

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2024年2月1日(01.02.2024)



(10) 国際公開番号

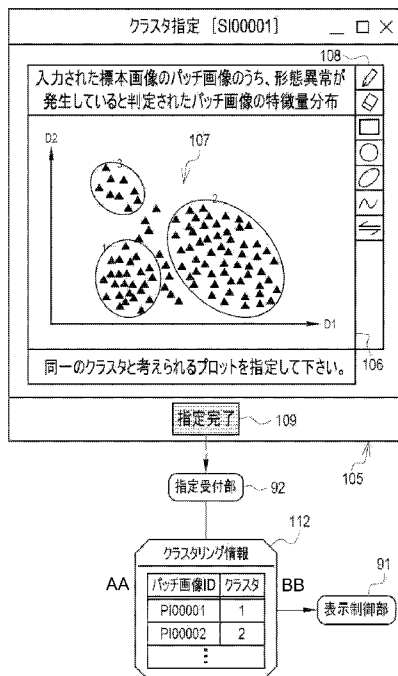
WO 2024/024587 A1

- (51) 国際特許分類:
G06T 7/00 (2017.01) G16H 50/00 (2018.01)
G06T 7/11 (2017.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2023/026383
- (22) 国際出願日: 2023年7月19日(19.07.2023)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願 2022-119115 2022年7月26日(26.07.2022) JP
- (71) 出願人: 富士フイルム株式会社 (FUJIFILM CORPORATION) [JP/JP]; 〒1068620 東京都港区西麻布2丁目2番30号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者: 根岸 充(NEGISHI, Mitsuru); 〒2588577 神奈川県足柄上郡開成町牛島577番地 富士フイルム株式会社内 Kanagawa (JP).
- (74) 代理人: 弁理士法人太陽国際特許事務所(TAIYO, NAKAJIMA & KATO); 〒1600022 東京都新宿区新宿4丁目3番17号 Tokyo (JP).
- (81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MU, MW, MX, MY,

(54) Title: IMAGE PROCESSING DEVICE, METHOD FOR OPERATION OF IMAGE PROCESSING DEVICE, AND PROGRAM FOR OPERATION OF IMAGE PROCESSING DEVICE

(54) 発明の名称: 画像処理装置、画像処理装置の作動方法、および画像処理装置の作動プログラム

[図18]



- 91 Display control unit
92 Specification reception unit
112 Clustering information
AA Patch image ID
BB Cluster

(57) Abstract: An image processing device comprising a processor, wherein the processor: acquires a first sample image in which a tissue sample of a subject appears; uses a machine learning model to extract first feature amounts from first patch images obtained by subdividing the first sample image; determines, on the basis of the first feature amounts, whether there is a malformation in the tissue sample appearing in the first patch images; and performs either a manual clustering

WO 2024/024587 A1

MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL,
PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK,
SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA,
UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.

- (84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, CV, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SC, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, ME, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類 :

- 一 国際調査報告 (条約第21条(3))

process, in which the specification of which cluster each of the first patch images in which there was determined to be a malformation in the tissue sample belongs is received from a user and the first patch images are clustered into a plurality of clusters on the basis of the specifications, or a soft clustering process, in which the degree of attribution to each of the plurality of clusters is calculated for each of the first patch images in which there was determined to be a malformation in the tissue sample.

(57) 要約 : プロセッサを備え、プロセッサは、被検体の組織標本が写された第1標本画像を取得し、機械学習モデルを用いて、第1標本画像を細分化した第1パッチ画像から第1特徴量を抽出し、第1特徴量に基づいて、第1パッチ画像に写る組織標本に形態異常が発生しているか否かを判定し、組織標本に形態異常が発生していると判定された第1パッチ画像がいずれのクラスタに帰属するかの指定をユーザから受け付け、指定に基づいて第1パッチ画像を複数のクラスタにクラスタリングする手動クラスタリング処理、および、組織標本に形態異常が発生していると判定された第1パッチ画像の、複数のクラスタのそれぞれへの帰属度を算出するソフトクラスタリング処理のうちのいずれか1つを行う、画像処理装置。

明 細 書

発明の名称：

画像処理装置、画像処理装置の作動方法、および画像処理装置の作動プログラム

技術分野

[0001] 本開示の技術は、画像処理装置、画像処理装置の作動方法、および画像処理装置の作動プログラムに関する。

背景技術

[0002] 米国特許出願公開第2021/0342570号明細書には、オートエンコーダ等の機械学習モデルを用いて、動物の肝臓等の組織標本が写された標本画像を細分化したパッチ画像から特徴量を抽出し、抽出した特徴量に基づいて、パッチ画像に写る組織標本に形態異常（過形成、浸潤、鬱滞、炎症、腫瘍、癌化、増殖、出血、グリコーゲン減少等）が発生しているか否かを判定し、形態異常が発生していると判定されたパッチ画像を、特徴量に基づいて複数のクラスタのうちの1つにクラスタリング（ハードクラスタリング）する技術が記載されている。

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0003] 形態異常が発生しているか否かを判定するには、形態異常が発生している箇所だけでなく、その周辺の領域の画像情報も必要である。例えば形態異常として胆管の過形成が発生しているか否かを判定する場合、過形成された胆管部分を観察しただけでは、当該部分が過形成であるか否かの判定は専門の病理医であっても困難であり、当該部分とその周辺の領域を含めた広めの視野で観察する必要がある。このため、米国特許出願公開第2021/0342570号明細書においても、特徴量を抽出する機械学習モデルに入力するパッチ画像を、形態異常の部分だけでなく、その周辺の領域をカバーするようなサイズとすることが望まれる。

[0004] しかしながら、パッチ画像のサイズを上記のように設定すると、特徴量は形態異常の部分だけでなく周辺の領域にも由来するものとなる。このため、形態異常が発生していると判定されたパッチ画像の特徴量の分布は離散的にはならない。特徴量の分布が離散的でない、形態異常が発生していると判定されたパッチ画像を、米国特許出願公開第2021/0342570号明細書のようにコンピュータの処理にてハードクラスタリングすることは困難となる。

[0005] 本開示の技術に係る1つの実施形態は、特徴量の分布が離散的でない標本画像のパッチ画像をクラスタリングすることが可能な画像処理装置、画像処理装置の作動方法、および画像処理装置の作動プログラムを提供する。

課題を解決するための手段

[0006] 本開示の画像処理装置は、プロセッサを備え、プロセッサは、被検体の組織標本が写された第1標本画像を取得し、機械学習モデルを用いて、第1標本画像を細分化した第1パッチ画像から第1特徴量を抽出し、第1特徴量に基づいて、第1パッチ画像に写る組織標本に形態異常が発生しているか否かを判定し、組織標本に形態異常が発生していると判定された第1パッチ画像がいずれのクラスタに帰属するかの指定をユーザから受け付け、指定に基づいて第1パッチ画像を複数のクラスタにクラスタリングする手動クラスタリング処理、および、組織標本に形態異常が発生していると判定された第1パッチ画像の、複数のクラスタのそれぞれへの帰属度を算出するソフトクラスタリング処理のうちのいずれか1つを行う。

[0007] プロセッサは、手動クラスタリング処理の結果またはソフトクラスタリング処理の結果を表示する制御を行うことが好ましい。

[0008] 結果は、第1標本画像を加工することにより生成された複数のクラスタ画像によって表示され、複数のクラスタ画像は、複数のクラスタ毎に予め設定された表示形式により、複数のクラスタを識別可能とした画像であることが好ましい。

[0009] プロセッサは、複数のクラスタ画像のうちの少なくとも1つを第1標本画

像に重畳表示することが好ましい。

- [0010] プロセッサは、第1標本画像に重畳表示するクラスタ画像の指定をユーザから受け付けることが好ましい。
- [0011] プロセッサは、結果に基づく統計情報を表示することが好ましい。
- [0012] プロセッサは、手動クラスタリング処理において、第1特徴量の次元数を2次元または3次元に削減し、次元数を削減した第1特徴量を2次元空間または3次元空間にプロットしたグラフを表示し、グラフ上での指定を受け付けることが好ましい。
- [0013] 機械学習モデルは、過去の医薬の候補物質の評価試験において、候補物質が投与されなかった対照群を構成する複数の被検体の組織標本が写された第2標本画像を細分化した第2パッチ画像を教師データとして学習されたモデルであることが好ましい。
- [0014] 教師データは、形態異常が発生している組織標本が写されたパッチ画像も含むことが好ましい。
- [0015] 機械学習モデルは、形態異常の種類を識別するタスクを担うモデルであることが好ましい。
- [0016] プロセッサは、第2標本画像を細分化した第2パッチ画像から機械学習モデルを用いて抽出された第2特徴量の分布の情報を取得し、分布と第1特徴量との距離を算出し、距離に基づいて判定を行うことが好ましい。
- [0017] 本開示の画像処理装置の作動方法は、被検体の組織標本が写された第1標本画像を取得すること、機械学習モデルを用いて、第1標本画像を細分化した第1パッチ画像から第1特徴量を抽出すること、第1特徴量に基づいて、第1パッチ画像に写る組織標本に形態異常が発生しているか否かを判定すること、並びに、組織標本に形態異常が発生していると判定された第1パッチ画像がいずれのクラスタに帰属するかの指定をユーザから受け付け、指定に基づいて第1パッチ画像を複数のクラスタにクラスタリングする手動クラスタリング処理、および、組織標本に形態異常が発生していると判定された第1パッチ画像の、複数のクラスタのそれぞれへの帰属度を算出するソフトク

ラスタリング処理のうちのいずれか1つを行うこと、を含む。

[0018] 本開示の画像処理装置の作動プログラムは、被検体の組織標本が写された第1標本画像を取得すること、機械学習モデルを用いて、第1標本画像を細分化した第1パッチ画像から第1特徴量を抽出すること、第1特徴量に基づいて、第1パッチ画像に写る組織標本に形態異常が発生しているか否かを判定すること、並びに、組織標本に形態異常が発生していると判定された第1パッチ画像がいずれのクラスタに帰属するかの指定をユーザから受け付け、指定に基づいて第1パッチ画像を複数のクラスタにクラスタリングする手動クラスタリング処理、および、組織標本に形態異常が発生していると判定された第1パッチ画像の、複数のクラスタのそれぞれへの帰属度を算出するソフトクラスタリング処理のうちのいずれか1つを行うこと、を含む処理をコンピュータに実行させる。

発明の効果

[0019] 本開示の技術によれば、特徴量の分布が離散的でない標本画像のパッチ画像をクラスタリングすることが可能な画像処理装置、画像処理装置の作動方法、および画像処理装置の作動プログラムを提供することができる。

図面の簡単な説明

[0020] [図1]評価試験の工程、第1標本画像、および画像処理装置を示す図である。
[図2]画像処理装置を構成するコンピュータを示すブロック図である。
[図3]画像処理装置のCPUの処理部を示すブロック図である。
[図4]第1標本画像を細分化した第1パッチ画像を示す図である。
[図5]特徴量抽出器により第1パッチ画像から第1特徴量を抽出する様子を示す図である。
[図6]特徴量抽出器の成り立ちを示す図である。
[図7]オートエンコーダの学習フェーズにおける処理を示す図である。
[図8]過去対照群および学習用第2パッチ画像の成り立ちを示す図である。
[図9]特徴量抽出器により第2パッチ画像から第2特徴量を抽出する様子を示す図である。

[図10]特徴量空間に第2特徴量をプロットしたグラフ、および第2特徴量分布情報を示す図である。

[図11]第1特徴量の位置と第2特徴量の代表位置との距離を示す図である。

[図12]判定部の処理を示す図である。

[図13]判定部の処理を示す図である。

[図14]クラスタリング処理部の詳細構成を示す図である。

[図15]対象指定画面を示す図である。

[図16]次元削減部の処理を示す図である。

[図17]クラスタ指定画面を示す図である。

[図18]クラスタ指定画面において創薬スタッフがクラスタを指定した場合の指定受付部の処理を示す図である。

[図19]クラスタ画像および重畳画像を示す図である。

[図20]クラスタリング結果表示画面を示す図である。

[図21]1つのクラスタ画像のみを対象第1標本画像に重畳した重畳画像が表示されたクラスタリング結果表示画面を示す図である。

[図22]画像処理装置の処理手順を示すフローチャートである。

[図23]画像処理装置の処理手順を示すフローチャートである。

[図24]変形例の次元削減部の処理を示す図である。

[図25]変形例のクラスタ指定画面を示す図である。

[図26]第1__2実施形態のクラスタリング処理部の詳細構成を示す図である

。

[図27]帰属度算出部およびクラスタリング情報生成部の処理を示す図である

。

[図28]第1__2実施形態の画像処理装置の処理手順を示すフローチャートである。

[図29]第1__2実施形態のクラスタリング結果表示画面を示す図である。

[図30]統計情報が表示されたクラスタリング結果表示画面を示す図である。

[図31]第3実施形態のオートエンコーダの学習フェーズにおける処理を示す

図である。

[図32]過去投与群および学習用第3パッチ画像の成り立ちを示す図である。

[図33]第4実施形態の特徴量抽出器の成り立ちを示す図である。

[図34]複数種の臓器の組織標本が載置されたスライド標本を撮影して得られた標本画像を扱う第5実施形態を示す図である。

[図35]心臓標本用の特徴量抽出器により、心臓標本を細分化した第1パッチ画像から第1特徴量を抽出する様子を示す図である。

発明を実施するための形態

[0021] [第1 __ 1実施形態]

一例として図1に示すように、本開示の画像処理装置10は、医薬の候補物質11の薬効および毒性の評価に用いられる。画像処理装置10は例えばデスクトップ型のパーソナルコンピュータであり、各種画面を表示するディスプレイ12と、キーボード、マウス、タッチパネル、および/または音声入力用のマイクといった入力デバイス13とを備える。画像処理装置10は、例えば医薬開発施設に設置され、医薬開発施設において医薬の開発に携わる創薬スタッフDSにより操作される。創薬スタッフDSには病理医も含まれる。創薬スタッフDSは、本開示の技術に係る「ユーザ」の一例である。

[0022] 画像処理装置10には第1標本画像151が入力される。第1標本画像151は、候補物質11の薬効および毒性の評価を行うための画像である。第1標本画像151は、例えば以下の手順によって生成される。まず、候補物質11の評価のために用意されたラット等の被検体Sを剖検し、被検体Sの臓器、ここでは肝臓LVの横断面の複数の組織標本（以下、肝臓標本と表記）LVSを採取する。次いで、採取した肝臓標本LVSを1つずつスライドガラス16に貼り付けた後、肝臓標本LVSを染色、ここではヘマトキシリン・エオジン色素により染色する。続いて、染色後の肝臓標本LVSをカバーガラス17で覆って、スライド標本18を完成させる。そして、スライド標本18をデジタル光学顕微鏡等の撮影装置19にセットし、撮影装置19により第1標本画像151を撮影する。こうして得られた第1標本画像15

1には、被検体Sを一意に識別するための被検体ID (Identification Data)、第1標本画像151を一意に識別するための標本画像ID、および撮影日時等が付される。なお、組織標本は組織切片とも呼ばれる。また、染色は、ヘマトキシリン色素単独による染色、ニュークリア・ファスト・レッド色素による染色等でもよい。

[0023] ここで、投与群と対照群について説明する。投与群は、候補物質11が投与された複数の被検体Sで構成される。対照群は、投与群とは逆に、候補物質11が投与されなかった複数の被検体Sで構成される。投与群を構成する被検体Sの数と対照群を構成する被検体Sの数は、ともに例えば5~10程度である。投与群を構成する被検体Sと対照群を構成する被検体Sとは同じ属性を有し、かつ同じ飼育環境下に置かれた被検体Sである。同じ属性とは、例えば週齢が同じ、および/または、性別が同じ、等である。また、同じ属性とは、週齢の構成比が同じ、および/または、性別の構成比が同じ（オス、メスが5匹ずつ等）、といったことも含む。同じ飼育環境とは、例えば与える餌が同じ、飼育空間の温湿度が同じ、および/または、飼育空間の広さが同じ、等である。同じ飼育環境の「同じ」は、完全な同じの他に、本開示の技術が属する技術分野で一般的に許容される誤差であって、本開示の技術の趣旨に反しない程度の誤差を含めた意味合いでの同じを指す。

[0024] なお、投与群には、候補物質11の投与量が異なる複数のグループが存在する。例えば高投与量グループ、中投与量グループ、小投与量グループといった3段階で候補物質11の投与量を異ならせる。こうすれば、候補物質11の投与量による被検体Sへの影響を見極めることができる。

[0025] 第1標本画像151は、投与群の被検体Sの肝臓標本LVSが写された画像であってもよいし、対照群の被検体Sの肝臓標本LVSが写された画像であってもよい。図1においては、第1標本画像151が投与群の被検体Sの肝臓標本LVSが写された画像である場合を例示している。

[0026] 一例として図2に示すように、画像処理装置10を構成するコンピュータは、前述のディスプレイ12および入力デバイス13に加えて、ストレージ

30、メモリ31、CPU (Central Processing Unit) 32、および通信部33を備えている。これらはバスライン34を介して相互接続されている。

[0027] ストレージ30は、画像処理装置10を構成するコンピュータに内蔵、またはケーブル、ネットワークを通じて接続されたハードディスクドライブである。もしくはストレージ30は、ハードディスクドライブを複数台連装したディスクアレイである。ストレージ30には、オペレーティングシステム等の制御プログラム、各種アプリケーションプログラム、およびこれらのプログラムに付随する各種データ等が記憶されている。なお、ハードディスクドライブに代えてソリッドステートドライブを用いてもよい。

[0028] メモリ31は、CPU32が処理を実行するためのワークメモリである。CPU32は、ストレージ30に記憶されたプログラムをメモリ31へロードして、プログラムにしたがった処理を実行する。これによりCPU32は、コンピュータの各部を統括的に制御する。CPU32は、本開示の技術に係る「プロセッサ」の一例である。なお、メモリ31は、CPU32に内蔵されていてもよい。通信部33は、撮影装置19等の外部装置との各種情報の伝送制御を行う。

[0029] 一例として図3に示すように、画像処理装置10のストレージ30には、作動プログラム40が記憶されている。作動プログラム40は、コンピュータを画像処理装置10として機能させるためのアプリケーションプログラムである。すなわち、作動プログラム40は、本開示の技術に係る「画像処理装置の作動プログラム」の一例である。ストレージ30には、特徴量抽出器41、および第2特徴量分布情報42等も記憶されている。特徴量抽出器41は、本開示の技術に係る「機械学習モデル」の一例である。また、第2特徴量分布情報42は、本開示の技術に係る「第2特徴量の分布の情報」の一例である。

[0030] 作動プログラム40が起動されると、画像処理装置10を構成するコンピュータのCPU32は、メモリ31等と協働して、リードライト（以下、R

W (Read Write) と略す) 制御部 50、特徴量抽出部 51、判定部 52、およびクラスタリング処理部 53として機能する。

[0031] RW制御部 50は、ストレージ 30への各種データの記憶、およびストレージ 30内の各種データの読み出しを制御する。例えばRW制御部 50は、撮影装置 19からの第1標本画像 151をストレージ 30に記憶する。なお、第1標本画像 151は、実際には1つの被検体 Sから複数得られるので、ストレージ 30には1つの被検体 Sに対して複数の第1標本画像 151が記憶される。

[0032] RW制御部 50は、入力デバイス 13を通じた創薬スタッフ DSの指定に応じた第1標本画像 151をストレージ 30から読み出すことで取得する。RW制御部 50は、読み出した第1標本画像 151を特徴量抽出部 51およびクラスタリング処理部 53に出力する。RW制御部 50から特徴量抽出部 51等へ出力される第1標本画像 151は、肝臓標本 LVSに形態異常が発生しているか否かを判定したりする対象である。以下、この肝臓標本 LVSに形態異常が発生しているか否かを判定したりする対象の第1標本画像 151を、対象第1標本画像 151 Tと表記する(図4等参照)。

[0033] RW制御部 50は、特徴量抽出器 41をストレージ 30から読み出し、読み出した特徴量抽出器 41を特徴量抽出部 51に出力する。また、RW制御部 50は、第2特徴量分布情報 42をストレージ 30から読み出すことで取得する。RW制御部 50は、読み出した第2特徴量分布情報 42を判定部 52に出力する。

[0034] 特徴量抽出部 51は、特徴量抽出器 41を用いて、対象第1標本画像 151 Tから第1特徴量 601を抽出する。特徴量抽出部 51は、第1特徴量 601を判定部 52に出力する。

[0035] 判定部 52は、第1特徴量 601および第2特徴量分布情報 42に基づいて、対象第1標本画像 151 Tに写る肝臓標本 LVSに形態異常が発生しているか否かを判定する。形態異常とは、正常な肝臓標本 LVSでは見られない病変、例えば過形成、浸潤、鬱滞、炎症、腫瘍、癌化、増殖、出血、グリ

コーゲン減少等である。判定部52は、対象第1標本画像151Tに写る肝臓標本LVSに形態異常が発生しているか否かの判定結果61を、クラスタリング処理部53に出力する。

[0036] クラスタリング処理部53は、本実施形態においては手動クラスタリング処理を行う。手動クラスタリング処理については後述する。

[0037] 一例として図4に示すように、特徴量抽出部51は、周知の画像認識技術を用いて対象第1標本画像151Tに写る肝臓標本LVSを認識し、認識した肝臓標本LVSを複数の第1パッチ画像651に細分化する。第1パッチ画像651は、特徴量抽出器41で扱うことが可能な予め設定されたサイズを有する。また、第1パッチ画像651は、形態異常の部分だけでなく、その周辺の領域をカバーするようなサイズを有する。特徴量抽出部51は、第1パッチ画像651にパッチ画像ID85（図12等参照）を付す。また、特徴量抽出部51は、第1パッチ画像651が第1標本画像151Tのいずれの位置を切り出した画像であるかを示す情報、すなわち第1パッチ画像651の位置情報86（図12等参照）をパッチ画像ID85と関連付ける。なお、図4においては、第1パッチ画像651は他の第1パッチ画像651と重複する領域をもたないが、第1パッチ画像651は他の第1パッチ画像651と一部重複していてもよい。

[0038] 一例として図5に示すように、特徴量抽出部51は、特徴量抽出器41を用いて、対象第1標本画像151Tを細分化した複数の第1パッチ画像651のそれぞれについて第1特徴量601を抽出する。このため、第1特徴量601は、第1パッチ画像651の数と同じ数ある。

[0039] 一例として図6に示すように、特徴量抽出器41には、オートエンコーダ70のエンコーダ部71が転用される。オートエンコーダ70は、エンコーダ部71に加えてデコーダ部72を有する。エンコーダ部71には、第1パッチ画像651といったパッチ画像65が入力される。エンコーダ部71は、パッチ画像65を特徴量60に変換する。エンコーダ部71は、特徴量60をデコーダ部72に受け渡す。デコーダ部72は、特徴量60からパッチ

