

令和元年6月25日現在

機関番号：14301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K16407

研究課題名（和文）生体画像の統計的性質と医師の叡智を統合した脳疾患自動検出技術の開発

研究課題名（英文）Integrate the statistical characteristics of biomedical images and the radiologist's knowledge for the detection of brain diseases

研究代表者

山本 詩子 (Yamamoto, Utako)

京都大学・情報学研究科・特定助教

研究者番号：70707405

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,600,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、ヒト脳のMRI画像が持つ統計的な性質と、医師の知見を統合して利用することにより医師をサポートすることを目的として進めた。拡散テンソル画像法により取得した複数のコントラストを持つ画像を特徴量ベクトルとし、医師により解剖学的領域ごとに分けられたラベルマップを教師とし、ボルツマン機械学習によるベイズ推定を用いて脳画像のラベリングを行う手法を開発した。また、MRI装置により取得した生体のスペクトルデータからスパースモデリングを用いて画像を再構成する手法開発を行った。これらの結果を国内学会では磁気共鳴医学会、国際学会ではISMRMなどで発表し、関連分野の研究者とのディスカッションを行った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、放射線科医による読影を疾患の自動検出によりサポートする際に問題となる、画像の領域ラベリングについての研究を行った。MRI画像の輝度値についての情報と医師によりラベリングされた標準脳のラベルを学習し、新しく得た個人のMRI画像のラベルを推定する手法を開発した。脳や臓器など特定の領域の形状に特化した推定手法ではなく、本研究で開発したラベリング手法は、生体画像の様々な領域に適用することができる。また、スパースモデリングを用いて生体のスペクトルデータから生体内物質の空間分布を再構成する提案手法は、MRIの計測時間を大幅に減少させることが期待できる。

研究成果の概要（英文）：We integrate the statistical characteristics of human brain MRI images and the radiologist's knowledge about the clinical images to support the interpretation of radiogram. The MR diffusion tensor images which had multiple kinds of contrast were employed as feature vectors. Label maps which were classified to anatomical regions by a radiologist were utilized as supervised label. We developed the labeling technique for brain MRI images based on the Bayesian inference and Boltzmann machine learning. And we developed the reconstruction method of biomedical spectroscopic data obtained by MRI using sparse modeling technique. We made research presentations and discussed about these results in some research conferences by The Japanese Society for Magnetic Resonance in Medicine, The International Society for Magnetic Resonance in Medicine, etc.

研究分野：医用システム

キーワード：領域ラベリング MRI 拡散テンソル画像法 ボルツマン機械学習 ベイズ推定 スパースモデリング

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19（共通）

1. 研究開始当初の背景

生体を非侵襲的に撮像する MRI（磁気共鳴画像法）装置を用いた画像診断が急速に普及してきた。大量の診断画像を目視により読影するには多くの時間を要し、また熟練した読影医の数は限られているため、計算機によって自動的に異常を検出し医師の負担を軽減することが望まれている。疾患ごとに特化した局所的な異常を検出するシステムはこれまでも開発が進められてきたが、脳全体を網羅的に解析し様々な疾患に適用可能な方法は未だ発展途上である。

解剖学的領域ごとに脳機能は異なり、脳全体を網羅的に解析するには脳画像を解剖学的領域ごとにラベリングし、各領域に則した異常検出を行うことが重要である。脳画像の自動ラベリング手法は、標準脳へ形態を合わせて個人脳を変形させて行うものが一般的に用いられる。しかし、個人脳の変形により腫瘍等の異常領域の形状が変化して誤検出が起こったり、形態的特徴の個人差の大きい領域が実際とは異なる領域であると誤認識されるといった問題がある。

本研究では機械学習を用いて個人脳を直接三次元的に領域分割およびラベリングし、領域ごとの特徴量に基づいた定量評価をすることで、脳全体の異常を検出するシステムを開発する。

