

令和 4 年 5 月 18 日現在

機関番号：30115

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2018～2021

課題番号：18K12073

研究課題名（和文）ニューラルネットワークを用いたPET分子イメージングの新しい薬物動態解析

研究課題名（英文）Novel pharmacokinetic analysis for PET molecular imaging based on neural network approach

研究代表者

越野 一博 (Koshino, Kazuhiro)

北海道情報大学・経営情報学部・教授

研究者番号：90393206

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）：本研究の目的は、ニューラルネットワーク構造を持つ機械学習を用いて、ノイズに対して頑強かつ正確な新しい薬物動態解析の実現である。(1)投影データのノイズ除去と(2)ノイズを含むデータに対する薬物動態パラメータの推定の2つに処理を分割して、それぞれに用意したニューラルネットワークの性能を評価した。投影データのノイズ除去に関しては、3次元畳み込み層と残差接続を持つニューラルネットワークにより、体軸方向の不連続性を低減しつつピーク信号対雑音比 38.0 ± 0.5 dBを達成した。薬物動態パラメータの推定に関しては、血流量を対象とするニューラルネットワークにおいて推定誤差 $-0.3 \pm 12.4\%$ を達成した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ガウスノイズを対象としたノイズ除去研究は数多いが、投影データに含まれるポアソンノイズをニューラルネットワークによって除去可能であること、およびニューラルネットワークに基づく手法が既存手法より正確に血流量を推定可能であることを示したことは、本研究の意義である。正確な定量の実現は、齧歯類からヒトまで同じ放射性薬剤と測定方法を使用できるPETイメージングの高精度化を通して、新薬のスクリーニングや臨床試験、疾患診断、治療評価、細胞質の機能解明に貢献する。さらに、ヒトでは正確な画像診断に必要な放射線量の低減、つまり被ばく量の低減につながるため、放射線防護の観点から有用である。

研究成果の概要（英文）：The purpose of this study is to realize a new pharmacokinetic analysis that is robust and accurate against noise using machine learning based on neural network structures. Processes were divided into two parts: (1) denoising of projection data and (2) estimation of pharmacokinetic parameters for noisy data. The performance of the neural networks prepared for each process was evaluated. For denoising of the projection data, a peak signal-to-noise ratio of 38.0 ± 0.5 dB was achieved while reducing discontinuities in the body axis direction using a neural network with a three-dimensional convolutional layer and residual connections. For the estimation of pharmacokinetic parameters, an estimation error of $-0.3 \pm 12.4\%$ was achieved for blood flow estimation.

研究分野：医用画像工学

キーワード：PET ニューラルネットワーク ノイズ除去 動態解析

1. 研究開始当初の背景

PET(陽電子断層撮影)分子イメージングは、放射性薬剤を生体に投与し生命現象を非侵襲的に画像化することができる。放射性薬剤の動態に基づき推定された血流量や糖代謝量、神経受容体結合能などの機能を値に持つ3次元生理機能画像(機能画像)が、医療や前臨床研究において治療効果判定や病態メカニズムの解明に貢献している。

PETの原理は、薬剤に標識された放射性同位体の崩壊に基づく。この現象は統計的であり、その結果生じる統計ノイズは画像における誤差の本質的な原因である。特に投与放射エネルギーが低いときにその影響は支配的になる。

目標臓器への高い結合能を持つ放射性薬剤、測定系の高感度化・高速化、圧縮センシングによるデータ・サンプリングの工夫、ロバストな画像再構成法や薬物動態解析法、機能画像を得るまでの計算過程で生成されるデータに対するノイズ除去など、多様な分野での研究・開発が示すように、PETイメージングにおいて、薬物動態パラメータの正確な推定は重要なテーマである。

2. 研究の目的

本研究の目的は、ニューラルネットワーク構造を持つ機械学習を用いて、ノイズに対して頑強かつ正確な新しい薬物動態解析を実現することである。PETデータの薬物動態解析において統計ノイズは本質的な誤差要因である。本研究は、薬物動態モデルから定まるノイズなし教師データと様々なノイズ量のデータとの間でニューラルネットワークを訓練し、ノイズの影響を抑制する。これにより既存解析法を超える高精度な薬物動態解析を目指す。

