

放射線安全規制研究戦略的推進事業費
(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) 事業

平成 30 年度事業成果報告書

平成 31 年 3 月

国立研究開発法人 量子科学技術研究開発機構

本報告書は、国立研究開発法人 量子科学技術研究開発機構が実施した「平成30年度放射線安全規制研究戦略的推進事業費（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）事業」の成果を取りまとめたものです。

目 次

1. 研究の概要	5
2. 研究の背景と目的	7
3. 平成 30 年度 研究実施体制	9
4. 平成 30 年度 研究計画	11
5. 平成 30 年度 研究成果	13
5-1. 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	13
5-2. 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	15
5-3. 検討委員会の開催	19
5-4. 研究倫理審査等の準備	20
5-5. テスト用の画像ファイルの準備	21
5-5-1. 染色体異常検出力の比較試験	21
5-5-2. テスト用の画像ファイルの準備	23
6. まとめ	25
7. 平成 31 年度の展開	27
8. 参考文献	28
9. 成果発表	29
10. 資料	31
資料 1 : 海外調査報告	31
資料 2 : 第 90 回日本遺伝学会大会 報告	37
資料 3 : 日本人類遺伝学会第 63 回大会 報告	39
資料 4 : 第 1 回メディカル AI 学会 報告	45
資料 5 : 第 1 回情報収集（ヒアリング） 報告	47
資料 6 : 第 2 回情報収集（ヒアリング） 報告	48

資料 7 : AI 開発関連企業の調査 報告.....	50
資料 8 : 第 1 回研究会合 議事概要.....	51
資料 9 : 第 2 回研究会合 議事概要.....	53
資料 1 0 : 第 3 回研究会合 議事概要.....	54
資料 1 1 : 第 4 回研究会合 議事概要.....	56
資料 1 2 発表概要 (ICRP-QST-RERF Workshop on Individual Response to Ionizing Radiation)	58
資料 1 3 研究発表資料 (世界保健機関 生物線量評価ネット会議)	60
資料 1 4 研究発表資料 (NCT)	68
資料 1 5. 原子力規制庁 平成 30 年度研究成果報告会 発表資料.....	69

1. 研究の概要

本研究は、染色体線量評価における染色体異常の判定の標準化を実現するために、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。

染色体線量評価とは、放射線の線量が細胞 1 個当たりの染色体異常生成頻度と相関があることに基づいてなされる。具体的には、あらかじめ健常人末梢血リンパ球の *in vitro* 照射実験によって線量と染色体異常生成頻度の関係曲線（検量線）を作成し、患者の染色体異常頻度を当てはめて被ばく線量推定する。実際に放射線医学総合研究所（現 量子科学技術研究開発機構放射線医学総合研究所、以下、量研 放医研という）では東電福島第一原発事故（2011 年）で緊急時作業員の線量評価を実施し、被ばく医療に貢献した（参考文献 1）。

染色体線量評価手法は、標本自動作製装置の開発、顕微鏡画像撮影の自動化といった技術革新により高速化されたが、正確な染色体画像判定の部分は熟練検査者の目視判断に頼っており、患者 1 人当たり 1000 細胞以上の観察、2 日以上に従事を要する。原子力災害をはじめとする多数の被災者が発生する被ばく事故では多くの熟練検査者の協力が必要である。しかし、プロトコルの国際標準化（参考文献 2, 3）と 20 年以上続けられてきた努力にも関わらず、ラボ間や染色体分析者間の判定差違をなくすことはできていない。このように熟練者の養成は困難であり、染色体線量評価において、染色体異常の画像判定の標準化が最大で喫緊の課題である。

一方、近年、分子細胞遺伝学の発展により染色体異常の判別のための染色方法の選択肢が増えた。並行してコンピュータによる画像認識技術の発達も著しく、特に、人工知能技術による機械学習を採り入れた画像識別手法の開発は目覚ましいものがある。

そこで本研究では、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（有用性と限界）を検討する（図 1, 2）。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、人工知能技術の研究者、数理統計学の研究者など、諸分野の専門家の英知と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。

なお、本研究ではヒト試料から取得した画像ファイルを利用するため、必要に応じて、所属機関倫理委員会における承認手続き・試料提供者の同意取得確認や材料移転契約を行

う。

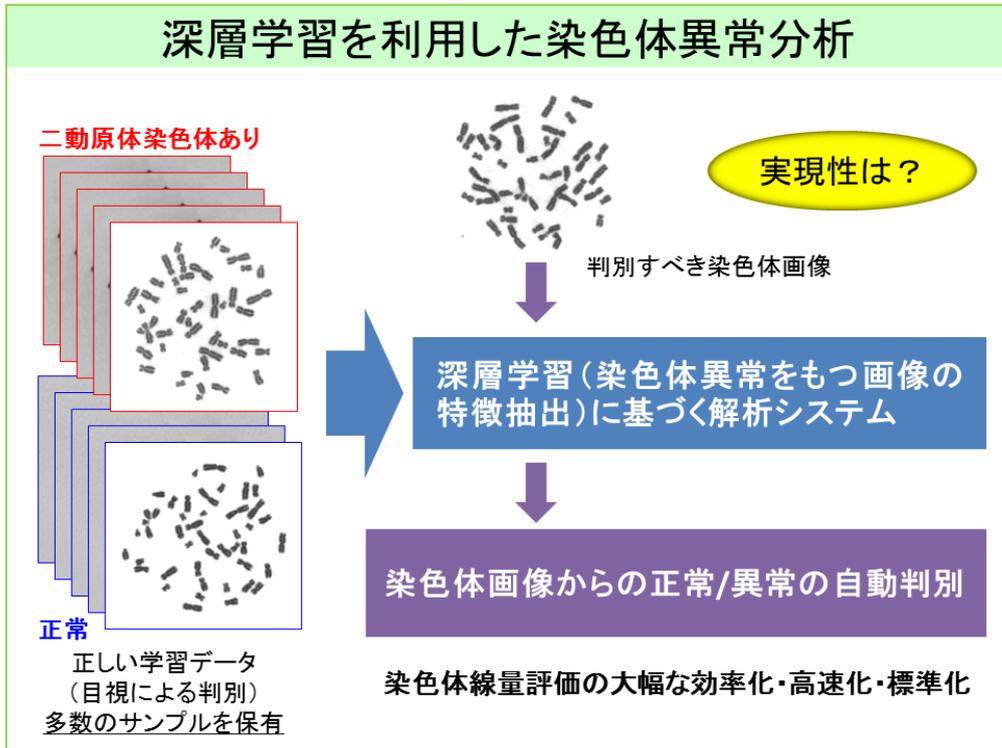


図 1. 染色体画像解析への人工知能技術導入の可能性

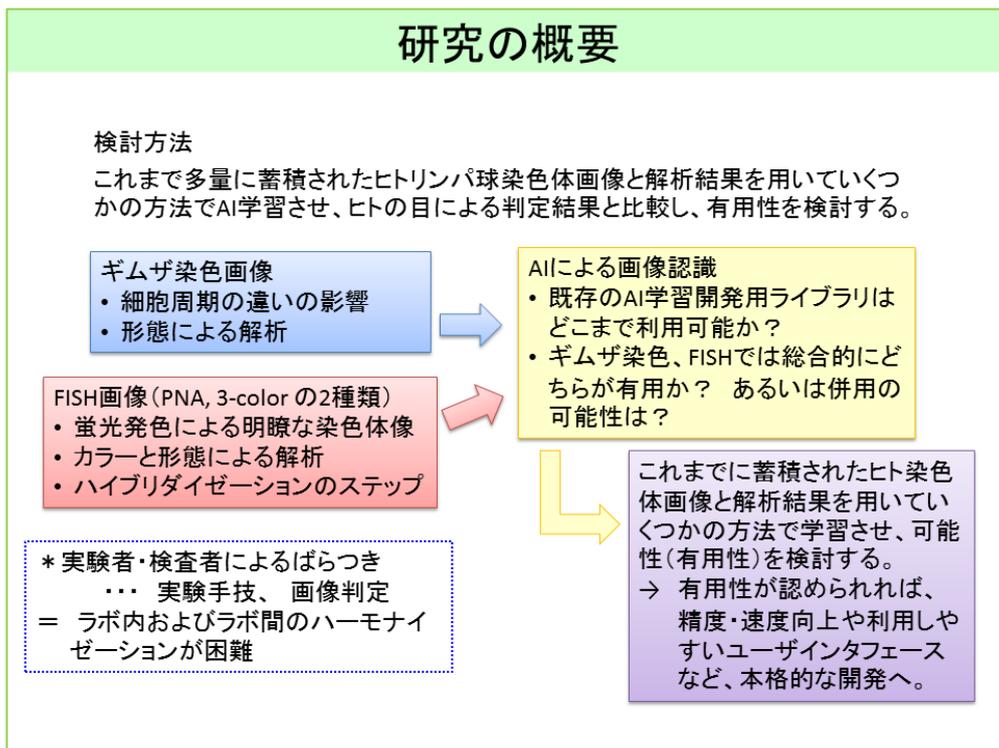


図 2. 研究の概要

2. 研究の背景と目的

2-1. 研究の目的・目標

本研究では染色体線量評価における染色体異常の判定の標準化を実現するために、画像解析技術の調査および評価を行い、課題抽出し、画像解析手法の開発案を提示することを目標とする。

【年度目標】

- 平成 30 年度：①線量評価のための染色体画像解析技術に関する情報収集・検討
②人工知能技術を用いた画像判別手法に関する情報収集・検討
- 平成 31 年度：③②つづき
④数理統計学的なデータ処理法に関する検討
⑤総括（染色体線量評価のための画像判定技術開発の提案）

2-2. 背景・必要性

染色体線量評価は、標本の自動作製装置、顕微鏡画像の自動撮影装置といった機器開発により高速化されたが、正確な染色体画像判定は熟練検査者の目視に頼っており、被検者 1 人の線量評価に 2 日以上要する。複数の被災者が発生する原子力災害等では多くの熟練者の協力が必要だが、養成は困難で、検査者により判定基準にブレが生じる。染色体線量評価では染色体異常の画像判定の標準化が最大で喫緊の課題である。

2-3. 特色・独創的な点

本研究では、従来のギムザ染色標本だけでなく、蛍光 *in situ* ハイブリダイゼーション (FISH) 標本から得た染色体画像も検討対象とする。前者からは形態的異常しか検出できないが、後者では染色体の特定塩基配列への結合性が高い蛍光標識プローブをハイブリダイズさせるため、染色体異常を正確に検出することができる。国際標準化機構は今後 FISH 標本による染色体異常検出が主流となるとしている（参考文献 4、および【資料 1】の(iii)参照）。

また、本研究では画像解析手法を検討するために、ヒト染色体画像を用いた評価試験を実施する。画像認識における機械学習では、学習させる画像数の多さが正確な認識に大きく寄与することが知られている。主任研究者らは既に様々な個体の染色体標本や、目視判

定済み染色体画像ファイル（50 万枚以上）を有している。実験的にガンマ線照射した試料（0～15 Gy）と被ばく患者の試料がある。このように質・量ともに豊富な試料を有するラボは世界でも稀である。

2-4. 期待される成果

本研究では、染色体線量評価において最大で喫緊の課題となっている染色体異常の画像判定の標準化を目指して、現存する技術を調査し、最適な標本染色技術と有用かつ実現可能なコンピュータ画像判定技術を検討し、画像判定技術開発案を提示する。染色体画像の品質評価や品質の違いによる推定線量の信頼度評価といった課題への数理統計学的な対応（処理法）を検討する。

本研究の成果は、膨大な染色体画像ファイルのコレクションを機械学習材料として活用して実際にコンピュータ画像判定技術を研究開発することで、染色体異常の画像判定の均質化と高速化の達成につながる。染色体判定基準が標準化されることにより、従来ラボごとに用意せざるを得なかった線量評価のための線量効果曲線式（線量を横軸、染色体異常頻度を縦軸にした検量線）が一元化され、異なる検査者や異なるラボの間で共有可能となる。以上により、線量評価の安定化と高速化が実現する。検査者の育成も容易となり、持続可能で現実的な染色体線量評価の仕組みと国内ネットワーク作りが可能となる。さらに国際標準化機構で採択されれば、アジア地域のネットワーク作りやより広い国際的なネットワーク作りにも貢献することとなる。これらの成果が実現に至れば、国内外で被ばく事故が発生した際には公衆を含む多人数被ばく者に対しても、迅速な生物線量評価が可能となると考えられる。

3. 平成 30 年度 研究実施体制

【主任研究者】

数藤 由美子 (量子科学技術研究開発機構放射線医学総合研究所
生物線量評価研究チームリーダー)

【研究協力者】

長田 直樹 (北海道大学大学院情報科学研究科 准教授)
瀧川 一学 (北海道大学大学院情報科学研究科 准教授)
弓 至 (北海道大学大学院情報科学研究科 修士課程 1 年)
平井 百樹 (東京大学 名誉教授)
野里 博和 (産業技術総合研究所人工知能研究センター 主任研究員)

【研究参加者】

高島 良生 (量子科学技術研究開発機構放射線医学総合研究所 主任研究員)
穂山 美穂 (量子科学技術研究開発機構放射線医学総合研究所 技術員)
栗原 治 (量子科学技術研究開発機構放射線医学総合研究所
計測・線量評価部長)

(注) 以下、本研究にたずさわる研究者の機関名として、次の略称を用いることとする。

量子科学技術研究開発機構： 量研

北海道大学： 北大

東京大学： 東大

産業技術総合研究所： 産総研

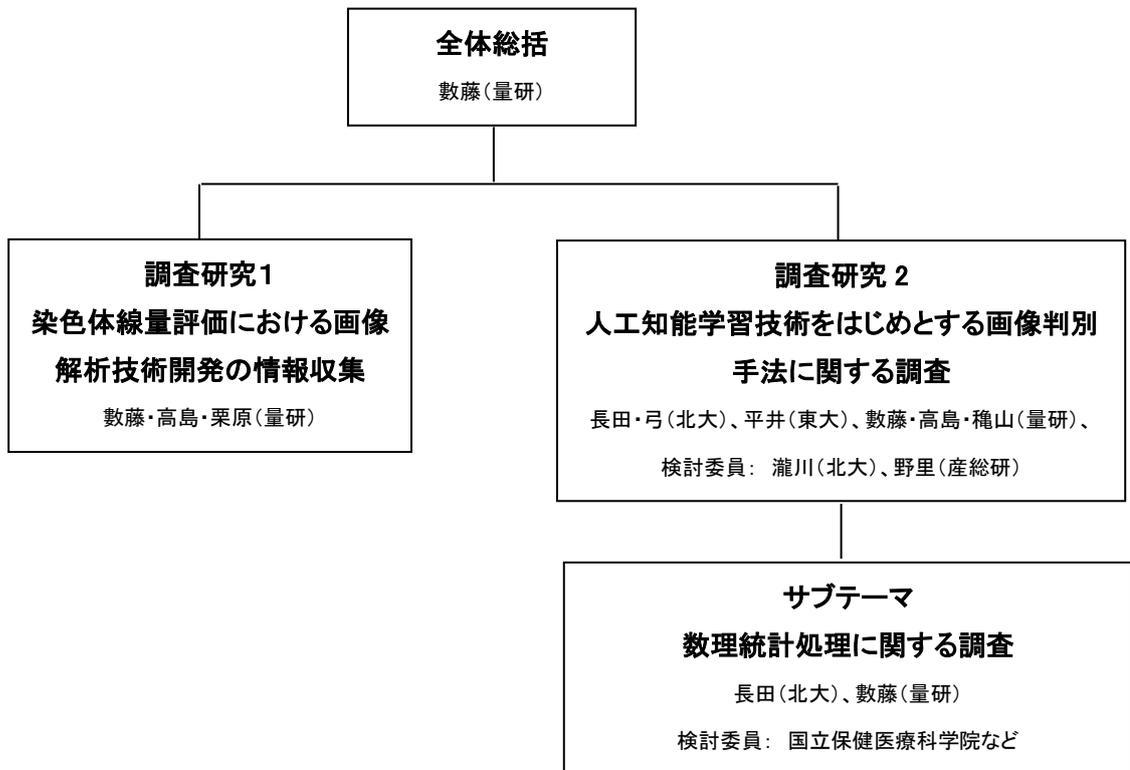


図3. 研究実施体制

4. 平成 30 年度 研究計画

本研究は平成 30 年度から平成 31 年度の 2 カ年で実施する予定であり、初年度となる平成 30 年度は、第一に線量評価のための染色体画像解析技術に関する情報収集・検討を行い、第二に人工知能技術を用いた画像判別手法に関する情報収集・検討を行うこととする。具体的には以下の通りである。

