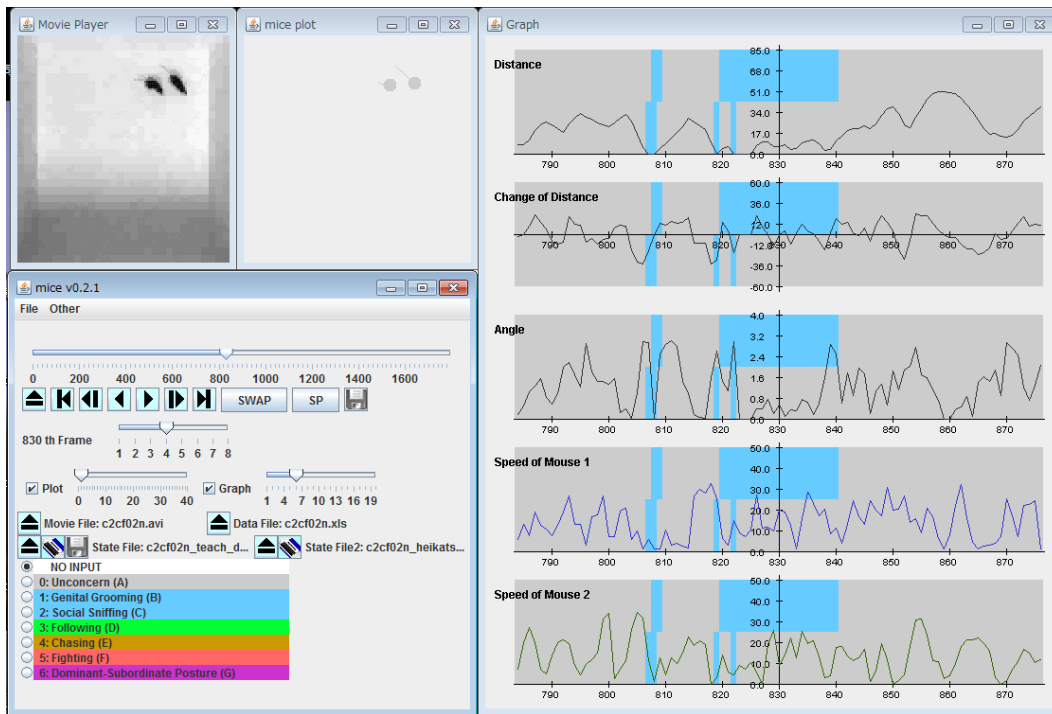


図 5.2: Chr 2C マウスのうちの 1 種類の判定例

### 5.3 状態時系列による比較

前節で検討した一致率のばらつきにも拘わらず、実際、目視では専門家と隠れマルコフモデルの判定は、よく合致していることが観察された。それを時系列の観点から確認するために、数種類のマウスペアについて、専門家と隠れマルコフモデルの判定を時系列に描いた。2状態隠れマルコフモデルによる判定については図5.3に、3状態隠れマルコフモデルによる判定については図5.4に示す。なお、図5.3および図5.4にて示しているコンソミックマウスは任意に選んだマウスである。これらの図からも、専門家と隠れマルコフモデルの判定が良く一致していることが見てとれる。両者の違いが若干目立つマウスとしては、2状態隠れマルコフモデルの判定との比較においては、b6m03n および c2cm03n では、2状態隠れマルコフモデルの方がスパイク状の状態判定が多いという違いが見られる。また、c15m01n では、長めの社会的行動については正しく判定されているが、スパイク的に社会的行動と判定されている場合はズレがある場合もある。一方、3状態隠れマルコフモデルによる判定との比較においては、c2cm03n では、状態遷移を行うフレームはほぼ一致しているが、追隨行動と判定している所が多い。また、b6f01n では、300[sec] ~ 600[sec] において、3状態隠れマルコフモデルで捉えられていないという所が見受けられる。これらのマウスペアについては、専門家の観察のみが、もしくは、隠れマルコフモデルのみが社会的行動と判定しているイベントが目立つものの、実際に目視して確認した結果、この判定は、概ね妥当であると判断できる。

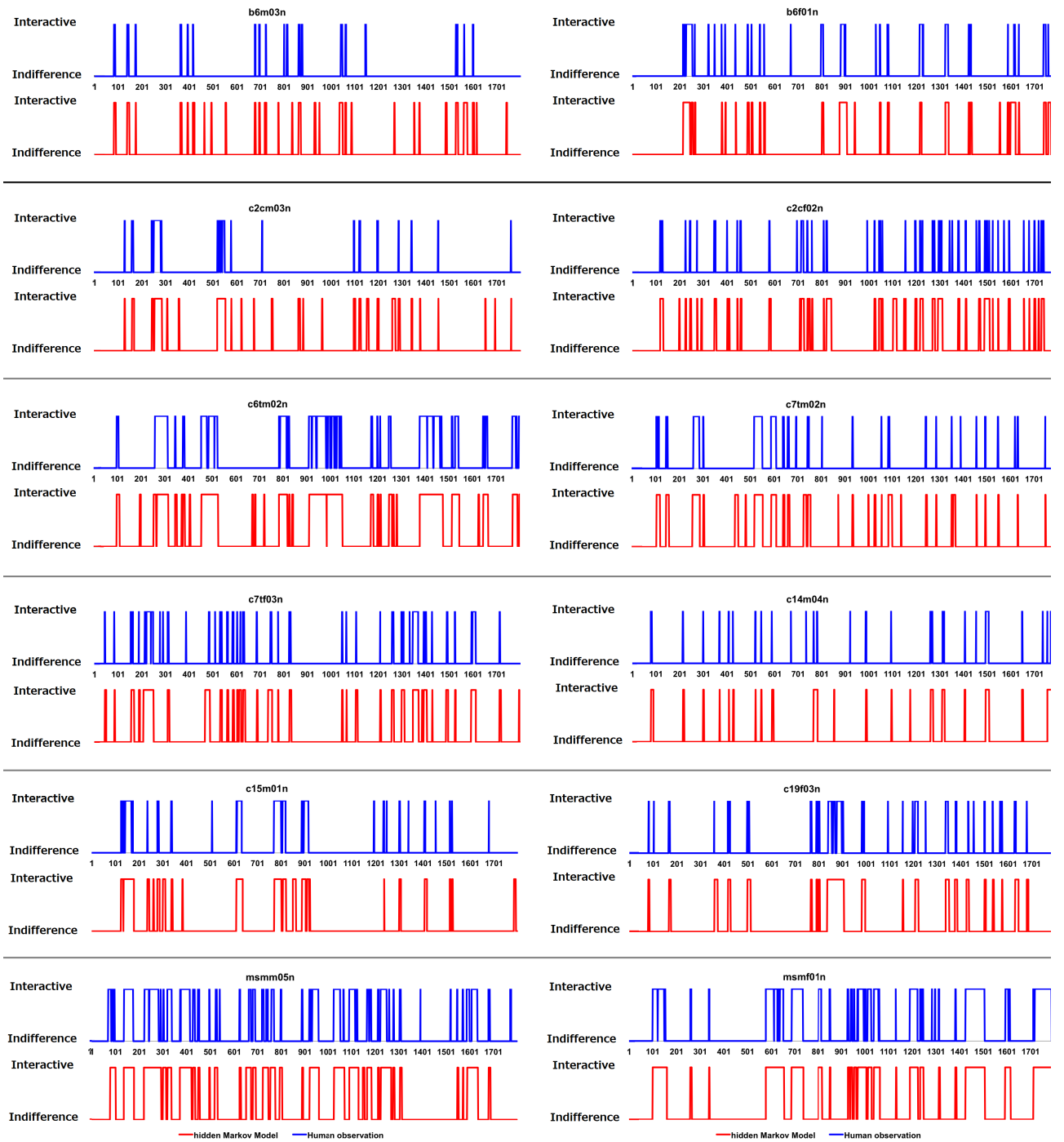


図 5.3: 専門家と 2 状態隠れマルコフモデルの判定の時系列比較



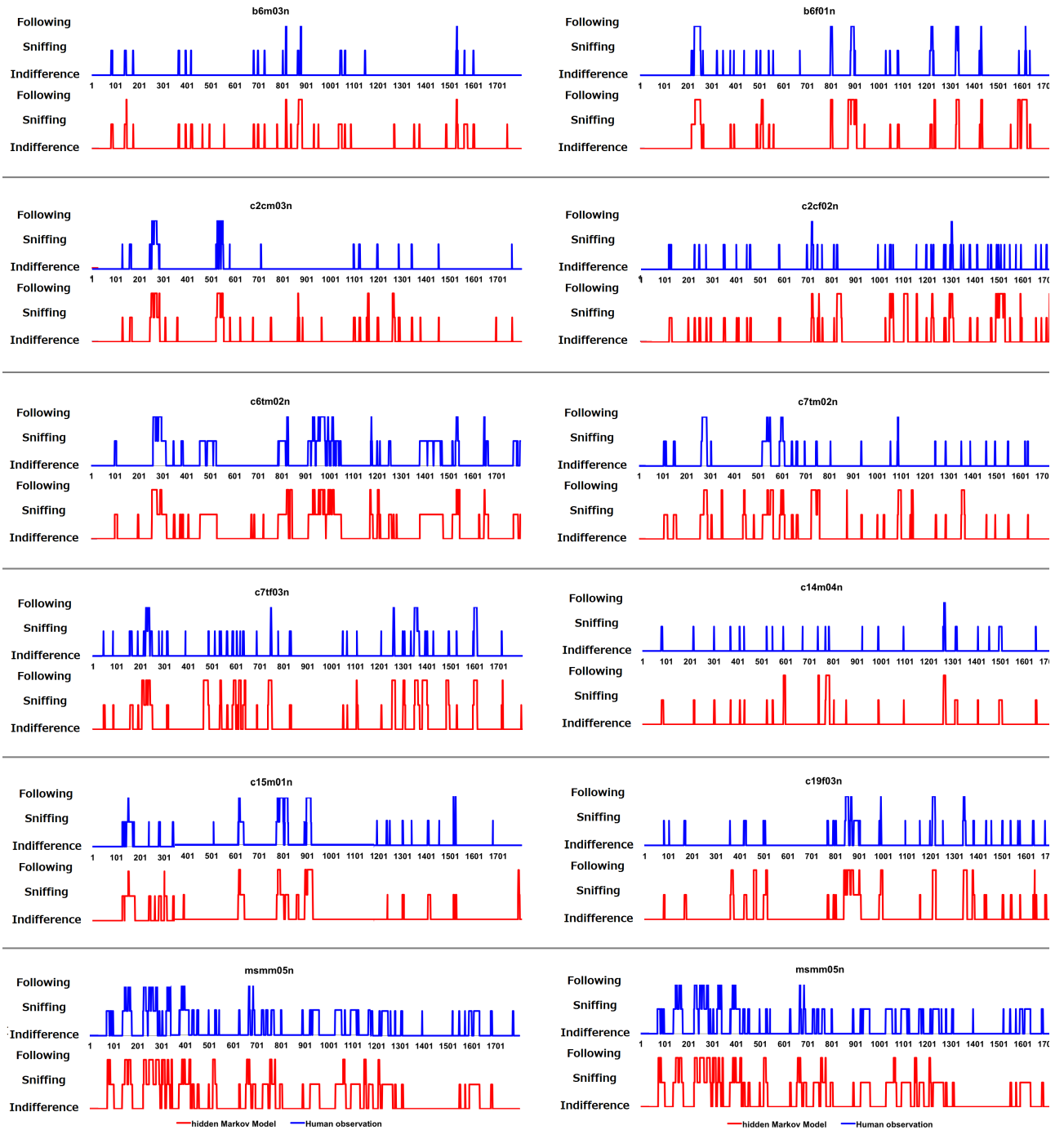


図 5.4: 専門家と 3 状態隠れマルコフモデルの判定の時系列比較

## 5.4 統計量の比較

専門家の観察による判定結果と，2種類隠れマルコフモデルおよび3種類隠れマルコフモデルについて，統計量の比較を行った．

教師データとして用いた50種類のコンソミックマウスにおいて，専門家の観察によって社会的行動と判定された時間と，隠れマルコフモデルによって社会的行動と判定された時間の相関を調べた．2状態隠れマルコフモデルによる判定結果との相関を調べた結果を図5.5に示す．相関係数は $r=0.9827$ となり，専門家の観察による判定結果と2種類隠れマルコフモデルによる判定結果の間には高い相関が見られた．

また，同様に，3種類マルコフモデルによる判定結果との相関を調べた結果を図5.6に示す．図5.6において，左図は匂い嗅ぎ行動，右図は追隨行動を示している．匂い嗅ぎ行動については，相関係数は $r=0.9760$ となり，専門家の観察による判定結果との間に高い相関が見られた．また，追隨行動については，相関係数は $r=0.7504$ となり，追隨行動についても，高い相関が見られた．匂い嗅ぎ行動に比べると分布にばらつきが見られるが，これは，追隨行動が稀なデータであり，全フレーム数内で少ないケースであることに起因しているためと考えられる．

## 5.5 まとめ

本章では，隠れマルコフモデルによる社会的行動判定の妥当性を，専門家の判定との時系列グラフの比較や統計量の観点から吟味した．特に図5.3から図5.6に示したように，隠れマルコフモデルによる社会的行動判定は，観察者による判定と傾向として十分によく一致しており，これを用いてさらに自動解析を行うに足るだけの妥当性を有するものと判断する．

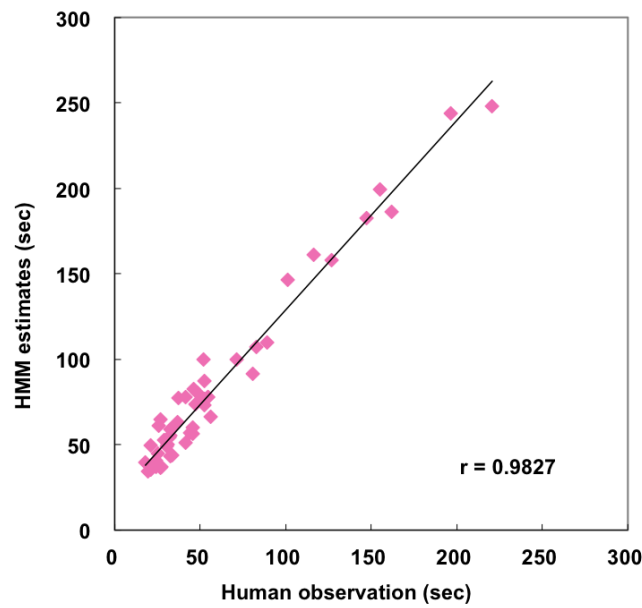


図 5.5: 2 状態隠れマルコフモデルに関する 50 種類のコンソミックマウスの社会的行動判定時間の相関

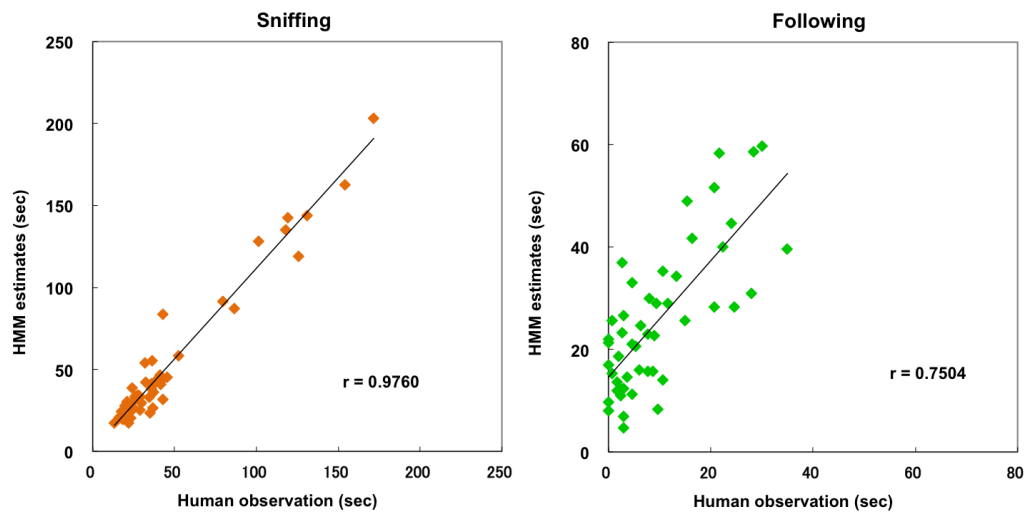


図 5.6: 3 状態隠れマルコフモデルに関する 50 種類のコンソミックマウスの社会的行動判定時間の相関 (左図: 匂い嗅ぎ行動, 右図: 追隨行動)

## 第6章 先行研究との比較

### 6.1 はじめに

先行研究の一つである Takahashi et al. (2009) では、2匹のマウスの相対距離が12[cm]以下になった場合に、2匹のマウスが接触しているものと判定し、「接触時間」や「接触頻度」に基づいて各コンソミック系統の特徴を解析している。社会行動解析の観点からは、これは、2匹のマウスがお互いに近づいているときには、お互いに感心を持っているとして、社会的行動と考えると見なしていることに相当する。本節では、隠れマルコフモデルによって、距離による判定に比べて、より人間の判断に近い判定が可能となることを示し、隠れマルコフモデルを用いて Takahashi et al. (2009) と同様の解析を行うことを試みる。

### 6.2 時系列による比較

図5.3および図5.4と同じマウスについて、Takahashi et al.(2009)にて示されているように、2匹のマウスの相対距離が12[cm]以下になった場合に社会的状態と判定する場合と、隠れマルコフモデルによって社会的状態と判定した場合を比較したものを図6.1に示す。図6.1を見ると、msmm01nを除いた3種類である b6f01n, c2cm03n, c19f03n, 特に b6f01n, c2cm03n については隠れマルコフモデルによるものよりも距離によるものの方が、より頻繁にスパイク的に社会的状態と判定していることが見て取れる。さらに、図5.3および図5.4の専門家に

よる判定と比較することにより、隠れマルコフによる判定の方がより専門家の判定に近いと判断できる。実際、動画像を注意深く目視観察して検証したところ、明らかに無関心状態であっても偶然距離が閾値以下となったために接触と見なされる場合などが頻繁に見受けられ、b6f01nなどで距離による判定によって接触状態がスパイク状に頻繁に現れるのは、偶然、距離が近づいたためだけであることが確認された。これは、12[cm]という距離が、社会的行動と判定するには、やや大きめであることに起因しているものと推察される。一方、隠れマルコフモデルでは距離が離れた2個体が追跡状態にある場合をも社会的状態として判定しており、この点も単純な距離による接触判定に比して優れた点であるといえる。

これを受けて、以下では Takahashi et al. (2009) と同様の解析を隠れマルコフモデルによる判定によって行う。すなわち「社会的行動の長さ」と「社会的行動の頻度」によるコンソミック系統の特徴付けを試みる。前者は Takahashi et al. (2009) においては接触時間による解析に対応し、後者は接触頻度による解析に対応する。

### 6.3 コンソミック系統毎の接触時間の総和に関する比較検討

Takahashi et al.(2009) では、コンソミック系統毎の接触時間の総和を、図6.2Aのように示している。なお、Takahashi et al.(2009) においては、Chr 18のデータは欠損している。一方、2状態隠れマルコフモデルを用いて判定した結果より、コンソミック系統毎に社会的行動と判定された時間の総和を、図6.2Bに示す。図6.2AおよびBより、Chr 4, Chr 11, Chr 13, Chr 14を除いて類似した傾向があることが見て取れる。なお、図6.2AおよびBにおいて、\*は、B6に比べた場合、コ

