

「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

H29 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。

当該年度における各グループの研究実施概要を以下に述べる。

情報科学・統計数理グループは、甲状腺濾胞癌細胞株／甲状腺上皮細胞株、および非アルコール性脂肪性肝疾患ラットモデルのラマン分光イメージングからそれらの細胞状態を識別・予測する解析手法、識別に重要な特徴量(ここでは、ラマンシフト)を同定するアルゴリズム、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の開発を行った。甲状腺濾胞癌細胞株／甲状腺上皮細胞株に対しては、ウェーブレット多重分解により取り出されたラマンスペクトルの高周波成分に対するファジークラスタリングの手法と、ランダムフォレストに基づいた、識別・予測に重要な特徴量を選択しながら細胞診断を行う手法を開発した。非アルコール性脂肪性肝疾患ラットモデルのラマンスペクトルの解析も細胞診断グループと進め、単純脂肪肝から脂肪性肝炎に移行する単純脂肪肝とそうでないものをラマン画像から分別できるかを考察した。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、前年度開発した悪腕存在チェック問題のアルゴリズムの改良を行い、改良版の期待計測回数の理論保証を行うと共に癌・非癌のラマンサンプル画像を用いたシミュレーションにより有効性を検証した。

装置開発グループは、前年度までの設計に基づき、プログラマブル照明ラマン顕微鏡の基本光学系を試作し、任意の照明パターンにおけるラマン分光計測が可能であることを確認した。また、異なるパターン照明を切り変えながら自動でラマン分光計測が可能なシステムの開発もを行い、動作確認を行った。試作した装置を用いて、情報科学・統計数理グループと連携し、符号化パターンや装置・測定条件の最適化を進めた。加えて、マルチスリット検出による高速撮像機能の実装に備え、評価用光学系を新たに構築し、分光測定特性の評価、および露光条件の把握を行った。また細胞診断グループと共に、細胞スペクトルデータの蓄積を行った。

細胞診断グループは、昨年度検証した条件で癌・非癌由来細胞株を培養し、装置開発グループと共に、細胞スペクトルデータベースの作成に着手した。従来使用していた合成石英基板のほか、細胞のスペクトルへの影響が少ない基板に培養した細胞の測定も始めた。また、異なる機器や条件で取得した測定データを比較できるように、情報科学・統計数理グループ及び装置開発グループとともに、測定データの標準化法を検討した。この他に、細胞状態のラマンスペクトルへの影響を理解するために、ある一定のストレス条件下でのラマンスペクトルを取得した。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。