

人工知能 (AI)による最適な肺癌の免疫療法効果予測モデルの確立

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、九州大学病院消化器・総合外科では現在、免疫療法を受けた非小細胞肺癌の患者さんを対象として、人工知能 (AI)を用いて最適な効果予測モデルを確立するための「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臨床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、令和5年3月31日までです。

2. 研究の目的や意義について

肺癌は非常に悪性度の高い癌種ですが、分子標的治療や免疫チェックポイント阻害剤 (ICI) の出現により、治療成績は改善しつつあります。ICI の効果予測マーカーとして、programmed death-ligand 1 (PD-L1)や tumor mutation burden (TMB)が知られています。また、私たちは腫瘍の糖代謝活性や宿主の免疫・栄養・炎症指数が ICI の効果を予測することを報告しました。しかし、真に ICI の効果を予測するマーカーは現時点では確立していないため、より高精度に ICI の効果を予測することが非常に重要な臨床的課題と考えられます。

本研究では人工知能 (AI)を用いて臨床病理学的因子 (患者背景因子、血液検査結果、組織型、PD-L1 発現など)を網羅的に機械学習させ、ICI の効果を高精度に予測する AI モデルを確立します。本モデルによって ICI が奏効する症例を適切かつ迅速に選別できる可能性がある点で、臨床的意義が大きいと考えられます。

3. 研究の対象者について

2016年1月1日から2020年3月31日までに九州大学病院呼吸器外科・呼吸器科、九州医療センター呼吸器外科・呼吸器内科、九州がんセンター呼吸器腫瘍科、および福岡病院外科において、1次治療としてペンブロリズマブ、または免疫チェックポイント阻害剤 (ペンブロリズマブ、またはアテゾリズマブ)+細胞傷害性抗癌剤による治療が行われた非小細胞肺癌の患者さん 291 人を対象とします。

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。

4. 研究の方法について

この研究の対象者は九州大学病院呼吸器外科・呼吸器科、九州医療センター呼吸器外科・呼吸器内科、九州がんセンター呼吸器腫瘍科、および福岡病院外科において、1次治療としてペンプロリズマブ、または免疫チェックポイント阻害剤（ペンプロリズマブ、またはアテゾリズマブ）+細胞傷害性抗癌剤による治療が行われた非小細胞肺癌の患者さんであり、個人を識別することができる記述等を全て削除した情報・試料（切除標本から得られた凍結組織）のみを用いて研究を行います。

該当する患者を対象者として登録し、下記の情報を診療録から取得します。

[取得する情報]

- ① 臨床情報（年齢、性別、身長、体重、病歴に関する情報[喫煙、自覚症状]、PS、臨床病期）
- ② 血液所見（WBC、RBC、Lymph、Hb、Ht、TP、Alb、AST、ALT、LDH、CHE、BUN、Cre、T.Bil、D.Bil、ALP、 γ -GTP、AMY、CPK、CRP、T.chol、TG、HDL、LDL、Na、K、Cl、Ca、P、CEA、SCC、NSE、CYFRA、proGRP）、これらの血液検査から算出される、PNI、CONUT、GPS、CARなどの免疫・栄養・炎症指数
- ③ 画像所見（CT所見[骨格筋量、腫瘍の局在、背景肺など]、FDG-PETのSUV_{max}値）
- ④ 病理診断結果、病理スライドの画像データおよびその診断名、PD-L1発現、TMB
- ⑤ 遺伝子検査所見（EGFR、ALK、ROS1やBRAFなどのドライバー変異）
- ⑥ RECIST ver1.1による治療効果判定、免疫関連有害事象
- ⑦ 無増悪生存期間（PFS）、および全生存期間（OS）

AIの機械学習モデルの概要は以下のとおりです。

機械学習アルゴリズムはGradient Boosting Decision Tree (GBDT)によって予測し、各変数の重要度はShapley Additive explanation (SHAP)を用いて解釈します。目的変数である治療効果判定は、客観的奏効割合（CR+PR）や病勢コントロール率（CR+PR+SD）とそれ以外に分けて説明変数との関連を解析します。また、PFS、OSや免疫関連有害事象についても同様の解析を行います。

5. 個人情報の取扱いについて

研究対象者の血液検査の測定結果やカルテの情報をこの研究に使用する際には、研究対象者のお名前の代わりに研究用の番号を付けて取り扱います。研究対象者と研究用の番号を結びつける対応表のファイルにはパスワードを設定し、九州大学大学院医学研究院消化器・総合外科分野内のインターネットに接続できないパソコンに保存します。このパソコンが設置されている部屋は、同分野の職員によって入室が管理されており、第三者が立ち入ることはできません。

また、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、九州大学大学院医学研究院消化器・総合外科分野・准教授・吉住朋晴の責任の下、厳重な管理を行います。

ご本人等からの求めに応じて、保有する個人情報を開示します。情報の開示を希望される方は、ご連絡ください。

6. 試料や情報の保管等について

〔試料について〕

この研究では試料の利用はありません。

〔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、九州大学大学院医学研究院消化器・総合外科分野・准教授・吉住朋晴の責任の下、10年間保存した後、研究用の番号等を消去し、廃棄します。

また、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。

7. 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。そのための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事があります。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。

本研究に関する必要な経費は取得済の助成金、および第二外科部局等運営費を使用しますが、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）

8. 研究に関する情報や個人情報の開示について

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、ご本人等からの求めに応じて、保有する個人情報を開示します。情報の開示を希望される方は、ご連絡ください。

9. 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 (分野名等)	九州大学大学院医学研究院消化器・総合外科分野 九州大学病院呼吸器外科（2） 九州大学病院呼吸器科 九州大学病院 MIC
研究責任者	九州大学病院呼吸器外科（2） 診療講師 竹中 朋祐
研究分担者	九州大学大学院医学研究院消化器・総合外科分野 准教授 吉住朋晴 九州大学病院呼吸器外科（2） 臨床助教 河野 幹寛 九州大学病院医療連携センター 助教 原武 直紀 九州大学病院呼吸器外科（2） 医員 小野 雄生 九州大学病院呼吸器科 診療准教授 岡本 勇 九州大学病院呼吸器科 助教 田中 謙太郎 九州大学病院がんセンター 助教 岩間 映二 九州大学病院呼吸器科 助教 米嶋 康臣 九州大学病院呼吸器科 臨床助教 白石 祥理 九州大学病院 MIC 教授 中島 直樹 九州大学病院 MIC 助教 山下 貴範 九州大学病院 MIC 医員 奥 結華

共同研究施設 及び 試料・情報の 提供のみ行う 施設	施設名 / 研究責任者の職名・氏名	役割
	①九州医療センター / 呼吸外科科長・山崎宏司	総括・情報の 収集
	②九州がんセンター / 呼吸器腫瘍科医長・岡本 龍郎	情報の収集
	③福岡病院 / 外科医師・豊川剛二	情報の収集・ 解析・論文作 成

10. 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、事務局までご連絡ください。

事務局 (相談窓口)	担当者：九州大学病院医療連携センター 助教 原武 直紀 連絡先：〔TEL〕 092-642-5466 (内線 5466) 〔FAX〕 092-642-5482 メールアドレス：nao_para169km@icloud.com
---------------	--