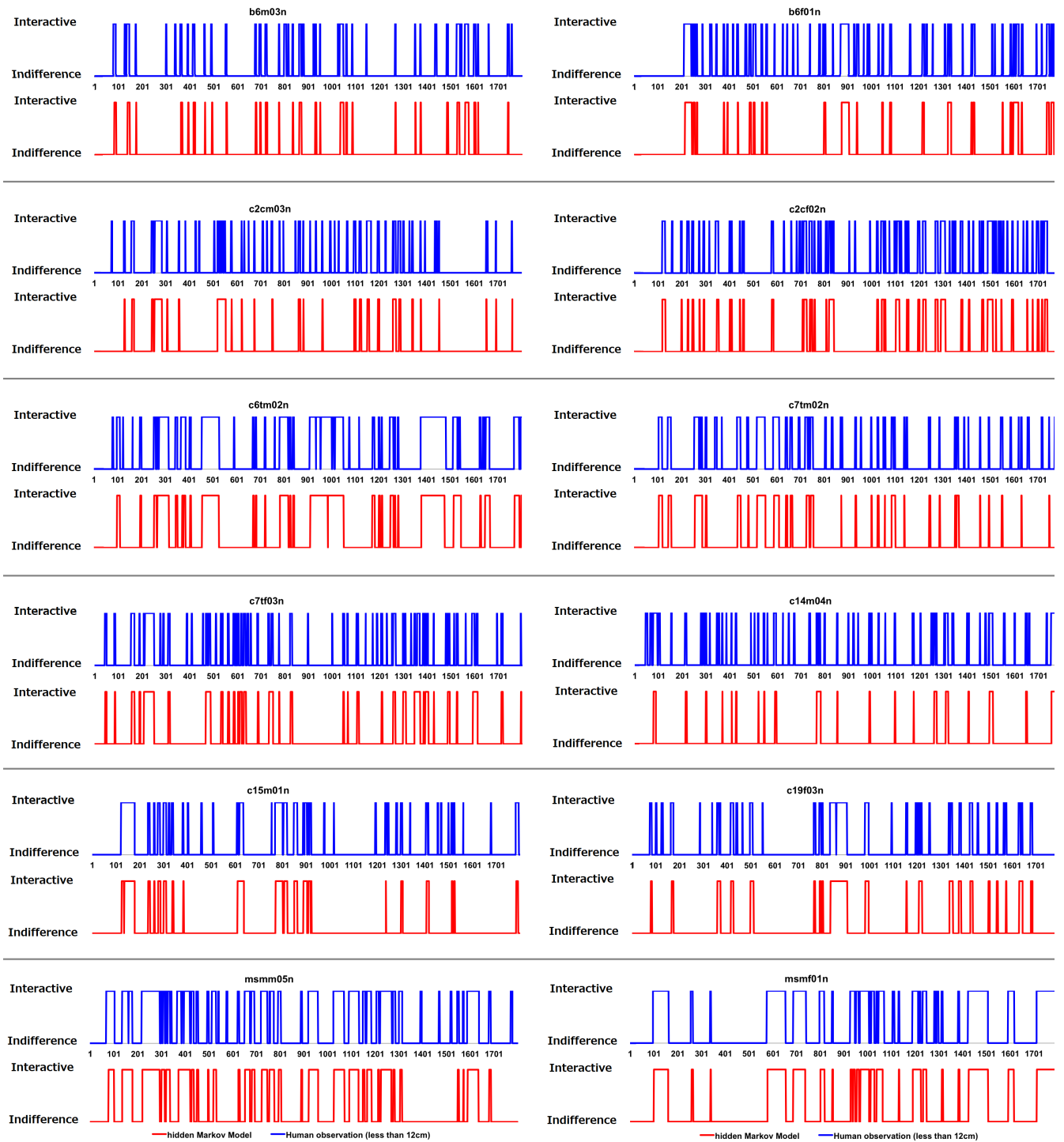


図 6.1: 12cm 接触判定と 2 状態隠れマルコフモデルの判定の時系列比較

ンソミック系統毎の接触時間の総和および社会的行動と判定された時間の総和に関して、5%有意であることを示している。

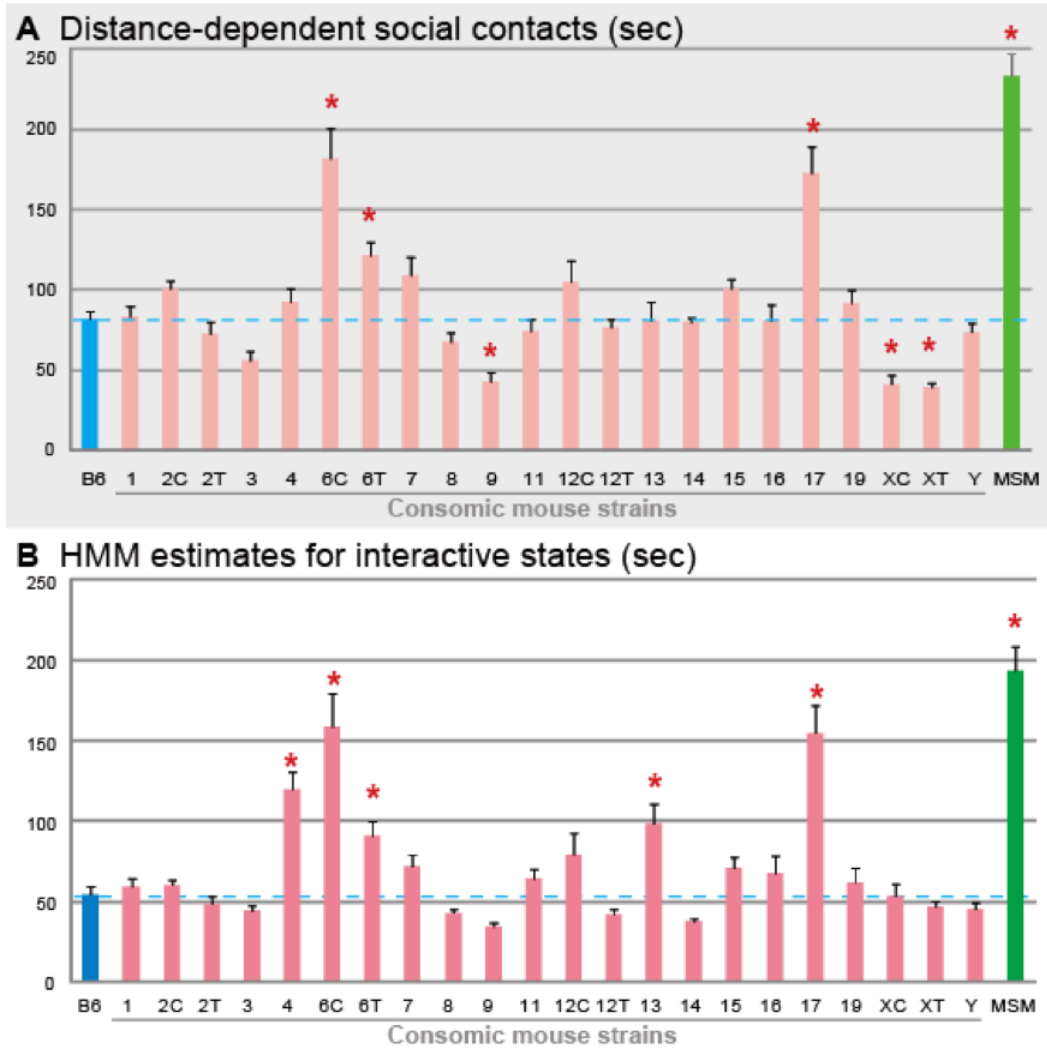


図 6.2: 接触時間の総和 (A) と社会時間判定時間の総和 (B) の比較

次に、3状態に分類した場合について、専門家の観察に基づいて、「匂い嗅ぎ行動」(専門家の観察において「社会的匂い嗅ぎ行動」と「性器嗅ぎ行動」を併せたもの)と「追隨行動」(専門家の観察において「追

随行動」「攻撃的追隨行動」「攻撃行動」を併せたもの)を取る時間と、3状態隠れマルコフモデルによる推定結果における「匂い嗅ぎ行動」と「追隨行動」を取る時間について検討する。専門家の観察に基づいた、それぞれの状態を取る時間を示したものを図6.3AおよびCに示す。また、3状態隠れマルコフモデルによって判定されたマウスの行動に基づいて、それぞれの行動を取る時間を示したものを図6.3BおよびDに示す。この場合においても、匂い嗅ぎ行動を取る時間の系統毎の傾向は、専門家の観察による判定と隠れマルコフモデルによる推定の場合で類似していることがわかる。しかし、Chr 4のコンソミックマウスについては、匂い嗅ぎ行動を取る時間が、専門家の観察による判定と隠れマルコフモデルによる推定の場合で共にB6マウスに比べて有意に長い。Chr 6CおよびChr 17のコンソミックマウスについても匂い嗅ぎ行動を取る時間がB6マウスに比べて有意に長いということは、隠れマルコフモデルによる推定ではわかるが、専門家の観察による判定ではわからない。追隨行動の場合、Chr 13のコンソミックマウスが追隨行動を取る時間のみが、専門家の観察による判定と隠れマルコフモデルによる推定の場合で共にB6マウスに比べて有意に長い。なお、時間や労力上の問題から、今回の専門家の観察による判定は、雄のコンソミックマウスについてのみ行っているため、専門家の観察による判定結果に基づき、コンソミックマウス間の行動時間の差異についても、雄のコンソミックマウスについてのみ検証可能である。しかし、隠れマルコフモデルによる推定結果を用いれば、雌のコンソミックマウスについても推定することができる。従って、3状態隠れマルコフモデルの推定結果による行動時間の際の検証を行うこととする。一元配置分散分析を行った結果、系統間の有意差が、匂い嗅ぎ行動( $F(21,217)=7.663$ ,  $p<0.0001$ )と追隨行動( $F(21,217)=2.290$ ,  $p=0.0011$ )にて見られることが示された。匂い嗅ぎ行動の時間は、Chr 4, Chr 6, Chr 17では、B6



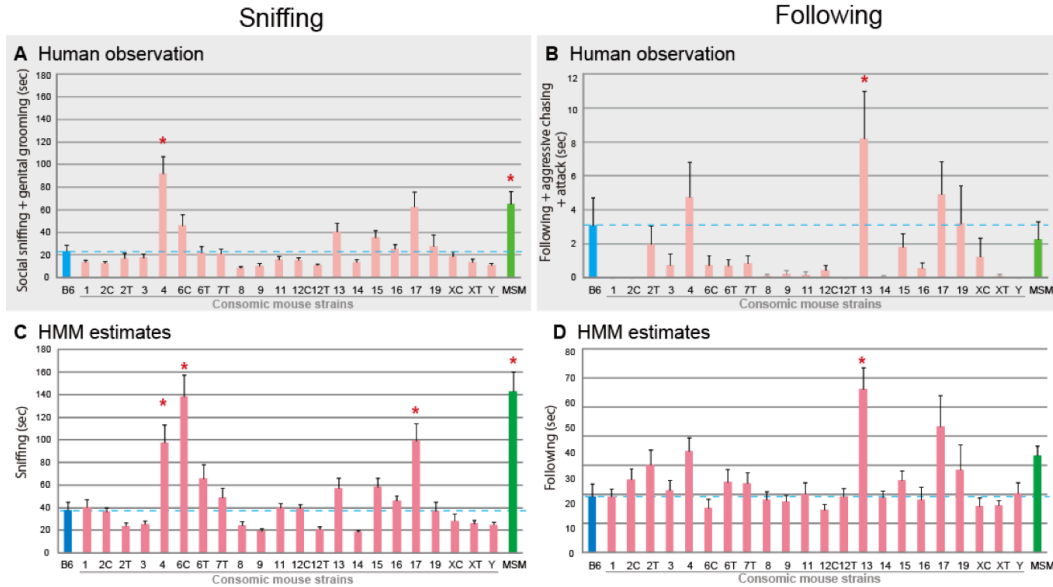


図 6.3: 匂い嗅ぎ行動と追隨行動における専門家目視観察 (A,C) と HMM 推定結果 (B,D) の比較

に比べて有意に増加している．逆に，Chr 9 では，B6 に比べて有意に減少している．Chr 13 では，追隨行動の時間が，B6 に比べて増加しているが，有意差はない．

#### 6.4 コンソミック系統毎の接触回数に関する比較検討

次に，Takahashi et al.(2009) で示されている，2匹のマウスの接触回数（図 6.4(a)）についても，社会的行動の観点から検討する．なお，Takahashi et al.(2009) においては，Chr 18 のデータは欠損している．本論では，無関心状態と社会的行動が切り替わる期待値が，2匹のマウスの接触回数と関連するものとする．式 (3.6) と，無関心状態から社会的行動に切り替わる期待値は，無関心状態と社会的行動が切り替わる期待値の丁度半分になることを考えると，1800 フレームから構成

される1個のマウス動画像において、無関心状態と社会的行動が切り替わる期待値は、式(6.1)で表される。

$$\frac{1}{2} \times \frac{2 \times 1800 p_{01} p_{10}}{p_{01} + p_{10}} = \frac{1800 p_{01} p_{10}}{p_{01} + p_{10}} \quad (6.1)$$

式(6.1)によって、1800フレーム中における、無関心状態と社会的行動が切り替わる期待値が計算でき、コンソミック系統および雌雄毎の期待値の平均と分散を計算することができる。その結果を図6.4(b)に示す。なお、図6.4において、\*は、B6に比べた場合、2匹のマウスの接触回数および無関心状態と社会的行動が切り替わる期待値に関して、5%有意であることを示しており、#は、同じコンソミック系統の雌雄について比較した場合、5%有意であることを示している。図6.4より、無関心状態と社会的行動が切り替わる期待値は、接触回数の約半分であることがわかる。図6.4における無関心状態と社会的行動が切り替わる期待値の間には、社会的行動時間の場合ほど、コンソミック系統ごとに大きな違いがないように見受けられる。

以上のことから、従来の専門家の観察による手法と、本論で提案するマルコフモデルによる推定結果を用いた場合では、類似した傾向を示していることが示唆される。従って、専門家による観察結果と、マルコフモデルによる推定結果にほとんど差が無いことが示唆される。しかし、従来手法および本章で述べた、雌雄系統の傾向は、匂い嗅ぎ行動や追隨行動を持続している時間という観点から検証したのみであり、マウスの行動遷移といった、細かい行動から検討したものではないため、大局的な傾向や類似性を検討しているに過ぎない。そのため、次章では、マルコフ確率の観点から、より詳細な検討や、新たな展望について検討を行う。

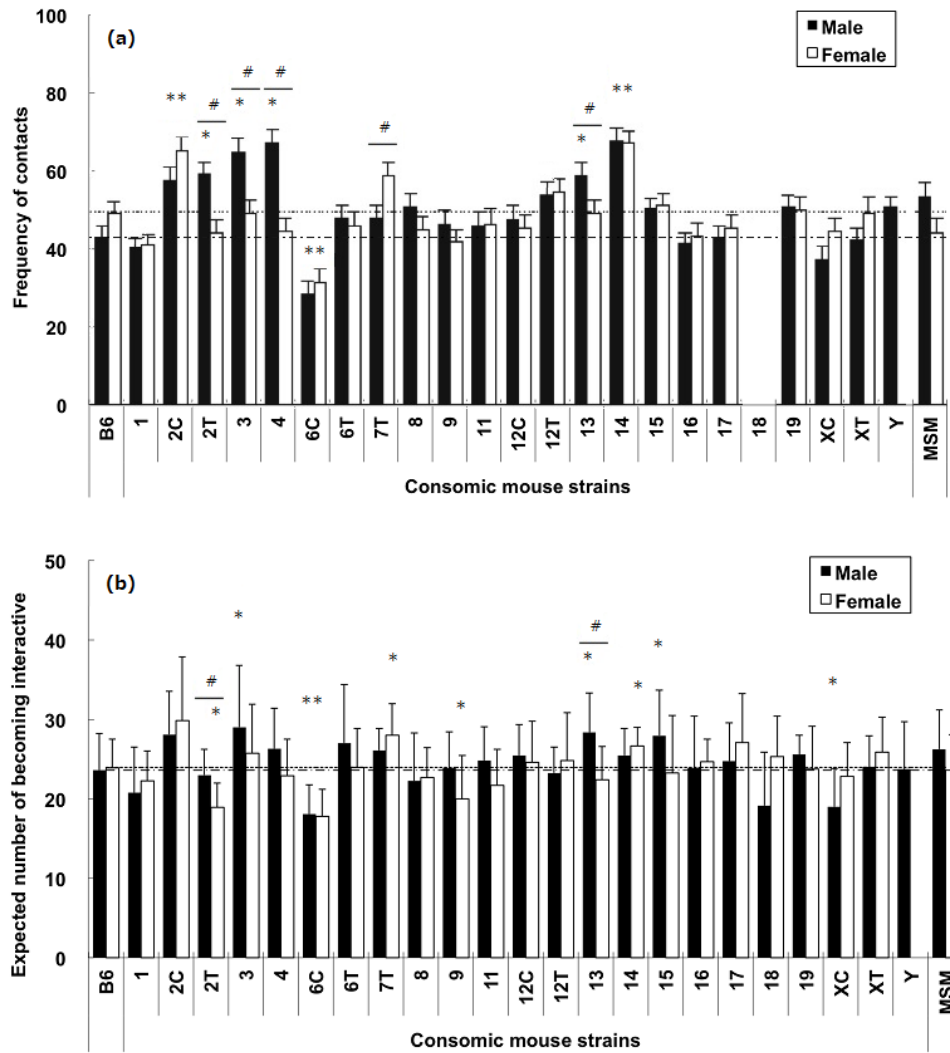


図 6.4: 接触頻度 (a) と無関心状態・社会的行動が切り替わる期待値 (b) の比較

## 6.5 まとめ

本章では，専門家の目視観察によるマウスの状態を判定した結果に基づいて，社会性の有無や，匂い嗅ぎ行動，追隨行動の分類を行った上で，各行動をとる時間を求める従来手法と，2状態マルコフモデルおよび3状態マルコフモデルによる推定結果より，各行動をとる時間を求める手法を比較した．その結果，2状態マルコフモデルおよび3状態マルコフモデルのいずれの場合も，専門家の観察による判定に基づく場合と，類似した傾向を示していることがわかった．従って，マルコフモデルによる推定結果と，専門家による観察結果にほとんど差が無いことが示唆される．しかし，マウスの行動の観点から，より詳細に検討をするために，マルコフ遷移確率の観点から検討を行う必要がある．



## 第7章 マルコフ遷移確率に基づくコンソミックマウスの特徴抽出

### 7.1 はじめに

第6章では，専門家が目視により観察を行うことでマウスの状態分類を行った従来手法と，2状態隠れマルコフモデルおよび3状態隠れマルコフモデルを適用して状態推定を行った場合において，マウスが社会的行動，および，匂い嗅ぎ行動，追隨行動を取る時間を比較した．その結果，専門家が目視により観察を行った場合と隠れマルコフモデルでは，系統毎で行動を取る時間の傾向は同じであることがわかった．

本章では，さらに詳細に検討するために，2状態隠れマルコフモデルにより推定されたマウスの状態より，マウスが状態遷移するマルコフ遷移確率を求め，このマルコフ遷移確率を二次元平面にプロットすることで，コンソミックマウス毎に，雌雄系統別の差異を定性的・定量的に検証する．それと共に，permutation test を実施することで，B6マウスとの違いを検定により示す．

なお，本論では，2状態マルコフモデルにおける推定結果を用いて解析を行った．第2章で述べた通り，3状態マルコフモデルでは，マルコフ確率を図示することが難しいためである．また，各ペアのマルコフ遷移確率を推定するにあたってはBaum-Welsh法を用いることも考えられるが，ここでは，隠れマルコフモデルが人間の観察者を模擬的に実現しているという立場に立ってマルコフ遷移確率を推定した．

## 7.2 マルコフ遷移確率によるコンソミック系統の特徴付けについて

530種類のコンソミックマウスについて、2状態隠れマルコフモデルを用いてマウスの状態を推定した結果得られたマルコフ推定確率を2次元平面に図示した。x軸を無関心行動から社会的行動に遷移する確率(=p<sub>01</sub>)とし、y軸を社会的行動から無関心行動に遷移する確率(=p<sub>10</sub>)とし、530種類全てのコンソミックマウスのマルコフ遷移確率を図示したものを図7.1に示す。

図7.1から、p<sub>10</sub>はp<sub>01</sub>に比べて約10倍の値を取ることがわかる。また、Chr 6C, Chr 17, MSMは、p<sub>01</sub>は広く分布しているが、p<sub>10</sub>は低い値に集中していることがわかる。p<sub>10</sub>に関して、530種類の平均値は0.016であり、p<sub>01</sub>に関しては平均値は0.126である。

## 7.3 コンソミックマウスの系統別のばらつき方

次に、雌雄系統別でマウスのマルコフ遷移確率の分布の特徴について検討する。いま、 $\mathbf{p} = (p_{01}^* \ p_{10}^*)^T$ 、平面上の任意の点を  $\mathbf{q} = (q_{01}^* \ q_{10}^*)^T$ 、さらに、 $D(\mathbf{p}|\mathbf{q})$ を、 $\mathbf{p}$ によるマルコフ列と $\mathbf{q}$ によるマルコフ列のKullback-Leiblerダイバージェンスレートとすると、

$$\begin{aligned} D(\mathbf{p}|\mathbf{q}) &= \mu_0 p_{00}^* \log \frac{p_{00}^*}{q_{00}^*} + \mu_0 p_{01}^* \log \frac{p_{01}^*}{q_{01}^*} + \mu_1 p_{10}^* \log \frac{p_{10}^*}{q_{10}^*} + \mu_1 p_{11}^* \log \frac{p_{11}^*}{q_{11}^*} \\ &= \mu_0 p_{00}^* \log \frac{p_{00}^*}{1 - q_{01}^*} + \mu_0 p_{01}^* \log \frac{p_{01}^*}{q_{01}^*} + \mu_1 p_{10}^* \log \frac{p_{10}^*}{q_{10}^*} + \mu_1 p_{11}^* \log \frac{p_{11}^*}{1 - q_{10}^*} \end{aligned} \quad (7.1)$$

