

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和元年6月10日現在

機関番号：13903

研究種目：新学術領域研究（研究領域提案型）

研究期間：2014～2018

課題番号：26108003

研究課題名（和文）多元計算解剖学における基礎数理

研究課題名（英文）Mathematical Foundations of Multidisciplinary Computational Anatomy

研究代表者

本谷 秀堅（Hontani, Hidekata）

名古屋工業大学・工学（系）研究科（研究院）・教授

研究者番号：60282688

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 107,200,000円

研究成果の概要（和文）：多くの患者から撮影される様々な種類の医用画像群を利用して人体の総理解を可能とするモデルを構築する。そのために次の事柄を研究し成果を挙げた：(1) MRIによる新しい撮像原理の開発と既存の撮像法の高精度化法、(2) 画像間の距離の数理基礎と撮影時刻や空間分解能の大きく異なる画像間の位置合わせ法、(3) 形と表面のテクスチャも考慮する臓器領域の写像法、(4) 高階グラフカットや深層学習を利用する画像処理法、ならびに(5) 情報幾何学による少数データからの統計モデリングの数理基礎。

研究成果の学術的意義や社会的意義

概要の項目(1)の成果により、脳内の電気特性分布を計測出来るようになる。このことにより脳内の腫瘍検出法が増える。また拡散MRIによる画像復元の高速度などが実現する。これらは数理工学的にも医学的にも有意義である。項目(2)により様々な画像群の統合が可能となる。例えば全身MRI画像中の膀胱腫瘍と抽出後の膀胱腫瘍の顕微鏡画像群の位置合わせが可能となった。これは膀胱の基礎研究に寄与するところが大きい。(3)(4)は医用画像より臓器などを抽出し、その結果に基づき臓器モデルを構築する際の精度を改善する。(5)は個人情報保護法などにより多量のデータを利用できないときの統計モデル解析の数理基礎を提供する。

研究成果の概要（英文）：We would like to construct statistical models that help to understand human body by using medical images of many patients from variety of modalities. For this purpose, we studied the following topics and made results: (1) development of new imaging principle for the magnetic resonance(MR) and improvement of existing diffusion MR imaging methods, (2) mathematical foundation for measuring distances among images and registration methods of medical images that have variety of spatial resolutions and that are captured at different times, (3) methods that map organ regions based both on the shapes and the textures on the surfaces, (4) applications of high-order graph cut and deep neural networks for medical image analysis, and (5) information geometry for mathematical foundation, which helps to analyze the characteristics of statistical models constructed from small number of training data.

研究分野：計測工学

キーワード：医用画像 MRI 病理画像 深層学習 情報幾何学 位置合わせ

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19（共通）

### 1. 研究開始当初の背景

医療行為における医用画像の果たす役割が大きくなり、医師が診断や治療計画立案に際して参照する画像の枚数が膨大になりつつあった。そこで医用画像処理により医療行為に際して有用な情報を抽出し、医師にその結果を提示することにより診断や治療計画立案を支援する手法やシステムの研究が盛んになされていた。医用画像処理には医用画像や人体に関するモデルを必要とする。研究開始当初は、医用画像処理に利用するモデルを健康な成人のマクロ画像（X-CTとMR画像を主とする数センチ以上の大きさを持つ臓器の観察に適した画像）を対象とした研究が多かった。臨床応用上は様々なモダリティの画像を、様々なタイミングで撮影する。空間分解能も撮影時期も患者の様態もモダリティも異なる医用画像群を統合処理する手法を開発し、医用画像群に基づいた人体の総理解のための枠組みを構築するためには、時間・空間・機能・病理のそれぞれの軸に沿った画像の違いを統合するための手法開発が必要であった。

