

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6540506号
(P6540506)

(45) 発行日 令和1年7月10日 (2019.7.10)

(24) 登録日 令和1年6月21日 (2019.6.21)

(51) Int. Cl.	F I
C 1 2 Q 1/02 (2006.01)	C 1 2 Q 1/02
C 1 2 M 1/34 (2006.01)	C 1 2 M 1/34 Z
G O 6 T 7/00 (2017.01)	G O 6 T 7/00 6 3 O

請求項の数 15 (全 22 頁)

(21) 出願番号	特願2015-510230 (P2015-510230)	(73) 特許権者	390041542
(86) (22) 出願日	平成25年4月24日 (2013.4.24)		ゼネラル・エレクトリック・カンパニー
(65) 公表番号	特表2015-518378 (P2015-518378A)		アメリカ合衆国 O 2 2 1 O マサチュー
(43) 公表日	平成27年7月2日 (2015.7.2)		セッツ州 ボストン ファーンズワース
(86) 国際出願番号	PCT/SE2013/050451		ストリート 4 1
(87) 国際公開番号	W02013/165301	(74) 代理人	100188558
(87) 国際公開日	平成25年11月7日 (2013.11.7)		弁理士 飯田 雅人
審査請求日	平成28年4月21日 (2016.4.21)	(74) 代理人	100154922
(31) 優先権主張番号	13/463, 100		弁理士 崔 允辰
(32) 優先日	平成24年5月3日 (2012.5.3)	(74) 代理人	100207158
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 田中 研二
		(74) 代理人	100105588
			弁理士 小倉 博
		(74) 代理人	100129779
			弁理士 黒川 俊久

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 細胞運動の自動セグメンテーション及び特徴付け

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

細胞運動及びノ又は特質を評価する方法であって、
 複数の細胞の画像に対応する画像データを受信するステップと、
 前記複数の細胞に関連する運動パターンに基づいて、前記画像データを複数のクラスタにセグメンテーションするステップと、
 前記複数のクラスタの各々のクラスタにおける画像データから運動信号を抽出するステップであって、前記各々のクラスタの画像強度の主成分の分析に基づいて前記画像データから前記運動信号を抽出するステップと、
 各クラスタからの前記運動信号に基づいて細胞運動特質又は細胞学的性質のうちの少なくとも1つを評価するステップとを含む方法。

【請求項 2】

細胞運動又は細胞学的性質のうちの少なくとも1つの評価に基づいて複数の細胞に対して適用された1つ以上の処置の効果を測定するステップを含む、請求項1記載の方法。

【請求項 3】

画像データをセグメンテーションするステップが、
 静止成分を除去するステップと、
 画像データの特徴を抽出するステップと、
 特徴に基づいて複数のクラスタを識別するステップと

を含む、請求項 1 又は 2 に記載の方法。

【請求項 4】

画像データが非重複ブロックに分割され、各非重複ブロックが、前景又は背景の特質を有する画素の割合に基づいて前景ブロック又は背景ブロックとして識別される、請求項 3 記載の方法。

【請求項 5】

前記画像データの特徴を抽出するステップが、前記画像データのテクスチャベースの特徴又は強度ベースの特徴を抽出するステップを含む、請求項 3 又は 4 に記載の方法。

【請求項 6】

前記画像データの特徴を抽出するステップが、自己相関関数に基づく運動感応性の特徴を抽出するステップ、又は運動ベースの特徴を抽出するステップを含む、請求項 3 ~ 5 のうちのいずれか一項に記載の方法。

10

【請求項 7】

前記画像データの特徴を抽出するステップが、テクスチャベースの特徴若しくは強度ベースの特徴のスペクトルのプロファイルを抽出するステップ、又は画像データの自己相関関数に基づく運動感応性の特徴を抽出するステップを含む、請求項 3 ~ 6 のうちのいずれか一項に記載の方法。

【請求項 8】

前記複数の細胞が、始原細胞又は筋細胞のうちの少なくとも 1 つを含む、請求項 1 ~ 7 のうちのいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項 9】

各クラスタの前記運動信号が、或る周波数の周期運動を含む、請求項 1 ~ 8 のうちのいずれか一項に記載の方法。

【請求項 10】

1 つ以上の有形的コンピュータ読み取り可能なメディア上に提供されるコンピュータプログラムであって、

複数の細胞の経時的に取得された画像に対応する画像データを受信するための第 1 の処理と、

前記複数の細胞に関連する運動パターンに基づいて、前記画像データを複数のクラスタにセグメンテーションするための第 2 の処理であって、個々のクラスタは、前記複数の細胞の一部分のみを表し、前記画像データは、前記複数のクラスタにセグメンテーションされる前に運動成分に分離されない第 2 の処理と、

30

前記複数のクラスタの各々のクラスタから運動信号を抽出するための第 3 の処理であって、前記各々のクラスタの画像強度の主成分の分析に基づいて前記クラスタから前記運動信号を抽出するための第 3 の処理と、

各クラスタからの前記運動信号に基づいて細胞運動特質又は細胞学的性質のうちの少なくとも 1 つを評価するための第 4 の処理と、

前記複数のクラスタの細胞運動特質を示す出力を生成するための第 5 の処理と、

を実行するための実行可能命令を記憶するメモリ

を備えるコンピュータプログラム。

40

【請求項 11】

前記画像データを複数のクラスタにセグメンテーションするように構成された命令が、可能性のあるクラスタを反復して識別するように構成された学習アルゴリズムを備える、請求項 10 記載のコンピュータプログラム。

【請求項 12】

前記画像データが非重複ブロックに分割され、各非重複ブロックが、前景又は背景の特質を有する画素の割合に基づいて前景ブロック又は背景ブロックとして識別され、学習アルゴリズムが、複数のクラスタの 1 つに対して各前景画素を割り当てるように構成される、請求項 11 記載のコンピュータプログラム。

【請求項 13】

50

運動信号を抽出するように構成された命令が、個々のクラスタの画像強度の主成分の分析を実行する命令を備える、請求項 10 ~ 12 のうちのいずれか一項に記載のコンピュータプログラム。

【請求項 14】

各クラスタの前記運動信号が、或る周波数の周期運動を含む、請求項 10 ~ 13 のうちのいずれか一項に記載のコンピュータプログラム。

【請求項 15】

光学的に複数の細胞を解析するように構成された画像装置と、

前記画像装置を介して前記複数の細胞の画像を取得するように構成されたデータ取得回路と、

10

前記複数の細胞に関連する運動パターンに基づいて、前記複数の細胞の画像からの画像データを複数のクラスタにセグメンテーションし、個々のクラスタにおける画像データから、前記個々のクラスタの画像強度の主成分の分析に基づいて運動信号を抽出し、個々のクラスタの前記運動信号に基づいて細胞運動特質又は細胞学的性質のうちの少なくとも 1 つを評価するように構成されたデータ処理回路と、
を備える画像解析システム。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

20

本技術は、概して、薬理効果を評定するために用いられ得る細胞培養、組織、及び有機体の評価及び評定に関する。特に、本技術は、細胞運動の評価及び評定における視覚的運動解析の使用に関する。

【背景技術】

【0002】

製薬産業の注目は、典型的には、患者の疾病又は疾患の処置にて効果的な、最新且つ医学的に有用な薬剤を開発することである。さらに、概して、このような最新且つ有用な薬剤には、有害な副作用がほとんど或いは全くないことが望ましい。但し、明らかなように、薬剤として有用であり得る化合物の数は、最終的に開発される数をはるかに上回る。結果として、製薬産業は、追加試験及び開発に値するわずかな薬剤候補を選択しようとして、莫大な数の薬剤候補を選別する。

30

【0003】

このようなスクリーニング技術の 1 つは、細胞培養の 1 つ以上の特質に対する化合物の効果を判定するために、簡単な生物系に基づいた評定（例えば、細胞分析）を利用する。このような細胞分析は、インビボ動物実験に比べると、相対的に低価格であり、そのため、化合物の大規模スクリーニングを行うのにコスト効率が良い。特に、典型的な細胞分析は、細胞培養にとって重要な化合物を適用し、その後、培養を形成する細胞の 1 つ以上の特質を評価することを含んでいてもよい。特性の評価に基づいて、化合物の効果が評価されてもよい。

【0004】

40

但し、一部の事例では、重要な特質に対する化合物の効果を評定するのは難しい場合がある。例えば、一部の事例では、重要な特質は、単一の細胞に起因し得、その代りに、細胞群の特質であり得る。このような特質の一例は、心臓の拍動など、対応する臓器の律動的運動又は周期的運動に対応し得る心臓細胞などの細胞の協調運動である。

