

機関番号：12612

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2009～2010年度

課題番号：21760312

研究課題名（和文）ソース推定逆問題解法を用いた光イメージングによる乳がん検診

研究課題名（英文）Breast Cancer Diagnosis by Optical Imaging with Inverse Problem of Source Estimation

研究代表者

大川 晋平（OKAWA SHINPEI）

電気通信大学・大学院情報理工学研究科・助教

研究者番号：20432049

研究成果の概要（和文）：生体透過性の高い近赤外光を用いて、生体内の断層画像を取得する拡散光／蛍光トモグラフィ技術に関して、乳がん診断への応用に向けて、拡散光トモグラフィを行う際の効率的な照射・検出器配置を検討した。また、がん組織などを標識した生体内の蛍光物質の分布や光の伝播にかかわる生体内の光学特性値分布を推定する空間フィルタによる逆問題解法と、時間分解計測データからノイズを除去する、事後確率最大化推定を用いた信号処理アルゴリズムを提案し、シミュレーションと生体模擬試料を用いた実験でそれらの有効性を示した。

研究成果の概要（英文）：The algorithms to solve the inverse problems in the optical imaging using near-infrared light for diagnoses of breast cancer were studied. The technique for reconstructing fluorescent light sources in biological media by use of spatial filter was proposed. The method to reduce noise in the time-resolved measurement data using maximum a priori estimation was also developed. The proposed methods were validated with the numerical simulations and the phantom experiments. Efficient arrangement of the light sources and detectors for diffuse optical tomography was also investigated.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,400,000	420,000	1,820,000
2010年度	700,000	210,000	910,000
年度			
年度			
年度			
総計	2,100,000	630,000	2,730,000

研究分野：工学

科研費の分科・細目：電気電子工学・計測工学

キーワード：信号処理, 逆問題

1. 研究開始当初の背景

欧米をはじめ日本国内でも乳がんの罹患率の上昇が社会的な問題となっていた。従来のX線CTによる診断では乳腺が発達した若年女性ではがんと正常な乳腺の判別が難しく、超音波診断では小さいがんが発見しにくいという問題点が指摘されていた。

一方で、X線CTや超音波診断等による生体内の形態情報に加え、組織の分光学的特性

や蛍光が診断に利用できる近赤外光を用いた医用イメージングが注目されていた。がん組織は血管新生に伴った血液量の増加等の影響で、周囲の正常組織と比較して光の吸収の度合いを示す吸収係数が高くなる傾向があることが様々な研究で示されている。拡散光トモグラフィは生体内を伝播した光を生体表面において非侵襲で検出し、そのデータをもとに、生体内の吸収係数等の光学特性値

を画像として再構成し、診断等に役立てる技術である。

この拡散光トモグラフィを用いることによって生体内の吸収係数分布中の特異な場所を見つけることによってがん組織を非侵襲的に見つけることが可能であるということが明らかになってきていた。

しかしながら、近赤外光は生体組織中を拡散的に伝播することが原因でX線CTのような鮮明な画像を得ることが難しく、空間分解能が低いなどの問題点があった。

また一方で、特に薬剤開発の際の小動物を用いた非臨床試験において、薬剤の生体内での代謝などの動態や、がん組織の経時的な変化をモニタリングするために、薬剤やがん組織を蛍光色素を用いて標識し、その蛍光物質から発せられる蛍光を生体表面で検出して、その蛍光源の分布を画像化することによって薬剤やがんの状態を画像化する蛍光トモグラフィが注目を浴びていた。生体内の血液などの色素に頼らず、蛍光物質により画像のコントラストを高められることが期待されているが、拡散光トモグラフィと同様に光の拡散的な伝播や、画像化逆問題の不良設定性によって、画像のぼやけやノイズによる影響が問題とされていた。

