

令和 4 年 6 月 21 日現在

機関番号：17301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2021

課題番号：18K09294

研究課題名(和文) 子宮内膜症の卵巣予備能低下における細胞外基質マイクロフィブリルの役割に関する研究

研究課題名(英文) The role of extracellular matrix on diminished ovarian reserve associated with endometriosis

研究代表者

北島 道夫 (Kitajima, Michio)

長崎大学・医歯薬学総合研究科(医学系)・准教授

研究者番号：50380845

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：子宮内膜症は疼痛と不妊症を主徴とするエストロゲン依存性の慢性炎症性疾患である。子宮内膜症の不妊原因は多岐にわたると考えられているが、卵巣予備能低下がその一因であることが推察されている。本研究では、卵巣における局所炎症と初期発育卵胞周囲の間質における蛋白発現との関連に着目して主にヒト卵巣の組織学的解析を行った。子宮内膜症では線維化の亢進と間質細胞の減少が認められ、初期発育卵胞周囲の特異的な蛋白発現に低下が認められた一方で、間質の構成基質であるフィブリリンは卵巣組織にびまん性に発現していたが、その発現変化に子宮内膜症による炎症との直接的な関連は認められなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

不妊に悩むカップルに有効な治療手段を提供することは、晩婚化・少子化が著しい本邦の現況と相俟って、産婦人科領域で重要な研究領域である。子宮内膜症は不妊や疼痛を主徴とする疾患で思春期から閉経期まで様々なライフステージでの女性の健康に影響を及ぼす。子宮内膜症女性では慢性的な骨盤内炎症に起因する卵巣機能低下が問題であるが、本研究では、卵巣間質に存在する初期卵胞発育における周囲間質組織の変化に着目し、細胞外基質による間質構造の維持と発育卵胞周囲の形質転換および局所炎症によるそれらの破綻が卵巣機能低下に関連することを見出し、局所の線維化の制御が卵巣機能の維持に有用な治療法になり得ることを提示した。

研究成果の概要(英文)：Endometriosis is an estrogen dependent chronic inflammatory disease that manifested by chronic pelvic pain and infertility. The cause of endometriosis associated infertility is multifactorial and diminished ovarian reserve is one of the manifestations. In this study, we evaluated the associations between the fate of early developing ovarian follicles and surrounding stroma cells and extracellular components in endometriosis affected ovary. Ovarian cortex derived from women with endometriosis showed increased fibrotic area similar to ovarian cortex exposed to inflammatory environments. We also demonstrated that the area of stroma surrounding growing secondary to early prenatal follicles were decreased in fibrotic ovarian cortex. αSMA expression in these cells are also decreased. We could not demonstrate significant relationship between fibrillin expression and local inflammations.

研究分野：産科婦人科学

キーワード：子宮内膜症 不妊症 卵巣予備能 局所炎症 線維化 初期卵胞発育 卵胞周囲間質

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

ヒト女性の妊孕性を規定する因子の一つとして、卵巣予備能の維持は重要である。卵巣予備能とは、ある時点において卵巣に遺残する原始卵胞の総数とその質と定義され、様々な環境因子がその形成に関わっている。少子化は本邦における喫緊の解決すべき課題であるが、晩婚化・晩産化の進行から、女性の妊孕性を可能な限り維持することは重要で、卵巣予備能の維持機構を理解することは、新たな不妊治療手技の確立に繋がる。

子宮内膜症は、エストロゲン依存性の慢性炎症性疾患で不妊および疼痛の原因となり、女性のQOLに大きな影響を与える疾患である。卵巣は子宮内膜症の好発部位であり、嚢胞化して周囲腹膜と強固な癒着を形成する。卵巣子宮内膜症はその形成過程で卵巣皮質の間質組織の線維化を惹起し、そこに存在する原始卵胞の恒常性に影響を与え、卵巣予備能を低下させる一因となる (Kitajima, et al., 2011, 2014)。

