

(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  
2024年10月3日(03.10.2024)



(10) 国際公開番号  
**WO 2024/203936 A1**

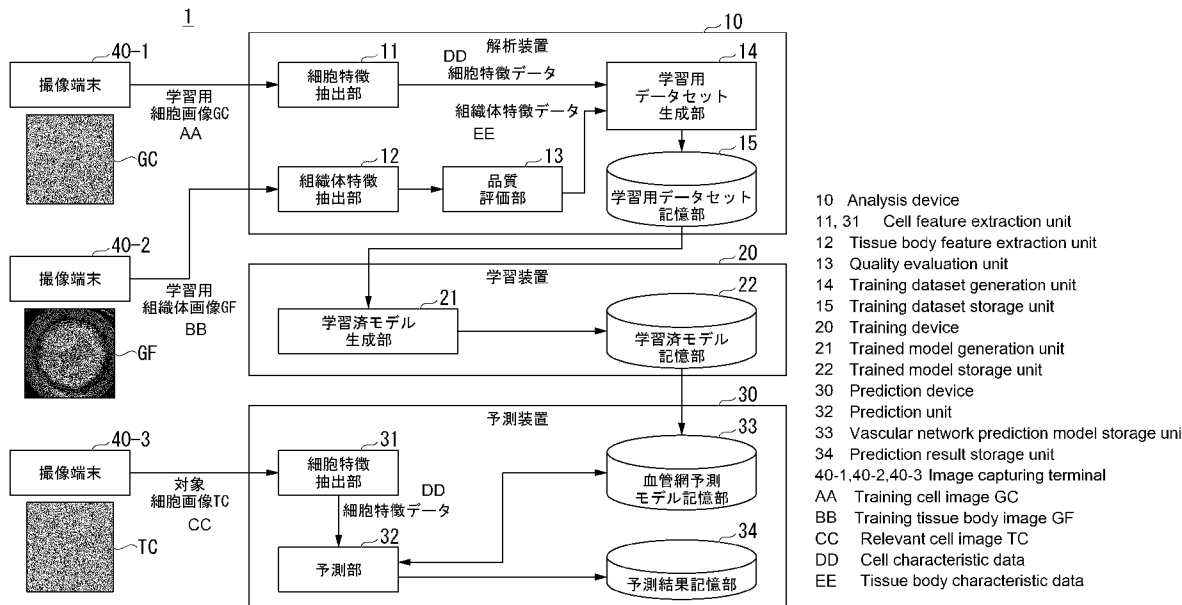
- (51) 国際特許分類:  
C12M 1/34 (2006.01) G06V 10/72 (2022.01)  
G06T 7/00 (2017.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2024/011453
- (22) 国際出願日: 2024年3月22日(22.03.2024)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:  
特願 2023-047986 2023年3月24日(24.03.2023) JP
- (71) 出願人: T O P P A N ホールディングス株式会社 (TOPPAN HOLDINGS INC.) [JP/JP]; 〒1100016 東京都台東区台東1丁目5番1号 Tokyo (JP). 国立大学法人東海国立大学機構 (NATIONAL UNIVERSITY

CORPORATION TOKAI NATIONAL HIGHER EDUCATION AND RESEARCH SYSTEM) [JP/JP]; 〒4648601 愛知県名古屋市千種区不老町1番 Aichi (JP).

(72) 発明者: 坂根 賢一 (SAKANE Kenichi); 〒1100016 東京都台東区台東1丁目5番1号 T O P P A Nホールディングス株式会社内 Tokyo (JP). 北野 史朗 (KITANO Shiro); 〒1100016 東京都台東区台東1丁目5番1号 T O P P A Nホールディングス株式会社内 Tokyo (JP). 上野 寿美 (UENO Hisami); 〒1100016 東京都台東区台東1丁目5番1号 T O P P A Nホールディングス株式会社内 Tokyo (JP). 加藤 竜司 (KATO Ryuji); 〒4648601 愛知県名古屋市千種区不老町1番 国立大学法人東海国立大学機構内 Aichi (JP). 田中 健二郎 (TANAKA

(54) Title: ANALYSIS DEVICE, PREDICTION SYSTEM, AND PREDICTION METHOD

(54) 発明の名称: 解析装置、予測システム、及び予測方法



(57) Abstract: The present invention comprises: a first acquisition unit (11) that, on the basis of a cell image obtained by capturing a training cell, which is a cell that could potentially become a cell tissue body having a vascular network-like structure, acquires cell feature data that indicate the feature of the training cell; a second acquisition unit (12) that acquires tissue body feature data that indicate the feature of a training tissue body, which is a cell tissue body prepared by culturing said training cell; and a generation unit (14) that generates association data in which the cell feature data and the tissue body feature data are associated with each other.

**Kenjiro**); 〒4648601 愛知県名古屋市千種区不老町 1 番 国立大学法人東海国立大学機構内 Aichi (JP). 林 咲希(**HAYASHI Saki**); 〒4648601 愛知県名古屋市千種区不老町 1 番 国立大学法人東海国立大学機構内 Aichi (JP).

(74) 代理人: 松沼 泰史, 外(**MATSUNUMA Yasushi** et al.); 〒1006620 東京都千代田区丸の内一丁目9番2号 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, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MU, 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, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, 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, CV, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SC, 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, ME, 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))

(57) 要約: 血管網様構造を有する細胞組織体となり得る細胞である学習用細胞が撮像された細胞画像に基づいて、前記学習用細胞の特徴を示す細胞特徴データを取得する第1取得部(11)と、前記学習用細胞を培養することによって作製された細胞組織体である学習用組織体の特徴を示す組織体特徴データを取得する第2取得部(12)と、前記細胞特徴データと前記組織体特徴データとを対応づけた対応データを生成する生成部(14)と、を備える。

## 明 細 書

**発明の名称**：解析装置、予測システム、及び予測方法

### 技術分野

[0001] 本開示は、解析装置、予測システム、及び予測方法に関する。

本願は、2023年3月24日に日本に出願された特願2023-047986号に基づき優先権を主張し、その内容をここに援用する。

### 背景技術

[0002] 細胞組織体を用いて薬効を評価する技術がある。例えば、特許文献1には、抗がん剤の効果を評価する技術として、細胞を培養してがん細胞と共存する間質、例えば内皮細胞や線維芽細胞などと共存させた立体的な細胞組織体を作成する技術が開示されている。立体的な細胞組織体に、がん細胞を播種したものを培養して抗がん剤を投与する。これにより、平板上で生育させた細胞よりも、より生体に近い立体的な細胞組織体に存在しているがん細胞に対する抗がん剤の効果を評価することが可能となる。

### 先行技術文献

#### 特許文献

[0003] 特許文献1：国際公開第2019/039452号

### 発明の概要

#### 発明が解決しようとする課題

[0004] しかしながら、細胞の培養を開始してから評価の結果が出るまでには、10日から20日程度の多くの日数がかかる。しかも、多くの日数をかけて培養した細胞に、評価に適さない組織体が作製されてしまう場合があり、この場合、がん細胞や抗がん剤などの貴重な試料が無駄になる。さらに、培養を最初からやり直さなければならないため、薬効を評価するために要する日数がさらに増加してしまう。

[0005] 本開示は、このような状況に鑑みてなされたものであり、細胞の培養を開始した初期の段階において、その細胞から作製される細胞組織体の特性を予

測することができる解析装置、予測システム、及び予測方法を提供することを目的とする。

### 課題を解決するための手段

[0006] 本開示の第1の態様の解析装置は、血管網様構造を有する細胞組織体となり得る細胞である学習用細胞が撮像された細胞画像に基づいて、前記学習用細胞の特徴を示す細胞特徴データを取得する第1取得部と、前記学習用細胞を培養することによって作製された細胞組織体である学習用組織体の特徴を示す組織体特徴データを取得する第2取得部と、前記細胞特徴データと前記組織体特徴データとを対応づけた対応データを生成する生成部と、を備える。

[0007] 本開示の第2の態様の予測システムは、上記第1の態様の解析装置と、前記解析装置により生成された対応データを学習用データセットとして、学習モデルに細胞と細胞組織体との対応関係を学習させることにより、推定対象である対象細胞が撮像された対象細胞画像に基づいて前記対象細胞から作製される細胞組織体の特徴を予測する学習済モデルを生成する学習済モデル生成部と、前記対象細胞画像に基づく対象細胞特徴データを取得する第3取得部と、前記学習済モデル生成部により生成された前記学習済モデルを用いて、前記対象細胞を培養して作製される細胞組織体の特徴を予測する予測部と、を備える。

[0008] 本開示の第3の態様の予測方法は、コンピュータが予測する予測方法であって、第1取得部が、血管網様構造を有する細胞組織体となり得る細胞である学習用細胞が撮像された細胞画像に基づいて、前記学習用細胞の特徴を示す細胞特徴データを取得し、第2取得部が、前記学習用細胞を培養することによって作製された細胞組織体である学習用組織体の特徴を示す組織体特徴データを取得し、生成部が、前記細胞特徴データと前記組織体特徴データとを対応づけた対応データを生成し、学習済モデル生成部が、前記対応データを学習用データセットとして、学習モデルに細胞と細胞組織体との対応関係を学習させることにより、推定対象である対象細胞が撮像された対象細胞画

像に基づいて前記対象細胞から作製される細胞組織体の特徴を予測する学習済モデルを生成し、第3取得部が、前記対象細胞画像に基づく対象細胞特徴データを取得し、予測部が、前記学習済モデル生成部により生成された前記学習済モデルを用いて、前記対象細胞を培養して作製される細胞組織体の特徴を予測する。

### 発明の効果

[0009] 本開示の上記態様によれば、細胞の培養を開始した初期の段階において、その細胞から作製される細胞組織体の特性を予測することができる。

### 図面の簡単な説明

[0010] [図1]実施形態による予測システムの構成例を示すブロック図である。

[図2]実施形態の学習用データセットを説明するための図である。

[図3]実施形態の組織体の例を示す図である。

[図4]実施形態の予測システムが行う処理を説明するための図である。

[図5]実施形態の学習用細胞画像の例を示す図である。

[図6]実施形態の学習用組織体画像の例を示す図である。

[図7]実施形態の学習用組織体画像の例を示す図である。

[図8]実施形態の学習用組織体画像の品質評価の例を示す図である。

[図9]実施形態の学習用組織体画像の品質評価の例を示す図である。

[図10]実施形態の学習用組織体画像の品質評価の例を示す図である。

[図11]実施形態の学習用組織体画像の品質評価の例を示す図である。

[図12]実施形態の学習用組織体画像の品質評価の例を示す図である。

[図13]実施形態の予測システムが行う処理の流れを示すシーケンス図である。

### 発明を実施するための形態

[0011] 以下、本開示の実施形態について、図面を参照して説明する。以下では、画像（後述する学習用組織体画像GF）に基づいて、組織体の特徴（後述する組織体特徴データ）を取得する場合を例示して説明するが、これに限定されない。例えば、組織体の形状などを、画像を用いずに測定した測定結果や

、熟練者が目視などによって組織体の品質を評価した結果を、組織体特徴データとしてもよい。定量的な指標に基づいて組織体特徴データを取得することによって、そもそもバラつきが大きく管理が難しい組織体の品質を管理することが可能となる。また、以下では、予測モデルを用いて組織体の品質等を予測する場合を例示して説明するが、これに限定されることはない。少なくとも細胞や組織体の品質を定量的に管理することができればよい。例えば、細胞や組織体のそれぞれの特徴を対応づけたデータベースを生成することにより、細胞や組織体の品質を定量的に管理することが可能となる。これにより、細胞から組織体を作成する工程を安定化させることができ、しかも、実施形態では、非破壊、非侵襲にて細胞や組織体のそれぞれの特徴を取得することができる。このため、生きている細胞や組織体を、生きたまま定量評価することが可能である。

[0012] (予測システム1について)

予測システム1は、細胞から作製される細胞組織体の特性を予測するシステムである。本実施形態では、細胞組織体として血管網様構造を有するものを対象とする場合を例示して説明するが、これに限定されない。細胞から作製される任意の細胞組織体における特性の予測に予測システム1を適用することができる。

以下では、細胞組織体のことを、単に、「組織体」と記載する場合がある。

[0013] 図1は、実施形態による予測システム1の構成例を示すブロック図である。予測システム1は、例えば、解析装置10と、学習装置20と、予測装置30と、撮像端末40（撮像端末40-1～40-3）と、を備える。

[0014] 解析装置10は、コンピュータであり、例えば、サーバ装置、クラウド、PC (Personal Computer)、などを適用することができる。解析装置10は、学習用データセットを生成する。学習用データセットは、学習モデルに学習させるデータであり、入力と出力とが対応づけられてセット（組）となった情報である。

