

PRESS RELEASE

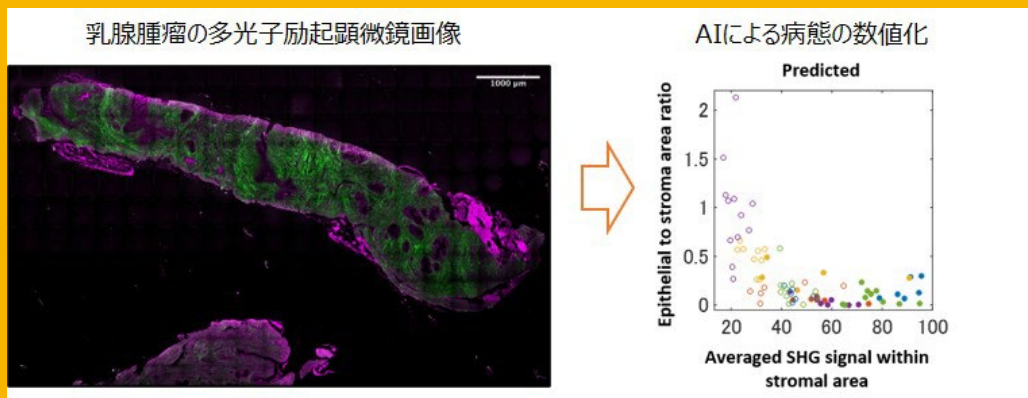
—愛媛大学の先端研究紹介—

令和4年5月31日

愛媛大学

人工知能と最先端顕微鏡を使って乳腺腫瘍を自動診断する技術を開発

病気を数値化するデジタル診断で治療戦略に貢献



【ポイント】

- ・ 非線形光学顕微鏡を用いた無染色分子イメージングによって乳腺腫瘍の病態の描出に成功
- ・ 深層学習を利用して乳腺線維腺腫と葉状腫瘍の鑑別を可能とする評価指標の構築に成功

【概要】

愛媛大学医学部附属病院 乳腺センター・田口加奈助教、亀井義明講師と同大学大学院医学系研究科・齋藤卓講師らの研究グループは、最先端の非線形光学顕微鏡と人工知能を駆使して、従来の病理組織学的手法では困難であった乳腺線維腺腫と葉状腫瘍の自動診断を可能とする技術の構築に成功しました。田口助教らは、非線形光学顕微鏡である、第2高調波発生顕微鏡と多光子励起顕微鏡を用いて、乳腺腫瘍内のコラーゲンや自家蛍光物質の無染色イメージングから乳腺腫瘍の病態の描出に成功し、さらに深層学習による領域分割法を利用して乳腺腫瘍を判別する評価指標を検証しました。針生検診断で鑑別が困難となる病態の客観的な評価は手術適応や術式などの治療戦略の決定への貢献が期待されます。なお、本成果は、2022年5月23日付 MDPI (Multidisciplinary Digital Publishing Institute) 社が発行する学術雑誌『Molecules』誌オンライン版に掲載されました。

【詳細】

1. 研究の背景

線維腺腫（Fibroadenoma、以下FA）は、臨床的には最も頻度の高い良性の乳腺腫瘍であり、主に10～20歳代の女性に多いとされています。一方、同じ良性腫瘍である葉状腫瘍（Phyllodes Tumor、以下PT）は、頻度はあまり高くありませんが、画像所見や病理組織像がFAと良く似ておりしばしば両者の鑑別に難渋します。通常、FAは経過観察のみで良く、増大傾向や腫瘍の大きさが3cmを超えてくるようになった時に手術で腫瘍のみを切除します。葉状腫瘍の場合は、増大することが多く、また増大の過程で悪性に変化する可能性があるため、大きさにかかわらず外科的に切除することが推奨されています。またPTは局所再発する事もあるため、腫瘍のみを摘出すれば良いFAに対し、腫瘍の周りに正常組織を少し付けた状態で腫瘍を切除する必要があります。よって術前の画像や病理組織像での両者の鑑別が望まれますが、確立したものはなく、また客観的に定量化されている指標等が無いのが現状です。確立した客観的指標に乏しいために、病理診断医の間でも診断結果が一致しないこともしばしば経験されます。

そこで、我々のグループは病気の数値化を行うデジタル病理学に注目しました。最先端の非線形光学顕微鏡と人工知能を用いた解析を通じて、より客観的でより迅速な画像診断が可能になるのではないかと考えました。

