

令和 5 年 5 月 24 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(A)（一般）

研究期間：2018～2021

課題番号：18H04122

研究課題名（和文）データ駆動型医療用超音波診断システムによる心機能の自動評価

研究課題名（英文）Automated Evaluation of Cardiac Function with Data-Driven Medical Ultrasound System

研究代表者

小谷 潔（Kotani, Kiyoshi）

東京大学・先端科学技術研究センター・准教授

研究者番号：00372409

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 34,500,000円

研究成果の概要（和文）：本研究ではマウス心エコー解析とヒト心エコー取得システムの構築と解析を行った。マウスの解析においては心臓の動きにおける特徴点を用いたデータ駆動的解析により、大動脈弓縮窄術を施した群とControl群との違いが収縮期後期に現れるという結果が得られた。ヒト心エコーについては、被検査者の生体情報およびプローブ情報と連動した超音波画像取得・解析システムを構築した。超音波を把持した多関節ロボットと組み合わせることで、プローブを目標とする位置・姿勢に誘導するアルゴリズムと駆動システムを構築した。構築したシステムによって適切な位置・姿勢への心エコープローブの誘導が可能となった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

マウス心エコー解析について、心臓の動きの特徴をデータ駆動的に解析する、心エコーに特化した説明可能な学習器を提案し構築した。この提案手法は心不全初期の特徴評価に有用であるため、今後の心エコー解析による心不全の理解に重要なものと考えられる。また、ロボットによる超音波取得についても今後の遠隔医療や個別医療の発展に向けて大きな社会的な意義がある成果と考えられる。

研究成果の概要（英文）：In this study, we analyzed mouse echocardiograms and constructed a human echocardiographic acquisition system. In the analysis of mouse echocardiograms, the data-driven analysis using feature points in heart motion showed that the difference between the group treated with transverse aortic constriction and the control group appeared in the late systolic phase. Then we constructed an ultrasound image acquisition and analysis system for human echocardiography that is linked to the examinee's information and probe information. The system enables the echocardiographic probe to be guided to the appropriate position and posture.

研究分野：生体信号処理

キーワード：医療用超音波検査

## 1. 研究開始当初の背景

心疾患は現在の日本人の死因において非常に大きな割合を占めているため、適切な診断および予防技術の確立は超高齢社会を迎える日本にとって急務といえる。一方で、心疾患の診断に一般的に用いられる心エコー検査については、手技の困難さおよびデータの複雑さから専門医・技師がいる大病院でなければ実施できず、また超高齢化社会においては、技師のさらなる人手不足が予想される。超音波画像解析を自動化する取り組みも進められているが、計測部位の探索(プローブの駆動機構)と連動した自動計測・自動診断への取り組みは少なく、また、現在の機械学習では静止画に比べて動画情報の識別精度が低いという問題がある。

さらに、心疾患における病態の発現や進行は遺伝子、たんぱく質、シグナル伝達系で構成される複雑系が大きく関与している。これらの状態量は心エコーからは直接読み取れないため、侵襲的な動物実験や培養細胞を用いた遺伝子、たんぱく質、シグナル伝達系の評価が広く行われている。これらの実験の知見を最終的な病態の発現というマクロなスケールと結びつけるには、数理モデルや機械学習を用いて因果関係をモデル化することが必要である。

このように、心疾患のエコー検査には専門医のデータ取得ノウハウが必要であり、また疾患を包括的に捉えるにはマルチスケールでの評価が必要であるが、これらの要素は心エコー検査に従来のビッグデータ解析をそのまま適用できない原因となっている。このような問題を解決してエコー検査の簡便性および信頼性を高めるには、精度および再現性の高い自動計測手法の確立と、得られたデータを適切に読み取るプラットフォームの構築が不可欠である。そのような技術の発展は心疾患の診断・予防・進行の抑制・術後経過の評価に役立つと考えられる。

