

機械学習：医療の未来

ロバート・V・キメンティ

医療、特に医療診断におけるフォトニクスの未来が機械学習にかかっていることに疑いの余地はないが、それは道具であって魔法の杖ではないことを覚えておく必要がある。

本誌ではこの1年間、ラマン分光法、多光子励起顕微鏡法、そして直近では離散周波数赤外 (discrete frequency infrared: DFIR) 顕微鏡法と、医療診断に変革をもたらすであろう複数のフォトニクス手法を取り上げてきた。これらの技術によってより迅速で正確な情報が医師に提供されて、患者の治療方針に関するより良い判断が可能になる可能性について、説明してきた。しかし、そうした技術を研究室から臨床現場に移すことに伴う課題については、あまり議論してこなかった。トランスレーショナル医療の世界では、これは「valley of death」(デスバレー)と呼ばれている。非臨床と臨床の境界を渡り切ることのできる技術は、非常に少ないためである。バイオフィotonicsも例外ではない。実際、米カリフォルニア大アーバイン校 (University of California Irvine) のベックマンレーザー研究所 (Beckman Laser Institute and Medical Clinic) 所長を務めるブルース・トロンバーク氏 (Bruce Tromberg) は、「2020 BiOS Photonics West」カンファレンスで、医療フォトニクスにおける起業家精神をテーマとした発表の中で、「デスバレーは1つではない。多数存在する」と述べた⁽¹⁾。

過去の経験から言って、先進的な光学技術の臨床応用における最大の課題の1つは、より広範な母集団に対する特異性を確認するために膨大な量のデータが必要になることである。大規模

な応用は、まさに大業と言って過言ではないことが実証されている。これを示すために、研究者がラマン分光法を使用して、癌組織と良性組織のサンプルを識別する状況を考えてみよう。

この技術を研究室から臨床現場へと移行させるには、幅広い人口統計層にわたる、数千人とまではいかずとも、数百人の患者からサンプルを収集する必要がある。それらのサンプルをラマン分光計で測定し、資格を持つ病理学者による交差検証とラベル付けの後、前処理を経て、多変量分類アルゴリズムに入力する。長年にわたり、病理学と演算の両方の要件が克服不可能だとみられていた。しかし、幸いなことにこの数年間で、機械学習が進歩し、病理学コミュニティの中で自動化に対する認識が高まったことが⁽²⁾、デスバレーを越えるための橋渡しになりそうである。

「複数の手法をいくつかの医療関連の機械学習に適用してきた経験から、群を抜いて最大の問題は、豊富で適切なデータセットへのアクセスである。人間がラベル付けしたデータは一般的に小規模で、人的ミスによって医療デジタルデータ精度は90%を大きく下回る場合があるため、それも制約になる可能性がある。幸い、より小規模なデータセットで、非常に高い精度が得られる、新しいディープラーニング手法が登場しており、それは、AIがそうした従来の障壁を克服していることを意味している」と、加Stream.ML社とバ

イオストリーム・ダイアグノスティクス社 (Bio-Stream Diagnostics) の最高経営責任者 (CEO) を務めるジョン・マーフィー氏 (John Murphy) は述べた。

機械学習の基礎

機械学習は、医療におけるフォトニクスの未来のまさに鍵となる可能性があるため、公開文献からの具体的な例を詳しく見ていく前に、まずは機械学習について理解することが不可欠である。最も基本的なレベルにおいて機械学習は、データを取り込み、それを基に学習し、その知識を利用してパターンを検出することを目的に設計された、あらゆるアルゴリズム集合を指す、包括的な語である。

明らかにその定義は、自動イメージング、スペクトル、ハイパースペクトル診断システムの目的に、これ以上ないほど適合している。しかし、その背景にある仕組みについては、その単語からは直感的には理解できない。機械学習がフォトニック診断をどのように支援するかを本当に把握するための唯一の手段は、その根底にあるアルゴリズムを理解することである。

