

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6960935号  
(P6960935)

(45) 発行日 令和3年11月5日 (2021. 11. 5)

(24) 登録日 令和3年10月14日 (2021. 10. 14)

|                             |               |
|-----------------------------|---------------|
| (51) Int. Cl.               | F I           |
| <b>G06T 7/174 (2017.01)</b> | G06T 7/174    |
| <b>G06T 7/00 (2017.01)</b>  | G06T 7/00 630 |
| <b>G01N 33/48 (2006.01)</b> | G01N 33/48 M  |
|                             | G01N 33/48 P  |

請求項の数 18 (全 17 頁)

|                    |                               |           |                      |
|--------------------|-------------------------------|-----------|----------------------|
| (21) 出願番号          | 特願2018-545836 (P2018-545836)  | (73) 特許権者 | 507179346            |
| (86) (22) 出願日      | 平成29年3月1日 (2017. 3. 1)        |           | ベンタナ メディカル システムズ, イ  |
| (65) 公表番号          | 特表2019-513255 (P2019-513255A) |           | ンコーポレイテッド            |
| (43) 公表日           | 令和1年5月23日 (2019. 5. 23)       |           | アメリカ合衆国アリゾナ州85755, ト |
| (86) 国際出願番号        | PCT/US2017/020245             |           | ゥーソン, イースト・イノベーション・  |
| (87) 国際公開番号        | W02017/151799                 |           | パーク・ドライブ 1910        |
| (87) 国際公開日         | 平成29年9月8日 (2017. 9. 8)        | (74) 代理人  | 100140109            |
| 審査請求日              | 令和2年3月2日 (2020. 3. 2)         |           | 弁理士 小野 新次郎           |
| (31) 優先権主張番号       | 62/302, 062                   | (74) 代理人  | 100118902            |
| (32) 優先日           | 平成28年3月1日 (2016. 3. 1)        |           | 弁理士 山本 修             |
| (33) 優先権主張国・地域又は機関 | 米国 (US)                       | (74) 代理人  | 100106208            |
| (31) 優先権主張番号       | 62/464, 972                   |           | 弁理士 宮前 徹             |
| (32) 優先日           | 平成29年2月28日 (2017. 2. 28)      | (74) 代理人  | 100120112            |
| (33) 優先権主張国・地域又は機関 | 米国 (US)                       |           | 弁理士 中西 基晴            |

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 コントロールスライドを使用する改善された画像解析アルゴリズム

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

生物試料画像を解析するための画像解析システムであって、  
 免疫組織化学 (IHC) 画像及びコントロール画像を獲得し、  
 前記 IHC 画像と前記コントロール画像を整列させるために位置合わせ動作を実行し

る、  
 前記位置合わせ動作に基づいて前記 IHC 画像及び前記コントロール画像が整列させられることの結果として、前記 IHC 画像の画像オブジェクトと前記コントロール画像の対応する画像オブジェクトとの間の距離を特定し、

特定された前記距離の所定の閾値との比較に基づいて、前記コントロール画像及び前記 IHC 画像が構造的に類似していることを決定する

ように構成された、画像位置合わせエンジンと、  
 前記画像位置合わせエンジンから、前記 IHC 画像及び前記コントロール画像が構造的に類似しているという指示を受け取り、

前記コントロール画像が、染色された細胞として誤って識別され得る 1 つ又は複数のアーチファクトを含むことを決定し、

前記画像位置合わせエンジンから受け取られた前記指示及び前記コントロール画像が前記 1 つ又は複数のアーチファクトを含むという決定にตอบสนองして、前記 1 つ又は複数のアーチファクトを含む前記コントロール画像の領域を前記 IHC 画像の対応する領域にマッピングすることによって、前記 IHC 画像内における 1 つ又は複数のアーチファクト領域

10

20

を識別する

ように構成された、アーチファクト検出エンジンと、

前記 I H C 画像内の前記 1 つ又は複数のアーチファクト領域を除く前記 I H C 画像の複数の領域の画像解析を実行するように構成された画像解析エンジンと  
を備える、画像解析システム。

【請求項 2】

前記 I H C 画像及び前記コントロール画像が、同じ生物試料ブロックの組織切片に対応する、請求項 1 に記載の画像解析システム。

【請求項 3】

前記画像解析が、全スライドスコアリングアルゴリズムを含む、請求項 1 に記載の画像解析システム。

10

【請求項 4】

前記 I H C 画像が、第 1 の色の染色剤を用いて染色された組織スライドに対応し、前記 1 つ又は複数のアーチファクトが、第 2 の色を有する、請求項 1 に記載の画像解析システム。

【請求項 5】

コントロール画像が、陰性コントロールスライド又は陽性コントロールスライドの一方に対応し、前記 1 つ又は複数のアーチファクトが、色素を含む、請求項 1 に記載の画像解析システム。

【請求項 6】

20

前記位置合わせ動作が、アフィン変換を使用して、前記 I H C 画像又は前記コントロール画像を変換することを含む、請求項 1 に記載の画像解析システム。

【請求項 7】

前記コントロール画像が、対比染色を用いて染色された陰性コントロールスライドの画像であり、前記コントロール画像が 1 つ又は複数のアーチファクトを含むかどうかを決定することが、前記コントロール画像内のいずれかのピクセルが前記対比染色と関連付けられた色範囲の外にあるかどうかを決定することを含む、請求項 1 に記載の画像解析システム。

【請求項 8】

前記色範囲は、事前定義されるか、又は前記コントロール画像に基づいて動的に計算される、請求項 7 に記載の画像解析システム。

30

【請求項 9】

前記画像解析エンジンが、前記 1 つ又は複数のアーチファクト領域をディスプレイ上において強調するようにさらに構成される、請求項 1 に記載の画像解析システム。

【請求項 10】

前記画像解析エンジンが、前記 1 つ又は複数のアーチファクト領域をユーザ入力に基づいて変更するようにさらに構成される、請求項 9 に記載の画像解析システム。

【請求項 11】

アーチファクト領域を検出し、画像解析から排除する方法であって、

免疫組織化学 (I H C) 画像及びコントロール画像を獲得するステップと、

40

前記 I H C 画像と前記コントロール画像を整列させるために位置合わせ動作を実行するステップと、

前記位置合わせ動作に基づいて前記 I H C 画像及び前記コントロール画像が整列させられることの結果として、前記 I H C 画像の画像オブジェクトと前記コントロール画像の対応する画像オブジェクトとの間の距離を特定するステップと、

特定された前記距離の所定の閾値との比較に基づいて、前記コントロール画像及び前記 I H C 画像が構造的に類似していることを決定するステップと、

前記コントロール画像が、染色された細胞として誤って識別され得る 1 つ又は複数のアーチファクトを含むことを決定するステップと、

前記コントロール画像及び前記 I H C 画像が構造的に類似していること及び前記コント

50

ロール画像が前記1つ又は複数のアーチファクトを含むことを決定することに応答して、前記1つ又は複数のアーチファクトを前記コントロール画像から前記IHC画像にマッピングすることによって、前記IHC画像内における1つ又は複数のアーチファクト領域を識別するステップと、

