Progestin-primed ovarian stimulation (PPOS) 法を用いた調節卵巣刺激下でプロゲスチン製剤が卵胞発育・卵子の成熟過程に及ぼす影響に関する検討

1. 研究の対象

当院産婦人科生殖医療センターまたは共同研究機関であるリプロダクションクリニック大阪、リプロダクションクリニック東京で採卵を実施する不妊症患者。排卵誘発法は通常法と PPOS 法、両方とする。明らかな感染症がある場合は除外する。20 歳以上を原則とする。

2. 研究目的・方法

近年、生殖補助医療において、プロゲスチン製剤（合成プロゲステロン）を排卵抑制剤として用いる Progestin-primed ovarian stimulation (PPOS) 法が調節卵巣刺激法の一つとして普及が進んでいる。本研究は PPOS 法で使用されるプロゲスチン製剤が、卵胞発育・卵子の成熟過程に及ぼす影響を、生殖補助医療における採卵及び顕微授精の過程で副次的に得られるヒト卵胞液、卵巣顆粒膜細胞、卵丘細胞、血液検査の残余検体などを用いて従来法と比較検討すること、基礎実験の結果や臨床成績を加味して最適な PPOS 法を確立すること、を目的とする。

対象患者は本研究の参加に同意した当院生殖医療センターで治療中の不妊症患者に加え、リプロダクションクリニック大阪、リプロダクションクリニック東京で不妊治療中の不妊症患者も対象とする。本研究は同機関を共同研究機関とする。また本研究のゲノムシーケンスに関して東京大学を共同研究機関とする。一部の研究参加者において、回収した顆粒膜細胞をもちいたゲノム解析を行う。シングルセル RNA シーケンスという解析においては 1 細胞ごとに転写産物（RNA）の種類と量を網羅的に検出することで細胞に特異的な遺伝子発現量を確認する（ただし個人を特定可能な情報は解析に含まれず、個人が特定されることはない）。

3. 研究に用いる試料・情報の種類

試料: 採卵及び顕微授精の過程で副次的に得られるヒト卵胞液、卵巣顆粒膜細胞、卵丘細胞、各種ホルモン値、顆粒膜細胞のゲノムシーケンス（シングルセル RNA シーケンス）など

情報: 匿名化された患者の年齢、採血結果、調節卵巣治療周期の詳細(血清ホルモン値、回収卵数、成熟卵数、凍結胚数、移植回数、妊娠転帰）等

4. 研究に係る利益相反

研究を行うときにその研究を行う組織あるいは個人（以下「研究者」という）が特定の企業から研究費・資金などの提供を受けていると、その企業に有利となるように研究者が研究結果を改ざんあるいは解釈したり、また都合の悪い研究結果を無視するのではないかという疑いが生じます(こうした状態を「利益相反」といいます)。この研究における利益相反は、大阪大学大学院医学系研究科・医学部臨床研究利益相反審査委員会による審査を受け、承認を得ています。我々はその審査結果に基づき、利益相反を適正に管理して研究を行います。

5. 研究に関する情報公開の方法

研究成果は、研究対象者を特定できないようにした上で、学会や学術雑誌等で公表する。また、研究対象者を特定できないようにした上でデータを公的データベースへ登録する場合がある。公的データベースを通じたデータ共有では、日本国内の研究機関に所属する研究者だけではなく、

製薬企業等の民間企業や外国にある研究機関に所属する研究者もデータを利用する可能性がある。

6. お問い合わせ先

本研究に関するご質問等がありましたら当科までお問い合わせ下さい。

ご希望があれば、他の研究対象者の個人情報及び知的財産の保護に支障がない範囲内で、研究計画書及び関連資料を閲覧することが出来ますのでお申出下さい。

研究責任者: 大阪大学大学院医学系研究科　先端ゲノム医療学共同研究講座　特任准教授　瀧内 剛

<u>廃棄胚・配偶子及び余剰検体を用いた非侵襲的染色体異数性評価及び不妊・不育関連遺伝子の同定に関する研究</u>

1. 研究の対象

2019 年 9 月～2027 年 3 月に当院生殖医療センターまたはリプロダクションクリニック大阪で生殖補助医療（ART）を実施された方、及び「廃棄胚・配偶子及び余剰検体を用いた非侵侵的染色体異数性評価法の検討」の研究参加に対して同意された方のうち、『当該研究で得られた情報を、別の研究等のために使用すること』及び『当該研究で得られた試料（血液、組織等）を別の研究等のために使用すること』について同意された方

