

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6790490号  
(P6790490)

(45) 発行日 令和2年11月25日(2020.11.25)

(24) 登録日 令和2年11月9日(2020.11.9)

(51) Int.Cl.		F I			
<b>GO 1 N 15/14</b>	<b>(2006.01)</b>	GO 1 N	15/14		L
<b>GO 1 N 21/64</b>	<b>(2006.01)</b>	GO 1 N	15/14		K
		GO 1 N	21/64		Z

請求項の数 16 (全 27 頁)

(21) 出願番号	特願2016-123226 (P2016-123226)	(73) 特許権者	000002185
(22) 出願日	平成28年6月22日 (2016. 6. 22)		ソニー株式会社
(65) 公開番号	特開2017-58361 (P2017-58361A)		東京都港区港南1丁目7番1号
(43) 公開日	平成29年3月23日 (2017. 3. 23)	(74) 代理人	110002147
審査請求日	令和1年6月10日 (2019. 6. 10)		特許業務法人酒井国際特許事務所
(31) 優先権主張番号	特願2015-185107 (P2015-185107)	(72) 発明者	大塚 史高
(32) 優先日	平成27年9月18日 (2015. 9. 18)		東京都港区港南1丁目7番1号 ソニー株式会社内
(33) 優先権主張国・地域又は機関	日本国(JP)	審査官	福田 裕司

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 情報処理装置、情報処理方法及び情報処理システム

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

移動する生物由来対象に対して光線を照射することにより検出されるパルス波形のデータに基づき、前記パルス波形の1パルスに含まれる時間軸上の位置が異なる複数のピークの情報を特定する、パルス波形解析部と、

前記特定された複数のピークのそれぞれの情報毎に前記生物由来対象の推定される特性候補を決定する、特性候補決定部と、

前記決定された特性候補を出力する出力部と、  
を備える情報処理装置。

【請求項2】

前記ピークの情報は、前記複数のピークの数を含む、請求項1に記載の情報処理装置。

【請求項3】

前記ピークの情報は、前記複数のピーク間の強度を比較した情報を含む、請求項1に記載の情報処理装置。

【請求項4】

前記ピークの情報は、前記複数のピークの時間軸上の位置を比較した情報を含む、請求項1に記載の情報処理装置。

【請求項5】

前記パルス波形解析部は、互いに異なる波長帯の複数の前記パルス波形について解析し、複数の前記パルス波形に含まれる時間軸上の位置が異なる複数のピークの情報を特定す

る、請求項 1 に記載の情報処理装置。

【請求項 6】

前記ピークの情報、前記互いに異なる波長帯の複数の前記パルス波形の時間軸上の位置を比較した情報を含む、請求項 5 に記載の情報処理装置。

【請求項 7】

前記パルス波形解析部は、複数の所定の形状モデルから、前記パルス波形と関連する前記形状モデルを選択し、選択された前記形状モデルと前記パルス波形とを比較することにより、解析を行う、請求項 1 に記載の情報処理装置。

【請求項 8】

前記パルス波形解析部は、第 1 のパルス波形の検出に用いられた波長帯とは異なる波長帯で検出された第 2 のパルス波形中のピークの情報に基づき、第 1 のパルス波形中のピークを特定する、請求項 1 に記載の情報処理装置。

10

【請求項 9】

前記パルス波形解析部は、前記パルス波形中の少なくとも 1 以上のピークを減衰させたベースラインを得、当該パルス波形と当該ベースラインとの比較に基づき当該パルス波形中の前記複数のピークを特定する、請求項 1 に記載の情報処理装置。

【請求項 10】

さらに、前記ピークの情報と前記特性候補とを関連付ける関連データを記憶する記憶部を備える、請求項 1 に記載の情報処理装置。

【請求項 11】

20

さらに、前記特性候補と前記ピークの情報との関連を学習する、学習部を備える、請求項 1 に記載の情報処理装置。

【請求項 12】

前記生物由来対象は、異方性を有する形状をなす、請求項 1 に記載の情報処理装置。

【請求項 13】

前記出力された前記特性候補は、前記生物由来対象の分取のための情報として用いられる、請求項 1 に記載の情報処理装置。

【請求項 14】

移動する生物由来対象に対して光線を照射することにより検出されるパルス波形のデータに基づき前記パルス波形の 1 パルスに含まれる時間軸上の位置が異なる複数のピークの情報

30

を特定することと、  
前記特定された複数のピークのそれぞれの情報毎に前記生物由来対象の推定される特性候補を決定することと、

前記決定された特性候補を出力することと、  
を含む、情報処理方法。

【請求項 15】

移動する生物由来対象に対して光線を照射し、パルス波形を検出するフローサイトメーターと、

前記パルス波形のデータに基づき前記パルス波形の 1 パルスに含まれる時間軸上の位置が異なる複数のピークの情報

40

を特定するパルス波形解析部、前記特定された複数のピークのそれぞれの情報毎に前記生物由来対象の推定される特性候補を決定する特性候補決定部および前記決定された特性候補を出力する出力部を備える情報処理装置と、

を備える、情報処理システム。

【請求項 16】

前記フローサイトメーターは、前記生物由来対象を分取可能な分取部を備え、

前記分取部は、前記複数のピークのそれぞれの情報に応じて前記生物由来対象を分取するように構成されている、請求項 15 に記載の情報処理システム。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

50

本開示は、情報処理装置、情報処理方法及び情報処理システムに関する。

【背景技術】

【0002】

観察対象の個々の粒子の性質を観察するための装置としては、フローサイトメーターが知られている。フローサイトメーターにおいては、一般に、粒子にレーザー光を照射することにより得られる散乱光や蛍光をパルス波形として得、パルス波形の面積、高さ、幅を用いて個々の粒子の性質を判断したり、識別したりする。

【0003】

パルス波形の面積、高さ、幅から得られる個々の粒子についての情報以上の情報を得るために、スリットスキニング法や、臨界勾配差法が提案されている（例えば、特許文献1を参照）。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0004】

【特許文献1】特表2006-524054号公報

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

しかし、スリットスキニング法は、専用の測定用レーザーシステムを要する。また、スリットスキニング法は、パルスの一部分を採用することによる分解能の向上を目的としており、同様による高い識別性能を発揮するための測定対象が限られている。一方で、臨界勾配差法は、パルス波形における勾配差が最大となる部分を事前に決定する必要があり、手順が複雑かつ煩雑である。また、その測定対象は、そのパルス波形の形状が基本的に同一なものに限られている。

【0006】

そこで、本開示では、従来の方法では取得することが困難また煩雑であった粒子の情報を容易に得ることのできる、新規かつ改良された情報処理装置、情報処理方法および情報処理システムを提案する。

【課題を解決するための手段】

【0007】

本開示によれば、移動する生物由来対象に対して光線を照射することにより検出されるパルス波形のデータに基づき前記パルス波形のピーク位置に関連する情報を特定する、パルス波形解析部と、

前記ピーク位置に関連する情報に基づいて前記生物由来対象の推定される特性候補を決定する、特性候補決定部と、  
を備える情報処理装置が提供される。

【0008】

また、本開示によれば、移動する生物由来対象に対して光線を照射することにより検出されるパルス波形のデータに基づき前記パルス波形のピーク位置に関連する情報を特定することと、

前記ピーク位置に関連する情報に基づいて前記生物由来対象の推定される特性候補を決定することと、  
を含む、情報処理方法が提供される。

【0009】

また、本開示によれば、移動する生物由来対象に対して光線を照射し、パルス波形を検出するフローサイトメーターと、

前記パルス波形のデータに基づき前記パルス波形のピーク位置に関連する情報を特定するパルス波形解析部および前記ピーク位置に関連する情報に基づいて前記生物由来対象の推定される特性候補を決定する特性候補決定部を備える情報処理装置と、  
を備える、情報処理システムが提供される。

10

20

30

40

50

## 【発明の効果】

## 【0010】

以上説明したように本開示によれば、従来の方法では取得することが困難また煩雑であった粒子の情報を容易に得ることのできる、新規かつ改良された情報処理装置、情報処理方法および情報処理システムを提供することができる。

なお、上記の効果は必ずしも限定的なものではなく、上記の効果とともに、または上記の効果に代えて、本明細書に示されたいずれかの効果、または本明細書から把握され得る他の効果が奏されてもよい。

## 【図面の簡単な説明】

## 【0011】

【図1】図1は、第1の実施形態に係る情報処理システムを示した説明図である。

【図2】図2は、図1に示す情報処理システムが備える測定ユニットを説明する概要図である。

【図3】図3は、図1に示す情報処理システムが備える測定ユニットを説明する概要図である。

【図4】図4は、本開示の第1の実施形態に係る情報処理装置の構成を示すブロック図である。

【図5】図5は、図1に示す測定ユニットにより検出されるパルス波形の一例の概略図である。

【図6】図6は、図1に示す測定ユニットにより検出されるパルス波形の一例の概略図である。

【図7】図7は、図4に示すパルス波形解析部が使用可能な形状モデルの一例を示す概要図である。

【図8】図8は、図4に示すパルス波形解析部が使用可能な形状モデルの一例を示す概要図である。

【図9】図9は、図4に示すパルス波形解析部が使用可能な形状モデルの一例を示す概要図である。

【図10】図10は、図1に示す情報処理システムにより分析され得る生物由来対象の一例を説明するための図である。

【図11】図11は、図4に示すパルス波形解析部によるパルス波形の解析の一例を説明するための図である。

【図12】図12は、図4に示すパルス波形解析部によるパルス波形の解析の一例を説明するための図である。

【図13】図13は、ピークを1つ有するパルス波形と想定される生物由来対象の模式図である。

【図14】図14は、ピークを2つ有するパルス波形と想定される生物由来対象の模式図である。

【図15】図15は、従来技術によるパルス波形のピーク値を用いた生物由来対象の判別を説明するためのヒストグラムである。

【図16】図16は、細胞における異なる抗原同士的位置関係の特定および識別を説明するための概略図である。

【図17】図17は、細胞における異なる抗原同士的位置関係の特定および識別を説明するための概略図である。

【図18】図18は、本開示の第1の実施形態に係る情報処理方法の流れの一例を示したフローチャートである。

【図19】図19は、本開示の第2の実施形態に係る情報処理システムを示したブロック図である。

【図20】図20は、本開示の第2の実施形態に係る情報処理方法の流れの一例を示したフローチャートである。

【図21】図21は、本開示の第2の実施形態に係る情報処理方法の流れの一例を示した

10

20

30

40

50

フローチャートである。

【図 2 2】図 2 2 は、本開示の第 1 の実施形態に係る情報処理装置のハードウェア構成を説明するためのブロック図である

【発明を実施するための形態】

【0012】

以下に添付図面を参照しながら、本開示の好適な実施の形態について詳細に説明する。なお、本明細書及び図面において、実質的に同一の機能構成を有する構成要素については、同一の符号を付することにより重複説明を省略する。また、本明細書および図面において、異なる実施形態の類似する構成要素については、同一の符号の後に異なるアルファベットを付して区別する。ただし、実質的に同一の機能構成を有する複数の構成要素等の各々を特に区別する必要がない場合、同一符号のみを付する。

