

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 4 年 6 月 20 日現在

機関番号：82612

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2021

課題番号：19K09817

研究課題名（和文）Dysmature卵子解析を用いた難治性不妊症患者のART治療成績向上への挑戦

研究課題名（英文）Trial to improve ART treatment outcome using Dysmature COC analysis

研究代表者

網田 光善（Amita, Mitsuyoshi）

国立研究開発法人国立成育医療研究センター・周産期・母性診療センター・医員

研究者番号：30420061

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）：生殖補助医療（Assisted reproductive technology: ART）における採卵時の卵丘細胞卵子複合体（COC）の成熟度分類は、肉眼的に行う簡便な方法であるが、これまでART成績の関連を調べた報告はない。本研究では、COCの成熟度をMature（M群）、Immature（IM群）、Dysmature（D群）に分類し、ARTの成績との関連を調べた。D群では有意に臨床成績（着床率、妊娠率、臨床妊娠継続率）が低下した。D群は年齢、調節卵巣刺激法を問わずに発生し、胚の染色体異常性との関連は見られなかった。COCの成熟度分類はART成績を予測する良い指標となることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により、COCの成熟度とARTの臨床成績が関連することが明らかとなった。臨床成績が不良であるDysmature COCは、これまでARTの臨床成績との関連が示唆されてきた女性の加齢、胚の染色体異常性とは関連がないことも示唆された。現在本邦では、ARTの成績向上のための着床前胚染色体異常性検査（PGTA）の有用性が検討されているが、今後さらに本研究をすすめDysmature COCの発生を予防する方法を検討することにより、異なるアプローチでさらにARTの成績向上を目指すことができる可能性がある。

研究成果の概要（英文）：Classification of the maturity of the cumulus oocyte complex (COC) at the time of oocyte retrieval in assisted reproductive technology (ART) is a simple method to be performed visually, but there are no reports that have investigated the relationship between the maturity and ART results. In this study, we classified the maturity of COC into three categories, Mature (M), Immature (IM), and Dysmature (D), then investigated the relationship with ART results. In group D, clinical results (implantation rate, pregnancy rate, clinical pregnancy continuation rate) decreased significantly. Group D occurred regardless of age or type of controlled ovarian stimulation, and was not associated with embryonic chromosomal aneuploidy. It was suggested that the classification of COC maturity is a good indicator for predicting ART outcomes.

研究分野：産婦人科学

キーワード：生殖補助医療(ART) 卵丘細胞卵子複合体(COC) Dysmature COC 着床前胚染色体異常性検査(PGTA)

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

卵胞成熟の過程において、自然周期では排卵に至る主席卵胞は通常1個で、残りは閉鎖卵胞となりアポトーシスを起こし吸収される。生殖補助医療(Assisted reproductive technology: ART)の際の調節卵巣刺激においては、採卵周期あたりの採卵数を増やし、妊娠率を向上させるために、多数の卵胞発育をさせ複数個の採卵を目指す。複数の成熟卵胞から質の良い卵子が獲得できることが理想ではあるが、実際には未熟な卵胞や、閉鎖卵胞からも採卵される可能性がある。我々の施設では以前より、採卵時に卵丘細胞卵子複合体(Cumulus Oocyte Complex: COC)の成熟度を目視にて分類し、成熟したCOCをMature、未成熟なCOCをImmature、アポトーシスに向かうCOCをDysmature、と分類している。COCの成熟度分類についての報告は散見されるのみであるが、我々の施設では以前よりCOCの成熟度分類に着目し、卵丘細胞、顆粒膜細胞におけるGSTT1の発現が、卵の加齢や卵のdysmaturityと関連していることを報告した(Ito M, et al. Fertil Steril.2008)。また近年は、dysmature卵丘細胞では、LC3が蓄積しているがオートファジーが機能しておらず、卵丘細胞の細胞死と卵子の質の低下を招いていることを報告した(Kan W, et al. Biochem Biophys Rep.2018)。このように、COCの成熟度と卵丘細胞の質についての基礎的な研究は我々も報告しているが、国内外において実際のART成績との関連を調べた報告はない。

