

# 生体形状情報の数値化及びデータベース構築研究

横田秀夫\*\*、姫野龍太郎\*

\*理化学研究所 生体力学シミュレーション特別研究ユニット

埼玉県和光市広沢 2-1

#理化学研究所 ものづくり情報技術統合化研究プログラム VCAT開発チーム

埼玉県和光市広沢 2-1

e-mail:hyokota@riken.jp

e-mail:himeno@riken.jp

## 1. 背景

生物機能の基本原理は、その設計図である遺伝子に起因していることは広く知られている。遺伝子はDNAの形で細胞の中に格納され、必要なときに解読されて、機能を発現する。生物の機能はセントラルドグマ説に代表される様に「DNA-RNA-アミノ酸-タンパク質」の流れに沿って制御・機能化されている。近年急速に進歩した分子生物学は、ヒトゲノム計画に代表されるDNAシーケンスの解析を可能とし、主な動植物の全塩基配列の解明がなされている。この分子生物学が急速に進歩した理由として、DNAの塩基が4つの情報（言語）として記述できたこと、その解読が工学的手法により自動化、大規模化、定量化されたこと、コンピュータを用いた情報処理により、大規模な検索、比較が可能となったことがあげられる。現在の分子生物学では、ゲノムシーケンスの解析に目処が立ったことから、遺伝子の機能の解析に主眼が移行しているが、高等生物ではイントロンやスプライシングがあることから実際に機能する遺伝子を探すことは非常に困難である。

一方、古典的な生物学として形を取り扱う学問として解剖学があるが、その形状表現の手段は依然として人の判断による抽象図であり、複雑な形状を記述する言語が未だに確立されていないため、自動化や大量のデータを取り扱うことは困難である。

これに対して、筆者は発想を逆転して、遺伝子の発現系の行き着くところが生物の形であることに着目し、生物の形から遺伝子の機能を検索できないかと考えた。つまり、遺伝子の機能をゲノムから追いかけるのではなく、逆引きすることにより確実に遺伝子を捕まえることができると考えた（図1）。さらに、近年、生物を対象として力学シミュレーションがなされるようになってきた。これらのシミュレーションは、工学の分野で発展してきた構造や流体などの力学シミュレーションを生物に応用し、生物体内での生理学反応、疾患や損傷の機序などを解析し予測することが可能になってきた。この力学シミュレーションでは、その形状が非常に重要であるが、個体差を含む生物の複雑な形状をありのままに表現することは大変困難であり、工学的手法を駆使した形状モデルの自動構築が求められている。



図1 プロジェクトの背景

そこで、我々のグループでは、生物をミクロンの精度で自動的にディジタイズする手法の開発、大量のボリュームデータからの特徴部位の自動抽出法の開発、抽出した組織形状の数値化手法の開発、数値化した情報の比較、可視化手法の開発を行い、人の主観によらない、数値化された形状モデル（フェノタイプ）を導き出すシステムの構築が必要であると考えた。本報では、理化学研究所で開始した「生体形状情報の数値化及びデータベース構築研究プロジェクト」の概要について述べる。

## 2. 研究方法

本研究プロジェクトでは生物の形状情報を数値化し、比較・検索が可能な情報（形状モデル）を構築すると共に、このデータを蓄積するデータベースの構築を目指している。対象とする生物は分子生物学のモデル生物として系統が確立されているマウス、メダカ、ゼブラフィッシュ、シロイヌナズナ、イネ等を想定している。これらの生物は遺伝子が固定化された（同じ遺伝子）個体入手することが可能であり、既知の複数の系統の比較、交雑系を観察することにより、遺伝形質の違いと形状の違いを見ることが可能である。また、形状モデル構築では、人体を対象に人体の統計的標準形状モデルの構築も合わせて行っている。この目的に対して、下記の

4つのグループを設定して、研究を進めている。研究グループと研究課題、研究グループ間の関係については図2を参照いただきたい。

以下、各グループの役割について個別に述べる。

## 2. 1 生体の断層画像取得法研究チーム

生物の3次元構造を高精度かつ自動的に観察する方法を開発する。具体的には、筆者らが開発を進めてきた3次元内部構造顕微鏡(3D-ISM)の開発と3D-ISMを用いた生物の観察を行う。3D-ISMは生物をミクロンの精度で切断し、その断面画像を自動的に撮影する装置で、対象物の実際の連続断層画像を得ることが可能である1)。この装置では、生物のカラー情報を取得することが可能であり、マウス1匹の観察も10  $\mu\text{m}$ の分解能で2時間と非常に高速である2)、3)。新たに開発する装置は骨などの硬い組織に対応した硬組織対応型3次元内部構造顕微鏡4)、高分解能での観察に向けた高分解能3次元内部構造顕微鏡、構成成分を分析可能とする3次元元素マッピング型3次元内部構造顕微鏡などを開発する予定である。また、既存のX線CT, MRIなども合わせて用いて、マウスの主要な20系統のボクセル情報の取得、ラット、メダカ、ゼブラフィッシュ、シロイヌナズナなどのバイオリソース事業で整備されているモデル生物を対象に、その情報を収集する予定である。その他

