

多嚢胞性卵巣症候群（PCOS）の謎に迫る—病態解明から新規治療開発、発症予防へ向けた挑戦—

Challenges in preventing Polycystic Ovary Syndrome, an enigmatic disease

東京大学大学院医学系研究科 産婦人科学講座 准教授 原田 美由紀

要 約

多嚢胞性卵巣症候群（PCOS）は生殖年齢女性において最も頻度の高い内分泌疾患である。病態の特徴として3点、すなわち生殖機能異常と代謝異常の相互作用により形成されること、高い家族集積性、環境因子の寄与が大きいことが挙げられる。本稿では、これらの理解をふまえた私たちのPCOSの病態解明を目的とした研究の成果を示し、PCOS研究の今後について展望する。私たちは環境因子の中でも特に、卵胞局所環境、胎児期の子宮内高アンドロゲン曝露に着目して研究を進めてきた。PCOSの卵胞局所環境において、高アンドロゲン状態により活性化された小胞体ストレスや蓄積した老化細胞が顆粒膜細胞の様々な機能変化を惹起しPCOSの病態形成に寄与することを示した。そしてげっ歯類モデルにおいて、すでに臨床使用されている小胞体ストレス抑制剤や老化細胞除去薬を投与することによりPCOSの生殖表現型が改善することを明らかにし、小胞体ストレス、細胞老化現象がPCOSの治療ターゲットとなりうることを示した。また、胎仔期の子宮内高アンドロゲン曝露により思春期以降PCOS表現型が出現するのに先立ち腸内細菌叢異常が出現することを明らかにし、実際に早期からの腸内環境への介入により将来の表現型が改善可能であることを示した。この知見は、発症予防というこれまでになかったPCOSに対する戦略を提案している。PCOS研究の今後の展開としては、基礎研究においては3つの領域、すなわち出生後にPCOSの発症、増悪の原因となる因子の同定とその病態形成機序の解明、高い家族集積性を説明する機序の解明、PCOS発症ハイリスク群を早期に発見するバイオマーカーの同定が研究ターゲットとなる。同時に、様々な健康課題を有するPCOSに対して最適な管理を提供するための人種差に留意した臨床研究を推進することにより、PCOS女性の健康課題の解決が可能となるだろう。

はじめに

多嚢胞性卵巣症候群（polycystic ovary syndrome, PCOS）は生殖年齢女性において最も頻度の高い内分泌疾患である。生殖年齢の女性の約10～15%が罹患し、また排卵障害の原因の80%を占める。PCOSはわが国においては、日本産科婦人科学会の診断基準2024に基づき診断される。すなわち、①月経異常、②多嚢胞性卵巣所見または抗ミュラー管ホルモン（anti-Müllerian hormone, AMH）高値、③アンドロゲン過剰症または黄体化ホルモン（luteinizing hormone, LH）高値の3項目すべてを満たす場合にPCOSと診断される。また国際的にもっとも広く使われている診断基準であるロッテルダム基準では、①臨床的あるいは生化学的アンドロゲン過剰症、②排卵障害、③多嚢胞性卵巣所見のうち、2項目を満た

す場合にPCOSと診断される。PCOSは多彩な表現型を呈する症候群である。特に表現型における人種差が大きく、例えばわが国を含む東アジアでは排卵障害を主徴とするやせた女性が多いため、肥満や多毛がより際立つ欧米のPCOSとは異なる疾患であると捉えられる場合が往々にしてあった。しかし、2010年代半ばに盛んに行われたゲノムワイド関連解析（genome-wide association study, GWAS）の結果を含む様々な検討により疾患概念が整理され、人種に関わらず共通の病態が存在することが明らかとなった。

これらの研究から明らかになったPCOSの病態の特徴として、3点が挙げられる。1点目は、生殖機能異常と代謝異常の相互作用により形成されることである。病態の核はアンドロゲン過剰症とインスリン

