

(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
2020年12月3日(03.12.2020)



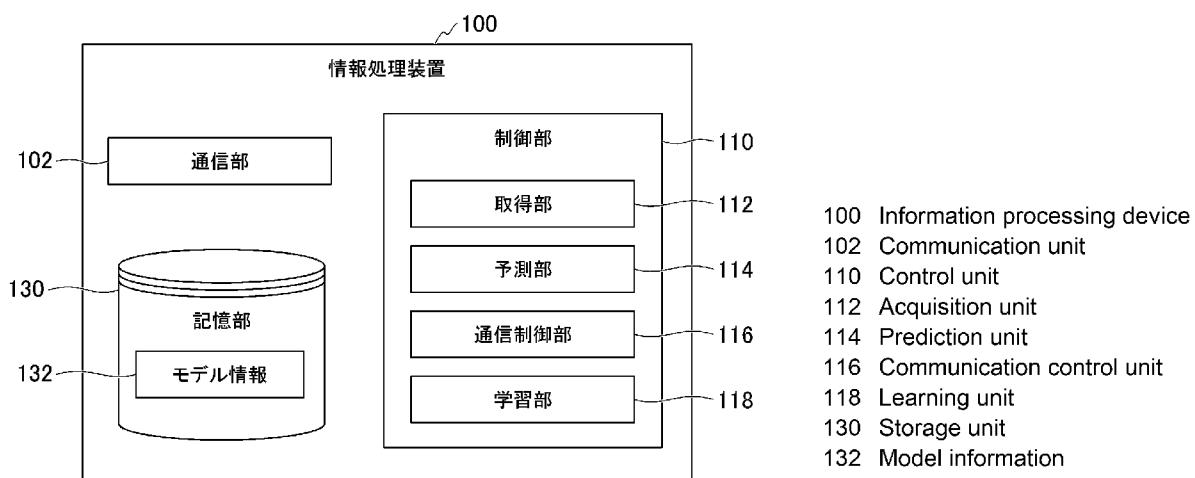
(10) 国際公開番号

WO 2020/241836 A1

- (51) 国際特許分類:
CI2M 3/00 (2006.01) **G16H 50/50** (2018.01)
CI2Q 1/02 (2006.01) **G01N 33/48** (2006.01)
- (21) 国際出願番号 : PCT/JP2020/021384
- (22) 国際出願日 : 2020年5月29日(29.05.2020)
- (25) 国際出願の言語 : 日本語
- (26) 国際公開の言語 : 日本語
- (30) 優先権データ :
 特願 2019-103294 2019年5月31日(31.05.2019) JP
- (71) 出願人: 国立大学法人京都大学 (KYOTO UNIVERSITY) [JP/JP]; 〒6068501 京都府京都市左京区吉田本町36番地1 Kyoto (JP).
- (72) 発明者: 井上治久 (INOUE Haruhisa); 〒6068501 京都府京都市左京区吉田本町36番地1 国立大学法人京都大学内 Kyoto (JP). 今村恵子 (IMAMURA Keiko); 〒6068501 京都府京都市左京区吉田本町36番地1 国立大学法人京都大学内 Kyoto (JP). 矢田祐一郎 (YADA Yuichiro); 〒3510198 埼玉県和光市広沢2番1号 国立研究開発法人理化学研究所内 Saitama (JP).
- (74) 代理人: 棚井澄雄, 外 (TANAI Sumio et al.); 〒1006620 東京都千代田区丸の内一丁目9番2号 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,

(54) Title: INFORMATION PROCESSING DEVICE, SCREENING DEVICE, INFORMATION PROCESSING METHOD, SCREENING METHOD, AND PROGRAM

(54) 発明の名称: 情報処理装置、スクリーニング装置、情報処理方法、スクリーニング方法、及びプログラム



(57) Abstract: This information processing device comprises: an acquisition unit that acquires an image capturing a cell which has divided from a multipotent stem cell derived from a subject; and a prediction unit that inputs the image acquired by the acquisition unit into a model that has learned on the basis of data associating an image capturing an intractable neurological disease cell divided from the multipotent stem cell with information indicating at least being the intractable neurological disease, and on the basis of the output result of the model to which the image was input, predicts that the subject will develop the intractable neurological disease.

(57) 要約: 情報処理装置は、被験者由来の多能性幹細胞から分化した細胞を撮像した画像を取得する取得部と、多能性幹細胞から分化した神経難病の細胞を撮像した画像に、少なくとも神経難病であることを示す情報が対応付けられたデータに基づいて学習されたモデルに対し、前記取得部により取得された前記画像を入力し、前記画像を入力したモデルの出力結果に基づいて、前記被験者が前記神経難病を発症することを予測する予測部と、を備える。



CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.

- (84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能) : ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類 :

- 国際調査報告（条約第21条(3)）

明細書

発明の名称：

情報処理装置、スクリーニング装置、情報処理方法、スクリーニング方法、及びプログラム

技術分野

[0001] 本発明は、情報処理装置、スクリーニング装置、情報処理方法、スクリーニング方法、及びプログラムに関する。

本願は、2019年5月31日に出願された日本国特許出願2019-103294号に基づき優先権を主張し、その内容をここに援用する。

背景技術

[0002] 細胞や組織の顕微鏡画像を機械学習により判定する技術が検討されている。例えば、非特許文献1には、培養細胞の顕微鏡画像を機械学習させたモデルにより、核、細胞の生死、細胞種（神経細胞であるか否か）の識別ができたことが記載されている。非特許文献2には、肺癌の病理組織の顕微鏡画像を機械学習させたモデルにより、肺腺癌、扁平上皮癌、健常な肺組織のいずれであるかの識別ができたことが記載されている。

先行技術文献

非特許文献

[0003] 非特許文献1：Christiansen E. M., et al., In Silico Labeling: Predicting Fluorescent Labels in Unlabeled Images., Cell, 173 (3), 792-803, 2018.

非特許文献2：Coudray N. et al., Classification and mutation prediction from non-small cell lung cancer histopathology images using deep learning., Nat Med., 24 (10), 1559-1567, 2018.

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0004] 筋萎縮性側索硬化症（ALS）などの神経難病は早期診断および早期治療が求められている。そのため、従来の診断手法を用いて被験者が神経難病を発症したと診断されるよりも前に、未病を診断することが求められる。未病とは、発症に至っていないものの、軽度の症状が現れている状態である。

[0005] しかしながら、非特許文献1、2に記載された学習モデルは、細胞や組織の現在の状態を判定するものであり、被験者が神経難病の未病であるの否かを予測していない。すなわち、非特許文献1、2に記載された学習モデルは、現時点で被験者が神経難病を発症していないものの、将来のある時点で神経難病を発症するということについては予測していない。

[0006] 本発明は、被験者由来の多能性幹細胞から分化した細胞の画像に基づいて、被験者が神経難病を発症することを精度よく予測することができる情報処理装置、スクリーニング装置、情報処理方法、スクリーニング方法、及びプログラムを提供することを目的としている。

課題を解決するための手段

[0007] 本発明の一態様は、被験者由来の多能性幹細胞から分化した細胞を撮像した画像を取得する取得部と、多能性幹細胞から分化した神経難病の細胞を撮像した画像に、少なくとも神経難病であることを示す情報が対応付けられたデータに基づいて学習されたモデルに対し、前記取得部により取得された前記画像を入力し、前記画像を入力したモデルの出力結果に基づいて、前記被験者が前記神経難病を発症することを予測する予測部と、を備える情報処理装置である。

発明の効果

[0008] 本発明の一態様によれば、被験者由来の多能性幹細胞から分化した細胞の画像に基づいて、被験者が神経難病を発症することを精度よく予測することができる。

図面の簡単な説明

[0009] [図1]第1実施形態に係る情報処理装置を含む情報処理システムの一例を示す図である。

[図2]第1実施形態に係る情報処理装置の構成の一例を示す図である。

[図3]第1実施形態に係る制御部によるランタイムの一連の処理の流れを示すフローチャートである。

[図4]第1実施形態に係る予測モデルの一例を示す図である。

[図5]第1実施形態に係る制御部によるトレーニングの一連の処理の流れを示すフローチャートである。

[図6]第1実施形態に係る予測モデルの他の例を示す図である。

[図7]第2実施形態に係るスクリーニング装置の構成の一例を示す図である。

[図8]実施形態の情報処理装置およびスクリーニング装置のハードウェア構成の一例を示す図である。

[図9]細胞画像の一例を示す図である。

[図10]Tensorflow/Kerasを利用した予測モデルの一例を示す図である。

[図11]実験例3を説明するための図である。

[図12]ヘルシーコントロールクローン株として使用した運動ニューロン画像の一例を表す図である。

[図13]ALSクローン株として使用した運動ニューロン画像の一例を表す図である。

[図14]予測モデルのテスト結果の一例を表す図である。

[図15]予測モデルによる画像の識別結果の一例を表す図である。

[図16]ヘルシーコントロールクローンとALSクローンの細胞体の面積の対比結果を表す図である。

[図17]ヘルシーコントロールクローンとALSクローンの細胞数の対比結果を表す図である。

[図18]孤発性ALSクローン株として使用した運動ニューロン画像の一例を表す図である。

[図19]予測モデルのテスト結果の他の例を表す図である。

[図20]予測モデルによる画像の識別結果の他の例を表す図である。

発明を実施するための形態

[0010] 以下、本実施形態における情報処理装置、スクリーニング装置、情報処理方法、スクリーニング方法、及びプログラムを、図面を参照して説明する。

[0011] <第1実施形態>

[全体構成]

図1は、第1実施形態に係る情報処理装置100を含む情報処理システム1の一例を示す図である。第1実施形態に係る情報処理システム1は、例えば、一以上の端末装置10と、情報処理装置100とを備える。これらの装置は、ネットワークNWを介して接続される。ネットワークNWは、例えば、インターネット、WAN (Wide Area Network)、LAN (Local Area Network)、プロバイダ端末、無線通信網、無線基地局、専用回線などを含む。

図1に示す各装置の全ての組み合わせが相互に通信可能である必要はなく、ネットワークNWには、一部にローカルなネットワークが含まれてよい。

[0012] 端末装置10は、例えば、入力装置、表示装置、通信装置、記憶装置、および演算装置を備える端末装置である。具体的には、端末装置10は、パソコンやソナルコンピュータや、携帯電話、タブレット端末などである。通信装置は、NIC (Network Interface Card)などのネットワークカード、無線通信モジュールなどを含む。例えば、端末装置10は、多能性幹細胞を用いて研究や創薬の開発などを行う施設（例えば研究機関や大学、企業）に設置されてよい。

[0013] 上述した多能性幹細胞には、例えば、胚性幹細胞（ES細胞）や、人工多能性幹細胞（iPS細胞）、核移植により得られるクローン胚由来の胚性幹（ntES）細胞、精子幹細胞（「GS細胞」）、胚性生殖細胞（「EG細胞」）、人工多能性幹（iPS）細胞などが含まれる。好ましい多能性幹細胞は、ES細胞、iPS細胞およびntES細胞である。より好ましい多能性幹細胞は、ヒト多能性幹細胞であり、特に好ましくはヒトES細胞、およびヒトイPS細胞である。さらに、本発明で使用可能な細胞は、多能性幹細胞だけでなく、多能性幹細胞を経ることなく直接所望の細胞に分化誘導させ

た、いわゆる「ダイレクトリプログラミング」により誘導された細胞群であってもよい。

[0014] 例えば、施設で働く従業員などは、多能性幹細胞から分化誘導させた所望の細胞を顕微鏡などで撮像し、その撮像したデジタル画像（以下、細胞画像IMGと称する）を、端末装置10を介して情報処理装置100に送信する。

[0015] 情報処理装置100は、端末装置10から細胞画像IMGを受信すると、ディープラーニングを利用して、細胞画像IMGから、分化誘導する前の多能性幹細胞の抽出元となった被験者が、将来のある時点でALSなどの神経難病を発症することを予測する。

[0016] 多能性幹細胞から分化誘導した細胞は、例えば、ALSなどの神経難病に関する細胞であり、具体的には、神経細胞、グリア細胞、血管内皮細胞、ペリサイト、脈絡叢細胞、免疫系細胞等であってよい。神経変性疾患としては、例えば、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、脊髄小脳変性症、前頭側頭葉変性症、レビー小体型認知症、多系統萎縮症、ハンチントン病、進行性核上性麻痺、大脳皮質基底核変性症等が挙げられる。多能性幹細胞から分化誘導した細胞は生きたまま撮像してもよいし、固定して免疫化学染色を行った後に撮像してもよい。