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

①- 1. 市販の染色体解析ソフトウェアの情報収集

①- 2. 国内学会、国際学会（ドイツ、6 月）参加

* 開発企業（ツァイス社等）および研究開発者へのヒアリングを含む。

①- 3. 国際標準化機構（ISO）および世界保健機関（WHO）の染色体線量評価会議（ドイツ、6 月）出席

* 国際標準プロトコールの検討と確認（ISO に委員として出席し、ギムザ法による二動原体分析プロトコールの改訂、同法による多検体対応プロトコールの改訂、FISH 法による転座分析プロトコールの完成、次期課題策定等を行う）。

* 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の情報交換

①- 4. 文献調査

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

②- 1. 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（産業技術総合研究所人工知能研究センターなど）

* 文献調査

②- 2. 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

③検討委員会の開催（染色体解析、線量評価、人工知能、画像解析、数理統計学等、各分野の研究開発者・専門家を必要に応じて招聘）

③- 1. 染色体分析技術の情報共有

③- 2. 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

③-3. 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

④研究倫理審査等の準備

④-1. ヒト試料（染色体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（倫理審査・同意取得、材料移転契約等）を調査し、実施する。

⑤テスト用の画像ファイルの準備

⑤-1. 染色体異常検出の精度評価

*FISH法とギムザ染色法の比較により各染色法の検出精度や限界を明らかにする。

⑤-2. テスト用の画像データの選択

⑤-3. テスト用の画像データと目視判定結果の紐付け

5. 平成 30 年度 研究成果

5-1. 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：

- ① 文献・ウェブ情報調査
- ② 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【資料 1】
国際学会： EPR BioDose 2018（平成 30 年 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）
- ③ 染色体解析技術に関連した 2 つの学会での調査
第 90 回日本遺伝学会大会（平成 30 年 9 月）【資料 2】
日本人類遺伝学会第 63 回大会（平成 30 年 10 月）【資料 3】

成果：

- 1) 染色体画像自動分析ソフトウェア開発の現状および動向（①、②）【資料 1 参照】

*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（図 4）。

*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。

*開発者・開発企業に対する、開発用標本の提供者（研究者）が判明した（ドイツ、イギリス、カナダ、ギリシャ等。詳細は【資料 1】注 5 を参照。）現在も精度テストが続けられている。

*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（厚生労働省委託研究事業）（図 4）。

*他のマイナーな開発例（弘前大学等）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。いずれの現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。すなわち、あらかじめ人間がパラメータを決定し、適合した分裂中期染色体像のみ分析される。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。

2) 人工知能技術の導入 (①、②、③)【資料1～3 参照】

*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の具体的な予定はみられなかった。

*いずれ開発をするとすれば、がん関連の画像診断および臨床細菌学における診断への支援優先するという意見はあった。その後、それらのシステムを応用して、あるいはその開発経験を生かして、染色体画像解析用のプログラムを開発することはあり得るとのことであった。

*染色体研究技術に関連した国内学会（日本遺伝学会、日本人類遺伝学会）において、染色体画像解析ソフトウェアに関して人工知能技術を導入した新情報はみられなかった。

3) まとめ

染色体線量評価における人工知能技術の導入例や研究は未だみられない。

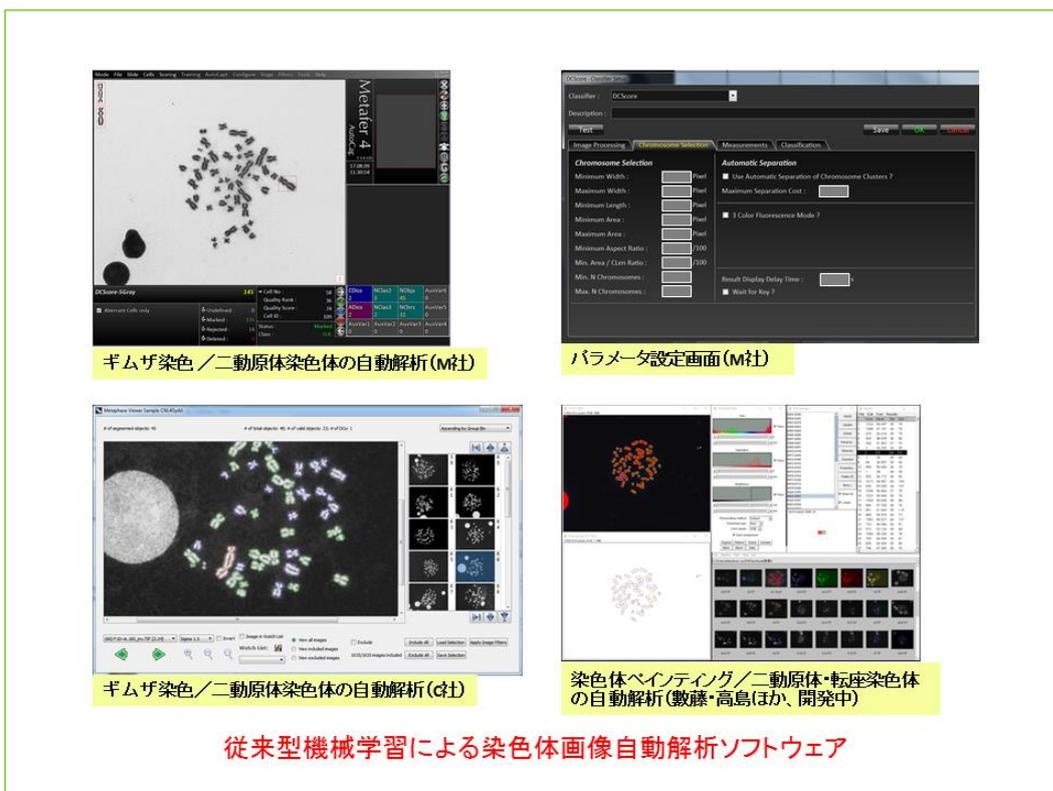


図4. 染色体解析ソフトウェアの最前線

5-2. 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1： 他分野で実用化されている手法の調査

調査2： 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

① 人工知能技術に関連した学会での調査

国内学会： 第90回日本遺伝学会大会（平成30年9月）【資料2】

日本人類遺伝学会第63回大会（平成30年10月）【資料3】

第1回日本メディカルAI学会学術集会（平成31年1月）【資料4】

② 文献調査・ウェブ情報調査・ヒアリング

AI関連展示会： シーテック・ジャパン2018（平成30年10月）【資料7】

AI・業務自動化展（平成30年10月）【資料7】

第1回情報収集（ヒアリング）（平成30年10月）【資料5】

第2回情報収集（ヒアリング）（平成31年3月）【資料6】

③ 手書きデータの電子化に関する調査 AI-OCR（AIを導入した光学的文字認識）調査

④ 畳み込みニューラルネットワーク（CNN）画像解析の染色体異常解析への適用調査

成果：

1) 他分野で実用化されている手法の調査（①、②）

*関連学会における情報収集として、日本遺伝学会（9月）および日本人類遺伝学会（10月）の学会発表（【資料2, 3】参照）においては現在のところAIを用いた染色体画像解析の研究報告は見られなかった。一方で、複数種類の大量のテキストデータ（全ゲノムシーケンスデータ・カルテ情報・治療薬情報等）を組み合わせた診断支援システム開発や、顔貌異常診断・筋病理診断における画像データを用いた診断支援システム開発において、AI導入試験の報告がみられ（【資料2, 3】参照）、今後、診断におけるAI導入は

拡大することが示された。特に、筋病理診断支援の研究は、症例数の制約により教師データが少ない、がん細胞の有る無しといった大まかな判別ではなく非常に類似した2種類の対象像の判別が必要、エキスパートによる画像診断が必要でかつエキスパートの人

数が少ない、など、本研究の対象の特徴との類似点があり、画像データの準備（クロッピング方法、アノテーション方法、テスト用画像枚数など）を検討する上で参考になった。

*メディカル AI 学会（平成 31 年 1 月）では、実際に多数の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 の導入が、国家的プロジェクトを含め、産官学連携により進行中であることが分かった（【資料 4】参照）。また、AI の医療分野での活用に法的整備が追いついていない状況があるが、最近厚生労働省がいくつかの方針を示していることがわかった。「人工知能（AI）を用いた診断、治療等の支援を行うプログラムの利用と医師法第 17 条の規定との関係について（課長通知）」等である。米国では医師の介在なしに診断可能な糖尿病網膜症診断装置が昨年 FDA 承認されている。

*産総研・人工知能研究センターにおける、医療診断支援としての画像認識技術、および土木分野でのトンネル壁面打音検査における音響解析技術についての開発手順が紹介された【資料 6】。技術力の高い日本の産業界では、非常に稀な異常（不良品、不良箇所）の検出を行うという特徴があること、また医療分野では、学習用の異常データが少ないという特徴があることがわかった。それぞれの研究開発例は本研究で大いに参考にする。より具体的には、正常データから特徴量を抽出し、それと観察データとの距離を見ることにより、これまで出てきたことのないパターンを検出する、という手法や、転移学習という手法を用いることが適用可能と期待される。

以上より、

- ・染色体画像解析における AI 技術の実際の導入例や研究は未だみられない。
- ・医用画像診断支援研究で、教師データの準備について参考になるものがある。
- ・使用目的の明確化と、教師データの質・量が非常に重要である。

ということがいえる。

2) 本研究開発に必要な要件と手法についての調査

*画像認識ライブラリの情報を収集し、代表的な 2 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（【資料 5, 7】参照）。

*予備試験として、畳み込みニューラルネットワーク（CNN）画像解析による染色体画像解析を実施した。CNN 学習用に用意された画像コレクションの中から学習・解析に適さない染色体画像の識別を試みたところ 100%の識別が可能であった。メタフェーズ画像の画素数は1枚あたり約130万（1280×1024ピクセル）あり、メタフェーズの存在しない領域が広い。今後の開発にあたっては、計算量を削減するために用意された染色体画像をクロッピングし余白を除去することとした。実際に試してみたところ、画素数約130万ピクセルから514ピクセルまで落とすことができた（【資料6】参照）。染色体標本画像では、染色体の近接や重なりが起こると染色体の機械認識が困難になる可能性があるため、機械認識に適した標本の作製方法などについて、第3回研究会合にて新たな手法の可能性が議論された。

*続く予備試験として、染色体領域の検出がディープラーニングによって可能であるかどうかを評価した【資料11】。CNNを用いた画像判別においては、一度に処理できる画像のサイズ（画素数）にある程度の制限が存在するため、ギムザ染色による二動原体検出のような微小な変異を判別するには、学習・判別に用いる画像データのサイズを適切に調整する必要がある。そのため、顕微鏡下で撮影された染色体全視野画像から、染色体を含む領域だけを抽出することにより、学習制度を向上させることができると考えられる。

これらを踏まえて、異常検出の前段階として、U-Netを用いたセマンティック・セグメンテーションを行い、染色体領域の検出がディープラーニングによって可能であるかどうかを評価した。通常のギムザ染色画像300枚を学習およびテストデータとして、U-Netを用いて染色体領域のセマンティック・セグメンテーションを行った。図5において、左が予測に用いたテストデータ、右が予測結果であり、染色体以外の核やノイズが除去されていることが分かる。10回の交差検定を行い、平均0.993、標準偏差0.004のDice係数を得た。平均としては非常に高い予測効果が得られたが、Dice係数が比較的低い予測結果においては、ノイズ等が染色体と認識視されている例もあり、ファイン・チューニングが今後必要になることが求められる。ただし、本処理は異常判別のための前処理であるので、第4回研究会合での検討【資料11】で、Dice係数が低いものについては異常検出に用いないなどとすることによって対処が可能であることが検討された。また、教師用画像データを順次増やしていく度に試用精度を上げていくこととした。

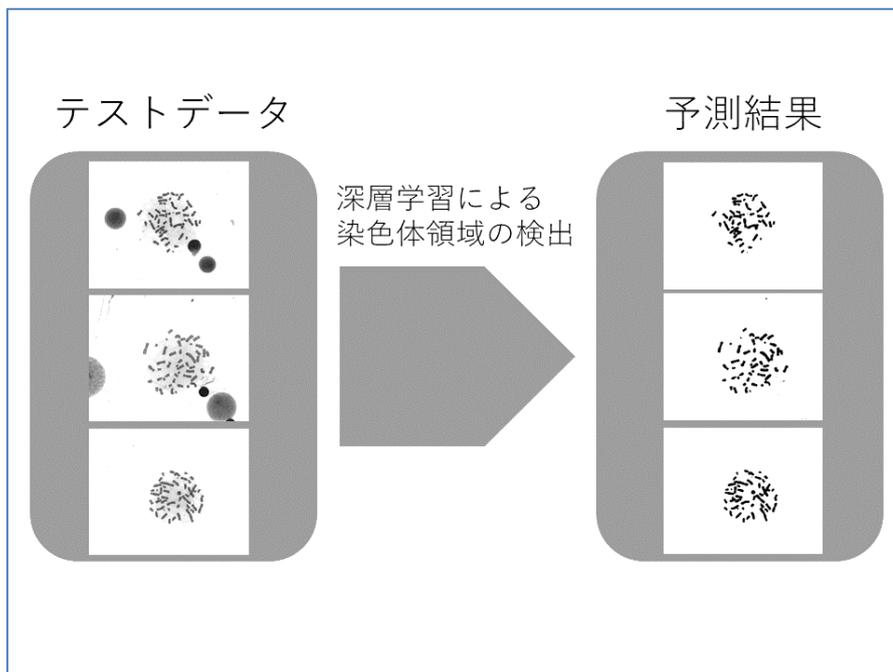


図5. 染色体領域の検出例

*今後の開発にあたっては開発環境にこれまで以上の計算力が必要なことから、ディープラーニング用のスーパーコンピュータの利用などの可能性について検討し、来年度継続申請時にはその予算を計上することとした（【資料6，9】参照）。

*企業等の動向調査から、大小多数の企業が多様な分野で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【資料7】。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。開発スケジュールの一例を以下に示す。

○開発スケジュールの一例

- | |
|--|
| ① 画立案：コンセプト立案、AI導入方針の策定、技術リサーチ、PoC開発計画策定 |
| ② PoC開発：AIの精度検証、プロトタイプ開発 |
| [ここまでの1~3ヶ月、300万円~700万円] |
| ③ プリケーション開発：実際のサービスへ組み込むためのウェブ/システム開発 |
| ④ 守運用：サービスのリリース後のモデルチューニング、精度向上など |
| [ここまでのプラス500万円以上] |

(注：PoCとは、Proof of Conceptの略で、実証実験を意味する。)

