

AI プロジェクト報告書

AI 支援を応用した、がん iPS 細胞の薬剤探索 研究

令和 4 年 5 月

東京工科大学

応用生物学部

研究代表者 杉山友康

1. 研究目的

人工知能(AI)は生物学や医学の分野での応用が期待されており、近年その研究が盛んになってきた。がん iPS 細胞は多能性幹細胞である iPS 細胞をがん化させた細胞である。この細胞は悪性がん細胞を生み出すことができることから、がん幹細胞仮説に基づく抗がん剤研究の分野で利用が期待されている。薬剤の評価は使用する細胞の何を測定するかが重要である。その一つ、細胞形態学は評価系としては生物学の基礎をなす重要項目である。しかし細胞の形を定量的に評価するのは容易ではなく、細胞生物学の研究知識だけでは困難であった。このような状況は他大学においても同様である。一方、本学はコンピュータサイエンス学部があり、AI の先端技術に取り組んでいる。このことは、応用生物学部とコンピュータサイエンス学部が協力すれば、まだ歴史の浅い本学においても、この分野で世界の最先端に肩を並べる可能性があることを示唆している。このような考えのもと、研究プロジェクト「AI 支援を応用した、がん iPS 細胞の薬剤探索研究」を立ち上げた。

本研究プロジェクトの研究目的

1. がん幹細胞の幹細胞性を、その細胞形態によって検知する技術を開発する。

さまざまな抗がん剤が、がん治療に使用されているが、その治療効果は十分とは言えない。その理由の一つとして、がん幹細胞を十分に抑制できていない可能性が考えられている。がん幹細胞は、腫瘍を構成するがん細胞の元になる細胞で、増殖性のがん細胞を生み出している。すなわち増殖性のがん細胞が消滅しても、生き残ったがん幹細胞が腫瘍を再構築しているのではないかという考え方である。近年のがん研究の進展は、がん幹細胞の重要性を明らかにした。したがって、がん抑制のためには、がん幹細胞を抑制することが重要である。

もしも、がん幹細胞を消滅できれば、腫瘍を完全に除くことが可能になるだろう。その薬剤に求められる特性としては、がん幹細胞の幹細胞性を消失させることであろう。現在、幹細胞性を評価する指標として、幹細胞マーカー遺伝子の発現解析がある。この解析方法は、がん幹細胞の細胞内状態を診断するもので、状態変化を解析するためには特別な装置を必要とする。がん幹細胞の幹細胞性を、もっと簡便に、細胞の形態だけで判断することが出来れば、その解析は極めて容易になり、バイオ医薬品の創製のための優れた研究ツールになることが期待される。先進的な人工知能技術を積極的に援用することで、がん幹細胞を抑制する格段に優れたバイオ医療薬を創生することである。

この課題を解決するために本研究では、応用生物学部とコンピュータサイエンス学部の研究者が協力して研究の役割分担をし、それぞれの得意分野で検討・解析を重ね、その過程で生じる課題を共有して1つの研究にまとめ上げることを目標にした。さらに学生の参加を推進し、本学の理念のひとつ「先端的研究を介した教育」に活用することを目指した。

2. 研究計画

本研究プロジェクトの開始時のメンバーおよび活動計画は次の通り。

(1)プロジェクトメンバー

プロジェクト代表者: 杉山友康

プロジェクト分担者: 佐藤淳、加藤輝、宇井彩子、中村真男、亀田弘之、相田紗織、今村亨、
多田雄一、前田憲寿、村松宏、矢野和義、土井晃一郎、須磨岡淳、
苗村清、加柴美里

(2)活動計画

I. 2017 年度(初年度)の活動:

がん iPS 細胞を既存の抗がん剤下で培養し、幹細胞性への影響を調べつつ、影響を人工知能システムにより自動判定するシステムを構築する。これは本研究の第1ステージの研究課題として位置付けられるものである。具体的には以下の通り。

- 1) 既存の抗がん剤下で培養したがん iPS 細胞に対して、細胞写真を明視野及び蛍光による暗視野で撮影し、データとして取得する。
- 2) 撮影した写真データに対して、抗がん剤の有効性の有無の情報を付加し、画像診断結果のデータベースを構築する。
- 3) 画像診断結果データベースをもとに、人工知能手法を適用する実験環境を設計・構築する。
- 4) 上記 3) の作業とともに、人工知能手法の基本的有効性を確認する。

なお、画像判定のための人工知能手法としては、深層学習手法、決定木手法、VSM(Vector Support Machine)などをそれぞれ取り上げ、実用化の観点からの検討も合わせて行う。

II. 2018 年度(2 年目)の活動:

前年度に蓄積したデータ及び基礎的検討成果を踏まえ、下記のことを行っていく。

- 1) 人工知能システムに幹細胞性の有無を、がん iPS 細胞を用いて自動判定させる。
なお、学習用データは昨年度蓄積したものを、2年度目に新規に得られるデータを検証データとして利用する。
- 2) 上記 1) の人工知能システムを、実際の研究現場で使いやすいように改善する。
具体的には、杉山研究室の観点から、要求仕様を決定し、それに基づき、自動判定システムの設計・実装を行うとともに、自動判定システムとしての諸機能が過不足なく実現されたかを検

