

複雑材料の定量計測・ シミュレーションに向けた 画像処理技術の開発

理化学研究所

生物情報基盤構築チーム^a

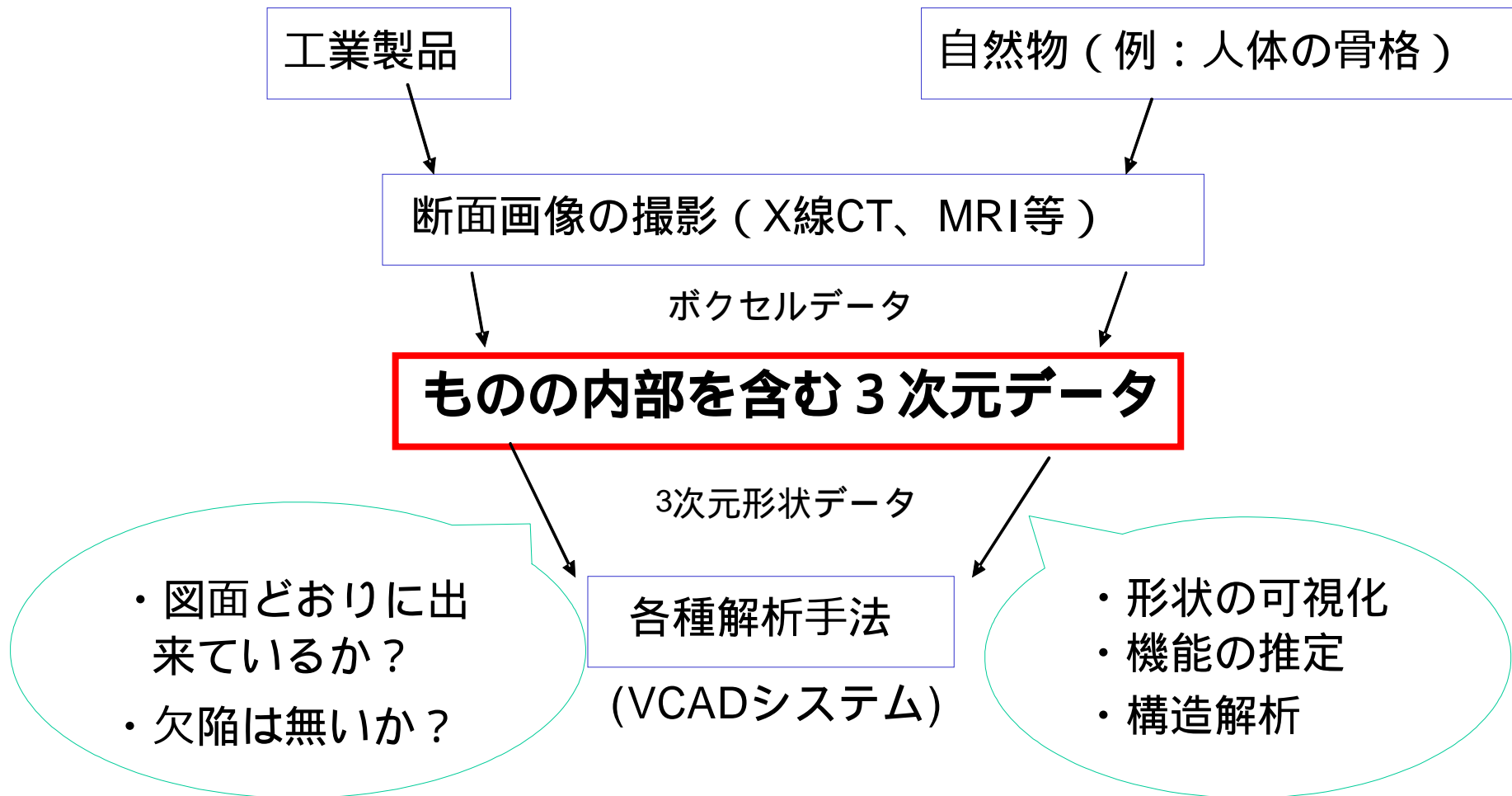
計測情報処理研究開発チーム^b

横田秀夫^{a b}、吉澤信^{a b}、竹本智子^{a b}、
井尻敬^a、西村将臣^a、辻村有紀^a

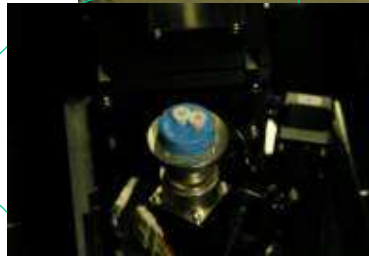
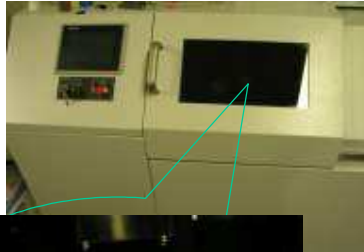


Image Based Modeling

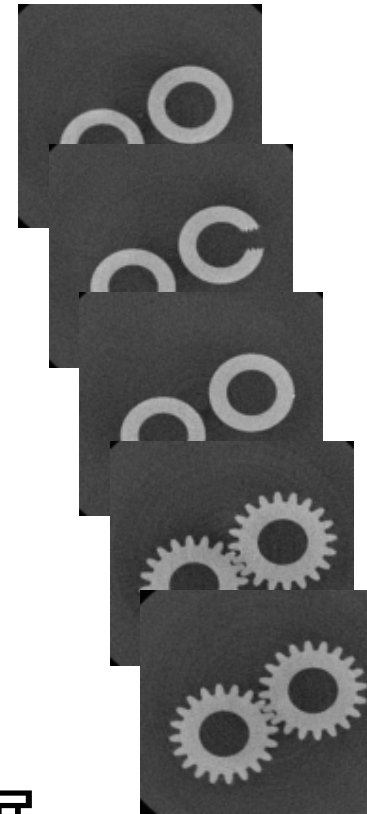
- ・ 現実世界に存在するものを対象に、計測技術を用いて形状情報を取得し、解析モデルを構築する
- ・ 特に複雑形状、内部情報を連続する断層画像として取得することにより、3次元のボクセル情報として取り扱う事が有効



3次元物体のデジタル化 (連続断面画像の撮影)



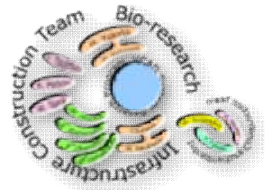
マイクロX線CTを用いた撮影



物体内部観察技術 ← 急速に進展

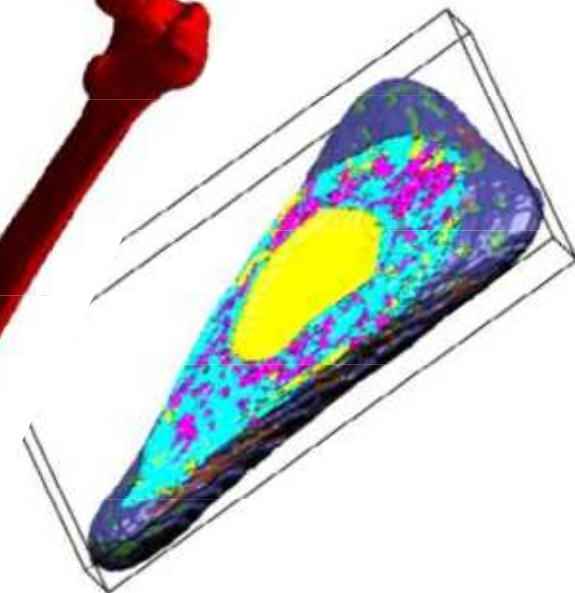
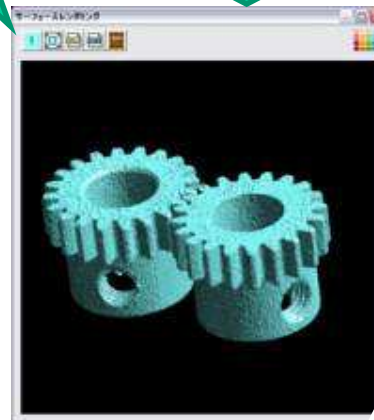
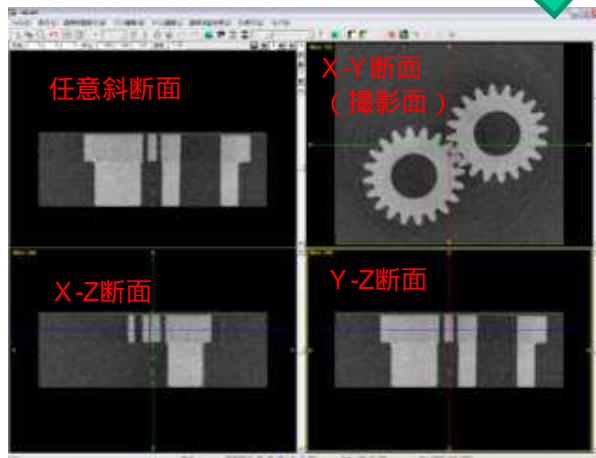
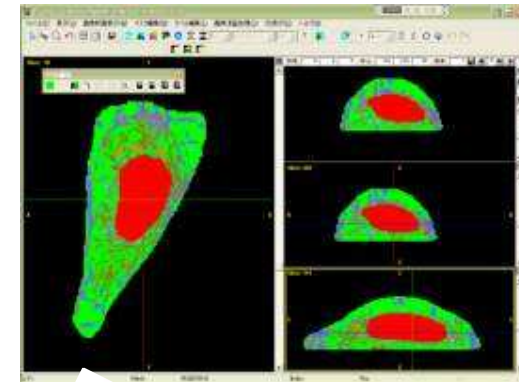
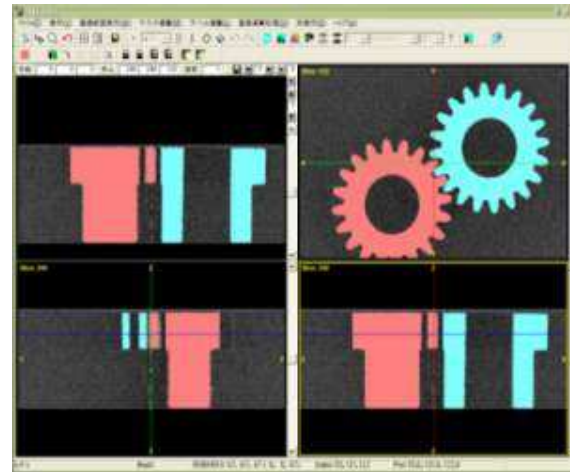


工業用・医療用X線CT, 3次元内部構造顕微鏡, 共焦点レーザー顕微鏡, 中性子線CTなど



V-CAT1.5

VCADにおけるImage Based Modeling ソフトウェア

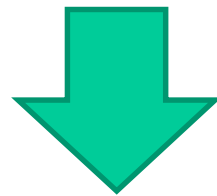


均一材料からなる工業製品の
X線CT情報に対する
Image Based Modeling
技術は実用化されている。

しかし！！

複合材料やX線CT以外の画像は、計測情報の質が悪いために容易に形状モデルが構築できない。

Image Based Modelingの実用化には画像処理技術の開発が必要



3次元情報を汎用的に取り扱う
新しい画像処理アルゴリズム・
システムを開発

画像処理

工学・CGで画像処理・認識技術は目覚ましく発展

既に 実用化



顔認識・物体追跡

人間が注目すべき領域の示唆

交通標識認識

一方、

自然科学
分野では...

