

学位論文（博士）

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）

氏名 爲久 哲郎

所属 山口大学大学院医学系研究科

医学専攻 産科婦人科学講座

令和6年6月

目次

【要旨】	3
【研究の背景と目的】	4
【方法】	5
【結果】	8
【考察】	13
【結語】	14
【謝辞】	15
【付録】	16
【参考文献】	20

【要旨】

目的：MRI 画像情報を用いた機械学習により子宮筋腫サブタイプの診断のための予測モデルを確立すること。

方法：本研究では子宮筋腫の手術を受ける 51 人の患者から得られた 90 個の筋腫サンプルを使用した。そのうち 71 個のサンプル(mediator complex subunit 12 [MED12] 変異のある筋腫 49 個と MED12 変異のない筋腫 22 個)を予測モデル作成のためのプライマリーデータセットに割り当てた。残りの 19 個のサンプル(MED12 変異のある筋腫 13 個と MED12 変異のない筋腫 6 個)を予測モデルの有用性を検証するための未知のテストデータセットに割り当てた。手術前に組織中の膠原線維量と水分量を反映する 7 つの MRI シーケンス (T2 強調画像 [T2WI]、apparent diffusion coefficient [ADC]、MR エラストグラフィ [MRE]、T1 マッピング [T1map]、magnetization transfer contrast [MTC]、T2* blood oxygenation level dependent [T2*BOLD]、arterial spin labeling [ASL])で撮影を行い、子宮筋腫のシグナル強度を定量化した。手術後に、摘出した筋腫サンプルに対して MED12 変異解析を行い、筋腫サブタイプを特定した。これらのデータに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を適用させ、子宮筋腫サブタイプを診断する予測モデルを作成した。予測モデルの性能は、プライマリーデータセット内の交差検証と、未知のテストデータセットを用いた外部検証によって評価した。

結果：5 つの MRI シーケンス(T2WI、ADC、T1map、MTC、T2*BOLD)において筋腫サブタイプ間でシグナル強度に有意な差を認めた。これら 5 つの MRI シーケンスに基づく筋腫サブタイプの予測モデルは、サポートベクター分類とロジスティック回帰のいずれの手法の場合もプライマリーデータセット内の交差検証において非常に高い予測性能を示した(曲線下面積 [AUC]：それぞれ 0.974、0.988)。未知のテストデータセットを用いた外部

検証では、いずれの予測モデルもすべてのサンプルに対して筋腫サブタイプを正しく予測することができた(AUC : 1.000、正解率 : 100%)。T2WI のみを用いた筋腫サブタイプの予測モデルも同様に非常に高い予測性能を示した。

結論 : MRI 画像情報を用いた機械学習により子宮筋腫サブタイプを診断するための非侵襲的な予測モデルを確立した。

【研究の背景と目的】

mediator complex subunit 12 (MED12) 遺伝子の体細胞変異は、子宮筋腫の発生に關与する最も頻度の高い遺伝子変異である¹⁻³。子宮筋腫は MED12 変異のある筋腫(MED12(+))筋腫)と MED12 変異のない筋腫(MED12(-)筋腫)の 2 つのサブタイプに分類される。MED12 変異の検出頻度は約 70%であると報告されている⁴。近年、2 つのサブタイプ間で組織組成に違いがあることが明らかになった^{5,6}。MED12(+))筋腫は膠原線維が豊富で、細胞成分については、ほぼ同数の平滑筋細胞と線維芽細胞で構成されている。一方で、MED12(-)筋腫は膠原線維が少なく、細胞成分は、約 90%が平滑筋細胞で構成されている。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⁶。これらの違いのため、我々は治療薬であるゴナドトロピン放出ホルモンアナログ⁷および選択的プロゲステロン受容体修飾薬⁸の効果が 2 つのサブタイプ間で異なると考えている。実際、ゴナドトロピン放出ホルモンアナログによる子宮筋腫の体積の縮小率は、MED12(+))筋腫よりも MED12(-)筋腫において有意に高かったことが報告されている⁹。したがって、ゴナドトロピン放出ホルモンアナログおよび選択的プロゲステロン受容体調節薬の治療効果は子宮筋腫のサブタイプに依存するため、個々の子宮筋腫におけるサブタイプを予測することは最適な治療薬を選択するのに役立つ可能性がある。

複数の画像情報を用いた機械学習は、臨床アウトカムの予測に非常に効果的である¹⁰⁻¹²。

MRI は 2 つのサブタイプ間で組織内の膠原線維量と水分量の違いを評価できる。したがって、本研究では MRI 画像情報を用いて子宮筋腫のサブタイプを予測するための機械学習モデルを確立することを目的とする。

【方法】

本前向き観察研究は当施設の治験審査委員会によって審査および承認された。研究への参加登録前に患者から書面によるインフォームドコンセントを得て、採取されたサンプルは不可逆的に匿名化した。ヒトの組織を取り扱うすべての実験はヘルシンキ宣言の教義に従って行われた。

