

# 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) ライフステージに応じた子宮内膜症の予防・治療のためのエビデンスの創出  
(英語) Creation of strategy for the prevention and treatment of endometriosis  
according to women's life stages

研究開発実施期間：令和3年4月1日～令和6年3月31日

研究開発代表者 氏名：(日本語) 大須賀 穰  
(英語) Yutaka OSUGA

研究開発代表者 所属機関・部署・役職：  
(日本語) 国立大学法人東京大学 医学部附属病院 教授  
(英語) Professor, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo

## II. 研究開発の概要

### (和文)

#### 1. 研究開発の概要

子宮内膜症は、子宮内膜類似組織が子宮筋層以外の場所にできる疾患であり、女性のライフステージごとに特徴的な健康問題を引き起こす。思春期・若年では月経困難症、20～30代では不妊症、前置胎盤や早産などの周産期合併症、40代以降では卵巣嚢胞悪性化、早期卵巣機能低下、月閉経期の心血管イベント・骨粗鬆症リスク上昇等が懸念されており、life-long マネジメントが必要である。また卵巣・子宮周囲以外に発生する、胸腔・尿路・腸管などの稀少部位内膜症は内膜症の数%にみられ発生部位ごとに特殊な配慮が必要である。また、子宮内膜症の類縁疾患で、子宮内膜類似組織が子宮筋層内に生じる子宮腺筋症についても、子宮病変が存在するという観点で子宮内膜症との病態や症状の共通点・相違点を念頭に置く必要がある。包括的遺伝子解析など分子生物学的解析法の進歩により研究が促進され、子宮内膜症・子宮腺筋症の分子細胞生物学的情報と臨床的特徴との種々の関連が示されている。各種の患者レジストリおよび分子・ゲノムや臨床情報を利用して、子宮内膜症と併発する各種の健康問題を予測することができれば、子宮内膜症女性の健康維持・増進につながることを期待される。今回、(1)稀少部位子宮内膜症、(2)思春期・若年発症、(3)不妊症、(4)周産期合併症、(5)卵巣嚢胞の癌化、(6)早期の閉経、(7)ホルモン療法抵抗性の骨盤痛、という子宮内膜症・子宮腺筋症に関連する健康問題・課題について、既存患者レジストリを用いて患者を抽出し、子宮内膜・病変のゲノム異常や分子変化に着目して子宮内膜症・子宮腺筋症の病因・病態や分子機構の解明を目指して本研究を実施した。

それぞれの患者レジストリを熟知した研究者が患者レジストリを活用して、患者抽出を行い、臨床データ解析と分子解析を実施した。稀少部位子宮内膜症レジストリは大須賀、甲賀が主に担当し、東京大学医学部附属病院外来・手術レジストリは主に大須賀、甲賀、廣田が担当し、周産期データベースは主に大須賀、甲賀が担当し、卵巣嚢胞癌化レジストリは主に大須賀、甲賀、谷口が担当した。子宮内膜症・子宮腺筋症のゲノム解析、NGS解析は、ゲノム医学研究のエキスパートである間野および井上が主に担当した。動物モデル解析は大須賀、谷口、甲賀、廣田が主に担当した。研究チームは人材を適材適所に配置し互いに連携を取り機能的に研究を実施できたため、順調に成果が得られた。本研究の成果は、項目ごとに下記に記載した。各研究項目タイトルの後ろの( )内には主たる担当者を記載した。

#### (1) 稀少部位子宮内膜症 (間野、井上、大須賀、甲賀)

稀少部位子宮内膜症は、好発部位(卵巣、ダグラス窩腹膜など)の子宮内膜症に比べて病因・病態の詳細が不明であった。稀少部位子宮内膜症のゲノム解析を実施し、好発部位の子宮内膜症ではPIK3CA、KRAS、ARID1A変異が多く見られるのに対し、稀少部位子宮内膜症ではこれらの変異はほとんど検出されないことが判明した。また、稀少部位と好発部位の子宮内膜症を併発する症例の解析では、稀少部位と好発部位の子宮内膜症に共通のゲノム異常を認めなかった。稀少部位子宮内膜症は好発部位子宮内膜症と異なった病因・病態に関わる分子機構を有している可能性が示唆された。ゲノム創薬という観点で治療法を考えるならば、稀少部位子宮内膜症と好発部位子宮内膜症は異なった分子群をターゲットとした治療を考える必要があると考えられた。

