

令和 4 年 5 月 20 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K08725

研究課題名(和文)人工知能を用いて腎疾患を理解する

研究課題名(英文)Artificial Intelligence for understanding kidney disease

研究代表者

松井 功 (Matsui, Isao)

大阪大学・医学系研究科・講師

研究者番号：60456986

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：全国24施設で2014年から2018年に腎生検を受けた5002例の腎生検画像データベースを作成した。Convolutional Neural Network (CNN)を用いて、腎生検画像診断人工知能(artificial intelligence: AI)を作成したところ、管外増殖性病変などの検出精度は不十分であったが、概ね各腎生検施行施設で作成された組織所見を反映するモデルを構築できた。また、糖尿病歴を有するが糖尿病性腎症と診断されていない症例に糖尿病性腎症の特徴を見出すことなどが可能となった。教師無し学習ではスライドフォーマットや腎生検施行施設が、画像識別の最大因子として同定された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、人工知能を用いて腎生検画像診断が可能である事を示した。また、糖尿病歴を有するが糖尿病性腎症と診断されていない症例に糖尿病性腎症の特徴を見出すことなどが可能になった。腎病理診断は腎病変を詳しく評価するために必須であるが、その診断一致率については改善余地があるとされている。AIを用いて診断の均てん化を図ることにより、よりよい腎疾患治療構築が可能になると考えられる。

研究成果の概要(英文)：A database of renal biopsy images of 5002 patients who underwent renal biopsy between 2014 and 2018 at 24 institutions in Japan was created. We developed several artificial intelligence (AI) models for renal biopsy image diagnosis. Although the accuracy of detection of crescents was not sufficient, we constructed a model that generally reflected the histological findings made at each facility. In addition, it was possible to detect characteristics of diabetic nephropathy in patients with a history of diabetes but not diagnosed as diabetic nephropathy. Unsupervised learning identified slide format and the facility as the major factors in image discrimination.

研究分野：腎臓内科学

キーワード：腎生検画像 人工知能

## 1. 研究開始当初の背景

本邦においては、内閣府が狩猟社会 (Society 1.0)、農耕社会 (Society 2.0)、工業社会 (Society 3.0)、情報社会 (Society 4.0)に続く新たな日本社会のあり方として「サイバー空間 (仮想空間) とフィジカル空間 (現実空間) を高度に融合させたシステムにより、経済発展と社会的課題の解決を両立する人間中心の社会 (Society 5.0)」の実現を目指しており、artificial intelligence (AI) はその実現に向けた中心的な技術であると位置づけられている (<https://www.gov-online.go.jp/cam/s5/>)。医療の分野においても、政府主催の未来投資会議にて「ビッグデータや人工知能を最大限活用し、予防・健康管理や遠隔診療を進め、質の高い医療を実現していく」と宣言されているが、AI の研究は日進月歩の世界であり、腎臓病領域における AI の研究を加速させなければ腎臓病の診療が世界の医学潮流から取り残される可能性があった。アンメットメディカルニーズ調査において慢性腎臓病の治療満足度・薬剤貢献度が低いという事実や慢性維持透析患者数の増加傾向が続いているという現実などは、これまでとは異なる視点から腎疾患を捉えなおして診断・治療イノベーションに繋げるのが喫緊の課題である事を示しており、deep learning がその突破口を開く可能性があることから本研究の着想に至った。

## 2. 研究の目的

- (1) 本研究は、deep learning を用いたヒト腎生検画像診断システム構築を目的とした。また、一般的な画像診断 AI 開発のみではなく、機械の眼を通して腎疾患を規定する本質的特徴の抽出を試みた。
- (2) Deep learning を用いた腎生検画像解析のみならず single cell RNA sequencing (scRNA-Seq) を用いた遺伝子発現解析の側面からも腎に関係する特徴量抽出を試みた。

## 3. 研究の方法

- (1) 腎生検画像データベースを作成し、deep learning にて腎生検画像の解析を行った。画像の解析は Docker 上に構築した Tensorflow/Keras 環境下で行った。Deep learning モデルとしては EfficientNet などの convolutional neural network (CNN) を用いた。なお、腎生検のバーチャルスライド画像サイズは非常に巨大であるため、小さなパッチ画像に分割して学習させた。
- (2) 腎障害回復過程においては腎発生類似の変化を生じることがあるため、10x 社のプラットフォームにて取得した E18.5 の腎 scRNA-seq データを解析した。一般的な細胞集団の同定のほか、RNA velocity 解析や細胞間コミュニケーション解析等を行った。

