(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
2021年10月28日(28.10.2021)

WIPO | PCT

(10) 国際公開番号
WO 2021/215234 A1

(51) 国際特許分類:
G01N 21/64 (2006.01)

(21) 国際出願番号： PCT/JP2021/014579

(22) 国際出願日： 2021年4月6日(06.04.2021)

(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 2020-074671 2020年4月20日(20.04.2020) JP

(71) 出願人:ソニーグループ株式会社(**SONY GROUP CORPORATION**) [JP/JP]; 〒1080075 東京都港区港南１丁目７番１号 Tokyo (JP).

(72) 発明者:井手 直紀(**IDE Naoki**); 〒1080075 東京都港区港南１丁目７番１号 ソニー株式会社内 Tokyo (JP). 梅津 友行(**UMETSU Tomoyuki**); 〒1080075 東京都港区港南１丁目７番１号 ソニー株式会社内 Tokyo (JP).

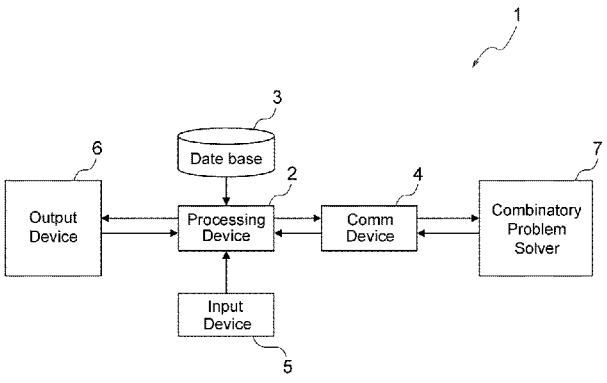
(74) 代理人: 渡邊 薫 (**WATANABE Kaoru**); 〒1080014 東京都港区芝四丁目１０番５号 ヒューリック田町ビル６階 薫風国際特許事務所 Tokyo (JP).

(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, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, IT, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, 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, 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, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ,

(54) **Title:** INFORMATION PROCESSING SYSTEM, INFORMATION PROCESSING METHOD, PROGRAM, INFORMATION PROCESSING DEVICE, AND COMPUTATION DEVICE

(54) 発明の名称： 情報処理システム、情報処理方法、プログラム、情報処理装置、及び演算装置



(57) **Abstract:** A main objective of the present technology is to provide a technique for automatically presenting a better combination of fluorescence markers. The present technology provides an information processing system including an information processing device comprising a calculation processing unit for calculating, on the basis of first data which lists information on biomolecules in a sample that are a labeling target and second data which lists information on fluorescence substances for labeling, an objective function relating to a combination of the biomolecules and the fluorescence substances for labeling, and an allocation information output unit for outputting allocation information of fluorescence substances for labeling for each biomolecule, the allocation information being generated on the basis of combination information obtained from a combination optimization processing unit on the basis of coefficients of the objective function.

WO 2021/215234 A1

［続葉有］

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, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類：

— 国際調査報告（条約第21条(3)）

(57) 要約：本技術は、蛍光マーカのより良い組合せを自動的に提示するための技法を提供することを主目的とする。 本技術は、サンプルの標識対象である生体分子に関する情報を列挙した第一データ及び標識用蛍光体に関する情報を列挙した第二データに基づいて、前記生体分子と前記標識用蛍光体の組合せに関する目的関数を算出する算出処理部、及び、前記目的関数の係数を基に組合せ最適化処理部より取得した組合せ情報に基づき生成された、各生体分子に対する標識用蛍光体の割り当て情報を出力する割当情報出力部を備えている情報処理装置を含む情報処理システムを提供する。

明　細　書

発明の名称 ：

情報処理システム、情報処理方法、プログラム、情報処理装置、及び演算装置

技術分野

[0001] 本技術は、情報処理システム、情報処理方法、プログラム、情報処理装置、及び演算装置に関する。より詳細には、本技術は、生体分子へ蛍光体を割り当てる処理を行う情報処理システム、当該処理のための情報処理方法、当該処理を情報処理装置に実行させるためのプログラム、並びに、当該情報処理システムに含まれる情報処理装置及び演算装置に関する。

背景技術

[0002] 例えば細胞などの粒子集団を蛍光色素によって標識し、当該粒子集団のそれぞれの粒子にレーザ光を照射して励起された蛍光色素から発生する蛍光の強度及び／又はパターンを計測することによって、粒子の特性を測定することが行われている。当該測定を行う粒子分析装置の代表的な例として、フローサイトメータを挙げることができる。フローサイトメータは、例えば蛍光計測の光学系の観点から、フィルタ型及びスペクトル型に大別されうる。

[0003] 蛍光色素には高いピークでシグナルを取得できる励起波長が紐づいている。そのため、従来のフィルタ型のフローサイトメータにおいては、蛍光色素により標識された粒子にその励起波長の光が照射され、蛍光色素のピーク波長域に対応する光学フィルタを用いて蛍光シグナルが取得される。

[0004] 一方で、スペクトル型のフローサイトメータでは、例えば細胞一つ一つの蛍光がスペクトルとしてまとめて取得される。取得された蛍光スペクトルに対して、各蛍光色素のスペクトラルリファレンスを用いて蛍光分離処理（アンミキシング処理とも呼ばれる）が行われて、蛍光シグナルが取得される。

[0005] 前記蛍光分離処理に関する技術として、例えば下記特許文献１には、蛍光波長帯域の重複する複数の蛍光色素により多重標識された微小粒子に光を照

射することによって励起された蛍光色素から発生する蛍光を、蛍光色素の数よりも多く配設した、受光波長帯域の異なる光検出器で受光し、各光検出器から検出値を収集して得られる測定スペクトルを、各蛍光色素を個別に標識した微小粒子で得られる単染色スペクトルの線形和により近似する手順を含む蛍光強度補正方法が開示されている。

先行技術文献

特許文献

[0006] 特許文献1：特開２０１１－２３２２５９

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0007] 蛍光スペクトルのアンミキシング処理によって、様々な抗原の発現を同時に評価できる。しかし、アンミキシング処理の性能は、蛍光マーカの組合せによっては劣化することがある。一方で、より良い蛍光マーカの組合せを選択するための検討は、例えば抗原の発現を調べる研究者などにとってしばしば負担になる。そこで、本技術は、蛍光マーカのより良い組合せを自動的に提示するための技法を提供することを目的とする。

課題を解決するための手段

[0008] 本技術は、

サンプルの標識対象である生体分子に関する情報を列挙した第一データ及び標識用蛍光体に関する情報を列挙した第二データに基づいて、前記生体分子と前記標識用蛍光体の組合せに関する目的関数を算出する算出処理部、及び、前記目的関数の係数を基に組合せ最適化処理部より取得した組合せ情報に基づき生成された、各生体分子に対する標識用蛍光体の割り当て情報を出力する割当情報出力部を備えている情報処理装置

を含む情報処理システムを提供する。

前記情報処理装置は、ユーザにより入力された前記第一データを取得しうる。

前記情報処理システムは、前記第二データを保有するデータベースを更に有し、

前記情報処理装置は、前記第一データに基づき前記データベースの参照により前記第二データを取得しうる。

前記情報処理装置は、前記割り当て情報を取得するためのアルゴリズムの識別情報を取得してよく、

前記アルゴリズムは、少なくとも前記組合せ最適化処理部にて実行される組合せ最適化アルゴリズムを含みうる。

前記目的関数は、基底ベクトル候補の制約付き最適選択問題として定式化された目的関数であり、

前記最適選択問題において選択される基底ベクトルの候補が、標識対象の生体分子を標識する標識用蛍光体に対応していてよい。

前記目的関数は、二次形式二値変数の目的関数でありうる。

前記目的関数は、各生体分子に割り当てられた標識用蛍光体の蛍光スペクトル間の線形独立性を表すように構成されていてよい。

前記目的関数は、１つの生体分子に対して割り当てられる蛍光体の数に関する制約条件を含むように構成されていてよい。

前記目的関数は、１つの生体分子に対して１つの蛍光体が割り当てられるという制約条件を含むように構成されていてよい。

前記目的関数は、生体分子と当該生体分子に割り当てられた蛍光体との組合せに関する蛍光強度に関する制約条件を含むように構成されていてよい。

前記蛍光強度は、生体分子の量と生体分子に割り当てられた蛍光体の蛍光強度とに基づくものでありうる。

前記目的関数は、蛍光強度情報の分散を含むように構成されていてよい。

前記情報処理装置は、前記算出処理によって得られた目的関数の係数を、二値二次変数の最適化に特化したイジングマシンへ送信し、イジングマシンで選択した二値変数の値を受信することが可能な通信装置を備えていてよい。

前記イジングマシンは、前記目的関数の係数に基づき二値変数に対応するスピン変数の組合せを１ないしそれ以上選択する機能を備えていてよい。

前記情報処理装置は、前記イジングマシンで取得されたスピン変数の値に基づき、生体分子と蛍光体との組合せに関するデータを取得しうる。

前記情報処理装置は、前記スピン変数を二値変数へ変換することによって、生体分子と蛍光体との組合せに関するデータを取得しうる。

前記生体分子は抗原又は抗体であってよい。

[0009] また、本技術は、

サンプルの標識対象である生体分子に関する情報を列挙した第一データ及び標識用蛍光体の蛍光信号に関する情報を列挙した第二データに基づいて、前記生体分子と前記標識用蛍光体の組合せに関する目的関数を算出する算出処理工程と、

前記目的関数の係数を基に組合せ最適化処理部より取得した組合せ情報に基づき生成された、各生体分子に対する標識用蛍光体の割り当て情報を出力する出力工程と、

を含む情報処理方法も提供する。

[0010] また、本技術は、

サンプルの標識対象である生体分子に関する情報を列挙した第一データ及び標識用蛍光体の蛍光信号に関する情報を列挙した第二データに基づいて、前記生体分子と前記標識用蛍光体の組合せに関する目的関数を算出する算出処理工程と、

前記目的関数の係数を基に組合せ最適化処理部より取得した組合せ情報に基づき生成された、各生体分子に対する標識用蛍光体の割り当て情報を出力する出力工程と、

を情報処理装置に実行させるためのプログラムも提供する。

[0011] また、本技術は、

サンプルの標識対象である生体分子に関する情報を列挙した第一データ及び標識用蛍光体の蛍光信号に関する情報を列挙した第二データに基づいて、

前記生体分子と前記標識用蛍光体の組合せに関する目的関数をする算出処理部、及び、

前記目的関数の係数を基に組合せ最適化処理部より取得した組合せ情報に基づき、各生体分子に対する標識用蛍光体の割り当て情報を出力する割当情報出力部

を備えている情報処理装置も提供する。

[0012] また、本技術は、

基底ベクトル候補からの基底ベクトルの制約付き最適選択問題として定式化された目的関数の係数を用いて組合せ最適化処理を実行する組合せ最適化処理部を備えている演算装置も提供する。

本技術の一つの実施態様に従い、前記組合せ最適化処理部は、通信情報を含む第一データ及び通信搬送波の波形パターンを含む第二データに基づき、各通信情報に波形パターンを割り当てるために用いられる組合せ最適化目的関数の係数に基づいて、波形パターンの組合せ最適化処理を実行しうる。

本技術の他の実施態様に従い、前記組合せ最適化処理部は、拡散符号を含む第一データ及び拡散符号の波形パターンを含む第二データに基づき、各拡散符号に波形パターンを割り当てるために用いられる組合せ最適化目的関数の係数に基づいて、波形パターンの組合せ最適化処理を実行しうる。

図面の簡単な説明

[0013] [図1]フィルタ型及びスペクトル型のフローサイトメータの構成の模式図である。

[図2]アンミキシング処理の性能劣化を説明するための図である。

[図3]イジングモデルの模式図である。

[図4]熱揺らぎ及び量子揺らぎを説明するための図である。

[図5]本技術に従う情報処理システムの一例のブロック図である。

[図6]本技術に従う情報処理システムに含まれる情報処理装置の一例のブロック図である。

[図7]本技術に従う情報処理方法のフロー図である。

[図8]本技術に従う情報処理方法において行われる最適化処理のフロー図である。

発明を実施するための形態

[0014] 以下、本技術を実施するための好適な形態について説明する。なお、以下に説明する実施形態は、本技術の代表的な実施形態を示したものであり、本技術の範囲がこれらの実施形態のみに限定されることはない。なお、本技術の説明は以下の順序で行う。

１．第１の実施形態（情報処理システム）

（１）第１の実施形態の説明

（２）第１の実施形態の第１の例

（２－１）本技術の情報処理システムの構成例

（２－２）粒子分析システムとして構成された本技術の情報処理システムの例

（２－３）本技術の情報処理システムによる処理の例

２．第２の実施形態（情報処理方法）

３．第３の実施形態（プログラム）

４．第４の実施形態（情報処理装置）

５．第５の実施形態（演算装置）

[0015] １．第１の実施形態（情報処理システム）

[0016] （１）第１の実施形態の説明

[0017] 本技術に従う情報処理システムは、サンプルの標識対象である生体分子に関する情報を列挙した第一データ及び標識用蛍光体に関する情報を列挙した第二データに基づいて、前記生体分子と前記標識用蛍光体の組合せに関する目的関数を算出する算出処理部、及び、前記目的関数の係数を基に組合せ最適化処理部より取得した組合せ情報に基づき、各生体分子に対する標識用蛍光体の割り当て情報を出力する割当情報出力部を備えている情報処理装置を含む。前記算出処理部及び前記割当情報出力部によって、生体分子と標識用蛍光体とのより良い組合せを自動的に選択することができる。さらに、前記

算出処理部及び前記割当情報出力部によって、例えばアンミキシング処理の性能劣化を防ぐことも可能となる。

[0018] 本技術の基本概念について、以下で詳細に説明する。

[0019] 上記で述べたとおり、フローサイトメータは、例えば蛍光計測の光学系の観点から、フィルタ型及びスペクトル型に大別されうる。これら２種のフローサイトメータを、図１を参照しながら説明する。

例えば図１の１に示されるとおり、フィルタ型フローサイトメータは、蛍光を複数のハーフミラーＨＭで複数に分岐させて、異なるフィルタを通し、例えば光電子増倍管ＰＭＴにより計測する。例えばフィルタ型も広義にはスペクトルを取得している。しかし、フィルタ型では、前記ハーフミラーの光学系を波長ごとに用意する必要があり、光学配置の制約から多チャンネル化が難しいという問題点がある。一方で、図１の２に示されるとおり、スペクトル型フローサイトメータの特徴の一つは、プリズム分光光学素子Ｐを使って蛍光を分光スペクトルとして取得する点である。具体的には、分光された蛍光を、波長ごとに用意した光電子増倍管ＰＭＴを用いて、多次元（多チャンネル）データとして取得する。スペクトル型は、分光自体は容易であるため原理的に多チャンネル化に適している。そして、スペクトル型は、多チャンネルで分光スペクトルを計測できるため、蛍光を詳細に分析できるというメリットがある。

[0020] スペクトル型フローサイトメータは、上記のとおり蛍光スペクトルを詳細に分析できるので、蛍光マーカの種類を増やして、同時に多数の異なる抗原の発現を検査できる。しかし、実際に得られる蛍光スペクトルには、異なる蛍光マーカの蛍光が混在している。したがって、蛍光マーカごとの蛍光を評価するには、混在した蛍光の分解（分離）が必要になる。この分解処理がアンミキシング処理と呼ばれている。アンミキシング処理で最もよく使われる手法は、（重み付き）最小二乗法である。この方法は、実際に得られた蛍光スペクトルを、各蛍光マーカの色素の蛍光スペクトルの線形和であるとみなして、（重み付き）二乗誤差が最も小さくなる係数を、抗原と結合した蛍光

マーカの量とする。

なお、本明細書内において、「蛍光マーカ」は、蛍光体によって標識された抗体を意味し、例えば蛍光標識抗体とも呼ばれる。

[0021] アンミキシング処理は、例えば以下のとおりに説明できる。

[0022] フローサイトメータによって、細胞の一つから以下数１のように蛍光スペクトルが得られたとする。

[数1]

$$t = (t_1 \ldots t_N)^T \quad \cdots (1)$$

[0023] ここで、Nは、フローサイトメータのチャンネル数である。一方、蛍光マーカはM種あるとして、m番目のマーカの蛍光スペクトルは予め以下数２のように得られているとする。

[数2]

$$f^{(m)} = \left(f_1^{(m)} \ldots f_N^{(m)}\right)^T \quad \cdots (2)$$

[0024] さらに、これらの蛍光スペクトルを並べて以下数３の行列を作る。

[数3]

$$F = \left(f^{(1)} \ldots f^{(M)}\right) \quad \cdots (3)$$

[0025] この行列Ｆは、スピルオーバ行列と呼ばれる。今、求めたい量は、細胞上の抗原に結合した蛍光マーカの量である。i番目の蛍光マーカの量をx_iとし、これを並べて以下数４のようなベクトルで表す。

[数4]

$$x = (x_1 \ldots x_M)^T \quad \cdots (4)$$

[0026] アンミキシング処理では、以下数５のとおり、蛍光マーカの量xを重み付き最小二乗法の解として求める。

[数5]

$$x^* = \arg\min_x \sum_{k=1}^{N} w_k (t_k - (Fx)_k)^2 \quad \cdots (5)$$

ただし、w_kはk番目のチャンネルの二乗誤差の重みを表し、このチャンネルでのノイズの大きさで決まる。

[0027] この重み付き最小二乗法の解x^*は、以下数６のとおり、解析的に求まる。

[数6]

$$x^* = (F^{\mathrm{T}}WF)^{-1}F^{\mathrm{T}}Wt \quad \cdots (6)$$

ただし、Wは重みを対角成分として並べた行列であり、以下数７のとおりである。

[数7]

$$W = \mathrm{diag}(w) \quad \cdots (7)$$

[0028] 以上により、蛍光スペクトルのアンミキシング処理によって、抗原と結合している各蛍光マーカの量を算出することができ、様々な抗原の発現を同時に評価できる。

