

日本医療研究開発機構 女性の健康の包括的支援実用化研究事業 事後評価報告書



I. 基本情報

研究開発課題名:

(日本語) MRIによる子宮筋腫のサブタイプおよび組織構成の非侵襲的な予測法に関する研究開発

(英語) Study of noninvasive prediction methods by MRI for the diagnosis of uterine leiomyoma subtypes and tissue components

研究開発実施期間: 令和4年4月1日～令和7年3月31日

研究開発代表者 氏名: (日本語) 杉野 法広

(英語) Norihiro Sugino

研究開発代表者 所属機関・部署・役職:

(日本語) 国立大学法人 山口大学・大学院医学系研究科 産科婦人科学講座・教授

(英語) Yamaguchi University・Department of Obstetrics and Gynecology・Professor

II. 研究開発の概要

(和文) 2 ページ以上

1. 研究開発の概要

【目的】子宮筋腫は性ホルモン依存性の良性腫瘍であるが、罹患率が成熟期女性の約 30% と高く、重度の月経痛、貧血や流産等の原因になるため、女性の QOL を著しく低下させる。子宮筋腫の根治には現在、子宮摘出等の外科的処置しかないが、近年の晩婚化や妊娠の高年齢化により妊娠可能な状態で子宮を温存できる治療法の必要性が増加している。現在、有効な薬剤療法にはゴナドトロピン放出ホルモンアナログ (GnRHa) の投与があるが、この薬剤は血中エストロゲン (E) 濃度の低下による骨粗鬆症等の副作用を伴うため、長期投与は出来ない。一方、比較的長期投与が可能なものとして、プロゲステロン受容体 (PGR) に作用し E 濃度に影響せずに効果を発揮するプロゲステロン受容体修飾薬 (SPRM) が注目されている。SPRM は欧米では既に子宮筋腫の治療薬として使用されている。しかしながら、これまでにどちらの薬剤も筋腫の縮小率は患者により差異が大きく、縮小効果に個人差があることが判明している。

近年、子宮筋腫の発生に関与するドライバー変異として Mediator complex subunit 12 (MED12) 遺伝子の突然変異が見出され、約 70% の検体がこの変異を有することが明らかになり、子宮筋腫には、この変異の有無により少なくとも 2 つのサブタイプが存在することが明らかになった。さらに最近、これらの筋腫サブタイプ間では腫瘍を構成する平滑筋細胞 (SMC) と線維芽細胞 (FB) の比率や膠原線維量が異なることが報告された。具体的には、MED12 変異を有する筋腫 (MED12 (+) 筋腫) は、ほぼ 1 : 1 の SMC と FB で構成され膠原線維量が多い一方、変異を有さない MED12 (-) 筋腫では、約 90% が SMC で構成され膠原線維量が少ない。さらに、SPRM の標的である PGR の発現は SMC に限局しているため、SMC と FB の間では女性ホルモンの感受性が異なり、SMC は E と P 両者の存在下で増殖するのに対し、FB は E のみで増殖することが判明している。そのため、これらの筋腫サブタイプ間では GnRHa や SPRM の感受性は異なると考えられ、治療薬の効果の個人差に筋腫サブタイプあるいは組織構成の差異が一因として関与すると予想される。また、GnRHa と SPRM は主に細胞に対して作用することで腫瘍を縮小させるが、膠原線維を直接的に分解する作用は有していない。つまり、薬物療法により腫瘍中の SMC および FB を縮小・減少させても、膠原線維は残存するため、腫瘍の縮小は、その腫瘍が有する膠原線維の量にも影響される。そのため、患者が持つ子宮筋腫のサブタイプ・組織構成 (膠原線維量) が予め予測できれば、治療方針・使用薬剤の決定に有用と考えられる。

そこで、本研究では MRI 画像情報をもとに、患者の個々の筋腫について非侵襲的にサブタイプの診断・組織構成の推定を可能にする予測法の開発を行う。筋腫サブタイプおよび組織構成の差異は最近判明したため、本研究に前例や先行技術はなく、その新規性・独創性は高い。また、開発した予測法は、臨床に際しては治療薬あるいは治療方針の選択において、新たな判断基準を提供し、さらに、薬物療法の観点では、未だ明確になっていない GnRHa と SPRM の使い分けに統一見解を与える可能性がある。

