



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2012-0011531  
(43) 공개일자 2012년02월08일

(51) Int. Cl.

C12Q 1/00 (2006.01) G06T 1/00 (2006.01)

C12M 1/34 (2006.01) G01N 33/483 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2010-0073386

(22) 출원일자 2010년07월29일

심사청구일자 2010년07월29일

(71) 출원인

조선대학교산학협력단

광주광역시 동구 서석동 375 조선대학교 내

(72) 발명자

신영숙

광주광역시 동구 중앙로 358, 금호주상복합APT  
203-502 (계림동)

류, 해-룡

중국, 210044 장쑤 프라빈스, 난징, 난징 유니버  
시티 오브 인포메이션 사이언스 앤드 테크놀로지,  
빌딩 #1, 룸 304

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

특허법인세신

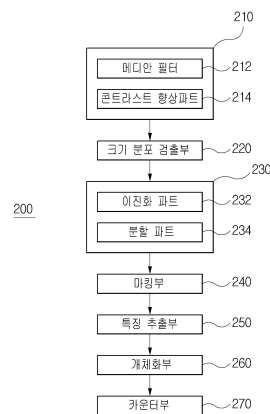
전체 청구항 수 : 총 15 항

#### (54) 아포토시스 세포 검출 장치 및 방법

#### (57) 요약

본 발명은 아포토시스 세포 검출 장치 및 방법에 관한 것으로, 본 발명에 따른 아포토시스 세포 검출 장치는, 카메라에 의해 촬상된 기준 영상으로부터 세포들의 크기 분포를 검출하는 크기 분포 검출부와, 소정의 문턱값을 이용하여 상기 카메라에 의해 촬상된 웨스트 영상을 이진 영상으로 변환하는 이진화 파트와, 상기 이진화 파트에서 변환된 이진 영상에서 아포토시스 세포체를 각각 분할하는 분할 파트를 구비한 변환부와, 상기 카메라에 의해 촬상된 웨스트 영상에 상기 변환부에서 출력된 아포토시스 세포체의 각 영역을 마킹하는 마킹부와, 상기 카메라에 의해 촬상된 웨스트 영상에서의 정상 세포와 아포토시스 세포를 구별하기 위하여 상기 마킹부에서 마킹된 대상의 특징 요소들을 추출하는 특징 추출부와, 상기 특징 추출부에서 추출된 특징 요소들과 상기 크기 분포 검출부에서 검출된 세포들의 크기 분포를 이용하여 쪼개진 아포토시스 세포체들을 하나의 세포로 그룹화하여 개체화하는 개체화부와, 및 상기 개체화부에서 개체화된 아포토시스 세포들을 카운팅하는 카운터부를 제공함으로써, 영상 처리를 이용하여 자동으로 아포토시스 세포를 카운팅할 수 있다.

대표도 - 도2



(72) 발명자

**김태형**

광주광역시 북구 두암3동 두암그린파크 107동 120  
3호

**한송이**

광주광역시 남구 용정길 49, 신영루체빌아파트 10  
1동 607호 (주월동)

---

## 특허청구의 범위

### 청구항 1

카메라에 의해 촬상된 기준 영상으로부터 세포들의 크기 분포를 검출하는 크기 분포 검출부와,

소정의 문턱값을 이용하여 상기 카메라에 의해 촬상된 웨스트 영상을 이진 영상으로 변환하는 이진화 파트와,  
상기 이진화 파트에서 변환된 이진 영상에서 아포토시스 세포체를 각각 분할하는 분할 파트를 구비한 변환부와,

상기 카메라에 의해 촬상된 웨스트 영상에 상기 변환부에서 출력된 아포토시스 세포체의 각 영역을 마킹하는 마킹부와,

상기 카메라에 의해 촬상된 웨스트 영상에서의 정상 세포와 아포토시스 세포를 구별하기 위하여 상기 마킹부에서 마킹된 대상의 특징 요소들을 추출하는 특징 추출부와,

상기 특징 추출부에서 추출된 특징 요소들과 상기 크기 분포 검출부에서 검출된 세포들의 크기 분포를 이용하여 쪼개진 아포토시스 세포체들을 하나의 세포로 그룹화하여 개체화하는 개체화부와, 및

상기 개체화부에서 개체화된 아포토시스 세포들을 카운팅하는 카운터부를 포함하는 것을 특징으로 하는 아포토시스 세포 검출 장치.

### 청구항 2

제1항에 있어서,

상기 크기 분포 검출부는 상기 카메라에 의해 촬상된 웨스트 영상에서의 쪼개진 아포토시스 세포체들을 포함한 크기 분포를 더 검출하고,

상기 변환부의 분할 파트는 상기 크기 검출부에서 검출된 웨스트 영상에서의 쪼개진 아포토시스 세포체들을 포함한 크기 분포를 이용하여 아포토시스 세포체들을 개개로 분할하는 것을 특징으로 하는 아포토시스 세포 검출 장치.

### 청구항 3

제2항에 있어서,

상기 변환부의 상기 분할 파트는 아포토시스 세포체들이 중첩되어 있는 경우 분기점 알고리즘을 이용하여 중첩된 아포토시스 세포체들을 분할선으로 분리하는 것을 특징으로 하는 아포토시스 세포 검출 장치.

### 청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 특징 추출부는 상기 마킹부에서 마킹된 대상의 특징 요소로, 휘도, 경계선 및 면적을 추출하는 것을 특징으로 하는 아포토시스 세포 검출 장치.

### 청구항 5

제4항에 있어서,

상기 특징 추출부는 상기 마킹부에서 마킹된 대상의 특징 요소로, 엔트로피, 콘트라스트, 각 모멘트를 더 추출하는 것을 특징으로 하는 아포토시스 세포 검출 장치.

### 청구항 6

제4항에 있어서,

상기 카메라에 의해 촬상된 기준 영상 및 웨스트 영상의 화질을 개선하기 위한 전처리부를 더 포함하고,

상기 분포 검출부, 상기 변환부 및 상기 마킹부는 상기 전처리부에서 전처리된 기준 영상 및 전처리된 웨스트 영상을 이용하는 것을 특징으로 하는 아포토시스 세포 검출 장치.