証する。

3)この年までの成果を取りまとめ、国際会議に発表する。

III. 2019 年度(3 年目)の活動:

前年度までの研究成果を土台として、第2ステージの研究課題「細胞を悪化させる要因をデータに基づき発見する手法の解明」を目指す。基本的には、悪化する要因の発見、あるいは悪化する機序そのものの発見を目指す。

- 1)構造方程式モデリング(データサイエンスの手法)を用いて、パス図を利用した「因果モデル」を試行錯誤しながら追求する。研究者が発想したパス図をもとに、実データ(科学的事実)を説明できるか検証をすることで、モデル検証型のアプローチで「要因の発見」、「機序の発見」を目指す。この年は第2ステージ研究課題の初年度でもあるため、観測変数(新しい診断マーカ)、潜在変数としてどのようなものがあるかを、試行錯誤的に考案し、様々なパス図を描き、実データで検証することが中心的な作業となる。この検証作業には、SPSS の Amos システムを活用する。
- 2)これと同時に、試行錯誤的に得られるパス図モデルを、論理式形式で表現し、帰納論理プログラミング(ILP; Inductive Logic Programming、機械学習の手法)が適用できるかの基礎的検討を行う。

IV. 2020 年度(4 年目)の活動:

第 3 年目の研究成果に基づき、「細胞を悪化させる要因をデータに基づき発見する手法をシステムとして実現する」ことを目指す。

- 1)SPSS の Amos システムにより得られた「細胞を悪化させる要因・機序」の知見をもとに、実際に創薬を行い、科学的に正しいかの検証を1年かけて行う。
- 2)これとともに、得られた「細胞を悪化させる要因・機序」モデルをさらに精密なものとするために、帰納論理プログラミング手法を適用してみる。
- 3)ここまで得られた知見をまとめ、国際会議で発表するとともに、一部は論文として投稿する。

V. 2021 年度(5 年目)の活動:

最終年度として、これまでの知見をまとめ上げる。

- 1)幹細胞診断システムの妥当性を、第 2 ステージの研究成果に基づき説明するとともに、幹細胞診断システムの有効性と限界を大量のデータに基づき確認する。
- 2)幹細胞診断システムを、1 つの測定システムとして完成させるために、ハードウェアの側面の検討を行い、さらなる研究テーマへの道を確立する。
- 3)前年度までに構築・検証された「細胞を悪化させる要因をデータに基づき発見する手法に基づくシステム」の妥当性を、実験データに基づき科学的に確認する。

- 4)最終成果を論文として取りまとめ、国際会議で発表するとともに、学会に論文として投稿する。
- 5)また、最終成果をオープンキャンパスなどの高校生向けイベントにて発表し、啓蒙活動を行う。

3. 研究成果

本研究プロジェクトの目的は、本学の強みを生かして応用生物学部とコンピュータサイエンス学部が協力して、がん研究における技術革新の最先端に飛び出し、研究成果を学内外に発信することであった。その結果、以下の成果を得ることができた。

(1)がん幹細胞の培養技術と画像取得技術の効率化研究

- がん幹細胞の培養に必要なコンディション培地の調製の効率化(杉山)
概要:マウス・ルイス肺がん細胞を培養して得られる培養液を生産する効率培養法の提案。
- がん幹細胞の画像取得の効率化(杉山)
概要:マウス iPS 細胞由来がん幹細胞の位相差および蛍光画像の多数のペアを同一条件で取得する方法の提案。

(2)がん幹細胞を認識する AI システムの開発研究

- がん幹細胞画像認識 AI システムのハードウェアの選定(亀田・相田)
概要:AI 計算機能力を CPU でなく GPU に頼ることの合理性の検証。
- がん幹細胞識別のための『条件付き敵対的生成ネットワーク』の構築(亀田・相田)
概要:『条件付き敵対的生成ネットワーク』を実装した AI システムの提案。
- AI が予測したがん幹細胞の正確性の評価方法(亀田・相田)
概要:真の正解画像と AI 出力画像を比べて、その一致性を評価する計算手法の提案。
- がん幹細胞識別のための『畳み込みニューラルネットワーク』の構築(石畑)
概要:AI によるがん幹細胞画像認識を可視化する技術の提案。

4. 今後に向けた提言など

(1)振り返り

本研究は学部間の研究交流によって、世界トップクラスの研究に躍り出ることを目指した。実際に研究が始まると、プロジェクト開始時の計画メンバーとは異なる構成員となった。そのスタートは研究ミーティングで互いが発する研究専門用語を理解し、目指す研究の方向をメンバー全員が理

解することに努めたことから始めた。これが研究者間のコミュニケーションを良くし、研究の推進力になったことは間違いない。研究成果を発表した生物系の学会にもコンピュータサイエンスの教員が同行し、逆に『計算機系の色合いが濃い生命科学の学会』に純粋な応用生物の教員も積極的に参加した。学会参加を通して、各人の研究分野と異なる分野に触れたことは、貴重な経験となった。また一方で、研究に参加する学生にミーティングに参加していただいた。教員による研究の議論の輪に学生を入れた意図は、当該学生の教育的効果であり、本学の理念である『先端的研究を介した教育』を実行することである。応用生物学部の学生が研究に参加したことは、その責務の半分を果たしたといえよう。

