

戦略的創造研究推進事業 CREST
研究領域「計測技術と高度情報処理の融合による
インテリジェント計測・解析手法の開発と応用」
研究課題「機械学習と最先端計測技術の融合深化
による新たな計測・解析手法の展開」

研究終了報告書

研究期間 2016年10月～2022年3月
(追加支援により、2023年3月まで延長)

鷺尾 隆
(大阪大学産業科学研究所 教授)

§ 1 研究実施の概要

(1)実施概要

本課題では、全体を通じて最先端の計測・デバイス技術と融合した計測指向機械学習技術を確認・深化し、従来限界を超える対象、精度、ロバスト性を持つ計測解析の実現を目標とした。

研究代表者鷲尾のグループでは、基礎研究として「計測指向機械学習の方法論」、「方法論を実現する要素原理」の探求に取り組んだ。方法論として計測過程を一般的な状態空間モデルで捉え、観測モデルや逆推定を行う観測復元モデルを機械学習する枠組みを提唱した。そして枠組みを具体化する要素原理として、(W1)観測復元モデルの PUC, UUC 及び Noise2Noise 弱教師有り/教師無し学習による高精度・高ロバストな計測ノイズ除去、(W2) 観測復元モデルの事前教師無し学習による超高速観測復元推定、(W3)ラベル無しデータのクラス事前確率の高精度推定、(W4)バイアスの無い観測復元モデル学習を可能にする多変数非線形逆カーネル回帰など、正解情報が不明なことが多い計測問題に適した研究成果を得た。

研究分担者小野のグループでは、要素原理として(O1)重み付けテンソルシャッテンノルムを用いた一般性の高い低ランクテンソル復元モデルおよびそれを最適化するアルゴリズムの提案と、それを用いたテンソル復元技術の性能解析、(O2)空間的にもスペクトル的にも高解像度なハイパースペクトルデータを取得するための圧縮センシングを前提としたハイパースペクトルデータ合成技術など、高精度・ロバストな観測復元を可能にする研究成果を得た。

研究分担者谷口のグループでは、鷲尾グループと共に上記要素原理を適用して「第4世代 DNA シーケンシング」及び「1分子解像度定量分析」の情報処理技術を開発した。そして「イオン・トンネル電流の同時計測による塩基配列計測法の開発」において、(T1)高速・低ノイズなナノギャップ 1 分子計測系と PUC ノイズ除去を融合した AI ナノギャップを開発し、1 分子量子シークエンサーの 1 分子コンダクタンスヒストグラムの重なりによる識別低下問題を解決し、2 塩基及び 3 塩基分子の全組み合わせ高識別精度を実現した。現在、3 塩基分子アセンブリによるシーケンシング技術の仕上げを行っている。また(T2)AI ナノギャップを用いて世界で初めて 3'末端と 5'末端の識別に成功した。また(T3)世界で初めて L 体と D 体の光学活性 1 分子識別に成功し、アメリカ航空宇宙局(NASA)の地球外生命体探索(PICASSO)プロジェクトに採択された。また(T4)夾雑物中の目的分子を時系列波形から検出する PUC 法を実装したクライアントサーバーソフトが、ベンチャー企業から販売された。さらに高速・低ノイズ 1 分子計測システムの 2022 年の実用化に向けて企業と共同研究を展開中である。さらに「イオン・トンネル電流の同時計測による多項目定量計測法の開発」において、(T5)AI ナノギャップを用いて、DNA・RNA 上の化学修飾塩基分子の 1 分子定量解析法を開発し、大腸がんマーカー上に複数の化学修飾塩基分子が存在することを見出し、すい臓がんの新たながんマーカーを 11 種類発見した。さらに(T6)AI ナノギャップにより世界で初めて神経伝達物質を 1 分子で識別できることを実証した。

