

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 5 月 11 日現在

機関番号：32713

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009～2011

課題番号：21592116

研究課題名（和文）

早発閉経発症の分子機構 - 卵巣で発現する FMR1 遺伝子の機能解析によるアプローチ

研究課題名（英文）

Molecular mechanism of premature ovarian failure: an approach by functional analysis of FMR1 gene that is expressed in the ovary

研究代表者

石塚 文平 (ISHIZUKA BUNPEI)

聖マリアンナ医科大学・医学部・教授

研究者番号：80097336

研究成果の概要（和文）：

早発閉経（POF）に関して次の3点を明らかにした。

3日齢に胸腺を除去したマウスでは、卵胞発育が停止し、卵細胞と顆粒膜細胞のアポトーシスが促進していた。また卵細胞と顆粒膜細胞に対する自己抗体が検出された。このマウスは POF モデルに成り得る可能性がある。

マウスの卵巣から卵胞を単離し、単一で卵胞を培養する方法を用いた解析から、アンドロゲンは卵細胞の形態異常、紡錘体形成不全などを誘起することを明らかにした。

POF 女性の血清 AMH 濃度は卵巣機能が正常な女性よりも有意に低かった。

研究成果の概要（英文）：

The findings are that 1) the thymus-removed mice show the characteristics in premature ovarian failure (POF), 2) androgen induces the abnormalities in oocytes, and 3) serum AMH concentrations in POF women are significantly lower than those in normal women.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2010年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2011年度	1,300,000	390,000	1,690,000
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野： 医歯薬学

科研費の分科・細目： 外科系臨床医学・産婦人科学

キーワード： 生殖医学

1. 研究開始当初の背景

早発閉経（POF）は40歳未満の続発性無月経であるが、根本的治療法と予防法は未だ確立されていない。POFの根本的治療法と予防法を確立するためには、分子レベルで病因を解明することが必要である。現在までに、FMR1が原因遺伝子の1つであることが示唆され、特にFMR1遺伝子のpremutationがPOFの原因ではないかと推測されている。ま

た、一部のPOF患者では卵巣をターゲットとする自己抗体が検出される。これらを踏まえて、POFの病因を分子レベルで解析したいと考えた。

2. 研究の目的

当初の目的として次の3点を設定した。

(1) 本邦でのPOF患者においてもFMR1遺伝子のpremutationが起きているのかどう

かをさらに検討する。

(2) FMR1 遺伝子欠損マウスの卵巣機能を明らかにする。卵巣機能に異常があれば、FMR1 遺伝子欠損によって発現が誘導あるいは抑制されている遺伝子群を同定し、これらの遺伝子の発現部位とその部位における発現量を正常動物と比較する。その結果から、FMR1 タンパクの機能を推定し、これを検証する。

(3) 幼弱期に胸腺除去したマウスでは POF 様卵巣機能不全を呈する。この原因は卵巣をターゲットとする自己抗体により、卵巣発育が停止することが示唆されている。この仮説を検証する。

3. 研究の方法

(1) 幼弱マウスから胸腺を除去する。その後、卵巣をターゲットとする自己抗体の検出を Western blotting と免疫組織化学を用いて試みる。この自己抗体を検出することができたならば、自己抗体のターゲットとなる分子を 2 次元電気泳動などにより同定する。

(2) 3 週齢マウス卵巣から初期二次卵巣を単離し、単一状態で培養する。この実験系を用いてアンドロゲン添加による卵巣発育・成熟の影響を組織・形態学的方法に加えて、RT-PCR、ELISA などによる分子レベルで解析する。

(3) POF 患者と正常女性から得られた血清中の AMH レベルを ELISA によって定量する。

4. 研究成果

早発閉経 (POF) に関して次の 3 点を明らかにした。

(1) 3 日齢で胸腺を除去した雌マウスでは、卵巣発育が停止し、卵母細胞と顆粒膜細胞のアポトーシスが促進されていた。加えて、卵母細胞と顆粒膜細胞に対する自己抗体が検出された。これらの結果は、上記マウスが早発閉経のモデル動物となりえる可能性を示唆する。今後、卵巣自己抗体の抗原となる物質を同定することによって、卵巣発育が停止する機構に関する仮説を立てることができると考えている。POF の病因の一部を明らかにすることに繋がると考えている。

