

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)	要約
Type(English)	Outline

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 (要約)

東京工業大学大学院総合理工学研究科
物理情報システム専攻

吉原 (山下) 慶子

2016 年 8 月

目 次

第 1 章	序論	1
第 2 章	病理画像解析と病理画像解析システム	2
2.1	研究の位置付け	2
2.2	第 2 章のまとめ	2
第 3 章	HE 染色の画像解析システム	3
3.1	まえがき	3
3.2	大腸 HE 染色の画像解析システム	3
3.3	乳腺 HE 染色の画像解析	3
3.4	肝細胞 HE 染色の画像解析システム	4
3.5	第 3 章のまとめ	4
第 4 章	免疫染色の画像解析システム	5
4.1	まえがき	5
4.2	第 4 章のまとめ	5
第 5 章	特殊染色および蛍光染色の画像解析システム	6
5.1	まえがき	6
5.2	第 5 章のまとめ	6
第 6 章	細胞診における蛍光染色の画像解析	7
6.1	まえがき	7
6.2	第 6 章のまとめ	7
第 7 章	病理画像解析システムの考察	8
7.1	まえがき	8
7.2	第 7 章のまとめ	8
第 8 章	結論	9
8.1	本研究の要約	9

8.2 今後の展望	11
研究業績	12

第1章 序論

本論文の構成を図 1.1 に示す。第 1 章では，社会的背景を述べ，病理診断について概説した。第 2 章では，病理画像解析の重要性について述べ，WSI 画像解析がもたらす難しさと課題を議論する。そして，テーマである形態学的特徴抽出を基盤とした全自動 WSI 画像解析システム提案の研究の位置付けを明確にする。第 3 章では，形態の定量化に注目し，HE 染色画像における画像解析について述べ，病理画像解析システムを提案する。3.2 節で大腸生検の病理診断支援を目的とした画像解析とシステム，3.3 節で乳腺の境界病変の鑑別診断支援を目的とした画像解析，3.4 節で肝臓の定量病理を目指した画像解析システムを取り上げる。第 4 章から第 6 章では，分子発現の定量化に注目する。発現を評価する対象は細胞および構造であり，すべてにおいて注目すべき細胞および構造の抽出が基盤となっている。第 4 章では，免疫染色の WSI の画像解析法とシステムの提案を行う。第 5 章では，特殊染色と蛍光染色の画像解析法に加え，連続切片を取り扱うシステムを提案する。第 6 章では，細胞診の蛍光染色標本を取扱い，顕微鏡画像において基礎検討を行った後，WSI 画像への応用について述べる。第 7 章では病理画像解析システムについて考察する。最後に第 8 章で本論文をまとめる。

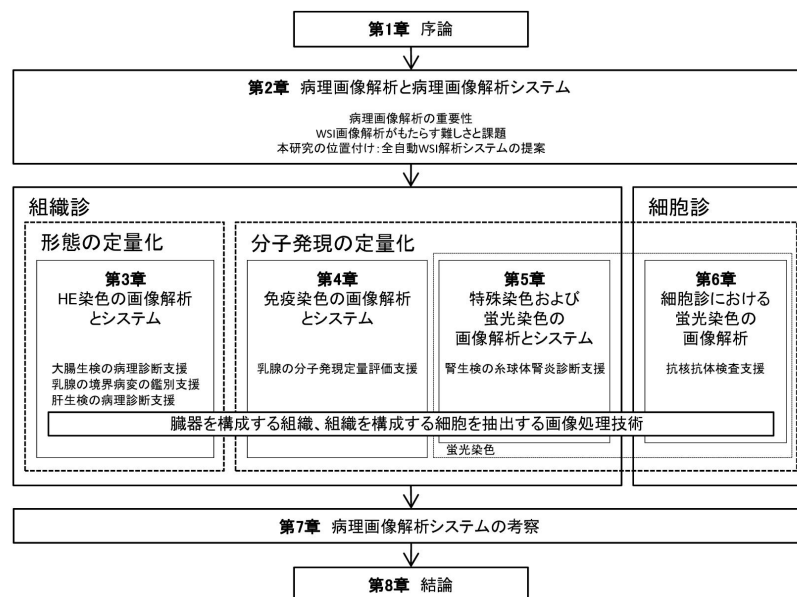


図 1.1: 本論文の構成.

