

令和 4年 7月 29日

国立大学法人 浜松医科大学  
学校法人 関西学院大学

## 脳領域間の境界で分子構成が急激に変化していることを

### マスイメージングと AI を用いて発見

#### <研究成果のポイント>

- 視床や海馬などの脳領域同士の境界付近で、生体分子の構成がどのように変化しているかについて詳しいことは不明でした。
- 今回、マスイメージングを用いて脳領域の分子構成を測定し、AI でその特徴を解析した結果、脳領域の境界付近で分子構成が急激に変化していることがわかりました。
- この急激な分子構成の変化は、線状の境界として可視化されました。
- 本研究成果は、標的とする領域に効果的に作用する薬物の開発に貢献することが期待されます。

※本研究成果は、米国科学誌「**Journal of the American Society for Mass Spectrometry**」に日本時間 2022 年 7 月 26 日に公表されました。

#### <概要>

浜松医科大学細胞分子解剖講座・国際マスイメージングセンターの華表友暁准教授と瀬藤光利教授・センター長らの研究グループは、生体分子の分布を可視化するマスイメージング技術と、膨大なデータから特徴を抽出する AI 技術とを融合させ、視床や海馬などの脳領域に特徴的な分子構成が脳領域間の境界付近で急激に変化していることを発見しました。この急激な分子構成の変化は、マウスとラットの脳組織切片を用いて線状の境界として可視化されました。生体組織中の分子構成は薬効に影響を与えると考えられることから、この発見は、標的とする領域に効果的に作用する薬物の開発に貢献することが期待されます。

#### <研究の背景>

脳組織には感情や記憶、感覚、運動調整といった特定の機能を司る脳領域が存在し、脳領域間で情報がやりとりされています。例えば、視床と大脳皮質との間では、視覚や聴覚といった感覚の情報がやりとりされ、運動や思考に反映されると考えられています。脳組織は膨大な数の細胞からなり、一つ一つの細胞は膨大な種類の分子から構成されています。つまり、分子構成の特徴を知ることは、その脳領域の特性を知ることの意味しています。しかし、脳領域同士の境界付近で分子構成がどのように変化しているか（急激に変化する線状の境界なのか、段階的な変化をもつ緩衝地帯のような境界なのか）については、詳しいことはわかっていませんでした。

本研究では、脳領域の分子構成を知るためにマスイメージング (IMS) 技術を、膨大な分子構成データから脳領域ごとの特徴を抽出するために AI 技術を各々適応させ、脳領域間の境界付近で分子構成がどのように変化しているのかを検証しました。

#### <研究の成果>

マウスおよびラットから摘出した脳組織について数  $\mu\text{m}$  の薄い切片を作成し、脱離エレクトロスプレーイオン化マスイメージング (DESI-IMS) またはマトリックス支援レーザー脱離イオン化マスイメージング (MALDI-IMS) により測定し、脳領域の分子構成に関する情報を

取得しました。近年、日常的に利用されるようになった「顔の特徴」を抽出する画像認識 AI を「分子構成の特徴」を抽出するために改変し、脳領域ごとの「分子構成の特徴」の度合い、つまり“その領域らしさ”を数値化しました。その結果、脳領域間の境界付近で急激に“その領域らしさ”が変化していることがわかり、線状の境界として可視化されました。

### <今後の展開>

我々が着目した「分子構成の特徴」は、組織中の分子環境状態を強く反映しています。分子環境状態は、生理的な機能はもちろん、投与された薬物が特定領域に到達して代謝・排泄される過程（薬物動態）に対しても影響を与えると考えられます。そのため、標的とする領域に対してより効果的に作用する薬物の開発に今回の成果が貢献することを期待しています。

### <用語解説>

**マスイメージング**：試料中の分子をイオン化（原子・分子レベルの微細な状態）にし、その質量数と数を測定することにより、その分子が何なのかを知る分析手法を質量分析といいます。マスイメージングは、この質量分析を薄く切った組織などに対して二次元的（縦横）に繰り返し行い、組織中の分子の分布を可視化する技術のことです。

**分子構成の特徴を抽出する AI**：今回は、教師あり深層学習（ニューラルネットワーク）という手法を用いました。顔写真から「顔の特徴」を抽出する場合、写真データを画素や色ごとに濃淡を数値データに変換します。見本となる何枚もの顔写真（教師データ）から数値データを入手し、顔に特徴的な数値の並びを計算式（学習モデル）で表します。この学習モデルをつかって様々な写真から「顔の特徴」らしさを判定して数値化することが可能になります。今回の研究では、マスイメージングデータを多数の“画像に似たデータ”に変換することで、分子構成の特徴を抽出する学習モデルを作成しました。

### <発表雑誌>

Journal of the American Society for Mass Spectrometry  
(<https://doi.org/10.1021/jasms.2c00080>)

### <論文タイトル>

Changes of mass spectra patterns on a brain tissue section revealed by deep learning with imaging mass spectrometry data.