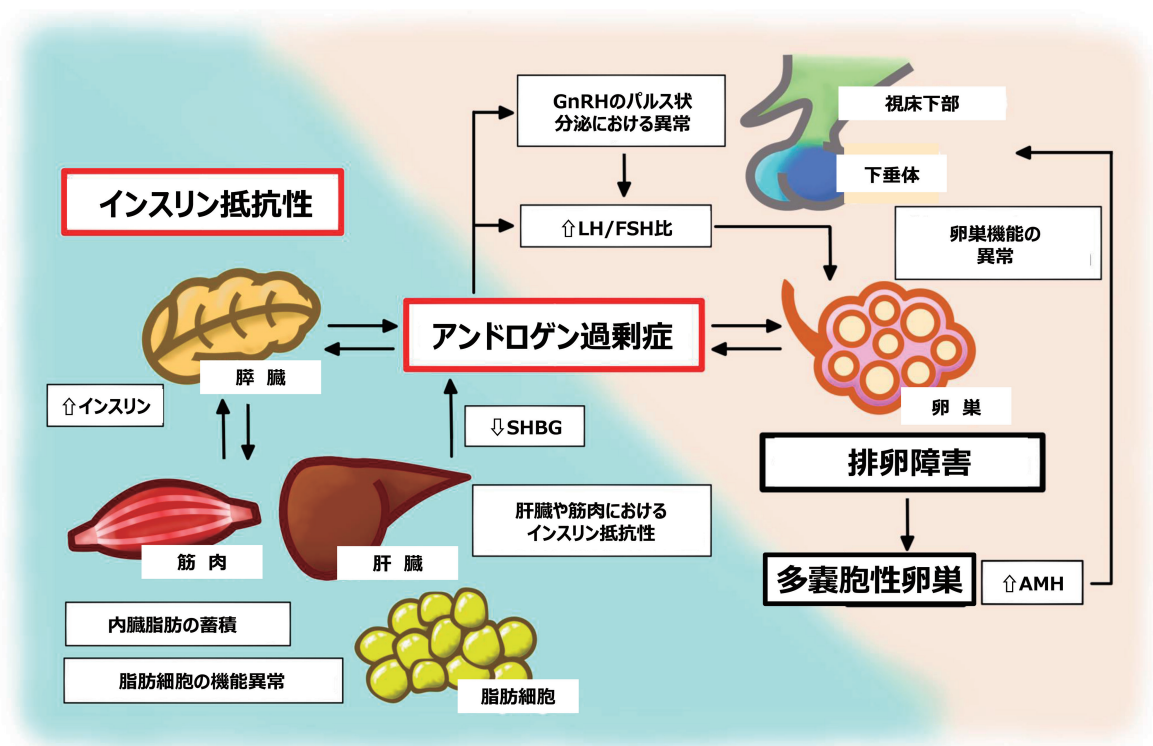


図1. PCOSの病態

PCOSの病態は生殖機能異常と代謝異常の相互作用により形成され、その核にはアンドロゲン過剰症とインスリン抵抗性がある。

AMH, anti-Müllerian hormone, AMH; FSH, follicle-stimulating hormone; GnRH, gonadotropin-releasing hormone; LH, luteinizing hormone

抵抗性であり、これらが互いに増悪しあう、すなわち悪循環を形成し病態を形成する（図1）。PCOSの病態を形成する生殖機能異常、代謝機能の悪循環がどこを起点としているのかについてはいまだ明らかではないが、莖膜細胞や視床下部-下垂体-卵巣軸などの内因性機能異常などなんらかの原因によりアンドロゲン過剰症の素因をもつ個人において、インスリン抵抗性によりトリガーがひかれPCOSを発症するのだろう、というのが最近の考え方である¹。そして、アンドロゲン過剰症とインスリン抵抗性の病態形成に対する貢献度が個人により異なるため、多彩な表現型を呈するのではないかと捉えられている。2点目は、高い家族集積性を示すことである。これは、2019年スウェーデンの大規模コホート研究において、PCOS女性から生まれる女兒は非PCOS女性の子に比べ、成人後にPCOSを発症するリスクが約5倍高いことにより示された²。3点目は、病態形成において環境因子の寄与が大きいことである。上述のGWASによりPCOSと関連する少なくとも17の遺伝子が同定された。そして同時に、これらの遺伝的素因は人種によらず共通であるもののその病態形成への寄与は10%程度であり、病態形成の大部分は環

境因子により説明されることが明らかとなった。これまでに想定され研究が進んでいる因子として、胎児期の子宮内環境、卵巣における卵胞局所環境、生活環境/習慣などが挙げられる³。私たちは環境因子の中でも特に、卵胞局所環境、胎児期の子宮内高アンドロゲン曝露に着目して基礎研究を進めてきた。本稿では、これまで私が行ってきたPCOSの病態解明を目的とした研究の成果を示し、PCOS研究の今後について展望する。

