

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7463512号
(P7463512)

(45)発行日 令和6年4月8日(2024.4.8)

(24)登録日 令和6年3月29日(2024.3.29)

(51)国際特許分類		F I			
C 1 2 M	1/34 (2006.01)	C 1 2 M	1/34	A	
G 0 1 N	21/17 (2006.01)	G 0 1 N	21/17	A	
G 0 6 T	7/00 (2017.01)	G 0 6 T	7/00	Z	

請求項の数 12 (全25頁)

(21)出願番号	特願2022-533791(P2022-533791)	(73)特許権者	306037311 富士フイルム株式会社 東京都港区西麻布2丁目2番30号
(86)(22)出願日	令和3年6月9日(2021.6.9)	(74)代理人	110001519 弁理士法人太陽国際特許事務所
(86)国際出願番号	PCT/JP2021/021997	(72)発明者	長瀬 雅也 神奈川県足柄上郡開成町牛島577番地 富士フイルム株式会社内
(87)国際公開番号	WO2022/004318	(72)発明者	井上 努 神奈川県足柄上郡開成町牛島577番地 富士フイルム株式会社内
(87)国際公開日	令和4年1月6日(2022.1.6)	審査官	田中 晴絵
審査請求日	令和4年12月27日(2022.12.27)		
(31)優先権主張番号	特願2020-115066(P2020-115066)		
(32)優先日	令和2年7月2日(2020.7.2)		
(33)優先権主張国・地域又は機関	日本国(JP)		

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 情報処理装置、情報処理方法、及びプログラム

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

細胞が播種された容器を撮像した容器画像から細胞の単一性を判定するための細胞候補領域を検出する情報処理装置であって、

少なくとも1つのプロセッサを備え、

前記プロセッサは、

前記容器画像を取得する取得処理を行い、

細胞であることを表すラベルが付与された細胞サンプル画像と、非細胞であることを表すラベルが付与された非細胞サンプル画像とをそれぞれ複数含むデータセットである教師データを用いて学習モデルを学習させることにより作成された検出用学習済みモデルを用いて、前記取得処理で取得した前記容器画像から、細胞を含む細胞領域と、細胞に類似する物体を含む細胞類似領域とを、前記細胞候補領域として検出する検出処理を行い、

検出した前記細胞候補領域を表す情報を出力する出力処理を行い、

前記非細胞サンプル画像のうち前記細胞サンプル画像に類似するものを細胞類似サンプル画像として分類する分類処理を行い、

前記細胞サンプル画像及び前記細胞類似サンプル画像を前記細胞候補領域として検出する前記検出用学習済みモデルを作成する学習処理を行い、

前記分類処理において、前記細胞サンプル画像と前記非細胞サンプル画像とのうち、前記細胞サンプル画像のみを前記細胞候補領域として分類する分類用学習済みモデルを用いて、前記細胞候補領域として誤分類された前記非細胞サンプル画像を前記細胞類似サンプル

画像として分類する、

情報処理装置。

【請求項 2】

前記プロセッサは、

前記分類処理を行った後、前記検出用学習済みモデルを作成するための前記学習処理を行い、学習途中の前記学習モデルを前記分類用学習済みモデルに置き換える置換処理を行う、

請求項 1 に記載の情報処理装置。

【請求項 3】

前記プロセッサは、

複数の前記非細胞サンプル画像に対して、規定回数、又は、前記細胞候補領域として誤分類される前記非細胞サンプル画像がなくなるまで前記分類処理、前記学習処理、及び前記置換処理を繰り返す、

請求項 2 に記載の情報処理装置。

【請求項 4】

前記プロセッサは、

前記学習処理において、深層学習により前記学習モデルを学習させる、

請求項 1 から請求項 3 のうちいずれか 1 項に記載の情報処理装置。

【請求項 5】

前記プロセッサは、

前記出力処理において、前記細胞候補領域を、前記容器画像とは区別してディスプレイに表示させる表示処理を行う、

請求項 1 から請求項 4 のうちいずれか 1 項に記載の情報処理装置。

【請求項 6】

前記プロセッサは、

前記表示処理において、前記ディスプレイに表示された前記細胞候補領域に対して、細胞である確度を表示する、

請求項 5 に記載の情報処理装置。

【請求項 7】

前記プロセッサは、

前記ディスプレイに表示された前記細胞候補領域に対して、細胞であるか否かの判定結果をユーザが付与する操作を受け付ける受付処理を行う、

請求項 5 又は請求項 6 に記載の情報処理装置。

【請求項 8】

前記プロセッサは、

前記受付処理により受け付けた前記判定結果を、前記細胞候補領域に対して付与する付与処理を行う、

請求項 7 に記載の情報処理装置。

【請求項 9】

前記プロセッサは、

前記取得処理により取得した前記容器画像が複数存在する場合に、前記検出処理による前記細胞候補領域の検出結果、又は、前記付与処理により付与した前記判定結果を、前記容器画像ごとに集計し、集計結果を出力する、

請求項 8 に記載の情報処理装置。

【請求項 10】

前記集計結果には、前記容器画像ごとの細胞の単一性、又は、細胞の個数が含まれる、

請求項 9 に記載の情報処理装置。

【請求項 11】

細胞が播種された容器を撮像した容器画像から細胞の単一性を判定するための細胞候補領域を検出する処理を行う情報処理方法であって、

10

20

30

40

50

前記容器画像を取得する取得処理と、
細胞であることを表すラベルが付与された細胞サンプル画像と、非細胞であることを表すラベルが付与された非細胞サンプル画像とをそれぞれ複数含むデータセットである教師データを用いて学習モデルを学習させることにより作成された検出用学習済みモデルを用いて、前記取得処理で取得した前記容器画像から、細胞を含む細胞領域と、細胞に類似する物体を含む細胞類似領域とを、前記細胞候補領域として検出する検出処理と、

検出した前記細胞候補領域を表す情報を出力する出力処理と、
前記非細胞サンプル画像のうち前記細胞サンプル画像に類似するものを細胞類似サンプル画像として分類する分類処理と、

前記細胞サンプル画像及び前記細胞類似サンプル画像を前記細胞候補領域として検出する前記検出用学習済みモデルを作成する学習処理と、

前記分類処理において、前記細胞サンプル画像と前記非細胞サンプル画像とのうち、前記細胞サンプル画像のみを前記細胞候補領域として分類する分類用学習済みモデルを用いて、前記細胞候補領域として誤分類された前記非細胞サンプル画像を前記細胞類似サンプル画像として分類することと、

を含む情報処理方法。

【請求項 1 2】

細胞が播種された容器を撮像した容器画像から細胞の単一性を判定するための細胞候補領域を検出する処理をコンピュータに実行させるプログラムであって、

前記容器画像を取得する取得処理と、
細胞であることを表すラベルが付与された細胞サンプル画像と、非細胞であることを表すラベルが付与された非細胞サンプル画像とをそれぞれ複数含むデータセットである教師データを用いて学習モデルを学習させることにより作成された検出用学習済みモデルを用いて、前記取得処理で取得した前記容器画像から、細胞を含む細胞領域と、細胞に類似する物体を含む細胞類似領域とを、前記細胞候補領域として検出する検出処理と、

検出した前記細胞候補領域を表す情報を出力する出力処理と、
前記非細胞サンプル画像のうち前記細胞サンプル画像に類似するものを細胞類似サンプル画像として分類する分類処理と、

前記細胞サンプル画像及び前記細胞類似サンプル画像を前記細胞候補領域として検出する前記検出用学習済みモデルを作成する学習処理と、

前記分類処理において、前記細胞サンプル画像と前記非細胞サンプル画像とのうち、前記細胞サンプル画像のみを前記細胞候補領域として分類する分類用学習済みモデルを用いて、前記細胞候補領域として誤分類された前記非細胞サンプル画像を前記細胞類似サンプル画像として分類することと、

をコンピュータに実行させるプログラム。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本開示の技術は、情報処理装置、情報処理方法、及びプログラムに関する。

【背景技術】

【0002】

近年、抗体医薬品が注目されている。抗体医薬品は、従来の低分子医薬品と違って複雑なタンパク質等によるものであるため、人工的に合成することは難しい。そのため、抗体医薬品は、CHO (Chinese Hamster Ovary) 細胞等の細胞に所望のタンパク質に対応する遺伝子を挿入し、細胞の機能によって所望のタンパク質を産生させた後、タンパク質を抽出及び精製することにより製造される。

【0003】

また、ウェルプレートの各ウェル(培養容器)に、遺伝子が挿入された細胞を1つずつ播種して培養することにより、単一細胞に由来する細胞集団を生成するシングルセルクローニング技術が知られている。シングルセルクローニング技術によれば、抗体を生産する

10

20

30

40

50

細胞の均一性が向上し、これにより生産される抗体医薬品の品質が向上する。

【0004】

しかし、ウェルに細胞を播種する際に、誤って複数の細胞が播種される場合がある。このような場合には、ウェル内で培養された細胞集団（コロニー）は、複数の細胞に由来することとなり、細胞の単一性（いわゆるモノクローナリティ）が得られない。ウェル内で培養された細胞集団について、細胞の単一性を保証するためには、ウェルに播種された直後の細胞が単一細胞であったことを確認する必要がある。

【0005】

単一細胞の播種は、遺伝子が挿入された細胞及び培地を含む液体を、ウェルに分注することにより行われる。特開2019-201666号公報には、複数のウェルに分注を行った後、各ウェルに存在する細胞の数を、細胞標識を用いて決定することが提案されている。

10

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

しかしながら、特開2019-201666号公報に記載の技術では、播種時点での細胞の単一性を保証することは難しいことから、画像による細胞の単一性の判定が併用して行われているのが実情である。

【0007】

細胞が播種されたウェルには、真の細胞のほかに、ゴミ等の非細胞が存在する可能性がある。非細胞には、形状が細胞に類似するものがあるため、画像処理により細胞を検出するには、真の細胞のみを検出するように検出精度を高めることが考えられる。一方で、検出精度を高めると、細胞を非細胞と判定してしまい、感度が低下する恐れがある。このように、細胞の検出精度が高い場合には、ウェルに複数の細胞が播種された場合であっても、播種された複数のうちのいくつかの細胞を非細胞と判定してしまうことがある。この結果、細胞の単一性の保証精度が低下する。

