

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 医療分野研究成果展開事業・産学共創基礎基盤研究プログラム
(英語) Medical Research and Development Programs Focused on Technology Transfer: Collaborative Research Based on Industrial Demand

研究開発課題名： (日本語) バイオメディカル光イメージングにおける数値モデルと画像再構成
(英語) Numerical Model and Image Reconstruction in Biomedical Optical Imaging

研究開発担当者 (日本語) 国立大学法人浜松医科大学 光先端医学教育研究センター 教授 星詳子
所属 役職 氏名： (英語) Preeminent Medical Photonics Education & Research Center, Hamamatsu University School of Medicine, Professor, Yoko Hoshi

実施期間： 平成 23 年 12 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日

分担研究 (日本語) 生体組織の光学特性値の決定と DOT 画像再構成アルゴリズム検証
開発課題名： (英語) Determination of optical properties in biological tissue and evaluation of DOT image reconstruction algorithms

研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人浜松医科大学 光先端医学教育研究センター 教授 星詳子
所属 役職 氏名： (英語) Preeminent Medical Photonics Education & Research Center, Hamamatsu University School of Medicine, Professor, Yoko Hoshi

分担研究 (日本語) 生体内光伝播の数値モデルと画像再構成アルゴリズムの構築
開発課題名： (英語) Numerical modeling of light propagation in biological tissue and development of image reconstruction algorithms

研究開発分担者 (日本語) 防衛医科大学 医用工学講座 助教 大川晋平
所属 役職 氏名： (英語) Department of Medical Engineering, National Defense Medical College, Assistant Professor, Shinpei Okawa

分担研究 (日本語) 高精度シミュレーション技術を用いた生体内光伝播の数値モデル構築

開発課題名： (英 語) Construction of the mathematical model of light propagation in biological tissue by high-accuracy simulation techniques

研究開発分担者 (日本語) 慶應義塾大学 理工学部 教授 岡田英史

所属 役職 氏名： (英 語) Faculty of Science and Technology, Keio University, Professor, Eiji Okada

分担研究 (日本語) 生体内光伝播数理モデルの検証と DOT アルゴリズムの評価

開発課題名： (英 語) Verification of numerical light propagation models in biological tissue and evaluation of DOT algorithms

研究開発分担者 (日本語) 国立研究開発法人産業技術総合研究所 主任研究員 谷川ゆかり

所属 役職 氏名： (英 語) Human Informatics Research Institute, National Institute of Advanced Industrial Science and Technology, Senior Researcher, Yukari Tanikawa

分担研究 (日本語) 生体組織における光学特性値決定のための数理モデルの構築

開発課題名： (英 語) Mathematical model for a determination of the optical properties of biological tissue

研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人北海道大学 大学院工学研究科 助教 藤井 宏之

所属 役職 氏名： (英 語) Faculty of Engineering, Hokkaido University, Assistant Professor, Hiroyuki Fujii

分担研究 (日本語) 高速・高精度 3次元画像再構成アルゴリズムの開発

開発課題名： (英 語) Development of high-speed and high-precision three-dimensional image reconstruction algorithm

研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人徳島大学 大学院医歯薬学研究部 教授 吉永哲哉

所属 役職 氏名： (英 語) Institute of Biomedical Sciences, Tokushima University, Professor, Tetsuya Yoshinaga

II. 成果の概要 (総括研究報告)

拡散光トモグラフィ(diffuse optical tomography, DOT)は、近赤外線を用いて非侵襲的に生体組織の吸収・散乱係数の分布を定量的に画像化する技術で、吸収・散乱係数から循環・代謝や構造に関する情報が得られ、がん、循環障害、炎症性病変などを検出することができる。本研究では、頭頸部を計測対象とする3次元 DOT 画像再構成アルゴリズムの構築と DOT による甲状腺がん検出を目指して、(1) 生体内の光伝搬を正確に記述する輻射輸送方程式 (radiative transfer equation, RTE)に基づく、ヒト頸部における光伝搬数理モデルの構築、(2) 3次元画像再構成アルゴリズムの開発、(3) 高精度シミュレーション技術を用いた DOT アルゴリズムの検証、(4) ファントム・生体計測による DOT アルゴリズムの検証、(5) 画像再構成の初期値や光伝搬の解析に必要な生体光学特性値の推定を行った。

