

対話型遺伝的アルゴリズムを用いた角膜内皮細胞における 専門家の正常・異常判断基準抽出システムの構築

Construction of System for Experts in Corneal Endothelial Cells to Extract Benchmarks of Normal and Abnormal Conditions Using interactive Genetic Algorithm(iGA)

上堀 聖史*¹ 廣安 知之*² 横内 久猛*²
Kiyofumi UEHORI Tomoyuki HIROYASU Hisatake YOKOUCHI

*¹同志社大学大学院生命医科学研究科

Graduate School of Life and Medical Sciences, Doshisha University

*²同志社大学生命医科学部

Department of Life and Medical Sciences, Doshisha University

Experts who are working on cell biology such as corneal endothelial cells judge status of cells using subjects of experts. However, experts do not know which feature of cell images affect to their decision. When these features are clear, values of these features are derived from cell images automatically and these values are illustrated to experts. In this paper, we construct a system that extracts the feature of cell images that influence to judgments of experts was developed. In this system, virtual cell image is created and this image is shown to users. Then users choose the images which are similar to the real good images. Then, the Paired Comparison interactive Genetic Algorithm (PC-iGA) is used to create the virtual cell image which is very close to the real good image. Through this operation, the feature is extracted. We attempted a preparatory evaluation experiment by an agent. Then it is turned out that this system can extract the feature of images which is affect to experts.

1. はじめに

近年、病気や機能不全に陥った組織や臓器を再生する再生医療が発展しており、角膜内皮における再生医療もそのうちの1つである。角膜は上皮層、ボーマン膜、実質層、デスメ膜、および内皮層の5層から構成され、内皮層に存在する角膜内皮細胞は、角膜の透明性維持に必須である [1, 2, 3]。

現在の角膜内皮における再生医療では、培養角膜内皮シート移植が実施されている [4, 5]。この方法は、まずドナー角膜より採取した角膜内皮細胞を *in vitro* で培養することで増殖させる。その後、増殖させた培養細胞をコラーゲンシート上に播種し、患部に移植する。細胞を培養する際に、専門家は目視による主観的判断で培養の評価を行っている。細胞を増殖させる、正常な角膜内皮細胞は六角形の均一な大きさが整列することを考慮すると、培養の評価項目として細胞数、細胞面積の偏差、形状などが考えられる。しかし先に述べたように、専門家は主観的判断により評価を行っており、実際には培養時における細胞の状態を判断する評価基準が明確になっていないのが現状である。よって、専門家が判断する際の、上記の評価基準を調査するのが課題である。

本研究では、専門家の角膜内皮細胞における正常状態および非正常状態の判断基準を抽出することを目的としている。この際、角膜内皮細胞における、専門家に内在する培養時の評価項目を抽出する必要がある。そのため、状態判断に用いる疑似角膜内皮細胞画像、および最適化手法の1つである対話型遺伝的アルゴリズム (interactive Genetic Algorithm:iGA) を用いたシステムを生成した。このシステムは、専門家の判断に基づいて疑似角膜内皮細胞画像のもつ特徴が変化する。結果として、専門家の判断に即した特徴をもつ疑似角膜内皮細胞画像を生成する。本稿では、疑似角膜内皮細胞画像の生成を含む本システム概要、およびエージェントによるシステムの評価実験を

連絡先: 上堀 聖史, 同志社大学大学院 生命医科学研究科
医情報学専攻, 京都府京田辺市多々羅都谷 1-3, 0774-65-6924, kuehori@mis.doshisha.ac.jp

