

機関番号：32713

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2008～2010

課題番号：20591933

研究課題名（和文） 卵巣組織移植に関する基礎的研究—若年女性がん患者の生活の質向上を志向して

研究課題名（英文） Basic research on the auto-transplantation of cryopreserved ovarian tissue
- Aiming at the quality of life improvement of the young woman cancer patient.

研究代表者

鈴木 直 (SUZUKI NAO)

聖マリアンナ医科大学・医学部・准教授

研究者番号：90246356

研究成果の概要（和文）：本研究は若年女性がん患者の治療寛解後の女性としてのQOL（生活の質）向上を志向した基礎的研究の遂行が全体構想となっている。我々は霊長類であるカニクイザルを用いて、ヒトへの臨床応用を目指した①より効率の高い卵巣組織凍結法の確立（超急速ガラス化法の開発）、②より効率の高い卵巣組織自家移植法の確立（至適な異所性移植部位の選定）に成功し、世界で初めて霊長類における凍結卵巣組織の自家移植部位からの受精卵の獲得に成功した。

研究成果の概要（英文）：As for this study, the accomplishment of the study of the basics that intended the quality of life improvement as the woman after the treatment remission of the young woman cancer patient becomes the whole design. We established the new technology regarding the auto-transplantation of cryopreserved ovarian tissue; the optimal method of cryopreservation and the appropriate site of auto-transplantation. Finally we succeeded to get the fertilized egg from the auto transplant part of the cryopreserved ovary (vitrification) organization in the primate for the first time in the world.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	2,000,000	600,000	2,600,000
2009年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2010年度	600,000	180,000	780,000
年度			
年度			
総計	3,600,000	1,080,000	4,680,000

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：卵巣組織凍結、若年女性癌患者、ガラス化法、カニクイザル、自家移植

1. 研究開始当初の背景

近年のがん患者に対する手術療法、化学療法や放射線療法を中心とした集学的治療法の進歩に伴って、その治療成績はめざましく向上してきている。小児がん患者においても5年生存率の改善傾向が認められ、ある種の小児がんの5年生存率は79-80%にまで達しており、2010年までに20～40歳代の570人

に約1人が小児がんの長期生存者となると見込まれており、女性小児がん患者は寛解後の早発閉経など女性としてのQOL（生活の質）の低下や妊孕能消失などの問題を抱えることとなる。抗癌剤による細胞障害は再生能が高い骨髄や消化管粘膜においては可逆的であるが、卵巣においてはその障害が永続的となり、その結果生じた稀発月経、無月経や無

排卵症などの卵巣機能不全などの化学療法誘発性閉経の発症頻度は 20-100%となっている。治療法に準じた若年女性がん患者の妊孕性消失の高リスク群は、①全身や骨盤への放射線照射患者、②骨髄移植のための化学療法施行患者、③アルキル化剤含むレジメを用いた化学療法施行患者であると考えられている。

近年、化学療法や放射線治療前に若年女性がん患者の卵子や卵巣を体外に取り出して、その影響を回避する方法が検討されている。成熟卵子は細胞体積が大きく球形であるため単位体積あたりの表面積が最小となり、浸透圧変化による物理的影響を受けやすく、原形質膜透過性が低いことや染色体の異常を来しやすいため出産成功例がきわめて少ないとされている。また、未熟卵子の凍結保存に関しても、成熟卵子と比較して耐凍性が低く、その後の胚発生に異常が出やすいことや体外培養の技術が確立されていないことから、卵子凍結法はまだ完成の域に達していない。一方、卵巣皮質は数千にも及ぶ卵子を含むため凍結、融解、移植による悪影響を考慮しても得られる卵細胞の数から妊娠率は上記の方法と比べて高率となる可能性が期待されている。2004年に Donnez らはヒトで初めて緩慢凍結法による卵巣組織凍結後、自家移植により生児を得ることに成功し(Donnez J, Dolmans MM et al: Lancet 2004: 364: 1405-1410)、治療を克服した若年女性がん患者に対する卵巣組織凍結の臨床応用が現実にのものとなった。しかし、生児は僅か数例でしか得られていないことから本法の安全性の確認が必要であり、倫理的な問題、対象症例の選別、移植片の癌細胞の排除など解決すべき問題は多く、ヒトにおける安全で成功率の高い卵巣組織凍結・移植法を確立するために、動物実験による基礎的研究データの集積が必要である。