[0029] しかしながら、アンミキシング処理の性能は、例えば以下の場合に劣化しうる。

・採用された蛍光マーカのうち、異なる２以上の蛍光マーカの蛍光スペクトルが同一または類似である場合、及び

・採用された蛍光マーカのうち、異なる２以上の蛍光マーカの蛍光スペクトルの組合せが別の蛍光マーカのスペクトルと同一または類似である場合。

例えば図２に示されるとおり、抗原Ａ及びＢを発現している細胞Ｃｅｌｌに関して、抗原Ａに結合する蛍光マーカとして蛍光色素α２により標識された抗体ａが採用され且つ抗原Ｂに結合する蛍光マーカとして蛍光色素β２により標識された抗体ｂが採用された場合を想定する。この場合、蛍光色素α２及び蛍光色素β２の蛍光スペクトルは類似であるので、アンミキシング処

理の性能が劣化しうる。

[0030] アンミキシング処理の性能劣化を防ぐために、蛍光マーカの組合せの選択、すなわち抗体と抗体標識用蛍光体との組合せの選択について検討が行われる。例えば、各抗原に対して、異なる蛍光体により標識された複数種の抗体が用意されており、これら複数種の蛍光マーカのうちから、アンミキシング処理の性能劣化を防ぐように、より良い蛍光マーカを選択することが行われうる。より具体的には、ユーザは、まず、検査したい複数の抗原を特定し、次に、各抗原と結合させる蛍光マーカを選択し、この選択が、上記で述べた場合に当てはまらないように行われうる。

[0031] 例えばフローサイトメータなどの、抗体と蛍光体との組合せを用いて測定を行う装置又はシステムによる測定に関して、測定対象となる複数の抗原のそれぞれに、蛍光分離性能の良い蛍光マーカを割り当てるためには、以下の２つを検討することが考えられる。

（ｉ）どのような組合せが良いか評価する指標の提供

（ｉｉ）多数の組合せを高速に探索する仕組みの提供

[0032] 上記（ｉ）に関して、例えば蛍光スペクトル同士の相関を指標として採用することが考えられる。より具体的には、同一または類似の蛍光スペクトルを有する２以上の蛍光体を採用しないように、蛍光スペクトル同士の相関を計算し、その相関が小さいものから順に組合せていくことが考えられる。しかし、この手法は、組合せる処理が進むにつれて相関の大きい組合せが残り、最終的に全体最適にならないことがある。また、この手法は、上記で述べた、異なる２以上の蛍光体のスペクトルの組合せが別の蛍光体のスペクトルと同一または類似である場合を回避できないことがある。

[0033] 上記（ｉｉ）については、抗原の種類及び蛍光マーカの種類の増加に伴い、検討される必要性が高まってくる。より具体的には、同時に評価したい抗原の種類の数及び／又は抗原一種類あたりの蛍光マーカの種類の数が増えると、採用されうる蛍光マーカの組合せの数が急激に増える。例えば、抗原の種類の数がＭであり且つ抗原一種類当たりの蛍光マーカの種類の数がＫであ

る場合、M^K種の組合せから良い組合せを見つけ出さなければならない。より多くの種類の抗原を同時に評価することがしばしば求められており、さらに、抗原当たりの蛍光マーカの種類の数も増大しつつある。そのため、検討されるべき組合せの数は、指数関数的に増大する。

[0034] 本発明者らは、アンミキシング処理の性能に関する指標として、蛍光体の蛍光スペクトルを並べた行列Fに関する以下数８の行列式に着目した。

[数8]

$$\det(F^T F) \quad \cdots (8)$$

上記数８の行列式を最大化するような組合せを採用することによって、アンミキシング処理の性能を向上させることができると考えられる。以下で、この行列式に関してより詳細に説明する。

[0035] アンミキシング処理の性能が劣化しうる上記２つの場合を考慮すると、アンミキシング処理の性能劣化を防ぐためには、「異なる２以上の蛍光マーカの蛍光スペクトルの組合せが、別の蛍光マーカのスペクトルと同一または類似していない」という条件を満たせばよいと考えられる。この条件は、全ての蛍光マーカの蛍光スペクトルが一次独立であることを意味している。ベクトルの一次独立性は、ベクトルを並べた行列の行列式が０でないことによって示すことが一般的である。しかし、上記で述べた蛍光マーカの蛍光スペクトルを並べた行列である数３のスピルオーバ行列Ｆは、正方行列でないため行列式を算出できない。そこで、当該スピルオーバ行列Ｆの代わりに、以下数９の正方行列

[数9]

$$F^T F \quad \cdots (9)$$

の行列式である上記数８の行列式を考える。

[0036] 以下で、上記数８の行列式$\det(F^T F)$が０でなければ、蛍光マーカの蛍光スペ

クトルが一次独立であることを示す。

[0037] まず、蛍光スペクトルが一次従属ならば、以下数１０に示されるとおり、

[数10]

$$\det(F^T F) = 0 \qquad \cdots (10)$$

であることを証明する。

[0038] 蛍光スペクトルが一次従属であるということは、k番目の蛍光スペクトルf_kがほかのスペクトルf_mの線形結合で書けるということである。すなわち、f_k及びf_mが、以下数１１に示される関係を満たす。

[数11]

$$f_k = \sum_{m \neq k} c_m f_m \qquad \cdots (11)$$

[0039] これにより、上記数９の正方行列F^TFは、以下数１２のとおりに書き下せる。

[数12]

$$F^T F = \begin{pmatrix} f_1 \cdot f_1 & \cdots & f_1 \cdot \sum_{m \neq k} c_m f_m & \cdots \\ f_2 \cdot f_1 & \cdots & f_2 \cdot \sum_{m \neq k} c_m f_m & \cdots \\ \cdots & \cdots & \cdots & \cdots \\ f_M \cdot f_1 & \cdots & f_M \cdot \sum_{m \neq k} c_m f_m & \cdots \end{pmatrix} = \left(\begin{pmatrix} f_1 \cdot f_1 \\ f_2 \cdot f_1 \\ \cdots \\ f_M \cdot f_1 \end{pmatrix} \cdots \sum_{m \neq k} c_m \begin{pmatrix} f_1 \cdot f_m \\ f_2 \cdot f_m \\ \cdots \\ f_M \cdot f_m \end{pmatrix} \cdots \right) \qquad \cdots (12)$$

[0040] 上記数１２に示されるとおり、k列目がほかの列の線形結合で書かれているので、正方行列F^TFは一次従属である。したがって、上記数１０に示されるとおりである。

[0041] 次に、上記数１０に示されるとおり、数８の行列式$\det(F^TF)$が０であるならば一次従属であることを以下に証明する。

[0042] 上記数１０の関係を満たす場合、F^TFのk列目がほかの列の線形結合で書かれているとしてよい。これにより、以下数１３に示されるとおりとなる。

[数13]

$$F^TF=\begin{pmatrix}\begin{pmatrix}f_1\cdot f_1\\ f_2\cdot f_1\\ \cdots\\ f_M\cdot f_1\end{pmatrix} & \cdots & \sum_{m\neq k}c_m\begin{pmatrix}f_1\cdot f_m\\ f_2\cdot f_m\\ \cdots\\ f_M\cdot f_m\end{pmatrix} & \cdots\end{pmatrix}=\begin{pmatrix}f_1^T\\ f_2^T\\ \cdots\\ f_M^T\end{pmatrix}\begin{pmatrix}f_1 & \cdots & \sum_{m\neq k}c_mf_m & \cdots & f_M\end{pmatrix} \quad \cdots (13)$$

上記数１３において、k番目のスペクトルf_kが他のスペクトルf_mの線形結合で書かれているので、正方行列F^TFは一次従属である。

[0043] 以上から、蛍光マーカのスペクトルが一次独立である条件は、

[数14]

$$\det(F^TF)\neq 0 \quad \cdots (14)$$

であるとわかる。

[0044] 続いて、上記数８の行列式$\det(F^TF)$が大きいほど、分解の性能が良くなる傾向があることを示す。

[0045] まず、上記数８の行列式$\det(F^TF)$が0以上になることを、行列F^TFが半正定値行列であることから示す。

[0046] 最初に、行列F^TFが半正定値行列であることを証明する。

F^TFが半正定値行列であるならば、半正定値行列の性質から以下数１５が成り立つ。

[数15]

$$\forall \boldsymbol{x}\in R^M,\quad \boldsymbol{x}^T(\boldsymbol{F}^T\boldsymbol{F})\boldsymbol{x}\geqq 0 \quad \cdots (15)$$

[0047] 上記数１５において、左辺を変形すると以下数１６が得られる。

[数16]

$$\boldsymbol{x}^T(\boldsymbol{F}^T\boldsymbol{F})\boldsymbol{x}=(\boldsymbol{F}\boldsymbol{x})^T(\boldsymbol{F}\boldsymbol{x})=\boldsymbol{F}\boldsymbol{x}\cdot\boldsymbol{F}\boldsymbol{x}\geq 0 \quad \cdots (16)$$

上記数１６に示されるとおり、F^TFは半正定値行列である。

[0048] 次に、半正定値行列の行列式は0以上になることを証明する。

[0049] 半正定値行列の特徴から、行列F^TFに関する以下の固有値

[数17]

$$(\lambda_1 \ldots \lambda_M) \quad \cdots (17)$$

はすべて非負であり、すなわち以下数１８のとおりである。

[数18]

$$0 \leq \lambda_i \, (i = 1 \ldots M) \quad \cdots (18)$$

[0050] 一方で、行列式と固有値との関係から、以下数１９に示されるとおりの関係が得られる。

[数19]

$$\det(F^T F) = \prod_{i=1}^{M} \lambda_i \geq 0 \quad \cdots (19)$$

[0051] よって、上記数８の行列式は０以上の値である。

[0052] 以上のとおり、上記数８の行列式は０以上であることが示された。

次に、当該行列式の値が０から離れるほど分解の性能が良くなる傾向があることを、以下で示す。

[0053] まず、蛍光スペクトルの合成を以下数２０のとおりにモデル化する

[数20]

$$\boldsymbol{y} = F\boldsymbol{x} + \boldsymbol{n} \quad \cdots (20)$$

[0054] このようにモデル化することで、蛍光スペクトルの分解は以下数２１に示すように表すことができる。

[数21]

$$\boldsymbol{x}' = \boldsymbol{x} + (F^T F)^{-1} F^T \boldsymbol{n} \quad \cdots (21)$$

ただし、ここでは重み行列は単位行列とした。

[0055] まず、分離したい蛍光マーカが二つだけの場合を考える。さらに、簡単のため、蛍光スペクトルは二乗ノルムで規格化されているものとする。この場

合について、行列F^TFを計

算すると、以下数２２のとおりに表される。

[数22]

$$F^TF=\begin{pmatrix} f_1\cdot f_1 & f_1\cdot f_2 \\ f_2\cdot f_1 & f_2\cdot f_2 \end{pmatrix} \quad \cdots (22)$$

[0056] 数２２に関して、スペクトルが規格化されている場合は、対角項はいずれも１であり、以下数２３のとおりである。

[数23]

$$f_1\cdot f_1=f_2\cdot f_2=1 \quad \cdots (23)$$

[0057] また、上記数２２に関して、非対角項はいずれも相関係数rである。つまり、行列F^TFは、以下数２４のように相関行列Rと等価になる。

[数24]

$$F^TF=R=\begin{pmatrix} 1 & r_{12} \\ r_{21} & 1 \end{pmatrix}=\begin{pmatrix} 1 & r \\ r & 1 \end{pmatrix} \quad \cdots (24)$$

[0058] また、行列F^TFの逆行列と行列式は以下数２５及び数２６のように求まる。

[数25]

$$(F^TF)^{-1}=R^{-1}=\frac{1}{1-r^2}\begin{pmatrix} 1 & -r \\ -r & 1 \end{pmatrix} \quad \cdots (25)$$

[数26]

$$\det(F^TF)=|R|=1-r^2 \quad \cdots (26)$$

[0059] これらを用いてアンミキシング後のノイズ成分を計算することを考える。ノイズnが、以下数２７のとおり

[数27]

$$n=n\begin{pmatrix} \epsilon_1 \\ \cdots \\ \epsilon_N \end{pmatrix} \quad \cdots (27)$$

、標準正規分布である以下数２８の乱数

[数28]

$$\epsilon_i (i = 1 \ldots N) \quad \cdots (28)$$

を用いて表されるとすると、アンミキシング後のノイズは以下数２９に示されるとおりとなる。

[数29]

$$(F^T F)^{-1} F^T \boldsymbol{n} = n \frac{1}{1-r^2} \begin{pmatrix} 1 & -r \\ -r & 1 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} f_{11} & \cdots & f_{1N} \\ f_{21} & \cdots & f_{2N} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \epsilon_1 \\ \cdots \\ \epsilon_N \end{pmatrix} \quad \cdots (29)$$

[0060] 上記で述べた通り、蛍光スペクトルは二乗ノルムで規格化されているので、新たに標準正規分布の以下数３０の乱数

[数30]

$$\epsilon_1', \ \epsilon_2' \quad \cdots (30)$$

を用いて、以下数３１が得られる。

[数31]

$$= n \frac{1}{1-r^2} \begin{pmatrix} 1 & -r \\ -r & 1 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \epsilon_1' \\ \epsilon_2' \end{pmatrix} \quad \cdots (31)$$

[0061] さらに、新たに標準正規分布である以下数３２の乱数

[数32]

$$\epsilon_1'', \ \epsilon_2'' \quad \cdots (32)$$

を用いて、以下数３３が得られる。

[数33]

$$= n \frac{\sqrt{1+r^2}}{1-r^2} \begin{pmatrix} \epsilon_1'' \\ \epsilon_2'' \end{pmatrix} = n \frac{\sqrt{2-|R|}}{|R|} \begin{pmatrix} \epsilon_1'' \\ \epsilon_2'' \end{pmatrix} \quad \cdots (33)$$

[0062] このノイズは、以下の数３４

[数34]

$$|R| = \det(F^T F) \quad \cdots (34)$$

に関して単調減少し、最大値１であるときに最小となる。つまり、もし蛍光

スペクトルに加わるノイズが、チャンネル別に同じ強度のガウスノイズであれば、上記数８の行列式が大きいほどアンミキシング処理の性能がよい。

以上のとおり、分離したい蛍光マーカが二つだけの場合について、上記数８の行列式が大きいほどアンミキシング処理の性能がよいことが分かる。また、分離したい蛍光マーカが三つ以上の場合についても上記（８）の行列式が大きいほどアンミキシングの性能が良くなる傾向があることは、例えばシミュレーションを行うことによって示すことができる。

[0063] 以上のとおり、アンミキシング処理の性能をよくすると期待される蛍光マーカの組合せは、蛍光スペクトルをならべた行列Fに関する上記数８の行列式を最大化するような組合せであると考えられる。ここで、組合せ最適化の問題に関して、量子アニーリングと呼ばれるアルゴリズム又はこれに準ずるシミュレーテッドアニーリング若しくはシミュレーテッド分岐アルゴリズムが、効果を発揮することが期待される。いずれのアルゴリズムに関しても、組合せ最適化問題を二値二次形式最適化問題として取り扱うことによって、アルゴリズムによる処理が可能となる。

[0064] 量子アニーリング及びイジングマシンについて以下で説明する。

[0065] まず、量子アニーリングについて説明する。

[0066] 量子アニーリングは、量子デバイスを使った量子ビットを用いて、組合せ最適化を実行するハードウエアシステムとして知られている。ここで、量子ビットは、量子重ね合わせと、量子もつれを実現できる情報単位（ビット）のことである。量子重ね合わせとは、1ビット（１Qbit）で、2つの状態（値）を並列的に、確率的に（量子確率振幅）保持する現象であり、量子もつれとは、2ビットの間に古典的には実現できない相関状態を実現する現象である。

[0067] 量子アニーリングは、量子ビットを使った計算の一種であることから、量子計算そのものと混同されることも多い。しかしながら、伝統的に検討されてきた量子計算機とはかなり動作が異なる。とはいえ、量子ビットを使った計算であることには変わりないので、昨今は、量子計算の一つの手法として

位置づけられることが多い。

[0068] 量子アニーリングが実現できる計算は、以下数３５の二次形式の目的関数を最小化する組合せ最適化問題の解を求めることである。

[数35]

$$L = -\sum_{i,j} J_{ij}\sigma_i\sigma_j + \sum_k h_k\sigma_k \quad \cdots (35)$$

[0069] 上記数３５において、σ_i、σ_j、及びσ_kは、0又は1の二値のいずれかを取る変数であり、最適解を探したい変数である。また、J_{ij}及びh_kはパラメータであり、外部から与えられる。なお、後述の説明の便宜上、ここでは、これらのパラメータは、σ_iを0又は1の代わりに、便宜的に±1を取った場合のパラメータとしておく。

[0070] 量子アニーリングでは、まず、イジングモデルと呼ばれる物理モデルを、量子デバイスと回路を駆使して実現する。図３に、イジングモデルの模式図を示す。

[0071] イジングモデルは、磁石の強磁性を説明するためのシンプルなモデルとして提唱された物理モデルである。図３において各格子点は、上向き、あるいは下向きのスピンモーメントのみが観測される電子スピンを表している。

[0072] 統計物理学では、物理モデルの振る舞いはエネルギー関数を用いて記述されるが、この物理モデルのエネルギー関数は以下数３６のように記述される。

[数36]

$$H_{\mathrm{Ising}} = -\sum_{i,j} J_{ij}\sigma_i^z\sigma_j^z + \sum_k h_k\sigma_k^z \quad \cdots (36)$$

