

論文 / 著書情報
Article / Book Information

題目(和文)	形態学的特徴抽出を基盤とした病理画像解析システムの研究
Title(English)	
著者(和文)	吉原慶子
Author(English)	Yoshiko Yoshihara
出典(和文)	学位:博士(工学), 学位授与機関:東京工業大学, 報告番号:甲第10349号, 授与年月日:2016年9月20日, 学位の種別:課程博士, 審査員:山口 雅浩,長橋 宏,熊澤 逸夫,小尾 高史,篠崎 隆宏
Citation(English)	Degree:, Conferring organization: Tokyo Institute of Technology, Report number:甲第10349号, Conferred date:2016/9/20, Degree Type:Course doctor, Examiner:,,,,,
学位種別(和文)	博士論文
Category(English)	Doctoral Thesis
種別(和文)	論文要旨
Type(English)	Summary

論文要旨

THESIS SUMMARY

専攻： 物理情報システム 専攻
Department of
学生氏名： 吉原 慶子
Student's Name

申請学位(専攻分野)： 博士 (工学)
Academic Degree Requested Doctor of
指導教員(主)： 山口雅浩 教授
Academic Advisor(main)
指導教員(副)：
Academic Advisor(sub)

要旨(和文 2000 字程度)
Thesis Summary (approx.2000 Japanese Characters)

がんの罹患率の増加に伴い、がん診療において必須の病理診断に対する量的需要は増大している。さらに近年では、高度に細分化された組織診断や、分子標的治療薬のような新規薬剤の適応決定のために免疫組織化学染色のような付加的検査を行うことが日常診療レベルで要求されており、量的のみならず質的要求も増大している。一方、病理診断を担う病理医は不足している。この状況を背景として病理スライドをデジタル画像化する **Whole Slide Imaging (WSI)** 技術が成熟し、病理画像解析技術への期待が高まっている。このような社会的背景を踏まえ、本論文では病理診断の根幹である形態学に基づいた病理画像解析システムを構築するとともに、その実用化への展開を図った。序論、結論を含め 8 章から構成されている。

第 1 章の序論では、病理診断の社会的背景、および病理診断について概説し、本論文の構成を示した。

第 2 章では、病理診断の課題と病理画像解析の意義、そして病理画像解析に発展をもたらした **WSI** 技術について述べた。また、**WSI** 画像を解析する実運用可能なシステムに必要な機能を考察し、各機能を実現するための要素技術について述べ、システムの基本構成を提案した。

第 3 章では、病理診断で基本染色として用いる **HE** 染色画像の画像解析について、大腸、乳腺、肝臓を対象とした画像解析について述べた。第 3.2 節では、大腸生検の病理画像解析とそのシステムを提案した。大腸癌の多くは高分化腺癌であり、高分化腺癌の判別のために、細胞核の異型だけでなく構造異型の特徴を抽出し、病理医の思考を模したルールベースの予測モデルを構築した。がん診療連携拠点病院での 4 ヶ月間の実運用を想定した実証により、消化管病理専門医 3 名のコンセンサスを得た診断とシステムの判定を比較し、悪性腫瘍の見逃しはなく、偽陽性率が低く抑えられた精度であることを示した。構築したシステムは、病理医による診断のダブルチェックを効率化し、癌の見逃し防止に貢献するシステムとして実運用可能であることを示した。本システムは医療現場に導入され、診断の精度管理面での貢献が実証されている。第 3.3 節では、乳腺組織において癌の前駆病変である平坦型上皮異型と良性の円柱上皮細胞変化/過形成という 2 つの類似病変において、細胞核の形状に対する病理医の印象を形状計測により定量的に裏付けた。また、今まで病理の分野で評価がなされていなかった背景に腫瘍を伴う症例と腫瘍を伴わない症例を比較し、細胞核の形状に違いがあることを明らかにした。病理医の診断の根拠となる客観的な数値を提供するだけでなく、医学知見を与えた。第 3.4 節では、肝組織の形態特徴と癌の予測判定を全自動で解析し表示するプロトタイプを構築した。このプロトタイプでは、多くの形態特徴を組み合わせて精度の高い形態特徴抽出および定量するための全体設計をした。形態特徴と肝細胞癌の予測判定した情報をヒストグラムやバーグラフ、ヒートマップという病理医にわかりやすい形で可視化し、病理医が診断補助として用いることができるツールを構

築した．さらに今後の発展研究を見据え，定量化した特徴と臨床データを結び付けて分析ができるよう，予後などを付加するアノテーション機能と，付加したアノテーション情報とともに定量した数値データを出力する機能を備え，新たな知見につながるツールとした．

第 4 章では，乳腺組織において分子発現を定量する免疫染色の病理画像解析とそのシステムを提案した．WSI 画像の解析で大きな課題となる解析対象外である間質領域の自動認識に加え，アーチファクトを抽出除外する方法を取り入れた．また，全組織領域を小領域に分割して解析した結果を統合することによって，全組織の解析対象領域を形成し，数十万個の細胞カウントを成し遂げた．実データでの精度検証において，システムが算出した陽性率は病理医の評価値のばらつきの範囲内であることを示した．本システムは医療現場に導入され，病理医の負担軽減と客観的な定量に貢献している．