(2) 14 日齢マウスの卵巣から初期二次卵巣を単離した後、単一で培養し、その培養条件を検討することによって、高率で胞状卵巣まで発育させる方法を確立した。次に卵巣発育・成熟に対するアンドロゲンの影響を調べた。その結果、アンドロゲンの作用で卵細胞の形態異常、growth and differentiation factor 9 発現の異常、紡錘体形成不全が誘起されることを明らかにした。今後、卵細胞で紡錘体形成不全を誘起する機構を明らかにすることで、卵細胞成熟不全を原因とする不妊症の発症機構が解明することができると考えている。

(3) 早発閉経女性と卵巣機能が正常な女性の

血清 AMH 濃度を比較した。その結果、早発閉経女性の血清 AMH 濃度は卵巣機能が正常な女性よりも有意に低いことを明らかにした。従来の報告と一致して血清 anti-Mullerian hormone (AMH) 濃度から卵巣発育を推定することができることが示すことができた。今後、上記の胸腺除去マウスと単一卵巣培養系を用いて、AMH の卵巣発育に対する機能を解明する。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 36 件)

1. Tarumi W, Tsukamoto S, Okutsu Y, Takahashi N, Horiuchi T, Itoh MT, Ishizuka B. Androstenedione induces abnormalities in morphology and function of developing oocytes, which impairs oocyte meiotic competence. *Fertil Steril*. 2012;97(2):469-476. 査読あり
2. Takahashi N, Tarumi W, Ishizuka B. Acute reproductive toxicity of 3,3'-iminodipropionitrile in female rats. *Reprod Toxicol*. 2012;33(1):27-34. 査読あり
3. Ishizuka B, Okamoto N, Hamada N, Sugishita Y, Saito J, Takahashi N, Ogata T, Itoh MT. Number of CGG repeats in the FMR1 gene of Japanese patients with primary ovarian insufficiency. *Fertil Steril*. 2011;96(5):1170-1174. 査読あり
4. Yoshioka N, Takahashi N, Tarumi W, Itoh MT, Ishizuka B. Gonadotropins up-regulate the expression of enolase 2, but not enolase 1, in the rat ovary. *Endocr J*. 2011;58(11):941-948. 査読あり
5. Igarashi S, Izuchi S, Ishizuka B, Yoshimatu M, Takizawa K. A case of pregnancy and childbirth after uterine artery embolization with a permanent embolic agent. *Fertil Steril*. 2011;95(1):290.e9-11. 査読あり
6. Ayabe T, Ishizuka B, Maruyama T, Fukami M, Yoshida R, Uchida H, Yoshimura Y, Nagai T, Ogata T. Association of primary ovarian insufficiency with a specific human leukocyte antigen haplotype (A*24:02-C*03:03-B*35:01) in Japanese women. *Sex Dev*. 2011;5(5):235-240. 査読あり
7. Hashimoto S, Suzuki N, Yamanaka M, Hosoi Y, Ishizuka B, Morimoto Y. Effects of vitrification solutions and equilibration times on the morphology of cynomolgus ovarian tissues. *Reprod Biomed Online*. 2010;21(4):501-509. 査読あり
8. Okutsu Y, Itoh MT, Takahashi N, Ishizuka B. Exogenous androstenedione induces formation of follicular cysts and premature luteinization of granulosa cells in the ovary. *Fertil Steril*. 2010;93(3):927-935. 査読あり
9. Suka M, Taniuchi A, Kudo Y, Sato S, Yoshida K, Ishizuka B. Self-assessed health and menopausal

