

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 8 日現在

機関番号：32713

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2012～2015

課題番号：24592491

研究課題名(和文) 原発性卵巣不全関連因子である FMR1 タンパク質の機能解析

研究課題名(英文) Functional analysis of FMR1 prtein as an etiological factor for primary insufficiency.

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

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円

研究成果の概要(和文)：原発性卵巣不全(POI)に関して次の3点を明らかにした。  
ラット卵巣・特に卵母細胞におけるFMRPの発現量の発生段階ごとの差異を初めて明らかにし、卵胞発育開始前後に卵で変動するFMRP量が、POI発症に関与する可能性を示した。ヒアルロン酸の合成阻害や神経毒の投与により卵胞閉鎖が引き起こされることを明らかにし、それら卵胞閉鎖モデル動物における卵巣機能のようすからPOIを説明しうることを示した。臨床におけるPOIの治療として有効な、新しい治療プロトコルを確立した。

研究成果の概要(英文)：The findings are that 1) FMR1 protein is expressed in oocyte stage-specifically, 2) ovaries from follicular atresia model animals can explain the pathogenesis of POI and 3) a new medical protocol for the treatment of POI patients are developed.

研究分野：生殖内分泌

キーワード：FMR1 POI 原発性卵巣不全 卵巣

## 1. 研究開始当初の背景

POI 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 FMR 遺伝子の premutation が POI 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) FMR1 タンパク質の卵巣における機能を解明する。
- (2) FMR1 タンパク質の機能発現機構、FMR1 タンパク質と他分子間の相互作用を解明する。
- (3) 上記の研究結果と従来の報告を基礎にして、FMR1 premutation によって POI が発症する分子機構の仮説を立てる。

## 3. 研究の方法

- (1) 正常動物・POI 様卵巣機能不全動物の卵巣での FMR1 遺伝子の発現部位と発現量を比較する。
- (2) FMR1 遺伝子欠損マウスから FMR1 premutation 遺伝子導入動物を作成し卵巣組織構造と機能を評価し FMR1 タンパクの機能を推定する。
- (3) 上記動物において正常動物と比して変動する遺伝子群を網羅的に同定し可能なヒト卵巣におけるそれら遺伝子群の発現を調べる。

以上の研究成果を基礎にして FMR1 を中心とした POI 発症機構の仮説を立てる。

## 4. 研究成果

本研究の遂行は、当初予定していた動物の購入・作成が困難となり大変難航した。POI 様動物の購入を断念せざるを得ず、FMR1 KO 動物の卵巣機能も正常動物と比して不変であったばかりか、premutation 遺伝子導入も結局うまく行かなかった。それでも、正常動物での FMR1 タンパク質の卵巣での発現部位・時期などを精査しその生殖における役割を推測したり、卵巣機能に影響を及ぼし POI 発症に関与しうる要素についての研究を進め成果を上げた。具体的には、FMR1 についてはラット卵巣・特に卵母細胞における FMRP の発現量の発生段階ごとの差異を初めて明らかにし、卵胞発育開始前後に卵で変動する FMRP 量が、その現象に関与する可能性を示した。また、ヒアルロン酸の合成阻害や神経毒の投与により、卵胞閉鎖が引き起こされることを明らかにし、そ

のアプローチから POI を説明しうることを示した。さらに臨床においても、POI の治療として有効な、新しい治療プロトコルの開発を進めた。それらの結果は、論文・学術集会およびホームページにおいて発表しており、ある程度の研究成果を上げたことを社会・国民に広く発信できたと考える。4 年の期間内における論文および学会発表の成果はそれぞれ、平成 24 年度: 7 (査読付 3)・32 (招待講演 8)、平成 25 年度: 4 (4)・12 (3)、平成 26 年度: 6 (1)・5 (4)、平成 27 年度: 1 (1)・2 (0) であり、その総計は 18 (9)・51 (15) であった。