#### (2) 思春期・若年発症

##### ① KRAS 変異を伴わない嚢胞性子宮腺筋症 (間野、井上、大須賀、廣田)

若年発症する子宮腺筋症の一亜型である嚢胞性子宮腺筋症のゲノム解析を実施したところ、高頻度のKRAS変異を伴う通常の子宮腺筋症とは異なり、嚢胞性KRAS変異がほとんど見られなかった。MRIにより、嚢胞性子宮腺筋症の位置や臨床的特徴を調べたところ、子宮前壁の卵管角付近に病変がある典型的な嚢胞性子宮腺筋症はより若年発症で疼痛が強く、CA125値が低いことが示された。KRAS変異が関与しない嚢胞性子宮腺筋症という一亜型の存在が新たに示され、嚢胞性子宮腺筋症の典型的な臨床所見が明確化された。

##### ② 子宮内膜症の初期病変形成におけるテネインの役割 (谷口)

細胞培養系とテネインノックアウトマウスを用いた子宮内膜症マウスモデル解析により、子宮内膜症病変で発現するテネインが子宮内膜症細胞の腹膜への接着・浸潤に関与し、子宮内膜症の初期病変形成に関与していることが示された。

##### ③ 子宮腺筋症の子宮内膜・筋層境界面におけるCCL26の役割 (谷口)

子宮腺筋症患者の正所性子宮内膜の基底層でケモカインCCL26の発現が高く、CCL26発現が上皮間葉転換(EMT)のマーカーと正の相関を有することやCCL26添加で子宮内膜上皮細胞の浸潤能亢進が認められること

から、正所性子宮内膜が CCL26 を誘導することで EMT や浸潤性を促進し、正所性子宮内膜基底層の細胞が子宮筋層に浸潤し子宮腺筋症の病変が形成される可能性が示された。

### (3) 不妊症

#### ① 子宮内膜症および子宮腺筋症合併不妊症における正所性子宮内膜のゲノム変異の特徴（間野、井上、大須賀、廣田）

不妊症患者の正所性子宮内膜のゲノム解析により、正所性子宮内膜には KRAS 変異または PIK3CA 変異が認められた。子宮内膜症および子宮腺筋症の有無と変異の頻度を解析したところ、子宮腺筋症があると正所性子宮内膜の PIK3CA 変異の頻度が低い傾向を示し、子宮内膜症があると正所性子宮内膜の KRAS 変異の頻度が高い傾向を示した。子宮内膜症および子宮腺筋症を合併する不妊症において、正所性子宮内膜の PIK3CA 変異や KRAS 変異が不妊の病態に関わるかどうか、という新たな課題が見出された。

#### ② 子宮内膜症合併不妊における黄体期子宮蠕動回数増加（大須賀、廣田）

不妊症患者の黄体期の子宮蠕動運動をシネ MRI で解析したところ、子宮内膜症の存在により黄体期の子宮蠕動回数が増加していた。子宮内膜症が黄体期の子宮蠕動運動の増加をきたすことは、子宮内膜症合併妊娠において胎盤位置異常が増加するという病態の機序を説明している可能性があると考えられた。

#### ③ 子宮腺筋症合併不妊における着床不全と着床不全に関連する因子（大須賀、廣田）

着床不全患者の生殖補助医療（胚移植）による臨床的妊娠成立に関連する因子を解析したところ、子宮腺筋症と負の相関が認められた。子宮腺筋症の存在が、着床不全患者の胚移植不成功に関連する因子であることが示された。次に、子宮腺筋症合併不妊に対する生殖補助医療成績を子宮腺筋症のタイプ別（内膜型と全層型）に比較したところ、全層型の妊娠成績が著しく不良であることが示された。子宮腺筋症、特に病変の広がり大きい全層型子宮腺筋症は着床不全の原因となることが明らかとなった。子宮腺筋症を合併する着床不全で特徴的な分子変化として、プロスタグランジン増加や一群の分子群を見出した。子宮腺筋症合併不妊において、着床不全を予測する分子マーカーになる可能性や、着床不全の分子機構に関わっている可能性が示唆された。

### (4) 周産期合併症

#### ① 子宮内膜症・子宮腺筋症と周産期合併症との関連（大須賀、甲賀、廣田）

国内の大規模周産期データベースを用いた解析で、子宮内膜症または子宮腺筋症の合併は、前置胎盤、低置胎盤、早産の頻度上昇に関連していることが示された。子宮内膜症・子宮腺筋症の存在が、周産期合併症を高めている可能性が示唆された。