2. 研究目的・方法

生殖補助医療(体外受精・胚移植)は、不妊治療として広く一般的に行われるようになり、本邦では 2019 年に年間 6 万人余りの赤ちゃんが体外受精・胚移植の高度生殖補助医療により生まれています。

近年、晩婚化や女性の社会進出により、不妊治療を受ける女性の高齢化も伴い、複数回の治療をしても妊娠に至らない場合や、流産を繰り返す例も増えてきました。この原因の一つとして、受精卵（胚）の染色体異常が挙げられます。

諸外国では遺伝解析技術を用いて胚の染色体の数を調べることで、染色体の数の異常がない受精卵(正倍数体)を移植胚として子宮に戻すことで、妊娠率、出産率を高め、流産率を減らそうという試みが行われるようになってきました。この検査を着床前診断(PGT-A)と呼びます。PGT-A を実施することにより、流産率を低下させることができ、胚盤胞(受精からおよそ 5 日目の胚)まで発育した胚を回収できた患者さんに対しては出産率を上昇させる（移植あたりの出産率が約 60%）可能性がある、と報告されています。このように、日本よりも早い時期から検査を開始した諸外国から、近年、PGT-A の有用性が複数報告されており、日本においても同様の結果が報告されていますが、検査時に胚へのダメージが発生する可能性が危惧されており、胚の細胞を採取せずに胚を評価する方法の研究が世界中で進められています。

また、前述の通り流産の原因の多くが受精卵の染色体異常ですが、近年原因不明の受精卵の発育停止や流産の要因として遺伝子変異の関与が報告されています。染色体数の異常のみを検索する現行の PGT-A では、このような遺伝子変異は検出できません。不妊、不育症の患者さんから

得られた廃棄胚に対して関連遺伝子を検索することにより次回妊娠の治療に寄与する可能性が期待されます。

本研究は、生殖補助医療において発生する廃棄予定の胚や配偶子、廃棄予定の胚の培養液や卵巣内の卵胞液などの、体外受精治療の過程で発生し廃棄予定の検体を解析し、胚の評価を行う新たな検査方法を探索する目的で実施します。

この研究は、2027 年 3 月末まで行われます。

3. 研究に用いる試料・情報の種類

情報：病歴、治療歴、カルテ番号　等

試料：培養液、卵胞液、胚生検細胞、分割停止胚、未受精卵、変性卵、精子　等

4. 外部への試料・情報の提供

解析を行うタカラバイオ株式会社へのデータの提供は、匿名化したうえで、特定の関係者以外がアクセスできない状態で行います。対応表は、当センターの研究責任者が保管・管理します。

5. 研究の資金源および研究に係る利益相反

本研究は、タカラバイオ株式会社（遺伝子医療などバイオ技術の開発企業）からの共同研究費で設置された研究室において、同社から研究の実施に必要な資金の提供を受け、実施されます。また、同社は検体の解析を担当します。

研究を行うときにその研究を行う組織あるいは個人（以下「研究者」という。）が特定の企業から研究費・資金などの提供を受けていると、その企業に有利となるように研究者が研究結果を改ざんあるいは解釈したり、また都合の悪い研究結果を無視するのではないかという疑いが生じます。（こうした状態を「利益相反」といいます）

この研究における利益相反は、大阪大学大学院医学系研究科・医学部臨床研究利益相反審査委員会による審査を受け、承認を得ています。我々はその審査結果に基づき、利益相反を適正に管理して研究を行います。

6. 研究組織

大阪大学大学院医学系研究科　先端ゲノム医療学共同研究講座　特任准教授　瀧内　剛

タカラバイオ株式会社　企画開発本部・専務執行役員　峰野　純一

リプロダクションクリニック大阪　石川　智基

7. お問い合わせ先

照会および研究への利用を拒否する場合は当科へご連絡ください

研究責任者・代表者：

大阪大学大学院医学系研究科　先端ゲノム医療学共同研究講座　瀧内　剛

<u>「生体多光子励起イメージング技術による新規低侵襲がん診断装置を利用した卵巣内がん微小残存病変の検出」に関する研究</u>

１．研究の対象

2018 年 1 月～2020 年 10 月に当院で卵巣摘出手術を受けられた方

2. 研究目的・方法

卵巣組織凍結は初経前の若年がん患者における唯一の妊孕性温存療法となります。しかしながら凍結した卵巣内にがんの微小残存病変（MRD）が混入している可能性があり、凍結卵巣組織の融解移植によるがんの再発が危惧されています。現在 MRD の診断は組織学的検査や免疫組織染色または PCR 法により行われていますが、一部組織のみを検査するため、MRD 混入を完全には否定できず、また検査に使用した組織はその後の治療には使用できないという問題点があります。

