

(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
2014年2月27日(27.02.2014)



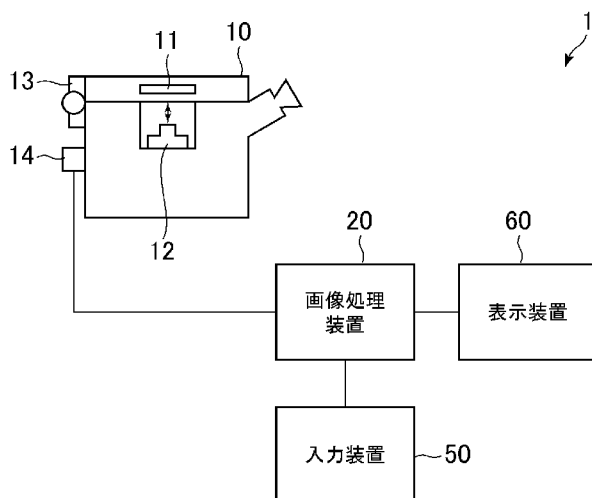
(10) 国際公開番号
WO 2014/030378 A1

- (51) 国際特許分類:
G01N 33/48 (2006.01) *G01N 21/27* (2006.01)
C12M 1/34 (2006.01) *G06T 1/00* (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2013/059676
- (22) 国際出願日: 2013年3月29日(29.03.2013)
- (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 2012-184864 2012年8月24日(24.08.2012) JP
- (71) 出願人: 富士ゼロックス株式会社(FUJI XEROX CO., LTD.) [JP/JP]; 〒1070052 東京都港区赤坂九丁目7番3号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者: 加藤 典司(KATO Noriji); 〒2208668 神奈川県横浜市西区みなとみらい六丁目1番 富士ゼロックス株式会社内 Kanagawa (JP). 薄葉 亮子(USUBA Ryoko); 〒2208668 神奈川県横浜市西区みなとみらい六丁目1番 富士ゼロックス株式会社内 Kanagawa (JP). 尾崎 良太(OZAKI Ryota); 〒2208668 神奈川県横浜市西区みなとみらい六丁目1番 富士ゼロックス株式会社内 Kanagawa (JP).
- (74) 代理人: 高松 猛, 外(TAKAMATSU Takeshi et al.); 〒1050003 東京都港区西新橋一丁目7番13号 虎ノ門イーストビルディング9階 航栄特許事務所 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, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, 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, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, 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, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

[続葉有]

(54) Title: IMAGE PROCESSING DEVICE, PROGRAM, IMAGE PROCESSING METHOD, COMPUTER-READABLE MEDIUM, AND IMAGE PROCESSING SYSTEM

(54) 発明の名称: 画像処理装置、プログラム、画像処理方法及びコンピュータ読み取り媒体並びに画像処理システム



20 Image processing device
50 Input device
60 Display device

(57) Abstract: This image processing device (20) acquires a plurality of captured images resulting from imaging a sample containing a target cell from a plurality of different focal distances, sets a subject region that is the subject of detecting the target cell in at least two of the plurality of captured images, and determines whether or not the target cell is contained in the subject region on the basis of whether or not an image feature quantity, which is on the basis of the change in image information in the direction of the focal distance and the inward direction of the imaging plane of the image within the subject region in the plurality of captured images, satisfies stipulated conditions with respect to the target cell.

(57) 要約: 画像処理装置20は、標的細胞を含む試料を複数の異なる焦点距離で撮像した複数の撮像画像を取得し、複数の撮像画像のうち少なくとも2以上について標的細胞を検出する対象の対象領域を設定し、複数の撮像画像における対象領域内の画像の画像面内方向及び焦点距離方向の画像情報の変化に基づく画像特徴量が、標的細胞について定められた条件を満足するか否かに基づいて、対象領域に標的細胞が含まれるか否かを判定する。



添付公開書類:

— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

— 補正された請求の範囲 (条約第 19 条(1))

明 細 書

発明の名称：

画像処理装置、プログラム、画像処理方法及びコンピュータ読み取り媒体並びに画像処理システム

技術分野

[0001] 本発明は、画像処理装置、プログラム、画像処理方法及びコンピュータ読み取り媒体並びに画像処理システムに関する。

背景技術

[0002] 出生前の胎児の診断を行う場合に、母胎血中に極微量に含まれる胎児由来の有核赤血球（NRBCs、以下標的細胞）の色、形状、位置関係、面積比等の条件に合致する細胞を対象画像から探索することにより、NRBCsを機械的に検出する技術が特許文献1に記載されている。

先行技術文献

特許文献

[0003] 特許文献1：日本国特許第4346923号公報

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0004] 本発明の目的は、細胞の厚み方向の形状を利用しない場合に比べて、標的細胞を撮像した画像の中から標的細胞を検出する精度を向上させることができる画像処理装置、プログラム及び画像処理システムを提供することにある。

課題を解決するための手段

[0005] [1] 本発明のある観点によれば、標的細胞を含む試料を複数の異なる焦点距離で撮像した複数の撮像画像を取得する取得部と、前記複数の撮像画像のうち少なくとも2以上について前記標的細胞を検出する対象の対象領域を設定する設定部と、前記複数の撮像画像における前記対象領域内の画像の画

像面内方向及び焦点距離方向の画像情報の変化に基づく画像特徴量を算出する算出部と、前記画像特徴量が、前記標的細胞について定められた条件を満足するか否かに基づいて、前記対象領域に前記標的細胞が含まれるか否かを判定する判定部と、を含む画像処理装置である。

[0006] [2] [1] に記載の画像処理装置において、前記標的細胞は、核を有する有核赤血球であり、前記画像処理装置は、前記複数の撮像画像から、前記核の候補となる核候補領域を、当該核が有すべき色又は濃度の少なくとも一方に基づいて抽出する抽出部をさらに含み、前記設定部は、前記核候補領域と前記標的細胞がとり得るサイズの範囲に基づいて前記対象領域を設定する画像処理装置であってもよい。

[0007] [3] [1] 又は [2] に記載の画像処理装置において、前記標的細胞とそれ以外とを識別する第 1 の条件を、前記標的細胞の正例及び負例を複数の異なる焦点距離で撮像した複数の標本画像に基づいて機械学習する機械学習部をさらに含む画像処理装置であってもよい。

[0008] [4] [3] に記載の画像処理装置において、前記機械学習部は、前記標的細胞と、当該標的細胞とは少なくとも焦点距離方向の画像情報の変化が異なる特定細胞とを識別する第 2 の条件を、前記標的細胞と前記特定細胞とをそれぞれ複数の異なる焦点距離で撮像した複数の標本画像に基づいて機械学習する画像処理装置であってもよい。

[0009] [5] [4] に記載の画像処理装置において、前記判定部は、前記対象領域について前記第 1 の条件及び前記第 2 の条件の両方で標的細胞と判定された場合に、前記対象領域に前記標的細胞が含まれると判定する画像処理装置であってもよい。

[0010] [6] [1] から [5] のいずれか一つに記載の画像処理装置において、前記複数の撮像画像から、前記試料に焦点が最も合っている撮像画像を選択する画像選択部をさらに含み、前記設定部は、前記複数の撮像画像のうち、前記画像選択部により選択された撮像画像から焦点距離が予め定められた範囲内にある撮像画像について前記対象領域を設定する画像処理装置であって

もよい。

[0011] [7] 本発明の他の観点によれば、標的細胞を含む試料を複数の異なる焦点距離で撮像した複数の撮像画像を取得する取得部と、前記複数の撮像画像のうち少なくとも2以上について前記標的細胞を検出する対象の対象領域を設定する設定部と、前記複数の撮像画像における前記対象領域内の画像の画像面内方向及び焦点距離方向の画像情報の変化に基づく画像特徴量を算出する算出部と、前記画像特徴量が、前記標的細胞について定められた条件を満足するか否かに基づいて、前記対象領域に前記標的細胞が含まれるか否かを判定する判定部としてコンピュータを機能させるためのプログラムである。

[8] 本発明の他の観点によれば、標的細胞を含む試料を複数の異なる焦点距離で撮像した複数の撮像画像を取得し、前記複数の撮像画像のうち少なくとも2以上について前記標的細胞を検出する対象の対象領域を設定し、前記複数の撮像画像における前記対象領域内の画像の画像面内方向及び焦点距離方向の画像情報の変化に基づく画像特徴量を算出し、

前記画像特徴量が、前記標的細胞について定められた条件を満足するか否かに基づいて、前記対象領域に前記標的細胞が含まれるか否かを判定する、処理をコンピュータに実行させる画像処理方法である。

[9] 本発明の他の観点によれば、標的細胞を含む試料を複数の異なる焦点距離で撮像した複数の撮像画像を取得し、前記複数の撮像画像のうち少なくとも2以上について前記標的細胞を検出する対象の対象領域を設定し、前記複数の撮像画像における前記対象領域内の画像の画像面内方向及び焦点距離方向の画像情報の変化に基づく画像特徴量を算出し、

前記画像特徴量が、前記標的細胞について定められた条件を満足するか否かに基づいて、前記対象領域に前記標的細胞が含まれるか否かを判定する、画像処理のための処理をコンピュータに実行させるプログラムを記憶する非一時的なコンピュータ読み取り媒体である。

[0012] [10] 本発明の他の観点によれば、画像処理装置と、当該画像処理装置と接続される光学顕微鏡と、当該画像処理装置と接続される表示装置とを含

み、前記画像処理装置は、標的細胞を含む試料を複数の異なる焦点距離で撮像した複数の撮像画像を取得する取得部と、前記複数の撮像画像のうち少なくとも2以上について前記標的細胞を検出する対象の対象領域を設定する設定部と、前記複数の撮像画像における前記対象領域内の画像の画像面内方向及び焦点距離方向の画像情報の変化に基づく画像特徴量を算出する算出部と、前記画像特徴量が、前記標的細胞について定められた条件を満足するか否かに基づいて、前記対象領域に前記標的細胞が含まれるか否かを判定する判定部と、を含む画像処理システムである。

