

AI 技術で重なり合った細胞膜を正確に識別・定量する新手法を開発

顕微鏡画像上で重なり合って見える細胞膜を、AI 技術を用いて個別に識別し、その形状を正確に定量する新たな手法「DeMemSeg」を開発しました。本手法はこれまで困難であった細胞形態の定量的解析を自動化・高速化するもので、細胞の仕組みの解明や関連疾患の研究を加速させることが期待されます。

細胞やその内部にある細胞小器官（オルガネラ）の「形」は、その機能と密接に関連しており、生命現象を解明する上で形の変化を正確に捉えることは極めて重要です。そのための手法として、3次元蛍光顕微鏡で得られたデータを2次元画像に投影した分析がしばしば行われますが、この過程で、立体的に分離している構造同士が画像上では重なり合ってしまう、個々の輪郭を正確に識別することが困難でした。

本研究では、この課題を解決するため、出芽酵母の胞子形成時に作られる複雑な細胞膜（前胞子膜）をモデルシステムとして、AI（人工知能による深層学習）技術を活用した新たな画像解析手法「DeMemSeg」を開発しました。DeMemSegは、専門家による手作業での解析と統計的に区別がつかないレベルの極めて高い精度で、重なり合った膜構造を自動で個別に識別できます。さらに、DeMemSegが学習していない細胞膜の形態異常を持つ変異細胞を解析させたところ、その特徴的な形態異常を正確に検出し、定量化できることも実証しました。

本手法は、まず出芽酵母の研究分野において、これまで困難であった大規模な形態情報の客観的かつ定量的な解析を可能にします。さらに、DeMemSegに用いられたアプローチやワークフローは、他のさまざまな生命科学研究へ応用できると考えられます。ヒトの配偶子の形成や受精に関わる疾患の中には、細胞やオルガネラの形態異常が関与するものがあり、本研究成果はこれらの疾患の病態理解に貢献する基盤技術となると期待されます。

研究代表者

筑波大学医学医療系

須田 恭之 准教授

田口 将大（ヒューマニクス学位プログラム5年）

研究の背景

細胞は全ての生物を構成する生命の基本単位であり、その活動は細胞自身や内部の細胞小器官（オルガネラ）の「形」と密接に関連しています。従って、細胞の形態を正確に計測し、その変化を捉えることは、生命現象の根源を理解する上で不可欠なアプローチです。

近年、蛍光顕微鏡技術の発展により細胞の立体構造を詳細に観察できるようになりましたが、解析時には3次元情報を2次元画像に投影（最大値投影法：MIP^{注1}）することがしばしば必要となります。しかしこのMIP画像では、本来は立体的に分離した構造が画像上では重なってしまい、個々の輪郭を正確に識別することが極めて困難でした。このため、従来の研究では、研究者が比較的解析しやすい少数の細胞を選んで手作業で解析することが多く、多大な時間と労力がかかるだけでなく、無意識的な選択バイアスが生じやすいという課題がありました。生命現象の全体像を正確に理解するためには、特定の細胞だけでなく集団全体の傾向を捉える網羅的な解析が重要です。これを実現するには、人手による解析の限界を超え、客観的かつ大規模なデータ処理を可能にする、AI技術を用いた新たな解析手法の開発が求められていました。

研究内容と成果

本研究チームは、AI（人工知能による深層学習^{注2}）技術の中でも、個々の物体を正確に識別する「インスタンスセグメンテーション^{注3}」という手法に着目し、新たな画像解析手法「DeMemSeg（ディーマメンセグ）」を開発しました（参考図）。その中核技術として、インスタンスセグメンテーションで広く使われる深層学習アーキテクチャ「Mask R-CNN」を用いて、膜のセグメンテーションを学習させたモデルを作成しました。

DeMemSegの性能を精査するため、まず、出芽酵母が減数分裂を経て孢子を形成する過程で作り出す「前孢子膜」をモデルとした評価を行いました。DeMemSegを用いて自動で計測した多数の前孢子膜の長さや真円度といった形態的特徴は、専門の研究者が手作業で計測した値と統計的に区別がつかず、DeMemSegが専門家レベルの精度を持つことを証明しました。

次に、AIが未知のデータに対してどれだけ正しく機能するかという「汎用性」を検証するため、前孢子膜の伸長に異常を示すことが知られている変異体（*gip1Δ* 株）の画像を、AIの学習には一切使用せずにDeMemSegで解析させました。その結果、DeMemSegはこの変異体に特徴的な「小さく、よりいびつな形の前孢子膜」を正確に識別し、その形態異常を定量的に捉えることに成功しました。これは、膜形態に異常を起こす未知の生物学的サンプルに対しても、DeMemSegが客観的な表現型解析を行うための強力なツールとなりうることを示しています。

