

総 説

医用AIとシステム医学の融合に向けて

浅井義之^{1, 2)}山口大学大学院医学系研究科 システムバイオインフォマティクス講座¹⁾ 宇部市南小串1丁目1-1 (〒755-8505)山口大学大学院医学系研究科・医学部附属病院 AIシステム医学・医療研究教育センター²⁾ 宇部市南小串1丁目1-1 (〒755-8505)

Key words : 医用AI, システム医学

和文抄録

今世紀に入る頃, システムバイオロジーとフィジオームの台頭により, 要素還元主義的アプローチが主流であった生命科学に, 統合主義的アプローチによる生命科学の扉が開かれた. そしてその数年後, ディープラーニングの開発により, 広範な分野において機械学習によるデータ解析技術の発展が加速した. 近年, システムバイオロジーや機械学習の生命医科学への応用が始まっている. この新しい生命医科学の展開をリードすべく, 山口大学大学院医学系研究科・医学部附属病院にAIシステム医学・医療研究教育センター (AISMEC) が2018年4月に開設された. 本稿では, システムバイオロジーや機械学習それぞれの背景の簡単なまとめとともに, AISMECの活動の紹介も含めて, 近年のこれらの新技術の生命医科学への応用状況を概説する.

はじめに

近年, 人工知能という言葉が一人歩きしていると感じられるほど, 毎日のように様々な場面で様々な応用例をメディアなどで見聞きする. 「人工知能はいろいろなことをできるようになってきたな」という感想をもたれる方も多くおられるであろう. 一側面においては筆者も同感である. しかし, 注意すべきは, ここで使われる「人工知能」は, それぞれ異

なる「人工知能システム」であるという点である. 1つの人工知能は特定のタスクにのみ対応できるのであって, 「人工知能」という名前でも呼ばれていても, 同一の人工知能システムが様々なことに対応できるようになってきているわけではない. この意味で, 現在開発されている人工知能は「特化型人工知能」に分類される. これは, 主にデータベースと数学に基づく機械学習により構成される解析技術である. これに対して, 本来の「人工知能」の意味に近い人工知能は「汎用人工知能」と呼ばれ, 区別されるべきものである (「人工知能」という概念は1947年A. M. Turing¹⁾に遡ることができるとされている). 医療への応用が精力的に進められている今日, より的確に効率よく応用研究を進めるためには, 今一度, 特化型人工知能がどのような技術であるのかを確認し, 理解を深めることが必要なのではないだろうか. 本稿では, 以降, AIという単語で「特化型人工知能技術」を表すものとする.

一方, 21世紀に入ること, それまでの要素還元主義的な生命科学に加えて, そこで蓄積されたデータに基づいた, 統合主義的な生命科学の発展が始まった. それを支える技術の1つがシステムバイオロジーであり, 2002年H. Kitano^{2, 3)}をその黎明期と捉えることができる. システムバイオロジーは生理機能を非線形ダイナミカルシステム (状態が時々刻々変化するシステム) として捉え, 生理システムのダイナミクス (システムの状態の時間変化) に焦点をあてた研究を推進するアプローチである. AIもシステムバイオロジーも多くのデータを利用するとい

う点では共通している。しかし、その利用方法と得られる結果は全く異なる。

筆者が所属する山口大学大学院医学系研究科・医学部附属病院は、これら2つの基盤技術-AIとシステムバイオロジーを融合させ、さらに医学医療への応用を進めるために、2018年4月に「AIシステム医学・医療研究教育センター」を設立した(図1)。山口大学医学部附属病院全体を包括する医療AIシステムの構築と、延いては健康県樹立のためのプラットフォームの構築、そして次世代のデータサイエンス医学を推進できる人材の育成の3つを目標としている。本稿では我々の取り組みを紹介すると共に、近年のシステムバイオロジーとAIを概観し、システム医学と医用AIを取り込んだ将来の医学の発展に向けて、現在の課題について議論する。

