

(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
2018年1月11日(11.01.2018)



(10) 国際公開番号

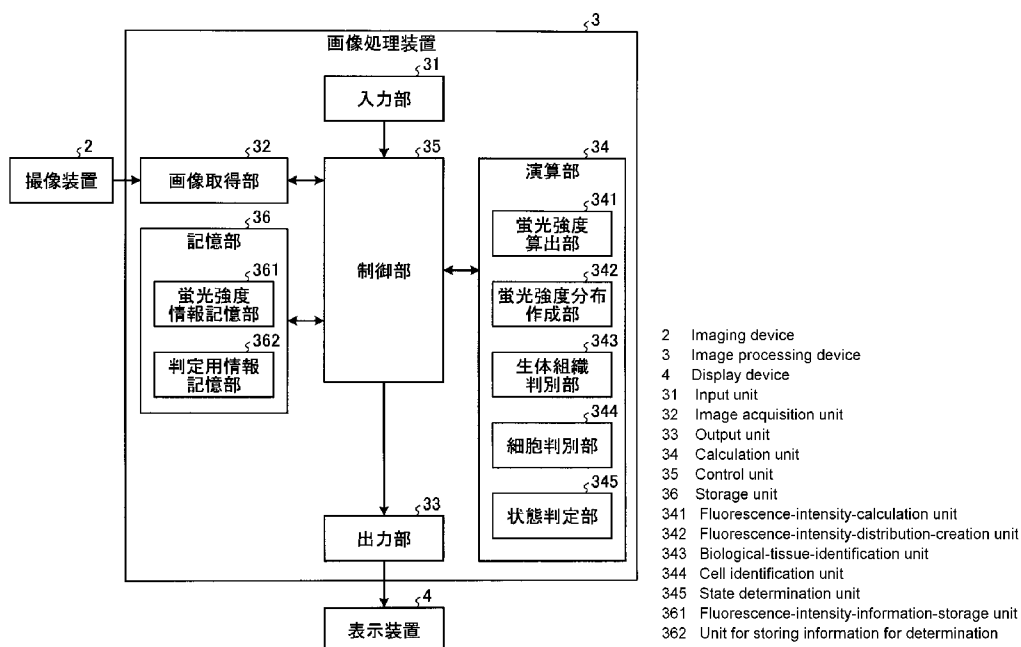
WO 2018/008136 A1

- (51) 国際特許分類:
G01N 21/64 (2006.01) *A61B 1/00* (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2016/070197
- (22) 国際出願日: 2016年7月7日(07.07.2016)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (71) 出願人: オリンパス株式会社 (OLYMPUS CORPORATION) [JP/JP]; 〒1928507 東京都八王子市石川町2951番地 Tokyo (JP).
- (72) 発明者: 金子善興 (KANEKO, Yoshioki); 〒1928507 東京都八王子市石川町2951番地 オリンパス株式会社内 Tokyo (JP).
- (74) 代理人: 特許業務法人酒井国際特許事務所 (SAKAI INTERNATIONAL PATENT OFFICE); 〒1000013 東京都千代田区霞が関3丁目8番1号 虎の門三井ビルディング 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, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, 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, SM, ST, SV, SY,

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

(54) 発明の名称: 画像処理装置および画像処理装置の作動方法

[図1]



(57) Abstract: An image processing device is provided with: a fluorescence-intensity- calculation unit for calculating the intensity of fluorescence in a fluorescence image in which the influence of fluorescence, from among the fluorescence generated by a living body irradiated with excitation light, other than that of an imaging plane has been removed; a fluorescence-intensity-distribution-creation unit for creating a three-dimensional fluorescence intensity distribution for the same living body from the fluorescence intensities of a plurality of fluorescence images that have been calculated



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, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

- 一 国際調査報告(条約第21条(3))

by the fluorescence-intensity-calculation unit and that correspond to different cross sections of the same living body; a fluorescence-intensity-information-storage unit for storing fluorescence intensity information for a prescribed biological tissue and fluorescence intensity information for cells to be detected; a biological-tissue-identification unit for using the fluorescence intensity distribution created by the fluorescence-intensity-distribution-creation unit to identify a biological tissue that matches the fluorescence intensity information for the prescribed biological tissue read out from the fluorescence-intensity-information-storage unit; a cell identification unit for using the fluorescence intensity distribution created by the fluorescence-intensity-distribution-creation unit to identify, for each biological tissue identified by the biological-tissue-identification unit, cells that match the fluorescence intensity information for the cells to be detected read out from the fluorescence-intensity-information-storage unit; and a state determination unit for determining the state of the biological tissue on the basis of the cell information identified by the cell identification unit.

(57) 要約: 励起光を照射した生体から発生する蛍光のうち撮像面以外の蛍光の影響を除去した蛍光画像内の蛍光の強度を算出する蛍光強度算出部と、蛍光強度算出部が算出した複数の蛍光画像であって同一生体の異なる断面に対応する複数の蛍光画像の蛍光強度から同一生体の3次元的な蛍光強度分布を作成する蛍光強度分布作成部と、所定の生体組織の蛍光強度情報および検出対象の細胞の蛍光強度情報を記憶する蛍光強度情報記憶部と、蛍光強度分布作成部が作成した蛍光強度分布を用いて、蛍光強度情報記憶部から読み出した所定の生体組織の蛍光強度情報と一致する生体組織を判別する生体組織判別部と、蛍光強度分布作成部が作成した蛍光強度分布を用いて、蛍光強度情報記憶部から読み出した検出対象の細胞の蛍光強度情報と一致する細胞を生体組織判別部が判別した生体組織ごとに判別する細胞判別部と、細胞判別部が判別した細胞の情報に基づいて生体組織の状態を判定する状態判定部と、を備える。

明 細 書

発明の名称： 画像処理装置および画像処理装置の作動方法

技術分野

[0001] 本発明は、生体を撮像した画像に対して処理を施す画像処理装置および画像処理装置の作動方法に関する。

背景技術

[0002] 従来、生体の観察領域へ励起光を照射し、生体組織等の被観察物において発生する蛍光の強度分布を生成して観察用の蛍光画像を作成する技術が知られている。例えば、特許文献1には、光活性化蛍光物質を含む被観察物上に活性化光を集光し、活性化光の集光スポットで被観察物上の観察領域を走査し、その観察領域へ励起光を照射することによって蛍光強度分布を検出する光活性化限局顕微鏡が開示されている。この特許文献1には、光学系の光軸方向の標本高さを変化させながら蛍光画像を取得することによって3次元の蛍光像が得られることが記載されている。

先行技術文献

特許文献

[0003] 特許文献1：特開2010-102332号公報

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0004] しかしながら、上述した特許文献1に記載の技術は、2次元の画像を重ねて3次元の画像を形成するに過ぎず、例えば大腸粘膜の腺管ごとに特定の細胞の情報を検出しようとした場合、異なる腺管を同一の腺管と混同してしまう可能性がある。このため、生体組織内の特定の細胞に関する正確な情報を取得することができず、生体組織の状態を精度よく判定することができなかった。

[0005] 本発明は、上記に鑑みてなされたものであって、生体に励起光を照射して得られる蛍光画像を用いて生体組織内の特定の細胞に関する情報を正確に取

得し、生体組織の状態を精度よく判定することができる画像処理装置および画像処理装置の作動方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

[0006] 上述した課題を解決し、目的を達成するために、本発明に係る画像処理装置は、励起光を照射した生体から発生する蛍光のうち撮像面以外の蛍光の影響を除去した蛍光画像内の蛍光の強度を算出する蛍光強度算出部と、前記蛍光強度算出部が算出した複数の蛍光画像であって同一生体の異なる断面に対応する複数の蛍光画像の蛍光強度から前記同一生体の3次元的な蛍光強度分布を作成する蛍光強度分布作成部と、所定の生体組織の蛍光強度情報および検出対象の細胞の蛍光強度情報を記憶する蛍光強度情報記憶部と、前記蛍光強度分布作成部が作成した前記蛍光強度分布を用いて、前記蛍光強度情報記憶部から読み出した前記所定の生体組織の蛍光強度情報と一致する生体組織を判別する生体組織判別部と、前記蛍光強度分布作成部が作成した前記蛍光強度分布を用いて、前記蛍光強度情報記憶部から読み出した前記検出対象の細胞の蛍光強度情報と一致する細胞を前記生体組織判別部が判別した生体組織ごとに判別する細胞判別部と、前記細胞判別部が判別した細胞の情報に基づいて前記生体組織の状態を判定する状態判定部と、を備えたことを特徴とする。

