

<特集「AIが切り拓く医療の未来」>

## バイオに應用するAIの基礎知識

萩 寛 志\*<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>株式会社SCREENホールディングス 第一技術開発室

<sup>2</sup>京都府立医科大学大学院医学研究科分子病態病理学

### Basics of Artificial Intelligence (AI) in Biomedical Research

Hiroshi Ogi<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>SCREEN Holdings Co., Ltd. R&D Department 1.

<sup>2</sup>Department of Pathology and Applied Neurobiology,

Kyoto Prefectural University of Medicine Graduate School of Medical Science

### 抄 録

自動車の自動運転などAI（人工知能）技術の社会実装が進む中、医学・医療の分野においても、各学会でのシンポジウムや厚生労働省の検討会開催、AI搭載機器の医療機器承認、さまざまな研究報告などAI技術との関係が深まりを見せている。AI技術の医学領域への応用促進には情報系の研究者・技術者と医師・生物医学研究者双方の相互理解と歩み寄りが鍵となるが、残念ながら懸け橋となる情報が十分に得られるとはいえない状態である。AI技術を用いた医学系研究報告においては、解析内容と性能についてのみ述べるものが多く、AI技術の仕組みや実験における具体的な作業内容まで把握できるものは少ない。一方で情報系の論文や技術解説になると途端に数式やプログラミングといった内容になり、多くの医師や生物医学研究者はAI技術に対して漠然としたイメージを抱くにとどまってしまうのが現状ではないだろうか。本稿では生物医学研究とAI技術の関わりに主眼を置き、特に画像処理について、AI技術を研究に取り入れる際に必要となる知識を解説した。

キーワード：AI, 機械学習, 深層学習, 画像処理, 生物医学研究.

### Abstract

These days, the social implementation of artificial intelligence (AI) is rapidly proceeding, e.g. driver assist of automobiles and smart speakers. Meanwhile, in the medical field, a plethora of studies utilizing AI have been reported in recent years, and the Japanese government have approved an AI-based medical device late last year. Cooperation and mutual understanding between AI researchers and medical doctors (and biomedical researchers) are vital for AI advancement in the medical field, but it has some difficulties finding suitable information about AI. Most of the study reports in the medical field omit details of AI implementa-

---

平成31年4月23日受付 平成31年4月23日受理

\*連絡先 萩 寛志 〒612-8486 京都市伏見区羽東師古川町322

hi.ogi@screen.co.jp h-ogi@koto.kpu-m.ac.jp

doi:10.32206/jkpum.128.06.385

tion, data processing and pitfalls. On the other hand, expositions about AI itself are filled with equations and programming codes which make many people in the medical field hesitate. In this report, focusing on biomedical research and AI image processing, basics of AI were explained in plain words.

**Key Words:** AI, Machine learning, Deep learning, Image processing, Biomedical research.

## はじめに

この1・2年，医療・医学領域とAI（人工知能）技術の関係はますます深まり，AIという言葉が聞かぬ日は無いと感じるほどである．2018年4月にはAI技術の医療・医学応用に主眼を置いた一般社団法人日本メディカルAI学会が発足した．行政においても，厚生労働省が各種検討会開催を通じて医療分野でのAI社会実装の加速に取り組んでおり，2018年12月19日付けでAI技術を搭載した診断支援プログラムを使用する際の責任の所在について通達を行うなど具体的な動きがみられる．本邦において2018年12月6日にAI技術を搭載した大腸内視鏡診断支援ソフトウェアが医療機器として承認され，医療現場でAI技術活用した診断・治療が実践される日は遠くない状況ではないだろうか．研究領域に目を向けると，放射線科領域画像を対象としたセグメンテーション（臓器や構造物の領域切り分け）や病理組織画像を用いた腫瘍関連遺伝子の遺伝子変異推定，多剤服用の影響推定，心電図データからの不整脈検出など多岐にわたるAI技術を用いた研究が報告されている．

本稿では生物医学研究とAI技術の関わりに主眼を置き，特に画像処理について，AI技術の概要やメリット／デメリットなどAI技術を研究に取り入れる際に必要となる知識を解説していきたい．読者としては，情報科学の専門家ではなく，これからAI技術を取り入れた研究を行ってみたいという医師や研究者を念頭に置いており，各種用語や説明は理解のしやすさを優先した．

## AI技術の概要

### 1. 画像処理の種類

画像処理には様々なものが存在するが，本稿

では「画像分類」「画像内のオブジェクト検出」「画像セグメンテーション」といったものを対象に話を進める．画像分類は“その画像が全体として何を示すか”を判断する課題であり，画像を入力としてその分類を示すラベルや番号等が出力となる．オブジェクト検出は“画像内に何がどこにあるか”を解析する課題であり，出力は位置を示す座標（バウンディングボックス，物体を囲む四角い枠で表現することが多い）と分類を示すラベルや番号となる．セグメンテーションは“画像全体にわたり画素単位で分類（意味づけ）を行う”という課題であり，出力は画素単位の分類ラベルや番号となる．

画像処理の実装方法をAI技術以外のものも含めて整理すると，大きく「ルールベース画像処理」と「機械学習型」に分かれ，「機械学習型」はさらに「従来型（feature-based）」と「深層学習」を用いたものに分かれる（図1）．なお，“AI”や“機械学習”という言葉が何を指すかは文献や文脈ごとに大きく異なる．本稿においては“機械学習”（あるいは単に“学習”と表現する）を「何らかのデータを用いて，設計された方法に従い機械的に内部のパラメータやアルゴリズムを構築・修正する動作」と定義し，機械学習を含むものをAI技術とする．入力画像から始まり，何らかの特徴量が計算され，特徴量に基づいて分類処理が行われる流れは全ての画像処理で共通であるが，人間がどこまで設計するか，どの範囲が学習によって機械的に定まるかがそれぞれの実装方法で異なる．画像分類やオブジェクト検出はルールベース画像処理でも実現可能であるが，セグメンテーションは機械学習（従来型を含む）が得意とする課題である．