生体系に大まかに基づくニューラルネットワークが、機械学習技術の基礎を成している。しかし、生物学やコンピュータ科学の専門家でなければ、ニューラルネットワークの基本的理解を得ることはできないと、多くの人が思い込んでいるかもしれないが、そうで

はない。実際、メリット関数を最適化したことのある光学エンジニアならば誰でも、ニューラルネットワークの構築に必要なほとんどの力仕事を、気づかぬうちに既に経験している。

すべてのニューラルネットワークの根底にある基本原理は、ニューロン活性化の概念である。

これもまた複雑に聞こえるが、実際にはそうではない。最も簡単な考え方は、ニューロンは行列要素で、その活性化は各要素の値と考えることである。例えば、図1のニューラルネットワークにおいて、入力層のニューロンはそれぞれ、スペクトル内のピクセル番号に対応する。従って、正規化されたピクセル値が入力の活性化に相当する。入力層の各ニューロンの出力は、2つめの層の各ニューロンに供給される。出力関数の具体的な数学的詳細は、それほど重要ではない。重要なのは、層内の各ニューロンの活性化が、1つ前の層のすべてのニューロンからの出力の加重合計によって決まるということである。

入力スペクトル(図1)は4000個のニューロン(ピクセル)、次の層は4個のニューロンで構成されると仮定すると、2つめの層のニューロンの最終的な活性化状態を計算するために、合計1万6000個の重みを割り当てなければならない。その処理は手作業では不可能で、それを終えてもまだ3つめの層には到達できない。そこで登場するのが機械学習である。

ニューラルネットワークでは、すべての重みが完全にランダムな状態でスタートし、ユーザーは、トレーニング(学習)として知られるプロセスを通した、出力層にのみ注目すればよい。トレーニングにおいて、ユーザーの作業は、既知のスペクトルと既知の出力(癌か

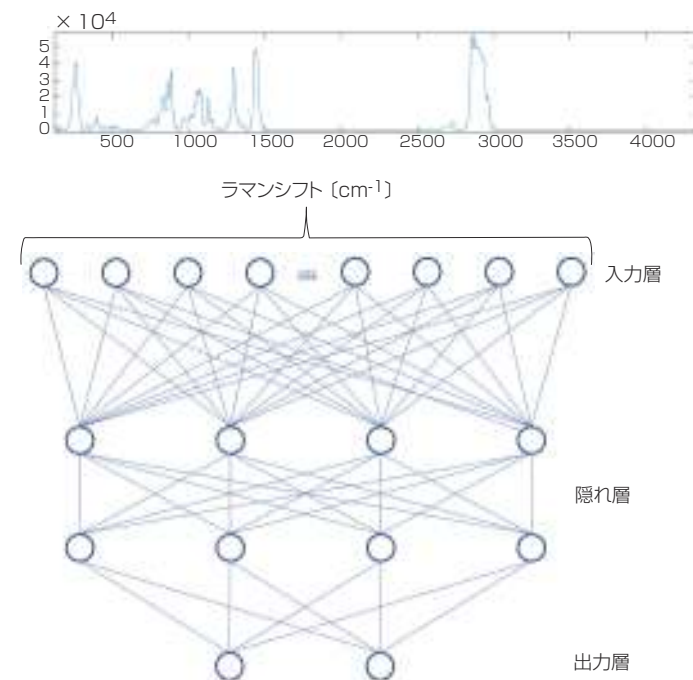


図1 スペクトル処理に対するシンプルなニューラルネットワークの構造図。それぞれ4個のニューロンで構成される2つの隠れ層と、バイナリ出力層で構成されている。

良性かなど)を入力することである。2つの出力ノードのうち的一方を癌組織、もう一方を良性組織として割り当てることによって、これを行う。そうすると、最小二乗法に基づくメリット関数(機械学習ではコスト関数と呼ばれる)と最急降下アルゴリズムを使用して、(誤差逆伝播法によって)個々の重みを最適化することにより、システムは、癌組織のスペクトルが入力される度に確実に適切な出力ニューロンを活性化して、それ以外は活性化しないために、どの重みが必要であるかを学習することができる。