10

【0013】

なお、説明は以下の順序で行うものとする。

1. 第 1 の実施の形態 (セルアナライザ)

1.1. 情報処理システムの概要

1.2. 測定サンプル

1.3. 測定ユニットの構成

1.4. 情報処理装置の構成

1.5. 情報処理方法の流れ

2. 第 2 の実施の形態 (セルソータ)

2.1. 情報処理システムの構成

2.2. 情報処理方法の流れ

3. 情報処理装置のハードウェア構成

20

【0014】

< 1. 第 1 の実施形態 >

以下では、図 1 ~ 図 1 8 を参照しながら、本開示の第 1 の実施形態について詳細に説明する。

【0015】

[ 1.1. 情報処理システムの概要 ]

まず、図 1 を参照しながら、本実施形態に係る情報処理システムについて説明する。図 1 は、第 1 の実施形態に係る情報処理システムを示した説明図である。図 2 および図 3 は、図 1 に示す情報処理システムが備える測定ユニットを説明する概要図である。

30

【0016】

本実施形態に係る情報処理システム 1 は、図 1 に示したように、情報処理装置 1 0 と、測定サンプル S の測定データを測定する各種の測定ユニット 2 0 とを含む。

【0017】

本実施形態における測定サンプル S である生物由来対象としては、例えば、細胞や微生物、リボソームなどの生体関連粒子などを利用することができる。

【0018】

生体関連粒子には、各種細胞を構成する染色体、リボソーム、ミトコンドリア、オルガネラ (細胞小器官) などが含まれる。細胞には、動物細胞 (血球系細胞等) 及び植物細胞が含まれる。微生物には、大腸菌等の細菌類、タバコモザイクウイルス等のウイルス類、イースト菌等の菌類などが含まれる。生体関連粒子には、核酸やタンパク質、これらの複合体等の生体関連高分子が包含されていてもよい。これら粒子の形状は、球形であっても非球形であってもよく、また、大きさや質量等も特に限定されない。ただし、生体関連粒子が、異方性を有する形状をなす場合、後述するように形状情報から特性候補、例えば生物学特性候補がより精度よく決定できる。

40

【0019】

情報処理装置 1 0 は、測定ユニット 2 0 により測定された測定サンプル S の測定データを取得し、取得した測定データである波形パルスデータに基づいて推定される特性候補、

50

例えば生物学特性候補を決定する。図1では、本実施形態に係る情報処理装置10が、測定ユニット20とは別の装置として設けられる場合について図示しているが、本実施形態に係る情報処理装置10の各機能は、測定ユニット20の動作を制御するコンピュータに実装されていてもよいし、測定ユニット20の筐体内に設けられた任意のコンピュータに実装されていてもよい。なお、情報処理装置10の詳細な構成については後段において詳述する。

#### 【0020】

測定ユニット20は、測定サンプルSに対してレーザ光を照射し、測定サンプルSからの蛍光やリン光といった発光を測定したり、測定サンプルSからの散乱光を測定したり、測定サンプルSによる吸収スペクトルを測定したりする。本実施形態に係る測定ユニット20は、測定サンプルSの発光スペクトル、散乱スペクトル又は吸収スペクトルを測定するものであってもよいし、発光スペクトル、散乱スペクトル及び吸収スペクトルの少なくとも2つ以上を測定するものであってもよい。

10

#### 【0021】

なお、以下では、測定ユニット20として、測定サンプルSの蛍光スペクトルを測定する図2および図3に示したような測定ユニット（フローサイトメーター）を用いる場合を例にとって、詳細な説明を行うものとする。

#### 【0022】

##### [1.2.測定サンプル]

測定サンプルである生物由来対象は、蛍光スペクトルの測定に先立って、1以上の蛍光色素により標識（染色）されることができる。生物由来対象の蛍光色素標識は、公知の任意の手法によって行うことができる。例えば測定対象を細胞とする場合には、細胞表面分子に対する蛍光標識抗体と細胞とを混合し、細胞表面分子に抗体を結合させる。蛍光標識抗体は、抗体に直接蛍光色素を結合させたものであってもよく、ビオチン標識した抗体にアビジンを結合した蛍光色素をアビジン・ビオチン反応によって結合させたものであってもよい。また、抗体は、モノクローナル抗体又はポリクローナル抗体であってもよい。

20

#### 【0023】

生物由来対象を標識するための蛍光色素としては、特に限定されず、例えば、公知の物質を1つ以上用いることができる。蛍光色素としては、例えば、フィコエリスリン（PE）、FITC、PE-Cy5、PE-Cy7、PE-テキサスレッド（PE-Texas red）、アロフィコシアニン（APC）、APC-Cy7、エチジウムブロマイド（Ethidium bromide）、プロピジウムアイオダイド（Propidium iodide）、ヘキスト（Hoechst）33258/33342、DAPI、アクリジンオレンジ（Acridine orange）、クロモマイシン（Chromomycin）、ミトラマイシン（Mithramycin）、オリボマイシン（Olivomycin）、パイロニン（Pyronin）Y、チアゾールオレンジ（Thiazole orange）、ローダミン（Rhodamine）101、イソチオシアネート（isothiocyanate）、BCECF、BCECF-AM、C.SNARF-1、C.SNARF-1-AMA、エクオリン（Aequorin）、Indo-1、Indo-1-AM、Fluo-3、Fluo-3-AM、Fura-2、Fura-2-AM、オキソノール（Oxonol）、テキサスレッド（Texas red）、ローダミン（Rhodamine）123、10-N-ノニ-アクリジンオレンジ（Acridine orange）、フルオレセイン（Fluorescein）、フルオレセインジアセテート（Fluorescein diacetate）、カルボキシフルオレセイン（Carboxyfluorescein）、カルビキシフルオレセインジアセテート（Carboxyfluorescein diacetate）、カルボキシジクロロフルオレセイン（Carboxydichlorofluorescein）、カルボキシジクロロフルオレセインジアセテート（Carboxydichlorofluorescein diacetate）等を利用することができる。もちろん、本実施形態で使用可能な蛍光色素は、上記の例に限定されるわけではない。

30

40

50

## 【 0 0 2 4 】

## [ 1 . 3 . 測定ユニットの構成 ]

測定ユニット20の一例であるフローサイトメーターは、本実施形態においては、各生物由来試料Sを分析することのできるセルアナライザである。図2に示したように、サンプルSの染色に利用された蛍光色素を励起可能な波長を有するレーザー光を、レーザー光源21からフローセル231を流れる染色された生物由来試料Sに対して射出する。また、フローサイトメーターに設けられた光検出器25は、レーザー光の照射された生物由来試料Sから放射される蛍光を、光電子増倍管251等の光検出器により検出する。なお、図2の例では1台のレーザー光源21しか描画されていないが、複数のレーザー光源が設けられていてもよい。

10

## 【 0 0 2 5 】

このような測定処理を行うフローサイトメーターは、公知の構成を有することが可能であるが、例えば図3に示したような構成を有している。

## 【 0 0 2 6 】

図3に示すように、フローサイトメーターは、所定波長のレーザー光（例えば、波長488nm及び640nmのレーザー光）を射出するレーザー光源21と、フローセル231を備え、複数の測定サンプルSをフローセル231中に整列させて移動させるフロー系23と、レーザー光を測定サンプルSへと導光するためのレンズ等の光学系（図示せず。）と、測定サンプルSからの前方散乱光や後方散乱光等といった散乱光や蛍光を検知するための光検出器25と、散乱光や蛍光を光検出器25へと導光する各種の光学系27と、を有している。

20

## 【 0 0 2 7 】

ここで、図3に示した例では、光検出器25として、測定サンプルSの蛍光を検知するための複数（例えば、8個程度）の光電子増倍管251と、測定サンプルSからの散乱光等を検知するためのCCD（Charge Coupled Device）、CMOS（Complementary Metal Oxide Semiconductor）、フォトダイオード等といったディテクタ253と、が設けられている。

## 【 0 0 2 8 】

レーザー光源21から射出されたレーザー光に起因する測定サンプルSからの蛍光は、測定サンプルSと各光電子増倍管251との間に設けられた光学系27の波長選択フィルタ271により所定の波長帯域に分離され、各光電子増倍管251へと導光される。各光電子増倍管251は、対応する波長帯域の蛍光の検知結果を示した測定データを、本実施形態に係る情報処理装置10へと出力する。

30

## 【 0 0 2 9 】

上記のように、本実施形態に係る情報処理装置10は、測定サンプルSからの蛍光信号を得る。また、CCD、CMOS、フォトダイオード等のディテクタ253により検知された散乱光等の測定データが、本実施形態に係る情報処理装置10に出力されるように構成されていてもよい。

## 【 0 0 3 0 】

なお、図3に示したフローサイトメーターの一例では、測定サンプルSからの散乱光を検知するための一連の光学系27が設けられているが、かかる光学系27は設けられていなくともよい。また、図示の態様では光源としてレーザー光源21が用いられているが、レーザー光源21は、パルス光、連続光のいずれを発するものであってもよい。

40

## 【 0 0 3 1 】

以上、図2及び図3を参照しながら、本実施形態に係る測定ユニット20の一例について、簡単に説明した。

## 【 0 0 3 2 】

## [ 1 . 4 . 情報処理装置の構成 ]

続いて、図4を参照しながら、本実施形態に係る情報処理装置10について、詳細に説明する。図4は、本実施形態に係る情報処理装置10の構成を示すブロック図である。

50

## 【0033】

本実施形態に係る情報処理装置10は、図4に例示したように、データ取得部102と、パルス波形解析部104と、特性候補決定部106と、記憶部108と、出力部112と、表示制御部114と、入力部116と、を主に備える。また、学習部110を有しているもよい。

## 【0034】

データ取得部102は、例えば、CPU(Central Processing Unit)、ROM(Read Only Memory)、RAM(Random Access Memory)、入力装置、通信装置等により実現される。データ取得部102は、測定ユニット20から、当該測定ユニット20により生成された測定サンプルSの測定データを取得する。

10

## 【0035】

ここで、測定ユニット20から取得する測定サンプルSの測定データは、例えば、一つの生物由来対象又は所定個数の生物由来対象に対して所定波長のレーザー光が照射されたことで生成される蛍光信号強度を電圧の大きさを表したデータである。一つの生物由来対象又は所定個数の生物由来対象に対する蛍光信号の測定には、微小ではあるが時間幅が存在する。そのため、本実施形態に係る測定データは、図5および図6に示すように、時間および電圧(パルス電圧)を軸とするパルス波形データを含む。

## 【0036】

図5および図6は、図1に示す測定ユニットにより検出されるパルス波形の一例の概略図である。図5に示すパルス波形は、2つのピークを有し、図6に示すパルス波形は、3つのピークを有している。ここで、従来、パルス波形の評価は、パルスを構成するピークの幅、ピークの最大強度、ピークの面積によって行われてきた。しかしながら、例えば、図5、図6に示す波形パルスが同一のピーク面積を有する場合、従来の評価方法では図5および図6に示す波形パルスの異同を区別することができない。また、例えば波形パルス中のピーク数は何らかの情報を示している可能性があるものの、従来の評価方法では、この情報を把握することが不可能であった。これに対し、本開示に係る情報処理装置10は、波形パルスの形状情報に基づいて従来把握困難であった特性を推定することを可能としている。これについては、後に詳述する。

