

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 3 年 6 月 22 日現在

機関番号：13903

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2018～2020

課題番号：18H03262

研究課題名（和文）膵癌腫瘍3次元内部構造の徹底的な理解のための超高精細情報空間構築

研究課題名（英文）Construction of highly accurate information space for understanding 3D structures of pancreatic tumors

研究代表者

本谷 秀堅（HONTANI, Hidekata）

名古屋工業大学・工学（系）研究科（研究院）・教授

研究者番号：60282688

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,200,000円

研究成果の概要（和文）：空間的に連続した薄切切片の顕微鏡画像群を非剛体位置合わせする手法を開発し、実際に、KPCマウスの膵癌腫瘍を含む3次元病理画像の再構成に成功し、腫瘍中の様々な器官の3次元形状を視認することが可能になった。このことによりMRI画像と病理顕微鏡画像の非剛体位置合わせが可能となり、MRI画像中の各ボクセルに対応する病理顕微鏡画像中の矩形領域を同定出来るようになった。この成果は、膵癌診断に際して病理顕微鏡画像とMRI画像を統合管理する上で有用である。また、この対応付けを利用することにより、MRI画像中の各ボクセルに対応する病理顕微鏡画像群の従う確率密度分布を推定する画像生成モデルの構築に成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

病理顕微鏡画像は癌の種別を鑑別する際などに用いられる重要なモダリティであり、近年そのデジタル化が進んでいる。病理診断を実施する病院の多くにおいて癌診断に際して撮影されるMRI画像や病理画像が診断結果とともに記録され、保存され続けている。これら保存された画像と診断の組を有効活用するためには、例えば目の前の患者と類似する画像を過去の症例から検索したり、非侵襲で撮影出来るMRI画像から侵襲的にしか撮影することの出来ない病理画像を予測したりする画像処理技術が不可欠である。本研究成果は、腫瘍内部の微細な3次元構造に基づく病理画像の検索や、MRI画像からの病理画像予測に基づく手術計画立案に有用である。

研究成果の概要（英文）：We developed a method that non-rigidly registers microscopic images of spatial sequence of thin sections and successfully reconstructed a 3D pathological image of pancreatic tumor of KPC mouse and this method makes it possible to visualize 3D micro structures of various organs in tumors. Reconstructing 3D pathological images, we can improve the accuracy of the registration between the pathological images and the corresponding MR image and can correspond each voxel in the MR image to a rectangular region in the pathological images. These developed methods are useful for an integrated smart system that manages medical images from variety of modalities including MR and microscope. In addition, we developed a image generative model that can generate pathological images that would correspond to a given voxel of a tumor region in the given MR image by sampling from the conditional probability distribution of the images.

研究分野：画像処理

キーワード：医用画像処理 MRI 病理画像 非剛体位置合わせ

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

癌診断において病理顕微鏡画像は癌のサブタイプを確認し、治療計画立案などに使われる極めて重要なモダリティである。研究開始当初より、病理顕微鏡画像による診断のデジタル化が進んでおり、病理診断を行う多くの病院において、多量の病理顕微鏡画像が、診断に際して撮影される他のモダリティ画像や診断結果とともに保管され、管理されるようになってきた。病理顕微鏡画像管理システムを高度化する際に有用な画像解析手法の開発が望まれていた。

2. 研究の目的

本研究では膵癌腫瘍内部を対象とする超高精細病情報システムを構築する。本システムは、地理情報システム(GIS: Geographic Information System)のコンセプトを膵癌腫瘍内部の画像情報の管理へと応用するものであり、病理学の観点からも有意義なものである。システムが管理する各種情報は、膵癌腫瘍を撮影した様々なモダリティ画像群より獲得する。すなわち、膵癌の肥大化過程を撮影したMRI経時画像と、摘出後の腫瘍を薄切して得られる連続切片を様々な染色で染めて撮影する2次元病理顕微鏡画像群である。前者からは膵癌腫瘍の外形と部位ごとの成長速度の情報を獲得し、後者からは染色法の違いにより細胞核や血管、膠原繊維など腫瘍内部の様々な解剖構造や機能強度の情報を獲得する。これら情報を腫瘍内部の3次元空間に重ね合わせるにより病情報システムを構築する。

