

令和 4 年 6 月 15 日現在

機関番号：12501

研究種目：基盤研究(A)（一般）

研究期間：2019～2021

課題番号：19H01172

研究課題名（和文）食道胃腸摘出標本に対するマルチモーダル計測による高次マクロ病理情報の獲得と解析

研究課題名（英文）Acquisition and analysis of higher order pathological information of gastrointestinal resected specimens based on multimodal measurement

研究代表者

羽石 秀昭（Haneishi, Hideaki）

千葉大学・フロンティア医工学センター・教授

研究者番号：20228521

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 35,200,000円

研究成果の概要（和文）：マクロな病理標本から種々のモダリティにより情報を獲得し、またお互いのデータを関連づけることを目標に、ラマン分光計測、顕微鏡画像収集、光コヒーレンストモグラフィー（OCT）撮影、さらにマイクロCT撮影などを多角的に行った。腫瘍マウスを用いた基礎実験ではラマンとOCTの組み合わせによって単独のデータよりも識別精度が向上することを示した。またマイクロCTをマクロ病理標本に適用した際の普遍性の高い解析技術として血管抽出法を確立して良好な結果を得た。さらに標本に対するスキャン時間を減らしても画質を劣化させない工夫として、ディープラーニングを用いた超解像手法を考案した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ラマン分光、顕微鏡、光コヒーレンストモグラフィー（OCT）などのモダリティを複合的に用いて高度な解析ができることを例示したことは、今後のマルチモーダル計測の好例を示したと考える。またマイクロCTのマクロ病理標本への適用については、まだ世界的にみても研究が進んでいないが今後注目される技術である。それに向けて汎用性の高い領域抽出（セグメンテーション）技術を確立し、また高解像度化技術を確立したことは、今後の発展に向けてひとつの礎を与えるものと考えられる。

研究成果の概要（英文）：Aiming at acquiring information from macroscopic pathological specimen using several modalities and correlating those information each other, we have conducted Raman spectroscopy data acquisition, normal microscopic imaging, optical coherence tomography (OCT) imaging, and micro CT image acquisition for specimens. In the preliminary experiment using mice with tumor, we revealed that the combination of Raman spectroscopy and OCT outperformed each single measurement in tumor discrimination. We also established blood vessel extraction method as a useful analysis method in the case that micro CT imaging is applied to pathological specimen. Furthermore, we devised a deep learning based super resolution method in micro CT image reconstruction that can maintain enough image quality even under sparse view CT scanning.

研究分野：生体光学

キーワード：マクロ病理 マルチモダリティ 光計測 マイクロCT 位置合わせ技術

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

腫瘍の診断のために CT 等各種の装置が用いられるが、多くの場合確定的な診断は、摘出・薄切した病理標本を顕微鏡で観察して行われる (いわゆる病理画像)。しかしそこに至る手順が多いことや薄切標本自体も全体の一部にすぎないことから、より一層の効率化と網羅性が求められる。深層学習に代表される人工知能(AI)技術の進展によって、巨視的 (マクロ) な診断用画像と微視的 (ミクロ) な病理画像所見との対応関係を機械学習し、巨視的画像から確定診断を目指す研究も多くなされている。部位によっては有効と思われる一方で、内部をブラックボックスとして扱う診断法はリスクを伴い限界もある。特に巨視と微視で見る場所が異なる恐れがある。このような課題に対して、病理標本に対する異なるモダリティを用いて多角的にアプローチする研究はほとんど行われていなかった。

2. 研究の目的

本研究では、ヒト、小動物などからの摘出標本を対象に、複数の光学計測装置・画像撮影装置およびマイクロCTを用いて取得した情報を解析して、将来的な診断能・治療能の向上を目指す。研究内容として、それらマルチモーダルな計測を行うためのシステムを構築すること、得られた情報の処理技術を構築すること、ならびに、それら信号間の相関性や、従来のミクロな病理画像との相関性を分析することを含む。本研究は巨視と微視の間の関係を、高次マクロ病理情報を用いてホワイトボックス化することを目指すものである。

