

PRESS RELEASE

理化学研究所  
東京大学  
静岡県立総合病院  
静岡県立大学

## 卵巣の加齢性変化を制御する遺伝因子

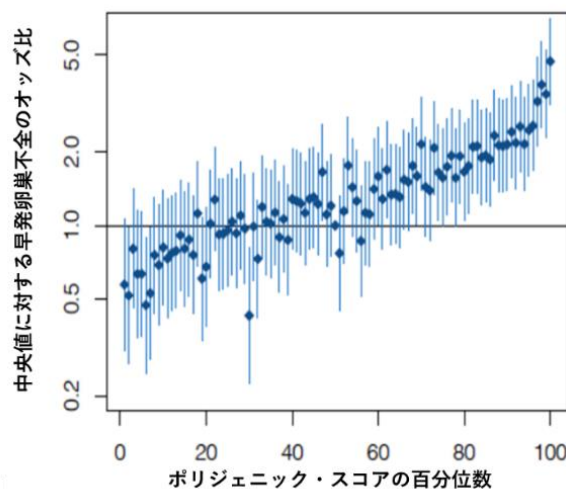
### — 妊孕性温存のための治療応用に期待 —

理化学研究所（理研）生命医科学研究センターゲノム解析応用研究チームの寺尾知可史チームリーダー（静岡県立総合病院免疫研究部長、静岡県立大学特任教授）、糖尿病・代謝ゲノム疾患研究チームの堀越桃子チームリーダーらの国際共同研究グループは、40 歳から 60 歳の間に自然閉経した約 20 万人のヨーロッパ人女性対象にゲノムワイド関連解析（GWAS）<sup>[1]</sup>を行い、卵巣の加齢性変化に関わる 290 の疾患感受性領域（遺伝子座）<sup>[2]</sup>を同定しました。

本研究成果は、女性の生殖機能の維持や妊孕（よう）性<sup>[3]</sup>温存に対する治療標的となり、女性の生殖可能期間延長のための治療法開発につながるものと期待できます。

今回、国際共同研究グループは、20 万 1323 人のヨーロッパ人女性を対象に GWAS を行い、自然閉経年齢（卵巣の加齢性変化）に関わる 290 の遺伝子座を同定しました。その結果から、早発卵巣不全（POI）<sup>[4]</sup>のリスクを予測できることを明らかにしました。さらに、それらの遺伝子座が幅広い DNA 損傷応答（DDR）<sup>[5]</sup>プロセスにより生殖可能期間に関連していることが分かりました。

本研究は、科学雑誌『Nature』オンライン版（8 月 4 日付）に掲載されました。



ポリジェニック・スコアと早発卵巣不全の関係

## ※国際共同研究グループ

理化学研究所 生命医科学研究センター

ゲノム解析応用研究チーム

チームリーダー 寺尾 知可史 (てらお ちかし)

(静岡県立総合病院免疫 研究部長、静岡県立大学 特任教授)

糖尿病・代謝ゲノム疾患研究チーム

チームリーダー 堀越 桃子 (ほりこし ももこ)

ケンブリッジ大学 MRC Epidemiologic Unit

ジョン・ペリー (John RB Perry)

## 研究支援

本研究は、日本医療研究開発機構（AMED）のオーダーメイド医療の実現プログラム「疾患関連遺伝子等の探索を効率化するための遺伝子多型情報の高度化（研究開発代表者：久保充明（当時）」を受けて行われました。本研究で使用したサンプルは、「オーダーメイド医療の実現プログラム」において収集されたものです。

## 1. 背景

過去 150 年の間に日本女性の平均寿命は 45 歳から 85 歳に延びましたが<sup>注 1)</sup>、閉経年齢は 50～52 歳で変化していません<sup>注 2)</sup>。卵子の持つ遺伝子の健全性は年齢とともに減少し、自然な生殖能力は閉経の約 10 年前（つまり 40 歳～42 歳）に停止します。近年は高齢出産を選択する女性が増えており、体外受精などの不妊治療や、卵子のもととなる卵母細胞や卵巣組織の凍結保存を行う女性が増えています<sup>注 3,4)</sup>。

ところが、卵子や卵巣組織の採取は侵襲性が高い上に、凍結された成熟卵子を融解して体外受精に用いる場合、妊娠する確率は 6.5%程度であり、母体年齢が高いほど妊娠の確率は低下するという問題があります<sup>注 5)</sup>。

しかし、その生物学的メカニズムや、生殖能力を長く維持するための治療法についてはよく分かっていません。

注 1) Christensen, K., Doblhammer, G., Rau, R. & Vaupel, J. W. Ageing populations: the challenges ahead. *Lancet* (London, England) 2009; 374, 1196-208.

