

京都大学	博士（医学）	氏名	佐藤憲明
論文題目	Evaluation of Kidney Histological Images Using Unsupervised Deep Learning (教師なし深層学習を用いた腎病理所見評価手法の開発)		
(論文内容の要旨)			
<p>昨今、計算資源の発達やデジタル化された大規模医療データの蓄積に伴い、機械学習アルゴリズムの医療データへの適用が盛んに行われている。特にニューラルネットワークアーキテクチャの1つである畳み込みニューラルネットワーク(convolutional neural network, CNN)は、時系列データや、画像を予め定義されたクラスに分類する問題で画期的な性能を達成し、医療を含む様々な研究分野で応用されている。例として医療分野では、電子カルテに含まれる検査値時系列データへの適用による将来的なイベントの予測や、組織学や病理学分野の顕微鏡画像への適用による診断補助といった研究が報告されている。一般に、医療データの深層学習では、専門性を持った医療従事者がラベルを決定する教師あり学習が行われる。このプロセスの問題の一つとして、例えば病理画像のラベリングを行う際に、病理専門医の間や内部で時折起こる不一致が挙げられ、教師あり学習タスクで使用する正しいラベルを得ることがしばしば困難となる。また、何千枚もの画像のラベリングを人力で行うのには時間のコストがかかる。教師なし機械学習による評価では、ラベリングは機械が行うため、自動化され、再現性が担保される。これらのことから、教師なし方式で分類ラベルを定義することは教師あり方式よりも有利であると考えられる。しかし、教師なし方式で得られた情報が、特に腎臓内科の診療において臨床的に意味のあるものであるかどうかは検討が乏しい。そのため本研究では、生検標本の病理組織学的所見を教師なし方式で評価し、その評価根拠を可視化するアプローチを提案する。</p> <p>本アプローチはCNNによる特徴量抽出、次元削減、混合ガウスモデルによるクラスタリングとCNNの根拠可視化手法を用いることで特定の構造を含んだ画像を人の手を介することなく一定数のクラスターに分類し、その分類根拠を明らかにする。さらに、クラスター毎のスコアを算出し、そのクラスターと臨床変数との関連を検討することを可能とした。本手法を京都大学医学部附属病院で腎生検を行われたIgA腎症患者68名から採取したヘマトキシリン・エオジン染色した腎臓針生検標本に含まれる糸球体の全体像または細分化したパッチ画像に適用した。得られたスコアと、尿潜血、尿蛋白、血清クレアチニン値(serum creatinine level, SCr)、収縮期血圧、年齢の臨床変数との関係性を評価した。特徴量抽出には既存の一般画像の大規模データセットで予めトレーニングを行われたCNNを用いた。</p> <p>患者の糸球体は、全体画像が12クラス、パッチ画像が10クラスに分類された。スコアとして定義したCNNの出力は、評価された臨床変数と有意な関係を有していた。クラスタリングと可視化の結果、定義されたクラスターは、腎病理組織を評価する際に重要な所見を捉えていることが示唆された。例として全節性硬化糸球体を含む全体画像のクラスタースコアは収縮期血圧、SCr、尿蛋白との関連が示唆され、IgA腎症の病理所見において重要な活動性を示唆する細胞性半月体を形成した糸球体を含むパッチ画像をベースとしたクラスタースコアについては、SCrと有意な関係を有していた。</p>			

<p>結論として、機械学習を用いて病理組織所見を定量的に評価し、その根拠を示す教師なし手法を提案した。この手法を腎臓針生検の病理画像に適用したところ、腎臓の病理所見を定量的に評価することができる可能性が示唆された。得られたスコアはIgA腎症患者の重要な臨床変数と関連しており、病理組織画像内の特定構造の評価を必要とする他の糸球体疾患や腎疾患以外の疾患にも適用できる可能性がある。また、様々な患者集団に手法を適用し、モデルのパラメータを共有することで疾患活動性などの再現性をもった評価が可能と考えられた。</p>
(論文審査の結果の要旨)
<p>昨今、病理学分野において、診療や診断補助を目的に機械学習・深層学習を顕微鏡画像に適用した研究が盛んに報告されている。一般に医療データの機械学習では、専門性を持った医療従事者がラベルを決定する「教師あり学習」が行われるが、専門的なラベリングを人力で行うのには限界があり、多施設に渡る大規模データセットのラベリングを均一に行うのは難しい。「教師なし学習」による評価では、ラベリングを機械が行うため、労力の軽減や標準化の補助につながる可能性がある。しかし、教師なし学習で病理画像を評価し、得られた情報が、特に腎臓内科の診療において臨床的、病理学的に意味のあるものであるかどうかは検討が乏しい。</p> <p>そこで本研究では、畳み込みニューラルネットワークを用いて腎生検標本の病理組織学的所見を教師なし学習で分類、定量的に評価し、その評価根拠を可視化するアプローチを提案し、IgA腎症患者の腎病理における評価を行った。結果として、ワークフローから算出されたスコアは血清クレアチニン値や尿蛋白といった腎臓内科診療における重要な臨床検査値との関連を示し、また細胞性半月体や全節性硬化といったIgA腎症の重症度評価に重要な病理所見を分類していることが示唆された。</p>
<p>以上の研究は腎病理評価において、教師なし学習が臨床的、病理学的な意義を持つことを示したものであり、腎病理診断の標準化や効率化に寄与する可能性がある。</p>
<p>したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。</p>
<p>なお、本学位授与申請者は、令和4年8月8日実施の論文内容とそれに関連した研究分野並びに学識確認のための試問を受け、合格と認められたものである。</p>
<p>要旨公開可能日： 年 月 日以降</p>