

Segment.aiを用いた骨粗鬆症治療薬の新規薬理効果解析法

骨粗鬆症は、腰椎や大腿骨頸部などの体を支える重要な部位に骨折を引き起こす可能性があり、要介護をもたらす主要な要因の一つである。従って、骨粗鬆症治療薬の効果の評価は非常に重要である。これまで骨粗鬆症治療薬の効果は、主に骨の内部の海綿骨で評価されていた。しかしながら、骨折の多くは骨の外壁である皮質骨が薄く弱くなった部位で起こると考えられているため、海綿骨だけではなく皮質骨の微細構造を評価することが必要である。

北海道大学大学院歯学研究院の飯村忠浩教授、星（沼端）麻里絵先生らは、骨粗鬆症治療薬が皮質骨の微細構造に与える影響を解明するため、画像統合ソフトウェアNIS-Elementsのディープラーニング機能であるNIS.aiのSegment.aiを用いた形態認識を利用した解析法の確立を行った。

本アプリケーションノートでは、Segment.aiによる形態認識を用いて、骨粗鬆症治療薬PTH（副甲状腺ホルモン）製剤による皮質骨への薬理的な作用を解明した例を紹介する。

キーワード：骨粗鬆症、皮質骨、Segment.ai

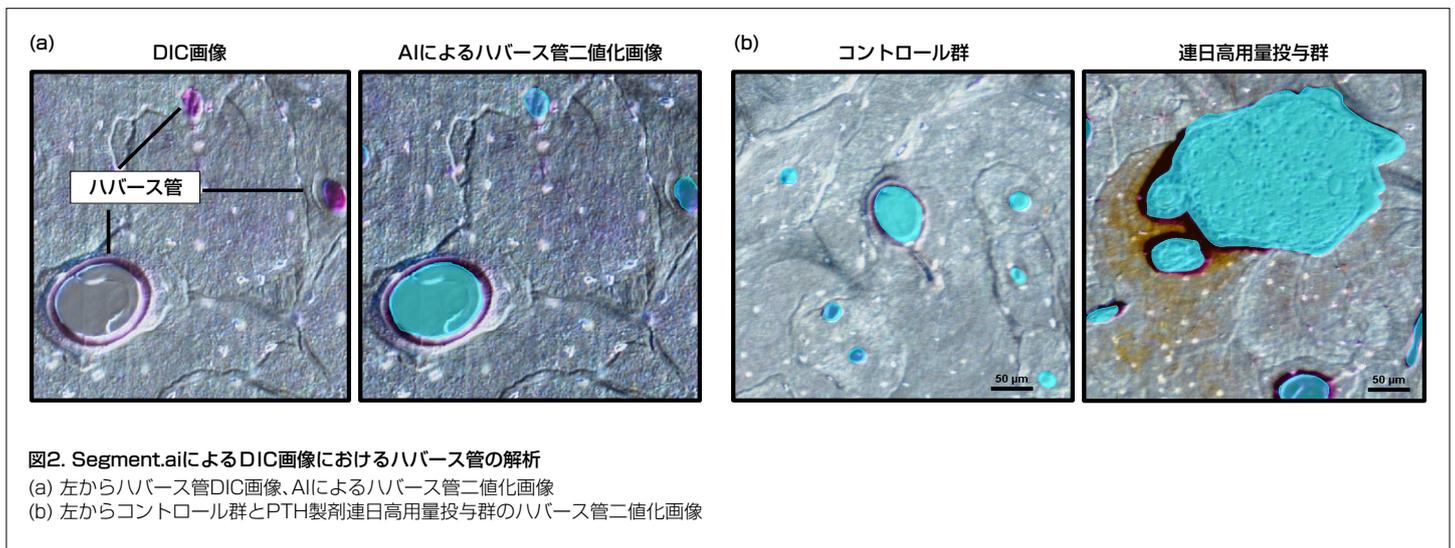
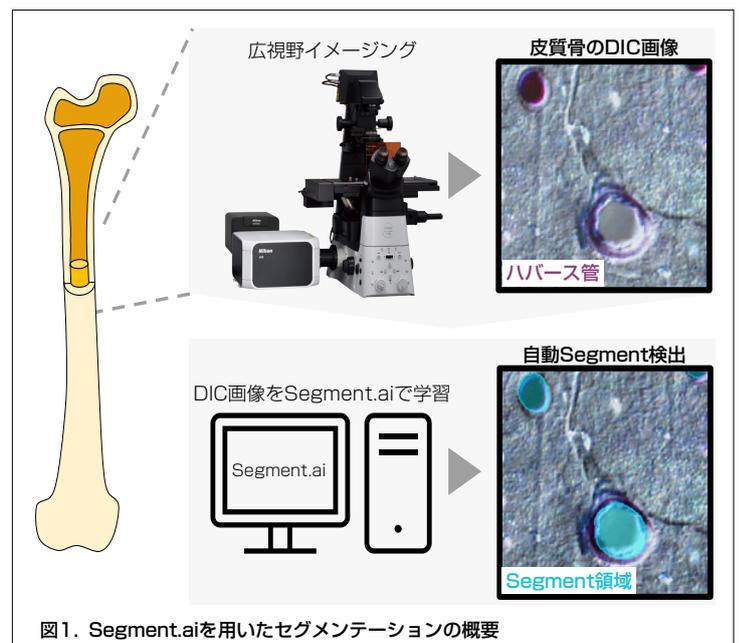
実験の概要