[0007] 本発明に係る画像処理装置は、上記発明において、前記生体組織判別部は、前記複数の蛍光画像の各々に対して蛍光強度の閾値処理を行って2値化した画像の粒子解析を行うことにより、前記同一生体に存在する前記所定の生体組織を1つずつ判別することを特徴とする。

[0008] 本発明に係る画像処理装置は、上記発明において、前記生体組織判別部は、前記複数の蛍光画像の各々に対して機械学習を行うことにより、前記同一生体に存在する前記所定の生体組織を1つずつ判別することを特徴とする。

[0009] 本発明に係る画像処理装置は、上記発明において、前記状態判定部は、前記生体組織ごとに前記検出対象の細胞の特徴量を計測し、前記生体組織内の前記細胞の特徴量に応じて前記生体組織の状態を判定することを特徴とする。

。

- [0010] 本発明に係る画像処理装置は、上記発明において、前記特徴量は、前記生体組織内の前記検出対象の細胞の数であることを特徴とする。
- [0011] 本発明に係る画像処理装置は、上記発明において、前記特徴量は、前記生体組織内の前記検出対象の細胞の体積の統計値であることを特徴とする。
- [0012] 本発明に係る画像処理装置は、上記発明において、前記特徴量は、前記生体組織内の前記検出対象の細胞の体積の総計であることを特徴とする。
- [0013] 本発明に係る画像処理装置は、上記発明において、前記特徴量は、前記生体組織内の前記検出対象の細胞の表面積の統計値であることを特徴とする。
- [0014] 本発明に係る画像処理装置は、上記発明において、前記特徴量は、前記生体組織内の前記検出対象の細胞の表面積の総計であることを特徴とする。
- [0015] 本発明に係る画像処理装置は、上記発明において、前記所定の生体組織が消化管の腺管であることを特徴とする。
- [0016] 本発明に係る画像処理装置は、上記発明において、前記腺管は未染色であることを特徴とする。
- [0017] 本発明に係る画像処理装置は、上記発明において、前記細胞がエンテロクロマフィン細胞であり、前記励起光の波長帯域が340～390nmであり、前記蛍光画像を撮像する波長帯域が420～700nmであることを特徴とする。
- [0018] 本発明に係る画像処理装置の作動方法は、蛍光強度算出部が、励起光を照射した生体から発生する蛍光のうち撮像面以外の蛍光の影響を除去した蛍光画像内の蛍光の強度を算出する蛍光強度算出ステップと、蛍光強度分布作成部が、複数の蛍光画像であって同一生体の異なる断面に対応する複数の蛍光画像の蛍光強度から前記同一生体の3次元的な蛍光強度分布を作成する蛍光強度分布作成ステップと、生体組織判別部が、前記蛍光強度分布を用いて、所定の生体組織の蛍光強度情報および検出対象の細胞の蛍光強度情報を記憶する蛍光強度情報記憶部から読み出した前記所定の生体組織の蛍光強度情報と一致する生体組織を判別する生体組織判別ステップと、細胞判別部が、前

記蛍光強度分布を用いて、前記蛍光強度情報記憶部から読み出した前記検出対象の細胞の蛍光強度情報と一致する細胞を前記生体組織判別ステップで判別した生体組織ごとに判別する細胞判別ステップと、状態判定部が、前記細胞判別ステップで判別した細胞の情報に基づいて生体組織の状態を判定する状態判定ステップと、を含むことを特徴とする。

発明の効果

[0019] 本発明によれば、生体に励起光を照射して得られる蛍光画像を用いて生体組織内の特定の細胞に関する情報を正確に取得し、生体組織の状態を精度よく判定することができる。

図面の簡単な説明

[0020] [図1]図1は、本発明の一実施の形態に係る画像処理装置を備えた撮像システムの構成を示すブロック図である。

[図2]図2は、ヒトの正常な大腸粘膜の組織の断面を模式的に示す図である。

[図3]図3は、ヒトの正常な大腸粘膜の未染色標本を蛍光観察することにより取得した画像である。

[図4]図4は、ヒトの大腸粘膜であって大腸癌が発生した大腸粘膜の未染色標本を蛍光観察することにより取得した画像である。

[図5]図5は、本発明の一実施の形態において行う観察方法の概要を説明する図である。

[図6]図6は、本発明の一実施の形態に係る画像処理装置の判定用情報記憶部が記憶する判定用情報の構成例を示す図である。

[図7]図7は、本発明の一実施の形態に係る画像処理装置が実行する処理の概要を示すフローチャートである。

[図8]図8は、本発明の別の実施の形態に係る画像処理装置の判定用情報記憶部が記憶する判定用情報の構成例（第2例）を示す図である。

[図9]図9は、本発明の別の実施の形態に係る画像処理装置の判定用情報記憶部が記憶する判定用情報の構成例（第3例）を示す図である。

[図10]図10は、本発明の別の実施の形態に係る画像処理装置の判定用情報

記憶部が記憶する判定用情報の構成例（第4例）を示す図である。

[図11]図11は、本発明の別の実施の形態に係る画像処理装置の判定用情報記憶部が記憶する判定用情報の構成例（第5例）を示す図である。

発明を実施するための形態

[0021] 以下、添付図面を参照して、本発明を実施するための形態（以下、「実施の形態」という）を説明する。

[0022] 図1は、本発明の一実施の形態に係る画像処理装置を備えた撮像システムの構成を示すブロック図である。同図に示す撮像システム1は、撮像装置2と、画像処理装置3と、表示装置4とを備える。撮像システム1は、未染色の生体組織の蛍光画像を撮像し、この蛍光画像に基づいてその生体組織の状態を判定する。本実施の形態では、一例として生体組織が消化管の腺管である場合を説明する。ここでいう腺管とは、大腸、小腸、胃、食道等の粘膜上皮を形成する部位の総称である。

[0023] 撮像装置2は、標本の生体に励起光を照射し、生体から発生する蛍光による蛍光画像を撮像することによって画像データを生成する落射型の蛍光顕微鏡である。撮像装置2は、生体から発生する蛍光のうち撮像面以外の蛍光の影響を除去した蛍光画像を撮像する機能を有する。

[0024] このような機能を有する撮像装置2は、入射した蛍光を結像する撮像レンズおよび撮像レンズの光軸と直交する方向に複数のマイクロレンズを並べて配置したマイクロレンズアレイを有するライトフィールド光学系と、マイクロレンズアレイの背面側に受光面がマイクロレンズアレイの並ぶ方向と平行となるように配置され、受光した光を光電変換して出力する撮像素子とを有するライトフィールドカメラを用いて構成される。撮像素子は、CCD (Charge Coupled Device) またはCMOS (Complementary Metal Oxide Semiconductor) 等のイメージセンサを用いて構成される。なお、ライトフィールドカメラは、例えば、Ren Ng他著、「Light Field Photography with a Hand-held Plenoptic Camera」、Computer Science Technical Report CSTR、Vol.2、No.11、pp.1-11、2005年4月、に開示されている。

[0025] ライトフィールドカメラは、撮像レンズの焦点面とは異なる仮想的な面（リフォーカス面とも呼ばれる）に合焦した画像を構成することができる。このため、ライトフィールドカメラは、生体から発生する蛍光のうち撮像面以外の蛍光の影響を除去することにより、互いに焦点が異なる複数の蛍光画像を撮像して3次元的な蛍光画像を得ることができる。

[0026] つぎに、画像処理装置3および表示装置4の構成を説明するのに先立って、図2～図5を参照して、本実施の形態における画像処理の概要を説明する。図2は、生体組織の一例として、ヒトの正常な大腸粘膜の組織の断面を模式的に示す図である。図2に示す大腸粘膜は、腺管M1と、該腺管M1の間や下層に存在する粘膜固有層M2とを含む。腺管M1内には、杯細胞C1と、エンテロクロマフィン細胞（以下、EC細胞という）C2とが含まれる。また、腺管M1には、腺腔C3が形成されている。腺腔C3は、腺管内部の空間の呼称である。本願発明者は、EC細胞C2が、他の腺管組織とは異なる特異的な自家蛍光を有することを発見した。

