

令和元年6月21日現在

機関番号：15401

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2016～2018

課題番号：16K00394

研究課題名（和文）Automatic Detection of Good/Bad Colonies of iPS Cells Using Deep Learning

研究課題名（英文）Automatic Detection of Good/Bad Colonies of iPS Cells Using Deep Learning

研究代表者

ライチェフ ビセル（Raytchev, Bisser）

広島大学・工学研究科・准教授

研究者番号：00531922

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：あらゆる体細胞に分化できる万能性をもつiPS細胞は、再生医療や病気の原因解明、新薬の開発などへの応用が期待されているが、培養過程で細胞死や細胞分化が起きてしまうことから、細胞を大量生産することが困難であるという問題がある。そのためiPS細胞の培養を自動化するための課題のひとつとして、細胞に起きる異常を自動的に検出することが挙げられる。本研究では、iPS細胞の分化・未分化の検出を細胞コロニーの画像から自動的に高精度で識別できる、深層学習や画像解析に基づいた新しい Semantic Segmentation アルゴリズムを開発した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

再生医療の実現に向けて需要が高まっているiPS細胞の大量生産を可能にするため、培養を自動化する過程で必要になるiPS細胞の分化・未分化の自動検出ができる新しいアルゴリズムを開発して、その有用性を検証した。また、本研究で開発した Semantic segmentation アルゴリズムが従来手法より高精度であるため、他の医用画像解析への応用も期待できる。

研究成果の概要（英文）：In order to fulfill their promise in regenerative medicine and drug discovery, a steady supply of iPS cells obtained through harvesting of individual cell colonies is needed. However, cultivating iPS cell colonies is a sensitive process, and even if care is taken abnormalities can appear, which need to be detected. It is therefore important to automate the process of detecting such abnormalities and in this research project we have designed a new deep learning based semantic segmentation algorithm which is able to automatically detect and label at pixel level differentiated vs. undifferentiated cells in iPS colonies images.

研究分野：情報学・機械学習

キーワード：iPS細胞 機械学習 ニューラルネットワーク 深層学習 セグメンテーション 異常検出

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19（共通）

1. 研究開始当初の背景

iPS 細胞 (Induced pluripotent stem cells)^[1] は、山中伸弥らによって発見された、様々な体細胞へと変化することができる万能細胞の一つであり、再生医療という新しい治療法や病気の原因解明、新薬の開発などへの応用が期待されている。しかし、iPS 細胞はストレスに非常に弱く、培養の過程で細胞死や細胞分化が起こってしまうという問題がある。また、人手による iPS 細胞の作製は培養者に多大な負担がかかるため、医療への実用化に向けた細胞の大量生産技術の確立が望まれている。ゆえに iPS 細胞を自動培養するシステムの開発が必要であるが、その実現には、培養者の代わりに異常のある細胞(分化した細胞)と iPS 細胞(未分化の細胞)を識別して、良い部分だけを残し、その他を排除する仕組みが必要である。

2. 研究の目的

本研究の目的は、iPS 細胞の分化・未分化の識別を細胞コロニーの画像から、機械学習や画像解析の手法を使って自動的に行うアルゴリズムの作成することである。具体的には、ピクセル単位で識別を行う **Semantic Segmentation** 手法によって解決することを試みたものである。**Semantic Segmentation** は一般的には、予め決めておいた大きさの **local patch** (画像内の局所領域) を画像から取得し、分類問題として識別器を学習・推定することで実現される。学習時は **local patch** の中心ピクセルのラベルをその **patch** のラベルとして学習し、推定時は学習済みの識別器に **patch** を入力することでクラス事後確率 (それぞれのクラスに属する、すなわち分類される確率) を得る。

3. 研究の方法

しかし、上記の一般的な **Semantic Segmentation** 方法には次の問題点がある。複数クラスが含まれる **patch** の場合、そこに含まれるクラスの空間的な情報が失われる点である^[2]。本来クラスの境界など多くの情報が含まれる **patch** が重要なサンプルであるはずだが、分類による学習ではそれらの情報を捨て、単一ラベルで学習するため適切ではない。

このことから、iPS 細胞画像のようなテクスチャベースで複雑に分布するクラスを推定することが求められるデータの場合、構造的な情報を学習に取り入れることが重要であると考えられる。本研究では **patch** をいくつかの小領域に分割し、それぞれの領域でクラスの分布を計算することで、**patch** に含まれる情報を保持して精度の向上を試みた。

4. 研究成果

本研究では、クラス分布の構造情報を用いた Convolutional Neural Network (CNN) によるセグメンテーション手法を提案する。**patch** を 2×2 の小領域に分割した場合の手法の概要を図1に示す。入力画像から切り出した **local patch** (図1では、"Collect local patches" に対応する) を 2×2 のグリッド(一般的には $r \times r$)に分割し、それぞれの領域でクラス分布の