注 2) InterLACE Study Team. Variations in reproductive events across life: a pooled analysis of data from 505 147 women across 10 countries. *Hum. Reprod.* 2019; 34, 881-893.

注 3) Donnez, J. & Dolmans, M.-M. Fertility Preservation in Women. *N. Engl. J. Med.* 2017; 377, 1657-1665.

注 4) Yding Andersen, C., Mamsen, L. S. & Kristensen, S. G. FERTILITY PRESERVATION: Freezing of ovarian tissue and clinical opportunities. *Reproduction* 2019; 158, F27-F34.

注 5) Argyle, C. E., Harper, J. C. & Davies, M. C. Oocyte cryopreservation: where are we now? *Hum. Reprod. Update* 2016; 22, 440-9.

## 2. 研究手法と成果

国際共同研究グループはまず、40 歳から 60 歳の間に自然閉経した 20 万 1323 人のヨーロッパ人女性のゲノムを用いてゲノムワイド関連解析（GWAS）を行いました。この結果、自然閉経年齢（卵巣の加齢性変化）と関連する 290 領域の遺伝子座を同定しました。さらに、バイオバンク・ジャパン<sup>[6]</sup>に登録されている

参考資料配付

日本人女性 4 万 7140 人を含む閉経年齢のデータから、一塩基多型 (SNP) <sup>[7]</sup> と閉経年齢の関連の強さについて再現性を確認したところ、290 領域のうち多くが再現されていましたが、いくつかの領域では関連の強さを示す効果量とアレル頻度 <sup>[8]</sup> に人種による大きな違いがありました。

また、SNP の効果量を足し合わせて計算するポリジェニック・スコア (PGS) <sup>[9]</sup> を用いて、40 歳未満で生殖機能低下が現れる早発卵巣不全 (POI) を予測できるか調べました。すると、PGS の上位 1% は、第 50 百分位数 (中央値) に対するオッズ比 (発症リスクの指標) が 4.71 を示し、POI の予測が可能であることが分かりました (図 1)。これは POI の原因遺伝子の一つである *FMR1* 遺伝子 <sup>[10]</sup> に変異を持つ女性のリスクと同等であることも分かりました。

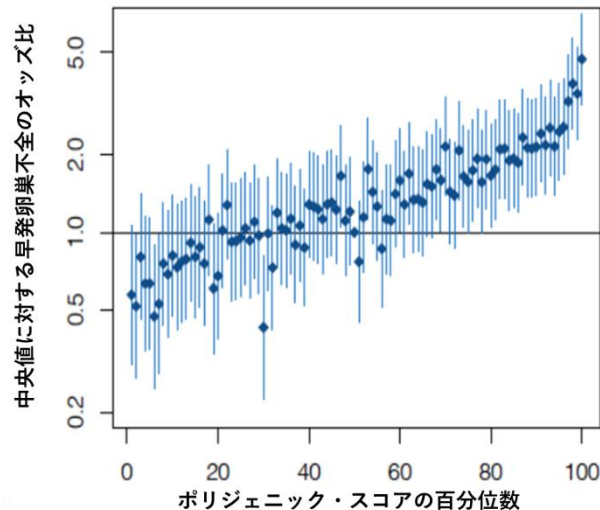


図 1 ポリジェニック・スコアと早発卵巣不全の関係

ポリジェニック・スコア百分位数とその中央値に対する早発卵巣不全のオッズ比をプロット。上位 1% の中央値に対するオッズ比は 4.71 であった。

今回ヒトで同定された遺伝子座は、幅広い DNA 損傷応答 (DDR) プロセスに関与しており、主要な DDR 遺伝子の機能喪失型変異も含まれていました。マウスモデルでの実験から、これらの DDR プロセスが生涯にわたって作用し、卵巣予備能 (卵巣に残っている卵子数) とその機能喪失率に関係することが明らかになりました。今回の GWAS で検出された遺伝子のうち *CHEK2* 遺伝子は減数分裂で修復されなかった DNA 二本鎖切断や誘導された DNA 二本鎖切断を持つマウスの卵母細胞を淘汰するのに重要な役割を果たすことが知られています <sup>注 6)</sup>。*CHEK2* 遺伝子の機能をより明らかにするため、*Chek2* 遺伝子をノックアウトしたマウスを観察したところ、卵巣予備能が長く維持され生殖可能期間が延長することが分かりました。

参考資料配付

また、同定された SNP を用いてメンデルランダム化<sup>[11]</sup>という因果関係を推定する解析により、女性の生殖可能期間の延長は骨の健康状態を改善し、2 型糖尿病<sup>[12]</sup>のリスクを低下させる一方で、ホルモン感受性のある乳がん、卵巣がん、子宮内膜がんのリスクを高めることが示されました。

注 6) Bolcun-Filas, E., Rinaldi, V. D., White, M. E. & Schimenti, J. C. Reversal of female infertility by Chk2 ablation reveals the oocyte DNA damage checkpoint pathway. Science 2014; 343, 533-536.