20

## 【0037】

データ取得部102は、着目している測定サンプルSの測定データを取得すると、取得した測定データを、後述するパルス波形解析部104に入力する。また、データ取得部102は、取得した測定データに対し、当該データを取得した日時等の時刻情報を関連付けて、履歴情報として後述する記憶部108等に格納してもよい。

30

## 【0038】

パルス波形解析部104は、例えば、CPU、FPGA(Field Programmable Gate Array)、DSP(Digital Signal Processor)、ROM、RAM等により実現される。パルス波形解析部104は、入力された測定データについて、パルス波形を解析し、パルス波形の形状情報を特定する。

## 【0039】

具体的には、パルス波形解析部104は、まず、記憶部108に記憶された複数の形状モデルを読み込み、パルス波形に最も適合する形状モデルを選択する。

40

## 【0040】

図7~図9は、図4に示すパルス波形解析部が使用可能な形状モデルの一例を示す概要図である。形状モデルとしては、必要に応じて設定することができ、特に限定されないが、例えば確率分布を使用することができ、具体的には図7に示すような正規分布、図8に示すような対数正規分布、指数分布、アーラン分布、ワイブル分布、ガンマ分布、二項分布、t分布、カイ二乗分布、F分布および混合分布などが挙げられる。また、混合分布としては、例えば、図9に示すような混合正規分布の他、上述した各分布の2以上の組み合わせが挙げられる。

50

## 【 0 0 4 1 】

なお、パルス波形解析部 1 0 4 は、記憶された複数の形状モデルのうち、必要に応じて、読み込む形状モデルの数および種類を選択することができる。このように読み込む形状モデルの数および種類を制限することにより、パルス波形に最も適合する形状モデルの選択をより迅速に行うことができる。このような読み込む形状モデルの数および種類についての設定は、例えば、記憶部 1 0 8 に記憶されている。パルス波形解析部 1 0 4 は、形状モデルの読み込みに先立ち、設定を呼び出し、設定を参照しつつ形状モデルを読み込むことができる。

## 【 0 0 4 2 】

次に、パルス波形解析部 1 0 4 は、読み込んだ複数の形状モデルのうち、いずれがパルス波形に最も適合するかを判断し、パルス波形に最も適合した形状モデルを選択する。このような判断および選択は、例えば、パルス波形に対する各形状モデルの適合度を算出し、波形パルスに最も適合した（例えば、下記の適合度の算出方法においては最も適合度の小さい）形状モデルを抽出することにより行うことができる。

## 【 0 0 4 3 】

適合度の算出方法は、特に限定されないが、例えば、ピアソンのカイ二乗検定、尤度比検定、イエイツのカイ二乗検定、マンテル・ヘンツェルのカイ二乗検定、累積カイ二乗検定、Linear - by - linear 連関カイ二乗検定等を利用することにより得られる。

## 【 0 0 4 4 】

なお、パルス波形解析部 1 0 4 は、赤池情報量基準（A I C、Akaike's Information Criterion）、ベイズ情報量規準（B I C、Bayesian information criterion）、最小記述長（M D L、minimum description length）、赤池ベイズ情報量基準（A B I C、Akaike Bayesian Information criterion）、一般化情報量規準（G I C、Generalized Information Criterion）、交差検証等の他のモデル選択法によりパルス波形に適した形状モデルを選択してもよい。

## 【 0 0 4 5 】

次いで、パルス波形解析部 1 0 4 は、選択された形状モデルとパルス波形とを比較することにより解析を行う。選択された形状モデルとパルス波形との比較は、例えば、回帰分析、内挿または外挿等を用いたカーブフィッティングを行って回帰曲線を得ることにより行うことができる。またこの際、パルス波形の選択された形状モデルにおけるパラメータを算出することができる。このようなパラメータとしては、例えば形状モデルが正規分布の場合には、平均  $\mu$  および分散  $\sigma^2$  が、対数正規分布の場合には、 $\mu$  および  $\sigma^2$  が、ポアソン分布の場合には平均  $\lambda$  が挙げられる。また、形状モデルが混合分布である場合には、混合分布を構成する各分布のパラメータを算出することができる。

## 【 0 0 4 6 】

パルス波形解析部 1 0 4 は、上記比較により得られたパルス波形の回帰曲線およびパラメータを用いて、形状情報を特定する。ここで、本実施形態において、特定される形状情報は、パルス波形のピーク位置に関連する情報を含む。このようなピーク位置に関連する情報としては、例えば、ピークの数、パルス波形の各ピーク位置（回帰曲線のピーク位置）等が挙げられる。なお、パルス波形の各ピーク位置としては、パルス波形を含む測定チャートにおける時間（位置）およびパルス波形内におけるピークの時間（位置）が挙げられる。また、パルス波形が複数のピークを有する場合、すなわち、パルス波形が混合分布に対応する場合、ピーク位置に関連する情報は、複数のピーク間の強度の比較および複数のピーク位置の比較を含み得る。

## 【 0 0 4 7 】

なお、パルス波形解析部 1 0 4 は、さらに、上記のピーク位置に関連する情報以外の形状情報を特定してもよい。このような情報としては、上述したパルス波形の選択された形状モデルにおけるパラメータや、パルス波形（および/または回帰曲線）のピーク強度、ピーク幅、ピーク面積等が挙げられる。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 4 8 】

なお、パルス波形解析部 1 0 4 は、以上のような形状情報の取得を、互いに異なる検出波長の複数のパルス波形について行うことができる。このような場合、個別のパルス波形についての上記のような形状情報に加え、形状情報は、複数のパルス波形を比較した情報を含むことができる。具体的には、形状情報は、上記の各パルス波形のピーク位置に関連する情報、各パルス波形自体の位置（時間）に関連する情報および/またはピーク位置に関連する情報以外の形状情報を比較した情報を含み得る。例えば、このような情報は、各パルス波形についてのピーク位置の差（時間差）およびピーク強度（ピークのパルス電圧）の比較（差もしくは比等）を含み得る。

## 【 0 0 4 9 】

また、パルス波形は、生物由来対象の複数の要素についての蛍光信号が混在する複合情報であり得る。例えば、図 1 0 に示すように、1 つの細胞 3 0 0 A 内において、用いる蛍光色素（試薬）3 0 4 が細胞の一部、例えば細胞核 3 1 0 の部分 3 1 1 に特異的に反応し、さらに、蛍光色素 3 0 4 が細胞 3 0 0 A 全体と非特異的に反応する場合がある。このような場合、単純に分析を行うと、試薬が特異的に反応した部分 3 1 1 についてのピークが、試薬が非特異的に反応して生じたピーク中に埋もれてしまい、所望する特異的に反応した部分についてのピークを検出、分析できない可能性がある。

## 【 0 0 5 0 】

パルス波形解析部 1 0 4 は、このようなパルス波形について、必要に応じて以下のように処理を行って、検出が困難なピークを抽出（特定）し、抽出したピークを含む波形に基づき解析を行って形状情報を得ることができる。なお、このような場合、パルス波形解析部 1 0 4 は、抽出したピークを含む波形のみならず、処理前のパルス波形を用いて形状情報を得てもよい。

## 【 0 0 5 1 】

図 1 1、図 1 2 は、図 4 に示すパルス波形解析部によるパルス波形の解析の一例を説明するための図である。

例えば、パルス波形解析部 1 0 4 は、第 1 のパルス波形の検出に用いられた波長帯とは異なる波長帯で検出された第 2 のパルス波形中のピークに関する情報に基づき、第 1 のパルス波形中のピークを特定することができる。そして、パルス波形解析部 1 0 4 は、第 1 のパルス波形において特定されたピークについて解析を行い、当該ピークのピーク位置に関連する情報を含む、第 1 のパルス波形の形状情報を得ることができる。第 2 のパルス波形中のピークに関する情報としては、例えば、ピークの位置、高さ、面積、幅等が挙げられる。

## 【 0 0 5 2 】

より具体的には、例えば、図 1 1 において示すような波長帯 A（赤色領域）におけるパルス波形 4 0 0 のピークの特定が困難な場合、パルス波形解析部 1 0 4 は、まず、波長帯 B（緑色領域）におけるパルス波形 4 0 1 を用い、パルス波形 4 0 1 中に存在するピーク 4 1 0 を特定する。次いで、パルス波形解析部 1 0 4 は、ピーク 4 1 0 の位置（ピークの時間）に対応する位置において、パルス波形 4 0 0 中にピークが存在すると仮定して同ピークの特定を行う。これにより、パルス波形 4 0 0 中のピークについてのピーク位置に関連する情報を得ることができる。

## 【 0 0 5 3 】

また、例えば、パルス波形解析部 1 0 4 は、パルス波形中の少なくとも 1 以上のピークを減衰させたベースラインを得、当該パルス波形と当該ベースラインとの比較に基づき当該パルス波形中の上記少なくとも 1 以上のピークを特定することもできる。

## 【 0 0 5 4 】

より具体的には、図 1 2 において示すような、生データとしてのパルス波形 4 0 2 が得られた場合、パルス波形解析部 1 0 4 は、まず、パルス波形 4 0 2 をデジタルフィルタにより処理してパルス波形 4 0 2 中の少なくとも 1 以上のピークを減衰させたベースライン 4 0 3 を得る。デジタルフィルタとしては、移動平均等によるローパスフィルタやハイパ

10

20

30

40

50

スフィルタ等が挙げられる。また、移動平均としては、単純移動平均、加重移動平均、指数移動平均、平滑移動平均、三角移動平均、正弦荷重移動平均、累積移動平均、コルモゴロフ・ズルベンコ・フィルタ（KZフィルタ、Kolmogorov-Zurbenko filter）等が挙げられる。このような操作より得られるベースライン403は、例えばパルス波形402中の試薬が非特異的に反応して生じた波形であることができる。なお、ベースラインを得るための処理は、デジタルフィルタに限定されず、種々の波形処理から選択される1種以上であることができる。

#### 【0055】

パルス波形解析部104は、次いで、パルス波形402からベースライン403を減じて、差が正となる領域（スパイク）405を含むスパイクデータ404を得る。（1）～（7）で示される位置存在するスパイクデータ404中のスパイク405は、細胞300A中の試薬が特異的に反応した部分に対応するピークであり得る。したがって、パルス波形解析部104は、適宜ゲーティングを行って、必要なスパイク405を抽出し、抽出したスパイク405をピークとして特定する。なお、各スパイク405においては、図12に示すように、面積（area）、高さ（height）、幅（width）を算出することができ、これをゲーティングに使用することができる。以上により、パルス波形402中のピークについてのピーク位置に関連する情報を含む形状情報を得ることができる。

#### 【0056】

なお、ベースライン403の生成前後のパルス波形402について、適宜ノイズを除去するためにデジタルフィルタを適用してもよい。また、連続するパルスデータのうち、パルス波形402として処理されるべき領域は、パルスデータまたは他の波長帯のパルスデータの信号レベルに従い決定されてもよい。

