

生成AIによる「見える化」技術を活用したiPS細胞の品質管理

加藤 智朗¹、後藤 祥太²、細井 美穂²、土田 美江²、水上 民夫²、塚原 正義¹

1、公益財団法人京都大学iPS細胞研究財団 研究開発センター

2、株式会社フロンティアファーマ

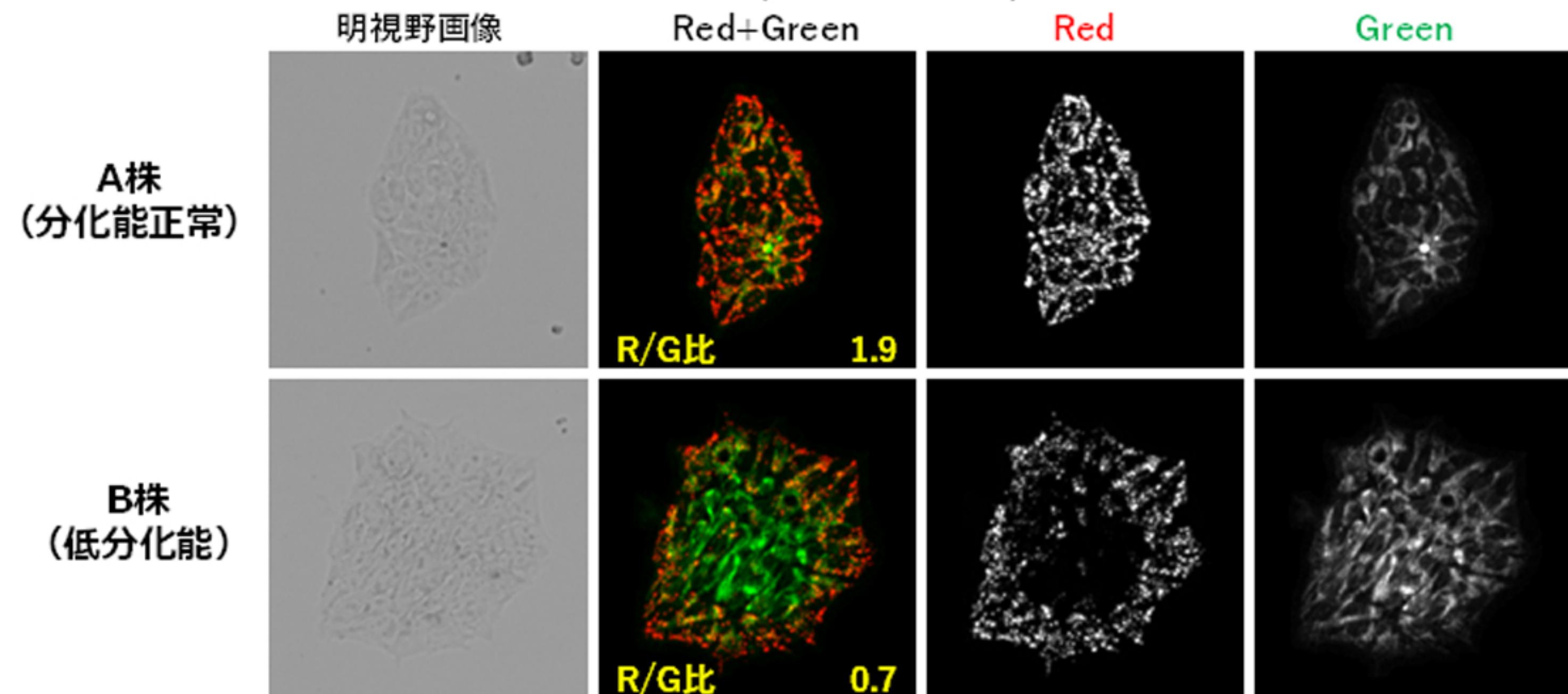


研究背景・目的

- iPS細胞は樹立された株ごとに分化指向性が異なる等、品質にばらつきがあるため、分化細胞の原材料としての適格性評価は容易ではない
- iPS細胞の分化能評価は、従来より、テラトーマの形成試験等が用いられているが、試験の期間が長期となり、費用が高額になる事等の課題があり、非侵襲、非破壊で実施できる細胞特性評価法の確立が望まれている
- 本研究は、iPS細胞の非破壊で簡便かつ高精度な分化能評価システムの構築により、次世代の品質管理技術の開発を目的とする
- 本評価システムでは、通常顕微鏡で簡便に撮像されるiPS細胞の明視野画像から画像生成AIによりミトコンドリア機能を表わす蛍光画像を生成し、その蛍光強度情報からの細胞の分化能の評価を可能にする事を目標としている