#### ② 子宮腺筋症合併妊娠の子宮腺筋症のタイプ別の周産期合併症（大須賀、甲賀）

全層型子宮腺筋症では後期流産と早産期前期破水の頻度が高く、漿膜型子宮腺筋症では胎盤位置異常（前置胎盤、低置胎盤）の頻度が高いことが示された。子宮腺筋症の位置や広がり各種の周産期合併症の病態に関与していることが推測された。

#### ③ 子宮腺筋症病巣除去術後妊娠における周産期合併症（大須賀、甲賀、廣田）

子宮腺筋症に対する妊孕能温存手術である子宮腺筋症病巣除去術後の妊娠における周産期合併症の頻度を調べたところ、早産期前期破水、妊娠高血圧腎症、SGA（在胎週数に比して小さな新生児）は減少したが、癒着胎盤スペクトラムは増加した。さらに、妊娠前の子宮鏡所見で子宮内膜欠損がある症例で術後妊娠の癒着胎盤スペクトラムの頻度が高いことが示された。子宮腺筋症病巣除去術の周産期におけるメリット・デメリットを考えるうえで貴重なデータが得られた。

#### ④ 子宮内膜症合併妊娠、子宮腺筋症合併妊娠の周産期予後への影響を調べる動物モデルの確立（大須賀、谷口、甲賀、廣田）

子宮内膜症合併妊娠および子宮腺筋症合併妊娠の周産期予後への影響を調べるための新しいマウスモデルを作成した。子宮内膜症の存在と妊娠前の「子宮内膜症への慢性的な暴露」が周産期予後に影響を与えることが示され、また、子宮腺筋症の病因・病態や治療薬の検証に利用できることが期待され、子宮内膜症合併妊娠および子宮腺筋症合併妊娠の病態を解析するための新たなツールが確立できた。

#### ⑤ 子宮腺筋症のサイズにおける妊娠・分娩の影響（大須賀、廣田）

通常、非妊娠（ホルモン療法なし）の場合に子宮は増大する。子宮腺筋症合併の妊娠・分娩の前後で子宮サイズを測定したところ、子宮サイズは不変であった。妊娠・分娩を経験した場合に、子宮腺筋症病変は増大せず進展が抑制されることが示された。

## (5) 卵巣嚢胞の癌化

### ① 子宮内膜癌患者における子宮内膜症と卵巣癌重複（大須賀、甲賀）

子宮内膜癌患者において、子宮内膜症の存在により子宮内膜癌に併発する卵巣癌の頻度が高くなること、子宮内膜症の存在に関係なく重複癌をきたす子宮内膜癌の典型的な組織型は類内膜癌であることが示された。

### ② セロムチナス型卵巣腫瘍におけるゲノム変異（間野、井上、大須賀、甲賀）

臨床的に子宮内膜症との関連が示唆されているセロムチナス型卵巣腫瘍のゲノム解析を行った。セロムチナス型腫瘍で KRAS、PIK3CA、ARID1A 変異が検出され、KRAS 変異を有する子宮内膜症がセロムチナス型腫瘍の前がん病変のドライバー遺伝子である可能性が示された。

## (6) 早期の閉経

### ① ジェノゲスト投与中の周閉経期患者の閉経予測（大須賀、甲賀）

子宮内膜症患者の早期の閉経に関連して、子宮内膜症および子宮腺筋症に対する経口黄体ホルモン製剤ジェノゲストは無月経を呈する場合も多く、周閉経期の使用中に閉経が判断できないことが課題であった（投薬中止で月経再開することがある）。本研究により、血中エストラジオール値 $\geq 17\text{pg/mL}$  かつ卵胞刺激ホルモン（FSH）値 $< 100\text{mIU/mL}$  で月経再開が予測されることが判明し、ジェノゲスト終了を検討する際の参考にできることが示された。

### ② 周閉経期の子宮内膜症女性の動脈硬化リスク評価（大須賀、甲賀）

子宮内膜症患者の早期の閉経による動脈硬化リスクに関連した研究で、周閉経期の子宮内膜症女性において脂質代謝や卵巣機能マーカーが動脈硬化の指標である CAVI（心臓首血管指数）と関連していることが示され、周閉経期の子宮内膜症女性の動脈硬化リスク評価に有用である可能性が示された。