3. 研究の方法

人の膵癌腫瘍を対象とすると画像の収集が困難となるため、人と類似の膵癌を発症するよう遺伝子改変されたKPCマウスの病理画像を利用する。膵癌腫瘍が発症したあとのKPCマウスのMRI画像を撮影したあとでsacrificeし、膵腫瘍を全摘出したあと、連続的に薄切し、多数の病理顕微鏡画像を撮影する。摘出後にパラフィンで固定した膵腫瘍と模式図を図1と図2に示す。

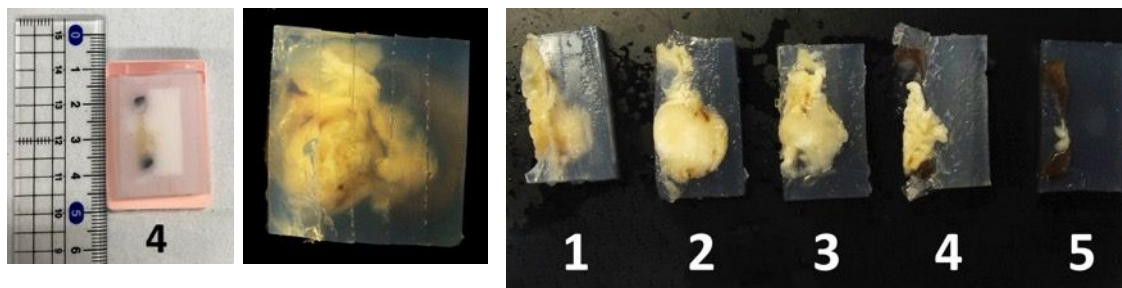


図1: KPCマウスより全摘出した膵腫瘍

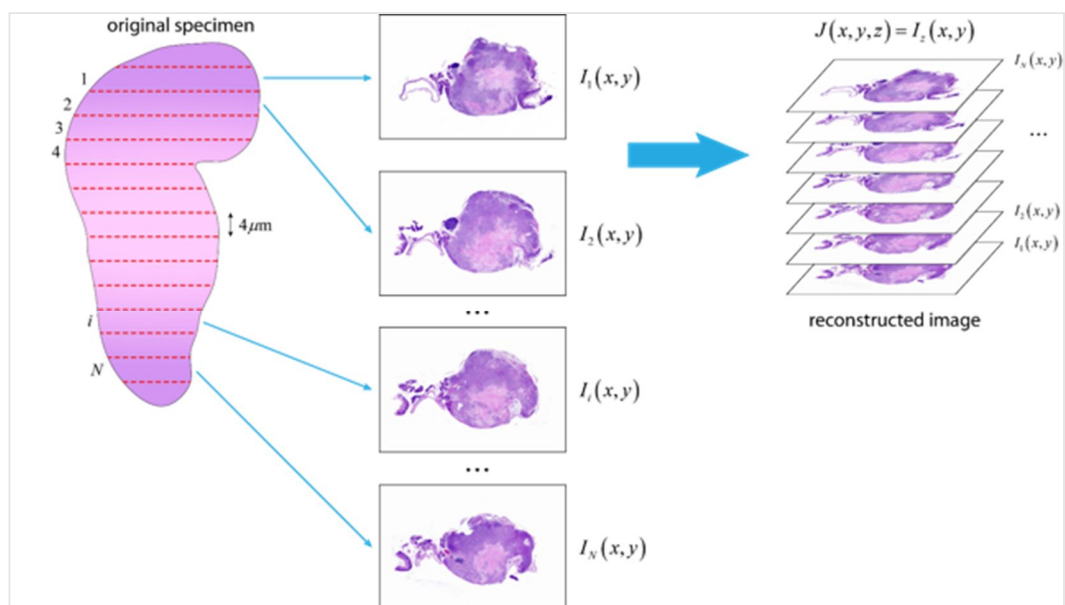
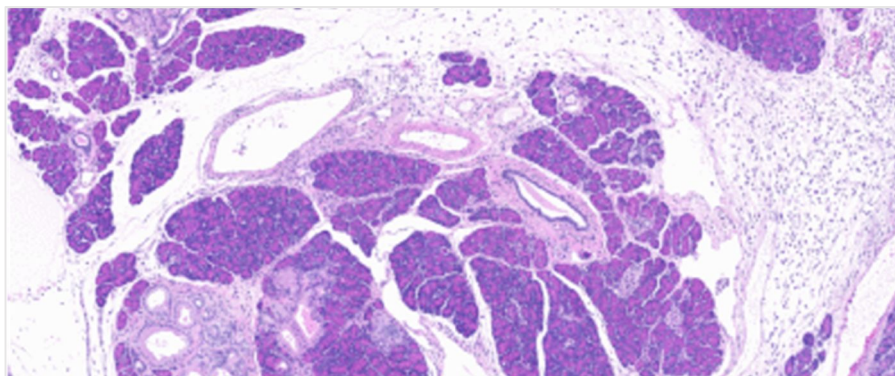


