

令和 6 年 6 月 17 日現在

機関番号：14603

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K12111

研究課題名（和文）分散学習ネットワークモデルを用いた病理組織画像の特徴抽出の最適化

研究課題名（英文）Optimization of feature extraction of histopathological images using deep learning

研究代表者

小野 直亮（ONO, Naoaki）

奈良先端科学技術大学院大学・データ駆動型サイエンス創造センター・准教授

研究者番号：60395118

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,000,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、膵臓癌の診断支援のため、KPCマウスのホールスライド画像（WSI）を用いて深層学習を使った教師なし学習による細胞組織の分類モデルを実装した。WSIからランダムに作成されたパッチ（128×128および64×64ピクセル）をオートエンコーダーによる非線形写像により潜在空間に埋め込み、情報最大化を用いてクラスタリングを行った。クラスタリングの結果をUMAPを使用して2次元空間に可視化したところ、生理学的な細胞の種類と対応するクラスターが観察された。最適なクラスター数を決定するために、いくつかの内部クラスター検証指標によって評価し、13または14種類の構造が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

本研究は、膵臓癌の診断支援におけるコンピュータ支援診断（CAD）の役割を強化する点で重要である。教師なし学習を用いたクラスタリング手法により、膵臓組織の異なる特徴を自動的に分類することが可能となった。特に、複数の染色法を組み合わせることで、注釈のないデータからでも細胞組織の分類を実現し、病変部位の詳細な把握を可能にした。この技術は、医療現場における診断精度の向上と、診断作業の効率化に寄与する。また、病理学研究における新たな情報の発見にも繋がる可能性がある。

研究成果の概要（英文）：In this study, we implemented a model for classifying cellular tissues using unsupervised learning with deep learning, utilizing whole slide images (WSI) of KPC mice to aid in the diagnosis of pancreatic cancer. Random patches (128×128 and 64×64 pixels) created from the WSIs were embedded into a latent space through nonlinear mapping by an autoencoder, and clustering was performed using information maximization. The clustering results were visualized in a two-dimensional space using UMAP, where clusters corresponding to different physiological cell types were observed. To determine the optimal number of clusters, various internal cluster validation indices were evaluated, indicating the presence of 13 or 14 different structures.

研究分野：システムズバイオロジー

キーワード：医用画像解析 深層学習 病理組織画像 診断支援

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

膵臓癌は早期発見が難しく、進行が早く、転移の頻度が高いため予後が非常に悪いとされている。病理医が毎日大量のサンプルを手作業で診断することは、集中力の低下や誤診のリスクを高めるため、機械学習を用いたコンピュータ支援診断 (CAD) の研究が重要視されている。従来の研究は主にラベル付きデータを必要とする教師あり学習に基づいていたが、注釈なしで画像の特徴を抽出する無監督学習も新たな病理学的発見に役立つと考えられている。

2. 研究の目的

本研究の目的は、KPC マウスの膵臓病理画像を用いて、深層学習を使った無監督学習により細胞組織を分類するモデルを実装し、病理学的な新しい知見を得ることである。具体的には、膵臓の異なる組織特徴を自動的に分類し、診断支援を行うことを目指している。

3. 研究の方法

大内田らの実験による膵臓癌を持つ KPC マウスの病理組織画像のホールスライド画像 (WSI) を学習データとして使用した。学習データにはヘマトキシリン・エオジン (HE) 染色のほか、免疫染色を含む 5 種類の染色画像を用い、スライス間の非線形レジストレーションにより位置合わせを行ったものを用いた (図 1)。画像から一定のサイズ (128×128 および 64×64 ピクセル) の部分画像をランダムに切り抜いた作成されたパッチを学習データとして作成し、畳み込みニューラルネットワークを用いた深層学習によって、潜在変数に埋め込むオートエンコーダを実装した。さらに、潜在変数から相互情報量最大化法を用いてクラスタリングを行うニューラルネットワークを接続し、全体をファインチューニングすることによって、細胞組織の特徴をもとにしたクラスタリングモデルを構築した。また、クラスタの最適数を決定するために、いくつかの内部クラスタ検証指標を計算し、統計的な基準をもとに組織画像の特徴が分離できているクラスタ数を決定した。

