

位相幾何学的手法を利用した射影像からの3次元情報の取得について

大島商船高等専門学校 一般科目 堤 康嘉

General Education Division,
National Institute of Technology, Oshima College

大阪大学大学院 医学系研究科 中根 和昭

Graduate School of Medicine, Division of Health Science,
Osaka University

1 はじめに

工学や医学の領域では、3次元空間の組織を分析する必要がしばしば生じる。例えば体内の癌組織などが身近な例であるが、シリコンゲル組織や細胞核内に分布するクロマチンの分布などもその例である。3次元組織を解析するために得られる情報としては、CTやMRIなどで撮影される断面情報の積み重ね（立体再構築）や、電子顕微鏡を含む顕微鏡などの光学的射影像などがある。射影像は焦点が合う部分（被写体深度）に限られているため、そこから外れている場合は、形や大きさなどの微分幾何学的情報が劣化してしまう。さらに、対象物には相互の重ねあわせも存在する。しかし、そこから得られる位相的情報を上手く用いる事により、必要な情報を取得できる場合がある。今回は、細胞核内のクロマチンの顕微鏡像を例にとり、画像から実用の場面で要求される3次元情報の取得・分析を行う。これらの課題の解決を通じて本手法が数理的に整理できれば、今後多くの応用例の発見につながるとと思われる。

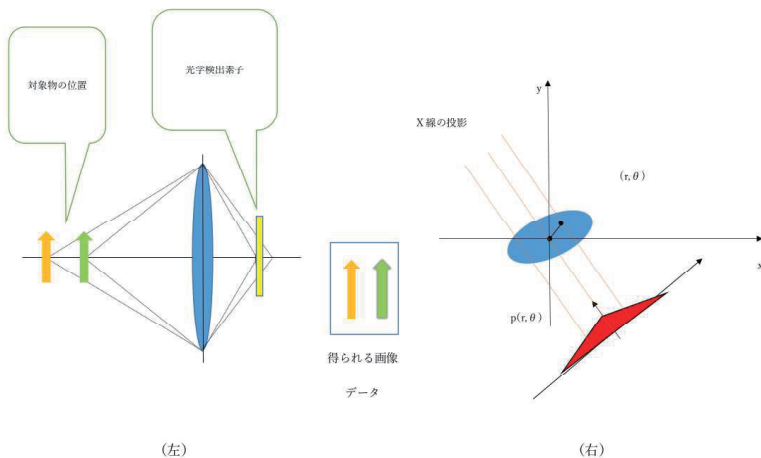


図 1: (左) 光学的射影像。フォーカスがずれた位置にある射影像は、微分幾何学的情報が欠落している。(右) CT・MR 像の生成。線源から検出器までの直線状の状況（減衰率 $f(x, y)$ ）を観測することで対象物の再構成を行う。ただし観測量のラドン変換 $p(r, \theta) = \int_{\Omega} f(x, y) \delta(r - x \cos \theta - y \sin \theta) dx dy$ が重要な役割を果たす。

2 肺の細胞診断

クロマチンとは分子病理学的には DNA の容器として定義されているが、病理などで観察される場合は細胞核内に分布する“なんらかの物体”として考えられている。クロマチン自体はナノサイズであるため、実は明確な定義が難しい。病理医はクロマチンの分布の様子により、癌か否かの判断をしさらに抗がん剤の選択を行う。これらの判断は相当程度の訓練を要するうえ、診断する量も多い。このため、計算機による支援が必要不可欠であるが、クロマチンは核内にランダムに分布しているため、形態の情報を明確にとらえて分類することは非常に困難である。そこで、クロマチンの顕微鏡観察像（射影像）から分布の状態の定量評価を考える。

3 次元空間内にいくつかの曲線が分布しているとすると、それらの射影を取れば、囲まれた領域（1 次元ベッチ数 b_1 ）を形成することがあり、囲まれた領域は焦点からずれて形の情報が失われていたとしても b_1 の位相不変性により影響を受けることは少ない。