### 2. 研究の目的

本計画研究は、多元計算解剖モデルの構築と医用画像理解のための数理的諸問題を発展・深化させるとともに、それら基礎数理を体系化することを目指す。多元計算解剖モデルはスケール・時間・機能・病理の各軸を跨がる、医用画像の多元情報を統合表現する大規模な多変量統計モデルである。従来の（多元では無い）計算解剖モデルを構築する場合と異なり、モデルを構成する確率変数の種類が格段に多く、いずれの確率変数間にどのような依存関係があるのかも不明である。また、構築したモデルを利用して医用画像理解を行う場合にも、モデルの規模が大きいため、従来モデルを利用する場合と比べて、正確な推論が容易ではなくなり、臨床応用のためには撮影した画像に基づく未撮影画像の特徴を推論する機構の開発も必要である。これら個々の問題を数理的に定式化し解決を図るとともに、それら解決法の理論的背景を明らかにすることを目指す。

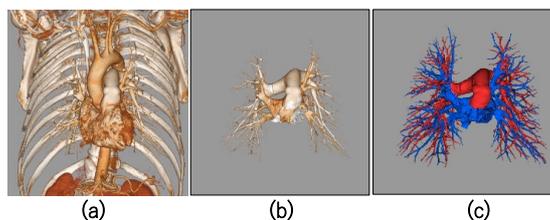
### 3. 研究の方法

計画班を構成する研究代表者と分担者が個々に自らの専門分野で成果を上げることは当然のこととし、互いに専門分野の異なる研究者・研究グループとの連携を重視して研究を進めてきた。共同研究のネットワークを充実させることにより、解析学・イメージング・画像工学・確率統計・病理学など、数学・工学・医学を横断しつつ上記目的の達成を図ることが出来た。多元計算解剖モデルは実人体と整合していなければならない。人体とモデルとの整合性は、画像を撮影してから多元解剖モデルを構築したりそのモデル上で推論したりする一連の処理の依って立つ数理と工学と工学的実装の確からしさに依存する。異なる研究者間の連携が重要であった。

### 4. 研究成果

#### 【石川班：データに依存した高階クリーク選択による動静脈領域分割】

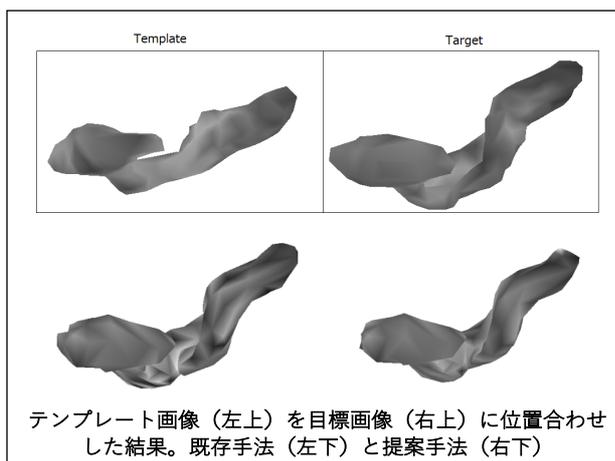
肺部のCT血管造影画像を動脈および静脈部分に領域部活する全自動手法を開発した。通常のグラフカットなどの1階エネルギー最小化法では動脈と静脈を分割することは困難であったが、血管の直線走行性を事前情報としてエネルギーに組み込むことを可能にする劣モジュラー高階ポテンシャルを使用することでこれを可能にした。



肺動静脈領域分割は3ステップからなる。(a) 動静脈始根部検出 (b) 血管領域抽出 (c) 動静脈領域分割。

#### 【清班：関数形状モデルの拡張】

本研究グループでは、医用画像の位置合わせ法の一つとして知られていた関数形状モデルを、臓器周辺の環境に合わせて調整できるように拡張した。関数形状モデルとは LDDMM (large deformation diffeomorphic metric mapping) の拡張の一つであり、臓器の形状だけでなく、色や膜厚などの関数情報を取り入れることのできるモデルである。このモデルの一つの制約として、色の変化のしやすさが場所によって違うケースを考慮できないという点が挙げられる。本研究では正規化パラメータを関数パラメータに置き換えることで、この難点を克服した。右図は脾臓の関数形状データに対して、既存手法と提案手法によって位置合わせを行なった結果である（データの出典：H. R. Roth, A. Farag, E. B. Turkbey, L. Lu, J. Liu, and R.