第2章 病理画像解析と病理画像解析システム

2.1 研究の位置付け

従来の病理画像解析システムは、標本中から限定された解析対象領域を人手で選択し、色やサイズの閾値を人が調整することによって目的の組織要素を抽出し、抽出された組織要素の面積や形状などを算出するものであった。そして算出された数値等を参考にし、病理医が診断をするといった使い方にとどまっていた。WSI 画像を全自動で解析するシステムを実用として研究した例は多くない。また、多施設で評価した例も少ない。

本研究は、実用化に焦点をあてた診断支援を目的とする病理画像解析システムをテーマとし、WSI 画像を人手を介することなく全自動で解析し、診断支援として直接的な示唆を与えるシステムに必要な機能、要素技術および全体設計を総合的に研究することにある。病理診断で用いられている HE 染色、特殊染色、免疫染色、蛍光染色を取り上げ、代表的な臓器を対象に研究を行った。本研究で取り扱ったすべての病理画像解析において、病理形態学に基づいた特徴抽出を基盤とし、WSI 画像の解析の課題である品質保証、ロバスト性、計算時間を考慮したシステムを提案する。そして、提案システムを実データを用いて検証するが、できる限り特定の1施設だけではなく異なる施設での検証を加える。医療現場での運用を加味した実用性検証までを考え、現状の分析と将来展望まで考えることを目的とする。

2.2 第2章のまとめ

本章では、病理診断における課題を整理し、病理画像解析への期待について述べた。また、病理画像解析の発展に大きく寄与した病理標本スライドをデジタル化する WSI スキャナを概説した。そして、病理画像解析に関する従来の多くのシステムと対比しながら、実運用を目的とした WSI 画像解析システムが備えるべき機能を検討し、個々の機能を達成するための技術や課題について整理した。最後にシステム提案をおこない、本研究の位置付けについて説明した。次章からは、本章で提案した病理画像解析システムの主な機能の詳細について、HE 染色、免疫染色、特殊染色、蛍光染色の各画像解析法および画像解析システムを、それぞれ代表的な臓器を対象に研究した結果を述べる。

第3章 HE染色の画像解析システム

3.1 まえがき

本章では、病理診断の基本染色である HE 染色標本の画像解析法について述べる。3.2 節では、大腸生検の HE 染色組織画像において、がんが疑われる組織を検出するシステムを提案する。3.3 節では、大腸組織画像の解析で用いた方法を応用し、大腸と同じ腺癌である乳腺の HE 染色組織画像において、類似病変を鑑別するための方法について述べる。3.4 節では、大腸組織画像の解析で築いた方法およびシステムを基盤とし、肝組織の HE 染色画像を対象として、細胞および構造特徴を可視化するシステムを提案する。

3.2 大腸 HE 染色の画像解析システム

第 3.2 節では、大腸の組織診（生検）の病理診断における癌の見逃し防止に貢献する病理画像解析とそのシステムを提案した。このシステムは、病理医の診断とシステムの判定を独立並行して実施し、病理医が非腫瘍性と診断したのに対しシステムが腫瘍性と判定した症例、および病理医が良性腫瘍と診断したのに対しシステムが悪性腫瘍と判定した症例を、病理医が再診断するというダブルチェックの用途で利用されるため、偽陰性 (False Negative) が極力なく、偽陽性 (False Positive) も少ないことが要求される。大腸癌の多くは高分化腺癌であり、高分化腺癌の判別には細胞核の異型の評価だけでは不十分であった。そこで高分化腺癌の判別に必要な構造異型の所見をシステムに取り入れるため、腺管抽出法および腺管の異型度定量を提案し、ルールベースの予測モデルの構築によって要求精度を達成した。実データでの精度検証において、実運用の要求を満たし、医療現場に導入され実用化に至っており、診断の精度管理面での貢献が実証されている。

