

平成 29 年度 修士論文

CNN 特徴量を利用した細胞核の抽出及び分類

( Extraction and Classification of Cell Nuclei  
Using CNN Features)

指導教員  
舟橋 健司 准教授

名古屋工業大学大学院 工学研究科 情報工学専攻  
平成 28 年度入学 28414063 番

塚田 裕也

# 目次

第 1 章	はじめに	1
第 2 章	関連研究	3
第 3 章	背景知識	5
3.1	ヘマトキシリン・エオジン染色	5
3.2	Support Vector Machine(SVM)	6
3.2.1	線形 SVM	6
3.2.2	非線形 SVM	9
3.3	Histograms of Oriented Gradients	9
3.3.1	輝度勾配の算出	10
3.3.2	セルによるヒストグラム化	10
3.3.3	ブロックによる正規化	10
3.4	Convolutional Neural Network	11
3.4.1	畳み込み層	11
3.4.2	プーリング層	13
3.5	AlexNet から得られる特徴量	13
第 4 章	細胞核抽出における提案手法	15
4.1	分類器の作成	15
4.1.1	データセットの作成	15
4.1.2	学習に用いる特徴量の比較実験	15
4.2	細胞核スコア画像の作成	17
4.3	スコア画像を利用した細胞核の抽出	19
4.3.1	細胞核の仮抽出	19
4.3.2	細胞核の強調	20
4.3.3	細胞核抽出	21
第 5 章	細胞核抽出実験	23
5.1	実験条件	23
5.2	実験結果	24
5.3	精度評価	24
第 6 章	抽出した細胞核から癌の判定	26
6.1	分類器の作成	26
6.1.1	データセットの作成	26

6.1.2	分類に用いる特徴量の比較実験 . . . . .	27
6.2	癌の分類プログラムの作成 . . . . .	28
6.2.1	細胞核領域の矩形化 . . . . .	28
<b>第 7 章</b>	<b>癌の分類実験</b>	<b>30</b>
7.1	実験条件 . . . . .	30
7.2	分類実験 . . . . .	30
7.2.1	切片画像単位での分類実験 . . . . .	31
7.2.2	病理画像全体を対象とした分類実験 . . . . .	33
7.3	細胞核単位での癌分類の考察 . . . . .	36
<b>第 8 章</b>	<b>むすび</b>	<b>38</b>
	謝辞	39
	参考文献	40
	発表論文リスト	42

## 第1章 はじめに

近年、医療の病理診断の分野において、新しい臨床検査法や画像装置の開発、診断精度の向上によって、様々な病気に対する新しい治療法が開発されるようになってきた。こうした医療の最近の進歩には目覚ましいものがあるが、依然として癌による死亡者は増加しており、癌の脅威は未だ去ってはいない。癌の早期発見は完治の確率を上げ死亡率を下げるのに非常に欠かせないものである。一般的に癌は、加齢に伴い遺伝子に異常が生じる事が原因で発症するため、細胞を直接観察する細胞診は癌の早期発見においてとても重要な役割を担っている。したがって、生体組織検査や剥離細胞診で得られた資料を基に行う迅速で正確な病理学的細胞診は、癌の治療計画に対する正しい選択において不可欠であると言える [1]。しかしながら、これらの診断の大部分は依然として病理専門医の経験と技術に依存しているため、時間を要し、定量化が困難である（客観性が乏しい）などの課題がある。そのため、病院間で異なる診断がなされるといった患者にとって不利な結果につながるという問題がある。加えて増え続ける癌患者の数に対して日本では、診断する病理専門医の数が2405人 [2] しかおらず、人口およそ5万人あたりに1人と極端に不足しているのが現状である。よって、診断が十分に行き届かない、病理専門医1人当たりの負担が増えることによる見落としや診断ミスの増加が懸念されるという問題もある。

これらの課題を克服するため、癌を病理診断するための自動診断システムに対する需要が今後増加していくと考えられ、癌の客観的かつ定量的な自動診断システムを開発するための様々な試験や調査 [3][4] が施行されたが、体内の腫瘍細胞の多様な形態のために、まだ実用化には至っていない。また、実際に病理診断支援システムを提案したものとして文献 [5] が挙げられる。文献 [5] では高次局所自己相関（Higher-order Local AutoCorrelation : HLAC）特徴を用いた病理診断支援システムの改良を行っているが、あくまでも病理専門医に画像を診やすくするためのシステムであるため、

診断を下すのは病理専門医である。よって、システム自身が癌を判別するということには至っておらず、病理専門医の負担は依然残っている。自動診断システムの構築にあたって一番重要だと言えるのが、癌かどうかを判定する特徴量である。特徴量の調査として文献 [6] では、大腸癌の自動判別のための特徴量の検討を行ったが、一部の特徴量の取得に対して手動で画像を切り出している、症例の少ないグループは除外するといった実用性や精度に欠ける問題がある。

本研究の目的は、癌の客観的指標の作成及び病理専門医の負担軽減のための癌診断システムの構築である。病理診断において様々な化合物で染色された細胞核はしばしば細胞診のマーカーとして用いられることが一般的に知られている。今回我々は癌診断に用いる新規な特徴量として、Deep Learning のアルゴリズムの一種である Convolutional Neural Network(CNN) の特徴抽出を利用した細胞核の特徴量に着目した。しかし、細胞核から癌診断に必要な特徴量を抽出するためには、予め画像から細胞核を抽出する必要がある。そこで本論文では、病理組織標本で一般的に使用されるヘマトキシリン・エオジン (Hematoxylin-Eosin : HE) によって染色された組織サンプルから細胞核を抽出することを可能にする新規な手法、並びに抽出した細胞核から CNN で特徴量を抽出し癌の診断を行う手法を提示し、癌診断に対する提案手法の有効性も評価する。

以下本稿では、2章で細胞核抽出に対する従来研究、3章で本研究で用いられている基礎となる背景知識について述べる。そして、4章では細胞核抽出における提案手法の詳細について述べ、5章で提案手法を用いた細胞核抽出実験の概要と考察を述べる。6章で抽出した細胞核を用いた癌診断における提案手法について述べ、7章で提案手法を用いた癌診断実験の概要と考察を述べる。8章で結論と今後の課題について述べる。

## 第2章 関連研究

本章では、細胞核の抽出など病理画像に対する画像処理に関する研究について述べる。病理診断のための細胞核や病理部位の抽出を目的とした研究は長年行われている。また抽出方法も様々あるが、基本的には画像処理技術を用いて細胞核を抽出する手法 [7][8][9] が提案されてきた。手法 [7][8] は、エッジ情報を併用した閾値処理を用いることで細胞の明視野画像を3種類の領域（背景、細胞質、細胞核）に分割を行った。一般的に背景領域は染色されないため輝度値による分割は容易である。しかしながら、細胞質の厚みや細胞の染色の不均一性によって細胞核領域の値が細胞質領域の値よりも濃いという関係に必ずしも対応しないため分割は困難である。そこでこの手法では、 $\nabla^2 G$  演算子による零交差法でエッジを検出し、閾値を可変的に変化させることでこの問題の解決を試みた。しかし、細胞質によって細胞核のエッジ情報が欠如している場合には精度が良くないという問題がある。手法 [9] は、エッジ処理に加え楕円形テンプレートマッチングを用いることで、細胞核の抽出を行った。けれども、細胞核の重畳や染色ムラによる情報の欠如が原因で得られたエッジが楕円形から離れている場合には正確に抽出出来ず抽出数が落ちてしまう。

こうしたなか近年では人工知能などの機械学習の発展に伴って、機械学習を利用して細胞核を抽出する試み [10][11] が行われている。手法 [10] は、遺伝的プログラミング（Genetic Programming : GP） [12] とシミュレーテッドアニーリング（Simulated Annealing : SA） [13] を木構造が扱えるように拡張したシミュレーテッドアニーリングプログラミング（Simulated Annealing Programming : SAP）を組み合わせた GP-SAP を作成することで病理画像から病理部位抽出のための画像処理フィルタの自動構築を行った。しかし、手法 [10] の実験の抽出対象は胃底腺と比較的大きな領域を対象としているため、細胞核のような小さな領域の抽出に対応しているのかが不明である、フィルタの作成に膨大な時間がかかってしまうという問題がある。手

法 [11] は、病理画像から細胞核の抽出するために色等の特徴量を機械学習の一種である Support Vector Machine(SVM) を用いて、画素毎の尤度を示したグレースケール画像を作成することで抽出を行った。この手法は今までの手法と比べると比較的高精度な結果を出してはいるのだが、手法 [11] の実験に用いた病理画像の染色がヘマトキシリン単体であり、ヘマトキシリン単体での染色は HE 染色と比べると全体的に色合いが単調であるため、色による違いが出やすい。そのため、HE 染色された病理画像において適切に作動するかが不明である。加えて、ヘマトキシリン単体での染色は臨床の現場では基本的に用いられることがほとんどないため実用性に欠けると言える。

機械学習を利用した手法は、画像処理単体の手法と比べると多少時間がかかるが、多種多様な細胞核に対応が出来るため精度は高い。この事を踏まえ本研究では、手法 [11] を参考にして SVM を用いた尤度画像の作成を行い、作成した尤度画像と基の画像を組み合わせることで HE 染色された病理画像から細胞核の抽出を行う手法を開発した。

## 第3章 背景知識

ここでは細胞核の染色，機械学習，学習に用いる画像特徴量の詳細について記述する。

### 3.1 ヘマトキシリン・エオジン染色

光学顕微鏡を用いて病理組織学的診断を行うには、元来無色の細胞あるいは組織に色彩を施し染色する必要がある。ヘマトキシリン・エオジン (HE) 染色とは、細胞および組織構造の光顕レベルでの全体像の把握を目的とする染色で、病理組織標本の最も基本的かつ重要な染色法である。切片の厚さ，固定条件，使用するヘマトキシリンとエオジンの種類などにより染色結果が多少異なることがあるが、基本的には図 3.1 のようにヘマトキシリンで核を青藍色に，エオジンで細胞質・線維類や赤血球をピンク色に染める。

