

画像処理を用いたバーチャル免疫染色

田中敏幸 高橋良輔
慶應義塾大学 理工学研究科

キーワード：画像処理, バーチャル免疫染色

1 はじめに

手術や検査によって採取された検体に対して、病理医が診断を行う際に、染色が行われる。必ず行われる染色として、HE (Hematoxylin Eosin) 染色がある。染色されていない検体はコントラストが低く診断が難しいが、HE 染色することにより検体全体が赤紫色、細胞核が黒くなり、組織全体の構造や細胞核の形状が見やすくなる。HE 染色された画像によって癌・非癌の判定は容易にできるが、がんのその後の治療を決定するためのタイプの判別のため、免疫染色を行うことがある。

近年の医療技術では、HE 染色を行った検体を一度洗浄して、同じ検体に免疫染色を施すことも可能にはなっているが、完全な洗浄が難しいこと、洗浄して乾燥させ免疫染色を行うという過程で多くの時間を費やすこと、それぞれの過程で多額の費用が掛かることなどから、現実には行われていない。実際には、HE 染色を行った検体に隣接するスライス画像に対して免疫染色が行われている。

癌のタイプを調べる時、1 種類の免疫染色で一つのたんぱく質の発現を見ることになるが、タイプの特定に複数回の免疫染色が必要な場合がある。その際に隣接スライスを一つずつ消費することになり、費用面だけでなく検体の消費も現場での大きな問題となっている。

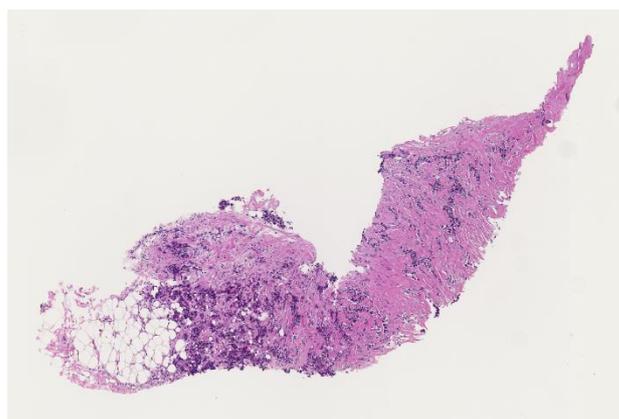
近年考えられているのが、画像処理を用いたバーチャル免疫染色である。HE 染色した検体に対して、画像処理により免疫染色画像を作ってしまうという発想である。しかし、病理医でも HE 染色のどの部分がどのように染色されるのかはわかっていない。そこで本研究では、HE 染色画像と免疫染色画像を利用して機械学習を行い、HE 染色画像から自動的に免疫染色画像を出力するシステ

ムを構築することを目的とする。

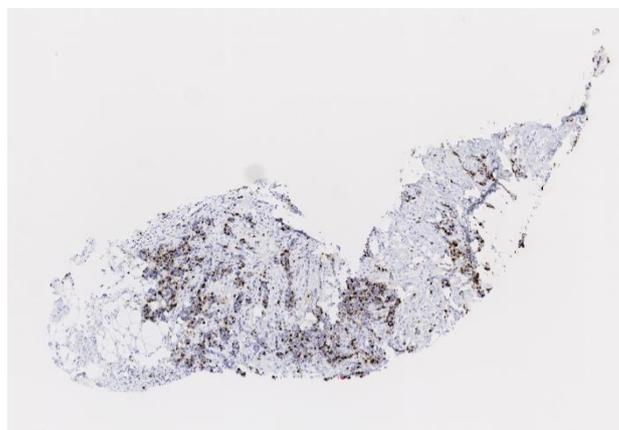
2 方法

2.1 利用する画像

本研究で利用する HE 染色画像と免疫染色画像の例を Fig. 1 に示す。



(a) HE 染色画像



(b) 免疫染色画像

Fig. 1 乳がんに対する HE 染色画像と隣接する検体スライスの免疫染色画像

2.2 処理の流れ

Fig. 1 の HE 染色画像を画像処理することによって免疫染色画像を作る際、原画像の各ピクセルの色を変換することになる。その時の変換ルールをどのようにするかが大きな問題となる。医師が知見を持っている場合は、その知見に合わせたルール構築をすることになるが、免疫染色した結果がどのようになるかの知見を持っている医師はいない。本研究では、HE 染色画像と免疫染色画像を CNN (Convolutional Neural Network) によって学習させることにより、HE 染色画像を免疫染色画像に変換する。CNN の学習結果そのものが画像変換の知見ということになる。

