

令和元年6月21日現在

機関番号：17102

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：26108010

研究課題名（和文）多元計算解剖学の外科における臨床展開

研究課題名（英文）Clinical development in surgery of Multidisciplinary computational anatomy

研究代表者

橋爪 誠（HASHIZUME, MAKOTO）

九州大学・先端医療イノベーションセンター・名誉教授

研究者番号：90198664

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 97,500,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では疾患モデルを用いた治療効果予測システムなどを構築した。抗癌剤投与/未投与のKPCモデルを作製し、経時的なマイクロMRや連続病理像を集積した。効果予測の検討として連続病理像を3次元構築し管状構造を抽出し、Ki67/間質染色像と融合した。固定後のMR像と3次元HE像を統合し、MRのintensityの差とHEでの間質の分布とに特定の相関を認めた。これに3次元MT像を組み込み、ニューラルネットワークを応用して、HE像の予測を行った。深層学習を用いて、病理像からがん組織に特有の特徴を抽出するモデルを構築した。動作に伴う皮膚の変形を可能とする4次元全身モデルなどの予測モデル構築も行った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

「多元計算解剖学」の成果を新たなプラットフォームとして統合し、その成果をフィードバックすることにより従来の臨床の問題が根本的に解決され、日常臨床に大きな貢献をもたらすことが期待される。本研究の成果により医師の経験や技術に依存せず、デジタル化による客観性も備えられ、信頼性のある治療の実現のみならず、EBMの実現に向けた保険制度や法制度に対する大きなインパクトを与えることが可能である。

研究成果の概要（英文）： In clinical practice, a variety of medical images in addition to those obtained with CR are used in diagnosis and treatment. A new analysis model that integrated these various medical images is therefore needed. The focus of the present study thus far is pancreatic cancer, which is extremely difficult to diagnose and treat. Using the KPC mouse, we prepared time-dependent MR images and 1299 pathological images of pancreatic tumors. Using these images, 3D micro images can be reconstituted and integrated with both the MR and the serial pathological images. Manually integrated 3D images showed significant correlations between the stromal distribution and signal intensity in the MR images. The new model will be useful at the preoperative diagnosis and prediction of the tumor response after chemotherapy. Furthermore, the features of normal cells and cancer cells were detected using HE images. We would like to find new markers to evaluate grade and stage of cancer at a cellular level.

研究分野：複合領域

キーワード：多元計算解剖学 医用画像 医用イメージング 病理像 予測シミュレーション

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

計算解剖学では、正常成人の人体の臓器構造を統計的に記述した「計算解剖モデル」を構築することで高精度な医用画像理解を実現した。これは高精細な3次元情報であるX線CT画像の大量データの数理統計解析に基づいており、近年の医用イメージング技術の進歩と情報学の融合した成果である。その画像情報を最大限に有効活用する方法論は、X線CT画像のみならず病理細胞の光学顕微鏡画像、術中内視鏡画像、各種機能画像、過去の検査画像など、臨床で利用される様々な画像に対しても適用可能である。これらの多様な画像は、従来の計算解剖学の対象画像を(1)空間、(2)時間、(3)機能、(4)病理の4つの軸において多元化したものと見える。しかし、これらに対する個別モデルの構築ではなく、全ての多元情報を「多元計算解剖モデル」としてシームレスに融合させることにより、個別の画像理解にとどまらない人体の総合的な理解へと発展する可能性がある。同様に人体の総合的な理解を目的とする新しい学問領域として Physiome があげられる。Physiome がゲノム・タンパクから細胞、組織、そして臓器へとボトムアップで生命現象の理解を目指すのに対し、臓器形状の数理統計モデルを出発点として、これを上記4つの概念において多元化する計算解剖学のアプローチは相補的役割を果たすといえる。