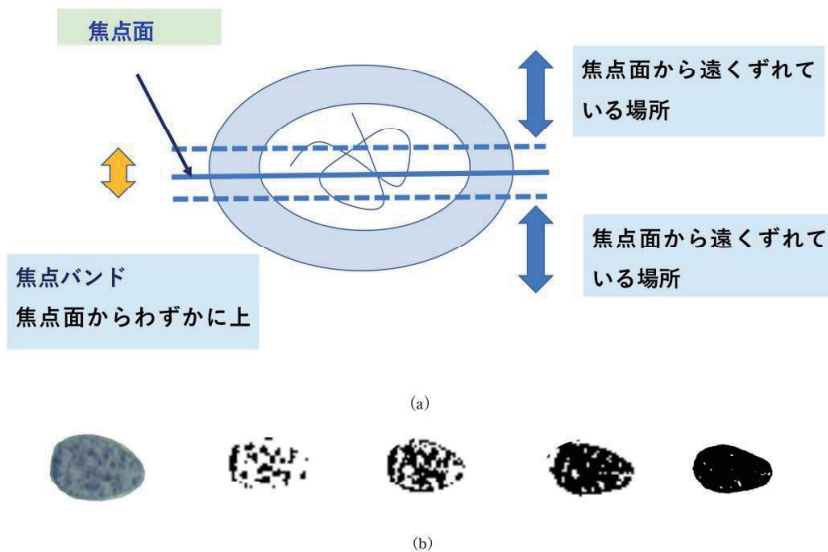


図 2: (a) は細胞核を横からみた図で、真ん中の実線が焦点面。核内のクロマチンが多ければ、正射影像は b_1 を形成する。しかし射影像では焦点面から上下にずれた場所にあるクロマチンはぼやけて写り、二値化パラメータを上げると焦点から上下にずれた位置にある対象物が現れ、射影像が得られる。(b) は実際の細胞核の画像に対して二値化パラメータを変化させた画像。

実際、肺細胞に関して、二値化パラメータを連続的に変化させてベッチ数の変化をみる。図 3 は肺癌（小細胞癌, 非小細胞癌, 陰性）に対して、二値化パラメータを変化させて、それに伴う b_1 の変化を表した二値化のグラフである。肺小細胞癌はすい臓癌と並び予後が悪い事で知られることから、小細胞癌と非小細胞癌の特徴量の分析を行った。図 3 のグラフからわかるように、小細胞癌と非小細胞癌ではグラフの特徴量が異なる。特徴量とし

てグラフの最大値などがある。最大値は、医師がクロマチンを観察したときの感覚と合致しており、細胞の染色の仕方にもよらない特徴がある。特徴量を詳細に分析して小細胞癌と非小細胞癌の癌種の分類をする事ができた。10 枚の小細胞癌のスライドと 31 枚の非小細胞癌のスライドの合計 41 枚の判定結果を表 1 で紹介している。

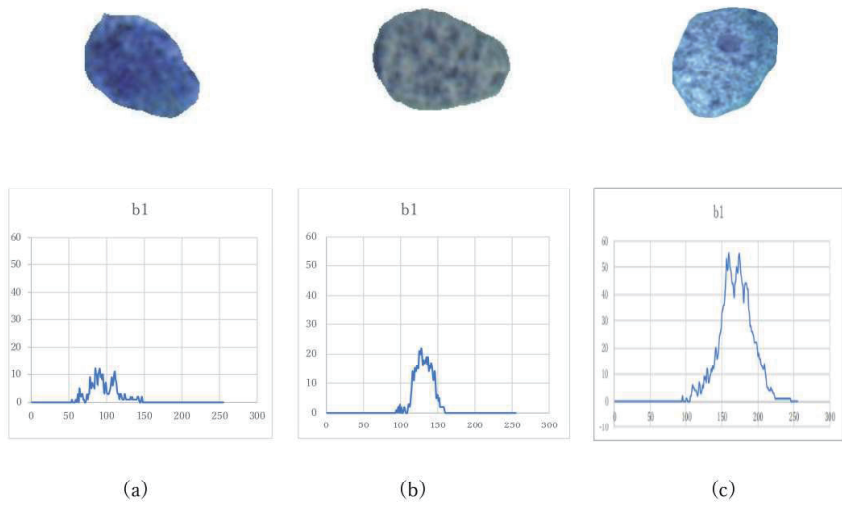


図 3: 実際の細胞の画像とベッチ数の変化 (a) 小細胞癌 (b) 陰性 (c) 非小細胞癌 (腺癌) を表している。このグラフのように非小細胞癌（扁平上皮癌も腺癌と同様に）の最大値が 40 以上になり、陰性の最大値は 13 以上 39 以下になり、小細胞癌の最大値は 12 以下になる特徴が得られ医学的な解釈と結びついている。

		計算結果	
		小細胞癌	非小細胞癌
実際の 診断結果	小細胞癌	10/10 (100%)	0/10 (0%)
	非小細胞癌	2/31 (6.5%)	29/31 (93.9%)

表 1:診断で小細胞癌となった画像は、計算結果ではすべて小細胞癌と正しく判定し、非小細胞癌とは判定はしない。診断で非小細胞癌となった画像の内 2 枚が、計算結果で小細胞癌と間違った判定をしたが、それ以外の画像は非小細胞癌と正しく判定した。

