

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 20 日現在

機関番号：17104

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2016

課題番号：15K16087

研究課題名(和文) カーネル密度関数の局所変形による汎用的イメージアライメント法の開発

研究課題名(英文) Non-rigid image alignment based on a local deformation of kernel density functions

研究代表者

徳永 旭将 (Terumasa, Tokunaga)

九州工業大学・大学院情報工学研究院・准教授

研究者番号：50614806

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,700,000円

研究成果の概要(和文)：異なる条件下で計測された2種類以上の画像を共通の座標系に変換する処理は、「イメージアライメント」と呼ばれる。医療現場や生物学周辺の研究現場においては、異なる条件下で測定した多様な実験画像を比較し定量化することは日常的に発生するタスクである。近年、イメージング技術の進歩に伴いこれらの現場において日々大量の画像データが生成されている。それらを自動/半自動的に定量化する技術の高度化は極めて重要な課題である。本研究では、カーネル密度関数の局所変形のアイデアに基づき、従来技術では困難だった血管や神経突起のような細かい構造に対しても精度良く位置合わせが可能な汎用的なイメージアライメント技術を開発した。

研究成果の概要(英文)：Recent rapid advance of imaging techniques has produced a massive amount of imaging data in many fields, including biology and medical imaging. Image alignment (or image registration) is a process of transforming different set of imaging data measured at different environment into a common coordinate system. It is a core tool for analyzing fMRI, CT, MR images and other medical images. However, the existing alignment techniques often fail to aligning tubular objects (e.g., blood vessels and neurites). In this work, we developed a new non-rigid image alignment technique based on the idea of a local deformation of kernel density functions. The proposed method begins by performing kernel density estimation to convert digital images into a continuous function. Then, the alignment problem is solved by minimizing the distance between two probability density functions based on EM algorithm. In some experiments, our method achieved a robust optimization for aligning tubular objects.

研究分野：データサイエンス、統計的機械学習、計算統計

キーワード：統計学 ベイズ推論 機械学習 画像処理 データ科学 計算統計

1. 研究開始当初の背景

生体内で進行するダイナミクスの超解像度・リアルタイム計測を可能にする、バイオイメージング技術の急速な進歩は、生物学・神経科学・医学などを取り巻く研究環境に、次世代シーケンサに続くムーブメントを引き起こしつつある。生物学や医療の現場で日々生成される多様なバイオイメージングデータを活用することは、生体ダイナミクスを理解し生命活動や知的活動の本質に迫る上で強力なドライビングフォースになると期待される。このような状況の中、大規模・多様なバイオイメージングデータから有用な情報を定量化する汎用技術の重要性が高まり、データサイエンスの立場から生命現象の諸問題に取り組む新しい学問分野であるバイオイメージインフォマティクス(Bio-Image Informatics)が注目を集めている。

2. 研究の目的

(1) 本研究では生物画像や医療画像を想定した汎用的なイメージアライメント法の開発を行う。イメージアライメントとは、異なる条件下で計測された2種類以上の画像を、共通の座標系に変換する処理のことであり、工学的にこれを達成する技術を総称してイメージアライメント法を呼ぶ。特に医療現場や生物学周辺の研究現場において、異なる条件下で測定した多様な実験画像を比較し定量化することは日常的に発生するタスクであり、それらを自動/半自動的に定量化するための技術の高度化はバイオイメージインフォマティクスでも重要な課題である。

(2) これまでに、コンピュータビジョンや医療画像処理分野において数多くのイメージアライメント手法が提案されており、それらは剛体を対象としたものと、非剛体を対象としたものに分けられる。そのうち、細胞や体内器官などの自由変形する物体を研究対象とする生物学周辺分野では、必然的に非剛体イメージアライメント手法が重要となってくる。一般には、画像空間上に「制御点」と呼ばれる変形パラメータを等方的に配置し、Bスプライン関数などを用いて画像を局所的に滑らかに変形することで、実験画像を標準画像に合わせて非剛体変形するアプローチが採用される。問題としては、実験画像と標準画像の類似度を最小にする変形パラメータ(制御点の座標)を推定する最適化問題として取り扱われることが主流である。その場合、最適化としては、デジタル画像を連続な画像とみなすことで近似的に連続関数の最適化問題として取り扱う。しかしながら、最適化計算に用いる勾配や曲率などの微分情報は、関数の形が非常に複雑になるため、オイラー法のような差分近似で代用されていることが多い。従って、既存のアライメント手法では、最適化プロセスに対し数学的な

