

平成30年度放射線対策委託費
(放射線安全規制研究戦略的推進事業費)
放射線安全規制研究推進事業

染色体線量評価手法の標準化に向けた 画像解析技術に関する調査研究

国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構
放射線医学総合研究所
数藤由美子（主任研究者）

【研究の概要】

放射線誘発染色体異常の頻度を指標とした線量評価法は、従来から最も信頼性のある生物線量評価法としてひろく用いられている。この方法では多数の細胞分裂像を正確かつ迅速に判定する技術の開発が喫緊の課題となっている。

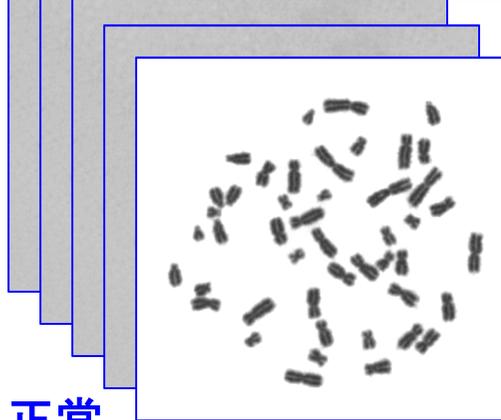
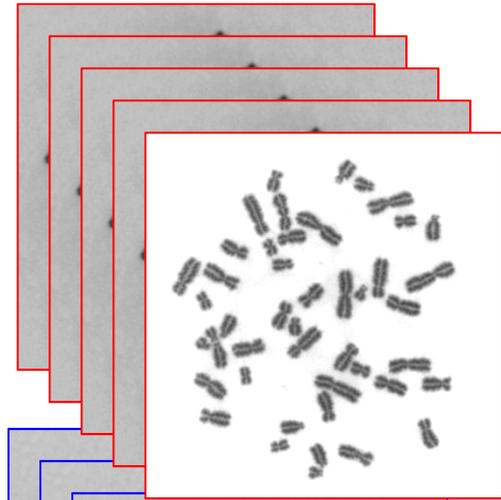
本研究は、染色体線量評価における染色体異常の判定・検出の効率化と標準化を実現するために、現況で応用の可能性がある画像解析技術の調査および評価を行い、課題抽出し、効果的で実現可能な画像解析手法の開発案を提示することを目標とする。

- * 人工知能技術を含む最先端の画像解析手法を調査・試行し、その実用性を検討する。
- * 調査・検討においては、染色体線量評価・染色体研究、コンピュータ画像解析技術、人工知能技術研究、数理統計学研究など、諸分野の専門家の協力を得ることとする。