## 4. 研究成果

### (1) データベースの構築

全国 24 施設において 2014 年から 2018 年に腎生検を受けた満 16 歳以上の者を対象として、臨床データと紐づけた腎生検画像データベースを構築した。合計 5002 例からなる様々なバーチャルスライドフォーマットを含んだデータベースが構築された。悉皆的にデータを収集したため、疾患構成としては IgA 腎症が最も多く、次いで膜性腎症、微小変化型ネフローゼとなった。得られたデータは train + validation set と test set に分割し解析を行った。なお、train +

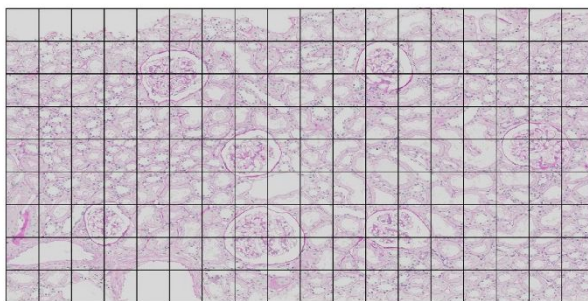
validation set はさらに 5 分割し 5-fold cross validation 解析等を行った。

## (2) 学習用パッチ画像の作成

バーチャルスライド画像そのものは非常に巨大なファイルのため、そのまま CNN の入力として用いることはできない。このため、バーチャルスライドをパッチ画像に分割して CNN 入力にすることとした。パッチ画像への分割に先立ち、適切なパッチ画像サイズを検討した。腎臓は非常に複雑な構造をしているため、あまりに大きな領域を一つのパッチ画像とすると、1 パッチ画像に複数の情報が含まれることになる。また、あまりに小さな領域を一つのパッチ画像とするとアノテーションが困難になる。これらの条件を検討した結果、88  $\mu\text{m}$  四方の画像がパッチ画像サイズとして適当であることが判明し、全バーチャルスライド画像を 88  $\mu\text{m}$  四方のパッチ画像に分割し、その後の解析に供した (図 1)。なお、得られた画像のうち約 26 万枚の典型的な画像について、56 クラスにアノテーション付けし教師データとした。同教師データを用いて ImageNet を学習済みの EfficientNetB0-B7 を fine tuning したところ、EfficientNetB4 で最も良い f1 score が得られた (以後本学習済み EfficientNetB4 を CNN\_Man とする)。また、種々の解析により CNN\_Man の予測閾値などの妥当性などを検討した後、臨床データ等と紐づけた詳細な検討を行うこととした。

図1

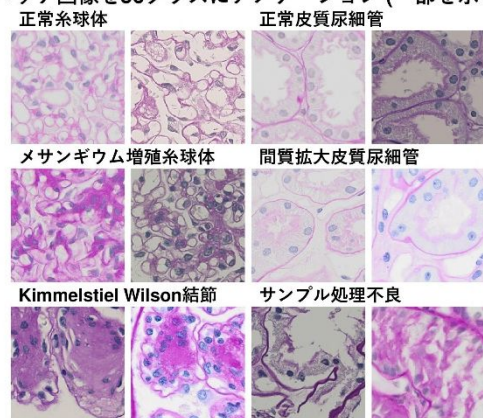
バーチャルスライドをパッチ画像に分割



患者毎のパッチ画像枚数

	Train + Val	Test	p value
images / patient	1023 [616.5, 1536]	986 [610, 1503]	0.4393