### 2. ルールベース画像処理

ルールベース画像処理では，まずオブジェク

ト抽出（例えば細胞と思われる領域や核と思われる領域の抽出）を行い、オブジェクトごとに「細胞体の直径」「細胞体と核の面積比率」などの特徴量を計算し、「細胞体の直径が30 μm以上で、かつ細胞体と核の面積比率が0.8以上の場合、腫瘍細胞とみなす」といったルールに基づいて、画像内の各オブジェクトや画像全体が分類される（図1）。オブジェクト抽出の方法や使用する特徴量・ルールは人間が設計することになるため、人間の能力で把握できる程度の解析内容に止まらざるを得ない半面、解析結果の解釈は容易である。事前に特徴量とルールを決定する必要があるため、相手が見えない探索的な状況で使用することは難しい。また、例えば検体ごとに微妙に異なる細胞サイズ等の生体特有の多様性から、求める解析精度を達成することが難しい場合もある。

### 3. 機械学習（従来型）

#### 1) 基本構成

次に従来型の機械学習を概観する。処理がオブジェクト抽出から始まるのはルールベース画像処理と同じであるが、画像セグメンテーション課題においては細胞等の意味のある物体を抽出せず、数画素レベルの小領域で分割して代用することもある。特徴量については、ルールベース画像処理で使用されるような分かりやすいものだけではなく、「輝度値の標準偏差」や「周波数情報」などそのままでは生物学的な特徴と結びつけられないような、基本要素的なものが多数使用される。これは学習によって人間が把握できる特徴・関係性を超えるものを見つけ出そうという狙いからくるものである。ルールベース画像処理におけるルールに相当するものは分類器と呼ばれ、サポートベクターマシンやニューラルネットワーク、ランダムフォレスト

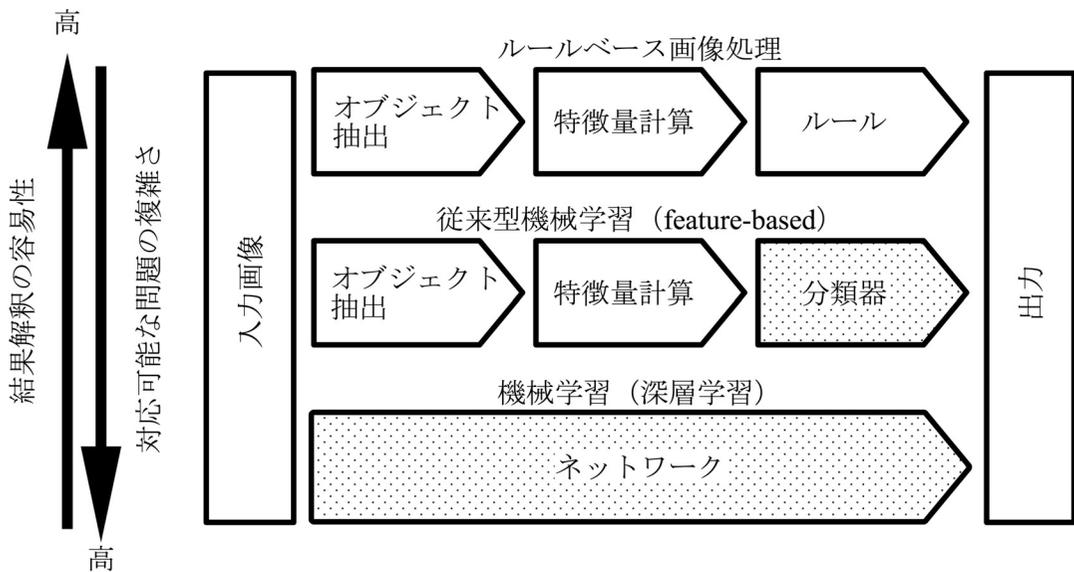


図1 画像処理の実装方法。画像の分類等を行う画像処理の実装方法はルールベース画像処理，従来型の機械学習，深層学習を用いた機械学習に大別される。入力画像から始まり、何らかの特徴量が計算され、特徴量に基づいて分類処理が行われる流れは全ての画像処理で共通である（深層学習型機械学習では、外部から処理の区切りは分かりにくい）。網掛けをしている処理は“機械学習（何らかのデータを用いて、設計された方法に従い機械的に内部のパラメータやアルゴリズムを構築・修正する動作）”が行われるもので、本稿ではこれらを含む従来型および深層学習型の機械学習処理をAI技術としている。

等さまざまなものが研究されている。分類器は判断基準の大枠と学習の仕組みを与えるもので、学習によって実際の中身（モデル：特徴量の組み合わせや重み付けを決定した状態）が定まる。オブジェクト抽出の方法、用意する特徴量と分類器は設計時に人間が決定する必要があり、対応できる問題の複雑さはこれらの設計によって定められる。分類器の出力は「オブジェクトが特定のクラス（分類されるグループをクラスと表現する）に属する確率に相当する値」となり、処理全体としては、入力された画像が特徴量に変換され、特徴量から各クラスの所属確率が計算されるという流れになる（図1）。

