

## 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

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(注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。

### 【研究概要】

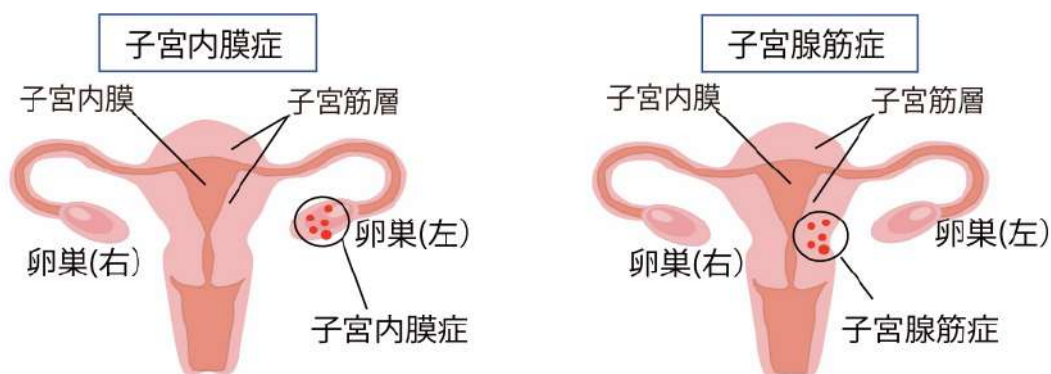
子宮腺筋症(注2)は、激しい月経痛を伴い、また不妊の原因にもなり、女性にとって深刻な疾患です。しかし、子宮腺筋症の発症の機構は明らかでなく、しばしば子宮内膜症(注3)を併発しますが、その原因も分かっていませんでした。

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。

### 【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(注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)。



子宮内膜様組織●が卵巣などの他の臓器で増殖 子宮内膜様組織●が子宮筋層で増殖

図1 子宮内膜症と子宮腺筋症のモデル図

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らないままでした。

#### 【研究成果】

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 PIC3CA 遺伝子変異が、病変部だけではなく、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。

・ 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( <i>p</i> -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 (59.0%)	

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りました。

## 【用語解説】

### 注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。

### 注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。

### 注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、臍など）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。

### 注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。

日本語：[https://www.ncc.go.jp/jp/information/pr\\_release/2019/1219/index.html](https://www.ncc.go.jp/jp/information/pr_release/2019/1219/index.html)

文：JST 客観日本編集部翻訳編集