

脳腫瘍病理組織に対する深層学習による解析研究

医療法人啓清会 関東脳神経外科病院

研究責任者 清水暢裕

1. 研究課題名

脳腫瘍病理組織に対する深層学習を用いた研究

2. 研究実施体制

【主任研究施設・責任者】

東京大学大学院医学系研究科脳神経医学分野脳神経外科学・教授 齊藤延人

【分担研究施設・責任者（役割）】

医療法人啓清会関東脳神経外科病院・院長 清水暢裕（サンプル収集）

3. 研究の背景・目的

髄膜腫は頭蓋内腫瘍の約30%と最多の脳腫瘍である。病理学的には良性である場合が多いが臨床的には再発を繰り返す症例が多く、髄膜腫の再発の可能性を精度高く予測することに対する潜在的な需要が存在する。また脳腫瘍を含むがんの組織病理診断において、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、主観的な評価が避けられない場合がある。東京大学附属病院脳神経外科学・東京大学大学院医学系研究科衛生学教室では、これまでディープニューラルネットワークを用いて病理組織画像をその特徴を保ったまま数値ベクトルに変換する技術を開発してきた(Komura et al, Cell Rep, 2022)。本技術を用いて病理組織画像を客観的な数値に変換することで、予後予測モデルの構築、類似症例の検索や一部のがんのゲノム異常を推定することが可能であることを確認している。本研究の目的は髄膜腫病理スライドから得られた客観的な数値を利用し、髄膜腫の予後予測モデルを構築することである。

4. 研究対象

髄膜腫症例の手術時に得られた検体の組織切片の病理組織スライドを対象とする。スライ

ドスキャナで取り込まれた組織切片の病理組織画像より腫瘍領域を抽出し、その領域から矩形の小領域を複数切り出す。

5. 研究方法

スライドスキャナで取り込まれた手術検体の組織切片の病理組織画像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）を複数切り出す。各画像パッチを、ディープニューラルネットワークなどの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する。この数値ベクトルと病理組織所見・症状・予後などの病理・臨床データを用いて、病理組織・臨床データの予測モデルを構築する。

6. 研究期間

承認日～2028年9月30日まで

7. 研究対象者の実体験

本研究においては過去の診断時の生検組織・手術の際に病変摘出のために取り出された組織（腫瘍組織および脳・脊髄組織、周囲支持組織（硬膜、くも膜、筋、脂肪など）を含む）、もしくは病理組織標本ブロックの一部を使用する試料として用いるため、患者には追加の体験はない。

8. 研究対象者への負担やリスク・利益および対応

身体的・心理的負担：

本研究においては過去の診断時の生検組織・手術の際に病変摘出のために取り出された組織（腫瘍組織および脳・脊髄組織、周囲支持組織（硬膜、くも膜、筋、脂肪など）を含む）、もしくは病理組織標本ブロックの一部を使用する試料として用いるため、患者には追加の身体的・心理的負担を生じることはない。

情報漏洩の危険：

第三者に知られる危険を回避するために個人の秘守管理体制を構築し患者に不利益が生じることのないようにする。

9. 同意取得・撤回の詳細

担当医師は対象者に対して、説明文書に基づき十分に説明した上で、本研究の参加について患者本人もしくは代諾者の自由意思による同意を、添付した同意書で得る。またその際には可能な範囲において家族内の血縁者との話し合いを促す。撤回の自由も同時に説明する。過去の症例についても、今後外来診療などが行われる場合には同意を得、今後診療がない場合にはオプトアウトにより拒否機会の提供を行う。

10. 個人情報等の取扱いと匿名化の方法

本研究で取り扱う試料・情報等は、各施設管理責任者が匿名化した上で研究・解析に使用する。匿名化の方法については、誰のものか一見して判別できないよう、本研究で取り扱う情報から個人を識別できる情報を削除し独自の符号を付す作業を行う。個人情報と符号の対応表は、個人情報管理者が厳重に保管する。また、本研究の成果を学会発表及び論文発表する際には、研究対象者の個人を特定できる情報は一切使用しない。

11. 共同研究施設間での試料・情報の授受

病理組織スライドのスライドスキャナでの取り込み・腫瘍領域の抽出を行うため、共同研究機関間での試料・情報の授受を行う。授受の際には、病理組織スライドは実臨床に用いる通常の容器に入れ、臨床情報についてはパスワード付きのファイルとしてハードディスクに保存する。

12. 試料・情報の保管および廃棄の方法

得られた情報は、鍵のかかる資料室のスタンドアローンのパソコンに保存する。研究終了後5年間保存した後に、速やかにパソコンより消去する。各施設管理責任者が責任をもって対応する。

