

日本医療研究開発機構 女性の健康の包括的支援実用化研究事業 事後評価報告書

公開

I. 基本情報

研究開発課題名：（日本語）骨盤臓器脱及び下部尿路疾患の網羅的情報に基づいた選別化と個別化治療戦略

（英語）Stratification of patients with pelvic organ prolapse or lower urinary tract diseases based on comprehensive information and goals of individualized treatment strategies

研究開発実施期間：令和2年4月1日～令和5年3月31日

研究開発代表者 氏名：（日本語）宮里 実

（英語）Miyazato, Minoru

研究開発代表者 所属機関・部署・役職：

（日本語）国立大学法人琉球大学・大学院医学研究科 システム生理学講座・教授

（英語）University of the Ryukyus, Graduate School of Medicine, Department of Systems Physiology, Professor

II. 研究開発の概要

(和文)

1. 研究開発の概要

本研究は、研究開発項目 1. 沖縄県民を対象とした骨盤臓器脱に関するゲノムワイド関連解析 (GWAS) および骨盤臓器脱予測のための genome-wide polygenic risk score (PRS) 構築と検証、研究開発項目 2. レジストリに基づいた骨盤臓器脱危険因子の同定と新規予防プログラム導入、研究開発項目 3. 尿失禁、過活動膀胱の臨床試験による既存の薬剤の適応拡大と新規治療開発の 3 つの柱から成り立っている。研究開発項目 1. は、研究開発分担者の前田士郎、松波雅俊、今村美菜子を中心に遂行、バイオバンクジャパンの中から骨盤臓器脱 447 症例、74,561 をコントロールとして GWAS 解析したところ、*WT1* 領域 (11 番染色体) が同定された ($P < 5 \times 10^{-8}$)。本事業で収集した骨盤臓器脱 324 症例 (琉球出身 3 分の 2 以上) を、沖縄バイオインフォメーションバンクに登録されている沖縄県民一般集団女性 2,733 名を対照群に GWAS 解析を施行、*WT1* 領域は同様の関連を示した ($P < 0.05$)。今後、欧州での大規模調査を加えたメタ解析を行い、genome-wide polygenic risk score (PRS) を構築する。研究開発項目 2. は、研究開発代表者の宮里実、研究開発分担者の芦刈明日香、植田真一郎、岩田啓芳、徳重明央、西田康太郎、銘苅桂子を中心に遂行、骨盤臓器脱 310 例、40 歳以上の健常女性 340 例のデータベース (REDCap) の構築を行った。骨盤臓器脱、健常女性との共通項目として、基本情報 (身体情報、職業歴)、既往歴、閉経年齢、骨盤臓器脱の家族歴、出産情報 (自然分娩、帝王切開、吸引または鉗子分娩の有無、妊娠中・出産時の母体情報)、排尿質問票、健常女性には骨盤臓器脱スクリーニング用の質問票、骨盤臓器脱患者にはさらに排尿関連、性機能関連質問票を取得した。骨盤臓器脱患者は、健常者と比較して、年齢、出産数、body mass index (BMI)、子の出生体重、乳がん既往歴、子宮摘除、家族歴、過活動膀胱が有意であった。多変量解析を施行したところ、過活動膀胱のみが骨盤臓器脱発症の関連因子であった。骨盤臓器脱の陽性的中率 81% (Swift et al. Am J Obstet Gynecol, 2005; Can J Urol, 2021) とされる J-PFDI-20 (Japanese Pelvic Floor Distress Inventory) 質問票の Q3. 「普段、膣のあたりに、ふくらんだものや下がってはみ出すものが見える、あるいは手に触れますか？」において、一般女性 340 例のうち、骨盤臓器脱 6 例 (1.8%) の有病率が算出された。姿勢とバランスの理論を取り入れた独自の予防プログラム (骨盤底筋体操) を考案、今後検証作業を予定している。研究開発項目 3. は、研究開発代表者の宮里実、研究開発分担者の芦刈明日香を中心に遂行、難治性過活動膀胱に、半夏瀉心湯を抗コリン薬または $\beta 3$ 刺激薬にアドオンする特定臨床研究として 40 例施行、今後解析を予定している。半夏瀉心湯は、腸炎に伴う下痢症状を緩和する薬剤として市販されている漢方薬で、その作用機序として、抗炎症効果、平滑筋の弛緩をもたらすことが報告されており、有効性が証明されれば、過活動膀胱診療ガイドラインに寄与するものと考えられる。動物実験にて、排尿障害に対して低出力体外衝撃波の効果を検証、その成果の特許出願、バイドール報告を行った。今後、機器の改良とともに、ヒト応用を視野に入れている。

