

## 老化関連疾患制御を目指した老化モデルの構築とその応用

湯浅慎介

慶應義塾大学 医学部 循環器内科

### 【研究の背景】

老化は高等生物における主要な疾患発症基盤であり、老化制御により老化に伴い必発する動脈硬化などを制御することが期待される。老化に関して様々な研究が行われてきたが、能動的にヒト老化をコントロールできる機序は不明である。ヒト老化現象の分子基盤を理解するために、iPS 細胞を用いたヒト細胞モデルの作成に着手した。

### 【目 的】

iPS 細胞は、様々な細胞に分化誘導することが可能であり、広い応用範囲がある。一方、単一の分化細胞集団を得ることは困難で、様々な細胞の中に目的の細胞が存在する状態である。iPS 細胞を用いたヒト細胞モデルの作成には、iPS 細胞由来分化細胞を同定し、解析に用いる必要がある。本研究においては、様々な細胞が存在する中で位相差画像のみで、目的とする iPS 細胞由来分化細胞を自動判別する方法を開発する。

### 【方 法】

ヒト iPS 細胞を血管内皮細胞へ分化誘導すると、培養皿上で様々な種類の細胞の中に血管内皮細胞は存在する。一般的にどのような目的細胞でも分化誘導効率は 10~80% 程度であり、残りの 20~90% 程度は目的とする細胞以外の様々な細胞が混在している。位相差顕微鏡を用いてそれらの細胞を観察しても、どの細胞が血管内皮細胞かは判別不可能である。血管内皮細胞を認識・同定するためには分子生物学の実験手法が必要となるが、分化した血管内皮細胞を再生医療や病態解明研究などに用いるためには、それらの分子生物学的手法は望ましくない。様々な分化細胞は固有の遺伝子発現を呈しており、固有の形態的特徴を有していることが想定される。これまでに機械学習を用いて分化血管内皮細胞が同定可能かの検証を行ってきた。血管内皮細胞を分化誘導した際の混在した細胞集団において、位相差顕微鏡により個々の細胞を撮像し、その後に血管内皮細胞特異的抗体を用いて免疫蛍光染色をしたのちに同視野において蛍光顕微鏡により撮像する。元の位相差画像から細胞種を判別するために、蛍光画像を同写真の解答として、深層学習により機械的に学習させる。

### 【結 果】

30000 画像程度を学習すると位相差画像のみで血管内皮細胞かどうか解答する正答率が 80% 程度になることを見出した。さらにネットワークの深さ、学習用の画像の大きさ、解答を作成する際の閾値などの条件を詳細に設定することにより、正答率 95% 以上まで向上させることができた (Stem Cell Reports. 2018.)。

### 【考 察】

近年、機械学習は性能と汎用性が劇的に向上し、様々な問題が解決可能と期待され、社会的に重要性が増している。機械学習は人工知能の研究課題の一つで、明示的にプログラムで指示せず、コンピューターに学習させる技術のことである。

ビッグデータと呼ばれる大量のデータの解析と解釈は難しく、データを上手く処理するためには専門的な知識が必要とされていたが近年の機械学習の進歩により、大量のデータがあり適切な目的設定がなされれば、効率的にデータ処理と解釈が可能となった。医療分野においても、研究と臨床における役割が期待されており、患者から得られる様々な画像データを用いて、自動で病巣を発見する方法の開発などに応用されている。本研究においては、アプローチが困難であった細胞生物学分野において、機械学習を用いた新たなアプローチを提案できた。

#### 【臨床的意義・臨床への貢献度】

ヒト iPS 細胞は様々な使用用途が期待されており、特に近年は臨床応用への強い期待がある。今後は、これらの基盤技術を用いて、iPS 細胞の分化予測や創薬スクリーニング系の開発を行うことにより、臨床への貢献度を高めていく。

#### 【参考・引用文献】

Kusumoto D, Lachmann M, Kunihiro T, Yuasa S, Kishino Y, Kimura M, Katsuki T, Itoh S, Seki T, Fukuda K. Automated Deep Learning-Based System to Identify Endothelial Cells Derived from Induced Pluripotent Stem Cells. *Stem Cell Reports*. 2018. Jun 5;10(6):1687-1695.