## 청구항 7

제6항에 있어서,

상기 전처리부는 메디안 필터와 콘트라스트 향상 파트를 구비하는 것을 특징으로 하는 아포토시스 세포 검출 장치.

## 청구항 8

제5항에 있어서,

상기 분포 검출부는 표면 면적의 차이를 이용하여 크기 분포를 검출하는 것을 특징으로 하는 아포토시스 세포 검출 장치.

## 청구항 9

제5항에 있어서,

상기 변환부의 상기 이진화 파트는 소정의 문턱값을 ISODATA 알고리즘에 의해 산출하는 것을 특징으로 하는 아포토시스 세포 검출 장치.

## 청구항 10

카메라에 의해 촬영된 기준 영상으로부터 세포들의 크기 분포를 검출하는 단계와,

소정의 문턱값을 이용하여 상기 카메라에 의해 촬영된 웨스트 영상을 이진 영상으로 변환하는 단계와,

상기 이진 영상으로 변환하는 단계에서 변환된 이진 영상에서 아포토시스 세포체를 각각 분할하는 단계와,

상기 카메라에 의해 촬영된 웨스트 영상에 상기 아포토시스 세포체를 각각 분할하는 단계에서 출력된 아포토시스 세포체의 각 영역을 마킹하는 단계와,

상기 카메라에 의해 촬영된 웨스트 영상에서의 정상 세포와 아포토시스 세포를 구별하기 위하여 상기 아포토시스 세포체의 각 영역을 마킹하는 단계에서 마킹된 대상의 특징 요소들을 추출하는 단계와,

상기 마킹된 대상의 특징 요소들을 추출하는 단계에서 추출된 특징 요소들과 상기 크기 분포를 검출하는 단계에서 검출된 세포들의 크기 분포를 이용하여 쪼개진 아포토시스 세포체들을 하나의 세포로 그룹화하여 개체화하는 단계와, 및

상기 개체화하는 단계에서 개체화된 아포토시스 세포들을 카운팅하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 아포토시스 세포 검출 방법.

## 청구항 11

제10항에 있어서,

상기 크기 분포를 검출하는 단계는 상기 카메라에 의해 촬영된 웨스트 영상에서의 쪼개진 아포토시스 세포체들을 포함한 크기 분포를 검출하는 단계를 더 구비하고,

상기 아포토시스 세포체를 각각 분할하는 단계는 상기 세포들의 크기 분포를 검출하는 단계에서 검출된 웨스트 영상에서의 쪼개진 아포토시스 세포체들을 포함한 크기 분포를 이용하여 아포토시스 세포체들을 개개로 분할하는 것을 특징으로 하는 아포토시스 세포 검출 방법.

## 청구항 12

제11항에 있어서,

상기 아포토시스 세포체를 각각 분할하는 단계는 아포토시스 세포체들이 중첩되어 있는 경우 분기점 알고리즘을 이용하여 중첩된 아포토시스 세포체들을 분할선으로 분리하는 특징으로 하는 아포토시스 세포 검출 방법.

## 청구항 13

제10항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 마킹된 대상의 특징 요소들을 추출하는 단계는 휘도, 경계선 및 면적을 특징 요소로 추출하는 것을 특징으로 하는 아포토시스 세포 검출 방법.

#### 청구항 14

제13항에 있어서,

상기 크기 분포를 검출하는 단계는 표면 면적의 차이를 이용하여 크기 분포를 검출하는 것을 특징으로 하는 아포토시스 세포 검출 방법.

#### 청구항 15

제13항에 있어서,

상기 이진 영상으로 변환하는 단계는 소정의 문턱값을 ISODATA 알고리즘에 의해 산출하는 것을 특징으로 하는 아포토시스 세포 검출 방법.

### 명세서

#### 기술분야

[0001] 본 발명은 아포토시스 세포 검출 장치 및 방법에 관한 것으로, 특히 영상 처리를 이용한 아포토시스 세포를 카운팅하는 아포토시스 세포 검출 장치 및 방법에 관한 것이다.

#### 배경기술

[0002] 세포의 죽음에는 잘 알려져 있는 괴사, 즉 '수동적인 세포사' 외에도 최근 주목받고 있는 아포토시스(apoptosis), 즉 '능동적인 세포사'가 있다.

[0003] 아포토시스(세포자멸사)는 복잡한 과정으로, 생체의 항상성을 유지하기 위해 매우 중요하다. 세포 분열만큼 중요하게, 아포토시스는 유기체로 하여금 세포 숫자와 조직의 크기를 유지하게 하며 세포내의 항상성을 위협하는 자극으로부터 자신을 보호한다. 아포토시스의 최종 단계에서, 세포는 다양한 크기의 여러 조각의 작은 세포체로 떨어져 나가는데, 이를 '아포토시스 세포체(apoptotic bodies)'라고 한다.

[0004] 임상 병리학적인 면에서 아포토시스는 넓은 범위의 질환을 설명하는데 이용되고 있다. 아포토시스의 조절 실패에 따른 결과는 여러 질병의 원인이 되는데, 대표적인 예로는 암의 유발, 자가 면역 질환, 퇴행성 신경 질환, 허혈성 손상 그리고 바이러스에 감염된 세포의 죽음 등을 포함한다.

[0005] 오늘날 아포토시스 인식을 위한 정량화 방법들은 수동적인 수작업으로 수행되어 왔으며, 특별한 세포 표식에 의해 착색된 세포들의 수에 의한 평가로 이루어지고 있다. 비록 손으로 일일이 세는 정량화 방법은 정확하며, 어떤 의문의 발생을 최소화할 수 있다고는 하나, 이러한 방법은 노동 집약적이고 극도로 많은 시간이 요구되며, 시각에 의존하기 때문에 눈의 피로 축적과 많은 인내력이 요구된다.

#### 발명의 내용

##### 해결하려는 과제

[0006] 본 발명은 상술한 문제점을 해결하기 위하여, 영상 처리를 이용한 아포토시스 세포를 카운팅하는 아포토시스 세포 검출 장치 및 방법을 제공하는 것을 목적으로 한다.

