

学位論文の要旨

*MED12* mutations in uterine leiomyomas:  
prediction of volume reduction by  
gonadotropin-releasing hormone agonists

(*MED12* 遺伝子変異解析に基づく子宮筋腫の縮小予測)

February 2024

(2024 年 2 月)

Koichi Nagai

永井 康一

Obstetrics and Gynecology and Molecular Reproductive Science

Yokohama City University Graduate School of Medicine

横浜市立大学 大学院医学研究科 生殖生育病態医学

(Doctoral Supervisor: Etsuko Miyagi, Professor)

(指導教員：宮城悦子教授)

## 学位論文の要旨

### *MED12* mutations in uterine leiomyomas: prediction of volume reduction by gonadotropin-releasing hormone agonists

(*MED12* 遺伝子変異解析に基づく子宮筋腫の縮小予測)

<https://doi.org/10.1016/j.ajog.2022.09.024>

#### 1. 序論

Gonadotropin-releasing hormone (GnRH) アナログは強力なゴナドトロピン分泌抑制作用により女性ホルモンを低下させる (Barbieri, 1990). 子宮筋腫に対する子宮全摘術や子宮筋腫核出術を控えた術前使用では、腹腔鏡下手術を視野に筋腫核の縮小効果を期待して GnRH アナログを投与するが、すべての子宮筋腫が縮小する訳ではない (Friedman et al., 1991). 期待した筋腫縮小効果が得られない場合、外科的治療介入のタイミングが遅れるだけでなく、エストロゲン欠乏による更年期症状や骨密度低下などの副作用が生じる (Sauerbrun-Cutler and Alvero, 2019).

本研究の目的は、GnRH アナログによる子宮筋腫の縮小効果を予測可能にする遺伝子マーカーの探索と、その遺伝子変異を組織生検することなく MRI 画像から同定する診断クライテリアの確立である。本研究によって、薬剤効果を投与開始前に予測可能となれば、縮小の見込める症例に対して選択的に GnRH アナログを使用することで患者の負担軽減につながる。また不要な GnRH アナログ投与を減らすことで頻回の外来通院や医療費の高騰を避けられることから医療経済的にもメリットが期待できる (Shih et al., 2019).

#### 2. 実験材料と方法

GnRH アナログの子宮筋腫体積縮小効果を予測する遺伝子マーカーとして、*MED12* 遺伝子変異の有用性を明らかにするため、横浜市立大学附属病院で 2005 年から 2021 年の間に手術（子宮摘出術または子宮筋腫核出術）を受けた 168 例の患者から子宮筋腫の検体を採取した。子宮筋腫の体積縮小率を計測するため、41 例の患者に GnRH アゴニスト（酢酸リュープロレリン 3.75mg, 月 1 回皮下注射）を 3 ヶ月間投与し、治療前後の単純 MRI 画像を用いて筋腫核体積の変化を計測した。子宮筋腫の *MED12* 遺伝子変異を解析し、MRI 画像を用いて算出した体積縮小率との関連を評価した。また、子宮筋腫 168 例のリュープロレリン投与前の単純 MRI 画像と *MED12* 遺伝子解析結果に基づいて、*MED12* 遺伝子変異の有無を非侵襲的に推定する子宮筋腫の新しい分類法を作成した。本研究は、横浜市立大学倫理委員会の承認を得て実施した（承認番号 A150122017）。

### 3. 結果

*MED12* 変異型筋腫 21 例と *MED12* 野生型筋腫 20 例の筋腫体積をリュープロレリン投与前後で計測したところ、*MED12* 変異型筋腫の子宮筋腫体積縮小率は中央値 15.6%であったのに対して、*MED12* 野生型筋腫の子宮筋腫体積縮小率は中央値 43.4%と有意に高かった ( $P < .001$  Mann-Whitney U 検定)。