- ダイナミックに変化する難しい観察対象
- ✓既存法は「自然科学画像」には適用出来ない
- ✓現在は科学者によるマニュアル処理が主流
- ✓しかし、観察画像データが爆発的に増加

画像処理・認識技術のパラダイムシフトが必要！

自然科学に対する画像処理分野の創成

融合・分裂
消失・生成
変形・遷移

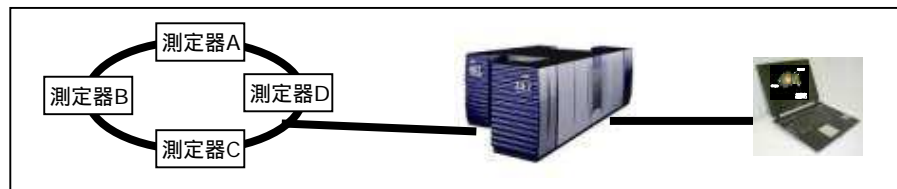
IBCAS

(Image Based Computer Aided Science System)

- ・測定装置技術の進展により莫大な量の4次元データの取得が可能に
X線CT、MRI、共焦点レーザー顕微鏡、3次元内部構造顕微鏡、Terra Hz Imaging、分子イメージング
- ・測定装置からのデータがバラバラ
- ・大量のデータを前にして研究者の情報処理能力がオーバーフロー
- ・データ解析に研究者の能力が忙殺



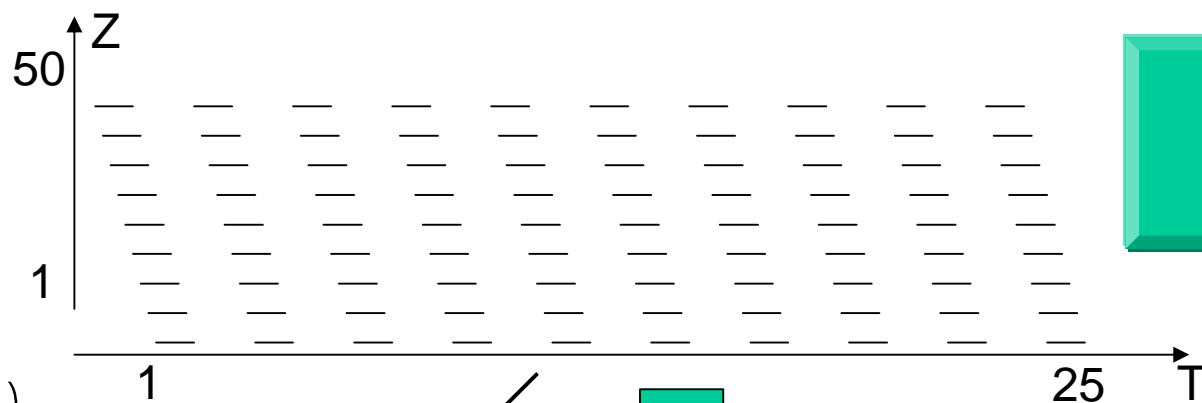
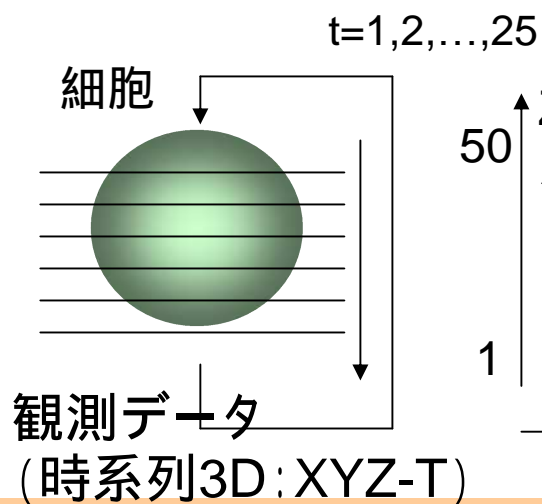
- ・各種測定装置・解析ソフトウェアの統一的なデータフォーマットを提示
- ・測定データから研究者が望む情報を導出する情報処理技術の開発
- ・定量科学のための情報処理基盤技術の確立
- ・測定データからシミュレーションまで統一したデータ構造を開発



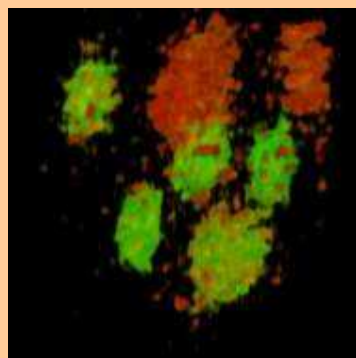
- ・研究者は対象物のことわりを見いだす事に専念
- ・測定データや解析結果から理研オリジナルの新たな実験機器を開発
- ・独立した研究グループの成果から統一したデータベースを構築・公開



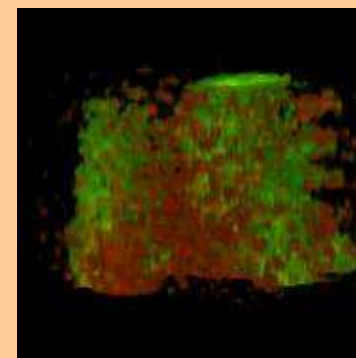
CLSMによる細胞の4次元データ



3Dでの解析
(VCAT1.5)

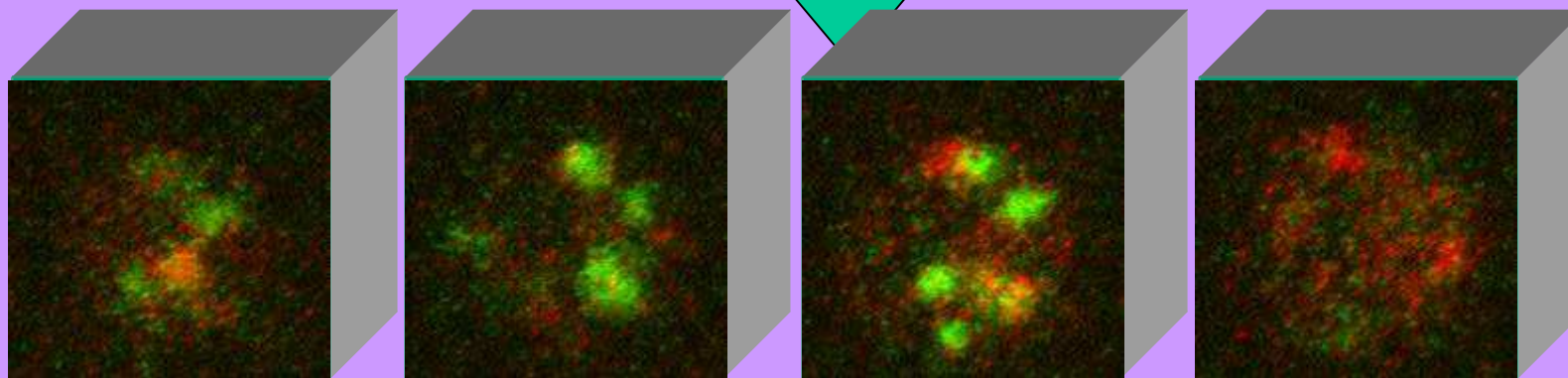


XYZ

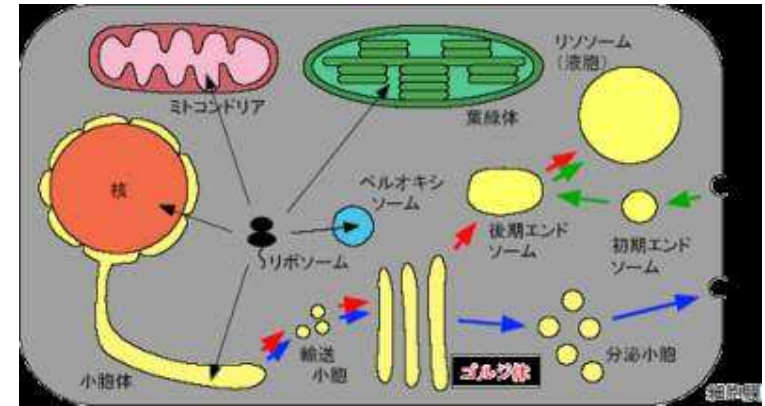
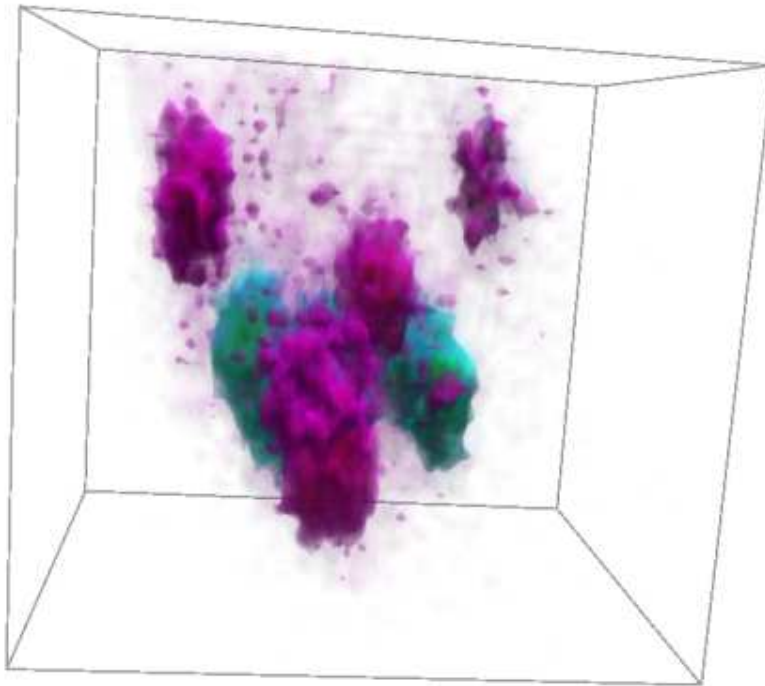


XY-T

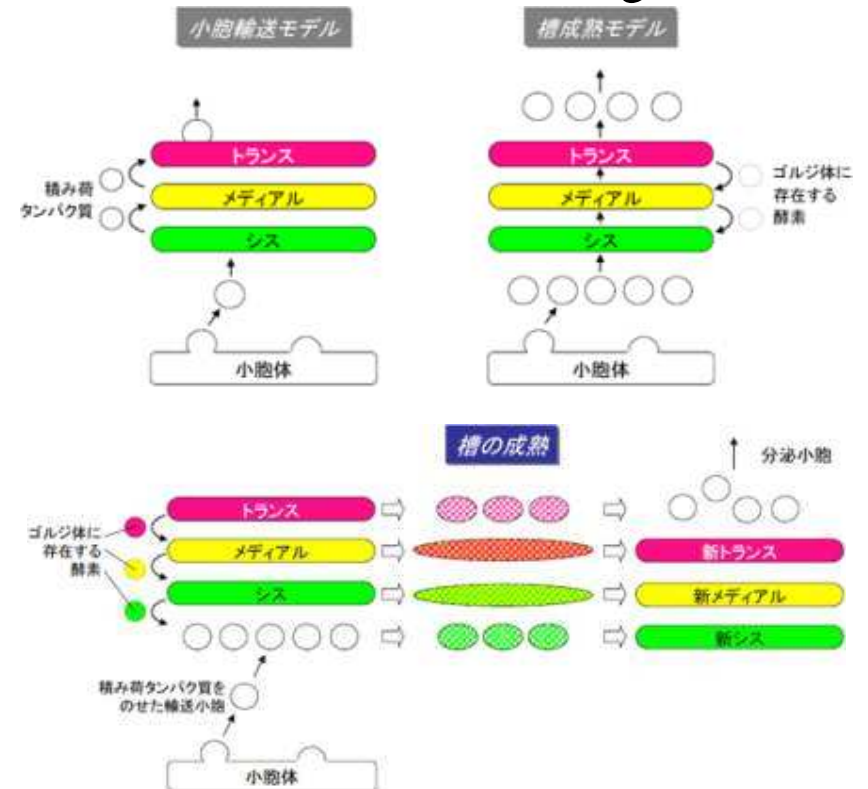
4D解析
(VCAT5.0)



