

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 5 月 21 日現在

機関番号：10107

研究種目：基盤研究(C) (特設分野研究)

研究期間：2015～2017

課題番号：15KT0100

研究課題名(和文) 計算論的トポロジーによる病理形態解析アルゴリズムの連携展開

研究課題名(英文) Applications of Computational Topology to immunohistochemistry

研究代表者

寺本 敬 (Teramoto, Takashi)

旭川医科大学・医学部・准教授

研究者番号：40382543

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では画像形態の位相的な性質に注目し、診断医と協働しながら以下の2つの医療画像データ群に、計算論的トポロジー手法を適用した。ウサギ腱移植モデルのマイクロCT画像データから再構築した3次元構造について、微細構造の骨梁数、開気孔、閉気孔の数を示す位相的不変量を計算した。組織学的観察結果と比較しながら、骨形態計測における定量的指標としてベッチ数比を提案した。病理診断の免疫組織化学について、パーシステントホモロジー理論による定量的評価法を提案した。乳がん患者の染色画像データから計算したパーシステント図から新しい特徴量を定義し、病理医らの目視判断による従来の結果と比較検討した。

研究成果の概要(英文)：From a viewpoint of evidence-based medicine, the systematic way of quantitative measurements have attracted interests in medical imaging processing. Focusing on the topological features of medical images, we present a methodology using computational homology for quantitative measurements in collaboration with diagnostic doctors. Our research consists of two folds: First, we apply computation of cubical homology to a micro-CT dataset of tendon graft model in rabbits to investigate the connectivity of bone trabecular. The Betti numbers are useful in the stereological description for topological feature of sponge like structures. Second, we propose a quantitative evaluation method for immunohistochemical labeling based on persistent homology. Using the pathological image data of invasive ductal carcinoma of the breast, we investigated the correlation between the newly defined persistent homology-derived index and the traditional visual scoring of nuclear grade and Ki-67 labeling index.

研究分野：応用数学

キーワード：応用数学 計算ホモロジー 計量病理学

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

1. 研究開始当初の背景

360°方向のデータから構成される2次元横断面像を積層し、数十 μm 以下の分解能を持つマイクロCTの直接3次元計測による骨粗鬆症の画像診断が、CT装置の高性能・小型化により普及してきた。骨粗鬆症の定義は骨量の減少、微細構造の崩壊、骨組織の脆弱性の増大であり、生化学的検査、病変組織観察、そして骨構造の形態計測がなされる。形態計測としては、単色X線の吸収量測定による骨密度算出が一般的であるが、骨構造は一様な固い組織ではなく、内部には血管が通る軟らかい骨髄を有した複雑なスポンジ状を成している。その微細に張り巡らされた骨梁構造の連結性の減少は、骨量減少とは無関係に骨強度を弱めてしまう。我が国では超高齢化が進行しており、いわゆる老年病、特に骨粗鬆症の罹患とそれによる骨折の増大は、国民生活の質(QOL)の維持への脅威としての関心を高めている。また2001年に国立衛生研究所(NIH)におけるコンセンサス会議において、従来の骨密度を中心とする考え方を改め、微細構造(連結性)を含む骨質を含めて骨強度を考えるという診断基準を取り決めた。

本研究課題では、計算ホモロジー理論に基づいて画像を解析するアルゴリズムを提案する。ホモロジー理論の数学的基礎は確立しているが、それが二値化したデータに適用可能な形式に定式化されたことで、今後その応用範囲が広がっていくことは確実である(参考文献)。本研究課題で開発に取り組む手法、及びそのソフトウェアは、白黒濃淡画像で構成された任意空間次元の形態解析に適用可能である。骨粗鬆症の診療に携わる整形外科医だけでなく、各種バイオイメージングを駆使して診断にあたる病理医や他診療科の医師による基礎研究で得られた画像データも本研究課題の解析対象と成りうる。

肝硬変に至る脂肪肝、各種のがん組織は、多種多様な組織像を示し、その再現性のある組織分類方法の確立は病理形態学の基本的な解決困難な問題である。細胞病変の大きさ、角度等、古典的な幾何学指標によって数量化し、計算機支援下で客