図2: 3次元病理顕微鏡画像の再構成

病理顕微鏡画像のサイズは1枚がおおよそ10万×5万ピクセルであり、3次元再構成に利用した画像の枚数は約1000枚である。



2次元の病理顕微鏡画像群より3次元病理顕微鏡画像を再構成するために、非剛体位置合わせする手法を開発する。3次元再構成出来れば、MRI画像との位置合わせが容易になり、膵腫瘍の3次元形状をMRI画像を手掛かりに正確に復元出来る。また、MRI画像中の各ボクセルと対応する病理顕微鏡画像中の矩形領域を同定することが出来る。これら手法に基づき位置合わせされた画像を利用することにより、病理診断に用いた多種多様なモダリティ画像群の管理に有用な画像処理手法を開発する。

4. 研究成果

空間的に連続した薄切切片の顕微鏡画像群を非剛体位置合わせする手法を開発し、実際に、KPCマウスの膵癌腫瘍を含む3次元病理画像の再構成に成功した。この再構成には、病理顕微鏡画像中の切片の折れや破損を自動検出する手法の開発が必要であった。3次元再構成した病理顕微鏡画像の垂直断面の図3を示す。図中左が非剛体位置合わせの前であり、右が後である。滑らかなパターンを復元出来ていることが分かる。

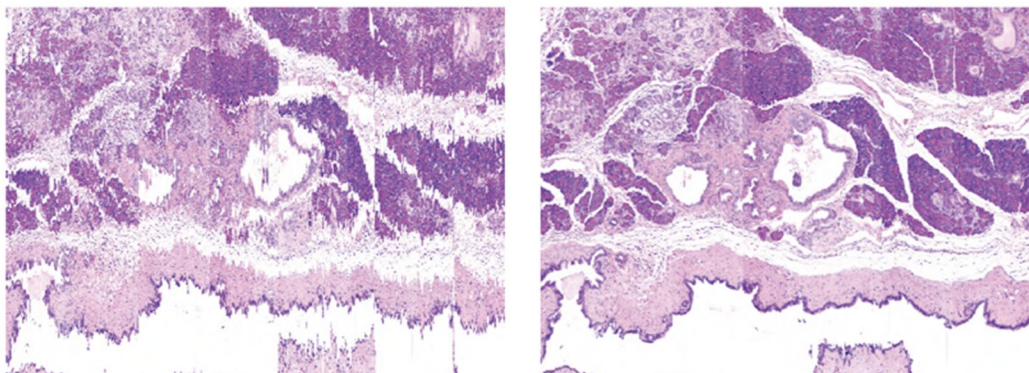


図3：3次元再構成された膵癌腫瘍の断面図。左：位置合わせ前、右：後

薄切切片は交互に異なる染色で染めていた。連続する切片画像の位置合わせ結果をモザイク状に示す(図4)。異なる染色を跨がり、腫瘍内部の構造の連続性を復元出来ていることが分かる。

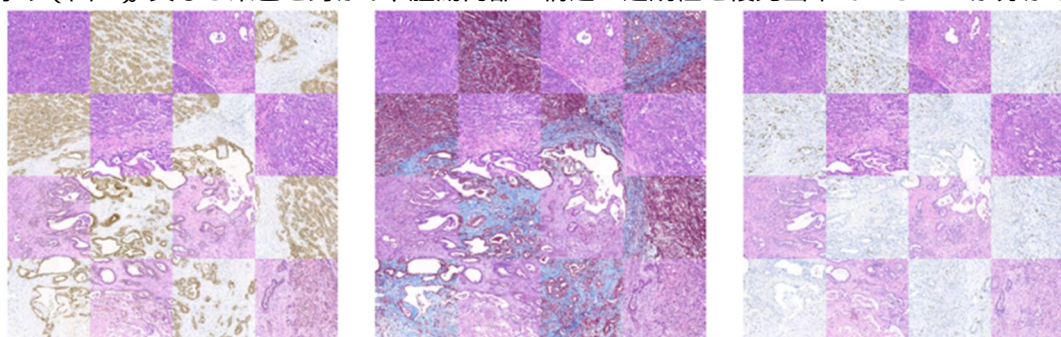


図4：染色の異なる連続切片の位置合わせ結果

異なる染色の3次元再構成が出来たため、腫瘍中の様々な器官や領域の3次元形状を視認することが可能になった。図5には、3次元再構成した病理顕微鏡画像より抽出した、腫瘍中の壊死した領域と空隙構造の3次元分布を示す。