iPSコロニー CQ1撮像画像

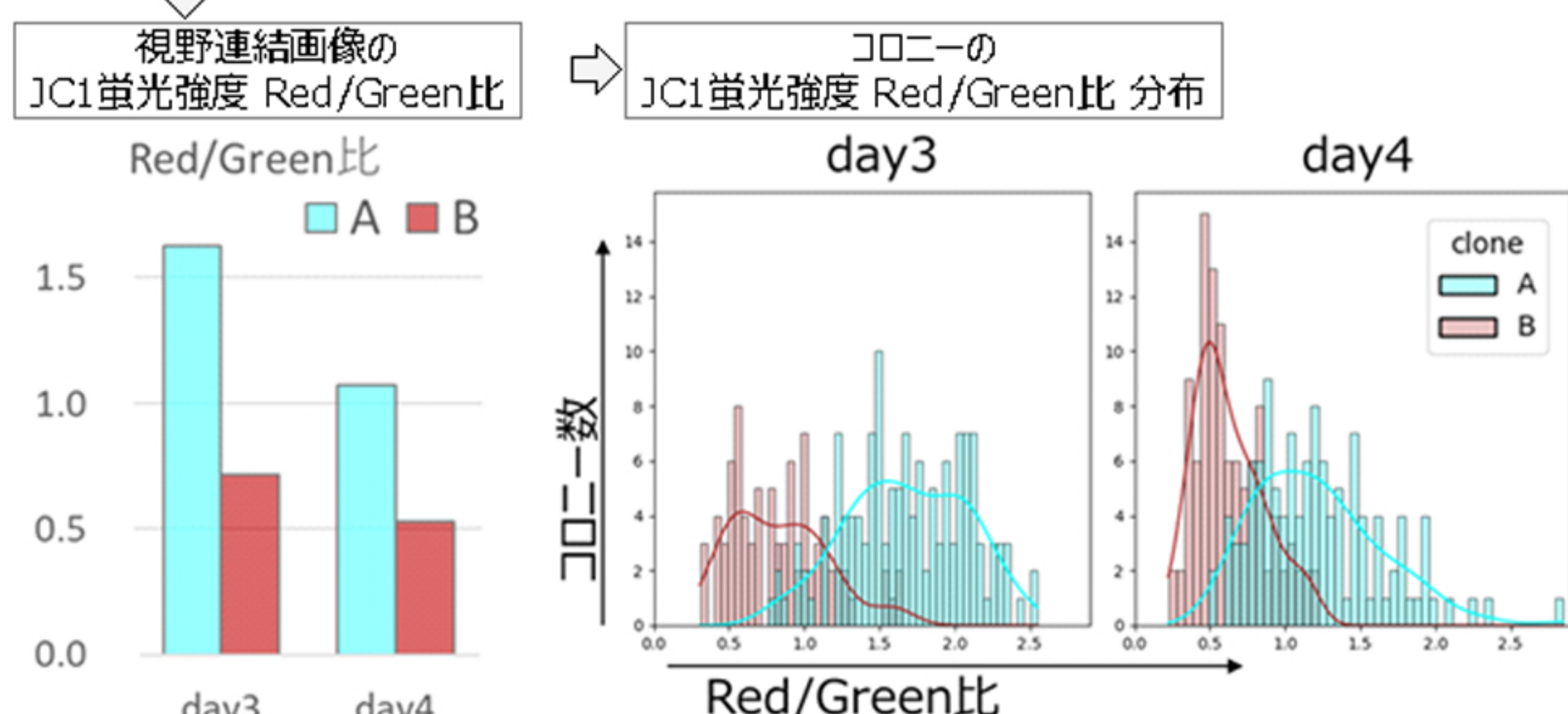
iPSコロニーのミトコンドリア機能を示す JC1 (Red・Green) 蛍光染色画像 (継代後 4 日目)



