

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号  
特表2025-506993  
(P2025-506993A)

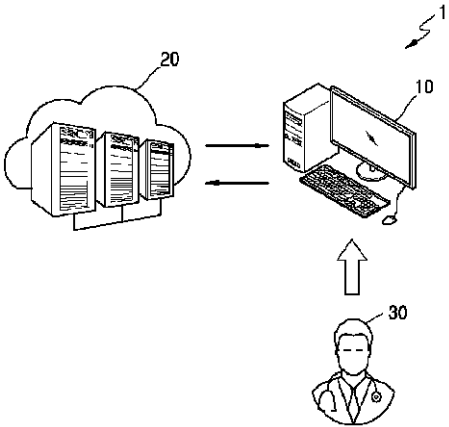
(43)公表日 令和7年3月13日(2025.3.13)

|                   |                               |         |        |             |                    |
|-------------------|-------------------------------|---------|--------|-------------|--------------------|
| (51)国際特許分類        |                               | F I     |        | テーマコード (参考) |                    |
| G 1 6 H           | 30/20 (2018.01)               | G 1 6 H | 30/20  | 2 G 0 4 5   |                    |
| G 0 6 T           | 7/00 (2017.01)                | G 0 6 T | 7/00   | 3 5 0 C     | 5 L 0 9 6          |
| G 0 6 V           | 10/82 (2022.01)               | G 0 6 V | 10/82  | 5 L 0 9 9   |                    |
| G 0 6 V           | 10/774 (2022.01)              | G 0 6 V | 10/774 |             |                    |
| G 0 6 V           | 20/69 (2022.01)               | G 0 6 V | 20/69  |             |                    |
|                   |                               | 審査請求    | 未請求    | 予備審査請求      | 未請求 (全34頁) 最終頁に続く  |
| (21)出願番号          | 特願2024-552307(P2024-552307)   |         |        |             | (71)出願人 523098991  |
| (86)(22)出願日       | 令和5年2月16日(2023.2.16)          |         |        |             | ルニット・インコーポレイテッド    |
| (85)翻訳文提出日        | 令和6年9月20日(2024.9.20)          |         |        |             | L u n i t I n c .  |
| (86)国際出願番号        | PCT/KR2023/002241             |         |        |             | 大韓民国06241ソウル、カンナムグ |
| (87)国際公開番号        | WO2023/167448                 |         |        |             | 、カンナムデロ374、4フロア、5フ |
| (87)国際公開日         | 令和5年9月7日(2023.9.7)            |         |        |             | ロア、6フロア、7フロア、8フロア、 |
| (31)優先権主張番号       | 10-2022-0027211               |         |        |             | 9フロア               |
| (32)優先日           | 令和4年3月3日(2022.3.3)            |         |        |             | (74)代理人 100145403  |
| (33)優先権主張国・地域又は機関 | 韓国(KR)                        |         |        |             | 弁理士 山尾 憲人          |
| (31)優先権主張番号       | 10-2023-0017338               |         |        |             | (74)代理人 100132241  |
| (32)優先日           | 令和5年2月9日(2023.2.9)            |         |        |             | 弁理士 岡部 博史          |
| (33)優先権主張国・地域又は機関 | 韓国(KR)                        |         |        |             | (74)代理人 100113170  |
| (81)指定国・地域        | AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ |         |        |             | 弁理士 稲葉 和久          |
|                   |                               |         |        | 最終頁に続く      | (74)代理人 100224616  |
|                   |                               |         |        |             | 弁理士 吉村 志聡          |
|                   |                               |         |        |             | 最終頁に続く             |

(54)【発明の名称】 病理スライド画像を分析する方法及び装置

(57)【要約】

一態様によるコンピューティング装置は、少なくとも1つのメモリと、少なくとも1つのプロセッサとを含み、前記プロセッサは、少なくとも1つの第1対象体が表された第1病理スライド画像及び少なくとも1つの前記第1対象体の生物学的情報 (biological information) を取得し、前記第1病理スライド画像に含まれる少なくとも1つの第1パッチ (patch) 及び前記生物学的情報を用いて学習データを生成し、前記学習データにより第1機械学習モデルを学習し、前記学習された第1機械学習モデルを用いて第2病理スライド画像を分析する。



## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

少なくとも1つのメモリと、  
少なくとも1つのプロセッサと、  
を含み、  
前記プロセッサは、

少なくとも1つの第1対象体が表された第1病理スライド画像及び少なくとも1つの前記第1対象体の生物学的情報 (biological information) を取得し、前記第1病理スライド画像に含まれる少なくとも1つの第1パッチ (patch) 及び前記生物学的情報を用いて学習データを生成し、前記学習データにより第1機械学習モデルを学習し、前記学習された第1機械学習モデルを用いて第2病理スライド画像を分析する、

10

コンピューティング装置。

## 【請求項 2】

前記生物学的情報は、第3病理スライド画像から確認された情報及び前記第1対象体の空間トランスクリプトミクス (Spatial Transcriptomics) 情報の少なくとも1つを含み、

前記第3病理スライド画像は、前記第1病理スライド画像とは区別される方式で染色された画像を含む、

請求項 1 に記載のコンピューティング装置。

20

## 【請求項 3】

前記学習データは、

前記第1パッチに対応する遺伝子発現 (gene expression) 情報及び前記第1パッチに表された少なくとも1つの細胞の種類の少なくとも1つを示すデータを含み、

前記プロセッサは、

前記学習データをグラウンドトゥールズ (ground truth) データとして用いて前記第1機械学習モデルを学習する、

請求項 1 に記載のコンピューティング装置。

## 【請求項 4】

30

前記プロセッサは、

前記学習された第1機械学習モデルに含まれる少なくとも1つのレイヤを追加又は除去することにより、前記対象体に含まれる少なくとも1つの細胞の種類を識別する第2機械学習モデルを生成する、

請求項 3 に記載のコンピューティング装置。

## 【請求項 5】

前記プロセッサは、

前記第2病理スライド画像に表された第2対象体の空間トランスクリプトミクス情報を用いて前記第2病理スライド画像に対応する被検者の治療反応 (therapeutic reaction) を予測する、

40

請求項 1 に記載のコンピューティング装置。

## 【請求項 6】

前記治療反応の予測は、第3機械学習モデルにより行われ、

前記第2対象体の空間トランスクリプトミクス情報は、前記学習された第1機械学習モデルにより取得された空間トランスクリプトミクス情報及び別に取得された空間トランスクリプトミクス情報の少なくとも1つを含む、

請求項 5 に記載のコンピューティング装置。

## 【請求項 7】

前記第3機械学習モデルは、前記学習された第1機械学習モデルに含まれる少なくとも1つのレイヤから抽出された特徴ベクトル (feature vector) を用いて被

50

検者の治療反応を予測するように学習される、  
請求項 6 に記載のコンピューティング装置。

【請求項 8】

前記第 3 機械学習モデルは、空間トランスクリプトミクス情報に含まれる遺伝子発現情報及び前記遺伝子発現情報に対応する位置情報を用いて被検者の治療反応を予測するように学習される、

請求項 6 に記載のコンピューティング装置。

【請求項 9】

前記学習データは、前記第 1 パッチ及び前記第 3 病理スライド画像に含まれる第 2 パッチを含み、

前記第 2 パッチは、前記第 3 病理スライド画像において前記第 1 パッチに対応する位置を示すパッチを含む、

請求項 2 に記載のコンピューティング装置。

【請求項 10】

前記学習データは、前記第 1 パッチ及び前記第 3 病理スライド画像に含まれる第 2 パッチが画像処理された第 3 パッチを含み、

前記第 2 パッチは、前記第 3 病理スライド画像において前記第 1 パッチに対応する位置を示すパッチを含む、

請求項 2 に記載のコンピューティング装置。

【請求項 11】

少なくとも 1 つの第 1 対象体が表された第 1 病理スライド画像及び少なくとも 1 つの前記第 1 対象体の生物学的情報 (biological information) を取得するステップと、

前記第 1 病理スライド画像に含まれる少なくとも 1 つの第 1 パッチ (patch) 及び前記生物学的情報を用いて学習データを生成するステップと、

前記学習データにより第 1 機械学習モデルを学習するステップと、

前記学習された第 1 機械学習モデルを用いて第 2 病理スライド画像を分析するステップと、

を含む、

病理スライド画像を分析する方法。

【請求項 12】

前記生物学的情報は、第 3 病理スライド画像から確認された情報及び前記第 1 対象体の空間トランスクリプトミクス (Spatial Transcriptomics) 情報の少なくとも 1 つを含み、

前記第 3 病理スライド画像は、前記第 1 病理スライド画像とは区別される方式で染色された画像を含む、

請求項 11 に記載の方法。

【請求項 13】

前記学習データは、

前記第 1 パッチに対応する遺伝子発現 (gene expression) 情報及び前記第 1 パッチに表された少なくとも 1 つの細胞の種類の少なくとも 1 つを示すデータを含み、

前記学習するステップにおいては、

前記学習データをグラウンドトゥース (ground truth) データとして用いて前記第 1 機械学習モデルを学習する、

請求項 11 に記載の方法。

【請求項 14】

前記学習データは、前記第 1 パッチ及び前記第 3 病理スライド画像に含まれる第 2 パッチを含み、

前記第 2 パッチは、前記第 3 病理スライド画像において前記第 1 パッチに対応する位置

10

20

30

40

50

を示すパッチを含む、

請求項 12 に記載の方法。

【請求項 15】

請求項 11 に記載の方法をコンピュータで実行するためのプログラムを記録した、  
コンピュータで読み取り可能な記録媒体。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本開示は、病理スライド画像を分析する方法及び装置に関する。

【背景技術】

【0002】

デジタル病理学 (digital pathology) 分野は、病理スライド画像 (pathological slide image) をスキャンすることによって生成された全スライド画像 (whole slide image) を用いて、該当被検者の組織学的情報を取得するか、又は予後を予測する分野である。

【0003】

病理スライド画像は、対象体の染色された組織サンプルから取得することができる。例えば、組織サンプルは、ヘマトキシリン・エオジン (hematoxylin and eosin)、トリクローム (trichrome)、過ヨウ素酸シッフ (periodic acid schiff)、オートラジオグラフィ (autoradiography)、酵素組織化学 (enzyme histochemistry)、免疫蛍光 (immunofluorescence)、免疫組織化学 (immunohistochemistry) など、様々な染色方式で染色することができる。染色された組織サンプルは、組織学及び生検評価に用いられることによって、疾患状態を理解するために分子プロファイル分析に進むか否かを判断する根拠となり得る。

【0004】

病理スライド画像から生物学的要素を認識して検出することは、特定の疾病の組織学的診断や予後予測、治療方向の決定などに重要な影響を及ぼす。ただし、病理スライド画像から生物学的要素を検出又はセグメンテーションする機械学習モデルの性能が低い場合、それは被検者に対する正確な治療計画を立てるのに障害要素となり得る。一方、機械学習モデルの性能を高めるためには、多量のアノテーション (annotation) データの準備が必要であるが、準備過程には多くのコストがかかる。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

病理スライド画像を分析する方法及び装置を提供することにある。また、前記方法をコンピュータで実行するためのプログラムを記録した、コンピュータで読み取り可能な記録媒体を提供することにある。解決しようとする技術的課題は、上記技術的課題に限定されず、他の技術的課題が存在し得る。

【課題を解決するための手段】

【0006】

一態様によるコンピューティング装置は、少なくとも1つのメモリと、少なくとも1つのプロセッサとを含み、前記プロセッサは、少なくとも1つの第1対象体が表された第1病理スライド画像及び少なくとも1つの前記第1対象体の生物学的情報 (biological information) を取得し、前記第1病理スライド画像に含まれる少なくとも1つの第1パッチ (patch) 及び前記生物学的情報を用いて学習データを生成し、前記学習データにより第1機械学習モデルを学習し、前記学習された第1機械学習モデルを用いて第2病理スライド画像を分析する。

【0007】

他の態様による病理スライド画像を分析する方法は、少なくとも1つの第1対象体が表

10

20

30

40

50

された第1病理スライド画像及び少なくとも1つの前記第1対象体の生物学的情報 (biological information) を取得するステップと、前記第1病理スライド画像に含まれる少なくとも1つの第1パッチ (patch) 及び前記生物学的情報を用いて学習データを生成するステップと、前記学習データにより第1機械学習モデルを学習するステップと、前記学習された第1機械学習モデルを用いて第2病理スライド画像を分析するステップとを含む。

【0008】

さらに他の態様によるコンピュータで読み取り可能な記録媒体は、上述した方法をコンピュータで実行するためのプログラムを記録した記録媒体を含む。

【図面の簡単な説明】

【0009】

【図1】一実施形態による病理スライド画像を分析するシステムの一例を説明するための図

【図2】一実施形態による機械学習モデルを用いて組織標本のスライド画像を準備、処理及び検討するためのシステム及びネットワークのブロック図

【図3a】一実施形態によるユーザ端末の一例を示す構成図

【図3b】一実施形態によるサーバの一例を示す構成図

【図4】一実施形態による病理スライド画像を処理する方法の一例を説明するためのフローチャート

【図5】一実施形態による生物学的情報の例を説明するための図

【図6】一実施形態によるプロセッサが空間トランスクリプトミクス情報を取得する一例を説明するためのフローチャート

【図7】一実施形態による学習データの一例を説明するための図

【図8】一実施形態による病理スライド画像を処理する方法の他の例を説明するためのフローチャート

【図9】一実施形態によるプロセッサが被検者の治療反応を予測する一例を説明するための図

【図10】一実施形態によるプロセッサが第1機械学習モデルを学習する一例を説明するための図

【図11】一実施形態によるプロセッサが第1機械学習モデルを学習する他の例を説明するための図

【図12】一実施形態によるプロセッサの動作が実現された一例を説明するための図

【図13a】一実施形態によるユーザ入力に基づいてアノテーションが生成される例を説明するための図

【図13b】一実施形態によるユーザ入力に基づいてアノテーションが生成される例を説明するための図

【発明を実施するための形態】

【0010】

(発明を実施するための最良の形態)