画像 6 5 の復元画像 7 3 を生成する。

- [0040] エンコーダ部 7 1 は、周知のように、フィルタを用いた畳み込み処理を行う畳み込み層、および最大値プーリング処理といったプーリング処理を行うプーリング層等を有する。デコーダ部 7 2 も同様である。エンコーダ部 7 1 は、入力されたパッチ画像 6 5 に対して、畳み込み層による畳み込み処理、およびプーリング層によるプーリング処理を複数回繰り返すことで、特徴量 6 0 を抽出する。抽出された特徴量 6 0 は、パッチ画像 6 5 に写る肝臓標本 L V S の形状およびテクスチャーの特徴を表している。
- [0041] 特徴量 6 0 は複数の数値の集合である。つまり特徴量 6 0 は多次元のデータである。特徴量 6 0 の次元数は、例えば 5 1 2、1 0 2 4、あるいは 2 0 4 8 等である。第 1 特徴量 6 0 1、及び後述する第 2 特徴量 6 0 2 (図 9 参照) は同じ次元数を持ち、同じ特徴量空間 8 1 (図 1 0 等参照) で比較することが可能である。
- [0042] 一例として図 7 に示すように、オートエンコーダ 7 0 は、エンコーダ部 7 1 を特徴量抽出器 4 1 に転用する前の学習フェーズにおいて、学習用第 2 パッチ画像 6 5 2 L が入力されて学習される。オートエンコーダ 7 0 は、学習用第 2 パッチ画像 6 5 2 L に対して学習用復元画像 7 3 L を出力する。これら学習用第 2 パッチ画像 6 5 2 L および学習用復元画像 7 3 L に基づいて、損失関数を用いたオートエンコーダ 7 0 の損失演算がなされる。そして、損失演算の結果に応じてオートエンコーダ 7 0 の各種係数 (畳み込み層のフィルタの係数等) の更新設定がなされ、更新設定にしたがってオートエンコーダ 7 0 が更新される。学習用第 2 パッチ画像 6 5 2 L は、本開示の技術に係る「教師データ」の一例である。
- [0043] オートエンコーダ 7 0 の学習フェーズにおいては、学習用第 2 パッチ画像 6 5 2 L のオートエンコーダ 7 0 への入力、オートエンコーダ 7 0 からの学習用復元画像 7 3 L の出力、損失演算、更新設定、およびオートエンコーダ 7 0 の更新の上記一連の処理が、学習用第 2 パッチ画像 6 5 2 L が交換されつつ繰り返される。上記一連の処理の繰り返しは、学習用第 2 パッチ画

像652Lから学習用復元画像73Lへの復元精度が、予め定められた設定レベルまで達した場合に終了される。こうして復元精度が設定レベルまで達したオートエンコーダ70のエンコーダ部71が、特徴量抽出器41として画像処理装置10のストレージ30に記憶される。なお、学習用第2パッチ画像652Lから学習用復元画像73Lへの復元精度に関係なく、上記一連の処理を設定回数繰り返した場合に学習を終了してもよい。

[0044] こうしたオートエンコーダ70の学習は、画像処理装置10で行ってもよいし、画像処理装置10とは別の装置で行ってもよい。後者の場合は、別の装置から画像処理装置10に特徴量抽出器41を送信し、RW制御部50によって特徴量抽出器41をストレージ30に記憶させる。

[0045] 一例として図8に示すように、学習用第2パッチ画像652Lは、第2標本画像152を細分化した複数の第2パッチ画像652から供給される。第2標本画像152は、過去対照群75の被検体Sの肝臓標本LVSが写された画像である。過去対照群75は、過去の評価試験において候補物質が投与されなかった複数の被検体Sで構成される。このため、過去対照群75を構成する被検体Sの数は、投与群および対照群を構成する被検体Sの数よりも大幅に多く、例えば数百～数千程度である。第2標本画像152も第1標本画像151と同じく、1つの被検体Sから複数得られるので、過去対照群75からは、1つの被検体Sから得られる数に被検体Sの数を乗算した数の第2標本画像152が得られる。

[0046] 次に、第2特徴量分布情報42の成り立ちについて説明する。まず、一例として図9に示すように、特徴量抽出器41を用いて、過去対照群75を構成する全ての被検体Sから得られた複数の第2標本画像152を元にした複数の第2パッチ画像652のそれぞれから複数の第2特徴量602を抽出する。

[0047] 一例として図10に示すグラフ80は、特徴量空間81に、図9で抽出した複数の第2特徴量602をプロットしたものである。第2特徴量分布情報42は、×印で示す第2特徴量602の代表位置の特徴量空間81における

座標（以下、代表位置座標と表記）82を含む。代表位置は、例えば第2特徴量602の分布83の中心点、あるいは平均点等である。なお、図10においては、説明の便宜上、特徴量空間81の次元を、D1軸およびD2軸を有する2次元としているが、実際の特徴量空間81の次元は、前述のように512次元等である。以降の図11も同様に、説明の便宜上、特徴量空間81の次元を2次元で表している。

[0048] オートエンコーダ70の学習と同様に、第2特徴量分布情報42は、画像処理装置10で作成してもよいし、画像処理装置10とは別の装置で作成してもよい。後者の場合は、別の装置から画像処理装置10に第2特徴量分布情報42を送信し、RW制御部50によって第2特徴量分布情報42をストレージ30に記憶させる。また、第2特徴量分布情報42は、複数の第2特徴量602自体であってもよい。この場合は画像処理装置10で代表位置座標82を導出する。

[0049] 一例として図11に示すように、判定部52は、第2特徴量分布情報42の代表位置座標82で表される第2特徴量602の代表位置と第1特徴量601の位置との特徴量空間81における距離Dを算出する。判定部52は、1枚の対象第1標本画像151Tを細分化した複数の第1パッチ画像651のそれぞれについて抽出された複数の第1特徴量601の距離Dを算出する。距離Dはマハラノビス距離である。なお、距離Dとして、第2特徴量602の分布83のk近傍サンプルの位置と第1特徴量601の位置とのユークリッド距離の平均値、中央値、最大値のいずれかを算出してもよい。あるいは、距離Dに代えて、第2特徴量602の代表位置を表すベクトルと第1特徴量601の位置を表すベクトルとのコサイン類似度を1.0から減算した値を算出してもよい。コサイン類似度は、-1.0~1.0の間の値をとり、値が大きい程ベクトル同士の向きが類似しているといえる。

[0050] 一例として図12に示すように、判定部52は、算出した距離Dと予め設定された閾値とを比較し、距離Dが閾値未満であった場合、第1パッチ画像651に写る肝臓標本LVSに形態異常は発生していないと判定する。判定

部52は、第1パッチ画像651に写る肝臓標本LVSに形態異常は発生していない旨の判定結果61を出力する。この場合の判定結果61は、パッチ画像ID85および位置情報86を含む。

[0051] 一方、一例として図13に示すように、判定部52は、距離Dが閾値以上であった場合、第1パッチ画像651に写る肝臓標本LVSに形態異常が発生していると判定する。判定部52は、第1パッチ画像651に写る肝臓標本LVSに形態異常が発生している旨の判定結果61を出力する。この場合の判定結果61は、パッチ画像ID85および位置情報86に加えて、第1特徴量601を含む。なお、閾値を創薬スタッフDSが設定変更可能に構成してもよい。距離Dに代えて、前述のコサイン類似度と閾値の比較により、第1パッチ画像651に写る肝臓標本LVSに形態異常が発生しているか否かを判定してもよい。

[0052] 図8および図9で示したように、第2特徴量602は、過去対照群75の被検体Sの肝臓標本LVSが写された第2標本画像152を細分化した第2パッチ画像652から抽出された特徴量である。過去対照群75の被検体Sは、候補物質が投与されなかったものであるため、第2標本画像152に写る肝臓標本LVSには、少なくとも候補物質の毒性に起因する形態異常は発生していない。そこで、第2特徴量602の代表位置を、正常な肝臓標本LVSが写された標本画像の特徴量の代表位置と見なす。このため、第1特徴量601の位置と第2特徴量602の代表位置との距離Dは、第1パッチ画像651に写る肝臓標本LVSが、正常な肝臓標本LVSとどの程度乖離しているかを示す指標となる。したがって、判定部52は、距離Dが閾値未満である第1パッチ画像651に対しては、正常な肝臓標本LVSと乖離していないとして肝臓標本LVSに形態異常は発生していないと判定する。一方で、判定部52は、距離Dが閾値以上である第1パッチ画像651に対しては、正常な肝臓標本LVSと乖離しているとして肝臓標本LVSに形態異常が発生していると判定する。

[0053] 一例として図14に示すように、クラスタリング処理部53は、次元削減

部 90、表示制御部 91、および指定受付部 92 を備える。これら次元削減部 90、表示制御部 91、および指定受付部 92 は、以下に説明する手動クラスタリング処理を行う。次元削減部 90 には、判定部 52 からの判定結果 61 が入力される。表示制御部 91 には、RW制御部 50 からの対象第 1 標本画像 151 T が入力される。表示制御部 91 は、各種画面をディスプレイ 12 に表示する制御を行う。指定受付部 92 は、入力デバイス 13 を通じた創薬スタッフ DS の各種指定を受け付ける。

[0054] 一例として図 15 に示すように、表示制御部 91 は、対象指定画面 95 をディスプレイ 12 に表示する制御を行う。表示制御部 91 は、創薬スタッフ DS により入力デバイス 13 を通じて第 1 標本画像 151 の表示指示がなされ、当該表示指示が指定受付部 92 にて受け付けられた場合に、対象指定画面 95 を表示する。対象指定画面 95 には、複数の第 1 標本画像 151 が並べて表示される。これら複数の第 1 標本画像 151 は、投与群を構成する複数の被検体 S のうちの 1 つの被検体 S から得られた第 1 標本画像 151 である。図 15 においては、被検体 ID が「R001」の被検体 S から得られた、標本画像 ID 「S100001」～「S100010」の 10 枚の第 1 標本画像 151 が並べて表示された例を示している。なお、被検体 ID はプルダウンメニュー 96 となっており、対象指定画面 95 に第 1 標本画像 151 を表示する被検体 S を切り替えることが可能となっている。

[0055] 対象指定画面 95 は、複数の第 1 標本画像 151 の中から 1 つの対象第 1 標本画像 151 T を指定するための画面である。対象指定画面 95 には、各第 1 標本画像 151 間を移動可能な 1 つの選択枠 97 が設けられている。また、対象指定画面 95 の下部には、解析ボタン 98 が設けられている。創薬スタッフ DS は、所望の第 1 標本画像 151 に選択枠 97 を合わせた後、解析ボタン 98 を選択する。これにより、選択枠 97 が合わせられた第 1 標本画像 151 を対象第 1 標本画像 151 T として、特徴量抽出部 51 による第 1 特徴量 601 の抽出、判定部 52 による形態異常が発生しているか否かの判定等が行われる。

- [0056] 一例として図16に示すように、次元削減部90は、肝臓標本LVSに形態異常が発生していると判定された第1パッチ画像651の判定結果61に含まれる第1特徴量601の次元数を2次元に削減する。次元削減部90は、判定結果61を元に次元削減後データ100を生成する。次元削減後データ100は、次元削減後の第1特徴量601R、パッチ画像ID85、および位置情報86を含む。次元削減部90は、次元削減後データ100を表示制御部91に出力する。なお、次元削減の方法としては、主成分分析（PCA: Principal Component Analysis）、t分布型確率的近傍埋め込み法（t-SNE: t-distributed Stochastic Neighbor Embedding）、あるいはUMAP（Uniform Manifold Approximation and Projection）等を用いることができる。
- [0057] 表示制御部91は、次元削減部90からの次元削減後データ100を受けた場合、一例として図17に示すクラスタ指定画面105をディスプレイ12に表示する制御を行う。クラスタ指定画面105にはグラフ106が表示される。グラフ106は、次元削減後データ100に含まれる次元削減後の2次元の第1特徴量601Rを、2次元の特徴量空間107にプロットしたグラフである。
- [0058] 前述のように、第1パッチ画像651は、形態異常の部分だけでなく、その周辺の領域をカバーするようなサイズを有する。このため、第1特徴量601Rの分布は離散的にはならない。
- [0059] グラフ106の右横には、クラスタ指定ツールバー108が設けられている。クラスタ指定ツールバー108は、肝臓標本LVSに形態異常が発生していると判定された第1パッチ画像651がいずれのクラスタに帰属するかの指定を、創薬スタッフDSがグラフ106上で行う際に使用する各種ツールのアイコンを集約したツールバーである。ツールには、クラスタと考えられる1まとまりの第1特徴量601Rのプロットを、矩形、円、楕円、またはフリーの曲線で囲うためのツールがある。また、ツールには、第1特徴量

601Rのプロットを囲った矩形、円、楕円、またはフリーの曲線を消去するツール、あるいは指定するクラスタを変更するツールもある。

[0060] 創薬スタッフDSは、クラスタ指定ツールバー108の各種ツールを駆使して、一例として図18に示すように、グラフ106上で第1パッチ画像651がいずれのクラスタに帰属するかを指定する。図18においては、クラスタ1、2、および3の3つのクラスタを、楕円で囲んで指定した場合を例示している。なお、例示のように、第1特徴量601Rのプロットの中には、いずれのクラスタにも帰属しないものもある。

[0061] クラスタ指定画面105の下部には、指定完了ボタン109が設けられている。創薬スタッフDSは、グラフ106上でクラスタを指定した後、指定完了ボタン109を選択する。これにより、指定受付部92は、肝臓標本LVSに形態異常が発生していると判定された第1パッチ画像651がいずれのクラスタに帰属するかを創薬スタッフDSによる指定を受け付ける。

[0062] 指定受付部92は、受け付けた指定に基づいて、クラスタリング情報112を生成する。クラスタリング情報112は、第1パッチ画像651のパッチ画像ID85毎に、帰属するクラスタを登録した情報である。第1特徴量601Rのプロットがいずれのクラスタにも帰属しない第1パッチ画像651については、クラスタリング情報112には登録されない。指定受付部92は、クラスタリング情報112を表示制御部91に出力する。

[0063] 一例として図19に示すように、表示制御部91は、指定受付部92からのクラスタリング情報112にしたがって対象第1標本画像151Tを加工することにより、クラスタ画像115、116、および117を生成する。クラスタ画像115は、図18で示したクラスタ1に対応する画像である。クラスタ画像116は、図18で示したクラスタ2に対応する画像である。クラスタ画像117は、図18で示したクラスタ3に対応する画像である。

[0064] 表示制御部91は、クラスタ1~3毎に予め設定された表示形式118にしたがって、クラスタ画像115~117を生成する。表示形式118は、例えば、クラスタ1は藍色、クラスタ2は黄緑色、クラスタ3は灰色でそれ

ぞれ表示するという内容である。表示制御部 91 は、対象第 1 標本画像 151 T において、クラスタリング情報 112 にクラスタ 1 が登録されたパッチ画像 ID 85 の第 1 パッチ画像 651 の位置（位置情報 86 から分かる）を藍色で塗り潰すことで、クラスタ画像 115 を生成する。同様に、表示制御部 91 は、対象第 1 標本画像 151 T において、クラスタリング情報 112 にクラスタ 2 が登録されたパッチ画像 ID 85 の第 1 パッチ画像 651 の位置を黄緑色で塗り潰すことで、クラスタ画像 116 を生成する。さらに、表示制御部 91 は、対象第 1 標本画像 151 T において、クラスタリング情報 112 にクラスタ 3 が登録されたパッチ画像 ID 85 の第 1 パッチ画像 651 の位置を灰色で塗り潰すことで、クラスタ画像 117 を生成する。こうして表示する色を変更することにより、クラスタ画像 115～117 は、クラスタ 1～3 を識別可能とした画像となる。クラスタ画像 115～117 は、本開示の技術に係る「手動クラスタリング処理の結果」の一例である。なお、表示形式 118 を、創薬スタッフ DS が自由に設定変更可能に構成してもよい。

[0065] 表示制御部 91 は、対象第 1 標本画像 151 T とクラスタ画像 115～117 のうちの少なくとも 1 つとを重畳した重畳画像 119 を生成する。図 19 においては、対象第 1 標本画像 151 T に全てのクラスタ画像 115～117 を重畳した重畳画像 119 を例示している。

[0066] 一例として図 20 および図 21 に示すように、表示制御部 91 は、重畳画像 119 を含むクラスタリング結果表示画面 125 をディスプレイ 12 に表示する制御を行う。クラスタリング結果表示画面 125 には、重畳画像 119 の他に、クラスタ 1～3 の凡例 126 と、表示切り替えボタン 127、128、および 129 とが設けられている。表示切り替えボタン 127 は、対象第 1 標本画像 151 T にクラスタ画像 115 を重畳表示するか否かを選択するためのボタンである。表示切り替えボタン 128 は、対象第 1 標本画像 151 T にクラスタ画像 116 を重畳表示するか否かを選択するためのボタンである。表示切り替えボタン 129 は、対象第 1 標本画像 151 T にクラ

スタ画像 117 を重畳表示するか否かを選択するためのボタンである。指定受付部 92 は、創業スタッフ DS による表示切り替えボタン 127 ~ 129 の選択指示を受け付ける。

[0067] 表示切り替えボタン 127 が選択されていた場合、表示制御部 91 は、対象第 1 標本画像 151 T にクラスタ画像 115 を重畳表示する。一方、表示切り替えボタン 127 が選択されていない場合、表示制御部 91 は、対象第 1 標本画像 151 T にクラスタ画像 115 を重畳表示しない。同様に、表示切り替えボタン 128 が選択されていた場合、表示制御部 91 は、対象第 1 標本画像 151 T にクラスタ画像 116 を重畳表示し、表示切り替えボタン 128 が選択されていない場合、表示制御部 91 は、対象第 1 標本画像 151 T にクラスタ画像 116 を重畳表示しない。また、表示切り替えボタン 129 が選択されていた場合、表示制御部 91 は、対象第 1 標本画像 151 T にクラスタ画像 117 を重畳表示し、表示切り替えボタン 129 が選択されていない場合、表示制御部 91 は、対象第 1 標本画像 151 T にクラスタ画像 117 を重畳表示しない。

[0068] このため、図 20 に示すように、表示切り替えボタン 127 ~ 129 が全て選択されていた場合、表示制御部 91 は、全てのクラスタ画像 115 ~ 117 を対象第 1 標本画像 151 T に重畳した重畳画像 119 を表示する。対して図 21 に示すように、表示切り替えボタン 127 が選択されていて、表示切り替えボタン 128 および 129 が選択されていない場合、表示制御部 91 は、クラスタ画像 115 のみを対象第 1 標本画像 151 T に重畳した重畳画像 119 を表示する。このように、表示制御部 91 は、複数のクラスタ画像 115 ~ 117 のうちの少なくとも 1 つを対象第 1 標本画像 151 T に重畳表示する。また、指定受付部 92 は、対象第 1 標本画像 151 T に重畳表示するクラスタ画像 115 ~ 117 の指定を創業スタッフ DS から受け付ける。なお、クラスタリング結果表示画面 125 は、最初は表示切り替えボタン 127 ~ 129 が全て選択された状態で表示される。また、クラスタリング結果表示画面 125 は、下部の確認ボタン 130 を選択することで表示

が消える。

[0069] 次に、上記構成による作用について、一例として図22および図23に示すフローチャートを参照して説明する。まず、画像処理装置10において作動プログラム40が起動されると、図3で示したように、画像処理装置10のCPU32は、RW制御部50、特徴量抽出部51、判定部52、およびクラスタリング処理部53として機能される。図14で示したように、クラスタリング処理部53は、次元削減部90、表示制御部91、および指定受付部92として機能される。

[0070] 撮影装置19によって、被検体Sの肝臓標本LVSが写された第1標本画像151が撮影される。第1標本画像151は、撮影装置19から画像処理装置10に出力される。画像処理装置10においては、撮影装置19からの第1標本画像151が、RW制御部50によってストレージ30に記憶される。

[0071] 図22において、創薬スタッフDSにより入力デバイス13を通じて第1標本画像151の表示指示がなされた場合、RW制御部50によって、表示指示にて指定された第1標本画像151がストレージ30から読み出されることで取得される(ステップST100)。第1標本画像151は、RW制御部50からクラスタリング処理部53の表示制御部91に出力される。図15で示したように、第1標本画像151は、表示制御部91の制御の下、対象指定画面95を通じてディスプレイ12に表示される(ステップST105)。

[0072] 創薬スタッフDSにより対象指定画面95の所望の第1標本画像151に選択枠97が合わせられ、解析ボタン98が選択された場合(ステップST110でYES)、RW制御部50によって、そのとき選択枠97が合わせられていた第1標本画像151が、対象第1標本画像151Tとしてストレージ30から読み出されることで取得される(ステップST115)。対象第1標本画像151Tは、RW制御部50から特徴量抽出部51および表示制御部91に出力される。

- [0073] RW制御部50によって特徴量抽出器41がストレージ30から読み出され、読み出された特徴量抽出器41が特徴量抽出部51に出力される。また、RW制御部50によって第2特徴量分布情報42がストレージ30から読み出されることで取得され、読み出された第2特徴量分布情報42が判定部52に出力される。
- [0074] 図4で示したように、特徴量抽出部51では、対象第1標本画像151Tが複数の第1パッチ画像651に細分化される（ステップST120）。続いて、図5で示したように、特徴量抽出部51において、特徴量抽出器41を用いて第1パッチ画像651から第1特徴量601が抽出される（ステップST125）。第1特徴量601は、特徴量抽出部51から判定部52に出力される。
- [0075] 図11で示したように、判定部52において、第2特徴量602の代表位置と第1特徴量601の位置との距離Dが算出される。そして、図12および図13で示したように、判定部52において、距離Dと予め設定された閾値とが比較され、第1パッチ画像651に写る肝臓標本LVSに形態異常が発生しているか否かが判定される（ステップST130）。第1パッチ画像651に写る肝臓標本LVSに形態異常が発生しているか否かの判定結果61は、判定部52からクラスタリング処理部53の次元削減部90に出力される。
- [0076] ステップST125およびST130の処理は、全ての第1パッチ画像651に対して実施される。ステップST125およびST130の処理が全ての第1パッチ画像651に対して実施された後（ステップST135でYES）、図23に示すステップST140の処理に移行する。
- [0077] 図16で示したように、次元削減部90において、形態異常が発生していると判定された第1パッチ画像651の第1特徴量601の次元数が2次元に削減される（ステップST140）。次いで、表示制御部91の制御の下、図17で示したクラスタ指定画面105がディスプレイ12に表示される（ステップST145）。

[0078] クラスタ指定画面105には、次元削減後の2次元の第1特徴量601Rを2次元の特徴量空間107にプロットしたグラフ106が含まれる。このグラフ106上で、図18で示したように、第1パッチ画像651がいずれのクラスタに帰属するかが創薬スタッフDSにより指定され、指定完了ボタン109が選択される。指定完了ボタン109が選択された場合、指定受付部92において、第1パッチ画像651がいずれのクラスタに帰属するかの創薬スタッフDSによる指定が受け付けられる（ステップST150）。この指定に基づいて、指定受付部92においてクラスタリング情報112が生成される。これにより、第1パッチ画像651を複数のクラスタにクラスタリングする手動クラスタリング処理が完了する（ステップST155）。クラスタリング情報112は、指定受付部92から表示制御部91に出力される。

[0079] 図19で示したように、表示制御部91において、クラスタリング情報112にしたがって対象第1標本画像151Tを加工することにより、複数のクラスタ1~3を識別可能としたクラスタ画像115~117が生成される（ステップST160）。そして、図20および図21で示したように、表示制御部91の制御の下、クラスタ画像115~117のうちの少なくとも1つを対象第1標本画像151Tに重畳した重畳画像119を含むクラスタリング結果表示画面125がディスプレイ12に表示される（ステップST165）。

[0080] 創薬スタッフDSは、クラスタリング結果表示画面125を通じて重畳画像119を閲覧し、候補物質11の薬効および毒性を評価する。この際、創薬スタッフDSは、必要に応じて表示切り替えボタン127~129を操作して、対象第1標本画像151Tに重畳表示するクラスタ画像115~117を切り替える。

[0081] 以上説明したように、画像処理装置10のCPU32は、RW制御部50、特徴量抽出部51、判定部52、およびクラスタリング処理部53を備える。RW制御部50は、対象第1標本画像151Tをストレージ30から読

み出すことで取得する。対象第1標本画像151Tは、被検体Sの肝臓標本LVSが写された画像である。

[0082] 特徴量抽出部51は、特徴量抽出器41を用いて、対象第1標本画像151Tを細分化した第1パッチ画像651から第1特徴量601を抽出する。判定部52は、第1特徴量601に基づいて、第1パッチ画像651に写る肝臓標本LVSに形態異常が発生しているか否かを判定する。クラスタリング処理部53は、肝臓標本LVSに形態異常が発生していると判定された第1パッチ画像651がいずれのクラスタに帰属するかの指定を創薬スタッフDSから受け付ける。そして、指定に基づいて第1パッチ画像651を複数のクラスタにクラスタリングする手動クラスタリング処理を行う。したがって、第1特徴量601の分布が離散的でない対象第1標本画像151Tの第1パッチ画像651をクラスタリングすることが可能となる。