- [0015] ここでの入力は、学習モデルに学習させる際に、学習モデルに入力させる情報である。出力は、入力に対して学習モデルが出力すべき正解を示す情報である。学習モデルに学習用データセットを学習させる過程において、学習モデルは、入力に対して正しい出力が出力されるように、学習モデルの内部パラメータを調整する。学習モデルが、数多くの学習用データセットを学習することにより、入力と出力との対応関係を学習し、未学習の入力に対して正解に近い出力（精度のよい予測値）を出力できるようになる。未学習の入力に対して精度のよい予測値を出力できるようになった学習モデルが学習済モデルとして採用される。
- [0016] 本実施形態では、解析装置10が生成する学習用データセットは、入力としての細胞特徴データと、出力としての組織体特徴データとを対応づけた情報である。学習用データセットは、「対応データ」の一例である。細胞特徴データは、細胞の特徴を示す情報である。細胞特徴データの詳細については後述する。組織体特徴データは、組織体の特徴を示す情報である。組織体特徴データの詳細については後述する。
- [0017] 学習装置20は、コンピュータであり、例えば、サーバ装置、クラウド、PC (Personal Computer)、などを適用することができる。学習装置20は、学習済モデルを生成する。学習済モデルは、未学習の入力（細胞特徴データ）に対する出力（組織体特徴データ）を予測できるように訓練されたモデルである。学習装置20は、解析装置10によって生成された学習用データセットを学習モデルに学習させることによって、学習モデルに入力（細胞特徴データ）と出力（組織体特徴データ）との対応関係を学習させる。これにより、学習済モデルを生成する。
- [0018] 予測装置30は、コンピュータであり、例えば、サーバ装置、クラウド、PC (Personal Computer)、などを適用することができる。予測装置30は、学習装置20によって生成された学習済モデルを用いて、入力（細胞特徴データ）に対する出力（組織体特徴データ）を予測する。これにより、細胞の培養を開始した初期の段階において、その細胞から作製される組織体の特

性を予測することが可能となる。

[0019] 撮像端末40は、撮像を行うコンピュータであり、例えば、デジタルカメラ、或いは、携帯電話、スマートフォン、タブレット端末などカメラモジュールを含む通信装置を適用することができる。撮像端末40は、撮像対象を撮像し、撮像画像を取得する。なお、撮像対象を撮像する際に、顕微鏡を用いて撮像対象を拡大させた画像が撮像されてもよい。撮像対象が細胞や組織体である場合には、その細胞や組織体における特徴が解析可能な程度に拡大された画像が撮像されるのが望ましい。

[0020] ここでの撮像対象は、学習用細胞、学習用組織体、対象細胞である。学習用細胞は、特定の組織体、例えば血管網様構造を有する細胞組織体となり得る細胞であって、学習用データセットに用いられる細胞である。学習用組織体は、学習用細胞から作製された組織体である。対象細胞は、予測対象であり、その対象細胞から作製される組織体の特性を予測する細胞である。

[0021] なお、図1では、撮像端末40-1は学習用細胞を、撮像端末40-2は学習用組織体を、撮像端末40-3は対象細胞を、それぞれ撮像する場合の例を示しているが、これに限定されることはない。1つの撮像端末40によって、学習用細胞、学習用組織体、及び対象細胞の全て或いはこれらの組合せが撮像されてもよい。

[0022] (解析装置10について)

図1に示すように、解析装置10は、例えば、細胞特徴抽出部11と、組織体特徴抽出部12と、品質評価部13と、学習用データセット生成部14と、学習用データセット記憶部15とを備える。

[0023] 細胞特徴抽出部11は、学習用細胞画像GCに基づいて、学習用細胞の特徴を示す細胞特徴データを取得する。学習用細胞画像GCは、学習用細胞が撮像された画像である。学習用細胞は、特定の組織体、例えば血管網様構造を有する細胞組織体となり得る細胞である。学習用細胞画像GCは、学習用データセットの入力として用いられる。細胞特徴抽出部11は、撮像端末40-1によって撮像された学習用細胞画像GCを取得し、取得した学習用細

胞画像G Cに画像処理などを行うことによって、細胞特徴データを取得する。細胞特徴抽出部1 1は、取得した細胞特徴データを、学習用データセット生成部1 4に出力する。

[0024] 組織体特徴抽出部1 2は、学習用組織体画像G Fに基づいて、学習用組織体の特徴を示す組織体特徴データを取得する。学習用組織体画像G Fは、学習用組織体が撮像された画像である。学習用組織体は、学習用細胞を培養することによって作製された細胞組織体である。学習用組織体画像G Fは、学習用データセットの出力として用いられる。組織体特徴抽出部1 2は、撮像端末4 0-2によって撮像された学習用組織体画像G Fを取得し、取得した学習用組織体画像G Fに画像処理などを行うことによって、組織体特徴データを取得する。組織体特徴抽出部1 2は、取得した組織体特徴データを、品質評価部1 3に出力する。

[0025] 品質評価部1 3は、組織体の品質を評価する。品質評価部1 3は、組織体特徴抽出部1 2から組織体特徴データを取得し、取得した組織体特徴データに基づいて、例えば組織体としての血管網の形成量が閾値以上であるものを品質が良いと判定する。或いは、品質評価部1 3は、人間が目視などによって組織体の品質を評価した結果を取得してもよい。また、品質評価部1 3は、機械学習の手法により、学習用組織体画像G Fに基づいてその組織体の品質が評価された結果を取得してもよい。なお、品質評価部1 3は、品質が良いか悪いかの二値により組織体の品質を判定してもよいし、品質が良い、やや良い、悪いなどの複数の段階により組織体の品質を判定するようにしてもよい。

[0026] 学習用データセット生成部1 4は、学習用データセットを生成する。学習用データセット生成部1 4は、入力としての細胞特徴データと、出力としての組織体特徴データとを対応付けることにより、学習用データセットを生成する。すなわち、出力としての組織体特徴データは、入力としての細胞特徴データを取得した細胞から作製した組織体に関するデータである。学習用データセット生成部1 4は、生成した学習用データセットを、学習用データセ

ット記憶部 15 に記憶させる。

[0027] 学習用データセット記憶部 15 は、学習用データセットを記憶する。学習用データセット記憶部 15 は、HDD (Hard Disk Drive)、フラッシュメモリ、EEPROM (Electrically Erasable Programmable Read Only Memory)、RAM (Random Access read / write Memory)、ROM (Read Only Memory) などの記憶媒体、あるいはこれらの組合せによって構成される。

[0028] (学習装置 20 について)

図 1 に示すように、学習装置 20 は、例えば、学習済モデル生成部 21 と、学習済モデル記憶部 22 とを備える。学習済モデル生成部 21 は、学習済モデルを生成する。学習済モデル生成部 21 は、学習用データセットを用いて学習モデルに細胞と組織体との対応関係を学習させることによって、学習済モデルを生成する。学習済モデル生成部 21 は、生成した学習済モデルを示す情報、例えば、モデル内部のパラメータ設定値などを、学習済モデル記憶部 22 に記憶させる。学習済モデル記憶部 22 は、学習済モデル生成部 21 によって生成された学習済モデルを示す情報を記憶する。学習済モデル記憶部 22 は、HDD、フラッシュメモリ、EEPROM、RAM、ROM などの記憶媒体、あるいはこれらの組合せによって構成される。

[0029] なお、学習モデルとして、例えば、CNN (Convolutional Neural Network) 等による深層学習 (ディープラーニング)、DCNN (Deep CNN)、決定木、階層ベイズ、SVM (Support Vector Machine) など、既存の機械学習に適用されるモデルが用いられてよい。

[0030] (予測装置 30 について)

図 1 に示すように、予測装置 30 は、例えば、細胞特徴抽出部 31 と、予測部 32 と、血管網予測モデル記憶部 33 と、予測結果記憶部 34 とを備える。

[0031] 細胞特徴抽出部 31 は、対象細胞画像 TC に基づいて、対象細胞の特徴を示す細胞特徴データを取得する。対象細胞画像 TC は、対象細胞が撮像された画像である。対象細胞は、その細胞から作製される組織体の品質を予測す

る細胞である。細胞特徴抽出部 31 は、撮像端末 40-3 によって撮像された対象細胞画像 TC を取得し、取得した対象細胞画像 TC に画像処理などを行うことによって、細胞特徴データを取得する。細胞特徴抽出部 31 は、取得した細胞特徴データを、予測部 32 に出力する。

[0032] 予測部 32 は、対象細胞の細胞特徴データを、血管網予測モデルに入力して得られる出力を、対象細胞から作製される組織体の品質とする。血管網予測モデルは、細胞特徴データに基づいて、その細胞から作製される組織体の品質を予測するモデルであって、学習済モデル記憶部 22 に記憶された学習済モデルである。予測部 32 は、学習済モデル記憶部 22 を参照することによって、血管網予測モデルに用いる学習済モデルの情報を取得し、血管網予測モデル記憶部 33 に記憶させる。予測部 32 は、血管網予測モデル記憶部 33 を参照することによって血管網予測モデルを構築する。予測部 32 は、血管網予測モデルに細胞特徴抽出部 31 から取得した細胞特徴データを入力し、血管網予測モデルから出力された出力値を取得する。

[0033] 例えば、血管網予測モデルは、細胞から作製される組織体の品質と、その品質となることが推定される度合を示す情報、例えば、品質が良い組織体が作製される確率が 70% であり、品質が悪い組織体が作製される確率が 30% であることなどを示す情報を出力する。

[0034] 予測部 32 は、血管網予測モデルから出力された出力値を、予測結果とする。予測部 32 は、予測結果を、予測結果記憶部 34 に記憶させる。血管網予測モデル記憶部 33 は、血管網予測モデルを示す情報を記憶する。予測結果記憶部 34 は、予測部 32 によって予測された予測結果を記憶する。血管網予測モデル記憶部 33 及び予測結果記憶部 34 は、HDD、フラッシュメモリ、EEPROM、RAM、ROM などの記憶媒体、あるいはこれらの組合せによって構成される。

[0035] ここで、本実施形態の学習用データセット（細胞特徴データ、及び組織体特徴データ）について、図 2～図 8 を用いて説明する。

[0036] まず、図 2 を用いて、細胞組織体を作製する過程と、学習用データセット

との関係について説明する。図2は、実施形態の学習用データセットを説明するための図である。

[0037] 図2に示すように、細胞組織体を作製する過程として、例えば、第1過程から第4過程までの複数の過程があり、全て過程を経るためには2週間程度を要する。

第1過程は、前培養を行う過程である。前培養は、立体的な細胞組織体を作製する前に、平板上で細胞を生育させる過程である。例えば、第1過程では、細胞を、平板上で培養する。

第2過程は、平板上で培養した細胞を立体的な細胞組織体とする過程である。例えば、第2過程では、第1過程で生育させた細胞を集めて回収し、基板上に細胞集合体を形成させる。ここで、第1過程で生育させた細胞を分注して複数の立体的な細胞組織体を作製するようにしてもよい。

第3過程は、立体的な細胞組織体を培養して血管網を形成する過程である。第3過程では、第2過程で基板上に形成した細胞集合体を培養することによって、細胞組織体としての血管網が形成される。これにより、細胞組織体を作製される。

第4過程は、細胞組織体を評価する過程である。第4過程では、細胞組織体としての血管網が染色されるなどして可視化され、目視などにより血管網の品質が評価される。

[0038] ここで、第1過程において培養された細胞を撮像した画像が学習用細胞画像G Cである。また、第4過程における細胞組織体、例えば染色された血管網を撮像した画像が学習用組織体画像G Fである。

[0039] 例えば、細胞特徴データは、学習用細胞画像G Cである。そして、組織体特徴データは、学習用組織体画像G Fである。この場合、学習用データセットD S Tは、学習用細胞画像G Cと学習用組織体画像G Fとを対応づけた情報である。

[0040] 次に、図3を用いて、教師データ（本実施形態における学習用データセット）に含まれる複数種類のデータの間、相関関係等が存在することについて

て説明する。図3は、実施形態の組織体の例を示す図である。

[0041] 図3には、初期継代状態から後期継代状態までの幾つかの特定の継代に対応する、細胞画像と組織体画像が模式的に示されている。図3に示すように、初期継代状態にある細胞は細胞の形状が整っているのに対し、後期継代状態にある細胞は肥大し形状が崩れている。このように、継代を繰り返すと、細胞の形（見た目）が変化する。