一態様によるコンピューティング装置は、少なくとも1つのメモリと、少なくとも1つのプロセッサとを含み、前記プロセッサは、少なくとも1つの第1対象体が表された第1病理スライド画像及び少なくとも1つの前記第1対象体の生物学的情報 (biological information) を取得し、前記第1病理スライド画像に含まれる少なくとも1つの第1パッチ (patch) 及び前記生物学的情報を用いて学習データを生成し、前記学習データにより第1機械学習モデルを学習し、前記学習された第1機械学習モデルを用いて第2病理スライド画像を分析する。

【0011】

実施形態で用いられる用語としてはできるだけ現在広く用いられている一般的な用語を選択したが、それは当該技術分野に従事する技術者の意図又は判例、新しい技術の出現などによって変わり得る。また、特定の場合は、出願人が任意に選定した用語もあり、その

10

20

30

40

50

場合、該当する説明部分にその意味を詳細に記載する。よって、明細書で用いられる用語は、単なる用語の名称ではなく、その用語が有する意味と明細書全般にわたる内容に基づいて定義されるべきである。

【0012】

明細書全体において、ある部分がある構成要素を「含む」というと、それは、特に反対の記載がない限り、他の構成要素を除くのではなく、他の構成要素をさらに含むことができることを意味する。また、明細書に記載された「～ユニット」、「～モジュール」などの用語は、少なくとも1つの機能又は動作を処理する単位を意味し、それは、ハードウェア又はソフトウェアで実現されてもよく、ハードウェアとソフトウェアとの組み合わせで実現されてもよい。

10

【0013】

さらに、明細書で用いられる「第1」又は「第2」などの序数を含む用語は、様々な構成要素を説明するために用いることができるが、上記構成要素は上記用語により限定されるべきではない。上記用語は、ある構成要素を他の構成要素と区別する目的で用いることができる。

【0014】

一実施形態によれば、「病理スライド画像」は、人体から採取された組織などに対して一連の化学処理工程を行って固定及び染色された病理スライドを撮影した画像を示すことができる。また、病理スライド画像は、全スライドの高解像度の画像を含む全スライド画像(Whole Slide Image, WSI)を示すことができ、全スライド画像の一部、例えば1つ以上のパッチ(patch)を示すこともできる。例えば、病理スライド画像は、スキャン装置(例えば、デジタルスキャナなど)により撮影又はスキャンされたデジタル画像を示すことができ、人体内の特定のタンパク質、細胞(cell)、組織(tissue)及び／又は構造(structure)に関する情報を含むことができる。さらに、病理スライド画像は、1つ以上のパッチを含むことができ、1つ以上のパッチには、アノテーション(annotation)作業により組織学的情報を適用(例えば、タギング)することができる。

20

【0015】

一実施形態によれば、「医学情報」は、医療映像から抽出できる医学的に意味のある任意の情報を示すことができ、例えば、医療映像内の特定の組織(例えば、癌組織、癌基質組織など)及び／又は特定の細胞(例えば、腫瘍細胞、リンパ球細胞、大食細胞(Macrophage cells)、内皮細胞(Endothelial cells)、線維芽細胞(Fibroblast cells)など)の領域、位置、大きさ、癌の診断情報、被検者の発癌の可能性に関する情報、及び／又は癌の治療に関連する医学的結論などを含むことができるが、それらに限定されるものではない。また、医学情報は、医療映像から得られる定量化された数値だけでなく、数値を可視化した情報、数値に応じた予測情報、画像情報、統計学的情報などを含むことができる。そのようにして生成された医学情報は、ユーザ端末に提供するか、ディスプレイ装置に出力又は伝達し、表示することができる。

30

【0016】

以下、添付の図面を参照して、実施形態について詳細に説明する。しかし、実施形態は、様々な異なる形態で実現することができ、本明細書で説明する例に限定されるものではない。

40

【0017】

図1は一実施形態による病理スライド画像を分析するシステムの一例を説明するための図である。

【0018】

図1を参照すると、システム1は、ユーザ端末10及びサーバ20を含む。例えば、ユーザ端末10とサーバ20とは、有線又は無線通信方式で接続され、互いにデータ(例えば、映像データなど)を送受信することができる。

50

## 【0019】

説明の便宜上、図1にはシステム1がユーザ端末10及びサーバ20を含むことを示しているが、それに限定されるものではない。例えば、システム1は、他の外部デバイス（図示せず）を含んでもよく、以下に説明されるユーザ端末10及びサーバ20の動作は、単一のデバイス（例えば、ユーザ端末10もしくはサーバ20）又はより多くのデバイスにより実現されてもよい。

## 【0020】

ユーザ端末10は、ディスプレイ装置及びユーザ入力を受信する装置（例えば、キーボード、マウスなど）を備え、メモリ及びプロセッサを含むコンピューティング装置であってもよい。例えば、ユーザ端末10としては、ノートパソコン（notebook PC）、デスクトップパソコン（desktop PC）、ラップトップコンピュータ（laptop computer）、タブレットコンピュータ（tablet computer）、スマートフォンなどが挙げられるが、それらに限定されるものではない。

10

## 【0021】

サーバ20は、ユーザ端末10を含む外部デバイス（図示せず）と通信する装置であってもよい。一例として、サーバ20は、病理スライド画像、病理スライド画像に対応するビットマップ画像、病理スライド画像の分析により生成された情報（例えば、病理スライド画像に表された少なくとも1つの組織（tissue）及び細胞（cell）に関する情報、バイオマーカー発現（expression）情報などを含む）、病理スライド画像の分析のために用いられる機械学習モデルに関する情報を含む様々なデータを保存する装置であってもよい。あるいは、サーバ20は、メモリ及びプロセッサを含み、独自の演算能力を有するコンピューティング装置であってもよい。サーバ20がコンピューティング装置である場合、サーバ20は、図1～図13bを参照して後述するユーザ端末10の動作の少なくとも一部を行うことができる。例えば、サーバ20は、クラウド（cloud）サーバであってもよいが、それに限定されるものではない。

20

## 【0022】

ユーザ端末10は、病理スライド画像、及び／又は病理スライドの分析により生成された情報を示す画像を出力する。例えば、画像は、病理スライド画像に表された少なくとも1つの組織及び細胞に関する様々な情報を示すものであってもよい。また、画像は、バイオマーカー発現情報を示すものであってもよい。さらに、画像は、病理スライド画像に含まれる少なくとも一部の領域に関する医学情報を含むレポートであってもよい。

30

## 【0023】

病理スライド画像は、人体から採取された組織などを顕微鏡で観察するために一連の化学処理工程を行って固定及び染色された病理スライドを撮影した画像を示すことができる。一例として、病理スライド画像は、全スライドの高解像度の画像を含む全スライド画像（whole slide image）を示すことができる。他の例として、病理スライド画像は、そのような高解像度の全スライド画像の一部を示すことができる。

## 【0024】

一方、病理スライド画像は、全スライド画像においてパッチ単位に分割されたパッチ領域を示すことができる。例えば、パッチは、所定の領域のサイズを有することができる。あるいは、パッチは、全スライド内に含まれるオブジェクトのそれぞれを含む領域を示すことができる。

40

## 【0025】

また、病理スライド画像は、顕微鏡を用いて撮影されたデジタル画像を示すことができ、人体内の細胞（cell）、組織（tissue）及び／又は構造（structure）に関する情報を含むことができる。

## 【0026】

病理スライド画像の分析により、病理スライド画像に表された生物学的要素（例えば、癌細胞、免疫細胞、癌領域など）を確認することができる。そのような生物学的要素は、疾病の組織学的診断、疾病の予後の予測、疾病の治療方向の決定などに活用することがで

50

きる。

#### 【0027】

一方、病理スライド画像の分析において、機械学習モデルを用いることができる。ここで、機械学習モデルは、病理スライド画像から生物学的要素を認識できるように学習されなければならない。学習データは、専門家（例えば、病理学者など）が病理スライド画像を対象に行ったアノテーション作業に依存することが多い。ここで、アノテーション作業は、専門家が病理スライド画像に表された細胞及び／又は組織の位置及び種類を一々マーキングする作業を含む。

#### 【0028】

ただし、専門家毎に異なる基準により、アノテーションの結果は、統一された情報を提供しにくい点がある。また、機械学習モデルの性能の向上とアノテーション作業の量が比例するので、高性能の機械学習モデルを生成するためには、アノテーション作業に多くのコスト（cost）が割り当てられなければならない。

#### 【0029】

一実施形態によるユーザ端末10は、機械学習モデルを用いて病理スライド画像を分析する。ここで、ユーザ端末10は、対象体が表された病理スライド画像及び対象体の生物学的情報（biological information）を用いて学習データを生成し、学習データを用いて機械学習モデルを学習する。

#### 【0030】

よって、専門家のアノテーション作業に依存する従来の機械学習モデルの学習とは異なり、ユーザ端末10は、アノテーション作業が行われなくても（又は、少量のアノテーション結果によっても）機械学習モデルの性能を向上させることができる。それにより、機械学習モデルによる病理スライド画像の分析結果は正確度が向上する。また、ユーザ端末10は病理スライド画像の分析結果を用いて被検者の治療反応（therapeutic reaction）を予測することができるので、治療反応の予測結果の正確性も担保される。

#### 【0031】

一例として、ユーザ端末10は、対象体の空間トランスクリプトミクス（Spatial Transcriptomics）情報を活用して学習データを生成することができる。よって、専門家のアノテーション作業に依存する従来の学習データとは異なり、専門家の基準が異なることによって機械学習モデルの性能が低下する問題が解消される。また、空間トランスクリプトミクス情報が活用されることにより、病理スライド画像から空間的（spatial）遺伝子発現（gene expression）情報を取得することができる。さらに、空間トランスクリプトミクス過程による場合、単一のスポット（spot）は、数個の細胞が含まれるように設定されてもよい。よって、単一のスポット内で取得された遺伝子発現情報は、専門家の視覚認知能力による判断よりもさらに客観的な情報であることができる。

#### 【0032】

他の例として、ユーザ端末10は、対象体を異なる方式で染色された病理スライド画像を用いて学習データを生成することができる。染色方式によって、病理スライド画像内で特定の色で発現する生物学的要素（例えば、細胞膜又は細胞核に位置するタンパク質など）が異なる。よって、異なる方式で染色された病理スライド画像により、異なる生物学的要素を確認することができる。それにより、異なる方式で染色された病理スライド画像が学習データとして活用される場合、機械学習モデルの性能が向上する。

#### 【0033】

以下、図2～図13bを参照して、ユーザ端末10が機械学習モデルを学習し、学習された機械学習モデルを用いて病理スライド画像を分析し、分析結果を用いて被検者の治療反応を予測する例を説明する。

#### 【0034】

一方、説明の便宜上、明細書全般にわたって、ユーザ端末10が機械学習モデルを学習

10

20

30

40

50

し、学習された機械学習モデルを用いて病理スライド画像を分析し、分析結果を用いて被検者の治療反応を予測することを説明するが、それに限定されるものではない。例えば、ユーザ端末 10 により行われる動作の少なくとも一部は、サーバ 20 により行われてもよい。

#### 【0035】

言い換えれば、図 1～図 13b を参照して説明するユーザ端末 10 の動作の少なくとも一部は、サーバ 20 により行われてもよい。例えば、サーバ 20 は、対象体が表された病理スライド画像及び対象体の生物学的情報を用いて学習データを生成することができる。また、サーバ 20 は、学習データにより機械学習モデルを学習することができる。さらに、サーバ 20 は、学習された機械学習モデルを用いて病理スライド画像を分析し、分析結果をユーザ端末 10 に送信することができる。さらに、サーバ 20 は、分析結果を用いて被検者の治療反応を予測し、予測結果をユーザ端末 10 に送信することができる。ただし、サーバ 20 の動作は上述したものに限定されるものではない。

10

#### 【0036】

図 2 は一実施形態による機械学習モデルを用いて組織標本のスライド画像を準備、処理及び検討するためのシステム及びネットワークのブロック図である。

#### 【0037】

図 2 を参照すると、システム 2 は、ユーザ端末 11、12、スキャナ 50、画像管理システム 61、AI ベースのバイオマーカー分析システム 62、実験室情報管理システム 63 及びサーバ 70 を含む。また、システム 2 に含まれる構成要素（符号 11、12、50、61、62、63、70）は、ネットワーク 80 を介して互いに接続することができる。例えば、ネットワーク 80 は、有線又は無線通信方式で構成要素（符号 11、12、50、61、62、63、70）を互いに接続できるネットワークであってもよい。例えば、図 2 に示すシステム 2 は、病院、研究室、実験室などにあるサーバ、及び／又は医者もしくは研究員のユーザ端末に接続できるネットワークを含むことができる。

20

#### 【0038】

本開示の様々な実施形態によれば、図 3a～図 13b を参照して後述する方法は、ユーザ端末 11、12、画像管理システム 61、AI ベースのバイオマーカー分析システム 62、実験室情報管理システム 63、及び／又は病院もしくは研究室のサーバ 70 で行うことができる。