観的に組織分類する試みはあったものの、連結性や空胞分布等、位相幾何学的な指標による系統的な組織分類方法の確立は遅れていた。また計測技術の発達により、画像診断のデータ量は急激な増加を続けるビッグデータとなっており、その分析には、計算機と実用的な解析アルゴリズムが必要とされていた。

2. 研究の目的

位相幾何学的に不変な量、いわゆるホモロジー量によるデータ画像解析手法を医学分野の病理形態学に展開する。特にパーシステントホモロジー理論を含む最新の計算トポロジーに基づいた解析アルゴリズムを用い、画像処理に必要な各種のパラメータ設定問題について、目分量ではなく、数学的に裏付けされた再現性のある組織分類手法を確立する。整形外科医から提供される骨梁構造のマイクロCTデータから3次元ネットワーク構造の形態計測診断、病理医から提供されるがん細胞、胎盤等、各種の2次元顕微鏡標本の組織形態分類について、計算トポロジーと画像処理(コンピュータビジョン)のライブラリプログラムを実装した数学ソフトウェアを開発し、連携研究者と解析しながら具体的に展開する。臨床医学データ解析を通してホモロジー指標の有効性を医師である連携研究者らと知識を共有しながら、研究成果の発表公開を進める。医学分野の研究発表における言明には、統計的仮説検定を用い、その検定値によって信頼性を管理する。その仮説は医学的知見に基づくものであり、医学分野の専門家との連携が欠かせない。ホモロジー量による位相的指標と従来の形態指標を組み合わせ、クラスター分析等の多変量解析を用いて、本研究課題で提案する客観的な病理組織分類手法を医学分野の研究者コミュニティに発信する。計測技術の発達により医療画像データ量が急激に増加している。これらビッグデータを確立した組織分類アルゴリズムを用いて、計算機支援下で大規模自動解析することによって医学的仮説を生成し、連携研究者らの医学的知見

を取り入れながら、医学的発見を目指す。

3. 研究の方法

パーシステントホモロジー群を含む計算ホモロジー理論に基づいた解析アルゴリズムを構築し、具体的な医学組織画像解析を通して、再現性のある病理形態学の新しい組織分類手法を確立する。ホモロジー量がどのような医学的意義を持ち、診断指標としての有用性を示すには、現場での臨床医学データ適用事例を増やしていく必要がある。画像データは連携研究者から提供され、その解析結果についてだけでなく、医学的知見を取り入れた連携研究者らとの議論をフィードバックしながら、実用性のある手法構築を目指す。以下の3つの課題について進める。

- (1) 骨梁構造のマイクロCT画像のホモロジー指標による骨粗鬆症の定量的病態診断: マイクロCTデータから3次元再構成した骨梁構造のホモロジー量を計算し、骨粗鬆症の定量的な病態診断に役立つ数学ソフトウェアの実現を目指す。
- (2) 病理組織データのパーシステントホモロジー理論に基づいた病変形態解析: 肝細胞内の脂肪沈着、及びがん組織の2次元顕微鏡標本画像について、パーシステントホモロジー理論に基づいた位相的指標を計算し、再現性のある組織分類手法を確立する。
- (3) 再現性のある系統的な医学画像ビッグデータ解析による医学的発見の探索: (1), (2)で確立した病理形態解析アルゴリズムを用いて、計算機支援下での大規模画像解析を実行し、新たな仮説生成による医学的発見を目指す。

4. 研究成果

医療画像診断における定量的な計測方法論の確立は、科学的根拠に基づく医療の発展に必須である。本研究では画像形態の位相的な性質に注目し、診断医と協働しながら以下の2つの医療画像デー