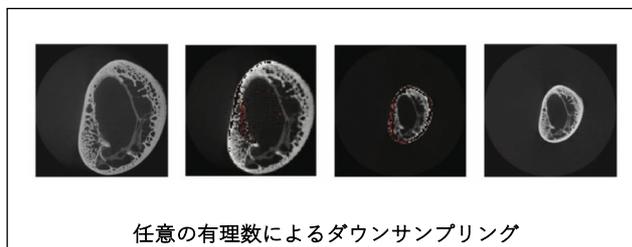


テンプレート画像（左上）を目標画像（右上）に位置合わせした結果。既存手法（左下）と提案手法（右下）

M. Summers, Data from pancreas-CT. The Cancer Imaging Archive, 2016.)。提案手法では画像の中央部の色の変化が抑制されるように重み付けられており、実際既存手法に比べ色の変化は抑えられている。また従来、関数形状モデルで正則化パラメータをデータから定めることは困難であった。これに対し、統計学の分野でよく知られていた経験ベイズ法によるアプローチを試みた。そのために関数形状モデルを離散化し、尤度関数を求められるようにした。これによって正則化パラメータの選択を行えるようになった。ただし離散化の決定法や計算コストの削減は今後の課題として残されている。以上の結果は国際学会にて発表することが決定している。

### 【井宮班：多重解像度表現の自由度改善】

画像の多重解像度表現を構築する際に、解像度の比率を任意に変更可能とするための数理基盤を構築した。元画像の分解能を様々な比率で低下させるためには、元画像と低解像度画像の間に分解能を低下させる演算に関して整合性が維持されていなければならない。整合性を維持するための数理基礎が本研究により確立したため、元画像のピラミッド表現を、分解能の比率を自由に变化させて構築できるようになった。



任意の有理数によるダウンサンプリング

### 【奈良班：MRI による 3 次元電気特性分布計測】

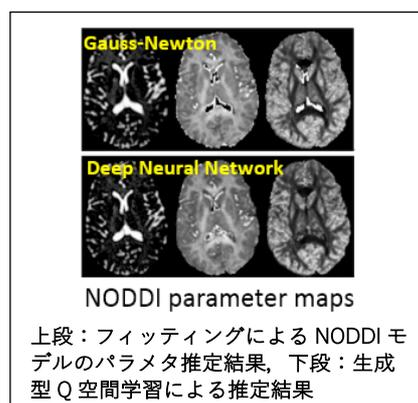
癌や腫瘍は健常組織に比べ導電率・誘電率が大きく異なるという報告があり、こうした電気特性のイメージングは新たな診断モダリティとして注目されている。近年、MRI スキャナを用いて、人体内部の RF 磁場を非侵襲に計測し、導電率・誘電率分布を再構成する逆問題が注目されている。支配方程式は Maxwell の法則から導かれるが、電気特性に関する非線形 PDE となるため、通常の反復計算法では初期解に依存して局所最適解に陥る問題がある。そこで電気特性は局所的には一様であるという仮定の下、線形化して解くのが標準法とされてきたが、異常部位と健常部位の境界のような、電気特性が大きく変化する最も関心のある部位で誤差が大きくなるという問題があった。そこで局所一様性の仮定は設けずに、非線形を考慮したまま、計測データから陽に電気特性を再構成する手法を開発した。まず、MRI スライス面における二次元問題を考え、Faraday 則を Dbar 方程式の形で表し、一般化コーシーの公式を用いて電場を磁場および電気特性境界値で表現した。これをもうひとつの支配法則である Ampere 則に代入することで、人体内部の電気特性の再構成公式

$$\gamma(w) = \frac{4\pi i \partial H^+(w)}{\int_{\Gamma} \frac{2}{\gamma(\zeta)} \frac{\partial H^+(\zeta)}{\zeta - w} d\zeta + \omega \mu_0 \int_{\Omega} \frac{H^+(\zeta)}{\zeta - w} d\xi d\eta}$$