保証がない。脳のCT画像のように形状が比較的単純な物体同士的位置補正には機能しても、血管や神経突起のような細かい構造が入り組んだ物体の位置合わせには機能しないと思われる。そこで本研究では、非剛体イメージアライメント問題を連続関数の最適化問題として正当に定式化し、最適化プロセスがロバストなソルバーを用いてアルゴリズムを実装する。それにより、血管や神経突起のような細かい構造に対しても位置合わせが正常に機能する汎用的なイメージアライメント技術を開発する。

3. 研究の方法

3-1: 最適化問題定式化とアルゴリズム

(1) 本研究の根幹を成すアイデアは、カーネル密度推定によりデジタル画像を連続関数に変換することである。カーネル密度推定はヒストグラムから連続な密度関数を推定する際に用いられている手法で、ノンパラメトリックな表現力の高いモデルを考えることができる。ここでは、実験画像と標準画像それぞれにカーネル密度変換を施すことで、その後の処理を確率密度関数と同様に取り扱うことができる。従って、最尤推定などの推測統計学の方法論を自然に導入することが可能となる。

(2) 画像の局所変形には、既存手法と同様に画像空間上に制御点を配置し、標準画像に最も近づくような制御点の座標を推定するアプローチを採用する。ここで、実験画像と標準画像の類似性は、確率分布間の距離であるカルバックライブラ距離を用いる。それを最小化することで得られる推定値は、最尤推定量と同様に取り扱うことができる。さらに、従来良く用いられる2乗誤差和などと異なり、比較する画像の明るさ(平均輝度やコントラスト)の影響を受けにくい損失関数となることが期待される。位置合わせのプロセスにおいてトポロジーの変化を回避するための正則化として、マルコフ確率場に基づく変形モデルを導入する。これも、ベイズ推論などで用いられるように、正則化の強さを精度パラメータの値によって柔軟に調整することが可能となる。

(3) 前述のように、本研究ではカーネル密度変換により、2つの確率密度関数のカルバックライブラ距離を最小化する連続関数の最適化問題として定式化することができた。それにより、数値解法としても統計的推論のためのアルゴリズムを自然に導入可能である。ここでは、混合ガウスモデルの推定に用いられるEMアルゴリズムを導入する。EMアルゴリズムは1次収束であるが、単調に対数尤度を増加できることが保証されており、複雑な画像に対してもロバストな最適化プロセスを実現できることが期待できる。

3-2: 計算時間のボトルネックの克服

3-1節で述べたように、本研究ではEMアルゴリズムと同様のアナロジーでオプティマイザを設計する。EMアルゴリズムは勾配を直接計算する代わりに、潜在変数に対する期待値を計算し、それに対する事後確率を最大化することで、単調に対数尤度を増加させるアルゴリズムである。ここでの潜在変数とは、比較する2枚の画像空間上の各ピクセルが、空間的な対応関係にある確率である。しかしながら、割り当て確率としての潜在変数を全ピクセル対全ピクセルで計算した場合、各反復計算においてピクセル数の2乗、あるいは3乗の計算コストが発生してしまう(2乗になるか3乗になるかは、2次元画像を用いるか3次元画像を用いるかに依存する)。また、それとは別に制御点数の3乗に比例する計算コストも発生する。そこで本研究では、計算コストを削減するために、次の2つの対策を導入した:

①制御点のアダプティブ配置

従来の非剛体イメージアライメント法では、制御点を画像空間上に等方的に配置する。しかしながら、血管や神経突起のような微細な構造物を計測した場合、画像空間上の大半のピクセルは背景に相当し、アライメント結果に寄与しない。そこで本研究では、画像上で比較的輝度値が高い領域に限定し制御点を配置する(図1)。これにより、制御点数の3乗に比例する部分の計算コストを低減する。