[0007] 또한, 본 발명은 기존 영상의 세포들의 크기 분포를 이용하여 쪼개진 아포토시스 세포체들을 하나의 세포로 그룹화하는 아포토시스 세포 검출 장치 및 방법을 제공하는 것을 목적으로 한다.

##### 과제의 해결 수단

[0008] 본 발명은 상술한 목적을 달성하기 위한 것으로, 본 발명에 따른 아포토시스 세포 검출 장치는 카메라에 의해 촬상된 기존 영상으로부터 세포들의 크기 분포를 검출하는 크기 분포 검출부와, 소정의 문턱값을 이용하여 상기 카메라에 의해 촬상된 히스톤 영상을 이진 영상으로 변환하는 이진화 파트와, 상기 이진화 파트에서 변환된 이진 영상에서 아포토시스 세포체를 각각 분할하는 분할 파트를 구비한 변환부와, 상기 카메라에 의해 촬상된 히

스트 영상에 상기 변환부에서 출력된 아포토시스 세포체의 각 영역을 마킹하는 마킹부와, 상기 카메라에 의해 촬상된 핵스트 영상에서의 정상 세포와 아포토시스 세포를 구별하기 위하여 상기 마킹부에서 마킹된 대상의 특징 요소들을 추출하는 특징 추출부와, 상기 특징 추출부에서 추출된 특징 요소들과 상기 크기 분포 검출부에서 검출된 세포들의 크기 분포를 이용하여 쪼개진 아포토시스 세포체들을 하나의 세포로 그룹화하여 개체화하는 개체화부와, 및 상기 개체화부에서 개체화된 아포토시스 세포들을 카운팅하는 카운터부를 제공한다.

[0009] 상기 크기 분포 검출부는 상기 카메라에 의해 촬상된 핵스트 영상에서의 쪼개진 아포토시스 세포체들을 포함한 크기 분포를 더 검출하고, 상기 변환부의 상기 분할 파트는 상기 크기 검출부에서 검출된 핵스트 영상에서의 쪼개진 아포토시스 세포체들을 포함한 크기 분포를 이용하여 아포토시스 세포체들을 개개로 분할하는 것이 바람직하다.

[0010] 상기 변환부의 상기 분할 파트는 아포토시스 세포체들이 중첩되어 있는 경우 분기점 알고리즘을 이용하여 중첩된 아포토시스 세포체들을 분할선으로 분리할 수 있다.

[0011] 상기 특징 추출부는 상기 마킹부에서 마킹된 대상의 특징 요소로, 휘도, 경계선 및 면적을 추출하는 것이 바람직하다.

[0012] 상기 특징 추출부는 상기 마킹부에서 마킹된 대상의 특징 요소로, 엔트로피, 콘트라스트, 각 모멘트를 더 추출할 수 있다.

[0013] 상기 아포토시스 세포 검출 장치는 상기 카메라에 의해 촬상된 기준 영상 및 핵스트 영상의 화질을 개선하기 위한 전처리부를 더 포함하고, 상기 분포 검출부, 상기 변환부 및 상기 마킹부는 상기 전처리부에서 전처리된 기준 영상 및 전처리된 핵스트 영상을 이용할 수 있다.

[0014] 상기 전처리부는 메디안 필터와 콘트라스트 향상 파트를 구비할 수 있다.

[0015] 상기 분포 검출부는 표면 면적의 차이를 이용하여 크기 분포를 검출하는 것이 바람직하다.

[0016] 상기 변환부의 상기 이진화 파트는 소정의 문턱값을 ISODATA 알고리즘에 의해 산출할 수 있다.

[0017] 또한, 본 발명에 따른 아포토시스 세포 검출 방법은 카메라에 의해 촬상된 기준 영상으로부터 세포들의 크기 분포를 검출하는 단계와, 소정의 문턱값을 이용하여 상기 카메라에 의해 촬상된 핵스트 영상을 이진 영상으로 변환하는 단계와, 상기 이진 영상으로 변환하는 단계에서 변환된 이진 영상에서 아포토시스 세포체를 각각 분할하는 단계와, 상기 카메라에 의해 촬상된 핵스트 영상에 상기 아포토시스 세포체를 각각 분할하는 단계에서 출력된 아포토시스 세포체의 각 영역을 마킹하는 단계와, 상기 카메라에 의해 촬상된 핵스트 영상에서의 정상 세포와 아포토시스 세포를 구별하기 위하여 상기 아포토시스 세포체의 각 영역을 마킹하는 단계에서 마킹된 대상의 특징 요소들을 추출하는 단계와, 상기 마킹된 대상의 특징 요소들을 추출하는 단계에서 추출된 특징 요소들과 상기 크기 분포를 검출하는 단계에서 검출된 세포들의 크기 분포를 이용하여 쪼개진 아포토시스 세포체들을 하나의 세포로 그룹화하여 개체화하는 단계와, 및 상기 개체화하는 단계에서 개체화된 아포토시스 세포들을 카운팅하는 단계를 제공함으로써, 상술한 목적을 달성할 수 있다.

### 발명의 효과

[0018] 본 발명에 따르면, 영상 처리를 이용하여 자동으로 아포토시스 세포를 카운팅할 수 있다.

[0019] 또한, 본 발명은 전처리부를 포함함으로써, 잡음을 줄이고 영상의 화질을 개선할 수 있다.

[0020] 또한, 본 발명은 ISODATA 알고리즘에 의해 산출된 문턱값을 이용함으로써, 핵스트 영상에서의 아포토시스 세포체의 녹색을 밝은 영역으로 하여 이진화할 수 있다.

[0021] 또한, 본 발명은 기준 영상의 세포들의 크기 분포를 이용하여 쪼개진 아포토시스 세포체들을 하나의 세포로 그룹화함으로써, 정확한 개체수를 카운팅할 수 있다.

### 도면의 간단한 설명

[0022] 도 1은 본 발명의 실시예에 따른 아포토시스 세포 검출 시스템을 도시한 블록도이다.

도 2는 도 1에 도시된 아포토시스 세포 검출 장치의 다른 실시예를 도시한 블록도이다.

도 3은 도 2에 도시된 아포토시스 세포 검출 장치를 이용한 아포토시스 세포 검출 방법을 도시한 흐름도이다.

