

# 抄 録

特 別 講 演	1 ~ 3
教 育 講 演	1 ~ 2
一 般 演 題	1 ~ 35

## ■特別講演 1

### 震災後 10 年を迎える福島県県民健康調査 「甲状腺検査」の現在と得られたエビデンス

○志村浩己

福島県立医科大学医学部臨床検査医学講座，放射線医学県民健康管理センター

東日本大震災に引き続いて発生した原子力発電所事故後の小児甲状腺がんへの憂慮に対応するため、全国の医療関係者の全面的協力のもと福島県民健康調査「甲状腺検査」が震災の約半年後に開始された。本検査は、甲状腺超音波検査による一次検査と、それにより 5.1mm 以上の充実性結節あるいは 20.1mm 以上の嚢胞を指摘された受診者に対する二次検査から構成される。二次検査においては、専門医による診察、詳細な超音波検査、血液・尿検査を行い、適応がある場合のみ穿刺吸引細胞診が行われている。

過去の知見から放射線被ばくによる小児甲状腺癌発症がみられないと考えられている期間に行われた「先行検査」は震災時 18 歳以下の全県民約 36 万人に対し行われ、対象者の 81.7% が受診した。その結果、嚢胞は 47.9%、結節は 1.3%、細胞診診断での悪性・悪性疑いと診断された結節は 0.038% に認められ、これらの性差および年齢分布や甲状腺内迷入胸腺等、従来ほとんどデータがなかった小児・若年者の甲状腺結節性病変に関する事故後 3 年以内の疫学的知見が集積された。

その後、2014 年度からは 2 巡目に当たる「本格検査 1 回目」が開始された。本格検査からは震災の翌年度に出生した小児を含む学年にまで対象を広げ、対象者は約 38 万人となっている。この検査結果の詳細な解析により、放射線被ばくによる影響は考えにくいと評価されている。さらに、2016 年度から 3 巡目、また、2018 年度より 4 巡目の検査が実施され、2020 年度から 5 巡目の「本格検査 4 回目」が開始されている。

甲状腺がんは有病率が比較的高く、成人においては甲状腺超音波検査による甲状腺がんの発見率は比較的高い事が報告されている。本邦では、過剰診断・治療のリスクに対する対策として、細胞診の実施基準の策定と必要最小限の外科的治療が行われてきた。小児～若年者の甲状腺がんも一般的に予後良好とされているが、成人と比較してがんの自然歴に関する知見に乏しく、より慎重な対応が求められている。本検査においても、関係学会のガイドラインに従い、二次検査の実施基準および穿刺吸引細胞診の実施基準を設定し、過剰診断のリスク低減を図っている。

本講演においては、これまでの甲状腺検査の経過と現在の課題を報告するとともに、これまで得られたエビデンスについて概説したい。今後も福島県県民健康調査「甲状腺検査」への御理解と御協力を賜れば幸甚である。

#### 《略歴》

1986 年 山梨医科大学 医学部 卒業  
1990 年 山梨医科大学大学院 医学研究科 修了  
1991-1994 年 米国 NIH Visiting Fellow  
1994-2002 年 山梨医科大学第三内科 医員  
2002-2004 年 山梨医科大学第三内科 助手  
2004-2012 年 山梨大学 第三内科 学内講師  
2012-2013 年 山梨大学 環境内科学 特任准教授  
2013 年 - 現在 福島県立医科大学 臨床検査医学講座 主任教授  
2018 年 - 現在 同 放射線県民健康管理センター甲状腺検査部門 部門長



志村浩己

## ■特別講演 2

### 小児・AYA 世代がん患者に対するがん・生殖医療の現状—社会的、臨床的ならびに基礎的課題

○鈴木直

聖マリアンナ医科大学産婦人科学講座

2004年にベルギーで、若年造血器腫瘍患者に対する卵巣組織凍結・融解卵巣組織移植による世界初の生児獲得に関して報告されて以来、がんサバイバーシップ向上を目指したがん・生殖医療に関する取り組みが、欧米を中心に発展しつつある。本邦では、2012年に日本がん・生殖医療研究会（現学会）が設立され、2014年には日本産科婦人科学会から医学的適応による凍結保存に関する見解が出された。また、2017年には日本癌治療学会によって「小児、思春期・若年がん患者の妊孕性温存に関する診療ガイドライン」が刊行され、本邦においても本領域が一つの分野として確立しつつある。さらに、2018年3月に閣議決定された第3期がん対策推進基本計画の「2. 分野別施策」の中に小児、AYA 世代のがん医療の充実が、また「3. がんとの共生」の中にライフステージに応じたがん対策が盛り込まれ、国は、今後取り組むべき施策として、小児、AYA 世代がん患者に対する治療の充実に加えて就学、就労、生殖機能の温存等に関する情報・相談体制の構築を掲げた。

現在本邦においても、子どもをもつという選択肢と、もたないという選択肢を患者と家族ががん治療開始前に共有意思決定できる心理社会的サポートの重要性が医療従事者の間に認知されつつあり、小児・AYA 世代がん医療の充実が国策の一つに含まれるようになったが、解決すべき問題と課題が依然山積している。日本癌治療学会の「小児、思春期・若年がん患者の妊孕性温存に関する診療ガイドライン」に記された課題として、①がん・生殖医療におけるインフォームドアセント（小児、思春期）ならびにインフォームドコンセントの指針など治療選択のための体制整備、②妊孕性温存を希望しなかった患者や妊孕性温存療法の適応外となった患者に対する配慮、2012年頃以前にがん治療を受療したがんサバイバーのQOL維持と向上を目指した医療介入、③がん・生殖医療のさらなる啓発と情報発信の促進（がんサバイバーによるピアサポートを含む）、④妊孕性温存療法に対する公的助成金補助制度の検討、⑤がん・生殖医療に関わる専門医療従事者の育成、⑥がん・生殖医療の技術革新、がある。

本講演では、本領域のさらなる啓発に向けて、「小児・AYA 世代がん患者に対するがん・生殖医療の現状—社会的、臨床的ならびに基礎的課題」と題して、がん・生殖医療の実情に関して概説させて頂く。

#### 《略歴》

1990年3月 慶應義塾大学医学部卒業  
1990年4月 慶應義塾大学医学部産婦人科入局 研修医  
1996年4月 米国カリフォルニア州バーナム研究所～1998年9月  
1997年3月 慶應義塾大学大学院（医学研究科外科系専攻）博士課程修了（指導：野澤志朗教授）  
2000年7月 慶應義塾大学助手（医学部産婦人科学）  
2005年8月 聖マリアンナ医科大学産婦人科学講座講師  
2011年4月 聖マリアンナ医科大学産婦人科学講座教授

日本産科婦人科学会：代議員、神奈川県産婦人科医会：理事、日本婦人科腫瘍学会：常務理事、日本癌治療学会：小児、思春期・若年がん患者に対する妊孕性温存診療ガイドライン改訂委員長、婦人科悪性腫瘍研究機構：支持・緩和医療委員会副委員長、GCIG 委員、婦人科腫瘍の緩和医療を考える会：副理事長、AYA がんの医療と支援のあり方研究会：理事、日本がん・生殖医療学会：理事長、厚生労働省がん診療提供体制のあり方に関する検討会 構成員、Asian Society for Fertility Preservation (ASFP): President、International Society for Fertility Preservation (ISFP): Board Member、Journal of Adolescent and Young Adult Oncology 誌：Editorial Board Member、Journal of Assisted Reproduction and Genetics 誌：Editorial Board Member



鈴木直

## ■特別講演 3

### ヒト胚発育の細胞生物学、内分泌学：ART ラボで有益な最新情報とその未来

---

○寺田幸弘

秋田大学大学院医学系研究科産科婦人科学講座

生殖補助技術（ART と略）は不妊症治療を補助する技術として誕生したが、現在は一般的な診療に位置づけられるほど普及している。その変化は急速で、経膈採卵術、顕微授精術から着床前胚染色体異数性検査（PGT-A と略）まで様々な医療が導入されてきている。ART の質は種々の要因に左右されるが、決定的な事項として、適切かつ正確に配偶子、胚の取り扱える人材の存在がある。どんなに良好な配偶子が得られてもそれを取り扱う知識と技術が整っていないと妊娠、挙児には至らない。

演者は日本卵子学会の胚培養士認定委員会委員を 19 年前の制度開始時より担い、ここ 10 年余認定委員会副委員長、委員長を務めている。胚培養士に必要な標準的（平均的ではない）知識と今後の ART の展開に注視すべき受精から着床までの細胞生物学、生殖内分泌学的な知識を講演時間内にできるだけ参加者に吸収していただくことを本講演の目的とする。

#### 《略歴》

1988 年 東北大学卒業

2001 年 東北大学産婦人科助教授

2010 年 秋田大学大学院医学系研究科産科婦人科学講座教授

所属学会 日本学術会議（連携会員）日本産婦人科学会（生殖内分泌委員会副委員長）日本生殖医学会（東北地区ブロック長）日本卵子学会（生殖補助医療胚培養士認定委員会委員長）、日本生殖内分泌学会、他

受賞歴 第 12 回神澤医学賞、他

研究費 学術振興会基盤研究 B（2018 ～ 2020）「培養上清中の胚由来物質とヒト胚発育動態の研究」 研究代表、他



寺田幸弘

## ■教育講演 1

### ホルモン依存性腫瘍の免疫および内分泌環境

○高木清司、鈴木貴

東北大学 大学院医学系研究科 病理検査学分野

乳癌、前立腺癌をはじめとする種々の腫瘍において性ホルモン受容体ならびに性ホルモン合成酵素の発現が報告されており、これらの腫瘍は何らかの形で性ホルモンの作用を受け、腫瘍ごとに異なった性ホルモン環境を形成していると考えられる。一方、腫瘍組織には様々な間質細胞が認められ、腫瘍細胞とともに複雑な微小環境を構成している。とりわけリンパ球を含む免疫細胞は近年大きく発展を遂げている癌免疫療法の重要な標的である。そこで本講演では主として乳癌を取り上げ、性ホルモン依存性腫瘍の生物学的特徴を左右する免疫および内分泌環境の関わりについて我々が知り得た知見を紹介したい。

乳癌はエストロゲン依存性腫瘍として知られるが、アンドロゲン受容体 (AR) がエストロゲン受容体と同程度もしくはそれ以上に発現し、アンドロゲン合成酵素によって局所で合成された活性型アンドロゲン (ジヒドロテストステロン: DHT) が AR を介して作用している点は興味深い。DHT の局所合成の制御には合成酵素である  $5\alpha$ -reductase type 1 ( $5\alpha$  Red1) が関与することは言うまでもないが、我々はエストロゲン合成酵素であるアロマターゼが DHT 局所合成の負の制御因子であることを見出した。このことは乳癌内分泌療法として広く用いられているアロマターゼ阻害剤 (AI) によって局所の DHT 合成が亢進することを意味する。アンドロゲン作用はその応答遺伝子の機能によって規定されるが、我々が行ったマイクロアレイ解析による応答遺伝子の同定および機能解析、免疫組織化学的検討は、アンドロゲン応答遺伝子の機能が決して一様ではなく腫瘍促進的に作用するものと抑制的に作用するものの両方が混在することを示していた。加えて、AI に対する耐性を獲得した乳癌の一群においてアンドロゲン作用が亢進しており、AI 耐性獲得に寄与している可能性も明らかになった。