3. 研究の方法

ニューラルネットワークによりPETデータに対する薬物動態解析を実現するため、(1)投影データのノイズ除去、(2)ノイズを含むデータに対する薬物動態パラメータの推定に処理を分割した。それぞれの役割に対して用意したニューラルネットワークを最適化した(図1)。

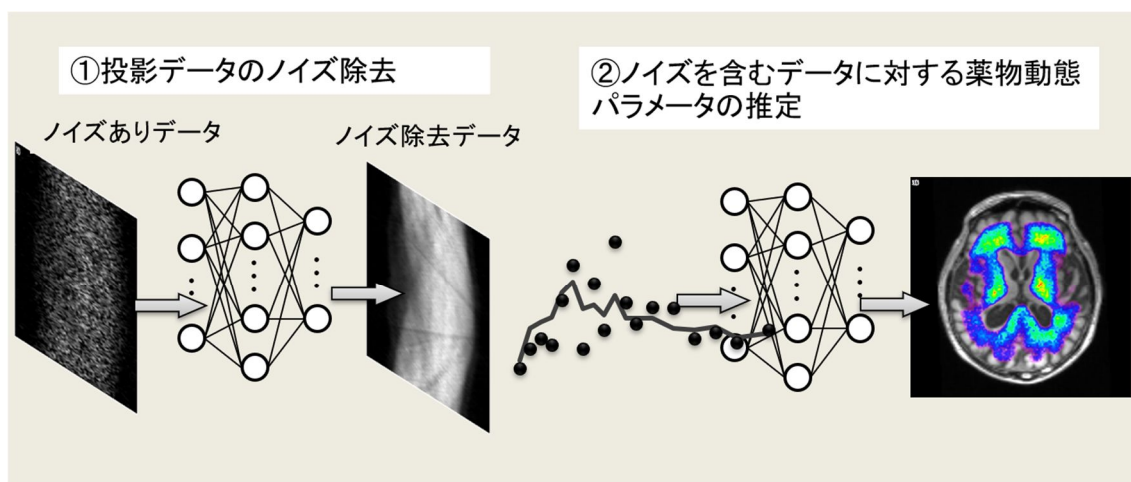


図1 役割ごとに最適化するニューラルネットワーク

(1) 投影データへのノイズ除去

PET画像の元になる投影データに対するノイズ除去を行うため、畳み込みと残差接続をもつニューラルネットワークを構築した。教師データの作成手順は以下の通りである。MRI T1強調画像に対してセグメンテーションを実施し、灰白質、白質、脳脊髄液・骨・空気、軟組織の4領域に分割した。灰白質と白質の放射能濃度比4:1、2:1、1:1の3パターンを用意した。投影データを作成し、最大値が10となるようにスケールした。実在するPET装置の空間解像度に合わせるために投影データを平滑化した。投影データの個数は90個、集積パターン1つにつき30個の投影データである。これらを60個の訓練データと30個のテストデータに分割し、ニューラルネットワークの学習時および推論時にポアソンノイズを付与し、ニューラルネットワークへの入力データとした。ニューラルネットワークパラメータの最適化に使用する損失関数は、ノイズなし投影データに対するネットワークからの出力投影データの平均二乗誤差とした。

ノイズ除去ニューラルネットの性能評価は、テストデータに割り当てた30個の投影データに対して行った。ノイズなし投影データを基準とするピーク信号対雑音比を指標とした。

(2) ノイズを含むデータに対する薬物動態パラメータの推定

画像診断において重要な指標である血流量推定のために、入力関数と組織時間放射能濃度曲線を入力データとするニューラルネットワークを構築した。入力関数を2系統の1次元畳み込

