

(様式3号)

学位論文の要旨

氏名 爲久 哲郎

〔題名〕

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

(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)

〔要旨〕

近年、子宮筋腫で高頻度に生じる突然変異として Mediator complex subunit 12 (MED12) 遺伝子の変異が見出され、この変異の有無により子宮筋腫は 2 つのサブタイプに分類されることが明らかになった。これらのサブタイプ間では組織構成が異なっており、MED12 変異のある筋腫は膠原線維が豊富で、細胞成分ではほぼ同数の平滑筋細胞と線維芽細胞で構成される。一方で MED12 変異のない筋腫は膠原線維が少なく、約 90%が平滑筋細胞で構成されている。さらに、平滑筋細胞と線維芽細胞では女性ホルモンへの感受性が異なり、平滑筋細胞はプロゲステロンによって増殖するのに対し、線維芽細胞はエストロゲンによって増殖する。現在、子宮筋腫の治療薬として女性ホルモンの分泌を抑制する性腺刺激ホルモン放出ホルモンアナログとプロゲステロン受容体の機能を阻害する選択的プロゲステロン受容体修飾薬が存在する。これらの薬剤は作用機序が異なるため、薬物療法による子宮筋腫の縮小効果はサブタイプにより異なることが予想された。そこで、本研究では適切な治療薬の選択を可能にするため、MRI 画像情報をもとに子宮筋腫サブタイプを診断する予測モデルを確立することを目的とした。

子宮筋腫症例に対して、組織の膠原線維量の評価に有用な候補として 7 つの MRI シーケンスで撮影を行い、腫瘍のシグナル強度を定量化した。同症例の子宮筋腫検体に対して、DNA 塩基配列解析による MED12 変異の有無の判別を行った。MRI 定量値と MED12 変異の判別結果から、子宮筋腫サブタイプの診断に有用な MRI シーケンスとして 5 つの MRI シーケンス(T2WI, ADC, T1map, MTC, T2*BOLD)を特定した。サポートベクター分類およびロジスティック回帰の機械学習の手法に基づき、特定した MRI シーケンスの定量値から子宮筋腫サブタイプを診断する予測モデルを確立した。作成した予測モデルは交差検証および未知検体を用いた外部検証において高い予測精度を示した。

作成要領

1. 要旨は、800字以内で、1枚でまとめること。
2. 題名は、和訳を括弧書きで記載すること。

学位論文審査の結果の要旨

令和 6年 8月 19日

報告番号	医博甲第 1712号	氏名	爲久 哲郎
論文審査担当者	主査教授	浅井 義之	
	副査教授	永野 浩昭	
	副査教授	杉野 法広	
学位論文題目名 (題目名が英文の場合、行を変えて和訳を括弧書きで記載する。)			
Establishment of Noninvasive Prediction Models for the Diagnosis of Uterine Leiomyoma Subtypes (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)			
学位論文の関連論文題目名 (題目名が英文の場合、行を変えて和訳を括弧書きで記載する。)			
Establishment of Noninvasive Prediction Models for the Diagnosis of Uterine Leiomyoma Subtypes (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)			
掲載雑誌名 Obstetrics & Gynecology. 第143巻 第3号 P. 358 ~ 365 (2024年 3月 掲載)			
著者 (全員を記載) Tetsuro Tamehisa, Shun Sato, Takahiro Sakai, Ryo Maekawa, Masahiro Tanabe, Katsuyoshi Ito, Norihiro Sugino			
(論文審査の要旨)			
<p>子宮筋腫で高頻度に生じる突然変異として Mediator complex subunit 12 (MED12) 遺伝子の変異が見出され、この変異の有無により子宮筋腫は2つのサブタイプに分類されることが明らかになった。これらのサブタイプ間では組織構成が異なっており、MED12変異のある筋腫は膠原線維が豊富で、細胞成分ではほぼ同数の平滑筋細胞と線維芽細胞で構成される。一方でMED12変異のない筋腫は膠原線維が少なく、約90%が平滑筋細胞で構成されている。さらに、平滑筋細胞と線維芽細胞では女性ホルモンへの感受性が異なり、平滑筋細胞はプロゲステロンによって増殖するのに対し、線維芽細胞はエストロゲンによって増殖する。現在、子宮筋腫の治療薬として女性ホルモンの分泌を抑制する性腺刺激ホルモン放出ホルモンアナログとプロゲステロン受容体の機能を阻害する選択的プロゲステロン受容体修飾薬が存在する。これらの薬剤は作用機序が異なるため、薬物療法による子宮筋腫の縮小効果はサブタイプにより異なることが予想された。そこで、本研究では適切な治療薬の選択を可能にするため、MRI画像情報をもとに子宮筋腫サブタイプを診断する予測モデルを確立することを目的とした。</p> <p>子宮筋腫症例に対して、組織の膠原線維量の評価に有用な候補として7つのMRIシーケンスで撮影を行い、腫瘍のシグナル強度を定量化した。同症例の子宮筋腫検体に対して、DNA塩基配列解析によるMED12変異の有無の判別を行った。MRI定量値とMED12変異の判別結果から、子宮筋腫サブタイプの診断に有用なMRIシーケンスとして5つのMRIシーケンス(T2WI, ADC, T1map, MTC, T2*BOLD)を特定した。サポートベクター分類およびロジスティック回帰の機械学習の手法に基づき、特定したMRIシーケンスの定量値から子宮筋腫サブタイプを診断する予測モデルを確立した。作成した予測モデルは交差検証および未知検体を用いた外部検証において高い予測精度を示した。</p>			