【0005】

現在、しかしながら、迅速、客観的、且つ再現可能な方式で、このような協調運動を効果的に評定する方法はない。例えば、協調的な細胞運動での処置効果を評定するための最新技術の 1 つは、化合物を伴う処置の後にオブザーバに細胞培養の映像を見せて細胞の協調運動に対する化合物の効果の評定をさせることを含む。しかしながら、このようなオブザーバに基づいた解析は、主観的で、手間取り、概して再現可能ではない。

50

【 0 0 0 6 】

代替的に、培養の細胞の1つ以上の電気的性質の骨材面積 (a g g r e g a t e a r e a) 測定が行われてもよく、1つ以上の電気的性質の変化に基づいて、細胞の運動に対する化合物の効果の評定が行われてもよい。しかしながら、このような電気生理学による分析は、相対的に低い処理能力であるだけでなく、分析を行うことを含む技術的困難性による問題であり得、マススクリーニングには適さない可能性がある。さらに、骨材電気測定と細胞運動との間には不十分な相関があり得る。このような骨材電気測定は、細胞運動の協調的な性質を評定するのには有用ではない場合がある。

【 0 0 0 7 】

そのため、細胞に対する化合物の効果을判定する際に、細胞運動に関連する特質など、細胞の一部の特質をさらに効果的に評定することができることが望ましい。

10

【 先行技術文献 】

【 特許文献 】

【 0 0 0 8 】

【 特許文献 1 】 英国特許出願公開第 2 4 7 9 6 2 8 号明細書

【 発明の概要 】

【 0 0 0 9 】

本技術によれば、運動データは、1つ以上の細胞の画像から導き出される。画像は、画像データ自体に基づいてセグメンテーション (分割) され、個々のクラスタの各々の画像データは、運動信号を抽出するために分析される。運動信号は、その後、1つ以上の運動成分上に、時系列解析などの時間ベースの解析などを行うことによって、1つ以上の細胞の性質又は運動を評価するために用いられてもよい。細胞の評価に基づいて、細胞に対して施された処置の効果は、評価されてもよいし、及び / 又は、いくつかの若しくはすべての細胞の状態が判定されてもよい。

20

【 0 0 1 0 】

本技術の1つの態様において、細胞運動及び / 又は性質を評価するための方法が提供される。この方法は、1つ以上の細胞の複数の画像を取得し、複数のクラスタ内に画像をセグメンテーションする動作を含む。1つ以上の細胞の運動信号は、複数のクラスタの各々毎に抽出される。細胞運動特性又は細胞学的性質のうちの少なくとも1つは、運動信号に基づいて評価される。

30

【 0 0 1 1 】

本技術のさらなる態様において、コンピュータプログラムは、1つ以上のコンピュータ読み取り可能な通信媒体上に提供される。コンピュータプログラムは、複数の細胞の経時的に取得された画像に対応する画像データを受信するように構成された実行命令を記憶するメモリを含む。さらに、コンピュータプログラムは、複数のクラスタ内の画像データをセグメンテーションするように構成された実行命令を含み、個々のクラスタの各々は、複数の細胞の一部分のみを表現し、画像データは、複数のクラスタ内にセグメンテーションされる前に運動成分に分離されない。さらに、コンピュータプログラムは、複数のクラスタのそれぞれの各クラスタから運動信号を抽出し、それぞれの各クラスタからの運動信号に基づいて細胞運動性質又は細胞学的性質のうちの少なくとも1つを評価し、複数のクラスタの細胞運動特質を示す出力を生成するように構成された実行命令を含む。

40

【 0 0 1 2 】

本技術の付加的な態様において、画像解析システムが提供される。画像解析システムは、複数の細胞を光学的に解析するように構成された画像装置と、画像装置を介した複数の細胞のデータ取得回路とを含む。画像解析システムは、また、複数のクラスタ内の複数の細胞の画像から画像データをセグメンテーションし、個々のクラスタの各々の画像データから運動信号を抽出し、個々のクラスタの各々の運動信号に基づいて細胞運動特質又は細胞学的性質のうちの少なくとも1つを評価するように構成されたデータ処理回路を含む。

【 0 0 1 3 】

本特許又は特許出願は、色彩が施された少なくとも1つの図面を含む。この特許又は特

50

許出願の公報のカラー図面を含む複製は、リクエスト及び必要な料金の支払いにより特許庁によって提供されることになる。本発明のこれら及び他の特徴、態様、及び効果は、添付の図面を参照しながら以下の詳細な説明を読めば、より適切に理解されることになる。ここで、添付の図面を通じて、同様の符号は、同様のパーツを表現する。

【図面の簡単な説明】

【0014】

【図1】本技術の態様による、細胞の画像データを取得する際に用いられる好ましいシステムの概略図である。

【図2】本技術による、培養細胞の処置効果を判定するための動作を表すフローチャートである。

10

【図3a】画像データから抽出された混合運動信号のグラフ表示である。

【図3b】画像データから抽出された分離運動信号のグラフ表示である。

【図4】セグメンテーション法の例を表すフローチャートである。

【図5a】拍動細胞を有する部位に対して適用された前景マスクを表現する画像である。

【図5b】図5aの画像の個々の前景ブロックを示す。

【図5c】図5bの3つの個々の前景ブロック毎の外見関数 (appearance function) を示す。

【図5d】図5bの3つの個々の前景ブロック毎の自己相関関数を示す。

【図5e】図5bの3つの個々の前景ブロック毎の略周期運動の特徴を示す。

【図6a】図5aの画像を表現する親和性マトリックスである。

20

【図6b】図5aの画像を表現する親和性伝播クラスタを示す。

【図6c】図5aの画像を表現する分類 (classification) である。

【図7a】合成データを表現する画像である。

【図7b】図7aの2つの識別された部位を表現するデータを示す。

【図7c】図7aの3つの識別された部位を表現するデータを示す。

【図8a】2つの部位を含むデータ毎のセグメンテーション結果を表現する画像である。

【図8b】抽出された運動信号の例を示す。

【図8c】3つの部位を含むデータ毎のセグメンテーション結果を表現する画像である。

【図8d】図8cに対して抽出された運動信号を示す。

【図9a】セグメンテーション結果を表現する画像である。

30

【図9b】セグメンテーション結果を表現する画像である。

【図9c】セグメンテーション結果を表現する画像である。

【図9d】セグメンテーション結果を表現する画像である。

【図9e】セグメンテーション結果を表現する画像である。

【図9f】図9aに対して抽出された運動信号を示す。

【図9g】図9bに対して抽出された運動信号を示す。

【図9h】図9cに対して抽出された運動信号を示す。

【図9i】図9dに対して抽出された運動信号を示す。

【図9j】図9eに対して抽出された運動信号を示す。

【発明を実施するための形態】

40

【0015】

本技術は、自動化された光学的方法又は半自動化された光学的方法を用いる、処置された及び/又は未処置の細胞培養の高スループットスクリーニングを対象とする。例えば、1つの実施形態において、本技術は、細胞運動中の化合物の処置効果を評定するために利用されてもよく、それによって、処置された細胞の運動又は協調運動中の化合物の効果に対する洞察力 (insight) を場合によっては提供する。このような例において、高スループット顕微鏡は、細胞の処置された一群の映像を取得するために利用されてもよい。映像 (例えば画像データ) のフレームは、経時的に細胞運動を表現するデータを生成する、特定の特質又はパターンを有するクラスタ内の画像をセグメンテーションするために本明細書に提供されるように解析されてもよい。本明細書において提供されるのは、新規

50

性を有する運動ベースのセグメンテーション法であり、ここで、細胞の画像データは、異なる拍動リズムを有する部位内にセグメンテーションされる。特定の実施形態において、技術は、予め部位の数又は特質を指定せずに実施されてもよい。部位は、その後、改善された細胞運動解析に対して個別に特徴づけられ得る。

【0016】

ビデオ顕微鏡を介しての細胞運動の解析は、非侵襲性であり、少なくとも部分的に自動化される。一部の技術は、全体画像（例えば、運動データの判定前のセグメンテーションされない画像）の全体的な運動フィールドの解析を含んでいてもよいが、このような全体のフィールド解析は、相対的に均一の運動特質を示す細胞の密集した母集団に対して、より適している場合がある。あまり密集していない細胞の母集団、又は運動特質におけるイントラフィールドの変動性を示すいかなる密度の細胞に対しては、全体画像の全体的な動作分析が、画像内の変動性をマスク化してもよい。すなわち、全体画像から抽出された全体的な信号は、異なる運動特質の混合を表現してもよい。

【0017】

さらに、同期運動を伴う細胞集合は、クラスタ内の異なる不均質な運動軌道を有してもよく、軌道は、細胞の相対的位置及び／又は拍動細胞までの距離に依存する。そのため、クラスタは、運動軌道に基づいて分離されなくてもよい。