*手書きの染色体異常判定データ（図6）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（【資料5，7】参照）。複数社の製品を用いて手書きデータのデジタル化をテストした結果、P社、M社、G社、F社の製品が比較的認識精度が高かったものの目視確認が必要で、要求水準に達しなかった。それに代わる手法として、入力代行業者にかかる経費について調査した。一例では、500円/データシートで、記号対応は別途費用発生する場合があるとのことである。第3回研究会合（平成30年12月開催）【資料10】において費用と効果からみて、AI-OCR技術が現状の場合、入力代行業者へ来年度以降外注することが適当との提案がなされた。さらには、画像上に直接アノテーションを付ける方法も検討された。アノテーションを容易にするソフトウェアや代行業について現在調査中である。

	meta. No.	chr. No.	cent.No	Tri	Dio	Rc	Ra	Frg	Min	Mar	Remarks
1	0001	46			2			3			
2	0003	46			1			1			
3	0004	46			2			2			
4	0005	47			1			2			
5	0011	47			2			1			
6	0012	47			3			3			
7	0013	45									
8	0019	45			1			1			
9	0021	46			3			2			
10	0024	46			3			3			
11	0027	48			1			4			
12	0032	48			5		2	3			
13	0036	45			1			2			
14	0041	47			4			3			
15	0042	47			4			4			
16	0043	47			3			3			chr
17	0045	45			1			1	1		
18	0047	47			1			4	1		1chr x 1
19	0049	45									
20	0053	45			2			1			
21	0055	48			1			3			
22	0056	47						2			
23	0057	48				1		4			
24	0059	46			1			4			
25	0064	46			3			1			
26	0066	46						1			
27	0068	47									
28	0070	46			1			3			
29	0072	45									
30	0078	47			1			2			
31	0079	46			3			2			
32	0080	45			1			2			

図6. 染色体分析のデータ例（手書き記録）

5-3. 検討委員会の開催

*主任研究者、研究協力者、研究参加者、PO、PO補佐による研究会合を開催した〔第1回（平成30年8月20日）【資料8】、第2回（11月13日）【資料9】、第3回（12月26日）【資料10】、第4回（平成31年3月26日）【資料11】、各3時間〕。

*研究会合においては、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（5-2. 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、次年度に継続する。

5-4. 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（平成31年2月）（図7, 8）。



図7. ヒト染色体画像のコレクション共有

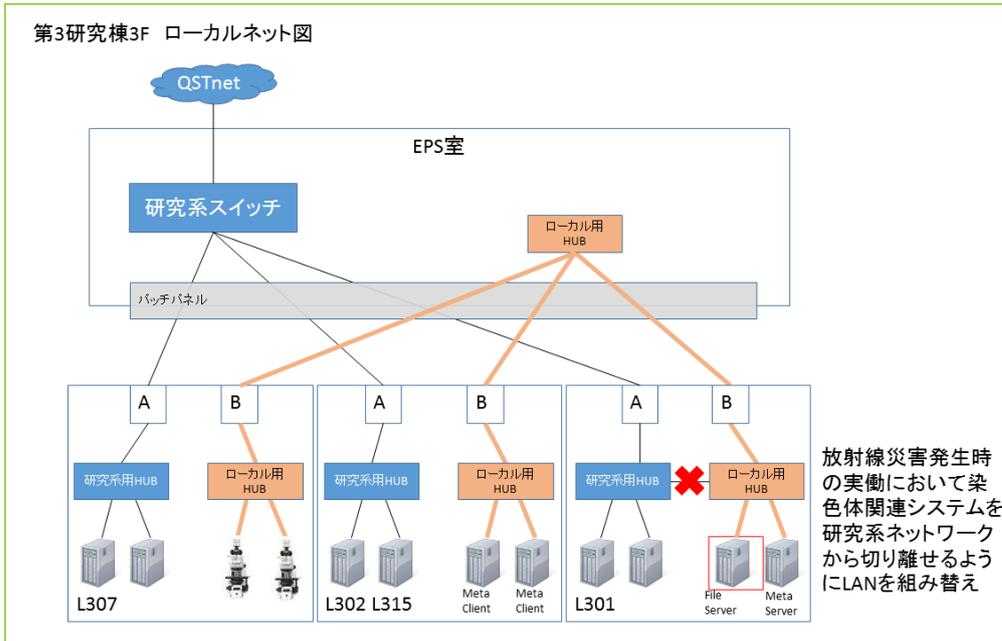


図8. 放医研ローカルネットワークの構築

5-5. テスト用の画像ファイルの準備

5-5-1. 染色体異常検出力の比較試験

*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）（図9 参照）の染色体異常検出力を調査し、それぞれの長所・短所を調査した。

(1) 二動原体染色体分析比較

ギムザ染色および蛍光染色（DAPIを使用）で二動原体染色体異常の検出比較を行った。その結果、採用可能なメタフェーズ数は、DAPI染色で90%以上、ギムザ染色で50~65%と、DAPI染色の方がよりデータ採用可能なメタフェーズ数が多い（採択率が高い）ことが示唆された。また、照射線量が高くなると、ギムザ染色ではDAPI染色より異常判定の頻度が高くなる（誤判定が増える）ことが示唆された。複雑な染色体異常の頻度が高くなるためと考えられる。

標本1枚当たりにかかるおおよその染色費用は、購入試薬の種類（粉末試薬、調整済み

液状試薬などの違い) によるが、ギムザ染色で 100 円未満、DAPI 染色で 400 円以下である。

(2) 交換型染色体異常分析比較

3 色 FISH 法および M-FISH 法で交換型染色体異常の検出比較を行った。その結果、3 色 FISH 法の方が M-FISH 法より検出力が高いことが示唆された。小サイズの異常部位の検出精度が高いためと考えられる。

標本 1 枚当たりにかかるおおよその費用は、ラボ内で自作するか市販品利用するかで大きく異なる。市販品でも購入単位で大きく異なってくる。市販品を最小単位で購入する場合、3 色 FISH 法で 4,000 円程度、M-FISH 法で 30,000 円程度である。なお、購入単位が大きいかいほど標本 1 枚当たりに要する価格は低くなる。

(3) まとめ

4 手法ともに臨床検査室の染色体検査で広く用いられている手技であり、主要な検査機関では顕微鏡画像取得の自動化も完備されているため、大規模原子力災害における緊急被ばく医療の染色体検査支援要請を検討する場合、実施困難な手法ではないと考えられる。検出力、検査時間、検査費用、国際標準化動向を考慮すると、DAPI 染色法、または 3 色 FISH 法は有用である。また、DAPI 検出によるスクリーニングと 3 色 FISH 検出による精査の併用が有用である可能性がある。本研究では主として従来線量評価に用いられてきたギムザ染色法を調査対象とするが、DAPI 染色法および 3 色 FISH 法についてもその有用性を考慮して来年度の AI 運用試験に加えることとする。

PNA-FISH 法（動原体領域とテロメア領域を異なる 2 色として検出する手法）による二動原体染色体検出力に関しては、現在、調査進行中である。PNA-FISH 法におけるメタフェーズ採択率は DAPI 染色と同等であった。平成 31 年 1 月末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、平成 31 年 3 月以降に用意した標本も交えて、平成 31 年度により詳細に検証する予定である。

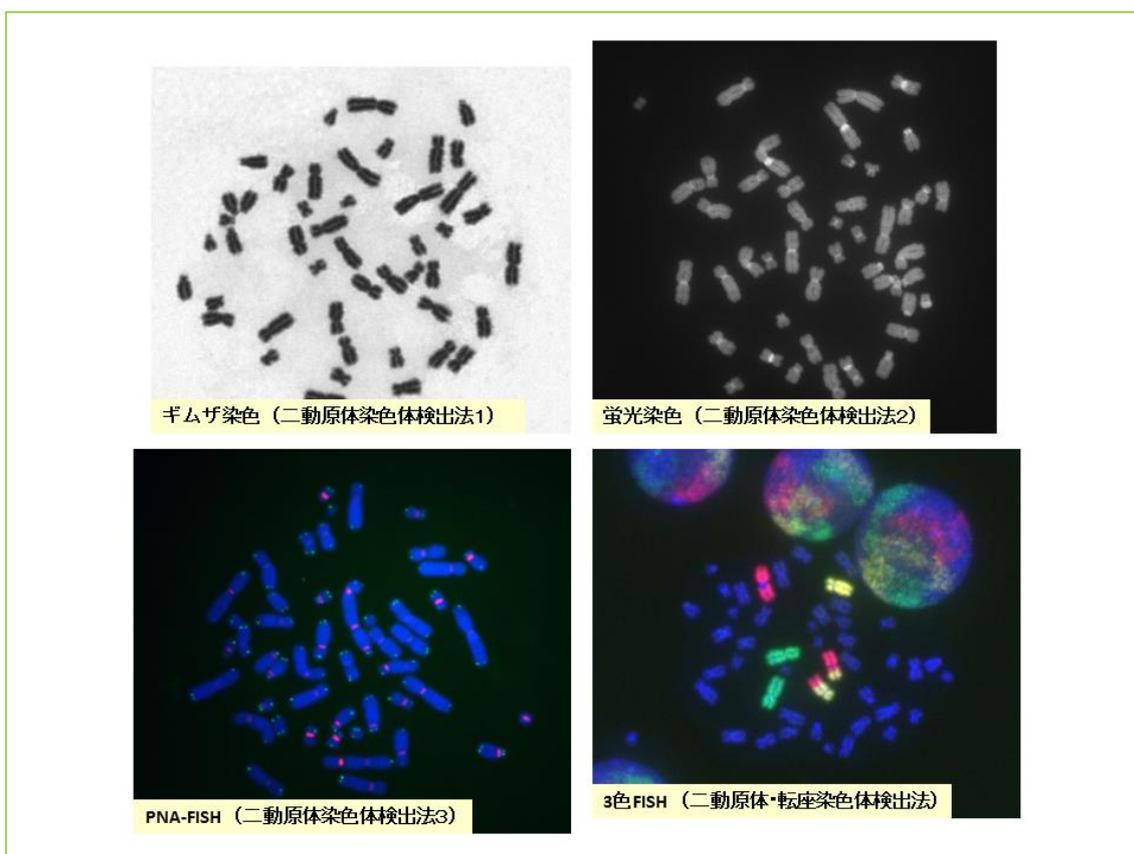


図9. 各種染色体分析法

5-5-2. テスト用の画像ファイルの準備

5-2. と 5-3. に示した成果と倫理審査承認をふまえ、量研 放医研にて画像データ検討会を開催した [全6回、平成30年11月21日、11月22日、平成31年2月27日、3月4日、3月6日、3月13日。出席者は数藤・穂山・平井 (図3、調査研究2 参照)]。ディープラーニングによる画像判定プログラム試用のための画像ファイル準備を開始した。

現在、量研 放医研所有の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ている。画像データと目視判定記録の紐付け方法は、本研究における手法のフィージビリティ調査目的に対してはアノテーション方式を採ることとした。人工知能技術の活用により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、今後の人工知能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。

今年度は、ギムザ染色標本の画像コレクションから以下のものを準備した。

*もとの画像データ

0～5 Gy 照射標本由来の画像、全ファイル。線量別フォルダに画像を分類して格納しており、目視による染色体分析データが存在する。

*教師用画像データ

2 Gy 照射および～3 Gy 照射の標本由来の全メタフェーズ画像について、①二動原体をもつメタフェーズ、②二動原体の無いメタフェーズ、③データとして不採用にしたメタフェーズ、の3つのフォルダに分類して格納し、画像上の染色体異常にアノテーションをほどこす作業を進めている。それぞれ、170枚、312枚、402枚である（平成31年3月15日現在）。この段階でディープラーニングによる画像判定プログラム試用を開始した。

6. まとめ

平成 30 年度は、情報収集、研究会合（検討委員間での収集情報の共有および検討）、研究環境準備（倫理審査完了および高セキュリティの共有サーバ設置など）を行った。以下の結果が得られた。

1) 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。

現在、染色体画像自動分析ソフトウェアの主力は 2 種類あり、市販されている。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。

いずれの現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。すなわち、あらかじめパラメータを決定し、適合した染色体のみを分析する。ラボごとに学習用画像を用意しパラメータを模索・設定するものである。

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後回しにされている。

2) 人工知能技術を用いた染色体画像解析の研究報告はみられない。

医用画像診断支援をはじめとする他分野における人工知能技術の導入については多数進行中であり、教師画像データの準備方法を検討する上で参考になった。

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。

3) 手書きの染色体異常判定データのデジタル化を調査／試験し、検討した。

AI-OCR（AI を導入した光学的文字認識）は現状では不十分であることが分かった。

そのほかに入力代行業者の利用とアノテーション手法の利用がある。今後、目的によって使い分けることとした。

4) CNN（畳み込みニューラルネットワーク）画像解析テストを開始した。

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（サイズ、解像度、クロッピング方法、アノテーション方法など）について検討した。教師データの準備をすすめ、200 枚程度という少数からもテストを開始した。

5) ギムザ染色法、蛍光染色法、FISH 法の染色体異常検出力を比較調査した。

蛍光染色法や FISH 法は、染色体検査室では一般的な手法であり、検出力や検出効率はギムザ染色法より高い。このことは、より少ない採血量で十分ということにもつながる。標本 1 枚当たりにかかる試薬費用はギムザ染色法より高い。

6) 平成 31 年度の展開

引き続き各種情報の更新と検討委員による研究会合での議論を行う。

ディープラーニング活用により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も継続する。

今後の人工知能技術導入試験では、従来のギムザ染色法を主とするが、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。

7. 平成 31 年度の展開

7-1. 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。

7-2. 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)

7-3. 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)

8. 参考文献

- 1) Yumiko Suto, Momoki Hirai, Miho Akiyama, Gen Kobashi, Masanari Itokawa, Makoto Akashi, and Nobuyuki Sugiura: Biodosimetry of restoration workers for Tokyo Electric Power Company (TEPCO) Fukushima Daiichi Nuclear Power Station accident. *Health Physics* 105: 366-373, 2013.
- 2) 国際標準化機構 (ISO), 手順書 ISO 19238 (ギムザ染色による二動原体分析線量評価法の標準化)
- 3) ISO, 手順書 ISO 21243 (大規模放射線事故における二動原体分析線量評価法の標準化)
- 4) ISO, 手順書 ISO 20046 (FISH 転座分析による線量評価法の標準化)

9. 成果発表

関連出版物：

- 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](https://doi.org/10.1093/rpd/ncy137) にて公開中) [原著論文]
- 2) International Organization for Standardization (ISO): ISO 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] (2019年3月より下記 URL にて購入可能：<https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:20046:ed-1:v1:en>)

発表 (本研究を紹介)：

- 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] 【資料1 2】
- 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] 【資料1 3】
- 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] 【資料1 4】

平成 30 年度放射線安全規制研究推進事業 成果報告会：

- 1) 数藤由美子「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」(2019 年 2 月 14 日、原子力規制庁)【資料 1 5】

10. 資料

資料1： 海外調査報告

1) 世界保健機関 生物線量評価ネット会議 (The 5th Coordination Meeting of the WHO BioDoseNet)

と き： 2018年6月11日

ところ： Helmholtz Centre Munich (ミュンヘン)

参加者： 数藤由美子 (量研)

2) 国際学会 EPR BioDose 2018

と き： 2018年6月12日～15日

ところ： Helmholtz Centre Munich (ミュンヘン)

参加者： 数藤由美子 (量研)

3) 国際バイオドシメトリー会議 (International Association of Biological and EPR Radiation Dosimetry; IABERD)

と き： 2018年6月12日 (Scientific Committee)、2018年6月15日 (General Assembly)

ところ： Helmholtz Centre Munich (ミュンヘン)

参加者： 数藤由美子 (量研)

4) 国際標準化機構 バイオドシメトリー分科会 (ISO WG-18)

と き： 2018年6月15日

ところ： Helmholtz Centre Munich (ミュンヘン)

参加者： 数藤由美子 (量研)

5) ラボ訪問

と き： 2018年6月15日

ところ： ドイツ連邦放射線防護庁 (BfS) (ミュンヘン)。U. Kulka 博士および U.