30

#### 【0039】

スキャナ 50 は、被検者 90 の組織サンプルを用いて生成された組織サンプルスライドからデジタル化された画像を取得することができる。例えば、スキャナ 50、ユーザ端末 11、12、画像管理システム 61、AI ベースのバイオマーカー分析システム 62、実験室情報管理システム 63、及び／又は病院もしくは研究室のサーバ 70 は、それぞれ、1 つ以上のコンピュータ、サーバ及び／又はモバイルデバイスを介してインターネットなどのネットワーク 80 に接続するか、1 つ以上のコンピュータ及び／又はモバイルデバイスを介してユーザ 30 及び／又は被検者 90 と通信することができる。

#### 【0040】

ユーザ端末 11、12、画像管理システム 61、AI ベースのバイオマーカー分析システム 62、実験室情報管理システム 63、及び／又は病院もしくは研究室のサーバ 70 は、1 つ以上の被検者 90 の組織サンプル、組織サンプルスライド、組織サンプルスライドのデジタル化された画像、又はそれらの任意の組み合わせを生成するか、そうでなければ、他の装置から取得することができる。また、ユーザ端末 11、12、画像管理システム 61、AI ベースのバイオマーカー分析システム 62、実験室情報管理システム 63 は、被検者 90 の年齢、病力、癌治療履歴、家族履歴、過去の生検記録、被検者 90 の疾病情報などの被検者特定情報の任意の組み合わせを取得することができる。

40

#### 【0041】

スキャナ 50、ユーザ端末 11、12、画像管理システム 61、実験室情報管理システム 63、及び／又は病院もしくは研究室のサーバ 70 は、ネットワーク 80 を介して、デ

50

デジタル化されたスライド画像及び／又は被検者特定情報をＡＩベースのバイオマーカー分析システム６２に送信することができる。ＡＩベースのバイオマーカー分析システム６２は、スキャナ５０、ユーザ端末１１、１２、画像管理システム６１、実験室情報管理システム６３、及び／又は病院もしくは研究室のサーバ７０の少なくとも１つから受信した画像及びデータを保存するための１つ以上の保存デバイス（図示せず）を含むことができる。また、ＡＩベースのバイオマーカー分析システム６２は、受信した画像及びデータを処理するように訓練された機械学習モデルを保存する機械学習モデルリポジトリを含むことができる。例えば、ＡＩベースのバイオマーカー分析システム６２は、被検者９０の病理スライド画像から少なくとも１つの細胞に関する情報、少なくとも１つの領域に関する情報、バイオマーカーに関する情報、医学的診断情報及び／又は医学的治療情報の少なくとも１つを予測するために学習及び訓練された機械学習モデルを含むことができる。

10

#### 【００４２】

スキャナ５０、ユーザ端末１１、１２、ＡＩベースのバイオマーカー分析システム６２、実験室情報管理システム６３、及び／又は病院もしくは研究室のサーバ７０は、ネットワーク８０を介して、デジタル化されたスライド画像、被検者特定情報、及び／又はデジタル化されたスライド画像の分析の結果を画像管理システム６１に送信することができる。画像管理システム６１は、受信した画像を保存するためのリポジトリ、及び分析の結果を保存するためのリポジトリを含むことができる。

#### 【００４３】

また、本開示の様々な実施形態によれば、被検者９０のスライド画像から少なくとも１つの細胞に関する情報、少なくとも１つの領域に関する情報、バイオマーカーに関する情報、医学的診断情報及び／又は医学的治療情報の少なくとも１つを予測するために学習及び訓練された機械学習モデルは、ユーザ端末１１、１２及び／又は画像管理システム６１に保存されて動作することができる。

20

#### 【００４４】

本開示の様々な実施形態によれば、病理スライド画像の分析方法、被検者情報の処理方法、被検者群の選別方法、臨床試験の設計方法、バイオマーカー発現情報の生成方法、及び／又は特定のバイオマーカーに対する基準値の設定方法は、ＡＩベースのバイオマーカー分析システム６２だけでなく、ユーザ端末１１、１２、画像管理システム６１、実験室情報管理システム６３、及び／又は病院もしくは研究室のサーバ７０で行うことができる。

30

#### 【００４５】

図３ａは一実施形態によるユーザ端末の一例を示す構成図である。

#### 【００４６】

図３ａを参照すると、ユーザ端末１００は、プロセッサ１１０、メモリ１２０、入出力インターフェース１３０及び通信モジュール１４０を含む。説明の便宜上、図３ａには、本発明に関連する構成要素のみが示されている。よって、ユーザ端末１００は、図３ａに示す構成要素に加えて、他の汎用の構成要素をさらに含むことができる。また、図３ａに示されるプロセッサ１１０、メモリ１２０、入出力インターフェース１３０及び通信モジュール１４０を独立した装置として実現できることは、本発明に関連する技術分野における通常の知識を有する者にとって自明である。

40

#### 【００４７】

なお、ユーザ端末１００の動作は、図２のユーザ端末１１、１２、画像管理システム６１、ＡＩベースのバイオマーカー分析システム６２、実験室情報管理システム６３、及び／又は病院もしくは研究室のサーバ７０で行うことができる。

#### 【００４８】

プロセッサ１１０は、基本的な算術、ロジック及び入出力演算を行うことにより、コンピュータプログラムの命令を処理することができる。ここで、命令は、メモリ１２０又は外部装置（例えば、サーバ２０など）から提供することができる。また、プロセッサ１１０は、ユーザ端末１００に含まれる他の構成要素の動作を全般的に制御することができる。

50

。

## 【0049】

プロセッサ110は、少なくとも1つの第1対象体が表された第1病理スライド画像及び少なくとも1つの第1対象体の生物学的情報を取得することができる。例えば、生物学的情報は、第3病理スライド画像から確認された情報及び第1対象体の空間トランスクリプトミクス情報の少なくとも1つを含むことができる。ここで、第3病理スライド画像は、第1病理スライド画像とは区別される方式で染色された画像を含むことができる。

## 【0050】

また、プロセッサ110は、第1病理スライド画像に含まれる少なくとも1つの第1パッチ及び生物学的情報を用いて学習データを生成することができる。例えば、学習データは、第1パッチに対応する遺伝子発現情報及び第1パッチに表された少なくとも1つの細胞の種類の少なくとも1つを含むことができる。

10

## 【0051】

また、プロセッサ110は、学習データにより第1機械学習モデルを学習し、学習された第1機械学習モデルを用いて第2病理スライド画像を分析することができる。一例として、プロセッサ110は、学習データをグラウンドトゥールズ (ground truth) データとして用いて第1機械学習モデルを学習することができる。他の例として、プロセッサ110は、ユーザ入力に基づいて生成された少なくとも1つのアノテーションをグラウンドトゥールズデータとして用いて第1機械学習モデルを学習することができる。さらに他の例として、プロセッサ110は、学習データ及び少なくとも1つのアノテーションをグラウンドトゥールズデータとして用いて第1機械学習モデルを学習することができる。

20

## 【0052】

一方、プロセッサ110は、学習された第1機械学習モデルに含まれる少なくとも1つのレイヤを追加又は除去することにより、第2機械学習モデルを生成することができる。ここで、第2機械学習モデルは、第2病理スライド画像に表された少なくとも1つの細胞の種類の識別に用いることができる。

## 【0053】

また、プロセッサ110は、第2病理スライド画像に表された第2対象体の空間トランスクリプトミクス情報を用いて第2病理スライド画像に対応する被検者の治療反応を予測することができる。ここで、第2対象体の空間トランスクリプトミクス情報は、学習された第1機械学習モデルにより取得された空間トランスクリプトミクス情報及び別に取得された空間トランスクリプトミクス情報の少なくとも1つを含むことができる。

30

## 【0054】

例えば、治療反応の予測は、第3機械学習モデルにより行われてもよい。一例として、第3機械学習モデルは、学習された第1機械学習モデルに含まれる少なくとも1つのレイヤから抽出された特徴ベクトル (feature vector) を用いて学習されてもよい。他の例として、第3機械学習モデルは、空間トランスクリプトミクス情報に含まれる遺伝子発現情報及び遺伝子発現情報に対応する位置情報を用いて学習されてもよい。

## 【0055】

また、プロセッサ110は、第1機械学習モデルを学習する学習データとして、第1パッチ及び第3病理スライド画像に含まれる第2パッチを用いることができる。あるいは、プロセッサ110は、第1機械学習モデルを学習する学習データとして、第1パッチ及び第2パッチが画像処理された第3パッチを用いることができる。ここで、第2パッチは、第1パッチに対応する位置を示すパッチを含むことができる。あるいは、プロセッサ110は、第1機械学習モデルを学習する学習データとして、第1パッチ及びユーザ入力に基づいて生成された少なくとも1つのアノテーションを用いることができる。ここで、少なくとも1つのアノテーションは、第3病理スライド画像に基づいて生成されてもよい。

40

## 【0056】

ここで、機械学習モデルとは、機械学習 (Machine Learning) 技術と

50

認知科学において、生物学的ニューラルネットワークの構造に基づいて実現された統計学的学習アルゴリズム、又はそのアルゴリズムを実行する構造を意味する。

【0057】

例えば、機械学習モデルは、生物学的ニューラルネットワークのように、シナプスの結合でネットワークを形成した人工ニューロンであるノード（Node）がシナプスの重み値を繰り返し調整し、特定の入力に対応する正しい出力と推論された出力との間の誤差が減少するように学習することにより、問題解決能力を有するモデルを示すことができる。例えば、機械学習モデルは、機械学習、ディープラーニングなどの人工知能学習法に用いられる任意の確率モデル、ニューラルネットワークモデルなどを含むことができる。

【0058】

例えば、機械学習モデルは、多層のノードとそれらの間の接続で構成される多層パーセプトロン（MLP：multilayer perceptron）で実現されてもよい。本実施形態による機械学習モデルは、MLPを含む様々な人工ニューラルネットワークモデル構造のうちの1つを用いて実現されてもよい。例えば、機械学習モデルは、外部から入力信号又はデータを受信する入力層と、入力データに対応する出力信号又はデータを出力する出力層と、入力層と出力層との間に位置し、入力層から信号を受け取って特性を抽出して出力層に送る少なくとも1つの隠匿層とから構成されてもよい。出力層は、隠匿層から信号又はデータを受信して外部に出力する。

【0059】

よって、機械学習モデルは、1つ以上の病理スライド画像を受信し、病理スライド画像に含まれる少なくとも1つの対象体（例えば、細胞、組織、構造など）に関する情報を抽出するように学習されてもよい。

【0060】

プロセッサ110は、複数の論理ゲートのアレイで実現されてもよく、汎用マイクロプロセッサと当該マイクロプロセッサで実行できるプログラムが保存されたメモリとの組み合わせで実現されてもよい。例えば、プロセッサ110は、汎用プロセッサ、中央処理装置（CPU）、マイクロプロセッサ、デジタル信号プロセッサ（DSP）、コントローラ、マイクロコントローラ、状態機械などを含むことができる。一部の環境で、プロセッサ110は、特定用途向け半導体（ASIC）、プログラマブルロジックデバイス（PLD）、フィールドプログラマブルゲートアレイ（FPGA）などを含むこともできる。例えば、プロセッサ110は、デジタル信号プロセッサ（DSP）とマイクロプロセッサとの組み合わせ、複数のマイクロプロセッサの組み合わせ、デジタル信号プロセッサ（DSP）コアに結合された1つ以上のマイクロプロセッサの組み合わせ、又は任意の他のそのような構成の組み合わせなどの処理デバイスの組み合わせを示すこともできる。

【0061】

メモリ120は、非一時的な任意のコンピュータで読み取り可能な記録媒体を含むことができる。一例として、メモリ120は、RAM（Random Access Memory）、ROM（Read Only Memory）、ディスクドライブ、SSD（Solid State Drive）、フラッシュメモリ（flash memory）などの永久大容量保存装置（permanent mass storage device）を含むことができる。他の例として、ROM、SSD、フラッシュメモリ、ディスクドライブなどの永久大容量保存装置は、メモリとは区別される別の独立した永久保存装置であってもよい。また、メモリ210には、オペレーティングシステム（OS）と少なくとも1つのプログラムコード（例えば、プロセッサ110が図4～図13bを参照して後述する動作を行うためのコード）を保存することができる。

【0062】

そのようなソフトウェアコンポーネントは、メモリ120とは別のコンピュータで読み取り可能な記録媒体からロードされてもよい。そのような別のコンピュータで読み取り可能な記録媒体は、ユーザ端末100に直接接続できる記録媒体であってもよく、例えば、フロッピードライブ、ディスク、テープ、DVD／CD-ROMドライブ、メモリカード

10

20

30

40

50

などのコンピュータで読み取り可能な記録媒体を含むことができる。あるいは、ソフトウェアコンポーネントは、コンピュータで読み取り可能な記録媒体ではなく、通信モジュール140を介してメモリ120にロードされてもよい。例えば、少なくとも1つのプログラムは、開発者又はアプリケーションのインストールファイルを配布するファイル配布システムが通信モジュール140を介して提供するファイルによりインストールされるコンピュータプログラム（例えば、プロセッサ110が図4～図13bを参照して後述する動作を行うためのコンピュータプログラムなど）に基づいて、メモリ120にロードされてもよい。

#### 【0063】

入出力インターフェース130は、ユーザ端末100に接続されるか又はユーザ端末100に含まれる入力又は出力のための装置（例えば、キーボード、マウスなど）とのインターフェースのための手段であってもよい。図3aには、入出力インターフェース130がプロセッサ110とは別に構成された要素として示されているが、これに限定されず、入出力インターフェース130がプロセッサ110に含まれるように構成されてもよい。