도 4a 및 도 4b는 도 1에 도시된 카메라를 통해 얻은 기준 영상 및 핵스트 영상을 각각 도시한 도면이다.

도 5는 도 2에 도시된 전처리부에서 입력된 기준 영상을 전처리하여 얻은 전처리된 기준 영상을 도시한 도면이다.

도 6a 및 도 6b는 도 2에 도시된 크기 분포 검출부에서 검출된 세포 크기 분포를 도시한 도면들이다.

도 7은 도 2에 도시된 변환부에서 얻은 핵스트 영상에서의 정상 세포핵 및 아포토시스 세포체의 영상을 도시한 도면이다.

도 8은 도 2에 도시된 마킹부에 의해 마킹된 핵스트 영상을 도시한 도면이고,

도 9는 도 2에 도시된 카운터부에서 카운팅되는 아포토시스 세포를 표시한 영상을 도시한 도면이다.

도 10은 종래의 인간의 눈에 의한 확인을 통해 손으로 표시된 아포토시스 세포를 표시한 영상을 도시한 도면이다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0023] 이하, 첨부된 도면을 참조하여 본 발명의 실시예들에 따른 아포토시스 세포검출 시스템, 장치 및 방법을 상세하게 설명한다.
- [0024] 도 1은 본 발명의 일실시예에 따른 아포토시스 세포 검출 시스템을 도시한 블록도이고, 도 2는 도 1에 도시된 아포토시스 세포 검출 장치의 일실시예를 도시한 블록도이다.
- [0025] 도 1에 도시된 바와 같이, 아포토시스 세포 검출 시스템(100)은 광학 현미경(110), 카메라(120) 및 컴퓨터(130)를 포함한다.
- [0026] 광학 현미경(110)은 세포를 관찰하기 위한 장치로, 표본에 광을 비추어 그 표본을 통과한 광이 대물렌즈에 의해 확대된 실상을 맺고 이것을 접안렌즈를 통해 재확대된 상을 관찰할 수 있도록 고안된 장치이다. 이러한 광학 현미경(110)으로는 보통 현미경, 자외선 현미경, 적외선 현미경, 형광 현미경, 암시야 현미경, 위상차 현미경, 편광 현미경, 간섭 현미경 등이 있다.
- [0027] 본 발명에서는 광학 현미경(110)으로 자외선에 의한 형광 현상을 이용하는 현미경인 형광 현미경을 이용하였다. 본 발명에 이용된 형광 현미경은 340/425 nm 파장으로 여기/방출하는 DM5000 형광 현미경(Leica, Germany)이다.
- [0028] 광학 현미경(110)의 슬라이드(미도시됨)에는 검출하고자 하는 세포들이 놓여진다. 본 발명에 이용된 세포는 대장 선암(colon adenocarcinoma)이며, 항암제로는 옥살리플라틴(L-OHP : 보령제약, 한국)을 이용하였고, 48시간 동안 인큐베이션하였다. 항암제로는 옥살리플라틴 이외에도 카페시타빈(capecitabine), 시스플래틴(cisplatin) 등을 사용할 수 있다.
- [0029] 대장 선암에 항암제가 투입되면 항암제의 투입에 의해 암세포 조직에 있는 아포토시스 세포들이 응축되고 세포 속에 있는 세포핵들이 쪼개진다. 그리고 아포토시스 세포의 검출은 이 세포핵들의 쪼개진 상태를 이용한다. 한편, 아포토시스 세포의 세포핵들의 쪼개진 상태를 관찰하기 위하여, 세포들은 핵스트(hoechst) 33342로 스테이닝(staining)된다.
- [0030] 카메라(120)는 광학 현미경(110)의 슬라이드에 놓여있는 세포들의 핵스트 영상을 촬영하기 위한 것으로, 본 발명에서는 DFC480 카메라(Leica, Germany)를 이용하였다. 카메라(120)에 의한 촬상된 핵스트 영상의 크기는 2560 X 1920 화소이다.
- [0031] 컴퓨터(130)는 카메라(120)에 의해 촬상된 핵스트 영상을 이용하여, 대장 선암에 포함된 아포토시스 세포들을 검출한다. 도 1에서는 컴퓨터(130)로 도시되어 있지만, 설명을 위해 이하에서는 아포토시스 세포 검출 장치라고 한다. 도 1에 도시된 아포토시스 세포 검출 장치의 일실시예를 도시한 블록도가 도 2에 도시되어 있다.
- [0032] 아포토시스 세포 검출 시스템(100)은 상술한 핵스트 영상 이외에 기준 영상을 얻는다. 여기서 기준 영상은 항암제가 투입되지 않는 대장 선암을 광학 현미경(110)의 슬라이드에 올려놓고 카메라(120)로 촬상한 화상을 말한다.
- [0033] 도 2에 도시된 바와 같이, 아포토시스 세포 검출 장치(200)는 전처리부(210), 크기 분포 검출부(220), 변환부



(230), 마킹부(240), 특징 추출부(250), 개체화부(260) 및 카운터부(270)를 포함한다.