## 2. 研究の目的

本研究では、疾患動物を用いた基礎研究の結果を機械学習に組みこみ、ヒトの診断補助に活用できる知見を抽出する。さらに、モーションキャプチャシステムを用いることで簡便に再現性高い計測を行う超音波診断ロボットを開発し、機械学習と動的モードの抽出法を組み合わせた診断システムを構築する。このシステムにより検査の簡便性や正確性を向上させる。

## 3. 研究の方法

本研究では、医学と工学の融合によって基礎的な研究から実際のヒトに対する超音波診断ロボットの開発までを次に示す4つのステップの内容と方法によって実行する。

- (1) 第一に、マウス心臓における血管リモデリングが心エコー指標に及ぼす役割を検証する。
- (2) 第二に、大動脈弓縮窄術を施したマウス心エコー解析からエコー画像検査に使用可能な識別指標を抽出し、心疾患の病態把握を支援する。
- (3) 第三に、ヒト心エコー計測の基盤となる座標変換システム構築
- (4) ロボット・座標系・撮像画像連動による心エコー撮像。

## 4. 研究成果

上記の(1)から(4)に従い、基礎的な研究として、疾患マウスのデータ解析から超音波ロボットの開発までを行った。以下にそれぞれについて、具体的な内容と結果を述べる。

### (1) マウス心臓における血管リモデリングと心エコー解析

心臓病では血管構造の再構築(リモデリング)が引き起こされる。血管リモデリングが心エコーパラメーターに及ぼす役割を解析するために、血管内皮細胞増殖因子(VEGF-A)欠損マウスに横行大動脈縮窄術を施行した。その結果、VEGF-A 欠損マウスでは心エコーで計測した左室収縮能が有意に低下することが判った。更に詳細にその分子機構を解析したところ、心臓に集積する炎症細胞が VEGF-A を分泌し、心エコーで計測される左室駆出率を維持する役割を果たしていることが判った。これら炎症細胞は心筋組織において血管内皮細胞と近接することで、血管リモデリングにおいて中心的役割を果たしていると考えられた。

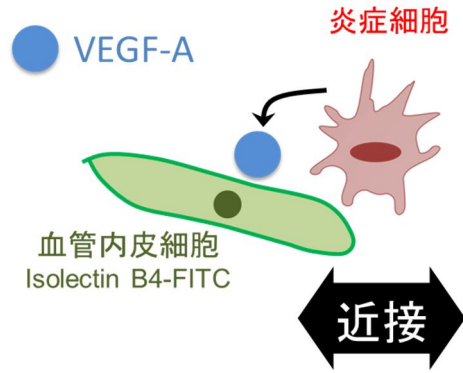


図1 心臓に集積する炎症細胞は、血管内皮細胞と近接し、心エコーでの左室収縮率を向上させる

### (2) 疾患マウスの心エコー解析

大動脈弓縮窄術を施したマウス心エコーの解析を行った。具体的には大動脈弓縮窄術を弱く施した群(mild TAC群)とControl群との違いをデータ駆動的に検出する手法を提案し適用した。はじめに、心エコー画像から心内膜の境界を抽出する手法を提案した。なめらかかつ柔軟に心内膜の境界を抽出するためにガウス過程回帰と画素値の差を併用するアルゴリズムを提案し、拍動の様子を評価する手法を構築した。次に、心臓の動きにおける特徴点を拍動の位相と境界からの深さの関数として取得した。さらに、データ駆動的な心エコー解析により、両者の違いが収縮期後期の特徴に現れるという結果が得られた。図2がMild TAC群とControl群の識別ポイントを位相と深さで2次元プロットしたもの。位相が収縮期と拡張期の切り替わりになるが、位相の手前である収縮期後半に黄色・緑色がみられ、これらの場所に着目して識別がなされたことがわかる。提案手法は心臓の動きの特徴を拍動のどの位相、位置に着目して識別しているのかを明らかにする心エコーに特化した説明可能な学習器である。そのため、今後の心エコー解析による心不全の理解に重要な知見と考えられる。

