

3D画像認識AIによる 革新的癌診断支援システムの構築

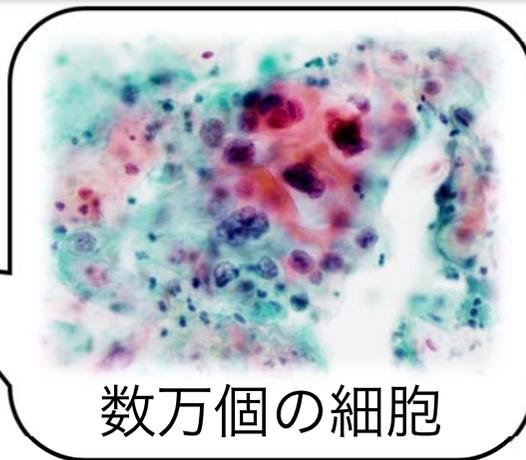
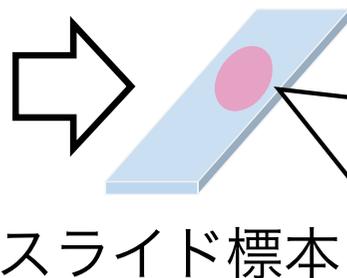
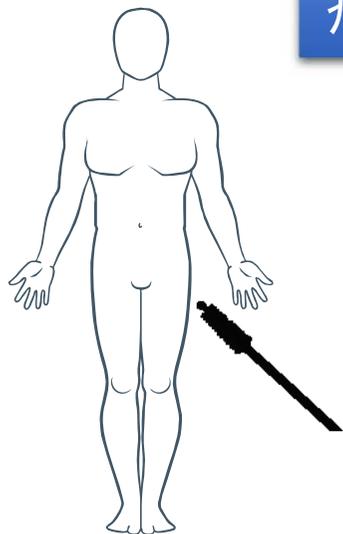
代表者 諸岡健一 (九州大学)
分担者 長原一 (大阪大)
大野英治 (京都橘大)



[背景]