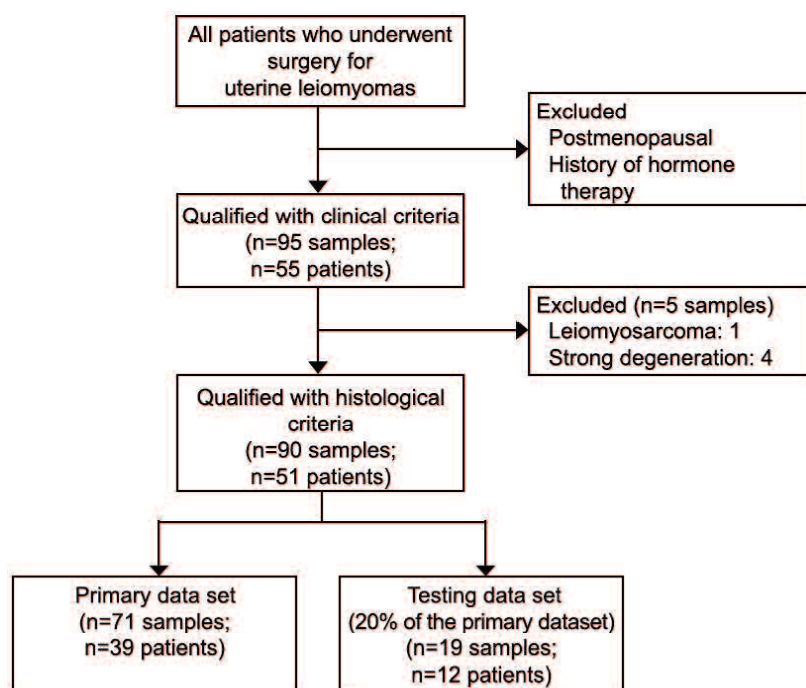


図 1 子宮筋腫の患者とサンプルを収集するためのプロセス

本研究では、2020 年から 2022 年に当院で子宮筋腫の手術を受けた患者 51 人から採取した 90 検体を解析に用いた(図 1)。施行された術式は、開腹または内視鏡下子宮全摘術(37 人)、開腹または内視鏡下筋腫核出術(11 人)、子宮鏡下筋腫切除術(3 人)であった。閉

経後または女性ホルモン治療を受けている患者は除外された。

組織サンプルからのゲノム DNA の抽出は、以前の報告と同様に行った^{13,14}。サンプルをプロテイナーゼ K で処理し、続いてフェノール/クロロホルム抽出およびエタノール沈殿によってゲノム DNA を単離した。サンプルの MED12 の Exon2 周囲の DNA 配列決定は、以前の報告と同様に行った^{1,13}。PrimeSTAR GXL DNA ポリメラーゼとプライマーセット (59-GCCCTTTCACCTTGTTTCCTT-39、59-TGTCCCTATAAGTCTTCCCAACC-39) を使用して、ポリメラーゼ連鎖反応(PCR)を行った(サーマルサイクリング条件：98°Cで 10 秒、60°Cで 15 秒、68°Cで 20 秒を 35 サイクル)。PCR 産物を QIAquick PCR 精製キットで精製し、BigDye Terminator 3.1 Cycle Sequencing Kit、ABI PRISM 3130xl Genetic Analyzer、および同じプライマーを使用して DNA 配列決定を行った。

術前に各患者に対して、16 チャンネルのボディアレイコイルを備えた 1.5T の MRI で撮影を行った。まず、子宮筋腫の組織内の膠原線維量と水分量の推定に有効な MRI シーケンスの候補として、一般の婦人科診療でも撮影される T2 強調画像(T2WI)¹⁵ と apparent diffusion coefficient (ADC)¹⁶を含めた。さらに、MR エラストグラフィー (MRE)¹⁷、T1 マッピング (T1map)¹⁸、magnetization transfer contrast (MTC)¹⁹、T2* blood oxygenation level dependent (T2*BOLD)²⁰、arterial spin labeling (ASL)²¹ も含めた。MRE、T1map、MTC は、それぞれ肝臓、心臓、筋骨格系などの領域で線維化の評価のため臨床的に使用されている。T2*BOLD と ASL は、脳組織の血流を評価するために臨床的に使用されている。各 MRI シーケンスのパラメータは付録 1 に示されている。

各 MRI シーケンスにおける子宮筋腫のシグナル強度は、Axial 断面を使用して腫瘍内部にできるだけ大きな円形の関心領域を設定し、その中のシグナル強度の平均を計算することによって測定した。T2WI で得られるシグナル強度は相対値であるため、T2WI の定量

値をサンプル間で比較できるように、以下の標準化式によりシグナル強度の比として使用した：標準化された T2WI の定量値 = [子宮筋腫の関心領域におけるシグナル強度の平均値] ÷ [同じ画像内の骨格筋(例えば大臀筋)の関心領域におけるシグナル強度の平均値]。その他の MRI シーケンスの定量値は絶対値として使用した。ADC では ADC 値 ($10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$)、MRE では弾性率 (pascal)、T1map では T1 値 (msec)、MTC では磁化移動率 (%), T2*BOLD では T2*値 (msec)、ASL では組織灌流量 (ml/100g/min)。定量値の測定は、同施設の放射線科医によって他の実験データから盲検化された状態で行われた。

子宮筋腫サブタイプの診断のための予測モデルを確立するためのフローチャートは、付録 2 に示されている。本研究では、Python コード用の機械学習ライブラリである scikit-learn のアルゴリズムチートシートに従い、サンプルサイズを予測モデルの作成に必要とされる 50 サンプルよりも多い 90 サンプルとして設定した。すべてのサンプルデータは欠損値なく得られた。MRI 定量値を用いた子宮筋腫サブタイプの診断のための予測モデルを作成するため、90 サンプルのうち 71 サンプル(MED12(+))筋腫 49 個と MED12(-)筋腫 22 個)からのデータをプライマリーデータセットに割り当て、2 つの分類モデル(サポートベクター分類とロジスティック回帰)をプライマリーデータセットに適用させた。モデルの選択については、scikit-learn のアルゴリズムチートシートに従って、どの機械学習モデルを選択すればよいかを確認した。本研究のサンプルサイズとデータの種類の適切であり、一般的かつ単純なモデルとしてサポートベクター分類とロジスティック回帰を選択した。その後、予測因子として複数の MRI 定量値を使用するためのデータ標準化、データ内の潜在パターンを見つけるためのデータ学習、最適なサブタイプの分類を実現するためのパラメータ調整(ベイズ最適化)のプロセスを経ることによって予測モデルを作成した。予測モデルの性能はプライマリーデータセット内の k=5 交差検証によって評価した。この評価は、

網羅的特徴選択法によって 5 つの MRI シーケンスの組み合わせの全パターンに対して行われた。未知のテストデータセットに適切なサンプル数は全サンプルの約 20% であるため、19 サンプル(MED12(+))筋腫 13 個と MED12(-)筋腫 6 個)をテストデータセットに割り当て、外部検証によって予測モデルの有用性を評価した。

主要な性能指標は receiver operating characteristic curve (ROC) 曲線の曲線下面積 (AUC) とした。精度、感度、特異度、陽性的中率、陰性的中率も算出した。予測モデルの作成プロセスは Python 3.6 で実行した。

すべての統計分析は R 3.6.1 を使用して実行した。統計分析には、Student または Welch の t 検定、Mann-Whitney の U 検定、および Fisher の正確確率検定を使用した。有意確率 p が 0.05 未満の場合に有意であるとした。ROC 曲線分析によってカットオフ値を決定した。