[0042] また、継代数初期継代状態にある細胞から作製された組織体（血管網様構造を有する組織体）には多く血管網が形成されているのに対し、後期継代状態にある細胞から作製された組織体にはほとんど血管網が形成されておらず、血管網が形成され難くなっていることが示されている。この図の例から、継代を繰り返すと細胞の形状が変化し、形状が変化した細胞から作製された組織体には血管網が形成され難くなる傾向があることが判る。したがって、細胞の見た目と、その細胞から作製された組織体の品質との間には相関がある可能性が高いということが出来る。すなわち、本実施形態における学習用データセットに含まれる学習用細胞画像G Cと学習用組織体画像G Fとの間に相関関係が存在すると考えられる。

[0043] 次に、図4を用いて、学習用データセットの適用例について説明する。図4は、実施形態の学習用データセットを説明するための図である。

[0044] 図4に示す細胞組織体を作製する過程は、図2と同様であるため、その説明を省略する。図4に示すように、本実施形態では、実験、解析、予測の各フェーズを経て、血管網予測モデルが生成される。

実験のフェーズでは、実際に細胞から組織体を作製され、作製の過程において学習用細胞画像G C、及び学習用組織体画像G Fが取得される。

解析のフェーズでは、学習用細胞画像G Cから細胞特徴データが取得され、学習用組織体画像G Fから組織体特徴データが取得され、細胞特徴データと組織体特徴データとが対応付けられることによって学習用データセットD S Tが生成される。

予測のフェーズでは、学習用データセットD S Tを用いた機械学習が実行

されることにより生成された血管網予測モデルを用いて、対象細胞画像TCに基づいて、当該対象細胞画像TCを取得した細胞から作製される組織体（血管網）における品質の良し悪しが予測される。

[0045] ここで、解析のフェーズで行われる、学習用細胞画像GCから細胞特徴データを取得する処理について、さらに説明する。図4に示すように、学習用細胞画像GCから抽出した細胞の特徴を、細胞特徴データとしてもよい。この場合、解析装置10の細胞特徴抽出部11により、学習用細胞画像GCから細胞の特徴が取得される。細胞特徴抽出部11は、例えば、学習用細胞画像GCに撮像された細胞の大きさ、明るさ、或いは形状などの統計量を、細胞特徴データとして取得する。

[0046] 細胞特徴抽出部11は、例えば、学習用細胞画像GCに、細胞部分を抽出する画像処理を施すなどして、その画像において細胞が撮像された領域を特定する。例えば、細胞特徴抽出部11は、学習用細胞画像GC1（図5参照）から、その画像において細胞が撮像された領域を特定した学習用細胞画像GC1#（図5参照）を生成する。

[0047] 細胞特徴抽出部11は、特定した領域（細胞が撮像された領域）に基づいて、1つの画像に含まれる全ての細胞のそれぞれの大きさを示す指標、例えば、細胞の面積、周囲長、長さ（高さ方向（長手方向）の長さ）、幅（横方向（長手方向に直交する方向）の幅）、長さとの比などを測定し、測定した面積などの指標における統計量、例えば平均値を、細胞特徴データとして算出する。

[0048] 細胞特徴抽出部11は、細胞の輪郭に基づいて、1つの画像に含まれる全ての細胞のそれぞれの細胞の明るさを示す指標、例えば、輪郭で囲まれた領域における輝度の平均値、標準偏差、変動係数などを、細胞特徴データとして抽出する。また、細胞特徴抽出部11は、細胞ごとにその細胞の明るさを示す代表値（例えば、輝度の平均値）を算出し、これらの細胞における指標に基づいて、細胞の明るさを示す統計量、例えば、平均値などを、細胞特徴データとして算出する。

[0049] 細胞特徴抽出部 11 は、学習用組織体画像 GF において撮像されている細胞を培養した日数を、細胞特徴データとしてもよい。細胞特徴抽出部 11 は、細胞を培養した時系列に沿った細胞の特徴を、細胞特徴データとして取得するようにしてもよい。例えば、細胞特徴抽出部 11 は、培養 1 日目における細胞の細胞画像から細胞特徴データを取得し、培養 1 日目に細胞特徴データを取得した細胞について培養 2 日目にもその細胞の細胞画像から細胞特徴データを取得する。細胞特徴抽出部 11 は、培養 1 日目と培養 2 日目のそれぞれに取得した特徴の変化を、細胞特徴データとしてもよい。

[0050] ここで、解析のフェーズで行われる、学習用組織体画像 GF から組織体特徴データを取得する処理について、さらに説明する。図 4 に示すように、学習用組織体画像 GF から抽出した組織体の特徴を、組織体特徴データとしてもよい。この場合、解析装置 10 の組織体特徴抽出部 12 により、学習用組織体画像 GF から組織体の特徴が取得される。

[0051] 組織体特徴抽出部 12 は、例えば、学習用組織体画像 GF に撮像された組織体における品質の良し悪し（図 4 において「Grade」と記載）を、組織体特徴データとして取得する。

[0052] 組織体特徴抽出部 12 は、例えば、学習用組織体画像 GF に撮像された組織体を視認するなどしたユーザ（人間）によって評価された品質の良し悪しを、組織体特徴データとして取得する。或いは、組織体特徴抽出部 12 は、組織体特徴データ、例えば、血管網の面積などに基づいて品質が判定された判定結果を、組織体特徴データとして取得するようにしてもよい。

[0053] また、組織体特徴抽出部 12 は、機械学習の手法を用いて品質の良し悪しを判定してもよい。組織体特徴抽出部 12 が、機械学習の手法を用いて品質の良し悪しを判定する方法については、後で詳しく説明する。

なお、上述した組織体の品質の良し悪しの判定（例えば機械学習の手法を用いた判定）を、品質評価部 13 が行ってもよい。

[0054] また、組織体特徴抽出部 12 は、組織体の大きさ、或いは形状などの統計量を、組織体特徴データとして取得する。細胞組織体が血管網様構造を有す

るものである場合、組織体特徴データは、血管網の特徴を示す情報であってもよい。この場合、例えば、組織体特徴データは、組織体画像に撮像された血管網における品質の良し悪し、血管網の緻密度、或いは形状などの統計量である。

[0055] 組織体特徴抽出部12は、例えば、学習用組織体画像GFに、組織体を抽出する画像処理、例えば、細線化処理をするなどして、その画像において血管網が撮像された領域を特定する。例えば、組織体特徴抽出部12は、学習用組織体画像GF1～GF4（図6参照）から、その画像において組織体が撮像された領域を特定した学習用組織体画像GF1#～GF4#（図7参照）を生成する。

[0056] 組織体特徴抽出部12は、組織体が撮像された領域を特定した学習用組織体画像GFに基づいて、画像において組織体が撮像された領域（血管網様構造領域）と、組織体が撮像されていない領域（非血管網様構造領域）とを区分する。例えば、組織体特徴抽出部12は、学習用組織体画像GFを複数の領域に分割する。培養の過程において組織体を収容する容器の輪郭が撮像方向から見て円形形状である場合、例えば、組織体特徴抽出部12は、組織体画像を、画像中央を中心として同じ中心角を有する扇形となるように画像を等分割する。組織体特徴抽出部12は、等分割したそれぞれの小領域における血管網様構造領域と非血管網様構造領域とを区分する。

[0057] 組織体特徴抽出部12は、等分割したそれぞれの小領域における血管網様構造領域の大きさを示す指標、例えば、小領域における血管網様構造領域の面積を算出し、算出した面積の統計量、例えば面積の平均値、分散値、及び、分割した小領域の総数に対する、平均値からの差分が分散値以上である小領域の数の比などを、組織体特徴データとして算出する。

[0058] また、組織体特徴抽出部12は、組織体としての血管網の全長を、組織体特徴データとして抽出してもよい。例えば、組織体特徴抽出部12は、細線化処理を行うことにより、血管網の領域を区分し、血管網として区分した細線化部分のうち、血管網に対応する画素値を有する画素数を、血管網の全長

とする。

[0059] また、組織体特徴抽出部 12 は、組織体としての血管網の端点の数、及び分岐点の数を、組織体特徴データとして抽出してもよい。例えば、組織体特徴抽出部 12 は、細線化処理を行うことにより、血管網の領域を区分する。組織体特徴抽出部 12 は、パターン認識を行う等して、血管網として区分した細線化部分の端点、及び分岐点を取得する。組織体特徴抽出部 12 は、取得した端点の数、分岐点の数、及び、分岐点の数に対する端点の数の比などを、組織体特徴データとする。

[0060] なお、組織体特徴抽出部 12 は、細線化処理する前の学習用組織体画像 GF においても、等分割したそれぞれの小領域における血管網様構造領域の面積の統計量を、組織体特徴データとして算出してもよい。

[0061] また、組織体特徴抽出部 12 は、非血管網様構造領域の面積の統計量を、組織体特徴データとして算出してもよい。例えば、組織体特徴抽出部 12 は、細線化処理する前の学習用組織体画像 GF を用いて、等分割したそれぞれの小領域における非血管網様構造領域の面積の統計量を算出する。

[0062] 組織体特徴抽出部 12 は、等分割したそれぞれの小領域における非血管網様構造領域の大きさを示す指標、例えば、小領域における非血管網様構造領域の面積を算出し、算出した面積の統計量、例えば面積の平均値、分散値、及び、分割した小領域の総数に対する、平均値からの差分が分散値以上である小領域の数の比などを、組織体特徴データとして算出する。

[0063] 組織体特徴抽出部 12 は、等分割したそれぞれの小領域に、非血管網様構造領域が複数存在する場合には、その非血管網様構造領域それぞれの面積の平均値、分散値、及び、小領域に存在する非血管網様構造領域の総数に対する、平均値からの差分が分散値以上である非血管網様構造領域の数の比などを、組織体特徴データとして算出してもよい。この場合、組織体特徴抽出部 12 は、小領域ごとの統計量の統計量、例えば、小領域のそれぞれに存在する複数の非血管網様構造領域の面積の分散値（第 1 分散値）の統計量として、第 1 分散値の平均値、分散値、変動係数、及び、小領域の総数に対する、

平均値からの差分が分散値以上である小領域の数の比、などを、組織体特徴データとして算出してもよい。

[0064] 図5は、実施形態の学習用細胞画像GCの例を示す図である。図5には、画像処理を施す前の学習用細胞画像GC1と、学習用細胞画像GC1に画像処理を施した後の学習用細胞画像GC1#の例が示されている。ここでの画像処理は、画像における細胞単体、又は細胞集団が撮像された領域を特定する領域特定処理である。領域特定処理は、例えば、細胞単体又は細胞集団に似た形状を抽出する輪郭抽出フィルタ（以下、細胞画像解析フィルタという）などを用いて行われる。

[0065] ここで、細胞の大きさや形状は、細胞の種類に応じて様々である。予測システム1では、事前に、細胞にとって適切な細胞画像解析フィルタが選択されることが望ましい。

[0066] 適切な細胞画像解析フィルタを選択するために、予測システム1では、例えば、内部パラメータの設定などを変えた複数のフィルタが準備される。また、継代数及びロットなどを様々に組み合わせることにより、互いにルーツが異なる複数種類の細胞を培養した細胞を撮像した細胞画像が準備される。ここで準備される細胞画像は、構築される予測システム1において、目的とする予測精度や、汎化性能などを満たす枚数が準備されることが望ましい。

[0067] 細胞画像のそれぞれに細胞画像解析フィルタを適用し、細胞画像から細胞単体又は細胞集団が正しく抽出されているか否かを、例えば目視などにより判定する。細胞単体又は細胞集団が正しく抽出された確率が、閾値を下回った細胞画像解析フィルタを、適切な細胞画像解析フィルタとして選択する。ここでの閾値は、予測システム1において、目的とする性能に応じて任意に設定されてよい。

[0068] 図6及び図7は、実施形態の学習用組織体画像GFの例を示す図である。図6には、画像処理を施す前の学習用組織体画像GF1～GF4が示されている。図7には、実施形態の図6の学習用組織体画像GF1～GF4に画像処理を施した後の学習用組織体画像GF1#～GF4#が示されている。こ

こでの画像処理は、画像において血管網が撮像された領域を特定する処理である。例えば細線化処理などを用いて、血管網の網目を抽出する処理（以下、血管網解析フィルタという）が実行される。