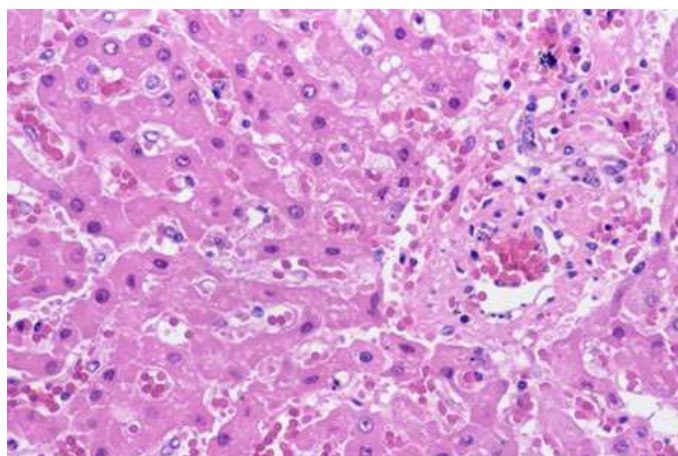


図 3.1: HE 染色された病理画像



## 3.2 Support Vector Machine(SVM)

SVMはパターン認識及び逆問題解析の手法の1つであり、基本的には2クラス特徴パターンの分類問題を解くための学習機械である。SVMはもともと線形の識別器であるが、カーネルを組み込むことにより非線形に拡張することもできる。また、2クラス分類の識別を複数回行い、それを組み合わせることにより多クラス分類の識別に用いることも可能となる。

### 3.2.1 線形 SVM

#### マージン最大化

最初に問題を単純化し、二次元特徴の問題において  $C_1, C_2$  の2グループのデータが線形な識別平面によって完全に分離可能な場合を考える。このとき、図3.2のように一般に識別境界は一意には決まらない。

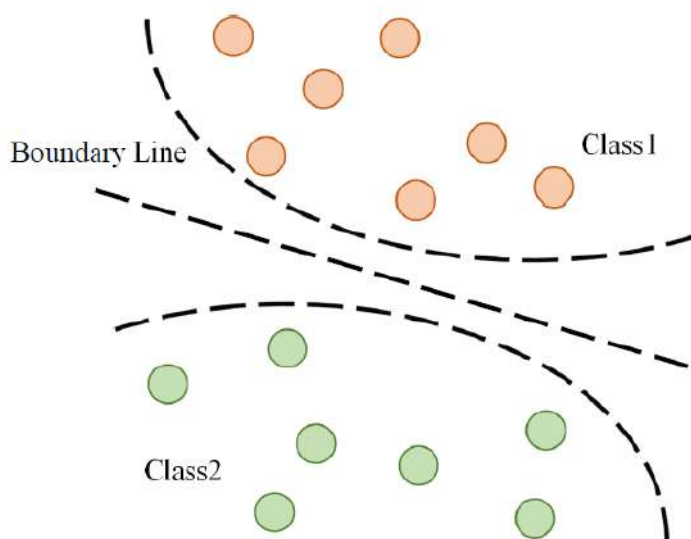


図 3.2: 識別境界線

そこで、2つのクラスに判別する能力が最も高くなると思われるような識別境界を考える。図3.3のように、識別平面と各群のデータとの間の距離(マージン)が最大となる識別境界を選ぶ(マージン最大化)。このように識別境界を決定したとき、識別境界から最も近くにある学習データを、「サポートベクター」と呼ばれている。図

3.3の場合、境界の両端の破線に接している点がサポートベクターである。サポートベクターから境界を求めていることからサポートベクターマシンと呼ばれている。

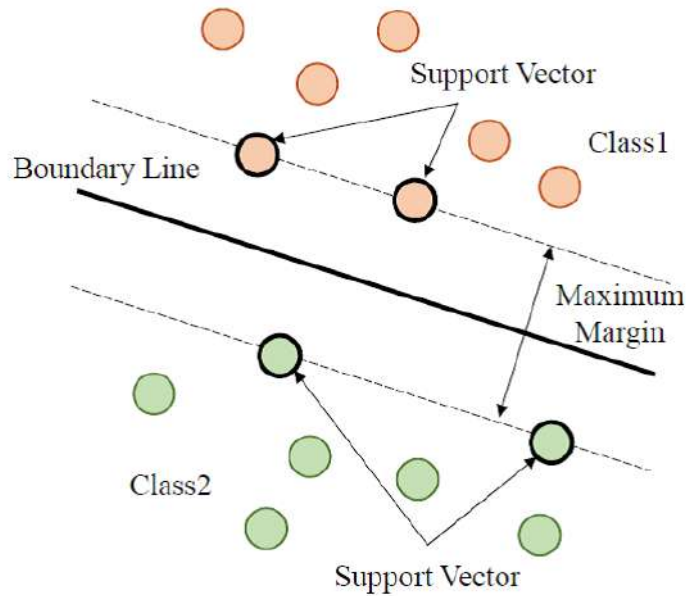


図 3.3: マージンの最大化

#### 問題の定式化

この項では、SVMの学習法を定式化し、二次計画問題（目的関数が二次関数、制約が一次不等式や等式から成る極値を求める問題）に帰着することを示す。ここで、学習データを  $\mathbf{x}_1, \dots, \mathbf{x}_n$  で表し、それぞれのグループのラベルを  $y_1, \dots, y_n$  として、 $\mathbf{x}_i \in C_1$  ならば  $y_i = 1$ ,  $\mathbf{x}_i \in C_2$  ならば  $y_i = -1$  であるとする。SVMの識別関数は、次のように表される。

$$f(\mathbf{x}_i) = \text{sign}(g(\mathbf{x}_i)) \text{ ただし } g(\mathbf{x}_i) = \mathbf{w} \cdot \mathbf{x}_i + b \quad (3.1)$$

ここで、 $\mathbf{w}$  は重みベクトル、 $b$  はバイアスパラメータである。識別境界は、 $g(\mathbf{x}_i) = 0$  を満たす境界となる。すると新規データについて、 $D(\mathbf{x}_i) \geq 0$  ならば  $C_1$  に、 $g(\mathbf{x}_i) < 0$  ならば  $C_2$  に判別することができる。また、サポートベクター  $\mathbf{x}_{+s}$ ,  $\mathbf{x}_{-s}$  として、 $\mathbf{w}$ ,  $b$  を

$$(\mathbf{w} \cdot \mathbf{x}_{+s}) + b = +1$$

$$(\mathbf{w} \cdot \mathbf{x}_{-s}) + b = -1$$

を満たすものとし、2つの式を引いて

$$\frac{2}{\|\mathbf{w}\|} \quad (3.2)$$

が得られる。これは識別境界に平行な  $\mathbf{x}_{+s}$  を通る超平面と  $\mathbf{x}_{-s}$  を通る超平面の距離、すなわちマージンを示している。マージンの中には学習データは存在しないため、全ての学習データ  $\mathbf{x}_i$  は  $y_i(\mathbf{w}^t \mathbf{x}_i + b) - 1 \geq 0$  を満たすことになるため、マージンを最大化する問題は、制約条件

$$y_i(\mathbf{w}^t \mathbf{x}_i + b) - 1 \geq 0 \quad (3.3)$$

の下で、目的関数

$$L(\mathbf{w}) = \frac{1}{2} \|\mathbf{w}\|^2 \quad (3.4)$$

を  $\mathbf{w}$  について最小化する問題となる。この問題は、ラグランジュ乗数  $\lambda$  を導入して計算することにより、制約条件

$$\sum_{i=1}^n \lambda_i y_i = 0, \lambda_i \geq 0 \quad (i = 1, \dots, n) \quad (3.5)$$

の下で、目的関数

$$F(\lambda_i) = \sum_{i=1}^n \lambda_i - \frac{1}{2} \sum_{i,j=1}^n \lambda_i \lambda_j y_i y_j \mathbf{x}_i \cdot \mathbf{x}_j \quad (3.6)$$

を  $\lambda$  について最大化する問題となる。求められた最適な  $\lambda$  から、新規データについての識別関数は次のように与えられる。

$$g(\mathbf{x}_i) = \sum_{i \in s} \lambda_i y_i \mathbf{x}_i \cdot \mathbf{x} + b \quad (3.7)$$

$$b = y_s - \sum_{i \in s} \lambda_i y_i \mathbf{x}_i \cdot \mathbf{x}_s \quad (3.8)$$

### 3.2.2 非線形 SVM

線形な識別境界で分離することが適当ではない場合も考えられる。例えば XOR は学習データをいくら多くしても線形識別できない。そこで、線形分離可能でないデータを写像  $\phi$  によって線形分離可能な空間に移すことで非線形に対応する。 $\mathbf{x}_i \cdot \mathbf{x}_j$  は  $\phi(\mathbf{x}_i) \cdot \phi(\mathbf{x}_j)$  として写像されるとする。つまり、元の空間の値を写像先で内積で表すこととする。線形 SVM の二次計画問題において、この置き換えをすることによって SVM を非線形に拡張することができる。

## 3.3 Histograms of Oriented Gradients

Histograms of Oriented Gradients(HOG)[14] は局所領域の輝度の勾配方向をヒストグラム化したものの特徴量である。HOG ではある一定領域に対する特徴量の記述を行う。そのため、大まかな物体形状を表現することが可能であり、人検出や車検出等の一般物体認識等に用いられている。HOG 特徴量の計算アルゴリズムは、図 3.4 に示すように、輝度勾配の算出、セルによるヒストグラム化、ブロックによる正規化の 3 つの処理から構成されている。

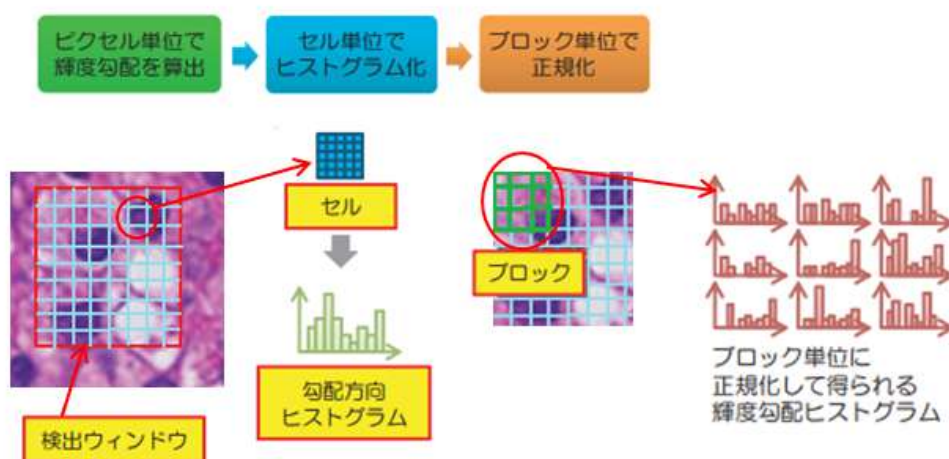


図 3.4: HOG 特徴量の算出

### 3.3.1 輝度勾配の算出

各ピクセルの輝度から次式より勾配強度  $m$  と勾配方向  $\theta$  を算出する。

$$m(x, y) = \sqrt{f_x(x, y)^2 + f_y(x, y)^2} \quad (3.9)$$

$$\theta = \tan^{-1} \frac{f_y(x, y)}{f_x(x, y)} \quad (3.10)$$

$$\begin{cases} f_x(x, y) = I(x + 1, y) - I(x - 1, y) \\ f_y(x, y) = I(x, y + 1) - I(x, y - 1) \end{cases} \quad (3.11)$$