- symptoms among 50-year-old Japanese women: cross-sectional surveys in Northern Kawasaki in 1998 and 2008. *Menopause*. 2010;17(1):166-173. 査読あり
10. 五十嵐豪, 秦ひろか, 谷内麻子, 石塚文平. 早発閉経. *産科と婦人科* 2011; 78(12):1507-1510. 査読なし
 11. 橋本周, 鈴木直, 石塚文平, 森本義晴. 卵子凍結. *産科と婦人科* 2011; 78(8): 992-998. 査読なし
 12. 杉下陽堂, 鈴木直, 石塚文平. がん・生殖医療化学療法後 POF 治療ならびに卵巣組織凍結. *臨床婦人科産科* 2011; 65(6):814-818. 査読なし
 13. 杉下陽堂, 石塚文平. 卵巣予備機能低下症例の取り扱い. *産婦人科の実際* 2011; 60(5): 699-705. 査読なし
 14. 須賀万智, 谷内麻子, 石塚文平. 地域在住女性における更年期自覚と更年期症状. *日本女性医学学会雑誌* 2011; 19(1): 25-30. 査読あり
 15. 齊藤寿一郎, 石塚文平. 不妊症とそのスクリーニング検査. *産婦人科治療* 2011; 102 増刊: 475-479. 査読なし
 16. 齊藤寿一郎, 石塚文平. 不妊・避妊 卵巣性排卵障害. *臨床婦人科産科* 2011; 65(4): 475-477. 査読なし
 17. 奥津由記, 春木篤, 森本義晴, 石塚文平. 多嚢胞性卵巣症候群の体外受精におけるリスク因子の検討. *日本受精着床学会雑誌* 2011; 28(1): 118-122. 査読あり
 18. 稲野まどか, 杉下陽堂, 渡部真梨, 齊藤寿一郎, 石塚文平. 早発卵巣不全における抗 Mueller 管ホルモンの測定意義. *産婦人科の実際* 2010; 59(12): 2105-2109. 査読なし
 19. 杉下陽堂, 石塚文平. 早発閉経, 最新の治療. *産婦人科の実際* 2010; 59(11): 1676-1681. 査読なし
 20. 杉下陽堂, 石塚文平. 目で見る生殖内分泌疾患の診断と治療 早発卵巣不全. *HORMONE FRONTIER IN GYNECOLOGY* 2010; 17(3): 210-213. 査読なし
 21. 鈴木直, 橋本周, 五十嵐豪, 高江正道, 杉下陽堂, 奥津由記, 細井美彦, 森本義晴, 石塚文平. 若年女性患者に対する卵巣組織凍結・自家移植の現状とその実際 最新の情報. *産婦人科の実際* 2010; 59(8): 1243-1249. 査読なし
 22. 石塚文平. 【最近話題の遺伝子異常による内分泌および類縁疾患】早発閉経. *ホルモンと臨床* 2010; 58(7): 559-563. 査読なし
 23. 渡部真梨, 杉下陽堂, 石塚文平. 卵巣機能と妊孕能 POF. *産婦人科の実際* 2010; 59(5): 711-715. 査読なし
 24. 新橋成直子, 谷内麻子, 五十嵐豪, 代田琢彦, 石塚文平. アゼリア(更年期)外来における漢方治療の評価. *産婦人科漢方研究のあゆみ* 2010; 27: 31-34. 査読なし
 25. 橋本周, 鈴木直, 石塚文平, 森本義晴. 妊孕性の温存を目的とした生殖細胞の超急速凍結保存. *産婦人科の実際* 2010; 59(3): 367-374. 査読なし
 26. 鈴木直, 高江正道, 五十嵐豪, 杉下陽堂, 奥津由記, 石塚文平. 卵巣組織凍結保存・自家移植の現状. *臨床婦人科産科* 2009; 63(11): 1373-1377. 査読なし
 27. 石山めぐみ, 石塚文平. 【不妊治療ハンドブック】治療 高プロラクチン血症の取り扱い. *産婦人科の実際* 2009; 58(11): 1716-1720. 査読なし
 28. 新橋成直子, 代田琢彦, 五十嵐豪, 谷内麻子, 石塚文平. アゼリア(更年期)外来におけるマンモグラフィーの検討. *日本更年期医学会雑誌* 2009; 17(2): 166-170. 査読あり
 29. 石塚文平. 早発卵巣不全(早発閉経[premature ovarian failure;POF])とその関連遺伝子群. *日本生殖内分泌学会雑誌* 2009; 14: 48-50. 査読あり
 30. 杉下陽堂, 高橋則行, 伊藤正則, 石塚文平. 卵における neurofilament heavy chain の発現 そのリン酸化と卵変性の関連性. *聖マリアンナ医科大学雑誌* 2009; 37(3-4): 249-259. 査読あり
 31. 高江正道, 伊藤正則, 高橋則行, 石塚文平, 平田和明. 卵胞発育と成熟に対する Androgen の影響 単一卵胞培養系を用いた解析. *聖マリアンナ医科大学雑誌* 2009; 37(3-4): 213-223. 査読あり
 32. 谷内麻子, 石塚文平. 【HRT の適応】卵巣摘出後, 早期閉経. *臨床婦人科産科* 2009; 63(6): 852-855. 査読なし
 33. 鈴木直, 石塚文平. 抗癌剤による化学療法が若年女性癌患者の妊孕性に及ぼす影響. *脳神経外科ジャーナル* 2009; 18(5): 361-366. 査読なし
 34. 高江正道, 石塚文平. 不妊治療に関わる血中ホルモン「抗ミュラー管ホルモン」. *産婦人科治療* 2009; 98 増刊: 493-498. 査読なし
 35. 石塚文平. 川崎市北部における 50 歳女性の更年期症状に関する一般住民調査. *日本更年期医学会雑誌* 2009; 17(1): 61-66. 査読あり
 36. 齊藤寿一郎, 近藤春裕, 石塚文平. 【産婦人科手術療法マニュアル】内視鏡下手術 子宮鏡下手術. *産科と婦人科* 2009; 76(Suppl.): 295-301. 査読なし
- 〔学会発表〕(計 63 件)
1. Ishizuka B. Ovulation induction in patients with primary ovarian insufficiency. The 15th World Congress of Gynecological Endocrinology (ISGE 2012), 2012 年 3 月 10 日 (Hotel Baglioni, Italy)
 2. 石塚文平. 早発卵巣不全に対する治療の最前線(スポンサードシンポジウム「卵巣機能異常に起因する不妊治療の最前線」). 第 56 回日本生殖医学会学術講演会, 2011 年 12 月 9 日 (京王プラザホテル, 東京都)
 3. 高橋則行, 吉岡伸人, 坂口健一郎, 樽見航, 伊藤正則, 石塚文平. ラット卵巣で発現するエノラーゼ 2. 第 56 回日本生殖医学会学術講演会, 2011 年 12 月 9 日 (京王プラザホテル, 東京都)
 4. 五十嵐豪, 戸澤晃子, 谷内麻子, 石塚文平. 早発閉経に対するホルモン療法の動脈硬化予防に関する検討. 第 26 回日本女性医学学会,