【0018】

本明細書において提供されるのは、特定の実施形態において、異なるパターンで拍動する部位の個別の測定を容易にするために細胞からの画像データをセグメンテーションして個々クラスタを抽出することを含む、運動ベースのセグメンテーションを組み込む技術である。技術は、様々な平板培養密度（*plating density*）の細胞、又は変化する培養及び／又は運動パターンを伴う細胞とともに、用いられてもよい。このような技術は、細胞運動の改善された解析を提供することができる。技術は、画像データ自体に直接基づいて画像をセグメンテーションすることを含む。一部の実施形態において、セグメンテーションは、運動フィールドデータには基づかないし、又は軌道ベースのセグメンテーションではない。

【0019】

このように、セグメンテーション画像からの細胞運動は、細胞運動に対する効果が要求され得る場合の、異なる処置又は環境要因の評価に用いられてもよい。例えば、本明細書において論じられる技術は、不整脈を引き起こす可能性などに対する、心拍周期に対する効果のための薬剤候補を評価するのに有用であり得る。このようなスクリーニングの状況において、様々な候補化合物は、QT間隔又は重要な他の認識された心臓サイクル間隔でのそれらの効果のために評価されてもよい。例えば、薬剤候補は、それらが、不整脈原性に対してリンクされるように理論付けられたQT間隔を延ばすか否かを評定するためにスクリーニングされてもよい。このような実装において、候補化合物は、未処置で、所定の頻度にて協調的で律動的な方式で動く、成熟した心筋細胞のシート又はパネルに対するそれらの効果を判定するために分析されてもよい。増加若しくは減少する律動的な運動の頻度をもたらすことによって、又は協調運動を妨害することによって、心筋細胞の律動的な運動を変化させる化合物は、心拍周期に対する可能性のある効果のためのさらなる精査に値し得る。本明細書に提供されるように、技術は、画像フィールド内のクラスタ又は細胞のグループから運動を評定してもよい。

【0020】

前述のものを念頭において、本技術によって動作することができる好ましい画像処理システム10は、図1に表される。概して、画像処理システム10は、信号を検出して、信号を下流のプロセッサによって処理され得るデータに変換する、画像装置12を含む。以下にさらに十分に記載されるように、画像装置12は、画像データを生成するために、光学原理などの様々な物理的原理によって、動作してもよい。概して、画像装置12は、写真フィルムなどの従来のメディア又はデジタルメディア内の、任意の次元の、画像データを生成する。例えば、いくつかの実施形態において、画像装置12は、画像データの1つ

10

20

30

40

50

若しくは限られた数のライン又は部分的なライン（すなわち、実質的に一次元の画像データ）を生成してもよい。他の実施形態において、画像装置 12 は、エリア、すなわち、円形、正方形、矩形、又は同様のエリアを取り巻く実質的に二次元の画像データを生成してもよい。さらに、1つの実施形態において、画像装置 12 は、ある程度の倍率を提供してもよいが、他の実施形態においては、画像装置 12 は、倍率をほとんど若しくは全く提供しない。例えば、1つの実装において、画像装置 12 は、適切な発光波長（可視光、赤外光、及び／又は紫外光の波長など）における倍率の下での画像及び／又は映像の取得に適する、高スループット顕微鏡などの顕微鏡であってもよい。例えば、画像装置 12 は、ラインスキャンカメラ、蛍光顕微鏡、共焦点蛍光顕微鏡、レーザスキャン共焦点顕微鏡、又は全内部反射蛍光顕微鏡を含む任意の適切な画像化装置であってもよい。

10

【0021】

表現された実施形態において、画像装置 12 は、37 且つ 5% の CO_2 などの適切な培養状態の下で、 $100\ \mu\text{m} \times 100\ \mu\text{m}$ の培地のスラブなどの適切な培地のスラブ 18 上に成長された、ミオサイト又は他の適切な細胞 16 の培養などの細胞培養 14 を画像化するように構成される。細胞（スラブ）のこのような一群が、1つ以上の細胞 16 を提供することができる1つの可能的なメディアである一方で、1つ以上の細胞 16 は、他のサイズ若しくはメディアの構成で代替的に提供若しくは成長されてもよいし、いくつかの実装において、解析のためのボリュームとして提供されてもよい。細胞培養 14 は、典型的には、所望の分析を行うのに適した、又は他の場合には所望の処置効果を評定するのに適した、細胞型及び成熟度になるだろう。いくつかの実施形態において、細胞培養 14 は、筋細胞などの所望の細胞型に成熟又は成長される始原細胞又は他の細胞を含んでもよい。

20

【0022】

1つの実施形態において、画像装置 12 はシステム制御回路 22 の制御下で動作する。システム制御回路 22 は、画像処理に使用するための、可視光、赤外光及び／又は紫外光、X線、電子ビームなどのような各種の電磁波の放射を制御する回路などの、広範囲の回路を含んでもよい。同様に、いくつかの実施形態において、システム制御回路 22 は、タイミング回路、試料の動きと連動したデータ取得と連係するための回路、画像装置 12 及び／又は画像化された試料の位置を制御するための回路、などを含んでもよい。

【0023】

本状況において、画像処理システム 10 は、また、システム制御回路 22 によって、及び／又はデータ取得回路 26 及び／又はデータ処理回路 28 などのシステム 10 の関連する構成要素によって、実行されるプログラム及びルーチンを記憶するための磁気記憶媒体、ソリッドステート記憶媒体、又は光記憶媒体などのメモリ素子 24 を含んでもよい。記憶されたプログラム又はルーチンは、本技術のすべて若しくは一部を行うためのプログラム又はルーチンを含んでもよい。

30

【0024】

表現された実施形態において、データ取得回路 26 は、画像装置 12 から画像データを取得するために利用される。光学的な実施形態において、データ取得回路 26 は、画像装置 12 上若しくは画像装置 12 内に配置される、デジタルカメラ内にある素子などの1つ以上の光検出素子を介して、画像データを取得するように構成されてもよい。取得される画像データは、事実上デジタル若しくはアナログであってもよいし、一部の実施形態では、連続画像若しくはこのような連続画像から構成される連続映像を表現してもよい。最初に取得される画像データが事実上アナログである場合の実施形態において、データ取得回路 26 は、また、アナログデータをデジタル形式に変換するように構成されてもよい。同様に、データ取得回路 26 は、所望の場合、データストリーム及びファイルのコンパイルだけでなく、データを平滑化するシャープにする、デジタルダイナミックレンジの調節など、取得される画像データのいくつかの初期処理を提供するように構成されてもよい。

40

【0025】

データ取得回路 26 によって取得される画像データは、表現された実施形態におけるデ

50

ータ処理回路 28 などによって加工されてもよい。例えば、一部の実施形態において、データ処理回路 28 は、オーダリング、シャープ化、平滑化、特徴認識など、画像データの様々な変換又は解析を行ってもよい。処理に先立って又は処理の後に、画像データは、有線又は無線のネットワーク接続などを介して、画像処理システム 10 に接続された画像保管通信システム又はワークステーションなどの、メモリ素子 24 又はリモート装置内などに保存されてもよい。

【0026】

生画像データ若しくは処理画像データは、いくつかの実施形態において、オペレータワークステーション 32 に提供されてもよいし、又はオペレータワークステーション 32 上に表示されてもよい。このような実施形態において、オペレータワークステーション 32 は、システム制御回路 22 とのインタフェースなどを介して、オペレータが、画像処理システム 10 の上記動作及び機能を制御又は監視することを可能にするように構成されてもよい。オペレータワークステーション 32 は、汎用又は特定用途向けのコンピュータ 34 として提供されてもよい。プロセッサに加えて、コンピュータ 34 は、また、磁気及び光学的大容量記憶装置、RAM チップなどの内部記憶装置を含む様々なメモリ及び/又は記憶構成要素を含んでもよい。記憶構成要素及び/又はメモリは、コンピュータ 34 によって、又は画像処理システム 10 の関連する構成要素によって実行される、本明細書に記載の技術を実行するためのプログラム及びルーチンを記憶するために用いられてもよい。代替的に、プログラム及びルーチンは、コンピュータ 34 から遠隔であるが、コンピュータ 34 上に存在するネットワーク及び/又は通信インタフェースによってアクセス可能な、コンピュータアクセス可能な記憶装置及び/又はメモリ上に記憶されてもよい。

【0027】

オペレータワークステーション 32 のコンピュータ 34 は、また、様々なネットワーク又は通信インタフェースだけでなく、様々な入力/出力(I/O)インタフェースを備えてもよい。様々な I/O インタフェースは、構成情報を閲覧及び入力するために、及び/又は画像処理システム 10 を動作させるために用いられてもよい、ディスプレイ 36、キーボード 38、マウス 40、及び/又はプリンタ 42 などのオペレータワークステーション 32 のユーザインタフェース装置との通信を可能にしてもよい。様々なネットワーク及び通信インタフェースは、インターネットだけでなく、ローカル及び広域のイントラネットと、ストレージネットワークとの両方に対する接続を可能にしてもよい。必要に応じて、又は所望のように、様々な I/O 及び通信インタフェースは、配線、回線、又は適切な無線インタフェースを利用してもよい。

