

令和 2 年 6 月 3 日現在

機関番号：32206

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2016～2018

課題番号：16H05476

研究課題名（和文）卵胞活性化技術を基盤とする新規不妊治療法の確立

研究課題名（英文）Establishment of a novel infertility treatment based on the technology of follicle activation

研究代表者

河村 和弘（Kawamura, Kazuhiro）

国際医療福祉大学・医学部・教授

研究者番号：10344756

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,500,000円

研究成果の概要（和文）：我々は、卵胞活性化法を開発・臨床応用し、早発閉経患者の妊娠・出産に成功してきた。現行の卵胞活性化法の臨床成績を向上しつつ、卵胞活性化法の適応を拡大するための新たな治療法の開発を試みるため、本研究では、1)残存初期卵胞数を反映する新規血清マーカーの同定と測定系の開発、2)移植卵巣の生存性の改善、3)卵巣移植カテーテルの開発、4)Hippoシグナル抑制のみによる新たな卵胞活性化法の開発を行った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

IVAの臨床成績の向上とHippoシグナル抑制による新たなIVAの開発は、早発閉経や高齢の卵巣機能不全患者が自らの卵子での妊娠を可能とするパラダイムシフトとなる。さらに、本法は早発閉経まで至っていない若年の卵巣機能不全患者やFSH刺激に低反応の患者の不妊治療にも応用が可能と考えられる。また、これらの患者に妊娠の機会を与えることは、本邦の少子化対策、医療費削減など社会的にも非常に意義が高いと考えられる。また、詳細な卵巣機能の評価を可能とする血清マーカーの同定と測定系の開発は、本法の適応患者の選定のみならず、卵巣機能低下症例の閉経予測や不妊治療計画の策定にも有用となる。

研究成果の概要（英文）：We have developed in vitro activation (IVA) treatment for patients with premature ovarian insufficiency and succeeded their pregnancies and deliveries by clinical application of IVA. To improve the clinical outcome of current IVA treatment and develop new treatment to expand susceptible diseases for IVA, we conducted 1) identification of new serum marker which reflect residual follicle numbers and development of its measurement system, 2) improvement of survival of grafted ovarian tissue, 3) development of cannula for ovarian tissue grafting, and 4) development of new IVA with suppression of Hippo signaling only.

研究分野：生殖補助医療

キーワード：卵胞 卵巣機能不全 早発閉経

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

早発閉経は40歳未満の女性で卵巣性の無月経を呈する場合に診断される。卵巣内に発育した卵胞が認められず排卵がおこらないため絶対的な不妊となる。一方、卵巣機能は加齢と共に低下し、卵子の老化に加え、卵巣内の卵胞数の減少がおこるため、多くの高齢の女性は不妊であり、排卵誘発のための治療を行っても低反応で少数の卵胞発育しか認められない。これらの卵巣機能不全患者では、自らの卵子を用いた妊娠は非常に困難であり、提供卵子を受け体外受精胚移植(IVF-ET)を行う以外に確実な治療法はない。しかし、本邦では提供卵子を用いたIVF-ETは普及しておらず、自らの卵子を得て妊娠できるような新たな治療法の開発が急務となってきている。

卵巣には休眠原始卵胞が多数存在し、一部が月経毎に活性化されて初期卵胞となる。残存卵胞数が1,000個以下になると休眠原始卵胞の活性化が停止し、発育卵胞が喪失して閉経に至る。最近申請者らは、PI3Kシグナル活性化による原始卵胞の活性化とHippoシグナル抑制による初期2次卵胞の発育誘導に成功した(Li and Kawamura et al. PNAS 2010, Kawamura et al. PNAS 2013)。早発閉経患者の卵巣内には、わずかに原始卵胞が残存していることから、本法の臨床応用は、早発閉経患者が自らの卵子で妊娠が可能となる技術的break throughになると期待され、申請者らはこの卵胞活性化技術(IVA: In Vitro Activation)を倫理委員会の承認のもと、早発閉経患者に臨床応用し、妊娠・出産に成功している。

IVA後の卵子獲得率は摘出卵巣の組織検査で残存卵胞を認めた場合は約50%であり、認めない場合は0%であったが(Suzuki, Kawamura et al. Hum Reprod 2015)現状では術前に残存卵胞の有無を予測できる方法はないため、新たな方法の開発が必要である。卵巣移植後に50%の卵胞が死滅するため、卵巣移植技術の向上と移植した卵巣の生存性の改善も重要である。一方、初期2次卵胞が残存している卵巣機能不全患者では、原始卵胞の活性化は不要で、Hippoシグナル抑制のみによるIVAが有用である。

### 2. 研究の目的

本研究では早発閉経に対するIVAの臨床成績を向上させ、IVAの適応を拡大するためHippoシグナル抑制のみによる新たなIVAを開発することを目的とした。

### 3. 研究の方法

申請者が開発した卵胞活性化法(IVA)の臨床成績向上と、高齢による卵巣機能不全患者に対するHippoシグナル抑制のみによる新たなIVAの開発のため、本研究計画では以下の研究項目を実施した。