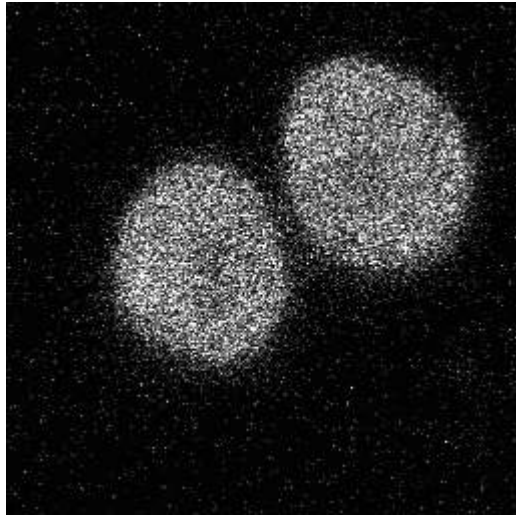
酵母のゴルジ体のダイナミクス



Golgi 1898



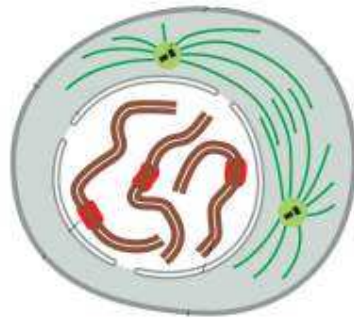
4D Visualization: Cytokinesis



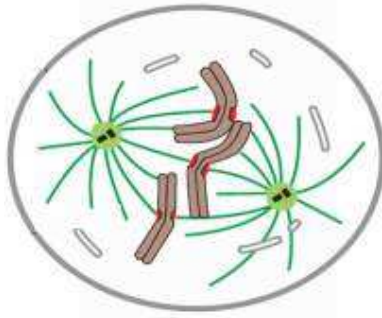
Cell Division 2D Sectional Image:
256x256x60x16 647M Byte



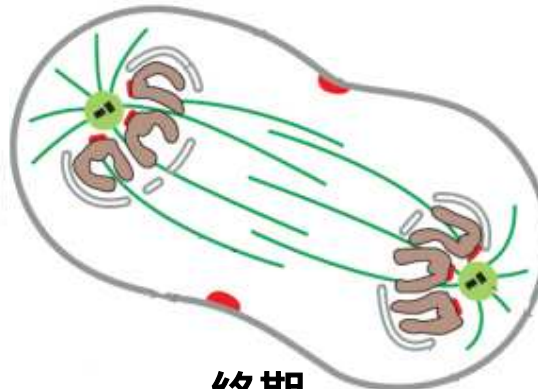
Cell Division 4D Image: 256x256x60x16
647M Byte RIKEN Miyawaki Lab. & BRIC



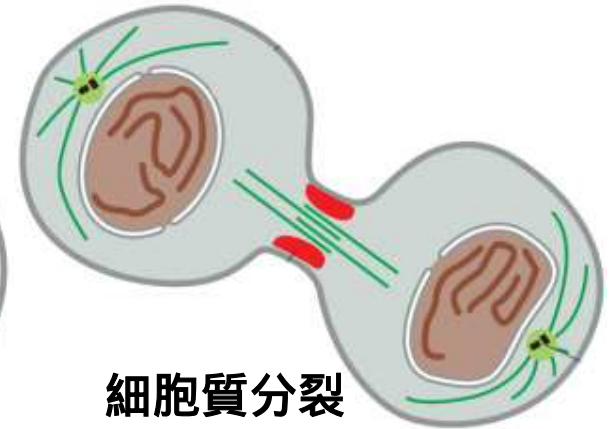
前期



中期



終期



細胞質分裂

The CELLより抜粋

自然科学画像処理

- 時空間情報(写真ではない)を対象とした、生命現象の解明に迫る定量解析技術
- 画像内のオブジェクト群が時間変化に伴って形状変化・トポロジー変化・機能変化・生成消失等の大変複雑な挙動を示す
- 対象となる画像の特徴が不明
- 既存の画像処理法の応用ではなく、数学的・情報科学的に新しい挑戦が必要
- 未開拓な科学画像処理の分野を情報処理、画像処理、自然科学の研究者が分野を超えて一緒に切り開くことが必要

生物情報基盤構築チームでの画像処理研究

汎用的かつ客観的に定量化するための技術研究・開発

定量化までの流れ

対応する代表的な成果

前処理
(ノイズ除去・超解像度)



特徴抽出



領域認識



統計・幾何解析

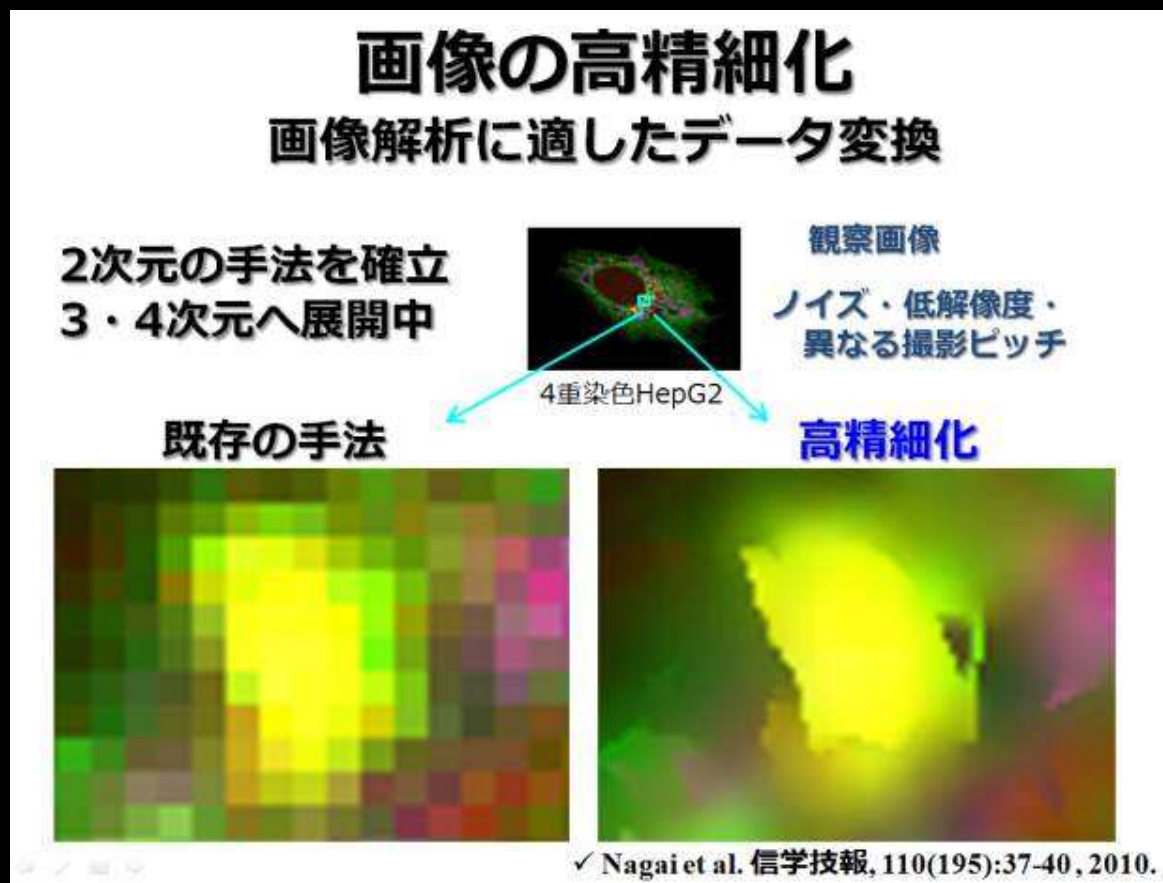


定量化

- 画像の高精細化法
- 特徴を保存する高速ノイズ除去法
Yoshizawa et al. CGF 2010等
- 幾何特徴抽出法とその多次元化
Yoshizawa et al. ICGG 2010, Yoshizawa et al. CAGD 2008等
- 画像処理（抽出）エキスパートシステム
Takemoto and Yokota, ISDA 2009,
Takemoto et al. ASC: HCSI 2009等
- 輸送物体追跡技術の開発
- 画像処理統合プラットフォームの開発
Maeshima et al. Nature Struct. Mol. Bio. 2010,
Ijiri et al. CGF 2010等

デジタル画像解析法：これまでの成果

同じ「ものさし」で定量するための技術研究・開発



前処理
(ノイズ除去・超解像度)