[0083] 表示制御部91は、手動クラスタリング処理の結果であるクラスタ画像115~117を含む重畳画像119をディスプレイ12に表示する制御を行う。このため、創薬スタッフDSは、手動クラスタリング処理の結果を簡単に知ることができる。

[0084] 手動クラスタリング処理の結果は、対象第1標本画像151Tを加工することにより生成された複数のクラスタ画像115~117によって表示される。複数のクラスタ画像115~117は、複数のクラスタ1~3毎に予め設定された表示形式118により、複数のクラスタ1~3を識別可能とした画像である。このため、創薬スタッフDSは、手動クラスタリング処理の結果を容易に把握することができる。

[0085] 表示制御部91は、複数のクラスタ画像115~117のうちの少なくとも1つを対象第1標本画像151Tに重畳表示する。このため、創薬スタッフDSは、肝臓標本LVSのどの部分がこういったクラスタに帰属しているのか、ひいては、肝臓標本LVSのどの部分にこういった形態異常が発生しているのかを容易に把握することができる。

[0086] 形態異常は、発生している部分によって種類をある程度の確からしきで推

定することができる。このため、創薬スタッフDSは、重畳画像119によって、形態異常が過形成等の候補物質11の毒性に起因するものなのか、グリコーゲン減少等の候補物質11の毒性に起因しない自然発生的なものなのかを識別することができる。したがって、創薬スタッフDSは、重畳画像119に基づいて、候補物質11の薬効および毒性の作用機序を考察することができる。

[0087] 指定受付部92は、対象第1標本画像151Tに重畳表示するクラスタ画像115～117の指定を創薬スタッフDSから受け付ける。このため、創薬スタッフDSが注目したい1つのクラスタ画像のみを対象第1標本画像151Tに重畳表示したり、全てのクラスタ画像115～117を対象第1標本画像151Tに重畳表示したりすることができる。創薬スタッフDSによる候補物質11の薬効および毒性の評価が捗る。

[0088] 次元削減部90は、第1特徴量601の次元数を2次元に削減する。表示制御部91は、次元数を2次元に削減した第1特徴量601Rを2次元の特徴量空間107にプロットしたグラフ106を含むクラスタ指定画面105をディスプレイ12に表示する。指定受付部92は、グラフ106上での指定を受け付ける。このため、創薬スタッフDSは、第1パッチ画像651がいずれのクラスタに帰属するかを容易に指定することができる。

[0089] 図7および図8で示したように、特徴量抽出器41は、過去の医薬の候補物質の評価試験において、候補物質が投与されなかった過去対照群75を構成する複数の被検体Sの肝臓標本LVSが写された第2標本画像152を細分化した第2パッチ画像652を教師データとして学習されたモデルである。このため、肝臓標本LVSの形状およびテクスチャーの特徴をよく表した第1特徴量601を簡単に抽出することができる。また、肝臓標本LVSに形態異常が発生しているか否かを病理医等が鑑別し、肝臓標本LVSに形態異常が発生していない第2パッチ画像652を選択的に教師データとして採用するといった面倒な前処理を必要とせず、第2パッチ画像652を無条件で教師データとして採用することができる。このため、大量の教師データを

簡単に得ることができる。

[0090] RW制御部50は、第2標本画像152を細分化した第2パッチ画像652から特徴量抽出器41を用いて抽出された第2特徴量602の分布83の情報である第2特徴量分布情報42を、ストレージ30から読み出すことで取得する。判定部52は、分布83と第1特徴量601との距離D、より詳しくは、分布83の代表位置と第1特徴量の位置との距離Dを算出し、距離Dに基づいて判定を行う。

[0091] 距離Dは、対象第1標本画像151Tと第2標本画像152との乖離度合いを示す。そして、第2標本画像152に写る肝臓標本LVSには、少なくとも候補物質の毒性に起因する形態異常は発生していない。このため、距離Dに基づいて判定を行えば、妥当な判定結果61を得ることができる。

[0092] (変形例)

次元削減後の第1特徴量601Rの次元数は、図16で例示した2次元に限らない。一例として図24に示す次元削減部135のように、第1特徴量601の次元数を3次元に削減した次元削減後データ136を出力してもよい。この場合、表示制御部91は、一例として図25に示すように、3次元の特徴量空間140に次元削減後の第1特徴量601Rをプロットしたグラフ141を含むクラスタ指定画面142を、ディスプレイ12に表示する制御を行う。この場合、クラスタと考えられる1まとまりの第1特徴量601Rのプロットを、立方体、球、楕円体、またはフリーの曲線体で囲うツールを用意する。この変形例によっても、創薬スタッフDSは、第1パッチ画像651がいずれのクラスタに帰属するかを容易に指定することができる。

[0093] [第1__2実施形態]

一例として図26に示すように、本実施形態のクラスタリング処理部145は、帰属度算出部146、クラスタリング情報生成部147、および表示制御部91を備える。帰属度算出部146は、以下に説明するソフトクラスタリング処理を行う。帰属度算出部146には、判定部52からの判定結果61が入力される。

- [0094] 一例として図27に示すように、帰属度算出部146は、判定結果61に含まれる第1特徴量601に周知のソフトクラスタリング手法を適用することで、第1パッチ画像651の各クラスタへのそれぞれの帰属度を算出する。ここでは、帰属度算出部146は、クラスタ1~3の3つのクラスタへの帰属度と、クラスタ1~3のいずれにも帰属しない確率（図27においては「帰属せず」と表記）とを算出する。クラスタ1~3への帰属度と、クラスタ1~3のいずれにも帰属しない確率との合計は100%である。なお、ソフトクラスタリング手法としては、混合ガウスモデル（GMM：Gaussian Mixture Model）、確率的潜在意味解析法（PLSA：Probabilistic Latent Semantic Analysis）、非負値行列因子分解（NMF：Non-negative Matrix Factorization）、あるいはFCM（Fuzzy c-Means）法等を用いることができる。
- [0095] 帰属度算出部146は、第1パッチ画像651のパッチ画像ID85毎に帰属度および帰属しない確率を登録した帰属度情報160を生成する。帰属度算出部146は、帰属度情報160をクラスタリング情報生成部147に出力する。
- [0096] クラスタリング情報生成部147は、帰属度情報160に基づいて、複数の第1パッチ画像651のそれぞれが帰属するクラスタを認定する。より詳しくは、クラスタリング情報生成部147は、帰属度情報160に登録された帰属度のうちで最大値を有するクラスタを、当該第1パッチ画像651が帰属するクラスタとして認定する。帰属しない確率が最大値であった場合、クラスタリング情報生成部147は、当該第1パッチ画像651がいずれのクラスタにも帰属しないと認定する。
- [0097] クラスタリング情報生成部147は、上記の認定の結果を表すクラスタリング情報161を生成する。クラスタリング情報161は、上記第1__1実施形態のクラスタリング情報112と同様に、第1パッチ画像651のパッチ画像ID85毎に、帰属するクラスタを登録した情報である。クラスタリ

ング情報生成部147は、クラスタリング情報161を表示制御部91に出力する。以降、表示制御部91は、上記第1__1実施形態と同様に、クラスタリング情報161にしたがって対象第1標本画像151Tを加工することにより複数のクラスタ画像を生成する。そして、対象第1標本画像151Tとクラスタ画像を重畳した重畳画像を生成し、重畳画像を含むクラスタリング結果表示画面をディスプレイ12に表示する制御を行う。

[0098] 一例として図28に示すフローチャートのように、本実施形態では、ステップST125およびST130の処理が全ての第1パッチ画像651に対して実施された後（ステップST135でYES）、クラスタリング処理部145の帰属度算出部146によって、肝臓標本LVSに形態異常が発生していると判定された第1パッチ画像651の、複数のクラスタへの帰属度および帰属しない確率が算出される（ステップST200）。帰属度算出部146においては、帰属度および帰属しない確率の算出結果を第1パッチ画像651毎にまとめた帰属度情報160が生成される。帰属度情報160は、帰属度算出部146からクラスタリング情報生成部147に出力される。これにより、ソフトクラスタリング処理が完了する。

[0099] クラスタリング情報生成部147において、帰属度情報160に基づいてクラスタリング情報161が生成される。これにより、第1パッチ画像651が複数のクラスタにクラスタリングされる（ステップST205）。クラスタリング情報161は、クラスタリング情報生成部147から表示制御部91に出力される。以降の処理は上記第1__1実施形態と同様であるため説明を省略する。

[0100] このように、本実施形態のクラスタリング処理部145は、肝臓標本LVSに形態異常が発生していると判定された第1パッチ画像651の、複数のクラスタへのそれぞれの帰属度を算出するソフトクラスタリング処理を行う。したがって、本実施形態によっても、第1特徴量601の分布が離散的でない対象第1標本画像151Tの第1パッチ画像651をクラスタリングすることが可能となる。また、創薬スタッフDSは、第1パッチ画像651が

いずれのクラスタに帰属するかの指定を行う必要がないため、創薬スタッフDSの負担を軽減することができる。

[0101] 上記第1__1実施形態のように、第1特徴量601の次元を削減したうえで、帰属度算出部146により帰属度を算出してもよい。

[0102] なお、本実施形態において、1つのクラスタ画像のみを対象第1標本画像151Tに重畳表示する場合、一例として図29に示すクラスタリング結果表示画面165のような表示態様としてもよい。すなわち、対象第1標本画像151Tに重畳する1つのクラスタ画像において、色の濃淡を帰属度の高低に応じて変更する。図29においては、クラスタ1のクラスタ画像115のみを対象第1標本画像151Tに重畳表示する場合を例示している。そして、色の濃淡を帰属度の高低に応じて3段階に変更する場合を例示している。創薬スタッフDSは、色の濃淡によって容易に帰属度の高低を把握することができる。これにより候補物質11の薬効および毒性の評価がさらに捗る。

[0103] [第2実施形態]

本実施形態では、一例として図30に示すクラスタリング結果表示画面170のように、表示制御部91は、クラスタリング処理の結果に基づく統計情報171を表示する。統計情報171は、各クラスタ1~3に帰属する第1パッチ画像651の数、および割合である。割合は、各クラスタ1~3に帰属する第1パッチ画像651の数を、第1パッチ画像651の総数で除算することで計算する。

[0104] こうして統計情報171を表示することで、創薬スタッフDSは、各クラスタ1~3に帰属する第1パッチ画像651がどの程度かを容易に把握することができる。なお、各クラスタ1~3に帰属する第1パッチ画像651の数、および割合に代えて、あるいは加えて、各クラスタ1~3に帰属する第1パッチ画像651の面積を統計情報として表示してもよい。

[0105] [第3実施形態]

一例として図31に示すように、本実施形態においては、学習用第2パッ

チ画像652Lに加えて、形態異常が発生している肝臓標本LVSが写された学習用第3パッチ画像653Lも、オートエンコーダ70の教師データとして用いる。

[0106] 一例として図32に示すように、学習用第3パッチ画像653Lは、第3標本画像153を細分化した複数の第3パッチ画像653から供給される。第3標本画像153は、過去投与群175の被検体Sの肝臓標本LVSが写された画像である。過去投与群175は、過去の評価試験において候補物質が投与された複数の被検体Sで構成される。過去投与群175を構成する被検体Sの数は、過去対照群75と同様に、例えば数百～数千程度である。第3標本画像153も第1標本画像151等と同じく、1つの被検体Sから複数得られるので、過去投与群175からは、1つの被検体Sから得られる数に被検体Sの数を乗算した数の第3標本画像153が得られる。

[0107] 学習用第3パッチ画像653Lは、複数の第3パッチ画像653の中から、形態異常が発生している肝臓標本LVSが写された第3パッチ画像653を選定することで得られる。学習用第3パッチ画像653Lの選定は、例えば病理医等が人手で行う。あるいは、学習用第3パッチ画像653Lの選定は、上記第1__1実施形態で示した方法を適用し、第3パッチ画像653から第3特徴量を抽出し、第3特徴量に基づいて肝臓標本LVSに形態異常が発生しているか否かを判定することで行ってもよい。

[0108] このように、第3実施形態では、学習用第2パッチ画像652Lだけでなく、形態異常が発生している肝臓標本LVSが写された学習用第3パッチ画像653Lも教師データとして用いる。したがって、オートエンコーダ70、ひいては特徴量抽出器41は、より多様な形状およびテクスチャーの特徴を有する肝臓標本LVSについて学習することができる。結果として、肝臓標本LVSの形状およびテクスチャーの特徴をさらによく表した第1特徴量601を抽出することができる。

[0109] なお、形態異常が発生している肝臓標本LVSが写されたパッチ画像としては、例示の過去投与群175を構成する被検体Sから得られた学習用第3

パッチ画像653Lに限らない。過去対照群75を構成する被検体Sにおいても、形態異常が発生することはある。このため、形態異常が発生している肝臓標本LVSが写されたパッチ画像であれば、被検体Sが過去対照群75であるか過去投与群175であるかは問わない。つまり、形態異常が発生している肝臓標本LVSが写された学習用第2パッチ画像652Lを教師データとして用いてもよい。さらに、形態異常が発生している肝臓標本LVSが写されたパッチ画像は、種々のストレスを与えてわざと形態異常が発生するように仕向けた被検体Sから得られた画像でもよい。また、正常な肝臓標本LVSが写されたパッチ画像を加工して人工的に形態異常を作り出した画像でもよい。

[0110] [第4実施形態]

一例として図33に示すように、本実施形態においては、畳み込みニューラルネットワーク（以下、CNN（Convolutional Neural Network）と表記）180のエンコーダ部181を、第1パッチ画像651から第1特徴量601を抽出する特徴量抽出器182として転用する。特徴量抽出器182は、本開示の技術に係る「機械学習モデル」の一例である。

[0111] CNN180は、エンコーダ部181に加えて出力部183を有する。エンコーダ部181には、第1パッチ画像651といったパッチ画像65が入力される。エンコーダ部181は、パッチ画像65を特徴量60に変換する。エンコーダ部181は、特徴量60を出力部183に受け渡す。出力部183は、特徴量60に基づいて予測結果184を出力する。予測結果184は、過形成、浸潤、鬱滞、炎症といった複数の種類から、パッチ画像65に写された肝臓標本LVSに発生している1つの形態異常の種類を予測したものである。

[0112] CNN180の学習フェーズにおいては、学習用第2パッチ画像652Lに加えて、上記第3実施形態で示した、形態異常が発生している肝臓標本LVSが写されたパッチ画像が、主に教師データとして用いられる。ここで、

前述のように、過去対照群75を構成する被検体Sにおいても、形態異常が発生することはある。このため、学習用第2パッチ画像652Lにも、形態異常が発生している肝臓標本LVSが写されている可能性がある。そこで、学習フェーズにおいて正解データにラベル平滑化を行い、形態異常の種類を1、0で峻別するのではなく、誤り率を付加することが好ましい。また、学習用第3パッチ画像653Lに写された肝臓標本LVSにおいて、誤って形態異常と検出されやすい領域をマスクしたうえで学習に用いてもよい。誤って形態異常と検出されやすい領域としては、スライド標本18の作成時に付着したゴミ等が挙げられる。

[0113] このように、第4実施形態では、CNN180、ひいては特徴量抽出器182は、形態異常の種類を識別するタスクを担うモデルである。このため、肝臓標本LVSの形状およびテクスチャーの特徴をさらによく表した第1特徴量601を抽出することができる。

[0114] なお、特徴量抽出器に転用する機械学習モデルは、例示のオートエンコーダ70およびCNN180に限らない。敵対的生成ネットワーク（GAN：Generative Adversarial Networks）の生成器を特徴量抽出器に転用してもよい。Vision Transformer（ViT）といった畳み込み層をもたない機械学習モデルを特徴量抽出器に転用してもよい。

[0115] 同じ画像に由来する特徴量同士の特徴量空間における距離を近くし、異なる画像に由来する特徴量同士の特徴量空間における距離を遠くするよう学習する対照学習を行ってもよい。対照学習としては、例えばSimCLR（A Simple Framework for Contrastive Learning of Visual Representations）等の学習方法が知られている。また、上述の異なる画像のペア（ネガティブサンプルとも呼ばれる）を使用しない、BYOL（Bootstrap Your Own Latent）等の学習方法を用いてもよい。また、抽出される特徴量の分布に、単位球面上に分布、標準正規分布に倣って分布と

いった制約を掛けてもよい。

[0116] [第5実施形態]

一例として図34に示すように、第5実施形態では、1枚のスライドガラス16に複数種の臓器の組織標本が載置されたスライド標本190を扱う。図34では、肝臓標本LVSに加えて、心臓標本HS、脳標本BS、および骨髄標本BMSが載置された場合を例示している。この場合、第1標本画像151には、肝臓標本LVSに加えて、心臓標本HS、脳標本BS、および骨髄標本BMSが写る。

[0117] 第5実施形態の画像処理装置10のCPU32は、上記第1実施形態の各処理部50～53に加えて、識別部191として機能する。識別部191は、例えば、各臓器の組織標本を識別するためのテンプレート、あるいは機械学習モデルを用いて、第1標本画像151から各臓器の組織標本を識別する。識別部191は、各臓器の組織標本を囲う枠192～195の座標情報を識別結果として出力する。枠192は心臓標本HSを囲う枠であり、枠193は肝臓標本LVSを囲う枠である。また、枠194は脳標本BSを囲う枠であり、枠195は骨髄標本BMSを囲う枠である。

[0118] 図35は、特徴量抽出部51において、枠192内の心臓標本HSを複数の第1パッチ画像651に細分化し、心臓標本HS用の特徴量抽出器200により、第1パッチ画像651から第1特徴量601を抽出する様子を示す。特徴量抽出部51は、枠193内の肝臓標本LVS、枠194内の脳標本BS、および枠195内の骨髄標本BMSについても第1特徴量601を抽出する。すなわち、特徴量抽出部51は、識別部191が識別した各臓器の組織標本のそれぞれの第1特徴量601を抽出する。以降の判定部52の処理は、対象第1標本画像151Tに写る各臓器の組織標本のそれぞれに対して判定を行う以外は上記第1__1実施形態等で示した処理と同じであるため、図示および説明を省略する。

[0119] このように、第5実施形態では、第1標本画像151は、複数種の臓器の組織標本が載置されたスライド標本190を撮影して得られた画像である。

識別部 191 は、そうした第 1 標本画像 151 から各臓器の組織標本を識別する。特徴量抽出部 51 は、識別した各臓器の組織標本のそれぞれの第 1 特徴量 601 を抽出する。判定部 52 は、第 1 特徴量 601 に基づいて、対象第 1 標本画像 151 T に写る各臓器の組織標本のそれぞれに対して判定を行う。このため、複数種の臓器の組織標本が載置されたスライド標本 190 にも対応することができる。スライド標本は、上記第 1 実施形態のように 1 つの臓器の組織標本が載置されたスライド標本 18 よりも、本実施形態のように複数種の臓器の組織標本が載置されたスライド標本 190 のほうが一般的である。このため、より一般的な運用に即した処理を行うことができる。

[0120] 創薬スタッフ DS の手によって、第 1 標本画像 151 における各臓器の組織標本を示す枠を画定させてもよい。

[0121] 特徴量 60 は、特徴量抽出器 41 により抽出されるものに限らない。パッチ画像 65 の画素値の平均値、最大値、最小値、最頻値、あるいは分散等でもよい。

[0122] 臓器は例示の肝臓 LV 等に限らない。胃、肺、小腸、または大腸等でもよい。また、被検体 S はラットに限らない。マウス、モルモット、砂ネズミ、ハムスター、フェレット、ウサギ、イヌ、ネコ、あるいはサル等でもよい。

[0123] 画像処理装置 10 は、図 1 で示したように医薬開発施設に設置されたパーソナルコンピュータであってもよいし、医薬開発施設からは独立したデータセンターに設置されたサーバコンピュータであってもよい。

[0124] 画像処理装置 10 をサーバコンピュータで構成する場合は、インターネット等のネットワークを介して、各医薬開発施設に設置されたパーソナルコンピュータからサーバコンピュータに、第 1 標本画像 151 を送信してもらう。サーバコンピュータは、例えば XML (Extensible Markup Language) 等のマークアップ言語によって作成されるウェブ配信用の画面データの形式で、対象指定画面 95 等の各種画面をパーソナルコンピュータに配信する。パーソナルコンピュータは、画面データに基づきウェブブラウザ上に表示する画面を再現し、これをディスプレイに表示する

。なお、XMLに代えて、JSON (JavaScript (登録商標) Object Notation) 等の他のデータ記述言語を利用してもよい。

[0125] 本開示の技術に係る画像処理装置10は、最初期段階である創薬ターゲットの設定から最終段階の臨床試験まで、医薬の開発の全段階にわたって幅広く用いることができる。

[0126] 本開示の技術に係る画像処理装置10を構成するコンピュータのハードウェア構成は種々の変形が可能である。例えば、画像処理装置10を、処理能力および信頼性の向上を目的として、ハードウェアとして分離された複数台のコンピュータで構成することも可能である。例えば、特徴量抽出部51および判定部52の機能と、クラスタリング処理部53または145の機能とを、2台のコンピュータに分散して担わせる。この場合は2台のコンピュータで画像処理装置10を構成する。

[0127] このように、画像処理装置10のコンピュータのハードウェア構成は、処理能力、安全性、および信頼性等の要求される性能に応じて適宜変更することができる。さらに、ハードウェアに限らず、作動プログラム40等のアプリケーションプログラムについても、安全性および信頼性の確保を目的として、二重化したり、あるいは、複数のストレージに分散して格納することももちろん可能である。

[0128] 上記各実施形態において、例えば、RW制御部50、特徴量抽出部51、判定部52、クラスタリング処理部53および145、次元削減部90、表示制御部91、指定受付部92、帰属度算出部146、クラスタリング情報生成部147、および識別部191といった各種の処理を実行する処理部 (Processing Unit) のハードウェア的な構造としては、次に示す各種のプロセッサ (Processor) を用いることができる。各種のプロセッサには、上述したように、ソフトウェア (作動プログラム40) を実行して各種の処理部として機能する汎用的なプロセッサであるCPU32に加えて、FPGA (Field Programmable Gate

Array)等の製造後に回路構成を変更可能なプロセッサであるプログラマブルロジックデバイス(Programmable Logic Device:PLD)、ASIC(Application Specific Integrated Circuit)等の特定の処理を実行させるために専用に設計された回路構成を有するプロセッサである専用電気回路等が含まれる。

[0129] 1つの処理部は、これらの各種のプロセッサのうちの1つで構成されてもよいし、同種または異種の2つ以上のプロセッサの組み合わせ(例えば、複数のFPGAの組み合わせ、および/または、CPUとFPGAとの組み合わせ)で構成されてもよい。また、複数の処理部を1つのプロセッサで構成してもよい。

[0130] 複数の処理部を1つのプロセッサで構成する例としては、第1に、クライアントおよびサーバ等のコンピュータに代表されるように、1つ以上のCPUとソフトウェアの組み合わせで1つのプロセッサを構成し、このプロセッサが複数の処理部として機能する形態がある。第2に、システムオンチップ(System On Chip:SoC)等に代表されるように、複数の処理部を含むシステム全体の機能を1つのIC(Integrated Circuit)チップで実現するプロセッサを使用する形態がある。このように、各種の処理部は、ハードウェア的な構造として、上記各種のプロセッサの1つ以上を用いて構成される。

[0131] さらに、これらの各種のプロセッサのハードウェア的な構造としては、より具体的には、半導体素子等の回路素子を組み合わせた電気回路(circuitry)を用いることができる。

[0132] 以上の記載から、下記の付記項に記載の技術を把握することができる。

[0133] [付記項1]

プロセッサを備え、

前記プロセッサは、

被検体の組織標本が写された第1標本画像を取得し、

機械学習モデルを用いて、前記第1標本画像を細分化した第1パッチ画像から第1特徴量を抽出し、

前記第1特徴量に基づいて、前記第1パッチ画像に写る前記組織標本に形態異常が発生しているか否かを判定し、

前記組織標本に前記形態異常が発生していると判定された前記第1パッチ画像がいずれのクラスタに帰属するかの指定をユーザから受け付け、前記指定に基づいて前記第1パッチ画像を複数のクラスタにクラスタリングする手動クラスタリング処理、および、