## 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 17 件)

1. Takahashi N, Tarumi W, Itoh MT, Ishizuka B. The stage- and cell-type specific localization of fragile X mental retardation protein in rat ovaries. *Reprod Sci*, 2015; 22: 1524-1529. 査読あり  
doi: 10.1177/1933719115589416.
2. 五十嵐豪, 鈴木直, 石塚文平. 産婦人科疾患患者の生涯にわたる健康管理 早発閉経症の生涯管理. *臨床婦人科産科*, 2015; 69:188-192. 査読なし
3. Takahashi N, Hamada N, Ishizuka B. Acute toxic effects of 3,3'-iminodipropionitrile on hypothalamic-pituitary-gonadal axis in male rats. *Reproductive Toxicology*, 2014; 43:19-25. 査読あり  
doi: 10.1016/j.reprotox.2013.10.007.
4. 石塚文平. 早発卵巣不全に対する排卵誘発. *日本産科婦人科学会雑誌*, 2014; 66:2147-2148. 査読なし
5. 新橋成直子, 石塚文平. POI と染色体異常. *臨床婦人科産科*, 2014; 68:856-861. 査読なし
6. 川越雄太, 河村和弘, 星名真理子, 水町静華, 西島千絵, 吉岡伸人, 高江正道, 洞下由記, 杉下陽堂, 田中守, 鈴木直, 石塚文平. 早発卵巣不全患者の卵巣刺激に対する当院のプロトコルの有用性 採卵率と早期黄体化の検討. *日本 IVF 学会誌*, 2014; 17:48-52. 査読なし
7. 五十嵐豪, 高松潔, 榎原久司, 和泉俊一郎, 野崎雅裕, 甲村弘子, 杉下陽堂, 樋口毅, 石塚文平, 水沼英樹, 日本女性医学学会早発卵巣不全小委員会. 日本における早発卵巣不全 (primary ovarian insufficiency:POI) の実態と治療の現状. *日本女性医学学会雑誌*, 2014; 21:120-128. 査読なし
8. Takahashi N, Tarumi W, Ishizuka B. Involvement of hyaluronan synthesis in ovarian follicle growth in rats. *Reproduction*, 2013; 189-197. 査読あり  
doi: 10.1530/REP-13-0464.
9. Sakaguchi K, Itoh MT, Takahashi N,

