

1

バイオイメージ・インフォマティクス概要

内田 誠[†]

キーワード バイオイメージ, 画像処理, パターン認識

1 まえがき ～画像情報学と生物学の協働～

画像情報学を主分野とする本誌の読者に、生物学に詳しい方はどれぐらいいるだろうか？ おそらく、そう多くはないと思われる。画像情報学に携わる筆者も、数年前まではまったく不案内であった。しかしながら、生物学研究分野を覗いてみると、さまざまな生命現象、例えば細胞内の分子レベルの現象が、高度に進歩したイメージング技術により、静止画像・動画像として観察されている。このように、画像情報学と生物学の2分野は密接に関係しているものである。

本稿は、本誌の主たる読者である画像情報学研究者・技術者の方々に、生物学との協働に興味を持って頂くことを目的としている。この「バイオイメージ・インフォマティクス」と呼ばれる融合的研究分野の進展が、生物学に歓迎されることは間違いない。そして同時に、画像情報学においても魅力的な新応用や新技術開発のチャンスとなることは間違いない。これが本稿で主張したいことのすべてである。

とはいえ、両分野の間にはいろいろな点でハードルがありそうだと想像し、二の足を踏む方も多いのではないかと思われる。エンジニアリングとサイエンスにおける目的意識の違いや、「用語の壁」すなわち背景知識の違いが気になる場合もあるだろう。また、そもそも「生物学のために画像情報学が何をできるか」、「生物学から何が求められているか」といったニーズ・シーズがお互いにわからないケースも多いと思われる。しかし、ここ数年における生物研究者との共同研究経験に基づいて言えば、いずれの点も恐れる必要はないように思われる。ニーズ・シーズについては、議論を重ねることで自ずとわかってくるであろう。その議論の障害になりそうな用語の壁も、お互いがケアすることで、大きな問題にはならない。そもそも、生物学が画像情報学を本当に必要とするならば、用語の壁を理由に突き放す訳がない(逆もまた然り)。実際、筆者に生物学の知識のほとんどないことがわかると、極めて平易な言葉を使って説明しなおしてくれるのが常である。そして、われわれも

すべての生物学用語を理解する必要もないのである。

画像情報学にとってより切実なハードルとして、単なる道具として使われて終わるのではないか、という危惧もあるかも知れない。実際、言われるままに定量化のためのソフトを開発・提供するだけならば、その可能性もあり得る。しかし、画像情報学のエキスパートとしての立場から、定量化に関する意見とアドバイスを与え、さらに、定量化の次のステップとしての知識発見・現象理解に繋がる成果を出せれば、もはや単なる道具とは言えまい。要するにこの点も、ニーズ・シーズに関する議論を重ねることで解消できると思われる。

生物学との協働が画像情報学分野における新技術開発のチャンスであると上述した。わかりやすい例として、分裂する物体のトラッキングが挙げられる。画像情報学が普段対象とする環境においては、変形する物体はあっても、分裂する物体はあまり見当たらない。一方、生物学では、発生初期の卵割など、細胞分裂が起こる(途中で死んで消える細胞もある)。このため、分裂物体のトラッキング手法の開発ニーズがごく自然に存在する。対象のアピランス情報がまったく使えない追跡問題もある(GFP輝点追跡)。こうした対象の持つ独特な性質に加え、後述するように、バイオイメージにはさまざまな困難性もある。したがって、それに打ち勝つロバスタな手法も必要になる。以上の事実は、既存の画像処理技術では扱ってこなかった、新しいそして魅力的な問題が多く存在することを意味している。

ご存知のように、画像情報学には、パターン認識など、人間の持つ能力の不思議さを改めて考えさせられる課題が多い。生物学においても、課題の多くは、生体の不思議さの探求にある。多少強引かも知れないが、両分野には、画像という情報メディアを共有している点だけでなく、実は研究の根源的な視点においても、このように共通点が見出されるのである。

2 生物学におけるイメージングの役割と現状

本特集号の他の記事において紹介されるように、バイオイメージング技術の発達は著しい。驚くべきことに、細胞内における「個々の」タンパク質分子の動態までもが、動画

[†]九州大学

"Introduction to Bioimage Informatics" by Seiichi Uchida (Kyushu University, Fukuoka)

