

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和元年6月5日現在

機関番号：12605

研究種目：新学術領域研究（研究領域提案型）

研究期間：2014～2018

課題番号：26108002

研究課題名（和文）多元計算解剖学における形態情報統合の基盤技術

研究課題名（英文）Fundamental Technologies for Integration of Multiscale Spatiotemporal Morphology in Multidisciplinary Computational Anatomy

研究代表者

清水 昭伸（Shimizu, Akinobu）

東京農工大学・工学（系）研究科（研究院）・教授

研究者番号：80262880

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 79,010,000円

研究成果の概要（和文）：主な研究成果は以下の通りである。まず、時系列データからの時空間統計モデル構築法を提案した。具体的には、少数サンプルからのパラメータ推定、時間軸に沿った滑らか制約や入れ子と隣接制約を導入したモデル化、トポロジー変化を表現可能なモデル化である。これらは、ヒト胚子や小児の時空間統計モデル構築に用いた。二つ目は、辞書学習や深層学習による超解像であり、CTの超解像化に用いた。三つ目は、機械学習を用いた病理画像からの組織の3次元再構成である。四つ目のハイパースペクトル画像処理では、組織の分類精度のさらなる向上を目指した。五つ目は、セグメンテーションと統計モデルの同時最適化法であり、CTの臓器認識に用いた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ヒト胚子の統計的変動の数理モデルは、臓器の発生へ対応しつつ、同時に、入れ子や隣接臓器間の重なりなどの構造上の制約を満たす必要がある。本研究では、これらの制約を満たす世界初の統計モデルを提案した。また、4次元の時空間において小児臓器の滑らかな変化を記述できる方法を提案し、小児のモデルの精度向上を達成した。超解像の研究では8倍の超解像に成功し、胸部CT像に適用して末梢の気管支が復元できることを示した。病理画像からの組織の3次元再構成では、機械学習とハイパースペクトル画像を用いて精度向上に取り組んだ。セグメンテーションと統計モデルの同時最適化では、世界で初めて現実的な時間で厳密解を導く方法を提案した。

研究成果の概要（英文）：Main research achievements are summarized as follows. First we proposed several methods to construct a spatio-temporal statistical model of time series data, such as statistical parameter estimation from a small sample data, modeling with smoothness constraint along a time axis, modeling with nested and neighboring constraints, and modeling of organs with topological changes along a time axis. These methods were used to construct spatio-temporal models of human embryos and children. Secondly, we proposed super-resolution techniques using dictionary learning and deep learning, and applied them to a CT volume. Third we reconstructed 3D tissue structure from pathological images using machine learning techniques. Fourth, hyper-spectral image processing of pathological images was conducted to improve accuracy in tissue classification. Fifth, we proposed a simultaneous optimization algorithm of segmentation and a statistical model, and used for organ recognition of a CT volume.

研究分野：医用画像処理

キーワード：計測工学 医用画像処理 解剖学 統計数理

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19（共通）

1. 研究開始当初の背景

人体の臓器の形状や濃度値の統計的変動のモデル化を目指した従来の計算解剖学では、時間軸方向に変化する時系列データを扱うことは無かった。また、空間軸方向に異なるスケールの画像を扱うこともなかった。多元計算解剖学において新たに扱うヒト胚子や小児に対するモデルでは、時系列データからの人体臓器の発生や成長の表現は必須である。また、異なるスケール間を結ぶ超解像は読影医師に有用な情報を提供する。これらに加え、あらゆる画像の情報の基礎となる病理画像の解析は、多元計算解剖学においても重要な役割を果たすと期待される。

2. 研究の目的

本研究では、生涯でもっともダイナミックに変化する時期であるヒト胚子と小児の時空間統計モデルの構築を目指す。また、低解像度画像と高解像度画像を結び付ける超解像技術の開発にも取り組む。さらに、病理画像理解のための画像処理、ハイパースペクトル画像を対象とした画像処理も検討する。これらに加えて、開発した時空間統計モデルと臓器認識アルゴリズムの融合についても研究をすすめる。