ここで  $I(x, y)$  は位置  $(x, y)$  における輝度の値を表す。

### 3.3.2 セルによるヒストグラム化

算出された勾配強度  $m$  と勾配方向  $\theta$  を用いて複数のピクセルをセルとした領域において輝度の勾配方向ヒストグラムを作成する。輝度の勾配方向ヒストグラムは、 $0^\circ \sim 180^\circ$  を  $20^\circ$  ずつに分割するため、9方向の勾配方向ヒストグラムとなる。

### 3.3.3 ブロックによる正規化

各セルで作成した輝度の勾配方向ヒストグラムを複数のセルでまとめたものを1ブロックとし、ブロック毎に正規化を行う。正規化は、ブロックを1セルずつ移動させることによって行われる。そのため、特徴量は異なるブロックの領域によって何度も正規化される。ここで入力画像を  $60 \times 60$  ピクセル、1セルを  $5 \times 5$  ピクセル、1ブロックを  $3 \times 3$  セルの領域とした場合、横方向に10ブロック、縦方向に10ブロック、合計100ブロックに対して正規化を行うことになるので、正規化されたHOG特徴量は、 $100 \text{ ブロック} \times 9 \times (3 \times 3) \text{ 次元} = 8100 \text{ 次元}$ となる。

### 3.4 Convolutional Neural Network

Convolutional Neural Network(CNN)はDeep Learningのアルゴリズムの一種であり、近年では画像認識の分野において非常に高い精度を誇っている。CNNは以下の図3.5が示すように畳み込み、プーリング、全結合の層から構成されており、入力層に対して畳み込みとプーリングを繰り返し全結合層に繋ぐという構成になっている。CNNの特徴としては平行移動に対する普遍性が挙げられる。本節ではCNN特有の処理である畳み込み層とプーリング層の処理について説明する。

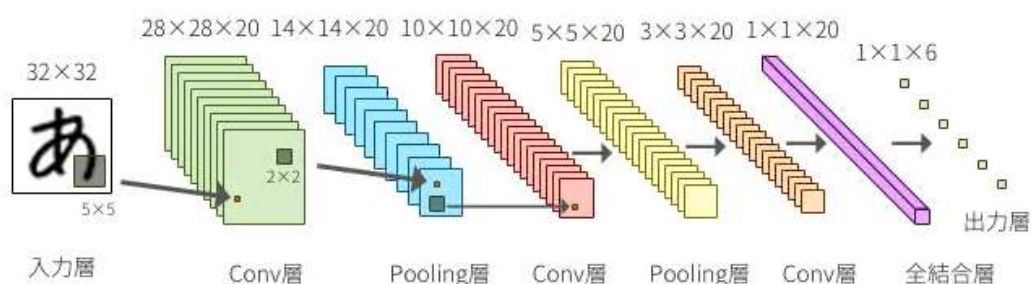


図 3.5: CNN の基本構成

#### 3.4.1 畳み込み層

CNNを構成する層の一つである畳み込み層はグレースケールの画像である場合、feed-forwardは式(3.12)で表すことができる。

$$a_{ij}^{(k)} = \sum_{s=0}^{m-1} \sum_{t=0}^{n-1} w_{st}^{(k)} x_{(i+s)(j+t)} + b^{(k)} \quad (3.12)$$

ここで $m, n$ はカーネル(畳み込みフィルター)のサイズ、 $x$ は入力画像データ、 $k$ はカーネルのインデックス番号、 $a^{(k)}$ は畳み込み層を通過後の2次元データを表している。また、 $w^{(k)}$ と $b^{(k)}$ はそれぞれ学習すべきパラメータである重みとバイアスを表している。誤差関数を $E$ 、入力画像のサイズを $M, N$ と表したとき、backpropagation

であるそれぞれの勾配は式 (3.13) で更新されていく.

$$\begin{aligned} \frac{\partial E}{\partial w_{st}^{(k)}} &= \sum_{i=0}^{M-m} \sum_{j=0}^{N-n} \frac{\partial E}{\partial a_{ij}^{(k)}} \frac{\partial a_{ij}^{(k)}}{\partial w_{st}^{(k)}} \\ &= \sum_{i=0}^{M-m} \sum_{j=0}^{N-n} \frac{\partial E}{\partial a_{ij}^{(k)}} x_{(i+s)(j+t)} \\ \frac{\partial E}{\partial b^{(k)}} &= \sum_{i=0}^{M-m} \sum_{j=0}^{N-n} \frac{\partial E}{\partial a_{ij}^{(k)}} \frac{\partial a_{ij}^{(k)}}{\partial b^{(k)}} \\ &= \sum_{i=0}^{M-m} \sum_{j=0}^{N-n} \frac{\partial E}{\partial a_{ij}^{(k)}} \end{aligned} \quad (3.13)$$

ここで, backpropagation の誤差は前の層から逆伝播されるため式 (3.14) を用いてモデルパラメータを更新することができる.

$$\delta_{ij}^{(k)} := \frac{\partial E}{\partial a_{ij}^{(k)}} \quad (3.14)$$

畳み込み層ではこれらの処理によって更新されたパラメータによって, 入力画像に対してフィルタリングが行われ目的のタスクに適した特徴が自動的に抽出される.

### 活性化関数

活性化関数は Rectified Linear Unit(以下 ReLU) を用いることが多いため, 本稿では ReLU について説明する. feed-forward では ReLU は式 (3.15) で表される.

$$a_{ij} = \text{ReLU}(x_{ij}) = \max(0, x_{ij}) \quad (3.15)$$

次に backpropagation では式 (3.16) で表される.

$$\frac{\partial E}{\partial x_{ij}} = \begin{cases} \frac{\partial E}{\partial a_{ij}} & \text{if } a_{ij} \geq 0 \\ 0 & \text{otherwise} \end{cases} \quad (3.16)$$

活性化関数として ReLU がよく用いられることの原因としては学習の収束が早いという点が挙げられる. 畳み込みを行った後の出力に対して活性化関数を適応したときの応答が畳み込み層の最終的な出力となり, 次の層の入力となる.

### 3.4.2 プーリング層

プーリング層には領域内の最大値を取る max pooling と平均値を取る mean pooling が存在するが本論文では max pooling について説明する. プーリング層では学習すべきパラメータが存在しないため, feed-forward, backpropagation とともに各処理を行い, 前後の層と繋げるのみである. feed-forward を式 (3.17) に, backpropagation を式 (3.18) に示す.

$$a_{ij} = \max(x_{(li+s)(lj+t)}) \text{ where } s \in [0, l], t \in [0, l] \quad (3.17)$$

$$\frac{\partial E}{\partial x_{(li+s)(lj+t)}} = \begin{cases} \frac{\partial E}{\partial a_{ij}} & \text{if } a_{ij} = x_{(li+s)(lj+t)} \\ 0 & \text{otherwise} \end{cases} \quad (3.18)$$

プーリング層では畳み込み層の直後に置くことによって, 抽出された特徴の平行移動普遍性を実現する働きをしている.

## 3.5 AlexNet から得られる特徴量

CNN は本来, 定義した層に対して分類タスクの画像群を入力としそれらを分類出来るようにそれぞれの層の内部パラメータを更新していくことで学習を進めていく



が、学習に膨大なデータ量とスペックの高いコンピュータが要求される。AlexNet [15] とは CNN のモデルの一種であり、ILSVR2012 にて優勝したニューラルネットワークである。このモデルは図 3.6 の様なパラメータが設定されている。