研究チームは生物学的な wet 研究を担当する応用生物学部と、計算機学的な dry 研究を担当するコンピュータサイエンス学部で構成した。われわれが設定した問いに対する解答は、後者の解析でしか得られない。このことが研究分担で生じる課題の一つであった。特に応用生物学部では研究の一翼を学生が担当した事情があり、卒業研究課題の設定が難しかった。学生が苦勞して得た大量の細胞画像だが、これだけでは AI 研究にならないからである。すくなくとも、データを AI に自分で入力する作業は必要で、そこから何らかの出力を得て研究を完了としたい。研究の一区切りが得られるのは学術的成果を自ら見出した時である。すわなち wet 研究だけを担当すると、研究意欲の維持が困難になる。

この視点を大切にすれば、wet 研究者と dry 研究者のそれぞれが、互いの方向に歩み寄る必要があった。具体的には、専門的な議論に入った時に、恥じることなく意味や原理などを問える環境を共有する。研究チームの課題を深く理解して共有するのに役立った。また共同研究の理想形の一つとして、それぞれの研究範囲について、改善の余地があった。それは wet 研究者が計算機使用法を学ぶことで、それはデータを計算機に自ら入力して結果を得ることができる程度である。dry 研究者についてはその開発したプログラムを誰もが利用できる環境をつくって提供することで、その環境は wet 研究者が作動させることができる程度である。

コロナ禍は予期しない困難をもたらした。研究室での作業が必須である細胞培養と画像取得は、新しく実施することが困難だった。研究の多くを計算機学的な方向に振り向ける必要があり、応用生物学部の方でも多少の dry 研究を進める必要に迫られ、その対応を行った。また、研究を担当した応用生物学部の学生が AI プログラミングを学習する機会を設けていただき、実際にコンピュータサイエンス学部の石畑研究室でその指導を受けた。その成果は卒業研究に活かされ、AI 作成のワークフローの改善方法の提案につながる成果が得られた。プログラミングの基礎を学んでいない学生に対して、このレベルにまで能力を持たせた指導方法は素晴らしい。一方、当初に研究計画した「細胞を悪化させる要因をデータに基づき発見する手法をシステムとして実現する」研究は十分に実施できなかった。

研究成果は商業目的の技術展示会、国内外の学会、国内科学雑誌、海外科学雑誌で学外へ発信した。この実績をもとにして、大学の広報目的での学外への情報発信を積極的に行った。関係者の協力により、『お知らせ』、『プレスリリース』、Twitter 等で本活動を紹介できたことは、高校

生や一般人からの本学に対する関心を引き付けるのに貢献したと考える。

本研究はさらに発展させ、本学の研究活動を発信することの一翼を担うことが期待される。また本研究成果をもって、外部公的研究資金の獲得を目指すことが望まれる。

(2)提案

AI 研究会は日本政府の科学技術政策 Society 5.0 の考えに沿っていた。ビッグデータを AI が解析し、新しい価値を生み出す。本研究で得た実績を踏まえて、さらに高みを目指して協力すべきと思われる。例えば、がん幹細胞画像のビッグデータを AI が解析して、その特徴を AI が明確化する技術の開発を提案する。これは従来の方法論的科学技術の進展を飛躍させ、全く新しい細胞診断技術や薬剤探索技術を創出する可能性を秘める。研究組織としては、コンピュータサイエンス学部の AI に詳しい教員が目利きとなって、ビッグデータの解析フロー技術を開発する一方で、応用生物学部の細胞培養に詳しい教員が自動化された細胞画像の取得技術によってビッグデータを得る。AI 解析に使用するビッグデータが得られるかは、研究の方向性を定めるのに重要なことから、自動化技術は研究推進に欠かせない。学部を横断した研究チームを結成して、本学独自の研究視点で Society 5.0 に取り組むことができれば、最高教育機関の1つとして社会一般人や高校生から一定の支持を受けられると考える。本学の多彩な教育資源を最大化する方法の一つとして提案する。

(3)謝辞

本研究を遂行するにあたって、故軽部征夫前学長には AI 研究の研究チーム形成の機会を作っていたことに心より感謝する。本学研究協力課の方々には研究の事務的サポートを賜り、心より感謝する。研究を共に推進するのに多大なご協力をいただいた本学の亀田弘之教授、佐藤淳教授、石畑宏明教授、丸山竜人助教、相田紗織前助教、笠井智成前准教授に感謝する。

付録(論文発表、学会成果など)

論文発表:学術雑誌研究論文 3 件。科学雑誌総説1件。

学会発表:国内学会 4 件。国際学会 1 件。

招待講演:国際学会招待講演 1 件。国内技術展示会招待講演 1 件。

大学公式情報発信:『お知らせ』1 件。『プレスリリース』1 件。

オープンキャンパス研究紹介:ポスター1 件。

研究に参加した学生数:15 名。