

戦略的創造研究推進事業 CREST
研究領域「イノベーション創発に資する人工知能基
盤技術の創出と統合化」
研究課題「3D 画像認識 AI による革新的癌診断支
援システムの構築」

研究終了報告書

研究期間 2017年10月～2020年 3月

研究代表者：諸岡健一
(九州大学大学院
システム情報科学研究所、准教授)

§ 1 研究実施の概要

(1) 実施概要

標本採取による細胞診断は、癌の早期発見に有効な検査法の 1 つである。本申請課題では、超多重焦点画像列から細胞の 3 次元形状情報を抽出し、それに基づいた 3 次元画像認識 AI による細胞レベルで診断する革新的な子宮頸部細胞診自動診断支援システムを開発する。これにより、2 次元画像のみを用いる現行機を凌駕する高精度で質の高い細胞診断を実現し、次世代細胞診断の創出を目指す。

本グループは、諸岡(九州大)・長原(大阪大)・大野(京都橘大)の研究グループから構成され、スモールフェーズでは、以下の要素技術に関する研究開発を行った。

1) システム構築に用いる子宮頸部細胞検体の収集と、その画像化によるデータベース作成
研究協力病院より子宮頸部細胞残余検体を収集し、この検体を元に子宮頸部細胞診標本を作成し、標本上の全視野をデジタル画像データとして撮影した。撮影した画像は 1 μm ごとに焦点を変えた多重焦点画像であり、3 次元情報を含む。この画像から 1 標本当たり数万個の細胞画像を切り出した。切り出した画像はすべて目視で確認し、システム構築の教師データに適する細胞画像を選出した後、現在細胞診断で世界的に普及しているベセスダ分類に準じ、各細胞にアノテーションを付与した。スモールフェーズでは 1,062 検体を処理し、画像データを作成した。

2) 多重焦点画像列からの細胞の 3 次元形状復元法の開発

細胞内の物質によって透過光が減衰し、それが顕微鏡のレンズにより集光されることで顕微鏡画像が得られる、という光学モデルを仮定し、この光学モデルに基づいた画像生成処理を定式化した。この式により推定される輝度値と、実際の画像の輝度値の誤差を最小化することで、細胞の 3 次元画像を再構築する。この 3 次元画像は小さな立方体(ボクセル)の集合であり、各ボクセルは、それに含まれる物体の透過率値を有す。図 1 左の正常細胞の多重焦点画像列から、再構築した細胞の 3 次元画像を図 1 右に示す。この 3 次元画像を用いて、細胞の 3 次元形状を推定することは、今後の課題である。

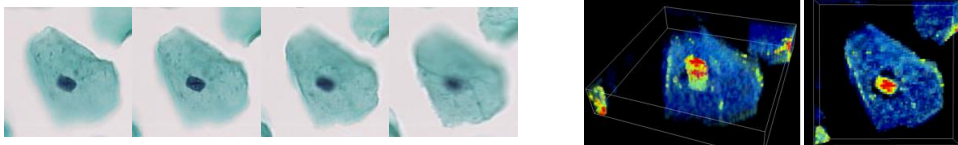


図 1: (左)実細胞の多重焦点画像列と、(右)その画像から再構築した細胞の3次元画像。

3) 細胞の 3 次元形態情報に基づき細胞を識別する Deep Neural Network (DNN) の構築
細胞形状復元は研究途中であるため、一般物体の形状モデルを使って 2 つのテーマについて研究を行った。1 つ目は、DNN による 3 次元物体識別のための 3 次元物体形状記述法を開発した。具体的には、細胞全体と核をそれぞれ楕円体面と球面である目標曲面に写像することで、異なる頂点数からなる細胞形状データを、目標曲面と同じ構造で表現でき、細胞を識別する DNN の構築が可能となる。

