

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

令和 2 年 4 月 30 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センター
職 名 特任研究員
研究代表者 小松 勇

下記のとおり令和元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引き起こす危険因子であり、糖尿病などの代謝疾患だけでなく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、 <u>多数の分子シグナルの総和を捉える Cell-based な表現型を指標にした化合物スクリーニングが有効である</u> 。このように複雑なシグナルに潜むパターンを認識する為には、人工知能で用いられる深層学習が強力なツールとなる。ここでは、細胞レベルの表現型を自動定量するシステムを構築し、手作業では困難な処理を均一な基準で高速に実現し、今後のスタンダードとなる方法の創出に挑戦する。			
3. 共同研究期間	平成31年 4月 1日 ~ 令和 2 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。

(課題番号: 18012)

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合物ライブラリー(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)、AGE(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ト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均一の評価基準で実現させる。

Google で開発された TensorFlow というニューラルネットワーク(深層学習を含む)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。深層学習の中でも画像認識に適した畳み込みニューラルネットワーク(CNN)という手法を用いる。過学習を避けるために本問題に特化したネットワーク構造やパラメータの有意な決定など試行錯誤する必要があるが、このパラダイムを基に 1280 化合物に対して、効果を示す特徴的な画像パターンを同定し、さらには糖化ストレスを軽減する化合物を見出す。はじめは有効な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自動化することに挑戦する。適切な細胞密度、且つ Debris が無い視野の選択が現行では自動化されておらず、律速になっている。しかしこれらの条件も深層学習により自動識別に必要な撮像条件を提示できるため、同一の手法でスクリーニングの全工程に貢献できる。

7. 共同研究の成果

深層学習によって、画像に潜む局在パターンを学習する方法論を構築し、評価した。17,960 枚のサンプル画像を用いて、1色の微弱なパターン(点源)を学習するアーキテクチャを、まずは単純な例として作った。Sadr et al. 2018 を参考に、画像の微弱な点源のパターンを同定し強調するように GPU を用いて学習させた。具体的には、画像の点源の xyz を予め同定しておき、この位置を中心とするガウス関数で元の画像の点源を enhance した画像データを教師データとした。元の画像から深層学習のモデルにより予測した画像と、教師データの画像の損失を小さくするようにモデルを決定した。全画像の 9 割を訓練用に使い、残りの1割で検証をした。これにより、新たな画像を入力したときに、訓練したモデルからパターンを推定することができる。結果としては期待通りに微弱なパターンが同定しやすくなったが、余計な箇所も強調されてしまうことも確認された。学習で決定すべきハイパーパラメータの調整も十分ではないので課題となっている。ここでのハイパーパラメータはガウス関数の半値幅やバックグラウンドとの調整項などである。また、画像の前処理が結果に大きな影響を与えているので、適切な規格化をさらに徹底する必要がある。なお、ライブラリとして TensorFlow を導入する予定であったが、高速で使い勝手の良い PyTorch 1.2.0 に変更した。今後は細かな課題をクリアし、より実地的な問題に応用する予定である。

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