

# 連続組織切片からの3次元復元のための位置合わせ全体最適化

船富 卓哉<sup>†,††</sup> 山田 重人<sup>†††</sup> 宇都宮夏子<sup>†††</sup>

藤村 友貴<sup>†</sup> 櫛田 貴弘<sup>†</sup> 向川 康博<sup>†</sup>

<sup>†</sup> 奈良先端科学技術大学院大学 情報科学領域 〒630-0192 奈良県生駒市高山町8916番地5

<sup>††</sup> 科学技術振興機構 さきがけ 〒102-8666 東京都千代田区四番町5-3

<sup>†††</sup> 京都大学大学院 医学研究科 〒606-8501 京都市左京区吉田近衛町

**あらまし** 本研究では、1つの組織から製作された数百の切片から元の3次元形状を復元することを目的とする。各切片では製作の際に生じた物理的な歪みが生じているため、3次元形状の復元には非剛体位置合わせが必要となるが、多数の切片を位置合わせすると変形が蓄積する問題が生じる。そこで、各画像における変形をできるだけ小さくするような非剛体位置合わせの全体最適化を行う手法を提案する。連続組織切片画像に対して非剛体位置合わせを行った結果に対するいくつかの定量評価の結果を示す。

## 1. はじめに

京都大学先天異常標本解析センターには器官形成期のヒト胚子標本が所蔵されている [1]。中でも、正常例と外表異常例それぞれ約500例ずつについて製作された連続組織切片 (図1) は、顕微鏡によって細胞レベルの詳細な観察が可能であり、ヒトの発生過程を解明する上で極めて貴重な資料である。一方、1つの試料に対応する切片は多いもので数千にもなるため、スライドガラス上に並べられた多数の切片から元の3次元的な形態を把握することは非常に困難である。

現代であれば、位相差 X 線 CT [2] や MRI などの3次元イメージングを行った後で組織切片を製作することで、各切片を元の3次元的な形態に対応付けるアプローチ [3] をとることができる。しかし、ヒト胚子の標本は新規収集が極めて困難であることから、現有する標本に対して非可逆的な加工である切片化を施すことは避けられるべきである。そこで本研究は、古いもので1960年代に製作された既存の試料を最大限活用するため、連続組織切片を顕微鏡で撮影した画像から元の3次元的な形態を復元することを目標としている。

## 2. 連続組織切片からの3次元復元

連続組織切片画像からの3次元復元には大きく3つの課題がある。1つめは、切片作製における物理的な加工によって、各切片には幾何学的な歪みが生じている点 (図2(a)) であり、

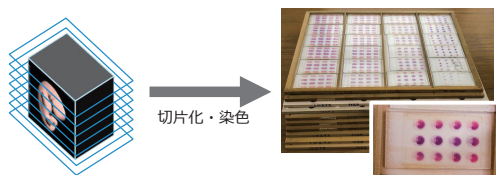


図1: 連続組織切片の例。

画像位置合わせでは変形を補償するような手法が求められる。Free-Form-Deformation [4] や変分法 [5] に基づく手法などにより、隣接する切片対の画像を直接比較することで変形場を推定するアプローチが取られることが多い。

2つめは主に切片の染色過程で生じる個体差や汚れの付着などである。特に本研究が対象とする切片では、経年劣化による非一様な退色も生じており、隣接する切片でも画像としての差が大きく、画像の直接比較ではうまく位置合わせできない場合がある。一般に、連続組織切片からの3次元復元では切片画像を逐次位置合わせすることが多いが、途中で失敗すると3次元復元結果に断絶が生じる。この問題への対処として、[6] では隣接切片を順次位置合わせするのではなく、近傍にある複数の切片を対象として位置合わせを行い、その中から最良の位置合わせを組み合わせることで断絶を抑える手法が提案されている。この手法では、各切片を節点、近傍の切片間に枝を持つグラフを構築し、各枝には切片同士を位置合わせする剛体変換が関連付けられている。その部分グラフである木構造のうち、隣接切片間の位置合わせの精度が最良となる経路を求める最適化問題として定式化している。しかしこの手法は各切片の変形を補償する位置合わせには対応していない。

3つめとして、本研究が対象とする標本は切片数が数百程度とかなり多く、非剛体位置合わせによる変形が蓄積する問題もある。[7] では、切片系列の位置合わせにおいて生じる高周波な位置ずれを軽減するため、熱拡散の考え方に基づいた位置合わせの平滑化を提案している。ここでは各切片画像に適用される変換として並進変換やアフィン変換を想定し、これらの幾何変換に対する平滑化手法を提案している。また、3次 B-spline による位置合わせを想定し、その格子点に対する並進変換を平滑化の対象とすることで、非剛体位置合わせにも手法を拡張している。画像ではなく変換に対して平滑化を適用するため計算量

(注1): 例えば、スライドガラスの縁付近で特に顕著である。

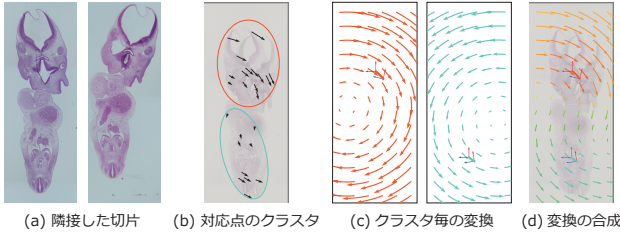


図 2: 変換の合成による画像位置合わせ [8]

