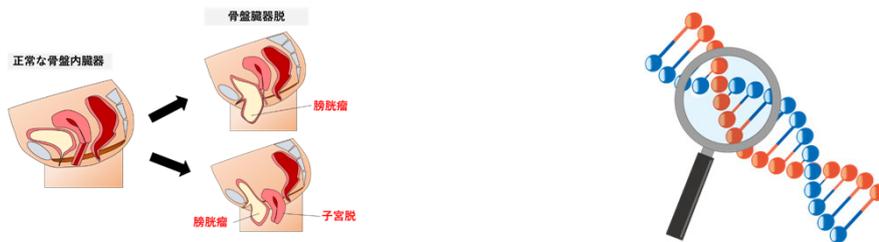


学長懇談会

令和7年5月28日

AMED 女性の健康の包括的支援実用化研究事業、R2~R4、 「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」成果報告



琉球大学大学院医学研究科システム生理学講座
宮里実
琉球大学大学院医学研究科先進ゲノム検査医学講座
今村 美菜子
琉球大学大学院医学研究科腎泌尿器外科学
芦刈 明日香



AMED ; 国立研究開発法人日本医療研究開発機構

1

国内初のデータベース研究 ◀ 骨盤臓器脱 ▶ 東アジアで初の遺伝子研究

scientific reports

IF=3.8



OPEN Family history and acquired risk factors for pelvic organ prolapse: a case-control study in Japan

Asuka Ashikari¹, Katsumi Kadekawa², Akihiro Tokushige³, Hiroyoshi Iwata³, Satoko Nagamine⁴, Noriko Machida^{4,5}, Yumi Ikehara¹, Keiko Mekarui⁶, Junichi Inokuchi¹, Takeshi Kamiya⁷, Kotaro Nishida⁸, Koshi Nakamura⁹, Shinichiro Ueda³ & Minoru Miyazato¹⁰✉

琉球大学

システム生理 腎泌尿器外科、臨床薬理、
周産母子センター 整形外科 公衆衛生学・疫学

まちな泌尿器科クリニック
沖縄協同病院

那覇市医師会生活習慣病検診センター
やんばる検診
中部徳洲会病院
ちばなクリニック

県内外の多くの研究者、施設にご協力・
ご支援頂きました。

communications biology

Article

IF=5.2

<https://doi.org/10.1038/s42003-024-06875-2>

Genome-wide association studies for pelvic organ prolapse in the Japanese population

Masatoshi Matsunami^{1,2}, Minako Imamura^{1,2,3}, Asuka Ashikari¹, Xiaoxi Liu^{4,5}, Kohei Tomizuka⁴, Keiko Hikino⁶, Kosei Miwa⁷, Katsumi Kadekawa⁸, Tetsuji Suda⁹, The Biobank Japan project¹⁰, Koichi Matsuda^{11,12}, Minoru Miyazato¹³, Chikashi Terao^{14,15} & Shiro Maeda^{1,2}✉

琉球大学

先進ゲノム検査 システム生理 腎泌尿器外科
沖縄バイオインフォメーションバンク

岐阜赤十字病院
沖縄協同病院

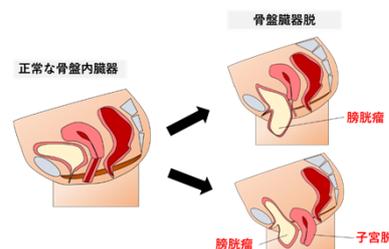
理化学研究所 統合生命医科学研究センター
劉曉溪、寺尾知可史、鬼野圭子 富塚 耕平
バイオバンクジャパン
松田浩一

内閣府、文部科学省、日本医療研究開発機構(AMED)
沖縄県企画部科学技術振興課
那覇市医師会生活習慣病検診センター、中部地区医師会検診センター
沖縄県健康づくり財団
豊見城中央病院
宮古島市、久米島町、石垣市、竹富町、与那国町
株式会社ブルーボックス、一般社団法人トロピカルテクノプラス

2

骨盤臓器脱とは

- ◆ 骨盤内臓器（膀胱、子宮、直腸）が、骨盤の底を支える筋肉や筋膜・靭帯がゆるみ、腔から出てきてしまう状態



- ◆ 軽症例を含めると中高年女性の17%の罹患率
(本邦子宮がん検診時調査)

