

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 18 日現在

機関番号：32643

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2012～2014

課題番号：24300110

研究課題名(和文) イメージングマスペクトロメトリーのための統計解析法の開発

研究課題名(英文) Development of statistical methodology for imaging mass spectrometry

研究代表者

松浦 正明 (Matsuura, Masaaki)

帝京大学・大学院公衆衛生学研究科・教授

研究者番号：40173794

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,400,000円

研究成果の概要(和文)：イメージングマスペクトロメトリーでは、病理標本など顕微鏡下でがん部や正常部のスポットごとにレーザーを照射し質量分析を行うことができる。照射レーザーごとに低分子発現ピークを有する膨大なスペクトルが出力され、発現ピークごとにスポット座標情報を基にした画像データが得られる。これらのデータから重要ながん部で類似して発現するピークの同定が可能と統計学的アルゴリズムと関連ソフトウェアを開発した。

研究成果の概要(英文)：In imaging mass spectrometry, we can obtain laser captured mass spectrometry data from cancer tissues or normal cells using a microscope. These data generate imaging data in which each spot has a spectrum with many peaks for small molecules. We have developed statistical algorithm and software which can detect important similar peaks including of a cancer site, for example.

研究分野：統計科学

キーワード：質量分析 統計 画像

1. 研究開始当初の背景

複数機関から構成される本研究グループは、科学技術振興機構 (JST) の開発プロジェクトでイメージング・マス・スペクトロメトリーデータに対するソフトウェア開発を行ない、事後評価においては最高の S 評価を得た。この JST プロジェクトでは申請時に掲げた開発課題を達成することが目標であったが、実際に実データを取得してソフトウェア評価を行なう過程において、申請時には想定していなかった新規で重要な画像処理に関する多くの開発項目等を発見してきた。しかし、当プロジェクトは平成 23 年度で終了するため、新規に発見した重要課題に対する対応・開発は時間的に困難な状況にあった。

2. 研究の目的

本研究では、科学技術振興機構のイメージング・マス・スペクトロメトリーデータに対するソフトウェア開発プロジェクトで発見してきた新規問題・課題を新たに解決すべく、研究内容として顕微質量装置から出力される膨大な情報量を有する画像処理のための新たな統計解析法の確立を目指し、高速な統計処理が可能な解析システムの開発を行う。

3. 研究の方法

本研究では、イメージングマススペクトロメトリーから得られる膨大なデータから構成される画像情報に対し、2次元平面上でタンパク発現分布を考慮して類似画像 (すなわち類似タンパク) の抽出を高速で行うための統計解析手法の開発を行うため、網羅的画像データに対する画像類似性評価の検討を行う。イメージングマススペクトロメトリーからは、同一質量を有す低分子の発現強度が2次元平面サンプル上でどのように分布しているかを示す画像イメージ情報が得られる。このような低分子に対する発現ピーク2次元平面上の1つのスポットから300-3000種類程度出力され、2.5cm x 2.5cmの2次元平面上では250 x 250 = 62500スポットから構成され、どの低分子同士が2次元上で同じ発現パターンを示しているか画像の類似性を評価する事が重要となる。このような類似性の評価では、1000個画像から2個の画像を取り出す全ての組み合わせを評価する必要があるため、計算の高速化を考慮した手法の開発が必要である。この問題点を打開し、高速で計算処理が行えるための方法として、カルバック・ライブラー・ダイバージェンス尺度 (KL 情報量) を簡易化して利用することを検討した。

4. 研究成果

既存の相関係数に基づく画像の類似性指標を用いると、視覚的に判断すると相関が高いと認識される画像データに対して、視覚的認知と異なる結果を生じることの凡例を示した。次に、この問題点を打開し、高速で計算処理が行えるための方法として、カルバツ

ク・ライブラー・ダイバージェンス尺度 (KL 情報量) を簡易化して利用することを考案した。計算の簡易化のために、2次元密度関数の推定値の算出において2次元平面上をブロック化して、発現強度を連続値と離散のそれぞれに対して簡易計算する方法を考案した。これらの方法を、浜松医大の取得した網膜データの3000画像データに適用し、実データを用いた計算時間を実測して指標の有効性を確認した。さらに、島津製作所が取得した疑似生体データに対して同位体に対する各種類似性指標の比較を行い、提案手法の良好性を示した。これらの内容に関しては、国際計量生物学会 (IBC2012、神戸) で報告を行った。医学的に意味のある解析結果に関しては、瀬藤、矢尾、涌井の研究者たちが論文報告を行った。

さらに与えられた ROI (Region of Interest) 情報に基づき、ROI ごとに発現しているスペクトル中のピークを抽出・同定するためのアルゴリズム開発とそれを実装したソフトウェアの開発を行った。

