

子宮筋腫の治療方針の決定に役立つ新たな診断システムを開発

【発表のポイント】

- ・子宮筋腫は発症に関与する遺伝子変異の有無によって少なくとも 2 つの種類（サブタイプ）に分類され、子宮筋腫のサブタイプによって薬物療法の効果が異なります。
- ・MRI の画像情報をもとにして人工知能（AI ; Artificial Intelligence）の手法を用いることにより、子宮筋腫のサブタイプを高精度に診断できる新たな診断システムを開発しました。
- ・本研究の診断システムで子宮筋腫のサブタイプを非侵襲的に診断することができるため、より有効な治療薬の選択や適切な治療方針の決定に役立つことが期待されます。

【研究概要】

山口大学大学院医学系研究科の産科婦人科学講座（爲久 哲郎助教、杉野 法広教授ら）と放射線医学講座（田辺 昌寛准教授、伊東 克能教授）研究グループは、子宮筋腫の治療方針の決定に役立つ新たな診断システムを開発しました。

子宮筋腫の発症に関与する遺伝子変異として、Mediator complex subunit 12 (MED12) 遺伝子の変異が注目されています。子宮筋腫はこの MED12 変異の有無によって少なくとも 2 つの種類（サブタイプ）に分類されます。最近、これらの子宮筋腫のサブタイプ間で組織構成や女性ホルモンの感受性が異なることが報告されました。子宮筋腫は女性ホルモンによって増大するため、薬物療法には女性ホルモンの分泌を抑制する作用を持つ治療薬を使用します。その薬物療法による子宮筋腫の縮小効果はサブタイプによって異なることが分かっているため(図 1)、サブタイプをあらかじめ知ることができれば治療効果が予測できます。

本研究では、子宮筋腫の MRI 画像(図 2)から得られる情報をもとにして人工知能（AI ; Artificial Intelligence）の手法を用いることにより、非侵襲的に子宮筋腫のサブタイプを高精度に診断できる新たな診断システムを開発しました(図 3)。本研究の診断システムを用いて子宮筋腫のサブタイプを非侵襲的に診断することができるため、より適切な治療方針の決定に役立つことが期待されます(図 4)。

本研究は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）、あすか製薬株式会社、日本学術振興会 科研 11 件の資金提供を受けて行われました。

本研究成果は、2023 年 12 月 7 日付(ワシントン D.C.時間午後 5 時)で Obstetrics & Gynecology に掲載されました。

【研究背景】

子宮筋腫は成人女性の約 30 %と高い頻度で発症する良性腫瘍です。症状としては月経痛、過多月経、

貧血等を引き起こし、さらに不妊症や流産の原因にもなります。このように、子宮筋腫は女性の QOL を著しく低下させるだけでなく、少子化が進む本邦にとっては看過できない疾患です。

子宮筋腫の治療法は主に手術療法と薬物療法に分けられます。根治のためには手術療法が必要ですが、近年の晩婚化や妊娠の高齢化のため妊娠ができる状態で子宮を保つことができる薬物療法の必要性が増しています。子宮筋腫は女性ホルモンによって増大するため、薬物療法には女性ホルモンの働きを阻害したり、分泌を抑制する作用を持つ治療薬を使用します。薬物療法による子宮筋腫の縮小効果は患者さんにより差が大きく、個人差があることが判明していますが、その原因に関してはこれまで明らかにされていませんでした。薬物療法の効果が十分に得られなかった場合、その患者さんにとっては治療期間としてかかる数ヶ月が無駄になってしまいます。特に不妊の患者さんにとっては、不妊治療のための貴重な時間を失うことになります。

