

戦略的創造研究推進事業 CREST
研究領域「イノベーション創発に資する人工知能基
盤技術の創出と統合化」
研究課題「3D 画像認識 AI による革新的癌診断支
援システムの構築」

研究終了報告書

研究期間 2020年4月～2023年3月

研究代表者: 諸岡 健一
(岡山大学 学術研究院、教授)

§1 研究実施の概要

(1) 実施概要

標本採取による細胞診断は、癌の早期発見に有効な検査法の1つである。本申請課題では、超多重焦点画像列から細胞の3次元形状情報を抽出し、それに基づいた3次元画像認識AIによる細胞レベルで診断する革新的な子宮頸部細胞診自動診断支援システムを開発する。これにより、2次元画像のみを用いる現行機を凌駕する高精度で質の高い細胞診断を実現し、次世代細胞診断の創出を目指す。

本グループは、大学(岡山大学・大阪大学・京都橋大学)と、企業(プロアシスト・浜松ホトニクス・シスメックス)が連携しながら、以下の要素技術に関する研究開発を行った。

- (1) 多重焦点画像列を用いたDNNによる世界最先端の子宮頸部細胞診断支援システムの製品化
- (2) 細胞の多重焦点画像列データベースの公開
- (3) 子宮頸部以外の全身臓器を対象とした細胞診断支援システムの構築

【研究ビジョン】

これまで目視に頼っていたがん細胞診断を、細胞の3次元形状計測とデータベース構築および診断の機械学習により自動化する。これにより、高速・高精度ながん細胞診断支援システムを開発し、世界中の誰もがどこでもがん診断を受けられる社会を実現する。

【達成状況】

- (1) 多重焦点画像列を用いた子宮頸部細胞診断支援システムの製品化

スモールフェーズで構築した細胞識別システムに基づいて、焦点距離を変えながら撮影した多重焦点画像列を用いた細胞識別システムを構築し、正常細胞と異常細胞の識別精度が90%ほどで識別精度の飛躍的な向上を実現したクラウドサービスをAWS上で実装した。また、大野グループによるシステムの検証と、そこから得られるフィードバックに基づくシステム改良を繰り返し行い、システムの製品化を目指す。

- (2) 細胞の多重焦点画像列データベースの公開

2022年度までに、宮崎県立延岡病院から1,158症例、川崎医大病院から248症例、計1,406症例の子宮頸部細胞標本検体を収集し、その標本から切り出した細胞の多重焦点画像列データベースを構築した。

現在海外で公開されている細胞画像は2次元画像であることに加え、単純な分類で構成されているが、実際に子宮頸部細胞診でみられる正常細胞には複数の種類があり、システム構築にはこの分類も必要となる。本申請ではこれら細胞を詳細に分類し、更に多重焦点画像とすることで、他に見ないデータベースを構築し、その一部を公開する。現在細胞の選別を進めており、令和4年度中にはデータベースを公開する。

- (3) 子宮頸部以外の全身臓器を対象とした細胞診断支援システムの構築

本申請で開発したシステムを全身臓器に拡張すべく、まず罹患率・死亡率ともに増加傾向にある呼吸器細胞診を対象とした。呼吸器細胞診診断支援システム開発における基礎的解析を目的として陰性558視野、扁平上皮癌145視野、腺癌151視野、小細胞癌126視野を多重焦点画像として収集した。

現在、諸岡・長原グループで開発した子宮頸部細胞診断支援システムの要素技術、すなわち、1)多重焦点画像列からの細胞3次元形状復元と、2)3次元形状情報により物体識別、の各技術を基に、呼吸器細胞診診断支援システムを開発している。

(2) 顕著な成果

<優れた基礎研究としての成果>

1. 細胞の多重焦点画像列データベースの公開

概要: 本プロジェクトでは、2017年10月～2022年8月までに、研究協力病院より子宮頸部細胞残余 1,406 検体の提供を受け、この検体を元に細胞画像を作成し、また細胞診断で世界的に普及しているベセスダ分類に従ってアノテーションを付与した。これら収集した子宮頸部細胞の多重焦点画像列のデータベースを 2022 年度までに公開する。現在海外で公開されている細胞画像は、2 次元画像であり、それに対し細胞の多重焦点画像列のデータベースは他に類を見ない独創的なものであり、これを公開することで細胞画像診断研究の発展に貢献する。