3. 研究の方法

モダリティとして、複数の光学計測を想定し、同一対象を撮影できるマルチモーダル計測システムの構築し、計測・解析を行う。一方、マイクロCTによる標本全体の再構成と解析を行う。これらで得られたデータの解析を行う、という流れで研究を進めた。

4. 研究成果

以下のような研究成果が得られた。

(1) ラマン分光+OCT システムの構築と画像解析

腫瘍のマクロな情報として、ラマン分光特性および OCT 画像を取り上げ、初期検討としてこのマルチモーダルシステムを構築した。下図左は顕微光学像と OCT を取得できる試作機である。ここで顕微光学像の撮影部分をラマン分光用プローブに置き換えれば、OCT との組み合わせが可能となる。またこの装置を用いた腫瘍組織および非腫瘍組織の計測を行った。その結果、各モダリティの取得信号から 2 つの組織で特性が異なることが確認され、腫瘍と非腫瘍判別が可能であると示唆された。下の表はこの結果を表している。RS はラマンのみ、OCT は OCT のみを表している。RS と OCT の組み合わせで最も高い精度が得られることがわかる。

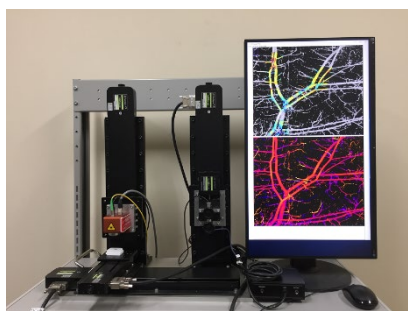


図1 顕微光学像と OCT を一体化した試作システム

表1 小動物の組織標本を用いたモダリティごとの精度評価

モダリティ	[%]		
	感度	特異度	精度
RS	71.4	71.4	71.4
OCT	100	57.1	70.0
RS-OCT	100	85.7	87.5

(2) 病理標本の光学像と超音波像のマルチモーダル分析

本項では、脳腫瘍病理標本に対して、超音波装置で計測する音響特性と光学病理像との関係系を解析した。病理画像診断において腫瘍の悪性度の指標となる細胞核密度や微小血管増殖と超音波計測値の関係性に着目した。2つのモダリティで得られる特徴量間の関連性に関して知見が得られた。

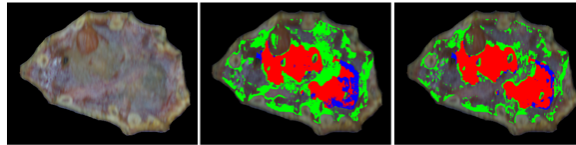
(3) マルチバンド光学像の消化器外科応用

食道がんの摘出標本に対するマルチバンド撮影を行い、分光反射率の解析を行った。このデータに基づき、照明切替型の 6 バンド撮影を行った場合の食道がん検出精度を調べた。この結果、低濃度のルゴール染色からでも、単純な RGB 撮影に比べて腫瘍領域の識別性能が向上することがわかった。表 2 に識別性能を示し、図 2 に具体的な画像例を示す。研究成果は IEEE Access 誌に掲載された。

表2 癌領域の識別性能 [%]

照明	感度	特異度	精度
切替照明	80.8	79.1	78.4
従来照明	78.7	65.2	69.7

低濃度ルゴール染色画像 従来照明下の画像で識別 切り替え照明下の画像で識別



■:真陽性領域 ■:偽陰性領域 ■:偽陽性領域

図2 癌領域識別結果

(4) マイクロ CT の画像解析技術

ディープラーニングを用いて3次元マイクロ CT 画像から血管領域を抽出する技術を開発した。図3は標本作成からマイクロ CT を用いた画像までの流れを示している。また CT 画像からディープラーニングの手法によって血管領域を抽出した様子を図4に示す。研究成果はThe American Journal of Pathologyに掲載された。この技術はマクロ病理情報を用いた網羅的検索の基礎になる。

