

研究報告書

平成29年度：A課題

令和元年 6月 17日

公益財団法人 がん研究振興財団

理事長 堀田 知光 殿

研究施設 国立がん研究センター研究所
がん分子修飾制御学分野

住所 東京都中央区築地5-1-1

研究者氏名 金子 修三



(研究課題)

細胞画像データを用いた深層学習に基づく“がん”エピジェネティクスの本態解明

平成30年3月9日付助成金交付のあった標記A課題について研究が終了致しましたのでご報告いたします。

【研究の背景と目的】

エピジェネティクス学問領域においては、ENCODE や IHEC など高速シーケンス(NGS)解析を用いた大規模データベースの構築が開始され、その重要性は世界的に認知されつつある。一方、依然として未解明の部分が多い理由として解析技術の限界が挙げられる。特にヒストン修飾に関しては、ChIP-seq 法の技術革新が進むにつれ、網羅的にヒストン修飾状態を解析することが可能になってはいるものの、少量検体を使った ChIP-seq は世界的に見ても報告例は限られている。これらは“がん”の治療抵抗性の原因の一つである悪性腫瘍の不均一性を解明する上で大きな障壁となる。以上の課題を解決する手段として、次世代型単一細胞エピジェネティクス解析手法の開発が求められている。

一方、深層学習を利用した医用画像や組織染色画像に対するセグメンテーションが活発に研究されている。将来的な汎用性を考えた場合、他施設で独立に収集された画像にも対応できるアルゴリズムの作成が喫緊の課題である。これら画像をひとまとめにして解析に用いた場合、現実的にはハイパーパラメータのファインチューニングに、多くの労力を割く必要がある。またこのファインチューニングは、カラーバリエーションなどデータそのものの質にも大きく影響される。以上の点を踏まえ本研究課題では、細胞画像データを用いた深層学習に基づく単一細胞レベルでのがんエピジェネティクスの本態解明を目指した。

【研究方法】

解析対象としてホルマリン固定パラフィン包埋の肝がん検体を利用し、DAPI で染色した細胞核を正確にセグメンテーションできるかどうかを検討した。本研究課題では医用画像や組織染色画像を対象とした場合に用いられる Unet を参考にした end to end アルゴリズムを構築し、深層学習に基づいた細胞核セグメンテーション法を検討した。

我々の典型的な Unet では、3つのマックスプーリング層と3つのアップサンプリング層

を持つ。パラメータ数の制限を目的として、コンボリューションフィルタでは 3×3 のサイズのフィルタを用いた。活性化関数として ReLU を採用し、更にドロップアウト層を追加した。また事前学習した重みを初期値としてエンコーダの箇所に追加した。本手法はパラメータ収束を著しく向上させることが既に報告されており、我々はオプションとして、VGG19 もしくは resnet152 モデルを重みの初期値として加えた。このモデルを用いてセマンティックセグメンテーションを実施して、3つの異なったクラス（背景、核、境界領域）に分割することを試みた。

【研究結果】

2018 年の Data Science Bowl(<https://www.kaggle.com/c/data-science-bowl-2018/discussion/56316>) にて使用された 500 以上の細胞画像 (source domain) および我々が取得した細胞画像 (target domain) を用いた結果、エポック数 200 程度で、核検出においては両画像において良好な結果を得た。しかしながら Instance Segmentation においては、target domain において、いくつかの誤りを観測した。

【考察】

過度に重なり合った核においては、境界領域クラスを検出することが難しくなる。また DAPI 染色が白抜けしてしまう場合、背景クラスと判断されるため過度に分割されてしまう。今後このような問題点を解決する為に、画像品質の改善およびアルゴリズムの改良の両方からのアプローチで解決していきたい。以上の知見に基づいて、単一細胞レベルでのヒストン修飾状況やクロマチン構造、長鎖ノンコーディング RNA の細胞内局在の特徴抽出に繋げていきたい。

【本研究関連の代表的な学会発表】

浅田 健、サミュエル・ジョウタード、小林和馬、金子修三、浜本隆二

Automated image segmentation of HCC tissue samples using a convolutional neural network

第 1 回日本メディカル AI 学会学術集会 2019 年 1 月 25-26 日 東京
(学会奨励賞の優秀賞を受賞)