

平成 30 年 9 月 14 日現在

機関番号：32713

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2015～2017

課題番号：15K15613

研究課題名(和文) 卵巣顆粒膜細胞におけるPDE5抑制による新規卵巣刺激法の開発

研究課題名(英文) Development of a novel method for ovarian stimulation based on suppression of PDE5 activity in ovarian granulosa cells

研究代表者

河村 和弘 (Kawamura, Kazuhiro)

聖マリアンナ医科大学・医学部・准教授

研究者番号：10344756

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,700,000円

研究成果の概要(和文)：現在のところ、加齢などによりFSH刺激に低反応で十分な卵胞発育が得られない不妊患者に対して、卵胞発育を促進させる有効な治療法はない。本研究では、顆粒膜細胞内でFSH刺激のダウンストリームで働くcGMPを分解するphosphodiesterase 5 (PDE5)を標的とし、PDE5の機能を一時的に抑制することで、卵胞発育を誘導する新たな方法の開発を試みた。PDE5抑制剤のSildenafilおよびTadalafilはPDE5を抑制することでFSHへの反応性を増強させ、卵胞発育を促進することを明らかにした。また、PDE5抑制剤を用いた卵巣刺激にて得られたマウス卵子の正常性を確認した。

研究成果の概要(英文)：Currently, there is no effective treatment for stimulation of follicle growth in infertility patients who show low-response to FSH stimulation due to aging etc. FSH stimulates follicle growth through production of cGMP as a down-stream factor and phosphodiesterase 5 (PDE5) acts to metabolize cGMP to attenuate FSH signal. In this study, we attempt to develop a new method to induce follicle growth by suppression of PDE5 activity. Inhibitors of PDE5, Sildenafil and Tadalafil increased the response to FSH stimulation in ovarian granulosa cells by inhibiting PDE5 activity, leading to stimulation of follicle growth. We also confirmed the normality of mouse eggs obtained from ovaries after ovarian stimulation using PDE5 inhibitors.

研究分野：生殖医学

キーワード：卵胞発育 PDE5 cGMP 不妊治療

1. 研究開始当初の背景

卵胞発育には卵胞刺激ホルモン(FSH)が必要であり、FSH 受容体を発現している顆粒膜細胞が FSH 刺激により増殖して卵胞が発育する。顆粒膜細胞の FSH 受容体は加齢により発現が低下するため、高齢患者では FSH 刺激に抵抗性を示し、卵胞発育不全を呈し不妊となる。

これまで FSH は顆粒膜細胞の cAMP を増加させることで細胞増殖に寄与していると考えられていた。研究代表者らは最近、FSH 刺激により C-type natriuretic peptide (CNP)が顆粒膜細胞で産生され、オートクライン経路で顆粒膜細胞の NPRB 受容体に結合し、cGMP を産生することで顆粒膜細胞が増殖し、卵胞発育を促進することを初めて明らかにした (Kawamura et al. Hum Reprod, 2012, Sato, Kawamura et al. Mol Endocrinol, 2012)。顆粒膜細胞では PDE5 により一定レベルの cGMP が常に分解されているため、FSH 受容体の発現低下などにより FSH 刺激の効果が弱いと、PDE5 の作用により cGMP が十分増加せず、卵胞発育不全となる。従って、PDE5 の抑制は、cGMP の細胞内蓄積を促し FSH の卵胞発育効果を増強すると期待される。

2. 研究の目的

現在 FSH 刺激に低反応の高齢患者の卵胞を発育させる有効な方法はなく、本邦では女性の晩婚化により加齢を原因とする不妊患者が急増しているため、新たな治療法の開発が急務である。本研究では、PDE5 抑制剤を用いて、FSH 刺激に低反応な患者の新規卵巣刺激法の開発に取り組む。

3. 研究の方法

1. PDE5 抑制剤による顆粒膜細胞増殖、2次卵胞発育の証明

本研究では、マウス・ヒト顆粒膜細胞培養系およびマウス 2 次卵胞培養系を用いて、FSH 刺激下で PDE5 抑制剤が cGMP の蓄積を介して顆粒膜細胞の増殖と卵胞発育の促進を誘起するかを分子生物学的に明らかにする。