[0027] 図3は、ヒトの正常な大腸粘膜の未染色標本を蛍光観察することにより取得した画像である。観察対象の標本は、ヒトの正常な大腸粘膜をホルマリン固定してパラフィン包埋し、ミクロトームにより薄切した後に脱パラフィン処理を施してスライドガラス上に固定し、未染色の状態でキシレン系の封入剤を用いてスライドガラスにカバーガラスを接着させたものである。図3に示す画像は、この標本を撮像装置2が有するステージ上の所定位置にセットした後、励起光源が発生した波長帯域が340～390nmの励起光を標本に照射して観察を行ったものである。この観察において、ライトフィールドカメラの撮影波長を400～700nmとし、標本とライトフィールドカメラとの間の光路上に撮影波長を含む蛍光を透過可能な蛍光キューブを設けた。

[0028] 図3においては、画像中で全体的に表示されている腺管（本実験中では青色で示された）の内部に、強い蛍光を発するEC細胞（本実験中では緑色で示された）が特異的に観察された（図中矢印で指示）。EC細胞は、消化管

(大腸、小腸、胃)の腺管内において、セロトニンを特異的に発現することが知られている。本願発明者は、緑色の自家蛍光分子が、セロトニンと発現部位が同じ分子であることを発見した。

[0029] なお、励起波長を460～495 nmとし、撮影波長を510～700 nmとして上記同様の蛍光観察を行った場合には、腺管の内部に黄色の蛍光を発する細胞が観察された。また、励起波長を530～550 nmとし、撮影波長を570～700 nmとして上記同様の蛍光観察を行った場合には、赤色の蛍光を発する細胞が観察された。本願発明者は、これらの自家蛍光分子が、セロトニン分子、またはセロトニンの発現分解に関与する分子であってセロトニンと発現部位が同じ分子であることを発見した。

[0030] 図4は、ヒトの大腸粘膜であって大腸癌が発生した大腸粘膜の未染色標本を蛍光観察することにより取得した画像である。観察対象の標本は、大腸癌が発生した大腸粘膜を図3に示す標本と同様の手順により作成したものである。撮像装置2を用いた標本の観察を行う際、図3に示す場合と同様に励起波長を340～390 nmとし、撮影波長を400～700 nmとして観察したところ、図4に示すようにEC細胞は1つも観察されなかった。本願発明者は、大腸癌が発生した大腸粘膜においては、EC細胞の特異的な発現が著しく減少することを発見した。

[0031] ところで、図3と図4を比較すると、図3は、図2に示す大腸粘膜とほぼ平行な断面を蛍光観察したものであるのに対し、図4は図2に示す大腸粘膜と交差する断面を蛍光観察したものであることがわかる。このように、標本を作成する際に細胞を薄切して得られる切断面はその都度変化する。そのため、例えば図4に示す場合には、この断面でEC細胞が1つも観察されないからといって、同じ腺管の他の断面においてもEC細胞が観察されないと断定することはできない。すなわち、図3や図4に示す断面だけを観察して腺管に含まれるEC細胞の数を判定することはできない。そこで、個々の腺管を3次元的に認識することが重要となってくる。この点につき、従来の技術は複数の断面を観察して3次元画像を生成するに過ぎないため、腺管を3次

元的に正しく判別できないおそれがあった。その結果、従来の技術では、大腸癌等の腺管の異常を高精度で検出することができなかった。

[0032] 図5は、このような従来の問題を解決するために、本実施の形態において行う観察方法の概要を説明する図である。本実施の形態では、複数の2次元画像を用いて個々の腺管を3次的に認識し、1つの腺管に含まれるEC細胞の数を正確に判定する。具体的には、画像処理装置3は、図5の(a)に示すように、互いに異なるx y平面における4つの2次元蛍光画像101～104にそれぞれ含まれる部分腺管M11～M14が、図5の(b)に示すように1つの腺管M1を構成していることを認識する処理を行う。この認識の手法については後述する。その後、画像処理装置3は、部分腺管M11～M14に含まれるEC細胞C2の細胞数を算出し、この細胞数に基づいて腺管M1が正常であるか否かを判定する。

[0033] 再び図1を参照して、画像処理装置3および表示装置4の構成を説明する。

画像処理装置3は、当該画像処理装置3に対する指示や情報の入力を受け付ける入力部31と、処理対象の画像に対応する画像データを取得する画像取得部32と、画像データや種々の演算結果を出力する出力部33と、入力された画像データに対して所定の演算処理を施す演算部34と、画像処理装置3の動作を統括して制御する制御部35と、各種情報を記憶する記憶部36とを備える。

[0034] 入力部31は、キーボード、各種ボタン、各種スイッチ等の入力デバイスや、マウスや表示装置4の表示画面上に設けられるタッチパネル等のポインティングデバイスを含み、これらのデバイスに対して外部からなされる操作に応じた信号の入力を受け付けて制御部35に入力する。

[0035] 画像取得部32は、撮像装置2が出力した画像データを受信するインタフェースである。撮像装置2と画像処理装置3は、通信ネットワークを介して情報の送受信を行うことが可能である。画像取得部32は、撮像装置2から画像データを順次受信してもよいし、撮像装置2に一時的に保存された画像

データを所定のタイミングで受信してもよい。ここでいう通信ネットワークとは、例えばLAN (Local Area Network)、WAN (Wide Area Network)、既存の公衆回線網等の一または複数の組み合わせによって実現されるものであり、有線、無線を問わない。

[0036] 出力部33は、表示装置4に表示させる画像データを含む各種情報を表示装置4へ出力するインタフェースである。

[0037] 演算部34は、蛍光強度算出部341と、蛍光強度分布作成部342と、生体組織判別部343と、細胞判別部344と、状態判定部345とを有する。演算部34は、例えばCPU (Central Processing Unit) 等の汎用プロセッサまたはASIC (Application Specific Integrated Circuit) もしくはFPGA (Field Programmable Gate Array) 等の特定の機能を実行する専用の集積回路等を用いて構成され、記憶部36が記憶する各種プログラムを読み込むことによって各種演算処理を実行する。

[0038] 蛍光強度算出部341は、複数の蛍光画像内において生体組織である腺管から発生した蛍光の強度を算出する。蛍光強度算出部341は、蛍光画像内に含まれる画素の輝度値を蛍光強度として算出する。ここで蛍光強度を算出する複数の蛍光画像は、同一の生体を異なる断面で撮像した2次元的な画像である。撮像装置2は、1つの標本をもとに複数の蛍光画像を撮像してもよいし、初めからスライスして個別に作成した複数の標本をもとに複数の蛍光画像を撮像してもよい。

[0039] 蛍光強度分布作成部342は、蛍光強度算出部341により算出された複数の蛍光画像内の蛍光強度を用いることにより、観察対象の生体組織を含む同一生体の3次元的な蛍光強度分布を作成する。蛍光強度分布作成部342は、例えばアンミキシング処理または色空間での閾値処理を行うことによって色を識別して同一生体の3次元的な蛍光強度分布を算出する。

[0040] 生体組織判別部343は、蛍光強度分布作成部342が作成した3次元領域蛍光強度分布を用いて所定の生体組織として大腸粘膜の腺管を判別する。生体組織判別部343は、記憶部36が有する蛍光強度情報記憶部361が

記憶する大腸粘膜の腺管の蛍光強度情報と一致する生体組織を判別する。蛍光強度情報は、例えば腺管とみなしうる蛍光強度の範囲である。この際、生体組織判別部343は、複数の蛍光画像の各々に対して蛍光強度の閾値処理を行って2値化した画像をもとに粒子解析を行うことにより、3次元領域内に存在する腺管を1つずつ判別する。なお、本実施の形態では、生体組織が大腸粘膜の腺管である場合を説明するが、生体組織はこれに限られるわけではない。例えば、判別対象の生体組織がヒトの腎臓尿細管等でもよい。

[0041] 生体組織判別部343は、予め隣接する腺管の隙間を拡張する処理を施してもよい。隣接する腺管の隙間を拡張する処理として、例えばモホロジー処理や、拡張したい隙間サイズを有するボトムハットフィルターを用いた処理を挙げることができる。このような処理を行うことにより、腺管の検出精度をさらに向上させることができる。