#### 【0057】

そして、パルス波形解析部104は、このようにして得られた形状情報を特性候補決定部106に入力する。

#### 【0058】

特性候補決定部106は、特定された形状情報に基づいて生物由来対象の推定される特性候補、例えば、生物学特性候補を決定する。具体的には、特性候補決定部106は、記憶部108に記憶された形状情報と生物学特性候補との関連を示す関連情報および/または当該関連を判断する関連アルゴリズムを読み込む。また、追加または代替的に、学習部110で生成された形状情報と生物学特性候補との関連を示す関連情報および/または当該関連を判断する関連アルゴリズムを読み込んでよい。ついで、特性候補決定部106は、関連情報および/または関連アルゴリズムに基づいて、形状情報から推定される生物学特性候補を特定する。なお、上述したように生物学特性候補は、推定される特性候補の一例であり、特性候補がこれに限定されるものではない。しかしながら、以下、説明の容易化のため、特性候補として、生物学特性候補を挙げて説明する。

#### 【0059】

上記関連情報は、例えば、個々の形状情報と個々の生物学特性候補とを関連づけるデータテーブルであってもよい。このようなデータテーブルを利用することにより、迅速かつ簡便に生物学特性候補の特定が可能である。

#### 【0060】

また、推定される生物学特性候補としては、形状情報から推定可能なものであれば特に限定されないが、例えば、標識部位（例えば標識された抗原結合部位）の局在化の程度、異なる標識部位の位置関係、各標識部位（抗原結合部位）における標識割合（抗原の存在量の割合）等が挙げられる。

#### 【0061】

ところで、従来、フローサイトメーターを用いた生物由来対象の評価は、得られるピーク強度、ピーク面積および/またはピーク幅に基づいて行われてきた。一方で、特性候補決定部106により利用される形状情報は、ピーク位置に関連する情報を含むものである。このような情報を用いることにより、従来分析不可能であった特性、例えば生物学特性

10

20

30

40

50

についての評価が可能である。以下、特性候補決定部 106 の動作例を、従来の評価方法と比較しつつ、説明する。

【0062】

図13は、ピークを1つ有するパルス波形と想定される生物由来対象の模式図である。図14は、ピークを2つ有するパルス波形と想定される生物由来対象の模式図である。図15は、従来技術によるパルス波形のピーク値を用いた生物由来対象の判別を説明するためのヒストグラムである。

【0063】

例えば、ピーク位置を特定することにより得られたピーク数を形状情報として利用し、生物由来対象の蛍光部位の局在化の程度を把握することができる。例えば、図13、図14に示すようにレーザ光に応じて蛍光を発生する同一量の抗原301A、301Bを表面に有する細胞300を観察する場合を仮定する。このような場合、得られるパルス波形は、ピークの数が増減し得る。これは、抗原301A、301Bがレーザ光源21からのレーザ光を通過する時間に差が生じることによるものと推測される。したがって、このようなピーク数は、細胞300における抗原が存在する位置の数であると推定される。したがって、例えば、図13に示すようにパルス波形が1つのピークを有する場合には、細胞300において抗原301Aは1つの部位に局在していると推定される。一方で、図14のようにパルス波形が2つのピークを有する場合には、細胞300において抗原301Bは、2つの部位に分散して存在していることが推定される。したがって、特性候補決定部106は、図13、図14に示すような細胞300の抗原の局在度合を推定することができ、これらの細胞を局在度合に応じて識別することが可能である。また、このような識別は、統計データを作成することなしに行うことができるため、細胞300の通過ごとにリアルタイムに行うことが可能である。

【0064】

また、図14においては、パルス波形中のピーク位置の差を判断することにより、細胞300における抗原301Bの存在位置間の距離を推定することができる。さらに、図14においては、2つのピークの強度（パルス電圧）比により、細胞300の各部位における抗原の存在量の割合も推定できる。

【0065】

なお、細胞300がその形状において異方性を有している場合、フロー系23を移動する細胞300の姿勢が定まりやすいことから、パルス波形中のピークがより明確に表れ、またピーク位置が定まりやすいものとなる。この結果、上記のピーク数やピーク位置の特定がより容易となり、分析がより精度の高いものとなる。

【0066】

一方で、従来の評価方法では、上述したような生物学特性候補を推定できない。例えば、ピーク面積は、単に抗原301A、301Bの存在量を示すのみである。そして、細胞300中の抗原301A、301Bの存在量が同一であった場合には、図13、図14に記載の細胞を識別することができない。

【0067】

また、図13、図14に示すように、細胞300上の抗原301A、301Bの存在位置が分散するにつれて、最大ピーク値（パルス電位）が低いものとなることから、最大ピーク強度に応じて、抗原301A、301Bの局在の程度が異なる細胞300を識別することが考えられる。

【0068】

この場合においては、図15に示すように、パルス波形の出現数（イベント数）をパルス波形の最大ピーク値に応じてカウントしたヒストグラムを作成する。しかしながら、一般的に得られる最大ピーク値は、各細胞についての抗原の付着量のばらつき等によりばらつきを有している。したがって、図15に示すように、一般に取得されるヒストグラムの複数のピークは重複する機会が多いため、精度のよい識別ができない。さらに、一旦ヒストグラムを作成して識別を行うことから、従来の方法ではリアルタイムの識別が困難であ

10

20

30

40

50

る。

#### 【0069】

また、特性候補決定部106の他の動作例を以下に説明する。図16および図17は、細胞における異なる抗原同士的位置関係の特定および識別を説明するための概略図である。図16、図17に示すような細胞300上に異なる蛍光物質によって染色が行われた複数の抗原302、303が存在する場合について検討する。このような場合においては、抗原302に由来する波長帯Aのパルス波形のピーク位置と抗原303に由来する波長帯Bのパルス波形のピーク位置とで差(時間差 $t_1$ 、 $t_2$ )が生じうる。このようなピーク位置間の時間差は、抗原302、303がレーザ光源21からのレーザ光を通過する時間に差が生じていることによるものと推測され、細胞300内における抗原302、303の相対的な位置関係を示しているものと推定される。したがって、特性候補決定部106は、 $t_1$ 、 $t_2$ により細胞300における抗原302および抗原303の間の位置関係を生物学的特性候補として決定することができる。また、 $t_1$ 、 $t_2$ の差を利用することにより、抗原302、303の存在位置に応じて細胞300を識別することが可能である。

10

#### 【0070】

一方で、従来方法においては、図16、図17のいずれの場合においても、波長帯A、波長帯Bにおけるピーク面積、最大ピーク値(パルス電圧)、ピーク幅は変化しないため、図16、図17に記載されるような抗原302、303の存在位置に応じて細胞300を識別することができない。

#### 【0071】

また、例えば、図11で表されるパルス波形が得られた場合においては、波長帯Bにおけるパルス波形401を利用して特定されたパルス波形400のピークの形状と、パルス波形400の形状との比較に基づき、特性候補決定部106は、局在化して結合した蛍光色素の割合(標識割合)や、その局在化の程度を算出することができる。なお、従来のように単純に波長帯Aにおけるパルス波形全体のピーク面積、最大ピーク値、ピーク幅を算出しても、このような局在して結合した蛍光色素の割合(標識割合)や、その局在化の程度を算出することは困難である。

20

#### 【0072】

また、図12で表されるパルス波形402が得られた場合においては、パルス波形解析部104においてピークとしてのスパイク405が得られるため、これらスパイク405から得られる形状情報を利用して、生物学特性候補を推定することができる。なお、従来のように単純にパルス波形402におけるピーク面積、最大ピーク値(パルス電圧)、ピーク幅を算出する方法では、本実施形態において得られるような詳細な生物学特性候補は得られない。

30

#### 【0073】

以上のようにして特性候補決定部106において推定された生物学特性候補についての情報は、形状情報および測定データとともに、出力部112に入力される。また、必要に応じて、これらの推定された生物学特性候補についての情報、形状情報および測定データは、学習部110や記憶部108に入力される。

#### 【0074】

記憶部108は、例えば本実施形態に係る情報処理装置10が備えるRAMやストレージ装置等により実現される。この記憶部108には、パルス波形解析部104が形状情報の特定に利用する形状モデルおよび解析プログラム、特性候補決定部106が使用する形状情報と生物学特性候補との関連を示す関連情報および/または当該関連を判断する関連アルゴリズムや、学習部110によって生成された学習データが格納されている。また、記憶部108には、データ取得部102が取得した各種の測定データ等が格納されていてもよい。更に、記憶部108には、パルス波形解析部104、特性候補決定部106や表示制御部114が、各種の情報を表示画面に表示するために利用する各種のアプリケーションに対応する実行データが格納されてもよい。また、この記憶部108には、情報処理装置10が何らかの処理を行う際に保存する必要が生じた様々なパラメータや処理の途中

40

50

経過等、又は、各種のデータベース等が適宜格納される。この記憶部108は、本実施形態に係る情報処理装置10が備える各処理部が、自由に読み書きできるように構成されている。

#### 【0075】

学習部110は、特性候補決定部106において決定された形状情報と生物学特性候補との関連を統計処理し、新たな形状情報と生物学特性候補との関連を示す関連情報および/または当該関連を判断する関連アルゴリズムを生成する。生成された関連情報および/または関連アルゴリズムは、記憶部108に入力される。また、生成された関連情報および/または関連アルゴリズムは、記憶部108を経由することなく、特性候補決定部106に入力されてもよい。また学習部110は、上記関連情報および/または関連アルゴリズムの生成のための情報を入力部116より得てもよい。

10

#### 【0076】

また、学習部110における学習方法としては、特に限定されず、機械学習、より具体的には、強化学習、深層学習、ニューラルネットワーク、SVM(Support Vector Machine)、GA(Genetic Algorithm)、ベイズ推定等を単独または適宜組み合わせることで採用することができる。

#### 【0077】

出力部112は、例えば、CPU、ROM、RAM、記憶装置、ドライブ、接続ポートおよび通信装置等により実現される。出力部112は、特性候補決定部106において得られた形状情報と生物学特性候補との関連情報や、測定データ等を表示制御部114や他の機器やメディアに出力する。例えば、出力部112は、得られた関連情報等をプリンタ等の出力装置を介して印刷物としてユーザに提示してもよく、CD、DVD、Blu-rayディスクなどといった各種の記録媒体やUSBメモリ等に、得られた関連情報を表すデータを出力してもよい。また、出力部112は、得られた関連情報を表すデータを、本実施形態に係る情報処理装置10が通信可能な外部の装置に対して、各種の通信網を介して出力してもよい。

20

#### 【0078】

表示制御部114は、例えば、CPU、ROM、RAM、通信装置、出力装置等により実現される。表示制御部114は、情報処理装置10が備えるディスプレイ等の表示装置や、情報処理装置10の外部に設けられたディスプレイ等の表示装置における表示画面の表示制御を行う。より詳細には、表示制御部114は、出力部112から入力された特性候補と形状情報の関連についての情報に基づいて表示画面の表示制御を実施する。表示制御部114が生物学特性候補と形状情報の関連について表示画面への表示制御を行うことで、情報処理装置10のユーザは、生物学特性候補の決定の結果を把握することが可能となる。

