

報道関係各位

子宮腺筋症のゲノム解析から 発症と子宮内膜症併発に関連する遺伝子変異を発見 — 発症機構の解明に期待 —

2019年12月19日

国立研究開発法人国立がん研究センター
国立大学法人東京大学医学部附属病院
学校法人順天堂
公益財団法人がん研究会
国立研究開発法人日本医療研究開発機構

本研究成果のポイント

- 世界に先駆けて子宮腺筋症の遺伝子変異の特徴を明らかにしました。
- 見かけ上、正常な子宮内膜においても、病変部と同一の遺伝子変異が、高頻度に見られることが分かり、子宮腺筋症の発症機構の一部を明らかにしました。
- 子宮内膜症の病変部と同一の遺伝子変異が、子宮腺筋症の病変部でも見られたため、高頻度に子宮内膜症を併発する理由も明らかになりました。

国立研究開発法人国立がん研究センターは、国立大学法人東京大学、学校法人順天堂、公益財団法人がん研究会などと共同で、世界に先駆けて子宮腺筋症のゲノム解析と患者さんの臨床情報との統合的解析を行いました。その結果、子宮腺筋症がゲノム異常を伴う多クローン性増殖疾患¹であることを突き止めると共に、高頻度に子宮内膜症を併発する原因を明らかにしました。本研究成果は、英国オンライン科学雑誌「Nature Communications」に、12月19日付で掲載されました。

【研究概要】

子宮腺筋症²は、激しい月経痛を伴い、また不妊の原因にもなり、女性にとって深刻な疾患です。しかし、子宮腺筋症の発症の機構は明らかでなく、しばしば子宮内膜症³を併発しますが、その原因も分かっていませんでした。

研究チームはこれらを解明するため、子宮腺筋症と子宮内膜症を併発した患者さんのゲノム解析を行い、またこの結果と患者さんの臨床情報を照合しました。その結果、子宮腺筋症がゲノム異常を伴う多クローン性増殖疾患であることを初めて明らかにすると共に、子宮内膜症を併発する患者さんの約4割で、子宮内膜症の要因でもあるがん関連遺伝子 KRAS 遺伝子の変異が存在することを確認しました。

本研究成果により、子宮腺筋症が、高頻度に子宮内膜症を併発する機構が明らかになりました。

【子宮腺筋症について】

子宮腺筋症は、女性の 20~30%が罹患し、高頻度に子宮内膜症を併発します。激しい月経痛や貧血のほか不妊の原因にもなります。治療は、ホルモン療法がおこなわれますが、治療効果が低い場合などは子宮を摘出することもあります。

子宮腺筋症は子宮内膜⁴ 様組織が子宮筋層で増殖しますが、かつては子宮内膜様組織が卵巣や別の臓器で増殖する子宮内膜症と同一疾患として考えられていました。しかし、臨床上的特徴が異なる点も多く、現在は別の疾患として考えられています(図 1)。

近年のゲノム解析により、子宮内膜症については、がん関連遺伝子である *KRAS* 遺伝子に変異が入った細胞が子宮の内膜に存在することが、その起源であることが分かってきました。一方、子宮腺筋症の解析は進んでおらず、発症機構やなぜ子宮腺筋症と子宮内膜症が高頻度に併発するのか分かっていませんでした。