## 2) 教師データと学習

学習は入力画像とその答え（真値，ground truth）を対にした“教師データ”を用いて行われる。答えの与え方はさまざまであるが、例を挙げると、画像全体を分類する場合はクラスごとに画像をフォルダ分けする等で与え、画像内の画素やオブジェクト単位の分類の場合はクラスを表す数値を各画素に付与した画像（本稿ではラベル画像と称する）の形で与えることができる。この教師データの作成（アノテーション作業）は機械学習型の処理にとって非常に重要であり、最終的な精度に大きく影響をあたえるものであるが、一方で非常に手間のかかる作業でもある。例えば1000枚のラベル画像を手作業で一から作成するには膨大な時間を要することは容易に想像できよう。教師データ作成の省力化については、性能向上に寄与しそうなデータ

を自動抽出しそれに対して人間がアノテーション作業を行う手法（active learning）の研究<sup>1)</sup>やアノテーションを効率よく実施するためのアプリケーション開発などが取り組まれている。

## 3) 従来型機械学習のメリット・デメリット

従来型機械学習は、多数の基本要素的な特徴量と分類器により実現される複雑な基準のおかげで高度な解析が実施できるが、一方で解析結果の解釈が難しいことがある。例えば、細胞を分類する課題において、細胞として抽出されたオブジェクトは学習により定まった「高周波成分が200以上の値を持ち、縦方向のエッジ要素が全体の27%を占め、周囲の画素値が80以上小さい」といった基準に基づいて分類される。これらの基準を見て、ただちに生物学的な何らかの特徴に結びつけられる研究者はいないのではないだろうか。さまざまな分野で機械学習型の画像処理の利用が進むにつれ、「どの特徴量が一番重要なのか」「分類基準の解釈」という点についての要望は大きくなっており、分類器やモデル非依存の特徴量の重要度指標<sup>2)</sup>などさまざまな研究がなされてきているが、現時点では分類基準や特徴量（の組み合わせ）の解釈・生物学的意義を機械的に示すことは難しい。例えば核領域の輝度値標準偏差はクロマチン構造の変化を表現しているのではないかなど、逆にこれらの解釈や検証を行っていくことがこれからの研究者に求められる仕事となっていくのかもしれない。

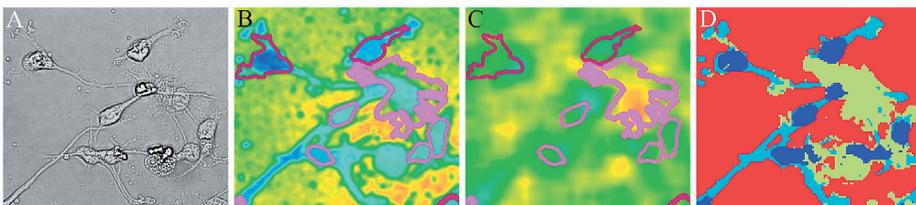


図2 従来型の機械学習。(A) 入力画像。(B, C) 特徴量の可視化画像例。特徴量値の大きさを色で表しており（赤が大、青が小）、位置関係が分かるよう一部の細胞体や核の輪郭が示されている。二つの特徴量で値の分布が大きく異なることがみてとれる。(D) 分類結果画像。神経細胞の核、突起、それ以外の細胞が色分けされている。

4) 従来型機械学習の例

ひとつ従来型機械学習の具体的な例を紹介する。以前、筆者らは分光イメージングと従来型の機械学習を組み合わせることで神経細胞の自動分類を行う研究に取り組んだ<sup>3)</sup>。小領域（4×4画素など）を対象にピクセル単位やブロック単位の分類を実行するもので、使用した特徴量は、画像の輪郭や輝度値の情報等を複数の解像度で計算しており、分類器としてはランダムフォレストを用いている。図2Aが入力となる画像、B、Cはそれぞれ異なる特徴量を可視化したものである。特徴量によっては細胞の形状が確認しやすいものもあれば（図2B）、一つの大型の細胞でのみ特異的な値を示すものもあることが分かる（図2C）。図2Dは分類結果であり、神経細胞の核／突起／それ以外の細胞が色分けされた形で出力される。

4. 機械学習（深層学習）

1) 基本構成とその歴史

深層学習を用いた機械学習は三つの画像処理の中で最も新しいものであり、AI技術の急速な

発展・普及には深層学習の寄与するところが大きい。深層学習の基盤となる技術はConvolutional Neural Network（CNN）と呼ばれるニューラルネットワークであり、1990年代には手書き文字認識を対象として研究が行われていた<sup>4)</sup>。図3にニューラルネットワークとして一般的な多層パーセプトロンとCNNの概念図を示す。多層パーセプトロン（図3A）においては、特徴量が入力となり隠れ層、出力層を経てクラスの所属確率が出力される。隠れ層や出力層のニューロン（図3Aの丸印）は、前層の出力に重みを付けて総和をとった値（線形結合）について、活性化関数と呼ばれる非線形関数の値を出力する。一方CNNでは画像そのものが入力となり、「畳み込み層」と「プーリング層」と呼ばれる層が何段か連なり、最後に多層パーセプトロンと同様の層構造を経て結果（クラスの所属確率等）が出力される（図3B、なお図では簡略化のため各層の接続を1本の線で表現している）。畳み込み層は例えば5×5画素等局所での画像フィルタの役割を果たしており、「画素値に