大川晋平（防衛医科大学校）と藤井宏之（北海道大学）のグループは、RTEの数値計算法を高度化し、高次の差分法に基づいたRTEの数値計算アルゴリズムを構築し、計算精度の向上と計算負荷の削減を達成した。甲状腺がんをDOTで検出するために、これらの数値計算法をヒト頸部光伝搬数理モデル構築に適用した。さらに計算負荷の削減として、RTEの近似式で計算負荷が少ない拡散方程式（DE）とRTEのハイブリッドモデルを考案し、生体の複雑形状に対応できるようにDEで一般的に用いられている有限要素法によるRTEの数値計算にも取り組み、DE-RTEのハイブリッド計算が可能になりつつある。

吉永哲哉（徳島大学）と橋本康（慶應大学）のグループは、RTEに基づく画像再構成アルゴリズムを構築し、シミュレーション実験で、吸収体を複数内蔵する立方体ファントム、ヒト頸部ミニチュアモデル、ヒト頸部実形状モデルで吸収係数分布の高精度画像再構成に成功した。ヒト頸部実形状モデルの甲状腺にあるがんも検出することができたが空間分解能はまだ低く、様々な逆問題解法の導入、および新しい画像再構成法の開発を通して画像の高解像度化と演算速度の高速化を進めている。

岡田英史（慶應大学）らのグループは、高精度モンテカルロシミュレーション法を開発し、アカゲザルの頭部MR画像から作成した頭部モデルでシミュレーションを行い、RTEに基づく画像再構成アルゴリズムがDEに基づくアルゴリズムに比べて、より正確に脳内の血行動態を再現できることを確認した。また、ポリアセタールで作られた単純形状ファントムならびにMR画像に基づくヒト頸部実形状モデルで光伝搬解析を行い、RTEの数値計算結果の妥当性を実証した。さらに、生体光学特性値の推定のためのLookup tableを作成した。

谷川ゆかり（産業技術総合研究所）、川口拓之（産業技術総合研究所）、河野理（徳島大学）、星詳子（浜松医科大）のグループは、ヒト甲状腺計測のための頸部光ファイバホルダーと、MRIによる構造情報をDOT画像再構成の先見情報として用いるために、MRI計測時の姿勢を再現できる計測用ベッドを作製した。本研究で試作した8チャンネル時間分解計測システムが最終年度末に完成し、これを用いてヒト頸部とファントム計測を行い、画像再構成アルゴリズムを検証した後、甲状腺がん患者を計測する予定である。

谷川と星は、生体光学特性値（吸収・散乱係数）を推定するために、フェムト秒レーザーとストリークカメラを用いた時間分解計測システムを構築し、麻酔・人工呼吸下にあるラット脳に微細な光ファイバを挿入して計測を行った。そのデータを川口が処理して、岡田が作成したLookup tableを用いて大脳皮質と白質の吸収・散乱係数を推定した。また、町田学（浜松医科大）は、RTEの解析解から検出光強度の時間分解波形を導出して、Lookup tableの妥当性を検証した。さらに、生理学実験でサクリファイする前のアカゲザル脳も計測し、光学特性値はラットの光学特性値とほぼ同じ値であることを明らかにした。従って、ラットで推定した光学特性値をヒトにおける画像再構成の初期値として用いることの妥当性が確認された。

Diffuse optical tomography (DOT) is a non-invasive optical imaging technique that uses near-infrared light. DOT allows 3-D quantitative imaging of optical properties (absorption and scattering coefficients, μ_a and μ_s) in biological tissue. Since μ_a and μ_s include functional and anatomical information, DOT has potential to diagnose various diseases, such as cancers, inflammatory, and circulatory disorders. The goals of our research project are to develop 3-D image reconstruction algorithms for cephalo-cervical DOT and ultimately to detect thyroid cancer with DOT. For these aims, we performed: (1) modeling of light propagation in the human neck based on the time-domain radiative transfer equation (RTE), which accurately describes light propagation in biological tissue, (2) development

of RTE-based 3-D DOT image reconstruction algorithms, (3) Monte Carlo (MC) evaluation of DOT algorithms, (4) experimental evaluation of DOT algorithms, and (5) estimation of μ_a and μ_s in biological tissue.

Okawa (National Defense Medical College) and Fujii (Hokkaido University) developed higher-order accurate and fast schemes for solving the RTE by using the finite-difference and discrete-ordinate methods and introducing renormalization of the phase function. These numerical solutions were applied to modeling of light propagation in the human neck. A hybrid model based on the RTE and the diffusion equation (DE) was also developed to reduce computational loads. More recently, solving both the RTE and the DE with a finite element method (FEM) has been tried.