骨粗鬆症治療薬が皮質骨の微細構造に与える影響を解明するため、骨粗鬆症治療薬であるPTH製剤を投与したイヌの肋骨の皮質骨の微細構造を、微分干渉顕微鏡を用いた網羅的イメージングにより観察した。

皮質骨内の神経血管束の通り道である“ハバース管”の組織学的特徴をSegment.aiで学習させた後、半自動的に認識させ、形態計測を行った（図1）。

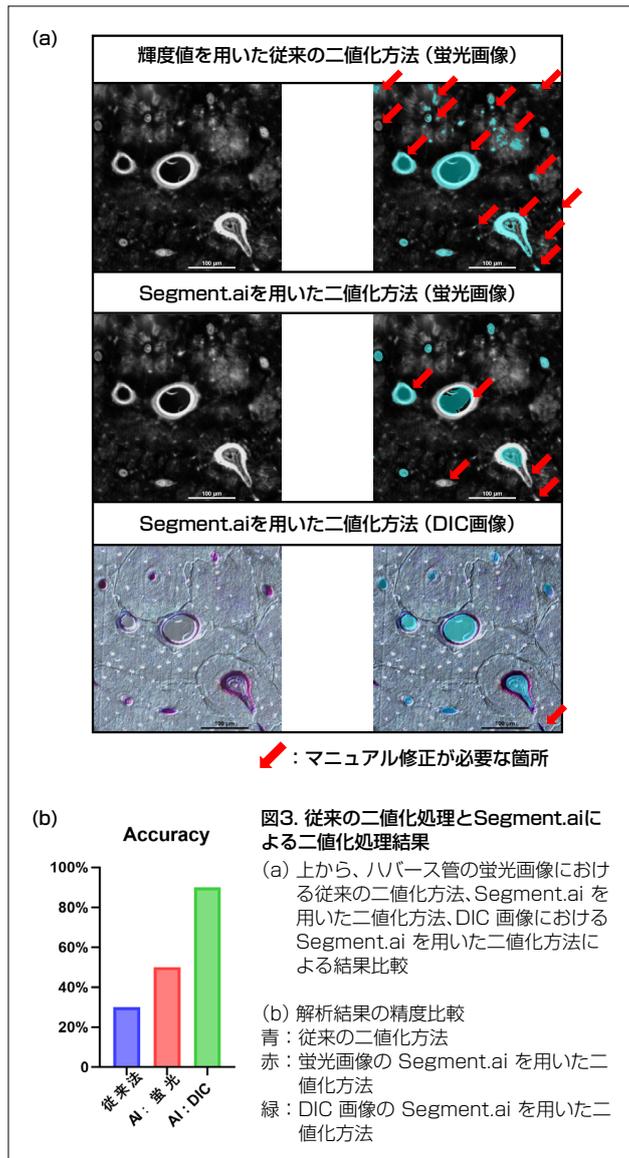
Segment.aiによるDIC画像におけるハバース管の解析

Segment.aiにより、DIC画像におけるハバース管のセグメンテーションを行ったところ、正確にハバース管を認識することができた（図2a）。また、PTH製剤の連日高用量投与群ではハバース管の平均面積・総面積が最も増加していることが分かった（図2b、参考文献1）。



Segment.aiによる蛍光画像とDIC画像の学習結果

蛍光画像を、従来の輝度値を用いる方法で二値化するセグメント処理を行うと、認識不足があった。蛍光画像をSegment.aiで学習させた結果、認識不足を減少できた。DIC画像を学習させた結果、さらに認識不足を減少できた(図3)。