→ 本研究の成果(最適な手法の提案)は、染色体異常の判定の標準化および高速化に向けた、本格的な解析プログラムの開発の礎となる。

補足図： 深層学習を利用した染色体異常分析

二動原体染色体あり



正常

正しい学習データ
(目視による判別)
多数のサンプルを保有



判別すべき染色体画像

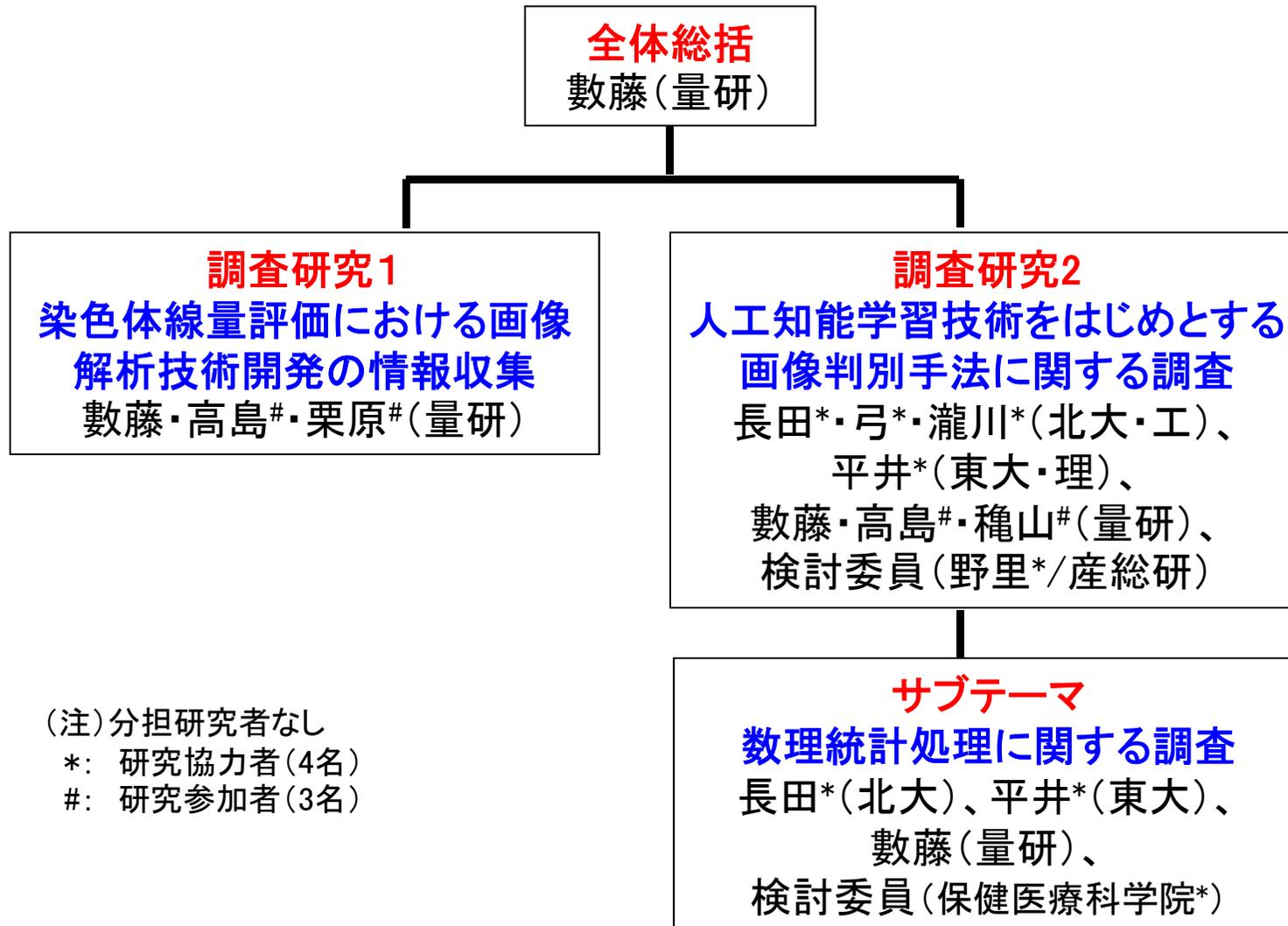
実現性は？

深層学習(染色体異常をもつ画像の
特徴抽出)に基づく解析システム

染色体画像からの正常/異常の自動判別

染色体線量評価の大幅な効率化・高速化・標準化

【研究の概要2】 実施体制



【研究の概要3】 ロードマップ



【研究の概要4】 平成30年度事業計画

1. 染色体線量評価における画像解析研究開発の動向調査・情報収集

- * 国際学会、国際標準化機構(ISO)会議、世界保健機関(WHO)会議(以上、ドイツ、6月)、国内学会参加
 - ・染色体解析ソフトウェアの情報収集(開発企業および研究開発者へのヒアリング)を含む。
 - ・ISOでは本研究関連の国際標準プロトコールの作成や改訂等を行う。
 - ・各国の被ばく医療における線量評価責任機関の研究者と情報交換を行う。
- * 文献調査

先行研究は？

2. 人工知能技術を導入した画像判別手法に関する調査

- * 他分野で実用化されている手法(顔認識、地形認識、文字認識など)の調査
 - ・人工知能技術を導入した画像判別手法の研究開発者へのヒアリング
 - ・文献調査
- * 本研究開発に必要な要件と手法(画像認識ライブラリ、計算ハードウェア、クラウドサービス利用など)についての調査