A) PDE5 抑制剤による顆粒膜細胞増殖

3 週齢マウスに対して卵巣刺激を行い、2 次卵胞 (胞状卵胞) より顆粒膜細胞を単離する。マウス顆粒膜細胞は初代培養系において FSH 受容体の発現が低下するため、本研究のモデルとして適している。PDE5 抑制剤は、臨床試験を考慮して勃起不全の治療薬として広く普及している Sildenafil を用いるが、半減期など異なった特性を示す Vardenafil、Tadalafil も試す。PDE5 抑制剤の存在下/非存在下で細胞を培養した後、PDE5 抑制剤の細胞増殖への効果を測定するため、FSH 添加後 48 時間培養し、細胞数を測定して対照群と比較する。また、細胞のエストロゲン産生能を ELISA にて測定し細胞機能についても評価する。

FSH 受容体を低発現しているヒト顆粒膜細胞株を用いて、同様の実験を行い PDE5 抑制剤による cGMP 蓄積効果、細胞増殖促進効果、エストロゲン産生効果を測定する。

B) PDE5 抑制剤による卵胞発育促進

10 日齢マウス卵巣より酵素処理後に機械的に 2 次卵胞を単離する。単離した卵胞を FSH および PDE5 抑制剤の存在下/非存在下で 4 日間培養した後、経時的に卵胞径を測定する。一部の卵胞は固定し増殖期にある細胞のマーカーである Ki-67 の免疫染色を行い細胞増殖能の違いを調べる。

10 日齢マウス卵巣および患者の同意と倫理委員会の承認のもとに得られたヒト卵巣断片を cell culture insert 上に静置し、組織が薄く培養液で覆われる程度の液量で培養する卵巣組織培養法 (Li and Kawamura et al. 2010, Kawamura et al. PNAS 2013) の下、FSH および PDE5 抑制剤を用いて 4 日間培養する。培養後に固定して卵巣重量を測定し、さらに組織学的に卵胞分布を計測して PDE5 抑制剤の卵胞発育を促進効果の有無を調べる。

2. PDE5 抑制剤を用いた卵巣刺激法のプロトコルの確立

加齢マウスをモデル動物として、卵巣刺激のために有効な PDE5 抑制剤の薬物投与量と投与経路を決定する。臨床応用の際のヒトへの投与経路としては、経口投与、経腔投与、経静脈注射が想定されるが、動物実験では経静脈注射と同等の効果が期待できる簡便な腹腔内投与を先行して行い、侵襲度の低い経口投与によりプロトコルを最適化する。

A) FSH 刺激に低反応な高齢マウスに対する PDE5 抑制剤による卵巣刺激法の確立

加齢マウスとして 45-55 週齢マウスを用いて、顆粒膜細胞の FSH 受容体の発現と FSH 刺激による排卵数を調べ、FSH 刺激に低反応な高齢患者モデルとして適切な週齢を選択する。

適切な週齢の加齢マウスに対して PDE5 抑制剤を投与し、PDE5 の活性を十分に抑制する。その後、FSH と PDE5 抑制剤を同時に投与して卵胞の発育を促進して hCG により排卵させ、排卵数が最大となる様な最適条件を決定する。また、臨床試験において PDE5 抑制剤による PDE5 の活性抑制効果をモニター可能とするため、血中 cGMP 濃度を測定し、排卵数との相関を調べる。

B) PDE5 抑制剤を用いた卵巣刺激にて得られたマウス卵子の正常性の検証

PDE 抑制剤を用いた卵巣刺激によって得られた卵子の受精能および発生能の正常性を調べるため、体外受精を行い受精率と胚盤胞到達率を測定する。さらに胚移植を行って、妊娠異常の有無、出生した子および胎盤の異常の有無を形態学的、組織学的に調べる。得られた子は交配して次世代まで飼育し、行動異常の有無、妊孕性について調べ、副作用の発生を検索する。

