

「計測技術と高度情報処理の融合によるインテリジェント計測・解析手法の
開発と応用」

平成 28 年度採択研究代表者

H28 年度 実績報告書

小松崎 民樹

北海道大学電子科学研究所
教授・附属社会創造数学研究センター長

一細胞ラマン計測と情報科学の融合による細胞診断の迅速解析技術の開発

§1. 研究実施体制

(1)「情報科学・統計数理」グループ

① 研究代表者:小松崎 民樹 (北海道大学・電子科学研究所・教授・附属社会創造数学研究センター長)

② 研究項目

- ・Rate-Distortion 理論等に基づくシグナル／ノイズ比の低い高次元特徴空間に基づく細胞診断のための特徴量抽出技術の開発
- ・バンディット手法を応用したプログラマブルライン照射のアルゴリズム開発とサンプル画像に基づくシミュレーション

(2)「装置開発」グループ

① 主たる共同研究者:藤田 克昌 (大阪大学大学院工学研究科・准教授)

② 研究項目

- ・ラマン散乱顕微鏡による生体組織のラマン分光計測
- ・照明パターンを制御可能なラマン散乱顕微鏡の開発
- ・ラマン散乱イメージングの高速化・診断分析の精度の向上

(3)「細胞診断」グループ

① 主たる共同研究者:原田 義規 (京都府立医科大学大学院医学研究科・准教授)

② 研究項目

- ・細胞・組織のラマン分光計測条件の検討
- ・ラマンスペクトルに基づいた細胞状態の定義と悪性度の評価

§2. 研究実施の概要

本研究課題では、シグナル／ノイズ比が低い1細胞ラマン分光イメージングデータに基づいて、少数次元に投影することなく、高次元スペクトル空間上にスペクトル間測度(距離)を導入し、細胞の状態を判別する識別規則を求めるアルゴリズムを開発する; ついで、計測と同時にデータ解析を実施し、インターラクティブに細胞状態を迅速に識別する新しい情報計測技術を開発し、迅速医療診断に向けた生命科学におけるイノベーション創出を目指している。

当該初年度においては、ラマンスペクトルデータの標準化、高効率ラマン計測による診断迅速化に向けたアルゴリズム・装置開発、甲状腺濾胞癌、乳癌、肝細胞癌など種々の1細胞ラマン分光イメージング観察を行った。以下に、各グループの研究実施概要を述べる。

情報科学・統計数理グループは、データの標準化および高効率ラマン計測による診断迅速化に向けたアルゴリズム開発を担当した。データの標準化においては、照射光ムラによる背景雑音の除去、ラマンスペクトルを多項式フィットによる背景除去および自家蛍光除去の従来法、スペクトル間距離の測度選択などに対して、系統的な解析を実施した。また、核領域、細胞質、ミトコンドリア等のオルガネラのどの領域のラマンスペクトル分布が細胞状態識別において有用であるかを調べた。癌だけでなく、ラット脂肪性肝疾患のラマンスペクトルにおいても空間解像度の依存性、ラマン分光イメージングによる識別可能性を検討した。バンディット手法を応用した高効率ラマン計測のアルゴリズム開発においては、癌診断のためオンライン計測問題を、最適腕識別の枠組みで「悪腕存在チェック問題」として定式化した。悪腕存在チェック問題は、最も癌である確率が高い領域(最適腕)を識別する問題ではなく、ある閾値以上の領域の存在の有無を判定する。この問題に対し、最適腕識別問題に対する逐次削除アルゴリズムを適応させたアルゴリズムを開発し、その正当性を証明し、計測回数の理論上界を評価した。

装置開発グループは、組織診断を迅速に行うことが可能な高効率ラマン顕微鏡の構築に向け、光学系の設計および導入するデバイスの検討を行った。また、ラマン散乱測定における光学条件を把握しておくために、既存のラマン散乱顕微鏡を用いて癌細胞のラマン散乱スペクトル、およびその空間分布の測定も進めた。

細胞診断グループは、信頼性のあるラマン測定結果を得るため、ラマン測定用細胞・組織を複製するための手法を検討した。癌培養細胞株(甲状腺濾胞癌、乳癌、肝細胞癌)および非癌培養細胞(甲状腺濾胞上皮細胞株、乳腺細胞)の顕微観察を行い、非染色でラマン散乱光を可視化する計測条件を検討し、ラマンスペクトル画像を取得した。また、非アルコール性脂肪性肝疾患ラット

モデルを作成し、経時的に非固定肝組織のラマンスペクトル解析を行った。すべてのデータをグループ間で共有した。