像として観察できる。この動画像の獲得は、タンパク質分子を蛍光させる技術と、その蛍光をイメージングする蛍光顕微鏡技術の両方のブレークスルーがあって実現できたものである。タンパク質分子の蛍光には、主としてGFP (Green Fluorescent Protein) が使われている*1。ここで観察されるのはタンパク質分子が発する蛍光であるので、個々の分子は蛍光輝点として観察される。そして、そのタンパク質が局在している領域は、蛍光輝点群として観察される。GFPは緑色に蛍光するが、現在は別の色の蛍光も可能になっている。したがって、1生体内の複数種のタンパク質分子をそれら異なる色で蛍光させることで、それらタンパク質の共局在の様子も観察できる*2。他にもさまざまな驚くべき技術が、イメージングを、そして生物学を日進月歩させている。例えば、共焦点顕微鏡による4Dイメージング(3D像の時系列)や、観察対象(生体試料)を透明にして深部までの観察を可能にする技術*3までもが開発されている。

こうして得られるイメージングの結果は、さまざまな生命現象の定量化を可能にする。生物学における定量化には、ターゲットだけを化学的もしくは物理的に分離抽出するなど、イメージング以外にも方法がある。シーケンサによるDNAの塩基配列同定も、一種の定量化である。しかし、ターゲットの「空間的な広がり」が定量化できる点において、イメージングの果たす役割は大きい。さらに動画像イメージングでは、ターゲットの「動き」が得られるのも大きなメリットとなる。もちろん、現象を直接で目で観測して確認できる点も重要であろう。イメージングがどれくらい生物学に寄与しているかは、細胞生物学のバイブルとされる“Molecular Biology of the Cell”(「細胞の分子生物学」)¹⁾に、細胞内に広がるマイクロ世界のさまざまなイメージング結果が数多く散りばめられているのを見れば、直ちに理解されるであろう。細胞内のマイクロな分子生物学に限らず、よりマクロな、例えば1個体(線虫や昆虫、植物一株)や個体群の観察に基づく生物学研究においても、静止画像・動画像が利用されている。

こうしたイメージング技術の向上や、画像情報学の技術的な進捗速度に比べて、イメージング結果の計算機により自動解析・定量化の広がり方は、今一つ遅いように思われる。ImageJ²⁾やFiji³⁾のように、バイオ系研究で利用されている画像処理プラットフォームも存在し、またそれらのために開発されたさまざまなマクロも存在する。しかし、多様なバイオイメージにおける多様な解析タスクに答えられている状況ではない。さらに、画像情報学の最新技術が

即座に反映されるという状況でもない。さらに、マクロはあっても、適切に動かすためには適切にパラメータを設定する必要があり、そしてそのためには各技術の原理を知る必要がある。その際のハードルも、画像処理の積極的利用を鈍らせる一因になっているだろう。

その結果、最悪の場合には、生物学研究者の目視による解析・定量化が行われることになる。目視の場合、明らかに次の問題がある。

- (1) 対象とする画像・映像の量には限界があるので、精度の低い解析結果となる恐れがある
- (2) 見えやすいところだけを見て、一方で重要な現象を看過するなど、主観的判定によるバイアスが発生する危険性がある

これまでに筆者は、数ヶ月にも及ぶ目視実験をさせて苦に思わない生物学研究者に何人も会った。したがって、(1)については力技で解決できる可能性もある。しかし、(2)の「客観性の欠如」に関する危険性は依然として残る。

さらに、定量化結果をさらに解析することで生命現象を理解しようとする試みも、あまり広がっていないように見える。譬えてみれば、定量化の道具(例えば、身長、体重、体温、血圧を計る道具)ができたとしても、得られた数値群を適切に解釈して診断するには至っていない。文献4)にもあるように、画像認識技術をバイオイメージに適用し、生体組織の分類や状態判別に利用するケースは存在する。しかし、やはり状況は上述の定量化の場合と同じである。すなわち、最近の認識技術が積極的にされたり、その対象に特化した新たな認識手法が考案されたりといった状態には至っていない。