2. 顕著な成果

(1) 骨盤臓器脱 GWAS による *WT1* 遺伝子の同定

概要

バイオバンクジャパンの中から骨盤臓器脱 447 症例、74,561 をコントロールとして解析したところ、

WT1 領域が同定された ($P < 5 \times 10^{-8}$ 、OR = 1.58, 95% CI 1.35-1.85)。本事業で収集した 324 症例（沖縄出身者が 3 分の 2 以上の 204 症例）を沖縄バイオインフォメーションバンクの 2,733 例をコントロールとして比較したところ、*WT1* 領域は同様の関連を示した ($P = 0.03$ 、OR = 1.29, 95% CI 1.02-1.63)。*WT1* は 11 番染色体に存在し、尿路系の発生に關与する遺伝子で、ウィルムス腫瘍ではその変異が知られている。欧米人と日本人とはアレル頻度に違いがあり、さらに、本土と琉球間においてもアレル頻度の差が認められたことから、今後、各集団での解析を行い、さらには PRS の構築を予定している。我が国をはじめ、欧米人集団以外では初めての骨盤臓器脱の GWAS 解析となる。

(2) 骨盤臓器脱発症関連因子の同定

概要

骨盤臓器脱 310 例、40 歳以上の健常女性 340 例のデータを入力するデータベース (REDCap) の症例蓄積を行った。症例対照研究により骨盤臓器脱発症関連因子を解析したところ、骨盤臓器脱患者は、健常者と比較して、年齢、出産数、BMI、子の出生体重、乳がん既往歴、子宮摘除、家族歴、過活動膀胱が有意であった ($p < 0.05$)。年齢マッチングで解析したところ、同様に出産数、BMI、家族歴、過活動膀胱が有意であった ($p < 0.05$)。多変量解析を施行したところ、過活動膀胱のみが骨盤臓器脱発症の関連因子であった ($p < 0.01$)。健常者の中に過活動膀胱ありが 13.4%存在していたことから、骨盤臓器脱発症高リスク群として介入研究を予定している。国内で最大の健常者を含む骨盤臓器脱患者のデータベースである。

(3) 健常者における骨盤臓器脱の有病率

概要

骨盤臓器脱の陽性的中率 81%とされる J-PFDI-20 (Japanese Pelvic Floor Distress Inventory) 質問票の Q3. 「普段、膣のあたりに、ふくらんだものや下がってはみ出すものが見える、あるいは手に触れますか？」において、一般女性 340 例のうち、骨盤臓器脱 6 例 (1.8%) の有病率が算出された。既報の 60 歳以上の有病率 1 割より低い結果となったが、健診者を中心とした調査のバイアスとして平均年齢が 60.1 歳と低いことが原因と思われた。一方で、骨盤臓器脱発症との関連が示唆された過活動膀胱症状は 13.4%に見られ (顕著な成果 (2))、予備群は一定数存在するものと思われた。健診を受診する健常女性の中の骨盤臓器脱有病率の報告は国内で初めてである。

(4) 骨盤臓器脱発症予防新規プログラムの作成

概要

軽度の骨盤臓器脱の保存療法として、一般的に骨盤底筋体操が推奨されている。骨盤臓器脱の発症を予防するプログラムは存在しない。骨盤底筋群はインナーユニットとして多裂筋や腹横筋、横隔膜とともに体幹の安定性に關与しているが、临床上は骨盤底筋群単独での体操指導が主流となっている。本事業では、有効な骨盤底筋体操のためには骨盤が後傾位にならないことが重要であるという理論の下、骨盤底筋群のインナーユニットとしての働きに着目、「姿勢」を考慮した骨盤底筋体操を考案した。今後、健常者高リスク群への介入研究で有効性の検証を予定している。