3 肺癌の細胞核の数理解モデル

今までの計算結果や先行研究の結果から肺癌の細胞核の数理解モデルの考察をしていく。細胞核を 3 次元空間内の球面とし DNA を球面内の細いリボンで 1 本の環状、すなわち幅や面積を考えない結び目 K と仮定する [2,3,4]。先行研究では DNA の交差点の変換などに着目した研究が多く、3 次元的に分布する環状の紐の射影像に対するモデルはあったが、ここではクロマチンの形成する囲まれた領域を考えるために次のような設定とする。DNA を顕微鏡で観察した場合、観察者は球面を一つの方向から観察している。すなわち、DNA を 2 次元平面に射影した図形を観察しているので、我々は結び目理論で用いられる射影 p と射影像 $p(K) = \hat{K}$ を仮定して議論をすすめていく [1]。 R^3 の点 $P(x, y, z)$ をそのまま xy -平面上の点 $\hat{P}(x, y, 0)$ に射影する写像 p とする。このとき、射影像 $\hat{K}$ は、 K を R^3 内で適当に動かせば射影像 $\hat{K}$ を次の条件をみたすようにできる。

1. $\hat{K}$ には高々有限個の交点しかない。
2. $\hat{K}$ の交点を Q とすると
 - (i) Q の K での逆像 $p^{-1}(Q) \cap K$ はちょうど二点である。
 - (ii) 多角形としての結び目 K の頂点の像は決して $\hat{K}$ の二重点にはならない。

この条件をみたす $\hat{K}$ のことを K の正則な射影像という。この正則な射影像 $\hat{K}$ は高々有限個の交点を持っているので、我々が考察する正則な射影像は交点数が最小な正則な射影像とする。ここでは、特に断らない限り最小な交点数を持つ正則な射影像を正則図形 D と表す。図 4 の射影像は正則図形で、そのベッチ数 b_1 は、交点数 3 に 1 をたした数である。一般に、 D のベッチ数 $b_1(D)$ は、

$$b_1(D) = c(D) + 1$$

となる。ただし、 $c(D)$ は D の交点数とする。この事実と実験からの考察より、交点数が 11 以下では小細胞癌、交点数が 39 以上では非小細胞癌の数理解モデルが構築することができる。交点数が 11 以下の正則図形は 802 個存在する [1]。交点数 5 以上から複数個の正則図形が存在して、交点数が同じでも異なる正則図形が存在する。このような射影は、実際の顕微鏡像では難しく、ベッチ数 b_1 が最小になるとは限らない。DNA を結び目として考察したが、結び目を絡み目 (結び目が複数個ある) に拡張して考えればより現象と合っている数理解モデルが構築できる可能性がある。先行研究における DNA の交差点の変換の解明と合わせて考察することにより、DNA の交差点の増減のメカニズムを解明していきたい。

4 まとめ

閾値を徐々に変化させながら画像を二値化 (白黒) していく。これらの画像は対象物の持つ微分幾何学的情報を失っているように見えるため、これまでそれほど注目されていなかった。しかし、閾値変化に対する位相情報の変化は、元の組織の 3 次元的情報を反映している場合があり、実用に関して重要な情報を与えることが分かった。今回数理解モデル

ルの考察をしたが、実際の画像では 3 章のような射影を常に与えることは難しく、DNA も非環状な場合も数多くあり、与えた数理モデルでは観察される DNA とは合致しない点が多いので、それらの概念を含んだ定義に拡張をして、より現象と整合した数理モデルを構築していきたい。また、結び目の交点数の変化や交点数の変化の回数は数学的に未解決な問題も多く、それらの問題が解決できれば、DNA の交差点の個数の増加・減少とも関連しているので、クロマチンパターンの解明につながる可能性がある。これらの結果を利用して理論・応用の両面からの考察を深め、新たな数学的な理論形成に貢献したい。

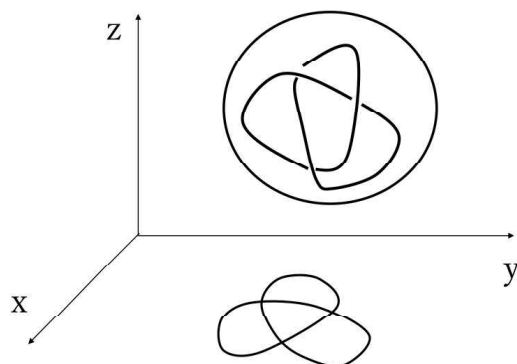


図 4: 結び目が DNA、球面が細胞核を表しているを幾何モデルで、射影された図形は正則図形になっている。この正則図形の交点数は 3、1 次元ベッチ数 b_1 は 4 になる。

References

- [1] K. Murasugi, Knot theory and its applications, Modern Birkäuser Classics 229, (2008).
- [2] W. F. Pohl, DNA and differential geometry , Math. Intell. 3,20-27, (1980).
- [3] D. W. Sumneres, Untangling DNA, Math. Intell.12,71-80, (1990).
- [4] D. W. Sumneres, DNA Topology: Experiment and Analysis , OCAMI Studies. 1(2), 213-237, (2006).