3 バイオイメージ・インフォマティクス

バイオイメージ・インフォマティクスは、こうした状況に次の二点より貢献しうる融合研究である。第一には、バイオイメージが見せる種々の現象の自動定量化技術を提供する。自動化の結果、扱えるデータ量が増え、さらにさまざまな人為バイアスを取り除ける。第二には、定量化のその先に来るべきものとして、知識発見・現象理解のための技術を提供する。塩基配列と対象とした「バイオインフォマティクス」においては、情報学の力によりすでに古くからさまざまな発見がなされており、それに基づくモデル化等も行われている。これと同様のことが、画像を対象としても実現できると期待される。特にパターン認識や推論、数理モデリングの技術は、バイオイメージを対象とした場合でも有用であろう。

バイオイメージ・インフォマティクスには、ほとんどすべての画像処理技術、パターン認識技術が利用できる。定量化のためには、画質改善(各種フィルタリング、ノイズ除去、輝度補正、強調、超解像、逆畳み込み)、二値化・多値化、対象検出(輝点、線分、特定形状)、領域分割、オ

*1 それをオワンクラゲにおいて発見した下村脩博士は、2008年にノーベル化学賞を受賞している。

*2 例えば、2種類のたんぱく質をそれぞれ緑色と赤色に蛍光させると、共局在領域は黄色にイメージングされる。

*3 <http://microscope.olympus-global.com/uis2/jp/scaleview/>

プティカルフロー、トラッキング、イベント検出が必要であろう。一方、知識発見・現象理解のためには、画像マッチング、時系列パターンマッチング、機械学習、物体認識、時系列パターン認識、映像理解、異常検出、統計的モデル、構造的モデル、時系列モデル、群衆解析、推論、大規模画像処理などが利用できよう。もちろんこれらのいずれか一つを使えば済むという話ではなく、複合的に利用してシステムを構築する必要がある。

以上に加えて、イメージングの過程では、3次元コンピュータビジョンの技術も使われている。例えば、線虫全体というやや大きなものから、細胞内器官のような微小なものまで、さまざまなものを対象とした3次元再構築技術が利用されている。その方法論もさまざまで、複数のスライス像の統合に基づくものや、同種の粒子画像を数千~数万個集めて、ノイズをキャンセルしながら統合する方法(単粒子再構築法)などがある¹⁾。

バイオイメージの解析目的や撮影対象は多様であるため、本稿においてはバイオイメージ・インフォマティクスの具体的課題を列挙することは控える。興味ある読者は、関連の解説記事を参照されたい。文献5)では、定量化を含めた基本的な課題群が列挙されている。文献6)は、主として画像認識の利用先が、基本的なパターン認識手法の概要とともに論じられている。他の解説記事に、文献7)8)がある。

4 バイオイメージ・インフォマティクスの難しさ

画像情報学研究の多くは、われわれが日常的に見えている世界を相手にすることが多い。このことは、画像処理のための標準画像群や画像認識の標準データセットの内容からもわかる。すなわち、多くは一般的なカメラによって撮影された、人物像や日常的な情景である。

一方、バイオイメージ、特に顕微鏡画像は、こうした日常的な画像とはかなり違った性質を持っている。一言で言えば、非常に困難な扱いにくい対象である。この困難さは、以下の通り、主として撮像過程に起因したものと、イメージングの対象の性質に起因したものに大別できる。

(1) 撮像過程に起因したもの

- (a) ノイズ：特に蛍光顕微鏡は、微弱な蛍光を増幅して観察するためにノイズが多くなりがちである。蛍光を強くするには単純には励起光を強くすればよいが、いわゆる退色や光毒性の問題が発生するために限界がある。さらに、観察対象以外の自家蛍光もノイズになり得る。
- (b) 低解像度：空間的および時間的な解像度が不十分な場合がある。空間的には、光学系に起因したぼけの影響がある。励起と蛍光観察を繰り返して動画像を得る場合は、時間的な解像度が低くなる。これは対象追跡を著しく困難にする。さらに深さ