人間がラベル付けした十分に大きなデータセットをネットワークに供給する以外に人間の関与はないため、これは、実際の機械学習が行われる、ほぼブラインドの(中身が見えない)プロセスである。そのため、ネットワーク内のすべ

ての中間層は隠れ層と呼ばれる。これは、ニューラルネットワークを究極的に簡素化した例であり、現時点で最もよく利用されているアーキテクチャでもないことに注意してほしい。

このような用途に対して現在最も広く利用されているのは、畳み込みニューラルネットワークである。それでも上記の構造は、ニューラルネットワークと機械学習の動作の仕組みや、スペクトルや画像分類の自動化に対するこのプラットフォームの能力を、視覚的に説明するものとして優れた役割を果たしている。

オープンソースの機械学習プラットフォームとして2015年にリリースされたTensorFlowにより、研究者はニューラルネットワークの根底にある複雑な数学を気にする必要がなくなったことも指摘しておかなければならない。

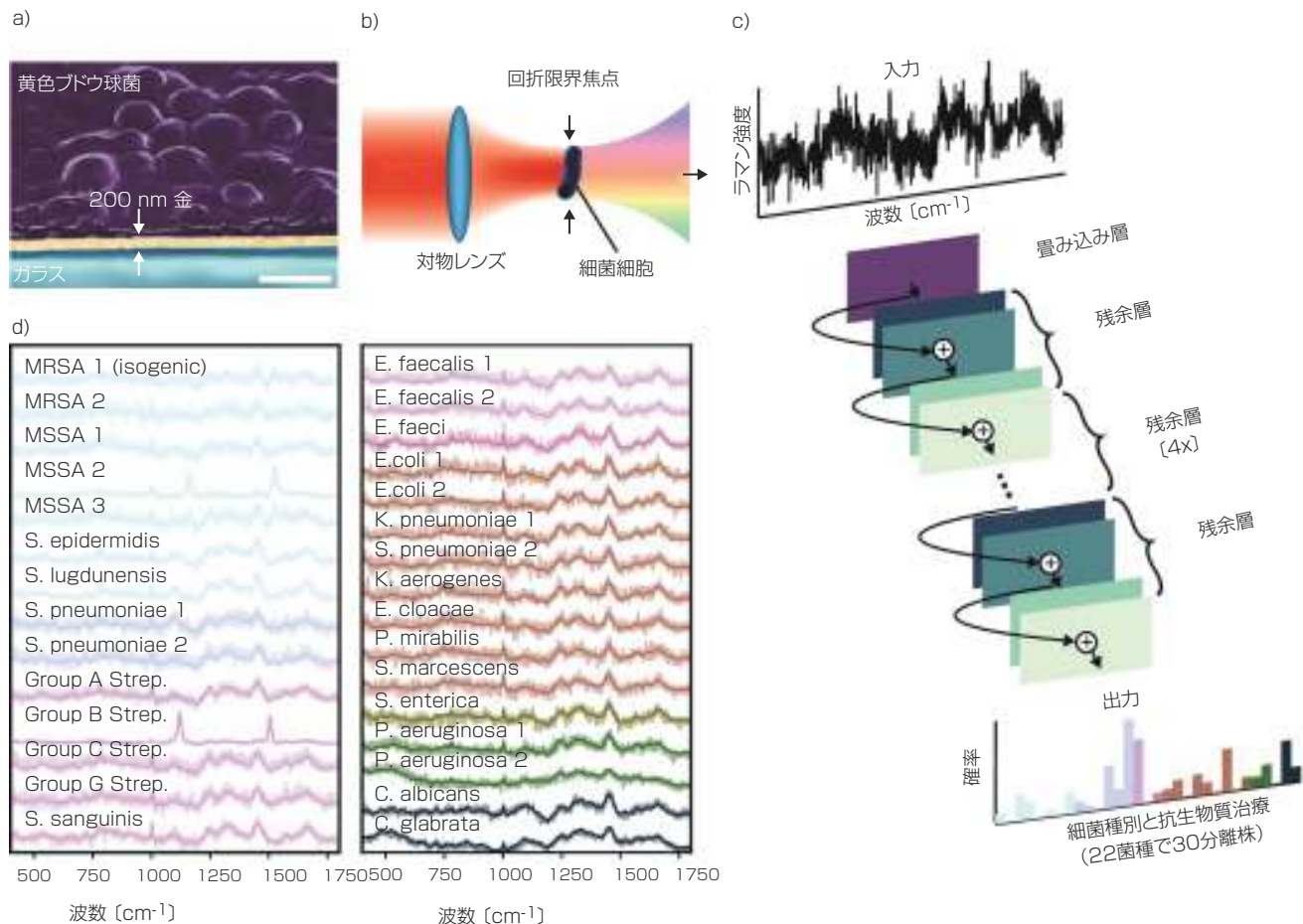


図2 (a)金製のSERS基板上に細菌サンプルを用意し、(b)スペクトルを収集し、(c)スペクトルを畳み込みニューラルネットワークに入力して、細菌種別を判別して抗生物質治療を特定するという一連の手順を、視覚的に示した。(d)は、30種類すべての細菌サンプルに対するスペクトルサンプルである⁽³⁾。

今では約15行のコードで、画像分類を行うニューラルネットワークを構築することができる。それだけの演算能力がそれだけ容易に実装できることから、スペクトルや画像分類を含むあらゆる応用分野で機械学習が利用されつつあるのも意外ではない。

スペクトル診断における機械学習

機械学習がスペクトルデータに対してどのように適用されているかを示す、興味深い1つの例が、米バージニア州のストラットフォード大(Stratford University)の多様な学問分野にまたがるチームによって提供されている。同

チームは、表面増強ラマン分光法(Surface-Enhanced Raman Spectroscopy: SERS)に機械学習を適用することにより、30種類の異なる細菌性病原菌を正確に識別することに成功した。

