

修士論文

対話型遺伝的アルゴリズムを用いた  
専門家が良好と判断する  
角膜内皮細胞画像生成システムの構築

同志社大学大学院 生命医科学研究科  
医工学・医情報学専攻 医情報学コース  
博士前期課程 2013年度 1019番

松浦 秀行

指導教授 廣安知之教授

2015年1月23日

## Abstract

In recent years, the development of regenerative medicine has enabled experts to reproduce diseased or dysfunctional tissue and internal organs. Regenerative includes reproduction of corneal endothelial cells, which are present in the endothelium. Experts evaluate the condition of corneal endothelial cells by visual judgement. However, the accuracy evaluation varies among experts. Therefore, a large-scale system automating cytologic diagnosis is required. In our research, we built the system which generated a corneal endothelium cell image which an expert judges to be good using database and interactive Genetic Algorithm(iGA). The purpose of this system is the establishment of the objective evaluation standard in the cytologic diagnosis. The constructed system shows cell images repeatedly and generates the images which an expert judges to be good. We registered the model cell images with a database beforehand and show them to an expert from database. Moreover, we added a function to produce the image newly when there is the image which fail to fulfill the conditions of parameter level in the database. In evaluation experiment with non-experts, we confirmed that an additional function showed good result from the parameter of the image which non-expert evaluated and the distribution of added images.

# 目次

|     |                                    |    |
|-----|------------------------------------|----|
| 1   | 序論                                 | 1  |
| 2   | 角膜内皮再生医療                           | 2  |
| 3   | 構築システムに必要な機能と応用技術                  | 3  |
| 3.1 | ポロノイ図を用いた角膜内皮細胞のモデル画像の生成 . . . . . | 3  |
| 3.2 | 画像提示のためのデータベースの利用 . . . . .        | 5  |
| 3.3 | 対話型遺伝的アルゴリズムを用いた最適な画像選択 . . . . .  | 5  |
| 4   | 専門家が良好と判断する細胞画像生成システム              | 9  |
| 5   | 一般ユーザによる評価実験                       | 10 |
| 5.1 | 実験概要 . . . . .                     | 10 |
| 5.2 | 評価実験結果 . . . . .                   | 10 |
| 5.3 | 画像生成結果 . . . . .                   | 10 |
| 5.4 | 擬似ユーザを用いたシミュレーション実験 . . . . .      | 11 |
| 6   | 結論                                 | 12 |

# 1 序論

近年、失明の原因となる角膜の病気が増加している。角膜は俗に「黒目」とよばれる部分に相当する光学レンズの役目をもつ透明な組織であり、その組織の一番内側に位置しているのが角膜内皮と呼ばれる組織である。この角膜に関連する病気の治療法の一つとして、ドナー角膜を培養し患者に移植する再生医療が注目されている。この治療では、角膜を培養する必要がある。角膜内皮細胞画像の例を Fig. 1 に示す。この図からもわかるとおり、良好な画像は面積のバラつきが少なく六角形の形をした細胞が多いが、不良な画像は崩れた細胞が多い。現在、この培養状態の評価は専門家が目視による主観的判断で評価している。すなわち、専門家は、角膜内皮細胞の正常性を角膜内皮細胞の細胞の数、細胞面積のバラつき(面積 SD 値)、全体に占める六角形細胞の割合などをパラメータとして採用し判断している<sup>1)2)</sup>。今後、角膜を培養し患者に移植する再生医療を普及させるためには、培養を大規模に行いコストを下げる必要がある。それを実現するためには、この培養状態の判断を専門家の主観的な判断ではなく、客観的な基準を作成し、自動化につなげる必要がある。

これに対して、本研究グループでは、角膜内皮細胞における専門家の客観的な評価基準を確立することを目的とし、その前段階として専門家が良好と判断する細胞画像を抽出するシステムを構築している<sup>3)</sup>。これは、角膜内皮細胞のモデル画像をリアルタイムで生成し、専門家が良好と判断する細胞画像を抽出するインタラクティブなシステムである。このシステムを構築し、複数の専門家が良好と判断とする細胞画像を生成することで、専門家が良好と判断する細胞画像は同一なのか、もしくは同一でないのかが明らかになる。同一であれば、良好と判断する基準に同一の基準があることが示唆され、その基準を抽出することが望まれる。しかし、角膜内皮細胞のモデル画像の生成には非常に時間がかかるため、専門家に画像を提示する間隔が長くなってしまふ。この問題を解決するための手法としては、あらかじめ数多くのモデル画像を生成しデータベースに登録しておき、システムが決定したパラメータ値に近い画像を専門家に提示することが挙げられる。ところがこの手法では、システムが決定したパラメータに最も近い画像を提示しているため、精度を高めたい場所の探索を行うことができない。この問題を解決するために本研究では、システムが決定したパラメータ値に近い画像がデータベースに登録されていない場合、リアルタイムで生成した画像をデータベースに追加し、専門家に画像を提示するシステムを提案する。こうすることにより、専門家への画像提示の時間の高速化を図り、専門家が良好と判断する画像を生成することが可能である。

本論文では、まずはじめに第 2 章で角膜内皮再生医療の現状について述べる。第 3 章では構築したシステムに適用した応用技術について述べ、第 4 章では構築したシステムの概要を述べる。そして最後に第 5 章で一般ユーザを用いた構築システムの評価実験の結果について述べる。

## 2 角膜内皮再生医療

近年、高齢化やコンタクトレンズ装用者が増加するとともに、白内障や角膜炎を発症する人が増加している。これらは主に角膜に関係のある病気である。角膜は俗に「黒目」とよばれる部分に相当する光学レンズの役目をもつ透明な組織であり、角膜上皮層、ボーマン層、角膜実質層、デスメ膜、角膜内皮層の5層から成る。そして、その組織の一番内側に位置しているのが角膜内皮である。角膜内皮は、六角形をした角膜内皮細胞が高い密度で並んでおり、敷石状に規則的に配列された構造をしている。その数は22-28億個ともいわれている。ヒトの角膜内皮細胞は一度障害されると再生せず、障害された部分は周りの内皮細胞が面積を拡大して補う。角膜内皮細胞は角膜内の水分含有量を一定に保ち角膜の透明性を維持したり、角膜全体への栄養と酸素を供給するなど眼において重要な役割を果たしている。

角膜内皮は障害されると再生されないため、ダメージを受けた角膜を回復させるためには角膜を移植するしかない。よって、アイバンクから提供される亡くなったヒトの角膜を移植することが今までの主な手法である。角膜移植では血管がないため、拒絶反応が臓器移植よりも比較的少ないと言われており、これにより短い時間、かつ高確率で移植を行うことができている。しかし、必要とされている角膜の数に対してアイバンクのドナーの数が絶対的に不足していることが、大きな問題となっている。現在の再生医療では、ヒト角膜内皮細胞は生体内で増殖はしないが、試験管内では若干増殖することが分かっているため、培養角膜内皮シート移植が開発されている。この方法は細胞をコラーゲンシート上に播種し患部に移植するといったものである。この方法は患者自身の細胞を用いるため拒絶反応も起きないが、この方法は開発されて間もないので、安全性と経済性の改良が検討課題となっている。その角膜内皮細胞の正常性を判断するパラメータとしては、角膜内皮細胞の細胞数、細胞の面積SD値、六角形細胞数の割合がある。面積SD値とは、細胞面積のバラつきを示す。現在、専門家は前述の三つのパラメータを指標として主観的な判断で細胞が良好か不良かを判断している。しかし、そういった判断基準は専門家によって異なり、より正確な診断をするためには客観的な診断材料が求められる。

