

## 血小板凝集塊は分類可能！人工知能が発見

### 1. 発表者：

周 雨奇（東京大学大学院理学系研究科化学専攻 博士課程1年生）

安本 篤史（東京大学医学部附属病院検査部 助教（研究当時））

矢富 裕（東京大学大学院医学系研究科臨床病態検査医学分野 教授／  
東京大学医学部附属病院検査部 部長）

合田 圭介（東京大学大学院理学系研究科化学専攻 教授／カリフォルニア大学ロサンゼルス  
校工学部バイオエンジニアリング学科 非常勤教授／武漢大学工業科学研究所  
非常勤教授）

### 2. 発表のポイント：

- ◆ 180年以上前に血小板が発見されて以来、血小板凝集塊は見た目が酷似しており、区別がつかないと考えられていたが、高い識別能力を持つ人工知能を用いることで、血小板凝集塊が刺激物質（アゴニスト）により分類可能であることを世界で初めて発見した。
- ◆ 具体的には、特殊な顕微鏡により得られた多数の血小板及び血小板凝集塊の画像をもとに深層学習を行い、それによって構築された人工知能を活用することで、アゴニストの種類により血小板凝集塊の形態（形、大きさ、複雑さなど）が微妙に違うことを発見し、血小板凝集塊の形態から活性化を誘導するアゴニストの種類の同定に成功した。
- ◆ 本手法は血小板凝集形成のメカニズムを解明するための強力なツールであることから、血小板生物学の新展開が期待され、また、流血中の血小板凝集塊の存在は心筋梗塞や脳梗塞などの血栓性疾患と関連があることから、血栓性疾患の画期的な臨床診断法、薬理学、治療法への応用展開が期待される。

### 3. 発表概要：

東京大学大学院理学系研究科の周雨奇大学院生、合田圭介教授らは東京大学大学院医学系研究科・東京大学医学部附属病院検査部の安本篤史助教（研究当時）、矢富裕教授と共同で、血液中の血小板凝集塊（注1）が分類できることを世界で初めて発見し、それを定量モデル化した手法「インテリジェント血小板凝集塊分類法（intelligent Platelet Aggregate Classifier; iPAC）」の開発に成功しました（図1）。iPACは、特殊な顕微鏡を用いて得られた多数の血小板及び血小板凝集塊の画像をもとにした深層学習（注2）によって構築された人工知能です。iPACを用いることで、刺激物質（アゴニスト、注3）の種類により血小板凝集塊の形態（形、大きさ、複雑さなど）が微妙に違うことに気づき、血小板凝集塊の形態から活性化を誘導するアゴニストの種類の同定・分類するという画期的な発見をしました。iPACは、血小板凝集のメカニズムを解明するための強力なツールであり、また、流血中の血小板凝集塊の存在は心筋梗塞や脳梗塞の原因となるアテローム血栓症（注4）及び最近の新型コロナウイルス感染による血栓症と関連することから、血栓性疾患の画期的な臨床診断法、薬理学、治療法への応用展開が期待されます。

本研究は、内閣府総合科学技術・イノベーション会議が主導する革新的研究開発推進プログラム（ImPACT）、日本学術振興会（JSPS）の研究拠点形成事業、ホワイトロック財団の支援を受けて実施されました。本研究成果は、2020年5月12日（英国時間）に「eLife」のオンライン版で公開される予定です。