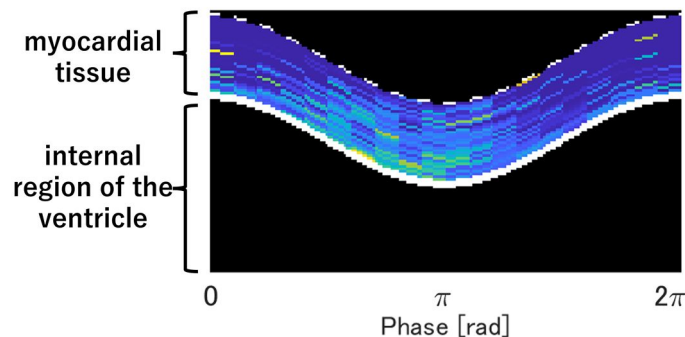


図2 データ駆動的な心エコー解析によるMild TAC群とControl群の識別ポイントの位相プロット。

### (3) ヒト心エコー計測の基盤となる座標変換システム構築

適切な超音波自動診断手法を構成するためには、適切なプローブのガイドを行うことに加えて被検査者の体動に関する情報を取得・解析する必要がある。そこで、被検査者の生体情報およびプローブ情報と連動した超音波画像取得・解析システムを構築した。プローブの位置および角度を無拘束で取得するために、適切なモーションキャプチャカメラおよびマーカ位置の設定後、絶対座標系、被験者位置に起因する座標系、プローブ位置に起因する座標系、の3つの間の座標変換のシステムを実装し、記録したプローブ位置と現在の位置の差をリアルタイムに表示してガイドするシステムを構築した(図3)。

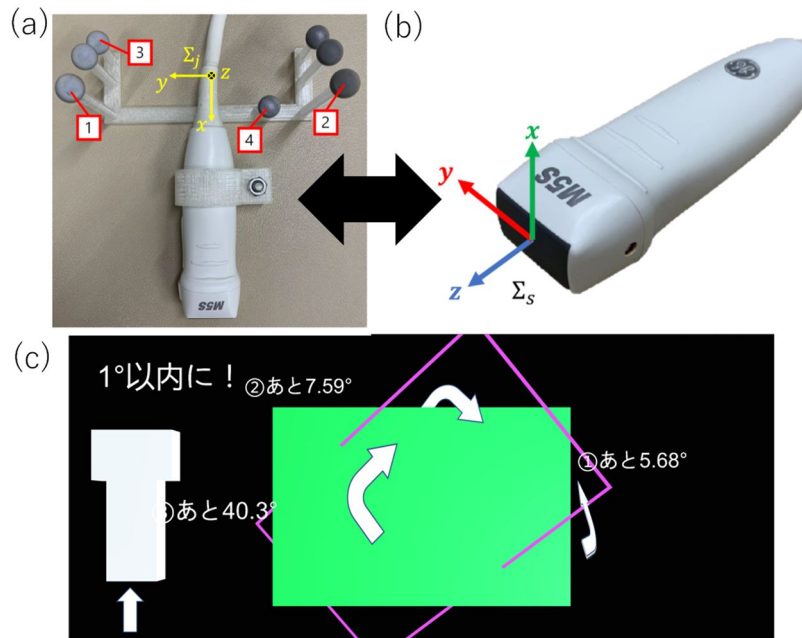


図3 超音波プローブに設置したマーカを基準にした座標系 (a) とプローブ先端を基準にした座標系 (b) の間の変換行列を事前キャリブレーションによって得る．それによって、プローブに設置したマーカをもとに、患者に接しているプローブ先端の位置姿勢情報がリアルタイムに得られる(c)．

#### (4) 心エコー撮像

超音波を把持した多関節ロボットと組み合わせることで、プローブを目標とする位置・姿勢に誘導するアルゴリズムと駆動システムを構築した(図4)．プローブをヒトが手技で操作した場合と、その後ロボットがプローブを装着した場合において座標変換に誤差が生じないキャリブレーションの手法を実装した．その上で、再帰的に駆動指令を行うことで適切な位置・姿勢へのプローブ誘導が可能であることを確認した．

