

APSAM Imaging Technologyのご紹介

2022年3月16日



APSAM Imaging 企業概要

概要

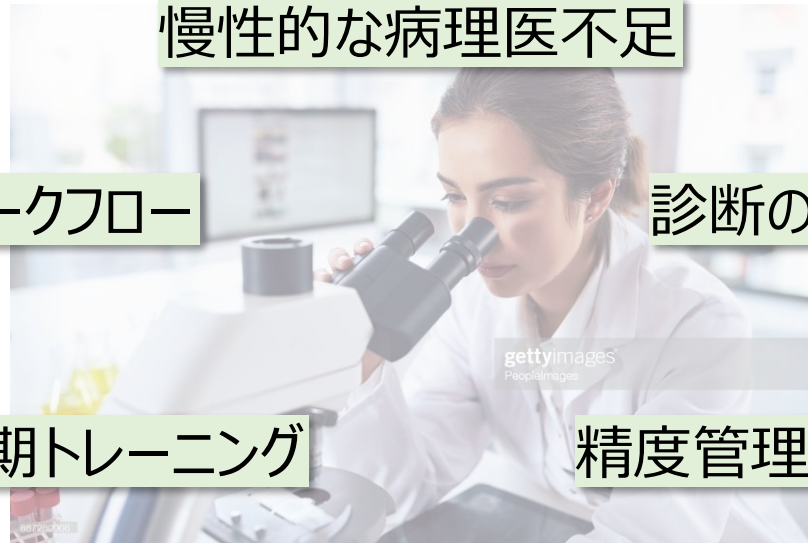
商号	株式会社APSAM Imaging
設立年月日	2019年4月8日
本社所在地	大阪府吹田市山田丘2番8号 大阪大学テクノアライアンスC棟 C803
事業内容	病理デジタル画像の診断支援ソフトウェアの開発
資本金	10百万円（新株予約権を含まない）
取締役	高橋進、中根和昭、藤森朝詩（360ipジャパン株式会社）

沿革

- 2016年10月 • 「病理診断に現れる組織画像解析法の事業化」が国立研究開発法人科学技術振興機構（JST）の大学発新産業創出プログラム（START）に採択
- 大阪大学医学系研究科山本浩文教授のもと、事業化に向けた研究開発、準備を開始
- 2019年4月 • STARTプログラム終了後、株式会社APSAM Imagingを創業
- 2019年8月 • 大阪大学吹田キャンパス内テクノアライアンス棟に本社移転
- 2019年10月 • 360ipジャパンファンド1号投資事業有限責任組合よりシード出資を獲得
- 2020年1月 • 「位相幾何学的手法によるクロマチンパターンの解析の研究」が国立研究開発法人 新エネルギー・産業技術総合開発機構（NEDO）の「研究開発型ベンチャー支援事業／シード期の研究開発型ベンチャーに対する事業化支援」プレSTS事業に採択