が小さい手法となっている。

以上の課題への対処として、我々は切片画像から検出される特徴点对付けに基づく非剛体位置合わせと、近傍の切片間の位置合わせを考慮した 3 次元復元の手法を提案した [8]。特徴点对付けに基づく位置合わせであれば、画像を直接比較するアプローチに比べて、染色過程で生じる個体差や色ムラなどに頑健である。一方、対応関係は疎にしか得られないため、特徴点とならなかった大多数の画素をどう変形させるかが問題となる。この手法では物理的加工で生じる変形は大局的で滑らかと仮定し、特徴点对から推定した局所的な剛体変換（並進+回転）を空間的に補間することで変形場を表現した。局所領域での変換は、特徴点对を k-means クラスタリングによって  $K$  個のクラスタに分け（図 2(b)）、各クラスタから剛体変換  $y_k \in \text{SE}(2)$  を推定することで取得した（図 2(c)）。この変換を各クラスタの特徴点の重心位置  $\mathbf{x}_k$  に対応付け、任意の点  $\mathbf{x}$  における変換（図 2(d)）は幾何変換の重み付き合成 [9], [10] によって定めた。また、再構成結果における断絶への対処として、切片系列の中央付近の画像を基準とし、その隣接画像から順次、近傍の位置合わせ済み画像との非剛体位置合わせを試み、その中で最も精度がよい結果を採用する逐次処理を提案した。ただし、切片系列の両端に近づくに連れてスケール変化が大きくなるなど、変形が蓄積する問題は根本的には解決できていなかった。

### 3. 提案手法

そこで本稿では、変形が蓄積する問題を解決するため、画像に施される幾何変換に対する平滑化手法 [7] を拡張した手法を提案する。非剛体位置合わせを実現するため、[8] と同様、近傍にある切片画像対から推定した局所的剛体変換群を対象とした最適化を行う。ただし、提案手法では逐次的に画像を位置合わせするのではなく、[6] のようにグラフ構造に基づいた全体最適化を行うアプローチを取る。

#### 3.1 位置合わせグラフ

[6] のグラフでは各画像が 1 つの節点に対応していたが、提案手法では各画像対における特徴点对の局所クラスタを節点とする。また、特徴点对のクラスタ同士を位置合わせする局所的剛体変換を、それぞれの節点を結ぶ枝に関連付けることとする。このグラフを本稿では位置合わせグラフと呼ぶ。図 3 に位置合わせグラフの例を示す。(a) には 3 枚の切片画像を例示している。1 番目の画像を  $I_1$  と表記する。画像対  $(I_1, I_2)$ 、 $(I_1, I_3)$  のそれぞれでは 2 つの特徴点对クラスタ、画像対  $(I_2, I_3)$  では 1 つの

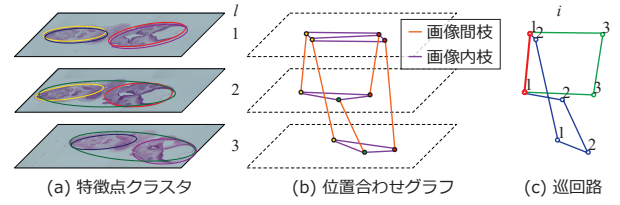


図 3: 位置合わせグラフの例。

特徴点对クラスタが抽出されている。これにより、各画像にはそれぞれ延べ 4,3,3 個の節点が配置される。 $I_l$  における  $i$  番目の節点を  $\mathbf{x}_{l,i}$  と表記する。なお、数式中ではクラスタを代表する画像上での同次座標を表すこととする。また、特徴点クラスタ  $\mathbf{x}_{l,i}$  を  $\mathbf{x}_{m,j}$  に位置合わせする局所的剛体変換を  $r_{m,j}^{l,i} \in \text{SE}(2)$  と表記する。なお、提案手法ではこれを最適化の変数とし、画像特徴から推定された局所的剛体変換を  $\tilde{r}_{m,j}^{l,i}$  と表記する。この時、次式が成り立つ。

$$\mathbf{x}_{m,j} = \tilde{r}_{m,j}^{l,i} \mathbf{x}_{l,i} \quad (1)$$

なお、剛体変換  $\tilde{r}_{m,j}^{l,i}$  は  $3 \times 3$  の行列で表現され、同次座標  $\mathbf{x}_{l,i}$  に対して積で作用する。

グラフにおいて  $r_{m,j}^{l,i}$  は  $\mathbf{x}_{l,i}$  から  $\mathbf{x}_{m,j}$  への有向枝に対応し、逆向きの  $\mathbf{x}_{m,j}$  から  $\mathbf{x}_{l,i}$  への枝にはその逆変換  $r_{l,i}^{m,j} = \left(r_{m,j}^{l,i}\right)^{-1}$  が対応する。図 3(b) では丸が節点、橙色の線が双方向の有向枝を示し、本稿ではこの枝集合を画像間枝  $\mathcal{E}_{\text{inter}}$  と呼ぶ。

