

共 同 研 究 部 門
J o i n t R e s e a r c h D e p a r t m e n t

高深度オミクス解析部門

High-Depth Omics Initiatives for Innovation

助 教：伊藤 由馬

Assistant Professor : Yuma Ito, Ph.D.

本研究部門では、九州大学と株式会社ニコンソリューションズとの産学連携により、高精度かつ高分解能な空間オミクス技術（高深度空間オミクス技術）の開発を目的に研究を進めている。オミクス技術の近年の発展により、遺伝子発現の網羅的解析が可能となり、細胞の機能や疾患発症機序の解明が進んでいる。しかし、従来の技術では組織を個々の細胞に分解する必要があり、細胞間の空間的な関係性を解析することが困難であった。本研究部門では、組織切片上で多種類の遺伝子発現産物の量を網羅的に測定できる空間オミクス技術を発展させ、空間情報に紐づいた単一細胞レベルかつ膨大な発現情報の解析を可能にすることで、病理組織の精密な解析を目指している。また、現在市販の空間オミクス技術は装置や試薬が高価であり、解析可能な組織や遺伝子の種類に制約があるという課題がある。本研究部門では、より柔軟でコスト効率の高い空間オミクス技術の開発を進め、広範な医学研究や診断に適用可能な技術基盤の確立を目指している。本技術の応用として、病理検査における病気の原因細胞の特定や、その遺伝子発現異常の解明があり、特にがんなどの疾患において、異常細胞の空間的分布と遺伝子発現プロファイルを関連付けることで、より精度の高い診断技術の開発に貢献することが期待できる。本研究を通じて得られる知見は、医学研究の発展に寄与するだけでなく、次世代の高精度病理診断の実用化につながることを期待される。今後、実験生物学者や臨床研究者との連携を強化し、技術開発と応用研究を推進していく。

2024年度（令和6年度）は、伊藤由馬（助教）が主体となり、株式会社ニコンソリューションズ、九州大学生体防御医学研究所のトランスクリプトミクス分野、遺伝子発現動態分野、バイオメディカル情報解析分野との連携のもと研究を開始した。

A. 蛍光顕微鏡技術を活用した多重化 seqFISH の開発

イメージングベースの空間オミクス技術である Sequential Fluorescence In Situ Hybridization (seqFISH) や Sequential Immunostaining (SeqIS) では、蛍光顕微鏡を用いて mRNA やタンパク質を連続的に染色し、画像データから細胞ごとの mRNA の個数や、タンパク質の発現強度を取得する。しかし、数百～数千種類の遺伝子を解析するには、多くの染色にかかる蛍光標識プローブの最適化、複数回の染色・洗浄プロセス、長時間の顕微鏡観察、大規模な画像データの解析など、実験コストが膨大になる。これを解決するため、1つの遺伝子を複数回染色し、その組み合わせで検出遺伝子を多

重化する方法が提案されているが、プローブ設計の複雑さや画像解析の難しさが課題となっている。そこで本研究では、蛍光顕微鏡技術を駆使し、mRNA プローブに用いる蛍光色素の特性を活かした多重化技術の開発を行った。具体的には、以下の3つの技術的改良を行った。

1) 高速デコーディング法の開発。蛍光色素の特性を活かした多重化 seqFISH データの解析（デコーディング）のために、従来の多重化手法を基礎にしたデコーディングプログラムの開発を行った。しかし、従来の seqFISH 解析ソフトウェアは、大規模な画像データの効率的な処理に対応していなかったため、地球科学分野で用いられる Xarray Python パッケージを活用し、大規模 seqFISH 画像解析ソフトウェアを開発した。このソフトウェアは並列計算に対応しており、さらに GPU リソースを利用可能にすることで、従来に比べて約 1000 倍の高速化を達成した。

2) 蛍光色素の最適組み合わせ探索。本手法に基づく多重化 seqFISH を行うには、色素特性をデコーディングに特化させた組み合わせを選定する必要がある。そこで、蛍光色素の特性を網羅的に解析し、最適な組み合わせを決定するプログラムを開発した。このプログラムを用いて、200 種類以上の色素を解析し、デコーディング精度を最大化する最適な色素セットを得た。このプログラムにより、顕微鏡システム毎に蛍光シグナルの識別精度を向上させる組み合わせを効率的に特定することが可能となった。

3) 色素を組み合わせた蛍光ビーズ調製と測定。蛍光色素の組み合わせによる多重化技術の有効性を検証するため、蛍光ビーズを用いた特性測定を実施した。特性の異なる色素の混合ビーズを調製し蛍光観察を行った結果、蛍光特性の識別が可能であることを確認した。この成果は、今後の細胞や組織への seqFISH 適用に向けた重要な定量的基盤技術となる。