### 3. 今後の期待

今回の解析で同定された SNP から PGS を計算することで、POI を予測できることが示されました。さらに生殖可能期間と健康指標の間に因果関係があることが推測されました。また、解析で同定された遺伝子やパスウェイ<sup>[13]</sup>から DDR プロセスが生殖可能期間に関連していることが示されました。

今後、そのメカニズムをさらに解明することで、女性の生殖機能の維持や妊孕（よう）性温存に対しての治療標的となることが期待できます。

### 4. 論文情報

<タイトル>

Genetic insights into the biological mechanisms governing human ovarian ageing

<著者名>

Katherine S Ruth, Felix R Day, Jazib Hussain, Ana Martínez-Marchal, Catherine E Aiken, Ajuna Azad, Deborah J Thompson, Lucie Knoblochovaz, Hironori Abe, Jane L Tarry-Adkins, Javier Martin Gonzalez, Pierre Fontanillas, Annique Claringbould, Olivier B Bakker, Patrick Sulem, Robin G Walters, Chikashi Terao, Sandra Turon, Momoko Horikoshi, Kuang Lin, N Charlotte Onland-Moret, Emil Peter Trane Hertz, Pascal N Timshel, Vallari Shukla, Rehannah Borup, Kristina W Olsen, Paula Aguilera, Mònica Ferrer-Roda, Yan Huang, Stasa Stankovic, Paul RHJ Timmers, Thomas U Ahearn, Behrooz Z Alizadeh, Elnaz Naderi, Irene L Andrulis, Alice M Arnold, Kristan J Aronson, Annelie Augustinsson, Stefania Bandinelli, Caterina M Barbieri, Robin N Beaumont, Heiko Becher, Matthias W Beckmann, Stefania Benonisdottir, Sven Bergmann, Murielle Bochud, Eric Boerwinkle, Stig E Bojesen, Manjeet K Bolla, Dorret I Boomsma, Nicholas Bowker, Jennifer A Brody, Linda Broer, Julie E Buring, Archie Campbell, Harry Campbell, Jose E Castelao, Eulalia Catamo, Stephen J Chanock, Georgia Chenevix-Trench, Marina Ciullo Tanguy Corre, Fergus J Couch, Angela Cox, Laura Crisponi, Simon S Cross, Francesco Cucca, Kamila Czene, George Davey-Smith, Eco JCN de Geus, Renée de Mutsert, Immaculata De Vivo, Ellen W Demerath, Joe Dennis, Alison M Dunning, Miriam Dwek, Mikael Eriksson, Tõnu Esko, Peter A Fasching, Jessica D Faul, Luigi Ferrucci, Nora Franceschini, Timothy M Frayling, Manuela Gago-Dominguez, Massimo Mezzavilla, Montserrat García-Closas, Christian Gieger, Graham G Giles,

