

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)	審査の要旨
Type(English)	Exam Summary

(博士課程)

論文審査の要旨及び審査員

報告番号	甲第		号	学位申請者氏名		吉原 慶子	
論文審査 審査員		氏 名		職 名		氏 名	職 名
	主査	山口 雅浩		教授	審査員	篠崎 隆宏	准教授
	審査員	長橋 宏		教授			
		熊澤 逸夫		教授			
		小尾 高史		准教授			

論文審査の要旨（2000 字程度）

本論文は、「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」と題し、8 章から構成されている。 第 1 章「序論」では、病理診断の社会的背景として、癌罹患率の増加に伴う病理診断の量的需要の増加、細分化された組織診断や分子病理診断などといった質的要求の増大について概観している。一方で、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と述べている。これらの背景を踏まえ、本論文の目的は、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ることであるとしている。 第 2 章「病理画像解析と病理画像解析システム」では、病理診断の課題と病理画像解析の意義と現状について概観した後、WSI 画像を解析する実用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ている。 第 3 章「HE 染色の画像解析システム」では、病理診断で基本染色として用いるヘマトキシリン・エオジン (HE) 染色標本の画像解析に関して、大腸・乳腺・肝臓を対象とした手法とシステムについて述べている。 まず、大腸生検の病理画像解析システムの開発では、大腸癌の多くを占める高分化腺癌の判別のために、細胞核の異型に加えて構造異型の特徴も抽出し、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ている。提案したシステムに関して癌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実験を行った結果、悪性腫瘍の見逃しはなく偽陽性率は低く抑えられた精度であったことから、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の効率化や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と結論づけている。そして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と述べている。 次に、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 種の類似病変に関して、細胞核の形状を定量解析するシステムを構築し、実験を行っている。その結果、従来病理医が主観的に得ていた印象を定量的に裏付けるとともに、背景に腫瘍を伴う症例と腫瘍を伴わない症例では細胞核の形状に違いがあることを初めて明らかにしている。 さらに、肝組織の形態特徴と癌の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結果を示している。多数の形態特徴の高精度な抽出と定量化のための全体設計を行い、形態特徴や肝細胞癌の判定結果をヒストグラム・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することで、病理医が診断補助として用いることを可能にしている。 第 4 章「免疫染色の画像解析システム」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ている。WSI 画像の解析では間質やアーチファクトの領域を解析対象外とする必要があるため、本システムでは、これらの領域を自動認識して抽出除外する方法を取り入れている。また、全組織を小領域に分割して解析した結果を統合することで数十万個の細胞の自動的なカウントを実現し、実データを用いた検証を行っている。そして本システムは医療現場に導入され、病理医の負荷軽減と客観的な定量に貢献していると述べている。 第 5 章「特殊染色および蛍光染色の画像解析システム」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ている。連続切片の組織の位置合わせを行う際に、蛍光染色標本における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ている。また特殊染色標本の微小な色特性を強調して抽出する方法により糸球体認識を行っている。これによって連続切片の WSI 画像の全自動的解析が実現され、検査業務の負担軽減や暗室での業務からの解放が可能になるとしている。さらに蛍光染色標本の WSI スキャナによ

るデジタル化の過程における実運用上の課題を論じている。

第6章「細胞診における蛍光染色の画像解析」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に関する検討結果を述べている。従来は8種類の異なる希釈倍率の試薬に対する細胞の発光有無を目視で確認していた検査を、1つの希釈倍率のみで検査を可能とする方法を提案し、その実現可能性を示すとともに、WSI スキャナを用いて実装する際の課題を明らかにしている。

第7章「病理画像解析システムの考察」では、第3章から第6章に述べたシステムの構築経験に基づいて総合的な考察を行っている。具体的には、WSI 画像を扱う病理画像解析システムの構築では染色や臓器が異なっても第2章で提案した処理フローが共通して適用可能であり、また、機械学習やルールベースの予測モデルの効果的な使い分けが有効であると述べている。開発した病理画像解析システムの効果については、腫瘍の見逃しリスク低減、診断のばらつき低減、病理医の負担軽減などを挙げている。

第8章「結論」では、論文全体を総括するとともに、病理画像解析およびシステムの現状を整理し、今後の展望を論じている。

以上を要するに、本論文は、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て実用的な病理画像解析システムを実現するための方法論を提示し、構築したシステムを用いてその有効性を実証したものであり、工学上、工業上寄与するところが多い。よって本論文は博士（工学）の学位論文として十分な価値があるものと認められる。