30

#### 【0079】

入力部116は、例えば、CPU、ROM、RAM、入力装置、ドライブ、接続ポートおよび通信装置等により実現される。入力部116は、例えば、ユーザや外部のメディア等により入力される各種指示や情報を情報処理装置10の各部に入力可能に構成されている。特に、入力部116は、パルス波形解析部104において用いられる形状モデルや、解析アルゴリズム、特性候補決定部106において用いられる形状情報と生物学特性候補との関連を示す関連情報および/または当該関連を判断する関連アルゴリズムを記憶部108に入力する。また、特に、入力部116は、学習部110が関連情報および/または関連アルゴリズムを生成するための情報を学習部110に入力する。

40

#### 【0080】

以上、本実施形態に係る情報処理装置10の機能の一例を示した。上記の各構成要素は、汎用的な部材や回路を用いて構成されていてもよいし、各構成要素の機能に特化したハードウェアにより構成されていてもよい。また、各構成要素の機能を、CPU等が全て行ってもよい。従って、本実施形態を実施する時々の技術レベルに応じて、適宜、利用する構成を変更することが可能である。

50

## 【 0 0 8 1 】

なお、上述のような本実施形態に係る情報処理装置の各機能を実現するためのコンピュータプログラムを作製し、パーソナルコンピュータ等を実装することが可能である。また、このようなコンピュータプログラムが格納された、コンピュータで読み取り可能な記録媒体も提供することができる。記録媒体は、例えば、磁気ディスク、光ディスク、光磁気ディスク、フラッシュメモリなどである。また、上記のコンピュータプログラムは、記録媒体を用いずに、例えばネットワークを介して配信してもよい。

## 【 0 0 8 2 】

## [ 1 . 5 . 情報処理方法の流れ ]

続いて、図 18 を参照しながら、本実施形態に係る情報処理方法の流れについて、その一例を簡単に説明する。図 18 は、第 1 の実施形態に係る情報処理方法の流れの一例を示したフローチャートである。

10

## 【 0 0 8 3 】

本実施形態に係る情報処理装置 10 のデータ取得部 102 は、測定ユニット 20 により測定された蛍光信号のデータ（測定データ）を取得し（ステップ S 101）、得られた測定データを、パルス波形解析部 104 に出力する。

## 【 0 0 8 4 】

パルス波形解析部 104 は、記憶部 108 よりいくつかの形状モデルを読み込み、その後、入力された測定データ中の各パルス波形について、各形状モデルの適合度を算出する（S 103）。なお、パルス波形解析部 104 は、必要に応じて、他のパルス波形との比較や、測定データ中の各パルス波形についてデジタルフィルタ等による処理を行うこともできる。

20

## 【 0 0 8 5 】

次いでパルス波形解析部 104 は、算出された各モデルの適合度に基づいて、各パルス波形の処理に使用する形状モデルを特定する（S 105）。具体的には、パルス波形解析部 104 は、算出された各形状モデルの適合度を比較して、最も適合度の小さい（すなわち最も適合した）形状モデルを抽出することにより、各パルス波形の処理に使用する形状モデルを特定する。

## 【 0 0 8 6 】

次いでパルス波形解析部 104 は、特定した形状モデルを用いて、各パルス波形の形状情報を特定する（S 107）。具体的には、パルス波形解析部 104 は、各パルス波形に対し形状モデルを用いたカーブフィッティングを行って回帰曲線を得、回帰曲線の各形状モデルに関するパラメータを得る。次いで、パルス波形解析部 104 は、ピーク位置に関連する情報を含む形状情報を特定する。パルス波形解析部 104 は、得られた形状情報を特性候補決定部 106 に出力する。

30

## 【 0 0 8 7 】

次いで、特性候補決定部 106 は、特定された形状情報に基づいて生物由来対象の推定される生物学特性候補を決定する。（S 109）。具体的には、特性候補決定部 106 は、記憶部 108 に記憶されたおよび / または学習部 110 で生成された形状情報と生物学特性候補との関連を示す関連情報および / または当該関連を判断する関連アルゴリズムを読み込む。次いで、特性候補決定部 106 は、関連情報および / または関連アルゴリズムに基づいて、形状情報から推定される生物学特性候補を特定する。最後に特性候補決定部 106 は、特定された生物学特性候補を他の必要な情報と共に出力部 112 に出力する。

40

## 【 0 0 8 8 】

次いで出力部 112 は、表示制御部 114 を介して、各パルス波形についての推定された生物学特性候補についての情報を表示させる。これにより、ユーザは、用いた生物由来対象の生物学特性の候補を知ることができる。

以上、図 18 を参照しながら、本実施形態に係る情報処理の流れの一例を簡単に説明した。

## 【 0 0 8 9 】

50

以上、本実施形態によれば、生物由来対象から得られるパルス波形の形状情報、特にピーク位置に関連する情報を用いることにより、従来の方法では得ることが困難であった生物由来対象の特性候補、例えば生物学特性を推定することができる。このようにして推定される生物由来対象の特性候補は、生物由来対象の識別に好適に利用することができる。すなわち、従来用いられない指標を用いて生物由来対象の識別を行うことが可能となる。また、本実施形態に係る情報処理システム 1 は、特別な測定ユニットを使用する必要がなく、公知の構成の測定ユニットを適用して、簡便に上記生物由来対象の識別を行うことが可能である。

【 0 0 9 0 】

また、このようなフローサイトメトリーにおいて従来用いられていなかった特性候補は、単独で、あるいは、異なる特性候補と組み合わせて、または従前の指標と組み合わせて、生物由来対象の識別に使用される。

10

【 0 0 9 1 】

このような本実施形態に係る情報処理システム 1 および情報処理方法によれば、例えば、上述した図 1 3、図 1 4 および図 1 6、図 1 7 の例においては、抗原の局在箇所数と、上記抗原とは異なる抗原との間にどのような相関があるかについての解析が可能である。また、事前に測定サンプルに対して行う処理（熱処理、染色処理や処理後の時間等）によって抗原の局在箇所数、局在箇所の位置関係に差異が生じるか否か、といった比較解析が可能になる。さらに、これらの解析の組み合わせも可能である。このような解析は、情報処理装置 1 0 の他、情報処理システム 1 外にある他の情報処理装置、またはユーザにより

20

【 0 0 9 2 】

< 2 . 第 2 の実施の形態（セルソータ） >

以下では、図 1 9 ~ 図 2 1 を参照しながら、本開示の第 2 の実施形態について詳細に説明する。

【 0 0 9 3 】

[ 2 . 1 . 情報処理システムの構成 ]

まず、図 1 9 を参照しながら、本実施形態に係る情報処理システムについて説明する。図 1 9 は、第 2 の実施形態に係る情報処理システムを示したブロック図である。図 1 9 に示すように、本実施形態に係る情報処理システム 1 A は、主に測定ユニット 2 0 A が分取部 2 9 を備えている点で、すなわち測定ユニット 2 0 が分取可能なセルソータである点で、第 1 の実施形態に係る情報処理システム 1 と相違する。以下、本実施形態の第 1 の実施形態との相違点を主として説明し、同様の事項については説明を省略する。

30

【 0 0 9 4 】

図 1 9 に示すように、測定ユニット 2 0 A は、測定部 2 8 と、分取部 2 9 とを備えた、いわゆるセルソータである。

測定部 2 8 は、第 1 の実施形態における測定ユニット 2 0 に相当する。そして、測定部 2 8 は、測定サンプル S についての測定を行うとともに、測定後の測定サンプル S を分取部 2 9 に輸送する。

【 0 0 9 5 】

40

分取部 2 9 は、生物由来対象を情報処理装置 1 0 A からの指示に従い分取する。具体的には、分取部 2 9 は、生物由来対象が含まれる測定サンプル S の液滴を生成する。この際に、分取対象となる測定サンプル S の液滴については荷電させる。次いで、分取部 2 9 は、偏向板により生成された電場中で、得られた液滴を移動させる。この際に、荷電した液滴は、帯電した偏向板に引き寄せられて液滴の移動方向が変更される。この結果、分取対象の液滴と、分取対象でない液滴とが分離される。これにより、分取部 2 9 による生物由来対象の分取が可能となり、分取サンプル S p が得られる。なお、分取部 2 9 の分取方式は、ジェットインエアー方式またはキューベットフローセル方式のいずれであってもよい。

【 0 0 9 6 】

次に、情報処理装置 1 0 A の特性候補決定部 1 0 6 A は、生物由来対象の生物学特性候

50

補を決定するとともに、出力部 112A を介して分取部 29 へ、対象となる測定サンプル S について分取するように指示する。

なお分取部 29 への指示は、決定された生物由来対象の生物学特性候補に基づいて行われてもよいし、形状情報の解析結果に基づいて行われてもよい。

【0097】

[ 2.2. 情報処理方法の流れ ]

続いて、図 20、図 21 を参照しながら、本実施形態に係る情報処理方法の流れについて、その例を簡単に説明する。図 20、図 21 は、第 2 の実施形態に係る情報処理方法の流れの一例を示したフローチャートである。なお、本実施形態に係る情報処理システム 1A は、分取部 29 を備えているため、本実施形態に係る情報処理方法は、分取方法の一部を構成する。

10

【0098】

まず、図 20 に示す情報処理方法の流れについて説明する。なお、S201 ~ S207 については、上述した第 1 の実施形態における S101 ~ S107 と同様であるため、それらの説明を省略する。

【0099】

パルス波形解析部 104 により特定された形状情報が入力されると、特性候補決定部 106A は、パルス波形の形状情報に基づき、当該パルス波形の由来となる生物由来対象が分取対象となるか否かを判断し、分取を行う (S209)。

【0100】

20

次いで、特性候補決定部 106A は、分取された生物由来対象についての推定される生物学特性候補を、形状情報に基づいて特定する (S211)。

【0101】

このように、形状情報に基づいて分取するか否かを決定することにより、情報処理装置 10A は、目的とする生物由来対象の迅速な分取が可能となる。また、分取される生物由来対象についてのみ生物学特性候補を推定することにより、情報処理装置 10A の計算処理の負担を軽減できる。

【0102】

次に、図 21 に示す情報処理方法の流れについて説明する。なお、図 21 に示す S201 ~ S213 については、上述した第 1 の実施形態における S101 ~ S109 と同様であるため、それらの説明を省略する。

30

【0103】

特性候補決定部 106A は、生物学特性候補が特定された生物由来対象について分取対象であるか否かを判断する (S215)。分取対象である場合 (YES) には、分取部 29 へ出力部 112A を介して分取するように指示を行う。分取部 29 は、入力された指示に従い、生物由来対象の分取を行う (S217)。

【0104】

一方で、分取対象でない場合 (NO) には、特性候補決定部 106A は、分取部 29 に対して指示を行わず、処理を終了する (終了)。

【0105】

40

なお、分取の状況および特定された生物学特性候補については、適宜表示制御部 114 により表示が行われる。

以上、図 20 および図 21 に基づいて、本開示の第 2 の実施形態に係る情報処理方法の流れについて説明した。

【0106】

以上の本実施形態によれば、上述した第 1 の実施形態と同様の効果を得ることができる。加えて、従来用いられない指標、すなわちパルス波形の形状情報を用いて識別が行われた生物由来対象を、必要に応じて分取することが可能となる。これにより、従来の方法では困難であった生物由来対象の特性候補、例えば生物学特性に基づく分取が可能となる。