一方、鷲尾グループでは上記要素原理を用いて積極的に「他グループとの先端的計測課題の共同研究」を行い、当初想定しなかった多数の成果を得た。(W5)同じ CREST 領域の吉川チームの MSS 嗅覚センサに観測復元モデルを導入し、世界で初めてガス流量制御が不要な超ロバスト超小型嗅覚センサを開発した。この成果は物材研設立の MSS フォーラムで多くの企業に技術移転された。また(W6)フォトニクス CREST 領域の永井チームに観測復元モデルの事前教師無し学習を導入し、従来より 1000 倍近く高速な超高速 SPoD 超解像生体イメージングを実現した。また(W7)谷口グループの多段狭窄ナノチャンネルの極低 S/N 信号に Noise2Noise 教師無し観測復元モデル学習を適用し、超ロバストな信号ノイズ低減を実現した。(W8)同じ CREST 領域の平田チームの地震波形データ解析に PUC 弱教師あり学習を導入し、ノイズ割合の高精度推定を行った。また、地震計配置の効率的最適化手法を検討した。(W9)計測ノイズにロバストな新たなベイズ最適化手法を開発し、阪大産研の笹井研究室と触媒反応収率自動最大化アルゴリズムを開発した。(W10)同じ CREST 領域の清末チームと異種細胞画像の深層学習フィルタ手法を開発し、LLSM4 次元画像から細胞有糸分裂の各フェーズの特徴抽出に成功した。さらに小野グループも「他グループとの先端的計測課題の共同研究」を行い、(O3)

清末チームと連携し成分分離型モデリングによる Actin 骨格細胞動画の高精度復元と解析に成功した。

1 年間研究期間を延長し、2022 年度は、「NASA 地球外生命体探索プロジェクトに向けた 1 分子光学異性体識別と膵臓がん診断に向けたマイクロ RNA 定量計測」を対象として、必要とされる種々の機械学習の方法論・要素原理・手法・技術と、それらを利用した定量計測法を開発、整備した。その結果、1 分子光学異性体識別については 4 種のアミノ酸混合状態に対して F 値 0.49 の計測性能を、マイクロ RNA 定量計測について安定して塩基配列中のメチル化アデニンの定量解析が可能となり、健常者と膵臓がん患者の診断精度 99%を達成する成果を得た。これらの性能は、各々 NASA 地球外生命体探索プロジェクト、膵臓がん診断に十分な性能であり、特に前者については NASA の中間評価ステージゲートを通過し、無重力飛行実験での最終性能評価を受けている。

(2) 顕著な成果

<優れた基礎研究としての成果>

1. 機械学習によるロバスト・高精度計測の方法論と要素原理

概要:世界的に未開拓だった機械学習によるロバスト・高精度計測の方法論を確立し、観測復元モデルの PUC, UUC 及び Noise2Noise 弱教師有り/教師無し学習と、観測復元モデルの事前教師無し学習の原理を構築した。前者によりナノギャップ計測のロバストノイズ除去技術(数~十数%の精度向上)、後者により SPoD 超解像顕微鏡の超高速生体イメージング技術(約 1000 倍の高速化)という、何れも世界初の成果を得た。

2. 1 分子コンダクタンス計測と機械学習の融合による光学活性識別

概要:18 組の L 体と D 体のアミノ酸の 1 分子コンダクタンス-時間波形の機械学習により、1 つの波形で、F 値=0.274 の高精度で識別することに成功した。光学活性体を 1 分子レベルで識別する原理の解明には至っていないが、1 分子光学活性識別法は世界初の手法であり、生物・薬学・医学の発展に大きく寄与することが期待される。

3. 圧縮センシングを前提としたハイパースペクトルデータ合成技術

概要:空間的にもスペクトル的にも高解像度なハイパースペクトル(HS)画像を取得する技術は、リモートセンシング・農業・生体医工学などの幅広い分野での応用にとって必要不可欠である。本研究では、圧縮センシングモデルを加味した高精細 HS パンシャープニングという新しい HS データ合成手法を世界に先駆けて提案した。

<科学技術イノベーションに大きく寄与する成果>

1. 光学活性識別技術を用いた NASA-PICASSO プロジェクト用 1 分子計測装置の開発

概要:アメリカ航空宇宙局(NASA)の地球外生命体探索プロジェクト(PICASSO プロジェクト)用の 1 分子計測装置の試作機を開発し、2025 年打ち上げ予定の火星探査機への搭載に向けた NASA の中間評価を通過した。さらにこの高速・低ノイズ計測システムの改良版である 1 分子 DNA シークエンサーへ転用可能な市販用 1 分子計測装置を民間企業と共同開発中であり、近々に販売見込みである。

