

【随筆】

卵子の老化と若返り

下田 修義

国立長寿医療研究センター メディカルゲノムセンター

女性の社会進出に伴い、卵子の凍結保存に関心が高まっています。女性が若いうちに卵巣から卵子を取り出し、マイナス 200 度近くで保管しておくのです。そうすれば卵子を若いままに保てます(図 1)^[1]。そしていよいよ妊娠を希望するライフステージになれば、凍結容器から卵子を取り出して、パートナーの精子と混ぜた後(受精)、子宮に戻すわけです。凍結保存するのは、卵子も歳を取ると受精そのものや、受精はできたとしてもその後の卵子の生長や着床がうまくいかず流産が起きやすくなり(図 2)^[2]、妊娠が難しくなるためです(図 3)^[3]。妊娠する力(妊孕性、にんようせい)の低下は、卵子の老化に伴い起こりやすくなる染色体の分配異常が主な原因です^[4]。結果として高齢妊娠ではダウン症を筆頭とする染色体異常を持つ児の出産確率が高まります。卵子の凍結保存はこのような卵子老化にまつわる問題を回避しようとする策です。

一方で、人により 40 歳を過ぎても自然妊娠できることを私たちは知っています。では、無事に高齢出産した子供、言い換えれば老化した卵子から生まれた子と若い卵子からの子で何か違いはあるのでしょうか?たとえば寿命はどうでしょう。一般に若い人から取ってきた細胞を培養器の中で育てると歳をとった人からの細胞よりたくさん分裂できて、したがって長く生きられます^[5-7]。ならば、子は卵子という一つの細胞が分裂してできたものですから、老化した卵子から生まれた子の寿命は若い卵子から産まれた子の寿命より短くなっても不思議はありません。なんとといってもそれらの卵子の間には、それぞれが卵細胞として誕生してからの年月に 20 年もの違いすらあり得るのです(*注)。そして卵細胞も受精しなければ、いずれは死んでしまいます。ところが、図 4 に示したように健康な子供が生まれてくれば、老化した卵子からの子と若い卵子からの子の寿命にまったく違いは見られません^[8]。つまり、老化した卵子は着床するまでの能力は確かに衰えているものの、着床して、産まれてしまえば卵子の老いはその子の寿命には影響しないのです。高齢出産でも、産まれた子が健常児であれば、その子が早死にするというのは聞いたことがありません。

老化卵子と若卵子で生まれてくる子が幸いに健常であれば、子供の寿命に差が見られないということは、卵子が受精後、成長していく過程のどこかで細胞の寿命が一度ご破算となり、若返ることを示唆しています。具体例を挙げましょう。若い卵子でも老化した卵子でも、受精の刺激で卵子の分裂が始まります。分裂が繰り返されると、だんだんと人間らしくなっていく(図 5)、そしてその過程の 24 回目の分裂の頃になると、女兒に作られた卵巣の中に、新たな卵子(正確には卵子の種となる卵母細胞*注)が作られるようになります^[8]。それは上質な機能を持つ若卵子です。つまり、老化卵子は一旦、その姿かたちを変えるものの、そこからやがて若卵子へと生まれ変わるのです。これは老卵子から若卵子への細胞の若返りと見なしてよいのではないのでしょうか。若返りの願いは叶いません。しかし誰しも産まれる前に一度、母胎内で若返りを経験している可能性があるのです。

では仮にその若返りがあるとすれば、それは受精後、何回目あたりの分裂で起こるのでしょうか。細胞が老化の解消を試みるとすれば、細胞が特殊な細胞に分化し出す前の、細胞分裂し始めの頃、いわゆる初期胚のステージを選ぶのが合理的だと思います。初期胚は老化とは個体の時間軸で最も離れたステージであり、研究分野で言えば発生生物学が対象とするステージです。となると、もしかすると近い将来、老化研究者と発生生物学者の異分野交流が始まるかもしれません。

実は最近の報告にその兆しが見て取れます。たとえば、卵母細胞には加齢とともに役立たずになったタンパク質がだんだんと溜まってくるのですが、卵母細胞はそれらの「がらくた」を収納するスペースをもっているそうです^[9]。そして卵が成熟していよいよ排卵になると、それら、がらくたタンパク質を一気に分解する仕組みを持っているそうです。これは卵細胞の若返りの説明としてうってつけです。またテロメラーゼは、よく知られる染色体の末端構造維持とは別に、遺伝子発現に関わるルートで細胞老化を抑制する機能があるという報告もありました^[10]。実際、テロメラーゼ活性を上げる低分子化合物を老いたマウスに与えると若返りの兆候が認められるというので驚きです。この研究を行った著者らの解釈とは違うかもしれませんが、テロメラーゼ活性が生殖細胞で高いことを考えると、この成果は、卵細胞あるいは初期胚での若返りにテロメラーゼが関わっている可能

