

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 25 日現在

機関番号：32713

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2012～2015

課題番号：24390376

研究課題名(和文) 休眠原始卵胞の人為的活性化技術を応用した新たな不妊治療法の開発

研究課題名(英文) Development of a new infertility treatment by applying a method to activate dormant primordial follicles.

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) 13,900,000円

研究成果の概要(和文)：早発閉経や閉経前後の不妊患者では、卵胞が発育せず自らの卵子を用いた妊娠は非常に困難である。我々は最近、PTEN阻害剤とPI3K活性化剤を用いた休眠原始卵胞の人為的活性化に成功した。本法の臨床応用により、提供卵子による治療以外に確実な方法がないこれらの患者の卵巣の卵子形成能を再生させ、自らの卵子で妊娠する新たな治療法を確立するため、本研究では、ヒト原始卵胞活性化法の最適化、卵巣自家移植の最適部位の同定と移植卵巣の生着を促進させる因子の同定、ヒト初期卵胞発育を促進する因子の同定と初期卵胞発育の制御機構の解明、移植胚の着床率を高めるための対策を行った。

研究成果の概要(英文)：In patients with primary ovarian insufficiency and submenopausal women, it is difficult to conceive using their own eggs due to lack of follicle growth. Recently, we succeeded to develop an approach to activate dormant primordial follicles by a combination of PTEN inhibitor and PI3K activator. Currently, donor egg program is only effective method to treat these patients. Thus, we aimed to apply this method to regenerate production of mature eggs in these patients. Our goal is to establish a new infertility treatment to allow these patients to conceive using their own eggs. In this study, we optimized the culture method for activation of human primordial follicles, identification of optimal site of ovary transplantation and factors that facilitate survival of grafted ovaries, identification of promoting factors of early stage of human follicles and elucidation of regulation of early follicle growth, and discovered a protocol to improve implantation rate of transferred embryos.

研究分野：生殖医学

キーワード：原始卵胞 生殖補助医療

1. 研究開始当初の背景

早発閉経は40歳未満の女性で1年以上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、卵巣内の卵胞数の減少がおこるため、多くの閉経前後(43-50歳)の女性は不妊であり、排卵誘発のための治療を行っても無反応で、卵胞発育が認められず排卵がおこらないことが多い。

早発閉経や閉経前後の不妊患者では、自らの卵子を用いた妊娠は非常に困難であり、若年健康女性から卵子の提供(ドナー卵子)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。本邦では最近ドナー卵子による治療が許可されたが全く普及しておらず、早発閉経や閉経前後の不妊患者が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。

卵巣には原始卵胞が多数存在する。この原始卵胞のほとんどは休眠状態にあり、そのうちのごく僅かが月経毎に活性化されて発育卵胞となり、ゴナドトロピンの作用により発育を続け、卵子が排卵される。これまで休眠原始卵胞の活性化の分子基盤は不明であったが、最近申請者は、マウスおよびヒトの原始卵胞において、PTEN(phosphatase and TENsin homolog) 阻害剤とPI3K(phosphatidylinositol-3 kinase)活性化剤を用いた休眠原始卵胞の人為的活性化に成功した。

早発閉経や閉経前後の不妊患者の卵巣内には、僅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、これまで不可能であったこれらの患者が自らの卵子で妊娠が可能となる技術的break throughになると期待される。本法の安全性をマウスおよびサルにて確認した後、申請者は共同研究先のグループと共にこの技術を臨床応用し、早発閉経患者において自らの卵子を産出してIVF-ETにより不妊治療を行う試みを、倫理委員会の承認と患者の同意の下に世界に先駆けて行った。我々の原始卵胞活性化のトランスレショナルリサーチは既に臨床応用段階に到達しているが、さらなる臨床成績の向上が期待される。

2. 研究の目的

原始卵胞の人為的活性化技術を基盤とする早発閉経や閉経前後の不妊患者の新たな治療法の確立にはいくつかの改善点が残されている。本研究では、原始卵胞活性化療法の臨床成績を向上させることを目的とした。

