

AI × 細胞：AI 開発の肝となる細胞ビッグデータの超高速取得技術を開発

東京大学大学院理学系研究科化学専攻の三上秀治助教、合田圭介教授らは、生物学・医学の分野における AI 技術開発の肝となる高品質・大規模な細胞画像の取得技術「疑似固定蛍光イメージング・フローサイトメトリー（Virtual-Freezing Fluorescence Imaging Flow Cytometry; VIFFI）」の開発に成功しました。また、実例として、ディープラーニングを用いて高精度な細胞解析（AI × 免疫学）を実証しました。本研究成果により、多種多様な細胞集団（血液細胞、免疫細胞、がん細胞、幹細胞、微生物、腸内細菌など）から膨大な情報を引き出して活用することが可能となり、AI × 医療、AI × 創薬、AI × スマートセル産業などへの展開が期待されます（図 1）。



図 1：本研究の概念図

今回、細胞集団から従来よりも圧倒的に高品質・大規模なデータを取得する技術を開発したことで、生物学・医学における AI の能力を最大限に引き伸ばすことが可能になり、基礎科学における新たな発見や、さまざまな生命工学分野における効率化などの応用展開が期待される。

研究の背景と経緯

近年、生物学・医学の分野において生体試料から AI によって情報を引き出す技術が注目されています。AI を用いることによって、これまで人の手や直感に頼らざるを得なかった作業が自動化され、ひいては人が処理しきれない膨大な情報を処理できるようになるため、これらの分野に革命的な進展を引き起こすことが期待されます。しかしながら、AI が能力を発揮するためには、高品質かつ大規模なデータによって AI を「学習」させることが必要ですが、従来の技術ではこのような高品質・大規模データを取得することが困難なために、本来の AI の能力を活かすことができませんでした。同研究グループでは、過去に大規模な細胞集団から顕微鏡画像を取得する技術を開発しましたが（2018 年 1 月 30 日プレスリリース）、撮像を高速化するほど画像が不鮮明となる問題があり、取得されるデータは AI の能力を引き出すには不十分でした。

研究の内容

本研究では、細胞の観察に適した蛍光顕微鏡（注1）の鮮明な画像を従来よりも桁違いに高速に取得できる技術「疑似固定蛍光イメージング・フローサイトメトリー（Virtual-Freezing Fluorescence Imaging Flow Cytometry; VIFFI）」を開発しました（図 2a、図 2b）。