Kato J, et al. Int Urogynecol J. 2022

- ◆ 米国女性の11.1%が80歳までに骨盤臓器脱または尿失禁に対する手術を受ける

Olsen AL, et al. Obstet Gynecol. 1997

- ◆ 米国での骨盤臓器脱手術にかかる総額は年間45億USD

2023 国際尿禁制学会より

- ◆ **本邦の詳細な疫学統計データはない**

3

骨盤臓器脱発症のリスク因子

- ◆ 加齢、出産（自然分娩）、肥満
- ◆ 慢性的な腹圧（慢性的な咳・便秘、ちから仕事）

**沖縄県は、肥満率が高く、出生率は日本一
潜在的患者が多い？**

- ◆ 欧米より、家族歴（姉妹、母子発症）の関与が報告
- ◆ 未経産、閉経前女性でも発症

Samimi P, Jones SH, Giri A. Int Urogynecol J. 2021

**後天的素因だけでなく体質や遺伝的素因が関連している
しかし、日本人の骨盤臓器脱の遺伝的素因の研究は行われていない**

4

骨盤臓器脱の社会的な課題

- 股に何か挟まっている違和感
- 頻尿、尿もれ、排尿・排便困難、歩きにくさ
- 繰り返す膀胱炎、尿路感染症

→ 生活の質 (QOL) の著明な低下

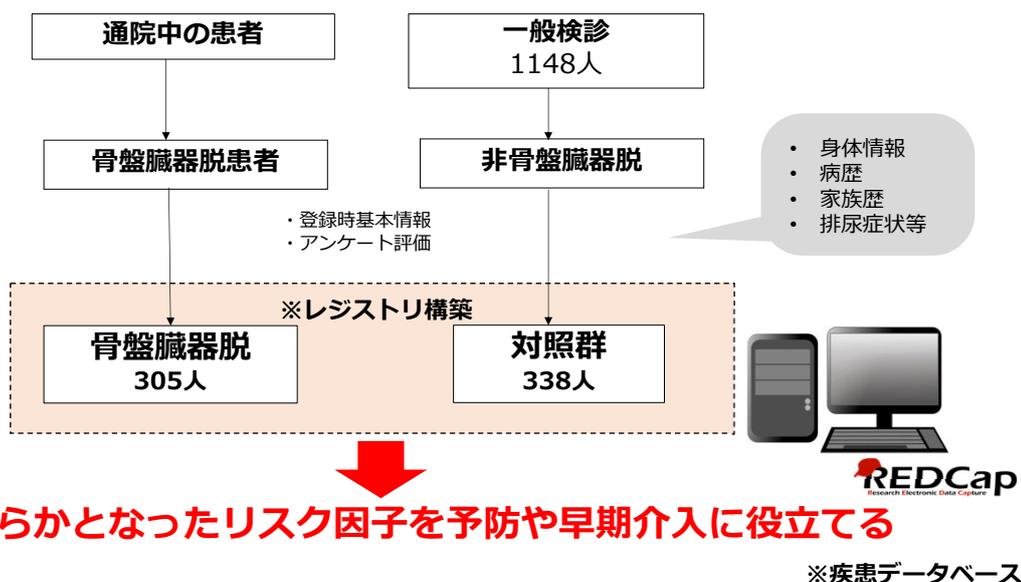
- ◆ 中高年女性のひきこもり要因のひとつとなっている
→ 中高年女性の社会との関わりの妨げ
- ◆ 骨盤臓器脱は頻度が高いにも関わらず、認知度が低い
- ◆ 羞恥心から受診が遅れやすい
- ◆ 高度の骨盤臓器脱は手術が唯一の治療

重症化する前の早期発見と重症化予防対策が重要

疾患概念の一般市民への啓発が必要

5

骨盤臓器脱発症のリスク因子の探索



6

日本人女性における骨盤臓器脱発症のリスク因子の探索

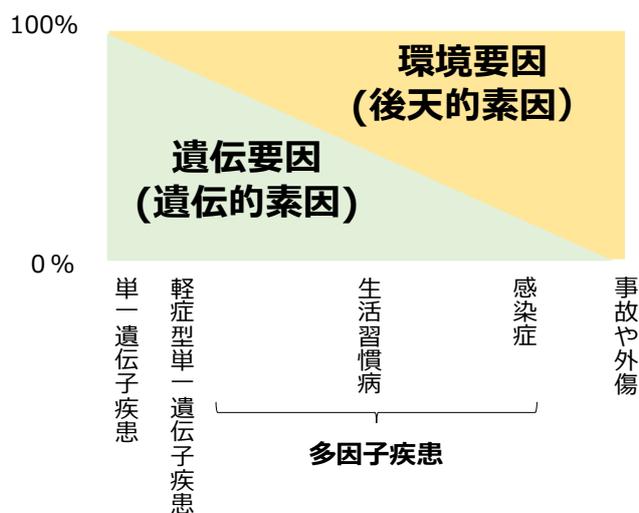
	オッズ比	95% 信頼区間	p 値
骨盤臓器脱家族歴有	3.06	1.09-8.56	0.030
BMI (kg/m ²)	1.12	1.03-1.22	0.010
出産回数	1.51	1.20-1.89	0.001
高血圧	1.95	1.03-3.70	0.040