位置合わせグラフではもう 1 種類、同一の画像内にある節点同士を結ぶ枝を定義する。図 3(b) では紫色の線が対応し、この枝集合を画像内枝  $\mathcal{E}_{\text{intra}}$  と呼ぶ。なお、画像内枝は同一画像内で配置された節点集合に対して Delaunay 図を構成することで作成する。また、同一の画像対を対象とした位置合わせに関与する任意の節点間にも枝を張った。画像内枝も全て有向枝であり、各画像の変形に応じた剛体変換を対応付ける。各画像は歪んでいないと仮定すると、同一画像内の全ての節点には同一の変換が施されることになる。この場合、節点間の相対変換は全て恒等変換  $\mathbf{I}$  となるため、これを  $\tilde{r}_{l,j}^{l,i}$  の推定値として定める。

#### 3.2 各節点に対する変換

提案手法では各枝の剛体変換を最適化するが、 $r_{m,j}^{l,i}$  はあくまで、画像の局所領域対  $(\mathbf{x}_{l,i}, \mathbf{x}_{m,j})$  に対する相対的な変換である。しかし、位置合わせのために画像を変形するためには、各節点  $\mathbf{x}_{l,i}$  に作用させる絶対的な変換が必要となる。この変換を  $y^{l,i}$  と表記すると、以下の関係が成り立つ。

$$y^{m,j} \mathbf{x}_{m,j} = y^{l,i} \mathbf{x}_{l,i} \quad (2)$$

$$\mathbf{x}_{m,j} = \left(y^{m,j}\right)^{-1} y^{l,i} \mathbf{x}_{l,i} = r_{m,j}^{l,i} \mathbf{x}_{l,i} \quad (3)$$

$$r_{m,j}^{l,i} = \left(y^{m,j}\right)^{-1} y^{l,i} \quad (4)$$

全ての節点に対する絶対変換  $\{y\}$  が定めれば、節点間の相対変換  $\{r\}$  は全て定まる。しかし、節点間の相対変換が全て無矛盾に定まったとしても、各節点の絶対変換には自由度が残る。これは、全ての節点に対する絶対変換に任意の変換を作用させ

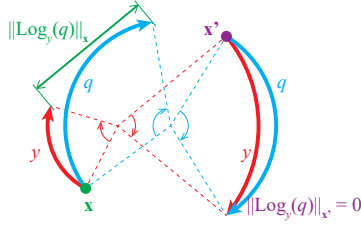


図 4: 剛体変換に対する計量.

た場合にも、節点間の相対変換は不変となることから容易に分かる。そのため、最適化で得られた節点間の相対変換から全ての節点に対する絶対変換を求める際には以下の手順で行うこととした。

(1) ある任意の1つ節点に対して恒等変換を割り当て、その節点を根とする最小全域木を位置合わせグラフから構築する。木の構築の際に用いる枝のコストは3.5節で述べる。

(2) 木を辿りながら各節点の絶対変換を求める。親節点の絶対変換  $y^{l,i}$  とその枝に相対変換  $r_{m,j}^{l,i}$  が与えられた時、式(4)から子節点の絶対変換  $y^{m,j}$  は以下の式となる。

$$y^{m,j} = y^{l,i} r_{l,i}^{m,j} \quad (5)$$

以上により、各画像の全ての節点  $\mathbf{x}_{m,j}$  について絶対変換  $y^{m,j}$  が定まる。あとはスパース回帰の枠組みで変形場の回帰モデル推定し[11]、各画素座標に施す変換を推定する。

### 3.3 誤差関数の定義

以下では、位置合わせグラフの全ての枝に関係づけられた剛体変換の最適化について述べる。

#### 3.3.1 剛体変換に対する計量

最適化のためには2つの剛体変換  $r, r' \in \text{SE}(2)$  に対する計量が必要となる。回転変換  $\text{SO}(3)$  には一般的な計量を与えられるが、剛体変換  $\text{SE}(2)$  は並進を含むため自明ではない。これは、回転が角度、並進が長さの次元を持っており、これらを統一的に扱うことができないからである。何らかの重みを設定して和を取ることもあるが、これら2つの影響の大きさは、それを評価する空間座標によって異なる。具体例として、図4では2つの変換  $y, y' \in \text{SE}(2)$  を2つの点  $\mathbf{x}, \mathbf{x}' \in \mathbb{R}^2$  に対して施した様子を示している。2つの変換に対して  $\mathbf{x}$  が写る先は大きく異なるが、 $\mathbf{x}'$  は同じ位置に写る<sup>2</sup>。このように、2つの変換  $y, y'$  の差は、それが施される位置によって大きく異なる。ただし、本手法で扱う最適化問題においては、変換が単体で与えられるのではなく、各節点が画像上での座標を持つ。そこで以下では、最適化で考慮する項目ごとに、変換に対する計量を定義する。以降、座標  $\mathbf{x}$  における変換  $y, y'$  の計量を  $d_{\mathbf{x}}(y, y')$  と表記し、 $\mathbf{x}$  が変換された先の Euclid 距離とする。

$$d_{\mathbf{x}}(y, y') = \|y\mathbf{x} - y'\mathbf{x}\|_2^2 \quad (6)$$

(注2): ただし角度は異なる

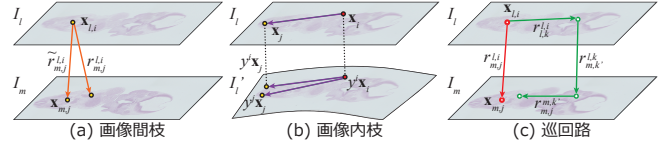


図 5: 変換の誤差評価.