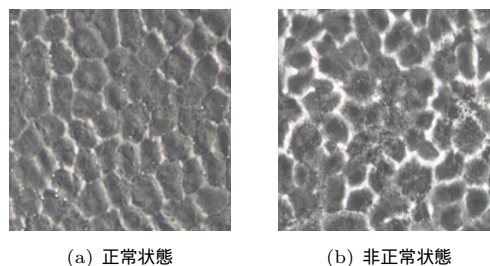


図 1: 培養角膜内皮細胞画像

行った結果について述べる。

2. 疑似角膜内皮細胞画像の生成

本システムには、様々な特徴をもち、かつ専門家の判断に基づいて豊富な特徴を表現できるだけの角膜内皮細胞画像が必要とされる。実画像は有限であるため、あらゆる特徴を網羅するのは困難である。様々な特徴をもつ画像を表現するためには、実細胞画像とする疑似する細胞画像を作成することが有用であると考えられる。疑似画像ではパラメータを制御できるため、角膜内皮細胞のあらゆる状態をシミュレートすることが可能である。角膜内皮細胞は、実際の培養細胞画像である図1のように、多角形が整列した形態、または円形に近い形状が整列した形態をとる。これらの形態をもつ図を表現する方法として、ポロノイ図が適している。よって、ポロノイ図を用いることにより、疑似の培養角膜内皮細胞画像を生成することが可能であると考えられる。このポロノイ図を用いて細胞の増殖・分化に対する数理モデルを構築する研究は存在する [6]。以下、疑似細胞画像の生成方法および生成結果について述べる。

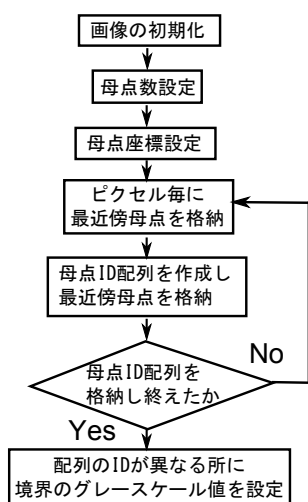
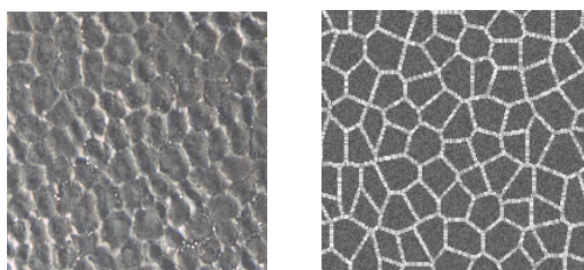


図 2: 疑似細胞画像生成のフローチャート



(a) 実画像 (b) 生成した疑似画像

図 3: 実画像と生成した疑似画像

2.1 生成アルゴリズム

ポロノイ図を利用した疑似角膜内皮細胞画像の生成アルゴリズムを図 2 に示す。ポロノイ図とは、平面上に与えられた任意の点集合の中で、平面上の点が点集合の中のどの点に最も近いことによって平面上の領域をいくつかの小領域に分割した図である [7, 8]。最初に、画像を任意のグレースケール値で初期化する。母点数、母点座標を任意に設定する。次に、画像サイズと同じ長さの母点 ID 配列を作成し、各ピクセルの最近傍母点を格納する。この母点 ID を基に、ID が異なる近接に任意のグレースケール値を設定する。このグレースケール値は細胞膜に相当する部分である。以上の手順により画像を生成する。

2.2 生成結果

生成した疑似角膜内皮細胞画像を図 3(b) に示す。図 3(a) は実際の培養角膜内皮細胞画像である。画像サイズを 500×500 で生成したものを、一部切り取った画像である。六角形が並ぶようなポロノイ図が生成するよう母点を配置し [9]、その座標を起点とし、ランダム値によって変動させた。これは、正常とされる角膜内皮細胞が、六角形が整列した構造をとることを考慮したためである。図 4 は、六角形が整列するような母点の配置を示している。また、現段階では細胞の色は考慮していないため、疑似細胞画像はグレースケール画像で生成した。目視の評価ではあるが、実際の培養角膜内皮細胞とおおよそ類似した細胞画像を生成できた。

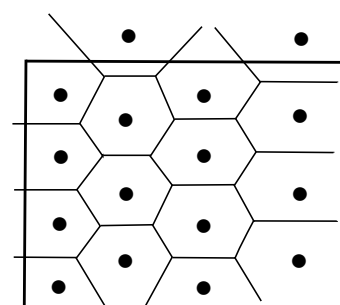


図 4: 六角形整列のポロノイ図の母点配置

表 1: 設計変数

設計変数	設定方法
母点変動倍率	-63 ~ 63 のランダム値を -1 ~ 1 の実数値に変換
母点数	0 ~ 255 のランダム値を 2 倍し 100 を加える

3. 一対比較評価に基づく iGA

対話型進化計算法 (Interactive Evolutionary Computation: IEC) の一つである iGA は、遺伝的アルゴリズム (Genetic Algorithm: GA) の処理のうち、評価の部分人間が行う事で解探索を行う。人間の印象や好みのような数式化できない問題を、人間の感性を用いて評価できる [10]。専門家における判断基準も同様に数式化できない問題であり、本手法が適したものである。