【結果】

参加者($n=51$)と子宮筋腫サンプル($n=90$)の特徴をそれぞれ表 1 と付録 3 にまとめた。プライマリーデータセットとテストデータセットの患者の比較では有意な差は認められなかった。以前の報告と一致して、MED12(+))筋腫を持つ患者ではプライマリーデータセットとテストデータセットの両方で多発性筋腫の頻度が有意に高かった(付録 3、 $p<0.05$ 、Fisher の正確確率検定)²²。プライマリーデータセット内では、MED12(+))筋腫の最大直径および腫瘍体積が MED12(-)筋腫よりも有意に小さく(付録 3、 $p<0.01$ 、Mann-Whitney の U 検定)、MED12(+))筋腫を持つ患者では FIGO(International Federation of Gynecology and Obstetrics)分類 6 型の漿膜下筋腫の頻度が有意に高かった(付録 3、 $p<0.01$ 、Fisher の正確確率検定)。テストデータセットでは、筋腫サブタイプ間で発生部位と腫瘍サイズに有

Characteristic	All Cases	With Only <i>MED12</i> Mutation-Positive	With Only <i>MED12</i> Mutation-Negative	With Both
Primary data set				
N	39	19	11	9
Age (y)	45.0 (42.0–47.5)	45.0 (42.0–47.5)	45.0 (44.0–47.0)	45.0 (42.0–48.0)
Menarche	12.0 (11.0–13.0)	12.0 (11.0–12.0)	12.0 (11.0–13.5)	12.0 (11.0–13.0)
Gravidity	2.0 (0.0–3.0)	2.0 (0.0–2.5)	2.0 (0.0–3.0)	1.0 (0.0–2.0)
Parity	1.0 (0.0–2.0)	1.0 (0.0–2.0)	1.0 (0.0–2.0)	1.0 (0.0–2.0)
Height (cm)	158.6±4.3	157.8±4.4	160.0±4.6	158.6±3.4
Weight (kg)	58.5±11.3	59.6±12.9	56.8±8.4	58.2±10.3
BMI (kg/m ²)	23.3±4.6	23.9±5.3	22.1±2.8	23.20±4.5
No. of leiomyomas				
Solitary	16	7*	9*	0
Multiple	23	12*	2*	9
Testing data set				
N	12	6	3	3
Age (y)	45.5 (43.3–48.3)	44.0 (41.8–44.8)	46.0 (42.5–47.0)	50.0 (49.5–51.0)
Menarche	12.0 (10.75–13.0)	12.0 (11.3–13.5)	13.0 (11.5–13.0)	11.0 (10.5–12.0)
Gravidity	1.5 (0.0–2.0)	0.5 (0.0–1.8)	2.0 (1.0–2.0)	2.0 (1.5–2.0)
Parity	1.5 (0.0–2.0)	0.5 (0.0–1.8)	2.0 (1.0–2.0)	2.0 (1.5–2.0)
Height (cm)	156.2±3.6	156.0±2.2	153.0±3.9	159.8±1.5
Weight (kg)	58.6±10.9	56.3±7.3	61.7±18.5	60.3±0.9
BMI (kg/m ²)	24.0±4.4	23.1±3.0	26.2±7.1	23.6±0.8
No. of leiomyomas				
Solitary	4	1 [†]	3 [†]	0
Multiple	8	5 [†]	0 [†]	3

表1 プライマリーデータセットとテストデータセットの患者の特徴

データは平均値±SD または中央値(四分位範囲)で示されている。

*, プライマリーデータセットにおいてサブタイプ間で有意差(p<0.05)を認めた症例。

†, テストデータセットにおいてサブタイプ間で有意差(p<0.05)を認めた症例。

Mutation Type	Location	Nucleotide Change	Protein Change	n/90 Samples (%)
Point mutation	Exon 2	c.107T>G	p.L36R	2 (0.02)
	Exon 2	c.130G>A	p.G44S	8 (0.09)
	Exon 2	c.130G>C	p.G44R	6 (0.07)
	Exon 2	c.130G>T	p.G44C	4 (0.04)
	Exon 2	c.131G>A	p.G44D	13 (0.14)
	Exon 2	c.131G>C	p.G44A	5 (0.06)
	Exon 2	c.131G>T	p.G44V	7 (0.08)
	Intron 1 (splice site)	IVS1-8T>A	p.E33_D34insPQ	6 (0.07)
Insertion or deletion	Exon 2	c.103_111del9	p.E35_T37del	1 (0.01)
	Exon 2	c.106_126del21	p.L36_K42del	1 (0.01)
	Exon 2	c.118_135del18	p.N40_F45del	1 (0.01)
	Exon 2	c.121_144del24	p.V41_Q48del	1 (0.01)
	Exon 2	c.132_149del18	p.F45_A50del	1 (0.01)
	Exon 2	c.133_141del9	p.F45_N47del	1 (0.01)
	Intron 1–exon 2	IVS1-11_131del43	Loss of splice acceptor	1 (0.01)
	Intron 1–exon 2	IVS1-3_137del41	Loss of splice acceptor	1 (0.01)
Duplication	Intron 1–exon 2	IVS1-8_140del49insC	Loss of splice acceptor	1 (0.01)
	Exon 2	c.115_117dup	p.L39dup	1 (0.01)
Point+deletion	Exon 2	c.[107_136del30; 142C>G]	p.L36_Q48delinsHNE	1 (0.01)
Normal	—	—	—	28 (0.31)

表2 本研究の子宮筋腫サンプルから検出された *MED12* 変異の遺伝子型

本研究では 90 個の子宮筋腫サンプルから 19 種の *MED12* 変異が検出された。

意な差はなかったが、サンプルサイズが小さいため、比較の結果は限定的である。

MED12 変異の遺伝子型を表 2 に示す。90 サンプルのうち、62 サンプル(68.9%)が MED12(+)
筋腫で、28 サンプル(31.1%)が MED12(-)筋腫であった。62 個の MED12(+)
筋腫のうち、51 個は一塩基変異であり、そのうち 45 個は Exon2 のミスセンス変異、6 個
は Intron1 のスプライス受容変異であった。以前の報告と同様に、一塩基変異のうち 43 個
(69.4%)は c.130 または 131 に変異を認めた^{1,22}。その他の MED12 変異は、9 個の挿入/欠
失変異、1 個の重複変異、および 1 個のミスセンス変異+挿入/欠失変異であった。