4. 研究成果

1. PDE5 抑制剤による顆粒膜細胞増殖、2次卵胞発育の証明

A) PDE5 抑制剤による顆粒膜細胞増殖

3週齢マウス由来の胞状卵胞より単離した顆粒膜細胞を、Sildenafil にて1時間の前処理培養し、48時間培養したところ、対照群と比較し有意な cGMP 増加と細胞数の増加がみられた。さらに、Sildenafil 前処理群では、各ウエルあたりのエストロゲン値も増加していたが、細胞あたりのエストロゲン値は増加しなかった。これは細胞増殖によりエストロゲンの原料となるアンドロゲンが不足するためと考えられ、培養液中にアンドロゲンを添加することで、細胞あたりのエストロゲン産生能が増加することが明らかになった。

さらにヒト顆粒膜細胞培養系を用いて同様の試験を行い、細胞増殖作用を確認した。エストロゲン産生能については、培養液中にアンドロゲンを添加する系において細胞あたりのエストロゲン産生能が増加した。

B) PDE5 抑制剤による卵胞発育促進

10日齢マウス卵巣より単離した2次卵胞をFSHおよびSildenafilの存在下/非存在下で4日間培養したところ、後、卵胞径が対照群と比較し有意に増大した。卵胞の免疫染色では、Sildenafil 前処理群の顆粒膜細胞でKi-67が強発現していた。10日齢マウス卵巣をFSHおよびSildenafilを用いて4日間培養し、培養後に固定して卵巣重量を測定したところ、卵巣重量が増加していた。

2. PDE5 抑制剤を用いた卵巣刺激法のプロトコルの確立

A) FSH 刺激に低反応な加齢マウスに対するPDE5 抑制剤による卵巣刺激法の確立

顆粒膜細胞のFSH受容体の発現とFSH刺激による排卵数を調べ、FSH刺激に低反応な高齢患者モデルとして48-50週齢を決定した。この加齢マウスに対してSildenafilを投与し、その後、FSHとSildenafilを同時に投与してhCGにより排卵させ、排卵数が最大となる様な至適条件を決定した。Sildenafilを用いた卵巣刺激によって得られた卵子の受精能および発生能の正常性を調べるため、体外受精を行い受精率と胚盤胞到達率を測定したところ、Sildenafil非使用群と比較して差を認めなかった。

B) PDE5 抑制剤を用いた卵巣刺激にて得られたマウス卵子の正常性の検証

Sildenafil投与マウスから得られた卵子の正常性を検証するため、体外受精胚移植を施行したところ、非投与群と比較して卵子成熟率、受精能、胚盤胞到達率、着床率、生児獲得率の全てにおいて差を認めなかった。さらに、得られた児および胎盤について形態学的、組織学的に解析したところ、特に異常を認めなかった。得られた児を交配して次世代まで飼育をしながら行動異常の有無、妊孕性について解析を行ったが、特に異常を認めな

かった。

これまで、PDE5抑制剤であるSildenafilに加えてTadalafilが、in vitroおよびex vivo試験において、卵胞発育を促進することを見いだした。その効果はTadalafilの方がSildenafilよりも優れていた。また、46-50週齢の高齢マウスに対し、SildenafilおよびTadalafilを投与したところ、血中cGMPの上昇とエストロゲン値の上昇を認め、排卵数が増加した。このin vivo試験においても、Tadalafilの方がSildenafilよりもより排卵数を増やす効果を認めた。Tadalafilを投与マウスから得られた卵子の正常性を検証するため、体外受精胚移植を行ったところ、非投与群と比較して、成績に差を認めなかった。さらに、Tadalafil投与群から得られた児および胎盤にも異常は認めなかった。また、SildenafilおよびTadalafil投与マウスから得られた卵子の遺伝子発現を非投与群と比較したが、特に差違を認めなかった。ヒト顆粒膜細胞、卵巣組織の培養系において、SildenafilおよびTadalafilの効果を検証したが、細胞培養では有効性が認められたが、組織培養では有意な卵胞発育は得られず、さらなる解析が必要と考えられた。

5. 主な発表論文等

(雑誌論文)(計16件)