発明の効果

- [0013] [1]、[7]、[8]、[9]及び[10]に記載の構成(処理)によれば、細胞の厚み方向の形状を利用しない場合に比べて、標的細胞を撮像した画像の中から標的細胞を検出する精度を向上させることができる。
- [0014] [2]に記載の構成によれば、本構成を有しない場合に比べて、有核赤血球を含む試料を撮像した撮像画像から有核赤血球を精度良く検出することができる。
- [0015] [3]に記載の構成によれば、標的細胞とそれ以外の細胞との識別を機械学習した結果を利用しない場合に比べて、標的細胞の検出精度を向上させることができる。
- [0016] [4]に記載の構成によれば、標的細胞と特定細胞との識別を機械学習した結果を利用しない場合に比べて、標的細胞の検出精度を向上させることができる。
- [0017] [5]に記載の構成によれば、本構成を有しない場合に比べて、標的細胞の検出精度を向上させることができる。
- [0018] [6]に記載の構成によれば、細胞の厚みにばらつきがある場合でも安定した画像特徴を得ることができる。

図面の簡単な説明

- [0019] [図1]本実施形態に係る画像処理システムのシステム構成例を示す図である。
- [図2]画像処理装置の機能ブロック図である。

[図3A]焦点距離を変えて標的細胞と特定細胞とを撮像した画像例である。

[図3B]焦点距離を変えて標的細胞と特定細胞とを撮像した画像例である。

[図3C]焦点距離を変えて標的細胞と特定細胞とを撮像した画像例である。

[図3D]焦点距離を変えて標的細胞と特定細胞とを撮像した画像例である。

[図4]第1～4識別器の学習処理に関するフローチャートである。

[図5]標的細胞を検出する処理のフローチャートである。

[図6]細胞候補領域の識別処理のフローチャートである。

発明を実施するための形態

[0020] 以下、本発明を実施するための実施の形態（以下、実施形態という）を、図面に従って説明する。

[0021] 図1には、本実施形態に係る画像処理システム1のシステム構成例を示した。図1に示されるように画像処理システム1は、光学顕微鏡10、画像処理装置20、入力装置50、表示装置60を含む。画像処理装置20と光学顕微鏡10、入力装置50及び表示装置60とはデータ通信可能に接続されている。

[0022] 光学顕微鏡10は、試料台に配置されたスライドグラス11上の試料を、対物レンズ12等の光学系を介してCCDカメラ14で撮像する。光学顕微鏡10は、スライドグラス11と対物レンズ12との距離を変化させる焦準機構13を備え、スライドグラス11上の試料を複数の異なる焦点距離で撮像するようになっている。本実施形態では、試料には、母体血をスライドグラス11に塗布し、メイ・ギムザ染色を施したものをを用いる。これにより、母体血中の胎児由来有核赤血球（NRBCs）が青紫色に染色される。以下、NRBCsを標的細胞と称する。

[0023] 画像処理装置20は、光学顕微鏡10で複数の異なる焦点距離において撮像された撮像画像（複数焦点画像）を取得するとともに、当該取得した撮像画像の中から標的細胞を検出する。画像処理装置20において行われる標的細胞の検出処理の詳細については後述する。

[0024] 入力装置50は、例えばキーボードやマウス等のデバイスであり、ユーザ

から受け付けた操作を画像処理装置 20 に入力する。例えば、画像処理装置 20 は、表示装置 60 に表示された画像に対し、ユーザが入力装置 50 によって指定した画像領域の情報を標的細胞の正例、負例、又は他の特定細胞の画像特徴を学習するための学習情報として取得する。

[0025] 表示装置 60 は、例えば液晶表示装置等であり、画像処理装置 20 による処理の結果に基づいて画面を表示する。例えば、表示装置 60 には、光学顕微鏡 10 で撮像された撮像画像や、画像処理装置 20 による標的細胞の検出結果等が表示される。

[0026] 次に、本実施形態に係る画像処理装置 20 に備えられる機能について説明する。

[0027] 図 2 には、画像処理装置 20 の機能ブロック図を示した。図 2 に示されるように、画像処理装置 20 は、複数焦点画像取得部 21、学習領域指定受付部 22、核候補領域抽出部 23、基準画像選択部 24、細胞サイズ推定部 25、細胞候補領域決定部 26、画像特徴量算出部 27、識別モデル学習部 28、識別モデルデータ保存部 29、標的細胞識別部 30（第 1 識別器 30）、特定細胞識別部 31（第 2 識別器 31 A、第 3 識別器 31 B、第 4 識別器 31 C）、検出結果生成部 32 及び表示制御部 33 を備える。

[0028] 画像処理装置 20 に備えられる上記の各部の機能は、CPU 等の制御手段、メモリ等の記憶手段、外部デバイスとデータを送受信する入出力手段等を備えたコンピュータが、コンピュータ読み取り可能な情報記憶媒体に格納されたプログラムを読み込み実行することで実現されるものとしてよい。なお、プログラムは光ディスク、磁気ディスク、磁気テープ、光磁気ディスク、フラッシュメモリ等の情報記憶媒体によってコンピュータたる画像処理装置 20 に供給されることとしてもよいし、インターネット等のデータ通信網を介して画像処理装置 20 に供給されることとしてもよい。

[0029] 複数焦点画像取得部 21 は、光学顕微鏡 10 に備えられた CCD カメラ 14 より複数の異なる焦点距離においてそれぞれ試料の同部分を撮像した撮像画像（複数焦点画像）を光学顕微鏡 10 から取得する。複数の異なる焦点距

離は、予め定められていることとしてよく、例えば、オートフォーカス位置を基準としてオートフォーカス位置から予め定められた距離ずつ前後に焦点距離を離して設定することとしてよい。なお、複数焦点画像取得部 21 で取得された画像は、表示制御部 33 により表示装置 60 に表示させることとしてよい。

[0030] 学習領域指定受付部 22 は、複数焦点画像取得部 21 で取得された画像において、学習処理に利用する画像領域の指定を受け付ける。画像領域の指定は入力装置 50 を介して行われることとしてよい。例えば、学習領域指定受付部 22 は、標的細胞（有核赤血球）とそれ以外の画像との識別を学習する際には、撮像された画像において標的細胞が映し出されている画像領域を正例として、標的細胞が映し出されていない画像領域を負例として受け付ける。また、標的細胞と他の特定細胞（例えばリンパ球、白血球、ゴミの付着した赤血球）との識別を学習する際には、撮像された画像において標的細胞が映し出されている画像領域を正例として、特定細胞が映し出されている画像領域を負例として受け付けることとしてよい。そして、学習領域指定受付部 22 は、3次元空間において焦点距離だけそれぞれ離れて配置された複数焦点画像を、受け付けた画像領域に基づいて切り出した3次元画像（例えば直方体）を、当該画像により学習処理を行う識別モデルの情報、及び当該画像が正例であるか負例であるかの種別情報とともに画像特徴量算出部 27 に出力することとしてよい。

[0031] 核候補領域抽出部 23 は、複数焦点画像取得部 21 で取得された各撮像画像に対して、色（RGB値）又は濃度が予め定められた範囲内にある画素に基づいて、核の候補領域を抽出する。例えば、核候補領域抽出部 23 は、撮像画像内の画素を、予め定められた色（又は濃度）の閾値により二値化することとしてよく、具体的には、色（又は濃度）が閾値よりも（又は閾値以上）濃い画素を黒画素として抽出することとしてよい。核候補領域抽出部 23 は、複数焦点画像取得部 21 で取得された各画像から抽出された画素が連結した複数の集合（画素群）を算出し、各集合に外接する直方体領域を核候補

領域とすることとしてよい。

[0032] 基準画像選択部 24 は、複数焦点画像取得部 21 で取得された複数焦点画像のうち、フォーカスが最も合っている画像を基準画像として選択する。例えば、基準画像選択部 24 は、複数焦点画像取得部 21 で取得された複数焦点画像について抽出されたそれぞれの核候補領域のコントラスト値を算出し、コントラストが最も高い核候補領域を含む撮像画像を基準画像として選択することとしてよい。

[0033] 細胞サイズ推定部 25 は、核候補領域抽出部 23 により抽出された核候補領域のスライドガラス面への射影サイズと、予め定めた関係式とに基づいて、細胞サイズのとり得る範囲を推定する。例えば、細胞サイズ推定部 25 は、有核赤血球における核と細胞のサイズの範囲との関係式に基づいて、スライドガラス面上で有核赤血球がとり得る範囲（例えば矩形領域）を推定することとしてよい。具体的には、細胞サイズ推定部 25 は、核候補領域内の一点を中心として、上記推定された範囲の矩形領域を細胞存在領域として設定する。

[0034] 細胞候補領域決定部 26 は、核候補領域抽出部 23 で抽出された核候補領域と、基準画像選択部 24 で選択された基準画像と、細胞サイズ推定部 25 で推定したスライドガラス面上での細胞存在領域とに基づいて、複数焦点画像において標的細胞が含まれる可能性がある細胞候補領域を決定する。例えば、細胞候補領域決定部 26 は、細胞サイズ推定部 25 で推定されたスライドガラス面上の細胞存在領域と、基準画像選択部 24 で選択された撮像画像から予め定められた焦点距離内の撮像画像群により構成される 3 次元画像（例えば直方体）を細胞候補領域として決定することとしてよい。細胞候補領域決定部 26 は、複数の核候補領域ごとに細胞候補領域を決定し、決定された細胞候補領域内の複数焦点画像を、画像特徴量算出部 27 に出力する。

[0035] 画像特徴量算出部 27 は、学習領域指定受付部 22 又は細胞候補領域決定部 26 から入力された複数焦点画像を指定された画像サイズに拡大もしくは縮小した後に、それらについての画像特徴量を算出する。例えば、画像特徴

