

I. 総括研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（健やか次世代育成総合研究事業）
令和元年度総括研究報告書
医学的適応による生殖機能維持の支援と普及に向けた総合的研究

研究代表者：大須賀 穰 東京大学医学部附属病院 教授

研究要旨

我々はこれまで、「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」作成やこれに準拠した「がん患者の妊孕性温存のための診療マニュアル」作成により本領域の啓発や標準化に取り組んでいる。さらにAMED研究「生殖機能温存がん治療法の革新的発展にむけた総合的プラットフォームの形成」(代表者：大須賀穰, H28-30)において我が国のがん患者に対する妊孕性温存の実態を調査した。これらの研究から抽出された問題点に基づき、本研究では以下の3つを目的としている。日本の現状に応じた医学的適応による妊孕性維持、不妊治療の制度の構築、妊よう性温存医療登録システムの運用による支援体制の強化、がん・生殖医療看護師養成の方法の確立、の3つである。

この目的のために、以下の手法を用いる。がん・生殖医療において実際に妊孕性温存治療を行う生殖医療専門医のニーズを抽出する。またこの際に、がんに限らず医学的適応にて妊孕性温存を必要とする患者にこの治療を適切に行き渡らせる体制を構築するために、自己免疫疾患患者に対する妊孕性温存の実態の調査も併せて行う。これらの結果に基づき、各学会と協力し生殖治療医のための教育システムの構築へとつなげる。我々が所属する日本がん・生殖医療学会(JSFP)が設立した日本がん・生殖医療登録システムへの全例登録を通じて、原疾患治療施設と生殖医療施設の連携の実態や疾患、進行期、治療内容ごとの成績を明らかとする。これにより医療連携の量的・質的評価パラメータの一つとして今後の行政に活かすことが可能となる。JSFPと連携し看護師向けの教育セミナーを主催し継続することによって、最終的には看護師ががん患者に対するがん・生殖医療に関する支援を行う際の情報提供の手法を構築し、テキストの作成を行い、学会による認定制度を確立する。

2019年度について、3本の柱それぞれについて、予定通り進捗している。次年度以降、に関して得られたデータの解析、成果の還元、に関してはe-learningの完成、それをを用いた看護師の知識向上に関する研究へと進めていく。

研究分担者氏名・所属研究機関名及び所属研究機関における職名

原田美由紀
東京大学医学部附属病院 准教授
藤尾 圭志
東京大学医学部附属病院 教授
鈴木 直
聖マリアンナ医科大学医学部 教授
高井泰
埼玉医科大学医学部 教授
浜谷 敏生
慶応義塾大学病院 専任講師
古井 辰郎
岐阜大学大学院医学系研究科 准教授