13. 研究の資金源等、研究機関の研究に係る利益相反及び個人の収益等、研究者等研究に係る利益相反に関する状況

資金：東京大学附属病院脳神経外科の科研費

利益相反：利益相反はない。

14. 関する情報公開の方法

本研究の成果は今後学会および論文にて発表される。多くの症例のデータをまとめた結果はインターネットで公開し、公開されることによって個人識別が可能となるデータについては、一般公開せず、審査を受けて承認された研究者にのみ利用を許可する。

15. 研究対象者及びその関係者からの相談等への対応

研究対象者等及びその関係者からの相談については、以下の相談窓口にて対応する。

各共同研究機関においては、責任者又は分担者が対応する。

【相談窓口】

研究責任者

関東脳神経外科病院 院長 清水暢裕

〒360-0804

埼玉県熊谷市代 1120

Tel : 048-522-3133

研究参加者の皆様へ

研究課題「脳腫瘍病理組織に対する深層学習による解析研究」へのご参加について

このたび皆様には、私どもの研究「脳腫瘍病理組織に対する深層学習による解析研究」にご参加いただきたく、お願い申し上げます。この研究は、皆様の手術時に必ず作成する病理組織スライドをスキャナで取り込み、その画像から腫瘍描出を抽出・解析することを通じ、髄膜腫の再発予測モデルの作成を目指すものです。

腫瘍の研究は、組織の特徴を顕微鏡で細かく観察することによりおこなわれてきました。摘出した腫瘍を薄くスライスし、スライドガラスに乗せて顕微鏡で観察します。詳細な観察によりどの正常組織が変異して腫瘍組織になったのかを考察することが可能になり、ある特徴を持つ腫瘍が特に予後が良かったり、逆に予後が悪かったりといった所見を発見することができました。しかしこのような観察は人間の主観の影響を完全に排除することは困難で、客観的な評価という課題が長年の課題でした。

近年の人工知能の発達により、深層学習という技術が提案され画像の客観的評価が可能となってきました。画像をコンピュータに取り込むと画像は数値情報になります。この数値を利用して、再発する可能性の高い症例を見つける予測モデルを作成することができます。東京大学附属病院脳神経外科学・東京大学大学院医学系研究科衛生学教室では、深層学習により再発しやすい髄膜腫の病理組織数値情報の共通点を学習する予測モデルの確立を目指しています。

この研究では、髄膜腫の手術では必ず作成する腫瘍の病理組織スライドを、スライド専用のスキャナで取り込み解析しますので、患者さんの追加の負担は一切ございません。

ここでは、まず、あなたにこの研究への協力をお願いするため、研究の内容を含め、あなたが同意するための手続きについて説明を行います。あなたが、この説明をよく理解でき、研究に協力して腫瘍の病理組織スライド情報を提供することに同意しても良いと考える場合には、後半部分にあります「同意書」に署名することにより同意の表明をお願いいたします。

1. 研究課題名

脳腫瘍病理組織に対する深層学習を用いた研究

2. 研究期間

研究期間は倫理審査委員会承認後から 2028 年 9 月 30 日までを予定しております。

3. 研究目的

本研究の目的は髄膜腫病理スライドから深層学習を利用し得られた客観的な数値を利用し、髄膜腫の予後予測モデルを構築することです。対象疾患は、脳神経外科領域の髄膜腫

です。

4. 研究方法

研究対象は手術時に得られた検体の組織切片の病理組織スライドを対象としますので、追加の身体への負担は一切ありません。

我々が採取した病理組織スライドなどの試料は、それに付随する個人が特定できない範囲での臨床情報とともに、東京大学医学部脳神経外科研究室へ送付され、解析されます。提供される試料や情報・データ等は、セキュリティーの確保された電子データとして、あるいは専門業者による郵送などにて各施設間にて授受を行います。個人情報の取り扱いに関しては下記の7の通り十分注意いたします。

匿名化された情報は、研究期間終了後 5 年間保存した後に、管理場所のインターネット接続のないパソコンから完全に破棄します。匿名化された試料につきましても、原則として研究期間終了後 5 年間保存した後に破棄します。

5. 研究協力の任意性と撤回の自由

この研究にご協力いただくかどうかは、研究参加者の皆様の自由意思に委ねられています。もし同意を撤回される場合は、同意撤回書に署名し、末尾の連絡担当者にご提出ください。なお、研究にご協力いただけない場合にも、皆様の不利益につながることはありません。研究期間中にご本人の申し出があれば、いつでも採取した手術検体を解析した結果を廃棄します。また、関連する情報・データもそれ以降研究目的に用いません。一方で解析が始まった後での撤回は、その意向に完全に沿うことが困難になることもあります。解析結果として既に公開されたデータにつきましては、同意を撤回された場合においても破棄することができませんのでご理解ください。

