(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2019年10月31日(31.10.2019)

WIPO | PCT

(10) 国際公開番号
WO 2019/208703 A1

(51) 国際特許分類:
G01N 33/53 (2006.01)

(21) 国際出願番号： PCT/JP2019/017659

(22) 国際出願日： 2019年4月25日(25.04.2019)

(25) 国際出願の言語： 日本語

(26) 国際公開の言語： 日本語

(30) 優先権データ：
特願 2018-085540 2018年4月26日(26.04.2018) JP

(71) 出願人: 日本電気株式会社 (**NEC CORPORATION**) [JP/JP]; 〒1088001 東京都港区芝五丁目７番１号 Tokyo (JP). 国立研究開発法人国立がん研究センター (**NATIONAL CANCER CENTER**) [JP/JP]; 〒1040045 東京都中央区築地五丁目１番１号 Tokyo (JP).

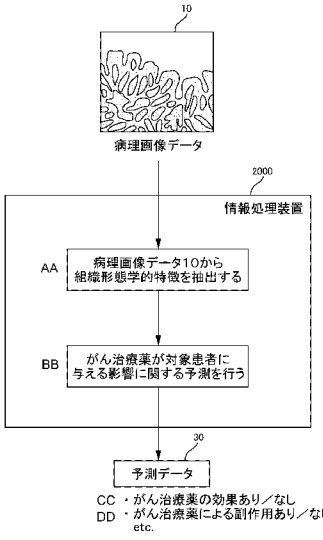
(72) 発明者: 喜友名 朝春 (**KIYUNA Tomoharu**); 〒1088001 東京都港区芝五丁目７番１号 日本電気株式会社内 Tokyo (JP). 吉原 慶子 (**YOSHIHARA Yoshiko**); 〒1088001 東京都港区芝五丁目７番１号 日本電気株式会社内 Tokyo (JP). 齊賀 弘泰 (**SAIGA Hiroyasu**); 〒1088001 東京都港区芝五丁目７番１号 日本電気株式会社内 Tokyo (JP). 元井 紀子 (**MOTOI Noriko**); 〒1040045 東京都中央区築地五丁目１番１号 国立研究開発法人国立がん研究センター内 Tokyo (JP). 吉田 裕 (**YOSHIDA Hiroshi**); 〒1040045 東京都中央区築地五丁目１番１号 国立研究開発法人国立がん研究センター内 Tokyo (JP). 大江 裕一郎 (**OHE Yuichiro**); 〒1040045 東京都中央区築地五丁目１番１号 国立研究開発法人国立がん研究センター内 Tokyo (JP). 河野 隆志 (**KOHNO Takashi**); 〒1040045 東京都中央区築地五丁目１番１号 国立研究開発法人国立がん研究センター内 Tokyo (JP).

(74) 代理人: 速水 進治 (**HAYAMI Shinji**); 〒1410031 東京都品川区西五反田７丁目９番２号 ＫＤＸ五反田ビル９階 Tokyo (JP).

(81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ,

(54) **Title:** INFORMATION PROCESSING DEVICE, CONTROL METHOD, AND PROGRAM

(54) 発明の名称： 情報処理装置、制御方法、及びプログラム



10 Pathological image data
30 Predictive data
2000 Information processing device
AA Extract histomorphological features from pathological image data 10
BB Perform prediction relating to influence of cancer drug on target patient
CC Presence/absence of effects of cancer drug
DD Presence/absence of side effects of cancer drug, etc.

(57) Abstract: Provided is an information processing device (2000) that extracts histomorphological features of tissue included in pathological image data (10). Furthermore, the information processing device (2000) generates predictive data (30) on the basis of the extracted histomorphological features. The predictive data (30) indicates one or more of a prediction relating to effects of a cancer drug on a target patient and a prediction relating to side effects of the cancer drug on the target patient.

(57) 要約：情報処理装置（２０００）は、病理画像データ（１０）に含まれる組織の組織形態学的特徴を抽出する。さらに情報処理装置（２０００）は、抽出した組織形態学的特徴に基づいて、予測データ（３０）を生成する。予測データ（３０）は、対象患者に対するがん治療薬の効果に関する予測、及び対象患者に対するがん治療薬の副作用に関する予測のいずれか１つ以上を示す。

WO 2019/208703 A1

［続葉有］

BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

一　国際調査報告（条約第21条(3)）

明　細　書

発明の名称 ： 情報処理装置、制御方法、及びプログラム

技術分野

[0001] 本発明は、病理画像の画像解析に関する。

背景技術

[0002] 人や動物の疾患を診断する方法の１つとして、病理画像を用いた病理診断が行われている。病理画像とは、人や動物の体の組織から作製した染色切片をカメラやデジタルスライドスキャナーで撮像することで得られる画像である。

[0003] そして、病理画像のデータ（以下、病理画像データ）を画像解析することで、疾患に関する情報などを得る技術が開発されている。例えば特許文献１は、病理画像データから細胞核に関する特徴量を算出し、算出した特徴量と評価関数に基づいて、疾患の予後の予測及び疾患の悪性度の予測を行う技術を開示している。その他にも例えば、特許文献２は、刺激に対する細胞の各構成要素の特徴量変化から、細胞内の構成要素間の相関を解析する技術を開示している。

先行技術文献

特許文献

[0004] 特許文献1：国際公開第２０１５／０４０９９０号
特許文献2：国際公開第２０１８／００３０６３号

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0005] 現状、病理画像データに対する画像解析は、前述した疾患の悪性度及び予後の予測、並びに刺激に対する細胞内の相関解析という限定的な目的で活用されている。本発明者は、病理画像データに対する画像解析をこれらの目的以外にも活用できることを見出した。本発明の目的の一つは、病理画像データに対する画像解析の新たな活用方法を提供することである。

課題を解決するための手段

[0006] 本発明の情報処理装置は、１）対象患者の病理画像データに含まれる組織の組織形態学的特徴を抽出する抽出部と、２）抽出した組織形態学的特徴を用いて、対象患者に対してがん治療薬が与える影響に関する予測を示す予測データを生成する生成部と、を有する。

[0007] 本発明の制御方法は、コンピュータによって実行される制御方法である。当該制御方法は、１）対象患者の病理画像データに含まれる組織の組織形態学的特徴を抽出する抽出ステップと、２）抽出した組織形態学的特徴を用いて、対象患者に対してがん治療薬が与える影響に関する予測を示す予測データを生成する生成ステップと、を有する。

[0008] 本発明のプログラムは、本発明の制御方法が有する各ステップをコンピュータに実行させる。

発明の効果

[0009] 本発明によれば、病理画像データに対する画像解析の新たな活用方法が提供される。

図面の簡単な説明

[0010] 上述した目的、およびその他の目的、特徴および利点は、以下に述べる好適な実施の形態、およびそれに付随する以下の図面によってさらに明らかになる。

[0011] [図1]実施形態１の情報処理装置の動作を概念的に例示する図である。

[図2]情報処理装置の機能構成を例示するブロック図である。

[図3]情報処理装置を実現するための計算機を例示する図である。

[図4]実施形態１の情報処理装置によって実行される処理の流れを例示するフローチャートである。

[図5]病理画像データから組織形態学的特徴を抽出する処理の流れを例示する図である。

[図6]予測データをテーブル形式で例示する図である。

発明を実施するための形態

[0012] 以下、本発明の実施の形態について、図面を用いて説明する。尚、すべての図面において、同様な構成要素には同様の符号を付し、適宜説明を省略する。また各ブロック図において、特に説明がない限り、各ブロックは、ハードウエア単位の構成ではなく機能単位の構成を表している。

[0013] ［実施形態１］

図１は、実施形態１の情報処理装置２０００の動作を概念的に例示する図である。なお、図１は、情報処理装置２０００の理解を容易にするためにその動作の一例を示しているにすぎず、情報処理装置２０００の機能を何ら限定するものではない。

[0014] 情報処理装置２０００は、病理画像データ１０について画像解析を行う。病理画像データ１０は、診断対象の人その他の動物（以下、対象患者）の体内の組織をカメラで撮像することで得られる画像データである。より具体的には、例えば、対象患者の体内から組織を採取し、採取した組織から切り出した組織切片を顕微鏡で拡大し、拡大された組織をカメラで撮像することで、病理画像データ１０を生成することができる。

[0015] 情報処理装置２０００は、病理画像データ１０に含まれる組織の組織形態学的特徴に基づいて、がん治療薬が対象患者に与える影響に関する予測を行う。具体的には、情報処理装置２０００は、病理画像データ１０に含まれる組織の組織形態学的特徴を抽出し、抽出した組織形態学的特徴に基づいて、予測データ３０を生成する。予測データ３０は、がん治療薬が対象患者に与える影響に関する予測を示す情報である。具体的には、予測データ３０は、対象患者に対するがん治療薬の効果に関する予測、及び対象患者に対するがん治療薬の副作用に関する予測のいずれか１つ以上を示す。

[0016] ＜作用・効果＞

本実施形態の情報処理装置２０００によれば、対象患者の病理画像データ１０を画像解析することで得られる組織形態学的特徴を用いて、がん治療薬が対象患者に与える影響に関する予測が得られる。よって、情報処理装置２