- ◆ 肥満 (BMI 23.1 kg/m²以上)、出産回数 (3人以上) がリスク因子
- ◆ 骨盤臓器脱家族歴あり (3親等以内) がリスク因子であることを国内で初めて報告

Ashikari A, et al. Family history and acquired risk factors for pelvic organ prolapse: a case-control study in Japan. Sci Rep. 2025

7

疾患の遺伝要因(遺伝的素因)と環境要因



多因子疾患の特徴

- ◆ 複数の遺伝要因が作用し、生活習慣などの環境要因が加わって発症する。
- ◆ ひとつひとつの遺伝要因の影響の程度は大きくない。
- ◆ ヒトの遺伝情報(DNA配列)の個人差である「多型」が遺伝的素因に関係する。

8

ありふれた疾患(コモンディジーズ) と遺伝子多型

多型 (バリエーション)

- ◆ 一塩基多型(SNP : スニップ)

ATCGAGCGATCGATCG
ATCGAGAGATCGATCG

- ◆ 挿入・欠失(Ins/del)

ATCGATGATCGATCG
ATCGAT_ATCGATCG

- ◆ 繰り返し配列

ATCGATATATATATAT__CG
ATCGATATATATATATATCG

多型による表現型の違い

- ◆ 外見、体質



- ◆ 病気のなりやすさ(疾患感受性)



- ◆ 薬の効果・副作用



9

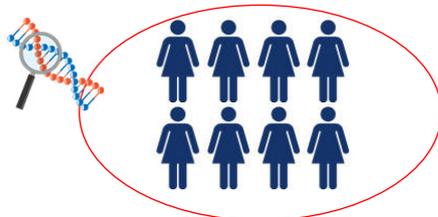
9

ゲノムワイド関連解析

Genome-wide association study: GWAS

患者群と対照群のゲノム情報を比較し、
疾患のかかりやすさと関連する多型を同定する。

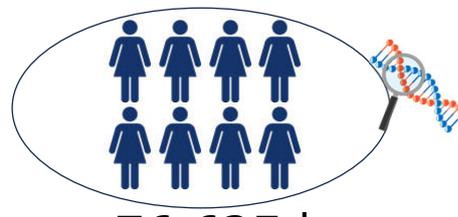
患者群
(骨盤臓器脱罹患女性)



771人

(骨盤臓器脱レジストリ
324人)

対照群
(非罹患または一般集団女性)



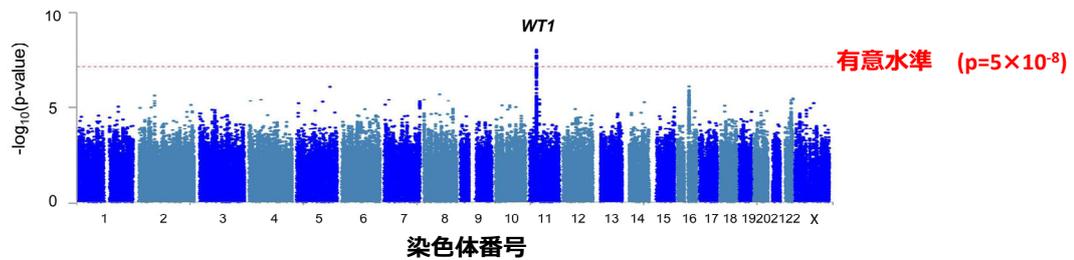
76,625人

(沖縄バイオインフォメーションバンク
2,733人)