[0069] ここで、抗がん剤などの薬効を評価する場合、立体的な細胞組織体にごん細胞を播種して培養した、がん細胞を含む立体的な細胞組織体も用いることができる。予測システム1では、がん細胞を含まない立体的細胞組織にとっても、がん細胞を含む立体的な細胞組織体にとっても、共に適切な血管網解析フィルタが選択されることが望ましい。また、薬効の評価は、例えば、がん細胞の面積の大きさを指標として評価することも可能である。このような観点において、立体的な細胞組織体における血管網の形成状況や血管網における品質についての評価がなされていなくとも、薬効を評価することは可能である。すなわち、薬効を評価するとの観点から、組織体特徴データが抽出されてもよい。例えば、血管網の有無ではなく、がん細胞の増殖或いはがん細胞の死滅を認識し易い度合などを指標として、立体的な細胞組織体における組織体特徴データが取得されてもよい。

[0070] 図6では、上段に、がん細胞を含む立体的な細胞組織体（図6では、単に、「がん細胞を含む組織体」と記載）における、組織体画像が示されている。下段に、がん細胞を含まない立体的な細胞組織体（図6では、単に、「がん細胞を含まない組織体」と記載）における、組織体画像が示されている。学習用組織体画像GF1、GF2には、がん細胞を含む立体的な細胞組織体の画像が示されている。学習用組織体画像GF3、GF4には、がん細胞を含まない立体的な細胞組織体の画像が示されている。

[0071] 図7においても同様に、学習用組織体画像GF1#は、学習用組織体画像GF1に血管網解析フィルタを適用した画像が示されている。学習用組織体画像GF2#は、が学習用組織体画像GF2に血管網解析フィルタを適用した画像が示されている。学習用組織体画像GF3#は、学習用組織体画像GF3に血管網解析フィルタを適用した画像が示されている。学習用組織体画像GF4#は、学習用組織体画像GF4に血管網解析フィルタを適用した画

像が示されている。

[0072] 予測システム1では、がん細胞を含むか否かに関わらず、血管網の網目が適切に抽出される血管網解析フィルタを選択する。或いは、血管網解析フィルタを用いて血管網の網目を抽出した結果が、がん細胞を含む組織体であるかがん細胞を含まない組織体であるか否かに応じて著しく異なるような場合、その血管網解析フィルタを採用しないか、又は、がん細胞を含む組織体と、がん細胞を含まない組織体とで、異なる血管網解析フィルタを採用する。

[0073] ここで、図8～図11を用いて、血管網組織の品質を評価する方法について説明する。図8～図11は、実施形態の学習用組織体画像GFの品質評価の例を示す図である。

なお、実施形態の学習用組織体画像GFの品質評価を、品質評価部13が行ってもよい。

[0074] 図8には、組織体画像とその品質評価の結果とが対応づけられている。この図の例では、品質が3つの段階、Grade A、Grade B、及びGrade Cの何れかに分類された例が示されている。

[0075] ここで、図8には、機械学習の手法を用いて、血管網が撮像された画像（血管網画像）からその血管網における品質の良し悪しを判定した結果が示されている。このように、予測システム1では、機械学習の手法を用いて、血管網画像からその血管網における品質の良し悪しを判定するように構成されてもよい。

[0076] 例えば、血管網が撮像された画像が複数、準備される。そして、ユーザの目視などによって、血管網画像のそれぞれにおいて血管網の形成状態をスコア付けする。スコア付けした血管網画像を用いて、クラスタリング解析を行い、血管網の品質、例えばGrade X、Grade Y、及びGrade Zなどのグループに分類する。クラスタリング解析に用いた血管網画像を教師データとして血管網の品質が良い（OK）か、悪い（NG）であるかを判定する判定モデルを生成する。判定モデルを生成する手法として、任意の機械学習の手法が用いられてよい。例えば、判定モデルは、未学習の血管網画像

について、その画像に示されている血管網が Grade A の品質である確率を推定するモデルである。また、判定モデルは、未学習の血管網画像について、その画像に示されている血管網が Grade C の品質である確率を推定するモデルである。組織体特徴抽出部 12 は、このようにして作成された判定モデルを用いて、血管網などの細胞組織体における品質の良し悪しを判定するようにしてもよい。

[0077] 例えば、Grade A である確率が閾値以上であるものを、血管網の品質が Grade X であると判定する。一方、Grade C である確率が閾値以上であるものを、血管網の品質が Grade Z であると判定する。その他のものを、Grade Y とする。

[0078] 図 8 は、実施形態の学習用組織体画像 GF の品質評価の例を示す図である。図 8 には、組織体画像とその品質評価の結果とが対応づけられている。この図の例では、品質が 3 つの段階、Grade A、Grade B、及び Grade C の何れかに分類された例が示されている。

[0079] 図 9 には、Grade A、Grade B、及び Grade C の何れかに分類された血管網画像のそれぞれについて、Grade A である確率と、Grade C である確率が示されている。

[0080] この場合、判定モデルの判定結果、つまり、Grade A、Grade B、及び Grade C の何れであるかに基づいて、血管網の品質の良し悪しを判定する判定閾値を設定するように構成されてもよい。

[0081] 例えば、この図の例では、Grade A 又は Grade B の血管網画像についてその血管網の品質が良い (OK) と判定する。一方、Grade C の血管網画像についてその血管網の品質が悪い (NG) と判定する。

[0082] なお、この図の例に限定されることはなく、例えば、Grade A の血管網画像についてその血管網の品質が良い (OK) と判定し、Grade B 又は Grade C の血管網画像についてその血管網の品質が悪い (NG) と判定するようにしてもよい。Grade C の血管網画像についてその血管網の品質が良い (OK) と判定し、Grade A の血管網画像についてその血管

網の品質が悪い（NG）と判定するようにしてもよい。必ずしも血管網が多ければ品質が良いとは限らず、組織体における品質の良し悪しは、その組織体において求める性能、品質によって任意に決定されてよい。

[0083] ここで、予測システム1において、判定モデルを用いて、血管網予測モデルにおける予測の精度を評価してもよい。この場合、まず、血管網画像を準備する。また、準備した血管網画像における、前培養（図2における第1過程）の細胞画像を準備する。

[0084] 次に、判定モデルを用いて、血管網画像からその画像に示された血管網の良し悪しを判定する。さらに、血管網予測モデルを用いて、細胞画像からその画像に示された細胞を培養して作製される血管網の良し悪しを判定する。判定モデルを用いた判定結果と、血管網予測モデルを用いた判定結果とが一致するか否かを判定する。一致する場合、血管網予測モデルが正しい予測をしたと判定する。一方、一致しない場合、血管網予測モデルが誤った予測をしたと判定する。例えば、判定に用いた細胞画像の総数に対する、血管網予測モデルが正しい予測をした細胞画像の数の比を、血管網予測モデルにおける予測の精度を示す指標とする。

[0085] 図10及び図11には、血管網予測モデルにおける予測の精度を評価した評価結果が示されている。

図10では、ある特定の条件に基づいて血管網画像についてその血管網の品質を、良い（OK）、又は悪い（NG）と判定している。

一方、図11では、図10とは異なる条件に基づいて、血管網画像についてその血管網の品質が良い（OK）、又は悪い（NG）と判定している。

図10及び図11において、判定モデルにおける判定結果を「Truth」として横方向に示している。血管網予測モデルにおける判定結果を「Predict」として縦方向に示している。また、図10及び図11には、63枚の画像を判定に用いた例が示されている。

[0086] 図10に示すように、判定モデルを用いた判定結果と、血管網予測モデルを用いた判定結果とが、血管網の品質が良い（OK）との判定結果で一致し

たのは19枚であり、血管網の品質が良い（OK）との判定結果で一致しなかったのは4枚であった。つまり、血管網の品質が良い（OK）との判定結果で一致した確率は、約83%（ $= 19 / (19 + 4) \times 100$ ）であった。

[0087] 一方、図10に示すように、判定モデルを用いた判定結果と、血管網予測モデルを用いた判定結果とが、血管網の品質が悪い（NG）との判定結果で一致したのは37枚であり、血管網の品質が悪い（NG）との判定結果で一致しなかったのは3枚であった。つまり、血管網の品質が悪い（NG）との判定結果で一致した確率は、約93%（ $= 37 / (37 + 3) \times 100$ ）であった。

[0088] 図11に示すように、判定モデルを用いた判定結果と、血管網予測モデルを用いた判定結果とが、血管網の品質が良い（OK）との判定結果で一致したのは43枚であり、血管網の品質が良い（OK）との判定結果で一致しなかったのは4枚であった。つまり、血管網の品質が良い（OK）との判定結果で一致した確率は、約91%（ $= 43 / (43 + 4) \times 100$ ）であった。

[0089] 一方、図11に示すように、判定モデルを用いた判定結果と、血管網予測モデルを用いた判定結果とが、血管網の品質が悪い（NG）との判定結果で一致したのは4枚であり、血管網の品質が悪い（NG）との判定結果で一致しなかったのは12枚であった。つまり、血管網の品質が悪い（NG）との判定結果で一致した確率は、25%（ $= 4 / (4 + 12) \times 100$ ）であった。

[0090] 図11においては、判定モデルにおいて、血管網の品質が悪い（NG）、すなわち、Grade Cであると判定された確率は、約25%（ $(12 + 4) / (43 + 4 + 12 + 4) \times 100$ ）である。また、図11において、血管網の品質が悪い（NG）との判定結果で判定モデルと血管網予測モデルとが一致した確率は、25%である。

[0091] 図11に示す評価結果を得た条件を見直して、血管網予測モデルにおける

予測の精度を評価した結果を説明する。

図12には、図11に示す評価結果を得た条件を見直して、血管網予測モデルにおける予測の精度を評価した結果が示されている。図12に示す評価においては、14枚の画像を判定に用いている。

[0092] 組織体画像におけるノイズや、組織体（血管網）の品質を判定するための基準（Grade基準）の曖昧さが予測精度に影響している可能性があるため、次の項目について見直しを行った。すなわち、判定モデルに学習させるデータ（トレーニングデータ）の見直し、組織体画像に対する血管網解析フィルタの見直し、及び血管網良否判定基準（Grade判定基準）の見直しを行った。

[0093] 図12に示すように、判定モデルを用いた判定結果と、血管網予測モデルを用いた判定結果とが、血管網の品質が良い（OK）との判定結果で一致したのは5枚であり、血管網の品質が良い（OK）との判定結果で一致しなかったのは2枚であった。つまり、血管網の品質が良い（OK）との判定結果で一致した確率は、約71%（ $\equiv 5 / (5 + 2) \times 100$ ）であった。

[0094] 一方、図12に示すように、判定モデルを用いた判定結果と、血管網予測モデルを用いた判定結果とが、血管網の品質が悪い（NG）との判定結果で一致したのは6枚であり、血管網の品質が悪い（NG）との判定結果で一致しなかったのは1枚であった。つまり、血管網の品質が悪い（NG）との判定結果で一致した確率は、86%（ $\equiv 6 / (6 + 1) \times 100$ ）であった。

[0095] 上述した項目を見直すことで、図11に示す評価結果に比べて、図12の評価結果では、血管網の品質が悪い（NG）との判定結果で一致した確率（以下NG的中率という）が大幅に向上している。すなわち、図11におけるNG的中率が25%であったのに対し、図12におけるNG的中率は86%に向上している。

[0096] 上述したように、本実施形態では、機械学習の手法を利用した判定モデルを用いて血管網の品質を判定し、当該血管網の品質の判定結果を含む組織体特徴データを用いて血管網予測モデルの学習を行っているが、以下の第1及

び第2の変形例を採用してもよい。

[0097] 第1の変形例では、機械学習の手法を利用した判定モデルに代えて、逸脱基準（閾値）を用いて血管網の品質を判定する。学習用の組織体画像に例えば画像処理を行うことで取得できる組織体特徴データのうち、数値で表される項目を選定する。利用する組織体特徴データの項目は、目的とする組織体の性能や血管網の構造等に応じて適宜選択してよい。

[0098] 選ばれた項目に対して、逸脱基準（閾値）を設定する。この逸脱基準も、目的とする組織体の性能や血管網の構造等に応じて適宜調整してよい。

[0099] 上述した逸脱基準を用いた血管網の品質の判定によれば、ユーザの画像判定に伴う「曖昧さ」や、機械学習の手法を利用した判定モデルの精度そのものが、血管網の品質の判定における精度に影響することを抑制できる。

[0100] 第2の変形例では、機械学習の手法を利用した判定モデルに代えて、逸脱基準で判定したデータを利用したMT法を用いて血管網の品質を判定する。MT法では、目的に応じて選定されたデータの集団を単位空間として定義し、判定の対象である組織体特徴データの、当該単位空間の中心からのマハラノビス距離（MD）を求める。MDが小さければ単位空間に近い構成、MDが大きければ単位空間から遠い構成であると判定できる。本変形例において、「目的に応じて選定されたデータの集団」は、上述した第1の変形例において、組織体特徴データのうち、逸脱基準を逸脱していないと判断されたデータに相当する。上述したように、単位空間は目的に応じて選定されたデータの集団からなるので、MDが小さければ目的を満たしている、すなわち血管網の品質が良いと判定できる。