2. 研究の目的

我々はこれまでにマウス卵巣組織をガラス化保存し、移植部位や移植方法に関する研究を進めてきた。しかし、ヒトと同じ霊長類を用いた基礎的研究がヒトへの臨床応用を考える上で大変貴重なデータとなる。サルを用いた報告は Yeoman らの報告のみであり(Yeoman RR, Wolf DP et al: Fertil Steril 2004: 83: 1248-1254)、凍結前の生の卵巣を用いた移植実験を行った結果、腹壁皮下が至適移植部位であったとしている。我々は IVF なんばクリニック、近畿大学生物理工学部、和歌山ケアリー研究所(現イブバイオサイエンス)との共同研究で、カニクイザルを用いて卵巣組織凍結・融解、移植に関する基礎的研究を進めてきた結果、独自に確立した移植法により、世界で初めて霊長類における卵巣

組織凍結後(緩慢凍結法とガラス化保存法)の移植実験に成功している。そこで、本研究では、科学研究費の交付を希望する期間内に若年女性がん患者の治療克服後のQOL向上を志向して、カニクイザルを用いた安全で至適な卵巣組織自家移植法の開発を目的とした。

3. 研究の方法

(1) 至適な移植部位の確立

対象:カニクイザル(Macaca fascicularis)、5-6歳で月経発来確認済み、雌。
麻酔方法:セレクトール(2% 25ml)とケタラル(50mg/ml)を1:2に混合、筋注
卵巣摘出:麻酔導入後、臍下から恥骨結合までの間の約10cmを皮膚縦切開後、筋膜、腹膜を切開し、腹腔内に至る。腸管をガーゼにて上腹部へと圧排後、卵巣固有靭帯ならびに卵巣堤索を処理することによって付属器切除術施行とする。両側付属器切除後、出血無きことを確認し、バイクリル針を用いて閉腹する。

卵巣移植:麻酔導入後、腹腔内に至り、生の卵巣あるいは凍結後融解した卵巣組織片(約1mm³弱)を1mlツベルクリンシリンジにて以下の部位に移植する。①後腹膜(腸骨窩)、②後腹膜(傍子宮)、③大網、④皮下(背中)。それぞれ卵巣組織片を移植後、バイクリル針にて1-2カ所縫合する。移植終了後、出血無きことを確認し、バイクリル針を用いて閉腹する。なお、移植後、抗生物質のバイトリル2.5%注射液を1ml筋注する。

(2) 至適な凍結法の確立

方法:卵巣組織摘出後、卵胞と髄質を除いた後、卵巣皮質約1mm³弱を①緩慢凍結法、②ガラス化保存法それぞれで凍結し、同日に融解後、至適移植部位である後腹膜、大網へ自家移植実験を行う。ホルモン値の規則的な再回復を確認後、GnRHa-hMGによる過排卵刺激を行い、採卵しICSIを行う。受精が確認された後、レシピエントサル子宮内へ胚を移植する。)3-6ヶ月後に融解し、自家移植実験を行い、その後は1)と同様に産仔獲得を目的とした実験を進める。

凍結方法:

① 緩慢凍結法:PBS+20%SSSに卵巣組織片を浸透後、PBS+20%SSS+1.5M PROHで15分、PBS+20%SSS+1.5M PROH+0.1M Sucroseで15分浸透し、凍結用ストローに組織片を詰めた後、緩慢凍結器にて凍結を行う。冷却方法は、-7℃まで-2℃/分で冷却後、-7℃で10分間氷後、-7℃から-30℃まで0.3℃/分で冷却し、-30℃から-100℃まで2℃/分で一気に冷却する。そして、ストローを液体窒素で保管する。なお、融解方法は、液体窒素ストローを取りだし2分間室温で静置した後、PBS+20%SSS+1.0M PROH+0.1M Sucroseで室温