1. Haino T, Tarumi W, Kawamura K, Harada T, Sugimoto K, Okamoto A, Ikegami M, Suzuki N. J Adolesc Young Adult Oncol, 7:46-53, 2018, 査読有, DOI: 10.1089/jayao.2017.0028
2. Kawashima I, Kawamura K. Regulation of follicle growth through hormonal factors and mechanical cues mediated by Hippo signaling pathway. System Biol Reprod Med, 64: 3-11, 2017, 査読有, DOI: 10.1080/19396368.2017.1411990
3. Sato Y, Kawamura N, Kawamura K. Infertility Treatment in Primary Ovarian Insufficiency: Fertility Preservation and In Vitro Activation. J Gynecol Womens Health, 7:1-4, 2017, 査読有, DOI: 10.19080/JGWH.2017.07.555704
4. Kawashima I, Kawamura K. Disorganization of the germ cell pool leads to primary ovarian insufficiency. Reproduction, 153: R205-R213, 2017, 査読有, DOI: 10.1530/REP-17-0015
5. 河村和弘、早発卵巣不全(早発閉経)の新たな不妊治療、日本医師会雑誌、144: 2096-2097, 2016, 査読無
6. 河村和弘、卵胞活性化療法、Hormone Frontier in Gynecology, 23: 63-67, 2016, 査読無
7. 河村和弘、早発閉経の治療、産科と婦人科、83: 1184-1189, 2016, 査読無
8. 河村和弘、早発閉経、臨床 婦人科産科、70: 1137-1142, 2016, 査読無
9. 河村和弘、がん治療後の卵巣機能不全と妊娠、日本産科婦人科学会雑誌、68: 3029-3033, 2016, 査読無

10. Zhai J, Yao G, Dong F, Bu Z, Cheng Y, Sato Y, Hu L, Zhang Y, Wang J, Dai S, Li J, Sun J, Hsueh AJ, Kawamura K, Sun Y. In Vitro Activation of Follicles and Fresh Tissue Auto-transplantation in Primary Ovarian Insufficiency Patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 101: 4405-4412, 2016、査読有、DOI: 10.1210/jc.2016-1589
 11. Kawamura K, Kawamura N, Hsueh AJ. Activation of dormant follicles: a new treatment for premature ovarian failure? *Curr Opin Obstet Gynecol.* 28:217-22, 2016、査読有、DOI: 10.1097/GCO.0000000000000268
 12. Kawamura K, Cheng Y, Sun YP, Zhai J, Diaz-Garcia C, Simon C, Pellicer A, Hsueh AJ. Ovary transplantation: to activate or not to activate. *Hum Reprod.* 30: 2457-2460, 2015、査読有、DOI:10.1093/humrep/dev211
 13. Hsueh AJ, Kawamura K, Cheng Y, Fauser BC. Intraovarian control of early folliculogenesis. *Endocr Rev.* 36: 1-24, 2015、査読有、DOI: 10.1210/er.2014-1020
 14. Takae S, Sugishita Y, Yoshioka N, Hoshina M, Horage Y, Sato Y, Nishijima C, Kawamura K, Suzuki N. The role of menstrual cycle phase and AMH levels in breast cancer patients whose ovarian tissue was cryopreserved for oncofertility treatment. *J Assist Reprod Genet.* 32: 305-312, 2015、査読有、DOI: 10.1007/s10815-014-0392-z
 15. Suzuki N, Yoshioka N, Takae S, Sugishita Y, Tamura M, Hashimoto S, Morimoto Y, Kawamura K. Successful fertility preservation following ovarian tissue vitrification in patients with primary ovarian insufficiency. *Hum Reprod.* 20: 608-615, 2015、査読有、DOI: 10.1093/humrep/deu353
 16. Cheng Y, Feng Y, Jansson L, Sato Y, Deguchi M, Kawamura K, Hsueh AJ. Actin polymerization-enhancing drugs promote ovarian follicle growth mediated by the Hippo signaling effector YAP. *FASEB J.* 29: 2423-2430, 2015、査読有、DOI: 10.1096/fj.14-267856
- [学会発表](計 52 件)
1. Kawamura K, IVA as a new hope for infertility treatment in POI Patients, IMI Mexico congress (招待講演)(国際学会) 2018 年
 2. Kawamura K, In vitro activation for primary ovarian insufficiency, Update In Infertility Treatment 2018(招待講演)(国際学会) 2018 年
 3. Kawamura K, Clinical Management of POI and the role of in vitro activation, 3rd Jakarta Infertility Update 2017 (招待講演)(国際学会) 2017 年
 4. Kawamura K, In Vitro Activation of ovarian tissue-from theory to practice, International conference Modern Reproductology: from Scientific Openings to Practice Implementation (招待講演)(国際学会) 2017 年
 5. Kawamura K, IVA (In Vitro Activation) as a new hope for infertility treatment in POI Patients, Innovations in the World of IVF treatments (招待講演)(国際学会) 2017 年
 6. Kawamura K, In Vitro Activation: A New Infertility Treatment for Patients with Primary Ovarian Insufficiency (POI), 2017 ART World Congress (招待講演)(国際学会) 2017 年
 7. Kawamura K, In vitro activation in IVF, ART Focus 2017 (招待講演)(国際学会) 2017 年
 8. Kawamura K, Regulation of ovarian follicle growth in patients with primary ovarian insufficiency: from bench to clinical practice, The International Research Symposium on Regulation of Germ Cell Development in vivo and in vitro (招待講演)(国際学会) 2017 年
 9. Kawamura K, Update of in vitro activation treatment for patients with primary ovarian insufficiency, The 33rd Annual Meeting of ESHRE (招待講演)(国際学会) 2017 年
 10. Kawamura K, Improving ovarian response through ovarian tissue activation, The 33rd Annual Meeting of ESHRE (招待講演)(国際学会) 2017 年
 11. Kawamura K, Infertility treatment through in vitro activation of follicles, Gordon Research Conference (招待講演)(国際学会) 2017 年
 12. Kawamura K, Video demonstration and patients' follow up protocols, The 7th International IVI Congress-Reproductive Medicine and Beyond(招待講演)(国際学会) 2017 年
 13. Kawamura K, IVA as infertility therapy for patients with primary ovarian insufficiency: in vitro drug treatment and two-step surgery, The 7th International IVI Congress-Reproductive Medicine and Beyond(招待講演)(国際学会) 2017 年
 14. 河村和弘, 喫煙は早発卵巣不全の発症因子、増悪因子となりうるか、日本生殖再生医学会第 12 回学術集会 (招待講演) 2017 年 03 月 19 日 ~ 2017 年 03 月 19 日、東京
 15. Kawamura K, Recent progress in IVA as a new infertility treatments of patients with primary ovarian insufficiency, the 29th conference of the Korean Society for Assisted Reproduction (招待講演)(国際学会) 2017 年 02 月 26 日 ~ 2017 年 02 月 26 日、Soul
 16. Kawamura K, Establishment of Novel Infertility Treatment for Patients with Primary Ovarian Insufficiency: In Vitro Activation [IVA], 2nd Upper Egypt Assisted Reproductive Conference (招待講演)(国際学会) 2017 年 02 月 22 日 ~ 2017 年 02 月 24 日、Cairo
 17. 河村和弘, 老化した卵子、胚の質の改善