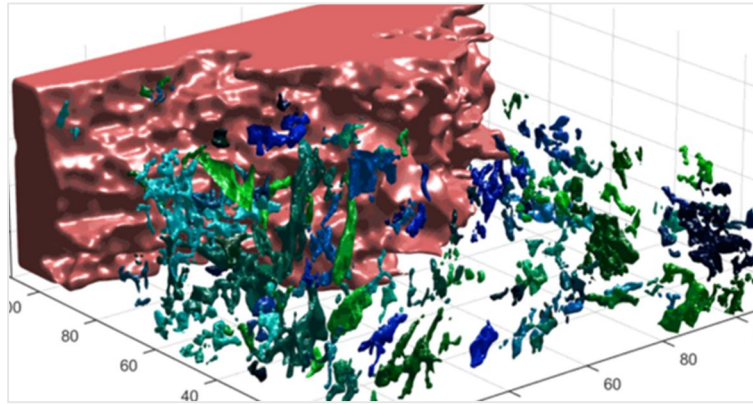


図 5：膵腫瘍内部のネクロシス領域（ピンク）と周辺のダクト構造

このことにより腫瘍の 3 次元の外形を手掛かりとして、MRI 画像と病理顕微鏡画像の非剛体位置合わせが可能となり、MRI 画像中の腫瘍領域の各ボクセルに対応する病理顕微鏡画像中の矩形領域を同定することが出来るようになった。この成果は、膵癌診断に際して撮影する二種類のモダリティ画像、すなわち病理顕微鏡画像と MRI 画像を統合管理する上で有用である。また、この対応付けを利用することにより、MRI 画像中の各ボクセルに対応する病理顕微鏡画像群の従う確率密度分布を推定する画像生成モデルの構築に成功した。