量算出部 27 は、学習領域指定受付部 22 から複数焦点画像が入力された場合には、入力された複数焦点画像から画像特徴量を算出した後に、算出した画像特徴量を識別モデル学習部 28 に出力し、細胞候補領域決定部 26 から複数焦点画像が入力された場合には、入力された複数焦点画像から画像特徴量を算出した後に、算出した画像特徴量を標的細胞識別部 30 に出力する。以下、画像特徴量算出部 27 により算出される画像特徴量の例（第 1 ～ 3）を説明する。

- [0036] 第 1 の例では、画像特徴量算出部 27 は、入力された各焦点画像に対して Histograms of Oriented Gradients 特徴（HOG 特徴）を算出し、これを焦点の順番（すなわち焦点距離が短い方から長い方、又はその逆）に結合したベクトルを画像特徴量として算出する。なお、HOG 特徴については、Navneet Dalal and Bill Triggs, “Histograms of Oriented Gradients for Human Detection”, In CVPR, pp.886-893, 2005 に示される算出方法を用いることとしてよい。
- [0037] 第 2 の例では、画像特徴量算出部 27 は、入力された複数焦点画像のうち、焦点距離が近い（すなわち隣り合う）二つの焦点画像の差分画像をそれぞれ作成し、作成された各差分画像から HOG 特徴を算出し、これを焦点距離の順番に結合して画像特徴量として算出する。
- [0038] 第 3 の例では、画像特徴量算出部 27 は、入力された複数焦点画像に基づいて 3 次元に拡張した HOG 特徴を画像特徴量として算出する。通常の（2 次元の）HOG 特徴は、対象画像を A 個のセルから成る B 個のブロックに分割し、各ブロックを構成するセルごとに画像の面内（X 方向及び Y 方向）の輝度勾配方向と輝度勾配強度から輝度勾配方向ヒストグラム（[第 1 勾配方向の値, 第 2 勾配方向の値, . . . , 第 N 勾配方向の値]）を求め、これらの 2 乗平均が 1 になるようにブロック単位で正規化を行う。その後、正規化した輝度勾配方向ヒストグラムをブロック内で結合して作成した $A \times N$ 個の値をブロックの特徴量とし、さらに対象画像内のブロックをすべて結合して作成した $A \times B \times N$ 個の値を対象画像の HOG 特徴量としている。

[0039] そして、本実施形態において3次元に拡張したHOG特徴は、輝度勾配方向に、画像面内のX方向、Y方向に加え、焦点距離方向（Z方向）を加える。Z方向の輝度勾配方向は、複数焦点画像間の差分に基づいて算出する。各セルは3次元の直方体であり、各セルについて3次元の輝度勾配方向及び強度を計算し、各セルについて計算された輝度勾配方向及び強度からヒストグラムを計算し、算出されたヒストグラムに基づいて3次元のHOG特徴を算出する。なお、対象とする3次元領域のZ方向の分割数をCとすると、画像特徴量の算出には $A \times B \times C$ 個のセルが用いられる。

[0040] 識別モデル学習部28は、学習領域指定受付部22により画像特徴量算出部27に入力された複数焦点画像の識別器（識別モデル）の情報（第1～4識別器）、正例、負例の種別情報、及び当該複数焦点画像について算出された画像特徴量に基づいて、各識別器の学習を行う。具体的には、識別モデル学習部28は、第1識別器30（標的細胞識別部30）については、標的細胞の複数焦点画像の画像特徴量を正例、それ以外の複数焦点画像の画像特徴量を負例としてモデルパラメータを生成する。識別モデル学習部28は、第2識別器については、標的細胞の複数焦点画像の画像特徴量を正例、リンパ球の複数焦点画像の画像特徴量を負例としてモデルパラメータを生成する。識別モデル学習部28は、第3識別器については、標的細胞の複数焦点画像の画像特徴量を正例、標的細胞とアスペクト比が異なる細胞（例えば白血球）の複数焦点画像の画像特徴量を負例としてモデルパラメータを生成する。そして、識別モデル学習部28は、第4識別器については、標的細胞の複数焦点画像の画像特徴量を正例、ゴミが付着した細胞（例えば赤血球）の複数焦点画像の画像特徴量を負例としてモデルパラメータを生成する。なお、第1～4識別器には、AdaBoostやSupport Vector Machine等の機械学習モデルを用いることとしてよい。

[0041] 識別モデルデータ保存部29は、識別モデル学習部28で生成された各識別器のモデルパラメータを保存する。

[0042] 標的細胞識別部30（第1識別器30）は、細胞候補領域決定部26によ

り決定された細胞候補領域に係る複数焦点画像について算出された画像特徴量と、識別モデルデータ保存部 29 に保存された第 1 識別器 30 に係るモデルパラメータとに基づいて、細胞候補領域に含まれる細胞が、標的細胞か否かを識別する。

[0043] 特定細胞識別部 31 は、細胞候補領域に含まれる細胞が標的細胞か、標的細胞と誤認識され易い特定細胞かを識別する。標的細胞を有核赤血球とすると、特定細胞には、リンパ球、サイズの大きな白血球、ゴミの付着した赤血球等が該当する。ここで、図 3 A から図 3 D には、焦点距離を変えて標的細胞と特定細胞とを撮像した画像例を示した。

[0044] 図 3 A は、有核赤血球を、オートフォーカス位置を中心として、焦点距離を $-1\ \mu\text{m}$ 、 $-0.5\ \mu\text{m}$ 、 $0\ \mu\text{m}$ （オートフォーカス位置）、 $+0.5\ \mu\text{m}$ 、 $+1\ \mu\text{m}$ と変えて撮像した複数焦点画像の例である。

[0045] 図 3 B は、リンパ球を、オートフォーカス位置を中心として、焦点距離を $-1\ \mu\text{m}$ 、 $-0.5\ \mu\text{m}$ 、 $0\ \mu\text{m}$ （オートフォーカス位置）、 $+0.5\ \mu\text{m}$ 、 $+1\ \mu\text{m}$ と変えて撮像した複数焦点画像の例である。

[0046] 図 3 C は、サイズの大きな白血球を、オートフォーカス位置を中心として、焦点距離を $-1\ \mu\text{m}$ 、 $-0.5\ \mu\text{m}$ 、 $0\ \mu\text{m}$ （オートフォーカス位置）、 $+0.5\ \mu\text{m}$ 、 $+1\ \mu\text{m}$ と変えて撮像した複数焦点画像の例である。

[0047] 図 3 D は、ゴミの付着した赤血球を、オートフォーカス位置を中心として、焦点距離を $-1\ \mu\text{m}$ 、 $-0.5\ \mu\text{m}$ 、 $0\ \mu\text{m}$ （オートフォーカス位置）、 $+0.5\ \mu\text{m}$ 、 $+1\ \mu\text{m}$ と変えて撮像した複数焦点画像の例である。

[0048] 図 3 A から図 3 D に示される例において、例えば図 3 A の $+1\ \mu\text{m}$ の画像と、図 3 B の $-1\ \mu\text{m}$ 、図 3 C の $+1\ \mu\text{m}$ 、図 3 D の $-1\ \mu\text{m}$ 等は区別し難く、1 枚の画像同士で比較した場合には誤認識され易くなる。しかしながら、各細胞は、焦点距離が変化した場合にはその画像において以下の変化が見られる。

[0049] 図 3 A に示されるように、有核赤血球は、焦点距離が変化すると、核部分の面積が変化する。図 3 B に示されるように、リンパ球は、核面積が大きい

ため、焦点距離が変化しても核部分の面積の変化が有核赤血球に比べて小さい。図 3 C に示されるように、サイズの大きな白血球は、粘性が大きいために細胞がつぶれ、厚さ方向のサイズが小さく、アスペクト比が大きく、フォーカスに変化しても画像がほとんど変化しない。図 3 D に示されるように、ゴミの付着した赤血球は、ゴミが細胞上部に付着するため、焦点が手前側にある時は鮮明で、奥側になると不鮮明になる。

[0050] そこで、本実施形態では、焦点距離を変化させた場合の画像変化を学習し、それを識別に利用することで、標的細胞と特定細胞との識別精度を向上させることとする。

[0051] 特定細胞識別部 3 1 は、標的細胞と特定細胞との識別を学習する機能を有するものであり、以下特定細胞識別部 3 1 の構成の詳細について説明する。図 2 に示されるように特定細胞識別部 3 1 は第 2 ～ 4 識別器を有する。以下、第 2 ～ 4 識別器について説明する。

[0052] 第 2 識別器 3 1 A は、細胞候補領域決定部 2 6 により決定された細胞候補領域に係る複数焦点画像について算出された画像特徴量と、識別モデルデータ保存部 2 9 に保存された第 2 識別器に係るモデルパラメータとに基づいて、細胞候補領域に含まれる細胞が、標的細胞かリンパ球かを識別する。

[0053] 第 3 識別器 3 1 B は、細胞候補領域決定部 2 6 により決定された細胞候補領域に係る複数焦点画像について算出された画像特徴量と、識別モデルデータ保存部 2 9 に保存された第 3 識別器に係るモデルパラメータとに基づいて、細胞候補領域に含まれる細胞が、標的細胞かアスペクト比が異なる細胞（例えば白血球）かを識別する。

[0054] 第 4 識別器 3 1 C は、細胞候補領域決定部 2 6 により決定された細胞候補領域に係る複数焦点画像について算出された画像特徴量と、識別モデルデータ保存部 2 9 に保存された第 4 識別器に係るモデルパラメータとに基づいて、細胞候補領域に含まれる細胞が、標的細胞かゴミが付着した細胞（例えば赤血球）かを識別する。