本研究での一つの課題として、HE 染色画像と免疫染色画像の位置合わせということがある。両方とも同じ患者の同一検体から得られた画像ではあるが、異なるスライスを染色したものなので、写真中の対象物の位置だけでなく、形状も微妙に異なっている。Fig. 1 の二つの画像を重ね合わせたものを Fig. 2 に示す。見てわかるとおり、完全に位置がずれている。形状の若干の違いもあるため、ここでは医用画像解析で用いられる、相互情報量を用いた位置合わせを行うことにする。

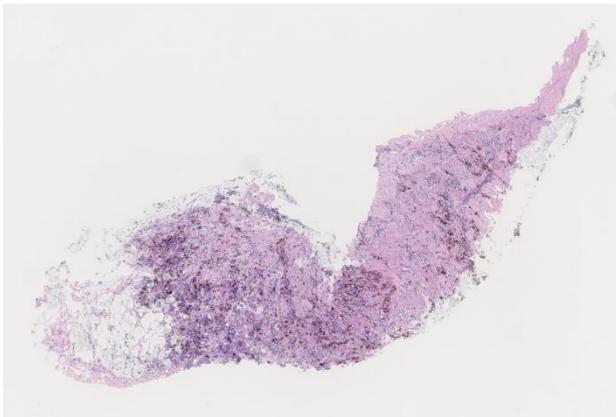


Fig.2 Fig. 1(a)(b)を重ね合わせた画像

相互情報量を基準としたアフィン変換[1]を用いて、Fig. 1(a)(b)の位置合わせを行い、二つの画像を重ね合わせたものを Fig. 3 に示す。Fig. 2 に比べて、明らかにずれが少なくなっているのがわかる。

Fig. 3 示されている HE 染色画像と免疫染色画像の各画素値における値を学習データとして、

CNN で学習を行う。新しい画像を入力することにより、バーチャル免疫染色の結果が出力される。



Fig. 3 相互情報量を用いたアフィン変換により画像の位置合わせを行い、重ね合わせた画像

3 現状と今後の方針

現在、CNN によって学習を行い、結果を求めているところであるが、大きな問題が見つかった。Fig. 3 の小領域を学習に用いて、出力させた結果の例を Fig. 4 に示す。Fig. 4 の 1 行目は HE 染色画像、2 行目は学習後の出力画像、3 行目は免疫染色画像。1 行目と 3 行目が学習データとなっている。

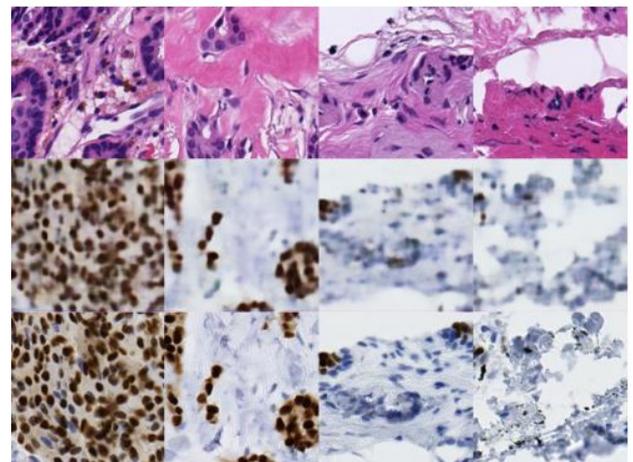


Fig. 4 バーチャル染色画像。1 行目は HE 染色画像、2 行目は学習後の出力画像、3 行目は免疫染色画像。1 行目と 3 行目が学習データとなる。

まず、この段階で学習後の出力が鮮明でなく、ボケが生じていることがわかる。Fig. 4 は学習デー

タであるので、テストデータで検証を行ったところ、免疫染色画像とは全く異なった画像が出力された。

この結果を検証したところ、CNNによるバーチャル免疫染色では、HE染色と免疫染色の画素位置が厳密に一致している必要があるが、もともとが隣接スライスから得られている画像なので、マクロな位置のずれでなく、ミクロなずれや形状変化も起きている。その影響のため、十分な結果が得られていないことが分かった。Fig. 4を見ても、HE染色画像と免疫染色画像が同じスライスに対して染色したようには見えない。

今後の方針として、ミクロな位置も含めた画像の位置合わせの手法を検討していく。アフィン変換だけでなく、ピクセル単位のシフトも必要になるので、方法論的な検討が必要である。また、このようなミクロな位置合わせが必要になるのは、CNNを使う場合の欠点と考えられるので、CNNを使わない解析手法を考えることも重要である。

4 おわりに

本稿では、最近話題になっているバーチャル免疫染色の紹介と、研究室で行っている研究の現状と明らかになってきた問題点について説明を行った。バーチャル免疫染色自体は非常に大きな期待があるが、最近の検討から、画像のミクロな位置合わせだけでも大きなコントリビューションになることが分かった。

参考文献

- [1] 篠原広行, 伊藤猛, 橋本雄幸, 「医用画像位置合わせの基礎書名」, 医療科学社, 2011年