[0017] 多能性幹細胞から分化した神経難病の細胞とは、多能性幹細胞から分化した細胞であって、神経難病の表現型を示す細胞をいう。多能性幹細胞から分化した神経難病の細胞としては、例えば、ALSなどの神経難病患者由来の多能性幹細胞から分化した細胞、ALSなどの神経難病を発症する遺伝子変異を導入した健常者由来の多能性幹細胞から分化した細胞等を用いることができる。

[0018] 例えば、多能性幹細胞から分化誘導した細胞が運動神経細胞などの神経細胞である場合、情報処理装置100は、多能性幹細胞の抽出元となった被験者が、将来のある時点で神経難病の一つであるALSを発症することを予測する。ALSは、神経細胞が徐々に死滅又は機能を喪失することで、運動神

経系に障害が生じる病気である。

[0019] 従って、情報処理装置 100 は、多能性幹細胞から分化誘導した神経細胞が将来のある時点で A L S などの神経難病の表現型を示すことを予測することで、被験者が将来のある時点で A L S などの神経難病を発症するのか否かを判定する。表現型とは、ある生物のもつ遺伝子型が形質として表現されたものであり、例えば、その生物の形態、構造、行動、生理的性質などが含まれる。神経難病の表現型としては、例えば、細胞の形態等が挙げられる。以下、一例として、多能性幹細胞から分化誘導した細胞が神経細胞であるものとして説明する。

[0020] [情報処理装置の構成]

図 2 は、第 1 実施形態に係る情報処理装置 100 の構成の一例を示す図である。図示のように、情報処理装置 100 は、例えば、通信部 102 と、制御部 110 と、記憶部 130 とを備える。

[0021] 通信部 102 は、例えば、N I C 等の通信インターフェースを含む。通信部 102 は、ネットワーク NW を介して、端末装置 10 などと通信する。

[0022] 制御部 110 は、例えば、取得部 112 と、予測部 114 と、通信制御部 116 と、学習部 118 とを備える。

[0023] 制御部 110 の構成要素は、例えば、C P U (Central Processing Unit) や G P U (Graphics Processing Unit) などのプロセッサが記憶部 130 に格納されたプログラムを実行することにより実現される。制御部 110 の構成要素の一部または全部は、L S I (Large Scale Integration) 、A S I C (Application Specific Integrated Circuit) 、または F P G A (Field-Programmable Gate Array) などのハードウェア (回路部 ; circuitry) により実現されてもよいし、ソフトウェアとハードウェアの協働によって実現されてもよい。

[0024] 記憶部 130 は、例えば、H D D (Hard Disk Drive) 、フラッシュメモリ、E E P R O M (Electrically Erasable Programmable Read Only Memory) 、R O M (Read Only Memory) 、R A M (Random Access Memory) などの記

憶装置により実現される。記憶部130には、ファームウェアやアプリケーションプログラムなどの各種プログラムの他に、モデル情報132が格納される。モデル情報132については後述する。

[0025] [ランタイムの処理フロー]

以下、第1実施形態に係る制御部110によるランタイムの一連の処理の流れをフローチャートに即して説明する。ランタイムとは、既に学習された予測モデルMDLを利用する状態である。図3は、第1実施形態に係る制御部110によるランタイムの一連の処理の流れを示すフローチャートである。本フローチャートの処理は、例えば、所定の周期で繰り返し行われてよい。

[0026] まず、取得部112は、通信部102を介して、端末装置10から、神経細胞の細胞画像IMGを取得する（ステップS100）。撮像対象の神経細胞は、固定されて免疫染色されていてもよい。具体的には、撮像対象の神経細胞は、例えば、ホルムアルデヒド、パラホルムアルデヒド等の試薬で固定した後、抗ニューロフィラメントH抗体等で免疫染色した神経細胞であってもよい。

[0027] 次に、予測部114は、取得部112によって取得された細胞画像IMGを、モデル情報132が示す予測モデルMDLに入力する（ステップS102）。

[0028] モデル情報132は、神経細胞の細胞画像IMGから、その神経細胞がALSなどの神経難病の表現型を示すことを予測するための予測モデルMDLを定義した情報（プログラムまたはデータ構造）である。予測モデルMDLは、例えば、一つまたは複数のニューラルネットワークによって実装される。ニューラルネットワークは、例えば、コンボリューションニューラルネットワーク（CNN）であってよい。

[0029] モデル情報132には、例えば、各ニューラルネットワークを構成する入力層、一以上の隠れ層（中間層）、出力層の其々に含まれるユニットが互いにどのように結合されるのかという結合情報や、結合されたユニット間で入

出力されるデータに付与される結合係数などの各種情報が含まれる。結合情報とは、例えば、各層に含まれるユニット数や、各ユニットの結合先のユニットの種類を指定する情報、各ユニットを実現する活性化関数、隠れ層のユニット間に設けられたゲートなどの情報を含む。ユニットを実現する活性化関数は、例えば、正規化線形関数（ReLU関数）であってもよいし、シグモイド関数や、ステップ関数、その他の関数などであってもよい。ゲートは、例えば、活性化関数によって返される値（例えば1または0）に応じて、ユニット間で伝達されるデータを選択的に通過させたり、重み付けたりする。結合係数は、例えば、ニューラルネットワークの隠れ層において、ある層のユニットから、より深い層のユニットにデータが出力される際に、出力データに対して付与される重みを含む。結合係数は、各層の固有のバイアス成分などを含んでもよい。

[0030] 図4は、第1実施形態に係る予測モデルMDLの一例を示す図である。図示のように、予測モデルMDLは、神経細胞の細胞画像IMGが入力されると、神経細胞が神経難病の表現型を示すことの尤もらしさを示すスコアを尤度或いは確率として出力するように学習された単一のニューラルネットワークである。ニューラルネットワークにはCNNが含まれる。具体的には、予測モデルMDLには、複数層（例えば13層や16層）の畳み込み層と、複数層（例えば3層）の全結合層とが含まれるニューラルネットワークである。スコアは、神経難病の表現型を示すこと、例えば、神経細胞が死に神経難病を発症することを表す確率P1と、神経難病の表現型を示さないこと、例えば、神経細胞が死なずに神経難病を発症しないことを表す確率P2とのそれぞれを要素とする2次元のベクトルによって表されてよい。

[0031] 図3のフローチャートの説明に戻る。次に、予測部114は、予測モデルMDLによって出力されたスコアに要素として含まれる確率P1が閾値以上であるのか否かを判定する（ステップS104）。

[0032] 予測部114は、確率P1が閾値以上である場合、神経細胞が神経難病の表現型を示す蓋然性が高いことから、神経難病が発症すると予測し（ステッ

PS 106)、確率P1が閾値未満である場合、神経細胞が神経難病の表現型を示す蓋然性が低いことから、神経難病が発症しないと予測する(ステップS108)。

[0033] 次に、通信制御部116は、予測部114による予測結果を、通信部102を介して端末装置10に送信する(ステップS110)。例えば、通信制御部116は、神経細胞が神経難病の表現型を示すか否かの情報を送信してもよいし、神経難病の発症の有無を示す情報を送信してもよい。

[0034] 例えば、神経細胞が神経難病の表現型を示す情報が端末装置10に送信された場合、その端末装置10を操作するユーザは、情報処理装置100に送信した細胞画像IMGに写る神経細胞が将来のある時点でALSなどの神経難病の表現型を示す運命にあるのか、或いはALSなどの神経難病の表現型を示さない運命にあるのかを知ることができる。すなわち、ユーザは、神経細胞へと分化誘導する前の多能性幹細胞の抽出元の被験者が、将来ALSなどの神経難病を発症するのか否かを知ることができる。

[0035] [トレーニングの処理フロー]

以下、第1実施形態に係る制御部110のトレーニングの一連の処理の流れをフローチャートに即して説明する。トレーニングとは、ランタイムに利用される予測モデルMDLを学習させる状態である。図5は、第1実施形態に係る制御部110によるトレーニングの一連の処理の流れを示すフローチャートである。

[0036] まず、学習部118は、予測モデルMDLを学習するために、教師データに含まれる複数の細胞画像IMGの中から、一つの細胞画像IMGを選択する(ステップS200)。例えば、教師データは、多能性幹細胞から分化誘導した神経細胞を撮像した細胞画像IMGに対して、その神経細胞が将来のある時点でALSなどの神経難病の表現型を示す情報が教師ラベル(ターゲットともいう)として対応付けられたデータである。言い換えれば、教師データは、多能性幹細胞から分化誘導した神経細胞を撮像した細胞画像IMGを入力データとし、神経難病の表現型を表す情報を正解の出力データとした

ときに、それら入力データと出力データとを組みにしたデータセットである。将来のある時点における神経難病の表現型は、細胞画像IMGが撮像された時点よりも顕著な神経難病の表現型を表している。

- [0037] 例えば、神経難病患者の多能性幹細胞を分化誘導して複数の神経細胞を作製し、作製した複数の神経細胞のそれぞれを撮像して、複数の細胞画像IMGを生成する。一方で、健常者多能性幹細胞を分化誘導して複数の神経細胞を作製し、作製した複数の神経細胞のそれぞれを撮像して、複数の細胞画像IMGを生成する。
- [0038] 神経難病患者由来の神経細胞を撮像した細胞画像IMGには、神経難病の表現型を示す情報（例えばスコアS = [1. 0, 0. 0]）が教師ラベルとして対応付けられ、健常者由来の神経細胞を撮像した細胞画像IMGには、神経難病の表現型を示さないことを示す情報（例えばスコアS = [0. 0, 1. 0]）が教師ラベルとして対応付けられる。このように、教師ラベルが対応付けられた複数の細胞画像IMGが教師データとして用意される。
- [0039] 次に、学習部118は、選択した細胞画像IMGを、予測モデルMDLに入力する（ステップS202）。
- [0040] 次に、学習部118は、細胞画像IMGを入力した予測モデルMDLの出力結果であるスコアを取得する（ステップS204）。
- [0041] 次に、学習部118は、予測モデルMDLが出力したスコアと、予測モデルMDLに入力した細胞画像IMGに教師ラベルとして対応付けられたスコアとの誤差（損失ともいう）を算出する（ステップS206）。
- [0042] 次に、学習部118は、誤差逆伝番等の勾配法に基づいて、誤差が小さくなるように予測モデルMDLのパラメータを決定する（ステップS208）。
- [0043] 次に、学習部118は、予測モデルMDLに対する学習を所定回数E（例えば30回程度）繰り返したか否かを判定し（ステップS210）、所定回数Eに達していない場合、S202に処理を戻し、前回の処理で学習に用いた細胞画像IMGと同じ画像を、予測モデルMDLに入力することで、予測

モデルMDLを学習することを繰り返す。

[0044] 次に、学習部118は、教師データに含まれる全ての細胞画像IMGを選択し、予測モデルMDLを学習したか否かを判定し（ステップS212）、未だ全ての細胞画像IMGを選択していない場合、S200に処理を戻し、前回選択した細胞画像IMGと異なる細胞画像IMGを選択し直して、予測モデルMDLを所定回数Eに亘って繰り返し学習する。一方、学習部118は、全ての細胞画像IMGを選択した場合、本フローチャートの処理を終了する。

[0045] 以上説明した第1実施形態によれば、情報処理装置100が、多能性幹細胞から分化したALSなどの神経難病の細胞を撮像した画像に、少なくともALSなどの神経難病であることを示す情報が教師ラベルとして対応付けられた教師データに基づいて予測モデルMDLを学習する。そして、情報処理装置100が、被験者由来の多能性幹細胞から分化した細胞を撮像した細胞画像IMGを取得し、学習済みの予測モデルMDLに対し、取得した画像を入力し、その予測モデルMDLの出力結果に基づいて、被験者がALSなどの神経難病を発症することを予測するため、被験者がALSなどの神経難病を将来発症することを精度よく予測することができる。

[0046] 一般的に、将来のある時点で、神経難病の表現型（例えば細胞死など）が出現する細胞の細胞画像であっても、神経難病を発症していない初期の頃は、細胞画像から表現型の変化を観察することが困難である。これに対して、本実施形態では、CNN等によって実装される予測モデルMDLを用いるため、細胞画像における肉眼では観察することが困難な細胞の構造の微小な変化や細胞間の相対的な位置関係といった特徴を、隠れ層において畳み込みの特徴量として計算することが期待できる。これにより、人間が細胞画像を視認しても把握できない神経難病を早期に発見することができる。言い換えれば、従来の診断手法では、神経難病を発症していると診断されなかった未病患者であっても、神経難病を発症すると予測することができる。この結果、早期に治療を開始することができる。