を導出した。これにより、人体内部で RF 磁場分布を計測し、ROI 境界における電気特性を先験情報として与えれば、ROI 内部の任意の点における電気特性が再構成できる。さらに境界における電気特性が未知の場合への拡張や、三次元問題に対し本手法で得られる解を初期解として反復計算する手法も開発した。本手法を数値シミュレーションおよびファントム実験で検証した。有限要素法により数値シミュレーションで計算した磁場分布をデータとみなして真の導電率を推定した。

### 【増谷班：拡散 MRI パラメタ推定のための生成型 Q 空間学習】

拡散 MRI の信号値モデルは基本的にパラメトリックであり、パラメタとしては拡散係数や拡散尖度、線維のばらつきなど多様なものがある。これらは Q 空間データで表現された信号値群をモデル式にフィッティングすることで得るのが一般的で、モデル式の複雑さは計算コストを高く、雑音に対する感度は頑健なパラメタ計算を困難にする。これを解決する方法として、Q 空間データを入力すればパラメタを出力するような関数を機械学習により近似的に構成する「Q 空間学習」の有効性が報告されている。さらに学習時に乱数により発生させたパラメタ群をモデル式に代入し、雑音を混入して学習データとして使用する生成型 Q 空間学習は、学習データの収集に関する制約が全く無い利点がある。本研究では、深層学習における学習データとテストデータのノイズ量と推定の頑健性について、3 種類の信号値モデルについて行い、両者の一致が最も頑健な推定結果を生むことを実験的に示した。また、これらに基づく拡散 MRI 解析ソフトウェアを公開した。



NODDI parameter maps  
上段：フィッティングによる NODDI モデルのパラメタ推定結果、下段：生成型 Q 空間学習による推定結果

**【松添班：裾確率の重い確率密度関数を含む統計モデル】**

医用画像処理で用いられる観測値は非線形な相関を持ち、データ数自体も少ない場合がある。これらの問題には通常の推定手法は不十分であり、適切な統計モデルとそれに合わせた統計量の構成が必要である。そこで本研究では正規分布族を始めとする通常の指数型分布族を一般化し、変形指数型分布族とよばれる裾確率の重い確率密度関数を含む統計モデルを構成した。さらに微分幾何学の視点から変形指数型分布族に対して統計量の構成などを行った。

$$P_{\chi}^{[n]}(x; \theta): \text{the } n\text{-th escort distribution of } p(x; \theta) \in S_{\chi}^c$$

— A sequential structure of statistical manifolds —

$$g^{[n]}: \text{ } n\text{-th Riemannian metric, and } C^{[n]}: \text{ } n\text{-th cubic form}$$

$$g_{ij}^{[n]}(\theta) := \int_{\Omega} (\partial_i \ln \chi^c p_{\theta})(\partial_j \ln \chi^c p_{\theta}) P_{\chi}^{[n]}(x; \theta) dx,$$

$$C_{ijk}^{[n]}(\theta) = \int_{\Omega} (\partial_i \ln \chi^c p_{\theta})(\partial_j \ln \chi^c p_{\theta})(\partial_k \ln \chi^c p_{\theta}) P_{\chi}^{[n+1]}(x; \theta) dx.$$

Then, we obtain statistical manifold structures

$$(S_{\chi}, g^{[1]}, C^{[1]}) \rightarrow (S_{\chi}, g^{[2]}, C^{[2]}) \rightarrow \dots \rightarrow (S_{\chi}, g^{[n]}, C^{[n]}) \rightarrow \dots$$