### 3 構築システムに必要な機能と応用技術

本研究で構築したシステムは、ユーザが良好と判断する細胞画像を提示することを目的としている。本システムにおいてユーザが良好と判断する細胞画像を生成するためには、まずユーザに提示する画像が必要である。次に、どの細胞画像をユーザに提示するかを決定するために、それらの細胞画像の情報を保存し、高速に画像を検索できるデータベースが必要である。そして最後に、ユーザに提示し、評価された画像に基づいてユーザが良好と判断する細胞画像を生成するアルゴリズムが必要である。

以下にこれらの三つの要件に対して適用した手法と詳細を記述する。

#### 3.1 ボロノイ図を用いた角膜内皮細胞のモデル画像の生成

本システムで提示する画像には、事前に用意した大量の角膜内皮細胞のモデル画像を使用した。専門家の判断基準を抽出するには多様な細胞画像を提示する必要があるため、実際の細胞画像では用意することが困難である。よって、本システムではボロノイ図を用いた角膜内皮細胞のモデル画像を使用した。

ボロノイ図とは、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かによって平面上の領域をいくつかの小領域に分割する図のことである<sup>4)</sup>。ボロノイ図では、2次元の空間上において、母点  $P$  の座標を  $(x, y)$  とし、 $1 \leq x \leq l$ ,  $1 \leq y \leq m$  とする。画面上に  $N$  個の母点  $P_i = (x_i, y_i)$  の集合

$$S = \{P_i | i = 1, 2, \dots, N\} \quad (3.1)$$

とし、 $i$  番目の母点に対するボロノイ領域  $V_i$  は  $P$  と  $P_i$  のユークリッド距離を  $d(P, P_i)$  として、

$$V_i = \{P | d(P, P_i) \leq d(P, P_s); s \in S; s \neq i\} \quad (3.2)$$

と定義される。

本研究においてボロノイ図法を用いた角膜内皮細胞画像のモデル生成では、まず、領域分割するために母点を複数配置する。この配置した母点の数が生成される細胞の数に相当する。次に、この母点を基にボロノイ分割を行うことにより、画像を領域分割する。その後、細胞の領域内と領域に異なる画素値を割り当てることにより、細胞を模擬する。角膜内皮細胞モデル画像の例を Fig. 2 に示す。また、このモデル画像にラベリング処理を適用することで、細胞のもつパラメータを算出することが可能である。ラベリング処理は、二値化された画像において、白画素の部分、または黒画素の部分にラベルが付加されていない画素を探し、新しいラベルを付加する。連結した画素からさらに四方向(八方向)に画素が連結する場合、同じラベルを付加する操作を繰り返す。このラベリング処理により、同じラベルの白画素(黒画素)の数が細胞サイズ、付加されたラベル数が細胞数として算出できる。また、ラベリング処理後に六角形細胞の占有率も算出できる。ここでは、六角形細胞は頂点を六つ有する細胞と定義する。頂点は、細胞の境界部分において近傍の画素を調べ、

異なるラベルが三つ以上付加されている境界画素を見つけ、その画素を頂点とする。その後、頂点を六つ有する細胞を六角形細胞として算出する。

### 3.1.1 指定したパラメータをもつモデル画像の生成

構築したシステムでは、システムが決定したパラメータ値に近い画像がデータベースに登録されていない場合、リアルタイムで生成した画像をデータベースに追加する。つまり、システムにより決定したパラメータ情報を基に、スレッドプールのリスト情報を更新して新規にモデル画像を生成する手法を適用する必要がある。モデル画像のパラメータは、先に述べた画像生成の方法における細胞の母点の数および配置箇所に依存する。細胞の数においては、モデル画像を生成する初期の段階で配置する母点の数を指定するため、制御する必要はない。モデル画像における細胞の形状や細胞の大きさなどのパラメータにおいては、母点の配置箇所を制御することで、必要とするパラメータをもつモデル画像を生成することが可能となると考えられる。本手法では、専門家が判断基準として主に用いている、細胞の数、細胞面積のバラつき、および全体に占める六角形細胞の割合を制御することを考える。この問題は、必要とするパラメータになるような母点の配置を探索する最適化問題と捉えることができる。この問題を解く手法として、最急降下法<sup>5)6)7)</sup>を適用する。

最急降下法とは、ある目的関数の傾きから関数の最適値を探索する勾配法アルゴリズムの一つである。最急降下法のアルゴリズムは以下の通りである。

(1) 探索の出発点  $x(0)$  を定め、 $k = 0$  とおく。

(2)  $\nabla f(x(k)) = 0$  ならば終了。

違う場合、

$d(k) = -\nabla f(x(k))$  とおいてステップ (3) へ。ただし、 $\nabla f = \frac{\partial f}{\partial x_k}$ 。

(3) ステップ幅を  $a(k)$  とし、次の探索点

$x(k+1) = x(k) + a(k)d(k)$  を定める。

$k = k + 1$  とおいて、ステップ (2) へ。

なお、本問題での目的関数を式 3.3 に示す。入力した面積 SD 値を  $SD_I$ 、六角形細胞率を  $H_I$ 、探索毎に算出した面積 SD 値を  $SD_C$ 、六角形細胞の割合を  $H_C$  とすると、次式のような関数で表される。

$$f(SD, H) = (SD_I - SD_C)^2 + (H_I - H_C)^2 \quad (3.3)$$

$$\min\{f(SD, H)\} \quad (3.4)$$

上の式において細胞数が含まれていないのは、モデル画像を生成する際に、配置する母点の数を設定しているためである。

初期は任意の数の母点をランダムに配置する。一つの母点に対し、 $x$  座標、 $y$  座標それぞれの探索方向を決定する。現在の母点の  $x$ ,  $y$  座標の探索方向を求めるため、まず微分係数  $\partial f/\partial x, \partial f/\partial y$  を算出する。算出した微分係数の正負を確認し、探索方向を決定する。探索

方向が決定した後、ステップ幅 $\alpha$ に微分係数をかけた値分だけ母点の移動をそれぞれの座標において行う。この操作を全ての母点において行い、設定した関数 3.3 式を基に値を算出する。これらの処理を一ステップとし、繰り返し行う。

### 3.2 画像提示のためのデータベースの利用

本システムでは、多くのモデル画像を生成し、ユーザに提示する必要がある。しかしながら、この細胞のモデル画像を作成するためには多くの時間が必要であり、リアルタイムで処理を行うことが難しい。また、画像提示時間の長期化はユーザの疲労に影響し、時間が長くなるほどユーザにも負担となる。そのため本研究では、様々なパラメータ値を持つ画像をあらかじめ生成し、データベースに保存する。ユーザへの画像提示の際には、特定のパラメータ値に近い値を持つ画像をデータベースから探索し、高速化を図る。また、データベースを探索する際に、ある値以内に画像がなかった場合は画像を選択している裏側で画像を生成し、画像を追加する。こうすることにより、ユーザが良好と判断する画像を提示することが可能となる。保存する画像パラメータは細胞数、面積 SD 値、そして六角形細胞率の三つである。