前記IHC画像の画像解析を実行するステップであって、前記1つ又は複数のアーチファクト領域が画像解析から排除される、ステップと

を含む、方法。

【請求項12】

前記位置合わせ動作を実行する前記ステップが、アフィン変換を使用して、前記IHC画像又は前記コントロール画像を変換するステップを含む、請求項11に記載の方法。

10

【請求項13】

前記画像解析が、全スライドスコアリングアルゴリズムを含む、請求項11に記載の方法。

【請求項14】

前記コントロール画像が、対比染色を用いて染色された陰性コントロールスライドの画像であり、前記コントロール画像が1つ又は複数のアーチファクトを含むかどうかを決定するステップが、前記コントロール画像内のいずれかのピクセルが前記対比染色と関連付けられた色範囲の外にあるかどうかを決定するステップを含む、請求項11に記載の方法。

【請求項15】

20

画像解析システムのプロセッサによって実行されたときに、前記画像解析システムに、免疫組織化学(IHC)スライドのIHC画像の視野(FOV)を獲得することと、前記IHCスライドと関連付けられたコントロールスライドのコントロール画像を獲得することと、

前記IHC画像と前記コントロール画像を整列させるために位置合わせ動作を実行することと、

前記位置合わせ動作に基づいて前記IHC画像及び前記コントロール画像が整列させられることの結果として、前記IHC画像の画像オブジェクトと前記コントロール画像の対応する画像オブジェクトとの間の距離を特定することと、

特定された前記距離の所定の閾値との比較に基づいて、前記コントロール画像及び前記IHC画像が構造的に類似していることを決定することと、

30

前記IHC画像及び前記コントロール画像が構造的に類似していると決定することに応答して、コントロールFOVを獲得するために、前記FOVを前記IHC画像から前記コントロール画像にマッピングすることと、

前記コントロールFOV内において、染色された細胞として誤って識別され得るアーチファクトを検出することと、

前記コントロールFOV内における検出された前記アーチファクトに基づいて、前記IHC画像のFOV内のアーチファクトの存在を識別することと

を行わせる命令を記憶した、非一時的コンピュータ可読媒体。

【請求項16】

40

前記IHCスライド及び前記コントロールスライドが、同じ組織ブロックに属する組織切片を含む、請求項15に記載の非一時的コンピュータ可読媒体。

【請求項17】

前記位置合わせ動作が、アフィン変換を使用して、前記IHC画像又は前記コントロール画像を変換することを含む、請求項15に記載の非一時的コンピュータ可読媒体。

【請求項18】

前記コントロール画像が、対比染色を用いて染色された陰性コントロールスライドの画像であり、前記コントロールFOV内において前記アーチファクトを検出することが、前記コントロールFOV内のいずれかのピクセルが前記対比染色と関連付けられた色範囲の外にあるかどうかを決定することを含む、請求項15に記載の非一時的コンピュータ可読

50

媒体。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本特許出願は、2016年3月1日に出願された米国仮特許出願第62/302062号、及び2017年2月28日に出願された米国仮特許出願第62/464972号に基づいており、それらに対する優先権を主張する。上記の特許出願の各々は、その全体が説明されているかのように、参照によって本明細書に組み込まれる。

【0002】

本開示は、一般に、医用画像の分野に関する。本開示において説明されるいくつかの例は、自動的にアーチファクトを検出し、生物試料の画像の画像解析から排除する方法に関する。

【背景技術】

【0003】

組織切片、細胞診画像 (cytology image)、組織マイクロアレイ (TMA) 画像、細胞株、及び血液スミア (blood smear) などの、生物試料の解析において、生物試料は、特定のタイプの組織、細胞、及び細胞小器官など、試料内の様々なタイプの構造を強調するために、1つ又は複数の異なる染色剤又は染料を用いてときには染色される。これは、病理学者及び他の医療専門家が、試料の形態をより良く評価し、患者に対してより正確な診断、経過予想、及び治療計画を行うことを可能にすることができる。

【0004】

試料を染色する他の方法は、ヘマトキシリン及びエロシン (H&E) 染色 (hematoxylin and eosin staining) であり、この染色法においては、濃青色又は紫色のヘマトキシリンは、DNA及びRNAなどの、好塩基性物質に結び付き、赤色又はピンクのエロシンは、正荷電アミノ酸側鎖 (positively charged amino acid side chain) などの、好酸性物質に結びつく。したがって、H&Eを用いて染色された、試料スライド上の細胞核は、青色又は紫色で出現する可能性が高く、一方、細胞質、好塩基球、筋肉、赤血球、コラーゲン、及びミトコンドリアなどの構造は、ピンク又は赤色の異なる色合いで出現する可能性が高い。

【0005】

原位置ハイブリダイゼーション (ISH: in situ hybridization) 染色は、標識相補的DNA (labeled complementary DNA)、RNA、又は修飾核酸鎖 (modified nucleic acids strand) (すなわち、プローブ) を使用して、組織の一部又は切片において特定のDNA又はRNA配列を見つけ出す技法である。原位置ハイブリダイゼーションは、組織切片における個々の細胞内において特定のmRNA種を同定し、生理的過程及び病因についての洞察を提供するための強力な技法であることができる。

【0006】

免疫組織化学 (IHC) 染色は、その著しい効率性と、それが生成する豊富な診断情報とのために、人気が出てきた、別の染色技法である。IHCスライド染色は、組織切片の細胞内のタンパク質を同定するために利用することができ、したがって、生物組織内のがん細胞及び免疫細胞など、異なるタイプの細胞の研究において広く使用される。例えば、IHC染色は、免疫反応研究のために、がん組織内の免疫細胞の示差的に発現するバイオマーカー (differentially expressed biomarker) の分布及び局在性を理解するために、研究及び臨床の場において使用することができる。例えば、腫瘍は、しばしば、免疫細胞の浸潤物を含み、それは、腫瘍の発育を妨げること、又は腫瘍の増殖に有利に働くことがある。このシナリオにおいては、異なるタイプの免疫細胞を標的とするために、複数の染色剤が、使用されてよく、患者の臨床結果を研究する

10

20

30

40

50

際に、各タイプの免疫細胞の個体数分布（population distribution）が、使用される。

【0007】

研究者及び臨床医は、伝統的に、H&E、IHC、ISH、蛍光ISH（FISH）、又は他の方法を用いて染色された組織スライドを、明視野又は蛍光顕微鏡の下で検査してきた。しかしながら、分析は、より複雑になってきており、特定のタイプの領域においては、特定のタイプの数百又は数千の細胞を見つけ、カウントすることをしばしば必要とするので、これらの作業を人手で（正確に）実行することは、ますます困難な作業になっている。したがって、ますます多くの研究者及び臨床医が、より速く、より正確で、より再現可能な結果を彼らが得ることを助けることができる、「デジタル病理学」ソリューションを利用し始めている。デジタル病理学システムは、組織スライドをスキャンして、組織の非常に高い解像度（例えば、ピクセル当たり0.5又は0.275ミクロン）のデジタル画像を生成することができる、スライドスキャナを含む。デジタル病理学システムは、組織画像又は他のタイプの生物試料画像を自動的に処理し、検分し、分割し、解析（例えば、スコアリング）し、さもなければ管理するための、ハードウェア及び／又はソフトウェアソリューションも含む。