- Tarumi W, Ishizuka B. The rat oocyte synthesises melatonin. *Reprod Fertil Dev*, 2013; 674-682. 査読あり  
doi: 10.1071/RD12091.
10. Kawamura K, Cheng Y, Suzuki N, Deguchi M, Sato Y, Takae S, Ho CH, Kawamura N, Tamura M, Hashimoto S, Sugishita Y, Morimoto Y, Hosoi Y, Yoshioka N, Ishizuka B, Hsueh AJ. Hippo signaling disruption and Akt stimulation of ovarian follicles for infertility treatment. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013; 17474-17479. 査読あり  
doi: 10.1073/pnas.1312830110.
  11. 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 Mam Ov Res*, 2013; 24-29. 査読あり
  12. Takahashi N, Ishizuka B. The involvement of neurofilament heavy chain phosphorylation in the maturation and degeneration of rat oocytes. *Endocrinology*, 2012; 153:1990-1998. 査読あり doi: 10.1210/en.2011-2026.
  13. Suzuki N, Hashimoto S, Igarashi S, Takae S, Yamanaka M, Yamochi T, Takenoshita M, Hosoi Y, Morimoto Y, Ishizuka B. Assessment of long-term function of heterotopic transplants of vitrified ovarian tissue in cynomolgus monkeys. *Hum Reprod*, 2012; 2420-2429. 査読あり  
doi: 10.1093/humrep/des178.
  14. 石塚文平. [オフィスギネコロジー 女性のプライマリ・ケア] 月経異常/不妊・不育/避妊 早発卵巣不全(POI). *臨床婦人科産科*, 2012;62-65. 査読なし
  15. 石塚文平. [排卵誘発 Update] 早発卵巣不全に対する排卵誘発. *産科と婦人科*, 2012;870-873. 査読なし
  16. 石塚文平, 杉下陽堂, 西島千絵, 吉岡伸人, 高江正道, 河村和弘. [難治性不妊の病態と治療法] 早発卵巣不全. *産婦人科の実際*, 2012; 1105-1110. 査読なし
  17. 河村和弘, 石塚文平. [妊孕能を考える] 治療の実際 早発卵巣不全の治療. *産婦人科の実際* 2012; 1935-1939. 査読なし
- [学会発表] (計 51 件)
1. 伊藤正則, 樽見航, 高橋則行, 石塚文平. ラット卵母細胞における FMRP の存在. 日本動物学会第 86 回大会, 2015/9/17 ~ 9/19, 新潟コンベンションセンター朱鷺メッセ(新潟県新潟市)
  2. 高橋則行, 樽見航, 浜田直美, 河村和弘, 鈴木直, 伊藤正則, 石塚文平. ラット排卵時における IDPN 投与の影響. 日本動物学会第 86 回大会, 2015/9/17 ~ 9/19, 新潟コンベンションセンター朱鷺メッセ(新潟県新潟市)
  3. 石塚文平. 早発卵巣不全に関する最近の話題 - HRTを含めて -. 平成 26 年度愛媛県産婦人科医会・愛媛産科婦人科学会総会(招待講演), 2015/3/28, 愛媛県医師会館(愛媛県松山市)
  4. Ishizuka B. Infertility Treatment in Patients with Primary Ovarian Insufficiency (POI). Ovarian Follicles Symposium: International Conference on "Ovarian Follicles: From Basic Science to Clinical Application"(招待講演), 2014/11/8 ~ 11/9, Four Seasons Palo Alto Hotel(U.S.A.)
  5. 高橋則行, 浜田直美, 樽見航, 河村和弘, 田中守, 鈴木直, 伊藤正則, 石塚文平. 卵胞成長におけるヒアルロン酸の必要性. 日本動物学会第 85 回仙台大会, 2014/9/11 ~ 9/13, 東北大学(宮城県仙台市)
  6. Ishizuka B. Infertility Treatment in Patients with Primary Ovarian Insufficiency (POI). International Symposium on Inauguration of CHA Bio Complex(招待講演), 2014/5/30, CHA Bio Complex(Seoul, Korea)
  7. 石塚文平. 早発卵巣不全に対する排卵誘発. 日本産科婦人科学会(招待講演), 2014/4/18 ~ 4/20, 東京国際フォーラム(東京都千代田区)
  8. 石塚文平. Primary ovarian insufficiency (POI)の新治療法. 第 9 回日本生殖再生医学会(招待講演), 2014/3/15, 大阪国際会議場(大阪府大阪市)
  9. 石塚文平. 早発卵巣不全症例における排卵誘発について. 第 9 回日本レーザーリプロダクション学会(招待講演), 2014/3/9, 松山全日空ホテル(愛媛県松山市)
  10. 高橋則行, 樽見航, 浜田直美, 伊藤正則, 河村和弘, 田中守, 鈴木直, 石塚文平. 3,3'-iminodipropionitrile (IDPN) の生殖軸への毒性について. 第 18 回日本生殖内分泌学会, 2013/12/7, シェーンバッハ・サボー(東京都千代田区)
  11. 河村和弘, 河村七美, 佐藤可野, 石塚文平, 田中守, 鈴木直. 新規卵子由来因子 R-spondin2 による初期卵胞発育制御. 第 18 回日本生殖内分泌学会, 2013/12/7, シェーンバッハ・サボー(東京都千代田区)
  12. 高橋則行, 樽見航, 浜田直美, 伊藤正則, 河村和弘, 田中守, 鈴木直, 石塚文平. 3,3'-iminodipropionitrile (IDPN) の生殖軸における毒性について. 第 58 回日本生殖医学会, 2013/11/15 ~ 16, 神戸国際会議場(兵庫県神戸市)
  13. 吉岡伸人, 西島千絵, 杉下陽堂, 高江正道, 洞下由記, 石山めぐみ, 河村和弘, 石塚文平. 早発卵巣不全(POI)症例の融解胚移植における妊娠率の検討. 第 58 回日本生殖医学会, 2013/11/15 ~ 16, 神戸国際会議場(兵庫県神戸市)
  14. 河村和弘, 佐藤可野, 岡本直樹, 高江正道, 川島一公, 石塚文平, 田中守, 鈴木直. 新規卵子