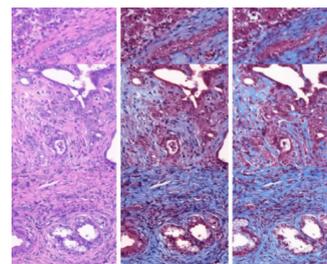
$$(S_{\chi}, g^{[1]}, C^{[1]}) \leftarrow \beta\text{-divergence, density power divergence}$$

$$(S_{\chi}, g^{[2]}, C^{[2]}) \leftarrow \alpha\text{-divergence}$$

エスコート期待値系列から得られる統計多様体系列

**【領域内共同研究：CNN を用いた病理画像の染色変換】**

病理標本は試験目的に合わせた染色が施されるが、複数の異なる染色結果を同時に得ることは原理上できない。本研究では、CNN によりある染色画像から別の染色画像への変換する手法を提案した。CNN の学習では教師データとして異なる染色結果の対が必要となるが、これを別の染色を施した隣接スライスでかつ十分類似した部分の画像で代用した。入力画像 (HE 染色) 隣接スライス画像 (MT 染色) 本手法での変換により作成された画像 (HE→MT) をの比較を右図に示す。本研究は A01-1 の石川班が主導し、A03-1 班と本谷班が協力して実現した。



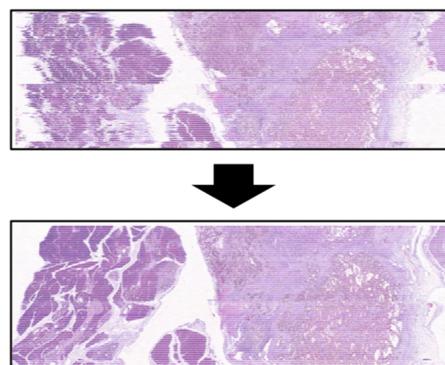
変換前後の画像および隣接スライス画像の比較

**【領域内共同研究：4次元PET画像再構成】**

4次元PET画像の高精度再構成法を開発した。PETにより各時刻の3次元画像は、サイノグラムと呼ばれるデータから再構成されるものであり、体内の投与された薬剤(リガンド)の密度分布を記述するものである。4次元PET画像はサイノグラムの時系列データより再構成されるものであり、体内におけるリガンド分布の経時変化を記述する。各時刻で画像再構成しても4次元画像を取得できるが、各位置におけるリガンド密度の時間変化は滑らかであることなど、再構成に際して利用できる情報を使い切っていない。本研究では全時刻のサイノグラム時系列データより、時間変化と空間パターンの双方にテンソル表現に基づくモデルを導入し、全時刻の3次元PET画像を同時に再構成する手法を提案した。SN比など幾つかの指標において従来方よりも優れている。この研究はA02-KB009とA01-1の共同研究であり、PET画像のデータ取得と検証をA02-KB009が担当し、アルゴリズムの開発をA01-1本谷班が行った。

**【領域内共同研究：肝臓のミクロ解剖構造の解析】**

肝臓の共焦点顕微鏡に基づき、毛細胆管と類洞の脈管系と肝細胞の関係を解析した。その結果、例えば毛細血管と類洞がそれぞれ一カ所で肝細胞のひとつと接している場合には、その接している箇所は細胞核を中心として高い確率で反対側に配置していることなどが分かった。肝細胞は上皮細胞であり、アピカル面と呼ばれる体の「外」と接する側と基底面と呼ばれる「内」と接する側の極性を持つ。胆管はアピカル面(外)であり、類洞血管は基底面(内)である。肝細胞群中におけるアピカル面と基底面の3次元構造は自明ではなく、これまで詳細に解析されてこなかった。本研究では胆管と類洞ならびに細胞核を画像より自動抽出する機構を開発することにより、アピカル面と基底面の構造を可視化することに成功した。本研究は公募班A01-KB109(昌子班)との共同研究の成果である。画像の取得と画像処理結果の解釈はA01-KB109が担当し、画像処理はA01-1本谷班が担当した。

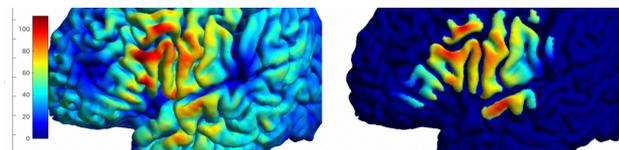


非剛体位置合わせによる3次元復元(断面)