3. 研究の方法

(1) ヒト胚子の時空間統計モデル

まずは、q-Gaussian を用いて少数サンプルから統計的パラメータを効率的に抽出する方法を提案する。その後、隣接する時刻の統計パラメータ（平均と共分散）を滑らかに補間するための最適な方法について求める。具体的には、平均値は、線形、情報幾何、3次 B-Spline の3種類、共分散は線形（回転）、Tensor B-Spline, Affine-invariant, Log-Euclidean, Wasserstein Geometry, 情報幾何の6種類、合計18通りの組み合わせの中から最適な方法を求める。続いて、臓器の発生の表現、複数臓器の入れ子や隣接臓器間の非重複の制約などを組み込む方法や、ランダムマーク点の発生を表現する方法についても検討する。臓器の発生の表現はレベルセットを利用することで実現し、入れ子や非重複制約は、レベルセット関数を適当な関数で変換することにより実現する。また、ランダムマーク点の発生は、球面を用いた中間表現上に周辺のランダムマークを射影し、その上で発生前のランダムマークの位置を予測することにより表現する。これらの方法を実際のヒト胚子データに適用して時空間統計モデルを構築し、性能を評価する。

(2) 小児の時空間統計モデル

時間軸方向に不均一なサンプリングデータからモデルを構築するために、各サンプルの影響をカーネルサイズで適応的に制御可能なカーネル回帰と、時間軸方向の滑らかな変化を実現するための時空間 PCA を提案する。また、実際のデータを用いてモデル化を行い、性能を評価する。

(3) 超解像

辞書学習と深層学習による超解像を提案する。辞書学習では、アンカーベースの方法を採用し、効率的な超解像を実現する。また、深層学習では、Generative Adversarial Network を用いて超解像のネットワークを学習させ、Variational AutoEncoder などと組み合わせることで解剖学的に妥当な結果が得られるように工夫する。また、アーチファクトなどのノイズを含む画像から、ノイズを低減させて超解像を実現する方法についても検討する。

(4) 病理画像解析

KPC マウスの膵臓切片からの再構成に取り組む。そのために、画像からテクスチャ特徴を測定し、SVM を用いて病理画像の組織のセグメンテーションを行う。また、ハイパースペクトル画像を対象に、Bag of Feature を用いて分類する方法も提案する。

(5) セグメンテーションと統計モデルの融合

多元計算解剖学で構築した統計モデルの重要な応用としてセグメンテーションがある。従来はモデルを用いた形状予測とセグメンテーションは別々に行われていた。本研究は、形状予測とセグメンテーションの同時最適化の厳密解を世界で初めて求めることを目指す。

4. 研究成果

(1) ヒト胚子の時空間統計モデル

図1は、ヒト胚子の脈絡叢、脳室、大脳の3つの構造を対象に構築した時空間統計モデルから生成された形状例を示す。これから、CS19以降の脈絡叢の発生が表現できていること、それぞれの臓器が入れ子構造を保ち、かつ、左右の脈絡叢が重ならない状態で統計的変動が表現できていることが分かる。

(2) 小児の時空間統計モデル

小児の肝臓の時空間統計モデルを図2に示す。赤矢印は第一主成分ベクトルを表わしているが、時間軸に沿ってベクトルの方向が滑らかに変化していること、すなわち、モデルを時間軸方向に変化させた場合、形状のパラメータが滑らかに変化することが担保できていることを確認した。

(3) 超解像

図3に左から二つ目の画像を入力とした超解像の例を示す。一番左が正解の画像、右から二つ目が深層学習、一番右が辞書学習による結果であるが、深層学習を使うことで、精細な超解像画像が得られていることが分かる。