[0055] 本実施形態では、特定細胞識別部 3 1 は、以下の第 2 識別器 3 1 A、第 3

識別器 3 1 B、第 4 識別器 3 1 C を含み、標的細胞識別部 3 0 において標的細胞が含まれていると識別された場合であっても、第 2 ～ 4 識別器のうちいずれか 1 つ、いずれか 2 つ、又は全てにおいて細胞候補領域に含まれる細胞が標的細胞ではなく特定細胞であると識別された場合には、標的細胞を検出したと判断しないようにしてもよい。なお、特定細胞識別部 3 1 を設けない場合には、標的細胞識別部 3 0 による識別結果のみに基づいて標的細胞を検出することとしてよい。

[0056] 検出結果生成部 3 2 は、標的細胞識別部 3 0 と特定細胞識別部 3 1 の処理結果に基づいて標的細胞と検出された細胞候補領域を含む画像領域及びその座標の情報を生成する。また、検出結果生成部 3 2 により生成された座標に光学顕微鏡 1 0 の撮像範囲を移動させるように、光学顕微鏡 1 0 を制御する制御信号を光学顕微鏡 1 0 に出力するようにしてもよい。

[0057] 表示制御部 3 3 は、検出結果生成部 3 2 により生成された画像領域及び座標を表示させる表示制御情報を表示装置 6 0 に出力する。これにより、表示装置 6 0 では、標的細胞と検出された画像領域と座標とが表示される。

[0058] 次に、図 4 ～ 6 に示したフローチャートを参照しながら、画像処理装置 2 0 により行われる処理の流れについて説明する。

[0059] [学習処理]

図 4 には、第 1 ～ 4 識別器の学習処理に関するフローチャートを示した。図 4 に示されるように、画像処理装置 2 0 は、正例の複数焦点画像（すなわち標的細胞を含む画像）を取得し（S 1 0 1）、取得した複数焦点画像について指定された画像領域（すなわち標的細胞に該当する画像領域）を切り出す（S 1 0 2）。画像処理装置 2 0 は、切り出した複数焦点画像の画像領域に基づいて、正例の画像特徴量を算出する（S 1 0 3）。画像特徴量は、上述したように画像の面内方向及び焦点距離方向の 3 次元の要素を有するデータとして算出される。画像処理装置 2 0 は、他に学習すべき正例の画像がある場合には（S 1 0 4 : Y）、S 1 0 1 に戻り、他に学習すべき正例の画像がない場合には（S 1 0 4 : N）、S 1 0 5 に進む。

[0060] 画像処理装置20は、第 i (i の初期値=1) 識別器についての負例の複数焦点画像を取得し(S105)、取得した複数焦点画像について指定された画像領域(すなわち負例の細胞に該当する画像領域)を切り出す(S106)。画像処理装置20は、切り出した複数焦点画像の画像領域に基づいて、第 i 識別器の負例の画像特徴量を算出する(S107)。画像処理装置20は、他に学習すべき第 i 識別器の負例の画像がある場合には(S108: Y)、S105に戻り、他に学習すべき第 i 識別器の負例の画像がない場合には(S108: N)、S109に進む。

[0061] 画像処理装置20は、上記の処理により得た、正例の画像特徴量と負例の画像特徴量とを用いて第 i 識別器の学習処理を実行し(S109)、学習処理により得た第 i 識別器のモデルパラメータを保存する(S110)。

[0062] 画像処理装置20は、他に学習すべき識別器がある場合、すなわち本実施形態においては $i=4$ でない場合には(S111: N)、 i をインクリメントして(S112)、S105に戻り、他に学習すべき識別器がない場合、すなわち本実施形態においては $i=4$ である場合には(S111: Y)、学習処理を終了する。

[0063] [標的細胞の検出処理のフロー]

次に、標的細胞を検出する処理の流れを図5に示したフローチャートを参照しながら説明する。

[0064] 図5に示されるように、画像処理装置20は、処理対象の複数焦点画像を取得し(S201)、取得した複数焦点画像のそれぞれについて二値化処理を施す(S202)。次に、画像処理装置20は、二値化処理後の複数焦点画像において標的細胞の核となり得る核候補領域(N 個とする)を設定する(S203)。

[0065] 画像処理装置20は、変数 j を1に初期化して(S204)、 j 番目の核候補領域を取得し(S205)、取得した核候補領域のスライドガラス面への射影サイズと、予め定めた関係式とに基づいて、細胞サイズ S のとり得る範囲($S_{min} \leq S \leq S_{max}$)を算出する(S206)。

[0066] 画像処理装置20は、Sの初期値を最小値(S_{min})に設定して(S207)、j番目の核候補領域内にサイズSの細胞候補領域を設定し(S208)、設定した細胞候補領域に標的細胞が含まれるか否かの識別処理(細胞候補領域の識別処理)を実行する(S209)。細胞候補領域の識別処理のフローについては後述する。

[0067] 画像処理装置20は、核候補領域の全ての画素を処理していない場合には(S210:N)、S208に戻り、処理を継続する。画像処理装置20は、核候補領域の全ての画素を処理した場合には(S210:Y)、細胞サイズSのサイズを ΔS (ΔS は予め定められていることとしてもよいし、Sに予め定められた割合を乗じて設定してもよい)だけ大きくし(S211)、ここで細胞サイズSが細胞サイズの最大値(S_{max})を上回らない場合には(S212:N)、S208に戻り、処理を継続する。

[0068] 一方で、画像処理装置20は、細胞サイズSが細胞サイズの最大値(S_{max})を上回る場合には(S212:Y)、全ての核候補領域を処理したか否か(すなわち $j=N$ か)を判断する(S213)。ここで、画像処理装置20は、全ての核候補領域を処理していない場合には(S213:N)、jをインクリメントして(S214)、S205に戻り、処理を継続する。画像処理装置20は、全ての核候補領域を処理した場合には(S213:Y)、検出された標的細胞の座標とサイズに基づいて検出結果を生成する(S215)。そして、画像処理装置20は、生成した検出結果に基づいて、標的細胞を表示装置60に表示させる(S216)。

[0069] [細胞候補領域の識別処理のフロー]

上記フローにおける細胞候補領域の識別処理の詳細について図6に示したフローチャートを参照しながら説明する。

[0070] 図6に示されるように、画像処理装置20は、細胞候補領域内の複数焦点画像に基づいて、画像特徴量を算出する(S301)。そして、画像処理装置20は、S301で算出した画像特徴量に基づいて、第1識別器30により標的細胞(有核赤血球)か否かを識別し(S302)、標的細胞でない場

合には（S303：N）、リターンする。

[0071] 画像処理装置20は、第1識別器30により標的細胞と識別された場合には（S303：Y）、S301で算出した画像特徴量に基づいて、第2識別器31Aにより標的細胞（有核赤血球）か否かを識別し（S304）、標的細胞でない場合には（S305：N）、リターンする。

[0072] 画像処理装置20は、第2識別器31Aにより標的細胞と識別された場合には（S305：Y）、S301で算出した画像特徴量に基づいて、第3識別器31Bにより標的細胞（有核赤血球）か否かを識別し（S306）、標的細胞でない場合には（S307：N）、リターンする。

[0073] 画像処理装置20は、第3識別器31Bにより標的細胞と識別された場合には（S307：Y）、S301で算出した画像特徴量に基づいて、第4識別器31Cにより標的細胞（有核赤血球）か否かを識別し（S308）、標的細胞でない場合には（S309：N）、リターンする。

[0074] 画像処理装置20は、第4識別器31Cにより標的細胞と識別された場合には（S309：Y）、細胞候補領域内に標的細胞があると判断して、細胞候補領域の座標とサイズを保存して（S310）、リターンする。

[0075] 以上説明した画像処理システム1によれば、細胞を含む試料を複数の異なる焦点距離で撮像した複数の撮像画像を用いて、画像特徴量を画像の面内方向のみならず焦点距離方向の画像情報の変化に基づいて算出するようにしたことで、細胞の厚み方向の形状の情報を利用しない場合に比べて、撮像画像の中から標的細胞を検出する精度を向上させることができる。

[0076] また、本発明は、上記の実施形態に限定されるものではない。例えば、学習時に用いる複数焦点画像についてもフォーカスが最も合っている画像を基準画像として選択し、選択した基準画像に基づいて画像特徴量を算出することとしてもよい。

産業上の利用可能性

[0077] 本発明に係る、画像処理装置、画像処理方法及びコンピュータ読み取り媒体並びに画像処理システムは、NRBCsの細胞を機械的に検出するのに有

用である。

[0078] 本発明を詳細にまた特定の実施態様を参照して説明したが、本発明の精神と範囲を逸脱することなく様々な変更や修正を加えることができることは当業者にとって明らかである。

本出願は、2012年8月24日出願の日本特許出願（特願2012-184864）に基づくものであり、その内容はここに参照として取り込まれる。

符号の説明

[0079] 1 画像処理システム、10 光学顕微鏡、11 スライドグラス、12 対物レンズ、13 焦準機構、14 CCDカメラ、20 画像処理装置、21 複数焦点画像取得部、22 学習領域指定受付部、23 核候補領域抽出部、24 基準画像選択部、25 細胞サイズ推定部、26 細胞候補領域決定部、27 画像特徴量算出部、28 識別モデル学習部、29 識別モデルデータ保存部、30 標的細胞識別部（第1識別器）、31 特定細胞識別部、31A 第2識別器、31B 第3識別器、31C 第4識別器、32 検出結果生成部、33 表示制御部、50 入力装置、60 表示装置