ホモロジープロファイル法^{*1}により病理診断の慢性的な課題にアプローチ

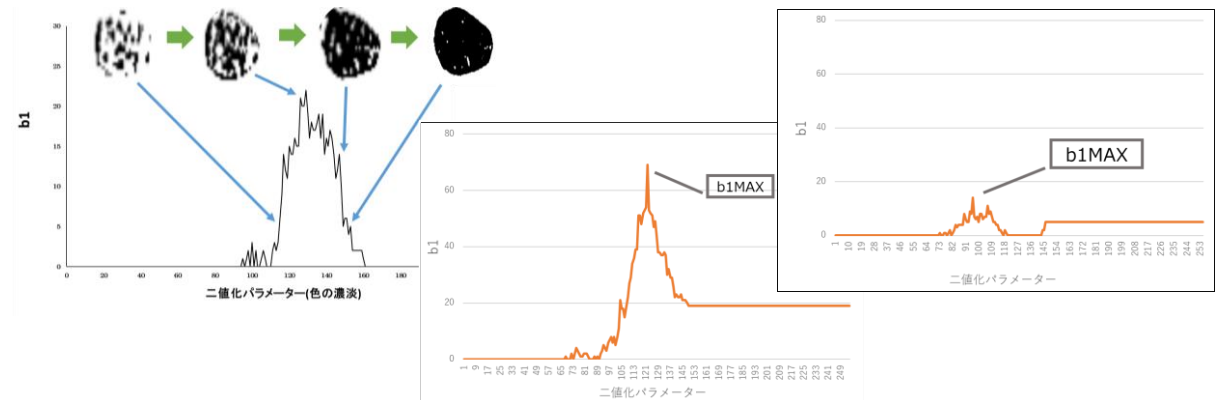
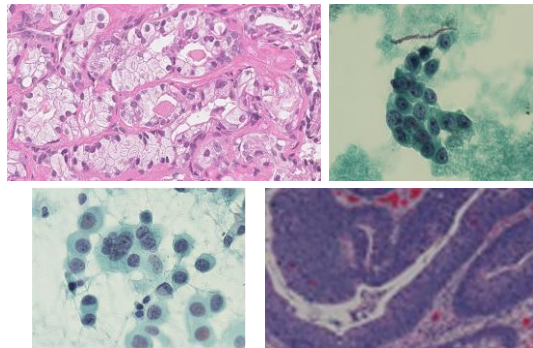
病理診断の課題



→ 診断品質と経済性のバランスが取れない状態
(慢性的な赤字体質)

ホモロジープロファイル法:

“病理画像” → “バイタルデータ” (数値) に変換。診断の効率化・診断技術の均てん化を実現



「がん病変の領域」をいかに見つけるか

1. がんに固有の特性 「接触疎外の喪失」

正常な細胞は接触すると成長を停止するが、がん化すると成長が止まらなくなる。

https://en.wikipedia.org/wiki/Contact_inhibition

2. 癌性病変を検出する方法

がんの領域は「接触疎外の喪失」状態にあるため、「単位面積あたりの接触度が高い」。

→ 「接触密度の高い場所を抽出すると、そこにがん領域が含まれる」

3. 接触の程度をどのように定量化するか？

位相幾何学の解析法（オイラーの公式）を、病理画像・CT画像を含む診断用画像に適用可能なアルゴリズムとして開発。

*オイラーの公式（点数、面数、辺数の関係）

*図形のつながりの程度をb0 (連続的な塊)、b1(穴)の数により解析

Euler's formula

$$v(\text{vortex}) - e(\text{edge}) + f(\text{face}) = 1(\text{constant}).$$

 余計な情報を落とし、単純化することで、**図形の本質（特徴量）**を抽出。

* 病理医の診断感覚に近い情報（特徴量）を抽出可能となった。

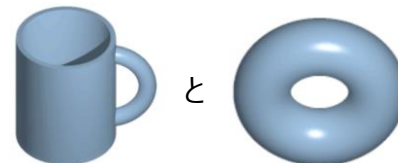
$b0=1, b1=0$



$b0=1, b1=1$



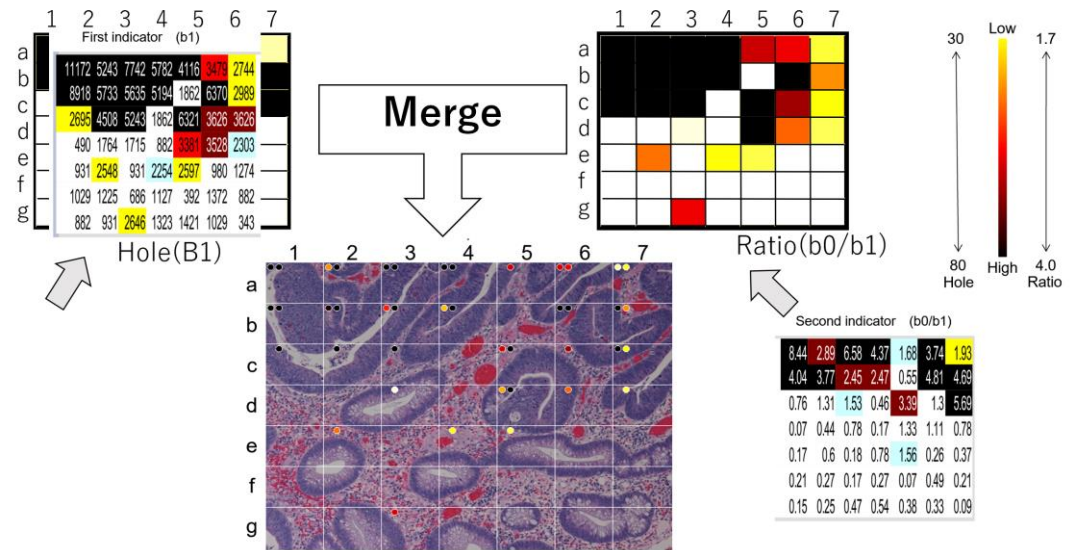
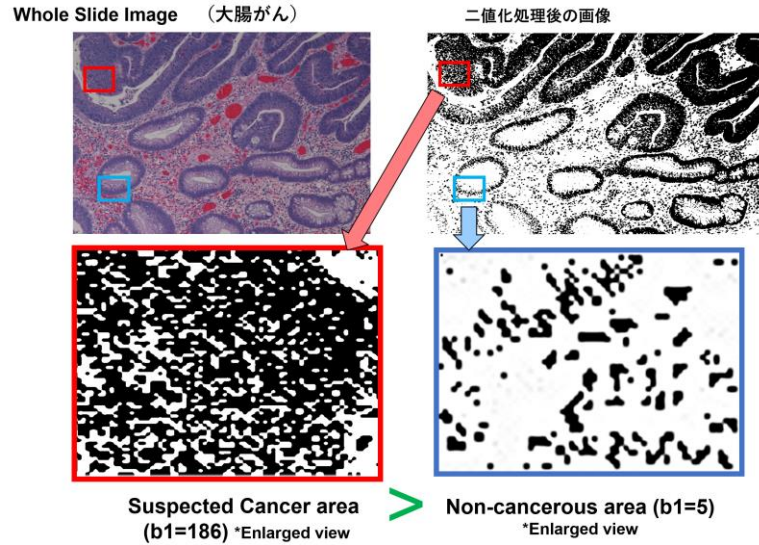
同じもの($b0=1, b1=1$)