[0047] <第1実施形態の変形例>

以下、第1実施形態の変形例について説明する。上述した第1実施形態において、予測モデルMDLは、単一のニューラルネットワークであるものとして説明したがこれに限られない。例えば、予測モデルMDLは、複数のニューラルネットワークを組み合わせたモデルであってもよい。

[0048] 図6は、第1実施形態に係る予測モデルMDLの他の例を示す図である。

図示のように、予測モデルMDLは、例えば、K個のモデルWL-1～WL-Kが含まれる。各モデルWLは、神経細胞の細胞画像IMGが入力されると、神経細胞が神経難病の表現型を示すことの尤もらしさを示すスコアを出力するように予め学習された弱学習器である。例えば、モデルWLはCNNを含む。各モデルWLは、互いに並列関係にある。このように複数の弱学習器を組み合わせて一つの学習モデルを生成する手法は、アンサンブル学習と呼ばれる。

[0049] 例えば、予測モデルMDLは、弱学習器である各モデルWLのスコアを正規化し、その正規化したスコアを出力する。スコアの正規化を、数式(1)に示す。数式(1)は、例えば、全結合層(Fully-Connected層)によって実装される。

[0050] [数1]

$$S = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N S_i \quad \cdots (1)$$

[0051] 式中Sは、正規化されたスコアを表し、 s_i は、i番目のモデルWLのスコアを表している。スコア s_i およびSは、神経難病の表現型を示すこと、例えば、細胞死することの確率P1と、神経難病の表現型を示さないこと、例えば細胞死しないことの確率P2とのそれぞれを要素とする2次元のベクトル($= [P1, P2]$)である。数式(1)に示すように、予測モデルMDLは、全モデルWLのスコアの和をモデルWLの総計であるKで除算することで、スコアを正規化してよい。このようにアンサンブル学習を利用することで、トレーニングにおいて利用しなかった未知(未学習)のデータに対する

細胞死の予測精度を向上させることができる。

- [0052] 上述した第1実施形態では、教師データが、細胞画像IMGに対して、神経細胞が将来のある時点で神経難病の表現型を示すのか、或いは神経難病の表現型を示さないのかを表したスコアが教師ラベルとして対応付けられたデータであるものとして説明したがこれに限られない。例えば、教師データは、細胞画像IMGに対して、上述したスコアに加えて、更に、神経難病が発症したときの年齢や、神経難病の有症期間等が対応付けられたデータであってもよい。有症期間とは、例えば、神経難病を発症してから症状が所定の状態（例えば人工呼吸器が必要となる状態）となるまでの期間である。
- [0053] 例えば、細胞画像IMGに対して神経難病の発症年齢が対応付けられた教師データを用いて予測モデルMDLを学習した場合、予測モデルMDLは、細胞画像IMGが入力されると、スコアに加えて、神経難病の発症年齢を出力する。この場合、予測部114は、予測モデルMDLによって出力された年齢に基づいて、被験者が神経難病を発症するまでの時間（期間）を予測する。
- [0054] 例えば、細胞画像IMGに対して神経難病の有症期間が対応付けられた教師データを用いて予測モデルMDLを学習した場合、予測モデルMDLは、細胞画像IMGが入力されると、スコアに加えて、神経難病の有症期間を出力する。予測部114は、予測モデルMDLによって出力された有症期間に基づいて、被験者が神経難病を発症する場合に、その神経難病の症状の進行速度を予測する。
- [0055] 神経難病の一つであるALSには、遺伝性と孤発性の2種類が存在する。従って、教師データは、細胞画像IMGに対して、遺伝性のALSであることの尤もらしさを示す確率P1(H)と、孤発性のALSであることの尤もらしさを示す確率P1(S)と、いずれのALSでないことの尤もらしさを示す確率P2とを要素する3次元のスコア(=[P1(H), P1(S), P2])が教師ラベルとして対応付けられたデータであってもよい。
- [0056] 例えば、遺伝性ALSを疾患した患者の多能性幹細胞を分化誘導して作製

した神経細胞の細胞画像IMGには、スコアS = [1. 0, 0. 0, 0. 0]) が教師ラベルとして対応付けられ、孤発性ALSを疾患した患者の多能性幹細胞を分化誘導して作製した神経細胞の細胞画像IMGには、スコアS = [0. 0, 1. 0, 0. 0]) が教師ラベルとして対応付けられてよい。

[0057] このような教師データを用いて予測モデルMDLを学習することで、単にALSなどの神経難病を発症するのか否かを予測できるだけでなく、どういった種類の神経難病を発症するのかを予測することができる。

[0058] 教師データは、細胞画像IMGに加えて、更に、神経難病の患者の性別、遺伝子多型又は特定の遺伝子（例えばSOD1遺伝子）の有無を示す個人情報に対して教師ラベルが対応付けられたデータであってもよい。個人情報には、更に、年齢、体重、身長、生活習慣、病気の有無、家族の病歴といった種々の情報が含まれていてもよい。

[0059] このような教師ラベルが対応付けられた細胞画像IMGおよび個人情報を用いて学習された予測モデルMDLを利用する場合、取得部112は、神経細胞の細胞画像IMGを取得するとともに、被験者の性別、遺伝子多型又は特定の遺伝子の有無を示す個人情報を取得する。そして、予測部114は、細胞画像IMGと個人情報を、学習済みの予測モデルMDLに対して入力し、その予測モデルMDLの出力結果に基づいて被験者がALSなどの神経難病を発症することを予測する。

[0060] これまで、上述した孤発性ALSなどの神経難病は、遺伝的な影響がなく発症するものと考えられてきた。しかしながら、一卵性双生児の一方に孤発性ALSが発症した場合、他方にも孤発性ALSが発症することが知られており、孤発性ALSであっても、何らかの遺伝的要因があることが示唆されている。そのため、遺伝子多型を予測モデルMDLへの入力とすることで、予測モデルMDLに、孤発性ALSの発症と遺伝的要因との間の何らかの因果関係を学習させることができると期待される。

[0061] 予測モデルMDLは、CNNの他に、例えば、中間層がLSTM (Long short-term memory) であるリカレントネットワーク (Reccurent Neural Netwo

rk : RNN) を含んでもよい。

[0062] <第2実施形態>

以下、第2実施形態について説明する。第2実施形態では、ALSなどの神経難病患者由来の多能性幹細胞から分化させて、被験物質と接触させた細胞の細胞画像IMGを予測モデルMDLに入力し、その予測モデルMDLの出力結果に基づいて、被験物質が神経難病の予防剤又は治療剤であるか否かを判定するスクリーニング装置100Aについて説明する。以下、第1実施形態との相違点を中心に説明し、第1実施形態と共通する点については説明を省略する。第2実施形態の説明において、第1実施形態と同じ部分については同一符号を付して説明する。

[0063] 図7は、第2実施形態に係るスクリーニング装置100Aの構成の一例を示す図である。図示のように、スクリーニング装置100Aは、上述した第1実施形態に係る情報処理装置100の構成を含む。具体的には、スクリーニング装置100Aは、通信部102と、制御部110Aと、記憶部130とを備える。

[0064] 第2実施形態に係る制御部110Aは、上述した取得部112、予測部114、通信制御部116、および学習部118に加えて、更に薬剤判定部120を備える。

[0065] 第2実施形態に係る取得部112は、被験物質を接触させた、ALSなどの神経難病患者由来の多能性幹細胞から分化した神経難病の細胞を撮像した画像を取得する。被験物質としては特に制限されず、例えば、天然化合物ライブラリ、合成化合物ライブラリ、既存薬ライブラリ、代謝物ライブラリ等が挙げられる。本実施形態において、神経難病の予防剤とは、神経難病の発症前に対象に投与することにより、神経難病の発症を抑制するか又は症状を軽減することができる薬剤をいう。神経難病の治療剤とは、神経難病の発症後に患者に投与することにより、神経難病の症状を軽減することができる薬剤をいう。

[0066] 第2実施形態に係る学習部118は、上述した第1実施形態と同様に、教

師データに基づいて予測モデルMDLを学習する。

- [0067] 第2実施形態に係る予測部114は、取得部112によって取得された画像を、学習済みの予測モデルMDLに入力する。そして、予測部114は、画像を入力した予測モデルMDLの出力結果に基づいて、被験物質が投与された細胞に、ALSなどの神経難病の表現型（例えば細胞死）が出現するのか否かを予測する。
- [0068] 薬剤判定部120は、予測部114の予測結果に基づいて、被験物質が神経変性疾患の予防剤又は治療剤であるか否かを判定する。
- [0069] 例えば、薬剤判定部120は、以下の条件（1）を満たす場合に、被験物質がALSなどの神経難病の予防剤又は治療剤であると判定し、条件（2）を満たす場合に、被験物質がALSなどの神経難病の予防剤でも治療剤でもないと判定してよい。
- [0070] 条件（1）：画像が入力された予測モデルMDLによって出力されたスコアが閾値以下であり、被験物質が投与された細胞にALSなどの神経難病の表現型が出現しないことが予測されること。
- [0071] 条件（2）：画像が入力された予測モデルMDLによって出力されたスコアが閾値以上であり、被験物質が投与された細胞にALSなどの神経難病の表現型が出現することが予測されること。
- [0072] 以上説明した第2実施形態によれば、スクリーニング装置100Aが、被験物質を接触させた、多能性幹細胞から分化したALSなどの神経難病の細胞を撮像した画像を取得し、学習済みの予測モデルMDLに対し、取得した画像を入力し、画像を入力した予測モデルMDLの出力結果に基づいて、被験物質を接触させたALSなどの神経難病の細胞に、ALSなどの神経難病の表現型が出現するか否かを予測し、細胞に表現型が出現するか否かの予測結果に基づいて、被験物質がALSなどの神経難病の予防剤又は治療剤であるか否かを判定する。この結果、多能性幹細胞から分化した細胞の画像に基づいて、ALSなどの神経難病の予防剤または治療剤となり得る新薬を効率よく発見することができる。

[0073] <ハードウェア構成>

上述した実施形態の情報処理装置100およびスクリーニング装置100Aは、例えば、図8に示すようなハードウェア構成により実現される。図8は、実施形態の情報処理装置100およびスクリーニング装置100Aのハードウェア構成の一例を示す図である。

[0074] 情報処理装置100は、NIC100-1、CPU100-2、RAM100-3、ROM100-4、フラッシュメモリやHDDなどの二次記憶装置100-5、およびドライブ装置100-6が、内部バスあるいは専用通信線によって相互に接続された構成となっている。ドライブ装置100-6には、光ディスクなどの可搬型記憶媒体が装着される。二次記憶装置100-5、またはドライブ装置100-6に装着された可搬型記憶媒体に格納されたプログラムがDMAコントローラ（不図示）などによってRAM100-3に展開され、CPU100-2によって実行されることで、制御部110および110Aが実現される。制御部110または110Aが参照するプログラムは、ネットワークNWを介して他の装置からダウンロードされてもよい。

[0075] [表現例1]

上記説明した実施形態は、以下のように表現することができる。

プロセッサと、

プログラムを格納したメモリと、を備え、

前記プロセッサが前記プログラムを実行することにより、

被験者由来の多能性幹細胞から分化した細胞を撮像した画像を取得し、

多能性幹細胞から分化した神経難病の細胞を撮像した画像に、少なくとも前記神経難病であることを示す情報が対応付けられたデータに基づいて学習されたモデルに対し、前記取得した画像を入力し、前記画像を入力したモデルの出力結果に基づいて、前記被験者が前記神経難病を発症することを予測する、

ように構成されている、情報処理装置。

[0076] [表現例 2]

上記説明した実施形態は、以下のように表現することもできる。

プロセッサと、

プログラムを格納したメモリと、を備え、

前記プロセッサが前記プログラムを実行することにより、

被験物質を接触させた、多能性幹細胞から分化した神経難病の細胞を撮像した画像を取得し、

多能性幹細胞から分化した神経難病の細胞を撮像した画像に、少なくとも神経難病の表現型を示す情報が対応付けられたデータに基づいて学習されたモデルに対し、前記取得した画像を入力し、前記画像を入力したモデルの出力結果に基づいて、前記被験物質を接触させた神経難病の細胞に、前記神経難病の表現型が出現するか否かを予測し、

前記予測した結果に基づいて、前記被験物質が前記神経難病の予防剤又は治療剤であるか否かを判定する、

ように構成されている、スクリーニング装置。

[0077] 以上、本発明を実施するための形態について実施形態を用いて説明したが、本発明はこうした実施形態に何ら限定されるものではなく、本発明の要旨を逸脱しない範囲内において種々の変形及び置換を加えることができる。

