

令和 5 年 5 月 8 日現在

機関番号：14401

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2022

課題番号：20K17280

研究課題名（和文）人工知能を用いて解明する腎病理組織変化の本態

研究課題名（英文）Fundamental analysis of renal pathology using artificial intelligence

研究代表者

松本 あゆみ（Matsumoto, Ayumi）

大阪大学・医学部附属病院・医員

研究者番号：40794053

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）：本研究は、Artificial Intelligence (AI) に超解像度顕微鏡画像の情報を組み合わせ、腎生検画像からより正確に腎疾患を診断し、さらに腎予後を予測できるAIを構築することを目的とする。全国多施設から、5002例の腎生検画像および対応する症例の臨床情報のデータセットを作成した。腎生検画像から切り出したパッチ状の画像を用いてAIの学習を行い、腎病理組織に認められる病変のSegmentationおよびその視覚化し、糸球体や尿管における病変領域を定量的に評価した。診断医による組織診断スコアおよび臨床情報との関連を検討したところ、AIによる診断結果はヒトに劣らない精度であった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

慢性腎臓病は本邦の成人の約8人に1人が罹患しているといわれる頻度の高い疾患であり、進行すれば透析治療などの腎代替医療が必要となるため医療経済的にもその対応は喫緊の課題である。腎生検は腎疾患の診断と治療において最も重要な画像診断の一つである。様々な病態において、腎生検による組織診断スコアが予後と関連する事が知られている。しかしながら、腎生検診断においては、診断者間の一致率に改善の余地があることが報告されている。本研究により、腎生検診断の標準化と客観的な定量評価を行うことが可能となり、より精密な予後予測や腎疾患の予後改善に寄与する可能性があり、学術的・社会的意義は大きい。

研究成果の概要（英文）：The aim of this study is to create Artificial Intelligence (AI) that can accurately diagnose renal disease and further predict prognosis using renal biopsy images combined with information from super-resolution microscopy. We generated a dataset of 5002 renal biopsy images and corresponding clinical information of patients from multicenter in Japan. The AI was trained using square patchy images cut out from the whole renal biopsy images. Our AI was able to segment the pathological lesions and visualize each lesion by superimposing them onto the whole image. The results showed that the AI diagnostic results were as accurate as those obtained in humans.

研究分野：腎臓内科

キーワード：人工知能 腎生検

1. 研究開始当初の背景

近年、世界中で人工知能 (Artificial Intelligence: AI) の研究開発と社会実装が進められている。本邦では、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)に続く日本社会のあり方として「サイバー空間とフィジカル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)」 (https://www8.cao.go.jp/cstp/society5_0/index.html) の実現を目指しており、AI 開発は Society 5.0 実現のための重点的戦略課題に位置づけられている (https://www.cao.go.jp/yosan/juten/juten_r02.html)。