3. 研究の方法

(1) ヒト原始卵胞活性化法の至適化

卵巣凍結・解凍方法の改良

ヒトの場合、休眠原始卵胞は卵巣皮質表層に存在しているが、予備的な組織学的測定では早発閉経や閉経前後の不妊患者では、原始

卵胞の分布が正常人と異なる。そこで、これらの患者の多数例で原始卵胞の分布を組織学的に測定し、最適な凍結卵巣組織の厚さの決定を行った。

培養に用いる卵巣断片の至適サイズの決定

PTEN 阻害剤およびPI3K 活性化剤による休眠原始卵胞の活性化は卵巣断片の組織培養下に行うため、大きすぎる断片では内部に十分な酸素が到達せず細胞が死滅する可能性があり、培養に適する卵巣断片の最大サイズを明らかにする必要がある。そのため、種々の大きさのヒト卵巣断片を培養し、培養後の細胞死の状態を比較して卵巣断片の至適サイズの決定を試みた。

PTEN 阻害剤およびPI3K 活性化剤の至適濃度、培養時間の決定

休眠原始卵胞の活性化のためのPTEN 阻害剤およびPI3K 活性化剤の種類と、それら薬剤の使用濃度・培養時間の詳細な検討は、マウスでは十分行っているがヒトでは更なる検討が必要である。ヒト卵巣断片を用いて、PTEN 阻害剤およびPI3K 活性化剤による培養前後で組織学的検索を行い、各発育段階の卵胞数を比較することで至適培養条件の確定を行った

(2) 卵巣自家移植の最適部位の同定と移植卵巣の生着を促進させる因子の同定

卵巣自家移植の最適部位の同定

卵巣自己移植に適した部位は、血管新生に最適でかつ卵胞発育をモニターするための経腔・経腹超音波検査が施行しやすく、更に採卵を行いやすい必要がある。そこで、最適な自家移植部位を決定するため、卵巣断片自家移植を卵管漿膜下、卵管間膜内、ダグラス窩、残存側卵巣皮質、に対して腹腔鏡で行い、卵胞発育の有無と超音波検査の容易さを評価した。

移植卵巣の生着を促進させる因子の同定

卵巣移植部位では血管新生がおこり卵巣が生着する。そこで、移植した卵巣の血管新生を促進する因子の同定を行った。マウス卵巣を摘出し、休眠原始卵胞の活性化を行って卵巣を腎被膜下に移植する。移植部位に隣接した部位に血管新生に関与することが知られている候補因子を適量注入し、一定期間後に移植卵巣の血流量について、FITC デキストランを静注後に摘出した移植卵巣の蛍光強度で評価した。また、血管新生マーカーCD31の発現をreal-time PCRで定量し、壊死の有無を組織学的に調べて効果を評価した。また、レシピエントマウスにeCGおよびhCGによる排卵刺激を行い、移植卵巣から得られる正常卵子数を比較し、更に得られた卵子の形態、受精・胚発育率、着床率、妊娠率、生児獲得率、流産率について比較した。

(3) ヒト初期卵胞発育を促進する因子の同定と初期卵胞発育の制御機構の解明

初期卵胞発育を促進する候補因子の探索

DNA マイクロアレイを応用して初期卵胞発

育促進因子を網羅的同定を試みた。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にて採取し、DNA マイクロアレイに供して各発育段階卵胞に発現しているホルモン、成長因子とそれらの受容体の発現量および発現変化を定量した。高発現しているホルモン、成長因子および受容体を同定し、経時的な発現変化から各発育段階の卵胞に必要な候補因子をそれぞれ探索した。

初期卵胞発育の促進因子の同定とその発育制御機構の解明

候補因子の初期卵胞発育の促進作用について、マウス卵巣組織培養への添加実験により組織学的に効果を判定し、最終候補因子を決定した。最終候補因子の卵胞発育過程における発現調節と受容体下流域の細胞内シグナルの解明を行った。