### 3.3 対話型遺伝的アルゴリズムを用いた最適な画像選択

角膜内皮細胞の診断は専門家の主観的評価によるものが大きいため、本システムでは対話型遺伝的アルゴリズム (interactive Genetic Algorithm : iGA) を用いた。iGA は、生物の進化を模倣した遺伝的アルゴリズム (Genetic Algorithm : GA) の評価部分を人間の主観によって行うアルゴリズムであり、遺伝的操作を繰り返し行うことで解の探索を行う手法である<sup>8)9)</sup>。本システムでは、ユーザに画像を 8 枚提示し、その中から良好だと判断する 2 枚を選択する評価方法を採用した。複数枚の画像の中から画像を選択する評価は、点数付けや一対比較に比べ評価がしやすく、ユーザの負担を軽減することができる。本節では、iGA の基礎となる遺伝的アルゴリズム、および対話型遺伝的アルゴリズムについて述べる。

#### 3.3.1 遺伝的アルゴリズム

遺伝的アルゴリズムは、生物の適応進化に関する自然淘汰説に範を得た計算手法であり、生物の遺伝機構を忠実にモデル化している。遺伝的アルゴリズムは適応度による選択のほか、交叉、突然変異などの操作からなる。遺伝的アルゴリズムでは、ある世代を形成しているいくつかの個体の集合を母集団と呼ぶ。また、遺伝的アルゴリズムでは自然界の進化過程と同様に環境への適応度が高い個体が高確率で選択される。そして、その個体に対して交叉や突然変異がある確率で発生することにより次世代の母集団が形成され、各世代の最も適応度が高い個体をエリート個体として採用する。

遺伝的アルゴリズムの基本動作のフローチャートを Fig. 3 に示す。遺伝的アルゴリズムの流れは以下の通りである。

- 初期個体生成

あらかじめ設定した数だけ個体を生成する。

- 評価

各個体に適応度を設定する。

- 選択

生物の自然淘汰をモデル化したもので、適応度にもとづいて個体を増やしたり減らしたりする操作である。代表的な選択の手法として、ルーレット選択やトーナメント選択などがある。

- 交叉

生物が交配によって子孫を残すことをモデル化したもので、個体の一部を入れ替える操作である。交叉は、定められた交叉率に基づいて行われる。優れた個体同士が交叉すると、それぞれの個体の優れた部分解を構成する部分が結合し、より優れた個体が生まれることが期待される。

- 突然変異

生物に見られる遺伝子の突然変異をモデル化したもので、個体の一部を変化させる操作である。選択、交叉のみでは初期母集団内の遺伝子に依存するような限られた範囲の子個体しか生じないため、突然変異によって選択、交叉だけでは生成できない子個体を生成し、個体群の多様性を維持することが必要である。突然変異は突然変異率と呼ばれる定められた確率で起こる。

- 終了判定

あらかじめ定められた終了条件に基づいて、GA の処理を終了する。

### 3.3.2 対話型遺伝的アルゴリズム

対話型遺伝的アルゴリズムは、個体を人間の主観的評価に基づいて評価する手法である。提示された各個体に対し、人間の主観に基づいて評価を行う。この手法は、定量的な評価が困難な楽曲やデザインなどの生成に多く適用されている<sup>10)11)12)13)14)</sup>。

対話型遺伝的アルゴリズムの基本動作のフローチャートを Fig. 4 に示す。対話型遺伝的アルゴリズムのアルゴリズムの流れは以下の通りである。

- 初期個体生成

GA と同様、あらかじめ設定した数だけ個体を生成する。

- 提示

iGA において、評価を行うのはユーザである。よって、評価を行うユーザに対して個体を提示する。

- 評価

GA においては、設計変数により適合度が計算されているのに対し、iGA におい

てはユーザが主観に基づいて個体を評価し、適合度を与える。評価方法は、すべての個体に対し 100 点満点で点数をつける方法、良い、悪いといった 2 段階の評価を行う方法などがある<sup>15)</sup>。それ以外でも、視線追跡装置を用いて個体選択を行う方法や事前にユーザの評価特性モデルを学習して個体提示を行いユーザの疲労を軽減する方法もある<sup>16)17)</sup>。

- 終了判定

一般に、iGA において操作の終了はユーザが判断する。求めるものが得られたのであれば iGA は終了し、得られていないのであれば iGA は再び評価、選択、交叉、突然変異といった遺伝的操作を繰り返す。また、一定世代繰り返した後に終了する方法もある。

- 選択

GA と同様、適合度に依存した一定の規則で個体の選択を行う。

- 交叉

GA と同様、選択個体に対して交叉を行う。

- 突然変異

個体の多様性を維持するため、突然変異を各個体に対して行う。

### 3.3.3 構築システムにおける遺伝的パラメータ

構築システムに適用した iGA パラメータを次項に示す。

#### 3.3.3.1 選択

- ルーレット選択

個体の適合度に比例した割合で選択する手法である。これは、適合度に比例した領域を持つルーレットを回し、ルーレットの玉が入った領域の個体を選び出す。

#### 3.3.3.2 交叉

- UNDX(Unimodal Normal Distribution Crossover)

本システムにおける iGA の交叉手法には、UNDX(Unimodal Normal Distribution Crossover) を採用した。2次元における UNDX の交叉例を Fig. 5 に示す。

UNDX とは、小野らによって考察された交叉法であり、3つの親個体によって決定される正規乱数を用いて2つの子個体を生成する。基本的には子個体は2つの親個体を結ぶ軸の周辺に正規分布により生成され、3番目の親個体は正規分布の標準偏差を決定するために補助的に用いられる。正規分布の標準偏差は2つの親個体間の距離(主軸成分)に比例させ、それ以外の軸の成分は第3の親個体と主軸との距離に比例させる。ここで、主軸以外の標準偏差に  $1/\sqrt{n+1}$  ( $n$ :次元数) をかけることで、次元が増加しても親個体から極端に離れた子個体を生成する可能性を減少させている。

Fig. 5 に2次元における UNDX の子個体生成を示し、以下に UNDX のアルゴリ

ズムの手順を示す. ここで  $n$  は次元数,  $w_i \sim N(0, \sigma_\xi^2)$ ,  $\sigma_\xi = \alpha d_1$  と  $w_i \sim N(0, \sigma_\eta^2)$ ,  $\sigma_\eta = \beta d_2 / \sqrt{n-1}$  は正規乱数を表す.  $\alpha$ ,  $\beta$  はユーザが設定するパラメータである.