が成立する (Rached et al. (2004)). ここで、 $\mu_0, \mu_1$ は、それぞれ、 $\mathbf{p}$ によるマルコフ過程で、状態0, 1をとるマルコフ定常確率である。

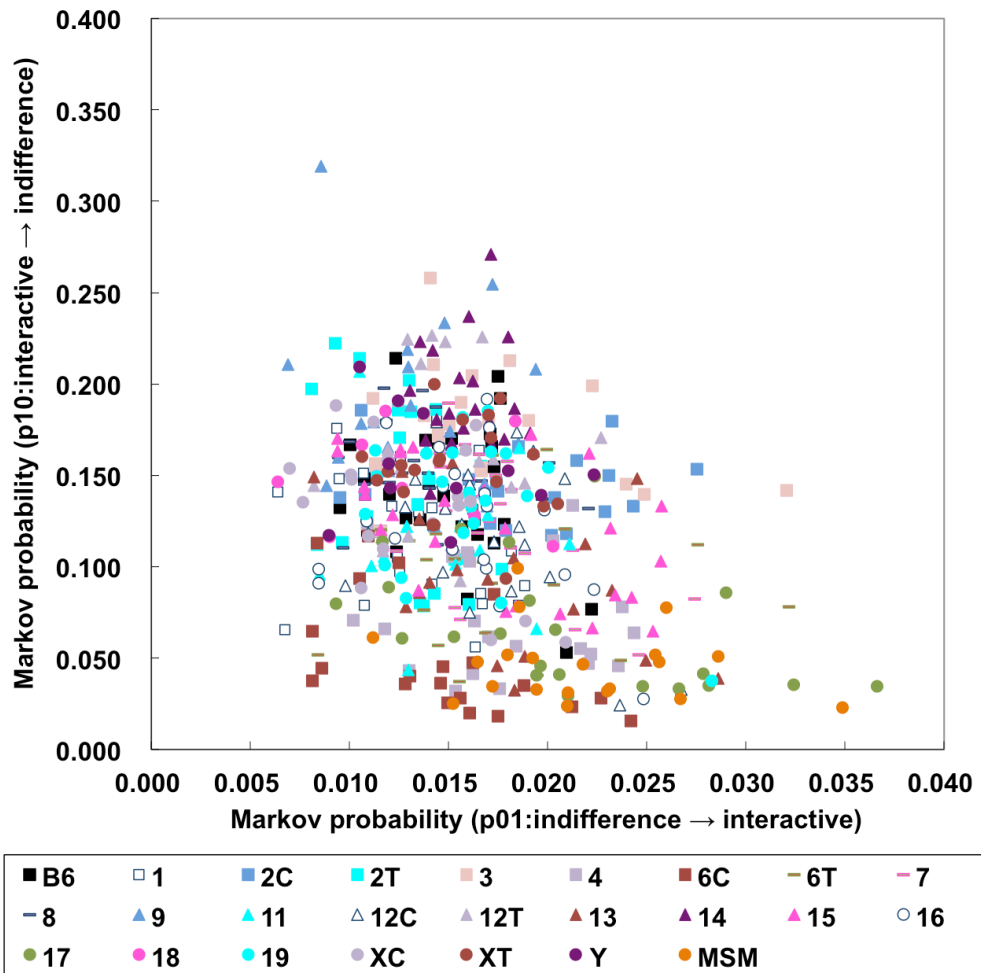


図 7.1: 全コンソミックマウスのマルコフ確率の分布



$$\text{フィッシャー情報量行列は, } \mathbf{I} = \frac{\partial^2 D(\mathbf{p}|\mathbf{q})}{\partial \mathbf{q}^2} \Big|_{\mathbf{p}} = \begin{pmatrix} \frac{\partial^2 D(\mathbf{p}|\mathbf{q})}{\partial p_{01}^2} & \frac{\partial^2 D(\mathbf{p}|\mathbf{q})}{\partial p_{01} \partial p_{10}} \\ \frac{\partial^2 D(\mathbf{p}|\mathbf{q})}{\partial p_{10} \partial p_{01}} & \frac{\partial^2 D(\mathbf{p}|\mathbf{q})}{\partial p_{10}^2} \end{pmatrix}$$

となり, 長さ  $N$  の状態系列から (3.7) 式にしたがって推定された遷移確率は, 平均 0, 分散共分散行列  $\mathbf{I}/N$  の正規分布に近似的に従うと考えられるので,

$$(\mathbf{q} - \mathbf{p})^T \mathbf{I} (\mathbf{q} - \mathbf{p}) = 3.84 \quad (7.2)$$

には, およそ 95% の個体が入ると考えられる. なお, フィッシャー情報量行列  $\mathbf{I}$  は対角行列となるので, (7.2) の楕円の形状は水平になる.

式 (7.2) を用いて, 各系統雌雄別に,  $p_{01}$  および  $p_{10}$  の平均値 (これを MTS (*Markov Transition Score*) と称す) を中心として,  $1.96\sigma$  の円を描いたものを図 7.2 に示す. なお, 図 7.2 において, 各プロットは, 個体毎の  $p_{01}$  および  $p_{10}$  の値を示している. また, 青色菱形のプロットおよび青色の円は雄マウスを示し, 赤色四角のプロットおよび赤色の円は雌マウスを示している.

図 7.2 から, 系統毎にマウスの分布のばらつき方が異なっており, 各系統において, 大部分の個体の  $p_{01}$  および  $p_{10}$  の値が, (7.2) の円に収まっている場合と (7.2) の円外にもかなりの個体が存在する場合とに大別される. 特に, Chr 2C, Chr 2T, Chr 8, Chr 9, Chr 12T, Chr 14, Chr 16, Chr 19, Chr XT, Chr Y については, 雌雄共に (7.2) の円に収まっている. このことは, 上記系統の個体については系統内の個体差が小さいことを意味する. 一方, Chr 4, Chr 6C, Chr 6T, Chr 13, Chr 17 については, かなりの割合の個体が (7.2) の円外に存在している. 上記系統については, マルコフ確率の値の個体差が大きいと見られる.

また, 円形状や各個体の  $p_{01}$  および  $p_{10}$  の値のばらつき方より, マルコフ確率について雌雄差が生じていることもわかる. 特に, Chr 13,

Chr 15, Chr 16 については, 雌雄の円の中心間距離が他のコンソミック系統に比べて大きい上, (7.2) の円形状について, 雌雄で形状が異なっている ( $x$  方向が長径であるか否か) ことがわかる. このことは, マルコフ確率の観点から, 上記系統については雌雄差が存在することを示唆している.

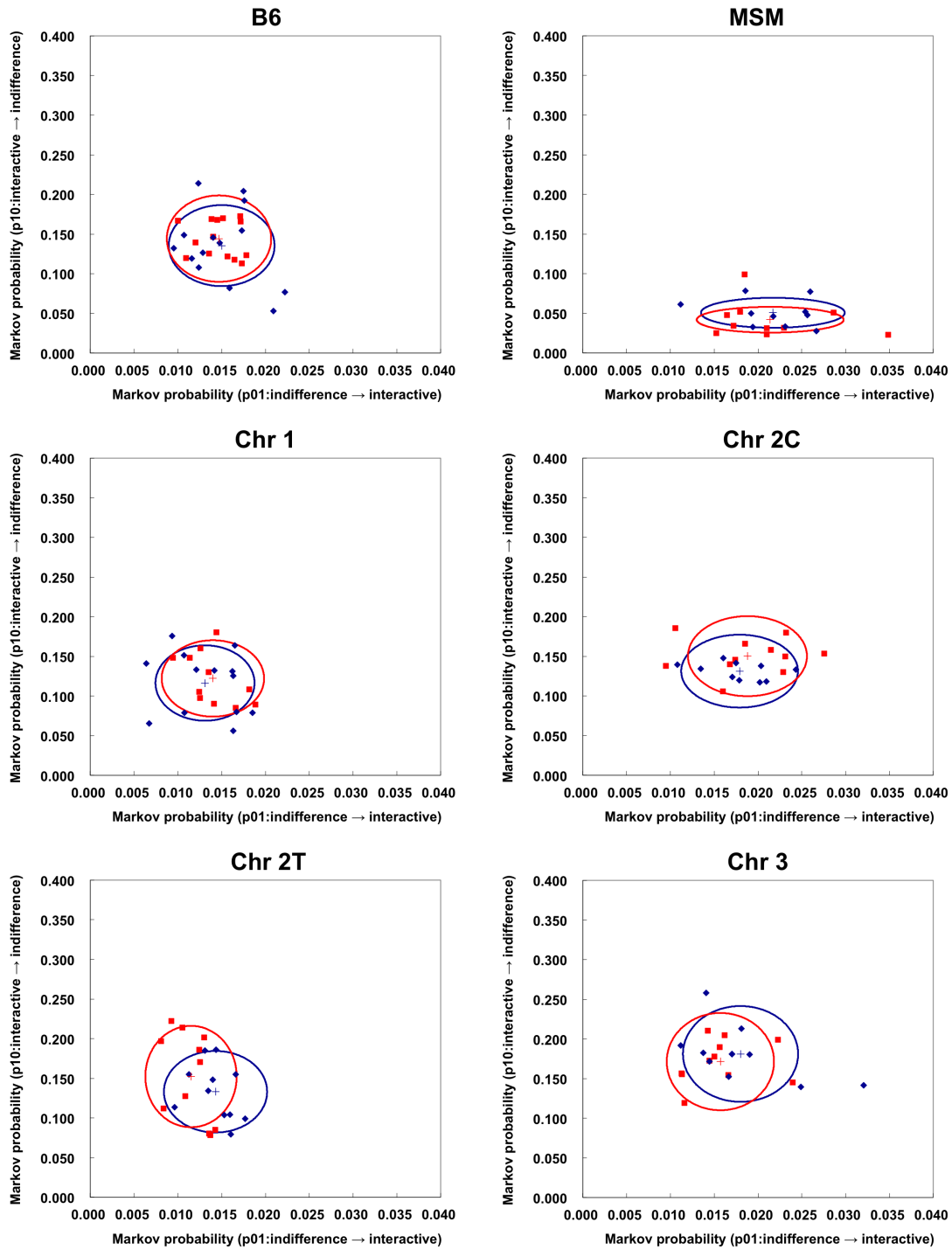
加えて, 図 7.2 より, 性差について, 注目すべき特徴が観察された. Chr 13 と Chr 15 では, 有意な性差が観察され, 雄は MSM 寄りであり, 雌は B6 寄りであることが見てとれる. 観察では, これらの系統では雄のみ攻撃行動が出現していたが, マルコフ遷移確率を平面上に図示することによって, 社会行動の質の違いを抽出できたと考えられる.

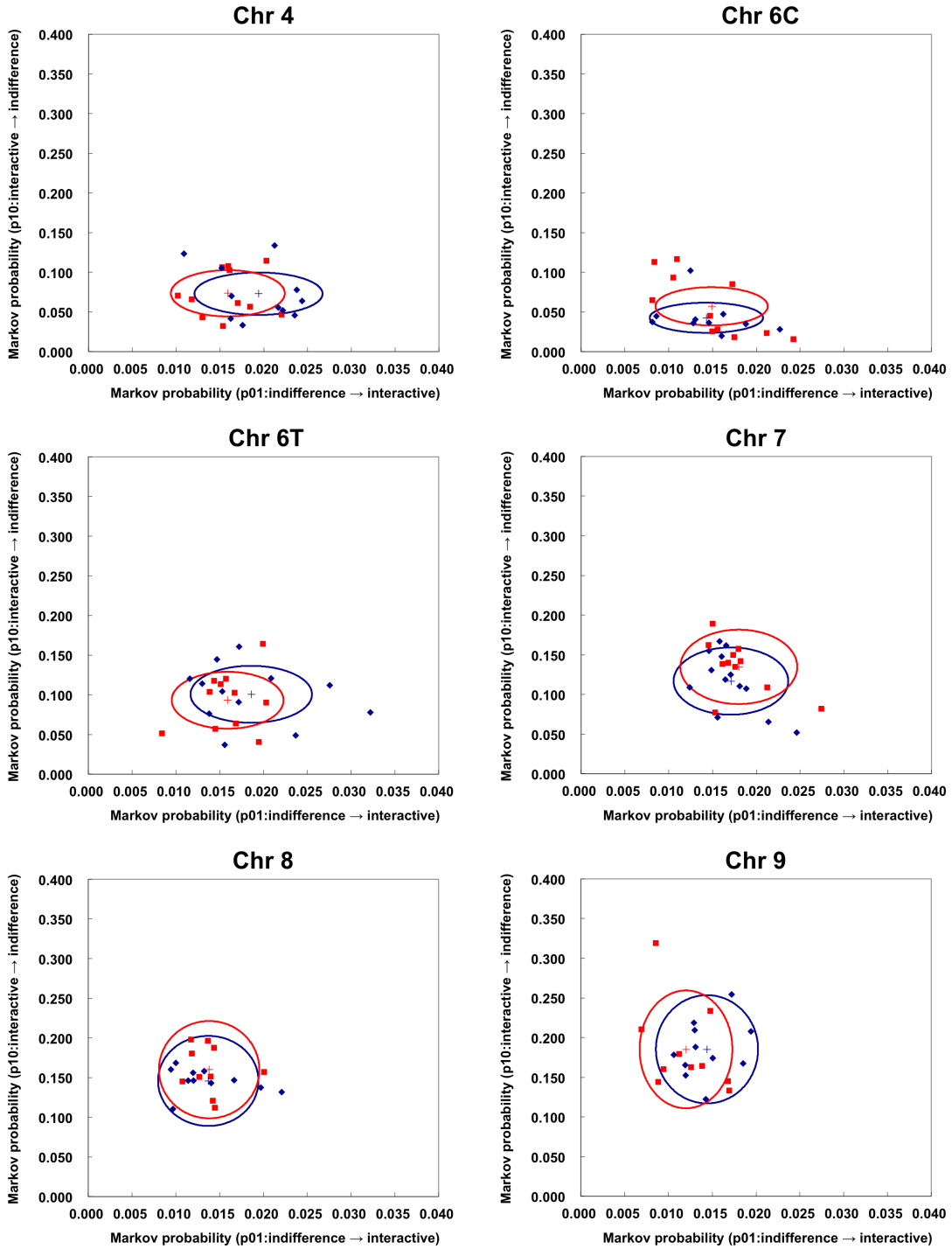
#### 7.4 コンソミックマウス系統間のマルコフ遷移確率の比較

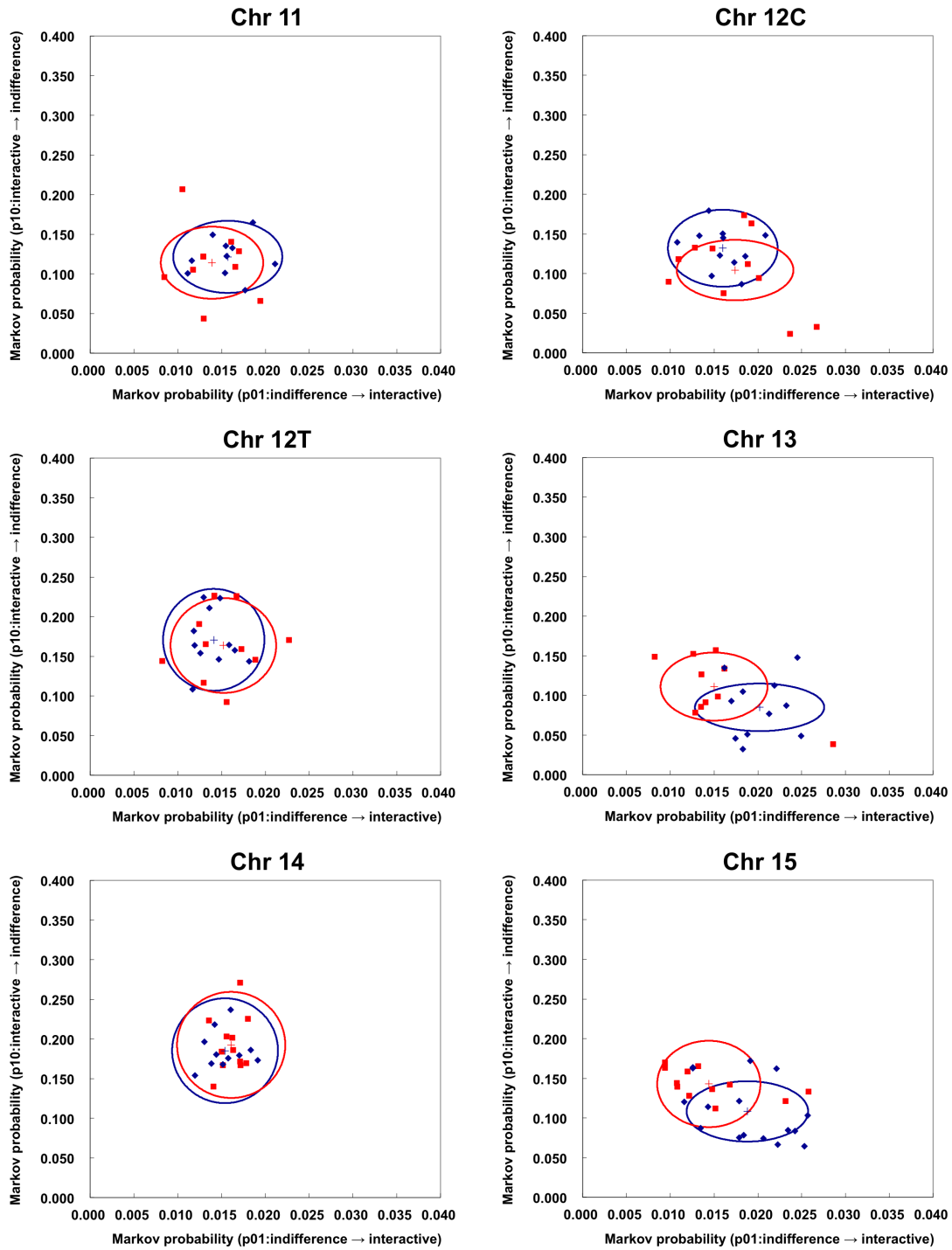
図 7.3 に, 各系統に関する MTS を, 雌雄別に示す. 図 7.3 より, それぞれのコンソミック系統のマルコフ遷移確率の分布は, 次の 2 つの場合に分けられることが示唆される.