タ群に、計算論的トポロジー手法を適用した。それぞれ計算機支援による効率的で再現性のある医療画像診断を目指している。

- (1) 連携研究者からウサギ腱移植モデルのマイクロCT画像データの提供を受け、その2次元断層画像群から3次元構造を再構成し、その連結性を方体複体の計算ホモロジー理論によるベッチ数指標によって解析する。ウサギ腱移植モデルとは、膝関節の靭帯付着部に骨孔を作成し、腱を移植する再建手術を行うものであり、膝関節靭帯損傷に対する一般的な外科的療法である。しかしながら、移植腱周囲の骨破壊が進行し、骨孔が拡大して再建靭帯の固着を阻み、治癒に長期間を有することが問題となっている。神谷らは手術時に骨粗鬆症治療薬を投与することによって、術後早期の骨破壊を抑制し、結果として治癒期間を短縮する為の基礎研究を実施した(参考文献)。本研究課題では神谷らのマイクロCTスキャンデータに対し、計算ホモロジー理論に基づいた3次元立体画像解析を実行した。

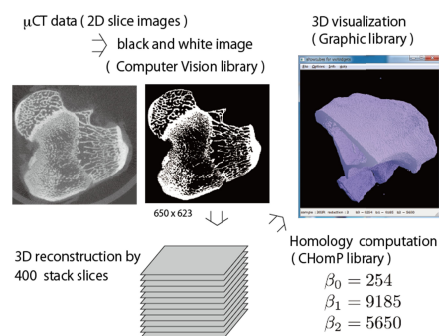


図: 解析ソフトウェアの概要 (雑誌論文)

健常(コントロール)群、薬物投与群、それぞれの骨梁構造の連結性を、骨梁数、開気孔、閉空孔を示す位相的不変量(ベッチ数)として定量評価し、連携研究者らと医学的知見を共有して、ベッチ数比を骨形態計測の定量的指標として提案し、ホモロジー量による画像診断の可能性を検討した。得られた研究成果は、数学関連

学会のみならず、日本骨形態計測学会等の医療関係者が集まる場で発表し(参考文献)、また欧文共著論文としてまとめ、国際的に発表した(雑誌論文)。

- (2) 病理診断の免疫組織化学分野において、がん細胞の画像分類は複雑であり、その多種多様な形態像に対する再現性のある分類は依然困難で重要な病理形態学の問題である。連携研究者から乳がん患者の Ki-67 染色 2 次元顕微鏡標本画像データの提供を受け、パーシステントホモロジー群理論によるパーシステント図 (PD) を計算した(参考文献)。新しい特徴量を定義し、病理医らの目視判断による従来の結果 (ラベリング指数) と比較検討した。

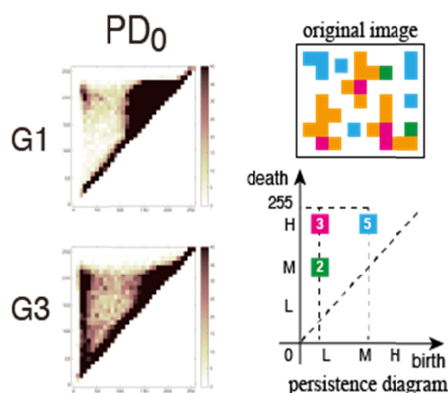


図: パーシステント図の計算例 (雑誌論文) 悪性度が高い場合(G3)、図の左側の濃い部分は、がん細胞が多いことを示す。

従来、病理医が手作業で画像解析を行っていたが、計測技術の発達により画像データ量が急激に増加し、また目分量では再現性のある組織分類は困難である。そこで、(1)で蓄積したノウハウとパーシステントホモロジー群のアイデアを加えた解析アルゴリズムとそのソフトウェアプログラムを提供し、計算機支援下の大規模な病理形態解析手法の確立を目指した。患者データ使用について、北海道がんセンター、旭川医科大学の倫理委員会の承認を受けた。得られた研究成果は、数学

関連学会のみならず、日本病理学会等の医療関係者が集まる場で発表した(学会発表)。また欧文論文、日本語総説としてまとめた(雑誌論文)。

- (3) 研究開始当初に比べ、Society 5.0 社会における機械学習や AI が急速に普及しつつあり、これら新技術を活用したアプローチが、ビッグデータを扱う様々な研究分野のアプローチ方法を変えつつある(参考文献)。本研究の(1)と(2)では、画像データに計算論的トポロジー分析を適用し、位相的指標を抽出した。ベッチ数やパーシステント図は、ビッグデータの特徴を簡潔に表す有効な記述子となり、それらの判別分析、回帰分析から、ビッグデータへの理解を進めた。その知見を診断に活用するためには、計算論的ホモロジーと機械学習をつなげる必要がある(学会発表)。また、画像データから直接、診断分類するディープラーニング手法に関する予備的計算を含め、計算機支援による効率的で再現性のある医療画像診断を目指した。