- (1) 親個体群から 2 個の親個体  $\vec{P}_1, \vec{P}_2$  をランダムに選ぶ.
- (2) これらの親個体の重心 (中点) を  $\vec{M} = \frac{1}{2} \sum_{i=1}^n \vec{P}_i$ ,  $\vec{P}_i$  と  $\vec{M}$  の差ベクトルを  $\vec{d}_i$  とする.
- (3)  $D$  を  $\vec{d}_3 = \vec{P}_3 - \vec{M}$  の  $\vec{d}_1$  に直交する成分の大きさとする.
- (4)  $\vec{e}_1, \dots, \vec{e}_{n-1}$  を  $\vec{d}_1$  に直交する部分空間の正規直交基底とする.
- (5) 子個体  $\vec{C}$  を式 (3.5), (3.6) より生成する.

$$\vec{C}_1 = \vec{M} + w_i \vec{d}_i + \sum_{i=0}^{n-1} v_i D \vec{e}_i \quad (3.5)$$

$$\vec{C}_2 = \vec{M} - w_i \vec{d}_i - \sum_{i=0}^{n-1} v_i D \vec{e}_i \quad (3.6)$$

## 4 専門家が良好と判断する細胞画像生成システム

本研究で構築したシステムのインターフェースを Fig. 6 に示す。

ユーザは、提示された 8 枚の画像を見て、良好と判断した画像を右の四角で囲まれたエリアにドラッグし、ドロップすることで画像を選択することができる。画像を選択後「Next」のボタンをクリックすると、新たに 8 枚の画像が提示される。その後、インターフェース右下にある「check」ボタンを押し、スレッドプールで管理している画像生成リストにあるパラメータの数がある値以下である場合、次の画像選択に進むことができる。この操作を繰り返し行うことで、専門家が良好と判断する画像を生成していく。本システムの最終的な結果は、専門家が最も良好だと判断する画像が提示されることである。

Fig. 7 に構築システムの概要図を示す。Fig. 7 に示す通り、システムはユーザによって入力された評価値を基に次に提示する画像のパラメータを遺伝的操作によって求める。そして、構築システムでは遺伝的操作によって求められたパラメータにある一定以内の値を持つ画像がなければ、画像プールにパラメータを渡し、裏側で新たに画像を生成する。構築したシステムの流れを以下に示す。

- (1) ユーザに 8 枚の画像を提示する。
- (2) ユーザは 8 枚の画像の中から良好だと思える画像を 2 枚選択し、ドラック&ドロップにより評価する。
- (3) システムは入力された画像から個体数分の評価値を求め、その評価値をもとに遺伝的操作を行い、次に専門家に提示する画像のパラメータを算出する。
- (4) システムは算出した値に近いパラメータを持つ画像をデータベースから取り出す。
- (5) 算出した値からの距離が一定の値より小さかった場合、パラメータをスレッドプールのリストに追加し、新たな画像を生成し、データベースに登録する。
- (6) ユーザにデータベースから取り出した画像を提示し、ユーザは再び画像を選択する。

## 5 一般ユーザによる評価実験

### 5.1 実験概要

本実験では、専門家に適用する前段階として専門知識を有しない一般ユーザによる画像診断で画像が正常に更新されるかを検証した。実験では、ユーザは細胞画像の状態を主観的に判断することが出来ないため、別の画面で目標となる細胞画像を見ながら、提示されている8枚の画像のうち目標画像に似ていると判断している画像を2枚選択することによって画像への評価を行った。本実験における目標画像を Fig. 8 に示す。

本実験における終了世代は20世代とし、実験パラメータを Table 1, Table 2 に示す。

### 5.2 評価実験結果

本実験では、目標画像と20世代後に生成された画像のパラメータの値が近くなっていることが望ましい結果である。初期世代から20世代までにおける目標画像と提示される8枚の画像のパラメータの差の平均値を Fig. 9 に示し、Fig. 10 にデータベースを利用した場合の標準偏差の変移を示す。また、実験で提示した画像と各実験の最終世代で得られた画像を Fig. 11, Fig. 12, Fig. 13 に示す。Fig. 9 において、横軸が世代数、縦軸が目標値との距離を示している。Fig. 10 においては、横軸が世代、縦軸が標準偏差を示している。

Fig. 9 には、画像追加機能を一度行った結果と一度目の実験で追加された画像データベースを利用して異なる被験者に二度目の実験を行った結果を示す。一度目での実験で生成されたデータベースを DB-A とし、二度目の実験で生成されたデータベースを DB-B とする。Fig. 9 に示す通り、データベースを用いたシステムの一回目の実験の結果では画像を追加する機能を利用していない結果よりも目標画像に近い値をとっていることがわかる。また、データベースを用いたシステムでは一度目の実験、二度目の実験共に世代が進むにつれてある値に収束していることがわかる。これは、各被験者それぞれが目標画像に近いと考える画像が異なるからである。また、Fig. 10 に示す通り、一度目の実験よりも二度目の実験の方が世代が進むにつれ標準偏差が小さくなっていることから、よりユーザが良好だと判断する画像を生成出来ていることがわかる。このことにより、データベースを用いたシステムの方がユーザが良好と判断する画像を生成することができていることがわかり、繰り返しデータベースを更新したシステムの方がより有効であることがわかる。しかし、データベースを利用したシステムでは、システムが画像をユーザに提示する時間より、新たに画像を生成する時間の方が多く時間を要するため、画像を生成する順番やより高速な画像生成法の確立が今後必要となる。

### 5.3 画像生成結果

本システムでは、データベースに登録してある画像に加え、システムによって生成されたパラメータに近い画像がない場合、新たに画像を生成している。あらかじめ登録されていた画像パラメータと新たに追加された画像パラメータの分布図を Fig. 14, Fig. 15, Fig.

16に示す。Fig. 14, Fig. 15, Fig. 16より、新しく生成された画像が目標画像付近に生成されていることがわかる。しかし、六角形細胞率に関しては目標画像に近い画像を生成することができていない。これは、画像を生成する際に六角形細胞の数を指定して生成することが難しいためである。

#### 5.4 擬似ユーザを用いたシミュレーション実験

前節において二人のユーザから得られた画像データベースの有効性を検証するため、それぞれの画像データベースにおいて擬似ユーザを用いたシミュレーション実験を行った。Fig. 17にシミュレーション実験の結果を示す。Fig. 17では100回試行の平均値を用いた。

Fig. 17に示す通り、画像を追加していないデータベースよりも画像を追加したデータベースの方がより目標画像に近い画像が得られていることがわかる。このことにより、リアルタイムに更新された画像データベースの有効性が示された。

## 6 結論

本研究では、角膜内皮細胞の正常性診断における専門家の評価基準を確立することを目的としている。本研究では、専門家の評価基準を確立する前段階として、専門家が良好と判断する細胞画像を生成するシステムを構築した。本システムは、提示された8枚の細胞画像を見て、良好だと思ふ細胞画像を選択し、これを何度も繰り返し行っていくことで専門家が良好だと判断する画像を生成する。本研究で提案するシステムは、あらかじめ提示する画像候補を作成し、データベースに格納しておき、パラメータが決定された後、類似する画像をデータベースから呼び出して提示するシステムである。また、決定されたパラメータに近い値を持つ画像がデータベースに存在しなければ、新たに画像を生成し、データベースに登録する。これにより、リアルタイムで画像を生成するよりもはるかに高速な処理を可能とし、同時に新たな画像を生成することで、より専門家が良好と判断する画像を得ることができる。

本稿では、システムの概要を述べ、一般ユーザによる評価実験を行った。今回の実験では、ユーザに目標画像となる画像を常に見せ続け目標画像に近いと判断する画像をユーザに選択させることで、目標画像と同じ画像を生成することができるかを検証した。また、データベースを利用したシステムと利用していないシステムの結果を比較することで、データベースを利用したシステムの有効性を確認した。実験の結果、ユーザが基準とした目標画像に近いパラメータを持つ画像が生成されていることが確認できた。また、実験中に追加された画像の分布から、目標画像に近い画像がシステムの裏側で得られ、データベースに追加されていることがわかった。しかし、新たに画像を生成する場合、画像が追加されるまでに多くの時間を要するため、今後はユーザへの提示時間も考慮した最適化アルゴリズムを構築することを目指すと共に、被験者数を増やし提案手法の有効性を検討していく。