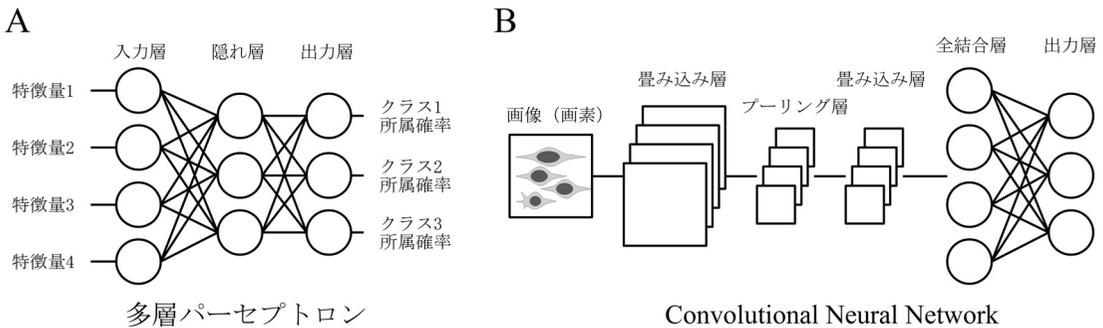


図3 Convolutional Neural Network（CNN）。（A）ニューラルネットワークとして一般的な多層パーセプトロンにおいては、特徴量が入力となり隠れ層、出力層を経てクラスの所属確率が出力される。隠れ層や出力層のニューロン（丸印）は、前層の出力に重みを付けて総和をとった値（線形結合）について、活性化関数と呼ばれる非線形関数の値を出力する。（B）Convolutional Neural Network（CNN）では画像そのものが入力となり、「畳み込み層」と「プーリング層」と呼ばれる層が何段か連なり、最後に多層パーセプトロンと同様の層構造を経て結果（クラスの所属確率等）が出力される（簡略化のため各層の接続を1本の線で表現している）。畳み込み層は画像フィルタの役割を果たしており、図においては4種類の異なるフィルタが用意されている状態に相当する。プーリング層は画像（特徴量で構成され、特徴量マップと呼ばれる）を縮小することで学習速度の向上や過学習（必要以上に教師データ内の関係性が学習され、他のデータに対応できなくなる状態）を防ぐ役割を担っている。畳み込み層とプーリング層の連なりは、オブジェクト抽出と特徴量計算に相当するものである。

重みを付けて総和をとる」という処理を行う。図3Bにおいては4種類の異なるフィルタが用意されている状態を示している。プーリング層は画像（この時点では各画素が特徴量で構成されており、特徴量マップと呼ばれる）を縮小することで過剰な情報を捨て、学習による決定が必要なパラメータ数を削減することで、学習速度の向上や過学習（必要以上に教師データ内の関係性が学習され、他のデータに対応できなくなる状態）を防ぐ役割を担っている。この畳み込み層もプーリング層も入力値と重みの線形結合式で表現できるものであり、多層パーセプトロンのニューロンと同様の構造をとるため、同じ理論に基づいて学習を行うことが可能である。CNNでの畳み込み層とプーリング層の連なりは複雑な画像フィルタ処理によりオブジェクト抽出と特徴量計算を行うことに相当するため、CNNにおいてはオブジェクト抽出や特徴量計算は人間が決定するものではなく学習によって定まることとなる（図1の深層学習に相当する）。

## 2) ネットワークの深層化

さて、図3で示したCNNは畳み込み層とプーリング層を合わせて3層という構造（“ネットワーク”と表現する）で、“深層”とはいえない単純なものである。ニューラルネットワークではネットワークの層が深ければ深いほど複雑な問題へ対応することが可能であるが、一方で「勾配消失」により学習が難しくなるという問題<sup>5)6)</sup>と学習時間が増大するという問題が発生する。

「勾配消失」は、勾配法と誤差逆伝播法を用いるニューラルネットワークの学習法の数学的基盤に関するもので、勾配消失を克服するためにさまざまな方法が研究されてきた。その中の一つが2015年にHeらが発表したResidual Network (ResNet)である<sup>7)</sup>。彼らは“残差を学習する”という概念で勾配消失を回避し、それまで15~20程度であったネットワーク層数をResNetで152層まで押し広げ、ImageNetデータベース<sup>8)</sup>のILSVRC 2015コンペティションにて1位を獲得した。

学習時間増大への対策としては、GPU (Graphics Processing Unit) を利用することに

よる学習処理の高速化が最も際だったものである。GPUは元々コンピュータグラフィックス処理用に開発が進んだもので、行列演算を並列に実行できる演算ユニットを多数搭載している（たとえばNVIDIA社のTITAN Vでは5120個）。ニューラルネットワークで必要となる「重みを付けて総和を取る」という積和演算はGPUで処理可能であり、2012年にGPUを利用して学習したCNNを用いてImageNetのデータセットについて精度向上を示した報告がなされ<sup>9)</sup>、以降深層学習におけるGPUの利用が本格的なものとなった。

## 3) 深層学習による画像生成

深層学習では、画像の分類といった課題に加えて、あるデータ群の特徴を学習し、それらと似たデータを生成するという課題で著しい成果をもたらしている。このような処理の枠組みは生成モデルと呼ばれるが、生成モデルを応用することで、現実に存在しない画像を生成することや、画像を様々な形で変換（線画を着色、昼間の写真を夜景に変換、写真をイラストに変換等）することが可能である。Isolaらを中心とするコミュニティでは、生成モデルを汎用的な画像変換プラットフォームとして確立すべく研究・開発を行っており<sup>10)</sup>、画像処理におけるAI技術利用を推し進めるものと期待される（研究成果はpix2pixというソフトウェアとして公開されている<sup>11)</sup>）。

## 4) 深層学習のメリット・デメリットと注意点

深層学習を用いた機械学習のメリット・デメリットは従来型の機械学習と重なる部分が多くある。しかしながら、学習で定まる範囲が拡大していることやネットワークが深層化したことにより、それらがより極端なものとなっている。