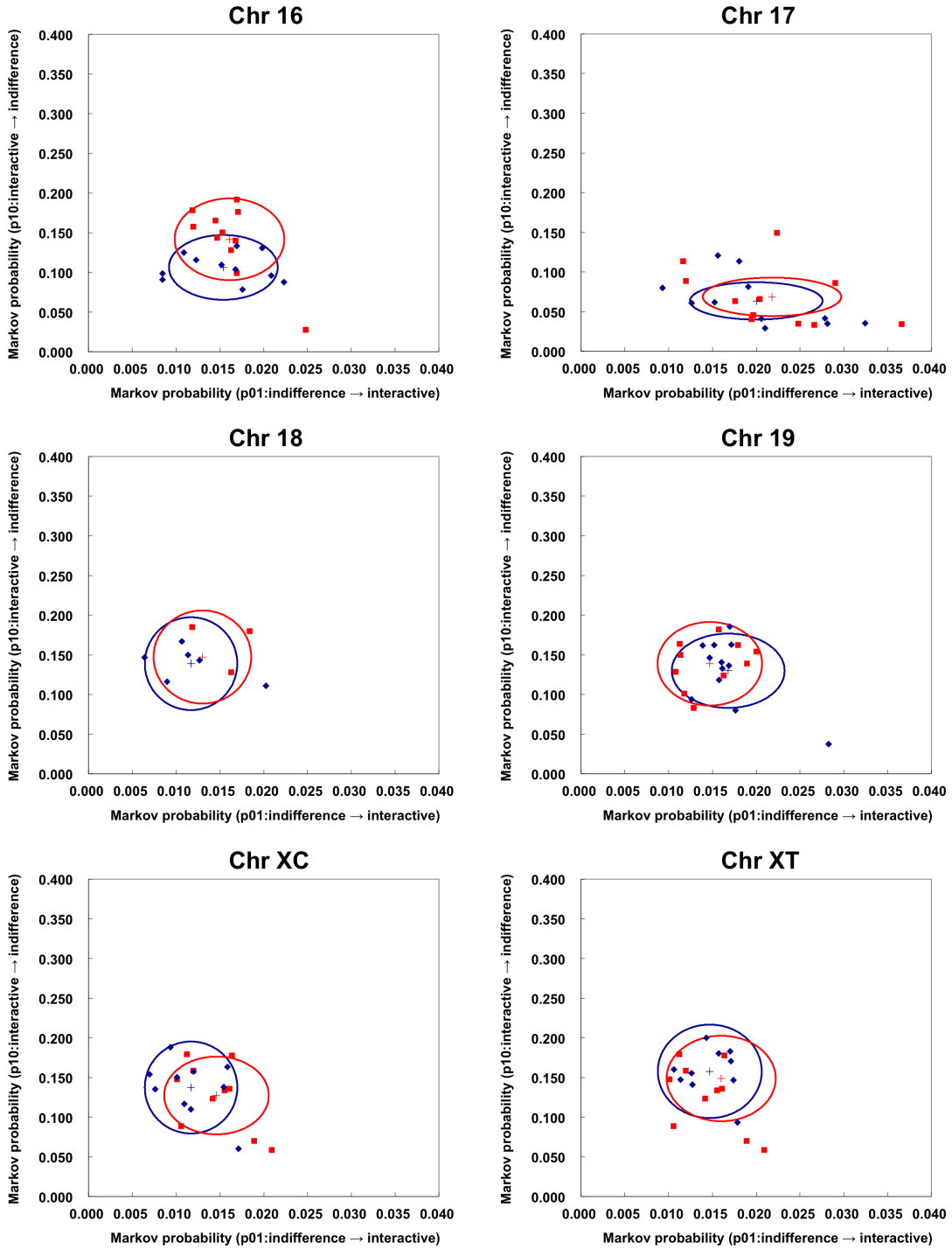
- (i) B6 の周辺に分布する
- (ii) B6 と MSM を結んだ右下がりの直線上および直線に沿って分布する (コンソミックマウスは, B6 と MSM を結んだ直線の内分点および内分点近傍に分布する)

図 7.3 より, 特に (ii) については雄について顕著な傾向である. この傾向は, コンソミックマウスが, B6 の 1 対の染色体のみが MSM のものと置き換えられており, 残りの染色体は全て B6 と同一という, “混合” であることの現れであると考えられる.









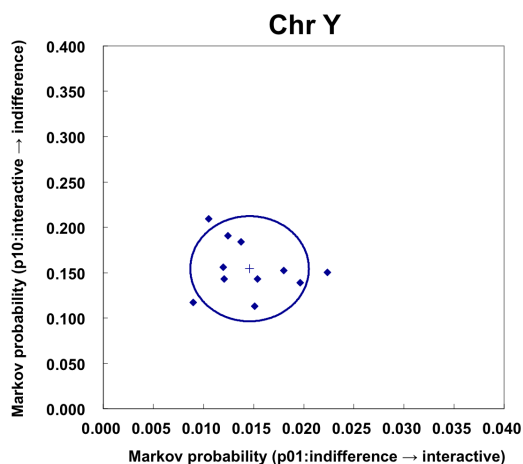


図 7.2: コンソミック系統毎のマルコフ確率分布とばらつきを示す円

しかし、全てのコンソミック系統に関して (i) もしくは (ii) の傾向に合致してはいない。例えば、Chr 6C は、上の (i)(ii) の何れの場合にも合致しておらず、 $p_{01}$  については MSM よりも平均値が小さく、B6 に近い値である。 $p_{10}$  については B6 よりも平均値が小さく、MSM に近い値である。また、Chr 6C は、B6 と MSM を結んだ線分の外分点に存在しており、B6 より上方に存在している。このことは、Chr C というマウスの特異性を示していると考えられる。

ここで、全てのコンソミック系統に関して、B6 と MSM を結んだ右下がりの直線に下ろした垂線の長さ (Kullback-Leibler ダイバージェンスレートの最小値) を求めた結果を図 7.4 および図 7.5 に示す。この結果からも、(i) と (ii) が裏付けられ、特に雌のコンソミック系統では、雄に比べて直線からの距離が離れた位置に分布していることがわかる。また、Chr 6C のみ、雄と雌のコンソミック系統共に値が大きく、他のコンソミック系統とは特異な存在であることがわかる。

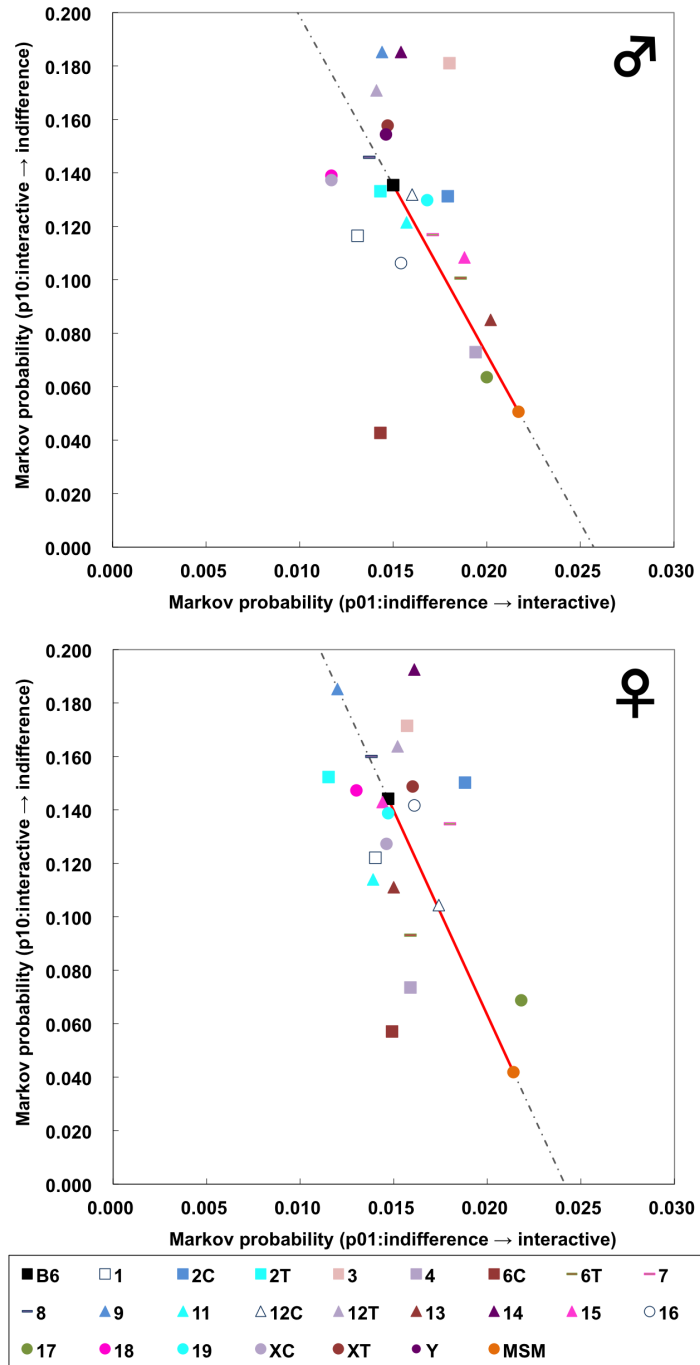


図 7.3: コンソミック系統雌雄別のマルコフ平均値の分布



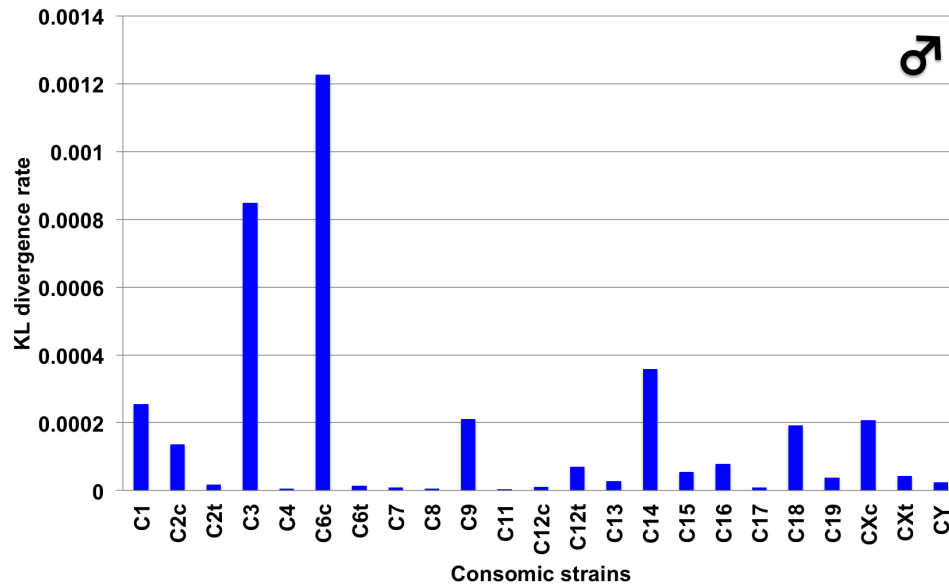


図 7.4: Kullback-Leibler ダイバージェンスレートの最小値 (雄)

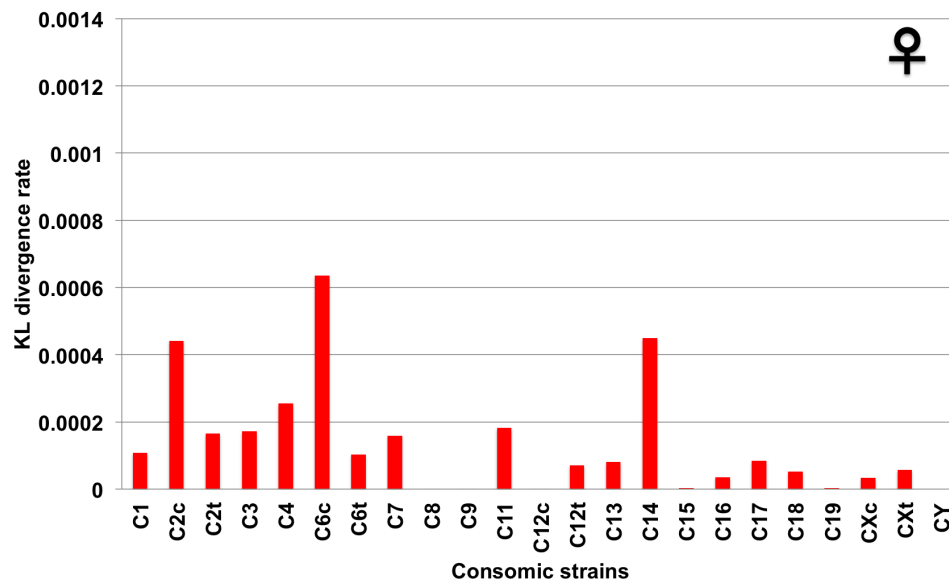


図 7.5: Kullback-Leibler ダイバージェンスレートの最小値 (雌)

## 7.5 permutation test について

本節では，マルコフ確率の検定に用いる permutation test について説明する．permutation test は次の流れで行われる．

- (1) あるコンソミックマウスのマルコフ確率の集合をグループ A，別のコンソミックマウスのマルコフ確率の集合をグループ B とする．
- (2) グループ A の  $p_{01}$  の平均値を  $\overline{p_{01(A)}}$ ， $p_{10}$  の平均値を  $\overline{p_{10(A)}}$  とし，グループ B の  $p_{01}$  の平均値を  $\overline{p_{01(B)}}$ ， $p_{10}$  の平均値を  $\overline{p_{10(B)}}$  とする．
- (3)  $L_1 = |\overline{p_{01(A)}} - \overline{p_{01(B)}}|$ ， $L_2 = |\overline{p_{10(A)}} - \overline{p_{10(B)}}|$  とする．
- (4) グループ A およびグループ B を合わせた個体の総数を重複の無いように入れ替え，新たにグループ A' およびグループ B' を作る．グループ A' およびグループ B' の要素数はグループ A およびグループ B と同じとする．
- (5) グループ A' の  $p_{01}$  の平均値を  $\overline{p_{01(A)'}}$ ， $p_{10}$  の平均値を  $\overline{p_{10(A)'}}$  とし，グループ B' の  $p_{01}$  の平均値を  $\overline{p_{01(B)'}}$ ， $p_{10}$  の平均値を  $\overline{p_{10(B)'}}$  とする．
- (6)  $L'_1 = |\overline{p_{01(A)'}} - \overline{p_{01(B)'}}|$ ， $L'_2 = |\overline{p_{10(A)'}} - \overline{p_{10(B)'}}|$  とする．
- (7)  $L'_1 > L_1$  のとき， $P'_1 = P_1 + 1$  とする．また， $L'_2 > L_2$  のとき， $P'_2 = P_2 + 1$  とする．
- (8) グループ A およびグループ B を合わせた総数の順列組み合わせの総数を  $P$  としたとき，(4) ~ (7) を  $P$  回繰り返す．
- (9)  $P_1 = \frac{P'_1}{P}$ ， $P_2 = \frac{P'_2}{P}$  とし， $P = \{1 - \min(P_1, P_2)\}^{\frac{1}{2}}$  を求める．この  $P$  がグループ A とグループ B を比較したときの  $P$  値となる．

今回は，系統毎の雌雄の比較およびB6を基準として他のコンソミック系統を雌雄別に比較し，マルコフ確率の観点から有意差検定を行うために，上記 permutation test を実施した．

permutation test の結果を表 7.1 に示す．

表 7.1: permutation test の結果

	Permutation p-value					
	Strain difference (vs B6)				Sex difference	
	Male		Female			
Parental strains						
B6	-		-		0.784	
MSM	0.0001	**	0	**	0.5709	
Consomic strains						
1	0.4079		0.1223		0.8007	
2C	0.1582		0.0382	*	0.0515	
2T	0.857		0.007	**	0.0199	a
3	0.0246	*	0.0322	*	0.512	
4	0.0028	**	0	**	0.1111	
6C	0.0001	**	0	**	0.5276	
6T	0.096		0.0008	**	0.4249	
7	0.2307		0.0141	*	0.4073	
8	0.6563		0.3001		0.3397	
9	0.0167	*	0.0226	*	0.2036	
11	0.645		0.0766		0.3838	
12C	0.7109		0.0204	*	0.208	
12T	0.1023		0.3085		0.6589	
13	0.0031	**	0.0295	*	0.0244	a
14	0.0083	**	0.0004	**	0.5448	
15	0.0447	*	0.9816		0.0315	a
16	0.1273		0.4272		0.052	
17	0.0007	**	0	**	0.802	
19	0.4509		0.8508		0.3921	
XC	0.0838		0.3997		0.1659	
XT	0.359		0.4301		0.5187	
Y	0.4497		-		-	

For strain differences, \*\*P<0.01, \*P<0.05. For sex differences, a P<0.05.

### 7.5.1 permutation test による雌雄の比較

表 7.1 より, Chr 2T, Chr 13 および Chr 15 において, 雌雄のマルコフ確率のばらつき方に有意差がある ( $p < 0.05$ ) ことが示される. しかし, B6 および MSM マウスでは雌雄の差は見られず, また, 上記のコンソミック系統以外については雌雄のばらつき方に有意差は見られない. 一方で, Chr 13 および Chr 15 において, 雄では攻撃行動が見られるが, 雌では攻撃行動が見られないという特徴がある. このことを併せて考えると, マルコフ確率の観点から示されたコンソミック系統および雌雄の違いは, 従来のように観察を基として示されたマウスの傾向を反映していることが示唆される.

### 7.5.2 permutation test による B6 マウスとの比較

図 7.3 の結果を踏まえて, 雌雄毎に, B6 とそれ以外の系統を比較するために, permutation test による有意差検定を行った. その結果を表 7.1 に示す.

表 7.1 より, 雄マウスについては, B6 と比べて, Chr 3, Chr 9, Chr 15 では, 有意水準 5% で有意差が見られ, また, Chr 4, Chr 6C, Chr 13, Chr 14, Chr 17, MSM では, 有意水準 1% で有意差が見られる. また, 雌マウスについては, B6 と比べて, Chr 2C, Chr 3, Chr 7, Chr 9, Chr 12C, Chr 13 では, 有意水準 5% で有意差が見られ, Chr 2T, Chr 4, Chr 6C, Chr 6T, Chr 14, Chr 17, MSM では, 有意水準 1% で有意差が見られる.

### 7.5.3 permutation test の結果と視覚化との対応

図 7.3 に関して, B6 と比べて有意差が見られたコンソミックマウスについてラベリングをしたものを, 図 7.6 に示す. 図 7.6 より, permu-

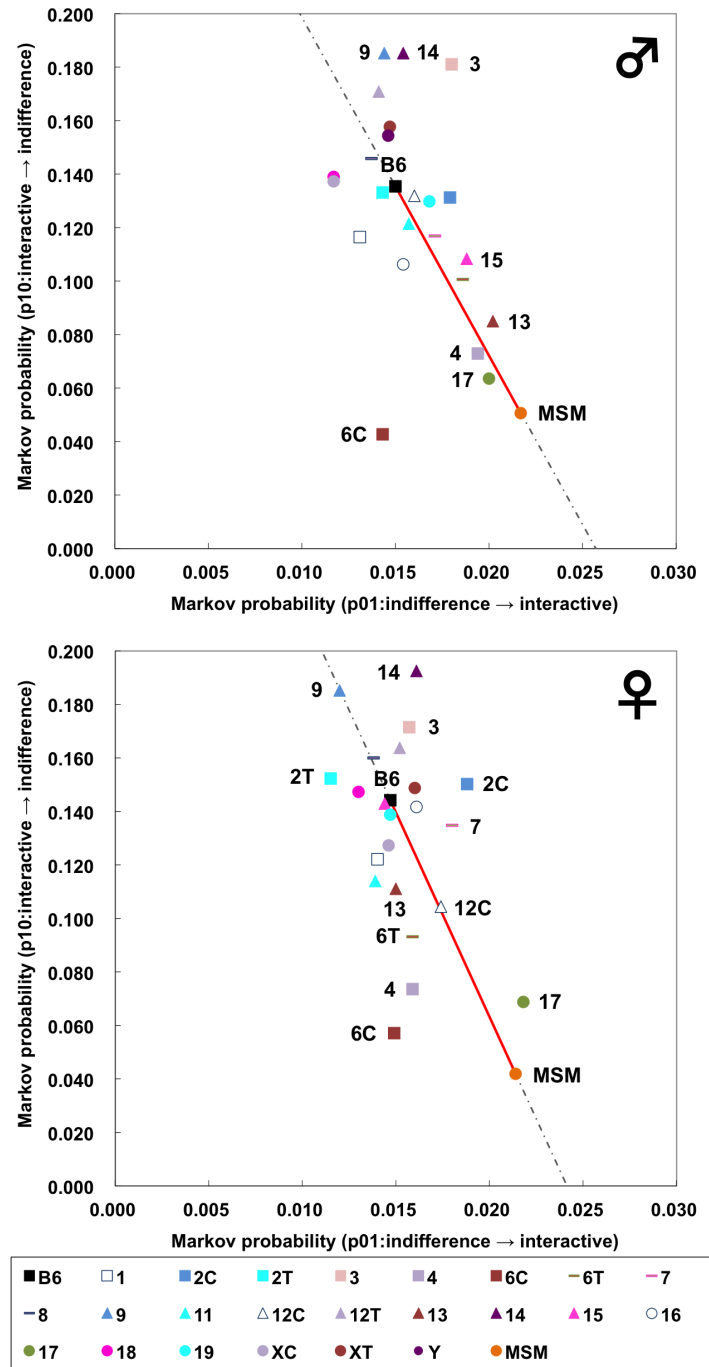


図 7.6: コンソミック系統雌雄別のマルコフ平均値の分布 (特徴的なマウスのラベリング有り)

tation test により B6 マウスと有意差が見られたマウスの， $x-y$  平面上の位置が，B6 マウスと明確に離れた位置関係にあることが，視覚的にも把握することができる．

## 7.6 まとめ

本章では，2 状態隠れマルコフモデルにより推定されたマウスの状態より，マウスのマルコフ遷移確率を求め，平面上にプロットすることを行った．その結果より，コンソミック系統および雌雄毎の特徴を視覚的に把握することを行った．その結果，各マウスの平面上の位置に関する特徴として，

- (i) 全体としては，B6 と MSM を結ぶ右下がりの直線に沿って（雄の場合）あるいは同直線に平行な帯内（雌の場合）に分布する．
- (ii) B6 の周辺に多くが分布する

