

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 6 部門第 1 区分

【発行日】平成 27 年 6 月 18 日 (2015.6.18)

【公表番号】特表 2014-516413 (P2014-516413A)

【公表日】平成 26 年 7 月 10 日 (2014.7.10)

【年通号数】公開・登録公報 2014-037

【出願番号】特願 2014-505671 (P2014-505671)

【国際特許分類】

G 0 1 N 33/48 (2006.01)

G 0 6 T 1/00 (2006.01)

【F I】

G 0 1 N 33/48 M

G 0 1 N 33/48 Z

G 0 6 T 1/00 2 9 5

【手続補正書】

【提出日】平成 27 年 4 月 21 日 (2015.4.21)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

マルチプレックス化バイオメトリック画像データに基づいて、組織特徴を解析する方法であって、

個別の細胞が描出されて区画へと分割される複数の視野に関して、複数のバイオマーカーの発現を捕捉するマルチプレックス化バイオメトリック画像を含む細胞プロファイルデータを含むデータセットを保存する段階であって、細胞プロファイルデータが、共通性を有する患者コホートから得られた複数の組織試料から作成され、データセットが、共通性と関連する視野レベルの評価又は患者レベルの評価を含むメタ情報の少なくとも一部分との細胞プロファイルデータの関連をさらに含んでいる、段階と、

データセットから類似する細胞の複数のクラスターセットを作成する段階であって、複数のクラスターセットの各々がユニークな数のクラスターを含み、各細胞が、複数のクラスターセットの各々の中の単一のクラスターに割り当てられ、複数のクラスターセットの各々の中の複数のクラスターの各々が、複数の選択された属性であって、そのセットの中の他のクラスターの中の細胞の複数の選択された属性より、そのクラスターの中の他の細胞の複数の選択された属性への類似性が大きい属性を有する細胞を含んでいる、段階と、

複数のクラスターセットの各々の中で、各クラスターに割り当てられた細胞の比率を観察する段階と、

共通性と関連する視野レベルの評価又は患者レベルの評価を含むメタ情報の少なくとも一部分との関連について、観察された比率を検証する段階と、

複数のクラスターセットについての少なくとも 1 つのモデルの性能の比較に基づいて、予測的なクラスターセットを含む複数のクラスターセットの 1 つを選択する段階とを含んでなる方法。

【請求項 2】

データセットが複数のバッチと関連し、

複数のバッチの 1 つの中の全ての細胞についての細胞全体の中央値強度を、そのバッチの中の各細胞についての細胞全体の中央値強度、核の中央値強度、膜の中央値強度及び細

胞質の中央値強度の各々から減じることにより、複数のバッチに関して細胞プロファイルデータを正規化する段階をさらに含んでいて、

複数のクラスターセットを作成する段階が、正規化されたデータセットから、類似する細胞の複数のクラスターセットを作成することを含む、請求項 1 記載の方法。

【請求項 3】

細胞の類似性が、

a) 複数のバイオマーカーの少なくとも 1 つの発現に基づく、細胞の少なくとも 1 つの属性の比較、

b) 細胞の少なくとも 2 つの属性の比較であって、少なくとも 2 つの属性の各々が複数のバイオマーカーの少なくとも 1 つの発現に基づく、細胞の少なくとも 2 つの属性の比較

c) 細胞の少なくとも 3 つの属性の比較であって、少なくとも 3 つの属性の各々が複数のバイオマーカーの少なくとも 1 つの発現に基づく、細胞の少なくとも 3 つの属性の比較、又は

d) 細胞の少なくとも 3 つの属性の比較であって、少なくとも 4 つの属性の各々が複数のバイオマーカーの少なくとも 1 つの発現に基づく、細胞の少なくとも 4 つの属性の比較に基づく、請求項 1 記載の方法。