請求の範囲

- [請求項1] 標的細胞を含む試料を複数の異なる焦点距離で撮像した複数の撮像画像を取得する取得部と、
- 前記複数の撮像画像のうち少なくとも2以上について前記標的細胞を検出する対象の対象領域を設定する設定部と、
- 前記複数の撮像画像における前記対象領域内の画像の画像面内方向及び焦点距離方向の画像情報の変化に基づく画像特徴量を算出する算出部と、
- 前記画像特徴量が、前記標的細胞について定められた条件を満足するか否かに基づいて、前記対象領域に前記標的細胞が含まれるか否かを判定する判定部と、を含む
- 画像処理装置。
- [請求項2] 前記標的細胞は、核を有する有核赤血球であり、
- 前記画像処理装置は、
- 前記複数の撮像画像から、前記核の候補となる核候補領域を、当該核が有すべき色又は濃度の少なくとも一方に基づいて抽出する抽出部をさらに含み、
- 前記設定部は、前記核候補領域と前記標的細胞がとり得るサイズの範囲に基づいて前記対象領域を設定する
- 請求項1に記載の画像処理装置。
- [請求項3] 前記標的細胞とそれ以外とを識別する第1の条件を、前記標的細胞の正例及び負例を複数の異なる焦点距離で撮像した複数の標本画像に基づいて機械学習する機械学習部をさらに含む
- 請求項1又は2に記載の画像処理装置。
- [請求項4] 前記機械学習部は、前記標的細胞と、当該標的細胞とは少なくとも焦点距離方向の画像情報の変化が異なる特定細胞とを識別する第2の条件を、前記標的細胞と前記特定細胞とをそれぞれ複数の異なる焦点距離で撮像した複数の標本画像に基づいて機械学習する

請求項 3 に記載の画像処理装置。

[請求項5] 前記判定部は、前記対象領域について前記第 1 の条件及び前記第 2 の条件の両方で標的細胞と判定された場合に、前記対象領域に前記標的細胞が含まれると判定する

請求項 4 に記載の画像処理装置。

[請求項6] 前記複数の撮像画像から、前記試料に焦点が最も合っている撮像画像を選択する画像選択部をさらに含み、

前記設定部は、前記複数の撮像画像のうち、前記画像選択部により選択された撮像画像から焦点距離が予め定められた範囲内にある撮像画像について前記対象領域を設定する

請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載の画像処理装置。

[請求項7] 標的細胞を含む試料を複数の異なる焦点距離で撮像した複数の撮像画像を取得する取得部と、

前記複数の撮像画像のうち少なくとも 2 以上について前記標的細胞を検出する対象の対象領域を設定する設定部と、

前記複数の撮像画像における前記対象領域内の画像の画像面内方向及び焦点距離方向の画像情報の変化に基づく画像特徴量を算出する算出部と、

前記画像特徴量が、前記標的細胞について定められた条件を満足するか否かに基づいて、前記対象領域に前記標的細胞が含まれるか否かを判定する判定部

としてコンピュータを機能させるためのプログラム。

[請求項8] 標的細胞を含む試料を複数の異なる焦点距離で撮像した複数の撮像画像を取得し、

前記複数の撮像画像のうち少なくとも 2 以上について前記標的細胞を検出する対象の対象領域を設定し、

前記複数の撮像画像における前記対象領域内の画像の画像面内方向及び焦点距離方向の画像情報の変化に基づく画像特徴量を算出し、

前記画像特徴量が、前記標的細胞について定められた条件を満足するか否かに基づいて、前記対象領域に前記標的細胞が含まれるか否かを判定する、

処理をコンピュータに実行させる画像処理方法。

[請求項9]

標的細胞を含む試料を複数の異なる焦点距離で撮像した複数の撮像画像を取得し、

前記複数の撮像画像のうち少なくとも2以上について前記標的細胞を検出する対象の対象領域を設定し、

前記複数の撮像画像における前記対象領域内の画像の画像面内方向及び焦点距離方向の画像情報の変化に基づく画像特徴量を算出し、

前記画像特徴量が、前記標的細胞について定められた条件を満足するか否かに基づいて、前記対象領域に前記標的細胞が含まれるか否かを判定する、

画像処理のための処理をコンピュータに実行させるプログラムを記憶する非一時的なコンピュータ読み取り媒体。

[請求項10]

画像処理装置と、当該画像処理装置と接続される光学顕微鏡と、当該画像処理装置と接続される表示装置とを含み、

前記画像処理装置は、

標的細胞を含む試料を複数の異なる焦点距離で撮像した複数の撮像画像を取得する取得部と、

前記複数の撮像画像のうち少なくとも2以上について前記標的細胞を検出する対象の対象領域を設定する設定部と、

前記複数の撮像画像における前記対象領域内の画像の画像面内方向及び焦点距離方向の画像情報の変化に基づく画像特徴量を算出する算出部と、

前記画像特徴量が、前記標的細胞について定められた条件を満足するか否かに基づいて、前記対象領域に前記標的細胞が含まれるか否かを判定する判定部と、を含む

画像処理システム。

補正された請求の範囲
[2013年11月27日(27.11.2013) 国際事務局受理]

【請求項1】 (補正後)

標的細胞を含む試料を複数の異なる焦点距離で撮像した複数の撮像画像のそれぞれに対して前記標的細胞を検出する対象の対象領域を設定する設定部と、

前記複数の撮像画像のそれぞれに対して前記対象領域内の輝度勾配方向及び強度に基づいてHOG特徴量を算出し、該算出されたHOG特徴量を結合したベクトルを画像特徴量として算出する算出部と、

前記画像特徴量が、前記標的細胞について定められた条件を満足するか否かに基づいて、前記対象領域に前記標的細胞が含まれるか否かを判定する判定部と、を含む画像処理装置。

【請求項2】 (補正後)

標的細胞を含む試料を複数の異なる焦点距離で撮像した複数の撮像画像のそれぞれに対して前記標的細胞を検出する対象の対象領域を設定する設定部と、

前記複数の撮像画像のうち焦点距離が隣り合う2つの撮像画像の差分画像のそれぞれに対して前記対象領域内の輝度勾配方向及び強度に基づいてHOG特徴量を算出し、該算出されたHOG特徴量を結合したベクトルを画像特徴量として算出する算出部と、

前記画像特徴量が、前記標的細胞について定められた条件を満足するか否かに基づいて、前記対象領域に前記標的細胞が含まれるか否かを判定する判定部と、を含む画像処理装置。

【請求項3】 (補正後)

標的細胞を含む試料を複数の異なる焦点距離で撮像した複数の撮像画像のそれぞれに対して前記標的細胞を検出する対象の対象領域を設定する設定部と、

前記対象領域内の前記複数の撮像画像の面内方向と焦点距離方向からなる3次元の輝度勾配方向及び強度に基づいて3次元のHOG特徴量を画像特徴量として算出する算出部と、

、
前記画像特徴量が、前記標的細胞について定められた条件を満足するか否かに基づいて、前記対象領域に前記標的細胞が含まれるか否かを判定する判定部と、を含む画像処理装置。

【請求項4】 (補正後)

前記標的細胞は、核を有する有核赤血球であり、

前記画像処理装置は、

前記複数の撮像画像から、前記核の候補となる核候補領域を、当該核が有すべき色又は濃度の少なくとも一方に基づいて抽出する抽出部をさらに含み、

前記設定部は、前記核候補領域と前記標的細胞がとり得るサイズの範囲に基づいて前記対象領域を設定する

請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の画像処理装置。

【請求項 5】（補正後）

前記標的細胞とそれ以外とを識別する第 1 の条件を、前記標的細胞の正例及び負例を複数の異なる焦点距離で撮像した複数の標本画像に基づいて機械学習する機械学習部をさらに含む

請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の画像処理装置。

【請求項 6】（補正後）

前記機械学習部は、前記標的細胞と、当該標的細胞とは少なくとも焦点距離方向の画像情報の変化が異なる特定細胞とを識別する第 2 の条件を、前記標的細胞と前記特定細胞とをそれぞれ複数の異なる焦点距離で撮像した複数の標本画像に基づいて機械学習する

請求項 5 に記載の画像処理装置。

【請求項 7】（補正後）

前記判定部は、前記対象領域について前記第 1 の条件及び前記第 2 の条件の両方で標的細胞と判定された場合に、前記対象領域に前記標的細胞が含まれると判定する

請求項 6 に記載の画像処理装置。

【請求項 8】（補正後）

前記複数の撮像画像から、前記試料に焦点が最も合っている撮像画像を選択する画像選択部をさらに含み、

前記設定部は、前記複数の撮像画像のうち、前記画像選択部により選択された撮像画像から焦点距離が予め定められた範囲内にある撮像画像について前記対象領域を設定する

請求項 1 から 7 のいずれか一項に記載の画像処理装置。

【請求項 9】（補正後）

標的細胞を含む試料を複数の異なる焦点距離で撮像した複数の撮像画像のそれぞれに対して前記標的細胞を検出する対象の対象領域を設定する設定部と、

前記複数の撮像画像のそれぞれに対して前記対象領域内の輝度勾配方向及び強度に基づ

いてHOG特徴量を算出し、該算出されたHOG特徴量を結合したベクトルを画像特徴量として算出する算出部と、

前記画像特徴量が、前記標的細胞について定められた条件を満足するか否かに基づいて、前記対象領域に前記標的細胞が含まれるか否かを判定する判定部としてコンピュータを機能させるためのプログラム。

【請求項10】(補正後)

標的細胞を含む試料を複数の異なる焦点距離で撮像した複数の撮像画像のそれぞれに対して前記標的細胞を検出する対象の対象領域を設定する設定部と、

前記複数の撮像画像のうち焦点距離が隣り合う2つの撮像画像の差分画像のそれぞれに対して前記対象領域内の輝度勾配方向及び強度に基づいてHOG特徴量を算出し、該算出されたHOG特徴量を結合したベクトルを画像特徴量として算出する算出部と、

前記画像特徴量が、前記標的細胞について定められた条件を満足するか否かに基づいて、前記対象領域に前記標的細胞が含まれるか否かを判定する判定部としてコンピュータを機能させるためのプログラム。

【請求項11】(追加)

標的細胞を含む試料を複数の異なる焦点距離で撮像した複数の撮像画像のそれぞれに対して前記標的細胞を検出する対象の対象領域を設定する設定部と、

前記対象領域内の前記複数の撮像画像の面内方向と焦点距離方向からなる3次元の輝度勾配方向及び強度に基づいて3次元のHOG特徴量を画像特徴量として算出する算出部と、

前記画像特徴量が、前記標的細胞について定められた条件を満足するか否かに基づいて、前記対象領域に前記標的細胞が含まれるか否かを判定する判定部としてコンピュータを機能させるためのプログラム。