10

【0008】

免疫組織化学（IHC）染色プロトコルの一部として、1つ又は複数の陰性及び／又は陽性コントロールスライドが、染色プロセスの品質を確認する目的で、しばしば準備され、染色され、スキャンされる。例えば、陰性コントロールスライドは、一次抗体が、除外されること、又は一次抗体と同じ種のアイソタイプ、組織培養基、緩衝液、又は希薄な非免疫血清などの、他の何らかの溶液を用いて置換されることを除いて、メインIHCスライド上の組織と同じ方法で準備された、隣接組織切片を含むことができる。そのようなスライドは、例えば、背景の染みのレベルを決定し、それが許容可能な限界を超えていないことを確認するために、使用することができる。

20

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0009】

改善された画像解析アルゴリズムを提供する。

【課題を解決するための手段】

30

【0010】

本明細書においては、自動的にアーチファクトを生物試料画像の解析から排除するためのシステム及び方法が、開示される。

いくつかの実施形態においては、生物試料画像を解析するための画像解析システムが、開示される。システムは、免疫組織化学（IHC）画像及びコントロール画像を獲得し、IHC画像とコントロール画像が構造的に類似しているかどうかを決定するように構成することができる、画像位置合わせエンジンを含み得る。システムは、コントロール画像が1つ又は複数のアーチファクトを含むかどうかを決定し、コントロール画像が1つ又は複数のアーチファクトを含むと決定したとき、1つ又は複数のアーチファクトをコントロール画像からIHC画像にマッピングすることによって、IHC画像内における1つ又は複数のアーチファクト領域を識別するように構成された、アーチファクト検出エンジンも含み得る。システムは、とりわけ、IHC画像の画像解析を実行するように構成された画像解析エンジンであって、IHC画像とコントロール画像が構造的に類似しているとの決定に基づいて、1つ又は複数のアーチファクト領域が画像解析から排除される、画像解析エンジンをさらに含み得る。

40

【0011】

他の実施形態においては、アーチファクト領域を検出し、画像解析から排除する方法が、開示される。方法は、とりわけ、免疫組織化学（IHC）画像及びコントロール画像を獲得するステップと、コントロール画像が1つ又は複数のアーチファクトを含むかどうかを決定するステップと、コントロール画像が1つ又は複数のアーチファクトを含むと決定

50

したとき、1つ又は複数のアーチファクトをコントロール画像からIHC画像にマッピングすることによって、IHC画像内における1つ又は複数のアーチファクト領域を識別するステップと、IHC画像の画像解析を実行するステップであって、1つ又は複数のアーチファクト領域が画像解析から排除される、ステップとを含み得る。

#### 【0012】

さらに他の実施形態においては、命令を記憶した非一時的コンピュータ可読媒体が、開示される。命令は、画像解析システムのプロセッサによって実行されたときに、画像解析システムに、例えば、IHCスライドの免疫組織化学(IHC)画像の視野(FOV)を獲得することと、IHCスライドと関連付けられたコントロールスライドのコントロール画像を獲得することと、コントロールFOVを獲得するために、FOVをIHC画像からコントロール画像にマッピングすることと、コントロールFOV内においてアーチファクトを検出することと、コントロールFOVにおいていずれかのアーチファクトが検出されたかどうかを、ユーザに通知することとを行わせ得る。

10

#### 【0013】

これら及び他の実施形態が、以下でより詳細に説明される。

以下において、本発明の実施形態が、図面を参照しながら、もっぱら例として、より詳細に説明される。

#### 【図面の簡単な説明】

#### 【0014】

【図1】いくつかの実施形態による、例示的な画像獲得システム及び例示的な画像解析システムを示す図である。

20

【図2】いくつかの実施形態による、画像位置合わせの様々な例を示す図である。

【図3】IHC及び陰性コントロール(NC)画像の領域の例を示す図である。

【図4】IHC及びNC画像の領域の他の例を示す図である。

【図5】IHC及びNC画像の領域のさらに他の例を示す図である。

【図6】いくつかの実施形態による、FOVベースのワークフローを示す図である。

【図7】いくつかの実施形態による、自動的にアーチファクト領域を検出し、全スライド画像解析などの画像解析から排除する例示的な方法を示す図である。

【図8】いくつかの実施形態による、自動的にFOVにおけるアーチファクトを検出する例示的な方法を示す図である。

30

#### 【発明を実施するための形態】

#### 【0015】

上で言及されたように、デジタル病理学ソリューションは、IHC画像の自動処理及び解析を可能にし得る。残念ながら、色、形状、及び輝度がDABなどの陽性染色に類似する、様々な組織アーチファクトが、IHC画像に出現することがある。そのようなアーチファクトは、画像解析アルゴリズムによって、染色された細胞として誤って識別されることができ、そのことは、様々なタイプの細胞の不正確なカウントなど、誤った結果をアルゴリズムに生成させることができる。

#### 【0016】

本明細書において説明される方法及びシステムは、アーチファクトを含む、IHC画像における領域を識別するために、これまで利用されなかったコントロールスライドを使用し、それらのエリアを解析から排除し、それによって、アルゴリズムの全体的な正確性を改善することに関する。そのような方法及びシステムは、アーチファクトのない視野(FOV)を見つけることによって、病理学者がアーチファクト問題を避けることができない、全スライド解析ワークフローに適用されたときに、特に便利であることができる。しかしながら、いくつかのアーチファクトは、陽性IHC染色にきわめて類似して出現することができ、それらをIHC画像だけに基づいて陽性染色から区別することは、熟練した病理学者にとってさえも、(不可能ではない場合でも)非常に時間のかかる難しい作業であることができるので、本明細書において説明される技法は、FOVベースのワークフローも改善することができる。

40

50

## 【0017】

より具体的には、本明細書において開示される方法及びシステムは、IHCスライド及び隣接するコントロールスライドの両方において出現するアーチファクトを検出し、排除するために、使用することができる。そのようなアーチファクトは、例えば、組織色素（例えば、メラニン、ヘモジデリンなど）、又は組織自体と関連付けられた他のアーチファクトを含み得る。

## 【0018】

本明細書において説明される方法及びシステムは、陽性コントロールスライド及び陰性コントロールスライドに適用することができ、本明細書においては、両方のタイプが、一括して「コントロールスライド」と呼ばれる。コントロールスライドは、一般に、単一の染色剤（例えば、陰性コントロール用の青色のヘマトキシリン、及び陽性コントロール用の茶色のDAB）を用いて染色されるので、その染色剤と関連付けられた予想される色範囲の外に色がある、コントロールスライド画像におけるいずれのピクセル又は領域も、アーチファクトである可能性が高い。