3.3 乳腺 HE 染色の画像解析

本節では、前節で述べた大腸生検の HE 染色の画像解析で提案した方法を一部適用し、適用手法に加えて、高倍率である 40x 画像に対して細胞核をより忠実に抽出する方法を提案した。この提案した細胞核抽出法は、細胞核の形状を統計的に比較評価するのに十

分な精度を達成した。そして、病理の分野で客観的な評価がなされていなかった FEA と CCC/CCH における細胞核の面積と楕円率の比較を行い、FEA の細胞核は CCC/CCH の細胞核よりも大きく、そして楕円率が高い、すなわち“丸い”ことが示された。これは、FEA の多くで細胞核は大きくなり、輪郭が丸みを帯びるという病理医の印象を定量的に裏付ける結果となった。また、今まで評価されていなかった、FEA の形態をもち、背景に腫瘍を伴う症例と腫瘍を伴わない症例の比較において、背景に腫瘍を伴う症例は、腫瘍を伴わない症例よりも細胞核の楕円率が高い、すなわち“丸い”ことが示され、さらには、CCC/CCH の形態をもち、背景に腫瘍を伴う症例は、腫瘍を伴わない症例よりも細胞核の面積が大きい性質があることがわかった。また、細胞核の丸さが視覚的にわかるように、細胞核の楕円率(丸さ)を色による可視化を行い、病理医の診断の根拠となるデータとして、客観的な数値を提供する基礎技術の構築ができた。

3.4 肝細胞 HE 染色 of 画像解析システム

第 3.4 節では、WSI 画像を全自動で解析し、肝組織の形態特徴と癌の予測判定結果を表示するプロトタイプを構築した。このプロトタイプは、組織の部分領域ごとに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。さらに、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化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を構築した。本プロトタイプは、客観的な値に基づく新しい病理を切り開く第一歩になるものとして病理医から高い評価が得られた。

3.5 第 3 章のまとめ

大腸、乳腺、肝臓の 3 つの臓器を対象にとりあげ、病理診断の基本染色である HE 染色標本の画像解析法とそのシステムについて述べた。3.2 節で述べた大腸組織の画像解析およびシステムで構築した方法および機構を基盤とし、他の臓器および拡張した目的に適するように応用、改良して、3.3 節および 3.4 節の画像解析およびシステムを作り上げた。特に 3.2 節で述べた大腸組織の画像解析システムは、医療現場で診断のダブルチェックとして利用されており、診断の精度管理面での貢献が実証されている。また 3.3 節、3.4 節の実利用の目的は、形態特徴を計測した定量情報を病理医に提供することであり、数値データの強弱を色で表現する方法で人が理解しやすい表示を提供した。その定量された情報に基づいて診断が可能となれば、病理診断の均てん化に寄与すると考えられる。大腸、乳腺、肝臓を対象に取り組んだ画像解析の要素技術の他臓器への展開が期待される。

第4章 免疫染色の画像解析システム

4.1 まえがき

第3章では、病理診断において主に組織や細胞の形態を観察する目的で使われる HE 染色画像を対象に、腫瘍あるいは腫瘍分類などの判別をするための特徴抽出法およびその結果について述べた。病理診断では HE 染色だけでなく、疾患の指標となるタンパク質の発現や局在を観察する目的で使われる 免疫組織化学染色 (免疫染色) を用いた診断がかかせないものとなっている。本章では、免疫染色のいくつかある目的の中でも、組織中の細胞をカウントし陽性率を算出する診断業務を支援するためのシステムの構築、およびそれに用いる画像特徴抽出法について述べる。

4.2 第4章のまとめ

乳腺組織において分子発現の陽性率を算出する病理画像解析とそのシステムを提案した。このシステムは病理医の労力削減に貢献することを目的としているために、WSI 画像を全自動で解析する。WSI 画像の解析で大きな課題となるカウント対象領域の認識に加え、アーチファクトを抽出除外する方法を提案し、システムに取り入れた。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が示され、医療現場に導入され実用化を果たし、病理医の労力低減と客観的な定量に貢献している。本システムは、特に WSI 画像の全組織領域に含まれる数十万個にもなる細胞を全自動でカウントすることが可能であることが特長である。