### ③ 周閉経期の子宮内膜症女性における骨密度に影響する因子（大須賀、甲賀）

子宮内膜症患者の早期の閉経による骨密度低下のリスクに関連して、周閉経期の子宮内膜症女性における骨密度に影響する因子を調べたところ、甲状腺刺激ホルモン TSH 高値や卵巣予備能低下が骨密度（BMD）低下リスクを高める可能性が示された。

## (7) ホルモン療法抵抗性の骨盤痛

### ① 子宮内膜症性疼痛に対する交番磁界治療器 AT-04 の効果（甲賀）

AT-04 の臨床試験を開始し、骨盤痛の NRS（Numerical Rating Scale）を主要評価項目として評価中である。

### ② 子宮腺筋症の黄体ホルモン抵抗性に関連する因子とその病態に関わる分子機構（大須賀、廣田）

子宮腺筋症におけるホルモン療法抵抗性の骨盤痛の機序として、子宮腺筋症の「黄体ホルモン抵抗性」の影響はこれまで検討されてこなかった。骨盤痛を有する子宮腺筋症に対して、黄体ホルモン療法の1つであるレボノルゲストレル放出子宮内システム（LNG-IUS）の治療効果を部分層型（内膜型＋漿膜型）と全層型の2群で比較したところ、月経痛、月経関連 QOL、貧血の改善は全層型で不良であった。LNG-IUS の効果は子宮腺筋症の病変の広がり依存することが示された。次に、経口黄体ホルモン製剤のジェノゲスト（DNG）投与中の子宮出血過多に伴う貧血に関連する因子を調べたところ、DNG 開始前に貧血を伴う過多月経があること、全層型、子宮サイズが大きいことが、DNG 投与中の出血過多による貧血に関連することが示された。DNG の副作用としての子宮出血も子宮腺筋症の広がり依存することが判明した。これらの臨床所見は、黄体ホルモン抵抗性の1つと考えられ、黄体ホルモン抵抗性が子宮腺筋症の広がり依存することが示された。子宮腺筋症の黄体ホルモン抵抗性形成に関連する分子機序として、子宮腺筋症におけるサイトカイン IL-6/転写因子 STAT3 経路の活性化の存在を見出した。STAT3 阻害の作用を有する薬剤が、ホルモン療法抵抗性の子宮腺筋症の新規治療戦略となり得ることが示された。

本研究により、子宮内膜症患者および子宮腺筋症患者の各種健康問題の転帰予測・治療効果予測・副作用予測に利用可能な、実地臨床に直結する臨床的エビデンスを得ることができ、かつ、ゲノムや分子をターゲットとした将来の新規診断・治療・治療ストラテジーの開発に繋がる基礎的エビデンスを構築することができた。当初の研究目標のとおり、子宮内膜症・子宮腺筋症に伴う健康問題に適切な予防策を講じるためのエビデンスを創出することができたと考える。

## 2. 顕著な成果

(1) 子宮内膜症・子宮腺筋症の亜型である稀少部位子宮内膜症と嚢胞性子宮腺筋症のゲノム変異の特徴の発見

概要：(200 字程度) 稀少部位子宮内膜症では好発部位子宮内膜症に典型的なドライバー変異 **PIK3CA**、**KRAS**、**ARID1A** 変異をきたさないこと、嚢胞性子宮腺筋症という若年型で子宮筋層内に病変が孤発性にできる一亜型では **KRAS** 変異が認められないことを見出した。典型的な子宮内膜症・子宮腺筋症の病変では認められないゲノム変異の特徴があることがわかり、今後の各亜型の病因・病態の解明に繋がる画期的な新規知見である。

(2) 子宮内膜症および子宮腺筋症合併不妊症における正所性子宮内膜のゲノム変異の特徴的所見の発見

概要：(200 字程度) 不妊症患者の正所性子宮内膜のゲノム解析により、子宮腺筋症があると正所性子宮内膜の **PIK3CA** 変異の頻度が低い傾向を示し、子宮内膜症があると正所性子宮内膜の **KRAS** 変異の頻度が高い傾向があることが判明した。子宮内膜症および子宮腺筋症を合併する不妊症において、正所性子宮内膜の **PIK3CA** 変異や **KRAS** 変異が不妊の病態に関わる可能性が考えられ、着床不全などの不妊症の病態との関連性に関する今後の研究への進展が期待される。