深層学習型の機械学習では、1000クラスのデータが含まれる分類課題に対して従来型の機械学習と比較しても20%近い性能改善がみられることや<sup>7)9)</sup>、複雑な画像を生成することができる<sup>10)</sup>ことなど、対応可能な問題の複雑さは格段に高いものがある。一方で解釈の難しさという面では、画像のどの部分に着目して分類が行われているのかすら簡単には把握できないものと

なっている。解釈を支援する技術に関しては現在盛んに研究が行われており、例えば Grad-CAM と呼ばれる手法<sup>12)</sup> 等が提案されているが、技術的に成熟している段階にはない。

また、学習により使用特徴量が決定されるという仕組みとその学習能力の高さから、不適切な教師データが意図しない学習結果を引き起こすことがある。例えば培養下のA細胞と、Aとは形態学的に違いがあるB細胞の分類を行うための教師データを収集したとしよう。本来であれば形態学的な違いを学習して欲しいところであるが、A細胞培養時とB細胞培養時に培養ディッシュ底面の状態が微妙に異なっており画像としてその違いが現れていると、この細胞外の領域の情報がA細胞とB細胞の特徴として学習されてしまう可能性が出てしまうのである。これは極端な例ではあるが、「機関ごとに染色性が異なる」「疾患ごとに組織の採取方法が異なる」など、生物医学研究においては発生しやすい問題であり、注意が必要であろう。

教師データの量という点では、多層のCNNでは学習すべきパラメータが膨大な数となるため(例えばKrizhevskyらのネットワークは約6千万個のパラメータがある<sup>9)</sup>)、正しく学習するには大量の教師データが必要となる。こういったデータ数への対応とロバスト性を高める目的で、データの水増し(データ拡張, data augmentation)という技術が発展してきた。水増しでは元の教師データの画像に対して、ランダム位置での部分切出しやコントラスト変換などを行い、データ数を増加させる。Krizhevskyらの報告では、クラスあたり約1000個の元教師データに対し、それぞれ2048個の水増しを行い、合計約2百万の教師データを構成している<sup>9)</sup>。

### AI技術の利用

ここからはAI技術を用いた製品・ソフトウェアなどで生物医学研究に利用できるものと、その利用シナリオをいくつか紹介する。

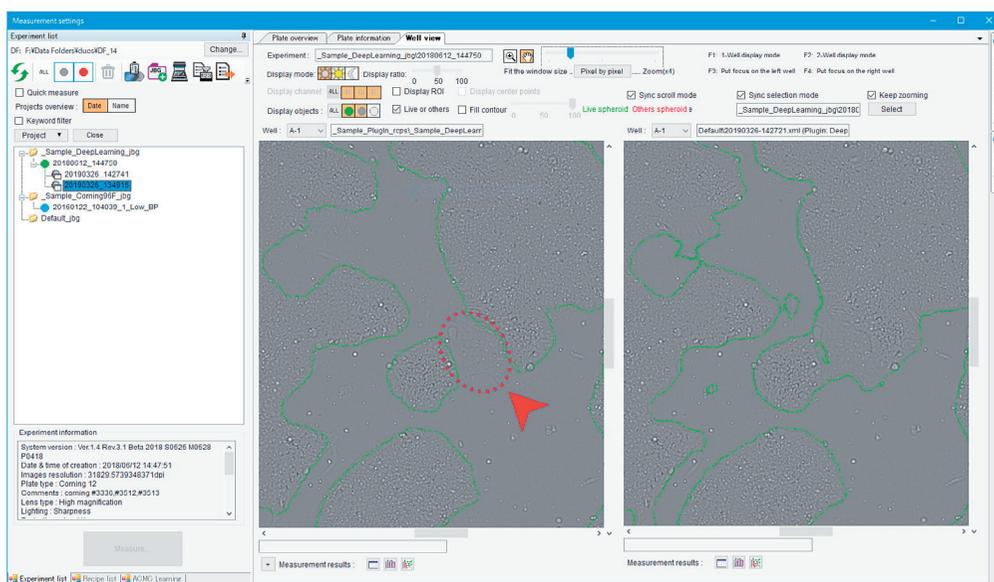


図4 深層学習による細胞の認識 (Cell<sup>3</sup> iMager duos)。初期結果(左側ウィンドウ)において緑色の実線で囲まれた領域が生細胞と認識された領域であるが、一部正しく認識できていない領域がある(左側ウィンドウ、赤色の破線と矢頭)。教師データを調整し、学習し直した結果(右側ウィンドウ)においては正しく認識できるようになっていることが分かる。

## 1. 実験機器

筆者が属する企業ではオルガノイドやスフェロイド、二次元培養細胞を対象とした明視野の高速イメージャー（Cell<sup>®</sup> iMager duos）を製造販売している。本イメージャーは従来型の機械学習である“細胞形態自動分類機能ACMC（Automatic Cell Morphological Classification）”や深層学習を搭載し、細胞の形状特徴計測や生死判定、iPS細胞の未分化細胞、未分化逸脱細胞の抽出などを行うことが可能である。図4に深層学習を利用した二次元培養における生細胞領域抽出の様子を示す。緑色の実線で囲まれた領域が生細胞と認識された領域であるが、一部正しく認識できていない領域がある（左側ウィンドウ、赤色の破線と矢頭）。教師データを調整し、学習し直した結果が右側ウィンドウに示さ

れているが、正しく認識できるようになっていることが分かる。AI技術は強力なものであるが、現時点では、すぐに使えてあらゆる実験に100%対応できるものは手に入らない。自身の実験に合わせて調整する作業が発生する可能性を念頭に置いておくことが、実験計画を立てる上でも大切なことである。