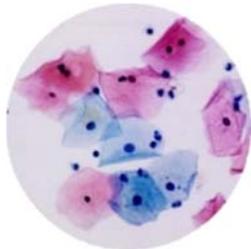
細胞診断による癌検診

癌の早期発見に有効かつ重要な検査法

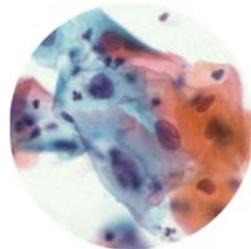


細胞診断

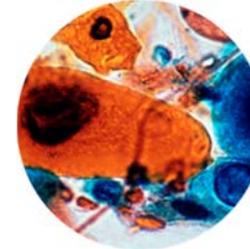
正常細胞



前癌細胞



癌細胞



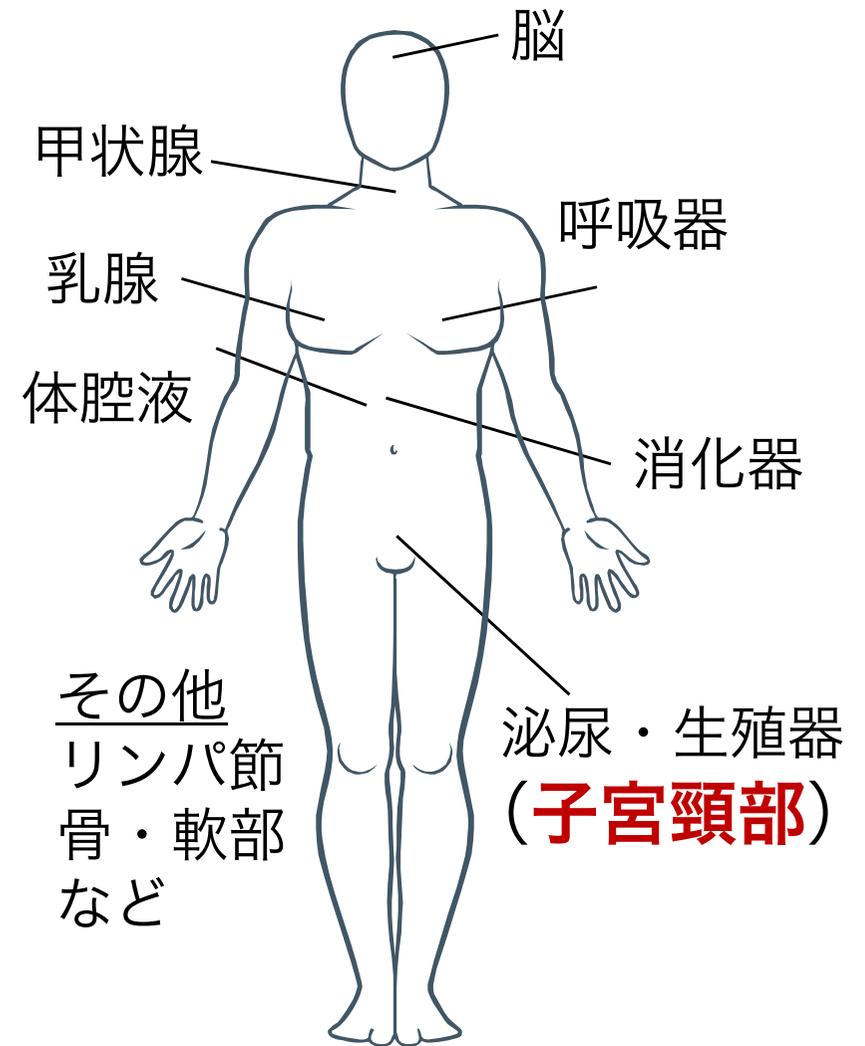
*子宮頸部における細胞

細胞診断による癌検診

細胞診断の対象は全身に及ぶ

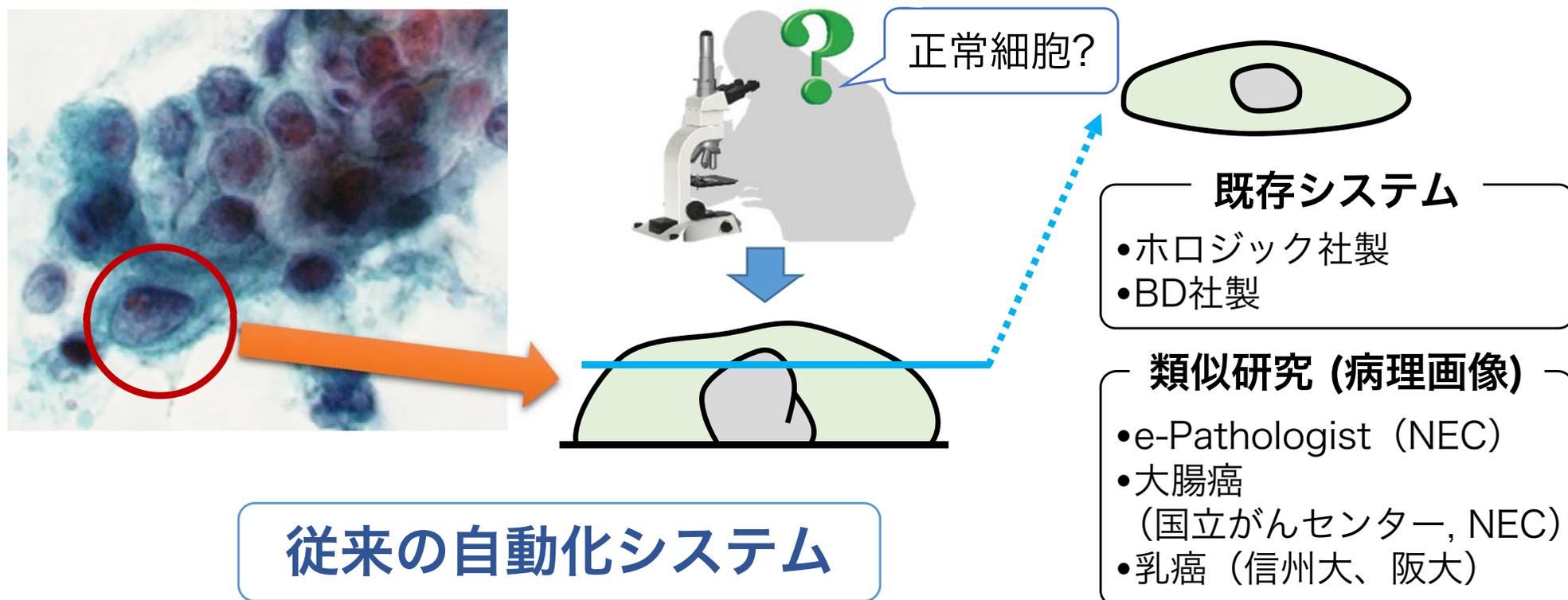


既に普及している細胞診の
更なる高精度化を目指し
子宮頸癌細胞診断支援システム
の提案



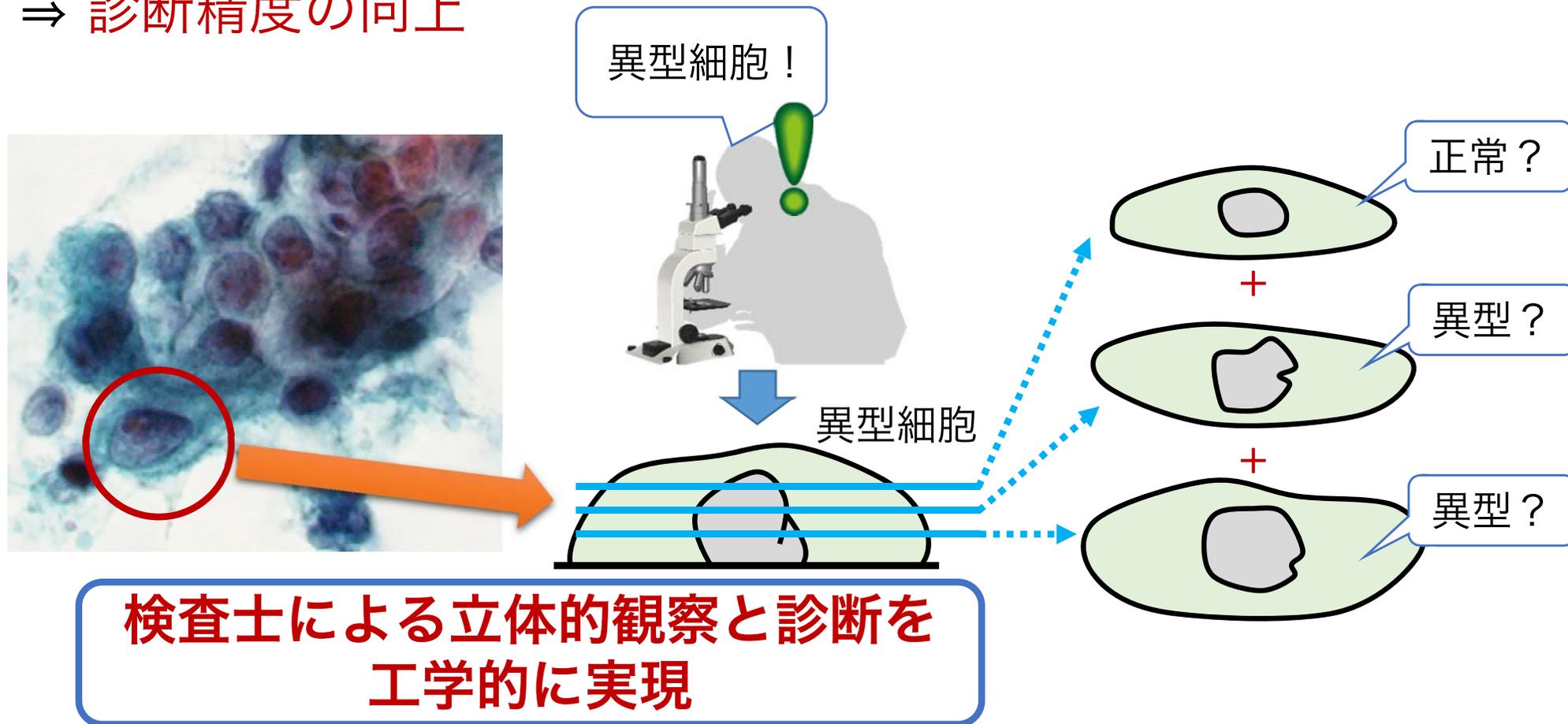
従来の子宮頸癌細胞診自動化システム

- 顕微鏡などで撮影した標本画像を使用
 - ⇒ 焦点位置によって、**集塊を形成した腺癌細胞や前癌細胞の検出は困難**



細胞診断による異常細胞検出

- 焦点を変えながら**立体的観察**
診断の根拠となる情報量が増加^[1]
⇒ **診断精度の向上**

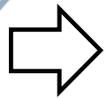
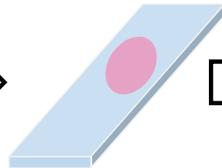
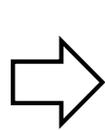
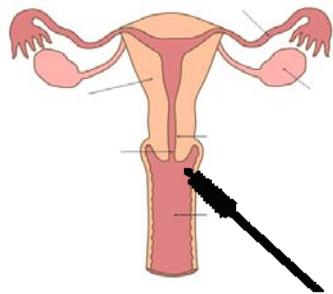


研究目的

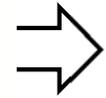


研究計画 (スモールフェーズ①)

- 子宮頸部細胞診断検体の収集, データの作製 (京都橘大他)



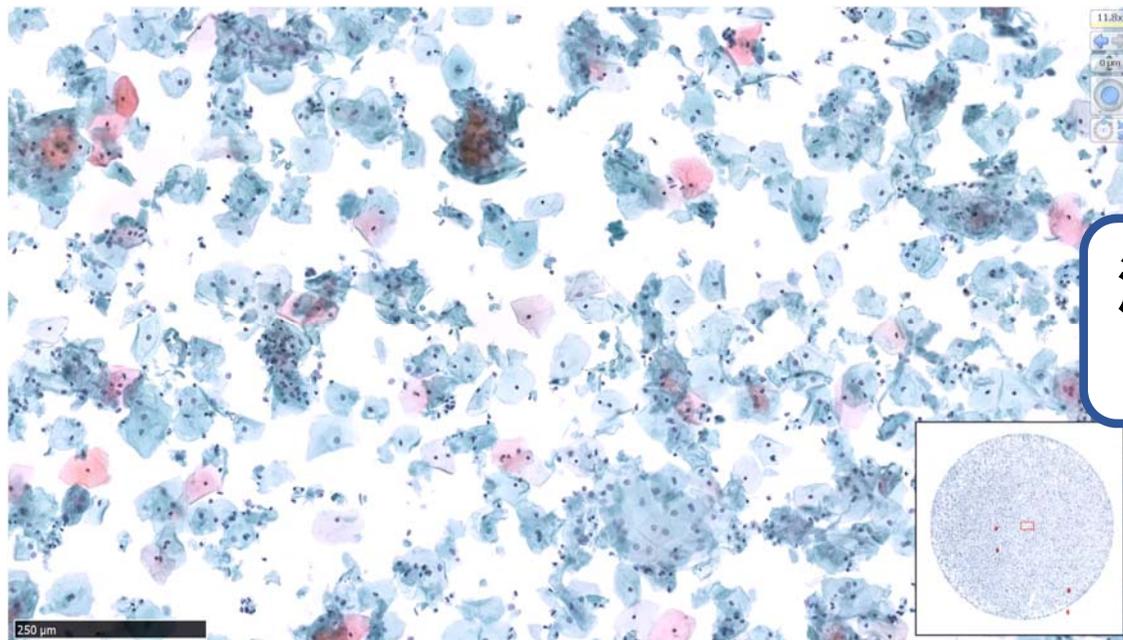
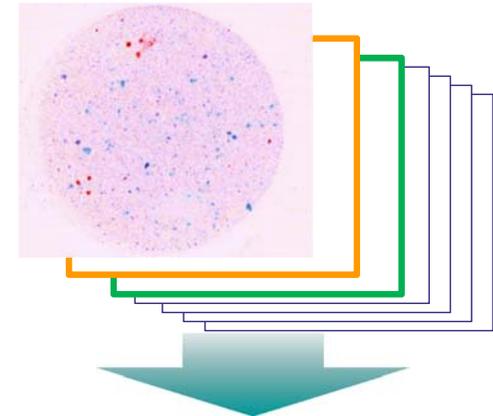
NanoZoomer-XR
(浜松ホトニクス)



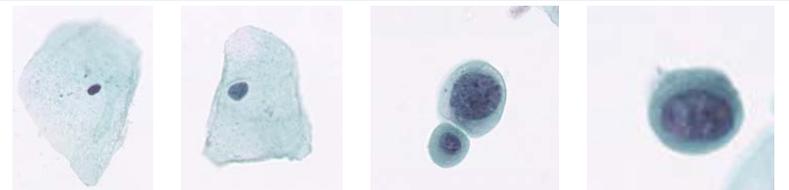
超画素多重焦点画像列

1枚 = 約42億画素!