その後、1 年の追加支援期間において、無重力状態においても十分な SN 比と低ノイズが得られることを実証し、この計測システムを用いて無重力状態におけるアミノ酸の 1 分子計測を実現した。(Astrobiology 論文査読中)

2. 観測復元モデルの導入による超ロバスト超小型 MSS 嗅覚センサの開発

概要:観測復元モデル機械学習によるロバスト・高精度計測の方法論に基づき、同じ CREST 領域の吉川チームの複数 MSS からなる嗅覚センシング系において、各 MSS 信号から推定した観測モデル同士で外乱によるニオイガス流量変動の影響を相互キャンセルすることで、世界で初めて従来限界を超えて多様な環境での超ロバスト・超小型高精度嗅覚センシング技術を開発した。この成果は物材研設立の MSS フォーラムで多くの企業に技術移転された。

3. 観測復元モデルの事前弱教師有り学習による超高速超解像生体イメージング技術の開発

概要: フォトニクス CREST 領域の永井チームの偏光復調原理(SPoD)を用いた超解像蛍光顕微鏡技術に観測復元モデルの事前弱教師有り深層学習を導入し、超高速超解像生体イメージングを実現した。これにより従来より1000倍近く高速なイメージングが可能となり、オンラインリアルタイムの超解像動画イメージングを可能となった。永井チームでは、この技術を用いてアクチン蛋白質が筋肉細胞収縮を引き起こす動的メカニズムを探求中である。

<代表的な論文>

1. P. Bloebaum, D. Janzing, T. Washio, S. Shimizu, and B. Schoelkopf, Cause-Effect Inference by Comparing Regression Errors, Proc. AISTATS2018: The 21st International Conference on Artificial Intelligence and Statistics, Paper No.298, 2018.

概要: 対象状態(原因)とそれを計測して得た観測データ(結果)の関係を、原因を説明変数かつ結果を目的変数として因果の順方向に観測モデルとして学習する場合と、反対に結果を説明変数かつ原因を目的変数として因果の逆方向に観測復元モデルとして学習する場合とを比較し、それぞれで誤差が少なくなる学習原理を理論的に導出した。この研究により観測モデルや観測復元モデルの機械学習アルゴリズムを設計する際の基礎的方法論が得られた。

2. Y. Komoto, T. Ohshiro, T. Yoshida, E. Tarusawa, T. Yagi, T. Washio, and Masateru Taniguchi, Time-resolved Neurotransmitter Detection in Mouse Brain Tissue Using an Artificial Intelligence-nanogap, Sci. Rep. 10, Article No.11244, 2020.

概要: 神経伝達物質であるドーパミン、ノルアドレナリン、セロトニンを高速・高空間分解能で直接検出する手法を開発した。機械学習の適用により、これまでは1分子で識別できなかった神経伝達物質を1分子で識別することが可能になった。神経伝達物質の放出を直接検出する手法の開発や疾患の解明が期待される。

3. K. Hosono, S. Ono, and T. Miyata, On the synergy between nonconvex extensions of the tensor nuclear norm for tensor recovery, Signals, vol. 2, no. 1, pp. 108-121, 2021.

概要: テンソルとして表現できる計測データを低ランク性に基づいて復元する技術は、ハイパースペクトル画像等のイメージングデータの復元などにおいて強力なツールである。本研究では、重み付けテンソルシャッペンノルムを用いた一般性の高い低ランクテンソル復元モデルおよびそれを最適化するアルゴリズムを提案している。さらに、この手法を利用して様々なテンソル補完のための低ランク化指標を網羅的に比較・検証し、様々な知見を明らかにした。

4. Y. Takashima, Y. Komoto, T. Ohshiro, K. Nakatani, M. Taniguchi, Quantitative Microscopic Observation of Base-Ligand Interactions via Hydrogen Bonds by Single-Molecule Counting, J. Am. Chem. Soc. Vol. 145, no. 2, pp. 1310-1318 (2023).