初期卵胞発育の促進因子の生体内での効果判定

最終候補因子をマウスに投与し、生体内での初期卵胞発育の促進効果について卵巣組織学的検査を行い評価した。また、初期卵胞発育を促進後に排卵刺激をおこない、排卵卵子数を測定して卵子数の増加を確認した。更に、これらの卵子の受精・胚発育能の正常性を確かめ、胚移植後の出生仔に異常が認められないことを確認した。

(3)移植胚の着床率を高めるための対策の確立

早発閉経患者や閉経期前後の不妊患者に休眠原始卵胞を活性化した卵巣を自家移植した場合、ゴナドトロピンおよび性ステロイドホルモンの体内動態はかなり複雑になることが予測され、着床に適した子宮内膜形成のための性ステロイドホルモン至適投与量、投与時期の決定を試みた。

4. 研究成果

(1)ヒト原始卵胞活性化法の至適化

卵巣凍結・解凍方法の改良

正常ヒト卵巣皮質組織(n=12)および早発閉経患者の卵巣皮質組織(n=16)を用いて組織学的に初期卵胞の局在を調べた。その結果、正常ヒト卵巣皮質組織では、ほとんどの原始卵胞、1次卵胞、初期2次卵胞は卵巣皮質表面から1mm以内の深さに存在していたが、早発閉経患者では、1mmを超えた深さにも卵胞が局在しており、特に初期2次卵胞では2mmを超えた深さにも存在を認めた。従って、早発閉経患者では初期卵胞の分布が正常人と異なり、より深い部位にあることが明らかとなった。従って、早発閉経患者の最適な凍結卵巣組織の厚さは2-3mmであるが、通常のガラス化法では困難な厚さであり、早発閉経患者の卵巣組織の凍結には更なる工夫が必要であることが明らかとなった。

培養に用いる卵巣断片の至適サイズの決定

1x1x1mm, 3x3x1mm, 5x5x1mm, 10x10x1mmの4種類の大きさのヒト卵巣皮質断片を我々

が確立した方法(Li and Kawamura et al. PNAS 2010)に従い、PTEN 阻害剤およびPI3K 活性化剤を用いて48時間培養し、卵巣組織を固定後に組織切片を作製し、TUNEL法およびHE染色により卵胞構成細胞の細胞死の状態を培養前の状態と比較した。その結果、1x1x1mm, 3x3x1mmの卵巣皮質断片では、培養後に卵胞構成細胞の細胞死は増加しなかったが、5x5x1mm, 10x10x1mmの卵巣皮質断片では、卵胞構成細胞の細胞死が有意に増加し、特に組織の中央部分で顕著であった。以上から、培養に用いるヒト卵巣皮質断片は3x3x1mm以内の大きさが至適サイズであると考えられた。

PTEN 阻害剤およびPI3K 活性化剤の至適濃度、培養時間の決定

休眠原始卵胞の活性化のためのPTEN 阻害剤およびPI3K 活性化剤の種類と、それら薬剤の至適使用濃度・培養時間についてヒト卵巣断片を用いて検討した。培養前後で組織学的検索を行い、Foxo3の核外移行を示す原始卵胞の割合を比較することで至適培養条件の決定を行った。その結果、ヒトの卵巣皮質断片培養では、PTEN 阻害剤:bpV(Hopic) 100uM, PI3K 活性化剤:740Y-P 500ug/mlを用い、培養開始0-24hをbpV(Hopic)+740Y-P、培養開始24-48hは740Y-Pのみで合計48h培養することで原始卵胞の活性化が最大となることを見出した。

(2)卵巣自家移植の最適部位の同定と移植卵巣の生着を促進させる因子の同定

卵巣自家移植の最適部位の同定

原始卵胞活性化療法の際に、腹腔鏡下の卵巣断片自家移植を卵管漿膜下、卵管間膜内、ダグラス窩、残存側卵巣皮質の部位に対して行い(n=8)、卵胞発育の有無と超音波検査の容易さを評価した。卵胞発育は、卵管漿膜下および残存側卵巣皮質で認められたが、他部位では認められなかった。卵管漿膜下および残存側卵巣皮質で発育した卵胞は、経腔超音波下で容易に観察され、採卵にも適していた。