6. 資料（試料）等の提供者にもたらされる利益及び不利益

本研究においては過去の診断時の生検組織・手術の際に病変摘出のために取り出された組織、もしくは病理組織標本ブロックの一部を使用する試料として用いるため、皆様には追加の身体的・心理的負担を生じることはありません。

7. 個人情報の保護

皆様の疾病に関する研究成果が、他の関係する方々に漏えいすることのないよう慎重に取り扱います。皆様の病理組織の情報・データは、分析する前に氏名・住所・生年月日などの個人情報を削り、代わりに新しく符号をつけ、どなたのものか分からないようにした上で、当院において個人情報管理者が厳重に管理します。

8. 解析結果の開示

原則として解析の結果はご本人を含めどなたにも開示いたしません。

9. 研究結果の公表

研究の成果は、氏名など個人情報が明らかにならないようにした上で、学会発表や学術雑誌及びデータベース上等で公表します。

10. 研究から生じる知的財産権の帰属

病理組織研究の結果として特許権などが生じる可能性があります。その権利は国、研究機関、民間企業を含む共同研究機関及び研究従事者などに属し、皆様はこの特許権等を持ちません。また、その特許権等に基づき経済的利益が生じる可能性があります。これについての権利も持ちません。

1 1. 解析研究終了後の資料等の取扱方針

得られた情報は、鍵のかかる資料室のスタンドアローンのパソコンに保存します。研究終了後 5 年間保存した後に、速やかにパソコンより消去します。

1 2. 費用負担

今回の解析に必要な費用について、負担を求めることはありません。その一方で、交通費・謝礼金をお渡しすることはありません。

1 3. その他

この研究は、関東脳神経外科病院倫理委員会の承認を受け、関東脳神経外科病院長の許可を受けて実施するものです。なお、この研究に関する費用は、東京大学附属病院脳神経外科研究室内の公費及び文部科学省科学研究費補助金から支出されています。

【連絡先】

研究責任者：関東脳神経外科病院
院長 清水暢裕

〒360-0804 埼玉県熊谷市代 1120
関東脳神経外科病院
Tel : 048-522-3133

同意書

関東脳神経外科病院長 殿

研究課題「脳腫瘍病理組織に対する深層学習による解析研究」

私は、上記研究への参加にあたり、説明文書の記載事項について説明を受け、これを十分理解しましたので本研究の研究参加者となることに同意いたします。

以下の項目について、説明を受け理解しました。

- この研究の概要について
- 研究協力の任意性と撤回の自由について
- 資料（試料）等の提供者にもたらされる利益及び不利益について
- 個人情報の保護について
- 解析結果の開示について
- 研究結果の公表について
- 研究から生じる知的財産権の帰属について
- 解析研究終了後の資料（試料）等の取扱方針について
- 費用負担について
- その他について

研究協力への同意

提供する生体資料等が、本解析研究に使用されることに同意します。

はい いいえ

年 月 日

氏名（研究参加者本人または代諾者）（自署） _____

（代諾者の場合は、本人との関係） _____

説明者所属

説明者署名

同意撤回書

関東脳神経外科病院長 殿

研究課題「脳腫瘍病理組織に対する深層学習による解析研究」

私は、上記研究への参加にあたり、説明文書の記載事項について説明を受け同意しましたが、同意の是非について再度検討した結果、同意を撤回いたします。

同意撤回の内容

提供する生体資料等が、本解析研究に使用されることへの同意を撤回しますので資料の破棄をお願いします。

署名

ご注意：表明されました同意撤回に対し、最大限速やかに対応いたします。ただし「研究協力への同意を撤回される場合」の中で、ご説明いたしておりますように、研究の進捗状況等によりまして、ご意向に完全には従えない点があり得ますことをご理解いただき、ご了承お願いいたします。

年 月 日

氏名（研究参加者本人または代諾者）（自署） _____

（代諾者の場合は、本人との関係） _____

当院にて髄膜腫の手術治療を受けた方およびそのご 家族の方へ

この研究は、皆様の手術時に必ず作成する病理組織スライドをスキャナで取り込み、その画像から腫瘍描出を抽出・解析することを通じ、髄膜腫の再発予測モデルの作成を目指すものです。過去の手術において採取させていただいた病理組織スライドの情報を、診療記録とともにこの研究に利用させていただきたく考えております。

