

# AIとその他の顕微鏡の進歩は 複雑な生命科学の疑問にどう答えるか

ルチアーノ・ルーカス

人工知能(AI)が実現する顕微鏡法によって、主要な治療カテゴリーにおけるライフサイエンス研究開発が向上する。細胞マッピング用のAIベースのアルゴリズムと組み合わせられた自律型顕微鏡やマルチプレックスイメージングの進展が有望視されている。

人工知能(AI)が顕微鏡法を大きく改善する可能性が広い顕微鏡コミュニティの中で明確になったのは、数年前にコンテンツ認識画像復元が登場したことがきっかけだった。コンテンツ認識画像復元は、ディープラーニングを用いて低画質画像から高画質画像を生成する技術である。現在、AIは急速に進歩しており、研究者はさらに高度な画像処理能力と分析能力を提供している。これらによって時間短縮や研究精度の向上だけでなく、以前は不可能だった実験を完了させることが期待される。

開発されたものの中には、細胞マッピング用のAIベースのアルゴリズムと組み合わせられたマルチプレックスイメージングや自律型顕微鏡法がある。これらは共焦点顕微鏡向けのAIベースのワークフローであり、細胞を素早くセグメント化してグループに分類し、まれな事象の検出を自動化できる(図1)。これらの機能により、細胞の形態や腫瘍の微小環境などに関する研究を大きく強化できる。さらに、AIを活用した顕微鏡法から得られる知見は、創薬を改善する可能性を秘めている。

## 有望な発展

マルチプレックスイメージングは、腫瘍研究者が腫瘍微小環境の特徴を明らかにするために活用され、細胞間相互作用や免疫細胞の挙動に関する新たな知見を引き出すことができる。2021年のがん免疫療法学会(SICT)の学術総会で発表された研究では、膵管腺がんの解析において本手法の威力が実証された<sup>(1)</sup>。研究者は、腫瘍微小環境を探るためにマルチプレックスイメージングと単一細胞解析を組み合わせ、腫瘍サンプルの最も悪性の高い領域にけるバイオマーカー発現をゼロ設定にして、細胞外マトリックスや炎症細胞、がん関連線維芽細胞の寄与を空間的に定義することができた。

自律型顕微鏡の登場は、細胞分裂を中心とした研究をシンプルにするはずである。細胞分裂は、がん生物学や免疫学、神経変性疾患、幹細胞生物学など、さまざまな分野で重要である(図2)。細胞分裂を検出する上での課題は、分裂する細胞は全細胞のごく一部(1%程度)だけということだ。そのため、以前の研究者は大きなサンプルを高解像度でイメージングを行い、オフラインのソフトウェアを使って分裂中の細胞を探索してカウントしていた。

