

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

2016 年度採択研究代表者

2019 年度 実績報告書
------------------

小松崎 民樹

北海道大学電子科学研究所附属社会創造数学研究センター 教授／  
北海道大学化学反応創成研究拠点 (WPI-ICReDD) 主任研究員

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、前年度、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開発を契機として着手した、異なる装置、異なる実験日由来の微細な揺らぎを低減する標準化手法の更なる改良および半自動化を行った。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。

通常のリバンディット手法では、無限回、実験(腕を引く)することで報酬に対する真の期待値(癌か非癌かを完全に同定可能であることに相当)が得られることを前提としている。しかしながら、分光計測の情報から系の状態を完全に分類する識別子(癌指標)が存在する必然性はない。無限回測定しても有意な誤診が存在するケースがあり得、有限の識別精度の下、新たな枠組みを分類バンディット問題(classification bandit problem)と命名し、トンプソンサンプリングに基づく多点照射型バンディット手法に加えて、この分類バンディット問題の定式化を行い、数値実験によりその有用性を実証した。低いシグナル/ノイズ比のラマン分光画像に対して、小さなグリッドに対してラマン強度を平均化し、シグナル/ノイズ比を増大させる手法がよく用いられるが、反面、空間分解能を犠牲にする。今回、画像処理アルゴリズムでひとつである SLIC(Simple Linear Iterative Clustering)と情報理論の速度歪み理論を融合し、通常のリバンディット平均化手法よりもラマン画像の空間的特徴をよりよく保持したまま、シグナル/ノイズ比を向上させる手法を新規に開発した。

装置開発グループは、これまでに開発したプログラマブル照明ラマン顕微鏡に情報科学・統計数理グループが開発した解析ソフトウェアを統合し、測定条件のオンライン最適化が可能なラマン計測システムを開発した。さらに、より高精度なラマン計測を実現するため、背景光の影響を低減できるプログラマブル共焦点ラマン顕微鏡の開発を引き続き行った。また、ラマン計測のさらなる高速化を目指し、符号化照明ラマン計測技術の開発、誘導ラマン散乱(SRS)顕微鏡イメージング技術の習得を行った。

細胞診断グループは、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の探索のため、細胞および生体組織のラマンスペクトルデータベースの拡充、測定データの校正方法の改良を行った。特に、NAFLD モデルラットのラマンスペクトルデータベースの拡充を行った。同一視野の癌・非癌細胞ラマンイメージの取得を行った。各種データは、メンバーの誰もがアクセスしやすいよう、クラウドサービスを利用してデータベース化した。飢餓誘導あるいは分化転換過程にある細胞のラマンスペクトルの取得を行うとともに、分化転換における分子メカニズムの探索を行った。

【代表的な原著論文】

1. Koji Tabata, Atsuyoshi Nakamura, Junya Honda and Tamiki Komatsuzaki, “A bad arm existence checking problem: How to utilize asymmetric problem structure?”, *Machine Learning*, 109(2), 327–372 (2020).
2. Khalifa Mohammad Helal, James Nicholas Taylor, Harsono Cahyadi, Akira Okajima, Koji Tabata, Yoshito Itoh, Hideo Tanaka, Katsumasa Fujita, Yoshinori Harada, Tamiki Komatsuzaki, “Raman spectroscopic histology using machine learning for nonalcoholic fatty liver disease”, *FEBS Letters*, 593, 2535-2544 (2019).
3. Masato Tanuma, Atsushi Kasai, Kazuki Bando, Naoyuki Kotoku, Kazuo Harada, Masafumi Minoshima, Kosuke Higashino, Atsushi Kimishima, Masayoshi Arai, Yukio Ago, Kaoru Seiriki, Kazuya Kikuchi, Satoshi Kawata, Katsumasa Fujita, and Hitoshi Hashimoto, “Direct visualization of an antidepressant analog using surface-enhanced Raman scattering in the brain”, *JCI Insight* 5(6):e133348(2020).

## § 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・附属社会創造数学研究センター長/北海道大学化学反応創成研究拠点 主任研究員)

#### 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

- i) 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
- ii) 癌・非癌細胞の共培養系の確立、飢餓状態などの異なる環境下でのラマン顕微観察
  - ・同一視野の癌・非癌細胞ラマンイメージの取得。
  - ・細胞状態のラマンスペクトルへの影響を理解するため、分化転換等のある一定の条件下でラマンスペクトルを取得(細胞診断 G 単独で、あるいは装置開発 G と共同で取得)。