さらに、近年登場した大規模な汎用AIモデルとの性能比較も行いました。その結果、さまざまな画像に対応できる汎用モデルでは、MIP画像特有の「膜の重なり」を正確に分離、認識することが困難で、前孢子膜の個別検出はできませんでした。一方で、特定の課題解決のために学習させたDeMemSegは、この個々の前孢子膜を高い精度で識別できました。このことは、生命科学の複雑な課題に対しては、目的に特化したAIモデルを構築することの重要性を示唆しています。

これらの結果から、DeMemSegは、これまで多くの研究者を悩ませてきた「MIP画像における構造の重なり」という問題を解決し、客観的かつ大規模な形態解析を可能にする、強力な自動解析手法であることが分かりました。

今後の展開

本研究で確立された手法は、まず出芽酵母の胞子形成という研究分野において、これまで困難であった大規模な形態情報の客観的かつ定量的な解析を可能にします。これにより、研究の客観性と再現性が飛躍的に向上し、これまで見過ごされてきた細胞集団全体の動態や、微細な形態変化の発見につながると期待されます。

さらに、DeMemSeg の開発に用いたアプローチやワークフローは、他のさまざまな生命科学研究へ応用できると考えられます。不妊や神経変性疾患など、ヒトの配偶子の形成や受精に関わる疾患の中には、細胞やオルガネラの形態異常が関与するものがあり、本研究成果はこれらの疾患の病態理解に貢献する基盤技術となると期待されます。