これまでの研究成果と臨床応用に向けた取り組み

1) 卵胞局所環境

卵胞局所環境は各種局所因子より形成され、卵胞発育・成熟過程や卵巣の病態形成において重要な役割を果たす。私たちは、局所因子である小胞体ストレス（endoplasmic reticulum stress, ER stress）が顆粒膜細胞において活性化していることを初めて示した⁴。ER stressとは小胞体内に正常な折り畳み構造を取らないタンパク質が蓄積した状態である。ER stressはタンパク質の折り畳み需要と小胞体の処理能力との不均衡をきたす種々の生理的、病理的状态下で活性化され、unfolded protein response (UPR)

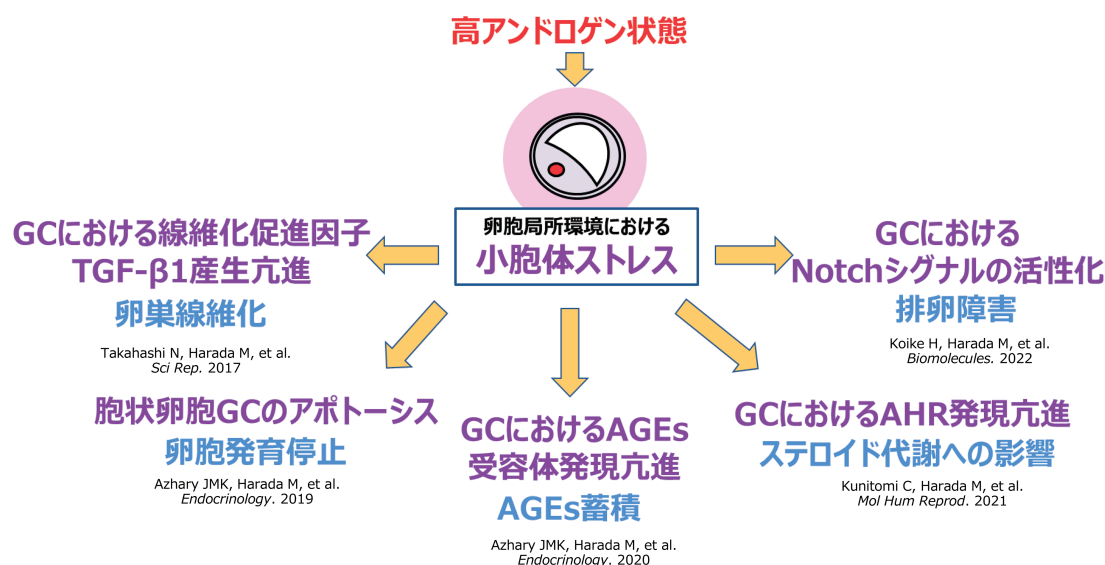


図2. PCOS卵巣局所の高アンドロゲン状態により活性化されたER stressは、顆粒膜細胞（GC）の様々な機能変化を惹起しPCOSの病態形成に関わる
AGEs, advanced glycation end products; AHR, aryl hydrocarbon receptor; GC, granulosa cell; TGF, transforming growth factor

と称される一連の細胞内シグナル伝達経路の活性化を通じて細胞機能制御に働く。さらに私たちはPCOS卵巣の特徴である局所高アンドロゲン状態がER stressを活性化することを示した⁵。そして、活性化されたER stressが顆粒膜細胞の機能変化を惹起してPCOSの病態形成に関わることを示した。ER stressにより惹起される顆粒膜細胞の機能異常とその寄与するPCOS卵巣病態として、具体的には、transforming growth factor (TGF)- β 1の産生促進による卵巣間質線維化、胞状卵胞の顆粒膜細胞のアポトーシス誘導による卵胞発育停止、advanced glycation end products (AGEs) 受容体発現亢進によるAGEs蓄積、aryl hydrocarbon receptor (AHR) 発現亢進によるステロイド代謝異常、notchシグナル活性化による排卵障害をきたすことなどを示した(図2)^{6,7}。

これらの知見は、ER stressとUPRがPCOSの治療ターゲットとなりうることを示唆している。この手法として2つの戦略が想定され、一つはER stressそのものを減弱させる手法、もう一つはUPR経路の特定の因子を制御する方法である。前者としては、ケミカルシャペロンの使用や生活習慣の改善が挙げられる。後者としては、様々な有望な薬剤の開発が活発に進んでいるものの現在臨床使用できるものはまだない。ケミカルシャペロンはタンパク質の折り畳み異常を減少させることによりER stressを抑制