連絡先：下田修義

国立長寿医療研究センター メディカルゲノムセンター

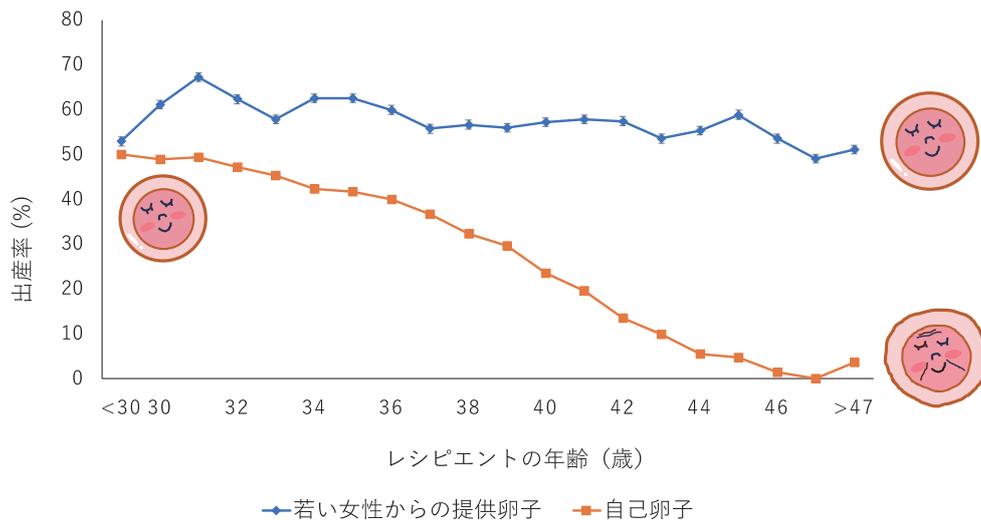


図1 卵子は老化する：自己胚と提供胚の移植による出産率の比較

加齢に伴う妊孕性（妊娠する力）の低下は卵子の機能低下（老化）そのものに原因がある。ただし49歳を超えるとさすがに子宮の機能も衰える^[15]。

性も示唆すると思います。このほか、老化研究者には馴染みのあるニコチンモノヌクレオチド (NMN) がラットの卵巣の老化を若返らせたり^[11]、ちょっと古い話ですが、ラバマイシンにはマウスの妊孕性を温存させる効果があるそうです^[12]。こういった物質からも卵子若返りの謎に迫れる知れません。さらに、iPSの誘導因子が組織の機能を若返らせるという話題がありました^[13]。これには異論もあるようですが^[14]、iPS成立と卵細胞の若返りには根底に共通の仕組みが働いていることも考えられます。

老化の仕組みを理解したいと願うとき、これまでの相場観は、人為的操作による寿命の変化や、長寿命あるいは短寿命の、変わった生き物を研究対象にすればわかるはず、でした。ところが最近の不妊治療や卵子の凍結保存のニュースは筆者に、老化研究を初期胚で、という新

たなアングルに気づかせてくれました。初期胚は老化研究をも若返らせる存在になるのか、今後の展開が楽しみです。

* 卵母細胞：女性が思春期になると排卵が起こります。排卵というのは、女性ホルモンの刺激を受けて卵巣から卵子が排出されることです。このとき、卵巣で排卵を待っている状態の卵子を卵母細胞といいます。この卵母細胞が作られるのは胎児の卵巣に限られます。女兒が産まれてからは作られません。つまり、思春期以降に排卵される卵子は、産まれる前にすでに卵母細胞として卵巣内に蓄えられているのです。そのため、たとえば、40歳の女性の卵子は20歳の女性の卵子よりも20年の年長と言えます。卵母細胞は神経細胞と並び、生体内でもっとも長生きの細胞の一つです。