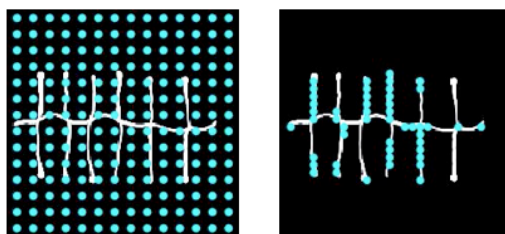


図1 左図: 制御点の等方的に配置した例。右図: アダプティブに配置した例。

②潜在変数ピクセルの逐次サンプリング

割り当て確率としての潜在変数を全画素で行う代わりに、密度関数の値に比例した確率で少数サンプリングを行うことで、ピクセル数の2乗あるいは3乗に比例する計算コストを低減する。今、画像の各ピクセルの輝度値はカーネル密度変換により確率になっているため、確率分布からのサンプリングアルゴリズムにより自然に画素空間の次元を落とすことが可能である。このサンプリングにより対数尤度が厳密には単調増加しなくなるものの、期待値としては正当に対数尤度の局所最大点を求めることができる。EMアルゴリズムのMステップを反復する度にカーネル密度関数の形状が少しずつ修正されていくため、サンプリングは各反復計算のEステップにおいて逐次的に行う。

4. 研究成果

(1) 本研究では、図2に示す血管状の構造物を模したテストデータを用いて、提案手法のアライメント性能評価を行った。ここで、アライメントの目的は(b)で示す実験画像を局所変形して(a)で示す標準画像にできるだけ近づけることである。このテストデータは手作業により作成したものであるが、作成の基準としては①細長い構造物が複数存在すること、②それらが複数箇所で交差していること、③構造物全体が平行移動していること、④構造物が局所的に非剛体変形していることである。このテストデータに対するアライメントで達成すべきポイントは、①アライメントの前後で構造物のトポロジーが変わらないこと(細長い構造物が途中で切断される、あるいは結合することがない)、②局所的に曲がった構造が直線的に補正されていること、③平行移動が補正されていること、の3つとする。

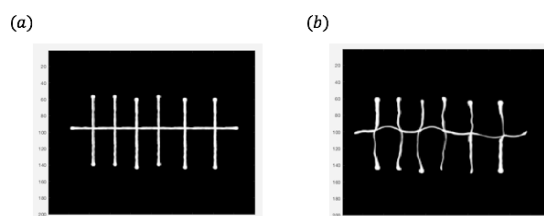


図2 本研究で用いた血管を模したテストデータ。(a) 標準画像 (b) 標準画像を非剛体変形して生成した実験画像

(2) 図3に、既存の非剛体イメージアライメント手法として、Andriy Myronenkoらによる実装であるMedical Image Registration Toolbox (MIRT)を図2のテスト画像に適用した結果を示す。図3の(a)はMIRTの正則化パラメータが0.0001のときの結果を示している。左図が標準画像、中図がアライメント後の実験画像、右が変形場である。中図を見ると、血管状の構造が大きく崩れていることがわかる。これは、位置合わせのプロセスにおいて過学習が発生してしまい、物体のトポロジーが崩れてしまっていることを示している。図3の(b)は、MIRTの正則化パラメータを0.005に設定した際のアライメント結果である。中図を見ると、正則化パラメータを大きくしたことで過学習は抑制されている(血管状の構造が崩れていない)が、局所的に曲がった構造が、直線的に補正されていない。また、平行移動も補正されておらず、本研究で求めるアライメント性能を満たしていないことがわかる。さらに、別の非剛体イメージアライメントのオープンライブラリとして有名なElastix (<http://elastix.isi.uu.nl>)についても、同様の比較試験を行った。図4にその結果を示す。図4に示すように、Elastixについても同様の結果となり、本研究で目標とするア

ライメント性能を達成できないことが確認できた。

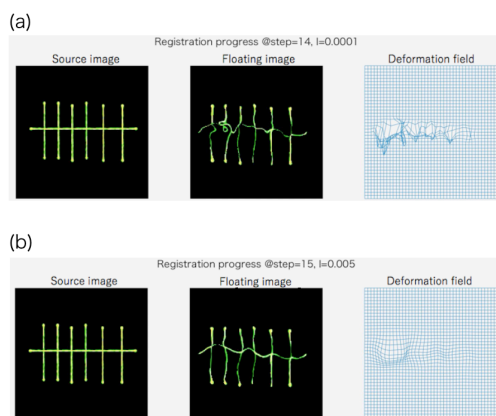


図 3 既存の非剛体イメージレジストレーション手法である Medical Image Registration Toolbox (MIRT) をテストデータに適用した結果。(a)正則化パラメータが 0.0001 の場合のアライメント結果。(b) 正則化パラメータが 0.005 の場合のアライメント結果