- 残存初期卵胞数を鋭敏に反映する新規血清マーカーを同定し、測定系を開発する。
- 卵胞活性化後に移植した卵巣断片内の卵胞の生存性を改善させる方法を開発する。
- 腹腔鏡下手術で卵巣断片の移植を容易にする卵巣移植カテーテルを開発する。
- 薬剤による休眠原始卵胞の活性化の工程を含まないHippoシグナル抑制のみによるIVAの臨床試験を行い、その有用性を確認する。

#### (1) 残存初期卵胞数を鋭敏に反映する新規血清マーカーの同定と測定系の開発

IVAでは摘出卵巣から髄質を除去して卵胞が存在する皮質のみとし、凍結に適した1cm角の断片とする。各断片の体積の10%を組織検査に供し、残存卵胞の存在を判定している。IVAによる不妊治療の成否は残存卵胞数に依存するが、既存の検査では術前に残存卵胞の有無を予測できない。一部の初期卵胞由来の因子は血中に分泌されることから、残存卵胞数を低侵襲な方法で正確に診断するための新規血清マーカーとして、特異的に初期卵胞から血中に分泌される因子を同定し、その高感度測定系の開発を試みた。

#### 初期卵胞由来因子の探索

既知の初期卵胞由来因子に加え、初期卵胞が分泌する候補因子の網羅的同定を行った。各発育段階のヒト初期卵胞をレーザーマイクロダイセクション(現有機器)にて採取し、次世代シーケンサーに供してRNA-seqを行い、卵巣特異的かつ初期卵胞で高発現しているmRNAで分泌シグナルを有するものを探索し、候補因子とした。

#### 高親和性・高特異性の特異的モノクローナル抗体の作製

初期卵胞由来因子の血液中の量は微量と考えられ、その定量には高感度な測定系の構築が必須である。そのためには高親和性・高特異性の抗体を作製する必要がある。本研究では、Germinal Center Associated Nuclear Protein(GANP)遺伝子導入マウスを用いてモノクローナル抗体の作製を試みた。本マウスでは、抗体可変領域遺伝子に多くの体細胞突然変異が誘発されるため、多様性豊かな抗体産生細胞が出現することで、親和性や特異性の高い抗体が得られる可能性が飛躍的に増大する。

#### 新規血清マーカーとしての初期卵胞由来因子の測定系の開発

医療現場で広く使用可能であるELISA法を基盤とする高感度測定方法の開発を行った。前述のモノクローナル抗体を使用し、シグナル検出には従来の発色法よりも高感度な化学発光法を用いてマイクロプレートリーダーで測定する。感度が不十分な場合は、2次抗体に核酸のタグをつ

け、それを PCR 反応で増幅して微弱なシグナルを検出する immuno PCR (Sano et al. Science 1992)を行うこととした。正常な卵巣機能を有する患者から血液を採取し、段階的に希釈した血清検体を用いて初期卵巣由来因子を定量して、高希釈検体でも定量可能な血清マーカーの決定を試みた。IVA で卵巣組織検査を施行した患者において、この血清マーカー値と卵巣単位体積当たり(5 mm<sup>3</sup>)の残存卵巣数との相関を調べ、感度・特異度ならびに検出限界の判定を行った。さらに、IVA 後の卵子獲得が期待できる下限値の算出を試みた。

## (2) 移植卵巣断片内の卵胞の生存性を改善させる方法の開発

卵巣移植後に 40-50%の卵胞が死滅する原因として、移植後の卵巣断片における不十分な血管新生とそれに伴う長期間の虚血が考えられる(Kawamura et al. PNAS 2013)。そこで、移植卵巣断片における血管新生を促進し、移植後の卵胞生存性を改善する方法の開発を試み、臨床応用を目指した。

### 血管新生因子による移植卵巣の血管新生の促進

マウス卵巣を小断片化し PI3K 活性化剤を用いた 48 時間の卵胞活性化培養を行う際に、血管新生を促進する VEGF, FGF, angiopoietin を添加して培養し、培養後に卵巣断片をマウス腎被膜下に移植した。経時的に移植卵巣を採取し、新生血管の免疫染色および移植卵巣における血管新生マーカーの発現定量を行い、血管新生の状態を血管新生因子非添加群と比較した。また、摘出した移植卵巣の組織学的検査により正常卵胞数と変性卵胞数を計測し比較した。さらに、移植 14 日目に hCG を投与して卵子成熟を誘導した後、卵巣を摘出して卵胞内の正常成熟卵子数を測定し、採取した卵子を用いて IVF-ET を行い、卵子の質を比較した。移植卵巣の血管新生に長期間の血管新生因子による刺激が必要な可能性と、移植部位自体の血管新生因子の暴露の必要性も考慮し、下記のように卵巣断片をゲルで被包し、そのゲルに血管新生因子添加する方法も試みた。