#### 3.3.2 局所位置合わせに対する忠実性

画像間枝に対する計量として、画像位置合わせの精度を評価する(図5(a)). 特徴点クラス  $\mathbf{x}_{l,i}$  を  $\mathbf{x}_{m,j}$  に位置合わせする局所的剛体変換として、画像特徴から推定された  $\tilde{r}_{m,j}^{l,i}$  をそのまま用いれば  $\mathbf{x}_{l,i}$  が  $\mathbf{x}_{m,j}$  に合うよう変形される。これを基準に、最適化変数  $r_{m,j}^{l,i}$  を用いた場合の位置合わせ精度を次式によって評価する。

$$\mathcal{L}_{\text{regist}}(r_{m,j}^{l,i}) = d_{\mathbf{x}_{l,i}}(r_{m,j}^{l,i}, \tilde{r}_{m,j}^{l,i}) = \|r_{m,j}^{l,i} \mathbf{x}_{l,i} - \mathbf{x}_{m,j}\|_2^2 \quad (7)$$

なお、逆向きの枝に対する計量は

$$d_{\mathbf{x}_{m,j}}(r_{l,i}^{m,j}, \tilde{r}_{l,i}^{m,j}) = \|r_{l,i}^{m,j} \mathbf{x}_{m,j} - \mathbf{x}_{l,i}\|_2^2 \quad (8)$$

となる。これらは異なる値に見えるが、任意の剛体変換の下で2点間の距離は不変であることから、

$$\begin{aligned} \|r_{l,i}^{m,j} \mathbf{x}_{m,j} - \mathbf{x}_{l,i}\|_2^2 &= \|r_{m,j}^{l,i} r_{l,i}^{m,j} \mathbf{x}_{m,j} - r_{m,j}^{l,i} \mathbf{x}_{l,i}\|_2^2 \\ &= \|\mathbf{x}_{m,j} - r_{m,j}^{l,i} \mathbf{x}_{l,i}\|_2^2 \end{aligned} \quad (9)$$

となり、対称性が成り立つ。

#### 3.3.3 単一画像の剛性

画像内枝に対する計量として、単一画像の変形量を評価する(図5(b)). 画像内枝で結ばれた2つの節点  $(\mathbf{x}_{l,i}, \mathbf{x}_{l,j})$  は、それぞれ最適化された変換によって  $(y^{l,i} \mathbf{x}_{l,i}, y^{l,j} \mathbf{x}_{l,j})$  に変形される。任意の剛体変換の下で2点間の距離は不変であることから、変形後の2点間の距離は画像内枝に関連付けられた変換  $r_{l,i}^{l,j}$  を用いて以下のように書き直せる。

$$\begin{aligned} \|y^{l,i} \mathbf{x}_{l,i} - y^{l,j} \mathbf{x}_{l,j}\|_2^2 &= \left\| (y^{l,j})^{-1} (y^{l,i})^{-1} y^{l,i} \mathbf{x}_{l,i} - \mathbf{x}_{l,j} \right\|_2^2 \\ &= \|r_{l,i}^{l,j} \mathbf{x}_{l,i} - \mathbf{x}_{l,j}\|_2^2 \end{aligned} \quad (10)$$

画像の変形が小さいことの必要条件として、2点間の距離があまり変わらないことを要請することとし、その比率が1からどの程度離れているかを下式によって評価する。

$$\mathcal{L}_{\text{rigid}}(r_{l,i}^{l,j}) = \left( \frac{\|r_{l,i}^{l,j} \mathbf{x}_{l,i} - \mathbf{x}_{l,j}\|_2^2}{\|\mathbf{x}_{l,i} - \mathbf{x}_{l,j}\|_2^2} - 1 \right) \quad (11)$$

逆向きの枝に対する対称性は自明である。

#### 3.3.4 巡回路による制約

ある枝  $r_{m,j}^{l,i}$  に着目した際、節点  $\mathbf{x}_{l,i}$  から節点  $\mathbf{x}_{m,j}$  への別の経路を辿ったとしても、剛体変換の合成結果が  $r_{m,j}^{l,i}$  と同じになることを要請する。そのため、[6]と同様、位置合わせグラフ

上での経路に沿った剛体変換の合成を評価する．式 (4) から 2 つの枝の剛体変換の合成は下式となる．

$$r_{m,j}^{l,i} = r_{m,j}^{n,k} r_{n,k}^{l,i} \quad (12)$$

$\mathbf{x}_{l,i}$  から  $\mathbf{x}_{m,j}$  への経路の集合を  $\mathcal{P}_{m,j}^{l,i}$ , ある経路  $p_{m,j}^{l,i}$  に対し経路順に枝の変換を合成したものを  $\Pi(p_{m,j}^{l,i})$  と表記する．図 3(c) に具体例を示す．図には赤色で示した画像間枝  $r_{2,1}^{1,1}$  に対応する 2 つの異なる経路  $p_{2,1}^{1,1} = [r_{1,3}^{1,1}, r_{2,3}^{1,3}, r_{2,1}^{2,3}]$  (緑色) と  $p_{2,1}^{1,1'} = [r_{1,2}^{1,1}, r_{3,1}^{1,2}, r_{3,2}^{3,1}, r_{2,1}^{3,2}]$  (青色) を示している．この時, それぞれの経路に対して以下の式が成り立つ．

$$\Pi(p_{2,1}^{1,1}) = r_{2,1}^{2,3} r_{2,3}^{1,3} r_{1,3}^{1,1} \quad (13)$$

$$\Pi(p_{2,1}^{1,1'}) = r_{2,1}^{3,2} r_{3,2}^{3,1} r_{3,1}^{1,2} r_{1,2}^{1,1} \quad (14)$$