第5章 特殊染色および蛍光染色の画像解析システム

5.1 まえがき

第3章および第4章では、明視野で撮影した画像に対する画像解析を取り上げた。病理診断では、明視野だけでなく蛍光で観察する場合もある。本章では、腎生検の診断業務を支援するためのシステム構築、およびそれに用いる PAS (Periodic Acid Shift) 染色と蛍光染色の画像に対する特徴抽出法について述べる。

5.2 第5章のまとめ

本章では、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。現状の検査では、連続切片のスライドガラスを暗室で顕微鏡観察し、状態の良い糸球体を特定し、連続切片の同じ糸球体について強度とパターンを判定し、さらに写真撮影を行い、報告書を作成していた。このシステムは、検査業務の負担軽減への貢献、また暗室での業務から解放することを目的とし、連続切片の複数のスライドを全て WSI 画像化し、全ての WSI 画像が揃ったことを検知したら、全自動で解析する。解析では、連続切片の組織の位置合わせをし、糸球体を認識し、糸球体の強度とパターンを判定する。解析結果の確認と修正が行え、簡単にレポートが作成できるシステムとした。まずは、撮影領域やフォーカスポイントを指定するマニュアルモードでスキャンした画像において、特殊染色画像での糸球体の認識、特殊染色画像と蛍光染色画像の位置合わせ、糸球体の強度算出の方法を提案し、すべての要求精度を満たし、システム構築を成し遂げた。しかしながら、フルオートモードでスキャンした場合、組織の一部の領域しかスキャンされなかったり、特に蛍光発光がない陰性の場合には、ある頻度でスキナが組織を認識できずにスキャンエラーとなる場合が発生した。また、フォーカスが甘い場合があり、目視でも糸球体のパターン判定が困難な場合が存在するといった実運用上での課題をあきらかにした。

第6章 細胞診における蛍光染色の画像解析

6.1 まえがき

前章までは組織診の画像解析について述べてきた。病理診断には組織診だけでなく、細胞診がある。本章では細胞診の1つである 抗核抗体検査 における画像自動診断に向けた画像解析法について述べる。

6.2 第6章のまとめ

本章では、細胞診の1つである抗核抗体検査における画像自動診断に向けた画像解析法を構築した。まず、蛍光染色の輝度特徴を分析し、細胞核を抽出するアルゴリズムを提案した。また、斑点状あるいは顆粒状に標識される紋様を抽出するアルゴリズムを提案した。細胞核抽出の提案アルゴリズムおよび蛍光標識された紋様抽出の提案アルゴリズムは、染色型が単独パターンおよび混合パターンの対象としたすべての画像データに対し、細胞核の抽出、紋様の抽出ともに、とても良好であったことが確認された。そして、計測輝度から蛍光発光の有無判定閾値を導出し、画像の輝度で抗体価の判定が単独パターンの場合は目視判定の ± 1 の誤差以内、混合パターンの場合は特殊例を除き、目視判定の ± 2 の誤差以内で判定可能であることが示された。さらには、希釈に伴って減衰する輝度の性質を分析し、輝度予測曲線を構築した。その輝度予測曲線を用い、希釈倍率160のみの測定輝度から予測した抗体価は、単独パターンの場合は目視判定の ± 1 の誤差以内、混合パターンの場合は特殊例を除き、目視判定の ± 2 の誤差以内で目視判定の ± 2 の誤差以内で判定可能であることが示された。

顕微鏡画像で構築した方法がWSI画像に適用可能であるかを検討し、細胞核抽出は良好であったが、フォーカスや撮影輝度のばらつきの問題が明らかになった。WSI画像の課題は残るが、顕微鏡画像においては本研究の目的としていた客観的で再現性があり、かつ、特定の希釈倍率のみの希釈で抗体価を予測判定可能な基礎技術の構築ができた。

第7章 病理画像解析システムの考察

7.1 まえがき

第3章から第6章に、HE染色，免疫染色，特殊染色，蛍光染色の代表的な臓器を対象とした画像解析と，それぞれの診断支援用途の実用化に向けたシステムを詳細に述べた．本章では，これまでに述べた病理画像解析およびシステムについて，次の3点に対し考察を加える．