【0107】

50

### < 3 . 情報処理装置のハードウェア構成 >

次に、図 2 2 を参照しながら、本開示の第 1 の実施形態に係る情報処理装置 1 0 のハードウェア構成について、詳細に説明する。図 2 2 は、本開示の第 1 の実施形態に係る情報処理装置 1 0 のハードウェア構成を説明するためのブロック図である。なお、本開示の第 2 の実施形態に係る情報処理装置 1 0 A の構成は、情報処理装置 1 0 の構成と同様とすることができるため、以下、情報処理装置 1 0 について代表的に説明する。

#### 【 0 1 0 8 】

情報処理装置 1 0 は、主に、CPU 9 0 1 と、ROM 9 0 2 と、RAM 9 0 3 と、を備える。また、情報処理装置 1 0 は、更に、ホストバス 9 0 7 と、ブリッジ 9 0 9 と、外部バス 9 1 1 と、インターフェース 9 1 3 と、入力装置 9 1 5 と、出力装置 9 1 7 と、ストレージ装置 9 1 9 と、ドライブ 9 2 1 と、接続ポート 9 2 3 と、通信装置 9 2 5 とを備える。

10

#### 【 0 1 0 9 】

CPU 9 0 1 は、演算処理装置および制御装置として機能し、ROM 9 0 2、RAM 9 0 3、ストレージ装置 9 1 9、またはリムーバブル記録媒体 9 2 7 に記録された各種プログラムに従って、情報処理装置 1 0 内の動作全般またはその一部を制御する。ROM 9 0 2 は、CPU 9 0 1 が使用するプログラムや演算パラメータ等を記憶する。RAM 9 0 3 は、CPU 9 0 1 が使用するプログラムや、プログラムの実行において適宜変化するパラメータ等を一次記憶する。これらは CPU バス等の内部バスにより構成されるホストバス 9 0 7 により相互に接続されている。

20

#### 【 0 1 1 0 】

ホストバス 9 0 7 は、ブリッジ 9 0 9 を介して、PCI (Peripheral Component Interconnect / Interface) バスなどの外部バス 9 1 1 に接続されている。

#### 【 0 1 1 1 】

入力装置 9 1 5 は、例えば、マウス、キーボード、タッチパネル、ボタン、スイッチおよびレバーなどユーザが操作する操作手段である。また、入力装置 9 1 5 は、例えば、赤外線やその他の電波を利用したリモートコントロール手段（いわゆる、リモコン）であってもよいし、情報処理装置 1 0 の操作に対応した携帯電話や PDA 等の外部接続機器 9 2 9 であってもよい。さらに、入力装置 9 1 5 は、例えば、上記の操作手段を用いてユーザにより入力された情報に基づいて入力信号を生成し、CPU 9 0 1 に出力する入力制御回路などから構成されている。情報処理装置 1 0 のユーザは、この入力装置 9 1 5 を操作することにより、情報処理装置 1 0 に対して各種のデータを入力したり処理動作を指示したりすることができる。

30

#### 【 0 1 1 2 】

出力装置 9 1 7 は、取得した情報をユーザに対して視覚的または聴覚的に通知することが可能な装置で構成される。このような装置として、CRTディスプレイ装置、液晶ディスプレイ装置、プラズマディスプレイ装置、ELディスプレイ装置およびランプなどの表示装置や、スピーカおよびヘッドホンなどの音声出力装置や、プリンタ装置、携帯電話、ファクシミリなどがある。出力装置 9 1 7 は、例えば、情報処理装置 1 0 が行った各種処理により得られた結果を出力する。具体的には、表示装置は、情報処理装置 1 0 が行った各種処理により得られた結果を、テキストまたはイメージで表示する。他方、音声出力装置は、再生された音声データや音響データ等からなるオーディオ信号をアナログ信号に変換して出力する。

40

#### 【 0 1 1 3 】

ストレージ装置 9 1 9 は、情報処理装置 1 0 の記憶部の一例として構成されたデータ格納用の装置である。ストレージ装置 9 1 9 は、例えば、HDD (Hard Disk Drive) 等の磁気記憶部デバイス、半導体記憶デバイス、光記憶デバイス、または光磁気記憶デバイス等により構成される。このストレージ装置 9 1 9 は、CPU 9 0 1 が実行するプログラムや各種データ、および外部から取得した各種のデータなどを格納する。

50

## 【0114】

ドライブ921は、記録媒体用リーダーライターであり、情報処理装置10に内蔵、あるいは外付けされる。ドライブ921は、装着されている磁気ディスク、光ディスク、光磁気ディスク、または半導体メモリ等のリムーバブル記録媒体927に記録されている情報を読み出して、RAM903に出力する。また、ドライブ921は、装着されている磁気ディスク、光ディスク、光磁気ディスク、または半導体メモリ等のリムーバブル記録媒体927に記録を書き込むことも可能である。リムーバブル記録媒体927は、例えば、DVDメディア、HD-DVDメディア、Blu-rayメディア等である。また、リムーバブル記録媒体927は、コンパクトフラッシュ(登録商標)(CompactFlash:CF)、フラッシュメモリ、または、SDメモリカード(Secure Digital memory card)等であってもよい。また、リムーバブル記録媒体927は、例えば、非接触型ICチップを搭載したICカード(Integrated Circuit card)または電子機器等であってもよい。

10

## 【0115】

接続ポート923は、機器を情報処理装置10に直接接続するためのポートである。接続ポート923の一例として、USB(Universal Serial Bus)ポート、IEEE1394ポート、SCSI(Small Computer System Interface)ポート等がある。接続ポート923の別の例として、RS-232Cポート、光オーディオ端子、HDMI(High-Definition Multimedia Interface)ポート等がある。この接続ポート923に外部接続機器929を接続することで、情報処理装置10は、外部接続機器929から直接各種のデータを取得したり、外部接続機器929に各種のデータを提供したりする。

20

## 【0116】

通信装置925は、例えば、通信網931に接続するための通信デバイス等で構成された通信インターフェースである。通信装置925は、例えば、有線または無線LAN(Local Area Network)、Bluetooth(登録商標)、またはWUSB(Wireless USB)用の通信カード等である。また、通信装置925は、光通信のルータ、ADSL(Asymmetric Digital Subscriber Line)用のルータ、または、各種通信用のモデム等であってもよい。この通信装置925は、例えば、インターネットや他の通信機器との間で、例えばTCP/IP等の所定のプロトコルに則して信号等を送受信することができる。また、通信装置925に接続される通信網931は、有線または無線によって接続されたネットワーク等により構成され、例えば、インターネット、家庭内LAN、赤外線通信、ラジオ波通信または衛星通信等であってもよい。

30

## 【0117】

以上、本開示の第1の実施形態に係る情報処理装置10の機能を実現可能なハードウェア構成の一例を示した。上記の各構成要素は、汎用的な部材を用いて構成されていてもよいし、各構成要素の機能に特化したハードウェアにより構成されていてもよい。また、本実施形態を実施する時々の技術レベルに応じて、適宜、利用するハードウェア構成を変更することが可能である。

40

## 【0118】

例えば、情報処理装置10の一部の機能、例えばパルス波形解析部104、特性候補決定部106および/または学習部110を、制御チップを用いて実現してもよい。一般に、フローサイトメーター等の測定ユニット20は、多くの生物由来対象を一定時間内において迅速に処理する必要がある。しかしながら、このような制御チップにおいて、上記のような各部の処理を集中的に行うことにより、同各部の処理をより迅速に行うことができる。また、このような制御チップを適用することにより、情報処理装置10の他の各ハードウェアの負荷を低減させることができる。

## 【0119】

また、このような制御チップとしては、特に限定されないが、例えば、FPGA(Field

50

Programmable Gate Array)、CPLD(Complex Programmable Logic Device)、PAL(Programmable Array Logic)、GAL(Generic Array Logic)等のプログラマブルロジックデバイス(PLD)、ASIC(application specific integrated circuit)等が挙げられる。特に、FPGAは、設定の変更が容易であり、かつ比較的高速な演算が可能であることから、制御チップとして適している。

#### 【0120】

以上、添付図面を参照しながら本開示の好適な実施形態について詳細に説明したが、本開示の技術的範囲はかかる例に限定されない。本開示の技術分野における通常の知識を有する者であれば、特許請求の範囲に記載された技術的思想の範疇内において、各種の変更例または修正例に想到し得ることは明らかであり、これらについても、当然に本開示の技術的範囲に属するものと了解される。

10

#### 【0121】

また、本明細書に記載された効果は、あくまで説明的または例示的なものであって限定的ではない。つまり、本開示に係る技術は、上記の効果とともに、または上記の効果に代えて、本明細書の記載から当業者には明らかな他の効果を奏しうる。

#### 【0122】

なお、以下のような構成も本開示の技術的範囲に属する。

(1) 移動する生物由来対象に対して光線を照射することにより検出されるパルス波形のデータに基づき前記パルス波形のピーク位置に関連する情報を特定する、パルス波形解析部と、

20

前記ピーク位置に関連する情報に基づいて前記生物由来対象の推定される特性候補を決定する、特性候補決定部と、  
を備える情報処理装置。

(2) 前記ピーク位置に関連する情報は、前記パルス波形におけるピークの数を含む、(1)に記載の情報処理装置。

(3) 前記パルス波形が複数のピークを有する場合、前記ピーク位置に関連する情報は、複数の前記ピーク間の強度の比較を含む、(1)または(2)に記載の情報処理装置。

(4) 前記パルス波形が複数のピークを有する場合、前記ピーク位置に関連する情報は、複数の前記ピーク位置の比較を含む、(1)～(3)のいずれか一項に記載の情報処理装置。

30

(5) 前記パルス波形解析部は、互いに異なる波長帯の複数の前記パルス波形について解析し、それぞれについての前記ピーク位置に関連する情報を特定する、(1)～(4)のいずれか一項に記載の情報処理装置。

(6) 前記ピーク位置に関連する情報は、前記互いに異なる波長帯の複数の前記パルス波形の位置の比較を含む、(5)に記載の情報処理装置。

(7) 前記パルス波形解析部は、複数の所定の形状モデルから、前記パルス波形と関連する前記形状モデルを選択し、選択された前記形状モデルと前記パルス波形とを比較することにより、解析を行う、(1)～(6)のいずれか一項に記載の情報処理装置。

(8) 前記パルス波形解析部は、第1のパルス波形の検出に用いられた波長帯とは異なる波長帯で検出された第2のパルス波形中のピークに基づき、第1のパルス波形中のピークを特定する、(1)～(7)のいずれか一項に記載の情報処理装置。

40

(9) 前記パルス波形解析部は、前記パルス波形中の少なくとも1以上のピークを減衰させたベースラインを得、当該パルス波形と当該ベースラインとの比較に基づき当該パルス波形中の前記少なくとも1以上のピークを特定する、(1)～(7)のいずれか一項に記載の情報処理装置。