## 【0019】

図1は、本主題の開示の例示的な実施形態による、画像解析システム100のブロック図である。画像解析システム100は、デスクトップコンピュータ、ラップトップコンピュータ、タブレット、スマートフォン、サーバ、アプリケーション固有のコンピューティングデバイス、又は本明細書において説明される技法及び動作を実行することが可能な他の任意のタイプの電子デバイスなど、1つ又は複数のコンピューティングデバイスを含み得る。いくつかの実施形態においては、画像解析システム100は、単一のデバイスとして実施され得る。他の実施形態においては、画像解析システム100は、本明細書において説明される様々な機能を一緒に達成する2つ以上のデバイスの組み合わせとして実施され得る。例えば、画像解析システム100は、1つもしくは複数のローカルエリアネットワーク、及び／又はインターネットなどのワイドエリアネットワークを介して、互いに通信可能に結合された、1つ又は複数のサーバコンピュータと、1つ又は複数のクライアントコンピュータとを含み得る。

## 【0020】

図1に示されるように、画像解析システム100は、メモリ116と、プロセッサ117と、ディスプレイ118とを含み得る。メモリ116は、ランダムアクセスメモリ（RAM）、並びに電氣的消去可能プログラマブルリードオンリメモリ（EEPROM）、フラッシュメモリ、ハードドライブ、ソリッドステートドライブ、及び光ディスクなどのリードオンリメモリなど、任意のタイプの揮発性又は不揮発性メモリの任意の組み合わせを含み得る。簡潔にする目的で、メモリ116は、図1においては、単一のデバイスとして示されているが、メモリ116は、2つ以上のデバイスにわたって分散させることもできることが理解される。

## 【0021】

プロセッサ117は、中央処理ユニット（CPU）、グラフィカル処理ユニット（GPU）、専用信号又は画像プロセッサ、フィールドプログラマブルゲートアレイ（FPGA）、及びテンソル処理ユニット（TPU）など、任意のタイプの1つ又は複数のプロセッサを含み得る。簡潔にする目的で、プロセッサ117は、図1においては、単一のデバイスとして示されているが、プロセッサ117は、任意の数のデバイスにわたって分散させることもできることが理解される。

## 【0022】

ディスプレイ118は、LCD、LED、OLED、TFT、プラズマなどの任意の適切な技術を使用して、実施され得る。いくつかの実施においては、ディスプレイ118は、タッチセンシティブディスプレイ（タッチスクリーン）であってよい。

## 【0023】

図1に示されるように、画像解析システム100は、また、画像位置合わせエンジン111と、アーチファクト検出エンジン112と、画像解析エンジン113とを含み得る。

これらのモジュールは、図1においては、スタンドアロンモジュールとして示されているが、各モジュールが、代わりに、複数のサブモジュールとして実施され得ること、及びいくつかの実施形態においては、2つ以上のモジュールを組み合わせて、単一のモジュールにすることができることが当業者には明らかである。さらに、いくつかの実施形態においては、システム100は、簡潔にするために図1に示されていない、追加のエンジン及びモジュール（例えば、入力デバイス、ネットワーク接続及び通信モジュールなど）を含み得る。さらに、いくつかの実施形態においては、図1に示されるブロックのいくつかは、無効化されてよく、又は省かれてよい。以下でより詳細に説明されるように、システム100のモジュールの機能は、ハードウェア、ソフトウェア、ファームウェア、又はそれらの任意の組み合わせで、実施することができる。

10

#### 【0024】

図1に示されるように、いくつかの実施形態においては、画像解析システム100は、画像獲得システム120に通信可能に結合され得る。画像獲得システム120は、生物試料の画像を獲得し、それらの画像を、解析及びユーザへの提示のために、画像解析システム100に提供し得る。

#### 【0025】

画像獲得システム120は、H&E、IHC、ISH、FISH、又は他の任意の染色プロセスを使用して、生物試料スライドを染色するための、自動染色プラットフォーム123を含み得る。市販の染色プラットフォームは、例えば、Ventana Medical Systems, Inc. による、HE 600、BENCHMARK XT、及びBENCHMARK ULTRA製品を含む。画像獲得システム120は、また、高解像度の全スライドデジタル画像を生成するために、20×、40×、又は他の倍率で、染色されたスライドをスキャンすることができる、スライドスキャナなどの、スキャンングプラットフォーム125を含んでよい。市販のスライドスキャナは、例えば、Ventana Medical Systems, Inc. による、VENTANA iScan HT、及びiScan Coreo製品を含む。

20

#### 【0026】

スキャンングプラットフォーム125によって生成された画像は、画像解析システム100に、又は画像解析100によってアクセス可能なサーバもしくはデータベースに移送され得る。いくつかの実施形態においては、画像は、1つ又は複数のローカルエリアネットワーク及び／又はワイドエリアネットワークを介して、自動的に移送され得る。いくつかの実施形態においては、画像解析システム100は、スキャンングプラットフォーム125、及び／又は画像獲得システム120の他のモジュールと統合されてよく、又はそれらに含まれてよく、そのケースにおいては、画像は、例えば、プラットフォーム125及びシステム120の両方によってアクセス可能なメモリを通して、画像解析システムに移送され得る。いくつかの実施形態においては、画像獲得システム120は、画像解析システム100に通信可能に結合されないことがあり、そのケースにおいては、画像は、任意のタイプの不揮発性記憶媒体（例えば、フラッシュメモリ）上に記憶され、媒体から画像解析システム100に、又はそれに通信可能に結合されたサーバもしくはデータベースにダウンロードされ得る。上述の例のいずれにおいても、画像解析システム100は、生物標本の画像を獲得し得、標本は、スライドに貼り付けられ、染色プラットフォーム123によって染色され得、スライドは、スライドスキャナ又は別のタイプのスキャンングプラットフォーム125によってスキャンされ得る。しかしながら、他の実施形態においては、以下で説明される技法は、他の手段を通して獲得された生物標本の画像にも適用され得ることが理解される。

30

40

#### 【0027】

いくつかの実施形態においては、画像解析システム100は、コントロール画像（陰性コントロールスライド又は陽性コントロールスライドの画像）、及びIHC画像（コントロールスライドに隣接するIHCスライドの画像）を獲得し、画像位置合わせエンジン111に渡し得る。本明細書において使用される場合、「隣接スライド」は、同じ組織プロ

50

ックから切り取られた組織切片を含むスライドのことを指す。いくつかの実施形態においては、2つの組織切片は、そのブロックから切り取られた最も近い2つの切片とすることができる。他の実施形態においては、2つの切片は、必ずしもそのブロックからの最も近い切片でなくてよいが、互いにまだ十分に近い近傍内（例えば、 $10\text{ }\mu\text{m}$ 又は $20\text{ }\mu\text{m}$ 以内）にあり得る。