研究課題

脳腫瘍病理組織に対する深層学習による解析研究

対象となる方

関東脳神経外科病院において、髄膜腫の治療をお受けになった方を解析の対象としています。

研究期間

研究期間は倫理審査委員会承認後から5年間（2028年9月30日まで）を予定しております。研究期間は、必要に応じて延長することがあります。

研究の目的

本研究の目的は髄膜腫病理スライドから深層学習を利用し得られた客観的な数値を利用し、髄膜腫の予後予測モデルを構築することです。対象疾患は髄膜腫です。

研究の方法

この研究では、髄膜腫の手術では必ず作成する腫瘍の病理組織スライドを、スライド専用のスキャナで取り込み解析しますので、患者さんの追加の負担は一切ございません。

腫瘍の研究は、組織の特徴を顕微鏡で細かく観察することによりおこなわれてきました。摘出した腫瘍を薄くスライスし、スライドガラスに乗せて顕微鏡で観察します。詳細な観察によりどの正常組織が変異して腫瘍組織になったのかを考察することが可能になり、ある特徴を持つ腫瘍が特に予後が良かったり、逆に予後が悪かったりといった所見を発見することができました。しかしこのような観察は人間の主観の影響を完全に取り除くことは困難で、客観的な評価という課題が長年の課題でした。

近年の人工知能の発達により、深層学習という技術が提案され画像の客観的評価が可能

となつてきております。画像をコンピュータに取り込むと画像は数値情報になります。この数値を利用して、再発する可能性の高い症例を見つける予測モデルを作成することができます。東京大学附属病院脳神経外科学・東京大学大学院医学系研究科衛生学教室では、深層学習により再発しやすい髄膜腫の病理組織数値情報の共通点を学習する予測モデルの確立を目指しています。

この研究では、髄膜腫の手術では必ず作成する腫瘍の病理組織スライドを、スライド専用のスキャナで取り込み解析しますので、患者さんの追加の負担は一切ございません。

皆様の病理組織スライドは、それに付随する個人が特定できない範囲での上記臨床情報とともに、東京大学医学部脳神経外科研究室へ送付されます。提供される試料や情報・データ等は、セキュリティーの確保された電子データとして、あるいは専門業者による郵送などにて各施設間にて授受を行います。

オプトアウトの期間

2028年9月30日までです。

この研究のためにご自分のデータを使用してほしくない場合は主治医にお伝えいただくか、下記の研究事務局までご連絡ください。代諾者からのご連絡でも結構です。ご連絡をいただかなかつた場合、ご了承いただいたものとさせていただきます。

個人情報の保護

この研究に関わつて収集される試料や情報・データ等は、外部に漏えいすることのないよう、慎重に取り扱う必要があります。

皆様の病理組織スライドや情報・データ等は、患者固有の個人標識番号をつけて対応表のある匿名化を行い、全ての解析はこの番号のみを使って行います。東京大学医学部脳神経外科に送られ解析・保存されますが、匿名化できる個人情報については、解析や送付前に氏名・住所・生年月日等の個人情報を削り、代わりに新しく符号をつけ、どなたのものか分からないようにした上で、管理責任者が、個人情報管理担当者のみ使用できるパスワードロックをかけたパソコン、及び鍵のかかるロッカーで厳重に保管し、外部からのアクセスを不可能とします。

研究結果は、個人が特定出来ない形式(必要な場合にのみ、年齢、性別のみを記載し、個人を特定する恐れのあるイニシアル等は用いない)で学会や学術雑誌で公表します。この研究はどの時点で同意を撤回することも自由ですが、一度研究の成果を公開してしまいますと、その部分については取り消しが非常に難しくなることをご理解ください。また公表されると、その情報が別の研究者によって別の観点から解析される可能性があることもご承知いただきたいと思ひます。しかし研究成果を公表することにより、国内外の研究者が情報を共有でき、あなたの病気の解明、治療法の開発がより早く進むと考えられます。

収集したデータは厳重な管理のもと、研究終了後5年間保存されます。なお、将来、当該

資料（試料）等を新たな研究に用いる場合は、改めて当院倫理委員会の承認を受けた上で用います。

なお研究データを統計データとしてまとめたものについてはお問い合わせがあれば開示いたしますので下記までご連絡ください。ご不明な点がございましたら主治医または研究事務局へお尋ねください。

本研究に関して、開示すべき利益相反関係はありません。

皆様への謝金はございません。

2023年9月

問い合わせ先

関東脳神経外科病院

院長 清水暢裕

住所：埼玉県熊谷市代 1120

電話：048-521-3133