### 移植卵巣断片の物理的虚血を防止する方法の開発

早発閉経患者の卵巣断片内にはごく僅かな卵胞しか残存していない。従って、より多くの卵巣断片を移植することで、IVA 後の発育卵胞数が増加し、臨床成績が向上することが期待される。現行の方法では、卵管漿膜に小切開をおき、卵管との間に空隙を作製して、1mm 大の卵巣断片を鉗子で挿入している。そのため、移植卵巣断片数が多い場合は、卵巣断片が密に集合し、組織の虚血を招き、死滅する卵胞数が増加する。そこで、移植したマウス卵巣断片が互いに接触しないように種々のゲルで被包し、5 個まとめて腎被膜下に移植して経時的に移植卵巣を採取し、組織学的検査および定量的 PCR を用いた血管新生マーカーと虚血マーカーの発現定量を行うことで虚血性変化の改善度を調べた。また、上記と同様の方法で正常成熟卵子数の測定と卵子の評価を行った。

## (3) 腹腔鏡下手術で卵巣断片の移植を容易にする卵巣移植カテーテルの開発

卵管漿膜下は、血流が豊富で移植卵巣の血管新生に有利であり、卵胞発育モニターおよび採卵が容易である。そこで我々は、早発閉経患者に対する IVA による不妊治療において、卵管漿膜下を卵巣移植部位として選択し、良好な卵胞発育成績を得ている。現行の方法では、片側の卵管の漿膜に 2-3 カ所の小切開をおき、卵管との間に空隙を作製して、1 カ所あたり約 30 個、左右の卵管で最大 180 個の 1mm 大の卵巣断片を個別に培養ディッシュから取り出し、メリーランド鉗子で互いが密に集合して虚血壊死しないよう個別に挿入しているため、非常に時間がかかる。また、漿膜と卵管の空隙を作製する際に強出血がおきたり、漿膜は非常に脆いので、手術操作中に裂けて卵管との空隙が失われたりすることも多く、難しい手技となっている。本研究計画では、これらの課題を解決する卵巣移植用のデバイスを考案し、非臨床 POC 取得して特許申請を行った。その後、医薬品医療機器総合機構(PMDA)が行う薬事戦略相談を進めながら、関連企業にライセンスアウトして市販化を目指すこととした。

### 卵巣移植用カテーテルのデザインとプロトタイプ製作

現行の方法における問題点は 1)卵巣断片を個別に分散させながら移植するため時間がかかる、2)卵管漿膜と卵管の間隙の作製が難しい、に集約される。そこで、卵管采付近の漿膜に 1 カ所小切開をおき、そこから卵巣断片を詰めたカテーテルを卵管の子宮端近くまで進め、カテーテルを引き抜きながら内部の卵巣断片を少量ずつ排出していく方法を考案した。多数の卵巣断片をある程度分散させた状態で短時間に移植することができる。卵管にダメージが少なく出血を最小限とするため、柔らかめの透明な素材で外筒を作製し、内部にオーリングのついた可動式のプランジャを入れ、プランジャを引いて卵巣断片を外筒内にいれる。卵管内に挿入した後、プランジャを押して卵巣断片を排出する。このようなカテーテルのプロトタイプを認可されている医療用資材を用いて作製した。

### 卵巣移植カテーテルを用いた卵巣断片の移植手技の確立

卵巣移植カテーテルのプロトタイプが準備できた後、ブタ卵巣と卵管を用いて卵巣断片の移植手技を確立した。ブタ卵巣皮質を 1mm 大に小断片化し、上記の方法でカテーテル内に充填する。

この際、外筒の内径、内壁のコーティングの必要性について確認した。腹腔鏡トレーニングボックス内にブタ卵管・子宮を置き、卵管内へのカテーテル挿入・卵巢断片の移植を行いながら、至適なカテーテルの長さ、外筒の固さ、プランジャの形状・滑り具合、外筒・プランジャの耐久性を決定した。材質により自作が困難なカテーテルは、秘密保持契約を締結の上、企業に製造を委託した。

#### (4) Hippo シグナル抑制のみによる新たな卵胞活性化法の臨床試験

高齢による卵巢機能不全では、早発閉経にみられる原始卵胞活性化の停止までは至っておらず、初期2次卵胞が残存している。PI3K 活性化剤を用いないHippo シグナル抑制のみによる IVA は、初期2次卵胞の発育誘導により採卵数を増加することで、妊娠率の向上に寄与すると期待される。本研究では、以下の患者を対象とした比較対照試験を行い、その有用性の確認を試みた。

##### 対象患者

通常のFSHによる卵巢刺激を行い、採卵数が3個以下のFSH低反応を示す38歳以上46歳未満までの高齢の卵巢機能不全患者で、卵巢予備能検査で異常を認め(超音波下胞状卵胞数計測:5-7個未満、または抗ミュラー管ホルモン値1.0ng/ml未満)、当院で体外受精を施行する患者を対象とした。除外基準は、卵巢刺激を施行しても卵胞発育が得られない重度の卵巢機能不全患者、同意を得られない患者とした。