20

【0008】

本開示の技術は、細胞の単一性の保証精度を高めること、すなわち、第一に感度の高い細胞検出、第二にその上で精度とできる限り両立させる細胞検出を可能とする情報処理装置、情報処理方法、及びプログラムを提供する。

30

【課題を解決するための手段】

【0009】

上記目的を達成するために、本開示の情報処理装置は、細胞が播種された容器を撮像した容器画像から細胞の単一性を判定するための細胞候補領域を検出する情報処理装置であって、少なくとも1つのプロセッサを備え、プロセッサは、容器画像を取得する取得処理を行い、取得した容器画像から、細胞を含む細胞領域と、細胞に類似する物体を含む細胞類似領域とを、細胞候補領域として検出する検出処理を行い、検出した細胞候補領域を表す情報を出力する出力処理を行う。

【0010】

プロセッサは、検出処理において、教師データを用いて学習モデルを学習させることにより作成された検出用学習済みモデルを用いて細胞候補領域を検出することが好ましい。

40

【0011】

教師データは、細胞であることを表すラベルが付与された細胞サンプル画像と、非細胞であることを表すラベルが付与された非細胞サンプル画像とをそれぞれ複数含むデータセットであり、プロセッサは、非細胞サンプル画像のうち細胞サンプル画像に類似するものを細胞類似サンプル画像として分類する分類処理を行い、細胞サンプル画像及び細胞類似サンプル画像を細胞候補領域として検出する検出用学習済みモデルを作成する学習処理を行うことが好ましい。

【0012】

非細胞サンプル画像にはサブラベルが付与されており、プロセッサは、分類処理におい

50

て、サブラベルに基づき、外観上の特徴が細胞と類似する非細胞サンプル画像を、細胞類似サンプル画像として分類することが好ましい。

【0013】

プロセッサは、分類処理において、細胞サンプル画像と非細胞サンプル画像とを特徴量に基づいて特徴量空間にマッピングし、特徴量空間において非細胞サンプル画像のうち細胞サンプル画像に類似するものを、細胞類似サンプル画像として分類することが好ましい。

【0014】

プロセッサは、分類処理において、細胞サンプル画像と非細胞サンプル画像とのうち、細胞サンプル画像のみを細胞候補領域として分類する分類用学習済みモデルを用いて、細胞候補領域として誤分類された非細胞サンプル画像を細胞類似サンプル画像として分類することが好ましい。

10

【0015】

プロセッサは、分類処理を行った後、検出用学習済みモデルを作成するための学習処理を行い、学習途中の学習モデルを分類用学習済みモデルに置き換える置換処理を行うことが好ましい。

【0016】

プロセッサは、複数の非細胞サンプル画像に対して、規定回数、又は、細胞候補領域として誤分類される非細胞サンプル画像がなくなるまで分類処理、学習処理、及び置換処理を繰り返すことが好ましい。

【0017】

プロセッサは、学習処理において、深層学習により学習モデルを学習させることが好ましい。

20

【0018】

プロセッサは、出力処理において、細胞候補領域を、容器画像とは区別してディスプレイに表示させる表示処理を行うことが好ましい。

【0019】

プロセッサは、表示処理において、ディスプレイに表示された細胞候補領域に対して、細胞である確度を表示することが好ましい。

【0020】

プロセッサは、ディスプレイに表示された細胞候補領域に対して、細胞であるか否かの判定結果をユーザが付与する操作を受け付ける受付処理を行うことが好ましい。

30

【0021】

プロセッサは、受付処理により受け付けた判定結果を、細胞候補領域に対して付与する付与処理を行うことが好ましい。

【0022】

プロセッサは、取得処理により取得した容器画像が複数存在する場合に、検出処理による細胞候補領域の検出結果、又は、付与処理により付与した判定結果を、容器画像ごとに集計し、集計結果を出力することが好ましい。

【0023】

集計結果には、容器画像ごとの細胞の単一性、又は、細胞の個数が含まれることが好ましい。

40

【0024】

本開示の情報処理方法は、細胞が播種された容器を撮像した容器画像から細胞の単一性を判定するための細胞候補領域を検出する処理を行う情報処理方法であって、容器画像を取得する取得処理と、取得した容器画像から、細胞を含む細胞領域と、細胞に類似する物体を含む細胞類似領域とを、細胞候補領域として検出する検出処理と、検出した細胞候補領域を表す情報を出力する出力処理とを行う。

【0025】

細胞が播種された容器を撮像した容器画像から細胞の単一性を判定するための細胞候補領域を検出する処理をコンピュータに実行させるプログラムであって、容器画像を取得す

50

る取得処理と、取得した容器画像から、細胞を含む細胞領域と、細胞に類似する物体を含む細胞類似領域とを、細胞候補領域として検出する検出処理と、検出した細胞候補領域を表す情報を出力する出力処理と、をコンピュータに実行させる。

【発明の効果】

【0026】

本開示の技術によれば、細胞の単一性の保証精度を高めること、すなわち、第一に感度の高い細胞検出、第二にその上で精度とできる限り両立させる細胞検出を可能とする情報処理装置、情報処理方法、及びプログラムを提供することができる。

【図面の簡単な説明】

【0027】

【図1】判定支援システムの概略図である。

【図2】容器画像の一例を示す模式図である。

【図3】情報処理装置のハードウェア構成を示すブロック図である。

【図4】情報処理装置の運用フェーズにおける機能構成を示すブロック図である。

【図5】検出処理を説明する図である。

【図6】細胞候補領域の表示例を示す図である。

【図7】判定結果を入力するための入力インタフェースの一例を示す図である。

【図8】集計結果の表示例を示す図である。

【図9】判定支援システムの一連の処理の流れを示すフローチャートである。

【図10】情報処理装置の学習フェーズにおける機能構成を示すブロック図である。

【図11】分類処理の一例を示す図である。

【図12】学習処理の一例を示す図である。

【図13】第1変形例に係る分類処理を説明する図である。

【図14】第2変形例に係る分類処理を説明する図である。

【図15】第3変形例に係る分類処理を説明する図である。

【図16】第3変形例に係る学習処理を説明する図である。

【図17】第3変形例に係る置換処理を説明する図である。

【図18】置換処理後に行われる分類処理の例を示す図である。

【図19】繰り返し処理の一例を示すフローチャートである。

【図20】細胞候補領域の表示形態の変形例を示す図である。

【図21】細胞候補領域の表示形態の他の変形例を示す図である。

【図22】細胞候補領域に細胞である確度を表示する例を示す図である。

【図23】本開示の検出用学習済みモデルによる真の細胞の分類結果を示す図である。

【図24】従来の学習済みモデルによる真の細胞の分類結果を示す図である。

【発明を実施するための形態】

【0028】

図1は、判定支援システム2を概略的に示す。判定支援システム2は、培養容器としてのウェルに細胞が播種された時点において、ウェルに1つの細胞のみが播種されたか否か、すなわち細胞の単一性の判定を支援するシステムである。最終的な細胞の単一性の判定は、細胞が播種された時点におけるウェルの画像に基づいて、ユーザにより行われる。判定支援システム2は、ウェルの画像において、ユーザが判定すべき領域である細胞候補領域を提示することにより細胞の単一性の判定を支援する。

【0029】

判定支援システム2は、撮像装置3と、情報処理装置4とを含む。情報処理装置4は、コンピュータにより構成される。情報処理装置4には、ディスプレイ5、キーボード6、及びマウス7などが接続されている。キーボード6及びマウス7は、ユーザが情報を入力するための入力操作部8を構成する。入力操作部8には、タッチパネル等も含まれる。

【0030】

撮像装置3は、例えば位相差顕微鏡であり、細胞が播種されて培養されるウェルプレート10を撮像対象として光学的に撮像する。図1では、撮像対象を照明するための光源等

10

20

30

40

50

は、図示を省略している。ウェルプレート 10 には、複数のウェル 11 が形成されている。ウェルプレート 10 として、例えば、96 個のウェル 11 が形成された「96 ウェルプレート」が用いられる。各ウェル 11 は、1 つの細胞が播種される培養容器である。本実施形態では、図示の簡略化のため、ウェルプレート 10 として、24 個のウェル 11 が形成された「24 ウェルプレート」を示している。

【0031】

細胞の播種は、細胞を含む培地溶液が入ったりザーバから、ピペット 12 等を用いて各ウェル 11 に液滴 13 を分注することにより行われる。液滴 13 には、細胞 20 が含まれている。細胞 20 は、例えば、抗体の生産を行う CHO 細胞である。細胞 20 には、例えば、所望のヒトタンパク質に対応する遺伝子が挿入されている。

10

【0032】

撮像装置 3 は、ウェルプレート 10 の各ウェル 11 を撮像対象として撮像を行う。撮像装置 3 は、各ウェル 11 に液滴 13 が分注された直後に撮像を行う。撮像装置 3 が撮像したウェル 11 の画像（以下、容器画像という。）WP は、それぞれ情報処理装置 4 に送信される。容器画像 WP には、播種された細胞 20 が撮像されている。詳しくは、後述するが、情報処理装置 4 は、容器画像 WP 内から、細胞 20 を含む細胞領域と、細胞 20 に類似する物体を含む細胞類似領域とを、細胞候補領域として検出する。

【0033】

図 2 は、容器画像 WP の一例を模式的に示す。図 2 に示すように、容器画像 WP には、細胞 20 のほか、細胞ではない非細胞構造物 21 が撮像される可能性がある。非細胞構造物 21 には、ゴミ、デブリ、細胞又は非細胞構造物の影、ウェルのキズ等が含まれる。また、非細胞構造物 21 は、外観上の形状に基づいて、細胞に類似する構造物である細胞類似構造物 22 と、細胞に類似しない構造物である細胞非類似構造物 23 とに分けられる。

