



太田 禎生 東京大学 先端科学技術研究センター 准教授

画像情報認識AIによる 高効率細胞弁別手法の開発

画像を見ずに、画像情報を見る

研究の背景

私たちの体は、個々に多様で大量な細胞の集まりです。この複雑な細胞社会を理解し、高精度な細胞解析を次世代の医薬工学に活かしていくため、個々の細胞を非破壊(迅速)に計測・解析できる光技術は重要な細胞評価法です。各細胞を、高速に細かく光で評価し、高速に弁別して、様々な分子解析技術と繋げられれば、医薬・生物学により広く有用となります。しかし従来顕微鏡での計測に基づいた個々の細胞の分離は低速であり、一方、従来フローサイトメトリー技術が解析できるのは光強度情報に

限られてきました。そのため、各細胞に対して、計測解析の情報量と、スピードを両立できる高速な形態判別型セルソーターは長く望まれてきましたが、なかなか実現されてきませんでした(図1左)。

一般に、従来の光学画像の計測解析において、画像を撮るカメラと、画像情報を処理するコンピュータは、別個に設計される異なる装置でした。ところがセルソーターのように、非常に短い時間内(細胞が計測地点から弁別処理地点までを高速に流れ切ってしまう前)に情報解析処理を終える必要があるケースにおいては、難点が現れます。それは計測信号から2次元や3次元の画像を再

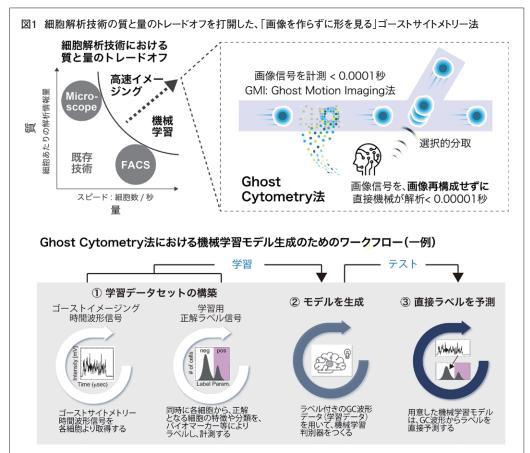
構成する計算処理に時間がかかりすぎてしまう点です。結果この計算処理時間が、形態判別型セルソーターの高速化において、律速となっていました。また一方、大量の細胞たちの形態情報処理に際し、人の知識や識別能力は全く完璧でもないのに、画像を人が見て判別するのは本質的なのかという疑問も、私たちの中で生まれていました。

研究の成果

そこで私たちは「画像情報を、何のために 計測・解析して使うのか」という根本的な問 いに立ち戻り、機械学習を使えば未だ再構

成していない画像情報データも見分けられることに着目しました。そしてこの、「画像というデータ形式に囚われずに、画像情報を活かそう」という考えの下で、ハードや情報技術を組み合わせて作り上げたのが、画像なし画像情報フローサイトメトリー技術、GC:Ghost Cytometry法でした(図1右)[1]。

GC法では、細胞の形態情報を光学的に計測し、測定信号を機械学習技術等で直接(画像を生成せず)、有効に識別します。まず高速計測技術として、動的ゴーストイメージング(GMI: Ghost Motion Imaging)法と名付けた、高速で流れる細胞を、利用した新技術を考案・開発しました。GMI法では、過度に時間変化する蛍光によって、第一回素検出素子(PMT: Photomultiplier Tube,電子



増倍管)で検出することで、対象空間情報を時間波形信号として、圧縮変換して記録します。GMI法は、画像を計算機内で生成できる技術です。しかしGC技術では、このGMI法の時間波形信号を直接用いて、機械学習で音声認識をするように細胞形態情報を認識しています。画像再構成計算を省略することで、識別にかかる処理速度は大幅に改善されます。書き換え可能な回路(FPGA: Field Programmable Gate Array)に機械学習モデルを搭載することにより、信号毎の処理時間は10 μsecを切り(他手法と比べると約千倍の速度)、形態判別セルソーター高速化の律速とならなくなりました。

