

(別紙2)

論文審査の結果の要旨

論文提出者氏名 備瀬 竜馬

本論文は「Cell Tracking Under Dense Cell Culture Conditions for Cell Behavior Analysis」(細胞挙動解析のための密な細胞画像における細胞トラッキング)と題し、創薬及びバイオメディカル研究において重要な細胞挙動評価指標を自動的に算出するための細胞トラッキング技術について取りまとめられており、全体で9章により構成されている。

第1章「Introduction (はじめに)」では、本研究の背景と密な細胞培養状態における既存手法の問題点について論じた上で、本論文で提案する6つの手法とその応用について概要を述べている。

第2章「Tracking partially overlapping cells (部分的に重なった細胞に対応したトラッキング手法)」では、複数の細胞が部分的に重なることで一つの領域として検出される細胞検出エラーに対する手法が提案されている。提案手法では、細胞の移動・分裂に加えて、複数細胞の重複を細胞挙動仮説として考慮して対応付け問題を解くことにより、複数細胞が重複したクラスタを見つけることが可能となっている。さらに、重複前の細胞領域の輪郭情報と重複後のクラスタの輪郭との部分対応付け問題を動的計画法を用いて解くことで、クラスタにおける個々の細胞領域を推定し、重複した場合でも個々の細胞を追跡することが出来る。細胞が頻繁に重複する神経幹細胞を用いた実験データで評価を行い、提案手法の効果を確認した。

第3章「Cell tracking by global data association (大局的自空間情報を用いたトラッキング手法)」では、大局的時空間情報を用いたトラッキング手法が提案されている。従来手法では、フレーム間の対応付けを時間的に局所な情報(2フレームのみの情報)のみに基づいて行うため、誤検出領域が対応すべき細胞より空間的に近い位置に存在するとそちらに対応付けられてしまうという問題がある。そこで、提案手法では、大局的時間情報を用いることで、一定時間が経過すると消失する誤検出領域への対応付けのスコアを低くすることができ、従来手法と比べ、精度よくトラッキングすることが可能になっている。マウスの筋芽細胞培養データを用いて評価を行い、効果を確認した。

第4章「Cell detection from redundant candidate regions under non-overlapping constraints (冗長な細胞候補領域の中からの最適な細胞群選択による細胞検出手法)」では、細胞が密な状態の際に、精度よく細胞検出を行う手法を提案している。提案手法では、数多くの細胞候補領域を検出することで未検出を減らし、その冗長な細胞候補領域群の中から、矛盾がおきないように、選択された細胞が重ならないという制約の下、細胞らしい領域群を選択することで、細胞検出を行う。複数の種類の顕微鏡及び細胞種のデータセットに対して、従来手法と精度を比較することで、提案手法の有用性を確認している。

第5章「Cell tracking by solving both cell detection and association (細胞検出及び対応付けの同時最適化による細胞トラッキング手法)」では、人が目で細胞領域を識別する際に、一枚の画像からでは輪郭が曖昧で細胞識別が難しい場合においても、前のフレームまでの細胞画像の情報を用いることで識別可能な場合が多くあることに着目し、細胞検出とトラッキングを独立して行うのではなく、細胞検出に前フレームのトラッキング結果を利用するという考えかたに基づいた手法を提案している。これにより、従来手法の問題点である細胞検出エラーがトラッキング結果に大きく影響するという問題を解決している。網膜色素上皮細胞の成熟培養に適用し、複数の従来手法と比較し、大幅な精度改善につながることを確認している。

第6章「Cell tracking by jointly solving tracklet selection and global association (断片軌跡選択及び大局的自空間対応付けの同時最適化による細胞トラッキング手法)」では、第3章及び第5章の手法をさらに拡張し、大局的時空間情報を用いて、冗長な断片軌跡群の中からの選択と断片軌跡の対応付けを同時に最適化するトラッキング手法が提案されている。第5章では、検出と対応付けを同時に解いているが、局所的な時間情報を用いているので、細胞検出の初期化の精度が悪いとトラッキング精度に悪影響をもたらす。そこで、提案手法では、初期化を必要とせず、大局的な時間情報を用いて最適化することで精度向上を行っている。細胞が密な状態で互いに境界が曖昧な状態で接する難易度の高いデータに適用し、提案手法の有用性を確認している。

第7章「3D cell tracking using global motion and local spatial relationships (大局的細胞移動推定及び局所的相対位置関係類似度を用いた密な状態における3次元細胞トラッキング)」では、細胞の移動距離が大きい場合に対応した手法を提案している。細胞が密で移動距離が大きい場合、細胞の見た目は類似しており、移動前と移動後の細胞の距離より周辺の細胞との距離の方が近い場合が頻繁に発生するため、見た目や場所に関する特徴量のみではトラッキングがうまくいかないという課題がある。これに対し、本論文では、細胞密度が高い場合、近接する細胞同士は類似した方向へ移動し、細胞の相対位置は保たれるということに着目し設計された手法が提案されている。まず、細胞群の集合として非剛体位置合わせを用いて、細胞群の大まかな動きを推定し、周辺の細胞との位置関係の類似度を含めた対応付けスコアを導入して対応付けを行う手法を提案している。これによって、周辺の細胞がばらばらに動くのではなく、なるべく同一方向に動くような対応づけが優先して解として選択される。提案手法を初期胚での3次元細胞移動をトラッキングする問題に適用し、提案手法の有用性を示している。

第8章「Biological application (バイオ研究への適用)」では、提案手法を異なる培養環境における創傷治癒アッセイに細胞トラッキングを適用することで、自動トラッキングシステムのバイオ研究への有効性を示している。具体的には、傷からの距離による細胞移動速度の違い、細胞密度の変化と移動方向の関係、場所ごとの細胞分裂イベント数等の通常の創傷治癒アッセイでは算出できなかった指標を算出し、より詳細な解析が可能になることを示している。

第9章「Conclusions (まとめ)」では、本論文で提案された手法について新規性と貢献を

簡潔に述べた上で、今後取り組むべき課題を議論している。

以上これを要するに、本論文では、細胞密度が高い状態における課題として、細胞検出精度の低下が細胞トラッキングへ悪影響を及ぼす点に注目し、大局的な時空間情報を用いるというアプローチと細胞検出問題と対応付け問題を同時に解くというアプローチを用いた手法を提案し、実際の細胞培養画像を用いた実験により、各手法の有用性を示している。また、提案手法を薬剤による細胞挙動への影響評価に適用し、提案手法のバイオ研究における有効性を示したものであり、学際情報学上貢献するところが少なくない。

よって、本審査委員会は、本論文が博士（学際情報学）の学位に相当するものと判断する。