研究成果報告書

１．研究課題名：高解像位相差イメージングと AI を活用した病原体感染細胞像から病原体種を識別可能な新規画像診断システム創出のための基盤構築

２．研究代表者氏名：島﨑　健太朗

３．研究発表（論文、著書、学会発表等があれば記載してください）

・ 第 98 回日本生化学会大会、「ウイルス感染で誘導される宿主細胞オルガネラの動態変化を無染色・非侵襲条件で捉える AI 駆動型イメージングシステムの構築」、口頭発表/ポスター発表、2025/11/3～11/5

・ 国立国際医療研究所（NIGHM）夏季リトリート 2026、「高解像・高時間分解能ラベルフリーイメージングと AI を活用した病原体感染細胞における宿主オルガネラ動態プロファイリング解析系の構築」、ポスター発表、2026/08/28

※ NIGHM Director's Award ベストポスター賞受賞

４．研究実績（必要であれば図を用いても構いません）

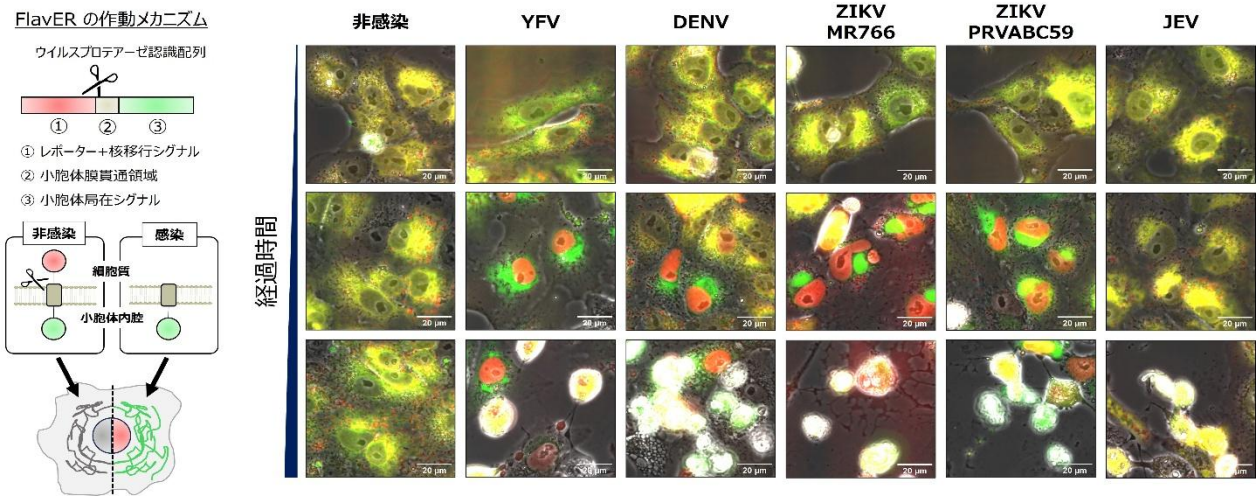
1. 研究の背景と目的

病原体感染に伴って生じる細胞形態や細胞内構造の変化は、感染細胞を識別するための重要な情報となる。本研究では、高解像位相差顕微鏡で取得した無染色の生細胞画像に対し AI を活用した解析を実施することで、フラビウイルス感染細胞を自動検出・識別する技術基盤の構築を目的とした。また、感染に伴うオルガネラの形態変化を定量化し、それらの特徴量を用いた感染判別の可能性を検証した。

2. 研究実施内容および得られた研究成果

（1）感染細胞を同定する実験系の構築

フラビウイルス感染に応答して蛍光シグナルを示すレポーター細胞（FlavER/Vero9013）の樹立を完了した。40 倍対物レンズを用いた撮像系により、黄熱ウイルス（YFV）、ジカウイルス（ZIKV）の各株（MR766 および PRVABC59）、デングウイルス（DENV）、日本脳炎ウイルス（JEV）について感染検出能を検討した。その結果、JEV を除くウイルスでは感染に伴うレポーターシグナルを検出でき、レポーター細胞を用いた感染細胞同定系が機能することを確認した（下図）。