### <著者>

Hidemoto Yamada, Lili Xu, Fumihiro Eto, Rei Takeichi, Ariful Islam, Md. AI Mamun, Chi Zhang, Ikuko Yao, Takumi Sakamoto, Shuhei Aramaki, Kenji Kikushima, Tomohito Sato, Yutaka Takahashi, Manabu Machida, Tomoaki Kahyo, Mitsutoshi Setou (山田 秀元、許荔荔、衛藤 史博、竹市 怜生、アリフル イスラム、エムディ アル マムン、張 弛、矢尾 育子、坂本 匠、荒牧 修平、菊島 健二、佐藤 智仁、高橋 豊、町田 学、華表 友暁、瀬藤 光利)

### <研究グループ>

この研究は、浜松医科大学と関西学院大学との共同研究で行われました。また、文部科学省先端研究基盤共用促進事業（顕微イメージングソリューションプラットフォーム、JPMXS0410300222）、日本医療研究開発機構（創薬基盤推進研究事業、21ak0101179）、科学研究費補助金基盤 S（JP18H05268）、金原一郎記念医学医療振興財団基礎医学医療研究助成（16K147）、上原生命科学記念財団来日研究生助成（許荔荔）の支援を受けて行われました。

<本件に関するお問い合わせ先>

国立大学法人 浜松医科大学細胞分子解剖学講座  
〒431-3192 浜松市東区半田山 1-20-1  
准教授 華表 友暁  
Tel: 053-435-2086、Fax: 053-435-2468  
E-mail: kahyo@hama-med.ac.jp

<参考図>

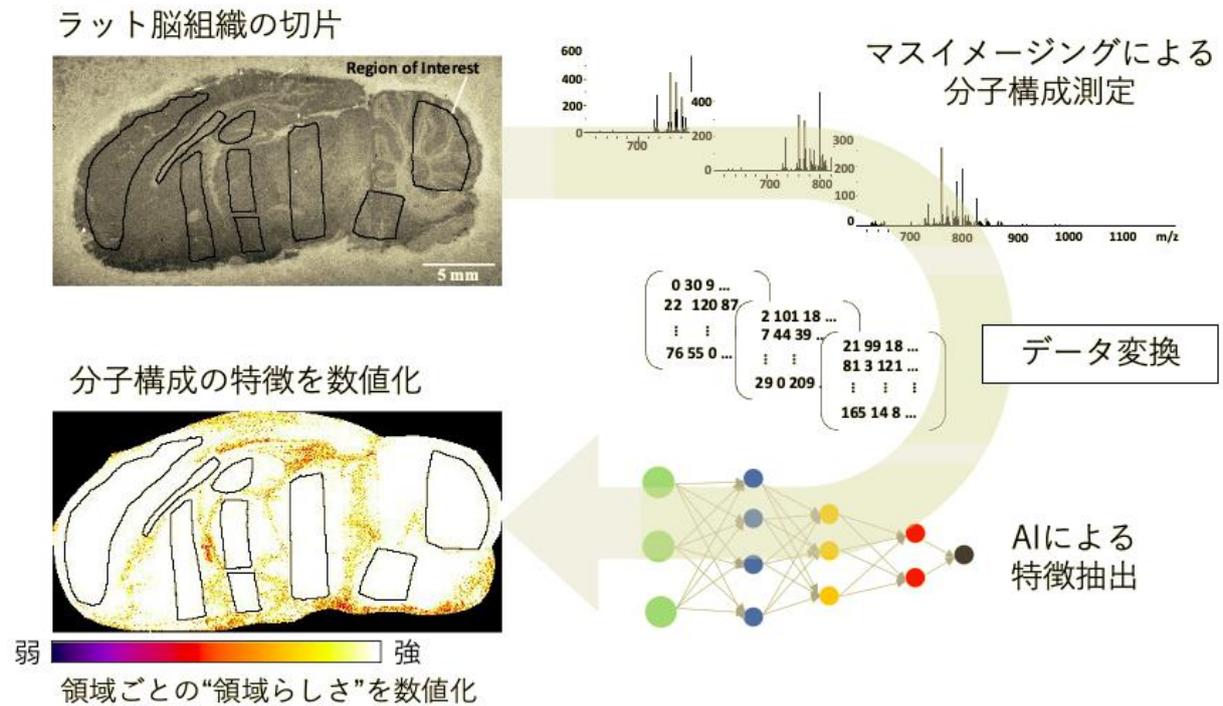


図 マスイメージングと AI により生体組織中の特徴的な分子構成の変化をイメージング  
マスイメージングにより脳組織切片上の極小領域における分子構成を測定しました（数万箇所）。  
「顔の特徴」を抽出する AI を改変し、「分子構成の特徴」を代表的な箇所（左下図黒線枠内）から抽出し、全脳領域を数値化しました。特徴 = “領域らしさ”の強弱から、線状の境界が可視化されました。