以上のような拡散光／蛍光トモグラフィの問題点を解決するためには、画像の空間分解能を高めるための再構成アルゴリズムの構築や効率的な光検出器の配置の検討、画像化に用いるデータの質を向上させる信号処理アルゴリズム構築など測定系から画像化に至るまでの方法について総合的な検討が必要であると考えられた。

2. 研究の目的

生体内のがんを標識した蛍光プローブの分布を高い空間分解能でイメージングするための逆問題解法アルゴリズムを開発する。

さらに、拡散光／蛍光トモグラフィに用いる光強度の時間分解測定データの信号雑音比を高める信号処理アルゴリズムを提案しその効果を実証する。

また、拡散光／蛍光トモグラフィを3次元で行うための実験系を構築し、画像化を行う際の効率的な光検出器配置について調査・検討を行う。

3. 研究の方法

(1) 近赤外光を用いて生体内の光の伝播を決定する光学特性値分布を再構成する拡散光トモグラフィのアルゴリズムと光測定系の3次元化を行い、検出器配置について検討した。

乳房の光学特性値を模擬したポリアセタール製の半球状の生体模擬試料を作成した。最終的に光を検出する光電子増倍管に生体

表面からの光を導入するための光ファイバーを生体模擬試料に配置するための光ファイバーホルダーを作成し、実際にデータを取得した。

また、計算機シミュレーションによって光ファイバーの配置が光学特性値分布の画像再構成に与える影響について調査した。

効率的な光検出器の配置について、計算機シミュレーションと実験によって検討した。

(2) 生体内の3次元蛍光物質分布を再構成する空間フィルタ法のアルゴリズムを構築した。

レーダーやソナーの信号源推定や、脳磁場計測からの脳内活動源推定に用いられている空間フィルタ法を蛍光トモグラフィにおける蛍光源の画像化に応用する方法を確立した。

生体内の光の伝播を記述する光拡散方程式を有限要素法によって離散化し、生体内の蛍光源と、生体表面で測定される光強度の関係を表す線形の方程式を得た。この方程式を蛍光源の項について解くことによって、蛍光物質の場所は発光強度、蛍光物質の濃度等を推定して画像化することができる。

この方程式をもとにして、本研究では空間フィルタは測定データから注目している場所における光源強度を出力するように設計した。最終的には生体内のあらゆる位置について空間フィルタを作成し、すべての空間フィルタの出力から蛍光源の強度を画像化するが、測定データより未知数となる光源強度分布の数が多いため、元となる方程式の解が一意に定まらない、ノイズに対して不安定であるという問題点がある。

そこで、空間フィルタによる画像再構成結果をフィードバックして繰り返し行うことで蛍光物質の位置の絞りこみを行う方法を提案した。同時に、ノイズの影響を低減するために、空間フィルタ法に打ち切り特異値分解を組み込んだ方法を提案した。

計算機シミュレーションによって蛍光物質の位置特定の性能とノイズへの頑健性を評価し、小動物の光学特性値を模した3次元媒体においても画像再構成が可能か評価した。

(3) 逆問題解法に用いられる光強度の時間分解計測データに含まれるノイズを除去するアルゴリズムを構築した。

光強度の時間分解計測は光の強度が時間的にどのように変化するかを、単一光子時間相関計数法によって計測するものである。原理的に光強度を一光子相当まで減弱させて測定を行うため、高い信号雑音比を得るためには長時間の計測が必要になる。短時間で高い信号雑音比を得ることができれば、医療現

場で使用する場合において、検査技師や患者の負担を軽減することができると考えられる。

そこで、本研究では、時間分解計測データに含まれるノイズの統計的な性質を利用してノイズ除去法をおこなった。時間分解計測データはポアソン分布に従う確率変数となることが知られているので、時間分解計測データを得た時の事後確率分布を定式化し、これを最大にするパラメータを求めることによってノイズが含まれていない理想的な計測データを推定した。