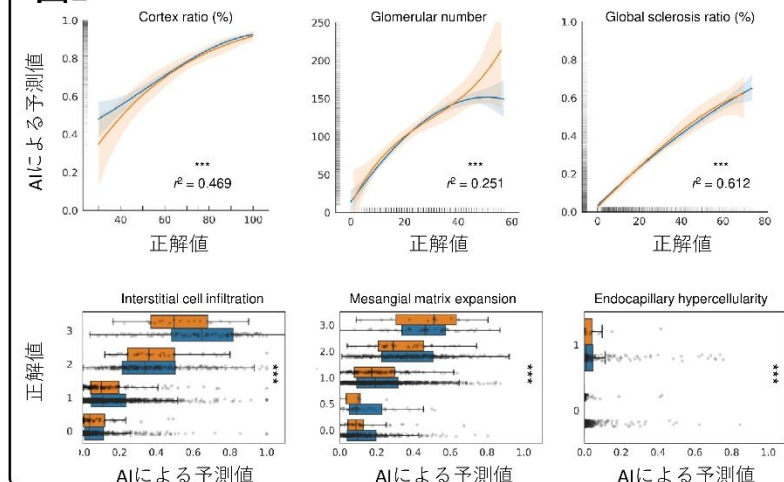
パッチ画像を56クラスにアノテーション (一部を示す)



## (3) CNN\_Man による予測性能の評価

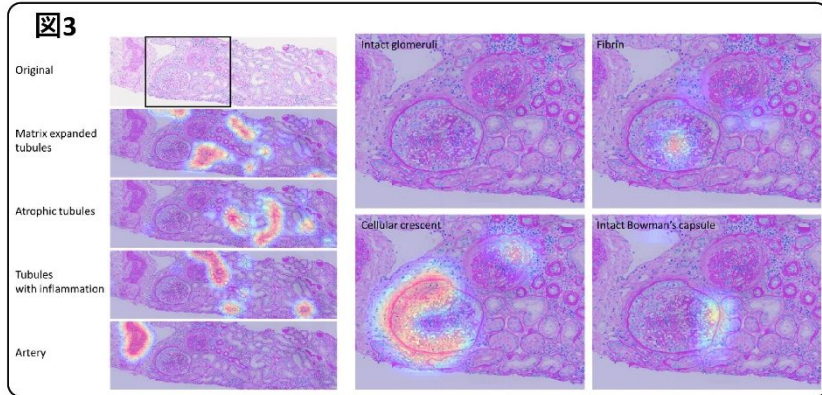
Train + validation set と test set に含まれている全パッチデータがどのクラスに属するのか CNN\_Man で予測し、各施設でつけられた腎生検所見データ (例えば皮髄比、糸球体数、硬化糸球体割合等) と比較した (図 2: 青が train + validation set、オレンジが test set の結果を示す)。その結果、CNN\_Man の予測結果は、各施設でつけられた組織所見をよく反映する事が明らかとなった。なお、尿管間質の炎症所見の一部を管外増殖性病変と誤認するケースが認められた。

図2



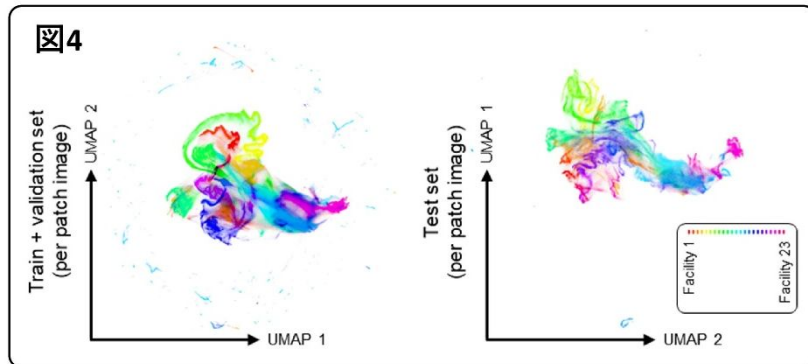
(4) パッチ画像の情報をバーチャルスライド画像上で可視化

CNN\_Man による予測はパッチ画像毎に行われるので、その結果だけを見ても腎生検組織の全体像を把握しづらい。このため、CNN\_Man の予測に基づいて高精細に組織所見を可視化する技術を開発した(図3)。図中のヒートマップが各組織所見に該当する部分を表す。