一方で、AR は乳癌細胞のみならず周囲間質細胞、特にマクロファージにも発現することを我々は見出した。腫瘍組織に浸潤するマクロファージは Tumor-associated macrophages (TAMs) と呼ばれ、腫瘍の悪性形質の増強に寄与することが知られている。我々は TAMs の腫瘍促進作用におけるアンドロゲンの役割を病理組織検体およびマウスモデルを用いて検討し、アンドロゲンが TAMs の腫瘍促進作用において重要であることを見出した。TAMs の浸潤は様々な腫瘍において普遍的に見られること、アンドロゲン局所合成が種々の悪性腫瘍において行われていることを踏まえれば、アンドロゲンによる TAMs の機能制御は他の腫瘍においても行われていると予想される。

以上より、腫瘍免疫微小環境という観点から性ホルモン作用を解析することで性ホルモン依存性腫瘍の生物学的特徴により深く迫ることができると考えられる。

#### 《略歴》

2008年3月 東北大学 医学部 保健学科 卒業

2010年3月 東北大学 大学院医学系研究科 修士課程 修了

2010年4月 東北大学 大学院医学系研究科 助手

2011年1月 Prince Henry's Institute of Medical Research 客員研究員 (同年4月まで)

2013年3月 東北大学 大学院医学系研究科 博士後期課程 修了

2013年4月 東北大学 大学院医学系研究科 助教

2017年4月 東北大学 大学院医学系研究科 講師 (現在に至る)

所属学会

日本癌学会、日本乳癌学会、日本組織細胞化学会



高木清司

## ■教育講演2

### 令和パンデミックの今、大正パンデミックを計量書誌学的に考察する

○三木康宏<sup>1</sup>、中鉢奈津子<sup>2</sup>、川内淳史<sup>3</sup>、児玉栄一<sup>4</sup>、伊藤潔<sup>1</sup>

東北大学災害科学国際研究所

災害産婦人科学分野<sup>1</sup>、広報室<sup>2</sup>、歴史資料保存研究分野<sup>3</sup>、災害感染症学分野<sup>4</sup>

COVID-19 禍において、およそ 100 年前のパンデミックである“スペイン風邪（スペインインフルエンザ）”が注目されるようになったが、歴史の教科書にもとり上げられておらず、“忘れられたパンデミック”と形容される。過去の災害の記録や教訓は、書物や石碑などに伝承されており、スペイン風邪の歴史的資料や記録も地域で脈々と伝承されている可能性が高く、新しい事実が発見されると期待される。我々の研究分野では書物や石碑に相当するものは論文であり、過去の文献を計量書誌学的に検討することで、スペイン風邪の何が科学界で伝承されてきたのかを明らかにできると考えられる。検索語「Spanish influenza」OR「Spanish Flu」として 1919 年から 2020 年までの論文を PubMed で検索すると 462 報がヒットする。年別にみると 1919 年に発表された 2 報以降は 1958 年まで 0 報が続き、その後、1995 年まで 0～3 報/年で推移した。高病原性鳥インフルエンザの世界的危機感が高まってきた 2005 年から論文数は増加しはじめ、2009 年の新型インフルエンザのパンデミック時に 33 報のピークを認めた。2020 年は上記検索で 75 報がヒットした（10 月現在）が、令和パンデミックの今、大正パンデミックが再考された結果と考えられる。さらに見方を変え、スペイン風邪流行時に出版されたインフルエンザ関連論文について、それらの被引用数を Web of Science にて検索した（1918 年～1921 年、検索語：influenza）。合計出版物は 619 報、被引用数の合計は 2,957 回、h-index：22 だった。2009 年パンデミックおよびスペイン風邪 100 年目で被引用数のピークが認められた。619 報の論文のうち、被引用数 1 位（420 回）は Goodpasture らの肺出血と糸球体腎炎に関する論文であり、現在、Goodpasture 症候群として定着している自己免疫性の腎炎に関する論文で引用されている。この論文は 1960 年から現在まで一定の被引用数を示しており、普遍的な病態として位置付けられていると考えられる。被引用数 2 位（323 回）は Harris らの妊娠中に罹患したインフルエンザ 1,350 例の統計解析であり、2008 年まで被引用数 0 だったが、2009 年に一過性の被引用数の増加を認めた。2009 年パンデミックの際、「妊娠 28 週以降の妊婦は特に重症化の危険が高い」ことが WHO から発表され、それに伴って注目されたと考えられる。文献検索エンジンの発展とともに研究者は必要なタイミングで必要な研究を知ることが可能となった。COVID-19 に関する情報過多の現状、大正パンデミックの計量書誌学的解析から、後世に伝承されるべき令和パンデミックの教訓を取捨選択できるのではと考えている。

#### 《略歴》

1998 年 酪農学園大学 獣医学科 卒業  
1998 年 ボゾ・リサーチセンター 研究員  
2006 年 日本学術振興会 特別研究員 DC2  
2007 年 東北大学大学院 医学系研究科 博士課程 修了  
2007 年 東北大学大学院 医学系研究科 助教（病理診断学分野）  
2010 年 東北大学大学院 歯学研究科 助教（口腔病理学分野）  
2012 年 東北大学災害科学国際研究所 講師（災害産婦人科学分野）



三木康宏

1. 室傍核ダイノルフィンニューロンがグルコース利用阻害による生殖機能抑制を仲介する

○土田仁美、井上直子、上野山賀久、東村博子  
名古屋大学生命農学研究科

哺乳類の生殖機能は、低栄養状態で抑制されることが知られ、この抑制は性腺刺激ホルモン放出ホルモン (GnRH) / 黄体形成ホルモン (LH) のパルス状分泌の抑制に起因する。GnRH/LH のパルス状分泌は視床下部弓状核のキスペプチンニューロンにより制御されるとの説が有力である。本研究では、低栄養による GnRH/LH パルス抑制を仲介する神経系の解明を目的とし、抑制性神経のオピオイドのひとつであるダイノルフィン A (Dyn) ニューロンに着目した。低栄養モデルとしてラットにグルコース利用阻害剤である 2 デオキシグルコース (2DG) を第 4 脳室に投与した群では、視床下部 Dyn ニューロンのうち室傍核 Dyn ニューロンにおいてのみ fos 遺伝子 (神経活性化マーカー) が有意に増加し、LH パルスが抑制され、血糖値が上昇し、摂食量が増加した。Dyn 受容体拮抗剤の脳内投与により 2DG 投与による LH パルス抑制が阻害されたが、血糖値や摂食増加は阻害されなかった。また、弓状核キスペプチン遺伝子陽性細胞の 61% に Dyn 受容体の発現が認められた。これらの結果から、低栄養により特異的に活性化された室傍核 Dyn ニューロンが弓状核キスペプチンニューロンを直接抑制し、GnRH/LH パルスを抑制することが示唆された。また Dyn ニューロンは低栄養による糖新生や摂食促進には関与せず、低栄養時の生殖機能抑制を特異的に仲介することが明らかとなった。

2. 子宮内膜間質細胞の脱落膜化過程における細胞老化とプロゲステロン受容体膜構成因子 1 との関係

○吉江幹浩<sup>1</sup>、津留涼也<sup>1</sup>、小島淳哉<sup>2</sup>、草間和哉<sup>1</sup>、西洋孝<sup>2</sup>、田村和広<sup>1</sup>

東京薬科大学 薬理学教室<sup>1</sup>、東京医科大学 産科婦人科学教室<sup>2</sup>

**【背景・目的】** 子宮内膜間質細胞 (ESC) は、主にプロゲステロン (P4) の作用により脱落膜化細胞へと分化し、胞胚の着床や胎盤形成において重要な役割を担う。脱落膜化過程では、細胞老化が誘導され、細胞老化随伴分泌現象 (SASP) と呼ばれる炎症性サイトカインを含む様々な分泌タンパク質が産生される。ESC の細胞老化は、子宮内膜の再構築に関与すると考えられている。我々は、非古典的 P4 受容体として知られる P4 受容体膜構成因子 1 (PGRMC1) の発現が分泌期の子宮内膜において減弱すること、さらに、培養 ESC における PGRMC1 の機能阻害により脱落膜化が促進されることを報告した。本研究では、脱落膜化過程で起こる細胞老化における PGRMC1 の役割を調べた。

**【方法】** 初代培養 ESC に PGRMC1 阻害薬 (AG205) 又は PGRMC1 siRNA を処置した後、脱落膜化刺激 (P4 と cAMP 誘導体) を加え、細胞老化に対する影響を調べた。

**【結果】** AG205 及び PGRMC1 siRNA 処置は、細胞老化関連  $\beta$  ガラクトシダーゼの活性と老化に関与するフォークヘッド型転写因子 FOXO1 の発現を増加させた。また、これらの処置は、IL-8 などの SASP 因子の発現も変動させた。

**【考察】** ESC の脱落膜化における PGRMC1 発現の低下は、脱落膜化と共に起こる適切な細胞老化を誘導し、胞胚の着床や子宮内膜の再構築に寄与することが示唆された。

### 3. 卵巣組織から分離した顆粒膜前駆細胞様細胞を用いた卵子幹細胞の体外分化誘導法の開発

○赤堀太一、円谷生美、高井泰

埼玉医科大学総合医療センター 産婦人科

**【目的】** 近年、幹細胞を用いた再生医療技術の開発が盛んに研究されている。生殖医療分野では、卵巣内に少数存在する雌性生殖幹細胞の性質を持つ、卵子幹細胞 (OSCs) が知られている。OSCs の正常な分化成熟には、内分泌活性のある顆粒膜細胞を主体とする適切な微小環境の構築が不可欠である。我々は、卵巣皮質組織から機能的な顆粒膜細胞を分離培養することにより、体外での OSCs の分化誘導法を開発している。

**【方法】** ウシ卵巣皮質をコラゲナーゼ処理した細胞懸濁液から、細胞分離装置 (FACS または MACS) を用いて OSCs を分離した。同時に、卵巣皮質の体細胞成分を分離培養することにより、顆粒膜前駆細胞様細胞を豊富に培養することに成功した。これらの細胞を、3次元共培養することにより、体外で人工的に卵巣組織を再構築し、OSCs の成熟に理想的な微小環境を形成する。

**【結果】** 我々の方法で分離した顆粒膜前駆細胞様細胞は、初期の顆粒膜細胞に特異的な mRNA を発現していた。この細胞は、アンドロステンジオン存在下で FSH の刺激によりエストラジオールを産生した。この細胞を OSCs と共培養して作成したウシ人工卵巣組織内では、一部の細胞が原始卵胞様の構造を構築していることが観察された。