B. GPU を利用した大規模空間オミクス解析の高速フレームワークの開発

イメージングベースの空間オミクス技術による、組織切片の解析では、1 回の実験でテラバイト規模の画像データが生成される。したがって、既存の細胞レベルの mRNA 輝点検出手法では大規模画像の処理に対応できなかった。また、公開されている多くの解析パイプラインは特定の実験プロトコルに依存しており、AI 等を用いた新たなイメージング技術との統合が困難であった。さらに、計算リソースの柔軟な割り当てが難しく、高次元画像処理や多重化技術の発展に対応できないという課題があった。そこで本研究では、Graphics Processing Unit (GPU) による高速化を活用した Python フレームワーク Multi-omics Extensible GPU-Accelerated-Fluorescence In Situ Hybridization (MEGA-FISH) を開発し公開した（プレプリント 1, <https://github.com/yumaitou/megafish>）。本フレームワークは、タイル状に取得された大規模画像を統合し、一元的に管理することで、手動による画像の位置関係の管理負担を大幅に軽減した。また、次世代画像形式である Zarr フォーマットを採用し、並

列処理や部分アクセスを可能にした。さらに、mRNA スポット検出や、画像位置合わせ、デコーディングなどの計算負荷の高いタスクを GPU で処理し、計算速度を飛躍的に向上させた。

本フレームワークの精度と処理速度を評価するため、MEGA-FISH と既存のツール (Big-FISH, RS-FISH) を比較した。シミュレーション画像を用いたスポット検出精度の検証では、MEGA-FISH は従来手法と同等の精度を維持しつつ、計算時間を 3.5 倍高速化することに成功した。また、GPU リソースを活用した並列計算により、スポット検出のデコード処理を従来の CPU 計算と比較して最大 1000 倍の高速化を実現した。さらに、RNA カウントの精度検証では、ヒト子宮肉腫のデータセットを用いた解析において、異なる組織セクション間で強い相関が確認された。

MEGA-FISH の計算効率を最大化するため、計算資源の使用最適化を検討した。具体的には、異なる CPU 構成 (シングルスレッド, マルチスレッド, マルチプロセス) やストレージ環境 (HDD, SSD, M.2 SSD) を比較し、計算速度への影響を分析した。その結果、マルチプロセス CPU 構成が最も高速な画像読み込みを達成し、ストレージの違いによる影響は最小限であることが分かった。また、スポット検出や画像統合処理において、GPU の優位性が顕著に現れるタスクと、CPU 処理のほうが効率的なタスクがあることが確認された。この結果に基づき、MEGA-FISH はタスクに応じて GPU と CPU を適切に切り替えるハイブリッドなリソース管理機能を実装した。

さらに、MEGA-FISH は、最新の空間オミクス解析技術と統合可能な柔軟な構造を備えており、多様な解析手法の拡張に対応できる。本機能を実証するために、高精度なタンパク質発現解析が可能である PECAb 法と、最新の AI 細胞セグメンテーション技術 MEDIAR を統合し、タンパク質発現の空間分布を高精度に解析できることを確認した。具体的には、従来の Cellpose を用いたセグメンテーションと比較して 1.4 倍の細胞検出率向上を達成した。また、PECAb 法により蛍光信号が最適化されたタンパク質発現プロファイルに対する、主成分分析 (PCA) を用いた細胞特性の分類では、上皮細胞と間葉系細胞の分離精度が向上し、より精密な細胞状態の識別が可能になった。以上の結果により、MEGA-FISH は最新の空間オミクス解析に適応し、より高度な空間 1 細胞解析や組織スケールでの細胞状態解析に活用できることが示唆された。

業績目録

プレプリント

1. Ito Y, Tomimatsu K, Nagasaki M, Ochiai H, Ohkawa Y. (Dec 2024)
MEGA-FISH: multi-omics extensible GPU-accelerated FISH processing framework for huge-scale spatial omics.
bioRxiv. DOI: 10.1101/2024.12.04.626913.

学会発表

1. 伊藤 由馬, 富松 航佑, 大石 裕晃, 安藤 寛太, 南 良直, 長崎 正朗, 落合 博, 大川 恭行 (2024/8/27)

megafish: Enhancing SeqFISH Analysis with Scalable GPU-Accelerated Image Processing Framework. (ポスター発表)

九州大学 生体防御医学研究所 第26回リトリート, 福岡.

ネットワーク A I 統計解析共同研究部門

Division of Network AI Statistics

教授：藤田 アンドレ

Professor : André Fujita, Ph.D.

