

令和 2 年 5 月 19 日現在

機関番号：17701

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2018～2019

課題番号：18K19933

研究課題名（和文）内因性光学的計測法を用いた脳神経手術支援技術の創出

研究課題名（英文）Enovation of neurosurgery support technology using intrinsic optical imaging

研究代表者

王 鋼（Wang, Gang）

鹿児島大学・理工学域工学系・教授

研究者番号：40274831

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 4,800,000円

研究成果の概要（和文）：脳腫瘍などの摘出脳外科手術において、術中に患部と正常組織の境目を把握する必要がある。本研究は、脳組織そのものの内因的光学特性を利用して開発された皮質機能マッピング技術を術中の患部組織の特定と周辺正常組織機能のモニタリングに応用することを目指したものである。境界の画定は、2段階に分けて行った。画定の第1段階では、それぞれの感覚種に代表的な刺激を用いてマッピングした。第2段階は、腫瘍などが現れる領野において、正常組織との境目は、予め作成してある正常組織内因性光学的信号の標準タイムコーステンプレートとの相関を用いて画定した。また、手術室の配置を考慮したセットアップについても検討した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

正常組織の働きが損なわれる可能性のある手術においては、術中に運動や感覚といった神経機能を確認する機能モニタリング検査も行われている。これらは、モニターに重ねる腫瘍等のMRI画像或いは蛍光マーキングによるナビゲーションシステムと皮質表面電極による電気生理学的計測システムとの別々なシステムによって行われている。本提案は、脳組織そのものの内因的光学特性を利用して開発された皮質機能マッピング技術を術中の患部組織の特定と周辺正常組織機能のモニタリングに応用したものであり、患部の画定と機能モニタリングの両方が同時にこなせる特徴がある。手術支援システムとして大いに期待される。

研究成果の概要（英文）：In a brain surgery, such as brain tumors, it is important for the operating doctor to know the boundary between the affected area and normal tissue during surgery. However, it is difficult to make discrimination between the normal tissue and abnormal part. This study aims to apply the mapping technology developed based on intrinsic optical properties of brain tissue itself to the identification of affected tissue in surgery and monitoring the function of surrounding normal tissues. The boundary was defined in two steps. In the first step, a set of stimuli including optimal stimuli selected for each of sensory cortices was used. The second step was conducted in the cortical area where tumors appear, the boundary between the normal tissue was defined using a correlation with the standard time response template of the normal tissue-induced optical signal that has been created in advance. In addition, we also examined the setup considering the arrangement of the operating room.

研究分野：生体医工学

キーワード：生体医工学

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

脳腫瘍などの摘出脳外科手術において、術中に患部と正常組織の境目を把握する必要がある。また、正常組織の働きが損なわれる可能性のある手術においては、術中に運動や感覚といった神経機能を確認する機能モニタリング検査も行われている。これらは、モニターに重ねる腫瘍等のMRI画像或いは蛍光マーキングによるナビゲーションシステムと皮質表面電極による電気生理学計測システムとの別々なシステムによって行われている。

2. 研究の目的

本提案は、脳組織そのものの内因的光学特性を利用して開発された皮質機能マッピング技術を術中の患部組織の特定と周辺正常組織機能のモニタリングに応用することを目的としている。具体的には、第一、脳組織の内因的光学的性質に着目し、正常組織と患部組織の間の差異を明らかにする。第二、患部周辺の正常組織に着目し、患部組織と正常組織との光学的性質の差異によって境目を画定する方法を検討する。

3. 研究の方法

大脳皮質細胞の機能構造を調査する方法として、内因性光計測法が挙げられる。内因性光計測法は、代謝の変化を観測することによって神経細胞活動を間接的に測る方法である。脳表面に特定波長の光を当て、代謝に伴う吸光率変化による反射光の変化を観測することで間接的に広範囲の神経活動を同時にとらえることが出来る方法である。しかし、この計測法により得られた内因性光学的信号は、背景光の 10^{-4} 倍ほどであり、非常に微小である。そのため、呼吸、心拍、脳圧変化などのアーチファクト由来の脳表面の動きに伴う影響を受けやすく、正確に活動する皮質部位をとらえるためには、アーチファクトによる反応場所の位置ずれを補正するシステムの構築が求められている。