- [0034] 전처리부(210)는 기준 영상 및 웨스트 영상의 화질을 개선하기 위한 처리부로, 메디안 필터(median filter)(212) 및 콘트라스트 향상 파트(214)를 포함한다.
- [0035] 메디안 필터(212)는 어떤 화소 주변의 영역 내의 화소 농도의 중간값을 구하여 원하는 화소의 농도로 처리하는 필터로, 기준 영상 또는 웨스트 영상의 잡음을 줄일 수 있다.
- [0036] 콘트라스트 향상 파트(214)는 색상 대비 기반 적응성 있는 히스토그램 평활화 기법을 이용하여 기준 영상 또는 웨스트 영상의 화질을 개선한다.
- [0037] 일반적으로 광학 현미경(110)을 이용한 영상들은 영상이 생성되는 과정에 내재된 불완전성으로 인하여 실재가 아닌 강도(intensity)의 변화에 의해 종종 왜곡된 영상이 생성된다. 이러한 강도의 이질성과 같은 현상들은 영상 분할 등과 같은 자동화된 영상 처리에 잘못된 오류를 생성할 수 있다. 따라서 전처리부(210)는 영상 처리를 자동화하는 경우에 발생할 수 있는 영상 왜곡을 최소화할 수 있다.
- [0038] 크기 분포 검출부(220)는 기준 영상에서의 정상 세포의 크기 분포를 검출하고, 또한 웨스트 영상에서의 정상 세포핵들과 아포토시스 세포체들의 크기 분포를 검출한다.
- [0039] 크기 분포 검출부(220)는 기준 영상에서 세포핵, 세포질, 염색체 및 세포막 등을 포함하는 정상 세포의 크기 분포를 측정한다. 크기 분포 검출부(220)에서 기준 영상에서의 정상 세포의 크기 분포를 검출하는 이유는 웨스트 영상에서 세포가 응축되거나 응축된 후 세포핵이 쪼개진 변형된 아포토시스 세포체들을 하나의 세포로 개체화하기 위함이다.
- [0040] 크기 분포 검출부(220)는 입도 함수(granulometric)를 얻기 위하여 증가하는 구조 요소(structuring element)를 이용하여 일련의 형태학적 열기(morphological opening)를 수행하는 입도 측정 방법에 기초한다.
- [0041] 본 발명에서는 수식 1과 같은 입도 함수  $A(k)$ 를 얻기 위하여 표면 면적(surface area)을 이용한다.
- [0042]  $A(k) = \sum (\gamma s_k(f))$  (수식 1)
- [0043] 여기서  $f$ 는 전처리부(210)에서 전처리된 기준 영상이며,  $s_k(k = 1, 2, \dots)$ 는 증가하는 크기의 구조 요소들을 오픈하는 수열이며,  $\gamma s_k(f)$ 는 표면 면적이다.
- [0044] 즉, 크기 분포 검출부(220)는 표면 면적의 차이를 이용하여 크기 분포를 검출한다.
- [0045] 변환부(230)는 분리 대상이 되는 아포토시스 세포체만을 얻기 위해 웨스트 영상을 변환하기 위한 것으로, 이진화 파트(232) 및 분할 파트(234)를 포함한다.
- [0046] 이진화 파트(232)는 문턱값을 이용하여 웨스트 영상의 청색 성분(blue component) 및 녹색 성분(green component) 등을 이진 영상으로 변환한다. 이 경우 문턱값은 설정된 소정의 임계값을 이용할 수 있으나, ISODATA 알고리즘에 의해 산출된 임계값을 이용하는 것이 보다 바람직하다.
- [0047] 분할 파트(234)는 크기 분포 검출부(220)에서 검출된 웨스트 영상의 정상 세포핵들과 아포토시스 세포체들의 크기 분포를 이용하여, 정상 세포핵들과 아포토시스 세포체를 개개로 분리한다. 한편, 정상 세포핵들과 아포토시스 세포체가 중첩되어 있는 경우 분기점 알고리즘(watershed algorithm)을 이용하여 분할선으로 분리된 개개의 정상 세포핵과 아포토시스 세포체를 얻을 수 있다.
- [0048] 마킹부(240)는 전처리부(210)에서 전처리된 웨스트 영상에 변환부(230)에서 변환된 개개의 정상 세포핵과 아포토시스 세포체의 영역을 마킹한다.
- [0049] 특징 추출부(250)는 웨스트 영상에서 정상 세포와 아포토시스 세포를 정밀하게 구별하기 위하여 마킹부(240)에서 마킹된 대상의 특징들을 추출한다. 특징 추출부(250)에서 추출된 특징 요소들은 휘도(brightness), 경계선(perimeter) 및 면적(area)이다.
- [0050] 휘도는 웨스트 영상에서 정상 세포와 아포토시스 세포를 구별하기 위한 가장 중요한 특징이며, 경계선(perimeter) 및 면적(area)은 크기의 차이 때문에 이용된다.
- [0051] 또한, 특징 추출부(250)는 상술한 특징들 이외에, 엔트로피(entropy), 콘트라스트(contrast) 및 ASM(angular second moment)의 특징들을 추출할 수 있다.