- WSIを扱う病理画像解析システムのフロー
- 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

7.2 第7章のまとめ

第3章から第6章を振り返り，WSIを扱う病理画像解析システムのフロー，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が示された．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，専門知識の有無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 結論

8.1 本研究の要約

本論文では、病理診断の現場で役に立つ病理画像解析システムの提案を目的に、WSI 画像を人手を介することなく全自動で解析し、診断支援として直接的な示唆を与えるシステムに必要な機能、要素技術および全体設計を総合的に研究した。

第1章では、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、本研究の位置付けを説明した。

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、肝臓を対象に述べた。

第3.2節では、大腸の生検の病理診断における癌の見逃し防止に貢献する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、細胞核の異型の評価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。構築した予測モデルを搭載したシステムは、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ることで精度の高い形態特

微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、病理医の負荷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。

8.2 今後の展望

将来展望を項目ごとに整理する。

蛍光染色の WSI 画像解析の実用化に向けて 本研究にて WSI スキャナで蛍光画像を取得する際の課題が明らかになったが、蛍光撮影の WSI 技術は日々進歩しており、再度 WSI を検討する価値がある。蛍光染色標本の品質の良い画像が取得可能となれば、本研究で構築したシステムの実用化が期待される。

免疫染色画像解析の応用 分子発現の評価は病理分野にとどまらず、創薬治験の過程でも重要である。本研究で取り扱った分子発現の定量化技術の創薬治験での応用が期待される。

病理画像解析およびシステムのさらなる向上に向けて 本論文で取り上げたすべての染色画像の解析において、形態学的な特徴を抽出し定量化しているが、さらなる特徴抽出の高精度化が望まれる。形態認識技術の向上が必須であるが、WSI スキャナのさらなる技術向上、および組織標本スライドの作製プロセスが標準化されることも重要であると考えられる。これらが相俟って、病理画像解析およびシステムのさらなる進化が期待される。

病理診断の標準化および均てん化に向けて 多種の形態学的特徴や分子発現の定量化が可能となれば、定量値に基づく病理組織学的分類の判定基準の策定が期待される。これにより病理診断の標準化、および均てん化に貢献できると考えられる。

治療に直結した診断に向けて 定量化した形態学的特徴と予後（再発・転移など）や遺伝子変異などとの関係が見いだせれば、個人に適した治療に結び付いた診断分類が確立されていく可能性がある。

生命科学の解明に向けて 病理画像解析は、病理診断の補助的使用にとどまらず、生命科学の解明に寄与する可能性を秘めている。

本研究のテーマである病理画像解析システムの構築は、出来る限り多くの病理医の意見を取り入れて取り組んだ成果である。このようなシステムの構築には、病理医の多大なご協力と医工連携が非常に重要であった。医療の ICT 化のプロセスは、医療制度や文化が色濃く反映され、社会的な課題も多いが、定量病理の第一歩を踏み出せたものとする。本システムは、病理医の負担軽減だけでなく、患者に貢献するシステムであることを期待する。

研究業績

査読論文

1. 山下 慶子, 喜友名 朝春, 山口 雅浩, “乳腺 Ki-67 計測定量化のための全自動画像解析システムの開発,” *Medical Imaging Technology*, Vol. 33, No. 3, pp. 124-132, May. 2015.
2. Yoshiko Yamashita, Shu Ichihara, Suzuko Moritani, Han-Seung Yoon, Masahiro Yamaguchi, “Does flat epithelial atypia have rounder nuclei than columnar cell change/hyperplasia? A morphometric approach to columnar cell lesions of the breast,” [published online ahead of print March 30, 2016]. *Virchows Archiv*, DOI: 10.1007/s00428-016-1923-z.

国際会議発表

1. Yoshiko Yamashita, Tomoharu Kiyuna, Michiie Sakamoto, Akinori Hashiguchi, Masahiro Ishikawa, Yuri Murakami, Masahiro Yamaguchi, “Development of a prototype for hepatocellular carcinoma classification based on morphological features automatically measured in whole slide images,” *2nd International Congress of the International Academy of Digital Pathology (IADP), Analytical Cellular Pathology*, Vol. 2014, Nov. 2014.