<引用文献>

- T. Kaczynski, K. Mischaikow, M. Mrozek, Computational Homology, Springer, 2004 年
 國府, 荒井, 寺本, Gameiro, 平岡, Pilarczyk, 応用数理 巻 18(1), 2008 年
 Takashi Teramoto, Yasumasa Nishiura, Japan J. Indust. Appl. Math. 巻 10, 頁 175-190, 2010 年
 H. Edelsbrunner, J. Harer, Computational Topology: An Introduction, AMS, 2010 年
 T. Kamiya et al, Ryukyu Medical J., 巻 30, 頁 29-37, 2011 年
 寺本敬, 櫻井泰良, 神谷武志, 新城宏隆, 金谷文則, 日本形態計測学会誌 巻 24, 頁 S140, 2014 年

M.Kimura et al, Scientific Reports, 卷
8, 頁 3553, 9 pages, 2018 年

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5件)

Betti number ratios as quantitative indices
for bone morphometry in three dimensions,
Takashi Teramoto, Takeshi Kamiya, Taira
Sakurai, Fuminori Kanaya, Computer Methods
and Programs in Biomedicine, 卷 162, 頁
93-98, 2018 年

Persistent homology index as a robust
quantitative measure of
immunohistochemical scoring, Akihiro
Takiyama, Takashi Teramoto, Hiroaki Suzuki,
Katsushige Yamashiro and Shinya Tanaka,
Scientific Reports, 卷 7, 頁 140002, 9
pages, 2017年

病理形態学における位相幾何学的方法, 瀧
山晃弘, 寺本敬, 病理と臨床, 卷 35(1), 頁
55-65, 2017年1月

Transformation of Block Copolymer
Nanoparticles from Ellipsoids with Striped
Lamellae into Onionlike Spheres and
Dynamical Control via Coupled Cahn-Hilliard
Equations, Edgar Avalos, Takashi Teramoto,
Hideaki Komiyama, Hiroshi Yabu and Yasumasa
Nishiura, ACS Omega, 卷 3,
頁 1304-1314, 2018年

Edgar Avalos, Takeshi Higuchi, Takashi
Teramoto, Hiroshi Yabu and Yasumasa
Nishiura, Frustrated phases under
three-dimensional confinement simulated
by a set of coupled Cahn-Hilliard equations,
Soft Matter, 卷 12, 頁 5905-5914, 2016 年

[学会発表] (計4件)

Takashi Teramoto, Akihiro Takiyama,
Applications of persistent homology to
immunochemistry, Applied Algebraic
Topology 2017, Hokkaido University
(Sapporo), 2017 年 8 月

瀧山晃弘, 寺本 敬, 病理形態学とトポロジ
ー, 日本応用数学会 2017 年度年会, 武蔵
野大学, 2017 年 9 月

寺本 敬, 瀧山晃弘, The case studies of
using computational homology in medical
science, 日本数学会 2018 年度年会, 東京
大学, 2018 年 3 月

瀧山晃弘, 寺本 敬 他, Applications of
persistent homology to quantitative
immunochemistry, 第 107 回日本病理学会総
会, ロイトン札幌, 2018 年 6 月

[その他] (計2件)

日本応用数学会 2016 年度論文賞 (JJIAM
部門), 2016 年 9 月

正会員主催オーガナイズドセッション, 計量
(デジタル) 病理学のフロンティア, 企画及び
座長, 日本応用数学会 2017 年度年会, 武
蔵野大学, 2017 年 9 月

6. 研究組織

(1) 研究代表者

寺本 敬 (Takashi Teramoto)
旭川医科大学 医学部・准教授
研究者番号: 40382543

(3) 連携研究者

瀧山 晃弘 (Akihiro Takiyama)
北海道文教大学 人間科学部・教授
研究者番号: 00374520

神谷 武志 (Takeshi Kamiya)
琉球大学 医学部・講師
研究者番号: 70640647