10

日本人を対象とした 骨盤臓器脱のゲノムワイド関連解析：結果

骨盤臓器脱との関連の強さ



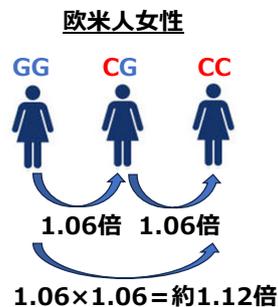
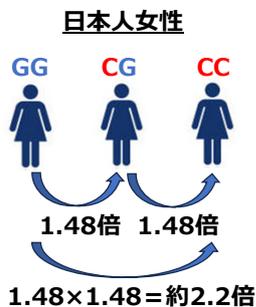
11番染色体のWT1が日本人の骨盤臓器脱リスクと関連することが明らかになった。

11

WT1と骨盤臓器脱の関連(欧米の結果との比較)

[rs10742277(C/G) Cがリスクアレル *]

集団	オッズ比**	95%信頼区間	関連解析のP値	異質性の検定
日本人	1.48	(1.29 - 1.68)	6.72×10^{-9}	P = 1.03×10^{-6}
欧米人***	1.06	(1.04 - 1.08)	3.18×10^{-9}	



*Cを持つとGに比べて骨盤臓器脱のリスクが高い
 ** リスクアレル (C) をひとつ保有すると、骨盤臓器脱に何倍なりやすいかを示す。
 *** 欧米人を対象とした既報の研究データ
 Pujol-Gualdo N et al. *Nat. Commun.* 13, 3584.

WT1は日本人女性において特に効果の強い骨盤臓器脱の遺伝的素因である。

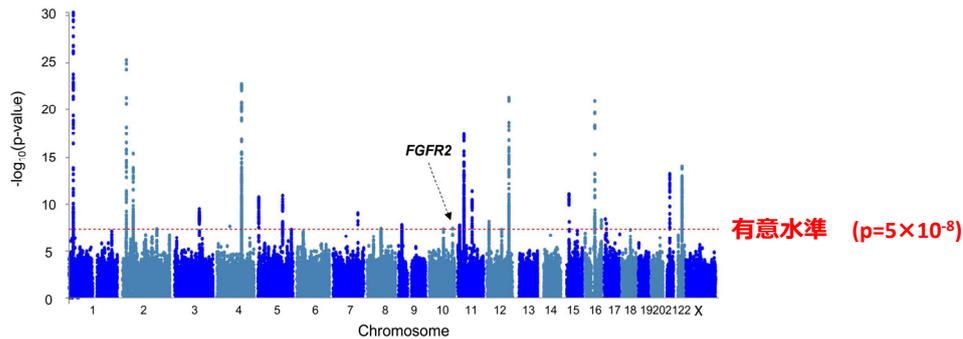
12

日本人集団と欧米人集団を合わせた 骨盤臓器脱のゲノムワイド関連解析の結果

	骨盤臓器脱患者群	対照群
沖縄バイオインフォメーションバンク	324	2,733
バイオバンクジャパン	447	73,892
欧米人集団*	28,086	546,291
合計	28,857	622,916

解析対象：単位(人)

*欧米人を対象とした既報の研究データ
Pujol-Gualdo N et al. Nat. Commun. 13, 3584.



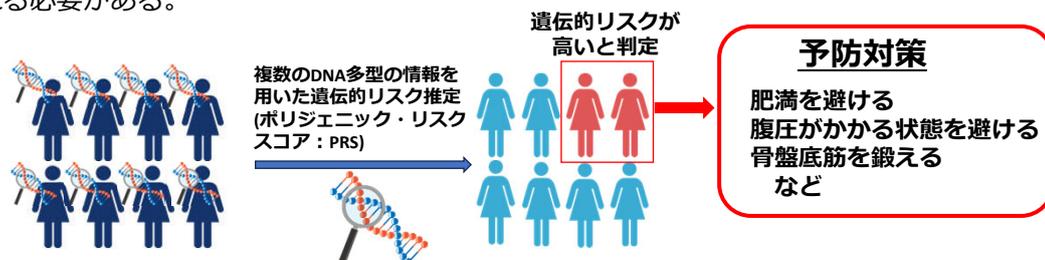
これまでに報告がないFGFR2と骨盤臓器脱の関連が明らかになった。

13

ゲノム研究のまとめと社会的意義 1

東アジア人を対象とした解析としては初の骨盤臓器脱のゲノムワイド関連解析を行い、*WT1*が日本人女性の骨盤臓器脱に強く関連する遺伝的素因であることを発見した。

- ◆ 骨盤臓器脱のGWAS研究が更に推進され、DNAを調べることで各個人の骨盤臓器脱の遺伝的リスクを発症前に推定することが可能になれば、個人の遺伝的リスクに応じた予防対策を講じる精密医療の実現につながる。
- ◆ 日本人女性を対象とした遺伝的リスク予測モデルは日本人の研究データに基づいて構築される必要がある。