#### 4. 発表内容：

##### 1) 研究の背景と経緯

血小板は血液中に含まれる無核細胞ですが、生理的止血と病的血栓の両者に関わります。つまり、血管壁の損傷の際にその傷口に粘着・凝集することで止血を果たすという重要な役割を果たす一方、動脈硬化が基盤となる心筋梗塞や脳梗塞などのアテローム血栓症では、プラークの破綻により血小板が活性化され、血小板が白血球を巻き込んだ凝集塊を形成し、それが血栓症の発症・進展に関与します。また、米国では新型コロナウイルスにより重症者の約3割が血栓症を合併したとの報告があります。さらには、血液体外循環により生じる血液の異物接触、それによる血栓形成とその合併症が臨床的に重要視され、新型コロナウイルスなどによる呼吸不全疾患におけるECMO（注5）などの人工肺装着状態との関連でも注目されます。また、血小板は止血・血栓への関与に加え、炎症、創傷治癒、自然免疫、血管新生、がんの増殖や転移などの病態生理にも大きく関与しており、今回得られた知見は、種々の疾患に関わりを持つ可能性が想定されます。

血小板の凝集は、血小板上に発現している特定の受容体に結合して活性化するさまざまなアゴニストによって血小板表面に発現する糖タンパク質（インテグリン）の構造的及び機能的変化がもたらされることにより引き起こされます。血小板凝集塊には、血小板のみが含まれているものから白血球を含むものまで、さまざまなタイプが存在します。しかしながら、上述のようにさまざまな原因（止血、血栓症、炎症、がんなど）による多様なアゴニスト（ADP、コラーゲン、トロンビン（TRAP-6）、トロンボキサンA<sub>2</sub>（U46619）など）が存在するにもかかわらず（図1）、血小板凝集塊は見た目が酷似しており、区別がつかないと長い間考えられてきました。言い換えれば、血小板凝集塊の形態からは、何に起因して凝集しているのか判別できませんでした。なぜなら、これまでは血小板凝集塊の形態学的特徴（形、大きさ、複雑さなど）を調べる方法が顕微鏡検査程度しかなかったため、血小板凝集塊の大規模な統計解析が困難だったからです。

##### 2) 研究の内容

本研究では、東京大学大学院理学系研究科の合田圭介教授と東京大学大学院医学系研究科・東京大学医学部附属病院の矢富裕教授が率いる日本、中国、台湾、米国の国際チームが、高い識別能力を持つ人工知能を用いることで、血小板凝集塊が分類可能であることを世界で初めて発見しました（図1）。また、それを定量モデル化した手法「インテリジェント血小板凝集塊分類法（intelligent Platelet Aggregate Classifier; iPAC）」の開発に成功しました（図2）。具体的には、オプトフィディック・タイムストレッチ顕微鏡（注6）と呼ばれる高スループットの光学顕微鏡により得られた多数の血小板及び血小板凝集塊の無標識明視野画像をもとに深層学習を行い、それによって構築されたニューラルネットワークを活用することで、血小板凝集塊の形態から活性化を誘導するアゴニストの種類の同定に成功しました（図2）。iPACの診断有用性を実証するために、4人の健康なヒトの血液サンプルにiPACを適用して、サンプル中の血小板凝集塊に対する各アゴニストタイプの寄与の予測を行い、iPACの診断能力を確認しました（図3）。

##### 3) 今後の展開

iPACは血小板凝集塊形成のメカニズムを解明するための強力なツールであることから、血小板生物学の新展開が期待されます。また、血小板凝集塊の存在は心筋梗塞や脳梗塞などの血栓性疾患と関連することから、血栓性疾患の画期的な臨床診断法、薬理学、治療法への応用展

開が期待されます（図 4）。例えば、アテローム血栓症、つまり、心筋梗塞や脳梗塞などの血栓性疾患の治療の中心である抗血小板療法は、不十分だと血栓形成を増悪・再発させ、過剰であれば出血を生じるため最適な調整が必要ですが、それを可能にするための有用な検査法は確立されていませんでした。iPAC はこの問題を解決する可能性があり、血栓性疾患に対する抗血小板療法における薬効評価の指針を示すことが期待されます。例えば、トロンボキサン A<sub>2</sub> 産生を抑制することにより薬効を発揮するアスピリン、ADP 受容体を遮断することにより薬効を発揮するチエノピリジン系薬剤は、どちらも抗血小板薬として世界中で使用されていますが、iPAC は、血小板凝集塊の解析により、どちらの薬剤がより効果を発揮するかの重要な情報を提供する可能性があります。