Nature Communications誌に掲載された「Rapid identification of pathogenic bacteria using Raman spectroscopy and deep learning」(ラマン分光法とディープラーニングを用いた病原性細菌の迅速な識別)というタイトルの論文には、25層の畳み込みニューラル(CNN)を使用して、97%の精度での細菌種別の判別と抗生物質治療の特定に成功したことが説明されている

(図2)⁽³⁾。すべてのスペクトルが、米ホリバ社(Horiba、堀場製作所傘下)の「LabRAM HR Evolution」ラマン顕微鏡(励起レーザー:633nm)によって、わずか1秒間の積分時間で収集されている。図2は、30種類の細菌スペクトルを対象とした検査を簡単に視覚的に示したもので、信号に対するノイズの高さ(SNR標準値は4.1)と個々のスペクトルの類似性の両方から考えて、この研究成果のすばらしさを物語っている。

この研究論文の著者らによると、「細菌感染は、先進国と途上国の両方において主要死因の1つであり、毎年670万人以上の命を奪っている」という。



Vision Systems Design Japanはマシンビジョンと画像処理に特化したインテグレーションへの深い洞察記事を無料で提供する雑誌です。

●オンライン登録
<http://ex-press.jp/vsdj>
 登録内容の変更もこちらから可能です。

ご登録の流れ



ご登録内容から、お申し込みの方が無料購読対象の方かどうか確認させていただきます。



登録完了後、約1~2ヶ月後の発行号から無料購読を開始いたします。



約1年毎に購読継続の確認をさせていただきます。
 *更新の段階で有料購読に切り替えることはありません。



お問い合わせ:
 株式会社イーエクスプレス
 Tel: 03-6721-9890
 email: vsdj@vsd-japan.jp

従って、適切な抗生物質治療の迅速で正確な特定と実施は、それらの命の大きな割合を毎年救う可能性がある。また、この研究は、研究所グレードのラマン顕微鏡を使って行われたが、この技術からポイントオブケアの検査ツールが開発できないという理由はない。