システムバイオロジーと医科学

これまでの生命科学が、遺伝子やタンパク質など生命機能を構成する物質(“モノ”)に着目していた

のに対し、システムバイオロジーでは、モノが構成するネットワーク(システム)のダイナミクス(“コト”)を主な研究対象とする。“モノ”の科学から“コト”の科学へのパラダイムシフトとも言うことができる。この立場から生命機能を見直すと、疾病状態というのは健康状態に対応する生体のダイナミクスが変調を受けた状態であり、そしてそれが我々の生存にとって不利益をもたらす状態であると解釈することができる⁴⁾。個々の要素が正常であっても、反応係数のようなシステムのパラメータの値がなんらかの原因により変化し、結果としてシステムのダイナミクスが変調され、疾患として認識される状況がある。Mackeyら(1987)はこれをDynamical Diseases(動的疾患)と呼んでいる⁵⁾。

システムバイオロジー研究では、これまでに蓄積されたデータに基づいて精緻な数理モデルを構築し、シミュレーションを行うというアプローチがとられることが多い。シミュレーションを行うことにより、研究対象とする生理機能のダイナミクスを取り出し観察することができる。我々が理解したり介

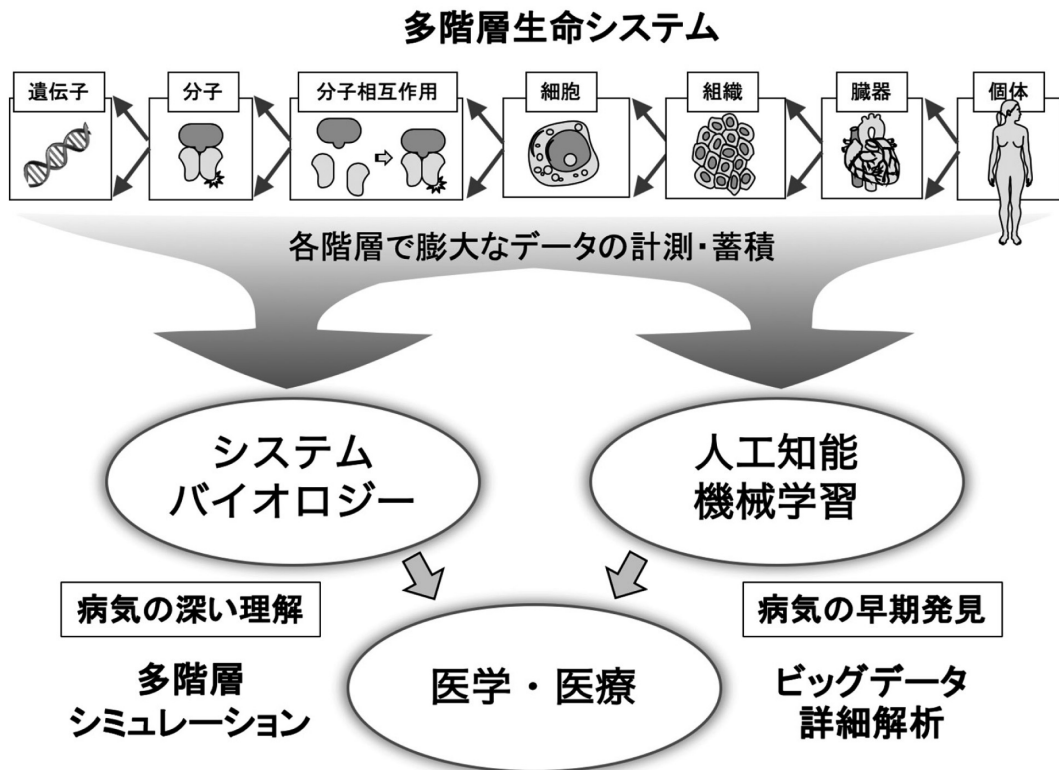


図1

山口大学大学院医学系研究科・医学部附属病院 AIシステム医学・医療研究教育センターが掲げる、システムバイオロジーと人工知能の融合とその医学・医療への応用の模式図。