巡回路に対する計量として, ある枝の変換と別の経路に沿って合成した変換による変換先の距離を次式によって評価する．

$$\mathcal{L}_{\text{loop}}(r_{m,j}^{l,i}) = \sum_{p_{m,j}^{l,i} \in \mathcal{P}_{m,j}^{l,i}} d_{\mathbf{x}_{l,i}}(r_{m,j}^{l,i}, \Pi(p_{m,j}^{l,i})) \quad (15)$$

評価式は本質的に 3.3.2 節と同様, 逆向きの枝でも同じ値となり, 対称性が成り立つ．

### 3.4 最適化

グラフ上の枝集合  $\mathcal{E} = \mathcal{E}_{\text{inter}} \cup \mathcal{E}_{\text{intra}}$  に対し上述の計量を評価し, その総和を最小化する  $\{r\}$  を求める．この際, 巡回路についてはあまりに長い経路を含めると膨大な数になることから, 経路長  $|p_{m,j}^{l,i}|$  に上限値を設けた．また, 全ての計量で対称性が成り立つことから, 枝で接続された全ての節点間で一方向のみの評価とした．

$$\begin{aligned} \mathcal{L}_{\text{all}}(\mathcal{E}) &= \frac{\lambda_{\text{regist}}}{|\mathcal{E}_{\text{inter}}|} \sum_{r \in \mathcal{E}_{\text{inter}}} \mathcal{L}_{\text{regist}}(r) + \frac{\lambda_{\text{rigid}}}{|\mathcal{E}_{\text{intra}}|} \sum_{r \in \mathcal{E}_{\text{intra}}} \mathcal{L}_{\text{rigid}}(r) \\ &+ \frac{\lambda_{\text{loop}}}{|\mathcal{E}|} \sum_{r \in \mathcal{E}} \mathcal{L}_{\text{loop}}(r) \end{aligned} \quad (16)$$

ここで  $\lambda$  はそれぞれの計量に対する重みである．なお,  $\mathcal{L}_{\text{rigid}}(r)$  は比率 (無次元量) であるのに対し,  $\mathcal{L}_{\text{regist}}(r), \mathcal{L}_{\text{loop}}(r)$  は画像内での Euclid 距離である．後者の値が画像の解像度によって大きく変化しないよう,  $\mathbf{x}$  の値を画像の大きさに正規化した．

---

#### Algorithm 1 SE(2) を変数とした最適化

---

tbh

**Input:** 初期値  $\{r_0 \in \text{SE}(2)\}$ , 学習率  $\alpha \in \mathbb{R}$ , 誤差関数  $\mathcal{L}_{\text{all}}(\mathcal{E}) \in \mathbb{R}$

**Output:** 最適値  $r \in \text{SE}(2)$

```

for  $i = 1$  to  $\text{Iter}$  do
   $\mathbf{v} \leftarrow 0 \in \text{se}(2)$ 
   $L \leftarrow \mathcal{L}_{\text{all}}(\{\text{Exp}_{r_i}(\mathbf{v})\})$ 
   $\Delta \mathbf{v} \leftarrow -\alpha \frac{\partial L}{\partial \mathbf{v}}$ 
   $r_{i+1} \leftarrow \text{Exp}_{r_i}(\Delta \mathbf{v})$ 
end for

```

---

式 (16) を最小化する方法として, 今回は勾配法を用いることとし, 計算はすべて PyTorch によって実装した．本手法では

$\{r\}$  が最適化の対象となるが, これは SE(2) 上の多様体を成す．そのため,  $r$  における接平面上でのベクトル  $\mathbf{v} \in \text{se}(2)$  を変数とし, 勾配  $\frac{\partial \mathcal{L}_{\text{all}}(\mathcal{E})}{\partial \mathbf{v}}$  は PyTorch の自動微分機能を利用して求めた．また, 変数の更新には指数写像を用いた．単純な勾配法における変数更新のアルゴリズムを Algorithm 1 に示す．ただし, 実装では勾配法のアルゴリズムとして PyTorch に実装されている Adam を用いた．

### 3.5 最小全域木の構築

3.2 節で述べたように, 全ての節点に対する絶対変換  $\{y\}$  を定めるため, 位置合わせグラフから最小全域木を構築する．この際, 3.3.4 節で述べた巡回路に対する制約が全て満たされていれば, どのように枝を辿っても全節点の絶対変換は根とする節点の選択にしか依存しない．しかし実際には  $\mathcal{L}_{\text{loop}}(r) = 0$  はなっていないため, ここでは巡回路との整合性が取れた枝を優先的に選択しながら節点を辿ることとした．具体的には, 各枝に重みとして  $\mathcal{L}_{\text{loop}}(r)$  を設定し, 最小全域木を Kruskal 法によって構築した．

## 4. 評価実験

### 4.1 評価に用いたデータ

ある連続組織切片画像群 190 枚を用い, 実験を行った．各切片から近傍 5 枚の切片に対し, SuperGlue [12] によって特徴点対を取得した．k-means クラスタリングを施した後, OpenCV に実装された RANSAC-based universal framework (USAC) を用いて, 各クラスタ対で局所的剛体変換を求めた．この際,  $k=1-16$  として様々なクラスタを求め, 得られた特徴点対全体を最も精度よく位置合わせするような変形場をモデル化 [11] できる変換群を選択した．