5分、PBS+20%SSS+0.5M PROH+0.1M Sucroseで室温5分、PBS+20%SSS+0.1M Sucroseで37°Cにて保管後、移植前に0.1%PVA添加TCM199液に組織片を移す。

② ガラス化保存法：0.1%PVA添加TCM199液の中に、37°Cで組織片を温めた後、平衡液(4%エチレングリコール+15%SSS+TCM199)で室温30分平衡化し、4°Cガラス化液(35%エチレングリコール+5%PVP+0.4M Sucrose+20%SSS+TCM199)へ組織片を移す。氷上5分後液体窒素で保管する。なお、融解方法は、35°C温水で融解し、37°C希釈液(0.3M Sucrose+20%SSS+TCM199)で3分間静置後、洗浄液(20%SSS+TCM199)で2回洗浄し、移植まで0.1%PVA添加TCM199液で保管する。

(3)安全な自科移植法の確立(卵細胞のプロテオミクス・エピジェネティクス)
ガラス化保存法はプログラムフリーザーや植氷を必要とせず緩慢凍結法と比較して簡便な方法ではあるが、グリセリンやDMSO、propandiolなどの耐凍剤は細胞毒性を有する溶剤であることから、本法の安全性の確認や至適条件の検討が必要である。

① 既に成功している実験系を用いて、生卵巣組織と2種類の方法で凍結保存した卵巣組織を免疫組織化学染色(Live & Dead Assay)ならびに電子顕微鏡下で卵細胞の状態を比較検討する。

② 生卵巣組織と2種類の方法で凍結保存した卵巣組織から常法にて蛋白質を抽出し、2次元電気泳動を行う。その後ペプチドマスフィンガープリンティング法によってゲルのスポットを回収し、蛋白質を酵素処理後ペプチドに分解する。そして、ペプチドをマトリックス支援レーザー離脱イオン化法にてイオン化し、飛行時間分析計で質量を特定し蛋白質データベースをコンピュータ検索する。以上プロテオミクス技術を用いて、2種類のそれぞれの凍結法による卵巣組織蛋白質のダメージの程度を網羅的に解析する。

③ 生卵巣組織と2種類の方法で凍結保存した卵巣組織から卵細胞を抽出し、それぞれ卵細胞のDNA修飾をメチル化PCRによって検出・解析し、卵細胞への凍結による影響を検討する。

(4)至適な自科移植法の確立(新しいデバイスを用いて)

超急速ガラス化保存法：0.1%PVA添加TCM199液の中に、37°Cで組織片を温めた後、平衡液(4%エチレングリコール+15%SSS+TCM199)で室温30分平衡化し、4°Cガラス化液(35%エチレングリコール+5%PVP+0.4M Sucrose+20%SSS+TCM199)へ組織片を移す。氷上5分後液体窒素で保管する。なお、融解方法は、35°C温水で融解し、37°C希釈液(0.3M Su-

crose+20%SSS+TCM199)で3分間静置後、洗浄液(20%SSS+TCM199)で2回洗浄し、移植まで0.1%PVA添加TCM199液で保管する。

なお、これまでの経験から、卵巣組織が可能な限り小切片とならないように開発されたデバイスを用いて、卵巣組織片を

1cmx1cmx0.5cmとしてガラス化保存を行う。

対象：カニクイザル(Macaca fascicularis)、5-6歳で月経発来確認済み、雌。

麻酔方法：これまでと同様の方法

卵巣移植：麻酔導入後、腹腔内に至り、生の卵巣あるいは凍結後融解した卵巣組織片(約1mm³弱)を1mlツベルクリンシリンジにて以下の部位に移植する。①後腹膜(腸骨窩)、②後腹膜(傍子宮)、③大網、それぞれ卵巣組織片を移植後、バイクリル針にて1-2カ所縫合する。移植終了後、出血無きことを確認し、バイクリル針を用いて閉腹する。なお、移植後、抗生物質のバイトリル2.5%注射液を1ml筋注する。

(5)安全な自科移植法の確立(卵細胞の形態学的観察)