**【領域内共同研究：実時間脳内誘導電場回帰】**

患者の頭部に配置したコイル電流により脳内に誘導される電流場を実時間で推定するニューラルネットワークを構築した。TMS検査においては頭部にコイルを近づけ電流を流すことにより、脳の特定の部位を刺激する。刺激に対する患者の応答を観察することにより、脳の一部と機能の対応付けを調べ、脳外科手術に用いる。現状では誘導電流場を可視化するために、患者の頭部MR画像より電気特性分布を得たのちにシミュレーション計算を行っている。本研究ではシミュレーション実験を繰り返すことで学習データを構築し、ニューラルネットワークによりMR画像と

コイル位置から直接誘導電流場を回帰できるようにした。本研究は公募班 A02-KB106 (平田班) との共同研究であり、A02-KB106 が誘導電場シミュレーションを担当し、A01-1 本谷班がニューラルネットワークによる回帰を担当した。



シミュレーション結果 (左) とニューラルネットワークによる回帰結果 (右)

### 【領域内共同研究：大規模 3 次元病理顕微鏡画像再構成】

病理顕微鏡画像の大規模三次元再構成法を開発し、膀胱腫瘍の 3 次元病理顕微鏡画像を実際に構築した。画像は A03-1 と共同して取得し、アルゴリズムの開発やデータベースの管理は A01-2 と共同で行った。研究対象は KPC マウスと呼ばれる膀胱を必ず発症する遺伝子改変されたマウスの膀胱腫瘍である。KPC マウスより抽出した膀胱腫瘍を脱水ののちにパラフィンで固定し、4 ミクロン間隔で空間的に連続して約 3000 枚に薄切し、順に HE, MT, Ki67, CK19, CD31 により染色した。それぞれを顕微鏡で撮影した画像群を再度積み重ねることにより 3 次元病理顕微鏡画像を得る。その際に腫瘍内部の構造の空間的な連続性が再構成されるように、異なる染色により染められた病理顕微鏡画像群を非剛体位置合わせする手法を開発し、実際に 3 次元再構成した。再構成御の断面図を右図に示す。A01-1 本谷班がアルゴリズムの開発を行った。

### 【国際共同研究】

画像の欠損部を補完する技術として、テンソルのハンケル化により高次元空間に埋め込んだあとの低ランク性に注目する手法を開発した。この手法は医用画像を含む一般の静止画にも動画にも適用可能な強力な手法である。画像欠損部の補完法として、テンソルの低ランク性に注目する手法は数多く存在していた。本手法は画像のテンソル表現を直接使うのではなく、空間並進埋め込みを行いハンケル化したあとの表現を使う。画像パターンの多くは局所的に類似するパターンが空間的に連続して構成されている。このような一般的な特徴がハンケル化と低ランク性の組み合わせにより記述しやすくなることを利用し、従来よりも高い精度で復元することを可能とした。本研究は米国 Boston Children Hospital の Prof. Simon Warfield と A01-1 本谷班の共同研究であり、本領域の国際活動支援資金の援助により立ち上げたものである。

### 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 (計 79 件)

- [1] Tatsuya Yokota, Hidekata Hontani, Simultaneous Tensor Completion and Denoising by Noise Inequality Constrained Convex Optimization. IEEE Access 7: 15669-15682 (2019), DOI: 10.1109/ACCESS.2019.2894622 【査読有り】
- [2] Hayato Itoh, Atsushi Imiya, Tomoya Sakai, Distances Between Tensor Subspaces, Volume 310: Applications of Intelligent Systems, 50-59, 2018, DOI: 10.3233/978-1-61499-929-4-50 【査読有り】
- [3] T. Nara, T. Furuichi and M. Fushimi, "An explicit reconstruction method for magnetic resonance electrical property tomography based on the generalized Cauchy formula," Inverse Problems, vol. 33, 105005 (16 pages), 2017. DOI: <https://doi.org/10.1088/1361-6420/aa8414> 【査読有り】
- [4] Hiroshi Matsuzoe, "A sequence of escort distributions and generalizations of expectations on q-exponential family", Entropy, vol. 19, no. 1, paper 309, 2017. DOI: <https://doi.org/10.3390/e19010007> 【査読有り】
- [5] Takemura MY, Hori M, Yokoyama K, Hamasaki N, Suzuki M, Kamagata K, Kamiya K, Suzuki Y, Kyogoku S, Masutani Y, Hattori N, Aoki S, Alterations of the optic pathway between unilateral and bilateral optic nerve damage in multiple sclerosis as revealed by the combined use of advanced diffusion, Magn Reson Img. 39:24-30, 2017 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mri.2016.04.011> 【査読有り】
- [6] Yoshiro Kitamura, Yuanzhong Li, Wataru Ito, and Hiroshi Ishikawa, "Data-Dependent Higher-Order Clique Selection for Artery-Vein Segmentation by Energy Minimization", International Journal of Computer Vision, vol 117, Issue 2, pp. 142-158, 2016. DOI: 10.1007/s11263-015-0856-3 【査読有り】
- [7] Sei, T., An objective general index for multivariate ordered data, Journal of Multivariate Analysis, Vol. 147, 2016, 247-264. doi:10.1016/j.jmva.2016.02.005 【査読有り】