ALBERT と **ALBERT**

APSAMテクノロジーの応用例

病理組織診断への応用 大腸がんの検出

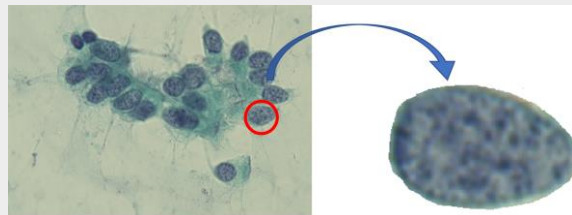


病理細胞診断への応用 肺がんの鑑別

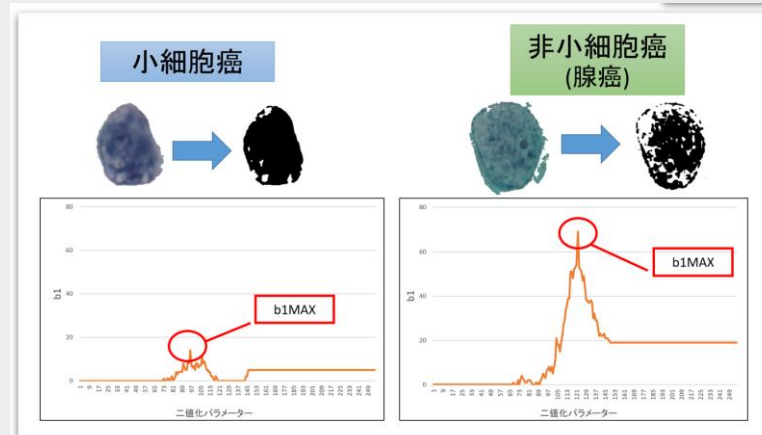
ホモロジープロファイル法を用いた
肺小細胞癌と肺非小細胞癌の鑑別

大阪はびきの医療センター病理診断科¹, 大阪大学医学部保健学科分子病理²

飯田健斗¹, 大西雅子¹, 中根和昭², 梶尾健太¹, 岩崎真衣¹, 上田佳世¹, 山本浩文², 河原邦光¹



* 細胞核内のクロマチン解析技術



ホモロジープロファイル法により病理診断の慢性的な課題にアプローチ

従来の“職人芸・暗黙知”による読影・診断に、

“バイタルデータ・数値” (=細胞／組織構成要素等の接触度合) 指標を取り入れる



従来の病理診断

- 定性的な特徴による病変の診断
- 長年のトレーニングによる知見・経験
- 染色（前処理）のバラツキによる標準化の難しさ
- 比較的長い診断フロー



ホモロジープロファイル法に基づく診断

- 客観的な数値（接触度合）による所見
- エビデンス（閾値）によるトレーニング
- 二値化（白黒画像）により、染色に影響されない
- 診断業務の効率化

ホモロジープロフィール法：医療現場での有用性にフォーカス

AI：判断結果を提供 がんの検出支援

① 学習データに基づく（左右される）判断結果

病理分野は、“Ground Truth”（正解データ）自体が分かれる。
“グレーゾーン”も存在。



② 解析結果の理由はBlack Box

- ・“医師の患者説明”を支援することは困難
- ・そもそも診断の境界がはっきりしないケースがある

③ 高価格なシステム（学習データ、SW開発、HW）

- 米Paige社（調達資金 \$220M）：開発コスト試算 - ¥80億
- 10万枚以上の症例画像 + アノテーション
 - AI学習、システム開発
 - HW: スーパーコンピューター