7つの MRI シーケンス(T2WI、ADC、MRE、T1map、MTC、T2*BOLD、ASL)のうち、
T2WI、ADC、T1map、T2*BOLD のシグナル強度は MED12(+)
筋腫で低く、一方で MTC のシグナル強度は MED12(+)
筋腫で高く描出された(付録 4)。定量値の有意差検定を行う
と、有意差は T2WI、ADC、T1map、MTC、および T2*BOLD の 5 つの MRI シーケンス
で認められた(p<0.01、図 2A)。子宮筋腫サブタイプを判別するための ROC 曲線を各 MRI

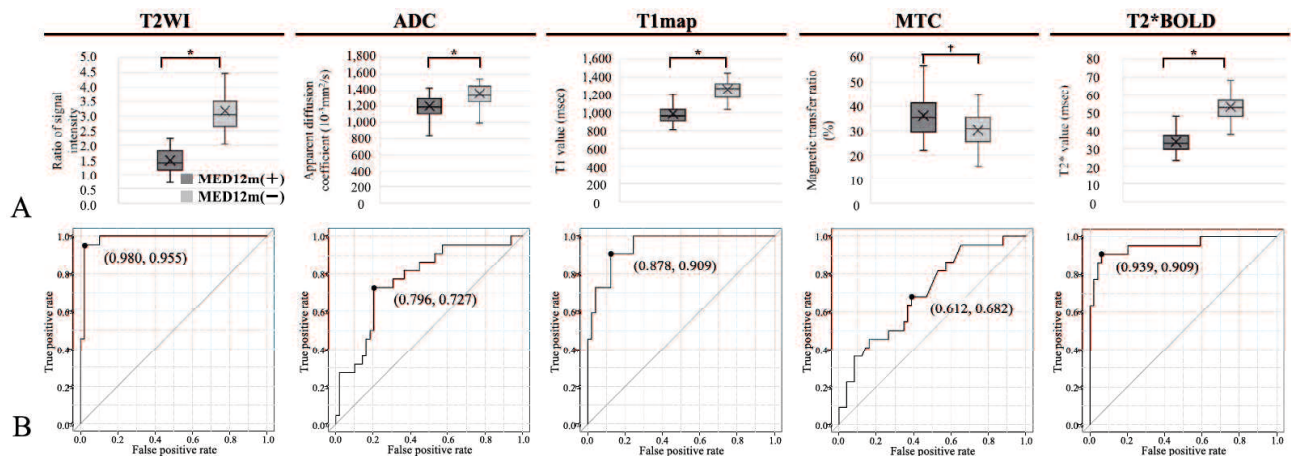


図 2 子宮筋腫サブタイプの予測に有効な MRI シーケンスの選択

A. 子宮筋腫サブタイプ間におけるシグナル強度の定量値の比較をボックスプロットで示す。定量値は腫瘍内に設定した関心領域のシグナル強度の平均をとることにより計測された。*, p<0.001. †, p<0.01 (Student または Welch の t 検定)。

B. 子宮筋腫サブタイプの判別のための ROC 曲線。ドットは最良のカットオフ値による性能を示す。

シーケンスに対して作成した結果(図 2B)、これら 5 つの MRI シーケンスは子宮筋腫サブタイプの判別において高い性能を有することが判明した(表 3)。一方で、MRE と ASL のシグナル強度は、MED12(+)筋腫と MED12(-)筋腫の間で有意な差はなかった。したがって、5 つの MRI シーケンスの定量値を用いて子宮筋腫サブタイプの診断のための予測モデルを作成した。

	T2WI	ADC	T1map	MTC	T2*BOLD
Cutoff value	2.5	1,300	1,116	33.2	41
Sensitivity (95% CI)	0.955 (0.87–1.00)	0.727 (0.54–0.91)	0.909 (0.79–1.00)	0.682 (0.49–0.88)	0.909 (0.79–1.00)
Specificity (95% CI)	0.980 (0.94–1.00)	0.796 (0.68–0.91)	0.878 (0.79–0.97)	0.612 (0.48–0.75)	0.939 (0.87–1.00)
AUC (95% CI)	0.985 (0.96–1.00)	0.771 (0.65–0.89)	0.947 (0.90–0.99)	0.699 (0.57–0.83)	0.955 (0.90–1.00)
Accuracy (95% CI)	0.972 (0.93–1.00)	0.775 (0.68–0.87)	0.887 (0.81–0.96)	0.634 (0.52–0.75)	0.930 (0.87–0.99)