(高級デジカメ : 3,600万画素)

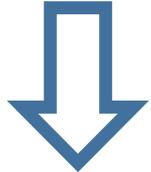


浜松ホトニクス提供の画像処理SDKで
6千万個以上/年の細胞データを作製



倫理申請

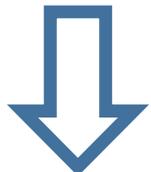
研究開始 2017.10開始



学内倫理申請 2017.10承認



共同研究施設倫理申請 県立延岡病院 2018.05承認



承認のもと検体提供

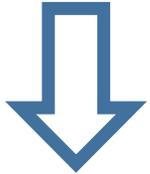
川崎医科大学 2018.11承認

細胞データ作製①

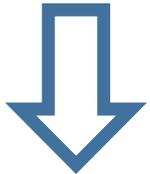
検体提供

県立A病院

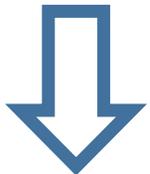
997症例



標本作製

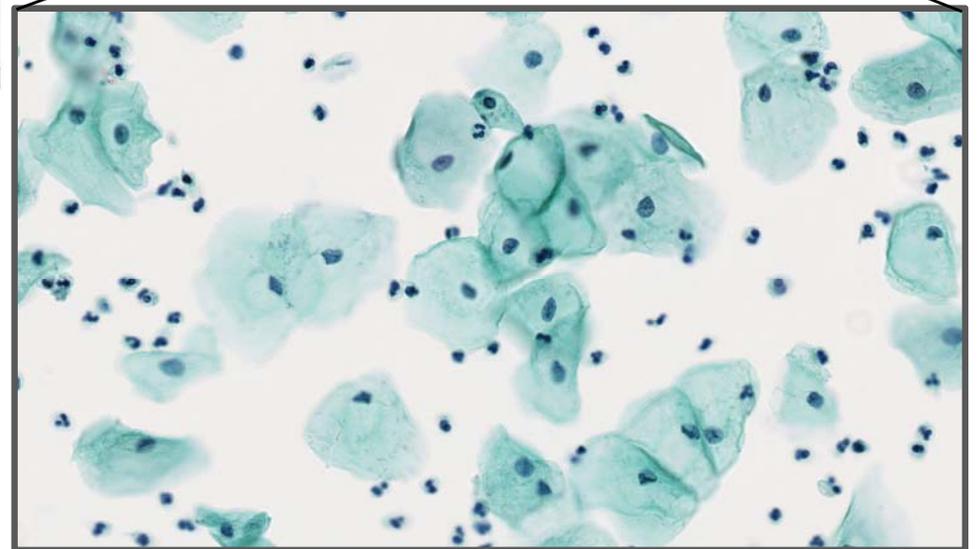
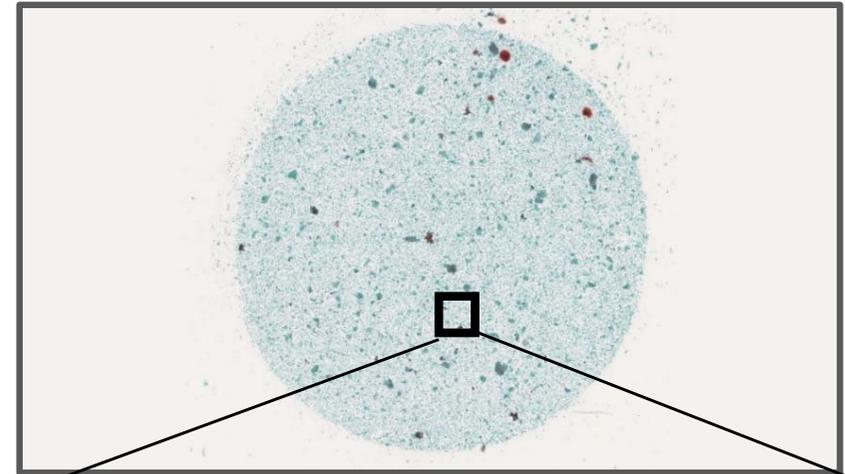


診断



NanoZoomer取り込み

約**10分**/枚

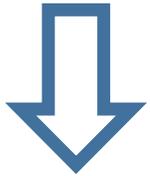


細胞データ作製②

NanoZoomer取り込み



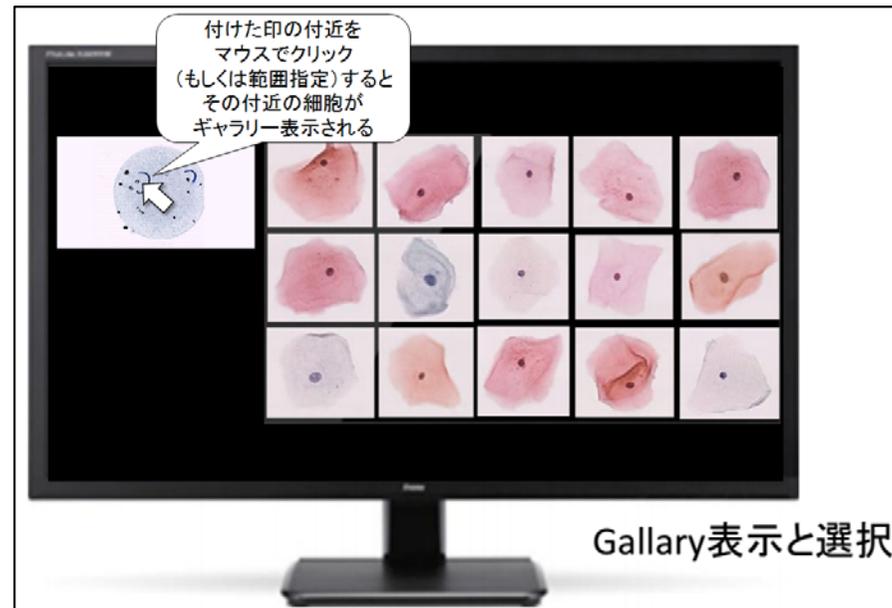
細胞切り出し e-Cell Galleryにて **約3時間/枚**



アノテーション



細胞データ送付



細胞データ作製③

NanoZoomer取り込み



細胞切り出し



アノテーション



細胞データ送付

	症例	症例数	細胞数
非癌	— NILM	440	32,609
前癌	— LSIL	69	136
	— HSIL	166	245
癌	— SCC	12	166
	Others	310	
		計 997	

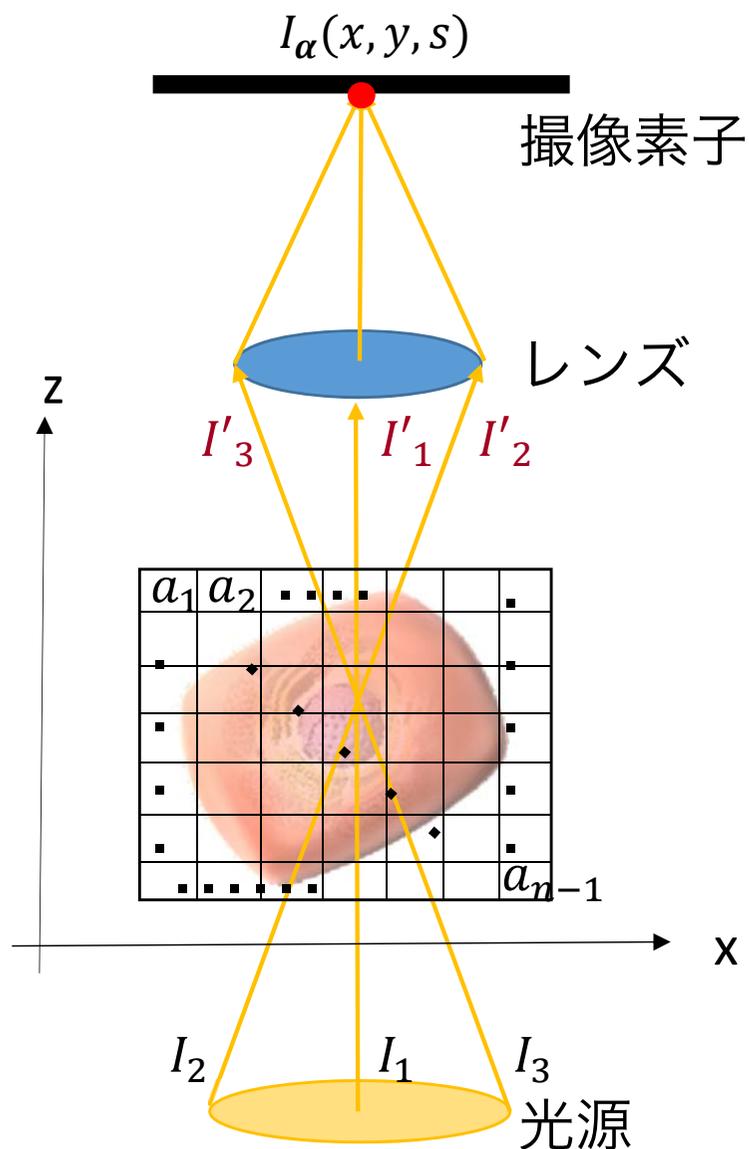
NILM; negative for intraepithelial lesion or malignancy

LSIL; low grade squamous intraepithelial lesion

HSIL; high grade squamous intraepithelial lesion

SCC; squamous cell carcinoma.