北川 雄光

慶應義塾大学医学部 教授

山田 満稔

学校法人慶應義塾慶應義塾大学医学部 専任講師

渡邊 知映

昭和大学保健医療学部看護学科 教授

津川 浩一郎

聖マリアンナ医科大学医学部附属病院 教授

西山 博之

筑波大学医学医療系 教授

細井 創

京都府立医科大学医学研究科 教授

杉山 一彦

広島大学病院がん化学療法科 教授

前田 嘉信

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 血液・腫瘍・呼吸器内科学 教授

川井 章

国立がん研究センター

中央病院

科長

A. 研究目的

本研究の目的は、日本の現状に応じた医学的適応による妊孕性維持、不妊治療の制度の構築、妊よう性温存医療登録システムの運用による支援体制の強化、がん・生殖医療看護師養成の方法の確立、である。我々はこれまで、「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」作成やこれに準拠した「がん患者の妊孕性温存のための診療マニュアル」作成により本領域の啓発や標準化に取り組んでいる。さらにAMED 研究「生殖機能温存がん治療法の革新的発展にむけた総合的プラットフォームの形成」（代表者：大須賀穰, H28-30）において我が国のがん患者に対する妊孕性温存の実態を調査した。その結果、がん患者が妊孕性温存治療にアクセスしづらい状況となっており、またアクセスした生殖医療施設により提供される診療内容や質が均等でない状況を把握した。また、妊孕性温存治療としての胚、卵子、卵巣凍結等において、がん患者の情報を同時に登録するシステムが存在せず、将来の妊孕性温存治療の発展の障害となり得ることが指摘された。この点に対しては、登録システムの原型を作成したが実際の運用はこれからの課題となっている。よって本研究では、まず、日本の現状を踏まえてがん生殖医療を広め患者に届く体制を検証し実現すること、がん・生殖医療において実際に妊孕性温存治療を行う生殖医療専門医のニーズを抽出すること、を目的とする。またこの際に、併せて自己免疫疾患患者に対する妊孕性温存の実態の調査も併せて開始する。がん以外の医学的適応による妊孕性温存を必要とする疾患の主たるものとして、自己免疫疾患があるが、これについてはこれまで全く実態がわからない状態のため、がんに限らず妊孕性温存を必要とする患者にこの治療を適切に行き渡らせる体制を構築するために、この調査も併せて行う。次に、我々が所属する日本がん・生殖医療学会（JSFP）が設立した日本がん・生殖医療登録システムへの全例登録を通じて、原疾患治療施設と生殖医療施設の連携の実態（紹介率の地域、疾患、年

齢等による差など）や疾患、進行期、治療内容ごとの成績（予後、妊娠率など）を明らかにする。また、我々はこれまで本領域を看護師に啓発する目的で、看護師スキルアップセミナーを実施してきた。本研究班ではJSFPと連携し、看護師向けの教育セミナーを主催し継続することによって、最終的には看護師ががん患者に対するがん・生殖医療に関する支援を行う際の情報提供の手法を構築し、テキストの作成を行い、学会による認定制度を確立する。

本研究より期待される成果として、まず、がん患者の妊孕性温存治療へのアクセスの向上が期待される。さらに、生殖医療専門医に対する教育プログラムを構築することにより、生殖医療施設において均質かつ質の高い妊孕性温存治療の提供が実現可能となる。また、JOFR に約 20 年間の全国データを入力して解析することによって、妊孕性温存の実態を明らかにできる。例えば、原疾患治療施設、地域、診療科や疾患の種類等によって妊孕性温存の実施率や治療成績が異なるかどうか、などが明らかとなり、医療連携の量的・質的評価パラメータの一つとして今後の行政に活かすことが可能となる。さらに患者の長期間の追跡が可能となる。これにより、医療者、患者、家族、行政それぞれの立場でのニーズや課題の抽出が可能となり、患者、家族の背景に応じた支援策が明確になる。一方、看護師の教育によって、患者や家族それぞれの背景に応じた適切な自己決定プロセスへの支援策を明確にすることが可能となる。例えば、がん・生殖医療看護師によるサポートにより、患者ががん治療によって不妊症を発症する可能性を認識することが容易となり、遅滞なく妊孕性温存療法を受ける、もしくは妊孕性温存を選択しない自己決定をするなどの意思決定が援助される。

B. 研究方法

がん生殖医療提供体制の構築

- 1 . 日本産科婦人科学会 ART 登録施設（生殖医療医）を対象とした調査
- 生殖医療専門医のがん・生殖医療を実施す

るにあたっての課題、ニーズを抽出するために、日本産科婦人科学会 ART 登録施設 614 施設を対象とし、アンケート調査を行う。内容としては、以下の3つを含む。(1)我々の先行研究であるAMED 研究「生殖機能温存がん治療法の革新的発展にむけた総合的プラットフォームの形成」(代表者:大須賀穰, H28-30)で行った、生殖医療施設でのがん患者への妊孕性温存の実態調査の続編、すなわち2017年の日本癌治療学会「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」発刊後の実態調査(2)がん患者に対する妊孕性温存治療実施に際しての生殖治療医の意識調査。また今回の研究ではがん以外の医学的適応による妊孕性温存についても包含するため、(3)自己免疫疾患(全身性エリテマトーデス、強皮症、皮膚筋炎など)の患者の妊孕性温存の相談、診療の経験の調査、を含む。(3)は

- 2. 日本リウマチ学会教育施設(自己免疫疾患治療医)を対象とした調査

日本リウマチ学会教育施設579施設の責任者と対象として、妊孕性を低下させる可能性のある治療を行った症例数や原疾患妊孕性温存の選択肢に関する説明の有無および対応の可否などに関するアンケート調査を実施した。

