

## がんのゲノム体細胞変異・遺伝子発現量を予測する類似病理組織像検索システムの構築

### 1. 臨床研究について

九州大学病院では、最適な治療を患者さんに提供するために、病気の特徴を研究し、診断法、治療法の改善に努めています。このような診断や治療の改善の試みを一般に「臨床研究」といいます。その一つとして、九州大学病院別府病院外科では、現在大腸癌の患者さんを対象として、がんのゲノム体細胞変異・遺伝子発現量を予測する類似病理組織像検索システムの構築に関する「臨床研究」を行っています。

今回の研究の実施にあたっては、九州大学医系地区部局観察研究倫理審査委員会の審査を経て、研究機関の長より許可を受けています。この研究が許可されている期間は、2028 年 3 月 31 日までです。

### 2. 研究の目的や意義について

がんなどの組織病理診断は、現在のところ基本的に個別の病理医の経験知・暗黙知に基づいて行なわれています。顕微鏡で観察される組織学的形態は客観的な記載や数値化が難しく、そのため検索エンジン等を用いた用語検索のように病理医が遭遇した症例と類似した症例を見つける手段がありません。例えば、近年分子標的治療に有用なゲノム情報のついたがん病理画像情報がデータベース等に多量に蓄積されつつありますが、自分の担当している症例がこうしたデータベースのなかでどれに該当するのか・どの程度類似しているのかということを検索する手段がない状態です。また、がんは体細胞変異をはじめとするゲノム異常が主要な原因となり、特定の体細胞変異が特定の病理組織学的分類と対応することがあります。しかしながら多くの場合においては、病理組織像から逆にゲノム異常を推定することは、あらかじめゲノム情報と連結された大量の病理組織像を同時に比較する必要があり、病理医には難しい作業です。またコンピュータを用いてそのような処理をしようとしても、がんの病理組織型そのものを効果的に数値化することが出来なければ難しいです。

上記の背景のもと、本研究計画では病理組織検査の画像から背景にあるがんゲノム体細胞変異・遺伝子発現量を推定するシステムを開発し多くの病理研究者に利用可能なようにウェブサーバ上で公開することを目的とします。

### 3. 研究の対象者について

2014 年 1 月 1 日から 2019 年 12 月 31 日までに九州大学病院別府病院 外科、大分大学病院附属病院 消化器内科で内視鏡的粘膜下層剥離術（ESD）を行い、大腸癌と診断された患者、30 名を対象にします。

研究の対象者となることを希望されない方又は研究対象者のご家族等の代理人の方は、事務局までご連絡ください。

この研究では、下記の先行研究に参加された患者様のサンプルを再利用するため（データの 2 次利用）、下記の先行研究に参加した 30 名の方の組織と診療情報を解析に再利用させていただく予定です。

許可番号：595

課題名：大腸前がん病変および早期大腸がんにおける遺伝子解析および発癌機序の解明

許可期間：2014 年 9 月 1 日～2021 年 3 月 31 日

#### 4. 研究の方法について

この研究を行う際は、カルテより以下の情報を取得します。また、保管されている病理組織スライドを用いて、スライドスキャナで取り込まれたがんの組織切片の病理組織画像（Whole Slide Image）より腫瘍領域を抽出し、その領域から矩形の小領域（画像パッチ）を複数切り出します。各画像パッチを、機械学習手法を用いて、組織画像の特徴を捉えた数値ベクトルに変換します。画像パッチと数値ベクトル、および同一症例の体細胞変異や遺伝子発現量を Amazon Web Services (AWS) などのウェブサーバ（公的ゲノムデータベース等に対応したセキュリティ基準と多くの実績がある）に保存します。また、画像パッチと同一症例の体細胞変異や遺伝子発現量との対応をディープラーニングなどの機械学習を用いて解析し、画像パッチから体細胞変異や遺伝子発現量を推定する予測式を導出し、ウェブサーバに保存します。

〔取得する情報〕

- ① 年齢
- ② 性別
- ③ 病理検査結果

東京大学大学院医学系研究科 衛生学分野へ研究対象者のゲノム情報、診療情報を保存したハードディスク、病理組織スライドを郵送にて送付し、詳しい解析を行う予定です。

他機関への試料・情報の送付を希望されない場合は、送付を停止いたしますので、ご連絡ください。

共同研究機関の研究対象者のゲノム情報、診療情報を保存したハードディスク、病理組織スライドについても、郵送にて収集し、詳しい解析を行う予定です。

#### 5. 研究への参加を希望されない場合

この研究への参加を希望されない方は、末尾の相談窓口にご連絡ください。

なお、研究への参加を撤回されても、あなたの診断や治療に不利益になることは全くありません。その場合は、収集された情報などは廃棄され、取得した情報もそれ以降はこの研究目的で用いられることはありません。ただし、すでに研究結果が論文などで公表されていた場合には、完全に廃棄できないことがあります。

#### 6. 個人情報の取扱いについて

研究対象者の病理組織、カルテの情報、ゲノム情報をこの研究に使用する際には、容易に研究対象者が特定できる情報を削除して取り扱います。この研究の成果を発表したり、それを元に特許等の申請をしたりする場合にも、研究対象者が特定できる情報を使用することはありません。