する効果を持つ物質であり、例えば肝障害に対するタウロウルソデオキシコール酸 (tauroursodeoxycholic acid, TUDCA) や尿素サイクル異常症に対する4-フェニル酪酸 (4-phenylbutyric acid, 4-PBA) などのようにこれまでヒトに投与されてきた薬剤がケミカルシャペロンとしての効果を有することが明らかとなってきた。我々は未熟マウスにdehydroepiandrosterone (DHEA) を3週間投与することにより作成したPCOSモデルマウス (DHEAモデル) にTUDCAを投与することにより卵巣局所のER stressが軽減し、性周期異常、多嚢胞卵巣形態などPCOSで認められる生殖機能異常が改善することを明らかにした⁸。また、サプリメントの摂取を含む生活習慣の改善もER stressの抑制効果を持つ。例えば私たちはPCOSの病態と関連の深い肥満が卵巣局所のER stressを活性化するという知見を得ている⁹。またサプリメントはプレコンセプションケアとして取り入れやすく、現在私たちは挙児努力中にも服用可能な市販されている食品由来成分のケミカルシャペロンとしての効果に着目して研究を進めている。

一方これらの研究の過程で、ER stressはPCOS卵巣の局所因子として既知の酸化ストレス、慢性炎症と関連が深く互いに増悪しあうことから、より効果的に局所環境を制御するためにこれら3つの局所因子を制御するより上位の局所因子の同定の必要性も明らかとなってきた。この上位因子として最近種々の

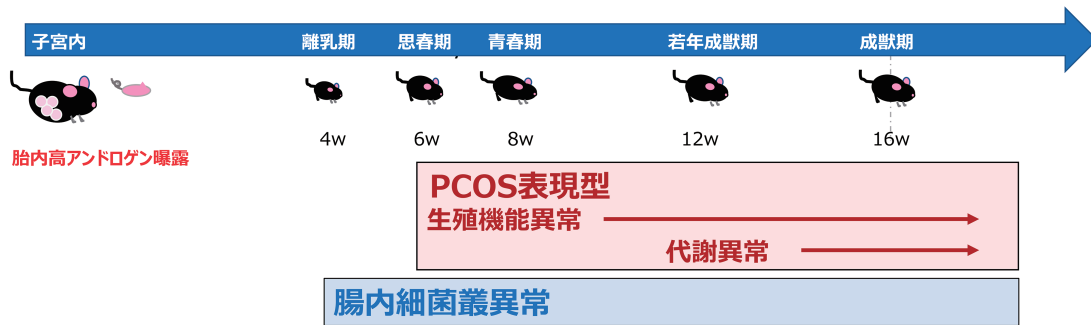


図3. 胎内高アンドロゲン曝露を受けた雌仔は思春期よりPCOSの生殖表現型を、続いて若年成獣期より代謝表現型を示すが、それらに先立ち離乳期より腸内細菌叢異常を認める

病態形成における役割が明らかとなってきた細胞老化現象 (cellular senescence) に着目している¹⁰。Cellular senescenceとは、不可逆的に停止した細胞周期、アポトーシス抵抗性、炎症性サイトカインを含む様々な液性因子 senescence-associated secretory phenotype (SASP) 因子の分泌によって特徴づけられる状態であり、加齢に限らず種々の外的、内的要因により誘導される。老化細胞はそのアポトーシス抵抗性のため蓄積し、SASP 因子の分泌を介して酸化ストレス、ER stress、慢性炎症などを惹起し局所環境を攪乱し、組織傷害をひき起こす。私たちは最近PCOS卵巣において老化細胞が蓄積していること、他疾患で現在臨床試験が進んでいる老化細胞除去薬 senolytics の投与によりPCOSモデルマウス (DHEAモデル) の生殖表現型が改善することを明らかにした¹¹。現在、老化細胞がPCOSの病態形成に寄与する機序の解明、ならびに老化細胞により選択的に作用する新規 senolytics の効果判定を目指して研究を進めている。