方向にも走査を行う4Dイメージングにおいては、深さ方向の解像度ならびに時間方向の解像度の両方が低くなる。

- (c) 膨大なデータ量：イメージングの結果が、ギガバイト、テラバイト単位となる。特に3D/4Dイメージングをできるだけ高解像度かつロスレスで、さらに長時間にわたって撮像した結果のデータ量は、膨大なものとなる。実際、昨今の顕微鏡付属のハードディスクドライブは、テラバイトクラスとなっている。

(2) 対象の性質に起因したもの

- (a) 組織間で明瞭な境界が見られない場合がある。そもそも対象が(半)透明な場合もある。さらに何を持って境界とすべきかが、そもそも定義しづらい場合もある。
- (b) 手前と奥の対象が重なって見え、分離できなくなる場合がある。対象が半透明な場合はさらに深刻である。
- (c) 対象が大量に存在する場合がある。例えば、タンパク質分子やオルガネラ(細胞内器官)は、1画像内に大量に存在し得る。前者を蛍光観察すると、あたかも球状星団や散開星団のように、かなり密集する場合もある。
- (d) 対象に「見え」の情報が乏しい場合がある。蛍光観察したタンパク質分子は、単なる輝点でしかない。前項のようにこれが大量かつ密に存在すると、追跡が著しく困難となる。
- (e) その一方で、極めて複雑に変形する場合がある。小胞体や細胞骨格のような形状が一定しないものも多い。発生・成長の過程での変形もある。線虫のような、柔らかな生体もある。
- (f) 動画像として観察中に、対象が分裂したり消滅(例えば細胞死)したりする。蛍光観察では、励起光が届く範囲の外に出て「消滅」、もしくは届く範囲に入って「出現」する。
- (g) 生命現象のモデル構築を目的とする場合、そのエビデンスを得るための定量化の段階では、モデルを仮定できない。例えば対象追跡において、普段使われる等速運動モデルを導入してよいかどうかは、生物学的知見に裏付けられた慎重さが必要になる。同様に、認識問題について、クラスを明確に定義できない場合もあると思われる。

前述したように、こうした困難性の存在は、一方で新技術開発のチャンスでもある。上記に示すような「対象が不安定」、「使える情報が少ない」状況下で、通常的手法で満足の行く精度を得るのは難しいだろう。最適化に関するタスクであれば、いわゆる不良設定問題になりがちで、したがって、局所解に陥りやすい。幸いバイオイメージの解析

については、必ずしもリアルタイムでなくてもよい場合が多く、大量の計算を必要としても、新しい着想に基づく頑健な手法が歓迎される可能性もある。

一方で、画像情報学研究者が起こす「オーバスペック」には注意すべきと思われる。解析対象の難しさに目が行くと、それを何とか克服しようとして、不要なものまで測ってしまいがちである。例えば、生体組織の動きを見ようとするときに、組織を構成するすべての要素(細胞)をそれぞれ分離追跡する必要があるかは、ケースバイケースである。文献9)においては、傷口が治る際の細胞移動を画像解析する際に、最も単純なフレーム間差分を用いている。細胞が移動した領域は差分が大きな領域として可視化されるので、傷口からどの程度の深さまで移動が起こるかが、一目瞭然となる。生物学研究者の解析目的と利用可能技術を適切に結び付ける技量は、共同研究を成功させる上で、最も必要とされるものであり、そのためには両者の十分な議論が必要であろう。

バイオイメージ・インフォマティクスが進展し、不可欠なものとして生物研究者に認識されるようになれば、イメージングの方法自体が変化する可能性もある。現状のイメージングは、やはり人間の目視を前提にしている。しかし人間の目の特性と機械の目の特性は異なる。機械にとって処理しやすいようにイメージングできれば、上述の難点も解消できる可能性がある。例えば水槽中のメダカの追跡タスクならば、上面だけでなく側面からも同時撮影すれば、問題は容易になる。文献10)では、目視観測に適するとされている位相差顕微鏡画像について、それが計算機による画像処理(しきい値処理による領域抽出)に適していないことを指摘している。そして、この問題の改善には、位相差を取る前の画像に戻すべきと主張し、そのための具体的な画像処理方法(Preconditioning)を提案している。