- B株コロニーのRed蛍光は、コロニー周辺では明るく中央で暗いものが多い

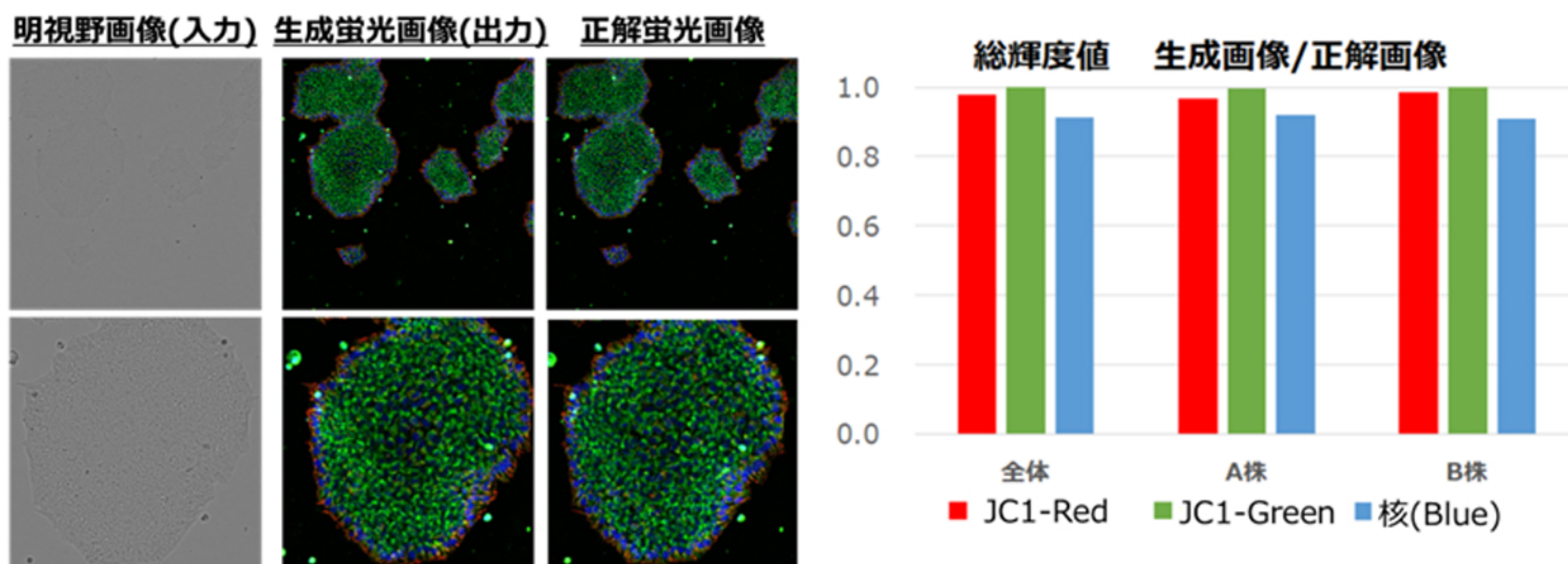
CQ1撮像画像のJC1蛍光の解析

継代後3日目、4日目のiPS細胞(A株・B株)をJC1で染色し撮像



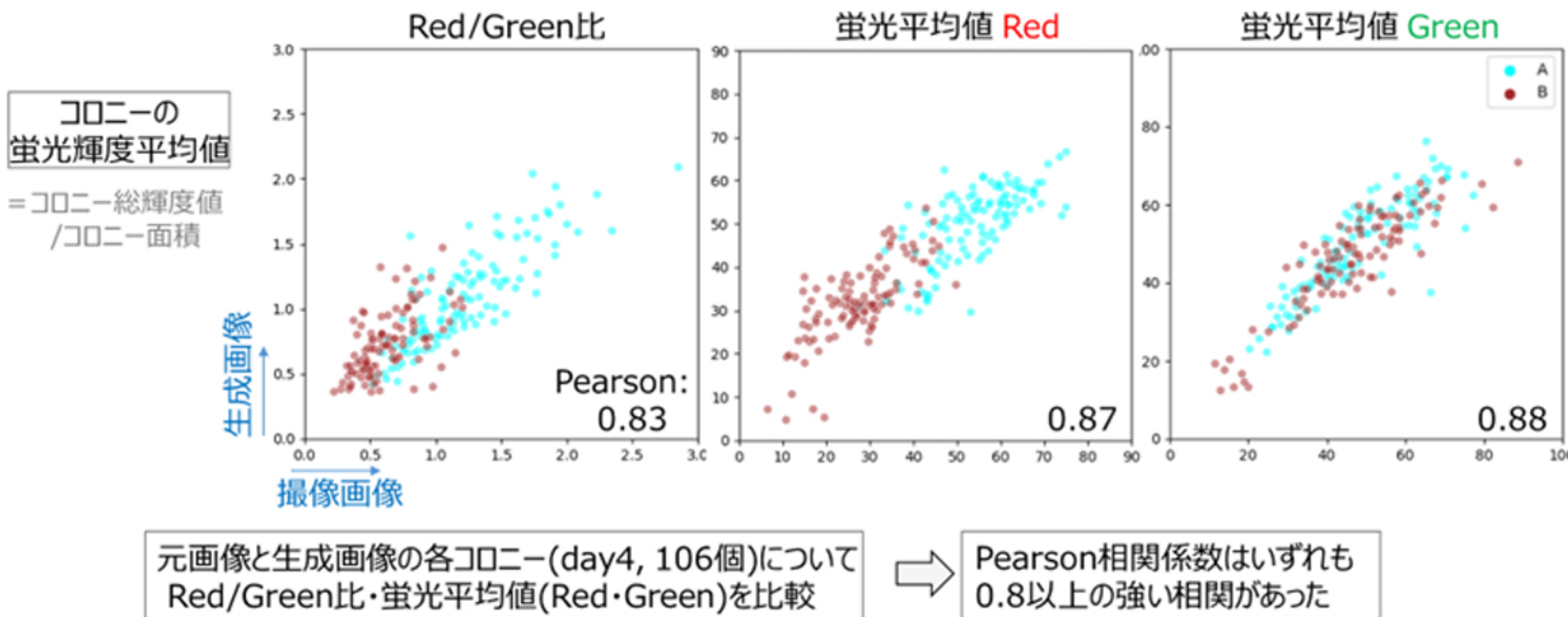
- A・B株のR/G比は、視野の総輝度値、コロニー単位の分布、ともに A>Bの傾向が見られた