(3) 子宮腺筋症合併不妊における着床不全を予測する指標の同定

概要：(200 字程度) 生殖補助医療において子宮腺筋症の存在が着床不全（反復胚移植不成功）に関連していること、病変の広がり大きい全層型の子宮腺筋症が特に着床不全に関連していること、子宮腺筋症合併着床不全で特徴的な分子変化があることを見出し、子宮腺筋症を有する不妊症患者において上記指標を用いることにより、生殖補助医療の実施前に着床不全を事前に予測できる可能性があることが分かった。

(4) 子宮内膜症に伴う早期の閉経に関連した動脈硬化・骨粗しょう症リスクの評価指標の同定

概要：(200 字程度) 周閉経期の子宮内膜症女性の動脈硬化の指標としての脂質代謝や卵巣機能マーカー、骨密度低下の予測の指標としての **TSH** 高値や卵巣予備能低下、という知見を見出すことができた。また、周閉経期のジェノゲスト使用に際しての **E2**、**FSH** 測定により閉経予測ができる可能性も見出した。これらの知見は、周閉経期以降における将来の健康維持・促進のための生活習慣改善などに活かすことができるものとする。

(5) ホルモン療法抵抗性を予測する因子の同定とホルモン非依存的治療法の新規開発に向けた新知見

概要：(200 字程度) 子宮腺筋症におけるホルモン療法抵抗性の骨盤痛の機序として、子宮腺筋症の広がりによって依存する「黄体ホルモン抵抗性」の形成とサイトカイン **IL-6**／転写因子 **STAT3** 経路の活性化の関与について見出した。**STAT3** 阻害の作用を有する薬剤が、ホルモン療法抵抗性の子宮腺筋症の新規治療戦略となり得ることが示された。

(英文)

Endometriosis, a disease characterized by the presence of endometrial-like tissue outside the uterus, causes unique health issues at each stage of a woman's life. Adolescents and young adults often suffer from dysmenorrhea, women in their 20s and 30s may suffer from perinatal complications such as infertility, placenta previa, and premature birth, and women over 40 years of age are at risk for ovarian cyst malignancies, premature ovarian failure, cardiovascular events, and osteoporosis. The disease must be managed throughout life. Special consideration is required for rare types of endometriosis occurring in locations such as the thoracic cavity, urinary tract, and bowel. In addition, adenomyosis, a related disease in which endometrial-like tissue forms within the myometrium, has similarities and differences with endometriosis that need to be understood.

Advances in molecular biology analyses, including comprehensive genetic analysis, have facilitated research linking the molecular and clinical features of endometriosis and adenomyosis. In this study, patient registries and molecular/genomic and clinical information can be utilized to predict health problems associated with endometriosis and adenomyosis, improving women's health outcomes.

This study focused on health issues associated with endometriosis and adenomyosis, including rare sites of endometriosis, adolescent and early onset, infertility, perinatal complications, malignancies in ovarian cysts, early menopause, and hormone therapy-resistant pelvic pain. Researchers used patient registries to conduct genomic and molecular analyses to elucidate the molecular mechanisms and pathology of these diseases.

Key findings include:

1. Rare sites of endometriosis: Genomic analyses revealed differences between common sites and rare sites of endometriosis, suggesting different molecular mechanisms and the need for targeted therapies.
2. Adolescent and early onset: A subtype of adenomyosis lacking KRAS mutations was identified with distinct clinical characteristics, including more severe pain and reduced CA125 levels.
3. Infertility: Endometrial genomic mutations, particularly KRAS and PIK3CA, were associated with infertility in patients with endometriosis and adenomyosis.
4. Perinatal complications: Endometriosis and adenomyosis were associated with an increased risk of placenta previa, preterm birth, and other complications, and certain types of adenomyosis were associated with various perinatal outcomes.
5. Malignancy caused by ovarian endometrioma: Endometriosis was associated with an increased frequency of concurrent ovarian cancer in patients with endometrial cancer, and certain mutations were identified in seromucinous ovarian tumors.
6. Premature menopause: Predictive markers for menopause in endometriosis patients receiving dienogest therapy were identified, along with risk markers for cardiovascular disease and osteoporosis.
7. Hormone therapy-resistant pelvic pain: Factors contributing to progesterone resistance in adenomyosis were identified, and activation of the IL-6/STAT3 pathway suggests a potential new therapeutic strategy.

This study provided clinical evidence for predicting and managing various health problems in patients with endometriosis and adenomyosis. It is expected that the findings of this study lead to the development of new diagnostic and therapeutic strategies in the near future.