本研究では、iGA のうち、トーナメント方式による一対比較を用いた対話型遺伝的アルゴリズム (Paired Comparison interactive Genetic Algorithm: PC-iGA) を採用した [11]。一対比較評価とは、評価する二つの個体を対象に、どちらがより優れているかを比較評価する方法である。この評価方法においては、一度の評価で二つの個体の善し悪しを判断するのみであり、ユーザの評価負担は軽減できる。また、トーナメント方式では、解候補数が n 個の場合であると、評価回数は $n - 1$ 回である。これは、二者択一の投票方式と比較すると十分少ない。単なる二者択一の投票方式では、個体数が n のとき、評価回数は $n(n - 1)/2$ 回となる。ゆえに、トーナメント方式を採用することによっても、ユーザの評価負担を軽減できる [12]。

トーナメント方式による PC-iGA では、始めに解候補数に応じたトーナメント木を作成し、一般的なトーナメント方式同様、勝ち、負けを判定する。このとき決定した勝敗に基づいて遺伝的操作を適用する。PC-iGA では、一回戦から決勝戦まで、次戦で対戦する解候補同士を親として交叉し、生成された子個体に突然変異を行う。この解候補を、各親個体の敗者となった個体と置き換える。これらの処理を決勝まで行い、1 世代とする。優勝した個体は、エリート個体として次世代に引き継ぐ。決勝で敗者となった個体は、優勝した個体に突然変異を行った個体に置き換わる。図 5 は、PC-iGA のフローチャートを示している。

設計変数は、図 6 のように、疑似画像における六角形生成母点の座標からの変動の倍率および母点数とした。設計変数に

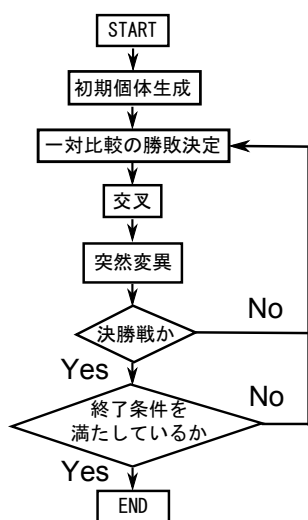


図 5: PC-iGA のフローチャート



図 6: 設計変数

おける母点変動倍率, および母点数の設定を表 1 に示す.

4. 提案システム

図 7 に, 前章で述べたアルゴリズムを用いたシステムのインターフェースを示す. 本システムの画像は, 生成した疑似角膜内皮細胞画像である. 図 7 の右端の画像は, 前世代までのエリート個体であり, 左端および中央の画像が一対比較の対象となる画像である. 始めにスタートボタンを押すと左端および中央に画像が表示される. ユーザは, どちらか一方の画像を選択する. 例えば, 正常な状態の判断基準を抽出するという目的の場合, ユーザは画像を比較し, 正常な状態に近いと判断した画像を左右のボタンを押すことで選択する. その後, スタートボタンを押すと, トーナメント木における次戦の画像が表示される. トーナメント木における最終の評価を終えて 1 世代が終了すると, エリート個体が右端に表示される. 以上のようにユーザは, スタートボタンと左右どちらかのボタンを押す操作を交互に繰り返す. この操作を行っていくことで, 個体のもつ特徴が, ユーザの判断基準に即したものに近似していく. 各世