従来、PCOSには根本的な治療がなく、挙児希望がある場合には排卵誘発剤の投与により卵胞発育を促す、挙児希望がない場合には黄体ホルモン製剤を投与し排卵障害に起因する子宮内膜癌の発症を予防する、という対症療法にとどまっていた。ER stress、cellular senescence をターゲットとした治療は、PCOSの特に生殖表現型に対する根本的な治療法となる可能性があり有望である。

2) 胎児期の子宮内高アンドロゲン曝露

また最近、胎児期の子宮内高アンドロゲン曝露がPCOSの病態形成に寄与する環境因子として注目されてきた。その根拠としては、PCOS女性の子宮内環境が高アンドロゲン状態であること、げっ歯類から霊長類まで様々な動物において妊娠期のアンドロ

ゲン投与により出生雌仔が成獣期にPCOS様の表現型を示すという知見が挙げられる。一方で、肥満や2型糖尿病をはじめとした代謝異常の原因として腸内細菌叢が寄与することが多くの研究から明らかとなり、また腸内細菌叢と性ステロイドが密接に関連することから、PCOSの病態と腸内細菌叢の関連が想定され2010年代後半よりPCOSの領域において腸内細菌叢研究が進んできた。そしてPCOSの成人女性、PCOSモデルの成獣において、非PCOSと比し腸内細菌叢異常を認めることが明らかとなった。これらの知見から、私たちは「胎児期の高アンドロゲン曝露により児の腸内細菌叢形成に異常をきたし、この異常が思春期の卵巣ステロイドホルモンや出生後の生活習慣の影響で増幅することにより、成人期にPCOSを発症する」という仮説を立て研究を進めている³。

この仮説を明らかにするためにまず、胎児期の高アンドロゲン曝露により成獣になりPCOSを発症する prenatally androgenized (PNA) モデルを用いて観察研究を行った¹²。PNAモデルは母獣に妊娠16～18日目の3日間 dihydrotestosterone (DHT) を投与し作成する。出生した雌仔の表現型、腸内細菌叢を離乳期、思春期、青春期、若年成獣期、成獣期 (それぞれ4, 6, 8, 12, 16週齢に相当) において評価した。生殖表現型として性周期、卵巣形態、血清テストステロン値を、代謝表現型として体重、内臓脂肪細胞のサイズ、インスリン抵抗性、空腹時血糖を評価し、腸内細菌叢は糞便中細菌の16S rRNA を次世代シーケンスにより評価した。PNAマウスにおいては、生殖表現型が思春期から、それに引き続き代謝表現型が若年成獣期から出現していた。そして大変興味深いことに、腸内細菌叢異常はこれらのPCOS表現型に先立ち離乳期から認めることを初めて示した (図3)¹²。この研究結果は、出生後早期の腸内環境への