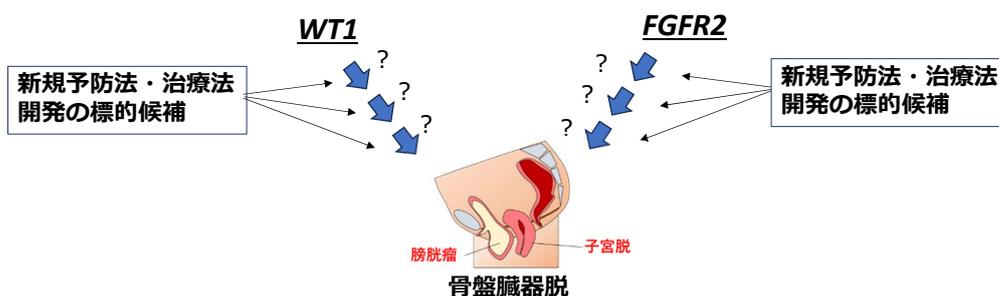


14

ゲノム研究のまとめと社会的意義 2

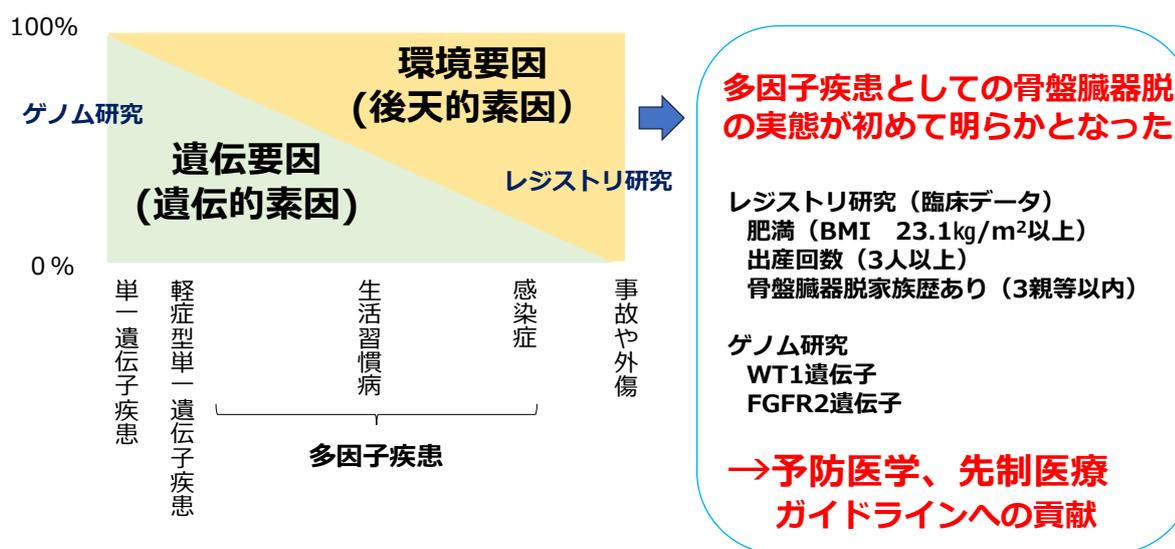
我々の日本人のデータに欧米人のサンプルを追加した大規模な解析により、これまでに報告がないFGFR2と骨盤臓器脱の関連が明らかになった。

- ◆ WT1やFGFR2がどのような機序で骨盤臓器脱に関連するのか、今後の研究でその詳しい機序が解明されることで、骨盤臓器脱の新しい予防法や治療法開発に貢献する可能性がある。



15

本研究の社会的意義



16

予防と啓発の取り組み 骨盤底ヘルス

商標登録（商願2024-103216,平成6年11月28日）

- 新骨盤底筋体操プログラムの開発 DVD, Youtube配信
- 骨盤底筋体操の普及活動 医師、助産師、理学療法士（琉球大学、名桜大学）
 - ✓ 企業従業員に対する体操教室（イオン琉球、名護）2024年
 - ✓ 地域での体操教室（本部町 2024年、宮古島 2024年、2025年）
- 指導者育成
 - ✓ 令和7年度沖縄県地域振興研究助成採択
保健師、理学療法士、作業療法士教育