み層に入力する。1つ目の畳み込み層は、平滑化とサンプリングの役割を持つ。2つ目の畳み込み層は血流量推定に利用する信号の時間領域を重み付けするゲートの役割を持つ。これら2つの畳み込み層からの出力信号間で要素ごとに積を取り、利用すべき時間領域が重み付けされた信号を得る。その信号を多層の畳み込み層に入力し、特徴量を得る。組織時間放射能濃度曲線についても同一の構成を持つ独立なサブネットワークへ入力し、特徴量を得る。入力関数と組織時間放射能濃度曲線のそれぞれについて得られた特徴量を、2成分を持つ単一の信号と見なして、全結合層に入力して血流量を推定する。ニューラルネットワークパラメータの最適化に使用する損失関数は、血流量の真値に対する推定値の平均二乗誤差とした。

ニューラルネットワークの血流量推定性能を評価するためのシミュレーション実験を行った。231個の入力関数を訓練用の181個とテスト用の50個に分けた。血流量の範囲は0.1以上2.0以下の乱数とした。入力関数と仮定した血流量から薬物動態モデルに基づいて組織時間放射能濃度曲線を発生させた。その組織時間放射能濃度曲線にガウシアンノイズを加えた。発生させた組織時間放射能濃度曲線18100個と対応する入力関数を用いて、ニューラルネットワークを学習させた。

ニューラルネットワークの性能評価のため、学習に使用しない入力関数から、訓練データと同じ条件でテスト用のノイズあり組織時間放射能濃度曲線を5000個発生させた。ゲートなしニューラルネットワーク、ゲートありニューラルネットワーク、代表的な既存手法である基底関数法について、真値に対する推定血流量の誤差を評価した。

4. 研究成果

(1) 投影データのノイズ除去

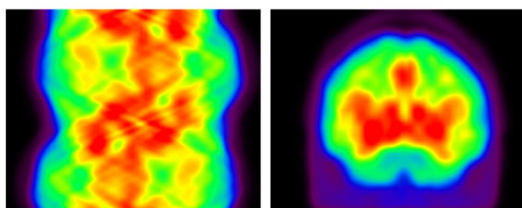
ノイズ除去後の投影データのピーク信号対雑音比は 35.7 ± 0.5 dBであった。体軸方向の放射能カウントの不連続性と解像度低下が顕著であった。この問題を解決するため、3次元ノイズ除去とノイズ除去によって低下する解像度の復元を行うようにニューラルネットワークを改良した。学習では使用しない投影データ30個を対象に、改良前後での性能比較を行った。ピーク信号対雑音比は 35.7 ± 0.5 dBから 38.0 ± 0.5 dBへと大きく改善し、体軸方向の不連続性低減が認められた。改良後のニューラルネットワークによる投影データに対するノイズ除去結果の一例を図2に示した。データに含まれるポアソンノイズが、本研究で開発したニューラルネットワークモデルによって除去され、ノイズなし投影データに近い分布となっている。

再構成画像で見た本ノイズ除去手法の効果を図3に示した。理想であるノイズなし投影データの再構成画像(図3左上)と比べ、本手法によるノイズ除去投影データを再構成した画像(右下)はコントラストの低下が認められる。この現象はノイズあり投影データに対して再構成処理を行い、事後平滑化ガウシアンフィルタを適用した結果(図3左下)と同様である。しかしながら、脳領域の形状や輪郭の再現性においては、事後平滑化ガウシアンフィルタを適用した結果(図3左下)より本手法の方が理想的な再構成画像(図3左上)に近いと思われる。

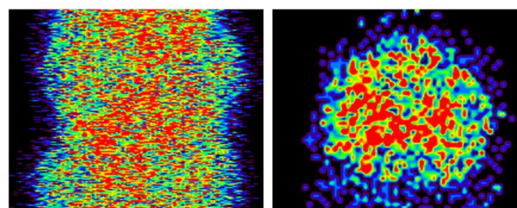
(2) ノイズを含むデータに対する薬物動態パラメータの推定

ゲートなしニューラルネットワーク、ゲートありニューラルネットワーク、基底関数法による血流量の推定誤差はそれぞれ $1.9 \pm 12.8\%$ 、 $-0.3 \pm 12.4\%$ 、 $-5.4 \pm 11.9\%$ であった。真値との相関係数はそれぞれ0.971、0.970、0.972であった。3つの手法からの相関係数はほぼ同一であった。ゲートの有無に着目すると、推定値のバイアス抑制にゲートが寄与することがわかった。さらに、3つの手法の中で、ゲートありニューラルネットワークによる推定値の誤差が最小であった。ニューラルネットワークによってバイアスを抑制し、既存手法よりも正確に血流量推定が可能であることを示した。