## 2. ソフトウェア（従来型機械学習）

従来型の機械学習については有償無償さまざまなソフトウェアが存在し、中には画像処理やプログラミングの知識が無くとも、通常のコンピュータ（GPUは不要である）とそれらソフトウェアがあれば手持ちの画像について画像解析を実施できるものも存在する（例えばデータマイニング環境“Weka”<sup>13）</sup>と、画像処理ソフトウェアImageJのプラグイン“Trainable Weka

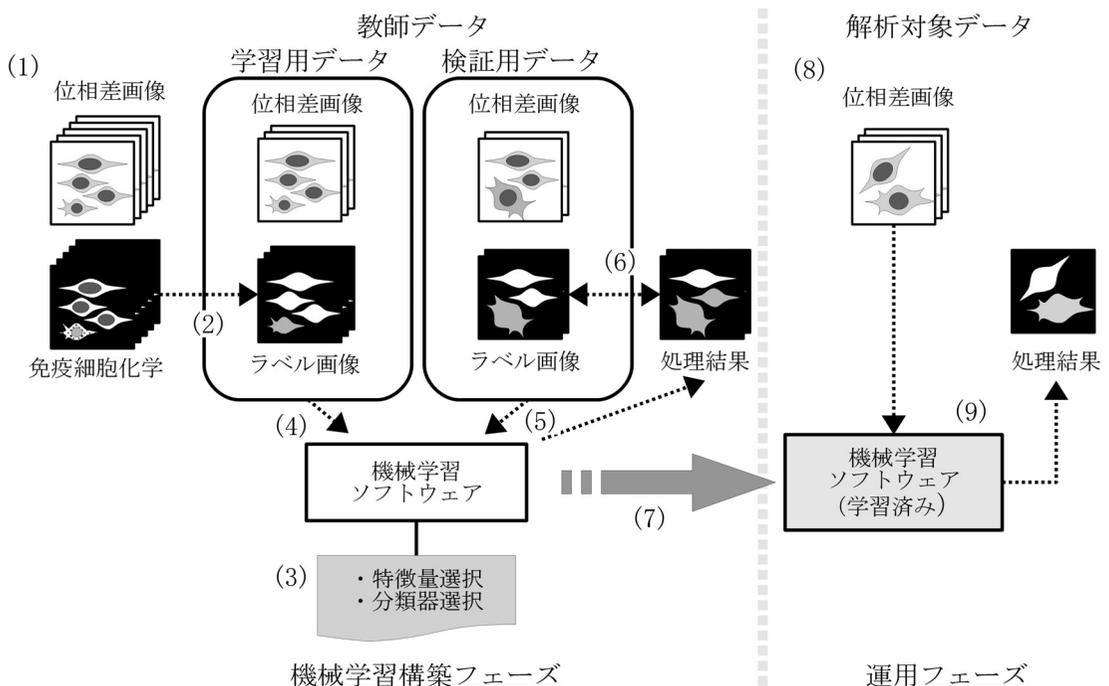


図5 機械学習型画像処理の作業手順。機械学習構築フェーズ（(1)～(7)）と運用フェーズ（(8)および(9)）。(1)機械学習構築に必要な教師データを作成のための画像撮影。(2)ラベル画像の作成。(3)使用する特徴量と分類器の選択。(4)学習用データによる学習の実施。(5, 6)検証用データによる処理の実施と精度評価。(7)学習済みの機械学習モデルの保存。(8)解析対象となる培養細胞の位相差画像撮影。(9)学習済み機械学習モデルによる解析の実施。

Segmentation”<sup>14)</sup> など)。

例えば「共培養状態にある2種類の細胞の細胞数算出」といった課題を考えると、機械学習を用いた二つのシナリオが考えられる。一つ目のシナリオは、それぞれの細胞種のマーカータンパクで免疫細胞化学を施し、細胞の認識や陽性/陰性判定を機械学習で行うというものである。二つ目のシナリオとしては、形状によってある程度細胞種の区別が可能な場合に、免疫細胞化学を行わずに明視野や位相差画像を用いて、機械学習にて細胞の認識や分類を行う方法が検討に挙げられるだろう。

図5に、二つ目のシナリオにおける作業の流れを示した。作業は、大きく分けると機械学習を構築するフェーズと、完成したシステムを用いて解析を実施する運用フェーズに分かれる。機械学習構築フェーズでは、まず教師データを作成するために、位相差画像と免疫細胞化学画像の撮影を行う(図5(1))。次に免疫細胞化学画像を基に細胞を種類ごとラベル付けしたラベル画像を作成する(図5(2))。位相差画像とラベル画像をセットにしたものが教師データとなる。教師データは学習用データと検証用データに分割する。検証用データは構築後の機械学習について性能・妥当性の検証を行うためのもので、基本的には学習用データと重複しないように用意するものである。次に機械学習ソフトウェアにて、使用する特徴量と分類器を選択し(図5(3))、学習用データを用いて学習を行う(図5(4))。学習完了後、検証データの位相差画像を入力として与え処理結果を取得し(図5(5))、ラベル画像と比較することで精度評価を実施する(図5(6))。精度検証で要求を満たすことが確認できれば構築フェーズは完了となり、運用フェーズ用に学習済みの機械学習モデルが保存される(図5(7))。なお、想定した精度が得られない場合は、特徴量を変更する、学習用データを追加するなどをを行い、学習を繰り返すことになる。運用フェーズでは、実験の進行に応じて培養細胞の位相差画像を撮影し(図5(8))、保存していた学習済み機械学習モデルを入力、処理結果を出力させる(図5(9))。