０００によれば、病理画像データを、病気の悪性度や予後の予測以外の新たな予測に活用することができる。

[0017] また、情報処理装置２０００を利用することにより、医師は、コンピュータによるがん治療薬の効果や副作用に関する予測を参照した上で、がん治療薬を対象患者に投与するかどうかを判断することができる。よって、がん治療薬を投与するか否かを、医師がより正確に判断することができるようになる。また、後述するように、情報処理装置２０００が、複数のがん治療薬それぞれについて効果や副作用に関する予測を行えば、医師は、どの種類のがん治療薬が対象患者に適しているのかを、より正確に判断することができるようになる。

[0018] このようにがん治療薬の投与についてより正確な判断ができるようになることには、がんが治る確率を高くすることができるという効果や、がん治療薬の副作用が発生する確率を低くすることができるという効果がある。また、がん治療薬の投与を行う前に、患者に対し、がん治療薬の効果や副作用についてより正確な説明をすることができるという効果もある。

[0019] 以下、本実施形態についてさらに詳細を述べる。

[0020] ＜機能構成の例＞

図２は、情報処理装置２０００の機能構成を例示するブロック図である。情報処理装置２０００は、抽出部２０２０及び生成部２０４０を有する。抽出部２０２０は、対象患者の病理画像データ１０に含まれる組織の組織形態学的特徴を抽出する。生成部２０４０は、抽出した組織形態学的特徴を用いて、予測データ３０を生成する。

[0021] ＜情報処理装置２０００のハードウエア構成の例＞

情報処理装置２０００の各機能構成部は、各機能構成部を実現するハードウエア（例：ハードワイヤードされた電子回路など）で実現されてもよいし、ハードウエアとソフトウエアとの組み合わせ（例：電子回路とそれを制御するプログラムの組み合わせなど）で実現されてもよい。以下、情報処理装置２０００の各機能構成部がハードウエアとソフトウエアとの組み合わせで

実現される場合について、さらに説明する。

[0022] 図３は、情報処理装置２０００を実現するための計算機１０００を例示する図である。計算機１０００は、任意の種類の計算機である。例えば計算機１０００は、Personal Computer（PC）、サーバマシン、タブレット端末、又はスマートフォンなどである。計算機１０００は、情報処理装置２０００を実現するために設計された専用の計算機であってもよいし、汎用の計算機であってもよい。

[0023] プロセッサ１０４０は、CPU（Central Processing Unit）、GPU（Graphics Processing Unit）、FPGA（Field－Programmable Gate Array）などの種々のプロセッサである。メモリ１０６０は、RAM（Random Access Memory）などを用いて実現される主記憶装置である。ストレージデバイス１０８０は、ハードディスク、SSD（Solid State Drive）、メモリカード、又は ROM（Read Only Memory）などを用いて実現される補助記憶装置である。

[0024] 入出力インタフェース１１００は、計算機１０００と入出力デバイスとを接続するためのインタフェースである。例えば入出力インタフェース１１００には、キーボードなどの入力装置や、ディスプレイ装置などの出力装置が接続される。ネットワークインタフェース１１２０は、計算機１０００を通信網に接続するためのインタフェースである。この通信網は、例えば LAN（Local Area Network）や WAN（Wide Area Network）である。ネットワークインタフェース１１２０が通信網に接続する方法は、無線接続であってもよいし、有線接続であってもよい。

[0025] ストレージデバイス１０８０は、情報処理装置２０００の各機能構成部を実現するプログラムモジュールを記憶している。プロセッサ１０４０は、これら各プログラムモジュールをメモリ１０６０に読み出して実行することで、各プログラムモジュールに対応する機能を実現する。

[0026] ＜処理の流れ＞

図４は、実施形態１の情報処理装置２０００によって実行される処理の流れを例示するフローチャートである。抽出部２０２０は、病理画像データ１

０を取得する（Ｓ１０２）。抽出部２０２０は、病理画像データ１０に含まれる組織の組織形態学的特徴を抽出する（Ｓ１０４）。生成部２０４０は、抽出した組織形態学的特徴を用いて予測データ３０を生成する（Ｓ１０６）。

[0027] 情報処理装置２０００が図４に示す一連の処理を実行するタイミングは様々である。例えば情報処理装置２０００は、処理の実行を指示するユーザ操作が行われたことに応じて、一連の処理を実行する。例えばユーザは、記憶装置に記憶されている病理画像データ１０の中から１つを選択する操作を行う。その結果、情報処理装置２０００は、選択された病理画像データ１０を対象として予測データ３０の生成を行う。その他にも例えば、情報処理装置２０００は、外部の装置から病理画像データ１０を受信したことに応じて、図４に示す一連の処理を実行してもよい。例えば病理画像データ１０は、病理画像データ１０を生成したカメラから送信される。

[0028] ＜がん治療薬について＞

予測の対象とするがん治療薬は、がんの治療に用いられる任意の薬である。例えばがん治療薬は、免疫チェックポイント阻害剤である。その他にも例えば、がん治療薬は、抗がん剤などでもよい。

[0029] ＜がんの種類について＞

情報処理装置２０００は、がんの種類を特定せずにがん治療薬の効果を予測してもよいし、特定の種類のがんについてがん治療薬の効果を予測してもよい。例えば情報処理装置２０００は、肺がんやメラノーマを対象として、がん治療薬の効果を予測する。情報処理装置２０００が効果を予測できるがんの種類は、これらの種類に限定されない。

[0030] ＜病理画像データ１０の取得：Ｓ１０２＞

情報処理装置２０００は、病理画像データ１０を取得する（Ｓ１０２）。病理画像データ１０は、カメラによって生成された画像データそのものであってもよいし、カメラによって生成された画像データを加工したものであってもよい。後者の場合、例えば病理画像データ１０は、カメラによって生成

された画像データに対し、不要な画像領域を削除する画像処理（トリミング）や、組織形態学的特徴の抽出を容易にするための色調補正などを施すことで生成される。これらの画像処理は、情報処理装置２０００によって行われてもよいし、情報処理装置２０００以外の装置によって行われてもよい。

[0031] 病理画像データ１０を生成する際、組織形態学的特徴の抽出対象である物質の画像解析が容易になるように、組織切片が所定の方法で染色される。組織形態学的特徴の抽出対象となる物質は、例えば後述するように、PD-L1、免疫細胞、又は腫瘍細胞などである。PD-L1 や免疫細胞について組織形態学的特徴を抽出する場合には、例えば、組織切片に対して免疫組織染色(IHC: Immunohistochemistry）が施される。また、腫瘍細胞について組織形態学的特徴を抽出する場合には、例えば、組織切片に対してヘマトキシリン・エオシン（HE）染色が施される。なお、PD-L1 に関する組織形態学的特徴を抽出するために行う IHC 染色と、免疫細胞に関する組織形態学的特徴を抽出するために行う IHC 染色は、それぞれ異なる抗体を用いて行われる。

[0032] ここで、複数の種類の物質から組織形態学的特徴を抽出するとする。この場合、対象患者から採取した複数の組織切片をそれぞれ異なる方法で染色することで、組織形態学的特徴を抽出する物質ごとに病理画像データ１０を生成する。この際、これら複数の組織切片は、ひとかたまりの組織から複数の切片を切り出すことで生成されることが好ましい。こうすることで、略同一の組織構造を表す複数の病理画像データ１０を得ることができる。

[0033] 情報処理装置２０００が病理画像データ１０を取得する方法は任意である。例えば情報処理装置２０００は、病理画像データ１０が記憶されている記憶装置にアクセスすることで、病理画像データ１０を取得する。病理画像データ１０が記憶されている記憶装置は、病理画像データ１０を生成するカメラの内部に設けられていてもよいし、そのカメラの外部に設けられていてもよい。その他にも例えば、情報処理装置２０００は、カメラから送信される病理画像データ１０を受信することで、病理画像データ１０を取得してもよい。

[0034] ＜組織形態学的特徴の抽出：Ｓ１０４＞

抽出部２０２０は、病理画像データ１０に含まれる組織の組織形態学的特徴を抽出する（Ｓ１０４）。抽出される組織形態学的特徴は、組織を構成する細胞やタンパク質などの物質の形状や分布などに関する画像特徴である。以下、どの物質について組織形態学的特徴を抽出するか、及びその物質についてどのような組織形態学的特徴を抽出するかについて、具体例を挙げて説明する。

[0035] ＜＜PD-L1 に関する組織形態学的特徴＞＞

PD-L1 は、腫瘍細胞などに発現する分子であり、免疫細胞の PD-1 分子と結合することで、免疫細胞の活動を抑制する。よって、PD-L1 が多く発現していると、免疫細胞の活動が大きく抑制されてしまうこととなる。このことから、PD-L1 は、がんの治癒に密接に関連している物質であるといえる。そのため、PD-L1 に関する組織形態学的特徴とがん治療薬が対象患者に与える影響との間には、相関があると考えられる。特に、免疫チェックポイント阻害剤の効果は、PD-L1 に関する組織形態学的特徴との相関が大きいと考えられる。なぜなら、免疫チェックポイント阻害剤は、免疫細胞の PD-1 に代わって腫瘍細胞の PD-L1 と結合することにより、免疫細胞の活動が抑制されないようにする薬剤であるためである。