[0101] 上述したMT法を用いた血管網の品質の判定によれば、ユーザの画像判定に伴う「曖昧さ」や、機械学習の手法を利用した判定モデルの精度そのものが、血管網の品質の判定における精度に影響することを抑制できる。また、血管網の良し悪しのみを判定するのではなく、判定の対象である組織体特徴データが、どの程度良品の基準（すなわち単位空間）から外れているかを確認することも可能である。

- [0102] ここで図13を用いて、実施形態の予測システム1が行う処理の流れを説明する。図13は、実施形態の予測システム1が行う処理の流れを示すシーケンス図である。
- [0103] まず、解析装置10は、学習用細胞画像GCの画像データを取得する（ステップS10）。解析装置10は、細胞解析フィルタなどを用いて、学習用細胞画像GCから細胞特徴データを抽出する（ステップS11）。一方、解析装置10は、学習用組織体画像GFの画像データを取得する（ステップS12）。解析装置10は、血管網解析フィルタなどを用いて、学習用組織体画像GFから組織体特徴データを抽出する（ステップS13）。また、解析装置10は、学習用組織体画像GFに示された組織体の品質を判定する（ステップS14）。解析装置10は、組織体特徴データを用いて組織体の品質を判定してもよいし、判定モデルを用いて組織体の品質を判定してもよい。
- [0104] 解析装置10は、細胞特徴データと、組織体特徴データとを対応づけることによって、学習用データセットを生成する（ステップS15）。解析装置10は、生成した学習用データセットを、学習用データセット記憶部15に記憶させる（ステップS16）。
- [0105] 学習装置20は、学習用データセット記憶部15を参照することなどによって、学習用データセットを取得する（ステップS17）。学習装置20は、学習用データセットを用いて、学習モデルに、細胞特徴データと、組織体特徴データとの対応関係を学習させる（ステップS18）。学習装置20は、学習の終了条件を充足するか否かを判定する（ステップS19）。学習の終了条件とは、例えば、学習モデルが予測する精度が閾値以上であることなどであるが、これに限定されず、学習の終了条件は任意に設定されてよい。
- [0106] 学習の終了条件を充足する場合、学習装置20は、学習させた学習モデルを、学習済モデルとして学習済モデル記憶部22に記憶させる（ステップS20）。一方、学習の終了条件を充足しない場合、学習装置20は、ステップS17に戻って学習を繰り返す。
- [0107] 予測装置30は、学習済モデル記憶部22を参照する等して、血管網予測

モデルを取得する（ステップS21）。予測装置30は、対象細胞画像TCの画像データを取得する（ステップS22）。予測装置30は、細胞解析フィルタなどを用いて、対象細胞画像TCから細胞特徴データを抽出する（ステップS23）。予測装置30は、対象細胞画像TCに示された細胞を培養して作製される細胞組織体の品質を予測する（ステップS24）。予測装置30は、例えば、血管網予測モデルに、対象細胞画像TCから抽出した細胞特徴データを入力することによって、血管網予測モデルから出力される予測値を、細胞組織体の品質として予測する。予測装置30は、予測結果を予測結果記憶部34に記憶させる。

[0108] 以上説明したように、実施形態の解析装置10は、細胞特徴抽出部11（第1取得部）と、組織体特徴抽出部12（第2取得部）と、学習用データセット生成部14（生成部）を備える。細胞特徴抽出部11は、学習用細胞画像GC（細胞画像）に基づいて、その細胞（学習用細胞）の特徴を示す細胞特徴データを取得する。細胞画像は、血管網様構造を有する細胞組織体となり得る細胞が撮像された画像である。組織体特徴抽出部12は、学習用組織体画像GF（組織体画像）に基づいて、その組織体（学習用組織体）の特徴を示す組織体特徴データを取得する。組織体画像は、細胞（学習用細胞）を培養することによって作製された細胞組織体が撮像された画像である。学習用データセット生成部14は、学習用データセット（対応データ）を生成する。学習用データセットは、細胞特徴データと組織体特徴データとを対応づけた情報である。

[0109] これにより実施形態の解析装置10では、細胞特徴データと組織体特徴データとを対応づけた情報（学習用データセット）を生成することができる。したがって、学習用データセットを学習モデルに学習させることによって、細胞特徴データに基づいて、組織体の特徴を予測する学習済モデルを生成することが可能である。すなわち、細胞の培養を開始した初期の段階において、その細胞から作製される細胞組織体の特性を予測することが可能となる。

[0110] また、実施形態の解析装置10では、細胞特徴データは、学習用細胞画像

G C（細胞画像）の画像データである。組織体特徴データは、学習用組織体画像G F（組織体画像）の画像データである。これにより実施形態の解析装置10では、学習用細胞画像G C（細胞画像）における画像そのものを、細胞の特徴とすることができる。また、学習用組織体画像G F（組織体画像）における画像そのものを、組織体の特徴とすることができる。これらの画像の特徴を学習した学習済モデルを生成することが可能となる。

[0111] また、実施形態の解析装置10では、細胞特徴データは、学習用細胞画像G C（細胞画像）に撮像された細胞の大きさ、明るさ、及び形状のうち少なくとも1つの特徴を示すデータである。これにより実施形態の解析装置10では、画像における細胞の大きさ、明るさ、及び形状の少なくとも何れかを、その細胞の特徴とすることができ、このような細胞の特徴を学習した学習済モデルを生成することが可能となる。

[0112] また、実施形態の解析装置10では、組織体特徴データは、学習用組織体画像G F（組織体画像）における血管網様構造を有する血管網様構造領域の大きさ又は形状の少なくとも一方の特徴を示すデータである。これにより実施形態の解析装置10では、画像における血管網様構造領域の大きさ又は形状の少なくとも何れかを、その組織体の特徴とすることができ、このような組織体の特徴を学習した学習済モデルを生成することが可能となる。

[0113] また、実施形態の解析装置10では、組織体特徴データは、学習用組織体画像G F（組織体画像）における血管網様構造を有しない非血管網様構造領域の大きさの特徴を示すデータである。これにより実施形態の解析装置10では、画像における非血管網様構造領域の大きさを、その組織体の特徴とすることができ、このような組織体の特徴を学習した学習済モデルを生成することが可能となる。

[0114] また、実施形態の解析装置10では、組織体特徴データは、学習用組織体画像G F（組織体画像）に撮像された細胞組織体の品質を示すデータである。これにより実施形態の解析装置10では、血管網の品質を、その組織体の特徴とすることができ、このような組織体の特徴を学習した学習済モデルを

生成することが可能となる。

[0115] また、実施形態の予測システム 1 は、解析装置 10 と、学習済モデル生成部 21 と、細胞特徴抽出部 31 と、予測部 32 とを備える。学習済モデル生成部 21 は、学習済モデルを生成する。学習済モデルは、対象細胞画像 TC に基づいて、対象細胞から作製される細胞組織体の特徴を予測するモデルである。学習済モデル生成部 21 は学習用データセットを用いて、学習モデルに細胞と細胞組織体との対応関係を学習させることにより、学習済モデルを生成する。細胞特徴抽出部 31 は、対象細胞画像 TC に基づく細胞の細胞特徴データを取得する。予測部 32 は、学習済モデル（血管網予測モデル）を用いて、対象細胞を培養して作製される細胞組織体の特徴を予測する。これにより実施形態の予測システム 1 では、細胞の特徴に基づいて、その細胞から作製される組織体の特徴を予測することが可能である。すなわち、細胞の培養を開始した初期の段階において、その細胞から作製される細胞組織体の特性を予測することが可能となる。

[0116] 上述した実施形態における予測システム 1 及び解析装置 10 の全部または一部をコンピュータで実現するようにしてもよい。その場合、この機能を実現するためのプログラムをコンピュータ読み取り可能な記録媒体に記録して、この記録媒体に記録されたプログラムをコンピュータシステムに読み込ませ、実行することによって実現してもよい。なお、ここでいう「コンピュータシステム」とは、OS や周辺機器等のハードウェアを含むものとする。また、「コンピュータ読み取り可能な記録媒体」とは、フレキシブルディスク、光磁気ディスク、ROM、CD-ROM 等の可搬媒体、コンピュータシステムに内蔵されるハードディスク等の記憶装置のことをいう。さらに「コンピュータ読み取り可能な記録媒体」とは、インターネット等のネットワークや電話回線等の通信回線を介してプログラムを送信する場合の通信線のように、短時間の間、動的にプログラムを保持するもの、その場合のサーバやクライアントとなるコンピュータシステム内部の揮発性メモリのように、一定時間プログラムを保持しているものも含んでもよい。また上記プログラムは

、前述した機能の一部を実現するためのものであってもよく、さらに前述した機能をコンピュータシステムにすでに記録されているプログラムとの組み合わせで実現できるものであってもよく、FPGA等のプログラマブルロジックデバイスを用いて実現されるものであってもよい。

[0117] 以上、この発明の実施形態について図面を参照して詳述してきたが、具体的な構成はこの実施形態に限られるものではなく、この発明の要旨を逸脱しない範囲の設計等も含まれる。

### 符号の説明

- [0118] 1…予測システム
- 1 0…解析装置
  - 1 1…細胞特徴抽出部（第1取得部）
  - 1 2…組織体特徴抽出部（第2取得部）
  - 1 3…品質評価部
  - 1 4…学習用データセット生成部（生成部）
  - 1 5…学習用データセット記憶部
  - 2 0…学習装置
  - 2 1…学習済モデル生成部
  - 2 2…学習済モデル記憶部
  - 3 0…予測装置
  - 3 1…細胞特徴抽出部
  - 3 2…予測部
  - 3 3…血管網予測モデル記憶部
  - 3 4…予測結果記憶部

## 請求の範囲

- [請求項1] 血管網様構造を有する細胞組織体となり得る細胞である学習用細胞が撮像された細胞画像に基づいて、前記学習用細胞の特徴を示す細胞特徴データを取得する第1取得部と、  
前記学習用細胞を培養することによって作製された細胞組織体である学習用組織体の特徴を示す組織体特徴データを取得する第2取得部と、  
前記細胞特徴データと前記組織体特徴データとを対応づけた対応データを生成する生成部と、  
を備える解析装置。
- [請求項2] 前記細胞特徴データは、前記細胞画像の画像データである、  
請求項1に記載の解析装置。
- [請求項3] 前記第2取得部は、前記学習用組織体が撮像された画像である組織体画像の特徴を、前記組織体特徴データとして取得する、  
請求項1に記載の解析装置。
- [請求項4] 前記細胞特徴データは、前記細胞画像に撮像された細胞の大きさ、明るさ、及び形状のうち少なくとも一つの特徴を示すデータである、  
請求項1に記載の解析装置。
- [請求項5] 前記組織体特徴データは、前記学習用組織体における血管網様構造を有する血管網様構造領域の大きさ、形状、前記学習用組織体における品質に基づく評価結果又は判定結果のうち少なくとも一つの特徴を示すデータである、  
請求項1に記載の解析装置。
- [請求項6] 前記組織体特徴データは、前記学習用組織体において血管網様構造を有さない非血管網様構造領域の大きさの特徴を示すデータである、  
請求項1に記載の解析装置。
- [請求項7] 前記組織体特徴データは、前記学習用組織体の品質を示すデータである、

請求項 1 に記載の解析装置。

[請求項8]

請求項 1 に記載の解析装置と、

前記解析装置により生成された対応データを学習用データセットとして、学習モデルに細胞と細胞組織体との対応関係を学習させることにより、推定対象である対象細胞が撮像された対象細胞画像に基づいて前記対象細胞から作製される細胞組織体の特徴を予測する学習済モデルを生成する学習済モデル生成部と、

前記対象細胞画像に基づく対象細胞特徴データを取得する第 3 取得部と、

前記学習済モデル生成部により生成された前記学習済モデルを用いて、前記対象細胞を培養して作製される細胞組織体の特徴を予測する予測部と、

を備える予測システム。

[請求項9]

コンピュータが予測する予測方法であって、

第 1 取得部が、血管網様構造を有する細胞組織体となり得る細胞である学習用細胞が撮像された細胞画像に基づいて、前記学習用細胞の特徴を示す細胞特徴データを取得し、

第 2 取得部が、前記学習用細胞を培養することによって作製された細胞組織体である学習用組織体の特徴を示す組織体特徴データを取得し、

生成部が、前記細胞特徴データと前記組織体特徴データとを対応づけた対応データを生成し、

学習済モデル生成部が、前記対応データを学習用データセットとして、学習モデルに細胞と細胞組織体との対応関係を学習させることにより、推定対象である対象細胞が撮像された対象細胞画像に基づいて前記対象細胞から作製される細胞組織体の特徴を予測する学習済モデルを生成し、