- 2011年11月12日(神戸国際会議場, 兵庫県)
5. 須賀万智, 谷内麻子, 五十嵐豪, 石塚文平. 日本の閉経と更年期障害の推計 2009~2011年. 第26回日本女性医学学会, 2011年11月12日(神戸国際会議場, 兵庫県)
 6. Ishizuka B. Recent Advances in Infertility Treatment of Patients with Primary Ovarian Insufficiency (POI). FertiLink2011, 2011年11月5日(The Westin Chosun Busan, Korea)
 7. 石塚文平. 早発卵巣不全 病因と治療の最前線. 長崎ジェノゲスト研究会, 2011年10月11日(サンプリエール, 長崎県)
 8. Ishizuka B. POF and AMH(Concurrent Symposia 「AMH: Is it essential for assessing ovarian reserve?」). 16th World Congress on In Vitro Fertilization, 2011年9月12日(京王プラザホテル, 東京都)
 9. 石塚文平. 卵巣性不妊に対する排卵誘発法(ランチオンセミナー). 第29回日本受精着床学会, 2011年9月10日(京王プラザホテル, 東京都)
 10. 石塚文平. POF患者に対する不妊治療の現状(シンポジウム「IVM: その適応と妊娠率向上をめざして」). 第29回日本受精着床学会, 2011年9月10日(京王プラザホテル, 東京都)
 11. 石塚文平. 早発卵巣不全の病因と治療- Up to date. 第12回千葉リプロダクション研究会・学術講演会, 2011年9月3日(京葉銀行文化プラザ, 千葉県)
 12. 高橋則行, 坂口健一郎, 石塚文平. ゴナドトロピン投与によりラット卵巣での発現が誘導される遺伝子群の網羅的解析. 第63回日本産科婦人科学会, 2011年8月29日(リーガロイヤルホテル大阪, 大阪府)
 13. 岡本直樹, 高橋則行, 伊藤正則, 石塚文平. 新生仔期の胸腺除去マウスにおける卵巣機能に影響を及ぼす自己免疫性因子の研究. 第63回日本産科婦人科学会, 2011年8月29日(リーガロイヤルホテル大阪, 大阪府)
 14. 杉下陽堂, 岡本直樹, 渡部真梨, 吉岡伸人, 西島千絵, 高橋則行, 石塚文平. 日本人早発性卵巣機能不全(POI)患者におけるFMR1遺伝子上のCGGリピート数解析. 第63回日本産科婦人科学会, 2011年8月29日(リーガロイヤルホテル大阪, 大阪府)
 15. 五十嵐豪, 秦ひろか, 吉岡伸人, 杉下陽堂, 新橋成直子, 谷内麻子, 石塚文平. ホルモン療法による頸動脈プラーク形成の抑制効果とLDL/HDL比への影響に関する検討. 第63回日本産科婦人科学会, 2011年8月29日(リーガロイヤルホテル大阪, 大阪府)
 16. Ishizuka B. Etiology of Primary Ovarian Insufficiency -Analysis of our 400 cases. The 18th Annual Meeting of Korean Society for Assisted Reproduction/The 3rd Korea-Japan ART Conference, 2011年8月20日(Phoenix Park Hotel, Korea)
 17. 石塚文平. 難治性不妊症に対する治療戦略 ~ 早発閉経について(ランチオンセミナー). 第10回生殖バイオロジー東京シンポジウム, 2011年7月17日(都市センターホテル, 東京都)
 18. 石塚文平. 早発卵巣不全の臨床的・卵巣生理学的重要性について(イブニングセミナー). 第48回北陸生殖医学会学術講演会, 2011年6月5日(金沢ニューグランドホテル, 石川県)
 19. 本田由佳, 磯貝晶子, 谷内麻子, 岸本佳子, 石塚文平. レディースドック受診者における卵巣機能と体組成に関する検討. 第11回日本抗加齢医学会, 2011年5月27日(国立京都国際会館, 京都府)
 20. 橋本周, 鈴木直, 石塚文平, 天羽杏実, 矢持隆之, 細井美彦, 森本義晴. 熱伝導性の高い材質による前胞状卵胞の超急速凍結. 第52回日本哺乳動物卵子学会, 2011年5月21日(国際医療福祉大学本校, 栃木県)
 21. 石塚文平. 早発卵巣不全の基礎と臨床. H23年度岐阜産科婦人科研究会~生殖医学~, 2011年5月14日(岐阜都ホテル, 岐阜県)
 22. 石塚文平. 早発卵巣不全について~最近の話題~. 第157回日本産科婦人科学会秋田地方部会学術講演会・日本産婦人科医会秋田県支部研修会, 2011年4月24日(秋田ビューホテル, 秋田県)
 23. 石塚文平. 早発閉経治療の新しい展開. 第5回生殖・発達内分泌研究会, 2011年2月19日(ホテル グランパシフィック LEDAIBA, 東京都)
 24. 岡本直樹, 杉下陽堂, 吉岡伸人, 渡部真梨, 奥津由記, 高橋則行, 石塚文平. 胸腺除去後にPOIを呈した患者血清中の自己抗体解析. 第143回日本生殖医学会関東地方部会, 2011年2月19日(持田製薬本社内ルークホール, 東京都)
 25. 秦ひろか, 五十嵐豪, 吉田彩子, 吉岡伸人, 嶋田彩子, 杉下陽堂, 奥津由記, 石山めぐみ, 中村真, 井槌慎一郎, 田村みどり, 石塚文平. 早発閉経及び更年期女性に対する頸動脈エコーでの冠動脈疾患リスクの評価. 第120回日本産科婦人科学会関東連合地方部会, 2010年11月28日(つくば国際会議場, 茨城県)
 26. 綾部匡之, 吉田理恵, 和田友香, 浜田直美, 石塚文平, 内田浩, 丸山哲夫, 吉村泰典, 緒方勤. 早発性卵巣機能不全におけるHLA感受性ハプロタイプの同定. 第15回日本生殖内分泌学会, 2010年11月20日(千里ライフサイエンスセンター, 大阪府)
 27. 岡本直樹, 杉下陽堂, 渡部真梨, 吉岡伸人, 西島千絵, 浜田直美, 高橋則行, 石塚文平. 日本人POF症例におけるFMR1遺伝子上CGGリピート数. 第55回日本生殖医学会, 2010年11月12日(あわぎんホール, 徳島県)
 28. 高橋則行, 坂口健一郎, 樋山梢, 石塚文平. ゴナドトロピン投与によりラット卵巣での発現が上昇する遺伝子の網羅的解析. 第55回日本生殖医学会, 2010年11月11日(あわぎんホール, 徳島県)
 29. 奥津由記, 石塚文平. 卵巣機能に関する基礎研究の進歩 最近の知見から 卵胞発育と成熟に関する androgen の影響 単一卵胞培養を用いた解析. 第55回日本生殖医学会, 2010年11月11日(あわぎんホール, 徳島県)

