

2025 年度 医療技術研究開発助成 成果報告書  
[萌芽・探索型]

所 属 国立がんセンター東病院 病理・  
臨床検査科  
氏 名 滝 哲郎

[研究テーマ]

病理組織の空間的高次特徴量に基づくがん治療効果予測モデルの開発

[分野]

- ① 日常生活における健康無関心層の疾病予防、重症化予防に資する医療機器
- ② 予後改善につながる診断の一層の早期化に資する医療機器
- ③ 臨床的なアウトカムの最大化に資する個別化医療に向けた診断と治療が一体化した医療機器
- ④ 高齢者等の身体機能の補完・向上に関する医療機器
- ⑤ 医療従事者の業務の効率化・負担軽減に資する医療機器
- ⑥ 次世代の医療機器開発・生産に資する要素技術・部品・部材の開発、製造基盤

1. 背景と目的

がん治療において、病理組織に基づく指標は、治療効果の予測および適切な治療選択の観点から重要な役割を担っている。近年、薬物療法の進歩により治療成績は向上しているものの、同一の臨床病理学的背景を有する症例においても治療効果にはばらつきが認められる。したがって、患者ごとの治療反応性をより適切に評価しうる指標の確立が求められている。現在、各種バイオマーカーが臨床応用されているが、これらのみでは治療効果を十分に説明できない症例も存在する。さらに、がん組織は腫瘍細胞のみから構成されるものではなく、線維性間質や免疫細胞など多様な細胞成分が混在する複雑な構造を有している。これらの細胞成分の分布や相互関係は腫瘍の生物学的特性に影響を及ぼすと考えられる。そのため、これらを踏まえた既存の枠組みを補完しうる新たな組織学的評価指標の開発が必要とされている。

また、実臨床においては、検体採取や前処理条件の違い、評価者間のばらつきなど、病理診断に付随する様々な要因が評価結果に影響を与えることが知られている。特に小型生検検体では、限られた組織情報に基づいて評価を行う必要があり、その制約が治療選択に影響を及ぼす可能性もある。このような背景から、病理組織に基づく評価をより客観的かつ再現性の高い形で行う手法の確立が求められている。このような背景のもと、近年のデジタル技術の進展により、病理組織画像を数値情報として取り扱うことが可能となりつつあり、これまで定性的に把握されてきた組織学的特徴を客観的に評価する試みが進んでいる。このようなアプローチにより、従来の評価では捉えきれなかった情報を抽出し、新たな指標として活用することが期待されている。本研究では、肺がんを対象として、病理組織画像から得られる情報に基づき、従来の評価では捉えきれなかった組織学的特徴の定量化を行い、治療効果予測に資する新たな組織指標の構築を目的とした。また、これらの知見を基盤として、診断と治療選択を統合した個別化医療に資する医療機器の開発への

展開を視野に入れた検討を行うこととした。

## 2. 研究方法・計画

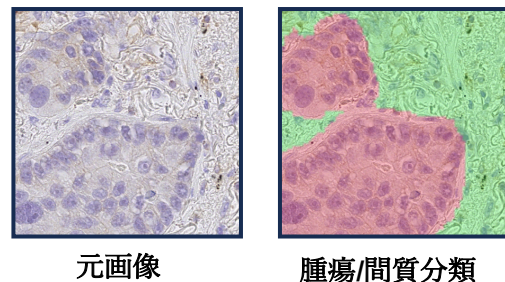
本研究では、治療薬「B」による薬物療法を受けた進行期・再発肺がん症例を対象とし、自施設症例 91 例および多施設症例 959 例を用いた解析を行った。本治療前に採取された病理組織標本 (Hematoxylin-Eosin 染色およびタンパク質 A に対する免疫染色標本) をスキャンしデジタル画像を取得し、治療効果 (RECIST 基準) を対応付けて解析した。治療効果に関連する病理組織指標の探索のため、画像解析ソフトウェアおよびローカル環境にて開発した Python プログラムを用いて解析を行った。まず、腫瘍組織中の細胞及び組織領域を分類し、形態像やタンパク質発現に関する基礎的特徴量を抽出した。次に、これらの情報を基に、組織学的特徴を統合的に評価する数十からなる指標群を構築し、これらの指標の中から治療効果と関連する因子を統計学的手法により選別した。

