

令和 6 年 6 月 24 日現在

機関番号：24601

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K09547

研究課題名（和文）子宮腺筋症の遺伝子発現プロファイルによる分類法の確立

研究課題名（英文）Development of a classification method for uterine adenomyosis based on gene expression profiles

研究代表者

岩井 加奈（Kana, Iwai）

奈良県立医科大学・医学部・助教

研究者番号：60588531

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,100,000円

研究成果の概要（和文）：子宮腺筋症は、過多月経、月経困難症や不妊症の原因となり、女性のQOLを著しく低下させる疾患であり、発症機序や原因を解明することは、女性のQOL向上に大きく寄与する。本研究では組織学的に2つの分類型を用いて検討したところ、1型子宮腺筋症と比較し2型子宮腺筋症では卵巣子宮内膜性嚢胞の合併、深部子宮内膜症および腹腔子宮内膜症病変の合併が有意に多かった。また、全ての分類型とその正常子宮内膜において、KRAS変異に伴うKRAS変異蛋白が検出された。KRAS変異を有する子宮内膜および腺筋症の内膜組織における酸化ストレスは部位によらず同等であった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

子宮腺筋症を発症機序の異なる分類型に分けることは、および機序解明のために有用であることが明らかとなった。今後の症例蓄積によって、子宮腺筋症により生じ得る臨床症状に対する治療や、発症前の予防につながる可能性がある。

また、今回一部が明らかとなった子宮腺筋症の発症機序の全容は依然として不明であり、解明を進めることは、治療介入すべき時期の選択や新規の治療戦略の開発につながり、女性のQOL向上や他の女性特有の患の誘発を未然に防ぐことが可能になると考える。

研究成果の概要（英文）：Uterine adenomyosis is a disease that causes excessive menstruation, dysmenorrhea, and infertility, and significantly reduces women's quality of life. In this study, two histological classification types were examined. Compared to type 1 adenomyosis, type 2 adenomyosis was associated with significantly more ovarian endometriotic cysts, deep endometriosis, and peritoneal endometriosis lesions. In addition, KRAS mutant proteins associated with KRAS mutations were detected in all classification types and their normal endometrium. Oxidative stress in endometrial tissues of endometrium with KRAS mutations and adenomyosis was comparable regardless of site.

研究分野：産婦人科学

キーワード：子宮腺筋腫 1型子宮腺筋症 2型子宮腺筋症 KRAS変異 酸化ストレス

1. 研究開始当初の背景

子宮腺筋症は、子宮筋層内に子宮内膜症細胞が侵入・増殖し、その結果として子宮筋に線維化を来すことにより子宮筋の肥大が生じる疾患である。肥大化した子宮は高率に過多月経や月経困難症を発症し quality of life (QOL) の低下を来すのに加えて、不妊症の原因になる。よって、子宮筋の線維化・肥大化を未然に防ぐことは、女性の QOL 向上に大きく寄与する。発症予防法を確立するためには子宮筋の線維化機序の解明が不可欠であるが不明瞭な点が多い。

これまで子宮腺筋症は単一の疾患と考えられてきた。近年の画像診断法の発展に伴い、1970年代から子宮腺筋症の画像分類が試みられてきた。近年、子宮腺筋症を内膜基底層が筋層に直接入り込むと考えられる 1 型子宮腺筋症と、骨盤に発症した子宮内膜症が子宮外側から子宮漿膜に浸潤することで子宮筋層内に進展すると考えられる 2 型に分類する報告が散見される (図 1)。また浸潤が子宮筋層の全層性に及びどちらにも分類できない症例も存在する。

1 型子宮腺筋症と 2 型子宮腺筋症の発症機序

1 型子宮腺筋症の発症機序に関してはまた不明な点が多い。I 型コラーゲンと III 型コラーゲンが強発現し線維化の原因となっていることが明らかとなっている。1 型子宮腺筋症と 2 型子宮腺筋症の比較では、2 型子宮腺筋症では TGF- β が高頻度で発現しており、TGF- β シグナル伝達経路の活性化により I・III 型コラーゲンの過剰産