20

【0034】

細胞 20 は、例えば形状に注目して、その形状を端的に単純化して表現することにより、「円形の構造物」であると定義する。細胞類似構造物 22 は、外観の形状が細胞 20 に近く（すなわち、形状が円形に近く）、細胞である可能性がある構造物である。細胞非類似構造物 23 は、外観の形状が細胞 20 とは大きく異なり、細胞である可能性がない構造物である。ここで、「細胞の可能性がある」とは、「可能性が一定値以上である」ことを意味する。これに対して、「細胞である可能性がない」とは、「可能性が一定値未満である」ことを意味する。なお、細胞 20 は、形状以外の特徴に基づいて定義されてもよい。

30

【0035】

情報処理装置 4 は、容器画像 WP に基づき、細胞 20 を含む細胞領域、及び細胞類似構造物 22 を含む細胞類似領域を、細胞候補領域として検出する。情報処理装置 4 は、細胞 20 を含む領域に加えて、細胞類似構造物 22 を検出対象とする。これにより、真の細胞を含む領域を細胞候補領域と検出する割合である感度が向上する。上述の一定値は、感度の目標設定値（例えば 90%、95%、99% 等）に対応する。

【0036】

図 3 は、情報処理装置 4 のハードウェア構成を示す。図 3 に示すように、情報処理装置 4 は、CPU (Central Processing Unit) 30、記憶装置 31、及び通信部 32 を備え、これらはバスライン 33 を介して相互接続されている。また、バスライン 33 には、前述のディスプレイ 5 及び入力操作部 8 が接続されている。

40

【0037】

CPU 30 は、記憶装置 31 に格納されたプログラム 31A 及び各種データ（図示せず）を読み出して処理を実行することにより、各種機能を実現する演算装置である。CPU 30 は、本開示の技術に係るプロセッサの一例である。

【0038】

記憶装置 31 は、例えば、RAM (Random Access Memory)、ROM (Read Only Memory)、又はストレージ装置等を含む。RAM は、例えば、ワークエリア等として用いられる揮発性メモリである。ROM は、例えば、プログラム 31A 及び各種データを保

50

持するフラッシュメモリ等の不揮発性メモリである。ストレージ装置は、例えば、HDD (Hard Disk Drive) 又はSSD (Solid State Drive) である。ストレージは、OS (Operating System)、アプリケーションプログラム、画像データ、及び各種データ等を記憶する。

【0039】

通信部32は、LAN (Local Area Network) 又はWAN (Wide Area Network) 等のネットワークを介した各種情報の伝送制御を行うネットワークインターフェースである。ディスプレイ5は、各種画面を表示する。情報処理装置4は、各種画面を通じて、入力操作部8からの操作指示の入力を受け付ける。

【0040】

図4は、情報処理装置4の運用フェーズにおける機能構成を示す。情報処理装置4の機能は、プログラム31Aに基づいてCPU30が処理を実行することにより実現される。情報処理装置4は、上述の細胞候補領域の検出処理を、機械学習により生成された学習済みモデルを用いて行う。図4に示す機能構成は、学習済みモデルが運用される「運用フェーズ」において実現される構成である。

【0041】

運用フェーズでは、CPU30には、リードライト制御部(以下、RW制御部という。)40、取得部41、検出部42、表示制御部43、受付部44、付与部45、及び集計部46が構成される。

【0042】

RW制御部40は、記憶装置31からの各種データの読み出し、及び記憶装置31への各種データの書き込みを制御する。RW制御部40は、撮像装置3から受信した容器画像WPを記憶装置31に書き込む。

【0043】

取得部41は、RW制御部40を介して記憶装置31から容器画像WPを取得する取得処理を行う。取得部41は、取得した容器画像WPを検出部42に入力する。また、取得部41は、取得した容器画像WPを表示制御部43に入力する。

【0044】

検出部42は、学習モデルM(図12参照)を、教師データを用いて学習させた検出用学習済みモデルLMDを用いて、細胞候補領域の検出処理を行う。検出用学習済みモデルLMDは、例えば、深層学習により学習が行われた畳み込みニューラルネットワークによって構成されている。検出用学習済みモデルLMDは、記憶装置31に記憶されている。検出部42は、CPU30が検出用学習済みモデルLMDを用いて処理を行うことにより実現される機能部である。

【0045】

図5は、検出部42による検出処理を説明する。図5に示すように、検出部42には、取得部41から入力された容器画像WPが、入力画像として入力される。検出部42は、検出用学習済みモデルLMDを用いて、入力された容器画像WPに基づいて物体検出を行うことにより、何らかの構造物である物体を含む物体領域Rを検出する。そして、検出部42は、検出した各物体領域Rを、物体領域R内の構造物の特徴量に基づいて複数のクラスに分類する。なお、物体領域は、バウンディングボックスとも称される。

【0046】

検出部42は、例えば、物体領域Rを、細胞クラスC1、細胞類似クラスC2A、及び細胞非類似クラスC2Bの3つのクラスに分類する。細胞クラスC1は、細胞20を含む物体領域R(以下、細胞領域R1という。)が分類されるクラスである。細胞類似クラスC2Aは、細胞類似構造物22を含む物体領域R(以下、細胞類似領域R2Aという。)が分類されるクラスである。細胞非類似クラスC2Bは、細胞非類似構造物23を含む物体領域R(以下、細胞非類似領域R2Bという。)が分類されるクラスである。

【0047】

検出部42は、物体領域Rのうち、細胞領域R1又は細胞類似領域R2Aに分類される

10

20

30

40

50

領域を、それぞれ細胞候補領域 P R として検出する。

【 0 0 4 8 】

なお、検出部 4 2 は、物体領域 R を 3 クラスに分類するものには限られない。例えば、検出部 4 2 は、物体領域 R を細胞候補クラスと非細胞候補クラスとの 2 クラスに分類するものであってもよい。

【 0 0 4 9 】

図 4 に戻り、検出部 4 2 は、細胞候補領域 P R の検出結果を表示制御部 4 3 に供給する。また、検出部 4 2 は、細胞候補領域 P R の検出結果を、R W 制御部 4 0 を介して記憶装置 3 1 に書き込む。

【 0 0 5 0 】

表示制御部 4 3 は、取得部 4 1 から供給された容器画像 W P と、検出部 4 2 から供給された細胞候補領域 P R の検出結果とに基づき、細胞候補領域 P R を容器画像 W P とは区別してディスプレイ 5 に表示させる表示処理を行う。具体的には、表示制御部 4 3 は、ディスプレイ 5 に容器画像 W P を表示させ、かつ容器画像 W P 内に細胞候補領域 P R を表す情報を表示させる。表示制御部 4 3 は、本開示の技術に係る出力処理を行う出力部の一例である。

【 0 0 5 1 】

受付部 4 4 は、ディスプレイ 5 に表示された細胞候補領域 P R に対して、細胞であるか否かの判定結果 C R をユーザが付与する操作を受け付ける受付処理を行う。ユーザは、ディスプレイ 5 に表示された細胞候補領域 P R 内の構造物が細胞であるか否かを判定し、入力操作部 8 を用いて、ユーザの目視による判定結果 C R を入力することができる。受付部 4 4 は、入力操作部 8 を用いて入力される判定結果 C R を受け付け、受け付けた判定結果 C R を付与部 4 5 に供給する。

【 0 0 5 2 】

付与部 4 5 は、受付部 4 4 が受け付けた判定結果 C R を、細胞候補領域 P R に対して付与する付与処理を行う。具体的には、付与部 4 5 は、受付部 4 4 から判定結果 C R が供給されると、R W 制御部 4 0 を介して記憶装置 3 1 に書き込む。判定結果 C R は、対応する細胞候補領域 P R と対応付けられて、記憶装置 3 1 に記憶される。なお、記憶装置 3 1 には、容器画像 W P ごとに検出される複数の細胞候補領域 P R の各々に対して判定結果 C R が付与されて記憶される。

【 0 0 5 3 】

なお、記憶装置 3 1 に記憶された複数の細胞候補領域 P R に対する判定結果 C R を、後述する学習モデル M の教師データとして用いてもよい。

【 0 0 5 4 】

集計部 4 6 は、例えば、1 つの容器画像 W P から検出された複数の細胞候補領域 P R のすべてに対して判定結果 C R の付与が行われたことを条件として、集計処理を開始する。集計部 4 6 は、検出部 4 2 による細胞候補領域 P R の検出結果、又は、付与部 4 5 により付与した判定結果 C R を、容器画像 W P ごとに集計し、集計結果 A R を出力する集計処理を行う。本実施形態では、集計部 4 6 は、細胞候補領域 P R の各々に対して付与された判定結果 C R を容器画像 W P ごとに集計して、集計結果 A R を出力する。

【 0 0 5 5 】

集計部 4 6 が出力した集計結果 A R は、表示制御部 4 3 に供給される。表示制御部 4 3 は、集計結果 A R (図 8 参照) をディスプレイ 5 に表示させる。ユーザは、ディスプレイ 5 に表示された集計結果 A R に基づいて、各ウェル 1 1 に播種された細胞が単一であったか否かを視覚的に容易に判定することができる。

【 0 0 5 6 】

図 6 は、表示制御部 4 3 による細胞候補領域 P R の表示例を示す。図 6 に示すように、例えば、表示制御部 4 3 は、容器画像 W P 内に細胞候補領域 P R を表示させるとともに、容器画像 W P 外に、細胞候補領域 P R の各々の拡大画像を表示させる。ユーザは、拡大画像を観察することにより、細胞であるか否かの判定をより正確に行うことができる。なお

10

20

30

40

50

、複数の拡大画像は、一部が重なるように表示されてもよい。また、細胞候補領域 P R の形状は、矩形に限られず、円形等の他の形状であってもよい。さらに、表示制御部 4 3 は、細胞候補領域 P R を、着色等により強調表示してもよい。