Yoshinaga (Tokushima University) and Hashimoto (Keio University) developed RTE-based DOT algorithms, succeeding in image reconstruction of five absorbers embedded in a cubic phantom, a simple miniaturized human neck model, and a realistic human neck model in numerical experiments; however, image quality of thyroid cancers in the realistic human neck model was still insufficient. Various inverse solutions have been tried, while novel high-resolution and efficient reconstruction algorithms have also been developed.

Okada (Keio University) developed a high-quality MC simulation and demonstrated that RTE-based reconstruction algorithm was superior to DE-based algorithm using the MRI-based rhesus monkey head model: the image quality of the brain was higher in the MC simulation under anisotropic scattering conditions than under isotropic scattering conditions. The MC simulation verified the RTE-based numerical models of light propagation in polyacetal phantoms and realistic human neck models. The MC was also used to create lookup tables for estimation of optical properties in the cerebral tissue.

Tanikawa (National Institute of Advanced Industrial Science and Technology, AIST), Kawaguchi (AIST), Kohno (Tokushima university), and Hoshi (Hamamatsu University School of Medicine, HUSM) made an optical fiber holder placed on the neck for thyroid measurements and arranged an examination table so that the neck posture could be the same as in the preceding MRI measurement. An eight-channel time-resolved spectroscopy (TRS) system was completed at the end of the present research project, which is going to be firstly applied to measuring phantoms for evaluation of DOT algorithms, and then to measuring patients with thyroid cancer.

To estimate optical properties, Tanikawa and Hoshi measured anesthetized rat brains by using the TRS system consisting of a femtosecond laser system and a streak camera. Very fine optical fibers were inserted into the cerebrum at the source-detector distance of 1.25 mm. Data were processed by Kawaguchi and then μ_a and μ_s of gray matter and white matter were estimated from the lookup tables by Okada. Machida (HUSM) solved the RTE analytically and evaluated the validity of the lookup tables. We also measured the brain of a monkey, which had been used in physiological experiments, before sacrifice, and found that there were no significant differences in the optical properties between rodents and primates. This result suggests that optical properties estimated in rodents can be used as the initial values in iterative image reconstruction scheme for DOT in human subjects.

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧 (国内誌 1 件、国際誌 12 件)

1. Hoshi Y, Yamada Y. Overview of diffuse optical tomography and its clinical applications. *J. Biomed. Opt.* 2016, 21(9): 091312.
2. Cho YK, Zheng G, Augustine GJ, Hochbaum D, Cohen A, Knöpfel T, Pisanello F, Pavone FS, Vellekoop IM,

- Booth MJ, Hu S, Zhu J, Chen Z, Hoshi Y. Roadmap on neurophotonics. *J. Opt.* 2016, 18 (9) 093007.
3. Kohno S, Hoshi Y. Spatial distributions of hemoglobin signals from superficial layers in the forehead during a verbal-fluency task. *J. Biomed. Opt.* 2016, 21 (6), 066009.
 4. Fujii H, Okawa S, Yamada Y, Hoshi Y, Watanabe M. Renormalization of the highly forward-peaked phase function using the double exponential formula for radiative transfer. *J. Math. Chem.* 2016, 54 (10): 2048-2061.
 5. Fujii H, Yamada Y, Kobayashi K, Watanabe M, Hoshi Y. Modeling of light propagation in the human neck for diagnoses of thyroid cancers by diffuse optical tomography. *Int. J. Numer. Methods Biomed. Eng.* 2017, 33 (5), e2826 1-12.
 6. Fujii H, Okawa S, Nadamoto K, Okada E, Yamada Y, Hoshi Y, Watanabe M. Numerical modeling of photon migration in human neck based on the radiative transport equation. *J. Appl. Nonlinear Dynam.* 2016, 5 (1), 117-125.
 7. Machida M, Panasyuk G Y, Wang Z M, Markel V A, Schotland J C. Radiative transport and optical tomography with large datasets. *J. Opt. Soc. Am. A* 2016, 33 (4): 551–558
 8. Machida M. The radiative transport equation in flatland with separation of variables. *J. Math. Phys.* 2016, 57 (7): 073301.
 9. Machida M. The Green's function for the three-dimensional linear Boltzmann equation via Fourier transform. *J. Phys. A: Math. Theor.* 2016, 49 (17): 175001.
 10. Machida M, Narimanov E, Schotland J C. Polarization oscillations of near-field thermal emission. *J. Opt. Soc. Am. A* 2016, 33 (6): 1071-1075.
 11. Machida M. How to construct three-dimensional transport theory using rotated reference frames. *J. Comp. Theor. Trans.* 2016, 45 (7): 594-609.
 12. Machida M. The time-fractional radiative transport equation-Continuous-time random walk, diffusion approximation, and Legendre-polynomial expansion. *J. Math. Phys.* 2017, 58, 013301.
 13. 星詳子、藤井宏之、橋本康. 拡散光トモグラフィー. 現状と展望. レーザー研究. 2016, 44 (4), 230-234.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

