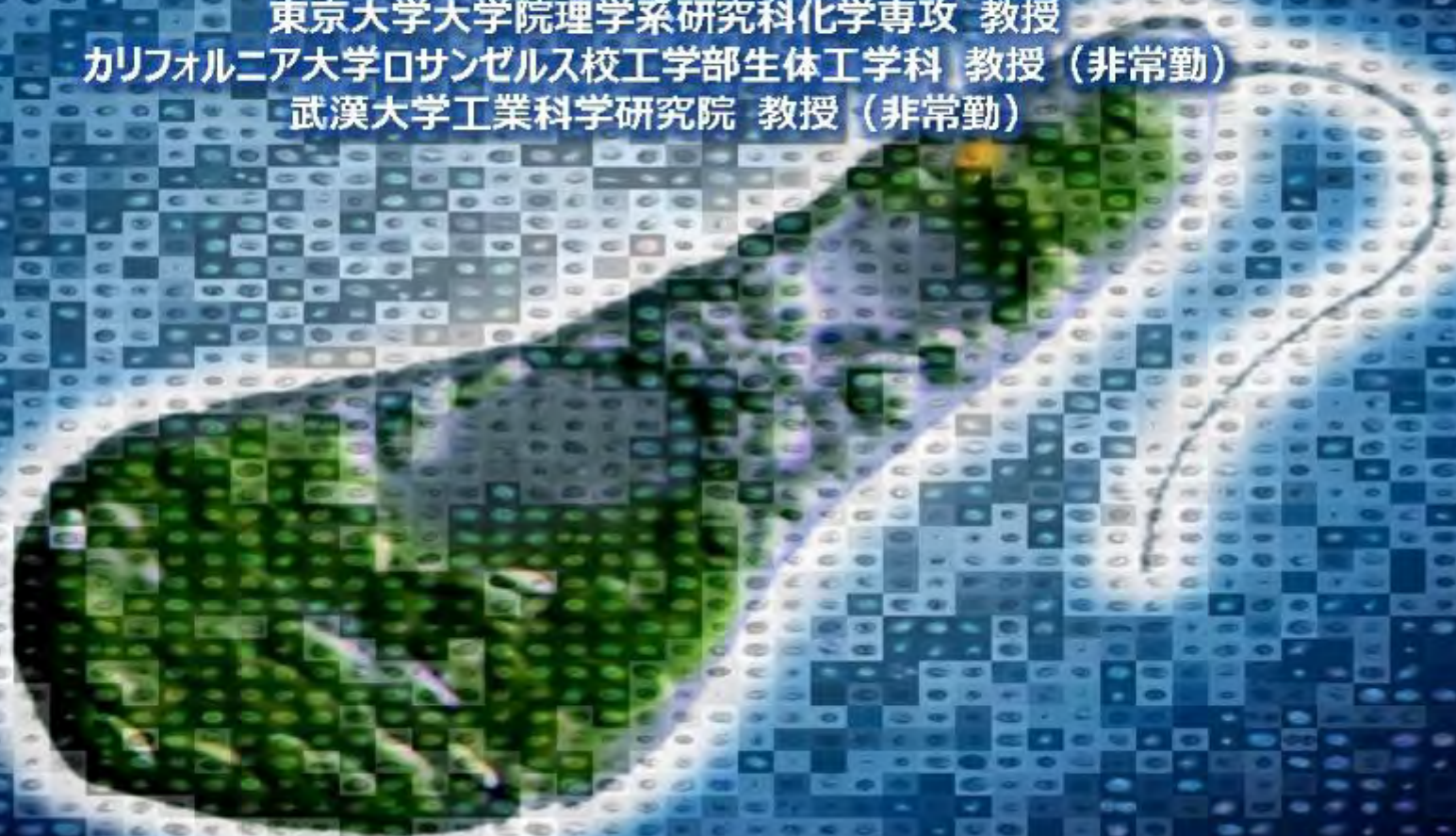


ImPACT成果報告会

セレンディピティの計画的創出

合田圭介

東京大学大学院理学系研究科化学専攻 教授
カリフォルニア大学ロサンゼルス校工学部生体工学科 教授（非常勤）
武漢大学工業科学研究院 教授（非常勤）



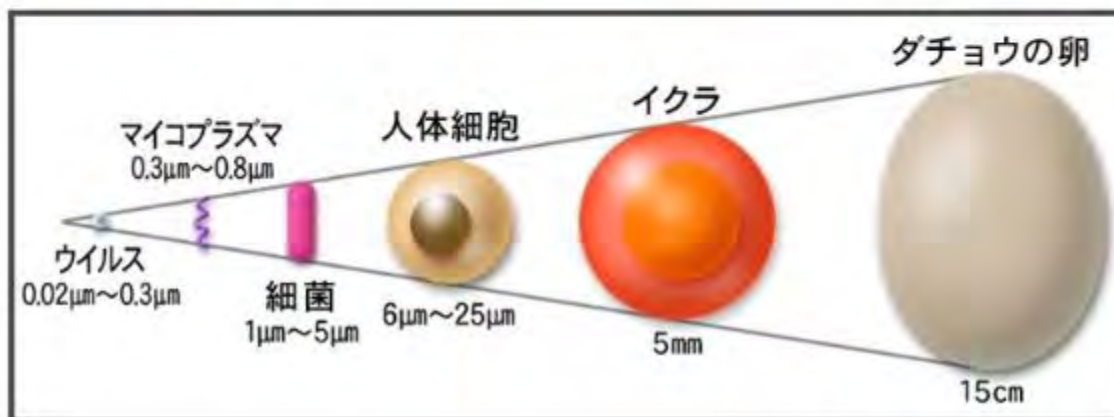
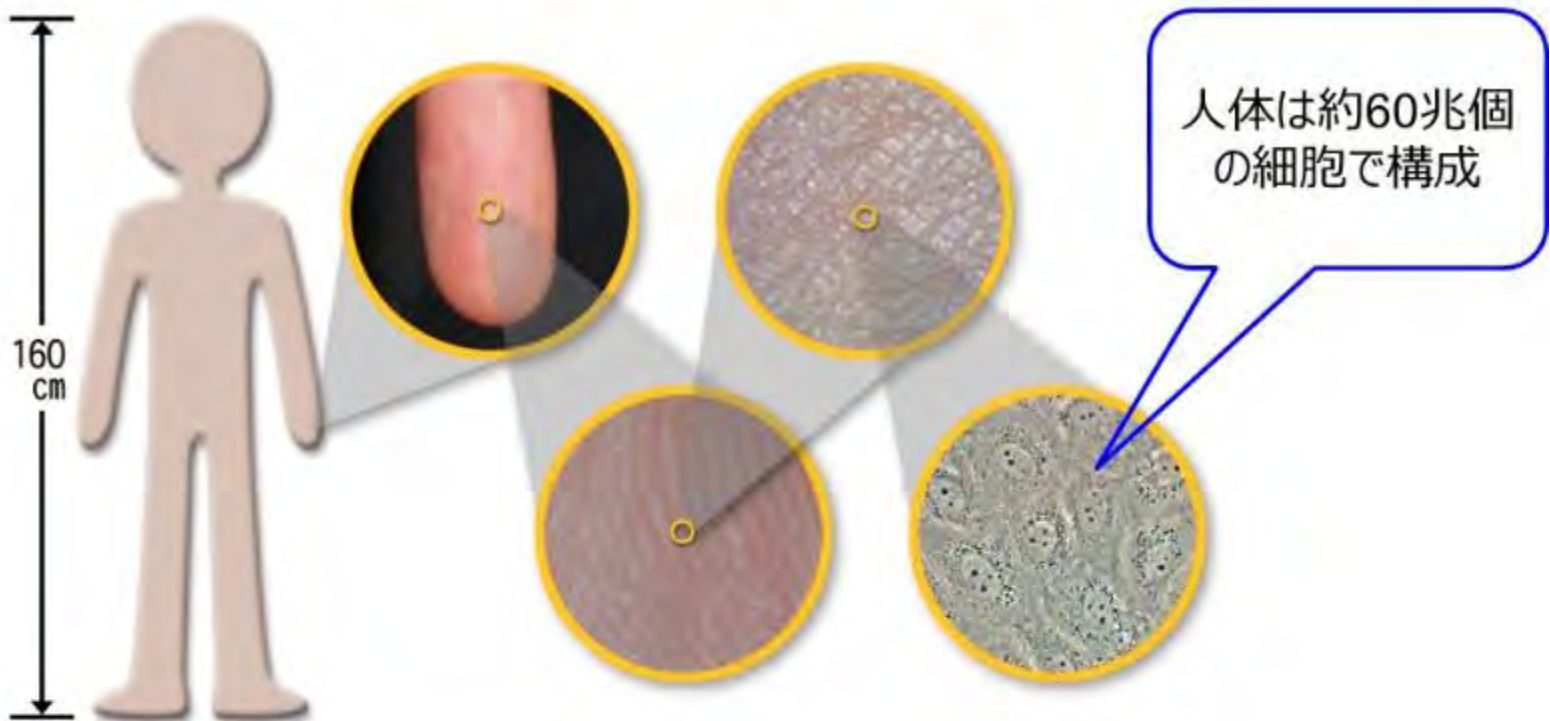
内閣府

2020年2月27日

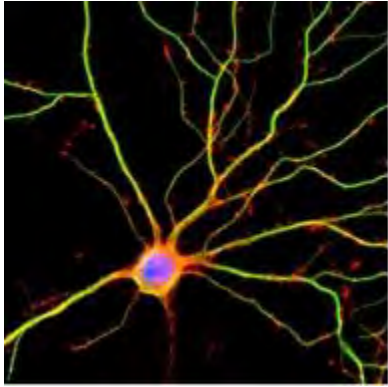


細胞分析

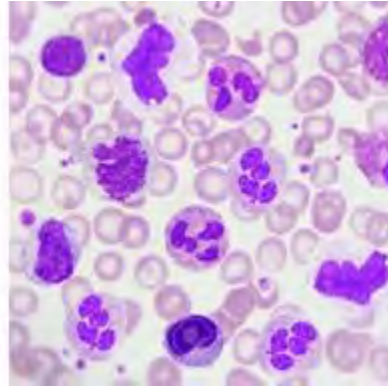
細胞：生物体の基本単位



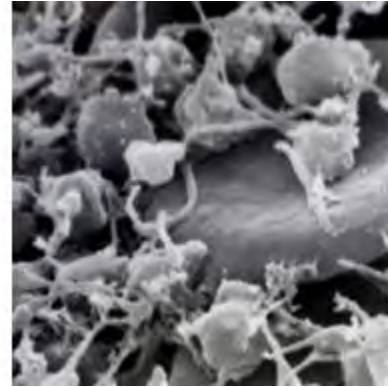
細胞は多種多様



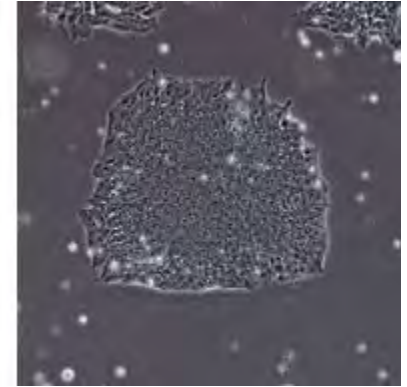
神経細胞 → 情報伝達



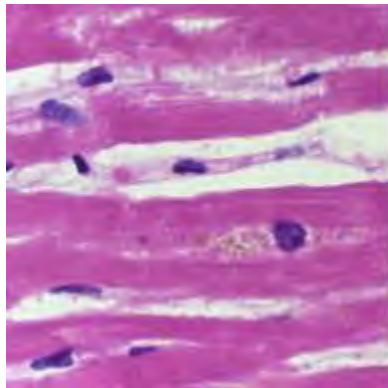
白血球 → 免疫



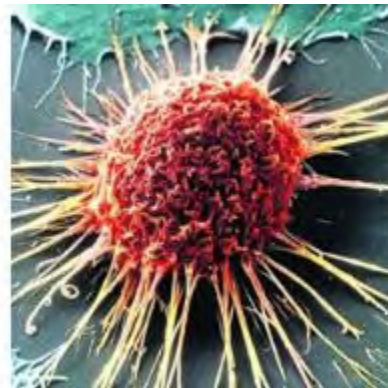
血小板 → 止血



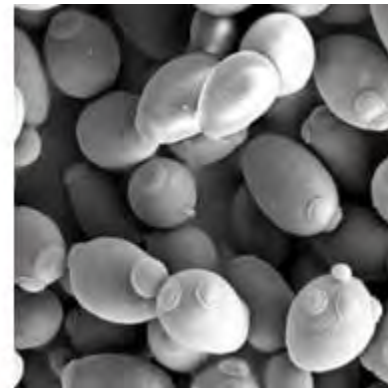
幹細胞 → 再生



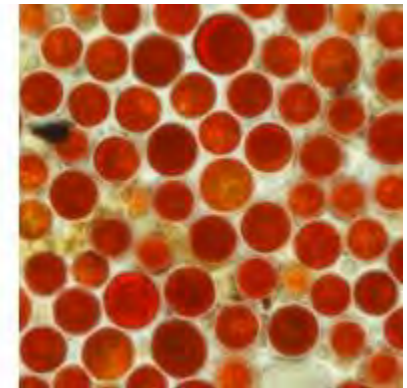
心筋細胞 → 血液循環



がん細胞 → 異常増殖



酵母 → 発酵



ヘマトコッカス → 食品

細胞分析のニーズ

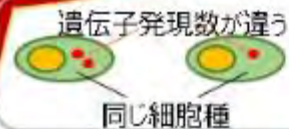
生命科学・医学

細胞生物学、分子生物学、微生物学、遺伝学、免疫学、病理学

初めて見た細胞や機能がまだ分からない細胞？



性質が異なる細胞だけ拾って調べたいが？



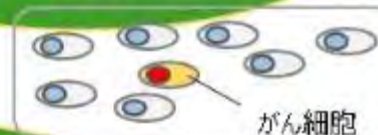
同じ種類の細胞なのに薬剤耐性に違いが？



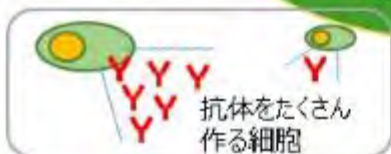
ビールの生産量を増やせないかな？



血液中のガン細胞を診断に活用したいが？



抗体医薬で使用する抗体の生産量を上げたいが？



油をたくさん作る高生産性の微生物はいないかな？



どうすれば...??