【 0 0 5 7 】

図 7 は、細胞であるか否かの判定結果 C R を入力するための入力インタフェースの一例を示す。図 7 に示すように、例えば、表示制御部 4 3 は、ユーザにより選択された細胞候補領域 P R の拡大画像に加えて、G U I (Graphical User Interface) としての選択ボックス 4 7 をディスプレイ 5 に表示させる。ユーザは、選択ボックス 4 7 に基づき、入力操作部 8 を用いて、細胞と非細胞とのいずれであるかを選択し、選択を確定することができる。入力操作部 8 を用いて選択が確定されると、細胞であるか否かの判定結果 C R が前述の受付部 4 4 に入力される。

10

【 0 0 5 8 】

また、入力操作部 8 を用いて入力された判定結果 C R を、図 6 に示す細胞候補領域 P R の表示に反映させることも好ましい。例えば、表示制御部 4 3 は、ユーザによって細胞であると判定された細胞候補領域 P R と、細胞でないと判定された細胞候補領域 P R とを異なる色で表示させる。

【 0 0 5 9 】

また、記憶装置 3 1 に記憶された判定結果 C R 及び細胞候補領域 P R を、入力操作部 8 の操作に応じて、ディスプレイ 5 に表示させることも好ましい。これにより、ユーザは、過去に入力した判定結果 C R を確認することができる。また、複数のユーザが判定を行う場合に、他のユーザにより入力された判定結果 C R を確認することができる。

20

【 0 0 6 0 】

図 8 は、表示制御部 4 3 による集計結果 A R の表示例を示す。図 8 に示すように、集計結果 A R に基づき、ウェルプレート 1 0 の各ウェル 1 1 が、「単一細胞」、「2 細胞以上」、又は「細胞なし」のいずれであるかが表示される。図 8 に示す表示態様は、いわゆるヒートマップと呼ばれるものであり、ユーザは、単一細胞が播種されたウェル 1 1 の数及び位置を視覚的に把握することができる。なお、集計結果 A R は、ヒートマップに限定されず、ウェル 1 1 ごとに、細胞の単一性、又は、細胞の個数が表形式でリスト化されたものであってもよい。

【 0 0 6 1 】

次に、判定支援システム 2 の一連の処理の流れを、図 9 に示すフローチャートを用いて説明する。まず、取得部 4 1 は、撮像装置 3 により撮像されて記憶装置 3 1 に記憶された容器画像 W P を取得する (ステップ S 1 0) 。ステップ S 1 0 において、取得部 4 1 は、取得した容器画像 W P を、検出部 4 2 及び表示制御部 4 3 に供給する。

30

【 0 0 6 2 】

検出部 4 2 は、取得部 4 1 から入力された容器画像 W P から、細胞領域 R 1 及び細胞類似領域 R 2 A (図 5 参照) を細胞候補領域 P R として検出する (ステップ S 1 1) 。ステップ S 1 1 において、検出部 4 2 は、細胞候補領域 P R の検出結果を表示制御部 4 3 に供給するとともに、記憶装置 3 1 に書き込む。

【 0 0 6 3 】

表示制御部 4 3 は、検出部 4 2 から供給された細胞候補領域 P R を、例えば図 6 に示すようにディスプレイ 5 に表示させる (ステップ S 1 2) 。ユーザは、ディスプレイ 5 に表示された細胞候補領域 P R 内の構造物が細胞であるか否かを判定し、例えば図 7 に示すように、入力操作部 8 を用いて判定結果 C R を入力する (ステップ S 1 3) 。

40

【 0 0 6 4 】

受付部 4 4 は、入力操作部 8 を用いて判定結果 C R が入力されると (ステップ S 1 3 : Y E S) 、判定結果 C R を受け付け、受け付けた判定結果 C R を付与部 4 5 に供給する (ステップ S 1 4) 。付与部 4 5 は、受付部 4 4 から供給された判定結果 C R を、細胞候補領域 P R に対して付与する (ステップ S 1 5) 。

【 0 0 6 5 】

50

次に、ユーザが1つの容器画像WPから検出された複数の細胞候補領域PRのすべてに対して判定結果CRが入力されることにより、入力操作が終了したか否かが判定される(ステップS16)。入力操作が終了していない場合には(ステップS16:NO)、処理がステップS13に戻される。一方、入力操作が終了した場合には(ステップS16:YES)、集計部46が集計処理を行う(ステップS17)。ステップS17において、集計部46は、集計結果ARを出力し、表示制御部43に供給する。

【0066】

表示制御部43は、例えば図8に示すように、集計結果ARをディスプレイ5に表示させる(ステップS17)。以上により、判定支援システム2の一連の処理が終了する。

【0067】

なお、ステップS16では、ユーザが1つの容器画像WPから検出された複数の細胞候補領域PRのすべてに対して判定結果CRが入力したことを、入力操作の終了条件としている。これに代えて、1つの容器画像WPに対して、2つの細胞候補領域PRが真の細胞と判定された(すなわち、細胞が単一でないと判定された)時点で、当該容器画像WPに対する入力操作を終了させてもよい。

【0068】

本実施形態の判定支援システム2によれば、容器画像WPから、細胞を含む細胞領域R1に加えて、細胞に類似する物体を含む細胞類似領域R2Aを、細胞候補領域として検出してユーザに提示するので、真の細胞を含む領域を細胞候補領域PRと検出する割合である感度が向上する。これにより、細胞の単一性の保証精度を高めること、すなわち、第一に感度の高い細胞検出、第二にその上で精度とできる限り両立させる細胞検出が可能となる。ここで精度とは、細胞候補領域PRとして検出する検出数(細胞を含む細胞領域R1の検出数と、細胞に類似する物体を含む細胞類似領域R2Aの検出数とを合わせた数)に対して、真の細胞を含む領域を細胞候補領域PRとして検出する検出数の割合である。従来のように純粋な真分類に従って細胞及び非細胞の特徴量を捉えることにより感度を調整する方法に対して、できる限りの高感度を維持するという前提のもとで、精度を調整することが可能となる。さらに、未知のサンプルで、既知の非細胞サンプルに類似する特徴をもつ細胞が出現した場合に、後述の各実施形態により、その感度を維持することができる。

【0069】

次に、図10は、情報処理装置4の学習フェーズにおける機能構成を示す。図10に示す機能構成は、教師データを用いて学習モデルMを学習させることにより検出用学習済みモデルLMDを作成するための「学習フェーズ」において実現される構成である。

【0070】

学習フェーズでは、CPU30には、RW制御部50、取得部51、分類部52、及び学習部53が構成される。RW制御部50及び取得部51は、運用フェーズにおけるRW制御部40及び取得部41と同様の機能部である。

【0071】

学習フェーズでは、RW制御部50は、サンプル画像SPを記憶装置31に書き込む。サンプル画像SPは、細胞サンプル画像SP1と非細胞サンプル画像SP2とをそれぞれ複数含むデータセットであり、学習モデルMを学習させるための教師データとして用いられる。細胞サンプル画像SP1は、細胞であることを表すラベルが付与されている。非細胞サンプル画像SP2は、非細胞であることを表すラベルが付与されている。

【0072】

取得部51は、RW制御部50を介して記憶装置31からサンプル画像SPを取得し、ラベルに基づいて細胞サンプル画像SP1と非細胞サンプル画像SP2とを識別する。また、取得部51は、取得したサンプル画像SPに含まれる細胞サンプル画像SP1と非細胞サンプル画像SP2とのうち、非細胞サンプル画像SP2を分類部52に入力する。また、取得部51は、細胞サンプル画像SP1と非細胞サンプル画像SP2とのうち、細胞サンプル画像SP1を、学習部53に入力する。

【0073】

10

20

30

40

50

分類部 5 2 は、後述するサブラベルに基づいて、取得部 5 1 から入力された非細胞サンプル画像 S P 2 のうち、細胞サンプル画像 S P 1 に類似するものを細胞類似サンプル画像 S P 2 A として分類し、細胞サンプル画像 S P 1 に類似しないものを細胞非類似サンプル画像 S P 2 B として分類する。分類部 5 2 は、分類した細胞類似サンプル画像 S P 2 A 及び細胞非類似サンプル画像 S P 2 B を、分類結果とともに学習部 5 3 に入力する。

【 0 0 7 4 】

なお、取得部 5 1 がサンプル画像 S P をすべて分類部 5 2 に入力し、分類部 5 2 が、サンプル画像 S P を、細胞サンプル画像 S P 1、細胞類似サンプル画像 S P 2 A、及び細胞非類似サンプル画像 S P 2 B に分類してもよい。この場合、分類部 5 2 から学習部 5 3 に、細胞サンプル画像 S P 1、細胞類似サンプル画像 S P 2 A、及び細胞非類似サンプル画像 S P 2 B が入力される。

10

【 0 0 7 5 】

記憶装置 3 1 には、学習モデル M が記憶されている。詳しくは後述するが、学習部 5 3 は、細胞サンプル画像 S P 1 及び細胞類似サンプル画像 S P 2 A を、前述の細胞候補領域 P R として検出するように学習モデル M を学習させることにより、検出用学習済みモデル L M D を作成する。

【 0 0 7 6 】

図 1 1 は、分類部 5 2 による分類処理の一例を示す。図 1 1 に示すように、例えば、サンプル画像 S P には、細胞であるか否かを表すラベルが付与されている。さらに、非細胞サンプル画像 S P 2 は、ラベルが細分化されており、細胞であるか否かを表すラベルに加えて、サブラベルが付与されている。サブラベルは、非細胞サンプル画像 S P 2 の構造物の特徴を表す。例えば、非細胞サンプル画像 S P 2 には、「円形の埃」、「細胞の影」、「捻じれた死細胞」、「気泡」、「ウエルの傷」といったサブラベルが付与されている。

20

【 0 0 7 7 】

分類部 5 2 は、非細胞サンプル画像 S P 2 に付与されたサブラベルに基づき、外観上の特徴が細胞と類似するものを、細胞類似サンプル画像 S P 2 A として分類する。例えば、分類部 5 2 は、「円形の埃」又は「細胞の影」といったサブラベルが付与された非細胞サンプル画像 S P 2 を細胞類似サンプル画像 S P 2 A として分類する。一方、分類部 5 2 は、細胞とは明らかに異なる「捻じれた死細胞」、「気泡」、又は「ウエルの傷」といったサブラベルが付与された非細胞サンプル画像 S P 2 を、細胞非類似サンプル画像 S P 2 B として分類する。