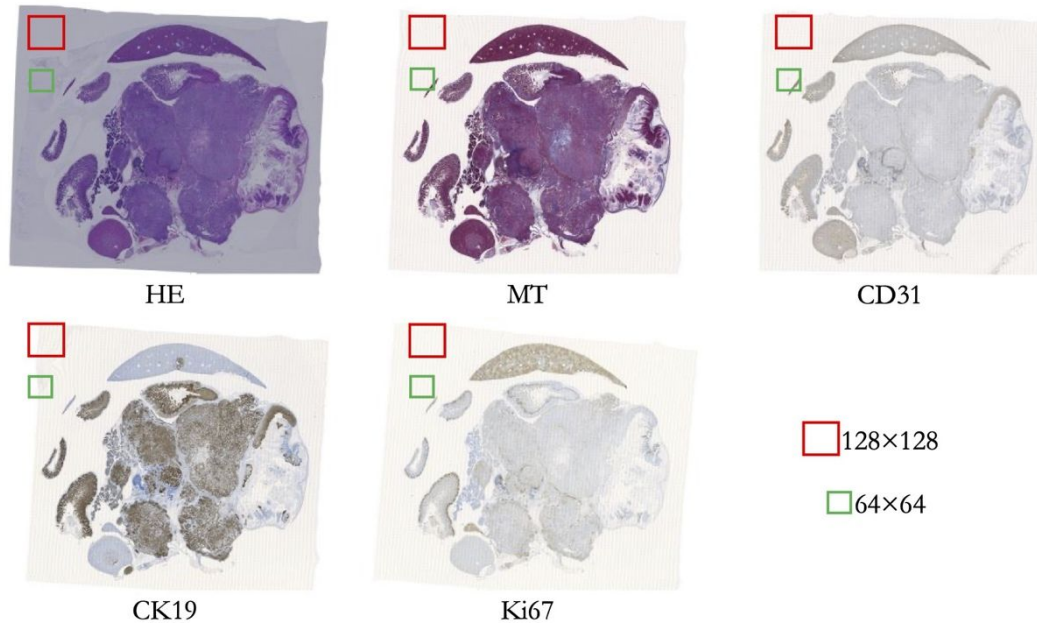


図 1。KPC マウスの病理組織画像のサンプル。染色方法の異なる 5 種類の画像を結合して学習に用いている。学習に使ったパッチのサイズの赤枠および緑枠で示す。

4. 研究成果

相互情報量最大化を用いた教師なしクラスタリングにより部分パッチがそれぞれ特徴の異なるクラスターに分離できることが確かめられた。Dunn index をはじめとする複数の指標を比較し、13 または 14 種類の組織構造が存在することが示された。分類されたパッチ画像の例を図 2 に示す。さらに、クラスタリングの結果を UMAP を使って 2 次元空間に可視化した。UMAP による可視化結果では、生理学的な細胞の種類と対応するクラスターが観察された。学習されたクラスタリング結果をもとに、組織画像全体を色分けした結果を図 3 に示す。画像の領域ごとに異なるクラスターに分類されていることがわかる。本研究の成果は、注釈なしデータから高精度なクラスタリングを実現し、膵臓癌の診断支援に寄与するものである。これにより、病理医の診断精度向上と作業効率化が期待される。