ガラス化保存法はプログラムフリーザーや植氷を必要とせず緩慢凍結法と比較して簡便な方法ではあるが、グリセリンやDMSO、propandiolなどの耐凍剤は細胞毒性を有する溶剤であることから、本法の安全性の確認や至適条件の検討が必要である。既に成功している実験系を用いて、生卵巣組織とガラス化保存で凍結保存した卵巣組織を免疫組織化学染色ならびに電子顕微鏡下で卵細胞の状態を比較検討する。ラットを用いた基礎的実験も施行する。

(6)ガラス化凍結保存卵巣を用いた自家移植
個体からの採卵→顕微授精

我々はすでに、ホルモン周期の回復を確認することが可能であった3頭のガラス化凍結保存卵巣を用いた自家移植個体を有している。以下の方法で採卵を行う。

① GnRHa投与

② 過排卵刺激(FSH, HCG)

③ 麻酔：セレクトール(2%, 25ml)とケタール(50mg/ml)を1:2に混合→筋肉注射

④ 開腹→自家移植部位(大網、後腹膜、子宮漿膜)に移植した卵巣組織を肉眼的に確認

⑤ 採卵→肉眼的に確認した成長卵胞から注射針で採卵。

⑥ 体外培養にて胚を発育させ、顕微授精施行

(7)ガラス化凍結保存卵巣を用いた自家移植
個体からの受精卵の移植

受精卵の32細胞期までの成長を確認後、ホルモン周期が整である別の個体(代理母)に胚移植を行う。

(8) 画像診断法を用いたガラス化凍結保存卵巣を用いた自家移植個体の移植部位の観察ホルモン周期の回復を確認することが可能であったガラス化凍結保存卵巣を用いた自家移植個体を、動物病院にて（大阪）画像診断を行う。具体的には、造影有りCT検査を行い、大網、後腹膜そして子宮漿膜などの自家移植部位に存在する卵巣組織片への血流の有無・状態を観察する。

4. 研究成果

(1) 新鮮卵巣皮質の細切後の異所性自家移植 (1号)

カニクイザル1号の両側付属器切除を行い、卵巣皮質を0.5cm X 0.5cm X 0.5cm大に細切し、両側腸骨窩腹膜、大網、背部皮下に異所性自家移植を行った。その結果、移植直後0pg/mlとなったエストロゲン値は20日目に176.7pg/mlに上昇した。その後、69日目に228.5pg/mlに再度上昇し、プロゲステロン値の再上昇も確認され、ホルモン周期の周期的な回復を確認することができた。

移植220日目に過排卵刺激を開始した（フォリスチム37.5単位x2/日、筋肉注射9日間、動物用プロベゲン（HCG）400IU/Kg筋肉注射9日目PM5-6時）。移植230日目、動物用プロベゲン（HCG）400IU/Kg筋肉注射40時間後に異所性移植部位における卵巣発育の有無を確認した結果、腹膜に卵巣らしき組織を認めたが、大網ならびに背部皮下には明らかな卵巣を認めなかった。なお、腹膜の卵巣らしき組織を周囲の組織も含めて摘出し、顕微鏡にて確認するも最終的には明らかな卵巣を確認することはできなかった。なお、採卵が不成功に終わった後も、ホルモン周期の再回復が移植532日目まで確認された。

(2) 新鮮卵巣皮質の細切後の異所性自家移植 (2号) -1回目実験

カニクイザル2号の両側付属器切除を行い、卵巣皮質を0.5cm X 0.5cm X 0.5cm大に細切し、両側腸骨窩腹膜、大網に異所性自家移植を行った。その結果、移植直後0pg/mlとなったエストロゲン値は15日目に54.5pg/mlに上昇し、その後22日目に130.1pg/mlに再度上昇した。エストロゲン値が回復した最初の2回はプロゲステロン値の著明な上昇は確認されなかったが、エストロゲンが128.4pg/mlと上昇した3回目（64日目）には、1週間後にプロゲステロン値の9.13pg/mlへの上昇も確認され、ホルモン周期の周期的な回復を確認することができた。

今回はGnRHアゴニスト（1.5mg/body）を2週間使用した後に過排卵刺激を行い、移植326日目に異所性移植部位における卵巣発育の有無を確認した。その結果、子宮と離れた