実施例

[0078] [実験例 1]

(教師データの準備)

16人の健常者から作製したiPS細胞と、16人のSOD1変異を有するALS患者から作製したiPS細胞とを用いて、脊髄運動ニューロンを作製した。作製した運動ニューロンをInCell 16000 (GE health care) を用いて細胞画像を取得した。

[0079] 図9は、細胞画像の一例を示す図である。図中に示す「Control」というカテゴリに含まれる16枚の細胞画像は、16人の健常者由来のiPS細胞から作製した脊髄運動ニューロンを撮像した画像である。「SOD1

ALS」というカテゴリに含まれる16枚の細胞画像は、16人のSOD1変異を有するALS患者由来のiPS細胞から作製した脊髄運動ニューロンを撮像した画像である。各細胞画像は、PFAで固定した後、神経細胞の骨格タンパクであるneurofilament Hに対する抗体で染色した脊髄運動ニューロンを撮像したものである。

[0080] [実験例2]

(トレーニング、検証、試験)

健常者16人、ALS患者16人のそれぞれのiPS細胞1株あたり、225枚の画像を教師データとして用いて予測モデルMDLを学習した。予測モデルMDLとして利用したプログラムは、Tensorflow/KerasのVGG16である。

[0081] 図10は、Tensorflow/Kerasを利用した予測モデルMDLの一例を示す図である。図示のように、予測モデルMDLは、13層の畳み込み層（図中CNN）と、3層の全結合層（図中FC）とが含まれるニューラルネットワークである。12人の健常者および12人のALS患者由来の運動ニューロンの合計5,400枚の画像を教師データとして利用することで、予測モデルMDLを学習し、別の3人の健常者および12人のALS患者由来の運動ニューロンの合計1,350枚の画像で予測精度の検証（validation）を実施した。これにより最適なパラメータを設定し、さらに別の健常者およびALS患者の識別を実施した。この結果、健常者の運動ニューロン画像とALS患者の運動ニューロン画像に対して高いaccuracy値を示す診断結果を得た。さらに、ALS患者iPS細胞由来運動ニューロンと、同一人物の遺伝子修復を行ったiPS細胞由来運動ニューロンの画像についても高いaccuracy値で判別が可能であった。

[0082] [実験例3]

図11は、実験例3を説明するための図である。図11に示すように、実験例3では、まず、16人の健常者のiPS細胞のそれぞれを分化誘導することで16株の運動ニューロンを作製し、16人のSOD1変異を有するA

L S患者のi P S細胞のそれぞれを分化誘導することで16株の運動ニューロンを作製した。以下、健常者由来のi P S細胞から作製した運動ニューロンを「ヘルシーコントロールクローン」と称し、A L S患者由来のi P S細胞から作製した運動ニューロンを「A L Sクローン」と称して説明する。

[0083] 次に、16株のヘルシーコントロールクローンの中から、11株をトレーニング用に選択し、3株を検証用に選択し、2株をテスト用に選択した。同様に、16株のA L Sクローンの中から、11株をトレーニング用に選択し、3株を検証用に選択し、2株をテスト用に選択した。

[0084] トレーニング用の11株のヘルシーコントロールクローンの画像と、トレーニング用の11株のA L Sクローンの画像と、検証用の3株のヘルシーコントロールクローンの画像と、検証用の3株のA L Sクローンの画像とを用いて、運動ニューロン画像から健常者とA L S患者とを識別できるように予測モデルM D Lを学習した。各クローン（運動ニューロン）の画像の枚数は、運動ニューロン1株あたり、225枚とした。そして、十分に学習した予測モデルM D Lを用いて、テスト用に選択しておいた健常者由来の2株のヘルシーコントロールクローンの画像と、A L S患者由来の2株のA L Sクローンの画像とを用いて予測モデルM D Lをテストした。

[0085] 図12は、ヘルシーコントロールクローン株として使用した運動ニューロン画像の一例を表す図であり、図13は、A L Sクローン株として使用した運動ニューロン画像の一例を表す図である。

[0086] 図14は、予測モデルM D Lのテスト結果の一例を表す図である。図中横軸は偽陽性率を表し、縦軸は真陽性率を表している。図示のように、R O C (Receiver Operating Characteristic)曲線を求めた場合、R O C曲線下の面積であるA U C (Area Under the Curve)は、0.942であり、十分な精度でA L Sの診断が可能であった。

[0087] 図15は、予測モデルM D Lによる画像の識別結果の一例を表す図である。図示の例では、C N Nによって実装された予測モデルM D Lが画像のどこを識別しているのかを、G r a d - C A M (gradient-weighted class activ

ation mapping) を用いて可視化した。Grad-CAMによれば、予測モデルMDLが運動ニューロンの細胞体や神経突起といった特徴部分に着目していることが示唆された。

[0088] 図16は、ヘルシーコントロールクローンとALSクローンの細胞体の面積の対比結果を表す図である。図17は、ヘルシーコントロールクローンとALSクローンの細胞数の対比結果を表す図である。画像解析ソフトを用いて、画像上において細胞体の面積と細胞数について調べたところ、ヘルシーコントロールクローンとALSクローンとの間に差はなかった。

[0089] [実験例4]

実験例4では、実験例3と同様に、まず、16人の健常者のiPS細胞のそれぞれを分化誘導することで16株の運動ニューロンを作製し、16人の孤発性ALS患者のiPS細胞のそれぞれを分化誘導することで16株の運動ニューロンを作製した。

[0090] 次に、健常者由来のiPS細胞から作製した運動ニューロンである16株のヘルシーコントロールクローンの中から、11株をトレーニング用に選択し、3株を検証用に選択し、2株をテスト用に選択した。同様に、孤発性ALS患者由来のiPS細胞から作製した運動ニューロンである16株のALSクローンの中から、11株をトレーニング用に選択し、3株を検証用に選択し、2株をテスト用に選択した。

[0091] トレーニング用の11株のヘルシーコントロールクローンの画像と、トレーニング用の11株のALSクローンの画像と、検証用の3株のヘルシーコントロールクローンの画像と、検証用の3株のALSクローンの画像とを用いて、運動ニューロン画像から健常者と孤発性ALS患者とを識別できるよう予測モデルMDLを学習した。各クローン（運動ニューロン）の画像の枚数は、運動ニューロン1株あたり、225枚とした。そして、十分に学習した予測モデルMDLを用いて、テスト用に選択しておいた健常者由来の2株のヘルシーコントロールクローンの画像と、孤発性ALS患者由来の2株のALSクローンの画像とを用いて予測モデルMDLをテストした。

- [0092] 図18は、孤発性ALSクローン株として使用した運動ニューロン画像の一例を表す図である。
- [0093] 図19は、予測モデルMDLのテスト結果の他の例を表す図である。図14同様に、図19の横軸は偽陽性率を表し、縦軸は真陽性率を表している。図示のように、ROC曲線を求めた場合、ROC曲線下の面積であるAUCは、0.965であり、十分な精度で孤発性ALSの診断が可能であった。
- [0094] 図20は、予測モデルMDLによる画像の識別結果の他の例を表す図である。図15同様に、図20の例では、CNNによって実装された予測モデルMDLが画像のどこを識別しているのかを、Grad-CAMを用いて可視化した。Grad-CAMによれば、予測モデルMDLが運動ニューロンの細胞体や神経突起といった特徴部分に着目していることが示唆された。

請求の範囲

[請求項1] 被験者由来の多能性幹細胞から分化した細胞を撮像した画像を取得する取得部と、

多能性幹細胞から分化した神経難病の細胞を撮像した画像に、少なくとも前記神経難病であることを示す情報が対応付けられたデータに基づいて学習されたモデルに対し、前記取得部により取得された前記画像を入力し、前記画像を入力したモデルの出力結果に基づいて、前記被験者が前記神経難病を発症することを予測する予測部と、
を備える情報処理装置。

[請求項2] 前記モデルの学習に利用されるデータは、前記神経難病の細胞を撮像した画像に対して、更に、前記神経難病が発症したときの年齢が対応付けられたデータであり、

前記モデルは、前記細胞を撮像した画像が入力されると、前記年齢を出力し、

前記予測部は、更に、前記モデルによって出力された前記年齢に基づいて、前記被験者が前記神経難病を発症するまでの時間を予測する、

請求項1に記載の情報処理装置。

[請求項3] 前記モデルの学習に利用されるデータは、前記神経難病の細胞を撮像した画像に対して、更に、前記神経難病の有症期間が対応付けられたデータであり、

前記モデルは、前記細胞を撮像した画像が入力されると、前記有症期間を出力し、

前記予測部は、更に、前記モデルによって出力された前記有症期間に基づいて、前記被験者が発症する前記神経難病の進行速度を予測する、

請求項1または2に記載の情報処理装置。

[請求項4] 前記モデルの学習に利用されるデータには、健常者由来の多能性幹

細胞から分化した細胞を撮像した画像に、前記細胞が神経難病でないことを示す情報が対応付けられたデータが更に含まれる、

請求項 1 から 3 のうちいずれか一項に記載の情報処理装置。

[請求項5] 前記モデルの学習に利用されるデータには、前記神経難病の細胞を撮像した画像に加えて、更に、前記神経難病の患者の性別、遺伝子多型又は特定の遺伝子の有無を示す個人情報に対して、神経難病であることを示す情報が対応付けられたデータが含まれ、

前記取得部は、更に、前記被験者の性別、遺伝子多型又は特定の遺伝子の有無を示す個人情報を取得し、

前記予測部は、前記モデルに対して、前記取得部により取得された前記画像および前記個人情報を入力し、前記画像および前記個人情報を入力したモデルの出力結果に基づいて、前記被験者が前記神経難病を発症することを予測する、

請求項 1 から 4 のうちいずれか一項に記載の情報処理装置。

[請求項6] 前記データに基づいて前記モデルを学習する学習部を更に備える、
請求項 1 から 5 のうちいずれか一項に記載の情報処理装置。

[請求項7] 前記多能性幹細胞から分化した細胞は、神経細胞、グリア細胞、血管内皮細胞、ペリサイト、脈絡叢細胞又は免疫系細胞である、

請求項 1 から 6 のうちいずれか一項に記載の情報処理装置。

[請求項8] 前記神経難病は、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、アルツハイマー病、パーキンソン病、脊髄小脳変性症、前頭側頭葉変性症、レビー小体型認知症、多系統萎縮症、ハンチントン病、進行性核上性麻痺、又は大脳皮質基底核変性症である、

請求項 1 から 7 のうちいずれか一項に記載の情報処理装置。

[請求項9] 被験物質を接触させた、多能性幹細胞から分化した神経難病の細胞を撮像した画像を取得する取得部と、

多能性幹細胞から分化した神経難病の細胞を撮像した画像に、少なくとも神経難病の表現型を示す情報が対応付けられたデータに基づい

て学習されたモデルに対し、前記取得部により取得された前記画像を入力し、前記画像を入力したモデルの出力結果に基づいて、前記被験物質を接触させた神経難病の細胞に、前記神経難病の表現型が出現するか否かを予測する予測部と、

前記予測部の予測結果に基づいて、前記被験物質が前記神経難病の予防剤又は治療剤であるか否かを判定する判定部と、

を備えるスクリーニング装置。

[請求項10] 前記判定部は、前記被験物質を接触させた神経難病の細胞に前記表現型が出現しないことが前記予測部によって予測された場合、前記被験物質が前記神経難病の予防剤又は治療剤であると判定する、

請求項9に記載のスクリーニング装置。

[請求項11] 前記神経難病は、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、アルツハイマー病、パーキンソン病、脊髄小脳変性症、前頭側頭葉変性症、レビー小体型認知症、多系統萎縮症、ハンチントン病、進行性核上性麻痺、又は大脳皮質基底核変性症である、

請求項9または10に記載のスクリーニング装置。

[請求項12] コンピュータが、

被験者由来の多能性幹細胞から分化した細胞を撮像した画像を取得し、

多能性幹細胞から分化した神経難病の細胞を撮像した画像に、少なくとも神経難病であることを示す情報が対応付けられたデータに基づいて学習されたモデルに対し、前記取得した画像を入力し、前記画像を入力したモデルの出力結果に基づいて、前記被験者が前記神経難病を発症することを予測する、

情報処理方法。

[請求項13] コンピュータが、

被験物質を接触させた、多能性幹細胞から分化した神経難病の細胞を撮像した画像を取得し、

多能性幹細胞から分化した神経難病の細胞を撮像した画像に、少なくとも神経難病の表現型を示す情報が対応付けられたデータに基づいて学習されたモデルに対し、前記取得した画像を入力し、前記画像を入力したモデルの出力結果に基づいて、前記被験物質を接触させた神経難病の細胞に、前記神経難病の表現型が出現するか否かを予測し、前記予測した結果に基づいて、前記被験物質が前記神経難病の予防剤又は治療剤であるか否かを判定する、
スクリーニング方法。