生を来すことで線維化を来すと考えられたのに対して、1 型子宮腺筋症では TGF- β は発現しておらず、両者の線維化のメカニズムは異なる可能性が報告された。

今回、1 型および 2 型子宮腺筋症の臨床病理学的検討、およびそれぞれの分類型における関連遺伝子の関与や月経血による酸化ストレスの程度を評価した。

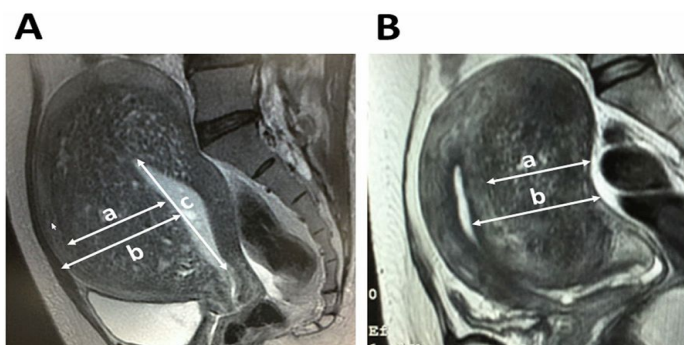


Figure 1. Subtype I and subtype II adenomyosis. T2-weighted magnetic resonance image (sagittal section) of subtype I (intrinsic, (A) adenomyosis and subtype II (extrinsic, (B) adenomyosis. a, Maximum diameter of adenomyosis-associated lesion with punctate high-intensity myometrial foci (adenomyosis thickness); b, maximum diameter of myometrial wall thickness (myometrial thickness); and c, maximum distance between the uppermost part of the uterine cavity and internal os (cavity longitudinal distance).

図 1. 子宮腺筋症の分類

2. 研究の目的

本研究の目的は子宮腺筋症の線維化発症機序を解明することで、子宮腺筋症の発症予防法の確立の土台を形成することである。また子宮腺筋症の亜型分類とその特徴に関して、その患者背景因子の違いを明らかにし、予防や治療へつなげることを目的とする。

3. 研究の方法

(1) 2008 年 4 月から 2018 年 3 月まで当院にて子宮腺筋症の手術を行い病理組織学的に子宮腺筋症と診断された症例を対象とした。子宮腺筋症は亜型分類を行い、1 型子宮腺筋症・2 型子宮腺筋症・その他 (分類不能) に分け、年齢、経妊経産、帝王切開の有無、人工妊娠中絶の有無、症状 (骨盤痛・過多月経・不妊症)、子宮内膜症病変 (卵巣子宮内膜症性嚢胞: OMA、深部子宮内膜症: DIE、腹膜子宮内膜症病変: SUP) の合併の有無、子宮の大きさなどについて検討を行った。

(2) 次に、子宮腺筋症の組織学的な分類型における関与遺伝子変異の有無や酸化ストレスの程度を評価検討した。1 型、2 型および分類不能の子宮腺筋症における、正常子宮内膜組織および腺筋症組織の KRAS 遺伝子変異の有無について免疫組織学的検討を用いて検討した。さらに、月経期間に月経血により暴露されると考えられる腺筋症組織における酸化ストレスの程度を酸化マーカーである HO-1、8-OHdG の免疫組織化学的検討を用いて評価した。

4. 研究成果

(1) 研究期間中に子宮腺筋症と MRI にて診断された症例は 230 例であり、そのうち 197 例に手術を行った。病理組織学的に子宮腺筋症と診断が確定された症例は 189 例であった。1 型腺筋症が 74 例、2 型子宮腺筋症が 78 例、分類不能が 37 例であった。

1 型子宮腺筋症と比較し 2 型子宮腺筋症では OMA の合併 (1 型 5.4% vs 2 型 64.1%, $p < 0.001$)、DIE and/or SUP の合併 (1 型 6.8% vs 2 型 64.1%, $p < 0.001$) が有意に多かった (表 1)。

子宮腺筋症病変の筋層への浸潤が 1/3 未満の初期段階の 1 型・2 型子宮腺筋症に限ると、1 型子宮腺筋症では人工妊娠中絶が有意に多い結果であった。

この結果から、子宮腺筋症は 1 型・2 型に分類でき、1 型子宮腺筋症は人工妊娠中絶と関連しているのに対し、2 型子宮腺筋症は子宮内膜症病変と関連していることが明らかとなった。1 型子宮腺筋症と 2 型子宮腺筋症の発症原因が異なることから、線維化のメカニズムもそれぞれ異なる