透過光による撮像のモデル化



s 枚目の画像の画素 (x, y) の輝度値 $I_\alpha(x, y, s)$

$$I_\alpha(x, y, s) = \sum_{j=1}^N \left(\exp(\log l_j + \sum_{i=1}^n (d_{ij} \log \alpha_i)) \right)$$

ボクセル i の物質の透過率
 $(0 < \alpha_i \leq 1)$

n : ボクセルの総数

l_j : 入射光

N : 光線の本数

d_{ij} : 光線 I_j がボクセル i を通過する長さ

ボクセルの透過率の推定

- 目的関数を最小にする

$$f(\alpha) = wE + (1 - w)TV$$

- ✓ データ項 E : 実際の画像に近づける

$$E = \sum_{s=0} \sum_{y=0} \sum_{x=0} (I'(x, y, s) - I(x, y, s))^2$$

- ✓ TV項 TV : 隣接するボクセルは、同じような透過率を持つようにする

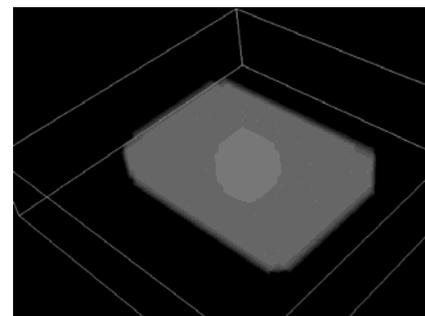
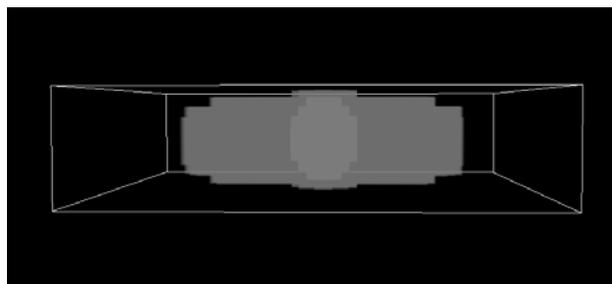
$$TV = \frac{1}{3} \left(\sum_{i=0} (\Delta_i^{xv} \alpha)^2 + (\Delta_i^{yv} \alpha)^2 + (\Delta_i^{zv} \alpha)^2 \right)$$

i : ボクセル番号

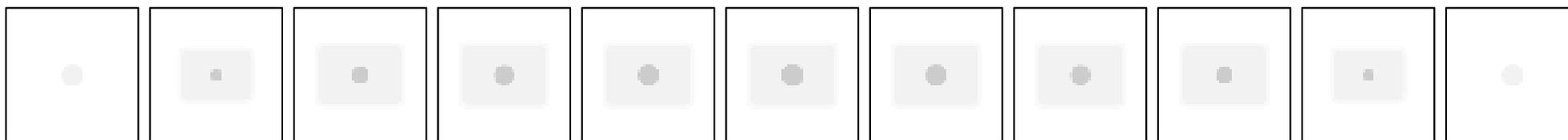
$\Delta_i^{xv} \alpha, \Delta_i^{yv} \alpha, \Delta_i^{zv} \alpha$: ボクセル i の透過率の横、縦、高さ方向の差

シミュレーション多重焦点画像列からの細胞の透過率分布推定

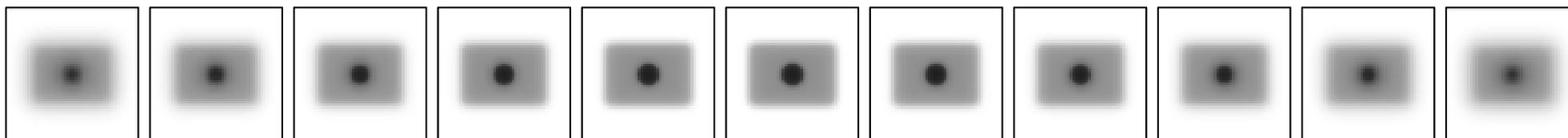
- CGで作成した細胞形状



推定するボクセル（真値） 画像サイズ 50×50



シミュレーションで得られた多重焦点画像列

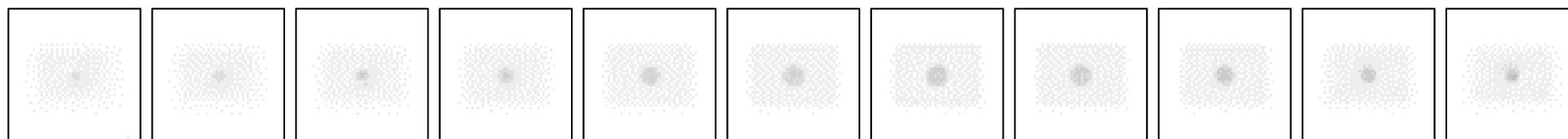


1μmあたりの透過率

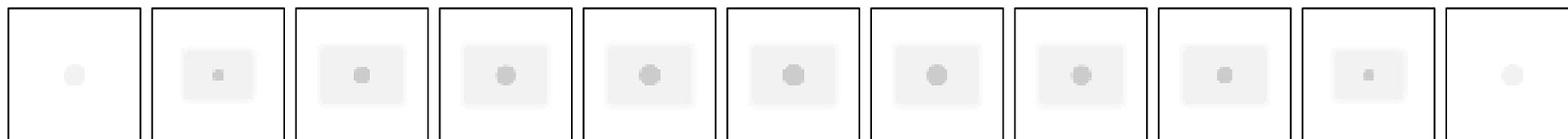


シミュレーション多重焦点画像列からの細胞の透過率分布推定

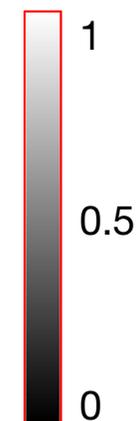
- 推定した透過率 (Coarse-to-fine 25本->533本)



推定するボクセル (真値)



1 μ mあたりの透過率

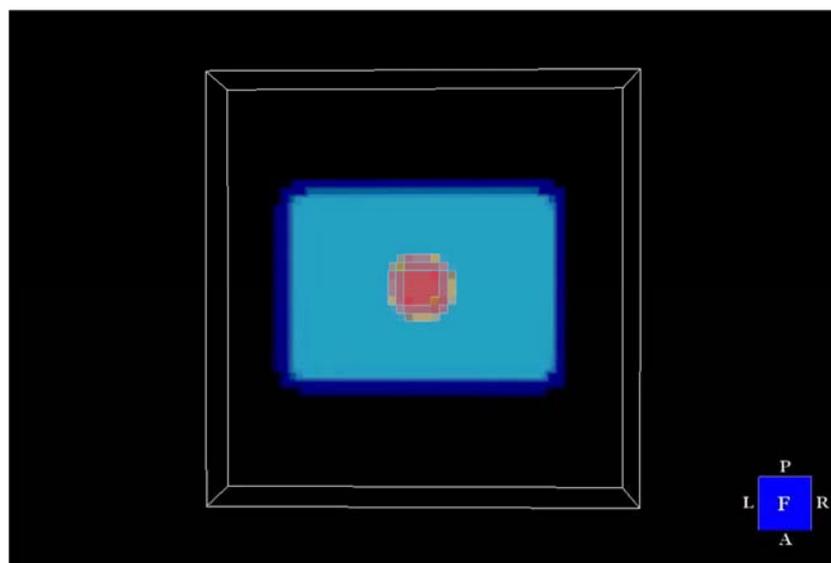


誤差	計算時間[秒]
1.101×10^{-2}	755

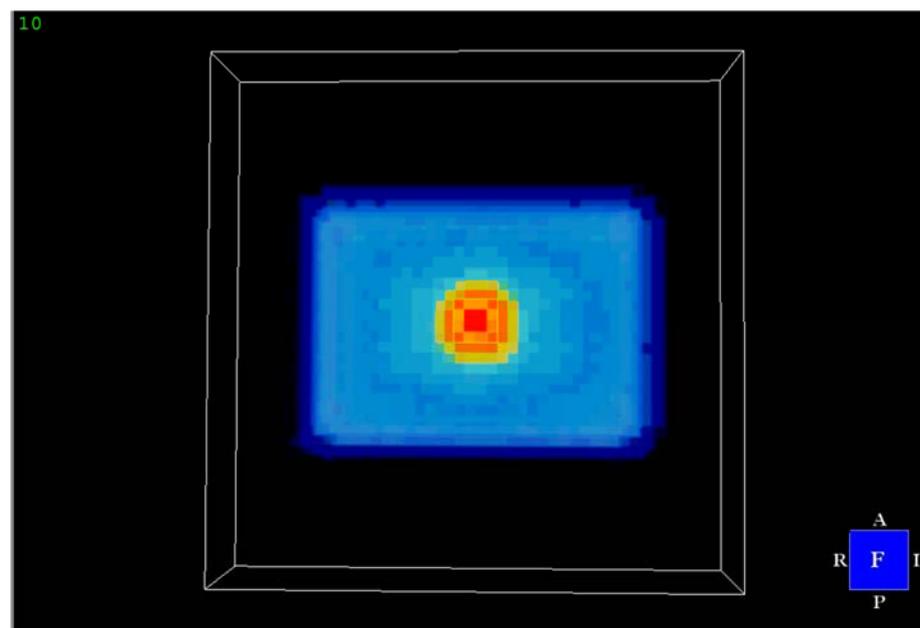
$$\text{誤差} = \frac{\sum \sqrt{\left((\text{推定したボクセルの透過率}) - (\text{真値のボクセルの透過率}) \right)^2}}{\text{全ボクセル数}}$$