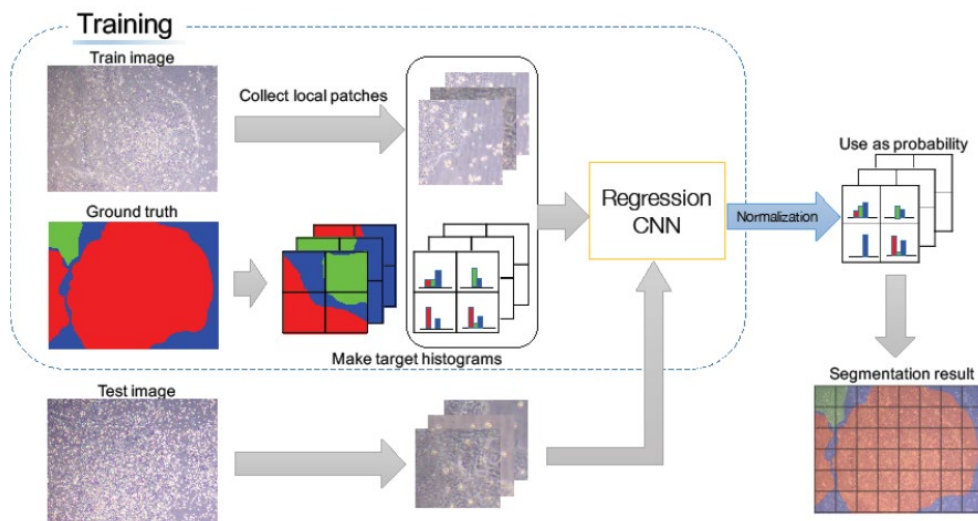


図1：提案手法の概要図

ヒストグラムを計算する（この過程は、図1の ” Make target histograms” に対応する；図では、異なるクラスを異なる色で表示されている）。次に、ヒストグラムの各要素をそれぞれ合計が1になるように正規化して（図1では、 ” Normalization” に対応する過程）、得られるベクトルを、各小領域の確率質量関数(probability mass function, pmf) として扱う（すなわち、各クラスに属する確率を表す）。全ての小領域での pmf をつなげるベクトルを一般的な手法の単一クラスラベルの代わりに、この patch に対する教師信号として CNN に与えて学習する。異なる解像度（異なる $r \times r$ グリッド）で得られた複数の pmf を同時に CNN に与えて推定させることで、階層的な構造を考慮に入れた特徴を学習させることも可能である。

クラス分布構造情報を用いた提案手法と、従来の patch 分類による手法(patch classification), や Semantic Segmentation 用の深層モデルのベースラインとして用いられる Fully Convolutional Network (FCN) [3] に基づいた手法を用いて、それぞれの推定結果を比較したものが図2に表示されている。

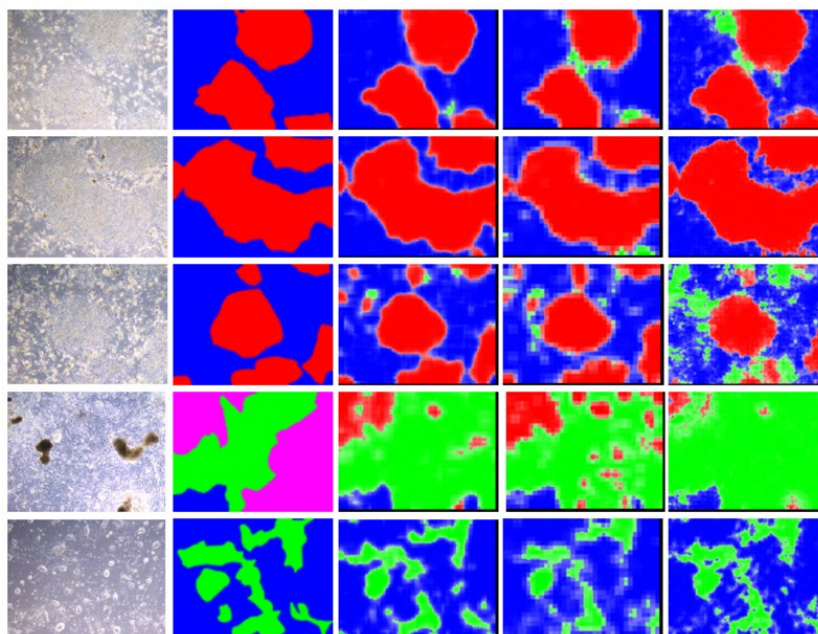


図2: 提案手法による推定結果の例。一列目が入力画像（iPS細胞コロニーの画像）、二列目がその真値クラス識別画像である（異なるクラスが異なる色で表示されている、ただし紫色の部分は専門家でも区別できない領域を表している）。三列目から五列目がそれぞれ提案手法、従来手法（patch classification）と FCN に基づいた手法の三つの手法で最も精度の高かったパラメータの結果を示している。