2. 研究の目的

本邦で行われているARTの際の調節卵巣刺激の方法としては、標準的調節卵巣刺激法として、いわゆる高刺激法といわれる、FSH(follicle stimulating hormone)またはHMG(human menopausal gonadotropin) + GnRH(gonadotropin releasing hormone) アゴニスト周期、あるいはFSHまたはHMG + GnRH アンタゴニスト周期がある。また、低刺激法としてクロミフェンクエン酸塩(CC)内服による周期、他に完全自然周期などもあり、年齢や卵巣予備能を考慮して、施設ごと、あるいは症例ごとに、様々な方法が選択されているのが現状である。

以前より、卵巣刺激法と胚の質の低下の関連について議論されており、特に低刺激法を支持する専門家は採卵数が増えると卵の質が低下すると報告している(Verberg MF, et al. Hum reprod Update. 2009)。一方で別のグループは、高刺激により獲得胚数を増やすことにより、正倍数性(euploid)胚を得る確率が増えるため、あらゆる年齢層で最終的な妊娠率は増加すると報告しており(Ata B, et al. Reprod Biomed Online. 2012)、良好胚獲得のために、低刺激と高刺激でどちらが優れているかについて結論が出ていない。

そこで、本研究の目的は、採卵時のCOCの成熟度とART成績の関連について明らかにすること、調節卵巣刺激方法がCOCの成熟度に及ぼす影響を明らかにすること、である。研究の最終目的は、COCの成熟度を指標とした、患者ごとの最適な調節卵巣刺激方法と良好な移植胚の選択方法を確立することである。

3. 研究の方法

(1)

対象：当センターの倫理委員会承認の下、2014年1月1日から2021年12月31日までに当センターでARTによる治療を行い、研究の同意を得られた545症例、1056周期を対象とした。

方法：調節卵巣刺激(自然周期、低刺激(CC周期など)GnRHアゴニスト周期、GnRHアンタゴニスト周期)を、臨床的背景に応じて選択し施行した。卵胞成熟は、経腔超音波断層法による卵胞平均径の計測と血清ホルモン値(E2、FSH、黄体化ホルモン(LH))により判断し、卵胞成熟に達した時点で、ヒト絨毛性ゴナドトロピン(hCG)を投与し、36時間後に採卵した。採卵後、双眼実体顕微鏡下でCOCを目視にて確認し、成熟度をMature(M)、Immature(IM)、Dysmature(D)に分類。卵丘細胞の一部をカットし臨床検体として採取、保存した後、COCは成熟度ごとにそれぞれの群に分けて培養した。採卵後3~6時間後にIVFまたはICSIを施行し、17~20時間後に雌雄前核を確認できたものを受精と定義。胚培養は、sequential mediaあるいはsingle mediumを用い、初期胚(3日目)あるいは胚盤胞(5~6日目)まで継続した。新鮮周期胚移植は採卵後3日目、あるいは5~6日目に行い、胚凍結も採卵後3日目、あるいは5~6日目に超急速ガラス化法を用いて行った。融解胚移植は、自然排卵周期またはホルモン補充周期により行った。胚融解は急速融解法にて行い、新鮮周期、凍結融解周期ともに、超音波ガイド下に移植した。黄体補充は、プロゲステロンの経腔的投与、ジドロゲステロン内服、hCG筋肉注射を組み合わせを行い、妊娠8週~10週まで継続した。妊娠4週0日以降に血清hCGが陽性となった場合を着床、経腔超音波断層法で子宮内に胎嚢を確認できた場合を臨床的妊娠と定義した。また、妊娠12週以降まで妊娠継続している場合を臨床妊娠継続と定義した。COCの成熟度分類とその後の臨床成績の関連について解析した。

(2)

当センターの倫理委員会承認の下、当センターでARTを行い胚盤胞を凍結保存している患者のうち、不妊治療を終えて凍結胚の廃棄を希望されている患者で、書面でのインフォームドコンセントを得られた8人由来のMature COC由来(M群)の胚盤胞7個、Dysmature COC由来(D群)の胚盤胞8個を用いて着床前胚染色体異数性検査(Preimplantation Genetic Test for