腫瘍など患部境界の画定法の確立は本研究成功の鍵である。境界の画定は、2段階に分けて行う。同一感覚種或いは運動種刺激同士によって誘発される信号の大きさには微小な差があるが、殆ど反応を示さない他種の刺激に比べ有意に大きい。画定の第1段階では、それぞれの感覚種に代表的な刺激を利用し、体性感覚野、運動野、聴覚野、言語野、視覚野などをそれぞれマッピングする。第2段階は、腫瘍がある領野での境界画定である。腫瘍などが現れる領野において、正常組織との境目は、予め作成してある正常組織内因性光学的信号の標準タイムコーステンプレートとの相関を用いて画定する (NeuroImage, 2011; Eur J Neurosci, 2012; IEEJ, 2014)。

計測パラメータの調整及び計測装置のセットアップは、刺激の種類、呈示時間、計測の時間など、手術部位によって最適になるようにチューニングする必要がある。また、手術室に様々な装置があり、手術室の配置を考慮して装置をセットアップする必要がある。

4. 研究成果

(1) 脳組織の光学的反応の時間的特徴

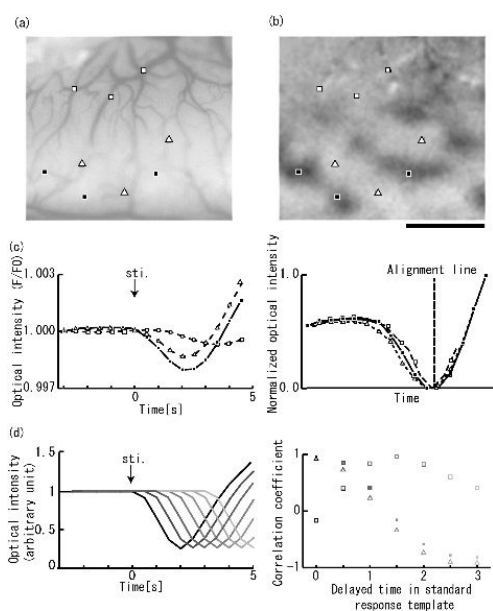


図1 光学的反応の時間的特徴

光学的反応について、反応の最大値(光強度の最大な減少)に到達する時間は、皮質表面の組織学的構造あるいは細胞の刺激選択性の違いによって異なるが、その反応の経時的パターンの変化は殆どない。図1は計測領域の血管像を示す。血管に覆われた部位、血管に覆われなかった刺激に選択性を持つ部位及び血管に覆われなかった刺激に選択性を持たない部位からそれぞれランダムに選ばれた3つの点は白四角、黒四角、白三角で示した。スケールバーは1mm。(b)内因性光学的反応の強度マップを示す。強度マップは刺激時に皮質から記録された光学的強度を刺激呈示前にあった光学強度で割ったものを表している。記録領域と、マップ内にある各点の位置は(a)に示されているものと同じである。(c)内因性光学的反応の時間的変化を示す。左のグラフは、(a)に示した各カテゴリに分類されたそれぞれ3つの点における反応の時間経過の平均を示している。横軸の0は視覚刺激のオンセットを示す。右のグラフは、左にあるカーブを標準化し、潜時を合わせたものを表している。(d)標準反応の時間的テンプレートと反応の時間的変化との相関係数を示す。左に0.5sずつ遅らせた7つの標準反応の時間的テンプレートを示す。右には、左のテンプレートと(a)に示した各点から記録された反応との相関係数を表している。血管に覆われなかった部位において、刺激に選択性を持つ領域は刺激選択性を持たない領域より強い反応(よりネガティブ)を示した。ピークに到達する時間には殆ど差がなかった。反応の大きさを標準化すると、反応の経時変化には殆ど差がなかった。これにたいして、解剖的に血管に覆われた部位に

プレートと(a)に示した各点から記録された反応との相関係数を表している。血管に覆われなかった部位において、刺激に選択性を持つ領域は刺激選択性を持たない領域より強い反応(よりネガティブ)を示した。ピークに到達する時間には殆ど差がなかった。反応の大きさを標準化すると、反応の経時変化には殆ど差がなかった。これにたいして、解剖的に血管に覆われた部位に