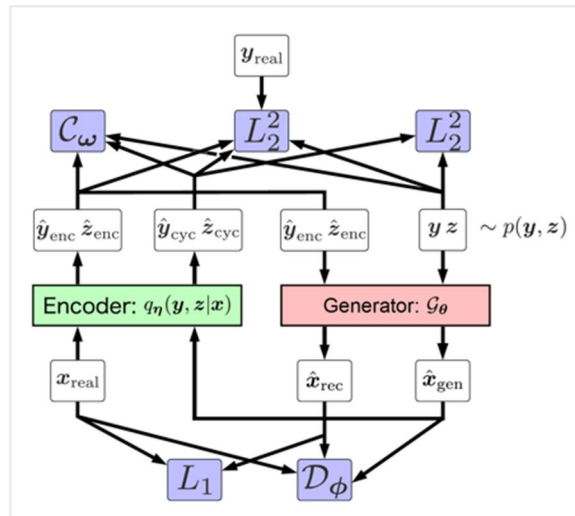


図 6：生成モデルのアーキテクチャ（CC-GAN）

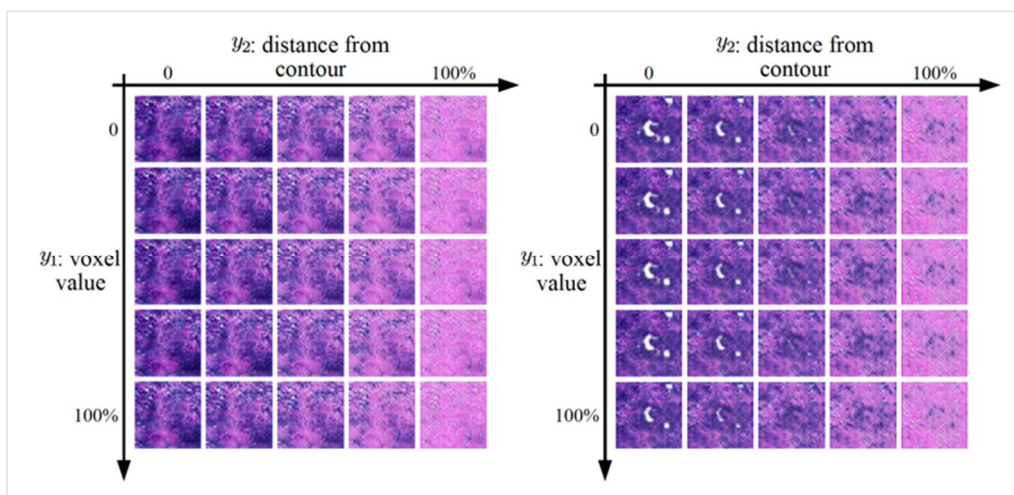


図 7：生成モデルにより生成された擬似病理顕微鏡画像

図 6 には生成モデルのためのニューラルネットワークの構造を示し、図 7 に生成した擬似病理画像群を示す。腫瘍の外縁から内部へと向かうと、ネクロシス領域が増えることを反映している。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 4件）

| | |
|---|-------------------------|
| 1. 著者名 Kugler Mauricio, Goto Yushi, Tamura Yuki, Kawamura Naoki, Kobayashi Hirokazu, Yokota Tatsuya, Iwamoto Chika, Ohuchida Kenoki, Hashizume Makoto, Shimizu Akinobu, Hontani Hidekata | 4. 巻 14 |
| 2. 論文標題 Robust 3D image reconstruction of pancreatic cancer tumors from histopathological images with different stains and its quantitative performance evaluation | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery | 6. 最初と最後の頁 2047~2055 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s11548-019-02019-8 | 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 Naoki Kawamura, Tatsuya Yokota, Hidekata Hontani | 4. 巻 - |
| 2. 論文標題 Super-Resolution of Magnetic Resonance Images via Convex Optimization with Local and Global Prior Regularization and Spectrum Fitting | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 International Journal of Biomedical Imaging | 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） 10.1155/2018/9262847 | 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 Tatsuya Yokota ;Hidekata Hontani | 4. 巻 7 |
| 2. 論文標題 Simultaneous Tensor Completion and Denoising by Noise Inequality Constrained Convex Optimization | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 IEEE Access | 6. 最初と最後の頁 15669-15682 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1109/ACCESS.2019.2894622 | 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 Hashimoto Noriaki, Fukushima Daisuke, Koga Ryoichi, Takagi Yusuke, Ko Kaho, Kohno Kei, Nakaguro Masato, Nakamura Shigeo, Hontani Hidekata, Takeuchi Ichiro | 4. 巻 - |
| 2. 論文標題 Multi-scale Domain-adversarial Multiple-instance CNN for Cancer Subtype Classification with Unannotated Histopathological Images | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 CVPR | 6. 最初と最後の頁 3852-3861 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1109/CVPR42600.2020.00391 | 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 Tanizaki Kosuke, Hashimoto Noriaki, Inatsu Yu, Hontani Hidekata, Takeuchi Ichiro | 4. 巻 - |
| 2. 論文標題 Computing Valid P-Values for Image Segmentation by Selective Inference | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 CVPR | 6. 最初と最後の頁 9553-9562 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1109/CVPR42600.2020.00957 | 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 - |

〔学会発表〕 計16件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 6件)