移植卵巣の生着を促進させる因子の同定

生後3日目のマウス卵巣を摘出し、休眠原始卵胞の活性化を行って卵巣を腎被膜下に移植し、移植部位に隣接した部位に血管新生に関与することが知られているVEGF, FGF, およびangiopoietinを注入し、14日後に尾静脈よりFITC デキストランを静注後に移植卵巣を摘出した。移植卵巣の蛍光強度を測定したところ、血管新生因子注入群で蛍光強度の増加を認め、血管新生マーカーCD31のmRNA発現量が増加していた。しかし、それらの増加は1.2~1.6倍程度と顕著な増加ではなく、さらなる工夫が必要と考えられた。移植卵巣の壊死の程度に関しては有意な差を認めなかった。有無を組織学的に調べて効果を評価した。移植卵巣から得られる正常卵子数は、血管新生因子注入群で増加傾向を認めた。得られた卵子の形態、受精・胚発育率、着床率、妊娠率、生児獲得率、流産率は有意な差を認めなかった。

(3) ヒト初期卵胞発育を促進する因子の同定と初期卵胞発育の制御機構の解明

初期卵胞発育を促進する候補因子の探索・同定とその発育制御機構の解明

DNA マイクロアレイを応用した初期卵胞発育促進因子を網羅的同定を試み、最終候補因子を探索した。最終候補因子の中から、C-type natriuretic peptide (CNP)、R-spondin2、CCN2、CCN3、CCN5、CCN6 を同定した。CNP、CCN2、CCN3、CCN5、CCN6 は顆粒膜細胞より産生され、卵巣器官培養において2次卵胞以降の卵胞発育を促進し、R-spondin2 は卵子より産生され、卵巣器官培養において1次卵胞以降の卵胞発育を促進した。また、CNP は卵胞発育において、卵子由来因子 (GDF-9、BMP-16、FGF-8) と相加相乗効果を示し、エストロゲンがCNPの発現を正に制御していることを明らかにした。

初期卵胞発育の促進因子の生体内での効果判定

CNP、R-spondin2 をマウスに投与し、*in vivo* における初期卵胞発育の促進効果について卵巣組織学的検査を行い評価したところ、*in vitro* 試験と同様に、それぞれ2次卵胞以降、1次卵胞以降の卵胞発育を促進した。また、マウスに排卵刺激をおこなったところ、成熟卵子の排卵数の増加を認めた。更に、これらの卵子は正常な受精・胚発育能を有していた。また、偽妊娠マウスに胚移植を行い、出生した仔を検証したが特に異常を認めなかった。

(4) 移植胚の着床率を高めるための対策

通常、早発閉経患者では血中 FSH、LH 値が高値となり、逆にエストロゲンは測定感度以下となる。高 LH 血症は発育卵胞の早期黄体化をきたし、低エストロゲン血症は卵胞発育を抑制する可能性がある。従って、卵巣組織自家移植後は、エストロゲンを継続的に投与することでネガティブフィードバックにより FSH、LH 値を低下させ、さらにプロゲステロンを投与して消退出血を誘導し、FSH、LH 値を正常レベルまで低下させた状態で、GnRH アナログを用いながら FSH 製剤による卵巣刺激が卵胞発育誘導に有効であることを見出した。

原始卵胞活性化療法の臨床応用の結果から、活性化卵巣皮質断片の自家移植後、最長で2年4ヶ月早発閉経患者から卵胞発育が認められ、成熟卵子が得られた。従って、上記卵巣刺激を行いながら、得られた卵子を受精させた後、初期胚の状態でガラス化法にて凍結保存する。これを、2年程度を上限として卵巣刺激で卵胞発育が得られなくなるまでを行い、最終的に融解胚移植を行うことで最大の治療効果が得られると考えられた。この方法においては、早発閉経のため萎縮した子宮はほとんどの患者で正常サイズに戻っており、通常ホルモン補充周期での融解胚移植で問題なく着床に適した子宮内膜形成が可能であった。