【請求項 4】

細胞の少なくとも 1 つの属性が、細胞全体の中央値強度、核の強度比、膜の強度比及び細胞質の強度比からなる細胞の 4 つの特徴から選択され、

核の強度比が、膜の中央値強度と細胞質の中央値強度との合計の半分を、核の中央値強度から減じることにより計算され、

膜の強度比が、核の中央値強度と細胞質の中央値強度との合計の半分を、膜の中央値強度から減じることにより計算され、

細胞質の強度比が、膜の中央値強度と核の中央値強度との合計の半分を、細胞質の中央値強度から減じることにより計算される、請求項 1 記載の方法。

【請求項 5】

請求項 1 記載の方法であって、

a) 正常細胞の細胞プロファイルが、類似する細胞の複数のクラスターセットの作成に用いられるデータセットから除外されるか、

b) 観察された細胞の比率が、各クラスターに割り当てられた各視野又は各患者の細胞の観察された比率であるか、或いは

c) 細胞データがトレーニングデータ及びテストデータを含み、類似する細胞の複数のクラスターセットがトレーニングデータから作成され、比較のための少なくとも 1 つのモデルの性能がテストデータから決定される、方法。

【請求項 6】

観察された比率を検証することが、共通性と関連する視野レベルの評価を含むメタ情報の少なくとも一部分との関連について、観察された比率を検証することを含み、

予測的なクラスターセット選択することが、複数のクラスターセットに基づく視野レベルの評価モデルの性能の比較に基づいて、予測的なクラスターセットを選択することを含む、請求項 1 記載の方法。

【請求項 7】

観察された比率を検証することが、状態又は疾患についての予後診断 [生存期間] との関連について、観察された比率を検証することを含み、

複数のクラスターセットの 1 つを選択することが、複数のクラスターセットに基づく患者レベルの評価モデルの性能の比較に基づいて、複数のクラスターセットの 1 つを選択することを含む、請求項 1 記載の方法。

【請求項 8】

a) 複数のクラスターセットの各々の中のクラスターの数に関して少なくとも 1 つのモデルの性能を比較すること、

b) メタ情報の少なくとも一部分との一変量の関連について、選択されたクラスターセットにおいて観察された比率を検証すること、
c) メタ情報の少なくとも一部分との変量の関連について、選択されたクラスターセットにおいて観察された比率を検証すること、
d) 閾値を超える一致率に対応するクラスターセットについての少なくとも1つのモデルの性能に基づいて、予測的なクラスターセットを選択すること、
e) 少なくとも1つの予測的なクラスターを、予測的なクラスターセットから同定すること、又は
f) 複数のバイオマーカーの少なくとも1つの発現に基づいて、中央値又は平均によるクラスター化アルゴリズムを細胞の少なくとも1つの属性に適用することにより細胞の類似性を決定すること
 をさらに含む、請求項1記載の方法。

【請求項9】

予測的なクラスターセットを選択することが、
a) その数を上回ってクラスターセットの中のクラスターの数が大きくなると、統計学的に有意な性能の増大がもたらされない数のクラスター、又は
b) その数を下回ってクラスターセットの中のクラスターの数が小さくなると、性能の減少がもたらされる数のクラスター
 を有する複数のクラスターセットの1つを選択することをさらに含む、請求項1記載の方法。

【請求項10】

マルチプレックス化バイオメトリック画像に基づいて、細胞クラスターの特徴を解析する方法であって、

個別の細胞が描出されて区画へと分割される複数の視野に関して、複数のバイオマーカーの発現を捕捉するマルチプレックス化バイオメトリック画像を含む細胞プロファイルデータを含むデータセットを保存する段階と、

類似する細胞の複数のクラスターの中の第1のクラスターをデータセットから同定する段階であって、各細胞が複数のクラスターの1つに割り当てられ、複数のクラスターの中の各クラスターが、複数の選択された属性であって、そのセットの中の他のクラスターの中の細胞の複数の選択された属性より、そのクラスターの中の他の細胞の複数の選択された属性への類似性が大きい属性を有する細胞を含む、段階と、

第1のクラスターの中の第1の細胞のモンタージュを創出する段階であって、モンタージュが、第1の細胞での複数のバイオマーカーの各々の発現について描述する、少なくともいくつかのマルチプレックス化画像の部分を含み、少なくともいくつかの画像の各部分が、第1の細胞及び第1の細胞周囲の対象の小領域を含んでいる、段階と、

