

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 6 部門第 1 区分

【発行日】平成31年1月24日(2019.1.24)

【公表番号】特表2018-529074(P2018-529074A)

【公表日】平成30年10月4日(2018.10.4)

【年通号数】公開・登録公報2018-038

【出願番号】特願2017-561410(P2017-561410)

【国際特許分類】

G 0 1 N 33/48 (2006.01)

G 0 1 N 21/27 (2006.01)

G 0 1 N 33/53 (2006.01)

G 0 1 N 21/64 (2006.01)

C 1 2 Q 1/6841 (2018.01)

G 0 6 T 7/00 (2017.01)

【F I】

G 0 1 N 33/48 P

G 0 1 N 21/27 A

G 0 1 N 33/53 Y

G 0 1 N 21/64 F

C 1 2 Q 1/6841 Z

G 0 6 T 7/00 6 3 0

【手続補正書】

【提出日】平成30年12月4日(2018.12.4)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

イン・サイチュー・ハイブリダイゼーションおよび免疫組織化学への適用のために染色品質を評価する方法であって、

- 組織標本のマルチスペクトル画像データを分離して、検体強度画像を得るステップ (1410) であって、各検体強度画像が 1 つの染色からのシグナルを含む、ステップと、

- 前記検体強度画像における画素強度値に基づいて、均一性メトリックを計算し (1420)、および / または分布メトリックを計算し (1430)、および / または散布度メトリックを計算する (1440) ステップと、

- 前記計算したメトリックを、画素強度の均一性、分布、および / または散布度に関する所定のカットオフ値と比較することによって、スライドの染色品質を評価するステップ (1450) であって、前記計算したメトリックが前記所定のカットオフ値と一致するまたはそれを超過する場合、前記スライドの染色品質が受入可能であると評価され、前記計算したメトリックが前記所定のカットオフ値と一致しない場合、前記スライドの染色品質が受入不可能であると評価される、ステップと、を含み、

前記検体強度画像における画素強度値の均一性および分布の前記メトリックが、前記検体強度画像のエントロピー計算によって導き出され、前記検体強度画像における画素強度値の散布度の前記メトリックが、平均-分散値の計算によって導き出される、方法。

【請求項 2】

請求項 1 記載の染色品質を評価する方法において、前記エントロピー値が、前記検体強

度画像（５２０）の各々から強度値の画像ヒストグラムを導き出し、検体強度画像からサンプリングされた画素がそれぞれのヒストグラムにおいて特定の値を有する確率を計算することによって、計算される、方法。

【請求項３】

請求項２記載の染色品質を評価する方法において、前記強度値の画像ヒストグラムが、各検体強度画像からの画素をピンにソートすることによって導き出される、方法。

【請求項４】

請求項３記載の染色品質を評価する方法において、検体強度画像からサンプリングされた画素が前記それぞれのヒストグラムにおいて特定の値を有する前記確率が、前記導き出されたヒストグラムの全てのピンにおける画素の総数を合計して（５５０）、前記導き出されたヒストグラムにおける画素の総数を求め、前記ヒストグラムの各ピンにおける画素数を、前記ヒストグラムにおける画素の総数で除算して（５６０）、画素が特定のピン内に属する確率を求め、画素が特定のピンに属する各確率に、前記確率の２を基底とする対数を乗算して（５７０）ビット単位の値を求め、前記ビット単位の値を合計する（５８０）ことによって、計算される、方法。

【請求項５】

請求項１から４までのいずれか１項記載の染色品質を評価する方法において、前記平均-分散比の値が、前記検体強度画像の各々から強度値の画像ヒストグラムを導き出し（５２０）、前記導き出したヒストグラムからモード値および分散値を判定し（５３０）、前記導き出したヒストグラムから、測定強度モード値および測定強度分散値の比を計算する（５４０）ことによって、計算される、方法。

【請求項６】

請求項１から５までのいずれか１項記載の染色品質を評価する方法において、前記染色が、量子ドット、蛍光体、酵素沈着蛍光体、および色原体からなる群から選択される、方法。

【請求項７】

請求項１から６までのいずれか１項記載の染色品質を評価する方法において、前記マルチスペクトル画像データがスペクトル・キューブから導き出される、方法。

【請求項８】

請求項１から７までのいずれか１項記載の染色品質を評価する方法において、前記マルチスペクトル画像データが、線形最小二乗アルゴリズムを適用することによって分離される、方法。

【請求項９】

請求項１から８までのいずれか１項記載の染色品質を評価する方法において、前記検体強度画像が、前記エントロピー値および平均-分散比の値を計算する前に、篩にかけられる、方法。