医療・バイオ産業

医薬品、新材料、再生医療、がん治療、食品、環境、エネルギー

細胞分析 = ウォーリーを探せ

ソース: Walker Books Ltd

GREETINGS,
WALLY FOLLOWERS!
NOW, THE BEACH WAS
GREAT TODAY! ALL
AROUND ME I SAW
STRIPES ON TOWELS,
CLOTHES, UMBRELLAS,
AND BEACH HUTS.
THERE WAS A SAND-
CASTLE WITH A REAL
KNIGHT IN ARMOUR
INSIDE! FANTASTIC!



TO:
WALLY FOLLOWERS,
HERE, THERE,
EVERYWHERE.

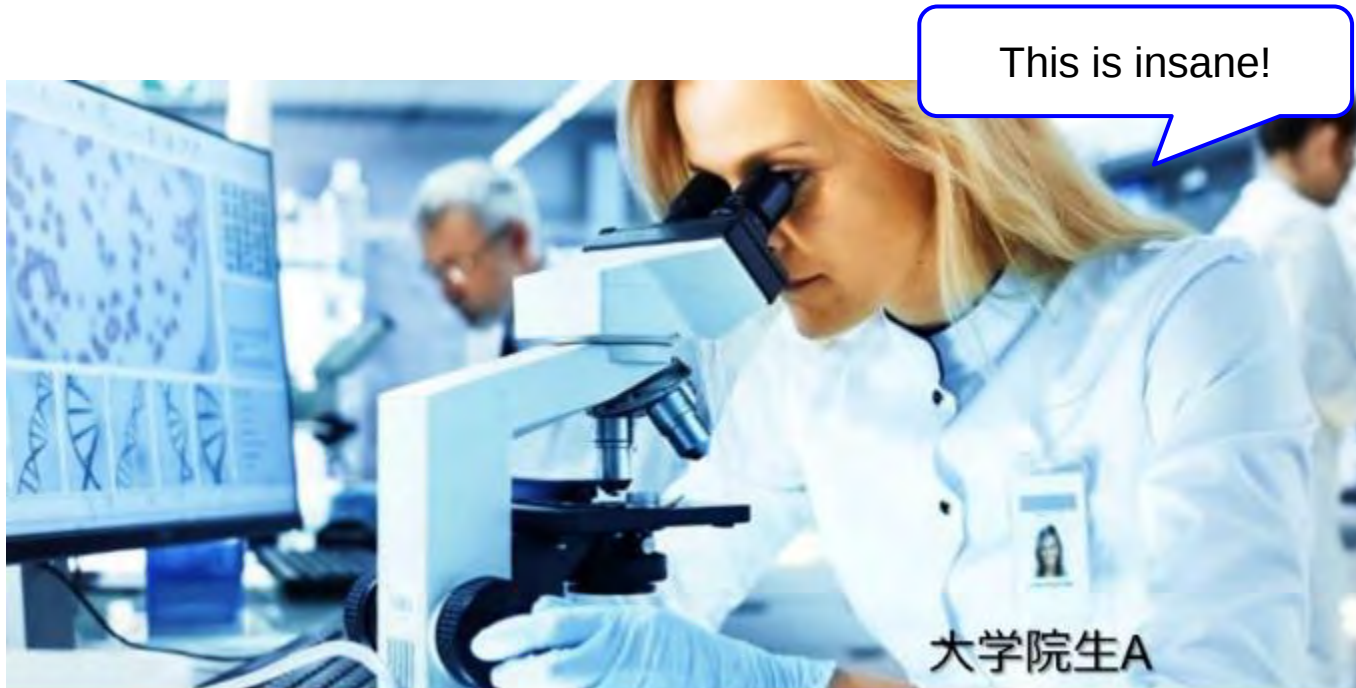
Wally

似たような人（細胞）がたくさんいて、
ウォーリー（特殊な細胞）を発見することが困難



ウォーリー

特定の細胞の発見のためには網羅的な調査が必要



伝統的手法（Microscopy + Cell Picking）

- 多種多様な細胞集団内の細胞一つ一つを顕微鏡で調べて、特定の細胞を同定・分離し、集中的に分析する。
- いつ当たりを引くかは誰にもわからず、何千何万回と実験をしても全て無駄ということもありえる**非常に時間と手間のかかる地道で非効率な作業。**

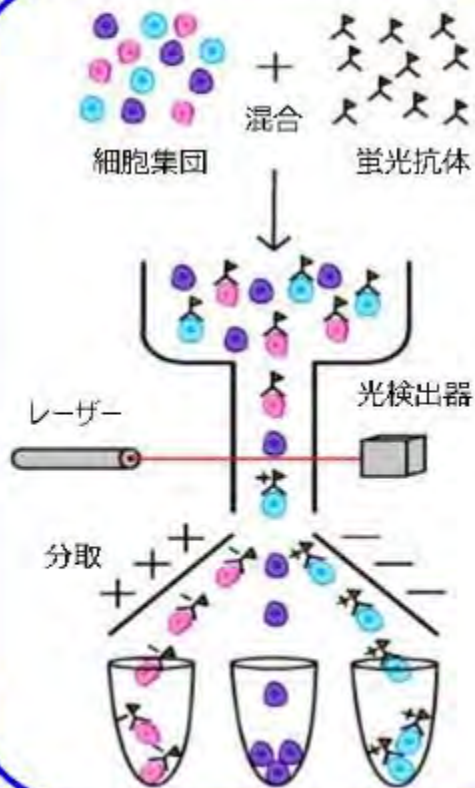
高スループット自動化技術はあるが、精度は低い

病院、製薬会社、大学、研究所等で一般的に使われている技術



Fluorescence-Activated Cell Sorting (FACS)

- 蛍光抗体で標識した細胞集団を流し、レーザー光を照射することで、細胞を解析するとともに、特定の細胞を分取することを可能とする高スループット（高速）な自動技術。
- 免疫学、病理学、微生物学、分子生物学、遺伝学、再生医学など多岐にわたる分野で**基盤技術として不可欠**。
- 1970年にL. A Herzenberg教授によって開発。



2008年 大賞受賞部門 バイオテクノロジー 及び メディカルテクノロジー
レナード・アーサー・ハーツエンバーグ
(Leonard Arthur Herzenberg)
アメリカ / 1931年-2013年
免疫・遺伝学者
スタンフォード大学教授
京都賞

- 残念ながら、FACSは**空間分解能を持たない**。
- FACSでは顕微鏡で得られるような内部分子構造（転写因子の局在、核形状、細胞骨格など）、詳細な形態（大きさ、形状など）、細胞間コミュニケーション（細胞凝集など）などの空間情報をもとにした細胞の同定・分取が不可能。

スループットと精度の間のトレードオフ

Microscopy + Cell Picking



Fluorescence-Activated Cell Sorting



トレードオフ

High content (情報量大)
Low throughput (低速)



Low content (情報量小)
High throughput (高速)



ウォーリー(特殊な細胞)の発見は
可能だが、時間が膨大にかかる



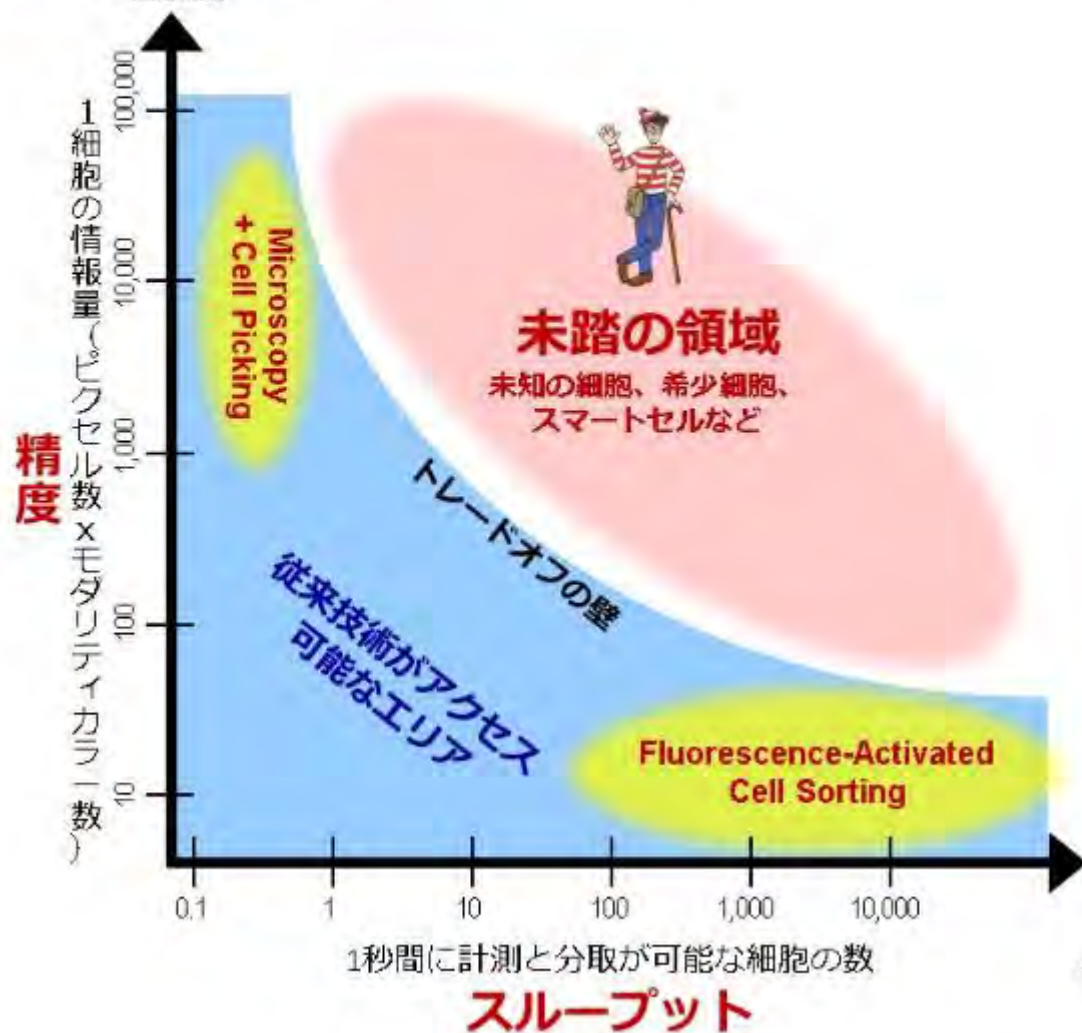
ウォーリー(特殊な細胞)
を見つけることは不可能

性能指数（スループットと精度の間のトレードオフ）

得られる細胞情報のイメージ
(高精度だが低速な計測)

得られる情報

- ・表面抗原
- ・組成（転写因子の局在など）
- ・構造（核形状、細胞骨格など）
- ・形態（大きさ、形状など）
- ・細胞凝集



- 得られる情報
- ・表面抗原
 - ・組成（転写因子の存在）

得られる細胞情報のイメージ
(高速だが荒い計測)