- 由来因子 R-spondin2 による初期卵胞発育制御. 第 58 回日本生殖医学会, 2013/11/15 ~ 16, 神戸国際会議場(兵庫県神戸市)
15. 川越雄太, 河村和弘, 星名真理子, 水町静華, 西島千絵, 吉岡伸人, 高江正道, 洞下由記, 杉下陽堂, 田中守, 鈴木直, 石塚文平. 早発卵巣不全患者の卵巣刺激に対する当院のプロトコルの有用性 採卵率と早期黄体化の検討. 第 58 回日本生殖医学会, 2013/11/15 ~ 11/16, 神戸国際会議場(兵庫県神戸市)
  16. Takahashi N, Hamada N, Ishizuka B. Toxic effects of 3,3'-iminodipropionitrile on hypothalamic-pituitary-gonadal axis in male rats. The 9th Conference of the Pacific Rim Society for Fertility and Sterility, 2013/11/13 ~ 11/14, 神戸国際会議場(兵庫県神戸市)
  17. 岡本直樹, 寺山隼人, 佐藤可野, 平井宗一, 内藤宗和, 河村和弘, 石塚文平, 田中守, 伊藤正裕, 鈴木直. 新生仔期胸腺除去マウスを用いた早発卵巣機能不全モデルマウスの作成. 第 31 回日本受精着床学会, 2013/8/8 ~ 8/9, 別府国際コンベンションセンター(大分県別府市)
  18. 吉岡伸人, 西島千絵, 杉下陽堂, 高江正道, 洞下由記, 石山めぐみ, 河村和弘, 田中守, 鈴木直, 石塚文平. 早発卵巣不全(POI)症例の融解胚移植における妊娠率の検討. 第 31 回日本受精着床学会, 2013/8/8 ~ 8/9, 別府国際コンベンションセンター(大分県別府市)
  19. 石塚文平. 早発卵巣不全におけるホルモン補充療法について. 第 15 回更年期と加齢のヘルスケア学会 神奈川支部会(招待講演), 2013/7/21, 三菱重工横浜ビル(神奈川県横浜市)
  20. 石塚文平. 早発卵巣不全治療の最前線 - HRT を含めて -. 第 7 回大分女性医学フォーラム[特別講演](招待講演), 2013/2/1, レンブラントホテル大分(大分県大分市)
  21. 高橋則行, 河村和弘, 樽見航, 浜田直美, 伊藤正則, 田中守, 鈴木直, 石塚文平. 卵成熟/卵変性と Neurofilament-H のリン酸化との関連. 第 17 回日本生殖内分泌学会, 2012/12/8, 東京ステーションコンファレンス(東京都中央区)
  22. 樽見航, 伊藤正則, 河村和弘, 石塚文平, 田中守, 鈴木直. アンドロゲンは卵細胞での紡錘体形成異常を誘起する. 第 17 回日本生殖内分泌学会, 2012/12/8, 東京ステーションコンファレンス(東京都中央区)
  23. 河村和弘, 西島千絵, 吉岡伸人, 杉下陽堂, 高江正道, 洞下由記, 石山めぐみ, 石塚文平, 田中守, 鈴木直. brain-derived neurotrophic factor (BDNF) /tyrosine kinase B (TrkB) signaling による胞状奇胎の発育制御とその分子機構の解明. 第 17 回日本生殖内分泌学会, 2012/12/8, 東京ステーションコンファレンス(東京都中央区)