ここで、ノイズを含まない理想的なデータが簡単なガウス分布によるマルコフ過程によって生成されると仮定し、実測のデータはこの理想データを平均としたポアソン分布に従うものとした。この信号の統計的なモデルによって、生体内の光学特性値など、未知のパラメータを仮定した光伝播シミュレーションを行うことなしにノイズの低減が可能になると考えた。

計算機シミュレーションによって従来から行われている移動平均による平滑化との比較を行った。また、その後の時間分解データからの拡散光トモグラフィの画像再構成について、提案したノイズ除去法を用いなかった場合との比較を行った。さらに、生体模擬試料を用いた実測データでも効果の検証を行った。

4. 研究成果

(1) 拡散光トモグラフィ画像再構成アルゴリズムを3次元化した。数値シミュレーションにより様々な照射・検出器配置について検討したところ、吸収係数分布が特異的に変化している場所を正確な場所において画像化するためには照射点と検出点を結ぶ紡錘状の光伝播経路が吸収係数変化領域を通過している必要があることが明らかになった。

この紡錘状の光伝播経路は照射された光子の中で検出器に到達したものが通過した割合が高い場所を表したものである。この経路を通らずに検出器に到達する確率は低く、吸収係数分布の変化領域がこの経路から外れると正確に画像化することが難しい。

また、照射・検出器が吸収係数変化領域の近くに配置されている場合に、再構成される画像の質が向上することも明らかになった。照射・検出位置の距離が離れるほど、媒体の吸収と散乱による光の減衰によって吸収係数変化領域が測定データに与える影響が小さくなるため、拡散光トモグラフィの吸収係数変化領域に対する感度が低減する。

したがって、拡散光トモグラフィのための光照射・検出器は、媒体内部の構造や光学特性値分布に関する先験情報を利用し、がん等の光学特性値変化領域のなるべく近くに配

置することが効果的であると考えられる。先験情報の取得には従来のX線CTやMRIなどを利用することが考えられ、それぞれのイメージング技術の相補的な利用によって診断の信頼性の向上が期待できる。先験情報が利用できない場合には光の伝播経路が媒体全体にいきわたるようにし、光学特性値変化領域のおおよその場所を特定した後に再度、照射・検出器を配置し直し、拡散光トモグラフィ画像の精度を向上させることができると考えられる。

生体模擬試料を用いた実験によって、吸収係数変化領域を光伝播経路が通過するように照射・検出器を配置することによって効率的に画像再構成が行えることを示した。

(2) 蛍光物質分布を再構成する空間フィルタを用いたアルゴリズムを構築した。繰り返し再構成を行うことで空間分解能が向上することが数値シミュレーションによって示された。

空間フィルタによる画像再構成のシミュレーションと一般的に使用されている画像再構成法の比較が行われた。蛍光検出器が少なく、逆問題が劣決定である場合には、チホノフの正則化法や代数的再構成法 (ART)、LSQRなどをそのまま用いても、媒体深部にある光源の位置を正確に再構成することが不可能であることが示された。一方、提案した空間フィルタ法では深い位置にある蛍光源を再構成することができ、繰り返し再構成を行うことで蛍光源の空間的な局在性を向上することができることが明らかになった。

蛍光トモグラフィを行う際に生じる様々なノイズ (装置などによる測定誤差、媒体中の真の光学特性値分布と、画像化に用いるモデルにおいて想定した光学特性値分布との誤差、がん等の蛍光標識対象以外の自家蛍光等の光源の存在によるノイズ) を考慮して行われた。信号雑音比が低くなるほど画像化は困難になるが、打ち切り特異値分解を空間フィルタに組み合わせることによって、目的とする蛍光源を鮮明に再構成することができることを示した。

測定データに1%のノイズが付加された場合には約10mm離れた二つの蛍光源を分離して再構成できることをシミュレーションによって示し、提案手法が高い空間分解能を有することが明らかになった。