### 3. 深層学習

本稿執筆時点では、深層学習を研究利用するためにはほとんどの状況においてソフトウェアを自作する必要がある、残念ながら少なからずプログラミングに関する知識が要求される。深層学習の利用環境としては、ハードウェアとして通常のコンピュータに加えてGPUが必要となる。ソフトウェア作成のためのプログラミング言語はPythonが主流である。また、フレームワークと呼ばれる、深層学習に関する各種処理を利用しやすい形で提供してくれるソフトウェアモジュールが存在する。フレームワークにはTensorflowやChainerなどさまざまなものがあり、前述のResNet等主要なネットワークが組み込まれている場合や、同じネットワークでも学習の速度に差が出るなどそれぞれ特徴がある。ソフトウェア作成の際には、使用するネットワークの選択(あるいは独自のネットワークの作成)と“ハイパーパラメータ”と呼ばれる、学習自体の挙動を制御するパラメータの決定が必要となる。GPUを含めたハードウェアとプログラミング環境はクラウド環境を利用することも可能である。Google社のColaboratoryやMicrosoft社のAzureなどがあり、自身で高額なハードウェアを購入する前に深層学習を試してみたいという場合にも有用であろう。

深層学習では、コンペティション等で優秀な成績を収めた学習済みのモデルを出発点とし、自身の課題に合わせて小修正・学習して利用する「転移学習」や「ファインチューニング」と呼ばれる手法が盛んに利用される。これらの手法の研究は深層学習以前から行われており、主には学習時間の短縮や少ない教師データでの精度向上といった効果<sup>15)16)</sup>が期待されるものであるが、加えて、全体としてプログラミングの難易度を下げ、深層学習を利用しやすくする側面があることを強調しておきたい。

最後に深層学習による病理組織画像の解析について簡単に触れておく。病理組織画像はWhole Slide Imaging (WSI) による標本全体を対象とした解析が主流となりつつあり筆者らも報告を行っているが<sup>17)18)</sup>、画像サイズが巨大なた

めGPUの制約によりそのまま処理することができない。そのため256×256ピクセル等のタイル状に分割して処理を実施することになる。標本全体の分類が目的であれば、タイルごとの分類結果の多数決をもって標本の分類結果とする等が行われる。

## 終 わ り に

筆者らは、京都府立医科大学と株式会社SCREENホールディングスとの間で産業技術を医学領域へ融合・展開するという趣旨で共同研究を実施しており、AI技術もそういった異なる領域の融合・展開で大きな可能性を秘めたものの一つである。今後のさらなるAI技術の発展と医学領域への応用促進のためには、情報系研究

者・技術者のみならず、医師や生物医学研究者の積極的な関与が鍵となるであろう。本稿が正しくAI技術を理解し、適切に利用するための一助になれば幸いである。

## 謝 辞

本稿執筆への協力と共同研究実施への尽力について、京都府立医科大学大学院分子病態病理学の伊東恭子教授に深謝申し上げる。

株式会社SCREENホールディングスが研究費を出資し、京都府立医科大学と株式会社SCREENホールディングスとの間で共同研究が実施されており、筆者はその共同研究に携わっている。

## 文 献

- 1) Zhang Y, Michi A, Wagner J, Andre E, Schuller B, Weninger F. A Generic Human-Machine Annotation Framework Based on Dynamic Cooperative Learning. *IEEE Trans Cybern.* 2019. doi: 10.1109/TCYB.2019.2901499. [Epub ahead of print]
- 2) Fisher A, Rudin C, Dominici F. All Models are Wrong but Many are Useful: Variable Importance for Black-Box, Proprietary, or Misspecified Prediction Models, using Model Class Reliance. *arXiv.org*, 2018. [arXiv:1801.01489](https://arxiv.org/abs/1801.01489).
- 3) Ogi H, Moriwaki S, Kokubo M, Hikida Y, Itoh K. Label-free classification of neurons and glia in neural stem cell cultures using a hyperspectral imaging microscopy combined with machine learning. *Sci Rep*, 9: 633, 2019.
- 4) LeCun Y, Bottou L, Bengio Y, Haffner P. Gradient-Based Learning Applied to Document Recognition. *Proc. of the IEEE*, 86: 2278-2324, 1998.
- 5) Hochreiter S. Untersuchungen zu dynamischen neuronalen Netzen. Diploma thesis, TU Munich, 1991.
- 6) Hochreiter S, Bengio Y, Frasconi P, Schmidhuber J. Gradient flow in recurrent nets: the difficulty of learning long-term dependencies. (In Kremer SC and Kolen JF. *A Field Guide to Dynamical Recurrent Networks*. Wiley-IEEE press, 2001. ISBN 978-0-7803-5369-5.)
- 7) He K, Zhang X, Ren S, Sun J. Deep Residual Learning for Image Recognition. *arXiv.org*, 2015. [arXiv:1512.03385](https://arxiv.org/abs/1512.03385).
- 8) ImageNet. <http://www.image-net.org/> (2019年4月4日アクセス)
- 9) Krizhevsky A, Sutskever I, Hinton GE. ImageNet classification with deep convolutional neural networks. *NIPS'12 Proceedings of the 25th International Conference on Neural Information Processing Systems 1*, 1097-1105, 2012.
- 10) Isola P, Zhu JY, Zhou T, Efros AA. Image-to-Image Translation with Conditional Adversarial Networks. *arXiv.org*, 2016. [arXiv:1611.07004](https://arxiv.org/abs/1611.07004).
- 11) Image-to-Image Translation with Conditional Adversarial Nets. <https://phillipi.github.io/pix2pix/> (2019年4月4日アクセス)
- 12) Selvaraju RR, Cogswell M, Das A, Vedantam R, Parikh D, Batra D. Grad-CAM: Visual Explanations from Deep Networks via Gradient-based Localization. *arXiv.org*, 2016. [arXiv:1610.02391](https://arxiv.org/abs/1610.02391).
- 13) Frank E, Hall MA, Witten IH. The WEKA Workbench. Online Appendix for "Data Mining: Practical Machine Learning Tools and Techniques", 2016. [https://www.cs.waikato.ac.nz/ml/weka/Witten\\_et\\_al\\_2016\\_appendix.pdf](https://www.cs.waikato.ac.nz/ml/weka/Witten_et_al_2016_appendix.pdf) (2019年4月4日アクセス)
- 14) Trainable Weka Segmentation [https://imagej.net/Trainable\\_Weka\\_Segmentation](https://imagej.net/Trainable_Weka_Segmentation) (2019年4月4日アクセス)
- 15) Pratt LY. Discriminability-based transfer between