#### 【0064】

通信モジュール140は、ネットワークを介してサーバ20とユーザ端末100とが互いに通信するための構成又は機能を提供することができる。また、通信モジュール140は、ユーザ端末100が他の外部デバイスと通信するための構成又は機能を提供することができる。例えば、プロセッサ110の制御に従って提供される制御信号、命令、データなどを通信モジュール140とネットワークを介してサーバ20及び／又は外部デバイスに送信することができる。

#### 【0065】

一方、図3aには示されていないが、ユーザ端末100は、ディスプレイ装置をさらに含むことができる。あるいは、ユーザ端末100は、独立したディスプレイ装置と有線又は無線通信方式で接続され、互いにデータを送受信することができる。例えば、ディスプレイ装置により病理スライド画像、病理スライド画像の分析情報、治療反応の予測情報などをユーザ30に提供することができる。

#### 【0066】

図3bは一実施形態によるサーバの一例を示す構成図である。

#### 【0067】

図3bを参照すると、サーバ20は、プロセッサ210、メモリ220及び通信モジュール230を含む。説明の便宜上、図3bには、本発明に関連する構成要素のみが示されている。よって、サーバ200は、図3bに示す構成要素に加えて、他の汎用の構成要素をさらに含むことができる。また、図3bに示されるプロセッサ210、メモリ220及び通信モジュール230を独立した装置として実現できることは、本発明に関連する技術分野における通常の知識を有する者にとって自明である。

#### 【0068】

プロセッサ210は、内部メモリ220、外部メモリ（図示せず）、ユーザ端末10及び外部装置の少なくとも1つから病理スライド画像を取得することができる。プロセッサ210は、少なくとも1つの第1対象体が表された第1病理スライド画像及び少なくとも1つの第1対象体の生物学的情報を取得するか、第1病理スライド画像に含まれる少なくとも1つの第1パッチ及び生物学的情報を用いて学習データを生成するか、学習データにより第1機械学習モデルを学習するか、学習された第1機械学習モデルを用いて第2病理スライド画像を分析することができる。また、プロセッサ210は、第2病理スライド画像に表された第2対象体の空間トランスクリプトミクス情報を用いて第2病理スライド画像に対応する被検者の治療反応を予測することができる。

#### 【0069】

言い換えれば、図3aを参照して上述したプロセッサ110の動作の少なくとも1つは、プロセッサ210により行われてもよい。その場合、ユーザ端末100は、サーバ20から送信された情報を、ディスプレイ装置を介して出力することができる。

## 【0070】

一方、プロセッサ210の実現例は、図3aを参照して上述したプロセッサ110の実現例と同様であるので、具体的な説明は省略する。

## 【0071】

メモリ220には、病理スライド画像、プロセッサ210の動作によって生成されたデータなど、様々なデータを保存することができる。また、メモリ220には、オペレーティングシステム(OS)と少なくとも1つのプログラム(例えば、プロセッサ210の動作に必要なプログラムなど)を保存することができる。

## 【0072】

一方、メモリ220の実現例は、図3aを参照して上述したメモリ220の実現例と同様であるので、具体的な説明は省略する。

10

## 【0073】

通信モジュール230は、ネットワークを介してサーバ200とユーザ端末100とが互いに通信するための構成又は機能を提供することができる。また、通信モジュール140は、サーバ200が他の外部デバイスと通信するための構成又は機能を提供することができる。例えば、プロセッサ210の制御に従って提供される制御信号、命令、データなどを通信モジュール230とネットワークを介してユーザ端末100及び／又は外部デバイスに送信することができる。

## 【0074】

図4は一実施形態による病理スライド画像を処理する方法の一例を説明するためのフローチャートである。

20

## 【0075】

図4を参照すると、病理スライド画像を処理する方法は、図1～図3aに示すユーザ端末10、100又はプロセッサ110で時系列的に処理されるステップから構成される。よって、以下で省略された内容であっても、図1～図3aに示すユーザ端末10、100又はプロセッサ110について上述した内容は、図4の病理スライド画像を処理する方法にも適用することができる。

## 【0076】

また、図1～図3bを参照して上述したように、図4に示すフローチャートのステップの少なくとも1つは、サーバ20、200又はプロセッサ210で処理することができる。

30

## 【0077】

ステップ410において、プロセッサ110は、少なくとも1つの第1対象体が表された第1病理スライド画像及び少なくとも1つの前記第1対象体の生物学的情報(biological information)を取得する。例えば、第1対象体とは、人体内の細胞、組織及び／又は構造を意味することができる。

## 【0078】

例えば、生物学的情報は、第1対象体の空間トランスクリプトミクス(Spatial Transcriptomics)情報及び第3病理スライド画像から確認された情報を含むことができる。ここで、第3病理スライド画像とは、第1病理スライド画像とは区別される方式で染色された画像を意味する。

40

## 【0079】

以下、図5を参照して、生物学的情報について具体的に説明する。

## 【0080】

図5は一実施形態による生物学的情報の例を説明するための図である。

## 【0081】

図5を参照すると、被検者90及び被検者90の人体に含まれる対象体91が示されている。

## 【0082】

一例として、対象体91の生物学的情報は、対象体91の空間トランスクリプトミクス

50

情報 5 1 1 を含むことができる。空間トランスクリプトミクス情報 5 1 1 とは、空間トランスクリプトミクス過程により取得される情報を意味する。例えば、空間トランスクリプトミクス情報 5 1 1 は、空間トランスクリプトミクス過程により取得されたシーケンスデータ、シーケンスデータに対してデータ処理を行うことによって確認される遺伝子発現情報などを含むことができる。

【0083】

空間トランスクリプトミクス過程は、組織サンプルの遺伝子発現を測定して遺伝子が発現する位置をマッピングすることができるようにする分子プロファイリング方法である。細胞と組織との相対的位置関係は、細胞又は組織の正常な発達と疾病の病理を理解する上で重要である。ただし、従来の Bulk-RNA seq は、様々な組織、様々な細胞がい

10

【0084】

空間トランスクリプトミクス情報には、病理スライド画像及び／又は病理スライド画像に含まれる少なくとも1つのグリッド (grid) に対応する遺伝子情報が含まれる。例えば、病理スライド画像は複数のグリッドに区分され、単一のグリッドは 1 mm × 1 mm の領域であってもよいが、それに限定されるものではない。

【0085】

20

プロセッサ 1 1 0 は、シーケンスデータを処理して病理スライド画像の一部の領域 (例えば、単一のグリッド又は複数のグリッド) を抽出し、抽出された領域に対応する遺伝子情報を取得することにより、空間トランスクリプトミクス情報を取得することができる。

【0086】

以下、図 6 を参照して、プロセッサ 1 1 0 が対象体 9 1 の空間トランスクリプトミクス情報 5 1 1 を取得する一例を説明する。

【0087】

図 6 は一実施形態によるプロセッサが空間トランスクリプトミクス情報を取得する一例を説明するためのフローチャートである。

【0088】

30

ステップ 6 1 0 において、プロセッサ 1 1 0 は、空間トランスクリプトミクス過程によりシーケンスデータを取得する。

【0089】

例えば、空間トランスクリプトミクス過程は、サンプル準備 (Sample Prep)、画像化 (Imaging)、バーコーディング及びライブラリー構築 (Barcoding & Library Construction)、並びにシーケンシング (Sequencing) のステップを含むことができる。

【0090】

ステップ 6 2 0 において、プロセッサ 1 1 0 は、シーケンスデータに対してデータ処理を行うことによりスポットに対応する遺伝子発現情報を取得する。

40

【0091】

プロセッサ 1 1 0 は、シーケンスデータを処理することにより、病理スライド画像上のスポットの位置に対応する遺伝子情報を取得する。例えば、病理スライド画像は複数のスポットに区分され、単一のスポットは直径 55 μm の円形状の領域であってもよいが、それに限定されるものではない。

【0092】

例えば、プロセッサ 1 1 0 は、シーケンスデータに含まれるバーコード情報に基づいて、シーケンスデータに含まれる遺伝子情報が病理スライド画像のどの位置で発現した遺伝子情報であるかを確認することができる。ここで、バーコードは、病理スライド画像上での特定のスポットの位置座標値であり、予め定められてもよい。すなわち、バーコードと

50

病理スライド画像上での座標とはマッチングされていてもよい。

【0093】

例えば、単一のスポット当たり30,000個のCDNAシーケンスリード(sequence read)が必要であるが、それに限定されるものではない。ここで、シーケンスリード(sequence read)とは、DNA断片からシーケンシングされた部分を意味する。具体的には、ペアエンドシーケンス(Pair-end sequence)データのリード1には座標(すなわち、病理スライド画像の位置座標)とマッチングされるバーコードが含まれ、リード2にはトランスクリプトシーケンス(transcript sequence)情報が含まれてもよい。すなわち、DNA断片の一末端には当該DNA断片を取得したスポットの座標に対応するバーコード値が含まれ、他の末端にはシーケンス情報が含まれてもよい。

10

【0094】

プロセッサ110は、シーケンス情報が含まれるfastqファイルをリファレンスゲノム(reference genome)に配列(alignment)することにより、遺伝子発現情報を確認することができる。また、プロセッサ110は、バーコードから確認された空間情報により、病理スライド画像のスポット毎に多数(例えば、約5,000個)の遺伝子発現情報を取得することができる。

【0095】

一方、図6には示していないが、プロセッサ110は、スポットに対応する遺伝子発現情報を用いてスポット内にどのような種類の細胞が存在するかを確認することができる。一般的に、免疫細胞や癌細胞などは細胞特異的に多く発現する遺伝子が存在する。よって、プロセッサ110がスポットに対応する遺伝子発現情報を解析することにより、当該スポット領域にどのような細胞が分布しているか、又はどのような細胞がどのような割合で含まれるかを確認することができる。

20

【0096】

一方、プロセッサ110は、Single Cell RNAseqデータをさらに用いてスポット領域に分布された細胞の数及び種類を確認することができる。一般的に、Single Cell RNAseqデータには、空間的情報は含まれず、各細胞のRNA情報のみが含まれる。よって、プロセッサ110は、各スポットに含まれる複数(例えば、約10個)の細胞に関するシーケンスデータとSingle Cell RNAseqデータを数学的に解析し、各スポットにどのような細胞がどのくらい含まれるか、又はどのような割合で含まれるかを確認することができる。

30

【0097】

一方、プロセッサ110は、機械学習モデルを用いてシーケンスデータからスポット内にどのような種類の細胞が存在するかを確認することができる。そのために、プロセッサ110は、学習データを用いて機械学習モデルを学習することができる。一例として、学習データには、ステップ610により取得されたシーケンスデータが入力データとして含まれ、細胞の種類が出力データとして含まれてもよい。他の例として、学習データには、ステップ610により取得されたシーケンスデータ及びシーケンスデータに対応する病理スライド画像のパッチが入力データとして含まれ、細胞の種類が出力データとして含まれてもよい。すなわち、機械学習モデルは、シーケンスデータだけでなく、病理スライド画像に含まれる形態(morphology)特性も共に考慮して細胞の種類を識別するように学習されてもよい。

40

【0098】

図6を参照して上述したように、プロセッサ110は、[病理スライド画像のパッチーパッチに対応する遺伝子発現情報]を含む複数の対を生成することができる。また、プロセッサ110は、[病理スライド画像のパッチーパッチに対応する少なくとも1つの細胞の種類に関する情報]を含む複数の対を生成することができる。さらに、プロセッサ110は、[病理スライド画像のパッチーパッチに対応する遺伝子発現情報ーパッチに対応する少なくとも1つの細胞の種類に関する情報]を含む複数の対を生成することができる。

50

このように生成された対は、第1機械学習モデルの学習データとして用いることができる。第1機械学習モデルの学習については、ステップ420及びステップ430を参照して後述する。

【0099】

再び図5を参照すると、他の例として、対象体91の生物学的情報は、対象体91の生物学的要素（例えば、癌細胞、免疫細胞、癌領域など）に関する情報512を含むことができる。ここで、生物学的要素に関する情報512は、対象体91の病理スライド画像から確認することができる。

【0100】

病理スライド画像がどのような方式で染色されるかによって、対象体91に関する様々な生物学的情報を確認することができる。よって、異なる方式で染色された場合、同じ対象体91から異なる生物学的情報を確認することができる。

【0101】

例えば、HE染色（Hematoxylin and eosin stain）によれば、ヘマトキシリン（hematoxylin）は主に核領域が青紫色を帯びるように染色され、エオシン（eosin）は細胞質（cytoplasm）や細胞外基質（extracellular matrix）がピンク色を帯びるように染色される。よって、HE染色による場合、対象体に含まれる細胞及び組織の形態を容易に確認することができる。

【0102】

ただし、HE染色の場合、細胞などで発現する特異的な生物学的要素を確認するには制約がある。よって、免疫組織化学染色（immunohistochemistry stain）、特殊染色（special stain）、免疫蛍光染色（immunofluorescence）などにより、特定の生物学的要素の発現の程度を確認することができる。

【0103】

例えば、免疫組織化学染色法には、PD-L1（programmed cell death-ligand 1）染色、HER2（human epidermal growth factor receptor 2）染色、ER（estrogen receptor）染色、PR（progesterone receptor）染色、Ki-67染色、CD68染色などが含まれる。また、特殊染色には、ワンギーソン（Van Gieson）染色、トルイジンブルー（Toluidine blue）染色、ギムザ（Giemsa）染色、マッソントリクローム（Masson's trichrome）染色、PAS（Periodic acid Schiff）染色などが含まれる。さらに、免疫蛍光染色には、FISH（Fluorescence in situ hybridization）などが含まれる。