【口頭発表】

1. Hashimoto K, Fujii H, Kohno S, Okada E, Okawa S, Tanikawa Y, Yoshinaga T, Hoshi Y. Iterative reconstruction method for optical tomography and detection of thyroid cancer. CME2016, Utsunomiya, Japan [2016/08/06] OS 国際学会 (国内)
2. Hoshi Y, Tanikawa Y, Okada E, Machida M, Kawaguchi H, Nemoto M, Kodama T, Watanabe M. Estimation of optical properties of the cerebral tissue using time-resolved spectroscopy of femtosecond laser pulses. fNIRS2016, Paris, France (Université Paris Descartes) [2016/10/13] 国外
3. Hoshi Y. Diffuse optical tomography: an old and new biomedical optical imaging technique. Physikalisch-Technische Bundesanstalt Division Seminar. Physikalisch-Technische Bundesanstalt, Berlin, Germany [2016/10/17] invited 国外
4. Hoshi Y. Optical CT: an old and new diagnostic optical imaging technique. The 18 Takayanagi Kenjiro Memorial Symposium. Shizuoka University, Hamamatsu [2016/11/15] (plenary lecture), 国際シンポジウム (国内)
5. Hoshi Y. Overview of near-infrared optical imaging and its clinical applications. Inverse problems

- and medical imaging. Tokyo University, Japan [2017/02/13] tutorial 国内 (国際ワークショップ)
6. Machida M. Transport-based optical tomography algorithms by rotated reference frame. Inverse problems and medical imaging. Tokyo University, Japan [2017/02/16] invited 国内 (国際ワークショップ)
 7. Machida M. Half-order fractional inverse transport problems by Carleman estimates. The 8th International Conference on Inverse Problems and Related Topics. Seoul, Korea [2016/06/28] invited 国外
 8. Hoshi Y. Time-domain diffuse optical tomography based on the radiative transfer equation. The 94th Annual Meeting of the Physiological Society of Japan, Act City, Hamamatsu [2017/03/28] 国内
 9. 星 詳子. 周産期光画像診断の可能性～光 CT. 平成 28 年度 (第 62 回) 全国国立大学法人助産師教育専任教員会議. ホテルクラウンパレス. 浜松 [2016/07/01] invited 国内
 10. 星 詳子. 光画像診断学の創出～光 CT. 第 109 回日本小児科学会秋田地方会, 明德館ビル, 秋田 [2016/07/16] invited 国内
 11. 星 詳子. タイムドメイン拡散光トモグラフィ: 光画像診断学診断学の創出を目指して. 第 7 回レーザー学会「レーザーバイオ医療」技術専門委員会. 沖縄産業支援センター, 那覇 [2016/12/02] invited 国内
 12. 町田学. 3 次元線形ボルツマン方程式のグリーン関数. 日本物理学会秋季大会. 金沢大学, 金沢 [2016/09/14] 国内

【ポスター】

13. Wakabayashi N, Nadamoto K, Kurihara K, Okawa S, Hashimoto K, Kawaguchi H, Tanikawa Y, Kouno S, Hoshi Y., Okada E. Construction of an anatomical neck model for diffuse optical imaging. Biomedical Optics Congress/Optical Tomography and Spectroscopy. The Diplomat Resort and Spa, Fort Lauderdale, USA [2016/04/25-28] 国外
14. 谷川ゆかり, 星詳子, 岡田英史, 町田学, 川口拓之, 根本正史, 児玉亨, 渡邊正孝. 反射型時間分解計測法を用いた生体組織の光学特性計測. 日本光学会年次学術講演会 (OPJ2016), 筑波大学東京キャンパス、東京 [2016/11/02] 国内
15. 若林尚義, 灘本 健, 栗原一樹, 大川晋平, 橋本康, 川口拓之, 谷川ゆかり, 藤井宏之, 河野理, 星詳子, 岡田英史. 気管領域の屈折率差を考慮した頸部の時間分解光伝播解析. 日本光学会年次学術講演会 (OPJ2016, 筑波東京キャンパス、東京 [2016/11/02] 国内

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

なし

(4) 特許出願

なし