[0036] そこで例えば、抽出部２０２０は、病理画像データ１０に含まれる PD-L1 の組織形態学的特徴を抽出する。例えば抽出部２０２０は、陽性率、PD-L1 が腫瘍細胞をどの程度囲っているかを表す指標値（腫瘍細胞に対する PD-L1 の全周性）、PD-L1 が染色されている度合い（PD-L1 の染色強度）、及び PD-L1 が発現している腫瘍細胞の大きさのいずれか１つ以上を、組織形態学的特徴として抽出する。

[0037] 陽性率とは、全評価対象に対し、染色対象分子の発現が陽性である細胞の割合である。例えばPD-L1については、「対象腫瘍細胞の細胞膜における染色性を評価の対象とし、tumor proportion score（TPS, 全腫瘍細胞に対して PD-L1 陽性細胞が占める割合）を指標として用いる。染色強度や細胞膜の染色

が部分的か全周性かに関わらず、わずかでも染色されていれば陽性と判定する」と定められている。そこで例えば、PD-L1 の陽性率は、腫瘍細胞の総数を分母とし、PD-L1 が発現している腫瘍細胞の個数を分子とした割合として算出する。

[0038] 腫瘍細胞に対する PD-L1 の全周性は、例えば、腫瘍細胞の細胞膜において染色されている部分の長さの合計と、その細胞膜全体の長さとの比率で表される。PD-L1 の染色強度は、例えば、病理画像データ１０において PD-L1 を表す画素の輝度の統計値（例えば平均値）と、基準の輝度との比率で表される。PD-L1 を表す画素とは、病理画像データ１０において染色されている部分を表す画素である。基準の輝度とは、最も強く染色された場合における PD-L1 の輝度である。PD-L1 が発現している腫瘍細胞の大きさは、例えば、その腫瘍細胞の細胞核の中心と、その腫瘍細胞の細胞膜との間の距離で表される。

[0039] なお、腫瘍細胞に対する PD-L1 の全周性やPD-L1 が発現している腫瘍細胞の大きさを算出するためには、病理画像データ１０から腫瘍細胞を検出する必要がある。病理画像データ１０から腫瘍細胞を検出する方法については後述する。

[0040] 腫瘍細胞に対する PD-L1 の全周性や、PD-L1 が発現している腫瘍細胞の大きさは、複数の腫瘍細胞について算出される。例えば抽出部２０２０は、複数の腫瘍細胞について算出されたこれらの指標値の統計値を、PD-L1 に関する組織形態学的特徴として抽出する。例えば抽出部２０２０は、複数の腫瘍細胞について PD-L1 の全周性を算出し、算出した複数の値の統計値（例えば平均値）を、病理画像データ１０から抽出された PD-L1 の全周性とする。腫瘍細胞の大きさについても同様である。なお、全周性等の指標値は、検出された全ての腫瘍細胞について算出されてもよいし、検出された腫瘍細胞のうちの一部について算出されてもよい。

[0041] ＜＜免疫細胞に関する組織形態学的特徴＞＞

免疫細胞（特に、CD4 陽性 T 細胞や CD8 陽性 T 細胞）は、腫瘍細胞を排

除する機能を持つため、がんの治癒に密接に関連している物質であるといえる。そのため、これらの免疫細胞に関する組織形態学的特徴とがん治療薬が対象患者に与える影響との間には、相関があると考えられる。

[0042] そこで例えば、抽出部２０２０は、病理画像データ１０に含まれる免疫細胞（例えば、CD4 陽性 T 細胞及び CD8 陽性 T 細胞のいずれか一方又は双方）についての組織形態学的特徴を抽出する。例えば抽出部２０２０は、陽性率、免疫細胞が染色されている度合い（免疫細胞の染色強度）、免疫細胞の大きさ、免疫細胞の分布のいずれか１つ以上を、組織形態学的特徴として抽出する。

[0043] 免疫細胞の陽性率は、例えば PD-L1 の陽性率と同様に、細胞数に基づく割合として算出することができる。その他にも例えば、免疫細胞の陽性率は、腫瘍組織面積を分母とし、免疫細胞の占める面積を分子とした割合として算出してもよい。

[0044] 免疫細胞の染色強度及び大きさの表し方はそれぞれ、PD-L1 の染色強度及び大きさの表し方と同様である。

[0045] 免疫細胞の大きさは、複数の免疫細胞について算出される。この点、抽出部２０２０は、免疫細胞の大きさを表す組織形態学的特徴を、PD-L1 が発現している複数の腫瘍細胞について算出された腫瘍細胞の大きさを表す組織形態学的特徴と同様に抽出する。

[0046] 免疫細胞の分布は、病理画像データ１０における免疫細胞の位置の分布を表す指標である。例えば、免疫細胞の分布は、免疫細胞が病理画像データ１０の全体にばらけている度合いを表す。例えばこの場合、抽出部２０２０は、病理画像データ１０の画像領域を複数の部分領域に分割し、各部分領域に含まれる免疫細胞の個数をカウントする。こうすることで、各部分領域に含まれる免疫細胞の個数を表すヒストグラムを得ることができ、このヒストグラムによって免疫細胞の分布が表される。

[0047] その他にも例えば、免疫細胞の分布は、免疫細胞と腫瘍細胞との位置関係で定まる分布であってもよい。例えばこの場合、免疫細胞の分布は、免疫細

胞の総数を分母とし、腫瘍細胞の中に位置する免疫細胞の個数を分子とした割合として算出される。このように免疫細胞の分布の算出に腫瘍細胞に関する情報を利用する場合、抽出部２０２０は、病理画像データ１０から腫瘍細胞の検出を行う。

[0048] ＜＜腫瘍細胞に関する組織形態学的特徴＞＞

がん治療薬は、直接的又は間接的に腫瘍細胞を排除する薬剤である。そのため、腫瘍細胞に関する種々の情報は、がん治療薬の効果や副作用に大きく関係すると考えられる。よって、腫瘍細胞に関する組織形態学的特徴は、がん治療薬が対象患者に与える影響と相関が大きいと言える。

[0049] そこで例えば、抽出部２０２０は、病理画像データ１０に含まれる１つ以上の腫瘍細胞の細胞核について、組織形態学的特徴を抽出する。例えば抽出部２０２０は、腫瘍細胞の細胞核について、面積、周囲長、円形度合い（真円に近い度合い）、輪郭の複雑度合い、テクスチャに関する指標値、長径、短径、密度、及び細胞核の面積と細胞核の外接矩形の面積との比率のいずれか１つ以上を、組織形態学的特徴として抽出する。細胞核のテクスチャに関する指標値とは、例えば、角二次モーメント、コントラスト、一様性、又はエントロピーである。なお、上述した細胞核に関する組織形態学的特徴を画像データから抽出する技術には、既存の技術を利用することができる。

[0050] ＜＜腫瘍細胞の検出＞＞

前述したように、抽出部２０２０は、組織形態学的特徴を抽出するために、病理画像データ１０から腫瘍細胞を検出する。病理画像データ１０から腫瘍細胞を検出する技術には、既存の技術を利用することができる。例えば、ニューラルネットワークなどで実現される検出器を、画像データから腫瘍細胞を検出するように学習させておく。こうすることで、病理画像データ１０から腫瘍細胞を検出する検出器を構成することができる。抽出部２０２０は、この検出器に対して病理画像データ１０を入力することで、病理画像データ１０から腫瘍細胞を検出する。

[0051] ここで、IHC 染色された組織切片よりも、HE 染色された組織切片の方が、

腫瘍細胞を検出しやすい。そこで抽出部２０２０は、腫瘍細胞の検出を HE 染色された組織切片の画像データを用いて行うことが好適である。例えば前述した様に、対象患者から採取したひとかたまりの組織から複数の組織切片を切り出すことで、それぞれ異なる方法で染色された組織切片の病理画像データ１０を生成するとする。この場合、複数の病理画像データ１０にはいずれも、略同一の構造の組織が含まれている。

[0052] そこでまず、抽出部２０２０は、HE 染色された組織切片の病理画像データ１０を画像解析することで、腫瘍細胞を検出する。そして抽出部２０２０は、HE 染色された組織切片の病理画像データ１０から検出された腫瘍細胞が、同一の大きさ及び位置で、他の方法で染色された病理画像データ１０にも存在するとみなして、各病理画像データ１０から組織形態学的特徴の抽出を行う。

[0053] ＜＜ROI (Region of Interest) の抽出＞＞

抽出部２０２０は、病理画像データ１０全体から組織形態学的特徴を抽出してもよいし、病理画像データ１０の一部の画像領域から組織形態学的特徴を抽出してもよい。以下、この「一部の画像領域」を ROI と呼ぶ。１つの病理画像データ１０から抽出される ROI は、１つであってもよいし、複数であってもよい。

[0054] 病理画像データ１０から ROI を抽出する方法は様々である。例えば抽出部２０２０は、ROI を指定するユーザ操作を受け付ける。その他にも例えば、抽出部２０２０は、病理画像データ１０の中から自動的に ROI を抽出する。以下、自動的に ROI を抽出する方法について説明する。

[0055] まず抽出部２０２０は、病理画像データ１０を画像処理することで、細胞核の中心が強調された画像データを生成する。細胞核の中心の強調は、例えば、病理画像データ１０をグレースケール化することで得られる画像データに対し、細胞核と同程度の半径を持つリングフィルタを適用することで実現できる。なお、病理画像データ１０をグレースケール化することで得られる画像データの代わりに、病理画像データ１０を構成する G（緑）チャネルを