5. 主な発表論文等

(雑誌論文)(計13件)

河村和弘, 早発閉経(早発閉経)の新たな不妊治療, 日本医師会雑誌, 第144巻・第10号, 2096-2097, 2016, 査読なし

Hsueh AJ, Kawamura K, Cheng Y, Fauser BC. Intraovarian control of early folliculogenesis, *Endocr Rev*, 36, 1-24, 2015. DOI: 10.1210/er.2014-1020, 査読あり

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

DOI: 10.1093/humrep/dev211, 査読あり
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, DOI:

10.1007/s10815-014-0392-z, 査読あり
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*, 30, 608-615, 2015, DOI: 10.1093/humrep/deu353, 査読あり

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, 2423-30, 2015, DOI: 10.1096/fj.14-267856, 査読あり

Kakogawa J, Nako T, Kawamura K, Nakamura S, Mochiduki A, Kanayama N, Tanaka M. Successful pregnancy after sacrectomy combined with chemotherapy and radiation for Ewing's sarcoma case report and literature review. *J Pediatr Adol Gynecol*, 10, 1016, 2014, DOI: 10.1016/j.jpap.2014.06.009, 査読あり

Takae S, Kawamura K, Sato Y, Nishijima C, Yoshioka N, Sugishita Y, Horage Y, Tanaka M, Ishizuka B, Suzuki N. Analysis of late-onset ovarian insufficiency after ovarian surgery: retrospective study with 75 patients of post-surgical ovarian insufficiency, *PloS One*,

23, 98174, 2014. DOI: 10.1371/journal.pone.0098174. eCollection 2014. 査読あり

Nishijima C, Kawamura K, Okamoto N, Kawamura N, Ishizuka B, Tanaka M, Suzuki N. Regulation of preimplantation embryo development in mice by FMS-like tyrosine kinase ligand. *J Mammal Ova Res*, 31, 45-51, 2014, 査読無し

Kawamura K, Kawamura N, Okamoto N, Manabe M. Suppression of choriocarcinoma invasion and metastasis following blockade of BDNF/Trk B signaling. *Cancer Med*,2,849-861,2013,DOI:10.1002/cam4, 査読あり

Kawamura K, Cheng Y, Suzuki N, Deguchi M, Sato Y, Takae S, Ho CH, Kawamura N, Tamura M, Hashimoto S, Morimoto Y, Hosoi Y, Yoshioka N, Ishizuka B, Hsueh AJW. Hippo signaling disruption and Akt stimulation of ovarian follicles for infertility treatment. *Proc Natl Acad Sci USA*,110,17474-17479,2013,DOI:10.1073/pnas,1312830110, 査読あり

Okamoto N, Kawamura K, Kawamura N, Nishijima C, Ishizuka B, Suzuki N, Hirata K. Effects of maternal aging on expression of sirtuin genes in ovulated oocyte and cumulus cells. *J Mamml Ova Res*,30,24-29,2013, 査読あり

Cheng Y, Kawamura K, Takae S, Deguchi M, Yang Q, Kuo C, Hsueh AJW. Oocyte-derived R-spondin2 promotes ovarian follicle development. *FASEB J*,27,2175-2184,2013,DOI:10.1096/fj.12-223412, 査読あり

(学会発表) (計 35 件)

河村和弘, IVA の現状と未来, 第 11 回日本生殖再生医学学会学術集会, 2016 年 3 月 6 日, 東京・千代田

Kawamura K, Intraovarian control of early folliculogenesis and clinical application, 20th TSRM Annual Scientific Meeting 2016, 2016 年 3 月 17 日, Thailand・Bangkok

河村和弘, 卵巣機能不全の新しい不妊治療法:IVA(in vitro activation), 第 12 回東海 ART カンファレンス, 2016 年 02 月 28 日, 愛知・名古屋