本研究チームは、周雨奇（東京大学大学院理学系研究科化学専攻・博士課程 1 年生）、安本篤史（東京大学医学部附属病院検査部・助教：研究当時）、雷誠（武漢大学工業科学研究院・教授／東京大学大学院理学系研究科化学専攻・客員研究員）、黄俊融（国立交通大学大学院光電所電気学院・博士課程学生）、小林博文（東京大学大学院理学系研究科化学専攻・特別研究員／Chan Zuckerberg Biohub 博士研究員）、呉雲昭（研究当時：東京大学大学院理学系研究科化学専攻・修士課程学生）、閻昇（研究当時：東京大学大学院理学系研究科化学専攻・特別研究員）、孫家偉（国立交通大学大学院光電所電気学院・教授）、矢富裕（東京大学大学院医学系研究科臨床病態検査医学分野・教授／東京大学医学部附属病院・副院長／東京大学医学部附属病院検査部・部長）、合田圭介（東京大学大学院理学系研究科化学専攻・教授／武漢大学工業科学研究院・非常勤教授／カリフォルニア大学ロサンゼルス校工学部バイオエンジニアリング学科・非常勤教授）で構成されています。

## 5. 発表雑誌：

雑誌名：eLife

論文タイトル：Intelligent classification of platelet aggregates by agonist type

著者：Yuqi Zhou, Atsushi Yasumoto, Cheng Lei\*, Chun-Jung Huang, Hirofumi Kobayashi, Yunzhao Wu, Sheng Yan, Chia-Wei Sun, Yutaka Yatomi, and Keisuke Goda\*

DOI 番号：https://doi.org/10.7554/eLife.52938

## 6. 問い合わせ先：

（研究に関すること）

東京大学 大学院理学系研究科化学専攻  
教授 合田 圭介（ごうだ けいすけ）  
〒113-0033 東京都文京区本郷7-3-1  
E-mail：goda[at]chem.s.u-tokyo.ac.jp

（ImPACT事業に関すること）

内閣府 政策統括官（科学技術・イノベーション担当）付 未来革新研究推進担当  
TEL：03-6257-1339

（報道に関すること）

東京大学 大学院理学系研究科・理学部 広報室  
特任専門職員 武田加奈子、教授・広報室長 飯野雄一

E-mail : kouhou.s[at]gs.mail.u-tokyo.ac.jp

科学技術振興機構 広報課

TEL : 03-5214-8404 Fax : 03-5214-8432

E-mail : jstkoho[at]jst.go.jp

## 7. 用語解説：

### 注 1) 血小板凝集塊

血管壁の損傷の際にその傷口に粘着・凝集することで止血を果たす血小板の塊。また、動脈硬化が基盤となる心筋梗塞や脳梗塞などのアテローム血栓症では、プラークの破綻により血小板が活性化され、白血球を巻き込んで形成する血小板の塊。

### 注 2) 深層学習

十分なデータ量があれば、人間の力なしに機械が自動的にデータから特徴を抽出してくれるディープニューラルネットワークを用いた機械学習の手法のひとつで、人工知能の発展を支える技術。

### 注 3) アゴニスト

特定の受容体に特異的に結合して、受容体を活性化する刺激物質。

### 注 4) アテローム血栓症

アテロームとは、大動脈や脳動脈、冠動脈などの比較的大い動脈の内膜にコレステロールなどの脂質が蓄積し、マクロファージや血管平滑筋細胞なども加わって形成される異常組織であり、動脈硬化性プラーク（粥状動脈硬化巣）とも呼ばれる。アテローム血栓症は、この動脈硬化性プラークの崩壊、破裂、びらんによって生じる病態。