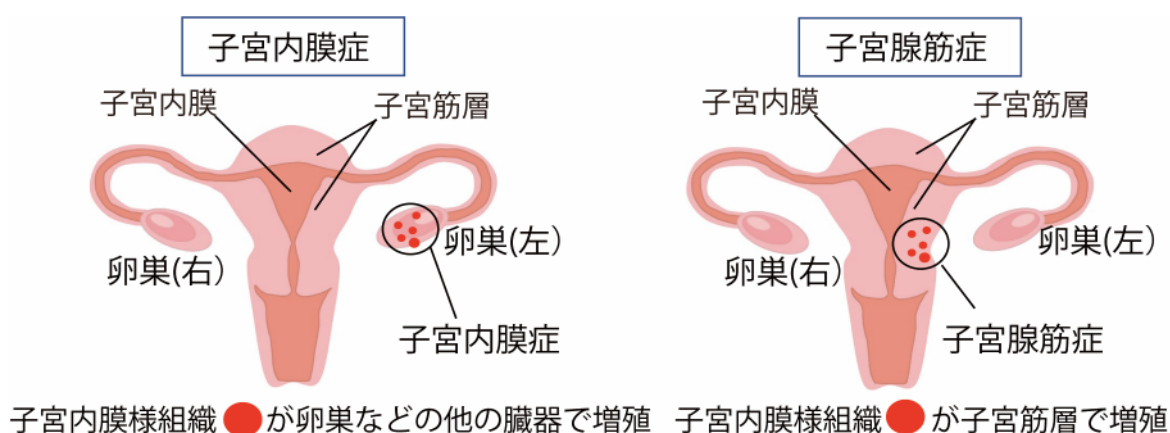


図 1 子宮内膜症と子宮腺筋症のモデル図

【研究成果】

研究グループは、子宮腺筋症の発生要因と子宮内膜症が併発する要因を調べるため、東京大学と順天堂大学の附属病院で手術を受けた子宮腺筋症患者さんについて、子宮腺筋症の病変組織、病理学的に正常な子宮内膜組織と併発子宮内膜症の病変組織のゲノム解析を行いました。

1) 子宮腺筋症の遺伝子変異と発症機構の解析

子宮腺筋症の病変部(子宮筋層に存在する子宮内膜様組織)において、*KRAS* 遺伝子の変異を約 40%に認めました(図 2 上)。

また、*KRAS* 遺伝子の変異は、子宮腺筋症のない患者さんの見かけ正常な子宮内膜組織や、併発した子宮内膜症の病変部(例:卵巣など)においても、同一の *KRAS* 遺伝子の変異を認めました(図 2 下)。これらの結果から、子宮腺筋症も子宮内膜症と同様に、病気の起源となる細胞は、子宮内膜組織で発生した *KRAS* 遺伝子変異細胞であることが明らかになりました。

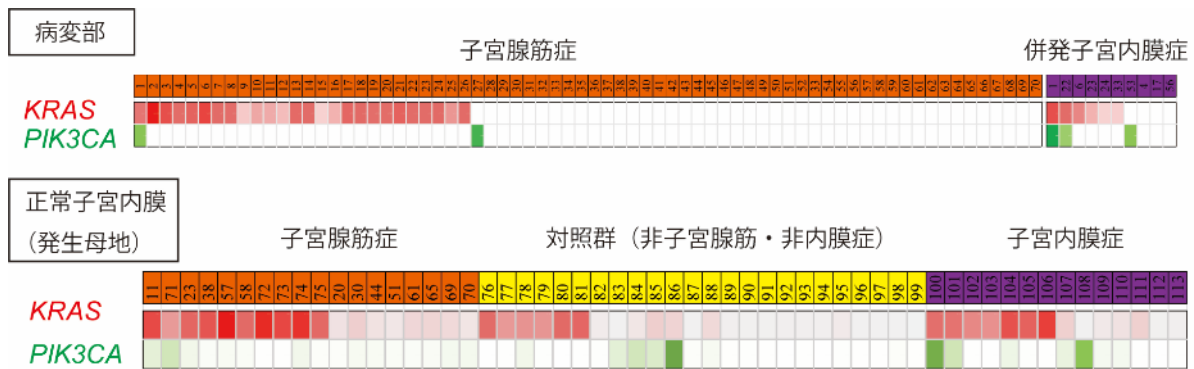


図2 KRAS 遺伝子変異が子宮腺筋症病変部と正常子宮内膜や併発子宮内膜症病変部でも検出
子宮内膜症のゲノム解析から、KRAS や PIK3CA 遺伝子変異が、病変部だけでなく、子宮内膜
組織においても認められています。子宮腺筋症者でも、KRAS 遺伝子変異が、子宮筋層中の病変
部では 70 症例中 26 症例、子宮内膜組織では 18 症例中 10 症例において認められました。

2) 子宮腺筋症に関連する KRAS 遺伝子の変異と意義

子宮腺筋症の KRAS 遺伝子の変異を有する患者群について臨床情報との相関性を調べたところ、子宮内膜症の併発率が高いことが示されました(表 1)。以上の結果から、子宮腺筋症と子宮内膜症は、発症機構が共有しているため、両疾患が高頻度に併発することも明らかになりました。

表1 子宮腺筋症ゲノム解析結果概要

	KRAS変異なし症例	KRAS変異あり症例	統計上有意性 (p -value)
子宮内膜症併発率	26/44 (59.1%)	22/26 (84.6%)	0.0339
子宮筋腫併発率	28/44 (63.6%)	13/26 (59%)	

KRAS 遺伝子の変異を有する 26 症例中 22 症例 (84.6%) が、子宮内膜症を併発しており、両疾患が高頻度に併発する機構の一部が明らかとなった。

【共同研究者】

本研究は、以下の施設を含む、多くの研究グループによる取り組みの成果です。

また、試料提供にご協力・ご賛同して下さった患者さん・家族の皆様へも深く御礼を申し上げます。引き続き、生体試料を用いた研究に対するご理解とご支援をお願いいたします。