前記組織標本に前記形態異常が発生していると判定された前記第1パッチ画像の、複数のクラスタのそれぞれへの帰属度を算出するソフトクラスタリング処理

のうちのいずれか1つを行う、

画像処理装置。

[付記項2]

前記プロセッサは、

前記手動クラスタリング処理の結果または前記ソフトクラスタリング処理の結果を表示する制御を行う付記項1に記載の画像処理装置。

[付記項3]

前記結果は、前記第1標本画像を加工することにより生成された複数のクラスタ画像によって表示され、

前記複数のクラスタ画像は、前記複数のクラスタ毎に予め設定された表示形式により、前記複数のクラスタを識別可能とした画像である付記項2に記載の画像処理装置。

[付記項4]

前記プロセッサは、

前記複数のクラスタ画像のうちの少なくとも1つを前記第1標本画像に重畳表示する付記項3に記載の画像処理装置。

[付記項5]

前記プロセッサは、

前記第 1 標本画像に重畳表示する前記クラスタ画像の指定を前記ユーザから受け付ける付記項 4 に記載の画像処理装置。

[付記項 6]

前記プロセッサは、

前記結果に基づく統計情報を表示する付記項 2 から付記項 5 のいずれか 1 項に記載の画像処理装置。

[付記項 7]

前記プロセッサは、

前記手動クラスタリング処理において、前記第 1 特徴量の次元数を 2 次元または 3 次元に削減し、次元数を削減した前記第 1 特徴量を 2 次元空間または 3 次元空間にプロットしたグラフを表示し、前記グラフ上での前記指定を受け付ける付記項 1 から付記項 6 のいずれか 1 項に記載の画像処理装置。

[付記項 8]

前記機械学習モデルは、過去の医薬の候補物質の評価試験において、前記候補物質が投与されなかった対照群を構成する複数の被検体の組織標本が写された第 2 標本画像を細分化した第 2 パッチ画像を教師データとして学習されたモデルである付記項 1 から付記項 7 のいずれか 1 項に記載の画像処理装置。

[付記項 9]

前記教師データは、前記形態異常が発生している前記組織標本が写されたパッチ画像も含む付記項 8 に記載の画像処理装置。

[付記項 10]

前記機械学習モデルは、前記形態異常の種類を識別するタスクを担うモデルである付記項 9 に記載の画像処理装置。

[付記項 11]

前記プロセッサは、

前記第 2 標本画像を細分化した第 2 パッチ画像から前記機械学習モデルを

用いて抽出された第2特徴量の分布の情報を取得し、
前記分布と前記第1特徴量との距離を算出し、
前記距離に基づいて前記判定を行う付記項8から付記項10のいずれか1
項に記載の画像処理装置。

[0134] 本開示の技術は、上述の種々の実施形態および／または種々の変形例を適宜組み合わせることも可能である。また、上記各実施形態に限らず、要旨を逸脱しない限り種々の構成を採用し得ることはもちろんである。さらに、本開示の技術は、プログラムに加えて、プログラムを非一時的に記憶する記憶媒体にもおよび。

[0135] 以上に示した記載内容および図示内容は、本開示の技術に係る部分についての詳細な説明であり、本開示の技術の一例に過ぎない。例えば、上記の構成、機能、作用、および効果に関する説明は、本開示の技術に係る部分の構成、機能、作用、および効果の一例に関する説明である。よって、本開示の技術の主旨を逸脱しない範囲内において、以上に示した記載内容および図示内容に対して、不要な部分を削除したり、新たな要素を追加したり、置き換えたりしてもよいことはいうまでもない。また、錯綜を回避し、本開示の技術に係る部分の理解を容易にするために、以上に示した記載内容および図示内容では、本開示の技術の実施を可能にする上で特に説明を要しない技術常識等に関する説明は省略されている。

[0136] 本明細書において、「Aおよび／またはB」は、「AおよびBのうち少なくとも1つ」と同義である。つまり、「Aおよび／またはB」は、Aだけであってもよいし、Bだけであってもよいし、AおよびBの組み合わせであってもよい、という意味である。また、本明細書において、3つ以上の事柄を「および／または」で結び付けて表現する場合も、「Aおよび／またはB」と同様の考え方が適用される。

[0137] 本明細書に記載された全ての文献、特許出願および技術規格は、個々の文献、特許出願および技術規格が参照により取り込まれることが具体的かつ個々に記された場合と同程度に、本明細書中に参照により取り込まれる。

請求の範囲

- [請求項1] プロセッサを備え、
 前記プロセッサは、
 被検体の組織標本が写された第1標本画像を取得し、
 機械学習モデルを用いて、前記第1標本画像を細分化した第1パッチ画像から第1特徴量を抽出し、
 前記第1特徴量に基づいて、前記第1パッチ画像に写る前記組織標本に形態異常が発生しているか否かを判定し、
 前記組織標本に前記形態異常が発生していると判定された前記第1パッチ画像がいずれのクラスタに帰属するかの指定をユーザから受け付け、前記指定に基づいて前記第1パッチ画像を複数のクラスタにクラスタリングする手動クラスタリング処理、および、
 前記組織標本に前記形態異常が発生していると判定された前記第1パッチ画像の、複数のクラスタのそれぞれへの帰属度を算出するソフトクラスタリング処理
 のうちのいずれか1つを行う、
 画像処理装置。
- [請求項2] 前記プロセッサは、
 前記手動クラスタリング処理の結果または前記ソフトクラスタリング処理の結果を表示する制御を行う請求項1に記載の画像処理装置。
- [請求項3] 前記結果は、前記第1標本画像を加工することにより生成された複数のクラスタ画像によって表示され、
 前記複数のクラスタ画像は、前記複数のクラスタ毎に予め設定された表示形式により、前記複数のクラスタを識別可能とした画像である請求項2に記載の画像処理装置。
- [請求項4] 前記プロセッサは、
 前記複数のクラスタ画像のうちの少なくとも1つを前記第1標本画像に重畳表示する請求項3に記載の画像処理装置。

- [請求項5] 前記プロセッサは、
前記第1標本画像に重畳表示する前記クラスタ画像の指定を前記ユーザから受け付ける請求項4に記載の画像処理装置。
- [請求項6] 前記プロセッサは、
前記結果に基づく統計情報を表示する請求項2に記載の画像処理装置。
- [請求項7] 前記プロセッサは、
前記手動クラスタリング処理において、前記第1特徴量の次元数を2次元または3次元に削減し、次元数を削減した前記第1特徴量を2次元空間または3次元空間にプロットしたグラフを表示し、前記グラフ上での前記指定を受け付ける請求項1に記載の画像処理装置。
- [請求項8] 前記機械学習モデルは、過去の医薬の候補物質の評価試験において、前記候補物質が投与されなかった対照群を構成する複数の被検体の組織標本が写された第2標本画像を細分化した第2パッチ画像を教師データとして学習されたモデルである請求項1に記載の画像処理装置。
- [請求項9] 前記教師データは、前記形態異常が発生している前記組織標本が写されたパッチ画像も含む請求項8に記載の画像処理装置。
- [請求項10] 前記機械学習モデルは、前記形態異常の種類を識別するタスクを担うモデルである請求項9に記載の画像処理装置。
- [請求項11] 前記プロセッサは、
前記第2標本画像を細分化した第2パッチ画像から前記機械学習モデルを用いて抽出された第2特徴量の分布の情報を取得し、
前記分布と前記第1特徴量との距離を算出し、
前記距離に基づいて前記判定を行う請求項8に記載の画像処理装置。
- [請求項12] 被検体の組織標本が写された第1標本画像を取得すること、
機械学習モデルを用いて、前記第1標本画像を細分化した第1パッチ

チ画像から第1特徴量を抽出すること、

前記第1特徴量に基づいて、前記第1パッチ画像に写る前記組織標本に形態異常が発生しているか否かを判定すること、並びに、

前記組織標本に前記形態異常が発生していると判定された前記第1パッチ画像がいずれのクラスタに帰属するかの指定をユーザから受け付け、前記指定に基づいて前記第1パッチ画像を複数のクラスタにクラスタリングする手動クラスタリング処理、および、

前記組織標本に前記形態異常が発生していると判定された前記第1パッチ画像の、複数のクラスタのそれぞれへの帰属度を算出するソフトクラスタリング処理

のうちのいずれか1つを行うこと、

を含む画像処理装置の作動方法。

[請求項13]

被検体の組織標本が写された第1標本画像を取得すること、

機械学習モデルを用いて、前記第1標本画像を細分化した第1パッチ画像から第1特徴量を抽出すること、

前記第1特徴量に基づいて、前記第1パッチ画像に写る前記組織標本に形態異常が発生しているか否かを判定すること、並びに、

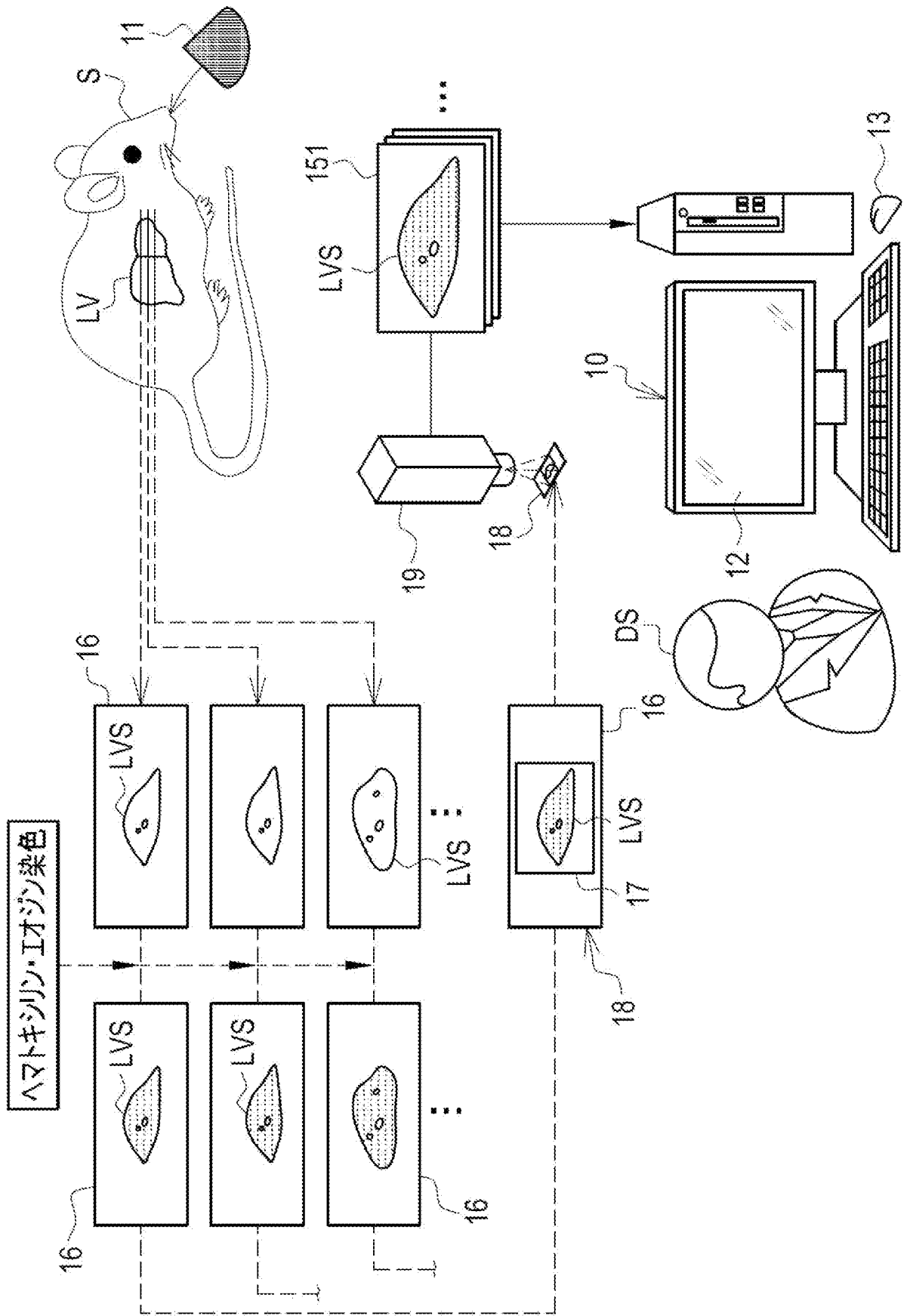
前記組織標本に前記形態異常が発生していると判定された前記第1パッチ画像がいずれのクラスタに帰属するかの指定をユーザから受け付け、前記指定に基づいて前記第1パッチ画像を複数のクラスタにクラスタリングする手動クラスタリング処理、および、

前記組織標本に前記形態異常が発生していると判定された前記第1パッチ画像の、複数のクラスタのそれぞれへの帰属度を算出するソフトクラスタリング処理

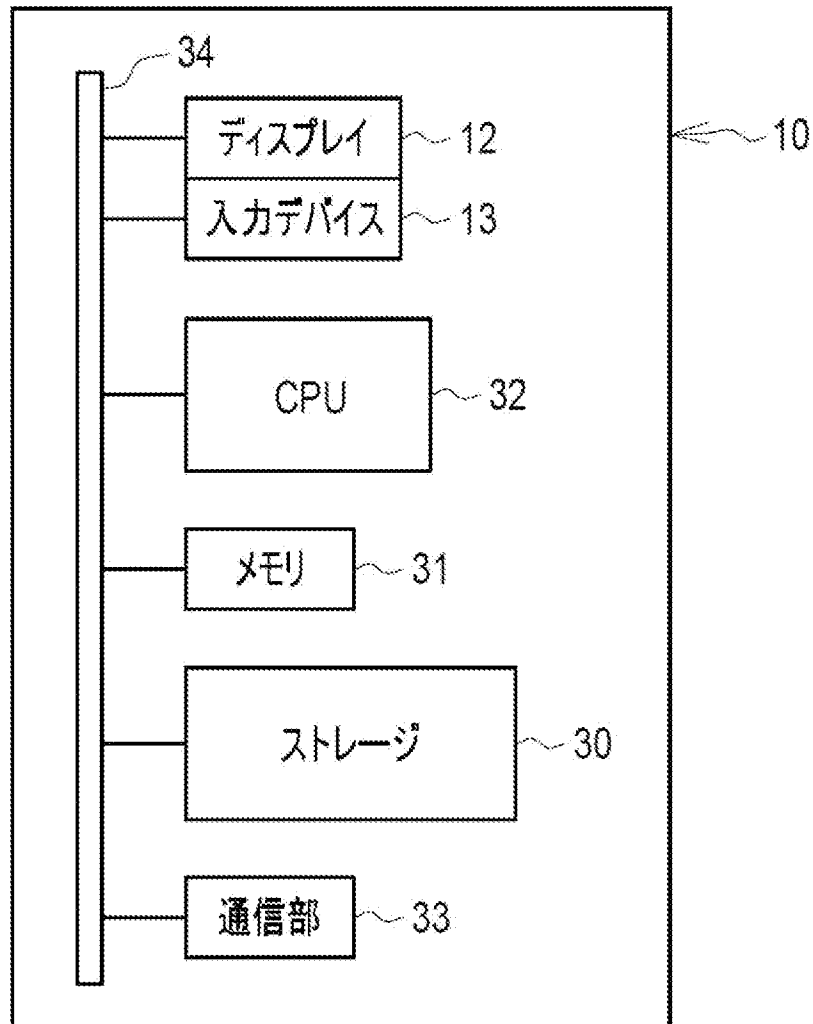
のうちのいずれか1つを行うこと、

を含む処理をコンピュータに実行させる画像処理装置の作動プログラム。

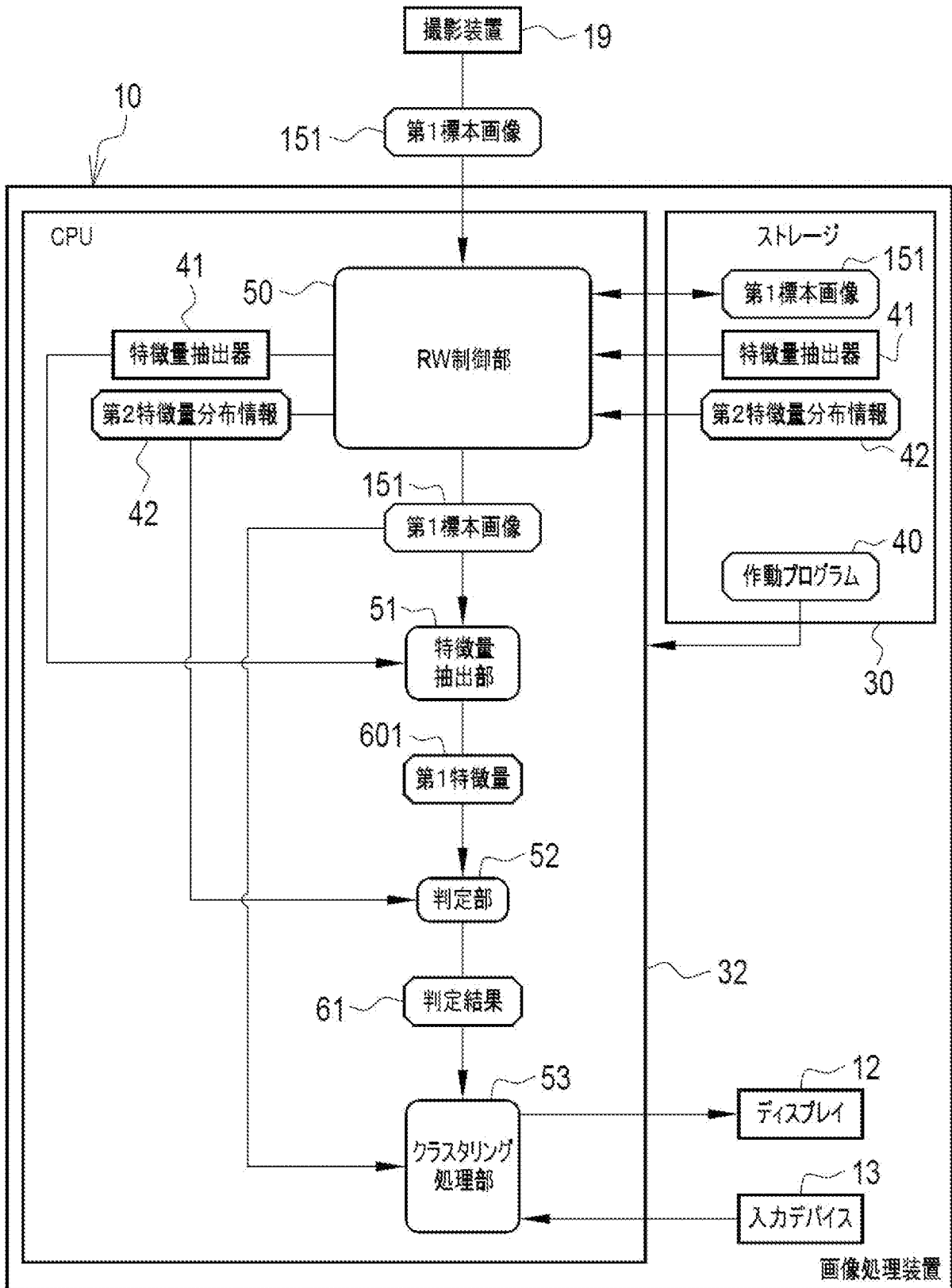
[図1]



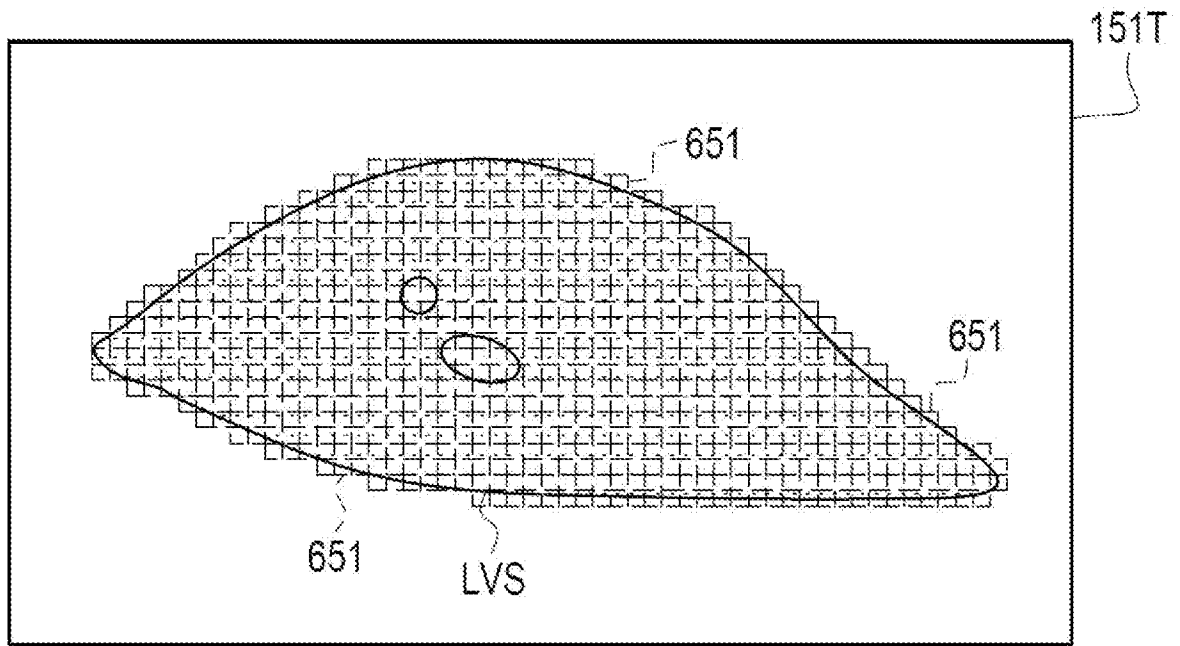
[図2]



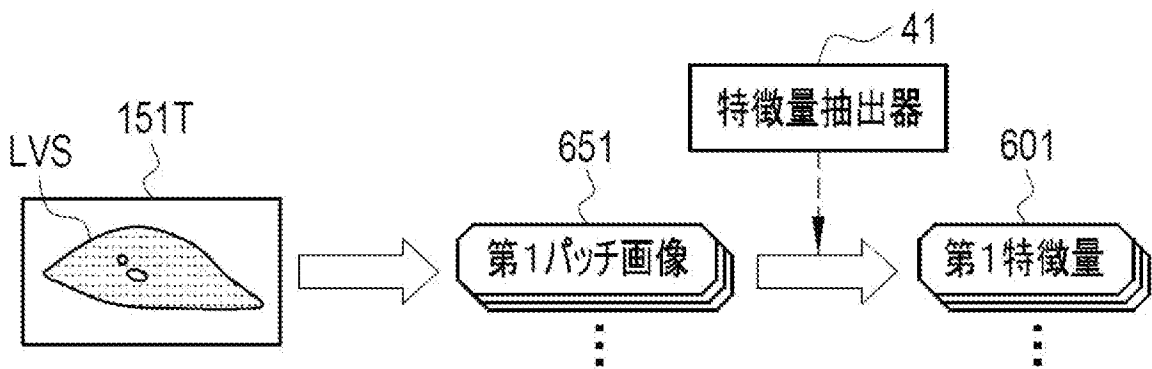
[図3]



