

早発卵巣不全(早発閉経 [premature ovarian failure; POF])と その関連遺伝子群

聖マリアンナ医科大学産婦人科
石塚 文平

はじめに

早発卵巣不全(早発閉経: premature ovarian failure; POF)は40歳未満の高ゴナドトロピ性無月経と定義され、基本的に非可逆的な病態である。

自然発症 POF の発症頻度は、0.9~1.2%といわれる [1-3]。不妊症例や月経異常を訴える症例中には、さらに多くの頻度で POF またはその前段階の症例が含まれていると考えられる。Anasti [4] によれば、原発性無月経症例の10~28%、続発性無月経症例の4~18%は POF であるという。

POF の医学的問題は、第1にエストロゲン欠乏に起因する諸問題、第2に不妊、そして第3に生殖機能を早期に失うことによる喪失感、心理的因子である。いずれにせよ治療の基本はエストロゲン補充である。

自然発症 POF の原因として、もっとも明らかな要因は染色体異常であり、因果関係が強く疑われる要因として自己免疫が挙げられる。われわれの症例の分析によれば、約15%は染色体異常、約10%は自己免疫疾患を合併している。また、POF 症例の約5%では後述する FMR-1 遺伝子の premutation が認められる。しかし、大部分の POF 症例は原因の特定できない特発性であり、しかも4~30%は家族性に発生するといわれる。われわれの症例の16%は母親が POF であったと述べている。正常核型 POF がしばしば家族性に発生することより遺伝子異常の関与が推定されている。POF 症例の検討とトランスジェニック動物モデルを用いた実験により、POF 関連遺伝子の検討が行われており、多くの候補遺伝子が報告されている。

大部分の POF 症例で卵胞数は極端に減少している。ヒトにおける卵胞数は胎生7月までに約700万個で最大となり、出生時200万個、思春期には20~30万個となり、以後も閉経期に向けて減少するが、①コントロールがきかず過剰に減少する、②最大卵胞数が元来少ない、という2つの場合が考えられる。正常または正常に近い卵胞数を有し、POF の臨床像を呈する resistant ovary syn-

drome [5] は広く知られた病名であるが、臨床的には非常に稀である。

本稿ではヒトにおいて確認されている、POF 関連遺伝子のうち代表的なものを紹介する。

POF 関連遺伝子

(i) FMR-1

FMR-1 遺伝子は Xq27.3 に存在し、第1エクソンの非翻訳領域には CGG repeat が存在する。この部分の repeat 数は正常では40~60以下とされるが、これが200以上に延長すると、蛋白に翻訳されない。この状態では、男性の100%、女性のほぼ50%が fragile X 症候群(高度の精神発達遅延+巨大睪丸などの身体的特徴を伴う症候群)を発生する。CGG のリピート数60~200の場合を premutation と呼ぶ。premutation 症例は fragile X 症候群とは異なり、POF を発症する率が一般より著明に高い [6]。FMR-1 は核内で発現する RNA binding protein であり、卵細胞で発現することが知られている。premutation キャリアの16%で POF が発症するのに対し、full mutation では POF は発生しない [7]。家族性 POF の13%、散発性の POF の3%に FMR-1 premutation が認められる [8]。Hundscheid によると父親由来の premutation をもつ症例では POF の発現率が28%で、母親由来の場合の4%より著明に高いという [9]。premutation の CGG リピート数と POF 発症率には特異な相関があり、リピート数80~100程度でもっとも発症率が高く、リピート数がさらに多くなると逆に発症率はコントロールに近づいていく [10]。いずれにせよ、少なくとも家族性 POF 症例においては FMR-1 premutation の有無を検査し、premutation のある症例では遺伝カウンセリングを行うことを考慮すべき時期にきていると思われる。

(ii) FMR-2

1992年、Sutherland と Baker [11] は Fragile X syndrome におけると同様の染色体脆弱性を示し、FMR-1 は正常な症例で FMR-1 の約150~600kb 末端の1Xq28にも

う1つの脆弱部位を発見した。この部位をFMR-2またはFRAXEとよぶ。この部位のmicrodeletionがPOFの病因と関連していると考えられる[12]。FMR-2 microdeletionを持つ症例の1.5%にPOFが発症するが、POF症例中この変異をもつ症例の頻度は約0.04%と報告されている[12]。

(iii) BMP15

BMP (bone morphogenetic protein) は transforming growth factor- β superfamily に属する蛋白で GDF-9B とも呼ばれ、paracrine 的に働く卵細胞特異的な蛋白で初期発育卵胞の段階で発現する。主として homodimer として働き顆粒膜細胞の増殖を促進する。

