

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和元年5月28日現在

機関番号：12601  
研究種目：挑戦的研究（萌芽）  
研究期間：2017～2018  
課題番号：17K19646  
研究課題名（和文）3次元画像の人工知能解析による癌診断方法の開発

研究課題名（英文）three-dimensional AI cancer diagnosis

## 研究代表者

小野寺 宏（Onodera, Hiroshi）

東京大学・大学院工学系研究科（工学部）・特任教授

研究者番号：20214207

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 4,800,000円

研究成果の概要（和文）：3次元の癌解析精度を向上させるため、透明化試薬組成を変更して24時間以内に標本の蛍光標識と透明化を完了できるようになった。この結果、2光子顕微鏡では1000 $\mu$ mを超える深部まで切片を作成せずに観察が可能になり、共焦点顕微鏡においても600 $\mu$ mまで観察が可能になった。癌の3次元診断は撮影枚数が数千枚に達するため人工知能による病理診断支援が不可欠である。そこで2次元畳み込みニューラルネットワークとlong short term memoryを撮影断面各層において実施し教師あり学習モデルを構築しsensitivity0.94という高い精度での腫瘍検出が可能になった。

## 研究成果の学術的意義や社会的意義

癌の病理診断は標本の断面を染色することによりなされているが全断面を観察することは現実的には不可能である。したがって標本内に小さな癌病変があった場合、見落としリスクをゼロにすることはできない。そこで我々は標本を透明化してレーザー顕微鏡で標本内部を全て観察する技術を確立した。この結果数千枚の画像データが作られるが、人間である病理診断医がすべての画像に目を通すことは不可能である。そこでディープラーニングを用いて癌が疑われる部分を抽出して癌診断を支援する方法を開発した。病変検出精度は94%に達し、癌を見落とさない診断技術として臨床に提供していきたい。

研究成果の概要（英文）：In order to obtain high resolution 3D cancer diagnosis of GI tract specimens, we developed a new type tissue clearing solvent. As a result, tissue structure over 1000micrometer depth was clearly visualized by using multiphoton microscope. As for confocal microscope, tissue structure over 500micrometer depth was visible with the image quality suitable for pathological diagnosis. However, thousands of tissue images could not be handled by human pathologist. Thus, we developed a deep learning program, which utilizes convolutional neural network and long short term memory technique. This method provided a satisfactory sensitivity of 0.94 for cancer detection.

研究分野：医工学 癌診断学

キーワード：臓器透明化 3次元画像解析 癌診断 病理学 多光子顕微鏡 共焦点顕微鏡

## 1. 研究開始当初の背景

癌の病理診断は標本の断面を染色することによりなされているが全断面を観察することは現実的には不可能である。したがって標本内に小さな癌病変があった場合、見落としリスクをゼロにすることはできない。そこで我々は標本を透明化してレーザー顕微鏡で標本内部を全て観察する技術を確立した。この結果数千枚の画像データが作られるが、人間である病理診断医がすべての画像に目を通すことは不可能である。そこでディープラーニングを用いて癌が疑われる部分を抽出して癌診断を支援する方法を開発する。

## 2. 研究の目的

代表者が発明した全臓器透明化技術 LUCID を用いて、病理標本を丸ごと撮影して病変見落としの無い癌病理診断方法を開発する（消化管腫瘍に限定）。

## 3. 研究の方法

胃癌・大腸がんの病理標本を LUCID により透明化してレーザー蛍光顕微鏡にて標本深部まで撮影した（東京大学倫理委員会承認済み）。得られた画像（1 標本あたり数千枚）をディープラーニングにより解析した（CNN と LSTM の組み合わせ）。また深部標識に適する種々の蛍光試薬を検討した。