先行研究は？
手法の特徴は？
必要な機材は？

3. 研究倫理審査等の準備

- * ヒト由来試料(現有の標本および染色体画像データ)を用いるために必要な手続きを調査し、実施する。

倫理審査

4. テスト用の画像ファイルの準備

- * 染色体異常検出の精度評価(各種染色法やFISH法の比較)
- * テスト用の画像データの選択
- * テスト用の画像データと目視判定結果の紐付け

試験準備

5. 検討委員会の開催(諸分野の研究開発者・専門家を必要に応じて招聘)

- * 染色体分析技術の情報共有
- * コンピュータによる画像判定技術(人工知能を含む)に関する知識の共有
- * 染色体異常解析への適用性についての検討と手法の絞り込み

検討

【進捗1】 (概ね計画通り)

1. 染色体線量評価における画像解析研究開発の動向調査・情報収集

調査:

- * 文献調査
- * 染色体線量評価に関連した3つの学会・会議での調査およびヒアリング
 - 国際学会: EPR BioDose 2018(6月、ミュンヘン)
 - 国際会議: WHO BioDoseNet(同上)
 - ISO, Working Group 18(生物線量評価分科会)(同上)
- * 染色体解析技術に関連した2つの学会での調査
 - 国内学会: 第90回日本遺伝学会大会(9月)、日本人類遺伝学会第63回大会(10月)

成果:

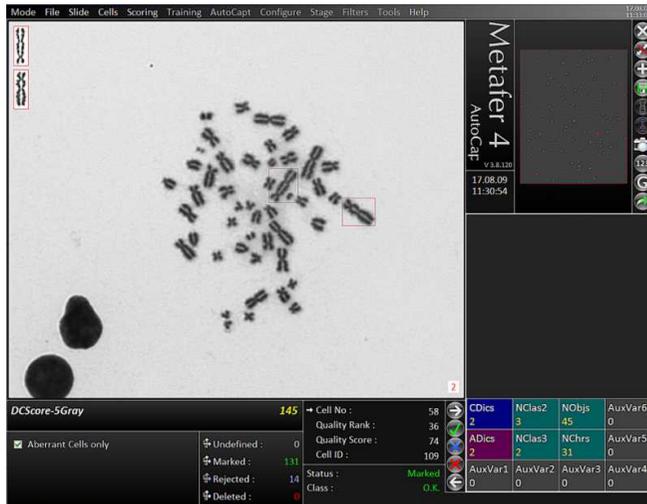
- * 現在、ギムザ染色標本の染色体画像自動分析ソフトウェアの主力はMetaSystems社製。後発のCytoGnomix社製とともに市販されている。PNA-FISH標本の二動原体染色体自動分析ソフトウェアはMetaSystems社製で追加された。染色体ペインティング標本の自動分析ソフトウェアは数藤・高島らが開発している。他のマイナーな開発例を含め、**誤判定・必要細胞数など課題は多く、開発途上で、少数のラボで実用化に向け長期調整中である。いずれの既存ソフトウェアも染色体異常の判別に従来型の機械学習を利用している。**

(注)あらかじめパラメータを決定し、適合した分裂中期染色体像のみを分析する。ラボごとに染色体の凝縮具合や判定基準が異なるため、ラボごとに学習用画像を用意しパラメータを模索する必要がある。

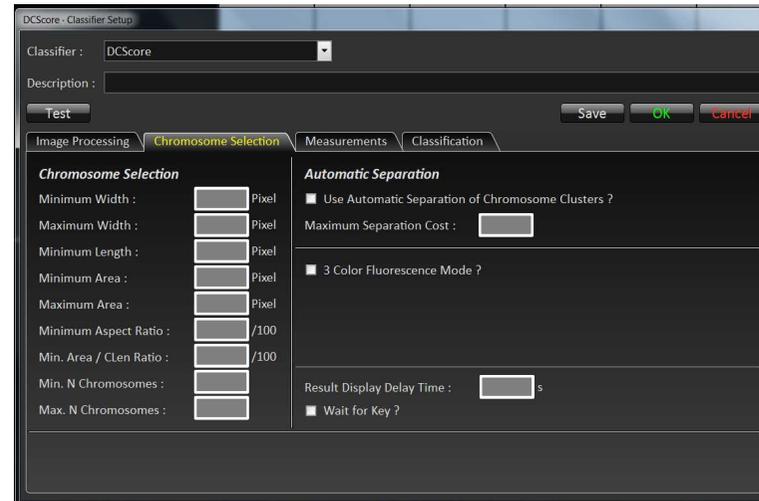
- * 染色体線量評価分野でのさらに進んだ画像解析ソフトウェア開発は未定(開発をすれば、がん関連を優先するという意見)。
- * 染色体研究技術に関連した国内学会(人類遺伝学会、遺伝学会)において、染色体画像解析ソフトウェアに関する新情報はみられなかった。