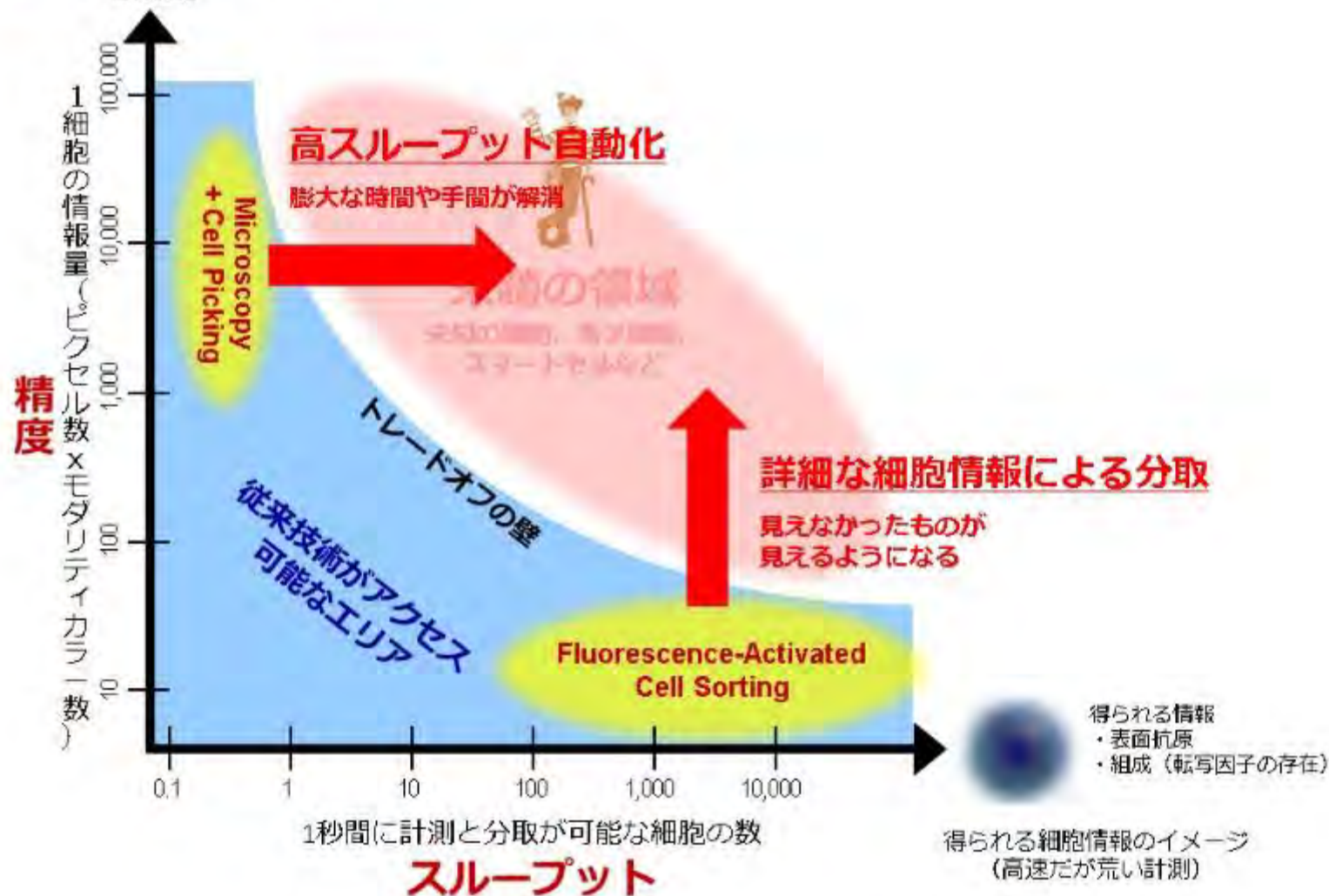
性能指数（スループットと精度の間のトレードオフ）

得られる細胞情報のイメージ
(高精度だが低速な計測)



得られる情報

- ・表面抗原
- ・組成（転写因子の局在など）
- ・構造（核形状、細胞骨格など）
- ・形態（大きさ、形状など）
- ・細胞凝集



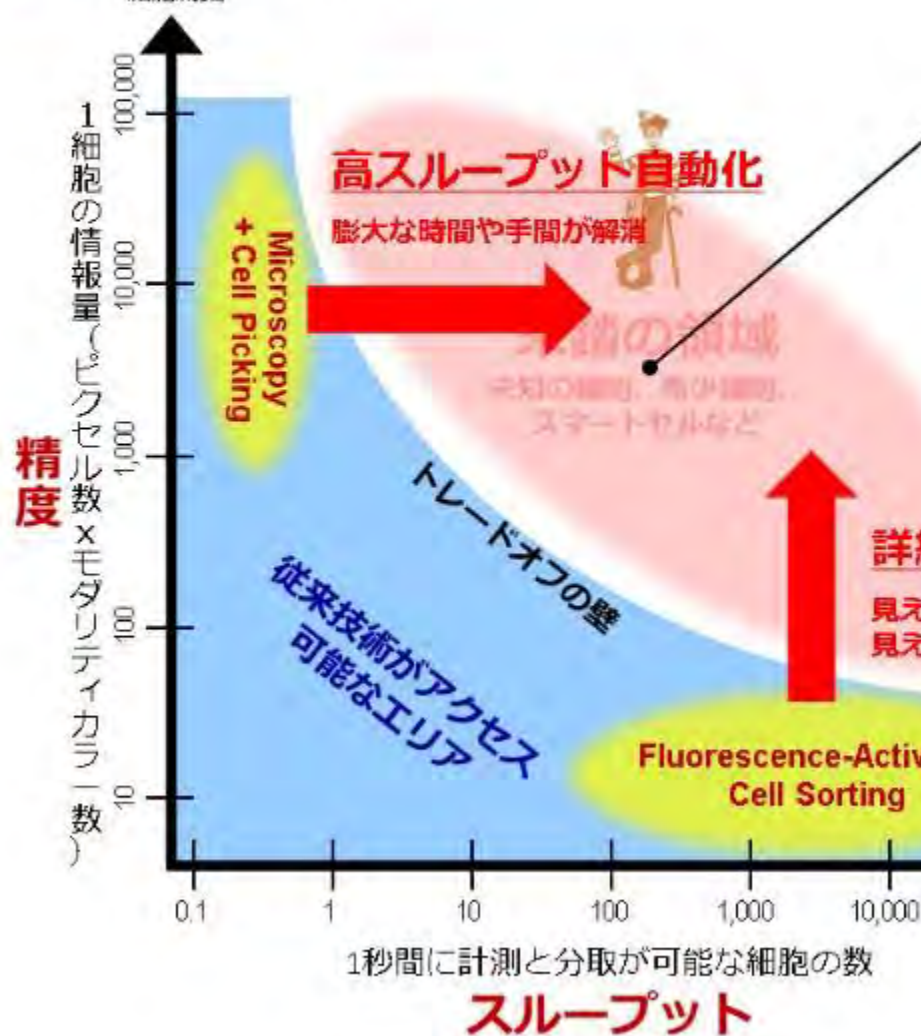
性能指数（スループットと精度の間のトレードオフ）

得られる細胞情報のイメージ
(高精度だが低速な計測)



得られる情報

- ・表面抗原
- ・組成（転写因子の局在など）
- ・構造（核形状、細胞骨格など）
- ・形態（大きさ、形状など）
- ・細胞凝集



細胞を高精度・迅速に選抜する
細胞検索エンジンのような技術

得られる情報

- ・表面抗原
- ・組成（転写因子の存在）

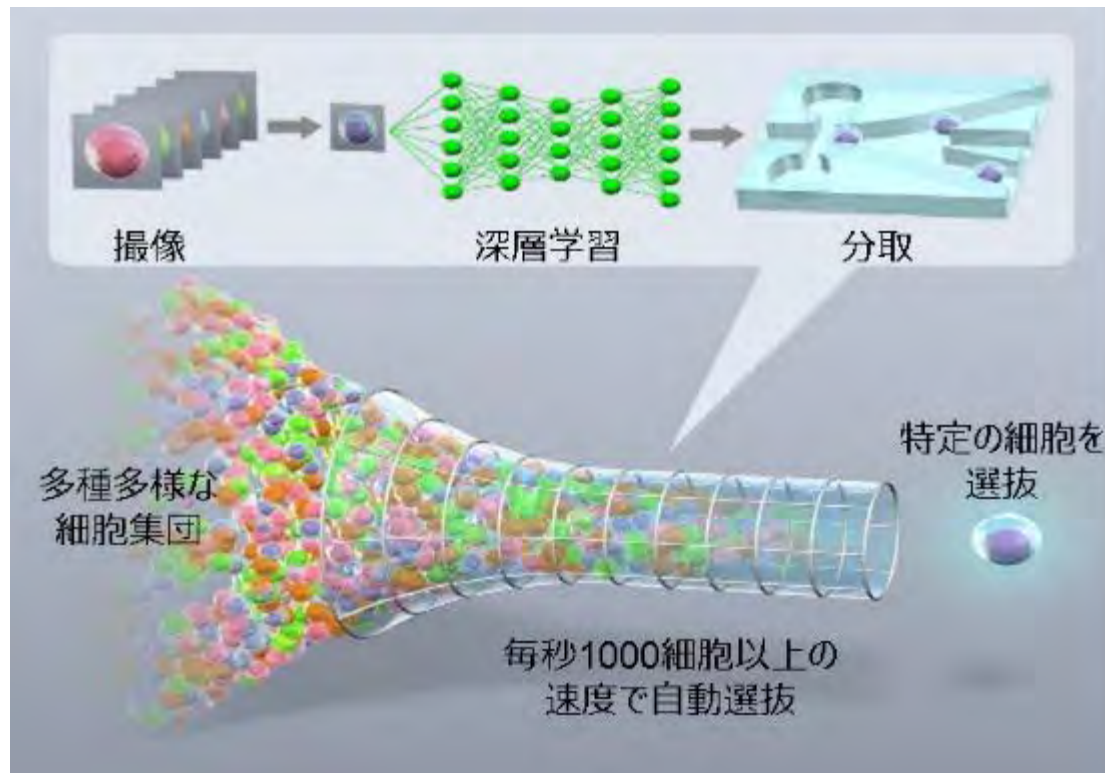
得られる細胞情報のイメージ
(高速だが荒い計測)



インテリジェント画像活性細胞選抜法 Intelligent Image-Activated Cell Sorting

平たく言うと.. **人工知能を用いた細胞検索エンジン**

細胞検索エンジンの概要



- 多種多様な細胞集団に含まれる一つ一つの細胞を自動で高速（**毎秒約1000個**）に明視野と蛍光で撮像し、**深層学習を実装したAI**でそれらの画像をリアルタイムに判別して、**特定の細胞を選抜する世界初の基盤技術**。
- 細胞生物学、遺伝学、免疫学、病理学、微生物学、再生医学、代謝工学、薬学、医療などの様々な分野で適用可能な**汎用性の高い発見マシン**。
- これまでは膨大な時間や手間がかかっていた作業を**究極的に効率化**
→ **セレンディピティ（偶然の幸運な発見）の計画的創出を可能とする**。

Intelligent Image-Activated Cell Sorting

Nao Nitta,^{1,2} Takeaki Sugimura,^{1,2} Akihiro Isozaki,¹ Hideharu Mikami,¹ Kei Hiraki,¹ Shinya Sakuma,² Takanori Ino,⁴ Fumihito Arai,³ Taichiro Endo,^{2,6} Yasuhiro Fujiwaki,⁴ Hideya Furukawa,⁷ Misa Hase,¹ Takeshi Hayakawa,⁸ Kotaro Hiramatsu,¹ Yu Hoshino,⁹ Mary Inaba,¹⁰ Takuro Ito,^{1,2} Hiroshi Karakawa,¹ Yusuke Kasai,² Kenichi Koizumi,¹⁰ SangWook Lee,¹ Cheng Lei,¹ Ming Li,¹¹ Takanori Maeno,¹² Satoshi Matsusaka,¹³ Daichi Murakami,¹⁰ Atsuhiko Nakagawa,¹⁴ Yusuke Oguchi,¹⁵ Minoru Oikawa,¹⁶ Tadataka Ota,¹ Kiyotaka Shioa,¹⁷ Hirofumi Shintaku,¹⁸ Yoshitaka Shirasaki,¹⁶ Kanako Suga,¹⁷ Yuta Suzuki,¹ Nobutake Suzuki,¹⁶ Yo Tanaka,¹⁹ Hiroshi Tezuka,¹⁰ Chihana Toyokawa,⁷ Yaxiaer Yal kun,¹⁹ Makoto Yamada,^{2,20} Mai Yamagishi,¹⁵ Takashi Yamano,⁷ Atsushi Yasumoto,²¹ Yutaka Yatomi,²¹ Masayuki Yazawa,²² Dino Di Carlo,^{1,11,23,24} Yoichiro Hosokawa,²⁵ Sotaro Uemura,¹⁶ Yasuyuki Ozeki,¹ and Keisuke Goda^{1,2,26,27,*}

¹Department of Chemistry, The University of Tokyo, Tokyo 113-0033, Japan

²Japan Science and Technology Agency, Saitama 332-0012, Japan

³Department of Micro-Nano Mechanical Science and Engineering, Nagoya University, Nagoya 467-8505, Japan

⁴Department of Electrical Engineering and Information Systems, The University of Tokyo, Tokyo 113-8656, Japan

⁵Center for Advanced Intelligence Project, RIKEN, Tokyo 103-0027, Japan

⁶EkaWards Inc., Tokyo 105-0013, Japan

⁷Graduate School of Biosciences, Kyoto University, Kyoto 606-8502, Japan

⁸Department of Precision Mechanics, Chuo University, Tokyo 112-8551, Japan

⁹Department of Chemical Engineering, Kyushu University, Fukuoka 819-0395, Japan

¹⁰Department of Creative Informatics, The University of Tokyo, Tokyo 113-0033, Japan

¹¹Department of Bioengineering, University of California, Los Angeles, Los Angeles, CA 90095, USA

¹²Institute of Medical Science, The University of Tokyo, Tokyo 108-8639, Japan

¹³Department of Gastroenterology, Cancer Institute Hospital, Japanese Foundation for Cancer Research, Tokyo 135-8550, Japan

¹⁴Department of Neurosurgery, Graduate School of Medicine, Tohoku University, Sendai 980-8577, Japan

¹⁵Department of Biological Sciences, The University of Tokyo, Tokyo 113-0033, Japan

¹⁶Science and Technology Unit, Natural Sciences Cluster, Kochi University, Kochi 780-8020, Japan

¹⁷Division of Protein Engineering, Cancer Institute, Japanese Foundation for Cancer Research, Tokyo 135-8550, Japan

¹⁸Department of Micro Engineering, Kyoto University, Kyoto 606-8501, Japan

¹⁹Center for Biosystems Dynamics Research, RIKEN, Osaka 565-0871, Japan

²⁰Graduate School of Informatics, Kyoto University, Kyoto 606-8501, Japan

²¹Department of Clinical Laboratory Medicine, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, Tokyo 113-0033, Japan

²²Department of Rehabilitation and Regenerative Medicine, Pharmacology, Columbia University, New York, NY 10032, USA

²³Department of Mechanical Engineering, University of California, Los Angeles, Los Angeles, CA 90095, USA

²⁴California NanoSystems Institute, University of California, Los Angeles, Los Angeles, CA 90095, USA

²⁵Graduate School of Materials Science, Nara Institute of Science and Technology, Ikoma 630-0192, Japan

²⁶Department of Electrical Engineering, University of California, Los Angeles, Los Angeles, CA 90095, USA

²⁷Lead Contact

*Correspondence: goda@chem.u-tokyo.ac.jp

||DOI:10.1016/j.cell.2018.08.026

51人の共著者
(大多数が30代の若手)

超異分野融合
(内閣府が目指していた研究の俯瞰)

- § 物理学
- § 化学
- § 生物学
- § 情報科学
- § 機械工学
- § 電気工学
- § 物質科学
- § 微生物学
- § 医学

SUMMARY

A fundamental challenge of biology is to understand the vast heterogeneity of cells, particularly how cellular composition, structure, and morphology are linked to cellular physiology. Unfortunately, conventional technologies are limited in uncovering these relations. We present a machine-intelligence technology based on a radically different architecture that realizes real-time image-based intelligent cell

processing, decision-making, and actuation. We use it to demonstrate real-time sorting of microalgal and blood cells based on intracellular protein localization and cell-cell interaction from large heterogeneous populations for studying photosynthesis and atherothrombosis, respectively. The technology is highly versatile and expected to enable machine-based scientific discovery in biological, pharmaceutical, and medical sciences.