[請求項14]

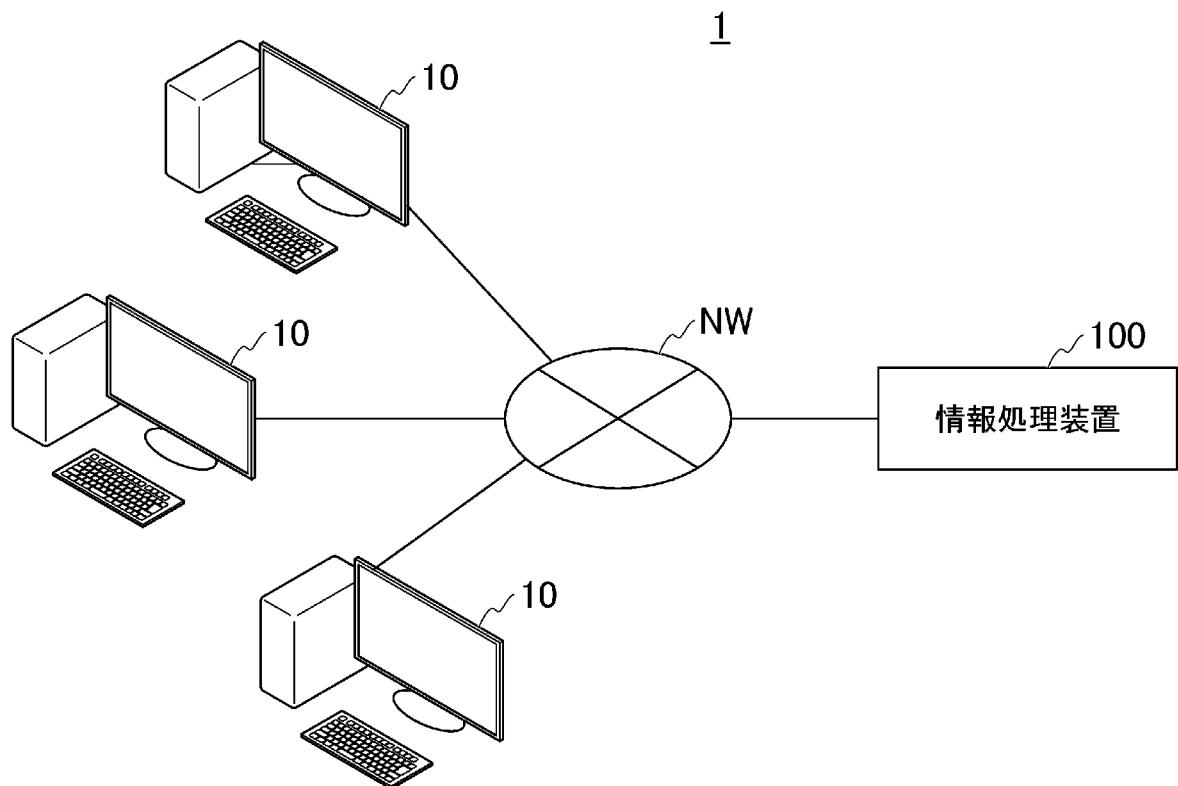
コンピュータに、
被験者由来の多能性幹細胞から分化した細胞を撮像した画像を取得することと、
多能性幹細胞から分化した神経難病の細胞を撮像した画像に、少なくとも神経難病であることを示す情報が対応付けられたデータに基づいて学習されたモデルに対し、前記取得した画像を入力し、前記画像を入力したモデルの出力結果に基づいて、前記被験者が前記神経難病を発症することを予測することと、
を実行させるためのプログラム。

[請求項15]

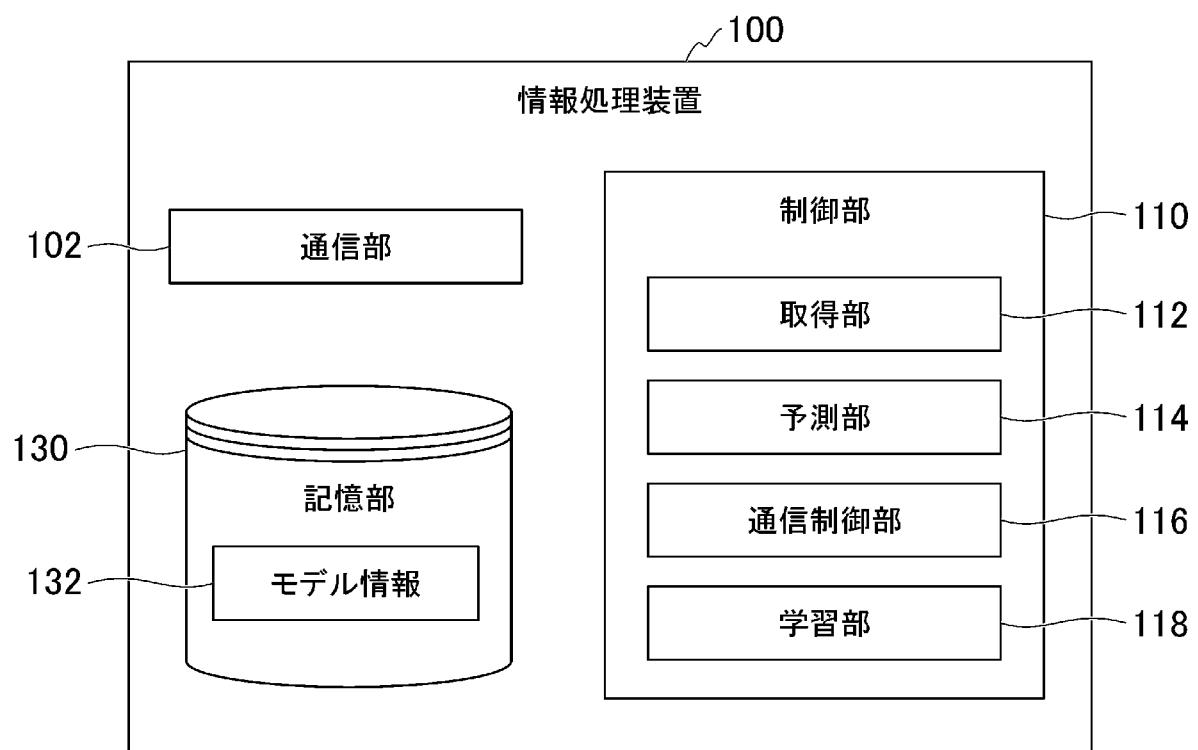
コンピュータに、
被験物質を接触させた、多能性幹細胞から分化した神経難病患者由来の細胞を撮像した画像を取得することと、
多能性幹細胞から分化した神経難病の細胞を撮像した画像に、少なくとも神経難病の表現型を示す情報が対応付けられたデータに基づいて学習されたモデルに対し、前記取得した画像を入力し、前記画像を入力したモデルの出力結果に基づいて、前記被験物質を接触させた神経難病患者由来の細胞に、前記神経難病の表現型が出現するか否かを予測することと、
前記予測した結果に基づいて、前記被験物質が前記神経難病の予防剤又は治療剤であるか否かを判定することと、

を実行させるためのプログラム。

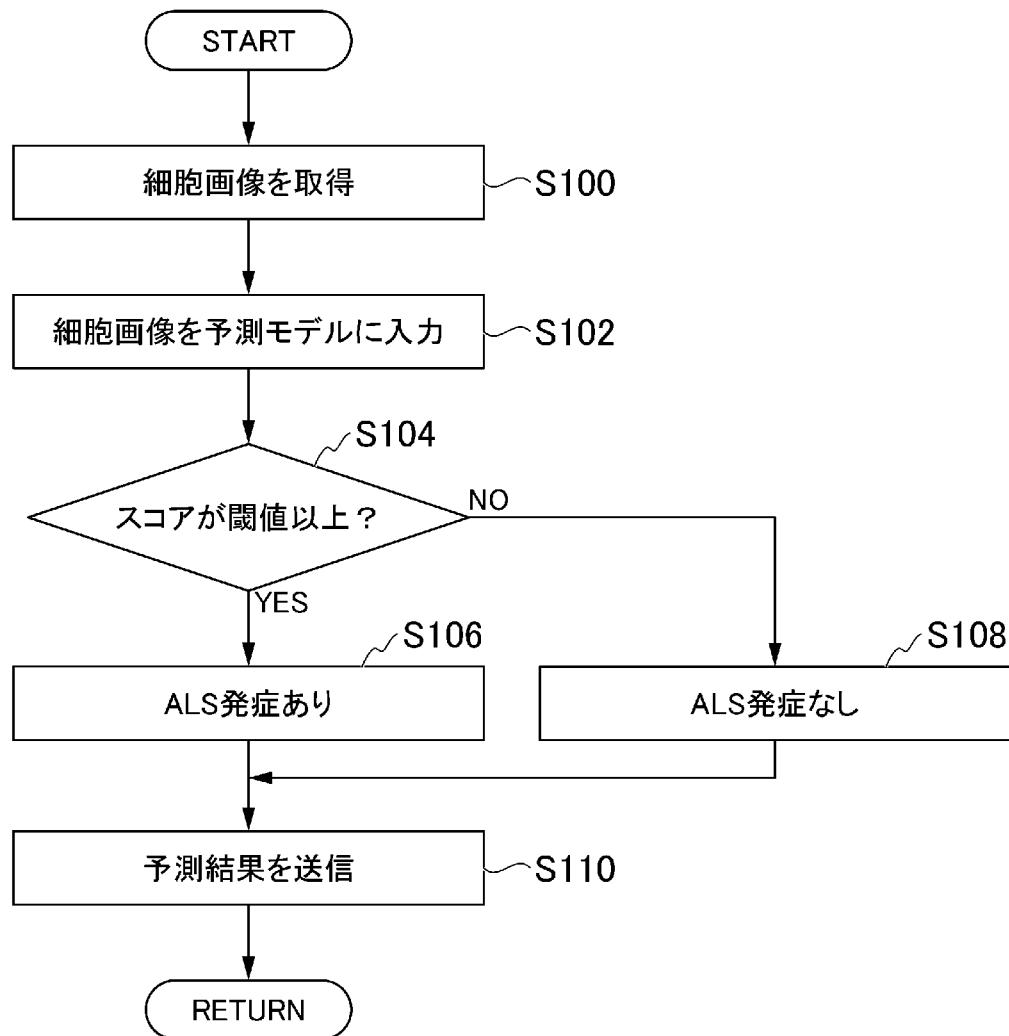
[図1]



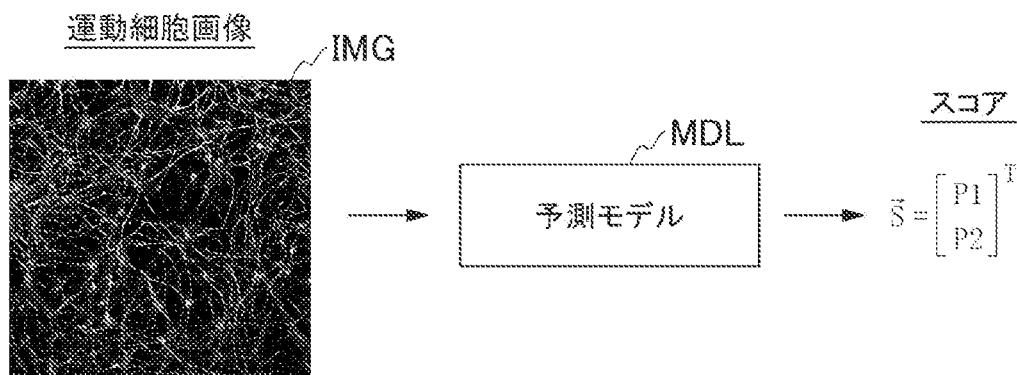
[図2]