(4) 病理画像解析

図4の左に示した原画像とマニュアルで作成したラベル画像を用いてSVMの学習を行い、右に示す良好なセグメンテーション結果が得られた。

(5) セグメンテーションと統計モデルの融合

厳密解を求める方法を世界で初めて提案した。また、厳密解を求める計算コストと精度を評価し、従来よりそれぞれ優れていることを確認した。

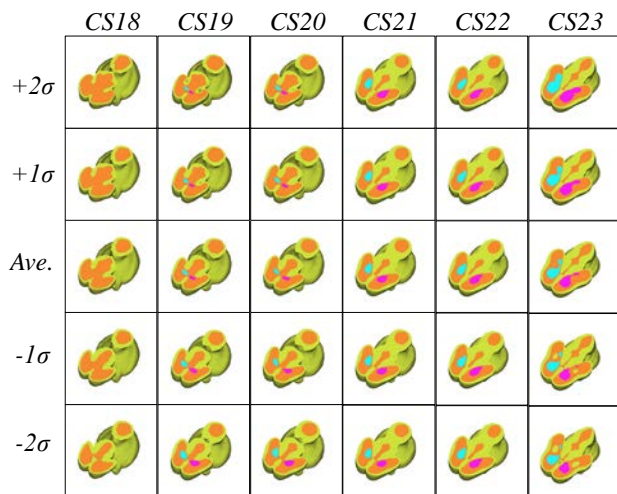


図1 ヒト胚子の脈絡叢（水色，桃色），脳室（橙色），大脳（黄緑色）の時空間統計モデル

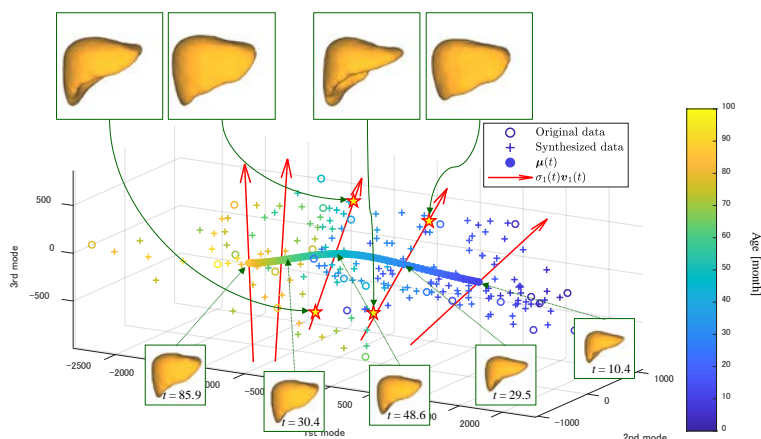


図2 小児の肝臓の時空間統計モデル

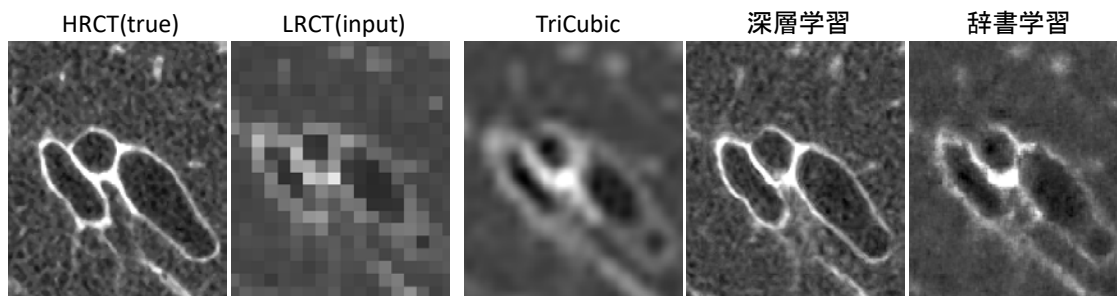


図3 胸部CTの超解像の例

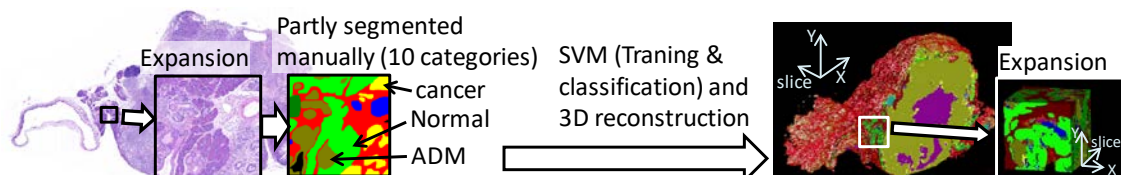


図4 病理画像解析の例

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 22 件)