Aneuploidy: PGTA)を行った。胚の形態学的評価は Gardner 分類を用いた。染色体数的異常の解析は株式会社 OVUS に委託し、次世代シーケンサーを用いて行った。解析結果は日本産科婦人科学会の臨床研究の基準に則り、A(正倍数性胚)、B(モザイク胚)、C(異数性胚)、D(判定不能)に分類した。M群、D群において正倍数性胚率に差が見られるかを検討した。

4. 研究成果

(1)

採卵時に獲得した卵丘細胞卵子複合体(COC)を目視にて確認し、成熟度を Mature (M)、Immature (IM)、Dysmature (D) に分類し(図1) その後の臨床成績を解析した。患者年齢は 39.6 ± 4.02 歳で、周期あたりの卵子獲得数は 6.02 ± 5.7 個であり、545 症例 1056 周期のうち 50 周期で卵子を獲得できなかった。調節卵巣刺激は、GnRH(gonadotropin releasing hormone)アゴニスト long 周期 102 周期、short 周期 400 周期、ultra-long 周期 21 周期、GnRH アンタゴニスト 周期 429 周期、クロミフェンクエン酸塩(CC) および CC+FSH または HMG 周期 35 周期、自然周期 36 周期、その他 33 周期であった。総獲得 COC 数は 6389 個でそのうち卵子を獲得できたのは 6345 個であった。COC の成熟度別では、M 群 3105 個(48.9%)、IM 群 2083 個(32.8%)、D 群 1157 個(18.2%)であった(表1)。IVF の場合は、媒精後 2 時間で COC から卵子を引き上げる際に第 減数分裂中期(M 卵)である場合を成熟卵とし、ICSI の場合は採卵後ヒアルロニダーゼで裸化した際に M 卵であったものを成熟卵とした。

COC の成熟度毎の患者年齢は M 群 38.4 ± 4.0 歳、IM 群 38.0 ± 4.0 歳、D 群 37.6 ± 4.1 歳で、M 群 > IM 群 > D 群の順で有意に年齢が高かった(表1)。

獲得した COC を採卵時の調節卵巣刺激方法毎に分類し、それぞれの群の年齢、COC 成熟度を比較した。short 周期、自然周期では年齢が高く、long 周期、ultra-long 周期で年齢が低かった。また、antagonist 周期と CC 周期では M 群の割合が低く、自然周期で M 群の割合が高い傾向があった(表2)。

COC の成熟度毎の成熟卵(M 卵)の獲得率は、M 群 92.7% に対し IM 群 86.4%、D 群 72.6% と M 群で高く、年齢調整したロジスティック解析で有意差を認めた(IM 群: aOR, 0.51; 95%CI=0.42-0.61、D 群: aOR, 0.46; 95%CI=0.42-0.51) (表3)。

M 卵数あたりの受精率は、受精方法別に IVF で、M 群 73.6% に対し IM 群 68.1% (aOR, 0.78; 95%CI=0.65-0.92)、D 群 61.4% (aOR, 0.77; 95%CI=0.69-0.86) と有意に低く、ICSI では、M 群 82.3% に比し、IM 群 78.4% (aOR, 0.77; 95%CI=0.61-0.97)、D 群 69.9% (aOR, 0.70; 95%CI=0.62-0.81) と有意に低値となった(表4)。

受精卵数あたりの胚利用率(新鮮胚移植あるいは胚凍結した胚の数の割合)は、受精方法別に IVF で、M 群 72.7%、に対し IM 群 64.6% (aOR, 0.68; 95%CI=0.56-0.83)、D 群 59.2% (aOR, 0.73; 95%CI=0.64-0.83) で有意に低く、ICSI では、M 群 65.8% に比し、IM 群 61.0% (aOR, 0.81; 95%CI=0.66-1.00) (P=0.055)、D 群 47.6% (aOR, 0.69; 95%CI=0.60-0.79) と D 群で有意に低値となった(表5)。

