

論文審査の要旨	
筆頭著者（学位申請者）氏名	野田 竜之介
主論文の題目 および 掲載・審査委員	題 目 Machine Learning-Based Diagnostic Prediction of IgA Nephropathy: Model Development and Validation Study (機械学習による IgA 腎症の診断予測：モデル開発・検証研究)
	掲載誌 Scientific Reports 2024; 14: 12426
	主査 池森 敦子 副査 小池 淳樹 副査 小林 泰之
[論文の要旨・価値] 原発性糸球体疾患である IgA 腎症では、20～40%の患者が、診断から 20 年以内に末期腎不全へ進行する。IgA 腎症の予後改善には、早期診断と遅滞のない治療が重要であるが、確定診断には腎生検が必要とされる。しかし、腎生検は、低頻度ではあるが大量出血や死亡などの重篤な合併症を生じうるため、非侵襲的な診断手法の開発が期待される。最近、人工知能の一つである機械学習の腎臓病領域における有効性が指摘されている。このため、本研究では、IgA 腎症の診断における機械学習の有用性を検証した。対象症例は、聖マリアンナ医科大学病院で腎生検を受けた成人患者である。2006 年～2019 年までの腎生検患者 (n=1027、IgA 腎症;n=294) を開発コホートに、2020 年～2022 年までの腎生検患者 (n=241、IgA 腎症;n=59) を検証コホートに組み入れた。腎生検前のデータ（人口統計学的特性や腎疾患診療で測定される一般的な血液・尿指標）を電子カルテから後ろ向きに 30 項目収集し、4 つの変数選択法を用いて予測変数を 14 項目（年齢、ヘモグロビン、総蛋白、アルブミン、LDH、CK、CRP、IgG、IgA、C3、C4、IgA/C3 比、尿蛋白/Cr 比、尿中赤血球）に決定し、機械学習モデルの開発と検証に使用した。5 つの機械学習法 (XGBoost, LightGBM, Random Forest, Artificial Neural Network, 1-Dimensional Convolutional Neural Network) とロジスティック回帰から予測モデルを開発した。予測モデルの性能は、受診者動作特性曲線下面積 (AUROC)、適合率―再現率曲線下面積 (AUPRC) で評価した。各指標の IgA 腎症の予測に対する寄与度は、Shapley Additive Explanations (SHAP 法) で可視化し、モデルの解釈性が評価された。機械学習モデルの開発と検証には、変数選択法により抽出された上記の 14 項目が使用された。開発コホートでは、AUROC は LightGBM が 0.913、AUPRC は XGBoost が 0.779 と最高値を示し、検証コホートでは、XGBoost が AUROC 0.894、AUPRC 0.748 と最高値を示した。この結果は、XGBoost、LightGBM が IgA 腎症予測に優れている事を示している。また、SHAP 法により、年齢、アルブミン、IgA/C3 比、尿中赤血球が、IgA 腎症の診断予測に重要な項目であることが示されたが、これらの項目は、既報や臨床的知見と合致していた。以上より、機械学習が IgA 腎症の診断に有用である可能性が示された。機械学習の進歩は目覚ましく、機械学習が今後医療に深く浸透することが予想される中で、本論文は、IgA 腎症における機械学習の有用性を世界に先駆けて明らかにした研究であり、大変価値ある内容と考える。	
[審査概要] 審査は主査、副査 2 名および 2 名の陪席者のもとで行われた。約 20 分間のプレゼンテーションの後、40 分程度の質疑応答が行われた。プレゼンテーションでは、機械学習に着目した研究背景、研究目的、方法、結果、本研究の limitation、今後の展望を含む考察、結論が、丁寧に説明された。質疑応答では、本学の患者のみがエントリーされている開発コホートで得られた研究結果の汎用性、本研究成果の実臨床への応用、AUROC の値より AUPRC の値が低い理由、IgA 腎症の予後予測への有用性、IgA 腎症以外の腎疾患についての検討など、多岐にわたる質問がされたが、申請者は、概ね的確に回答した。	
最終試験結果の要旨	
[研究能力・専門的学識・外国語（英語）試験等の評価] 申請者は、腎臓病に関する幅広い専門知識と十分な研究能力、研究意欲、発表能力を有すると判断された。また、適正な機械学習の利用は、本学の教育や医療をより発展させる重要なツールになりうることから、機械学習に精通している申請者は、本学の逸材であると考えられた。審査時の質疑への応答態度は誠実であり、英語論文の一部和訳により評価された英語能力も問題なかった。以上より、申請者は、学位(博士)授与に値すると考えられた。	