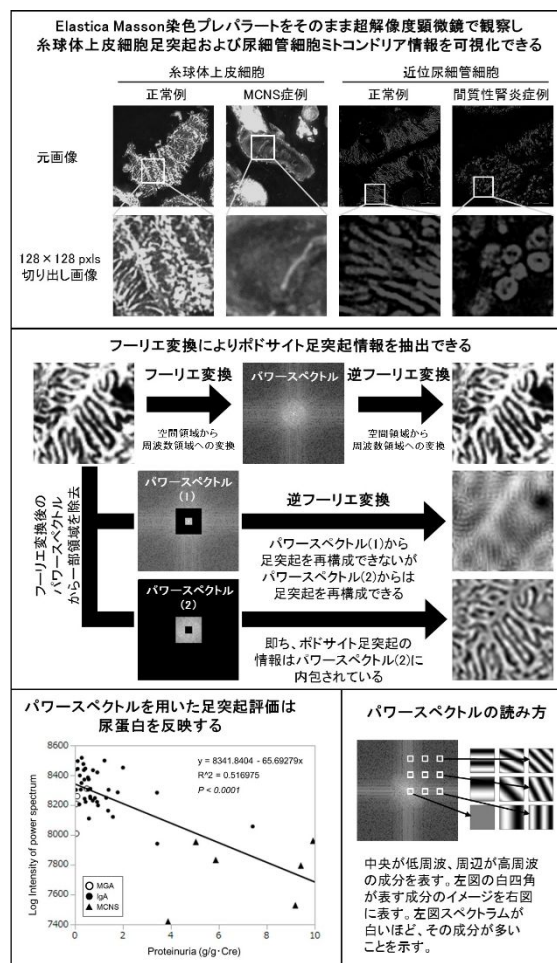
医療は deep learning が解析対象として得意とする画像データの宝庫であり、AI の応用分野として大きな注目を集めている。しかしながら、腎疾患領域において AI を実装した例は未だない。腎生検は、腎臓病にとって最も重要な画像検査であるが、その画像を適切に診断するには患者背景等を十分に理解した腎病理医による深い洞察がしばしば要求される。このため、施設間でその評価基準に若干の相違がある事は否めず、標準化腎生検組織診断法の確立が望まれている。(Am J Surg Pathol. 2006 Aug;30(8):1030-5) (Kidney Int. 2009 Sep;76(5):546-56)。AI は一定のルールに従って画像を人間以上の識別能力で画像を分類する事ができるため、AI を用いた腎生検画像診断システムを構築すれば、標準化された腎生検診断法の確立に資するものとなる。また腎予後を教師データとして AI を学習させれば、腎生検画像から腎予後良好群と不良群を識別する事も可能であり、腎臓病をターゲットとした精密医療を行う際の判断材料を提供できる。

様々な AI 技術の中でも deep learning はデータに含まれる特徴量、すなわち問題解決に必要な本質的な変数や概念を特徴づける変数を「機械が自律的に抽出」することを可能にした (<http://www.image-net.org/challenges/LSVRC/>)。今や、ヒトの頭脳では気づき得なかった「問題解決に必要な本質的な特徴量を機械が我々人間に提示する可能性がある」という時代が到来しているのである。このため、deep learning を用いた腎生検画像診断システムを構築すれば、客観的腎生検画像診断が可能になるのみならず、ヒトには気づき得なかった腎疾患病態の本質的な特徴量を機械が我々に提示する可能性があり、これまでにない視点から腎臓病の本態に迫ることができると考えられる。

2. 研究の目的

我々は本研究において、deep learning を用いたヒト腎生検画像診断システムを構築し、医療現場への実装を目指すとともに、機械の眼が示す腎疾患を特徴づける本質的な特徴の組織学的存在部位を明らかにすることにより、腎疾患の病態を解明することを目的とする。また、我々はすでに、右図に示すように、日常診療に用いられている腎 Elastica Masson 染色標本をそのまま超解像度顕微鏡で観察することにより、ミトコンドリアの断片化や糸球体上皮細胞足突起癒合といった、腎疾患の病態に直結する情報を光顕サンプルから簡便に引き出す事が可能であることを報告している。さらに、フーリエ変換を用いて我々が得た超解像度画像情報が有用な臨床情報を反映する事も確認している(右図左下)。AI 研究開発においては、学習に用いるデータに本質的な情報が多く含まれるほど AI 性能が向上するため、本研究では通常の光学顕微鏡画像のみならず超解像度顕微鏡で得られた腎生検画像も用いてヒト腎生検画像を診断し腎予後を判定する AI を構築する。