（2）高解像位相差画像データの取得

100 倍対物レンズを用いた高解像位相差撮像系において、FlavER/Vero9013 細胞に ZIKV PRVABC59 株を感染させ、感染経過を捉えたタイムラプス画像を取得した。これにより、レポーターシグナルによる感染細胞の同定と高解像位相差像を対応づけて取得するための撮像基盤を構築した。一方、他のウイルスおよびウイルス株については、研究期間内に高解像画像の取得に至らなかった。

2. 研究実施内容および得られた研究成果続き

（3）AI モデルの構築と性能評価

感染細胞を直接抽出・識別する AI モデルの構築および性能評価については、学習に必要な高解像画像データセットの規模が十分でなかったため、研究期間内の実施には至らなかった。今後、レポーターシグナルと高解像位相差像を対応づけた画像データを拡充し、感染細胞の抽出およびウイルス種の識別を行う AI モデルの構築を進める予定である。

（4）オルガネラ形態特徴量の解析

感染レポーター細胞の樹立と並行して、通常の Vero 細胞を用い、感染初期から後期までのタイムラプス観察を実施した。観察期間中に細胞変性効果（cytopathic effect: CPE）を呈した細胞を対象として、AI で抽出した複数種のオルガネラマスクから、大きさ、形状、数および細胞内分布等の形態特徴量を算出し、感染経過に伴う変化を解析した。その結果、解析対象とした複数の病原体感染条件において、感染の進行に伴う特徴量変化が検出され、変化の程度および経時的推移には病原体ごとに異なる傾向が認められた。以上から、複数のオルガネラ形態特徴量を組み合わせることにより、感染状態および病原体の違いを定量的に評価できる可能性が示された。詳細な特徴量および病原体間の比較については、現在、論文発表に向けて解析を進めている。

3. 当初計画に対する達成状況

感染細胞同定の基盤となるレポーター細胞の樹立を完了し、JEV を除く複数のフラビウイルスで感染検出が可能であることを確認した。また、ZIKV PRVABC59 株について、100 倍対物レンズを用いた高解像位相差タイムラプス画像を取得し、レポーターシグナルと高解像位相差像を対応づけるための撮像基盤を構築した。一方、研究期間内に取得できた高解像画像データが限定的であったため、感染細胞抽出 AI モデルの構築および性能評価には至らなかった。これと並行して、通常の感染細胞のタイムラプス画像を用い、CPE を呈した細胞におけるオルガネラ形態特徴量の解析を進めた。

以上より、当初計画のすべてを完了するには至らなかったものの、感染細胞同定系の確立、高解像画像取得系の構築、および感染経過に伴うオルガネラ形態変化の定量解析に関する基盤的成果を得た。

4. 研究成果の意義と今後の展望

本研究により、複数のフラビウイルス感染を検出可能なレポーター細胞を樹立し、感染細胞を客観的に同定するための実験基盤を構築した。また、ZIKV PRVABC59 株について、レポーターシグナルと高解像位相差タイムラプス画像を対応づけて取得するための撮像系を確立した。さらに、通常の感染細胞を用いた解析から、感染経過に伴って複数のオルガネラ形態特徴量が変化し、その推移には病原体ごとに異なる傾向が認められることを見いだした。これらの成果は、無染色の生細胞画像に基づいて感染状態および病原体の違いを定量的に評価するための基盤となる。

今後は、高解像撮像の対象を他のウイルス種およびウイルス株に拡大し、それぞれのレポーターシグナルを感染細胞の正解情報として利用した学習用画像データセットを整備する。そのうえで、感染細胞を抽出する AI モデルおよび病原体種を識別する AI モデルを構築し、独立した画像データを用いて性能を評価する。また、感染経過に伴うオルガネラ形態特徴量の解析を進め、画像情報と形態特徴量を統合することにより、感染細胞および病原体を高精度に識別できる画像解析技術へ発展させる。

※以降コピーして頁数を記載のうえ使用ください