自律型顕微鏡なら、組織サンプルを低倍率でスキャンし、AIを使って分裂

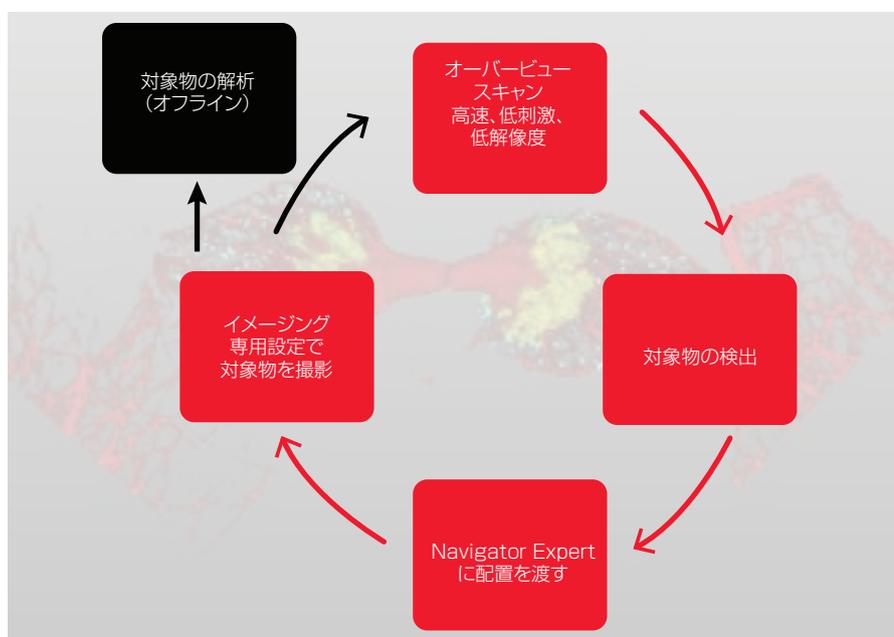


図1 ライカマイクロシステムズ社のAiviaを搭載した自律型顕微鏡を用いた、まれな事象の検出ワークフロー

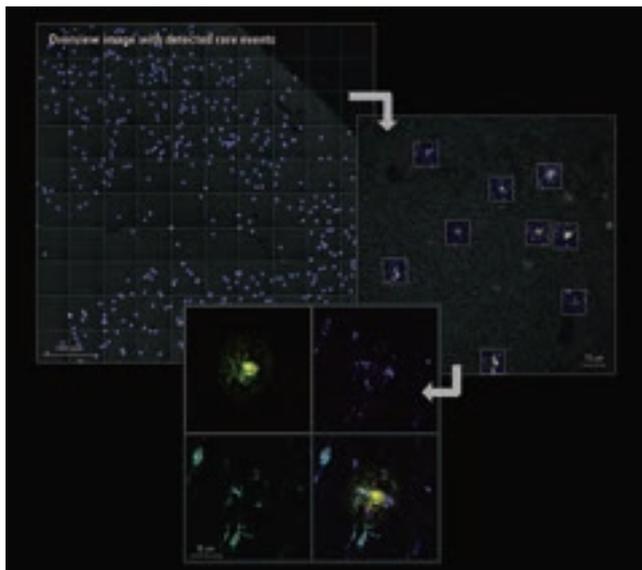


図2 神経変性疾患に関するタンパク質の研究。アルツハイマー病ドナーからの厚さ50 μmのヒト脳切片におけるアミロイドプラーク(MX04)周囲のミクログリア活性(TSPO)と貪食(Homer1とCD68)の可視化。自動画像取得時間は5時間未満。対象物は、検出された516の希少事象の3D高解像度画像スタック(提供:独ルートヴィヒ・マクシミリアン大ミュンヘン(LMU Munich)DZNE神経病理学・プリオン研究センターのヨッヘン・ヘルムス教授(Jochen Herms))

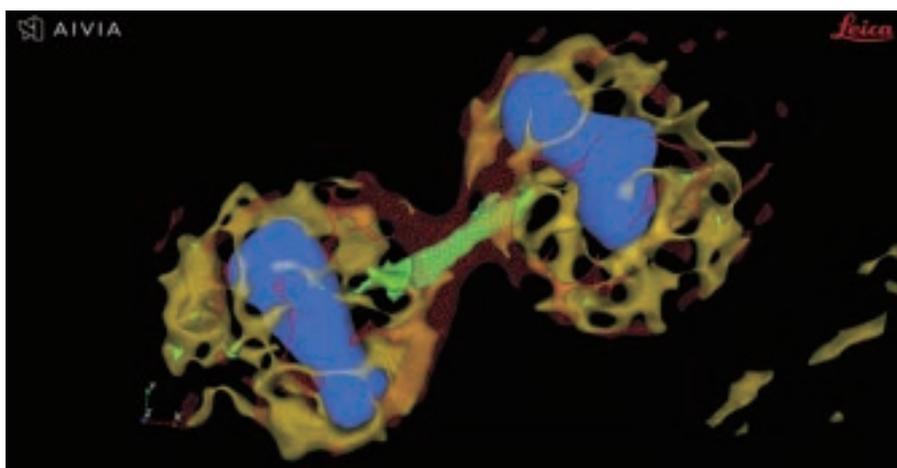


図3 ライカマイクロシステムズのLAS Xによるフィードバックループと合わせてAiviaが検出した分裂中の細胞の4D画像

中の細胞を素早く見つけることができる。その情報は顕微鏡にループバックされ、分裂細胞の正確な位置をゼロ設定にし、高解像度の画像を生成できる(図3)。この手法は実験効率を高め、最も関連性の高い細胞を研究者が見つけてイメージングする時間を大幅に節約する。

創薬研究においても、マルチウェルプレートを用いる実験で自律型顕微鏡の恩恵を受けることができる。研究者は、最初にプレート上のすべてのウェルをイメージングするように顕微鏡をセットアップし、その結果に基づいて焦点を合わせる。実験が進んで薬剤が