#### 【0028】

コントロール画像及びIHC画像を獲得した後、画像位置合わせエンジン111は、「位置合わせ」と呼ばれるプロセスにおいて、2つの画像を整列させ得る。いくつかの実施形態においては、エンジン111は、画像を整列させるために、以下の位置合わせ方法を使用し得る。I1がIHC画像を表し、I2がコントロール画像を表すと仮定する。 $\{x_1, i, y_1, i\}$ は、画像I1についての第iの細胞中心を表すとする。同様に、 $\{x_2, i, y_2, i\}$ は、画像I2についての第iの細胞中心を表すとする。画像I1において検出された細胞がN1個、画像I2において検出された細胞がN2個存在したと仮定する。 $D(P_1, P_2)$ は、2つの点集合P1及びP2の間において計算された距離であるとし、ここで、 $P_1 = \{x_1, i, y_1, i\}$ 、 $i = 1, \dots, i = N_1$ 、 $P_2 = \{x_2, i, y_2, i\}$ 、 $i = 1, \dots, i = N_2$ であり、それぞれ、I1及びI2に対応する。

#### 【0029】

いくつかの実施形態においては、I1とI2との間の潜在的な回転、偏移、及び他のタイプの特別な変形（例えば、せん断又は反転）を補償するために、エンジン111は、プロクラステス法（Procrustes method）又は他の任意の適切な方法を使用して、2つの画像間のアフィン変換（affine transformation）を計算し得る。変換関数を計算した後、エンジン111は、それを使用して、点集合P1を変換された点集合P1'に変換し得る。その場合、 $D(P_1, P_2)$ は、P2内のあらゆる点とP1'内の最も近い点との間の平均距離として、計算することができる。他の実施形態においては、エンジン111は、代わりに、点集合P2を変換された点集合P2'に変換し、P1内のあらゆる点とP2'内の最も近い点との間の平均距離として、 $D(P_1, P_2)$ を計算し得る。

#### 【0030】

平均距離 $D(P_1, P_2)$ を計算した後、エンジン111は、平均距離に基づいて、画像I1とI2が構造的に類似しているかどうかを決定し得る。いくつかの実施形態においては、「構造的に類似」とは、細胞核のほとんど又はすべての位置、TMAコア、針生検、及び／又は他の任意のタイプの関心の対象が、両方の画像において実質的に類似していることを意味することができる。いくつかの実施形態においては、エンジン111は、平均距離 $D(P_1, P_2)$ を事前定義された閾値と比較し、平均距離がその事前定義された閾値を下回る場合かつその場合に限り、画像が構造的に類似していると決定し得る。

#### 【0031】

示されるように、図2は、上の行に、点集合P1を含む画像211と、点集合P2を含む隣接画像212と、点集合P2上に重ね合わされた変換された（90度回転された）点集合P1'を示す画像213とを示している。この例においては、点集合P1'及びP2は、よく一致しており、隣接画像211及び212の間における構造的類似性を示している。対照的に、下の行に、図2は、点集合P1を含む画像231と、点集合P2を含む隣接画像232と、互いに重ね合わされた2つの点集合を示す画像233とを示している。最も最適な変換関数でさえも、P1がP2に一致するように、すなわち、 $D(P_1, P_2)$ が相対的に低くなるように、P1を変換することができないことが、この例から明らかである。したがって、この例においては、隣接画像231及び232の間における構造的類似性は、おそらく、存在しない。

#### 【0032】

いくつかの実施形態においては、画像位置合わせエンジン111によって2つの画像が構造的に類似していると決定されたとき、アーチファクト検出エンジン112は、コント

10

20

30

40

50

ロール画像を獲得し、それを処理して、アーチファクトを検出し得る。他の実施形態においては、エンジン 112 は、画像位置合わせエンジン 111 によって実行される画像位置合わせプロセスと並列して、アーチファクト検出プロセス又はその部分を実行し得る。

#### 【0033】

アーチファクト検出エンジン 112 は、コントロール画像におけるアーチファクトを検出するために、任意の適切なアルゴリズムを使用することができる。一実施形態においては、アーチファクトは、輝度ベースの閾値方法を使用して、検出することができる。例えば、エンジン 112 は、陰性コントロール画像のグレースケールバージョンを獲得し、輝度がより高いピクセル（例えば、輝度が事前定義された閾値よりも高いピクセル）は、対比染色領域に対応し、一方、残りのピクセル（例えば、輝度が事前定義された閾値以下のピクセル）は、アーチファクトに対応すると決定し得る。別の例においては、エンジン 112 は、陽性コントロール画像のグレースケールバージョンを獲得し、輝度がより低いピクセル（例えば、輝度が第 1 の閾値よりも低いピクセル）は、陽性染色領域に対応し、輝度がより高いピクセル（例えば、輝度が第 2 の閾値よりも高いピクセル）は、画像背景に対応し、残りのピクセル（例えば、輝度が第 1 の閾値と第 2 の閾値の間にあるピクセル）は、アーチファクトに対応すると決定してよい。

#### 【0034】

別の実施形態においては、アーチファクト検出エンジン 112 は、（例えば、メモリ 116 から、又はユーザからの入力を介して）すべての可能な非アーチファクト色（例えば、陰性コントロールスライドにおける対比染色の色、又は陽性コントロールスライドにおける染色の色）に対応する事前定義された色範囲を獲得し得る。事前定義された色範囲は、例えば、1 次元、2 次元、又は 3 次元空間（例えば、L A B 色空間）において定義され得、1 次元色空間範囲は、輝度範囲と呼ぶこともできる。事前定義された色／輝度範囲を獲得した後、エンジン 112 は、色／輝度が事前定義された色／輝度範囲の外にあるいずれのピクセルも、アーチファクトであると決定し得る。他の実施形態においては、エンジン 112 は、また、背景を表す色／輝度範囲を獲得し、色／輝度範囲が事前定義された色／輝度範囲及び背景の色／輝度範囲の両方の外にあるいずれのピクセルも、アーチファクトであると決定し得る。いくつかの実施形態においては、染色、対比染色、及び／又は背景に対応する事前定義された色／輝度範囲を獲得する代わりに、エンジン 112 は、例えば、色／輝度ヒストグラムにおいて 1 つ又は 2 つの最も高いピークを見つけ、ピークが背景及び染色又は対比染色に対応すると定めることによって、コントロール画像を解析し、これらの範囲を自動的に決定し得る。

#### 【0035】

アーチファクトの位置（例えば、ただ 1 つ又はほとんどのアーチファクトピクセルを含む領域の位置）を決定した後、アーチファクト検出エンジン 112 は、例えば、（上で説明された）画像位置合わせエンジン 111 によって計算された変換関数を使用して、すべてのアーチファクト候補をコントロール画像から I H C 画像にマッピングし得る。アーチファクトが I H C 画像にマッピングされた後、アーチファクトマッピングエンジン 112 は、I H C 画像におけるアーチファクトの位置を、画像解析エンジン 113 に渡し得る。

#### 【0036】

画像解析エンジン 113 が、I H C 画像におけるアーチファクトの位置を獲得した後、それは、そのようなアーチファクトをその解析から排除し得る。言い換えると、画像解析エンジン 113 が、その後、I H C 画像に対する画像解析アルゴリズムを実行するとき、それは、いずれのアーチファクトも無視し得、又はアーチファクトを含む、もしくは少なくとも事前定義されたパーセンテージのアーチファクトを含むいずれの領域も無視し得る。本明細書において使用される場合、「領域」という用語は、例えば、事前定義された半径の円、及び事前定義されたサイズの長方形（例えば、スライドタイル又は F O V）など、事前定義されたサイズのエリアに対応することができる。