概要: 1分子定量解析法を1分子間の相互作用解析に応用し、DNAの塩基分子と親和性の異なるリガンド間の1分子レベルでの相互作用の構造と結合定数を求め、バルク計測では得られない相互作用構造と結合状態が存在することを明らかにした。※1年追加支援期間の成果

§2 研究実施体制

(1)研究チームの体制について

①「計測・解析を念頭においた新たな機械学習融合技術の確立と先端的計測への展開」グループ

研究代表者: 鷺尾 隆(大阪大学産業科学研究所 教授)

研究項目

鷺尾グループは、基礎研究として「計測指向機械学習の方法論」、「方法論を実現する要素原理」の探求に取り組み、かつ具体的な先端的計測技術の開発を通じて、最先端の計測・デバイス技術と融合した新たな機械学習技術の確立・深化し、従来限界を超える現象・精度の計測・解析の実現を図る役割を担った。

1. 計測・解析を念頭においた新たな機械学習融合技術の確立

1-1. 計測過程を反映した機械学習の方法論

1-2. 種々の機械学習の要素原理・技術開発

2. 具体的なデバイスハードウェアを用いた先端的計測技術との融合開発

2-1. 第4世代 DNA シーケンシング技術の確立とその1分子解像度定量分析技術への展開

(2-1.1)DNA シーケンシングに関する機械学習方法論、データ特徴量抽出手法、ベイズ推定手法、複数情報源統合推定手法の開発

(2-1.2)1分子解像度定量分析に関する機械学習方法論、データ特徴量抽出手法、ベイズ推定手法、複数情報源統合推定手法の開発

2-2. 本研究領域(情報計測)の他グループの先端的計測課題に関する共同研究

②「第4世代 DNA シーケンシングと1分子解像度定量分析のための改良型固体ナノギャップナノポアの開発」グループ

主たる共同研究者: 谷口 正輝(大阪大学産業科学研究所 教授)

研究項目

谷口グループは、具体的な先端的計測技術の開発として取り組む第4世代 DNA シーケンシングと1分子解像度定量分析技術の研究課題について、それを実現する基盤となる高安定・高位置分解能な改良型固体ナノギャップナノポアを実現する役割を担った。

2. 具体的なデバイスハードウェアを用いた先端的計測技術との融合開発

2-1. 第4世代 DNA シーケンシング技術の確立とその1分子解像度定量分析技術への展開

(2-1.3)イオン・トンネル電流の同時計測による塩基配列計測法の開発

(2-1.4)イオン・トンネル電流の同時計測による多項目定量計測法の開発

③「計測を念頭においた新たな信号情報処理の要素原理・技術開発と先端的計測への展開」グループ

主たる共同研究者: 小野 峻佑(東京工業大学情報理工学院 准教授)

研究項目

小野グループは、情報計測さきがけ「統合的凸最適化による In Hand な成分分離型信号情報再構成」を通じて培ってきた情報計測技術を生かし、計測指向機械学習・信号情報処理技術の一層の開発とその他チームへの幅広い還元を担当した。

1. 計測・解析を念頭においた新たな機械学習融合技術の確立

1-3. 信号情報処理の要素原理・技術開発

2. 具体的なデバイスハードウェアを用いた先端的計測技術との融合開発

2-2. 本研究領域(情報計測)の他グループの先端的計測課題に関する共同研究

(2)国内外の研究者や産業界等との連携によるネットワーク形成の状況について

図は鷺尾チームを廻る情報計測に関連する研究ネットワークを表す。チーム内では機械学習の基礎研究グループである鷺尾グループと、ナノテクノロジーを駆使する先端計測科学研

究グループである谷口グループ、信号情報処理の基礎研究グループである小野グループが密に共同して研究を推進している。また情報計測 CREST 領域内では、鷲尾グループは吉川チームと連携して革新的な嗅覚センシング技術を開発し、平田チームと地震計出力波形のノイズ割合推定問題に関して共同研究を進め、清末チームと格子光シート顕微鏡(LLSM)画像推定問題に関して共同研究を進めて来た。小野グループも同じく清末チームと共同研究を進めて来た。このように鷲尾チーム全体として、領域内研究連携を積極的進めて来た。