- ① Katsube Motoki, Yamada Shigehito, Yamaguchi Yutaka, Takakuwa Tetsuya, Yamamoto Akira, Imai Hirohiko, Saito Atsushi, [Shimizu Akinobu](#), Suzuki Shigehiko, Critical Growth Processes for the Midfacial Morphogenesis in the Early Prenatal Period, The Cleft Palate-Craniofacial Journal, 2019, <https://doi.org/10.1177/1055665619827189> (査読有)
- ② Saadia Binte Alam, Manabu Nii, [Akinobu Shimizu](#) and Syoji Kobashi, Spatiotemporal Statistical Shape Model for Temporal Shape Change Analysis of Adult Brain, Current Medical Imaging Reviews, 15, 2019, DOI : 10.2174/1573405615666181120141147(査読有)
- ③ Shouhei Hanaoka, Yukihiro Nomura, Tomomi Takenaga, Masaki Murata, Takahiro Nakao, Soichiro Miki, Takeharu Yoshikawa, Naoto Hayashi, Osamu Abe, [Akinobu Shimizu](#), HoTPiG: a novel graph-based 3-D image feature set and its applications to computer-assisted detection of cerebral aneurysms and lung nodules, International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery, 2019, <https://doi.org/10.1007/s11548-019-01942-0>(査読有)
- ④ Koyo Nakayama, Atsushi Saito, Elijah Biggs, Marius George Linguraru, [Akinobu Shimizu](#), Liver segmentation from low-radiation-dose pediatric computed tomography using patient-specific, statistical modeling, International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery, 2019, <https://doi.org/10.1007/s11548-019-01929-x>(査読有)
- ⑤ Kazuki Kasahara, Atsushi Saito, Tetsuya Takakuwa, Shigehito Yamada, Hiroshi Matsuzoe, Hidekata Hontani, [Akinobu Shimizu](#), A spatiotemporal statistical shape mode of the brain surface during human embryonic development, Advanced Biomedical Engineering, vol. 7, pp.146-155, 2018, <https://doi.org/10.14326/abe.7.146>(査読有)
- ⑥ Rosdiana Shahril, Atsushi Saito, [Akinobu Shimizu](#), Sabariah Baharun, Bleeding Classification of Enhanced Wireless Capsule Endoscopy Images using Deep Convolutional Neural Network, JOURNAL OF INFORMATION SCIENCE AND ENGINEERING, 2018 (accepted) (査読有)
- ⑦ Shouhei Hanaoka, [Akinobu Shimizu](#), Mitsutaka Nemoto, Yukihiro Nomura, Soichiro Miki, Takeharu Yoshikawa, Naoto Hayashi, Kuni Ohtomo, Yoshitaka Masutani, Automatic detection of over 100 anatomical landmarks in medical CT images: a framework with independent detectors and combinatorial optimization, Medical Image Analysis, vol. 35, pp.192-214, April 2017, DOI:10.1016/j.media.2016.04.001(査読有)
- ⑧ Atsushi Saito, Seiji Yamamoto, [Shigeru Nawano](#), [Akinobu Shimizu](#), Automated liver segmentation from a postmortem CT scan based on a statistical shape model, International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery, 12(2), pp.205-221, 2017, DOI: 10.1007/s11548-016-1481-5(査読有)
- ⑨ Shouhei Hanaoka, Yoshitaka Masutani, Mitsutaka Nemoto, Yukihiro Nomura, Soichiro Miki, Takeharu Yoshikawa, Naoto Hayashi, Kuni Ohtomo, [Akinobu Shimizu](#), Landmark-guided diffeomorphic demons algorithm and its application to automatic segmentation of the whole spine and pelvis in CT images, International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery, 12(3), pp.413-430, 2017, DOI: 10.1007/s11548-016-1507-z (査読有)
- ⑩ Masashi Kishimoto, Atsushi Saito, Tetsuya Takakuwa, Shigehito Yamada, Hiroshi Matsuzoe, Hidekata Hontani, [Akinobu Shimizu](#), A Spatiotemporal Statistical Model for Eyeballs of Human Embryos, IEICE TRANSACTIONS on Information and Systems, Vol. E100-D, No. 7, pp.1505-1515, 2017, <https://doi.org/10.1587/transinf.2016EDP7493>(査読有)
- ⑪ Atsushi Saito, [Shigeru Nawano](#), [Akinobu Shimizu](#), Fast approximation for joint optimization of segmentation, shape, and location priors, and its application in gallbladder segmentation, International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery, 12(5), pp.743-756, 2017, DOI: 10.1007/s11548-017-1571-z(査読有)
- ⑫ Shouhei Hanaoka, Yoshiyasu Nakano, Mitsutaka Nemoto, Yukihiro Nomura, Tomomi Takenaga, Soichiro Miki, Takeharu Yoshikawa, Naoto Hayashi, Yoshitaka Masutani, [Akinobu Shimizu](#), Automatic detection of vertebral number abnormalities in body CT images, International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery, 12(5), pp.719-732, 2017, DOI: 10.1007/s11548-016-1516-y(査読有)
- ⑬ Atsushi Saito, [Shigeru Nawano](#) and [Akinobu Shimizu](#), Joint optimization of segmentation and shape prior from level-set-based statistical shape model, and its application to the automated segmentation of abdominal organs, Medical Image Analysis, vol.28, pp.46-65, 2016, <https://doi.org/10.1016/j.media.2015.11.003>(査読有)