#### 【0037】

いくつかの実施形態においては、I H C 画像におけるアーチファクト領域が、識別され

10

20

30

40

50

た後、解析エンジン113は、ディスプレイ118上において、それらの領域を強調し得、又はそれらの領域に輪郭付けを行い得、それによって、ユーザが、例えば、それらをより大きく又はより小さくすること、人手で追加領域を描くこと、及び識別された領域のいくつかを取り消すこと（すなわち、それらを非アーチファクト領域としてマークすること）などによって、領域を変更することを可能にする。

#### 【0038】

アーチファクト領域が識別され、任意選択で、ユーザによって変更された後、画像解析エンジン113は、それらの領域を解析から排除しながら、IHC画像に対する画像解析を実行することができる。例えば、画像解析は、スライド全体、又は組織によって覆われたエリアの少なくとも大きな部分（例えば、50%超）にわたって、様々なタイプの細胞（例えば、すべて又はあるタイプの染色細胞及び／又は非染色細胞）、それらの輝度、比などをカウントする、全スライドスコアリングアルゴリズムであってよい。アルゴリズムは、いくつかのアーチファクトを、染色された細胞又は他のタイプの重要な対象として、誤って識別することができていたので、アーチファクト領域をアルゴリズムの計算から排除（すなわち、無視）することは、アルゴリズムの正確性を改善することができる。

#### 【0039】

図3～図5は、異なるタイプのアーチファクトを有する様々な標本を示すことによって使用する、上で説明された方法のいくつかを示している。図3は、メラノーマ試料の2つの領域を示しており、陰性コントロール（NC）画像の領域1は、メラニンに起因する暗斑を有し、一方、NC画像の領域2は、そのような斑点を有さない。したがって、この例においては、IHC画像が、画像位置合わせエンジン111によって、隣接NC画像に構造的に類似していると決定された場合、アーチファクト検出エンジン112によって、NC画像の領域1において検出されたメラニン色素は、そのエンジンによって、IHC画像の対応する領域1（左上）にマッピングされ、領域全体は、画像解析エンジン113が、IHC画像に対して、全スライド画像解析アルゴリズムを実行するとき、画像解析エンジン113によって排除することができる。IHC画像の領域1における暗斑の多くは、やはりメラニンに起因する可能性が高く、陽性DAB染色に起因する可能性は高くないので、これは、有利である。対照的に、この例におけるアーチファクト検出エンジン112は、NC画像の領域2において、いずれの暗斑も検出しない。したがって、IHC画像のマッピングされた領域2（左下）における暗斑は、すべて、DAB染色に起因する可能性が高く、領域は、排除されず、画像処理アルゴリズムによって解析される。

#### 【0040】

同様に、図4は、腎細胞がん（RCC：renal cell carcinoma）における色素検出の例を示しており、領域1は、ヘモジデリン色素を含み、領域2は、含まない。本明細書において説明される方法及びシステムを使用して検出し、解析から排除することができる、広範囲のアーチファクトをさらに示すために、図5は、1つはトリプルネガティブ乳がん（TNBC：triple negative breast cancer）標本のNC領域、1つは腎細胞がん（RCC）標本のNC領域である、2つの追加のNC領域を示している。この例においては、両方のNC領域は、色素を含み、それは、両方の領域が、IHC画像上にマッピングされ、その後、それぞれのIHC画像の全スライド解析から排除されることを意味する。

#### 【0041】

いくつかの実施形態においては、上で説明された技法は、FOVベースのアルゴリズムにも適用することができ、ユーザは、（例えば、IHC画像において）ユーザが画像解析アルゴリズムを実行したいと望む、1つ又は複数のFOVを選択する。例えば、画像位置合わせエンジン111は、IHC画像及び隣接コントロールスライドが構造的に類似しているかどうかを決定するために、上で説明された技法を使用することができる。類似している場合、アーチファクトエンジン112は、上で説明された技法を使用して、選択されたFOVをIHC画像から隣接コントロールスライドにマッピングし、コントロールスライドのマッピングされたFOVが、いずれかのアーチファクト（又は事前定義された閾値

を超える量／パーセンテージのアーチファクト）を含むかどうかを決定することができる。画像解析エンジン 113 は、その後、アーチファクトを含むあらゆる F O V についてユーザに通知し、ユーザが代わりに別の F O V を選択することを可能にすることができる。図 6 は、例示的な I H C 画像 610 と、隣接 N C 画像 620 と、I H C 画像から隣接 N C 画像 620 にマッピングされた 2 つの F O V（F O V 1 及び F O V 2）とを示している。この例においては、N C F O V のどちらも、いかなる暗い染みも有するようには見えず、それは、対応する I H C F O V におけるすべての染みが、D A B 染色に起因する可能性が高く、色素などのアーチファクトに起因する可能性が高くないことを意味する。

#### 【0042】

図 7 は、自動的に（ユーザからのいかなる入力もなしに）アーチファクト領域を検出し、画像解析（例えば、全スライド画像解析）から排除するための、例示的な方法 700 のフローチャートを示している。方法 700 は、例えば、上で説明された画像解析システム 100 の様々なモジュールによって実行され得る。方法 700 は、例えば、少なくとも 1 つの非一時的マシン可読記憶媒体（例えば、メモリ 116）に記憶され、少なくとも 1 つのプロセッサ又はプロセッサコア（例えば、プロセッサ 117）によって実行される実行可能命令の形態で、実施され得る。方法 700 は、電子回路（例えば、ハードウェア）の形態で、又は電子回路とプロセッサによって実行可能な命令との何らかの組み合わせの形態で、実施され得る。方法 700 のいくつかのブロックは、実質的に同時に、又は図 7 に示されるのと異なる順序で実行されてよいこと（例えば、ステップ 710 及び 720 は、ときには、同時に実行されてよく、又はステップ 730 及び 740 の後に実行されてよいこと）、方法 700 は、図 7 に示されるよりも多い又は少ないブロックを含んでよいこと、並びに方法 700 のいくつかのブロックは、ある時点において進行中であってよく、及び／又は繰り返してよいことが、方法 700 についての以下の説明に基づいて、当業者によって理解されよう。

#### 【0043】

方法 700 は、ブロック 710 において、開始し得、上で説明されたように、I H C 画像を隣接コントロール画像と整列させることができる。ブロック 720 において、I H C 画像が隣接コントロール画像と構造的に類似しているかどうか、決定され得る。類似している場合、ブロック 730 において、アーチファクトが、コントロール画像において検出され得る。ブロック 740 において、いずれかのアーチファクトが検出されたかどうか、決定され得る。検出された場合、ブロック 750 において、アーチファクトを含む領域をコントロール画像から I H C 画像にマッピングすることができ、ブロック 760 において、マッピングされた I H C 領域を全スライド画像解析から排除することができる。