(5) 難治性過活動膀胱への薬剤適応拡大と新規治療開発

概要

骨盤臓器脱に併存する過活動膀胱は難治性である。本事業では、薬剤抵抗性の難治性過活動膀胱に、半夏瀉心湯を抗コリン薬または $\beta 3$ 刺激薬にアドオンする特定臨床研究として41例同意取得(40例完了)、今後解析を予定している。半夏瀉心湯は、腸炎に伴う下痢症状を緩和する薬剤として市販されている漢方薬で、その作用機序として、抗炎症効果、一酸化窒素の産生に寄与し、平滑筋の弛緩をもたらすことが報告されている。有効性が証明されれば、過活動膀胱診療ガイドラインに寄与するものと考えられる。また、雌性加齢ラットを用いた動物実験にて、排尿障害に対して低出力体外衝撃波の効果を検証、その成果の特許出願、バイドール報告を行った。今後、機器の改良とともに、ヒト応用を視野に入れている。

(英文)

Age, obesity, and childbirth-induced trauma (represented by parity) are important factors associated with the weakening of pelvic floor muscles. Pelvic floor dysfunction predisposes women to pelvic organ prolapse (POP), incontinence, and an overactive bladder, which negatively affect the quality of life of elderly and middle-aged women. POP treatment is primarily limited to reconstructive surgery using a mesh. In this study, we aimed to establish a large-scale registry of patients with POP, including their genomic data, to determine the risk factors for POP and suggest novel concepts for its prevention and/or early intervention. Additionally, we aimed to propose advanced treatment strategies for patients with lower urinary tract diseases. The main objectives of this study are outlined below. 1) To create a genome-wide polygenic risk score (PRS) for POP based on genome-wide association analysis in Okinawa. 2) To record all patient data, including physical and background information, in the new POP registry. We planned to identify the risk factors for POP based on case–control studies and patient genomic information and subsequently facilitate pelvic floor muscle training in affected patients based on the new concept of posture and body balance. 3) To develop novel drugs for lower urinary tract diseases and propose new treatments using neuromodulation via translational research. The findings of our study are described below. 1) Genome-wide association studies using BioBank Japan participants identified single nucleotide polymorphism (SNP) within *WT1* significantly associated with POP (447 cases and 74,561 controls, $p = 1.67 \times 10^{-8}$; odd's ratio [OR] = 1.58) and the association was replicated in participants from Okinawa Bioinformation Bank (324 cases and 2,733 controls, $p = 0.03$; OR = 1.29). *WT1* encodes a zinc finger DNA-binding protein that acts as a transcriptional activator or repressor depending on the cellular or chromosomal context. *WT1* is required for the normal development of the genitourinary system and mesothelial tissue. Mutations in *WT1* have been reported in patients with Wilms' tumor, Denys–Drash syndrome, Wilms' tumor, aniridia, genitourinary anomalies, and mental retardation syndrome, Frasier syndrome, nephrotic syndrome type 4, and Meacham syndrome. *WT1* locus is associated with POP also in European populations (Natàlia Pujol-Gualdo et al. *Nat Commun* 2022, 13(1):3584). Differences in risk allele frequencies for *WT1* SNPs between European and Japanese were observed. In this study, we created a clinical risk score to predict POP onset in Japanese women. 2) A total of 310 patients with POP and 340 healthy volunteers were involved in the establishment of the POP registry (Research Electronic Data Capture). In the case–control study, the age, number of deliveries, body mass index, body weight at childbirth, history of breast cancer, hysterectomy, family history, and overactive bladder affected patients with POP more than the controls. In multivariate analysis, only the overactive bladder was found to be associated with the onset of POP. Additionally, we developed a new prophylactic program for the pelvic floor muscle training of patients with POP based on the new concept of posture and body balance. We further evaluated this program in high-risk controls with overactive bladders. 3) Hangeshashinto, a Chinese herbal medicine, was administered to 40 patients with refractory overactive bladder. We performed low-energy shockwave therapy in an animal model of urinary disturbance and subsequently are planning to apply this treatment to patients. Our proposed strategies can aid in the development of personalized treatment regimens for women with POP, urinary

incontinence, and an overactive bladder. Considering the increasing life expectancy in Japan, our study can contribute to the development of new preventive medicine guidelines and benefit the health industry by improving the quality of life of elderly and middle-aged women with POP.