

審査の結果の要旨

氏名 河 辺 昭 宏

本研究では病理医が病理診断の際に行うような病理画像の判別を機械学習でも実行可能であるという仮説を立て、機械学習の一手法である畳み込みニューラルネットワークを用いて病理組織画像の解析を行い、既知の遺伝子変異と形態学的特徴との関係と比較することで上記仮説の立証を試み、以下の結果を得た。

1. 病理画像における特徴ベクトルの抽出と病理組織学的類似性の対応関係

オンラインで公開された **The Cancer Genome Atlas (TCGA)** の 32 がん種 9,662 枚の診断用スライド上の腫瘍領域のうち、損傷、不鮮明、染色不良でない領域を、スライドごとに 3 か所ずつ選択し、それぞれの選択領域から $128*128\ \mu\text{m}$ 、 $512*512$ ピクセルのパッチを 10 枚ずつ位置と向きをランダムに独立に選択・獲得し、計 271,000 枚のパッチを入手した。一般画像のみの学習を行った畳み込みニューラルネットワーク (**Convolutional Neural Network; CNN**) を用いてこれらの病理画像パッチから 1024 次元の特徴ベクトルを抽出した。非線形次元削減アルゴリズム (**Uniform Manifold Approximation and Projection; UMAP**) を用いて病理画像パッチの特徴ベクトル間の距離を保ったまま二次元情報に圧縮し、症例ごとの病理画像の特徴の関係性を二次元図上に配置し、病理学的な組織の類似性を再現した配置を認めるかどうか検証した。

結果、腺癌の症例が集まる領域、扁平上皮癌の症例が集まる領域、肉腫が集まる領域と、病理学的分類と同様に類似した組織像のパッチが近接する領域が多く認められた。一方で、異型上皮が腺腔を形成して浸潤する像と腺腔を形成せず小胞巣状に浸潤する像が混在する領域も存在し、病理学的所見の違いと機械学習による特徴抽出が完全には合致しない例と考えられた。また、**UMAP** 上で各がん種が分布する領域を図示した結果、同一種のがん種で症例間の組織像の差が小さいがん種が比較的狭い領域に集簇するのに対し、症例間の組織像の差が大きいがん種や同一がん種でも複数の組織型をとるがん種は広い領域に散在する傾向を認めた。

2. 病理画像と相関を有する遺伝子変異の抽出及び組織学的所見の抽出

1. と同じ畳み込みニューラルネットワークを用いてがん種ごとにロジスティック回帰モデルによる学習を行い、各症例の病理画像ごとに遺伝子変異を有する確率を判定し、変異の確率上位の組織画像と下位の組織画像を比較することで、変異遺伝子に対応する組織学的特徴の抽出を試みた。遺伝子検索の対象としては **OncoKB** データベースに登録されている

るドライバー遺伝子を選定し、うち **Actionable genes** として 44 遺伝子、**All alterations** として 322 遺伝子を選定した。その後、がん種の組織画像と変異遺伝子の関係性について、①既存の組織学的分類と明確に相関するもの、②既存の組織学的分類との相関を認めないが、ROC 曲線の **Area Under the Curve (AUC)** が高く、かつ形態学的特徴が明瞭なもの、③組織学的所見は明瞭でないが、何らかの形態学的特徴が想定されるもの、④組織学的所見が明瞭でなく、組織の形態学的特徴と無関係な情報（色調など）に影響されたものの、の 4 つのカテゴリに分類し、①については機械学習が既存の組織学的分類を認識可能であることを示す **positive control**、②については病理医が認識可能な所見だが既報に無いため見逃されてきたもの、③については病理医が認識できず機械学習のみが認識できる特徴を含むもの、④については機械学習がアーティファクトを誤って抽出したことを反映したものと考えた。

以上、機械学習によって病理画像から特徴ベクトルを抽出し、二次元平面状に投影した結果、原発巣が離れていても病理学的に類似した腫瘍が機械学習でもおおむね近い座標に集められる様子を認めたことと、既存の病理組織所見に対応する既知の遺伝子変異症例を機械学習によって検出しえたことから、広範な症例において機械学習によって既存の組織学的分類に準じた特徴抽出が行われたことが示された。また、遺伝子変異と関連した組織所見としては既報のない新規の知見も一部で見出された。

病理組織の特徴抽出に **TCGA** のデータを用いた研究は過去の文献にも存在するが、本研究では原発巣を限定せず多種多様ながん種において同一のアルゴリズムに基づくニューラルネットワークを用いて遺伝子変異に相関する病理画像の特徴抽出とそれに基づく解析を行い、結果として病理医と同様の組織分類が可能であることを示した。このような研究は文献上初のものであり、学位の授与に値するものであると考える。