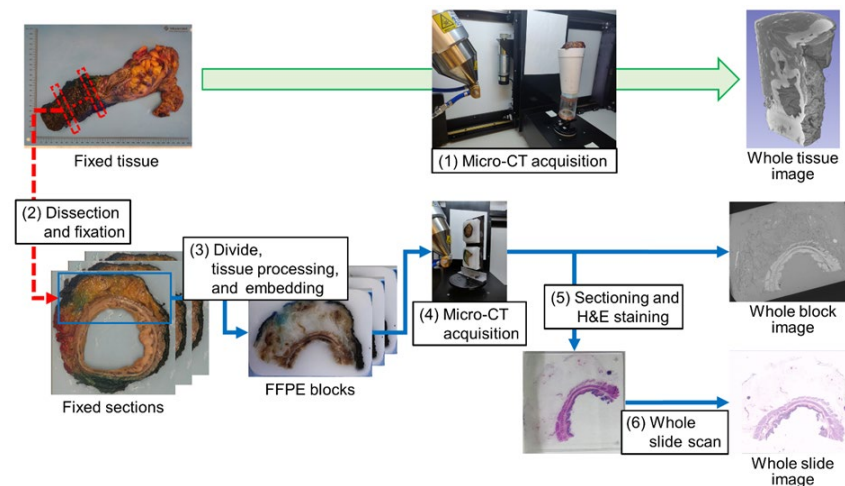


図3 標本作成からマイクロ CT を用いた画像までの流れ

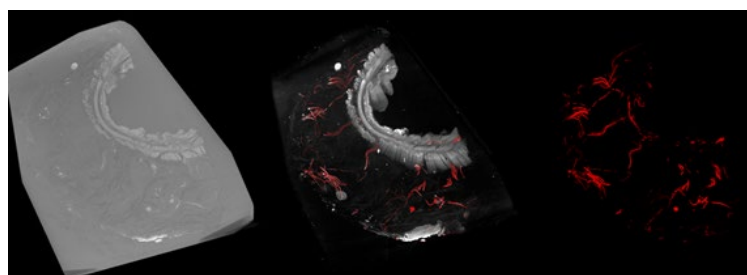


図4 マイクロ CT 画像からの血管領域抽出結果の例

(5) マイクロ CT の画像解析技術

抽出標本の3次元的なマクロイメージングのために、マイクロ CT の画質向上技術を研究した。CT 再構成像の前段階のデータであるサイノグラムに対してディープラーニングによる超解像技術を導入する方法を考案した。シミュレーションベースでの動作確認に加え、実機を用いた再構成・超解像技術に取り組み、期待する効果が得られた。研究成果は IEEE Transactions on Radiation and Plasma Medical Sciences 誌および Radiological Physics and Technology 誌に掲載された。図5は考案した手法のアウトラインを示しており、図6はサイノグラム上でみた再構成エラーの比較を示している。提案法がもっとも誤差が少ないことがわかる。