近年、子宮筋腫の発症・進展に関与する遺伝子変異として、Mediator complex subunit 12 (MED12) 遺伝子の変異が注目されています。子宮筋腫は、この MED12 遺伝子の変異があるもの (MED12(+)) 筋腫と変異のないもの (MED12(-)) 筋腫の少なくとも 2 つの種類 (サブタイプ) に分類されます。これらの子宮筋腫のサブタイプ間で薬物療法による縮小効果を比べた結果、MED12(-) 筋腫の方が MED12(+) 筋腫よりも縮小効果が高いことが分かりました(図 1)。他の文献においても同様の結果が報告されています。さらに最近、子宮筋腫のサブタイプ間で組織構成や女性ホルモンの感受性が異なることが報告されました。サブタイプ間でこのような違いがあることが、薬物療法の効果の差に関係していると考えられます。そのため、患者さんが持つ子宮筋腫のサブタイプが、あらかじめ非侵襲的に診断できれば、より適切な治療方針の決定に役立つと考えられます。そこで、本研究では MRI の画像情報と人工知能 (AI ; Artificial Intelligence) の手法を用いることで子宮筋腫のサブタイプを非侵襲的に診断する方法の開発を試みました(図 3)。

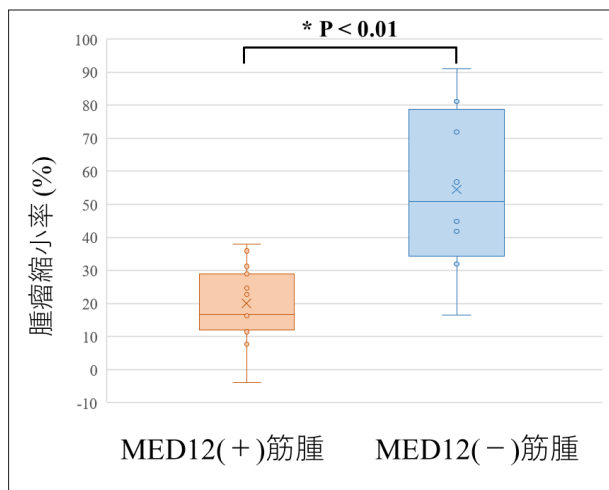


図 1：子宮筋腫のサブタイプ間における薬物療法による治療効果の比較

薬物療法では、MED12(+)筋腫に比べて、MED12(-)筋腫の方が縮小しやすいことが分かりました。

【研究内容および成果】

手術前の患者さんに対して、子宮筋腫のサブタイプの診断に有用と考えられる複数の MRI の撮影方法

(MRI シーケンス) で撮影を行い、子宮筋腫のシグナル強度を数値化しました。次に、摘出した子宮筋腫検体について MED12 変異の有無を調べ、サブタイプを特定しました。2つのサブタイプ間で MRI の値を比較した結果、5つの MRI シーケンスで有意な差が認められ、サブタイプの診断に有用なものとして選出しました(図 2)。これらの MRI シーケンスは単独で用いても高い診断精度を有していましたが、組み合わせることでより診断精度が高くなると考えました。

そこで、子宮筋腫の 5つの MRI シーケンスの値の組み合わせと子宮筋腫サブタイプの情報を、AI の一種である機械学習の手法を用いて学習させることにより、MRI の値から子宮筋腫サブタイプを診断する診断システム (予測モデル) を作成しました(図 3)。予測モデルの診断精度を評価した結果、2つ以上の MRI の値を組み合わせることで 100%の精度で子宮筋腫サブタイプを正しく診断することができました。このように機械学習の手法により複数の MRI の値を組み合わせることで、極めて高い診断精度を持つ子宮筋腫サブタイプの予測モデルを開発することができました。

本研究で開発した予測モデルを用いて子宮筋腫のサブタイプを非侵襲的にかつ高精度に診断することで、患者さんあるいは筋腫ごとの適切な治療方針の決定が可能になることが期待されます(図 4)。