### 注 5) ECMO

体外式膜型人工肺、**Extracorporeal Membrane Oxygenation** の略。重症呼吸不全患者または重症心不全患者に対して行われる生命維持法で、新型コロナウイルス感染症（COVID-19）にも適用される。

### 注 6) オプトフィディック・タイムストレッチ顕微鏡

東京大学で開発された、流体中の細胞などの多数の物体を高スループットで明視野撮像する光学顕微鏡。毎秒 1 万画像以上のスループットでの撮像が可能。

## 8. 添付資料：

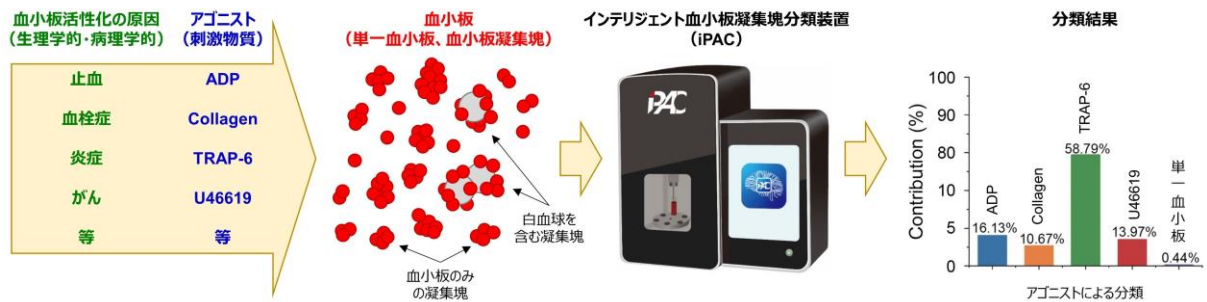


図 1. 本研究の概念図。さまざまな原因（止血、血栓症、炎症、がんなど）による多様なアゴニスト（ADP、Collagen、TRAP-6、U46619 など）が存在するにもかかわらず、血小板凝集塊は見た目が非常に類似しており区別が困難であるが、本研究で開発したインテリジェント血小板凝集塊分類法（intelligent Platelet Aggregate Classifier; iPAC）により、血小板凝集塊の形態から活性化を誘導するアゴニストの種類を同定・分類することが可能となった。なお、TRAP-6 はトロンビンアゴニスト、U46619 はトロンボキササン A<sub>2</sub> の安定アナログである。