##### 試験の方法

ベースライン対照非ランダム化比較対照試験を3年間、目標症例数200例に対して行った。腹腔鏡下に卵巢皮質を部分切除し、IVAの原法(Kawamura et al. PNAS 2013)に従い1-2mm大の小断片にしてHippoシグナルを抑制し、すぐに腹腔鏡下に残存卵巢および卵管漿膜下に移植した。移植後、最大6ヶ月の観察期間内にGnRHアゴニストショートプロトコールにてFSH製剤を用いた調節卵巢刺激を行い、成熟卵胞が発育した時点で定法に従いIVF-ETを行った。

##### 評価項目

主要評価項目として、採卵数をベースライン値と比較した。統計学的解析には独立したt検定(両側検定)を用いた。卵子成熟率、受精率、妊娠率、流産率、生児出生率は卵子数以外の因子の影響が及ぶため、副次的評価項目とし、これらの値をベースライン値と比較し、同様の統計学的解析を行った。安全性評価項目として、本法により出生した児の予後を評価するため、全ての出生児を登録し、乳幼児健診のデータを収集した。また、手術に関連する有害事象の発生についても調べた。

## 4. 研究成果

### (1) 残存初期卵胞数を鋭敏に反映する新規血清マーカーの同定と測定系の開発

残存初期卵胞数を反映する新規血清マーカーの同定と測定系の開発については、初期卵胞が分泌する候補因子に対して高感度のデジタルELISAを用いて測定する系を立ち上げた。初期卵胞が分泌する候補因子として、R-spondin2、C-type natriuretic peptide (CNP)、GDF-9、BMP-15、およびDNAマイクロアレイを用いて新たに同定したものを抽出した。これらの候補因子に対する市販のELISAは感度に問題があり、高親和性・高特異性の特異的モノクローナル抗体の作製を行った。しかし、通常のELISA assayではやはり感度が不足し、最終的にデジタルELISAによる測定系を樹立した。上記候補因子のうち、DNAマイクロアレイを用いて新たに同定した候補Xと候補Yが最も感度と特異度が高く、卵巢単位体積当たり(5mm<sup>3</sup>)5個以上の原始卵胞が存在すれば、血中で測定可能であった。今後は検体数を増やして臨床的有用性を評価し、臨床応用を目指す。

### (2) 移植卵巢断片内の卵胞の生存性を改善させる方法の開発

移植卵巢の生存性の改善、については、ある種のゲルで卵巢片を被包することで、有意な血管新生マーカー(CD31)の発現上昇と虚血マーカー(Hif1)の発現低下を認め、組織内部の虚血壊死が防止され、効果的な虚血防止が可能であることを見出した。移植卵巢の生存性の改善には移植卵巢への血管新生が重要であり、そのために必要な内因性のVEGF産生を誘導する新たな方法を着想し、マウスを用いた動物試験でhCG投与によるVEGFの産生誘導と、それによる効果的な虚血防止が可能であることを見出し、移植卵巢の生存性が改善することを示し、特許申請の準備をしている。また、この方法を応用した下記の臨床試験を実施し、有効性が確認された。

### (3) 腹腔鏡下手術で卵巢断片の移植を容易にする卵巢移植カテーテルの開発

柔らかめの透明な素材の外筒、内部にオーリングのついた可動式のプランジャをもつプロトタイプを作成し、プランジャを引いて卵巢断片を外筒内にいれ、卵管内に挿入した後、プランジャを押して卵巢断片を排出する可能なものを、動物試験を繰り返しながら完成させた。この卵巢移植用カテーテルを北里メディカルと共同開発し、北里メディカルより特許出願の上、製造販売認可を受けて販売を開始した。

(4) Hippo シグナル抑制のみによる新たな卵胞活性化法の臨床試験

Hippo シグナル抑制のみによる新たな卵胞活性化法の開発について、「(2) 移植卵巢断片内の卵胞の生存性を改善させる方法の開発」で開発した新たな移植卵巢の生存性の改善方法を導入した上で、臨床試験に対する倫理委員会の承認を受けて試験を実施し、15 症例の卵巢機能不全患者において、11 例で発育卵胞数の増加に効果があり、妊娠率を高めることを示した。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計30件（うち査読付論文 11件 / うち国際共著 1件 / うちオープンアクセス 10件）