[0042] 生体組織判別部343は、腺管の体積の算出結果に基づいて腺管を判別してもよい。腺管の体積は、例えば各2次元蛍光画像 P_i ($i = 1, 2, \dots, N$) において求まる腺管の面積を S_i とするとともに、2次元面(図5の x - y 平面に相当)と垂直な方向(図5の z 軸方向に相当)において隣接する2次元蛍光画像間の距離をすべて d とし、 $(S_1 + S_2 + \dots + S_N) \cdot d$ により算出される。なお、腺管を楕円柱で近似し、底面に相当する2つの平面の2次元蛍光画像において楕円の短径と長径を算出して各底面における楕円の面積 S_T および S_B をそれぞれ算出し、この2つの底面間の距離すなわち楕円柱の高さを D として、腺管の体積を $D \cdot (S_T + S_B) / 2$ によって算出してもよい。生体組織判別部343は、これらの算出結果が所定の範囲の値を有している場合に腺管であると判別する。この場合にも、腺管の検出精度をさらに向上させることができる。

[0043] 生体組織判別部343は、蛍光画像に対して機械学習を行うことによって3次元領域内に存在する腺管を1つずつ判別してもよい。例えば、機械学習の1つであるパターン認識技術では、大量の教師データに基づいて機械学習を実施し、認識処理を行う識別器を構成する。識別器としては、ニューラル

ネットワーク（例えば、田中衛他著、「ニューラルネットと回路（現代非線形科学シリーズ）」、コロナ社、1999年4月を参照）やサポートベクターマシン（例えば、竹内一郎他著、「サポートベクトルマシン（機械学習プロフェッショナルシリーズ）」、講談社、2015年8月を参照）を適用することができる。

[0044] また、生体組織判別部343は、多層構造のニューラルネットワークを用いたディープラーニング（例えば、日経エレクトロニクス編集、「人工知能テクノロジー総覧」、日経BP社、2015年9月を参照）の手法を用いて生体組織を判別してもよい。ディープラーニングの手法を適用することにより、生体組織の判別を一段と高精度で行うことができる。

[0045] 細胞判別部344は、蛍光強度分布作成部342が作成した3次元領域蛍光強度分布を用いて、腺管内にある検出対象の細胞としてEC細胞を判別する。細胞判別部344は、記憶部36が有する蛍光強度情報記憶部361が記憶するEC細胞の蛍光強度情報と一致する細胞を判別する。蛍光強度情報としては、例えばEC細胞とみなしうる蛍光強度の範囲が与えられる。本実施の形態における検出対象の細胞はEC細胞であるが、検出対象の細胞はこれに限定されるわけではない。

[0046] 状態判定部345は、細胞判別部344が判別したEC細胞に相当する画素領域を解析してEC細胞の特徴量を算出し、この特徴量を用いて腺管の状態を判定する。具体的には、状態判定部345は、細胞判別部344が判別したEC細胞の特徴量と、後述する記憶部36の判定用情報記憶部362が記憶する判定用情報とに基づいて、各腺管の状態を判定する。判定用情報は、状態判定部345がEC細胞の特徴量に基づいて腺管の状態の判定を行うための情報であり、その詳細については後述する。本実施の形態において、EC細胞の特徴量は、1つの腺管内のEC細胞の数（細胞数）である。

[0047] 制御部35は、CPU等の汎用プロセッサまたはASICもしくはFPGA等の特定の機能を実行する専用の集積回路等を用いて構成される。なお、制御部35と演算部34を同じ汎用プロセッサまたは集積回路によって構成

することも可能である。

[0048] 記憶部 36 は、腺管の蛍光強度および該生体組織内で検出対象となる EC 細胞の蛍光強度の情報を記憶する蛍光強度情報記憶部 361 と、各腺管の状態を判定するために用いられる判定用情報記憶部 362 とを有する。

[0049] 図 6 は、判定用情報記憶部 362 が記憶する判定用情報の構成例を示す図である。同図に示す判定用情報は、細胞の特徴量が 1 つの腺管内における EC 細胞の細胞数である場合の判定用情報の構成例を示す図である。図 6 に示す判定用情報では、EC 細胞の細胞数が 10 以上 50 未満である場合が「正常」な状態に対応づけられている一方、EC 細胞の細胞数が 10 未満または 50 以上である場合が「異常」な状態に対応づけられている。

[0050] 記憶部 36 は、画像取得部 32 が取り込んだ画像データや、演算部 34 および制御部 35 がそれぞれ実行する複数のプログラムおよび各種設定情報も記憶する。複数のプログラムには、本実施の形態に係る画像処理装置の作動方法を実行するためのプログラムも含まれる。なお、プログラムは、コンピュータ読み取り可能な記録媒体に書き込んで記憶させてもよい。プログラムの記憶部 36 または記録媒体への書き込みは、コンピュータまたは記録媒体を製品として出荷する際に行ってもよいし、通信ネットワークを介したダウンロードにより行ってもよい。

[0051] 記憶部 36 は、RAM (Random Access Memory) 等の揮発性メモリおよび ROM (Read Only Memory) 等の不揮発性メモリを用いて構成される。なお、外部から装着可能なメモリカード等のコンピュータ読み取り可能な記録媒体を用いて記憶部 36 を構成してもよい。

[0052] 表示装置 4 は、例えば、液晶または有機 EL (Electro Luminescence) 等からなる表示パネルを用いて構成され、画像処理装置 3 の出力部 33 から出力された画像や各種情報を表示する。

[0053] つぎに、画像処理装置 3 が実行する処理の概要について、図 7 に示すフローチャートを参照して説明する。まず画像取得部 32 は、生体の未染色標本を撮像装置 2 が撮像して得られる蛍光画像を取得する (ステップ S1)。こ

の未染色標本は、例えば上述したヒトの大腸粘膜の未染色標本である。蛍光画像は２次元画像であり、他の撮像面における蛍光の影響が排除された画像である。画像取得部３２は、このような２次元の蛍光画像の画像データを複数取得する。複数の画像データは、全体として３次元的な生体の一部を再現可能であればよい。すなわち、複数の画像データは、１つの生体をスライスして複数の未染色標本を作成し、撮像装置２が各未染色標本を撮像したものでもよいし、１つの生体組織から作成した１つの未染色標本を撮像装置２が複数回撮像したものでもよい。

[0054] 続いて、蛍光強度算出部３４１は、蛍光画像に含まれる各画素の輝度値を用いて、蛍光画像内の所定の生体組織である腺管から発生した蛍光の強度を算出する（ステップＳ２）。

[0055] この後、蛍光強度分布作成部３４２は、蛍光強度算出部３４１により算出された複数の画像の蛍光強度から、同一生体の３次元領域内における蛍光強度分布を作成する（ステップＳ３）。蛍光強度分布作成部３４２は、作成した蛍光強度分布を記憶部３６に書き込んで記憶させる。

[0056] 続いて、生体組織判別部３４３は、蛍光強度分布作成部３４２が作成した蛍光強度分布を用いて、蛍光強度情報記憶部３６１から読み出した腺管の蛍光強度情報と一致する生体組織を判別する（ステップＳ４）。この際、生体組織判別部３４３は、例えば上述したように、蛍光画像に対して蛍光強度の閾値処理を行って２値化した画像をもとに粒子解析を行うか、または蛍光画像に対して機械学習を行うことにより、３次元的な腺管を個別に認識する。

[0057] 続いて、細胞判別部３４４は、蛍光強度分布作成部３４２が作成した３次元領域蛍光強度分布を用いて、蛍光強度情報記憶部３６１から読み出した検出対象のＥＣ細胞の蛍光強度情報と一致する細胞を腺管ごとに判別する（ステップＳ５）。

[0058] この後、状態判定部３４５は、細胞判別部３４４が判別したＥＣ細胞の細胞数を腺管ごとに算出し、判定用情報記憶部３６２が記憶する判定用情報を参照することにより、各腺管の状態を判定する（ステップＳ６）。例えば、

図5に示す腺管M1の場合、EC細胞の細胞数が8なので、状態判定部345は図6に示す判定用情報を参照し、図5に示す腺管M1が異常であると判定する。

[0059] 最後に、制御部35は、状態判定部345の判定結果を出力部33から表示装置4へ出力させて表示装置4に判定結果を表示させるとともに、記憶部36に判定結果を記憶させる（ステップS7）。制御部35は、例えば表示装置4に判定結果を文字で表示させる。なお、この際に制御部35は、判定を行った蛍光画像を判定結果とともに表示装置4に表示させてもよい。また、制御部35は、細胞の特徴量を表示装置4にあわせて表示させてもよく、蛍光画像をあわせて表示させる場合には、各腺管に特徴量をマーキングさせてもよい。また、制御部35は、異常な生体組織を他の生体組織と識別できるように、異常な生体組織を縁取りしたり塗りつぶしたりして表示装置4に表示させてもよい。また、制御部35は、検出対象の細胞を他の細胞と異なる色で表示装置4に表示させたり点滅させたりしてもよい。この後、画像処理装置3は一連の処理を終了する。