Oestreicher 博士。いずれもヨーロッパの生物線量評価の中心的ラボであり、自動画像解析ソフトウェアを試験し、かつソフトウェア開発者に画像提供をして

いる。

参加者： 数藤由美子（量研）

[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

6月に Helmholtz Centre Munich（ミュンヘン）で開催された国際会議・学会^[注1]に参加した。ドイツ連邦放射線防護庁（BfS）のラボ訪問や主だった研究者・開発者とのディスカッションを行い、本研究のための情報収集を行った。

本研究に関連した成果（取得情報等）は以下の通り。

(i) 線量評価のための染色体画像解析ソフトウェア開発動向

・顕微鏡画像を用いた線量評価： 2社（ドイツの MetaSystems 社、カナダの CytoGnomix 社）により、細胞分裂中期染色体画像の自動取得・自動分析ソフトウェアが開発され市販されている^[注2]。2社ともに従来の機械学習を利用して開発しており^[注3]、異なった特徴をもつ^[注4]。開発に協力している画像提供者（研究者）は異なる^[注5]。開発者の説明と画像提供者による試用感想は必ずしも一致していない^[注6]。

・フローサイトメトリーを用いた線量評価： Imaging Flow Cytometry (FCM) 技術を染色体異常等の検出に適用。ImageStream^x (IS^x) Mark II (Millipore Sigma 社、400,000 USD)は Time Delay Integration CCD により検出部を通過するフロー1滴ずつの画像を同時に取得できる次世代型フローサイトメーターで、この装置を用いた二動原体分析、小核分析、 γ H2X 分析による線量評価法が開発されつつある（Health Canada による論文のみ）^[注7]。

・人工知能技術を導入した開発： 未だ開始されていない。MetaSystems 社の開発者によれば、より需要のあるがん組織検査や微生物検査のための AI 導入研究を進めており、数年かかる予定。線量評価のための画像解析ソフトウェアへの AI 導入研究開発をすすれば、前述のプログラムを応用すること。応用研究のための画像提供者は未だいない。

(ii) 染色体線量評価に関するその他の情報

・血球計算にもとづく迅速な Clinical Dosimetry (H-module ; 2018年9月発売予定の解析ソフトウェア)の試み [Dr. M. Abend ら (BIR、ドイツ)] や、被ばく影響の個人差に

対する警鐘がなされた [Dr. M. Port ら (BIR・ウルム大学・BfS、ドイツ)]。

- ・1 遺伝子の発現変動を利用した線量評価法の開発が報告された [Dr. L. Ainsbury (PHE、イギリス)]。

- ・AFRRI (アメリカ) が 96 ウェルプレート型の細胞培養器および同スライドグラスを用いて細胞培養から染色体画像撮影までを行う多検体用自動装置 RABiT II (700,000,000 USD) を開発した。先行機種と異なりメンテナンスが簡便で、放射線事故・テロが発生した際の正常な起動に安心がもてるようになったとのこと。CytoGnom と併用した二動原体分析^[注6]。ImageStream^x (IS^x) Mark II と併用した小核分析では検出限界 1 Gy [Dr. R. Wilkins ら (Health Canada)]。

- ・統計解析法 Bayesian zero-inflated Poisson finite mixture method が報告された [Dr. L. Ainsbury ら (PHE、イギリス)]。

- ・各種統計解析法の比較と検出限界に関するシミュレーション解析が報告された [D. Endesfelder ら (BfS、ドイツ)]。いずれの数理統計手法でも、検出限界は 150 mGy 程度と判明したとのこと。この見解は、約 50 万細胞の FISH 分析をした論文 (数藤ほか、2015) と一致している。

- ・ヨーロッパネットワーク RENEb の Intercomparison Study を分析した結果、ラボ間・目視検査者間の判定の差違よりも線量効果曲線 (検量線) の精度の影響が大きいことが報告された [E. Gregoire ら (IRSN、フランス)]。検量線の検定は必須である。

(iii) ISO の動向

- ・新プロトコルの発行 (FISH 転座分析による線量評価、2019 年中) (参考文献 2) および既存プロトコルの改訂 (ギムザ染色二動原体分析による線量評価、2019 年中) (参考文献 4)。

- ・検出限界の定義を正すこととなった [前述(ii) D. Endesfelder らによるシミュレーション解析を参照]。

- ・次期の課題 (案) は「自動分析の標準化」(画像取得および画像解析) が第一候補になった。次回会議 (2019 年 8 月マンチェスターが第一候補) で課題を決定する予定。

(iv) WHO BioDoseNet の動向

- ・二動原体判定の練習用画像コレクションのウェブサイトを設けることとなった。フランス IRSN のウェブ専門家がサイトを準備・維持する予定。

- ・技術や統計解析法の進歩により、IAEA マニュアル（2011 年版）の改訂が望まれた。
- ・メンバーが中心となって ICRR 2019（The 16th International Congress of Radiation Research、2019 年 8 月 25 日～29 日、マンチェスター）においてヒトゲノム／染色体研究をテーマとしたシンポジウムまたはサテライトミーティングを開く方向で準備を進めることとなった。
- ・2018 年中に第 4 回 RENE B Intercomparison Study（ヨーロッパ）、第 2 回 ARADOS Intercomparison Study（アジア）が行われる予定。域外のラボの参加も可。

[注 1] 全日程・内容等については <https://www.eprbiiodose2018.org/> 参照。

[注 2] ①MetaSystems 社 [Metafer, ver. 5; MSearch, DCSScore]（ドイツ）(<https://www.zeiss.co.jp/microscopy/local/local-products/metasystems/metafer.html>)。②CytoGnomix 社 [Automated Dicentric Identifier and Dose Estimator (ADCI)](<http://www.cytognomix.com>)（カナダ）。なお、先行して開発された MetaSystems 社製は本研究における現有機器であり、本研究において機能追加を予定している。（→ 2019 年 1 月完了）

[注 3] 人間があらかじめパラメータを決定し、適合したメタフェーズ像のみを画像撮影し分析する。学習用画像を増やすことで（100 枚から 3000 枚程度まで）、パラメータを補正していく。

[注 4] MetaSystems 社製：最新版はギムザ染色標本および PNA-FISH 標本に対応。ハイスペックの PC を要する。すべての染色体を直線的に変形させ、パラメータにより分析可能と認識した染色体を採択する。1 枚の標本から得られる画像（約 1000 細胞）につき約 2 分で二動原体検出を行うことができる（従来の完全目視観察の場合 16 時間を要する）。1 個の細胞（正常細胞には 23 組 46 本の染色体が存在する）につき、4 割～6 割の染色体を採択する。このため、従来の「1 細胞当たりの染色体異常頻度を指標とした線量評価」はできない。テストした論文が 2013 年に 2 つのラボから出ている（フランス IRSN、ドイツ BfS）。BfS では 30～50 本ある細胞を 1 細胞として換算しているとのこと。IRSN、BfS、当ラボでのテスト（今回の WHO BioDoseNet ミーティングで発表した）から、バックグラ

ウンド値が高く、偽陽性について画像を目視判定しデータ修正することで、1 検体当たり 3000～5000 細胞以上の画像を用いれば 1 Gy 以上の被ばくかどうかの判断は可能であることが示唆されている。1 ライセンスにつき約

CytoGnomix 社製： 開発されて間もない製品で、論文は開発者からの 1 報のみ。パラメータにより、動原体が 45～47 個あり、かつ分析可能と認識した分裂中期染色体（メタフェーズ）像を採択する。このため不採用率が高く、MetaSystems 社製より多くの細胞を用意しなければならない。ギムザ染色標本にのみ対応。学会期間中にノート型 PC による解析デモを見ることができた。Metafer (MetaSystems 社)により取得されたメタフェーズ画像のほか、ImageStream^x (IS^x) Mark II (Millipore Sigma 社)や IN Cell Analyzer (GE ヘルスケア社) により取得された画像にも適用できるとのこと。1 ライセンスにつき約 35,000 USD/year。

[注 5] 画像提供者は BfS (ドイツ。ギムザ染色標本。EU 線量評価ネットワーク RENEb の中でギムザ染色による二動原体分析線量評価を担当)、PHE (イギリス。RENEb の中でギムザ染色による二動原体分析、小核分析、統計解析、および遺伝子発現変動による線量評価法開発を担当)、Health Canada (カナダ。ギムザ染色標本。ISO WG-18 委員長および北米線量評価ネットワークの代表的機関)、Dr. Gabriel Pantelias (ギリシャ。細胞融合による PCC の PNA-FISH 標本。RENEb の中で同手法による線量評価を担当)。

[注 6] 論文が出版され実用段階に入りつつあるのはギムザ染色による二動原体分析のみ。画像提供をした試用者によれば、染色体標本はラボごとに特徴が異なるため、ラボごとにパラメータ補正をする必要がある。

開発と販売が先行する MetaSystems 社製を利用している BfS は、2013 年に論文を出しているが、実際に事故対応における導入を目指しているとのことで、現在、精度向上 (パラメータ修正による改善) を進めながらテストを行っている (参考として最新のパラメータ設定を当ラボに提供してくれた)。MetaSystems 社製の最新版で解析が可能となった PNA-FISH 標本の方は、協力研究者から画像を集めている状況 (PNA-FISH の二動原体分析用標本の方は解析があまり上手くいかないもよう。PCC 標本の方は学会期間中に Dr. Pantelias が提供を同意した。帰国後に画像を提供するとのこと)。

CytoGenomix 社製の試用は画像提供により開発協力をしている Health Canada のみ。最近、カナダとアメリカ組んで北米ネットワークが発足した。アメリカ AFRRI が開発した、

96 ウェルのプレートを用いて細胞培養から画像撮影まで行う多検体用自動装置 RABiT II に CytoGnomix 社製の染色体自動分析ソフトウェアを組み合わせたという報告が当学会においてなされた。大規模テロに備えて、全米の自動核型分析システム (Zeiss 社、Leica 社など。自動でメタフェーズ画像の取得が可能な顕微鏡システム) を備えた一般的な臨床細胞遺伝学検査室に協力を求めているところである。テロのシナリオを設定した机上テストが報告された。

[注7] 二動原体分析では蛍光標識した PNA プローブを用いて染色体の動原体とテロメアに異なる蛍光色素を結合させた状態の細胞について、核膜を穏やかに溶かして染色体を解放し、フロー1 滴中に 1 個の染色体が入るように設定。小核分析では DAPI を用いた核酸染色等を、 γ H2X 分析では γ H2A タンパクの蛍光抗体を用いた染色を行う。バックグラウンド値が高い。偽陽性について画像を目視判定しデータ修正することで、多検体に対して、1 Gy 以上の被ばくかどうかの判断は可能 (したがって CCD 機能の無い一般的なフローサイトメーターでは不可能)。しかしながら、試験段階に留まっており、実際の検体受け入れにおいては従来のギムザ染色による二動原体分析 (目視判定。被ばく事故後 4 週間以内の症例に適用) および 3 色 FISH による転座分析 (目視判定。被ばく事故後時間が経っている症例についてレトロスペクティブな線量評価に適用) を実施し、かつ全カナダの一般的な臨床細胞遺伝学検査室に対し積極的に研修を行っている。

資料 2 : 第 90 回日本遺伝学会大会 報告

学 会 : 第 90 回日本遺伝学会大会
と き : 2018 年 9 月 19 日～9 月 21 日
と ころ : 奈良先端科学技術大学院大学
参加者 : 長田直樹 (北大)、弓至 (北大)

日本遺伝学会大会は今年で 90 回目を迎え、日本の染色体研究を長い間支えてきた重要な学会である。今大会には、委員である長田・弓の二名がすべての日程について参加し、染色体研究および AI (機械学習) 研究に関する調査を行った。

本調査課題である、「AI を用いた染色体画像診断」と同じ目的をもった研究、または直接関連する研究発表はなかったものの、いくつかの発表では AI を用いた遺伝学研究が行われていた。長浜バイオ大名誉教授池村博士が行った、「AI に導かれた感染症 RNA ウィルスの分子進化研究」と題した発表では、BLSOM (一括学習型自己組織化マップ) という教師なし機械学習を用い、各種ゲノム配列のクラスタリングを行ったほか、AI と時系列解析を合わせて用いることでインフルエンザやエボラなどの RNA ウィルスの分子進化推定の可能性を示していた。BLSOM とは、多次元情報を任意の次元へ写像するための AI である SOM (自己組織化マップ) に、ゲノム情報を解析するために「入力データの順序によって結果が変動しない」という特徴を付加したものである。各塩基配列 (2 塩基であれば AA、AG、AC、AT、GA、...TC、TT) のゲノム内出現頻度を要素とし、各種のゲノム情報を 2 次元マップにクラスタリングすることが可能になる。また、この手法は RNA ウィルスにも用いることが可能であり、時系列に沿ったデータを用いることで、ヒト集団に侵入した後のウィルスがどのように変異していくのか、を各塩基配列の増減を予測することから推測することが出来るということを述べていた。この研究によって、核酸医薬を開発する上で「待ち構え型」の医薬開発を可能にすることができる、とも述べていた。この研究は生物学分野における AI の学習能力の有用性を示しているだろう。

また、染色体の構造をゲノム配列データから探る手法についても大きな進展があり、いくつかの興味深い発表が行われていた。東京大学の小田博士が行った、「Hi-C データで得られる染色体の距離情報を扱う」と題された発表では、核内の染色体同士の近接情報を獲得する Hi-C (複数セルで行うよりクリアなデータが得られるシングルセル Hi-C) という手法で得られた情報を数理的に処理する解析手法を紹介していた。十分な情報量と数理的な理

解力と解析に用いる計算力があれば、一見まばらと思える情報からも正しい結果を得られるということだった。

以上のように、染色体解析の新しい技術革新、AI を用いた生命科学研究の双方について大きな進展がみられているが、「AI を用いた染色体画像診断」を直接扱う研究は無く、今後研究を進めていく価値があると感じられた。

資料 3 : 日本人類遺伝学会第 63 回大会 報告

学 会 : 日本人類学会第 63 回大会

と き : 2018 年 10 月 10 日～10 月 13 日

ところ : パシフィコ横浜

参加者 : 数藤由美子 (量研)、穠山美穂 (量研)

日本人類遺伝学会はヒトを中心とした遺伝学の基礎研究や遺伝医学研究を支えてきた。今大会は参加者数 2500 名を超え、数藤、穠山の 2 名がすべての日程について参加し、AI (機械学習) を利用した研究に関する調査を行った。また染色体やゲノムの解析・臨床検査の情報を収集した。

【大会テーマ】

近年、遺伝医学は驚異的に進歩・発展し続けている。ゲノム DNA を圧倒的なスピードで解析できる解析技術が登場し、ありふれた疾患や体質などに関与するゲノム多様性、個人ごとの全ゲノム解析 (パーソナルゲノム)、母体血のみで可能な新型出生前診断、分子標的治療薬探索の癌ゲノミクス、再生医療のための品質管理など、成果が次々ともたらされ、医療分野にも多大な影響を及ぼしつつある。このような時代背景のもと、本大会のテーマは「Genomes - solutions to lives」(ゲノム情報は、健康から疾患までヒト生活の鍵、またあらゆる生命の鍵) とした。新たな生命科学、医療、健康の叡智を創出する場とするのはもちろんのこと、ゲノム情報を適正かつ有効に社会へと実装化してゆく基礎となる情報を提供する大会を目指す。(大会 HP より抜粋・編集)