【0028】

簡潔さのために単一のオペレータワークステーション 32 が表現されているが、画像処理システム 10 は、実際には、1 つ以上のこのようなオペレータワークステーション 32 と通信してもよい。例えば、画像処理スキャナ又は画像処理ステーションは、画像データ取得手順内に含まれるパラメータを調整するために用いられるオペレータワークステーション 32 を含んでもよく、その一方で、結果を閲覧及び評価するために、異なるオペレータワークステーション 32 が提供されてもよい。

【0029】

説明の目的で、本技術の一部の機能及び態様が、個別で別個のもののように、又は一部の構造又は回路には関連するように、記載された。しかしながら、説明を簡潔にするために、このように厳密に区別されているのであって、限定として見なされるべきでない。例えば、簡潔さのために、先の説明は、離散的な画像処理システム 10 及びオペレータワークステーション 32 を介した実装を記載する。しかしながら、認識されるように、画像処理システム 10 によって実行されると記載されたデータ取得、データ処理、システム制御などの一部の機能は、その代りに、オペレータワークステーション 32 上で実行されてもよいし、又は、それらのいくつかの機能は、画像処理システム 10 上で実行されて、それ以外の機能は、オペレータワークステーション 32 上で実行されるという異なる態様を有してもよい。事実、實際上、画像処理システム 10 に起因するすべての機能は、実質的に

は、画像装置 1 2 に起因する機能の可能性を除いて、オペレータワークステーション 3 2 上で実行されてもよい。言い換えれば、データ取得回路 2 6、メモリ 2 4、データ処理回路 2 8、及び/又はシステム制御回路 2 2 は、オペレータワークステーション 3 2 を内に設けたハードウェア又はファームウェアとして、及び/又はオペレータワークステーション 3 2 によって実行可能ソフトウェアとして、提供されてもよい。例えば、本明細書において記載された回路のいくつか又はすべては、オペレータワークステーション 3 2 のコンピュータ 3 4 の適切なプロセッサ又はコプロセッサ上で実行されるルーチンのように、提供されてもよい。実際は、用語「回路 (circuitry)」は、本明細書において用いられるように、専用若しくは汎用のハードウェア又はファームウェアの実装、及び/又は記載された機能性を実装するのに適したプロセッサで実行可能ソフトウェアの実装を包含することは理解されるべきである。特定の実施形態において、本技術は、インセルアナライザ (IN Cell Analyzer) 6 0 0 0 などのインセルプラットフォーム (IN Cell platform) (GE ライフサイエンス社、ニュージャージー州ピスカタウェイ) 上に実装されてもよい。本明細書において提供されるような、ハードウェアの改善 (改善される画像装置など) 及びソフトウェアの改善により、このようなプラットフォームが実施されてもよいことは理解されるべきである。1 つの実施形態において、インセルアナライザ 6 0 0 0 又は他の適切な細胞画像化装置は、少なくとも 1 フレーム/秒 (若しくは少なくとも 5、10、20、又は 30 フレーム/秒) の画像を取得するカメラと、取得される画像のセグメンテーションのための技術を容易にするソフトウェアのアップグレードとにより改善されてもよい。

【0030】

前述のものを考慮して、図 2 をここで参照すると、本技術の 1 つの態様を例示する実装の例が記載される。表現された実装において、1 つ以上の細胞 1 6 は、1 つ以上のそれぞれ処置された細胞 5 2 を生み出すために所望の化学的又は物理的な刺激により処置される (ブロック 5 0)。細胞 1 6 は、哺乳類細胞、ヒト細胞、不死化細胞系 (immortalized cell lines)、筋細胞 (心筋細胞など)、始原細胞、などを含む任意の適切な細胞型であってもよい。いくつかの実施形態において、1 つ以上の細胞 1 6、すなわち、細胞培養 1 4 (図 1) の一部として、試験管内に提供されてもよいが、他の実施形態においては、インビボ細胞 (モデル生物又は組織サンプルの細胞など) が利用されてもよい。例えば、1 つの実装において、内部の光学検査を助成するモデル生物の細胞が利用されてもよい。このような有機体の一例は、内部臓器、組織、及び細胞を視覚的に観測することを可能にする半透明な特質を有するゼブラフィッシュである。ポテンシャルモデル有機体の他の例は、ショウジョウバエ属の線虫や様々な種などを含む。このようなインビボ実施形態において、有機体に対して所望の処置を施す前又は後に、モデル生物又は有機体は、有機体を固定化するために、概して透明なメディア内に固定されてもよい。その後、固定された有機体において重要な内部の細胞、組織、又は臓器が、微視的に観測されてもよい。

【0031】

認識されるように、本明細書において用いられるように用語「処置 (treatment)」は、細胞 1 6 に対して適用された様々な物理的又は化学的刺激を包含してもよい。例えば、処置は、細胞 1 6 の物理的環境に対する電氣的改善、機械的改善、熱的改善、又は他の改善を含んでもよい。同様に、処置は、細胞 1 6 に対する化合物の適用又は化合物の混合を含んでもよい。このような化合物は、薬理効果又は副作用に関して検討されている試験化合物又は薬剤の候補であってもよい。このような薬剤処置の実装において、施された化合物は、細胞培養 1 4 に対する効果に関してテストされる、例えば、タンパク質、オリゴペプチド (例えば長さ約 5 ~ 約 25 のアミノ酸)、有機小分子、多糖、脂質、脂肪酸、ポリヌクレオチド、オリゴヌクレオチドなどの、自然発生的又は合成の任意の分子であってもよい。試験化合物は、化合物構造多様性の十分な範囲を提供する組み合わせ型若しくは無作為化されたライブラリなどの試験化合物のライブラリの形式にすることができる。さらに、いくつかの実施形態において、細胞は「不活性化する」によって、又は異なる

る同化作用若しくは家族性の細胞障害を模倣するために特定遺伝子をサイレンシングすることによって、遺伝子組み換えされてもよい。

【0032】

処置された細胞52が一旦生成されれば、画像56は、処置された細胞から取得される(ブロック54)。1つの実施形態において、画像56は、所定の時間間隔(2分の1秒、1秒、2秒、3秒毎になど)で連続して取得されてもよい。代替的に、画像56は、映像の一部として取得されてもよい、すなわち、画像56は、映像のフレームであってもよい。1つの実装において、画像56が生成される周波数は、観察下での運動の周波数の約2倍(又はそれ以上)である。例として、もし心筋細胞の運動が観察下にあり、このような運動が約4Hzの周波数を有することが確信されれば、画像56が生成されるレートは、この例、すなわち、8フレーム/秒又はそれ以上(例えば10~20フレーム/秒)では、約8Hz以上になるだろう。高スループット顕微鏡を用いるなど、画像56が倍率の下で取得される実施形態において、画像56は、2倍、4倍、8倍、16倍、32倍、又は他のいくつかの適切な倍率で処置された細胞を表現してもよい。

10

【0033】

画像56に基づいて、セグメンテーション画像データ60は、生成されてもよい(ブロック58)。表現された実施形態において、セグメンテーション画像データ60は、画像データに基づいて、一般的な特質(例えば心筋細胞に対する拍動周波数)を備えた細胞の個々のクラスタの識別を表現する。特定の実施形態において、セグメンテーションが行われる前では、画像データ内のクラスタの数は未知である。他の実施形態において、クラスタの数は、予め定められる。

20

【0034】

細胞の運動パターンに基づいた細胞のセグメンテーションは、運動信号を正確に抽出することを容易にする。すべての細胞が繋がれ同じリズムにて鼓動することが想定されるように、運動フィールドの解析に基づく一部のアプローチは、それほど効果的ではない。しかしながら、異なる運動パターンを経る複数のセル集団の場合、抽出される信号は、すべての集団とは異なる運動特質の混合であり、そのために、分離するのが難しい。さらに、このような技術は、細胞集団が高密度で、ほとんどの画像を占有するという想定を用いてもよいが、そうではないこともある。細胞の運動パターンに基づく細胞のセグメンテーションは、また、困難な作業である。心筋細胞は、同様の外見を有しており、繋がれており、異なる拍動パターンを備えた部位の中では明瞭な境界はない。したがって、従来のテクスチャ又は強度ベースのセグメンテーションは、それほど効果的ではない。さらに、同じ拍動リズムの下での組織の軌道は、細胞集団内のそれらの相対的位置と拍動細胞までの距離とに依存して、非常に異なる可能性がある。そのため、物体認識及びコンピュータビジョンにおいては十分に研究されている、運動軌道及び画像クラスタリングに基づくセグメンテーション方法は、心筋細胞セグメンテーションに関して有効に働かない。運動軌道ベースの方法の別の弱点は、結果が、例えばオプティカルフローや変形可能な位置決めなどの運動推定の精度に依存するということである。細胞運動が小さ過ぎる若しくは大き過ぎる、細胞がテクスチャを欠く、又は、映像コントラストが経時変化する場合、算出される運動フィールドは、それほど正確でなく、セグメンテーション結果において誤差が生じる場合がある。