- 剤: CXCL5-CXCR2 シグナル制御薬、医薬・診断 新技術説明会、2016年12月08日~2016年12月08日、東京
18. Kawamura K、 In vitro follicle activation、 Turkish Society Reproductive Medicine Congress 2016(招待講演)(国際学会) 2016年11月17日~2016年11月20日、Antalya
 19. Kawamura K、 New fertility treatments (IVA) In vitro activation :A new infertility treatment for patients with primary ovarian insufficiency(POI)、Ovarian Club VIII Building a Bridge Between Science and Clinical Practice (招待講演)(国際学会) 2016年11月04日~2016年11月06日、Paris
 20. 河村和弘、早発卵巣不全の最新治療、第14回播磨産婦人科内分泌研究会(招待講演) 2016年10月15日~2016年10月15日、姫路
 21. Kawamura K、 Advances in treating ovarian failure: In-vitro activation、 2nd International Congress Meeting the Experts(招待講演)(国際学会) 2016年09月30日~2016年09月30日、Alicante
 22. 河村和弘、卵巣機能不全の新しい治療戦略、第34回日本受精着床学会総会・学術講演会(招待講演) 2016年09月15日~2016年09月15日、軽井沢
 23. 河村和弘、卵巣活性化療法の from bench to bed and back、第34回日本受精着床学会総会・学術講演会(招待講演) 2016年09月15日~2016年09月15日、軽井沢
 24. 河村和弘、卵巣活性化技術とヒトへの応用、第57回日本組織細胞化学会総会・学術集会(招待講演) 2016年09月04日~2016年09月04日、東京
 25. 河村和弘、卵巣機能不全の新たな治療戦略: 特異性から子宮内膜症術後症例まで、青葉区産婦人科医会(招待講演) 2016年08月25日~2016年08月25日、横浜
 26. Kawamura K、 P13K regulation of dormant follicle activation、 Society for Reproduction and Fertility Annual Conference 2016 (招待講演)(国際学会) 2016年07月12日~2016年07月12日、Winchester
 27. 河村和弘、卵巣への物理的的刺激による Hippo シグナル抑制を応用した新規卵巣発育誘導法のためのデバイス開発、次世代医療システム産業フォーラム(招待講演) 2016年06月29日~2016年06月29日、大阪
 28. Kawamura K、 Fertility preservation patients with primary ovarian insufficiency、 12th scientific meeting of the GRECOT(Group De Recherche Et D'Etude Sur La Cryoconservation De L'Ovaire Et Du Testicule)(招待講演)(国際学会) 2016年06月02日~2016年06月02日、Paris
 29. Kawamura K、 New infertility treatments(IVA: in vitro activation) of patients with primary ovarian insufficiency (POI)、 The XI Turkish German Gynecologic Congress (招待講演)(国際学会) 2016年05月14日~2016年05月14日、Antalya
 30. 河村和弘、卵巣の生殖機能再生:卵巣活性化療法(In vitro activation)の臨床試験と卵巣灌流培養への展開、第55回日本生体医工学会大会(招待講演) 2016年04月26日~2016年04月28日、富山
 31. 河村和弘、がん治療後の卵巣機能不全と妊娠、第68回日本産科婦人科学会学術講演会(招待講演) 2016年04月22日~2016年04月22日、東京
 32. Kawamura K、 In-vitro activation (IVA): the answer to the aging ovary?、 The 6th Congress of the Asia Pacific Initiative on Reproduction (招待講演)(国際学会) 2016年04月08日~2016年04月10日、Jakarta
 33. Kawamura K、 Intraovarian control of early folliculogenesis and clinical application. 20th TSRM Annual Scientific Meeting 2016 (招待講演)(国際学会) 2016年03月16日~2016年03月17日、Bangkok
 34. Kawamura K、 In vitro activation (IVA): a novel infertility treatment for POI patients、 20th TSRM Annual Scientific Meeting 2016 (招待講演)(国際学会) 2016年03月16日~2016年03月17日、Bangkok
 35. 河村和弘、 IVAの現在と未来、第11回生殖再生医学会(招待講演) 2016年03月06日~2016年03月06日、横浜
 36. 河村和弘、卵巣機能不全の新しい治療法: IVA, in vitro activation とその後の展開、第12回東海 ARTカンファレンス(招待講演) 2016年02月28日~2016年02月28日、名古屋
 37. Kawamura K、 Advances in treating ovarian failure: In-vitro activation、 BFS Annual Meeting 2016(招待講演)(国際学会) 2016年01月06日~2016年01月10日、Newcastle
 38. 河村和弘、卵巣機能不全の新しい治療法:IVA(in vitro activation)とその後の展開、慶応大学医療セミナー(招待講演) 2015年12月17日~2015年12月17日、東京
 39. Kawamura K、 In vitro activation of dormant follicles、 The 4th Congress of ISFR(招待講演)(国際学会) 2015年11月13日~2015年11月16日、Shanghai
 40. 河村和弘、胚培養士の向上に資する早発卵巣不全の基礎臨床-病態診断、最新の不妊治療-、第7回生殖補助医療胚培養士セミナー(招待講演) 2015年10月11日~2015年10月11日、東京
 41. Kawamura K、 In-vitro activation (IVA) of ovarian follicles: From basic science to clinical application、 ISMAAR-IECH 8th World Congress 2015(招待講演)(国際学会) 2015年09月24日~2015年09月26日、Monterrey
 42. 河村和弘、早発卵巣不全の新しい不妊治療:IVA、第68回中国四国産科婦人科学会(招待講演) 2015年09月05日~2015年