σ_i、σ_j、及びσ_kは、スピンが上向きか（－１）か下向きか（１）を表す変数である。また、J_{ij}はスピン間の相互作用の大きさを決める結合エネルギーであり、h_kはスピンに平行な外磁場成分である。スピン間の結合エネルギーは、磁石の強磁性を説明するためのモデルでは隣接スピン間のみを0ではない

値とするモデルが採用されていたが、ここでは、任意のスピン間で結合エネルギーが0でない値をとりうるように一般化している。このようなモデルは、スピングラスと呼ばれる。

[0073] イジングモデルのエネルギー関数が、組合せ最適化の目的関数と等価であることは、容易にわかる。なお、±1と0,1の変数変換などの詳細は割愛する。そこで、組合せ最適化の目的関数のパラメータと同じパラメータをもつイジングモデルを人工的に構成して、そのエネルギー関数の基底状態（エネルギー最小状態）のスピンを計測すれば、最適解（局所最適ではなく大域最適）が求まるだろうというのが量子アニーリングの着想の原点である。

[0074] なお、エネルギー最小状態の実現は、超低温化で、重ね合わせ状態から基底状態への段階的な断熱遷移（定常状態とみなせる程度にゆっくりした状態遷移）によって実現される。この過程を量子アニーリングと呼ぶ。

[0075] 具体的には、まず、初期には、全ての組合せの重ね合わせ状態を実現するための以下数３７の横磁場（水平方向磁場）を与える。

[数37]

$$H_{\mathrm{Quantum}} = \Gamma \sum_{k} \sigma_k^x \qquad \cdots (37)$$

そして、以下数３８のようにステップ的に、重ね合わせの項をゆるめてそれぞれで

[数38]

$$H_{\mathrm{QA}}(t) = \frac{t}{T} H_{\mathrm{Ising}} + \left(1 - \frac{t}{T}\right) H_{\mathrm{Quantum}} \qquad \cdots (38)$$

最後に基底状態を実現する。その後、基底状態で、スピンを計測することでこれを最適解として利用するという手順である。

[0076] この過程は、断熱過程の「ゆっくり」があるが、実際のマシンでは、全過程をマイクロ秒の単位で完了することができている。

[0077] また、例えば図４に示されるように、熱揺らぎを使うシミュレーテッドアニーリングと比べて、量子揺らぎによるトンネル効果を使うことからシミュ

レーテッドアニーリングよりも高速に実現されるとされている。その効果は、特定の問題設定では、実験的にも確かめられている。

[0078] 量子ビットを実現する量子デバイスに関して、例えばイオン、光、及び単一電子（量子ドット）を用いる量子デバイスが知られているが、現在最も有効な量子デバイスは、超伝導デバイスである。超伝導を実現するには、極低温が必要である。このため、従来、巨大な冷却装置が必要とされていた。しかし、昨今、クラウド技術の発展にともない、これらの冷却装置をサーバ側で設置し、エッジ側では計算結果のみを獲得することができるようになった。

[0079] さらに、量子アニーリングの実現にともない、イジングモデルを使った組合せ最適化が脚光を浴びるようになると、今度は、イジングモデルのあらわす組合せ最適化自体を、量子アニーリングをつかわずに既存のデジタル回路やゲート回路を駆使して高速化する装置などが出現してきた。これらは、超伝導を使わずデジタル回路で実現できるためエッジ側での実現も可能である。

[0080] 本発明者らは、フローサイトメータの蛍光マーカ最適選択の問題は、基底ベクトル候補の最適選択の問題として定式化できることを見出した。今、基底ベクトル候補がL個あって、i番目の基底ベクトルをu_iで表すとする。これらの基底ベクトル候補を用いて、以下数３９の行列Uを作る。

[数39]

$$U = (u_1 \ldots u_L) \qquad \cdots (39)$$

続いて、i番目の基底ベクトルu_iを選択するかしないかを表す値を以下数４０のとおりとする。

[数40]

$$b_i \in \{0,1\} \qquad \cdots (40)$$

つまりバイナリ値b_iは、基底ベクトルu_iを選択するときは１、そうでなければ0である。

[0081] b_iを対角項に並べた行列を、以下数４１のBとする。

[数41]

$$B = diag(b_1 \ldots b_L) \quad \cdots (41)$$

なお、バイナリ値b_iは、基底ベクトルの選択の仕方に関する制約が課せられる。たとえば、選択される基底ベクトルはM(M<L)個であるとする場合、以下の制約が加わる。

[数42]

$$\sum_{i=1}^{L} b_i = M \quad \cdots (42)$$

[0082] さらに、選択される基底ベクトルはM(M<L)個であって、m番目の基底ベクトルがM_m個の以下数４３の候補のどれかである場合は、

[数43]

$$\boldsymbol{u}_{i_m}(i_m = i_{m,1}..i_{m,M_m}) \quad \cdots (43)$$

以下数４４のM個の制約が加わる。

[数44]

$$\sum_{i_m = i_{m1}..i_{mM_m}} b_{i_m} = 1 \quad \cdots (44)$$

以上数３９及び数４１の行列U及びBを用いると、次の行列Qは選択された基底ベクトルか、0ベクトルで構成される行列となる。

[数45]

$$Q = UB = (b_1\boldsymbol{u}_1..) \quad \cdots (45)$$

[0083] 一方、選択された基底ベクトルだけで構成された以下の行列は、これまで通り、以下数４６のFとする。

[数46]

$$F = (\boldsymbol{u}_{i_1} \ldots \boldsymbol{u}_{i_M}) \quad \cdots (46)$$

ここで、以下の数４７は、基底ベクトル候補のL個のうち、基底ベクトルとして選ばれたM個についての番号の組合せを表している。

[数47]

$$(i_1 \ldots i_M) \qquad \cdots (47)$$

[0084] これまでの説明では、基底ベクトルの良い組み合わせは、上記数８の行列式を最大化する組合せである。しかし、この行列式は、基底ベクトルの選択を表す変数b_iが明に現れないため、二値二次形式に変形するのは困難である。そこで、数９の行列式F^TFの代わりに、たとえば、以下数４８の行列式Q^TQを最大化することを試みる。

[数48]

$$Q^TQ = \begin{pmatrix} b_1 b_1 u_1 \cdot u_1 & \ldots & b_1 b_L u_1 \cdot u_L \\ \ldots & \ldots & \ldots \\ b_L b_1 u_L \cdot u_1 & \ldots & b_L b_L u_L \cdot u_L \end{pmatrix} \qquad \cdots (48)$$

[0085] しかし、実際には、以下数４９に示すとおり、

[数49]

$$\det Q^TQ = 0 \qquad \cdots (49)$$

である。これは、行列Q^TQにおいて、以下数５０のとおりとなるiの行と列の成分がすべて０となるからである。

[数50]

$$b_i = 0 \qquad \cdots (50)$$

そこで、成分がすべて０になる行iと列iに関しては、その対角成分のみ1で置き換える。この操作は、以下数５１によって実現できる。

[数51]

$$A = I - B + Q^TQ \qquad \cdots (51)$$

[0086] このようにすると以下数５２の関係が成立する。

[数52]

$$\det A = \det F^T F \quad \cdots (52)$$

この関係は、1で置き換えられた対角成分に関する余因子行列（行と列を除いた行列）を考えるとわかる。

[0087] 以上から、基底ベクトルの最適選択の問題は、以下数５３の最大化問題に置き換えられる。

[数53]

$$\det(I - B + Q^T Q) \quad \cdots (53)$$

[0088] すなわち、基底ベクトルの最適選択の問題は、以下数５４の組合せ最適化問題として定式化される。

[数54]

$$b^* = \arg\min_b [-\det(I - B + Q^T Q)] \quad \cdots (54)$$

[0089] 続いて、この組合せ最適化問題を、二値二次形式の組合せ最適化問題にすることを考える。行列Aをもう少し詳しく書き下すと、以下数５５が得られる。

[数55]

$$\begin{aligned} A &= I - B + Q^T Q \\ &= \begin{pmatrix} 1 & b_1 b_2 r_{12} & \cdots & b_1 b_L r_{1L} \\ b_2 b_1 r_{21} & 1 & \cdots & b_2 b_L r_{2L} \\ \cdots & \cdots & \cdots & \cdots \\ b_L b_1 r_{L1} & b_L b_2 r_{L2} & \cdots & 1 \end{pmatrix} \\ &= I + R \end{aligned} \quad \cdots (55)$$

ただし、

[数56]

$$r_{ij} = u_i \cdot u_j \quad \cdots (56)$$

は基底ベクトルu_iとu_jの間の相関係数である。また、Rは以下数５７で表される最適化したい変数bで規定される行列である。

[数57]

$$R = R(\boldsymbol{b}) = \begin{pmatrix} 0 & b_1 b_2 r_{12} & \cdots & b_1 b_L r_{1L} \\ b_2 b_1 r_{21} & 0 & \cdots & b_2 b_L r_{2L} \\ \cdots & \cdots & \cdots & \cdots \\ b_L b_1 r_{L1} & b_L b_2 r_{L2} & \cdots & 0 \end{pmatrix} \quad \cdots (57)$$

[0090] これを用いると、前記組み合わせ最適化問題は以下数５８のとおりに変形できる。

[数58]

$$\boldsymbol{b}^* = \arg\min_{\boldsymbol{b}} \left[-\det\left(I + R(\boldsymbol{b})\right) \right] \quad \cdots (58)$$

[0091] 数５８において、まだ、行列式が残っているため、行列式を書き下す必要がある。しかし、行列式をそのまま書き下すと、項の個数が行列のランクの指数関数で増えるため、計算が困難である。そこで、行列式を以下数５９のようにテーラー展開することを考える。

（参考：https://qiita.com/research-PORT-INC/items/3261020c2a7f0a40e6c4）

[数59]

$$f(x) = \det(I + Ax)$$
$$= f(0) + f^{(1)}(0)x + \frac{1}{2} f^{(2)}(0)x^2 + \frac{1}{3!} f^{(3)}(0)x^3 + \cdots \quad \cdots (59)$$

各微分係数は、微分の定義に従って、以下数６０のとおり、一階微分を求める。（前記参考のウェブページに記載のとおり）

[数60]

$$
\begin{aligned}
f'(x) &= \lim_{\delta x \to 0} \frac{\det\bigl(I + A(x+\delta x)\bigr) - \det(I + Ax)}{\delta x} \\
&= \lim_{\delta x \to 0} \frac{\det(I + Ax)\{\det(I + (I + Ax)^{-1} A\delta x) - 1\}}{\delta x} \\
&= \lim_{\delta x \to 0} \frac{\det(I + Ax)\{1 + \mathrm{tr}((I + Ax)^{-1} A)\delta x - 1\}}{\delta x} \\
&= \det(I + Ax)\,\mathrm{tr}((I + Ax)^{-1} A) \\
&= f(x)\mathrm{tr}\bigl(F^{-1}(x)\bigr) \qquad \cdots (60)
\end{aligned}
$$

[0092] ここで、F(x)は以下数６１のように定めた。

[数61]

$$F(x) = A^{-1}(I + Ax) \qquad \cdots (61)$$

同様にして二階微分を求めると以下数６２のとおりとなる。

[数62]

$$
\begin{aligned}
f^{(2)}(x) &= f'(x)\mathrm{tr}(F^{-1}) - f(x)\mathrm{tr}(F^{-2}) \\
&= f(x)\bigl(\mathrm{tr}(F^{-1})\bigr)^2 - \mathrm{tr}(F^{-2}) \qquad \cdots (62)
\end{aligned}
$$

同じ様にして三階微分も以下数６３のとおりとなる。

[数63]

$$
\begin{aligned}
f^{(3)}(x) &= f'(x)\bigl(\bigl(\mathrm{tr}(F^{-1})\bigr)^2 - \mathrm{tr}(F^{-2}) + f(x)\bigl(-2\,\mathrm{tr}(F^{-1})\mathrm{tr}(F^{-2}) + 2tr(F^{-3})\bigr) \\
&= f(x)\Bigl(\bigl(\mathrm{tr}(F^{-1})\bigr)^3 - 3\mathrm{tr}(F^{-1})\mathrm{tr}(F^{-2}) + 2\mathrm{tr}(F^{-3})\Bigr) \qquad \cdots (63)
\end{aligned}
$$

[0093] 一方、f(x)及び$F^{-1}(x)$にx=0を代入すると、以下数６４及び６５のとおりである。

[数64]

$$f(0) = 0 \qquad \cdots (64)$$

[数65]

$$F^{-1}(0) = A \qquad \cdots (65)$$

[0094] 以上から、以下数６６、６７、及び６８が得られる。

[数66]

$$f^{(1)}(0) = \mathrm{tr}(A) \quad \cdots (66)$$

[数67]

$$f^{(2)}(0) = \mathrm{tr}(A)^2 - \mathrm{tr}(A^2) \quad \cdots (67)$$

[数68]

$$f^{(3)}(0) = \mathrm{tr}(A)^3 - 3\mathrm{tr}(A)\mathrm{tr}(A^2) + 2\mathrm{tr}(A^3) \quad \cdots (68)$$

[0095] この結果を用いて、f(x) のテーラー展開を、以下数６９のとおりに書き下す。当該数６９を得るところまで、上記参考ウェブページを参照した。

[数69]

$$\begin{aligned} f(x) &= f(0) + f^{(1)}(0)x + \frac{1}{2!}f^{(2)}x^2 + \frac{1}{3!}f^{(3)}x^3 + \cdots \\ &= 1 + \mathrm{tr}(A)x + \frac{1}{2}\left(\mathrm{tr}(A)^2 - \mathrm{tr}(A^2)\right)x^2 + \frac{1}{6}\left(\mathrm{tr}(A)^3 - 3\mathrm{tr}(A)\mathrm{tr}(A^2) + 2\mathrm{tr}(A^3)\right)x^3 + \ldots \end{aligned} \quad \cdots (69)$$

[0096] 次に、

[数70]

$$\mathrm{A} = \frac{R}{x} \quad \cdots (70)$$

として、実際のRに関して、tr(A)、tr(A²)、及びtr(A³)を、以下数７１、７２、及び７３のとおりに計算する。

[数71]

$$\mathrm{tr}(A) = 0 \quad \cdots (71)$$

[数72]

$$\mathrm{tr}(A^2) = \frac{1}{x^2}\mathrm{tr}(R^2) = \frac{1}{x^2}\sum_{i=1}^{L}\delta_{ij}\sum_{j=1}^{L}\sum_{k=1}^{L}(R)_{ik}(R)_{jk} = \frac{1}{x^2}\sum_{i=1}^{L}\sum_{k=1}^{L}b_i b_k r_{ik}^2 \quad \cdots (72)$$

[数73]

$$\mathrm{tr}(A^3)=\frac{1}{x^3}\mathrm{tr}(R^3)=\frac{1}{x^3}\sum_{i=1}^{L}\delta_{ij}\sum_{j=1}^{L}\sum_{k=1}^{L}\sum_{l=1}^{L}(R)_{ik}(R)_{kl}(R)_{lj}=\frac{1}{x^3}\sum_{i=1}^{L}\sum_{k=1}^{L}\sum_{l=1}^{L}b_ib_kb_lr_{ik}r_{il}r_{kl} \quad \cdots (73)$$

[0097] 以上のとおりであるので、以下数７４が得られる。

[数74]

$$\det F^TF=f(I+R)=1-\frac{1}{2}\sum_{i=1}^{L}\sum_{k=1}^{L}b_ib_kr_{ik}^2+\frac{1}{3}\sum_{i=1}^{L}\sum_{k=1}^{L}\sum_{l=1}^{L}b_ib_kb_lr_{ik}r_{il}r_{kl}+\cdots \quad \cdots (74)$$

[0098] つまり、基底ベクトル候補の最適選択問題は、以下数７５の目的関数を最小化する問題であるといえる。

[数75]

$$L(\boldsymbol{b})=-\left[1-\frac{1}{2}\sum_{i=1}^{L}\sum_{k=1}^{L}b_ib_kr_{ik}^2+\frac{1}{3}\sum_{i=1}^{L}\sum_{k=1}^{L}\sum_{l=1}^{L}b_ib_kb_lr_{ik}r_{il}r_{kl}+\cdots\right] \quad \cdots (75)$$

[0099] 前述の基底ベクトルに関する制約を加味すると、組み合わせ最適化の式は、以下数７６のとおりに定式化される。

[数76]

$$\boldsymbol{b}^*=\arg\min_{\boldsymbol{b}}\left[L(\boldsymbol{b})+\sum_{m=1}^{M}\lambda_m\left(1-\sum_{i_m=i_{m1}\cdots i_{mM_m}}b_{i_m}\right)^2\right] \quad \cdots (76)$$

数７６において、λ_mは、正の実数パラメータであり、第二項が必ず満たされるように大きめな値、あるいは、動的に決まる値である。

[0100] 数７６における第二項の制約項は、容易にわかるように、二値二次形式をしている。しかし、第一項のL(b)は、三次以上の項が存在していて、二値二次形式をしていない。このため、数７６は、イジングマシンに実装することはできない。

そこで、ここでは、L(b)を二次の項までを使って近似する。この場合、組み合わせ最適化を定式化すると以下のように書き下せる。

[数77]

$$\boldsymbol{b}^* = \arg\min_{b}\left[\frac{1}{2}\sum_{i=1}^{L}\sum_{k=1}^{L} b_i b_k r_{ik}^2 + \sum_{m=1}^{M}\lambda_m\left(1-\sum_{i_m} b_{i_m}\right)^2\right] \quad \cdots (77)$$

[0101] なお、数７７から容易に考えられる派生形として、数７７中の

[数78]

$$r_{ik}^2 \quad \cdots (78)$$

の代わりに、以下の数７９

[数79]

$$r_{ik} \geq 0 \quad \cdots (79)$$

の単調増加関数が用いられてもよい。たとえば、以下の数８０などである。

[数80]

$$(r_{ik})^n, 1 \leq n \quad \cdots (80)$$

[0102] 以下では、数７８は変更せずに変形を進めると、この組合せ最適化は、二値二次形式であり容易にイジングマシンに実装することができる。具体的には、以下数８１