2. 研究の目的

脳全体を網羅的に解析し異常を検出するために、画像データの統計的性質および専門家の叡智を統合し、事前分布を考慮したベイズ推定に基づいて、個人ごとの脳画像を自動的に解剖学的領域へとラベリングする手法を開発する。脳画像をラベリングすることで異常部位を検出するシステムを開発し、臨床応用を目指す。

具体的には、まず拡散テンソル画像法を用いて撮像した脳画像データを学習することで画像特徴量と領域ラベルを関係付ける尤度関数を作成し、脳の空間的構造に関する医師の知識を事前分布としてボルツマン機械学習を実行したものを考慮することで個人脳の MRI 画像を解剖学的領域にラベリングする手法を開発する。また、MRI による撮像手法は拡散テンソル画像法以外にも複数存在し、それぞれ強調する生体内の構造物が異なるため撮像手法ごとに異なるコントラストを持つ画像が得られる。ラベリングにどの画像を特徴量として用いるのが最適であるかスパース推定を用いて、複数の手法で撮像された画像から重要な変数や要素を取り出しラベリングに最適な画像セットを選択する。そして、生体画像のコントラストは生体組織のミクロな構造の違いを反映しており、画像の特徴量から生体組織の異常を検出することが可能である。またラベリングされた領域の空間的構造から、脳の複数の領域に渡るマクロな異常を検出することで脳全体から異常を検出するシステムを開発する。開発した異常検出システムを、目視による診断の困難な脳神経線維等の疾患画像に適用し有効性を検討する。

3. 研究の方法

(1) 拡散テンソル画像法による撮像は、水の広がる様々な方向を強調した拡散強調画像を撮像することで、得られた元画像から異なるコントラストを持つ画像を複数作成できる。強調する組織の異なる上記画像データおよび空間的構造を学習してベイズ推定を行うことで個人脳を領域ラベリングする。全ての画像に対する医師によるラベル情報を得ることは時間コスト的に困難なため、本手法では教師あり学習と教師なし学習を組み合わせた半教師あり学習を行う。画像の統計的性質であるデータに忠実な尤度関数を半教師あり学習により獲得し、医師の叡智である脳の空間的構造に関する事前分布をボルツマン機械学習により獲得する。事前分布を組み込んだ推定には平均場近似法や信念伝播法を利用し、近隣ボクセル間の相互関係を考慮する。

(2) 拡散テンソル画像法により得られる複数の画像および、T1 強調画像など一般的に診断に用いられる撮像方法により得られた複数の画像を用いて領域ラベリングを行った結果からスパース推定を用いて、本質的に重要な画像のセットを選び出す。医師の知見に一致するラベリング結果が得られる画像セットを選び出すことで、医師が真に重要視する要素を抽出することができる。医師の叡智を活用するボルツマン機械学習に L1 ノルムによる正則化や低ランク行列分解を組み込みスパース推定を行う。選び出された画像セットを医師の見解と比較し、フィードバックすることでスパース推定手法の改善を行う。

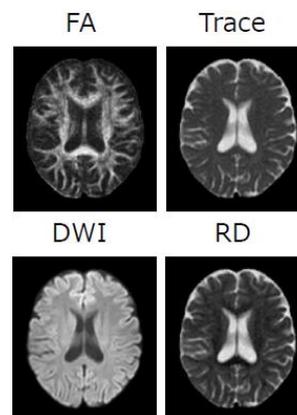


図 1: 特徴量ベクトルとして用いた画像

4. 研究成果

(1) 拡散テンソル画像法で求めた 4 種類の個人脳の画像の信号値をボクセルの特徴量ベクトルとし、学習と確率的推論を用いて領域分割とラベリングを行った結果を示す。

学習には信号値の特徴量ベクトルとして、FA (水の拡散の異方性の強さ、脳神経が白く表される)、Trace (水の拡散の異方性の大きさ、脳室と皮質が白く表される)、DWI (水の

拡散テンソル画像 撮像parameter			
MRI装置	Echelon Vega 1.5T (日立メディコ)		
Sequence	DW EPI	Multi slice	50
FOV [mm ²]	240 × 240	Matrix	128 × 128
TR [ms]	2923	ReconMatrix	256 × 256
TE [ms]	90.4	MPG [軸]	21
Thickness [mm]	3.0	b値 [s/mm ²]	1000
Interval [mm]	3.0 (隙間無し)	Voxel size [mm ³]	0.94 × 0.94 × 3.00