特徴抽出



領域抽出・認識



統計・幾何解析

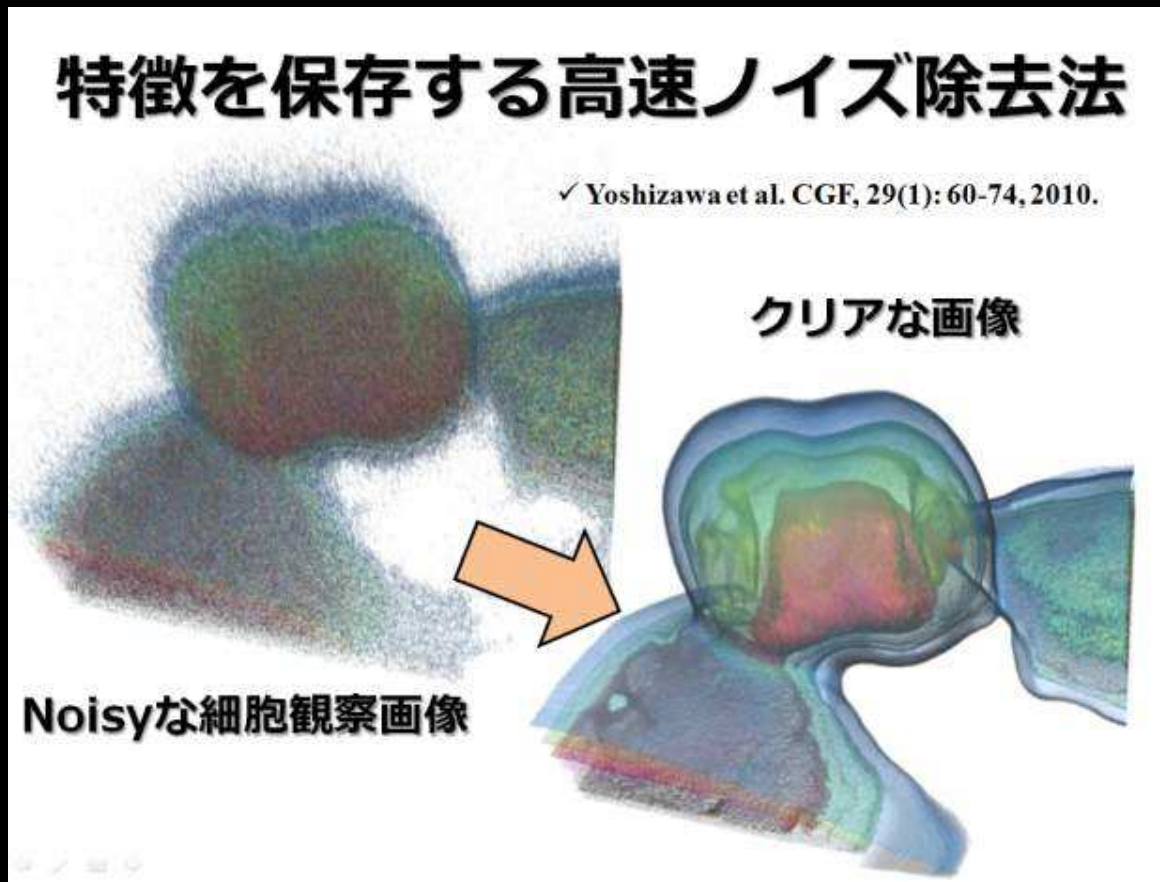


定量化

観察法・トポロジー・形態の変化に強い方法

デジタル画像解析法：これまでの成果

同じ「ものさし」で定量するための技術研究・開発



前処理
(ノイズ除去・超解像度)



特徴抽出



領域抽出・認識



統計・幾何解析



定量化

観察法・トポロジー・形態の変化に強い方法

Bilateralフィルタの精度保証付き高速近似計算

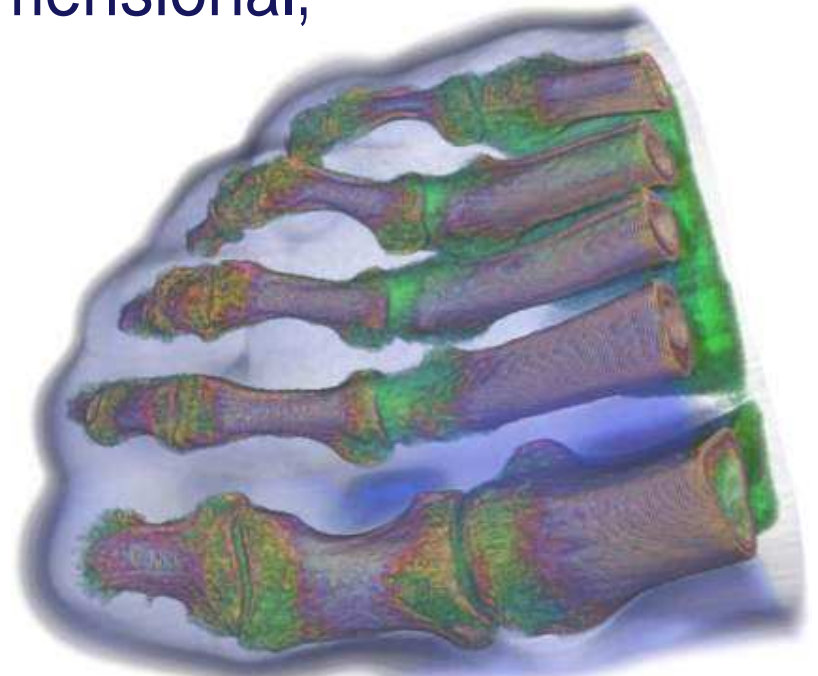
- ✓ 新しい $O(N)$ 高速Bilateral Filtering Algorithm.
- ✓ 近似精度を解析的に保証.
- ✓ 高速ガウス変換を採用
- ✓ Applicable to Non-uniform, n-Dimensional, & HDR Data without heuristics.

$O(N^2) \rightarrow O(N)$ leads

30 years (estimated)

to 3 min !

for 512^3 voxels by 3.2 GHz PC.



S. Yoshizawa, A. Belyaev, and H. Yokota, *Fast Gauss Bilateral Filtering*, Computer Graphics Forum, 29(1):60-74, 2010.

デジタル画像解析法：これまでの成果

同じ「ものさし」で定量するための技術研究・開発

輸送担体の認識・検出
専門家の判断を模倣した認識手法を開発！

✓ Takemoto and Yokota, ISDA, 1413-1418, 2009.
✓ Takemoto et al. ASC: HCSI, 60: 171-180, 2009.

注目点の自動検出

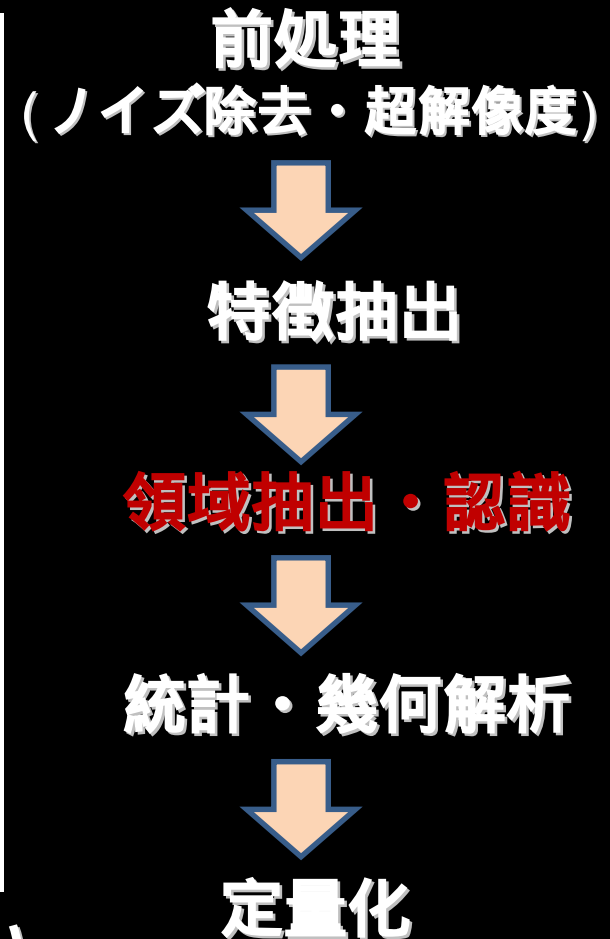
オートファゴソーム観察画像 抽出結果

専門家A 専門家B 専門家C

機械学習

客観性の獲得

観察法・トポロジー・形態の変化に強い
方法



画像の領域抽出法

入力



出力

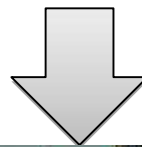


顔抽出

画像処理専門家



顔の特徴
パターン



入力



アルゴリズム



出力

特徴
空間

判別式

親子判別

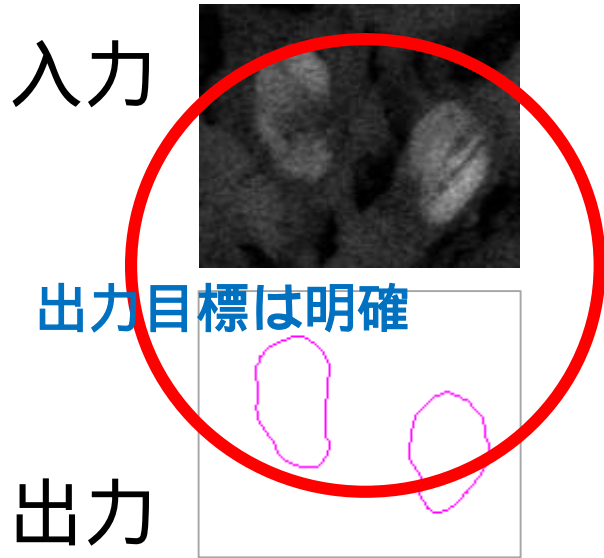


移動追跡



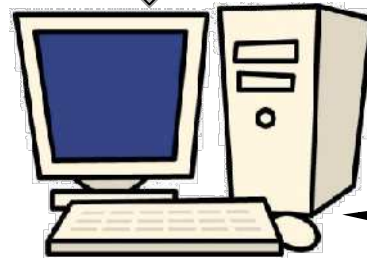
画像抽出手法の開発 : エキスパートシステム

生物系専門家



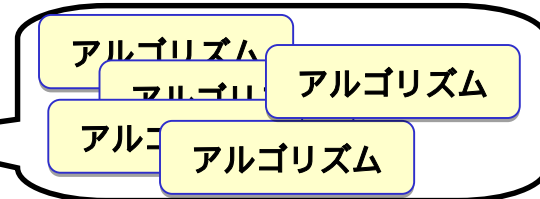
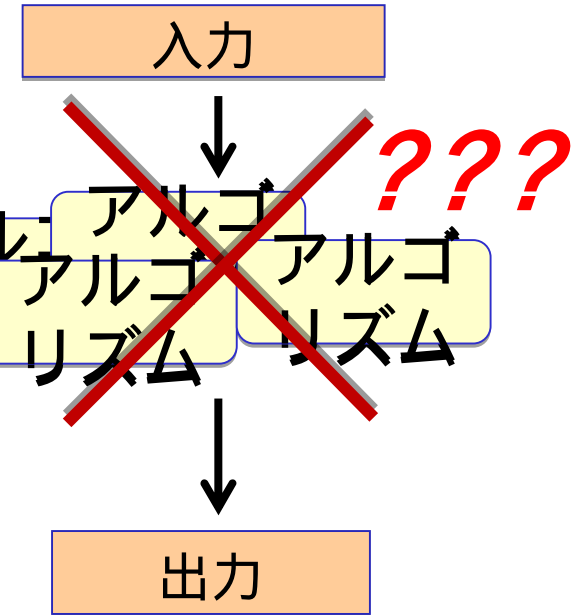
知識