## 4. 研究成果

3 次元の癌解析精度を向上させるため、透明化試薬組成をスクリーニングした結果、24 時間以内に標本の蛍光標識と透明化を全て完了できるようになった。この迅速な処理技術は種々の透明化方法のなかでは最速である。2 光子顕微鏡では 1000  $\mu\text{m}$  を超える深部まで切片を作成せずに観察が可能になり、共焦点顕微鏡においても 600  $\mu\text{m}$  まで観察が可能になった。癌の 3 次元診断は撮影枚数が数千枚に達するため人工知能による病理診断支援が不可欠である。そこで 2 次元畳み込みニューラルネットワークと long short term memory を撮影断面各層において実施し教師あり学習モデルを構築し sensitivity 0.94 という高い精度での腫瘍検出が可能になった。

## 5. 主な発表論文等

（研究代表者は下線）

Mizutani H, Ono S, Ushiku T, Kudo Y, Ikemura M, Kageyama N, Yamamichi N, Fujishiro M, Someya T, Fukayama M, Koike K, Onodera H. Transparency-enhancing technology allows three-dimensional assessment of gastrointestinal mucosa: a porcine model. *Pathology International*. 2018;68, 102-108.

Sakitani K, Hayakawa Y, Deng H, Ariyama H, Kinoshita H, Konishi M, Ono S, Suzuki N, Ihara S, Niu Z, Kim W, Tanaka T, Liu H, Chen X, Taylor Y, Fox JG, Konieczny SF, Onodera H, Sepulveda AR, Asfaha S, Hirata Y, Worthley

DL, Koike K, Wang TC. CXCR4-expressing Mist1+ progenitors in the gastric antrum contribute to gastric cancer development. Oncotarget. 2017 Nov 10;8(67):111012-111025. doi: 10.18632.

〔雑誌論文〕(計 2 件)

Mizutani H, Ono S, Ushiku T, Kudo Y, Ikemura M, Kageyama N, Yamamichi N, Fujishiro M, Someya T, Fukayama M, Koike K, Onodera H. Transparency-enhancing technology allows three-dimensional assessment of gastrointestinal mucosa: a porcine model. Pathology International. 2018, 68, 102-108.

Sakitani K, Hayakawa Y, Deng H, Ariyama H, Kinoshita H, Konishi M, Ono S, Suzuki N, Ihara S, Niu Z, Kim W, Tanaka T, Liu H, Chen X, Taylor Y, Fox JG, Konieczny SF, Onodera H, Sepulveda AR, Asfaha S, Hirata Y, Worthley DL, Koike K, Wang TC. CXCR4-expressing Mist1+ progenitors in the gastric antrum contribute to gastric cancer development. Oncotarget. 2017 Nov 10;8(67):111012-111025. doi: 10.18632.

〔学会発表〕(計 4 件)

Ikeda R, Fukushima, Onodera H. Tissue clearing technology allows three-dimensional assessment of pancreatic tumor tissue obtained by Endoscopic Ultrasound-Guided Fine Needle Aspiration biopsy (EUS-FNAB) 北米病理学会 2019/3/18, カナダ

水谷浩哉・小野敏嗣・牛久哲夫・小池和彦・小野寺宏  
胃腫瘍性病変の拡大内視鏡血管所見の病理学的検証における組織透明化技術有効性の検討 消化管学会総会@東京 発表日時：2018年2月9日

水谷浩哉・小野敏嗣・牛久哲夫・小池和彦・小野寺宏  
組織透明化技術を応用した消化管粘膜の3Dイメージング  
JDDW 2018@神戸 発表日時：2018年11月2日

松崎博貴・山田敦史・武田伊織・水谷浩哉・小野敏嗣・小池和彦・牛久祥孝・長沼和則・小野寺 宏.  
消化管腫瘍における3次元病理画像の深層学習による診断支援.  
電気通信学会 医用画像研究会. 兵庫県兵庫県立大学. 2018年11月6日

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称：

発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年：  
国内外の別：

取得状況（計 0 件）

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年：  
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

## 6 . 研究組織

### 研究協力者

研究協力者氏名：小野 敏嗣  
ローマ字氏名：ONO, satoshi

研究協力者氏名：牛久 哲男  
ローマ字氏名：USHIKU, tetsuo

研究協力者氏名：小西 邦明  
ローマ字氏名：KONISHI, kuniaki

研究協力者氏名：松崎 博貴  
ローマ字氏名：MATSUZAKI, hiroki

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。