

令和 2 年 5 月 31 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17H02793

研究課題名(和文)ハイパースペクトル非線形ラマン散乱イメージングによる人工知能病理診断

研究課題名(英文)Artificial intelligence pathological diagnosis by hyperspectral nonlinear Raman scattering imaging

研究代表者

橋本 守 (Hashimoto, Mamoru)

北海道大学・情報科学研究院・教授

研究者番号：70237949

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,600,000円

研究成果の概要(和文)：人工知能による観測データのノイズ低減と観測時間の短縮化を行い、1.6-;1.2 image/min を12.5-4.0 image/minへ向上できた。非線形ラマン散乱像の機械学習による組織分別では、蛍光画像で事前トレーニングすることで、有意に分別能力が向上した。また、大量のハイパースペクトル非線形ラマン散乱画像を取得するための顕微鏡を新たに開発し、従来法に比べて、14倍の高速化、励起光ピーク照度1/12の低減に成功した。培養細胞のハイパースペクトルイメージを深層学習による分別を行い、教師なし学習によって培養条件の異なる細胞の分別が可能であることが示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

近年の病理医不足の解消には、一人の病理医が処理できる病理診断数の向上が課題であり、病理検査の効率化、自動化を行なうと共に、自動的に病理診断およびそのスクリーニングを行なうシステムの開発が重要である。従来になかった新しいイメージング手法と人工知能の組み合わせにより、イメージング速度の向上や分別能力の向上が示された。医師の負担削減によりより多くの人々の健康な生活のサポートが可能となる。

研究成果の概要(英文)：By reducing the noise of observation data and improvement of observation time using deep learning, we succeeded in the imaging rate improvement of 1.6-;1.2 image/min. to 12.5-4.0 image/min. In tissue classification by machine learning of nonlinear Raman scattering images, pre-training with fluorescence images significantly improved the segmentation ability. Besides, we have developed a new microscope for acquiring a large number of hyperspectral nonlinear Raman scattering images and succeeded in increasing the speed 14 times and reducing the excitation light peak irradiance 1/12 compared to the conventional method. It was shown that hyperspectral images of cultured cells were classified by deep learning, and that unsupervised learning could classify cells with different culture conditions.

研究分野：生体光計測

キーワード：深層学習 非線形ラマン散乱 ハイパースペクトルイメージング

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1) 産婦人科医(最低必要医師数倍率 2.91)・救急科医(同 2.07)の不足が問題となっており、それにも増して病理医(同 3.77)が不足しており(2008年日本医師会「病院における必要医師数調査」による)、がん診療連携拠点病院であっても常勤病理医不在病院が13%にも上ると言われている(平成21年9月1日厚生労働省調査)。また、医療機関に病理医が1名である一人病理医は、約30%にのぼっており(豊田 祐一, 江田 英雄, 日本プライマリ・ケア連合学会誌 Vol. 37, No. 3, 244-248(2014)), 病理医不足の解消は喫緊の医療問題である。

(2) 一方、近年の人工知能研究の進展には目覚ましいものがある。例えば、Google DeepMind 社が開発した深層学習を用いた囲碁 AI AlphaGo が、韓国のプロ棋士イ・セドル氏を打ち破ったことは記憶に新しい(Nature 529, 484-489 (2016))。また、深層学習を用いた画像認識は人の認識精度を超えようとしていることも知られている。例えば2015年のImageNet Large Scale Visual Recognition Challenge と呼ばれる大規模画像認識のコンペティションにおいて、深層学習の一種である畳み込みニューラルネットワーク(Convolutional Neural Network (CNN))を用いたシステムの認識精度は95%を超え、およそ1000カテゴリーの画像認識という限定的な環境であるが、人間の認識精度を超えるところまで来ている。

2. 研究の目的

(1) 近年の病理医不足の解消には、一人の病理医が処理できる病理診断数の向上が課題であり、病理検査の効率化、自動化を行なうと共に、自動的に病理診断およびそのスクリーニングを行なうシステムの開発が重要である。本研究では、人工知能を用いた次々世代の病理診断およびスクリーニング技術を確立することを目的とする。