【請求項１０】

イン・サイチュー・ハイブリダイゼーションおよび免疫組織化学への適用のために、染色品質を評価する客観的判断基準を確立する方法であって、

- １組の基準スライドを選択し、基準スライド毎にマルチスペクトル画像データを得るステップであって、各基準スライドに染色品質を定量化する評価データが注釈として付けられる、ステップと、

- 組織標本のマルチスペクトル画像データを分離して検体強度画像を得るステップ（１４１０）であって、各検体強度画像が１つの染色からのシグナルを含む、ステップと、

- 前記検体強度画像における画素強度値に基づいて、均一性メトリックを計算し（１４２０）、分布メトリックを計算し（１４３０）、および散布度メトリックを計算する（１４４０）ステップであって、

前記検体強度画像における画素強度値の均一性および分布の前記メトリックが、前記検体強度画像のエントロピー計算によって導き出され、前記検体強度画像における画素強度値の散布度の前記メトリックが、平均-分散値の計算によって導き出される、

ステップと、

-前記検体強度画像と、前記染色品質を定量化する評価データとに基づいて、前記計算したメトリックを組み合わせることによって、前記染色品質を評価するために、画素強度の均一性、分布、および/または散布度に対してカットオフ値を導き出すステップと、を含む、方法。

【請求項 1 1】

請求項 1 0 記載の方法において、前記カットオフ値が、サポート・ベクトル・マシン、下判別分析および/またはロジスティック回帰を適用することによって導き出される、方法。

【請求項 1 2】

客観的染色評価のためのコンピュータ・デバイス(14)であって、1つ以上のプロセッサ(120)と少なくとも1つのメモリ(110)とを含み、前記少なくとも1つのメモリ(110)が、前記1つ以上のプロセッサによる実行のための非一時的コンピュータ読み取り可能命令を格納し、前記1つ以上のプロセッサ(110)に、

免疫組織化学アッセイまたはイン・サイチュー・ハイブリダイゼーションアッセイにおいて、特定のバイオマーカの存在を求めて染色された組織標本のマルチスペクトル画像データを分離して、検体強度画像を得させ、各検体強度画像が1つの染色からのシグナルを含み、

(i)前記検体強度画像の各々から強度値の画像ヒストグラムを導き出し、(ii)検体強度画像からサンプリングされた画素がそれぞれのヒストグラムにおいて特定の値を有する確率を計算することによって、前記検体強度画像の各々についてエントロピー値を計算させ、

(i)前記検体強度画像の各々から強度値の画像ヒストグラムを導き出し、(ii)前記強度ヒストグラムから測定強度モード値および測定強度分散値の比を計算することによって、前記検体強度画像の各々について平均-分散比を計算させ、

前記計算したエントロピー値および平均-分散比の値を、所定のエントロピー・カットオフ値および平均-分散比カットオフ値と比較することによって、染色の均一性および/または異常バックグラウンド染色の存在を評価させ、前記計算したエントロピー値および平均-分散比の値が前記所定のカットオフ値と一致するまたはそれを超過する場合、前記染色の均一性および/または異常バックグラウンド染色の存在が、受入可能であると評価され、前記計算したエントロピー値および平均-分散比の値が前記所定のカットオフ値と一致しない場合に前記染色の均一性および/または異常バックグラウンド染色の存在が、受入不可能であると評価される、コンピュータ・デバイス(14)。

【請求項 1 3】

請求項 1 2 記載のコンピュータ・デバイス(14)と、マルチスペクトル撮像システム(12)とを含む、システム(10)。

【請求項 1 4】

コンピュータ実装染色評価方法であって、

マルチスペクトル画像データを分離して検体強度画像を得るステップであって、前記検体強度画像が、各々、特定の染色からのシグナルに対応する1つの画像チャネルを含む、ステップと、

前記検体強度画像の各々について、エントロピー値を計算するステップと、

前記検体強度画像の各々について、平均-分散比を計算するステップと、

前記計算したエントロピー値および平均-分散比の値を所定のエントロピー・カットオフ値および平均-分散比カットオフ値と比較することによって、スライドの染色品質を評価するステップであって、前記計算したエントロピー値および平均-分散比の値が前記所定のカットオフ値と一致するまたはそれを超過する場合、染色品質が受入可能であると評価され、前記計算したエントロピー値および平均-分散比の値が前記所定のカットオフ値と一致しない場合、前記染色品質が、受入不可能であると評価される、ステップと、