表 1: 拡散テンソル画像の撮像に用いた設定

の拡散の平均、脳室が黒く表される)、RD (水の拡散の異方性の強い方向を強調した大きさ、脳神経と皮質のコントラストが強い) の4種類を用いた (図 1)。各画像は、健常成人18名を被験者として、表1の設定で撮像を行った拡散テンソル画像から再構成したものを用いた。再構成する際に、頭蓋骨部分を除く (信号値を0にする) 処理をした。特徴量ベクトルとするこれらの画像には被験者それぞれの個人脳の画像を用い、ラベリングの教師データとしてソフトウェア MRISTUDIO (ジョンズホプキンス大学) を用いて個人脳のラベルを作成した (図 2)。

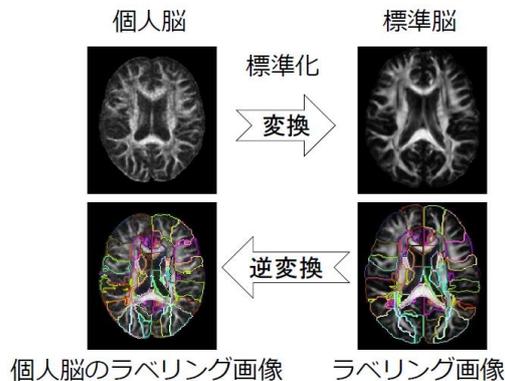


図 2: 教師ラベルの作成手順

以上の画像と教師ラベルを入力とし、ベイズ推定を行って新しい個人脳に適用するラベルをボクセル (3次元のピクセル) 単位で推定した。それぞれのラベルは解剖学的領域ごとに割り当てたいのであるが、一つの領域内では微細構造が均一であり、各ボクセルでの特徴量ベクトルは領域内での平均ベクトルにガウスノイズが加わったものであると仮定した。事前学習として、ラベルごとの信号値分布とラベルの空間

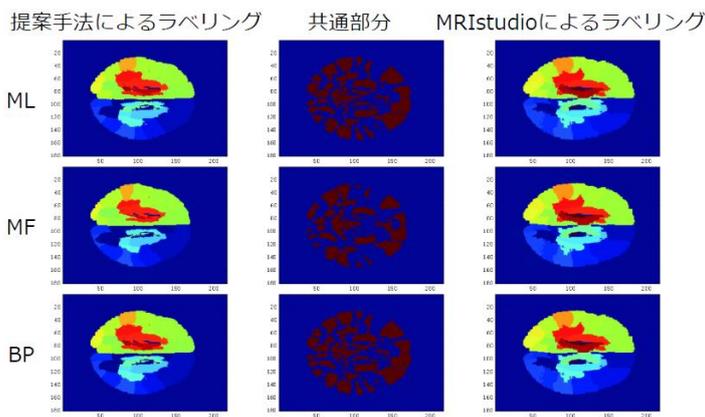


図 3: 提案手法によるラベリング結果と正解ラベル

依存性を学習し、事前分布には近隣ボクセルは同じラベルになりやすいという相関を用いた。ベイズ推定には、計算量を現実的な時間で計算可能とするため、平均場近似法 (MF) および信念伝播法 (BP) を用いて近似を行った。また、ベイズ推定を行わずに各ボクセルの特徴量ベクトルがどのラベルに属するかを最尤推定 (ML) した。

提案手法によるラベリング結果と正解ラベル、およびそれらの共通部分の結果図を図 3 に示す。信念伝播法を用いた場合に最も滑らかなラベリング結果が得られることが分かった。白質 (脳神経線維) と灰白質 (主に皮質) が混ざった領域はラベリングが難しかった。これは特徴量ベクトルが一つの領域の中でばらつきが大きいことによると考えられる。