使用者が第1のクラスターの特徴を理解できるようにするために、第1のクラスターの中の第1の細胞のモンタージュを表示する段階と
 を含んでなる方法。

【請求項11】

第1の細胞のモンタージュが、

a) 第1の細胞での複数のバイオマーカーの各々の発現について描述する視野についての、少なくともいくつかの画像の一連の並置部分、又は
b) 第1の細胞での複数のバイオマーカーの各々の発現について描述する視野についての、少なくともいくつかの画像の一連のスーパーインポーズ部分
 を含む、請求項10記載の方法。

【請求項12】

a) 第1のクラスターの中の第2の細胞のモンタージュを創出し、モンタージュが、第2の細胞での複数のバイオマーカーの各々の発現について描述する視野についての、少なくともいくつかの画像の部分を含み、少なくともいくつかの画像の各部分が第2の細胞及び第2の細胞周囲の対象の小領域を包含し、使用者が第1のクラスターの特徴を理解でき

るようにするために、第 1 のクラスターの中の第 2 の細胞のモンタージュを表示すること、或いは

b) 使用者が第 1 のクラスターの特徴を理解できるようにするために、第 1 のクラスターの中の第 1 の細胞のモンタージュと、第 1 のクラスターの中の第 2 の細胞のモンタージュとを同時に表示すること

をさらに含む、請求項 10 記載の方法。

【請求項 13】

マルチプレックス化バイオメトリック画像データに基づいて、組織特徴を解析するシステムであって、

個別の細胞が描出されて区画へと分割される複数の視野に関して、複数のバイオマーカーの発現を捕捉するマルチプレックス化バイオメトリック画像を含む細胞プロファイルデータを含むデータセットを保存するための保存デバイスであって、細胞プロファイルデータを、共通性を有する患者コホートから得られた複数の組織試料から作成し、データセットが、細胞プロファイルデータの、共通性と関連する視野レベルの評価又は患者レベルの評価を含むメタ情報の少なくとも一部分との関連をさらに含む保存デバイスと、

少なくとも 1 つのプロセッサであって、

類似する細胞の複数のクラスターセットをデータセットから作成する段階であって、複数のクラスターセットの各々がユニークな数のクラスターを含み、各細胞を複数のクラスターセットの各々の中の単一のクラスターに割り当て、複数のクラスターセットの各々の中の複数のクラスターの各々が、複数の選択された属性であり、そのセットの中の他のクラスターの中の細胞の複数の選択された属性より、そのクラスターの中の他の細胞の複数の選択された属性への類似性が大きい属性を有する細胞を含む段階、

複数のクラスターセットの各々の中で、各クラスターに割り当てられた細胞の比率を観察する段階、及び

共通性と関連する視野レベルの評価又は患者レベルの評価を含むメタ情報の少なくとも一部分との関連について、観察された比率を検証する段階

を少なくとも 1 つのプロセッサに実行させるコードを実行するための少なくとも 1 つのプロセッサと、

複数のクラスターセットについての少なくとも 1 つのモデルの性能の比較に基づいて、予測的なクラスターセットを含む複数のクラスターセットの 1 つを選択できるようにする視覚表示デバイス

を含んでなるシステム。

【請求項 14】

データセットが複数のバッチと関連し、少なくとも 1 つのプロセッサが、

複数のバッチの 1 つの中の全ての細胞についての細胞全体の中央値強度を、そのバッチの中の各細胞についての細胞全体の中央値強度、核の中央値強度、膜の中央値強度及び細胞質の中央値強度の各々から減じることにより、複数のバッチに関して細胞プロファイルデータを正規化する段階

を少なくとも 1 つのプロセッサに実行させるコードをさらに実行し、

複数のクラスターセットを作成することが、正規化されたデータセットから、類似する細胞の複数のクラスターセットを作成することを含む、請求項 13 記載のシステム。

【請求項 15】

請求項 13 記載のシステムであって、

a) 細胞の類似性が、複数のバイオマーカーの少なくとも 1 つの発現に基づく、細胞の少なくとも 1 つの属性の比較に基づくか、或いは

b) 観察された細胞の比率が、各クラスターに割り当てられた各視野又は各患者の細胞の観察された比率を含む、

システム。

【請求項 16】

少なくとも 1 つのプロセッサが、

a) 細胞の少なくとも2つの属性の比較であって各々が複数のバイオマーカーの少なくとも1つの発現に基づく細胞の少なくとも2つの属性の比較に基づいて、細胞の類似性を決定する段階、