【0104】

上述した様々な染色方法により、様々な生物学的要素を確認することができる。

【0105】

一例として、HE染色による病理スライド画像から確認されていない特定の細胞信号の発現の程度を確認することができる。例えば、PD-L1又はHER2は、悪性腫瘍細胞膜（cell membrane）などで発現するタンパク質又は収容体であり、PD-L1染色又はHER2染色により腫瘍細胞組織での発現の程度を評価することができる。よって、発現の程度が高い場合、HE染色による病理スライド画像から該当タンパク質又は収容体を標的とする抗癌治療剤の治療反応が高いと予想することができる。

【0106】

他の例として、HE染色による病理スライド画像から明確に観察されていない組織の構成物質を正確に確認することができる。例えば、ワンギーソン染色は、コラーゲン（collagen）のみを特異的に染色するので、組織内でコラーゲンの発現のみを確認することができる。

10

20

30

40

50

## 【0107】

さらに他の例として、H E 染色による病理スライド画像から確認されていない特定の細胞が存在するか否か及び／又は量を確認することができる。例えば、C D 6 8 の場合、大食細胞 [macrophage] を特異的に染色するので、H E 染色による病理スライド画像では他の炎症細胞と区別しにくい大食細胞の多寡を、C D 6 8 染色による病理スライド画像では容易に確認することができる。

## 【0108】

プロセッサ 110 は、機械学習モデルの学習データとして、空間トランスクリプトミクス情報 511 及び／又は生物学的要素に関する情報 512 を用いることができる。学習データとして生物学的要素に関する情報 512 が用いられる例は、図 10 及び図 11 を参照して後述する。

10

## 【0109】

再び図 4 を参照すると、ステップ 420 において、プロセッサ 110 は、第 1 病理スライド画像に含まれる少なくとも 1 つの第 1 パッチ及び生物学的情報を用いて学習データを生成する。

## 【0110】

例えば、学習データは、パッチに対応する遺伝子発現 (gene expression) 情報及びパッチに表された少なくとも 1 つの細胞の種類の少なくとも 1 つを含むことができる。学習データに含まれる「パッチに表された少なくとも 1 つの細胞の種類」に関する情報は、図 6 を参照して上述したように、遺伝子発現情報を処理して得られた情報であってもよい。

20

## 【0111】

以下、図 7 を参照して、第 1 機械学習モデルを学習する学習データの一例を説明する。

## 【0112】

図 7 は一実施形態による学習データの一例を説明するための図である。

## 【0113】

図 7 を参照すると、病理スライド画像 710 内のパッチ 711 が示されている。図 6 を参照して上述したように、プロセッサ 110 は、学習データとして用いられる複数の対を生成することができる。例えば、対は、[パッチ 711 - パッチ 711 に対応する遺伝子発現情報 721]、[パッチ 711 - パッチ 711 に対応する少なくとも 1 つの細胞の種類に関する情報 722]、又は [パッチ 711 - パッチ 711 に対応する遺伝子発現情報 721 - パッチ 711 に対応する少なくとも 1 つの細胞の種類に関する情報 722] であってもよい。

30

## 【0114】

言い換えれば、学習データには、パッチ 711 に表された対象体の遺伝子発現情報 721 及び／又はパッチ 711 に表された対象体の少なくとも 1 つの細胞の種類に関する情報 722 が含まれてもよい。ここで、パッチ 711 に表された少なくとも 1 つの細胞の種類に関する情報は、遺伝子発現情報 721 を処理して得られた情報であってもよい。

## 【0115】

再び図 4 を参照すると、ステップ 430 において、プロセッサ 110 は、学習データにより第 1 機械学習モデルを学習する。

40

## 【0116】

例えば、プロセッサ 110 は、ステップ 420 により生成された学習データをグラウンドトゥース (ground truth) データとして用いて第 1 機械学習モデルを学習することができる。言い換えれば、第 1 機械学習モデルの学習のために、病理スライド画像のパッチを入力データとして活用し、[病理スライド画像のパッチ - パッチに対応する遺伝子発現情報] 対、[病理スライド画像のパッチ - パッチに対応する少なくとも 1 つの細胞の種類に関する情報] 又は [病理スライド画像のパッチ - パッチに対応する遺伝子発現情報 - パッチに対応する少なくとも 1 つの細胞の種類に関する情報] 対を出力データとして活用することができる。

50

## 【0117】

一例として、〔病理スライド画像のパッチーパッチに対応する遺伝子発現情報〕対が出力データとして用いられた場合、第1機械学習モデルは、パッチの入力を受けて当該パッチの位置における遺伝子発現情報を予測するように学習されてもよい。

## 【0118】

他の例として、〔病理スライド画像のパッチーパッチに対応する少なくとも1つの細胞の種類に関する情報〕対が出力データとして用いられた場合、第1機械学習モデルは、パッチの入力を受けて当該パッチの位置にどのような種類の細胞が存在するかを予測するように学習されてもよい。

## 【0119】

さらに他の例として、〔病理スライド画像のパッチーパッチに対応する遺伝子発現情報ーパッチに対応する少なくとも1つの細胞の種類に関する情報〕対が出力データとして用いられた場合、第1機械学習モデルは、パッチの入力を受けて当該パッチの位置に対応する遺伝子発現情報及び細胞の種類を予測するように学習されてもよい。

## 【0120】

一方、プロセッサ110は、ユーザ入力に基づいて生成された少なくとも1つのアノテーション (a n n o t a t i o n) を用いて第1機械学習モデルを学習することもできる。例えば、アノテーションを活用した第1機械学習モデルの学習は、ステップ420により生成された学習データをグラウンドトゥース (g r o u n d t r u t h) データとして活用した学習の性能が十分でない場合に付加的に行われてもよいが、それに限定されるものではない。

## 【0121】

例えば、ユーザ30は病理スライド画像のパッチを参照してアノテーションを行うことができ、アノテーションはパッチ内の位置情報を含むことができる。一方、アノテーションを行うユーザの数は限定されない。

## 【0122】

一方、プロセッサ110は、学習された第1機械学習モデルに含まれる少なくとも1つのレイヤを追加、除去、又は除去してから追加することにより、対象体に含まれる少なくとも1つの細胞の種類を識別する第2機械学習モデルを生成することもできる。

## 【0123】

一例として、第1機械学習モデルの学習に〔病理スライド画像のパッチーパッチに対応する遺伝子発現情報〕対が用いられた場合、プロセッサ110は、学習された第1機械学習モデルに細胞の種類を予測する少なくとも1つのレイヤを追加することにより、第2機械学習モデルを生成することができる。

## 【0124】

他の例として、第1機械学習モデルの学習に〔病理スライド画像のパッチーパッチに対応する遺伝子発現情報ーパッチに対応する少なくとも1つの細胞の種類に関する情報〕対が用いられた場合、プロセッサ110は、学習された第1機械学習モデルから遺伝子発現情報を予測する少なくとも1つのレイヤを除去し、新たなレイヤを追加することにより、第2機械学習モデルを生成することができる。

## 【0125】

ステップ440において、プロセッサ110は、学習された第1機械学習モデルを用いて第2病理スライド画像を分析する。

## 【0126】

図4には示していないが、プロセッサ110が第2機械学習モデルを生成した場合、プロセッサ110は、第2機械学習モデルを用いて第2病理スライド画像を分析することができる。

## 【0127】

図4～図7を参照して上述したように、専門家のアノテーション作業に依存する従来の機械学習モデルの学習とは異なり、プロセッサ110は、アノテーション作業が行われな

10

20

30

40

50

くても（又は、少量のアノテーション結果によっても）機械学習モデルの性能を向上させることができる。それにより、機械学習モデルによる病理スライド画像の分析結果は正確度が向上する。

【0128】

図8は一実施形態による病理スライド画像を処理する方法の他の例を説明するためのフローチャートである。

【0129】

図8を参照すると、病理スライド画像を処理する方法は、図1～図3aに示すユーザ端末10、100又はプロセッサ110で時系列的に処理されるステップから構成される。よって、以下で省略された内容であっても、図1～図3aに示すユーザ端末10、100又はプロセッサ110について上述した内容は、図8の病理スライド画像を処理する方法にも適用することができる。

10

【0130】

また、図1～図3bを参照して上述したように、図8に示すフローチャートのステップの少なくとも1つは、サーバ20、200又はプロセッサ210で処理することができる。

【0131】

一方、ステップ810～ステップ840は、それぞれステップ410～ステップ440に対応する。よって、以下では、ステップ810～ステップ840についての具体的な説明は省略する。

20

【0132】

ステップ850において、プロセッサ110は、第2病理スライド画像に表された第2対象体の空間トランスクリプトミクス情報を用いて第2病理スライド画像に対応する被検者90の治療反応（therapeutic reaction）を予測する。

【0133】

例えば、プロセッサ110は、第3機械学習モデルを用いて被検者90の治療反応を予測することができる。ここで、第2対象体の空間トランスクリプトミクス情報は、学習された第1機械学習モデルにより取得された空間トランスクリプトミクス情報（例えば、遺伝子発現情報）及び／又は別に取得された空間トランスクリプトミクス情報の少なくとも1つを含むことができる。以下、図9を参照して、プロセッサ110が被検者90の治療反応を予測する一例を説明する。

30

【0134】

図9は一実施形態によるプロセッサが被検者の治療反応を予測する一例を説明するための図である。

【0135】

図9を参照すると、空間トランスクリプトミクス情報921は、学習された第1機械学習モデル911により生成することができる。また、空間トランスクリプトミクス情報922は、別の空間トランスクリプトミクス過程912により生成することができる。空間トランスクリプトミクス過程912により病理スライド画像及び当該画像に含まれるグリッドのそれぞれに対応する遺伝子発現情報を取得できることは、ステップ610を参照して上述した通りである。

40

【0136】

プロセッサ110は、第3機械学習モデル930を用いて治療反応予測結果940を生成する。例えば、第3機械学習モデル930には、空間トランスクリプトミクス情報921及び／又は空間トランスクリプトミクス情報922が入力され、被検者90の治療反応予測結果940が生成されてもよい。

【0137】

一例として、第3機械学習モデル930は、空間トランスクリプトミクス情報に含まれる遺伝子発現情報及び遺伝子発現情報に対応する位置情報を用いて学習されてもよい。

【0138】

50

一般的に、２次元画像に基づいて機械学習モデル（例えば、畳み込みニューラルネットワーク（convolutional neural network）など）が学習される場合、所定のサイズ（例えば、３×３ピクセル）のフィルタが適用されて画像のパターンが確認され、そのような作業が各チャンネル（例えば、３つのRGBチャンネル）別に行われる。その後、フィルタを経た値が多層ニューラルネットワークを通過して出力された結果値と実際の結果値（例えば、グラウンドトゥールス）の差に基づいて逆伝播が行われることにより、機械学習モデルが学習される。

【０１３９】

上述した過程と類似に、プロセッサ１１０は、各スポットに対応する遺伝子発現情報を２次元画像のチャンネルに置き換え、遺伝子発現情報に対応する位置情報を２次元画像のピクセルに置き換えることができる。また、プロセッサ１１０は、第３機械学習モデル９３０の多層ニューラルネットワークを通過して出力された結果値と実際の患者の治療反応又は予後の結果値の差に基づいて逆伝播を行うことにより、第３機械学習モデル９３０を学習することができる。

【０１４０】

ここで、各スポットに対応する遺伝子発現情報をチャンネルに置き換えるためには、遺伝子発現情報が空間的に区分されなければならない。よって、プロセッサ１１０は、ステップ６１０を参照して上述した過程を行うことにより、病理スライド画像上のスポットの位置にそれぞれ対応する遺伝子情報を取得することもできる。

【０１４１】

他の例として、第３機械学習モデル９３０は、学習された第１機械学習モデルに含まれる少なくとも１つのレイヤから抽出された特徴ベクトル（feature vector）を用いて学習されてもよい。

【０１４２】

ステップ４３０を参照して上述したように、第１機械学習モデルは、パッチに基づいて当該パッチの位置における遺伝子発現情報を予測するモデル、パッチに基づいて当該パッチの位置にどのような種類の細胞が存在するかを予測するモデル、又はパッチに基づいて当該パッチの位置に対応する遺伝子発現情報及び細胞の種類を予測するモデルとして学習されてもよい。

【０１４３】

まず、プロセッサ１１０は、学習された第１機械学習モデルに病理スライド画像を入力し、学習された第１機械学習モデルに含まれる少なくとも１つのレイヤから特徴ベクトルを抽出することができる。例えば、抽出されるレイヤは、ユーザ３０により実験的に判断及び選択されたレイヤであってもよく、被検者９０の治療反応又は予後を適切に予測するレイヤであってもよい。すなわち、第１機械学習モデルが病理スライド画像から遺伝的及び／又は組織学的に重要な情報（例えば、治療反応性の予測の根拠となる遺伝子発現情報、又は細胞の種類、特徴など）を正しく抽出するように学習されていると仮定すると、学習された第１機械学習モデルの任意の中間レイヤから抽出された特徴ベクトルも遺伝的及び／又は組織学的に重要な情報を含むものと予想することができる。

【０１４４】

プロセッサ１１０は、学習された第１機械学習モデルに含まれる少なくとも１つのレイヤから特徴ベクトルを抽出する過程を、単一の病理スライド画像に含まれる複数のパッチ全体に対して行うことができる。