シミュレーション多重焦点画像列からの細胞の透過率分布推定

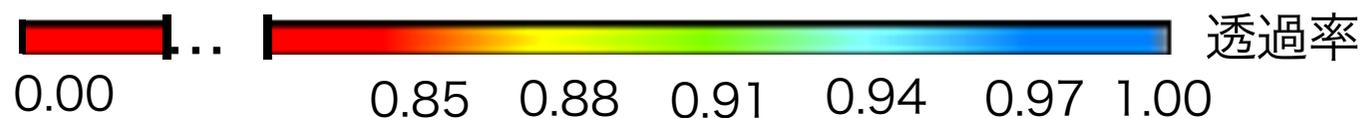
- 推定した細胞形状



真値

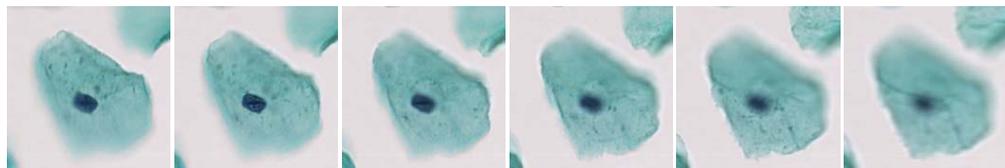


推定結果

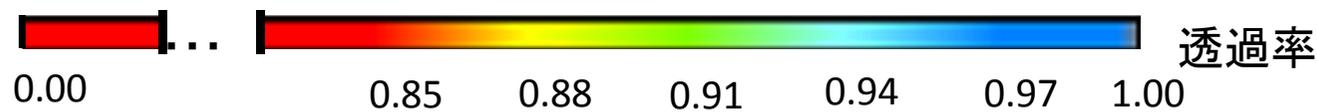
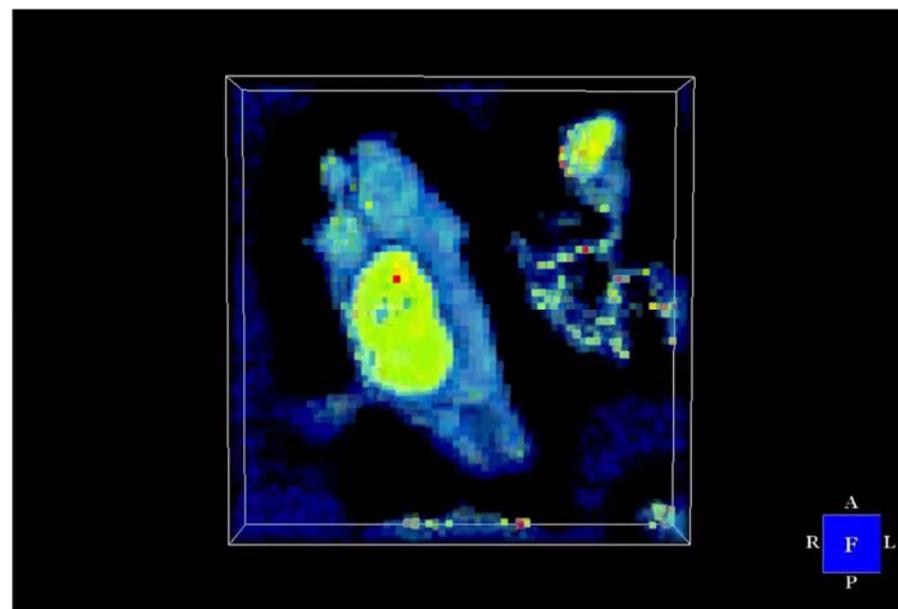
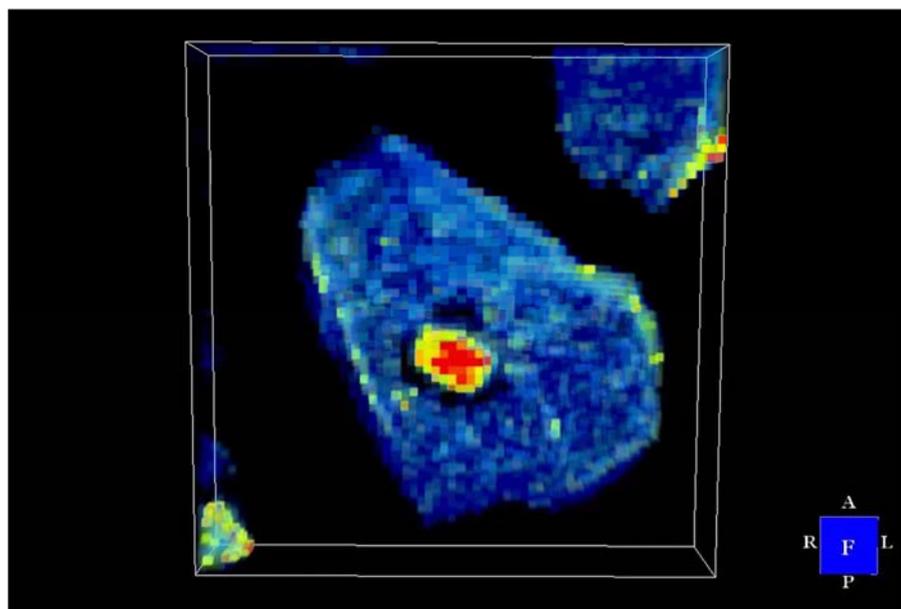
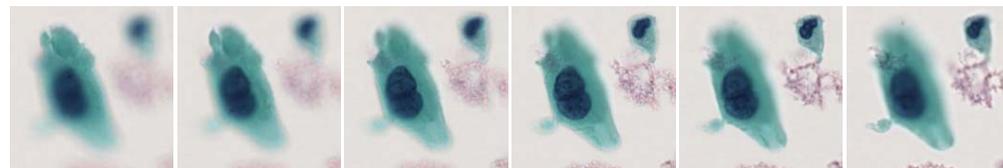


多重焦点画像列からの細胞の透過率分布推定

正常細胞

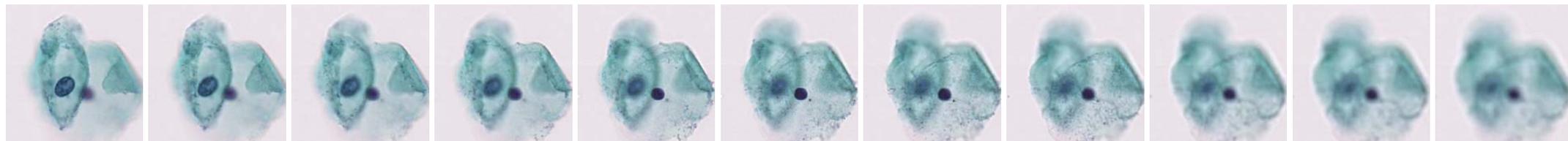


癌細胞



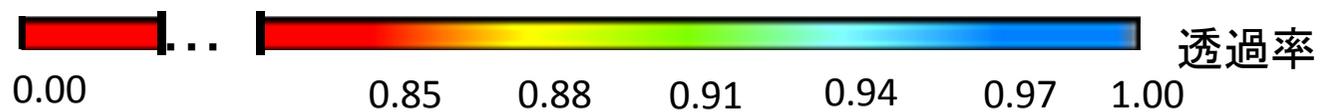
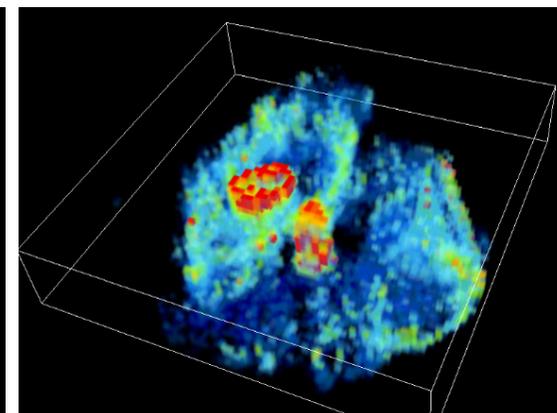
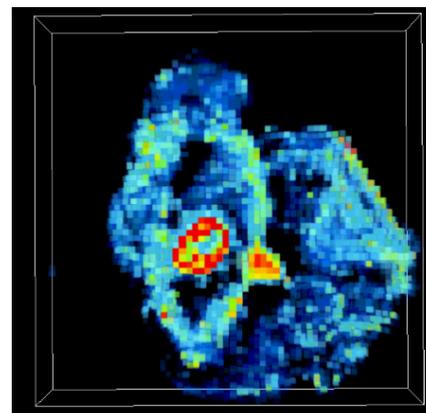
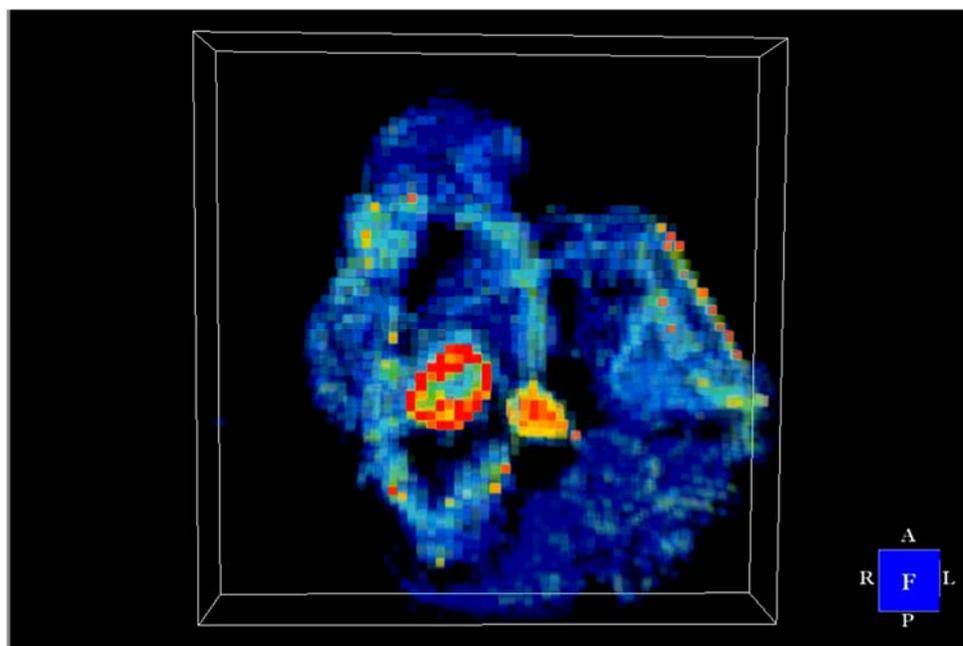
多重焦点画像列からの細胞の透過率分布推定