30

【 0 0 7 8 】

なお、細胞類似サンプル画像 S P 2 A として分類する分類対象のサブラベルは、予め設定される。例えば、各種のサブラベルを視覚的類似性に基づいて並べ、目的とする細胞の感度又は検出数に基づいて、細胞類似サンプル画像 S P 2 A として分類する分類対象のサブラベルを設定すればよい。

【 0 0 7 9 】

図 1 2 は、学習部 5 3 による学習処理の一例を示す。図 1 2 に示すように、学習部 5 3 には、学習モデル M の重み及びバイアスを調整する調整部 5 3 A が設けられている。学習モデル M は、入力層 L 1、中間層 L 2、及び出力層 L 3 を有するニューラルネットワークである。学習モデル M は、例えば、深層学習ネットワークの一種である畳み込みニューラルネットワークにより構成されている。

40

【 0 0 8 0 】

学習モデル M は、入力層 L 1 に入力された入力画像に対するクラスを求め、出力層 L 3 からクラスを出力する。以下、出力層 L 3 から出力されるクラスを出力クラス C O という。学習モデル M は、細胞クラス C 1、細胞類似クラス C 2 A、及び細胞非類似クラス C 2 B のうち、いずれかのクラスを出力クラス C O として出力する。

【 0 0 8 1 】

学習部 5 3 は、細胞サンプル画像 S P 1、細胞類似サンプル画像 S P 2 A、及び細胞非類似サンプル画像 S P 2 B を、入力画像として学習モデル M に入力する。調整部 5 3 A に

50

は、各サンプル画像に対応する正解クラス C_A が入力される。学習モデル M に細胞サンプル画像 SP_1 が入力される場合には、正解クラス C_A は細胞クラス C_1 である。学習モデル M に細胞類似サンプル画像 SP_2A が入力される場合には、正解クラス C_A は細胞類似クラス C_2A である。学習モデル M に細胞非類似サンプル画像 SP_2B が入力される場合には、正解クラス C_A は細胞非類似クラス C_2B である。

【0082】

調整部 53A は、例えば、二乗和誤差を求める損失関数を用いる。調整部 53A は、出力クラス C_O と正解クラス C_A との二乗和誤差を求め、二乗和誤差の総和が最小になるように、学習モデル M の重み及びバイアスとを調整する。

【0083】

学習部 53 は、調整後の最終的な重み及びバイアスが設定された学習モデル M を、検出用学習済みモデル LMD として生成する。検出用学習済みモデル LMD は、細胞クラス C_1 及び細胞類似クラス C_2A に分類された物体領域 R を細胞候補領域 PR として検出する（図 5 参照）。

【0084】

なお、検出用学習済みモデル LMD は、上記構成に限られず、容器画像 WP から、細胞サンプル画像 SP_1 を含む領域、及び細胞類似サンプル画像 SP_2A を含む領域をそれぞれ細胞候補領域 PR として検出するように構成されたものであればよい。

【0085】

また、検出用学習済みモデル LMD は、深層学習に限られず、サンプル画像 SP に含まれる構造物の特徴量を定量化した上で、サポートベクターマシンを用いることにより構築された分類器を有するものであってもよい。この場合、特徴量として、構造物の外周長、又は円形度等が用いられる。また、特徴量として、局所的なコントラスト、明度、彩度、又はこれらの微分値を用いることができる。さらに、特徴量として、種々の周波数スペクトル成分を用いることができる。

【0086】

また、検出用学習済みモデル LMD は、サポートベクターマシンに限られず、ランダムフォレスト、又はロジスティック回帰等の機械学習により構築された分類器を有するものであってもよい。

【0087】

以下に、分類部 52 による分類処理について各種の変形例を示す。

【0088】

[第 1 変形例]

上記実施形態では、分類部 52 は、非細胞サンプル画像 SP_2 に付与されたサブラベルに基づいて細胞類似サンプル画像 SP_2A と細胞非類似サンプル画像 SP_2B とに分類しているが、本変形例では、分類部 52 は、非細胞サンプル画像 SP_2 を、特徴量に基づいて細胞類似サンプル画像 SP_2A と細胞非類似サンプル画像 SP_2B とに分類する。

【0089】

図 13 は、第 1 変形例に係る分類処理を説明する。本変形例では、分類部 52 は、細胞サンプル画像 SP_1 と非細胞サンプル画像 SP_2 とを共通の特徴量に基づいて、クラスタリング、PCA (Principal Component Analysis)、又はそれらに類する方法で特徴量空間にマッピングする。

【0090】

そして、分類部 52 は、特徴量空間において、非細胞サンプル画像 SP_2 のうち細胞サンプル画像 SP_1 に類似するものを、細胞類似サンプル画像 SP_2A として分類する。具体的には、分類部 52 は、特徴量空間において、細胞サンプル画像 SP_1 の全部又は大多数を含む領域を細胞クラス C_1 と定義し、細胞クラスに含まれる非細胞サンプル画像 SP_2 を細胞類似サンプル画像 SP_2A として分類する。また、分類部 52 は、特徴量空間において、非細胞サンプル画像 SP_2 の大部分を含む領域を非細胞クラス C_2 と定義し、非細胞クラス C_2 に含まれる非細胞サンプル画像 SP_2 を細胞非類似サンプル画像 SP_2B

10

20

30

40

50

と分類する。

【0091】

なお、分類部52は、特徴量空間におけるサンプル画像間の距離を「類似度」として定量化し、この類似度に基づき、細胞サンプル画像SP1との類似度が高い非細胞サンプル画像SP2を、細胞類似サンプル画像SP2Aとして分類してもよい。

【0092】

なお、特徴量には、上述した構造物の外周長、又は円形度等が用いられる。細胞類似サンプル画像SP2Aの分類のために、より単純化した、又は複雑化した特徴量を用いてもよい。また、図13では、第1特徴量及び第2特徴量の2つの特徴量で表される特徴量空間を用いているが、3以上の特徴量で表される特徴量空間を用いてもよい。

【0093】

[第2変形例]

第2変形例では、分類部52は、細胞サンプル画像SP1と非細胞サンプル画像SP2のうち、細胞サンプル画像SP1のみを細胞候補領域PRとして分類する分類用学習済みモデルLMCを用いて、細胞類似サンプル画像SP2Aと細胞非類似サンプル画像SP2Bとの分類を行う。

【0094】

第2変形例に係る分類部52の構成を説明する。分類用学習済みモデルLMCは、上述の検出用学習済みモデルLMDとは異なり、細胞サンプル画像SP1と非細胞サンプル画像SP2とを、それぞれ細胞クラスC1と非細胞クラスC2とに分類するように学習させている。すなわち、分類用学習済みモデルLMCは、細胞クラスC1に分類される細胞サンプル画像SP1のみを細胞候補領域PRとして分類するように構成されている。分類用学習済みモデルLMCは、例えば、検出用学習済みモデルLMDと同様に、畳み込みニューラルネットワーク等により構成される。

【0095】

図14は、第2変形例に係る分類処理を説明する。本変形例では、分類部52は、種々の非細胞サンプル画像SP2を入力画像として分類用学習済みモデルLMCに入力する。分類用学習済みモデルLMCは、基本的に、非細胞サンプル画像SP2を非細胞クラスC2に分類する。分類用学習済みモデルLMCにより、誤って細胞クラスC1に分類された非細胞サンプル画像SP2は、細胞サンプル画像SP1との類似度が高いと考えることができる。このように、分類用学習済みモデルLMCが、細胞サンプル画像SP1との類似度が高い非細胞サンプル画像SP2を細胞クラスC1に分類してしまう場合、本来は細胞である細胞サンプル画像SP1のうち、非細胞サンプル画像SP2と類似したものについても、非細胞クラスC2として誤分類してしまう可能性がある。これは、分類部52が、細胞クラスC1に属する非細胞サンプル画像SP2を非細胞として分類したままでは、細胞サンプル画像SP1のうち、細胞クラスC1に属する非細胞サンプル画像SP2に類似するものを、誤って非細胞と誤分類してしまうこと、つまり、細胞クラスC1に属する非細胞サンプル画像SP2に類似してはいるが、本来は細胞である細胞サンプル画像SP1を誤って非細胞と誤分類してしまうこと、すなわち、感度が低下することに対応する。

【0096】

分類部52は、分類用学習済みモデルLMCに入力した非細胞サンプル画像SP2のうち、細胞クラスC1に分類されたもの(細胞候補領域PRとして誤分類されたもの)を細胞類似サンプル画像SP2Aとして分類する。また、分類部52は、分類用学習済みモデルLMCに入力した非細胞サンプル画像SP2のうち、非細胞クラスC2に分類されたものを細胞非類似サンプル画像SP2Bとして分類する。このように、分類部52は、細胞クラスC1に分類された画像サンプルの全体を、細胞サンプル画像SP1及び細胞類似サンプル画像SP2Aとして学習する。

【0097】

仮に、分類部52が多数の非細胞サンプル画像SP2を細胞類似サンプル画像SP2Aとして分類すれば、感度が向上する一方で、細胞を検出する精度が低下する。本変形例で

10

20

30

40

50

は、分類部 5 2 は、細胞クラス C 1 に誤分類した非細胞サンプル画像 S P 2 のみを細胞類似サンプル画像 S P 2 A として分類することで、感度と精度とを両立させている。

【 0 0 9 8 】

[第 3 変形例]

第 3 変形例では、第 2 変形例の分類用学習済みモデル L M C (図 1 4 参照) を検出用学習済みモデル L M D (図 5 参照) と同様の構成とする。本変形例では、分類部 5 2 により分類した細胞類似サンプル画像 S P 2 A 及び細胞非類似サンプル画像 S P 2 B を用いて学習モデル M を学習させ、学習途中の学習モデル M で分類用学習済みモデル L M C を置き換える置換処理を行う。