## 謝辞

本研究を遂行するにあたり、多大なるご指導そしてご協力を頂きました，同志社大学生命医科学部の廣安知之教授に心より御礼申し上げます。また，様々な指摘，助言を下さいました，同志社大学生命医科学部の山本詩子助教にも心より御礼申し上げます。そして，本論文を校正してくださいました西村祐二さん，白石駿英さんにはお忙しい中，丁寧な校正をしていただき感謝致します。西村祐二さんには校正だけでなく，医療システム班の一員として，研究ミーティングにおいて多いに議論をして頂きました。同じく，研究ミーティングにて多く議論して頂いた医療システム班の井上楓彩さん，三島康平さん，伊藤悟さん，竹中誠さん，堀真弓さん，そして三年間私の研究の助言等を頂きました田中美里さんにも心より御礼申し上げます。最後に，医療情報システム研究室の皆様には私の研究に関して数多くの議論や助言をして頂き，皆様のおかげで三年間すばらしい研究生活を送ることができました。この場を借りて厚く御礼申し上げます。

## 参考文献

- 1) K. TSUBOTA and S. HATO. Corneal disease and regenerative medicine. *TRENDS IN THE SCIENCES*, Vol. 15, No. 7, pp. 8–13, 2010.
- 2) N. KOIZUMI, Y. Sakamoto, N. Okumura, H. Tsuchiya, R. Torii, L.J. Cooper, Y. Ban, H. Tanioka, and S. Kinoshita. Cultivated corneal endothelial transplantation in a primate: Possible future clinical application in corneal endothelial regenerative medicine. *Cornea*, Vol. 8, No. 27, pp. 48–55, 2008.
- 3) T. Hiroyasu, K. Uehori, U. Yamamoto, and M. Tanaka. Construction of an interactive system aims to extract expert knowledge about the condition cultured corneal endothelial cells. *Proceeding of IEEE international conference on systems, man, and cybernetics*, Vol. 15, pp. 1805–1810, 2013.
- 4) D. T. LEE. On k-nearest neighbor voronoi diagrams in the plane. *IEEE TRANSACTIONS ON COMPUTERS*, Vol. 31, No. 6, pp. 478–487, 1982.
- 5) D. BLATT A. HERO and H. GAUCHMAN. A convergent incremental gradient method with a constant step size. *SIAM Journal on Optimization*, Vol. 18, No. 1, pp. 29–51, 2007.
- 6) Y. X. YUAN. A new stepsize for the steepest descent method. *Journal of Computational Mathematics*, Vol. 24, No. 2, pp. 149–56, 2006.
- 7) Y. H. DAI B. ZHOU, L. GAO. Gradient methods with adaptive step-sizes. *Computational Optimization and Applications*, Vol. 35, pp. 69–86, 2006.
- 8) D. E. GOLDBERG. *Genetic algorithms in search, optimization and machine learning*. Addison-Wesley Professional, 1989.
- 9) H. TAKAGI. Interactive evolutionary computation: fusion of the capabilities of ec optimization and human evaluation. *Proceedings of the IEEE*, Vol. 89, No. 9, pp. 1275–1296, 2001.
- 10) H. TAKAGI. New frameworks of inetractive evolutionary computation. *In 5th International Workshop on Computational Intelligence and Applications*, p. 2, 2009.
- 11) J. CHOUBINEH, R. J. VOKURKA, and L. VADI. A prototype expert system for the evaluation and selection of potential suppliers. *International Journal of Operations and Production Management*, Vol. 16, pp. 106–127, 1980.
- 12) H. S. KIM and S. B. CHO. Application of interactive genetic algorithm to fashion design. *Engineering Applications of Artificial Intelligence*, Vol. 13, No. 6, pp. 635–644, 2000.

- 13) S. B. CHO. Towards creative evolutionary systems with interactive genetic algorithm. *Applied Intelligence*, Vol. 16, No. 2, pp. 129–138, 2002.
- 14) I. S. LIM and D. THALMANN. Tournament selection for browsing temporal signals. *Proceedings of ACM Symposium on Applied Computing*, pp. 570–573, 2000.
- 15) N. TOKUI and H. IBA. Music composition with interactive evolutionary computation. *International Conference on Generative Art*, pp. 215–226, 2000.
- 16) S. B. CHO and J. Y. LEE. Emotional image retrieval with interactive evolutionary computation. *Advances in Soft Computing-Engineering Design and Manufacturing*, pp. 57–66, 1999.
- 17) J. Y. LEE and S. B. CHO. Sparse fitness evaluation for reducing user burden in interactive genetic algorithm. *IEEE International Fuzzy Systems Conference*, Vol. 2, pp. 998–1003, 2001.

## 付 図

|    |   |   |
|----|---|---|
| 1  | 角膜内皮細胞画像 . . . . .                      | 1 |
| 2  | 角膜内皮細胞のモデル画像 . . . . .                  | 1 |
| 3  | GA フローチャート . . . . .                    | 1 |
| 4  | iGA フローチャート . . . . .                   | 2 |
| 5  | UNDX の 2 次元における子個体生成 . . . . .          | 2 |
| 6  | システムインターフェース . . . . .                  | 3 |
| 7  | システム概要 . . . . .                        | 3 |
| 8  | 目標画像 . . . . .                          | 3 |
| 9  | 目標画像とのパラメータの距離の変移 . . . . .             | 4 |
| 10 | 目標画像とのパラメータの距離の標準偏差の変移 . . . . .        | 4 |
| 11 | 初期世代における提示画像 . . . . .                  | 4 |
| 12 | 1 度目の実験における最終世代の提示画像 . . . . .          | 5 |
| 13 | 2 度目の実験における最終世代の提示画像 . . . . .          | 5 |
| 14 | データベースの画像における細胞数・面積 SD 値の分布図 . . . . .  | 5 |
| 15 | データベースの画像における面積 SD 値・六角形率の分布図 . . . . . | 6 |
| 16 | データベースの画像における細胞数・六角形率の分布図 . . . . .     | 6 |
| 17 | 各世代におけるエリート個体の変移 . . . . .              | 7 |

## 付 表

|   |                         |   |
|---|-------------------------|---|
| 1 | iGA におけるパラメータ . . . . . | 7 |
| 2 | 目標画像のパラメータ . . . . .    | 7 |