- ⑭ Iwao Hasegawa, Akinobu Shimizu, Atsushi Saito, Hideto Suzuki, Hermann Vogel, Klaus Püschel, Axel Heinemann, Evaluation of post-mortem lateral cerebral ventricle changes using sequential scans during post-mortem computed tomography, International Journal of Legal Medicine, vol.130, issue 5, pp.1-6, 2016, DOI:10.1007/s00414-016-1327-2(査読有)
- ⑮ Yasushi Hirano, Shunichi Tokiyasu, Rui Xu, Rie Tachibana, Shoji Kido, Atsushi Saito, and Akinobu Shimizu, A Method to Estimate Cause of Death by Texture Analysis in Organ Regions of Postmortem CT Images, Medical Imaging Technology, vol.33, no.4, pp.177-184, 2015 (in Japanese), <https://doi.org/10.11409/mit.33.177>(査読有)

他 7 件

[学会発表] (計 48 件)

- ① Yui Nakagawa, Atsushi Saito, Junichi Hata, Satoko Takemoto, Yuji Komaki, Erika Sasaki, Hideyuki Okano, Hideo Yokota, Akinobu Shimizu, MR Image Segmentation of Marmoset Brain Using Prediction of Shape Development by Gaussian Process, International Forum on Medical Imaging in Asia, 02-2, 2017(査読有)
- ② Masashi Kishimoto, Atsushi Saito, Tetsuya Takakuwa, Shigehito Yamada, Akinobu Shimizu, A Spatiotemporal Statistical Model for Landmarks of Oral and Maxillofacial Area During the Human Embryonic Period, Proc. of International Forum on Medical Imaging in Asia, 05-3, 2017(査読有)
- ③ Kazuki Kasahara, Atsushi Saito, Tetsuya Takakuwa, Shigehito Yamada, Akinobu Shimizu, A Spatiotemporal Statistical Shape Model of Brain Surface During Human Embryonic Development, International Forum on Medical Imaging in Asia, P2-24, 2017(査読有)
- ④ Akinobu Shimizu, Hidekata Hontani, Naoki Kobayashi, Hayaru Shono, Kensaku Mori, Chika Iwamoto, Kenoki Ouchida, Yoshinao Oda, Makoto Hashizume, A multi-scale and multi-modality statistical model of pancreas, International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery vol.10, (suppl1), S165-166, 2016(査読有)
- ⑤ S. Hanaoka, Y. Nomura, M. Nemoto, S. Miki, T. Yoshikawa, N. Hayashi, K. Ohtomo, A. Shimizu, Fully automatic definition of anatomical landmarks in medical images: a feasibility study, International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery vol.10, (suppl1), S166-167, 2016(査読有)
- ⑥ S. Alam, S Kobashi, R Nakano, M Morimoto, S Aikawa, A Shimizu, Spatiotemporal Statistical Shape Model Construction for Longitudinal Brain Deformation Analysis Using Weighted PCA, International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery vol.10, (suppl1), S204, 2016(査読有)