卵巣皮質に存在する原始卵胞は、排卵コホートに選択されるまで長い間 dormancy (休止状態) を維持している。原始卵胞の dormancy の維持には周囲間質組織の rigidity (組織恒常性) が関与していることが推察されている (Hornick, et al., 2012)。近年の知見から、卵巣皮質組織を断片化することで原始卵胞が活性化することが知られている (Kawamura et al., 2013)。これらは、原始卵胞周囲の細胞外基質における細胞間シグナルネットワークが原始卵胞の dormancy の維持および活性化に大きな役割を担っていることを示唆している。

フィブリリン (fibrillin) は、生体内の弾性繊維を構成する細胞外基質マイクロフィブリル蛋白で、いくつかの subtype (1-3) により発現時期、臓器組織中の局在が異なる。フィブリリン 3 はヒトの生殖臓器に特異的に発現することが知られており、TGF- β 系の増殖因子のシグナル伝達に関与している。また、フィブリリン 3 の遺伝子変異が多嚢胞性卵巣症候群 (PCOS) と関連することが近年報告されている (Ewens, et al., 2010)。興味深いことに、ヒト正常卵巣組織におけるフィブリリン 3 の発現は、嚢胞状の原始卵胞周囲の結合組織に限局して発現しており、また PCOS 女性由来の卵巣では、これらの発現が減弱していることが報告されている (Jordan, et al., 2010)。

子宮内膜症での卵巣予備能低下には卵胞周囲の繊維化の亢進による正常組織構築の破綻が関わっているが、細胞外基質マイクロフィブリルであるフィブリリンの関与については知られておらず、その特性を考慮すると、子宮内膜症による局所炎症と卵巣予備能低下に関わる重要なメディエーターである可能性がある。

2. 研究の目的

これまで初期卵胞発育の研究は、卵子とその周囲の顆粒膜細胞における遺伝子・蛋白の発現に主眼が置かれ検討されてきた。本研究は、卵胞周囲の弾性結合組織の構成蛋白の働きから初期卵胞の発育調節を検討する新たな試みである。組織コラーゲンと原始卵胞の恒常性維持との関連が明らかになり、また、子宮内膜症による組織炎症がそれらに及ぼす影響について知見が得られれば、薬理的あるいは外科的に弾性コラーゲン繊維の発現を調節することで卵巣予備能を維持・改善する不妊症の新たな治療手技の開発の基礎的知見となる可能性がある。

3. 研究の方法

(1) 原始卵胞や初期発育卵胞が存在する卵巣皮質特異的間質におけるフィブリリン遺伝子および蛋白の発現動態を検討する。そして、それらの発現と組織炎症や骨盤内炎症および卵巣予備能との関連を解析する。

対象：子宮内膜症および子宮・付属器摘出を受ける初期子宮癌 (コントロール) 女性、インフォームドコンセントを得たうえで月経歴などの臨床背景を聴取・記録する。

検討材料：卵巣組織：インフォームドコンセントを得たうえで卵巣の一部組織を採取し、パラホルムアルデヒドあるいはブアン固定による組織切片を作成する。血清：術前にインフォームドコンセントを得たうえで採血し、血清を -80℃ で保存する。腹水：術前にインフォームドコンセントを得たうえで、腹腔鏡手術あるいは開腹手術時に腹水を採取し -80℃ で保存する。(北島, 村上)