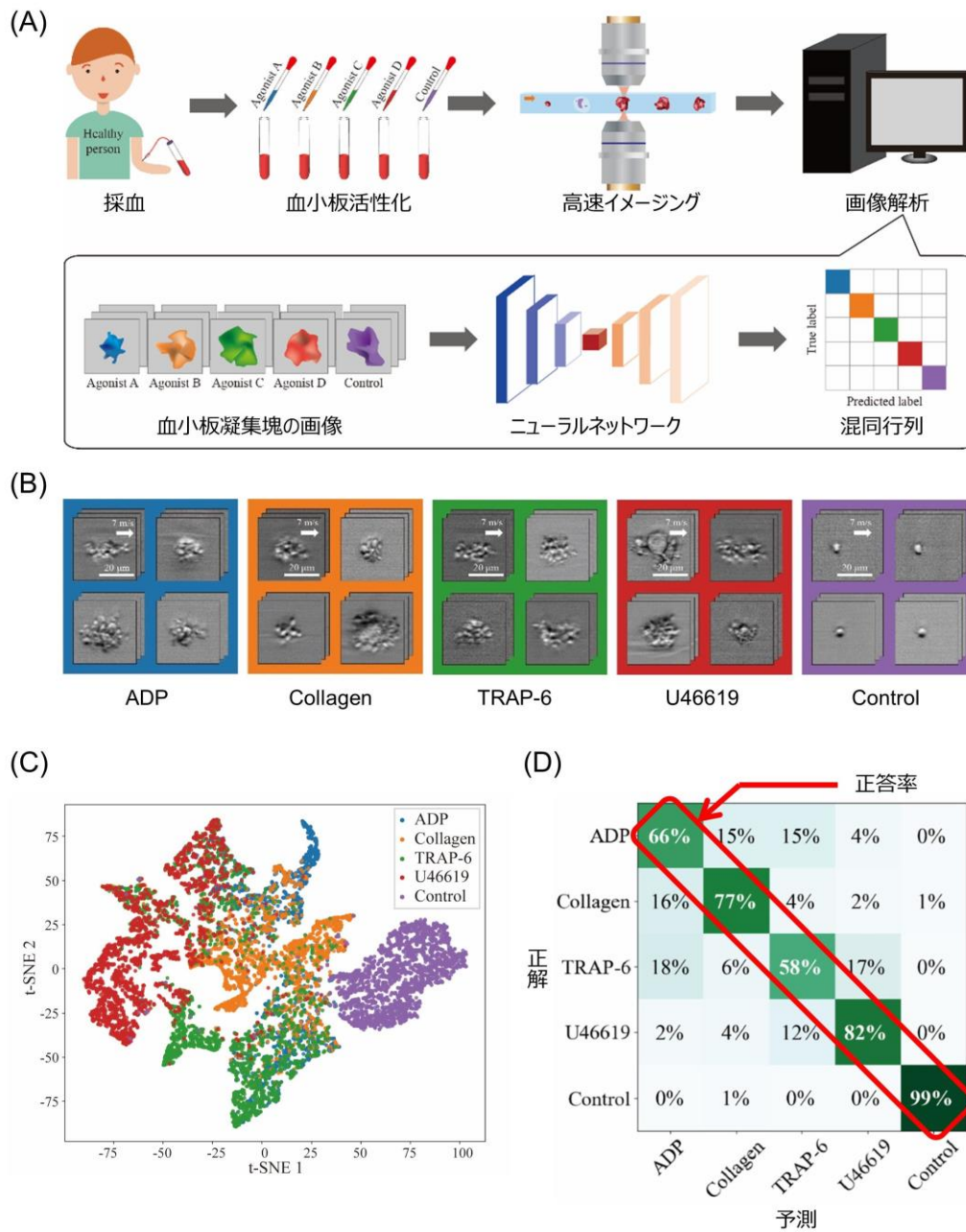


図2. iPACの開発と実証。(A) iPACの構築方法。(B) 種類の違うアゴニストによって活性化された血小板凝集塊の画像(濃度  $20 \mu\text{M}$  のADP、濃度  $10 \mu\text{g/mL}$  のコラーゲン、濃度  $13 \mu\text{M}$  のTRAP-6、濃度  $14 \mu\text{M}$  のU46619)。(C) t-SNEプロット。分類可能であることを示している。(D) 混同行列。全体的に高い正答率を出した。