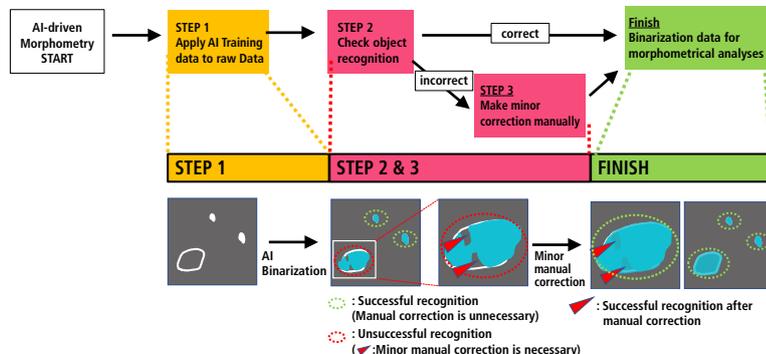


参考文献

1. Evaluation of cortical bone remodeling in canines treated with daily and weekly administrations of teriparatide by establishing AI-driven morphometric analyses and GIS-based spatial mapping. Marie Hoshi-Numahata *et al.* <https://doi.org/10.1016/j.bonr.2023.101720>
2. A quantitative analysis of bone lamellarity and bone collagen linearity induced by distinct dosing and frequencies of teriparatide administration in ovariectomized rats and monkeys. Takanori Sato *et al.* <https://doi.org/10.1093/jmicro/dfab020>
3. Expansion of the osteocytic lacunar-canalicular system involved in pharmacological action of PTH revealed by AI-driven fluorescence morphometry in female rabbits. Aya Takakura *et al.* <https://doi.org/10.1038/s41598-022-20793-5>
4. Segment.aiを使用した、ウサギ骨小腔の形態の自動抽出 https://www.microscope.healthcare.nikon.com/ja_JP/resources/application-notes/automatic-morphometric-extraction-rabbit-osteocytic-lacunae

Segment.aiの解析フロー

1. ハバース管の教師データとなる画像を用意する
2. 教師データの作成：ハバース管のDIC画像や蛍光画像を参考にして領域を指定
3. トレーニングの実施：教師データと学習回数を指定する
4. 再学習の実施：認識不足があれば教師データを追加し、再学習を行う
5. 学習データの反映：取得画像に対して学習データを適用させる
6. 手動での修正
7. 出力結果の取得



まとめ

NIS.aiの機能の一つであるSegment.aiは、従来の二値化や画像処理では抽出が困難だったターゲットに対する分類を、ニューラルネットワークに学習させることができる。

今回、Segment.aiを用いて、皮質骨への薬理効果の解析を行った。その結果、テリパラチドの高頻度・高用量投与では、ハバース管面積が増大し、皮質骨の多孔化を生じることが明らかになった。解析手法のさらなる発展は、観察者バイアスを極力排除した客観的な形態計測法や、薬理学的効果評価法の進化をもたらすと期待される(参考文献1)。

謝辞

本アプリケーションノート作成に際して、多大なご協力をいただきました。北海道大学大学院歯学研究院の飯村忠浩教授、星(沼端)麻里絵先生に深謝いたします。

研究室URL：<https://www.den.hokudai.ac.jp/yakuri/index.html>

製品情報

顕微鏡用AIモジュール NIS.ai

画像統合ソフトウェアNIS-ElementsのNIS.aiモジュールは、ディープラーニングにより、画像処理や解析のワークフローを改善します。

NIS.aiの機能の一つであるSegment.aiは、NIS.aiのインターフェースを使用し、従来の二値化や画像処理では抽出が困難だったターゲットに対する分類をニューラルネットワークに簡単に学習させることができます。学習レシピを実際の画像に適用することにより、これまで手動でしか識別できなかったターゲットを認識し、セグメント処理を可能にします。

製品情報は[こちら](#)

共焦点レーザー顕微鏡システム AX/AX R

AXは、従来機比4倍の8K×8K画素の高解像度画像を実現。対角25 mmの広視野でサンプルの広範囲を一度に取得でき、光毒性を低減します。AX Rのレゾナントスキャナーは、2K×2Kの高解像度を実現。

毎秒720フレーム(2048×16画素)の高速取得により、生きたサンプルの動態も逃さずとらえます。



製品情報は[こちら](#)