[数81]

$$\sigma_i = 1 - 2b_i \quad \cdots (81)$$

を用いて変形することによって、数７７は、以下数８２のとおり、組合せ最適化問題として定式化できる。このように、基底ベクトル候補の制約付き最適選択問題として定式化された目的関数が、蛍光マーカの選択のために利用できる。

[数82]

$$\sigma^* = \arg\min_{\sigma}\left[\frac{1}{8}\sum_{i=1}^{L}\sum_{k=1}^{L}(1-\sigma_i)(1-\sigma_k) r_{ik}^2 + \sum_{m=1}^{M}\lambda_m\left(1-\frac{1}{2}\sum_{i_m}(1-\sigma_{i_m})\right)^2\right] \quad \cdots (82)$$

[0103] 上記数８２の目的関数は、イジングモデルのハミルトニアンになる。上記

数８２の目的関数は、プログラムを用いて、容易にその係数が求められる。そのため、得られた係数をイジングマシンに代入すれば、スピンの最適化ができる。得られた最適化スピンを以下数８３のようにバイナリ変数に戻すことで最適化の解を得ることができる。

[数83]

$$b_i^* = \frac{1-\sigma_i^*}{2} \quad \cdots (83)$$

[0104] 以上では、L(b)を二次の項までを使って近似しているが、もう少し高い次元までの項を利用した近似を行うこともできる。具体的には以下数８４の三次の項を二次まで削減することを考える。

[数84]

$$\sum_{i=1}^{L}\sum_{k=1}^{L}\sum_{l=1}^{L} b_i b_k b_l r_{ik} r_{il} r_{kl} \quad \cdots (84)$$

[0105] まず、上記数８１の式を用いて、以下数８５が得られる。

[数85]

$$\sum_{i=1}^{L}\sum_{k=1}^{L}\sum_{l=1}^{L} b_i b_k b_l r_{ik} r_{il} r_{kl} = \frac{1}{8}\sum_{i=1}^{L}\sum_{k=1}^{L}\sum_{l=1}^{L}(1-\sigma_i)(1-\sigma_k)(1-\sigma_l) r_{ik} r_{il} r_{kl} \quad \cdots (85)$$

[0106] 上記数８５中には、スピンに関する三次の項として以下数８６が出現する。

[数86]

$$\sum_{i=1}^{L}\sum_{k=1}^{L}\sum_{l=1}^{L} \sigma_i \sigma_k \sigma_l r_{ik} r_{il} r_{kl} \quad \cdots (86)$$

[0107] この次元を削減するために以下数８７の補助スピンを用意する。

[数87]

$$\sigma_{kl} = \sigma_k \sigma_l \quad \cdots (87)$$

[0108] 上記数８７の補助スピンを利用することで、以下数８８のとおりに、二次

まで削減できる。

[数88]

$$\sum_{i=1}^{L}\sum_{k=1}^{L}\sum_{l=1}^{L}\sigma_i\sigma_k\sigma_i r_{ik}r_{il}r_{kl}=\sum_{i=1}^{L}\sum_{k=1}^{L}\sum_{l=1}^{L}\sigma_i\sigma_{kl}r_{ik}r_{il}r_{kl} \quad \cdots (88)$$

[0109] 上記数８８に関して、補助スピンと元のスピンで不整合を起こさないための制約として以下数８９を0にする最適化が必要である。

[数89]

$$H_{kl}=3\sigma_{kl}+\sigma_k\sigma_i-2\sigma_k\sigma_{kl}-2\sigma_i\sigma_{kl} \quad \cdots (89)$$

[0110] この項は、目的関数に加える制約項となるが、スピンの二次の項であるため、イジングマシンに実装できる。イジングマシンに代入するスピンの一次、二次の係数は、プログラムを用いて、容易に求められる。プログラムで得られた係数をイジングマシンに代入すれば、イジングマシンでのスピンの最適化ができる。得られた最適化スピンを以下数９０のようにバイナリ変数に戻すことで最適化の解を得られる。

[数90]

$$b_i^*=\frac{1-\sigma_i^*}{2} \quad \cdots (90)$$

[0111] 以上のとおり、生体分子と標識用蛍光体とのより良い組合せを自動的に選択するために、以上で述べた生体分子と標識用蛍光体の組合せに関する目的関数を利用することができる。当該目的関数、特には当該目的関数の係数は、上記で述べたとおり、例えばプログラムにより取得することができる。例えば当該組合せの選択を行うユーザが保有するコンピュータなどの汎用の情報処理装置によって、当該目的関数、特には当該目的関数の係数を算出することができる。そして、組合せ最適化処理を行う組合せ最適化処理部に、当該目的関数を用いて、組合せ情報を生成させ、当該生成された組合せ情報を利用することで、当該汎用の情報処理装置は、各生体分子に対する標識用蛍光体の割り当て情報を生成することができる。

[0112] （２）第１の実施形態の第１の例

[0113] （２－１）本技術の情報処理システムの構成例

[0114] 本技術に従う情報処理システムを、以下で図５を参照しながら説明する。図５は、本技術に従う情報処理システムの構成例を示す。

[0115] 図５に示される情報処理システム１は、情報処理装置２、データベース３、通信装置４、入力装置５、出力装置６、及び演算装置７を含む。情報処理システム１は、例えばフローサイトメータなどの粒子分析装置において用いられる生体分子（特には抗原又は抗体）と抗体標識用蛍光体との組合せをユーザに提示するためのシステムであってよい。

[0116] 情報処理装置２のブロック図を図６に示す。図６に示すとおり、情報処理装置２は、処理部１０を含む。処理部１０は、生体分子と標識用蛍光体の組合せに関する目的関数を算出する算出処理部１１及び各生体分子に対する標識用蛍光体の割り当て情報を出力する割当情報出力部１２を含む。情報処理装置２は、さらに記憶部１３を含みうる。

[0117] 算出処理部１１は、サンプルの標識対象である生体分子に関する情報を列挙した第一データ及び標識用蛍光体に関する情報を列挙した第二データに基づいて、前記生体分子と前記標識用蛍光体の組合せに関する目的関数を算出しうる。

[0118] 前記第一データは、サンプルの標識対象である生体分子に関する情報を含む。前記第一データはユーザにより入力されたデータであってよい。生体分子に関する情報は、例えば生体分子の名称若しくは略称、又は、生体分子を特定する番号（例えばＩＤ番号など）であってよい。当該生体分子は、例えばユーザにより標識対象であると指定された生体分子であってよい。当該生体分子は、例えば抗体又は抗原であってよい。当該サンプルは、例えば後述の粒子を含むサンプルであってよく、より特には生物学的粒子、さらにより特には細胞を含むサンプルであってよい。当該生体分子は細胞表面マーカであってもよい。

[0119] 前記第二データは、標識用蛍光体に関する情報を含む。当該情報は、好ま

しくは標識用蛍光体それぞれの蛍光スペクトルを含む。当該情報は、例えば標識用蛍光体の名称若しくは略称、又は、標識用蛍光体を特定する番号（例えばＩＤ番号など）であってよい。

[0120] 前記目的関数は、好ましくは、基底ベクトル候補の制約付き最適選択問題として定式化された目的関数である。前記最適選択問題において選択される基底ベクトルの候補は、標識対象の生体分子を標識する標識用蛍光体に対応していてよい。例えば、当該候補は、標識用蛍光体として使用可能な蛍光体の蛍光スペクトルに対応するものであってよい。

上記「（１）第１の実施形態の説明」において述べたとおり、アンミキシング処理では、実際に得られた蛍光スペクトルを、各蛍光マーカの色素の蛍光スペクトルの線形和であるとみなす。すなわち、Ｄチャンネル（Ｄ個の周波数）の蛍光スペクトルをＤ次元のベクトルとみなすことができ（Ｄは、任意の正数でありうる）、且つ、実際の蛍光スペクトルが、標識用蛍光体それぞれの蛍光スペクトルを基底とした線形和をなしている。そのため、上記のとおり、標識用蛍光体、特には標識用蛍光体の蛍光スペクトルは、前記制約付き最適選択問題における基底ベクトル候補として取り扱うことができる。

[0121] 前記目的関数は、好ましくは、二次形式二値変数の目的関数である。前記目的関数が二次形式二値変数の目的関数であることによって、当該目的関数は、イジングマシンに実装することができる。

[0122] 前記目的関数は、各生体分子に割り当てられた標識用蛍光体の蛍光スペクトル間の線形独立性を表すように構成されていてよい。例えば、前記目的関数は、線形独立性を表す行列式に基づく目的関数であってよい。当該線形独立性を表す行列式に基づく目的関数は、上記「（１）第１の実施形態の説明」において述べた数８の行列式$\det(F^{T}F)$又はこれと等価な行列式に基づく目的関数であってよい。

[0123] 前記目的関数は、好ましくは、１つの生体分子に対して割り当てられる蛍光体の数に関する制約条件を含むように構成されていてよく、より好ましくは、１つの生体分子に対して１つの蛍光体が割り当てられるという制約条件

を含むように構成されていてよい。

前記目的関数は、好ましくは、生体分子と当該生体分子に割り当てられた蛍光体との組合せに関する蛍光強度に関する制約条件を含むように構成されていてよい。当該蛍光強度は、生体分子の量と生体分子に割り当てられた蛍光体の蛍光強度とに基づくものであってよい。

これらの制約条件によって、例えば、量がより少ない生体分子に対してはより明るい標識用蛍光体を割り当て、且つ、量がより多い生体分子に対してはより暗い標識用蛍光体を割り当てることができる。

[0124] 前記目的関数は、例えば、上記「（１）第１の実施形態の説明」において説明した数７６を二値二次形式に変換した目的関数であってよい。当該二値二次形式に変換した目的関数は、例えば上記「（１）第１の実施形態の説明」において記載した数８２の目的関数である。

[0125] 本技術の好ましい実施形態において、前記目的関数は、蛍光強度の分散を含むように構成されていてよい。例えば、前記目的関数は、蛍光強度の分散に関する項を含みうる。より具体的には、前記目的関数が、例えば上記「（１）第１の実施形態の説明」において記載した数７６に蛍光強度の分散に関する項が追加された目的関数に基づくものであってよい。当該蛍光強度の分散に関する項の例を以下に説明する。

[0126] 例えば、k番目の蛍光マーカの想定強度がa_kとラベルされたと考える。この場合、m番目の抗原に対する蛍光マーカの強度は、以下数９１によって表される。

[数91]

$$A_m = \sum_{i_m = i_{m1} \cdots i_{mM_m}} a_{i_m} b_{i_m} \qquad \cdots (91)$$

[0127] さらに、蛍光強度の分散は、以下数９２のとおりに表される。

[数92]

$$V(b_{1 \cdots L}) = V[A] = \frac{1}{M} \sum_{m=1}^{M} \left(\sum_{i_m = i_{m1} \cdots i_{mM_m}} a_{i_m} b_{i_m} \right)^2 - \left(\frac{1}{M} \sum_{m=1}^{M} \sum_{i_m = i_{m1} \cdots i_{mM_m}} a_{i_m} b_{i_m} \right)^2 \qquad \cdots (92)$$

[0128] 数９２は、ｂの二次式である。この蛍光強度の分散を、上記数７６に組み込むことで、以下数９３のとおりに定式化された目的関数が得られる。この数９３の目的関数が、本技術において採用されてもよい。

[数93]

$$b^{*}=\arg\min_{b}\left[L(b)+\lambda V(b)+\sum_{m=1}^{M}\lambda_{m}\left(1-\sum_{i_{m}=i_{m1},\ldots i_{mM_{m}}}b_{i_{m}}\right)^{2}\right] \quad \cdots (93)$$

[0129] 上記蛍光強度の分散を組み込んだ目的関数によって、選択された蛍光マーカの蛍光強度（例えばピーク値又は二乗ノルムなど）をそろえることができる。前記蛍光強度は、例えば、蛍光マーカに含まれる蛍光体の蛍光強度と当該蛍光マーカによって検出される分子の量（例えば抗原の量、特には抗原の発現量）とに基づくものであってよい。例えば、当該分子の量は、例えば、複数段階（例えば２段階～１０段階、特には２～８段階、より特には２～５段階）に分けられた量、より具体的には「多い」、「中程度」、及び「少ない」という３段階などに分けられた量であってもよい。蛍光体の蛍光強度も、量と同じく、複数段階（例えば２段階～１０段階、特には２～８段階、より特には２～５段階）に分けられた蛍光強度、より具体的には「明るい」、「中程度」、及び「暗い」という３段階などに分けられた明るさの程度であってもよい。これらの段階の数は、例えば研究者などのユーザにより設定されてもよい。

[0130] 割当情報出力部１２は、前記目的関数の係数を基に組合せ最適化処理部より取得した組合せ情報に基づき、各生体分子に対する標識用蛍光体の割り当て情報を出力しうる。後述するとおり、前記最適化処理部は、前記目的関数の係数に基づき、組合せ情報を取得する。割当情報出力部１２は、当該組合せ情報に基づき、各生体分子への標識用蛍光体の割り当てに関する情報を生成しうる。

[0131] 前記組合せ情報は、例えばスピン変数を含みうる。当該スピン変数は、好ましくは前記最適化処理部によって最適化されたスピン変数であってよい。割当情報出力部１２は、好ましくは、スピン変数の値に基づき、各生体分子

への標識用蛍光体の割当に関する情報を生成しうる。例えば、割当情報出力部は、前記スピン変数を二値変数へ変換することによって、各生体分子への標識用蛍光体の割当に関する情報、特には生体分子と蛍光体との組合せに関するデータを取得しうる。スピン変数の二値変数への変換は、例えば、上記「（１）第１の実施形態の説明」において数９０を参照して説明したとおりに行われてよい。

[0132] 割当情報出力部１２は、当該生成された割当情報を出力する。例えば、割当情報出力部１２は、当該割当情報を、情報処理装置２に接続された出力装置６へと出力しうる。出力装置６が表示装置である場合、当該表示装置は、当該割当情報をユーザが視認できるように表示しうる。

[0133] 記憶部１３は、本技術において使用される各種データを格納できるように構成されてうる。記憶部１３の構成は、当業者により適宜選択されてよい。例えば、記憶部１３は、前記第一データ、第二データ、目的関数、組合せ情報、及び割当情報を記憶しうる。

[0134] 情報処理装置２の構成例を以下で説明する。情報処理装置２の処理部１０による処理は例えば以下の構成により実現されうる。情報処理装置２は、例えばＣＰＵ（Central Processing Unit）、ＲＡＭ、及びＲＯＭを備えていてよい。ＣＰＵ、ＲＡＭ、及びＲＯＭは、バスを介して相互に接続されていてよい。バスには、さらに入出力インタフェースが接続されていてよい。バスには、当該入出力インタフェースを介して、通信装置４、入力装置５、及び出力装置６が接続されていてよい。情報処理装置２は、例えば汎用のコンピュータにより構成されてよい。

[0135] データベース３は、情報処理装置２により第二データとして使用される情報を格納していてよく、例えば標識用蛍光体に関する情報を列挙した第二データを有する。例えば、データベース３は、当該情報は、上記で述べた通りである。データベース３は、情報処理装置２の内部に設けられていてよく、又は、情報処理装置２の外部に存在していてもよく、この場合は、情報処理装置２と有線又は無線により接続されていてよい。

[0136] 情報処理装置２は、例えば前記第一データに基づき、データベース３を参照し、データベース３から前記第二データを取得しうる。例えば、情報処理装置２は、前記第一データに列挙されている生体分子群のそれぞれに関連付けられている標識用蛍光体に関する情報を取得しうる。当該取得された標識用蛍光体に関する情報が、前記算出処理部により使用されうる。

[0137] データベース３は、例えば、情報処理装置２から前記第一データを受信したことに応じて、前記第二データを、情報処理装置２に送信しうる。データベース３は、例えば前記第一データに含まれる生体分子のそれぞれについて、標識可能な標識用蛍光体を選択して蛍光体リストを作成する。すなわち、複数の蛍光体リストが生成される。データベース３は、当該複数の蛍光体リストを、情報処理装置２に送信する。当該複数の蛍光体リストが、情報処理装置２によって、第二データとして使用されうる。

[0138] 通信装置４は、情報処理装置２（特には算出処理部１１）により算出された目的関数を演算装置７（特には演算装置７に含まれる最適化処理部）に送信する。例えばイジングマシンが演算装置７として用いられる場合、通信装置４は、例えば、算出処理部１１によって得られた目的関数の係数を、当該イジングマシンへと送信することができように構成されていてよい。また、通信装置４は、当該イジングマシンによって選択された二値変数の値を受信することができるように構成されていてよい。

[0139] 通信装置４は、情報処理装置２を、ネットワークに有線又は無線で接続させうる。情報処理装置２は、例えばネットワークを介して、演算装置７と接続されていてよい。

[0140] 通信装置４は、情報処理装置２の内部に設けられていてよく、又は、情報処理装置２の外部に設けられていてもよい。通信装置４の構成は、当業者により適宜選択されてよい。

[0141] 入力装置５は、サンプルの測定データ、例えばサンプルの蛍光測定データを受け付けることができるように構成されていてよい。一つの実施態様において、例えばフローサイトメータなどの粒子分析装置において取得されたデ

ータ、特には光データを、受け付けることができるように構成されていてよい。入力装置５は、当該データを受信可能なインタフェースを含みうる。

[0142] また、入力装置５は、各種データの入力を受け付けることができるように構成されているインタフェースを含みうる。例えば、入力装置５は、ユーザによる生体分子の選択操作を受け付けるように構成されていてよい。入力装置５は、そのような操作を受けつける装置として、例えばマウス、キーボード、及びタッチパネルなどを挙げることができる。