当部門は 2023 年 12 月に設立され、藤田アンドレ教授、助教 1 名、客員教授 1 名の計 3 名により研究活動を展開している (2025 年 3 月現在)。

ネットワークサイエンスの起源は、1736 年にレオンハルト・オイラー (Leonhard Euler) が「ケーニヒスベルクの橋の問題」を解決し、グラフ理論を確立したことに遡る。その後、20 世紀前半から中盤にかけてネットワークの数学的モデル化が本格的に進展した。さらに、1990 年代から 2000 年代前半にかけて、現実世界のネットワークが単純なランダムグラフでは説明できないことが明らかとなり、新たなモデルが提案され、現代の複雑ネットワーク研究へと発展を遂げた。現在では、機械学習やビッグデータ解析との融合が進み、物理学、社会学、生物学、情報科学、経済学など多岐にわたる分野で応用され、その重要性はますます高まっている。

当部門では、現実世界の複雑ネットワークの解析を目的とし、グラフ理論、統計学、人工知能を融合した学際的アプローチを採用するとともに、大規模計算資源を活用し、以下の 4 つの研究を柱として推進している。

A. 生成メカニズムからの推論

本研究の目的は、高次元かつ大規模なネットワークに対する推論のための新たな方法論を開発し、それらの理論的基盤を構築することである。例えば、ネットワーク間の回帰分析とはどのような概念であるのか、すなわち、複数の予測ネットワークの集合が結果ネットワークをどの程度効果的に予測できるのかを明らかにする。また、結果ネットワークの主要な予測因子としてどのネットワークが重要となるのか、それらの係数推定値が予測精度や解釈にどのような影響を及ぼすのかを検討する。さらに、候補となる複数のモデルの中から、実証データに最も適合するモデルを選択するための適切な基準と手法についても考察する。

B. 時間変動する生成メカニズムに関連する研究

本研究では、複雑な現象をネットワークとして抽象化・可視化し、新たな科学的原理を構築することで、現象の予測および制御を可能にすることを目的としている。具体的には、ノンパラメトリック解析を用いて生成メカニズムを分析し、特定の現象を引き起こす要因、または現象の流れを変化させる (時系列への介入) 変数の探索を行う。さらに、これらの知見に基づき、予測および制御の実現可能性を検証する。

C. 大規模複雑ネットワーク解析のための効率的アルゴリズムの設計と HPC を用いたソフトウェア実装に関連する研究

多くの生物学的複雑系は極めて大規模であり，例えば脳は約 860 億個のニューロンと 100 兆個のシナプスから構成されている．本研究では，これらの大規模システムから推論を行うために，効率的なアルゴリズムの設計を行い，高性能計算（HPC）を活用したソフトウェア実装の開発を推進している．

D. システム生物学に関連する研究

長期的な目標として，A-C の成果を基盤とし，細胞レベルから社会的相互作用に至るまで，ネットワーク統計に基づく統合的アプローチを用いて，人間の行動および表現型のメカニズムを解明する研究を推進している．

業績目録

原著論文

1. Napolini N.F., Vanzele P.A.R. Tótoló P., Schüroff A., Fatori D., Vicentini Neto A.S., Barata-Silva C., dos Santos L.M.G., Fujita A., Passos-Bueno M.R., Beltrão-Braga P.C.B., Campos A.C., Carvalho A.C.P.L.F., Polanczyk G.V., Moreira J.C., Taddei C.R. (Aug 2024)
Lead contamination in human milk affects infant's language trajectory: results from a prospective cohort study.
Frontiers in Public Health. 12: 1450570.
2. das Neves W., de Souza Borges A.P., Carvalho V.J., Fujita A., de Castro Jr G. (Oct 2024)
Food aversion, systemic inflammation and intramuscular adipose tissue are mortality predictors in advanced lung cancer patients.
JCMS Rapid Communications. 7: 157-163.
3. Brito A., Tocantins F.R., Brentani H., Fujita A., Taddei C.R., Beltrão-Braga P.C.B. (Dec 2024)
Autism spectrum and gastrointestinal health: screening on the influence of environmental factors on gastrointestinal problems.
Autism Research. 17: 2535-2546.
4. Guzman G.E.C., Laffitte M.E.G., Fujita A., Stadler P.F. (Jan 2025)
Primitive, edge-short, isometric, and pantochochordal cycles.
The Art of Discrete and Applied Mathematics. 8: 2.
5. Guzman G.E.C., Stadler P.F., Fujita A. (Jan 2025)
A message-passing approach to obtain the trace of matrix functions with applications to network analysis.

Numerical Algorithms. 1-22.

6. Fatori D, Shephard E, Benette D, Napolini NF, Guzman GEC, Wang JYT, Tótolo P, Mafra AL, Isaias C, dos Santos DP, Russo FB, Kobayashi G, Argeu A, Teixeira M, Mattiello-Sverzut AC, Fernandes MTB, Petian-Alonso DC, Brentani H, Scliar M, Schüroff PA, Zuccolo P, Lerner P, Geraldini S, Euclides VLV, Matijasevich A, de Campos AC, de Carvalho ACP, Fujita A, Taddei CR, Passos-Bueno MR, Beltrão-Braga P, Polanczyk GV. (Mar 2025)

Identifying biomarkers and trajectories of executive functions and language development in the first 3 years of life: design, methods, and findings of the Germina cohort study.

Development and Psychopathology. 5: 1-11.