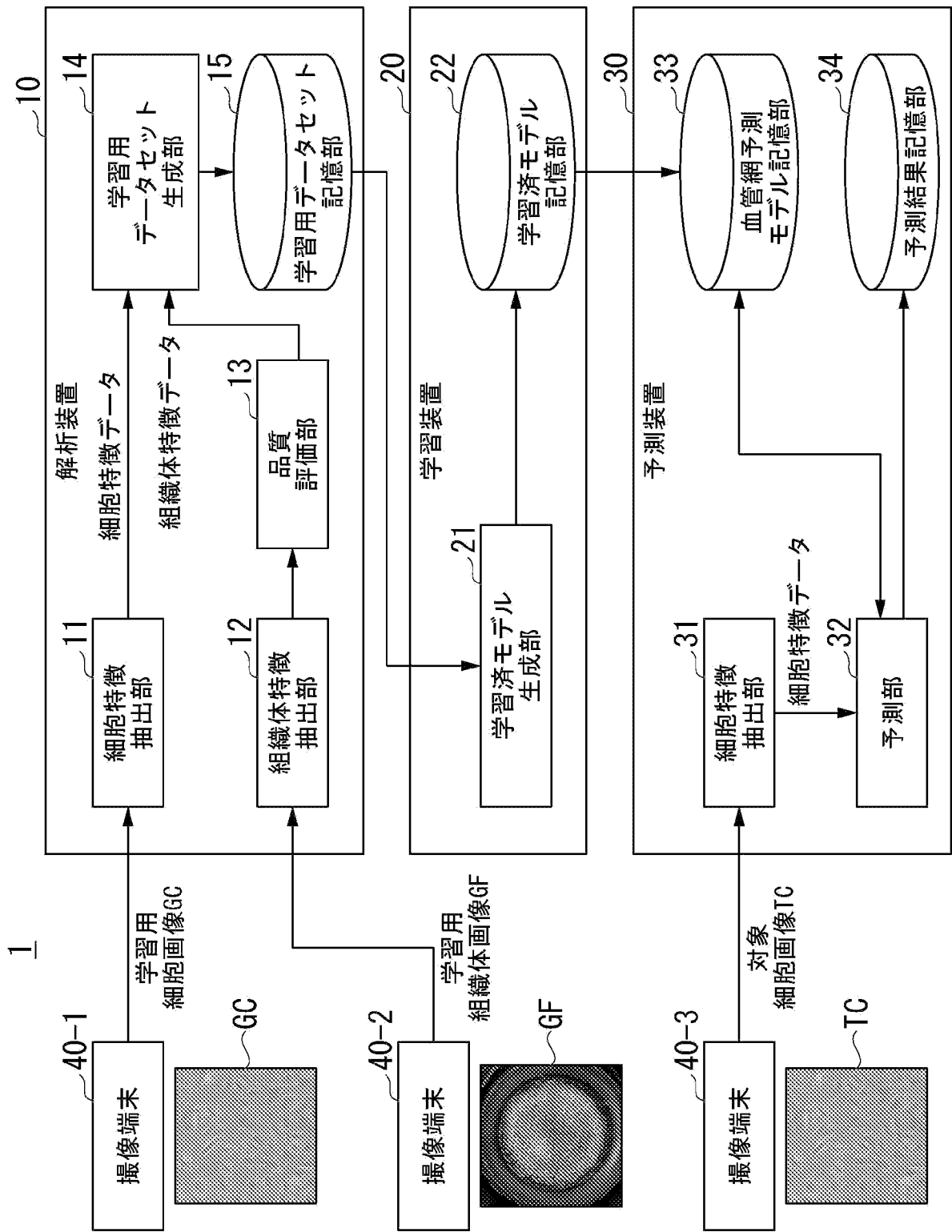
第 3 取得部が、前記対象細胞画像に基づく対象細胞特徴データを取

得し、

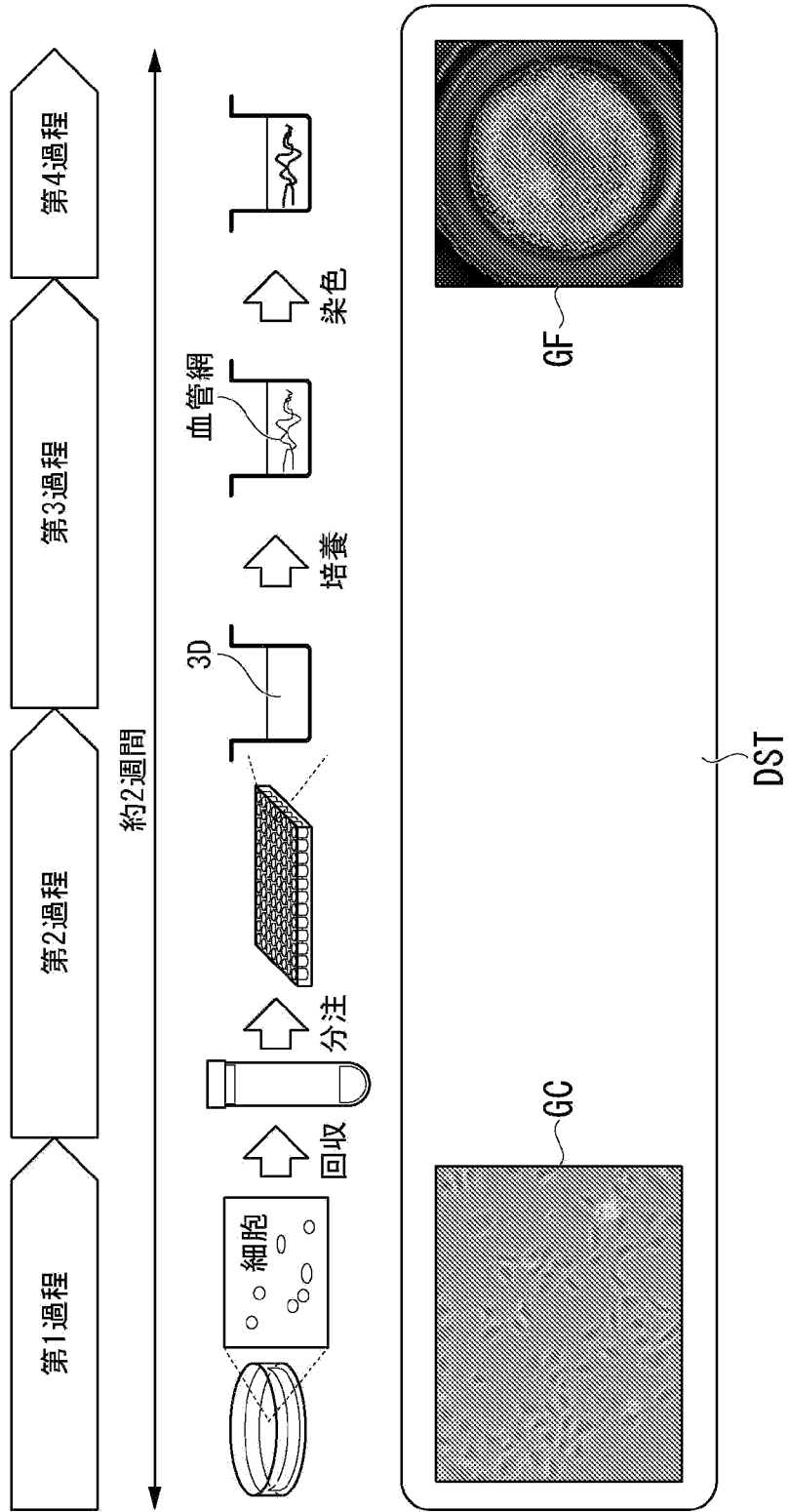
予測部が、前記学習済モデル生成部により生成された前記学習済モデルを用いて、前記対象細胞を培養して作製される細胞組織体の特徴を予測する、

予測方法。

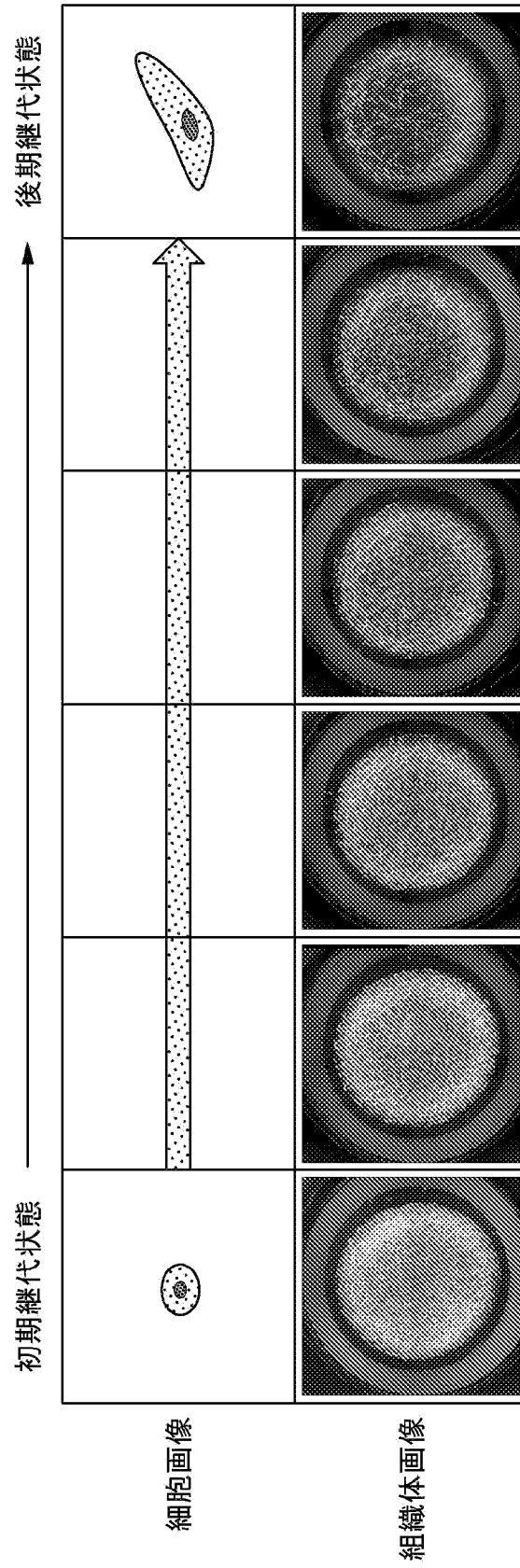
[図1]