Kawamura K, Advances in treating ovarian failure: In-vitro activation, BFS Annual Meeting 201, British Fertility Society, 2016 年 01 月 06 日 01 月 10 日, The United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland・Newcastle

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, 2015 年 12 月 17 日, 東京・新宿

Kawamura K, In vitro activation of dormant follicles, The 4th Congress of ISFP(International society for fertility Preservation)2015 年 11 月 13 日 ~ 11 月 16 日, China・Shanghai

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, 最新の不妊治療法 -, 第 7 回生殖補助医療胚培養士セミナー(教育講演), 2015 年 10 月 11 日, 東京・江東

Kawamura K, In-vitro activation (IVA) of ovarian follicles: From basic science to clinical application, ISMAAR-IECH 8th World Congress2015, 2015 年 09 月 24 日 ~ 09 月 26 日, Mexico・Monterrey

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, 2015 年 09 月 05 日 ~ 09 月 06 日, 岡山・倉敷

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, 2015 年 08 月 29 日, 神奈川・横浜

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, 2015 年 08 月 22 日, 岡山・倉敷

河村和弘, 卵巣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, 2015 年 07 月 15 日, 兵庫・神戸

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, 2015 年 07 月 09 日 ~ 07 月 11 日, 福岡・柳川

河村和弘, Hippo シグナルによる卵巣発育の制御 ~ 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, 2015 年 06 月 29 日 ~ 06 月 30 日, 宮城・仙台

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巣発育誘導法の開発(学術奨励賞受賞演題), 第 56 回日本卵子学会学術講演会, 2015 年 05 月 29 日 ~ 05 月 31 日, 栃木・宇都宮

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 21th COGI Innovation in Reproductive Medicine, 2015 年 05 月 13 日 ~ 05 月 17 日, Germany・Frankfurt

Kawamura K, IVA(in vitro activation): a novel approach for infertility treatment of primary ovarian insufficiency, IFFS/JSRM

International Meeting 2015, 2015 年 04 月 28 日 04 月 29 日, 神奈川・横浜

Kawamura K, New infertility treatments of patients with primary ovarian insufficiency, The 6th International IVI

Congress-Reproductive Medicine and Beyond, 2015 年 04 月 21 日 ~ 04 月 27 日, Spain・Alicante

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巣発育誘導法の開発(学術奨励賞受賞演題), 第 10 回日本生殖再生医学学会, 2015 年 03 月 22 日, 京都・京都

