The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	A Convolutional Neural Network Uses Microscopic Images to Differentiate between Mouse and Human Cell Lines and Their Radioresistant Clones
Author(s)	虎谷, 昌保
Citation	大阪大学, 2019, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/72525
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

論文審査の結果の要旨及び担当者

（申請者氏名）　虎谷　昌保

論文審査担当者		（職）	氏　　名
	主　査	大阪大学教授	小川和彦
	副　査	大阪大学教授	富山憲幸
	副　査	大阪大学教授	小泉雅彦

論文審査の結果の要旨

医学研究において人工知能技術の応用は喫緊の課題とされている。人工知能に様々な臨床データを学習させて、最適な治療方針の選択や治療方針毎の成績などを出力させることが期待でき、個別化医療の実現が可能となる。本研究も人工知能技術の臨床応用実現へと進むための橋渡し研究の一つであり、特に人工知能によるがん細胞の画像認識技術に着目したものである。本研究は、放射線感受性が異なる複数のがん細胞株についての画像を人工知能に学習させ、画像からどの細胞かを判別することができることを示した研究であり、本研究を発展させることで、治療前に採取したがん組織から放射線治療を行った際の反応性予測が可能となることが期待される。将来的には、それぞれの患者に適した治療方針の選択に貢献できる可能性がある極めて重要な研究であり、世界に先駆けてその研究成果の発表を行っている。

以上より、極めて優れた研究業績を上げていると考えられることより、学位に値すると考える。

論　文　内　容　の　要　旨
Synopsis of Thesis

氏　名 Name	虎谷　昌保
論文題名 Title	A Convolutional Neural Network Uses Microscopic Images to Differentiate between Mouse and Human Cell Lines and Their Radioresistant Clones （顕微鏡画像を用いて畳み込みニューラルネットワークがマウスとヒトの細胞株および放射線耐性株を区別する）

論文内容の要旨

〔目　的(Purpose)〕

近年、畳み込みニューラルネットワークを用いて機械学習を行った人工知能が画像認識技術の領域において目覚ましい発展を遂げている。それを受けて、人工知能技術の医学応用を目的とした研究も盛んに行われてきた。病理組織診、細胞診で利用されるがん細胞の顕微鏡画像についても人工知能での解析の有用性が期待されている。しかし、人工知能の細胞画像認識能力についていまだ議論の余地があり、人間の業務を代替する人工知能の実現にはさらなる検討を必要としている。本研究では、畳み込みニューラルネットワークを用いた機械学習によって人工知能を作成し、放射線感受性の異なる複数のがん細胞株の顕微鏡画像を人工知能が区別する能力の検討を目的とした。

〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕

本研究では、マウスおよびヒトのがん細胞株およびそれらの細胞株から樹立した複数の放射線耐性株を使用した。マウスの扁平上皮癌細胞株であるNR-S1、そのX線耐性株、炭素イオン線耐性株の3種類、ヒトの子宮頸癌細胞株であるME-180およびそのX線耐性株の計5種類の細胞株を用いた。これらのがん細胞株を培養皿内で培養し、細胞が密に育った段階で位相差顕微鏡画像撮影を行った。NR-S1とその放射線耐性株、ME-180とその放射線耐性株はそれぞれよく似通っており、特にME-180に関しては位相差顕微鏡画像による視覚的判別は困難であった。撮影された画像は640×480 pixelのサイズで保存されるため、そこから機械学習に用いやすい320×320 pixelの正方形画像を2枚切り取った。各細胞株についてそれぞれ10,000枚ずつ正方形の位相差顕微鏡画像を取得し、8,000枚の訓練用画像と2,000枚のテスト用画像に分割した。訓練用画像を畳み込みニューラルネットワークの学習のために用い、テスト用画像は直接学習には用いず、学習したニューラルネットワークの精度検証にのみ用いた。畳み込みニューラルネットワークとして、計16層のネットワークからなるVGG16を用いた。また、学習の精度、速度を向上させるため、ImageNetと呼ばれる一般画像データベースの画像で事前学習したVGG16を用いることとした。VGG16に対して、40,000枚の訓練用画像で計20回の学習を行い、10,000枚のテスト画像でその精度を検証したところ、約96%の正答率を達成した。各細胞画像に対するVGG16の正答率をROC解析によって検証したところいずれの細胞に関してもAUC>0.99であり、VGG16ががん細胞株の位相差顕微鏡画像に対して高い判別能力を持つことが示された。訓練されたVGG16が各細胞の位相差顕微鏡画像から抽出した特徴量を取得し、t-distributed Stochastic Neighbor Embeddingと呼ばれる手法によって次元削減、クラスタリングを行って可視化を試みた。各画像から抽出された特徴量は細胞種毎にクラスターを形成し、VGG16によって画像から5つの細胞種に分類するための適切な特徴量が抽出されていることが示された。NR-S1とその放射線耐性株はよくクラスター分けされており、ME-180とその放射線耐性株はややクラスターに重なりがみられた。NR-S1に比べてME-180のほうが判別困難であるということを表しており、ヒトの視覚と合致した結果であった。

〔総　括(Conclusion)〕

本研究では、畳み込みニューラルネットワークを用いた画像解析により、癌細胞株とその放射線耐性株の位相差顕微鏡画像のみを用いた判別が可能であることを示した。本手法を発展させることにより、治療前に取得された細胞から放射線治療に対する反応性を客観的に評価できるようになることが期待される。本手法の問題点としては、今回の手法のみでは、学習させた細胞株の判別しかできず未知の細胞株への対応が困難なこと、また、抽出された特徴量を生物学的特徴に置き換えて解釈することが困難なことである。これらの問題点を解決し、人工知能を用いた個別化医療の実現に向けてさらなる研究が必要である。