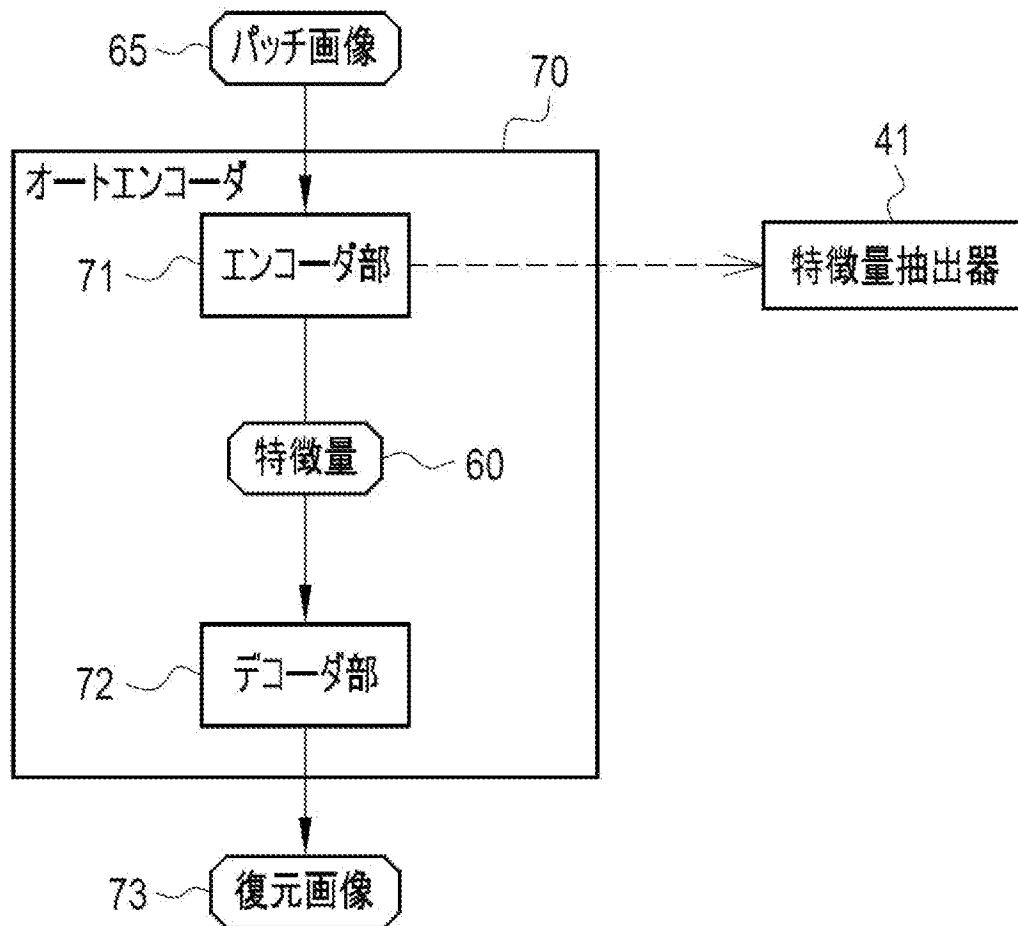
[図4]



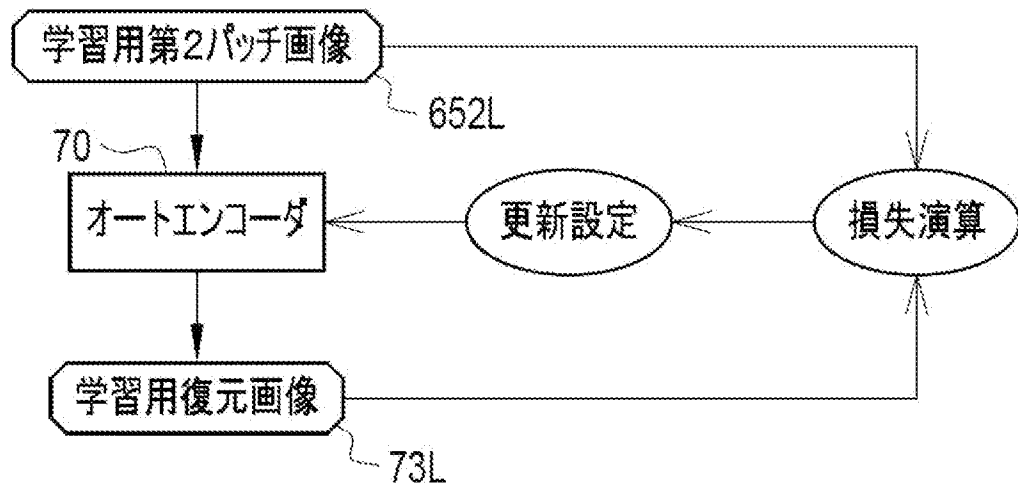
[図5]



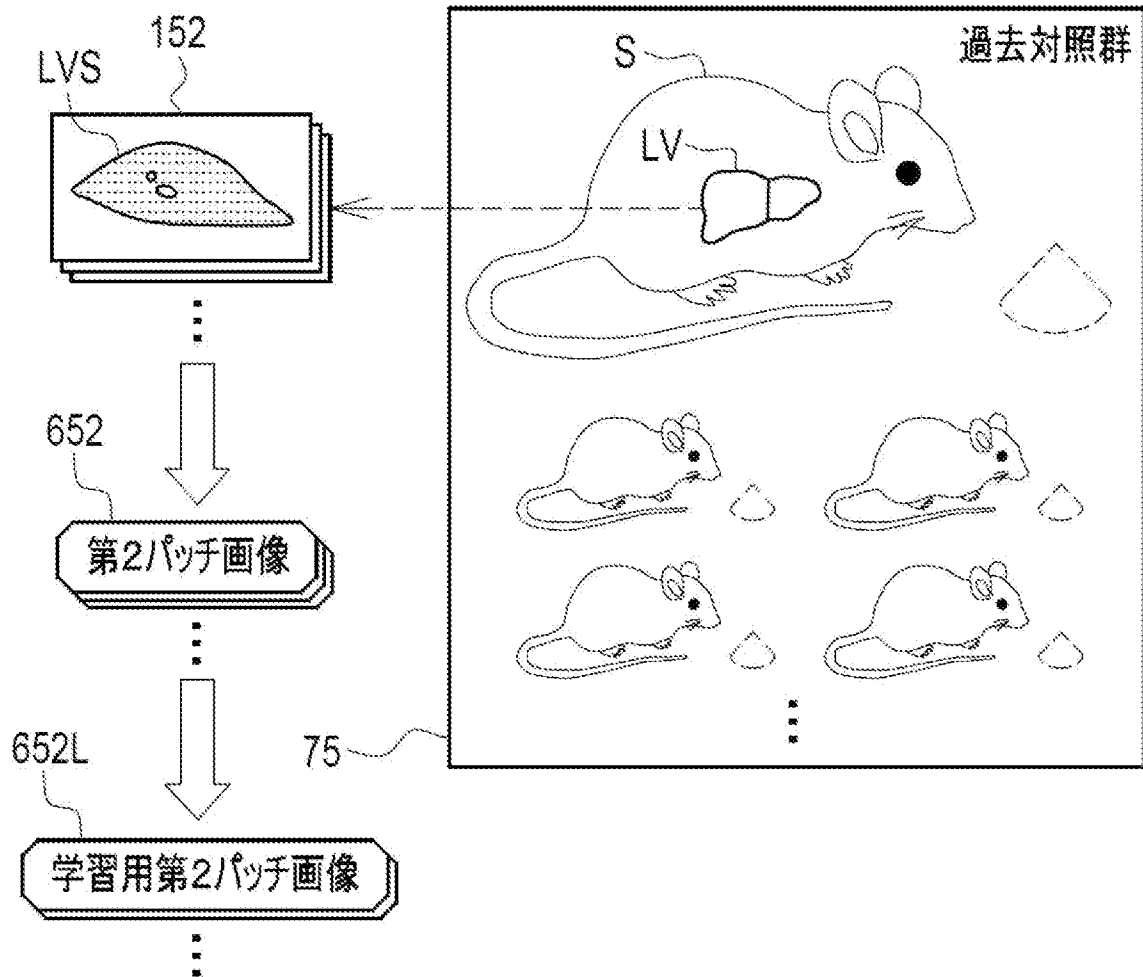
[図6]



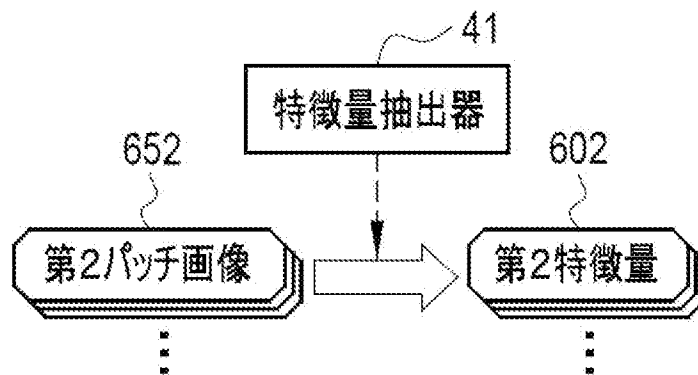
[図7]



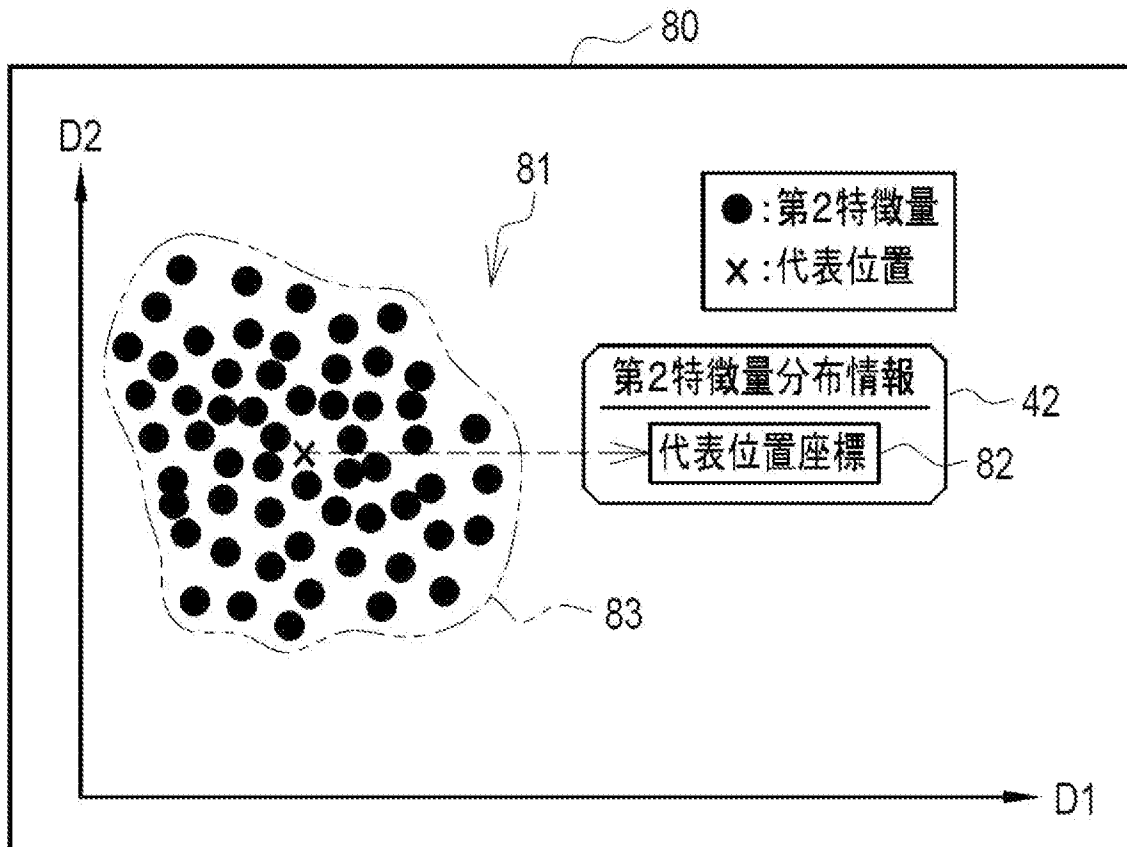
[図8]



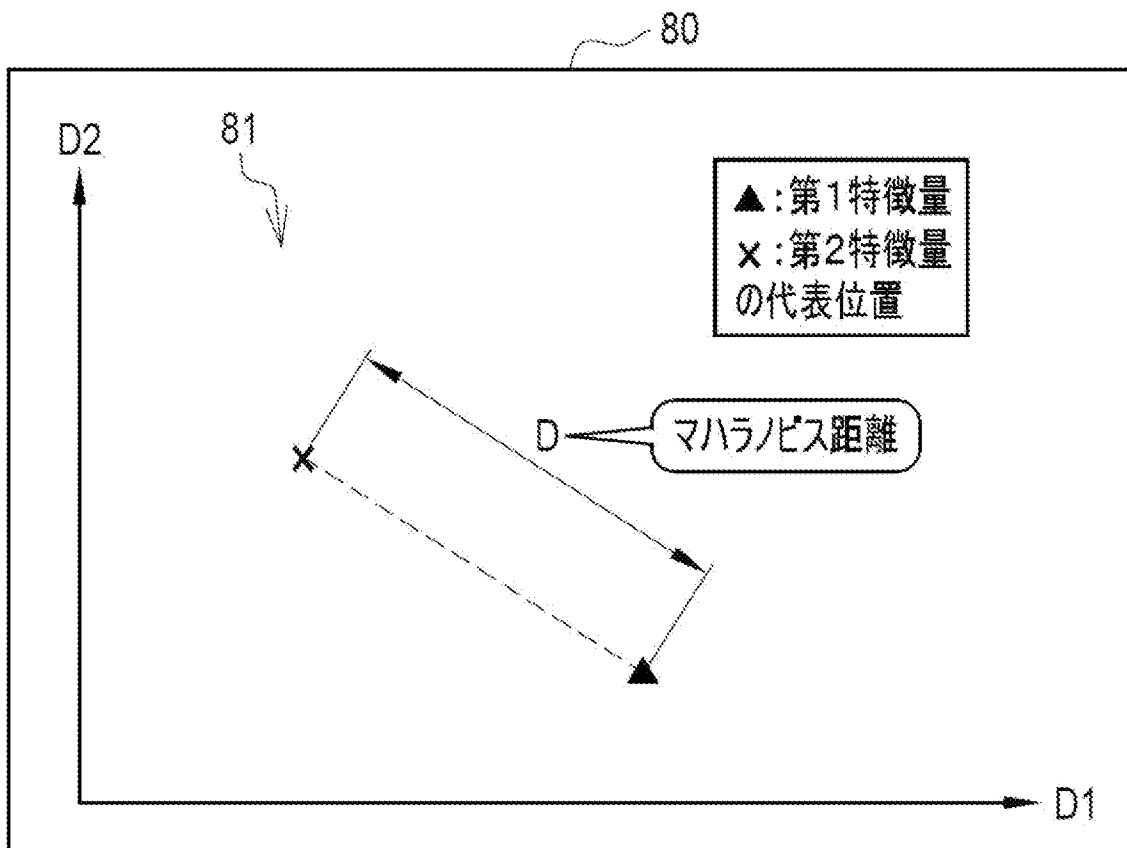
[図9]



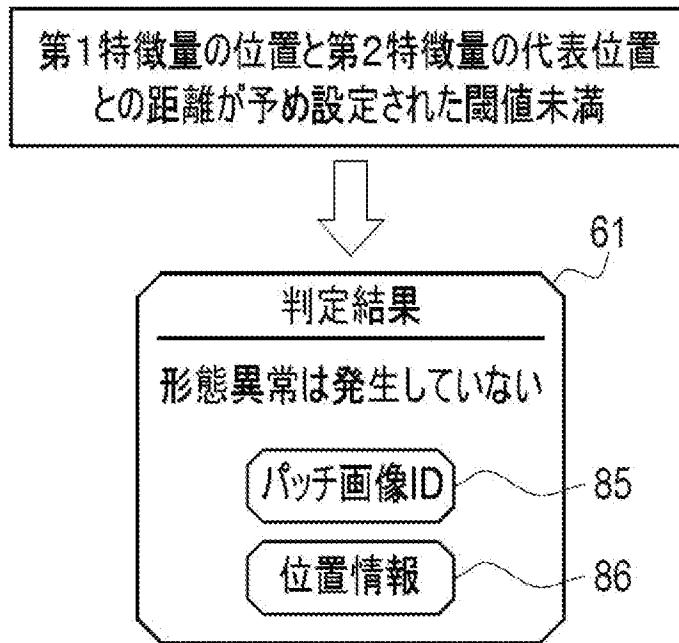
[図10]



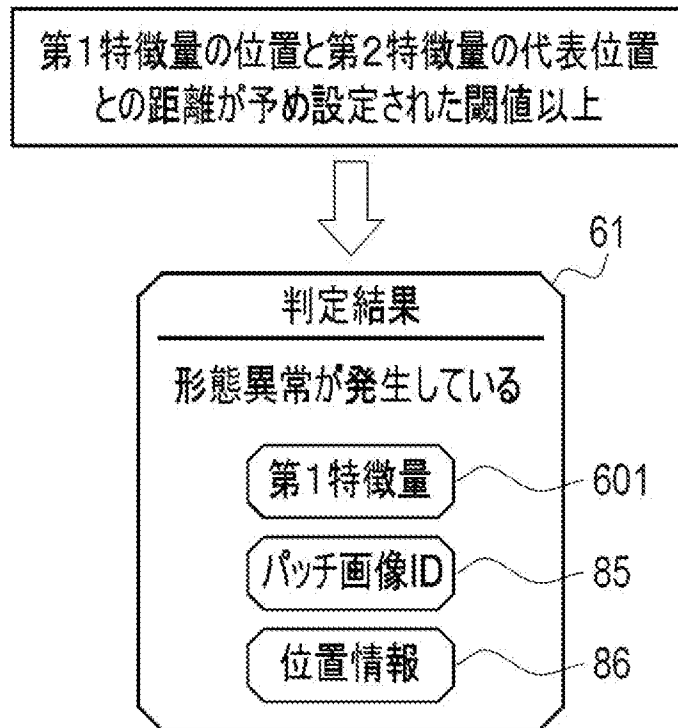
[図11]



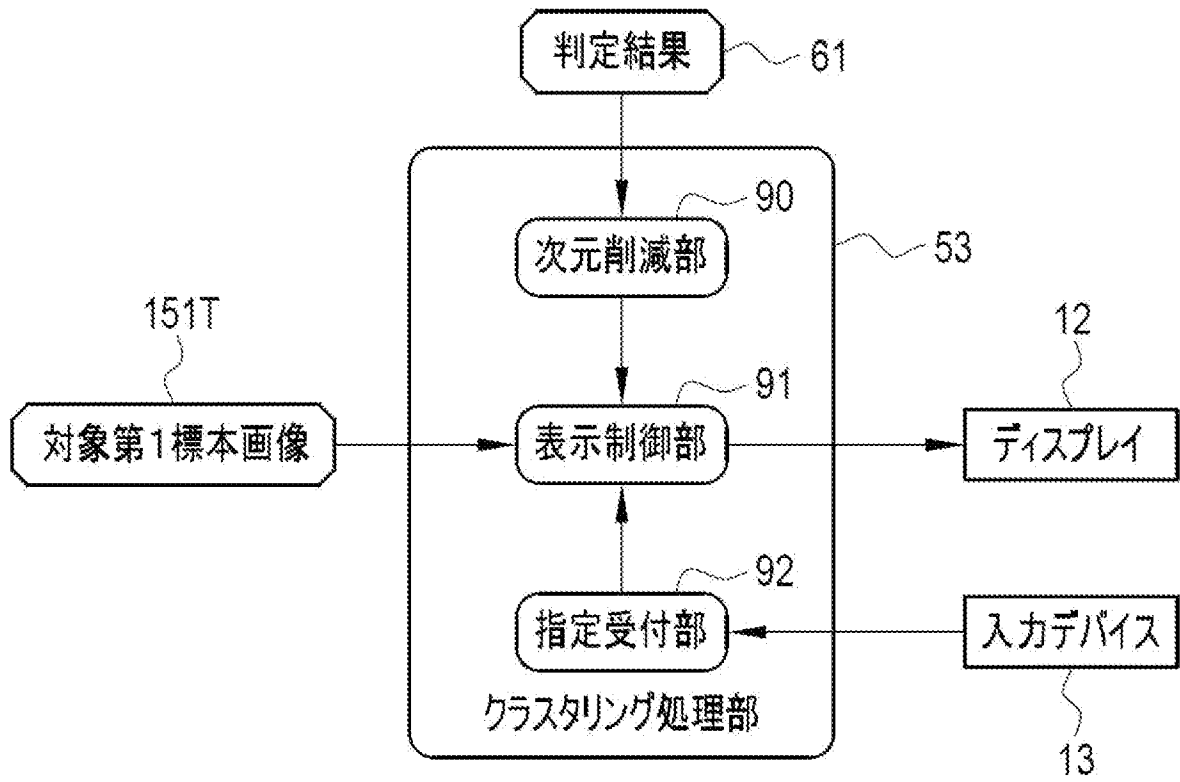
[図12]



[図13]



[図14]



[図15]

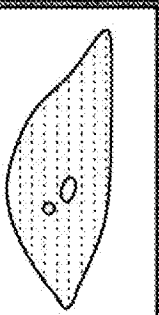
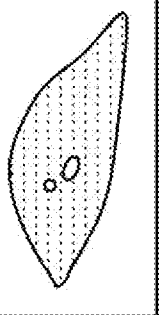
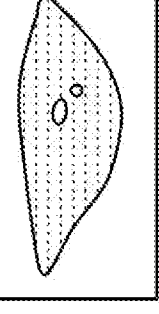
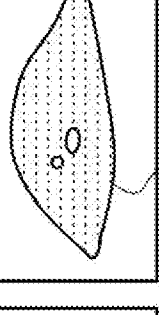
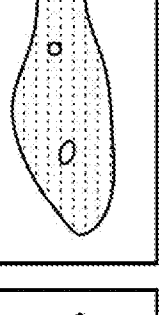
95

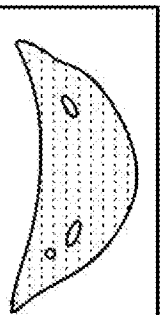
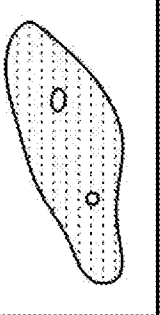
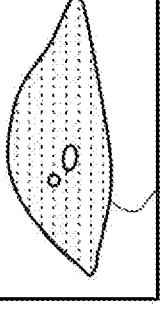
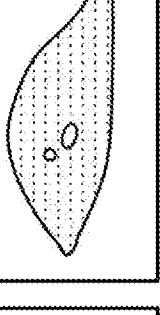
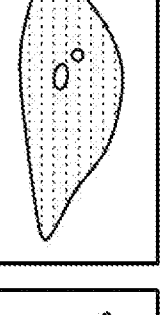
対象指定 評価試験01