→ 染色体線量評価におけるAI技術の導入例や研究はみられない。

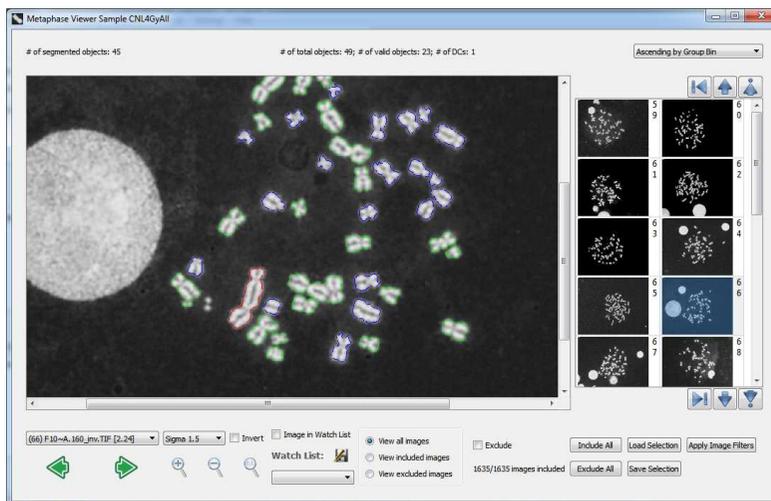
補足図： 染色体解析ソフトウェアの最前線



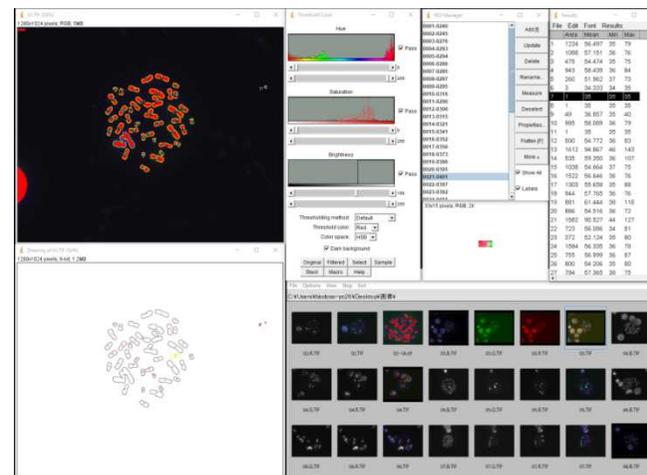
ギムザ染色 / 二動原体染色体の自動解析 (M社)



パラメータ設定画面 (M社)



ギムザ染色 / 二動原体染色体の自動解析 (c社)



染色体ペインティング / 二動原体・転座染色体の自動解析 (数藤・高島ほか、開発中)

従来型機械学習による染色体画像自動解析ソフトウェア

【進捗2】 (概ね計画通り)

2. 人工知能技術を導入した画像判別手法の開発に関する検討

調査:

- * 文献調査・ウェブ情報調査・有識者ヒアリング
- * 人工知能技術に関連した4つの学会・会合での調査
 - 国内学会： 第90回日本遺伝学会大会(9月)、日本人類遺伝学会第63回大会(10月)、
第1回日本メディカルAI学会学術集会(1月)
 - AI関連展示会： シーテック・ジャパン2018(10月)

成果:

- * AIを用いた染色体画像解析の研究報告はみられなかった。医用画像診断支援やゲノムデータを用いた遺伝医療、創薬などへのAIの導入については国家的プロジェクトが産官学連携により進行中。