位置の右腸骨窩腹膜下に発育卵巣1個を開腹前に経腹エコーで確認することができた。一方、大網にも発育卵巣の集塊が認められた。左腸骨窩腹膜からMII期の卵子1個の採卵に成功し、さらに大網からはMII期の卵子を5個採取する事に成功した。

同日に顕微授精を施行した結果、6個の胚の中で5個受精が確認され（左腸骨窩腹膜1個、大網4個）、5個4個の受精卵で32細胞期から桑実胚までの成長を確認することに成功した。なお、右腸骨窩腹膜には発育卵巣を確認することはできなかった。

(3) 新鮮卵巣皮質の細切後の異所性自家移植 (2号) -2回目実験

採卵後38日間エストロゲン値は0pg/mlであったが、39日目（移植後365日目）にはエストロゲン値が21.3pg/mlと上昇の兆しが認められ、46日目（移植後372日）にはエストロゲン値が83.7pg/mlへと上昇した。そして、エストロゲンが94.1pg/mlと上昇した採卵後60日目（移植後386日目）には、1週間後にプロゲステロン値の16.13pg/mlへの上昇も確認され、ホルモン周期の周期的で持続的な再回復を確認することができた。

その後、移植935日目に2回目の採卵実験を行った。1回目と同様にGnRHa（1.5mg/body）を2週間使用した過排卵刺激を行った結果、右腸骨窩腹膜に1個と大網に発育卵巣の集塊が確認され、右腸骨窩腹膜から1回と大網から6回採卵を行った。最終的には、大網から6個のMII期の卵子の採卵に成功し、同日に顕微授精を施行した結果、5個で受精が確認でき、8細胞期まで成長した段階でレシピエントに2個胚移植を行った。その後、培養6日間で残りの3個の受精卵は32細胞期、桑実胚、早期胚盤胞まで発育した。

【(1)-(3)までに成果の国内外における位置づけとインパクト】

これまで、サルを用いた報告はLeeらの報告のみで[Lee DM, Yeoman RR et al. Nature 2004: 428: 137-138]、その内容は新鮮卵巣組織移植であり、計7頭のサルを用いた移植実験を行った結果、腹壁皮下が至適移植部位であったと述べている。しかし、腹壁皮下に異所性自家移植したLeeらはホルモン周期の回復に約5ヶ月要しており、一方われわれは2頭共に約70日で回復したことから、やはり皮下は異所性移植部位としては適切ではないのかもしれない。さらに、カニクイザル2号は採卵成功後も周期的なホルモン周期の再回復を確認することができ、移植後935日目に2回目の採卵実験を行うことができたことから、腸骨窩腹膜と大網が至適な異所性移植部位であることは疑いもない事実である。

(4) 新鮮卵巣皮質の細切後の異所性自家移植

(2号) -2回目実験

卵巣組織内の前胎状卵胞の形態

超急速ガラス化法を施行した卵巣組織における形態学的検索の結果、ガラス化法 (n=24、63%) ならびに、緩慢凍結法 (n=408、59%) と比べて正常な前胎状卵胞割合が (n=256、93%) 有意に高かった ($p < 0.05$)。電顕ならびに光顕像で、超急速ガラス化法を施行した卵巣組織の大部分の卵母細胞にはダメージが少なく、コンパクトな卵巣の間質に覆われていた。一方、緩慢凍結法では、多くの卵母細胞にダメージが認められた。

(5) ガラス化法 (従来) で凍結した卵巣組織を用いた異所性移植実験 (n=4)

ストローを用いガラス化法 (従来) によって凍結した卵巣組織 (1 mm x 1 mm x 1 mm) を融解し、移植した結果、4 頭中 3 頭のカニクイザルでホルモン周期の回復はそれぞれ、移植後 78 日目、207 日目そして 179 日目に確認された。なお、1 頭のみホルモン周期の回復が確認されなかった。回復が確認されたカニクイザル 3 頭の異所性移植部位は、後腹膜、大網そして子宮漿膜であった。カニクイザル 1 号において、安定したホルモン周期の回復が確認された後、過排卵刺激を行い移植後 333 日目に開腹し採卵を試みた。しかし、残念ながら、採卵は失敗に終わった。その後、カニクイザル 1 号は再度ホルモン周期の回復が確認され、移植 716 日経過後もホルモン周期が継続していた。