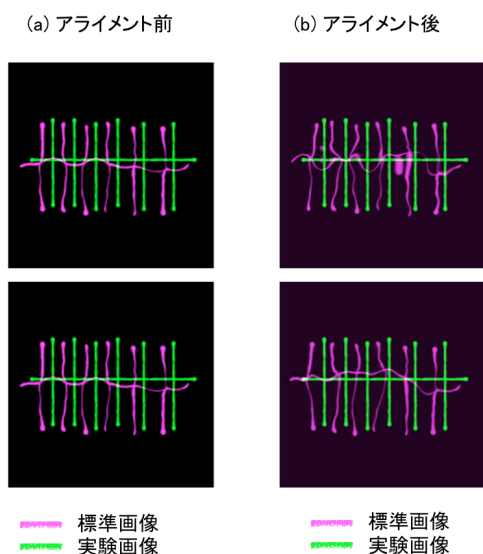


図 4 既存の非剛体イメージレジストレーション手法である Elastix をテストデータに適用した結果。(a)正則化パラメータが 0 の場合のアライメント結果。(b) 正則化パラメータが 10 の場合のアライメント結果

(3) 図 5 に、提案手法を図 2 のテスト画像に適用した結果を示す。図 5 (a) はアライメント前の標準画像とテスト画像からサンプリングした点を表しており、赤点が標準画像、青点がテスト画像である。図 5 (b) は提案手法のアライメントを適用した結果を示して

いる。図 5 (a) と図 5 (b) を比較すると、提案手法によって青点で示した曲がりくねった構造が、直線状に補正されていることがわかる。また、既存手法とは異なり、細長い構造が途中で切れることなく保たれていることがわかる。このことから、本研究で目標とするアライメント性能を達成できていることがわかった。

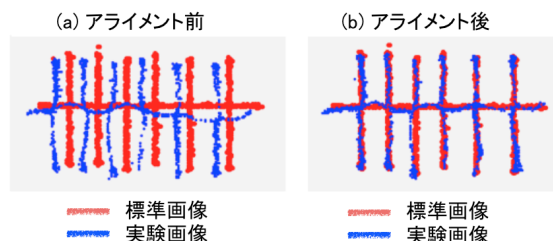


図 5 提案手法をテストデータに適用した結果。(a)アライメント適用前(b) 正則化パラメータが 0.005 の場合のアライメント結果。赤は標準画像、青点は実験画像を示す。(b) では、青色の実験画像が赤色の標準画像に合わせて補正されていることがわかる。

(4) 図 6 に、提案手法と既存手法の各反復計算における標準画像と実験画像の非類似度 (二乗誤差和) の変化を示す。青線で示した提案手法については、反復計算を繰り返す度に 2 つの画像の非類似度が小さくなり、およそ 40 回程度で収束していることがわかる。潜在変数の計算に使うピクセルをカーネル密度関数の確率質量に比例してサンプリングしているため完全には収束していないが、期待値としては収束している。一方、赤線で示した既存手法の方は、10 回程度の反復で収束しているものの、二乗誤差和はかなり大きく増減しており、最適化のプロセスが安定していないことがわかる。さらに、提案手法と比較すると、二乗誤差和は十分に減少していないことがわかる。これにより、血管状の細長い構造物に対し、提案手法の優位性を確認することができた。