【請求項12】(追加)

画像処理装置と、当該画像処理装置と接続される光学顕微鏡と、当該画像処理装置と接続される表示装置とを含み、

前記画像処理装置は、

標的細胞を含む試料を、複数の異なる焦点距離で撮像した複数の撮像画像のそれぞれに対して前記標的細胞を検出する対象の対象領域を設定する設定部と、

前記複数の撮像画像のそれぞれに対して前記対象領域内の輝度勾配方向及び強度に基づ

いてHOG特徴量を算出し、該算出されたHOG特徴量を結合したベクトルを画像特徴量として算出する算出部と、

前記画像特徴量が、前記標的細胞について定められた条件を満足するか否かに基づいて、前記対象領域に前記標的細胞が含まれるか否かを判定する判定部と、を含む画像処理システム。

【請求項13】(追加)

画像処理装置と、当該画像処理装置と接続される光学顕微鏡と、当該画像処理装置と接続される表示装置とを含み、

前記画像処理装置は、

標的細胞を含む試料を、複数の異なる焦点距離で撮像した複数の撮像画像のそれぞれに対して前記標的細胞を検出する対象の対象領域を設定する設定部と、

前記複数の撮像画像のうちの焦点距離が隣り合う2つの撮像画像の差分画像のそれぞれに対して前記対象領域内の輝度勾配方向及び強度に基づいてHOG特徴量を算出し、該算出されたHOG特徴量を結合したベクトルを画像特徴量として算出する算出部と、

前記画像特徴量が、前記標的細胞について定められた条件を満足するか否かに基づいて、前記対象領域に前記標的細胞が含まれるか否かを判定する判定部と、を含む画像処理システム。

【請求項14】(追加)

画像処理装置と、当該画像処理装置と接続される光学顕微鏡と、当該画像処理装置と接続される表示装置とを含み、

前記画像処理装置は、

標的細胞を含む試料を、複数の異なる焦点距離で撮像した複数の撮像画像のそれぞれに対して前記標的細胞を検出する対象の対象領域を設定する設定部と、

前記対象領域内の前記複数の撮像画像の面内方向と焦点距離方向からなる3次元の輝度勾配方向及び強度に基づいて3次元のHOG特徴量を画像特徴量として算出する算出部と、

前記画像特徴量が、前記標的細胞について定められた条件を満足するか否かに基づいて、前記対象領域に前記標的細胞が含まれるか否かを判定する判定部と、を含む画像処理システム。

【請求項15】(追加)

標的細胞を含む試料を複数の異なる焦点距離で撮像した複数の撮像画像のそれぞれに対して前記標的細胞を検出する対象の対象領域を設定し、

前記複数の撮像画像のそれぞれに対して前記対象領域内の輝度勾配方向及び強度に基づいてHOG特徴量を算出し、該算出されたHOG特徴量を結合したベクトルを画像特徴量として算出し、

前記画像特徴量が、前記標的細胞について定められた条件を満足するか否かに基づいて、前記対象領域に前記標的細胞が含まれるか否かを判定する、

処理をコンピュータに実行させる画像処理方法。

【請求項16】（追加）

標的細胞を含む試料を複数の異なる焦点距離で撮像した複数の撮像画像のそれぞれに対して前記標的細胞を検出する対象の対象領域を設定し、

前記複数の撮像画像のうち焦点距離が隣り合う2つの撮像画像の差分画像のそれぞれに対して前記対象領域内の輝度勾配方向及び強度に基づいてHOG特徴量を算出し、該算出されたHOG特徴量を結合したベクトルを画像特徴量として算出し、

前記画像特徴量が、前記標的細胞について定められた条件を満足するか否かに基づいて、前記対象領域に前記標的細胞が含まれるか否かを判定する、

処理をコンピュータに実行させる画像処理方法。

【請求項17】（追加）

標的細胞を含む試料を複数の異なる焦点距離で撮像した複数の撮像画像のそれぞれに対して前記標的細胞を検出する対象の対象領域を設定し、

前記対象領域内の前記複数の撮像画像の面内方向と焦点距離方向からなる3次元の輝度勾配方向及び強度に基づいて3次元のHOG特徴量を画像特徴量として算出し、

前記画像特徴量が、前記標的細胞について定められた条件を満足するか否かに基づいて、前記対象領域に前記標的細胞が含まれるか否かを判定する、

処理をコンピュータに実行させる画像処理方法。

【請求項18】（追加）

標的細胞を含む試料を複数の異なる焦点距離で撮像した複数の撮像画像のそれぞれに対して前記標的細胞を検出する対象の対象領域を設定し、

前記複数の撮像画像のそれぞれに対して前記対象領域内の輝度勾配方向及び強度に基づいてHOG特徴量を算出し、該算出されたHOG特徴量を結合したベクトルを画像特徴量

として算出し、

前記画像特徴量が、前記標的細胞について定められた条件を満足するか否かに基づいて、前記対象領域に前記標的細胞が含まれるか否かを判定する、

画像処理のための処理をコンピュータに実行させるプログラムを記憶する非一時的なコンピュータ読み取り媒体。

【請求項 19】(追加)

標的細胞を含む試料を複数の異なる焦点距離で撮像した複数の撮像画像のそれぞれに対して前記標的細胞を検出する対象の対象領域を設定し、

前記複数の撮像画像のうち焦点距離が隣り合う 2 つの撮像画像の差分画像のそれぞれに対して前記対象領域内の輝度勾配方向及び強度に基づいて HOG 特徴量を算出し、該算出された HOG 特徴量を結合したベクトルを画像特徴量として算出し、

前記画像特徴量が、前記標的細胞について定められた条件を満足するか否かに基づいて、前記対象領域に前記標的細胞が含まれるか否かを判定する、

画像処理のための処理をコンピュータに実行させるプログラムを記憶する非一時的なコンピュータ読み取り媒体。

【請求項 20】(追加)

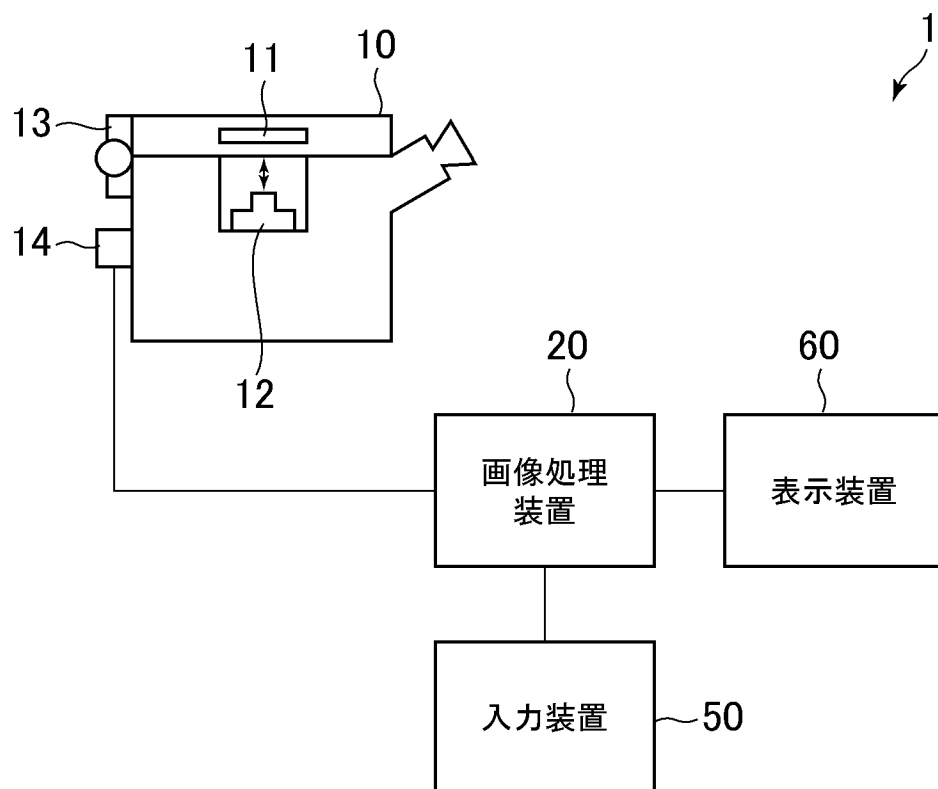
標的細胞を含む試料を複数の異なる焦点距離で撮像した複数の撮像画像のそれぞれに対して前記標的細胞を検出する対象の対象領域を設定し、

前記対象領域内の前記複数の撮像画像の面内方向と焦点距離方向からなる 3 次元の輝度勾配方向及び強度に基づいて 3 次元の HOG 特徴量を画像特徴量として算出し、