【０１４５】

その後、プロセッサ１１０は、特徴ベクトルを統合して単一の長さを有するベクトルとなるようにプーリング（pooling）を行うことができる。例えば、プロセッサ１１０は、特徴ベクトルの平均値を用いるプーリングを行うこともでき、特徴ベクトルの各次元での最大値を用いるプーリングを行うこともでき、BoW（Bag-of-Words）やフィッシャーベクトル（Fisher Vector）などのディクショナリ（dictionary）ベースのプーリングを行うこともでき、人工ニューラルネットワーク

10

20

30

40

50

を用いたアテンション (attention) ベースのプーリングを行うこともできる。そのようなプーリングにより、単一の被検者 90 の病理スライド画像に対応する単一のベクトルを定義することができる。

【0146】

その後、プロセッサ 110 は、定義されたベクトルを用いて特定の免疫抗癌剤に対する反応性又は特定の治療に対する反応性を予測する第 3 機械学習モデル 930 を学習することができる。

【0147】

図 8 及び図 9 を参照して上述したように、プロセッサ 110 は、第 3 機械学習モデル 930 の学習及び第 3 機械学習モデル 930 による被検者 90 の治療反応の予測を行うことにより、病理スライド画像の形態学的特性のみを用いて治療に対する反応性を予測することに比べて、予測の正確度を向上させることができる。

10

【0148】

図 6 及び図 7 を参照して上述したように、プロセッサ 110 は、空間トランスクリプトミクス情報 511 を用いて第 1 機械学習モデルを学習することができる。一方、プロセッサ 110 は、生物学的要素に関する情報 512 を用いて第 1 機械学習モデルを学習することもできる。以下、図 10 及び図 11 を参照して、プロセッサ 110 が生物学的要素に関する情報 512 を用いて第 1 機械学習モデルを学習する例を説明する。

【0149】

図 10 は一実施形態によるプロセッサが第 1 機械学習モデルを学習する一例を説明するための図である。

20

【0150】

図 10 を参照すると、対象体 1010 及び対象体を表す病理スライド画像 1031、1041 が示されている。ここで、病理スライド画像 1031 の第 1 染色方式 1021 と病理スライド画像 1041 の第 2 染色方式 1022 とは異なる方式であると仮定する。例えば、第 1 染色方式 1021 は、特定の生物学的要素を選択的に染色する染色方式だけでなく、対象体に含まれる全ての細胞の核、細胞質及び細胞外基質の形態を容易に確認できる染色方式（例えば、HE 染色）を含むことができる。

【0151】

プロセッサ 110 は、第 1 機械学習モデル 1050 の学習のための学習データを生成することができる。ここで、学習データは、病理スライド画像 1031 に含まれるパッチ 1032 及び病理スライド画像 1041 に含まれるパッチ 1042 を含むことができる。ここで、パッチ 1032 とパッチ 1042 とは、対象体 1010 の同じ位置を示すものであってもよい。言い換えれば、パッチ 1042 は、パッチ 1032 に対応する位置を示すものであってもよい。

30

【0152】

図 10 において、第 1 染色方式 1021 は、生物学的要素 A を選択的に染色できる方式であり、第 2 染色方式 1022 は、生物学的要素 B を選択的に染色できる方式であると仮定する。様々な生物学的要素を選択的に染色する方法は、図 5 を参照して上述した通りである。また、図 10 には 2 種類の染色方式 1021、1022 による病理スライド画像 1031、1041 が示されているが、それに限定されるものではない。

40

【0153】

プロセッサ 110 は、画像 1031 上での対象体 1010 と画像 1041 上での対象体 1010 とが完璧に重なるように画像処理を行う。例えば、プロセッサ 110 は、画像 1031 と画像 1041 に対して幾何学的変形（例えば、拡大、縮小、回転など）を施すことにより、画像 1031 上での対象体 1010 と画像 1041 上での対象体 1010 とを正確に整列 (align) することができる。また、プロセッサ 110 は、画像 1031、1041 のそれぞれの対応する位置でパッチ 1032、1042 を抽出する。そのような方式で、プロセッサ 110 は、画像 1031 から抽出されたパッチ及び画像 1041 から抽出されたパッチで構成された複数の対を生成することができる。

50

## 【0154】

その後、プロセッサ110は、パッチ1032、1042を用いて第1機械学習モデル1050を学習する。例えば、プロセッサ110は、パッチ1032を入力データとして活用し、パッチ1042を出力データとして活用して第1機械学習モデル1050を学習することができる。その場合、パッチ1042は、グラウンドトゥース(ground truth)データとして活用することができる。

## 【0155】

図11は一実施形態によるプロセッサが第1機械学習モデルを学習する他の例を説明するための図である。

## 【0156】

図11を参照すると、対象体1110及び対象体を表す病理スライド画像1131、1141が示されている。ここで、染色方式1121、1122、病理スライド画像1131、1141、及びパッチ1132、1142についての具体的な説明は図10を参照して上述した通りである。

## 【0157】

プロセッサ110は、第1機械学習モデル1160の学習のための学習データを生成することができる。ここで、学習データは、パッチ1132及びパッチ1142に画像処理1150が行われたパッチ1143を含むことができる。

## 【0158】

プロセッサ110は、パッチ1142に対して1つ以上の画像処理を行ってパッチ1143を生成することができる。

## 【0159】

例えば、プロセッサ110は、パッチ1142において、特定の濃度以上に濃く染色された部分のみを残す画像フィルタリングを行うか、又は特定の色が発現した部分のみを残して残りは除去する画像フィルタリングを行うことができる。ただし、プロセッサ110が行う画像処理技法は、上述した技法に限定されるものではない。

## 【0160】

他の例として、プロセッサ110は、パッチ1142にさらに複雑な画像処理技法や別の機械学習モデルを適用して意味情報(semantic information)を抽出し、抽出された情報をパッチ1143に対応する学習データとして活用することができる。例えば、抽出された情報は、特定の細胞(例えば、癌細胞、免疫細胞など)の位置を点で表示した情報、染色の発現の程度及び／又は染色が発現した形態によって細胞の種類やクラスを判別して表示した情報などであってもよい。

## 【0161】

ここで、画像処理技法の場合、画像1141に含まれるピクセル別に染色の発現量を数値化し、ピクセルの位置情報を活用するアルゴリズムであってもよい。その場合、抽出された情報は、特定の細胞の種類及び位置に関する情報を含むことができる。

## 【0162】

一方、別の機械学習モデルは、画像1141が染色された方式1122がターゲットにする生物学的要素の位置及び種類を認識させるモデルであってもよい。例えば、別の機械学習モデルは、第2染色方式1122で染色されたパッチが入力されると、第2染色方式1122が発現させる生物学的要素であるBを検出するように学習されてもよい。ここで、第2染色方式1122が癌細胞に発現する染色であれば、別の機械学習モデルは、第2染色方式1122で染色されたパッチを受信して癌細胞を検出するように学習されてもよい。検出の結果は、各癌細胞の位置を示す点であってもよく、癌細胞をピクセルレベルで分割(segmentation)した結果であってもよい。

## 【0163】

図11には示していないが、プロセッサ110は、パッチ1132及びユーザ入力に基づいて生成された少なくとも1つのアノテーションを用いて第1機械学習モデル1160を学習することもできる。ここで、アノテーションは、画像1141に基づいて生成され

10

20

30

40

50

るものであってもよい。例えば、アノテーションを活用した第1機械学習モデルの学習は、図10及び図11を参照して上述した学習データをグラウンドトゥース (ground truth) データとして活用した学習の性能が十分でない場合に付加的に行われてもよいが、それに限定されるものではない。

【0164】

例えば、ユーザ30は画像1141を参照してアノテーションを行うことができ、アノテーションはパッチ1142内の位置情報を含むことができる。一方、アノテーションを行うユーザの数は限定されない。

【0165】

一方、プロセッサ110は、学習された第1機械学習モデル1160に含まれる少なくとも1つのレイヤを追加、除去、又は除去してから追加することにより、別の機械学習モデルを生成することもできる。例えば、プロセッサ110は、学習された第1機械学習モデル1160において、画像を描く役割を果たすレイヤを除去し、最終目的の作業を行うレイヤを新たに追加することにより、別の機械学習モデルを生成することができる。ここで、最終目的の作業とは、画像1131、1141から識別できる生物学的要素以外に、別に識別する必要のある生物学的要素をさらに認識する作業を意味することができる。あるいは、最終目的の作業とは、バイオマーカーの発現の程度又は治療反応性の予測などの医学情報を導出できる作業を意味することもできる。

【0166】

図10及び図11を参照して上述したように、同じ組織を異なる種類の物質で染色した病理スライド画像が機械学習モデルの学習に活用されることにより、人間のアノテーションによる不正確の問題とコスト増加の問題を解消することができ、学習データを大量に確保することができる。

【0167】

図12は一実施形態によるプロセッサの動作が実現された一例を説明するための図である。

【0168】

図12を参照して後述する例は、図10及び図11を参照して上述したプロセッサ110の動作であってもよい。例えば、図12に示す例によれば、プロセッサ110は、第1機械学習モデル1050、1160を学習することができる。

【0169】

図12を参照すると、異なる方式で染色された病理スライド画像を選択する画面1210が示されている。ただし、画面1210の構成は一例に過ぎず、様々な方式で変更することができる。

【0170】

画面1210には、ターゲットスライド画像のリスト1220及び参照スライド画像のリスト1230が表示されてもよい。例えば、ターゲットスライド画像は、第1染色方式1021、1121で染色された画像であってもよく、参照スライド画像は、第2染色方式1022、1122で染色された画像であってもよい。

【0171】

ユーザ30により画像1221及び画像1231が選択され、実行ボタン1240が選択されることにより、プロセッサ110は、図10及び図11を参照して上述した動作を行うことができる。例えば、プロセッサ110は、画像1231に基づいて画像1221に表された生物学的要素（例えば、細胞、タンパク質及び／又は組織）の位置及び／又は種類を予測するように、第1機械学習モデル1050、1160を学習することができる。

【0172】

上述したプロセッサ110の動作により、画像1221に表された生物学的要素の位置及び／又は種類が予測された画面1250を出力することができる。ただし、図12に示す画面1250の構成は一例に過ぎず、様々な方式で変更することができる。

## 【0173】

例えば、画面1250には、画像1221の中で現在の画面1250に出力された部分が表示されたミニマップ1251が出力されてもよい。また、画面1250には、現在の画面1250に表示された部分の中でユーザ30が注目する部分を示すウィンドウ1252が設定されてもよい。ここで、ウィンドウ1252の位置及び大きさは、予め設定されてもよく、ユーザ30により調整されてもよい。

## 【0174】

一方、図4及び図11を参照して上述したアノテーションの実行例を図13a及び図13bを参照して説明する。

## 【0175】

図13a及び図13bは一実施形態によるユーザ入力に基づいてアノテーションが生成される例を説明するための図である。

## 【0176】

機械学習モデルがターゲット画像から生物学的要素（例えば、組織、細胞、構造など）を認識する性能が十分でないと判断された場合、ユーザ30が直接アノテーションを修正することができる。

## 【0177】

図13aを参照すると、仮に病理スライド画像1310の領域1311に表された細胞1321、1322、1323の種類及び／又は位置が誤予測されていると仮定すると、ユーザ30は、細胞1321、1322、1323のラベリングを直接修正することができる。

## 【0178】

図13bを参照すると、ユーザ30は、病理スライド画像1330の領域1331に表された複数の細胞を含むグリッド1340を選択することができ、グリッド1340に含まれる細胞又は組織に対するラベリングを一括して修正することもできる。

## 【0179】

上述したように、専門家のアノテーション作業に依存する従来の機械学習モデルの学習とは異なり、プロセッサ110は、アノテーション作業が行われなくても（又は、少量のアノテーション結果によっても）機械学習モデルの性能を向上させることができる。それにより、機械学習モデルによる病理スライド画像の分析結果は正確度が向上する。また、プロセッサ110は病理スライド画像の分析結果を用いて被検者の治療反応を予測することができるので、治療反応の予測結果の正確性も担保される。

## 【0180】

一方、上述した方法は、コンピュータで実行可能なプログラムで作成することができ、コンピュータで読み取り可能な記録媒体を用いて前記プログラムを動作させる汎用デジタルコンピュータで実現することができる。また、上述した方法で用いられたデータの構造は、コンピュータで読み取り可能な記録媒体に様々な手段を介して記録することができる。前記コンピュータで読み取り可能な記録媒体は、磁気記録媒体（例えば、ROM、RAM、USB、フロッピーディスク、ハードディスクなど）、光学読取媒体（例えば、CD-ROM、DVDなど）などの保存媒体を含む。

## 【0181】

本実施形態に関連する技術分野における通常の知識を有する者であれば、上記記載の本質的な特性から逸脱しない範囲で変形した形態で実現できることが理解できるであろう。よって、開示された方法は、限定的な観点ではなく、説明的な観点から考慮されるべきであり、権利範囲は、上記説明ではなく、特許請求の範囲に示されており、それと同等の範囲内にあるすべての相違点を含むものと解釈されるべきである。