2. 研究の目的

臨床現場では Evidence based medicine (EBM) に基づき、治療効果が明らかになった多種多様な抗癌剤が開発され、その効果は確実に発揮されている。しかしながら、すべての疾患において、その病態は患者ごとに個人差があり時間進行に伴い病変変化も伴う。単純な統計解析から導かれた平均的な治療効果がすべての患者で期待できるわけではない。これは、医療における多元性の一つである。この多元性に基づく疾患、個人に対して真に適切な診断、治療を提供するには、これまで成し得なかったレベルの高度に知能化された診断法や治療法を開発する必要がある。そのためには生体医工学的な立場から多元計算解剖学を生体シミュレーションで応用する手法を開発し、早期がんの発見、治療、それに関わる意思決定支援などの方法を確立しなければならない。さらに大量臨床画像および疾患情報を集約し数理統計に基づく多元計算解剖モデルの構築と疾患解析への応用を進めていき、生体の持つ多元性を有機的に融合し、臨床応用できるナビゲーション技術を確認することによって、これまで成し得なかったレベルの高度に知能化された診断法や治療法を開発する。

3. 研究の方法

膵癌自然発症モデルマウス(KPCマウス)を用い、病理像とMR像の統合を行うため、膵腫瘍形成前～形成後までの経時的なMR像を集積した。同マウス膵癌より4 μ m間隔で1299枚の連続病理像を作製し(図1)、HE、Ki67、CK19、MT染色を行った。連続病理像は分解能1.5mmにてAxio Scanを用いデジタル化した。HE切片よりHSカメラで同一箇所を撮影を行った。取得したHE像からRGB画像を再構成し、連続切片のKi67画像より、がん・非がんを推定しアノテーション画像を作成した。深層学習を用いた画像解析をもとに、病理像からがん組織に特有の特徴を抽出することを試みた。病理像をMR像やCT像より予測可能かどうかの臨床応用として、パラフィンブロックより病理像が予測可能かの検討を行った。そのために、連続したパラフィンブロックのマイクロCT画像をそれぞれ撮影した。

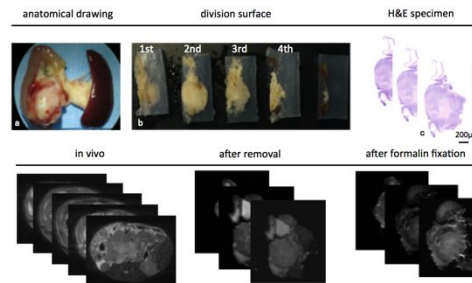


図1 KPCマウスの膵癌における経時的なMR像と連続病理像

4. 研究成果

KPCマウス膵組織における連続病理像とMR像の三次元構築

Invasive frontでの癌細胞の浸潤の走行を検討するため、HE像よりinvasive frontに絞って、管状構造を三次元構築した(図2)。癌細胞領域では多数の管状構造がみられたが、正常なacinar cell領域や間質領域では管状構造の方向はランダムではなく、腫瘍中央の壊死領域の表面に沿って、特定の方向に沿って伸びる分布を示した。Ki67像とHE像を三次元構築し比較したところ、未分化型の領域にKi67陽性細胞が多く分布していた。分化型と未分化型の癌領域ではKi67陽性細胞の分布が空間的な分布のもとでも異なる所見を認めた。さらに、ホルマリン固定後のMR像と三次元HE像をマニュアルで統合した結果、MR像にみられるintensityの差とHE像にみられる間質の分布との間に特定の相関を認めた。

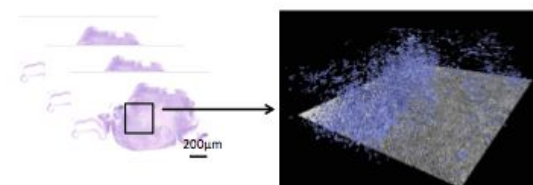


図2 KPCマウスの膵腫瘍内のinvasive frontにおける管状構造

マルチスペクトル解析を用いた膵癌細胞の判別

識別空間中のすべてのスペクトル情報を取得し、K-means法により波形ごとに空間を分類した。次に図3のようにアノテーションされた画素ごとに一定範囲のスペクトル情報を切り出し、各波長の最も近いスペクトル辞書に投票を行った。検討の結果、Bog Of Featuresの探索範囲は

5×5、辞書数は 150 とし、波長情報は 420~750nm を 5nm 間隔で 67band を用いることとした。また、学習には 1 枚の KPC マウス膀胱癌組織から、がん・非がん領域の画像を撮影し、解析に用いた画素数はそれぞれ 137042 画素であった。評価には 10-fold cross validation を用いて、識別には Random Forest を使用した。手法の有効性評価のため同一データを用いて RGB 画像の輝度値、HIS の透過値、HIS の透過値 + BoF を用いて実験を行った。実験に用いた標本が 1 枚であるため RGB 画像でも平均精度が 84%だが、HIS を用いた場合、7%精度が向上し、HIS に BoF を加えた場合、精度が 12%向上することが示された。