[0060] 以上説明した本発明の一実施の形態によれば、同一生体の3次元的な蛍光強度分布を用いて、予め記憶された所定の生体組織の蛍光強度情報と一致する生体組織を判別し、この生体組織ごとに検出対象の細胞を判別し、判別した細胞の情報に基づいて生体組織の状態を判定するため、生体に励起光を照射して得られた蛍光画像を用いて生体組織内の特定の細胞に関する情報を正確に取得し、生体組織の状態を精度よく判定することができる。

[0061] また、本実施の形態によれば、複数の蛍光画像の各々に対して蛍光強度の閾値処理を行って2値化した画像の粒子解析を行うか、または複数の蛍光画像の各々に対して機械学習を行うことにより、3次元領域内に存在する生体組織を1つずつ判別するため、2次元の蛍光画像間で生体組織が混同するのを防止し、生体組織の状態を精度よく判定することができる。

[0062] また、本実施の形態によれば、検出対象の細胞の特徴量を用いて生体組織の状態を判定するため、その生体組織の医師等による診断をよりの確に支援

することが可能となる。

[0063] ここまで、本発明を実施するための形態を説明してきたが、本発明は上述した一実施の形態によってのみ限定されるべきものではない。例えば、判定用情報に用いる細胞の特徴量は、上述した細胞数以外でもよい。図8～図11は、他の判定用情報の構成例を示す図である。

[0064] 図8は、細胞の特徴量が同じ腺管内のEC細胞の体積 (μm^3) の平均である場合の判定用情報の構成例を示す図である。図8に示す判定用情報では、1つの腺管に含まれるEC細胞の体積の平均が $20\mu\text{m}^3$ 以上 $200\mu\text{m}^3$ 未満である場合が「正常」な状態に対応づけられている一方、その体積の平均が $20\mu\text{m}^3$ 未満または $200\mu\text{m}^3$ 以上である場合が「異常」な状態に対応づけられている。この場合、状態判定部345は、例えば1つのEC細胞を表している画素数をもとに、EC細胞の体積を算出する。具体的には、例えばEC細胞を楕円球と仮定した上で、状態判定部345は、各2次元蛍光画像から楕円の長径2aおよび短径2bに相当する量を計測し、さらに高さ方向（図5のz軸方向に相当）の径が画像で求めた短径2bであると仮定して、 $V = (4/3)\pi a b^2$ によりEC細胞の体積を算出する。なお、同じ腺管内のEC細胞の体積の平均を適用する代わりに、その最頻値や最大値等の他の統計値を用いてもよい。

[0065] 図9は、細胞の特徴量が1つの腺管あたりのEC細胞の体積の総計 (μm^3) である場合の判定用情報の構成例を示す図である。図9に示す判定用情報では、1つの腺管あたりのEC細胞の体積の総計が $2000\mu\text{m}^3$ 以上 $10000\mu\text{m}^3$ 未満の場合が「正常」な状態に対応づけられている一方、その総計が $2000\mu\text{m}^3$ 未満または $10000\mu\text{m}^3$ 以上である場合が「異常」な状態に対応づけられている。この場合、状態判定部345は、例えば上記同様にEC細胞の体積を算出し、同じ腺管に含まれるEC細胞の体積の総計を算出する。

[0066] 図10は、細胞の特徴量が1つのEC細胞の表面積 (μm^2) の平均である場合の判定用情報の構成例を示す図である。図10に示す判定用情報では、

1つのEC細胞の表面積の平均が $10\mu\text{m}^2$ 以上 $100\mu\text{m}^2$ 未満の場合が「正常」な状態に対応づけられている一方、その表面積の平均が $10\mu\text{m}^2$ 未満または $1000\mu\text{m}^2$ 以上である場合が「異常」な状態に対応づけられている。この場合、状態判定部345は、例えば1つのEC細胞を表している画素数をもとに、EC細胞の表面積を算出する。具体的には、例えばEC細胞を楕円球と仮定した上で、状態判定部345は、各2次元蛍光画像においてEC細胞に相当する楕円の長径 $2a$ および短径 $2b$ に相当する量を計測し、さらに高さ方向（図5の z 軸方向に相当）の径 $2c$ が2次元蛍光画像で求めた短径 $2b$ に等しいとして、下記の式（1）にしたがって表面積 S を算出する。

[数1]

$$S = 2\pi \left(b^2 + abx E(x, 0) + \frac{b^3}{ax} F(x, 0) \right) \quad \dots (1)$$

式（1）の右辺の $E(x, 0)$ は第1種不完全楕円積分 $E(x, k)$ で $k=0$ としたものであり、 $F(x, 0)$ は第2種不完全楕円積分 $F(x, k)$ で $k=0$ としたものである。ここで一般に、 $x = (1 - c^2/a^2)^{1/2}$ 、 $k = x^{-1} (1 - c^2/b^2)^{1/2}$ ($a \geq b \geq c$) である。なお、同じ腺管内のEC細胞の表面積の平均を適用する代わりに、その最頻値や最大値等の他の統計値を用いてもよい。

[0067] 図11は、細胞の特徴量が1つの腺管あたりのEC細胞の表面積の総計（ μm^2 ）である場合の判定用情報の構成例を示す図である。図11に示す判定用情報では、1つの腺管あたりの細胞の表面積の総計が $1000\mu\text{m}^2$ 以上 $5000\mu\text{m}^2$ 未満の場合が「正常」な状態に対応づけられている一方、その表面積の総計が $1000\mu\text{m}^2$ 未満または $5000\mu\text{m}^2$ 以上である場合が「異常」な状態に対応づけられている。この場合、状態判定部345は、例えば上記同様にEC細胞の表面積を算出し、同じ腺管に含まれるEC細胞の表面積の総計を算出する。

[0068] 図6および図8～図11にそれぞれ示す判定用情報は、単独で腺管の状態を判定する際に利用することができるが、状態判定部345がそれらの判定

用情報の2つ以上を用いて腺管の状態を判定するようにしてもよい。2つ以上の判定用情報を用いる場合において、異なる判定結果が生じたとき、状態判定部345は多い方の判定結果を採用する。複数の判定用情報に基づく判定結果ごとの数が同じである場合、状態判定部345は、例えば常に異常とする、等の予め定めた規則にしたがって判定を行う。この規則をユーザが設定可能としてもよい。なお、2つ以上の判定用情報を用いる場合、予め各判定用情報に対して優先順位を設けておき、異なる判定結果が生じた場合、状態判定部345は優先順位にしたがって判定するようにしてもよい。この場合にも、優先順位をユーザが設定可能としてもよい。

[0069] また、撮像装置として、撮像したい断面からの蛍光のみを通過させることが可能である共焦点光学系を備えた共焦点顕微鏡を適用して3次元的な蛍光画像を撮像してもよいし、2光子吸収過程を利用して焦点面のみを励起する2光子光学系を有する2光子励起顕微鏡を適用して3次元的な蛍光画像を撮像してもよい。これらの場合には、ライトフィールド光学系を有する撮像装置と比較して、厚さが厚い標本に対しても適用することが可能である。厚さが厚い標本の例として、ホルマリン未固定のラット大腸の切除標本や、厚さが20 μ m程度でホルマリン固定したラット大腸のパラフィン標本などを挙げることができる。

[0070] また、状態判定部345が状態を判定する際の指標として、異常度またはリスク度といった新たな指標を設けてもよい。例えば、標本全体の中で端側の腺管に異常が発生している場合、異常部分を取り残している可能性が高い。異常部分が癌である場合には、癌細胞が残っていると、癌が再発または転移して再手術等の措置を講じる必要が生じるおそれがある。そこで、標本全体の中で端側の腺管に異常が発生している場合、状態判定部345は、異常度またはリスク度を高く評価する。この場合には異常度が高く評価された腺管を表示装置4において強調表示するようにしてもよい。

[0071] また、表示装置4に様々な表示態様で判定結果を表示させることができる。例えば、表示装置4が生体組織を3次元的に異なる角度から見えるように

回転させることができるように表示してもよい。また、表示装置4が、所定の生体組織の標本全体における位置をユーザが判別できるようにするための画像を表示してもよい。

[0072] このように、本発明は、ここでは記載していない様々な実施の形態を含むものである。請求の範囲によって特定される技術的思想の範囲内で種々の設計変更等を行うことが可能である。