候補物質: AAA 96

被検体ID: R001

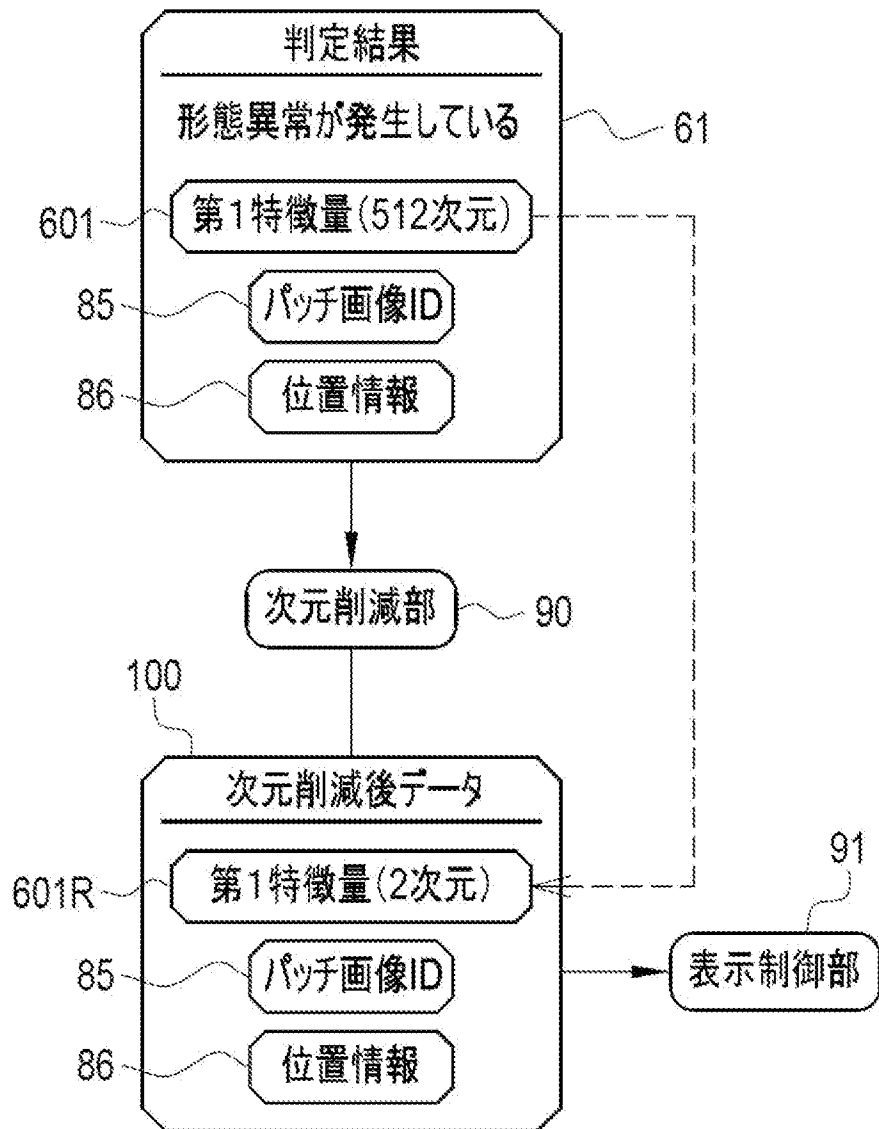
臓器: 肝臓

SI00001		97
SI00002		151
SI00003		
SI00004		LVS
SI00005		151

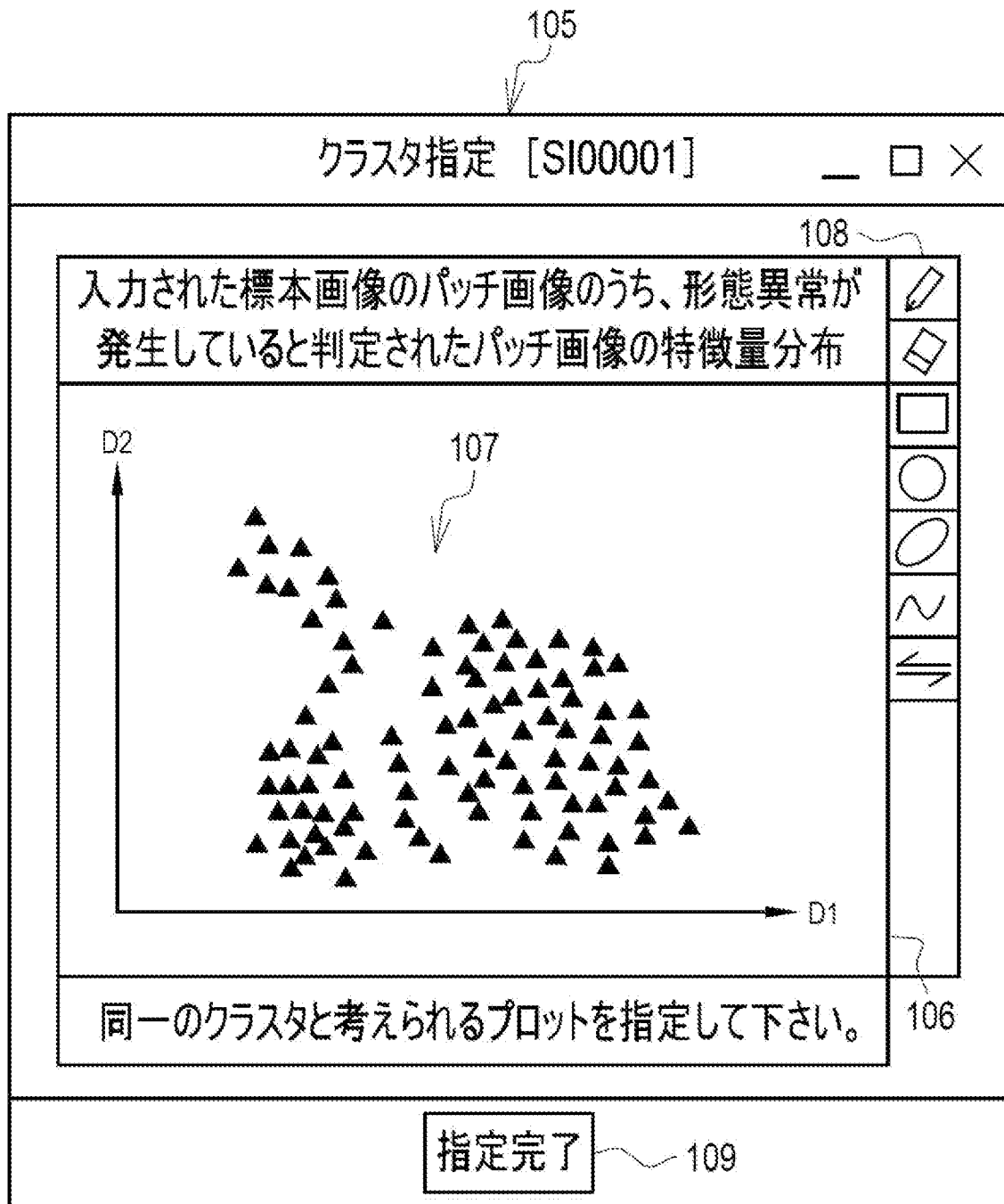
SI00006		151
SI00007		
SI00008		LVS
SI00009		151
SI00010		

98
 解析

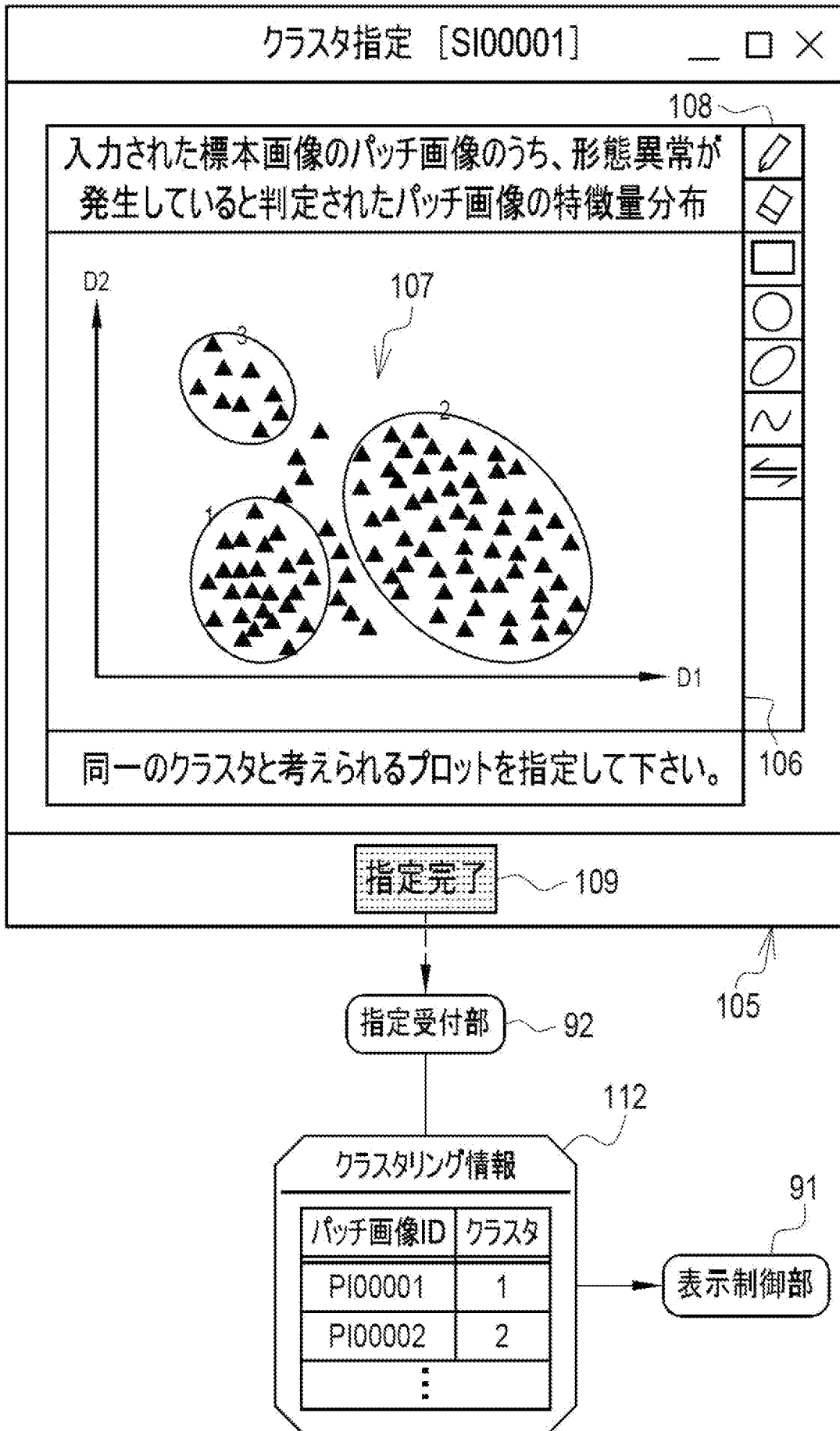
[図16]



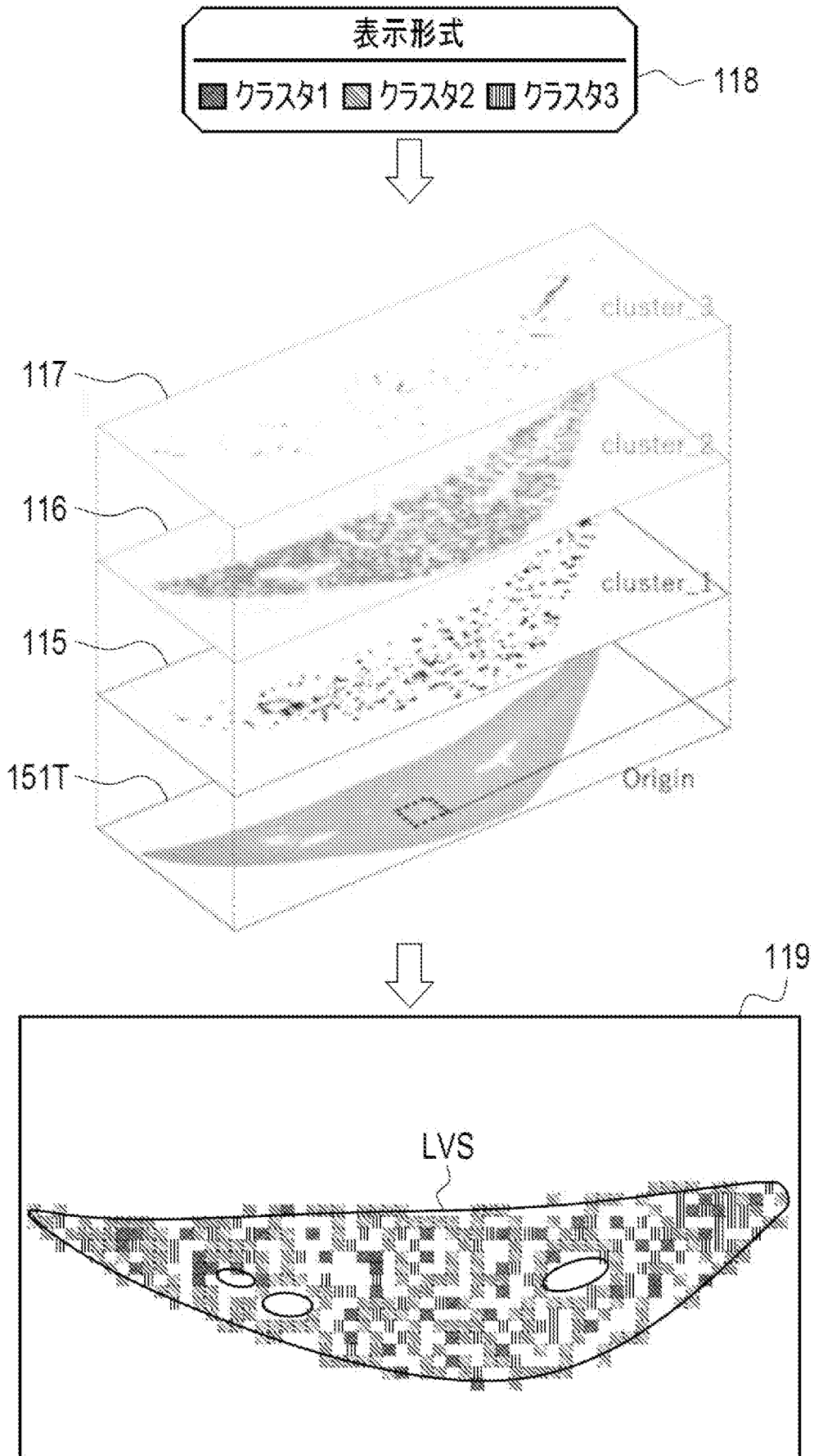
[図17]



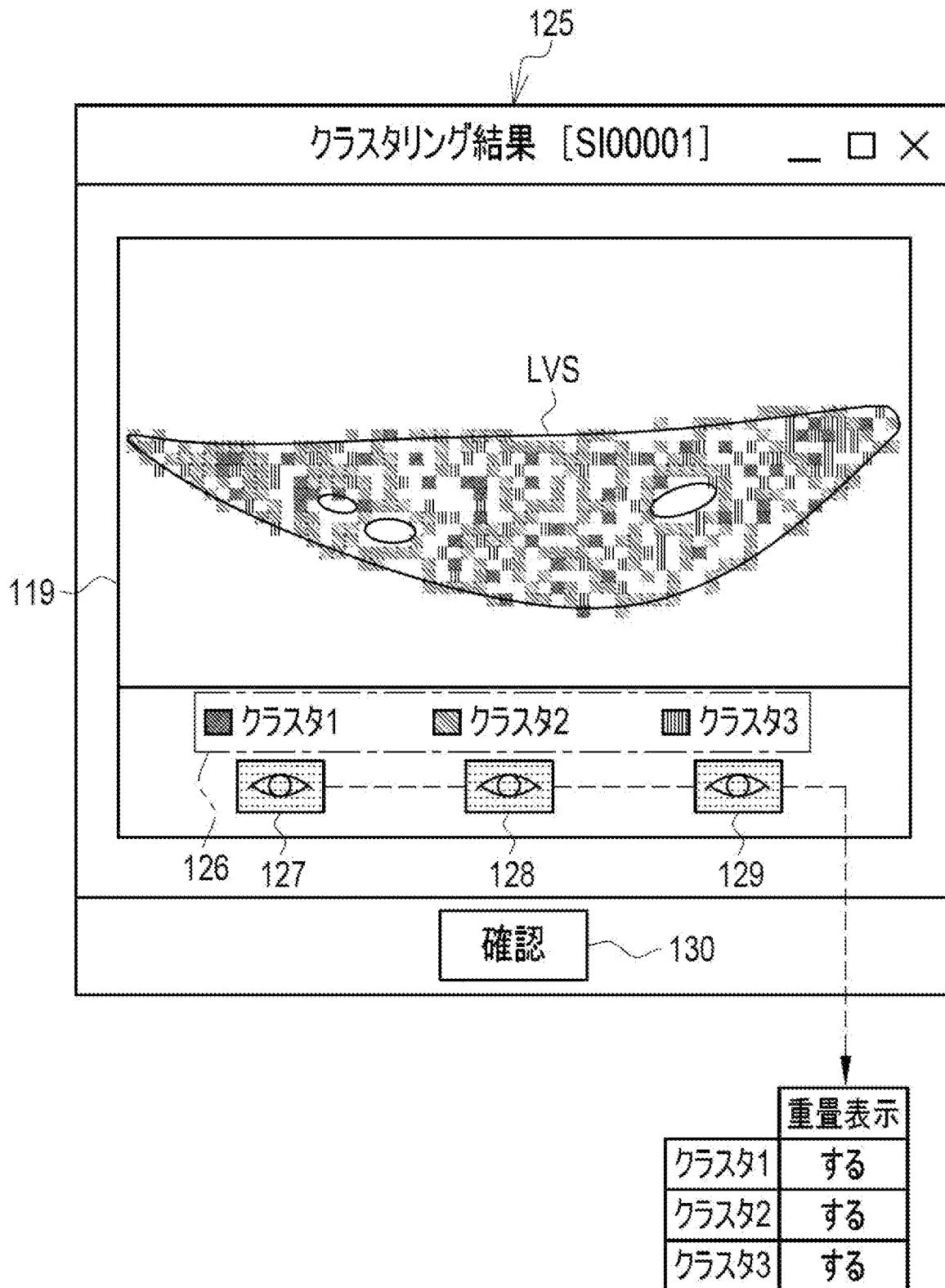
[図18]



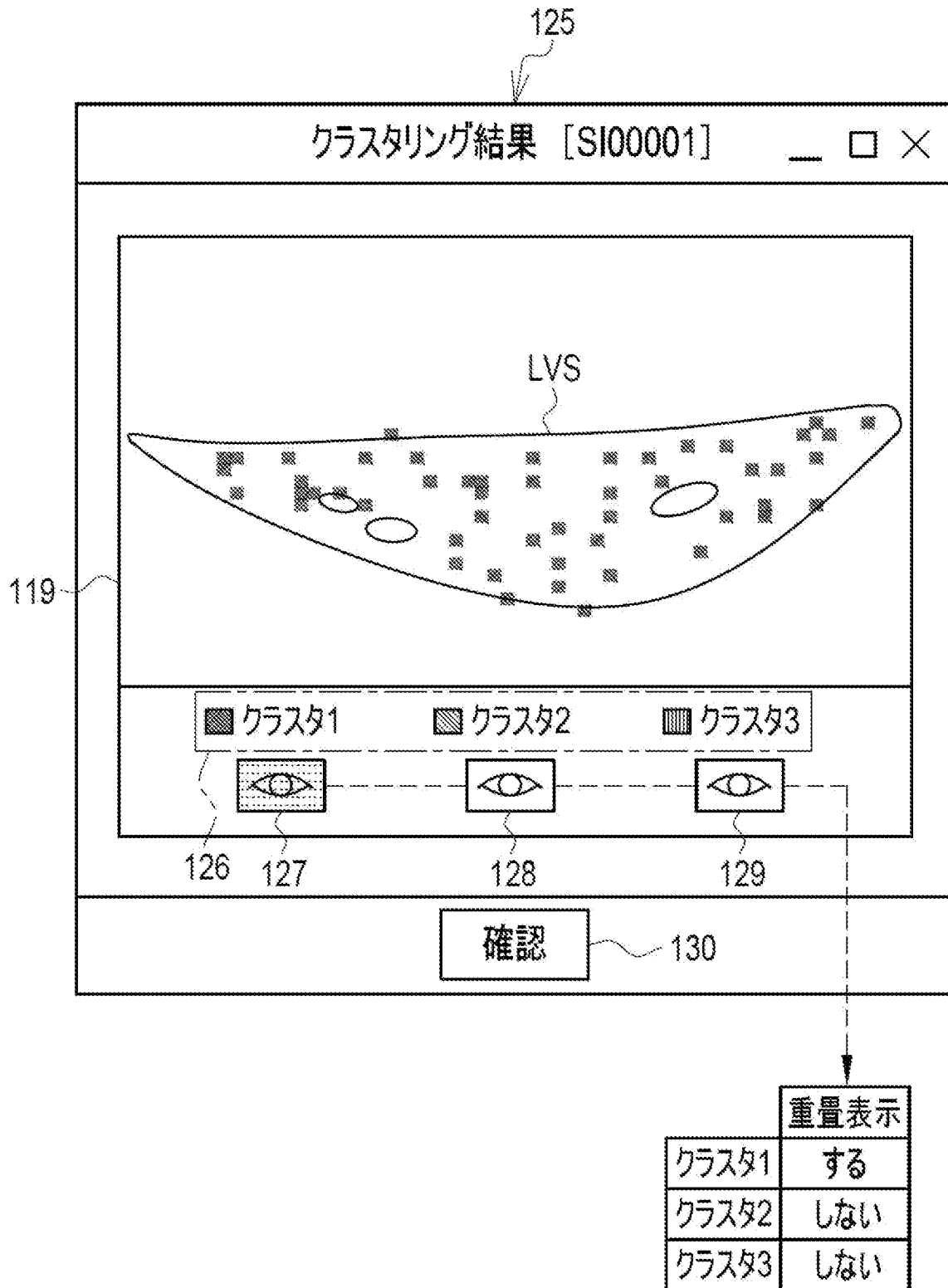
[図19]



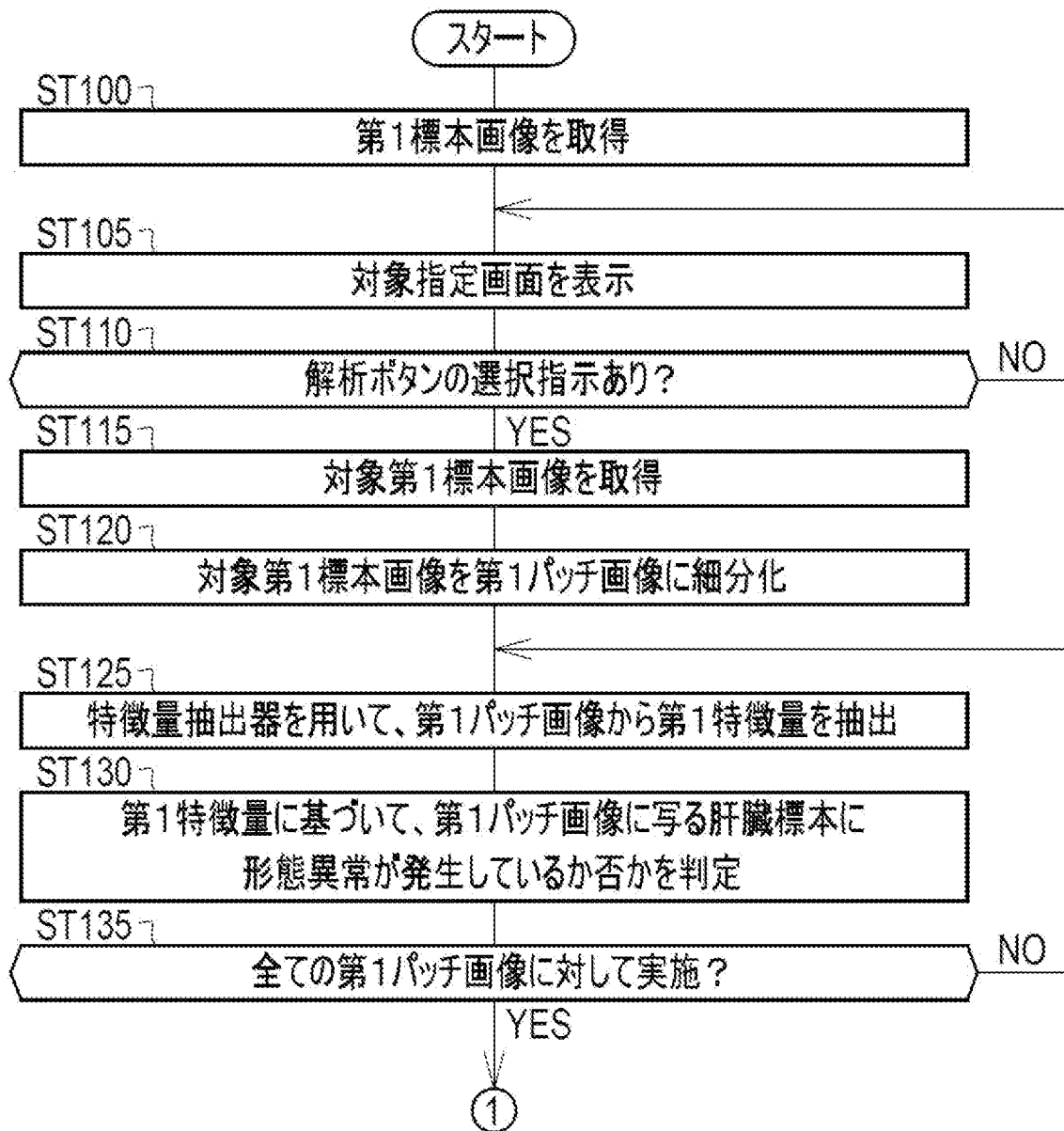
[図20]