さまざまな切片対に対して得られた局所的剛体変換群から位置合わせグラフを構築した．その結果, 節点数 10,098, 枝数 99,652 (画像間枝:89,554, 画像内枝:10,098) のグラフが得られた．また, 各画像間枝に対しては 6 本以下, 画像内枝に対しては 3 本以下の枝を経由して構成できる巡回路を全て求めた結果, 4,897,625 種類の巡回路が得られた．これらに対して先述の計量を求め, 各枝に関連付けられた剛体変換の最適化を行った．

最適化の初期値は全て恒等変換  $\mathbf{I}$ , 学習率  $\alpha = 0.05$  とし, 5,000 回繰り返した．ただし, 学習率については  $5 \times 10^{-5}$  から始め, 最初の 100 回の間は線形に増加するよう設定した．

### 4.2 重みと各計量の値の分布

本実験では  $\lambda$  をさまざまに設定し, それによる計量の分布を評価した．図 6 は, 最適化後の各枝における計量値のヒストグラムである．計量値の絶対的な指標として, 各ヒストグラムに赤線を示した．これは  $\mathcal{L}_{\text{loop}}(r), \mathcal{L}_{\text{regist}}(r)$  については画像サイズの 0.1% に相当する値であり, 各切片画像はおおよそ 2,000pix であったことから, おおよそ pix 程度に対応する．また,  $\mathcal{L}_{\text{rigid}}(r)$  については 1% の伸縮に相当する．結果から, 重みの設定のほとんどにおいて  $\mathcal{L}_{\text{loop}}(r)$  は十分小さな値に収束していることが見て取れる．また,  $\lambda_{\text{regist}}, \lambda_{\text{rigid}}$  の大小によって  $\mathcal{L}_{\text{regist}}(r), \mathcal{L}_{\text{rigid}}(r)$  の分布が大きく変わることが見て取れる．今回試行した中では,  $(\lambda_{\text{loop}}, \lambda_{\text{regist}}, \lambda_{\text{rigid}}) = (0.1, 0.09, 0.91)$  (以

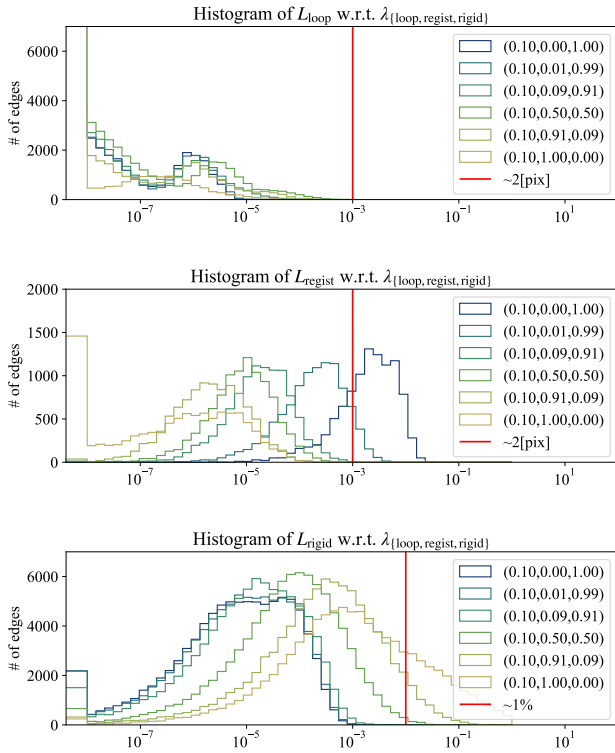


図 6: 位置合わせグラフの枝における計量の分布

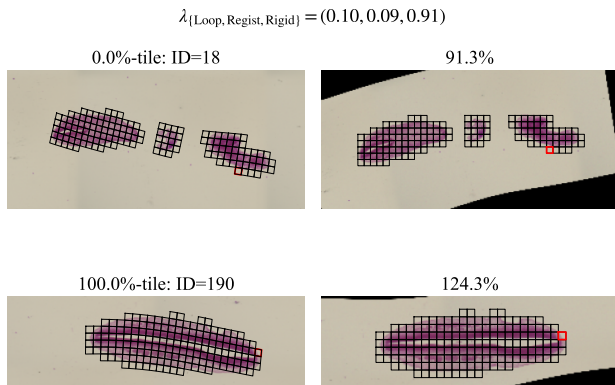


図 7: 非剛体変形の大きかった部分とその面積変化

降,  $\lambda_{\text{Best}}$ ) とした場合, ほとんどの計量が絶対的な指標を下回り, バランスの良い結果が得られていることが示唆された.

### 4.3 非剛体変形の評価

位置合わせグラフにおける最適化の残差によってある程度の結果は推測できるが, 画像位置合わせにおいては変形場のモデル化を経るため, 各画像の変形量を正確・詳細に知ることはできない. そこで, 各節点で推定された絶対変換から推定した変形場を基に, 以下の手順で変形量を評価した.