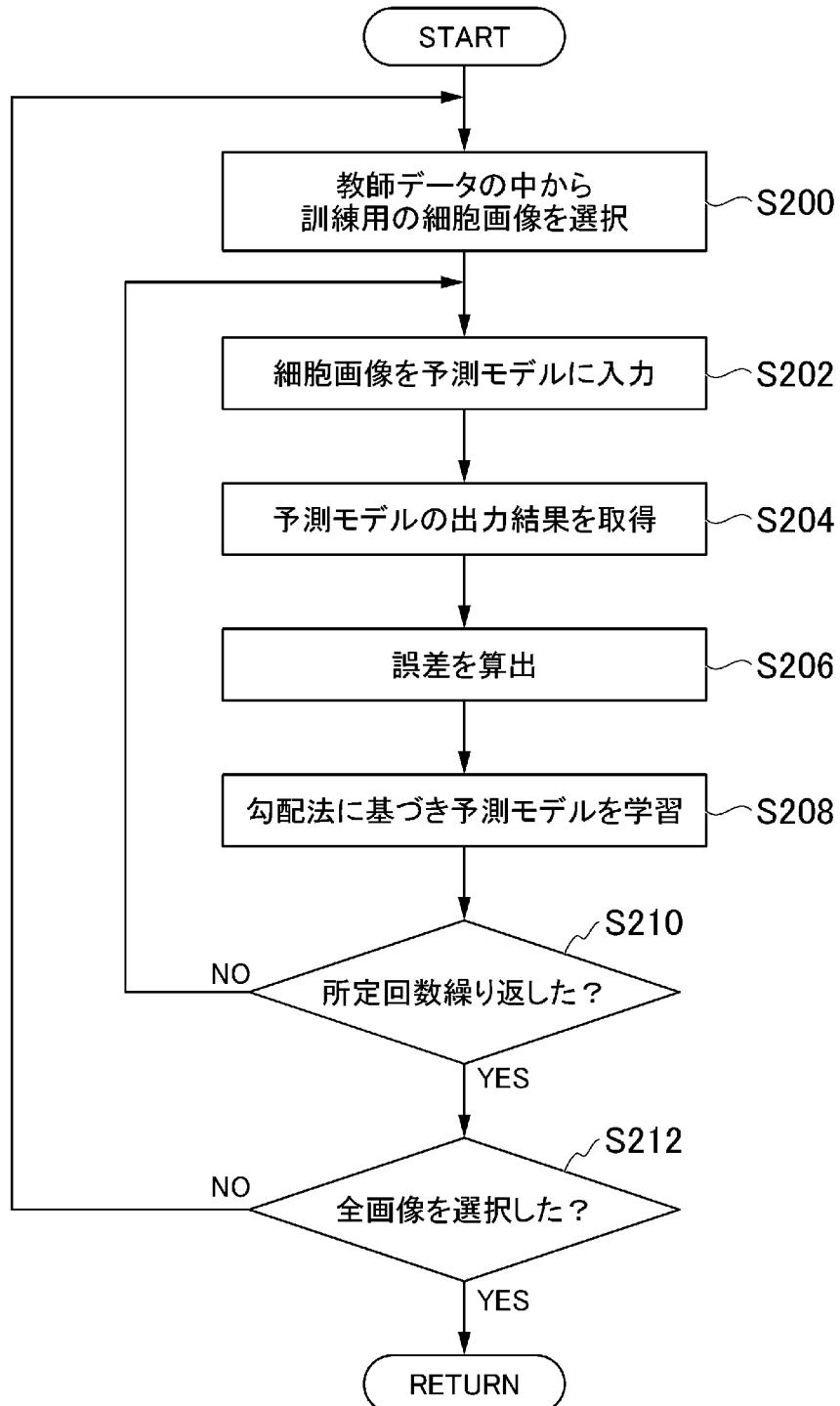
[図3]



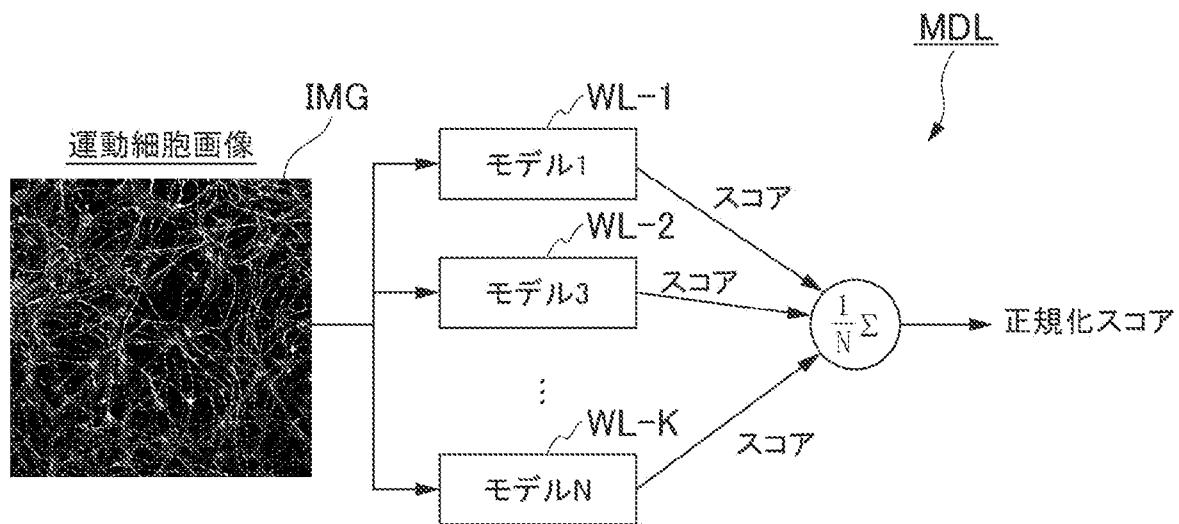
[図4]



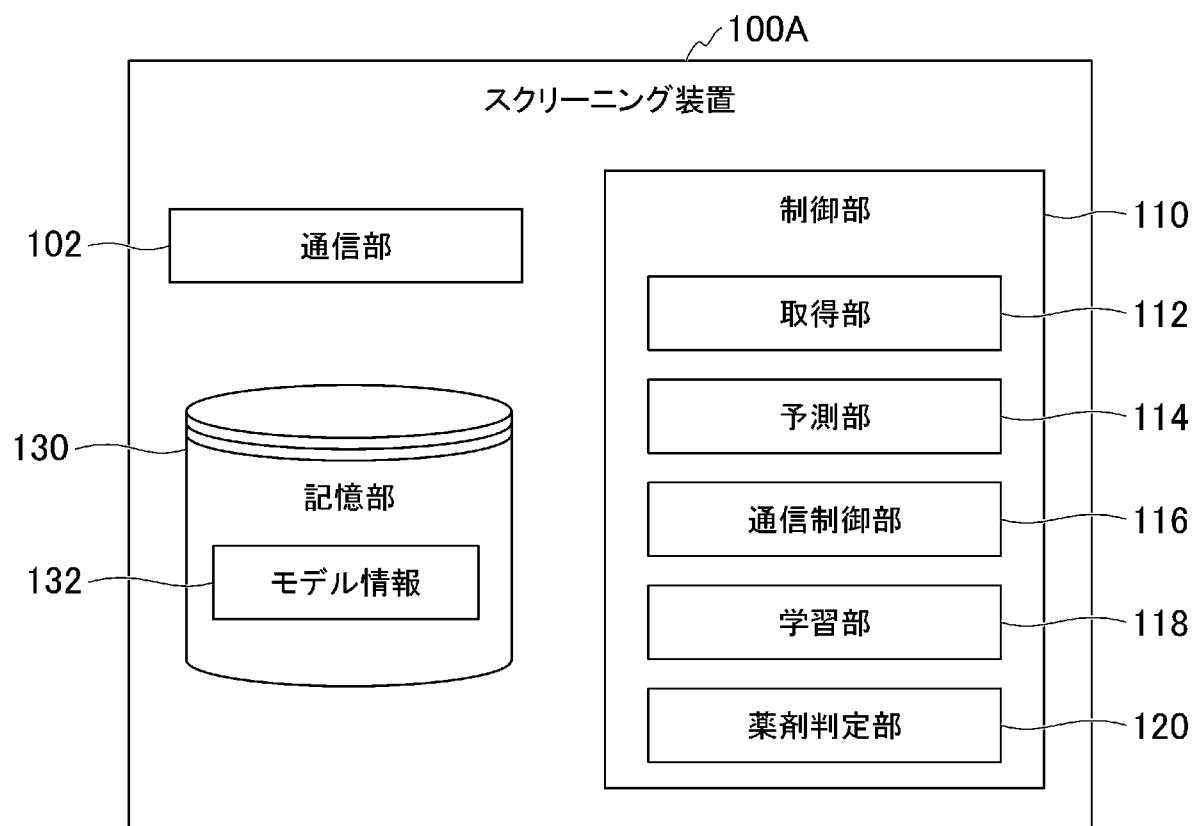
[図5]



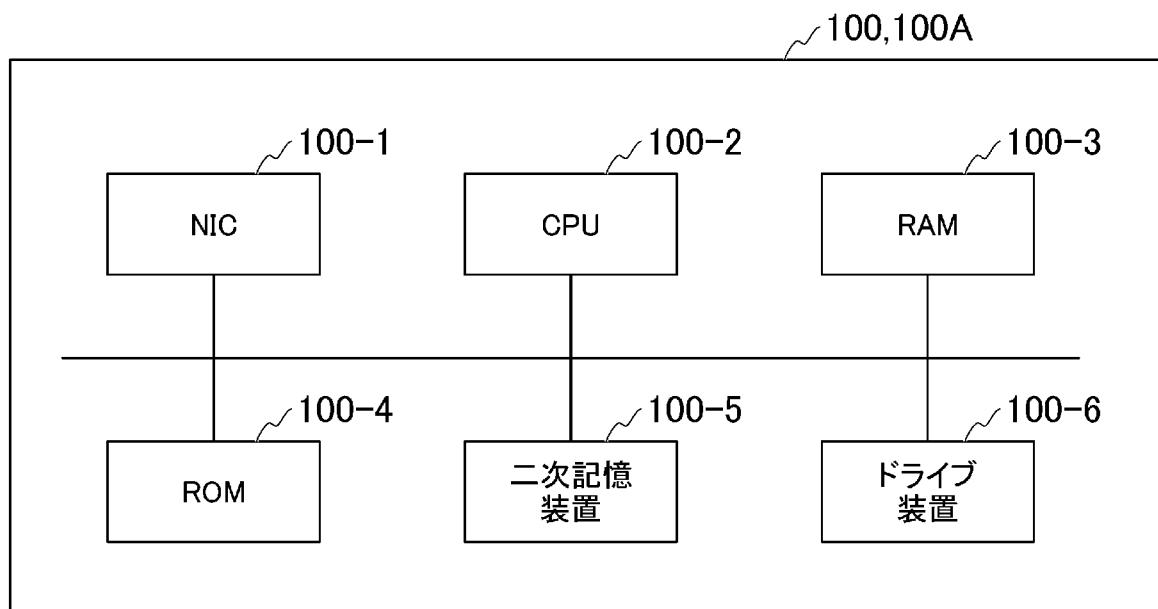
[図6]