**【結語】** この技術を用い、不妊症患者の卵巣組織から OSCs と顆粒膜前駆細胞様細胞を採取し、体外で作成した人工卵巣内で卵子を成熟させることにより、さらに低侵襲で効率的な、新たな生殖医療技術を提供できる可能性がある。

### 4. mTOR 阻害剤による卵巣予備能温存法の開発

○佐藤可野<sup>1</sup>、岡本直樹<sup>1,2</sup>、川越雄太<sup>1</sup>、河村和弘<sup>1</sup>

国際医療福祉大学医学部産婦人科 高度生殖リサーチセンター<sup>1</sup>、松本レディースクリニック<sup>2</sup>

**【目的】** 卵胞は加齢とともに減少する。これまで卵巣組織凍結以外の方法で、卵巣内の卵胞数減少を抑制する方法は確立されていない。そこで本研究では、mTOR 阻害薬のラパマイシンを用いてマウスおよびヒト原始卵胞の活性化を抑制することで加齢による卵胞の減少を抑制し卵胞を温存する方法の開発を試みた。

**【方法】** 3週齢雌マウスにラパマイシン (15 mg/kg body weight) を3週間投与し、投与群と非投与群の卵胞数を測定した。また、排卵数、体外授精後の受精率、胚盤胞到達率について調べた。またラパマイシン投与後に3週間休薬したマウスについても同様の試験を行った。さらに倫理委員会の承認と患者の同意のもとに得られた卵巣機能不全患者の卵巣断片を、SCID マウスの腎被膜下に移植し、ラパマイシン投与後2週間、4週間後に移植卵巣片を摘出し、残存卵胞数を測定した。

**【結果】** ラパマイシン投与群では残存原始卵胞数が有意に高く、排卵数は減少した。その後ラパマイシン投与で得られた卵子を胚移植して正常な産仔を得ることが出来た。さらに、ラパマイシン投与後に3週間休薬したマウスの排卵数は回復した。卵巣機能不全患者の移植卵巣断片の残存原始卵胞数は、ラパマイシン投与群で4週間後でも有意に高値となり、卵胞が温存された。

**【結論】** ラパマイシンは、卵子の質に悪影響を及ぼすことなく加齢による卵胞数減少を抑制し、休薬すれば原始卵胞の活性化が再開し、排卵数が回復することを示した。

5. 黄体形成ホルモン異常高値がヒト卵状卵胞発育および卵子の質に与える負の影響の可能性

○田中佑佳<sup>1,3</sup>、河村和弘<sup>2,3</sup>

フェニックスアートクリニック<sup>1</sup>、国際医療福祉大学医学部産婦人科<sup>2</sup>、山王病院リプロダクション婦人科内視鏡治療センター<sup>3</sup>

**目的：**卵巣機能不全患者の卵胞刺激ホルモン (FSH)、黄体形成ホルモン (LH) はともに上昇する。低刺激法や自然周期での採卵が広く行われているが、卵胞発育の停止や採卵時に空胞となることが多い。動物を用いた in vitro 試験では、高 LH 環境が早期黄体化、顆粒膜細胞の FSH 受容体発現低下、卵子の GDF-9 の発現低下をきたし、卵胞発育に負の影響を与える可能性が示されている。本研究は、卵巣機能不全患者の高 LH 血症が卵胞発育に与える影響について検討した。

**方法：**2018年4月1日～2020年3月30日に当院を受診した卵巣機能不全患者を対象とし、卵巣刺激時の LH 値と卵胞発育、空胞の有無、得られた卵子の体外受精成績を、倫理委員会の承認のもと後方視的に解析した。

**結果：**対象症例数 72 名 [年齢中央値 42 歳 (26-49)、AMH 中央値 0.19 (0-1.83)]、全卵巣刺激周期数 361 周期 [症例あたりの周期数中央値 4 (1-21)]。各卵巣刺激周期において、卵巣刺激開始時に高 LH を示した群 (A 群)、卵巣刺激中に高 LH を示した群 (B 群)、卵巣刺激開始から終了まで正常 LH 群 (C 群) では、卵胞発育停止 (n=5) のうち A 群 40%、B 群 60%、C 群 0%であった。空胞率は A 群  $38.6 \pm 7.2\%$  (n=33)、B 群  $22.0 \pm 3.4\%$  (n=93)、C 群  $18.0 \pm 2.0\%$  (n=230) で A 群が C 群に対し有意に高値、正常成熟卵子率は A 群  $73.3 \pm 8.3\%$  (n=25)、B 群  $79.5 \pm 3.4\%$  (n=85)、C 群  $80.4 \pm 2.2\%$  (n=211) で A・B 群が C 群に対し有意に低値、初期胚良好胚率は A 群  $37.3 \pm 9.2\%$  (n=25)、B 群  $41.9 \pm 4.4\%$  (n=85)、C 群  $46.0 \pm 2.3\%$  (n=210) で A 群が C 群に対し有意に低値を示した。

**結論：**卵巣機能不全患者における高 LH 血症は、卵胞発育に負の影響を与え、卵子の質を低下させる可能性が示唆された。

6. 加齢に伴い精子形成不全を呈する *Nrg1<sup>fllox/fllox</sup>;Cyp19a1-Cre* マウスの精巣間質における脂肪細胞蓄積

○富谷千尋、梅原崇、島田昌之

広島大学 大学院統合生命科学研究科

**【目的】**我々は、ライディッチ細胞において NRG1 が発現すること、ライディッチ細胞特異的な *Nrg1* 欠損マウス (*LeyNrg1KO* マウス) は、野生型 (WT) マウスと比較してテストステロン産生能が低いことを示した。本研究では、低テストステロン値が持続する *LeyNrg1KO* マウスを用いて、加齢に伴う精子形成能および妊孕性を解析した。

**【方法と結果】***LeyNrg1KO* マウスの精巣上部尾部から精子を回収し、精子数と奇形率を算出した結果、6 か月齢において、精子数の有意な減少と精子奇形率の増加が認められ、妊孕性が完全に消失していた。精巣の免疫組織化学染色を行った結果、*LeyNrg1KO* マウスの精巣間質に脂肪顆粒が蓄積した細胞が顕著に増加していた。さらに、6 か月齢 *LeyNrg1KO* マウスの精巣では、マクロファージが産生する *Tnfa*、*Il6* および *Ptgs2* などの炎症性サイトカインの遺伝子発現が上昇していた。PTGS2 と HSD17B の二重染色を行った結果、PTGS2 と HSD17B の二重陽性細胞は全く認められず、脂肪顆粒が蓄積している HSD17B 陽性細胞周辺に PTGS2 陽性細胞が局在していた。

**【考察】**非閉そく性乏精子症患者では精巣間質に脂肪細胞の蓄積がみられることから、加齢に伴うテストステロン産生の低下がライディッチ細胞の脂肪顆粒蓄積を誘起し、それに伴う慢性炎症が精子形成不全を引き起こすと推察された。

7. ラット胎児脳初代培養細胞を用いた脳内アクチビン、インヒビン、フォリスタチン制御に関する検討

○岡田裕枝、金崎春彦、折出亜希、  
Tumurbaatar Tuvshintugs、Tumurgan Zolzaya、  
京哲

島根大学医学部産科婦人科

**【目的】** GnRH パルス中枢と考えられる視床下部弓状核キスペプチン (Kiss-1) ニューロン株 mHypoA-55 細胞にはアクチビン、インヒビン及びフォリスタチンが発現し、同細胞においてアクチビンは Kiss-1 発現を増加し、インヒビン A 及びフォリスタチンは Kiss-1 発現を抑制する。ラット胎児脳神経初代培養細胞に発現するアクチビン、インヒビン及びフォリスタチンの役割について検討した。

**【方法】** 妊娠 16-18 日目の妊娠ラットから胎児を取り出し、全胎児脳を初代培養して実験に用いた。脳初代培養細胞に発現する Kiss-1 遺伝子に対するアクチン/インヒビン/フォリスタチン刺激効果及び、これらの遺伝子発現に対するエストラジオール (E2) の影響について検討した。

**【結果】** ラット胎児脳には Kiss-1 発現の他、アクチビン、インヒビン、フォリスタチン発現がある事を PCR 及びウエスタンブロッティングで確認した。脳内のインヒビン  $\alpha$ 、inhibin bA、bB サブユニット及びフォリスタチン発現は E2 の存在で増加した。脳初代培養細胞をアクチビンで刺激すると Kiss-1 発現は増加、インヒビン A 及びフォリスタチン刺激では Kiss-1 発現は減少した。

**【結語】** 脳内にもアクチビン/インヒビン/フォリスタチンの発現があり、これらは E2 の影響を受ける。脳内 Kiss-1 発現もアクチビン/インヒビン/フォリスタチンの影響を受けることから、脳内のアクチビン/インヒビン/フォリスタチンは E2 によるフィードバック機構に関与している可能性がある。

8. 弓状核特異的 *Kiss1* レスキュー/ノックアウトラットを用いた GnRH パルスジェネレーターの同定

○長江麻佑子<sup>1</sup>、上野山賀久<sup>1</sup>、岡本沙季<sup>1</sup>、  
土田仁美<sup>1</sup>、池上花奈<sup>1</sup>、後藤哲平<sup>1,2</sup>、三宝誠<sup>2</sup>、  
平林真澄<sup>2</sup>、小林憲太<sup>3</sup>、井上直子<sup>1</sup>、東村博子<sup>1</sup>

名古屋大学大学院生命農学研究科<sup>1</sup>、生理学研究所  
遺伝子改変動物作製室<sup>2</sup>、生理学研究所 ウィルスベ  
クター開発室<sup>3</sup>

弓状核に局在するキスペプチンニューロンは、ニューロキニン B (NKB) とダイノルフィン A (Dyn) を共発現することから KNDy ニューロンとも呼ばれ、パルス状性腺刺激ホルモン放出ホルモン (GnRH) 分泌を司る GnRH パルスジェネレーターであるとの説が有力であるが、実験的な証明には至っていない。本研究は上記の仮説を証明するため、不妊である全身性キスペプチン遺伝子 (*Kiss1*) ノックアウト (KO) ラットの弓状核 NKB 遺伝子 (*Tac3*) 発現ニューロンにおいて *Kiss1* を強制発現させた弓状核特異的 *Kiss1* レスキューラットおよび弓状核特異的に *Kiss1* を inducible に KO したラットを作製し、GnRH パルスの指標として LH の分泌動態を解析した。弓状核特異的 *Kiss1* レスキューラットにおいて、弓状核 *Tac3* 発現ニューロンの 20-50% に *Kiss1* 発現を認めた 5 個体でパルス状の LH 分泌が回復した。一方、*Tac3* 発現ニューロン以外のニューロンに多数の *Kiss1* 発現を認めた 3 個体において、LH パルスは回復しなかった。また、弓状核 *Kiss1* 発現細胞数が対照群の 10% 以下まで減少した弓状核特異的 *Kiss1* KO ラット 5 個体において LH パルスの消失あるいは抑制を認めた。一方で、*Kiss1* 発現細胞数が対照群の 20-40% であった 4 個体で、対照群と同様の LH パルスを認めた。以上の結果より、弓状核 KNDy ニューロンが GnRH パルスジェネレーターであり、20% の KNDy ニューロンが GnRH パルスジェネレーターとしての活動に十分であることが明らかとなった。