検討方法：

a) 卵巣組織におけるフィブリリン 1-3 mRNA および蛋白の発現

固定後の卵巣組織 (初期子宮癌由来コントロールおよび子宮内膜症) 薄切切片を用いて、in situ hybridization 法および免疫組織学的手法を用いて、フィブリリン 1-3 mRNA および蛋白の発現局在を子宮内膜症の有無や月経周期による変動を検討する。卵巣組織の線維化の程度を Masson-Trichrome 染色により評価し、フィブリリン蛋白および遺伝子の発現・局在と線維化の程度との関連を解析する。(北島, 村上)

b) 手術前に得られた血清中の AMH 濃度を測定して、卵巣予備能を評価する。(村上)

c) 腹水中のサイトカイン、ケモカインあるいは増殖因子 (IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α , MCP-1, IP-10) を ECL 法で測定する。それらの腹水中濃度と卵巣組織中のフィブリリン蛋白および遺伝子の発現との関連を検討する。(村上, 北島)

- d) 腹水中のフィブリリン 1-3 蛋白の発現をウエスタンブロット法により解析し、その発現強度と子宮内膜症の進行度や血中 AMH との関連を検討する。(村上, 北島)
- (2) ノードマウスに異種移植したヒト卵巣組織における卵巣皮質の組織構築と卵巣周囲の間質組織の性状変化の検討
ヒト卵巣組織の骨盤内移植ががん女性の妊孕性温存の一手技として行われているが、移植卵巣組織での局所炎症による線維化と卵巣機能の低下が問題とされている。これらは子宮内膜症における卵巣の局所変化に類似している可能性がある。ノードマウスでの異種移植モデルを作成して皮質の炎症性変化を検討する。
対象および検討材料: 子宮・付属器摘出を受ける初期子宮癌患者からインフォームドコンセントを得て、卵巣組織を一部採取する。採取した卵巣組織は実体顕微鏡下に細切し、皮質由来と髄質由来組織に分ける。ヒト卵巣皮質組織をノードマウス (Swiss Nu/Nu) の骨盤内に生着させる。組織の一部は固定してその後の検討に供する。(村上, 北島)
検討方法: 移植後 3 ヶ月で腹腔内に生着した卵巣組織を摘出し、組織定着率と周囲血管の増生度を検討する。摘出した組織は固定のうえ、連続切片を作成して、原始卵胞および発育卵胞の有無とその発育度、周囲間質の性状、線維化の程度、フィブリリン 1-3 の発現を、移植前と移植後の組織で検討する。線維化における組織のアポトーシスの関与を同定する目的に TUNEL 染色を行う。