5 む す び

本稿では、画像情報学と生物学の融合分野であるバイオイメージ・インフォマティクスについて、その重要性和困難性について述べた。顕微鏡画像を対象とした画像処理研究は、散発的ながら過去に国内でも萌芽は見られた。ただし、冒頭に述べたように、イメージング技術の発達に伴い、顕微鏡画像と言っても非常に多様化している。したがってより一層の融合が必要になっている。

こうした動きは世界的なものである。雑誌Nature Methodsが2012年6月号にこの分野の特集号を組んでいることもその証左である。カーネギーメロン大学では、Center for Bioimage Informatics^{*4}が、この分野の先駆的研究者であるProf. Murphy教授により創設された。そして最初の国際

ワークショップが2005年に開催され¹¹⁾、Wikipediaのエントリー(Bioimage Informatics)も2009年4月に創設された(ただし、未だに英語版のみ)。2012年より、雑誌Bioinformaticsの論文投稿カテゴリーの一つになった¹¹⁾。

国内の動きとしては、「バイオイメージ・インフォマティクスワークショップ」が2011年より開催されている^{*5}。2013年には第6回を迎える「定量生物学の会」^{*6}でも、バイオイメージ・インフォマティクスに関する発表は多い。これら二つの学術集会は、いずれも生物系から情報学系への歩み寄りの場を提供としている。なお後者については、雑誌「月刊実験医学」2013年5月号において「定量的生命科学の最前線」として特集号が生まれ、わかりやすい解説記事群が参考になる。画像情報学が主体の場としては、ビジョン技術の実利用ワークショップ(ViEW)での細胞画像を題材とした外観検査アルゴリズムコンテストが2010-2012年の3年間開催され、好評を博した。2010年、画像の認識・理解シンポジウム(MIRU)においても、分野融合を図るためのワークショップが開催された。2013年12月には、国際会議1st International Workshop on BioImage Recognition (BIR'13)^{*7}が愛媛県松山市にて開催予定である。信学誌に解説記事も寄稿されている¹²⁾¹³⁾。そして本誌においても今回の特集が組まれた。自身のことで恐縮であるが、生物研究者に向けた画像処理とパターン認識技術の解説記事を、生物系国際雑誌に執筆した¹⁴⁾。このように、特に最近、国内においても動きが活発になっている。

最後に一言、生物系研究者の中には、画像情報学に精通された方々も少なからず居られることを断っておきたい。顕微鏡と直接関連した光学系の技術だけでなく、イメージング後の処理も含めたすべてをこなせる、極めて多才な方も居られる(もちろんウエット系の実験もできる)。その事実は、本特集記事の執筆陣からも確認できよう。また、画像に限らず、統計的モデリングなどの数数学的技法の専門家も多い。こうした研究者の方々と協働し、議論を交しながら、未知の生命現象の解明を目指すと同時に、分野間の壁を崩していくのは、極めてエキサイティングと思われる。少しでもご興味のお持ちの方は、是非ともご参画いただければ幸いである。

(2013年6月7日受付)

【文 献】

- 1) B. Albertsほか著、中村桂子ほか訳：Molecular Biology of the Cell (細胞の分子生物学)、第5版、ニュートンプレス(2010)
- 2) C.A. Schneider, W.S. Rasban and K.W. Eliceiri: "NIH image to ImageJ: 25 years of image analysis", Nature Methods, 9, 7, pp.671-675 (2012)
- 3) J. Schindelin, et al.: "Fiji: an open-source platform for biological-image analysis", Nature Methods, 9, 7, pp.676-682 (2012)
- 4) N. Orlov, L. Shamir, T. Macura, J. Johnston, D.M. Eckley, I.G.