発表から1.5年間経過した現在で引用数が100を超えるバイオ分野では最も成功した論文の一つ



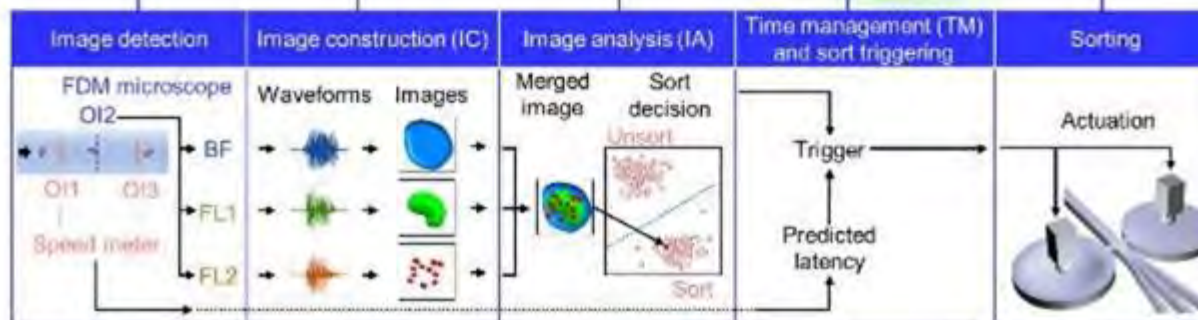
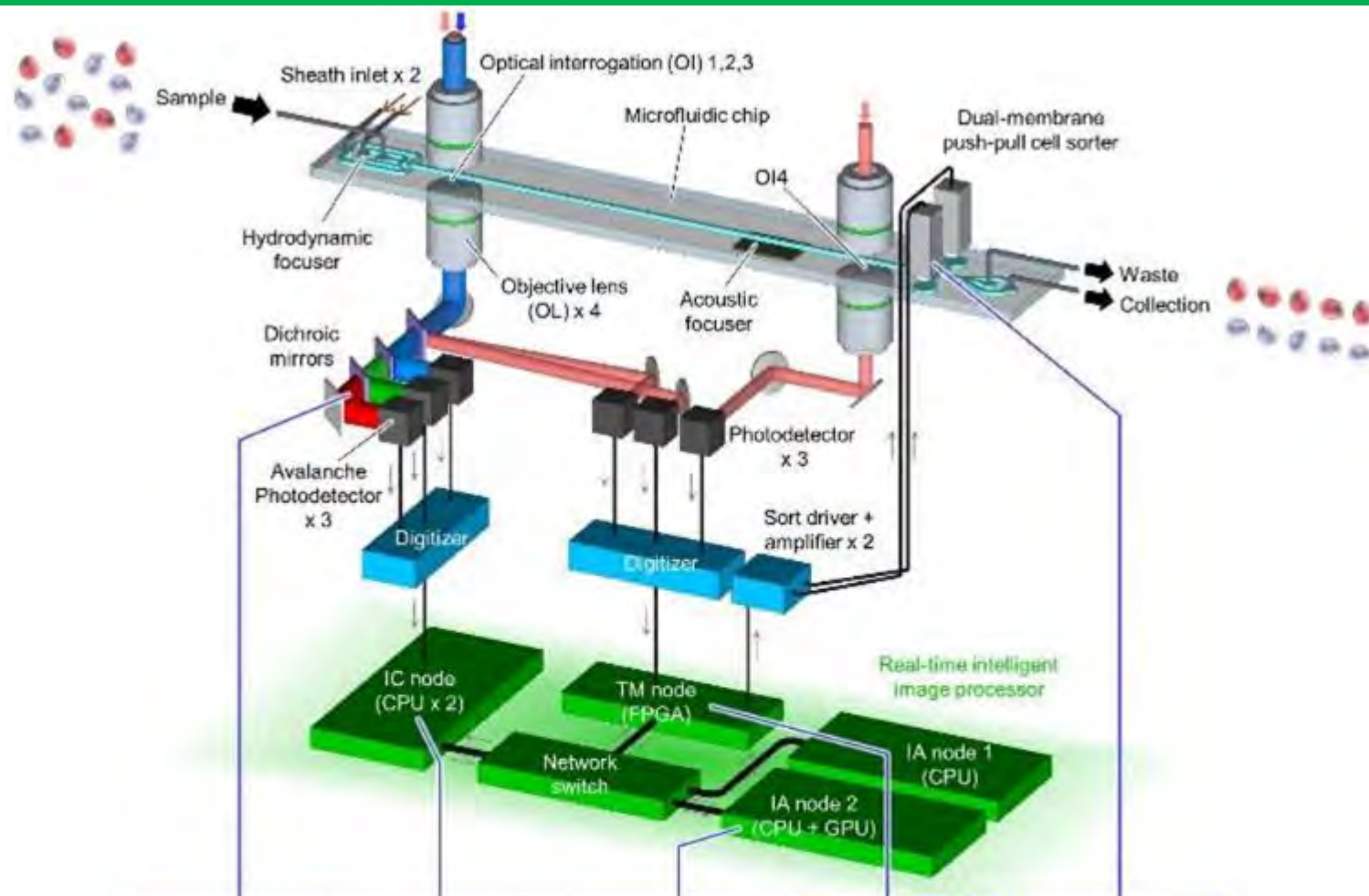
細胞検索エンジンの機能（動画）



Nitta et al, *Cell* (2018)

Isozaki et al, *Nature Protocols* (2019)

細胞検索エンジンの構成



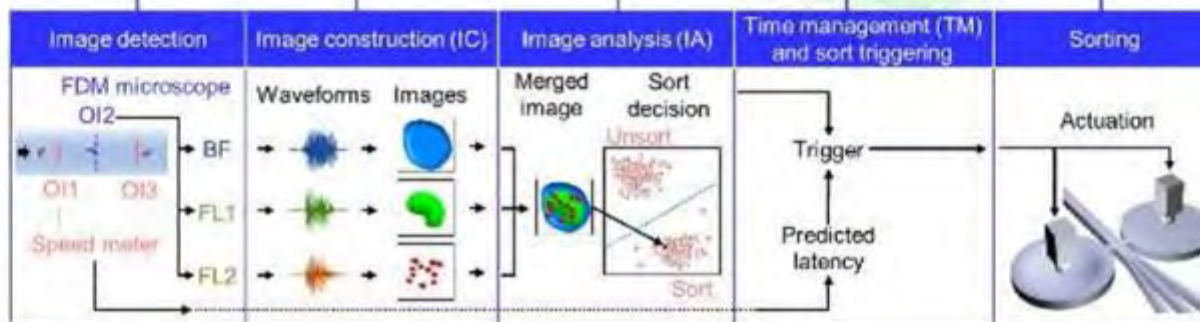
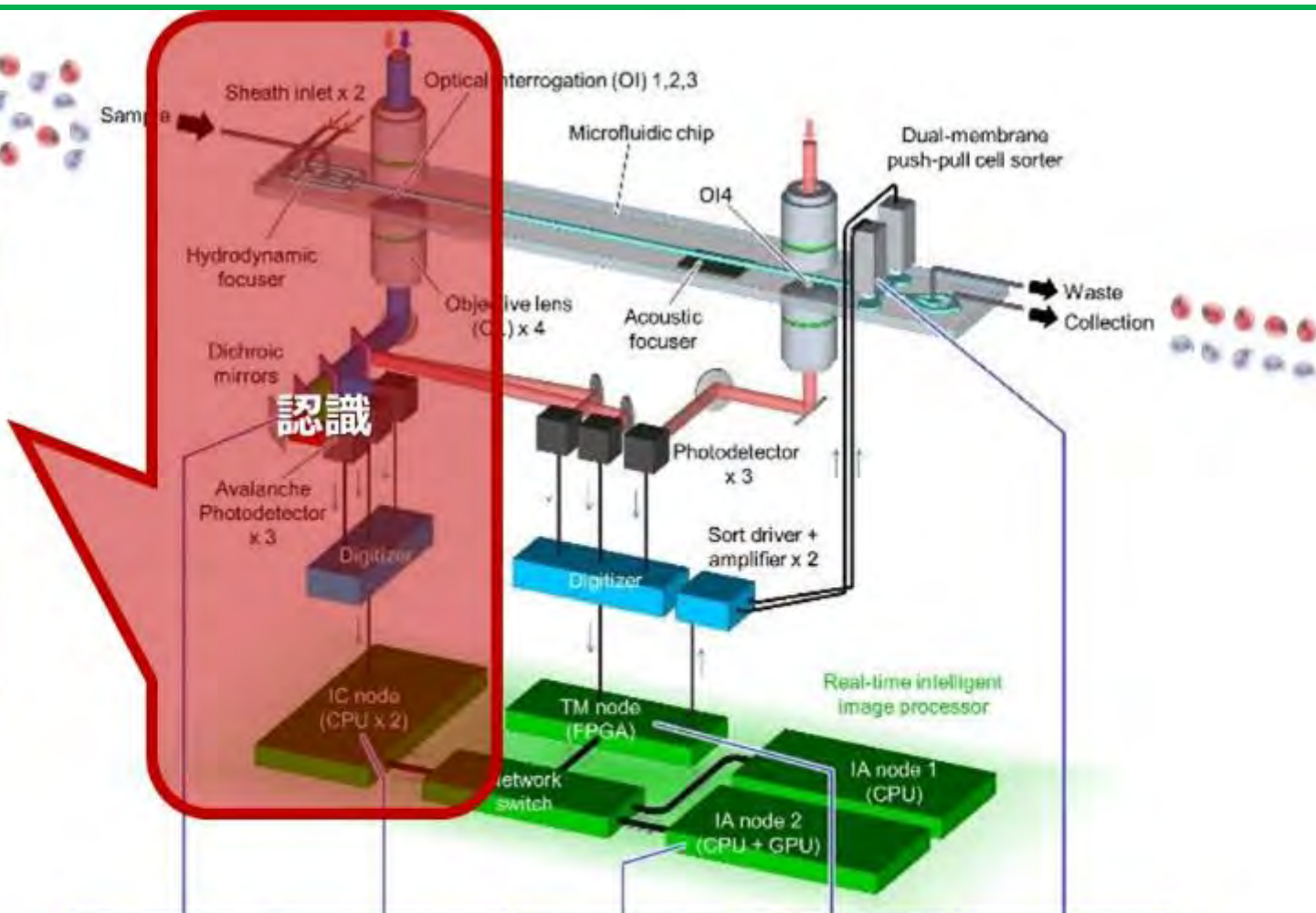
細胞検索エンジンの構成（人体に相当する部分）