[0143] 出力装置６は、各種データの出力を行うことができるように構成されていてよい。一つの実施態様において、出力装置６は、表示装置を含む。

当該表示装置は、例えば、第一データに含まれる生体分子の選択をユーザに促すための画像を表示しうる。当該表示装置は、例えば、第一データに含まれる生体分子のリストを表示しうる。

当該表示装置は、例えば、第二データに含まれる標識用蛍光体のリストを表示しうる。また、当該表示装置は、当該標識用蛍光体の蛍光スペクトルを表示してもよい。

[0144] 本技術の好ましい実施態様において、当該表示装置は、生体分子と標識用蛍光体との組合せを最適化するための最適化手法の選択をユーザに促す画面を表示しうる。当該画面は、複数の最適化手法のうちのいずれか１つ又は複数を選択可能な画面であってよい。当該画面において選択可能な最適化手法の一つとして、前記目的関数に基づく最適化手法が含まれていてよい。

[0145] 当該表示装置は、割当情報出力部１２により出力された割り当て情報を表示しうる。より具体的には、生体分子と標識用蛍光体との組合せを表示しうる。

[0146] 演算装置７は、前記目的関数の係数に基づき、生体分子と標識用蛍光体との組合せに関する組合せ情報を生成する組合せ最適化処理部を含む。当該組合せ最適化処理部を含む演算装置は、組合せ最適化ソルバとも呼ばれる。前記組合せ最適化処理部を含む演算装置７は、例えばイジングマシンとして構成されてよく、より具体的には、二値二次変数の最適化を行うイジングマシ

ンとして構成されてよい。演算装置７は、例えば、半導体のCMOS回路、デジタル回路、ＧＰＵ、又はＦＰＧＡとして構成されてもよい。

当該イジングマシンは、前記目的関数の係数に基づき、スピン変数の組合せを１又はそれ以上選択する機能を備えており、より具体的には、前記目的関数の係数に基づき、二値変数に対応するスピン変数の組合せを１又はそれ以上選択する機能を備えている。

[0147] 演算装置７は、多変数の組合せ最適化問題を解くイジングマシンであってよい。演算装置７は、例えば、計算対象の問題を、磁性体のスピンの振る舞いを表すモデルであるイジングモデル（ＱＵＢＯ（Quadratic Unconstrained Binary Optimization）とも呼ばれる）に置き換えて計算しうる。演算装置７は、デジタル回路を用いてシミュレーテッドアニーリングを行うことによって目的関数の値が最小となる変数の値の組合せを計算するイジングマシンであってよく、又は、超伝導回路を用いて量子アニーリングを行うことで同様の計算を行うイジングマシンであってもよい。演算装置７の例として、例えば、イジングモデルの動作を、半導体のCMOS回路で再現したイジングマシン、量子現象に着想を得たデジタル回路で構成されたイジングマシン、及びシミュレーテッド分岐アルゴリズムをFPGAで実現したイジングマシンを挙げることができる。このようなイジングマシンによって、前記組合せ最適化処理部の機能が実現されうる。

[0148] （２－２）粒子分析システムとして構成された本技術の情報処理システムの例

[0149] 本技術の一つの実施態様において、本技術の情報処理システムは、粒子分析システムとして構成されてよい。当該粒子分析システムは、例えばフローサイトメトリーを行う系として構成されてよく又はセルソーティングを行う系として構成されてもよい。当該粒子分析システムは、上記で述べた情報処理装置及び演算装置などの構成に加えて、例えば分析対象である粒子に光を照射する光照射部、当該粒子（特には細胞）が流れる流路が設けられたチップ、及び、当該光照射により生じた光を検出する検出部を含みうる。例えば

、前記光照射部及び前記検出部が一つの粒子分析装置として構成され、且つ、当該粒子分析装置が、前記情報処理装置と組み合わせられて、粒子分析システムとして構成されてよい。当該粒子分析装置は、前記情報処理装置と有線又は無線により接続されてよく、ネットワークを介して接続されてもよい。

[0150] 前記光照射部は、前記チップの流路の所定の位置に光の照射を行うように構成されている。流路内の光照射位置を粒子が通過することで、粒子に光が照射され、その結果蛍光が生じる。すなわち、当該光は励起光として、粒子、特には粒子を標識している蛍光体に作用しうる。前記光照射部は、例えば粒子に向けてレーザ光（励起光）を出射するレーザ光源を含みうる。前記光照射部の構成は、当業者により適宜選択されてよい。

[0151] 前記チップは、例えばフローセルとして構成されてよい。前記チップには流路が設けられている。前記チップに設けられている流路構造は、例えば、粒子が略一列に並んで流れる流れ（特には層流）を形成するように構成されている。前記チップに設けられる流路構造として、例えばフローサイトメータ又はセルソータに関する技術分野において既知の流路構造が採用されてもよい。

前記チップから出た粒子は分取されてもよい。例えば、例えばピエゾ振動素子など振動素子によってチップを振動させることで、吐出口から、１つの粒子を含む液滴を発生させることができる。当該液滴を荷電部によって荷電することで進行方向を制御し、粒子を分取することができる。このように、粒子分析システムは、ソーティング機能を有する系として構成されてよい。

また、前記チップとして、チップ内に分取機構を設けられたチップが用いられてもよい。このようなチップの例として、例えば特開２０１９－１７４１９２に記載された微小粒子分取用マイクロチップを挙げることができる。当該チップにより、サンプル液中の粒子を外気との接触なく分取でき、すなわち閉鎖型分取操作が可能となる。

以上のとおり、前記粒子分析システムは、粒子を分取する分取部を有して

いてもよい。当該分取部は、検出部による蛍光検出結果に基づき、粒子を分取しうる。

[0152] 前記検出部は、前記光照射部による粒子への光照射により生じた光を検出する。例えば、前記検出部は、前記チップの流路内を流れる粒子への光照射により生じた光を検出するように構成されていてよい。前記検出部が検出する光は、例えば蛍光を含む光であり、蛍光と蛍光以外の光とを含む光であってもよい。検出部３は、蛍光の検出に加え、散乱光（例えば前方散乱光、後方散乱光、及び側方散乱光のいずれか１つ以上）をさらに検出するように構成されていてもよい。

前記検出部は、前記光照射部による粒子への光照射により生じた光を検出する少なくとも一つの光検出器を備えている。前記検出部に備えられている光検出器の数は、例えば１～２０、１～１５、又は１～１０であってよい。各光検出器は、１以上の受光素子を含み、例えば受光素子アレイを有する。各光検出器は、例えば受光素子として、１又は複数のＰＭＴ（光電子増倍管）及び／又はフォトダイオードを含んでよく、特には１又は複数のＰＭＴを含む。当該光検出器は、例えば複数のＰＭＴを一次元方向に配列したＰＭＴアレイを含みうる。前記少なくとも一つの光検出器は、蛍光を検出するものであってよく、蛍光検出器として構成されてよい。

各光検出器に含まれる受光素子の数（例えばＰＭＴの数）は、例えば２以上、５以上、８以上、１０以上、１５以上、２０以上、２２以上、２４以上、又は２６以上であってよい。各光検出器に含まれる受光素子の数（例えばＰＭＴの数）は、例えば５０以下、４５以下、又は４０以下であってもよい。

[0153] 前記検出部は、光を分光する分光部を含みうる。当該分光部は例えばプリズム型分光光学素子を含みうる。当該分光部は、各光検出器に備えられていてよい。当該分光部は、例えば、光（例えば蛍光）を分光して、所定の検出波長が割り当てられた受光素子（例えばＰＭＴ）に、当該所定の検出波長の光を到達させるように構成されうる。

[0154] 前記検出部は、信号処理部を含みうる。当該信号処理部が、前記光検出器により得られた電気信号をデジタル信号に変換する。当該信号処理部は、当該変換を行う装置として例えばＡ／Ｄ変換器を含んでよい。光検出器により検出された光信号は、当該信号処理部によりデジタル信号に変換され、そして、前記情報処理装置に、例えば前記入力装置を介して送信されうる。前記デジタル信号が、前記情報処理装置により光データとして取り扱われ、アンミキシング処理の対象となりうる。当該光データは、蛍光強度に関するデータを含みうる。

[0155] 粒子分析システムとして構成されている本技術の情報処理システムにおいて、前記情報処理装置の前記処理部は、前記光照射部による粒子への光照射により得られた光データを処理する。当該処理は、アンミキシング処理を含みうる。前記光データは、例えば蛍光データを含む光データであってよい。より具体的には、前記光データは、光強度データであってよく、当該光強度は、蛍光を含む光の光強度データであってよい。

前記処理部は、好ましくはスペクトラルリファレンスデータを用いて前記アンミキシング処理を実行する。この処理により、光データから蛍光色素毎の蛍光強度を取得することができる。さらに、この処理によって、従来のフィルタ方式のフローサイトメータで課題となった蛍光の漏れ込みを解消し、蛍光の分離性能が向上する。本技術に従い、最適化された抗体と標識用蛍光色素との組合せを用いることで、アンミキシング処理の性能劣化を防ぐことができる。

本明細書内において、スペクトラルリファレンスデータ（ＳＲデータともいう）は、各蛍光体に対して所定の励起光が照射されたときに生じる蛍光のスペクトルデータである。ＳＲデータは、例えば各蛍光体単独で標識した粒子に所定の励起光を照射することによって生じた蛍光を蛍光検出器により検出することにより得られる。

[0156] 前記アンミキシング処理において用いられるスペクトラルリファレンスデータは、粒子を標識している蛍光体に所定の励起光が照射されたときに生じ

る蛍光のスペクトルデータを含む。前記アンミキシング処理において用いられるスペクトラルリファレンスデータを得るために、例えば、まず、分析対象となる粒子集団を標識する複数の蛍光体のそれぞれにより粒子集団を標識して複数の単染色粒子集団を得る。次に、当該複数の単染色粒子集団のそれぞれについて、光照射（特にはレーザ光照射）により生じる蛍光のスペクトルデータを得る。得られたスペクトルデータがスペクトラルリファレンスデータとして用いられる。このように、前記複数の蛍光体のそれぞれにより標識された粒子集団に関する蛍光のスペクトルデータが、前記アンミキシング処理においてスペクトラルリファレンスデータとして用いられうる。これにより、蛍光の分離性能を向上させることができる。

[0157] 前記アンミキシング処理は、例えば特開２０１１－２３２２５９号公報（上記特許文献１）に記載された蛍光強度補正方法又は蛍光強度算出方法に従い行われてよい。

[0158] 前記アンミキシング処理を、例えば最小二乗法（Least Square Method, LSM）、より好ましくは重み付き最小二乗法（Weighted Least Square Method, WLSM）を用いて行いうる。最小二乗法を用いたアンミキシング処理は、例えば、特許第５９８５１４０号公報に記載された蛍光強度補正方法を用いて行われてよい。当該蛍光強度補正方法は、例えば以下のWLSMの数式９４を用いて行われうる。

[数94]

$$\begin{bmatrix} x_1 \\ \vdots \\ x_n \end{bmatrix} = ([S^T][L][S])^{-1}[S^T][L]\begin{bmatrix} y_1 \\ \vdots \\ y_m \end{bmatrix}$$

$$L = \begin{bmatrix} \lambda_1 & 0 & 0 \\ 0 & \ddots & 0 \\ 0 & 0 & \lambda_m \end{bmatrix}, \quad \lambda_i = \frac{1}{max(y_i,\ 0) + offset},$$

上記数式９４において、x_nはn番目の蛍光色素の蛍光強度を示し、［S^T］はスペクトラルリファレンスの転置行列を示し、［Ｌ］は重み行列を示し、

［Ｓ］はスペクトラルリファレンスの行列を示し、y_iはi番目の光検出器での測定値を示し、λ_iはi番目の光検出器での重みを示し、ｍａｘ（y_i，０）はi番目の検出器の検出値とゼロとを比較し大きい値を示し、ｏｆｆｓｅｔ’は各検出器の検出値に基づいて決定される値を示す。

[0159] 蛍光体（例えば蛍光色素など）の蛍光波長分布は広い場合がある。そのため、例えば或る蛍光体から生じた蛍光を検出するために用いられるＰＭＴが、他の蛍光体から生じた蛍光も検出しうる。すなわち、各ＰＭＴにより取得される光データは、複数の蛍光体からの蛍光データが重畳したデータでありうる。そこで、当該光データを、各蛍光体からの蛍光データへと分離するための補正が必要となる。前記アンミキシング処理は、当該補正のための手法であり、前記アンミキシング処理によって、複数の蛍光体からの蛍光データが重畳したデータが、各蛍光体からの蛍光データへと分離されて、各蛍光体からの蛍光データが得られる。

[0160] 前記処理部は、アンミキシング処理によって得られた蛍光データを用いて出力データを生成する。出力データは、例えば前記粒子集団の標識に用いた複数の蛍光体のうちの所望の２つの蛍光体に関する二次元プロットであってよいが、これに限定されない。前記二次元プロットの縦軸は、前記２つの蛍光体のうちの一方の蛍光体に対応する蛍光の蛍光データ（特には蛍光強度）であってよく、且つ、横軸は、他方の蛍光体に対応する蛍光の蛍光データ（特には蛍光強度）であってよい。前記二次元プロットは、例えば密度プロット（ドットプロット）、等高線プロット、又は、密度及び等高線の両方のプロットであってもよい。

[0161] 前記粒子は、例えば前記チップに設けられた流路内を流れることができる寸法を有する粒子であってよい。本技術において、前記粒子は当業者により適宜選択されてよい。本技術において、粒子には、細胞、細胞塊、微生物、及びリポソームなどの生物学的微小粒子、並びに、ゲル粒子、ビーズ、ラテックス粒子、ポリマー粒子、及び工業用粒子などの合成微小粒子などが包含されうる。

[0162] 生物学的微小粒子（生体粒子ともいう）には、各種細胞を構成する染色体、リポソーム、ミトコンドリア、オルガネラ(細胞小器官)などが含まれうる。細胞には、動物細胞(血球系細胞など)および植物細胞が含まれうる。細胞は、特には血液系細胞又は組織系細胞でありうる。前記血液系細胞は、例えばＴ細胞及びＢ細胞などの浮遊系細胞であってよい。前記組織系細胞は、例えば接着系の培養細胞又は組織からばらされた接着系細胞などであってよい。細胞塊には、例えばスフェロイド及びオルガノイドなどが含まれうる。微生物には、大腸菌などの細菌類、タバコモザイクウイルスなどのウイルス類、イースト菌などの菌類などが含まれうる。さらに、生物学的微小粒子には、核酸、タンパク質、これらの複合体などの生物学的高分子も包含されうる。これら生物学的高分子は、例えば細胞から抽出されたものであってよく又は血液サンプル若しくは他の液状サンプルに含まれるものであってもよい。本技術の一つの実施態様に従い、前記粒子は生体粒子であり、特には細胞である。

[0163] 合成微小粒子は、例えば有機若しくは無機高分子材料又は金属などからなる微小粒子でありうる。有機高分子材料には、ポリスチレン、スチレン・ジビニルベンゼン、及びポリメチルメタクリレートなどが含まれうる。無機高分子材料には、ガラス、シリカ、及び磁性体材料などが含まれうる。金属には、金コロイド及びアルミなどが含まれうる。前記合成微小粒子は、例えばゲル粒子又はビーズなどであってよく、より特にはオリゴヌクレオチド、ペプチド、タンパク質、及び酵素から選ばれる１つ又は２つ以上の組合せが結合されたゲル粒子又はビーズであってよい。

[0164] 前記粒子分析システムは、粒子集団を分析対象とするものであってよい。前記粒子分析システムにおいて、当該粒子集団に含まれる各粒子に対して、前記光照射部による光照射が行われうる。前記粒子集団は、特には生体粒子の集団であってよく、より特には細胞の集団であってよい。

[0165] 前記粒子分析システムは、複数の蛍光体により標識されている粒子集団を分析対象とするものであってよい。粒子集団を標識する蛍光体は、蛍光色素

であってよい。また、前記蛍光色素は、粒子に特異的に結合する分子（例えば抗体、アプタマー、ＤＮＡ、又はＲＮＡなど、特には抗体）を介して粒子（特には細胞）に結合されていてよい。

[0166] 前記粒子集団は、前記光照射部による光照射が行われる際に、サンプル液に含まれていてよい。前記サンプル液の種類は、当業者により適宜選択されてよく、例えば粒子（細胞）の種類などの考慮要素に応じて決定されうる。

[0167] 前記複数の蛍光体は、例えば複数の色素、特には複数の蛍光色素であってよい。前記蛍光体は、例えばフローサイトメトリーの技術分野において公知の蛍光体（色素）であってよい。前記粒子集団は、例えば５以上の蛍光体により標識された粒子集団であり、より好ましくは８種以上、１０種以上、１５種以上、又は２０種以上の蛍光体により標識された粒子集団であってよい。前記粒子集団は、さらに２２種以上、２４種以上、又は２６種以上の蛍光体により標識された粒子集団であってもよい。前記粒子集団は、例えば５０種以下、４５種以下、又は４０種以下の蛍光体により標識された粒子集団であってよい。

[0168] （２－３）本技術の情報処理システムによる処理の例

[0169] 情報処理システム１による情報処理の例を、以下で図５～８を参照しながら説明する。図５及び６は、上記（２－１）で説明したとおりである。図７及び８は、フローサイトメータなどの粒子分析装置において使用される蛍光色素標識抗体の最適化処理のフロー図の例である。当該最適化処理において、生体分子は抗原又は抗体であってよく、且つ、蛍光体は蛍光色素であってよい。

[0170] 図７のステップＳ１０１において、情報処理装置２の処理部１０は、最適化処理を開始する。

[0171] ステップＳ１０２において、情報処理装置２は、ユーザにより入力された第一データを取得する。より具体的には、処理部１０が、ユーザによる抗原リストの入力を受け付ける。当該抗原リストは、前記粒子分析装置による分析の対象となるサンプルに関して、ユーザが標識対象とすることを希望する