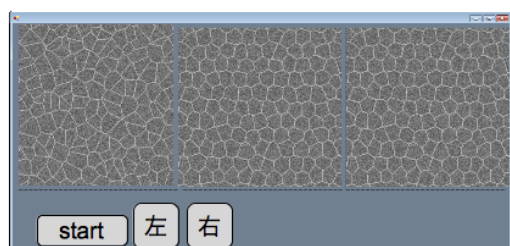


図 7: 本システムのインターフェース

表 2: 本 iGA におけるパラメータ

各種パラメータ	値と方法
個体数	8
交叉率	1.0
突然変異率	0.05
遺伝子長	20
交叉方法	二点交叉

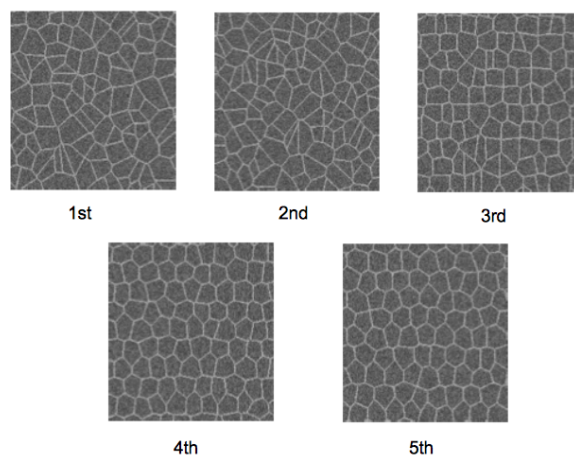


図 8: 5 世代で生成されたエリート個体

代のエリート個体を解析することで, ユーザが評価する特徴の項目を抽出する. 現状では, 疑似細胞画像における細胞数, 細胞の円形度 SD, 細胞面積 SD の 3 つの特徴量を解析することが可能である.

5. 予備評価実験

本システムにより, システムの動作確認を含め, 判断基準が抽出可能であることを確認するための評価実験を行った.

5.1 実験目的および方法

本実験では, エージェントが「細胞面積の標準偏差 (SD) が小さいものが正常状態である」という判断基準を所持していると仮定する. このエージェントのもつ判断基準が抽出できるかを確認する. 第 1 章で述べたように, 角膜内皮細胞の培養時における状態判断の評価項目としては細胞数, 大きさの偏差, 形状などが主に挙げられる. エージェントのもつ判断基準を抽出するため, 他の特徴が示す値に関わらず, 細胞面積の SD が小さい値を示した画像を常に選択するという方法をとる. トーナメント方式に従って, 5 世代を 1 試行行った. 本 iGA におけるパラメータを表 2 に示す.

5.2 実験結果

図 8 は, 5 世代までにおける各世代のエリート個体を示している. 各世代のエリート個体における細胞数, 円形度 SD, 細胞面積 SD の変移を図 9, 変移における値を表 3 に示す. 図 9(c) において, 世代の進行に伴い, 領域面積 SD が常に小さくなる単調減少の傾向を確認できた. (a) において, 細胞数の変移は 5 世代終了時まで規則性はなく, 一定の傾向は見られなかった. さらに (b) において, 円形度 SD の変移は 4 世代ま

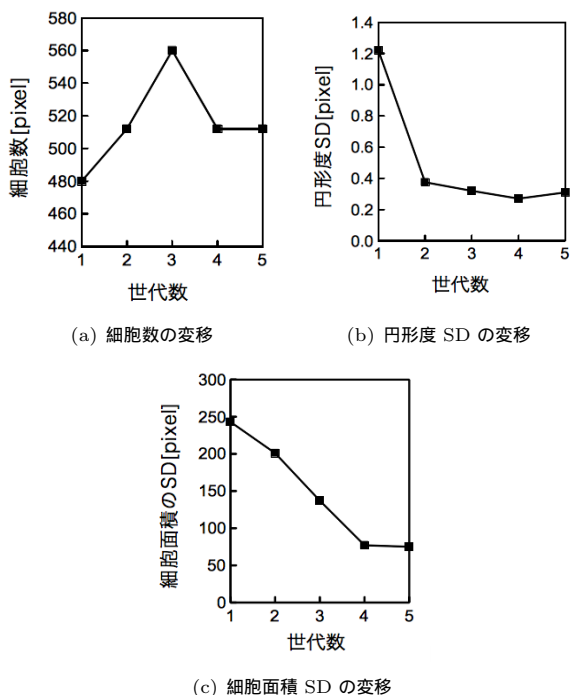


図 9: エリート個体における各特徴量の変移

表 3: 図 9 が示す値

特徴量 [pixel]	1st	2nd	3rd	4th	5th
細胞数	480	512	560	512	512
円形度 SD	1.2	0.38	0.32	0.27	0.31
細胞面積 SD	243	201	137	77	75

で単調減少したが、5 世代目において増加したため、一定の傾向は見られなかった。以上により、細胞面積 SD の変移においてのみ、5 世代終了時まで一定の傾向を確認した。本実験方法では、細胞面積 SD にのみ一定の傾向が得られることが予想されていた。したがって、本実験によりエージェントのもつ判断基準を抽出できたと言える。