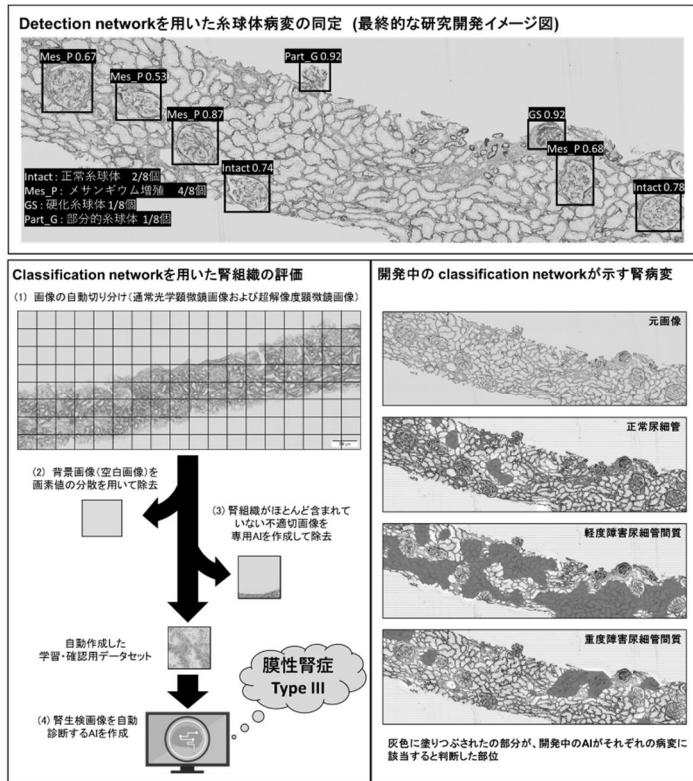
我々の研究は、通常の光学顕微鏡像のみならず我々が開発した簡便な超解像度画像取得システムを応用している点、ならびに医療における一般的な画像診断 AI 開発研究で行われている「deep learning を画像診断システムとして用いる」という試みのみならず、deep learning という機械の眼が示唆する物事の本質的な特徴の抽出を試みる。



3. 研究の方法

画像を認識するAIのtaskは、画像中の物体を検出し矩形位置を特定するdetection、画像に写っている物体が何なのかを判別するclassification、画像構成成分をピクセル単位で特定するsegmentationの大きく3つに分類される。我々は既に行った予備検討にて、detection networkとclassification networkを用いたAIが腎生検画像診断に有用である事を示唆する

データを得ており、またその能力を向上させるノウハウを蓄積(右図)しているため、本研究では両ネットワークを用いたシステムを研究開発する。まず、detection networkを用いた研究では、右上図に示すように、糸球体を矩形に検出し、各糸球体病変を同定するAIを開発し、糸球体病変の同定および定量評価を行う。Detection networkは非常に有用な手法であり、糸球体病変のような画像中の限られた領域の評価には有用であるが、画像全体を評価するのは苦手である。このため本研究ではclassification networkを用いた研究開発も行う。既に行った予備検討では、classification networkを用いて糸球体領域のみならず尿細管間質領域にも疾患を特徴づける因子が存在することが示唆されており、本研究では通常の光学顕微鏡画像および超解像度顕微鏡画像から糸球体領域・尿細管間質領域両者を自動で切り出すプログラム