第 5 章では，糸球体腎炎検査を支援する病理画像解析とそのシステムを提案した．連続切片の組織の位置合わせと糸球体の認識が主要な機能であり，特に連続切片の位置合わせでは，蛍光染色標本の蛍光撮影と透過撮影の 2 つの画像を用いることで，蛍光発光がない陰性の標本に対しても組織認識を可能とした．また，凍結切片で質的に十分とはいえない標本において，特殊染色の 1 つである PAS 染色の微小な色特性を捉え，強調して抽出する方法により糸球体認識を可能とした．このシステムは，検査業務の負担軽減への貢献，暗室での業務から解放することを目的とし，連続切片の WSI 画像を全自動で解析するシステムの構築を成し遂げた．また，蛍光染色標本を WSI スキャナによるデジタル化の過程における実運用上での課題を明らかにした．

第 6 章では，細胞診の 1 つである抗核抗体検査を支援するシステムの構築を目指し，最初に顕微鏡画像において実現の可能性があることを示した．現状の検査では 8 つの異なる希釈倍率の細胞の発光有無を目視で確認するが，1 つの希釈倍率のみで検査を可能とする方法を実現するため，希釈にともなう発光輝度の減衰曲線を導き，希釈倍率 160 倍の 1 回の希釈で判定可能であることを示した．続いて WSI 画像の検証を行い，WSI スキャナで蛍光画像を取得する際の課題を明らかにした．

第 7 章では，第 3 章から第 6 章を振り返り，WSI 画像を扱う病理画像解析のシステムのフロー，機械学習とルールベースの使い分け，病理画像解析システムの効果について考察した．染色や臓器が異なっても第 2 章で提案した WSI 画像を解析する処理フローが共通して適用可能であることを示した．そして現時点での病理画像解析システムでは，異型評価の対象，要求される精度・内容，専門知識を活用する効果などによって機械学習やルールベースの予測モデルを使い分ける必要があることを明らかにした．また，病理画像解析システムは，病理診断の課題である腫瘍の見逃しリスク低減，診断のばらつき低減，病理医の負担軽減等に効果があることを示した．

第 8 章の結論では，論文全体のまとめと各章ごとの主要な結果を述べた．また，病理画像解析およびシステムの現状を整理し，展望を述べた．

本論文では多くの病理医の意見を取り入れ，病理医が診断の根拠とする形態学的特徴抽出を基盤とし，求められる性能を満たす病理画像解析システムを構築した．構築した一部のシステムは，臨床検査会社や病院に導入され，診断の精度管理面での貢献を実証している．また，本システムは病理医の負担軽減に貢献するだけでなく，質の高い医療を患者に提供するシステムとなった．

備考：論文要旨は、和文 2000 字と英文 300 語を 1 部ずつ提出するか、もしくは英文 800 語を 1 部提出してください。

Note：Thesis Summary should be submitted in either a copy of 2000 Japanese Characters and 300 Words (English) or 1 copy of 800 Words (English).

注意：論文要旨は、東工大リサーチリポジトリ(T2R2)にてインターネット公表されますので、公表可能な範囲の内容で作成してください。

Attention: Thesis Summary will be published on Tokyo Tech Research Repository Website (T2R2).

論文要旨

THESIS SUMMARY

専攻：	物理情報システム	専攻
Department of		
学生氏名：	吉原 慶子	
Student's Name		

申請学位 (専攻分野)：	博士	(工学)
Academic Degree Requested	Doctor of	
指導教員 (主)：	山口雅浩	教授
Academic Advisor(main)		
指導教員 (副)：		
Academic Advisor(sub)		

要旨 (英文 300 語程度)

Thesis Summary (approx.300 English Words)

Pathology is the gold standard for the diagnosis of cancer. A pathologist makes a diagnosis by examining cells and tissues under a microscope. The manual diagnosis using tissue slides that may potentially contain millions of cells can be time-consuming and subjective. With increasing cancer rates, both the quantity and quality requirements of pathological diagnosis have been expanded. On the other hand, the shortage of pathologists is evident. As these backdrops, whole slide imaging (WSI), a technique to create the digital image of the entire area of a glass slide, has been developed in the recent decade. There is increasing interest in automated pathological image analysis. Some supplied systems analyze images of limited regions of tissue slides, and do not provide analysis for clinical decision-making. The aim of the research in this thesis is to make a comprehensive study of pathological decision support system that can be used for practical purposes. The development of pathological decision support system for WSI has been impeded by several informatics challenges, such as artifacts detection, alleviation of batch effects, robust and fast image segmentation, collection of a large amount of detailed annotations, and pathological knowledge. This thesis contains a consideration of the functions required for the practical system, and presented a grand design of the system. In this thesis, algorithms and systems for analysis in H&E stained, immunohistochemical stained, special stained, and fluorescent stained pathological images are presented. As target organs, colorectal, breast, liver and renal tissues are treated. In particular, not only cellular abnormality but structural atypia are evaluated by using both machine learning method and rule-based model. Some systems developed in the thesis are actually used in clinical practice, and make a significant contribution to the quality control of diagnosis and reduction of pathologists' energy.

備考：論文要旨は、和文 2000 字と英文 300 語を 1 部ずつ提出するか、もしくは英文 800 語を 1 部提出してください。

Note：Thesis Summary should be submitted in either a copy of 2000 Japanese Characters and 300 Words (English) or 1copy of 800 Words (English).

注意：論文要旨は、東工大リサーチリポジトリ(T2R2)にてインターネット公表されますので、公表可能な範囲の内容で作成してください。

Attention: Thesis Summary will be published on Tokyo Tech Research Repository Website (T2R2).