開発目的であったイメージングマススペクトロメトリーから得られる画像データに対する類似性の指標に関しては Similarity index for image patterns from imaging mass spectrometry のタイトルで2015年1月にアメリカで開催された Pacific Symposium on Biocomputing 2015 で報告を行った。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計4件)

- (1) Lu J1, Yao I, Shimojo M, Katano T, Uchida H, Setou M, Ito S. Identification of nitrated tyrosine residues of protein kinase G-1 by mass spectrometry. Anal Bioanal Chem. 2014 Feb; 406(5):1387-96. doi: 10.1007/s00216-013-7535-4.
- (2) Saito Y, Waki M, Hameed S, Hayasaka T, Setou M. Development of imaging mass spectrometry. Biol Pharm Bull.,35.1417-24, 2012.
- (3) Sugiura Y, Zaima N, Setou M, Ito S, Yao I. Visualization of acetylcholine distribution in central nervous system tissue sections by tandem imaging mass spectrometry. Anal Bioanal Chem.403, 1851-61, 2012. doi: 10.1007/s00216-012-5988-5.
- (4) Yamazaki H, Chijiwa T, Inoue Y, Abe Y, Suemizu H, Kawai K, Wakui M, Furukawa D, Mukai M, Kuwao S, Saegusa M, Nakamura M. Overexpression of the

miR-34 family suppresses invasive growth of malignant melanoma with the wild-type p53 gene. *Exp Ther Med*.3, 793-796, 2012.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3438630/>

〔学会発表〕(計 6 件)

Matsuura M, Ushijima M, Kajihara S. Similarity index for image patterns from imaging mass spectrometry. Pacific Symposium on Biocomputing 2015, 2015.01.06. Hawaii, America

矢尾育子. 質量分析イメージングによる脳情報の可視化-医学への貢献を目指して. 第 38 回医用マススペクトル学会. 2013.09.28. 神戸市産業振興センター (兵庫県神戸市)

Ushijima M, Eguchi S, Komori S, Miki Y, Matsuura M. Classification of breast cancer subtypes using lasso clustering methods. 9th Japan America Joint International Mass Spectrometry Conference. 2013.02.23. Hawaii, America

Yao I, Sugiura Y, Zaima N, Setou M, Ito S. Optimization of conditions for acetylcholine detection in the nerve tissue sections by imaging mass spectrometry. 9th Joint Conference of the American Association for Cancer Research and the Japanese Cancer Association. 2012.09.17 京都国際会議場 (京都府京都市)

Ushijima M, Eguchi S, Kajihara S, Matsuura M. Analysis of imaging pattern for Imaging mass spectrometry data. International Biometrics Conference 2012. 2012.08.30. 神戸国際会議場 (兵庫県神戸市)

Yao I, Sugiura Y, Zaima N, Setou M, Ito S. Visualization of acetylcholine distribution in the brain by imaging mass spectrometry. 60th ASMS Conference on Mass Spectrometry and Allied Topics. 2012.05.21. Vancouver, Canada

〔図書〕(計 1 件)

- (1) Sugiura Y, Yao I, Setou M. Imaging Mass Spectrometry (IMS) for Biological Application Mass Spectrometry Handbook, pp41-84, 2012.

〔産業財産権〕
出願状況 (計 件)

名称 :
発明者 :
権利者 :
種類 :
番号 :
出願年月日 :
国内外の別 :

取得状況 (計 件)

名称 :
発明者 :
権利者 :
種類 :
番号 :
出願年月日 :
取得年月日 :
国内外の別 :

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

松浦 正明 (MATSUURA MASAOKI)
帝京大学・大学院公衆衛生学研究科・教授
研究者番号 : 40173794

(2) 研究分担者

江口 真透 (EGUCHI SHINTO)
統計数理研究所・数理推論研究系・教授
研究者番号 : 10168776

(3) 研究分担者

瀬藤 光利 (SETOU MITSUTOSHI)
浜松医科大学・医学部・教授
研究者番号 : 20302664

(4) 研究分担者

牛嶋 大 (USHIJIMA MASARU)
公益財団法人がん研究会・ゲノムセンター・研究員
研究者番号 : 60328565

(5) 研究分担者

宮田 敏 (MIYATA SATOSHI)
東北大学・医学系研究科・准教授
研究者番号 : 60360343

(6) 研究分担者

矢尾 育子 (YAO IKUKO)
浜松医科大学・メディカルフォトンクス研究センター・准教授
研究者番号 : 60399681

(7)研究分担者

星川 裕 (HOSHIKAWA YUTAKA)
公益財団法人がん研究会・がん研究所・研究員
研究者番号：80280626

(8)研究分担者

涌井 昌俊 (WAKUI MASATOSHI)
慶應義塾大学・医学部・講師
研究者番号：90240465

(3)連携研究者

梶原 茂樹 (KAJIHARA SHIGEKI)
島津製作所・基盤技術研究所・主任研究員
研究者番号：10395246