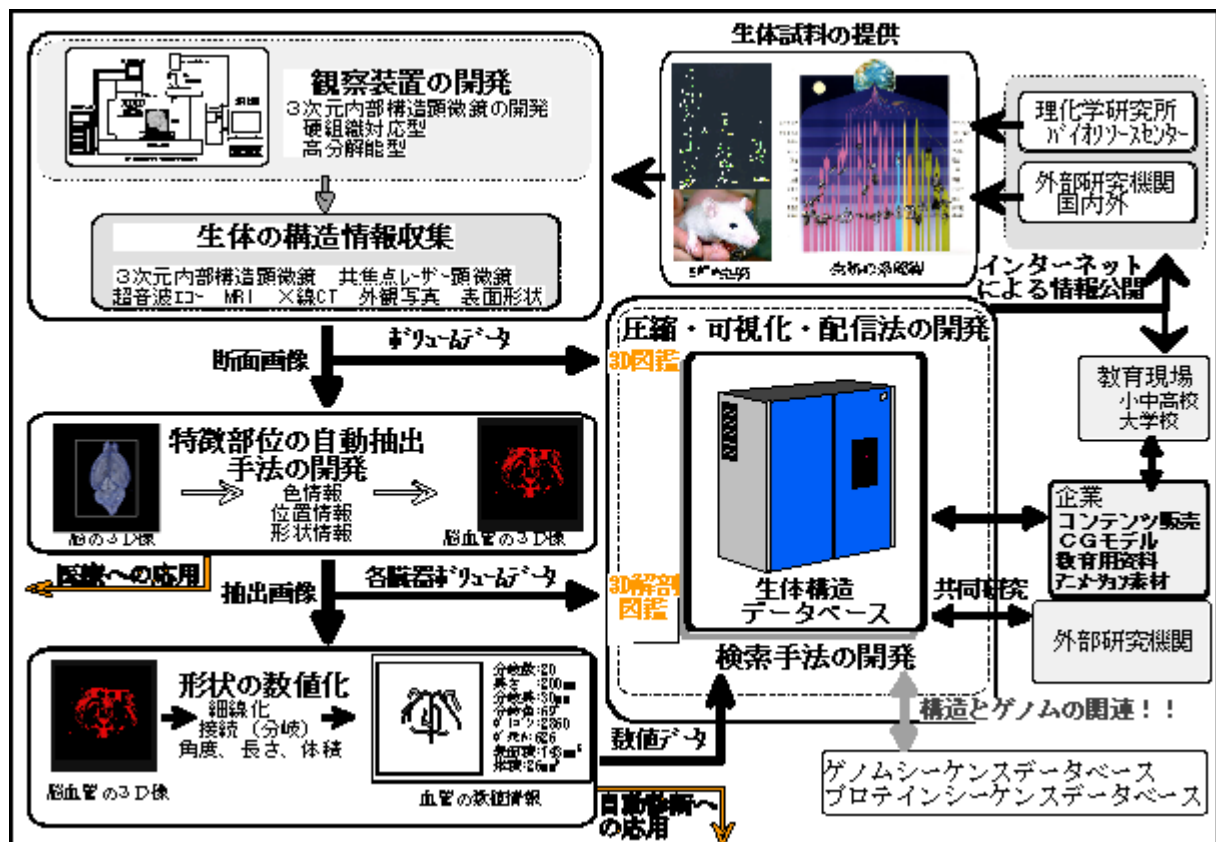


図2 研究課題と研究体制

に、マウスの脳血管の3次元構造を詳細に明らかにする。

## 2. 2 特徴部位の自動抽出手法開発チーム

3D-ISMにより観察した断面画像はフルカラーのボクセル情報である。この情報から対象とする関心領域を抜き出さないとその形状を取り扱うことはできない。具体的には断層画像からの色情報を指標とした抽出法の検討、連続した断層画像の形状情報を指標とした抽出法の検討を行う。また、画像抽出におけるエキスパートシステムを構築して、自動的に最適な抽出アルゴリズムを選定しながら自動抽出を行うシステムの構築を目指している。プロジェクト終了時には、3D-ISMにより得られる1試料あたり数千断面（数GB）のボクセル情報に対して、10断面程度の正解領域を提示するだけで、臓器や器官の立体情報の生成することを目標としている。