(6) 超急速ガラス化法で凍結した卵巣組織を用いた異所性移植実験 (n=3)

新たに開発した Cryosupport を用いて超急速ガラス化法で凍結した卵巣組織 (10 mm x 10 mm x 1 mm) を融解し移植した結果、3 頭中 3 頭のカニクイザルでホルモン周期の回復はそれぞれ、移植後 172 日目、131 日目そして 117 日目に確認された。カニクイザル 3 頭の異所性移植部位は、後腹膜、大網、子宮漿膜そして卵管間膜であった。

(7) 緩慢凍結法で凍結した卵巣組織を用いた異所性移植実験 (n=1)

緩慢凍結法で凍結した卵巣組織 (1 mm x 1 mm x 1 mm) を融解し移植した結果、カニクイザルでホルモン周期の回復は、移植後 74 日目に確認された。なお異所性移植部位は、後腹膜であった。しかし移植後 120 日目以降、規則的なホルモン周期が確認されなくなった。

(8) 造影 CT による、異所性移植部位における新たな血管分布

カニクイザルの卵巣組織をガラス化法で凍結し、大網や後腹膜さらに子宮漿膜など異所性部位に融解した組織片を移植した結果、ホ

ルモン周期の回復が認められた。本個体を用いて、異所性移植部位における新たな血管分布の検索を、造影 CT を用いて確認した。その結果、子宮右側の卵管間膜と左下腹部に位置する大網内に存在する移植卵巣組織片に対する造影増強効果が示された。そして、この 2 つの移植卵巣組織片には、発育卵胞の像が認められた。造影 CT の結果、子宮右側の卵管間膜の異所性移植卵巣組織片には右子宮動脈からの血流の供給が、一方左下腹部に位置する大網内に存在する異所性移植卵巣組織片には左胃大網動脈からの血流の供給が確認された。なお、単純 CT と造影 CT の比較から、全ての移植卵巣組織片に対して血流による造影増強効果が有意に示された。

(9) 超急速ガラス化法で凍結した卵巣組織を用いた異所性移植部位からの採卵ならびに顕微授精による受精

2 種類のカニクイザル (5 号と 7 号) から、過排卵刺激後に異所性移植卵巣組織に肉眼で発育卵胞から採卵に成功し、さらに顕微授精後順調に分割する胚の獲得にも成功した。すなわち、本研究を通じて、霊長類から新たな卵巣組織凍結法・移植法によって、最終敵に受精・発生能力のある卵子が回収できた。

【(4)-(9) までに成果の国内外における位置づけとインパクト】

我々は、冷却・加温速度を低下させないために、卵巣皮質切片が液体窒素に接する面積が大きく取れるように冷却時に切片を支えるデバイスである cryosupport を開発し、超急速ガラス化法で凍結した卵巣組織を用いた異所性移植実験を進めた。その結果、霊長類における凍結卵巣組織から世界で初めて受精卵獲得に成功した。

一方、両側卵巣を摘出しなければならない症例や、骨盤内への放射線照射症例など残存卵巣に同所性移植できない症例に対する至適な異所性移植部位の検討が必要である。また、移植する部位に関してより条件が厳しくすることで、実験の妥当性を証明するためにも本研究においても全ての実験では両側卵巣を摘出し異所性移植を行った結果から、我々の開発した超急速ガラス化法の正当性のみならず、両側卵巣を摘出しなければならない症例に対する異所性移植部位の妥当性も証明された。以上より、我々が開発した新たな技術による霊長類を用いた前臨床試験の成果が、若年女性がん患者の福音となるとなる可能性は高いと考える。

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7件)