抗原であってよい。例えば、情報処理装置２は、前記粒子分析装置による標識対象とする抗原の選択を促す画面を、出力装置６に含まれる表示装置に表示させる。ユーザが、入力装置５（例えばマウス又はキーボードなど）を操作して、当該画面上で、前記粒子分析装置による標識対象とする抗原を選択する。情報処理装置２は、当該選択された抗原を、抗原リストとして受信する。

[0172] ステップＳ１０３において、情報処理装置２は、ステップＳ１０２において入力された前記抗原リストに含まれる各抗原に対応しうる蛍光マーカ候補のリスト（より具体的には、各抗原に特異的に結合する蛍光色素標識抗体候補のリスト）を、ユーザに提示する。例えば、処理部１０は、前記蛍光マーカ候補のリストを、前記表示装置に表示させる。処理部１０は、当該蛍光マーカ候補のリストの提示のために、データベース３から、蛍光マーカに関する情報を取得してよく、又は、情報処理装置２の内部にある記憶部１３から、蛍光マーカに関する情報を取得してよい。前記蛍光マーカに関する情報に基づき、前記蛍光マーカリストが表示されうる。

[0173] ステップＳ１０４において、情報処理装置２は、前記前記割り当て情報を取得するためのアルゴリズムの識別情報を取得しうる。前記アルゴリズムは、少なくとも前記組合せ最適化処理部にて実行される組合せ最適化アルゴリズムを含む。

より具体的には、ステップＳ１０４において、情報処理装置２は、最適化処理候補のリストをユーザに提示する。例えば、情報処理装置２は、上記（２－１）において述べた目的関数を用いた最適化処理に加えて、他の１又は複数の最適化処理が、候補として列挙された最適化処理候補リストを、ユーザに提示する。これにより、情報処理装置２は、ユーザに、実行したい最適化処理の種類の選択を促す。例えば、当該他の１又は複数の最適化処理は、例えば、ルールベースの最適化処理又は全数検査に基づく最適化処理を含みうる。ルールベースの最適化処理は、抗原リストに含まれる抗原の数が少ない場合は良い結果が得られる場合が多いが、当該数が多くなるにつれて、良

い結果が得られない場合がある。また、全数検査は、全ての組合せについて検討することになるので、時間がかかる。このように、最適化処理はそれぞれ有利な点及び不利な点を有する。そのため、本ステップにおいて、ユーザに最適化処理を選択することを促すことで、サンプルに応じた適切な処理の採用が可能となる。

[0174] ステップＳ１０５において、処理部１０は、ステップＳ１０４において選択された最適化処理を実行する。以下では、ステップＳ１０４において、上記（２－１）において述べた目的関数を用いた最適化処理が選択された場合について説明する。当該説明のために、以下では、当該目的関数を用いた最適化処理のより詳細なフローを示す図８を参照する。

[0175] 図８のステップＳ２０１において、処理部１０は、目的関数を用いた最適化処理を開始する。

[0176] ステップＳ２０２において、処理部１０は、ステップＳ１０２において入力された抗原リストに基づき、抗原に関する情報が列挙された第一データを用意する。なお、当該抗原リストそのものが、当該第一データとして取り扱われてもよい。

[0177] 好ましい実施態様において、ステップＳ２０２において、前記第一データは、当該データに含まれる各抗原の量に関する情報（特には発現量データ）も含みうる。これにより、各抗原の量及び標識する蛍光色素の蛍光強度を考慮した最適化処理が可能となる。

[0178] ステップＳ２０３において、処理部１０は、標識用蛍光体に関する情報が列挙された第二データを用意する。当該第二データを用意するために、処理部１０は、ステップＳ２０２において用意された第一データに含まれる抗原に結合する蛍光マーカに関する情報を、データベース３から取得しうる。なお、情報処理装置２の記憶部１３が当該蛍光マーカに関する情報を有している場合は、処理部１０は、データベース３の代わりに記憶部１３から当該情報を取得してもよい。

[0179] ステップＳ２０３において用意される蛍光マーカに関する情報は、各蛍光

マーカの蛍光スペクトルを含み、すなわち各蛍光マーカを構成する蛍光色素の蛍光スペクトルデータを含む。当該蛍光スペクトルを利用することで、前記目的関数を用いた最適化処理が可能となる。

[0180] ステップＳ２０３において用意される蛍光マーカに関する情報は、各蛍光マーカが結合する抗原に関する情報及び／又は各蛍光マーカの蛍光レベルに関する情報を含みうる。前者は、例えば抗原の名称若しくは略称又は抗原の番号（ＩＤ番号）などであってよい。後者は、例えば輝度レベルを含んでよく、又は、輝度値そのものを含んでもよい。輝度は、蛍光強度ともいう。輝度レベルは、例えば、所定の輝度範囲を複数の範囲に分けた場合において、当該複数の範囲のいずれに属するかに関する情報であってよい。蛍光レベルに関する情報と前記各抗原の量に関する情報との組合せにより、上記で述べた蛍光強度の分散を組み込んだ目的関数を使用することができ、選択された蛍光マーカの蛍光強度のばらつきを抑制することが可能となる。

[0181] ステップＳ２０４において、算出処理部１１が、ステップＳ２０２において用意された第一データ及びステップＳ２０３において用意された第二データに基づいて、前記生体分子（特には抗原又は抗体）と前記標識用蛍光体の組合せに関する目的関数を算出する。当該目的関数は、上記「（２－１）情報処理システムの構成例」において述べたとおりであり、その説明が本算出処理においても当てはまる。

[0182] 前記目的関数の算出は、例えば、算出処理部１１が、前記目的関数を算出するプログラム、より特には前記目的関数の係数を算出するプログラムを実行することにより行われてよい。

[0183] 当該プログラムは、例えば、各生体分子（特には抗原又は抗体）に割り当てられた標識用蛍光体の蛍光スペクトル間の線形独立性を計算するサブルーチン（以下「線形独立性サブルーチン」ともいう）を含んでよく、より具体的には、上記「（１）第１の実施形態の説明」において述べた数８の行列式又はこれと等価な行列式に基づく目的関数を計算するサブルーチンを含みうる。当該サブルーチンは、より好ましくは、各生体分子（特には抗原又は抗

体）に割り当てられた標識用蛍光体の蛍光スペクトル間の線形独立性を高める項を計算するサブルーチンでありうる。

[0184] 前記線形独立性サブルーチンの例は、以下数９５に記載されるとおりである。

[数95]

```
def calc_linear_independence(spectrums, spins):
  objective = IsingObjective()
  for i in range(L):  // Lは蛍光マーカ候補数
    for j in range(L):
      rij = inner_product(spectrums[i], spectrums[j])
      objective += (1 - spins[i]) * (1 - spins[j]) * rij^2
      //行列式のテーラ展開の二次近似の場合
      //spinは-1, 1の値を取ることが前提
  return 0.125 * objective
```

[0185] 当該プログラムは、前記線形独立性サブルーチンに加えて、さらに、１つの抗原に対して割り当てられる蛍光体の数に関する制約条件に関するサブルーチン（以下「蛍光体数制約サブルーチン」ともいう）を含んでよく、より好ましくは１つの抗原に対して１つの蛍光体が割り当てられるという制約を計算するサブルーチンを含みうる。

[0186] 前記蛍光体数制約サブルーチンの例は、以下数９６に記載されるとおりである。

[数96]

```
def calc_matching_regularization(matching_conditions, spins):
  regularization = IsingObjective()
  k = 0
  for m in range(M):
    km = matching_conditions[m]
    // matching_conditionsは、M種の被検査情報毎の蛍光マーカ候補数km
    sum = 0
    for i in range(km):
      sum += 1 - spins[i + k]
    regularization += (1 - 0.5 * sum)^2
    k += km
  return regularization
```

[0187] 当該プログラムは、前記線形独立性サブルーチンに加えて、さらに、蛍光強度の分散に関する制約条件に関するサブルーチン（以下「分散制約サブル

ーチン」ともいう）を含みうる。

[0188] 前記分散制約サブルーチンの例は、以下数９７に記載されるとおりである。

[数97]

```
def calc_amplitude_variance(matching_conditions, amplitudes, spins):
  regularization = IsingObjective()
  k = 0
  ams = []
  for m in range(M):
    km = matching_conditions[m]
    am = 0
    for i in range(km):
      am += amplitudes[i + k] * spins[i + k]
    ams.append(am)
  return calc_variance(ams) //分散を計算する関数
```

[0189] 当該プログラムは、

前記線形独立性サブルーチンを実行することによって得られた目的関数、

前記線形独立性サブルーチン及び前記蛍光体数制約サブルーチンの２つのサブルーチンを実行することによって得られた目的関数、又は、

前記線形独立性サブルーチン、前記蛍光体数制約サブルーチン、及び前記分散制約サブルーチンの３つのサブルーチンを実行することによって得られた目的関数から、

当該目的関数の係数を算出するサブルーチン（以下「係数算出サブルーチン」ともいう）を含みうる。

前記係数算出サブルーチンは、より具体的には、二次形式二値変数の目的関数の係数、特にはイジング係数を算出するサブルーチンでありうる。

[0190] これらの目的関数の例は、上記「（１）第１の実施形態の説明」において説明したとおりであり、例えば上記「（１）第１の実施形態の説明」において記載した数７６に基づく目的関数であってよい。より好ましくは、前記目的関数は、数７６を二値二次形式に変換した目的関数であってよい。当該二値二次形式に変換した目的関数は、例えば上記「（１）第１の実施形態の説明」において記載した数８２の目的関数である。

また、当該目的関数は、蛍光強度の分散に関する項が追加された数７６に基づく目的関数であってよく、特には蛍光強度の分散に関する項が追加された数７６を二値二次形式に変換した目的関数であってよく、例えば上記数９３の目的関数であってよい。

[0191] 前記係数算出サブルーチンの例は、以下数９８に記載されるとおりである。

[数98]

```
def calc_ising_parameters(objective):
  jij = matrix(L, L)
  hk = matrix(L)
  for i in range(L):
    for j in range(L):
      jij[i][j] = objective.get_jij(i, j)
  for k in range(L):
    hk[k] = objective.get_hk(k)
  return jij, hk
```

[0192] 本技術の特に好ましい実施態様において、前記プログラムは、前記線形独立性サブルーチン、前記蛍光体数制約サブルーチン、前記分散制約サブルーチン、及び前記係数算出サブルーチンを含む。これら４つのサブルーチンを含むプログラムの例は、以下数９９に記載のとおりである。なお、以下数９９に含まれる各サブルーチンは、上記数９５～９８に示すとおりであってよい。

[数99]

```
def calc_linear_independence(spectrums, spins): ... return objective
def calc_matching_regularization(matching_matrix, spins): ... return matching_regularization
def calc_level_regularization(level_matrix, spins): ... return level_regularization
def calc_ising_parameters(objective): ... return jij, hk
def main():
    spectrums = load_spectrums(spectrum_file)
    matching_conditions = load_matching_conditions(matching_condition_file)
    level_conditions = load_level_conditions(level_condition_file)
    spins = IsingSpins(L)
    objective = calc_linear_independence(spectrums, spins)
    objective += lambda1 * calc_matching_regularization(matching_conditions, spins)
    objective += lambda2 * calc_level_regularization(level_conditions, spins)
    jij, hk = calc_ising_parameters(objective)
    spins = ising_solve(jij, hk)
    return 0.5 * (1 - spins)
```

[0193] ステップＳ２０５において、情報処理装置２は、ステップＳ２０４において算出された目的関数を、通信装置４を介して演算装置７へ送信する。情報

処理装置２は、前記算出処理によって得られた目的関数の係数を演算装置７へ送信してもよい。演算装置７は、二値二次変数の最適化に特化したイジングマシンでありうる。

[0194] ステップＳ２０６において、演算装置７は、前記目的関数を受信する。

[0195] ステップＳ２０７において、演算装置７に含まれる組合せ最適化処理部が、前記目的関数に基づき、特には前記目的関数の係数に基づき、抗原（又は抗体）と前記標識用蛍光体の組合せに関する組合せ情報を生成する。当該組合せ情報は、例えば、前記目的関数の係数に基づき選択された二値変数を含む。より具体的には、演算装置７は、例えば、前記目的関数の係数を用いて、スピンの最適化を実行し、これにより、最適化スピンの組合せが得られる。このように、演算装置７により生成される組合せ情報は、スピン変数を含み、好ましくは最適化されたスピン変数の組合せである。当該組合せ情報は、１つ又はそれ以上のスピン変数組合せを含んでもよい。

[0196] ステップＳ２０８において、演算装置７は、生成された組合せ情報を情報処理装置２に送信する。

[0197] ステップＳ２０９において、情報処理装置２は、演算装置７により生成された前記組合せ情報を、通信装置４を介して受信する。例えば、情報処理装置２は、イジングマシンである演算装置７により選択された前記二値変数の値を受信する。

[0198] ステップＳ２１０において、割当情報出力部１２は、前記組合せ情報に基づき、各抗原に対する標識用蛍光体の割当情報を生成する。例えば、割当情報出力部１２は、イジングマシンである演算装置７により取得されたスピン変数に基づき、生体分子（特には抗原又は抗体）と標識用蛍光体との組合せに関するデータを取得する。より具体的には、情報処理装置２は、前記スピン変数を二値変数へ変換することによって、生体分子（特には抗原又は抗体）と標識用蛍光体との組合せに関するデータを取得する。前記割当情報は、このようにして取得されたデータを含みうる。

[0199] ステップＳ２１１において、処理部１０は、最適化処理を終了する。

[0200] ステップＳ１０６において、割当情報出力部１２は、ステップＳ１０５（特にはステップＳ２１０）において生成された割当情報を出力する。例えば、割当情報出力部１２は、当該割当情報を、出力装置６に出力させてよく、より具体的には出力装置６である表示装置に表示させてよく、又は、出力装置６である印刷装置に印刷させてもよい。

[0201] ステップＳ１０７において、情報処理装置２は、出力された割当情報に関するユーザからの修正を受け付ける。すなわち、出力された生体分子（特には抗原又は抗体）と標識用蛍光体との組合せの一部に関して、ユーザが修正を行ってもよい。なお、ステップＳ１０７は省略されてもよい。

[0202] ステップＳ１０８において、処理部１０は、最適化処理を終了する。

以上の最適化処理によって、最適化された蛍光マーカの組合せをユーザに自動的に提示することができる。さらに、当該蛍光マーカの組合せによって、アンミキシング処理の性能劣化を防ぐことができる。

[0203] ２．第２の実施形態（情報処理方法）

[0204] 本技術は情報処理方法も提供する。当該情報処理方法は、サンプルの標識対象である生体分子に関する情報を列挙した第一データ及び標識用蛍光体の蛍光信号に関する情報を列挙した第二データに基づいて、前記生体分子と前記標識用蛍光体の組合せに関する目的関数を算出する算出処理工程と、前記目的関数の係数を基に組合せ最適化処理部より取得した組合せ情報に基づき生成された、各生体分子に対する標識用蛍光体の割り当て情報を出力する出力工程とを含む。当該情報処理方法は、生体分子への標識用蛍光体の割当のために行われてよい。

[0205] 本技術に従う情報処理方法は、例えば、上記１．の「（２－２）情報処理システムによる処理の例」において説明したとおりに行われてよい。当該処理における、ステップＳ２０４が、前記算出処理工程に対応する。また、当該処理におけるステップＳ１０６が当該割当情報出力工程に対応する。本技術の情報処理方法は、ステップＳ２０４及びステップＳ１０６以外のステップのうちの１つ又は２以上をさらに含んでもよい。

[0206] ３．第３の実施形態（プログラム）

[0207] 本技術は、本技術に従う情報処理方法（特には最適化処理方法）を情報処理装置に実行させるためのプログラム、より特には、上記「２．第２の実施形態（情報処理方法）」において述べた算出処理工程及び出力工程を情報処理装置に実行させるためのプログラムも提供する。当該プログラムは、例えば任意の記録媒体に記録されていてよい。当該記録媒体は例えば、ｍｉｃｒｏＳＤメモリカード、ＳＤメモリカード、フラッシュメモリ、ＣＤ、ＤＶＤ、又はＢＤであってよい。

[0208] ４．第４の実施形態（情報処理装置）

[0209] 本技術は、上記「１．第１の実施形態（情報処理システム）」において説明した算出処理部及び割当情報出力部を備えている情報処理装置も提供する。当該情報処理装置を、前記組合せ最適化処理部と組み合わせて用いることによって、生体分子と標識用蛍光体とのより良い組合せを自動的に選択することができる。

[0210] ５．第５の実施形態（演算装置）

[0211] 上記「１．第１の実施形態（情報処理システム）」の（１）において説明したとおり、フローサイトメータの蛍光マーカ最適選択の問題は、基底ベクトル候補の最適選択問題として定式化できる。そして、本技術では、このように定式化された目的関数の係数を用いて、組合せ最適化処理が行われる。当該組合せ最適化処理は、上記「１．第１の実施形態（情報処理システム）」において述べたとおり、例えばイジングマシンなどの演算装置によって実行することができる。すなわち、本技術は、基底ベクトル候補からの基底ベクトルの制約付き最適選択問題として定式化された目的関数の係数を用いて組合せ最適化処理を実行する組合せ最適化処理部を備えている演算装置も提供する。

[0212] 当該組合せ最適化処理部を備えた演算装置は、通信技術においても利用することができる。当該演算装置は、例えば情報又は伝送路を波形パターンに対応付けるために用いることができる。これについて以下（１）～（３）で

より詳細に説明する。

[0213] （１）通信の変調方式の最適化

[0214] 通信路の変調方式、特にデジタル信号の変調方式は、情報（ビットやバイト）を通信搬送波の波形パターンに割り当てる方式のことである。現在、よく知られている変調方式は、振幅変調、周波数変調、位相変調、パルス変調、あるいは、これらの変調方式の組合せである。