- (2) 標準脳の画像を個人の脳の形に合わせて非線形変換した画像の信号値を特徴量ベクトルとして用い、事後確立分布を求める際の事前分布の重み付けについて検討した結果を示す。

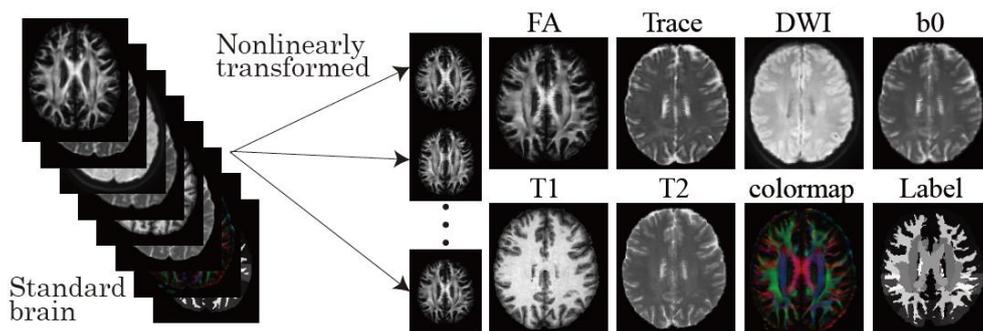


図 4: 標準脳の画像を非線形変換して個人脳の特徴量ベクトルとして入力

特徴量ベクトルには、(1) で用いた FA、Trace、DWI の他に、b0 (拡散を強調しない画像)、T1 強調画像、T2 強調画像、カラーマップ (拡散の第一固有ベクトルの方向に色を

対応) を用いた (図 4)。標準脳の画像を 18 名分の個人脳の脳に合わせる時に MRIstudio により作成した非線形変換をラベル画像にも適用し、個人脳の教師ラベルとした。個人脳の画像自体を用いると、教師ラベルが必ずしも個人脳の形状に正確に合致していないという問題があったが、標準脳の形状を各個人脳に合わせて変換する方法を用いることでこの問題に対処した。

ベイズ推定の中で最大事後確率推定を行った。学習データの各領域のラベルに属する特徴量ベクトルから尤度を計算し、事前分布にはラベルの空間分布とポッツモデルによる近隣ボクセルの相関関係を用いた。ラベルの空間分布を考慮する重みについて検討した結果を図 5 に示す。ラベルの空間分布を考慮しないと、推定誤差が非常に大きく、重みの大きさを増やしていくと 1.4 のとき誤差最小となった後、緩やかに誤差が上昇する。ラベルの空間分布を考慮しすぎると、個人ごとの画像から得た輝度値の特徴量ベクトルがあまり反映されなくなってしまうためと考えられる。ラベリングの結果図を図 6 に示す。解剖学的領域ごとにラベルがよく分けられている様子が見える。

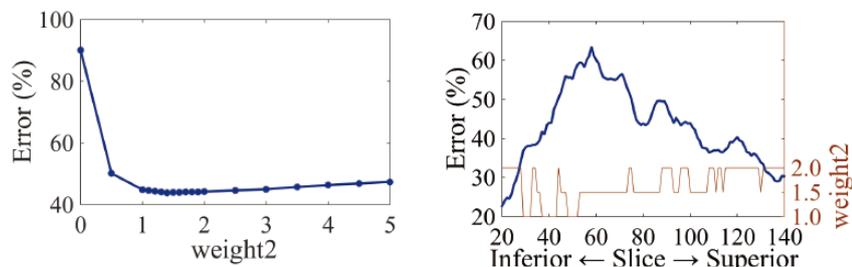


図 5: ラベルの空間分布の重みと推定誤差率の関係(左)、スライスごとの誤差率と誤差率が小さくなる時の重み(右)