10

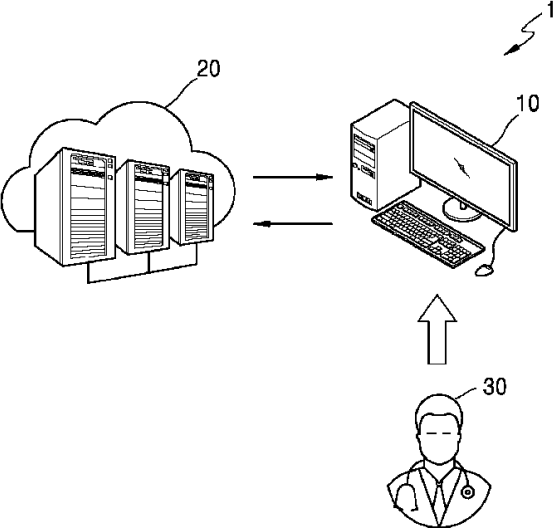
20

30

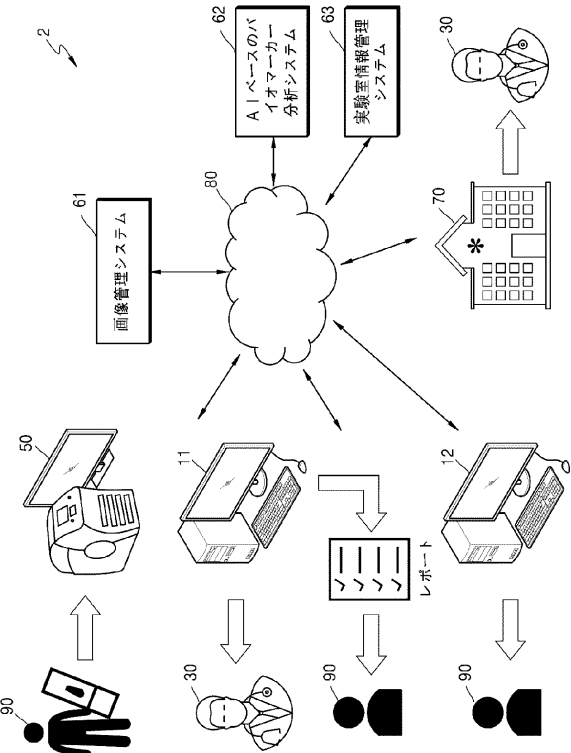
40

50

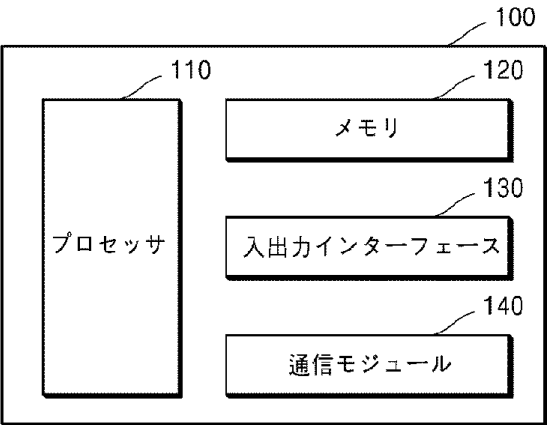
【図面】  
【図 1】  
[図 1]