図2からわかるように、特にクラスの境界部分において提案手法の方がより正確な推定ができていることがわかる。また、様々な評価方法を用いて認識精度の定量的な評価も行った。例えば、医用画像解析でよく使用される Jaccard Index に基づいた評価では、提案手法では82.6%の精度が得られた。従来手法と比較すると、patch classification の場合は80.7%が最高精度となった。FCNによる手法の場合は80.5%が最も高い値となった。また、局所領域の patch size を変えても、どの patch size でも構造情報を用いた提案手法が従来手法よりも認識精度が高いことがわかった。

<引用文献>

- [1] K. Takahashi, K. Tanabe, M. Ohnuki, M. Narita, T. Ichisaka, K. Tomoda, and S. Yamanaka. Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. *Cell*, Vol. 131 (5), pp. 861–871, 2007.
- [2] P. Kotschieder, S. R. Buló, H. Bischof, and M. Pelillo. Structured class-labels in random forests for semantic image labeling. In Proc. ICCV2012, pp.2190–2197, 2012.
- [3] J. Long, E. Shelhamer, and T. Darrell. Fully convolutional networks for semantic segmentation. In Proceedings of the IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition, pp. 3431–3440, 2015.

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 1 件)

- ① B. Raytchev, A. Masuda, M. Minakawa, K. Tanaka, T. Kurita, T. Imamura, M. Suzuki, T. Tamaki and K. Kaneda, Detection of Differentiated vs. Undifferentiated Colonies of iPS Cells Using Random Forests Modeled with the Multivariate Polya Distribution, Springer Lecture Notes in Computer Science LNCS vol. 9901, pp. 667-675, 2016. (査読有り)

[学会発表] (計 10 件)

- ① 林 祥平, Bisser Raytchev, 玉木 徹, 金田 和文, 構造情報を用いた分類型CNNによるiPS細胞の分化・未分化検出, 第21回 画像の認識・理解シンポジウム(MIRU2018), 2018年
- ② 田中 孝二郎, ライチェフ ビセル, 栗田多 喜夫, 玉木 徹, 金田 和文, 回帰型 CNN を用いた iPS 細胞の分化・未分化検出, 電子情報通信学会 パターン認識・メディア理解研究会 (PRMU) 技術報告 PRMU2017-164, vol. 117, no. 442, pp. 109-114. 2018.
- ③ Tokinirina Radiniaina, Bisser Raytchev, Kazufumi Kaneda, Toru Tamaki, Multi-Scale Scene Recognition Using Small Training Datasets, 第 21 回 画像の認識・理解シンポジウム(MIRU2018), 2018年
- ④ Bisser Raytchev, Detection of Differentiated vs. Undifferentiated Colonies of iPS Cells Using Random Forests Modeled with the Multivariate Polya Distribution, 第 20 回 画像の認識・理解シンポジウム(MIRU2017) (招待講演), 2017.
- ⑤ Bisser Raytchev, Miku Koujiba, Toru Tamaki and Kazufumi Kaneda, Grassmann Matching Kernels for Scene Representation and Recognition, International Joint Conference on Neural Networks (IJCNN 2017), pp. 4422-4428, Anchorage, USA, 2017. (国際会議) (査読有り).
- ⑥ 田中 孝二郎, Bisser Raytchev, 玉木 徹, 小出 哲士, 吉田 成人, 三重野 寛, 田中 信治, 深層学習を用いた大腸 NBI 内視鏡画像認識, 第 19 回画像の認識・理解シンポジウム(MIRU2016), 2016.
- ⑦ Atsuki Masuda, Bisser Raytchev, Takio Kurita, Toru Imamura, Masashi Suzuki, Toru Tamaki and Kazufumi Kaneda, Detection of iPS Cell Colonies with Local Features, 第 35 回日本医用画像工学会大会(JAMIT 2016), Chiba, Japan, July 2016.
- ⑧ Bisser Raytchev, Patch-based learning for biomedical image analysis, Hiroshima Conference on Statistical Science 2016 (招待講演), Hiroshima, 2016.
- ⑨ B. Raytchev, H. Kawamoto, T. Tamaki and K. Kaneda, Higher-Level Representation of Local Spatio-Temporal Features for Human Action Recognition Using Subspace Matching Kernels, in Proceedings of 23rd International Conference on Pattern Recognition (ICPR), Mexico, pp. 3851-3856, 2016. (国際会議) (査読有り)
- ⑩ B. Raytchev, Y. Katamoto, M. Koujiba, T. Tamaki and K. Kaneda, Ensemble-Based Local Learning for High-Dimensional Data Regression, in Proceedings of 23rd International Conference on Pattern Recognition (ICPR), Mexico, pp. 2641-2646, 2016. (国際会議) (査読有り)

[その他]

ホームページ等

<http://vis.hiroshima-u.ac.jp/publications/publications.php>

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。