BMP15はXp11.2に位置し、おそらく両側のX染色体で発現して gene dosage effect を示すと考えられる。

BMP15遺伝子の片側の one point mutation (A→G) を有する原発性無月経の姉妹が、報告されている[13]。父親は hemizygous な mutation を有しており、この家系が正常表現型の父型に起因する heterozygous な女性に発症する珍しい遺伝形式を有していることが示された。

(iv) FSH receptor

FSH receptor 遺伝子は2p21-p16にマップされ、その mutation がフィンランドの6家系に見い出されている。この mutation は第7エクソン566位におこり189番目の残基が alanin から valine に置き換わっており、卵巣機能不全と関連すると考えられている。この mutation により、FSH receptor の binding capacity および FSH による cAMP 産生が大きく減少すると報告されている[5]。

(v) LH- β

高橋ら[14]は1999年、LH β サブユニット遺伝子の mutation が POF 症例で対象に比べ多く認められると報告した (18.4対8.5%)。われわれも LH β の Trp⁸→ARG (TGG→CGG), Ile¹⁵→Thr (ATC→ACC) の 2 point mutation を伴う POF 症例を報告している。この症例では GnRH agonist 投与直後に自然排卵が認められた[15]。すなわち、この遺伝子変異は POF の原因と思われるが、LH の生物学的活性を失ってはいないと考えられる。

(vi) NOGGIN

NOGGIN がコードするポリペプチドは BMP4, 7 などの TGF- β superfamily 蛋白に結合し、その活性を制御する[16, 17, 18]。その目的は主に組織の形態形成にあると思われるが、ヒトでは優性遺伝をする2つの疾患、

proximal symphalangism (SYM1) および multiple synostosis (SYNS1) が知られている。NOGGIN は卵巣でも発現しており、BMP 蛋白と相関があることが知られていたが、緒方らは NOGGIN 異常を持ち、SYM1 を示し、18歳で POF を発症した1例を報告している。NOGGIN は他の因子による POF の発症に促進的に働くと考えられる[16]。

(vii) NOBOX

NOBOX 遺伝子は7q35に位置し Homeobox 転写調節因子であり、マウスでは卵胞発育に重要な役割を果たしていることが知られている。NOBOX ノックアウトマウスにおいては他の表現形に異常はみられず、卵巣機能不全だけが認められた[19]。人においても、NOBOX は原始卵胞から MII 卵に至るすべての段階の卵に発現がみられる[20]。Chen ら[21]は、POF 症例96例中1例に homeobox ドメインの missense 変異が認められたと報告している。

(viii) GALT

劣性遺伝をする稀な疾患で、GALT 遺伝子は9q13にあり、ガラクトース血症の患者のうち60~70%が POF を合併すると報告されている[22-23]。ガラクトースまたはその代謝産物が、胎児期より卵巣機能を障害すると考えられている。

(ix) FOXL2

forkhead transcription factor gene (FOXL2) の異常は、眼瞼の機能異常 (Blepharophimosis-ptosis-epicanthus inversus syndrome; BPES) を起こすことで知られている。常染色体優性遺伝をするこの遺伝子の異常は、POF を伴う BPES-1 と伴わない BPES-2 に分類される。BPES-1 では、FOXL2 の延長が認められる。FOXL2 には、BPES 1 と 2 の両方で mutation が認められる。FOXL2 は主に成人の卵巣で発現する遺伝子であり、多くの mutation が報告されている[24]。Harris ら[25]は、特発性 POF70例中2例に FOXL2 の変異が認められたと報告している。

まとめ

POF 症例において mutation が認められるこれらの遺伝子は卵胞数の維持等になんらかの生理学的関与をしていると考えられ、こうした検討は卵胞発育等の機序の解明にも重要であり、注目される。