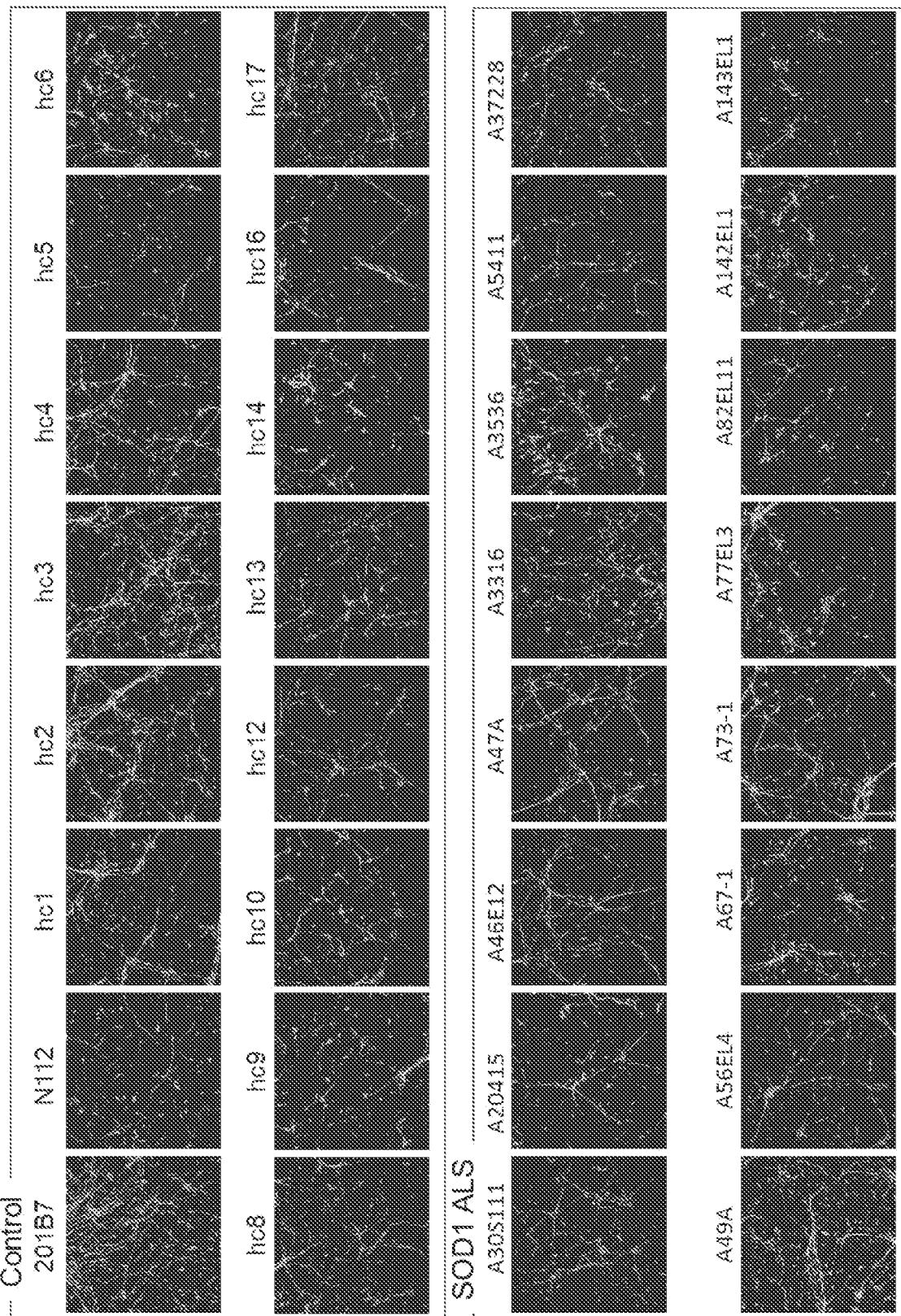
[図7]



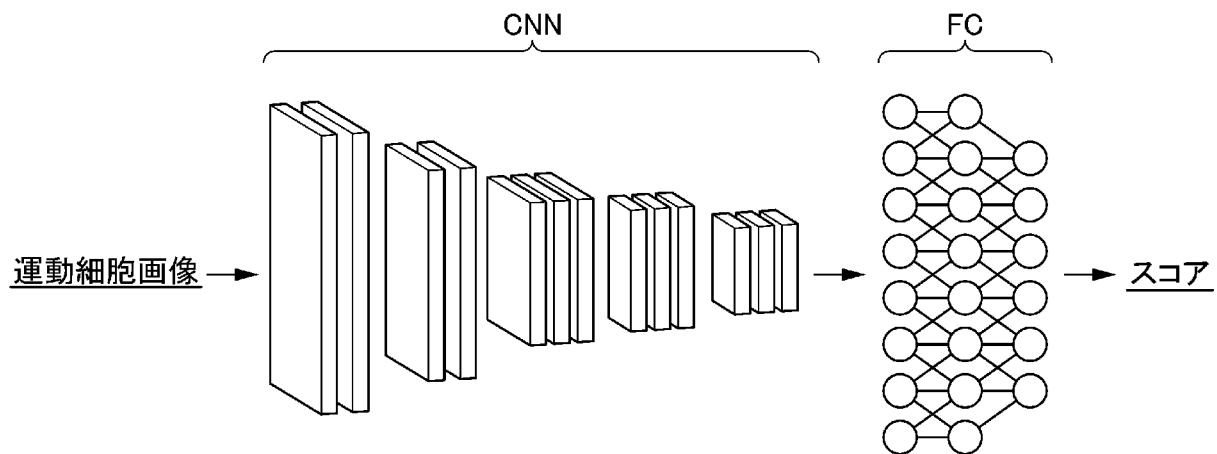
[図8]



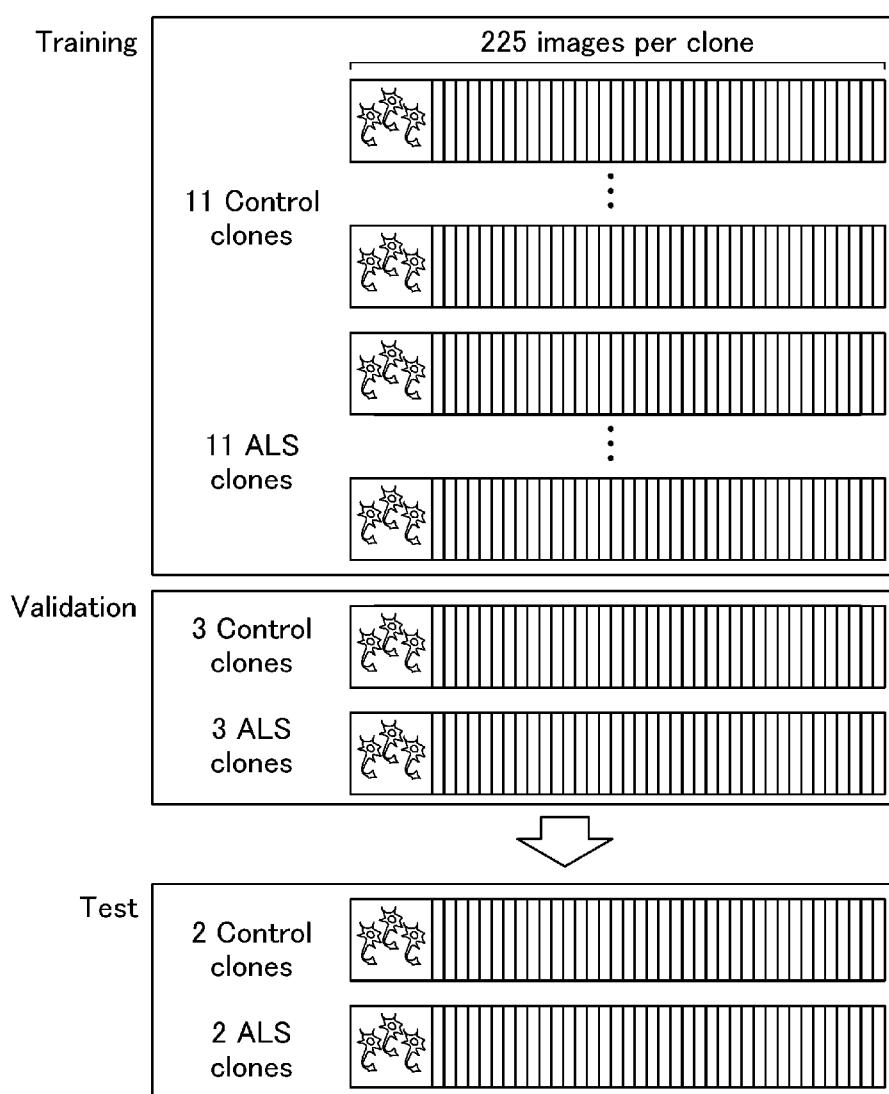
[図9]



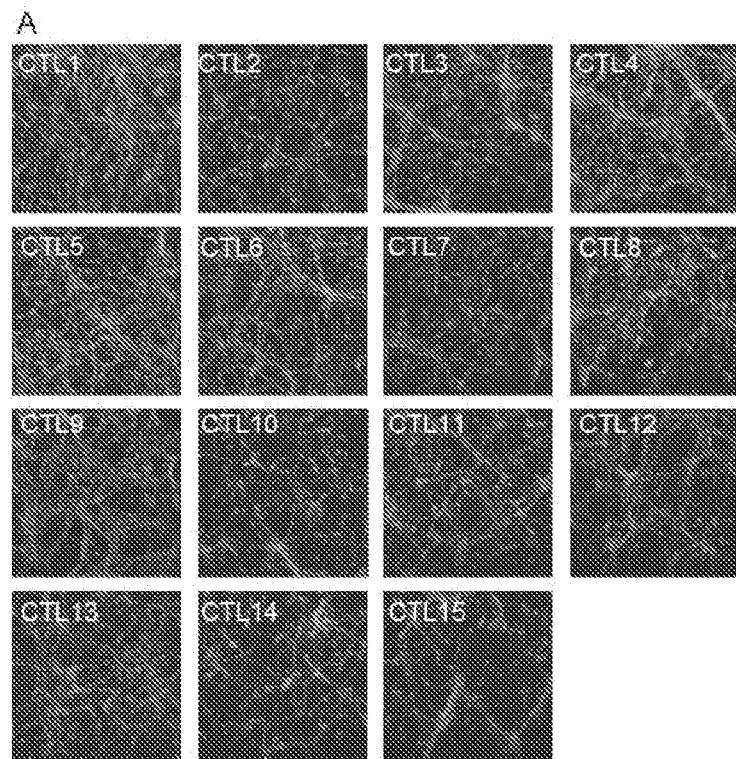
[図10]



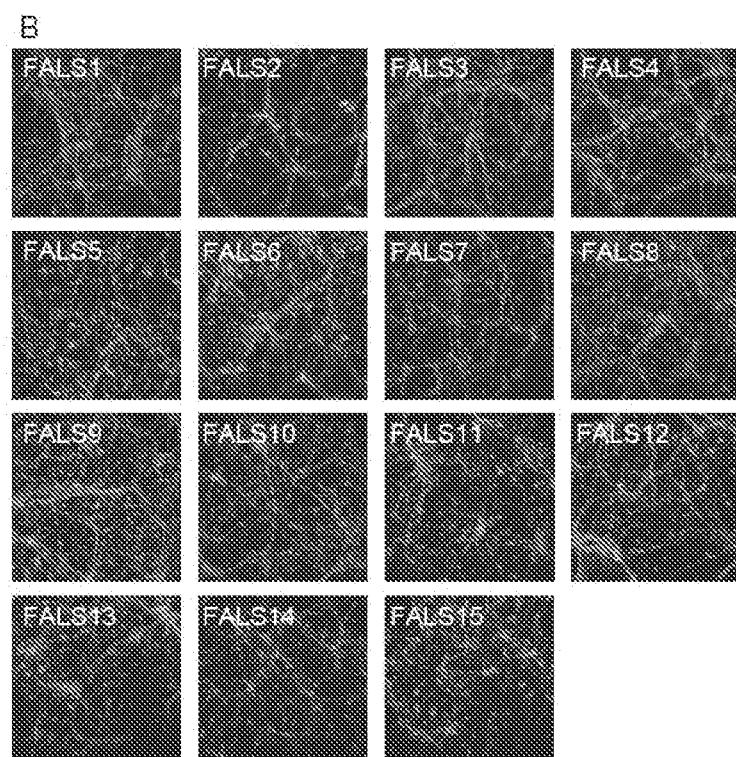
[図11]



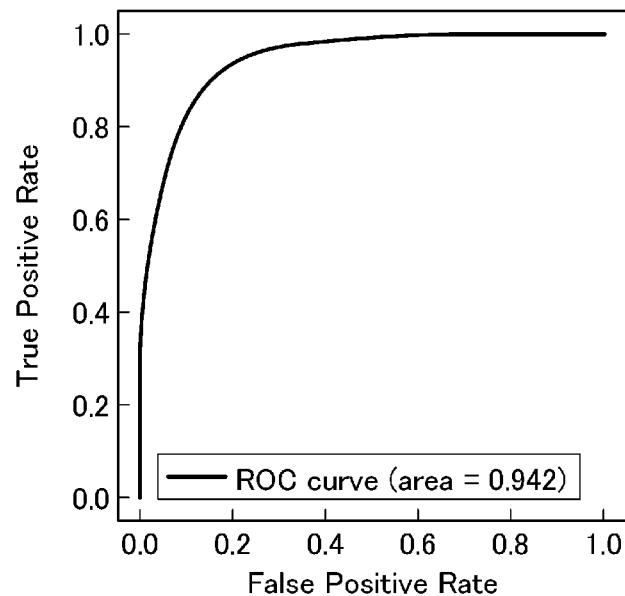
[図12]



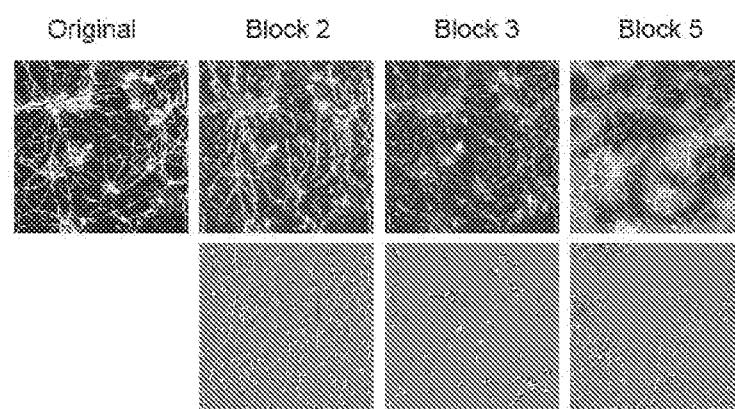
[図13]