■一般演題 第1群：中枢

9. 雌ヤギ由来 KNDy ニューロンおよび GnRH ニューロン不活化細胞株の樹立

○松田二子<sup>1</sup>、末富祐太<sup>2</sup>、館林亮輝<sup>2</sup>、園田修平<sup>1</sup>、棟朝亜理紗<sup>1</sup>、松山秀一<sup>2</sup>、井上直子<sup>2</sup>、上野山賀久<sup>2</sup>、武内ゆかり<sup>1</sup>、東村博子<sup>2</sup>、大蔵聡<sup>2</sup>

東京大学大学院農学生命科学研究科<sup>1</sup>、名古屋大学大学院生命農学研究科<sup>2</sup>

キスペプチン、ニューロキニン B、ダイノルフィン A を共発現する視床下部弓状核の KNDy ニューロンは、GnRH ニューロンを制御する生殖の最上位中枢であることが示唆されている。反芻動物の生殖を制御する神経内分泌機構を解析できる in vitro 実験系を確立するため、ヤギ由来の KNDy ニューロンおよび GnRH ニューロンの樹立を試みた。雌シバヤギ胎子の視床下部を初代培養した後、レンチウイルスベクターにより癌原遺伝子 (SV40 T 抗原) を導入した。増殖した細胞集団のクローニングを行い、各細胞クローンの遺伝子発現パターンから KNDy および GnRH ニューロン細胞株の候補を特定した。KNDy ニューロン細胞株候補 (GA28) について、キスペプチン、ニューロキニン B およびダイノルフィン A が発現することを免疫細胞化学にて確認し、エストロゲン添加によりキスペプチン遺伝子の発現量が低下することを確認した。GnRH ニューロン細胞株候補 (GP11、GP31) について、GnRH が発現することを免疫細胞化学にて確認し、培養液中への GnRH 分泌を enzyme immunoassay にて検出した。さらに、キスペプチン添加により GP11 と GP31 の細胞内 Ca<sup>2+</sup> 濃度が上昇することを Ca<sup>2+</sup> イメージングにて確認した。GA28、GP11 および GP31 の遺伝子発現パターンと細胞増殖率は継代を重ねても大きく変化しなかった。以上の通り、KNDy ニューロンと GnRH ニューロンの特徴を保持した不活化細胞株の樹立に成功した。これらの細胞株を利用して、分子レベルでの生殖中枢制御機構の解明が進展すると期待される。

■一般演題 第1群：中枢

10. 抗ミューラー管ホルモンの下垂体ゴナドトロピン産生細胞に対する作用について

○折出亜希、金崎春彦、岡田裕枝、Tumurbaatar Tuvshintugs、Tumurgan Zolzaya、京哲

島根大学医学部産科婦人科

**【目的】** 抗ミューラー管ホルモン (AMH) がゴナドトロピン産生にどのような影響を与えるのか検討することを目的とした。

**【方法】** 下垂体ゴナドトロピン産生 L $\beta$ T2 細胞を用いて、AMH がゴナドトロピン産生に与える影響について調べた。AMH 刺激によるゴナドトロピンサブユニット発現を定量 PCR で測定した。L $\beta$ T2 細胞に発現するキスペプチン遺伝子 (Kiss-1) 及びキスペプチン受容体 (Kiss1R) と AMH との関係及びゴナドトロピン産生への関与について併せて検討した。

**【結果】** ゴナドトロフ L $\beta$ T2 細胞において AMH 刺激は FSH $\beta$  サブユニット発現を有意に増加させたが、 $\alpha$ 、LH $\beta$  サブユニット発現は変化しなかった。AMH は L $\beta$ T2 細胞内に存在する Kiss-1 発現と Kiss1R の発現を有意に減少させた。siRNA を用いて L $\beta$ T2 細胞内の Kiss-1 発現をノックダウンしてもゴナドトロピンサブユニット発現量に変化はなかった。Kiss1R 発現ベクターを導入した L $\beta$ T2 細胞をキスペプチンで刺激するとすべてのゴナドトロピンサブユニット発現は増加したが、AMH との同時刺激ではキスペプチンによる刺激効果はほぼ抑制された。GnRH によるゴナドトロピンサブユニット発現は AMH との同時刺激でも変化は認められなかった。

**【結語】** AMH は単独で下垂体 FSH $\beta$  サブユニットを増加させ、同時にゴナドトロピン産生細胞内の Kiss-1 および Kiss1R 発現を減少させた。AMH はゴナドトロピン産生細胞内の Kiss1R 発現及び受容体機能を抑制することで、キスペプチン刺激によるゴナドトロピン発現を抑制的に制御している可能性がある。

■一般演題 第1群：中樞

11. 高プロラクチン血症の治療をすれば IVF 成績は改善するか？

○佐藤学<sup>1</sup>、村井未来<sup>1</sup>、中岡義晴<sup>1</sup>、森本義晴<sup>2</sup>  
IVF なんばクリニック<sup>1</sup>、HORAC グランフロント大阪クリニック<sup>2</sup>

**【背景】** 高プロラクチン (PRL) 血症の患者は、PRL 正常な患者に比べ胚質が低下する場合が多い。当院では高 PRL 血症患者に投薬で PRL 分泌を抑え体外受精を行っている。今回、治療を行っている患者でも高 PRL 血症治療後患者での体外受精成績に影響があるか調べた。

**【方法】** 高 PRL 血症投薬治療中の患者と過去に診断され現在正常化している患者を高 P 群とし、当院で 2017 年 1 月から 2018 年 12 月において体外受精を行った 39 歳以下の高 P 群 109 人と PRL 正常患者 (正常群) 1014 人を対象に刺激周期と低刺激周期採卵の ICSI、IVF に分け、それぞれ成熟率、正常受精率、移植可能胚率を比較した。また同期間に移植を行った 39 歳以下の高 P 群 124 人の患者と正常群 1264 人を刺激周期採卵の胚移植と低刺激周期採卵の胚移植で分け、移植後の hCG 陽性率と化学流産、GS 率、FHB 率を比較した。

**【結果】** ICSI 高 P 群で成熟率が低下した (77.8% vs. 74.1%,  $P < 0.05$ )。高 P 群と正常群で受精率に差はなく、移植可能胚率は低刺激群の高 P 群で低下した (ICSI: 82.6% vs. 57.7%, IVF: 75.9% vs. 43.2%,  $P < 0.05$ )。刺激周期で移植可能胚率に差はなかった。移植後の hCG 陽性率は刺激周期胚移植 (57.6% vs. 44.0%,  $P < 0.05$ )、低刺激周期胚移植 (41.7% vs. 36.8%,  $P < 0.05$ ) とともに高 P 群で低下した。妊娠後の予後に差はなかった。

**【考察】** 治療後であっても胚発生や妊娠に影響があり、低刺激周期胚では顕著だった。高 PRL 血症患者で hCG 陽性率は低下したものの、妊娠後の経過に差はないので可能ならば刺激周期で多くの卵子を取り、治療を進めることが望ましい。

■一般演題 第2群：子宮

12. 転写因子 Wilms tumor 1 (WT1) は子宮内膜間質細胞脱落膜化における脂質蓄積を制御する

○田村功、高木遥香、田中結美子、白蓋雄一郎、三原由美子、前川亮、竹谷俊明、佐藤俊、田村博史、杉野法広

山口大学大学院医学系研究科産科婦人科学講座

**【目的】** WT1 は泌尿生殖系の発生において重要な転写因子である。我々はこれまで、WT1 は子宮内膜間質細胞 (ECS) の脱落膜化を制御していることを見出している。本研究では WT1 の脱落膜化における詳細な役割を探ることを目的とした。

**【方法】** (1) 同意を得た採取した ESC を WT1 knockdown (KD) 下、非 KD 下で脱落膜化刺激 (cAMP) を加え、マイクロアレイ解析を行った。(2) 脱落膜化細胞内への脂質蓄積の変化を脂肪染色と細胞内 triglyceride 濃度測定で調べた。(3) VLDL 受容体 (VLDLR) 遺伝子発現制御機構を ChIP assay、luciferase assay で調べた。(4) VLDLR の KD による細胞内脂質蓄積量の変化を調べた。(5) VLDLR 強制発現細胞において、WT1 の KD による細胞内脂質蓄積への影響を調べた。

**【結果】** (1) WT1 は細胞内への脂質取り込みに関与する多くの遺伝子群の発現を増加させていた。(2) cAMP により細胞内脂質蓄積が増加し、この増加は WT1 の KD により抑制された。(3) WT1 制御下で脂質蓄積に関与する遺伝子とし VLDLR 遺伝子に着目した。VLDLR 発現は cAMP により上昇しこの増加は WT1 の KD により抑制された。WT1 は VLDLR 遺伝子 promoter に結合することで発現を上昇させていた。(4) VLDLR の KD により、cAMP により増加する脂質蓄積は抑制された。(5) VLDLR 強制発現細胞では WT1 の KD により抑制される脂質蓄積がレスキューされた。

**【結語】** WT1 には、VLDLR 発現を上昇させることで、脱落膜化における脂質蓄積を制御するという新たな役割があることを見出した。

■一般演題 第2群：子宮

13. ヘルパー T 細胞から分泌された interleukin-9 は子宮内膜症間質細胞の interleukin-8 の発現を亢進させる

○垂水洋輔、森泰輔、沖村浩之、前田英子、田中佑輝子、片岡恒、伊藤文武、小芝明美、カーンカレク、楠木泉、北脇城

京都府立医科大学大学院 女性生涯医科学

**【目的】** Interleukin (IL)-9 はヘルパー T 細胞、マクロファージ、自然リンパ球から分泌され、その発現はさまざまな自己免疫性疾患の重症度と相関することが知られている。しかし、子宮内膜症における IL-9 の発現および機能については明らかではない。そこでわれわれは子宮内膜症における IL-9 の意義について検討した。

**【方法】** 手術施行時に採取した腹水、末梢血、卵巣子宮内膜症性嚢胞、正常子宮内膜を解析対象とした。倫理委員会の承認および患者の同意を得た。IL-9 濃度を ELISA で、IL-9 陽性ヘルパー T 細胞の割合を flow cytometry で、IL-9 receptor の発現を免疫組織化学染色で評価した。子宮内膜症病巣から分離培養した子宮内膜症間質細胞 (OESC) に IL-9 を添加し、IL-8、COX-2 の発現を real-time RT-PCR で評価した。

**【結果】** 腹水、末梢血中の IL-9 濃度は子宮内膜症患者と非子宮内膜症患者との間に有意差を認めなかった。一方、腹水中の IL-9<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> 細胞の割合は子宮内膜症患者で増加していた。子宮内膜症病巣にも IL-9<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup> 細胞が存在することを flow cytometry で確認した。IL-9 receptor は子宮内膜症病巣、OESC でも発現していた。*in vitro* では IL-9 は濃度依存的に OESC の IL-8、COX-2 の発現を亢進させ、その作用は抗 IL-9 receptor 抗体により抑制された。TNF- $\alpha$  存在下では IL-9 はそれぞれ単独よりも IL-8 の発現を相乗的に亢進させた。