アルゴリズムの
性能評価



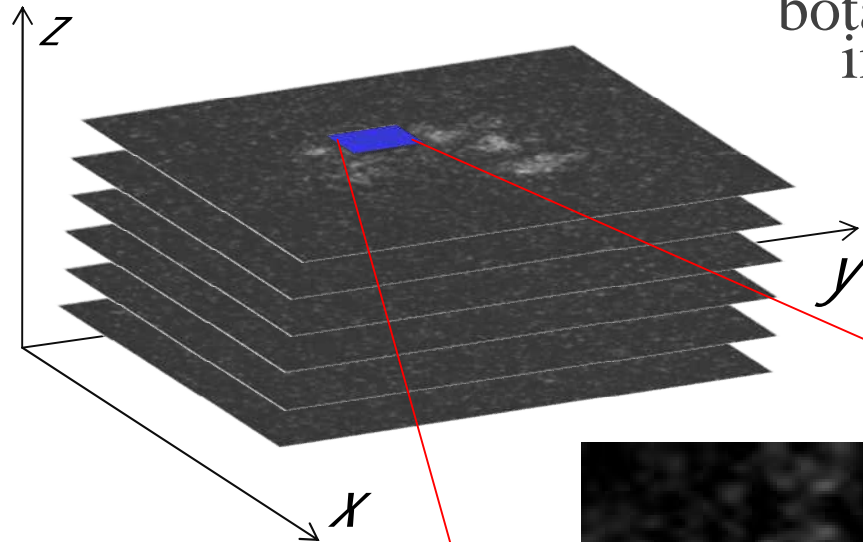
エキスパートシステム

どのアルゴリズムを使えばいいの？



専門家による「出力」(ground-truth)を最も良く再現するアルゴリズムを、システムが自動的に選択する

Experiments: Test Data



364x368 pix., 16bit grayscale

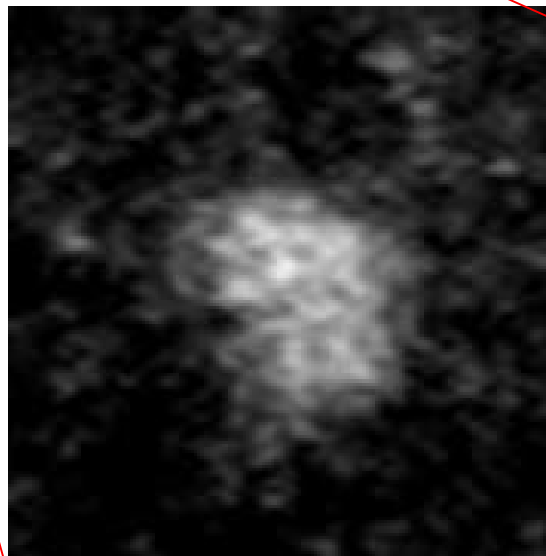
60 × 60 pix., 16bit grayscale

✓ Segment the Golgi apparatus from botanical yeast images

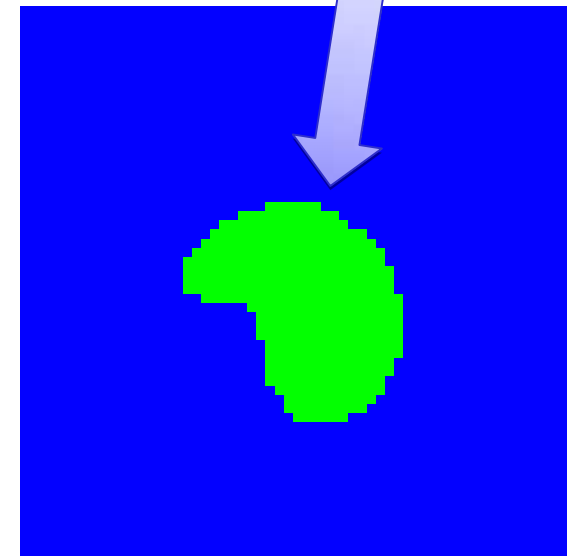
✓ Golgi apparatus is one of the organelles in side cell.

✓ Create the partial image to make the user-specified region

Segmentation target



Original



User-specified

(Data : Nakano Lab., RIKEN)

Bio-Research Infrastructure Construction Team, RIKEN, Japan

Experiments: Combination of Algorithms

Feature Extraction:

F1: Intensity (1dimention)

F2: Texture-based feature space (3dimention)

Classification

M1: Support Vector
Machine (SVM)

— **P1:** *Linear Kernel*
— **P2:** *Polynomial Kernel*
— **P3:** *Gaussian Kernel*

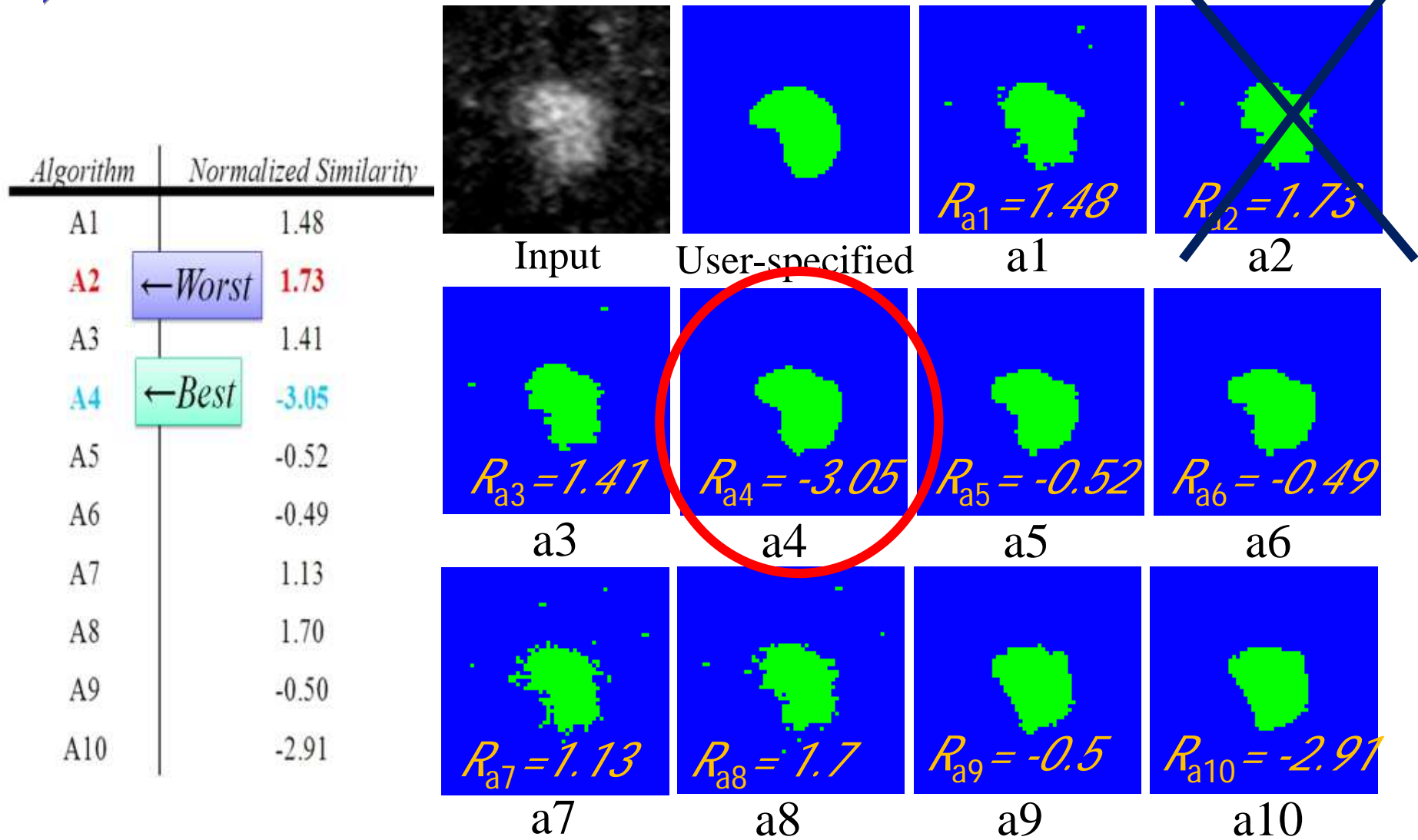
M2: Approximate Nearest
Neighbor (ANN)

— **P4:** *11 Nearest Neighbors*
— **P5:** *21 Nearest Neighbors*

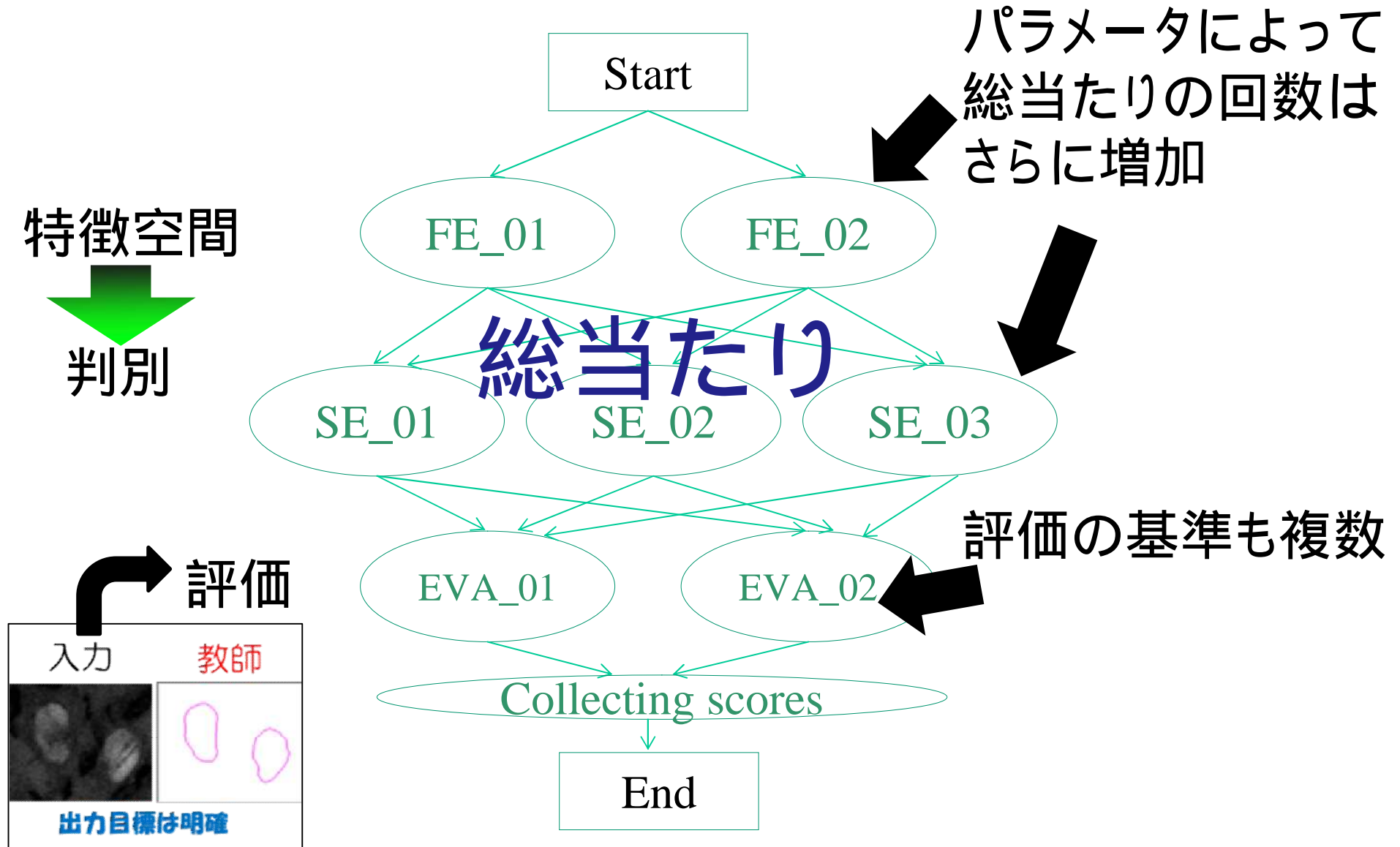
	A1	A2	A3	A4	A5	A6	A7	A8	A9	A10
Feature Space	F1	F1	F1	F2	F2	F2	F1	F1	F2	F2
Classification Method	M1	M1	M1	M1	M1	M1	M2	M2	M2	M2
Parameter	P1	P2	P3	P1	P2	P3	P4	P5	P4	P5