【 0 0 9 9 】

第 3 変形例に係る分類部 5 2 の構成を説明する。本変形例では、分類用学習済みモデル L M C は、検出用学習済みモデル L M D と同様に、サンプル画像を、細胞クラス C 1、細胞類似クラス C 2 A、及び細胞非類似クラス C 2 B の 3 つのクラスに分類する。分類用学習済みモデル L M C は、初期の設計上、細胞サンプル画像 S P 1 と非細胞サンプル画像 S P 2 とを、それぞれ細胞クラス C 1 と細胞非類似クラス C 2 B とに分類するように構成されている。すなわち、分類用学習済みモデル L M C は、細胞クラス C 1 に分類される細胞サンプル画像 S P 1 のみを細胞候補領域 P R として分類するように構成されている。

【 0 1 0 0 】

図 1 5 は、第 3 変形例に係る分類処理を説明する。本変形例では、分類用学習済みモデル L M C は、基本的に、非細胞サンプル画像 S P 2 を、細胞類似クラス C 2 A 又は細胞非類似クラス C 2 B に分類する。分類用学習済みモデル L M C により、誤って細胞クラス C 1 に分類された非細胞サンプル画像 S P 2 は、細胞サンプル画像 S P 1 との類似度が高いと考えることができる。このように、分類用学習済みモデル L M C が、細胞サンプル画像 S P 1 との類似度が高い非細胞サンプル画像 S P 2 を細胞クラス C 1 に分類してしまう場合、分類用学習済みモデル L M C は、本来は細胞である細胞サンプル画像 S P 1 のうち、非細胞サンプル画像 S P 2 と類似したものについても、非細胞クラス C 2 として誤分類してしまう可能性がある。これは、分類部 5 2 が、細胞クラス C 1 に属する非細胞サンプル画像 S P 2 を非細胞として学習したままでは、細胞サンプル画像 S P 1 のうち、細胞クラス C 1 に属する非細胞サンプル画像 S P 2 に類似するものを、誤って非細胞と誤分類してしまうこと、つまり、細胞クラス C 1 に属する非細胞サンプル画像 S P 2 に類似してはいるが、本来は細胞である細胞サンプル画像 S P 1 を誤って非細胞と誤分類してしまうこと、すなわち、感度が低下することに対応する。

【 0 1 0 1 】

分類部 5 2 は、分類用学習済みモデル L M C に入力した非細胞サンプル画像 S P 2 のうち、誤って細胞クラス C 1 に分類されたもの (細胞候補領域 P R として誤分類されたもの) を細胞類似サンプル画像 S P 2 A として分類する。また、分類用学習済みモデル L M C に入力した非細胞サンプル画像 S P 2 のうち、細胞非類似クラス C 2 B に分類されたものを細胞非類似サンプル画像 S P 2 B として分類する。このように、分類部 5 2 は、細胞クラス C 1 に分類された画像サンプルの全体を、細胞サンプル画像 S P 1 及び細胞類似サンプル画像 S P 2 A として学習する。

【 0 1 0 2 】

仮に、分類部 5 2 が多数の非細胞サンプル画像 S P 2 を細胞類似サンプル画像 S P 2 A として分類すれば、感度が向上する一方で、細胞を検出する精度が低下する。本変形例では、分類部 5 2 は、細胞クラス C 1 に誤分類した非細胞サンプル画像 S P 2 のみを細胞類似サンプル画像 S P 2 A として分類することで、感度と精度とを両立させている。

【 0 1 0 3 】

図 1 6 は、第 3 変形例に係る学習処理を説明する。本変形例では、学習部 5 3 は、分類部 5 2 が分類した細胞類似サンプル画像 S P 2 A と細胞非類似サンプル画像 S P 2 B とを用いて学習モデル M を学習させる。具体的には、分類部 5 2 により分類された細胞類似サンプル画像 S P 2 A と細胞非類似サンプル画像 S P 2 B とを、それぞれ細胞類似クラス C

10

20

30

40

50

2 Aと細胞非類似クラスC 2 Bとに分類するように学習モデルMを学習させる。なお、学習部5 3は、さらに細胞サンプル画像S P 1を用いて学習モデルMを学習させてもよい。

【0 1 0 4】

例えば、学習部5 3は、一定数の非細胞サンプル画像S P 2が分類用学習済みモデルLM Cに入力されて分類処理が行われるたびに、学習処理を行う。

【0 1 0 5】

図1 7は、第3変形例に係る学習処理を説明する。学習部5 3は、上述のように学習モデルMを学習させた後、学習モデルMで分類用学習済みモデルLM Cを置き換える置換処理を行う。例えば、学習部5 3は、一定数の細胞類似サンプル画像S P 2 A及び細胞非類似サンプル画像S P 2 Bで学習モデルMを学習させるたびに、置換処理を行う。分類部5 2は、置換処理が行われた後、再度、分類用学習済みモデルLM Cを用いて分類処理を行う。

10

【0 1 0 6】

図1 8は、置換処理後に行われる分類処理の例を示す。分類部5 2は、以前の分類処理において細胞クラスC 1に分類した非細胞サンプル画像S P 2（例えば、サブラベルが「細胞の影」の非細胞サンプル画像S P 2）が入力されると、当該非細胞サンプル画像S P 2を細胞類似クラスC 2 Aに分類する。また、分類部5 2は、新たに細胞サンプル画像S P 1に類似する非細胞サンプル画像S P 2（例えば、サブラベルが「円形の埃」の非細胞サンプル画像S P 2）が入力されると、当該非細胞サンプル画像S P 2を細胞クラスC 1に分類する。

20

【0 1 0 7】

このように、分類部5 2は、置換処理が行われ、新たに細胞サンプル画像S P 1に類似する非細胞サンプル画像S P 2が入力されると、当該非細胞サンプル画像S P 2を細胞類似サンプル画像S P 2 Aに分類して、学習部5 3に供給する。したがって、分類処理、学習処理、及び置換処理を繰り返し実行する繰り返し処理が行われることにより、学習モデルMの感度が次第に向上する。学習部5 3は、繰り返し処理が終了した時点における学習モデルMを、検出用学習済みモデルLM Dとする。

【0 1 0 8】

なお、運用フェーズでは、検出用学習済みモデルLM Dは、上記実施形態と同様に、細胞クラスC 1に分類される細胞領域R 1と、細胞非類似クラスC 2 Bに分類される細胞類似領域R 2 Aとを、それぞれ細胞候補領域P Rとして検出する（図5参照）。

30

【0 1 0 9】

図1 9は、繰り返し処理の一例を示すフローチャートである。まず、複数の非細胞サンプル画像S P 2のうち、一定数の非細胞サンプル画像S P 2が分類部5 2に入力される（ステップS 2 0）。分類部5 2により分類用学習済みモデルLM Cを用いた分類処理が行われることにより、図1 5に示すように、非細胞サンプル画像S P 2が、細胞類似サンプル画像S P 2 Aと細胞非類似サンプル画像S P 2 Bとに分類される（ステップS 2 1）。図1 6に示すように、分類部5 2による分類結果に基づき、学習部5 3により学習モデルMを学習させる学習処理が行われる（ステップS 2 2）。

【0 1 1 0】

次に、分類処理及び学習処理が規定回数終了したか否かが判定される（ステップS 2 3）。分類処理及び学習処理が規定回数終了していない場合には（ステップS 2 3：NO）、図1 7に示すように、学習処理で学習された学習モデルMで分類用学習済みモデルLM Cを置換する置換処理が行われる（ステップS 2 4）。この後、処理がステップS 2 0に戻される。一方、分類処理及び学習処理が規定回数終了した場合には（ステップS 2 3：YES）、処理が終了する。処理が終了した時点における学習モデルMが、運用フェーズで用いられる検出用学習済みモデルLM Dとなる。

40

【0 1 1 1】

なお、図1 9に示すフローチャートでは、繰り返し処理の終了条件を、分類処理及び学習処理が規定回数終了したことを繰り返し処理の終了条件としている。これに代えて、分

50

類処理において、細胞クラス C 1 に分類される非細胞サンプル画像 S P 2 がなくなること、すなわち、細胞候補領域 P R として誤分類される非細胞サンプル画像 S P 2 がなくなること、を繰り返し処理の終了条件としてもよい。例えば、分類処理において、非細胞サンプル画像 S P 2 が細胞類似クラス C 2 A 又は細胞非類似クラス C 2 B に分類される回数が一定回数続いた場合に、繰り返し処理を終了させる。

【 0 1 1 2 】

[その他の変形例]

次に、細胞候補領域 P R の表示形態の変形例を示す。上記実施形態では、図 6 に示すように、表示制御部 4 3 は、細胞候補領域 P R を拡大表示している。図 2 0 に示すように、本変形例では、表示制御部 4 3 は、容器画像 W P から検出された複数の細胞候補領域 P R のサムネイル画像を列挙して表示させる。これにより、ユーザは、複数の細胞候補領域 P R を一目で確認することができる。

10

【 0 1 1 3 】

図 2 1 は、細胞候補領域 P R の表示形態の他の変形例を示す。図 2 1 に示すように、本変形例では、表示制御部 4 3 は、容器画像 W P から検出された複数の細胞候補領域 P R のサムネイル画像を表示させ、さらに一部のサムネイル画像をさらに拡大して表示させる。さらに拡大表示させるサムネイル画像は、ユーザが入力操作部 8 を用いて操作することにより選択可能とすることが好ましい。これにより、ユーザは、細胞であるか否かの判定をより正確に行うことができる。

【 0 1 1 4 】

また、表示制御部 4 3 は、細胞候補領域 P R に対して、細胞である確度を表示してもよい。細胞である確度は、検出用学習済みモデル L M D に判別器を設け、細胞候補領域 P R を検出した後、検出した細胞候補領域 P R 内の構造物が細胞であることの確度を、判別器で求めればよい。例えば、図 2 2 に示すように、表示制御部 4 3 は、細胞候補領域 P R の各々の拡大画像に、細胞である確度をパーセント表示する。ユーザは、細胞候補領域 P R に対して表示される確度を参考にして、細胞であるか否かの判定を行うことができる。