  24. 佐藤可野, 河村和弘, 岡本直樹, 西島千絵, 吉岡伸人, 高江正道, 石塚文平, 田中守, 鈴木直. 卵成熟抑制因子 (oocyte maturation inhibitor; OMI) の同定とその機能解析 C-type natriuretic peptide (CNP) による卵成熟抑制と 2 次卵胞発育促進作用. 第 17 回日本生殖内分泌学会, 2012/12/8, 東京ステーションコンファレンス(東京都中央区)
  25. 高江正道, 河村和弘, 佐藤可野, 星名真理子, 川越雄太, 塚本早苗, 樽見航, 岡本直樹, 西島千絵, 吉岡伸人, 石塚文平, 田中守, 鈴木直. トロンピン・活性型プロテイン C シグナルによるプロゲステロン産生制御について. 第 17 回日本生殖内分泌学会, 2012/12/8, 東京ステーションコンファレンス(東京都中央区)
  26. 岡本直樹, 寺山隼人, 平井宗一, 佐藤可野, 河村和弘, 石塚文平, 田中守, 伊藤正裕, 鈴木直. 自己免疫反応に誘導される早発卵巣機能不全解析における NTx マウスの有用性. 第 17 回日本生殖内分泌学会, 2012/12/8, 東京ステーションコンファレンス(東京都中央区)
  27. 高橋則行, 樽見航, 杉下陽堂, 浜田直美, 伊藤正則, 河村和弘, 田中守, 鈴木直, 石塚文平. ラット卵で発現する Neurofilament-H は卵の変性および成熟時にリン酸化される. 第 57 回日本生殖医学会, 2012/11/7 ~ 11/9, 長崎ブリックホール(長崎県長崎市)
  28. 樽見航, 伊藤正則, 河村和弘, 高橋則行, 洞下由記, 塚本早苗, 田中守, 鈴木直, 石塚文平. アンドロステジオンによる卵成熟阻害作用 単一卵胞培養系を用いた解析. 第 57 回日本生殖医学会, 2012/11/7 ~ 11/9, 長崎ブリックホール(長崎県長崎市)
  29. 杉下陽堂, 塚本早苗, 星名真理子, 西島千絵, 吉岡伸人, 高江正道, 洞下由記, 石山めぐみ, 河村和弘, 石塚文平, 田中守, 鈴木直. 化学療法後早発卵巣不全に至り、ホルモン療法を実施した結果妊娠分娩に至った一例 当院におけるがん・生殖医療の取り組み. 第 57 回日本生殖医学会, 2012/11/7 ~ 11/9, 長崎ブリックホール(長崎県長崎市)
  30. 吉岡伸人, 西島千絵, 杉下陽堂, 高江正道, 洞下由記, 河村和弘, 田中守, 鈴木直, 石塚文平. Primary Ovarian Insufficiency (POI) の原因解析. 第 57 回日本生殖医学会, 2012/11/7 ~ 11/9, 長崎ブリックホール(長崎県長崎市)
  31. 岡本直樹, 佐藤利行, 佐藤可野, 星名真理子, 川越雄太, 塚本早苗, 河村和弘, 田中守, 鈴木直, 加藤智啓, 石塚文平. 胸腺腫に対する胸腺全摘出術後に POI を呈した患者血清中の自己抗体解析. 第 57 回日本生殖医学会, 2012/11/7 ~ 11/9, 長崎ブリックホール(長崎県長崎市)
  32. 小泉智恵, 菅沼真樹, 高江正道, 杉下陽堂, 吉岡伸人, 西島千絵, 洞下由記, 河村和弘, 田中守, 鈴木直, 石塚文平. 卵巣機能不全女性における不妊の受容と成長. 第 57 回日本生殖医学会, 2012/11/7 ~ 11/9, 長崎ブリックホール(長崎県長崎市)
  33. 星名真理子, 橋本周, 塚本早苗, 杉下陽堂, 河村和弘, 森本義晴, 石塚文平, 田中守, 鈴木直.