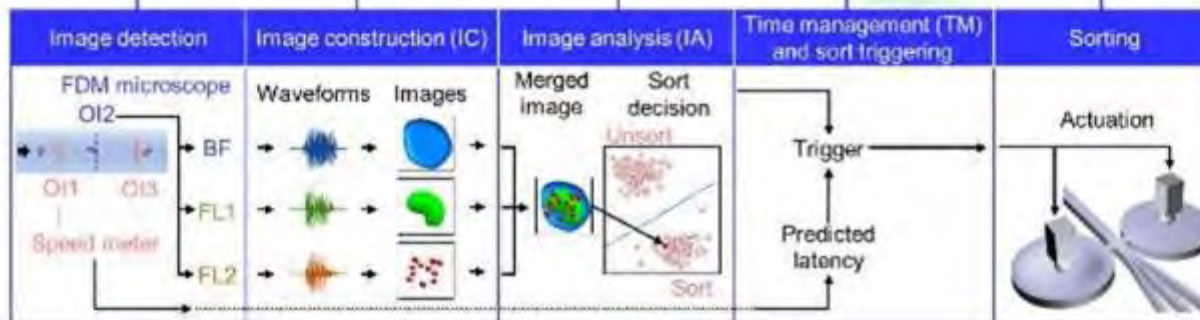
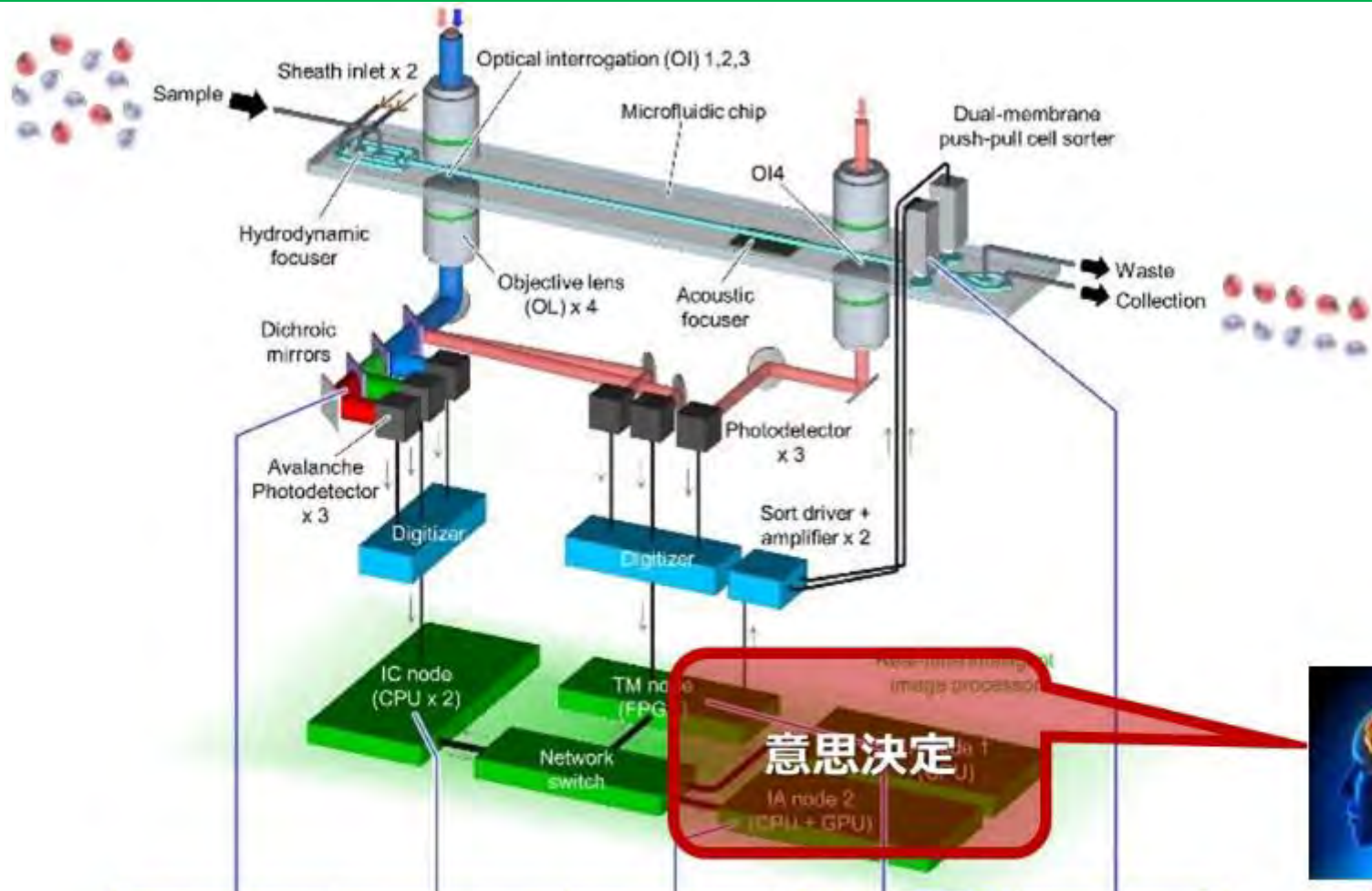
目



視覚野

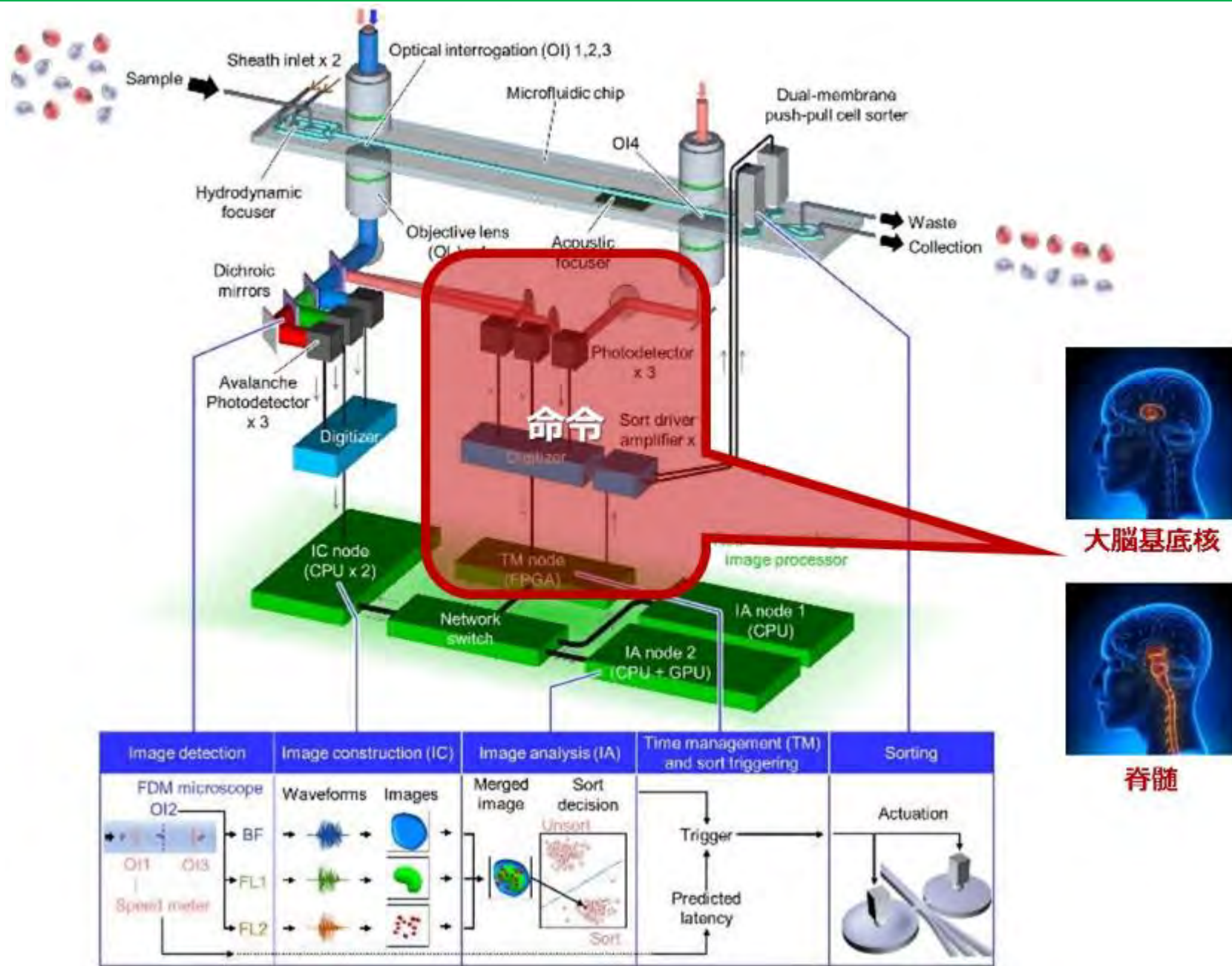


細胞検索エンジンの構成（人体に相当する部分）

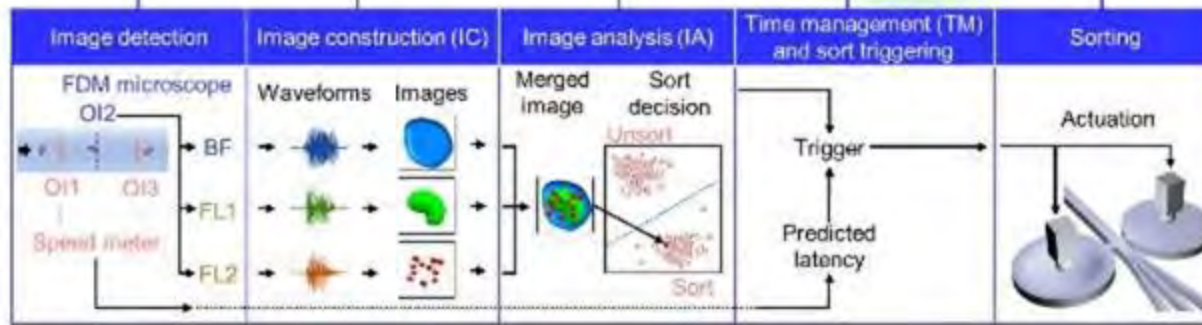
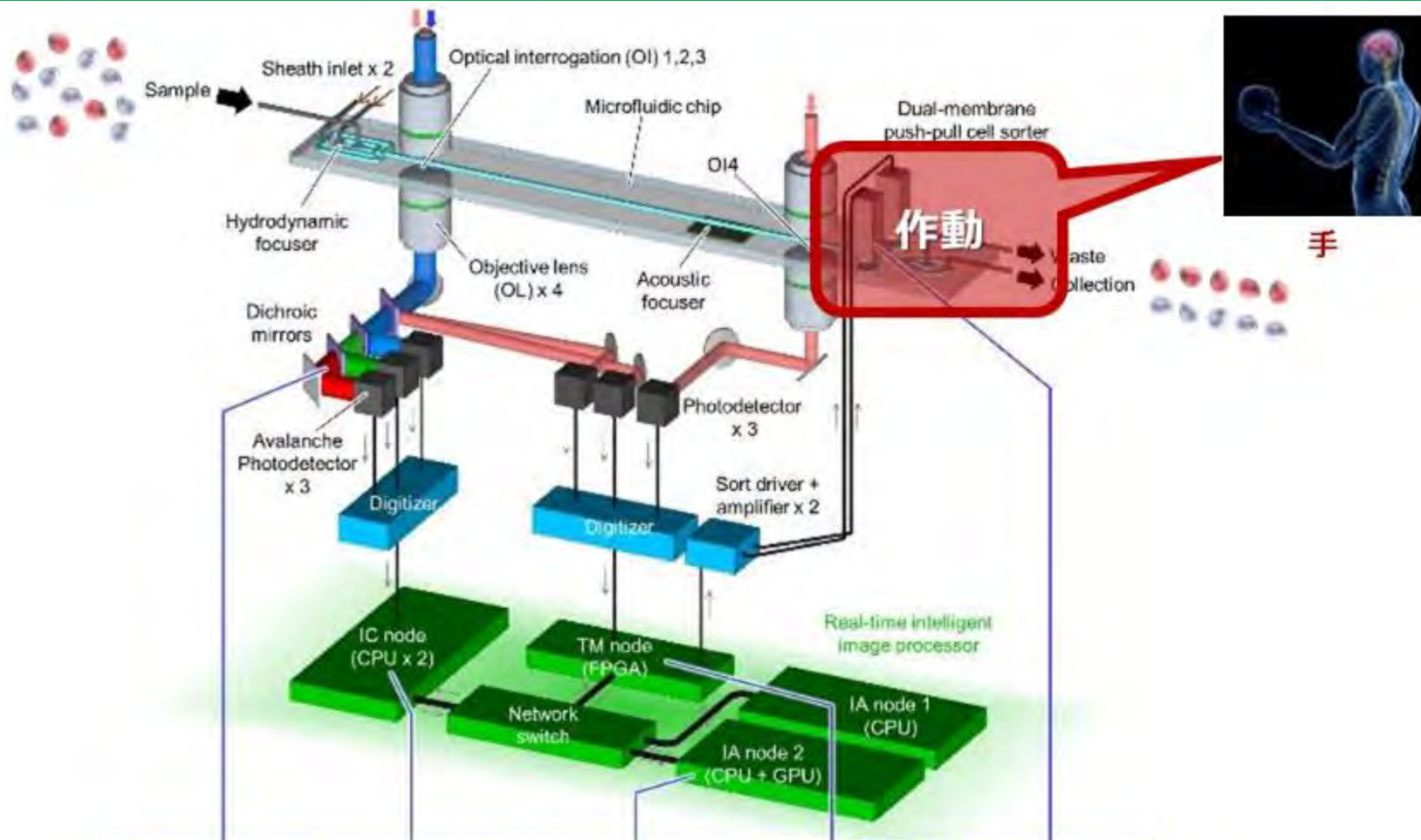


前頭葉

細胞検索エンジンの構成（人体に相当する部分）



細胞検索エンジンの構成（人体に相当する部分）



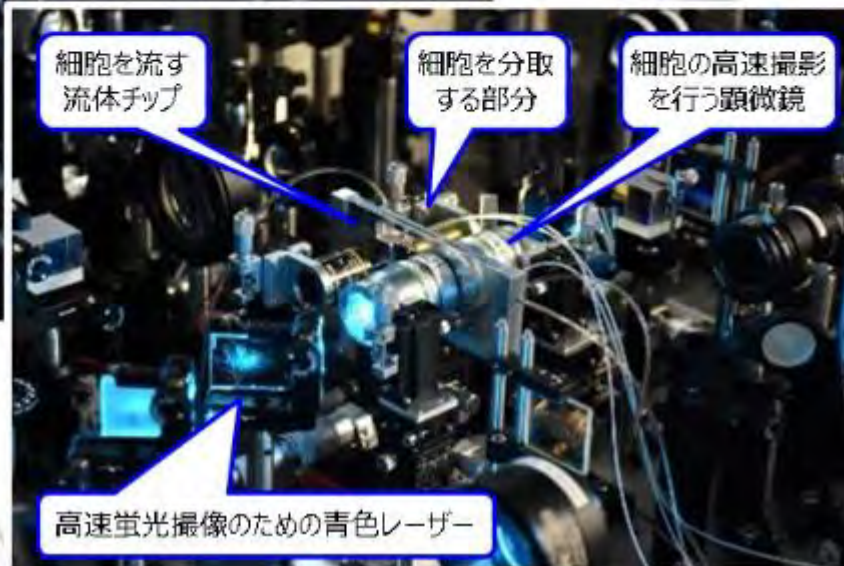


細胞検索エンジンの全体像



複数のサブシステム
を管理するモニター

光学定盤上に設置



細胞を流す
流体チップ

細胞を分取
する部分

細胞の高速撮影
を行う顕微鏡

高速蛍光撮像のための青色レーザー



細胞検索エンジンの運用（動画）



<https://www.youtube.com/watch?v=7cuXRQgRvWI>

Intelligent image-activated cell sorter は、光学や流体力学、電気工学、情報科学、機械工学などの先端技術を結集して構築されました。