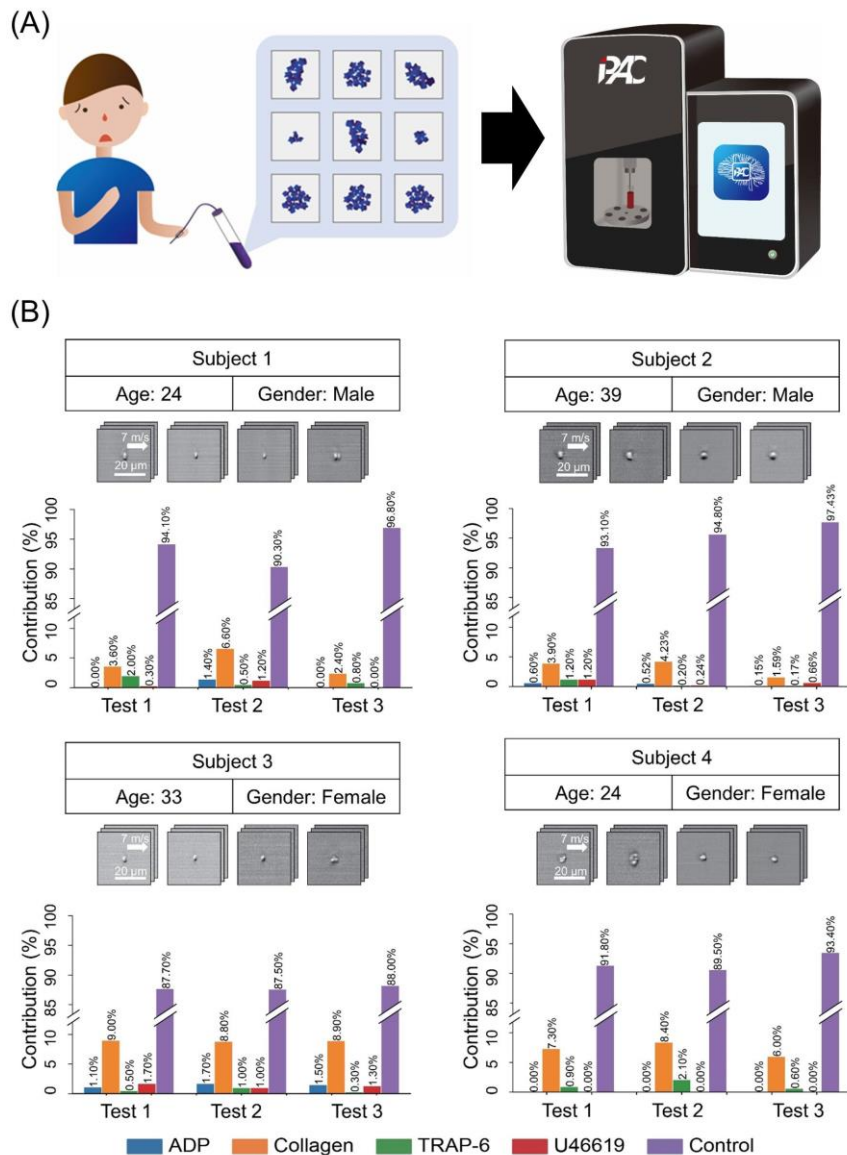


図 3. iPAC の診断有用性の実証。(A) 実験概念図。(B) 4 人の健康なヒトの血液サンプルに iPAC を適用することにより得られた、サンプル中の血小板凝集塊に対する各アゴニストタイプの寄与の予測。

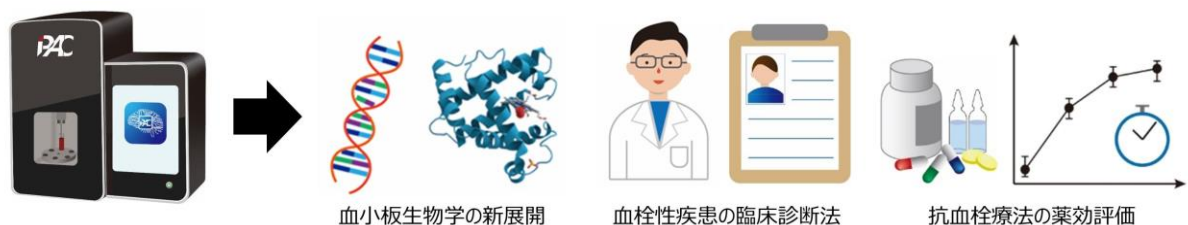


図 4. 今後の展開。本手法は血小板凝集塊形成のメカニズムを解明するための強力なツールであることから、血小板生物学の新展開が期待される。また、血小板凝集塊の存在は心筋梗塞や脳梗塞などの血栓性疾患と関連があることから、血栓性疾患の画期的な臨床診断法、薬理学、治療法への応用展開が期待される。