- 重なり合っている細胞



(手前側)

(奥側)



Deep Neural Networkによる 異型細胞検出

~ 3次元形状情報を用いたDNNによる識別~

AIPチャレンジ採択（九大・宮内助教）

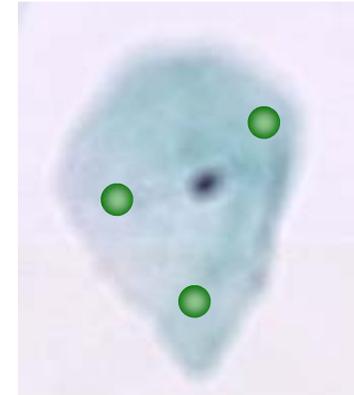


DNNに適した3次元形状記述法の構築

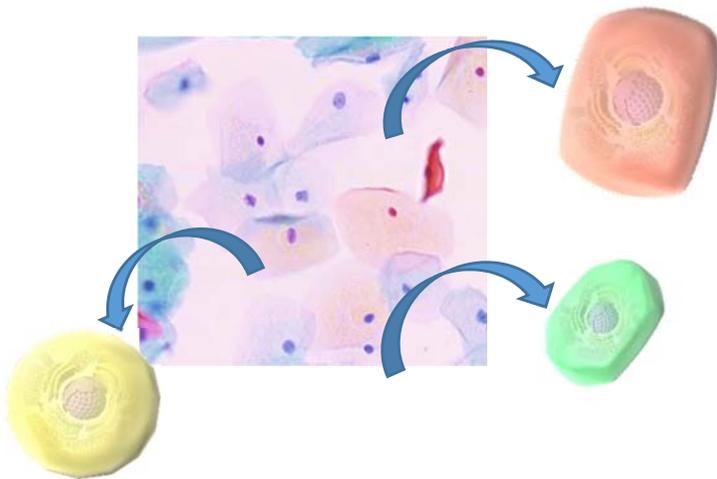
- 再構築された細胞形状 = 点データの集合



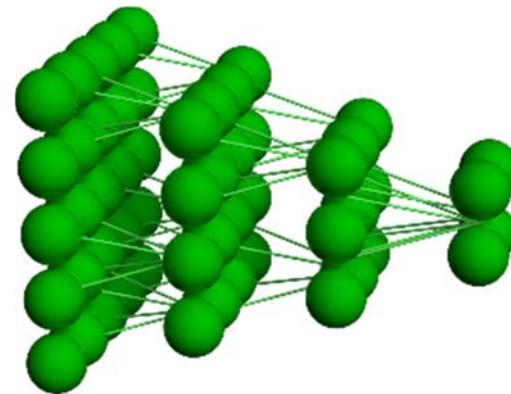
点データ数 = 細胞が写っている画素数



- 画像の写り方や細胞の大きさによって点データ数が異なる



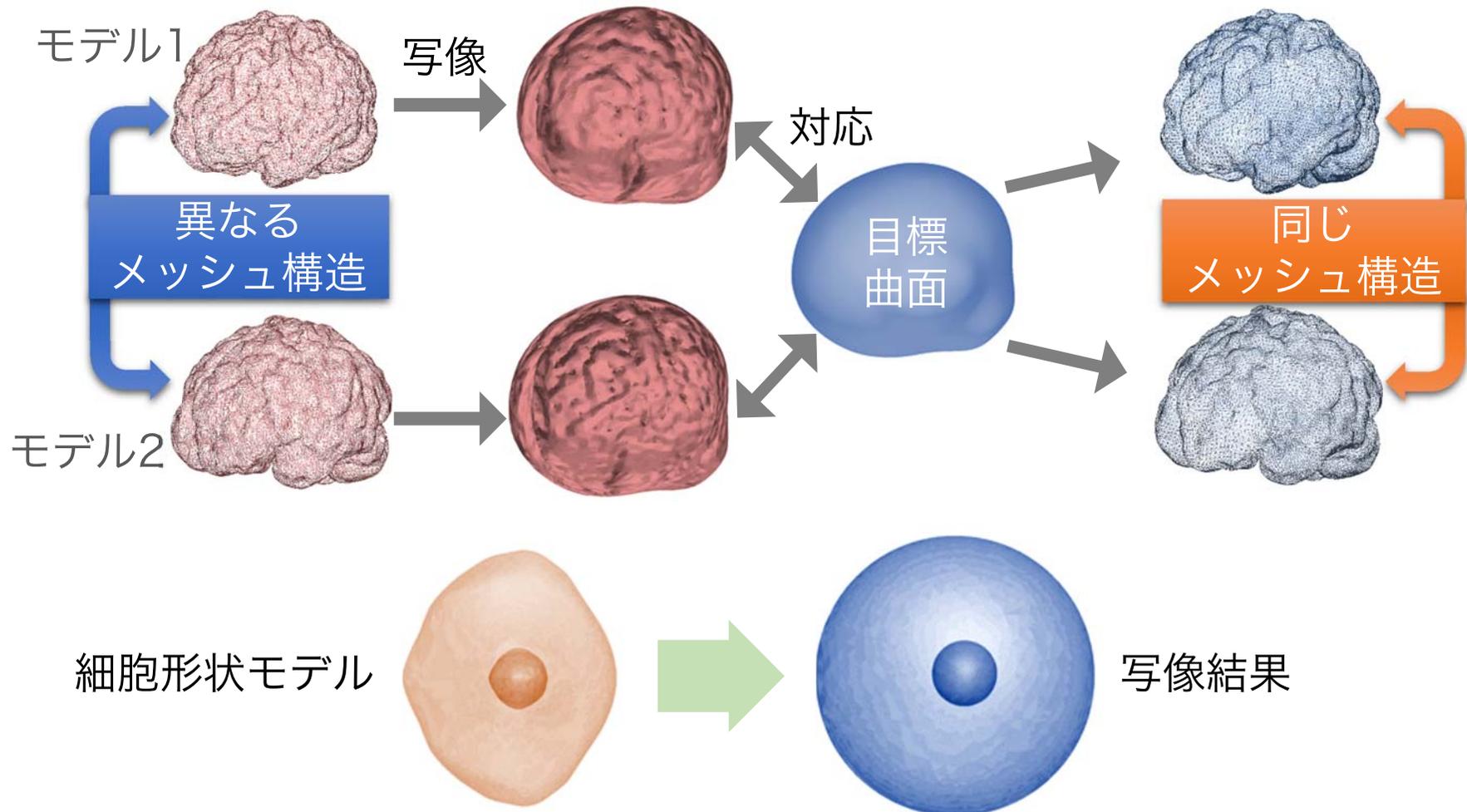
細胞のデータ数：可変



DNNの構造：固定

DNNに適した3次元形状記述法の構築

- 任意の点データ数からなる細胞を、統一的なメッシュ構造（＝頂点数や頂点間の連結が同一）のモデルで表現



Deep Neural Networkによる 異型細胞検出

~多重焦点画像列からの細胞識別~



大阪大学
OSAKA UNIVERSITY