例えば、振幅偏移変調（ASK）は、搬送波の振幅を時間単位（クロック）ごとに、その時間単位における情報に応じて変える変調方式である。当該変調方式では、例えば情報ビットが0のとき振幅を0とし、情報ビットが１のときは振幅を１に固定する。位相偏移変調（PSK）は、搬送波の位相を情報に応じて変える変調方式である。当該変調方式では、例えば、情報ビットがＯのときは位相を0とし、情報ビットが1のときは位相を180度に固定する。直角位相振幅偏移変調（QAM）は、振幅偏移変調と位相偏移変調を組合せた変調方式である。当該変調方式では、情報に対して決められた位相と振幅をもつ搬送波が割り当てられる。

このように、情報と波形パターンを対応付けることを変調方式、とくに、デジタル変調方式と呼ぶ。デジタル変調方式の性能をよくするには、異なる情報に対応する波形パターンの違いが大きくなっていることが望ましい。

[0215] （２）通信の多重化方式の最適化

[0216] 通信の多重化、特にデジタル通信の多重化方式は、複数の情報系列を同時に搬送する技術のことである。よく知られている多重化方式は、たとえば、時分割多重化（Time Division Multiplexing）、周波数分割多重化（Frequency DM）、符号分割多重化（Code DM）である。

符号分割多重化はスペクトラム拡散とも呼ばれ、周波数ホッピングと直接拡散（直接シーケンス）がある。直接拡散では、情報（ビット系列）をさらに拡散符号と呼ばれる伝送路固有のパルス変調パターンで変調したあとに、通常のような搬送波の変調（前述）を行うことで、伝送路上の最終的な変調信号を生成する。ここで、伝送路によって拡散符号のパルス変調パターンを

変えることで異なる伝送路での情報の混信を防いでいる。多重化の性能を良くするには、異なる拡散符号に対応する波形パターンが異なるのみならず、複数の拡散符号の波形パターンの組合せが、別の拡散符号の波形パターン（の組合せ）と一致しないことが望ましい。

[0217] （３）波形パターンの組合せ最適化

[0218] 本技術における組合せ最適化処理は、上記（１）及び（２）において述べた通信の変調方式又は多重化方式の最適化のために利用することができ、より具体的には、情報又は伝送路の波形パターンへの対応付けのために用いることができる。

[0219] 以下では、情報と波形パターンとの対応付の最適化について説明する。

[0220] 例えば、波形パターンが取りうるパターンが複数（たとえばL種）あり、そのうちいくつか（たとえばM種）を選んで情報に割り当てるとする。このとき、M種の波形パターンは同一であると区別が付かず、また、組合せて同一になっても、やはり区別がつかない。そこでM種の波形パターンは線形独立であることが望ましい。しかし、L種の波形パターンからM種の波形パターンを選択する組合せの数は、L及びMの数が膨大になるにつれて爆発的に増大するため、一つ一つの組合せに関して線形独立性を評価していると大変時間がかかることが予想される。

本技術に従い、L種の波形パターンから生成されるL次元正方行列から計算される行列式の近似式をイジングマシンへ実装することで、線形独立性を満たすM種の波形パターンを容易に探索できる。以下で当該実装のための定式化について説明する。

[0221] 今、波形パターン候補、すなわち、基底ベクトル候補がL個あって、i番目の基底ベクトルをu_iで表すとする。そして、i番目の基底ベクトルu_iを選択するかしないかを表す値を$b_i \in \{0,1\}$とする。このとき、選択された基底ベクトルの線形独立性を評価する行列式は、上記「１．第１の実施形態（情報処理システム）」の（１）において説明したとおり、以下数１００のように近似される。

[数100]

$$L(\boldsymbol{b}) = -\left[1 - \frac{1}{2}\sum_{i=1}^{L}\sum_{k=1}^{L} b_i b_k r_{ik}^2 + \frac{1}{3}\sum_{i=1}^{L}\sum_{k=1}^{L}\sum_{l=1}^{L} b_i b_k b_l r_{ik} r_{il} r_{kl} + \cdots\right]$$

[0222] 数９９の関数は、行列式の近似式（数７４）を符号反転したものであり、値が小さいほど望ましい。なお、バイナリ値b_iには、基底ベクトルの選択の仕方に関する制約が課せられる。選択される基底ベクトルはM(M<L)個であるので、以下数１０１の制約が加わる。

[数101]

$$\sum_{i=1}^{L} b_i = M$$

[0223] 以上数１００及び数１０１を用いることで、基底ベクトルの最適選択は以下数１０２のように定式化される。

[数102]

$$\boldsymbol{b}^* = \arg\min_{\boldsymbol{b}}\left[L(\boldsymbol{b}) + \lambda\left(M - \sum_{i=1}^{L} b_i\right)^2\right]$$

バイナリ変数とスピン変数の間の変換や、目的関数におけるスピン変数の次元の削減は、上記「１．第１の実施形態（情報処理システム）」の（１）において説明したとおりである。

[0224] 以上のとおり、数１０２の目的関数に基づき、より特には数１０２の目的関数を二値二次形式に変換した目的関数の係数に基づき、情報と波形パターンとの対応付の最適化処理を実行することができる。

同様に、数１０２の目的関数に基づき、より特には数１０２の目的関数を二値二次形式に変換した目的関数の係数に基づき、伝送路の波形パターンへの対応付けのために用いることができる。

[0225] すなわち、本技術の一つの実施態様において、前記演算装置に含まれる組合せ最適化処理部は、通信情報を含む第一データ及び通信搬送波の波形パターンを含む第二データに基づき、各通信情報に波形パターンを割り当てるた

めに用いられる組合せ最適化目的関数の係数に基づいて、波形パターンの組合せ最適化処理を実行する。これにより、例えば異なる情報に対応する波形パターンの違いを大きくすることができ、デジタル変調方式の性能をよくすることができる。

[0226] 本技術の他の実施態様において、前記演算装置に含まれる組合せ最適化処理部は、拡散符号を含む第一データ及び拡散符号の波形パターンを含む第二データに基づき、各拡散符号に波形パターンを割り当てるために用いられる組合せ最適化目的関数の係数に基づいて、波形パターンの組合せ最適化処理を実行する。これにより、各拡散符号に対応する波形パターンを異ならせることができる。さらに、複数の拡散符号の波形パターンの組合せが、別の拡散符号の波形パターン又は波形パターンの組合せと一致することを防ぐことができる。そのため、本技術により、多重化の性能を良くすることができる。

[0227] なお、本技術は、以下のような構成をとることもできる。

〔１〕

サンプルの標識対象である生体分子に関する情報を列挙した第一データ及び標識用蛍光体に関する情報を列挙した第二データに基づいて、前記生体分子と前記標識用蛍光体の組合せに関する目的関数を算出する算出処理部、及び、前記目的関数の係数を基に組合せ最適化処理部より取得した組合せ情報に基づき生成された、各生体分子に対する標識用蛍光体の割り当て情報を出力する割当情報出力部を備えている情報処理装置

を含む情報処理システム。

〔２〕

前記情報処理装置は、ユーザにより入力された前記第一データを取得する、〔１〕に記載の情報処理システム。

〔３〕

前記第二データを保有するデータベースを更に有し、

前記情報処理装置は、前記第一データに基づき前記データベースの参照によ

り前記第二データを取得する、

〔１〕又は〔２〕に記載の情報処理システム。

〔４〕

前記情報処理装置は、前記割り当て情報を取得するためのアルゴリズムの識別情報を取得し、

前記アルゴリズムは、少なくとも前記組合せ最適化処理部にて実行される組合せ最適化アルゴリズムを含む、

〔１〕～〔３〕のいずれか一つに記載の情報処理システム。

〔５〕

前記目的関数は、基底ベクトル候補の制約付き最適選択問題として定式化された目的関数であり、

前記最適選択問題において選択される基底ベクトルの候補が、標識対象の生体分子を標識する標識用蛍光体に対応している、

〔１〕～〔４〕のいずれか一つに記載の情報処理システム。

〔６〕

前記目的関数が、二次形式二値変数の目的関数である、〔１〕～〔５〕のいずれか一つに記載の情報処理システム。

〔７〕

前記目的関数が、各生体分子に割り当てられた標識用蛍光体の蛍光スペクトル間の線形独立性を表すように構成されている、〔６〕に記載の情報処理システム。

〔８〕

前記目的関数は、１つの生体分子に対して割り当てられる蛍光体の数に関する制約条件を含むように構成されている、〔１〕～〔７〕のいずれか一つに記載の情報処理システム。

〔９〕

前記目的関数は、１つの生体分子に対して１つの蛍光体が割り当てられるという制約条件を含むように構成されている、〔８〕に記載の情報処理シス

テム。

〔１０〕

前記目的関数は、生体分子と当該生体分子に割り当てられた蛍光体との組合せに関する蛍光強度に関する制約条件を含むように構成されている、〔１〕～〔９〕のいずれか一つに記載の情報処理システム。

〔１１〕

前記蛍光強度が、生体分子の量と生体分子に割り当てられた蛍光体の蛍光強度とに基づくものである、〔１０〕に記載の情報処理システム。

〔１２〕

前記目的関数が、蛍光強度情報の分散を含むように構成されている、〔１〕～〔１１〕のいずれか一つに記載の情報処理システム。

〔１３〕

前記情報処理装置は、前記算出処理によって得られた目的関数の係数を、二値二次変数の最適化に特化したイジングマシンへ送信し、イジングマシンで選択した二値変数の値を受信することが可能な通信装置を備えている、〔１〕～〔１２〕のいずれか一つに記載の情報処理システム。

〔１４〕

前記イジングマシンは、前記目的関数の係数に基づき二値変数に対応するスピン変数の組合せを１ないしそれ以上選択する機能を備えている、〔１３〕に記載の情報処理システム。

〔１５〕

前記情報処理装置は、前記イジングマシンで取得されたスピン変数の値に基づき、生体分子と蛍光体との組合せに関するデータを取得する、〔１３〕又は〔１４〕のいずれか一つに記載の情報処理システム。

〔１６〕

前記情報処理装置は、前記スピン変数を二値変数へ変換することによって、生体分子と蛍光体との組合せに関するデータを取得する、〔１５〕に記載の情報処理システム。

〔１７〕

前記生体分子が抗原又は抗体である、〔１〕～〔１６〕のいずれか一つに記載の情報処理システム。

〔１８〕

サンプルの標識対象である生体分子に関する情報を列挙した第一データ及び標識用蛍光体の蛍光信号に関する情報を列挙した第二データに基づいて、前記生体分子と前記標識用蛍光体の組合せに関する目的関数を算出する算出処理工程と、

前記目的関数の係数を基に組合せ最適化処理部より取得した組合せ情報に基づき生成された、各生体分子に対する標識用蛍光体の割り当て情報を出力する出力工程と、

を含む情報処理方法。

〔１９〕

サンプルの標識対象である生体分子に関する情報を列挙した第一データ及び標識用蛍光体の蛍光信号に関する情報を列挙した第二データに基づいて、前記生体分子と前記標識用蛍光体の組合せに関する目的関数を算出する算出処理工程と、

前記目的関数の係数を基に組合せ最適化処理部より取得した組合せ情報に基づき生成された、各生体分子に対する標識用蛍光体の割り当て情報を出力する出力工程と、

を情報処理装置に実行させるためのプログラム。

〔２０〕

サンプルの標識対象である生体分子に関する情報を列挙した第一データ及び標識用蛍光体の蛍光信号に関する情報を列挙した第二データに基づいて、前記生体分子と前記標識用蛍光体の組合せに関する目的関数をする算出処理部、及び、

前記目的関数の係数を基に組合せ最適化処理部より取得した組合せ情報に基づき、各生体分子に対する標識用蛍光体の割り当て情報を出力する割当情

報出力部

を備えている情報処理装置。

〔２１〕

基底ベクトル候補からの基底ベクトルの制約付き最適選択問題として定式化された目的関数の係数を用いて組合せ最適化処理を実行する組合せ最適化処理部を備えている演算装置。

〔２２〕

前記組合せ最適化処理部は、通信情報を含む第一データ及び通信搬送波の波形パターンを含む第二データに基づき、各通信情報に波形パターンを割り当てるために用いられる組合せ最適化目的関数の係数に基づいて、波形パターンの組合せ最適化処理を実行する、〔２１〕に記載の演算装置。

〔２３〕

前記組合せ最適化処理部は、拡散符号を含む第一データ及び拡散符号の波形パターンを含む第二データに基づき、各拡散符号に波形パターンを割り当てるために用いられる組合せ最適化目的関数の係数に基づいて、波形パターンの組合せ最適化処理を実行する、〔２１〕に記載の演算装置。

符号の説明

[0228] １　情報処理システム

２　情報処理装置

３　データベース

４　通信装置

５　入力装置

６　出力装置

７　演算装置

１０　処理部

１１　算出処理部

１２　割当情報出力部

請求の範囲

[請求項1] サンプルの標識対象である生体分子に関する情報を列挙した第一データ及び標識用蛍光体に関する情報を列挙した第二データに基づいて、前記生体分子と前記標識用蛍光体の組合せに関する目的関数を算出する算出処理部、及び、前記目的関数の係数を基に組合せ最適化処理部より取得した組合せ情報に基づき生成された、各生体分子に対する標識用蛍光体の割り当て情報を出力する割当情報出力部を備えている情報処理装置

を含む情報処理システム。

[請求項2] 前記情報処理装置は、ユーザにより入力された前記第一データを取得する、請求項１に記載の情報処理システム。

[請求項3] 前記第二データを保有するデータベースを更に有し、

前記情報処理装置は、前記第一データに基づき前記データベースの参照により前記第二データを取得する、

請求項１に記載の情報処理システム。

[請求項4] 前記情報処理装置は、前記割り当て情報を取得するためのアルゴリズムの識別情報を取得し、

前記アルゴリズムは、少なくとも前記組合せ最適化処理部にて実行される組合せ最適化アルゴリズムを含む、

請求項１に記載の情報処理システム。

[請求項5] 前記目的関数は、基底ベクトル候補の制約付き最適選択問題として定式化された目的関数であり、

前記最適選択問題において選択される基底ベクトルの候補が、標識対象の生体分子を標識する標識用蛍光体に対応している、

請求項１に記載の情報処理システム。

[請求項6] 前記目的関数が、二次形式二値変数の目的関数である、請求項１に記載の情報処理システム。

[請求項7] 前記目的関数が、各生体分子に割り当てられた標識用蛍光体の蛍光

スペクトル間の線形独立性を表すように構成されている、請求項６に記載の情報処理システム。

[請求項8] 前記目的関数は、１つの生体分子に対して割り当てられる蛍光体の数に関する制約条件を含むように構成されている、請求項１に記載の情報処理システム。

[請求項9] 前記目的関数は、１つの生体分子に対して１つの蛍光体が割り当てられるという制約条件を含むように構成されている、請求項８に記載の情報処理システム。

[請求項10] 前記目的関数は、生体分子と当該生体分子に割り当てられた蛍光体との組合せに関する蛍光強度に関する制約条件を含むように構成されている、請求項１に記載の情報処理システム。

[請求項11] 前記蛍光強度が、生体分子の量と生体分子に割り当てられた蛍光体の蛍光強度とに基づくものである、請求項１０に記載の情報処理システム。

[請求項12] 前記目的関数が、蛍光強度情報の分散を含むように構成されている、請求項１に記載の情報処理システム。

[請求項13] 前記情報処理装置は、前記算出処理によって得られた目的関数の係数を、二値二次変数の最適化に特化したイジングマシンへ送信し、イジングマシンで選択した二値変数の値を受信することが可能な通信装置を備えている、請求項１に記載の情報処理システム。

[請求項14] 前記イジングマシンは、前記目的関数の係数に基づき二値変数に対応するスピン変数の組合せを１ないしそれ以上選択する機能を備えている、請求項１３に記載の情報処理システム。

[請求項15] 前記情報処理装置は、前記イジングマシンで取得されたスピン変数の値に基づき、生体分子と蛍光体との組合せに関するデータを取得する、請求項１３に記載の情報処理システム。

[請求項16] 前記情報処理装置は、前記スピン変数を二値変数へ変換することによって、生体分子と蛍光体との組合せに関するデータを取得する、請

求項１５に記載の情報処理システム。

[請求項17] 前記生体分子が抗原又は抗体である、請求項１に記載の情報処理システム。

[請求項18] サンプルの標識対象である生体分子に関する情報を列挙した第一データ及び標識用蛍光体の蛍光信号に関する情報を列挙した第二データに基づいて、前記生体分子と前記標識用蛍光体の組合せに関する目的関数を算出する算出処理工程と、

前記目的関数の係数を基に組合せ最適化処理部より取得した組合せ情報に基づき生成された、各生体分子に対する標識用蛍光体の割り当て情報を出力する出力工程と、

を含む情報処理方法。

[請求項19] サンプルの標識対象である生体分子に関する情報を列挙した第一データ及び標識用蛍光体の蛍光信号に関する情報を列挙した第二データに基づいて、前記生体分子と前記標識用蛍光体の組合せに関する目的関数を算出する算出処理工程と、

前記目的関数の係数を基に組合せ最適化処理部より取得した組合せ情報に基づき生成された、各生体分子に対する標識用蛍光体の割り当て情報を出力する出力工程と、

を情報処理装置に実行させるためのプログラム。

[請求項20] サンプルの標識対象である生体分子に関する情報を列挙した第一データ及び標識用蛍光体の蛍光信号に関する情報を列挙した第二データに基づいて、前記生体分子と前記標識用蛍光体の組合せに関する目的関数をする算出処理部、及び、