表 3 5 つの MRI シーケンスのカットオフ値と性能指標のまとめ

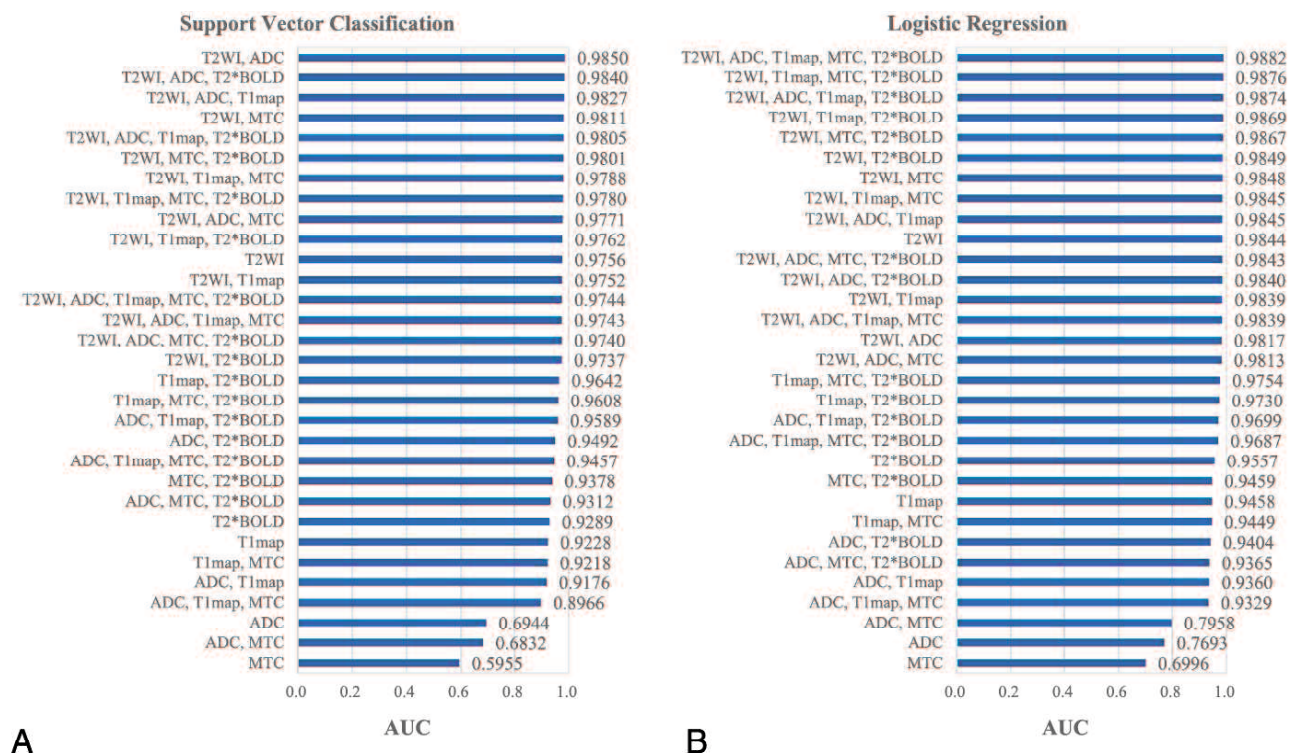


図 3 プライマリーデータセットにおける交差検証の結果

予測モデルの AUC は k=5 の交差検証により評価した。網羅的特徴選択法により 5 つの MRI シーケンスの組み合わせのすべてのパターンを評価した。MRI シーケンスの組み合わせは AUC が高いものから低いものへとリストアップされている。

予測モデルは非常に高い性能を示し、ほとんどの MRI シーケンスの組み合わせで AUC が 0.9 を超えた(図 3)。T2WI と ADC の組み合わせを用いたサポートベクター分類モデルの AUC は 0.985(95% CI, 0.96~1.00)で最も高く、T2WI、ADC、T1map、MTC、T2*BOLD の組み合わせを用いたロジスティック回帰モデルの AUC は 0.988(95% CI, 0.96~1.00)で最も高かった。図 3 に示すように、T2WI のみを使用した場合の AUC でも、サポートベクター分類で 0.976(95% CI, 0.94~1.00)、ロジスティック回帰で 0.984(95% CI, 0.96~1.00)であり、上記の MRI シーケンスの組み合わせと同等であった。これは T2WI のみでも、T2WI と ADC または 5 つの MRI シーケンスの組み合わせと同等に子宮筋腫サブタイプを予測できることを示している。

これらの予測モデルは、精度、感度、特異度、陽性的中率、陰性的中率においても非常に高い性能を示した(表 4)。

Prediction Model	MRI Sequences	Accuracy (95% CI)	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)	PPV (95% CI)	NPV (95% CI)
SVC	T2WI, ADC, T1map, MTC, T2*BOLD	0.986 (0.96-1.00)	0.955 (0.87-1.00)	1.000 (1.00-1.00)	1.000 (1.00-1.00)	0.980 (0.94-1.00)
	T2WI, ADC	0.972 (0.93-1.00)	0.955 (0.87-1.00)	0.980 (0.94-1.00)	0.955 (0.87-1.00)	0.980 (0.94-1.00)
	T2WI	0.972 (0.93-1.00)	0.955 (0.87-1.00)	0.980 (0.94-1.00)	0.955 (0.87-1.00)	0.980 (0.94-1.00)
LR	T2WI, ADC, T1map, MTC, T2*BOLD	0.986 (0.96-1.00)	0.955 (0.87-1.00)	1.000 (1.00-1.00)	1.000 (1.00-1.00)	0.980 (0.94-1.00)
	T2WI, ADC	0.972 (0.93-1.00)	0.955 (0.87-1.00)	0.980 (0.94-1.00)	0.955 (0.87-1.00)	0.980 (0.94-1.00)
	T2WI	0.972 (0.93-1.00)	0.955 (0.87-1.00)	0.980 (0.94-1.00)	0.955 (0.87-1.00)	0.980 (0.94-1.00)

表 4 プライマリーデータセットのサンプルに対する予測モデルの性能指標のまとめ

SVC, サポートベクター分類。LR, ロジスティック回帰。

PPV, 陽性的中率。NPV, 陰性的中率。

未知のテストデータセットを用いた外部検証において、T2WI と ADC、または 5 つの MRI シーケンスの組み合わせを用いたサポートベクター分類とロジスティック回帰は

AUC 1.000 と正解率 100.0%と非常に高い性能を示したが、単一の MRI シーケンスのカットオフ値によるサブタイプ判別では正解率 100.0%に達しなかった(付録5)。また、サポートベクター分類とロジスティック回帰では、T2WI のみを用いた場合でも AUC はそれぞれ 1.000、0.917 であり、正解率はそれぞれ 100.0%、94.7%であった。これは、我々の予測モデルを使用した場合、T2WI のみでも、T2WI と ADC または 5 つの MRI シーケンスの組み合わせと同等に子宮筋腫サブタイプを予測できることを示している。

【考察】

本研究では、MED12 変異の有無による子宮筋腫サブタイプを判別するため、サブタイプ間での膠原線維量と水分量の違いに着目し、膠原線維量と水分量の推定に有効な MRI シーケンスの選別を行った。その結果、5 つの MRI シーケンス(T2WI、ADC、T1map、MTC、T2*BOLD)が子宮筋腫サブタイプの判別に有用であることが明らかとなった(図 2)。これら 5 つの MRI シーケンスの組み合わせを用いた機械学習モデルは、子宮筋腫サブタイプの判別性能が高かった(正解率 100.0%)。さらに、予測モデルは一般的に使用される MRI シーケンスである T2WI と ADC、または T2WI のみを用いた場合でも良好な性能を発揮した。T2WI のみを用いる場合は、最も安価で最も広く利用可能であるため、子宮筋腫のサブタイプを判別するために最も一般となる可能性がある。

