

高橋 孝幸, 岩崎 淳也, Kotaro Tsutsumi, 赤塚 純, 高館 真美, 尾野 香織, 沼田 康志, 森川 啓, 丸亀 敦, 山本 陽一郎

### 背景

近年、深層学習のがん診断や予後予測への応用が進んでいる。しかし、医療現場で用いられる病理画像は、診断や治療方針の検討を行う上で必要不可欠だが、病院ごとに微妙に色や質が異なり、手術前の生検検体と手術後の全摘検体では観察によって得られる情報も大きく変わる。そのため、これまでのAIは「ある病院では高精度だが、別の病院では精度が下がる」、また「手術前の小さな生検検体と、手術後の大きな検体で性能が変わる」という二重の壁(2つのドメインシフト)が立ちだかっていた。少ないデータだけで「治療の結果(再発の有無など)」を直接学習させるとAIは偶然の揺らぎにも敏感に反応してしまい、学習が不安定になり、一方、人間が使う医学基準は安定した指標だが、情報が粗くAIの能力を十分に引き出すことができない。そこで、我々は前立腺がん患者の生検検体から将来の病状進行を、病理プロファイルを用いてAI予測の際に「人間の基準より少しだけ詳しい道しるべ」である医学的**中間推論スコア**を用いるという新しいアプローチを用いることで、医学領域では長く困難とされてきた「精度」と「汎用性」の同時向上が可能であることを示した。

また、あるドメインのデータを別のドメインのデータの推論に生かすことができれば、**データ効率が大きく向上**する。そこで我々は、**画像生成AI技術**を応用することによって、病理組織画像と電子顕微鏡画像を用いた画像生成AI技術を構築した。

本手法は、ヒトという同一種の中における例であるが、最終的にはマウスやヒトといった種を超えた適用を可能とすることを目指している。

### がんAI予測の「二重の壁」を超える —施設差や検体差に左右されない医療の実現へ—

前立腺がん手術を受けた日本医科大学(NMSH)、愛知医科大学(AMUH)、順天堂大学(JUH)の3施設からデータを収集し、正確な外部検証を含む予測性能評価を行った。まず、手術後の全摘検体から約350万枚の画像パッチを抽出し、深層学習モデルであるVision Transformer(ViT)などを組み合わせて病理学的な特徴を特徴ベクトルに圧縮した。次に、生検標本(各施設合計約5200万パッチ)にこれらの特徴を適用し、サンプルごとに「どの特徴が何%含まれるか」を定量化した**病理プロファイル**を作成した(図1)。そして、病理プロファイル特徴量をそのまま予後予測に使う場合と、病理プロファイル特徴量から臨床知識を反映した**中間推論スコア**を経由して予後予測に使う場合との比較を行った。

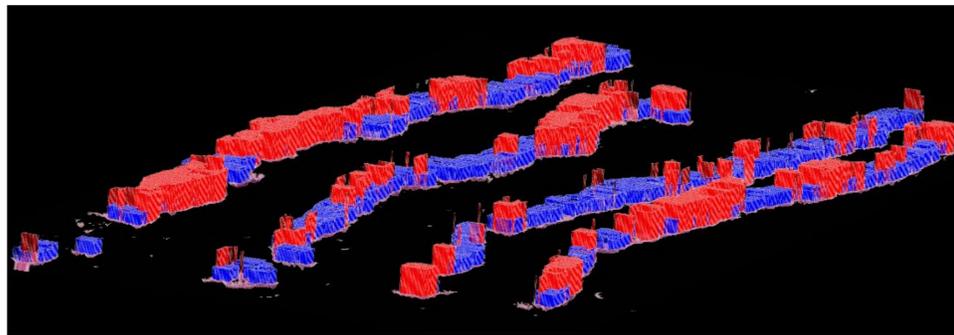


図1 三次元病理生検組織上に可視化した病理プロファイル

生検検体の三次元再構成データ上に、病理プロファイルの基となるAIが抽出した100種類の病理学的特徴の分布を可視化したものである。各パッチに対して手術検体から学習した特徴表現を適用し、「どの特徴が何%含まれるか」が赤と青の色分布と高低として示されている。これにより、生検という小さな標本内でも、腫瘍の異質性や微小な病的パターンが空間的にどのように存在しているかを直観的に把握でき、中間推論スコアの基盤となる特徴の空間的広がりを視覚的に理解できる。