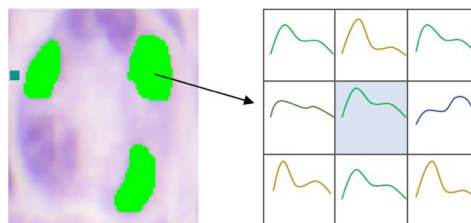


図3 HISにおける空間内波長情報の取得

畳み込みニューラルネットワークを用いた膀胱癌の染色変換モデルによる特徴抽出
 特徴抽出のためのモデルとして、深層学習モデルの一つである畳み込みニューラルネットワークのモデルを構築し、オートエンコーダーによる学習を行った。事前学習後、HE 像から MT 像への変換の際に用いられる特徴がどのようなパターンかを解析した。様々な入力画像に対して変換レイヤー(図4)で得られた出力を、次元圧縮解析である t-SNE 法を用いて 2 次元に射影し、各座標にもととの教師画像をマップさせつことで可視化した。配置された 2 次元上で核密度の高いもの(濃い紫)、および線維化が進んでいるもの(水色)のクラスターと、細胞質の多い領域(薄い紫)のクラスターに分布が分かれたことが示された。

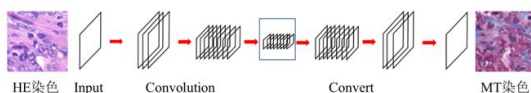


図4 畳み込みニューラルネットワークによる染色画像の変換。抽出した特徴マトリックス同士を中間層を介して接続するように変換ネットワークを構築する。

パラフィンブロックのマイクロ CT 画像による病理像の予測

各癌腫のパラフィンブロックをマイクロ CT にて撮影した。同一パラフィンブロックより連続病理像を作製し、Axio Scan にて合計 70 枚の HE デジタルデータを集積し、3 次元構築後の画像を比較したところ、CT 像と病理像の特徴がほぼ一致した。臨床の現場では、数枚の代表切片より病理診断を行っているため、パラフィンブロックの深部に病変がある場合検出できないこともあるため、この手法は代表切片を作製するのに非常に重要な指標となりうる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 186 件)

1. 大内田 研宙、橋爪 誠、多元計算解剖学への新展開 特集 医用画像に基づく計算解剖学の創生と診断・治療支援の高度化、INNERVISION、査読有、29 巻、2014
2. 小林 英津子、木戸 尚治、大内田 研宙、橋爪 誠、多元計算解剖学の展開、Med Imag Tech、査読無、34(3)巻、2016、151-156
3. 橋爪 誠、総論 多元計算解剖学の確立と応用、細胞、査読無、50(1)巻、2018、2-4
4. 橋爪 誠、【内視鏡外科の進歩】 内視鏡外科の未来像 AI と多元解剖計算学(解説/特集)、消化器外科、査読有、41(13)巻、2018、1865-1872
5. Imamura H, Ohishi Y, Aman M, Shinozaki T, Yasutake N, Sonoda K, Kato K, Oda Y, Ovarian high-grade serous carcinoma with a noninvasive growth pattern simulating a serous borderline tumor., Hum Pathol、査読有、46(10)巻、2015、1455-1463
6. Okamoto T, Onda S, Yasuda J, Yanaga K, Suzuki N, Hattori A, Navigation surgery using an augmented reality for pancreatotomy., Dig Surg、査読有、32 巻、2015、117-123
7. Souzaki R, Kinoshita Y, Ieiri S, Kawakubo N, Obata S, Jimbo T, Koga Y, Hashizume M, Taguchi I, Preoperative surgical simulation of laparoscopic adrenalectomy for neuroblastoma using a three-dimensional printed model based on preoperative CT images., J Pediatr Surg、査読有、50 巻、2015、2112-2115

〔学会発表〕(計 180 件)