## 3. 研究成果及び考察

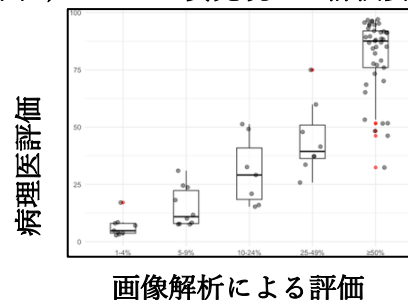
本研究では、まず病理組織画像における解析精度の担保を目的として、挫滅領域を含むアーティファクトの除外を行った。さらに、腫瘍細胞および非腫瘍細胞の識別、ならびに腫瘍・線維性間質・炎症細胞を含む領域の分類を組み合わせた解析基盤を構築し (図 1)、自施設症例において各領域の情報の抽出を行った。組織領域の判別にあたってはローカル環境における画像解析処理を行い、分類モデル (MiniNet) を用いて安定した segmentation の実現を試みた。特に、腫瘍と間質が混在する領域や炎症細胞の影響が強い症例においては、領域の判定精度を担保するために一定の処理負荷を要した。併せて、各腫瘍細胞におけるタンパク質 A 発現の評価を行った。まず、腫瘍細胞におけるタンパク質 A 発現の定量値は、病理医による評価と良好な相関を示し、本解析における情報抽出が妥当であることが確認された (図 2)。

これらの基盤的評価に基づき、自施設症例を中心とした解析において、数十の組織学的指標について治療効果との関連を検討した。その際、これらの特徴量はそれぞれ異なる側面から組織の状態を反映するものであり、単一の指標では捉えきれない情報を補完的に評価することを目的として統合的に取り扱った。このように複数の特徴量を組み合わせることで、組織の複雑な構造や分布の違いをより精緻に反映することが可能となり、治療効果との関連を評価する上で有用であると考えた。

(図 1) 組織領域の分類



(図 2) タンパク質発現 A の評価妥当性



その結果、腫瘍細胞に関連する一部の高次指標（指標 Y）が治療薬の治療効果と関連することが示された。特に、指標 Y は部分奏効（PR）症例と比較して、病勢進行（PD）および安定（SD）症例において有意に高値を示した（ $p < 0.05$ ）（図 3）。以上の結果は、当該指標が治療反応性の差異を反映する可能性を示唆するものである。

また、本研究により、指標の有効性そのものだけでなく、その抽出プロセスにおける技術的課題が明確化された点も重要な成果である。採取部位（原発巣、リンパ節等）および採取方法（気管支鏡下生検、CT ガイド下生検、外科切除など）の違いにより、アーティファクトの程度に差異が認められ、これらが指標の安定性に影響する可能性が示唆された。また、多施設症例を含めた解析においては施設

ごとの組織の質の違いが解析結果に影響を及ぼす可能性がある。これらは病理組織評価における標準化および再現性確保の重要性を示すものと考えられる。また、このような解析材料の質の違いは、組織領域の分類精度にも一定のばらつきを引き起こし、特に、腫瘍と間質の境界が不明瞭な症例や、炎症細胞の浸潤が高度な症例においては、領域の判定が困難となる場合があり、これが特徴量の抽出および指標の算出に影響を及ぼした可能性がある。このため、多施設症例を含めた解析に対応可能な汎用性の高い領域分類を実現することを目的として、教師データの整備および拡充を進めている。特に、異なる検体条件や染色特性を反映した多様な症例を含むデータセットの構築により、分類精度および再現性の向上を図ることが重要である。