一方、COC の成熟度別の単一胚移植当たりの着床率は、M 群 36.0%、に比し IM

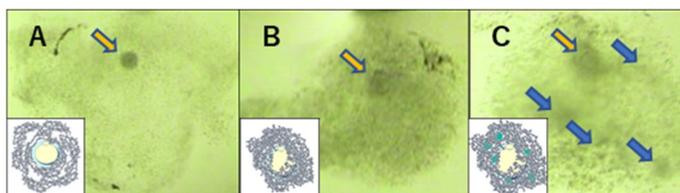


図1 COCの分類 (A) Mature:大きく卵丘細胞が拡散し、卵子の周囲にハロが見られる(黄色矢印)。(B) Immature:卵丘細胞が密に卵子を囲みハロは見られない(黄色矢印)。(C) Dysmature:卵子の周りにハロは見られず(黄色矢印)、卵丘細胞の一部が凝集し黒い点のように観察される(青矢印)。

	M	IM	D	total
COC	3105	2083	1157	6345
	48.9%	32.8%	18.2%	
年齢	38.4 ± 4.0	38.0 ± 4.0	37.6 ± 4.3	38.1 ± 4.1

	M	IM	D	total	年齢
long	585	368	183	1136	35.8 ± 3.5
	51.5%	32.4%	16.1%		
short	1128	619	398	2145	39.8 ± 3.6
	52.6%	28.9%	18.6%		
ultra-long	80	43	35	158	34.9 ± 2.1
	50.6%	27.2%	22.2%		
antagonist	1206	984	495	2685	37.9 ± 4.1
	44.9%	36.6%	18.4%		
CC	51	44	21	116	37.3 ± 3.7
	44.0%	37.9%	18.1%		
自然	21	4	4	29	41.6 ± 3.5
	72.4%	13.8%	13.8%		
その他	34	21	21	76	34.9 ± 4.0
	44.7%	27.6%	27.6%		

COC	MII卵の割合	OR(95%CI)	aOR(95%CI)*	P値
M	2877/3105	-	-	
	92.7%			
IM	1800/2083	0.50(0.42-0.61)	0.51(0.42-0.61)	3.83E-13
	86.4%			
D	840/1157	0.49(0.42-0.51)	0.46(0.42-0.51)	1.94E-59
	72.6%			

*年齢で調整

COC	MII卵	受精率	OR(95%CI)	aOR(95%CI)*	P値
IVF					
M	1622	1195/1622(73.6%)	-	-	
IM	1083	738/1083(68.1%)	0.76(0.65-0.91)	0.78(0.65-0.92)	0.0033
D	483	297/483(61.4%)	0.76(0.68-0.84)	0.77(0.69-0.86)	2.50E-06
ICSI					
M	1252	1031/1252(82.3%)	-	-	
IM	716	561/716(78.4%)	0.78(0.62-0.98)	0.77(0.61-0.97)	0.027
D	355	248/355(69.9%)	0.71(0.62-0.81)	0.70(0.62-0.81)	3.35E-07

*年齢で調整

群 34.0% (aOR, 0.85; 95%CI=0.66-1.09) (P=0.19)、D 群 36.4% (aOR, 0.99; 95%CI=0.82-1.20) (P=0.94) と、年齢調整したロジスティック解析で有意差を認めなかった (表 6)。また、単一胚移植当たりの妊娠率は、M 群 21.9%、に比し IM 群 21.3% (aOR, 0.90; 95%CI=0.68-1.20) (P=0.47)、D 群 24.5% (aOR, 1.06; 95%CI=0.86-1.31) (P=0.58) と有意差を認めなかった (表 6)。さらに、単一胚移植当たりの臨床妊娠継続率は、M 群 13.0%、に比し IM 群 14.0% (aOR, 0.99; 95%CI=0.70-1.40) (P=0.97)、D 群 13.2% (aOR, 0.99; 95%CI=0.76-1.29) (P=0.93) といずれも有意差を認めなかった (表 6)。臨床妊娠あたりの流産率は、M 群 30.3% に比し IM 群 26.0% (aOR, 0.98; 95%CI=0.55-1.73) (P=0.94)、D 群 34.3% (aOR, 1.18; 95%CI=0.79-1.75) (P=0.43) と、いずれも有意差を認めなかった (表 6)。以上より D 群の COC は、M 群に比し、成熟卵 (M 卵) の割合が低く、また成熟卵が得られても、その後の受精率、胚利用率が不良であることが示唆された。移植に用いることができた胚に限って比較すると、M 群、IM 群、D 群で、妊娠率、流産率、臨床妊娠継続率に差はなかった。D 群はこのように臨床成績不良と関連がみられたが、D 群の採卵時年齢は M 群、IM 群に比べ若く、D 群の成績不良は年齢によるものではないと考えられた。調節卵巣刺激方法別にみても、自然周期では採卵時年齢が高いにも関わらず、臨床成績の良好な M 群の割合が高かった。調節卵巣刺激のいわゆる高刺激では刺激方法毎に D 群の発生率に大きな差はなかったが、antagonist 周期と CC 周期で M 群が低い傾向があった。