Nitta et al, *Cell* (2018)

Isozaki et al, *Nature Protocols* (2019)

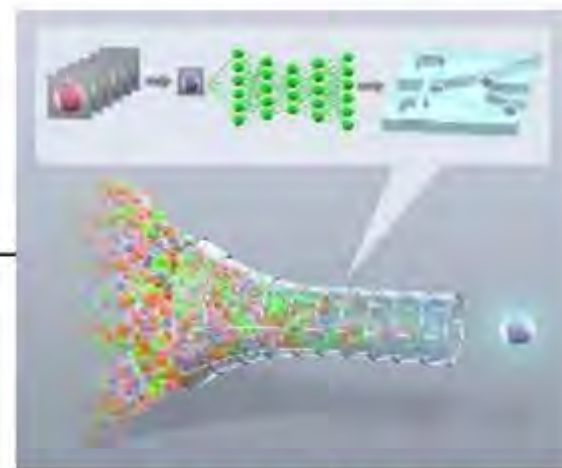
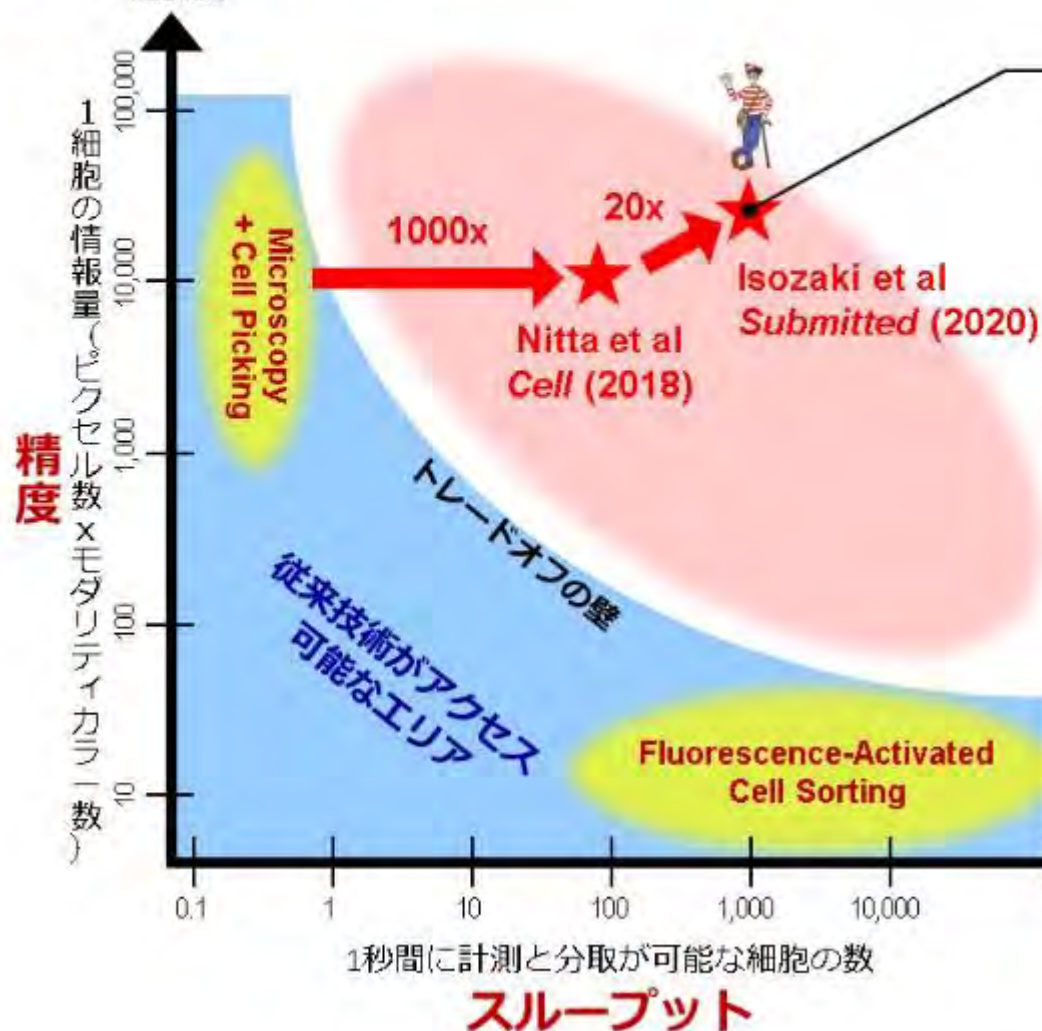
未踏の領域を初めて開拓

得られる細胞情報のイメージ
(高精度だが低速な計測)



得られる情報

- ・表面抗原
- ・組成 (転写因子の局在など)
- ・構造 (核形状、細胞骨格など)
- ・形態 (大きさ、形状など)
- ・細胞凝集



細胞検索エンジン
(インテリジェント画像活性細胞選抜法)

得られる情報

- ・表面抗原
- ・組成 (転写因子の存在)

得られる細胞情報のイメージ
(高速だが荒い計測)

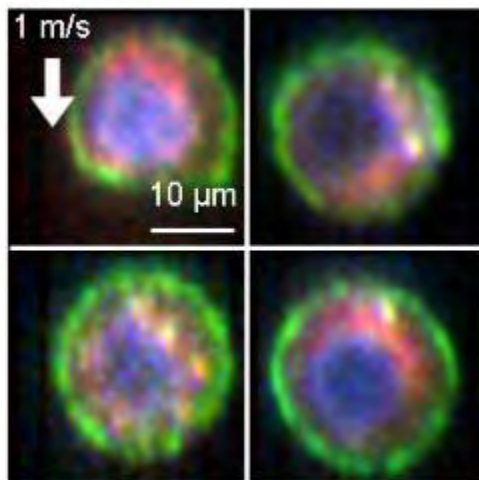


応用展開

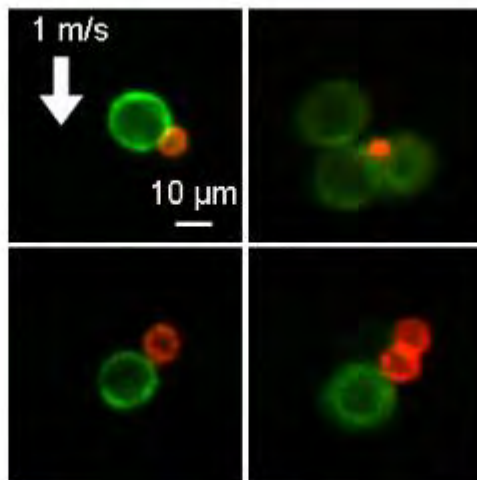


様々な細胞への応用展開（本技術で撮影）

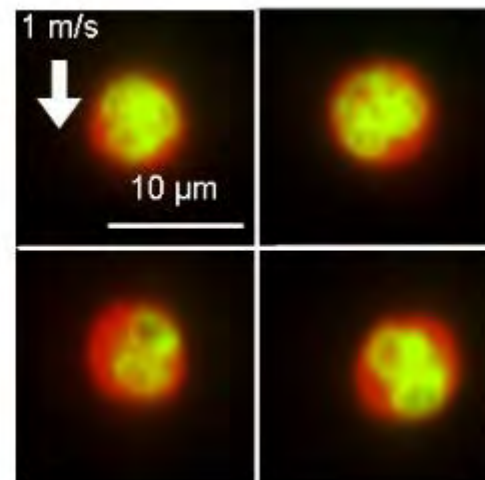
肺がん細胞



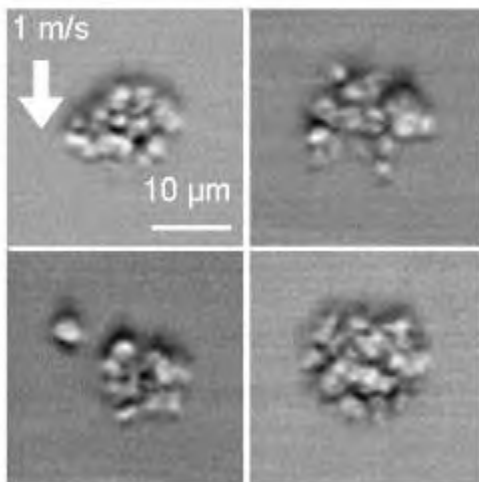
大腸がんと白血球の凝集体



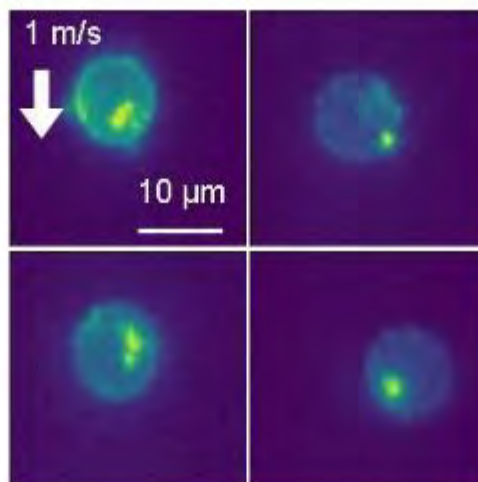
好中球（白血球）



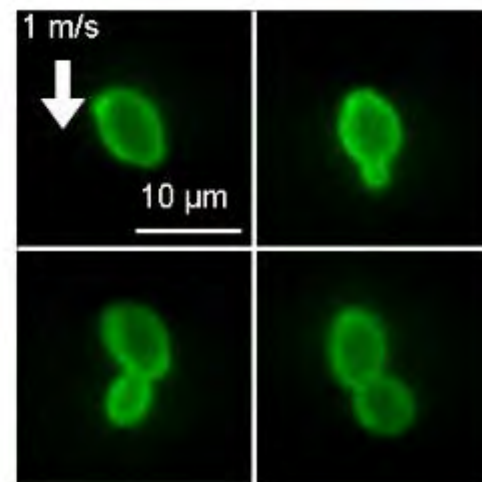
血小板凝集塊



T細胞（白血球）

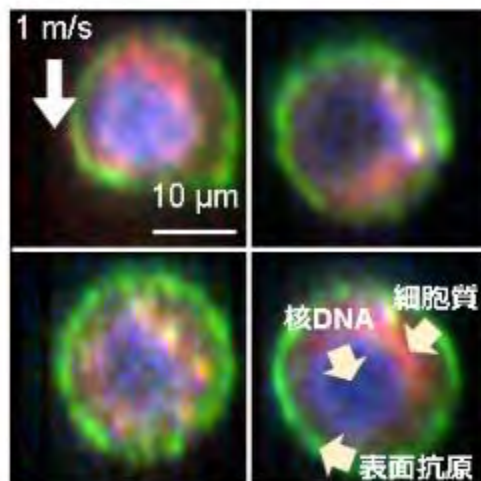


酵母細胞

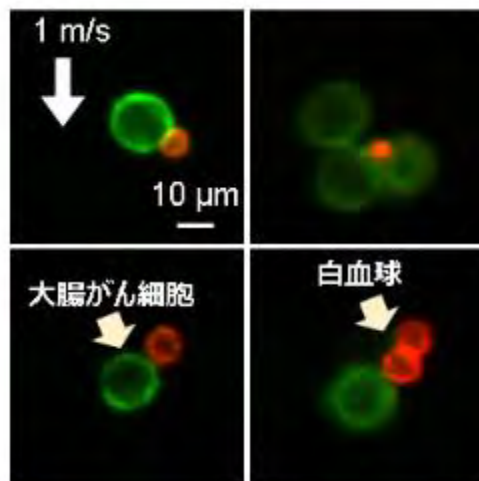


様々な細胞への応用展開（本技術で撮影）

肺がん細胞



大腸がんと白血球の凝集体



共同研究者



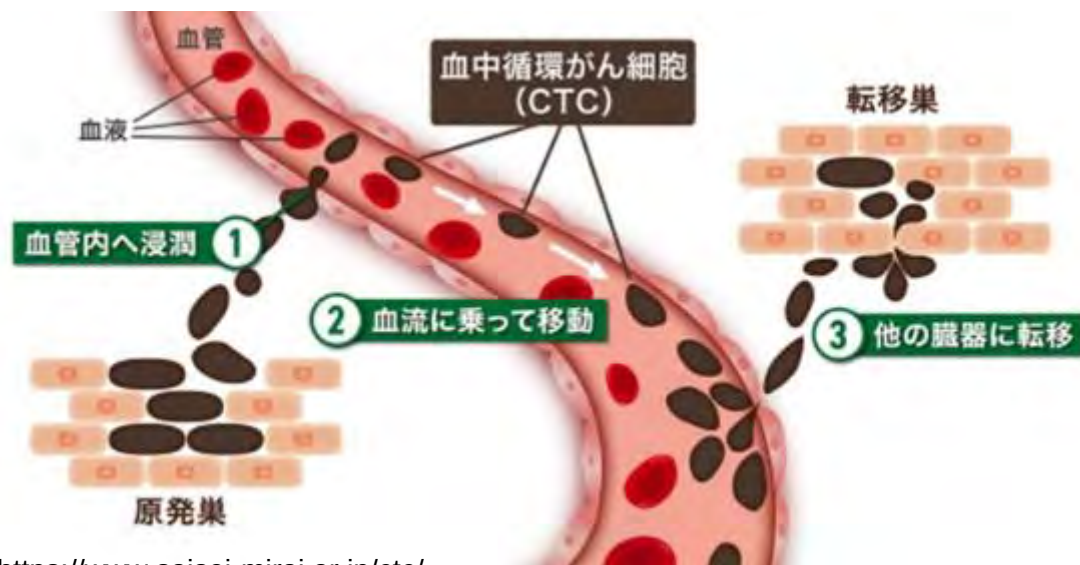
筑波大病院
松坂 諭 教授



京大病院
峰晴 陽平 助教



- がん死の9割は転移が原因
- 血中循環がん細胞(CTC)が、がん転移を引き起こす
- CTCが非常に希少であるため、検出は困難
- 細胞のサイズ、形状、表面抗原の有無、染色体異常などを同時に本技術で認識することで、より高い精度でCTC検出・分取が可能
- 最近の論文によると、CTCは単一細胞よりも、凝集体（クラスター）の方が約100倍転移力強い