- 09月06日、倉敷
43. 河村和弘、早発卵巣不全の新しい治療法 (IVA:in vitro activation)と今後の展開、第17回横浜 ART 研究会(招待講演) 2015年08月29日~2015年08月29日、横浜
 44. 河村和弘、IVA : in vitro activation による新しい不妊治療とその発展、第22回中四国 GnRH 研究会(招待講演) 2015年08月22日~2015年08月22日、倉敷
 45. 河村和弘、卵胞活性化療法による新たな不妊治療法の開発と今後の展開、N・H・K 生殖医療研究勉強会(招待講演) 2015年07月15日~2015年07月15日、神戸
 46. 河村和弘、細胞内シグナルに着目した早発卵巣不全の新たな不妊治療法の開発、第33回内分泌代謝学サマーセミナー 続・内分泌至上主義(招待講演) 2015年07月09日~2015年07月11日、柳川
 47. 河村和弘、Hippo シグナルによる卵胞発育の制御~老化した卵巣をよみがえらせる~、宮城大学サテライトキャンパスセミナー(招待講演) 2015年06月29日~2015年06月30日、仙台
 48. 河村和弘、佐藤可野、岡本直樹、川島一公、河村七美、鈴木直、低侵襲な早発卵巣不全の不妊治療法の確立を目指した、Hippo シグナル抑制剤による新たな卵胞発育誘導法の開発、第56回日本卵子学会学術講演会、2015年05月29日~2015年05月31日、宇都宮
 49. Kawamura K、Treating infertile premature ovarian insufficiency (POI) patients: ovarian fragmentation followed by Akt stimulation treatment in vitro and autotransplantation (in vitro activation - IVA)、The 21 th COGI Innovation in Reproductive Medicine (招待講演)(国際学会) 2015年05月13日~2015年05月17日、Frankfurt
 50. Kawamura K、IVA(in vitro activation) : a novel approach for infertility treatment of primary ovarian insufficiency、IFFS/JSRM International Meeting 2015(招待講演)(国際学会) 2015年04月28日~2015年04月29日、Yokohama
 51. Kawamura K、New infertility treatments of patients with primary ovarian insufficiency、The 6th International IVI Congress-Reproductive Medicine and Beyond (招待講演)(国際学会) 2015年04月22日~2015年04月26日、Alicante