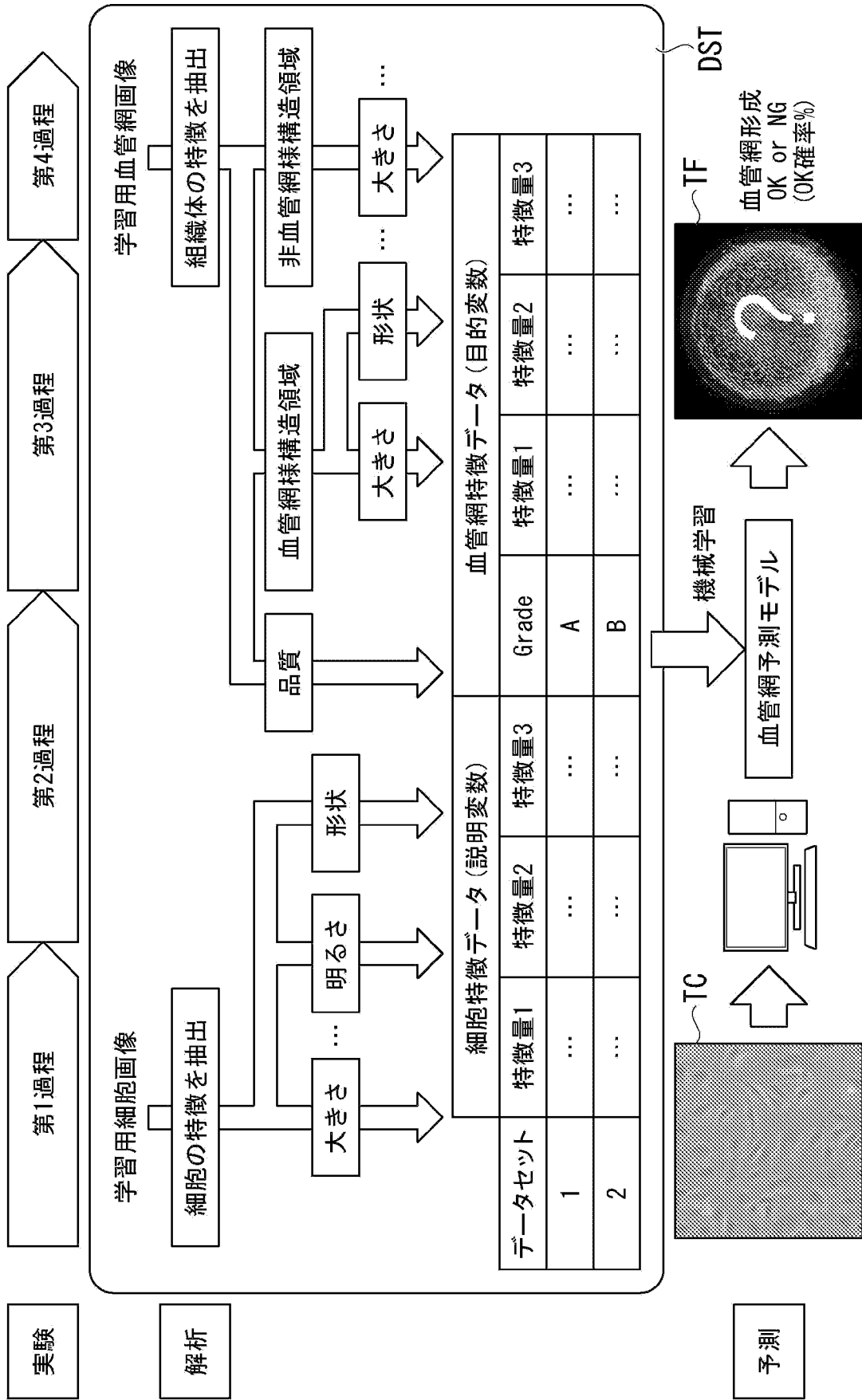
[圖2]



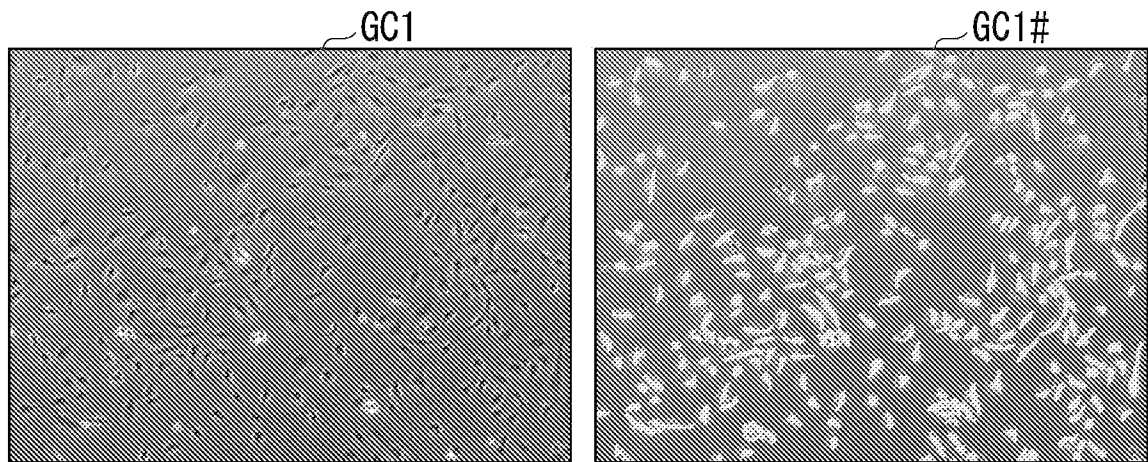
[図3]



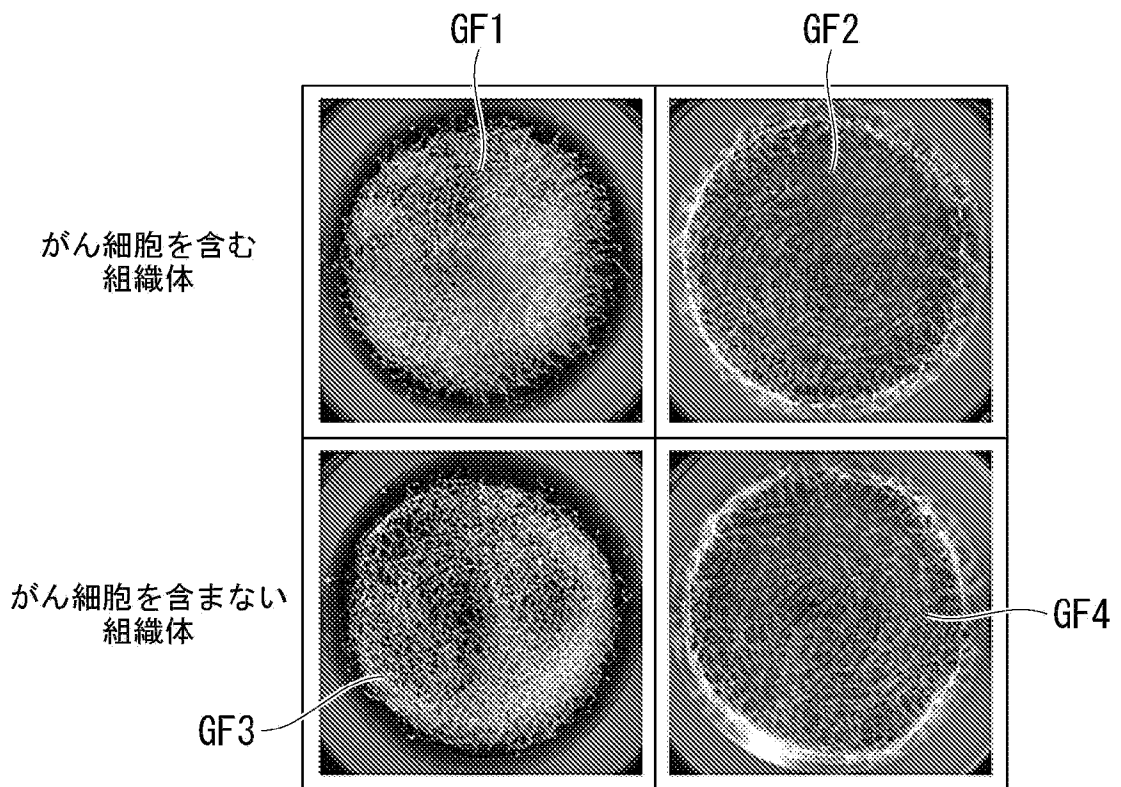
[図4]



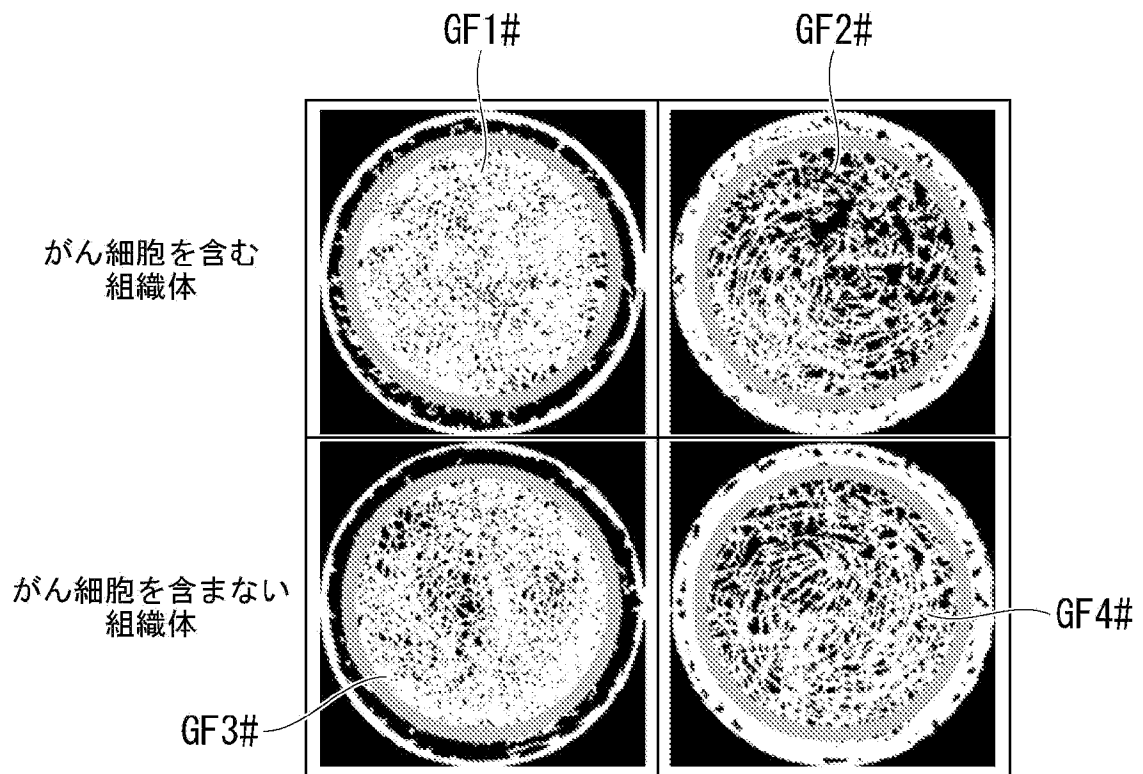
[図5]



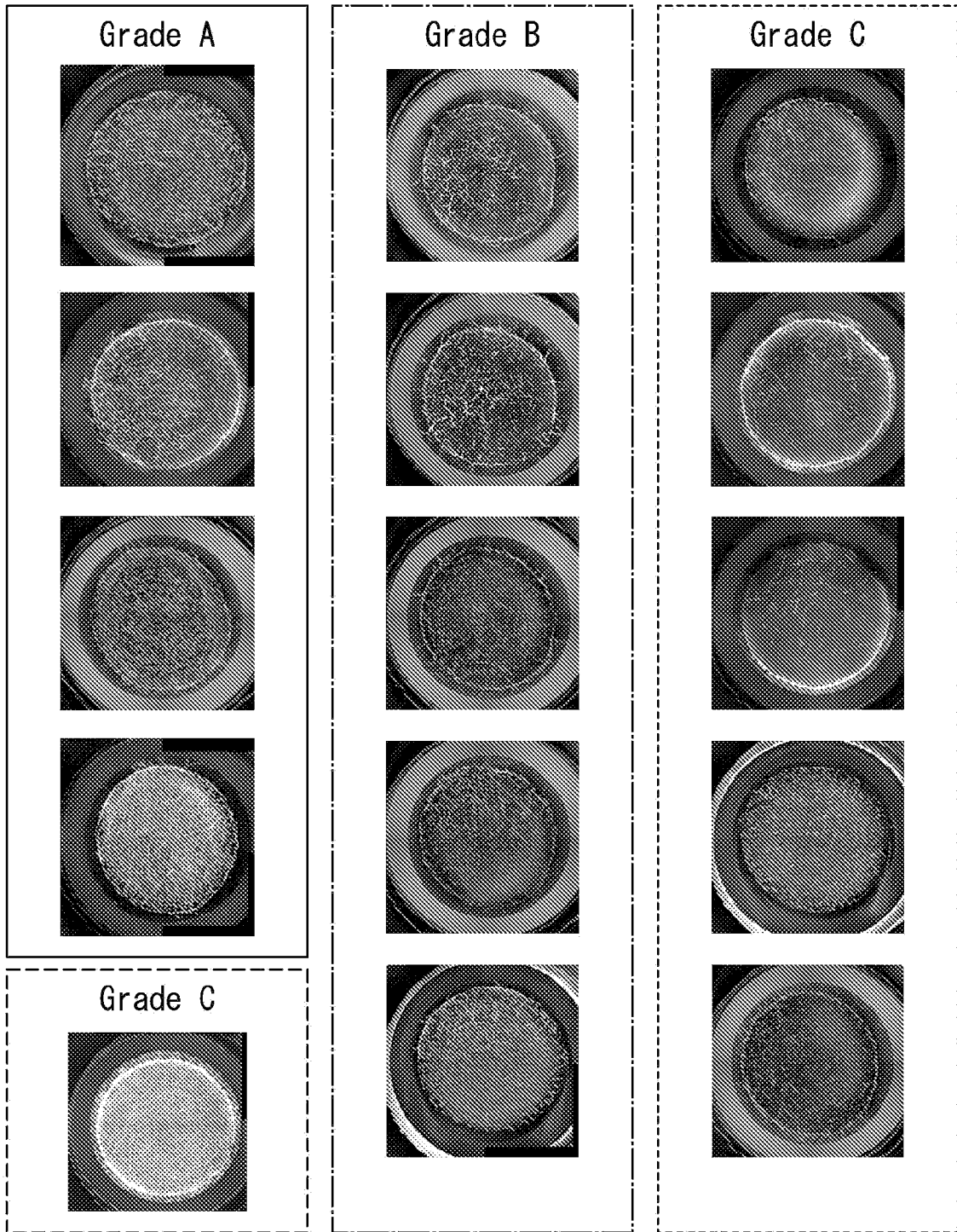
[図6]