3. 研究の方法

(1) 深層学習によるデータ処理システムの構築を行なった。高性能な深層学習用の計算機(Supermicro: 7048GR-TR)を本研究費で1台導入したが、様々な条件で深層学習を行った結果を比較するためには、より多くの計算機を用いることが望ましい。そこで、一般的に用いられているGPUを用いた深層学習用データ処理システムを4台新たに構築した。

(2) 人工知能による観測データのノイズ低減と観測時間の短縮化について検討した。非線形ラマン散乱顕微鏡および硬性鏡を用いて異なる露光時間によるCARS画像を観測し、長時間露光で観測した画像を教師データ、短時間露光で観測した画像を入力データとして深層学習を行った。深層学習モデルには DenoiseNet, Noise2Noise, WIN5R とそれらのアンサンブル学習を用いた。また、様々な露光時間で観測した画像の画質を評価し、深層学習によって再構成した画像と比較することにより、深層学習によるノイズ低減効果を見積もった。

(3) 非線形ラマン散乱像の機械学習による組織分別の可能性について検討した。大量の非線形ラマン散乱像を得ることが難しいため、容易に大量な画像を取得することが容易な蛍光画像を用いて予備学習を行うことで、非線形ラマン散乱像の精度向上を目指した。

(4) 大量のハイパースペクトル非線形ラマン散乱画像を取得するために、楕円スポットを用いたスリット走査マルチプレックスコヒーレントアンチストークスラマン散乱(M-CARS)顕微鏡を開発した。これは、楕円形状の励起光スポットを分光器のスリット方向に走査し、試料の直線上のスペクトル情報と位置情報とを2次元検出器を用いることで高速に得ることが可能となる。開発した装置によって観測した培養細胞のハイパースペクトルイメージを深層学習による分別を試みた。

4. 研究成果

(1) GTX1080Ti (Nvidia, 1台) および RTX2080Ti (Nvidia, 3台) をGPUに、LinuxをOSに、PyTorchをフレームワークに用いたシステムを計4台構築した。分担研究者である新岡が主に7048GR-TRを用い、大学生2名が一般PCによるシステム4台を深層学習によるデータ処理に用いた。それぞれが1台以上を占有し、深層学習を行いながらコード開発を行うことや、数台のコンピュータを用いてパラメータの異なる学習を行い、それらの結果比較を迅速に行うことができる環境を構築することができた。

(2) 深層学習による雑音低減効果を3つのモデルで比較すると、Noise2Noiseモデルが最も良い成績を与えた。また、深層学習による雑音低減効果の実証のために、等価イメージングレート(EIR)と呼ばれる指標を新たに提案した。これは、様々なイメージングレートで観測した画像のPSNR (peak signal-to-noise ratio) や SSIM (structural similarity) の評価指標を求め、深層学習でそれらの評価指標が同等となるイメージングレートを算出するものである。このEIRを用いて、これまでに開発してきた非線形ラマン散乱硬性鏡による観測画像の深層学習処理を評価した。非線形ラマン散乱硬性鏡で大量の画像を取得することは難しいため、顕微鏡画像を用いて事前学習し、硬性鏡画像への転移学習を行なった結果、医療画像として十分な画質を得るには処理なしで1.6 (PSNR) または 1.2 (SSIM) image/min であったものが、12.5 または 4.0 image/min へ向上することがわかった。

(3) 深層学習によって、非線形ラマン散乱画像からの神経の抽出を行なった。VGG16と呼ばれる一般画像を分類する深層学習モデルをエンコーダー部分に用いたU-net 深層学習モデルを構築した。大量の非線形ラマン散乱画像を用意することは難しいため、非線形ラマン散乱画像と同様

な画像を得られると考えられる蛍光画像で事前トレーニングすることを新たに提案した．神経抽出の感度と特異度の平均値は 0.962 ,F1 値は 0.860 が得られ,また蛍光画像の事前トレーニングを採用することにより,有意に ($p < 0.05$) 向上することがわかった．

(4) M-CARS 顕微鏡で,どれくらいの速度でハイパースペクトル非線形ラマン散乱画像の取得が可能か実証実験を行なった．17,000 spectra/s 以上の速度でスペクトルを取得することが可能であることが示された．また,励起光のピーク照度は約 19 GW/cm² で (256 × 256) image × 512spectra のスペクトル画像を 3.81 秒で観測できることを実証した．従来の M-CARS 法に比べ 14 倍高速の高速化したにもかかわらず,励起光ピーク照度を 1/12 低減することに成功した．開発した装置によって観測した培養細胞のハイパースペクトルイメージを深層学習による分別を行った．深層学習モデルには W-net を用い,教師なし学習を行なって,培養条件の異なる細胞の分別を行った．W-net の中間層を取り出すと,培養条件によって細胞を分別可能なことが分かった．