妊よう性温存医療登録システムの運用による支援体制の強化

日本産科婦人科学会に登録された全国123の妊孕性温存実施施設において、これまで妊孕性温存のために受診した約2,000症例について原疾患名(悪性腫瘍、免疫疾患、内分泌疾患等)、進行度、原疾患治療施設名、妊孕性温存実施施設名、治療内容、1年ごとの生死や生殖機能、妊娠の有無や出生児の情報などを、日本がん・生殖医療登録システム(<https://database.j-sfp.org>; JOFR)に入力していただき解析を行う。尚、精子に関しては登録施設以外での温存も行われているため、

範囲を広げて調査をおこなう。

がん・生殖医療看護師養成の方法の確立

がん・生殖医療に関するがんと生殖の各専門性を有する看護師の意識調査を行う。本領域のガイドライン刊行から2年経過した現状における、看護師の立場でのニーズや課題を抽出し、刊行前の状況と比較検討することで、教育セミナーの構築に生かす。また、JSFPがこれまで3回実施した看護師スキルアップセミナーの内容を検証し、参加者に対して施行したアンケート調査を分析する

C. 研究結果

がん生殖医療提供体制の構築

- 1. 日本産科婦人科学会 ART 登録施設(生殖医療医)を対象とした調査

初年度である2019年度は、まずアンケートを作成した(資料1)。アンケートは4つのパートから成っており、現在2020年2月26日日本学倫理審査を通過し、2020年4月末日を期日として配布したアンケートの回収中である。現時点で配布した614施設中、262施設からの回答を得ている。並行して集計を始めており、今後督促を実施し回収率を上げ、結果の解析へと進む。

2. 日本リウマチ学会教育施設(自己免疫疾患治療医)を対象とした調査

現在進行中であるが、現時点での結果は以下の通りである。63施設(10.9%)から回答が得られた。41施設(69.1%)では、2014年4月から2019年3月までの5年間で妊孕性を低下させる可能性のある治療の実施歴があり、総数は男性486人、女性816人(閉経後の女性は除く)原疾患は全身性エリテマトーデス(SLE)が最も多かった。また、19施設(30.2%)の施設では、妊孕性が主な問題となり、主治医が第一選択と考える治療を受けなかった患者がいた(男性6人、女性76人)。妊孕性を低下させる可能性のある治療を行った41施設のうち、妊孕性温存治療に関する選択肢を自科で説明している施設は13施設(31.7%)、他科に説明を依頼している施設は12施設(29.3%)であり、16施設(39.0%)

で説明は行われていなかった。膠原病患者に対して妊孕性温存治療が可能な施設は限られており、41 施設で妊孕性温存治療を受けた患者数は、GnRH アナログ療法 27 人、卵子凍結 4 人、精子保存 2 人であった。54 人(85.7%) の回答者は、膠原病領域において妊孕性温存のための対策は十分とられていないと回答した。

妊よう性温存医療登録システムの運用による支援体制の強化

2020 年 4 月現在の登録進捗状況は以下の通りである。これまでに登録が完了したのが 33 施設、施設倫理委員会承認が完了し登録準備中が 52 施設、中央一括倫理審査申請中が 7 施設で、計 92 施設が登録済、中、あるいは目途が立っている状態である。他倫理審査中の施設が 76 施設(女性妊孕性温存 45; 男性のみ温存 30; カウンセリングのみ 1) である。主だった施設の倫理審査は終わっており、現在審査中は小規模施設と男性の妊孕性温存のみを行っている施設である。2019 年度終了時までには 376 症例のデータがすでに JOFR に入力された。このうち 2019 年 12 月までに登録された 224 症例の暫定的な解析を 2020 年 2 月に分担者高井が主催した第 10 回日本・がん生殖医療学会ワークショップで発表を行った。今後、上記の入力を推進して完了させ、直近の数年間の全国データを解析する。