| |
|---|
| 1. 発表者名 橋本典明、横田達也、本谷秀堅ほか |
| 2. 発表標題 HE 染色標本画像と診断テキストデータを併用する免疫染色パターン推定 |
| 3. 学会等名 第38回日本医用画像工学会大会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|-----------------------------------|
| 1. 発表者名 本谷秀堅 |
| 2. 発表標題 多元計算解剖学における数理 |
| 3. 学会等名 第38回日本医用画像工学会大会 (招待講演) |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 古賀諒一, 横田達也, 本谷秀堅, ほか |
| 2. 発表標題 ドメイン敵対的学習を用いる病理画像からの悪性リンパ腫候補領域の抽出と病型識別 |
| 3. 学会等名 第38回日本医用画像工学会大会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---------------------------------|
| 1. 発表者名 足立秀雄, 横田達也, 本谷秀堅, ほか |
| 2. 発表標題 肺癌腫瘍病理顕微鏡画像の染色変換 |
| 3. 学会等名 第38回日本医用画像工学会大会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Fujitani Masayuki, Mochizuki Yoshihiko, Iizuka Satoshi, Simo-Serra Edgar, Kobayashi Hirokazu, Iwamoto Chika, Ohuchida Kenoki, Hashizume Makoto, Hontani Hidekata, Ishikawa Hiroshi |
| 2. 発表標題 Re-staining Pathology Images by FCNN |
| 3. 学会等名 2019 16th International Conference on Machine Vision Applications (MVA) (国際学会) |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Tatsuya Yokota and Hidekata Hontani |
| 2. 発表標題 Tensor Completion with Shift-invariant Cosine Bases |
| 3. 学会等名 Asia-Pacific Signal and Information Processing Association Annual Summit and Conference (国際学会) |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Kazuya Kawai and Hidekata Hontani and Tatsuya Yokota and Muneyuki Sakata and Yuichi Kimura |
| 2. 発表標題 Simultaneous PET Image Reconstruction and Feature Extraction Method using Non-negative, Smooth, and Sparse Matrix Factorization |
| 3. 学会等名 Asia-Pacific Signal and Information Processing Association Annual Summit and Conference (国際学会) |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Tatsuya Yokot;Burak Erem;Seyhmus Gule ;Simon K. Warfield, Hidekata Hontani |
| 2. 発表標題 Missing Slice Recovery for Tensors Using a Low-Rank Model in Embedded Space |
| 3. 学会等名 CVPR 2018 (国際学会) |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Tomoshige Shimomura;Mauricio Kugler;Tatsuya Yokota;Chika Iwamoto,;Kenoki Ohuchida,;Makoto Hashizume,;Hidekata Hontani |
| 2. 発表標題 Construction of a Generative Model of H&E Stained Pathology Images of Pancreas Tumors Conditioned by a Voxel Value of MRI Image |
| 3. 学会等名 Miccai Workshop, COMPAY (国際学会) |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Mauricio Kugler;Yushi Goto;Naoki Kawamura,;Hirokazu Kobayashi;Tatsuya Yokota;Chika Iwamoto;Kenoki Ohuchida;Makoto Hashizume;Hidekata Hontani |
| 2. 発表標題 Accurate 3D Reconstruction of a Whole Pancreatic Cancer Tumor from Pathology Images with Different Stains |
| 3. 学会等名 Miccai Workshop, COMPAY (国際学会) |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 中島大地, 田村友輝, 物部峻太郎, 片桐孝洋, 本谷秀堅, 永井亨, 荻野正 |
| 2. 発表標題 医用 画像処理におけるLDDMMの並列化とコード最適化 |
| 3. 学会等名 研究報告ハイパフォー マンスコンピューティング (HPC) |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 中島大地, 田村友輝, 物部峻太郎, 片桐孝洋, 本谷秀堅, 永井亨 |
| 2. 発表標題 医用画像処理に用いられる大変形微分同相写像のMPI並列化とコード最適化 |
| 3. 学会等名 日本応用数理学会 2018年度年会 |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 佐竹 寛弥, 横田 達也, 大竹 義人, 佐藤 嘉信, 本谷 秀堅 |
| 2. 発表標題 Deep Image Prior とサイノグラム正規化によるX線CT画像中の金属アーチファクトの高精度除去 |
| 3. 学会等名 電子情報通信学会 医用画像研究会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 足立 秀雄, クグレ マウリシオ, 岩本 千佳, 大内田 研宙, 橋爪 誠, 横田 達也, 本谷 秀堅 |
| 2. 発表標題 病理顕微鏡画像の複数免疫染色間の相互変換と特徴空間の共有 |
| 3. 学会等名 電子情報通信学会 医用画像研究会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 新城 葵, 斉藤 篤, 高桑 徹也, 山田 重人, 本谷 秀堅, 松添 博, 宮内 翔子, 諸岡 健一, 清水 昭伸 |
| 2. 発表標題 ヒト胚子の解剖学的ランドマークの統計モデルの改良 |
| 3. 学会等名 電子情報通信学会 医用画像研究会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 黄 果葡, 橋本 典明, 横田 達也, 中黒 匡人, 高野 桂, 中村 栄男, 竹内 一郎, 本谷 秀堅 |
| 2. 発表標題 免疫染色の組み合わせの表現のための非負行列分解による基底ベクトルの獲得 |
| 3. 学会等名 電子情報通信学会 医用画像研究会 |
| 4. 発表年 2020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 | 片桐 孝洋 (KATAGIRI Takahiro) (40345434) | 名古屋大学・情報基盤センター・教授 (13901) | |
| 研究分担者 | Kugler Mauricio (KUGLER Mauricio) (70456713) | 名古屋工業大学・工学(系)研究科(研究院)・助教 (13903) | |
| 研究分担者 | 横田 達也 (YOKOTA Tatsuya) (80733964) | 名古屋工業大学・工学(系)研究科(研究院)・助教 (13903) | |

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 |
|---------|---------|