**【結論】** 子宮内膜症患者の腹水中では IL-9 陽性ヘルパー T 細胞が増加しており、IL-9 は OESC の IL-8 の発現を亢進させることが示された。IL-9 は IL-8 を介する子宮内膜症の炎症、進展において重要な働きを持つ可能性がある。

■一般演題 第2群：子宮

14. 子宮内膜症及び腺筋症におけるエストロゲン合成・代謝酵素の発現

○近藤悠人<sup>1</sup>、齊藤涼子<sup>1</sup>、三木康宏<sup>2</sup>、Matti Poutanen<sup>3</sup>、Risto Lammintausta<sup>4</sup>、八重樫伸生<sup>5</sup>、伊藤潔<sup>2</sup>、笹野公伸<sup>1</sup>

東北大学大学院 医学系研究科 病理診断学分野<sup>1</sup>、東北大学災害科学国際研究所 災害産婦人科学分野<sup>2</sup>、University of Turku<sup>3</sup>、Forendo Pharma Ltd<sup>4</sup>、東北大学大学院医学系研究科 産婦人科学分野<sup>5</sup>

**目的**▶子宮内膜症は、異所性に内膜組織が存在する疾患であり、不妊や慢性骨盤痛などの重要な原因となり、本邦では閉経前女性の約 10%が罹患している。一方現行の治療薬では血栓発生や骨粗鬆症などの副作用があることから、治療薬の更なる改良が望まれる。そこで、より効果的な薬物治療に向けて子宮内膜症局所におけるエストロゲン合成／代謝経路を検索する目的で、子宮内膜症でのエストロゲン合成・代謝酵素の発現動態を免疫組織化学的に検討した。

**方法**▶東北大学病院婦人科にて 2014 年～2019 年に外科的切除が施行された 25 症例を対象とした。エストロゲン受容体 (ER) 及び合成・代謝酵素の免疫組織化学を行い、陽性率 (%) を評価した。各因子について、正常内膜と腺筋症間での相関、内膜症組織における各酵素と受容体及び増殖能間との相関、部位別での発現動態を比較検討した。

**結果**▶正常内膜と腺筋症において各因子同士に有意な相関関係は認められなかった。estradiol, estrone 間の転換に重要なエストロゲン合成酵素 17 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase (17 $\beta$ HSD) 1 と代謝酵素 17 $\beta$ HSD2 は、内膜症組織で ER 及び Ki67 陽性率とそれぞれ有意な相関 (それぞれ  $p = 0.001$ ,  $p = 0.025$ ) を認めた。アロマターゼ等の他の酵素は、卵巣よりも卵巣以外の子宮内膜症で発現が高かった。

**結論**▶子宮内膜症の病態で重要な局所でのエストロゲン合成を介した増殖動態において、17 $\beta$ HSD1、17 $\beta$ HSD2 が特に強く関わっていて、これらの酵素発現の制御に着目した子宮内膜症治療の発展が今後期待される。

■一般演題 第2群：子宮

15. 子宮内膜細胞における CXCR4-CXCL12 経路活性化と上皮間葉系転換

○福島優太<sup>1</sup>、草間和哉<sup>1</sup>、吉田佳乃子<sup>1</sup>、吉江幹浩<sup>1</sup>、小島淳哉<sup>2</sup>、西洋孝<sup>2</sup>、水野由美<sup>3</sup>、梶原健<sup>3</sup>、田村和広<sup>1</sup>

東京薬科大学 薬理学<sup>1</sup>、東京医科大学 産科婦人科学<sup>2</sup>、埼玉医科大学 産科婦人科学<sup>3</sup>

脱落した内膜片が異所性に機能すると考えられている子宮内膜症では、病変部位において炎症反応や線維化が起こっている。内膜症病変組織における上皮間葉系転換 (EMT) の誘導や、低酸素誘導因子の発現亢進が報告されているが、未だにその分子メカニズムは不明であり、この選択的治療薬の開発は困難な状況にある。本研究では、ヒト子宮内膜細胞で EMT との関連が報告されているケモカイン受容体 CXCR4 の関与について検討を行った。三次元培養ヒト子宮内膜細胞に内膜症の炎症との関わりが報告されているプロスタグランジン (PG) E2 とトロンビン (P/T) を処置し、その後、低酸素条件下で培養した。ウェスタンブロット、ELISA および qPCR にて炎症性因子、EMT マーカー因子、CXCR4 の発現を確認した。また、細胞遊走能の変化を検証した。その結果、子宮内膜間質・上皮細胞共に低酸素下において P/T 処置すると、炎症性因子及び CXCR4 発現が上昇した。さらに、上皮細胞において EMT マーカー因子の発現と細胞遊走能が増加した。加えて、内膜間質細胞から分泌することを確認した CXCR4 のリガンドである CXCL12 を上皮細胞に添加すると、EMT マーカー因子の発現と細胞遊走能がさらに増加した。以上、低酸素下でのトロンビンと PGE2 処置による子宮内膜上皮の CXCR4 発現と内膜間質からの CXCL12 分泌の増加は、EMT による線維化や細胞遊走の亢進を介して内膜症病態の進行に関わることを示唆した。

■一般演題 第3群：卵巣 I

16. 卵管切除術は卵巣予備能低下に影響を及ぼすのか？ ～システマティックレビューによる検討～

○小林未央、萩原優美子、長谷川祐子、平石光、中里智子、北原慈和、岩瀬明

群馬大学医学部附属病院

卵管切除術は卵管妊娠や卵管水腫に対し一般的に行われる手術であるが、卵管間膜の切離に伴う卵巣への血流低下により、卵巣予備能を低下させる可能性が懸念されている。卵巣予備能マーカーとして近年、抗ミュラー管ホルモン (AMH) が広く臨床応用されているが、AMH を用いた卵管切除術の評価は少数例の報告が多く、また相反する報告もあり結論が得られていない。今回我々はシステマティックレビューを行い、詳細な検討を試みた。PubMed, Embase, Cochrane Library, Web of Science のデータベースよりキーワード検索を行い論文収集し、スクリーニングの後、採用論文の結果を解析した。なお、子宮全摘出術時の卵管切除術の並施有無で比較した検討については除外した。キーワード検索によりデータベースから取得された論文は 181 編であった。スクリーニングにより 46 編に絞り込み、適格性審査を行い臨床試験のプロトコルペーパー、レビュー、データ重複、データ値記載なし等を除いた論文を解析対象として採用した。卵管切除術前後の AMH 値を比較した論文および学会発表報告総数は 13 編であった。このうち 2 編については術後に有意な AMH 値の低下を報告していたが、両側切除のみを対象としていた。片側切除術を対象とした 8 編のサブグループ解析では、術後の有意な AMH 値の低下を報告したものはなかった。以上より、少なくとも片側の卵管切除術は AMH 値に影響をしないことが示唆された。両側症例についてはメタアナリシスが必要であると考えられた。

■一般演題 第3群：卵巢 I

17. 抗ミュラー管ホルモン (AMH) は採卵数を予測できるか？

○勝佳奈子<sup>1</sup>、門上大祐<sup>1</sup>、中岡義晴<sup>1</sup>、森本義晴<sup>2</sup>  
IVF なんばクリニック<sup>1</sup>、HORAC グランフロント大阪クリニック<sup>2</sup>

**【目的】** ART 治療では卵巢予備能から卵巢刺激に対する反応や採卵卵子数を予測し、卵巢刺激法を選択する必要がある。抗ミュラー管ホルモン (AMH) は月経周期に関係なく検査が可能で最もよく用いられる卵巢予備能の評価方法のひとつであるが、実際の採卵数と関連しているのか検討した。

**【方法】** 2020年4月から2020年6月までに調節卵巢刺激にて採卵に至った57症例について、血清AMH値を4群 (a:<1.5, b:1.5-2.9, c:3.0-4.9, d: ≥ 5.0) に分け、採卵数や胞状卵胞数 (AFC) との相関を調査した。統計学的解析はピアソンの相関係数で評価した。

**【結果】** AMHと採卵数の相関係数は、a:0.22, b:0.20, c:0.35, d:0.68で、AMH5.0以上の群で中等度の正の相関関係を認めたものの、その他の群ではAMHと採卵数との間に強い相関は認めなかった。また、卵巢刺激前周期のAFCとAMHの相関係数は、a:0.10, b:0.36, c:0.18, d:0.68、AFCと採卵数の相関係数は、a:0.44, b:0.55, c:0.24, d:0.79であり、c群以外で前周期のAFCと採卵数に中等度の正の相関関係を認めた。

**【結論】** AMH単独では採卵数を予測できるとは限らず、卵巢刺激法やゴナドトロピン投与量の決定をする際には複数のバイオマーカーを参考にすることが重要である。

■一般演題 第3群：卵巢 I

18. 日本人における多嚢胞性卵巢症候群患者の特徴と不妊治療成績

○井上朋子、森下みどり、貫井李沙、姫野隆雄、小宮慎之介、浅井淑子、森本義晴  
HORAC グランフロント大阪クリニック

**【目的】** 多嚢胞性卵巢症候群 (PCOS) は排卵障害を特徴とする疾患であるが、肥満や代謝障害を伴うことの多い欧米型 PCOS と日本人患者の臨床像は異なる印象がある。当院を受診した PCOS 患者の臨床所見と不妊治療の成績を検討した。

**【対象と方法】** 2015年1月から2019年12月の間に挙児希望を主訴に当院で初診検査を受けた女性のうち、PCOSと診断された女性の血中総テストステロン (T) 値、抗ミュラー管ホルモン (AMH) 値、Body Mass Index (BMI) を集計した。また、不妊治療を受けた患者の妊娠率、生産率、流産率を PCOS の有無で比較した。診断は日本産科婦人科学会の診断基準 2007 を用い、統計解析は統計ソフト R バージョン 3.6.3 を使用した。

**【結果】** 全患者 1557 人中 PCOS と診断されたのは 53 名であった。年齢は  $32.1 \pm 3.8$  (24 ~ 40) 歳、血中 T 値は  $0.39 \pm 0.13\text{ng/mL}$ 、T が正常値を超えていたものは 15 名 (28%)、AMH =  $11.03 \pm 7.3\text{ng/mL}$ 、平均 BMI =  $20.9 \pm 3.4$  であり、BMI > 25 は 4 名 (8%) だった。不妊治療成績は、PCOS 群対非 PCOS 群で、妊娠率：71%対56%、生産率：61%対49%、流産率：14%対13%であり、PCOS 群の不妊治療成績が不良ということはなかった。