Akatsuka et al. npj Digital Medicine 2026より引用

### 医学的**中間推論**アプローチ

治療結果 Y を病理画像 X から直接予測すると、少数データでは学習が不安定になる ( $X \rightarrow Y$ )。一方で、人間の医学基準 H は情報が粗いため、深層学習モデルの能力を十分に引き出すことができない ( $X \rightarrow H \rightarrow Y$ )。そこで、より詳しい指標 H' を取り入れ、さらに医学的に考慮される最低限の補正を加えた**中間推論スコア T(H')**として用いることで、 $X \rightarrow T(H') \rightarrow Y$  と経路を安定させた。中間推論スコアには複数の設計が可能だが、その一例として、本研究では、従来は予後予測のために5つにまとめられていたグリソングレード分類を、より詳細に序列化。臨床情報は、このスコアの方向付けを補助する「弱い重み付け(weakly supervised)」として学習時のみに使用され、推論時には臨床情報を必要とすることなく**中間推論スコア**を生成可能である。

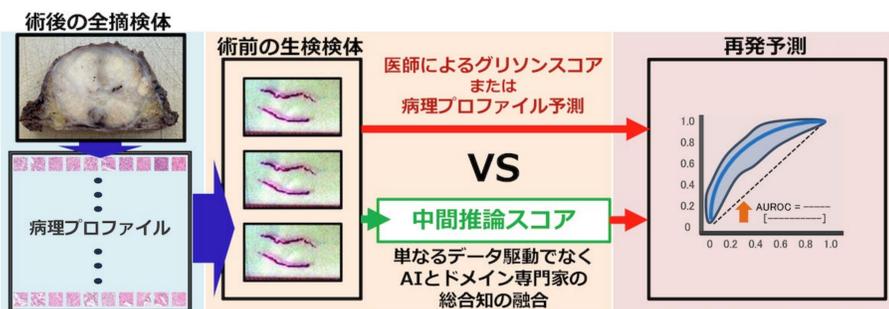


図2 研究概要のフローチャート

本研究で提示するアプローチでは、大量データが得られる手術検体から病理学的特徴を学習し、その特徴を生検組織へ適用して病理プロファイルを作成する。その後、臨床知識に基づき**中間推論スコア**を生成し、このスコアを経由して最終的な治療結果を予測している。

Akatsuka et al. npj Digital Medicine 2026より改変

### 医学的**中間推論**の効果

医学的**中間推論**スコアの導入により、全施設でAUROCが0.1以上向上し、PSA併用では最高0.805に達した。またNMSHでは確率予測の総合的な品質を評価するブライア(Brier)スコア(数値が低いほど確率予測の精度が高い)が、病理プロファイルへの**中間推論スコア**を導入により0.360から0.219へ、AMUH・JUJでもそれぞれ0.295→0.173、0.480→0.239と改善し、AIの予測と実際の再発率の一致度が向上した。さらに多変量解析では、この**中間推論スコア**が年齢やPSAを超える独立した再発予測因子であることが複数の施設で示され( $p < 0.05$ )、臨床的意義の高さが裏付けられた。今後様々な疾患に応用する予定である。

### 細胞集団に対する画像生成AI技術

画像生成AI技術を応用することで異なる**モダリティのデータ融合**を試みた。病理組織画像と電子顕微鏡画像を用いた画像生成AI技術の例を示す。

近年、生成AI技術の発展は著しい。生成AI技術も言語をベースとした大規模言語モデル(Large Language Models, LLM)から大規模マルチモーダル基盤モデル(Contrastive Language-Image Pretraining, CLIP)など幅広い技術が発展している。しかしながら、医学分野では、十分にその潜在的な能力を生かしきれていないのが現状である。

ここでは、病理組織画像(ヘマトキシリンエオジン染色)から電顕画像へ変換するマルチモーダル超解像技術を紹介する。

生成AI技術は必ずしも常に100%正しいイメージを作り出すことはできないが(e.g. LLMのハルシネーション)、本研究の真の目的は、生物学系および医学系研究者に**インスピレーション**を与え、**AI for Science**として科学の発展の一助となることを目的としている。