子宮筋腫は一般的に T2WI で低いシグナル強度で描出されるが、しばしば中等度から高いシグナル強度で描出されるものも認められる。我々の研究では、以前の報告と一致して、T2WI のシグナル強度が MED12(+)筋腫では低く、MED12(-)筋腫では高くなる傾向があった⁹。最近の研究で、子宮筋腫を T2WI のシグナル強度に従って定性的に 3 つのグループに分類し、グループごとに MED12(+)筋腫が占める割合を調べた報告がある⁹。この

方法では子宮筋腫のサブタイプを高い精度で判別するまでには至っていなかった。我々の予測モデルは、T2WIのみでも子宮筋腫サブタイプを正確に判別することができた。

子宮筋腫のサブタイプ間では、平滑筋細胞と線維芽細胞の割合や膠原線維量などの組織構成が異なることが報告されている^{5,6}。また、平滑筋細胞と線維芽細胞では女性ホルモンに対する感受性が異なることも報告されている⁶。これらの違いのため、個々の子宮筋腫に対して我々の予測モデルを用いてサブタイプを予測することは、適切な治療薬の選択や治療方針の決定に役立つ可能性がある。実際、MED12変異(−)筋腫はゴナドトロピン放出ホルモンアナログの治療によって縮小しやすいと報告されている^{9,23}。

患者はしばしば両方のサブタイプの筋腫を有する場合(本研究で 23.5%)や多発性筋腫である場合があり、症状を引き起こすものと引き起こさないものがある。症状を引き起こす子宮筋腫を特定できれば、我々の予測モデルは症状を引き起こす子宮筋腫に焦点を当て、治療法を考えることができる。

本研究の結果は、我々の施設の限られたサンプルから得られたものである。本研究で確立された予測モデルの有用性を確認し、子宮筋腫の各サブタイプに対する治療薬の有効性を評価するには、より大規模でより多様な臨床コホートにおけるさらなる研究が必要である。

【結語】

MRI画像情報を用いた機械学習により子宮筋腫サブタイプを診断するための非侵襲的な予測モデルを確立した。我々の予測モデルは子宮筋腫に対する適切な治療薬の選択や治療方針の決定に有用である。

【謝辞】

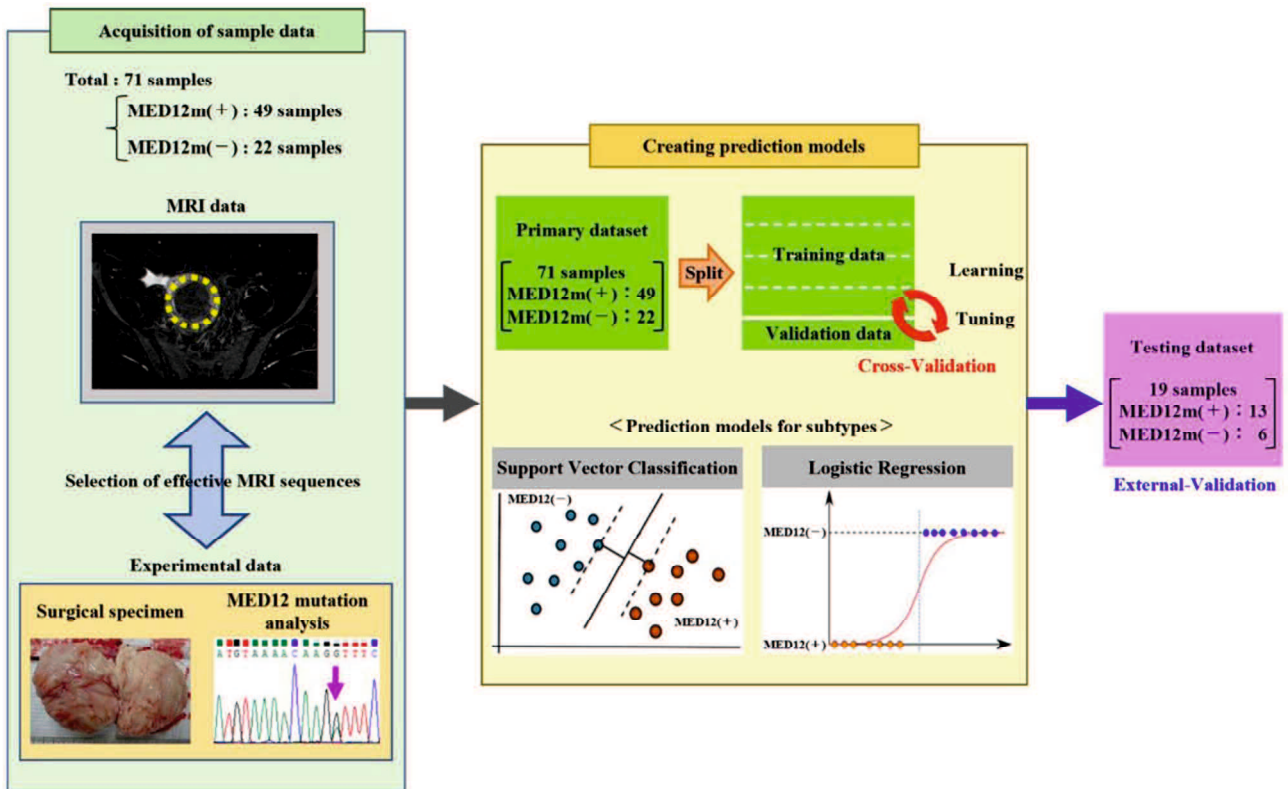
本研究は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED; 課題番号: JP22gk0210031）、あすか製薬株式会社、日本学術振興会科研費（課題番号: JP22K19603, JP23H03043, JP21K09517, JP21K09495, JP23K08889, JP23K08824, JP23K08870, JP23K07312, JP21K09542, JP23K15838, JP21K16816）の資金提供を受けて行われた。資金提供者は本試験の実施や結果の報告には関与していない。本論文は *Obstetrics & Gynecology*, 2024 Mar 1;143(3):358-365 の論文の和訳であり、学位論文として用いることを許可されている。