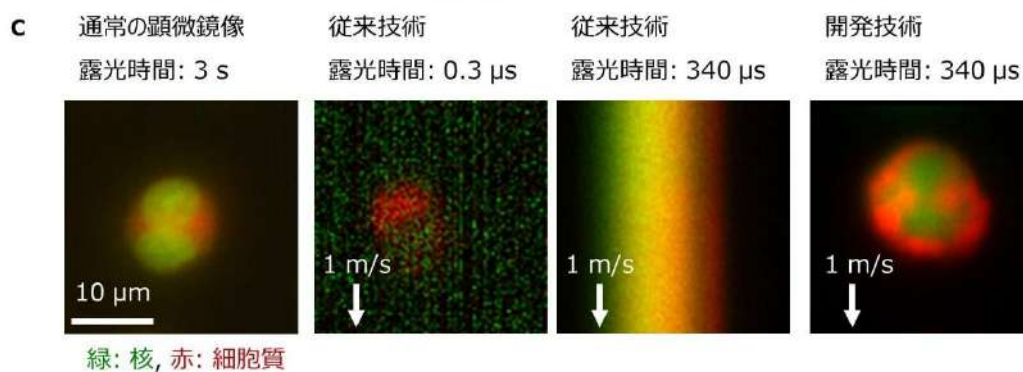
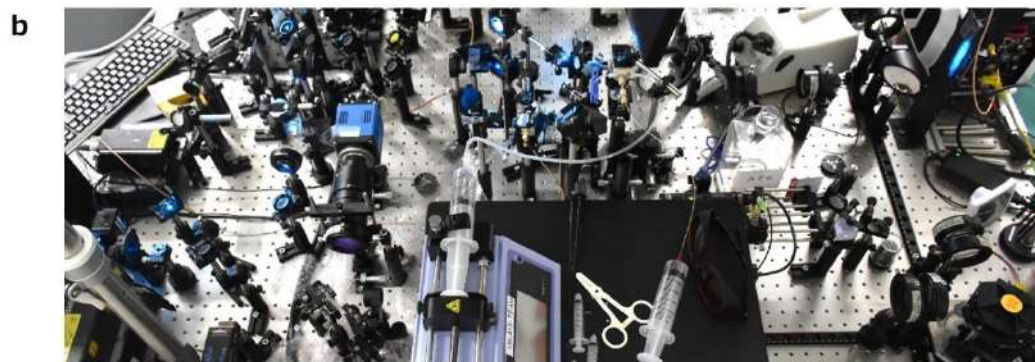
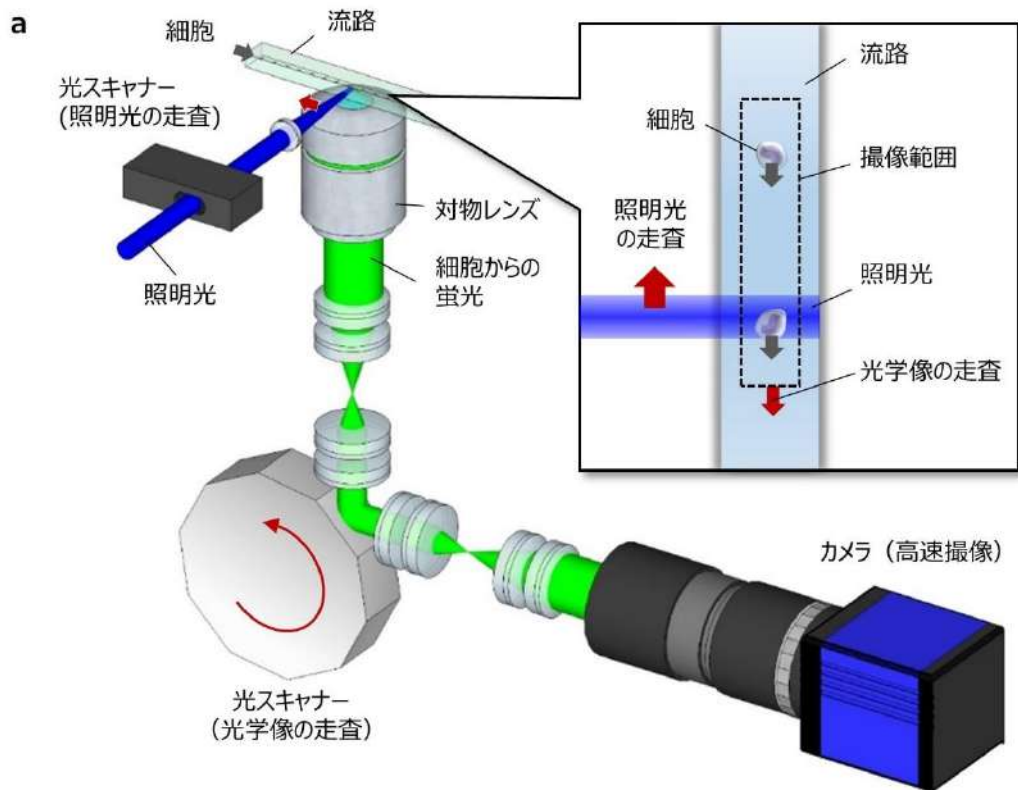


図2: 本研究で開発した疑似固定蛍光イメージング・フローサイトメトリー (Virtual-Freezing Fluorescence Imaging Flow Cytometry; VIFFI) の概略

a. 開発技術の模式図。ふたつの光スキャナー（光の進む向きを制御する装置）によって細胞を照らす照明光と細胞から発せられる蛍光の進む向きを制御することで、細胞が高速で流れていてもカメラに届く蛍光の光学像が固定されるようにする。このため、明るい画像を取得するために露光時間を長くしても像がぶれることなく鮮明な画像が取得できる。b. 開発した装置の外観。c. 開発技術の動作実証。白血病細胞を用いて開発技術の動作実証を行った。左の画像は通常の蛍光顕微鏡で取得した画像。真ん中の 2 つの画像は無数の細胞を撮像するために細胞を水中で毎秒 1 メートルの速さで流して従来技術で取得した像。露光時間が短いと画像が暗く、露光時間が長いと動きによるぶれが生じるためにいずれも不鮮明な画像となる。右の画像は開発技術によって得られた像。毎秒 1 メートルの速さで細胞が流れていても、明るく鮮明な画像が取得できた。図中の μm はマイクロメートルで、ミリメートルの 1000 分の 1 を表す単位。

本技術では、高速に細胞を撮像する際に生じる画像のぶれやにじみをレーザー光などの光線を巧みに操作することで抑え、撮像の高速性と画像の鮮明さの両立を実現することが可能です。具体的には、ふたつの光スキャナー（光の進む向きを制御する装置）によって細胞を照らす照明光と細胞から発せられる蛍光の進む向きを制御することで、細胞が高速で流れていても蛍光画像がカメラ上で固定されるようにし、次々と流れる細胞を撮像しつつ、ひとつひとつの細胞の撮像に十分な露光時間を確保します。本技術を用いない場合は、露光時間が短いと画像が暗く、露光時間が長いと画像がぶれてしまうのでいずれも不鮮明となりますが、本技術によって鮮明な撮像ができるようになりました（図 2c）。本技術を用いて、毎秒 1 メートルの速度で流体中を流れるさまざまな種類の細胞の撮像を行い、細胞内部の詳細な構造を取得できることを実証しました（図 3）。