2. 非線形光学顕微鏡による乳腺腫瘍の病態描出

多細胞生物の細胞や組織には、ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド（NADH）、フラビン、リポフスチン、メラニン、ポルフィリン、コラーゲン、エラスチン、ビタミンといった内在性の蛍光を発する化合物が多く含まれています。これらの分子は、組織の発達・恒常性や疾患の進行に重要な役割を果たすため、この内因性蛍光分子の空間分布を観察することで、細胞や組織の状態を知ることができます。多光子励起顕微鏡*1はこれらの内在性分子を画像計測することに優れた装置です。また、第2高調波発生（Second Harmonic Generation; SHG）顕微鏡*2は、無染色で生体組織内のコラーゲンを特異的に可視化することのできる技術です。研究グループは、SHGによって乳腺組織の間質のコラーゲンを、多光子励起によって乳管上皮細胞、間質の形態・構造を可視化し、FAとPTの画像所見を比較することによって両者に特徴的な形態が描出されていることを見出しました。



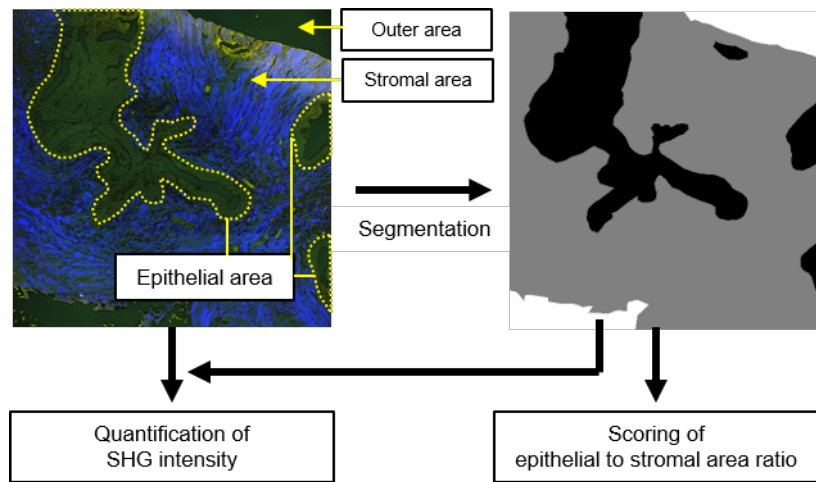


図1：深層学習を用いた乳腺腫瘍組織の領域分割

3. 深層学習を用いた乳腺腫瘍を判別する評価指標の開発

深層学習による画像領域分割プログラム SegNet を用いて、非線形光学顕微鏡で得られた画像から自家蛍光を有する乳管上皮領域 (Epithelial area) とコラーゲン由来の SHG シグナルを有する間質領域 (Stromal area) のセグメンテーションを実行しました (図1)。SegNet が予測した領域は正解画像と高精度で一致している結果を得ました。この領域分割の結果から上皮/間質領域比と間質領域内の SHG のシグナル強度を定量化し、FA と PT の鑑別因子としての有用性を検討しました (図2)。その結果、乳管上皮/間質領域比は、PT で大きく、間質の SHG シグナルは FA で高いことが判明しました。この2つの指標に対して線形判別分析を行ったところ、正解率 89% と高い識別率で両者の区別が可能でした。SHG シグナルと上皮/間質領域比を組み合わせることで、より高い精度で FA と PT を区別できることが示され、AI による画像セグメンテーションと、そこから得られる乳腺腫瘍を分類するスコアリングの有用性が示されました。