(10) さらに、前記ピーク位置に関連する情報と前記特性候補とを関連付ける関連情報を記憶する記憶部を備える、(1)～(9)のいずれか一項に記載の情報処理装置。

(11) さらに、前記特性候補と前記ピーク位置に関連する情報との関連を学習する、学習部を備える、(1)～(10)のいずれか一項に記載の情報処理装置。

(12) 前記生物由来対象は、異方性を有する形状をなす、(1)～(11)のいずれ

50

か一項に記載の情報処理装置。

( 1 3 ) 推定された前記特性候補は、前記生物由来対象の分取のための情報として用いられる、( 1 ) ~ ( 1 2 ) のいずれか一項に記載の情報処理装置。

( 1 4 ) 移動する生物由来対象に対して光線を照射することにより検出されるパルス波形のデータに基づき前記パルス波形のピーク位置に関連する情報を特定することと、

前記ピーク位置に関連する情報に基づいて前記生物由来対象の推定される特性候補を決定することと、

を含む、情報処理方法。

( 1 5 ) 移動する生物由来対象に対して光線を照射し、パルス波形を検出するフローサイトメーターと、

10

前記パルス波形のデータに基づき前記パルス波形のピーク位置に関連する情報を特定するパルス波形解析部および前記ピーク位置に関連する情報に基づいて前記生物由来対象の推定される特性候補を決定する特性候補決定部を備える情報処理装置と、

を備える、情報処理システム。

( 1 6 ) 前記フローサイトメーターは、前記生物由来対象を分取可能な分取部を備え、前記分取部は、前記ピーク位置に関連する情報に応じて前記生物由来対象を分取するように構成されている、( 1 5 ) に記載の情報処理システム。

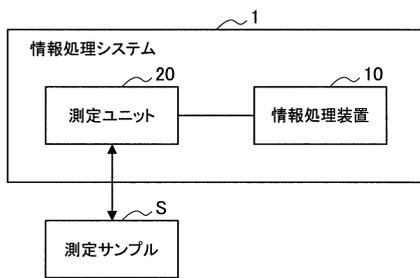
【符号の説明】

【 0 1 2 3 】

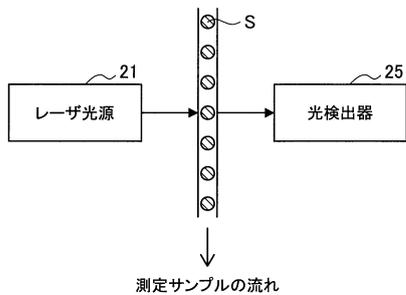
1、1 A	情報処理システム	20
1 0、1 0 A	情報処理装置	
2 0、2 0 A	測定ユニット	
2 1	レーザ光源	
2 3	フロー系	
2 3 1	フローセル	
2 5	光検出器	
2 5 1	光電子増倍管	
2 5 3	ディテクタ	
2 7	光学系	
2 7 1	波長選択フィルタ	30
2 8	測定部	
2 9	分取部	
1 0 2	データ取得部	
1 0 4	パルス波形解析部	
1 0 6、1 0 6 A	特性候補決定部	
1 0 8	記憶部	
1 1 0	学習部	
1 1 2、1 1 2 A	出力部	
1 1 4	表示制御部	
1 1 6	入力部	40
3 0 0、3 0 0 A	細胞	
3 0 1 A、3 0 1 B、3 0 2、3 0 3	抗原	
3 0 4	蛍光色素	
3 1 0	細胞核	
4 0 0、4 0 1、4 0 2	パルス波形	
4 0 3	ベースライン	
4 0 4	スパイクデータ	
4 0 5	スパイク	
4 1 0	ピーク	
9 0 1	C P U	50

- 9 0 2            R O M
- 9 0 3            R A M
- 9 0 7            ホストバス
- 9 0 9            ブリッジ
- 9 1 1            外部バス
- 9 1 3            インターフェース
- 9 1 5            入力装置
- 9 1 7            出力装置
- 9 1 9            ストレージ装置
- 9 2 1            ドライブ
- 9 2 3            接続ポート
- 9 2 5            通信装置
- 9 2 7            リムーバブル記録媒体
- 9 2 9            外部接続機器
- 9 3 1            通信網

