

2016年度採択研究代表者

小松崎 民樹

北海道大学電子科学研究所  
教授

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. 研究成果の概要

本研究課題では、シグナル対ノイズ比が低い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、細胞および細胞核の形態情報に基づく組織学的診断が困難な甲状腺濾胞癌細胞株/甲状腺上皮細胞株のラマン分光イメージングに基づく癌指標をほぼ完成させた。異なる株によるスペクトル差以外にも、甲状腺濾胞癌のラマン計測においては、測定に使うラマン装置の違いや異なる実験条件に由来する微妙なスペクトル差が存在するため、データの標準化が本質的に重要であり、系統的な情報解析の妨げとなっていた。高次元スペクトル空間におけるクラスタリングによるオルガネラ依存的な癌/非癌識別能の違いを利用することで、ラマン装置や異なる実験条件に由来するスペクトル差を数値的に大幅に減少させることに成功した。

癌/非癌細胞を識別するのに有効な特徴集合を探索する方式として、バンディットの方策を利用したモンテカルロ木探索を用いた FUSE の改良を行い、より高速に、最適に近い属性集合を探索するアルゴリズムを開発した。バンディット手法による高効率ラマン計測のアルゴリズムの開発では、問題の非対称性を利用した停止条件の改良による高速化を行うとともに、迅速ラマン装置のプロトタイプに搭載するグラフィカルユーザーインターフェースを構築した他、空間の連続性を考慮した方式、トンプソンサンプリングを用いた多点計測方式の検討を実施した。

非アルコール性脂肪性肝疾患ラットモデルのラマン分光イメージング解析も細胞診断グループと進め、ランダムフォレストや ExtraTree 等に基づいて、組織学的には検出できないが、脂肪性肝炎に移行する単純性脂肪肝とそうでないものとをラマン画像から分別できる可能性が高いことを示

し、識別に重要なラマンシフトを同定した。

装置開発グループは、プログラマブル照明ラマン顕微鏡における同期システムの最適化、符号化照明によるラマンスペクトルデータの収集、背景光の抑制を目的とした光学システム的设计、蛍光観察機構の実装を行った。同時に、既存のラマン顕微鏡を用いた細胞ラマンスペクトルデータの蓄積も昨年度から引き続き継続した上で、蓄積されたデータへのアクセスや確認を容易にするためにデータベースを新たに構築した。単一細胞株に加え、高速ラマン顕微鏡を利用して共培養細胞や組織切片からのラマンスペクトルデータの収集も行った。

細胞診断グループは、甲状腺上皮由来細胞株 4 種、上皮様正常肝細胞株と同細胞をラウス肉腫ウイルスで形質転換した癌細胞のラマンデータを新規取得するとともに、甲状腺濾胞癌の細胞診のプロトタイプとして、正常な甲状腺上皮細胞株(Nthy-ori 3-1)と甲状腺濾胞癌由来細胞株(FTC133, RO82 W-1)の共培養系を開発した。Nthy-ori 3-1 細胞の不死化に用いられる SV40 をマーカーとする蛍光免疫染色による細胞種同定の有用性を明らかにした。この他、高速ラマン顕微鏡による細胞・組織判別のための狭帯域幅・低波数分解能スペクトル計測条件の検討、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を精度よく行うための測定データの校正方法を開発した。

#### 【代表的な原著論文】

1. Yasuaki Kumamoto, Kentaro Mochizuki, Kosuke Hashimoto, Yoshinori Harada, Hideo Tanaka, and Katsumasa Fujita, “High-throughput cell imaging and classification by narrowband and low-spectral-resolution Raman microscopy,” *Journal of Physical Chemistry B*, vol. 123, No. 12, 2654-2661, 2019.
2. J. Nicholas Taylor, Kentaro Mochizuki, Kosuke Hashimoto, Yasuaki Kumamoto, Yoshinori Harada, Katsumasa Fujita, Tamiki Komatsuzaki, “High-Resolution Raman Microscopic Detection of Follicular Thyroid Cancer Cells with Unsupervised Machine Learning” *Journal of Physical Chemistry B* vol. 123, No. 20, 4358-4372, 2019.
3. Aurelien Pelissier, Atuyoshi Nakamura, Koji Tabata, “Feature selection as Monte-Carlo search in growing single rooted directed acyclic graph by best leaf identification” *Proceedings of the 2019 SIAM International Conference on Data Mining*, 450–458 (2019).

## § 2. 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)

#### 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
  - ・スパース学習による癌／正常細胞の識別規則の探索
  - ・符号化開口によるスパース学習による迅速化
- ・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の高速化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 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