小動物体内の光学特性値分布を模したモデルを用いた計算機シミュレーションによって、3次元媒体中において、様々なノイズが加わった条件でも、提案した空間フィルタ法によって、高い局在性を有し、ノイズに頑健な蛍光トモグラフィの画像再構成が行えることを示した。

(3) 時間分解波形からのノイズ除去アルゴリズムを構築した。ノイズの統計学的な特徴を考慮して事後確率最大化法を用いることでノイズが除去でき、その後の拡散光トモグラフィ画像の質が向上することが数値シミュレーションと生体模擬試料を用いた実験で示された。

提案したノイズ除去法には、ノイズが含まれない理想的な時間分解データに仮定したマルコフ過程を規定するパラメータの推定が必要となったが、事後確率最小化推定を繰り返し行うことで、パラメータを更新していくことでその推定精度を高めることができることが示された。

移動平均による平滑化と比較して、高いノイズ除去率を得ることができることがシミュレーションによって示された。ノイズを含まないデータとの相対誤差を最大で30分の1程度に低減できることが明らかになった。

時間分解データからノイズを除去した後の拡散光トモグラフィの画像再構成においては、ノイズ除去を行わない場合の画像中の吸収係数分布の変動を減らすことができることをシミュレーションによって示した。

また、同様の実験を生体模擬試料を用いて測定した実際の時間分解データについても行った。事後確率最大化法を用いたノイズ除去を行うことで、拡散光トモグラフィによる吸収係数分布画像中の変動を22%減らし、ノイズの影響を緩和してより滑らかな吸収係数分布を再構成することに成功した。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計2件)

- ① S. Okawa, Y. Endo, Y. Hoshi, Y. Yamada, “Reduction of Poisson noise in measured time-resolved data for time-domain diffuse optical tomography,” *Medical and Biological Engineering and Computing*, [DOI: 10.1007/s11517-011-0774-7], 2011. 査読有り
- ② S. Okawa, Y. Yamada, “Reconstruction of fluorescence/bioluminescence sources in biological medium with spatial filter,” *Optics Express*, 13 (12), 13151-13172, 2010. 査読有り

[学会発表] (計5件)

- ① K. Uchida, S. Okawa, K. Masamoto, Y. Hoshi, Y. Yamada, “Effect of the Arrangement of Optodes for 3D Diffuse Optical Tomography,” *Proc. of the*

ASME/JSME 2011 8th Thermal Engineering Joint Conference, AJTEC2011-44480, March 13-17, 2011, Honolulu, Hawaii, USA.

- ② S. Okawa, Y. Yamada, “Source Reconstruction with Spatial Filter and Reduction of Artifacts in Fluorescence/Bioluminescence Diffuse Optical Tomography,” *Proc. of SICE Annual Conference 2010*, 3223-3224 August 18-22, 2010, Taipei, Taiwan.
- ③ S. Okawa, Y. Yamada, “Reduction of Poisson Noise for Time-Resolved Diffuse Optical Measurement,” *Proc. of SICE Annual Conference 2010*, 591-592, August 18-21, 2010, Taipei, Taiwan.
- ④ 内田和浩, 松橋翔子, 星 詳子, 大川晋平, 山田幸生, “3次元拡散光トモグラフィのシミュレーション,” 第23回バイオエンジニアリング講演会講演論文集, 366, 2010年1月8-9日, 岡山.
- ⑤ S. Okawa, Y. Yamada, “3D light source reconstruction with spatial filter for fluorescence/bioluminescence diffuse optical tomography,” *Proc. of SPIE Vol. 7369, Progress in Biomedical Optics and Imaging*, 10 (45), 736916, June 14-17, 2009, Munich, Germany.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

大川 晋平 (OKAWA SHINPEI)
電気通信大学・大学院情報理工学研究科・助教
研究者番号：20432049

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

山田 幸生 (YAMADA YUKIO)
電気通信大学・大学院情報理工学研究科・教授
研究者番号：10334583