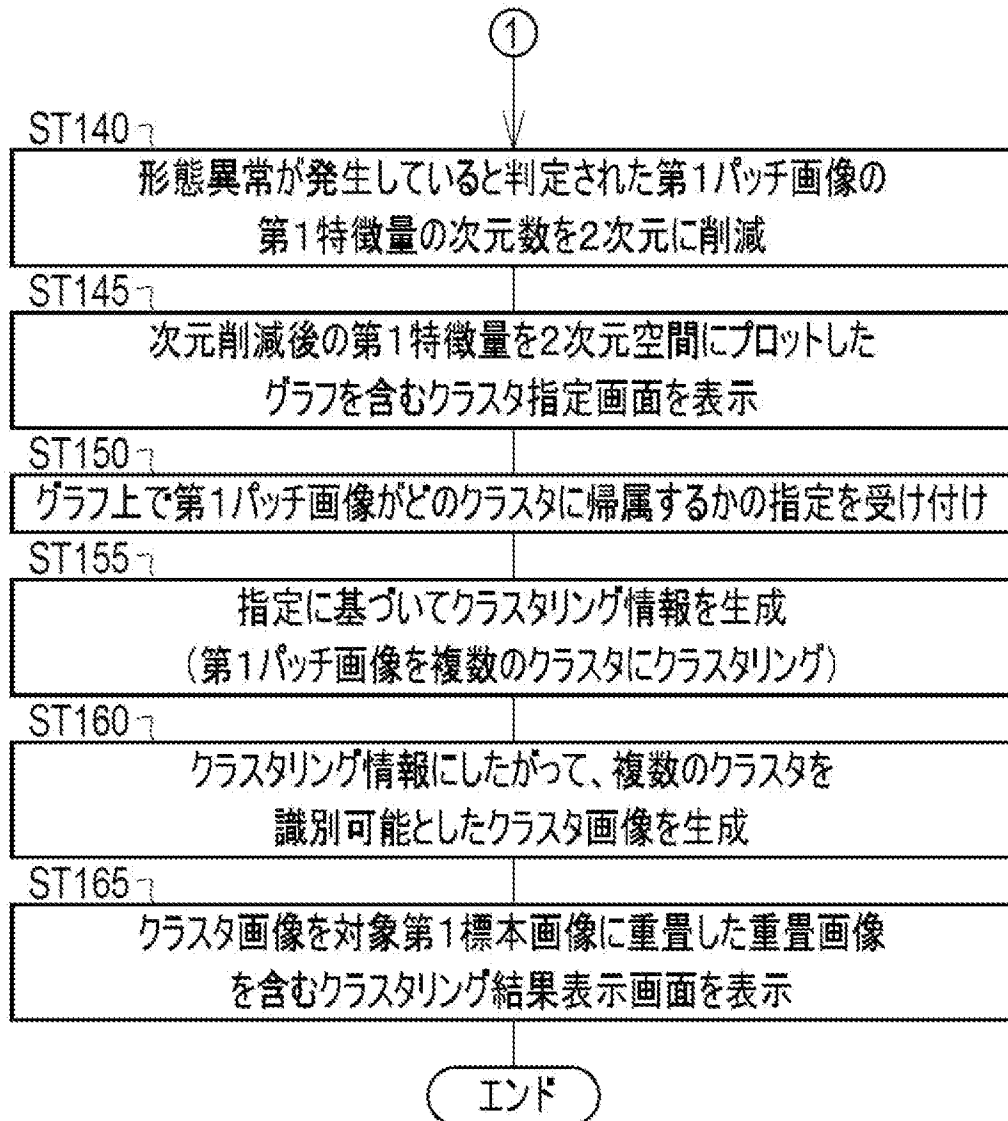
[図21]



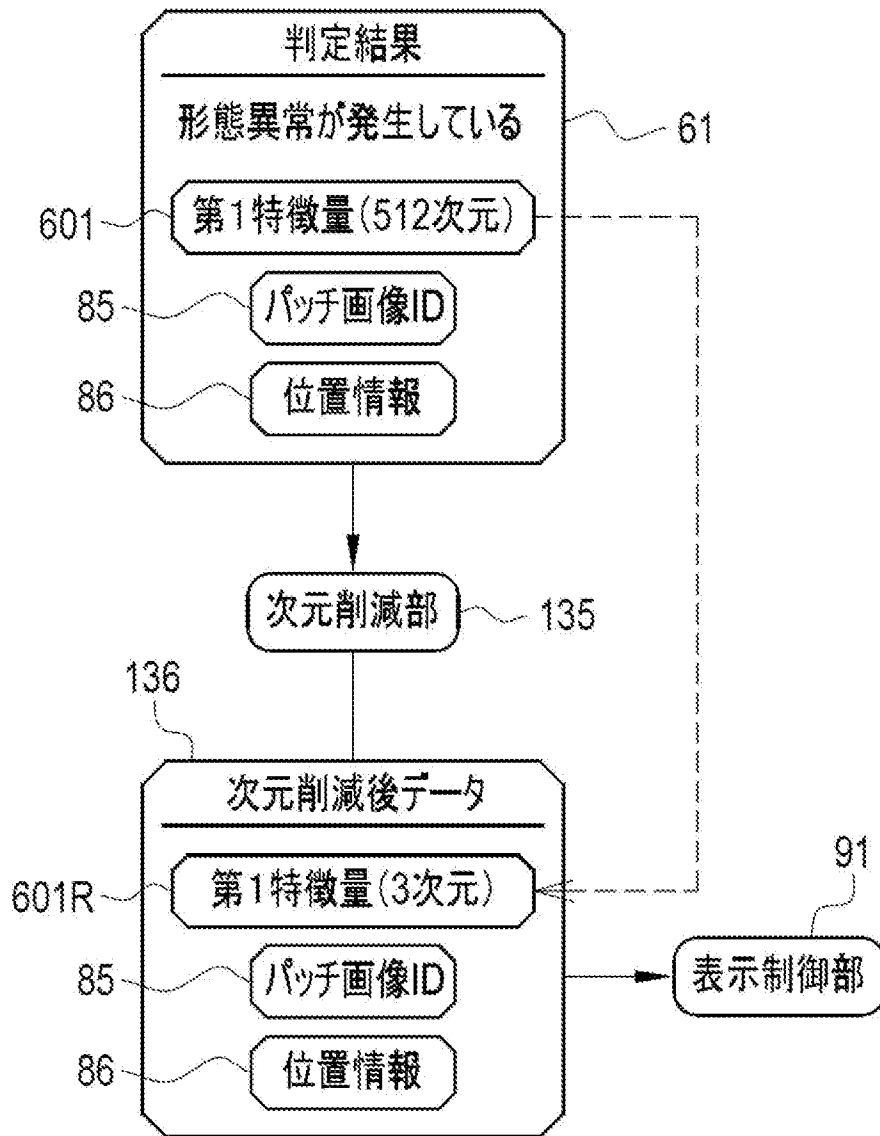
[図22]



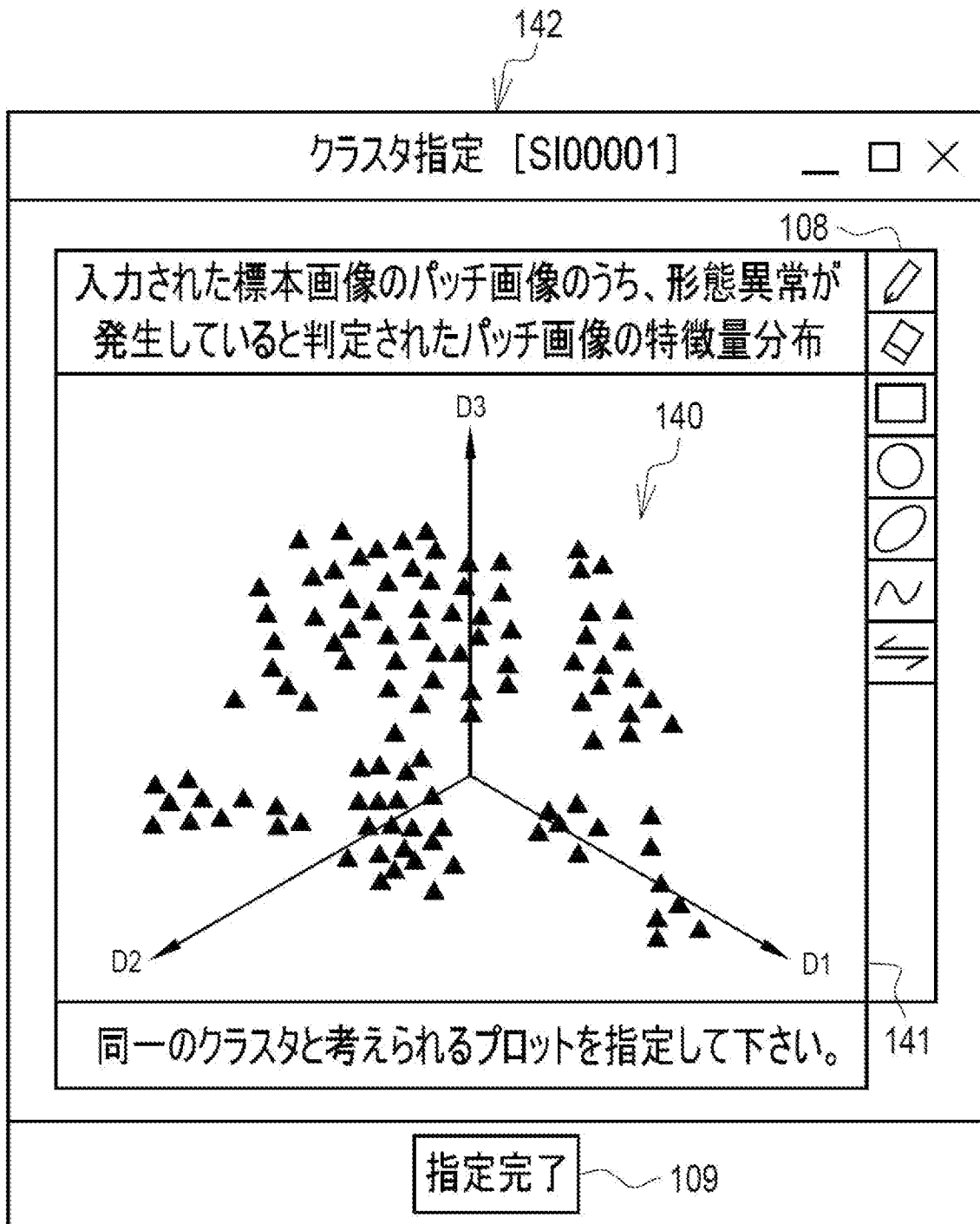
[図23]



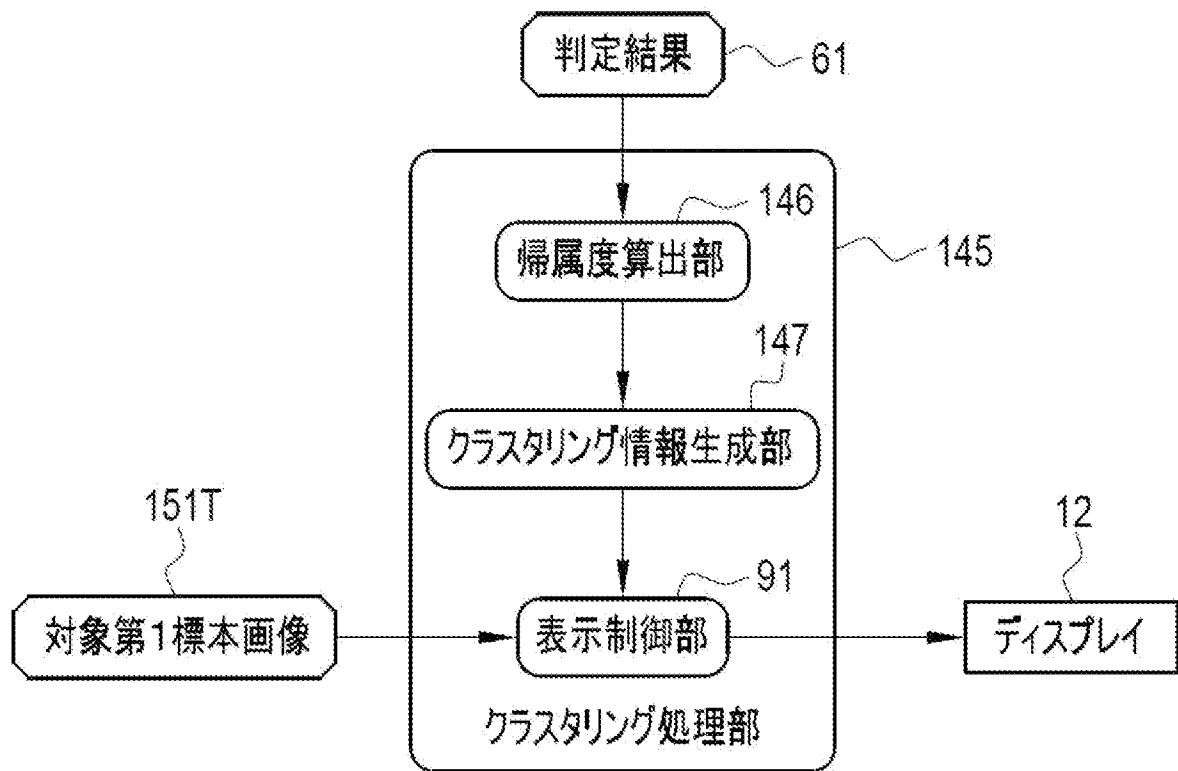
[図24]



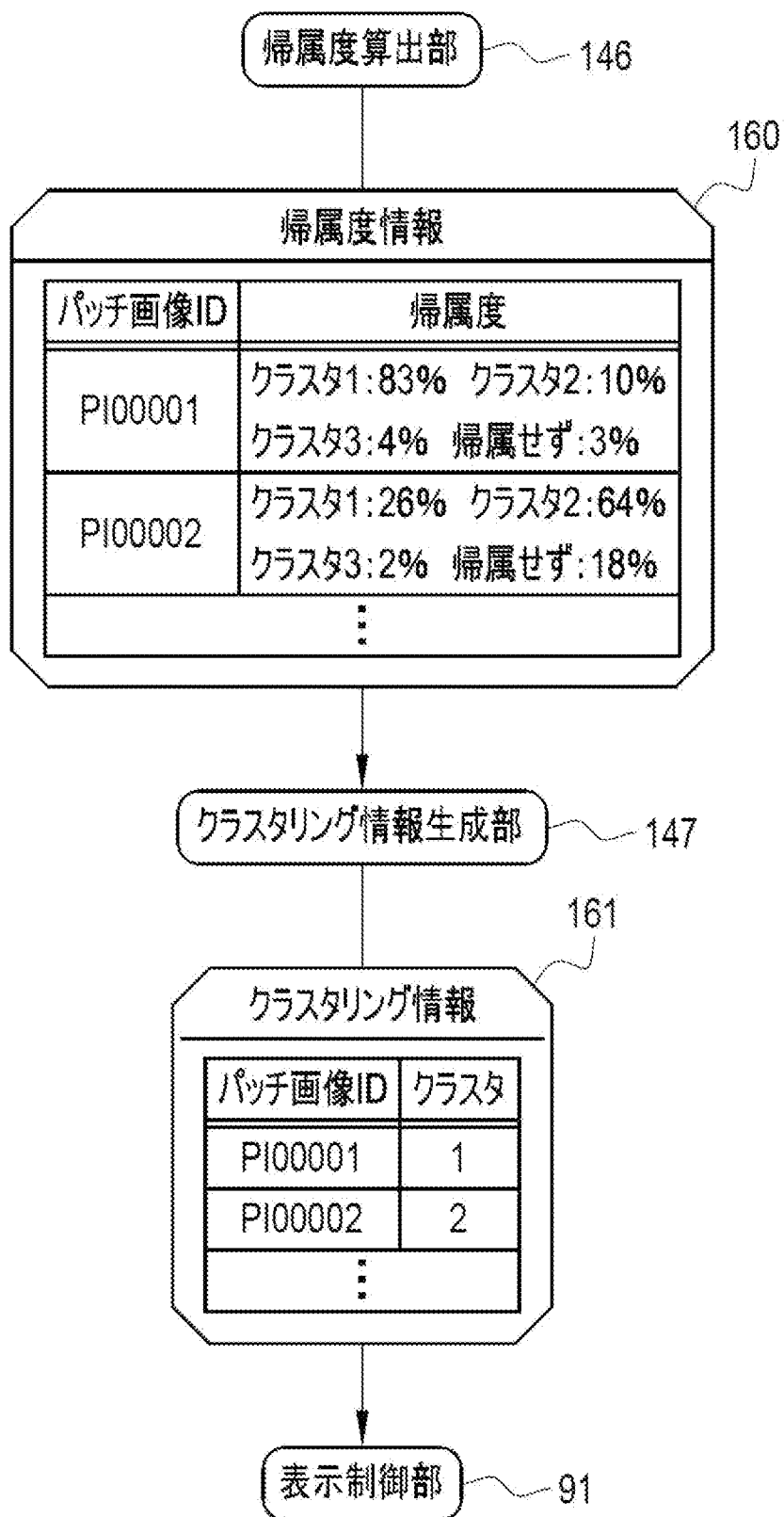
[図25]



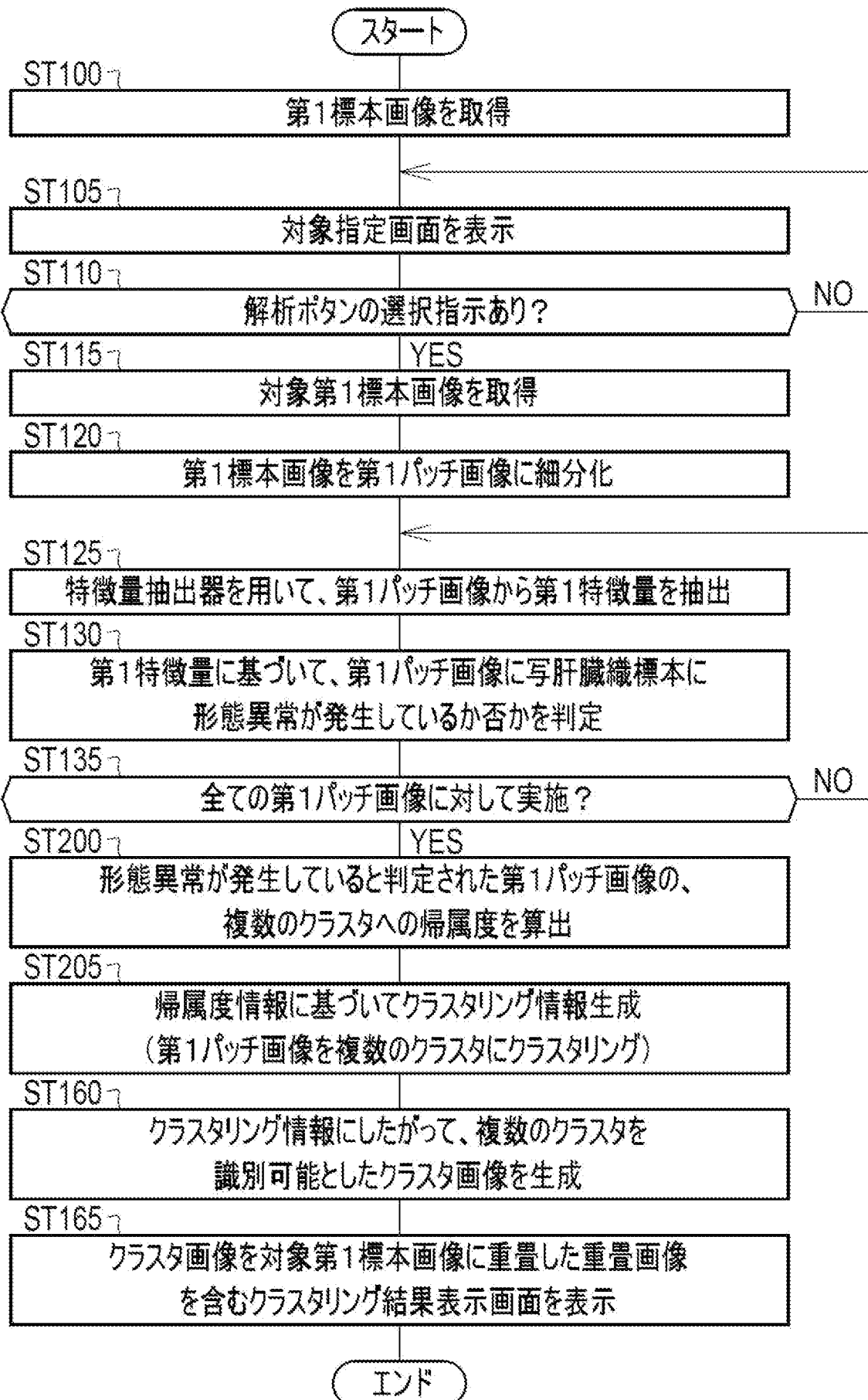
[図26]



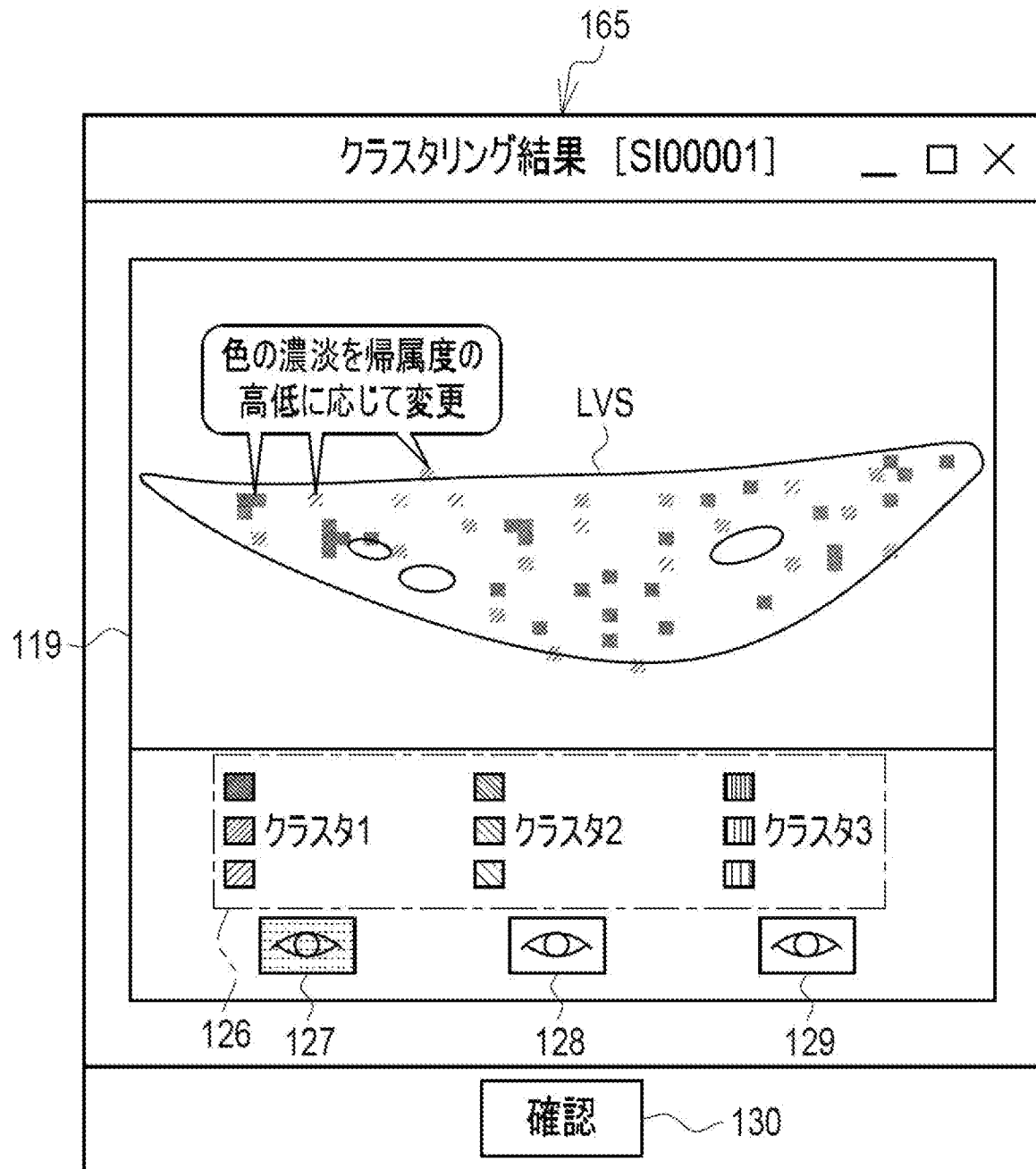
[図27]