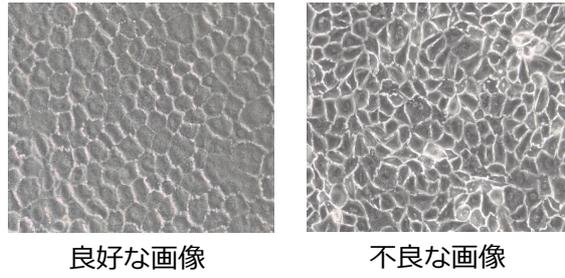


Fig. 1 角膜内皮細胞画像

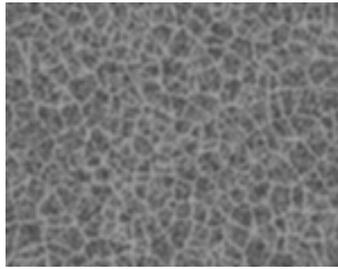


Fig. 2 角膜内皮細胞のモデル画像

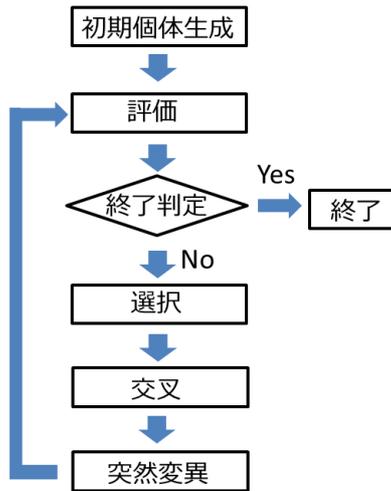


Fig. 3 GA フローチャート

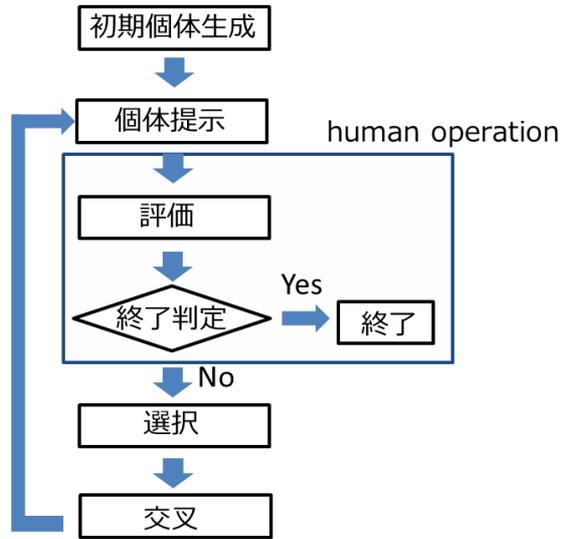


Fig. 4 iGA フローチャート

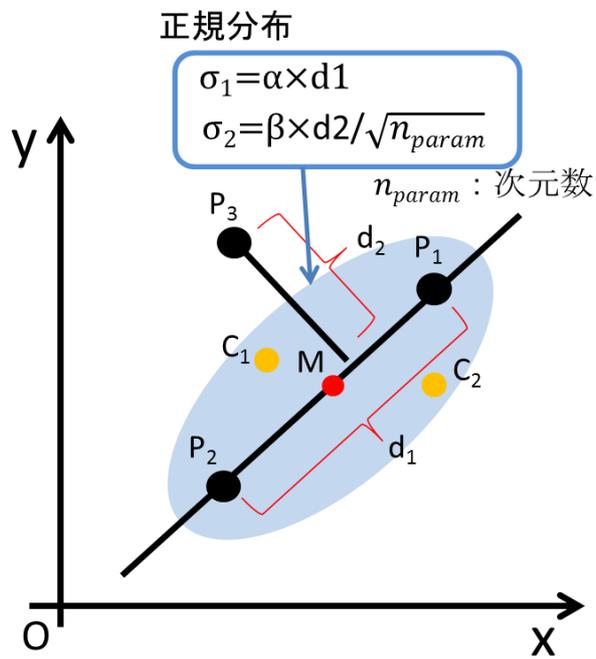


Fig. 5 UNDX の2次元における子個体生成

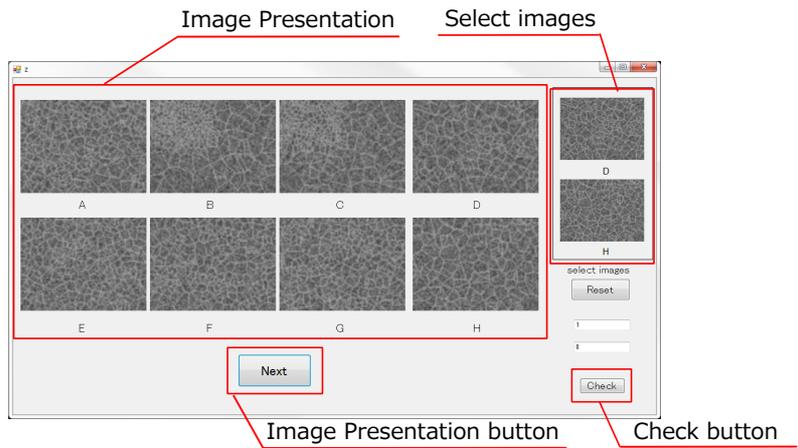


Fig. 6 システムインターフェース

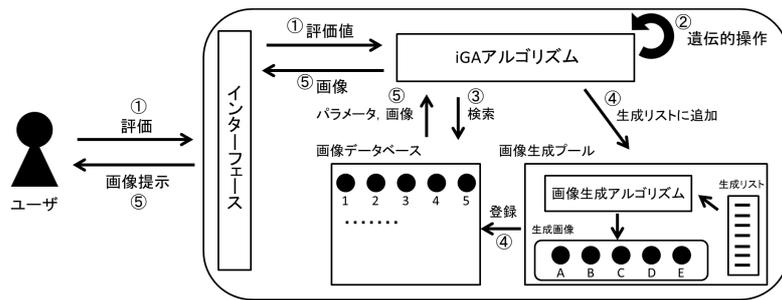


Fig. 7 システム概要

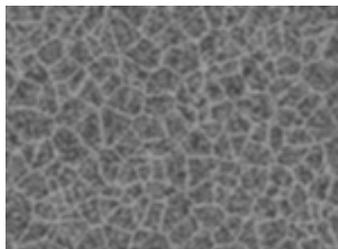