おける光学的反応は振幅が小さく、ピークの潜時が長かった。しかし、同様に標準化を行うと、潜時の差を除いて、血管に覆われなかった領域と同様な経時変化を示した。血管に覆われた部位と血管に覆われなかった刺激に選択性を示した部位の間は、相関係数が 0.96 であった。血管に覆われた部位と血管に覆われなかった刺激に選択性を示さなかった部位の間は、0.97 であった。血管に覆われなかった刺激に選択性を示した部位と血管に覆われなかった刺激に選択性を示さなかった部位の間は、0.97 であった。

(2) 計測画像ずれの自動補正システムの開発

内因性光計測法によって得られた内因性信号は背景光強度に比べ非常に微小である。そのため、呼吸、心拍、脳圧の変化に伴った皮質表面の反射光の変化に伴う影響を受けやすい。本研究は、脳表面の動きから生じた計測画像のずれを自動に修正するアルゴリズムを開発した。構築したシステムのアルゴリズムは、図2に示すように、大きく分けて5つのステップに分けられる。Step 1 は、Shi-Tomashi の手法を用いて特徴点の抽出を行った。Step 2 は、Step 1 で得られた特徴点を用いて、特徴点追跡を行う。Lucas-kanade 法を用い、フレームをまたいだ特徴点の移動を追跡した。得られた複数の点を用いて補正を行うため、Step 3 においては特徴点を3点ずつに分割した。Step 4 は Step 3 で得られた3点ずつに格納された配列を用いて画像の補正を行った。補正は、拡大縮小、せん段、回転、平行移動を行えるアフィン変換を用いた。これは、3点で分割された特徴点全てについて補正出来るまで繰り返した。Step 5 は最後の結合処理であった。システムを評価するため、補正前、手動補正、自動補正それぞれを用いてランドマークのずれを調査した。自動補正の方が補正前よりもずれが小さかったことから、呼吸などの動きによるアーチファクトを少なくすることが出来たと考えられた。また、手動補正より自動補正の方がずれている回数が少なかった。これは、複数の点を用いて補正することによって、より非線形的な動きに対応した補正が出来ていたためであると考えられる。これらの結果は、位置ずれの自動補正システムの有効性が証明された。