*5 <http://www.bioimageinformatics.jp>

*6 <http://www.q-bio.jp>

*7 <http://is-candar.org/bir13>

*4 画像情報学研究者の金出武雄教授も同センターのAffiliated Faculty である。

Goldberg: "WND-CHARM: multi-purpose image classification using compound image transforms", Pattern Recognition Letters, **29**, pp.1684-1693 (2008)

5) H. Peng: "Bioimage informatics: a new area of engineering biology", Bioinformatics, **24**, 17, pp.1827-1836 (2008)

6) L. Shamir, J.D. Delaney, N. Orlov, D.D. Eckley, I.G. Goldberg: "Pattern recognition software and techniques for biological image analysis", PLoS Computational Biology, **6**, 11, pp.1-10 (2010)

7) G. Danuser: "Computer vision in cell biology", Cell, **147**, 5, pp.973-978 (2011)

8) T. Kanade, Z. Yin, R. Bise, S. Huh, S. Eom, M. Sandbothe, M. Chen: "Cell image analysis: algorithms, system and applications", IEEE Workshop on Applications of Computer Vision (2011)

9) Y. Matsubayashi, W. Razzell, P. Martin: "'White wave' analysis of epithelial scratch wound healing reveals how cells mobilise back from the leading edge in a myosin-II-dependent fashion", Journal of Cell Science, **124**, part 7, pp.1017-1021 (2011)

10) K. Li, T. Kanade: "Nonnegative mixed-norm preconditioning for microscopy image segmentation", Proc. 21st Int. Conf. Information Processing in Medical Imaging, pp.362-373 (2009)

11) H. Peng, et al.: "Bioimage informatics: a new category in Bioinformatics", Bioinformatics, **28**, 8, pp.1057 (2012)

12) 横田秀夫: "細胞内画像処理の勧め", 信学誌, **94**, 10, pp.902-907 (2011)

13) 吉森保: "細胞生物学と情報科学の融合を", 信学誌, **96**, 2, pp.124-127 (2013)

14) S. Uchida: "Image processing and recognition for biological images", Development Growth and Differentiation, **55**, 4, pp.523-549 (2013)



うちだ せいいち
内田 誠一 1990年、九州大学工学部電子工学科卒業。1992年、同大学大学院修士(情報)修了。セコム(株)勤務を経て、現在、同大学システム情報科学研究教授(同大システム生命科学府を兼任)。画像・時系列パターンの解析・認識に関する研究に従事。2006年、MIRU長尾賞、2007年、IAPR/ICDAR the Best Paper Award、2011年、MIRU優秀論文賞、2010年、本会誌ベストオーサー等受賞。博士(工学)。

2013年10月号予定目次

【ふぉーかす】 兵庫県立大/静岡大 寺西信一

【講演】 第59回定時社員総会 特別講演
産業界から見た映像情報メディアへの期待 当会前会長/KDDI 小野寺正

【特別寄稿】 IDW20年を振り返って

1. IDW 設立経緯 佐賀大(名誉教授) 内池平樹

2. IDW の発展と現在の状況 日立 別井圭一

【特集】 最新番組素材伝送技術

1. 全体概要 NHK アイテック 星野良春

2. FPU 高度化に向けた最新技術 NHK 池田哲臣

3. ミリ波利用

3-1 ミリ波モバイルカメラ NHK 鈴木慎一・中川崇之・池田哲臣

3-2 非圧縮SHV信号伝送用120GHz帯FPU NHK-ES 岡部 聡

4. SNG伝送 TBSテレビ 梅津圭一・田口 誠

5. 低遅延型デジタルラジオマイクの開発 NHK 濱住啓之

6. 連絡無線のデジタル化 NHK福岡 大西弘幸

【講座】 ディスプレイの基礎
(第4回) 電子ペーパーの基礎 東海大 面谷 信

【映像情報メディア年報2013シリーズ】

(第10回) メディア工学の研究動向 愛知県立大 村上和人

【知っておきたいキーワード】

(第93回) アンビエントデバイス 兵庫県立大 前中一介

【標準化現場ノート】

(第25回) ITU-Rにおける超高精細度テレビジョンシステムの標準化 NHK 菅原正幸

【輝け!リケジョ(理系女子)】

(第3回) テレビ東京 西山恵美子