2. 多重焦点画像列からの細胞の 3 次元形状復元法の開発

概要: 細胞内の物質によって透過光が減衰し、それが顕微鏡のレンズにより集光されることで顕微鏡画像が得られる、という光学モデルを仮定し、この光学モデルに基づき細胞の 3 次元画像を再構築する技術を開発した。この 3 次元画像は小さな立方体(ボクセル)の集合であり、各ボクセルは、それに含まれる物体の透過率値を有す。この3次元画像再構築法は、顕微鏡画像を用いるバイオメディカルなど、様々な分野へ応用可能である。

<科学技術イノベーションに大きく寄与する成果>

1. 多重焦点画像列を用いた細胞識別法の開発と、それを用いた子宮頸部細胞診断支援クラウドシステムの製品化

概要: 従来の子宮頸癌診断支援システムは、特定の焦点から細胞を観察した 2 次元的情報を用いる。そのため、正常細胞と異型度の低い初期癌細胞や前癌状態の細胞を識別し難く、特に正常細胞と形態が似ている LSIL は、従来のシステムでは 6 割程度の識別精度であった。一方、本グループは、焦点距離を変えながら撮影した多重焦点画像列を用いた細胞識別システムを構築し、正常細胞と LSIL の識別精度が 0.873～0.937 で識別精度の飛躍的な向上が実現できた。この技術を基に、現在子宮頸部細胞診断支援クラウドシステムの製品化を進めている。

<代表的な論文>

1. Comparison between whole slide image and conventional light microscopy

Takafumi Onishi, Eiji Ohno, et al., Priming BioMedicine Vo.9, 2021

概要: WSI を AI による細胞診自動判定に用いることの有用性を指摘した。著者: 著書:

2. Artificial intelligence for segmentation of bladder tumor cystoscopic images performed by U-Net with dilated convolution

Jun Mutaguchi, Ken'ichi Morooka, et al., Journal of Endourology, 2022

概要: 膀胱鏡画像から膀胱がんを検出するシステムを開発した。このシステムの要素技術を細胞識別システムに組み込み、識別精度向上が達成できた。

§2 研究実施体制

(1) 研究チームの体制について

① 諸岡グループ

研究代表者: 諸岡 健一 (岡山大学学術研究院 教授)

研究項目

・3D 画像認識 Deep Neural Network による癌診断支援システムの構築

② 長原グループ

主たる共同研究者: 長原 一 (大阪大学データビリティフロンティア機構 教授)

研究項目

・コンピュータシヨナル顕微鏡の開発と細胞の三次元形状復元

③ 大野グループ

主たる共同研究者: 大野 英治 (京都橋大学健康科学部 教授)

研究項目

・細胞画像データベース構築と癌診断支援システム検証

④ 橋本グループ

主たる共同研究者: 橋本 英樹 (株式会社プロアシスト R&D 企画部 R&D 企画課 課長)

研究項目

・癌診断支援システムのクラウド化と事業化に向けた開発

(2) 国内外の研究者や産業界等との連携によるネットワーク形成の状況について

本グループは、大学(岡山大, 大阪大, 京都橋大)と企業(プロアシスト, 浜松フォトニクス, シスメックス)が密に連携を取りながらプロジェクトを進めてきた。更に、新たな企業 SambaNova と共に、膨大なサイズの画像を効率的に扱うためのアルゴリズム・ソフトウェアを開発し、それによりシステムのクラウド化・製品化を加速度的に進めている。

一方、国際強化策支援策の支援により、国際ネットワークを積極的に構築した。Imperial College London ・Daniel Ruckert 教授の研究グループに滞在し、3次元形状を用いた物体認識に関する国際共同研究を行っている。また、この滞在時期に Ruckert 教授の研究グループに所属していた、アメリカ国立衛生研究(NIH) Senior Investigator である Ronald M. Summers 博士と細胞識別および細胞診支援システムに関する米国での動向などについて議論・情報交換を行い、留学後から現在も密に連絡を取りつづけている。2022 年度中に NIH に短期留学し、子宮頸部やそれ以外の部位における細胞識別システムの開発を Summers 博士の研究グループと共同で行う予定である。更に、NIH は全米の企業・医療機関とのネットワークがあり、それを利用して細胞診自動化システムの製品化に関する情報収集や人的ネットワークの構築を行う予定であり、更に共同研究・開発の可能性を見つけることが期待できる。