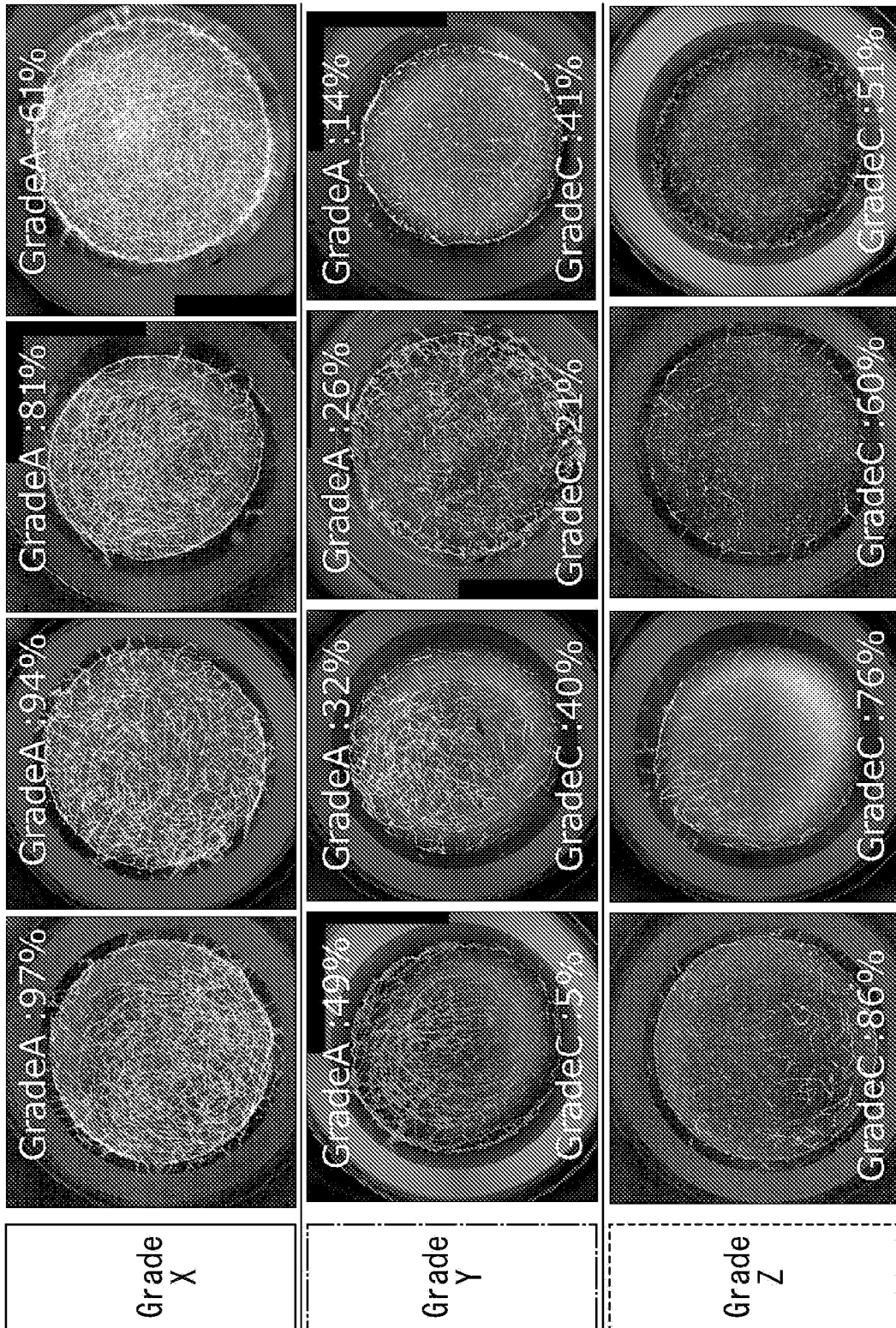
[図7]



[図8]



[図9]



[図10]

		Predict	
		OK	NG
Truth	OK	19	4
	NG	3	37

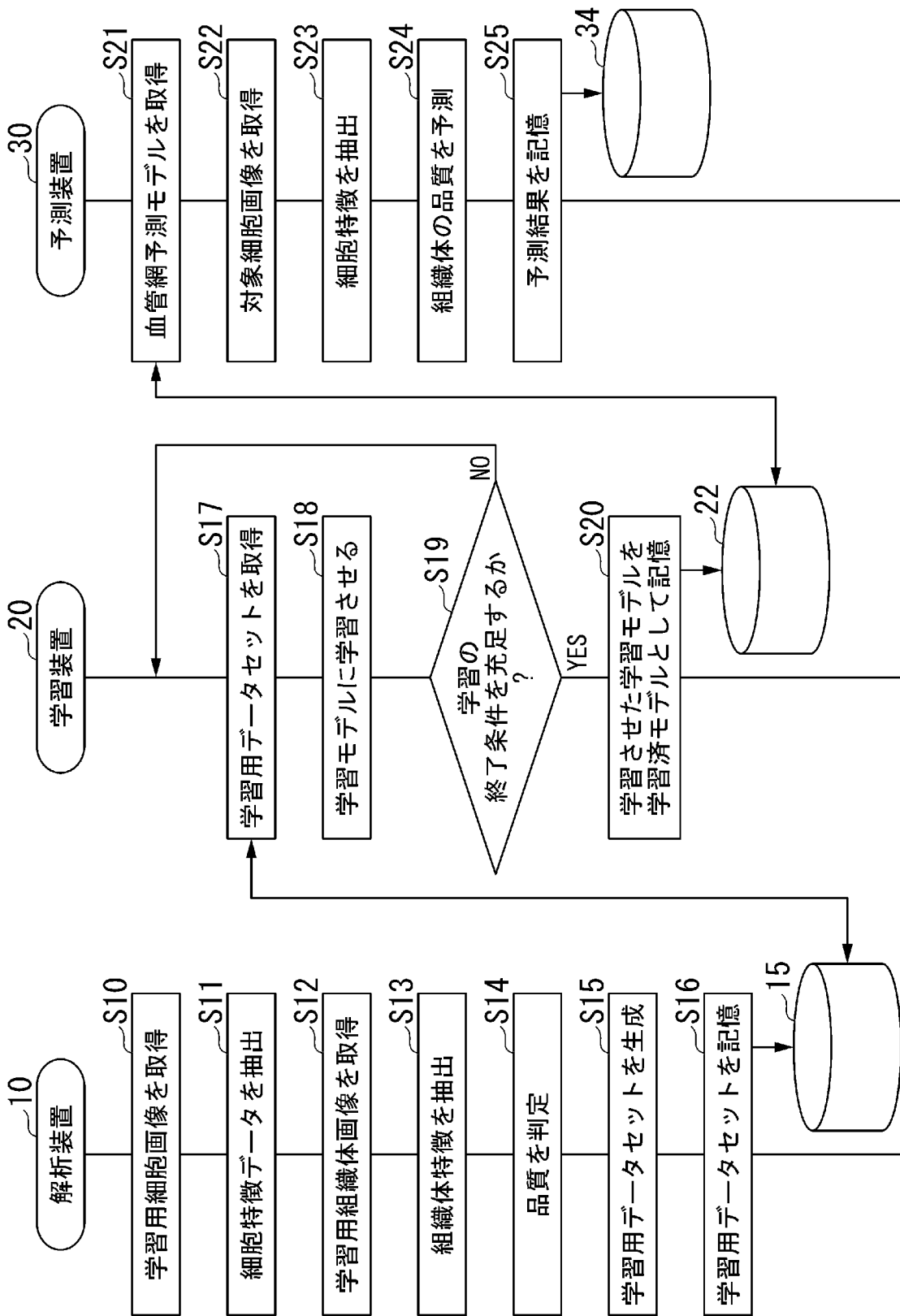
[図11]

		Predict	
		OK	NG
Truth	OK	43	4
	NG	12	4

[図12]

		Predict	
		OK	NG
Truth	OK	5	2
	NG	1	6

[図13]



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2024/011453

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b>		
<i>C12M 1/34</i> (2006.01)i; <i>G06T 7/00</i> (2017.01)i; <i>G06V 10/72</i> (2022.01)i FI: C12M1/34 A; G06T7/00 350B; G06V10/72; G06T7/00 630		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C12M1/00-3/10		
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 1971-2024 Registered utility model specifications of Japan 1996-2024 Published registered utility model applications of Japan 1994-2024		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII)		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2018/101004 A1 (FUJIFILM CORPORATION) 07 June 2018 (2018-06-07) claim 1, paragraphs [0041]-[0045]	1-9
Y	WO 2019/039452 A1 (TOPPAN PRINTING CO., LTD.) 28 February 2019 (2019-02-28) paragraph [0022]	1-9
Y	WO 2017/183675 A1 (TOPPAN PRINTING CO., LTD.) 26 October 2017 (2017-10-26) paragraph [0056]	1-9
A	US 2020/0105413 A1 (ROCHE MOLECULAR SYSTEMS, INC.) 02 April 2020 (2020-04-02)	1-9
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> 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 "D" document cited by the applicant in the international application "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 <b>10 May 2024</b>		Date of mailing of the international search report <b>21 May 2024</b>
Name and mailing address of the ISA/JP <b>Japan Patent Office (ISA/JP) 3-4-3 Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915 Japan</b>		Authorized officer  Telephone No.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
**Information on patent family members**

International application No. <b>PCT/JP2024/011453</b>
---

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
WO	2018/101004	A1	07 June 2018	(Family: none)	
WO	2019/039452	A1	28 February 2019	US 2020/0191773	A1
				paragraph [0028]	
				EP 3674706	A1
				CN 110998320	A
WO	2017/183675	A1	26 October 2017	US 2019/0049431	A1
				paragraph [0062]	
US	2020/0105413	A1	02 April 2020	WO 2020/069501	A1
				EP 3857564	A1
				CN 113316823	A

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC）） C12M 1/34(2006.01)i; G06T 7/00(2017.01)i; G06V 10/72(2022.01)i FI: C12M1/34 A; G06T7/00 350B; G06V10/72; G06T7/00 630		
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）） C12M1/00-3/10		
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 1971-2024年 日本国実用新案登録公報 1996-2024年 日本国登録実用新案公報 1994-2024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） JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamII)		
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
Y	WO 2018/101004 A1 (富士フイルム株式会社) 07.06.2018 (2018-06-07) 請求項1, [0041]-[0045]	1-9
Y	WO 2019/039452 A1 (凸版印刷株式会社) 28.02.2019 (2019-02-28) [0022]	1-9
Y	WO 2017/183675 A1 (凸版印刷株式会社) 26.10.2017 (2017-10-26) [0056]	1-9
A	US 2020/0105413 A1 (ROCHE MOLECULAR SYSTEMS, INC.) 02.04.2020 (2020-04-02)	1-9
<input type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input checked="" type="checkbox"/> 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、一般的な技術水準を示すもの “D” 国際出願で出願人が先行技術文献として記載した文献 “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抵触するものではなく、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 10.05.2024	国際調査報告の発送日 21.05.2024	
名称及びあて先 日本国特許庁(ISA/JP) 〒100-8915 日本国 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	権限のある職員（特許庁審査官） 松井 一泰 4N 5805 電話番号 03-3581-1101 内線 3891	

国際調査報告  
 パテントファミリーに関する情報

国際出願番号

PCT/JP2024/011453

引用文献			公表日	パテントファミリー文献			公表日
WO	2018/101004	A1	07.06.2018	(ファミリーなし)			
WO	2019/039452	A1	28.02.2019	US	2020/0191773	A1	
				[0028]			
				EP	3674706	A1	
				CN	110998320	A	
WO	2017/183675	A1	26.10.2017	US	2019/0049431	A1	
				[0062]			
US	2020/0105413	A1	02.04.2020	WO	2020/069501	A1	
				EP	3857564	A1	
				CN	113316823	A	