

様式3

群馬大学生体調節研究所内分泌・代謝学共同研究拠点共同研究報告書

平成 31 年 4 月 26 日

群馬大学生体調節研究所長 殿

所属機関名 自然科学研究機構アストロバイオロジー  
 職 名 特任研究員  
 研究代表者 小松 勇

下記のとおり平成30年度の共同研究成果を報告します。

記

(課題番号: 18012 )

1. 共同研究課題名	糖化ストレスを標的とした AI 創薬ストラテジーの創出			
2. 共同研究目的	糖化ストレスは臓器不全を惹起する危険因子の一つであり、糖尿病や肥満などの代謝疾患だけでなく、統合失調症などの精神疾患の病態生理としても注目されている。糖化産物は様々な代謝経路が関与するため、ある特定の分子に注目するのではなく、多数の分子シグナルの総和として捉えた Cell-based な表現型を指標にした化合物スクリーニングは非常に有用と思われる。一方で、Cell-based な表現型を定量的に見出すことは、手作業の画像解析では困難である。そこで、人工知能で用いられる Deep learning を使用した自動画像解析手法を開発することにより、細胞レベルの効果を総合的に自動定量できるハイコンテンツスクリーニングの開発に挑戦する。			
3. 共同研究期間	平成30年 4月 1日 ~ 平成31年 3月31日			
4. 共同研究組織				
	氏 名	所属部局等	職名等	役割分担
(研究代表者)	小松 勇	自然科学研究機構アストロバイオロジーセンター	特任研究員	深層学習によるスクリーニング技術の創出
(分担研究者)				
5. 群馬大学生体調節研究所の共同研究担当教員	分野名	脳病態制御分野	氏 名	干場 義生

※ 次の6, 7, 8の項目は、枠幅を自由に変更できます。但し、6, 7, 8の項目全体では1頁に収めて下さい。

#### 6. 共同研究計画

糖尿病による神経細胞への糖化ストレスを模倣するために高 Glucose Neurobasal 培地において、ラットの初代大脳皮質神経細胞を培養する。高グルコース負荷と同時に、東京大学創薬機構の既知活性化化合物ライブラリ(1280 化合物)を付加し、2 週間培養する。神経細胞の形態(CaMKII・緑)、興奮性シナプス(PSD95・赤)、終末糖化産物(ペントシジン・青)の3色で免疫染色し、脳病態制御分野でハイコンテンツイメージングを行う。通常の Neurobasal 培地で培養し、目視観察において確実に良好な培養画像を「良好培養」、高グルコース状態で培養し、目視観察で明らかに不健康な培養画像を「不良培養」とし、教師信号とする。上記の3色の局在パターンを学習して、新たに得られた培養画像に対して、目視観察を経ずに「良好培養」であるか「不良培養」であるかを総合的に自動定量できるパラダイムを確立する。これによって、大規模な創薬スクリーニングを実現させることを目指す。Google で開発された TensorFlow というニューラルネットワークのライブラリを元に、Python で画像を自動識別するシステムを構築する。過学習を避けるために試行錯誤する必要があるが、このパラダイムを基に 1280 化合物の効果を定量し、糖化ストレスを軽減する化合物を見出す。はじめは画像解析法に注力するが、このステップが成功したならば、画像撮像のステップも完全に自動化することに挑戦する。画像撮像が完全自動化できない律速段階は、適切な細胞密度、且つ Debris が無い視野を選ぶことが現行では自動で出来ないためである。しかし上記の条件も Deep learning により自動識別が可能であり、すなわち画像撮像から解析まで完全に自動化できたとき、スクリーニング効率は別の次元に展開する。

#### 7. 共同研究の成果

本研究においては、教師あり学習を採用することにより、神経科学の実験研究者の専門的な知見・判断を AI のシステムに導入するという挑戦的な側面がある。そのため、学習、モデルの膨大な試行錯誤の結果を元に、実験研究者と議論しすり合わせる必要がある。セミナー形式で情報を共有し、議論を重ねている。実験で得られた培養画像に対して培地がどの程度であるかを定量化する基準を検討した。これを用いることで、AI を用いた自動検出に取り組むことができる。

現在は TensorFlow を用いて、Deep learning の中でも畳み込みニューラルネットワーク(CNN)を用いた計算を既に行っている。現実的に計算をするには Graphics Processing Unit(GPU)の利用が必須であり、そのためのチューニングを済ませている。さらに実験と計算が両輪となって試行錯誤をすることで、有意なシステム構築に取り組むことができる。

#### 8. 共同研究成果の学会発表・研究論文発表状況

(本研究所の担当教員の氏名の記載のある論文、又はこの共同研究に基づくとの記載のある論文等を記載して下さい。なお、論文の場合は、別刷りを1部提出してください。)

①本研究所の担当教員の氏名の記載のある論文

②この共同研究に基づくとの記載のある論文