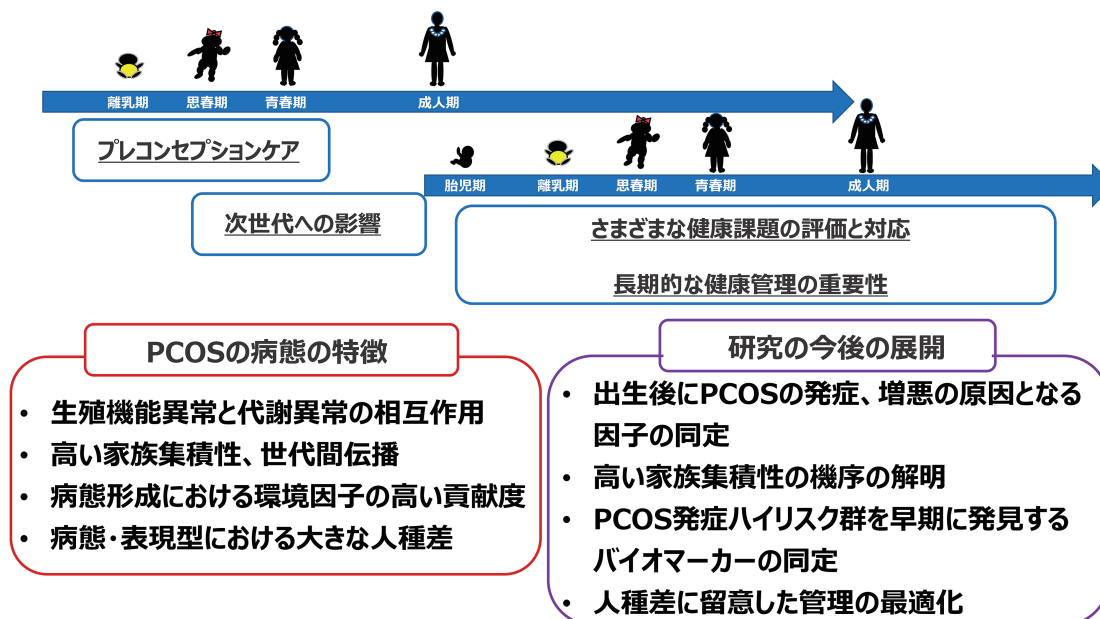


図4. 病態の特徴をふまえたPCOS研究の今後の展開

介入により将来のPCOS発症を予防できる可能性を示唆するものである。さらにPNA仔における表現型、腸内細菌叢異常が胎児期の高アンドロゲン曝露（胎内環境）と妊娠中にDHT投与を受けた母獣に出生後離乳期までの間養育されること（成育環境）のいずれに起因するかを調べるために、出生直後に母獣を入れ替える（妊娠中にDHT投与を受けていない母獣にPNA仔を養育させる）里親モデルを用いた観察研究を行った¹³。PNA仔をコントロール母獣に成育させる、すなわち成育環境を正常化することにより、PNA仔の若年成獣期以降の代謝表現型は改善傾向を認めたが、生殖表現型の改善は認めなかった。また青春期までの腸内細菌叢異常は正常化する一方、それ以降の時期では改善は認めなかった。すなわち胎内高アンドロゲン曝露を受けた際に出生後に認めるPCOS表現型、腸内細菌叢異常は、胎内環境、出生後早期の成育環境の双方に起因しており、PCOSの発症予防のためには胎内環境の改善すなわち母体への介入がより有効であること、ただし母体への介入の機会を逸した場合には出生後早期の児の腸内環境への介入により代謝表現型の発症予防の可能性があると示唆された¹³。

これらの知見は、これまでの治療戦略の開発研究にはなかった「PCOS発症を予防する」可能性を提示したという点で画期的である。またその手段として想定する腸内環境を改善するためのプロバイオティクス（有用な細菌そのもの）やポストバイオティクス（腸内細菌の産生する有用な代謝物）を用いた介入は、その安全性から受け入れられやすく、さらには育児努力中、妊娠中にも継続可能な介入であることも大きな利点であり、臨床応用に近い研究として大いに期待される。私たちは腸内代謝物の網羅的解析によりPNA仔の糞便中で含有量が低下している代謝物Xを見出し、これをポストバイオティクスとして離乳直後から経口投与することによりPCOS発症予防（生殖表現型、代謝表現型の両方）に有効であることを示した（論文投稿中）。さらに腸内容代謝物の網羅的解析を続けており、X以外のポストバイオティクスの候補やPCOSハイリスク群早期発見のためのバイオマーカーの探索を行っている。併せて、多臓器連関の視点から病態形成機序を理解するために、腸内容物に加え他臓器の代謝物解析とその関連解析を進めている。PCOSのハイリスク群を抽出し早期介入による発症予防を目指す研究は、PCOSに対する戦略においてパラダイムシフトをもたらすものであり、その意義は極めて大きい。

クス（腸内細菌の産生する有用な代謝物）を用いた介入は、その安全性から受け入れられやすく、さらには育児努力中、妊娠中にも継続可能な介入であることも大きな利点であり、臨床応用に近い研究として大いに期待される。私たちは腸内代謝物の網羅的解析によりPNA仔の糞便中で含有量が低下している代謝物Xを見出し、これをポストバイオティクスとして離乳直後から経口投与することによりPCOS発症予防（生殖表現型、代謝表現型の両方）に有効であることを示した（論文投稿中）。さらに腸内容代謝物の網羅的解析を続けており、X以外のポストバイオティクスの候補やPCOSハイリスク群早期発見のためのバイオマーカーの探索を行っている。併せて、多臓器連関の視点から病態形成機序を理解するために、腸内容物に加え他臓器の代謝物解析とその関連解析を進めている。PCOSのハイリスク群を抽出し早期介入による発症予防を目指す研究は、PCOSに対する戦略においてパラダイムシフトをもたらすものであり、その意義は極めて大きい。