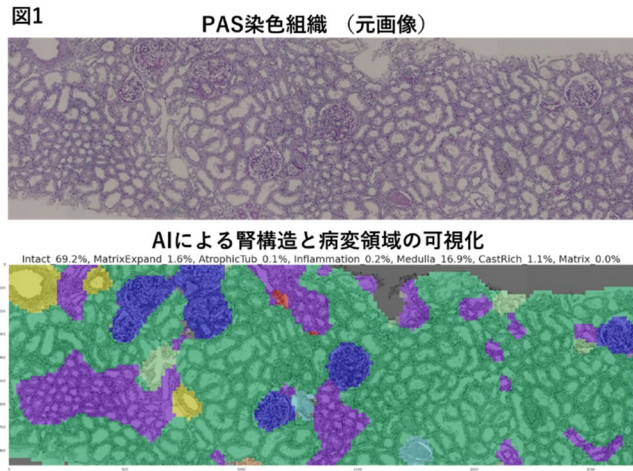


を右図左下のように作成し、AIを用いた全自動腎生検画像診断システムを開発する。なお、大阪大学の症例を対象に既に予備検討を行っており、上図右下に示すように腎生検画像全体を尿細管間質の傷害進展度に従い分類する事が可能となっている。しかしながら、大阪大学の症例のみを対象としたAIを作成すると過学習に陥り、他施設の症例に対して適切な判断を下せない可能性がある。このため、本研究では全国の多施設の症例のデータを統合して学習させ、汎化能を有するAIを開発する。また、腎予後を教師データとして、classification networkを用いた腎予後判定AIも開発する。

4. 研究成果

AIの学習においては、多数の画像を用いて学習を行うことが性能の向上に不可欠である。また、腎生検サンプルの処理の方法や染色法などは施設間で異なる。本研究では、多様な画像を用いてAIの学習を行うため、全国24施設から5002例、HE、PAS、PAM、MTC染色のプレパラートを収集し、デジタルデータ化を行った。さらに、対応する症例の臨床情報・診断名・腎生検所見などの収集を行い、世界最大規模のデータセットの作成を行った。

我々は、作成したデータセットを用いて病理画像を悉皆的に解析するため、画像全体を88 μm四方のパッチ画像の集合(histolome)と捉え、専門医によるラベル付けを行ったうえで、AIの学習および解析を行った。その結果、腎組織を構成する糸球体、尿細管、血管などの構造をセグメンテーション化して可視化することが可能であった。また、これまで診断医の経験に基づいて判断されていた「正常部位」・「障害部位」の局在の判定を客観的に評価することが可能であった(図1)。我々の作成したAIを用いると、各患者から得られた全パッチ画像のそれぞれに対し、その画像がどのような構造や病変を有しているのかを診断し、各個人が特定の病変を有する割合を示すことができる。作成したAIの妥当性を評価するため、我々は、各患者に臨床情報パラメータや専門医による組織診断スコアとAIによる病変の抽出領域との相関を検討し



各色が異なる構造や病変の部位を示しており、定量的な評価が可能である。

た。その結果、良好な関連を認め、AIによるパッチ画像分類は専門医による診断に矛盾しない性能であることを明らかにした(図2)。さらに、特定の疾患に特徴的な病変を呈する画像の割合を各個人で数値化したところ、専門医が診断に際して注目する領域が、AIによって数値として抽出可能であることが明らかとなった。

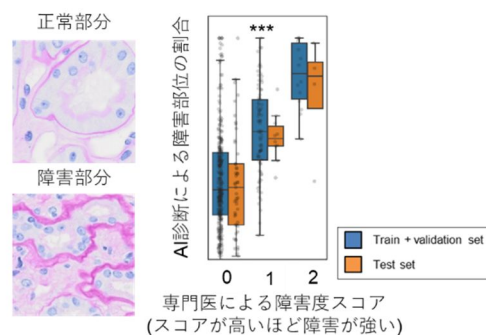
次に、専門医でさえ気づきにくい疾患特徴量を抽出して疾患の本態に迫る病理解析AIを開発するため、腎病変の複雑性の解明を試みた。

本研究では、学習データから糸球体画像のみを抽出し、その糸球体画像に対して専門医による臨床的な診断名を教師ラベルとしてAIに学習させた。本学習により、専門医の眼では捉えきれない「糖尿病性腎症」の変化をAIが学習することになることが期待された。この結果、専門医が「糖尿病性腎症」と診断していない症例においても、糖尿病の病歴を有する患者においてはAIが「糖尿病性腎症」と診断する画像の割合が多いことが明らかとなり、AIが疾患の特徴を捉えられている可能性が示唆された。