る可能性が示唆された。

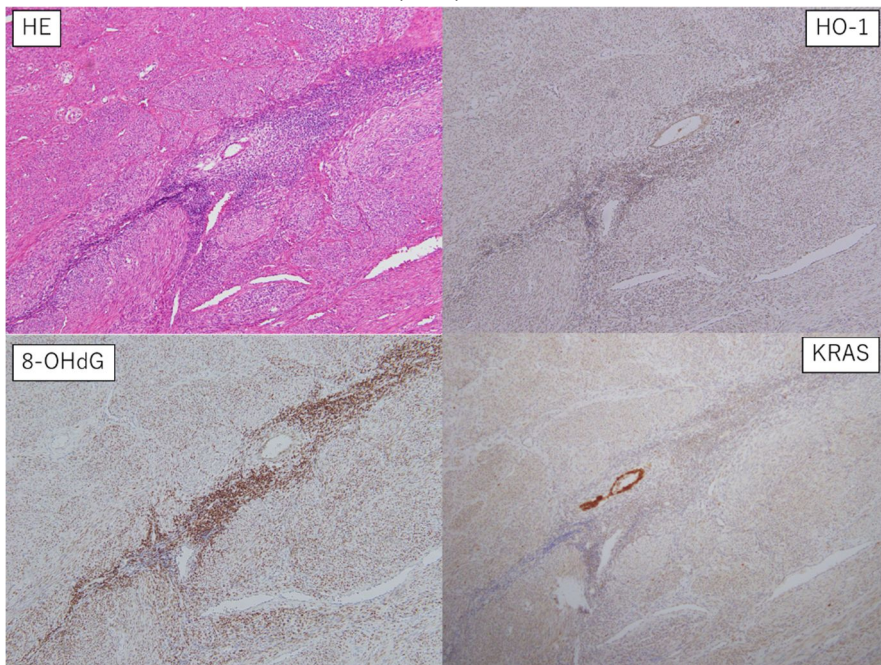
Univariate and multivariate analysis to identify independent predictors of the early stages of extrinsic adenomyosis.

Variable	Univariate analysis P value	Multivariate analysis	
		HR (95% CI)	P value
Coexistence of DIE and/or SUP	<0.001	9.546 (2.570-31.841)	<0.001
Coexistence of OMA	<0.001	5.021 (1.523-14.027)	0.004
Number of induced abortion	0.017	1.337 (0.897-3.275)	0.078

表 1. 初期段階の 2 型子宮腺筋症の独立した予測因子

(2)子宮腺筋症のそれぞれの分類型における KRAS の免疫組織学的検索を行った結果では、1 型、2 型および分類不能型、また子宮腺筋症を有する子宮の正常内膜の全てにおいて、KRAS 免疫染色陽性であり、免疫染色スコアに明らかな有意差は認めなかった(図 2)。また、いずれも高度の酸化ストレスに暴露しているもの

の、1 型、2 型、分類不能群、またそれらの正常内膜において明らかな有意差は認めなかった(表 2)。以上より、全ての分類型とそれらの正常子宮内膜において、KRAS 変異が共通していること、KRAS 変異をきたした子宮内膜および腺筋症の内膜組織における酸



化ストレスは部位によらず同等であることが示された。1 型と 2 型腺筋症では、正常子宮内膜に共通する KRAS 変異が存在する可能性が示唆された。

図 2. 子宮腺筋症病変の免疫染色

表 2. Adenomyosis 分類型別 IHC score (KRAS, OH-1, 8-OHdG)

	1型adenomyosis Median (range)	1型 正常内膜 Median (range)	2型adenomyosis Median (range)	2型 正常内膜 Median (range)	分類不能 Median (range)	分類不能 正常内膜 Median (range)	P value (<0.05)
症例数	74		78		37		
KRAS IHCscore	230 (120-270)	210 (150-240)	250 (160-280)	230 (180-250)	210 (140-260)	220 (140-260)	—
OH-1 IHCscore	240 (200-300)	270 (210-300)	270 (200-300)	270 (250-300)	270 (240-300)	290 (280-300)	—
8-OHdG IHCscore	260 (230-300)	250 (220-300)	270 (200-300)	280 (270-300)	290 (250-300)	280 (260-300)	—

<引用文献>

1. Sho Matsubara, Ryuji Kawaguchi, Kana Iwai et al. Subtype I (intrinsic) adenomyosis is an independent risk factor for dienogest-related serious unpredictable bleeding in patients with symptomatic adenomyosis. Sci Rep. 2019 Nov 27;9(1):17654.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Kobayashi Hiroshi、Matsubara Sho、Imanaka Shogo	4. 巻 16
2. 論文標題 Clinicopathological features of different subtypes in adenomyosis: Focus on early lesions	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0254147
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1371/journal.pone.0254147	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 （ローマ字氏名） （研究者番号）	所属研究機関・部局・職 （機関番号）	備考
研究分担者	山田 有紀 (Yamada Yuki) (20588537)	奈良県立医科大学・医学部・助教 (24601)	
研究分担者	松原 翔 (Matsubara Sho) (20825236)	奈良県立医科大学・医学部附属病院・研究員 (24601)	
研究分担者	川口 龍二 (Kawaguchi Ryuji) (50382289)	奈良県立医科大学・医学部・准教授 (24601)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------