30

40

【0035】

運動セグメンテーションのアプローチは、先の技術によって示された問題を解決する。個々のクラスタの各々が一旦識別されれば、運動信号64は、それぞれの各クラスタから抽出される(ブロック62)。すなわち、2つ以上の細胞のクラスタがある実施形態において、運動信号64は、全体的な画像運動データを表現しないが、その代りに、個々のクラスタの各々を表現する。運動信号64を抽出するために、様々な技術が適用されてもよい。いくつかの実装において、セグメンテーション画像データ60から運動信号64を抽出するために、従来のオプティカルフローアルゴリズムが適用されてもよい。このような実装において、強度制約などの制約は、抽出される運動信号64上のある程度の品質管理

50

(整合性又は平滑化に関してなど)を強化するために利用されてもよい。他の実装において、他の運動抽出技術が利用されてもよい。このような代替的な運動抽出技術の例は、運動データを抽出するために変形可能な位置決めアルゴリズム又はこのようなアルゴリズムの修正版を利用する。

【0036】

運動信号64が複雑であり得るため、解析を容易にする複雑性のいくつかを除去又は低減することは、望ましい場合がある。これは、様々な方法で達成されてもよい。例えば、1つの実施形態において、運動信号64は、観測された運動を評価又は特徴づけるために用いられ得る、それぞれの成分を生成するために分解される。このような分解は、運動フィールドに対して反対に、テクスチャ(すなわち画像強度)を移動させるために主成分分析を用いて実行されてもよい。他の実施形態において、本明細書において提供される技術は、運動フィールドに基づくPCA及びセグメンテーションと連動して用いられてもよい。例えば、k番目のクラスタ化された部位は、 C_k における画素数である N_k により、

10

【0037】

【数1】

$$C_k = \{x_{ki}\}_{i=1}^{N_k}$$

20

【0038】

として示される。移動するテクスチャは、

【0039】

【数2】

$$T_k(t) = [I(x_{k1}, t), \dots, I(x_{kN_k}, t)]^T$$

30

【0040】

として表現される。低次元の運動信号は、それから、 $t = 0 \dots N$ に対して $T_k(t)$ の集合に対してPCAを適用することによって抽出される。図3aは、異なる拍動数を有する2つの心筋細胞の映像シーケンスから派生された全体的な画像の運動フィールド成分の混合信号表現を示す。単一の信号68は、2つの拍動数を示すソース画像にもかかわらず、解析に起因する。図3bは、異なる信号70、72が2つの拍動数の表現である、本明細書において提供された技術にしたがって、セグメンテーションされた2つのクラスタから抽出された第1の主成分の例を示す。

【0041】

40

図4は、クラスタ内の画像データをセグメンテーションする具体化である(例えばブロック58)。画像シーケンス78の前景セグメンテーション(ブロック80)は、細胞運動信号に寄与しない、組織を伴う、又は組織を伴わない、静止部位を除去する。一例において、心筋細胞の場合、このような部位は、拍動心筋細胞に対して同様の外見を有し得、それらの間の識別可能な境界を欠くことがある。特定の実施形態において、静止背景は、画素 x 毎の時間 t の間の強度 I の標準偏差(std)である次式(2)

【0042】

【数 3】

$$\sigma_t(x) = std_t(I(x, t))$$

【0043】

などの、画像強度の時間的変化に基づいて除去されてもよい。前景は、モルフォロジー演算に追従して、ヒストグラム解析によって選択された閾値による閾値設定 $\tau_t(x)$ によってセグメンテーションされる。結果として生じるバイナリ型前景マスクは、 $m(x)$ として示される。静止する特徴が除去された後、特徴抽出が実行される（ブロック82）。特徴抽出の一例は、周期的特徴及び同期細胞の同様の周波数スペクトルに基づく略周期運動特徴（NPMF）である。まず、計算を低減してノイズに対して堅牢にするために、画像は、等しいサイズの非重複ブロックに分割される。具体例において、ブロックサイズは、 32×32 になるように選択される。但し、任意の適切なブロックサイズが選択されてもよい。例えば、各ブロックは、単一画素から構成されてもよいし、又は、 2×2 、 4×4 、 64×64 、又は他のサイズのブロックであってもよい。ブロックの大部分が前景画素を含むと判定されると、そのブロックは、前景ブロック（FB）と指定される。他の場合には、ブロックは、背景ブロックになるように指定される。各々の FB_{bi} 毎に、外見関数は、細胞運動によってもたらされる移動テクスチャを記載する。外見関数は、1つの実施形態において、前景画素毎に経時変化する平均強度、すなわち次式（3）

【0044】

【数 4】

$$a_i(t) = \sum_{x \in bi} \frac{(I(x, t) - I(x, 0))m(x)}{\sum_{x \in bi} m(x, t)},$$

【0045】

であってもよい。

ここで、 $I(x, 0)$ は、初回フレームにおける画像である。異なる拍動数の FB に対する外見関数は、多くの場合異なるが、同じレートで拍動する FB も、また、細胞位置に依存する細胞及び細胞運動の不均質なテクスチャなどのように、他の外観特徴のために、異なる場合がある。

【0046】

したがって、特徴抽出は、また、 $a_i(t)$ の自己相関関数（ACF）に基づく運動感応性の特徴を含んでもよい。時系列 $a_i(t)$ とすると、ACF は、タイムシフトの関数として自身の相互相関として、すなわち次式（4）

【0047】

【数 5】

$$R_{ai}(\tau) = \frac{E[(a_i(t) - \bar{a}_i)(\bar{a}_i(t + \tau) - \bar{a}_i)]}{\sigma^2(a_i)}$$

【0048】

で、定義される。

ここで、

【 0 0 4 9 】

【 数 6 】

$$\bar{a}_i \text{ 及び } \sigma^2(a_i)$$

【 0 0 5 0 】

は、それぞれ、 $a_i(t)$ の平均値及び分散値であり、 E は、期待値を表現する。統計的に、 ACF は、繰り返しのパターンを識別し、時系列での時間変化を検出するために用いられる。 AF に比べて、 ACF は、心筋細胞運動の略周期性の改善された特徴付けをもたらすことができる。さらに周期特性を強調するために、 $NPMF$ は、スペクトラム $R_f(\cdot)$ として定義されてもよい。

10

【 0 0 5 1 】

【 数 7 】

$$F_i(\omega) = |F(R_{ai}(\tau))|$$

20

【 0 0 5 2 】

ここで、 F は、フーリエ変換を表現し、 $|\cdot|$ は、モジュラスであり、 F_i は、周波数の関数として b_i の $NPMF$ である。 $NPMF$ は、 AF 又は ACF よりも記述的であつてもよいし、同じ拍動リズムによる FB と類似しており、異なるリズムによる FB とは別である。

【 0 0 5 3 】

特徴抽出の後のクラスタリング (ブロック 8 4) は、学習ステップを含んでもよいし、含まなくてもよく、例えば、反復して実行されてもよい。1 つの実施形態において、親和性伝播 (AP) は、 $NPMF$ に基づいてクラスタ及びクラスタ画像の数を学習するために用いられる。まず、すべての FB のペア間のペアの類似性を含む親和性マトリックス $S = [S](i, j)$ が構築される。1 つのペア FB の b_i と b_j との間の類似性は、それらの $NPMF$ 間のピアソンの相関係数として、すなわち次式 (6)

30

【 0 0 5 4 】

【 数 8 】

$$S(i, j) = E[(F_i - \bar{F}_i)(F_j - \bar{F}_j)] / \sigma(F_i) \sigma(j)$$

40

【 0 0 5 5 】

によって、定義されてもよい。

【 0 0 5 6 】

AP は、それから、親和性マトリックスに対して自動的に適用され、クラスタ及びクラスタの代表値の数を判定し、 FB をクラスタのおよその代表値でクラスタ化する。クラスタの数が未知で、通常、異なるデータとは異なるので、これは、自動化される高スループット解析のために特に有益である。 AP も、また、クラスタの数が既知の場合に FB をクラスタ化するために適用することができる。クラスタが定義された後、前景画素は、それらの類似性に基づいて、クラスタの代表値に分類される (ブロック 8 6)。計算を減らす