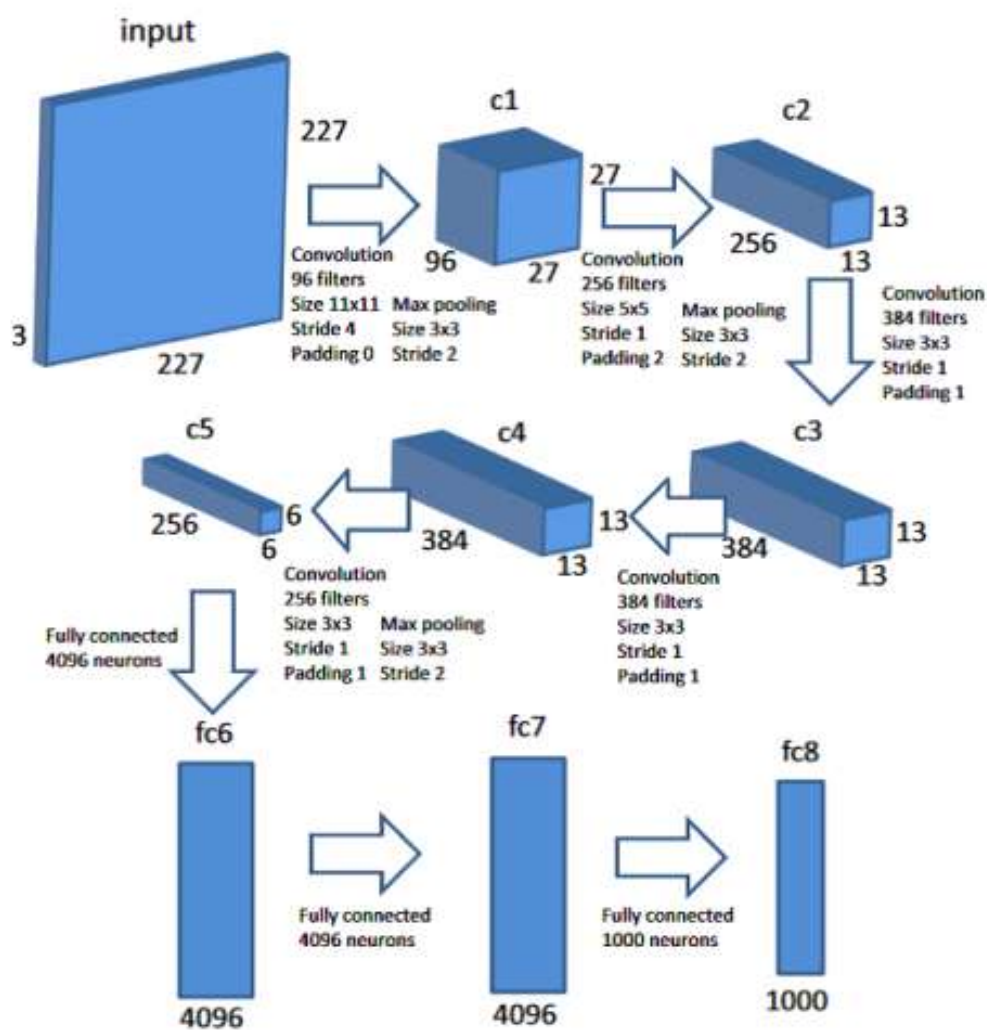


図 3.6: AlexNet の構成

## 第4章 細胞核抽出における提案手法

本章では細胞核抽出における提案手法全体の流れを記述する。提案手法では、画像処理では困難な部分に対処するため、前述で紹介したSVMを用いて予め細胞核がある領域を示す画像の作成を行い、原画像と組み合わせることで細胞核の抽出を試みた。

### 4.1 分類器の作成

SVMを用いて細胞核が存在する領域を示すスコア画像を生成するには、細胞かそうでないかを判定する分類器が必要である。この節では、スコア画像を生成するための分類器と使用する特徴量について説明する。

#### 4.1.1 データセットの作成

分類器の作成に必要な学習用のデータセットとして、実際にHE染色画像から細胞核と背景の部分を切り取ったものを使用した。図6.1は作成したデータセットの一部である。本研究では、ヒトの細胞画像600枚(細胞核300枚, 背景300枚)とマウスの細胞画像400枚(細胞核200枚, 背景200枚)の計1000枚をデータセットとして使用した。

#### 4.1.2 学習に用いる特徴量の比較実験

本研究における提案手法は、作成されるスコア画像の精度が高いほど細胞核の抽出精度も向上すると考えられる。この節では、どの特徴量が細胞核を適切に分類出来るかを確かめるための評価実験とその結果について説明する。

比較に用いる特徴量として本研究では、一般物体認識で頻繁に用いられているHOG特徴量と色情報を適切に組み合わせたものとCNNの畳み込みとプーリングにより

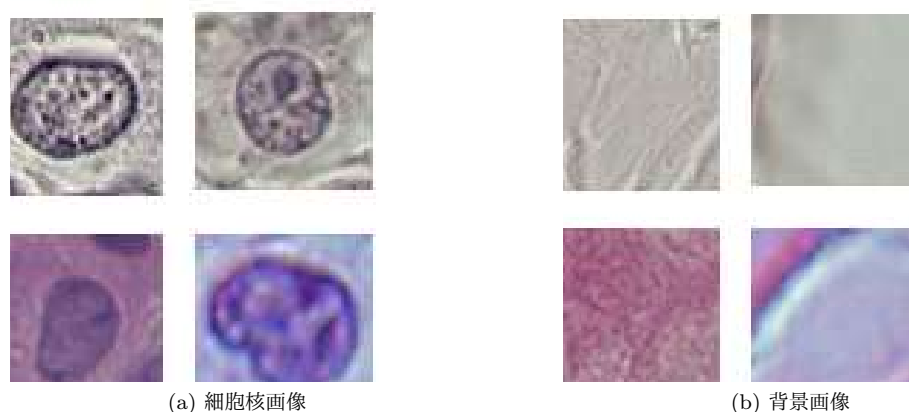


図 4.1: 細胞核抽出に用いるデータセット

自動生成された特徴量，両方を組み合わせたものの計3つを使用した．ここで本研究では，CNNで自動生成された特徴量として Alex-net の第7層で出力される 4096次元のベクトルを使用している．実験の評価に用いるデータセットは，前節で述べたものと同じで，ヒト，マウス，両方の3種類を使用した．評価方法は，データセットの7割をテスト，3割を学習に用いた10分割交差検定を使用し，評価値は交差検定を各特徴量でそれぞれ5回行った時の平均値である．比較実験の結果の表 7.1 を以下に記す．

表 4.1: 比較実験の結果

特徴量	データセット		
	ヒト	マウス	両方
HOG&色	0.892	0.886	0.902
CNN	0.967	0.941	0.954
両方	0.972	0.952	0.959

表 7.1 から，CNN から得られた特徴量の方が HOG 特徴量と色情報を組み合わせた物よりも評価値が高いことがわかる．ここで，両方を組み合わせた方が評価値の数値が一番良い結果を示しているが，CNN 特徴量単体よりも倍以上時間がかかるにも

かわらず，CNN 特徴量単体と比較してさほど評価値に差がない．またデータセットに関しては，ヒトとマウスを混合させても問題なく分類出来ていることが確認出来る．よって，本研究では特徴量として CNN 特徴量を使用し，細胞核のデータセットとして1 番枚数の多いヒトとマウスを混合したものを採用することにした．

## 4.2 細胞核スコア画像の作成

実際に HE 染色された細胞の明視野画像には細胞核が数百ほど点在している．本節では先ほど作成した分類器を用いて，入力画像に対し細胞核がどの辺りに存在するかを表す SVM スコアを示したグレイスケール画像の作成を行った．

スコア画像作成の流れを図 4.2 に示す．本研究では，特徴量として CNN から自動生成されるものを用いる．しかし，CNN 特徴量は入力層として一定のピクセルが必要なため，手法 [11] のように画素毎に分類器を通してスコアを算出することは出来ない．そこで提案手法では，画素毎ではなく検出ウィンドウを設けてそれを網羅的にラスタスキャンすることにより，CNN 特徴量を用いた SVM スコア画像の作成を試みた．本研究で用いた検出ウィンドウの大きさは細胞核の大きさを考慮して  $90\text{px} \times 90\text{px}$ ，抽出間隔を  $5\text{px}$  とした．次にラスタスキャンによって得られた全ての検出ウィンドウに対して CNN 特徴量を抽出し，SVM を用いて細胞核の尤度を導出する．ここで本研究において事前に作成した細胞核のデータセットには細胞核が中心付近に存在するもののみを使用しているため，高い尤度を示す検出ウィンドウの中心付近には高確率で細胞核が存在すると考えられる．よって，得られた尤度と中心からの距離といった 2 つのパラメータに応じて SVM スコアを示したグレイスケール画像の作成を行った．以下の図 4.3 に入力画像と生成したスコア画像を示す．

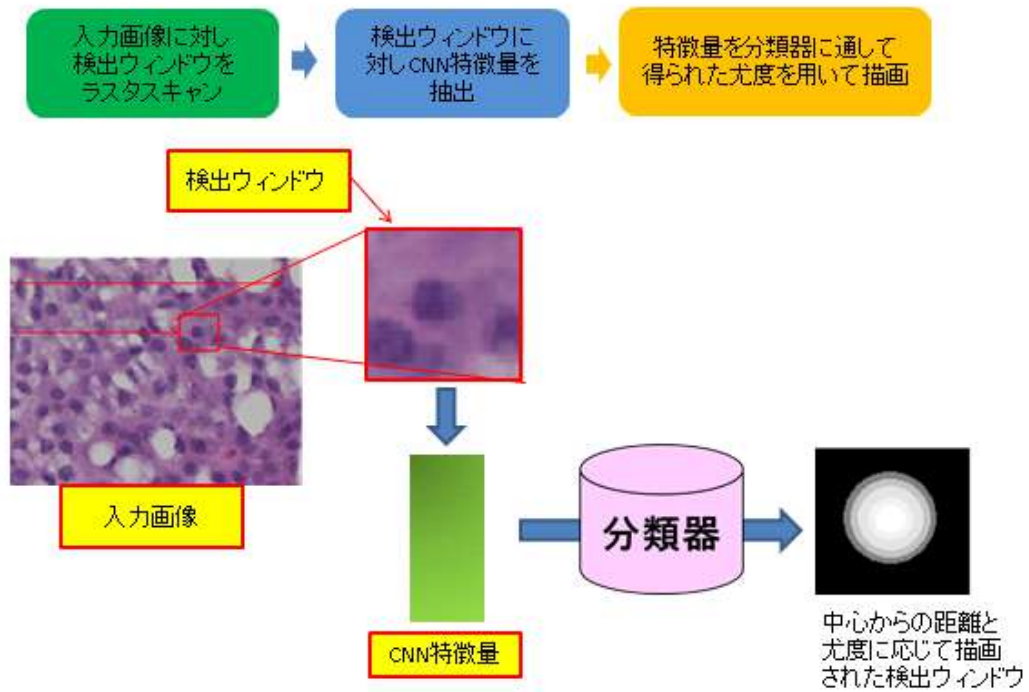


図 4.2: スコア画像作成の手順

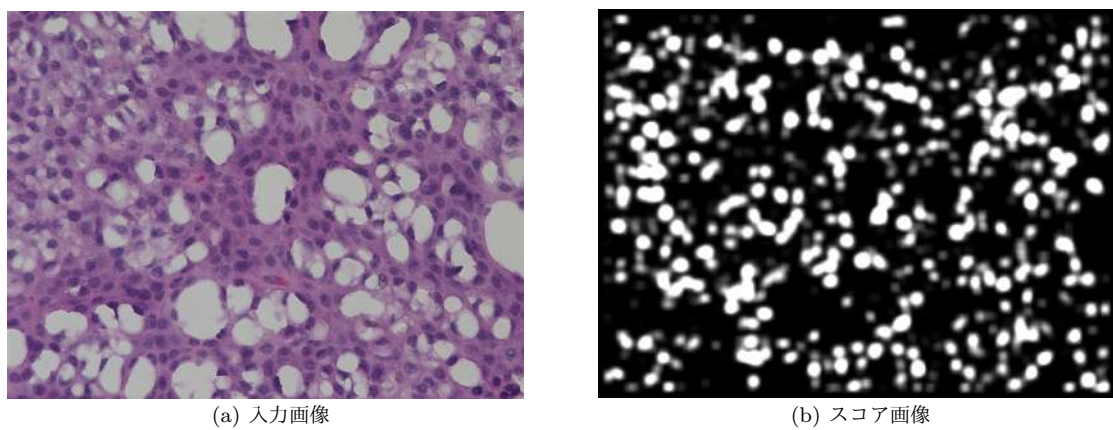


図 4.3: スコア画像の作成

### 4.3 スコア画像を利用した細胞核の抽出

スコア画像は、あくまでも入力画像に対して細胞核が存在する確率が高い領域を示したものである。前節の図 4.3b を見ると、それ単体では細胞核の抽出が不十分であるとわかる。提案手法は大きく分けて以下の処理を行うことで、細胞核の抽出を試みる。