ことがわかった．

特に上の特性 (i) は，特に雄マウスについて顕著であり，遺伝形質的にコンソミック系統が B6 と MSM の“ 混合 ”であることを考えると，その事実が定量的に現れているとも考えられ，興味深い．この関係は， $p_{10}$  から  $p_{01}$  が（あるいは  $p_{10}$  から  $p_{01}$  が）決定されるようなメタ構造が存在する可能性を示唆する．しかし，全てのコンソミック系統に関して (i) もしくは (ii) に合致してはいない．特に，先に述べた通り，雄の Chr 6C は，上の (i)(ii) の何れの場合にも合致しておらず， $p_{01}$  については B6 とほぼ同じ値で  $p_{10}$  については MSM より若干小さい値に近い値であり，直線から大きく外れている．雌についても直線からの外れ方は大きい．この事実は Chr 6C の特別な役割を示唆するとも考えられる．

このことは各コンソミック系統のMTSから，B6とMSMのMTSを結んだ直線上に下ろした垂線，すなわちKullback-Leiblerダイバージェンスレートの最小値を調べた結果からも明らかであった．

また，系統雌雄毎のマルコフ遷移確率に対して，permutation testを実施し，雌雄およびB6に対する有意差判定を行った．その結果，マルコフ確率の観点から示されたコンソミック系統および雌雄の違いは，従来のように観察を基として示されたマウスの傾向を反映していることが示唆されることがわかった．また，雄マウスについては，B6と比べて，Chr 3，Chr 9，Chr 15では，有意水準5%で有意差が見られ，また，Chr 4，Chr 6C，Chr 13，Chr 14，Chr 17，MSMでは，有意水準1%で有意差が見られ，雌マウスについては，B6と比べて，Chr 2C，Chr 3，Chr 7，Chr 9，Chr 12C，Chr 13では，有意水準5%で有意差が見られ，Chr 2T，Chr 4，Chr 6C，Chr 6T，Chr 14，Chr 17，MSMでは，有意水準1%で有意差が見られることがわかった．

本章では，マルコフ確率に基づいて，系統雌雄別の特徴を視覚的に解析することを実施したが，人間が実際にマウスの行動を観察した場合，遷移を繰り返す一連の行動を長い時間観察することになるので，社会性の度合いを把握することが可能となる．この際，どの程度社会性があるかについて，ここで解析された特徴とどの程度相関があるかは非常に興味深い．本章の結果から考えると，マウスの社会性の有無とマルコフ遷移確率は関連があることが考えられる．

## 第8章 マウスの社会性

### 8.1 はじめに

マウスは、時々刻々と無関心状態と社会的行動を遷移するように、その状態を変化させているが、これらの状態をある時間間隔領域で見ると、「社会性」の有無が存在するものと解釈することができると考えられる。

ここでは、マウスの社会性に注目し、マウスの社会性をマルコフ遷移確率の線形和で表すことを試み、動画像観察を行っていないマウスについても社会性の定量化が可能であることを示すとともに、マウスのどのような行動によって、人間が社会性の有無を認知・判断することに結びつくかを検討する。

### 8.2 主観評価によるマウスの社会性判定調査実験

動画像観察では、時々刻々とマウス状態が遷移する。その中で、人間が、この動画像を長時間観察することによって、全体の行動のうち、どの程度の割合で「社会的行動」をとるか、などの個人個人の評価基準に基づいて、マウスに対する社会性の有無を判断することができると考えられる。先行研究において、MSM マウスペアのフィールドテストにおいて、MSM マウスは相手マウスに対する接触時間が長いことから、社会性があると考えられている。このことに基づいて、「マウスペアが、どの程度社会性を持っているか」を示す指標を MSM マウス



にどの程度近いかという意味合いから、「MSM 度 (interaction score)」と定義する。

ここでは、59 種類のコンソミックマウスに対し、人間が、それぞれのマウスの振る舞いを観察することで、どの程度 MSM 度を評価するかについて検討した。なお、この 59 種類のうち、50 種類 (A 群と称す) は後述する「推定 MSM 度」の算出に用い、残りの 9 種類 (B 群と称す) は「推定 MSM 度」の妥当性を評価する検証用途に用いる。

評価者の数は 21 名であり、内訳は、統計数理研究所関係者 13 名、富士重工業株式会社社員およびその家族 (成人) 8 名である。なお、内訳は、男性：13 名、女性：8 名であった。

それぞれの評価者に予め、評価試験内容に関して、付録 3 に記載されている文書を口頭にて説明し、試験内容を理解させた。次に、社会性が見られる顕著な例として、MSM マウスの動画像 1 種類、および、社会性が見られない顕著な例として、B6 マウスの動画像 1 種類を観察するように教示し、マウスの社会性の有無に関する概念を構築させた。画像提示および概念構築が完了した後、付録 3 の評価用紙を配布し、観察する動画像について、最も社会性があると感じた場合は、MSM 度を 100 点とし、最も社会性が見られないと感じた場合は、MSM 度を 0 点として、主観的に採点するように教示した。採点は動画像を通して観察した後、実施するように教示した。例題として 1 種類の動画像を提示し、採点練習を行なった。教示内容は付録 3 に示すプロトコルに沿って行われた。次に、付録 3 の評価用紙に記載されている番号 1 ~ 62 のマウスについて、番号順に動画像を提示し、採点をさせた。なお、番号 1 ~ 62 のマウスのうち、番号 1 ~ 53 のマウスについては、全てのマウスを評価に用いておらず、ダミーとして 3 種類を紛れ込ませている。評価に使ったマウスは、推定用データとして用いた番号 1 ~ 53 のうち 50 種類 (A 群) と、検証用データとして用いた番号 54 ~ 62

の全種類（B群）であり，計59種類である．

なお，動画像観察と採点に関しては，統計数理研究所関係者に関しては，統計数理研究所内にて全て1日で観察および評価を実施させたが，富士重工業株式会社社員およびその家族に関しては，富士重工業株式会社の正規就業時間後（17:00以降）の実験となり，拘束時間が長くなることと，本来業務における疲労により，動画像観察と採点に対して影響を及ぼす懸念があることなどから，数日に分けて評価を行うこと，もしくは，動画像を収録したDVD-R等の記録媒体を自宅に持ち帰り，自宅で数日に分けて評価を行うことを許可した．

各評価者の評価結果を付録3に示す．ここで得られた，各評価者が評価したMSM度を「個別MSM度」とし，21名の評価者の個別MSM度の平均値を「観察MSM度」と定義する．

付録3に示した評価者の観察結果について，系統別に箱ひげ図として纏めたものを図8.1に示す．この結果より，MSM度は，個人ごとのばらつきが大きいことがわかる．また，B6マウスのMSM度は相対的に低く，一方，MSMマウスのMSM度は相対的に高いことがわかる．

### 8.3 マルコフ遷移確率を用いたマウスの社会性推定

ここでは，隠れマルコフモデルより得られたマウス状態の推定結果を基に算出されたマルコフ確率と，観察MSM度の採点結果を用いて，最小二乗推定によって推定MSM度を求めることを試みる．無関心行動 社会的行動のマルコフ確率，社会的行動 無関心行動のマルコフ確率を用いて推定MSM度を求めた際に，どちらの遷移確率がMSM度の決定に影響を及ぼすかについて検討する．

いま，目的変数として，ある被験者におけるA群のマウスに対する観察MSM度の値から構成される $50 \times 1$ 行列を $y$ とする．また，説明

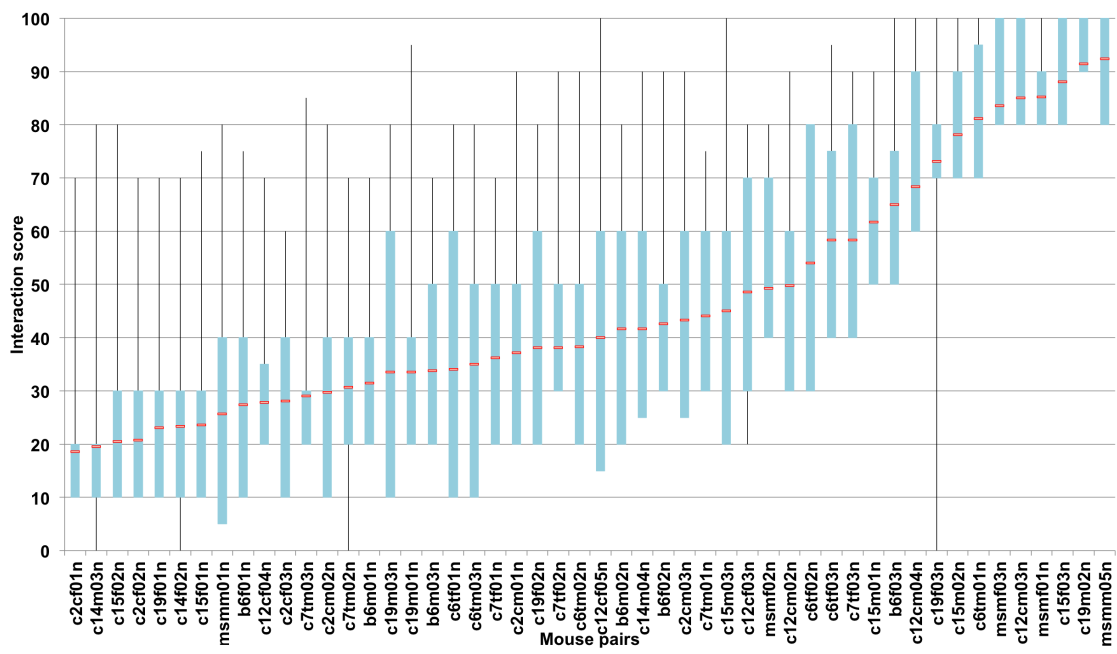


図 8.1: コンソミック系統別の評価者観察結果

変数として，A 群のマウスに関して，無関心行動 社会的行動となる， $50 \times 1$  のマルコフ遷移確率ベクトル  $p_{01}$  と，社会的行動 無関心行動となる， $50 \times 1$  のマルコフ遷移確率ベクトル  $p_{10}$  から構成される行列  $G = (p_{01} \ p_{10} \ 1)$  を設定する．推定 MSM 度が，

$$(\text{推定 MSM 度}) = w_{01}p_{01} + w_{10}p_{10} + w_c \quad (8.1)$$

のように，重み付き線形和で表されるものと仮定し， $y$  および  $G$  を用いて，最小二乗推定  $w = (G^T G)^{-1} G^T y$  より  $w = (w_{01} \ w_{10} \ w_c)^T$  を求める．ここで得られた  $w$  および  $G$  を用いて  $y' = Gw$  より得られたの値は，それぞれのマウス固有のマルコフ遷移確率を用いて機械的に推定された社会性の度合いを示すものと考えられる．これを「推定 MSM 度」と定義する．推定 MSM 度は，21 名の評価者それぞれについて求めると共に，21 名の評価者の平均値に対しても求めた．

同様に， $G = (p_{01} \ 1)$ ， $G = (p_{10} \ 1)$  および  $G = (\mu_1 \ 1)$  としたときにおいても推定 MSM 度を算出し，マルコフ遷移確率が推定 MSM 度に及ぼす影響を調べた．

これらのモデルは，説明変数として， $p_{01}$  のみ， $p_{10}$  のみ，そして，定常確率  $\mu_1$  のみを用いたモデルであると考えられる．

## 8.4 観察 MSM 度と推定 MSM 度の相関

ここでは，前節で求めた推定 MSM 度と，推定 MSM 度と観測 MSM 度の相関を調べることによって，無関心行動 社会的行動と社会的行動 無関心行動の両方のマルコフ確率を用いた場合，いずれかのマルコフ確率を用いた場合，定常確率を用いた場合のうち，何れの場合が最も推定 MSM 度と観測 MSM 度の相関が高くなるかについて検討する．

まず，モデル(8.1)を考える．評価実験にて得られた 21 名の推定 MSM

度と、観察 MSM 度との相関を示した散布図を図 8.2 に示す．図 8.2 より、21 名被験者の観察 MSM 度の平均と、推定 MSM 度の間には、高い相関が見られる．ここで、推定 MSM 度は、

$$(\text{推定 MSM 度}) = 1235.74p_{01} - 395.84p_{10} + 71.02 \quad (8.1)$$

となり、これより、MSM 度は、マルコフ確率の線形和からなる簡単なモデルとして表すことができることが言える．また、 $p_{01}$  が大きくなると推定 MSM 度は大きくなり、 $p_{10}$  が大きくなると推定 MSM 度が小さくなることもわかる．以上のことから、人間がマウスの社会的行動を認知する際には、マルコフ確率が大きく影響していることが示唆される．なお、図 8.2 において、相関係数は  $r = 0.9356$  であった．

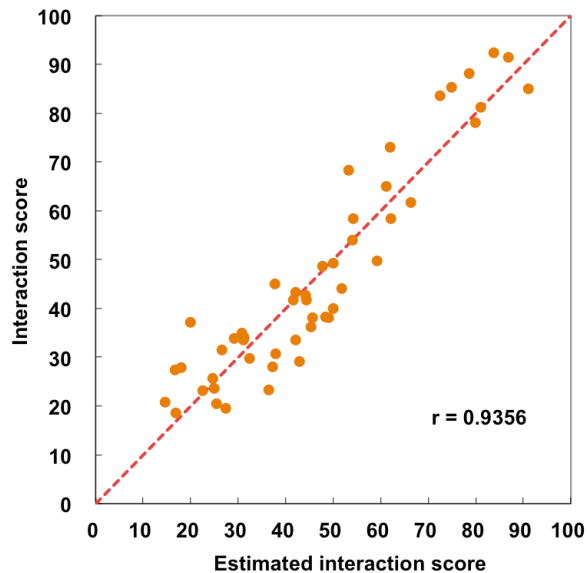


図 8.2:  $p_{01}$  および  $p_{10}$  を用いた場合の MSM 度の相関

また、B 群（検証用データ）の 9 種類のマウスについて、観測 MSM 度と推定 MSM 度の相関を図 8.3 に示す．図 8.3 より、今回推定して得

られた MSM 度は観測 MSM 度と高い相関にあり，式 (8.2) は観測 MSM 度を再現していることが示唆される．なお，図 8.2 において，相関係数は  $r = 0.9509$  であった．

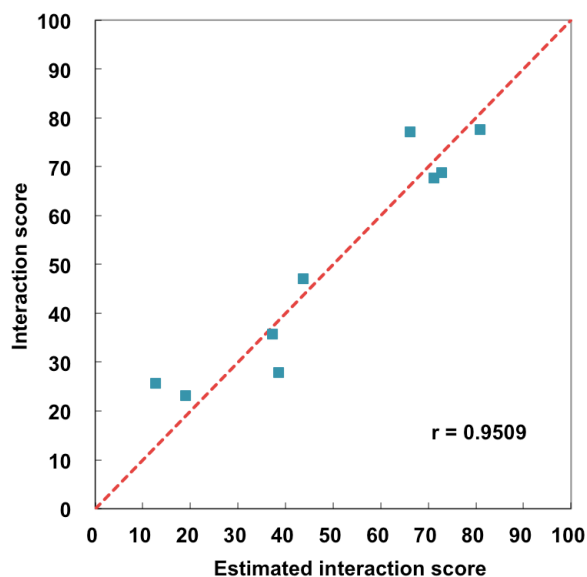


図 8.3: 検証結果

ここで，推定 MSM 度は，観察 MSM 度を用いて， $p_{01}$  と  $p_{10}$  の線形和で表したものである．これに対し，各個人毎に個別 MSM 度と同様に， $p_{01}$  と  $p_{10}$  の線形和で表すことにし，最小二乗推定により定式化したものを，個別推定 MSM 度と呼ぶことにする．21 名全評価者について，個別推定 MSM 度と，個別 MSM 度の散布図を図 8.4 に示す．図 8.4 より，個別推定 MSM 度と個別 MSM 度の相関は，個人差が大きいことがわかる．個人毎の個別推定 MSM 度と個別 MSM 度の相関にばらつきが見られるが，一方で，推定 MSM 度と観測 MSM 度の相関は高いことがわかる．従って，個人レベルでは個別推定 MSM 度の精度が低いのが全評価者の平均で考えた場合，ばらつきが抑えられるために，推

定 MSM 度の精度が高くなると示唆される．個別推定 MSM 度と個別 MSM 度の相関係数は，最も小さい場合は，Evaluator J の場合であり，相関係数は  $r = 0.4309$  であり，最も大きい場合は，Evaluator S の場合であり，相関係数は  $r = 0.8428$  であった．

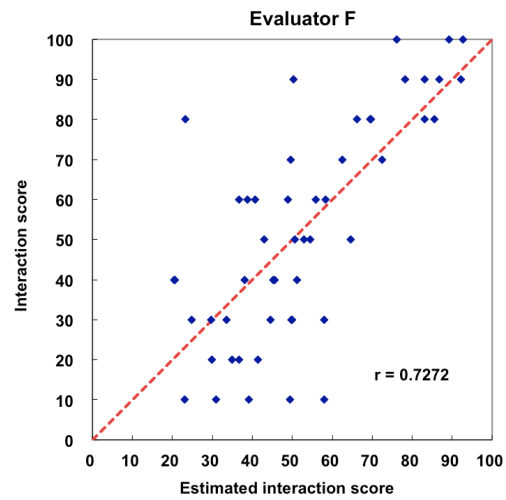
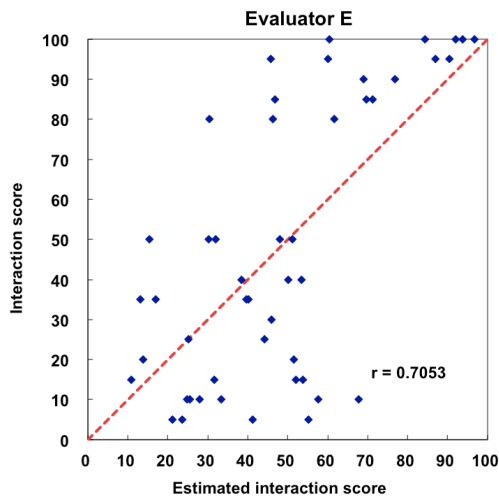
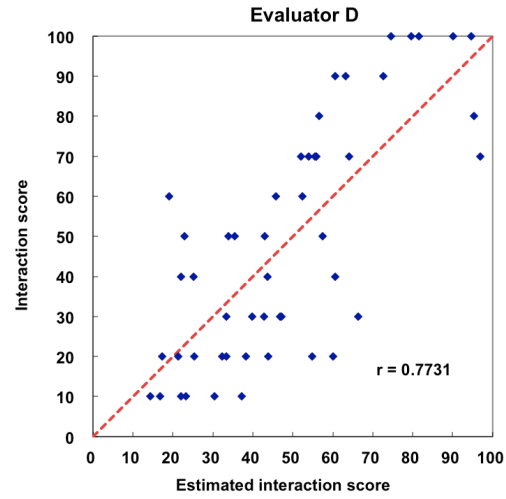
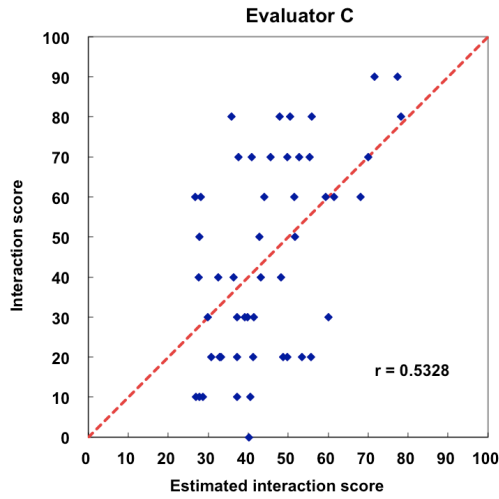
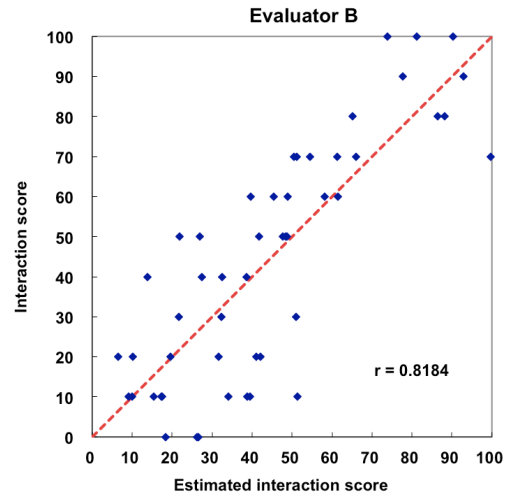
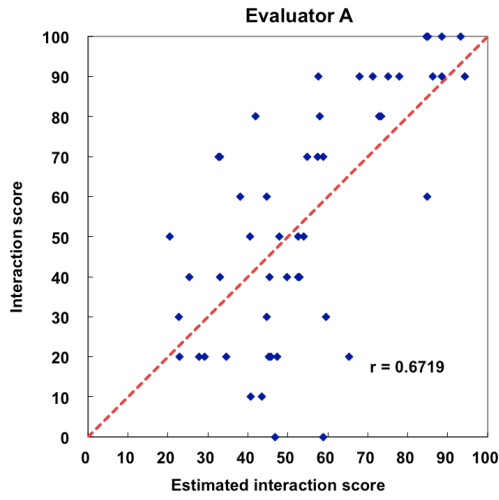
## 8.5 マルコフ遷移確率の推定 MSM 度への寄与