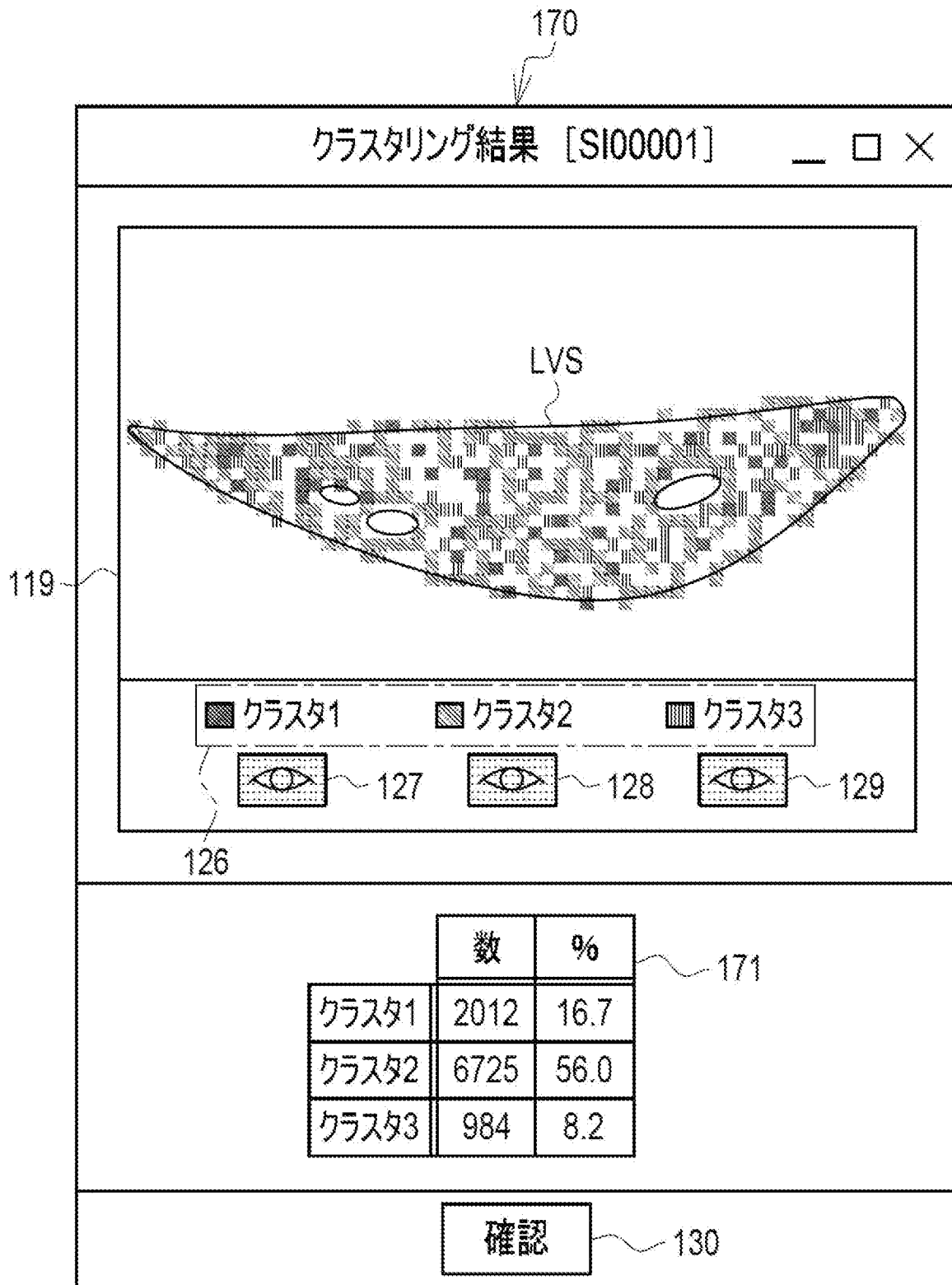
[図28]



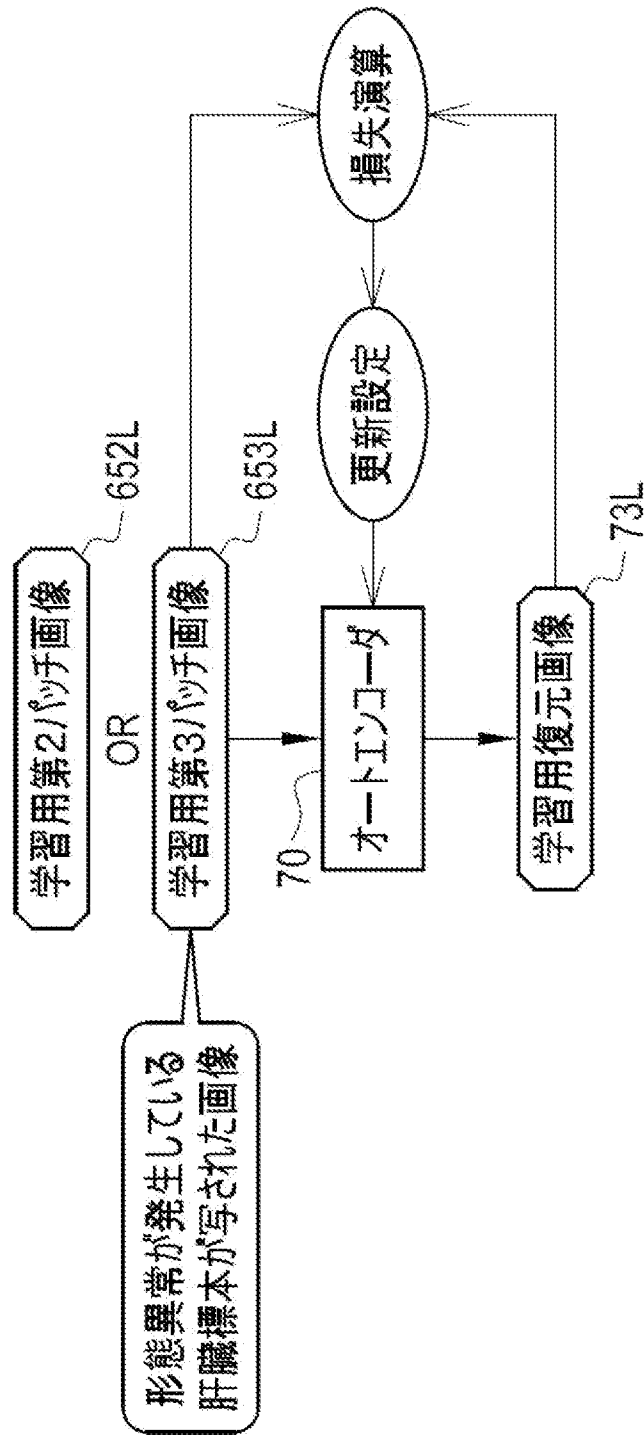
[図29]



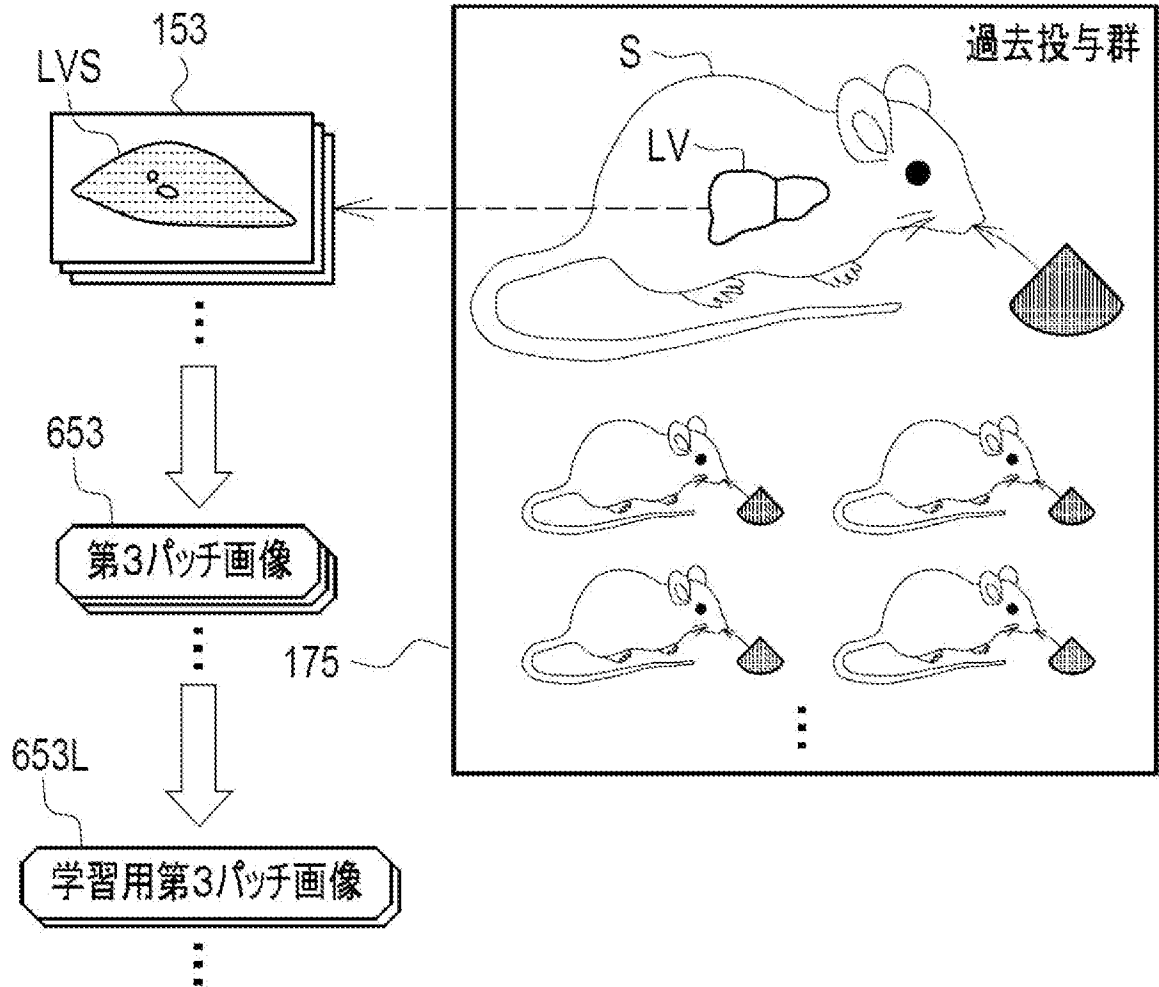
[図30]



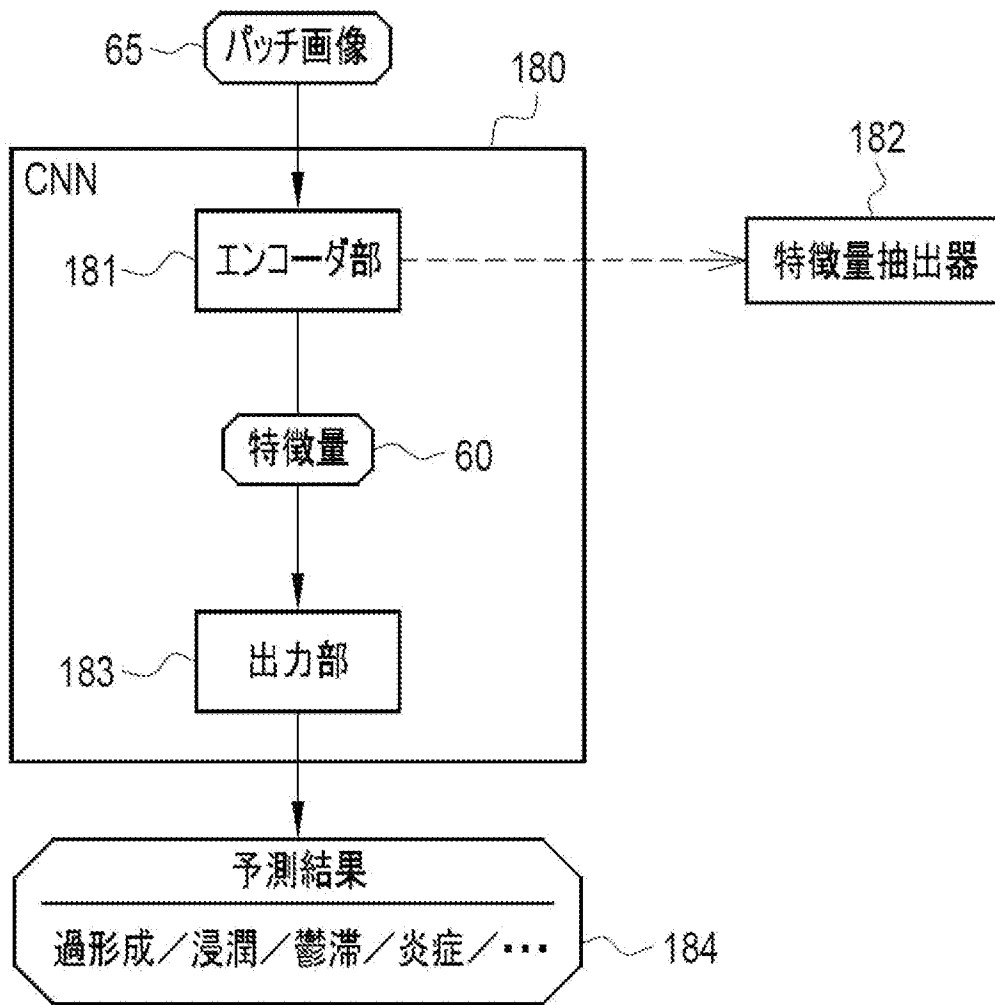
[図31]



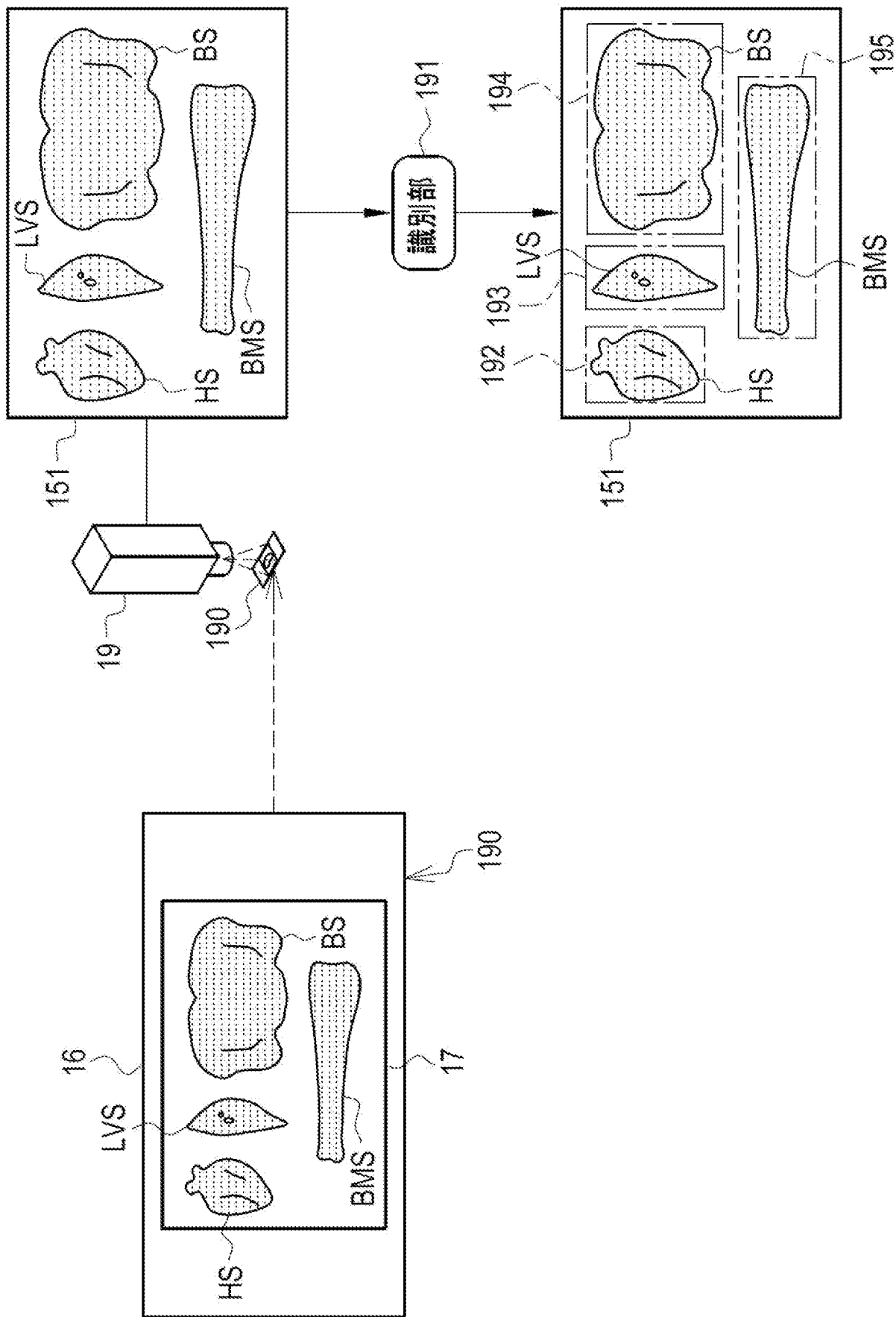
[図32]



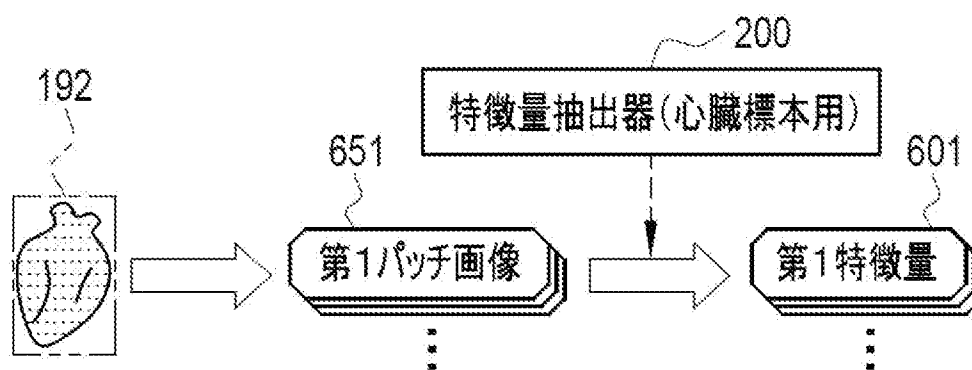
[図33]



[図34]



[図35]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2023/026383

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
<i>G06T 7/00</i> (2017.01)i; <i>G06T 7/11</i> (2017.01)i; <i>G16H 50/00</i> (2018.01)i FI: G06T7/00 612; G06T7/00 350C; G06T7/11; G16H50/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) G06T7/00; G06T7/11; G16H50/00		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Published examined utility model applications of Japan 1922-1996 Published unexamined utility model applications of Japan 1971-2023 Registered utility model specifications of Japan 1996-2023 Published registered utility model applications of Japan 1994-2023		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2021/0342570 A1 (DECIPHEX) 04 November 2021 (2021-11-04) paragraphs [0002], [0014], [0018]-[0021], [0025]-[0028], [0032]-[0036]	1-13
A	WO 2021/132633 A1 (JAPANESE FOUND FOR CANCER RES) 01 July 2021 (2021-07-01) paragraphs [0036]-[0060]	1-13
A	JP 2020-190935 A (FUJITSU LTD) 26 November 2020 (2020-11-26) paragraphs [0013]-[0029]	1-13
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>“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)</p> <p>“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>“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</p> <p>“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</p> <p>“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</p> <p>“&” document member of the same patent family</p>		
Date of the actual completion of the international search 20 September 2023		Date of mailing of the international search report 03 October 2023
Name and mailing address of the ISA/JP Japan Patent Office (ISA/JP) 3-4-3 Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915 Japan		Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No. PCT/JP2023/026383

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
US 2021/0342570 A1	04 November 2021	JP 2021-508373 A	
		US 2019/0164287 A1	
		WO 2019/102043 A1	

WO 2021/132633 A1	01 July 2021	US 2023/0045882 A1	
		paragraphs [0077]-[0109]	
		EP 4083907 A1	
		KR 10-2022-0119447 A	
		CN 115087867 A	

JP 2020-190935 A	26 November 2020	US 2020/0373012 A1	
		paragraphs [0021]-[0039]	

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC）） G06T 7/00(2017.01)i; G06T 7/11(2017.01)i; G16H 50/00(2018.01)i FI: G06T7/00 612; G06T7/00 350C; G06T7/11; G16H50/00		
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC）） G06T7/00; G06T7/11; G16H50/00 最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの 日本国実用新案公報 1922-1996年 日本国公開実用新案公報 1971-2023年 日本国実用新案登録公報 1996-2023年 日本国登録実用新案公報 1994-2023年		
国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	US 2021/0342570 A1 (DECIPHER) 04.11.2021 (2021-11-04) 段落[0002],[0014],[0018]-[0021],[0025]-[0028],[0032]-[0036]	1-13
A	WO 2021/132633 A1 (公益財団法人がん研究会) 01.07.2021 (2021-07-01) 段落[0036]-[0060]	1-13
A	JP 2020-190935 A (富士通株式会社) 26.11.2020 (2020-11-26) 段落[0013]-[0029]	1-13
<input type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input checked="" type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー “A” 特に関連のある文献ではなく、一般的な技術水準を示すもの “E” 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの “L” 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す） “O” 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 “P” 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献 “T” 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と抵触するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの “X” 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの “Y” 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの “&” 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日	国際調査報告の発送日	
20.09.2023	03.10.2023	
名称及びあて先 日本国特許庁(ISA/JP) 〒100-8915 日本国 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	権限のある職員（特許庁審査官） 高野 美帆子 5H 9849 電話番号 03-3581-1101 内線 3581	

国際調査報告
 パテントファミリーに関する情報

国際出願番号

PCT/JP2023/026383

引用文献			公表日	パテントファミリー文献			公表日
US	2021/0342570	A1	04.11.2021	JP	2021-508373	A	
				US	2019/0164287	A1	
				WO	2019/102043	A1	
WO	2021/132633	A1	01.07.2021	US	2023/0045882	A1	
				段落[0077]-[0109]			
				EP	4083907	A1	
				KR	10-2022-0119447	A	
				CN	115087867	A	
JP	2020-190935	A	26.11.2020	US	2020/0373012	A1	
				段落[0021]-[0039]			