

卵巣老化の新たな分子メカニズムを解明

—アルドケト還元酵素 1b7 (Akr1b7)の低下が卵胞発育障害と生殖機能低下を引き起こす—

【発表のポイント】

- 2万種類の遺伝子発現の解析とデータベース分析予測から卵巣^(注1)老化に伴い Aldo-Keto Reductase (Akr1b7:アルドケト還元酵素 1b7)^(注2)という酵素のシグナルが低下することを発見
- Akr1b7 欠損マウスでは、未成熟卵子^(注3)の排卵増加、卵胞^(注4)発育障害、産仔数減少が起こる
- プロゲステロン^(注5)代謝異常と発情周期延長が、加齢性生殖機能低下と強く関連
- 卵巣老化の分子基盤理解や不妊治療研究への応用が期待される

【概要】

女性の生殖能力は加齢とともに低下しますが、その分子レベルでの仕組みは十分に解明されていません。

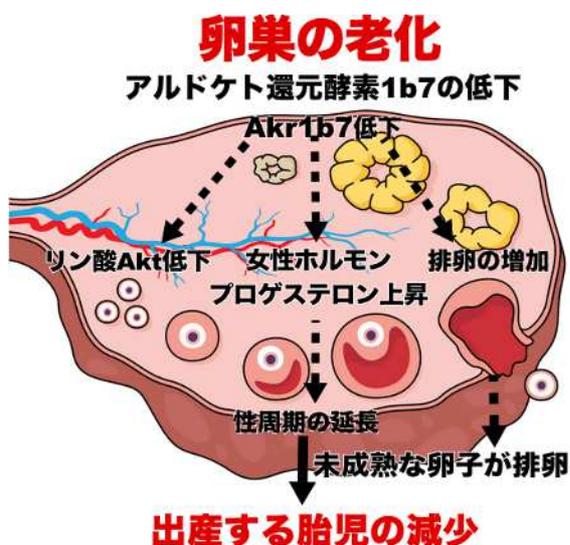
山口大学大学研究推進機構総合科学実験センター遺伝子実験施設の水上市洋一教授および諫山慧士朗助教は、山口大学大学院医学系研究科、東海大学、京都産業大学と共同でマウス卵巣を用いた性周期に応じた網羅的遺伝子発現解析により、Akr1b7 (アルドケト還元酵素 1b7) が卵巣老化と生殖機能維持に重要な役割を果たすことを明らかにしました。

若齢マウスでは排卵刺激後に Akr1b7 が一過性に活性化されるのに対し、高齢マウスではこの反応が失われていました。さらに、Akr1b7 を欠損させたマウスでは、卵胞発育障害、未成熟卵子の排卵増加、産仔数の減少といった、加齢に類似した表現型が観察されました。

【研究背景】

卵巣には出生時に形成された卵子が一生分蓄えられており、卵巣老化は卵子数の減少だけでなく、卵胞を取り巻く体細胞やホルモン環境の変化によっても進行します。

これまで、卵巣老化に関与する細胞間シグナルの全体像は不明でした。



【研究成果】

本研究では、排卵刺激後の卵巣における2万種類以上の遺伝子発現を排卵時間経過に沿って解析しました。

その結果、Akr1b7 は若齢マウス卵巣の莢膜細胞^(注6)で一過的に強く発現し、高齢マウスでは Akr1b7 の発現誘導が起こらないことを見いだしました。

Akr1b7 欠損マウスを作製した結果、卵子内 Akt シグナルの低下、卵胞発育不全、未成熟卵子の排卵増加、プロゲステロン濃度の持続的上昇、発情周期 (特に黄体^(注7)期) の延長が確認されました。

さらに、Akr1b7 は女性ホルモンであるプロゲステロンの代謝酵素の発現制御にも関与しており、この経路の破綻がホルモン恒常性の乱れと生殖機能低下につながることを示されました。

【今後の展望】

本研究は、卵巣老化を引き起こす新たな分子機構を明らかにした点で重要です。Akr1b7 シグナルの低下は、加齢に伴う不妊、月経異常、ホルモンバランス変化の理解につながる可能性があります。

今後は、ヒトにおける対応分子の解析や、卵巣機能低下の早期診断・治療標的としての応用が期待されます。

【論文情報】

論文タイトル : Reduced Akr1b7 signaling drives ovarian aging and reproductive dysfunction

Akr1b7 シグナル伝達の低下は、卵巣の老化と生殖機能不全を引き起こす

著者 : Keishiro Isayama¹, Kenji Watanabe¹, Masato Ohtsuka², Seisuke Kimura³, Tomoaki Murata⁴, Takeshi Honda⁵, Masataka Asagiri⁵, Shun Sato⁶, Hiroshi Tamura⁶, Norihiro Sugino⁶, and Yoichi Mizukami¹

諫山慧士朗¹、渡邊健司¹、大塚正人²、木村成介³、村田智昭⁴、本田健⁵、朝霧成拳⁵、佐藤俊⁶、田村博史⁶、杉野法広⁶、水上洋一¹

所属

¹ 山口大学大学研究推進機構 総合科学実験センター・遺伝子実験施設

² 東海大学医学部基礎医学系分子生命科学遺伝子工学・ゲノム編集研究室

³ 京都産業大学生命科学部 産業生命科学科 植物環境応答学研究室

⁴ 山口大学大学研究推進機構 総合科学実験センター・生命科学施設

⁵ 山口大学大学院医学系研究科 薬理学講座

⁶ 山口大学大学院医学系研究科 産婦人科学講座

掲載誌 : *iScience*. 2026 Jan 19;29(2):114719. doi: 10.1016/j.isci.2026.114719. eCollection 2026 Feb 20.
PMID : 41727189 (Cell Press)