多光子励起イメージング技術は生きた細胞の動態や機能を詳細かつリアルタイムで解析することが可能となり、卵巣組織における MRD 診断への応用が期待されます。

本研究ではこの多光子励起イメージング技術を応用し、卵巣内の MRD の検出による新規卵巣組織凍結保存法の構築を目的とするものです。

本研究では大阪大学医学部附属病院における手術で摘出された卵巣組織を免疫細胞生物学研究室にて多光子励起イメージング技術による観察を行い、組織の光学特性や組織イメージングの基礎データを収集させていただきます。この観察では近赤外線を組織に照射します。観察の終わった残余検体は、一部をホルマリン固定したのち組織学的検査や免疫染色に使用、また一部を凍結保存し、各種腫瘍マーカーを使用した PCR 診断に使用させていただきます。これらの情報を統合することにより多光子励起イメージング技術による MRD 診断技術の構築を行います。この研究は、2025 年 9 月末まで行われます。

3. 研究に用いる試料・情報の種類

試料；手術で摘出した卵巣組織　等

情報：カルテ番号、年齢、病歴、抗がん剤治療の治療歴、妊娠出産歴　等

4. お問い合わせ先

本研究に関するご質問等がありましたら下記連絡先までお問い合わせ下さい。

ご希望があれば、他の研究対象者の個人情報及び知的財産の保護に支障がない範囲内で、研究計画書及び関連資料を閲覧することが出来ますのでお申出下さい。

また、試料・情報が当該研究に用いられることについて患者さんもしくは患者さんの代理人の方にご了承いただけない場合には研究対象としませんので、下記の連絡先までお申出ください。その場合でも患者さんに不利益が生じることはありません。

照会先及び研究への利用を拒否する場合の連絡先：

大阪大学医学部附属病院　産科学婦人科学教室

研究責任者：瀧内　剛

担当：佐治　史惠

連絡先：06－6879－3351

<u>炎症による妊娠継続と分娩制御機構の解明</u>

1.　研究の対象

当院産婦人科または共同研究機関である谷口病院、既存試料・情報の提供のみを行う機関である関西ろうさい病院を不妊治療・妊婦健診・分娩目的で受診する患者。明らかな感染症がある場合は除外する。20 歳以上を原則とする。

包括同意書にて同意をした患者を含む。

2.　研究目的・方法

妊娠・分娩制御機構には、炎症の関与が報告されているがその分子機序は明らかではない。そのため、不妊・不育症や炎症関連性妊娠合併症(早産、新生児脳障害など)に有効な治療法を確立できていない。本研究では、日常診療で得られる研究へ同意が得られた患者からの血清、子宮脱落膜、子宮筋層、胎盤実質、羊膜、流産絨毛などの余剰検体を用いて、組織学的評価やサイトカイン評価などを行い、炎症を介した着床への影響や分娩制御機構の解明と検証を行うことを目的とする。

研究期間:研究機関の長の実施許可日～2026 年 12 月 31 日

利用又は提供を開始する予定日:2025 年 6 月

3. 研究に用いる試料・情報の種類

試料:日常診療において採取された血清、子宮内膜、流産絨毛、流早産胎盤、羊膜、子宮筋層、精液、卵胞液、培養液など。血液は 1 回量約 5ml を採取ののち、遠心分離をして血清を保存する。

情報:匿名化された患者の年齢、採血結果、病歴(妊娠週数、最終月経、陣痛発来の有無、手術日、妊娠転帰)等

4. 外部への試料・情報の提供

この研究で得られた試料を他施設に提供して解析を実施する場合があります。その際は、お名前などのあなたを特定できる情報の代わりに、研究用の符号をつけることで個人を特定できないようにします。

5. 研究組織

研究代表機関:大阪大学大学院医学系研究科　先端ゲノム医療学共同研究講座　瀧内　剛

共同研究機関:谷口病院　谷口　武

既存試料・情報の提供のみを行う機関:関西ろうさい病院　産婦人科　高田　友美

業務委託先:

タカラバイオ株式会社

Novogene Japan 株式会社

6. お問い合わせ先

本研究に関するご質問等がありましたら下記の連絡先までお問い合わせ下さい。

ご希望があれば、他の研究対象者の個人情報及び知的財産の保護に支障がない範囲内で、研究計画書及び関連資料を閲覧することが出来ますのでお申出下さい。

研究責任者:大阪大学大学院医学系研究科　先端ゲノム医療学共同研究講座　瀧内剛

廃棄胚・配偶子及び余剰検体を用いた非侵襲的良好胚評価法及び不妊・不育関連遺伝子の同定に関する研究

1. 研究の対象

2019 年 9 月～2030 年 1 月に当院生殖医療センターまたはリプロダクションクリニック大阪で生殖補助医療（ART）を実施された方、及び「廃棄胚・配偶子及び余剰検体を用いた非侵侵的染色体異数性評価及び不妊・不育関連遺伝子の同定」の研究参加に対して同意された方のうち、『当該研究で得られた情報を、別の研究等のために使用すること』及び『当該研究で得られた試料（血液、組織等）を別の研究等のために使用すること』について同意された方