を含む、コンピュータ実装方法。

【請求項 15】

染色評価に対する客観的判断基準を確立するためのコンピュータ実装方法であって、複数の基準スライドからの組織標本のマルチスペクトル画像データを分離して、一連の検体強度画像を得るステップであって、各検体強度画像が、1つの染色からのシグナルを含み、前記基準スライドが、各々、受入可能または受入不可能であると識別される、ステップと、

前記得られた検体強度画像の各々に基づいて、エントロピー値および平均-分散比の値を計算するステップと、

前記計算したエントロピー値および平均-分散比の値に基づいて、染色品質評価に対するカットオフ値を導き出すステップであって、前記染色品質評価に対するカットオフ値が、前記免疫組織化学アッセイまたはイン・サイチュー・ハイブリダイゼーション・アッセイにおいて使用された染色に対応する、ステップと、

を含む、コンピュータ実装方法。

专利名称(译)	用于原位杂交和免疫组织化学的染色质量评价方法和系统		
公开(公告)号	JP2018529074A5	公开(公告)日	2019-01-24
申请号	JP2017561410	申请日	2016-05-25
[标]申请(专利权)人(译)	文塔纳医疗系统公司		
申请(专利权)人(译)	本塔纳医疗系统公司		
当前申请(专利权)人(译)	本塔纳医疗系统公司		
[标]发明人	ガルシャカールイー オッターマイケル スティーヴンスベンジャミンシー タフトジェファーソンシー ヴェンチュラフランクアール		
发明人	ガルシャ,カール・イー オッター,マイケル スティーヴンス,ベンジャミン・シー タフト,ジェファーソン・シー ヴェンチュラ,フランク・アール		
IPC分类号	G01N33/48 G01N21/27 G01N33/53 G01N21/64 C12Q1/6841 G06T7/00		
CPC分类号	G01N1/30 G06K9/00127 G06K9/38 G06K2009/4657		
FI分类号	G01N33/48.P G01N21/27.A G01N33/53.Y G01N21/64.F C12Q1/6841.Z G06T7/00.630		
F-TERM分类号	2G043/AA03 2G043/BA16 2G043/DA01 2G043/EA01 2G043/FA01 2G043/FA02 2G043/KA01 2G043/KA02 2G043/LA03 2G043/NA02 2G045/AA24 2G045/BB24 2G045/CB01 2G045/DA13 2G045/DA14 2G045/DA36 2G045/FB02 2G045/FB03 2G059/AA05 2G059/CC16 2G059/EE07 2G059/EE12 2G059/FF03 2G059/HH01 2G059/HH02 2G059/HH03 2G059/KK01 2G059/KK04 2G059/MM01 2G059/MM02 2G059/MM03 2G059/MM10 4B063/QA01 4B063/QA19 4B063/QQ42 4B063/QQ52 4B063/QR32 4B063/QR35 4B063/QR55 4B063/QS28 4B063/QS34 4B063/QX02 5L096/AA02 5L096/AA06 5L096/BA06 5L096/BA13 5L096/FA02 5L096/FA35 5L096/GA30 5L096/GA32 5L096/JA28		
代理人(译)	山本修 宮前徹 中西 基晴		
优先权	62/166155 2015-05-26 US 62/328041 2016-04-27 US		
其他公开文献	JP2018529074A JP6673941B2		

摘要(译)

免疫组织化学 (IHC) 和原位杂交 (ISH) 检测到某些样品用于各种诊断目的, 以验证的位置, 具有量化的目的。由于各种原因, 待分析的染色质量可以广泛变化。因此, 本发明是建立客观标准在原位杂交和免疫组织化学, 评估染色质量和系统的方法, 以及在染色质量领域评估应用程序的方法和提供的系统。在一个可能的实施方案中, 本发明包括通过分离的组织样本的多光谱图像数据获得样品强度图像的步骤中, 检体强度图像包括从染色步骤中的一个, 所述的信号基于示例强度图像上, 并计算所述度量, 度量, 像素强度值的试样中的均匀性的强度图像, 分布, 和/或分散液 (分散液) 的程度, 步骤, 计算出的度量, 像素强度的通过比较的分布, 和/或与约分散度预定截止值的均匀性, 评价滑动的染色质量的步骤, 计算的度量预定截止值相匹配或者如果超过它, 则将载玻片的染色质量评估为可接受, 并将计算的度量与预定的截止值进行比较如果不匹配, 幻灯片的染色质量进行评价, 这是不可能的接受, 以及步骤。为了建立客观标准评价染色质量, 在一个可能的实施例, 上述方法和系统中, 试样的强度图像的基础上计算出的指

标，默认量化染色质量并且通过与预先建立的数据组合来导出像素强度均匀性，分布和/或散射程度的截止值。 .The 14