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Hirose Keigo, Fukushima Shuichiro, Furukawa Taichi, Niioka Hirohiko, Hashimoto Mamoru	4. 巻 3
2. 論文標題 Invited Article: Label-free nerve imaging with a coherent anti-Stokes Raman scattering rigid endoscope using two optical fibers for laser delivery	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 APL Photonics	6. 最初と最後の頁 092407 ~ 092407
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1063/1.5031817	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Hirose K., Aoki T., Furukawa T., Fukushima S., Niioka H., Deguchi S., Hashimoto M.	4. 巻 9
2. 論文標題 Coherent anti-Stokes Raman scattering rigid endoscope toward robot-assisted surgery	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biomedical Optics Express	6. 最初と最後の頁 387 ~ 387
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) http://dx.doi.org/10.1364/BOE.9.000387	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計26件（うち招待講演 10件/うち国際学会 3件）

1. 発表者名 M. Hashimoto
2. 発表標題 Rigid endoscope utilizing coherent anti- Stokes Raman scattering for robot assisted surgery
3. 学会等名 The Annual Meeting of the Spectroscopical Society of Japan, Japan/Taiwan International Symposium on Raman Spectroscopy, 2018 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 橋本守
2. 発表標題 非線形ラマン散乱硬性鏡を用いた神経イメージング
3. 学会等名 日本生体医工学会, OS3-6-1 The wide-range benefit of optical imaging and sensing to clinical practice (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 橋本 守
2. 発表標題 CARS 硬性鏡による神経イメージング
3. 学会等名 第39回レーザー学会学術講演会 年次大会 , "S12, ラマン分光イメージング法の最先端バイオ・医学応用" (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大和尚記, 新岡宏彦, 橋本守
2. 発表標題 畳み込みオートエンコーダを用いたコヒーレントアンチストークスラマン散乱イメージの高画質化
3. 学会等名 第79回応用物理学会秋季学術講演会,
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 大和尚記, 新岡宏彦, 橋本守
2. 発表標題 非線形ラマン散乱硬性鏡のイメージング高速化を目指した畳み込みオートエンコーダの導入
3. 学会等名 第57回日本生体医工学会北海道支部大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 大和尚記, 新岡宏彦, 橋本守
2. 発表標題 深層学習を用いた非線形ラマン散乱イメージングの高速化
3. 学会等名 第16回医用分光学研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 大和尚記, 新岡宏彦, 橋本守
2. 発表標題 CARS硬性鏡による術中神経イメージングを目指した深層学習によるイメージング速度の高速化
3. 学会等名 第1回日本メディカルAI学会学術集会,
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 廣瀬敬吾, 福島修一郎, 出口真次, 橋本守
2. 発表標題 鏡筒長550 mmコヒーレントラマン散乱硬性鏡の開発と神経イメージング
3. 学会等名 第15回医用分光学研究会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 廣瀬敬吾, 福島修一郎, 古川太一, 出口真次, 橋本守
2. 発表標題 非線形ラマン硬性鏡を用いた術中神経イメージング
3. 学会等名 第56回日本生体医工学会北海道支部大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 M. Hashimoto
2. 発表標題 Coherent Raman rigid endoscope for robot-assisted surgery
3. 学会等名 The Annual Meeting of the Spectroscopical Society of Japan (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 橋本守
2. 発表標題 Coherent anti-Stokes Raman scattering 硬性鏡による神経イメージング
3. 学会等名 第15回医用分光学研究会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 橋本守