1. 著者名 Kawashima Ikko, Kawamura Kazuhiro	4. 巻 153
2. 論文標題 Disorganization of the germ cell pool leads to primary ovarian insufficiency	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Reproduction	6. 最初と最後の頁 R205-R213
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1530/REP-17-0015	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 河村和弘	4. 巻 non
2. 論文標題 早発閉経に対する新たな不妊治療「卵胞活性化療法」の開発と臨床応用	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 公益財団法人 山口内分泌疾患研究振興財団 内分泌に関する最新情報	6. 最初と最後の頁 non
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 河村和弘	4. 巻 69
2. 論文標題 卵巣機能不全の新たな治療法の開発：卵胞活性化療法（IVA：in vitro activation）～ 卵子再生	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 日本産科婦人科学会雑誌	6. 最初と最後の頁 2233-2240
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 河村和弘・佐藤可野・鈴木直	4. 巻 24
2. 論文標題 グラビア・目で見える遺伝子異常と婦人科内分泌疾患 早発卵巣不全	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 HORMONE FRONTIER IN GYNECOLOGY	6. 最初と最後の頁 4-7
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 川越雄太・河村和弘・Aaron JW Hsueh	4. 巻 34
2. 論文標題 早発卵巣不全に対する低侵襲な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	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 日本受精着床学会雑誌	6. 最初と最後の頁 1-4
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 河村和弘・河村七美	4. 巻 69
2. 論文標題 POIの治療, 薬物療法とIVAは?	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 産婦人科の実際	6. 最初と最後の頁 1537-1543
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kawashima Ikko, Kawamura Kazuhiro	4. 巻 64
2. 論文標題 Regulation of follicle growth through hormonal factors and mechanical cues mediated by Hippo signaling pathway	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Systems Biology in Reproductive Medicine	6. 最初と最後の頁 3~11
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/19396368.2017.1411990	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 河村和弘	4. 巻 25
2. 論文標題 卵胞発育	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 HORMONE FRONTIER IN GYNECOLOGY	6. 最初と最後の頁 11-15
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 川越雄太、佐藤可野、河村和弘	4. 巻 34
2. 論文標題 喫煙と早発卵巣不全の関連性に関するアンケート調査	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 日本受精着床学会雑誌	6. 最初と最後の頁 247-250
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Haino Takayuki, Tarumi Wataru, Kawamura Kazuhiro, Harada Tohru, Sugimoto Kouhei, Okamoto Aikou, Ikegami Masahiro, Suzuki Nao	4. 巻 7
2. 論文標題 Determination of Follicular Localization in Human Ovarian Cortex for Vitrification	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Adolescent and Young Adult Oncology	6. 最初と最後の頁 46 ~ 53
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1089/jayao.2017.0028	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Sasaki Hiroyuki, Kawamura Kazuhiro, Kawamura Toshihiro, Odamaki Toshitaka, Katsumata Noriko, Xiao Jin-Zhong, Suzuki Nao, Tanaka Mamoru	4. 巻 38
2. 論文標題 Distinctive subpopulations of the intestinal microbiota are present in women with unexplained chronic anovulation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Reproductive BioMedicine Online	6. 最初と最後の頁 570 ~ 578
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.rbmo.2018.12.026	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ozawa Yusuke, Watanabe Kenji, Toda Toshihiko, Shibuya Shuichi, Okumura Nobuaki, Okamoto Naoki, Sato Yorino, Kawashima Ikko, Kawamura Kazuhiro, Shimizu Takahiko	4. 巻 100
2. 論文標題 Heterosis extends the reproductive ability in aged female mice†	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biology of Reproduction	6. 最初と最後の頁 1082 ~ 1089
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/biolre/i0y260	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -



1. 著者名 Kawashima Ikko, Kawamura Kazuhiro	4. 巻 64
2. 論文標題 Regulation of follicle growth through hormonal factors and mechanical cues mediated by Hippo signaling pathway	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Systems Biology in Reproductive Medicine	6. 最初と最後の頁 3~11
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/19396368.2017.1411990	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Haino Takayuki, Tarumi Wataru, Kawamura Kazuhiro, Harada Tohru, Sugimoto Kouhei, Okamoto Aikou, Ikegami Masahiro, Suzuki Nao	4. 巻 7
2. 論文標題 Determination of Follicular Localization in Human Ovarian Cortex for Vitrification	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Adolesc Young Adult Oncol	6. 最初と最後の頁 46~53
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1089/jayao.2017.0028	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kawashima Ikko, Kawamura Kazuhiro	4. 巻 153
2. 論文標題 Disorganization of the germ cell pool leads to primary ovarian insufficiency	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Reproduction	6. 最初と最後の頁 R205~R213
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1530/REP-17-0015	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Sato Yorino, Kawamura Nanami, Kawamura Kazuhiro	4. 巻 7
2. 論文標題 Infertility Treatment in Primary Ovarian Insufficiency: Fertility Preservation and In Vitro Activation	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Gynecology and Womens Health	6. 最初と最後の頁 1-4
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.19080/JGWH.2017.07.555704	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Zhai Jun, Yao Guidong, Dong Fangli, Bu Zhiqin, Cheng Yuan, Sato Yorino, Hu Linli, Zhang Yingying, Wang Jingyuan, Dai Shanjun, Li Jing, Sun Jing, Hsueh Aaron J., Kawamura Kazuhiro, Sun Yingpu	4. 巻 101
2. 論文標題 In Vitro Activation of Follicles and Fresh Tissue Auto-transplantation in Primary Ovarian Insufficiency Patients	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 J Clin Endocrinol Metab	6. 最初と最後の頁 4405 ~ 4412
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1210/jc.2016-1589	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Kawamura Kazuhiro, Kawamura Nanami, Hsueh Aaron J.W.	4. 巻 28
2. 論文標題 Activation of dormant follicles	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Curr Opin Obstet Gynecol	6. 最初と最後の頁 217 ~ 222
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/GCO.0000000000000268	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 河村和弘	4. 巻 144
2. 論文標題 早発卵巣不全 (早発閉経) の新たな不妊治療	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 日本医師会雑誌	6. 最初と最後の頁 2096-2097
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 河村和弘	4. 巻 23
2. 論文標題 卵胞活性化療法	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Hormone Frontier in Gynecology	6. 最初と最後の頁 63-67
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 河村和弘	4. 巻 83
2. 論文標題 早発閉経の治療	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 産科と婦人科	6. 最初と最後の頁 1184-1189
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 河村和弘	4. 巻 70
2. 論文標題 早発閉経	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 臨床 婦人科産科	6. 最初と最後の頁 1137-1142
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 河村和弘	4. 巻 68
2. 論文標題 がん治療後の卵巣機能不全と妊娠	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 日本産科婦人科学会雑誌	6. 最初と最後の頁 3029-3033
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 河村和弘	4. 巻 70
2. 論文標題 卵胞発育を理解するー知っておくべき基礎知識 (卵胞発育異常の病態と治療) 早発閉経	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 臨床婦人科産科	6. 最初と最後の頁 1137-1142
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 河村和弘	4. 巻 69
2. 論文標題 卵巣機能不全の新たな不妊治療法の開発：卵胞活性化療法（IVA：in vitro activation）～卵子再生	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 日本産科婦人科学会雑誌	6. 最初と最後の頁 2233-2240
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 河村和弘	4. 巻 24
2. 論文標題 目で見える遺伝子異常と婦人科内分泌疾患 早発卵巣不全	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Hormone Frontier in Gynecology	6. 最初と最後の頁 4-7
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 河村和弘、河村七美	4. 巻 63
2. 論文標題 卵巣性無月経の診断と対応	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 ホルモンと臨床	6. 最初と最後の頁 463-467
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 河村和弘、河村七美	4. 巻 66
2. 論文標題 POIの治療、薬物療法とIVAは？	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 産婦人科の実際	6. 最初と最後の頁 1537-1543
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 河村和弘	4. 巻 25
2. 論文標題 妊娠成立過程における最新のトピックス 排卵	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Hormone Frontier in Gynecology	6. 最初と最後の頁 11-15
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 河村和弘、河村七美	4. 巻 67
2. 論文標題 早発卵巣不全 卵巣活性化療法 腹腔鏡下卵巣組織移植術	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 産婦人科の実際	6. 最初と最後の頁 405-409
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計47件 (うち招待講演 43件 / うち国際学会 37件)

1. 発表者名 河村和弘
2. 発表標題 早発閉経の不妊治療戦略
3. 学会等名 第74回九州・沖縄生殖医学会 (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 河村和弘
2. 発表標題 卵巣機能不全の新たな不妊治療法の開発：卵巣活性化療法 (IVA : in vitro activation) ~ 卵子再生
3. 学会等名 第69回日本産科婦人科学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Kawamura K
2. 発表標題 In vitro activation: A novel approach to treat infertility
3. 学会等名 International Congress on CINTEMPORARY and FUTURE PERSPECTIVES In PERSONARIZED REPRODUCTIVE MEDICINE & CARE (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Kawamura K
2. 発表標題 Video demonstrations ad patients' follow up protocols
3. 学会等名 7th International IVI Congress (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Kawamura K
2. 発表標題 IVA as infertility therapy for patients with primary ovarian insufficiency: in vitro drug treatment and two-step surgery
3. 学会等名 7th International IVI Congress (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 河村和弘
2. 発表標題 超音波からわかる卵巣機能不全
3. 学会等名 日本超音波医学会第90回学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 河村和弘
2. 発表標題 卵巣機能不全に対する新たな不妊治療「卵胞活性化療法」の開発
3. 学会等名 公益財団法人 神澤医学研究振興財団 第19回講演会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Kawamura K
2. 発表標題 Infertility Treatment Through In Vitro Activation of Follicles
3. 学会等名 Gordon Research Conference（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Kawamura K
2. 発表標題 Improving ovarian response through ovarian tissue activation
3. 学会等名 European Society of Human Reproduction and Embryology（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Kawamura K
2. 発表標題 Update of In Vitro Activation treatment for patients with primary ovarian insufficiency
3. 学会等名 European Society of Human Reproduction and Embryology（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 河村和弘、佐藤可野
2. 発表標題 喫煙と早発卵巣機能不全：喫煙は早発卵巣機能不全の発症因子、増悪因子となりうるか
3. 学会等名 第32回 平成28年度助成研究発表会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Kawamura K
2. 発表標題 Regeneration of ovarian follicle growth in patients with primary ovarian insufficiency:from bench to clinical practice
3. 学会等名 The International Research Symposium on Regulation of Germ Cell Development in vivo and in vitro（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Kawamura K
2. 発表標題 In vitro activation in IVF
3. 学会等名 ART FOCUS assisted reproductive technology 2017（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 河村和弘
2. 発表標題 基礎研究から臨床応用へ：卵胞活性化療法の開発
3. 学会等名 東京医科歯科大学 大学院特別講義（招待講演）
4. 発表年 2017年