- ① 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: 1243-1249. (査読なし)
- ② Igarashi S, Suzuki N, Osada M, Takae S, Tarumi W, Ishizuka B. Cryopreservation of ovarian tissue was possible after pre-treatment with a gonadotropin-releasing hormone agonist. Reproductive Medicine and Biology, 2010; 9: 197-203. S (査読有り)
- ③ 橋本周、鈴木直、石塚文平、森本義晴. 特集 産婦人科診療～pros and cons～生殖細胞保存の有用性 -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: 367-374. (査読なし)
- ④ Igarashi S, Suzuki N, Hashimoto S, Takae S, Takenoshita M, Hosoi Y, Morimoto Y, Ishizuka B. Heterotopic autotransplantation of ovarian cortex in cynomolgus monkeys. Human Cell, 2010; 3: 26-34. (査読有り)
- ⑤ 鈴木直、高江正道、五十嵐豪、杉下陽堂、奥津由記、石塚文平. 卵巣凍結保存・自家移植の現状、臨床婦人科産科、2009; 63: 1373-1377. (査読なし)
- ⑥ 鈴木直、五十嵐豪、高江正道、石塚文平. 特集 妊孕能温存の婦人科がん治療 がん化学療法と卵巣組織凍結-最近の話題-、産婦人科の実際、2009; 58: 309-315. (査読なし)
- ⑦ 鈴木直、石塚文平. 抗がん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: 361-366. (査読有り)

〔学会発表〕(計6件)

- ① 鈴木直、石塚文平. 【シンポジウム】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17日、大阪府(グランキューブ大阪(大阪国際会議場)).
- ② 鈴木直、石塚文平. 【シンポジウム】卵子、卵巣凍結保存の現状と展望:若年婦人患者のQOL向上を目指した卵巣組織凍結・自家移植-基礎から臨床へ、第28回日本受精着床学会総会・学術講演会、2010年7月29日、神奈川県(パシフィコ横浜).
- ③ Suzuki N, Hashimoto S, Igarashi T, Takae S, Tsuji Y, Yamanaka M, Ohta S, Yamochi T, Takenoshita M, Hosoi Y, Morimoto Y, Ishizuka B. 【Selected Oral Presentation】Fertilized-ova from vitrified ovarian grafts in monkeys undergoing heterotopic autotransplantation: Developm-

ent of a new vitrification technique., The 26th Annual Meeting of European Society of Human Reproduction and Embryology 2010, Italy, 2010年6月29日.

- ④ Suzuki N, Hashimoto S, Igarashi, Takae S, Tsuji Y, Ohta S, Yamochi T, Takenoshita M, Hosoi Y, Morimoto Y, Ishizuka B. 【Selected Oral Presentation】Heterotopic autotransplantation of ovarian cortex in cynomolgus monkeys., World Congress on Fertility Preservation, Belgium, 2009年12月12日.
- ⑤ 鈴木直、石塚文平. 【プレナリーセッション、招請講演】児希望女性の oligodendroglioma の術後化学療法:抗がん剤による化学療法が若年女性がん患者の妊孕性に及ぼす影響、第28回日本脳神経外科コンgres総会、2008年5月11日、神奈川県(パシフィコ横浜).
- ⑥ 鈴木直、橋本周、五十嵐豪、井埜まり絵、高江正道、辻陽子、木口一成、細井美彦、森本義晴、石塚文平. カニクイザルを用いた卵巣組織自家移植に関する基礎的研究-若年女性がん患者のQOL向上を志向して、第60回日本産科婦人科学会総会・学術講演会、2008年4月13日、神奈川県(パシフィコ横浜).

〔図書〕(計1件)

- ① 鈴木直、橋本周、細井美彦、森本義晴、石塚文平. 卵巣組織凍結保存法の現状、鈴木秋悦編、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、2009; 161-167.

〔その他〕(計1件)

- ① 鈴木直、石塚文平. 効く News Special ヨーロッパ生殖医学会発不妊治療の最前線レポート 卵巣凍結法による妊娠力温存に注目集まる、日経ヘルス、P. 58-59、2010. 9

6. 研究組織

(1) 研究代表者

鈴木直 (SUZUKI NAO)
聖マリアンナ医科大学・医学部・准教授
研究者番号: 90246356

(2) 研究分担者

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

(3) 連携研究者

なし