30. 奥津由記, 吉岡伸人, 五十嵐豪, 稲野まどか, 鈴木直, 石塚文平. 当院生殖医療センターにおける Oncofertility の試み. 第 55 回 日本生殖医学会, 2010 年 11 月 11 日(あわぎんホール, 徳島県)
31. 杉下陽堂, 吉岡伸人, 渡部真梨, 奥津由記, 高橋則行, 石塚文平. 胸腺腫摘出(TM)後 6 ヶ月で発症した早発卵巣不全(POF)の 1 例. 第 55 回 日本生殖医学会, 2010 年 11 月 11 日(あわぎんホール, 徳島県)
32. 樽見航, 塚本早苗, 奥津由記, 石山めぐみ, 田村みどり, 堀内俊孝, 伊藤正則, 石塚文平. 卵胞の発育・成熟に対する androstenedione の影響 単一卵胞培養系での検討. 第 55 回 日本生殖医学会, 2010 年 11 月 11 日(あわぎんホール, 徳島県)
33. Ishizuka B. Etiology of Premature Ovarian Failure. FertiLink 2010, 2010 年 10 月 17 日(ウェスティン都ホテル京都, 京都府)
34. Okamoto N, Takahashi N, Itoh MT, Ishizuka B. Experimental autoimmune factor affect an ovarian function after neonatal thymectomy in the mouse. FertiLink 2010, 2010 年 10 月 16-17 日(ウェスティン都ホテル京都, 京都府)
35. Sugishita Y, Okamoto N, Watanabe M, Yoshioka N, Nishijima C, Hamada N, Takahashi N, Ishizuka B. CGG repeat numbers on the FMR1 gene in Japanese patients with premature ovarian insufficiency. FertiLink 2010, 2010 年 10 月 16-17 日(ウェスティン都ホテル京都, 京都府)
36. Takahashi N, Ishizuka B. Nestin Expression in Ovary. FertiLink 2010, 2010 年 10 月 16-17 日(ウェスティン都ホテル京都, 京都府)
37. 石塚文平. 早発閉経;最新の知見(教育講演). 第 25 回 日本更年期医学会, 2010 年 10 月 2 日(城山観光ホテル, 鹿児島県)
38. 本田由佳, 磯貝晶子, 谷内麻子, 新橋成直子, 岸本佳子, 石塚文平. レディースドック受診者における卵巣機能と体組成に関する検討. 第 25 回 日本更年期医学会, 2010 年 10 月 2 日(城山観光ホテル, 鹿児島県)
39. 新橋成直子, 谷内麻子, 五十嵐豪, 本田由佳, 代田琢彦, 石塚文平. アゼリア外来における脂質代謝と体組成の検討. 第 25 回 日本更年期医学会, 2010 年 10 月 2 日(城山観光ホテル, 鹿児島県)
40. 五十嵐豪, 新橋成直子, 谷内麻子, 代田琢彦, 石塚文平. 更年期女性に対する頸動脈エコーでの冠動脈疾患リスクの評価. 第 25 回 日本更年期医学会, 2010 年 10 月 2 日(城山観光ホテル, 鹿児島県)
41. 須賀万智, 谷内麻子, 石塚文平. 地域在住 60 歳女性における更年期症状と更年期障害の自覚. 第 25 回 日本更年期医学会, 2010 年 10 月 2 日(城山観光ホテル, 鹿児島県)
42. 鈴木直, 石塚文平. ART における技術革新 若年女性に対する卵巣組織凍結の現状. 第 13 回 日本 IVF 学会, 2010 年 9 月 19 日(大阪国際会議場, 大阪府)