- 河村和弘, POI の卵胞活性化法を用いた新たな不妊治療戦略, 第 11 回 ART 生涯研修コース, 2015 年 03 月 08 日, 東京・新宿
- ②①河村和弘, 卵巣組織凍結による妊孕性温存, 第 57 回北海道生殖医学会, 2015 年 02 月 14 日, 北海道・札幌
- ②②河村和弘, 早発卵巣不全の新たな治療戦略: 卵胞活性化療法, 第 19 回日本生殖医学懇話会, 2015 年 02 月 03 日, 福岡・福岡
- ②③河村和弘, ヒト卵子再生と卵胞完全体外培養による新たな不妊治療法の開発, 新学術領域研究動物における配偶子産生システムの制御, 第 3 回領域会議, 2015 年 02 月 02 日, 愛知・岡崎
- ②④河村和弘, Akt シグナル活性化と Hippo シグナル抑制による早発卵巣不全患者の卵胞発育の新たな不妊治療法の開発, 第 19 回日本生殖内分泌学会学術集会, 2015 年 01 月 10 日, 大阪・豊中
- ②⑤河村和弘, Hippo シグナルの抑制と Akt シグナルの活性化による卵胞発育の誘起を基盤とする新たな不妊治療法の開発(前田賞受賞記念講演), 第 68 回聖マリアンナ医科大学医学会, 2014 年 12 月 11 日 ~ 12 月 12 日, 神奈川・川崎
- ②⑥Kawamura K, Development of new infertility treatment based on Akt stimulation and Hippo suppression in ovarian follicles, Young Scientific meeting for Sexual Differentiation, 2014 年 12 月 09 日 ~ 2014 年 12 月 10 日, 静岡・静岡
- ②⑦Kawamura K, Highlights in embryology & hot topics and predictors of ART outcomes, Global Fertility Academy, 2014 年 12 月 04 日 ~ 2014 年 12 月 05 日, 東京
- ②⑧Kawamura K, New infertility treatments of patients with primary ovarian insufficiency (POI), Ovarian Follicles from Basic Science to Clinical Application, 2014 年 11 月 9 日, USA・Palo Alto
- ②⑨Kawamura K, Ovarian Grafting Video, Lunch Workshop, 2014 年 09 月 10 日 ~ 2014 年 09 月 12 日, USA・Palo Alto
- ③⑩Kawamura K, In vitro activation as a tool for treating infertility related to premature ovarian failure, The 7 the World Congress on Mild Approaches in Assisted Reproduction, 2014 年 09 月 10 日 ~ 2014 年 09 月 12 日, Australia・Sidney
- ③⑪Kawamura K, Successful pregnancies and a birth after in vitro activation (IVA) of ovarian follicles in patients with primary ovarian insufficiency, The 66 the Annual meeting of the Korean Society for Reproductive Medicine, 2014 年 05 月 31 日, Korea・Soeul
- ③⑫Kawamura K, In vitro activation(IVA) as a Novel Infertility Treatment for Primary Ovarian Insufficiency, 第 65 回日本産科婦人科学会学術講演会, 2013 年 05 月 10 日 ~ 05 月 12 日, 北海道・札幌

- ③⑬河村和弘, 卵胞活性化技術(IVA: in vitro activation)を用いた早発卵巣機能不全患者の新たな不妊治療法, 第 31 回日本受精着床学会学術講演会, 2013 年 08 月 08 日 ~ 2013 年 08 月 09 日, 大分・別府
- ③⑭河村和弘, 婦人科癌治療と卵巣凍結保存による妊孕性温存, 第 54 回日本婦人科腫瘍学会学術講演会, 2013 年 07 月 19 日 ~ 2013 年 07 月 21 日, 東京・お台場
- ③⑮河村和弘, 卵胞活性化技術のトランスレーショナルリサーチ: 早発卵巣機能不全に対する新たな不妊治療法の確率, New Insights of Molecular Genetics on Growth Disorders, 2013 年 07 月 13 日, 東京・渋谷

(図書) (計 10 件)

河村和弘, 診断と治療社, 基礎からわかる女性内分泌, 2016, 165 ~ 167

河村和弘, 診断と治療社, 基礎からわかる女性内分泌, 2016, 168 ~ 170

河村和弘, 医学書院, 今日の治療指針 2015, 2015, 1206

河村和弘, 金原出版株式会社, 乳がん患者の妊娠出産と生殖医療に関する診療の手引き, 2014, 85-88

Hsueh AJW, Kawamura K, Cambridge University Press, In Biology and pathology of the oocyte, 2013, 62-72

河村和弘, 医歯薬出版株式会社, 新版今日の不妊診療, 2013, 166-170

高江正道, 河村和弘, 石塚文平, 医歯薬出版株式会社, がん・生殖医療 妊孕性温存の診療, 2013, 22-33

橋本周, 鈴木直, 河村和弘, 杉下陽堂, 森本義晴, 医歯薬出版株式会社, がん・生殖医療 妊孕性温存の診療, 2013, 166-175

高江正道, 西島千絵, 吉岡伸人, 杉下陽堂, 洞下由紀, 石山めぐみ, 河村和弘, 鈴木直, 医歯薬出版株式会社, がん・生殖医療 妊孕性温存の診療, 2013, 275-281

河村和弘, がん・生殖医療 妊孕性温存の診療, 2013, 122-128

[その他]

ホームページ情報:

<http://www.ivafertility.com/IVA/index.html>

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・助教
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