- [0052] 개체화부(260)는 특징 추출부(250)에서 추출된 특징 요소들, 즉 휘도, 경계선 및 면적 등과 크기 분포 검출부(220)에서 검출된 기준 영상에서의 기준 세포의 크기 분포를 이용하여, 세포핵이 쪼개진 아포토시스 세포체들을 하나의 세포로 그룹화하여 개체화한다. 개체화부(260)에는 패턴 인식에 매우 유용한 인공적인 신경 네트워크 식별자가 이용된다. 본 발명에서는 인공적인 신경 네트워크로 6-3-2 레이어를 이용한다.
- [0053] 카운터부(270)는 개체화부(260)에서 개체화된 아포토시스 세포들을 카운팅한다. 그리고 카운터부(270)에서 카운팅된 결과는 디스플레이 영역(미도시됨)에 표시된다.
- [0054] 도 3은 도 2에 도시된 아포토시스 세포 검출 장치를 이용한 아포토시스 세포 검출 방법을 도시한 흐름도이고, 도 4a 및 도 4b는 도 1에 도시된 카메라를 통해 얻은 기준 영상 및 핵스트 영상을 각각 도시한 도면이고, 도 5는 도 2에 도시된 전처리부에서 입력된 기준 영상을 전처리하여 얻은 전처리된 기준 영상을 도시한 도면이고, 도 6a 및 도 6b는 도 2에 도시된 크기 분포 검출부에서 검출된 세포 크기 분포를 도시한 도면들이고, 도 7은 도 2에 도시된 변환부에서 얻은 핵스트 영상에서의 정상 세포핵 및 아포토시스 세포체의 영상을 도시한 도면이고, 도 8은 도 2에 도시된 마킹부에 의해 마킹된 핵스트 영상을 도시한 도면이고, 도 9는 도 2에 도시된 카운터부에서 카운팅되는 아포토시스 세포를 표시한 영상을 도시한 도면이다.
- [0055] 먼저, 발명자들은 인체의 대장 선암(colon adenocarcinoma)의 조직 세포들을 얻었다. 그리고 대장 선암의 세포들을 나누어, 하나에는 기준 세포를 얻기 위해 항암제를 투입하지 않으며(S302), 다른 하나에는 핵스트 스테이닝 세포를 얻기 위해 항암제 옥살리플라틴을 투입하고, 또한 핵스트(hoechst) 33342로 스테이닝(staining)하였다(S304).
- [0056] 항암제를 투입하지 않는 대장 선암의 세포들, 즉 기준 세포들을 광학 현미경(110)의 슬라이드에 올려놓고, 광학 현미경(110) 및 카메라(120)를 이용하여 기준 영상을 촬영한다(S306). 이렇게 하여 촬영한 기준 영상이 도 4a에 도시되어 있다. 또한 핵스트 스테이닝 세포들을 광학 현미경(110)의 슬라이드에 올려놓고, 광학 현미경(110) 및 카메라(120)를 이용하여 핵스트 영상을 촬영한다(S308). 이렇게 하여 촬영한 기준 영상이 도 4b에 도시되어 있다.
- [0057] 전처리부(210)는 메디안 필터(212) 및 콘트라스트 향상 파트(214)를 이용하여 기준 영상의 화질을 개선하기 위한 전처리를 행하고(S310), 또한 핵스트 영상의 화질을 개선하기 위한 전처리를 행한다(S312). 전처리부(210)에서 입력된 기준 영상을 전처리하여 얻은 전처리된 기준 영상이 도 5에 도시되어 있다.
- [0058] 크기 분포 검출부(220)는 기준 영상에서의 기준 세포의 크기 분포를 검출하고(S314), 또한 핵스트 영상에서의 정상 세포핵들과 아포토시스 세포체들의 크기 분포를 검출한다(S316). 크기 분포 검출부(220)는 크기 분포를 검출하기 위하여 표면 면적의 차이를 이용한다.
- [0059] 크기 분포 검출부(220)에서 검출된 기준 세포의 크기 분포가 도 6a에 도시되어 있다. 도 6a에서 알 수 있듯이, 기준 세포의 크기들은 반경으로 거의 60 화소 이내이다.
- [0060] 또한, 크기 분포 검출부(220)에서 검출된 핵스트 영상에서의 정상 세포핵들과 아포토시스 세포체들의 크기 분포가 도 6b에 도시되어 있다. 도 6b에 알 수 있듯이, 반경 5 화소 주위에서 표면 면적의 차이가 최대임을 알 수 있는데, 그들이 아포토시스 세포체들이다.
- [0061] 이진화 파트(232)는 ISODATA 알고리즘에 의해 산출된 문턱값을 이용하여 핵스트 영상을 이진 영상으로 변환한다(S318). 도 4b에 알 수 있듯이, 핵스트 영상에는 청색 영역과 녹색 영역으로 표시되어 있는데, 청색 성분은 정상 세포이며, 녹색 성분은 아포토시스 세포체이다. 따라서 이진화 파트(232)에 의해 핵스트 영상의 녹색 영역이 밝은 영역으로 변환된다.
- [0062] 분할 파트(234)는 크기 분포 검출부(220)에서 검출된 핵스트 영상의 정상 세포핵들과 아포토시스 세포체들의 크기 분포를 이용하여, 정상 세포핵과 아포토시스 세포체를 개개로 분할한다(S320). 한편, 아포토시스 세포체가 중첩되어 있는 경우 분기점 알고리즘(watershed algorithm)을 이용하여 분할선으로 분리된 개개의 아포토시스 세포체를 얻을 수 있다. 변환부(230)에서 얻은 핵스트 영상에서의 정상 세포핵 및 아포토시스 세포체의 영상이 도 7에 도시되어 있다.
- [0063] 마킹부(240)는 전처리부(210)에서 전처리된 핵스트 영상에 변환부(230)에서 변환된 개개의 정상 세포핵과 아포토시스 세포체의 영역을 마킹한다(S324). 마킹부(240)에 의해 마킹된 핵스트 영상이 도 8에 도시되어 있다. 도

8에서, 마킹된 텍스트 영상의 대상은 윤곽이 녹색으로 표시되어 있다.

- [0064] 특징 추출부(250)는 웨스트 영상에서 정상 세포와 아포토시스 세포를 정밀하게 구별하기 위하여 마킹부(240)에서 마킹된 대상의 특징들을 추출한다(S324). 특징 추출부(250)에서 추출된 특징 요소들은 휘도(brightness), 경계선(perimeter) 및 면적(area)이다.
- [0065] 개체화부(260)는 특징 추출부(250)에서 추출된 특징 요소들, 즉 휘도, 경계선 및 면적 등과 크기 분포 검출부(220)에서 검출된 기준 영상에서의 정상 세포의 크기 분포를 이용하여, 세포핵이 조개진 아포토시스 세포체들을 하나의 세포로 그룹화하여 개체화한다(S326). 개체화부(260)에서 개체화된 아포토시스 세포를 표시한 영상이 도 9에 도시되어 있다. 도 9에서, 개체화된 아포토시스 세포는 윤곽이 녹색으로 표시되어 있다.
- [0066] 카운터부(270)는 개체화부(260)에서 개체화된 아포토시스 세포들을 카운팅한다(S328).
- [0067] 도 10은 종래의 인간의 눈에 의한 확인을 통해 손으로 표시된 아포토시스 세포를 표시한 영상을 도시한 도면이다.
- [0068] 상술한 카운터부(270)에 의해 카운팅된 아포토시스 세포의 수는 359이었다. 한편, 4명의 생체의학의 전문가에 의해 종래의 도 10과 같은 영상을 이용하여 측정된 수는 345, 351, 347, 349이었다. 따라서 본 발명에 의해 얻어진 수는 충분히 산업상 이용 가능할 수 있다.
- [0069] 이상의 설명은 본 발명의 기술 사상을 예시적으로 설명한 것에 불과한 것으로서, 본 발명이 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자라면 본 발명의 본질적인 특성에서 벗어나지 않는 범위에서 다양한 수정 및 변형이 가능할 것이다. 따라서, 본 발명에 개시된 실시예들은 본 발명의 기술 사상을 한정하기 위한 것이 아니라 설명하기 위한 것이고, 이러한 실시예에 의하여 본 발명의 기술 사상의 범위가 한정되는 것은 아니다. 본 발명의 보호 범위는 아래의 청구범위에 의하여 해석되어야 하며, 그와 동등한 범위 내에 있는 모든 기술 사상은 본 발명의 권리범위에 포함되는 것으로 해석되어야 할 것이다.