## 2. 3 形状情報の数値化チーム

抽出された生体の情報を元に数値データ化を行う。具体的には生物の栄養供給を担っている血管形状を表現することにより2次的に臓器の形状を表現できると考えている。血管のイメージ情報からの中心線、分岐、長さ、ボリューム、表面積、体積を算出する。現在、現実的な対象として脳血管系に設定している。すべての血管は心臓に接続していることから、心臓を出発点として血管の中心線を算出し、その分岐数、分岐までの距離を数値データ化する。現在までに、血管形状の骨格構造、分岐を指標にしたツリー構造（グラフ）を明らかにするシステムを構築した。今後、ロバストなシステムにすると共に、検索システムの開発を行う予定である。また、本研究の成果を基に、人体の標準的な循環器系の解剖図（標準人体循環器モデル）を構築する予定である。その他にも、生物の3次元形状の類似度検索をそのまま行うための方法についても研究を行っている。

## 2. 4 取得情報の圧縮可視化チーム

本研究で得られるデータは莫大な量となることから、その保存のための圧縮法の検討が不可欠である。3次元ボクセルデータの可逆圧縮手法、外部への情報発信に適した圧縮法、可視化手法を開発する。現在、100GBもの大容量データに対応したフルカラーのボリュームレンダリング法の開発、3次元ボクセル情報の可逆圧縮について研究を進めている。

さらに、異なる生物種ならびに生物学的メタ情報を統一して格納できるデータベースの構築を行っている。

## 3. 研究の成果

これまでの3年間は各チーム独立して研究を進めてきた。その成果については、各



研究員からの報告をご覧いただきたい。また、各チームの個別の成果を元からの個別の研究の成果を元に、外部研究機関との共同研究がなされている。その内容についても今回ご紹介したい。

#### 4. まとめ

この研究では、生物の形を数値化することにより、その形を決める遺伝子を逆引きすることに特徴がある。本研究が成功した暁には、各系統毎の生物の形の検索結果とその遺伝子シーケンスの違いをさらに検索することにより、遺伝子の機能の解明を飛躍的に高速化することができると考える。また、生物形状の数値化の過程だけでも、解剖学に与える貢献は大きいと考える。さらに、構築したモデルは、そのままシミュレーションに用いることが可能であり、生物が持つ複雑な個体別形状や統計処理による標準形状を対象としたシミュレーションに新たな道筋を示すことが出来ると考える。また、生物の形の意味、形状生成のメカニズムに対するデジタル情報を提示することから、生物システムの構築やその意味の理解に貢献できると考える。

これまでに、開発システムの構成、研究課題を明らかにし、個別の研究課題を設定して同時並行に開発を進めてきた。本提案研究は工学、形態学、解剖学、情報処理学、遺伝学、分子生物学、バイオインフォマティクスなどの幅広い分野の知恵が必要となる。我々の研究グループだけではなく、広く関係する分野の研究者と共にこの新しい試みを成功させたいと考えている。皆様方からのご意見、参加をお待ちしている。

#### 参考文献

- 1) 小林賢知, 樋口俊郎, 青木 勇 他 : 3次元内部構造顕微鏡の開発, 精密工学会誌, 61 (1), 100-106, (1995)
- 2) 横田秀夫, 工藤謙一, 樋口俊郎 他: 3次元内部構造顕微鏡による凍結生体試料の観察と計測, 低温生物工学会誌, 44 (1), 1-9, (1998)
- 3) 横田秀夫, 中村佐紀子, 川口龍平 他: 3次元内部構造顕微鏡による生体の侵襲的イメージング, Med. Imag. Tech., 20 (6), 660-665 (2002)
- 4) 古城直道, 横田秀夫, 中村佐紀子 他: 精密加工装置を用いた生体試料内部構造顕微鏡の開発, 理研シンポジウム生体形状情報の数値化及びデータベース構築研究, 23-33 (2005)
- 5) 覚正信徳, 横田秀夫, 姫野龍太郎: 3次元内部構造顕微鏡を用いたマウス系統による3次元構造の違いの観察, 形の科学会誌, 19(1), 99-100, (2004)