4. 研究成果

- 40 才未満の初期子宮癌患者から治療目的に摘出された卵巣の一部をインフォームドコンセントを得て採取した。
また、卵巣子宮内膜症性嚢胞に対する腹腔鏡手術を受ける子宮内膜症女性からインフォームドコンセントを得て卵巣組織の一部また診断目的に採取した患者腹水の一部を採取した。これらの女性では術前に血中 AMH 濃度を測定し卵巣予備能を評価し子宮内膜症女性では有意な AMH の低下を示す例があった。一方、腹水中の AMH 濃度を測定したところ、子宮内膜症女性の由来の腹水では AMH 濃度が有意に低下していることが認められた。
ヒト卵巣組織においてフィブリリンの発現を検討したところ、フィブリリン 1 は卵巣間質にびまん性に発現が認められたが、フィブリリン 2 および 3 は特異的な発現動態が認められなかった。
子宮内膜症組織に隣接する卵巣組織では線維化の亢進が認められ、フィブリリンが発現する卵巣皮質間質組織の減少が認められた。一方、子宮内膜症による線維化の程度とフィブリリンサブタイプの発現には一定の関連が認められなかった。
初期卵胞が存在する卵巣間質の線維化および間質中の線維芽細胞の変化を検討する目的に上皮間葉転換 (EMT) のマーカーである α SMA の発現を検討したところ、もともと平滑筋のマーカーであるため間質中の血管壁に強発現が認められたのと同時に 2 次卵胞および前胞状卵胞周囲の間質で強発現が認められ、卵胞発育に伴って間質細胞が莖膜細胞およびその周囲に存在する細網血管へと転換していることを示唆する所見が得られた。
ヒト卵巣組織をノードマウスに移植する卵巣移植モデルでは組織生着までの経過で組織炎症が惹起し線維化の亢進が認められた。これらは子宮内膜症女性の卵巣で認められる皮質間質の線維化と非常に類似した所見であった。生着率および組織構築の変化を検討したところ、移植後 3 ヶ月の時点での生着率は 30% に満たないが、線維化を免れた組織の一部では卵胞発育が認められた。移植卵巣組織では有意な線維化の亢進と正常皮質間質組織の減少が認められた。移植卵巣組織中で認められた初期発育卵胞では周囲の α SMA 発現が正常卵巣組織のそれらに比較して有意に低下していた。移植卵巣組織では有意なフィブリリンの発現は認められなかった。これらは線維化の亢進と正常皮質間質組織の減少に起因するものと考えられた。
以上の結果は、卵巣皮質間質の形態維持には細胞外基質であるフィブリリンの発現が関与しているが、それらの卵胞周囲間質における特異的な発現変化は同定できなかった。一方、初期発育卵胞周囲における α SMA 発現は卵胞の発育に沿った周囲間質の形質転換を示している可能性があり、組織炎症による間質組織の機能低下を推測するマーカーになることが示唆された。卵巣皮質のフィブリリンの恒常的発現と卵胞特異的な α SMA の発現制御が卵巣組織の恒常性の維持に重要であることが示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計26件（うち査読付論文 18件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Kitajima Michio, Matsumoto Kanako, Murakami Naoko, Harada Ayumi, Kitajima Yuriko, Masuzaki Hideaki, Miura Kiyonori	4. 巻 19
2. 論文標題 Ovarian reserve after three step laparoscopic surgery for endometriomas utilizing dienogest: A pilot study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Reproductive Medicine and Biology	6. 最初と最後の頁 425 ~ 431
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/rmb2.12349	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 Kitajima Michio, Matsumoto Kanako, Murakami Naoko, Kajimura Itsuki, Harada Ayumi, Kitajima Yuriko, Masuzaki Hideaki, Miura Kiyonori	4. 巻 7
2. 論文標題 AMH Concentrations in Peritoneal Fluids of Women With and Without Endometriosis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Frontiers in Surgery	6. 最初と最後の頁 600202
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fsurg.2020.600202	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 村上直子, 北島道夫, 松本加奈子, 原田亜由美, 北島百合子, 三浦清徳	4. 巻 95
2. 論文標題 当科におけるAYA世代女性のがんあるいは膠原病治療に伴う医原性の妊孕性低下に関するコンサルテーションおよび妊孕性温存の現況	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 長崎医学会雑誌	6. 最初と最後の頁 1-12
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 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 北島道夫	4. 巻 74
2. 論文標題 【外来でみる子宮内膜症診療-患者特性に応じた管理・投薬のコツ】ライフステージに応じた患者への対応 閉経前後の子宮内膜症患者にはどう対応するか?	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 臨床婦人科産科	6. 最初と最後の頁 595-601
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 村上直子, 北島道夫, 梶村 慈, 原田亜由美, 松本加奈子, 北島百合子, 三浦清徳	4. 巻 3
2. 論文標題 医原性早発卵巣機能不全と診断された後に排卵周期が再開した2例	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 日本がん・生殖医療学会誌	6. 最初と最後の頁 52-56
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 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 宮下紀子, 北島百合子, 村上直子, 福島 愛, 松本加奈子, 北島道夫, 増崎英明, 三浦清徳	4. 巻 27
2. 論文標題 当科で管理した月経困難症を有する10代女性における診断および治療に関する検討	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 日本女性医学学会雑誌	6. 最初と最後の頁 511-516
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 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 北島道夫	4. 巻 72
2. 論文標題 排卵誘発アップデート アロマトーゼ阻害剤を用いた排卵誘発	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 日本産科婦人科学会雑誌	6. 最初と最後の頁 1673-1678