(2)

胚の受精率、着床率、妊娠率の低下の原因の一つとして、胚の染色体の異数性が考えられている。胚の染色体の異数性は形態学的に評価することは困難で、たとえ異数性があってもしばしば形態学的には良好な胚盤胞に発育することも知られている。Dysmature COC は Mature COC に比べ、成熟卵の割合が低く、成熟卵が得られても受精率、胚利用率が低いことが分かったが、その原因の一つとして、D 群由来の胚盤胞は M 群由来の胚盤胞に比べ、染色体の異数性の割合が高い可能性を考えた。近年、海外では ART の際に着床前胚染色体異数性検査 (Preimplantation Genetic Test for Aneuploidy: PGTA) が実施され、次世代シーケンサーを用いて胚の染色体異数性の有無をあらかじめ調べ、正倍数性胚 (異数性のない胚) を選んで移植するという医療が行われている。PGTA は本邦ではまだ臨床研究でのみ行われている段階である。今回、M 群由来の胚盤胞と D 群由来の胚盤胞に対し PGTA を行い、染色体の異数性の有無を比較することで Dysmature COC は胚の染色体異数性に関連するか否かを検証した。

Mature COC 由来 (M 群) の胚盤胞 7 個、Dysmature COC 由来 (D 群) の胚盤胞 8 個を用いて PGTA を行った。COC の成熟度ごとの患者年齢は M 群 35.1 ± 2.3 歳、D 群 34.6 ± 3.4 歳で有意差を認めなかった (P=0.74)。M 群の胚盤胞は Gardner 分類で 3CC、3BA、3AA、4CB、4BB、3BC、3BC であった。PGTA の結果はそれぞれ、C (-15、-X)、C (-22, mosaic -4)、C (+16) A、D、A、C (-5、-13、-21) であった。一方 D 群の胚盤胞は Gardner 分類で 3BC、3BB、4AA、4AA、4AB、4AB、3BB、3AC であった。PGTA の結果は A、A、C (+1)、B (mosaic +2)、C (-22)、C (mosaic +18、-22)、C (複雑な異数性、3 倍体)、C (-5、-14、-15、-22) であった。正倍数性胚の割合は M 群 28.6% (2/7)、D 群 25% (2/8) と有意差を認めなかった (表

COC	胚利用率	OR(95%CI)	aOR(95%CI)*	P値
IVF				
M	869/1195(72.7%)	—	—	
IM	477/738(64.6%)	0.69(0.56-0.84)	0.68(0.56-0.83)	1.23E-04
D	176/297(59.2%)	0.74(0.65-0.84)	0.73(0.64-0.83)	3.58E-06
ICSI				
M	678/1031(65.8%)	—	—	
IM	342/561(61.0%)	0.81(0.66-1.01)	0.81(0.66-1.00)	0.055
D	118/248(47.6%)	0.69(0.59-0.79)	0.69(0.60-0.79)	1.71E-07

