

ヒト妊孕性温存のための前臨床的研究

婦人科良性および悪性疾患により卵巣を摘出する 20 歳以上患者(ただし閉経前で明らかな感染症を除外する)からご提供頂いた卵巣を用いて、若年性がん患者の妊孕性温存のため、卵巣組織片の凍結保存による妊孕性温存方法の治療効率を向上させるための基礎研究を行う。

研究責任者:木村 正 (教授)

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登録

1. 研究の対象:2018 年 1 月?2024 年 3 月に悪性腫瘍、血液腫瘍、卵巣腫瘍などに罹患し、それらの治療によって妊孕性が低下する恐れのある患者のうち、当院で妊孕性温存カウンセリング、または妊孕性温存を受けられた方

2. 研究目的・方法:日本がん・生殖医療登録システム (Japan Oncofertility Registry; JOFR) は日本がん・生殖医療学会 (JSFP) が設立したわが国唯一のがん・生殖医療登録システムであり、従来の調査研究では得られなかった量と質の研究が可能となる。第 3 期がん対策推進基本計画に従い、思春期、若年成人 (Adolescent and Young Adult; AYA) 世代がん患者の生殖機能の温存等に関する相談支援や情報提供のあり方を検討するために、JSFP が提唱した地域完結型がん・生殖医療連携(地域医療連携)の実態を、JOFR へ当院の該当症例を全例登録することによって明らかにすることを目的とする。尚、本研究で想定される対象患者に対する妊孕性温存療法の実施は、課題名「医学的適応による未受精卵子及び卵巣凍結による妊孕性温存療法」(受付番号 848-1:2018 年 1 月より承認)で当院の医学倫理審査委員会にて既に承認済みであり、本研究の目的は、JOFR へ当院の該当症例を全例登録することに限定され、解析は行わない。研究期間に関しては 2020 年 1 月?2024 年 3 月とする。

3. 研究に用いる試料・情報の種類

試料:本研究で試料の取り扱いはない

情報:性別、生年月日、妊娠回数、性交経験、パートナーの有無、原疾患治療施設、原疾患名、原疾患診断日、妊孕性温存実施の有無 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:木村 正 (教授)

「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

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。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ないので、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。

研究責任者:木村 正 (教授)

担当医師:瀧内 剛 (先端ゲノム医療学特任准教授)

担当:佐治 史恵

Progesterin-primed ovarian stimulation (PPOS) 法を用いた調節卵巣刺激下でプロゲステロン製剤が卵巣発育・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、プロゲステロン製剤(合成プロゲステロン)を排卵抑制剤として用いる Progesterin-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テロン製剤が、卵巣発育・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。

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. 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：木村 正（教授）

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

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襲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泡液などの、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、卵泡液、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

早発卵巣不全患者の生殖医療についての情報提供状況と生殖医療治療成績

1. 研究の対象

2016年01月から2020年12月までの間に産婦人科を初めて受診し、早発卵巣不全と診断された40歳未満の方

2. 研究目的・方法

研究期間: 研究機関の長の許可日-2028年12月31日

早発卵巣不全患者は40歳未満女性の1~3.7%とされています。早発卵巣不全はエストロゲン欠乏状態による骨粗鬆症や心血管疾患、うつ病など多彩な疾患を合併するためエストロゲン補充療法の必要性は周知されていますが、卵子の減少による妊孕能低下のため難治性不妊症疾患であることも本疾患の重要な側面であり、妊娠率は5~10%との報告もあります。そのため妊孕能や生殖医療についての適切な情報提供が必要と考えられます。早発卵巣不全自体は古くから知られている病態ですが、体外受精を含む体外受精を含む不妊治療や妊孕性温存療法である未受精卵凍結や卵巣組織凍結といった生殖医療は近年急速に発達したため、早発卵巣不全患者に生殖医療についての適切な情報提供がなされているかはよく分かっていません。本研究では、当院産婦人科を受診した早発卵巣不全患者の生殖医療についての情報提供率および、治療成績を解析します。

3. 研究に用いる試料・情報の種類

患者情報(年齢・身長体重・経妊経産・既往歴・合併症・結婚歴・月経歴など)、検査所見(血液検査・生理学検査・画像検査・染色体検査など)、および治療情報(内服薬・注射薬・治療経過など)等

4. 試料・情報の管理について責任を有する者の氏名又は名称

瀧内 剛(大阪大学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)

5. 研究組織: 大阪大学大学院医学系研究科 産科学婦人科学

研究責任者: 瀧内 剛

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。

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すので、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 産婦人科 瀧内 剛