10 types of Algorithms

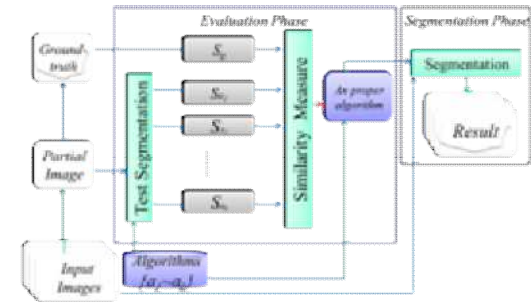
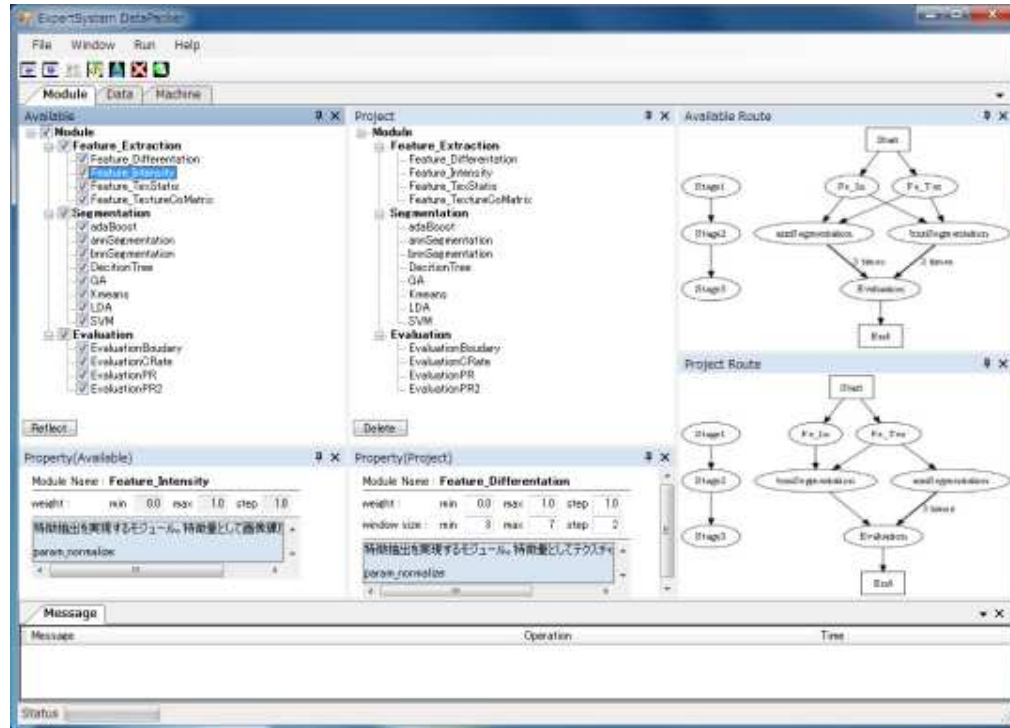
Results: Region Similarity



一番良い組み合わせを見つける



スパコンで稼働！

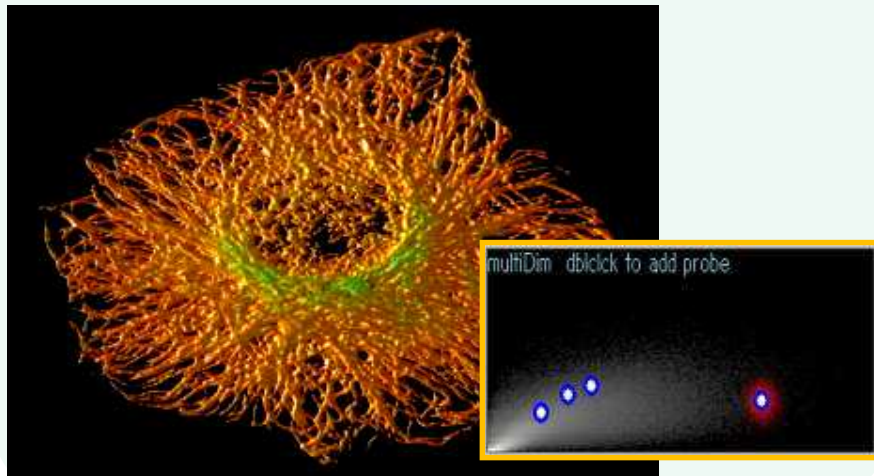
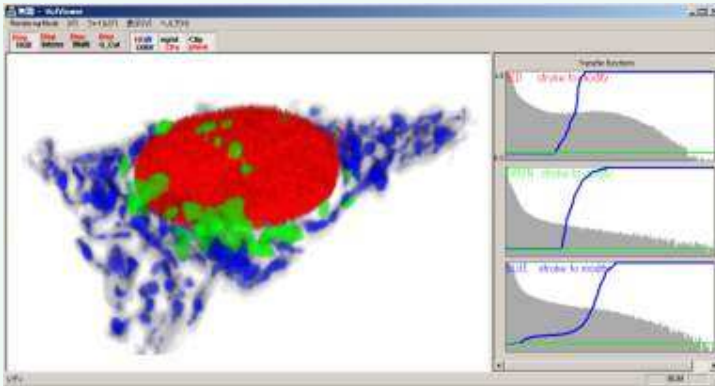
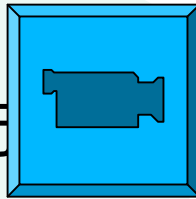


大規模並列計算機
(supercomputer):
RIKEN Integrated Cluster of
Clusters (RIKEN)

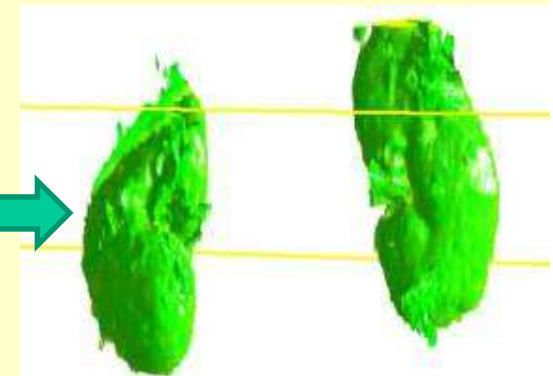
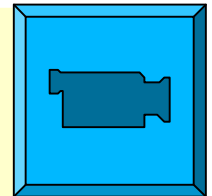
- ✓ 特徴空間・判別法・評価法・パラメータを設定
 - GUIにより容易に組み合わせを設定可能
- ✓ スーパーコンピュータでの計算を実現

インターラクティブな Volume Segmentationツールの開発

観察ツール
多チャンネル/2次元
の伝達関数

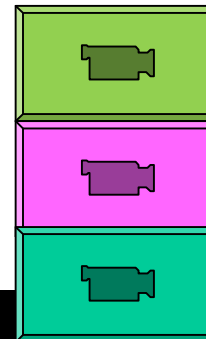


領域抽出ツール
断面上で前掲背景を
指定する領域抽出



デジタル画像解析法：これまでの成果

同じ「ものさし」で定量するための技術研究・開発



画像処理統合プラットフォームの開発

- ✓ Maeshima, et al. Nature Struct Mol Biol, 2010.
- ✓ Ijiri and Yokota, CGF, 2010, in print.
- ✓ Ijiri et al. CGF, 28(7): 1821-1828, 2009.



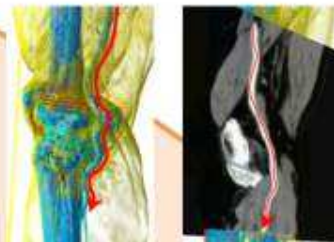
球状物体の検出



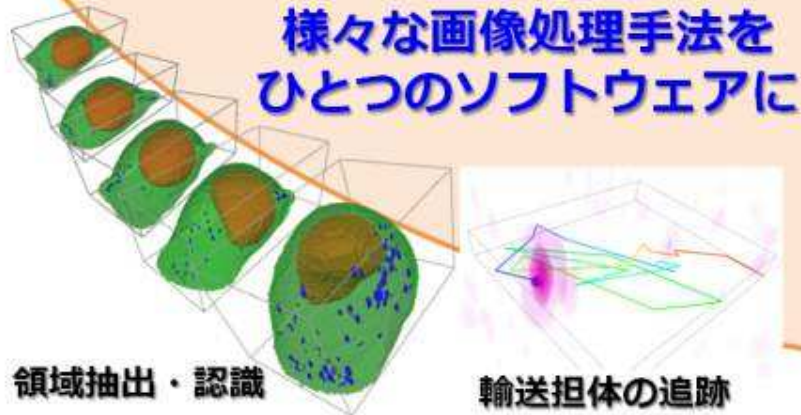
ノイズ除去



3次元可視化

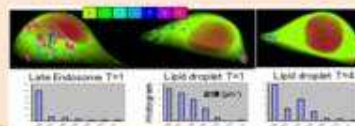


スケッチインターフェース



領域抽出・認識

輸送担体の追跡



時空間統計解析

様々な画像処理手法を
ひとつのソフトウェアに

道具として使えるソフトウェアの開発

前処理
(ノイズ除去・超解像度)



特徴抽出



領域抽出・認識



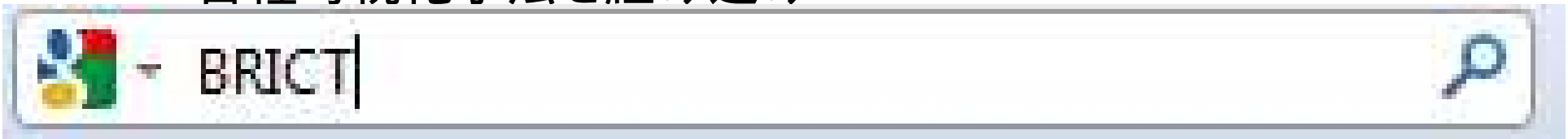
統計・幾何解析



定量化

画像処理統合プラットフォーム VCAT5

- 4次元観測画像の変換から、特徴抽出や領域分割、可視化、定量化までを扱うソフトウェア
- ソース無償公開予定(バイナリ4月公開)
- 各種画像処理をプラグインとして組み込み
 - プラグインソフトとのインターフェース完備
 - exe形式のソフトをリンク
 - 入出力の必要項目をXMLで記述
 - 入出力フォーマット(Multi-page TIFF)および 入出力ライブラリ(TIFF I/O:C++) 完備
 - 理研開発プラグイン100種
- 大量のデータを処理可能
- 各種可視化手法を組み込み