→ 染色体画像解析におけるAI技術の導入例や研究はみられない。

- * **画像認識ライブラリの情報を収集**し、代表的なA社、B社について重点的に調査し、必要な計算ハードウェアについて把握した。
- * 大小多数の企業から多様な分野でAIを利用したソリューションが提供されている状況が明らかになった。**本格開発において適合するソフトウェア開発を受注可能とおもわれる企業が数社あり、プロトタイプ開発および本開発にかかる費用・期間のおおよそが判明した。**
- * 手書きの染色体異常判定データのデジタル化のために、**AI-OCR(AIを導入した光学的文字認識)**を試用したが、要求水準に達しないため、入力代行業者にかかる経費についても調査し判明した。

【進捗3】 (概ね計画通り)

3. 研究倫理審査等の準備

- * 量研・放医研のヒト由来試料(染色体標本および染色体画像データ)を研究協力者と共有することとなるため、研究倫理審査を受け、承認された。
- * これに基づき、データ共有のための安全性の高いサーバを構築した(2月中に稼働予定)。

4. テスト用の画像ファイルの準備

- * 一部の画像ファイルを用いてCNN(畳み込みニューラルネットワーク)画像解析テストを行い、適した画像ファイル条件について検討した。この経験に基づき改善し、ギムザ染色による画像について二動原体染色体が認識可能かを検討する(今年度内を予定)。
- * ギムザ染色法、蛍光染色法、3色FISH法(染色体ペインティング)の染色体異常検出力を調査し、それぞれの長所・短所を明らかにした。PNA-FISH法による二動原体染色体検出力に関しては、1月に現有の顕微鏡画像解析システムに導入したPNA-FISH二動原体分析機能を用いて2月以降に検証する予定である。
- * 所有の50万枚を超える染色体画像コレクションからテスト用の画像データの選択を進めた。画像データと目視判定記録の紐付け方法を検討し決定した。AI活用に有用とされるサンプル数増大のため、テスト用画像ファイルの準備は次年度継続する。また、今後のAI技術導入試験では従来のギムザ染色法を主とするが、将来的な必要性に備えて他の染色法による画像についても可能性を確認することとする。

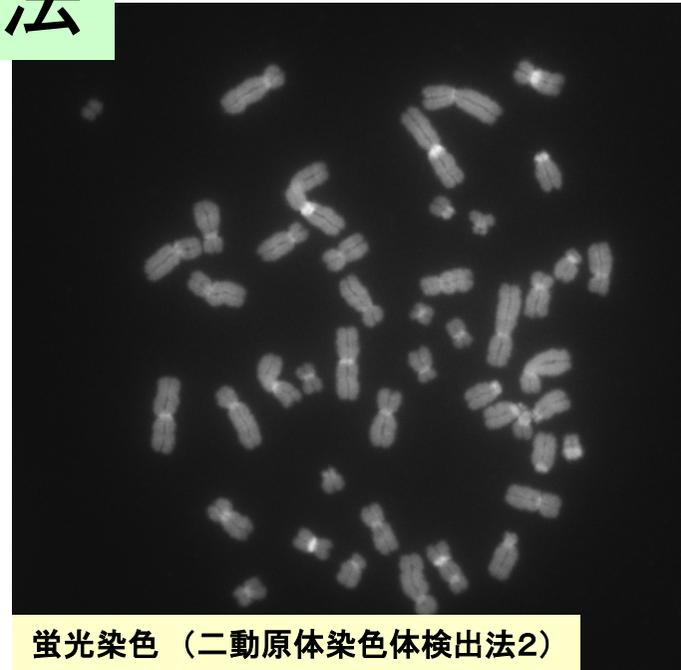
5. 検討委員会の開催 [第1回(8月)、第2回(11月)、第3回(12月)、第4回(3月予定)]

- * 染色体分析技術およびコンピュータによる画像判定技術(人工知能を含む)に関して情報や知見を共有し、検討を行った(前述1~4参照)。染色体異常解析への適用性についての検討と手法の絞り込みについては、今後の試験結果もふまえ更新していくため、次年度¹⁰に継続する。