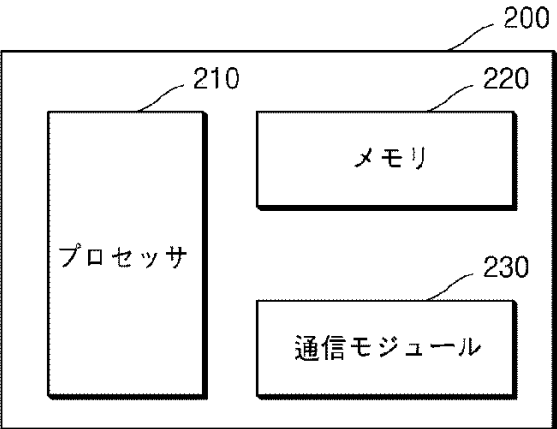
【図 2】



【図 3 a】



【図 3 b】



10

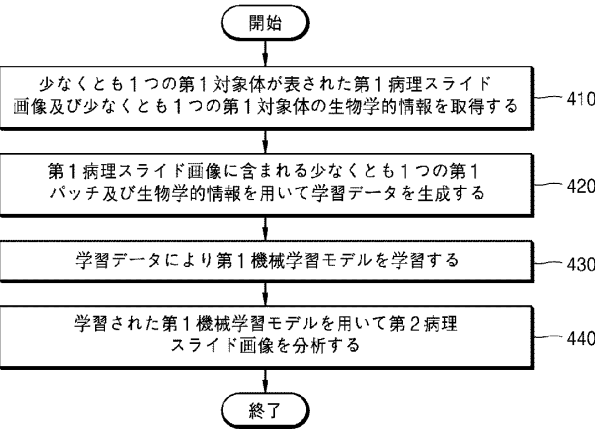
20

30

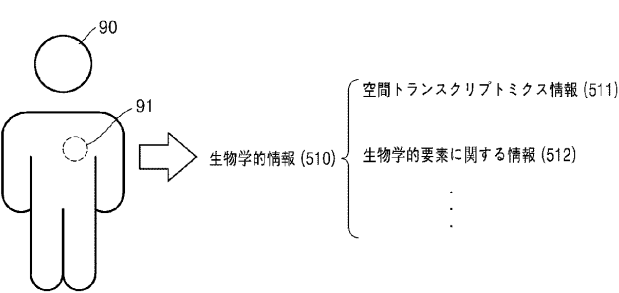
40

50

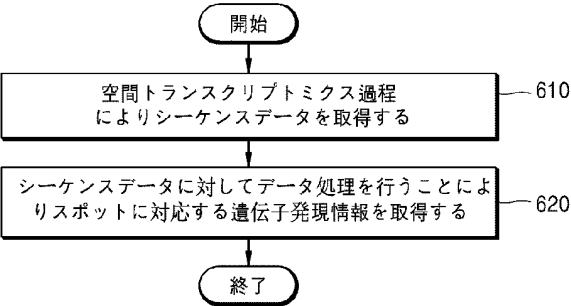
【図 4】



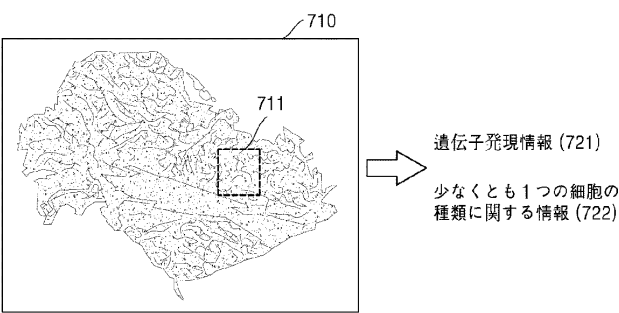
【図 5】



【図 6】



【図 7】



10

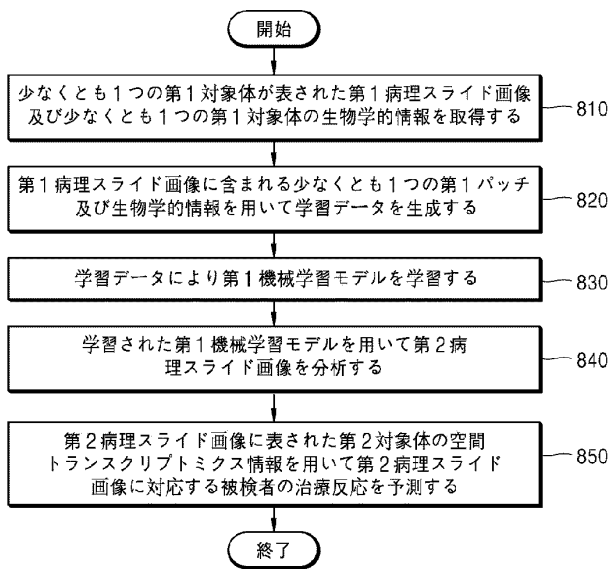
20

30

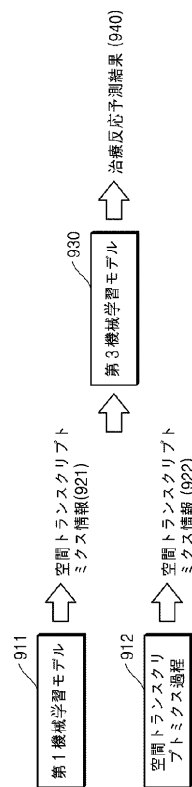
40

50

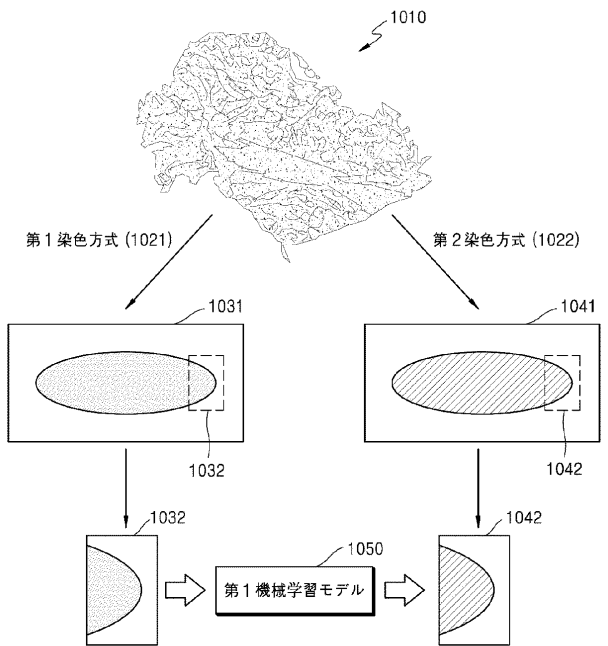
【図 8】



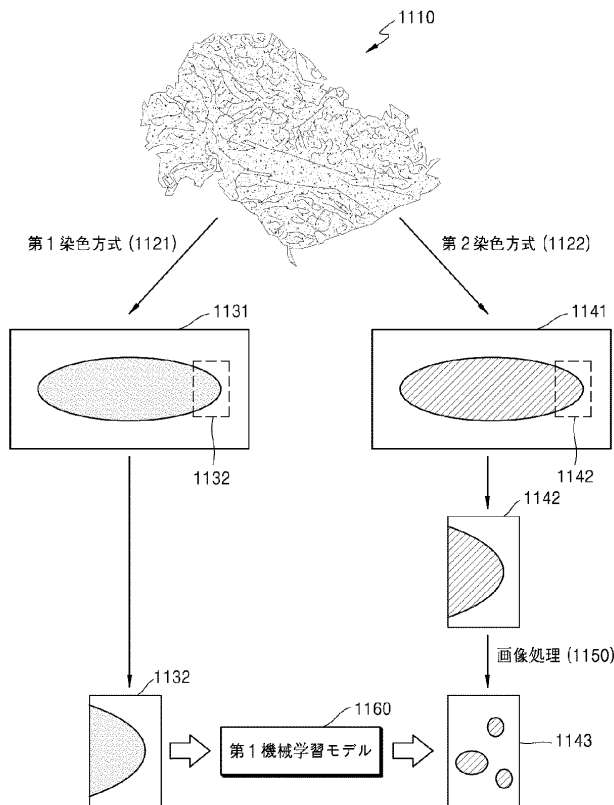
【図 9】



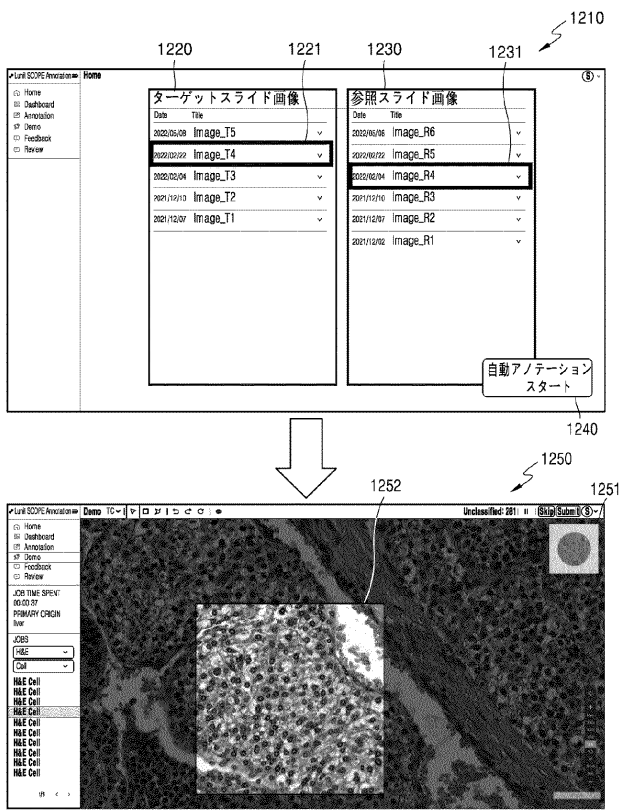
【図 10】



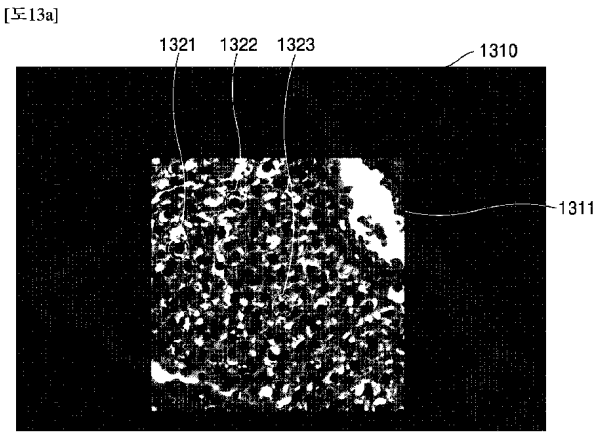
【図 11】



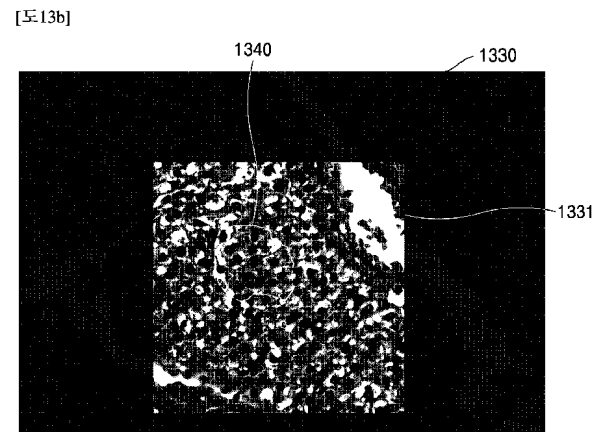
【図 1 2】



【図 1 3 a】



【図 1 3 b】



10

20

30

40

50

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2023/002241

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                           |                                                                          |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|
| <b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b><br><b>G16B 40/30(2019.01)i; G06N 20/00(2019.01)i; G06N 3/08(2006.01)i; G01N 1/30(2006.01)i; G01N 21/78(2006.01)i; G01N 33/531(2006.01)i; G01N 33/574(2006.01)i</b><br>According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                           |                                                                          |
| <b>B. FIELDS SEARCHED</b><br>Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)<br>G16B 40/30(2019.01); G06K 9/00(2006.01); G06N 20/00(2019.01); G06N 3/00(2006.01); G16B 20/00(2019.01); G16B 40/20(2019.01)<br>Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched<br>Korean utility models and applications for utility models: IPC as above<br>Japanese utility models and applications for utility models: IPC as above<br>Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)<br>eKOMPASS (KIPO internal) & keywords: 병리학(pathology), 슬라이드 이미지(slide image), 어노테이션(annotation), 생물학적 정보(biological information), 패치(patch), 머신러닝(machine learning)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                           |                                                                          |
| <b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                           |                                                                          |
| Category*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                        | Relevant to claim No.                                                    |
| X                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | KR 10-2155381 B1 (DOAI INC.) 11 September 2020 (2020-09-11)<br>See paragraphs [0047]-[0198].              | 1,2,9-12,14,15                                                           |
| Y                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                           | 3-8,13                                                                   |
| Y                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | KR 10-2021-0139195 A (LUNIT INC.) 22 November 2021 (2021-11-22)<br>See paragraphs [0043]-[0110].          | 3-8,13                                                                   |
| A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | KR 10-2246319 B1 (DEEP BIO) 03 May 2021 (2021-05-03)<br>See paragraphs [0030]-[0082].                     | 1-15                                                                     |
| A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | KR 10-2170297 B1 (LUNIT INC.) 26 October 2020 (2020-10-26)<br>See paragraphs [0033]-[0064].               | 1-15                                                                     |
| A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | WO 2021-236544 A1 (GENENTECH, INC. et al.) 25 November 2021 (2021-11-25)<br>See paragraphs [0027]-[0181]. | 1-15                                                                     |
| <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:<br>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance<br>"D" document cited by the applicant in the international application<br>"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date<br>"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)<br>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means<br>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed<br>"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<br>"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<br>"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<br>"&" document member of the same patent family |                                                                                                           |                                                                          |
| Date of the actual completion of the international search<br><b>15 May 2023</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                           | Date of mailing of the international search report<br><b>15 May 2023</b> |
| Name and mailing address of the ISA/KR<br><b>Korean Intellectual Property Office<br/>Government Complex-Daejeon Building 4, 189 Cheongsaro, Seo-gu, Daejeon 35208</b><br>Facsimile No. +82-42-481-8578                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                           | Authorized officer<br><br>Telephone No.                                  |

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2022)

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

International application No.

**PCT/KR2023/002241**

| Patent document<br>cited in search report |                 |    | Publication date<br>(day/month/year) | Patent family member(s) |                 |    | Publication date<br>(day/month/year) |
|-------------------------------------------|-----------------|----|--------------------------------------|-------------------------|-----------------|----|--------------------------------------|
| KR                                        | 10-2155381      | B1 | 11 September 2020                    | KR                      | 10-2021-0033902 | A  | 29 March 2021                        |
|                                           |                 |    |                                      | US                      | 2021-0090248    | A1 | 25 March 2021                        |
|                                           |                 |    |                                      | WO                      | 2021-054518     | A1 | 25 March 2021                        |
| KR                                        | 10-2021-0139195 | A  | 22 November 2021                     | EP                      | 4152343         | A1 | 22 March 2023                        |
|                                           |                 |    |                                      | US                      | 2022-0037024    | A1 | 03 February 2022                     |
|                                           |                 |    |                                      | WO                      | 2021-230687     | A1 | 18 November 2021                     |
| KR                                        | 10-2246319      | B1 | 03 May 2021                          | WO                      | 2022-149894     | A1 | 14 July 2022                         |
| KR                                        | 10-2170297      | B1 | 26 October 2020                      | US                      | 2021-0183524    | A1 | 17 June 2021                         |
|                                           |                 |    |                                      | WO                      | 2021-125744     | A1 | 24 June 2021                         |
| WO                                        | 2021-236544     | A1 | 25 November 2021                     | CN                      | 115668284       | A  | 31 January 2023                      |
|                                           |                 |    |                                      | CN                      | 115668304       | A  | 31 January 2023                      |
|                                           |                 |    |                                      | EP                      | 4154163         | A1 | 29 March 2023                        |
|                                           |                 |    |                                      | EP                      | 4154164         | A1 | 29 March 2023                        |
|                                           |                 |    |                                      | KR                      | 10-2023-0011954 | A  | 25 January 2023                      |
|                                           |                 |    |                                      | KR                      | 10-2023-0012524 | A  | 26 January 2023                      |
|                                           |                 |    |                                      | WO                      | 2021-236547     | A1 | 25 November 2021                     |

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 2022)

국제조사보고서

국제출원번호

PCT/KR2023/002241

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                      |                                        |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|
| <b>A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC))</b><br>G16B 40/30(2019.01)i; G06N 20/00(2019.01)i; G06N 3/08(2006.01)i; G01N 1/30(2006.01)i; G01N 21/78(2006.01)i; G01N 33/531(2006.01)i; G01N 33/574(2006.01)i                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                      |                                        |
| <b>B. 조사된 분야</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                      |                                        |
| 조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재)<br>G16B 40/30(2019.01); G06K 9/00(2006.01); G06N 20/00(2019.01); G06N 3/00(2006.01); G16B 20/00(2019.01); G16B 40/20(2019.01)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                      |                                        |
| 조사된 기술분야에 속하는 최소문헌 이외의 문헌<br>한국등록실용신안공보 및 한국공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC<br>일본등록실용신안공보 및 일본공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                      |                                        |
| 국제조사에 이용된 전산 데이터베이스(데이터베이스의 명칭 및 검색어(해당하는 경우))<br>eKOMPASS(특허청 내부 검색시스템) & 키워드: 병리학(pathology), 슬라이드 이미지(slide image), 어노테이션(annotation), 생물학적 정보(biological information), 패치(patch), 머신러닝(machine learning)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                      |                                        |
| <b>C. 관련 문헌</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                      |                                        |
| 카테고리*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재                                           | 관련 청구항                                 |
| X<br>Y                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | KR 10-2155381 B1 (두에이아이(주)) 2020.09.11<br>단락 [0047]-[0198]           | 1,2,9-12,14,15<br>3-8,13               |
| Y                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | KR 10-2021-0139195 A (주식회사 루닛) 2021.11.22<br>단락 [0043]-[0110]        | 3-8,13                                 |
| A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | KR 10-2246319 B1 (주식회사 답바이오) 2021.05.03<br>단락 [0030]-[0082]          | 1-15                                   |
| A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | KR 10-2170297 B1 (주식회사 루닛) 2020.10.26<br>단락 [0033]-[0064]            | 1-15                                   |
| A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | WO 2021-236544 A1 (GENENTECH, INC. 등) 2021.11.25<br>단락 [0027]-[0181] | 1-15                                   |
| <input type="checkbox"/> 추가 문헌이 C(계속)에 기재되어 있습니다. <input checked="" type="checkbox"/> 대응특허에 관한 별지를 참조하십시오.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                      |                                        |
| * 인용된 문헌의 특별 카테고리:<br>“A” 특별히 관련이 없는 것으로 보이는 일반적인 기술수준을 정의한 문헌<br>“D” 본 국제출원에서 출원인이 인용한 문헌<br>“E” 국제출원일보다 빠른 출원일 또는 우선일을 가지나 국제출원일 이후에 공개된 선출원 또는 특허 문헌<br>“L” 우선권 주장에 의문을 제기하는 문헌 또는 다른 인용문헌의 공개일 또는 다른 특별한 이유(이유를 명시)를 밝히기 위하여 인용된 문헌<br>“O” 구두 개시, 사용, 전시 또는 기타 수단을 언급하고 있는 문헌<br>“P” 우선일 이후에 공개되었으나 국제출원일 이전에 공개된 문헌<br>“T” 국제출원일 또는 우선일 후에 공개된 문헌으로, 출원과 상충하지 않으며 발명의 기초가 되는 원리나 이론을 이해하기 위해 인용된 문헌<br>“X” 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌 하나만으로 청구된 발명의 신규성 또는 진보성이 없는 것으로 본다.<br>“Y” 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌이 하나 이상의 다른 문헌과 조합하는 경우로 그 조합이 당업자에게 자명한 경우 청구된 발명은 진보성이 없는 것으로 본다.<br>“&” 동일한 대응특허문헌에 속하는 문헌 |                                                                      |                                        |
| 국제조사의 실제 완료일<br>2023년05월15일(15.05.2023)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                      | 국제조사보고서 발송일<br>2023년05월15일(15.05.2023) |
| ISA/KR의 명칭 및 우편주소<br>대한민국 특허청<br>(35208) 대전광역시 서구 청사로 189, 4동 (둔산동, 정부대전청사)<br>팩스 번호 +82-42-481-8578                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                      | 심사관<br>허주형<br>전화번호 +82-42-481-5373     |

서식 PCT/ISA/210 (두 번째 용지) (2022년 7월)

10

20

30

40

50

국제조사보고서  
대응특허에 관한 정보

국제출원번호

PCT/KR2023/002241

| 국제조사보고서에서<br>인용된 특허문헌 | 공개일        | 대응특허문헌               | 공개일        |
|-----------------------|------------|----------------------|------------|
| KR 10-2155381 B1      | 2020/09/11 | KR 10-2021-0033902 A | 2021/03/29 |
|                       |            | US 2021-0090248 A1   | 2021/03/25 |
|                       |            | WO 2021-054518 A1    | 2021/03/25 |
| KR 10-2021-0139195 A  | 2021/11/22 | EP 4152343 A1        | 2023/03/22 |
|                       |            | US 2022-0037024 A1   | 2022/02/03 |
|                       |            | WO 2021-230687 A1    | 2021/11/18 |
| KR 10-2246319 B1      | 2021/05/03 | WO 2022-149894 A1    | 2022/07/14 |
| KR 10-2170297 B1      | 2020/10/26 | US 2021-0183524 A1   | 2021/06/17 |
|                       |            | WO 2021-125744 A1    | 2021/06/24 |
| WO 2021-236544 A1     | 2021/11/25 | CN 115668284 A       | 2023/01/31 |
|                       |            | CN 115668304 A       | 2023/01/31 |
|                       |            | EP 4154163 A1        | 2023/03/29 |
|                       |            | EP 4154164 A1        | 2023/03/29 |
|                       |            | KR 10-2023-0011954 A | 2023/01/25 |
|                       |            | KR 10-2023-0012524 A | 2023/01/26 |
|                       |            | WO 2021-236547 A1    | 2021/11/25 |

서식 PCT/ISA/210 (대응특허 추가용지) (2022년 7월)

10

20

30

40

50

## フロントページの続き

## (51)国際特許分類

**G 0 1 N 33/48 (2006.01)**  
**G 0 1 N 33/483 (2006.01)**

## F I

**G 0 6 T 7/00 6 3 0**  
**G 0 1 N 33/48 M**  
**G 0 1 N 33/483 C**

## テーマコード (参考)

,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,D  
 E,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,S  
 M,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),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,KW,KZ,LA,L  
 C,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT  
 ,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,V  
 N,WS,ZA,ZM,ZW

## (72)発明者

ユ, ドングン

大韓民国 0 6 2 4 1 ソウル、カンナムグ、カンナムデロ 3 7 4、5 フロア

## (72)発明者

ソン, サンフン

大韓民国 0 6 2 4 1 ソウル、カンナムグ、カンナムデロ 3 7 4、5 フロア

## (72)発明者

オク, チャンヨン

大韓民国 0 6 2 4 1 ソウル、カンナムグ、カンナムデロ 3 7 4、5 フロア

## (72)発明者

チョン, ウォンギョン

大韓民国 0 6 2 4 1 ソウル、カンナムグ、カンナムデロ 3 7 4、5 フロア

## (72)発明者

チョ, スイク

大韓民国 0 6 2 4 1 ソウル、カンナムグ、カンナムデロ 3 7 4、5 フロア

## (72)発明者

ペン, ギョンヒョン

大韓民国 0 6 2 4 1 ソウル、カンナムグ、カンナムデロ 3 7 4、5 フロア

## F ターム (参考)

2G045 AA24 BB24 CB01 DA12 DA36 JA01 JA03  
 5L096 AA02 AA06 BA06 BA18 CA02 DA02 HA09 HA11 KA04  
 5L099 AA26