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 北島道夫	4. 巻 37
2. 論文標題 【PGT-Aの是非】PGT-Aはスクリーニング検査でなく、限られた症例に慎重に行われるべきものである	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Mammalian Ova Research	6. 最初と最後の頁 1341-7738
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 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 大橋和明, 北島道夫, 梶村 慈, 松本加奈子, 原田亜由美, 濱口大輔, 三浦清徳	4. 巻 36
2. 論文標題 腹腔鏡手術後に発生したポートサイトヘルニアに関する検討	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 日本産科婦人科内視鏡学会雑誌	6. 最初と最後の頁 119-124
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 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 Murakami Naoko, Kitajima Michio, Ohyama Kaname, Aibara Nozomi, Taniguchi Ken, Wei Mian, Kitajima Yuriko, Miura Kiyonori, Masuzaki Hideaki	4. 巻 495
2. 論文標題 Comprehensive immune complexome analysis detects disease-specific immune complex antigens in seminal plasma and follicular fluids derived from infertile men and women	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Clinica Chimica Acta	6. 最初と最後の頁 545 ~ 551
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cca.2019.05.031	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 Noguchi Masashi, Kitajima Michio, Abe Shuhei, Murakami Naoko, Kitajima Yuriko, Miura Kiyonori, Masuzaki Hideaki	4. 巻 39
2. 論文標題 Huge uterine fibroid arising from primary uterine cervical diverticulum: a case report and review of the literatures	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Obstetrics and Gynaecology	6. 最初と最後の頁 1186 ~ 1187
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/01443615.2019.1588237	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 久具 宏司, 安藤 寿夫, 北島 道夫, 柴原 浩章, 平池 修, 藤原 敏博, 峯岸 敬, 増崎 英明, 大場 隆, 片桐 由起子, 公益社団法人日本産科婦人科学会生殖・内分泌委員会	4. 巻 71
2. 論文標題 周産期医療を視野に入れた生殖医療カウンセリング.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 日本産科婦人科学会雑誌	6. 最初と最後の頁 1051 ~ 1094
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 北島道夫	4. 巻 86
2. 論文標題 新時代の子宮鏡診療 . . . 診断 . 6 . 子宮奇形の分類 .	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 産科と婦人科	6. 最初と最後の頁 1341 ~ 1349
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 北島道夫	4. 巻 269
2. 論文標題 周閉経期における子宮内膜症への対応と留意点 .	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 医学のあゆみ	6. 最初と最後の頁 59 ~ 64
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 渡邊 灯, 長谷川ゆり, 永田典子, 村上直子, 東島 愛, 松本加奈子, 北島道夫, 三浦清徳, 増崎英明	4. 巻 29
2. 論文標題 心肺停止し搬送された妊婦に死戦期帝王切開術を施行した一例 .	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 日本産婦人科・新生児血液学会誌	6. 最初と最後の頁 39 ~ 40
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 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 北島百合子, 井上統夫, 松本加奈子, 北島道夫, 三浦清徳, 増崎英明	4. 巻 11
2. 論文標題 性同一性障害 (FTM) におけるSRS後の内分泌環境と骨代謝および骨密度に関する検討 .	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 GID (性同一性障害) 学会雑誌	6. 最初と最後の頁 187 ~ 192
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 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 Kitajima M, Murakami N, Taniguchi K, Kitajima Y, Tsukamoto O, Miura K, Masuzaki H	4. 巻 35
2. 論文標題 Histomorphological aspects of the ovarian cortex regarding ovarian reserve and local pelvic inflammation.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Mamm Ova Res.	6. 最初と最後の頁 21 ~ 26
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 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 Koga T, Umeda M, Endo Y, Ishida M, Fujita Y, Tsuji S, Takatani A, Shimizu T, Sumiyoshi R, Igawa T, Fukui S, Nishino A, Kawashiri SY, Iwamoto N, Ichinose K, Tamai M, Nakamura H, Origuchi T, Murakami N, Kitajima M, Kawakami A	4. 巻 21