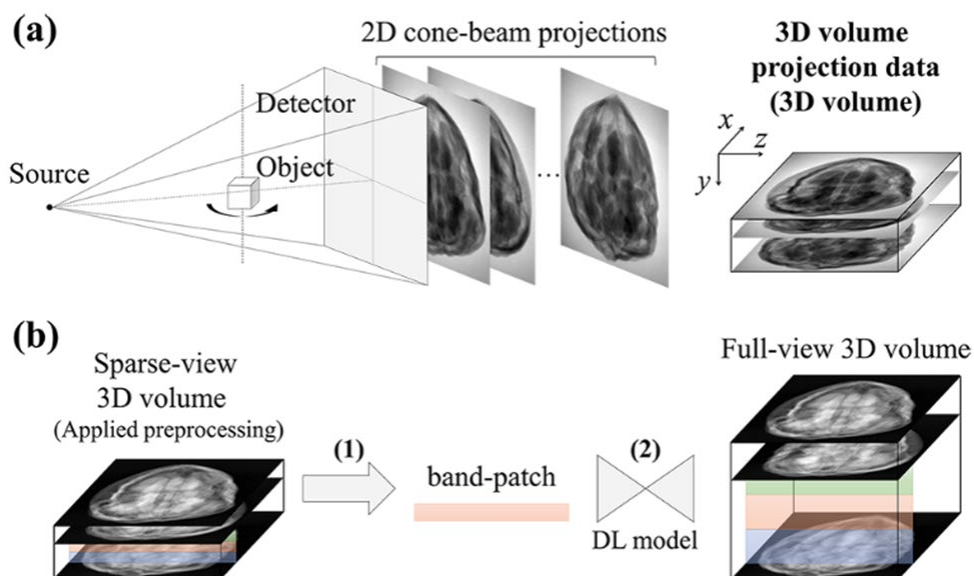


図5 提案法のアウトライン (a)データ収集系 (b)提案方法のフレームワーク

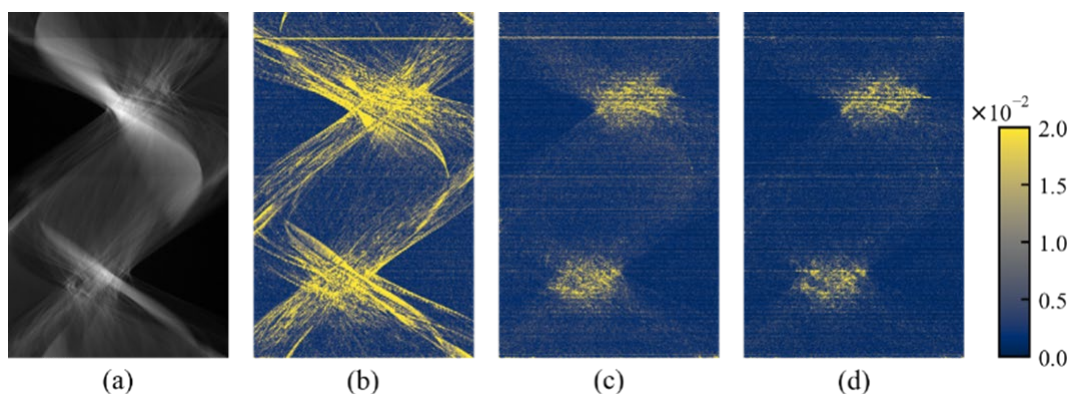


図6 サイノグラム上でみた再構成エラーの比較 (a)十分な投影方向数のサイノグラム (b)スパースな投影データから線形補間を行ったサイノグラムと(a)との誤差 (c)Residual U-netを用いた補間方法によるサイノグラムと(a)との誤差 (d)提案法による誤差

(6) 壊死モデル皮弁の光学像と病理像の解析

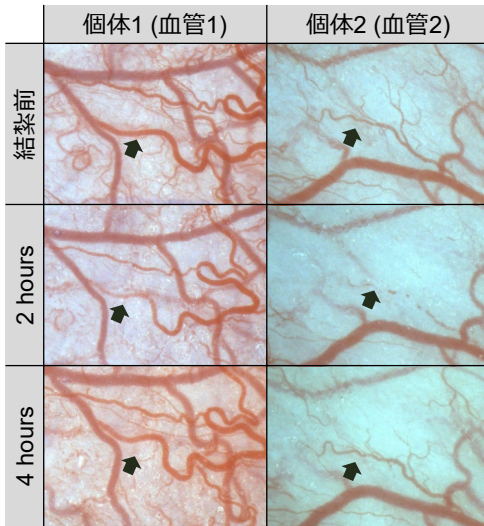
血流のない摘出標本の分析から発展させて、血流制御による壊死モデル小動物皮弁を用いた研究を開始した。ラットに皮弁を形成し動静脈の結紮によってうっ血や阻血による組織の壊死と病理画像との対応関係を確認した。マイクロなカラー画像撮影とインドシアニングリーン(ICG)を用いた深部血管の赤外光イメージング技術の組み合わせにより、阻血に伴う組織内の血流状態変化や血管構造変化をマルチモーダルに解析するためのシステムや画像解析技術を構築した。ICG 画像を用いた組織の血流状態の把握により、深部を含めた阻血状態が可視化された一方で、表層での微細な血管構造の変形などが観察された。