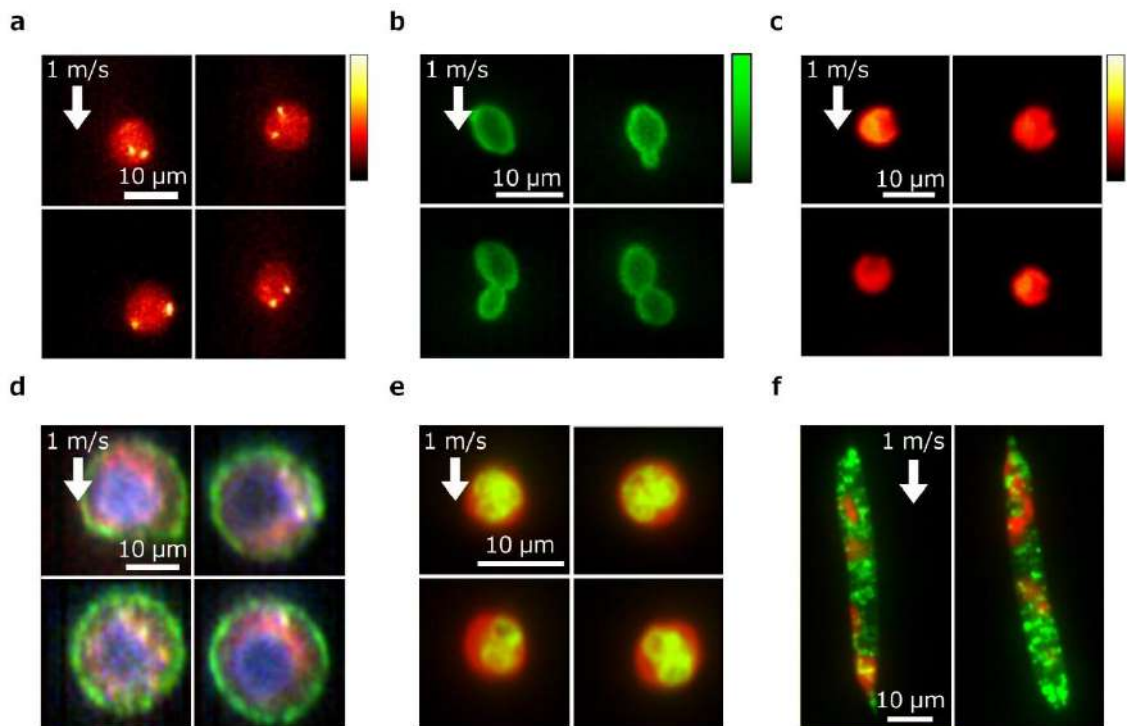


図 3：本研究の開発技術によって取得されるさまざまな細胞の鮮明な蛍光顕微鏡画像
 a. 白血病細胞の DNA を染色したもの。b. 酵母細胞（細胞壁を可視化したもの）。c. クラミドモナス（藻類の一種。画像は体内のクロロフィルを可視化したもの）。d. 肺がん細胞。赤が細胞内部、緑が細胞表面、青が細胞核を表す。e. マウスの白血球。赤が細胞の外形、緑が細胞核を表す。f. ユーグレナ（藻類の一種）。緑が脂肪、赤がクロロフィルを表す。いずれの画像も毎秒 1 メートルの速さで細胞が流れている間に撮像された。図中の μm はマイクロメートルで、ミリメートルの 1000 分の 1 を表す単位。

さらに、AI × 免疫学の具体例として、約 20,000 個のマウスの白血球のひとつひとつから鮮明な画像を短時間で取得し（図 4a）、細胞内部の構造が細胞ごとにどのように異なるかを明らかにしたほか（図 4b）、別々の条件で準備された白血球の集団を、AI を用いて約 95% の高精度で識別できることを実証しました（図 4c）。