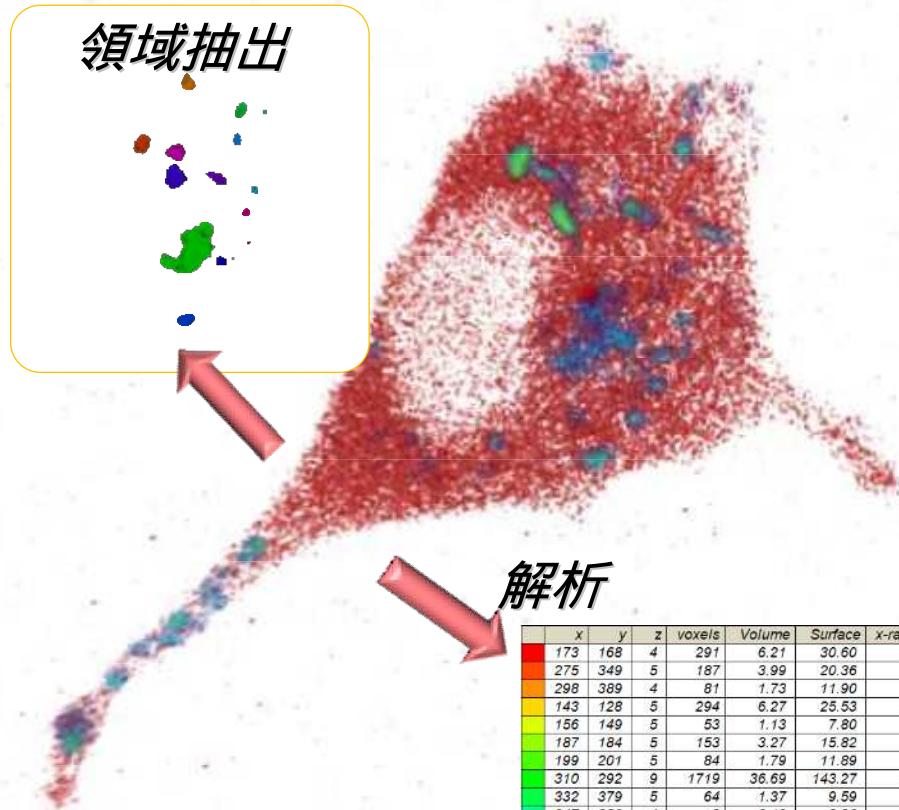


画像処理例: Live Cell Model の定量化

専門家の識別結果を模倣した
新たな領域抽出法の開発



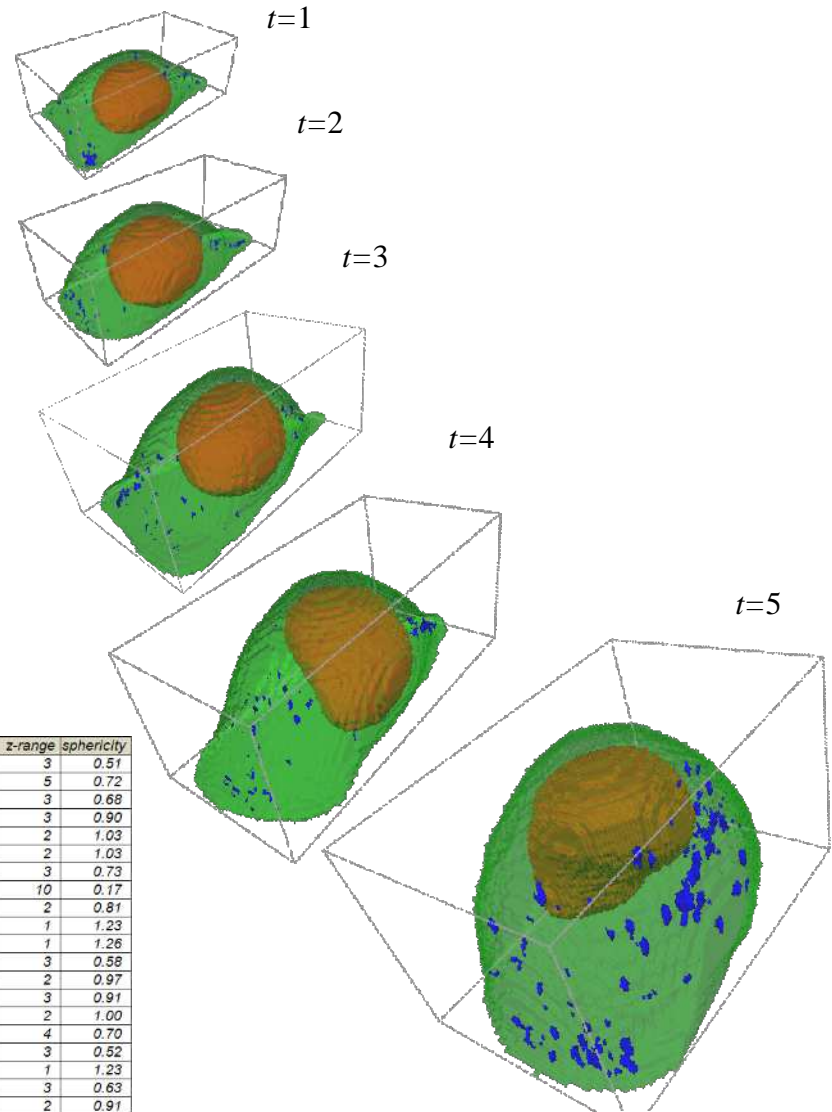
領域抽出



解析

	x	y	z	voxels	Volume	Surface	x-range	y-range	z-range	sphericity
	173	168	4	291	6.21	30.60	23	18	3	0.51
	275	349	5	187	3.99	20.36	9	11	5	0.72
	298	389	4	81	1.73	11.90	9	9	3	0.68
	143	128	5	294	6.27	25.53	12	16	3	0.90
	156	149	5	53	1.13	7.80	6	7	2	1.03
	187	184	5	153	3.27	15.82	9	14	2	1.03
	199	201	5	84	1.79	11.89	8	9	3	0.73
	310	292	9	1719	36.69	143.27	31	31	10	0.17
	332	379	5	64	1.37	9.59	7	10	2	0.81
	347	380	4	9	0.19	2.26	3	4	1	1.23
	340	291	5	7	0.15	1.89	3	2	1	1.26
	346	333	6	23	0.49	5.42	7	5	3	0.58
	331	361	5	52	1.11	7.87	6	7	2	0.97
	316	251	7	114	2.43	13.53	10	7	3	0.91
	332	289	6	45	0.96	7.07	7	5	2	1.00
	294	332	8	238	5.08	24.15	11	14	4	0.70
	318	335	9	81	1.73	12.99	13	7	3	0.52
	329	266	10	5	0.11	1.52	2	2	1	1.23
	289	346	11	125	2.67	16.24	12	9	3	0.63
	336	318	12	21	0.45	4.39	4	5	2	0.91
	340	301	12	6	0.13	1.83	3	3	1	1.03

イメージデータからの新
たな定量データの導出



ライブセルイメージデータから
の4次元形状モデルの構築

定量解析の成果一例

細胞周期エンジンの司令で核膜孔複合体の形成が開始

—細胞内で最も精緻な構造体「核膜孔複合体」の形成機構解明への一歩—

本研究成果のポイント

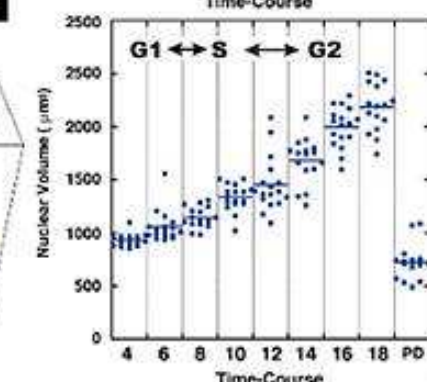
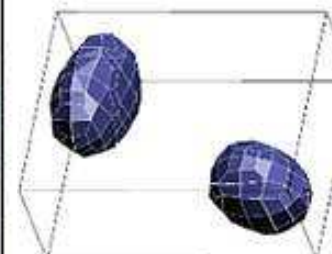
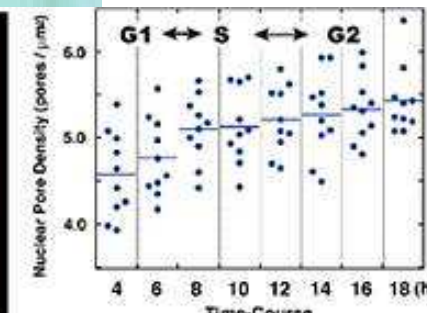
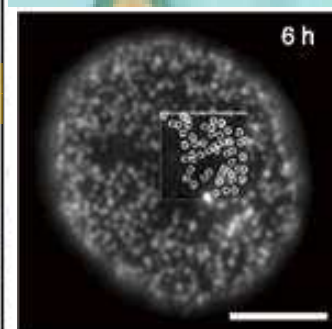
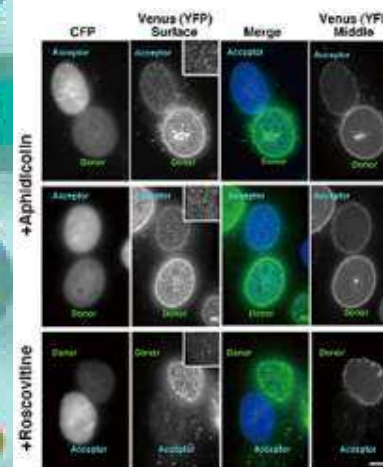
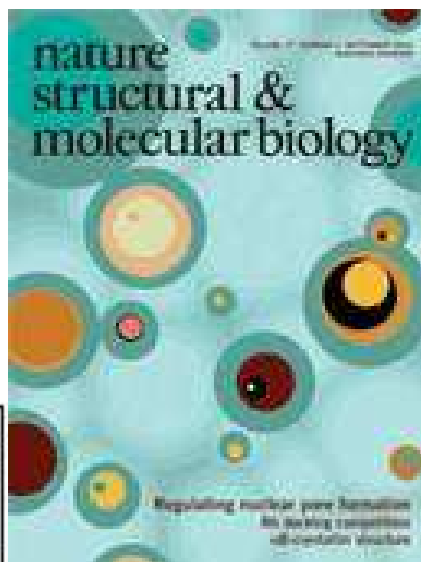
- 細胞融合法とイメージングを組み合わせた核膜孔複合体形成解析系の樹立に成功
- 核膜孔複合体形成の初期反応に細胞周期エンジン（CDK）が必須
- 新たな解析系と CDK 制御の視点が、核膜孔複合体形成の分子機構を明らかに

独立行政法人理化学研究所（野依良治理事長）は、細胞内最大の超分子構造体である「核膜孔複合体^①」形成の可視化に成功し、この形成が細胞周期エンジン^②として知られているサイクリン依存性キナーゼ（cyclin dependent kinase:CDK）の司令で開始することを発見しました。これは、理研基幹研究所（玉尾 皓平 所長）今本細胞核機能研究室の前島一博専任研究員（現、客員研究員、国立遺伝学研究所 教授）と今本尚子主任研究員らが、脳科学総合研究センター脳形態解析支援ユニットの堀川勉チームリーダーと中臣礼子技術員、イノベーション推進センターVCAD システム研究プログラム生物基盤構築チームの横田秀夫チームリーダーと西村正巨研究員らとの連携研究で得た成果です。

細胞核と細胞質の間を往來するすべての物質（イオン、タンパク質、RNA、リボソーム、ウイルス粒子など）の唯一の通り道となる核膜孔複合体は、500~1,000 個ものポリペプチド鎖から形成される、総分子量 125MDa の巨大なタンパク質複合体です。進化的にも保存された 8 方対称^③の美しい幾何学的な構造を持っており、この精緻な構造体の形成機構を知ることは、細胞の営みを理解しようとする細胞生物学者らの夢でした。しかし、細胞周期の間期^④に進む核膜孔複合体構造の形成を解析する手法は、これまで樹立されていませんでした。