**Step 1:** 入力画像とスコア画像を組み合わせて細胞核仮抽出画像を作成する。

**Step 2:** 細胞核仮抽出画像に対しラベリング処理を利用した細胞核の強調を行う。

**Step 3:** 強調した画像とスコア画像を用いて細胞核を抽出する。

#### 4.3.1 細胞核の仮抽出

まず初めに、式 4.1 より入力画像とスコア画像から図 4.4 のような細胞核の仮抽出画像  $P$  を作成する。

$$P = 2(S - red(I)) \quad (4.1)$$

ここで、 $S$  はスコア画像、 $red(I)$  は入力画像  $I$  の RGB の R チャンネルを表す。本研究において細胞核抽出を行うにあたっての事前実験として、入力画像の単純グレイスケール画像、入力画像の色情報である RGB の R チャンネル、G チャンネル、B チャンネルのそれぞれ 3 種類、計 4 種類の画像に対して簡易的な細胞の検出を行った。その結果、R チャンネルが最も細胞核の検出精度が高いことから、スコア画像と組み合わせる画像に RGB の R チャンネルでグレイスケール変換したものをを用いた。

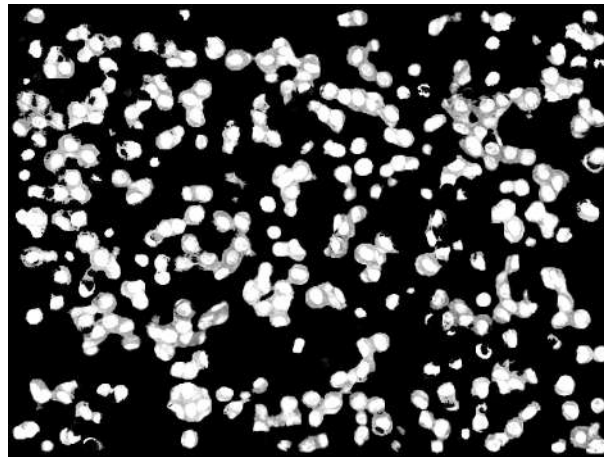


図 4.4: 細胞核仮抽出画像

### 4.3.2 細胞核の強調

一般的に細胞核は全て一様な染色濃度に染色されない事が多い。よって、同じ検体内でも染色が濃い細胞核や、薄い細胞核があり、染色濃度の濃淡のバラつきが大きい場合がある。上記の仮抽出手法は分類器によって作成したスコア画像の輝度だけでなく、入力画像自体の細胞核の輝度も抽出精度に依存しているため、染色濃度が薄い細胞核に対しては輝度が反映されず、検出出来ない場合がある。本研究では、ラベリング処理を利用し、グレイスケール画像の細胞核を強調することでこの問題に対処した。細胞核強調処理の流れを次に示す。

**Step 1:** 仮抽出画像に対して低い閾値で2値化を行う。

**Step 2:** 2値化した画像に対しラベリング処理を施すことで、複数のラベル領域を得る。

**Step 3:** それぞれの領域の全ての輝度値を調べ、記録する。

**Step 4:** 領域毎に大津の2値化で閾値となる輝度を求め記録する。

**Step 5:** グレイスケール画像に対して同じ領域内の全ての座標の輝度から **Step 4** で記録した値を引く。

図 4.5 に強調前のグレイスケール画像と強調後のグレイスケール画像を示す。

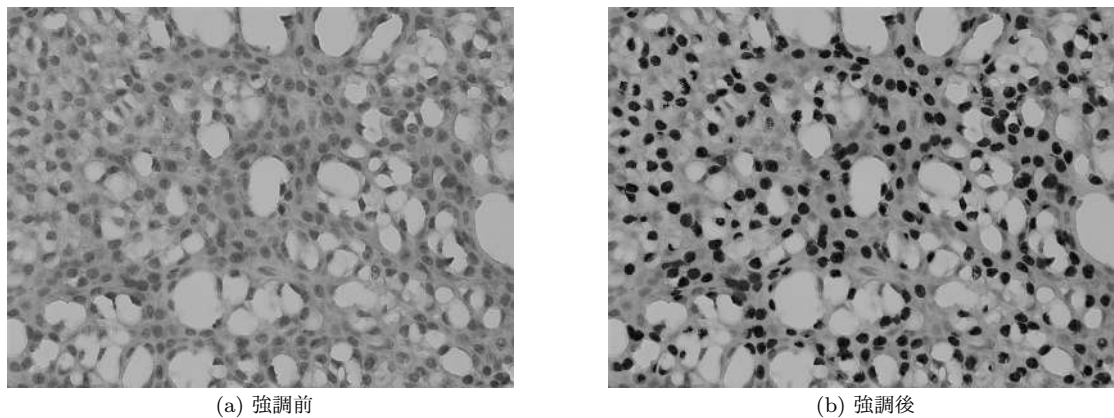


図 4.5: 強調処理

### 4.3.3 細胞核抽出

前節にて染色濃度が薄い細胞核に対応するために強調画像を作成した。しかし、HE 染色画像には他にも細胞核内部が均等に染色されていない染色のムラを有する細胞核や、細胞核の輪郭の一部のみ染色され、他の部分が染色されていない中抜け状に染色された細胞核が存在する。そのため、現段階で抽出を行うと輪郭部分や細胞核内部が欠けてしまう恐れがある。本節では以下の処理を行うことで最終的な細胞核の抽出をした。また、同様に **Step 4** にあるノイズ除去についても以下に示す。

**Step 1:** 強調画像とスコア画像を 4.3.1 節と同様に組み合わせる。

**Step 2:** **Step 1** で導出した画像を高い閾値で 2 値化し細胞核の輪郭を得る。

**Step 3:** 膨張処理を施し塗りつぶし処理を行う。

**Step 4:** 塗りつぶしした画像に対しノイズの除去を行う。

**Step 5:** ノイズを除去した画像に対し平滑化処理を施す。

#### ノイズ除去

病理画像では染色の関係上輝度のばらつきが存在するため、2 値化を行った際にそのような部分がノイズとして現れる場合がある。よって、ラベリング処理を利用してラベルごとの面積 (ピクセル数) を求め、面積に応じて細胞核かノイズかを判断し



た。事前に画像内の細胞核の面積を調べてみたところ、小さくても500未満の細胞核が確認できなかった事と、仮に500未満の細胞核が存在したとしても今後の癌の分類に用いるには情報量が少ないと判断し、本研究では500未満の領域をノイズとして削除した。

## 第5章 細胞核抽出実験

本章では提案手法の有効性を検証するために細胞核抽出の実験を行う。

### 5.1 実験条件

提案手法の評価のために，実際の HE 染色画像に対して，細胞核が適切に抽出出来ているかを確認した．実験に用いる画像を図 5.1 に示す．なお実験で使用する入力画像は，中部大学実験動物教育研究センターの方が採取したマウスの腎臓の細胞を使用し，画像の解像度は  $1920 \times 1440$  である．

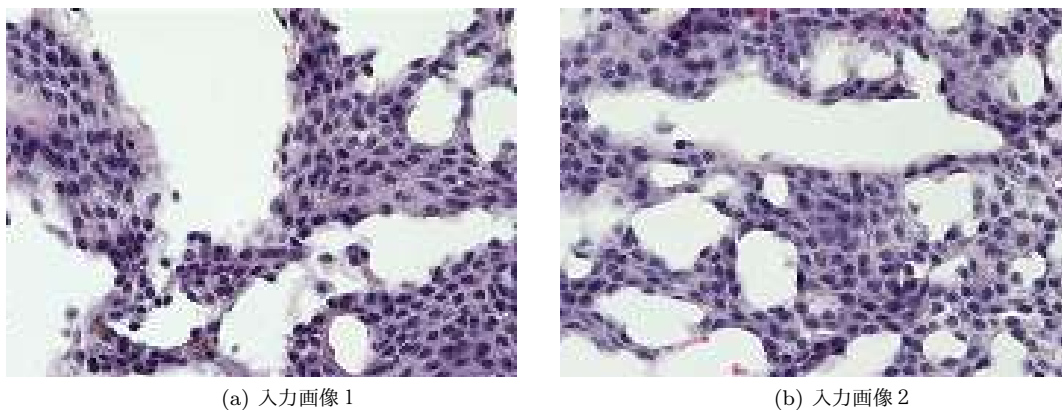


図 5.1: 実験に用いる画像

## 5.2 実験結果

入力画像に対する正解画像，並びに提案手法によって抽出された細胞核の画像を図5.2図5.3に示す．ここで正解画像は，臨床検査技師の資格を有する方が目視で抽出を行ったもので，図5.2a図5.3a中の緑色の画素は細胞核を，他の色の画素は重なり合った細胞核を表す．