*年齢で調整

COC		OR(95%CI)	aOR(95%CI)*	P値
着床率				
M	321/892(36.0%)	—	—	
IM	153/450(34.0%)	0.92(0.72-1.16)	0.85(0.66-1.09)	0.19
D	52/143(36.4%)	1.01(0.84-1.21)	0.99(0.82-1.20)	0.94
妊娠率				
M	195/892(21.9%)	—	—	
IM	96/450(21.3%)	0.97(0.74-1.28)	0.90(0.68-1.20)	0.47
D	35/143(24.5%)	1.08(0.86-1.32)	1.06(0.86-1.31)	0.58
臨床妊娠継続率				
M	116/892(13.0%)	—	—	
IM	63/450(14.0%)	1.09(0.78-1.51)	0.99(0.70-1.40)	0.97
D	19/143(13.2%)	1.01(0.78-1.31)	0.99(0.76-1.29)	0.93
流産率 (妊娠あたり)				
M	59/195(30.3%)	—	—	
IM	25/96(26.0%)	0.81(0.47-1.41)	0.98(0.55-1.73)	0.94
D	12/35(34.3%)	1.10(0.75-1.61)	1.18(0.79-1.75)	0.43

*年齢で調整

	患者番号	年齢	媒精方法	Gardner分類	判定	結果
M	1	36	ICSI	3CC	C	-15, -X
	2	37	IVF	3BA	C	-22, mosaic -4
	2	37	IVF	3AA	C	+16
	3	35	ICSI	4CB	A	
	4	31	ICSI	4BB	D	判定不能
	5	33	ICSI	3BC	A	
	6	37	IVF	3BC	C	-5, -13, -21
		35.1 ± 2.3				
D	1	36	IVF	3BC	A	
	2	37	IVF	3BB	A	
	4	31	IVF	4AA	C	+1
	4	31	IVF	4AA	B	mosaic +2
	5	33	ICSI	4AB	C	-22
	5	33	ICSI	4AB	C	mosaic +18, -22
	7	35	IVF	3BB	C	3倍体 複雑な異数性
	8	41	IVF	3AC	C	-5, -14, -15, -22
		34.6 ± 3.4				

7) 検体数が少なくあくまで予備的研究ではあるが、少なくとも Dysmature COC 由来の胚盤胞は胚の染色体異常性の可能性が高いわけではないことが示唆された。このことは、先の臨床結果で D 群の移植当たりの妊娠率、流産率、生産率は M 群と同様であるという結果を裏付けるものであるといえた。

(3)

以上の結果から以下のことが明らかとなった。

Dysmature COC は調節卵巣刺激のいずれの方法でも 16~22%の割合で発生した。自然周期では発生率が低い傾向がみられた。また、Mature COC は高刺激の antagonist 法とクロミフェン法で発生率が低く、自然周期では発生率が高い傾向がみられた。Dysmature COC は Mature COC に比し、成熟卵 (M 卵) の割合が低く、また M 卵が得られても、その後の受精率、胚利用率が不良であることが示唆された。自然周期で Mature COC の割合が高く Dysmature COC の割合が低い傾向を示したことは、採卵数が増えると卵の質が低下するという意見を支持するものかもしれないと考えられた。また、Dysmature COC と Mature COC で採卵時の年齢を比較すると Mature COC の方が高齢であり、一般的な加齢に伴う ART 成績の低下は Dysmature COC の獲得率が上昇することに起因するものではないことが示唆された。一方で移植に用いることができた胚に比べて COC の成熟度ごとに比較すると、Mature COC、Immature COC、Dysmature COC で、妊娠率、流産率、臨床妊娠継続率に差はなかった。

PGTA では、Mature COC と Dysmature COC で正倍数性胚の割合に差はなかった。これは、Dysmature COC の臨床成績低下の原因が、胚の染色体異常性に起因するものではないことを示唆している。このことは、Dysmature COC 由来胚の移植当たりの妊娠率、流産率、生産率が Mature COC 由来胚と同様であるという結果に合致するものであると考えられた。