ほか

〔学会発表〕 (計 132 件)

- [1] Masutani Y, Noise Level Matching Improves Robustness of Diffusion MRI Parameter, Inference by Synthetic Q-Space Learning, IEEE 16th International Symposium on Biomedical Imaging (ISBI), Apr. 2019
- [2] Hiroshi Matsuzoe, Geometry of generalized entropy, Information Geometry and Affine Differential Geometry III, 名古屋大学, 2019年3月29日

- [3] 下村智茂・クグレ マウリシオ・横田達也・岩本千佳・大内田研宙・橋爪 誠・本谷秀堅: MR画像と病理画像の統合による腓癌腫瘍の多重解像度モデルの構築、電子情報通信学会 医用画像研究会, MI2019-13, 59-60, 2019
- [4] Sei, T., Regression analysis for imbalanced binary data: an answer to Prof. Sibuya's questions, Pioneering Workshop on Extreme Value and Distribution Theories -- In Honor of Professor Masaaki Sibuya, Mar 22, 2019, The Institute of Statistical Mathematics, Japan.
- [5] 奈良 高明, 古市 哲也, “MRに基づく導電率・誘電率分布の推定—一般化コーシーの積分公式に基づく直接再構成—,” 第31回日本生体磁気学会大会論文集, pp. 30-31, 2016. 6. 10. (招待講演)

ほか

[その他]

ホームページ等

生成型Q空間学習に基づく拡散MRI解析ソフトウェア

<http://www.medimg.info.hiroshima-cu.ac.jp/diMaRIA/diMaRIA.htm>

## 6. 研究組織

### (1) 研究分担者

研究分担者氏名: 石川 博

ローマ字氏名: Ishikawa, Hiroshi

所属研究機関名: 早稲田大学

部局名: 理工学術院

職名: 教授

研究者番号 (8桁): 60381901

研究分担者氏名: 清 智也

ローマ字氏名: Sei, Tomonari

所属研究機関名: 東京大学

部局名: 大学院情報理工学系研究科

職名: 准教授

研究者番号 (8桁): 20401242

研究分担者氏名: 奈良 高明

ローマ字氏名: Nara, Takaaki

所属研究機関名: 東京大学

部局名: 大学院情報理工学系研究科

職名: 教授

研究者番号 (8桁): 80353423

研究分担者氏名: 井宮 淳

ローマ字氏名: Imiya, Atsushi

所属研究機関名: 千葉大学

部局名: 総合情報センター

職名: 教授

研究者番号 (8桁): 10176505

研究分担者氏名: 増谷 佳孝

ローマ字氏名: Masutani, YOSHITAKA

所属研究機関名: 広島市立大学

部局名: 情報科学研究科

職名: 教授

研究者番号 (8桁): 20345193

研究分担者氏名: 松添 博

ローマ字氏名: Matsuzoe, Hiroshi

所属研究機関名: 名古屋工業大学

部局名: 工学研究科

職名: 教授

研究者番号 (8桁): 90315177