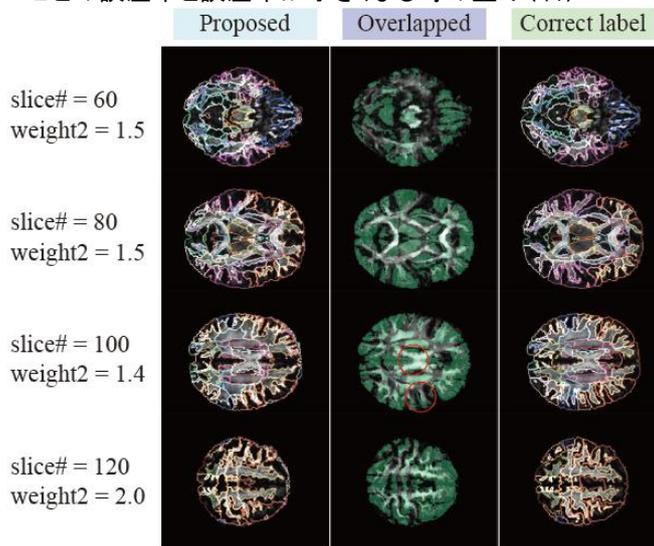


図 6: 提案手法で推定したラベリング結果(左)、正解ラベル(右)、正解と推定の重なり(真ん中)

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 6 件)

- ① 山本詩子, 中尾恵, 大関真之, 徳野純子, 陳豊史, 松田哲也. ランドマークとの相対位置変化に基づくカーネル法を用いた脱気肺の変形推定/ Deformation estimation of deflated lung using kernel method based on the relative position of some landmarks. 第 63 回 システム制御情報学会研究発表講演会講演論文集, 査読無し, pp. 472-475, 2019. <https://sci19.iscie.or.jp/proceedings/sci19-proc-01.pdf>
- ② 山本詩子. 平成二十九年度各賞受賞者紹介研究奨励賞・阿部賞. 生体医工学, 査読無し, Vol. 56, No. 3, p. 85, 2018. DOI : <https://doi.org/10.11239/jsmbe.56.81>
- ③ Utako Yamamoto, Hirohiko Imai, Kei Sano, Masayuki Ohzeki, Tetsuya Matsuda, and Toshiyuki Tanaka. Improving time resolution in the imaging of metabolic dynamics using compressed sensing from 2D heteronuclear multiple quantum coherence. Proceedings of The International Society for Magnetic Resonance in Medicine 26, 査読有り, p. 1289, 2018. <https://index.miramart.com/ISMRM2018/PDFfiles/1289.html>
- ④ Utako Yamamoto, Nozomi Mashima, and Tomoyuki Hiroyasu. Evaluating working memory capacity with functional near-infrared spectroscopy measurement of brain activity. Journal of Cognitive Enhancement, 査読有り Vol. 2, No. 3, pp. 217-224, 2018. DOI : <https://doi.org/10.1007/s41465-017-0063-y>
- ⑤ Utako Yamamoto, Megumi Nakao, Masayuki Ohzeki, and Tetsuya Matsuda. Deformation estimation of an elastic object by partial observation using a neural network. arXiv:1711.10157 [cs.CV], 査読無し, 2017. <https://arxiv.org/abs/1711.10157>

- ⑥ 山本詩子, 中尾恵, 大関真之, 松田哲也. 弾性体の部分観測によるニューラルネットワークを用いた変形推定. 電子情報通信学会技術研究報告, 査読無し, 第 116 巻, pp. 185-192, 2017.
<http://ci.nii.ac.jp/naid/40021099671/>

[学会発表] (計 10 件)