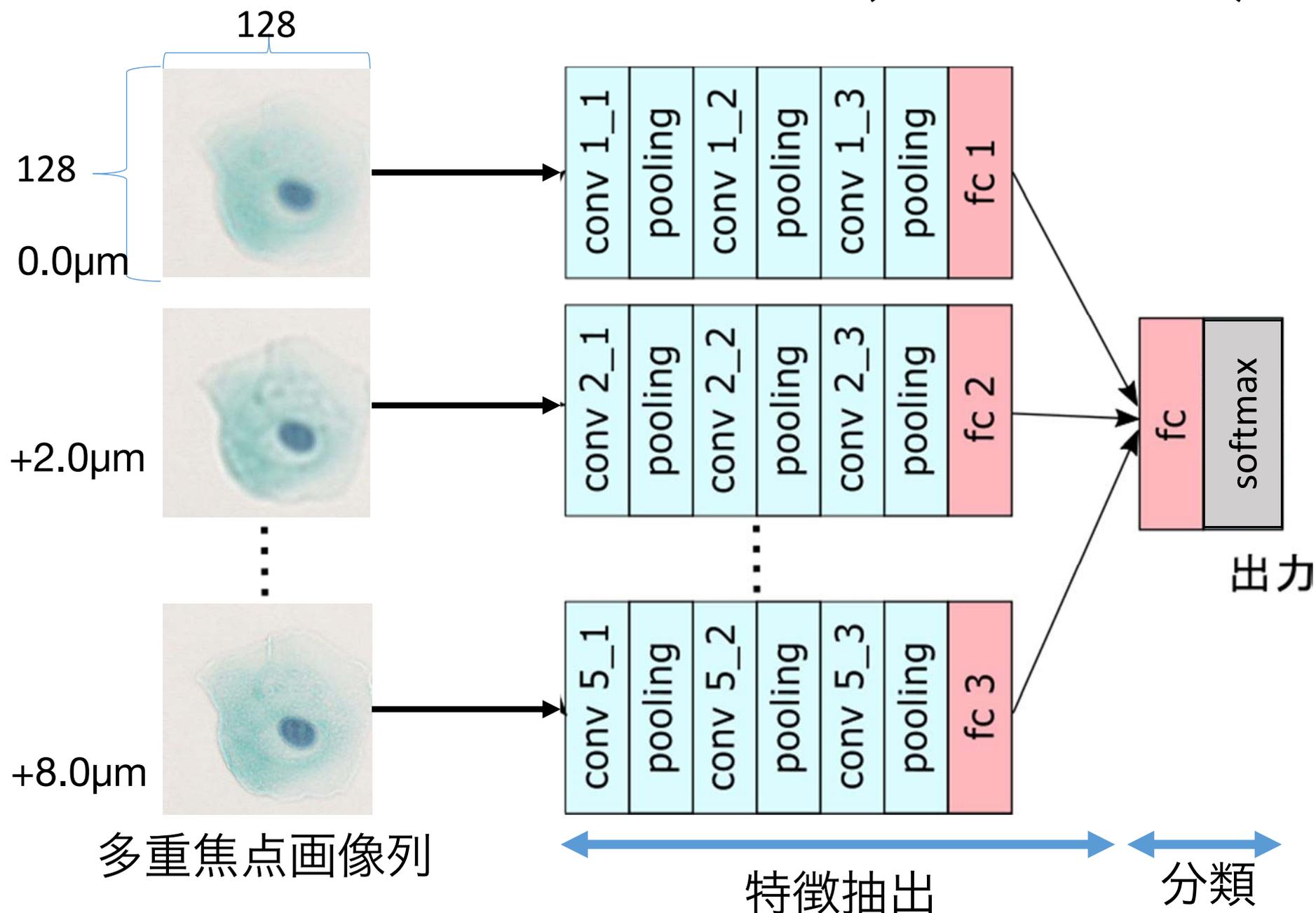


九州大学
KYUSHU UNIVERSITY



京都橘大学
KYOTO TACHIBANA UNIVERSITY

細胞識別ネットワーク (DNN-FC)



データセット（令和元年5月時点）

- 正常細胞 : 24,000枚 (10名) (97.2%)
- 異型細胞 : 540枚 (20名) (2.2%)

進行度	LSIL (8名)	HSIL (9名)	SCC (3名)
データ数	125	244	171
前回	25	191	171

- ① 学習データの人工的増加 (Data augmentation)
- ② 複数の識別器の組み合わせ (バギング)

実験結果

- 10-fold cross validation

- 正常・異型細胞の判定 (バギング)

	異型細胞	正常細胞
異型細胞	0.888	0.112
正常細胞	0.114	0.886

- 前癌細胞の判定 (Data augmentation)

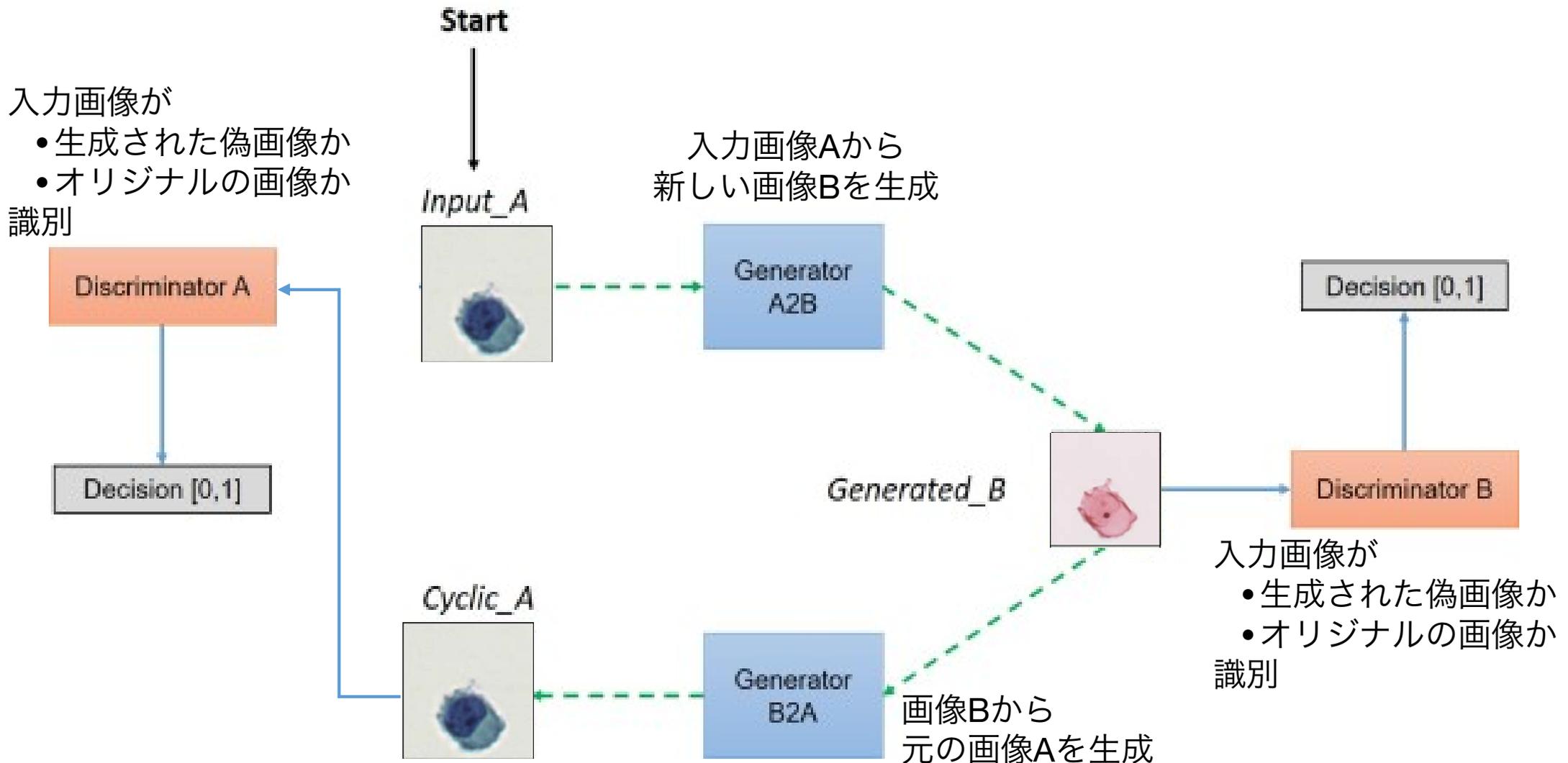
	LSIL	正常細胞
LSIL	0.937	0.063
正常細胞	0.127	0.873