【人工知能技術を利用した研究】

1) 画像データ

1-1) 機械学習による筋病理診断支援システム開発 (国立精神・神経医療研究センター・神経研・疾病研究第一部 西野一三)

筋疾患の多くは病理学的所見によって分類・定義がなされている。筋病理診断は筋疾患

診断において主要な役割を果たしているが、特殊な専門知識が必要であるため、筋病理専門医が必要である一方で、筋疾患は希少であることから専門医数は極めて限定されている。また、AI を用いた臨床診断としては、未だ「肺がんか否か」といった単純な例（Nature 誌ほか）しか論文報告されていない。本研究では世界中どこからでもアクセスでき、筋病理写真をアップロードすれば簡易診断を行えるシステムを構築することとした。当センターで筋病理診断が行われた症例の筋病理画像を用いてディープラーニングを使った筋病理診断支援システムの開発を試みた。モデルとして臨床病理学的に鑑別の難しい筋ジストロフィー[MD、治療困難、当センターの遺伝子パネル (UCMD, FCMD, LGMD2A, LGMD2B, ほか) を用いた診断率は 46.2% (J. Med. Genet 54: 104-110, 2017)] と免疫介在性壊死性ミオパチー (IMNM、治療可能) を採り上げ、単純化のために 5 種類以上ある染色法から HE 染色の写真のみ (顕微鏡用カメラ画像) を用いて、鑑別するシステムを構築した。当センターで 1979 年以来集めてきた MD 855 例、IMNM 1092 例のうち、MD 807 例と IMNM 960 例の画像をトレーニング・セットとし、11 層の畳み込みニューラルネットワーク (CNN) の訓練を行った (日本 IBM)。残りの MD 78 例と IMNM 112 例の画像はテスト・セットとし、本モデルの分類制度を評価した。AI による正答率は 4 回のテストで 84~88% であり、筋病理診断医の 1 年目から熟練者までを含む 7 名による診断正答率 (49~78%) を上回った。専門医が予め疑わしいとおもった領域をマークしておいた標本をあらためて Whole Slide Scanner で全スキャン (圧縮率は 4 倍、8 倍、10 倍の 3 種類を用意) して得た画像では、診断の正答率は AI で 70~80%、専門医で 60% 以下であった。現実の医療現場では、専門医は複数の染色法を用い、かつ、臨床症状や遺伝子検査結果を交えて総合的に判断するので、正答率はずっと高い。しかしながら今回のように 1 種類の染色法で AI の方が人間より正答率が高い理由は不明である (人間が注目していない何らかの診断ポイントがあるはず)。いずれにせよデータセットの質 (と量) が重要であることが分かった。今後さらに Multi-disease への対応、筋ジストロフィーがさらに分類できるかにも挑戦する。

1-2) 遺伝医療・ゲノム医療における診断学~dysmorphology (異常形態診断学) (埼玉県立小児医療センター遺伝科 清水健司)

- ・表現型 (phenotype) とは、個体においてゲノムの一次構造を除く全ての形態学的もしくは機能的な特性。
- ・異常形態診断

- 外表形態に基づく（先天形態異常、奇形症候群）。質的には一般集団の 2.5%未満、量的には $\pm 2SD$ 。Human Phenotype Ontology (HPO) において標準記載法と定義を規定。琉球大学の診断ツール [Syndrome Finder、後述 2-2) 参照] などあり。
- ・ phenotyping をゲノム・AI 時代にリンクさせる
 - 1st phenotyping (ゲノム検査前の記述)、2nd phenotyping (候補変異から導かれる疾患の rule out/in)
 - AI 利用：アプリケーション FACE2GENE (<https://suite.face2gene.com>) による顔認証=10 万人以上の情報（画像、民族をはじめとする属性）。医療への適用 [Face2Gene 開発チームは Facebook の顔認証機能作成と同じメンバー。目の下垂、眼瞼裂（目の切れ目）の狭小、耳の位置の低さ等の程度を高速で計算・定量化し、最も可能性が高い疾患を導き出す]。異常形態の典型的特徴を作成、ディープラーニング、ヒートマップ表示へ（疾患と関連の高い特徴を顔写真上にヒートマップで示す）。ただし AI では思考過程が不明。また、画像情報の安全性は整備途上にある（今後の課題）。

2) テキストデータ

2-1) 人工知能を用いたデータマイニングと全ゲノムデータ解析技術の融合によるメンデル遺伝性疾患の新規疾患遺伝子同定への試み（京大医・ゲノム医学センター 川口修治）

全ゲノム塩基配列を患者と対照群で比較することで、多くのメンデル型遺伝病の原因遺伝子の同定が期待されているが、現在、大多数の疾患において、既知の原因遺伝子に原因変異を同定できる症例は解析症例数の 3 割程度に留まっている。ゲノム全体を対象とした解析では疾患との関連を持たない大量の変異が検出される（特に、複数の原因遺伝子が関与し、各原因変異の頻度が低い疾患では、膨大な数の変異から真の原因変異を特定することが極めて困難）。本研究では、膨大な文献情報をテキストマイニングし知見を導き出すことに優れた IBM Watson for Drug Discovery (WDD) (Medline 上の数千万の文献に基づく Predictive Analysis; PA) を基盤に、全ゲノム配列情報から原因遺伝子を同定する手法の開発を試みた：①疾患群、対照群の検体の全ゲノム情報から既知の疾患原因遺伝子のゲノム情報を抽出し、遺伝子変異のパターン別に分析し、疾患群と対照群の分離が可能な最適パラメータや閾値を学習によって決定。②学習結果をゲノム全域の遺伝子に適用し、①

で決定した条件を満たすような変異を含む遺伝子群を抽出。③WDD を用いて①の既知遺伝子と②で抽出された遺伝子の関連を算出し、②の遺伝子をランク付けし、ランクが上位のものを原因遺伝子の有力候補とする。[注：RedNet（テキサス大学）も用いて教師データを作成し、Open Target Platform (Facebook) を利用し、WDDの結果(WDD ranked genes) を GO/Pathway 解析へ。] 本研究ではモデル疾患として網膜色素変性（RP）523 症例と対照群 2143 人の全ゲノムデータを適用したところ、既知の原因遺伝子（20 遺伝子）のみのゲノム解析での診断率が 37%であったのに対し、WDD が導き出した上位 80 遺伝子を新たに診断に加えることで診断率は約 15%向上した（偽陽性診断率 0.2%）。

2-2) 人工知能（IBM Watson）および遺伝性疾患データベースを活用した希少・難病診断支援システムの構築（国立成育医療研究センター・ゲノム医療研究部 要匡）

人工知能には様々な種類があり、それぞれの得意分野を生かし、データを組み合わせることで、学習機能を持つ有効なツールが構築可能となる。本研究ではデータとして遺伝子関連疾患に着目した。遺伝子関連疾患は OMIM（メンデル遺伝カタログ）の登録だけでも約 8500 あり、希少疾患が多数を占めその診断は困難なことも少なくない。琉球大学の成富らは、患者の症状から診断を補助する目的で、OMIM 情報、文献情報等を基にした遺伝性疾患データベース（UR-DBMS）を構築し、また診断支援システム（Syndrome Finder）を作成、公開している。本研究では、自然言語処理、ディープラーニングを得意とする AI（IBM Watson）と前述のデータベースとの融合により、より精度の高い診断補助システムの構築を目指した：①自然言語処理による症状抽出システム、②症状に基づく候補疾患の合致スコアとヒートマップによる視覚的表示、③他の情報等付加による鑑別の向上、④指定難病・小児慢性特定疾病の表示やウェブサイトへのリンクを搭載。検証として、プロトタイプに 15 疾患、31 症例の実際の症状を抽出して入力した結果、約 70%で該当疾患が提示され、遺伝子関連疾患の診断に有効であると考えられた。システム構築においては高品質のデータセットが重要で、患者カルテには適切な用語を選定して記載し、また AI を利用することで、言葉のゆらぎをなくすことができた。

2-3) 精密医療を目指したがんゲノム解析（東大医科研・臨床腫瘍ゲノム学 古川洋一）

最近の癌治療（抗癌剤）は従来の正常な細胞も攻撃してしまうようなものから、チェッ

クポイント阻害剤を用いる方向になってきており、標的分子やチェックポイント阻害剤が重要となっている。技術の進歩により全ゲノムシーケンシングも可能となっているが、遺伝子変異の一つ一つを調べるには時間がかかる。そこで全ゲノムシーケンスデータと AI (IBM Watson) を組み合わせた。AI に文献・症例報告、患者情報 (治療歴・家族歴等) を学習させ、患者の次世代シーケンスデータを入れて変異のある遺伝子候補 (標的分子) を探索した。これにより、患者へ治療提案するまでの時間が、従来 1 週間程度かかっていたものが 10 分程度で可能になった。ありふれたゲノム変異とは異なる (少数の報告例がある) 変異を持つ場合でも検索が可能であった。ただし、AI 学習させているチェックポイント阻害剤のデータベースは海外のものも含むため、日本で未承認の薬に当たる場合も少なくなく、治療提案においては適用が困難となることが少なくない (海外から個人輸入する方法があるが、高価なため断念する、など)。

【染色体・ゲノム解析手法】

- 1) ロングリードシーケンシング技術 (利用した場合の実情を含む) (説明省略)

- 2) パネルディスカッション: ゲノム研究ドライ解析の現状と未来~遺伝学、GWAS、オミクス、そして AI~ (機械学習の利点、弱点を理解して開発し、社会実装することが重要だが、オープンクラウドデータや仮想データが不足。ヒトデータの公開や共有化は倫理上難しいため) (以下説明省略)

- 3) 調査対象 AI 関連企業の追加候補
 - ・ Preferred Networks (バイオヘルスケア事業: 医用画像の解析、血液によるガンの早期診断技術の研究開発。2017 年 12 月から国立がん研究センター等と共同研究を行う)
(<https://www.preferred-networks.jp/ja/>)
 - ・ IBM Watson (AI 活用によるビジネス変革) (<https://www.ibm.com/watson/jp-ja/>)
→ WDD (<https://www.ibm.com/jp-ja/marketplace/ibm-watson-for-drug-discovery>)。
京大の共同研究者に日本 IBM・ソフトウェア&システム開発研究所や日本 IBM・グローバルビジネスサービス・ヘルスケアサイエンスの名が挙がっていた。神経医療研究センターも日本 IBM を利用。

- ・ Face2Gene (Facebook の顔認証機能開発チーム) (<https://suite.face2gene.com>)
- ・ NEC [NEC AI-OCR (Optical Character Reader) サービス、2019 年 3 月から] (<https://jpn.nec.com/ocr/lineup/images/ai-ocr.pdf>)、Microsoft (2018 年 10 月プレスリリースあり) 等の OCR の調査

4) 染色体検査の後継者育成 (ゲノム診断がメジャー化しつつあるが、染色体検査は依然有用で、臨床検査会社を中心に後継者育成が進められている。昨年度、臨床細胞遺伝学認定士は 27 名の新規申請があった。)

以上。

資料4： 第1回メディカルAI学会 報告

学 会： 第1回メディカルAI学会

と き： 2019年1月25日～26日

ところ： 国立がんセンター研究所・新研究棟（築地）

参加者： 高島良生（量研）

参加の目的

本研究課題周辺分野でのAI研究状況調査のため

メディカルAI学会について

2018年7月に創設された新しい学会にも関わらず昨年末で会員数700人超となり現在は新規入会を停止している状態。今回の学術集会についても事前登録参加人数が1200人を超えたため参加募集を途中で締め切ったとのことで、この分野への関心の高さが伺える。会員構成は医療研究・臨床で合わせて6割ほど、次いで情報処理関連分野研究者、企業関係者など。来年度第2回学術集会は会場を大きくして東京ビッグサイトに2020年1月末に開催予定。

第1回学術集会について

発表会場が2室に分かれていたため、メイン会場のシンポジウム19演題および基調講演4演題を聴講した。主なものは以下の通り。

診断・検診支援

ディープラーニングの読影画像解析では、肺腫瘍の検出や、胸部像から骨組織の映り込みを弱めて表示することで肺や軟部組織の可視性を向上させる技術開発、CTにおいて高線量高解像度撮影と低線量低感度撮影の対応を学習させて低線量撮影画像のみから高解像度画像を得る例などが報告された。肺腫瘍の画像検出では、腫瘍部位のアノテーションを医師が行う必要があり品質の高い教師画像データ収集が大変とのこと。リアルタイム解析の例としては、内視鏡検査時にリアルタイムに腫瘍部位をハイライトするリアルタイム内視鏡診断支援システムが複数のグループから報告された。内1グループでは5000例の病変ありなし画像・動画を使用して学習させた結果、感度93

～98%、特異度 99%の正確性を得ている。この結果は感度、得度、診断時間どれも AI が人による診断に勝っているとのこと。また腫瘍以外にも超音波検査による胎児心臓異常スクリーニング検査が報告された。

診療支援

がんゲノム診断においては、パネルシーケンスでは不十分でフルゲノムシーケンスが多用されており、その結果得られる数千の変異と論文等情報との対合はもはや人の処理能力を超える作業になってきており、さらに血液腫瘍では 4 日間程度で結果を返さないと診療に役立たないことから AI とスーパーコンピュータによる解析が必要になっている。東大医科研では 2015 年に IBM Watson for genomics を導入。

創薬支援

創薬におけるターゲット検索、ドラッグデザイン、安全性・前臨床試験など様々なステップで AI の活用が開発されている状態。ドラッグデザインでは過去の実験結果にあるタンパク質と結合する化合物の組み合わせを教師データとして学習させ新規ターゲットとなるタンパク質と結合する化合物をデザインさせる報告、新規化合物の薬物動態予測や薬効予測等が報告された。

その他

AI の医療分野での活用に法的整備が追いついていない状況があるが、最近厚生労働所がいくつかの方針を示している。「人工知能 (AI) を用いた診断、治療等の支援を行うプログラムの利用と医師法第 17 条の規定との関係について (課長通知)」等。米国では医師の介在なしに診断可能な糖尿病網膜症診断装置が昨年 FDA 承認されている。医療機器は「性能が維持されること」が重要であるが、AI は使用を重ねることにより学習して性能を向上させることが可能なことから、将来的には整合性を取る必要がある。

以上。

資料5： 第1回情報収集（ヒアリング） 報告

と き： 2018年10月2日

ところ： QST 東京事務所 第一会議室（富国生命ビル、内幸町）

情報提供者： 金谷泰宏（保健医療科学院健康危機管理部 部長）

江藤亜紀子（同上 上席主任研究官）

市川学（芝浦工業大学システム理工学部 教授）

聴き取り担当者： 数藤由美子（量研）

成果：

- ①複数社の機械学習のライブラリが紹介された。
- ②AI 研究の人材： 人工知能技術の専門家を雇用または研究委託する場合の条件について情報が得られた。売り手市場で喫緊の大型研究事業（国および大規模企業）への参加も多く、小規模の研究で公務員研究職程度の給与での雇用は難しいようである。工学系だけでなく医学部のコンピュータ解析部門にも人材があり得ることが分かった。
- ③手書きデータ電子化1： 手書きの染色体異常判定データのデジタル化のために、第一に、AI-OCR（AIを導入した光学的文字認識）の可能性を議論した。M社をはじめとする複数のアプリケーションが紹介された。（今後の調査対象とした。）
- ④手書きデータ電子化2： 第二に、手入力の可能性を議論した。小規模または個人の入力業務代行業があり、データの枚数または行数で単価が決められており、特定の言葉・文字を拾う、手書きの図を写すなど、作業を指定することが可能。ただし、情報セキュリティの確保に要注意。（今後の調査対象とした。）
- ⑤統計数理解析の人材： 複数の研究機関・研究者が紹介された。（今後の調査対象とした。）