20

【 0 1 1 5 】

なお、2 値化されていない確度を 2 値化する 2 値化処理を行うことにより、単一細胞であるか否かのみを情報を表示してもよい。なお、確度は、数値に限られず、色又は濃度等により表してもよい。

30

【 0 1 1 6 】

上記実施形態では、検出用学習済みモデル L M D は、物体領域 R を、細胞クラス C 1、細胞類似クラス C 2 A、及び細胞非類似クラス C 2 B の 3 つのクラスに分類している。これに代えて、検出用学習済みモデル L M D を、細胞クラス C 1 と細胞類似クラス C 2 A とを統合したクラスと、細胞非類似クラス C 2 B との 2 つのクラスに物体領域 R を分類するように構成してもよい。この場合、表示制御部 4 3 は、2 値化処理を行うことなく、検出用学習済みモデル L M D による 2 クラスの分類の結果を確度に対応させることで、確度を 2 値表示することができる。

【 0 1 1 7 】

[実施例]

次に、本開示の方法により細胞の単一性の判定を行った例を示す。本実施例では、1 4 0 個のウェル 1 1 に C H O 細胞を播種した直後に各ウェル 1 1 を撮像装置 3 で撮像することにより、1 4 0 枚の容器画像 W P を取得した。そして、すべての容器画像 W P を対象として、容器画像 W P 内のすべての構造物を、人が目視で、細胞クラス C 1、細胞類似クラス C 2 A、及び細胞非類似クラス C 2 B に分類することにより、各構造物の正解クラス C A を作成した。

40

【 0 1 1 8 】

次に、学習フェーズにおいて、1 4 0 枚の容器画像 W P のうち、7 0 枚の容器画像 W P を教師データとして学習モデル M を学習させることにより、検出用学習済みモデル L M D を作成した。そして、運用フェーズにおいて、残りの 7 0 枚の容器画像 W P をテスト用画

50

像として検出用学習済みモデル L M D に入力することにより、検出用学習済みモデル L M D による細胞候補領域 P R の検出結果を確認した。

【 0 1 1 9 】

なお、テスト用画像としての 7 0 枚の容器画像 W P からは、人が目視で判定することにより、2 3 0 個の構造物が確認され、このうち、9 0 個の構造物が真の細胞である（すなわち、細胞クラス C 1 に分類される）ことが確認されている。

【 0 1 2 0 】

また、従来の方から従って細胞のみを検出するように作成した学習済みモデル、すなわち、細胞と非細胞に分類する学習済みモデルに、上記のテスト用画像を入力することにより、従来の学習済みモデルによる細胞候補領域 P R の検出結果を確認した。

10

【 0 1 2 1 】

図 2 3 は、本開示の検出用学習済みモデル L M D による真の細胞の分類結果を示す。図 2 3 に示すように、本開示の検出用学習済みモデル L M D によれば、真の細胞のうちの 9 5 % が、細胞クラス C 1 又は細胞類似クラス C 2 A に分類された結果、細胞候補領域 P R として検出された。すなわち、本開示の検出用学習済みモデル L M D の感度は、9 5 % であった。

【 0 1 2 2 】

図 2 4 は、従来の学習済みモデルによる真の細胞の分類結果を示す。図 2 4 に示すように、従来の学習済みモデルによれば、真の細胞のうちの 7 6 % が、細胞クラス C 1 に分類された結果、細胞候補領域 P R として検出された。すなわち、従来の学習済みモデルの感度は、7 6 % であった。

20

【 0 1 2 3 】

このように、従来の技術では、感度が 7 6 % であるのに対して、本開示の技術では、感度が 9 5 % に向上した。すなわち、本開示の技術によれば、細胞の単一性の保証精度が向上することが確認された。

【 0 1 2 4 】

また、本開示の検出用学習済みモデル L M D に、細胞類似クラス C 2 A に分類された 3 0 2 2 個の非細胞サンプル画像 S P 2 を入力した結果、1 3 3 5 個の非細胞サンプル画像 S P 2 が細胞類似クラス C 2 A に再分類され、1 6 8 7 個の非細胞サンプル画像 S P 2 が細胞非類似クラス C 2 A に再分類された。これは、非細胞を細胞として検出する過剰検出が約 5 5 % 削減される可能性を示唆している。すなわち、感度と精度の両立を示唆している。

30

【 0 1 2 5 】

また、感度に目標値を設定した上で、サンプル画像を用いた学習を多段階に実施することで、目標値に向けて漸進的に検出用学習済みモデル L M D の性能を向上させることも好ましい。

【 0 1 2 6 】

以上のように、本開示の技術によれば、高い感度を前提としながら、必要に応じて過剰な検出を抑止できる。すなわち、本開示の技術によれば、未知のサンプルで、既知の非細胞サンプルに類似する特徴をもつ細胞が出現した場合に、その感度を維持することができる。

40

【 0 1 2 7 】

情報処理装置 4 を構成するコンピュータのハードウェア構成は種々の変形が可能である。例えば、情報処理装置 4 を、処理能力および信頼性の向上を目的として、ハードウェアとして分離された複数台のコンピュータで構成することも可能である。

【 0 1 2 8 】

上記実施形態において、例えば、R W 制御部 4 0、取得部 4 1、検出部 4 2、表示制御部 4 3、受付部 4 4、付与部 4 5、集計部 4 6、R W 制御部 5 0、取得部 5 1、分類部 5 2、及び学習部 5 3 といった各種の処理を実行する処理部（Processing Unit）のハードウェア的な構造としては、次に示す各種のプロセッサ（Processor）を用いることができ

50

る。各種のプロセッサには、上述したように、ソフトウェア（プログラム 3 1 A）を実行して各種の処理部として機能する汎用的なプロセッサである CPU 3 0 に加えて、FPGA（Field Programmable Gate Array）等の製造後に回路構成を変更可能なプロセッサであるプログラマブルロジックデバイス（Programmable Logic Device: PLD）、ASIC（Application Specific Integrated Circuit）等の特定の処理を実行させるために専用に設計された回路構成を有するプロセッサである専用電気回路等が含まれる。

【 0 1 2 9 】

1つの処理部は、これらの各種のプロセッサのうちの1つで構成されてもよいし、同種または異種の2つ以上のプロセッサの組み合わせ（例えば、複数のFPGAの組み合わせ、及び/又は、CPUとFPGAとの組み合わせ）で構成されてもよい。また、複数の処理部を1つのプロセッサで構成してもよい。

10

【 0 1 3 0 】

複数の処理部を1つのプロセッサで構成する例としては、第1に、クライアントおよびサーバ等のコンピュータに代表されるように、1つ以上のCPUとソフトウェアの組み合わせで1つのプロセッサを構成し、このプロセッサが複数の処理部として機能する形態がある。第2に、システムオンチップ（System On Chip: SoC）等に代表されるように、複数の処理部を含むシステム全体の機能を1つのIC（Integrated Circuit）チップで実現するプロセッサを使用する形態がある。このように、各種の処理部は、ハードウェア的な構造として、上記各種のプロセッサの1つ以上を用いて構成される。

【 0 1 3 1 】

さらに、これらの各種のプロセッサのハードウェア的な構造としては、より具体的には、半導体素子等の回路素子を組み合わせた電気回路（circuitry）を用いることができる。

20

【 0 1 3 2 】

本明細書に記載された全ての文献、特許出願および技術規格は、個々の文献、特許出願および技術規格が参照により取り込まれることが具体的かつ個々に記された場合と同程度に、本明細書中に参照により取り込まれる。