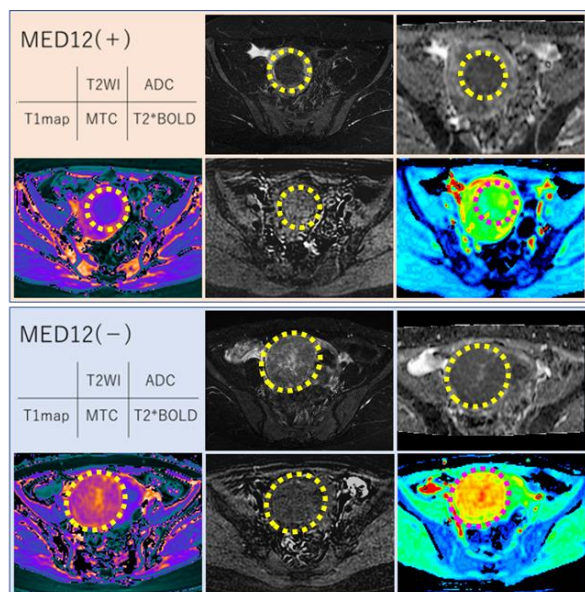


図 2：子宮筋腫サブタイプ間の MRI 画像の比較

MRI 画像中の子宮筋腫を点線で囲っています。T2WI、ADC、T1map、MTC、T2*BOLD という 5つの MRI シーケンスにおいて、子宮筋腫はサブタイプ間で異なるシグナル強度を呈しました。

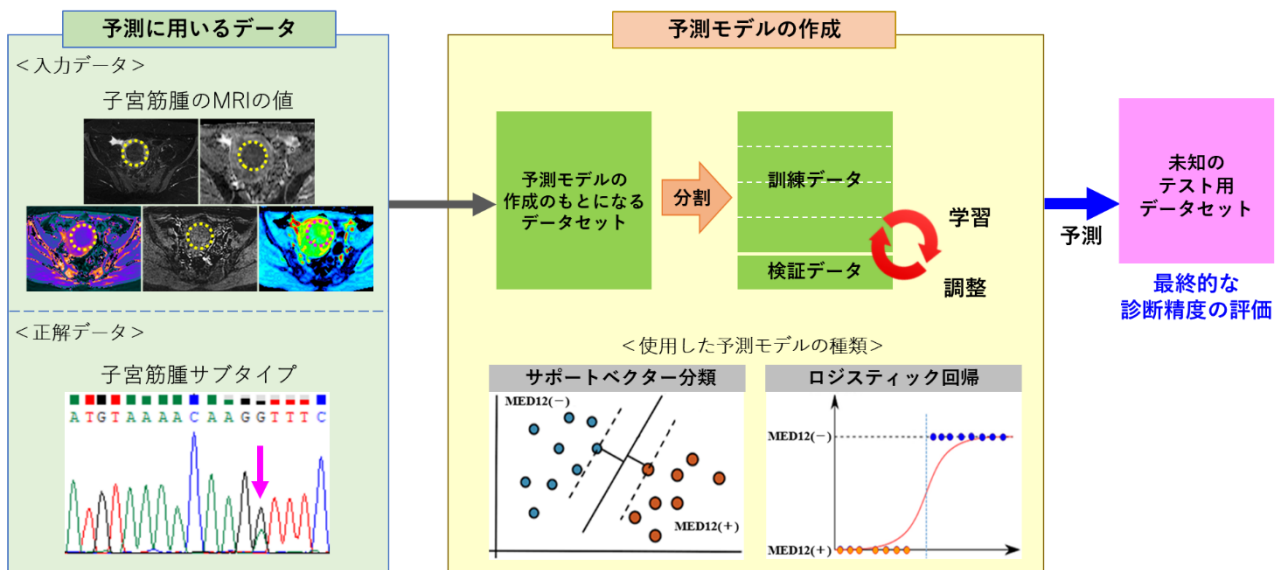


図3：機械学習による子宮筋腫サブタイプの予測モデルの開発

子宮筋腫のMRIの値とサブタイプの情報を、機械学習の手法を用いて学習させることにより、MRIの値から子宮筋腫サブタイプを診断する予測モデルを作成しました。予測モデルの種類にはサポートベクター分類とロジスティック回帰を選択しました。最終的な診断精度の評価は、予測モデルの作成に用いていない未知のテスト用データセットに対してどれだけの精度で予測できるかを検証することで行いました。