様々な細胞への応用展開（本技術で撮影）

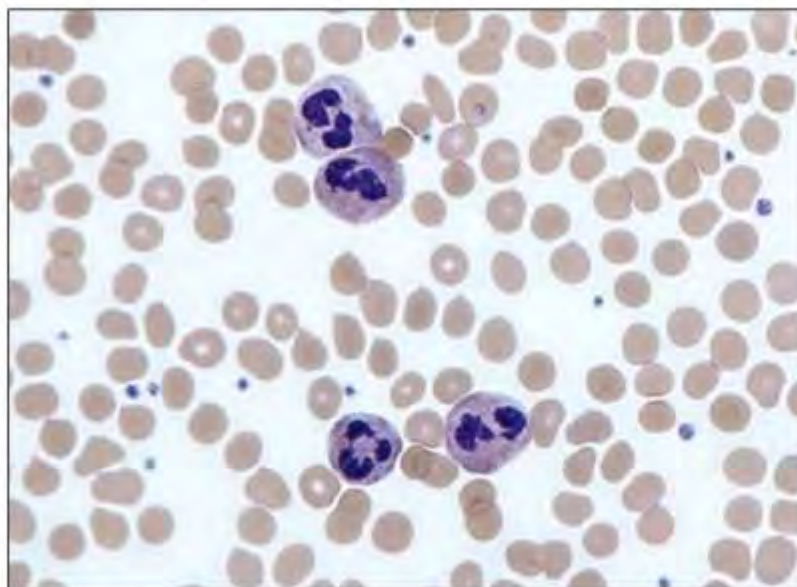
共同研究者



武漢大学
Cheng Lei 教授

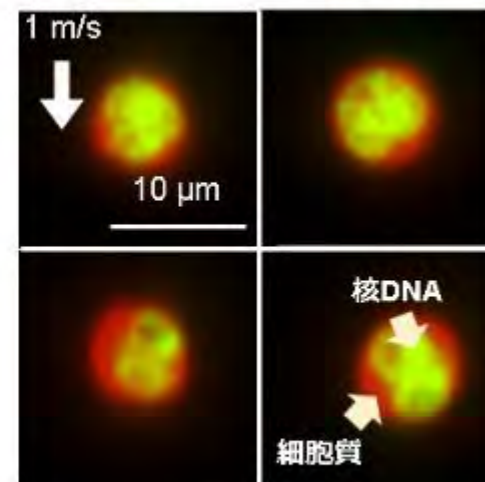


武漢大学
Sheng Liu 教授



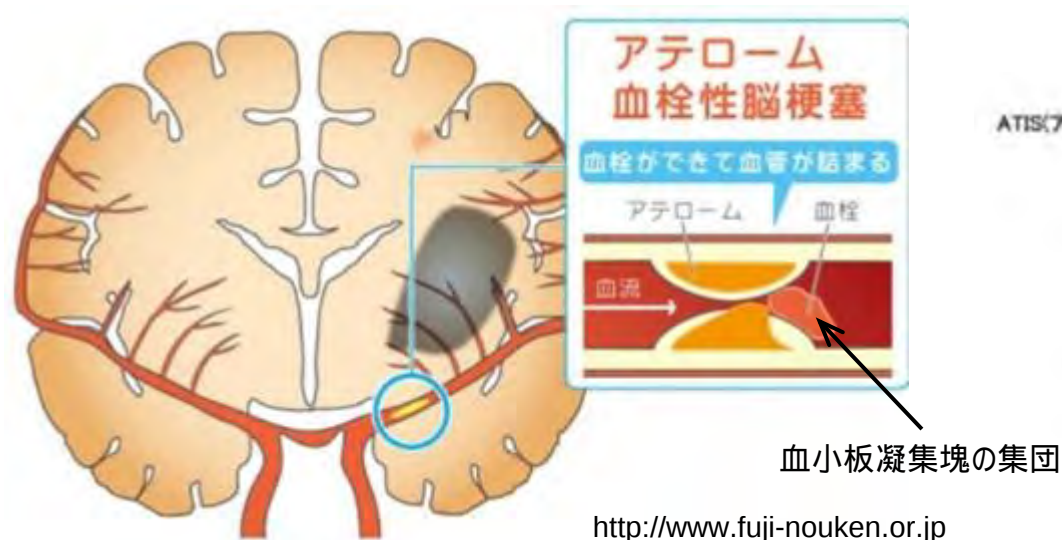
<https://en.wikipedia.org/wiki/Neutrophil>

好中球（白血球）

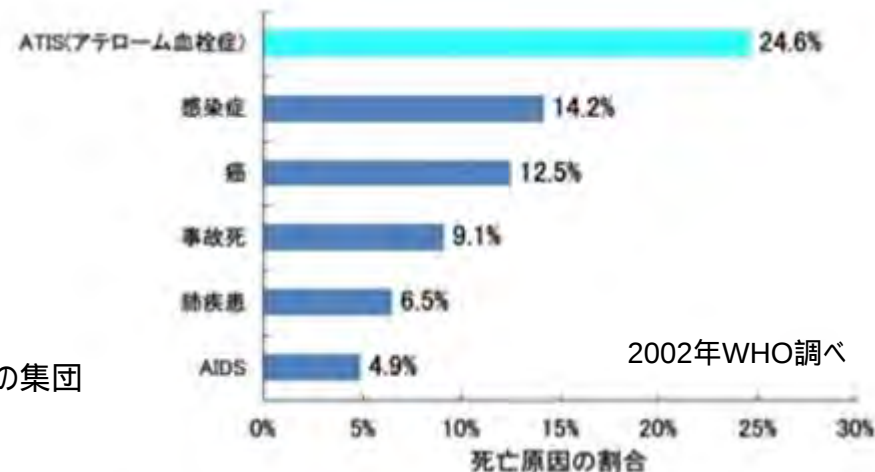


- 好中球（白血球）の核および細胞全体の形態は、感染（コロナウイルスなど）、怪我、ストレス、薬物等への応答を研究するための免疫学における重要なバイオマーカー
- そのような形態変化は、人間の目で識別するには小さすぎるが、深層学習では検出可能
→ 迅速・簡便・低コストな免疫検査を可能とする
- すでに本技術を基盤としたコロナウイルス（COVID-19）の迅速診断法の開発に向けて武漢大学と研究開始

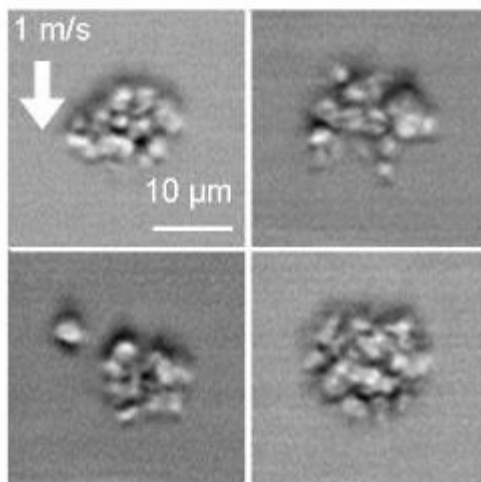
様々な細胞への応用展開（本技術で撮影）



WHO加盟国全体の統計



血小板凝集塊



- 血小板凝集塊は心筋梗塞や脳梗塞（寝たきり要因第一位）を含むアテローム血栓症に関連するバイオマーカーとして期待されている
- 従来技術では血小板凝集塊の単離に1日間かかる作業を、本技術で1分間に短縮（1400倍高速）
- 本技術を用いた血小板凝集塊の高精度な定量や詳細解析は、アテローム血栓症の診断や抗血小板療法の治療モニタリング技術の開発につながる

共同研究者

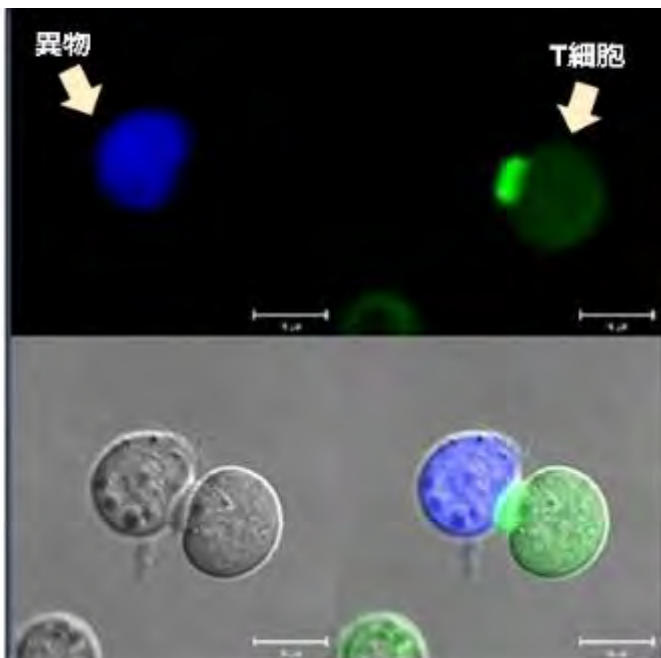


東大病院
矢富 裕 教授・副病院長



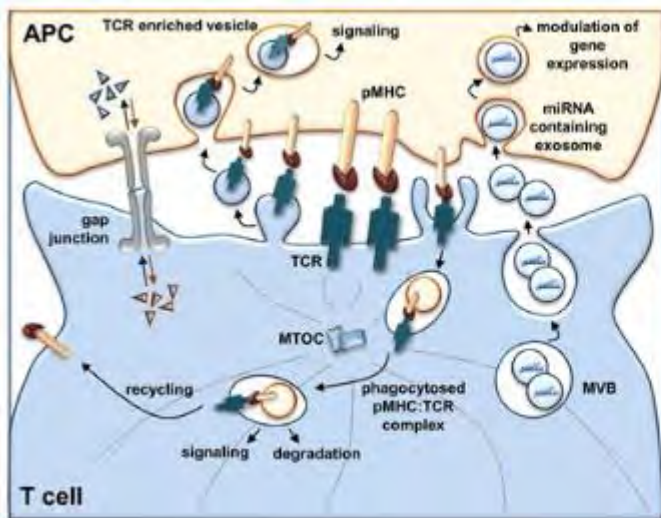
東大病院
安本 篤史 助教

様々な細胞への応用展開（本技術で撮影）

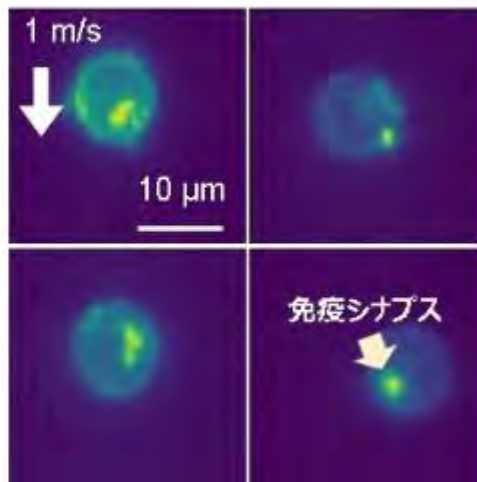


https://en.wikipedia.org/wiki/Immunological_synapse

- 病原体、花粉、ダニなどの異物が体内に入ってきたときに、T細胞などのリンパ球が病原体との接触領域に構築するリング状構造を免疫シナプスと呼ぶ
- 免疫シナプスを通じて、T細胞は異物を攻撃したり、他の細胞にシグナル伝達分子を放出したりするため、免疫学や創薬評価において極めて重要な現象
- T細胞の免疫シナプスの局在や強さを評価することは、血液の再生医療やCAR-T細胞療法などの評価に有用



<https://doi.org/10.12688/f1000research.11944.1>



共同研究



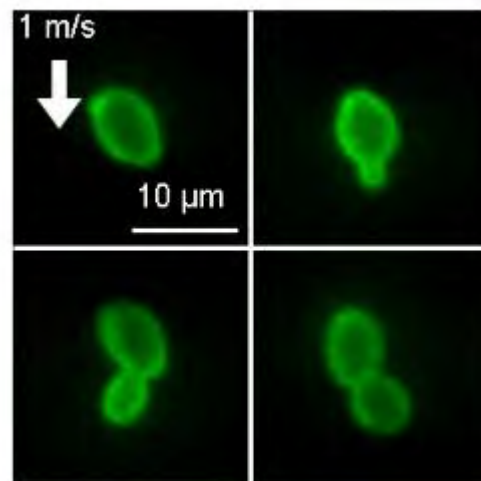


様々な細胞への応用展開（本技術で撮影）



- 酵母は、パン、味噌、醤油、ビール、ワイン、清酒などの発酵食品を作る際に用いられており、人類にとって最も馴染みの深い産業微生物の一つ
- 酵母の形態は様々であり、発酵食品を作る際には異なった形態の酵母を用いる
- 発酵に使用する酵母の生理状態を、本技術を用いて酵母の形態から発酵前に判定して、その後の発酵への影響を予測することが出来る
- 発酵以外にもインシュリンなどの医薬品やバイオエタノールなどのバイオ燃料の生産にも適用可能

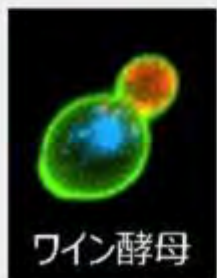
酵母細胞



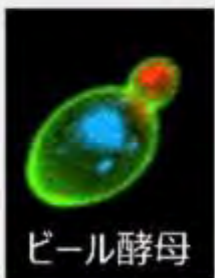
共同研究者



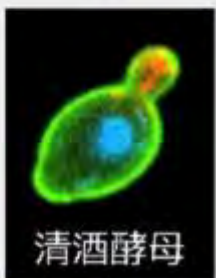
東京大学大学院新領域創成科学研究科
大矢 禎一 教授



ワイン酵母



ビール酵母



清酒酵母

緑：細胞壁 赤：アクチン 青：核DNA

大矢教授が蛍光顕微鏡で撮影



その他

関連記事

オープンイノベーション

ベンチャー事業化

受賞

将来的展望

所感と提言

関連記事

nature



Researcher reports on the development of a new method for sorting cells by image-based analysis, which has the potential to improve the efficiency of cell sorting.