#### 【0044】

上で言及されたように、方法 700 のステップの順序は、限定的ではなく、様々な実施形態においては、方法のいくつかのステップは、異なる順序で、及び／又は並列して実行することができる。例えば、いくつかの実施形態においては、アーチファクト検出は、コントロール画像に対して確実に実行することができ、いくつかのアーチファクト領域が検出された場合にだけ、I H C 画像とコントロール画像とを位置合わせすることができる。画像が位置合わせされた後、各アーチファクト領域をコントロール画像から I H C 画像にマッピングすることができ、画像間の構造的類似性を決定することができる。この実施形態においては、

図 8 は、F O V 内において自動的に（ユーザからのいかなる入力もなしに）アーチファクト領域を検出するための、例示的な方法 800 のフローチャートを示している。方法 800 は、例えば、上で説明された画像解析システム 100 の様々なモジュールによって実行され得る。方法 800 は、例えば、少なくとも 1 つの非一時的マシン可読記憶媒体（例えば、メモリ 116）に記憶され、少なくとも 1 つのプロセッサ又はプロセッサコア（例えば、プロセッサ 117）によって実行される実行可能命令の形態で、実施され得る。方法 800 は、電子回路（例えば、ハードウェア）の形態で、又は電子回路とプロセッサによって実行可能な命令との何らかの組み合わせの形態で、実施され得る。方法 800 のい

くつかのブロックは、実質的に同時に、又は図8に示されるのと異なる順序で実行されてよいこと、方法800は、図8に示されるよりも多い又は少ないブロックを含んでよいこと、並びに方法800のいくつかのブロックは、ある時点において進行中であってよく、及び／又は繰り返してよいことが、方法800についての以下の説明に基づいて、当業者によって理解されよう。

#### 【0045】

方法800は、ブロック805において、開始し得、FOVが、IHC画像において獲得され（例えば、ユーザによって選択され）得る。ブロック810において、全スライド位置合わせ方法を使用して、IHC画像を隣接コントロール画像と整列させ得る。ブロック820において、IHC画像がコントロール画像と構造的に類似しているかどうか、決定され得る。類似している場合、ブロック830において、IHC FOVをコントロール画像上にマッピングして、コントロールFOVを決定することができ、次に、アーチファクトを探して、それを解析することができる。ブロック840において、いずれかのアーチファクトがコントロールFOVにおいて検出されたかどうか、決定され得る。検出された場合、ブロック850において、IHC FOVが、いくつかのアーチファクトを含むこと、すなわち、アーチファクトに起因し、バイオマーカに起因しない何らかの染みを含むことを、ユーザに通知することができる。

#### 【0046】

上述の説明においては、様々なデバイス、エンジン、ユニット、又はブロック（例えば、エンジン111、112、113）は、ハードウェア、ソフトウェア、ファームウェア、又はそれらの任意の組み合わせを使用して実施可能であるとして、説明された。ハードウェアは、集積回路（IC）（例えば、特定用途向け集積回路（ASIC）もしくはフィールドプログラマブルゲートアレイ（FPGA））、又は他の任意のタイプの専用もしくは汎用電子回路など、任意のタイプのアナログ及び／又はデジタル回路を含み得ることが、上述の説明に鑑みて、当業者によって理解されなければならない。ソフトウェア又はファームウェアは、任意のタイプの有形の非一時的コンピュータ可読媒体に記憶することができる、任意のタイプのプロセッサ実行可能命令を含み得、命令は、処理リソースによって実行されて、それぞれのコンポーネントの機能を処理リソースに実施させることができることが、当業者によってさらに理解されなければならない。

#### 【0047】

実行可能命令は、メモリ116に、又は他の任意の非一時的コンピュータ可読記憶媒体に記憶することができ、それは、ランダムアクセスメモリ（RAM）、並びに電氣的消去可能プログラマブルリードオンリメモリ（EEPROM）、フラッシュメモリ、ハードドライブ、ソリッドステートドライブ、及び光ディスクなどのリードオンリメモリなど、任意のタイプの揮発性又は不揮発性メモリの任意の組み合わせとして実施することができる。非一時的コンピュータ可読媒体は、プロセッサリソースと同じデバイスに統合することができ、又はそれは、分離されていてよいが、そのデバイス又はプロセッサリソースからアクセス可能である。一例においては、プログラム命令は、インストールされたとき、プロセッサリソースによって実行されて、対応するコンポーネントを実施することができる、インストールパッケージの一部であることができる。このケースにおいては、コンピュータ可読媒体は、CD、DVD、もしくはフラッシュドライブなど、ポータブル媒体であってよく、又はそこからインストールパッケージをダウンロードして、インストールすることができるサーバによって維持されるメモリであってよい。別の例においては、プログラム命令は、アプリケーション又はインストール済みのアプリケーションの一部であってよく、コンピュータ可読媒体は、ハードドライブ、ソリッドステートドライブ、ランダムアクセスメモリ（RAM）、及びリードオンリメモリ（ROM）など、統合メモリを含んでよい。

#### 【0048】

命令を実行するための処理リソースは、例えば、プロセッサ117であることができ、又はそれは、CPU、GPU、FPGA、TPU、命令を取り出し、実行するように構成

10

20

30

40

50

された別のタイプのプロセッサ、又はそれらの組み合わせなど、他の任意の処理リソースであることができる。処理リソースは、単一のデバイスに統合することができ、又は画像解析システム100と統合されてよい、もしくは画像解析システム100に通信可能に結合されてよい、デバイスにわたって分散させることができる。

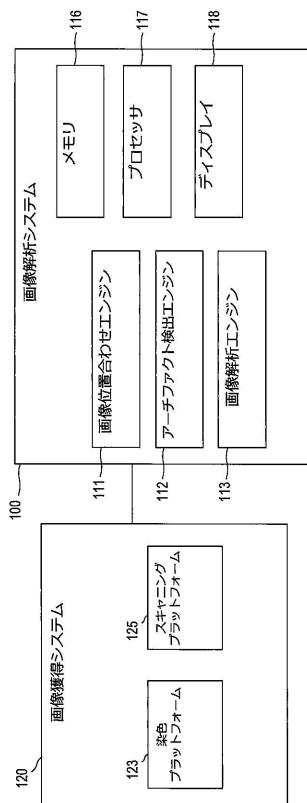
#### 【0049】

本主題の開示の例示的な実施形態の上述の開示は、解説及び説明の目的で提示された。網羅的であること、又は主題の開示を開示された通りの形態に限定することは、意図されていない。本明細書において説明された実施形態の多くの変形及び変更が、上述の開示に照らして、当業者には明らかであろう。主題の開示の範囲は、もっぱら本明細書に添付された特許請求の範囲及びその均等物によって確定されるべきである。

#### 【0050】

さらに、本主題の開示の代表的な実施形態を説明する際、本明細書は、本主題の開示の方法及び／又はプロセスを、ステップの特定のシーケンスとして、提示することがあった。しかしながら、方法又はプロセスが、本明細書において説明されたステップの特定の順序に依存しない限りにおいて、方法又はプロセスは、説明されたステップの特定のシーケンスに限定されるべきではない。当業者が理解するように、ステップの他のシーケンスが、可能であってよい。したがって、本明細書において説明されたステップの特定の順序は、特許請求の範囲における限定として解釈されるべきではない。加えて、本主題の開示の方法及び／又はプロセスに関する特許請求の範囲は、書かれた順序でのステップの実行に限定されるべきではなく、シーケンスは、変化させられても、本主題の開示の主旨及び範囲内に依然として留まり得ることを、当業者は容易に理解することができる。