2. 研究目的・方法

近年の晩婚化・高齢女性の妊娠の増加により不妊症患者は増加し、生殖補助医療（ART）を用いた妊娠は増加の一途を辿っています。2022 年の日本産科婦人科学会の報告では、体外受精による出生数は 10 人に 1 人(出生数 7 万 7206 人)であり、生殖補助医療・不妊治療は本邦において重要な検討課題となっています。

ART を用いた不妊治療において、子宮内に移植する受精卵（胚）の全染色体の異数性を胚移植前に調べる着床前診断(PGT-A)は、妊娠率向上・流産率低下を期待して実施されています。当院では、PGT-A の保険診療適応を目的として 2023 年 4 月より先進医療 B としての承認を得たうえで、『着床前胚異数性検査の検討 （承認番号 22386(T3)-4)』としてヒトゲノム研究審査の承認のもと、当該研究を実施してきました。

近年、PGT-A 検査時に稀に発生する胚損傷のリスクを回避する目的として、後述する胚生検(TE 生検)を実施せずに、胚に付随する検体を解析する非侵襲的着床前診断という方法が報告されていますが、母体細胞の混入や得られる検体が微量であるなどの理由で PGT-A と比べて、有用と思われる検査法は未だ確立されていません。加えて、原因不明の受精卵の発育停止や流産の要因として遺伝子変異の関与が報告されています。染色体の異常のみを検索する現行の PGT-A では、診断が困難な原因不明の受精卵の発育停止、流産、不育症の一部は遺伝子変異を伴うものが存在すると考えられています。

本研究は体外受精治療の過程で発生する廃棄予定の検体を解析し、胚の評価を行う新たな検査方法を探索する目的で実施します。また、不妊、不育症の患者さんから得られた廃棄胚を調べて、不妊症や不育症に関係する遺伝子を見つけることにより次回妊娠の治療に役立つ可能性が期待されます。

研究期間：研究機関の長の実施許可日～2030 年 4 月 30 日

利用又は提供を開始する予定日：2025 年 5 月

3. 研究に用いる試料・情報の種類

情報：病歴、治療歴、カルテ番号　等

試料：培養液、卵胞液、胚生検細胞、分割停止胚、未受精卵、変性卵、精子　等

4. 外部への試料・情報の提供

解析を行うシスメックス株式会社へ検体の提供は、個人情報を加工したうえで、特定の関係者以外がアクセスできない状態で行います。対応表は、当機関研究責任者が保管・管理します。

5. 研究の資金及び利益相反

本研究は、婦人科疾患や不妊治療の検査機器および試薬等を製造販売するシスメックス株式会社から研究の実施に必要な資金の提供を受け同社との共同研究として実施されます。

研究を行うときにその研究を行う組織あるいは個人（以下「研究者」という。）が特定の企業から研究費・資金などの提供を受けていると、その企業に有利となるように研究者が研究結果を改ざんあるいは解釈したり、また都合の悪い研究結果を無視するのではないかという疑いが生じます。（こうした状態を「利益相反」といいます。）

この研究における利益相反は、大阪大学大学院医学系研究科・医学部臨床研究利益相反審査委員会による審査を受け、承認を得ています。我々はその審査結果に基づき、利益相反を適正に管理して研究を行います。

5. 研究組織

（利用する者の範囲）

研究代表機関：大阪大学大学院医学系研究科　先端ゲノム医療学共同研究講座

特任准教授　瀧内剛

共同研究機関：シスメックス株式会社　技術戦略本部 R&D 戦略部　課長　相原祐樹

既存試料・情報の提供のみを行う機関：リプロダクションクリニック大阪　石川智基

6. お問い合わせ先

本研究に関するご質問等がありましたら下記の連絡先までお問い合わせ下さい。

ご希望があれば、他の研究対象者の個人情報及び知的財産の保護に支障がない範囲内で、研究計画書及び関連資料を閲覧することが出来ますのでお申出下さい。

また、試料・情報が当該研究に用いられることについて患者さんもしくは患者さんの代理人の方にご了承いただけない場合には研究対象としませんので、下記の連絡先までお申出ください。その場合でも患者さんに不利益が生じることはありません。