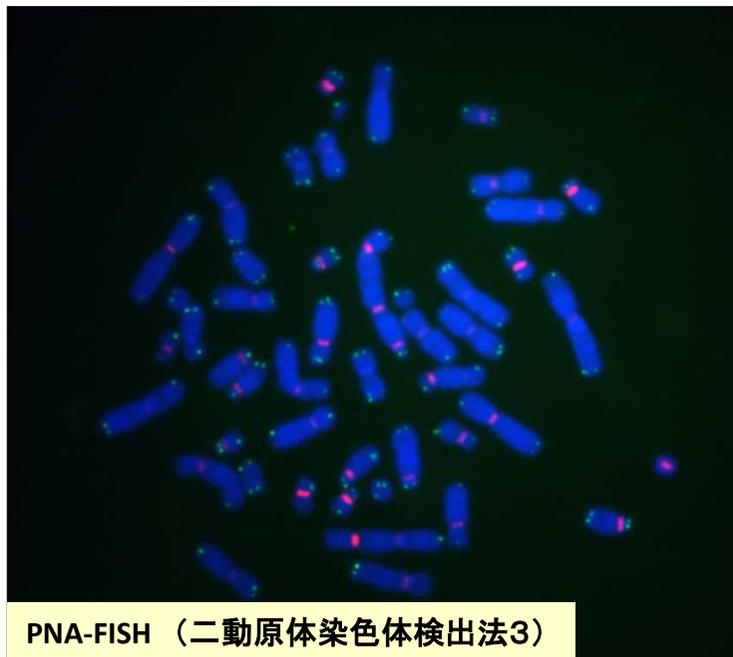
補足図： 各種染色体分析法



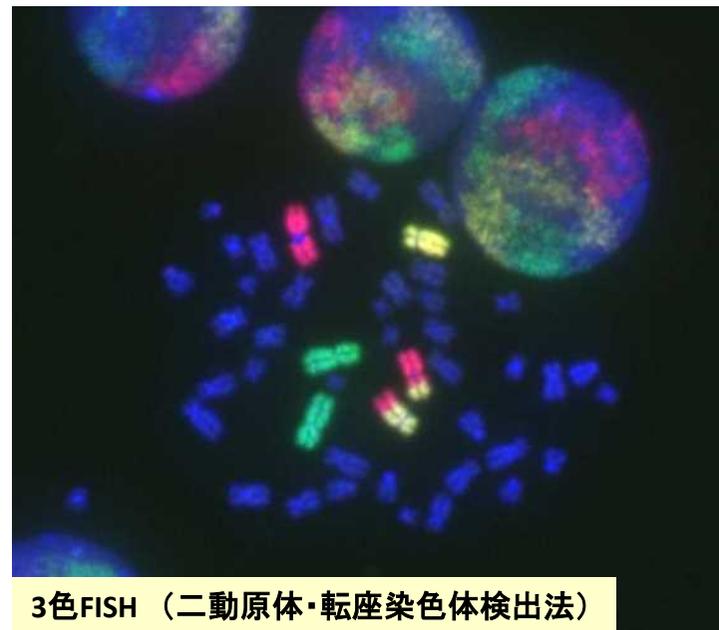
ギムザ染色（二動原体染色体検出法1）



蛍光染色（二動原体染色体検出法2）



PNA-FISH（二動原体染色体検出法3）



3色FISH（二動原体・転座染色体検出法）

【成果】

出版物：

- 1) Kulka U, Wojcik A, Di Giorgio M, Wilkins R, Suto Y, Jang S, Quing-Jie L, Jiaxiang L, Ainsbury E, Woda C, Roy L, Li C, Lloyd D, Carr Z: Biodosimetry and biodosimetry networks for managing radiation emergency. *Radiat Prot Dosimetry* 182(1): 128-138, 2018, doi: 10.1093/rpd/ncy137. [原著論文]
- 2) International Organization for Standardization (ISO): ISO/FDIS 20046: Radiological protection - Performance criteria for laboratories using fluorescence in situ hybridization (FISH) translocation assay for assessment of overexposure to ionizing radiation (ISO, 2018). (Y. Suto as a P-member of Working Group 18, ISO/TC85/SC2) [国際標準化機構 (ISO) 文書]