符号の説明

- [0073]
- 1 撮像システム
 - 2 撮像装置
 - 3 画像処理装置
 - 4 表示装置
 - 3 1 入力部
 - 3 2 画像取得部
 - 3 3 出力部
 - 3 4 演算部
 - 3 5 制御部
 - 3 6 記憶部
 - 3 4 1 蛍光強度算出部
 - 3 4 2 蛍光強度分布作成部
 - 3 4 3 生体組織判別部
 - 3 4 4 細胞判別部
 - 3 4 5 状態判定部
 - 3 6 1 蛍光強度情報記憶部
 - 3 6 2 判定用情報記憶部

請求の範囲

- [請求項1] 励起光を照射した生体から発生する蛍光のうち撮像面以外の蛍光の影響を除去した蛍光画像内の蛍光の強度を算出する蛍光強度算出部と、
- 、
- 前記蛍光強度算出部が算出した複数の蛍光画像であって同一生体の異なる断面に対応する複数の蛍光画像の蛍光強度から前記同一生体の3次元的な蛍光強度分布を作成する蛍光強度分布作成部と、
- 所定の生体組織の蛍光強度情報および検出対象の細胞の蛍光強度情報を記憶する蛍光強度情報記憶部と、
- 前記蛍光強度分布作成部が作成した前記蛍光強度分布を用いて、前記蛍光強度情報記憶部から読み出した前記所定の生体組織の蛍光強度情報と一致する生体組織を判別する生体組織判別部と、
- 前記蛍光強度分布作成部が作成した前記蛍光強度分布を用いて、前記蛍光強度情報記憶部から読み出した前記検出対象の細胞の蛍光強度情報と一致する細胞を前記生体組織判別部が判別した生体組織ごとに判別する細胞判別部と、
- 前記細胞判別部が判別した細胞の情報に基づいて前記生体組織の状態を判定する状態判定部と、
- を備えたことを特徴とする画像処理装置。
- [請求項2] 前記生体組織判別部は、
- 前記複数の蛍光画像の各々に対して蛍光強度の閾値処理を行って2値化した画像の粒子解析を行うことにより、前記同一生体に存在する前記所定の生体組織を1つずつ判別することを特徴とする請求項1に記載の画像処理装置。
- [請求項3] 前記生体組織判別部は、
- 前記複数の蛍光画像の各々に対して機械学習を行うことにより、前記同一生体に存在する前記所定の生体組織を1つずつ判別することを特徴とする請求項1に記載の画像処理装置。

- [請求項4] 前記状態判定部は、
前記生体組織ごとに前記検出対象の細胞の特徴量を計測し、
前記生体組織内の前記細胞の特徴量に応じて前記生体組織の状態を判定することを特徴とする請求項1～3のいずれか一項に記載の画像処理装置。
- [請求項5] 前記特徴量は、前記生体組織内の前記検出対象の細胞の数であることを特徴とする請求項4に記載の画像処理装置。
- [請求項6] 前記特徴量は、前記生体組織内の前記検出対象の細胞の体積の統計値であることを特徴とする請求項4に記載の画像処理装置。
- [請求項7] 前記特徴量は、前記生体組織内の前記検出対象の細胞の体積の総計であることを特徴とする請求項4に記載の画像処理装置。
- [請求項8] 前記特徴量は、前記生体組織内の前記検出対象の細胞の表面積の統計値であることを特徴とする請求項4に記載の画像処理装置。
- [請求項9] 前記特徴量は、前記生体組織内の前記検出対象の細胞の表面積の総計であることを特徴とする請求項4に記載の画像処理装置。
- [請求項10] 前記所定の生体組織が消化管の腺管であることを特徴とする請求項1～9のいずれか一項に記載の画像処理装置。
- [請求項11] 前記腺管は未染色であることを特徴とする請求項10に記載の画像処理装置。
- [請求項12] 前記細胞がエンテロクロマフィン細胞であり、前記励起光の波長帯域が340～390nmであり、前記蛍光画像を撮像する波長帯域が420～700nmであることを特徴とする請求項1～11のいずれか一項に記載の画像処理装置。
- [請求項13] 蛍光強度算出部が、励起光を照射した生体から発生する蛍光のうち撮像面以外の蛍光の影響を除去した蛍光画像内の蛍光の強度を算出する蛍光強度算出ステップと、
蛍光強度分布作成部が、複数の蛍光画像であって同一生体の異なる断面に対応する複数の蛍光画像の蛍光強度から前記同一生体の3次元

的な蛍光強度分布を作成する蛍光強度分布作成ステップと、

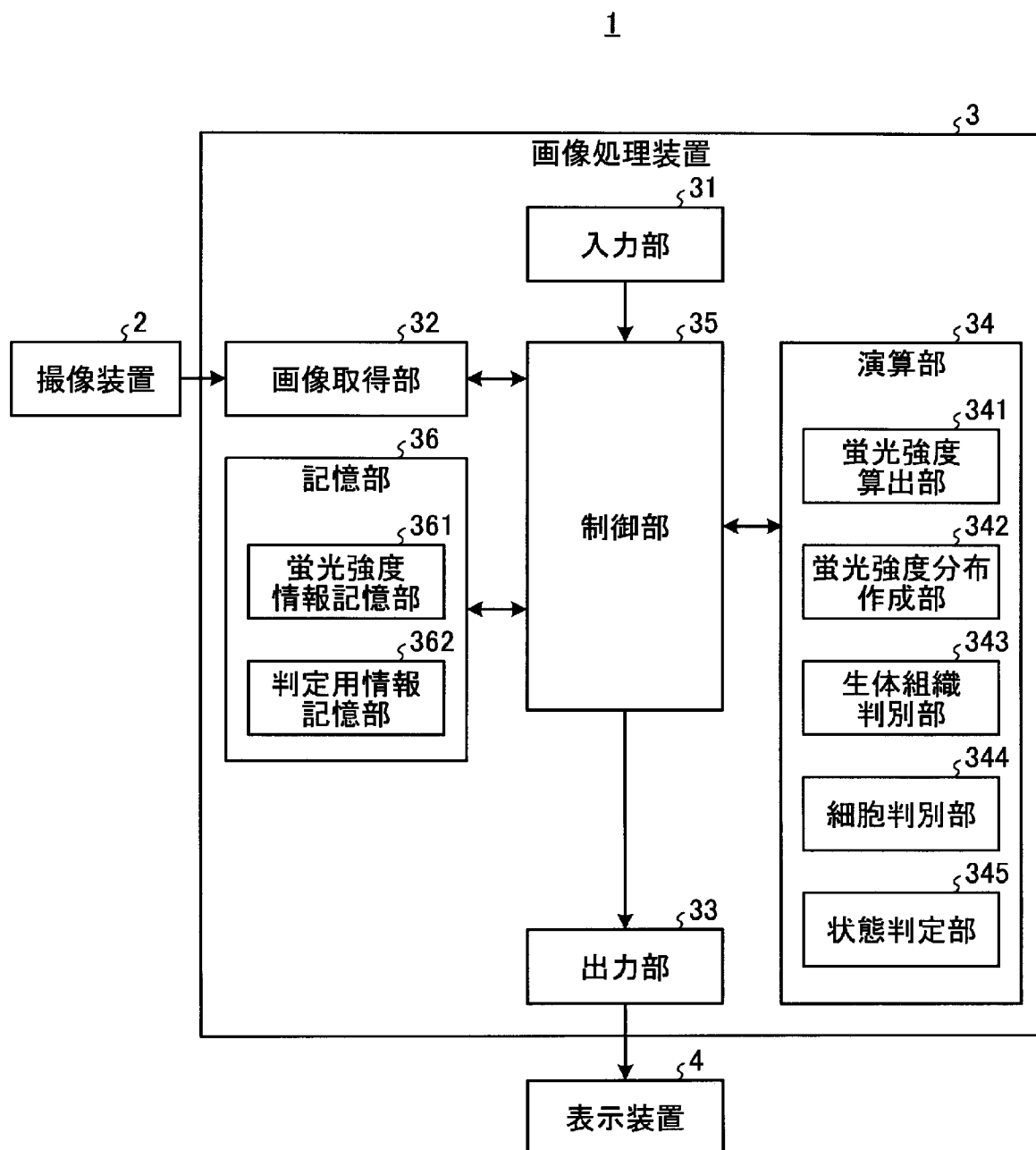
生体組織判別部が、前記蛍光強度分布を用いて、所定の生体組織の蛍光強度情報および検出対象の細胞の蛍光強度情報を記憶する蛍光強度情報記憶部から読み出した前記所定の生体組織の蛍光強度情報と一致する生体組織を判別する生体組織判別ステップと、