反転することで得られる画像データを利用してもよい。

[0056] さらに抽出部２０２０は、細胞核の中心が強調された画像データについて、輝度値のピークを探索することで、各細胞核の中心位置を特定する。そして抽出部２０２０は、所定の形状及びサイズを持ち、なおかつ中心位置が細胞核の中心位置である画像領域を、ROI として抽出する。こうすることで、１つの細胞核につき１つの ROI が抽出される。

[0057] ただし、この方法では、ROI 同士の重なりが大きくなることが多いと考えられる。そこで抽出部２０２０は、ROI の重なりを調整することで ROI を削減する（すなわち、ROI の間引きを行う）ことが好適である。ROI の間引きは、例えば以下のように実現できる。

[0058] まず抽出部２０２０は、各 ROI について、その中心から所定半径 d の画像領域内に存在する細胞核をカウントし、カウントした細胞核の数で ROI を順序づける。抽出部２０２０は、細胞核のカウント数が最大である ROI を、削除しない ROI として特定する。抽出部２０２０は、特定された ROI の中心から所定半径 R の画像領域内に中心を持つ ROI を削除する。これにより、削除しない ROI の近傍に存在する ROI が削除されるため、ROI 同士の重なりが減る。

[0059] さらに抽出部２０２０は、残った ROI（削除しない ROI として特定されたものを除く）のうち、細胞核のカウント数が最大である ROI を、削除しない ROI として特定し、この ROI の中心から所定半径 R の画像領域内に中心を持つ ROI を削除する。以下、抽出部２０２０は、同様の処理を、残った ROI の全てが削除しない ROI となるまで繰り返す。

[0060] なお、前述した様に、対象患者から採取したひとかたまりの組織から複数の組織切片を切り出すことで、それぞれ異なる方法で染色された組織切片の病理画像データ１０を生成するとする。この場合、抽出部２０２０は、これら複数の病理画像データ１０について、同一の位置及び大きさの ROI を抽出するようにしてもよい。具体的には、まず抽出部２０２０は、複数の病理画像データ１０のうちの１つについて、ユーザ操作や所定の基準に基づき、ROI

を抽出する。その後、抽出部２０２０は、同じ ROI を他の病理画像データ１０からも抽出する。こうすることで、ROI の抽出に要する時間や計算機資源を削減することができる。

[0061] ＜＜組織形態学的特徴を抽出する処理の流れの一例＞＞

前述した腫瘍細胞の検出や ROI の抽出を考慮すると、病理画像データ１０から組織形態学的特徴を抽出する処理の流れは、例えば図５のようになる。図５は、病理画像データ１０から組織形態学的特徴を抽出する処理の流れを例示する図である。

[0062] 抽出部２０２０は、病理画像データ１０から ROI を抽出する（Ｓ２０２）。抽出部２０２０は、ROI から腫瘍細胞を検出する（Ｓ２０４）。抽出部２０２０は、腫瘍細胞の検出結果を用いて、ROI から組織形態学的特徴を抽出する（Ｓ２０６）。

[0063] ＜予測データ３０の生成：Ｓ１０６＞

生成部２０４０は、抽出部２０２０によって抽出された組織形態学的特徴を用いて、予測データ３０を生成する（Ｓ１０６）。予測データ３０の生成に利用される組織形態学的特徴は、１つであってもよいし、複数であってもよい。また、複数の組織形態学的特徴を利用する場合、１つの病理画像データ１０から抽出された組織形態学的特徴を利用してもよいし、複数の病理画像データ１０から抽出された組織形態学的特徴を利用してもよい。例えば、前者の場合、PL-D1 に関する複数の組織形態学的特徴を利用する。一方、後者の場合、例えば、PL-D1 に関する１つ以上の組織形態学的特徴と、免疫細胞に関する１つ以上の組織形態学的特徴とを利用する。

[0064] 予測データ３０は、対象患者に対するがん治療薬の効果に関する予測、及び対象患者に対するがん治療薬の副作用に関する予測のいずれか１つ以上を示す。以下、それぞれについて説明する。

[0065] ＜＜がん治療薬の効果に関する予測＞＞

がん治療薬の効果に関する予測データ３０は、がん治療薬が対象患者に対して効果を発揮するか否か（「効果あり」及び「効果なし」のいずれか一方

）、がん治療薬が対象患者に対して効果を発揮する確率、又はがん治療薬が対象患者に対して発揮する効果の大きさなどを示す。

[0066] 組織形態学的特徴を用いてこれらの予測を行う方法は様々である。例えば、対象患者に対するがん治療薬の効果の予測を出力するように学習された予測モデルを利用する。予測モデルには、ニューラルネットワーク、SVM（サポートベクトルマシン）、又は決定木などの種々のモデルを採用できる。生成部２０４０は、抽出部２０２０によって抽出された組織形態学的特徴を予測モデルに入力する。その結果、予測モデルから、がん治療薬の効果に関する予測を表すデータが出力される。

[0067] がん治療薬が対象患者に対して効果を発揮するか否かを示す予測データ３０を生成する場合、予測モデルは、組織形態学的特徴が入力されたことに応じ、がん治療薬が対象患者に対して効果を発揮するか否かを表すデータを出力する。例えば、効果を発揮すると予測される場合には予測モデルから１が出力され、効果を発揮しないと予測される場合には予測モデルから０が出力される。がん治療薬が対象患者に対して効果を発揮する確率を示す予測データ３０を生成する場合、予測モデルは、組織形態学的特徴が入力されたことに応じ、がん治療薬が対象患者に対して効果を発揮する確率を出力する。がん治療薬が対象患者に対して発揮する効果の大きさを示す予測データ３０を生成する場合、予測モデルは、組織形態学的特徴が入力されたことに応じ、がん治療薬が対象患者に対して発揮する効果の大きさを表すデータを出力する。がん治療薬の効果の大きさは、例えば、所定数の段階の評価（例えば５段階評価）のうちのいずれか１つで表される。

[0068] 予測モデルの学習は、教師データを利用して行われる。例えば教師データは、医師が実際に患者にがん治療薬を投与し、その後の患者の状態を診断することで生成される。具体的には、教師データは、（１）患者の組織切片の画像データから抽出された組織形態学的特徴と、（２）その患者にがん治療薬を投与した後の患者の状態を表すデータ（以下、結果データ）との組み合わせである。

[0069] がん治療薬が対象患者に対して効果を発揮するか否かの予測、又はがん治療薬が対象患者に対して効果を発揮する確率の予測を行う場合、結果データは、がん治療薬を患者に投与した後、その効果が発揮されたか否かを表すデータ（例えば、効果が発揮された場合には１、効果が現れなかった場合には０）である。がん治療薬が対象患者に対して発揮する効果の大きさの予測を行う場合、結果データは、がん治療薬を患者に投与した後、その効果がどの程度大きかったかを表すデータである。がん治療薬の効果の大きさは、例えば、患者の診断を行った医師が所定数の段階の評価の中から１つを選択することで決められる。

[0070] 効果を予測するがん治療薬が複数種類ある場合、がん治療薬の種類ごとに予測モデルを用意しておく。例えば、がん治療薬Ａに関する予測を行う予測モデルの学習には、がん治療薬Ａを投与した患者について生成した教師データを利用し、がん治療薬Ｂに関する予測を行う予測モデルの学習には、がん治療薬Ｂを投与した患者について生成した教師データを利用する。生成部２０４０は、抽出部２０２０によって抽出された組織形態学的特徴を各予測モデルに入力することにより、がん治療薬ごとに対象患者についての予測データ３０を生成する。

[0071] ＜＜副作用に関する予測＞＞

がん治療薬の副作用に関する予測を示す予測データ３０は、例えば、対象患者に対するがん治療薬の投与によって副作用が発生するか否か（「発生する」及び「発生しない」のいずれか一方）、対象患者に対するがん治療薬の投与によって副作用が発生する確率、又は対象患者に対するがん治療薬の投与によって発生する副作用の大きさを示す。がん治療薬の副作用に関する予測を示す予測データ３０は、がん治療薬の効果に関する予測を示す予測データ３０と同様の方法で生成することができる。例えば、がん治療薬が対象患者に与える副作用に関する予測を出力するように学習された予測モデルを利用する。生成部２０４０は、抽出部２０２０によって抽出された組織形態学的特徴を予測モデルに入力することでがん治療薬の副作用に関する予測を得

て、その予測を示す予測データ３０を生成する。

[0072] がん治療薬の副作用に関する予測を出力する予測モデルの学習に利用する教師データは、例えば、がん治療薬の効果に関する予測を出力する予測モデルの学習に利用する教師データと同様に、医師が実際に患者にがん治療薬を投与し、その後の患者の状態を診断することで生成できる。

[0073] 副作用を予測するがん治療薬が複数種類ある場合、がん治療薬の種類ごとに予測モデルを用意しておく。生成部２０４０は、抽出部２０２０によって抽出された組織形態学的特徴を各予測モデルに入力することにより、がん治療薬ごとの副作用を対象患者について予測した予測データ３０を生成する。

[0074] また、副作用の種類が複数存在することもある。この場合、生成部２０４０は、副作用の種類を区別して予測データ３０を生成してもよい。すなわち、生成部２０４０は、副作用の種類ごとに予測データ３０を生成してもよい。この場合、副作用の種類ごとに予測モデルを用意しておく。生成部２０４０は、抽出部２０２０によって抽出された組織形態学的特徴を各予測モデルに入力することにより、各副作用を対象患者について予測した予測データ３０を生成する。