発表：

- 1) Y. Suto. Individual difference of chromosome aberrations in accidentally exposed workers. ICRP-QST-RERF Workshop on Individual Response to Ionizing Radiation (東京、2018年12月12日) [International Commission on Radiological Protection (ICRP) の会合 招待講演]
- 2) Y. Suto. Case report and network activity in Japan. The 5th Coordination Meeting of the World Health Organization (WHO) BioDoseNet (ミュンヘン、2018年6月11日) [WHOの会合 依頼講演]
- 3) Y. Suto et al. Cytogenetic biodosimetry of plutonium radiation-exposed workers. EPR BioDose 2018 (ミュンヘン、2018年6月11～15日) [国際学会 ポスター]
- 4) Y. Suto. Biodosimetric Strategy for Radiation Emergency Medicine in Japan. NCT CBRNE Asia-Pacific 2018 (東京、2018年5月28～30日) [国際学会 招待講演]

【自己評価】

| 評価の視点 | 自己評価 | コメント |
|--|---|---|
| <p>評価時点までの研究の実施が研究計画に沿って行われているか</p> | <p>1 計画を上回る 2 概ね計画どおり 3 計画を達成できない 4 計画を達成できないが代替手段によって今年度の目標を達成した</p> | <ul style="list-style-type: none"> ・ 必要な情報収集および環境準備を計画通り実施した。 <ul style="list-style-type: none"> - 本研究に対する先行研究が無いことを確認した。 - 本研究に必要なレベルの(人工知能技術を導入した画像判別のための)機材の準備および研究倫理審査の承認を完了した。 ・ 各種試験により、今後のAI導入試験に必要な画像データの準備が可能となり、開始できた。 <ul style="list-style-type: none"> - 各種染色体分析法による画像データの検出力を確認し、AI導入試験に用いる染色法を決定した。 - AIを導入した光学的文字認識手法の試用により、画像判定の手書きデータと画像データとの紐付け方法を決定した。 - AI導入試験の予備テストにより、本研究に適した画像ファイルの条件がより絞り込めた。 |
| <p>今年度の進捗や達成度を踏まえて、次年度の研究計画に変更が必要か</p> | <p>1 必要ない 2 軽微な変更が必要 3 大幅な変更が必要</p> | <ul style="list-style-type: none"> ・ 軽微な変更点 <ul style="list-style-type: none"> - 検討委員について、初年度の進捗に基づき、次年度には統計数学やデータに基づく危機管理に関する専門家として新たに1名程度の追加を予定する。 |

【次年度計画】

1. 人工知能技術を導入した画像判別手法の開発に関する検討

《前年度につづき第3四半期まで》

- * 研究開発動向および情報の更新
- * テスト用画像を用いた試験

(注)人工知能技術を導入した機械学習(ディープラーニング)による画像判定プログラムの使用テストを実施する。
染色体および染色体異常の認識精度や実行速度などを評価軸として有効性の検討を行う。

2. テスト用の画像ファイルの準備

《前年度につづき第2四半期まで》

- * テスト用の画像データの選択と目視判定結果の紐付け(画像検討会 6回程度)

3. 検討委員会の開催 (4回程度)

《前年度につづき第3四半期まで》

- * 染色体分析技術およびコンピュータによる画像判定技術(人工知能を含む)に関する知識の更新
- * 1. の試験結果に基づく染色体異常解析への適用性についての検討と手法の絞り込み