## 부호의 설명

- [0070]
- |              |                 |
|--------------|-----------------|
| 110 : 광학 현미경 | 120 : 카메라       |
| 210 : 전처리부   | 220 : 크기 분포 검출부 |
| 230 : 변환부    | 240 : 마킹부       |
| 250 : 특징 추출부 | 260 : 개체화부      |
| 270 : 카운터부   |                 |

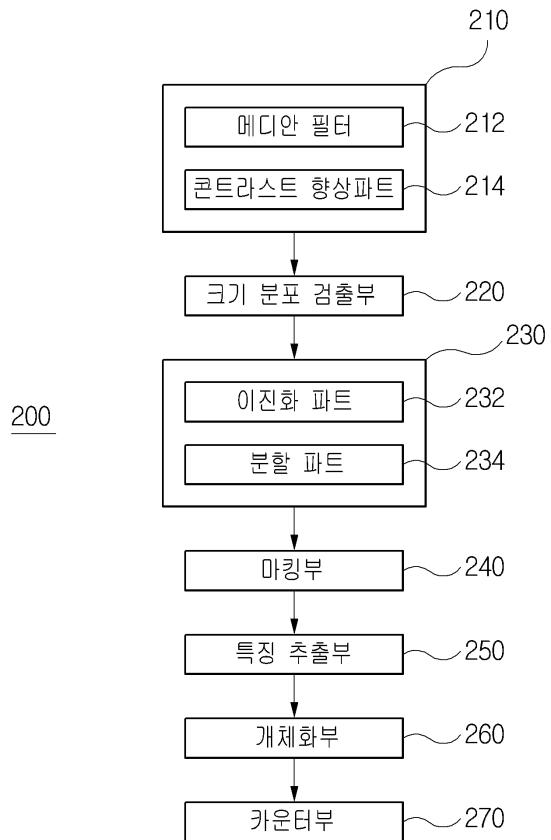
도면

도면1

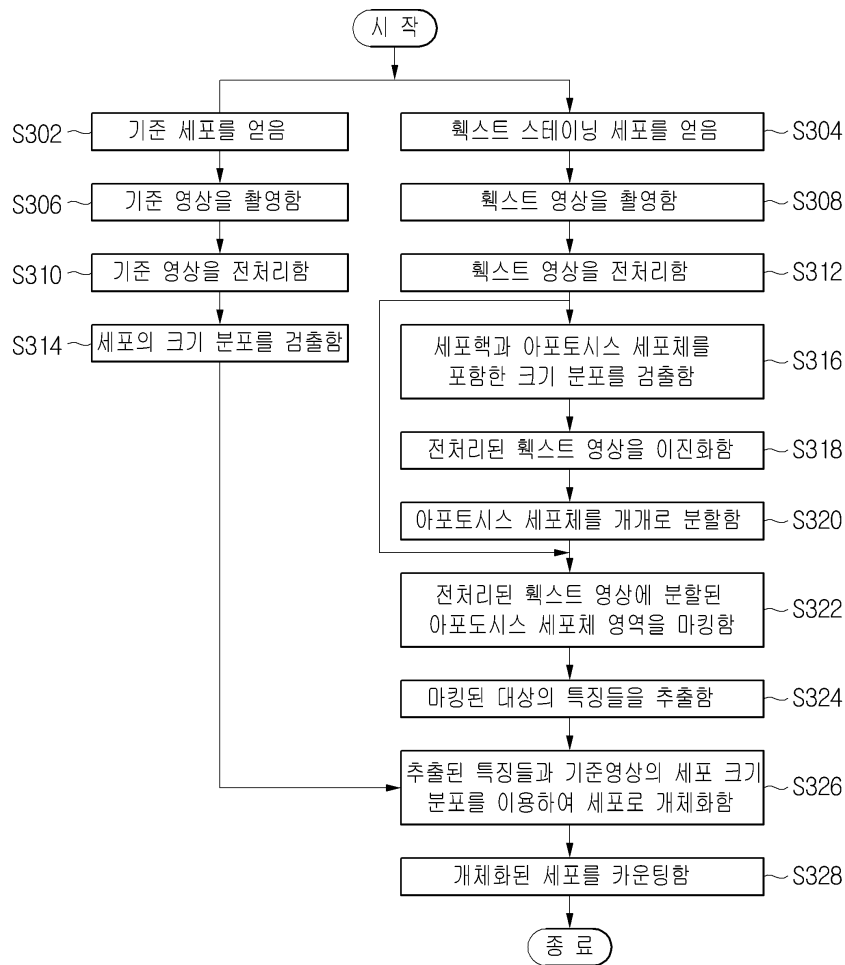
100