入したりする対象は生命機能、つまり、システムの状態の時間方向の変化であり、動的な現象である。数理モデルは機能ネットワークに関する既存の知識に基づいて構築されるため、知識の集合あるいは仮説の集合の数学的表現であると考えられる。シミュレーションを実施することで新たな知識を創出するプロセスは、既存の知識を広げ深めるプロセスであると捉えることができる。

人工知能・機械学習と医科学

現在は、2006年 G. E. Hinton and R. R. Salakhutdinov⁶⁾ のディープラーニングがその火付け役となった第3次AIブームであると言われている。ディープラーニングは、ニューロンを模した素子（形式ニューロン）を膨大な数集積して構築されるディープニューラルネットワークモデルを用いた機械学習技術である。このモデルは形式ニューロンのグループからなる層が幾重にも重なった多層構造を形成するようにデザインされているため「ディープ」と名づけられている。近年のAIブームには華々しいものがあるが、それらは近年突如現れたものではなく、形式ニューロンが1943年 W. McCulloch and W. Pitts⁷⁾ の研究に遡り、また、ニューラルネットワークモデルが1957年 F. Rosenblattのパーセプトロン⁸⁾ に端を発するものであることは心に留めておきたい。

機械学習には教師有り学習、教師なし学習、強化学習の3種類がある。ディープラーニングは教師有り学習のアルゴリズムの1つある。教師あり学習には他にサポートベクターマシン、ランダムフォレスト、単純ベイズ分類器などがある。

現在のAIは、多くの場合、教師有り学習技術に基づいて構築される。特定の問題に対してのみ適用可能であり、検索と特徴量抽出の2点において、精度と速度で我々人間を遙かに凌駕する技術である。医用画像や血液検査結果などのデータと、特定の疾患の発症の有無等（教師信号）とのセットを学習データとして、発症の有無などを判別する判別境界を学習で獲得する。次に、発症の有無が未知であるデータをこの学習済みAIシステムに入力することで、学習で得た判別境界と新たなデータとの位置関係や距離などを手がかりに発症リスクを評価（予測）す

る。効果的に機械学習を成立させるためには、学習に用いるデータがデータ空間内に適度にばらついていた方がよい。それにより、より変化にとんだデータに対して信頼性の高い判別・予測を行うことができる判別境界を獲得することができる。つまり、汎化能力の高いAIシステムを構築できる。

囲碁や将棋でプロ棋士に勝つAIが話題になっている。これには強化学習が用いられている。AI同士の対戦シミュレーションを繰り返し、無数の試行錯誤の中から前人未踏の強い戦法を発見するのである⁹⁾。しかしながら医療分野では、臨床の場でAIによるこのような試行錯誤を行うわけにはいかない。それを実現するためには、様々な要素において詳細に生命システムを再現した計算機内のシステムバイオロジーモデル-仮想人体-が必要となる。これは未だ存在しないが、臓器・細胞レベル、遺伝子発現制御レベルなど、局所的な数理モデルとAIを組み合わせることでも得られることは多くあると考えている。

多階層システム医学

AIとシステムバイオロジーの連携は、多階層システム医学を推進する上で今後の重要な課題の1つである。ある時点（図2の中央）において、生理システムから血液検査値など n 種のデータを観測することを想定する。このとき、生理システムの状態は n 次元のデータ空間内の1点（状態点）として表される。実際には環境情報や医療的介入など生理システムへの入力信号も観測することでデータとして利用できるため、データ空間は非常に高次元となる。AI技術では、このデータ空間における状態の判別境界を学習し、またそれと状態点の位置関係により状態を判別することになる。しかし、生理システムの状態は、時々刻々のスナップショットとしての状態ではなく、時間的前後の状態を考慮したコンテキスト（つまりダイナミクス）の中において評価されるべきである。これから重症化するのか（図2破線）、快方に向かうのか（図2実線）は、現在の状態だけをみても判断できないことが多い。人間の医師は当然のこととしてそのような時間遷移を考慮した思考を行うが、解析においては明示的にこのダイナミクスも考慮して判別する手法を考える必要がある。