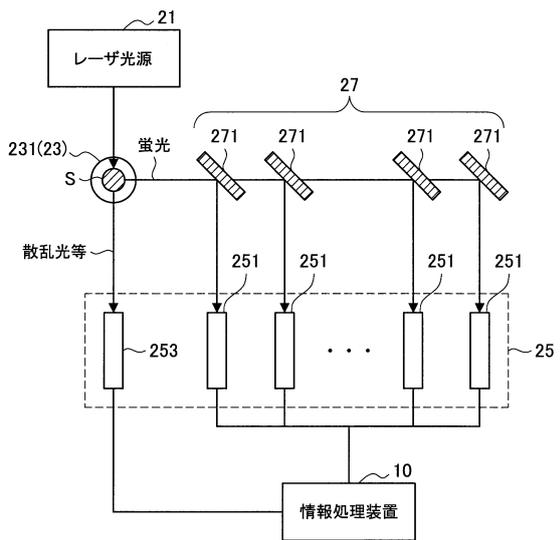
【図1】



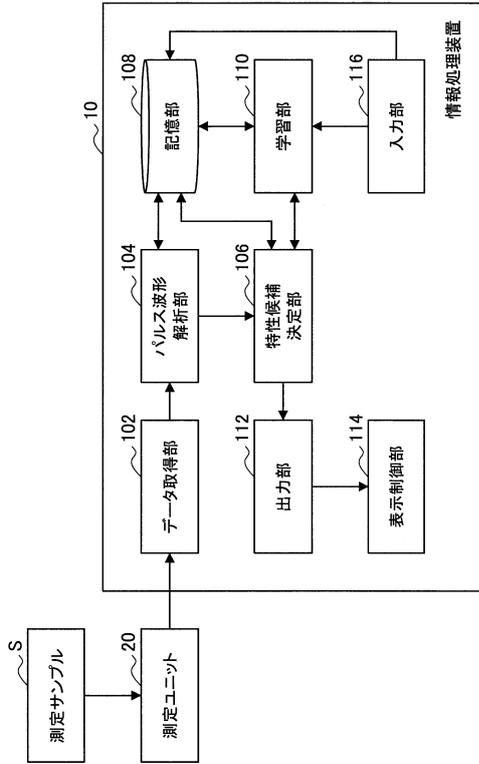
【図2】



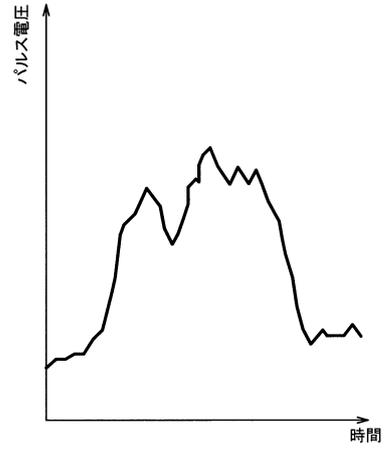
【図3】



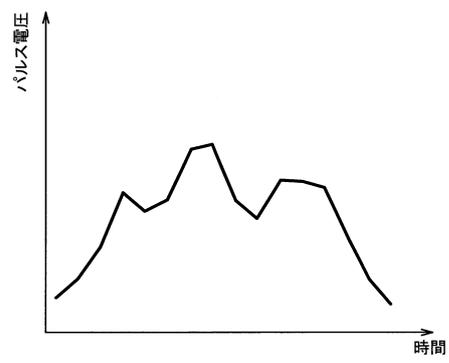
【図4】



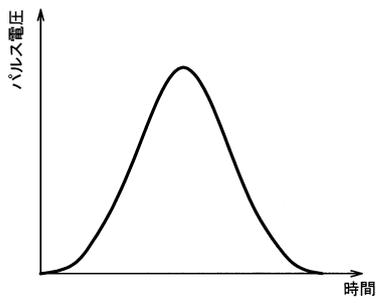
【図5】



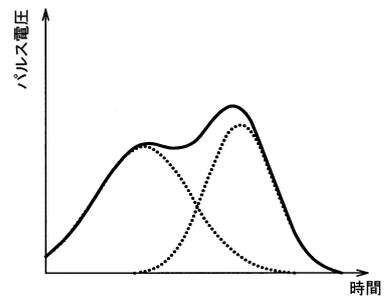
【図6】



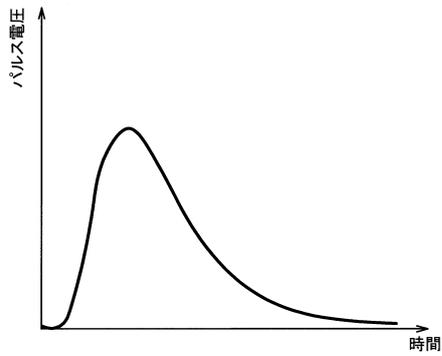
【図7】



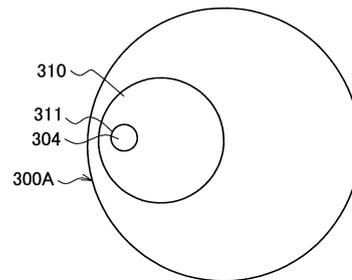
【図9】



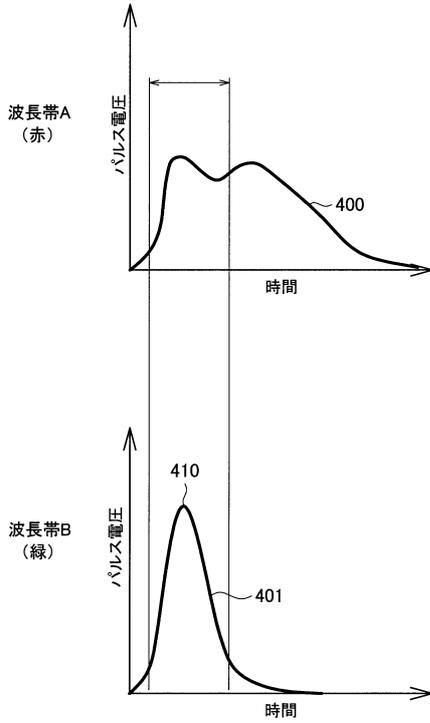
【図8】



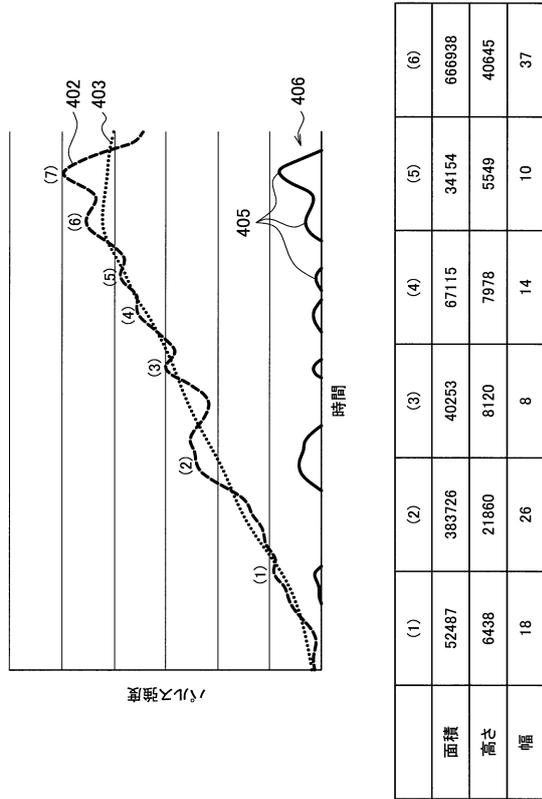
【図10】



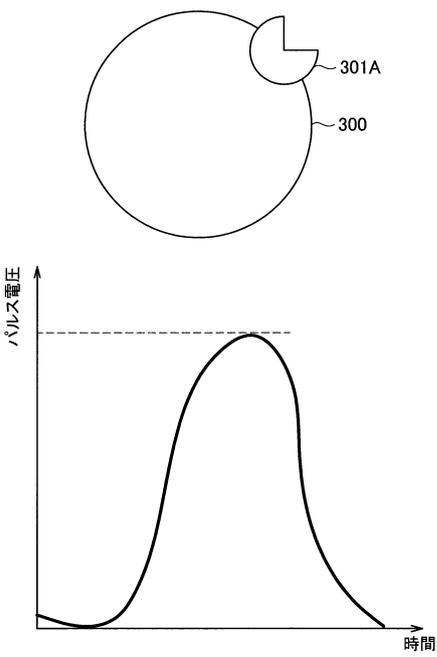
【図11】



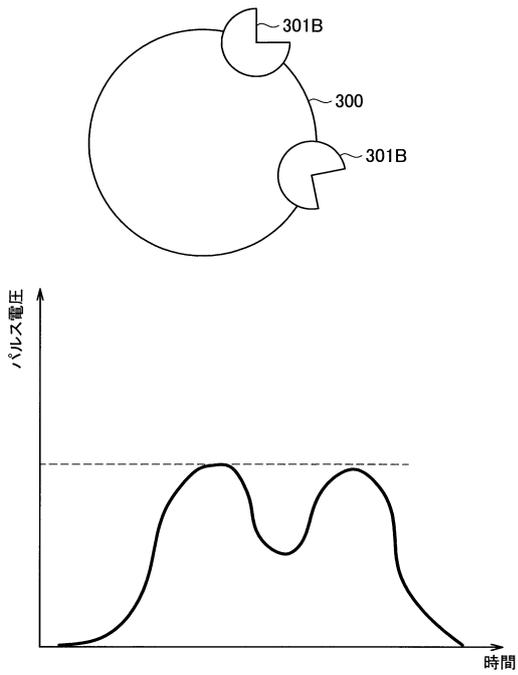
【図12】



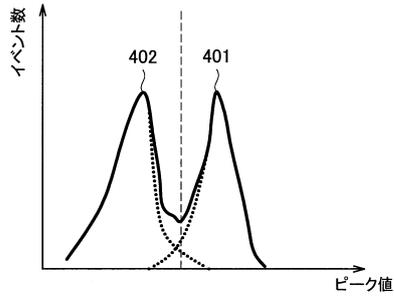
【図13】



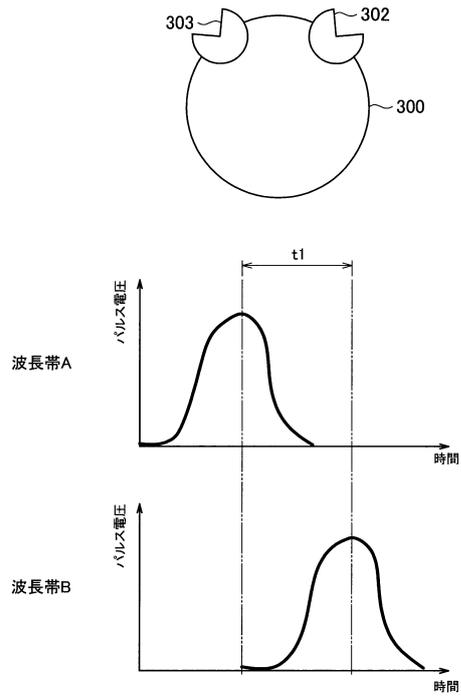
【図14】



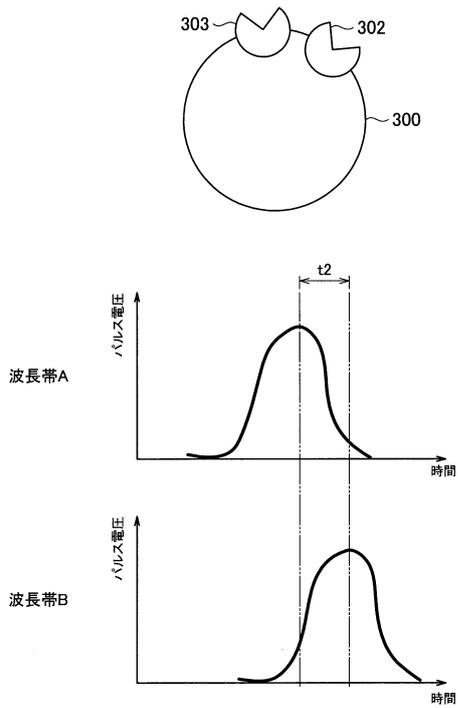
【図15】



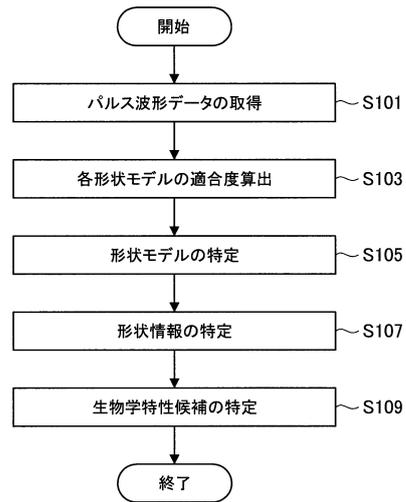
【図16】



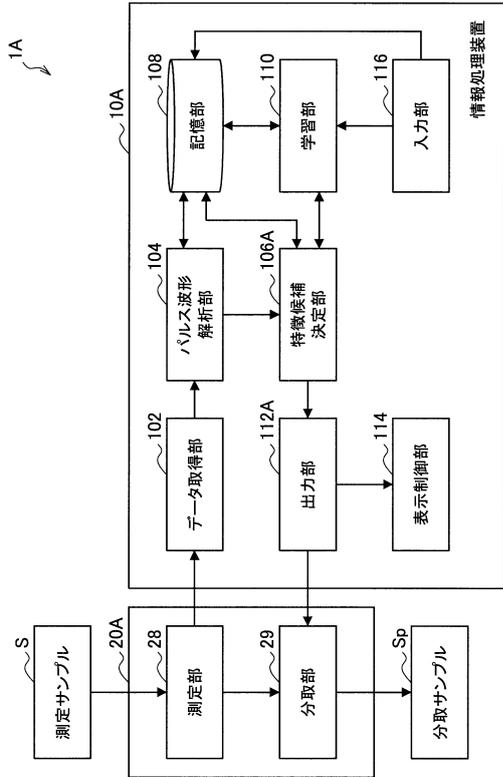
【図17】



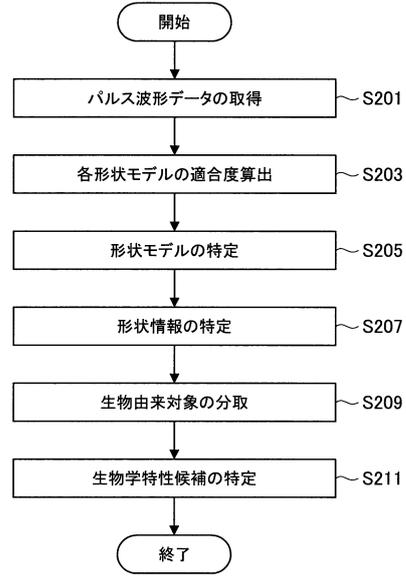
【図18】



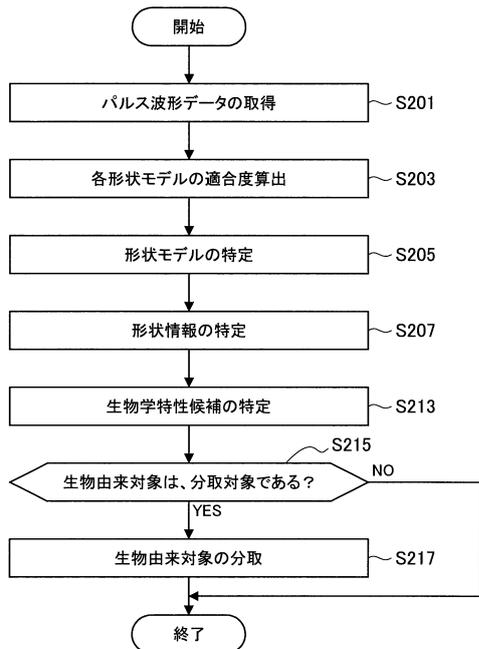
【図19】



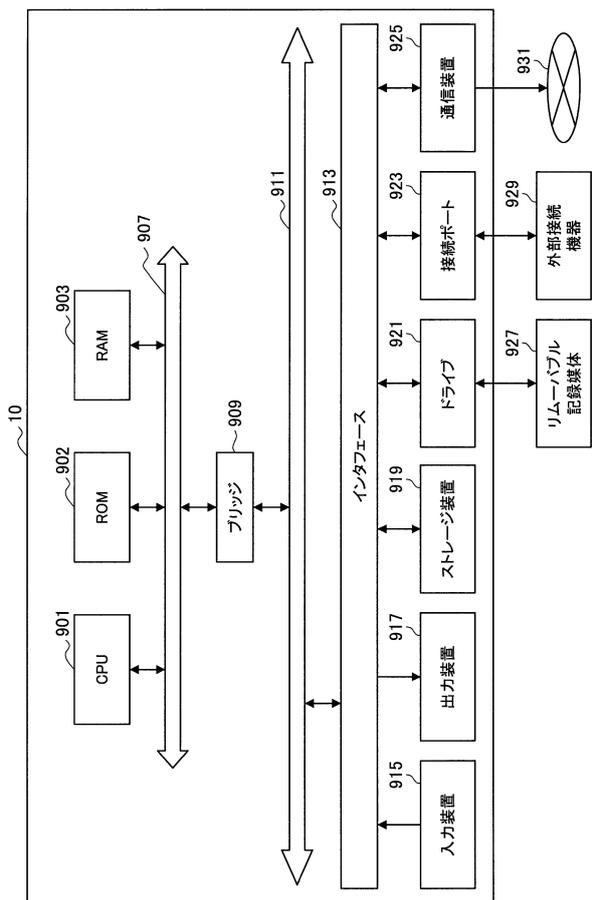
【図20】



【図21】



【図22】



---

フロントページの続き

- (56)参考文献 国際公開第2006/103920(WO, A1)  
国際公開第2013/147114(WO, A1)  
国際公開第2012/032981(WO, A1)  
特開2013-015357(JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

G01N 15/14

G01N 21/64