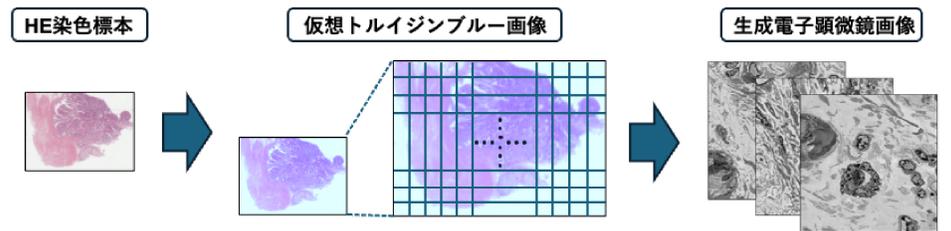


図3 画像生成AI技術の一例

病理画像(HE)から超微形態を推定するモデルである。ミトコンドリアをはじめとする細胞内小器官や、微小な核膜変化の可視化を通して病理学者等に**インスピレーション**を与える。現在臨床効果についても検討を進めている。

### 生成電子顕微鏡

大腸がんのコホートデータのHE染色スライド画像を一定サイズの小領域に分割し、そのうち腫瘍組織を含む領域のみを抽出して生成モデルの学習用データとした。これらの腫瘍領域のHE画像を入力として、まずHE画像からトルイジンブルー染色像を生成するモデルを構築し、引き続き、得られた仮想トルイジンブルー像から電子顕微鏡の高解像度画像を生成するモデルを構築した。各段階で得られた生成電子顕微鏡画像に対してSSIMなどの画質指標および目視評価を行い、核形態や細胞内構造の再現性が最も高いモデルを生成電子顕微鏡の最終モデルとして採用した。

このモデルにより、実際には電子顕微鏡検査を行っていない症例でも、HE染色画像から電子顕微鏡レベルの微細構造を仮想的に生成し**予測情報**として加えることで、HE画像のみでは得られない詳細な症例解析や予後予測の補助ツールとして利用できる可能性が示された。

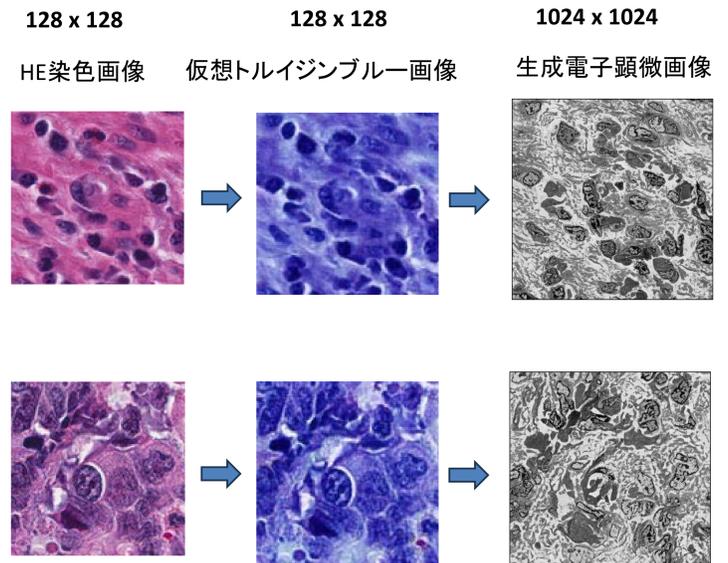


図4 病理画像から電顕レベルの超解像化

左列は大腸がんのHE染色画像、中央列は同一領域から生成した仮想トルイジンブルー画像、右列は生成電子顕微鏡画像である。画質指標と目視による評価から選択したモデルでは、核クロマチンの分布、核膜の不整、細胞質内小器官の配置などが詳細に描出されていることが分かる。これにより、実際に電子顕微鏡撮像を行わなくても、HE画像から電顕レベルの微細構造を生成し、詳細な症例解析や予後予測に利用することを想定している。