また他分野の内外先端計測研究プロジェクトとの共同研究として、谷口グループを中心として、マサチューセッツ工科大学とハーバード大学医学部と共同で、アメリカ航空宇宙局(NASA)の PICASSO(The Planetary Instrument Concepts for the Advancement of Solar System Observations)プロジェクト(地球外生命体探索プロジェクト)に採択され、火星地表における 1 分子計測技術を開発中である。さらに鷲尾グループでは、フォトニクス CREST 領域の永井チームと共同して超解像顕微鏡の超高速イメージング技術や計測対象拡大技術の開発に取り組んで来た。さらに大阪大学産業科学研究所の笹井研究室と、効率的で低コストな触媒反応収率計測実験系の最適化技術に関し共同開発を行っている。このように、当初より計画していた自己チーム内の研究や当初から奨励されていた同 CREST 領域内の共同研究に留まらず、他の様々な内外関連研究者との共同研究体制を拡充させた。

一方、研究代表者鷲尾が運営委員長を務める情報計測オンラインセミナー及び主査を務める人工知能学会計測インフォマティクス研究会・国際ワークショップには、それぞれ毎回 130 名程度の方々が参加している。この半数近くが大学や公的機関の研究者であり、今後より多くの研究者が情報計測研究に触れ興味を増す機会を提供して行く。また、残り過半の参加者は民間企業の研究者、技術者であり、民間企業において問題となる幾つかの技術課題の取りまとめを行う機会を設け、産学共同で情報交換や技術検討を行う企画などを考えて行きたい。さらにこれらセミナーと研究会・国際ワークショップでの情報交換をベースとして、情報計測研究者の国内外若手ネットワークを広げて行く。

機械学習は極めて汎用な情報処理原理を探求する学問であり、研究代表者等が提唱する計測指向機械学習の方法論や原理も、多くが汎用な基礎原理に関係している。研究代表者等がこのような新しい原理の探求を進められるのも、先端的な機械学習基礎研究の国際的ネットワークを有するからである。本課題の研究推進の基礎原理面において、特に欧州における機械学習研究のトップ研究者である Max Plank Institute for Intelligent Systems の Bernard Scholkopf 博士とのこれまでの共同研究から大きな寄与を受けてきた。特に、統計的因果推論を基軸として観測モデルや観測復元モデルの性質に関する基礎研究は有用であった。また、同様に機械学習研究が非常に盛んなオーストラリア・ニュージーランドにおいてトップ研究者である Federation University Australia の Kai Ming Ting 教授との共同研究からも、高次元で

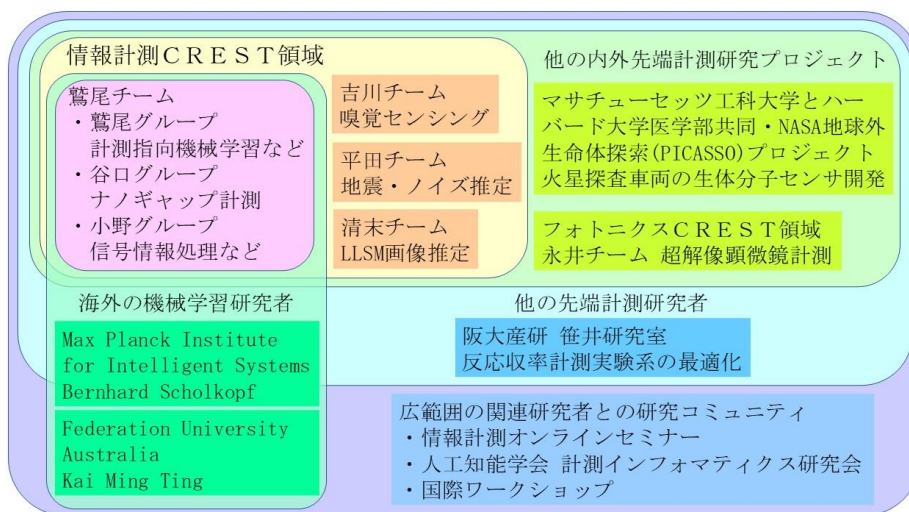


図 鷲尾チームを廻る情報計測に関連する現状の研究ネットワーク

ータからのロバスト学習に関する基礎研究から大きな寄与を受けている。今後も機械学習の汎用な基礎原理の探求について、これらの国際共同ネットワークを維持、発展させて行く。

また、情報計測 CREST/さきがけ領域の全体活動を通じて培われた研究成果と研究コミュニティを基盤として、今後の本分野の研究発展を担う若手研究者を主体とした情報計測研究の深化と適用範囲の拡大を目指すために、学術変革領域研究(A)ないし(B)への応募などを積極的に行う予定である。