次に，観察 MSM 度と推定 MSM 度の相関が高くなるのは， $p_{01}$  と  $p_{10}$  のどちらに起因するかを調べた． $G = (p_{01} \ 1)$ ， $G = (p_{10} \ 1)$  として，推定 MSM 度と，評価実験にて得られた観察 MSM 度との相関を示した散布図を図 8.5 および図 8.6 に示す．また， $p_{01}$  と  $p_{10}$ ， $p_{01}$  のみ， $p_{10}$  のみを用いた場合それぞれに関して，モデル毎の推定 MSM 度と，観察 MSM 度の相関係数を表 8.1 に示す．

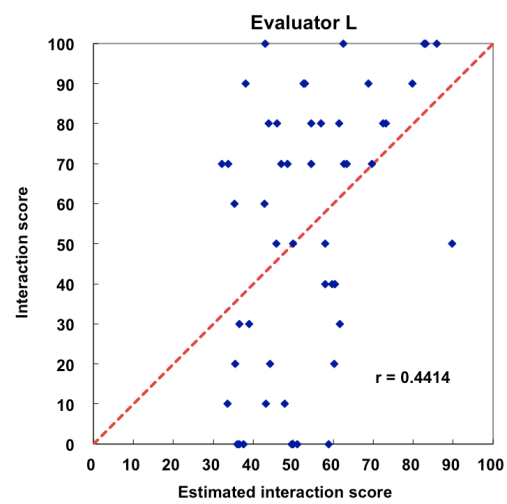
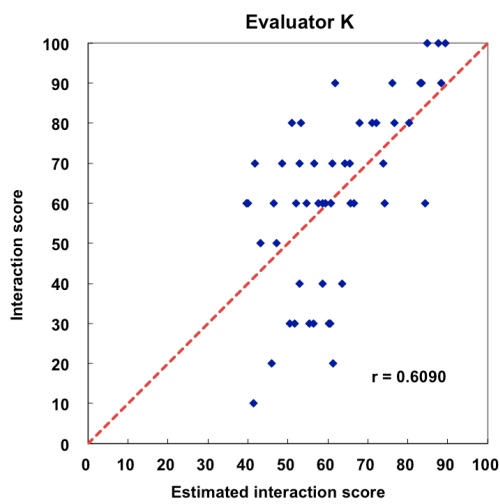
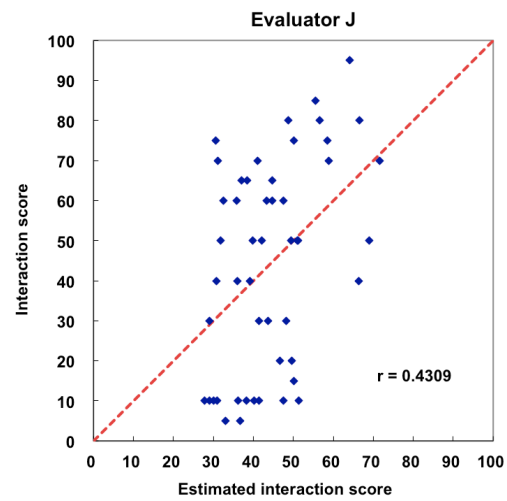
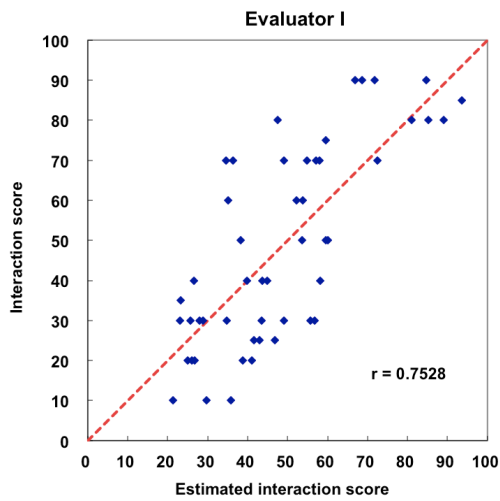
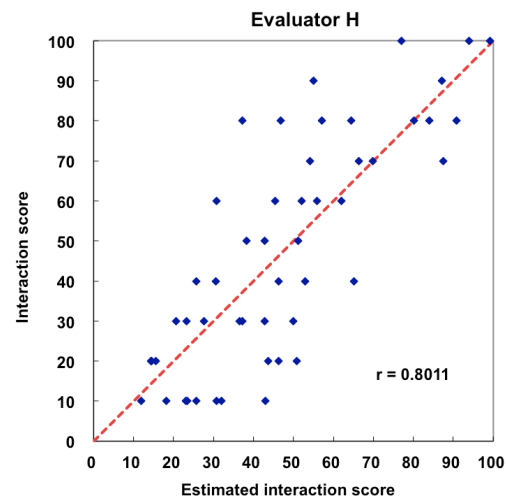
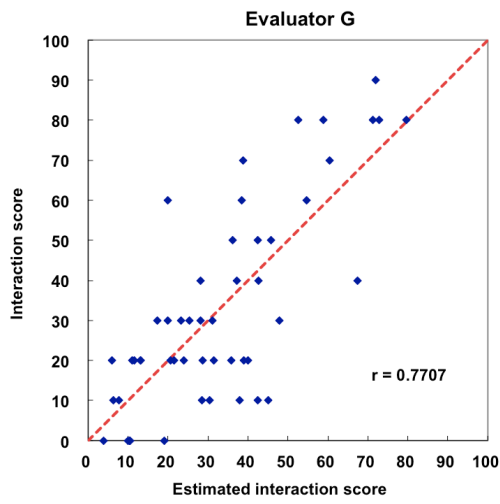
表 8.1: モデル別の相関係数 (1)

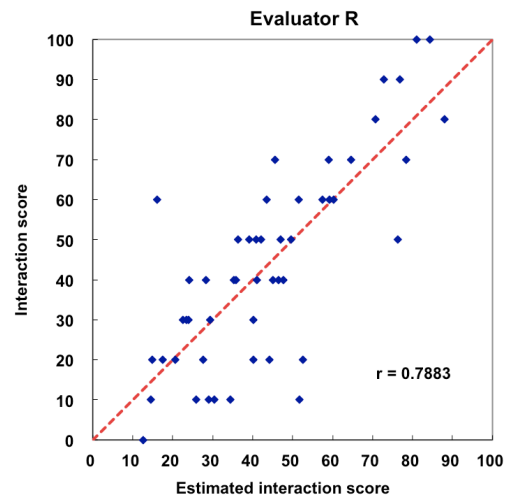
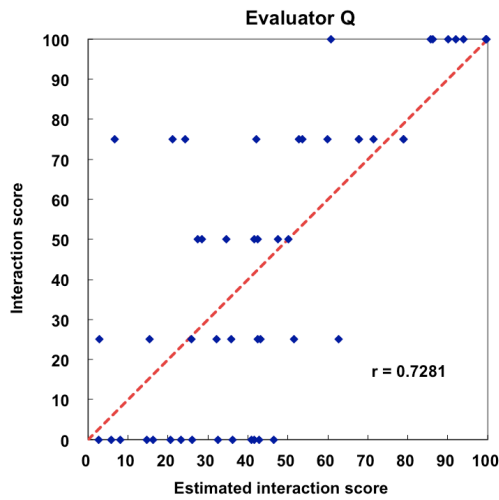
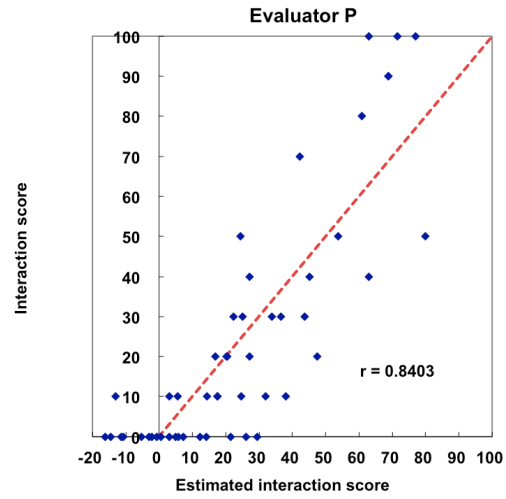
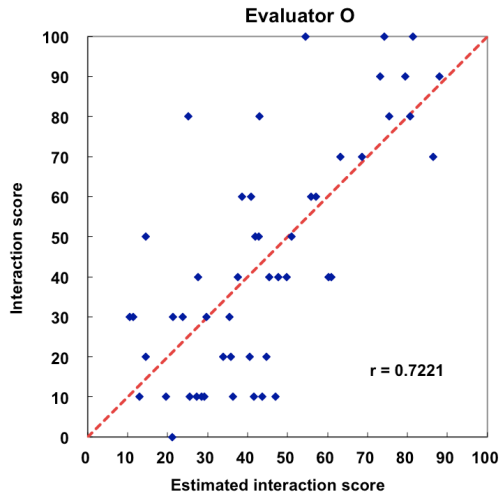
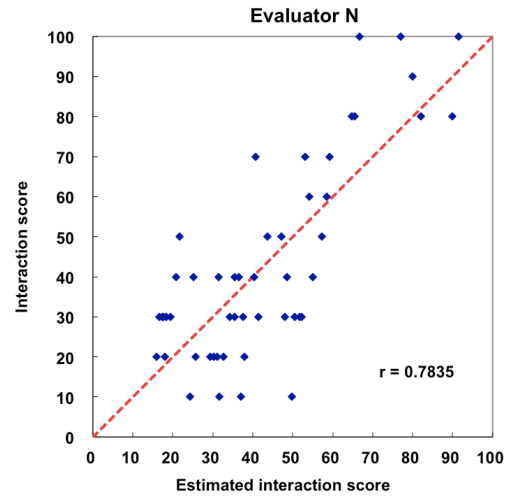
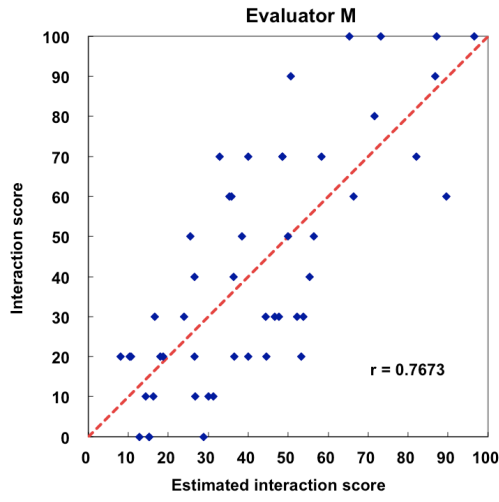
Linear model based on p01 and p10	Linear model based on p01	Linear model based on p10
0.9356	0.5156	0.8962

表 8.1 および図 8.2，図 8.5，図 8.6 をそれぞれ比較すると， $p_{01}$  のみを用いて MSM 度を推定するよりも， $p_{10}$  のみを用いて MSM 度を推定する方が，観察 MSM 度との相関が高く，観測 MSM 度により近く推定 MSM 度が得られる． $p_{01}$  のみ， $p_{10}$  のみを用いた場合に比べて， $p_{01}$  と  $p_{10}$  の両方を用いて MSM 度を推定した方が，更に観測 MSM 度に近い推定 MSM 度が得られる．このことから，人間がマウスの社会的行動の度合いを判定する際には，無関心行動 社会的行動への遷移だけ，社会的行動 無関心行動への遷移だけを見て判定するのではなく，無関心行動 社会的行動への遷移と社会的行動 無関心行動への遷移の両方を見て判定しているものと考えられる．また， $p_{01}$  のみを用いて









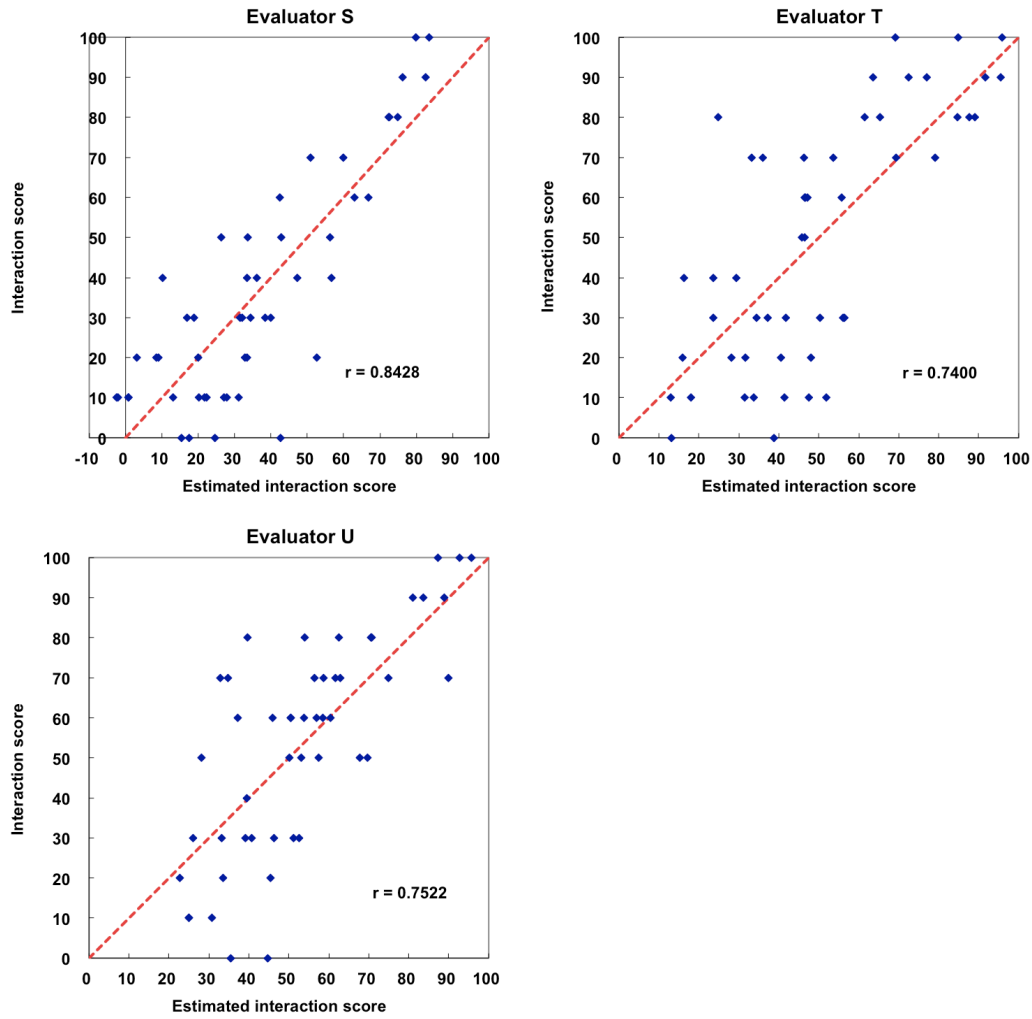


図 8.4: 評価者 21 名の観察 MSM 度と推定 MSM 度の相関

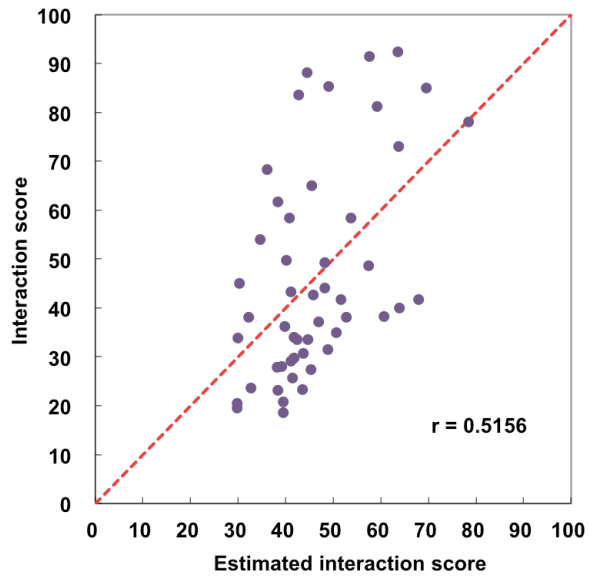


図 8.5:  $p_{01}$  のみを用いた場合の MSM 度の相関

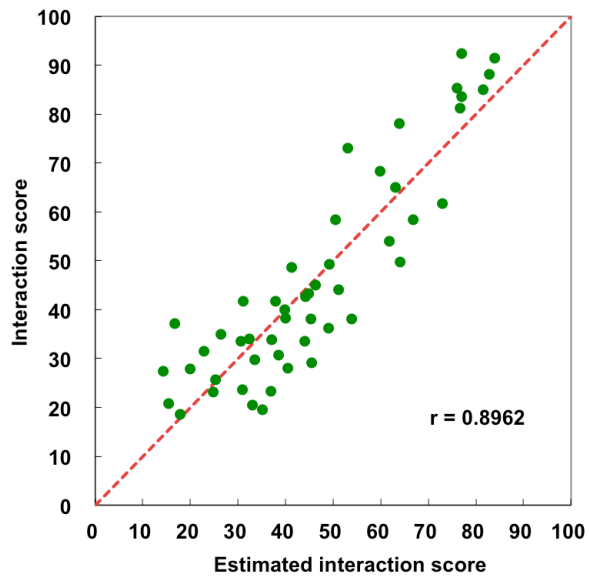


図 8.6:  $p_{10}$  のみを用いた場合の MSM 度の相関

推定した場合の方が，観察 MSM 度との相関係数が高いことから，無関心行動 社会的行動より，社会的行動 無関心行動のマルコフ確率を重視して，マウスの社会性を判定していると考えられる．

最後に，定常確率のみを用いた推定 MSM 度について考える． $G = (\mu_1 - 1)$  として，観察 MSM 度と推定 MSM 度の関係を示した散布図を図 8.7 に示す．また， $p_{01}$  と  $p_{10}$  を用いた場合，および， $\mu_1$  を用いた場合のそれぞれに関して，推定 MSM 度と観察 MSM 度の相関係数を表 8.2 に示す．表 8.2 および図 8.2 と図 8.7 を比較すると，定常確率  $\mu_1$  の

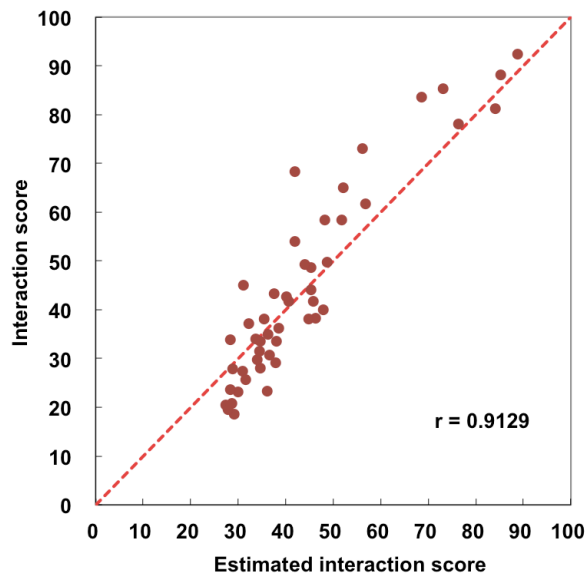


図 8.7:  $\mu_1$  のみを用いた場合の MSM 度の相関

表 8.2: モデル別の相関係数 (2)

Linear model based on $p_{01}$ and $p_{10}$	Linear model based on $\mu_1$
0.9356	0.9129

みを用いた場合より，無関心行動 → 社会的行動および社会的行動 →

無関心のマルコフ確率を用いた場合を比較すると、相関係数の観点からの違いは殆ど見られない。

ここで、AIC の観点から検討することを試みる。  $p_{01}$  と  $p_{10}$ 、 $p_{01}$  のみ、 $p_{10}$  のみ、 $\mu_1$  を用いた場合の AIC を表 8.3 に示す。このことから、MSM 度を表すモデルとして、 $p_{01}$  と  $p_{10}$  をともに用いた場合が AIC が最小となり、式 (8.2) の形式が最適であることが示される。