2. 発表標題 非線形ラマン硬性鏡による神経イメージの人工知能解析
3. 学会等名 レーザー学会学術講演会第40回年次大会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 大和尚記, 松谷真奈, 工藤信樹, 新岡宏彦, 三宅淳, 橋本守
2. 発表標題 非線形ラマン散乱硬性内視鏡と深層学習による神経イメージング
3. 学会等名 第32回日本内視鏡外科学会総会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 橋本守, 木澤駿
2. 発表標題 スリット走査マルチプレックスCARS顕微鏡の開発
3. 学会等名 第17回医用分光学研究会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 M. Hashimoto, N. Yamato, M. Matsuya, H. Niioka, and J. Miyake
2. 発表標題 Nerve imaging and segmentation used by coherent Raman endoscopy and deep learning
3. 学会等名 Biomedical Raman Imaging 2019 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 橋本守
2. 発表標題 コヒーレント反ストークスラマン散乱硬性鏡の開発と神経検出への応用
3. 学会等名 第3期 第5回レーザー学会「レーザーバイオ医療」技術専門委員会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 阿部隆爾, 堀尾 京太郎, 木澤駿, 橋本守
2. 発表標題 楕円スポットを用いたスリット走査型マルチブレックスコヒーレントアンチストークスラマン散乱顕微鏡による生細胞の高速分光イメージング
3. 学会等名 第67回応用物理学会春季学術講演会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 大和尚記, 新岡宏彦, 三宅淳, 橋本守
2. 発表標題 非線形ラマン散乱硬性内視鏡のイメージング高速化における深層学習モデルの比較
3. 学会等名 第55回応用物理学会北海道支部/第16回日本光学会北海道支部合同学術講演会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 松谷真奈, 大和尚記, 新岡宏彦, 工藤信樹, 三宅淳, 橋本守
2. 発表標題 2段階転移学習を用いた深層学習による非線形ラマン像からの神経領域抽出
3. 学会等名 第58回日本生体医工学会北海道支部大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 木澤駿, 橋本守
2. 発表標題 楕円スポットを用いたスリット走査型マルチプレックスコヒーレントアンチストークスラマン散乱分光顕微鏡による生細胞観測
3. 学会等名 第80回応用物理学会秋季学術講演会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 松谷真奈, 大和尚記, 新岡彦, 工藤信樹, 三宅淳, 橋本守
2. 発表標題 転移学習を用いた深層学習による非線形ラマン像からの神経セグメンテーション
3. 学会等名 第80回応用物理学会秋季学術講演会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大和尚記, 新岡宏彦, 三宅淳, 橋本守
2. 発表標題 深層学習によるCARS硬性鏡イメージング高速化の評価 - 実時間術中神経イメージングを目指して
3. 学会等名 第80回応用物理学会秋季学術講演会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 新岡 宏彦, 大和 尚記, 三宅 淳, 橋本 守
2. 発表標題 Deep Learningと転移学習を用いたCARS硬性内視鏡イメージングの高速化
3. 学会等名 レーザー顕微鏡研究会第44回講演会・シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 木澤駿, 橋本守
2. 発表標題 楕円スポットを用いたスリット走査型マルチプレックスコヒーレントアンチストークスラマン散乱分光顕微鏡の開発と生細胞観測への応用
3. 学会等名 第58回日本生体医工学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 下川部一真, 高見澤淳, 飯永一也, 橋本守, 加藤祐次
2. 発表標題 脂質濃度可変静脈モデルファントムを用いた無侵襲血中脂質濃度光学計測法の有効性の検討
3. 学会等名 第58回日本生体医工学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 松谷真奈, 大和尚記, 新岡宏彦, 橋本守
2. 発表標題 転移学習を用いた深層学習による蛍光画像からの神経抽出
3. 学会等名 日本分子イメージング学会 第14回学会総会・学術集会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

人間情報工学研究室 https://www.ist.hokudai.ac.jp/labo/bmsys/ 非線形ラマン散乱内視鏡 https://seeds.mcip.hokudai.ac.jp/jp/view/332/
--

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	高松 哲郎 (Takamatsu Tetsuro) (40154900)	京都府立医科大学・医学(系)研究科(研究院)・教授 (24303)	
研究分担者	加藤 祐次 (Kato Yuji) (50261582)	北海道大学・情報科学研究科・助教 (10101)	
研究分担者	三宅 淳 (Miyake Jun) (70344174)	大阪大学・国際医工情報センター・特任教授(常勤) (14401)	
研究分担者	新岡 宏彦 (Niioka Hirohiko) (70552074)	大阪大学・データリテリフロンティア機構・特任准教授(常勤) (14401)	