【付録】

Parameters	T2WI	ADC	MRE	T1map	MTC	T2*BOLD	ASL
TR (msec)	4500	6500	60	3.4	42	35.3	4454
TE (msec)	102	60	23.5	1.5	5.6	1.9/4.5/7.1/ 9.7/12.3/14.9/ 17.5/20.1	10.1
Flip angle (°)	160	90	30	35	60	25	155
Slice thickness/gap (mm)	5/1.5	4/2	8/10	8/10	8/10	8/10	5
Matrix	256×352	46×128	64×128	148×192	192×192	96×128	512 points / 7 Arms
FOV (mm)	260×260	208×260	420×420	420×420	380×380	304×380	440×440
Parallel imaging reduction factor (ARC)	2	none	1.75	2	none	none	none
b-value (s/mm ²)		0, 800					
Post labeling delay (msec)							1525
Driver frequency (Hz)			50				
MEG direction			Z				

付録1 子宮筋腫の組織構成を推定するためのMRIシーケンスのパラメータ設定

MRI撮影は16チャンネルのボディアレイコイルを備えた1.5Tスキャナー(Signa Artist, GE Healthcare, Milwaukee, USA)を用いて行った。



付録2 子宮筋腫サブタイプを診断する予測モデルを確立するためのフローチャート

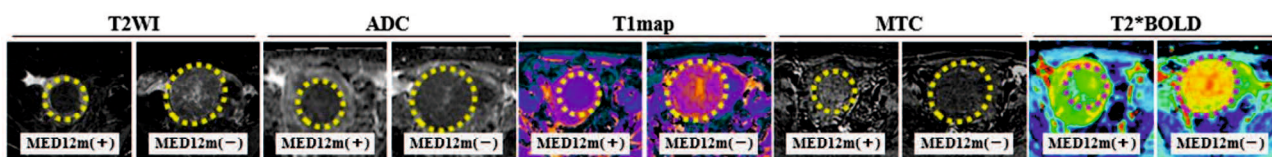
フローチャートは3つのセクションで構成される。

- (1) MRI 撮影および MED12 変異解析によりサンプルデータを取得し、データを照らし合わせるにより有効な MRI シーケンスを選択する。
- (2) 機械学習に基づく予測モデルを作成する(交差検証による予測モデルの性能評価を含む)。
- (3) 外部検証により予測モデルの有用性を確認する。

		Primary data set		
Characteristics		All samples	MED12m(+)	MED12m(-)
N		71	49	22
Location type (FIGO)				
	0	0	0	0
Submucosal	1	3	3	0
	2	9	3	6
Intramural	3	4	1	3
	4	10	8	2
Subserous	5	8	7	1
	6	29	24	5
	7	2	0	2
Other	8	0	0	0
Hybrid		6	3	3
Maximum diameter (mm)		47.0 (32.5-72.0)	39.0 (30.0-49.0)	78.5 (53.3-83.5)
Volume (cm ³)		40.3 (15.0-122.4)	21.4 (9.8-48.6)	152.5 (55.8-221.3)
		Testing data set		
Characteristics		All samples	MED12m(+)	MED12m(-)
N		19	13	6
Location type (FIGO)				
Submucosal	0	0	0	0
	1	1	0	1
	2	4	2	2
Intramural	3	1	1	0
	4	2	1	1
Subserous	5	3	3	0
	6	6	4	2
	7	0	0	0
Other	8	0	0	0
Hybrid		2	2	0
Maximum diameter (mm)		59.0 (47.0-76.5)	54.0 (44.0-61.0)	76.0 (64.3-90.8)
Volume (cm ³)		84.5 (33.7-205.8)	47.8 (30.1-89.8)	205.9 (129.6-318.2)
		p-Value		
Characteristics		primary vs testing	MED12m(+) vs (-) in primary data set	MED12m(+) vs (-) in testing data set
Location type (FIGO)		0.954 [†]	< 0.001 ^{†*}	0.584 [†]
Maximum diameter (mm)		0.067 [‡]	< 0.001 ^{‡*}	0.106 [‡]
Volume (cm ³)		0.067 [‡]	< 0.001 ^{‡*}	0.106 [‡]

付録3 プライマリーデータセットとテストデータセットの子宮筋腫サンプルの特徴
連続変数は中央値と四分位範囲で表した。

*, p<0.01. †, Fisher の正確確率検定。‡, Mann-Whitney の U 検定。



付録4 5つのMRIシーケンスにおける子宮筋腫の実際の画像
MED12(+)筋腫およびMED12(-)筋腫の腫瘍を点線の円で示す。

Sample No.	True subtype	Prediction by machine learning models						Prediction by cutoff values of a single MRI sequence				
		T2WI, ADC, T1map, MTC, T2*BOLD		T2WI, ADC		T2WI		T2WI	ADC	T1map	MTC	T2*BOLD
		SVC	LR	SVC	LR	SVC	LR					
41-1	MED12m(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(-)	(+)	(+)	(+)
41-2		(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
42-1		(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(-)	(+)
42-2		(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
43-1		(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
43-2		(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
44-1		(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
45		(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(-)
46-1		(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
46-2		(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
47	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(-)	(+)	(+)	
48-2	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(-)	(+)	
50	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(-)	(+)	(+)	
41-3	MED12m(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
44-2		(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)	(+)	(+)	(-)	(-)	(-)
48-1		(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)	(-)	(-)
49		(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)	(+)	(-)
51		(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
52		(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
Accuracy		100%	100%	100%	100%	100%	94.7%	94.7%	68.4%	94.7%	84.2%	94.7%
AUC		1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	0.917	0.917	0.635	0.917	0.840	0.962