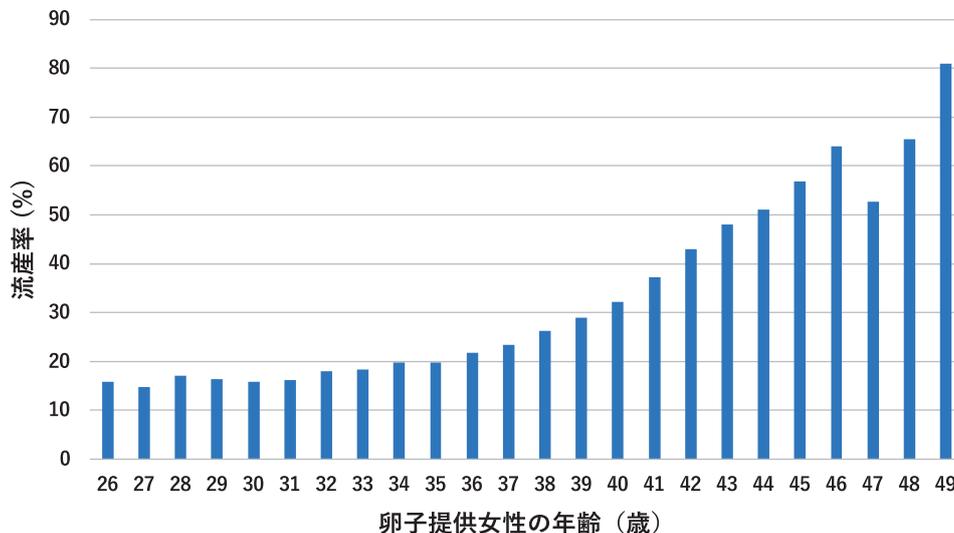


図2 女性の年齢（≒卵子の年齢）と流産率の変化

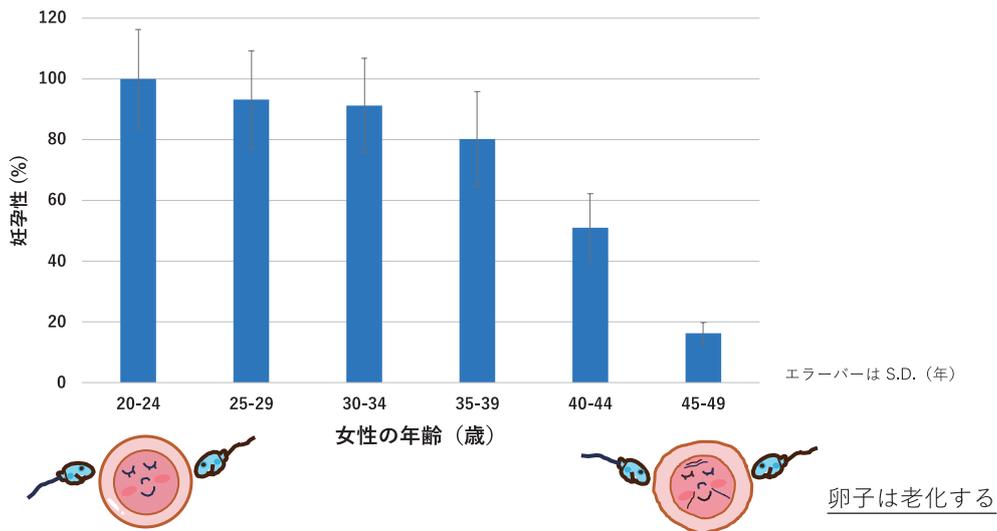


図3 女性の年齢（≒卵子の年齢）と妊孕性の変化

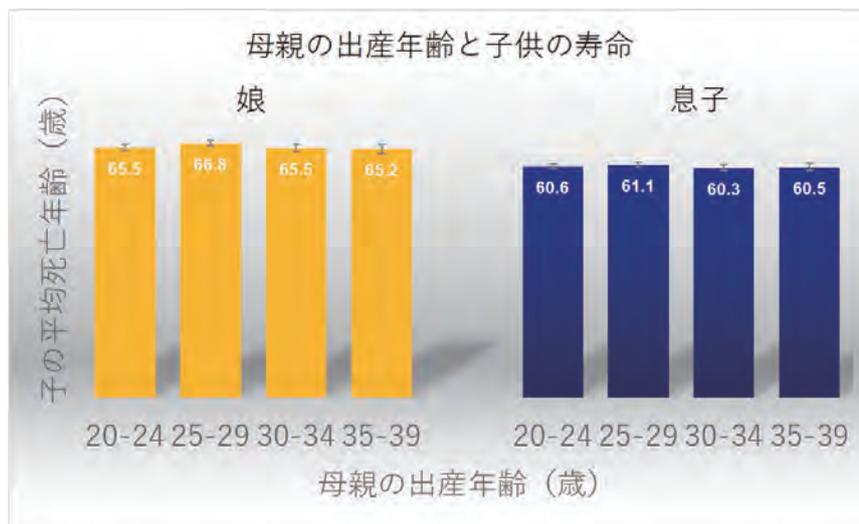


図4 母親の出産年齢（=卵子の老化）は子供の寿命に影響しない

引用文献

- 1) https://www.cdc.gov/art/pdf/2013-report/art_2013_national_summary_report.pdf
- 2) https://www.jsog.or.jp/activity/art/2021_JSOG-ART.pdf
- 3) Henry L. Some data on natural fertility. *Eugen Q* 8: 81-91, 1961.
- 4) Franasiak JM, Forman EJ, Hong KH *et al.* The nature of aneuploidy with increasing age of the female partner: a review of 15,169 consecutive trophoctoderm biopsies evaluated with comprehensive chromosomal screening. *Fertil Steril.* 101: 656-663, 2014.
- 5) Iezzi I, Cerqueni G, Licini C, *et al.* Dental pulp stem cells senescence and regenerative potential relationship. *J Cell Physiol.* 234: 7186-7197, 2019.
- 6) Shen H, He Y, Wang N, *et al.* Enhancing the potential of aged human articular chondrocytes for high-quality cartilage regeneration. *FASEB J.* 35: e21410, 2021.
- 7) Rorteau J, Chevalier FP, Bonnet S, *et al.* Maintenance of chronological aging features in culture of normal dermal fibroblasts from old donors. *Cells* 11: 858, 2022.
- 8) Gavrilov LA and Gavrilova NS. Parental age at conception and offspring longevity. *Reviews in Clin Gerontol.* 7: 5-12, 1997.