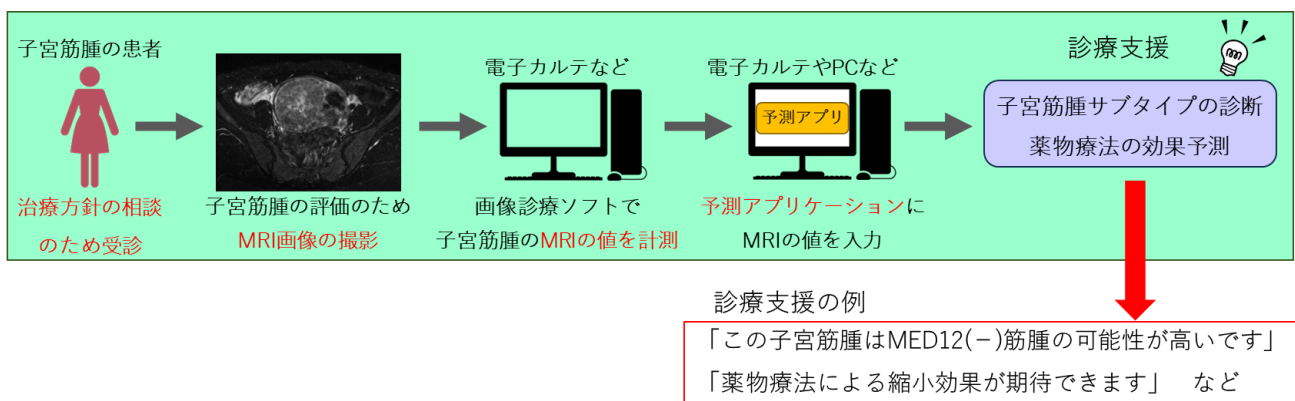


図4：確立した予測モデルの臨床応用の例

計測した子宮筋腫のMRIの値を、予測モデルの機能を搭載したアプリケーションなどに入力することによって、治療方針の決定に役立つ診療支援の情報を得ることができます。

【用語解説】

- 注 1) MRI (Magnetic Resonance Imaging) とは、磁場とラジオ波の力を利用して、体の内部の組織や臓器を詳細に画像化する医療用の診断技術です。
- 注 2) MED12 (Mediator complex subunit 12) 遺伝子とは、RNA ポリメラーゼ II メディエーター複合体の一部をコードする遺伝子で、遺伝子転写の制御に関して重要な役割を果たしています。
- 注 3) 機械学習とは、人工知能 (AI ; Artificial Intelligence) という大きな概念の中の一つで、人間が定義した着目すべき特徴データを学習し、それをもとに答えを導き出すためのパターンを見出すことにより予測を可能にする手法です。

【論文題目と著者】

Establishment of Noninvasive Prediction Models for the Diagnosis of Uterine Leiomyoma Subtypes

Tetsuro Tamehisa, Shun Sato, Takahiro Sakai, Ryo Maekawa, Masahiro Tanabe, Katsuyoshi Ito, Norihiro Sugino

「子宮筋腫サブタイプの診断のための非侵襲的な予測モデルの確立」

爲久 哲郎、佐藤 俊、坂井 宜裕、前川 亮、田辺 昌寛、伊東 克能、杉野 法広(責任著者)

掲載誌 : Obstetrics & Gynecology

DOI : 10.1097/AOG.0000000000005475. Epub 2023 Dec 7.

【謝辞】

本研究は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED)、あすか製薬株式会社、日本学術振興会 科研 11 件(課題番号: JP22K19603, JP23H03043, JP21K09517, JP21K09495, JP23K08889, JP23K08824, JP23K08870, JP23K07312, JP21K09542, JP23K15838, JP21K16816)の資金提供を受けて行われました。