50

ために、多解像度戦略が用いられてもよい。各々のレベルにおいて、各 F B は、その親和性値が最高値になる代表値のクラスタに対して割り当てられる。その後、各 F B は、その隣と同じクラスタに属するか否かをチェックされる。隣と同じクラスタに属するのであれば、この F B 内部の前景画素は、そのクラスタに割り当てられ、それ以上の動作は必要ない。属さない場合には、F B は、等しいサイズのさらに小さな 4 つの F B に分割される。前景画素がすべて分類されるまで、そのプロセスは繰り返される。結果として、各クラスタは、同期運動を伴う別個の部位を表現する。運動信号は、PCAなどを介して、ブロック 90 にてセグメンテーション画像データから生成されたものである。

【0057】

図 5 a ~ 図 5 e は、2 つの非同期拍動部位を有するデータセットの略周期運動特徴の例である。図 5 a は、前景マスクであり、図 5 b は、3 つのマークされた選択ブロック 100、102、104 を有する前景ブロックを示す。図 5 c、図 5 d、及び図 5 e は、図 5 b に表現されたデータセットのブロック 100、102 及び 104 に対する、外見関数、自己相関関数、及び略周期運動特徴を表現する。図 5 c において、外見関数 110 は、ブロック 100 に対応し、外見関数 112 は、ブロック 104 に対応し、外見関数 114 は、ブロック 102 に対応する。図 5 d において、データは、ブロック 100、102 (それぞれ自己相関関数 120、122 に対応する) が同じ同期部位に属し、ブロック 104 (自己相関関数 124 に対応する) が異なる部位であることを示す。図 6 a は、親和性マトリックスを示し、図 6 b は、クラスタリング結果を示し、図 6 c は、同じデータセットに対するセグメンテーション結果を示す。

【0058】

定量的結果を提供するために、実際の心筋細胞運動から派生した運動フィールドを用いて、基準心筋細胞画像 (図 7 a に示す) を変形することによって生成された合成データセットを用いて、技術は、評価された。運動フィールドは、異なるリズムで拍動する 2 つの部位を有するデータセットから以下のように派生された。まず、経時的変形は、デモンレジストレーションを用いて、算出された。双方の部位に対して、マスクは、経時的な強度変化の閾値設定によって生成され、第 1 の拍動サイクルの間のマスク内部の運動フィールドが、識別され、抽出された。合成運動フィールドの周期シーケンスは、異なる周期及び振幅で 2 セットの運動フィールドを繰り返し、ガウシアン平滑化を行い、それらを相互に追加することによって、生成された。その後、画像シーケンスは、合成運動フィールドを用いて、基準心筋細胞画像を変形し、ガウス雑音を追加することによって生成された。合成運動フィールドの例は、図 7 b ~ 図 7 c に示される。10 個のデータセットが、異なる拍動周波数を有する 2 つの同期部位 (150、152) により生成された。i 番目の部位の周波数は、 f_i として指定された。10 個のデータセットにおける比 $r_1 = f_2 / f_1$ は、1.2 から 3.0 まで 0.2 段階で変動する。別の 10 個のデータセットが、部位 2 (152) として同様のパターンだが異なる振幅及び周期で移動した、第 3 の部位が含まれた (158) ことを除く同様の方法で生成された。比 $r_2 = f_3 / f_1$ は、1.6 から 3.4 まで 0.2 段階で変化し、部位 3 の運動振幅は、部位 2 (152) の $2/3$ であった。データセットは、すべて、1000 個の時間フレームを含んでいた。基準画像が移動部位と静止部位との間に境界がない心筋細胞の密集した母集団を含むので (図 8 a)、テクスチャ又は画像強度に基づくセグメンテーションが妨げられた。

【0059】

本アプローチは、図 8 a ~ 図 8 d に示されるようなすべてのデータセットに対するクラスタの数を正確に識別した。双方の例において、これらの画素の運動が小さいので (図 7 b ~ 図 7 c を参照)、小さな画素 160 の集合は、部位 1 (150) として誤って分類され、それらのテクスチャは、隣のものと同様である。それにもかかわらず、誤って分類された画素は、画素の総数のごく一部のみで、したがって、抽出された信号の影響は無視できる。表 1 は、すべてのデータセット内の正確に分類された画素の比を概説する。

【0060】

【表 1】

2つの部位を有するデータ										
(r_1)	1.2	1.4	1.6	1.8	2.0	2.2	2.4	2.6	2.8	3.0
精度	99.70%	99.70%	99.14%	99.11%	98.88%	99.35%	99.77%	100%	99.83%	100%
3つの部位を有するデータ										
(r_1, r_2)	1.2, 1.	1.4, 1.	1.6, 2.	1.8, 2.	2.0, 2.	2.2, 2.	2.4, 2.	2.6, 3.	2.8, 3.	3.0, 3.
精度	99.75%	99.69%	99.48%	99.55%	99.47%	99.79%	99.93%	99.91%	99.89%	99.94%

表1. 合成データ毎に正確に分類された画素のレート

【0061】

本明細書に記載された技術の一例において、心筋細胞の6つの動画が顕微鏡を用いて取得された。それらの中で、3つは、単一細胞の画像上の密集した心筋細胞の母集団上に画像化された。データセットには、15フレーム/秒から30フレーム/秒まで変化するフレームレート、264×322画素から480×720画素までの画像サイズ及び、数秒から数分までの映像の長さがあった。それらの中で、図6c、図9a、及び図9bは、単一細胞を含んでおり、移動する細胞は、正確に、識別されてセグメンテーションされた。図9c～図9eは、密集した細胞集団を有するデータの結果を示す。これらのデータセットにおいて、心筋細胞は、非均一の密度を有する全体画像をほとんど占有し、したがって、前景のセグメンテーションは実行されなかった。図9c及び図9dの両方は、2つの部位内に正確にセグメンテーションされ、第1のもの（赤）は、同じリズムで移動する細胞であり、第2のもの（青）は、無視できる運動を伴う組織を囲んだ。図9eにおいて、全体画像は、運動がほとんどない少数の分離された小さな部位（青）を除いて、1つの接続部位内に正確にクラスタ化された。図5d及び図9f～図9jは、5つのデータセット毎に抽出された信号を示す。

【0062】

本発明の技術的効果は、運動などの細胞の特質上の薬物毒性又は効果のための評価手法を含む。本開示の特定の実施形態において、技術は、可能性のある薬品治療により処置された細胞を評価するために用いられてもよい。ベースラインに相関する有効な変更の欠乏は、処置された細胞のための毒性の欠乏を示してもよい。

【0063】

この書面による明細は、最良の形態を含み、あらゆる装置若しくはシステムを作成して用いること、且つあらゆる統合された方法を実行することを含む、あらゆる当業者が同様に実施することを可能にするために開示された発明の例を用いる。発明の特許の範囲は、請求項によって規定され、当業者に対して生じる他の例を含んでもよい。このような他の例は、それらが特許請求の範囲の文字どおりの言語と異ならない構造要素を有するのであれば、又は、それらが特許請求の範囲の文字どおりの言語と実質的に差がない同等の構造要素を含むのであれば、特許請求の範囲の範囲内であるように意図される。

【符号の説明】

【0064】

- 10 画像処理システム
- 12 画像装置
- 14 細胞培養
- 16 細胞
- 18 スラブ
- 22 システム制御回路
- 24 メモリ
- 26 データ取得回路
- 28 データ処理回路

3 2 オペレータワークステーション
 3 4 コンピュータ
 3 6 ディスプレイ
 3 8 キーボード
 4 0 マウス
 4 2 プリンタ
 5 2 細胞
 5 6 画像
 6 0 セグメンテーション画像データ
 6 4 運動信号
 7 0、7 2 信号
 7 8 画像シーケンス
 1 0 0、1 0 2、1 0 4 ブロック
 1 1 0、1 1 2、1 1 4 外見関数
 1 2 0、1 2 2 自己相関関数
 1 5 0、1 5 2、1 5 8 部位