る。医学・医療分野においては、通常、これらのデータ空間は非常に高次元となるため、適切なデータの種目を選択する、あるいは何らかの解析手法を用いて次元を縮約する工夫も重要となる¹⁰⁾。

AIシステム医学・医療研究教育センター

2018年4月1日、筆者が所属する山口大学大学院医学系研究科と医学部附属病院に「AIシステム医学・医療研究教育センター (AISMEC)」が設立された。AISMECでは、AI技術とシステムバイオロジーの医学応用をそれぞれ医用AIとシステム医学として学問的枠組みを構築し、機械学習の効率化と、機械学習結果に対して生理学的意義の観点から解釈を与えることのできる方法論の構築を目指している。また、臨床系・基礎系の講座における個別課題へ実践的に適用し、成果をシステム化し臨床への展開を行う。

近年、社会全般的にデータサイエンティストが不足していると言われている。医療分野においてデータサイエンスを扱える人材はさらに少ない。当センターでは、来る将来に備えて医用AIとシステム医学を駆使でき、かつこれらの分野をリードするデータサイエンス医師の育成を目指した教育も推進する。ここで得られた成果は山口県に留めることなく、国内外の医療水準のボトムアップを目指して精力的に発信する方針である。医学部ならびに附属病院に蓄積されているデータに対して適切なプロセスを経

て、癌の個別治療効果予測、拒絶反応リスク予測、薬剤副作用知識データベース、看護の質の向上のためのマネジメント等、医用AI・システム医学の応用研究を開始している。

ま と め

システムバイオロジーと人工知能について概略をまとめ、近年の医学・医療への応用について問題点と今後の展開について誌面の許す範囲で議論した。近年、特にAI技術の医学応用の取り組みが取り上げられるようになってきた。AI技術は強力な技術であるが、魔法の杖ではないことは常に肝に銘じておきたい。データ主導で判別境界を見つける技術であるとはいえ、データの計測の質の高さが必要とされることはもとより、そもそもデータ中の計測項目に解析対象に関する情報が含まれていることが大前提である。AI技術の適用時にもこれまでの研究と同様に十分に実験デザインを検討する必要がある。

2016年、Google社のCEO Sundar Pichaiが「モバイルファーストからAIファーストへ」と唱え、AIが働き方を劇的に変えることを予想している。病院においても同様であり、AI技術の医療応用が世界的に加速する中、病院に導入されているAIシステムの質が病院の評価の決め手になる時代が到来することが想像される。現在の仕事がAIによって代替される可能性があるという報告¹¹⁾もある中、望もうと望まないと、第4次産業革命と言われている