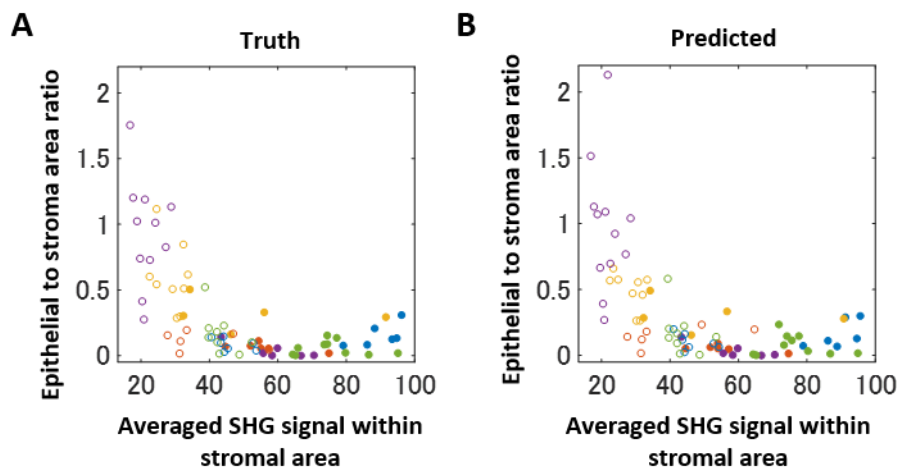


図2：深層学習を利用した線維腺腫と葉状腫瘍の鑑別を可能とする評価指標：上皮/間質領域比と間質領域内の SHG のシグナル強度

4. 成果の意義

PT の治療方針や術式が FA とは異なるために、術前の針生検診断による両者の区別は非常に重要ですが、従来の組織病理学的手法では両者の鑑別がたびたび困難となることがあります。高度な光学イメージング分析は、この従来の診断を補う技術となります。本研究では、多光子顕微鏡と人工知能ベースの画像解析を組み合わせた自家蛍光イメージングの手法を利用して、FA と PT の鑑別診断を可能とするスコアリングの方法を示しました。この技術はより客観的で定量的な診断基準を提供し、乳腺腫瘍の治療戦略の決定への貢献が期待されます。

【用語解説】

***1 多光子励起顕微鏡**：蛍光とは、物質が光などのエネルギーを吸収し、その後そのエネルギーを放出する際の発光を指す。蛍光物質は、通常は光子を1つ吸収して蛍光を放出（1光子励起）するが、強い光が入射すると光子を2つまたは3つ同時に吸収して蛍光を放出（多光子励起）する現象が誘起される。この多光子励起現象は、生物への毒性が低い近赤外レーザーを用いて起こせる利点がある。また、近赤外光は生体透過性が可視光より高いために生体深部の観察に適している。

***2 第2高調波発生顕微鏡**：SHG イメージングは非線形光学現象を利用した染色・標識を必要とせずに分子イメージングができる技術である。発生条件の厳しさから生体内においてはコラーゲンやミオシンなどを選択的に可視化することができる。物理的には、SHG は2つの光子が同時に中心対称性を欠損する物質に入射した後、入射光の半分の波長を持った1つの光子が放出される2次の非線形光学効果によって誘起される現象である。近赤外光超短パルスレーザーを装備した多光子励起顕微鏡によって観察することができる。

【論文情報】

掲載誌：Molecules

題名：Computer-Aided Detection of Quantitative Signatures for Breast Fibroepithelial Tumors Using Label-Free Multi-Photon Imaging, DOI: 23 May 2022

(和訳：無染色多光子励起イメージングを用いた乳腺線維腫を鑑別する定量指標のコンピュータ支援検出)



愛媛大学の先端研究が世界をリードします！

<https://research.ehime-u.ac.jp/>

著者：Kana Kobayashi-Taguchi, Takashi Saitou, Yoshiaki Kamei, Akari Murakami, Kanako Nishiyama, Reina Aoki, Erina Kusakabe, Haruna Noda, Michiko Yamashita, Riko Kitazawa, Takeshi Imamura, Yasutsugu Takada

DOI：10.3390/molecules27103340

URL：https://doi.org/10.3390/molecules27103340

【研究サポート】

JSPS 科研費 JP20H05038 新学術領域研究 細胞社会ダイバーシティの統合的解明と制御

JSPS 科研費 JP19K12218 基盤研究（C）

JSPS 科研費 JP16H06280 新学術領域研究 先端バイオイメージング支援プラットフォーム

AMED JP20gm1210001 新しい4次元モデルシステムを用いた腸管線維化疾患の病態解明

【本件に関する問い合わせ先】

愛媛大学医学部附属病院 乳腺センター 助教 田口加奈

電話：089-960-5327

E-mail：taguchi.kana.kr@ehime-u.ac.jp

愛媛大学大学院医学系研究科分子病態医学講座 講師 齋藤 卓

電話：089-960-5045

E-mail：t-saitou@m.ehime-u.ac.jp



愛媛大学の先端研究が世界をリードします！

<https://research.ehime-u.ac.jp/>