[0075] さらに、副作用を予測するがん治療薬が複数種類ある場合には、「がん治療薬の種類、副作用の種類」の組み合わせごとに予測モデルを用意しておく。

[0076] ＜＜予測に利用する組織形態学的特徴について＞＞

予測に利用する１つ以上の組織形態学的特徴は、情報処理装置２０００が自動的に決定してもよし、情報処理装置２０００のユーザ（例えば医師）が手動で決定してもよい。例えば、予測モデルとしてディープニューラルネットワークを利用する場合（すなわち、深層学習を利用して予測データ３０を生成する場合）、教師データを利用した予測モデルの学習の結果として、複数の組織形態学的特徴の中から、予測に有用な組織形態学的特徴が自動的に決定される。

[0077] 一方、利用する組織形態学的特徴を手動で決定する場合、例えば医師等の

ユーザが予測に有用な組織形態学的特徴を１つ以上決定し、決定した組織形態学的特徴を利用して予測データ３０の生成を行うように予測モデルを生成する。この場合、必ずしも機械学習によって予測モデルを生成する必要はなく、ユーザが予測モデルの生成（すなわち、予測モデルに設定するパラメータの決定）を行ってもよい。

[0078] ＜＜予測対象とするがん治療薬や副作用の種類について＞＞

予測データ３０は、１つ以上の種類のがん治療薬について生成される。情報処理装置２０００は、予め所定の種類のがん治療薬について予測データ３０を生成するように構成されていてもよいし、予測対象とするがん治療薬の種類を特定し、特定した種類のがん治療薬について予測データ３０を生成してもよい。後者の場合、例えば情報処理装置２０００は、予測対象とするがん治療薬の種類を指定する入力操作を受け付ける。この場合、情報処理装置２０００は、指定された種類のがん治療薬について、予測データ３０を生成する。その他にも例えば、予測対象とするがん治療薬の種類を示す情報を記憶装置に記憶させておいてもよい。この場合、情報処理装置２０００は、この記憶装置から情報を読み出すことで、予測対象とするがん治療薬の種類を特定する。

[0079] がん治療薬の効果は、がんの種類を特定せずに予測されてもよいし、特定の種類のがんについて予測されてもよい。後者の場合、情報処理装置２０００は、予め所定の種類のがんについて予測データ３０を生成するように構成されていてもよいし、予測対象とするがんの種類を特定し、特定した種類のがんについて予測データ３０を生成してもよい。予測対象とするがんの種類を特定する方法は、予測対象とするがん治療薬の種類を特定する方法と同様である。

[0080] 副作用の種類が複数ある場合、予測データ３０は、１つ以上の種類の副作用について生成される。情報処理装置２０００は、予め所定の種類の副作用について予測データ３０を生成するように構成されていてもよいし、予測対象とする副作用の種類を特定し、特定した種類の副作用について予測データ

３０を生成してもよい。予測対象とする副作用を特定する方法は、予測対象とするがん治療薬を特定する方法と同様である。

[0081] ＜予測データ３０の出力＞

生成部２０４０は、生成した予測データ３０を何らかの形で出力する。例えば生成部２０４０は、予測データ３０を記憶装置に記憶させる。その他にも例えば、生成部２０４０は、予測データ３０をディスプレイ装置に表示させてもよい。

[0082] 図６は、予測データ３０をテーブル形式で例示する図である。テーブル２００は、がん治療薬の効果に関する予測を示す予測データ３０を例示している。一方、テーブル３００は、がん治療薬の副作用に関する予測を示す予測データ３０を例示している。

[0083] テーブル２００は、患者識別子２０２、がんの種類２０４、薬剤２０６及び予測２０８という列を有する。患者識別子２０２は、対象患者に割り当てられた識別子である。がんの種類２０４は、予測対象としたがんの種類を示す。薬剤２０６は、予測対象としたがん治療薬の種類を示す。予測２０８は、がん治療薬の効果に関する予測を示す。１行目のレコードにおいて、予測２０８は、がん治療薬の効果の有無の予測を示している。２行目のレコードにおいて、予測２０８は、がん治療薬の効果が現れる確率の予測を示している。３行目のレコードにおいて、予測２０８は、がん治療薬の効果の大きさの予測を５段階評価で示している。

[0084] テーブル３００は、患者識別子３０２、副作用の種類３０４、薬剤３０６、及び予測３０８という列を有する。患者識別子３０２は、対象患者に割り当てられた識別子である。副作用の種類３０４は、予測対象とした副作用の種類を示す。薬剤３０６、予測対象としたがん治療薬の種類を示す。予測３０８は、がん治療薬の副作用に関する予測を示す。１行目のレコードにおいて、予測３０８は、副作用の有無の予測を示している。２行目のレコードにおいて、予測３０８は、副作用が現れる確率の予測を示している。３行目のレコードにおいて、予測３０８は、副作用の大きさの予測を５段階評価で示

している。

[0085] 以上、図面を参照して本発明の実施形態について述べたが、これらは本発明の例示であり、上記各実施形態の組み合わせ、又は上記以外の様々な構成を採用することもできる。

[0086] 上記の実施形態の一部又は全部は、以下の付記のようにも記載されうるが、以下には限られない。

１． 対象患者の病理画像データに含まれる組織の組織形態学的特徴を抽出する抽出部と、

前記抽出した組織形態学的特徴を用いて、前記対象患者に対するがん治療薬の効果に関する予測、及び前記対象患者に対するがん治療薬の副作用に関する予測のいずれか１つ以上を示す予測データを生成する生成部と、を有する情報処理装置。

２． 前記がん治療薬は、免疫チェックポイント阻害剤である、１．に記載の情報処理装置。

３． 前記病理画像データは、免疫組織染色（IHC: Immunohistochemistry）が行われた組織が含まれる画像データであり、

前記抽出部は、前記病理画像データに含まれる PD-L1 の組織形態学的特徴を抽出する、１．又は２．に記載の情報処理装置。

４． 前記抽出部が抽出する PD-L1 の組織形態学的特徴は、PD-L1 が発現した腫瘍細胞における PD-L1 の全周性、PD-L1 の染色強度、及び PD-L1 が発現した腫瘍細胞の大きさのいずれか１つ以上である、３．に記載の情報処理装置。

５． 前記病理画像データは、免疫組織染色（IHC: Immunohistochemistry）が行われた組織が含まれる画像データであり、

前記抽出部は、前記病理画像データに含まれる免疫細胞の組織形態学的特徴を抽出する、１．乃至４．いずれか一つに記載の情報処理装置。

６． 前記抽出部が抽出する免疫細胞の組織形態学的特徴は、陽性率、免疫細胞の染色強度、及び免疫細胞の大きさのいずれか１つ以上である、５．に

記載の情報処理装置。

７．　前記病理画像データは、ヘマトキシリン・エオシン染色が行われた組織が含まれる画像データであり、

前記抽出部は、前記病理画像データに含まれる腫瘍細胞の細胞核の組織形態学的特徴を抽出する、１．乃至６．いずれか一つに記載の情報処理装置。

８．　前記抽出部が抽出する細胞核の組織形態学的特徴は、細胞核の面積、細胞核の周囲長、細胞核の円形度合い、細胞核の輪郭の複雑度合い、細胞核のテクスチャに関する指標値、細胞核の長径、細胞核の短径、細胞核の面積と細胞核の外接矩形の面積との比率、及び細胞核の密度のいずれか１つ以上である、７．に記載の情報処理装置。

９．　前記生成部は、組織形態学的特徴が入力されることに応じて前記対象患者に与えるがん治療薬の影響に関する予測を出力する学習済みの予測モデルに対し、前記抽出部によって抽出された組織形態学的特徴を適用することで、前記予測データを生成する、１．乃至８．いずれか一つに記載の情報処理装置。

１０．　前記抽出部は、前記病理画像データに含まれる部分領域について、その部分領域に含まれる細胞核の中から腫瘍細胞を検出し、前記検出した腫瘍細胞の細胞核又はその腫瘍細胞に発現した PD-L1について、組織形態学的特徴を抽出する、１．乃至９．いずれか一つに記載の情報処理装置。

[0087] １１．　コンピュータによって実行される制御方法であって、

対象患者の病理画像データに含まれる組織の組織形態学的特徴を抽出する抽出ステップと、

前記抽出した組織形態学的特徴を用いて、前記対象患者に対するがん治療薬の効果に関する予測、及び前記対象患者に対するがん治療薬の副作用に関する予測のいずれか１つ以上を示す予測データを生成する生成ステップと、を有する制御方法。

１２．　前記がん治療薬は、免疫チェックポイント阻害剤である、１１．に記載の制御方法。

１３．　前記病理画像データは、免疫組織染色（IHC: Immunohistochemistry）が行われた組織が含まれる画像データであり、

前記抽出ステップにおいて、前記病理画像データに含まれる PD-L1 の組織形態学的特徴を抽出する、１１．又は１２．に記載の制御方法。

１４．　前記抽出ステップにおいて抽出する PD-L1 の組織形態学的特徴は、PD-L1 が発現した腫瘍細胞における PD-L1 の全周性、PD-L1 の染色強度、及び PD-L1 が発現した腫瘍細胞の大きさのいずれか１つ以上である、１３．に記載の制御方法。