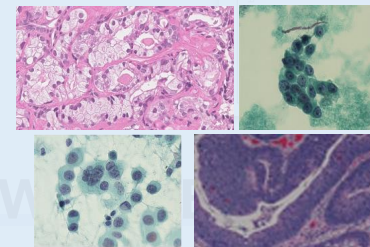
ホモロジープロフィール法：“バイタルデータ”を提供

APSAM Imaging Vision：“測定値”による診断支援

病理診断ワークフローの革新

病理画像の数値化／構造化（APSAM）

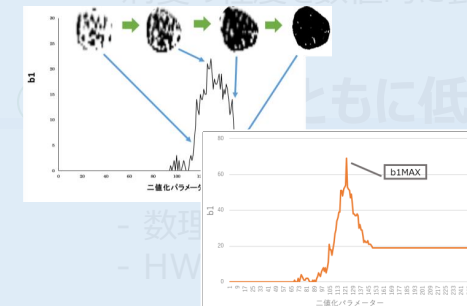
+ 診断基準の確立（病理医と協業）



直感・経験に基づく
診断・治療方針

② W...析アルゴリズム

- ・アルゴリズムにより、解析結果の...説明が可能
- ・病変の程度を数値的に表現、「あいまい」な例を「あいまい」とアウトプットできる



データをリンク



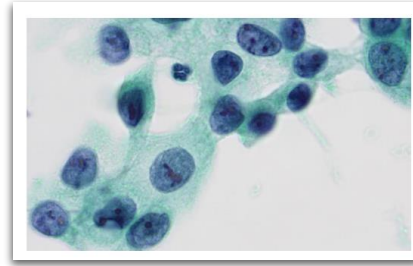
治療結果・エビデンスに基づく
診断・治療方針

予後管理（予測）の変革

病理医



診断結果



所見情報：
定性データ

治療方法・治療薬

予後データ



定量データ

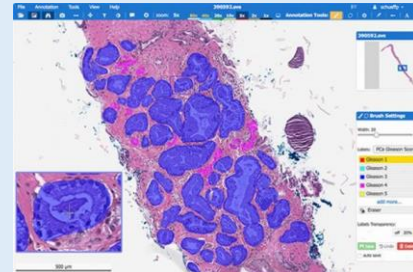


定量データ

診断支援AI



IBEX

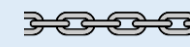


所見情報：
定性データ

画像の特徴と定量データのリンクが困難



定量データ



定量データ

バイオマーカー
(HP法)



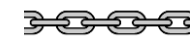
	b1Max	b1Max/ns ²
	89	0.034
	88	0.018
	113	0.023
	120	0.033
	64	0.023

客観的な（病理医以外も解釈可能な）予後情報の構築が可能
→ AI技術では追従不可

所見情報：
定量データ



定量データ



定量データ

F I N

御静聴ありがとうございました。

Back up

日本臨床細胞学会発表 '21年11月 - 大阪大学医学部 / 大阪はびきの医療センター

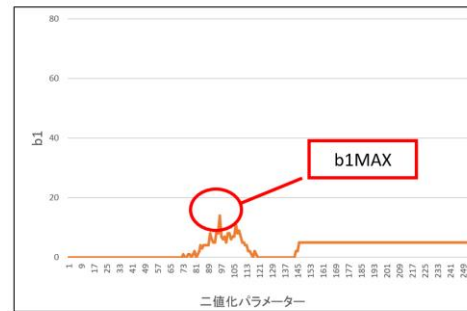
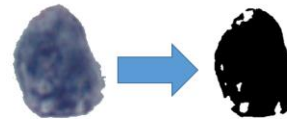
ホモロジープロファイル法を用いた
肺小細胞癌と肺非小細胞癌の鑑別
大阪はびきの医療センター病理診断科¹, 大阪大学医学部保健学科分子病理²

飯田健斗¹, 大西雅子¹, 中根和昭², 梶尾健太¹, 岩崎真衣¹, 上田佳世¹, 山本浩文², 河原邦光¹

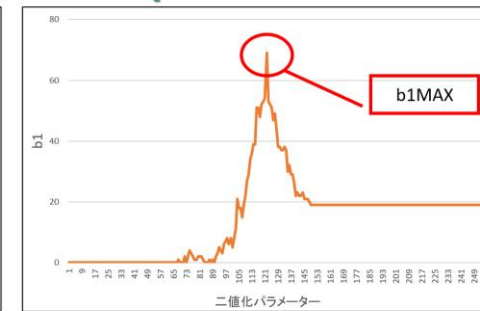
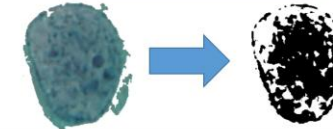
対象と方法

- ・2017年～2021年の間に提出された呼吸器細胞診検体のうち、病理組織検体で組織型が判明した小細胞癌42症例、非小細胞癌69症例(腺癌39例、扁平上皮癌30例)を対象とした。
- ・対象とした細胞診検体は組織捺印、超音波気管支鏡穿刺吸引法(EBUS-TBNA)、器具洗浄液、喀痰
- ・1症例につき数個の腫瘍細胞を対物100倍の油浸レンズにて撮影し、それぞれの画像をホモロジープロファイル法を用いて解析した。
- ・得られた結果の平均値を代表値とし、マンホイットニーのU検定を用いて解析を行った。
- ・システム光学顕微鏡: BX43(OLYMPUS)
- ・顕微鏡用デジタルカメラ: Visualix Pro2Metrics(Visualix)

小細胞癌



非小細胞癌 (腺癌)