1. 発表者名 河村和弘
2. 発表標題 IVA(in vitro activation)の臨床応用
3. 学会等名 第20回日本IVF学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Kawamura K
2. 発表標題 In Vitro Activation: A New Infertility Treatment for Patients with Primary Ovarian Insufficiency (POI)
3. 学会等名 ART World Congress2017 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 河村和弘
2. 発表標題 Hippoシグナル抑制によるDORの治療戦略
3. 学会等名 第62回日本生殖医学会学術講演会・総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 河村和弘
2. 発表標題 Ovarian factors in IVM
3. 学会等名 第62回日本生殖医学会学術講演会・総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Kawamura K
2. 発表標題 IVA (in vitro activation) As a new Hope for Infertility Treatment in POI Patients
3. 学会等名 Innovations in the World of IVF Treatments (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Kawamura K, Okamoto N
2. 発表標題 Laboratory and Clinical Tips for IVA Collaborations
3. 学会等名 Innovations in the World of IVF Treatments (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Kawamura K
2. 発表標題 IN VITRO ACTIVATION OF OVARIAN TISSUE FROM THEORY TO PRACTICE
3. 学会等名 International Conference MODERN REPRODUCTOLOGY: FROM SCIENTIFIC OPENINGS TO PRACTICE IMPLEMENTATION (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Kawamura K
2. 発表標題 Clinical Management of POI and the Role of in Vitro Activation
3. 学会等名 3rd Jakarta Infertility Update 2017 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Kawamura K
2. 発表標題 In vitro activation for primary ovarian insufficiency
3. 学会等名 Updates in Infertility Treatment Madrid2018 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 河村和弘
2. 発表標題 卵巢機能不全の新たな治療戦略 - 予知、予防、治療 -
3. 学会等名 厚木市産婦人科医会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kawamura K
2. 発表標題 IVA as a new hope for infertility treatment in POI Patients
3. 学会等名 IMI Mexico congress (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kawamura K
2. 発表標題 A Wake-up call for resting follicles
3. 学会等名 39th Belgian Society for Reproductive Medicine Scientific Meeting (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kawamura K
2. 発表標題 IVA as a new hope for infertility treatment in POI Patients.
3. 学会等名 IMI Mexico congress (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kawamura K
2. 発表標題 In vitro activation for primary ovarian insufficiency.
3. 学会等名 Update In Infertility Treatment 2018 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kawamura K
2. 発表標題 Clinical Management of POI and the role of in vitro activation.
3. 学会等名 3rd Jakarta Infertility Update 2017 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Kawamura K
2. 発表標題 In Vitro Activation of ovarian tissue-from theory to practice.
3. 学会等名 International Conference Modern Reproductology: from Scientific Openings to Practice Implementation (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Kawamura K
2. 発表標題 IVA (In Vitro Activation) as a new hope for infertility treatment in POI Patients.
3. 学会等名 Innovations in the World of IVF treatments (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Kawamura K
2. 発表標題 n Vitro Activation: A New Infertility Treatment for Patients with Primary Ovarian Insufficiency (POI)
3. 学会等名 2017 ART World Congress (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Kawamura K
2. 発表標題 In vitro activation in IVF
3. 学会等名 ART Focus 2017 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Kawamura K
2. 発表標題 Regulation of ovarian follicle growth in patients with primary ovarian insufficiency: from bench to clinical practice
3. 学会等名 The International Research Symposium on Regulation of Germ Cell Development in vivo and in vitro (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Kawamura K
2. 発表標題 Update of in vitro activation treatment for patients with primary ovarian insufficiency.
3. 学会等名 The 33rd Annual Meeting of ESHRE (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Kawamura K
2. 発表標題 Improving ovarian response through ovarian tissue activation.
3. 学会等名 The 33rd Annual Meeting of ESHRE (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Kawamura K
2. 発表標題 Infertility treatment through in vitro activation of follicles.
3. 学会等名 Gordon Research Conference (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Kawamura K
2. 発表標題 Video demonstration and patients' follow up protocols.
3. 学会等名 The 7th International IVI Congress-Reproductive Medicine and Beyond (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Kawamura K
2. 発表標題 IVA as infertility therapy for patients with primary ovarian insufficiency: in vitro drug treatment and two-step surgery.
3. 学会等名 The 7th International IVI Congress-Reproductive Medicine and Beyond (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Kawamura K
2. 発表標題 In vitro activation: A novel approach to treat infertility.
3. 学会等名 11th International EXPERMED congress (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Kawamura K
2. 発表標題 IVA as a new infertility treatments of patients with POI.
3. 学会等名 The 29th conference of the Korean Society for Assisted Reproduction (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Kawamura K
2. 発表標題 Establishment of Novel Infertility Treatment for Patients with Primary Ovarian Insufficiency: In Vitro Activation [IVA].
3. 学会等名 Upper Egypt Assisted Reproductive Conference (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Kawamura K
2. 発表標題 In vitro follicle activation.
3. 学会等名 Turkish Society Reproductive Medicine Congress 2016 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Kawamura K
2. 発表標題 New fertility treatments (IVA) In vitro activation: A new infertility treatment for patients with primary ovarian insufficiency (POI).
3. 学会等名 Ovarian Club VIII (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Kawamura K
2. 発表標題 PI3K regulation of dormant follicle activation.
3. 学会等名 Annual Conference 2016 Society for Reproduction and Fertility (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Kawamura K
2. 発表標題 Fertility preservation in patients with primary ovarian insufficiency.
3. 学会等名 The XII th Scientific Meeting of the GRECOT (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2016年