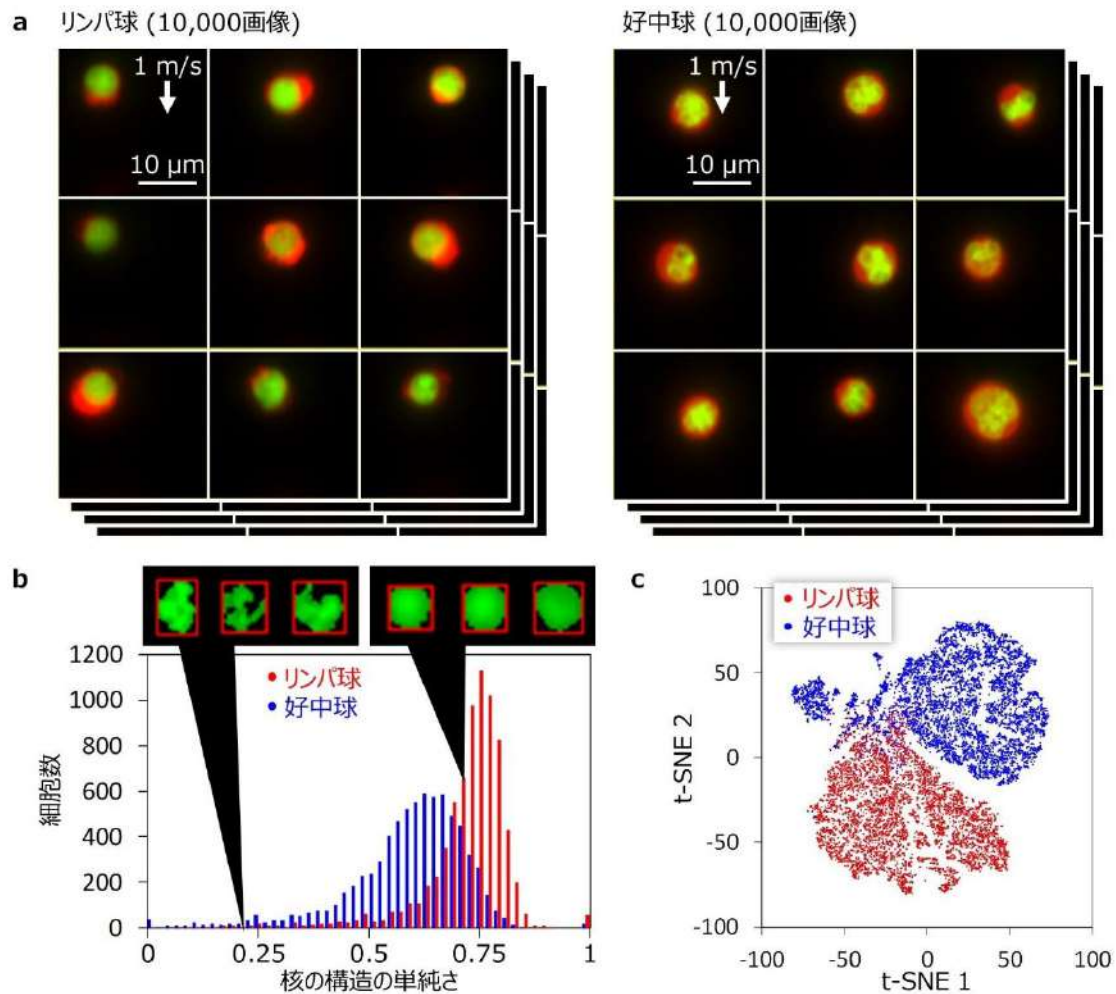


図4：AI × 免疫学の実例

- a. マウスのリンパ球、好中球（それぞれ白血球の一種）をひとつひとつ撮像し、それぞれ10,000枚程度取得した。外形（赤色）と内部の核の形状（緑色）の鮮明な画像から、それぞれの白血球の特徴がはっきりと捉えられている。b. 核の形状を詳細に分析し、構造の単純さを数値化して細胞集団内の分布をとらえたもの。リンパ球、好中球で分布が異なることのみならず、それぞれの種類の中で分布が見られることがわかる。c. これらの画像データをAIの一種であるディープラーニングにより解析したもの。t-SNEプロット（注4）により画像の特徴を自動的に分析し、それぞれの細胞の類似度合いを可視化している。2点の間が近いほど細胞の画像が類似している。リンパ球と好中球の集団がおおむね分離されており、95%の精度で分離することができた。

今後の展開

本技術により取得される細胞集団の高品質・大規模な画像データは、AIの実力を最大限発

揮するのに理想的なデータとなるため、大規模な細胞集団を研究対象として扱う細胞生物学、免疫学、遺伝学などの基礎科学における新たな発見や、創薬、バイオ燃料開発、リキッドバイオプシー、スマートセル産業等における効率化技術の開発など、さまざまな応用展開が期待されます。

論文情報

タイトル **Virtual-freezing fluorescence imaging flow cytometry**

雑誌 **Nature Communications**

DOI 10.1038/s41467-020-14929-2

日本語発表原文 <https://www.s.u-tokyo.ac.jp/ja/press/2020/6712/>

文 JST 客観日本編集部