このことから、人間がマウスの社会性を判定する場合は、動画像の開始から終了までを通して観察することによって、最終的にマウスが無関心行動を取る割合が多いか、社会的行動を取る割合が多いかを判断してマウスの状態を判定するのではなく、無関心行動 → 社会的行動、社会的行動 → 無関心行動という状態遷移を観察して判定しているものと考えられる。

すなわち、 $\mu_1$  は、評価者が観察した 2 分 30 秒の動画像全体の印象をスコアリングした結果を示しているが、本結果に基づけば、評価者は、マウスの行動について、長期記憶として印象付けしておらず、 $p_{01}$  や  $p_{10}$  で表現される、短期記憶で印象付けしていることが示唆される。そして、短期記憶における印象の度合いを「社会性」という概念に繋げているのではないかと考えられる。

表 8.3: モデル別の AIC の比較

Linear model based on $p_{01}$ and $p_{10}$	Linear model based on $p_{01}$	Linear model based on $p_{10}$	Linear model based on $\mu_1$
91.770	130.27	101.69	98.071

また、式 (8.2) より、推定 MSM 度を変数として、0 ~ 100 まで 20 点毎に代入し、その時の  $p_{01}$  と  $p_{10}$  の関係を、図 8.1 に重ねたものを図 8.8 に示す。図 8.8 から、無関心行動 → 社会的行動、社会的行動 → 無関心という状態遷移を観察することが、マウスの社会性判定に起因しているものと見て取れる。また、 $p_{01}$  が大きくなり、 $p_{10}$  が小さい方が

MSM 度が高くなる傾向にあることも見て取れる。

## 8.6 推定 MSM 度と観察 MSM 度の相関係数と被験者の属性に関する考察

推定 MSM 度と観察 MSM 度の相関係数と、21 名の評価者の属性について、何らかの関連性が見られると考えられる。詳細は今後の検討課題になるが、本節では、簡単に、相関係数と評価者の属性について検討を行った結果を述べる。

表 8.4 に、21 名の評価者それぞれの個別推定 MSM 度と個別 MSM 度との相関係数の一覧を示す。なお、表 6.4 は、相関係数に関して、昇べきの順にソートしてある。さらに、表 8.4 において、被験者が、統計科学に関係する大学院博士後期課程学生か、博士号取得者である場合、その属性に含まれる被験者および相関係数を黄色で示した。なお、博士号取得者については、評価者名の箇所に\*を付している。

表 8.4 より、統計科学に関係する大学院博士後期課程学生か、博士号取得者の相関が高い傾向にある。従って、人間が、動画観察によってマウスの社会性を判定する際、機械による推定結果、つまり、推定 MSM 度に近い精度で、マウスの社会性を判定できるか否かは、「統計科学に関係する研究の有無」や「日常的に数式を扱っている」ことを基本として、統計科学の幅広い知見の有無に依存する可能性が示唆される。

なお、表 8.4 の黄色で示した評価者とそれ以外の評価者の間で、Wilcoxon の順位和検定を行ったところ、両者の間では 5% 有意であった ( $p=0.01592$ )。従って、上記仮説は検定からも差が見られることが示唆された結果となった。

いずれにせよ、上記検討内容は仮説レベルの内容であり、詳細検討

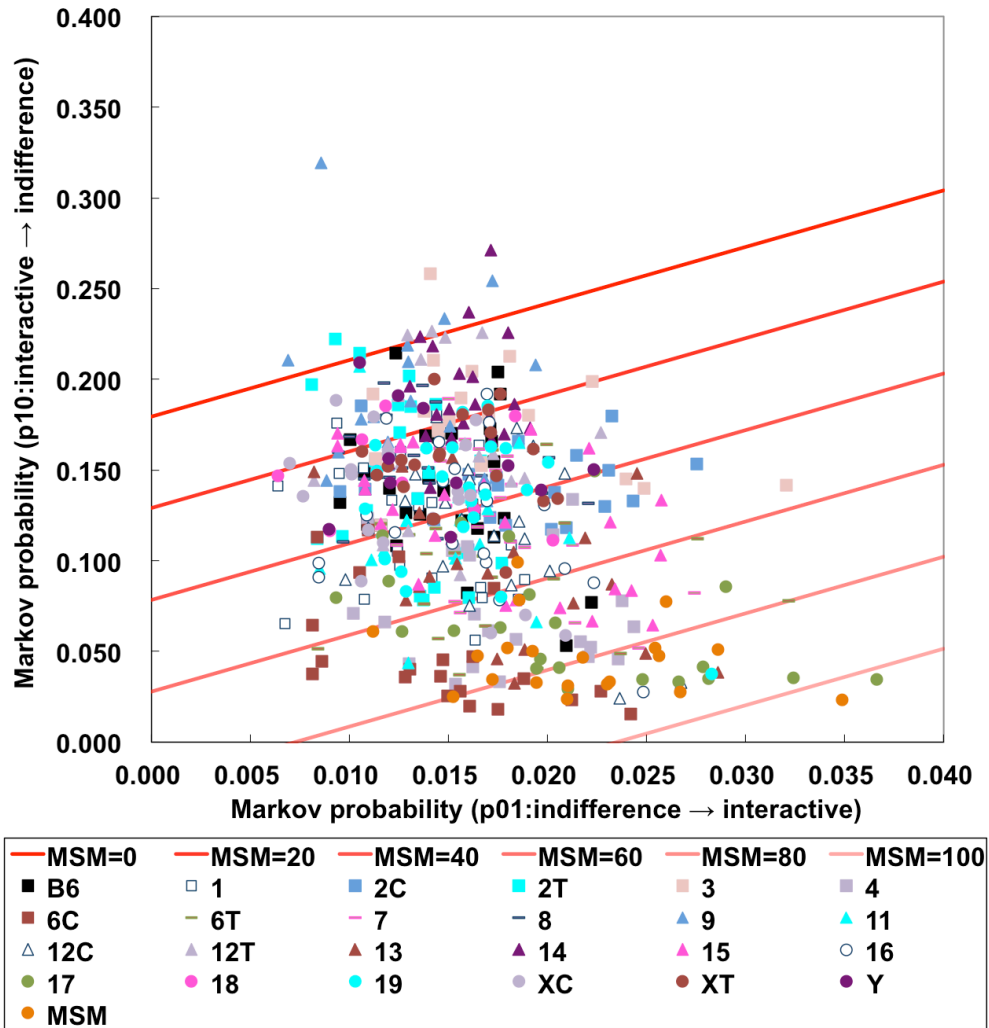


図 8.8: コンソミック系統雌雄別のマルコフ平均値の分布と推定 MSM 度一定の直線



を行うためには、21名の評価者に対して、追加アンケートなどを行う必要がある。また、「統計科学に関係する研究を行なっている」「日常的に数式を扱っている」ことを基本として、統計科学の幅広い知見を持っている、大学院博士後期課程学生であるか、博士号取得者という属性だけではなく、より詳細な項目を調査することによって検討する必要がある。本内容に関しては、今後、実際のアンケート調査などを行うことによって詳細に検討する。

表 8.4: 評価者毎の相関係数

	r
Evaluator S	0.8428
Evaluator P*	0.8403
Evaluator B	0.8184
Evaluator H*	0.8011
Evaluator R	0.7883
Evaluator N*	0.7835
Evaluator D	0.7731
Evaluator G	0.7707
Evaluator M	0.7673
Evaluator I	0.7528
Evaluator U	0.7522
Evaluator T	0.7400
Evaluator Q	0.7281
Evaluator F	0.7272
Evaluator O	0.7221
Evaluator E	0.7053
Evaluator A	0.6719
Evaluator K	0.6090
Evaluator C	0.5328
Evaluator L	0.4414
Evaluator J	0.4309

## 8.7 まとめ

本章では、21名の評価者に対して、59種類のマウスの動画像を提示した後、マウスの社会性の度合いについて、0点～100点にて採点させる実験結果を用いて、マウスの社会性の度合いを表す、MSM度の定量化を行い、推定MSM度を算出した。そして、無関心行動 社会的行動のマルコフ確率と、社会的行動 無関心行動のマルコフ確率を両方用いた行列により、推定MSM度と評価者テストにおける採点結果（観察MSM度）との整合性を検証した。

また、上記推定MSM度に対し、無関心行動 社会的行動のマルコフ確率、社会的行動 無関心行動のマルコフ確率、これらのマルコフ確率より得られた定常確率の3つの場合に関しても推定MSM度を算出し、それぞれ、観察MSM度との相関を検証した結果、無関心行動 社会的行動、および、社会的行動 無関心行動に遷移するマルコフ行列を共に用いて算出した推定MSM度が、最も観察MSM度と相関が高いことがわかった。さらに、以下のことが判明した。

- (1) 人間は無関心行動から社会的行動への遷移と社会的行動から無関心行動への遷移の両方を見て、マウスの社会性の度合いを判定している。
- (2) マウスの社会性の度合いを判定するにあたっては、無関心行動から社会的行動への遷移より、むしろ、社会的行動から無関心行動への遷移を重視している。
- (3) 無関心行動から社会的行動に遷移するマルコフ確率、および、社会的行動から無関心行動に遷移するマルコフ確率の両方を用いて推定MSM度を算出した場合の方が、定常確率を用いて推定MSM度を算出した場合よりも観察MSM度との相関が高い。このこと

から，人間は動画像を観察してマウスの社会性を判定する場合，動画を最後まで見た上でマウスが無関心行動もしくは社会的行動のどちらに落ち着くかを把握する長期記憶に基づいて社会性を判定するよりも，時々刻々と変化するマウスの遷移状態を手がかりとした短期記憶に基づいて社会性を判定している．

上記に加えて，21名の評価者について，推定MSM度と観察MSM度の相関係数を調べ，相関係数と評価者の属性について検証を実施した．その結果，相関係数が高くなる評価者の共通属性として，次の2点に関する，統計科学に関する大学院博士後期課程学生か，博士号取得者の相関係数が高い傾向にあることが示唆された．

- (1) 統計科学に関する研究を行なっている
- (2) 日常的に数式を扱う業務や研究を行なっている

但し，上記内容はより詳細に検討する必要があるため，今後，詳細な調査を実施する予定である．

## 第9章 結論

### 9.1 本研究の成果

本研究の成果は下記の通り要約される。

- (1) 隠れマルコフモデルを用いることにより，従来は専門家が目視によって判定していたマウスの状態を機械的に自動判定できるようになった．その結果，従来は手間および労力を要していたが，簡易に大量のマウスの状態判定が可能となった．従来の専門家の目視による判定結果と，本手法により推定されたマウスの行動を比較すると，ほぼ同じ傾向が見られており，隠れマルコフモデルによる推定が妥当であることも示された．
- (2) コンソミックマウスの行動を無関心行動と社会的行動の2状態に分類し，無関心行動 → 社会的行動および社会的行動 → 無関心行動に遷移するマルコフ遷移確率を平面上にプロットすることにより，コンソミックマウスの系統雌雄の比較を検証することが可能であることがわかった．
- (3) 各コンソミック系統雌雄別に，無関心行動 → 社会的行動および社会的行動 → 無関心行動のマルコフ遷移確率をプロットし，また，雌雄別にマルコフ遷移確率の平均値を中心とし， $1.96\sigma$ の円を描いたことでマルコフ遷移確率のばらつきが個体差に依存するものか否かを把握することが可能となった．また，系統雌雄による差

異を視覚的に明確化することができた。この差異は、permutation test による有意差検定によっても示された。

- (4) 各コンソミック系統別に、無関心行動 社会的行動および社会的行動 無関心行動のマルコフ遷移確率の平均値をプロットした。その結果、各コンソミック系統と、B6 および MSM との関係を視覚的に把握することができるようになった。この差異は、permutation test による有意差検定によっても示された。
- (5) 一方で、マウスの社会性の度合い (MSM 度) が、無関心行動 社会的行動および社会的行動 無関心行動のマルコフ遷移確率の線形和で表した簡単なモデルで示されることがわかった。このモデルにより求められる推定 MSM 度が、人間が目視でマウスの動画像を観察し、マウスの社会性を判定した評価者テストの結果と高い相関があることがわかった。従って、人間がマウスの行動を見て、社会性を感じる度合いは、マルコフ遷移確率の線形和で表される簡単なモデルによって表されることがわかった。また、21 名の評価者について、推定 MSM 度と観察 MSM 度の相関係数を調べ、相関係数と評価者の属性について検証を実施した結果、相関係数が高くなる評価者の共通属性として、統計科学に關係する大学院博士後期課程学生か、博士号取得者の相関係数が高い傾向にあることが示唆された。

## 9.2 本研究の適用例

本論で述べた研究成果は、今後の行動遺伝学の発展に寄与するものと考えられる。従来の行動遺伝学においては、専門家が目視で、大量のマウスの行動を観察し、コンソミック系統毎の違いを有意差検定していたものである。それに対し、本論で述べた隠れマルコフモデルに

よる自動判定は方法論としては画期的ではないが、従来と同程度の精度で、大量のマウスの状態を従来に比べて短時間で処理することが可能である。また、この方法を導入することに伴って、マウスの差異をマルコフ遷移確率それ自体で把握すること、および、マルコフ遷移確率を二次元平面上にプロットすることで把握することが可能となり、B6 マウスおよびMSM マウスとの差異を視覚的に把握することが可能となり、社会的行動の有無と遺伝子の関連を判定することに寄与できるものと考えられる。

また、マウスの社会性の有無について、マルコフ遷移確率の線形和で表される簡単なモデルを用いることで、評価者が評価していないコンソミックマウスに関しても、該当するコンソミックマウスのマルコフ遷移確率がわかれば、モデルを適用することによって、人間が実際に動画像を観察して判定したMSM 度に相当する値を得ることが可能となる。

本論ではマウスを対象として、また、マウスの社会性に特化した、人間を対象にした研究にも適用可能と考えられる。社会性という観点では、マウスに比べると人間の方が行動が多岐であるが、マウスと同様に、行動の自動判定や、社会性の有無についても本論と同様の方法で検討することが可能であろう。発展的な方法としては、俯瞰で人間の行動を撮影して得られたトラッキングしたデータを元にして、マルコフ遷移確率を算出した上で、行動のリスク判定や購買行動の特徴抽出を行う、などの応用例が考えられる。

### 9.3 今後の課題

本論で述べた内容について、今後の課題を述べる。

- (1) 無関心行動，社会的行動といった2状態，および，無関心行動，

匂い嗅ぎ行動，追隨行動といった3状態ではなく，さらに状態を増やした上で，各状態の推定が可能となるようにする必要がある．特に，5状態とした上で，攻撃的追隨行動と攻撃行動の推定が可能となるようにする必要がある．今回，教師データとして用いた50種類のマウスの中で，専門家の目視によって，攻撃的追隨行動と攻撃行動と判定されたマウスは極めて少なく，教師データ数が不足していたこともあり，5状態による判定を行った場合，この両状態に関しては判定精度が悪い．先行研究に基づき，攻撃的追隨行動と攻撃行動が発現している，もしくは，発現すると考えられるマウスについては，更に専門家の目視観察によって状態判定し，それを新たな教師データとした上で，隠れマルコフモデルを適用して状態推定をする必要がある．

- (2) マウスの状態を2状態より多い状態として考えた場合，マルコフ遷移確率をベースとしてコンソミックマウス系統雌雄別の差異を検討する際マルコフ遷移確率の変数が多くなるために，本論のように視覚的に表現することが難しい．そのため，視覚的な表現に変わる方法で，コンソミックマウスを系統雌雄別に比較検討する必要があると考えられる．
- (3) 推定 MSM 度と観察 MSM 度の相関について，現在は日常的に数学を用いているか否かという評価者の背景や属性を考慮して検討しているが，数学的な観点ではなく，他の要素についても考慮して，追加検討する必要がある．また，評価者に対する実験において，被験者毎に提示する動画像の順序効果を考慮していないので，その点の影響も考慮する必要がある．
- (4) 各コンソミック系統および雌雄別に得られているマルコフ遷移確率や推定 MSM 度を参考にして，同マウスの動作がシミュレー

シミュレーション的に再現可能であるかを検証する必要がある。また、シミュレーション的に再現したものに対し、再度評価者テストを行い、類似した観測 MSM 度が得られるかも検証する必要がある。

解析結果の内容より、マウスの挙動はそのまま統計的には再現することができない。従って、2匹のマウスの動作そのものを力学的モデル（確率的ダイナミカルシステム）と捉えて、実際の動作（無関心状態、社会的行動を取る、もしくは、無関心状態、匂い嗅ぎ行動、追従行動）を再現できるようなマウスロボットを作成するように、マウスそのものをシミュレート、インタラクションするような、2系のダイナミクスとしてモデリングすることを検討する必要がある。その一例として、例えば、時間ごとに引力と斥力が切り替わる、1対の電子モデルなどが考えられる。このようなモデルを構築することで、上記のシミュレーションが可能になるものと考えられる（図9.1）。

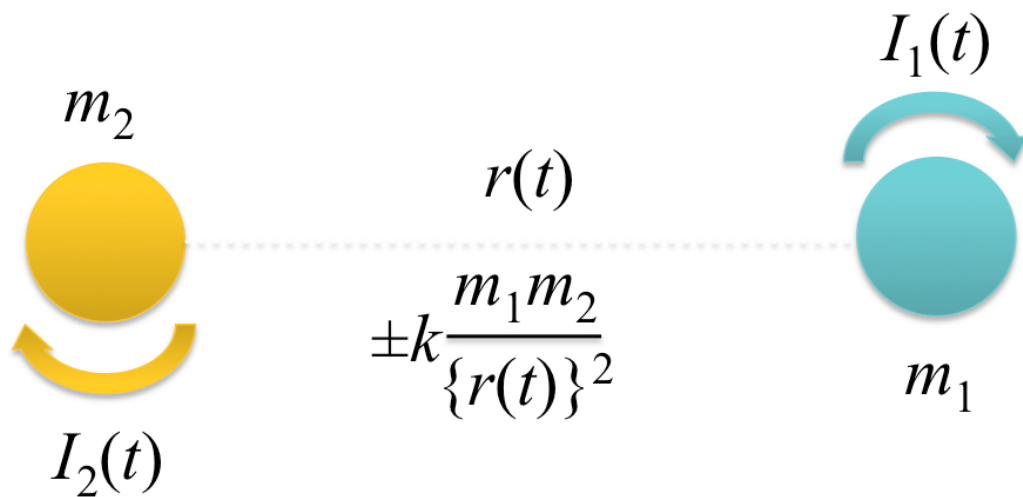


図 9.1: 力学的モデルの一例



- (5) 統計科学の大学院博士後期課程学生であるか、博士号取得者といった、「統計科学に関係する研究の有無」や「日常的に数式を扱っている」人間について、観測 MSM 度と推定 MSM 度の相関が高いという結果を更に裏付けるために、更に母集団を広げて調査を行う、もしくは、今回の被験者に関して、統計科学を扱う頻度や数式を扱う頻度に関する調査を実施することで、本仮説の裏付けを図る。

今後は上記課題を解決し、また、上記課題を踏まえて発展させることで、本研究を拡張させて行く。

# 付録1 実験に使用したマウスについて

ここでは，実験に使用したマウスについて，コンソミック系統の作成方法を説明すると共に，本論の実験に用いたマウスの育成方法について説明する．

## 1 コンソミック系統について

コンソミック系統とは，2つの系統が1つの染色体全領域について異なった由来を持ち，他の遺伝的背景が共通である場合，これらの2つの系統は互いにコンソミックな状態にあり，これらの系統はコンソミック系統と呼ばれる．マウスは，ゲノム中に19本の常染色体とXまたはY染色体を持つので，コンソミック系統においては，一本の染色体を与える系統を染色体供与系統，受け取る方を染色体受容系統と呼ぶ．

## 2 マウス亜種間コンソミック系統の作成とその応用

国立遺伝学研究所は，東京都臨床医学総合研究所・疾患モデル開発センターとの共同研究により，受容系統に標準的な実験系近交系であるC57BL/6JJcl (B6) 系統，供与系統として日本産野生マウス由来の近交系であるMSM 系統を用いたコンソミック系統の作製を行っている．この新しいマウス系統は亜種間コンソミック系統と呼ばれている．これまでの研究から B6 系統と MSM 系統には大きな遺伝的差異や多様な表現型の違いが観察されている．疾患の側面で見ると，B6 マウス

では10ヵ月齢で聴力低下を呈するが，MSM マウスでは18ヵ月齢でも正常聴力を保持することや，亜主観コンソミック系統を用いた解析により，疾患や様々な表現型に関連する遺伝子の探索など，医学・生物学の様々な分野に利用できる」と期待されている．