(5) 教師無し学習による腎生検画像特徴量抽出の試み

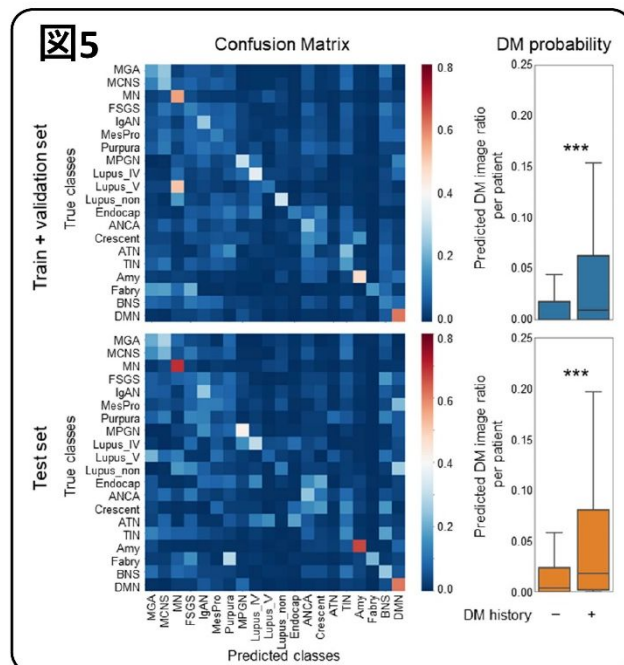
本研究では、convolutional autoencoder を用いて教師無し学習による腎生検画像特徴量の抽出も試みた。各パッチ画像を convolutional autoencoder で 1024 次元に圧縮し、1024 次元の潜在空間を UMAP にて 2 次元上に可視化した結果を図4に示す。その結果、組織学的所見より、バーチャルスライドフォーマットの違いや腎生検施行施設の違いが、画像の主要な分別因子として同定された。



バーチャルスライドフォーマットの違いや腎生検施行施設の違いが、画像の主要な分別因子として同定された。バーチャルスライドフォーマットの違いは統一フォーマットでの撮影で克服可能と考えられるが、今後病理組織の AI を用いた解析において、施設間の違い(染色性の違いなど)を補正する手法の開発が重要であると考えられた。

(6) Deep learning による新たな知の創出

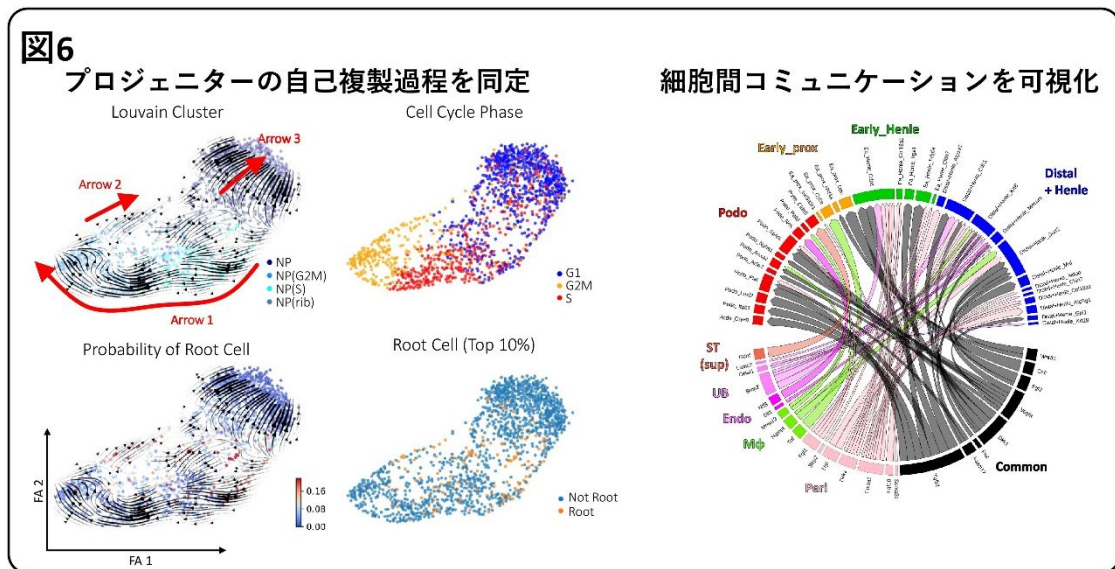
腎臓の病変は非常に多様性に富んでおり、例えば IgA 腎症の糸球体では典型的なメサンギウム増殖像のほか、管内病変・管外病変を含めて様々なバリエーションが存在する。このため、CNN\_Man にて糸球体関連画像を抽出し、IgA 腎症や糖尿病性腎症といったラベル付けで EfficientNetB4 を学習させることにより、疾患概念の抽出を試みた。その結果、膜性腎症とループス腎炎 V 型がよく似た疾患であること等を自動的に学習し、糖尿病性腎症とは診断されていないものの糖尿病歴を有する者の糸球体画像に糖尿病の特徴を見出したりすることが可能となった(図5)。