- ⑦ Reito Oshima, Atsushi Saito, Akinobu Shimizu, Shigeru Nawano, Improvement of abdominal multi-organ segmentation using a relaxed conditional hierarchical statistical shape model, Proc. of the International Forum on Medical Imaging in Asia, Jan. 2015(査読有)
- ⑧ Kohei Yamashita, Akinobu Shimizu, Shigeru Nawano, Multi-atlas based multi-organ segmentation from an abdominal CT volume, Proc. of the International Forum on Medical Imaging in Asia, Jan. 2015(査読有)
- ⑨ Yusuke Takata, Akinobu Shimizu, Seiji Yamamoto, A deep learning based rib fracture detection algorithm for autopsy imaging, Proc. of the International Forum on Medical Imaging in Asia, Jan. 2015(査読有)
- ⑩ R. Shahril, A. Saito, A Shimizu, S. Baharun, A.K.M.M. Islam, Bleeding classification on wireless capsule endoscopy images using deep convolutional neural network, International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery vol.10, (suppl1), S292-293, 2015(査読有)
- ⑪ Shouhei Hanaoka, Yukihiro Nomura, Mitsutaka Nemoto, Soichiro Miki, Takeharu Yoshikawa, Naoto Hayashi, Kuni Ohtomo, Yoshitaka Masutani and Akinobu Shimizu, HoTPiG: A Novel Geometrical Feature for Vessel Morphometry and Its Application to Cerebral Aneurysm Detection, Proc. of Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention, Part II, Lecture Notes in Computer Science Vol.9350, pp.103-110, 2015(査読有)

他 37 件

[図書] (計 2 件)

- ① 清水昭伸 他 (著), 橋爪誠 (編著), 多元計算解剖学の基礎と臨床への応用, 誠文堂新光社, 2018, pp.62-67,124-129
- ② Akinobu Shimizu et al., Chapter 2 Fundamental Theories and Techniques, Chapter 3 Understanding Medical Images Based on Computational Anatomy Models, Chapter 4 Applied Technologies and Systems, In : Computational Anatomy Based on Whole Body

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名：縄野 繁

ローマ字氏名：(NAWANO, shigeru)

所属研究機関名：国際医療福祉大学

部局名：保健医療学部(2014～2016年度)→医学部(2017年度～)

職名：教授

研究者番号(8桁)：40156005

研究分担者氏名：長谷川 巖

ローマ字氏名：(HASEGAWA, iwao)

所属研究機関名：東海大学(2015年度)→神奈川歯科大学(2016年度)

部局名：医学部(2015年度)→神奈川剖検センター(2016年度)→歯学部(2017年度)

職名：講師(2015年度)→教授(2016-2017年度)

研究者番号(8桁)：00433912

研究分担者氏名：小林 直樹

ローマ字氏名：(KOBAYASHI, naoki)

所属研究機関名：埼玉医科大学

部局名：保健医療学部

職名：教授

研究者番号(8桁)：40523634

研究分担者氏名：庄野 逸

ローマ字氏名：(SHOUNO, hayaru)

所属研究機関名：電気通信大学

部局名：情報理工学(系)研究科

職名：教授

研究者番号(8桁)：50263231

(2) 研究協力者

研究協力者氏名：斉藤 篤

ローマ字氏名：(SAITO, atsushi)

研究協力者氏名：Marius George Linguraru

ローマ字氏名：(LINGURARU, George, Marius)

研究協力者氏名：篠田 一馬

ローマ字氏名：(SHINODA, kazuma)

研究協力者氏名：駒形 英樹

ローマ字氏名：(KOMAGATA, hideki)

研究協力者氏名：石川 雅浩

ローマ字氏名：(ISHIKAWA, masahiro)