蛍光画像生成モデルの評価：生成画像と正解画像間の類似性解析



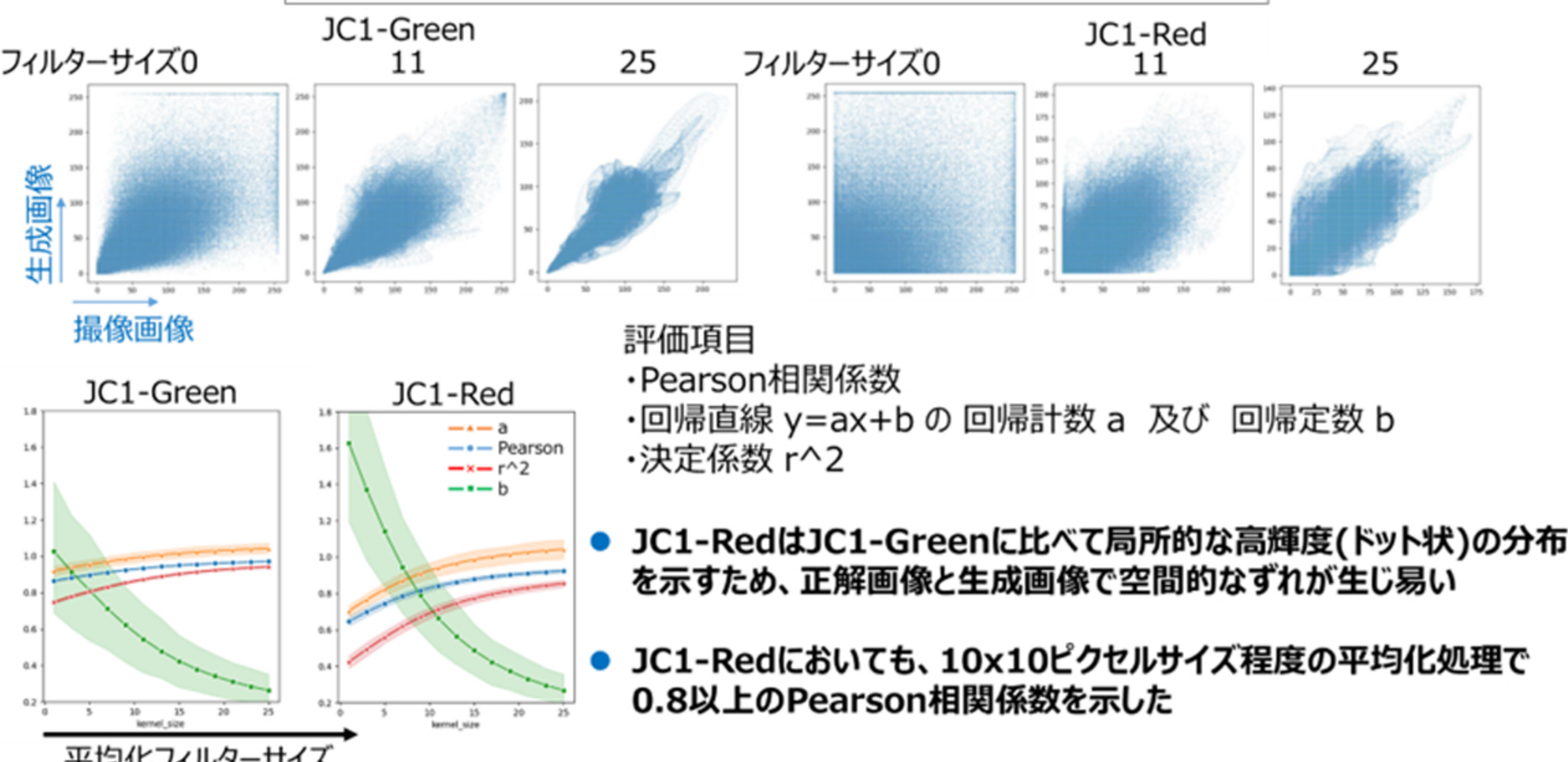
- 生成蛍光画像と正解蛍光画像間の蛍光強度を比較した結果、Red、Green、Blueすべてで総輝度値のGen/Gt比が0.9以上になっており、モデルの画像生成精度が高い事が示された

撮像画像と生成画像の比較(コロニー単位)