1. 国立大学法人東京大学

医学部附属病院 廣田泰講師、福井大和大学院生、織田克利准教授、大須賀穰教授、ほか

2. 学校法人順天堂

医学部産婦人科学講座 寺尾泰久先任教員、吉田恵美子非常勤助教

医学部人体病理病態学講座 林大久生准教授、齋藤剛准教授

3. 公益財団法人がん研究会

竹内賢吾部長、坂田征士特任研究員

【本研究への支援】

国立研究開発法人日本医療研究開発機構

次世代がん医療創生研究事業 (P-CREATE)

女性の健康の包括的支援実用化研究事業 (Wise)

学術振興会科学研究費助成事業

鈴木謙三記念医科学応用研究財団

【発表論文】

雑誌名: *Nature Communications*, 2019, on line publication.

タイトル: Uterine adenomyosis is an oligoclonal disorder associated with *KRAS* mutations

著者: Satoshi Inoue*, Yasushi Hirota, Toshihide Ueno, Yamato Fukui, Emiko Yoshida, Takuo Hayashi, Shinya Kojima, Reina Takeyama, Taiki Hashimoto, Tohru Kiyono, Masako Ikemura, Ayumi Taguchi, Tomoki Tanaka, Yosuke Tanaka, Seiji Sakata, Kengo Takeuchi, Ayako Muraoka, Satoko Osuka, Tsuyoshi Saito, Katsutoshi Oda, Yutaka Osuga, Yasuhisa Terao, Masahito Kawazu and Hiroyuki Mano*. (* 責任著者)

DOI: 10.1038/s41467-019-13708-y

【用語解説】

*1 多クローン性増殖疾患

がんやポリープなどの良性腫瘍では、1つの細胞が、遺伝子の変異などのゲノム異常が起因となり、際限なく増殖することによって発症します。このような1つの細胞に由来する細胞の集団のことを「クローン」と呼びます。一部の疾患では、複数のクローンが増殖しているため、「多クローン性増殖疾患」と呼びます。

*2 子宮腺筋症

子宮内膜に類似した組織が子宮の筋層の中にできる良性婦人科疾患。罹患率は女性の 20~30%ともいわれており、強い月経痛、月経量増加、貧血、不妊の原因になる。子宮内膜症とは類縁疾患であるが、病気ができる場所が異なる。

*3 子宮内膜症

子宮内膜に類似した組織が子宮以外の場所(卵巣、腹膜、膀胱、腸、肺、肝、膵など)にできる良性婦人科疾患。罹患率は女性の 10%ともいわれている。卵巣にできるとチョコレート嚢胞となり、子宮周囲の腹膜にできると癒着をおこし、月経痛や不妊の原因になる。

*4 子宮内膜

子宮の内側をおおっている粘膜のこと。妊娠の際に受精卵が着床するベッドのような役割をもつ場所。妊娠しなければ剥がれて、月経血となって体外に排出される。

<報道関係からのお問い合わせ先>

○研究成果に関するお問い合わせ

国立研究開発法人 国立がん研究センター

研究所細胞情報学分野 井上 聡

〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

TEL: 03-3542-2511(内線 3923) E-mail: sainoue@ncc.go.jp

○各施設広報窓口

国立研究開発法人 国立がん研究センター

企画戦略局 広報企画室

〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

TEL: 03-3542-2511(代表) FAX: 03-3542-2545

E-mail: ncc-admin@ncc.go.jp

国立大学法人 東京大学医学部附属病院

パブリック・リレーションセンター (担当: 渡部、小岩井)

〒113-8655 東京都文京区本郷 7-3-1

TEL: 03-5800-9188(直通)

E-mail: pr@adm.h.u-tokyo.ac.jp

学校法人 順天堂

総務局 総務部 文書・広報課 (担当: 長嶋)

〒113-8421 東京都文京区本郷 2-1-1

TEL: 03-5802-1006(直通)

E-mail: pr@juntendo.ac.jp

公益財団法人がん研究会

調達・社会連携部 広報課

〒135-8550 東京都江東区有明 3-8-31

TEL: 03-3570-0775

E-mail: kouhouka@jfc.or.jp

<AMED 事業に関すること>

国立研究開発法人 日本医療研究開発機構 (AMED)

戦略推進部 がん研究課 次世代がん医療創生研究事業担当

基盤研究事業部 研究企画課 女性の健康の包括的支援実用化研究事業

〒100-0004 東京都千代田区大手町一丁目 7 番 1 号

TEL: 03-6870-2221

E-mail: cancer@amed.go.jp

E-mail: kenkyuk-ask@amed.go.jp