今後の展開

これまでに明らかとなってきたPCOSの病態の3つの特徴をふまえ、今後の基礎研究、橋渡し研究において以下の3つの領域がターゲットとなると考える（図4）。1つめは、出生後にPCOSの発症、増悪の原因となる因子の同定とその病態形成機序の解明である。PCOSの病態は生殖機能異常と代謝異常が互い

に増幅し合い形成され、さらに最近では抑うつ、不安障害などを引き起こす神経内分泌学的な病態の関与も明らかとなりつつあるなど、非常に複雑でありその全容は未だ捉えられていない。2つめは、高い家族集積性を説明する機序の解明である。ここでは現在活発に研究が進められている胎児期の子宮内環境あるいは出生後早期の成育環境が与える影響の解明、中でも児の体細胞や生殖細胞に与えるエピジェネティックな影響と児の腸内細菌叢形成に与える影響がまずは中心となっていくであろう。3つめは、PCOS発症ハイリスク群を早期に発見するバイオマーカーの同定である。PCOS母体から出生する女兒がPCOS発症のハイリスクであることは上述の通りであるが、同じスウェーデンのコホートにおいて、PCOSと診断された母を持つ女性のうち実際にPCOSを発症するのは3.3%に過ぎず、一方でPCOSと診断された女性の67.1%の母はPCOSと診断をされていなかったことも報告されている²。ハイリスクの個人を早期に同定し、上記1, 2の領域の研究で同定された介入を早期に行うことにより、「PCOSの発症を予防する」戦略を実現できるだろう。

このような基礎研究、橋渡し研究と並行して、様々な健康課題を有し長期的な健康管理を必要とするPCOSに対する最適な管理法についての臨床研究も推進する必要がある。PCOSの有する健康課題として、PCOS女性自身の生殖機能異常、代謝異常、さらには精神の健康問題に加え、周産期リスクの上昇、次世代への影響（男児も含む）など様々な課題が次々と明らかになってきている¹⁴。上述のように病態理解が整理されるとともに、PCOSの診断管理についての初の国際的指針 International evidence-based guideline for the assessment and management of PCOS 2018 (IEBG2018) が北欧と豪州のグループを中心として出版され、2023年にIEBG2023として改訂された¹⁵。このような流れの中で、わが国においても2024年日本産科婦人科学会により17年ぶりに診断基準が改訂され、これに沿った治療指針を日本産科婦人科学会生殖内分泌委員会において現在策定中であり2025年中に発表する予定となっている。このようにPCOSに対する全身管理を含めた包括的な管理法を提案するうえで、表現型、病態における人種差は留意すべき重要な点である。アジア人種全般において欧米に比べて肥満の有無に関わらず糖代謝異常の頻度が高いこと、また排卵障害の頻度が高く



図5. Asian PCOS Society

AMH値も高いことが知られており、一方で多毛や肥満の有病率は同じアジア人種内でも東アジアでは南、東南アジアに比し低いことも知られている。これまでの国際的な診断基準、指針は、コーカソイドを中心として構築されたエビデンスに基づいている。PCOSの病態、表現型の特徴を勘案すると、アジア地域発のエビデンスの創出が必要であることは論を俟たない（図4）。この考えのもと、2024年に自身が発起人となり11か国29名の研究者の賛同を得て Asian PCOS Society を立ち上げ、国際多施設共同研究、レジストリーやガイドラインの作成に向けて始動している（図5）。

今後、基礎研究、橋渡し研究においては現在対処療法しかないPCOSに対する病態に即した治療法、さらには予防法の開発を目指し、臨床研究においては病態、表現型の特徴を考慮に入れPCOS女性のライフステージに応じた、さらに次世代への影響も含めた健康課題を抽出し最適な管理の提供を目指すことにより、PCOS女性の健康課題の解決にさらに貢献していきたい。

謝 辞

このたびこのような栄誉ある賞をいただきましたことに、心より感謝申し上げます。これまでご指導いただいた先生方、研究を一緒に進めてきた共同研究者の先生方など関係のすべての皆様に、この場を借りて心より御礼申し上げます。

引用文献

1. Escobar-Morreale HF. Polycystic ovary syndrome: definition, aetiology, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol*. 2018; 14(5): 270–84.
2. Risal S, Pei Y, Lu H, et al. Prenatal androgen exposure and transgenerational susceptibility to polycystic ovary syndrome. *Nat Med*. 2019; 25(12): 1894–1904.
3. Harada M. Pathophysiology of polycystic ovary syndrome revisited: Current understanding and perspectives regarding future research. *Reprod Med Biol*. 2022; 21(1): e12487.