採卵時の COC の成熟度分類は簡便に行うことができ、その後の臨床成績を予測する良い指標になる。これまでのところ、Dysmature COC の発生を効果的に抑制する方法は明らかではないが、患者ごとに採卵周期ごとに Mature COC、Dysmature COC の発生率を評価し個々に次回の刺激法を決定することで ART の臨床成績を改善させることができるかもしれない。今後、さらに臨床データを蓄積し Dysmature COC の発生を抑制する方法を明らかにすれば、さらに ART 成績向上につながることを期待できる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2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 Woojin Kang, Eri Ishida, Mitsuyoshi Amita, Kuniko Tatsumi, Hitomi Yonezawa, Miku Yohtsu, Daiki Katano, Kae Onozawa, Erika Kaneko, Wakako Iwasaki, Natsuko Naito, Mitsutoshi Yamada, Natsuko Kawano, Mami Miyado, Ban Sato, Hidekazu Saito, Takakazu Saito, Kenji Miyado	4. 巻 14
2. 論文標題 Trehalose Suppresses Lysosomal Anomalies in Supporting Cells of Oocytes and Maintains Female Fertility	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nutrients	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） 10.3390/nu14102156.	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 Akino Ryosuke, Matsui Daisuke, Kawahara-Miki Ryouka, Amita Mitsuyoshi, Tatsumi Kuniko, Ishida Eri, Kang Woojin, Takada Shuji, Miyado Kenji, Sekizawa Akihiko, Saito Takakazu, Kono Tomohiro, Saito Hidekazu	4. 巻 1
2. 論文標題 Next-Generation Sequencing Reveals Downregulation of the Wnt Signaling Pathway in Human Dysmature Cumulus Cells as a Hallmark for Evaluating Oocyte Quality	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Reproductive Medicine	6. 最初と最後の頁 205 ~ 215
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/reprodmed1030016	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 -

〔学会発表〕 計5件（うち招待講演 0件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 石田恵理, 巽国子, 網田光善, 内藤奈都子, 岩崎稚子, 小野澤香枝, 兼子恵里香, 勝又翔子, 齊藤隆和
2. 発表標題 卵丘細胞・卵子複合体(COC)の成熟度分類とタイムラプス動態解析を利用したKIDScoreとの関連性
3. 学会等名 第66回 日本生殖医学会・学術講演会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 石田恵理, 巽国子, 網田光善, 小野澤香枝, 兼子恵理香, 岩崎稚子, 齊藤隆和
2. 発表標題 Dysmature卵丘細胞・卵子複合体(COC)由来卵子はART成績不良と関連する
3. 学会等名 第38回 受精着床学会総会・学術講演会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 網田光善 秋野亮介 田中理恵子 齊藤隆和 齊藤英和
2. 発表標題 卵丘細胞・卵子複合体 (COC) の成熟度はART成績を予測する指標となる ~Dysmature卵子についての検討~
3. 学会等名 第71回 日本産科婦人科学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Mitsuyoshi Amita, Eri Ishida, Kuniko Tatsumi, Yoko Yoshitake, Ryosuke Akino, and Takakazu Saito.
2. 発表標題 Maturity of cumulus oocyte complex (COC) predicts the outcome of ART. ~ Focus on Dysmature ~
3. 学会等名 ASRM 2019 75th ASRM Scientific Congress & Expo (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 巽国子、石田恵理、網田光善、秋野亮介、清水信義、齊藤隆和、齊藤英和
2. 発表標題 受精方法による卵丘細胞・卵子複合体(COC)の成熟度とART成績との関連について
3. 学会等名 第37回 日本受精着床学会総会・学術講演会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔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	齊藤 隆和 (Saito Takakazu) (00272071)	国立研究開発法人国立成育医療研究センター・周産期センター・医師 (82612)	

6. 研究組織（つづき）

	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	石田 恵理 (Ishida Eri) (00387078)	国立研究開発法人国立成育医療研究センター・周産期センター・その他 (82612)	
研究分担者	巽 国子 (Tatsumi Kuniko) (10534860)	国立研究開発法人国立成育医療研究センター・細胞医療研究部・共同研究員 (82612)	
研究分担者	康 宇鎮 (Kang Woojin) (10647978)	国立研究開発法人国立成育医療研究センター・細胞医療研究部・研究員 (82612)	
研究分担者	宮戸 健二 (Miyado Kenji) (60324844)	国立研究開発法人国立成育医療研究センター・細胞医療研究部・室長 (82612)	

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