1. 発表者名 Kawamura K
2. 発表標題 New infertility treatments (IVA: in vitro activation) of patients with primary ovarian insufficiency (POI).
3. 学会等名 The XI th Turkish German Gynecologic Congress (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2016年

〔図書〕 計10件

1. 著者名 河村和弘	4. 発行年 2017年
2. 出版社 診断と治療社	5. 総ページ数 6
3. 書名 女性内分泌クリニカルクエスチョン90	

1. 著者名 河村和弘・鈴木直	4. 発行年 2017年
2. 出版社 先端医療技術研究所	5. 総ページ数 4
3. 書名 先端医療シリーズ48 臨床医のための最新産科婦人科	

1. 著者名 河村和弘・河村七美	4. 発行年 2017年
2. 出版社 金原出版株式会社	5. 総ページ数 7
3. 書名 産婦人科の実際 ガイドラインの隙間を埋める！臨床医マエストロの技	

1. 著者名 河村和弘	4. 発行年 2016年
2. 出版社 診断と治療社	5. 総ページ数 3
3. 書名 基礎からわかる女性内分泌 (早発卵巢不全の病態と診断)	

1. 著者名 河村和弘	4. 発行年 2016年
2. 出版社 診断と治療社	5. 総ページ数 3
3. 書名 基礎からわかる女性内分泌 (早発卵巢不全の治療)	

1. 著者名 河村和弘	4. 発行年 2016年
2. 出版社 中外医学社	5. 総ページ数 5
3. 書名 不妊・不育診療指針The perfect Guide for Infertility, 早発卵巢不全 (P01)	

1. 著者名 河村和弘、河村七美	4. 発行年 2017年
2. 出版社 中外医学社	5. 総ページ数 3
3. 書名 女性内分泌クリニカルクエスチョン90, Q37 卵巢機能不全に影響する抗がん剤はどのようなものがある？	

1. 著者名 河村和弘、河村七美	4. 発行年 2017年
2. 出版社 中外医学社	5. 総ページ数 3
3. 書名 女性内分泌クリニカルクエスチョン90, Q38 P01に対する排卵誘発法を成功させるには	

1. 著者名 河村和弘、鈴木直	4. 発行年 2017年
2. 出版社 先端医療技術研究所	5. 総ページ数 4
3. 書名 がん治療後の卵巣機能不全の不妊治療	

1. 著者名 河村和弘	4. 発行年 2017年
2. 出版社 金原出版株式会社	5. 総ページ数 7
3. 書名 ガイドラインのすき間を埋める！臨床マエストロの技, GQ29 P01の治療、薬物療法とIVAは？	

〔出願〕 計2件

産業財産権の名称 卵胞発育誘導装置	発明者 河村 和弘, 高橋 一 哲, 廣井 和正	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2018-109008	出願年 2018年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 卵胞発育誘導装置	発明者 河村 和弘, 高橋 一 哲, 廣井 和正	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、PCT/JP2019/22319	出願年 2019年	国内・外国の別 外国

〔取得〕 計0件

〔その他〕

IVA Fertility  
<http://www.iva fertility.com/IVA/index.html>

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	佐藤 可野  (Sato Yorino)  (00511073)	国際医療福祉大学・医学部・助教   (32206)	
研究分担者	川島 一公  (Kawashima Ikko)  (40633946)	国際医療福祉大学・医学部・研究員   (32206)	