子宮筋腫の *MED12* 遺伝子変異の有無を投与前の単純 MRI 画像から推定するため、T2 強調画像における Junctional zone と正常筋層を基準に子宮筋腫 168 例を LOW Group, INT Group, HIGH Group の 3 グループに分類した。LOW Group ( $n = 68$ ) には *MED12* 変異型筋腫 56 例と *MED12* 野生型筋腫 12 例が含まれ、遺伝子変異頻度は 82.4%であった。INT Group ( $n = 44$ ) には *MED12* 変異型筋腫 23 例と *MED12* 野生型筋腫 21 例が含まれ、遺伝子変異頻度は 52.3%であった。HIGH Group ( $n = 56$ ) には *MED12* 変異型筋腫 3 例と *MED12* 野生型筋腫 53 例が含まれ、遺伝子変異頻度は 5.4%であった。この MRI 分類の LOW Group, INT Group, HIGH Group における *MED12* 遺伝子変異のオッズ比 (95%信頼区間) は、それぞれ 13.28 (6.17-28.60), 1.21 (0.61-2.40), 0.02 (0.01-0.08) であった。

### 4. 考察

*MED12* 変異型筋腫と比較して *MED12* 野生型筋腫はリュープロレリンにより縮小しやすいことを示した。*MED12* 遺伝子変異の有無は、子宮筋腫に対する GnRH アナログの薬剤効果を予測する遺伝子マーカーの候補となりうる。

T2 強調画像において *MED12* 変異型筋腫は低信号を、*MED12* 野生型筋腫は高信号を示すことが多いことを明らかにし、子宮筋腫の *MED12* 遺伝子変異の有無を単純 MRI 画像から推定する分類法を考案した。この新しい分類法を用いることで組織生検のような侵襲的検査を避け、*MED12* 遺伝子変異の有無を GnRH アナログ投与前に推定することができる。

キーワード： 子宮筋腫, 治療効果予測因子, GnRH アナログ, *MED12* 遺伝子変異, MRI

## 引用文献

Barbieri RL. (1990), Gonadotropin-releasing hormone agonists and estrogen-progestogen replacement therapy.

*Am J Obstet Gynecol.* ,162(2):593-5.

Friedman AJ, Hoffman DI, Comite F, Browneller RW, Miller JD. (1991), Treatment of leiomyomata uteri with leuprolide acetate depot: a double-blind, placebo-controlled, multicenter study. The Leuprolide Study Group.

*Obstet Gynecol.* ,77(5):720-5.

Sauerbrun-Cutler MT, Alvero R. (2019), Short- and long-term impact of gonadotropin-releasing hormone analogue treatment on bone loss and fracture.

*Fertil Steril.* ,112(5):799-803.

Shih V, Banks E, Bonine NG, Harrington A, Stafkey-Mailey D, Yue B, Ye JM, Fuldeore RM, Gillard P. (2019), Healthcare resource utilization and costs among women diagnosed with uterine fibroids compared to women without uterine fibroids.

*Curr Med Res Opin.* ,35(11):1925-35.

## 論文目録

### I 主論文

*MED12* mutations in uterine leiomyomas: prediction of volume reduction by gonadotropin-releasing hormone agonists

Nagai K., Asano R., Sekiguchi F., Asai-Sato M., Miyagi Y., Miyagi E.

*American Journal of Obstetrics and Gynecology*, Volume 228, Issue 2, Pages 207.e1-207.e9, 2023. doi: 10.1016/j.ajog.2022.09.024

### II 参考論文

Chronic Isolated Fallopian Tube Torsion in a Sexually Inactive Adolescent Female Diagnosed Peroperatively

Hirahara Y., Nagai K., Mukaida K.

*Case Reports in Surgery*, Volume 2024, Pages 2581337, 2024. doi: 10.1155/2024/2581337

Strangulated internal hernia caused by an iatrogenic peritoneal band after total laparoscopic hysterectomy-A caveat to consider retroperitoneum closure

Sakurai S., Suzuki Y., Nagai K., Ishidera Y., Nakagawa K., Miyagi E.

*Clinical Case Reports*, Volume 10, Issue 11, Pages e6550, 2022. doi: 10.1002/ccr3.6550

Evaluating the safety of dienogest in women with adenomyosis: A retrospective analysis

Ono N., Asano R., Nagai K., Sugo Y., Nakamura T., Miyagi E.

*Journal of Obstetrics and Gynecology Research*, Volume 47, Issue 4, Pages 1433-40, 2021. doi: 10.1111/jog.14612

Hyperthyroidism due to struma ovarii: Diagnostic pitfalls and preventing thyroid storm

Nagai K., Yoshida H., Katayama K., Ishidera Y., Oi Y., Ando N., Shigeta H.

*Gynecology and Minimally Invasive Therapy*, Volume 6, Issue 1, Pages 28-30, 2017. doi: 10.1016/j.gmit.2016.05.002