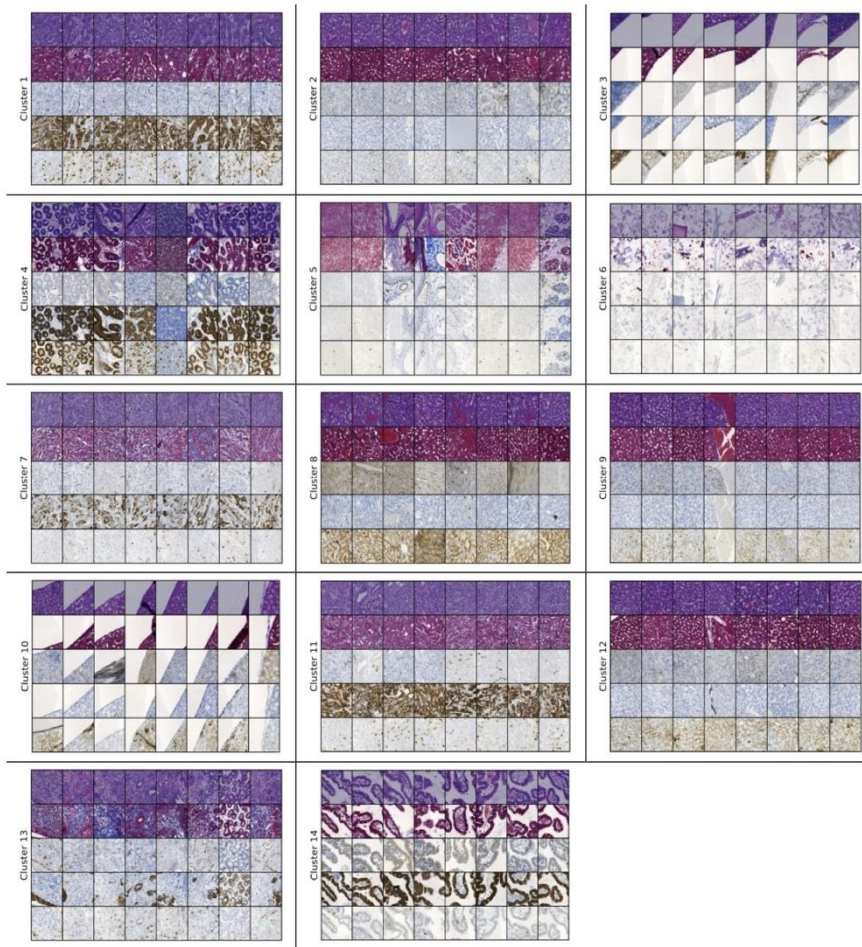


図2。分類されたクラスターの例。細胞の密度やそれぞれの染色画像の特徴など、種類の異なる14個のクラスターが形成された。

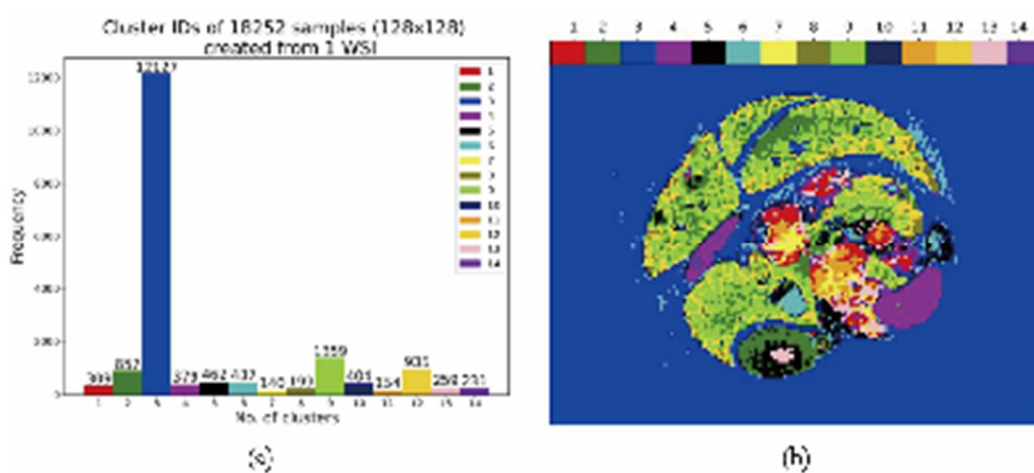


図3。学習された分類モデルによるクラスタリング結果の例。左：14種類のクラスターの密度分布。右：組織画像をクラスターごとに色分けしたもの。

主な発表論文等

- [1] Rumman, Mahfujul Islam, Naoaki Ono, Kenoki Ohuchida, M. D. Altaf-UI-Amin, Ming Huang, and Shigehiko Kanaya. "Information maximization-based clustering of histopathology images using deep learning." *PLOS Digital Health* 2, no. 12 (2023): e0000391.
- [2] Ono, Naoaki, Chika Iwamoto, and Kenoki Ohuchida. "Construction of Classifier of Tumor Cell Types of Pancreas Cancer Based on Pathological Images Using Deep Learning." *Multidisciplinary Computational Anatomy: Toward Integration of Artificial Intelligence with MCA-based Medicine* (2022): Springer, 145-148.
- [3] Rumman, Mahfujul Islam, Naoaki Ono, Kenoki Ohuchida, Md Altaf-UI-Amin, Ming Huang, and Shigehiko Kanaya. "Feature Extraction and Unsupervised Clustering of Histopathological Images of Pancreatic Cancer Using Information Maximization." In *2022 IEEE 11th Global Conference on Consumer Electronics (GCCE)*, pp. 117-120. IEEE, 2022.
- [4] Zhu, Guangxian, Huijia Wang, Ming Huang, Md Amin, Naoaki Ono, and Shigehiko Kanaya. "Straightforward Clustering and Identification of Morphological-Level Pancreatic Carcinoma." In *2022 IEEE 11th Global Conference on Consumer Electronics (GCCE)*, pp. 162-163. IEEE, 2022.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3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 Rumman Mahfujul Islam, Ono Naoaki, Ohuchida Kenoki, Altaf-UI-Amin MD., Huang Ming, Kanaya Shigehiko	4. 巻 2
2. 論文標題 Information maximization-based clustering of histopathology images using deep learning	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 PLOS Digital Health	6. 最初と最後の頁 e0000391
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1371/journal.pdig.0000391	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 Zhu Guangxian, Wang Huijia, Huang Ming, Amin Md., Ono Naoaki, Kanaya Shigehiko	4. 巻 2022