照会先および研究への利用を拒否する場合の連絡先：

大阪大学医学部附属病院　産科学婦人科学講座　佐治　史惠

住所：大阪府吹田市山田丘 2-2　臨床研究棟 3 階

連絡先：06－6879－3351

研究責任者：

大阪大学大学院医学系研究科　先端ゲノム医療学共同研究講座　瀧内　剛

研究代表者：

大阪大学大学院医学系研究科　先端ゲノム医療学共同研究講座　瀧内　剛

「思春期・若年がん患者等を対象とした日本がん・生殖医療登録システムによる治療成績解析」に関する研究

1. 登録事業のご案内

特定非営利活動法人日本がん・生殖医療学会では、妊孕性温存カウンセリングや妊孕性温存治療を受けたがん患者さん等を対象として、データの収集を行う登録事業を 2018 年 11 月から開始しました。これはわが国におけるがん・生殖医療（妊孕性温存カウンセリングや妊孕性温存治療）提供体制の実態や治療成績（がんの治療成績と子どもの有無や妊娠・出産経過など）を明らかにして、今後、妊孕性の問題に直面するがん患者さん等のために有用な情報を作成することを目的としています。

本登録事業は日本がん・生殖医療学会登録委員会で審議された後、臨床研究として各医療機関の倫理審査委員会で承認を受けた上で実施されるものです。

2. 研究課題名

「思春期・若年がん患者等を対象とした日本がん・生殖医療登録システムによる治療成績解析」

登録事業とは、具体的には、妊孕性温存カウンセリングや妊孕性温存治療を受けたがん患者さん等の診療情報（がんの種類や治療内容、妊孕性温存の有無や治療内容、初回登録時点やフォローアップ時点での病気の状態、精子や月経の状態、子どもの有無、妊娠・出産経過など）を各医療機関でまとめ、全国のデータを集計する日本がん・生殖医療登録システムにオンライン入力します。また、長期的な治療成績（がんの治療成績と子どもの有無や妊娠・出産経過など）を調査するため、データは 1 年に 1 回、各医療機関でまとめ直し、更新を行います。その際、個人を特定できる個人情報は、生年月日以外を全て削除した上でオンライン入力するシステムになっており、個人情報が外部の施設に同意なしに持ち出されることはありません。登録された情報はセキュリティ体制が完備されたクラウドサーバで厳重に保管し、日本がん・生殖医療学会登録委員会事務局の関係者だけで登録情報の解析を行います。有用な解析結果を毎年公表し、がん患者さんや医療機関が利用できるようにします。登録事業は担当医師の地道な努力と対象となる患者さんのご協力があって成り立つものであり、今後のがん患者さん等のために多くの関係者の協力が必要です。

本登録事業は、登録の対象となる妊孕性温存カウンセリングや妊孕性温存治療を受けたがん患者さん等に説明文書を用いて本登録事業について説明して同意を得た上で登録を行うこととしています。未成年者の場合は、親権者またはその後見人と共に説明を行い、本人の同意またはアセントが得られ、かつ親権者または後見人の同意が得られた場合は登録を行うこととしています。しかし、すでに治療を受けた病院を受診していない方や死亡された方については本登録事業の説明や同意をいただくことができない場合も、上記の個人情報を削除する形でデータ登録をさせていただきますのでご理解を賜りたいと存じます。

研究協力は任意であり、ご本人の同意が得られない場合にはデータの登録は行いません。また、本研究協力に同意いただけなくてもその後の診療に影響が出ることはありません。

妊孕性温存カウンセリングや妊孕性温存治療を受けた医療機関をすでに受診していない方で、ご自身が本登録事業の対象になっているか確認したい場合は、妊孕性温存カウンセリングや妊孕性温存治療を受けた医療機関に本研究に参加しているかお問い合わせください。その医療機関

が登録事業に参加していれば、研究担当者から本研究の詳しい説明を受けることができます。登録事業への参加を拒否したい場合は妊孕性温存カウンセリングや妊孕性温存治療を受けた医療機関にお申し出ください。

上記登録事業にご理解いただき、ご協力いただけますようよろしくお願い申し上げます。

2. 研究組織

日本がん・生殖医療学会　理事長　鈴木　直

副理事長・登録委員会委員長　髙井　泰（本研究代表者）

3. お問い合わせ先

照会および研究への利用を拒否する場合は当科へご連絡ください

研究責任者:

大阪大学大学院医学系研究科　先端ゲノム医療学共同研究講座　瀧内　剛