ノイズなし投影データ



ポアソンノイズを付与した投影データ



本手法によりノイズ除去した投影データ

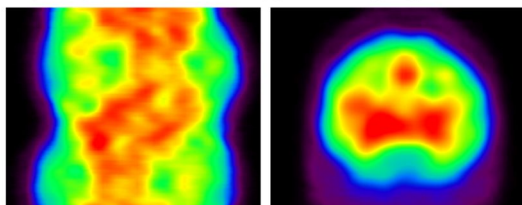
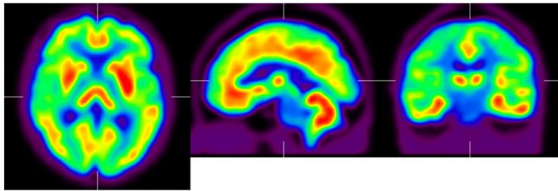
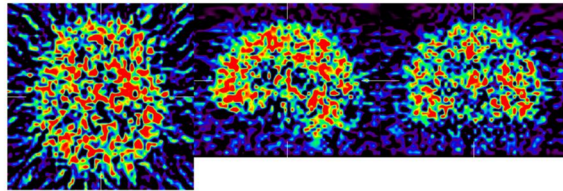


図2 投影データに対する本ノイズ除去手法の効果

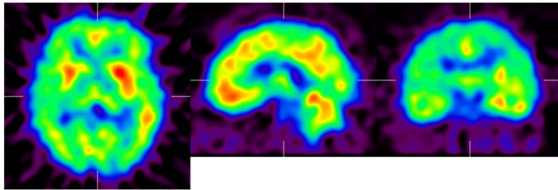
ノイズなし投影データの再構成画像



ノイズあり投影データの再構成画像



ノイズあり投影データに対する再構成画像
(事後平滑化ガウシアンフィルタ適用 半値幅 10 mm)



本手法によるノイズ除去投影データを再構成した
画像

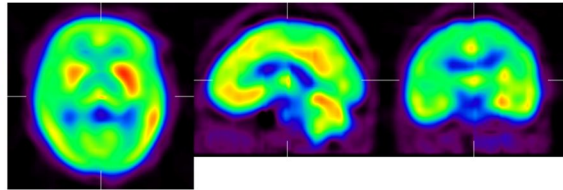


図3 再構成画像で見た本ノイズ除去手法の効果

5. 主な発表論文等

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

1. 著者名 Kazuhiro Koshino, Rudolf A. Werner, Martin G. Pomper, Ralph A. Bundschuh, Fujio Toriumi, Takahiro Higuchi, Steven P. Rowe	4. 巻 -
2. 論文標題 Narrative review of generative adversarial networks in medical and molecular imaging	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Annals of Translational Medicine	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	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 該当する

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 1件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 Kazuhiro Koshino
2. 発表標題 Generative adversarial networks in molecular imaging
3. 学会等名 PET Seminar in Tohoku 2019（招待講演）
4. 発表年 2019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	平野 祥之 (Hirano Yoshiyuki) (00423129)	名古屋大学・医学系研究科（保健）・准教授 (13901)	

	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
連 携 研 究 者	渡部 浩司 (Watabe Hiroshi) (40280820)	東北大学・サイクロトロン・ラジオアイソトープセンター・教授 (11301)	

6. 研究組織（つづき）

	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
連携研究者	銭谷 勉 (Zeniya Tsutomu) (50443487)	弘前大学・理工学研究科・教授 (11101)	
連携研究者	樋口 隆弘 (Higuchi Takashiro) (30739850)	岡山大学・医歯薬学域・教授 (15301)	
連携研究者	河嶋 秀和 (Kawashima Hidekazu) (70359438)	京都薬科大学・薬学部・准教授 (34306)	

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