特定の細胞に作用するようになると、自律型顕微鏡は自動で対象細胞のみ高解像度画像を生成できる。

例えば、96ウェルプレートを用いて、がん細胞の表現型を正常化する(つまり正常に近い状態に戻す)ようにデザインされた薬剤をテストするとしよう。薬剤処理後、もし94のウェルでがん細胞の表現型を示す場合には、それらを見逃すよう自律型顕微鏡を設定できる。残り2つのウェルに(治療効果により)正常化した細胞があれば、顕微鏡はそれらを高解像度でイメージングし、細胞内で発現しているタンパ

ク質が薬剤の影響を受けているかといった貴重な情報を得ることができる。

## 細胞の3D再構成の簡略化

自律型顕微鏡は、脳組織のイメージングに革命をもたらすかもしれない。脳にはおよそ1710億個の細胞があり、そのうち約860億個が神経細胞で、約1260cm<sup>3</sup>の中に密集している。通常、蛍光顕微鏡を使って脳をイメージングし、ごく一部のニューロンを選択的にラベリングすることでニューロンが空間にぶら下がっているように見せている。

研究者は、情報がどのように処理、保存されて読み出されているかをより深く理解するために、目に見えるニューロンの形状をトレースして完全に再構築したいと考えている。これを実現するのは技術的に困難であり、研究者はしばしば手作業でエラーを修正することになる。非現実的で時間の無駄だ。

高度なAIを搭載した自律型顕微鏡は、神経組織において正確に細胞体を検出するようにカスタマイズでき、研究者はニューロンの樹状突起を自動的にトレースして正しく割り当てることができる。また、自律型顕微鏡は神経細胞の3D描写を再構築するのにも役立ち、樹状突起が真っ直ぐか、枝分かれして他のニューロンと接続しているか、観察できる(図4)。ニューロン同士の距離や、血管やグリア細胞群などの基準点からの距離も測定できる。

なぜ、これが重要なのだろうか。ほとんどの神経疾患は、分子的障害と、それに伴う形態学的異常の両方を特徴とする。アルツハイマー病患者と健康な人とは、細胞形態と細胞数が大きく異なる。そのため、細胞数や個々の神経細胞の形態、神経回路を研究することで貴重な知見が得られるのである。

高密度の神経細胞ネットワークをイ

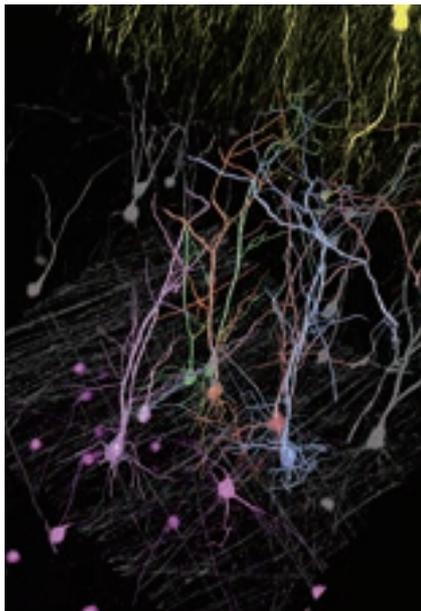


図4 PEGASOS 2組織クリーニング法で処理したマウス全脳のTHY-EGFPラベリング神経細胞を、ライカ社の共焦点顕微鏡で撮影したもの。ライカマイクロシステムズ社のAivia 3Dニューロン解析FLレシピを用いて神経細胞を追跡した(提供:米テキサスA&M大のフー・ザオ氏(Hu Zhao))