参考図

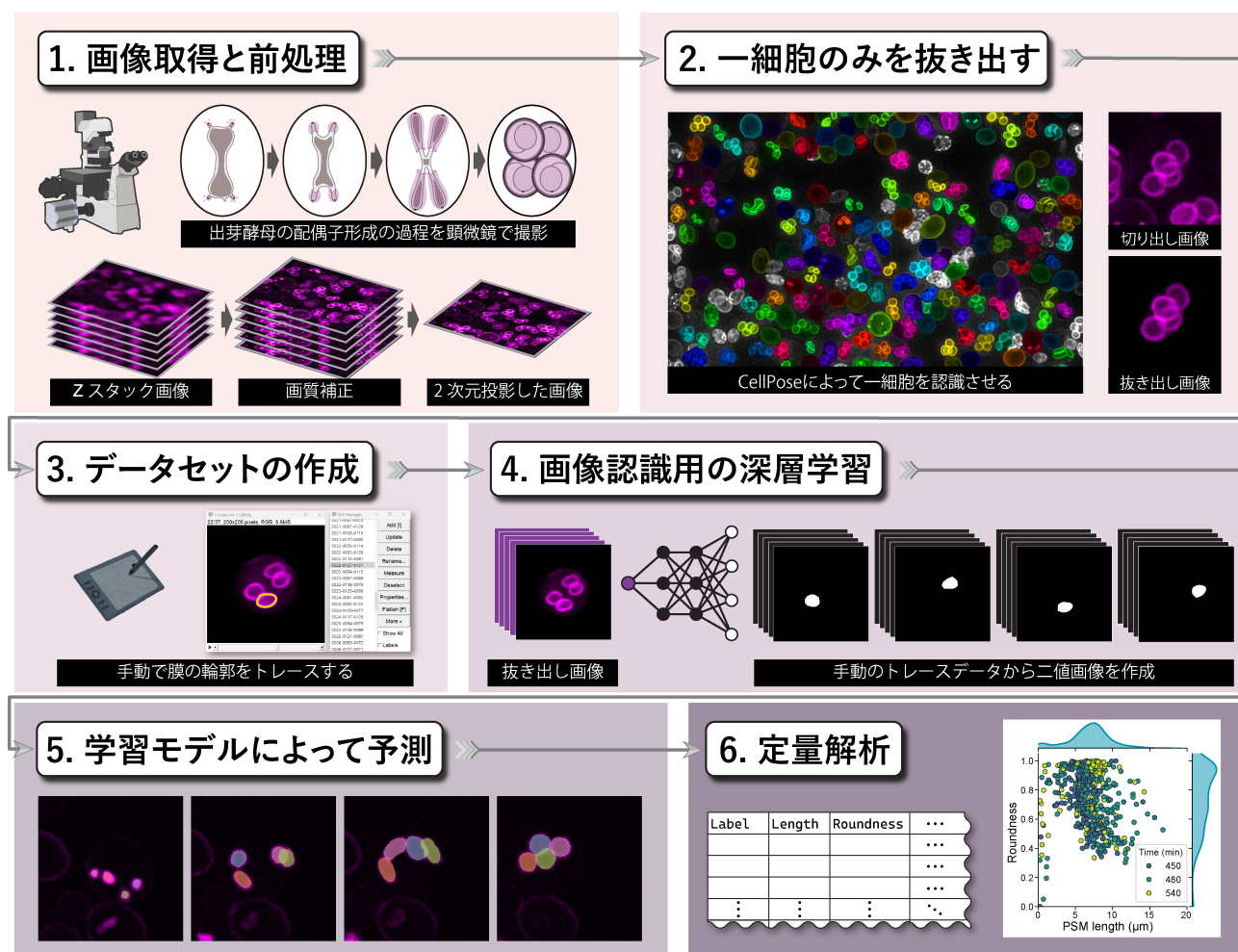


図 AI 画像解析パイプライン「DeMemSeg」の概要

1. 画像取得と前処理：顕微鏡を用いて出芽酵母の胞子形成過程を 3 次元（Z スタック）で撮影し、画質補正を行った後、2 次元画像の投影図を作る。2. 一細胞のみを抜き出す：画像解析ソフトウェア（CellPose）を用いて視野全体の画像から個々の細胞を認識し、一細胞ずつの画像として抜き出す。3. データセットの作成：AI の学習に必要な教師データを作成するため、切り出した細胞画像上で前胞子膜の輪郭を手動でトレースする。4. 画像認識用の深層学習：細胞画像と手動で作成した輪郭の情報をペアにして AI に学習させ、膜を自動で認識するモデルを構築する。5. 学習モデルによる予測：構築した学習済みモデルを用いて、新たな画像から前胞子膜の領域を自動で予測・抽出する。6. 定量解析：抽出された膜領域から、長さや真円度といった形態情報を数値データとして抽出し、表やグラフにまとめて統計的な解析を行う。

用語解説

注1) 最大値投影法 (Maximum Intensity Projection, MIP)

3次元の顕微鏡画像データから1枚の2次元画像を生成する手法。3次元空間の各深さで最も明るく光っている部分だけを抽出し、一枚の平面画像に投影(写し出す)することで、構造の全体像を把握しやすくする。

注2) 深層学習 (Deep Learning)

人間の脳神経回路の仕組みを模したAI(人工知能)技術の一種。コンピュータが大量のデータからその特徴を自ら学習することができる。例えば、画像データを学習させることで、人間のように画像内の特定の対象物を高精度に識別できるようになる。

注3) インスタンスセグメンテーション (Instance Segmentation)

AIによる画像領域分割技術の一つ。単に「これは膜、これは背景」とピクセル単位で種類分けするだけでなく、同じ種類のものであっても「これは1番目の膜、これは2番目の膜」というように、個々の物体(インスタンス)として区別して輪郭を抽出する。このため、物体同士が重なり合っている場合でも、それぞれを独立したものとして正確に認識できる。

研究資金

本研究は、日本学術振興会科研費(22K06074, 25K09504)、大隅基礎科学創成財団による研究プロジェクトの一環として実施されました。また、本研究の実施にあたり、エルピクセル株式会社より、セグメンテーションモデル作成に関する技術指導と論文校正における支援を受けました。

掲載論文

【題 名】 Deep Learning-Based Segmentation of 2D Projection-Derived Overlapping Prospore Membrane in Yeast

(深層学習を用いた、2次元投影により生じた重なり合う出芽酵母前孢子膜のセグメンテーション)

【著者名】 田口将大(筑波大学グローバル教育院ヒューマニクス学位プログラム5年)、茶木慧太(エルピクセル株式会社 研究開発本部)、河合宏紀(エルピクセル株式会社 研究開発本部)、入江賢児(筑波大学医学医療系 分子細胞生物学 教授)、須田恭之(筑波大学医学医療系 分子細胞生物学 准教授)

【掲載誌】 Cell Structure and Function

【掲載日】 2025年9月13日

【DOI】 10.1247/csf.25032

問い合わせ先

【研究に関すること】

須田 恭之(すだ やすゆき)

筑波大学 医学医療系 分子細胞生物学 准教授

URL: <https://iriellab.wixsite.com/iriellab>

【取材・報道に関すること】

筑波大学広報局

TEL: 029-853-2040

E-mail: kohositu@un.tsukuba.ac.jp