診断名を教師ラベルとした学習により得られた結果をUniform Manifold Approximation and Projection (UMAP)によりdata-drivenな解析を行ったところ、各疾患の特徴を可視化することができた。「糖尿病性腎症」や「膜性腎症」はクラスターを形成しており、AIによって疾患の特徴が見出されたことによって単一のクラスターとして描出されたと考えられた(図3)。AIによって抽出された疾患の特徴を可視化するため、Local Interpretable Model-agnostic Explanations (LIME)といわれるAIの判断根拠を画像上に可視化する手法を用いた。LIMEを用いて、AIが糖尿病性腎症の糸球体画像のどの部分に注目したのかを可視化したところ、これまで専門医があまり注目してこなかった領域にも注目して判断根拠としていることが明らかとなり、糖尿病性腎症の分類において新たな視点を提供することができたと考えられた(図4)。

本結果は、本邦において透析に至る原因で最も多い疾患である糖尿病性腎症において、新たな治療介入点の示唆を与えるものであり、今後の腎疾患治療に寄与できると考えられる。

図2 AIによる診断と専門医による診断の比較



全領域のうち障害部位の占める割合を症例毎にプロット。

図3 各パッチ画像の疾患情報の可視化

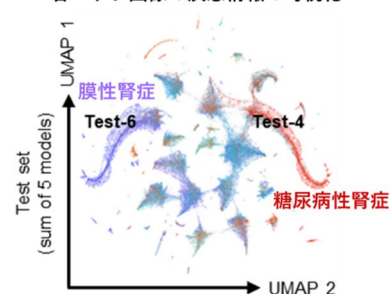
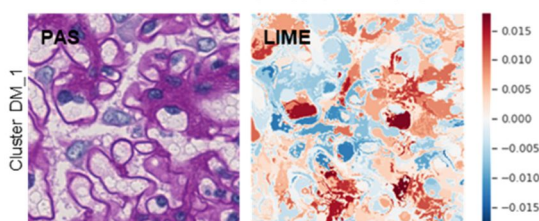


図4 LIMEによるAIの判断根拠の可視化



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1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 Matsumoto Ayumi, Matsui Isao, Katsuma Yusuke, Yasuda Seiichi, Shimada Karin, Namba-Hamano Tomoko, Sakaguchi Yusuke, Kaimori Jun-ya, Takabatake Yoshitsugu, Inoue Kazunori, Isaka Yoshitaka	4. 巻 6
2. 論文標題 Quantitative Analyses of Foot Processes, Mitochondria, and Basement Membranes by Structured Illumination	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Kidney International Reports	6. 最初と最後の頁 1923 ~ 1938
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.ekir.2021.04.021	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4件（うち招待講演 1件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 松本あゆみ
2. 発表標題 腎組織エラスチカマッソン染色はポドサイト足突起・尿管ミトコンドリアの形態の定量的評価に有用である
3. 学会等名 第63回日本腎臓学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Ayumi Matsumoto
2. 発表標題 Novel imaging strategies for kidney diseases
3. 学会等名 第43回日本分子生物学会年会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 松本あゆみ、松井功
2. 発表標題 教師あり深層学習による病理画像解析は腎生検組織評価に有用である
3. 学会等名 第4回 日本メディカルAI学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 松本 あゆみ、松井 功、今井 淳裕、奥嶋 拓樹、勝間 勇介、安田 聖一、井上 和則、猪阪 善隆
2. 発表標題 教師あり深層学習による腎病理解析および可視化
3. 学会等名 第65回日本腎臓学会学術総会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 松井 功	4. 発行年 2021年
2. 出版社 東京医学社	5. 総ページ数 7
3. 書名 腎と透析	

1. 著者名 松井 功、松本 あゆみ、猪阪 善隆	4. 発行年 2022年
2. 出版社 技術情報協会	5. 総ページ数 542
3. 書名 5G時代のデジタルヘルスとその事業化	

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 特許	発明者 松井 功	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、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
---------	---------