**【結論】** 日本人不妊患者の PCOS 合併率は 3% と比較的稀であり、高アンドロゲン血症を示すものや肥満者も少数であった。患者の不妊治療成績は良好であった。

■一般演題 第4群：卵巣Ⅱ

19. 高齢マウス胚での細胞老化関連分泌因子 CXCL5 の発現増加と妊娠率の低下

○川越雄太、佐藤可野、河村和弘  
国際医療福祉大学 医学部 産婦人科

**【目的】** 高齢不妊患者では老化に伴い卵子・胚の質が低下し、妊娠率が減少する。様々な治療法が試みられているが効果的な方法はない。我々は卵子・胚の質の低下に細胞老化関連分泌因子(SASP 因子)が関与すると考え、ヒト胚盤胞の遺伝子発現解析により CXCL5 を同定した。そこで本研究では、マウスを用いた動物実験により CXCL5 の機能解明とその抑制による高齢マウス胚の妊娠率改善効果を検証した。

**【方法】** 若齢および高齢マウスを用いて胚の CXCL5 の発現解析を行った。また、胚の体外培養中に CXCL5 シグナルの制御を行い、胚の老化マーカーの発現変化、胚盤胞到達率を評価した。さらに、胚盤胞を偽妊娠マウスに移植し、妊娠率、流産率、産仔獲得率を調べた。

**【結果】** マウス胚でもヒトと同様に老化に伴う CXCL5 の発現増加を認めた。若齢マウス胚を CXCL5 添加培養液で培養すると、老化マーカーの発現増加と妊娠率の低下がみられた。高齢マウス胚の CXCL5 シグナルを抑制すると妊娠率、産仔獲得率の改善がみられた。しかし、流産率は改善しなかった。

**【考察】** CXCL5 は胚の老化を誘導し、その抑制は胚の老化を改善することが明らかとなった。しかし、染色体異常が主たる原因となる流産の改善は認めなかった。CXCL5 ノックアウトマウスは初期発生異常を示さず、産仔にも異常がないことから、本シグナル抑制は高齢不妊患者の新たな治療法として期待される。

■一般演題 第4群：卵巣Ⅱ

20. 卵巣-血管コミュニケーションの破綻が二次卵胞への FSH 供給を阻害し、卵胞発育の停滞に伴う Low responder を引き起こす

○梅原崇、小泉藍、島田昌之  
広島大学 大学院統合生命科学研究科

**【目的】** 我々は、顆粒層細胞特異的 NRG1 欠損マウス (*gcNrg1KO*) が Low-responder (LR) 様の表現型を示すこと、そして9日間の GnRH-antagonist (Anta) 投与によって、それが改善することを突き止めた。*gcNrg1KO* では二次卵胞で卵胞発育が停滞していたこと、二次卵胞以降の発育は脳下垂体から分泌される FSH に依存していることから、FSH 濃度、FSH 供給システム、あるいは二次卵胞の FSH 反応性が LR に関わっていると推察される。そこで、本研究では、*gcNrg1KO* を用いて LR が発生するメカニズムの解明を試みた。

**【結果・考察】** 野生型マウス (WT) と比較して、*gcNrg1KO* では血中 FSH 濃度が有意に高く、*Fshr* 発現は同等であった。一方、高濃度の FSH 製剤を投与すると排卵数に改善傾向が認められたことから、卵胞への FSH 供給システムに異常が生じていることが示唆された。そこで、ホルモンを供給する血管に着目し、卵胞周囲の血管数と血管透過性を検討した結果、*gcNrg1KO* では血管透過性が有意に低下し、卵胞周囲に血管がほとんど認められなかった。そして、LR が改善する Anta 投与を行ったところ、卵胞周辺に血管が多発し、胞状卵胞数が増加した。

**【結論】** 卵胞周囲の血管の減少やその機能低下が FSH 供給システムを破綻させ、二次卵胞での発育停滞、LR を引き起こすことが明らかとなった。

21. グルココルチコイドによる卵巣ステロイド合成調節と BMP 分子の関与

○榎野千明<sup>1</sup>、長谷川徹<sup>1</sup>、中野靖浩<sup>2</sup>、山本紘一郎<sup>2</sup>、長尾聡子<sup>2</sup>、岩田菜穂子<sup>2</sup>、鎌田泰彦<sup>1</sup>、増山寿<sup>1</sup>、大塚文男<sup>2</sup>

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 産科・婦人科学<sup>1</sup>、岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 総合内科学<sup>2</sup>

グルココルチコイドは糖・脂質代謝、抗炎症作用を始め全身への影響を及ぼすが、卵巢局所での役割や卵巣ステロイド合成への影響について、その機序の詳細は明らかではない。我々は、ラット卵巣顆粒膜細胞の初代培養系を用いて、グルココルチコイドによる卵巣ステロイド合成系への影響とその分子機序について検討した。幼若雌ラットの卵巢より単離した顆粒膜細胞をデキサメタゾン (Dex) 存在下で培養し、FSH 刺激下・非刺激下で培養液中のプロゲステロン (P4)・エストラジオール (E2) 合成量を CLIA 法で測定し、顆粒膜細胞に発現するステロイド合成酵素・BMP シグナルの mRNA を real-time PCR にて定量した。結果として、Dex は単独で P4 産生を上昇させ、FSH 存在下でさらに増強した。Dex は単独・FSH 刺激下ともに P450scc・3βHSD といった P4 合成酵素系の mRNA レベルを増加した。一方、Dex は単独および FSH 存在下でも E2 産生を抑制した。卵巣に発現する BMP システムが顆粒膜細胞の P4 産生を特異的に抑制することが知られているが、Dex 存在下において BMP-15 のシグナル活性を増強し、グルココルチコイドが BMP シグナル伝達の増強にも寄与することが示唆された。BMP 受容体、グルココルチコイド受容体との関連を含め、その作用メカニズムについて報告する。

22. PARP 阻害薬は卵巢機能へ影響を与える

○中村健太郎、高江正道、鈴木直

聖マリアンナ医科大学 産婦人科学

**目的：**Poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) 阻害薬は抗腫瘍効果のほか、抗血管新生、抗炎症効果なども有するため、様々ながんや自己免疫疾患など長期生存可能な症例への治療適応拡大が期待されている。しかし、卵巢毒性についての知見は乏しい。本研究では、PARP 阻害薬 (オラパリブ) の卵巢毒性について検証した。

**方法：**10 日齢マウス卵巢を 6-8 日間オラパリブ添加液で培養し、real time PCR、ホルモン測定、組織学的評価をおこなった。さらに顆粒膜細胞培養を行い、real time PCR で評価した。また、21 日齢マウスにオラパリブを 2 週間経口投与後、同様の評価ならびに体外受精成績を検証した。

**結果：**real time PCR では、オラパリブ群において CYP19a、FSHR、GDF9 および VEGFR 遺伝子の発現が低下した。また、オラパリブ群ではエストロゲン産生が低下し、組織学的に顆粒膜細胞の形態異常および Ki67 の発現低下が認められた。さらに卵巣数カウントでは、オラパリブ群で各発育段階の卵巣数減少、閉鎖卵巣数の増加が認められた。体外受精では、卵子成熟率と胚盤胞到達率に変化はなかったが、オラパリブ群において採卵数減少 ( $3.8 \pm 3.0$  個) および受精率低下 ( $72.9 \pm 19.6\%$ ) が認められた。

**結論：**PARP 阻害薬は顆粒膜細胞障害および卵巣数減少を起こし、卵巢毒性を有することが示唆された。

■一般演題 第5群：周産期と内分泌

23. 異なる卵胞径より得られた卵の発育および周産期・新生児予後についての検討

○城崎舞、田村功、藤村大志、田中結美子、高木遥香、白蓋雄一郎、三原由実子、竹谷俊明、田村博史、杉野法広

山口大学大学院医学系研究科産科婦人科

**目的：**生殖補助医療の卵巣刺激周期においては、採卵時に様々な大きさの卵胞が複数存在する。しかし、卵胞の大きさと卵の発育や妊娠した場合の周産期予後、新生児予後との関連を調べた報告はない。これらの成績が由来する卵胞の大きさによって異なるかを卵を個別に培養することで検討した。

**方法：**2017年8月～2020年6月の期間に施行したIVFまたはICSI症例について、採卵時の卵胞径が大(≥18mm)、中(13-17mm)、小(≤12mm)の卵胞から採取された卵子(大692個、中472個、小318個)を個別に培養、媒精し、受精率、胚盤胞到達率、妊娠率を比較検討した。また、分娩までフォローが可能であった症例について周産期・新生児予後を検討した。

**結果：**採卵率、受精率は大卵胞群に比べ中卵胞群、小卵胞群で有意に低かった。ICSI症例において成熟卵率(MⅡ期卵率)を調べたところ小卵胞群で有意に低かった。MⅡ卵に対するICSIによる受精率は3群間で有意差を認めなかった。胚盤胞到達率、妊娠率、周産期合併症率(妊娠高血圧症候群、妊娠糖尿病、絨毛膜下血腫、頸管無力症)、新生児所見(体重、身長、胎盤重量、Apgar/Score)においても有意差を認めなかった。

**結論：**中卵胞または小卵胞由来の卵の受精率は低いが、受精以後は大卵胞由来の受精卵と同等の発育、妊娠率、周産期・新生児予後であることが示された。

■一般演題 第5群：周産期と内分泌

24. ヒト胎盤由来の新たな糖新生促進ホルモン(Placensin)の同定とその機能解析

○河村和弘、佐藤可野

国際医療福祉大学医学部

近年、FBN1遺伝子にコードされる profibrillin 1 のC末端から furin プロテアーゼによって切り出される新規の糖新生促進ホルモンである Asprosin が同定された。我々は FBN2 遺伝子にも C 末端に Asprosin 様配列があること、脊椎動物に進化的に保存された furin 切断サイトが存在することから、paralogous なペプチドホルモンの存在を予測し、その同定と機能解析を行った。本ホルモンはヒト胎盤のトロホプラストで高発現しているため、Placensin と命名した。In vitro 試験により、Placensin は肝細胞の cAMP 産生と protein kinase A (PKA) の活性を促進し、糖新生関連酵素の発現増加とグルコース分泌を促進した。また、in vivo 試験でも、Placensin はグルコース分泌を促進した。Placensin はヒト不死化トロホプラスト(HTR-8/SVneo cells)から分泌され、オートクライン作用により cAMP-PKA シグナルを活性化し、MMP9 の発現と活性を増加させて細胞浸潤能を促進した。妊娠女性では、妊娠週数が進むにつれ血中 Placensin 濃度は増加し、妊娠糖尿病患者では正常妊娠に比べ Placensin 濃度はより高値を示した。本研究では、新たな妊娠ホルモンとして糖新生を促進する Placensin を同定した。Placensin は妊娠糖尿病の発症や病態に関与している可能性があり、今後妊娠糖尿病の診断や治療などへの応用が期待される。

■一般演題 第5群：周産期と内分泌

25. 妊婦および新生児におけるマクロ TSH 血症と甲状腺機能の相関

○合阪幸三<sup>1</sup>、土屋富士子<sup>1</sup>、板橋香奈<sup>1</sup>、  
能瀬さやか<sup>1</sup>、長谷川亜希子<sup>1</sup>、小畑清一郎<sup>1</sup>、  
平池春子<sup>2</sup>、服部尚樹<sup>3</sup>