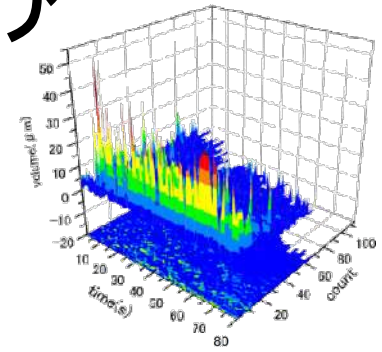
研究グループは、核内で DNA に結合しているヒストンと核膜孔複合体構成因子のそれぞれに、2つの異なる蛍光タンパク質（CFP^⑤と YFP^⑥）を結合させた安定発現株を取得し、ヒストンを CFP 標識したものをアクセプター細胞、核膜孔複合体構成因子を YFP 標識したものをドナー細胞として、細胞融合させました。この融合細胞（ヘテロカリオン）^⑦の中でアクセプター細胞由来の核膜上にドナー細胞が発現する核膜孔複合体の構成因子の蛍光輝点を観察することができると、「新生核膜孔複合体形成」が起こったと判断できます。核膜孔複合体の新生には CDK の活性が必須であること、CDK を阻害すると核膜孔複合体構築途上の形成中間体構造さえも見られないことを突き止め、CDK は複合体形成の初期反応に必要であると分かりました。

本研究成果は、英国の科学雑誌『Nature Structure & Molecular Biology』オンライン版（8月15日付け：日本時間8月16日）に掲載されます。



Nature Structure & Molecular Biology 2010.8.15

開発ソフトウェアソフトウェア



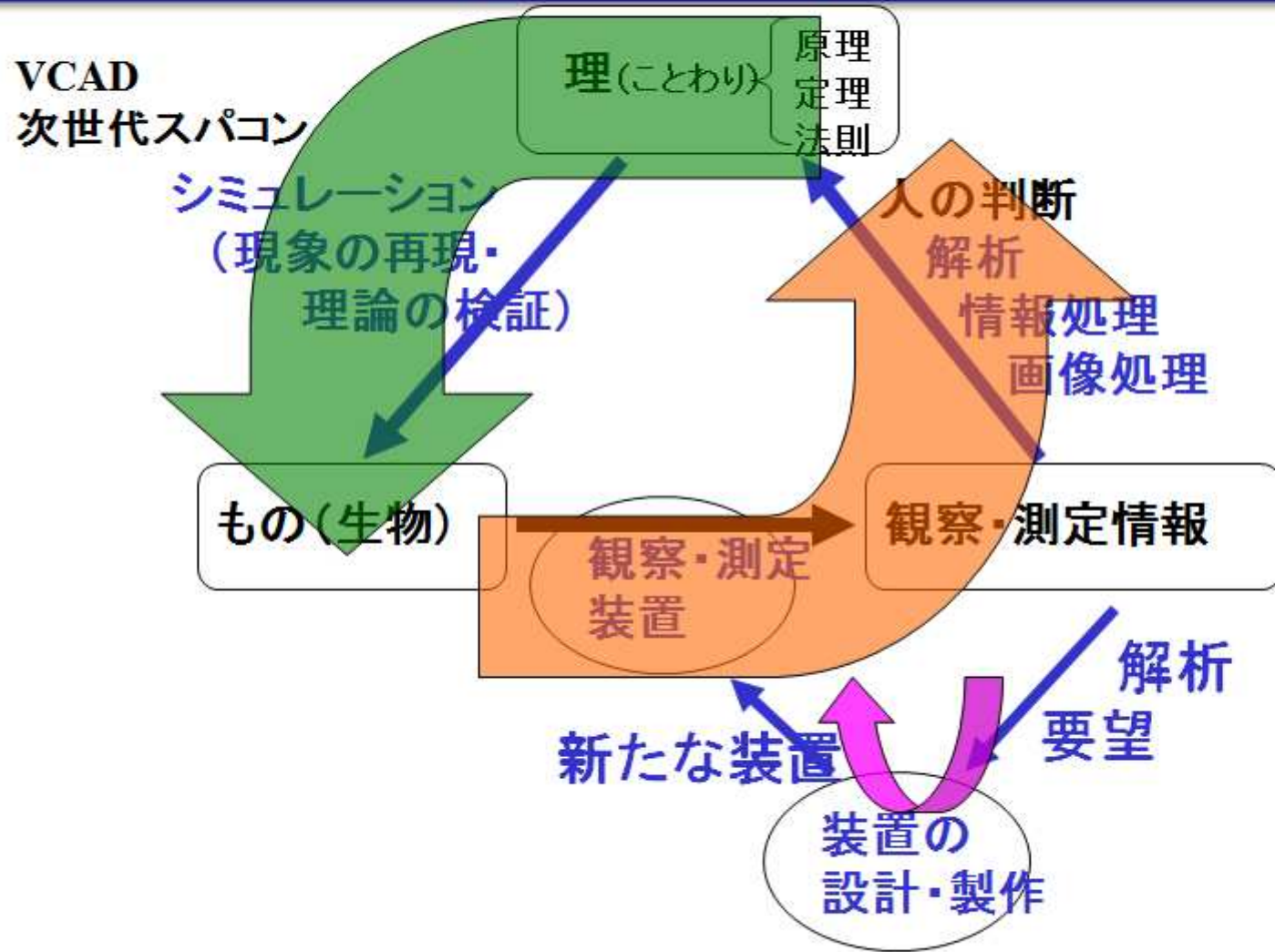
- ・ **VCAT5**: 画像処理統合プラットフォーム
- ・ **VCAT1.5.1**: 3D画像汎用領域抽出ソフト
 - 200名以上のダウンロード、医学、歯学、工学、アニメーション分野で利用
- ・ **P-Smoother**: 平滑化(ノイズ除去)・フォーマット変換
- ・ **Particle Editor**: オブジェクト追跡用時系列画像の点群配置
- ・ **MMI Generator**: Mean Shift法による領域クラスタリング
- ・ **ROI Segmenter**: 機械学習を用いた3D画像領域抽出
- ・ **Vcat property**: 3次元抽出領域の統計解析
- ・ **Graph Cut 2D**: グラフカット法による2D画像の領域抽出
- ・ **V-Tracer**: 3D画像の可視化・抽出領域の直観的な編集

「RIKEN BRIC」にて検索してください



Research Introduction

設計・計測—シミュレーション



謝辞 : Live Cell Modeling Project 2005-2007



Collaboration with 11 RIKEN'S Lab.

Modeling

V-CAD System Research Program (CIPS: Makinouchi).

- VCAD modeling team (Kase).
- Bio-research Infrastructure Construction Team (BRICT; Yokota).

Cell biology

- Cell Function Dynamics Team (BSI: Miyawaki).
- Imamoto Cellular Dynamics Lab. (ASI).
- Kobayashi Lipid biology Lab. (ASI).
- Osada Antibiotics Lab. (ASI).
- Nakano Molecular Membrane Biology Lab. (ASI).

Culture Plate development

- Maeda bioengineering Lab. (ASI).
- NIMS :National Institute for Materials Science

Flow cell development

- Ohmori Materials Fabrication Lab. (ASI).

Cell supply and maintenance

- Cell Engineering Division (BRC: Nakamura).

Live Cell Model Network

- Advanced Center for Computing and Communication (ACCC).

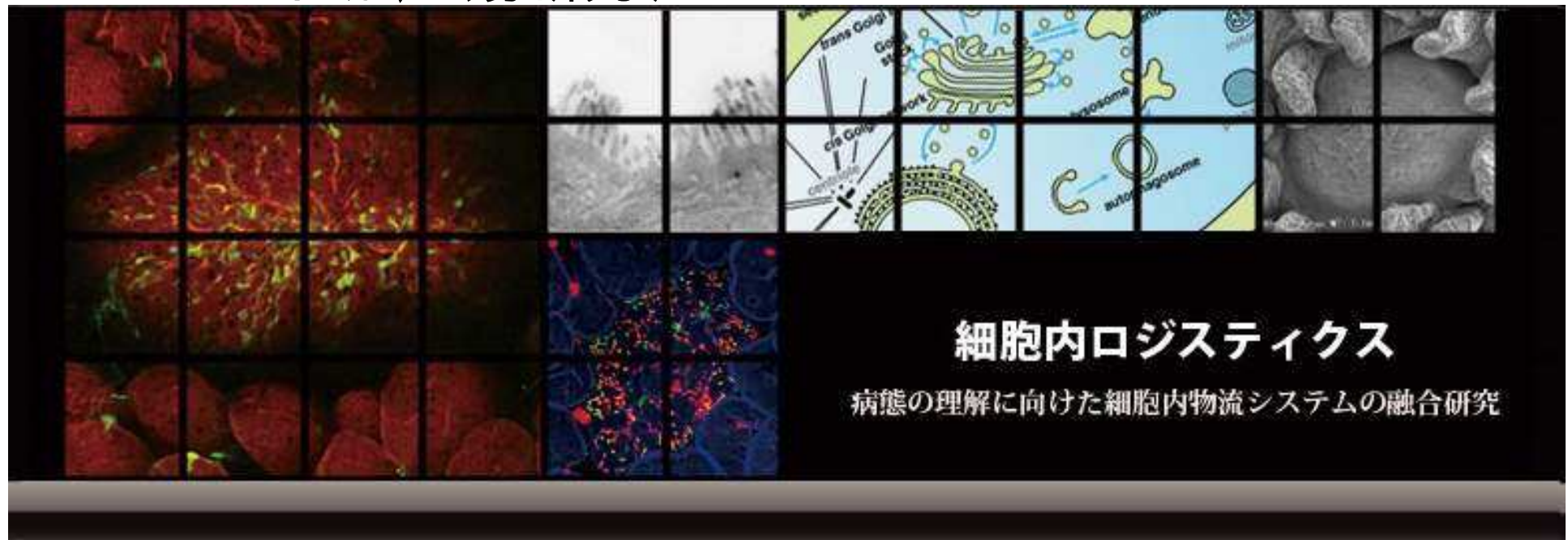


謝辞 科研費新学術領域研究「細胞内ロジスティクス」

- ・細胞内の物質移動現象(メンブレントラフィック)の解明
- ・上記現象の定量解析のための情報基盤の構築

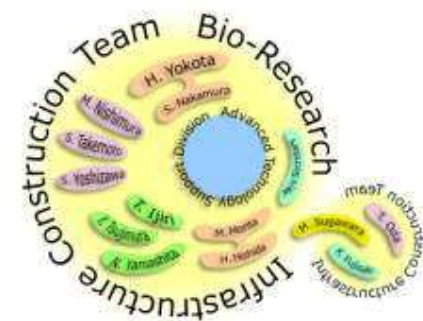
共同研究・データ提供(敬称略)

- ・大阪大学:吉森保
- ・徳島大:佐々木卓也
- ・東北大学:福田光則
- ・そのほか、公募研究班 30Lab
- ・理研RCAI:大野博司
- ・群馬大学:泉哲郎
- ・理研ASI:清水史郎





理化学研究所 生物情報基盤構築チーム



チームヘッド	: 横田 秀夫
研究員	: 吉澤信、竹本智子、井尻敬
テクニカルスタッフ	: 西村将臣、辻村有紀、中村佐紀子、山下典理男
研修生	: 森田 正彦