分光診断のもう1つの有望な候補が、アルツハイマー病の診断である。従来は、費用のかかる脳撮像か、危険な脳脊髄液検査のいずれかが必要だった。しかし、マサチューセッツ大ローウェル校 (University of Massachusetts Lowell) の Kennedy College of Sciences 学部長を務めるヌルディン・メリケチ氏 (Nouredine Melikechi) が率いるチームは、レーザ誘起ブレイクダウン分光法 (Laser Induced Breakdown Spectroscopy: LIBS) と機械学習の組み合わせによって、プラズマにおけるアルツハイマー病の識別に有望な結果を示している⁽⁴⁾。世界中で現在、4400万人がアルツハイマー病を抱えて生きているため、低コストで侵襲性が最小限の処置でこの疾患のバイオマーカーを検出できるようになれば、まさに画期的なことである。

また、中国の福建師範大 (Fujian Normal University)、福建医科大学附属協和医院 (Fujian Medical University Union Hospital)、エクアドルの

ヤチャイ工科大 (Yachay Tech University) の研究者らは、畳み込みニューラルネットワークと多光子顕微鏡法を使用して、肝細胞癌の進行度を自動的に分類することに成功している⁽⁵⁾。

シンガポール国立大 (National University of Singapore) のジアンシャオ・チュー氏 (Jianzhong Zhu) とチーハオ・レン氏 (Zhihao Ren) も、機械学習を使用して、息の中の揮発性有機化合物の検出に対するプラズマ誘起IR吸収分光法の実行可能性を実証した⁽⁶⁾。

研究者は、機械学習ツールの適用にのめり込んで正当な科学をそっちのけにしないようにすることが重要である。IEEE Spectrumに最近掲載された記事の中でメガン・スクデラリ氏 (Megan Scudellari) は、医療研究における機械学習に関連する文献は、再現性に欠けているために「報いに直面している」という、もっともな主張を展開している⁽⁷⁾。同氏はその記事の中で、「医療は、機械学習研究にとって特に難しい分野である。医療プライバシーに対する懸念から多くのデータセットが制限されているだけでなく、検査や患者の診断については専門家の間でも意見が分かれる可能性があるためだ。それでも研究者らは、この分野は改善できるはずだと楽観視している」と記している。

参考文献

- (1) See <https://bit.ly/HealthcarePhotonics>.
- (2) S. Rattenbury, *The Pathologist*, 3, 5, 30-33 (2016).
- (3) C. S. Ho et al., *Nat. Commun.*, 10, 1, 1-8 (2019); doi.org/10.1038/s41467-019-12898-9.
- (4) R. Gaudiuso et al., *Spectrochim. Acta. Part B At. Spectrosc.*, 171, 105931 (2020); doi.org/10.1016/j.sab.2020.105931.
- (5) H. Lin et al., *J. Biophoton.*, 12, 7, p.e201800435 (2019); doi.org/10.1002/jbio.201800435.
- (6) J. Zhu et al., *ACS Nano*, 15, 1, 894-903 (2020); doi.org/10.1021/acsnano.0c07464.
- (7) A. Mannini et al., *Sensors*, 10, 2, 1154-1175 (2010); doi.org/10.3390/s100201154.

著者紹介

ロバート・V・キメンティ (Robert V. Chimenti) は、米RVCフォトニクス社 (RVC Photonics LLC) のディレクターで、米ローワン大 (Rowan University) 物理学/天文学部の講師も務めている。e-mail: robertc@rvcphotonics.com