2. 論文標題 Straightforward Clustering and Identification of Morphological-Level Pancreatic Carcinoma	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 2022 IEEE 11th Global Conference on Consumer Electronics (GCCE)	6. 最初と最後の頁 162-163
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1109/GCCE56475.2022.10014274	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 Rumman Mahfujul Islam, Ono Naoaki, Ohuchida Kenoki, Altaf-UI-Amin Md., Huang Ming, Kanaya Shigehiko	4. 巻 2022
2. 論文標題 Feature Extraction and Unsupervised Clustering of Histopathological Images of Pancreatic Cancer Using Information Maximization	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 2022 IEEE 11th Global Conference on Consumer Electronics (GCCE)	6. 最初と最後の頁 117-120
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1109/GCCE56475.2022.10014057	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 -

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件/うち国際学会 2件）

1. 発表者名 Rumman Mahfujul Islam, Ono Naoaki, Ohuchida Kenoki, Altaf-UI-Amin Md., Huang Ming, Kanaya Shigehiko
2. 発表標題 Feature Extraction and Unsupervised Clustering of Histopathological Images of Pancreatic Cancer Using Information Maximization
3. 学会等名 2022 IEEE 11th Global Conference on Consumer Electronics (GCCE)（国際学会）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Guangxian Zhu, Zheng Chen, Kenoki Ohuchida, Ming Huang, Naoaki Ono, MD. Amin, and Shigehiko Kanaya
2. 発表標題 Straightforward Clustering for Morphological-Level Pancreatic Carcinoma Identification
3. 学会等名 Engineering in Medicine and Biology Conference (国際学会)
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 (Makoto Hashizume Eds). Ono Naoaki, Iwamoto Chika, Ohuchida Kenoki	4. 発行年 2021年
2. 出版社 Springer	5. 総ページ数 398
3. 書名 Multidisciplinary Computational Anatomy Toward Integration of Artificial Intelligence with MCA-based Medicine, Chapter, Pages 145-148	

〔産業財産権〕

〔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
研究分担者	大内田 研宙 (Ouchida Kenoki) (20452708)	九州大学・大学病院・講師 (17102)	

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
---------	---------