解説論文

1. 山下 慶子, 坂元亨字, “病理画像解析への取り組み — Computational pathology と病理形態学ルネサンス—,” *病理と臨床*, Vol. 33, No. 3, pp. 327-329, Mar. 2015.
2. 山下 慶子, “乳腺 Ki-67 計測定量化のための全自動画像解析システムの開発,” *BIO Clinica*, Vol. 30, No. 10, pp. 69-73, Sep. 2015.
3. 山下 慶子, “乳腺 Ki-67 計測定量化のための全自動画像解析システムの開発,” *月刊細胞*, Vol. 47, No. 13, pp. 32-35, Dec. 2015.

学会発表

1. 山下 慶子, 喜友名 朝春, 山口 雅浩, “乳腺 Ki-67 計測定量化のための全自動画像解析システムの開発,” 第 33 回日本医用画像工学会大会, Jly. 2014.
2. 山下 慶子, 喜友名 朝春, 村上 百合, 山口 雅浩, 石川 雅浩, 駒形 英樹, 阿部 時也, 橋口 明典, 尾島 英知, 坂元 亨宇, “デジタルスライド画像を用いた肝細胞癌の形態学的特徴計測のためのプロトタイプ,” 第 104 回日本病理学会総会, Apr. 2015.
3. 市原 周, 山下 慶子, 森谷 鈴子, 長谷川 正規, 岩越 朱里, “乳腺平坦型上皮異型と異型のない円柱上皮化の画像解析,” 第 104 回日本病理学会総会, Apr. 2015.
4. 山下 慶子, 森谷 鈴子, 岩越 朱里, 長谷川 正規, 市原 周, “乳腺平坦型上皮異型と円柱上皮化の画像解析を用いた鑑別の検討,” 第 54 回日本生体医工学会大会, May. 2015.

本研究に関する登録特許

大腸 HE 染色画像の解析方法およびシステムに関する特許

1. 岡島 健治, 山下 慶子, 齋藤 彰, “低分化癌検出モジュール、これを備えた病理画像診断支援装置、プログラムおよび記録媒体,” 特願 2007-288563, 特許第 5151403 号.
2. Kenji OKAJIMA, Yoshiko YAMASHITA, Akira SAITO, “MODULE FOR DETECTING POORLY DIFFERENTIATED CANCERS AND PATHOLOGICAL IMAGE DIAGNOSIS SUPPORT APPARATUS, PROGRAM AND RECORDING MEDIUM INCLUDING THE SAME,” U.S. Application No. 12/265,292, U.S. Patent No. 8,199,998.
3. Yoshiko YOSHIHARA(YAMASHITA), Kenji OKAJIMA, Akira SAITO, “HISTOPATHOLOGIC DIAGNOSIS SUPPORT SYSTEM, HISTOPATHOLOGIC DIAGNOSIS SUPPORT PROGRAM, AND HISTOPATHOLOGIC DIAGNOSIS SUPPORT METHOD,” China Patent No. ZL200980140217.X.
4. 吉原 (山下) 慶子, 岡島 健治, 齋藤 彰, “病理組織診断支援システム、病理組織診断支援プログラム、病理組織診断支援方法,” 特願 2010-532808, 特許第 5648479 号.
5. Yoshiko YOSHIHARA(YAMASHITA), Kenji OKAJIMA, Akira SAITO, “SUPPORT SYSTEM FOR HISTOPATHOLOGICAL DIAGNOSIS, SUPPORT PROGRAM FOR HISTOPATHOLOGICAL DIAGNOSIS AND SUPPORT METHOD