資料6： 第2回情報収集（ヒアリング） 報告

と き： 2019年3月6日 10:00～12:45

ところ： QST 東京事務所 第一会議室（富国生命ビル、内幸町）

情報提供者： 野里博和（産総研）

聴き取り担当者： 数藤由美子（量研）、高島良生（量研）、長田直樹（北海道大学）

成果：

①講義（研究開発例の紹介）

技術力の高い日本の産業界では、非常に稀な異常（不良品、不良箇所）の検出を行うという特徴がある。また、医療分野では、（人類遺伝学会での発表でみられた筋病理診断支援研究と同様に）学習用の異常データが少ないという特徴がある。

産総研・人工知能研究センターにおける、医療診断支援としての画像認識技術、および土木分野でのトンネル壁面打音検査における音響解析技術についての開発手順が紹介された。それぞれの研究開発例は本研究で大いに参考になった。

*Deep Learning (DL) を用いて色々なプロジェクトをやっている。医療分野については、がん組織の組織切片からの検出と膀胱がんの内視鏡映像。産総研のグループでは「異常」を検出するプロジェクトを行っている。異常データは、特に日本では少ないため、十分な数をそろえることができない。したがって、DL を用いて正常データから特徴量を抽出し、それと観察データとの距離を見ることによって、これまで出てきたことのないパターンを検出する。風力発電の振動データから部品交換を予測する、トンネルの壁を叩いて反響音から欠陥を検出する、といったプロジェクトも進行している。

*画像データの解析では、転移学習が流行している。イメージネットなどの学習済みモデルのファイン・チューニングを、自分もっている学習データを用いて行う。それぞれのデータで学習を行わなければならない理由は、病院ごとの写真の違いや医師の判定のくせなどが存在するためである。現在のプロジェクトでは少し教えた学生に一次学習データを作らせておき、それを医師が再判定したデータを使ってさらに細かいチューニングを行っていく。（段階的転移学習）

*データの質が重要. どのようなものを最終的に作りたいかによって, どのようなデータを集めなければいけないかが決まる. 誰が, どのような基準で判定したのかということが, 手法の標準化にとっては重要である. データがあれば, 最初はおおざっぱにやって, 後から細かい分類を行うようなやり方もある.

*転移学習に使える U-Net は, X 線画像の識別にも使われており, 良い成績を残している.

*画像の認識サイズについて, 512px 四方くらいでやっているものが多い.

②講義 (ABCI の紹介)

産総研の大規模 AI クラウド計算システム「ABCI」の紹介が行われた。

- ・産総研の計算機システムは, 研究機関向けには安く提供されている. (内部利用者も同じ値段). ポイントを年度ごとに買って使い切る形.

- ・外から自由にアクセス可能. アカウント数は複数可能である. わざわざスタンドアロンのサーバーを購入しなくても DL が行えるのが利点である.

- ・毎年行われるコンペティションで優秀な成績を上げた各種モデルが装備されており, 利用可能である.

③北大における進捗報告

画像解析検討として, U-Net によるセマンティック・セグメンテーションが有効であることが報告された。

以上

資料7： AI 開発関連企業の調査 報告

1) CEATEC JAPAN

と き： 2018年10月16～19日

ところ： 幕張メッセ

調査者： 高島良生（量研）

2) AI・業務自動化展【秋】

と き： 2018年10月24日～26日

ところ： 幕張メッセ

調査者： 高島良生（量研）

成果：

*全自動お片付けロボットシステム、医用画像の解析（Preferred Networks 社）、顔認証入場システム（NEC）、トマトの実・枝・幹認識モデル（インキュビット社）、その他、画像認識による工場ライン等の検品システムが多数みられた。

*手書きデータのデジタル化について複数社の情報を得た。

資料 8 : 第 1 回研究会合 議事概要

開催日時

平成 30 年 8 月 20 日 (月) 14 : 00~17:00

開催場所

量子科学技術研究開発機構東京事務所第一会議室

参加者

主任研究者 : 数藤由美子(量研)

研究協力者 : 長田直樹、弓至(北大)、平井百樹(東大)

研究参加者 : 高島良生、穂山美穂(量研)

PO/PO 補佐 : 中村吉秀(JRIA) /渡邊裕貴(原子力規制庁)

議題

- (1) 研究計画の説明・研究協力者の紹介
- (2) 染色体線量評価法の原理について (数藤)
- (3) 人工知能技術等を利用した画像解析技術について (長田)
- (4) 染色体線量評価法における画像解析技術についての調査報告 (数藤)
- (5) 討議
- (6) 諸手続 (研究倫理審査等) に関する打合せ他

議事概要

これまでに行われている染色体線量評価法および人工知能による画像判定技術についての解説が行われ、これに関して、染色体異常判定や検量線のばらつき要因について、国際標準化機構による染色体線量評価技術標準化の内容について、画像判定を行う染色体画像の諸条件について、さらに今後の染色体異常判定画像解析プログラムの開発手順の詳細および想定される課題について、確認と議論が行われた。

染色体画像解析についての最新動向について、特に国際標準化機構バイオドシメトリー分科会、世界保健機関バイオドシメトリーネットワーク会議および EPR・BioDose 2018 国際学会における調査報告がなされた。現在のところ染色体画像を得るための血液細胞調整や

標本作製、染色体画像の撮影などの自動化が開発・実用化されている。二動原体染色体異常の判定において、従来型のルール(パラメーター)設定型画像解析システムはドイツおよびカナダの企業から発表されているが、ディープラーニングによる異常判定システムの存在は認められなかった。また既に発表されている判定システムにおいては染色体認識精度、線量推定下限値、目視による再チェックの必要性などの問題が解決されていないことが報告された。

その他討議として、今後の研究開発の手順について、研究参加機関での研究倫理審査の方法と内容について、学習用画像データの準備方法および共有方法について、確認が行われた。さらに今後の研究スケジュールについて、第2回研究会合を9月もしくは10月に開催すること、年度末の成果報告に向けての準備について確認が行われた。

以上

資料 9 : 第 2 回研究会合 議事概要

開催日時

平成 30 年 11 月 13 日 (火) 14 : 00 ~ 17 : 00

開催場所

量子科学技術研究開発機構放射線医学研究所第 3 研究棟 L315 室

参加者

数藤由美子(量研)、長田直樹(北大)、平井百樹(東大)

議題

- (1) 情報収集のための出張の中止 (1 件) および研究協力者の交代について (数藤)
- (2) ヒト研究倫理審査の承認およびヒト研究倫理研修の受講について (数藤・長田)
- (3) 進捗状況の報告および収集情報の共有 (全員)
- (4) 討議 (人工知能技術等を利用した画像解析技術のためのデータ編集、ほか) (全員)

議事概要

1. カナダの研究機関 (Health Canada および企業) への訪問の中止と、統計数理学専攻の研究協力者の交代案が了承された。今後契約変更の手続きを進める。
2. ヒト研究倫理審査について、研究代表者の機関 (量研) では 10 月 15 日付で研究計画が承認された。研究協力機関の北大・工学部については、研究倫理審査委員会が無いため、そのような機関に対する量研の審査制度を利用する。
3. 遺伝学会 (9 月)、人類遺伝学会 (10 月)、研究者・国内関連企業ヒアリング (10 月) で収集した最新技術および研究者・関連企業に関する情報を共有した。
平成 30 年度内は国内の AI 関連の開発企業訪問および研究会参加を追加し、また平成 31 年度前半に海外の企業を訪問する方向で調整する。
4. 画像のカテゴリーとその電子化について具体的な方針を決定した。
会合スケジュールについては、第 3 回研究会合を 12 月 26 日に開催することとした。第 4 回研究会合 (最終) については 1 ~ 3 月中のスケジュール調整を行う。また、画像データに関する検討会のスケジュール調整も行う。 以上

資料 10 : 第 3 回研究会合 議事概要

開催日時

平成 30 年 12 月 26 日 (水) 14 : 00~17:00

開催場所

量子科学技術研究開発機構東京事務所第一会議室

参加者

主任研究者 : 数藤由美子(量研)

研究協力者 : 長田直樹・弓至(北大)、平井百樹(東大)

研究参加者 : 高島良生・穂山美穂(量研)

PO/PO 補佐 : 中村吉秀(JRIA) / 渡邊裕貴(原子力規制庁)

議題

- (1) 開会、議事次第説明
- (2) 情報収集 1 : 学会報告 (遺伝学会、人類遺伝学会) (長田、数藤)
- (3) 情報収集 2 : AI 関連企業等 (高島)
- (4) 試験報告 1 : 手書きデータの電子化等 (高島)
- (5) 試験報告 2 : AI 試用 (弓)
- (6) 試験報告 3 : 染色体分析法比較等 (数藤)
- (7) 連絡 : 共有サーバ使用開始等について (数藤)

議事概要

関連学会における情報収集として、遺伝学会および人類遺伝学会の大会参加報告が行われた。今後、診断における AI 導入は拡大することが示された。企業等の動向調査として AI 関連展示会での情報収集の結果、大小多数の企業が多様な分野で AI を利用したソリューションが提供されている状況が報告された。

試験報告として、①解析データのデジタル化について、AI-OCR による文字認識のテスト結果が報告された。②本研究課題における畳み込みニューラルネットワーク (CNN) 画像解析による染色体異常解析の進捗状況が報告された。③標本の染色法比較分析が報告された。

連絡事項として、当研究班にて画像等データ共有するためのファイルサーバは 1 月末を目途に運用開始との報告がなされた。本研究の PO より、当研究課題の本年度成果報告会が 2019 年 2 月 14 日に行われる予定であることが連絡された。

以上。

資料 11 : 第 4 回研究会合 議事概要

開催日時

平成 31 年 3 月 26 日 (火) 14 : 00~17:00

開催場所

量子科学技術研究開発機構東京事務所第一会議室

参加者

主任研究者 : 数藤由美子(量研)

研究協力者 : 長田直樹・弓至(北大)、平井百樹(東大)

研究参加者 : 高島良生・穂山美穂(量研)

PO/PO 補佐 : 中村吉秀(JRIA) / 大町康(原子力規制庁)

議題

- (1) 開会、配付資料確認、議事次第説明
- (2) 平成 30 年度成果報告会 報告 (量研・数藤)
- (3) 情報収集 1 : 学会報告 (メディカル AI 学会) (量研・高島)
- (4) 情報収集 2 : 委託プランニング例・画像データベース作成例 (量研・高島)
- (5) 情報収集 3 : ヒアリング報告 (産総研・人工知能研究 C) (量研・数藤ほか)
- (6) 進捗報告 : 1 月以降の進捗 (各自)
- (7) 討議
- (8) 連絡 : 共有サーバ利用案内、来年度研究会合開催予定ほか (量研・数藤)

議事概要

平成 30 年度成果報告会・成果報告書、平成 31 年度事業計画・支出計画について主任研究者より説明があり、PO、PO 補佐より補足説明がなされた。

情報収集 1 として、日本メディカル AI 学会参加報告および AI 開発業者へのヒアリング結果について報告がされた。来年度においては、画像認識試作モデルの外注選定を見据えてさらに複数の開発業者へヒアリングを行う予定であることが報告された。

情報収集2として、平成31年度事業計画・支出計画における委託費「AI導入試験」の根拠資料が説明された。

情報収集3として、野里主任研究員（本研究・研究協力者）のヒアリング報告がなされた。産総研人工知能研究センターにおける研究開発事例と産総研大型計算機の利用について説明がなされた。

進捗報告として、画像認識に用いる染色体画像について、U-Netを用いたセグメンテーションの進捗が報告され、来年度の開発について教師データの改善方法などについて議論が行われた。また、現時点での原子力災害対応での需要を鑑み、まずはギムザ染色による染色体画像の画像認識モデル開発を優先し、FISHについてはギムザ染色の開発進捗状況により来年度4月より検討を開始することとした。

以上。

資料 1 2 発表概要 (ICRP-QST-RERF Workshop on Individual Response to Ionizing Radiation)

*Y. Suto. Individual difference of chromosome aberrations in accidentally exposed workers. ICRP-QST-RERF Workshop on Individual Response to Ionizing Radiation (東国立がんセンター、2018年12月12日) [International Commission on Radiological Protection (ICRP) の会合 招待講演]

《アブストラクト》

Individual difference of chromosome aberration in accidentally exposed workers

Yumiko Suto

National Institute of Radiological Sciences, National Institutes for Quantum and Radiological Science and Technology, Japan

Ionizing radiation exposure causes DNA strand breaks that lead to chromosome aberrations. Among radiation-induced chromosome aberrations, dicentric chromosomes have been considered sensitive and specific bio-indicators for assessing radiation dose. The dicentric chromosome assay (DCA) has been the ‘gold standard’ for biological dosimetry in accidental radiation exposure for more than three decades. A dicentric yield from a radiation-exposed patient is referred to a calibration curve (dose–response curve) experimentally prepared in advance from dicentric scoring data at several dose points from peripheral blood samples of one healthy donor or by pooling scoring data from several donors in considering inter-individual variability. In the latter cases, Van Buul and Natarajan (1980) and Kakati et al. (1986) noted a remarkable inter-individual variability. On the other hand, some reports showed moderate or no significant inter-individual variability so that data of all donors could be pooled (Vinnikov and Maznyk 2013; Al-Hadyan et al. 2014).

Recently, the translocation analysis combined with fluorescence *in situ*

hybridization (FISH) using differentially colored chromosome painting probes are also applied for biological dosimetry. This technique is useful particularly for retrospective dose assessment because translocations are more stable, allowing dose estimates to be made long time after exposure or after protracted exposures. It is well-known, however, that the background levels of translocations increase with age due to confounding factors (Sigurdson et al., 2008). Inter-individual variability of translocation yields could be larger than that of dicentric yields.

In the present session, current issues concerning inter-individual variability of chromosome aberration yields will be demonstrated and discussed.