2. 論文標題 Effect of a gonadotropin-releasing hormone analog for ovarian function preservation after intravenous cyclophosphamide therapy in systemic lupus erythematosus patients: a retrospective inception cohort study.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Int J Rheum Dis.	6. 最初と最後の頁 1287 ~ 1292
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1756-185X.13318	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 Furui T, Takai Y, Kimura F, Kitajima M, Nakatsuka M, Morishige K, Higuchi A, Shimizu C, Ozawa M, Ohara A, Tatara R, Nakamura T, Horibe K, Suzuki N	4. 巻 18
2. 論文標題 Problems of reproductive function in survivors of childhood- and adolescent and young adult-onset cancer revealed in a part of a national survey of Japan	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Reproductive Medicine and Biology	6. 最初と最後の頁 105 ~ 110
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/rmb2.12255	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 Furui T, Takai Y, Kimura F, Kitajima M, Nakatsuka M, Morishige K, Higuchi A, Shimizu C, Ozawa M, Ohara A, Tatara R, Nakamura T, Horibe K, Suzuki N	4. 巻 18
2. 論文標題 Fertility preservation in adolescent and young adult cancer patients: From a part of a national survey on oncofertility in Japan	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Reproductive Medicine and Biology	6. 最初と最後の頁 97 ~ 104
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/rmb2.12256	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 北島 道夫	4. 巻 25
2. 論文標題 Preconception careとしての子宮内膜症の取り扱い. 特集Preconception care-健やかな母子となるための最新トピックス- 卵巣(2)	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Hormone Frontier in Gynecology	6. 最初と最後の頁 19~25
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 Khan Khaleque N., Fujishita Akira, Kitajima Michio, Ishimaru Tadayuki, Ogawa Kanae, Koshiba Akemi, Mori Taisuke, Kitawaki Jo	4. 巻 86
2. 論文標題 Decreased occurrence of endometriosis in women with Chlamydia trachomatis infection	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 American Journal of Reproductive Immunology	6. 最初と最後の頁 e13498
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/aji.13498	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 Kitajima Michio, Matsumoto Kanako, Kajimura Itsuki, Harada Ayumi, Miyashita Noriko, Matsumura Asako, Kitajima Yuriko, Miura Kiyonori	4. 巻 2
2. 論文標題 The Effects of Endometriosis on Ovarian Functions	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Endocrines	6. 最初と最後の頁 142~149
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/endocrines2020014	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 北島道夫	4. 巻 88
2. 論文標題 【少子化時代における就労女性の不妊治療】一般不妊治療におけるステップアップと体外受精への切り替えのタイミング.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 産科と婦人科	6. 最初と最後の頁 1481-1488
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 佐藤千明, 藤下 晃, 福島 愛, 河野通晴, 平木宏一, 小寺宏平, 北島道夫, 三浦清徳.	4. 巻 37
2. 論文標題 腹腔鏡下手術で治療できた腹膜妊娠13例の検討	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 日本産科婦人科内視鏡学会雑誌	6. 最初と最後の頁 49-54
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 Kawashita Sayaka, Matsuda Katsuya, Kondo Hisayoshi, Kitajima Yuriko, Hasegawa Yuri, Shimada Takako, Kitajima Michio, Miura Kiyonori, Nakashima Masahiro, Masuzaki Hideaki	4. 巻 27
2. 論文標題 Significance of p53-Binding Protein 1 Nuclear Foci in Cervical Squamous Intraepithelial Lesions: Association With High-Risk Human Papillomavirus Infection and P16INK4 Expression	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Control	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/1073274819901170	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 -