引用文献

1. Coulam CB, Adamson SC, Annegers JF (1986) Incidence of premature ovarian failure. *Obstet Gynecol* 67, 604-606.
2. Luborsky JL, Meyer P, Sowers MF, Gold EB, Santoro N (2003) Premature menopause in a multi-ethnic population study of the menopause transition. *Hum Reprod* 18, 199-206.
3. Cramer DW, Xu H (1996) Predicting age at menopause. *Maturitas* 23, 319-326.
4. Anast JN (1998) Premature ovarian failure: an update. *Fertil Steril* 70, 1-15.
5. Aittomaki K, Lucena JL, Pakarinen P, Perheentupa J (1995) Mutation in the follicle-stimulating hormone receptor gene causes hereditary hypergonadotropic ovarian failure. *Cell* 82, 959-968.
6. Cronister A, Schreiner R, Wittenberger M, Amiri K, Harris K, Hagerman RJ (1991) Heterozygous fragile X female: historical, physical, cognitive, and cytogenetic features. *Am J Med Genet* 38, 269-274.
7. Allingham-Hawkins DJ, Babul-Hirji R, Chitayat D, Holden JJ, Yang KT, Lee C, Hudson R, Gorwill H, Nolin SL, Glicksman A et al (1999) Fragile X permutation is a significant risk factor for premature ovarian failure: the International Collaborative POF in Fragile X study-preliminary data. *Am J Med Genet* 83, 322-325.
8. Conway GS, Payne NN, Webb J, Murray A, Jacobs PA (1998) Fragile X premutation screening in women with premature ovarian failure. *Hum Reprod* 13, 1184-1187.
9. Hunscheid RD, Sidermans EA, Thomas CM, Braat DD, Straatman H, Kiemeny LA, Oostra BA, Smits AP (2000) Imprinting effect in premature ovarian failure confined to paternally inherited fragile X premutations. *Am J Hum Genet* 66, 413-418.
10. Wittenberger MD, Hagerman RJ, Sherman SL, McConkie-Rosell A, Welt CK, Rebar RW, Corrigan EC, Simpson JL, Nelson LM (2006) The FMR1 premutation and reproduction. *Fertil Steril* 87, 456-465.
11. Sutherland GR, Baker E (1992) Characterisation of a new rare fragile site easily confused with the fragile X. *Hum Mol Genet* 1, 111-113.
12. Murray A, Webb J, Dennis N, Conway G, Morton N (1999) Microdeletions in FMR2 may be a significant cause of premature ovarian failure. *J Med Genet* 36, 767-770.
13. Di Pasquale E, Beck-Peccoz P, Persani L (2004) Hypergonadotropic ovarian failure associated with an inherited mutation of human bone morphogenetic protein-15 (BMP15) gene. *Am J Hum Genet* 75, 106-111.
14. Takahashi K, Ozaki T, Okada M, Kurioka H, Kanasaki H, Miyazaki K (1999) Increased prevalence of luteinizing hormone beta-subunit variant in patients with premature ovarian failure. *Fertil Steril* 71, 96-101.
15. 石塚文平, 渡辺研一, 栗林 靖, 大野祐子, 近藤俊彦, 堀越裕史, 斎藤寿一郎, 浜田 宏 (1992) Buserelin 投与後に自然排卵した早発閉経の1例. *日産婦会誌* 44, 113-116.
16. Kosaki K, Sato S, Hasegawa T, Matsuo N, Suzuki T, Ogata T (2004) Premature ovarian failure in a female with proximal symphalangism and Noggin mutation. *Fertil Steril* 81, 1137-1139.
17. Zimmerman LB, De Jesús-Escobar JM, Harland RM (1996) The Spemann organizer signal noggin binds and inactivates bone morphogenetic protein 4. *Cell* 86, 599-606.
18. Groppe J, Greenwald J, Wiater E, Rodriguez-Leon J, Economides AN, Kwiatkowski W, Affolter M, Vale WW, Belmonte JC, Choe S (2002) Structural basis of BMP signalling inhibition by the cystine knot protein Noggin. *Nature* 420 (6916), 636-642.
19. Rajkovic A, Pangas SA, Ballow D, Suzumori N, Matzuk MM (2004) NOBOX deficiency disrupts early folliculogenesis and oocyte-specific gene expression. *Science* 305 (5687), 1157-1159.
20. Huntriss J, Hinkins M, Picton HM (2006) cDNA cloning and expression of the human NOBOX gene in oocytes and ovarian follicles. *Mol Hum Reprod* 12, 283-289.
21. Qin Y, Shi Y, Zhao Y, Carson SA, Simpson JL, Chen ZJ (2009) Mutation analysis of NOBOX homeodomain in Chinese women with premature ovarian failure. *Fertil Steril* 91 (Suppl), 1507-1509.
22. Waggoner DD, Buist NR, Donnell GN (1990) Long-term prognosis in galactosaemia: results of a survey of 350 cases. *J Inher Metab Dis* 13, 802-818.
23. Lam T, Preyer O, Umek W, Hengstschlager M, Hanzal H (2002) Genetic disorders in premature ovarian failure. *Hum Reprod Update* 8, 483-491.
24. Beysen D, Vandesompele J, Messiaen L, De Paepe A, De Baere E (2004) The human FOXL2 mutation database. *Hum Mutat* 24, 189-193.
25. Harris SE, Chand AL, Winship IM, Gersak K, Aittomaki K, Shelling AN (2002) Identification of novel mutations in FOXL2 associated with premature ovarian failure. *Mol Hum Reprod* 8, 729-733.