図7左は結紮による微小血管構造の経時変化を捉えた画像であり、右は血管径の変化を計測した結果である。

(7) 構造化拡散光からの断層撮影技術

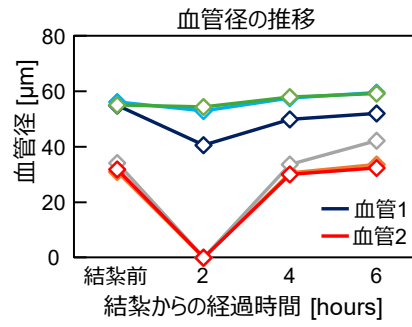
点状の入射光に対する拡散光を2次的に検出する作業を、複数の入射点で繰り返し、得られた情報から対象内部の吸収分布を推定する問題に取り組み、最新の逐次近似アルゴリズムを駆使して良好な推定結果が得られた。

微小循環画像例



血管径の推移

構造が変化した5本の血管に対して血管径を算出



- ✓ 血管は収縮後，拡張する傾向
- ✓ 壊死の進行と血管径の変化の関係性を示唆

図7 結紮による微小血管構造の経時変化を捉えた画像（左）と血管径の変化（右）

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 6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 Takayuki Okamoto, Toshio Kumakiri, and Hideaki Haneishi	4. 巻 -
2. 論文標題 Patch-based Artifact Reduction for Three-dimensional Volume Projection Data of Sparse-view Micro-CT	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Radiological Physics and Technology	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 Okamoto Takayuki, Ohnishi Takashi, Haneishi Hideaki	4. 巻 -
2. 論文標題 Artifact Reduction for Sparse-view CT using Deep Learning with Band Patch	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 IEEE Transactions on Radiation and Plasma Medical Sciences	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） 10.1109/TRPMS.2022.3168970	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 羽石 秀昭, 大西 峻, 八木 由香子	4. 巻 40
2. 論文標題 摘出脳のMR画像と病理画像とのレジストレーション	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Medical Imaging Technology	6. 最初と最後の頁 26-31
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 無
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 Khaing Tin Tin, Okamoto Takayuki, Ye Chen, Mannan Md. Abdul, Miura Gen, Yokouchi Hiroataka, Nakano Kazuya, Aimmanee Pakinee, Makhanov Stanislav S., Haneishi Hideaki	4. 巻 27
2. 論文標題 Automatic measurement of choroidal thickness and vasculature in optical coherence tomography images of eyes with retinitis pigmentosa	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Artificial Life and Robotics	6. 最初と最後の頁 70~79
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s10015-022-00737-y	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 Khaing Tin Tin, Aimmanee Pakinee, Makhanov Stanislav, Haneishi Hideaki	4. 巻 60
2. 論文標題 Vessel-based hybrid optic disk segmentation applied to mobile phone camera retinal images	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Medical & Biological Engineering & Computing	6. 最初と最後の頁 421 ~ 437
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11517-021-02484-x	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 Ohnishi Takashi, Teplov Alexei, Kawata Noboru, Ibrahim Kareem, Ntiamoah Peter, Firat Canan, Haneishi Hideaki, Hameed Meera, Shia Jinru, Yagi Yukako	4. 巻 191
2. 論文標題 Three-Dimensional Vessel Segmentation in Whole-Tissue and Whole-Block Imaging Using a Deep Neural Network	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The American Journal of Pathology	6. 最初と最後の頁 463 ~ 474
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ajpath.2020.12.008	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 該当する