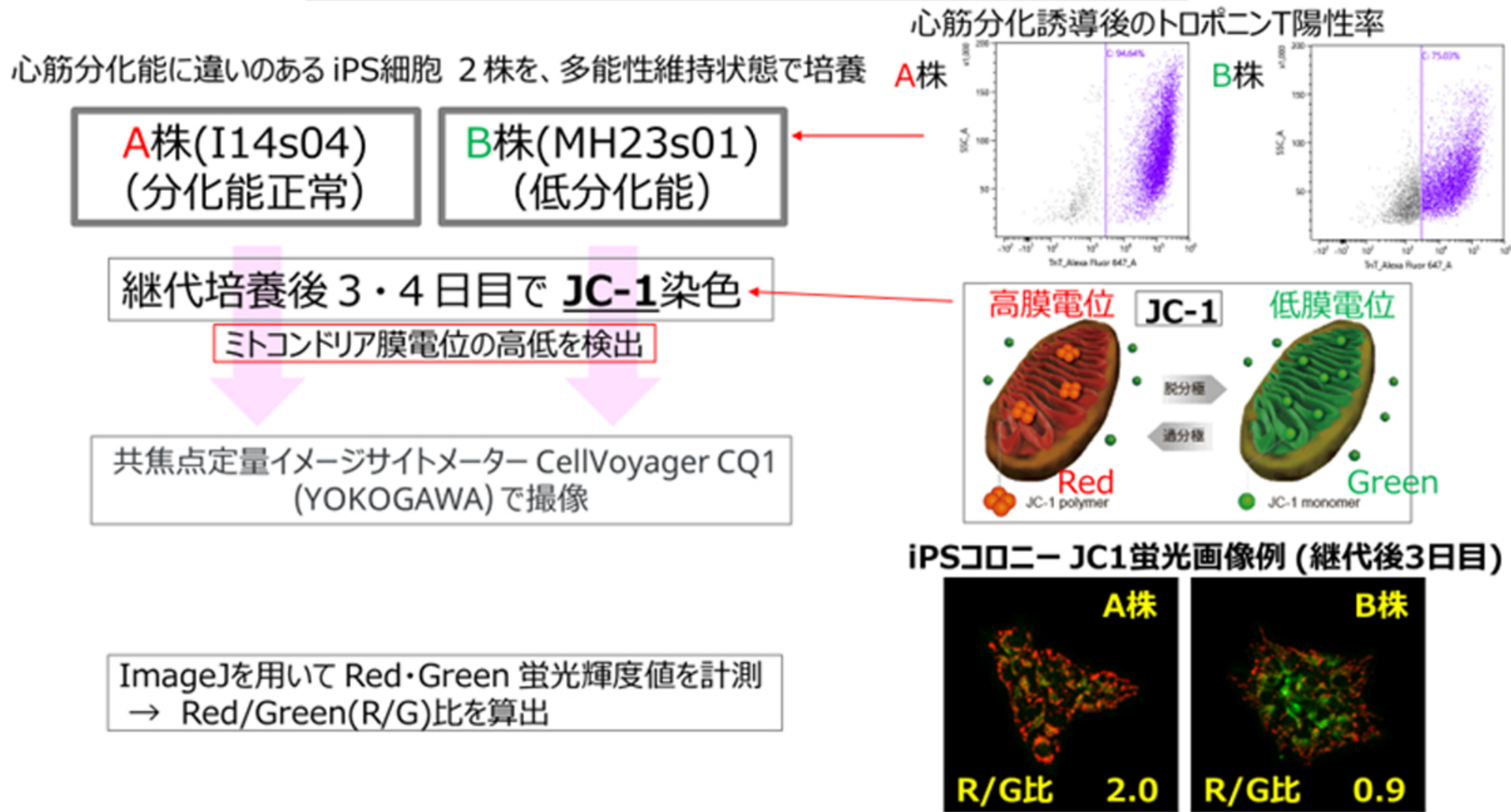
- 各コロニーのミトコンドリア機能を再現した画像を生成できている

ピクセルレベルでの生成精度評価

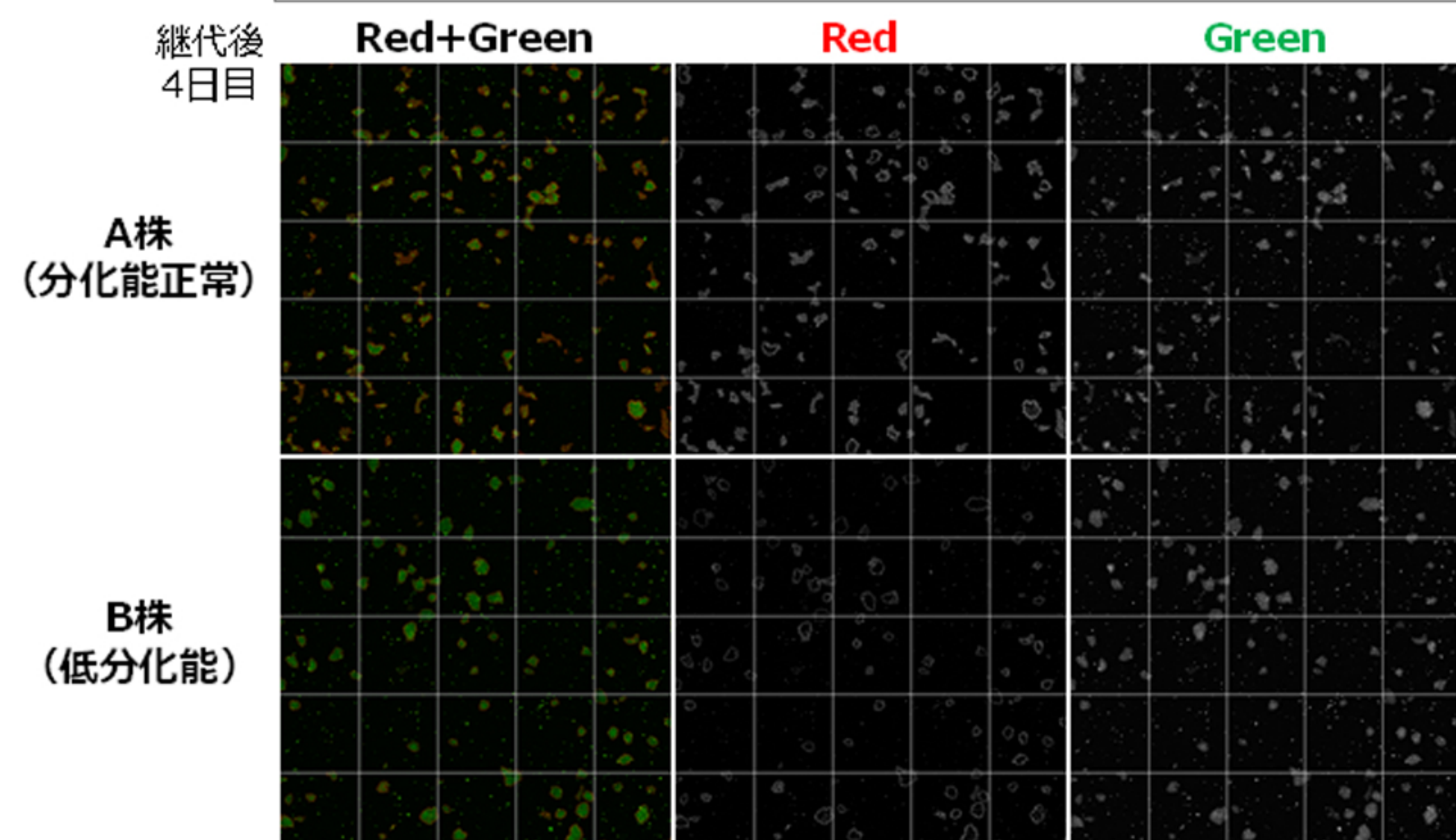


- JC1-RedはJC1-Greenに比べて局所的な高輝度(ドット状)の分布を示すため、正解画像と生成画像で空間的なずれが生じ易い
- JC1-Redにおいても、10x10ピクセルサイズ程度の平均化処理で0.8以上のPearson相関係数を示した