結果

小細胞癌

n = 42

中央値	四分範囲
28.80	24.5-34.1
平均値	標準偏差
28.95	7.62

非小細胞癌

n = 69

中央値	四分範囲
50.20	40.4-67.4
平均値	標準偏差
54.78	23.67

カットオフ	感度	特異度	p値
36	88.1%	85.5%	<0.001

考察

短所

- ・写真の条件が厳しい
- ・油浸レンズを用いた対物100倍の写真が必要

長所

- ・核クロマチンが定量的に解析可能
- ・知識や経験に左右されない客観的情報
- ・二値化処理により染色に影響されない

ホモロジープロフィール法の実績 (2/2)

①認知 & KOL/パートナー開拓 → ②実証 → ③製品化のステップにて市場アプローチ

Step 1: 認知 & KOL/パートナー開拓

論文 (8件)

- Homology analysis detects topological changes of Iba1 localization accompanied by microglial activation, Sawano T, Tsuchihashi R, Morii E, Watanabe F, Nakane K, Inagaki S, *Neuroscience* volume 346, issue, pp. 43 – 51 2017.
- Homology-based method for detecting regions of interest in colonic digital images, K.Nakane, A.Takiyama, S Mori, N.Matuura, *Diagnostic Pathology* 2015, 10:36 2015.
- Fast and Accurate Tumor Segmentation of Histology Images using Persistent Homology and Deep Convolutional Features, Qaiser T, Taniyama D, Epstein D, Nakane K, Sakamoto K, Rajpoot N, Yee-Wah Tsang, *Medical Image Analysis*, Volume 55, Pages 1-14 2019.
- Automated gleason grading on prostate biopsy slides by statistical representations of homology profile, Yan C, Nakane K, Wang X, et al. *Comput Methods Programs Biomed.* 2020;194:105528.
- Homology-Based Image Processing for Automatic Classification of Histopathological Images of Lung Tissue, Nishio M, Nishio M, Jimbo N, Nakane K. *Cancers (Basel)*. 2021;13(6):1192.
- Automated prediction of emphysema visual score using homology-based quantification of low-attenuation lung region, Nishio, Mizuho et al. *PLoS one* vol. 12,5 e0178217. 25 May. 2017,
- Homology-based radiomic features for prediction of the prognosis of lung cancer based on CT-based radiomics, Kadoya N, Tanaka S, Kajikawa T, et al. *Med Phys.* 2020;47(5):2197-2205.
- Application of the homology method for quantification of low-attenuation lung region inpatients with and without COPD, Nishio M, Nakane K, Tanaka Y. , *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2016 Sep 6;11:2125-2137.

Diagnostic Pathology 2015 Best Paper Award 受賞 (2016)

Available online at www.sciencedirect.com

ELSEVIER ScienceDirect Procedia Computer Science

Procedia Computer Science 90 (2016) 119 – 124

International Conference On Medical Imaging Understanding and Analysis 2016, MIUA 2016, 6-8 July 2016, Loughborough, UK

Persistent Homology for Fast Tumor Segmentation in Whole Slide

Medical Image analysis掲載 (2019)

Medical Image Analysis 55 (2019) 1–14

Contents lists available at ScienceDirect

ELSEVIER Medical Image Analysis journal homepage: www.elsevier.com/locate/media

Fast and accurate tumor segmentation of histology images using persistent homology and deep convolutional features

Talha Qaiser^a, Yee-Wah Tsang^b, Daiki Taniyama^c, Naoya Sakamoto^c, Kazuaki Nakane^d, David Epstein^e, Nasir Rajpoot^{a,b,f,*}

^aDepartment of Computer Science, University of Warwick, UK
^bDepartment of Pathology, University Hospitals Coventry and Warwickshire, UK
^cDepartment of Molecular Pathology, Hiroshima University Institute of Biomedical and Health Sciences, Japan
^dGraduate School of Medicine, Division of Health Science, Osaka University, Japan
^eMathematics Institute, University of Warwick, UK
^fThe Alan Turing Institute, UK