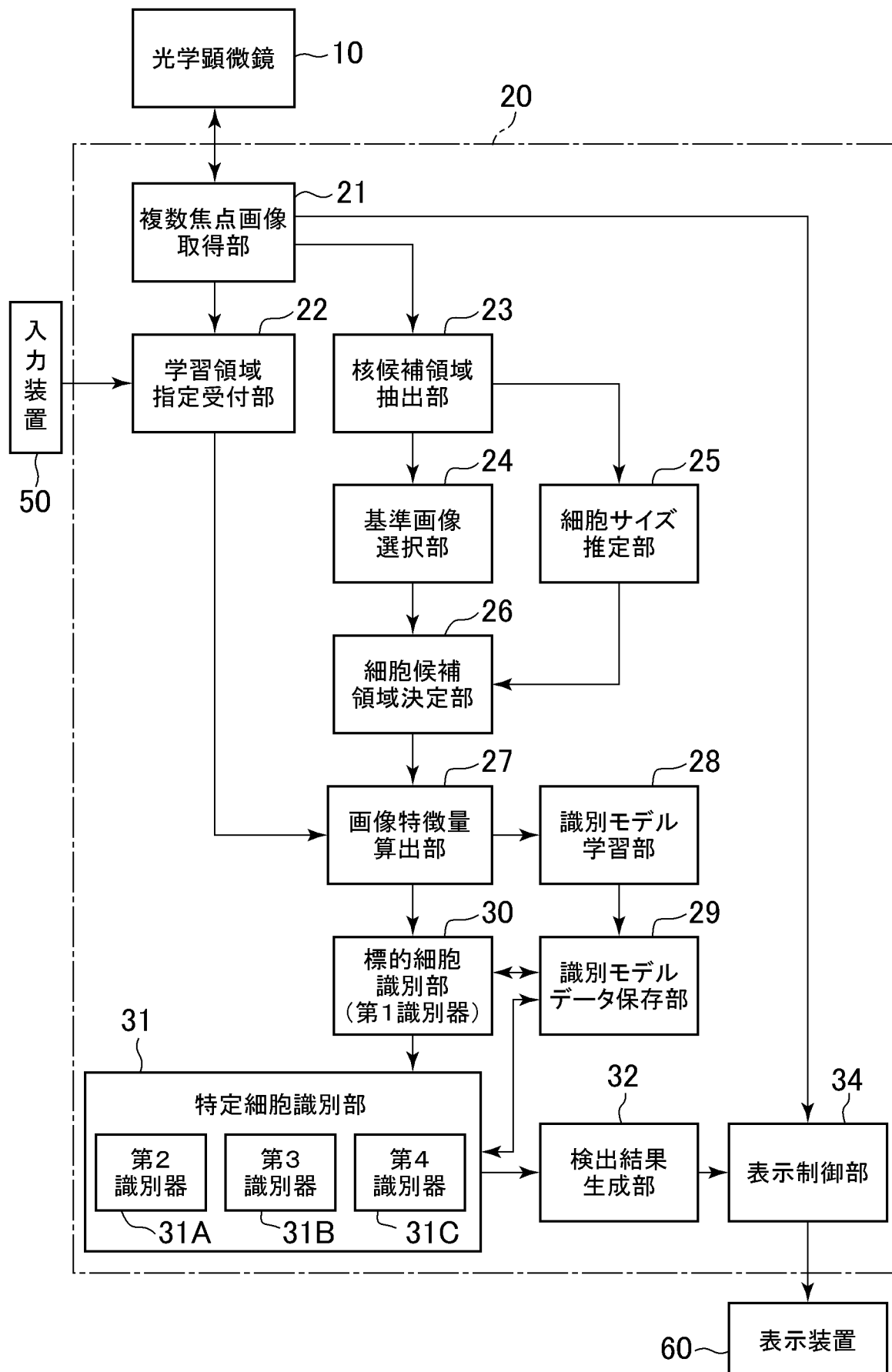
前記画像特徴量が、前記標的細胞について定められた条件を満足するか否かに基づいて、前記対象領域に前記標的細胞が含まれるか否かを判定する、

画像処理のための処理をコンピュータに実行させるプログラムを記憶する非一時的なコンピュータ読み取り媒体。

[図1]

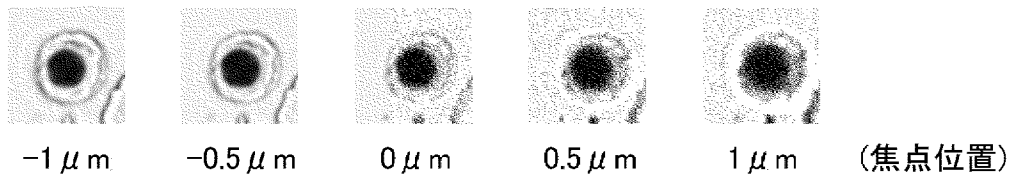


[図2]



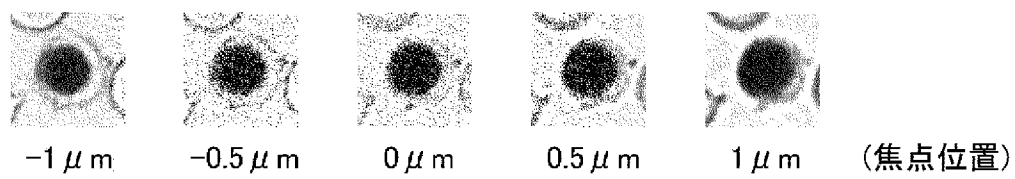
[図3A]

有核赤血球



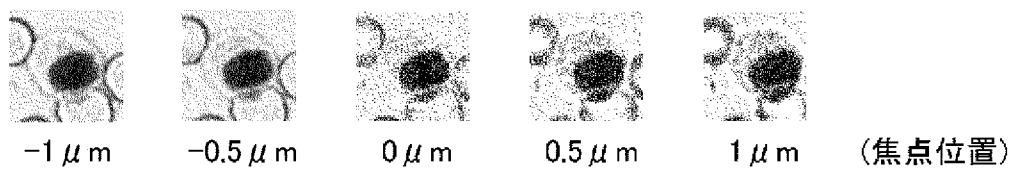
[図3B]

リンパ球



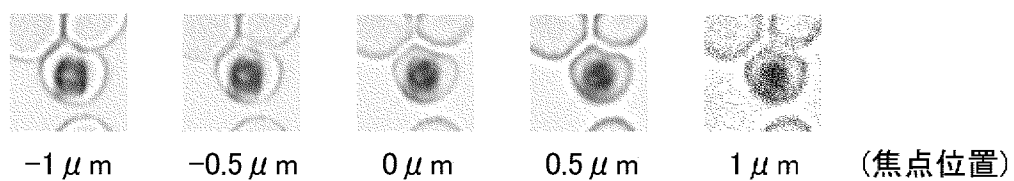
[図3C]

サイズの大きな白血球

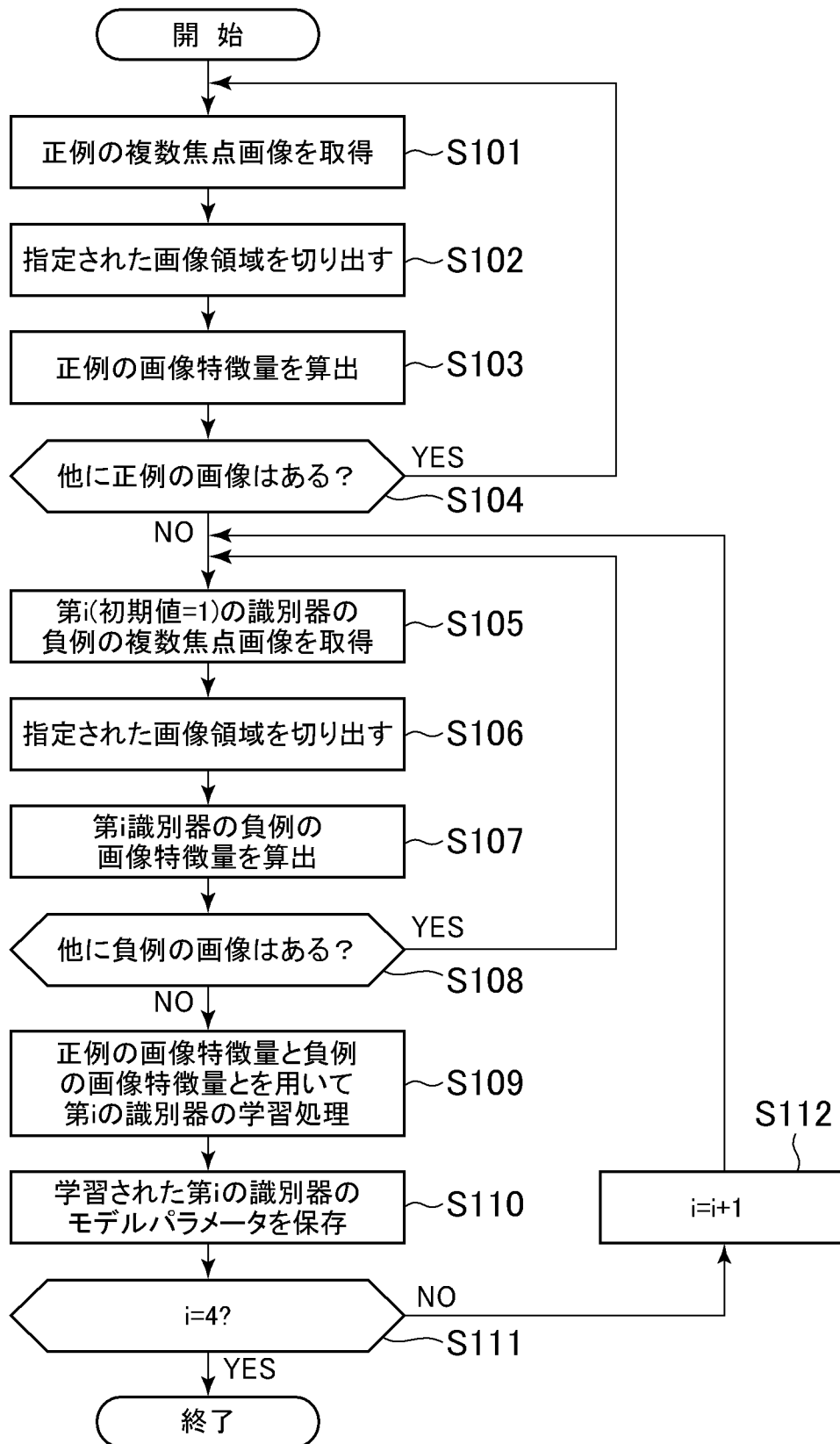


[図3D]