Biological Techniques • 10 November 2015

A 'smart' system could upend a decades-old method of cell analysis

Artificial intelligence is brought to bear on the complex job of sorting cells into subtypes.



In sorting, one of the most common technology-based methods used on the basis of their

何十年も使用されている
FACSをノックダウンした
(Nature誌)

nature methods

11 April • Published Online 10 April 2015

CELL BIOLOGY

Smarter cell sorting

Shin Saito

Nature Methods 12, 357–361 (2015) | doi:10.1038/nmeth.2701

Saito, S. et al. Cell 175, 266–276 (2018).

The ability to rapidly separate phenotypically different cells at high throughput could offer major advantages for understanding the function and behavior of various cell types and cell states. However, accurate sorting often requires high content information, and processing of this information to distinguish populations is often slow. To bypass these limitations, Saito et al. developed a machine-learning-based approach for extremely rapid classification of cells during imaging flow cytometry, thus enabling 'intelligent' image-activated cell

nature



Dr. Katsuke Goto, University of Tokyo, speaking at a podium during a presentation.

Rosetta Stone for single-cell biology

Researchers have developed a new method for sorting cells by image-based analysis, which has the potential to improve the efficiency of cell sorting.

The researchers have developed a new method for sorting cells by image-based analysis, which has the potential to improve the efficiency of cell sorting. This method is based on a machine-learning approach that allows for the rapid classification of cells during imaging flow cytometry.



EurekaAlert!

PUBLIC RELEASE: 27 April 2015

Massive effort yields image-based cell sorting technology

CELL PRESS



APRIL 27, 2015



CELL PRESS RELEASE: THE RESEARCHERS HAVE DEVELOPED A NEW METHOD FOR SORTING CELLS BY IMAGE-BASED ANALYSIS, WHICH HAS THE POTENTIAL TO IMPROVE THE EFFICIENCY OF CELL SORTING.

CELL PRESS RELEASE

Researchers have developed a new method for sorting cells by image-based analysis, which has the potential to improve the efficiency of cell sorting. This method is based on a machine-learning approach that allows for the rapid classification of cells during imaging flow cytometry.

CellPress | Cell

An intelligent image-based technology that sorts cells in real time

Developing a technology that goes beyond fluorescence-activated cell sorting (FACS) to sort cells by the different spatial arrangements of biomolecules within them has proven to be a challenge.

But now, Dr. Katsuke Goto of the University of Tokyo and a team of more than 200 researchers have collaborated to develop a technology, Image-Activated Cell Sorting (IACS), that uses deep learning to work through the large quantities of data necessary for accurate categorization – and to do it efficiently enough to sort cells in real time.

Read the full paper now in Cell



Why is this new cell sorting technology exciting?

This technology is highly versatile, can handle various types and sizes of cells in diverse fields ranging from microbiology to hematology, and is expected to enable machine-based scientific discovery in biological, pharmaceutical, and medical sciences. We envision the tool to be broadly applicable in the study of what genes affect the spatial localization of various molecules within cells, allowing researchers to screen mutant libraries followed by isolation, expression analysis, and sequencing in a reasonable period of time.

国内外から**破壊的イノベーション**として大きな注目を浴びた

ノーベル賞級の成果を多数輩出する
基盤技術として**国際的な期待が高い**

オープン利用：グローバル・オープン・イノベーション

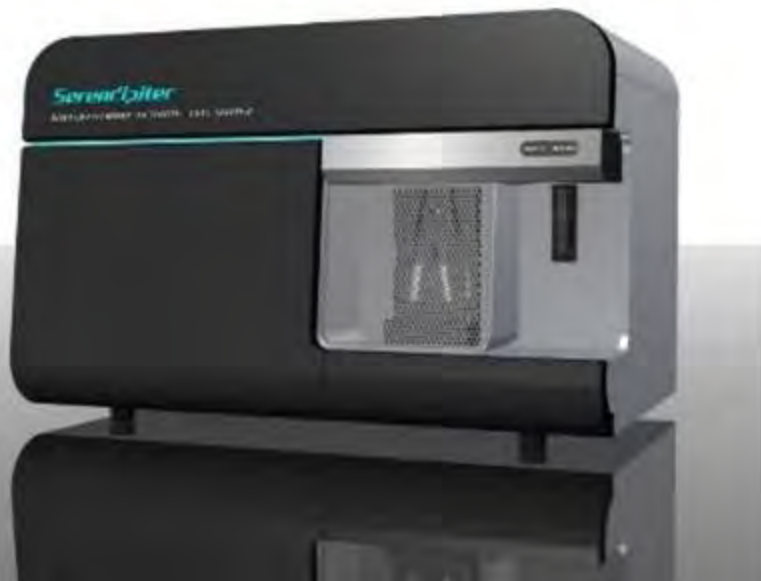


- 国内外の大学、研究所、企業のユーザーからのアイディアや細胞サンプルを東京大学で受付中（2020年2月現在で合計20件以上の共同研究を実施中）
- 世界トップクラスの研究成果、知的財産創出、SDGsへの貢献、グローバルベンチャー起業による社会連携・雇用創出などの成果に期待

ベンチャー企業の設立



AIセルソーターの製品化



イノベーション創出への貢献

装置販売事業

最先端の研究者に
優れた技術を届ける

合成細胞事業

新たな創薬モダリティの
産業化に貢献する

精密診断事業

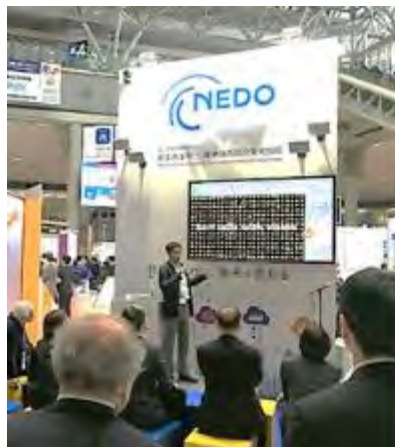
1細胞レベルの
精密診断を技術で支える



新田尚
代表取締役社長
Founder



杉村武昭
メディカル事業部長
Co-founder



受賞

- 本技術、その要素技術、関連する学術的貢献は国内外で多くの賞を受賞した。



市村学術賞



画像科学連携賞



Analytical Chemistry
Young Innovator Award



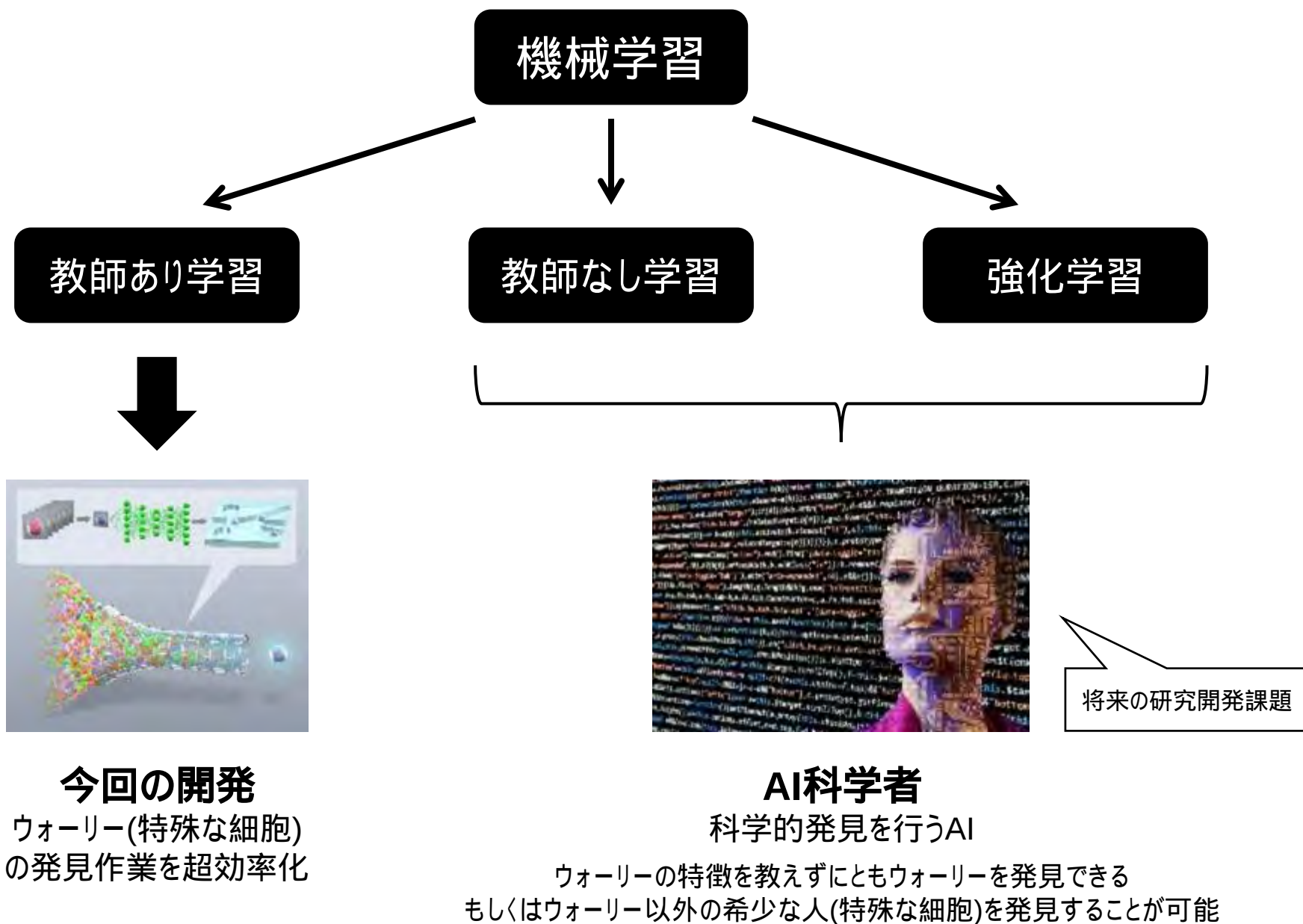
日本学士院学術奨励賞



日本光学会光設計特別賞



High-Speed Imaging Award





所感と提言

内閣府には、下記の問題を克服して、ムーンショットなどの国の大型プロジェクトを改善してほしい。

ImPACTの基本哲学 (PM公募要領や説明会にあった内容)	実際
ImPACTはDARPAの日本版	ImPACTが途中からNEDO化した。その結果、ハイリスク・ハイインパクトの概念と両立しない社会実装を内閣府がPMに強く要求するようになり、研究現場に混乱をもたらした。特にバイオ分野で4年間という短期間プロジェクトに社会実装を強く要求することは研究不正リスクを増大させる。
ハイリスク・ハイインパクト	DARPAは成功確率を50%程度としているが、ImPACTではハイリスクの定義が曖昧。ハイリスクの定義を内閣府が明示しなければ、PMは研究開発プログラムの目標設定を決定することができないし、PMや研究開発がどのように評価されるのかも曖昧。ImPACTが、金メダルを狙って4回転を跳んで失敗してメダルを取れないリスクを嫌って、銅メダルを確実に狙う制度に途中から変わった。
PMに大胆な裁量を付与	内閣府のPMに対する超マイクロマネジメント、ころころ変わる評価方法、専門的知見の欠如、多すぎる会議、内閣府とJSTの二重構造による二重の縛りと相違する制度解釈。内閣府とJSTの不仲によるしこりがPMに。その結果、研究開発以外にPMの時間が大幅に割かれた。
非連続イノベーション	強い分野をより強化する理念のSIPと評価方法が同じ。SIP同様にPMや研究開発プロジェクトがインクリメンタルに評価される。そもそもImPACTの評価方法が最初から定まっていなかった（いわゆるゴールポストが動かされることが頻発）。DARPAの良い面が生かされていない。

謝辞



This work was supported by the following funding agencies, institutions, and companies.





ご清聴ありがとうございました