- neural networks. NIPS Conference: Advances in Neural Information Processing Systems 5. Morgan Kaufmann Publishers, 1993. 204-211.
- 16) Tan C, Sun F, Kong T, Zhang W, Yang C, Liu C. A Survey on Deep Transfer Learning. arXiv.org, 2018. arXiv:1808.01974.
- 17) 伊東恭子, 荻 寛志. バーチャルミクروسコピーシステムの應用と展望. 京府医大誌, 126: 829-836, 2017.
- 18) Khan KN, Fujishita A, Koshiha A, Mori T, Kuroboshi H, Ogi H, Itoh K, Nakashima M, Kitawaki J. Biological differences between focal and diffuse adenomyosis and response to hormonal treatment. *Reprod Biomed Online*, 38: 634-646, 2019.

## 著者プロフィール



萩 寛志 Hiroshi Ogi

所属・職：株式会社SCREENホールディングス 第一技術開発室  
京都府立医科大学大学院医学研究科 分子病態病理学 客員講師

略 歴：1998年3月 大阪大学基礎工学部情報工学科 卒業  
1998年4月～2011年9月

大日本スクリーン製造株式会社  
(現・株式会社SCREENホールディングス)

2015年3月 京都府立医科大学大学院医学研究科博士課程 修了

2015年4月～2018年3月

京都府立医科大学大学院医学研究科  
先端技術・医学融合展開講座 助教

2018年5月～現職

専門分野：神経科学, 画像処理, 機械学習

- 主な業績：1. Khan KN, Fujishita A, Koshiba A, Mori T, Kuroboshi H, Ogi H, Itoh K, Nakashima M, Kitawaki J. Biological differences between focal and diffuse adenomyosis and response to hormonal treatment. *Reprod Biomed Online*, **38**: 634-646, 2019. doi: 10.1016/j.rbmo.2018.12.015.
2. Ogi H, Moriwaki S, Kokubo M, Hikida Y, Itoh K. Label-free classification of neurons and glia in neural stem cell cultures using a hyperspectral imaging microscopy combined with machine learning. *Sci Rep*, **9**: 633, 2019. doi: 10.1038/s41598-018-37241-y.
3. Minami M, Ikoma K, Horii M, Sukenari T, Onishi O, Fujiwara H, Ogi H, Itoh K, Kubo T. Usefulness of Sweep Imaging With Fourier Transform for Evaluation of Cortical Bone in Diabetic Rats. *J Magn Reson Imaging*, **48**: 389-397, 2018. doi: 10.1002/jmri.25955.
4. Ogi H, Nitta N, Tando S, Fujimori A, Aoki I, Fushiki S, Itoh K. Longitudinal diffusion tensor imaging revealed nerve fiber alterations in Aspm mutated microcephaly model mice. *Neuroscience*, **371**: 325-336, 2018.
5. 伊東恭子, 萩 寛志. バーチャルミクロスコピーシステムの応用と論文. *京都府立医科大学雑誌*, **126**: 829-836, 2017.
6. Goto S, Ogi H, Fushiki S, Itoh K. Prenatal and lactational bisphenol A exposure does not alter serotonergic neurons morphologically in the murine dorsal raphe nucleus. *Brain Dev*, **39**: 475-482, 2017.
7. Ogi H, Itoh K, Ikegaya H, Fushiki S. Alterations of neurotransmitter norepinephrine and gamma-aminobutyric acid correlate with murine behavioral perturbations related to bisphenol A exposure. *Brain Dev*, **37**: 739-738, 2015.
8. Tando S, Itoh K, Yaoi T, Ogi H, Goto S, Mori M, Fushiki S. Bisphenol A exposure disrupts the development of the locus coeruleus-noradrenergic system in mice. *Neuropathology*, **34**: 527-528, 2014.
9. Ogi H, Itoh K, Fushiki S. Social behavior is perturbed in mice after exposure to bisphenol A: a novel assessment employing an IntelliCage. *Brain Behav*, **3**: 223-228, 2013.
10. Itoh K, Ogi H, Yaoi T, Yoshifuji K, Pooh R, Yamasaki M, Fushiki S. Semilobar holoprosencephaly with a unique traversed sylvian sulcus. *Neuropathol Appl Neurobiol*, **37**: 685-688, 2011.
11. Yaoi T, Itoh K, Nakamura K, Ogi H, Fujiwara Y, Fushiki S. Genome-wide analysis of epigenomic alterations in fetal mouse forebrain after exposure to low doses of bisphenol A. *Biochem Biophys Res Commun*, **376**: 563-567, 2008.
12. Fujimori A, Yaoi T, Ogi H, Wang B, Suetomi K, Sekine E, Yu D, Kato T, Takahashi S, Okayasu R, Itoh K, Fushiki S. Ionizing radiation downregulates ASPM, a gene responsible for microcephaly in humans. *Biochem Biophys Res Commun*, **369**: 953-957, 2008.