資料 13 研究発表資料（世界保健機関 生物線量評価ネット会議）

*Y. Suto. Case report and network activity in Japan. The 5th Coordination Meeting of the World Health Organization (WHO) BioDoseNet (Helmholtz Centre Munich、ミュンヘン、2018年6月11日) [WHOの会合 依頼講演]

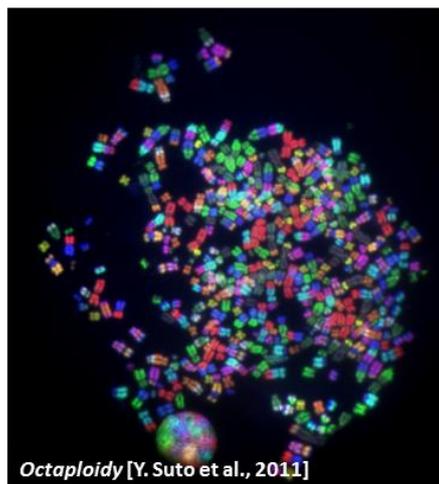
発表スライド原稿

（注：一部、論文投稿準備中のデータについてはマスクを入れている）

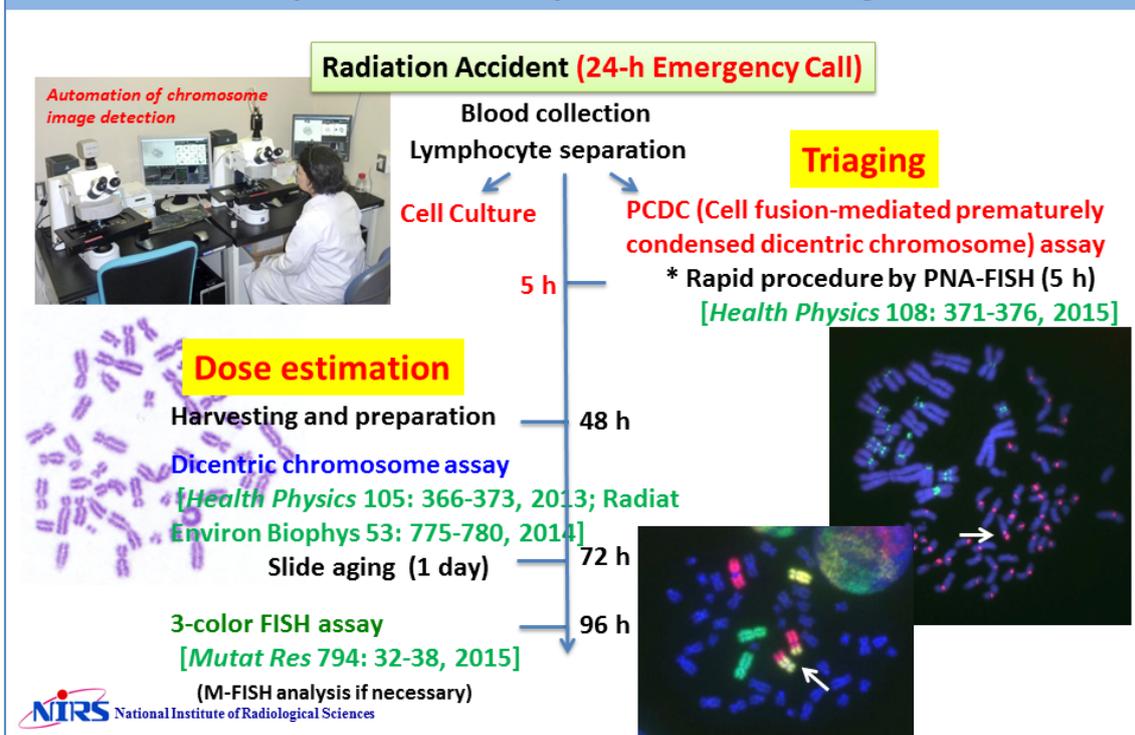
Case report & network activity in Japan

Yumiko Suto

Dept. of Radiation Measurement and Dose Assessment,
National Institute of Radiological Sciences,
National Institutes for Quantum and Radiological Science
and Technology



NIRS biodosimetric strategy for the suspected overexposure of ionizing radiation

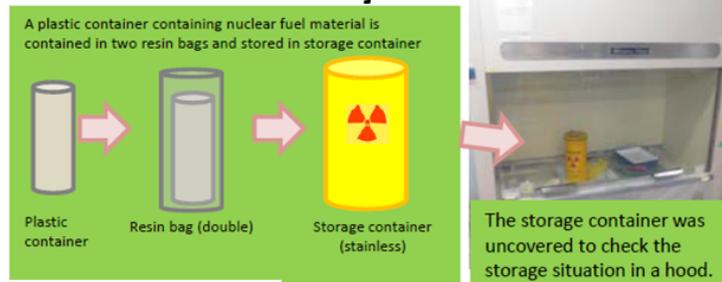


Cytogenetic biodosimetry of plutonium radiation-exposed workers (JAEA-Oarai, 2017)



The Oarai Research & Development Institute of JAEA.

The institute is a unique nuclear research institute in Japan known for advanced reactor technologies. During their inspection work of a storage container of plutonium and enriched uranium as nuclear fuel materials (*below*), resin bags in the container burst, and the five workers were contaminated. [JAEA, <http://www.jaea.go.jp/english/news/press/p2017072102>]

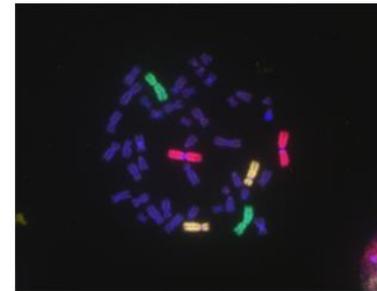
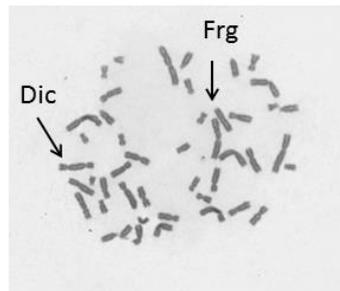


JAEA-Oarai Accident (2017.6)

June 6, 2017	11:15	5 workers were accidentally exposed to Pu-239 when they were inspecting a storage container of nuclear fuel materials at the Plutonium Fuel Research Facility of JAEA-Oarai. Their initial internal contamination measured with a lung monitor at JAEA indicated 22,000 Bq of Pu-239 and 220 Bq of Am-241 at maximum.
	midnight	The first injection of chelating agent (DTPA-Ca) was completed at JAEA.
June 7, 2017	12:00	5 patients received at the NIRS hospital.
	15:00	Chromosome analysis was ordered.
June 8, 2017	9:00	Received blood samples. Cell cultures in 3 different condition.
June 10, 2017	17:30	Reported the triage DCA results (100 cells/donor).
June 25, 2017	16:30	Final report of biodosimetry by DCA and FISH



Data from DCA



ID	Triage-scoring mode		Full-scoring mode				
	Cells scored	No. of dicentrics	Cells scored	No. of dicentrics	Estimated Dose (Gy)	UCL (Gy)	LCL (Gy)
A	Unpublished data.						
B							
C							
D							
E							

Dose-response curve:

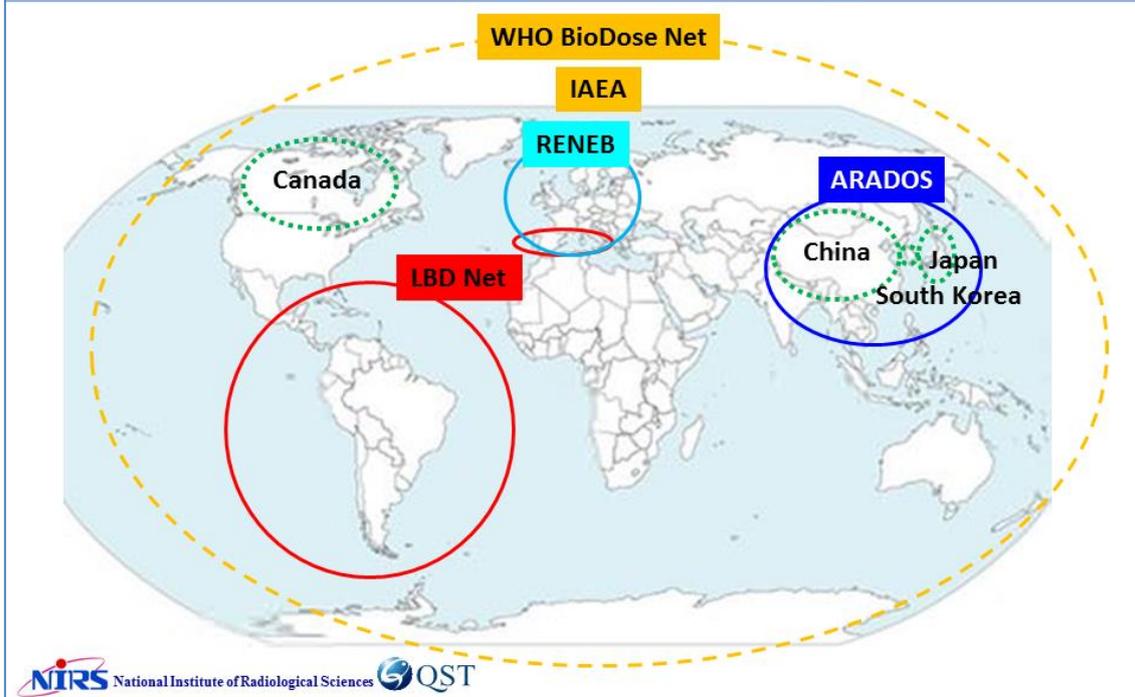
$$Y = (0.00015 \pm 0.00017) + (0.0302 \pm 0.0044) \times D + (0.0588 \pm 0.0028) \times D^2;$$

Y: dicentric yield, D: dose (Gy); p value of goodness of fit test : $p = 0.73$. [Y. Suto et al., Health Physics 105: 366-373, 2013]

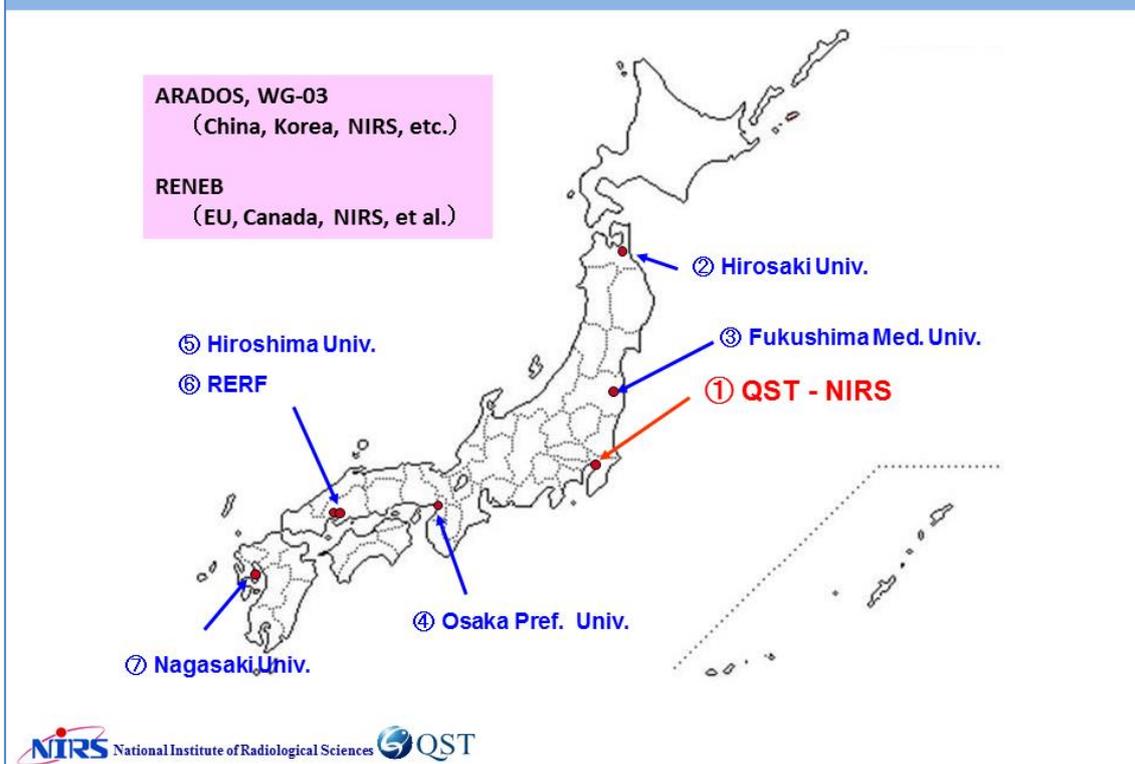
Summary of the analyses

- 1) **Chromosome aberration yields** detected with DCA in full-scoring mode were at **background level**, suggesting that **there was little possibility of severe whole-body overexposure to acute radiation**.
- 2) The results were confirmed by 3-color FISH analysis with age-adjustment [ISO DIS 20046, 2017].
- 3) The results corroborate the fact that Pu-239 was not detected with a lung monitor by NIRS measurement and no acute radiation syndrome was observed among the workers.

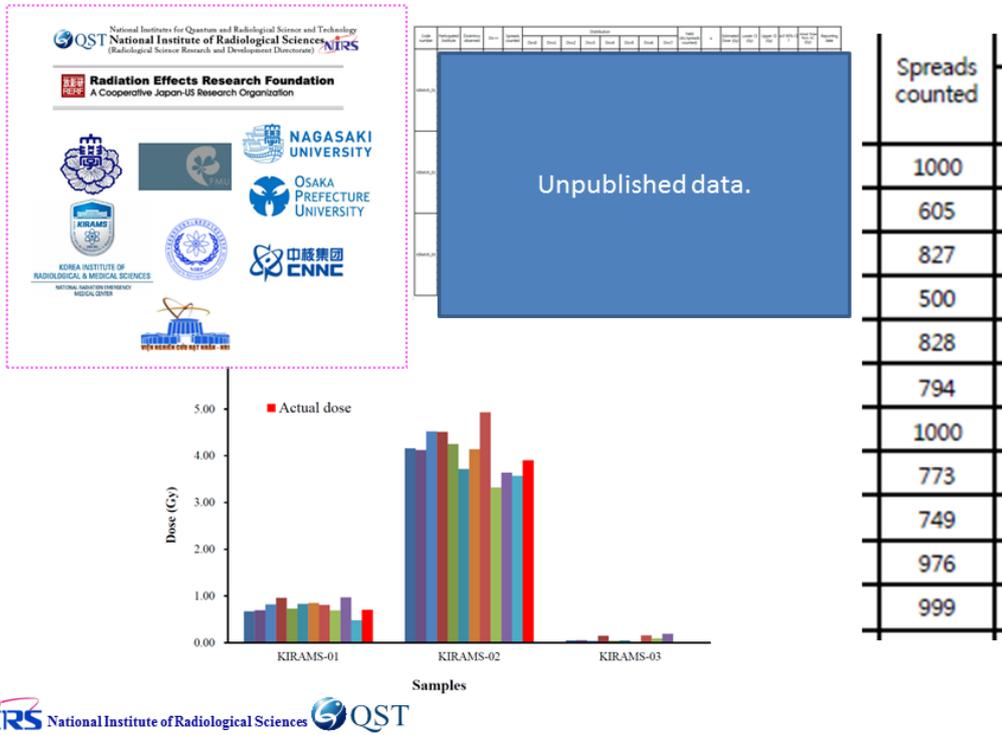
International collaboration and networking for biological dosimetry



Chromosome Network Council



ARADOS WG-03 Intercomparison Study (2017)

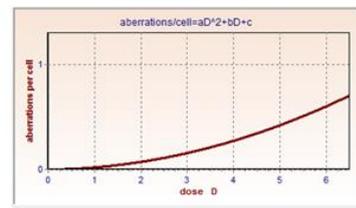
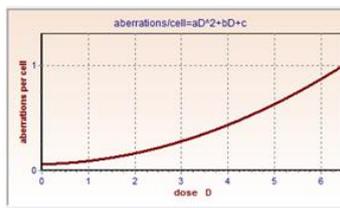
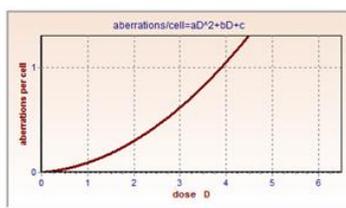


Automation of image analysis



Cytogenetic Scanning System (Zeiss/Meta-Systems)