まず, 簡単な閾値処理によって画像内の切片領域を大まかに推定した. 変形後の切片領域を正方形の小領域群に分割し, 各領域が位置合わせ前にどのような四角形であったかを变形場から求めた (図 7). 変形前後での各小領域の面積の変化を比率によって評価した. 全ての切片画像で抽出された小領域群の面積変化のヒストグラムを図 8 に示す. 図 6 と同様,  $\lambda_{\text{rigid}}$  の値を大

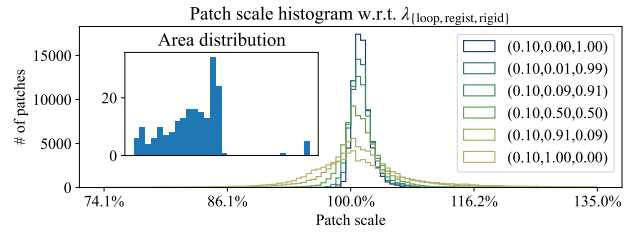


図 8: 非剛体位置合わせにおける小領域群の面積変化

きくすると面積変化が少なくなることが見て取れる. ただし, 各ヒストグラムは 100% を中心に分布するのではなく, 少し拡大する傾向があった. これは, 今回対象とした切片群で大きさの分布に偏りがあったことに起因すると推察される. 参考として, 閾値処理で抽出した切片領域の面積分布を同図内に示す<sup>3</sup>.

また, 各切片における小領域群の面積変化の分布を図 9 に示す. 画  $\lambda_{\text{rigid}}$  が小さい場合, 両端の切片画像に向かうにつれて変形が大きくなり, 変形が蓄積していることが分かる. 一方,  $\lambda_{\text{Best}}$  の設定では全切片において, 変形量がほぼ一定の幅で様に分布している. したがって, 提案手法によって変形が蓄積する問題が解決されていることが分かる. なお, 図 7 は  $\lambda_{\text{Best}}$  の設定において, 面積変化が最大となった小領域である.

### 4.4 3次元再構成結果

連続切片画像の位置合わせ結果を示すため, 画像の積層方向と垂直な方向での横断面を図 10 に示す. 横断面においても概ね滑らかな形状が現れており, 位置合わせがうまく行っていることが見て取れる. 一方で, 少し低周波な歪みが現れており, 大局的な歪みを抑えることはできていないことが窺える. 今回は近傍 5 枚の画像で位置合わせグラフを構築し最適化したため高周波な歪みは抑えられているが, 位置合わせの対象を広げていったとしても, 組織の構造の差が大きくなるため対応関係を構築することが難しくなることが予想され, これが本手法の限界であると考えられる.

## 5. まとめ

本稿では, 数百枚からなる連続組織切片画像からの 3 次元復元を目的として, 非剛体位置合わせにおいて変形が蓄積する問題を解決するため, 近傍画像の位置合わせ結果を考慮して最適化する手法を提案した. 非剛体位置合わせを実現するため, 位置合わせを行う画像対に対しては局所領域で剛体変換を推定し, 画像空間内における変形場の回帰モデルを推定するアプローチを取った. 各画像の局所領域を節点, 画像間での対応関係や画像内での近傍関係を枝として持つ位置合わせグラフを構成し, その上で剛体変換を対象とした全体最適化を行う手法を提案した. 位置合わせ・画像の剛性・巡回路に対する制約に基づいて剛体変換に対する計量を定義し, その重み付き和を最小化した. その結果, 適切な重みを設定することで, 変形を極力抑えた非剛体位置合わせが実現でき, 多数の切片画像を位置合わせする

(注 3): 大きい方にいくつか外れ値があるが, これは画像内の切片領域抽出に失敗したものである.