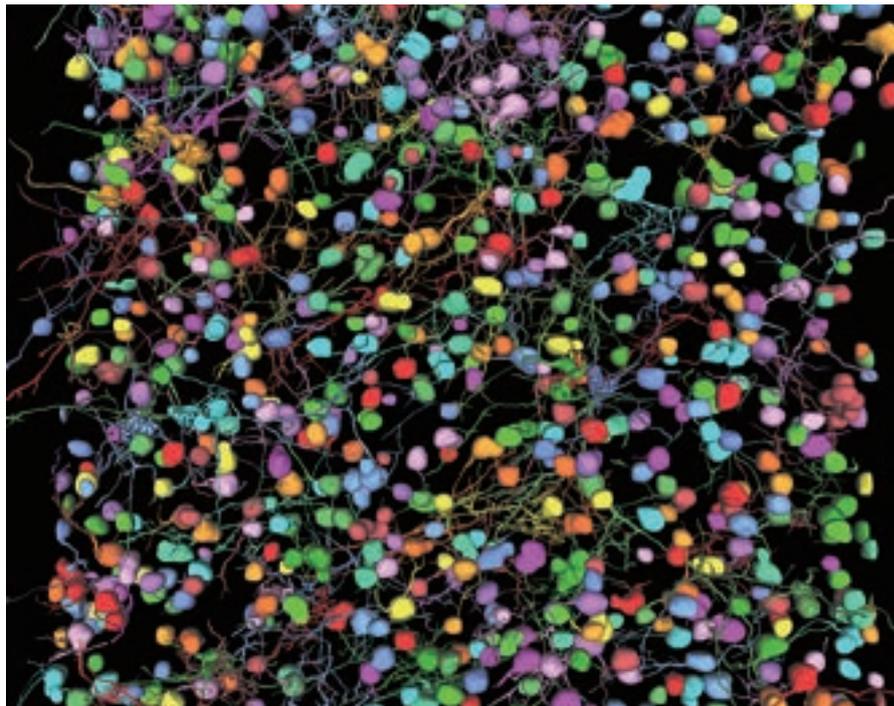


図5 PEGASOS 2組織クリーニング法で処理したマウス脳のTHY-EGFPラベリング神経細胞を、ライカ社の共焦点顕微鏡で撮影したもの。細胞体を検出するためにCellposeを含むライカマイクロシステムズ社のAivia 3Dニューロン解析FLレシピを用いて神経細胞を追跡した(提供:中国脳研究所(Chinese Institute for Brain Research)のフー・ザオ氏(Hu Zhao))

メージングするという課題を克服するためには、AIを活用した画像解析は非常に有効だ。例えば、独ライカ社(Leica)は、AI画像解析Aivia 12により、体細胞の検出性能は最大46%向上し、結果までの時間が75%も短縮されると推定されている。米国細胞生物学会(ASCB)の2019年合同集会で発表された研究では、完全に自動化された3Dニューロン再構築が、395のニューロン、815の樹状突起、全経路長32万5541 $\mu\text{m}$ を48分で生成できることが示された(図5)<sup>(2)</sup>。

## R&Dにおける 顕微鏡の役割の拡大

AIを活用した顕微鏡法は、神経疾患の薬剤探索や開発の効率も向上させるだろう。例を挙げると、AIを搭載した自律型顕微鏡を使えば、マウスモデルから正常な脳組織と疾患脳組織の

表現型を作成できる。その後、研究者はマウスに対してさまざまな薬剤で治療できる。病気の動物の表現型が正常化し始めている、つまり正常な表現型に近くなっていることが画像で確認できれば、その薬剤が影響していることがわかり、さらなる研究につながる。

このような進歩があるものの、我々はイメージングにおけるAIの完全なる可能性の表面に触れているに過ぎない。大規模言語モデルや生成AIのような新興ツールを使えば、顕微鏡の参照マニュアルから学習するAIアルゴリズムをトレーニングすることも、いつの日か可能になるかもしれない。そう

なれば、研究者が新しいタイプの実験を行いたいとき、技術者に使い方を尋ねる必要がなくなり、単に顕微鏡に聞けばいいだけになる。そして顕微鏡は、研究者が計画している実験がすでに他の研究者によって行われているかどうかを教えてくれるだろう。顕微鏡はまた、追求するのに最適なプロトコルを提案できるだろう。

未来のような話に聞こえるが、AIの進歩によって顕微鏡法はすでに強化されており、手の届くところにある。実際、AIによって顕微鏡は、イメージングツールから完全な研究パートナーへと変わりつつある。

### 参考文献

- (1) M. J. Smith et al., J. Immunother. Cancer (2022); doi:10.1136/jitc-2022-sitc2022.0002.
- (2) See <https://tinyurl.com/2p869fz8>.

### 著者紹介

ルチアーノ・ルーカスはライカマイクロシステムズ社のデータ分析ディレクター。  
e-mail: [luciano.guerreiro-lucas@leica-microsystems.com](mailto:luciano.guerreiro-lucas@leica-microsystems.com)  
URL: [www.leica-microsystems.com](http://www.leica-microsystems.com)