- 9) Zaffagnini G, Cheng S, Salzer MC, *et al.* Mouse oocytes sequester aggregated proteins in degradative super-organelles. *Cell* 187: 1109-1112,

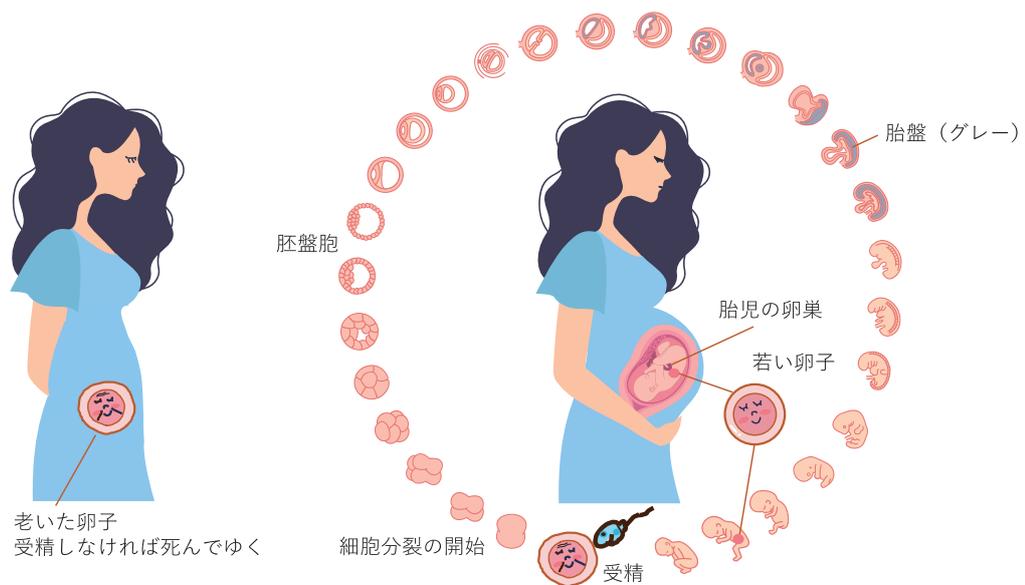


図5 老いた卵子から若い卵子が作られる - 命をかけた離れ業 -

卵は受精すると細胞分裂を始める。細胞分裂が繰り返されると胚盤胞を経て、卵はすっかり人間らしい形となり、24 回目の分裂の頃には女兒ならば自身の体内の卵巢に新たな卵母細胞 (* 注) が作れるようになる。

- 2024.
- 10) Shim HS, Iaconelli J, Shang X, *et al.* TERT activation targets DNA methylation and multiple aging hallmarks. *Cell* 187 : 1-13, 2024.
 - 11) Arslan NP, Taskin M, Keles ON. Nicotinamide Mononucleotide and nicotinamide riboside reverse ovarian aging in rats via rebalancing mitochondrial fission and fusion mechanisms. *Pharm Res* 41 :921-935, 2024.
 - 12) Goldman KN, Chenette D, Arju R *et al.* mTORC1/2 inhibition preserves ovarian function and fertility during genotoxic chemotherapy. *Proc Natl Acad Sci USA* 114 : 3186-3191, 2017.
 - 13) Yang JH, Hayano M, Griffin PT *et al.* Loss of epigenetic information as a cause of mammalian aging. *Cell* 186 : 305-326, 2023.
 - 14) Timmons JA, Brenner C. The information theory of aging has not been tested. *Cell* 187 : 1101-1102, 2024.
 - 15) Soares SR, Troncoso C, Bosch E *et al.* Age and uterine receptiveness: Predicting the outcome of oocyte donation cycles. *J Clin Endocrinol Metab* 90 : 4399-4404, 2005.