43. 石塚文平. 早発閉経 - 最近の話題 -. 第 8 回 岐阜 ART セミナー, 2010 年 7 月 10 日(ホテルリソル岐阜, 岐阜県)
44. 杉下陽堂, 石山めぐみ, 渡部真梨, 奥津由記, 五十嵐豪, 吉岡伸人, 難波千絵, 横道憲幸, 田村みどり, 石塚文平. Premature Ovarian Failure(POF)症例に対する新プロトコルで妊娠した一例. 第 62 回 日本産科婦人科学会, 2010 年 4 月 25 日(東京国際フォーラム, 東京都)
45. 高橋則行, 伊藤正則, 石塚文平. 卵巣で発現する Nestin についてのさらなる研究. 第 62 回 日本産科婦人科学会, 2010 年 4 月 25 日(東京国際フォーラム, 東京都)
46. 高橋則行, 伊藤正則, 杉下陽堂, 高江正道, 石塚文平. 思春期前ラット卵胞のゴナドトロピン感受性獲得時期を探る. 第 54 回 日本生殖医学会, 2009 年 11 月 22 日(石川県立音楽堂・ANA クラウンプラザホテル金沢, 石川県)
47. 杉下陽堂, 稲野まどか, 塚本早苗, 渡部真梨, 奥津由記, 石山めぐみ, 田村みどり, 石塚文平. Premature Ovarian Failure 症例に対する採卵至適時期の検討. 第 54 回 日本生殖医学会, 2009 年 11 月 22 日(石川県立音楽堂・ANA クラウンプラザホテル金沢, 石川県)
48. 高江正道, 高橋則行, 岡本直樹, 塚本早苗, 奥津由記, 伊藤正則, 田村みどり, 石塚文平. アンドロステンジオン添加が未熟卵胞体外培養系に与える影響. 第 54 回 日本生殖医学会, 2009 年 11 月 22 日(石川県立音楽堂・ANA クラウンプラザホテル金沢, 石川県)
49. 稲野まどか, 杉下陽堂, 高橋則行, 伊藤正則, 石塚文平. 早発卵巣機能不全の卵巣予備能評価における抗ミューラー管ホルモンの有用性について. 第 54 回 日本生殖医学会, 2009 年 11 月 22 日(石川県立音楽堂・ANA クラウンプラザホテル金沢, 石川県)
50. 須賀万智, 谷内麻子, 吉田勝美, 石塚文平. 地域在住 50 歳女性における自覚的健康感と更年期障害の関係 10 年前との比較. 第 68 回 日本公衆衛生学会, 2009 年 10 月 21-23 日(奈良県文化会館/奈良県新公会堂, 奈良県)
51. 須賀万智, 谷内麻子, 工藤芳子, 佐藤准子, 石塚文平. 地域在住 50 歳女性における自覚的健康感と更年期障害の関係. 第 24 回 日本更年期医学会, 2009 年 10 月 3 日(ホテル青森, 青森県)
52. 五十嵐豪, 谷内麻子, 須賀万智, 工藤芳子, 新橋成直子, 代田琢彦, 佐藤准子, 石塚文平. 川崎市北部在住 50 歳女性の更年期症状の 10 年間における変化. 第 24 回 日本更年期医学会, 2009 年 10 月 3 日(ホテル青森, 青森県)
53. Ishizuka B. Premature Ovarian Failure; An Update. FertiLink Beijing 2009, 2009 年 9 月 5 日(北京, 中国)
54. Ishizuka B. Advances in the treatment of POF. The First Korea-Japan ART Conference, 2009 年 8 月 29 日(韓国・ソウル)
55. Ishizuka B. Melatonin and Ovarian Function. The 7th Conference of the Pacific Rim Society for Fertility and Sterility, 2009 年 8 月 21 日(台北, 中国)