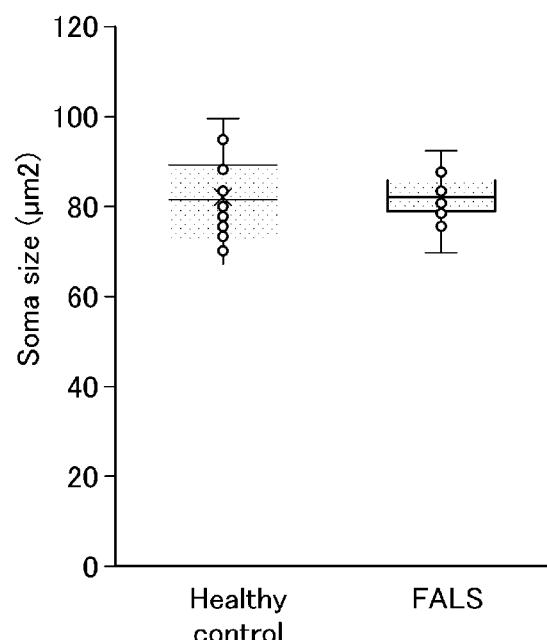
[図14]



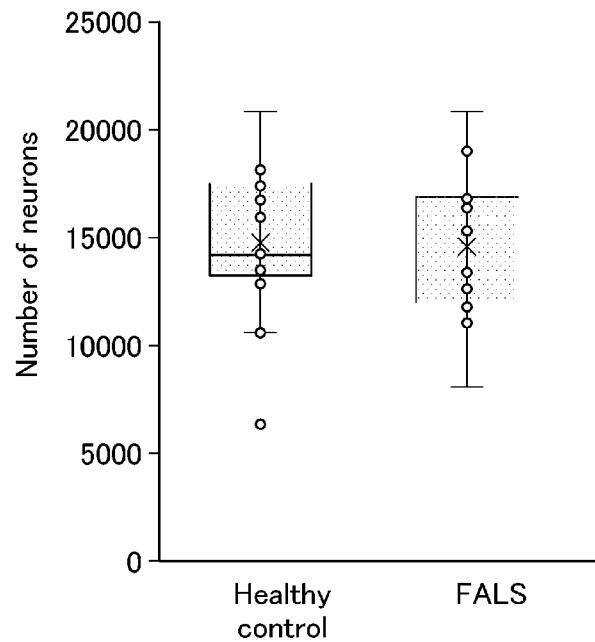
[図15]



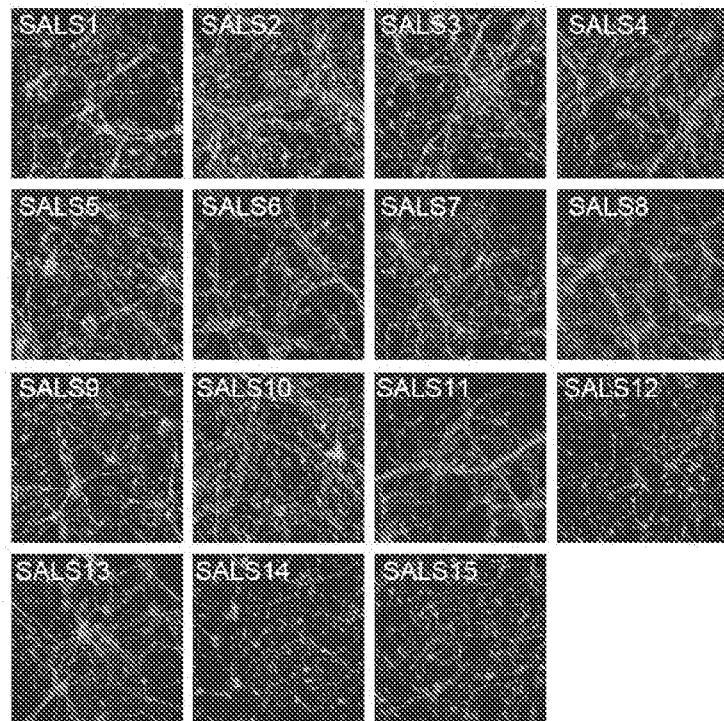
[図16]



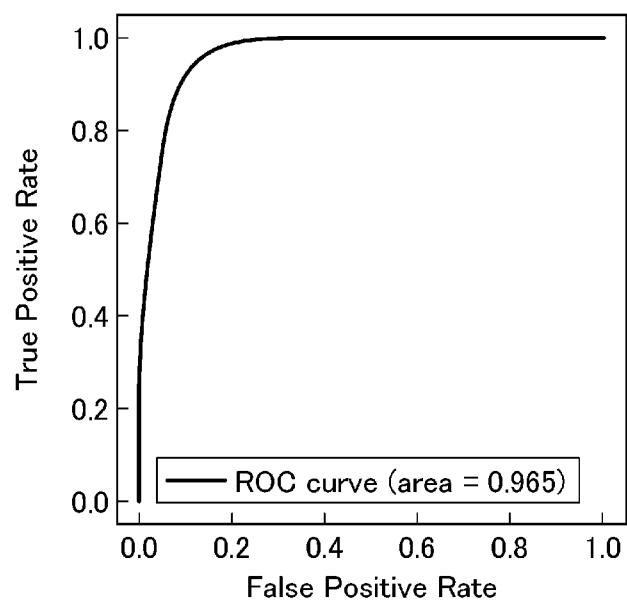
[図17]



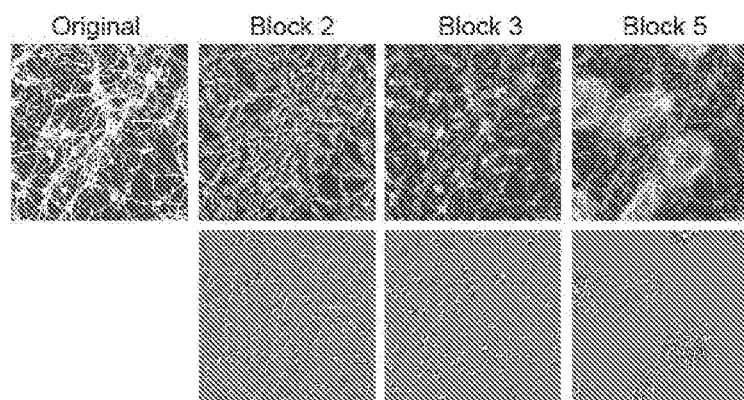
[図18]



[図19]



[図20]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2020/021384

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C12M 3/00 (2006.01) i; C12Q 1/02 (2006.01) i; G16H 50/50 (2018.01) i; G01N 33/48 (2006.01) i
FI: C12M3/00 Z; C12Q1/02; G01N33/48 M; G16H50/50

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)

C12M3/00; C12Q1/02; G16H50/50; G01N33/48

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Published examined utility model applications of Japan	1922–1996
Published unexamined utility model applications of Japan	1971–2020
Registered utility model specifications of Japan	1996–2020
Published registered utility model applications of Japan	1994–2020

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.
Y	WO 2017/022854 A1 (KYOTO UNIVERSITY) 09.02.2017 (2017-02-09) abstract, claims 1–11, paragraphs [0002], [0010]–[0015], [0038]–[0046], [0061]–[0063]	1–15
Y	JP 2018-045559 A (FUJITSU LTD.) 22.03.2018 (2018-03-22) abstract, claims 1–5, paragraphs [0005]–[0008], [0012], [0035]	1–15
Y	WO 2018/211687 A1 (OPTIM CORPORATION) 22.11.2018 (2018-11-22) abstract, claims 1–6, paragraphs [0001], [0004]–[0010]	1–15
Y	JP 2013-520960 A (KYOTO UNIVERSITY) 10.06.2013 (2013-06-10) abstract, claims 1–24, paragraphs [0012], [0062], [0082]–[0094]	1–15

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	“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
“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date	“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
“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)	“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
“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	“&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
11 August 2020 (11.08.2020)

Date of mailing of the international search report
18 August 2020 (18.08.2020)

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/JP2020/021384

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2018/216705 A1 (KYOTO UNIVERSITY) 29.11.2018 (2018-11-29) abstract, claims 1-9, paragraphs [0001], [0008]-[0011], [0015]-[0017], [0052]	1-15
A	近藤孝之 他, "15. iPS 細胞の治療応用", 日本内科学会雑誌, 2013, vol. 102, no. 8, pp. 2015-2022, summary, column 2., fig. 1, table 1, (KONDO, Takayuki et al., "15. Therapeutic application of iPS cells", Nihon Naika Gakkai Zasshi)	1-15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/JP2020/021384

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
WO 2017/022854 A1	09 Feb. 2017	JP 2017-29116 A abstract, claims 1-11, paragraphs [0001], [0009]-[0014], [0037]-[0045], [0060]-[0062]	
JP 2018-045559 A	22 Mar. 2018	US 2018/0082215 A1 abstract, claims 1-5, paragraphs [0003]-[0009], [0025]	
WO 2018/211687 A1	22 Nov. 2018	(Family: none)	
JP 2013-520960 A	10 Jun. 2013	US 2013/0034858 A1 abstract, claims 1-24, paragraphs [0017], [0129], [0147]-[00159]	
WO 2018/216705 A1	29 Nov. 2018	WO 2011/108766 A1 (Family: none)	

国際調査報告

国際出願番号

PCT/JP2020/021384

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））

C12M 3/00(2006.01)i; C12Q 1/02(2006.01)i; G16H 50/50(2018.01)i; G01N 33/48(2006.01)i
 FI: C12M3/00 Z; C12Q1/02; G01N33/48 M; G16H50/50

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））

C12M3/00; C12Q1/02; G16H50/50; G01N33/48

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 - 2020年
日本国実用新案登録公報	1996 - 2020年
日本国登録実用新案公報	1994 - 2020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
Y	WO 2017/022854 A1 (国立大学法人京都大学) 09.02.2017 (2017-02-09) 要約, claims 1-11, [0002], [0010]-[0015], [0038]-[0046], [0061]-[0063]	1-15
Y	JP 2018-045559 A (富士通株式会社) 22.03.2018 (2018-03-22) 要約, 請求項1-5, [0005]-[0008], [0012], [0035]	1-15
Y	WO 2018/211687 A1 (株式会社オプティム) 22.11.2018 (2018-11-22) 要約, 請求項1-6, [0001], [0004]-[0010]	1-15
Y	JP 2013-520960 A (国立大学法人京都大学) 10.06.2013 (2013-06-10) 要約, claims 1-24, [0012], [0062], [0082]-[0094]	1-15
A	WO 2018/216705 A1 (国立大学法人京都大学) 29.11.2018 (2018-11-29) 要約, claims 1-9, [0001], [0008]-[0011], [0015]-[0017], [0052]	1-15
A	近藤孝之 他, "15. iPS細胞の治療応用", 日本国内科学会雑誌, 2013, Vol.102, No.8, pp.2015-2022 要旨, 2.欄, 図1, 表1	1-15

 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）

"0" 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

"P" 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献

"T" 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と抵触するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

"X" 特に関連のある文献であつて、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つて、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

11.08.2020

国際調査報告の発送日

18.08.2020

名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

〒100-8915

日本国

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

権限のある職員（特許庁審査官）

野村 英雄 4N 4155

電話番号 03-3581-1101 内線 3448

国際調査報告
パテントファミリーに関する情報

国際出願番号
PCT/JP2020/021384

引用文献	公表日	パテントファミリー文献	公表日
WO 2017/022854 A1	09.02.2017	JP 2017-29116 A 要約, 請求項1-11, [0001], [0009]-[0014], [0037]-[0045], [0060]-[0062]	
JP 2018-045559 A	22.03.2018	US 2018/0082215 A1 Abstract, claims 1-5, [0003]-[0009], [0025]	
WO 2018/211687 A1	22.11.2018	(ファミリーなし)	
JP 2013-520960 A	10.06.2013	US 2013/0034858 A1 Abstract, ,claims 1-24, [0017], [0129], [0147]-[00159]	
WO 2011/108766 A1			
WO 2018/216705 A1	29.11.2018	(ファミリーなし)	