前記目的関数の係数を基に組合せ最適化処理部より取得した組合せ情報に基づき、各生体分子に対する標識用蛍光体の割り当て情報を出力する割当情報出力部

を備えている情報処理装置。

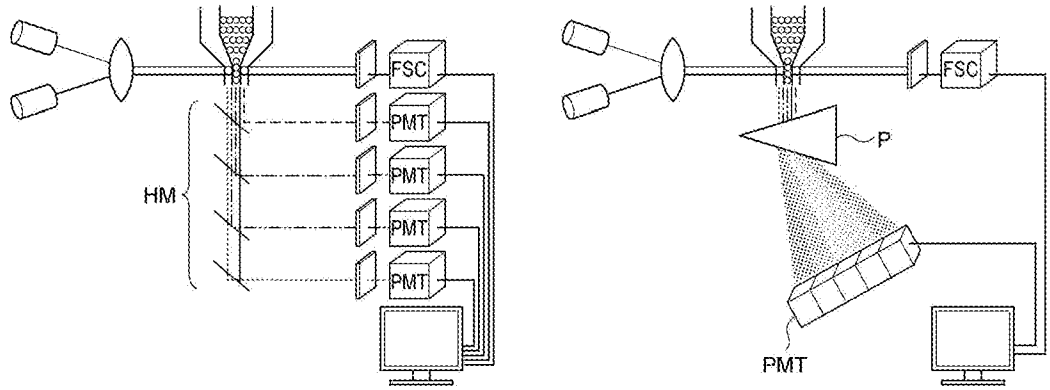
[請求項21] 基底ベクトル候補からの基底ベクトルの制約付き最適選択問題とし

て定式化された目的関数の係数を用いて組合せ最適化処理を実行する組合せ最適化処理部を備えている演算装置。

[請求項22] 前記組合せ最適化処理部は、通信情報を含む第一データ及び通信搬送波の波形パターンを含む第二データに基づき、各通信情報に波形パターンを割り当てるために用いられる組合せ最適化目的関数の係数に基づいて、波形パターンの組合せ最適化処理を実行する、請求項２１に記載の演算装置。

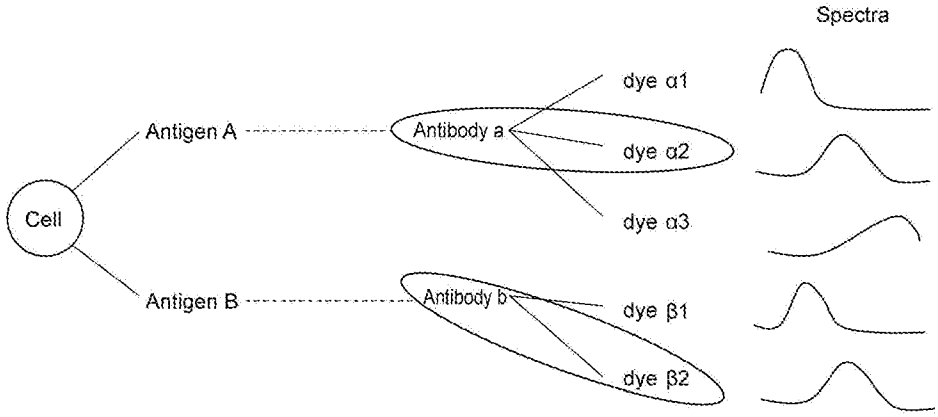
[請求項23] 前記組合せ最適化処理部は、拡散符号を含む第一データ及び拡散符号の波形パターンを含む第二データに基づき、各拡散符号に波形パターンを割り当てるために用いられる組合せ最適化目的関数の係数に基づいて、波形パターンの組合せ最適化処理を実行する、請求項２１に記載の演算装置。

[図1]

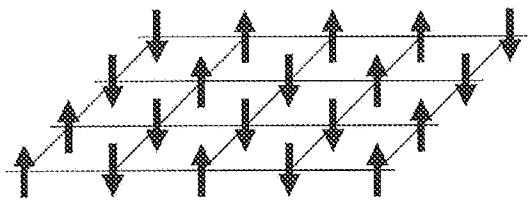

FSC
PMT
PMT
PMT
PMT
HM
FSC
P
PMT

1 2

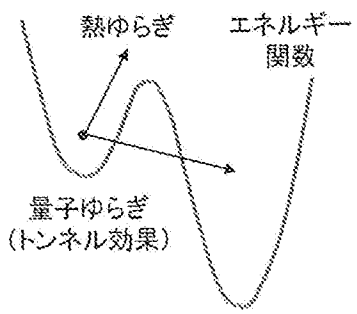
[図2]


Spectra
Antigen A
Antibody a
dye α1
dye α2
dye α3
Cell
Antigen B
Antibody b
dye β1
dye β2

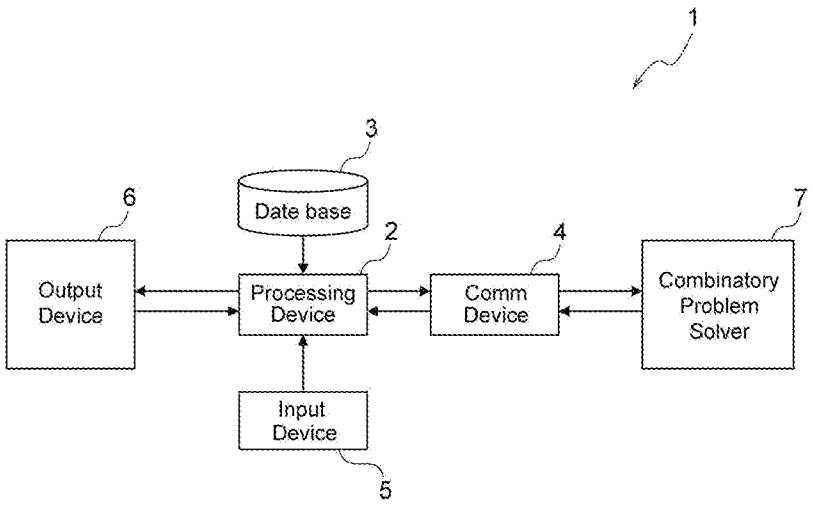
[図3]



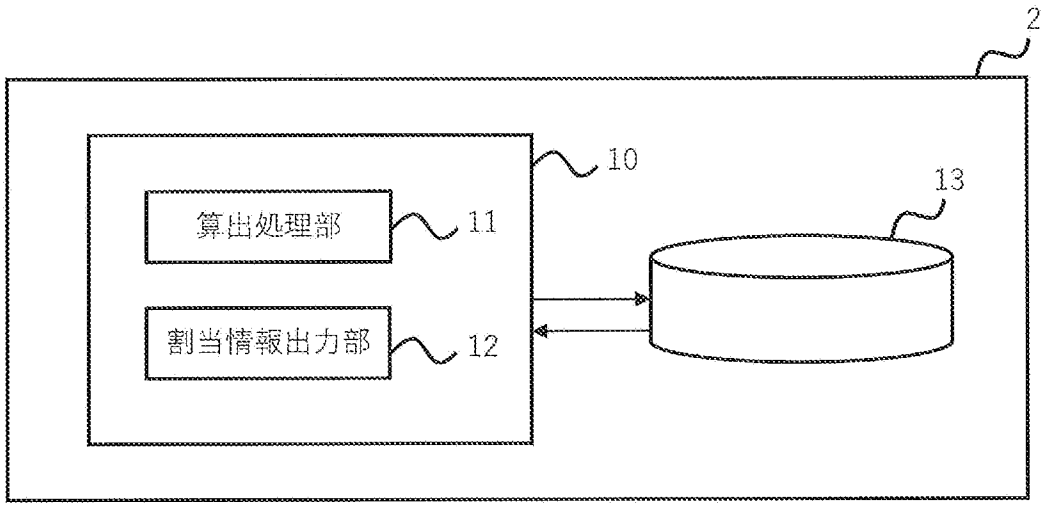
[図4]


熱ゆらぎ
エネルギー
関数
量子ゆらぎ
（トンネル効果）

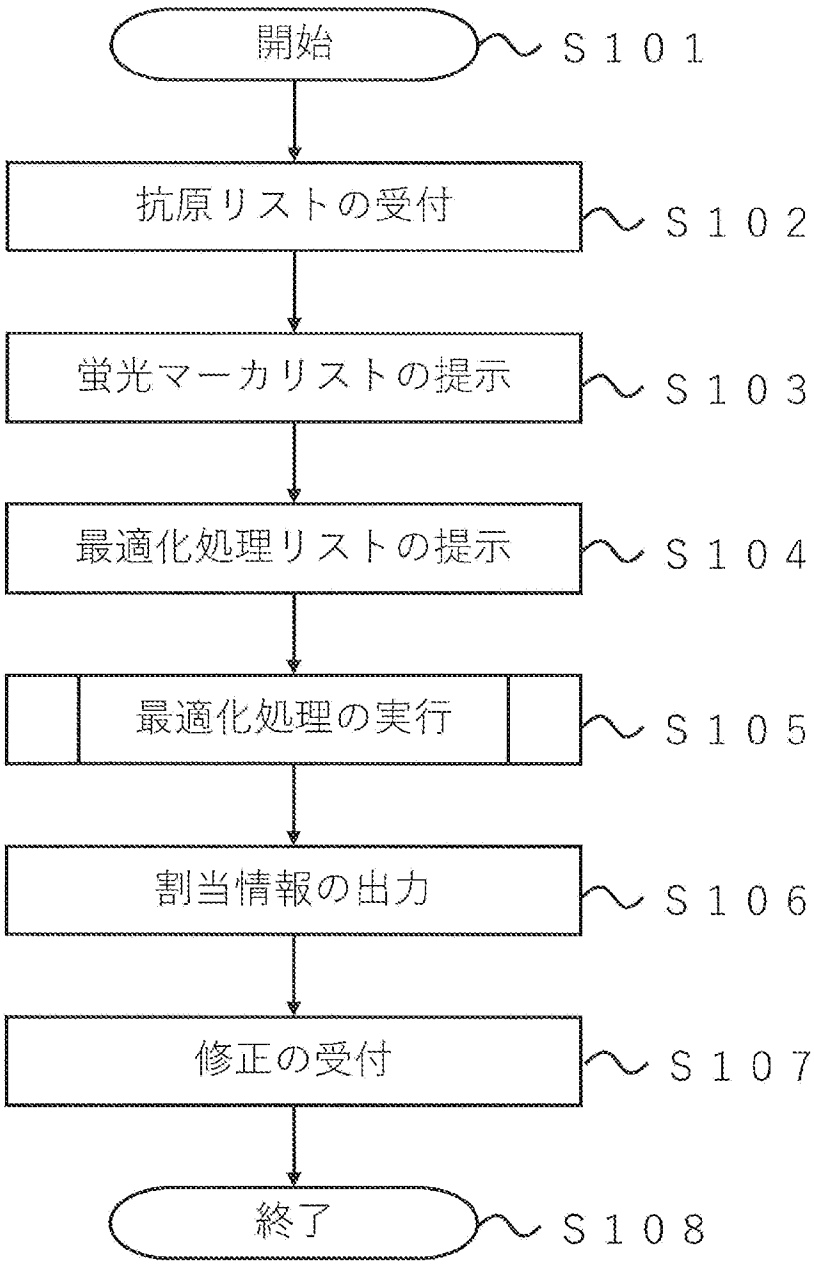
[図5]


1
3
Date base
6
2
4
7
Output Device
Processing Device
Comm Device
Combinatory Problem Solver
Input Device
5

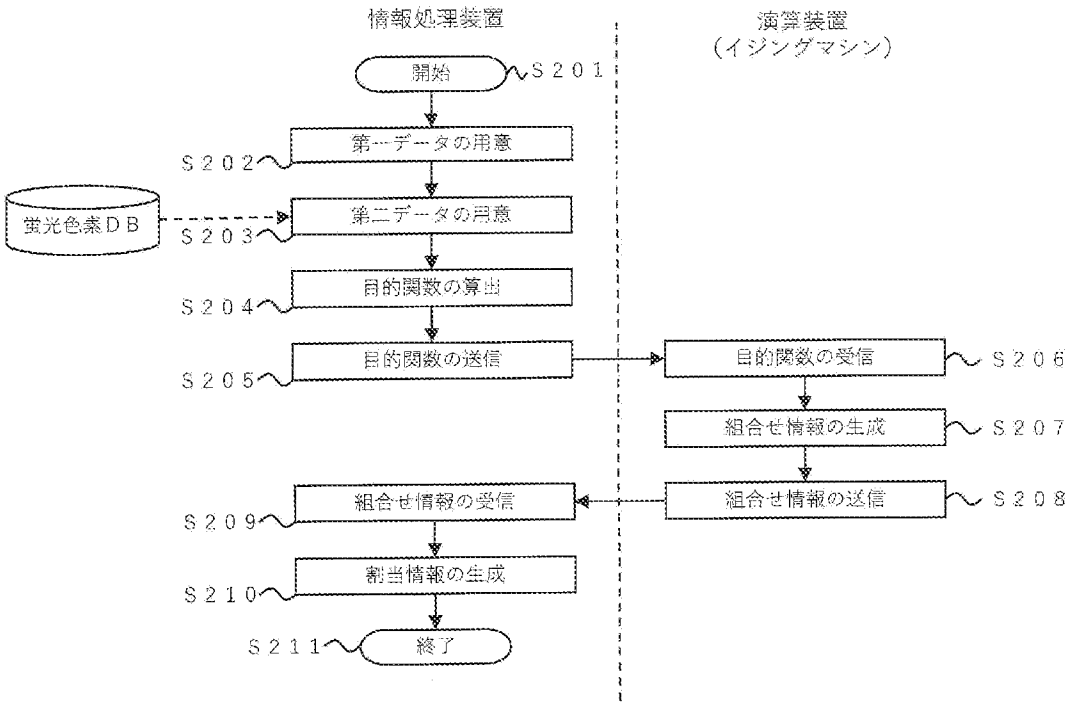
[図6]


2
10
13
算出処理部
11
割当情報出力部
12

[図7]


開始
S101
抗原リストの受付
S102
蛍光マーカリストの提示
S103
最適化処理リストの提示
S104
最適化処理の実行
S105
割当情報の出力
S106
修正の受付
S107
終了
S108

[図8]


情報処理装置
演算装置
（イジングマシン）
開始
S201
第一データの用意
S202
蛍光色素DB
第二データの用意
S203
目的関数の算出
S204
目的関数の送信
S205
目的関数の受信
S206
組合せ情報の生成
S207
組合せ情報の送信
S208
組合せ情報の受信
S209
割当情報の生成
S210
S211
終了

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2021/014579

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

G01N 21/64(2006.01)i
FI: G01N21/64 F

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)

G01N21/64

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 1971-2021
Registered utility model specifications of Japan 1996-2021
Published registered utility model applications of Japan 1994-2021

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	JP 2019-70775 A (NIPPON TELEGRAPH AND TELEPHONE CORP.) 09 May 2019 (2019-05-09) paragraphs [0028]-[0029], [0057]-[0072]	21-23
A		1-20
A	JP 2013-246140 A (SONY CORP.) 09 December 2013 (2013-12-09)	1-23
A	JP 2014-95678 A (INST OF PHYSICAL & CHEMICAL RES) 22 May 2014 (2014-05-22)	1-23
A	US 8812421 B1 (EULER OPTIMIZATION, INC.) 19 August 2014 (2014-08-19)	1-23
A	JP 8-44400 A (TOSHIBA CORP.) 16 February 1996 (1996-02-16)	1-23

☐ 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	Date of mailing of the international search report
22 June 2021	**06 July 2021**

Name and mailing address of the ISA/JP	Authorized officer
Japan Patent Office (ISA/JP) **3-4-3 Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915** **Japan**	Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/JP2021/014579

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
JP 2019-70775 A	09 May 2019	(Family: none)	
JP 2013-246140 A	09 December 2013	US 2013/0323825 A1	
		CN 103454204 A	
JP 2014-95678 A	22 May 2014	(Family: none)	
US 8812421 B1	19 August 2014	US 8359286 B1	
		US 10339460 B1	
		US 8407172 B1	
		US 8566267 B1	
JP 8-44400 A	16 February 1996	US 5677986 A	
		EP 684702 A2	
		KR 10-1995-0035109 A	
		CN 1120268 A	

国際調査報告

国際出願番号
PCT/JP2021/014579

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））

G01N 21/64(2006.01)i
FI: G01N21/64 F

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））

G01N21/64

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	１９７１－２０２１年
日本国実用新案登録公報	１９９６－２０２１年
日本国登録実用新案公報	１９９４－２０２１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	JP 2019-70775 A (日本電信電話株式会社) 09.05.2019 (2019-05-09) ［００２８］－［００２９］［００５７］－［００７２］	21-23
A		1-20
A	JP 2013-246140 A (ソニー株式会社) 09.12.2013 (2013-12-09)	1-23
A	JP 2014-95678 A (独立行政法人理化学研究所) 22.05.2014 (2014-05-22)	1-23
A	US 8812421 B1 (EULER OPTIMIZATION, INC.) 19.08.2014 (2014-08-19)	1-23
A	JP 8-44400 A (株式会社東芝) 16.02.1996 (1996-02-16)	1-23

☐ 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
22.06.2021	06.07.2021

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）

吉田　将志 2W 4636

電話番号 03-3581-1101 内線 3258

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/JP2021/014579

引用文献	公表日	パテントファミリー文献	公表日
JP 2019-70775 A	09.05.2019	（ファミリーなし）	
JP 2013-246140 A	09.12.2013	US 2013/0323825 A1	
		CN 103454204 A	
JP 2014-95678 A	22.05.2014	（ファミリーなし）	
US 8812421 B1	19.08.2014	US 8359286 B1	
		US 10339460 B1	
		US 8407172 B1	
		US 8566267 B1	
JP 8-44400 A	16.02.1996	US 5677986 A	
		EP 684702 A2	
		KR 10-1995-0035109 A	
		CN 1120268 A	