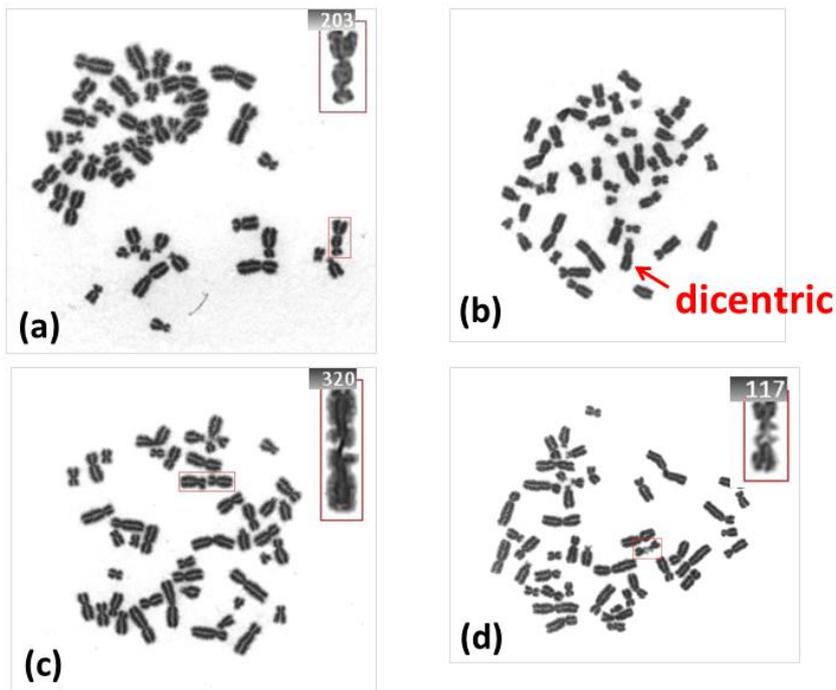
- Automation of
- 1) image-scanning and detection
 - 2) image-analysis [DCScore]



Dose-response curves of ⁶⁰Co gamma-ray by

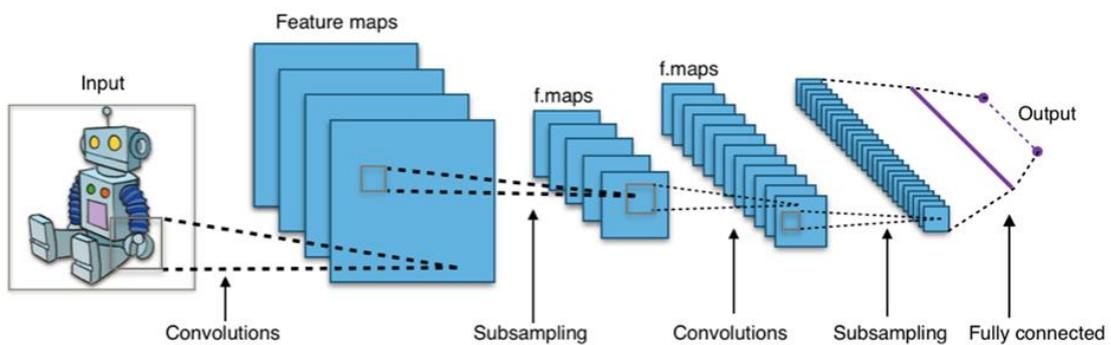
- (left) manual scoring
- (middle) automated scoring
- (right) automated scoring revised by manual scoring

[Y. Suto et al., unpublished data].



[Y. Suto et al., unpublished data]

Development of image-analysis system by using Deep Learning (→ successful ?)



https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/6/63/Typical_cnn.png



→ Answer: robot



→ Answer: cat

By automatically extracted features of images and deep-learning, it might be possible to classify/identify chromosome aberration images.

Acknowledgments

Collaboration:

Dr. Momoki Hirai (Emeritus Professor, Univ. of Tokyo)

Dr. Naoki Osada (Univ. of Hokkaido)

Dr. Ryuichi Sakate (National Institutes of Biomedical
Innovation, health and Nutrition)

Staff members:

Dr. Yoshio Takashima (QST-NIRS, biodosimetry)

Ms. Miho Akiyama (QST-NIRS, biodosimetry)

Dr. Kumiko Fukutsu (QST-NIRS, health physics)

Dr. Hideo Tatsuzaki (QST-NIRS, REM doctor)

Dr. Takako Tominaga (QST-NIRS, REM doctor)

資料 1 4 研究発表資料 (NCT)

*NCT 依頼講演 アブストラクト集掲載原稿

1 Title: Biodosimetric Strategy for Radiation Emergency Medicine in Japan.

2 Name: Yumiko SUTO, PhD

3 Summary:

Biological dosimetry, based on the study of chromosomal aberrations, has become a routine component of accidental dose assessment. Exposed dose of a patient with suspected overexposure can be estimated from chromosomal aberration yield of peripheral blood lymphocytes by applying the yield to an appropriate dose-response curve. In the radiation emergency medicine field, it is practically important that there is no strict time-limit for blood collection after the accidental exposure. In the National Institute of Radiological Sciences of National Institutes for Quantum and Radiological Science and Technology (QST-NIRS), some biodosimetric methods have been well-prepared: 1) cell-fusion mediated prematurely condensed dicentric chromosome assay (PCDC) for triage dose assessment, 2) dicentric chromosome assay (DCA) for more precise dose assessment within one month after the accidental exposure, 3) three-color fluorescence in situ hybridization (FISH) analysis for retrospective dose assessment. The biological dosimetry was useful to support medical management in cases of restoration workers of the Fukushima Daiichi Nuclear Power Station accident (March 2011) and workers of the JAEA Plutonium Fuel Research Facility (Oarai, June 2017). Prompt measures are taken for biological dosimetry of mass casualty accidents/incidents: 1) domestic, regional, and global networking (including standardization and harmonization of protocols and human resource development), 2) development of chromosome analysis methods by using automated image-capturing systems (microscopy and flow cytometry), 3) development of image-analysis softwares.

資料 15. 原子力規制庁 平成 30 年度研究成果報告会 発表資料

平成 30 年度放射線安全規制研究推進事業 成果報告会：

数藤由美子「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」（2019 年 2 月 14 日、原子力規制庁）

発表原稿

（<http://www.nsr.go.jp/disclosure/committee/yuushikisya/kiseikenkyuu/00000024.html> において発表資料および会議映像が公開されている。）

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】

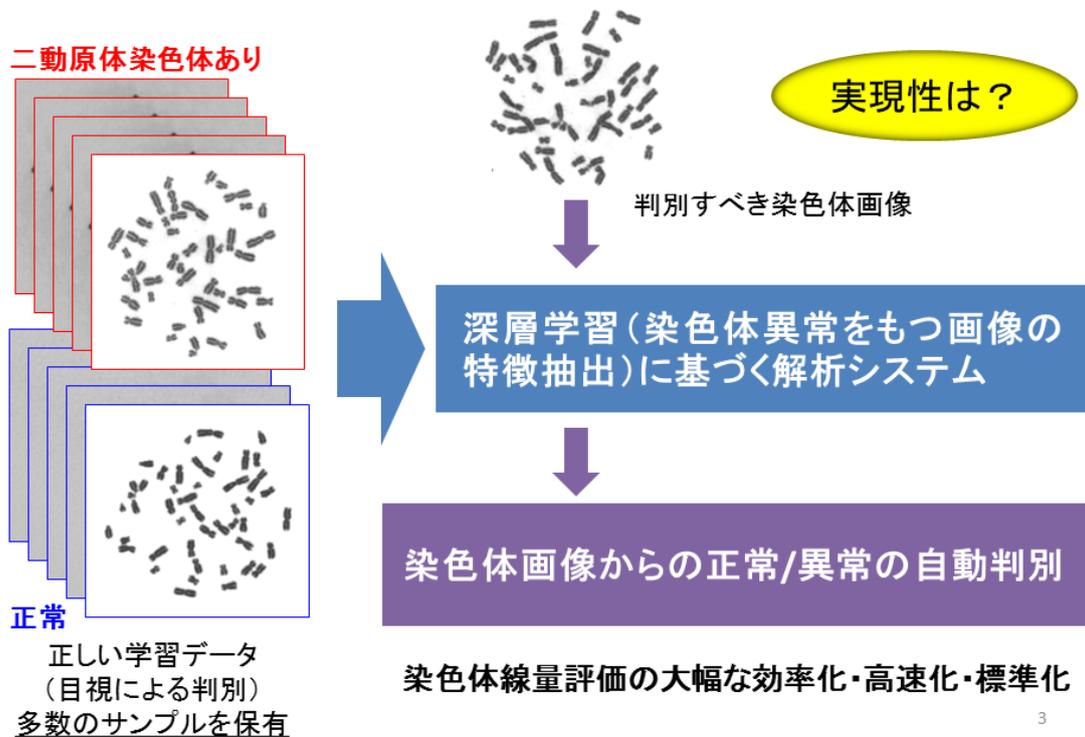
放射線誘発染色体異常の頻度を指標とした線量評価法は、従来から最も信頼性のある生物線量評価法としてひろく用いられている。この方法では多数の細胞分裂像を正確かつ迅速に判定する技術の開発が喫緊の課題となっている。

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。

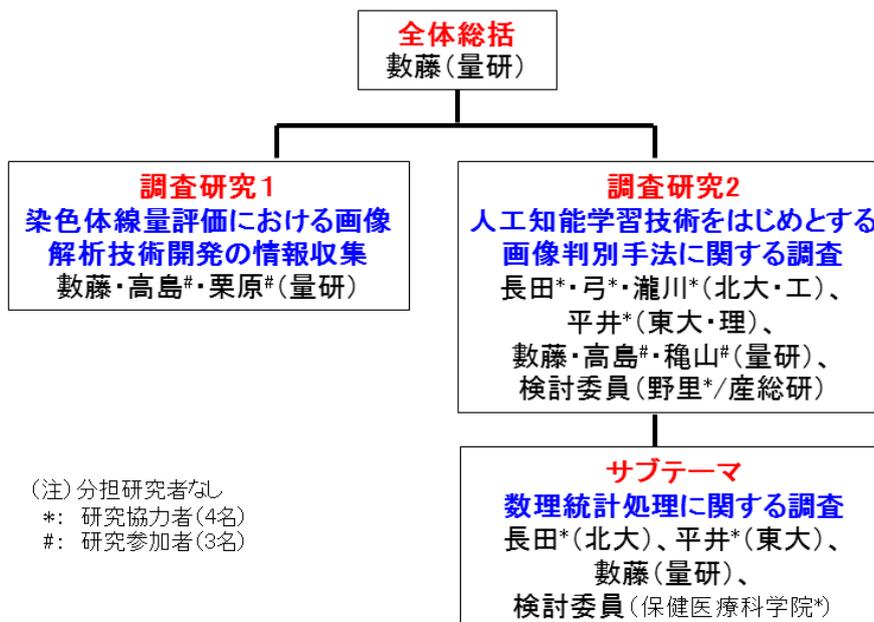
- * **人工知能技術**を含む最先端の画像解析手法を調査・試行し、その**実用性**を検討する。
- * 調査・検討においては、染色体線量評価・染色体研究、コンピュータ画像解析技術、人工知能技術研究、数理統計学研究など、**諸分野の専門家の協力**を得ることとする。

→ 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。 2

補足図： 深層学習を利用した染色体異常分析



【研究の概要2】 実施体制



4

【研究の概要3】 ロードマップ



5

【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(既存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

6

【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。いずれの現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。**

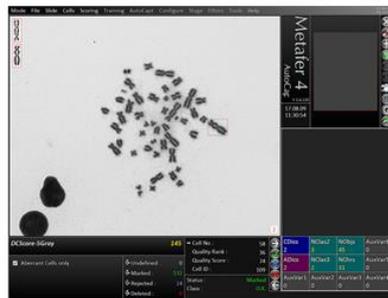
(注)あらかじめパラメータを決定し、適合した分裂中期染色体像のみを分析する。ラボごとに染色体の凝縮具合や判定基準が異なるため、ラボごとに学習用画像を用意しパラメータを模索する必要がある。

- * 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。

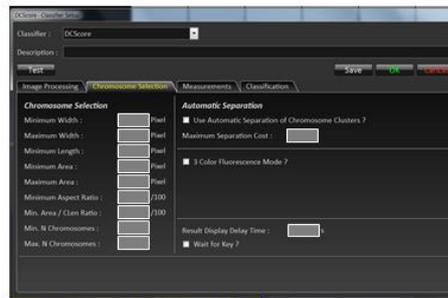
→ 染色体線量評価におけるAI技術の導入例や研究はみられない。

7

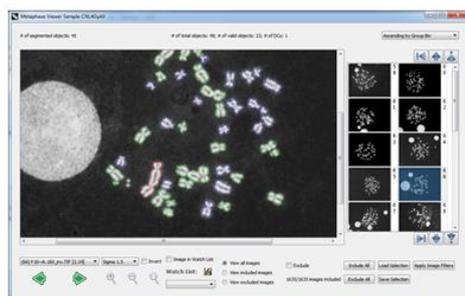
補足図: 染色体解析ソフトウェアの最前線



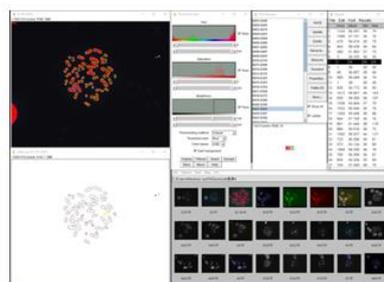
ギムザ染色/二動原体染色体の自動解析(M社)



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(G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

8

【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。

9

【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)。

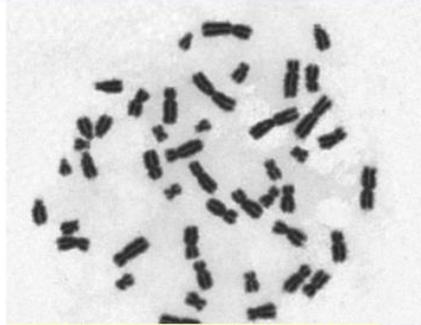
4. テスト用の画像ファイルの準備

- * 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。

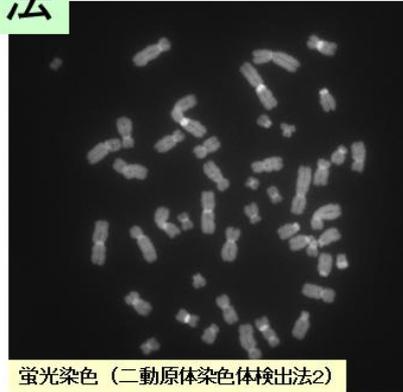
5. 検討委員会の開催 [第1回(8月)、第2回(11月)、第3回(12月)、第4回(3月予定)]

- * 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。

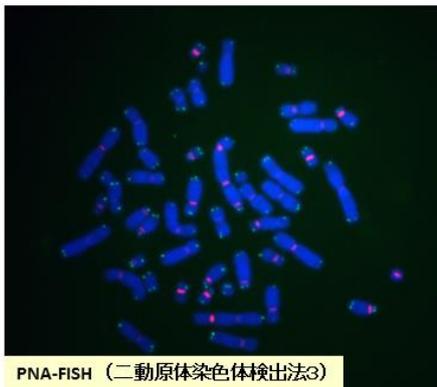
補足図： 各種染色体分析法



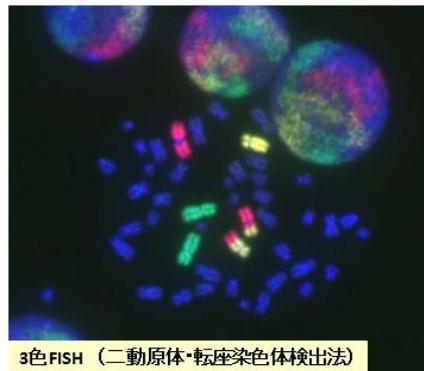
ギムザ染色（二動原体染色体検出法1）



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）

11

【成果】

出版物：

- 1) Kulka U, Wojcik A, Di Giorgio M, Wilkins R, Suto Y, Jang S, Qing-Jie L, Jiayang 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]

12

【自己評価】

評価の視点	自己評価	コメント
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	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	<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。
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	1 必要ない 2 軽微な変更が必要 3 大幅な変更が必要	<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。

13

【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)

14

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