iPS細胞培養・画像取得 実験方法



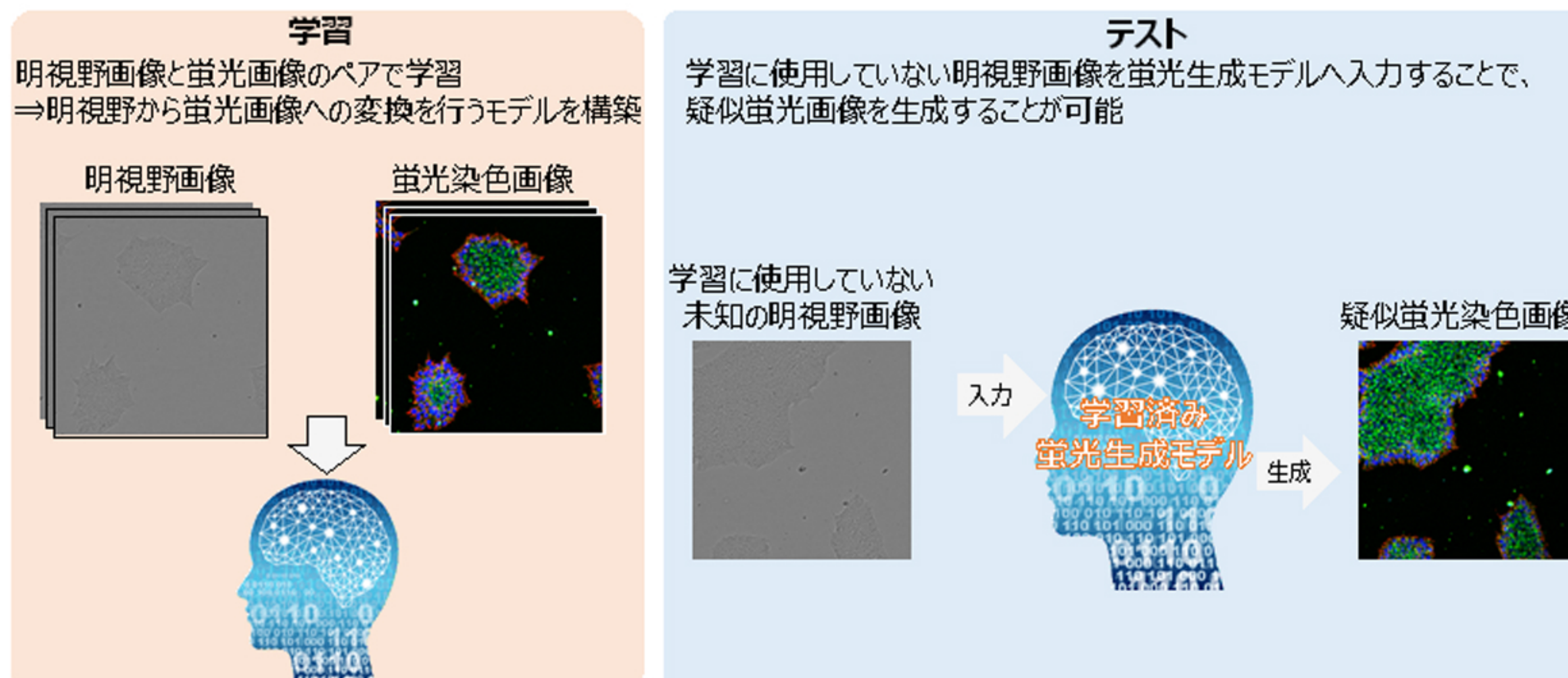
5x5視野全体の JC-1染色 撮像画像例



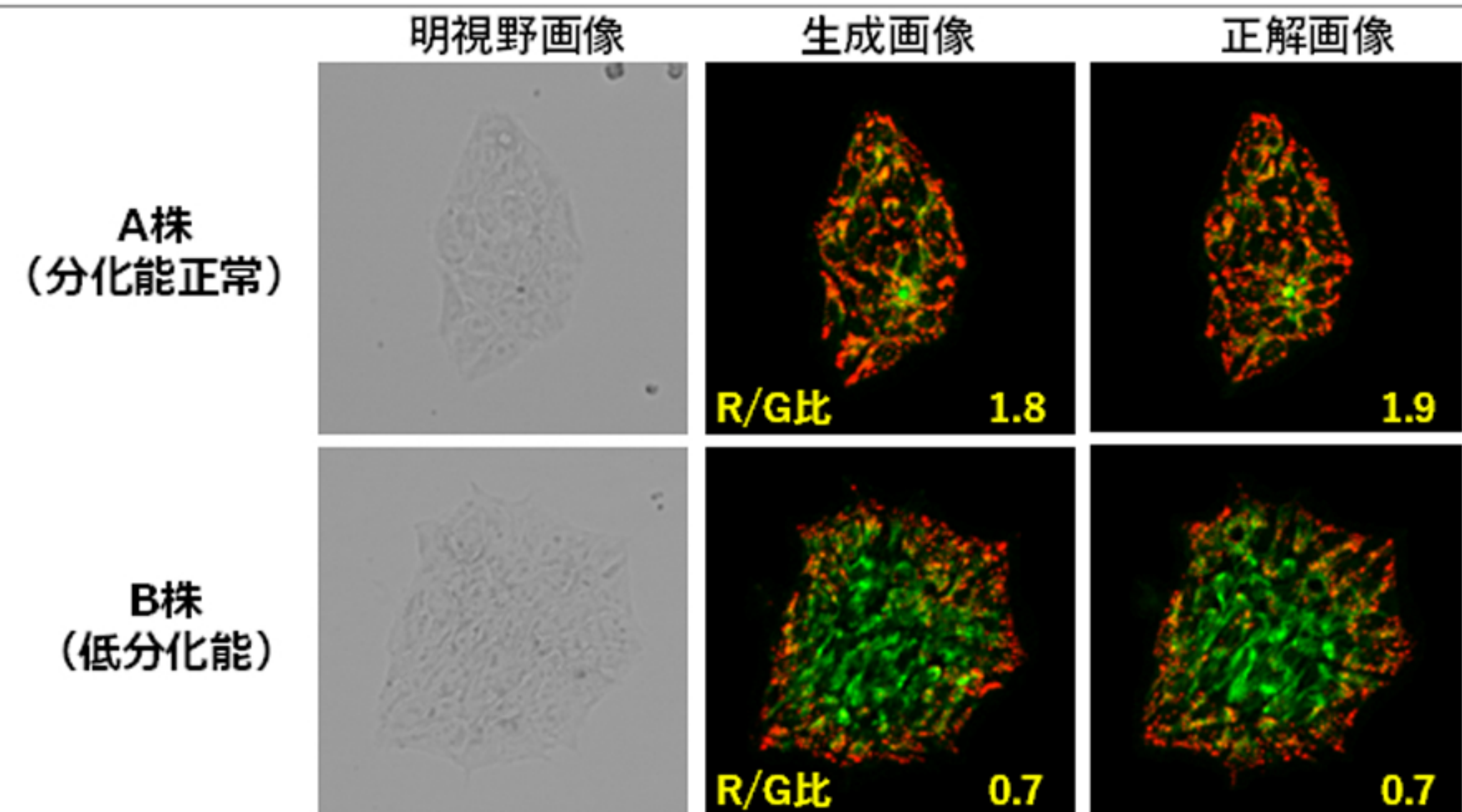
- B株はRed蛍光がA株より弱く、コロニー中央部が暗いものが多い

本研究で利用した学習モデルの構築スキーム

Deep Learningの画像生成技術である敵対的生成ネットワーク (GAN)を利用

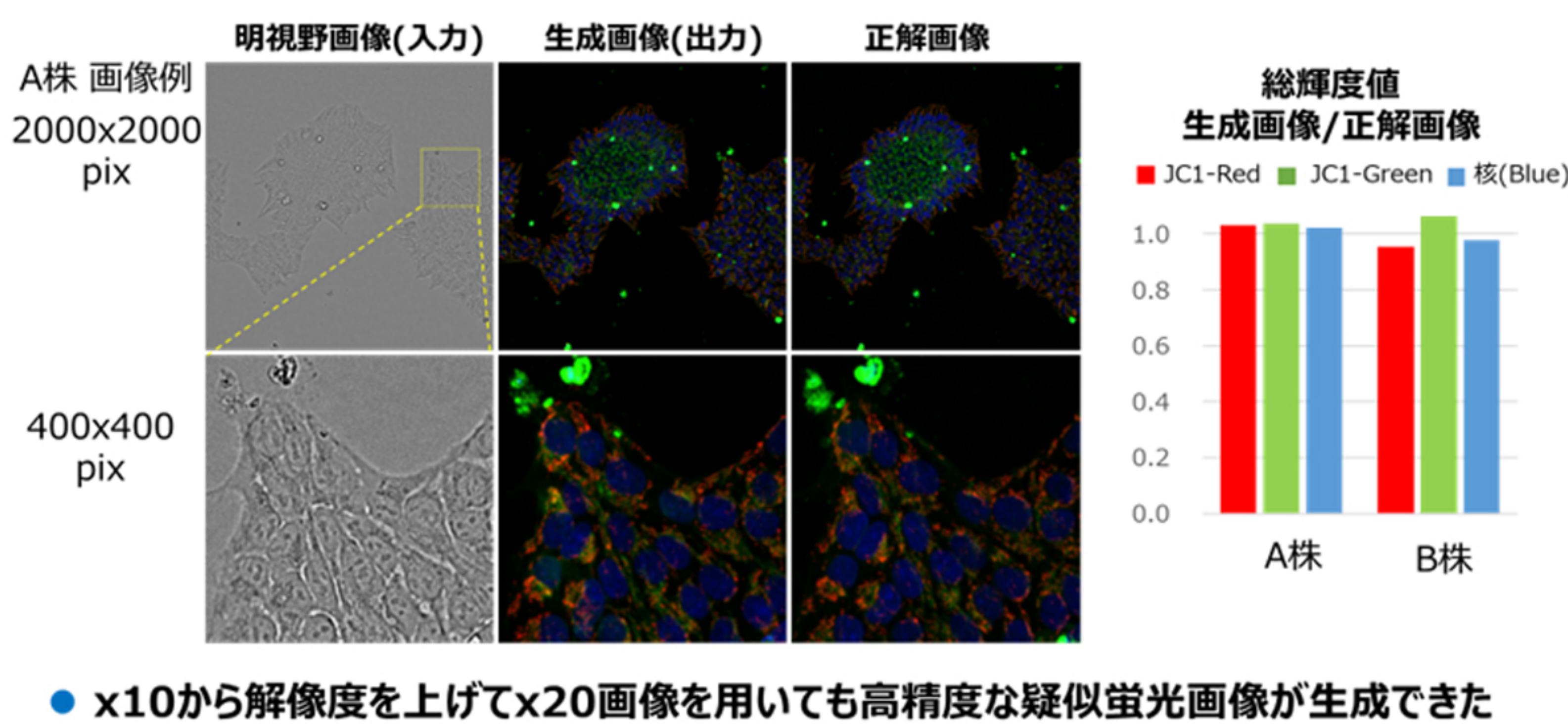


蛍光画像生成モデル：コロニーの生成画像と正解画像例



- A・B株のJC1蛍光のR/G比は、A>B の傾向が見られる
- その特徴はAIが生成した画像でも再現されている

x20画像での画像生成学習の結果



- x10から解像度を上げてx20画像を用いても高精度な疑似蛍光画像が生成できた

まとめと今後の展望

- A株 (分化能正常) とB株 (低分化能) のミトコンドリア膜電位に違いがあり(A株>B株)、両株のエネルギー生産能が異なる事が示唆された
- 明視野画像から疑似JC-1蛍光画像を高精度で生成する蛍光画像生成モデルを確立した
- モデルへの明視野画像の入力により生成した蛍光画像を用いて、非染色でコロニー毎にミトコンドリア機能の評価ができた
- 今後の展望：今後、多数のiPS細胞に汎化性能をもつモデルを開発し、非破壊的・リアルタイムかつ簡便に、コロニー毎に分化能予測が可能な自動化システムを開発する

COI

筆頭著者は、過去1年間(1月～12月)において、本演題の発表に関して開示すべきCOIはありません。