付録5 テストデータセットを用いた外部検証の結果

複数のMRIシーケンスを用いた予測モデルによるサブタイプ予測と、単独のMRIシーケンスのカットオフ値による判別に基づくサブタイプ予測の結果を併せて示した。

SVC, サポートベクター分類。LR, ロジスティック回帰。

【参考文献】

1. Mäkinen N, Mehine M, Tolvanen J, Kaasinen E, Li Y, Lehtonen HJ, et al. MED12, the mediator complex subunit 12 gene, is mutated at high frequency in uterine leiomyomas. *Science* 2011;334:252–5. doi: 10.1126/science.1208930
2. Mehine M, Kaasinen E, Mäkinen N, Katainen R, Kämpjärvi K, Pitkänen E, et al. Characterization of uterine leiomyomas by whole-genome sequencing. *N Engl J Med* 2013;369:43–53. doi: 10.1056/NEJMoa1302736
3. Mehine M, Kaasinen E, Heinonen HR, Mäkinen N, Kämpjärvi K, Sarvilinna N, et al. Integrated data analysis reveals uterine leiomyoma subtypes with distinct driver pathways and biomarkers. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2016;113:1315–20. doi: 10.1073/pnas.1518752113
4. Bertsch E, Qiang W, Zhang Q, Espona-Fiedler M, Druschitz S, Liu Y, et al. MED12 and HMGA2 mutations: two independent genetic events in uterine leiomyoma and leiomyosarcoma. *Mod Pathol* 2014; 27: 1144–53. doi: 10.1038/modpathol.2013.243
5. Maekawa R, Sato S, Tamehisa T, Sakai T, Kajimura T, Sueoka K, et al. Different DNA methylome, transcriptome and histological features in uterine fibroids with and without MED12 mutations. *Sci Rep* 2022;12:8912. doi: 10.1038/s41598-022- 12899-7
6. Wu X, Serna VA, Thomas J, Qiang W, Blumenfeld ML, Kurita T. Subtype-specific tumor-associated fibroblasts contribute to the pathogenesis of uterine leiomyoma. *Cancer Res* 2017;77: 6891–901. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-17-1744
7. Palomba S, Falbo A, Russo T, Zullo F. GnRH analogs for the treatment of symptomatic uterine leiomyomas. *Gynecol Surg* 2005;2:7–13. doi: 10.1007/s10397-004-0078-0
8. Rabe T, Saenger N, Ebert AD, Roemer T, Tinneberg HR, De Wilde RL, et al. Selective progesterone receptor modulators for the medical treatment of uterine fibroids with a focus on ulipristal acetate. *Biomed Res Int* 2018;2018:1374821. doi: 10.1155/2018/1374821
9. Nagai K, Asano R, Sekiguchi F, Asai-Sato M, Miyagi Y, Miyagi E. MED12 mutations in uterine leiomyomas: prediction of volume reduction by gonadotropin-releasing hormone agonists. *Am J Obstet Gynecol* 2023;228:207.e1–9. doi: 10.1016/j.ajog. 2022.09.024
10. Gillies RJ, Kinahan PE, Hricak H. Radiomics: images are more than pictures, they are data. *Radiology* 2016;278:563–77. doi: 10.1148/radiol.2015151169
11. Huang YQ, Liang CH, He L, Tian J, Liang CS, Chen X, et al. Development and validation of a radiomics nomogram for preoperative prediction of lymph node metastasis in colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2016;34:2157–64. doi: 10.1200/JCO. 2015.65.9128
12. Shen H, Wang Y, Liu D, Lv R, Huang Y, Peng C, et al. Predicting progression-free survival using MRI-based radiomics for patients with nonmetastatic nasopharyngeal carcinoma. *Front Oncol* 2020;10:618. doi: 10.3389/fonc.2020.00618
13. Sato S, Maekawa R, Yamagata Y, Tamura I, Lee L, Okada M, et al. Identification of uterine leiomyoma-specific marker genes based on DNA methylation and their clinical application. *Sci Rep* 2016;6:30652. doi: 10.1038/srep30652
14. Ohgane J, Aikawa J-I, Ogura A, Hattori N, Ogawa T, Shiota K. Analysis of CpG islands of trophoblast giant cells by restriction landmark genomic scanning. *Dev Genet* 1998;22:132–40. doi: 10.1002/(SICI)1520-6408(1998)22:2,132::AID-DVG3.3.0. CO;2-7
15. Hshiao MH, Chen PC, Jao JC, Huang YH, Lee CC, Chao SY, et al. Quantifying liver cirrhosis by extracting significant features from MRI T2 image. *ScientificWorldJournal* 2012;2012: 343847. doi:

10.1100/2012/343847

16. Taouli B, Tolia AJ, Losada M, Babb JS, Chan ES, Bannan MA, et al. Diffusion-weighted MRI for quantification of liver fibrosis: preliminary experience. *AJR Am J Roentgenol* 2007;189:799–806. doi: 10.2214/AJR.07.2086
17. Petitclerc L, Gilbert G, Nguyen BN, Tang A. Liver fibrosis quantification by magnetic resonance imaging. *Top Magn Reson Imaging* 2017;26:229–41. doi: 10.1097/RMR.000000000000149
18. Bulluck H, Maestrini V, Rosmini S, Abdel-Gadir A, Treibel TA, Castelletti S, et al. Myocardial T1 mapping. *Circ J* 2015; 79:487–94. doi: 10.1253/circj.CJ-15-0054
19. Boss A, Martirosian P, Küper K, Fierlbeck G, Claussen CD, Schick F. Whole-body magnetization transfer contrast imaging. *J Magn Reson Imaging* 2006;24:1183–7. doi: 10.1002/jmri.20754
20. Glover GH. Overview of functional magnetic resonance imaging. *Neurosurg Clin N Am* 2011;22:133–9. doi: 10.1016/j.nec.2010.11.001
21. Detre JA, Rao H, Wang DJ, Chen YF, Wang Z. Applications of arterial spin labeled MRI in the brain. *J Magn Reson Imaging* 2012;35:1026–37. doi: 10.1002/jmri.23581
22. McGuire MM, Yatsenko A, Hoffner L, Jones M, Surti U, Rajkovic A. Whole exome sequencing in a random sample of North American women with leiomyomas identifies MED12 mutations in majority of uterine leiomyomas. *PLoS One* 2012;7:e33251. doi: 10.1371/journal.pone.0033251
23. Matsuno Y, Yamashita Y, Takahashi M, Katabuchi H, Okamura H, Kitano Y, et al. Predicting the effect of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) analogue treatment on uterine leiomyomas based on MR imaging. *Acta Radiol* 1999;40:656–62. doi: 10.3109/02841859909175606