１５．　前記病理画像データは、免疫組織染色（IHC: Immunohistochemistry）が行われた組織が含まれる画像データであり、

前記抽出ステップにおいて、前記病理画像データに含まれる免疫細胞の組織形態学的特徴を抽出する、１１．乃至１４．いずれか一つに記載の制御方法。

１６．　前記抽出ステップにおいて抽出する免疫細胞の組織形態学的特徴は、陽性率、免疫細胞の染色強度、及び免疫細胞の大きさのいずれか１つ以上である、１５．に記載の制御方法。

１７．　前記病理画像データは、ヘマトキシリン・エオシン染色が行われた組織が含まれる画像データであり、

前記抽出ステップにおいて、前記病理画像データに含まれる腫瘍細胞の細胞核の組織形態学的特徴を抽出する、１１．乃至１６．いずれか一つに記載の制御方法。

１８．　前記抽出ステップにおいて抽出する細胞核の組織形態学的特徴は、細胞核の面積、細胞核の周囲長、細胞核の円形度合い、細胞核の輪郭の複雑度合い、細胞核のテクスチャに関する指標値、細胞核の長径、細胞核の短径、細胞核の面積と細胞核の外接矩形の面積との比率、及び細胞核の密度のいずれか１つ以上である、１７．に記載の制御方法。

１９．　前記生成ステップにおいて、組織形態学的特徴が入力されることに応じて前記対象患者に与えるがん治療薬の影響に関する予測を出力する学習

済みの予測モデルに対し、前記抽出ステップによって抽出された組織形態学的特徴を適用することで、前記予測データを生成する、１１．乃至１８．いずれか一つに記載の制御方法。

２０．　前記抽出ステップにおいて、前記病理画像データに含まれる部分領域について、その部分領域に含まれる細胞核の中から腫瘍細胞を検出し、前記検出した腫瘍細胞の細胞核又はその腫瘍細胞に発現した PD-L1について、組織形態学的特徴を抽出する、１１．乃至１９．いずれか一つに記載の制御方法。

[0088] ２１．　１１．乃至２０．いずれか一つに記載の制御方法の各ステップをコンピュータに実行させるプログラム。

[0089] この出願は、２０１８年４月２６日に出願された日本出願特願２０１８－０８５５４０号を基礎とする優先権を主張し、その開示の全てをここに取り込む。

請求の範囲

[請求項1] 対象患者の病理画像データに含まれる組織の組織形態学的特徴を抽出する抽出部と、

前記抽出した組織形態学的特徴を用いて、前記対象患者に対するがん治療薬の効果に関する予測、及び前記対象患者に対するがん治療薬の副作用に関する予測のいずれか１つ以上を示す予測データを生成する生成部と、を有する情報処理装置。

[請求項2] 前記がん治療薬は、免疫チェックポイント阻害剤である、請求項１に記載の情報処理装置。

[請求項3] 前記病理画像データは、免疫組織染色（IHC: Immunohistochemistry）が行われた組織が含まれる画像データであり、

前記抽出部は、前記病理画像データに含まれる PD-L1 の組織形態学的特徴を抽出する、請求項１又は２に記載の情報処理装置。

[請求項4] 前記抽出部が抽出する PD-L1 の組織形態学的特徴は、PD-L1 が発現した腫瘍細胞における PD-L1 の全周性、PD-L1 の染色強度、及び PD-L1 が発現した腫瘍細胞の大きさのいずれか１つ以上である、請求項３に記載の情報処理装置。

[請求項5] 前記病理画像データは、免疫組織染色（IHC: Immunohistochemistry）が行われた組織が含まれる画像データであり、

前記抽出部は、前記病理画像データに含まれる免疫細胞の組織形態学的特徴を抽出する、請求項１乃至４いずれか一項に記載の情報処理装置。

[請求項6] 前記抽出部が抽出する免疫細胞の組織形態学的特徴は、陽性率、免疫細胞の染色強度、及び免疫細胞の大きさのいずれか１つ以上である、請求項５に記載の情報処理装置。

[請求項7] 前記病理画像データは、ヘマトキシリン・エオシン染色が行われた組織が含まれる画像データであり、

前記抽出部は、前記病理画像データに含まれる腫瘍細胞の細胞核の

組織形態学的特徴を抽出する、請求項１乃至６いずれか一項に記載の情報処理装置。

[請求項8] 前記抽出部が抽出する細胞核の組織形態学的特徴は、細胞核の面積、細胞核の周囲長、細胞核の円形度合い、細胞核の輪郭の複雑度合い、細胞核のテクスチャに関する指標値、細胞核の長径、細胞核の短径、細胞核の面積と細胞核の外接矩形の面積との比率、及び細胞核の密度のいずれか１つ以上である、請求項７に記載の情報処理装置。

[請求項9] 前記生成部は、組織形態学的特徴が入力されることに応じて前記対象患者に与えるがん治療薬の影響に関する予測を出力する学習済みの予測モデルに対し、前記抽出部によって抽出された組織形態学的特徴を適用することで、前記予測データを生成する、請求項１乃至８いずれか一項に記載の情報処理装置。

[請求項10] 前記抽出部は、前記病理画像データに含まれる部分領域について、その部分領域に含まれる細胞核の中から腫瘍細胞を検出し、前記検出した腫瘍細胞の細胞核又はその腫瘍細胞に発現した PD-L1について、組織形態学的特徴を抽出する、請求項１乃至９いずれか一項に記載の情報処理装置。

[請求項11] コンピュータによって実行される制御方法であって、

対象患者の病理画像データに含まれる組織の組織形態学的特徴を抽出する抽出ステップと、

前記抽出した組織形態学的特徴を用いて、前記対象患者に対するがん治療薬の効果に関する予測、及び前記対象患者に対するがん治療薬の副作用に関する予測のいずれか１つ以上を示す予測データを生成する生成ステップと、を有する制御方法。

[請求項12] 前記がん治療薬は、免疫チェックポイント阻害剤である、請求項１１に記載の制御方法。

[請求項13] 前記病理画像データは、免疫組織染色（IHC: Immunohistochemistry）が行われた組織が含まれる画像データであり、

前記抽出ステップにおいて、前記病理画像データに含まれる PD-L1 の組織形態学的特徴を抽出する、請求項１１又は１２に記載の制御方法。

[請求項14] 前記抽出ステップにおいて抽出する PD-L1 の組織形態学的特徴は、PD-L1 が発現した腫瘍細胞における PD-L1 の全周性、PD-L1 の染色強度、及び PD-L1 が発現した腫瘍細胞の大きさのいずれか１つ以上である、請求項１３に記載の制御方法。

[請求項15] 前記病理画像データは、免疫組織染色（IHC: Immunohistochemistry）が行われた組織が含まれる画像データであり、

前記抽出ステップにおいて、前記病理画像データに含まれる免疫細胞の組織形態学的特徴を抽出する、請求項１１乃至１４いずれか一項に記載の制御方法。

[請求項16] 前記抽出ステップにおいて抽出する免疫細胞の組織形態学的特徴は、陽性率、免疫細胞の染色強度、及び免疫細胞の大きさのいずれか１つ以上である、請求項１５に記載の制御方法。

[請求項17] 前記病理画像データは、ヘマトキシリン・エオシン染色が行われた組織が含まれる画像データであり、

前記抽出ステップにおいて、前記病理画像データに含まれる腫瘍細胞の細胞核の組織形態学的特徴を抽出する、請求項１１乃至１６いずれか一項に記載の制御方法。

[請求項18] 前記抽出ステップにおいて抽出する細胞核の組織形態学的特徴は、細胞核の面積、細胞核の周囲長、細胞核の円形度合い、細胞核の輪郭の複雑度合い、細胞核のテクスチャに関する指標値、細胞核の長径、細胞核の短径、細胞核の面積と細胞核の外接矩形の面積との比率、及び細胞核の密度のいずれか１つ以上である、請求項１７に記載の制御方法。