2 つ目は、多重焦点画像列を入力とし、細胞を識別する DNN について研究を行った。本研究では正常・LSIL(軽度異形成)・HSIL(中等度異形成、高度異形成、上皮内癌)・SCC(初期浸潤扁平上皮癌、浸潤扁平上皮癌)の 4 種類の子宮頸部細胞を対象とし、各種細胞を 9 割前後の精度で識別できた。特に、従来のシステムでは軽度異形成細胞である LSIL の識別精度が 6 割程度であり、これに比べ本システムは識別精度の飛躍的な向上を実現できた。

開発した要素技術に関し更に研究を進め統合することで、細胞を立体的に観察しながら、形態的に正常細胞に近い初期癌細胞や前癌状態の細胞を確実に検出する、革新的な子宮頸部細胞診支援システムを完成する。これにより、国内外の医療機関における細胞診自動診断の

実現が可能となり、社会的貢献に寄与できる。

(2) 顕著な成果

<優れた基礎研究としての成果>

1.

概要:

開発した 3 次元画像構築法は、1 つの視点方向から撮影した多重焦点画像列から、細胞の透過率分布を示す 3 次元画像を推定する。この方法は、オプティカルプロジェクショントモグラフィのような回転計測やホログラフィック顕微鏡の様な特殊な装置を必要とせず、一般に普及している通常の光学顕微鏡で計測した画像のみから 3 次元形状を推定できる画期的な方法である。

<科学技術イノベーションに大きく寄与する成果>

1.

概要:

正常・LSIL・HSIL・SCC の 4 種類の子宮頸部細胞を対象とし、各種細胞を 9 割前後の精度で識別できた。特に、従来のシステムでは軽度異形成細胞である LSIL の識別精度が 6 割程度であり、これに比べ本システムは識別精度の飛躍的な向上を実現でき、製品化の手がかりとなり得る成果である。

2.

概要:

一般物体形状を固定長のベクトルで半自動的に再記述する、3 次元物体形状記述法を開発した。開発した手法は、まず、手動で選択した特徴点を用いて対応付けを行い、その後は、半自動的に再記述されたモデルに基づき作成した統計的形狀モデルを用いて意味的対応付けを行う、自動的 3 次元形状記述法からなる。

<代表的な論文>

[1] Osawa Yukihiro, Miyamoto Tomoyuki, Ohno Setsuyo and Ohno Eiji, "Morphological Analysis of Live Undifferentiated Cells Derived from Induced Pluripotent Stem Cells", *Stem Cells Dev.* 2018 Jan 1;27(1):1-9.

[2] Takahiro Yamaguchi, Hajime Nagahara, Ken'ichi Morooka, Yuta Nakashima, Yuki Uranishi, Shoko Miyauchi, Ryo Kurazume, "3D Image Reconstruction from Multi-Focus Microscopic Images", *International Workshop on Deep Learning and Image Processing Techniques for Medical Images (in conjunction with Pacific-Rim Symposium on Image and Video Technology 2019)*, WS3_3-1-13, 2019.

[3] Ken'ichi Morooka, Xueru Zhang, Shoko Miyauchi, Ryo Kurazume, Eiji Ohno, "GAN-based Method for Synthesizing", *International Workshop on Deep Learning and Image Processing Techniques for Medical Images (in conjunction with Pacific-Rim Symposium on Image and Video Technology 2019)*, WS3_5-1-8, 2019

§ 2 研究実施体制

(1) 研究チームの体制について

① 諸岡グループ

研究代表者: 諸岡 健一 (九州大学システム情報科学研究所 准教授)

研究項目

- ・DNN を用いた子宮頸部細胞診断支援システムの開発

② 長原グループ

主たる共同研究者: 長原 一 (大阪大学データバリティフロンティア機構 教授)

研究項目

- ・細胞診標本の多重焦点画像列からの 3 次元細胞形状復元

③ 大野グループ

主たる共同研究者: 大野 英治 (京都橘大学健康科学部 教授)

研究項目

- ・細胞検体の収集とデータベースの作製, およびシステム検証

(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

- ・浜松ホトニクスとの支援を受けながら, 細胞標本画像を処理するソフトウェアの開発を行った.