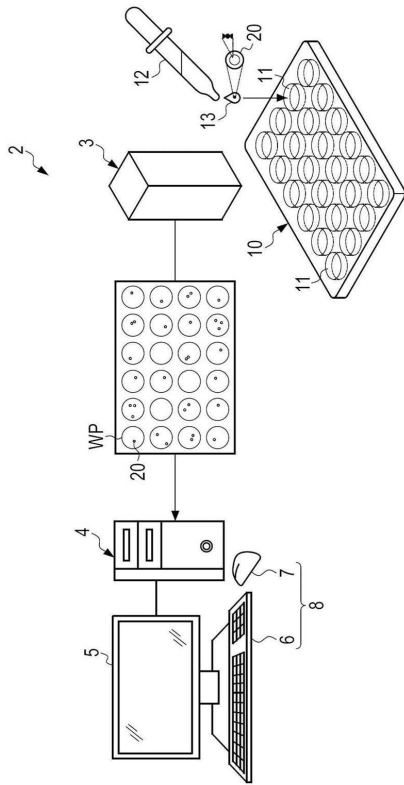
30

40

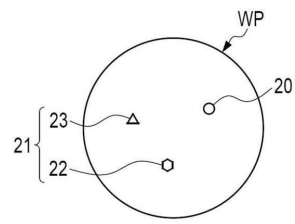
50

【図面】

【図 1】



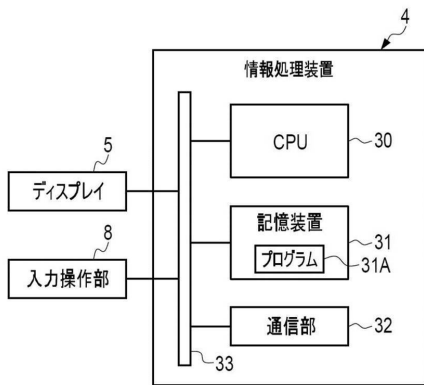
【図 2】



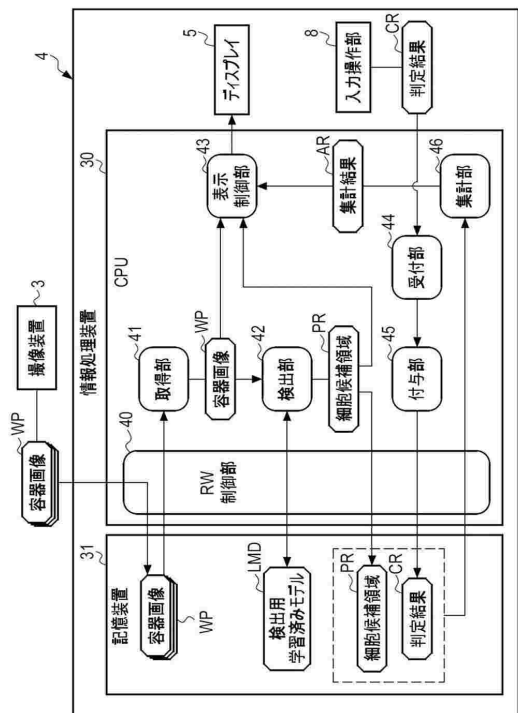
10

20

【図 3】



【図 4】

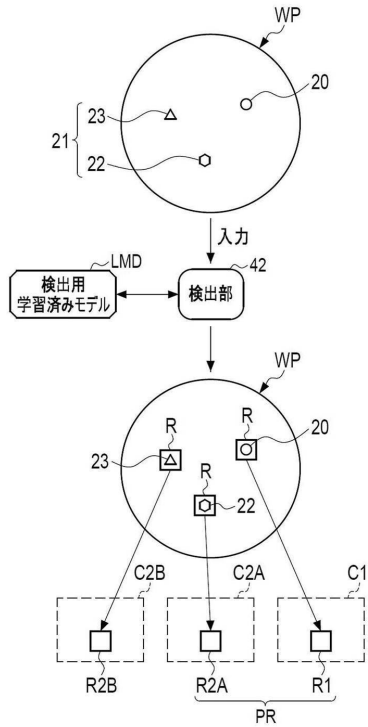


30

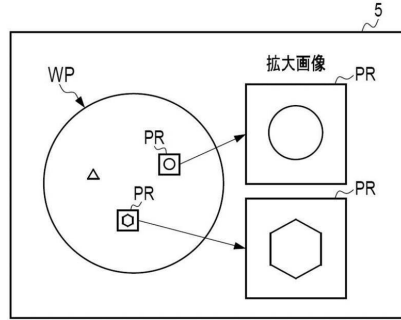
40

50

【 図 5 】

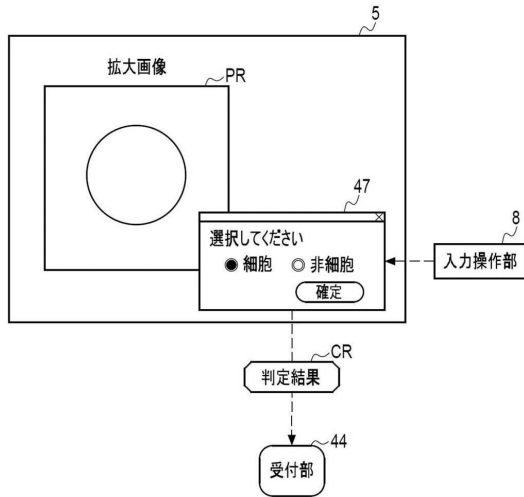


【 図 6 】

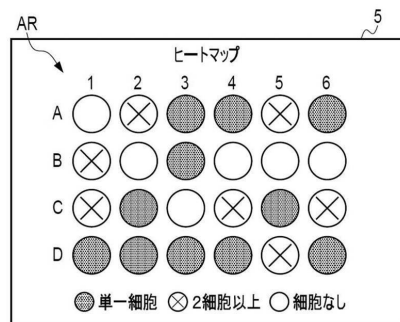


10

【 図 7 】



【 図 8 】

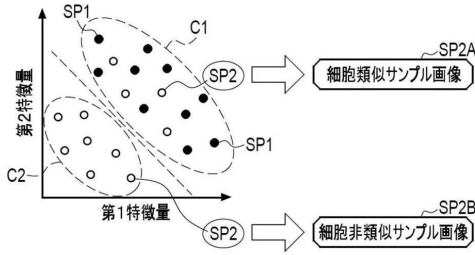


30

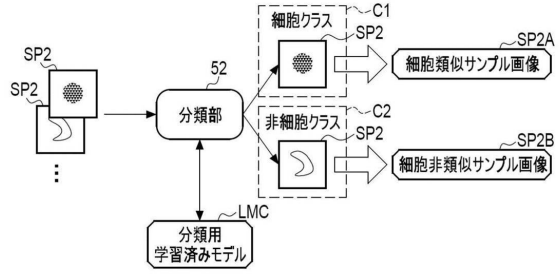
40

50

【 図 1 3 】

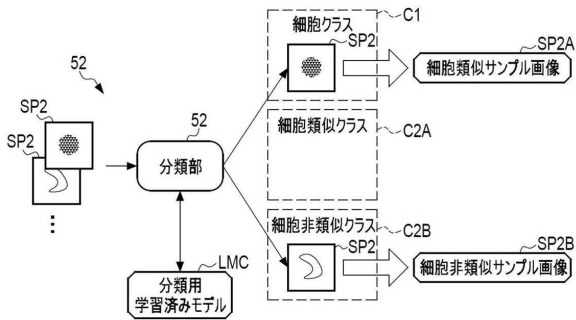


【 図 1 4 】

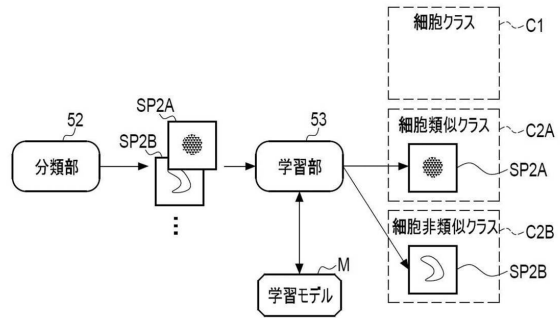


10

【 図 1 5 】

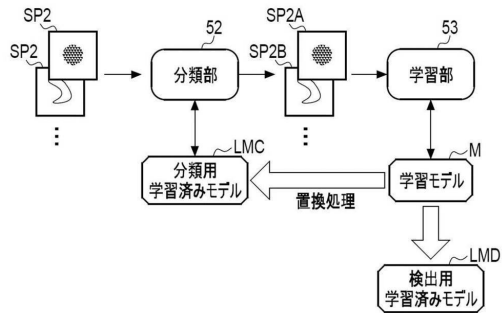


【 図 1 6 】

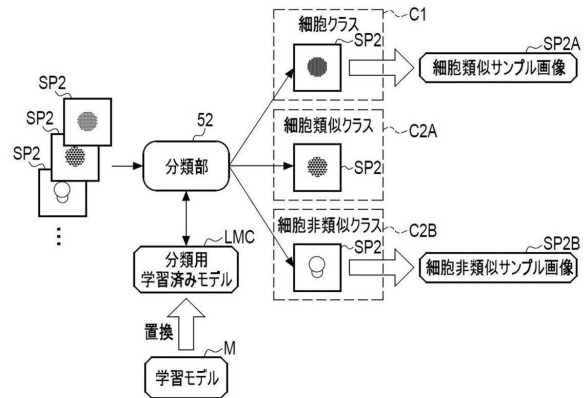


20

【 図 1 7 】



【 図 1 8 】

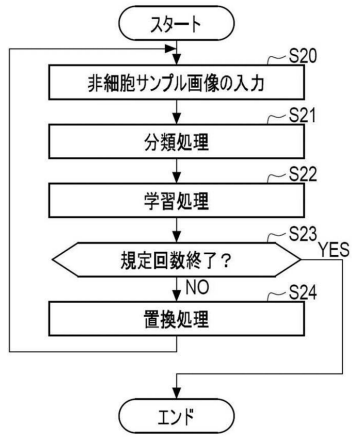


30

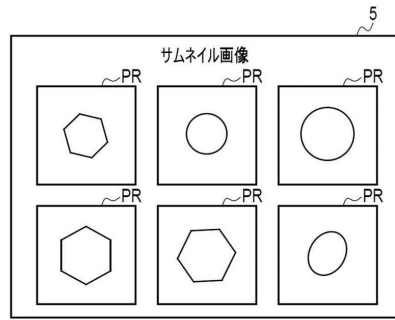
40

50

【図 19】

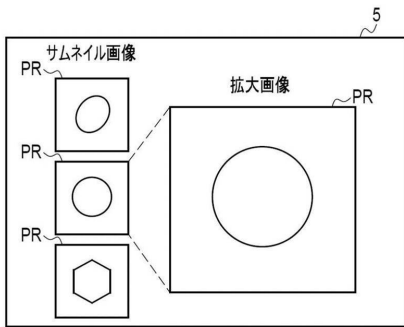


【図 20】

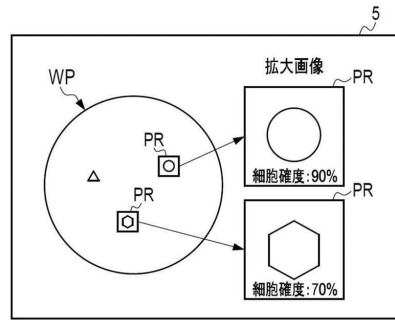


10

【図 21】

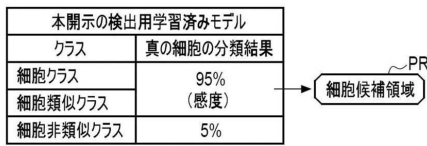


【図 22】

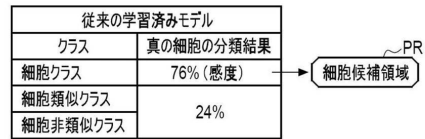


20

【図 23】



【図 24】



30

40

50

フロントページの続き

- (56)参考文献 特開2015-091220(JP,A)
特開2014-041084(JP,A)
特開2019-195304(JP,A)
国際公開第2017/082048(WO,A1)
- (58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)
C12M 1/00 - 3/10
G01N 21/00 - 21/958
G06T 7/00 - 7/90
JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamIII)
CAplus/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)