- ガラス化法による卵巣組織凍結の実際. 第 57 回日本生殖医学会, 2012/11/7 ~ 11/9, 長崎ブリックホール(長崎県長崎市)
34. 河村和弘, 西島千絵, 吉岡伸人, 杉下陽堂, 高江正道, 洞下由記, 石山めぐみ, 石塚文平, 田中守, 鈴木直. 卵子成熟抑制因子 (oocyte maturation inhibitor; OMI) の同定とその機能解析 C-type natriuretic peptide (CNP) による卵子成熟抑制と 2 次卵胞発育促進作用. 第 57 回日本生殖医学会, 2012/11/7 ~ 11/9, 長崎ブリックホール(長崎県長崎市)
35. 高江正道, 河村和弘, 佐藤可野, 樽見航, 岡本直樹, 西島千絵, 吉岡伸人, 杉下陽堂, 洞下由記, 石山めぐみ, 石塚文平, 田中守, 鈴木直. トロンピン/活性型プロテイン C シグナルは排卵期のプロゲステロン産生を調節する. 第 57 回日本生殖医学会, 2012/11/7 ~ 11/9, 長崎ブリックホール(長崎県長崎市)
36. 五十嵐豪, 新橋成直子, 戸澤晃子, 谷内麻子, 田中守, 鈴木直, 石塚文平. 早発卵巣不全におけるコレステロール管理と冠動脈疾患予防に関する検討. 第 27 回日本女性医学学会, 2012/10/13 ~ 10/14, 山形国際ホテル(山形県山形市)
37. 石塚文平. 早発卵巣不全の取り扱い - HRT を含めて -. 城南地区女性ホルモンを考える会(特別講演)(招待講演), 2012/10/3, セルリアンタワー東急ホテル(東京都渋谷区)
38. 田村みどり, 吉岡伸人, 石山めぐみ, 河村和弘, 近藤春裕, 石塚文平, 鈴木直. POI 症例における子宮内膜症合併の検討. 第 52 回日本産科婦人科内視鏡学会, 2012/9/13 ~ 9/15, 札幌コンベンションセンター(北海道札幌市)
39. Ishizuka B. Ovulation induction in patients with primary ovarian insufficiency. The 4th Congress of the Asia Pacific Initiative on Reproduction (ASPIRE 2012) (招待講演), 2012/9/1, 大阪国際会議場(大阪府大阪市)
40. 石塚文平. POI の新治療戦略. 第 30 回日本受精着床学会[教育講演](招待講演), 2012/8/30, 大阪国際会議場(大阪府大阪市)
41. 石塚文平. 卵巣組織凍結法とその臨床応用の現状. 平成 24 年度中部生殖医学会学術集会(招待講演), 2012/7/26, 信州大学(長野県松本市)
42. 五十嵐豪, 戸澤晃子, 谷内麻子, 石塚文平. 早発閉経へのホルモン療法が動脈硬化危険因子に与える影響についての検討. 第 12 回日本抗加齢医学会, 2012/6/22 ~ 6/24, パシフィコ横浜(神奈川県横浜市)
43. 石塚文平. POF に関する最新知見. 第 13 回富山県不妊治療研究会[特別講演](招待講演), 2012/6/7(富山県富山市)
44. 石塚文平. 日本人早発卵巣不全患者の分析. 広島県東部産婦人科医会学術講演会[特別講演](招待講演), 2012/5/17, 福山ニューキャッスルホテル(広島県福山市)
45. 石塚文平. 早発卵巣不全の病因・病態・治療に関する研究. 第 64 回日本産科婦人科学会[特別講演](招待講演), 2012/4/14, 神戸ポートピアホテル・神戸国際展示場(兵庫県神戸市)
46. 高江正道, 河村和弘, 佐藤可野, 石塚文平. 凝固関連因子の卵巣における新たな役割 プロゲステロン産生制御. 第 64 回日本産科婦人科学会, 2012/4/13 ~ 4/15, 神戸ポートピアホテル・神戸国際展示場(兵庫県神戸市)
47. 洞下由記, 西島千絵, 吉岡伸人, 杉下陽堂, 田村みどり, 石塚文平. 性染色体異常を伴う早発卵巣不全の検討. 第 64 回日本産科婦人科学会, 2012/4/13 ~ 4/15, 神戸ポートピアホテル・神戸国際展示場(兵庫県神戸市)
48. 五十嵐豪, 戸澤晃子, 谷内麻子, 石塚文平. 早発閉経へのホルモン療法が動脈硬化危険因子に与える影響についての検討. 第 64 回日本産科婦人科学会, 2012/4/13 ~ 4/15, 神戸ポートピアホテル・神戸国際展示場(兵庫県神戸市)
49. 岡本直樹, 佐藤利行, 杉下陽堂, 吉岡伸人, 西島千絵, 洞下由記, 加藤智啓, 石塚文平. 胸腺腫に対する胸腺全摘出術後に POF を呈した患者血清中の自己抗体解析. 第 64 回日本産科婦人科学会, 2012/4/13 ~ 4/15, 神戸ポートピアホテル・神戸国際展示場(兵庫県神戸市)
50. 吉岡伸人, 杉下陽堂, 秦ひろか, 西島千絵, 洞下由記, 五十嵐豪, 石山めぐみ, 田村みどり, 斎藤寿一郎, 石塚文平. Premature ovarian failure (POF) の原因解析. 第 64 回日本産科婦人科学会, 2012/4/13 ~ 4/15, 神戸ポートピアホテル・神戸国際展示場(兵庫県神戸市)
51. 杉下陽堂, 吉岡伸人, 洞下由記, 石山めぐみ, 西島千絵, 五十嵐豪, 秦ひろか, 田村みどり, 斎藤寿一郎, 石塚文平. 早発卵巣不全(POF) に対しホルモン療法を行うことで妊娠を獲得した 7 症例. 第 64 回日本産科婦人科学会, 2012/4/13 ~ 4/15, 神戸ポートピアホテル・神戸国際展示場(兵庫県神戸市)

## 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 (ITO, 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