参考資料配付

Harald Grallert, Daniel F Gudbjartsson, Vilmundur Gudnason, Pascal Guénel, Christopher A Haiman, Niclas Håkansson, Per Hall, Caroline Hayward, Chunyan He, Wei He, Gerardo Heiss, Miya K Høffding, John L Hopper, Jouke J Hottenga, Frank Hu, David Hunter, Mohammad A Ikram, Rebecca D Jackson, Micaella DR Joaquim, Esther M John, Peter K Joshi, David Karasik, Sharon LR Kardia, Christiana Kartsonaki, Robert Karlsson, Cari M Kitahar, Ivana Kolcic, Charles Kooperberg, Peter Kraft, Allison W Kurian, Zoltan Kutalik, Martina La Bianca, Genevieve LaChance, Claudia Langenberg, Lenore J Launer, Joop SE Laven, Deborah A Lawlor, Loic Le Marchand, Jingmei Li, Annika Lindblom, Sara Lindstrom, Tricia Lindstrom, Martha Linet, YongMei Liu, Simin Liu, Jian'an Luan, Reedik Mägi, Patrik KE Magnusson, Massimo Mangino, Arto Mannermaa, Brumat Marco, Jonathan Marten, Nicholas G Martin, Hamdi Mbarek, Barbara McKnight, Sarah E Medland, Christa Meisinger, Thomas Meitinger, Cristina Menni, Andres Metspalu, Lili Milani, Roger L Milne, Grant W Montgomery, Dennis O Mook-Kanamori, Antonella Mulas, Anna M Mulligan, Alison Murray, Mike A Nalls, Anne Newman, Raymond Noordam, Teresa Nütle, Dale R Nyholt, Andrew F Olshan, Håkan Olsson, Jodie N Painter, Alpa V Patel, Nancy L Pedersen, Natalia Perjakova, Annette Peters, Ulrike Peters, Paul DP Pharoah, Ozren Polasek, Eleonora Porcu, Bruce M Psaty, Iffat Rahman, Gad Rennert, Hedy S Rennert, Paul M Ridker, Susan M Ring, Antonietta Robino, Lynda M Rose, Frits R Rosendaal, Jacques Rossouw, Igor Rudan, Rico Rueedi, Daniela Ruggiero, Cinzia F Sala, Emmanouil Saloustros, Dale P Sandler, Serena Sanna, Elinor J Sawyer, Chloé Sarnowski, David Schlessinger, Marjanka K Schmidt, Minouk J Schoemaker, Katharina E Schraut, Christopher Scott, Saleh Shekari<sup>1</sup>, Amruta Shrikhande<sup>3</sup>, Albert V Smith, Blair H Smith, Jennifer A Smith, Rossella Sorice, Melissa C Southey, Tim D Spector, John J Spinelli, Meir Stampfer, Doris Stöckl, Joyce BJ van Meurs, Konstantin Strauch, Unnur Styrkarsdottir, Anthony J Swerdlow, Toshiko Tanaka, Lauren R Teras, Alexander Teumer, Unnur Þorsteinsdottir, Nicholas J Timpson, Daniela Toniolo, Michela Traglia, Melissa A Troester, Thérèse Truong, Jessica Tyrrell<sup>1</sup>, André G Uitterlinden, Sheila Ulivi, Celine M Vachon, Veronique Vitart, Uwe Völker, Peter Vollenweider, Henry Völzke, Qin Wang, Nicholas J Wareham, Clarice R Weinberg, David R Weir, Amber N Wilcox, Ko Willems van Dijk, Gonneke Willemsen, James F Wilson, Bruce HR Wolffenbuttel, Alicja Wolk, Andrew R Wood<sup>1</sup>, Wei Zhao, Marek Zygmunt, Biobank-based Integrative Omics Study (BIOS) Consortium, eQTLGen Consortium, The Biobank Japan Project, China Kadoorie Biobank Collaborative Group, kConFab Investigators, The LifeLines Cohort Study, The InterAct consortium, 23andMe Research Team, Zhengming Chen, Liming Li, Lude Franke, Stephen Burgess, Patrick Deelen, Tune H Pers, Marie Louise Grøndahl, Claus Yding Andersen, Anna Pujol, Andres J Lopez-Contreras, Jeremy A Daniel, Kari Stefansson, Jenny Chang-Claude, Yvonne T van der Schouw, Kathryn L Lunetta, Daniel I Chasman, Douglas F Easton, Jenny A Visser, Susan E Ozanne, Satoshi H Namekawa, Petr Solc, Joanne M Murabito, Ken K Ong, Eva R Hoffmann, Anna Murray, Ignasi Roig and John RB Perry



<雑誌>

Nature

<DOI>

10.1038/s41586-021-03779-7

## 5. 補足説明

### [1] ゲノムワイド関連解析 (GWAS)

形質に対する遺伝的関連を知るための手法であり、SNP（一塩基多型）を用いて解析するものが一般的である。形質（疾患のある/なしや量的形質）を目的変数、SNP の量的情報や各種共変量を説明変数にしてモデル化し、SNP の関連を評価する。GWAS は Genome-Wide Association Study の略。

### [2] 疾患感受性領域（遺伝子座）

疾患の発症に関連している染色体上の領域のこと。

### [3] 妊孕（よう）性

生殖機能とほぼ同義とされ、男女における妊娠に必要な臓器、配偶子、機能のこと。

### [4] 早発卵巢不全 (POI)

40 歳より前に月経が 3 ヶ月以上来なくなり、卵巢機能が低下した状態のこと。早発卵巢不全になると排卵をしなくなるため妊娠が非常に困難になり、エストロゲンが不足・低下することによって骨折しやすくなるなど、全身の健康に影響が及ぶ。海外の報告では、女性 100 人あたり 1 人程度の割合で発症するというデータもある。POI は Premature Ovarian Insufficiency の略。