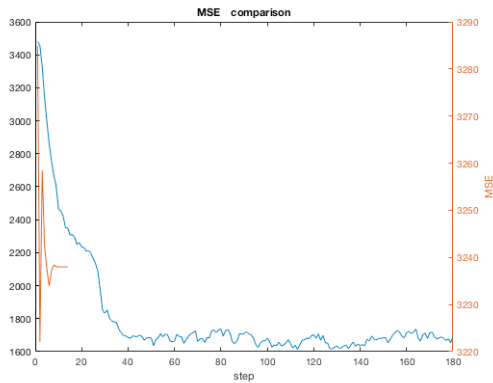


図6 提案手法と既存手法 MIRT（正則化パラメータは 0.0001）の各反復計算における標準画像と実験画像の非類似度（二乗誤差和）。横軸は反復回数、縦軸は二乗誤差和を示す。赤線は既存手法、青線は提案手法にそれぞれ対応している。

(5) 得られた成果についてまとめる。本研究では、デジタル画像をカーネル密度推定により連続関数に変換することで、非剛体イメージアライメントの問題を統計的推論の観点から連続関数の最適化問題として定式化した。さらに、収束は遅いものの単調に対数尤度を増加させる EM アルゴリズムに基づきオプティマイザを設計することで、細長く複雑な構造物の補正（位置合わせ）に対しても、ロバストに最適化プロセスが進行するアルゴリズムを開発した。さらに、EM アルゴリズムが 1 次収束であるという欠点を補うために、制御点のアダプティブ配置と E ステップにおける潜在変数の計算に用いるピクセルの逐次サンプリングを導入し、計算コストの低減を図った。提案手法の実用性を検証するため、血管状の複数の構造物が複数箇所で交差するテストデータを準備し、それらを非剛体変形することで実験画像を準備した。それらのテストデータに対し、既存の非剛体イメージアライメント手法と提案手法を適用し、アライメント性能の比較を行った。その結果、既存手法では目標とするアライメント性能を達成できなかったのに対し、提案手法はほぼ達成できていることを確認した。さらに、最適化のプロセスを確認したところ、既存手法は 2 つの画像の非類似度（アライメントの達成度）が反復計算を繰り返す過程で大きく増減しており、最適化プロセスが安定していないことが見て取れた。それに対し提案手法では、非類似度（アライメントの達成度）はほぼ単調に減少しており、制御点数や計算に用いるピクセル数を削減しているにも関わらず、既存手法よりも安定的な最適化プロセスを実現できていることがわかった。

(7) 以上の結果により、当初の目標である、複雑な構造物（特に血管や神経突起状の細長い構造）に対する汎用的なイメージアライ

メント手法の開発はほぼ達成できたと言える。一方、計算時間については、3 次元画像に適用するにはさらなる高速化が望ましいと思われる。現在、GPU を用いたデータ並列化を導入する作業を進めている。3 次元画像に対しても十分実用的な計算速度を達成できた段階で、提案手法をオープンソースとして公開することを検討する。また、本研究により得られた成果を国際雑誌に投稿するための準備を進めている。

5. 主な発表論文等

（研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線）

〔雑誌論文〕（計 0 件）

〔学会発表〕（計 12 件）

(1) Wu Stephen, 徳永旭将, 広瀬修, 豊島有, 寺本孝行, 岩崎唯史, 石原健, 飯野雄一, 吉田亮, “Whole neural network analysis of *C. elegans* using an automated image processing pipeline”, International Workshop on quantitative biology 2017, 2017 年 4 月 14~15 日, 慶応義塾大学矢上キャンパス（神奈川県横浜市）

(2) 石原健, 寺本孝行, 豊島有, 徳永旭将, ステファン・ウー, 広瀬修, 大江紗, ジャン・ムンソン, 佐藤博文, 滝沢拓己, 久下小百合, 岩崎唯史, 吉田亮, 飯野雄一, “線虫の中樞神経系全体のカルシウムイメージングによる神経回路メカニズムの解析”, 生命動態四拠点・CREST・PRESTO・QBiC 合同シンポジウム, 2017 年 03 月 17 日-2017 年 03 月 18 日, 理化学研究所(大阪府吹田市)

(3) 徳永旭将, JSBi 九州地域部会セミナー, “生物学や環境科学周辺におけるベイズ統計の応用”, 2017 年 03 月 10 日- 2017 年 03 月 11 日, 海峡メッセ下関（山口県下関市）