### 3 飼育方法

C57BL/6JJcl(B6) は日本クレア株式会社より購入し，国立遺伝学研究所にて飼育したものである．また，日本産亜種 *Mus musculus molossinus* に由来する近交系統である MSM/Ms(MSM) および B6-ChrN<sup>MSM</sup> コンソミック系統は，国立遺伝学研究所にて育成・飼育したものである．全てのコンソミック系統は，一本の染色体のみ MSM より移したものである以外，B6 と全く同じ遺伝的背景を持っている．しかし，Chr 2, Chr 6, Chr 7, Chr 12 の4本の染色体については，染色体全体を MSM 系統に置き換えることができなかったために，2つの系統(CとT)として分けて作成した．C系統とは染色体のセントロメア側半分以上を MSM におきかえており，T系統はテロメア側の半分以上が置き換わっている．全マウスは生後10週のものであり，適宜，食糧と水を与えた．これらのマウスは，室温が  $23 \pm 2$  にコントロールされ，適宜，12時間周期で明暗を繰り返す室内で飼育された．これらの飼育に関しては，国立遺伝学研究所のガイドラインおよび動物実験委員会 (Institutional Animal Care and Use Committee: IACUC) により是認されている手続きに沿って遂行された．

## 付録2 DuoMouse について

DuoMouse は，本論にて用いた推定アルゴリズムを組み込んだ，フリーのマウス行動解析ソフトウェアである（図 10.1）（田邊ら（2012））．国立遺伝学研究所の web サイト

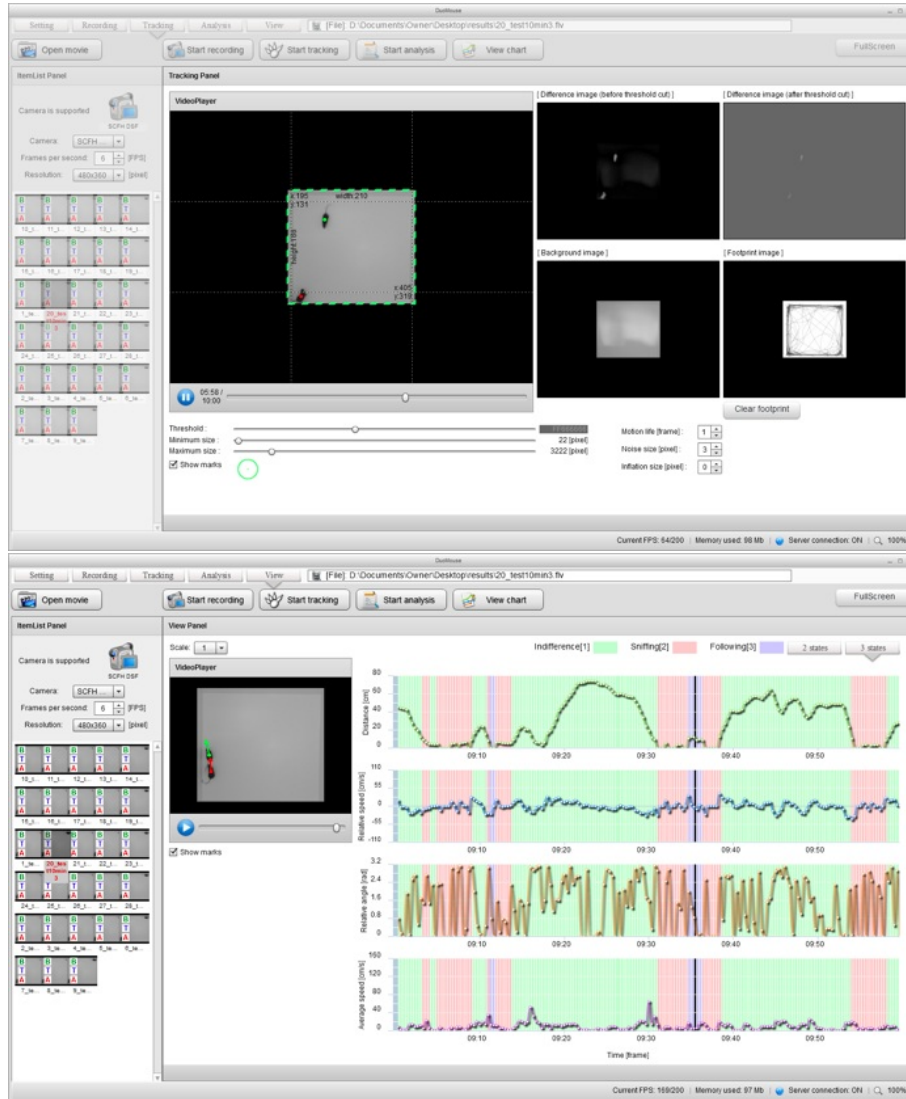
（<http://www.nig.ac.jp/labs/MGRL/DuoMouse.html>）よりダウンロードすることが可能である．ビデオによるマウスの撮影，記録，撮影されたデータを用いた行動のトラッキング，隠れマルコフモデルを用いたマウス行動の判別，そして，時系列毎に判別結果を確認するという 5 つのステップから構成されている．本ソフトウェアは非常に効率良く処理ができるため，本ソフトを用いてマウスの社会的行動を大規模解析する際には，素早くかつ高精度で，行動の特徴を抽出することが可能である．なお，対応 OS は Windows，Mac OS X，Linux，Android である．

推定に当たっては，.flv 形式のマウス動画像ファイルを読み込むか，もしくは，PC に外部接続したカメラにより撮影されたマウスの動画像を用いて，本論にて述べた隠れマルコフモデルを用いて行動を自動的に推定することができる．無関心状態および社会的行動と分類した 2 状態の推定と，無関心状態，匂い嗅ぎ行動，追隨行動と分類した 3 状態の推定の両方が可能である．図 10.1 に DuoMouse の画面を示す．図 10.1 の上の図は，マウスの動画像をトラッキングしている様子を示しており，図 10.1 の下の図は，トラッキングの結果得られた物理量を用いて，マウスの状態を 3 状態隠れマルコフモデルを用いて推定してい

る様子を示している。現在，DuoMouse は，上記 web サイトにてサンプルファイルをダウンロード可能であり，外部接続したカメラによりマウスの動画像を撮影できる状況でなくとも，マウスの行動と，行動に基づく状態推定の結果を把握することが可能である。

システム構成は次の通りである。本ソフトウェアにおいて，GUI インターフェイスを作成するに当たって，Adobe AIR(Adobe Integrated Runtime 2.7, <http://get.adobe.com/jp/air>) を用いている。また，DuoMouse と web サーバである Apache 2.2 間のデータ変換に際しては，PHP 5.3.6(<http://www.php.net>) および amfPHP 2.0 (<http://amfphp.sourceforge.net>) を用いた。サーバ上で隠れマルコフモデルの解析を行うために，GNU Octave 3.4.2 (<http://www.gnu.org/software/octave>) を用いている。ソフトウェアの処理については，クライアント側の入力データ(マウスの動画像や.flv ファイル)を国立遺伝学研究所のサーバに送信し，サーバ側で隠れマルコフモデルの解析を行い，その結果をクライアント側で受け取る形となっている。

なお，本ソフトウェアでは，動画像ファイルは.flv 形式のみ対応しており，.mpeg や.avi など，.flv 以外の拡張子のファイルには対応していない。従って，.flv 以外の拡張子のファイルに対しては，.flv 形式に変換する必要がある。



10.1: DuoMouse



## 付録3 マウスの社会性判定調査実験における教示内容と回答用紙

ここでは、21名に対して評価者試験を行った際に、評価者に対して実際に口頭にて行った教示内容を示すと共に、評価用紙、評価結果を掲載する。なお、評価結果の掲載については、評価者全員の同意を得ており、また、本論中では、実際に評価した個人名が特定できない形とし、例えば、Evaluator Aのようにマスクングしている。

p.113に記載している表の中で、0～53番目のうち、50種類を教師データとして用い（つまり、3種類はダミー）、54～63番目を評価用として用いた。



## 教示内容

我々は、マウスの遺伝的形質と社会行動の関係の研究をしています。

社会行動が余り見られないB6という種と、社会行動が強く見られるMSMという種の画像をこれから観て頂きます。みなさんには、これから観て頂く画像を基にして、B6らしさ、MSMらしさの判定をしていただきます。

(画像を見せる B6:B6m13n , MSM:msmf06n )

(評価用紙を見せて)このように、これから見てもらう画像が何パーセントほどB6らしいか、MSMらしいかというのを、皆さんの主観に基づいて判断してもらいます。データシートの左は「B6らしい」方向になり、右は「MSMらしい」方向になります。

これから解析していただくサンプルファイルは10分間のテスト全てが早送りで提示され、全体で2分半となっています。皆さんがここで抱いたイメージをもとに主観的に判断してください。

判断は、各種類の画像を見終わってからお願いします。また、画像を観終わるまで、途中で一時停止などはしないで下さい。休憩などは、各種類の画像を見終わった際に、適宜取って頂いて構いません。

もう一度、基となる画像を観て頂きます。

(再度画像を見せる B6:B6m13n , MSM:msmf06n )





## 謝辞

本論文は、2008年10月に、総合研究大学院大学 複合科学研究科 統計科学専攻 後期3年博士課程に入学して以降、進めて来た研究を纏めたものである。筆者は富士重工業株式会社 スバル技術研究所に所属している身でありながら、敢えて自動車技術とは一見すると関係の無い、マウスの社会性推定という研究に身を投じ、知見を広げを試みた。社会人と学生の二足の草鞋は、当初の想定以上に辛く苦しいものであったが、苦勞の甲斐があり、本論文の形に纏め上げることができ、また、研究成果の一部分や解析手法などは、富士重工業株式会社における業務の中で生かせる形となったものと自負している。この研究を本論文のような形に纏め上げることが出来たのは、偏に多くの方々のご協力とご指導の賜物である。

指導教員である宮里義彦教授には、諸般の事情から、研究テーマの路線変更を承諾して頂いた後も、色々にご指導を賜った。元来、宮里教授に指導頂いていたテーマが筆者の主研究テーマであり、本研究はいわば副研究テーマであった。本研究と並行して進捗させていた主研究テーマが、諸般の事情とは言え、中途半端な形で中断となり、筆者自身も非常に悔いが残った上、宮里教授には大変ご迷惑をお掛けした。しかし、本研究を主研究テーマ化するという路線変更を承諾頂いた後も、本研究を円滑に進捗できるように様々な面でお力添えを下さり、本当に感謝している。栗木哲教授には本論文の学位審査において、主査を務めて頂いた。田村義保教授には副指導教員という立場から、貴

重なご意見とご助言を賜った。土谷隆教授（現：政策研究大学院大学政策研究科）には，統計数理研究所在籍時に，副指導教員という立場から，本テーマの提案を頂き，共同研究のお誘いを頂いて以降，今日に至るまで，様々なご指導，ご鞭撻を賜った。柿原聡氏（東京大学大学院情報理工学系研究科，現：政策研究大学院大学）には，オフライン動画解析ソフトの開発を通じて非常に多大なご協力を頂いた。このオンライン動画解析ソフトが無ければ，本研究の進捗は不可能であった可能性は否定できない。また，今回の解析にて隠れマルコフモデルを用いるということも，柿原氏の存在が無ければ思いつかなかっただろう。小出剛准教授（国立遺伝学研究所），高橋阿貴助教（国立遺伝学研究所），田邊彰氏（国立遺伝学研究所）には，生物学的観点から，情報科学的観点とは異なる立場の貴重なご助言を賜った。小出准教授と高橋助教には行動遺伝学に関するご助言やご指導を数多く頂いた。行動遺伝学についてはズブの素人であった筆者に呆れずにご指導下さったことは感謝の極みである。また，田邊氏には DuoMouse の作成にご尽力頂いた。DuoMouse が大変素晴らしく，完成度の高いソフトウェアとなったのも田邊氏のお陰である。

なお，本研究は，柿原氏，小出准教授，高橋助教，田邊氏その他，木村真吾氏（鹿児島大学，現：NEC ソフトウェア九州），杉本大樹助教（国立遺伝学研究所，現：自治医科大学），城石俊彦教授（国立遺伝学研究所），富原一哉教授（鹿児島大学）との共同研究である。これらの共同研究者の方々のご協力に感謝申し上げます。本研究がこれらの共同研究者の方々との努力の結晶であると考えると非常に感慨深い。

本研究を遂行するに当たっては，富士重工業株式会社関係者各位の協力が無くては遂行することは不可能であった。特に，筆者が所属している，スバル技術研究所の上司各位，同僚各位には，大学通学にあたり色々と迷惑をお掛けした。寛容に大学通学を認めて頂いたお陰で，

本論文を纏めることができた。業務で多忙な身の中、自己啓発ということで総合研究大学院大学にて研究を行うことを許可下さった、下山純也 元スバル技術研究所 主管（現：富士テクノサービス株式会社 主管）、中村光雄 元スバル技術研究所 電気活用開発 プロジェクト・ジェネラル・マネージャー（現：スバル技術研究所 シニアスタッフ）、難波篤史 元スバル技術研究所 電気活用開発 主査（現：スバル技術研究所 電動化技術開発（機械・電気系）プロジェクト・シニア・マネージャー）に改めて感謝申し上げます。

入学後は会社の業務と兼ね合いで本研究を進めたが、頻繁に大学の進捗状況を気に掛けて下さった、スバル技術研究所の上司・同僚各位にも多大なる感謝の意を申し上げます。

加えて、筆者が総合研究大学院大学に入学するに当たって、及び、学位論文を纏めるに当たって、様々な助言を下された、鳩野敦生 スバル技術研究所 電動化技術開発（材料・化学系）主査、池田敦 車両実験総括部 主事にも改めてお礼を申し上げます。

また、マウス動画像観察実験においては、統計数理研究所関係者各位および富士重工業株式会社、特にスバル技術研究所 電動化技術開発（機械・電気系）主査2、技術管理部第2管理課、PGM（先進安全）主査1、PGM（先進安全）主査3に所属している同僚各位およびその家族各位の協力により、遂行できたものである。筆者の我儘を聞いて下さり、面倒な実験にお付き合い頂いたこと、この場を借りてお礼を申し上げます。実験データの秘匿性により実験に協力頂いた一人一人の名前をこの場で述べることは出来ないのが残念である。

最後に、著者が業務と学業の両立の中、疲労困憊しており、思った通りに研究が進まずに不機嫌であっても嫌な顔をせずに常に暖かい目で見守ってくれ、筆者の学位取得に最大限の尽力をしてくれた筆者の家族に最大の感謝を申し上げます。



## 参考文献

荒川俊也, 高橋阿貴, 田邊彰, 柿原聡, 木村真吾, 杉本大樹, 城石俊彦, 富原一哉, 小出剛, 土谷隆 (2012). 隠れマルコフモデルを用いたマウス状態の自動判定と2値マルコフモデルによるコンソミックマウス系統の特徴付け, *統計数理*, Vol.60, No.1, 189-213

Arakawa, T., Takahashi, A., Tanave, A., Kakihara, S., Kimura, S., Sugimoto, H., Shiroishi, T., Tomihara, K., Koide, T and Tsuchiya, T. (2012) Markov Transition Score for Characterizing Interactive Behavior of Two Animals and its Application to Genetic Background Analysis of Social Behavior of Mouse, *Proceedings of Measuring Behavior*, **2012**, 279-282

Arakawa, T., Kakihara, S., Kimura, S., Koide, T., Shiroishi, T., Sugimoto, H., Takahashi, A., Tanave, A., Tomihara, K. and Tsuchiya, T. (2012) An Automated Markov Analysis of Social Interaction Behavior of Mouse and its Applications to Genetic Mapping, *ISM-ISI-ISSAS Joint Conference*, **2012**

Carola, V., Mirabeau, O, and Gross, C.T. (2011). Hidden Markov model analysis of maternal behavior patterns in inbred and reciprocal hybrid mice, *PLoS ONE* **6**(3), e14753. doi:10.1371/journal.pone.0014753.

Cleversys.Inc. (2011),

<http://www.cleversysinc.com/docs/software-SocialScan.pdf>



- Eddy, S. R. (1996). Hidden Markov models, *Current Opinion in Structural Biology*, **6**, 361-365.
- Huang, X.D., Ariki, Y. and Jack, M.A., (1990). *Hidden Markov Models for speech recognition*, Edinburgh University Press, Edinburgh.
- Eddy, S. R. (2004). What is a hidden Markov model? *Nature Biotechnology*, **22**(10), 1315-1316.
- 石川明 (2009) , 動物モデルによる多因子性疾患の QTL 解析 : その基礎的理論と解析方法 (改訂版) , 名古屋大学学術機関リポジトリ
- Jhuang, H., Garrote, E., Yu, X., Khilnani, V., Poggio, T., Steele, D. A and Serre, T. (2010). Automated home-cage behavioural phenotyping of mice, *nature COMMUNICATIONS*, **1**, 68, doi:10.1038/ncomms1064.
- Juang, B. H and Rabiner, L. (1985). A probabilistic distance measure for hidden markov models, *The Bell System Technical Journal*, **64**, 2, 391-408.
- Kitagawa, G. (1987) Non-Gaussian state-space modeling of nonstationary time series. *Journal of the American Statistical Association*, **82**, 1032-1063.
- 小出剛, 山元大輔 (2011) , 行動遺伝学入門 動物とヒトの “こころ” の科学 , 裳華房
- 国立遺伝学研究所 (2003) , 遺伝子学情報博物館 ,  
[http://www.nig.ac.jp/museum/livingthing/16\\_f.html](http://www.nig.ac.jp/museum/livingthing/16_f.html)
- 黒田重雄 (1975) , 北海道大学 経済学研究 = THE ECONOMIC STUDIES, 25(2): 1975 1-58.
- 柵木充彦 (2007) , 自動車における安全技術の現状と将来 , デンソーテクニカルレビュー , Vol.12, No.1 , 12-22.

Merhav, M. (1991). Universal classification for hidden markov models, *IEEE Trans. Inform. Theory*, **37**, 6, 1586-1594.

南川真吾 (2006) , マイクロデータロガーによるアカウミガメの潜水行動の研究 , 鯨類生態学読本 , 生物研究社

村上仁一 (2003) , 確率的言語モデルによる自由発話認識に関する研究 , 豊橋技術科学大学大学院 工学研究科 情報・知能工学系 博士 (工学) 学位論文

中川聖一, 確率モデルによる音声認識 (1988), 電子情報通信学会

中島義明ら (1999). 心理学辞典 , 有斐閣

岡登洋平, 速水悟, 板橋秀一 (1994). ラスタリングによる HMM 間の距離尺度の検討, 電子情報通信学会技術研究報告, SP, 音声 **94(90)**, 15-20

Rabiner, L.R. (1989). A tutorial on Hidden Markov models and selected applications in speech recognition. *Proceedings of IEEE*, **77(2)**, 257-286.

Rached, Z., Alajaji, F. and Campbell, L.L. (2004). The Kullback-Leibler divergence rate between Markov sources, *IEEE Transactions on Information Theory*, **50(5)**, 917-921.

佐藤克文 (2011) , 巨大翼竜は飛べたのか-スケールと行動の動物学 , 平凡社新書

塩崎真史, 小野廣隆, 定兼邦彦, 山下雅史 (2005). 分子構造変化のモデル化と反応速度の理論的解析, 数理解析研究所講究録, **1426**, 232-237.

Takahashi, A., Tomihara K., Shiroishi, T. and Koide, T. (2009). Genetic mapping of social interaction behavior in B6/MSM consomic mouse strains, *Behavior Genetics*, **40**, 366-376.

武山泰, 嶋田洋一, 福田正 (1990). マルコフ連鎖モデルによるアスファルト舗装の破損評価システム, 土木学会論文集, Vol.420/V-13, 135-141.

田邊彰, 高橋阿貴, 荒川俊也, 柿原聡, 木村真吾, 杉本大樹, 城石俊彦, 富原一哉, 土谷隆, 小出剛 (2011). 隠れマルコフモデルを用いたマウス社会行動解析ソフトウェアの開発, 第34回日本神経科学大会

Vetrov, D., Kropotov, D., Konushin, A., Zarayskaya, I. and Anokhin, A. (2008). Automatic segmentation of mouse behavior using hidden Markov model, , *Proceedings of Measuring Behavior*, 2008, 241-242.

吉田康子 (2009) , 野生サクラソウ集団の多様性と適応に関する研究 , 筑波大学大学院 生命環境科学研究科 生物圏資源科学専攻 博士 (農学) 学位論文, <http://hdl.handle.net/2237/677>