〔学会発表〕 計21件 (うち招待講演 17件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 北島道夫
2. 発表標題 アロマターゼ阻害剤を用いた排卵誘発
3. 学会等名 第72回日本産科婦人科学会学術講演会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 北島道夫, 松本加奈子, 梶村 慈, 原田亜由美, 北島百合子, 三浦清徳
2. 発表標題 AMHによる卵巣チョコレート嚢胞への手術侵襲の評価と術式による相違
3. 学会等名 第60回日本産科婦人科内視鏡学会学術講演会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 北島道夫, 村上直子, 北島百合子, 三浦清徳
2. 発表標題 凍結融解後の異種移植ヒト卵巣組織における卵胞周囲組織構造とその特性
3. 学会等名 第65回日本生殖医学会学術講演会・総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 北島道夫
2. 発表標題 女性における妊孕性温存：長崎大学での現況と今後の展開
3. 学会等名 第266回長崎産科婦人科学会・長崎県産婦人科医会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 北島道夫
2. 発表標題 月経困難症の管理：手術療法と薬物療法のポイント
3. 学会等名 第42回日本エンドメトリーオーシス学会学術講演会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 北島道夫, 松本加奈子, 原田亜由美, 村上直子, 北島百合子, 大橋和明, 増崎英明, 三浦清徳
2. 発表標題 がん治療が生殖機能に与える影響に関するコンサルテーションについて
3. 学会等名 2020年度 第2回 長崎県がん診療連携協議会相談支援WG研修会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 北島道夫
2. 発表標題 子宮筋腫に対する機能温存手術のUp To Date
3. 学会等名 第71回日本産科婦人科学会学術講演会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 北島道夫
2. 発表標題 女性のライフステージを考慮した子宮内膜症へのアプローチ
3. 学会等名 岡山県西部地区産婦人科学術講演会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 北島道夫
2. 発表標題 最近の子宮筋腫の治療に関するUp To Date
3. 学会等名 福岡産婦人科勤務医会（火曜会）（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 北島道夫
2. 発表標題 婦人科内分泌療法のup to date：女性のライフステージを考慮した処方の実践
3. 学会等名 諫早医師会産婦人科医会学術講演会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Michio Kitajima, Kanako Matsumoto, Ayumi Harada, Naoko Murakami, Yuriko Kitajima, Kiyonori Miura
2. 発表標題 THE COMPARISON OF ANTI-ADHESION BARRIER METHODS IN WOMEN WITH SEVERE ENDOMETRIOSIS WHO HAD THREE STEP LAPAROSCOPIC SURGERIES FOR ENDOMETRIOMAS.
3. 学会等名 ACE 2019, The 8th Asian Conference of Endometriosis in Conjunction with 13th Reproductive APAGE Workshop (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 北島道夫, 松本加奈子, 原田亜由美, 村上直子, 北島百合子, 大橋和明, 増崎英明, 三浦清徳
2. 発表標題 重症子宮内膜症への腹腔鏡手術後の癒着防止剤の効果に関する検討
3. 学会等名 第59回日本産科婦人科内視鏡学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 北島道夫
2. 発表標題 ARTを行った子宮腺筋症合併不妊症からみた子宮腺筋症に対する妊孕性温存手術の留意点
3. 学会等名 第59回日本産科婦人科内視鏡学会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 北島道夫
2. 発表標題 治療効果を最大限に引き出す子宮内膜症へのアプローチ - 女性のライフステージを考慮した手術療法と薬物療法 -
3. 学会等名 第59回日本産科婦人科内視鏡学会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 北島道夫
2. 発表標題 若年女性でのがん治療による妊孕性低下への対策～がん・生殖医療の実践～
3. 学会等名 ながさき女性医師の会 市民公開講座（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 北島道夫
2. 発表標題 プレコンセプションケアとしての子宮内膜症の取り扱い
3. 学会等名 第64回日本生殖医学会学術講演会・総会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 北島道夫，松本加奈子，原田亜由美，梶村 慈，北島百合子，三浦清徳
2. 発表標題 子宮内膜症の機能温存手術におけるtips and tricks
3. 学会等名 第32回日本内視鏡外科学会総会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Michio Kitajima
2. 発表標題 The role of AMH in the management of ovarian endometrioma
3. 学会等名 SEUD congress 2018 (4th congress of the society of endometriosis and uterine disorders)（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 北島 道夫, 村上 直子, 塚本 大空, 松本 加奈子, 北島 百合子, 三浦 清徳, 増崎 英明
2. 発表標題 子宮内膜症合併不妊症の病態と管理におけるAMHの役割
3. 学会等名 第36回日本受精着床学会総会・学術講演会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 北島 道夫
2. 発表標題 妊孕性に留意した子宮内膜症への腹腔鏡下手術
3. 学会等名 第24回日本産科婦人科内視鏡学会学術研修会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Michio Kitajima, Naoko Murakami, Ken Taniguchi, Yuriko Kitajima, Kiyonori Miura, Hideaki Masuzaki.
2. 発表標題 Possible involvement of AMH and its specific receptor AMHR2 as functional mediators in human eutopic and ectopic endometrium.
3. 学会等名 The 7th Asian Conference on Endometriosis (ACE2018)
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計10件