### (7) scRNA-seq による腎発生過程の解析

腎障害修復過程では腎発生とよく似た変化が生じることがあるため、E18.5のマウス腎臓の発生過程のデータを解析した。その結果、ネフロンプロジェニターの自己複製過程を同定し、腎発生過程における細胞間コミュニケーションの可視化に成功した(図6)。一部細胞間コミュニケーションについては実験的にも確認を行った。また、一部の解析については公共データベースに登録されているヒト腎発生過程の scRNA-seq データを用いて検討し、マウスとヒトと同様の過程があることを確認した。



## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4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 1件）

1. 著者名 Isao Matsui, Ayumi Matsumoto, Kazunori Inoue, Yusuke Katsuma, Seiichi Yasuda, Karin Shimada, Yusuke Sakaguchi, Masayuki Mizui, Jun-Ya Kaimori, Yoshitsugu Takabatake, Yoshitaka Isaka	4. 巻 11
2. 論文標題 Single cell RNA sequencing uncovers cellular developmental sequences and novel potential intercellular communications in embryonic kidney	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 73
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-020-80154-y.	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 松井 功、松本 あゆみ、猪阪 善隆	4. 巻 90
2. 論文標題 腎生検病理と人工知能	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 腎と透析	6. 最初と最後の頁 260-266
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 松井 功、松本 あゆみ、奥嶋 拓樹、勝間 勇介、安田 聖一、井上 和則、猪阪 善隆	4. 巻 9
2. 論文標題 今後の腎移植におけるAIの展望	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 日本臨床腎移植学会雑誌	6. 最初と最後の頁 11-15
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 松井 功、松本 あゆみ、奥嶋 拓樹、勝間 勇介、安田 聖一、井上 和則、猪阪 善隆	4. 巻 14
2. 論文標題 AIによる腎生検組織解析	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 腎臓内科	6. 最初と最後の頁 439-444
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計9件（うち招待講演 5件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 松井 功
2. 発表標題 腎疾患と人工知能
3. 学会等名 第56回日本移植学会総会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 松井 功
2. 発表標題 今後の腎移植におけるAIの展望
3. 学会等名 第54回日本臨床腎移植学会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松井 功
2. 発表標題 人工知能を用いた腎生検画像診断システムの構築
3. 学会等名 第3回日本メディカルAI学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松井 功
2. 発表標題 人工知能（AI）を用いた腎生検画像診断 - 病理医と異なるAIの視点 -
3. 学会等名 日本腎臓学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 松本 あゆみ
2. 発表標題 人工知能 (AI) は腎生検画像診断に有用である
3. 学会等名 日本腎臓学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 松井 功
2. 発表標題 人工知能(AI)を用いた腎生検画像診断、病理医と異なるAIの視点
3. 学会等名 AI・ICTセミナー「AI・ICT技術活用による腎臓病学研究の展望」(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 松井 功
2. 発表標題 人工知能を用いた生検組織
3. 学会等名 新技術発表会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松本 あゆみ, 松井 功, 勝間 勇介, 安田 聖一, 島田 果林, 井上 和則, 猪阪 善隆
2. 発表標題 EMT・PAS染色パラフィン包埋腎組織は足突起・ミトコンドリア・基底膜病変の定量評価に有用である
3. 学会等名 第64回日本腎臓学会学術総会
4. 発表年 2021年



1. 発表者名 松井 功
2. 発表標題 シングルセル遺伝子発現解析による腎発生過程の検討
3. 学会等名 第3回幹細胞情報学研究イニシアチブ研究会（招待講演）
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 人工知能を用いた腎生検画像診断システム	発明者 松井 功、松本 あ ゆみ、猪阪 善隆	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2021-097477	出願年 2021年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

-

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

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関