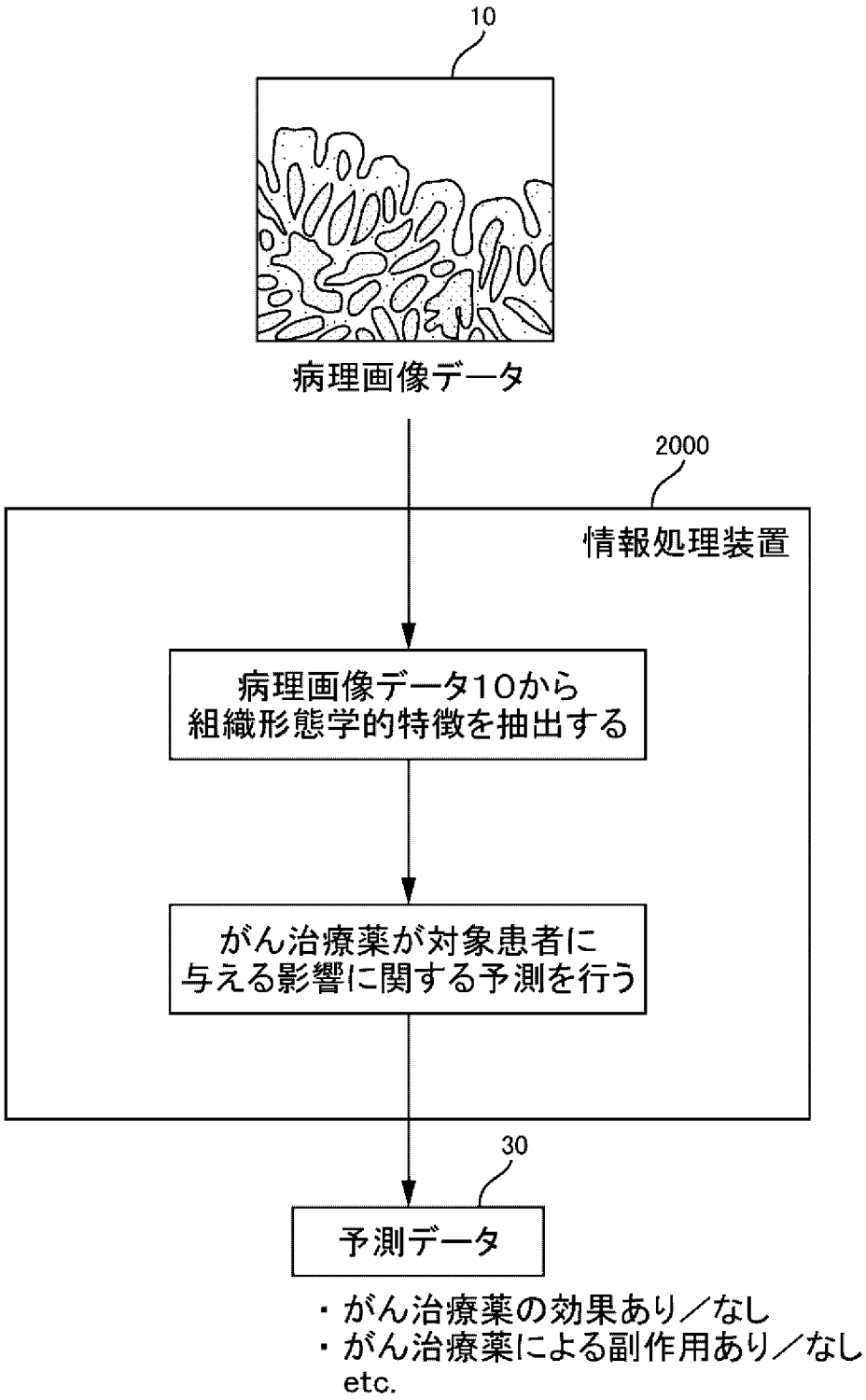
[請求項19] 前記生成ステップにおいて、組織形態学的特徴が入力されることに応じて前記対象患者に与えるがん治療薬の影響に関する予測を出力す

る学習済みの予測モデルに対し、前記抽出ステップによって抽出された組織形態学的特徴を適用することで、前記予測データを生成する、請求項１１乃至１８いずれか一項に記載の制御方法。

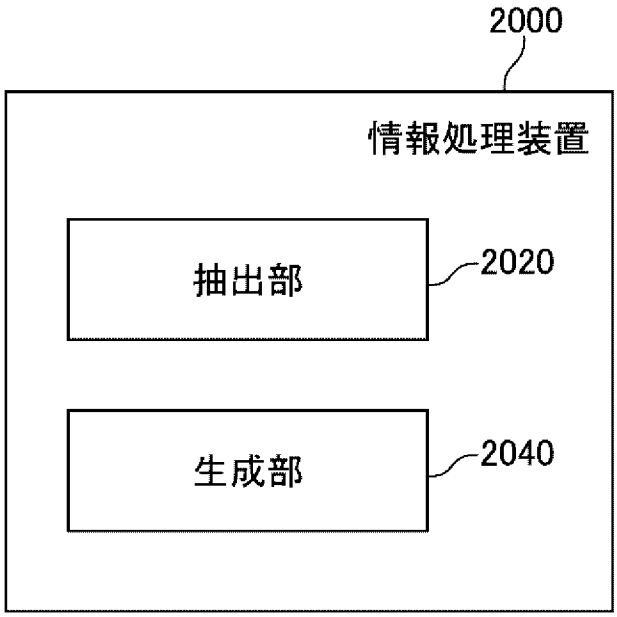
[請求項20] 前記抽出ステップにおいて、前記病理画像データに含まれる部分領域について、その部分領域に含まれる細胞核の中から腫瘍細胞を検出し、前記検出した腫瘍細胞の細胞核又はその腫瘍細胞に発現した PD-L1について、組織形態学的特徴を抽出する、請求項１１乃至１９いずれか一項に記載の制御方法。

[請求項21] 請求項１１乃至２０いずれか一項に記載の制御方法の各ステップをコンピュータに実行させるプログラム。

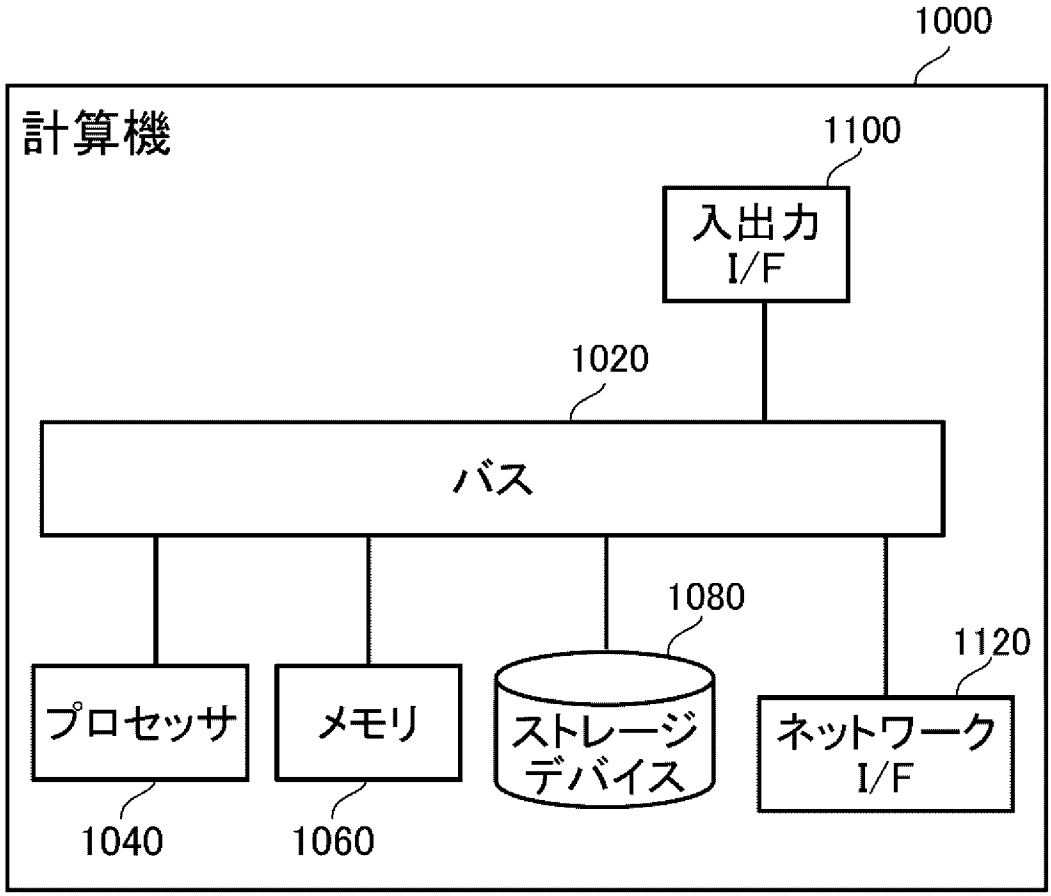
[図1]


10
病理画像データ
2000
情報処理装置
病理画像データ10から
組織形態学的特徴を抽出する
がん治療薬が対象患者に
与える影響に関する予測を行う
30
予測データ
・がん治療薬の効果あり／なし
・がん治療薬による副作用あり／なし
etc.