1. 鈴木 直樹、服部 麻木、橋爪 誠、動作に伴った皮膚変形が可能な四次元前進モデルの構築、医用画像研究会、2015 年 3 月 2 日~3 月 3 日
2. 橋爪 誠、医用画像に基づく計算解剖学の多元化と高度知能化診断・治療への展開 領域概要、第 54 回日本生体医工学会大会、2015 年 5 月 8 日
3. 小林 英津子、橋爪 誠、木戸 尚治、多元計算解剖学の展開 研究計画と進歩、第 54 回日本生体医工学会大会、2015 年 5 月 8 日
4. 橋爪 誠、本谷 秀堅、森 建策、小林 英津子、田中 利恵、原口 亮、山田 重人、花岡 昇平、多元計算解剖学と診断・治療支援への展開、第 34 回日本医用画像工学会大

会、2015年7月31日

5. 服部 麻木、鈴木 直樹、中田 亮輔、小幡 聡、神保 教広、宗崎 良太、赤星 朋比古、田口 智章、家入 里志、橋爪 誠、小児の成長を解析するための四次元現象表示システムの開発、第24回日本コンピュータ外科学会大会、2015年11月21日
6. 小田 義直、ゲノム研究のための病理検体取り扱い規約制定への病理学会の取り組み、第104回日本病理学会学術集会、2015年4月30日~5月2日
7. 家入 里志、宗崎 良太、小幡 聡、大西 峻、山田 耕嗣、神保 教広、橋爪 誠、田口 智章、小児外科手術における画像誘導手術の可能性と今後の展望、第116回日本外科学会学術総会、2016年4月15日
8. 橋爪 誠、医用画像に基づく計算解剖学の多元化と高度知能化診断・治療への展開、第49回日本臨床分子携帯学会総会・学術集会(招待講演)
9. 橋爪 誠、多元化計算解剖学の概念と臨床応用、日本顕微鏡学会 第74回学術講演会(JSM2018)、2018年

[図書](計5件)

1. 小田 義直、坂元 享宇、深山 正久、松野 吉宏、森永 正二郎、文光堂、組織病理アトラス 第6版、2015、347
2. Ohuchida K, Hashizume M、Springer Japan、Overview of Robotic Surgery, Robotic surgery、2014、14
3. 恒吉 正澄、小田 義直、南江堂、わかりやすい病理学 第6版、2016、347
4. Jeiri S, Kaji T, Taguchi T、Springer、Chapter 43 Anorectal Prolapse Operative General Surgery in Neonates and Infants、2016、4
5. 橋爪 誠、多元計算解剖学の基礎と臨床への応用、誠文堂新光社、2018、303

[産業財産権]

出願状況(計0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年：
国内外の別：

取得状況(計0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年：
国内外の別：

[その他]

ホームページ等

<http://www.comp-anatomy.org/wiki/>

<http://wiki.tagen-compana.org>

6. 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：家入 里志

ローマ字氏名：IEIRI SATOSHI

所属研究機関名：鹿児島大学

部局名：医歯学域医学系

職名：教授

研究者番号(8桁)：00363359

研究分担者氏名：宗崎 良太

ローマ字氏名：SOZAKI RYOTA

所属研究機関名：九州大学
部局名：医学研究院
職名：講師
研究者番号（8桁）：10403990

研究分担者氏名：大内田 研宙
ローマ字氏名：OHUCHIDA KENOKI
所属研究機関名：九州大学
部局名：大学病院
職名：講師
研究者番号（8桁）：20452708

研究分担者氏名：鈴木 直樹
ローマ字氏名：SUZUKI NAOKI
所属研究機関名：東京慈恵会医科大学
部局名：医学部
職名：教授
研究者番号（8桁）：40147327

研究分担者氏名：池田 典昭
ローマ字氏名：IKEDA NORIAKI
所属研究機関名：九州大学
部局名：医学研究院
職名：教授
研究者番号（8桁）：60176097

研究分担者氏名：小田 義直
ローマ字氏名：ODA YOSHINAO
所属研究機関名：九州大学
部局名：医学研究院
職名：教授
研究者番号（8桁）：70291515

研究分担者氏名：木口 量夫
ローマ字氏名：KIGUCHI KAZUO
所属研究機関名：九州大学
部局名：工学研究院
職名：教授
研究者番号（8桁）：90269548

研究分担者氏名：田口 智章
ローマ字氏名：TAGUCHI TOMOAKI
所属研究機関名：九州大学
部局名：医学研究院
職名：教授
研究者番号（8桁）：20197247

(2)研究協力者
研究協力者氏名：
ローマ字氏名：

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。