56. 石塚文平. 着床研究の分子生物学的アプローチ (シンポジウム Overview). 第27回日本受精着床学会, 2009年8月7日(国立京都国際会館, 京都府)
57. 石塚文平. 早発閉経とART. 生殖バイオロジー東京シンポジウム, 2009年7月26日(都市センターホテル, 東京都)
58. 石塚文平. Premature Ovarian Failure の病態とその対策. 第9回日本抗加齢医学会, 2009年5月29日(ホテル日航東京, 東京都)
59. 石塚文平. メラトニンと生殖機能. 第9回日本抗加齢医学会, 2009年5月28日(ホテル日航東京, 東京都)
60. 柴田みち, 川島由起子, 谷内麻子, 新橋成直子, 代田琢彦, 石塚文平, 中村丁次. 更年期外来患者におけるサプリメントの効果に関する検討. 第9回日本抗加齢医学会, 2009年5月28-29日(ホテル日航東京, 東京都)
61. 村山季美枝, 谷内麻子, 新橋成直子, 五十嵐豪, 代田琢彦, 石塚文平. 更年期女性における境界型耐糖能異常(IGT)の診断意義に関する検討. 第9回日本抗加齢医学会, 2009年5月28-29日(ホテル日航東京, 東京都)
62. Ishizuka B. Etiological Factors and Clinical Course in Patients with Premature Ovarian Failure. 15th World Congress on In Vitro Fertilization/4th World Congress on In Vitro Maturation, 2009年4月20日(スイス・ジュネーブ)
63. Ishizuka B. Premature Ovarian Failure -An Update-. 3rd Congress of the Asia Pacific Initiative on Reproduction (ASPIRE 2010), 2010年4月11日(タイ・バンコク)