6. まとめ

現在の角膜内皮における再生医療では、細胞を *in vitro* で培養し、播種したコラーゲンシートを患部に移植する培養角膜内皮シート移植が行われている。その際の培養の評価は、専門家による主観的判断により与えられる。しかし、実際には細胞のどのような特徴を項目として判断しているのが明確になっていないというのが現状である。本研究では、培養角膜内皮細胞の正常状態・異常状態における判断基準を、専門家より定量的に抽出するシステムを構築する。本システムの要件は、豊富な特徴を表現できるだけの角膜内皮細胞画像、および専門家の判断を学習するアルゴリズムである。システム要件の前者においては、培養角膜内皮細胞画像がポロノイ図に近似していることに着目し、離散ポロノイ図を用いて疑似の培養角膜内皮細胞画像を生成した。目視による評価ではあるが、実際の培養角膜内皮細胞画像とおよそ類似した細胞画像を生成できたことを示し

た。システム要件の后者については、専門家の判断基準のような数式化できない問題を対象とするため、iGA によるアルゴリズムを用いた。本手法では一対比較評価によるトーナメント方式を用いた iGA を採用した。

以上の要件を満たすシステムを構築し、エージェントによる予備評価実験を行った。実験結果として、あらかじめ仮定したエージェントの判断基準を、本システムにより抽出できたことを示した。今後、さらに他のパラメータを考慮した疑似角膜内皮細胞画像を利用可能にし、本システムを用いて専門家による実験を実施することを課題としている。

参考文献

- [1] Kazuo TSUBOTA and Shin HATO. Corneal Disease and Regenerative Medicine, TRENDS IN THE SCIENCES, Vol. 15, No. 7, pp. 8-13, 2010.
- [2] 古岡 良雄, 中村 維男, 重井 芳治. ヒト角膜内皮細胞画像の計算機処理. 電子情報通信学会論文誌, Vol. 65, No. 11, pp. 1451-1450, 1982.
- [3] 荒木 博子. 培養角膜内皮細胞に対する圧力負荷の影響. 東京女子医科大学学会, Vol. 63, No. 3, pp. 239-246, 1993.
- [4] 原口 裕次, 清水 達也, 大和 雅之, 菊池 明彦, 岡野 光夫. 細胞シート工学を用いた組織再構築および再生医療への応用. 日本再生歯科医学会誌, Vol. 2, No. 2, pp. 83-92, 2004.
- [5] 西田 幸二. 角膜の再生医療. 東北医学雑誌, Vol. 118, No. 2, pp. 117-122, 2006.
- [6] 堀田 徳子, 松本 慎也, 加川 友紀, 谷口 英樹, 常田 聡. 細胞陰窩における細胞増殖分化の時空間ダイナミクス. 数理解析研究所議事録, Vol. 1663, pp. 188-193, 2009.
- [7] 淵田 孝康, 鹿嶋 雅之, 中村 博文, 森 邦彦, 村島 定行. 逐次加法による 3 次元離散ポロノイ図の作成と自己組織化特徴画像への応用 (パターン認識). 電子情報通信学会論文誌, Vol. 87, No. 2, pp. 387-398, 2004.
- [8] 渡邊 貴史, 村島 定行. 2 次元離散ポロノイ図を $O(1)$ の計算時間で描く方法. 電子情報通信学会論文誌, Vol. 79, No. 3, pp. 114-122, 1996.
- [9] 神田 毅, 杉原 厚吉. 最小 2 乗法によるポロノイ図あてはめ. 数理解析研究議事録, Vol. 1297, pp. 125-135, 2002.
- [10] 織田 博子, 三木 光範, 和氣 早苗, 森下 千春, 廣安 知之. 対話型遺伝的アルゴリズムを用いたサイン音生成システム (OS7 感性和設計 (II), 未来社会を支えるものづくりとひとづくり (設計・システムから). 設計工学・システム部門講演会講演論文集, Vol. 2006, No. 16, pp. 35-38, 2006.
- [11] 渡辺 芳信, 吉川 大弘, 古橋 武. 一対比較に基づく対話型遺伝的アルゴリズム. 情報処理学会研究報告, Vol. 82, No. 2, pp. 69-72, 2007.
- [12] 竹之内 宏, 徳丸 正孝, 村中 徳明. 2 点嗜好法を適用した複数参加型トーナメント方式を用いた対話型遺伝的アルゴリズム. Vol. 23, No. 1, pp. 38-53, 2011.