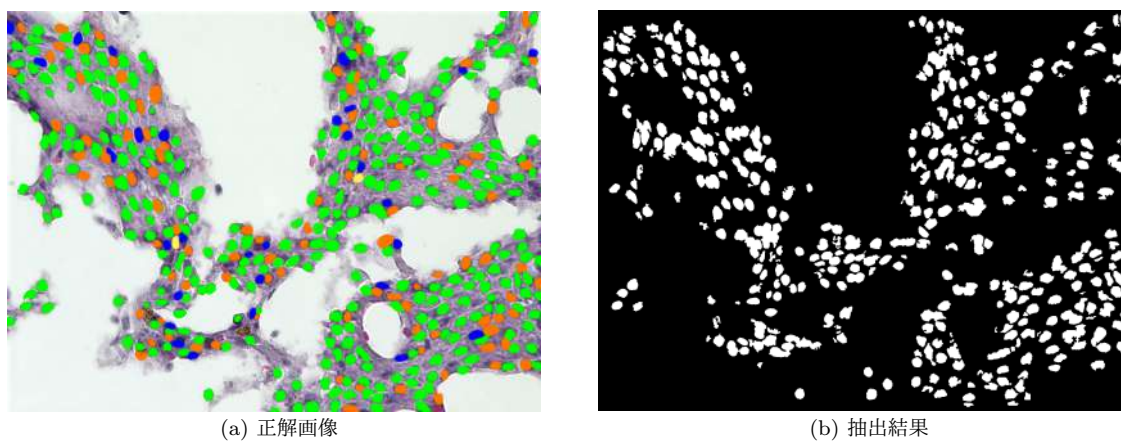


図 5.2: 入力画像 1 の結果画像

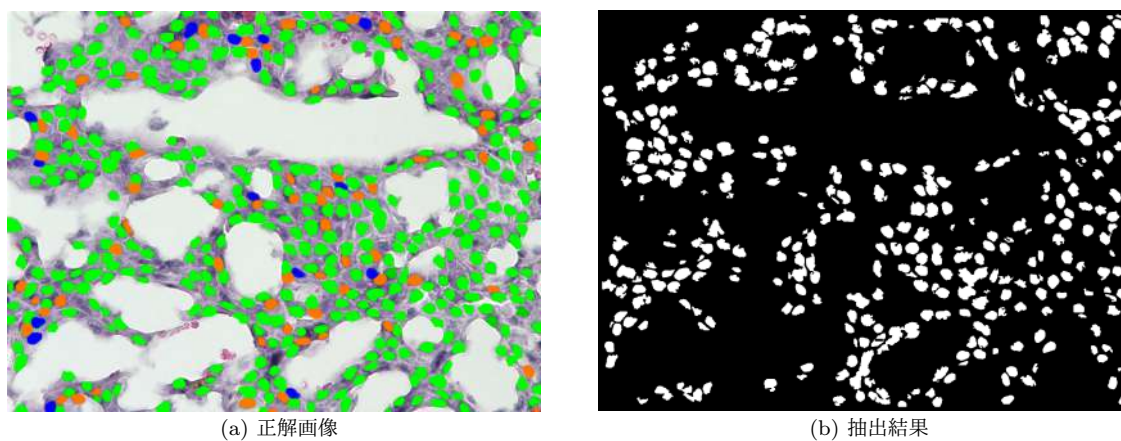


図 5.3: 入力画像 2 の結果画像

## 5.3 精度評価

提案手法の有用性を確認するために評価実験を行った．抽出結果の評価方法として，Precision, Recall, F-measure をそれぞれ以下の式により求めた．ここで，TP,

FP, FN は, それぞれ “ True Positive ”, “ False Positive ”, “ False Negative ” を示す.  $TP$  は抽出された細胞核の面積が正解画像の細胞核の面積の 80 % 以上を占めている場合に加算され, そうでない場合は  $FP$  の値が加算される.  $FN$  は抽出された細胞核が, 正解画像の細胞核以外の領域を占めている場合に加算される.

$$Precision = \frac{TP}{TP + FP} \quad (5.1)$$

$$Recall = \frac{TP}{TP + FN} \quad (5.2)$$

$$F - measure = \frac{2 \cdot Precision \cdot Recall}{Precision + Recall} \quad (5.3)$$

精度評価を表 7.1 に示す.

表 5.1: 精度評価

	Precision	Recall	F-measure
入力画像 1	0.7466	0.8794	0.8076
入力画像 2	0.6878	0.9198	0.7673

表 7.1 より, F 値がおよそ 8 割を示す抽出精度であることが分かった. また, どちらの入力画像に対しても Recall の値が非常に高いことが確認出来る. 実際の癌の分類において, 細胞核を全て見るということはほとんどなく, むしろ細胞核の抽出漏れよりも, 細胞核の誤検出によって非細胞核を分類してしまう方が問題であると考えられる. このことから誤抽出の出現頻度が極めて低い提案手法の有効性が確認出来る.

## 第6章 抽出した細胞核から癌の判定

本章では，癌の分類に用いる分類器及び抽出した細胞核の情報を用いた癌の分類プログラムについて記述する．

### 6.1 分類器の作成

SVMを用いて抽出した細胞核から癌の分類を行うには，癌かどうかを判定する分類器が必要である．この節では，癌の分類を行うための分類器と癌と判断する特徴量について説明する．

#### 6.1.1 データセットの作成

癌化した細胞核の判断材料として核異形度というものがある．核異形度とは，ある細胞の形が正常な細胞とどのくらい異なっているかを示す度合いである．基本的に細胞は核と細胞質によって構成されており，核の中には遺伝情報であるゲノム DNAが入っている．正常な細胞では，細胞が分裂する時にゲノム DNA が複製されて，2つの娘細胞に均等に分配される．このことから核が異常に大きくなることはない．しかし，がん細胞やその前の段階の細胞の核は，正常な細胞よりも大きく，形がゆがむという特徴がある．このような細胞核の違いを核異型度と呼び，がん細胞の悪性度の目安の1つとしている．核異形度は一般に腫瘍の悪性度（増えやすさ，広がりやすさ）に関連しているが，核異形度がどのくらいになれば癌化したと判断できるのかという具体的な指標が存在しない．加えて，全ての核の核異形度が大きくなるわけではない．そのため，細胞核抽出の場合と比べるとデータセットの作成が困難であると言える．

大腸がん，乳がん，白血病など癌の種類は様々あり，特徴や発生の原因はそれぞれ異なる．ここで本研究では，分類対象を皮膚癌の一種であるメラノーマとし，メラ

ノーマの病理画像から核異形度が比較的大きい細胞核を悪性、黒子などの良性腫瘍の画像から核異形度が比較的小さい細胞核を正常とラベル付けを行い、データセットを作成した。図 6.1 は作成したデータセットの一部であり、本研究では悪性とラベル付けした細胞核画像 800 枚、正常とラベル付けした細胞核画像 800 枚の計 1600 枚をデータセットとして使用した。

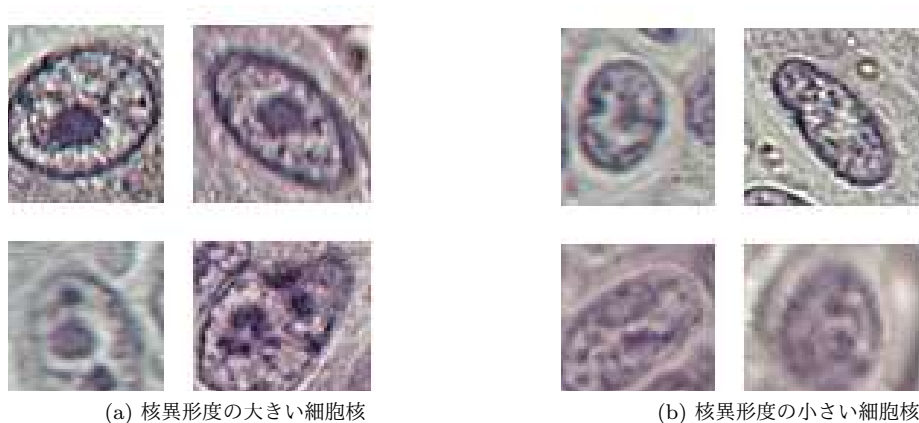


図 6.1: 癌の分類に用いるデータセット

### 6.1.2 分類に用いる特徴量の比較実験

細胞核の分類を行うにはデータセットから特徴量を抽出する必要がある。しかし、核異形度の違いを表すのに適した特徴量は現段階では不明である。そこで、どのような特徴量が正確に癌か正常を分類出来るかを確かめるために、作成したデータセットを用いて実験を行った。正常な細胞核は核内の輝度のばらつきが大きいことに対して癌化した細胞核は全体的に輝度のばらつきが平坦であるという報告がある。このことから、実験に用いる特徴量としてヒストグラム化した輝度と細胞核抽出で比較的高い精度を持つ CNN で自動生成された特徴量の 2 つを比較した。実験の評価に用いるデータセットは、前節で述べたものと同じで悪性とラベル付けした画像 800 枚と正常とラベル付けした画像 800 枚種類を使用した。評価方法は、細胞核抽出の時と同様、データセットの 7 割をテスト、3 割を学習に用いた 10 分割交差検定を使用し、評価値は交差検定を各特徴量でそれぞれ 5 回行った時の平均値である。比較

実験の結果の表 7.1 を以下に記す.

表 6.1: 比較実験の結果

特徴量	評価値
輝度	0.723
CNN	0.891

表 7.1 を見ると, CNN の方が分類の精度が高いことが確認出来る. したがって本研究では癌の分類に CNN 特徴量を使用する.

## 6.2 癌の分類プログラムの作成

この節では, CNN 特徴量を用いた癌の分類プログラムについて記述する. 癌の分類は以下の手順によって行われる.

**Step 1:** 抽出した細胞核にラベリング処理を施す.

**Step 2:** 細胞核領域の矩形化を行う.

**Step 3:** 矩形化した細胞核領域を入力画像とし, CNN で特徴量を生成する.

**Step 4:** 生成された特徴量を分類器にかけ, SVM で悪性か正常かを分類する.

**Step 5:** 全ての細胞核の分類が終わるまで **Step 2** から **Step 4** の処理を繰り返す.

### 6.2.1 細胞核領域の矩形化

CNN で特徴量を抽出するためには, 図 6.2a のように抽出対象が画像でないといけない. けれども, 本研究で実際に抽出した細胞核は図 6.2b に示すように細胞核のみの領域であるのでそのままでは CNN で特徴量を抽出することが出来ない.

そこで提案手法では, 細胞核を画像として読み込めるように細胞核領域の矩形化を行った. 以下に矩形化の手順を示す.