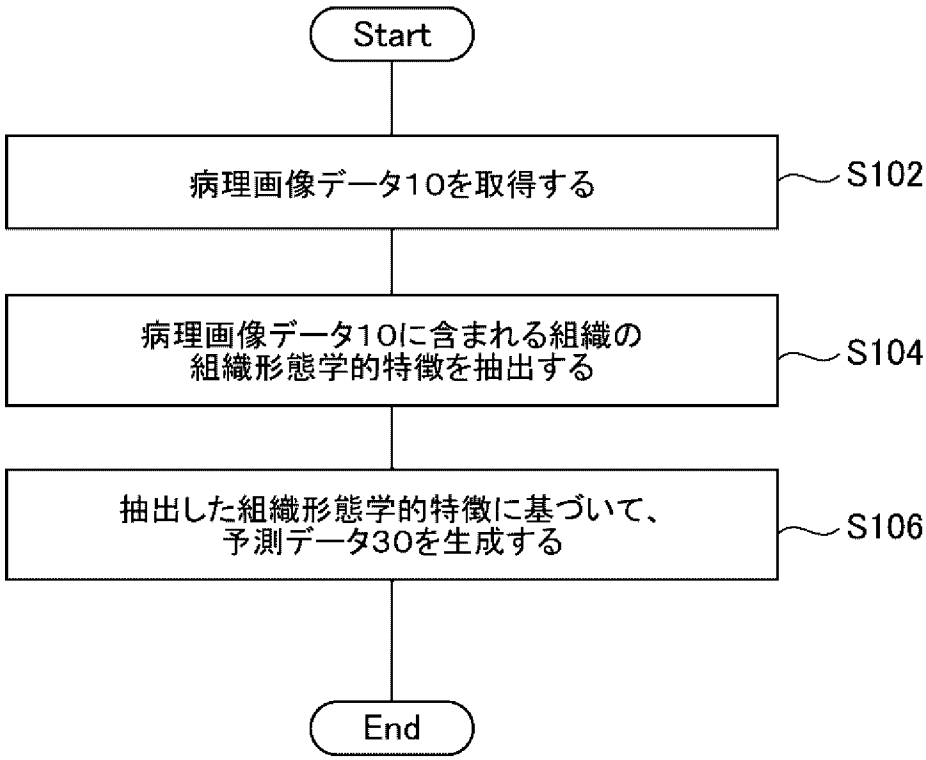
[図2]



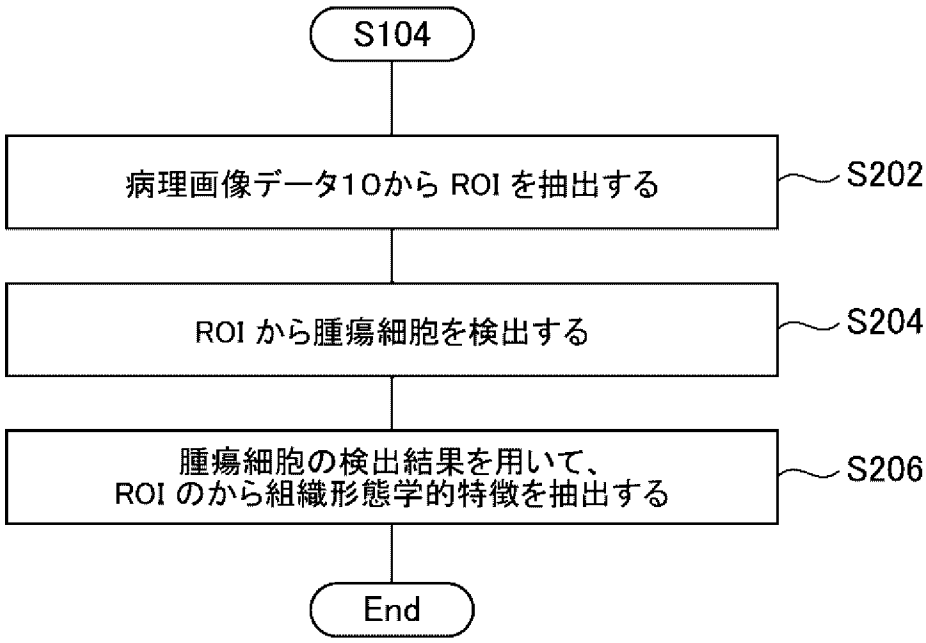
[図3]


1000
計算機
1100
入出力
I/F
1020
バス
1080
1120
プロセッサ
メモリ
ストレージ
デバイス
ネットワーク
I/F
1040
1060

[図4]


Start
病理画像データ10を取得する
S102
病理画像データ10に含まれる組織の
組織形態学的特徴を抽出する
S104
抽出した組織形態学的特徴に基づいて、
予測データ30を生成する
S106
End

[図5]


S104
病理画像データ10から ROI を抽出する
S202
ROI から腫瘍細胞を検出する
S204
腫瘍細胞の検出結果を用いて、
ROI のから組織形態学的特徴を抽出する
S206
End

[図6]

200

202	204	206	208
患者識別子	がんの種類	薬剤	予測
ID001	肺がん	がん治療薬A	効果あり
ID001	肺がん	がん治療薬B	40%
ID002	メラノーマ	がん治療薬C	3
・・・	・・・	・・・	・・・

がん治療薬の効果に関する予測データ

300

302	304	306	308
患者識別子	副作用の種類	薬剤	予測
ID001	副作用A	がん治療薬A	副作用なし
ID001	副作用A	がん治療薬B	30%
ID002	副作用B	がん治療薬C	4
・・・	・・・	・・・	・・・

がん治療薬による副作用に関する予測データ

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2019/017659

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl. G01N33/53(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
Int.Cl. G01N33/53

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Published examined utility model applications of Japan	1922-1996
Published unexamined utility model applications of Japan	1971-2019
Registered utility model specifications of Japan	1996-2019
Published registered utility model applications of Japan	1994-2019

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
PubMed

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	US 2018/0107786 A1 (OMNISEQ, INC.) 19 April 2018, paragraphs [0006]-[0009], [0015], [0029], [0042], [0046], [0109]-[0118], claims & WO 2018/067937 A1 & CA 3039402 A	1-6, 9, 11-16, 19, 21 1-21
Y	ILIE, M. et al., Assesment of the PD-L1 status by immunohistochemistry: challenges and perspectives for therapeutic strategies in lung cancer patients, Virehows Arch, 05 February 2016, 468, 511-525	1-21

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search 23.07.2019	Date of mailing of the international search report 06.08.2019
Name and mailing address of the ISA/ Japan Patent Office 3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915, Japan	Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2019/017659

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 2011-227838 A (KYOTO UNIVERSITY) 10 November 2011, example 1 (Family: none)	7-8, 10, 17-18, 20
Y	JP 2001-95599 A (FUJI PHOTO FILM CO., LTD.) 10 April 2001, paragraph [0027] (Family: none)	7-8, 10, 17-18, 20
Y	US 2017/0130271 A1 (DANA-FARBER CANCER INSTITUTE, INC.) 11 May 2017, paragraph [0377] & WO 2015/164743 A2 & EP 3134546 A2	7-8, 10, 17-18, 20
A	WO 2017/181111 A2 (GENENTECH, INC.) 19 October 2017, entire text & US 2019/0032151 A1 & EP 3443350 A2	1-21
A	JP 2018-502279 A (VENTANA MEDICAL SYSTEMS INC.) 25 January 2018, entire text & US 2017/0372117 A1 & WO 2016/075096 A1 & EP 3218843 A1	1-21
A	WO 2016/088791 A1 (THE UNIVERSITY OF TOKYO) 09 June 2016, examples & US 2017/0328887 A1, examples & EP 3229025 A1	1-21

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ２０１９／０１７６５９

Ａ．　発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl.　G01N33/53(2006.01)i

Ｂ．　調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl.　G01N33/53

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	１９２２－１９９６年
日本国公開実用新案公報	１９７１－２０１９年
日本国実用新案登録公報	１９９６－２０１９年
日本国登録実用新案公報	１９９４－２０１９年

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

PubMed

Ｃ．　関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー＊	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求項の番号
X	US 2018/0107786 A1 (OMNISEQ, INC.) 2018.04.19, 段落 0006-0009, 0015, 0029, 0042, 0046, 0109-0118, Claims & WO 2018/067937 A1	1-6,9,11-16, 19,21
Y	& CA 3039402 A	1-21
Y	ILIE, M et al., Assesment of the PD-L1 status by immunohistochemistry: challenges and perspectives for therapeutic strategies in lung cancer patients, VIREHOWS ARCH, 2016.02.05, 468, 511-525	1-21

☑　Ｃ欄の続きにも文献が列挙されている。

☐　パテントファミリーに関する別紙を参照。

＊　引用文献のカテゴリー
「Ａ」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「Ｅ」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「Ｌ」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
「Ｏ」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「Ｐ」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献
「Ｔ」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「Ｘ」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Ｙ」特に関連のある文献であって、当該文献と他の１以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「＆」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日	国際調査報告の発送日
２３．０７．２０１９	０６．０８．２０１９

国際調査機関の名称及びあて先
日本国特許庁（ＩＳＡ／ＪＰ）
郵便番号１００－８９１５
東京都千代田区霞が関三丁目４番３号

特許庁審査官（権限のある職員）　２Ｊ　３３１６
赤坂　祐樹
電話番号　０３－３５８１－１１０１　内線　３２５２

C（続き）．　関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー＊	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求項の番号
Y	JP 2011-227838 A (国立大学法人京都大学) 2011.11.10, 実施例１(ファミリーなし)	7-8,10,17-18,20
Y	JP 2001-95599 A (富士写真フイルム株式会社) 2001.04.10, 段落0027 (ファミリーなし)	7-8,10,17-18,20
Y	US 2017/0130271 A1 (DANA-FARBER CANCER INSTITUTE, INC.) 2017.05.11, 段落0377 & WO 2015/164743 A2 & EP 3134546 A2	7-8,10,17-18,20
A	WO 2017/181111 A2 (GENENTECH, INC.) 2017.10.19, 全文 & US 2019/0032151 A1 & EP 3443350 A2	1-21
A	JP 2018-502279 A (ベンタナ　メディカル　システムズ,　インコーポレイテッド) 2018.01.25, 全文 & US 2017/0372117 A1 & WO 2016/075096 A1 & EP 3218843 A1	1-21
A	WO 2016/088791 A1 (国立大学法人　東京大学) 2016.06.09, 実施例 & US 2017/0328887 A1(実施例) & EP 3229025 A1	1-21