

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

2020 年度 年次報告書
------------------

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／

北海道大学 化学反応創成研究拠点(WPI-ICReDD)

教授／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

プログラマブル照明ラマン顕微鏡装置とバンディット手法を合体させた on-the-fly ラマン顕微鏡の更なる理論改良、測定条件の最適化、および概念実証計測を重点的に展開した。悪腕存在チェック問題における探索手法の更なる高速化を行い、擬陽性、擬陰性をもつ記述子も取り扱える分類バンディット問題の有効性を検証し、空間の連続性を考慮したガウス過程モデルに基づく定式化を行った。ポリスチレンおよびポリメタクリル酸メチル樹脂ビーズ系における高密度領域の迅速計測が可能であることを示す概念実証計測を進めた。非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) 組織における非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) の迅速検出に向けて高い信号対雑音比、信号対背景比を実現する手法を考案するとともに、ラインスキャン型ラマン画像に基づいて組織形態異常が出現する前に NASH の進行度を 99% 以上の精度で評価する NASH ラマン指標を構築した。甲状腺濾胞癌細胞株の癌検出を実現するため、分光計測に用いた装置や計測した際の実験条件の微妙な違いを最小化する標準化手法の更なる改良を行い、深層学習による癌識別の解釈も検討を進めた。

NAFLD/NASH において重要な役割を果たす星細胞の分化転換におけるラマンスペクトル変化について検討を行った。特に、NASH の超早期のラマン画像から脂肪滴および星細胞分化転換のマーカーであるレチノール量を解析し、甲状腺癌細胞における細胞内脂肪滴の定量、形成メカニズム、生物学的意義の探索を行った。圧縮計測されたラマン画像から必要な信号情報に特化した再構成を実現するため、新しい正則化の開発および効率化に向けた最適化アルゴリズムの改良を行った。外れ値を露わにスパースノイズとして考慮に入れたスペクトル再構成手法、空間-波長両方に内在するスパース性・スムーズ性を数理的に仮定した混合正則化手法を開発し、その有用性を明らかにした。

## § 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・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・主任研究員)

#### ② 研究項目

- ・スパース学習による癌/正常細胞の識別規則の探索
- ・バンディット手法による癌/正常細胞の識別規則の探索
- ・計測と識別がインタラクティブに働くオンライン最適化技術による迅速化
- ・符号化開口によるスパース学習による迅速化

### (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
  - ・非アルコール性脂肪性肝炎の病初期におけるラマンスペクトル変化の観察～星細胞のラマンスペクトル変化も併せて～
  - ・甲状腺癌細胞における細胞内 LD の定量、形成メカニズム、生物学的意義の探索

### (4)「信号再構成」グループ

① 主たる共同研究者:小野 峻佑 (東京工業大学・情報理工学院・准教授)

#### ② 研究項目

- ・対象とする画像の種別を制限した正則化・アルゴリズム設計などの開発
- ・非ガウス性のノイズやモデルエラーにロバストなデータ項・制約条件の開発
- ・ハイパースペクトル用の正則化をベースにラマンスペクトルの構造に特化した正則化の開発
- ・乱択最適化を取り入れた高速かつ高効率な圧縮センシングに基づくラマンデータ再構成アルゴリズムの開発

### 【代表的な原著論文情報】

- 1) Classification Bandits: Classification Using Expected Rewards as Imperfect Discriminators. Koji Tabata, Atsuyoshi Nakamura, Tamiki Komatsuzaki, Pacific-Asia Conference on Knowledge Discovery and Data Mining (PAKDD-2021) in press
- 2) Quantitative Drug Dynamics Visualized by Alkyne-Tagged Plasmonic-Enhanced Raman Microscopy, Kota Koike, Kazuki Bando, Jun Ando, Hiroyuki Yamakoshi, Naoki Terayama, Kosuke Dodo, Nicholas Isaac Smith, Mikiko Sodeoka, and Katsumasa Fujita, ACS Nano, 14, 11, 15032-15041 (2020)
- 3) An information-theoretic approach to infer the underlying interaction domain among elements from finite length trajectories in a noisy environment, Udoy S. Basak, Sulimon Sattari, Md. Motaleb Hossain, Kazuki Horikawa, Tamiki Komatsuzaki, J. Chem. Phys. 154, 034901-1-034901-12 (2021)
- 4) Joint Mixed-Noise Removal and Compressed Sensing Reconstruction of Hyperspectral Images via Convex Optimization S. Takeyama and S. Ono, Proceedings of IEEE International Geoscience and Remote Sensing Symposium, pp. 1492-1495, Jul. 2020
- 5) A constrained convex optimization approach to hyperspectral image restoration with hybrid spatio-spectral regularization S. Takeyama, S. Ono, and I. Kumazawa, Remote Sensing, vol. 12, no. 21, pp. 3541:1-19, Oc. 2020