**Step 1:** 抽出した細胞核の  $x$  座標の最大値と最小値,  $y$  座標の最大値と最小値をそれぞれ導出する.



図 6.2: CNN の特徴抽出

**Step 2:** 導出した最大値, 最小値から矩形の長辺  $a$ , 短辺  $b$ , 中心座標を導出する.

**Step 3:**  $a \leq 90$  の場合, 中心座標を中心とし, 図 6.3a に示すように矩形の大きさが  $90 \times 90$  になるように入力画像の周りの領域から補間する.

**Step 3' :**  $a > 90$  の場合, 中心座標を中心とし, 図 6.3b に示すように  $a \times a$  で矩形を作成した後  $90 \times 90$  になるようにリサイズする.



図 6.3: 矩形の作成



## 第7章 癌の分類実験

本章では、実際の病理画像を用いた癌の分類実験を通して、提案手法の有効性の検証を行った。そして、様々な分類結果をふまえた上で、細胞核単位での分類についての考察も行った。

### 7.1 実験条件

実験には、患者から採取した皮膚組織を HE 染色した病理画像に対して、病理医がメラノーマか否かを診断したものを使用した。判定には「良性」「悪性」「転移」の3種類があり、「良性」は良性腫瘍と診断、「悪性」は悪性腫瘍と診断したものである。「転移」はメラノーマが他組織に転移したもので、悪性である。また、入力画像として扱う HE 染色画像の解像度は  $1920 \times 1440$  である。

実際の細胞診において、細胞核単位で診た場合、悪性の細胞核が一定以上存在したら悪性であるというような明確な判断基準は確立されていない。ここで本研究では、抽出した細胞核全体を見て良性と判断された細胞核の方が多ければ正常、そうでない場合には癌と定義した。実験では良性とラベルが振られた画像に対して正常と分類、悪性、転移とラベルが振られた画像に対して癌と分類された場合に正しく分類されたとする。

### 7.2 分類実験

病理画像は光学顕微鏡によって高倍率で撮影したものを使用した。また、その画像には細胞核は数千個ほど点在しているので細胞核を1つ1つ分類すると時間がかかってしまう。そこで実験では、病理画像と病理画像を16等分した切片画像の2種類に対して分類を行うことで、画像の一部を切り取った場合でも分類できるかを検証した。

### 7.2.1 切片画像単位での分類実験

良性画像 20 枚，悪性画像 40 枚，転移画像 20 枚の計 80 枚の切片画像に対して提案手法で分類を行った．実験に用いた良性，悪性，転移とラベル付けされたそれぞれの入力画像と分類結果の一部を図 7.1，図 7.2，図 7.3 に示す．また，分類結果の画像内に存在する青い領域は正常と診断された細胞核，赤い領域は癌と診断された細胞核である．各ラベルの画像に対して，正常と分類した数，悪性と分類した数，ラベル毎の正答率，全体の正答率を表 7.1 に示す．

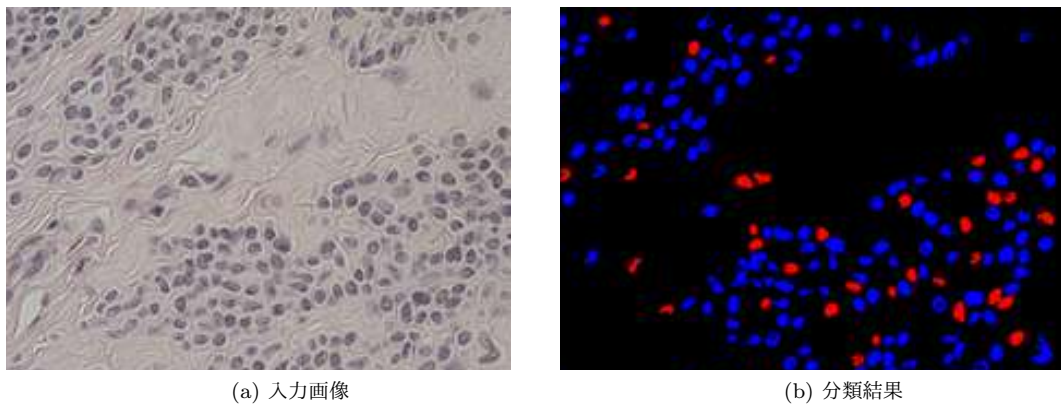


図 7.1: 良性腫瘍の画像

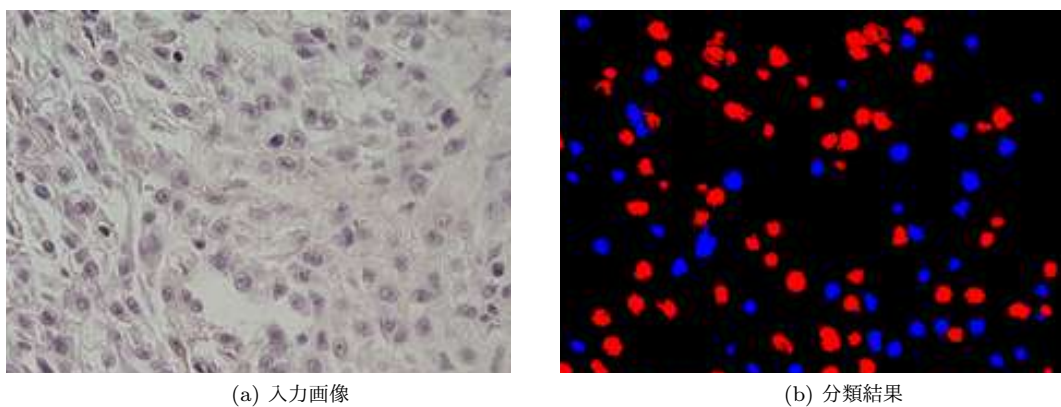
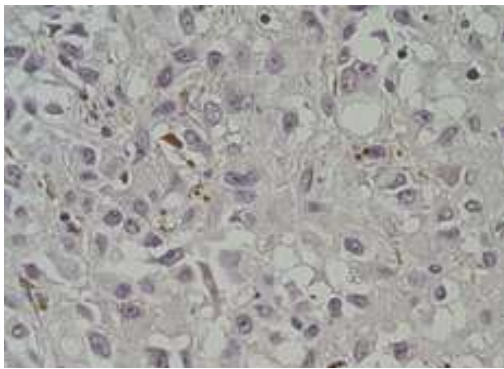
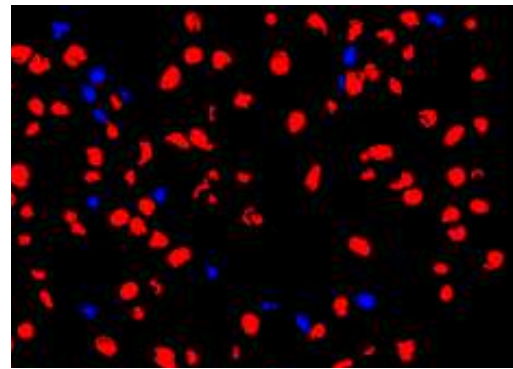


図 7.2: 悪性腫瘍の画像



(a) 入力画像



(b) 分類結果

図 7.3: 転移癌の画像

表 7.1: 切片画像に対する分類実験の結果

ラベル	正常分類数	悪性分類数	正答率	全体の正答率
良性	20	0	1.0	0.82
悪性	15	25	0.63	
転移	0	20	1.0	

表 7.1 を見ると、分類の全体の正答率が 0.82 と高い数値を出していることから、提案手法の有効性が確認された。特に良性は正常と診断された細胞核が多く、転移は癌と診断された細胞核が多いというようにこの 2 つに関して言えば差が明確であることも確認出来る。しかし悪性に関しては、正常と診断された細胞核が多いため誤分類してしまったものや、先ほどの 2 つと比べてそこまで差が表れないものがあり、あまり明瞭な結果は得られなかった。

### 7.2.2 病理画像全体を対象とした分類実験

提案手法を用いて、良性画像 2 枚、悪性画像 2 枚、転移画像 2 枚の計 6 枚の病理画像に対して分類を行った。実験に用いた良性、悪性、転移それぞれの病理画像の一部を図 7.4, 図 7.5, 図 7.6 に示す。また、実験の評価では、用いた画像の全体数が少ないため正答率は参考にならないと判断し、正常と分類した細胞核数、悪性と分類した細胞核数、分類結果の 3 つに加え、提案手法の有効性の考察の材料として N/C 比を求めた。N/C 比とは核と細胞質に対する面積比であり、核の面積から細胞質の面積を割ることで数値が得られる。腫瘍細胞、特に癌では核の面積が増大するので N/C 比は大きな値となる傾向がある。そのため、病理医が癌診断の指標に用いるパラメータの 1 つにもなっている。実験の結果を表 7.2 に示す。