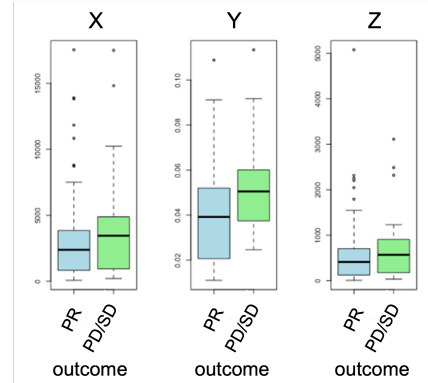
また、本研究では、複数の指標が治療効果に関連することを想定していたが、現時点では一部の指標に限定した関連が認められる結果となった。このことは、症例間のばらつきや腫瘍の多様性が影響している可能性があり、より標準化された条件下での検証が今後の課題である。特に、肺がんには異なる組織型があり、それぞれ異なる分子学的・形態学的特徴を示すことから、こうした組織学的多様性も結果に影響している可能性がある。今後は症例数の拡大に加え、組織型ごとの層別化や検体の組織量などの要因を考慮した解析を行うことで、より精緻な評価が可能となることも考えられる。

本研究で得られた結果は、病理組織画像から抽出される定量的情報を統合的に評価することにより、従来の病理診断では明示的に扱われてこなかった複雑な組織学的特徴を治療効果と関連づけて評価し得る枠組みを提示するものである。一方で、その実用化に向けては、segmentation 精度の向上および解析条件の標準化を含めた再現性の確保が不可欠であり、これらの課題に対する体系的な検証が今後の重要なステップとなる。これにより、本手法は臨床的意思決定に資する新たな基盤技術として発展し得る可能性を有する。

#### 4. まとめ

本研究では、病理組織画像に基づく新たな定量指標の構築を試み、自施設症例において治療効果との関連を示す結果が得られた。特に、従来の病理診断では捉えきれなかった組織学的特徴を定量的に抽出し得る可能性が示された点は重要な成果であると考えられる。臨床応用に向け

(図 3) 組織指標と治療効果



では、segmentation 精度の向上や解析条件の標準化などの課題が残されており、今後の検証が必要である。これらの成果を基盤として、臨床応用を見据えた評価体系の確立および開発段階への移行を目指す。

## 5. 倫理面への配慮

本研究は「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」を遵守して実施する。患者の臨床検体の使用については、全ての症例においてインフォームド・コンセントを取得することを前提とした。各施設倫理委員会の承認後、本研究参加への同意が得られた組織のみ使用した。患者の臨床情報を扱う場合では、個人情報情報の漏洩に留意し、各施設にて定められている個人情報取り扱いの倫理規定を厳守し、研究を行った。

## 6. 研究業績

「記載事項なし」

当該報告書提出後には、成果について日本病理学会あるいは日本癌学会、日本肺癌学会 World Conference on Lung Cancer などでの学会発表、Modern Pathology などの学術誌での論文発表を構想する。

### 助成期間終了後の開発構想

本研究により、病理組織画像から従来の病理診断では捉えきれなかった組織学的特徴を定量的に抽出し、治療効果との関連を示す新たな指標の構築が可能であることが示された。この成果を踏まえ、今後は当該指標の再現性および汎用性の検証を進め、臨床応用を見据えた評価体系の確立を目指す。

次の開発段階としては、まず多施設症例を用いた検証を通じて、検体採取条件や染色条件の違いに依存しない安定した指標の確立を図る。特に、課題として明らかとなった組織領域の segmentation 精度の向上に重点を置き、多様な症例を含む教師データの整備およびアルゴリズムの改良を進めることで、解析の再現性および信頼性の向上を図る。

さらに、本指標を臨床現場で利用可能な形へと発展させるため、病理画像を入力とし自動的に組織解析および指標算出を行うプログラム医療機器としての開発を目指す。これにより、病理診断における客観性の向上および治療選択支援への応用が期待される。

助成期間終了後 3 年間においては、①アルゴリズムの高度化および内部検証、②多施設共同研究による外部検証、③臨床応用を見据えたシステム実装および企業との共同研究の推進を段階的に進める予定である。国等の補助事業への応募については、本研究で得られた成果を基盤として、多施設共同研究による外部検証および臨床実装を見据えた研究課題として発展させ、関連する競争的研究資金への申請を計画している。これにより、本手法の実用化に向けた研究開発を加速させることを目指す。また、研究成果については国際学会での発表および論文投稿を行い、知的財産の観点も踏まえつつ、社会実装に向けた基盤の確立を目指す。

本研究は萌芽的段階に位置づけられるが、得られた知見を基に原理検証フェーズへと発展させることで、診断と治療選択を統合した新たな医療技術の創出につなげることを目指す。