4. Takahashi N, Harada M, Hirota Y, et al. Activation of Endoplasmic Reticulum Stress in Granulosa Cells from Patients with Polycystic Ovary Syndrome Contributes to Ovarian Fibrosis. *Sci Rep*. 2017; 7(1):10824.
5. Azhary JMK, Harada M, Takahashi N, et al. Endoplasmic Reticulum Stress Activated by Androgen Enhances Apoptosis of Granulosa Cells via Induction of Death Receptor 5 in PCOS. *Endocrinology*. 2019; 160 (1): 119-132.
6. Harada M, Takahashi N, Azhary JM, et al. Endoplasmic reticulum stress: a key regulator of the follicular microenvironment in the ovary. *Mol Hum Reprod*. 2021; 27 (1): gaaa088.
7. Koike H, Harada M, Kusamoto A, et al. Roles of endoplasmic reticulum stress in the pathophysiology of polycystic ovary syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023; 14: 1124405.
8. Azhary JMK, Harada M, Kunitomi C, et al. Androgens Increase Accumulation of Advanced Glycation End Products in Granulosa Cells by Activating ER Stress in PCOS. *Endocrinology*. 2020; 161(2): bqaa015.
9. Takahashi N, Harada M, Hirota Y, et al. A Potential Role for Endoplasmic Reticulum Stress in Progesterone Deficiency in Obese Women. *Endocrinology*. 2017; 158(1): 84-97.
10. Harada M. Cellular senescence in the pathogenesis of ovarian dysfunction. *J Obstet Gynaecol Res*. 2024; 50(5): 800-808.
11. Tanaka T, Urata Y, Harada M, et al. Cellular senescence of granulosa cells in the pathogenesis of polycystic ovary syndrome. *Mol Hum Reprod*. 2024; 30(5): gaae015.
12. Kusamoto A, Harada M, Azhary JMK, et al. Temporal relationship between alterations in the gut microbiome and the development of polycystic ovary syndrome-like phenotypes in prenatally androgenized female mice. *FASEB J*. 2021; 35(11): e21971.
13. Kusamoto A, Harada M, Minemura A, et al. Effects of the prenatal and postnatal nurturing environment on the phenotype and gut microbiota of mice with polycystic ovary syndrome induced by prenatal androgen exposure: a cross-fostering study. *Front Cell Dev Biol*. 2024; 12: 1365624.
14. 特集「多嚢胞性卵巣症候群UPDATE—病態を理解しライフステージに応じた管理を考える—」 医学のあゆみ. 医歯薬出版株式会社. 2023年; 286号11巻: 877-91頁.
15. International PCOS Network in Collaboration with Funding Partner and Collaborating Partners. International evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary Syndrome 2023. 2023. https://www.monash.edu/__data/assets/pdf_file/0003/3379521/Evidence-Based-Guidelines-2023.pdf.

Abstract

The pathophysiology of polycystic ovary syndrome (PCOS) is characterized by three points: the interaction of reproductive and metabolic abnormalities, high levels of familial aggregation, and a substantial contribution of environmental factors. In this paper, I present the results of our studies to elucidate the pathogenesis of PCOS and provide the future perspectives of PCOS research. We have focused on the follicular microenvironment and prenatal exposure to high androgen concentrations. Activated endoplasmic reticulum stress and accumulated senescent cells, induced by hyperandrogenism in the follicular microenvironment of PCOS, resulted in various functional changes in granulosa cells and contributed to the pathogenesis of PCOS. ER stress inhibitors and senolytics, which are already in clinical use, improved the reproductive phenotype of PCOS in rodents. Accordingly, ER stress and cellular senescence are potential therapeutic targets for PCOS. We also demonstrated that prenatal exposure to high androgen concentrations induces the abnormalities in gut microbiota which precedes the manifestation of PCOS phenotype in puberty. Furthermore, early intervention in the intestinal environment improved the phenotypes of PCOS in later life, suggesting an unprecedented strategy to prevent the development of PCOS. The future basic research targets include the identification of factors that cause the development of PCOS after birth, the elucidation of underlying mechanisms of high familial aggregation, and the identification of biomarkers to detect individuals at high risk in their early lives. The basic research and clinical research with attention to ethnic variation will together contribute to the resolution of health issues among women with PCOS.