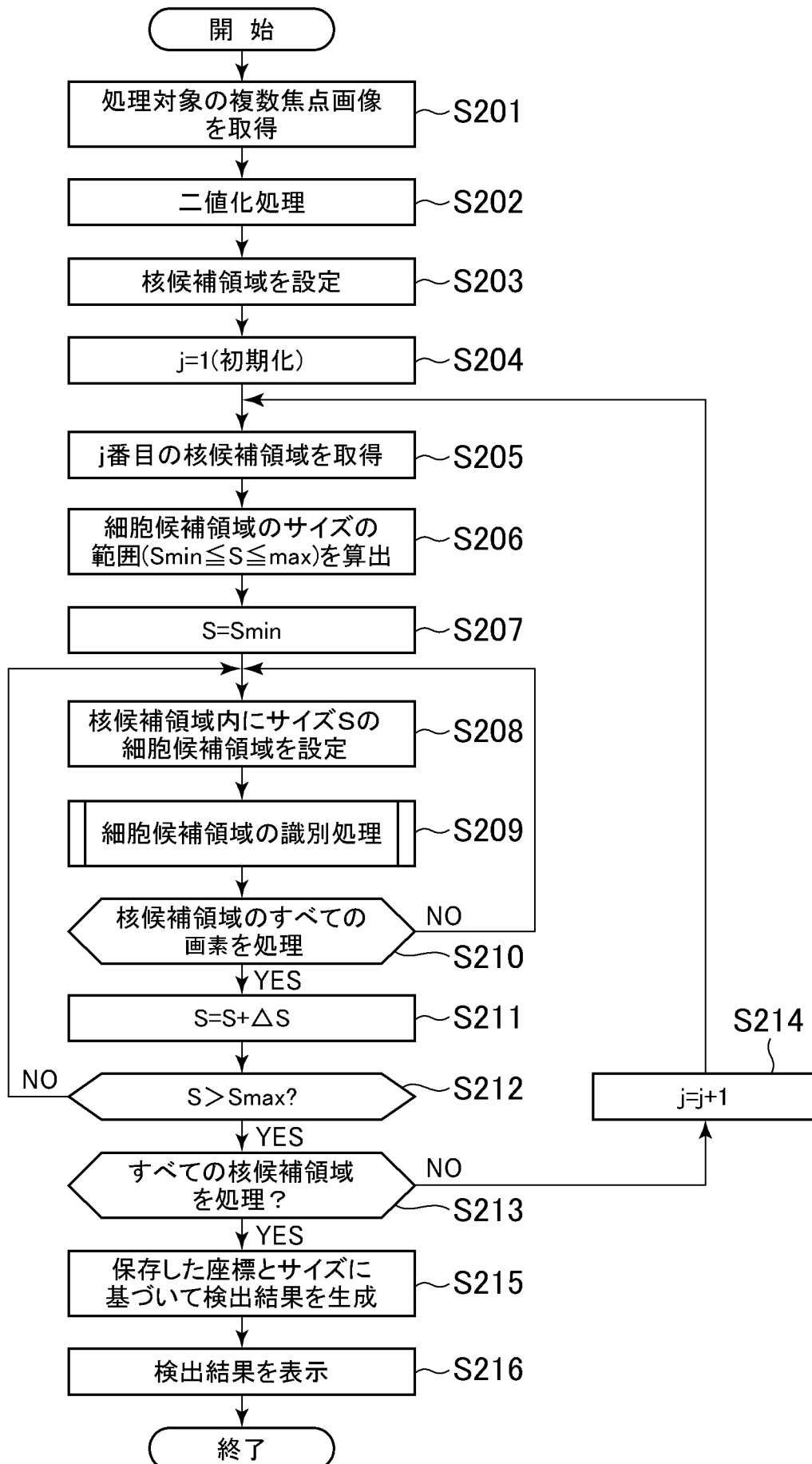
ゴミの付着した赤血球



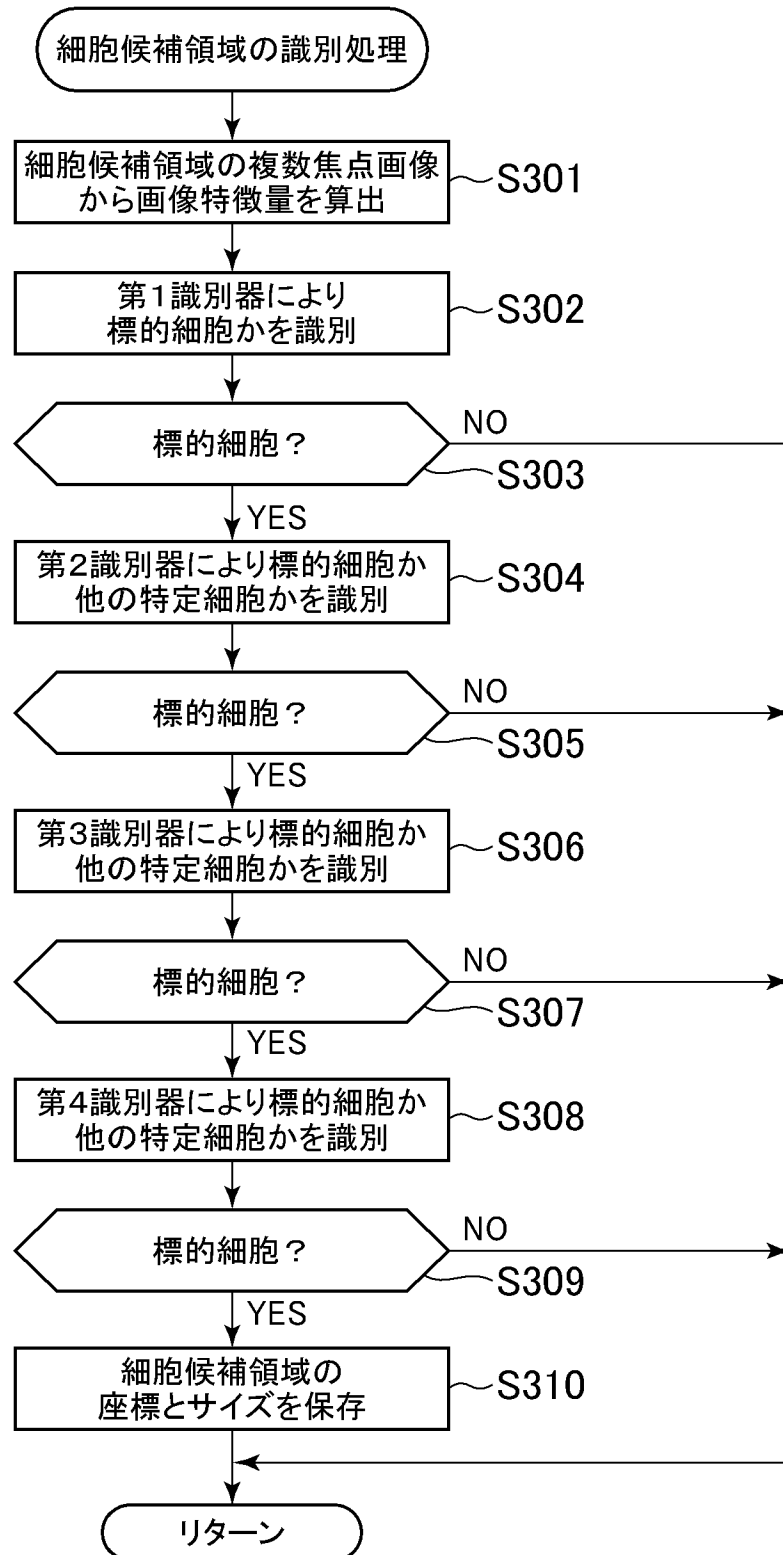
[図4]



[図5]



[図6]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2013/059676

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

G01N33/48(2006.01)i, C12M1/34(2006.01)i, G01N21/27(2006.01)i, G06T1/00(2006.01)i

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)

G01N33/48, C12M1/34, G01N21/27, G06T1/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2013
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2013	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2013

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X/Y	Ryuji YOSHIDA, "Image processing for drug discovery test with cultured live cells", Yokokawa Giho, 2008, vol.52, no.1, 27 to 30	1, 6-10/2-5
Y	JP 4346923 B2 (Haruo TAKABAYASHI), 21 October 2009 (21.10.2009), paragraph [0017] (Family: none)	2
Y	JP 2011-221841 A (Fuji Xerox Co., Ltd.), 04 November 2011 (04.11.2011), claim 2 (Family: none)	3-5

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
28 May, 2013 (28.05.13)Date of mailing of the international search report
11 June, 2013 (11.06.13)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (I P C))

Int.Cl. G01N33/48(2006.01)i, C12M1/34(2006.01)i, G01N21/27(2006.01)i, G06T1/00(2006.01)i

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 (I P C))

Int.Cl. G01N33/48, C12M1/34, G01N21/27, G06T1/00

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	1 9 2 2 - 1 9 9 6 年
日本国公開実用新案公報	1 9 7 1 - 2 0 1 3 年
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 1 3 年
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 1 3 年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamIII)

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
X/Y	吉田隆司, 培養細胞を用いた創薬テストにおける画像処理, 横河技報, 2008, Vol. 52/No. 1, 27-30	1, 6-10/2-5
Y	JP 4346923 B2 (高林晴夫) 2009. 10. 21, 【0 0 1 7】 (ファミリーなし)	2
Y	JP 2011-221841 A (富士ゼロックス株式会社) 2011. 11. 04, 【請求項 2】 (ファミリーなし)	3-5

C 欄の続きにも文献が列挙されている。

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矛盾するものではなく、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

2 8 . 0 5 . 2 0 1 3

国際調査報告の発送日

1 1 . 0 6 . 2 0 1 3

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (I S A / J P)

郵便番号 1 0 0 - 8 9 1 5

東京都千代田区霞が関三丁目 4 番 3 号

特許庁審査官 (権限のある職員)

吉田 将志

電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 2 5 2

2 J

4 6 3 6