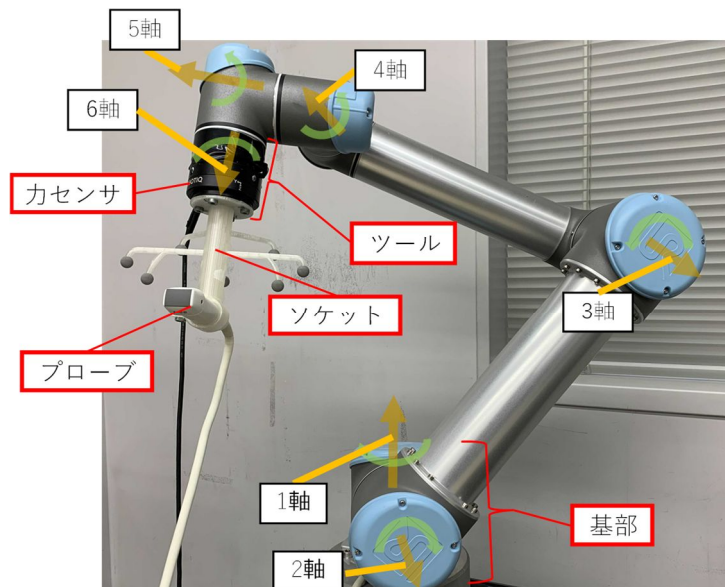


図4 プローブ先端の位置姿勢をリアルタイム取得し心エコー撮像可能な多関節ロボット．

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 水野秀哉, 小根山冬樹, 杉野正和, 仙波宏章, 神保泰彦, 小谷潔,	4. 巻 140
2. 論文標題 動的モード分解による心エコー動画の解析	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 電気学会論文誌C	6. 最初と最後の頁 754-761
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1541/ieejieiss.140.754.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 小根山冬樹, 水野秀哉, 仙波宏章, 神保泰彦, 小谷潔	4. 巻 140
2. 論文標題 心エコー検査の自動化および半自動化に向けた被験者の生体情報とプローブ操作術の検討	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 電気学会論文誌C	6. 最初と最後の頁 747-753
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1541/ieejieiss.140.747.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Loe, I. A., Nakao H, Jimbo Y., and Kotani K.	4. 巻 911
2. 論文標題 Phase-reduction for synchronization of oscillating flow by perturbation on surrounding structure	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Fluid Mechanics	6. 最初と最後の頁 R2
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1017/jfm.2020.1110	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 H Abe, N Takeda, T Isagawa, H Semba, S Nishimura, M Suimye Morioka, Y Nakagama, T Sato, K Soma, K Koyama, M Wake, M Katoh, M Asagiri, M L. Neugent, J Kim, C Stockmann, T Yonezawa, R Inuzuka, Y Hirota, K Maemura, T Yamashita, K Otsu, I Manabe, R Nagai and I Komuro	4. 巻 10
2. 論文標題 Macrophage hypoxia signaling regulates cardiac fibrosis via Oncostatin M	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nat Commun.	6. 最初と最後の頁 2824
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-019-10859-w.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Masaki Wake, Norihiko Takeda, Takayuki Isagawa, Tatsuyuki Sato, Yu Nakagama, Masaki Suimye Morioka, Yasushi Hirota, Masataka Asagiri, Koji Maemura, Ichiro Manabe, Kazuaki Tanabe, Issei Komuro	4. 巻 60
2. 論文標題 Cell Cycle Perturbation Induces Collagen Production in Fibroblasts,	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Int Heart J.	6. 最初と最後の頁 958-963
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1536/ihj.18-710.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kenichi Okamura, Yu Nakagama, Norihiko Takeda, Katsura Soma, Tatsuyuki Sato, Takayuki Isagawa, Yasutoshi Kido, Masaya Sakamoto, Ichiro Manabe, Yasutaka Hirata, Issei Komuro, Minoru Ono	4. 巻 141
2. 論文標題 Therapeutic targeting of mitochondrial ROS ameliorates murine model of volume overload cardiomyopathy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Pharmacol Sci.	6. 最初と最後の頁 56-63