〔図書〕(計8件)

1. 河村和弘、診断と治療社、基礎からわかる女性内分泌 早発卵巣不全の病態と診断、2016
2. 河村和弘、診断と治療社、基礎からわかる女性内分泌 早発卵巣不全の治療、2016
3. 河村和弘、中外医学社、不妊・不育診療指針 The perfect Guide for Infertility, 早発卵巣不全 (POI) 2016

4. 河村和弘、河村七美、中外医学社、女性内分泌クリニカルクエスチョン 90, Q37 卵巣機能不全に影響する抗がん剤はどのようなものがある?、2016
5. 河村和弘、河村七美、中外医学社、女性内分泌クリニカルクエスチョン 90, Q38 POI に対する排卵誘発法を成功させるには?、2016
6. 河村和弘、河村七美、中外医学社、女性内分泌クリニカルクエスチョン 90, Q39 POI に対するホルモン療法はどのように行う?、2016
7. 河村和弘、医学書院、今日の治療指針 2015 (早発閉経、早発卵巣不全) 2015
8. 河村和弘、医歯薬出版株式会社、別冊・医学のあゆみ 広がる Hippo pathway 研究-癌から各種疾患へ、2015

〔産業財産権〕

出願状況(計 0件)
取得状況(計 0件)

〔その他〕

ホームページ等
特になし

6. 研究組織

(1)研究代表者

河村和弘 (KAWAMURA, Kazuhiro)

聖マリアンナ医科大学・医学部・准教授
研究者番号: 10344756

(2)研究分担者

高江正道 (TAKAE, Seido)

聖マリアンナ医科大学・医学部・講師
研究者番号: 00621301

吉岡伸人 (YOSHIOKA, Nobuhito)

聖マリアンナ医科大学・医学部・助教
研究者番号: 10468928

(3)連携研究者

なし

(4)研究協力者

なし