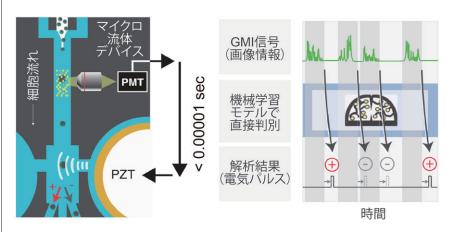
なおGC技術では、人には見分けられない GMI波形を見分けられるモデルの開発が重要となります。一番シンプルな例として、教師有り学習モデル生成のワークフローを図1下に示します。まず学習データセットを、ラベル(細胞タイプ)に紐づく形で各細胞のGMI波形を計測することで用意し(①)、次に機械学習モデルを計算機内で生成し(②)、そして用意したモデルを用いて、未知のGMI波形に対してラベル(細胞タイプ)を予測させています(③)[1,2]。

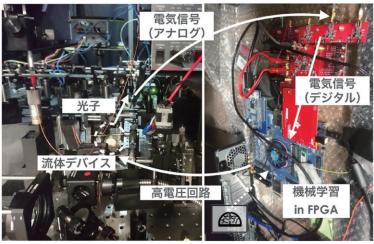
そして生成された機械学習モデルによる 光計測信号の高速解析を軸に、マイクロ流体技術や工学技術を組み合わせ、私たちは(再構成)画像無し画像情報識別型セルソーターを実現しました。図2に模式図と実写真(初号機)を示します。細胞群は流路内で整列され、構造照明光を通過する際に発する蛍光信号をPMTにより検出し(図上下ともに左側)、信号処理部(図右側)へと信号を送ります。デジタル変換された信号をFPGAに載った機械学習モデルで判別し、判別結果は再度流体デバイスへと高圧回路を経由して戻し、ピエゾ機構を駆動し、高速かつ選択的な細胞分取を実現しました。

学術的・産業界への展開

GC技術は、ハード・ソフト・バイオの領域の壁を越えるだけでなく、大学・研究所・ベンチャー企業の枠組みの壁も越え、サイエンス誌に実現を報告して実用化を加速しています。アカデミックの若手研究者たちがタネを作り、大手メーカーやアカデミックから人が集まった大学発ベンチャー企業(シンクサイ

図2 ゴーストサイトメトリー法に基づいた細胞画像情報認識型(画像なし)セルソーターの実現





ト社)が、さらなる技術開発と活用例開拓を 進めています。

GC技術は、高速に、細かく、大量の細胞の形態情報を読み取ることができます。そのため例えば血液など体液中からの細胞診断において、希少で補足困難だったがん細胞や白血病細胞などの検出や、低コストな細胞群の分類などの大きな課題を解消できる可能性があります。また再生医療や細胞治療など、細胞を「使う」という産業全般にも、大量の細胞をリアルタイムに形態で評価、選別、活用するという大きな実用可能性が広がっています[3]。病院や研究機関に加えて、大企業や医薬産業界とも密に連携を取

り、世界の患者さんに真に役立つ技術にな れるよう、真摯に、研究開発に最善を尽くし ていきます。

謝辞

本研究開発に取り組む中で、本当に様々な方々に手を差し伸べて頂きました。特に、研究員としてお世話になりました東京大学野地博行博士、共に研究に取り組んだ大阪大学堀崎遼一博士、シンクサイト株式会社板橋踊子博士、アカデミックの先生方、シンクサイト社の心強い仲間達、そしてファンドエージェンシーの温かいご支援に、この場を借りて心より御礼申し上げます。

References(参考文献)

- [1] S. Ota †, R. Horisaki †, Y. Itahashi †, M. Ugawa et al., († equal contributions), Ghost Cytometry, Science 360: 1246-1251. (2018).
- [2] H. Adachi, Y. Kawamura, K. Nakagawa, R. Horisaki, I. Sato, S. Yamaguchi, K. Fujiu, K. Waki, H. Noji, S. Ota, Use of ghost cytometry to differentiate cells with similar gross morphologic characteristics. arXiv: 1903.09538, (2019).
- [3] M. Ugawa, Y. Kawamura, R. Horisaki, I. Sato, H. Noji, and S. Ota, Real-time optofluidic diffractive "imaging" cell analyzer. Proceedings of Micro Total Analytical Systems (μTAS) (2020).