b) 細胞の少なくとも3つの属性の比較であって各々が複数のバイオマーカーの少なくとも1つの発現に基づく細胞の少なくとも3つの属性の比較に基づいて、細胞の類似性を決定する段階、

c) 細胞の少なくとも4つの属性の比較であって各々が複数のバイオマーカーの少なくとも1つの発現に基づく細胞の少なくとも4つの属性の比較に基づいて、細胞の類似性を決定する段階、

d) 正常細胞の細胞プロファイルを、類似する細胞の複数のクラスターセットの作成に用いられるデータセットから除外する段階、

e) 複数のバイオマーカーの少なくとも1つの発現に基づいて、中央値によるクラスター化アルゴリズムを細胞の少なくとも1つの属性に適用することにより細胞の類似性を決定する段階、

f) 複数のバイオマーカーの少なくとも1つの発現に基づいて、平均によるクラスター化アルゴリズムを細胞の少なくとも1つの属性に適用することにより細胞の類似性を決定する段階、

g) 細胞データをトレーニングデータ及びテストデータへとさらに分割し、類似する細胞の複数のクラスターセットをトレーニングデータから作成し、比較のための少なくとも1つのモデルの性能をテストデータから決定する段階、

h) 複数のクラスターセットの各々の中のクラスターの数に関して少なくとも1つのモデルの性能を比較する段階、或いは

i) 少なくとも1つの予測的なクラスターを、予測的なクラスターセットから同定する段階

を少なくとも1つのプロセッサに実行させるコードをさらに実行する、請求項13記載のシステム。

【請求項17】

視覚表示デバイスが、

a) その数を上回ってクラスターセットの中のクラスターの数が大きくなると、統計学的に有意な性能の増大がもたらされない数のクラスター、又は

b) その数を下回ってクラスターセットの中のクラスターの数が小さくなると、性能の減少がもたらされる数のクラスター

を有する複数のクラスターセットの1つを選択できるようにする、請求項13記載のシステム。

【請求項18】

視覚表示デバイスが、

a) 閾値を超える一致率に対応するクラスターセットについての少なくとも1つのモデルの性能に基づいて、複数のクラスターセットの1つを選択できるようにするか、或いは

b) 使用者が第1のクラスターの特徴を理解できるようにするために、第1のクラスターの中の第1の細胞のモンタージュと、第1のクラスターの中の第2の細胞のモンタージュとをさらに同時に表示する、

請求項13記載のシステム。

【請求項19】

マルチプレックス化バイオメトリック画像データに基づいて、組織特徴を解析するシステムであって、

個別の細胞が描出されて区画へと分割される複数の視野に関して、複数のバイオマーカーの発現を捕捉するマルチプレックス化バイオメトリック画像を含む細胞プロファイルデータを含むデータセットを保存するための保存デバイスと、

類似する細胞の複数のクラスターの中の第1のクラスターをデータセットから同定できるようにする視覚表示デバイスであって、各細胞を複数のクラスターの1つに割り当て、

複数のクラスターの中の各クラスターが、複数の選択された属性であり、そのセットの中の他のクラスターの中の細胞の複数の選択された属性より、そのクラスターの中の他の細胞の複数の選択された属性への類似性が大きい属性を有する細胞を含む視覚表示デバイスと、

第 1 のクラスターの中の第 1 の細胞のモンタージュを、少なくとも 1 つのプロセッサに創出させるコードを実行するための少なくとも 1 つのプロセッサであって、モンタージュが、第 1 の細胞での複数のバイオマーカーの各々の発現について描述する、少なくともいくつかのマルチプレックス化画像の部分を含み、少なくともいくつかの画像の各部分が、第 1 の細胞及び第 1 の細胞周囲の対象の小領域を含む少なくとも 1 つのプロセッサと

を含んでなり、

視覚表示デバイスが、使用者が第 1 のクラスターの特徴を理解できるようにするために、第 1 のクラスターの中の第 1 の細胞のモンタージュをさらに表示するシステム。

【請求項 20】

第 1 の細胞のモンタージュが、第 1 の細胞での複数のバイオマーカーの各々の発現について描述する視野についての、少なくともいくつかの画像の一連の並置又はスーパーインポーズ部分を含む、請求項 19 記載のシステム。