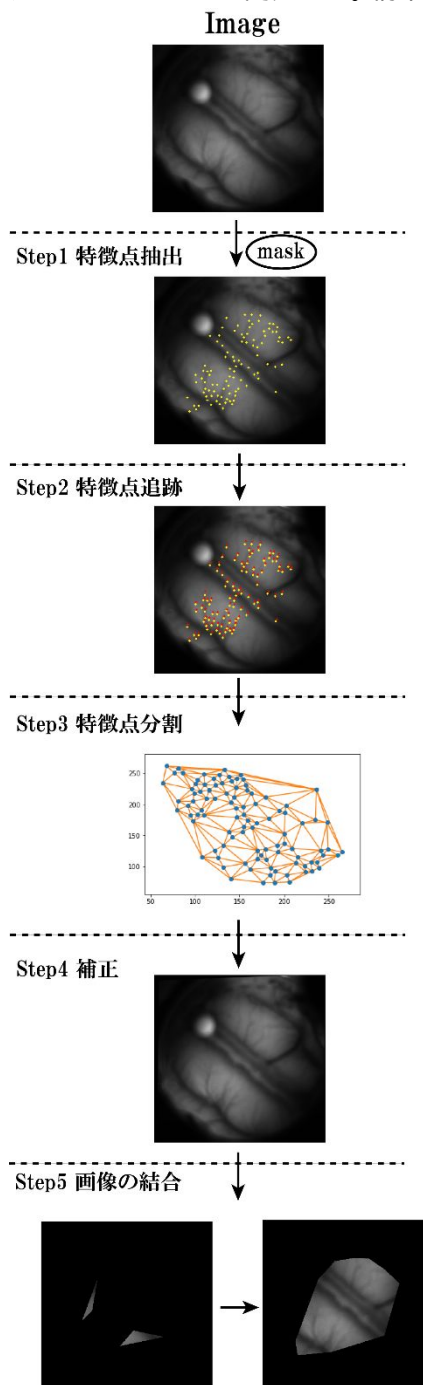


図2 ずれの自動補正アルゴリズム

(3) 計測システムの構築

計測システムを構築するために、信号抽出と解析用のソフトウェアの組み込みを行った。人を対象とした脳外科手術において露出大脳面積が広いから、それぞれの部位に対応したノイズ除去は正確に患部境界を画定するために最重要であった。計測部位の脳組織表面の動きに伴った画像間の位置のずれを自動修正する手法を実用導入した上、呼吸や脈動による脳組織表面の動きから生じる光学的ノイズを自動修正するアルゴリズムの開発を試みた。皮質上であれば、画像のそれぞれのピクセルにおける内因性光学的信号は、脈拍や呼吸に伴った皮質の動きに大きく影響された。システムは、深層学習モデルのRNN(Recurrent Neural Network)を用い、変化する呼吸及び脈拍によるアーチファクトをリアルタイムに推測して取り除く方法を実装した。また、実際の手術室の配置を考慮してセットアップについても検討を行った。皮質機能マッピングするための内因性光学的計測システムには、刺激装置の部分、計測およびデータのオンライン解析の部分と照射光の部分を含んでおり、手術の顕微鏡や照明装置などとの共用及び既存設備への組み込みも検討した。研究期間中に、臨床研究法が医工学領域全般に適用され、臨床応用できたケースが計画より減ったが、霊長類動物への応用によって、本システムの性能を確認した。

5. 主な発表論文等

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

1. 著者名 Chunzhen Zhao, Ridey Hsiao Wang, Gang Wang	4. 巻 392
2. 論文標題 Long-term object discrimination at several viewpoints develops neural substrates of view-invariant object recognition in inferotemporal cortex	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Neuroscience	6. 最初と最後の頁 190-202
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.neuroscience.2018.09.039	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 Jun-ya Okamura, Koki Uemura, Shintaro Saruwatari, Gang Wang	4. 巻 48
2. 論文標題 Difference in the generalization of response tolerance across views between the anterior and posterior part of the inferotemporal cortex	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 European Journal of Neuroscience	6. 最初と最後の頁 3552-3566
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/ejn.14162	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 Okamura Jun-ya, Oshima Jin, Yamaguchi Reona, Yamashita Wakayo, Wang Gang	4. 巻 74
2. 論文標題 An intrinsic algorithm for viewing angle tolerance of object discrimination in human subjects.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Canadian Journal of Experimental Psychology/Revue canadienne de psychologie expérimentale	6. 最初と最後の頁 73～82
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1037/cep0000188	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 Wang Gang, Kino Mai, Yamauchi Kei, Wang Ridey Hsiao	4. 巻 59
2. 論文標題 Correlations between features of event-related potentials and Autism Spectrum Quotient scores	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Neuroscience	6. 最初と最後の頁 202～208
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jocn.2018.10.070	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

〔学会発表〕 計5件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 山本悠介、岡村純也、王鋼
2. 発表標題 視覚連合野細胞活動を用いた機械学習による物体弁別パフォーマンス
3. 学会等名 平成30年度日本生体医工学会九州支部学術講演会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 宇都嘉浩、山本悠介、岡村純也、山田陽介、戴ルリン、王鋼
2. 発表標題 機械学習を用いた側頭連合野細胞活動による物体の脳内表現に関する研究
3. 学会等名 電子情報通信学会技術研究報告
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Lulin Dai, Jun-ya Okamura, Gang Wang
2. 発表標題 Dynamics of stimulus selectivity in inferotemporal neurons
3. 学会等名 生体医工学シンポジウム2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 宮下由聖、山崎敏哉、岡村純也、王鋼
2. 発表標題 脳機能マッピング装置の開発及びその応用
3. 学会等名 第58回日本生体医工学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Jun-ya Okamura, Kohki Uemura, Lulin Dai, Gang Wang
2. 発表標題 Difference in representations of three-dimensional objects between areas TE and TE0
3. 学会等名 第42回日本神経科学大会
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	平野 宏文 (Hirano Hirofumi) (00264416)	鹿児島大学・医歯学総合研究科・客員研究員 (17701)	
研究分担者	花谷 亮典 (Hanaya Ryouzuke) (60304424)	鹿児島大学・医歯学域医学系・准教授 (17701)	