도면2



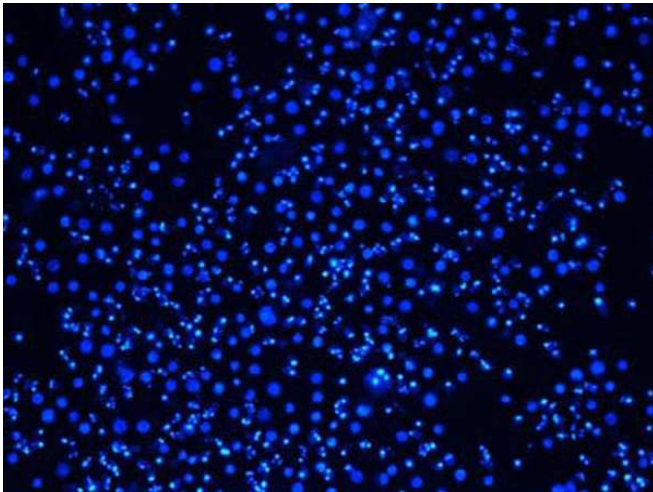
도면3



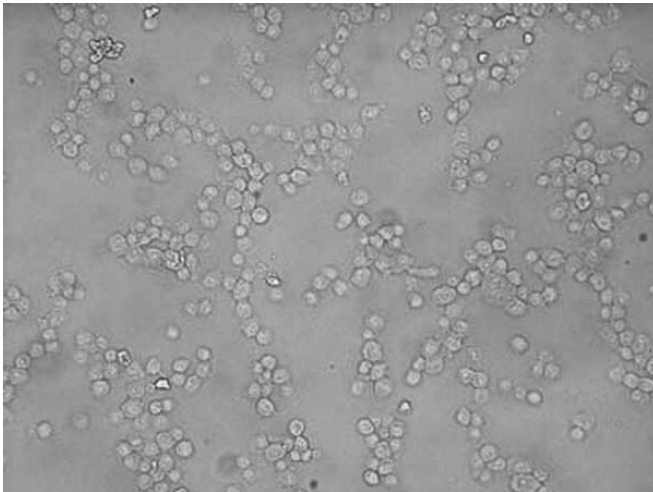
도면4a



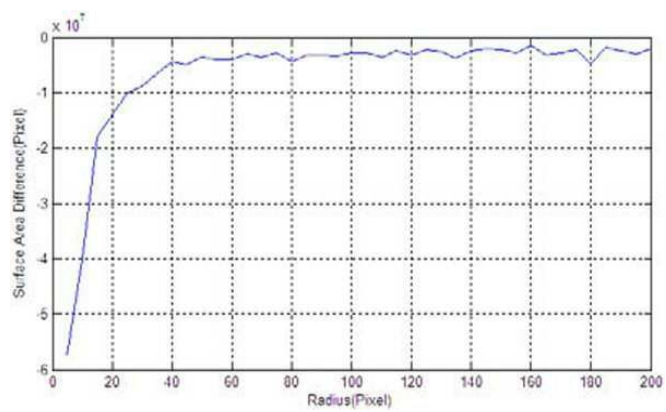
도면4b



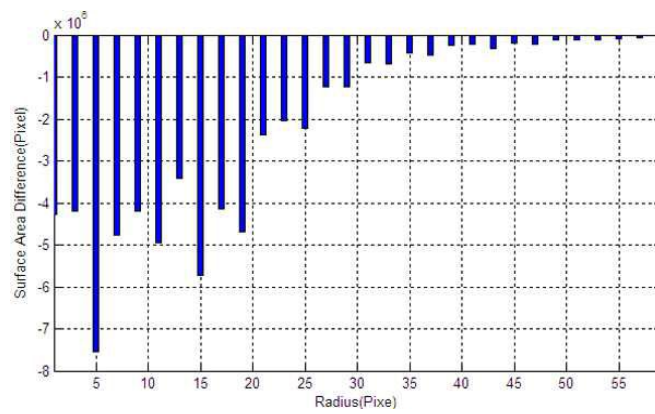
도면5



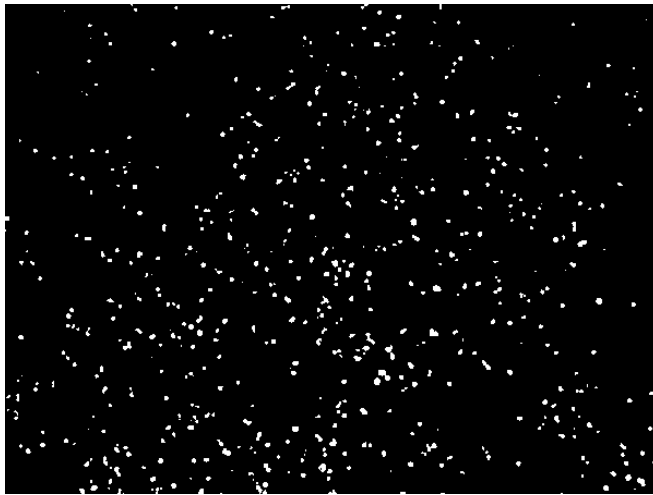
도면6a



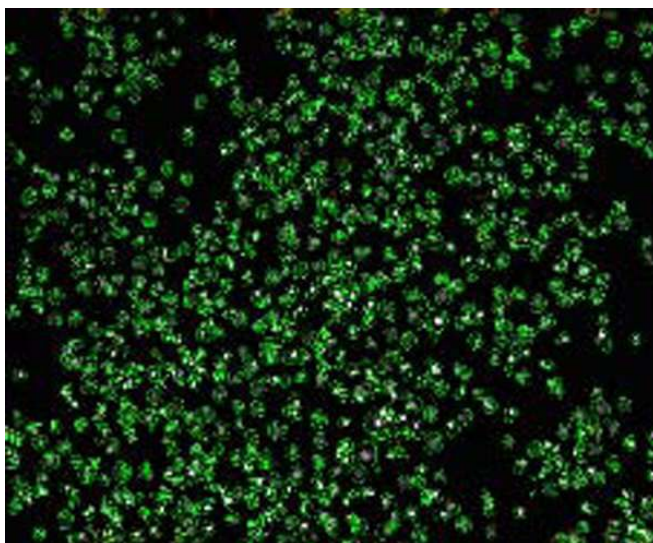
도면6b



도면7

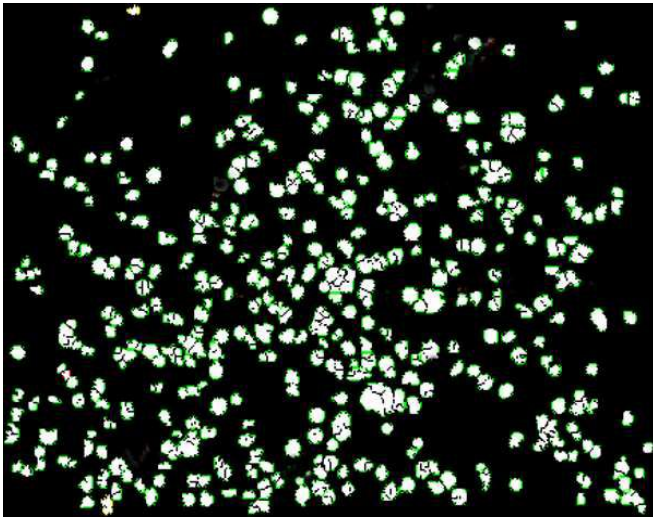


도면8





도면9



도면10