- FOR HISTOPATHOLOGICAL DIAGNOSIS,” U.S. Application No. 13/119,678, U.S. Patent No. 8,644,582.
6. 吉原 (山下) 慶子, 岡島 健治, 齋藤 彰, “病理組織画像解析装置、病理組織画像解析方法、病理組織画像解析プログラム,” 特願 2009-134218, 特許第 5387146 号.
 7. Yoshiko YOSHIHARA(YAMASHITA), Kenji OKAJIMA, Akira SAITO, “PATHOLOGIC TISSUE IMAGE ANALYZING APPARATUS, PATHOLOGIC TISSUE IMAGE ANALYZING METHOD, AND PATHOLOGIC TISSUE IMAGE ANALYZING PROGRAM,” U.S. Application No. 13/376,073, U.S. Patent No. 8,594,411.
 8. Yoshiko YOSHIHARA(YAMASHITA), Kenji OKAJIMA, Akira SAITO, “PATHOLOGIC TISSUE IMAGE ANALYZING APPARATUS, PATHOLOGIC TISSUE IMAGE ANALYZING METHOD, AND PATHOLOGIC TISSUE IMAGE ANALYZING PROGRAM,” China Patent No. ZL201080031127.X.
 9. 吉原 (山下) 慶子, 喜友名 朝春, 佐野 亨, 上條 憲一, “情報処理システム、情報処理方法、情報処理装置およびその制御方法と制御プログラム,” 特願 2013-528922, 特許第 5780306 号.
 10. 吉原 (山下) 慶子, 喜友名 朝春, 佐野 亨, 上條 憲一, “情報処理システム、情報処理方法、情報処理装置およびその制御方法と制御プログラム,” 特願 2013-529876, 特許第 5862671 号.

免疫染色画像の解析方法およびシステムに関する特許

11. 山下 慶子, 岡島 健治, 齋藤 彰, “評価システム、評価方法および評価プログラム,” 特願 2007-288564, 特許第 5040597 号.
12. Yoshiko YAMASHITA, Kenji OKAJIMA, Akira SAITO, “EVALUATION SYSTEM, EVALUATION METHOD, AND RECORDING MEDIUM,” U.S. Application No. 12/265,394, U.S. Patent No. 8,111,897.
13. 山下 慶子, 岡島 健治, 齋藤 彰, “乳癌病理画像診断支援システム、乳癌病理画像診断支援方法、乳癌病理画像診断支援プログラム、及び、乳癌病理画像診断支援プログラムを記録した記録媒体,” 特願 2009-502443, 特許第 5663873 号.

14. Yoshiko YAMASHITA, Kenji OKAJIMA, Akira SAITO, “BREAST CANCER PATHOLOGICAL IMAGE DIAGNOSIS SUPPORT SYSTEM, BREAST CANCER PATHOLOGICAL IMAGE DIAGNOSIS SUPPORT METHOD, AND RECORDING MEDIUM RECORDING BREAST CANCER PATHOLOGICAL IMAGE DIAGNOSIS SUPPORT PROGRAM,” U.S. Application No. 12/529,402, U.S. Patent No. 9,355,445.
15. 吉原 (山下) 慶子, 喜友名 朝春, “情報処理装置、情報処理システム、情報処理方法、プログラム及び記録媒体,” 特願 2012-536449, 特許第 5871325 号.
16. Yoshiko YOSHIHARA(YAMASHITA), Tomoharu KIYUNA, “INFORMATION PROCESSING DEVICE, INFORMATION PROCESSING SYSTEM, INFORMATION PROCESSING METHOD, PROGRAM, AND RECORDING MEDIUM,” China Patent No. ZL201180043669.3.
17. Yoshiko YOSHIHARA(YAMASHITA), Tomoharu KIYUNA, “INFORMATION PROCESSING APPARATUS, INFORMATION PROCESSING SYSTEM, INFORMATION PROCESSING METHOD, PROGRAM, AND RECORDING MEDIUM,” U.S. Application No. 13/824,139, U.S. Patent No. 9,076,198.
18. 吉原 (山下) 慶子, 喜友名 朝春, “情報処理装置、情報処理システム、情報処理方法、プログラム及び記録媒体,” 特願 2012-536450, 特許第 5630674 号.
19. Yoshiko YOSHIHARA(YAMASHITA), Tomoharu KIYUNA, “INFORMATION PROCESSING APPARATUS, INFORMATION PROCESSING SYSTEM, INFORMATION PROCESSING METHOD, PROGRAM, AND RECORDING MEDIUM,” China Patent No. ZL201180047721.2.

本研究に関する出願特許

1. 吉原 (山下) 慶子, “抗核抗体画像解析システム、抗核抗体画像解析方法および抗核抗体画像解析プログラム,” 特願 2013-255558.