### [5] DNA 損傷応答 (DDR)

細胞は外因性および内因性ストレス因子にさらされており、これらのストレス因子によって DNA 損傷が起こると、DNA 損傷応答が誘導され、多くの DNA 修復経路が活性化される。DNA 損傷が適切に修復されない場合、突然変異が起こるなどしてゲノムの不安定性が広がっていく。DDR は DNA Damage Response の略。

### [6] バイオバンク・ジャパン (BBJ)

日本人集団 27 万人を対象とした生体試料のバイオバンクで、東京大学医科学研究所内に設置されている。理化学研究所が実験を行って取得した約 20 万人のゲノムデータを保有する。オーダーメイド医療の実現プログラムを通じて実施され、ゲノム DNA や血清サンプルを臨床情報とともに収集し、研究者へのデータ提供や分譲を行っている。

## [7] 一塩基多型 (SNP)

一つの遺伝的座位に、二つかそれ以上の頻度の高い異なるアレルが存在する状態のことを遺伝的多型という。一つの塩基がほかの塩基に変わる多型を、一塩基多型と呼ぶ。SNP は Single Nucleotide Polymorphism の略。

## [8] アレル頻度

個々のヒトゲノムを比較すると、染色体上の場所が同一であっても、遺伝子や個々の塩基配列が異なる場合がある。これらの遺伝子や塩基配列を、アレルという。例えば、ある染色体上の位置において、個人により AA/AG/GG など A (アデニン) や G (グアニン) の頻度をアレル頻度という。

## [9] ポリジェニック・スコア (PGS)

生活習慣病やがんといった多因子疾患においては、GWAS によって病気発症リスクと関連する多くの SNP が発見されている。しかし、これらの SNP の遺伝的効果は小さく (1.05~2 倍)、多因子疾患は、遺伝的効果の少ない多数の SNP が蓄積して疾患リスクを高めていると考えられている。PGS は GWAS によって発見された病気と関連する SNP を複数個、または測定した全ての SNP の情報をスコア化した指数のことで、個人の病気の発症リスクを推定する方法の一つである。PGS は Polygenic score の略。

## [10] *FMR1* 遺伝子

*FMR1* 遺伝子は X 染色体に存在し、第 1 エクソンの非翻訳領域に CGG 反復配列がある。反復数が 60-200 の場合を premutation と呼び、これを持つ女性の約 20% で早発卵巣不全 (PO) を発症する。単一遺伝子変異による POI の原因遺伝子の一つ。

## [11] メンデルランダム化

暴露に関連する SNP を操作変数として用いて、暴露因子と疾病との間の因果関係について推測する解析手法である。これには遺伝子多型が暴露と関連していること、遺伝子多型が暴露を介してのみ疾病の発症に影響すること、遺伝子多型とがんの発生との間に交絡因子が存在しないこと、の三つの前提条件を満たす必要がある。

## [12] 2 型糖尿病

糖尿病は、大きく 1 型糖尿病、2 型糖尿病、その他の特定の機序や疾患による糖尿病、妊娠糖尿病の四つに分類されている。糖尿病の大部分を占める 2 型糖尿病は、インスリン分泌低下とインスリン抵抗性 (インスリンの働きが悪くなること) が合わさり、血糖値が上昇し、発症する。発症には、遺伝因子 (家系) と環境因子 (過食、肥満、運動不足などの生活習慣) の両者が深く関わっている。

## [13] パスウェイ

遺伝子やタンパク質の相互作用を経路図として表したもの。

## 6. 発表者・機関窓口

<発表者> ※研究内容については発表者にお問い合わせください。

理化学研究所 生命医科学研究センター

<https://www.ims.riken.jp/>

ゲノム解析応用研究チーム

チームリーダー 寺尾 知可史 (てらお ちかし)

(静岡県立総合病院免疫 研究部長、静岡県立大学 特任教授)

糖尿病・代謝ゲノム疾患研究チーム

チームリーダー 堀越 桃子 (ほりこし ももこ)

<機関窓口>

理化学研究所 広報室 報道担当

<https://www.riken.jp/>

バイオバンク・ジャパン (BBJ: 東京大学医科学研究所/大学院新領域創成科学研究科)

東京大学医科学研究所 国際学術連携室 (広報)

<https://www.ims.u-tokyo.ac.jp/imsut/jp/index.html>

<https://biobank.jp.org/>

地方独立行政法人 静岡県立病院機構

静岡県立総合病院 総務課 広報・国際担当

<http://www.shizuoka-pho.jp/sogo/>