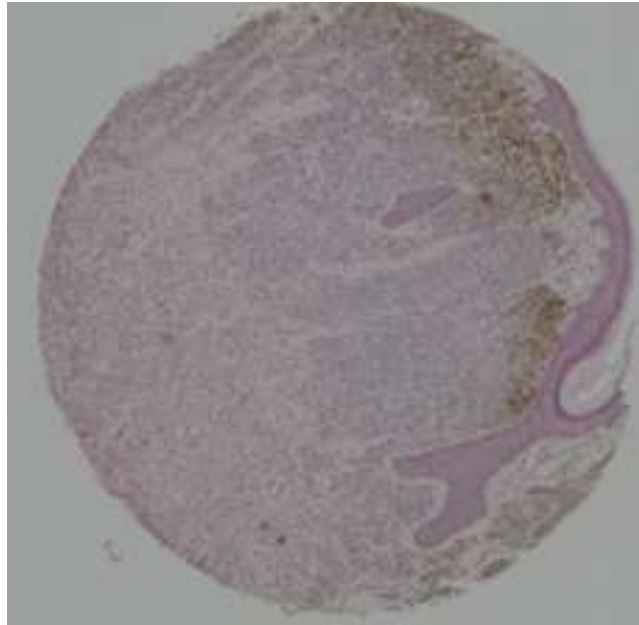


図 7.4: 良性腫瘍病理画像の全体

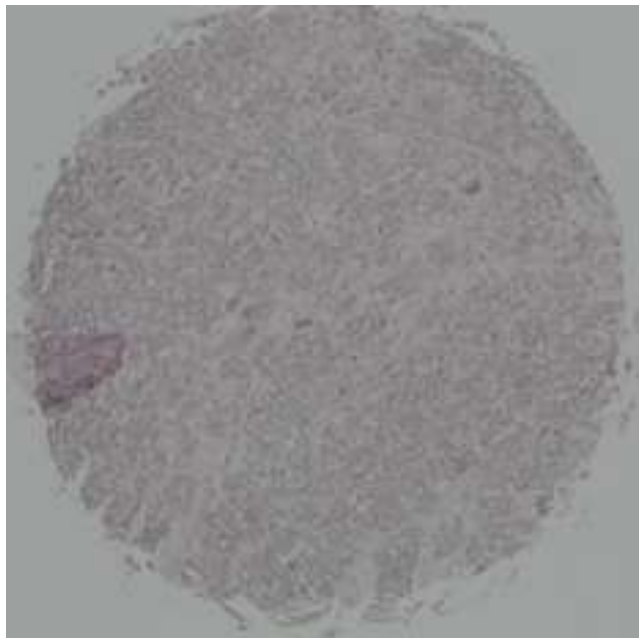


図 7.5: 悪性腫瘍病理画像の全体

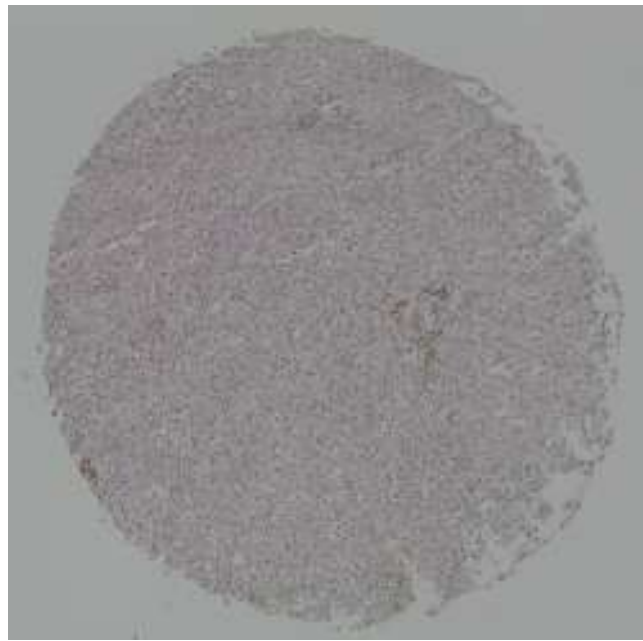


図 7.6: 転移癌病理画像の全体

表 7.2: 病理画像に対する分類実験の結果

ラベル	番号	正常細胞核数	悪性細胞核数	NC 比	分類結果
良性	1	1780	581	0.23	正常
	2	1869	430	0.22	正常
悪性	1	1089	866	0.28	正常
	2	813	874	0.28	癌
転移	1	499	1814	0.31	癌
	2	421	1905	0.30	癌

表 7.2 を見ると、先ほどの実験と同様に良性と転移は正常と診断された細胞核と癌と診断された細胞核の数の差が明確であり、悪性は差が曖昧な事が確認出来る。また、N/C 比を確認すると良性よりも悪性、転移の方が若干ではあるが高いことが確認出来た。

### 7.3 細胞核単位での癌分類の考察

実際の病理診断は N/C 比や細胞核が形作る組織の形状などを観察して診断を下すので、提案手法のように細胞核の核異形度を事細やかに確認することはしない。しかし、実際の病理診断の流れに沿っていないにもかかわらず、分類精度を見ると提案手法の有効性が確認出来る。また、2種類の実験の結果から、CNN 特徴量を利用した提案手法は「良性」と「転移」の2つに関しては正確に分類出来ることに対し「悪性」は正常と悪性の細胞核がほぼ均等に入り乱れているため、そこまで正確ではないことがわかる。

細胞核単位で診た場合の明確な判断基準は確立されていないため、本研究では癌か正常かの2種類で分類を行うことから、分類の閾値は細胞核の半分の数という比較的単純な値に設定した。しかし、厳密には癌にはステージ(進行度)というものがあり、ステージ0~ステージIVの5段階に分けられている。特に転移は、癌が最も進行した段階であるステージIVの状態で起こると言われている。

一般的に腫瘍(癌)は単一クローンと考えられているため、癌と診断された病理画像の細胞核は全て癌であると考えられている。しかしながら、近年では多細胞生命体を構成する細胞社会において、複数のがん細胞クローンや正常細胞といった異なる性質を持った細胞間同士で陣取り合戦を行う「細胞競合」という現象が知られている[16][17]。そのため、本研究の分類結果のように正常細胞の核と癌細胞の核が入り混じっている可能性は十分考えられる。



## 第8章 むすび

本論文では，HE 染色画像に対して，CNN から得られる特徴量と SVM を用いて尤度画像を作成し，HE 染色画像と組み合わせることで細胞核を抽出する手法を提案した．そして実験結果から誤抽出の少ない提案手法の有効性が確認できた．しかし，依然として細胞核の抽出漏れや，重畳した細胞核が分離されていないといった問題がある．これらの原因としては，データセットの質の不足，細胞核と細胞核の境界部分がつぶれているといった事が考えられる．

また，メラノーマに対して抽出した細胞核から CNN を用いることで得られる特徴量を利用した癌の分類手法も提案した．

今後の課題として細胞核抽出の分野では，抽出された細胞核から重畳部分を分離する手法の作成，細胞核抽出の更なる精度向上と高速化が挙げられる．細胞核分類の分野に関しては，癌のステージも考慮した分類やメラノーマ以外の癌に対する分類，低倍率の画像でも同様のことが出来るかの検討などが挙げられる．

## 謝辞

本研究の機会を与えていただき，また数々の適切な御意見，御指導を頂いた，名古屋工業大学准教授 舟橋 健司先生，中部大学教授 岩堀 祐之先生に心から感謝いたします。

ならびに，本研究において細胞画像を提供をはじめ，ご討論，ご協力を頂きました旭川医科大学准教授 上田 潤先生，中部大学教授 岩本 隆司先生に深く感謝いたします。

さらに，本研究を進めるにあたり多くの助言を頂き，御協力いただいた名古屋工業大学 舟橋研究室所属の学生の皆様，および中部大学 岩堀研究室の皆様に深く感謝し，厚く御礼申し上げます。

## 参考文献

- [1] Nakhleh, R., Coffin, C., Cooper, K: “Recommendations for quality assurance and improvement in surgical and autopsy pathology” *Hum Pathol*, 37, pp. 985-988, 2006.
- [2] 日本病理医学会 “2017年10月1日現在の認定病理専門医一覧”
- [3] Taylor, C.R., Levenson, R.M: “Quantification of immunohistochemistry—issues concerning methods, utility and semiquantitative assessment II” *Histopathology*, 49, pp. 411-424, 2006.
- [4] 山口雅浩, 長橋宏, 坂元亨宇, 橋口明典, 齋藤彰, 小林直樹: “定量的病理診断に向けた病理画像解析技術” *The IEICE transactions on information and systems (Japanese edition)* 96(4), pp. 782-790, 2013
- [5] 栗原司, 野里博和, 坂無英徳, 高橋栄一, 寺井謙介, 徳山宣, 蛭田啓之, 古谷立美: “高次局所自己相関特徴による病理画像からの異常検出手法” 研究報告数理モデル化と問題解決 (MPS) 2010-MPS-81(32), pp. 1-6, 2010
- [6] 原井ゆり子, 田中敏幸: “大腸がん悪性度自動判別のための特徴量抽出” *Proceedings of the Japan Joint Automatic Control Conference* 57(0), pp. 1105-1107, 2014
- [7] 仲野 豊, 松田 定昭, 谷口 慶治, “弱拡大組織画像からの細胞核領域の抽出法”, 電子情報通信学会論文誌. *D-II, 情報・システム, II-情報処理*. J77-D-2(2), pp. 449-452, 1994.
- [8] 仲野 豊, 足立 晃一, 谷口 慶治, “弱拡大胃組織画像の領域分割法と腺構造検出への利用” *Medical Imaging Technology* 14(1), pp. 23-30, 1996.

- [9] 皇甫 明慧, 小中 信典, 芥川 正武, 榎本 崇宏, “楕円テンプレートを用いた細胞サンプル画像との一致率評価の一検討”, 電子情報通信学会技術研究報告. *MBE, ME* とバイオサイバネティクス. 112(123), pp. 31-34, 2012.
- [10] 藤田宗佑, 廣安知之, 渡辺章人, 三木光範, 小掠真貴, 福本学: “病理画像を用いた画像処理フィルタ構築における GP と SAP の比較” 研究報告数理モデル化と問題解決 (*MPS*) 2009-MPS-75(12), pp. 1-6, 2009
- [11] 三村 勇介, 尾崎 雄一, 一谷 修司, 平澤 宏祐, “医用画像における細胞認識技術”, *KONICA MINOLTA TECHNOLOGY REPORT*. Vol. 13, 2016.
- [12] John R. Koza, “Genetic programming, on the programming of computers by means of natural selection” *MIT Press*, 1992
- [13] Nicholas Metropolis, Arianna W. Rosenbluth, Marshall N. Rosenbluth, Augusta H. Teller, Edward Teller, “Equation of state calculation by fast computing machines” *The Journal of Chemical Physics* 21, pp.1087, 1953
- [14] Navneet Dalal, Bill Triggs, “Histograms of oriented gradients for human detection”, *Proc. of IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition(CVPR)*, pp. 886-893, 2005.
- [15] Alex Krizhevsky, Ilya Sutskever, and Geoffrey E Hinton. “Imagenet classification with deep convolutional neural networks”, *In Advances in neural information processing systems*, pp. 1097-1105, 2012.
- [16] Marc Amoyel, Erika A. Bach. “Cell competition: how to eliminate your neighbours”, *Development*2014, Development 2014 141: pp, 988-1000, 2014
- [17] Hogan C., Kajita M., Lawrenson K., Fujita Y. “Interactions between normal and transformed epithelial cells: their contributions to tumourigenesis”, *Int J Biochem Cell Biol* 43(4), pp.496-503, 2011

## 発表論文リスト

1. 塚田裕也, 岩堀祐之, 舟橋健司, 上田潤, 岩本隆司, “CNN 特徴量を利用した明視野画像からの細胞核抽出”, 第 42 回東海フuzzy研究会予稿集, 2017.
2. Yuya Tsukada, Yuji Iwahori, Kenji Funahashi, Mami Jose, Jun Ueda, Takashi Iwamoto, “Extraction of Cell Nuclei using CNN Features”, *Procedia Computer Science*, Elsevier, Vol.112, Pages 1633-1640, 2017.