【図1】



【図2】

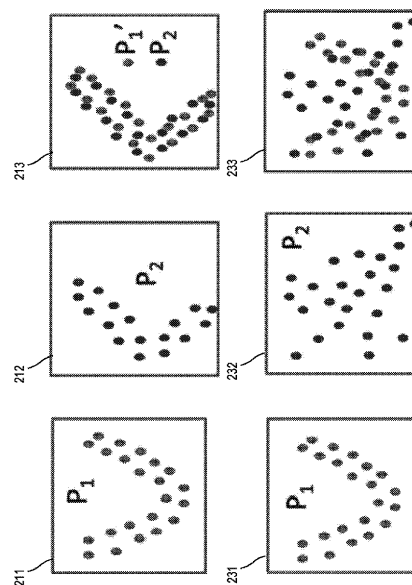


FIG. 2

FIG. 1

【図 3】

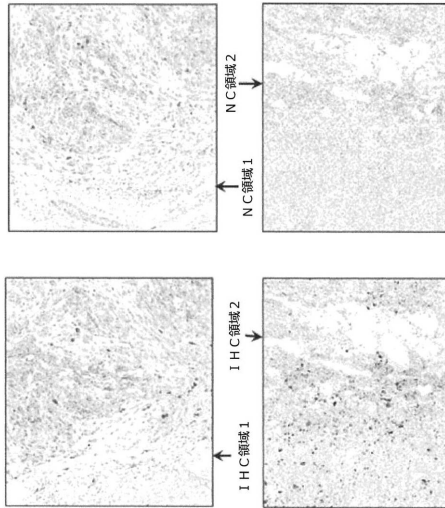


FIG. 3

【図 4】

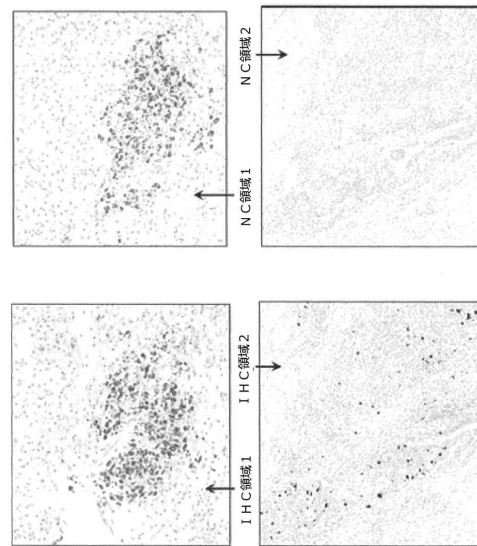


FIG. 4

【図 5】

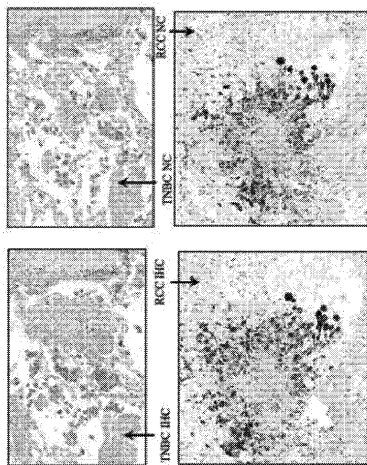


FIG. 5

【図 6】

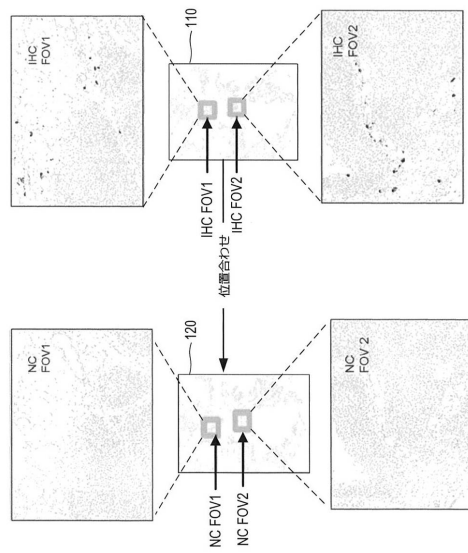


FIG. 6

【図 7】

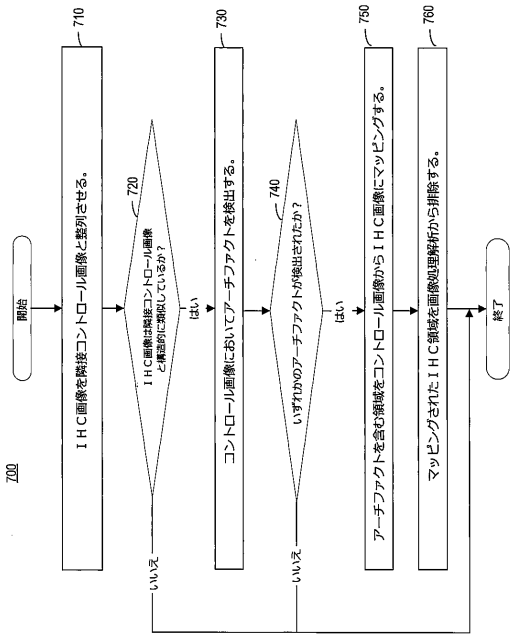


FIG. 7

【図 8】

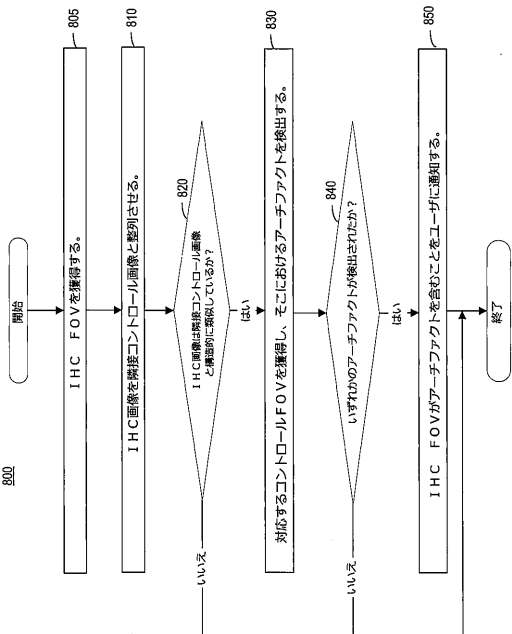


FIG. 8

---

フロントページの続き

(74)代理人 100147991

弁理士 鳥居 健一

(72)発明者 サーカー, アニンディア

アメリカ合衆国カリフォルニア州95035, ミルピタス, コヨーテ・ストリート 794

審査官 岡本 俊威

(56)参考文献 国際公開第2015/124777 (WO, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

G06T 7/00 - 7/90

G01N 33/48 - 33/98

G01N 21/17