1. 著者名 Nakano Kazuya, Saito Yu, Kurabuchi Yoko, Ohnishi Takashi, Ota Satoshi, Uesato Masaya, Haneishi Hideaki	4. 巻 8
2. 論文標題 Design of Multiband Switching Illumination With Low-Concentration Lugol Stain for Esophageal Cancer Detection	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 IEEE Access	6. 最初と最後の頁 216043 ~ 216054
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1109/ACCESS.2020.3041229	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 -

〔学会発表〕 計9件(うち招待講演 2件/うち国際学会 4件)

1. 発表者名 植田祐未, 中野和也, 大西峻, 立川華子, 廣野誠一郎, 岩立康男, 羽石秀昭
2. 発表標題 病理診断支援に向けたラマン分光法-OCTシステムの構築
3. 学会等名 メディカルイメージング連合フォーラム2020
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 松本大輝, 大西峻, 中野和也, 小川拓朗, 廣野誠一郎, 山口匡, 岩立康男, 羽石秀昭
2. 発表標題 脳腫瘍の顕微超音波計測値と病理学的特徴との関係解析の基礎検討
3. 学会等名 メディカルイメージング連合フォーラム2020
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Takashi Ohnishi, Alexei Teplov, Noboru Kawata, Benjamin Stueben, Kareem Ibrahim, Peter Ntiamoah, Canan Firat, Hideaki Haneishi, Meera Hameed, Jinru Shia, Yukako Yagi
2. 発表標題 Three-Dimensional Vessel Extraction in Whole Block Imaging Using Deep Neural Networks
3. 学会等名 USCAP2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 T. Ohnishi, A. Teplov, N. Kawata, B. Stueben, P. Ntiamoah, C. Firat, H. Haneishi, M. Hameed, J. Shia, Y. Yagi
2. 発表標題 The roles of deep neural network in micro CT for pathological diagnosis: case of lymph node segmentation
3. 学会等名 CARS 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 岡本尚之, 大西峻, 羽石秀昭
2. 発表標題 少数投影方向マイクロ CT 像の補正手法の開発
3. 学会等名 第39回 日本医用画像工学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 岡本尚之, 大西峻, 羽石秀昭
2. 発表標題 深層学習を用いたスパースビューマイクロCTにおけるノイズ除去手法の開発
3. 学会等名 第4回アコースティックイメージング研究会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 岡本尚之, 羽石秀昭
2. 発表標題 空間周波数成分を用いたスパースビューCTにおけるノイズ除去手法
3. 学会等名 メディカルイメージング連合フォーラム2021
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Hideaki Haneishi, Yoko Kurabuchi, Markku Hauta-Kasari
2. 発表標題 Prototyping and Medical Application of Spectrally Tunable LED Light Source
3. 学会等名 Optics & Photonics Japan 2020 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Hideaki Haneishi, Makoto Adachi, Tuerxun Aizumu, Keisuke Morikawa, Kazuya Nakano, Takashi Ohnishi, Taka-aki Nakada, Shigeto Oda
2. 発表標題 Measurement of Tissue Oxygen Saturation at Web of Hand
3. 学会等名 4th International Conference on Photonics Solutions (ICPS) (招待講演) (国際学会)
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	林 秀樹 (Hayashi Hideki) (20312960)	千葉大学・フロンティア医工学センター・教授 (12501)	
研究分担者	池田 純一郎 (Ikeda Junichiro) (20379176)	千葉大学・大学院医学研究院・教授 (12501)	
研究分担者	上里 昌也 (Uesato Masaya) (70436377)	千葉大学・大学院医学研究院・講師 (12501)	
研究分担者	中野 和也 (Nakano Kazuya) (80713833)	宮崎大学・キャリアマネジメント推進機構・助教 (17601)	
研究分担者	大西 峻 (Ohnishi Takashi) (30706833)	千葉大学・フロンティア医工学センター・助教 (12501)	

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
---------	---------

米国	Memorial Sloan Kettering Cancer Center			
フィンランド	東フィンランド大学			