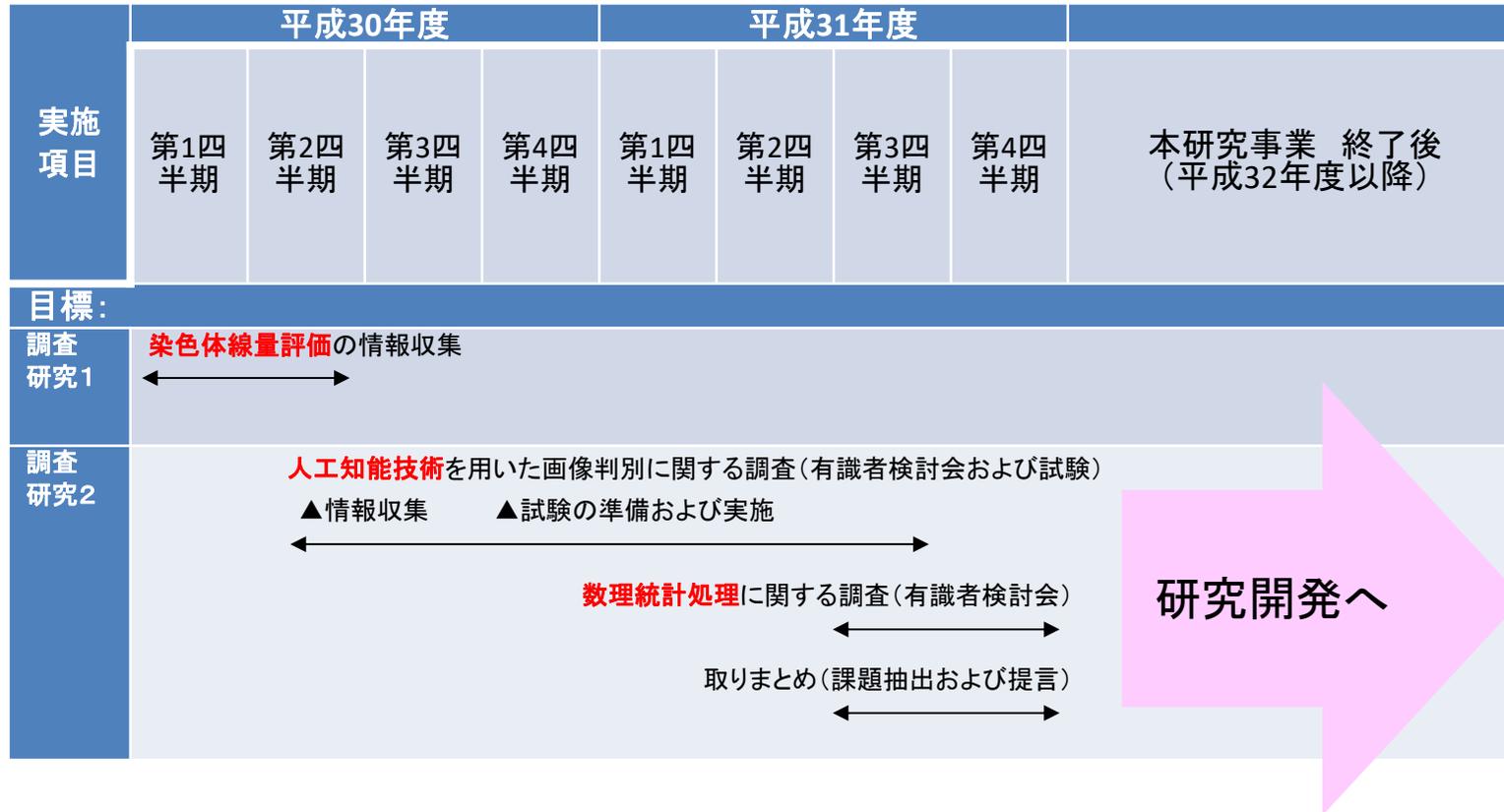
《第3～4四半期》

- * 画像判定結果の数理統計学的なデータ処理法・線量評価法に関する検討

《第3～4四半期》

- * 総括(染色体線量評価のための画像判別技術開発の提案)

ロードマップ



予備

染色体線量評価法におけるAI等活用の可能性

検討方法

これまで多量に蓄積されたヒトリンパ球染色体画像と解析結果を用いていくつかの方法でAI学習させ、ヒトの目による判定結果と比較し、有用性を検討する。

ギムザ染色画像

- 細胞周期の違いの影響
- 形態による解析

FISH画像 (PNA, 3-color の2種類)

- 蛍光発色による明瞭な染色体像
- カラーと形態による解析
- ハイブリダイゼーションのステップ

* 実験者・検査者によるばらつき
… 実験手技、画像判定
= ラボ内およびラボ間のハーモナイゼーションが困難

AIによる画像認識

- 既存のAI学習開発用ライブラリはどこまで利用可能か？
- ギムザ染色、FISHでは総合的にどちらが有用か？ あるいは併用の可能性は？

これまでに蓄積されたヒト染色体画像と解析結果を用いていくつかの方法で学習させ、可能性(有用性)を検討する。

→ 有用性が認められれば、精度・速度向上や利用しやすいユーザインタフェースなど、本格的な開発へ。 17