Fig. 8 目標画像

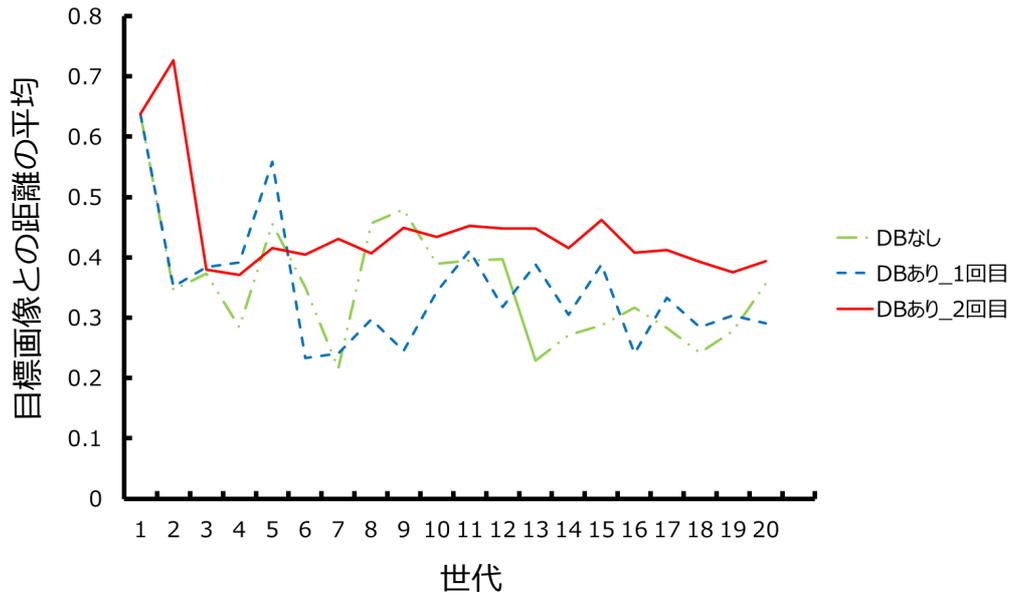


Fig. 9 目標画像とのパラメータの距離の変移

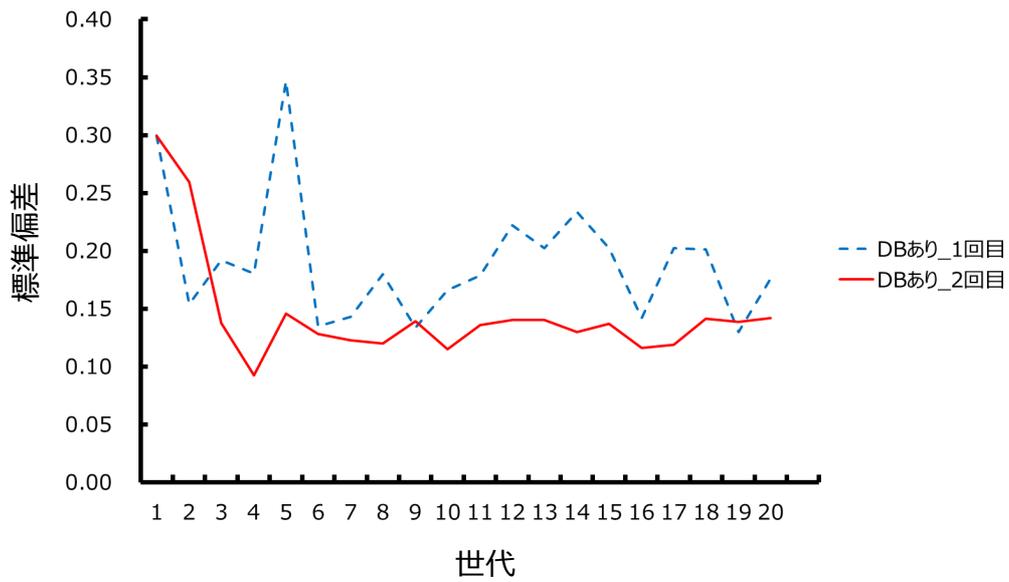


Fig. 10 目標画像とのパラメータの距離の標準偏差の変移

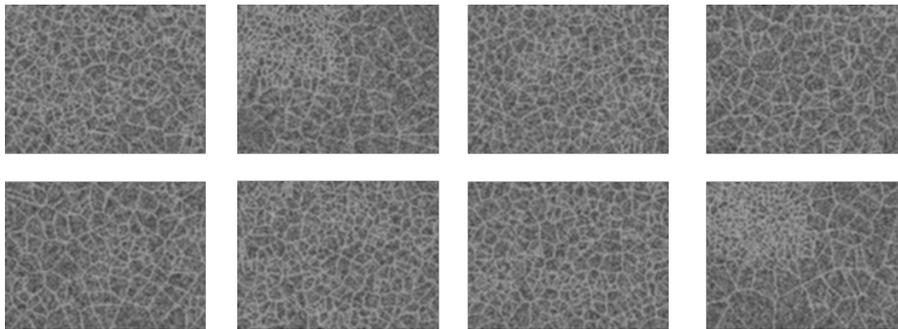


Fig. 11 初期世代における提示画像

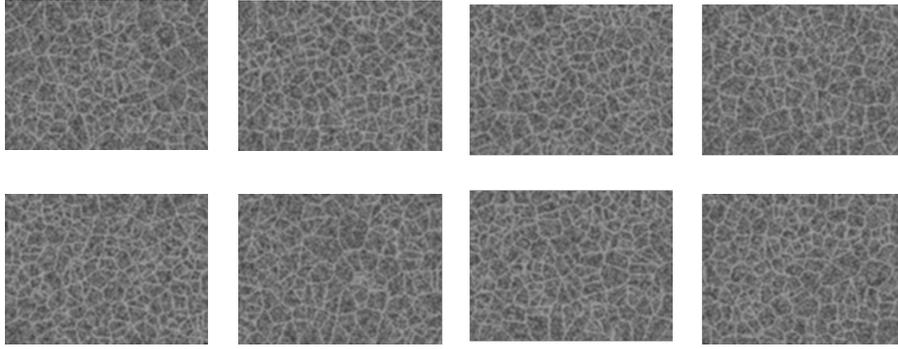


Fig. 12 1度目の実験における最終世代の提示画像

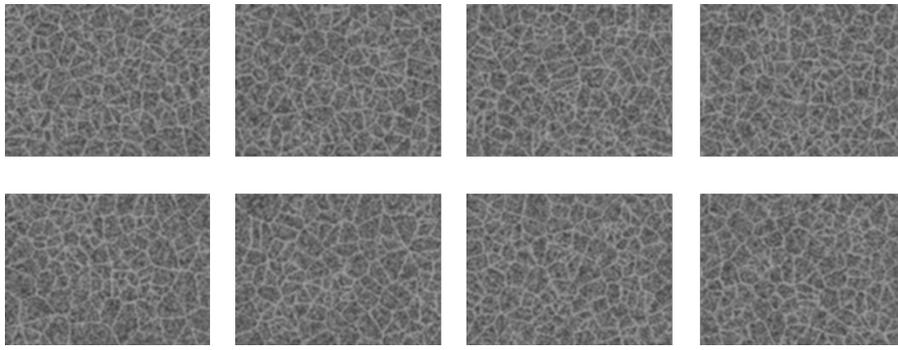


Fig. 13 2度目の実験における最終世代の提示画像

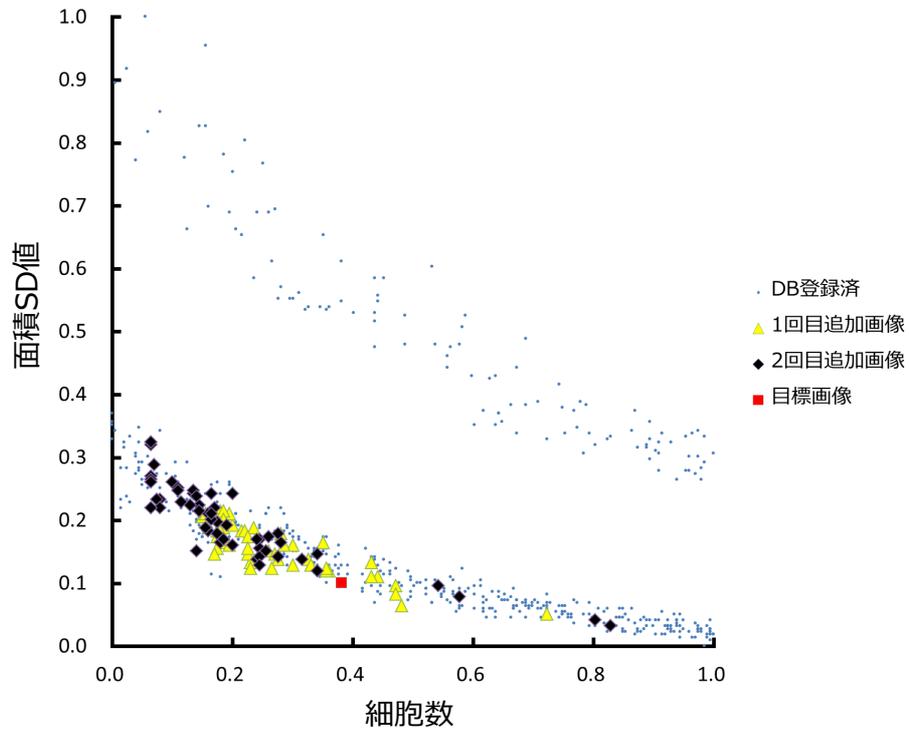


Fig. 14 データベースの画像における細胞数・面積SD値の分布図

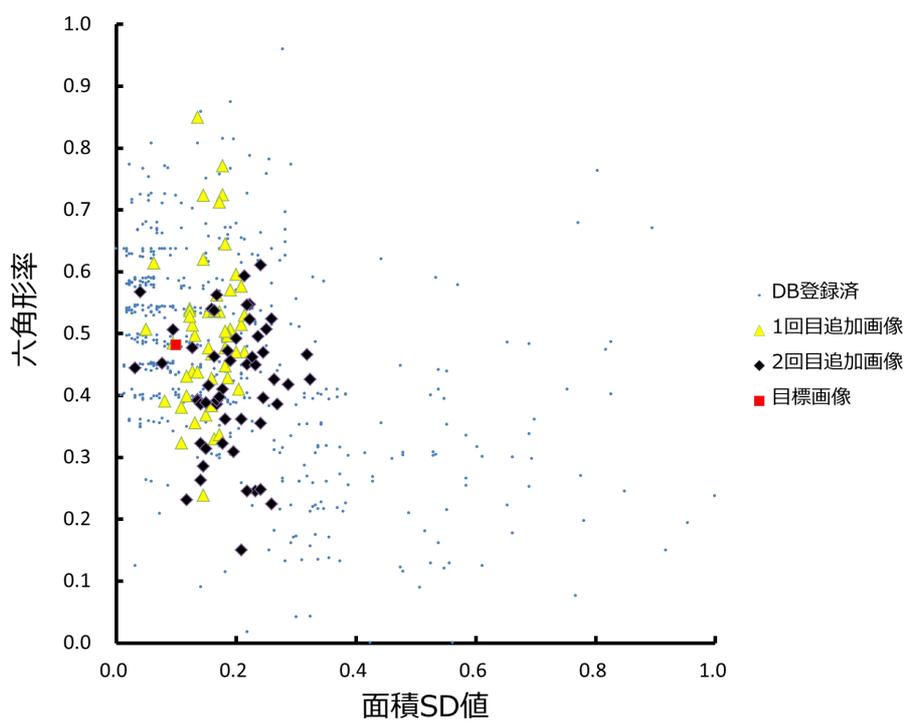