Deep Neural Networkによる 異型細胞検出

~GANによる癌細胞画像の生成~



CycleGANによる人工細胞画像の生成



実験結果

- SiHa細胞 ⇒ 子宮頸正常細胞

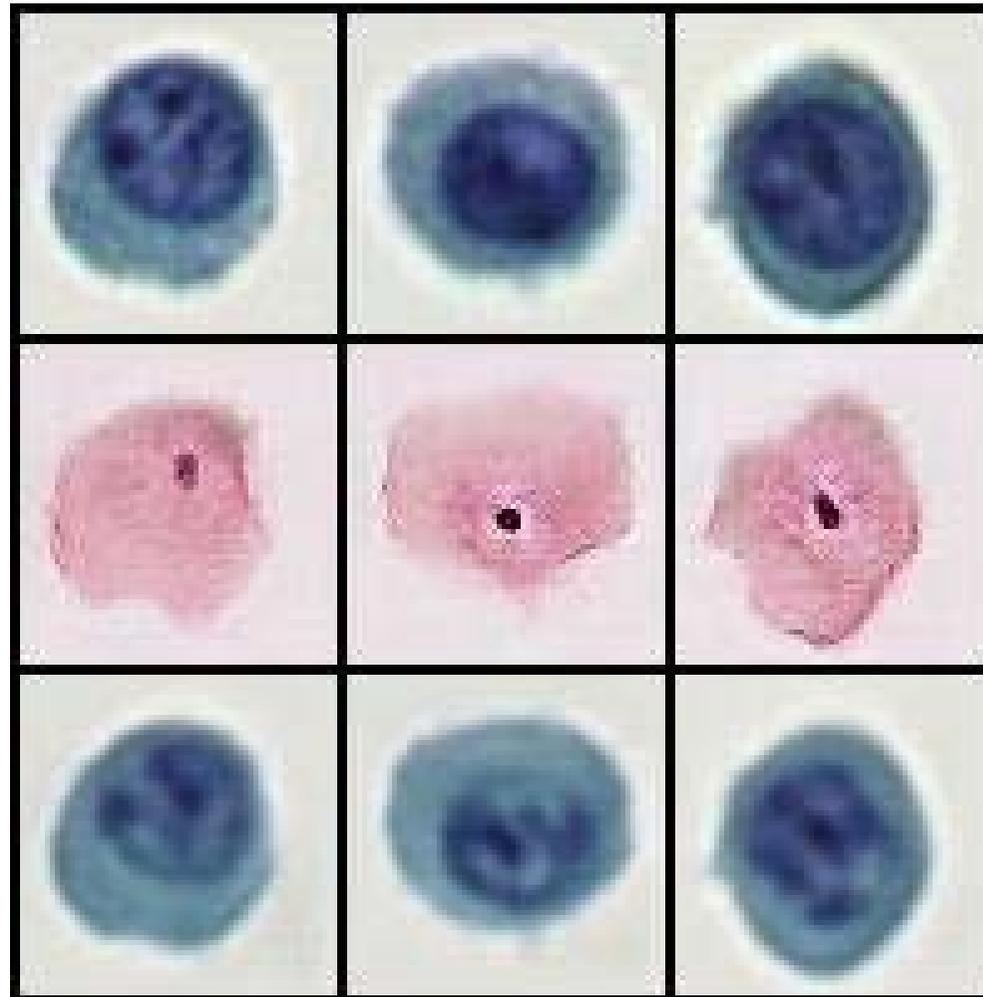
オリジナル
SiHa細胞画像



cycleGANで生成した
子宮頸正常細胞画像

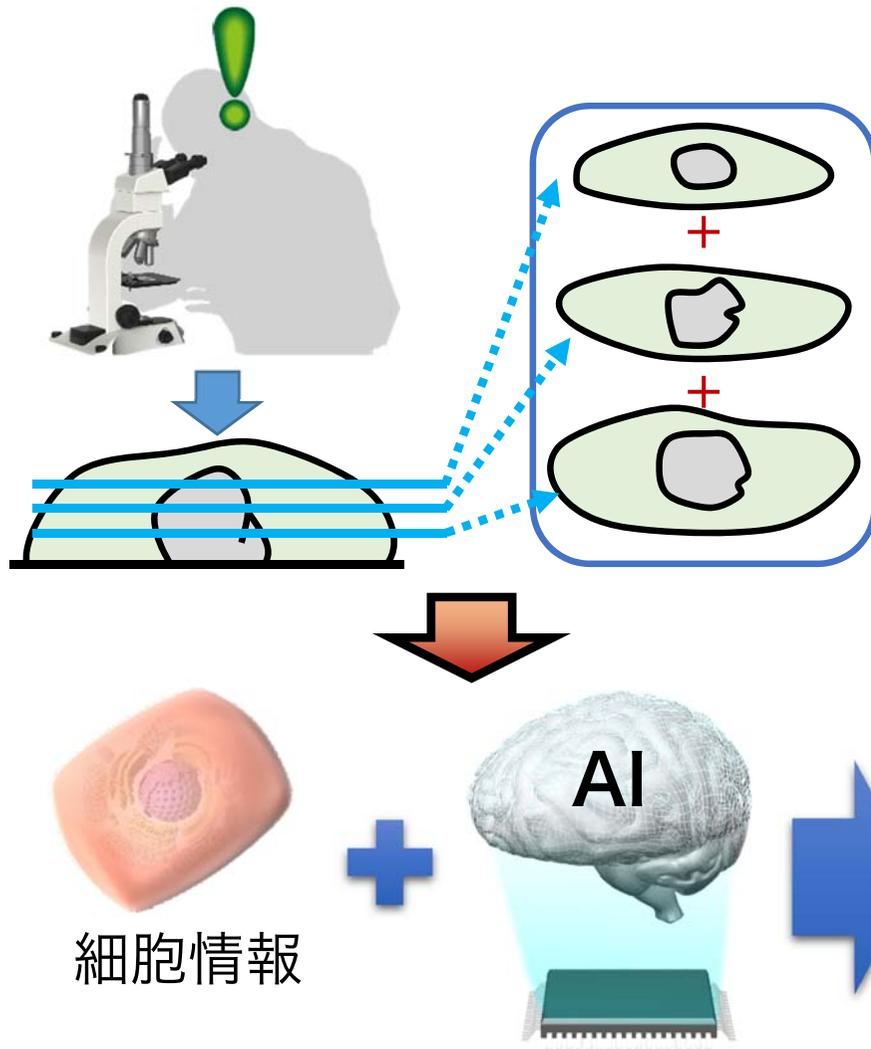


cycleGANで推定した
SiHa細胞画像

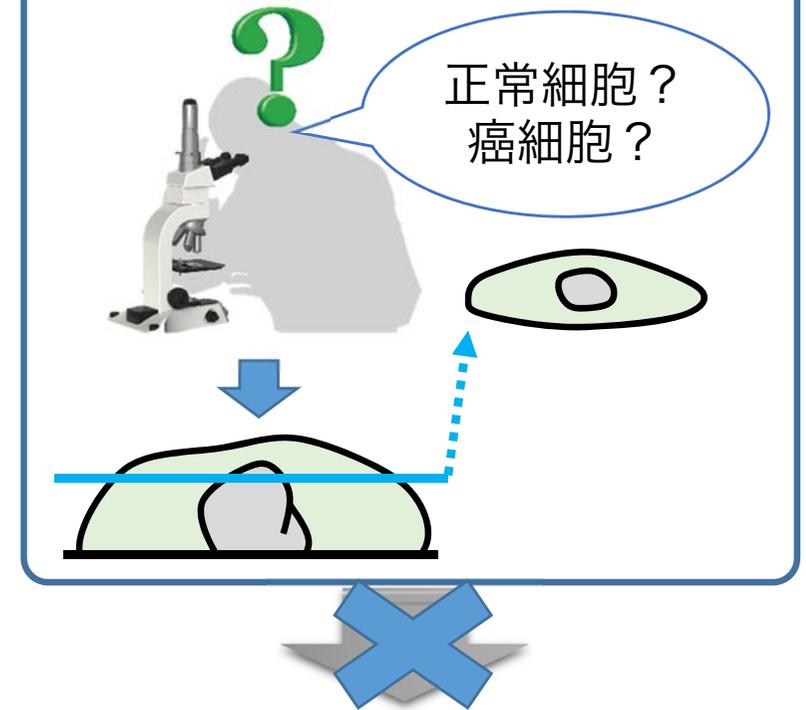


研究の優位性・独創性

提案手法：細胞の立体的観測



現行システム：平面的観測



前癌細胞や腺癌細胞を
確実に検出可能

将来構想

Every
where

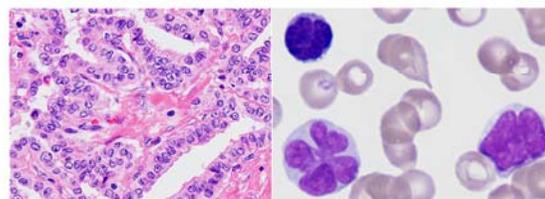
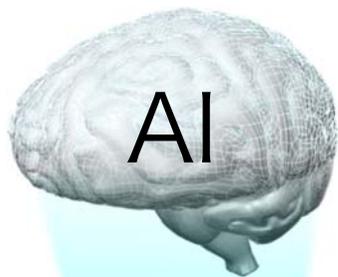
男女・全身(他臓器)
細胞診断への応用

次世代細胞診断法
の創出

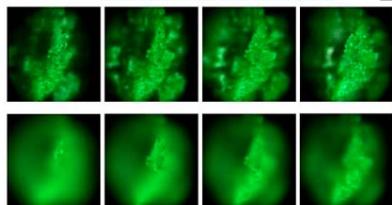
クラウドによる
医療現場へ展開



自動診断の発達
形態学の前進



組織診断、白血病形態診断
CT・MR画像への応用



子宮頸癌自動診断技術

Every kind