10

【図 1】

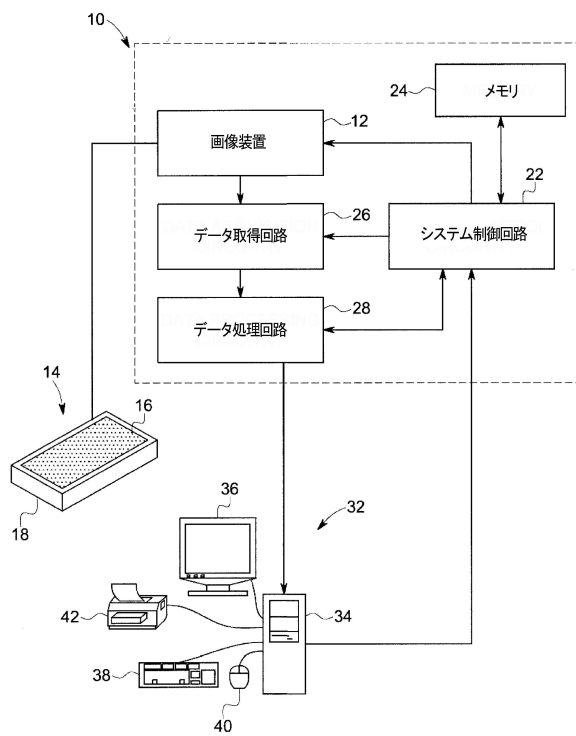


FIG. 1

【図 2】

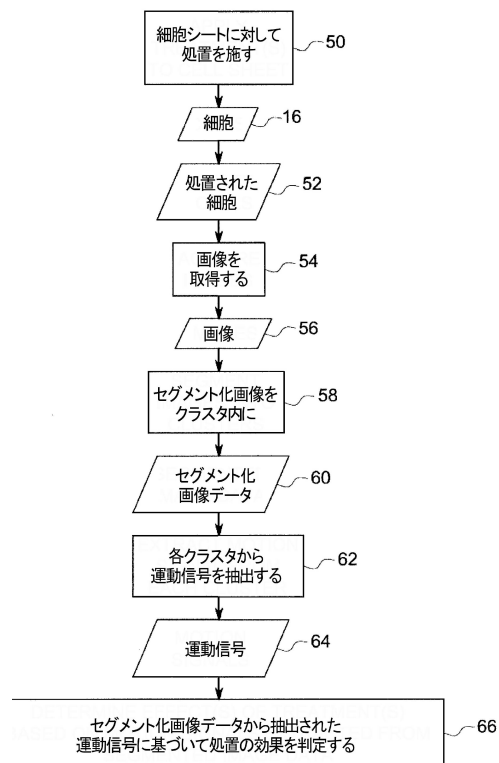


FIG. 2

【図 3 a】

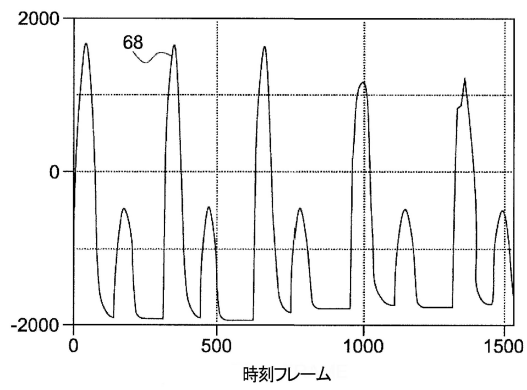


FIG. 3A

【図 3 b】

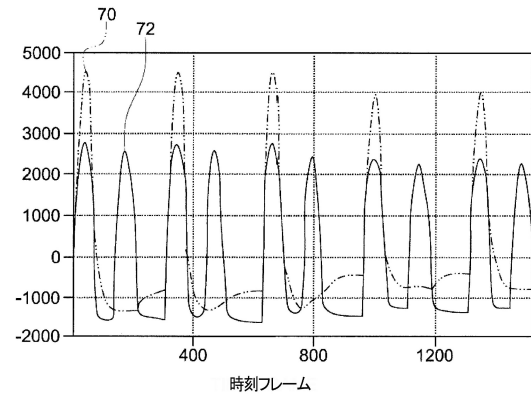


FIG. 3B

【図 4】

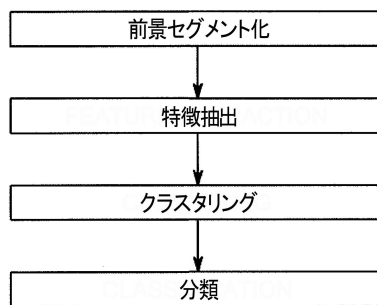


FIG. 4

【図 5 b】

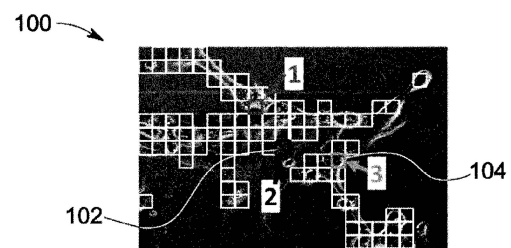


FIG. 5B

【図 5 a】



FIG. 5A

【図 5 c】

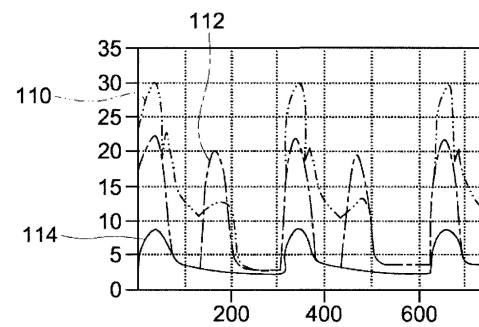


FIG. 5C

【図 5 d】

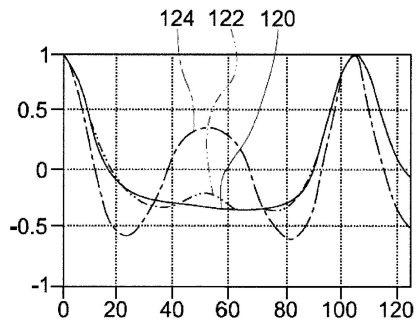


FIG. 5D

【図 6 a】

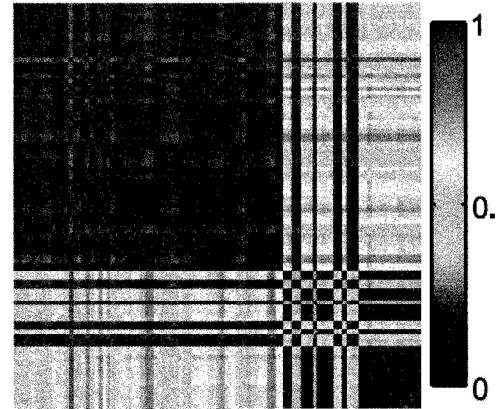


FIG. 6A

【図 5 e】

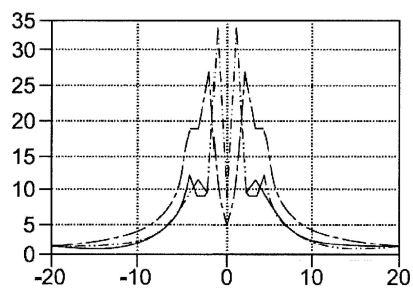


FIG. 5E

【図 6 b】

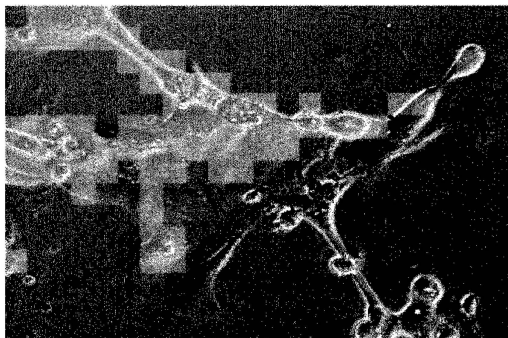


FIG. 6B

【図 6 c】

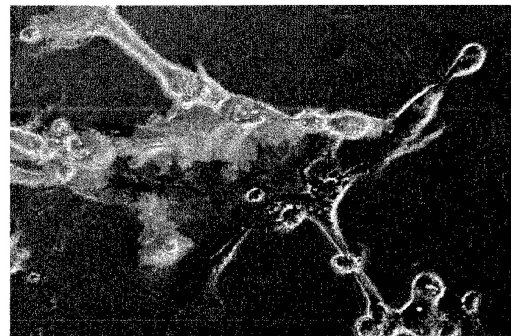


FIG. 6C

【図 7 a】



FIG. 7A

【図 7 b】

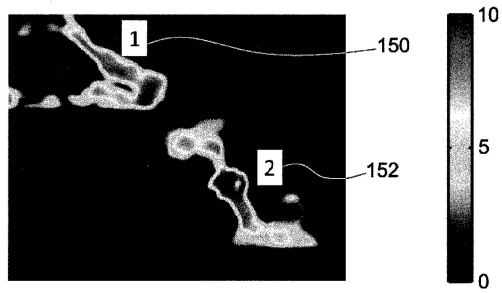


FIG. 7B

【図 8 a】

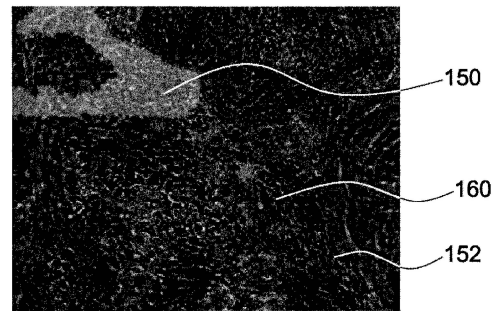


FIG. 8A

【図 7 c】

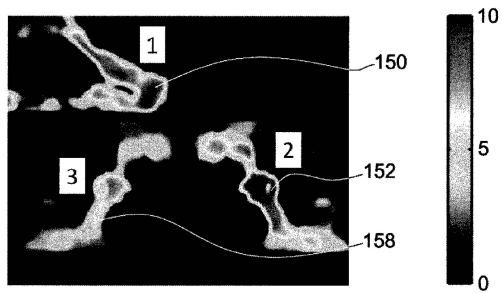


FIG. 7C

【図 8 b】

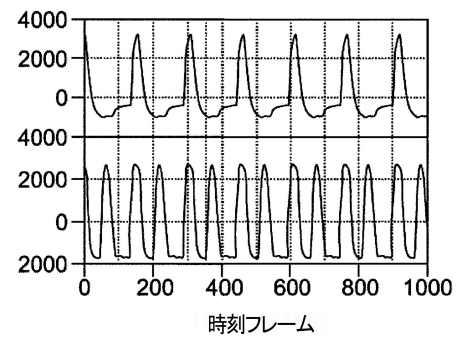


FIG. 8B

【図 8 c】



FIG. 8C

【図 9 a】

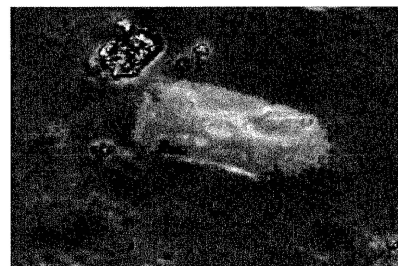


FIG. 9A

【図 8 d】

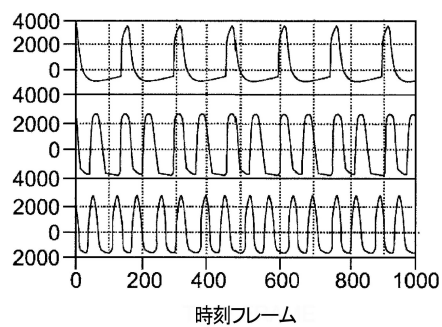


FIG. 8D

【図 9 b】

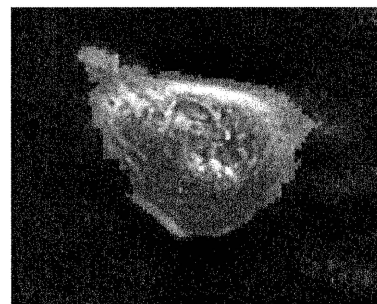


FIG. 9B

【図 9 c】

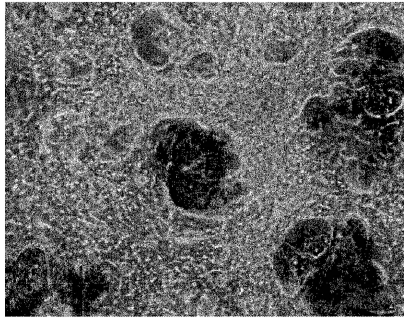


FIG. 9C

【図 9 d】