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jphs.2019.09.005.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計12件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 Loe I. A, Kotani K, Jimbo Y
2. 発表標題 Synchronization Analysis in Fluid-Structure Coupled Dynamics
3. 学会等名 42nd Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC'20) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Innocentio A. Loe, 杉野正和, 水野秀哉, 神保泰彦, 小谷 潔
2. 発表標題 Phase-based Analysis for Control of Fluidic Oscillator Frequency by Vibrating Structure
3. 学会等名 令和3年電気学会「マグネティックス/医用・生体工学合同研究会」
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 水野秀哉, 富士野健人, Loe Innocentio, 杉野正和, 仙波宏章, 神保泰彦, 小谷 潔
2. 発表標題 プローブの位置姿勢を考慮した心エコー動画の解析と自動超音波検査システムの開発
3. 学会等名 令和3年電気学会「マグネティックス/医用・生体工学合同研究会」
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小根山冬樹, 水野秀哉, 小谷潔, 神保泰彦
2. 発表標題 心エコー検査の自動化および半自動化に向けた被験者の生体情報とプローブ操作術の検討
3. 学会等名 令和1年電気学会 電子・情報システム部門大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 水野秀哉, 小根山冬樹, 杉野正和, 小谷潔, 神保泰彦
2. 発表標題 動的モード分解による心エコー動画の解析
3. 学会等名 令和1年電気学会 電子・情報・システム部門大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Loe, I. A., 水野秀哉, 杉野正和, 小根山冬樹, 小谷 潔, 神保泰彦
2. 発表標題 Phase Response Analysis and Mode Decomposition for Dynamics Governed by Fluid-Structure Interaction,
3. 学会等名 令和元年度電気学会研究会「マグネティックス/医用・生体工学合同研究会」
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 水野秀哉,小根山冬樹,杉野正和,Loe, I. A.,仙波宏章,神保泰彦,小谷 潔
2. 発表標題 動的モード分解を利用した心エコー動画の解析
3. 学会等名 令和元年度電気学会研究会「マグネティックス/医用・生体工学合同研究会」
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 小根山冬樹,木下郁英,沼田崇志,小谷潔,神保泰彦
2. 発表標題 非熟練者による超音波検査に向けたプローブの操作支援システムの開発
3. 学会等名 平成30年度電気学会研究会「医用・生体工学研究会」
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小根山冬樹,木下郁英,沼田崇志,小谷潔,神保泰彦
2. 発表標題 超音波検査の自動化に向けた被験者姿勢および検者手技の同時評価
3. 学会等名 平成30年電気学会電子・情報・システム部門大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 石塚 一真,酒井 洸児,榛葉 健太,小谷 潔,神保 泰彦
2. 発表標題 心拍調整下における交感神経の賦活化による培養心房筋細胞の応答評価
3. 学会等名 平成30年電気学会電子・情報・システム部門大会
4. 発表年 2018年



1. 発表者名 Ikuhide Kinoshita, Akihiko Akao, Kiyoshi Kotani, Yasuhiko Jimbo
2. 発表標題 Analysis of Time-Delay Reservoir Computing Focusing on Dynamical Properties of Delay Differential Equations
3. 学会等名 The 12th AIMS Conference on Dynamical Systems, Differential Equations and Applications (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 木下郁英, 赤尾旭彦, 小谷潔, 神保泰彦
2. 発表標題 ネットワーク上の時間遅れReservoir Computingの最適化
3. 学会等名 平成30年電気学会 電子・情報・システム部門大会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分担者	武田 憲彦  (Takeda Norihiko)  (40422307)	自治医科大学・医学部・教授   (32202)	
研究 分担者	仙波 宏章  (Semba Hiroaki)  (80747923)	東京大学・医学部附属病院・届出研究員   (12601)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------