[図書] (計 6 件)

1. 石塚文平. 早発卵巣不全. 卵子学 (総編集: 森崇英), 京都大学出版会, 京都, 2011; 586-593.
2. 石塚文平. 早発卵巣不全(早発閉経). 生殖卵子学, 医歯薬出版, 東京, 2011; 130-147.
3. 高橋則行, 石塚文平. 性ステロイドホルモンの合成・代謝と作用. 生殖卵子学, 医歯薬出版, 東京, 2011; 72-79.
4. 奥津由記, 石塚文平. 多嚢胞性卵巣症候群. 生殖卵子学(編著: 石塚文平, 鈴木秋悦), 医歯薬出版, 東京, 2011; 211-218.
5. 石塚文平. ホルモン/卵巣機能/ヘルスケア 早発卵巣不全. 産婦人科学レビュー(監修: 木村正, 高木耕一郎, 竹田省, 吉川裕之), 総合医学社, 東京, 2011; 128-132.
6. 石塚文平, 高橋則行. 排卵のメカニズム. カラーアトラス不妊診療のための卵子学. 医歯薬出版, 東京, 2010; 43-47.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

石塚 文平 (ISHIZUKA BUNPEI)
 聖マリアンナ医科大学・医学部・教授
 研究者番号: 80097336

(2) 研究分担者

伊藤 正則 (ITOH MASANORI)
 東京医科歯科大学・教養部・教授
 研究者番号: 30257349

高橋 則行 (TAKAHASHI NORIYUKI)
 聖マリアンナ医科大学・医学部・研究技術員
 研究者番号: 80267450