- ① Utako Yamamoto, Masayuki Ohzeki, Megumi Nakao, and Tetsuya Matsuda. Application of Q-Adam to deep neural network for deformation estimation of elastic object. 7th Adiabatic Quantum Computing Conference 2018 (AQC-18), Moffett Field, CA, USA, 2018.
- ② Utako Yamamoto, Masayuki Ohzeki, Megumi Nakao, and Tetsuya Matsuda. Application of concept of quantum annealing to deep neural network for deformation estimation of elastic object. Quantum Machine Learning & Biomimetic Quantum Technologies, Bilbao, Spain, 2018.
- ③ Utako Yamamoto. Fiber tractography connected me to medical imaging field. 脳拡散テンソルトラクトグラフィー講演会, 京都市, 2018.
- ④ Utako Yamamoto, Hirohiko Imai, Kei Sano, Masayuki Ohzeki, Tetsuya Matsuda, and Toshiyuki Tanaka. 2次元 1H-13C HMQC MRSI における圧縮センシングを用いた時空間再構成時の時間分解能の向上 / Improvement of temporal resolution for spatio-temporal reconstruction using compressed sensing in 2D 1H-13C HMQC MRSI. 第 46 回日本磁気共鳴医学会大会, 金沢市, 2018.
- ⑤ Utako Yamamoto, Hirohiko Imai, Kei Sano, Masayuki Ohzeki, Tetsuya Matsuda, and Toshiyuki Tanaka. Time-series reconstruction using compressed sensing with ADMM in 2D magnetic resonance spectroscopic imaging. International Meeting on High-Dimensional Data-Driven Science (HD3-2017), Kyoto, Japan, 2017.
- ⑥ Utako Yamamoto, Hirohiko Imai, Kei Sano, Masayuki Ohzeki, Tetsuya Matsuda, and Toshiyuki Tanaka. 2次元 1H-13C 異核種多量子コヒーレンス MRSI における圧縮センシングを用いた時系列再構成 / Time-series reconstruction using compressed sensing in 2D 1H-13C heteronuclear multiple quantum coherence MRSI. 第 45 回日本磁気共鳴医学会大会, 宇都宮市, 2017.
- ⑦ Utako Yamamoto, Megumi Nakao, Masayuki Ohzeki, and Tetsuya Matsuda. Shape estimation of elastic object with neural network. 2017 Workshop on Statistical Physics of Disordered Systems and Its Applications (SPDSA2017) | Statistical-Mechanical Informatics and Statistical Machine Learning Theory in Big Data Sciences |, Sendai city, Japan, 2017.
- ⑧ 山本詩子, 中尾恵, 大関真之, 松田哲也. ヒトの臓器を模した弾性体の変形シミュレーションへの機械学習の応用. 第一回構造イメージングと情報処理研究会, 仙台市, 2017.
- ⑨ 山本詩子, 中尾恵, 大関真之, 松田哲也. カーネル法を用いた弾性体の部分観測情報に基づく変形推定 / Estimation of elastic deformation by partial observation with kernel method. 第 56 回日本生体医工学会大会, 仙台市, 2017.
- ⑩ Utako Yamamoto, Masayuki Ohzeki, Tomoyuki Hiroyasu, Megumi Nakao, and Tetsuya Matsuda. Anatomical labeling with belief propagation in bayes estimation for human brain / 信念伝播法を用いたベイズ推定による脳画像の自動ラベリング手法の検討. 第 44 回日本磁気共鳴医学会大会, さいたま市, 2016.

[図書] (計 件)

無し

[産業財産権]

無し

[その他]

○受賞

- ① 山本詩子. 研究奨励賞・阿部賞. 日本生体医工学会, 6 月, 2018 年.
- ② Utako Yamamoto. ISMRM Travel Award (基礎・技師部門 1 位). 日本磁気共鳴医学会, 3 月, 2018 年.

○ホームページ

- ① 京都大学 教育研究活動データベース
<https://kyouindb.iimc.kyoto-u.ac.jp/j/uO9eG>

6. 研究組織

(1) 研究分担者

無し

(2) 研究協力者

① 研究協力者氏名：山田 恵

ローマ字氏名：Yamada Kei

所属研究機関名：京都府立医科大学

② 研究協力者氏名：廣安 知之

ローマ字氏名：Hiroyasu Tomoyuki

所属研究機関名：同志社大学

③ 研究協力者氏名：大関 真之

ローマ字氏名：Ohzeki Masayuki

所属研究機関名：東北大学

④ 研究協力者氏名：松田 哲也

ローマ字氏名：Matsuda Tetsuya

所属研究機関名：京都大学

⑤ 研究協力者氏名：中尾 恵

ローマ字氏名：Nakao Megumi

所属研究機関名：京都大学

※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。