(4) Suzu Oe, Takumi Katsume, Takayuki Teramoto, Yu Toyoshima, Terumasa Tokunaga, Stephan Wu, Osamu Hirose, Jang Moon-Sun, Hirofumi Sato, Hiroki Takizawa, Sayuri Kuge, Yuishi Iwasaki, Ryo Yoshida, Yuichi Iino, Takeshi Ishihara, 第 39 回日本分子生物学会, “線虫 *C. elegans* の頭部神経系全体の GCaMP6f を用いた活動解析”, 2016 年 11 月 30 日-2016 年 12 月 02 日, パシフィコ横浜（神奈川県横浜市）

(5) Wu Stephen, 徳永旭将, 広瀬修, 豊島有, 寺本孝行, 岩崎唯史, 石原健, 飯野雄一, 吉田亮, BioImage Informatics conference 2016, “A machine learning pipeline for whole brain imaging of

Caenorhabditis elegans: cell tracking, quantification, annotation and visualization”, 2016年10月10日-2016年10月10日, Breakthrough & Discovery Theatre (Singapore)

(6) Wu Stephen, 徳永旭将, 広瀬修, 豊島有, 寺本孝行, 岩崎唯史, 石原健, 飯野雄一, 吉田亮, 統計関連連合大会 2016, “機械学習に基づく線虫 *C. elegans* の全脳イメージング解析”, 2016年09月04日-2016年09月07日, 金沢大学 (石川県金沢市)

(7) Wu Stephen, Terumasa Tokunaga, Osamu Hirose, Yu Toyoshima, Takayuki Teramoto, Yuishi Iwasaki, Takeshi Ishihara, Yuichi Iino, Ryo Yoshida, 第5回生命医療情報学連合大会, “Whole Brain Imaging of *Caenorhabditis Elegans* × Machine Learning”, 2016年09月26日-2016年10月01日, 東京国際交流館プラザ平成 (東京都江東区)

(8) Hiromu Sakuma, Takayuki Teramoto, Terumasa Tokunaga, Osamu Hirose, Yu Toyoshima, Yuishi Iwasaki, Yuichi Iino, Ryo Yoshida, Takeshi Ishihara, *C. elegans* Topic Meeting: neuronal development, synaptic function & behavior, “Correlation clustering reveals intrinsic graph structure of whole-brain imaging data”, 2016年07月27日-2016年07月30日, 名古屋大学 (愛知県名古屋市)

(9) Takayuki Teramoto, Terumasa Tokunaga, Osamu Hirose, Yu Toyoshima, Yuishi Iwasaki, Yuichi Iino, Ryo Yoshida, Takeshi Ishihara, *C. elegans* Topic Meeting: neuronal development, synaptic function & behavior, “Whole-brain imaging reveals the roles of gap junctions for the synchronized oscillatory”, 2016年07月27日-2016年07月30日, 名古屋大学 (愛知県名古屋市)

(10) 徳永旭将, 九州大学数理科学研究所統計数理セミナー, “生物学や環境科学周辺におけるベイズ統計の応用”, 2016年07月22日-2016年07月22日, 九州大学 (福岡県福岡市)

(11) Stephen Wu, Terumasa Tokunaga, Osamu Hirose, Yu Toyoshima, Takayuki Teramoto, Yuishi Iwasaki, Takeshi Ishihara, Yuichi Iino, Ryo Yoshida, バイオイメージングオマテックスワークショップ 2016, “A machine learning pipeline for whole brain imaging of *Caenorhabditis elegans*: cell tracking, quantification, annotation and

visualization”, 2016年06月22日-2016年06月23日, 大阪大学 (大阪府吹田市)

(12) 本城伸隆, 徳永旭将, Visual Computing/グラフィックスとCAD合同シンポジウム 2016, “輪郭マッチングと手続き型モデリングに基づく 3D モデルの自動生成”, 2016年06月18日-2016年06月19日, 早稲田大学 (東京都新宿区)

[図書] (計0件)

[産業財産権]

○出願状況 (計0件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年月日:
国内外の別:

○取得状況 (計0件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
取得年月日:
国内外の別:

[その他]
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

徳永 旭将 (TOKUNAGA, Terumasa)
九州工業大学・大学院情報工学研究院
・准教授

研究者番号: 50614806

(2) 研究分担者

()

研究者番号:

(3) 連携研究者

()

研究者番号:

(4) 研究協力者

()