この研究によって取得した情報は、九州大学病院別府病院・病院長 三森功士の責任の下、厳重な管理を行います。

研究対象者の病理組織スライド、カルテの情報、ゲノム情報を東京大学大学院医学系研究科 衛生学分

野へ郵送する際には、九州大学にて上記の処理をした後に行いますので、研究対象者を特定できる情報が外部に送られることはありません。また、病理画像のアノテーションの一部などについて、メドメイン株式会社に業務委託する可能性もありますが、研究対象者が特定できる情報を使用することはありません。

## 7. 試料や情報の保管等について

### [試料について]

この研究において得られた研究対象者の血液や病理組織等は原則としてこの研究のために使用し、研究終了後は、東京大学大学院医学系研究科 衛生学分野 教授 石川俊平の責任の下、5 年間保存した後、研究用の番号等を消去し、廃棄します。

### [情報について]

この研究において得られた研究対象者のカルテの情報等は原則としてこの研究のために使用し、研究終了後は、九州大学病院別府病院・病院長 三森功士の責任の下、10 年間保存した後、研究用の番号等を消去し、廃棄します。

しかしながら、この研究で得られた研究対象者の試料や情報は、将来計画・実施される別の医学研究にとっても大変貴重なものとなる可能性があります。そこで、前述の期間を超えて保管し、将来新たに計画・実施される医学研究にも使用させていただきたいと考えています。その研究を行う場合には、改めてその研究計画を倫理審査委員会において審査し、承認された後に行います。

## 8. この研究の費用について

この研究に関する必要な費用は、文部科学省の科学研究費でまかなわれます。

## 9. 利益相反について

九州大学では、よりよい医療を社会に提供するために積極的に臨床研究を推進しています。そのため資金は公的資金以外に、企業や財団からの寄付や契約でまかなわれることもあります。医学研究の発展のために企業等との連携は必要不可欠なものとなっており、国や大学も健全な産学連携を推奨しています。

一方で、産学連携を進めた場合、患者さんの利益と研究者や企業等の利益が相反（利益相反）しているのではないかという疑問が生じることがあります。そのような問題に対して九州大学では「九州大学利益相反マネジメント要項」及び「医系地区部局における臨床研究に係る利益相反マネジメント要項」を定めています。本研究はこれらの要項に基づいて実施されます。

本研究の研究遂行にあたって特別な利益相反状態にはありません。

利益相反についてもっと詳しくお知りになりたい方は、下記の窓口へお問い合わせください。

利益相反マネジメント委員会

(窓口：九州大学 ARO 次世代医療センター 電話：092-642-5082)

## 10. 研究に関する情報の公開について

この研究に参加してくださった方々の個人情報の保護や、この研究の独創性の確保に支障がない範囲で、この研究の研究計画書や研究の方法に関する資料をご覧いただくことができます。資料の閲覧を希望される方は、ご連絡ください。

また、この研究では、学会等への発表や論文の投稿により、研究成果の公表を行う予定です。

## 11. 特許権等について

この研究の結果として、特許権等が生じる可能性があります。その権利は九州大学及び共同研究機関等に属し、あなたには属しません。また、その特許権等を元にして経済的利益が生じる可能性があります。これについてもあなたに権利はありません。

## 12. 研究を中止する場合について

研究責任者の判断により、研究を中止しなければならない何らかの事情が発生した場合には、この研究を中止する場合があります。なお、研究中止後もこの研究に関するお問い合わせ等には誠意をもって対応します。

## 13. 研究の実施体制について

この研究は以下の体制で実施します。

|         |                                                                                                                                             |                  |
|---------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| 研究実施場所  | 九州大学病院別府病院 外科                                                                                                                               |                  |
| 研究責任者   | 九州大学病院別府病院 外科 教授 三森 功士                                                                                                                      |                  |
| 研究分担者   | 九州大学病院別府病院 検査部（病理学） 助教 東保太郎<br>九州大学病院別府病院 外科 医員 廣瀬皓介                                                                                        |                  |
| 共同研究機関等 | 機関名 / 研究責任者の職・氏名・（機関の長名）                                                                                                                    | 役割               |
|         | ① 東京大学大学院医学系研究科 衛生学分野 教授 石川俊平                                                                                                               | 研究統括・解析          |
|         | ② 大分大学附属病院消化器内科／教授 村上和成                                                                                                                     | 試料の収集            |
| 業務委託先   | 委託先                                                                                                                                         | 委託内容             |
|         | 企業名称：メドメイン株式会社<br>所在地：福岡県福岡市中央区赤坂 2-4-5-104<br>監督方法：東京大学大学院医学系研究科衛生学分野が契約を取り<br>交わし、安全管理措置を定める。定期的な実施調査等<br>を行い、安全管理措置が遵守されているかどうか確認<br>する。 | 病理画像の<br>アノテーション |
|         | 提供する試料等：病理画像                                                                                                                                |                  |

## 14. 相談窓口について

この研究に関してご質問や相談等ある場合は、下記担当者までご連絡ください。

|     |                           |
|-----|---------------------------|
| 事務局 | 担当者：九州大学病院別府病院 外科 医員 廣瀬皓介 |
|-----|---------------------------|

|        |                                                                                                      |
|--------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (相談窓口) | 連絡先：〔TEL〕 0977-27-1650 (内線 4057)<br>〔FAX〕 0977-27-1651<br>メールアドレス：hirose.kosuke.445@m.kyushu-u.ac.jp |
|--------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|

【留意事項】

本研究は九州大学医系地区部局観察研究倫理審査委員会において審査・承認後、以下の研究機関の長（試料・情報の管理について責任を有する者）の許可のもと、実施するものです。

九州大学病院長 中村 雅史