【用語解説】

注 1) 卵巣 : 卵子を作り、女性ホルモンを分泌する臓器

注 2) Akr1b7 : アルドケト還元酵素 1b7;酸化ストレスによって生じる有害な物質を毒性の低いアルコールへと還元・解毒することが報告されている

注 3) 卵子 : 赤ちゃんのもとになる細胞

注 4) 卵胞 : 卵巣に存在し、卵子を包む袋状の構造で卵子を保護し栄養を供給する

注 5) プロゲステロン : 卵巣から放出されるホルモンで月経周期を調節し妊娠を助ける

注 6) 莢膜細胞 : 卵胞の周りの細胞群で卵胞の発育やホルモンに重要な役割を果たす

注 7) 黄体 : 排卵後に卵胞が変化して出来る組織でプロゲステロンを分泌する

【お問い合わせ先】

< 研究に関する事 >

山口大学大学研究推進機構総合科学実験センター・遺伝子実験施設

研究代表者 : 教授・水上 洋一

電話番号 : 0836-22-2183

E メール : mizukami@yamaguchi-u. ac. jp

< 報道に関する事 >

山口大学総務企画部総務課広報室

電話番号 : 083-933-5007

E メール : sh011@yamaguchi-u. ac. jp

<解説資料> ※今回のプレスリリースをわかりやすく解説します。

卵巣が年を取るしくみの一端を解明 — 妊娠しにくくなる理由に関わる新しい分子を発見 —

■ ポイント

- ・ 年齢とともに妊娠しにくくなる原因の一つに、Akr1b7（アルドケト還元酵素 1b7）という分子の働きが低下があることを発見
- ・ この分子がうまく働かないと、卵子が十分に育たないまま排卵されやすくなる
- ・ 女性ホルモンの一つであるプロゲステロンの調整も乱れ、生理周期が長くなる
- ・ 卵巣の老化や不妊の仕組みを理解する手がかりになる研究成果

◆ どんな研究？

女性は年齢とともに妊娠しにくくなります。これは「卵子の数が減る」だけでなく、卵子を育てる環境（卵巣全体の働き）が変化することも関係しています。山口大学の研究グループは、マウスを使って、卵巣が若いときと年を取ったときにどんな遺伝子がどのように働いているのかを詳しく調べました。

◆ 新たな機能が見つかった重要な分子「Akr1b7」とは？

Akr1b7（アルドケト還元酵素 1b7）は、卵巣の中で卵子の周囲にある細胞に存在する酸化物を還元する酵素（体の中で化学反応を助ける物質）です。若い卵巣では、排卵のタイミングで Akr1b7 が一時的に強く働くことで、卵子がきちんと成長し、ホルモンのバランスも保たれます。年を取った卵巣では、Akr1b7 がほとんど働かなくなり、卵子の成長やホルモン調整がうまくいかなくなります。

◆ Akr1b7 がないと、何が起こる？

研究グループは、Akr1b7 が働かないマウスを遺伝子改変して作製し調べました。その結果、次のような変化が見られました。

① 卵子が未熟なまま排卵される

本来、卵子は十分に成熟してから排卵されます。Akr1b7 がないと、成長途中の卵子が排卵されやすくなり、妊娠しにくくなる原因になります。

② 生まれる子どもの数が減る

未熟な卵子は受精や発育がうまくいきません。そのため、1回の妊娠で生まれる子どもの数が少なくなることが分かりました。

③ 女性ホルモンのバランスが乱れる

ここで重要なのが **プロゲステロン** というホルモンです。

プロゲステロンとは、排卵後に増える女性ホルモンで、妊娠を維持する働きがあり、通常は一定期間後に減少します。

Akr1b7 がないと、「プロゲステロンが 高いまま下がらない」「生理周期（マウスでは発情周期）が 長くなる」などの機能低下につながり、これは、年を取った卵巣で見られる変化とよく似ていることが分かりました。

◆ つまり何が分かったの？

この研究から、次のことが明らかになりました。

- Akr1b7 は、卵巣を「若く保つ」ために重要な分子
- Akr1b7 の働きが弱くなると卵子がうまく育たない、ホルモン調整が乱れる、妊娠しにくくなることにつながる
- これらは、卵巣の老化で起こる変化と非常によく似ている

◆ この研究の意味（社会的な意義）

「なぜ年齢とともに妊娠しにくくなるのか」を分子レベルで説明できる手がかりを示しました。この成果は、将来、卵巣機能の低下を早く見つける方法や不妊治療や女性の健康を守る新しい研究につながる可能性があります。

※本研究はマウスで行われたもので、すぐに人に使える治療法ができたわけではありませんが、卵巣老化を理解する大切な一歩となります。

用語ミニ解説

卵巣：卵子を作り、女性ホルモンを分泌する臓器

卵子：赤ちゃんのもとになる細胞

排卵：卵子を卵巣から放出すること

ホルモン：体の働きを調整する化学物質

プロゲステロン：妊娠を助ける女性ホルモン

酵素：体の中で反応をスムーズに進める物質