Fig. 15 データベースの画像における面積SD値・六角形率の分布図

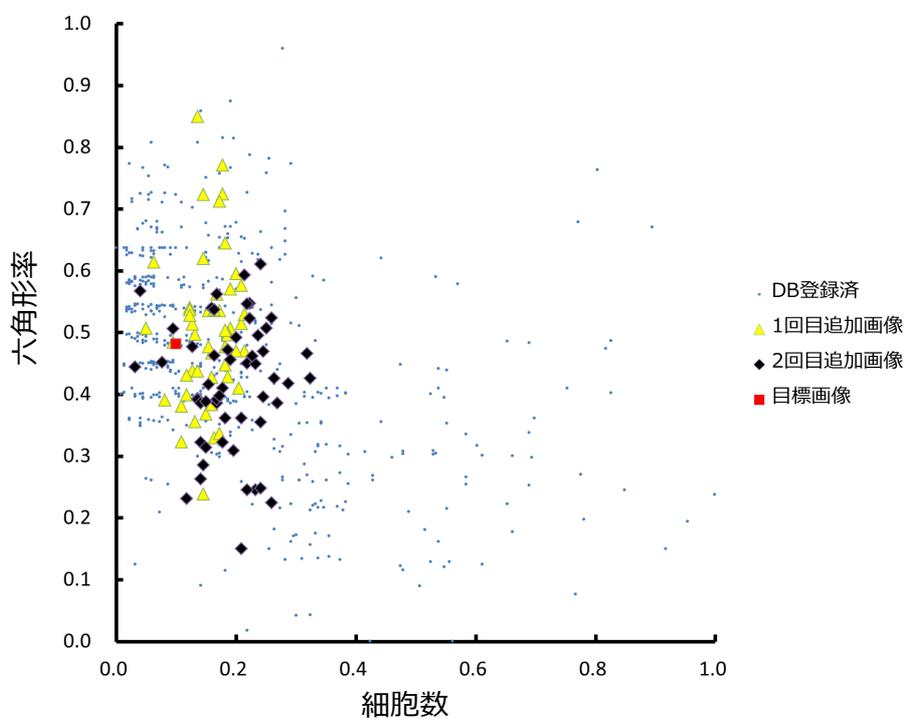


Fig. 16 データベースの画像における細胞数・六角形率の分布図

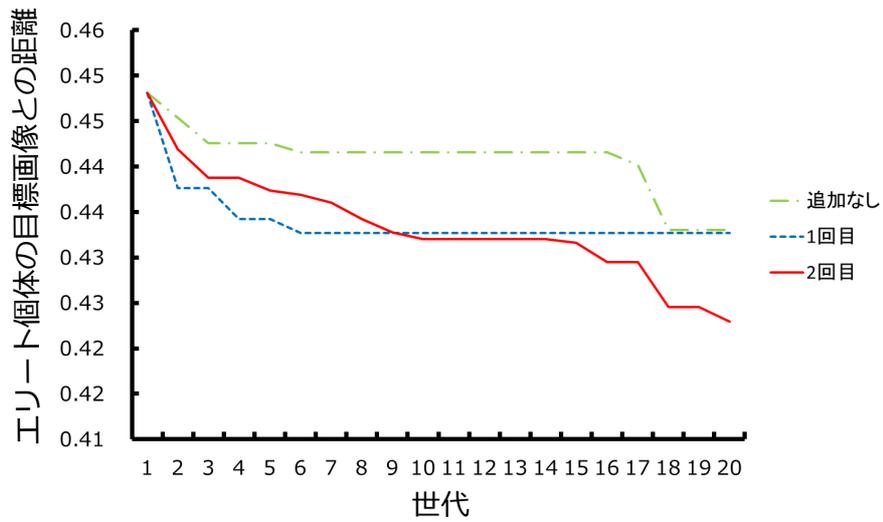


Fig. 17 各世代におけるエリート個体の変移

Table 1 iGA におけるパラメータ

| パラメータ | 値    |
|-------|------|
| 画像数   | 500  |
| 個体数   | 8    |
| 世代数   | 20   |
| 交叉手法  | UNDX |
| 交叉率   | 0.75 |
| 突然変異  | なし   |

Table 2 目標画像のパラメータ

| パラメータ   | 値    |
|---------|------|
| 細胞数     | 176  |
| 面積 SD 値 | 45   |
| 六角形細胞率  | 0.22 |