【方法・研究開発項目】

1) 患者からのデータの取得

1-1) 各 MRI シーケンスにおける画像情報の取得

1-2) 子宮筋腫検体からの MED12 変異・組織構成についての情報の取得

2) 子宮筋腫サブタイプの診断・組織構成の予測における判別器の確立

2-1) 子宮筋腫のサブタイプ・組織構成を判別可能な MRI シーケンスの特定

2-2) 機械学習による子宮筋腫のサブタイプ・組織構成それぞれの判別器の作製

2-3) 作製した判別器の検証・評価

3) 確立した判別器の臨床応用

3-1) 判別器による薬剤等の治療効果の推定

【結果】

＜研究開発担当者＞

① 研究開発代表者：杉野 法広（山口大学 大学院医学系研究科 産科婦人科学講座 教授）

② 研究開発分担者：佐藤 俊（山口大学 医学部附属病院 産科婦人科 助教）

③ 研究開発分担者：伊東 克能（山口大学 大学院医学系研究科 放射線医学講座 教授）

④ 研究開発分担者：田辺 昌寛（山口大学 大学院医学系研究科 放射線医学講座 講師）

⑤ 研究開発分担者：爲久 哲郎（山口大学 医学部附属病院 総合周産期母子医療センター 助教）

1) 患者からのデータの取得

1-1) 各 MRI シーケンスにおける画像情報の取得 ＜担当者：③④⑤＞

1-2) 子宮筋腫検体からの MED12 変異・組織構成についての情報の取得 ＜担当者：①②⑤＞

・実施状況：令和 5 年度 Q1 期までに、判別器の作成・検証に十分な 90 検体における MRI 画像情報および子宮筋腫検体からの MED12 変異・組織構成の情報を取得した。また、令和 6 年度までに「3) 確立した判別器の臨床応用」のため、GnRHa 投与された 20 人の患者から 41 検体の子宮筋腫を採取し、同様に MRI 画像情報と検体の MED12 変異・組織構成の情報を得た。

2) 子宮筋腫サブタイプの診断・組織構成の予測における判別器の確立

2-1) 子宮筋腫のサブタイプ・組織構成を判別可能な MRI シーケンスの特定 ＜担当者：③④⑤＞

・実施状況：令和 5 年度 Q1 期までに、71 個の子宮筋腫検体（MED12(+)筋腫 49 検体・MED12(-)筋腫 22 検体）のデータを採取し、サブタイプの診断および膠原線維量の推定に有効な 5 つの MRI シーケンス（T2, ADC, T1map, T2*BOLD, および MTC）を特定した。ここまでの成果を基に特許を出願している（特開 2023-69207）。

2-2) 機械学習による子宮筋腫のサブタイプ・組織構成それぞれの判別器の作製 ＜担当者：①②⑤＞

2-3) 作製した判別器の検証・評価 ＜担当者：①②⑤＞

・実施状況：この 71 検体における 5 シーケンスのシグナルデータを基に、機械学習の手法としてサポートベクター分類およびロジスティック回帰を用いて、まず、サブタイプを判別するための判別器を作成した。最終評価として、新たな 19 検体（MED12(+)筋腫 13 検体・MED12(-)筋腫 6 検体）を用いて未知データにおける予測精度を調べた。その結果、サポートベクター分類およびロジスティック回帰のどちらの手法においても、100%の精度で判別することができた。また、ここまでの研究成果をまとめて論文発表した（Obstet Gynecol. 2024;143(3):358-365. doi: 10.1097/AOG.0000000000005475.）。

組織構成（膠原線維量）の推定については、上記と同様の 71 検体を用いて、サポートベクター回帰および Ridge 回帰の手法を用いて判別器を作成し、同様の 19 検体を未知データとして最終評価を行い、予測精度を調べた。その結果、決定係数 R^2 を指標として評価したところ、 R^2 はどちらも 0.6 以上であり、一般に有用性があると判断される 0.5 を超えていた。このように、非常に高精度にサブタイプの判別および膠原線維量の推定が可能な判別器が確立された。現在、この成果をまとめて論文投稿中である。

3) 確立した判別器の臨床応用

3-1) 判別器による薬剤等の治療効果の推定 ＜担当者：①②④⑤＞

・実施状況：確立した判別器の臨床応用として、GnRHa 投与の治療効果の推測を試みた。GnRHa 投与を受ける患者を対象として、投与前に MRI データを取得し、判別器を用いてサブタイプを判別し、膠原線維量を推定する。また、投与前後で腫瘍体積を計測し、腫瘍の縮小率を算出する。予測したサブタイプ・膠原線維量

と腫瘍の縮小率のデータを照合することにより、GnRHa 投与により腫瘍体積の縮小効果が期待される膠原線維量のカットオフ値を設定する。令和 6 年度までに、GnRHa 投与を受けた筋腫 41 検体のデータを用い、予測した膠原線維量と GnRHa の治療効果の相関関係を調べた。その結果、サポートベクター回帰で相関係数 $R = -0.72$ 、線形回帰で $R = -0.69$ となり、予測膠原線維量から腫瘍の縮小率を予測する方法が確立された。

2. 顕著な成果

(1) <新技術の創出に資する成果>

概要：本研究で開発した予測法は、5 つの MRI 画像データを用いた機械学習により筋腫サブタイプおよび組織構成を患者あるいは個々の筋腫に対して高精度に予測でき、治療方針の提案等に寄与できる。これまでに、複数の MRI 画像データを組み合わせて子宮筋腫の診断を検討した報告はなく、子宮筋腫において治療方針の決定に寄与する MRI 画像に関した報告もないため、本研究開発は学術的な新規性および独創性が高い。