1. 著者名 日本産科婦人科内視鏡学会	4. 発行年 2020年
2. 出版社 メジカルビュー社	5. 総ページ数 340
3. 書名 産婦人科内視鏡手術スキルアップ	

1. 著者名 鈴木 直, 森重健一郎, 高井 泰, 古井辰郎	4. 発行年 2020年
2. 出版社 医歯薬出版	5. 総ページ数 413
3. 書名 新版がん・生殖医療 妊孕性温存の治療	

1. 著者名 鈴木 直, 高井 泰, 野澤 美江子, 渡邊 知映	4. 発行年 2019年
2. 出版社 メディカ出版	5. 総ページ数 264
3. 書名 ヘルスケアプロバイダーのためのがん・生殖医療	

1. 著者名 AMED大須賀班	4. 発行年 2019年
2. 出版社 金原出版	5. 総ページ数 112
3. 書名 がん患者の妊孕性温存のための診療マニュアル	

1. 著者名 日本子宮鏡研究会	4. 発行年 2019年
2. 出版社 メジカルビュー社	5. 総ページ数 295
3. 書名 子宮鏡新常識を極める	

1. 著者名 柴原 浩章	4. 発行年 2019年
2. 出版社 中外医学社	5. 総ページ数 780
3. 書名 不妊症・不育症診療：その伝承とエビデンス	

1. 著者名 北島 道夫（浦部 晶夫、島田 和幸、川合 眞一 総編集）	4. 発行年 2019年
2. 出版社 南江堂	5. 総ページ数 904
3. 書名 今日の処方（改訂第6版）	

1. 著者名 厚生労働省科学研究費補助金がん対策推進総合研究事業「総合的な思春期・若年成人（AYA）世代のがん対策のあり方に関する研究」班（研究代表者 堀部 敬三，研究分担者 北島 道夫 木村 文則，中塚 幹也，古井 辰郎，高井 泰，森重 健一郎，鈴木 直）	4. 発行年 2018年
2. 出版社 金原出版	5. 総ページ数 132
3. 書名 AYA世代がんサポートガイド	

1. 著者名 鈴木 直	4. 発行年 2021年
2. 出版社 医歯薬出版	5. 総ページ数 288
3. 書名 新版 卵巣組織凍結・移植 新しい妊孕性温存療法の実践	

1. 著者名 大須賀 穰、甲賀かをり	4. 発行年 2021年
2. 出版社 中山書店	5. 総ページ数 304
3. 書名 子宮内膜症・子宮腺筋症－診断アトラス&新たな治療戦略	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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	村上 直子 (MURAKAMI Naoko) (30768718)	長崎大学・医歯薬学総合研究科(医学系)・客員研究員 (17301)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------