細胞判別部が、前記蛍光強度分布を用いて、前記蛍光強度情報記憶部から読み出した前記検出対象の細胞の蛍光強度情報と一致する細胞を前記生体組織判別ステップで判別した生体組織ごとに判別する細胞判別ステップと、

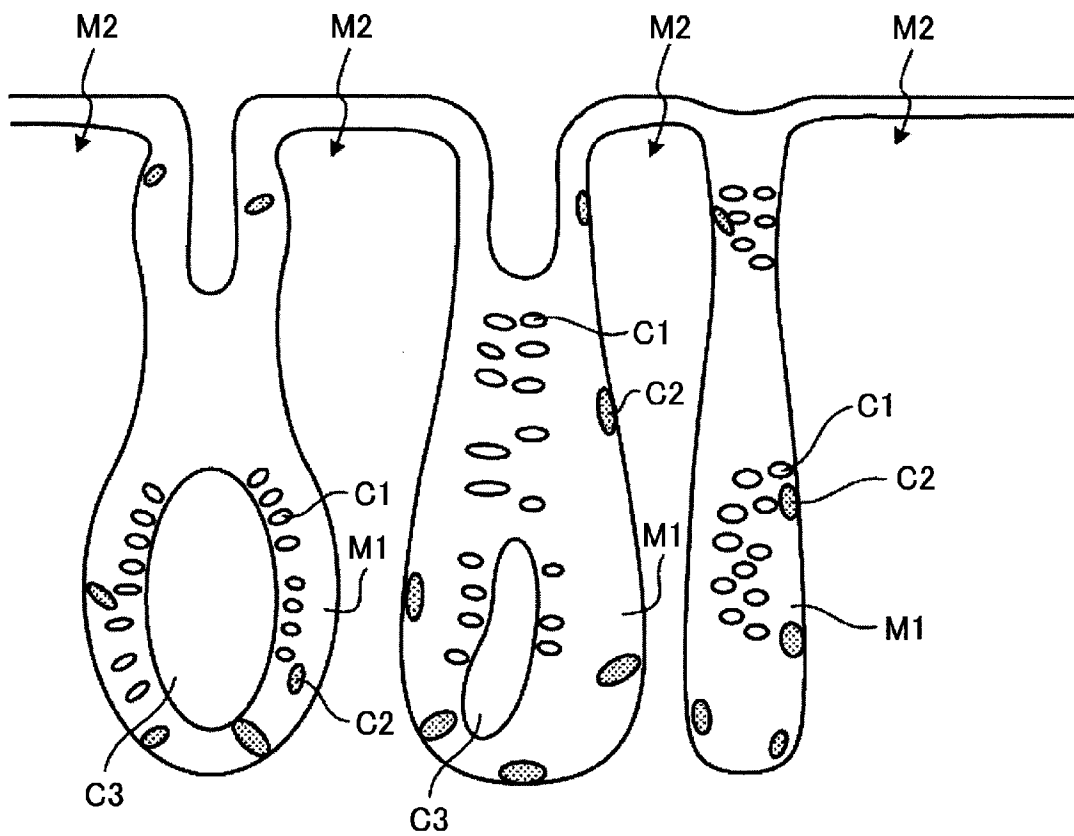
状態判定部が、前記細胞判別ステップで判別した細胞の情報に基づいて生体組織の状態を判定する状態判定ステップと、

を含むことを特徴とする画像処理装置の作動方法。

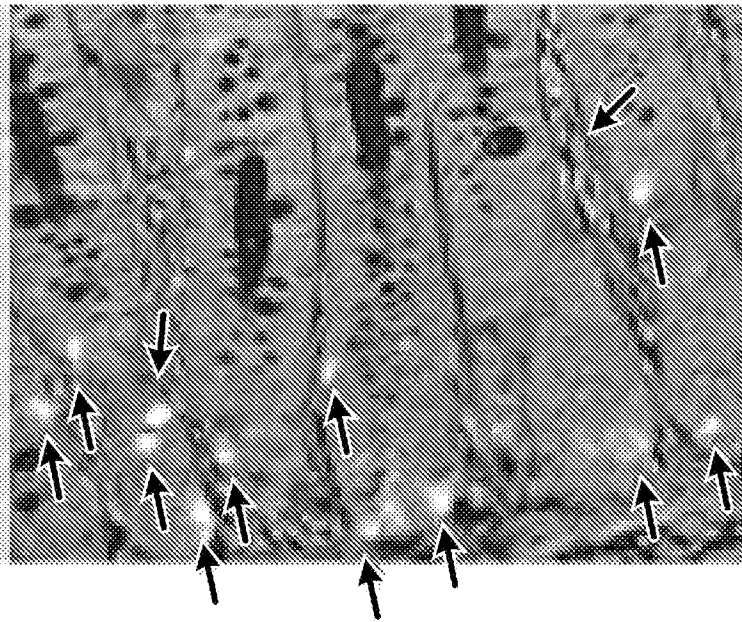
[図1]



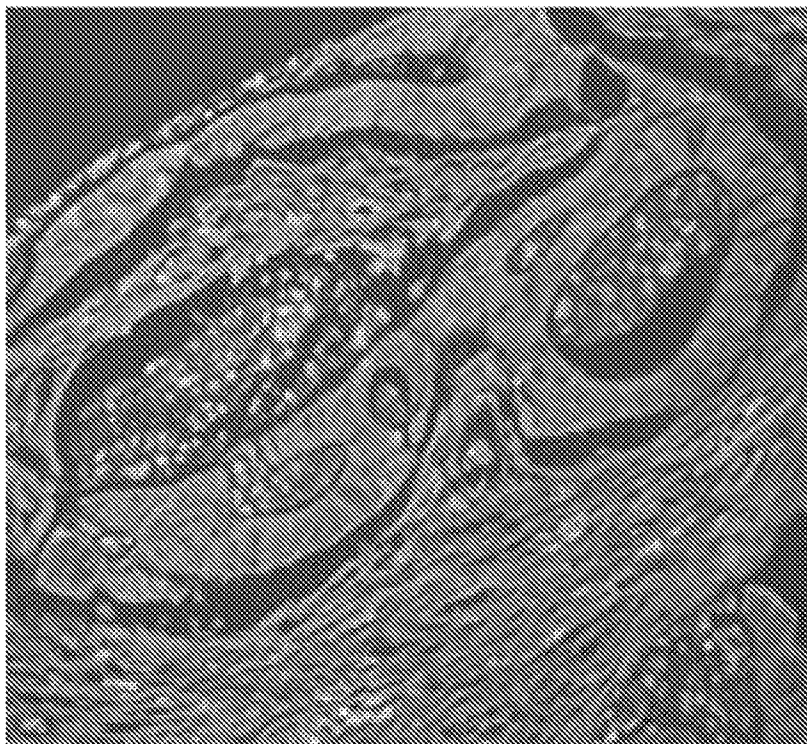
[図2]



