

1 細胞ラマン分光イメージングと 情報科学の interdependent な融合を目指して

Toward Bridging Interdependently Single Cell Raman Imaging and Information Science

北大電子研¹, JST/CREST² °小松崎民樹^{1,2}

Hokkaido Univ. RIES¹, JST/CREST² °Tamiki Komatsuzaki^{1,2}

E-mail: tamiki@es.hokudai.ac.jp

ラマン分光法は分子振動を検出する強力な分析法である。通常のイメージング技術では、細胞に（下村脩先生のノーベル化学賞 2008 年に代表される GFP タンパク質など）光る分子（色素分子）を特定のタンパク質に標識することで、そのタンパク質の含有量や動態を観察する。1 細胞ラマン分光イメージングは、細胞や生体組織を無標識に生きたまま 1 細胞レベルで観察することができる。かつ（色素分子で標識できないような小分子も含めて）試料内分子を網羅的に分析することができる。また、それらのラマン分光イメージング画像から、細胞分裂前後で有意な変化がみられること、および、（間葉系幹細胞、胚性幹細胞などの）正常な細胞と（乳癌、子宮頸癌などの）癌細胞が（波数の数の次元をもつ）膨大なスペクトル空間のうちのごく少数の次元で識別できることが分かってきた。このことは、従来、細胞や細胞核の形の異常性などに基づいて行われてきた細胞病理診断の信頼性の質的向上を意味している。

イメージング画像に対するデータ科学的な特徴としては、大別して 3 つ挙げられる。第一に、データが膨大であること、ラマンスペクトル画像は、2 次元平面（1 細胞の場合、100×100 ピクセル）が波数毎に得られる。波数成分を 1000 分割した場合、 10^7 ピクセル上にスペクトル強度（実数）

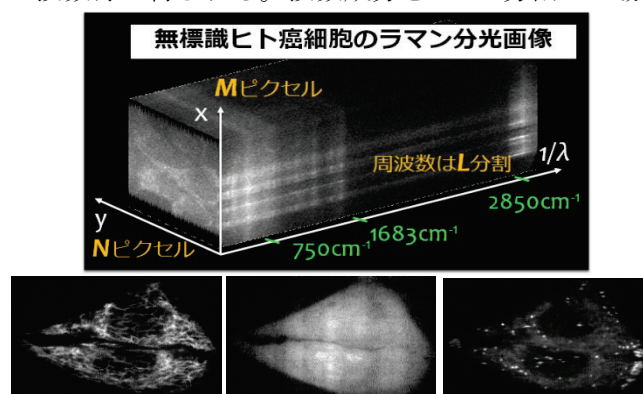


Fig 1. Data hypercube of Single Cell Raman imaging:

Bottom (left) cytochrome *c* 750cm⁻¹, (middle) protein β sheet (amide I) 1683 cm⁻¹(right) lipid (CH₂ vibration) 2850 cm⁻¹

が付与される。奥行き方向の次元、さらには時間経過を観察する（100 時間単位）状況では、凡そ 1TB のデータ量に相当する。第二に、ラマンシフトの信号が微弱であるため、信号のゆらぎやノイズの取り扱いが極めて重要であること、そして第三に、（画像に対して）多様なスパース性をもつことである。たとえば、スパースモデリングを検討する場合、図 1 下段（右）の画像は実空間にスパース性を仮定できる反面、（左）（中央）の画像は風景や人の写真のような自然画像により近い。画像の滑らかさ、連続性が重要で、実空間ではスパースではない。そこでは、隣接ピクセルの強度差や Wavelet 変換による波数空間にスパース性を見出す必要がある。このようにラマン分光イメージング画像のスパースモデリングによる画像復元の精度は（波数方向に対して）均一

ではない。最適なスパース尺度がデータを構成する次元（ここでは波数）に依存して変化するデータ構造は磁気共鳴分光イメージング(MRSI)等にも当てはまる。

一方、ラマン分光イメージングの医療応用への期待は高い。例えば、甲状腺濾胞癌は細胞、細胞核の形態情報だけでは癌診断がほぼ不可能な、医師泣かせの癌腫であるが、ラマン分光イメージングはサンプルの全分子を反映する化学情報を提供するため、ラマンスペクトル画像が張る特徴空間から癌の識別ができることが準備研究によって明らかになりつつある。しかしながら、ラマン計測には時間が掛かるため、実際の医療応用へは情報計測技術と高度に融合することによって、癌の識別能を保持したまま、計測の迅速化が重要な鍵となる。

本講演では、情報計測技術とラマン計測の高度融合に関する最近の我々の研究を紹介したい。

本研究の一部は、北海道大学中村篤祥准教授、大阪大学藤田克昌准教授、京都府立医科大学原田義規准教授らとの共同研究である。