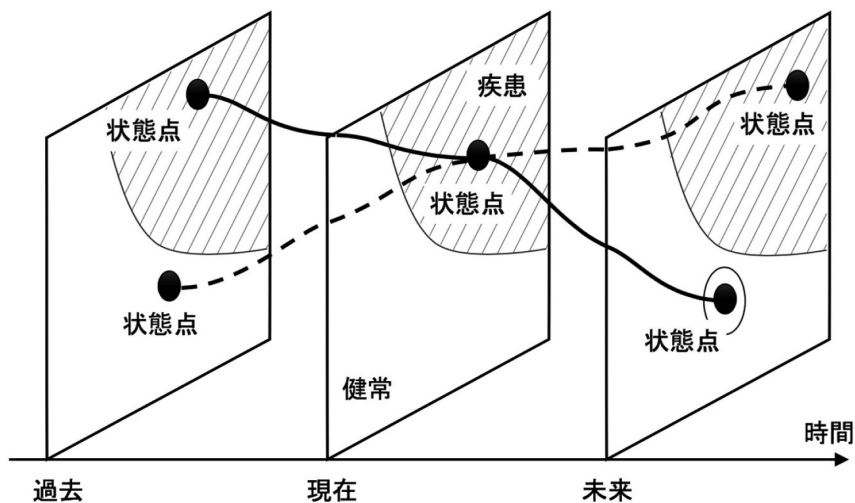


図2 システムの状態の時間変化

AIの発展は続くと考えられる。我々はそれに備えなければならない。

この分野をリードするためには人材育成が欠かせない。国内でも各地の大学においてデータサイエンス教育を強化する動きが始まっている。山口大学においても全学部生対象のデータサイエンス教育プログラムの計画が進む中、AIシステム医学・医療研究教育センターもそれと協調し、並行して医学部独自の教育を展開している。医師がAI技術を身につけることで、AI技術を導入すべき医療の課題をいち早く発見する事ができるようになることを期待している。そして、情報工学分野の研究者との共同研究・開発が今まで以上に促進することで、この分野の牽引役となることができるであろう。医学においては、生命システムが時間方向の状態変化、つまりダイナミクスを持つことから、教育においてもAI技術のみではなく、システムバイオロジーの考え方や技術を教育することが重要であると筆者は信じている。

本稿がAI技術とシステムバイオロジーの理解を促し、少しでも読者の今後の備えに資することができたなら筆者の望外の喜びである。

引用文献

- 1) Turing M. Computing Machinery and Intelligence. *Mind* 1950 ; 49 : 433-460.
- 2) Kitano H. Computational systems biology. *Nature* 2002 ; 420 (6912) : 206-210.
- 3) Kitano H. Systems biology : a brief overview. *Science* 2002 ; 295 (5560) : 1662-1664.
- 4) Barabasi AL, Gulbahce N, Loscalzo J. Network medicine : a network-based approach to human disease. *Nat Rev Genet* 2011 ; 12 (1) : 56-68.
- 5) Mackey MC, Milton JG. Dynamical Diseases. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1987 ; 504 : 16-32.
- 6) Hinton GE, Salakhutdinov RR. Reducing the Dimensionality of Data with Neural Networks. *Science* 2006 ; 28 ; 313 (5786) : 504-507.
- 7) McCulloch W, Pitts W. A logical calculus of

the ideas immanent in nervous activity. *Bull Math Biophys* 1943 ; 5 : 115-133.

- 8) Rosenblatt F. The perceptron : a probabilistic model for information storage and organization in the brain. *Psychological review* 1958 ; 65 (6) : 386.
- 9) Silver D, Hubert T, Schrittwieser J, Antonoglou I, Lai M, Guez A, Lanctot M, Sifre L, Kumaran D, Graepel T, Lillicrap T, Simonyan K, Hassabis D. Mastering Chess and Shogi by Self-Play with a General Reinforcement Learning Algorithm., *CoRR*, <http://arxiv.org/>. (参照2018-9-18) *abs/1712.01815* 2017
- 10) 桜田一洋. 概論－生命科学のパラダイムシフト, 「生命の複雑性と個別性に挑むオープンシステムサイエンス」実験医学, 2017 ; 35 (1) : 2-14.
- 11) Frey CB, Osborne MA. The future of employment : How susceptible are jobs to computerisation? *Working Paper No. 7, Oxford Martin School, University of Oxford* 2013 ; 1-72.

Towards Integration of the Systems Medicine and Medical AI

Yoshiyuki ASAI

1) Systems Bioinformatics, 1-1-1 Minami Kogushi, Ube, Yamaguchi 755-8505, Japan 2) Yamaguchi University Graduate School of Medicine Hospital AI Systems Medicine Research and Training Center (AISMEC), 1-1-1 Minami Kogushi, Ube, Yamaguchi 755-8505, Japan

SUMMARY

At the beginning of the century, the emergence of systems biology and physiome have opened doors of the integrative life sciences. Until then, the reductionism approach was mainstream in the life science. And a few years later, the

development of deep learning algorithm has accelerated the advancement of data analysis technology by machine learnings in a wide range of fields. In recent years, application of systems biology and machine learnings to medical science has begun. To lead the development of this new medical science, the AI systems medicine research and training center (AISMEC) was

established in April 2018 at the graduate school of medicine and Yamaguchi University hospital. In this article, we briefly summarize the backgrounds of systems biology and machine learnings. Also, we introduce the activities of AISMEC and outline the situation of applications of these new technologies to medical science in recent years.