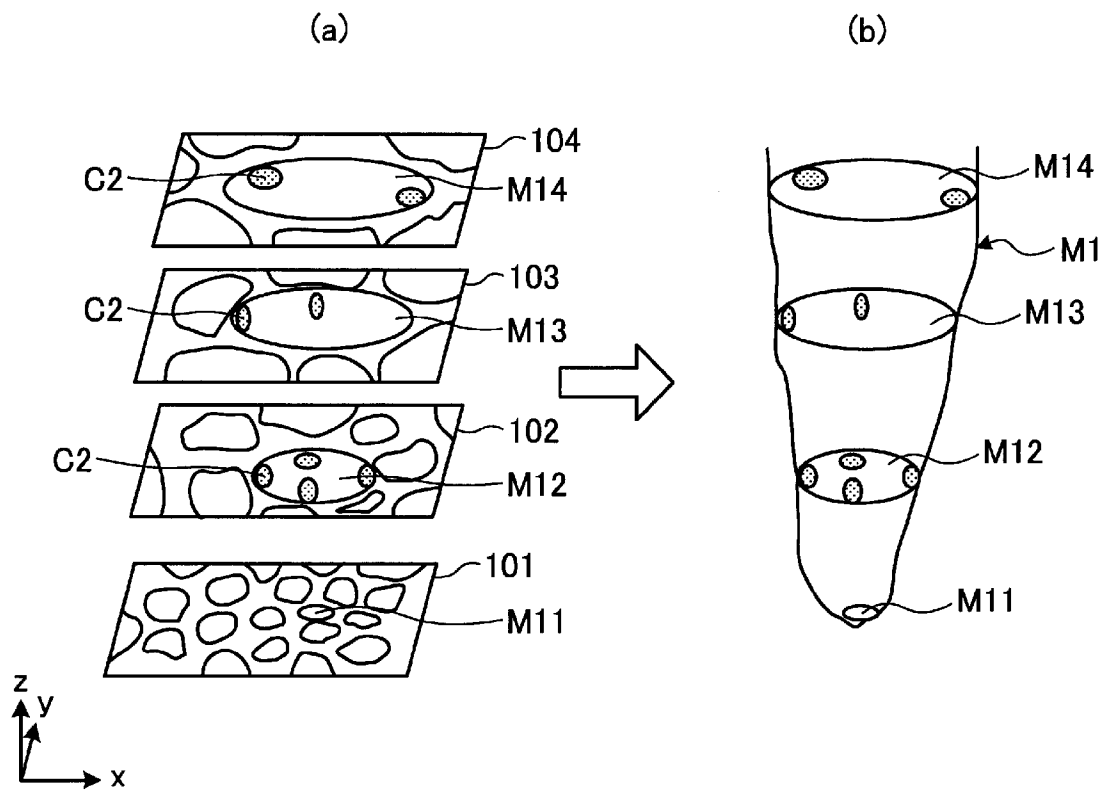
[図3]



[図4]



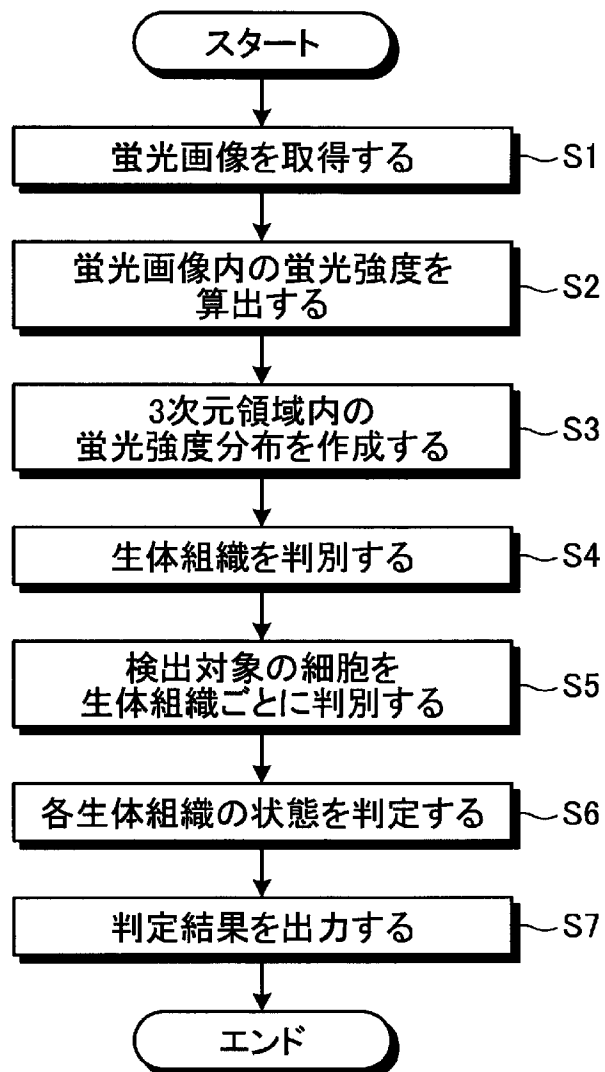
[図5]



[図6]

細胞数	状態
10未満	異常
10以上50未満	正常
50以上	異常

[図7]



[図8]

細胞の体積の平均 (μm^3)	状態
20未満	異常
20以上200未満	正常
200以上	異常

[図9]

細胞の体積の総計 (μm^3)	状態
2000未満	異常
2000以上10000未満	正常
10000以上	異常

[図10]

細胞の表面積の平均 (μm^2)	状態
10未満	異常
10以上100未満	正常
100以上	異常

[図11]

細胞の表面積の総計 (μm^2)	状態
1000未満	異常
1000以上5000未満	正常
5000以上	異常

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2016/070197

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

G01N21/64(2006.01) i, A61B1/00(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)

G01N21/64, A61B1/00, G01N33/48-33/98

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	1996-2016
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2016	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2016

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.
A	WO 2011/139362 A1 (STI MEDICAL SYSTEMS, LLC), 10 November 2011 (10.11.2011), & JP 2013-526930 A & US 2011/0274338 A1 & EP 2566384 A1 & CN 103096786 A	1-13
A	JP 2004-514133 A (Institut Curie), 13 May 2004 (13.05.2004), paragraph [0080] & US 2004/0004194 A1 paragraph [0102] & WO 2002/040974 A2 & EP 1207387 A1 & CA 2429332 A1	1-13
A	JP 2014-532888 A (L'Oreal), 08 December 2014 (08.12.2014), & WO 2013/068943 A1 & FR 2982369 A1 & CN 103930767 A & KR 10-2014-0090184 A	1-13

☒ 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
09 September 2016 (09.09.16)

Date of mailing of the international search report
20 September 2016 (20.09.16)

Name and mailing address of the ISA/
Japan Patent Office
3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku,
Tokyo 100-8915, Japan

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2016/070197

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2012-249757 A (Olympus Corp.), 20 December 2012 (20.12.2012), & WO 2012/165370 A1 & US 2014/0085448 A1 & CN 103561627 A	1-13
A	WO 2014/115206 A1 (Japan Science and Technology Agency), 31 July 2014 (31.07.2014), & US 2016/0011086 A1 & EP 2950077 A1 & CN 104956201 A	1-13
A	WO 97/21979 A1 (SPECTRAL DIAGNOSTIC LTD.), 19 June 1997 (19.06.1997), & US 5784162 A & US 6007996 A & EP 830564 A1	1-13
A	WO 2015/046440 A1 (Nikon Corp.), 02 April 2015 (02.04.2015), & US 2016/0202465 A1 & EP 3051276 A1	1-13

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））

Int.Cl. G01N21/64(2006.01)i, A61B1/00(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（IPC））

Int.Cl. G01N21/64, A61B1/00, G01N33/48-33/98

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	1971-2016年
日本国実用新案登録公報	1996-2016年
日本国登録実用新案公報	1994-2016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
A	WO 2011/139362 A1 (STI MEDICAL SYSTEMS, LLC) 2011.11.10, & JP 2013-526930 A & US 2011/0274338 A1 & EP 2566384 A1 & CN 103096786 A	1-13
A	JP 2004-514133 A (アンスティテュ・キュリ) 2004.05.13, [0080] & US 2004/0004194 A1, [0102] & WO 2002/040974 A2 & EP 1207387 A1 & CA 2429332 A1	1-13

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

09.09.2016

国際調査報告の発送日

20.09.2016

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)
郵便番号 100-8915
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）

伊藤 裕美

2W

9515

電話番号 03-3581-1101 内線 3258

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	JP 2014-532888 A (ロレアル) 2014. 12. 08, & WO 2013/068943 A1 & FR 2982369 A1 & CN 103930767 A & KR 10-2014-0090184 A	1 - 1 3
A	JP 2012-249757 A (オリンパス株式会社) 2012. 12. 20, & WO 2012/165370 A1 & US 2014/0085448 A1 & CN 103561627 A	1 - 1 3
A	WO 2014/115206 A1 (独立行政法人科学技術振興機構) 2014. 07. 31, & US 2016/0011086 A1 & EP 2950077 A1 & CN 104956201 A	1 - 1 3
A	WO 97/21979 A1 (SPECTRAL DIAGNOSTIC LTD.) 1997. 06. 19, & US 5784162 A & US 6007996 A & EP 830564 A1	1 - 1 3
A	WO 2015/046440 A1 (株式会社ニコン) 2015. 04. 02, & US 2016/0202465 A1 & EP 3051276 A1	1 - 1 3