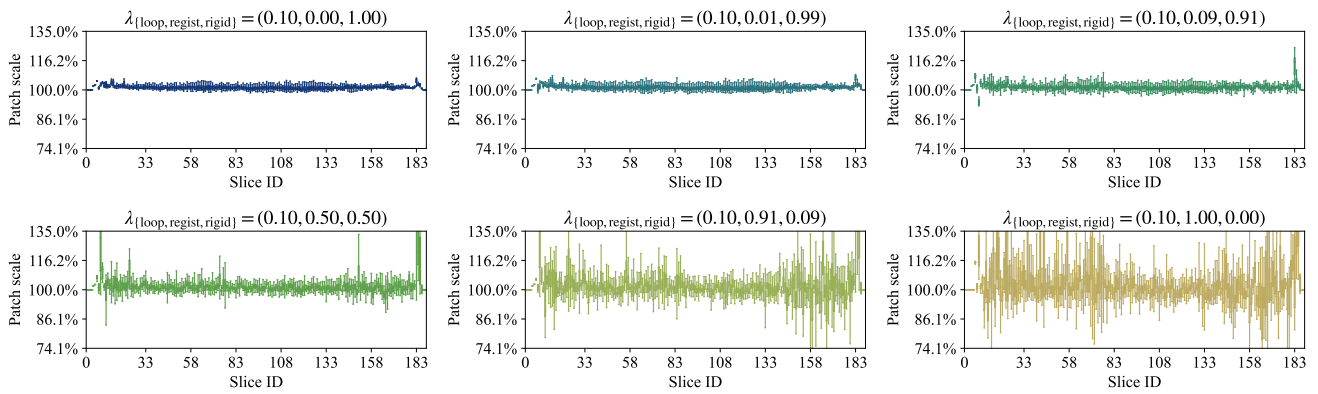


図 9: スライスごとでの局所領域の面積変化

$$\lambda_{\{loop,regist,rigid\}} = (0.10, 0.09, 0.91)$$

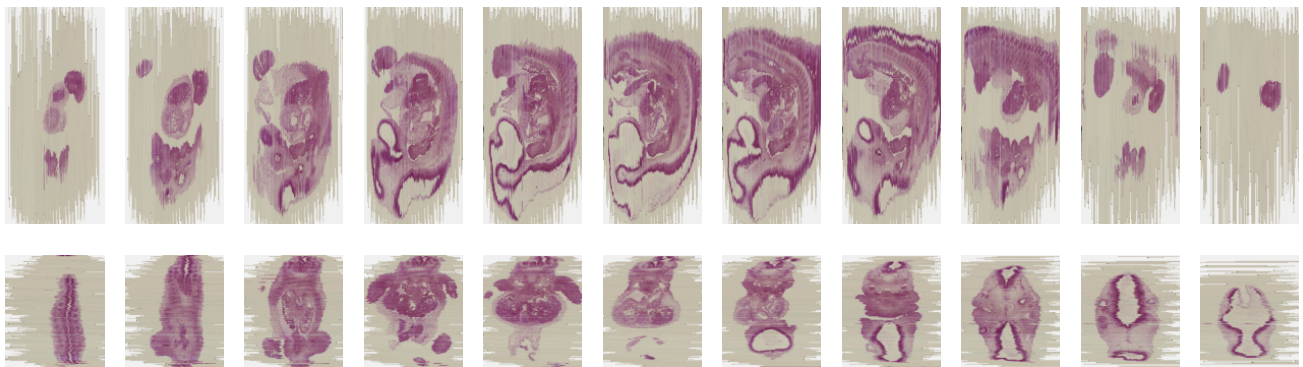


図 10: 3次元再構成結果の横断面

ことで発生する変形が蓄積する問題を抑えられることを定量的に示した。

**謝辞** 本研究は JST さきがけ JPMJPR2025 の支援を受けたものである。

## 文 献

- [1] Y. Yamaguchi and S. Yamada, "The kyoto collection of human embryos and fetuses: history and recent advancements in modern methods," *Cells Tissues Organs*, vol.205, no.5-6, pp.314–319, 2018.
- [2] A. Yoneyama, S. Yamada, and T. Takeda, "Fine biomedical imaging using x-ray phase-sensitive technique," *Advanced Biomedical Engineering*, eds. by G.D. Gargiulo and A. McEwan, chapter 7, IntechOpen, Rijeka, 2011. <https://doi.org/10.5772/20456>
- [3] C. Ceritoglu, L. Wang, L. Selemon, J. Csernansky, M. Miller, and J.T. Ratnanather, "Large deformation diffeomorphic metric mapping registration of reconstructed 3d histological section images and in vivo mr images," *Frontiers in Human Neuroscience*, vol.4, pp.1–11, 2010.
- [4] C.-W. Wang, E.B. Gosno, and Y.-S. Li, "Fully automatic and robust 3d registration of serial-section microscopic images," *Scientific reports*, vol.5, no.1, pp.1–14, 2015.
- [5] J. Hermann, K. Brehmer, V. Jankowski, M. Lellig, M. Hohl, F. Mahfoud, T. Speer, S.J. Schunk, T. Tschernig, H. Thiele, and J. Jankowski, "Registration of image modalities for analyses of tissue samples using 3d image modelling," *PROTEOMICS - Clinical Applications*, vol.15, no.1, p.1900143, 2021.
- [6] J. Pichat, M. Modat, T. Yousry, and S. Ourselin, "A multi-path approach to histology volume reconstruction," *2015 IEEE 12th International Symposium on Biomedical Imaging (ISBI)*, pp.1280–1283, 2015.
- [7] R. Casero, U. Siedlecka, E.S. Jones, L. Gruscheski, M. Gibb, J.E. Schneider, P. Kohl, and V. Grau, "Transformation diffusion reconstruction of three-dimensional histology volumes from two-dimensional image stacks," *Medical Image Analysis*, vol.38, pp.184–204, 2017.
- [8] T. Kajihara, T. Funatomi, H. Makishima, T. Aoto, H. Kubo, S. Yamada, and Y. Mukaigawa, "Non-rigid registration of serial section images by blending transforms for 3d reconstruction," *Pattern Recognition*, vol.96, no.106956, pp.1–12, 2019.
- [9] L. Kavan, S. Collins, J. Zára, and C. O'Sullivan, "Geometric skinning with approximate dual quaternion blending," *ACM Trans. Graph.*, vol.27, no.4, pp.1–23, 2008.
- [10] X. Pennec and V. Arsigny, "Exponential barycenters of the canonical cartan connection and invariant means on lie groups," pp.123–166, Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, 2013.
- [11] 船富卓哉, 山田重人, 藤村友貴, 榎田貴弘, 向川康博, "幾何変換のスパース回帰による変形場の表現," *情報処理学会研究報告コンピュータグラフィックスとビジュアル情報学 (CG)*, vol.2021-CG-184, no.21, pp.1–7, 2021.
- [12] P.-E. Sarlin, D. DeTone, T. Malisiewicz, and A. Rabinovich, "Super-glue: Learning feature matching with graph neural networks," *2020 IEEE/CVF Conference on Computer Vision and Pattern Recognition (CVPR)*, pp.4937–4946, 2020.