(2) <新技術の創出に資する成果>

概要：筋腫サブタイプの存在とそれらの組織構成（膠原線維量）の差異は近年判明した知見であるため、これまでに筋腫サブタイプや膠原線維量に着目し、機械学習により予測を試みるという着想がなかった。従って、開発した予測法には比較すべき先行技術等は存在しない。そのため、本成果物の新規性および独創性は高い。

(3) <医療の分野の進展に資する成果>

概要：開発した判別器は、将来的にパソコンや電子カルテ内にアプリとして導入し、診療支援としての臨床応用を考えている。筋腫サブタイプの判別は治療薬の選択に有用であり、「この筋腫は MED12(-) の可能性が高いため、SPRM の長期的治療が可能」といった診断支援が得られ、一方、膠原線維量の推定では「この筋腫は膠原線維が多いため、薬物療法による縮小効果は低い」といった治療方針の決定を支援することができる。

(4) <医療の分野の進展に資する成果>

概要：「判別器による薬剤等の治療効果の推定法」が確立されれば、薬物療法が有効と推定された筋腫であれば、有効な GnRHa を用いた薬物療法の後に手術を行うという治療方針が提案され、一方で、薬物療法が無効と推定された筋腫であれば、薬物療法を省略して速やかに手術を行うといった治療方針が提案されるように、個々の患者に対してより適切な治療方針の選択が行える。

(5) <社会的ニーズに対応する成果>

概要：「判別器による薬剤の治療効果の推定法」が確立されれば、上記のように、個々の患者に対してより適切な治療方針が選択できるようになる。その結果、患者さんの金銭的・時間的な損失および無駄な医療費の削減に繋がる。特に、少子化問題を抱える本邦においては、できるだけ早期の妊娠が望まれる 30 代後半から 40 代前半の比較的高年齢の患者さんに効率的な治療を提供することができ、社会的な意義および貢献も大きい。

Uterine leiomyomas (ULM) are benign tumors dependent on female hormones, causing symptoms such as heavy menstrual bleeding and anemia, and can also lead to infertility and miscarriage. Given Japan's declining birthrate, ULM cannot be ignored. Although treatment options include surgical and drug therapy, in recent years, there has been increasing demand for drug therapy that preserves the uterus, likely due to changes in women's lifestyles. The main drugs include gonadotropin-releasing hormone analogs (GnRHa), which suppress the secretion of estrogen (E) and progesterone (P), and selective progesterone receptor modulators (SPRM), which inhibit the action of progesterone receptors (PGR). However, both types of drugs show individual differences in their efficacy for tumor regression.

Recently, two ULM subtypes have been identified based on the presence or absence of MED12 mutations: MED12(+)- and MED12(-)- ULMs. These subtypes have distinct tissue compositions. MED12(+) ULMs contain a high amount of collagen fibers and are composed of approximately 60% smooth muscle cells (SMCs) and the remaining 40% fibroblasts (FBs). In contrast, MED12(-) ULMs predominantly comprise SMCs with low collagen fiber content. Additionally, SMCs proliferate under the coordinated action of E and P, while FBs proliferate under the sole action of E. Therefore, it is anticipated that the efficacy of GnRHa and SPRM, which act through the female hormones, will differ between these subtypes. Therefore, information on the subtype and collagen fiber content of individual ULM specimens is crucial for selecting appropriate drugs and treatment strategies.

In this study, we aimed to develop predictive methods for non-invasively diagnosing ULM subtypes and estimating collagen fiber content based on MRI image data. To date (2022-2023), MRI images, subtypes, and cellular component data from 71 ULM specimens have been collected, and five MRI sequences (T2, ADC, T1map, T2*BOLD, and MTC) effective for diagnosing subtypes and estimating collagen fiber content have been identified. Furthermore, using the collected data, prediction models were developed to distinguish subtypes by machine learning methods (support vector classification and logistic regression). As a final evaluation, the prediction accuracy for unknown data using 19 new ULM specimens was validated. Both support vector classification and logistic regression achieved 100% accuracy in discrimination. Regarding estimating collagen fiber content, prediction models using support vector regression and ridge regression with the aforementioned 71 specimens were developed, and a final evaluation was conducted using the same 19 specimens. When evaluated using the coefficient of determination R^2 as an indicator, both models had an R^2 value of 0.6 or higher, exceeding the generally accepted threshold of 0.5. Thus, prediction models capable of highly accurate subtype classification and estimating collagen fiber content were established.

In 2024, we attempted to apply the established prediction models clinically by estimating the therapeutic effect of GnRHa. Using data from 41 ULM specimens collected from 20 patients who received GnRHa treatment, the correlation between the predicted collagen fiber content and the therapeutic effect of GnRHa was investigated. The results showed a correlation coefficient of $R = -0.72$ using support vector regression and $R = -0.69$ using linear regression, establishing a method for predicting tumor shrinkage rates based on predicted collagen fiber content.