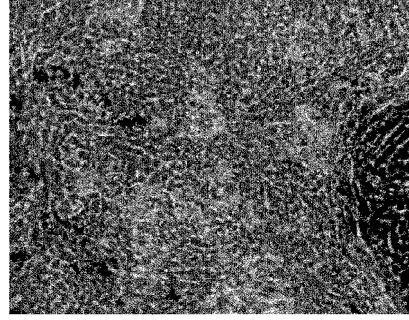


FIG. 9D

【図 9 e】

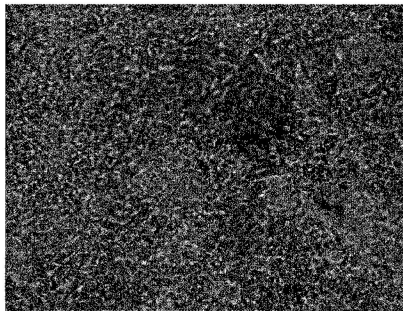


FIG. 9E

【図 9 f】

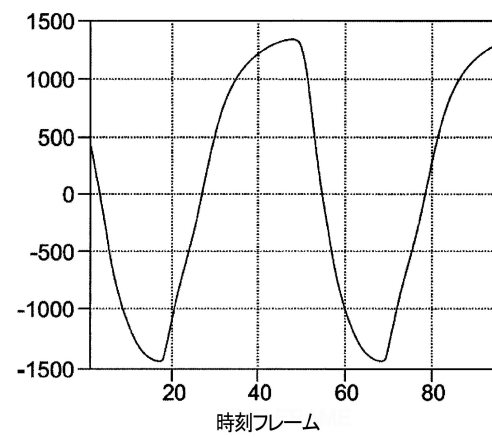


FIG. 9F

【図 9 g】

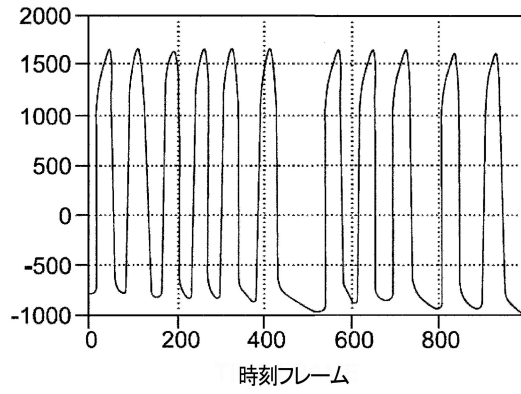


FIG. 9G

【図 9 h】

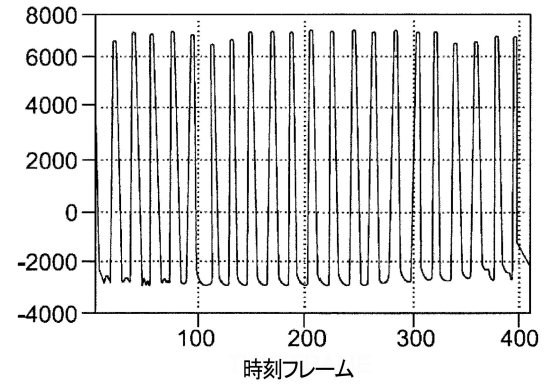


FIG. 9H

【図 9 i】

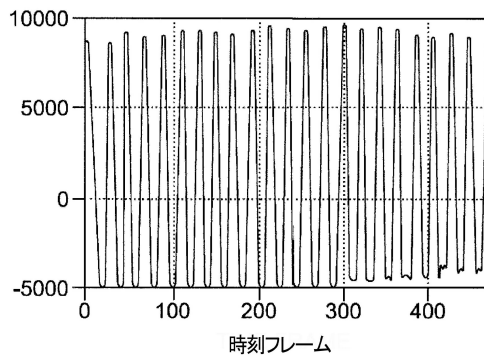


FIG. 9I

【図 9 j】

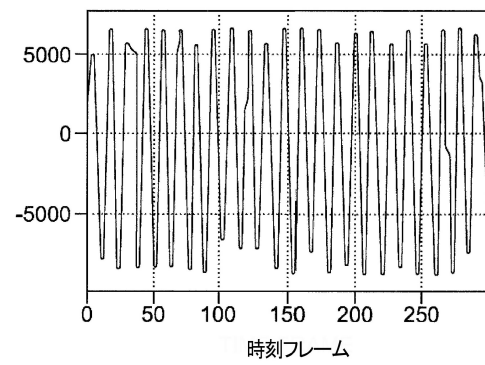


FIG. 9J

フロントページの続き

(74)代理人 100113974

弁理士 田中 拓人

(72)発明者 パッドフィールド, ダーク・ライアン

アメリカ合衆国、ニューヨーク州・12309、ニスカユナ、ケイ1-3ピー39エイ、ワン・リサーチ・サークル、ジーイー・グローバル・リサーチ

(72)発明者 リュ, シャオフエン

アメリカ合衆国、ニューヨーク州・12309、ニスカユナ、ケイ1-3ピー39エイ、ワン・リサーチ・サークル、ジーイー・グローバル・リサーチ

審査官 吉田 知美

(56)参考文献 国際公開第2011/122200(WO, A1)

特表2009-526331(JP, A)

特開2009-110240(JP, A)

英国特許出願公開第02479628(GB, A)

特開2011-248664(JP, A)

特開2011-131376(JP, A)

国際公開第2009/147904(WO, A1)

特表2010-538603(JP, A)

米国特許出願公開第2007/0185946(US, A1)

特開2007-121106(JP, A)

特表2011-515673(JP, A)

特表2005-521126(JP, A)

特表2005-519625(JP, A)

特開2007-222073(JP, A)

特開2009-277190(JP, A)

特表2009-512037(JP, A)

特表2009-515533(JP, A)

Conf. Proc. IEEE Eng. Med. Biol. Soc., 2008年, Vol.1, pp371-374.

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C12Q 1/00-3/00

G06T 7/00-7/90

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamIII)

CAplus/MEDLINE/WPIDS/BIOSIS(STN)