御茶ノ水・浜田病院 産婦人科<sup>1</sup>、帝京大学医学部  
産婦人科<sup>2</sup>、立命館大学 薬学部<sup>3</sup>

**目的：**分娩時の母体血および臍帯血を採取し、マクロ TSH 血症の頻度および母児の臨床的背景につき検討を加えた。

**方法：**研究開始に当たり当院の倫理委員会に諮り許可を得た。症例に対しても十分なインフォームドコンセントを行った。当院にて出産した189例の分娩時の母体血および臍帯動脈血を採取し、total TSH, free TSH を測定した。マクロ TSH の測定は polyethylene glycol (PEG) 法によりマクロ TSH 血症の有無をスクリーニングし、ゲル濾過法により確定した。

**成績：**PEG 沈降比 > 60% を示した症例は母体で10例、新生児で16例に認められた。しかしながら、今回明らかなマクロ TSH 血症症例は認められなかった。血中の total TSH は母体血：2.6 ± 1.6, 臍帯血：9.6 ± 5.6 μU/ml と、臍帯血で有意に高値を示した (p < 0.01)。産科学的な因子 (妊娠合併症、帝切分娩など) との関係は認められず、新生児の性別と TSH 値との関係も有意の相関は認められなかった。甲状腺機能は正常で、母体においても甲状腺系の合併症は認められなかった。

**結論：**新生児は血中 TSH 値が母体より高値である。また甲状腺機能は正常に保たれており、妊娠、分娩にも影響しないことが明らかとなった。

■一般演題 第5群：周産期と内分泌

26. 産後の母親の早朝覚醒時のメラトニン減少の位相と心的ストレスとの関係

○工藤直子<sup>1</sup>、篠原ひとみ<sup>1</sup>、熊澤由紀代<sup>2</sup>、  
兒玉英也<sup>1</sup>、寺田幸弘<sup>2</sup>

秋田大学大学院医学系研究科保健学専攻<sup>1</sup>、秋田大学大学院医学系研究科医学専攻<sup>2</sup>

**目的：**産後の母親の早朝覚醒時のメラトニン減少の位相と心的ストレスとの関係を明らかにすること。

**方法：**産後1か月の母親101名を対象として、3日間の早朝覚醒時と覚醒30分後の唾液中メラトニン濃度を測定して母親の習慣的な覚醒時のメラトニン概日リズムの位相を評価するとともに、エジンバラ産後うつ尺度 (Edinburgh Postnatal Depression Scale, EPDS) との関係进行分析した。また、アクチグラフを用いて、覚醒時のメラトニン概日リズムの位相に影響を与える睡眠変数と照度環境について検討した。尚、本研究は本学の倫理委員会の承認を得て実施した。

**結果：**対象は、覚醒がメラトニン減少の位相よりも後退していた母親 (A群、n=14)、一致していた母親 (B群、n=69)、前進していた母親 (C群、n=18) に区分できた。EPDS は群間に有意差を認め (p=0.022, Kruskal-Wallis 検定)、A群はB群と比較して高値だった (p=0.014)。A群の母親は、就床時間と総睡眠量が有意に短く、覚醒後30分間の環境の最大照度が200ルクス以下だった。

**結論：**覚醒が早朝のメラトニン減少の位相よりも後退すること (=メラトニンが上昇した状態で覚醒を迎えること) は、心的ストレスの増加と関連している。そのような状態にある母親は、夜間の睡眠時間が短く、覚醒後も比較的暗い室内に留まっている傾向が認められる。

27. 精巣がんサバイバーにおける生殖医療の現状

○山下慎一<sup>1</sup>、垣本健一<sup>2</sup>、植村元秀<sup>3</sup>、岸田健<sup>4</sup>、河合弘二<sup>5</sup>、中村晃和<sup>6,7</sup>、後藤崇之<sup>8</sup>、大澤崇宏<sup>9</sup>、伊藤明宏<sup>1</sup>、荒井陽一<sup>1,10</sup>

東北大学大学院医学系研究科 泌尿器科学分野<sup>1</sup>、大阪国際がんセンター 泌尿器科<sup>2</sup>、大阪大学大学院医学系研究科 泌尿器科<sup>3</sup>、神奈川県立がんセンター 泌尿器科<sup>4</sup>、筑波大学医学医療系 腎泌尿器外科学分野<sup>5</sup>、京都府立医科大学大学院医学研究科 泌尿器外科学教室<sup>6</sup>、大阪府済生会吹田病院 泌尿器科<sup>7</sup>、京都大学医学研究科 泌尿器科学教室<sup>8</sup>、北海道大学大学院医学研究院 腎泌尿器外科学教室<sup>9</sup>、宮城県立がんセンター 泌尿器科<sup>10</sup>

**【目的】** 精巣癌の治療成績は向上し、転移を有する症例でも適切な集学的治療により長期生存が得られるようになった。精巣癌はAYA世代の男性に多く、治療後の妊孕性は重要な課題であり治療前の精子凍結保存が推奨されている。今回精巣がんサバイバーにおける生殖医療の現状を多施設共同研究で検討した。

**【方法】** 2018年1月から2019年3月までに本邦8施設に通院中の精巣がんサバイバーを対象とした。文書による同意を得た後に質問票を渡して、婚姻状況、治療前の精子保存、その使用状況などについての回答を郵送にて回収した。

**【結果】** 回答が得られた567例の年齢中央値は43歳、精巣癌に対する治療終了後からの観察期間中央値は63か月であった。未婚195例、既婚341例、離婚28例、死別1例であった。155例は治療前に精子保存の説明がなく、239例は精子保存を希望しなかった。一方、20例は精子保存を試みたが保存できず、133例が精子保存を行った。保存した精子を使用して挙児を得たのは17例、挙児が得られなかったのは11例であった。保存精子を使用せずに治療後に挙児を得たのは自然妊娠58例、体外受精16例であった。また、治療後に挙児を得ていない283例中141例は挙児を希望していたが、そのなかで不妊治療を受けたのは18例、受けなかったのが112例であった。

**【結論】** 精巣がんサバイバーにおいて精子保存例の13%が凍結精子を利用して挙児を得た。一方、挙児希望のサバイバーの多くが生殖医療を利用していなかった。精巣がんサバイバーには再発だけでなく妊孕性にも注意を払うことが肝要である。

28. ヒト前立腺癌におけるグルココルチコイド受容体 (GR) の発現状況と臨床病理学的意義

○端秀子<sup>1,2</sup>、島田洋樹<sup>1</sup>、伊勢和恵<sup>3</sup>、笹野公伸<sup>2</sup>、中村保宏<sup>1,2</sup>

東北医科薬科大学 医学部 病理学教室<sup>1</sup>、東北大学大学院 医学系研究科 病理診断学分野<sup>2</sup>、東北医科薬科大学 医学部<sup>3</sup>

日本人男性の前立腺癌罹患率は胃癌に次いで2番目に多く、増加傾向にある。癌細胞に発現するアンドロゲン受容体を標的とした抗アンドロゲン療法は前立腺癌治療に広く用いられているが、去勢抵抗性前立腺癌 (CRPC) へと移行することが問題である。一方、前立腺癌においてグルココルチコイド受容体 (GR) の発現も報告されており、癌の増殖や進展に関与している可能性が示唆されている。本研究では、ヒト前立腺癌培養細胞株におけるデキサメタゾン添加による細胞増殖への影響およびGRの発現を検討した。また、ヒト前立腺癌組織におけるGRの発現状況を免疫組織化学にて評価した。培養細胞実験では、デキサメタゾン添加によりDU145 (アンドロゲン非依存性株) 細胞の有意な増殖促進が認められ、遊走能は有意に抑制された。一方、GRのmRNAとタンパク発現は、DU145細胞では確認されたがLNCaP (アンドロゲン依存性株) 細胞では検出限界であった。また、ヒト前立腺癌組織における免疫組織化学での検討では、pT3と比較してpT2において有意に発現が高かった。以上より、ヒト前立腺癌ではGRの発現と機能が癌の進展に影響している可能性が示唆された。

29. 前立腺癌における Rac1 および ARHGAP15 の発現意義

○佐藤和<sup>1</sup>、高木清司<sup>1</sup>、佐藤真彦<sup>2</sup>、三木康宏<sup>3,4</sup>、伊藤明宏<sup>2</sup>、笹野公伸<sup>4,5</sup>、鈴木貴<sup>1</sup>

東北大学 大学院医学系研究科 病理検査学分野<sup>1</sup>、東北大学 大学院医学系研究科 泌尿器科学分野<sup>2</sup>、東北大学 災害科学国際研究所 災害産婦人科学分野<sup>3</sup>、東北大学 大学院医学系研究科 病理診断学分野<sup>4</sup>、東北大学病院 病理部<sup>5</sup>

Ras-related C3 botulinum toxin substrate (Rac1) は細胞の運動能や増殖能の制御などに関与する低分子 G 蛋白質である。Rac1 は GDP-GTP 交換反応により活性が制御され、GTP 結合型が上記の活性を有する。一方、Rho GTPase activating protein 15 (ARHGAP15) は Rac1 特異的に GTP を加水分解して Rac1 を不活化する蛋白である。

以前我々は乳癌において ARHGAP15 の発現がアンドロゲンによって誘導され、Rac1 を不活化して増殖、遊走を抑制することを報告した。しかしながら、前立腺癌における Rac1/ARHGAP15 の役割は明らかでない。そこで我々は前立腺癌 117 例を用い、免疫染色により Rac1 と ARHGAP15 の発現意義を検討した。

Rac1 と ARHGAP15 の染色性は有意に正相関し、Rac1 陽性群は ARHGAP15 の発現によらず健存期間が短かった。一方、ARHGAP15 陽性群も有意に再発しやすいことが分かった。次に前立腺癌細胞に ARHGAP15 を過剰発現させて増殖試験を行ったところ、過剰発現によって有意に細胞増殖能が亢進した。

以上より、前立腺癌において Rac1 は ARHGAP15 の発現に関わらず予後不良因子となり、ARHGAP15 は Rac1 の不活化とは別に前立腺癌の増殖を促進する可能性が示唆された。

30. 子宮内膜癌における Dehydroepiandrosterone の直接作用に関する検討

○三木康宏<sup>1</sup>、高木清司<sup>2</sup>、鈴木貴<sup>2</sup>、伊藤潔<sup>1</sup>

東北大学災害科学国際研究所 災害産婦人科学分野<sup>1</sup>、東北大学大学院医学系研究科 病理検査学分野<sup>2</sup>

Dehydroepiandrosterone (DHEA) は副腎から分泌されるアンドロゲンであるが、アンドロゲンとしての作用は弱く、種々の酵素によって作用の強いアンドロゲンやエストロゲンに変換される。そのため DHEA は前駆ホルモンとして重要な役割を担っていると考えられている。我々は以前に子宮内膜癌組織中の DHEA 濃度が悪性度の低い組織型で低値を示すことを報告した。一方で、アミノ酸相同配列の解析によって、microtubule-associated protein 2 (MAP2) が DHEA と結合することが報告されており、本研究では、子宮内膜癌における DHEA の直接作用として、MAP2 の発現を検討した。MAP2 の免疫組織化学では、Type 2 と比較して Type 1 で有意に陽性率が高く、MAP2 陽性群では増殖マーカー Ki-67 labeling index が有意に低かった。正常の子宮内膜の腺上皮細胞にも MAP2 の発現を認めた。また、MAP2 陽性群では癌組織中 DHEA の濃度が有意に高かった。MAP2 は微小管の安定性に作用することが知られており、癌細胞においては増殖や浸潤の抑制に関与すると考えられる。DHEA は MAP2 の安定化に関わり、ホルモン受容体非依存的に癌の進展に抑制的に働くと示唆された。

31. Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein K  
がエストロゲンシグナルに及ぼす影響の検討

○岩渕英里奈<sup>1</sup>、三木康宏<sup>2</sup>、伊藤潔<sup>2</sup>、笹野公伸<sup>1</sup>  
東北大学大学院 医学系研究科 病理診断学分野<sup>1</sup>、  
東北大学災害科学国際研究所 災害産婦人科学分野<sup>2</sup>

Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein K (hnRNPK) は正常細胞では核や細胞質、ミトコンドリアなどに存在し、クロマチン修飾や転写、スプライシング、翻訳などに関与する。様々な癌細胞で発現の亢進と癌の進展への関与が報告されており、乳癌細胞においてはエストロゲン受容体 (ER $\alpha$ ) およびプロゲステロン受容体陽性乳癌で高発現が報告され、エストロゲンシグナルとの関連も示唆されているが十分な検討は行われていない。そこで hnRNPK とエストロゲンシグナルとの関連を明らかにすることを本研究の目的とした。まず ER $\alpha$  陽性 MCF-7 を用いて E2 と ER $\alpha$  のアンタゴニストである ICI を添加し、hnRNPK の発現に影響があるかを確認したところ、hnRNPK の発現は E2 により増加し ICI により低下した。また、siRNA により hnRNPK の発現をノックダウンすると、ER $\alpha$  の発現が低下し、E2 添加による ER $\alpha$  応答遺伝子 pS2 の発現上昇も抑制された。さらに proximity ligation assay を用いてタンパク質間相互作用を評価したところ、hnRNPK と ER $\alpha$  のタンパク質間相互作用が認められた。また、臨床検体での hnRNPK とエストロゲンシグナルとの関連を明らかにするため、乳癌組織と子宮内膜癌組織を用いて免疫組織化学にて hnRNPK の発現と臨床病理学的因子との関係を解析した。乳癌組織では hnRNPK は ER $\alpha$  と正相関し、Ki67 の発現とは負の相関が認められたが、子宮内膜癌組織では ER $\alpha$ 、Ki67 の発現共に正相関が認められた。以上の結果から hnRNPK が ER $\alpha$  とのタンパク質間相互作用によりエストロゲンシグナルに関与し、さらに乳癌と子宮内膜癌では異なる機能をもつことが示唆された。今後の解析により、hnRNPK がエストロゲンシグナルに及ぼす影響を明らかにし、内分泌療法との関連についても検討していきたい。

32. 先天性副腎過形成による高度乏精子症に対してステロイドの変更で改善を認めた 1 例

○大西篤史、佐藤克哉、賀来泰大、石田貴樹、  
福田輝雄、岡田桂輔、千葉公嗣、松下経、  
藤澤正人  
神戸大学大学院医学研究科腎泌尿器科学

【症例】 26 歳男性

【主訴】 挙児希望

【現病歴】 当院内内分泌内科にて先天性副腎過形成症 (21 水酸化酵素欠損症) に対してステロイド補充療法を施行中、挙児希望あり当科紹介

【初診時現症・検査所見】 身長 167cm、体重 85kg、Tanner 分類 外陰部・恥毛 5 度、精巣容量；右 26/ 左 20ml、精液所見；精液量 4.2ml、精子濃度  $0.1 \times 10^6$ /ml、運動率 100%、内分泌学的検査；FSH;0.2mIU/ml、LH;0.1mIU/ml、ACTH1229pg/ml、総テストステロン 3.2ng/ml、精巣 MRI；両側精巣腫瘍なし

【経過】 副腎アンドロゲンの過剰産生による negative-feedback が原因で、ゴナドトロピンの抑制と造精機能障害が引き起こされたと考えられた。ACTH の持続的な抑制を目的に、ヒドロコルチゾンからデキサメサゾンに変更した。デキサメサゾンを 0.5mg/ 日まで増量したところ、薬剤変更 12 か月後に FSH、LH は正常化し、精液所見も精液量 6.1ml、精子濃度  $55 \times 10^6$ /ml、運動率 70% と著明な改善を認めた。その後妻側の因子もあり、顕微授精を施行し妊娠・出産に至った。

【考察】 先天性副腎過形成症に造精機能障害を伴う場合、半減期の長いデキサメサゾンで ACTH を持続的に抑制することで、造精機能の回復が期待できる。本症例でも精液所見は著明に改善し、ステロイドの変更が有効と考えられた。

■一般演題 第7群：症例

33. 全身性肥満細胞症患者に対して卵巣組織凍結目的に腹腔鏡下卵巣摘出術を施行した1例

○村上真由子、中村智子、秋田寛佳、田中秀明、矢吹淳司、曾根原玲菜、仲西菜月、邨瀬智彦、大須賀智子、後藤真紀

名古屋大学医学部附属病院 産婦人科

**【緒言】** がん生殖医療（妊孕性温存療法とがん治療後の生殖医療）が周知され、卵巣組織凍結希望症例が増えている。全身性肥満細胞症（SM）は、過剰な肥満細胞によりアナフィラキシーを呈するため注意が必要な疾患であり、温度変化やストレス、薬剤等が誘因となることが知られている。手術侵襲がアナフィラキシーを誘発することが懸念されたが、他科との連携により骨髄移植前に卵巣組織凍結を施行できた症例を経験したので報告する。

**【症例】** 19歳、0妊0産。13歳時に左卵巣未分化胚細胞腫瘍にて左付属器および腎門部の腫瘍を開腹手術にて摘出した既往あり。17歳時、SMと診断され、ステロイドおよびニロチニブにて治療されるもアナフィラキシーショックを繰り返し、骨髄移植目的に当院小児科紹介受診された。妊孕性温存目的に当科に紹介となり、卵巣組織凍結を希望された。アナフィラキシー誘発が危惧されるため、小児科、麻酔科と合同でカンファレンスを行い、急変に備え、術後はICU管理とした。手術は、既往手術によると思われる腹腔内癒着を認めたが、侵襲が少ない腹腔鏡で完遂した。術後は、ストレス軽減のため、早期に飲水、抗アレルギー薬を含む定期内服を再開し、経過良好であった。今後は骨髄移植終了後にHRT開始予定である。

**【結語】** がん生殖医療の普及に伴い、卵巣組織凍結を行うに当たっては背景にある原疾患への知識を深め、適切な対策をたて対応することが必要である。

■一般演題 第7群：症例

34. 診断に苦慮した卵巣 Sertoli-Leydig 細胞腫合併不妊症の一例

○平賀裕章、立花眞仁、齋藤淳一、田中恵子、久野貴司、藤峯絢子、横山絵美、渡邊善、志賀尚美、八重樫伸生

東北大学病院産婦人科

**【緒言】** Sertoli-Leydig 細胞腫は、卵巣境界悪性～悪性腫瘍中0.3%と稀である。アンドロゲン産生により、男性化徴候、月経異常、排卵障害を呈しうる。今回、重度排卵障害に対しアンドロゲン産生腫瘍を疑い、腹腔鏡下手術により治療効果が得られた不妊症の1例を経験したので報告する。

**【症例】** 34歳、0妊0産。初経以来月経不順で、徐々に無月経となり Kaufmann 療法を受けていた。挙児希望に対し、前医で多嚢胞性卵巣症候群（PCOS）の診断で2年ほど治療を受けるも反応不良で、32歳時に当科紹介となった。超音波断層検査やホルモン検査ではPCOSの診断で矛盾せず、精査で副腎疾患は否定的であった。CC療法、rFSH療法、メトフォルミン併用療法、腹腔鏡下卵巣多孔術を行うも、卵胞発育を得られなかった。体外受精で凍結胚を得たが、ホルモン補充しても内膜菲薄のため胚移植に至らなかった。高テストステロン（T）血症遷延と、画像診断で右卵巣に2cmの比較的血流豊富な腫瘤を認めたことから、アンドロゲン産生卵巣腫瘍を疑い、34歳時に腹腔鏡下右付属器切除術を施行した。病理組織診断は中分化卵巣 Sertoli-Leydig 細胞腫で、術後、血中T値は速やかに正常化し、自然周期での排卵と内膜肥厚が得られるようになった。

**【考察】** 卵巣 Sertoli-Leydig 細胞腫は、頻度は稀でPCOSと類似する病態を呈し、診断に難渋することがある。しかし、その発生率は挙児を希望する年齢層の女性で高いことから、高アンドロゲン血症を呈する病態として念頭に置く必要がある。

35. 卵巣嚢腫を呈するP450酸化還元酵素欠損症(PORD)  
の薬物療法に難渋した一例

---

○齋藤淳一<sup>1,2</sup>、志賀尚美<sup>1</sup>、平賀裕章<sup>1</sup>、田中恵子<sup>1</sup>、  
横山絵美<sup>1</sup>、藤峯絢子<sup>1</sup>、久野貴司<sup>1</sup>、渡邊善<sup>1</sup>、  
立花眞仁<sup>1</sup>、八重樫伸生<sup>1</sup>

東北大学病院 婦人科<sup>1</sup>、みやぎ県南中核病院<sup>2</sup>

**【緒言】** P450 酸化還元酵素欠損症 (PORD ; P450 oxidoreductase deficiency) は POR 遺伝子変異に起因する稀な常染色体性劣性遺伝疾患である。臨床症状として、外性器異常、性腺機能不全など多彩だが、エストロゲン産生低下によるゴナドトロピン (Gn) と meiosis-activating sterol (MAS) の合成不全に起因する (double-hit) 卵巣嚢腫増大が高頻度に認められる。治療法は外性器異常に対しては外科的治療、性腺機能不全に対しては、性ホルモン補充が行なわれている。

**【症例】** 18 歳。新生児マススクリーニングにて 17 水酸化酵素高値を指摘され、遺伝子解析で POR 遺伝子異常により PORD の診断。3 歳時、外性器異常に対して、陰核形成術、陰嚢形成術を施行。15 歳時 MRI で卵巣嚢腫指摘され、当科受診。内因性ゴナドトロピンを抑制し、卵巣腫大を抑える目的で LEP (low dose estrogen progestin) 製剤を開始。卵巣腫大の制御は良好であるも、副作用 (嘔気・頭痛) 著しいため、天然型エストロゲンとプロゲステロンによるピンカス療法へ変更。現在は ERT のみで良好な Gn と卵巣腫大の抑制が得られている。

**【考察】** 今後、ERT のみでは破綻出血のリスクがあるため、子宮内膜保護目的にも副作用を抑えたプロゲステンによる定期的な消退出血の誘導を考えている。