がん・生殖医療看護師養成の方法の確立

がん・生殖医療看護ナビゲ制度と教育プログラムに関する班会議を 2019 年 6 月開催し、看護師を対象とした e ラーニングの作成や研修会開催を決定した。2020 年 2 月にシンシナティ小児病院の Frias 看護師を招聘し、「第 4 回医療者向け がん妊孕性支援スキルアップセミナー」を上智大学にて開催する予定としていたが、COVID19 流行のため次年度以降に延期となった。しかし、Frias 看護師以外の国内演者には、演者のみ海外に集まっていたいただき、事前に予定していたように e ラーニング(本領域の総論的内容のみ) の撮影を行った。同時に行う予定であった参加者に対する研修会参加前後の理解力などを検証する

調査は、上記セミナーの開催時に行う。

D. 考察

初年度である 2019 年度の進捗状況につき、本研究の 3 本の柱に分けて考察する。

がん生殖医療提供体制の構築 については、ガイドライン発刊後の実態を明らかにし、生殖医療医のニーズを抽出するためのアンケート調査を実施した。また、これに加えてがん患者より体制の整備が遅れている自己免疫疾患患者に対して、まず最初の一步として妊孕性温存の実態を明らかにするために、生殖治療施設、自己免疫疾患治療施設の両サイドから、実態調査を実施した。生殖医療医への調査は現在回収中であり、順調に回収が進んでいる。この結果を解析し併せて先行の AMED 研究の結果と比較することにより、ガイドライン発刊により我が国の実態がどのように変容したのか、またその中で生殖医療医が何を求めているのかを明らかにすることができる。自己免疫疾患患者の実態に関しては、原疾患治療医サイドへの調査から、これらの患者に対する情報提供があまりなされておらず、これはこの領域のそもそもの情報不足、生殖医療医と自己免疫疾患治療医との間の連携不足に起因することが推察された。この結果をさらに詳細に分析し、生殖医療医側への調査結果と併せて見ることにより、実態と課題が明らかになるだろう。

妊よう性温存医療登録システムの運用による支援体制の強化 については、主だった施設の倫理委員会承認まで終了した。今後 JOFR をより使いやすいものへと改善しつつ、登録を推進していく。またここから得られるデータをまとめて解析へと進む。

がん・生殖医療看護師養成の方法の確立 に関しては、計画していたスキルアップセミナーが COVID19 流行のため延期となったものの、e-learning については予定通り作成を進めている。

E. 結論

2019 年度について、3 本の柱それぞれについて、予定通り進捗している。次年度以降、

に関して得られたデータの解析、成果の還元、 に関しては e-learning の完成、それを用いた看護師の知識向上に関する研究へと進めていく。

F. 健康危険情報
特になし

G. 研究発表

[論文]

1. Osuga Y, Hayashi K, Kanda S. A multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind, comparative study of dienogest at 1 mg/day in patients with primary and secondary dysmenorrhea. *Fertil Steril*. 2020 Mar;113(3):627-635
2. Baba S, Taguchi A, Kawata A, Hara K, Eguchi S, Mori M, Adachi K, Mori S, Iwata T, Mitsunashi A, Maeda D, Komatsu A, Nagamatsu T, Oda K, Kukimoto I, Osuga Y, Fujii T, Kawana K. Differential expression of human papillomavirus 16-, 18-, 52-, and 58-derived transcripts in cervical intraepithelial neoplasia. *Virology*. 2020 Mar 6;17(1):32.
3. Nakajima T, Kasuga A, Hara-Yamashita A, Ikeda Y, Asai-Sato M, Nakao T, Hayashi C, Takeya C, Adachi K, Tsuruga T, Matsumoto Y, Arimoto T, Nagamatsu T, Oda K, Komatsu A, Chishima F, Osuga Y, Fujii T, Kawana K. Reconstructed uterine length is critical for the prevention of cervical stenosis following abdominal trachelectomy in cervical cancer patients. *J Obstet Gynaecol Res*. 2020 Feb;46(2):328-336
4. Takeuchi M, Tanikawa M, Nagasaka K, Oda K, Kawata Y, Oki S, Agapiti C, Sone K, Miyagawa Y, Hiraike H, Wada-Hiraike O, Kuramoto H, Ayabe T, Osuga Y, Fujii T. Anti-Tumor Effect of Inhibition of DNA Damage Response Proteins, ATM and ATR, in Endometrial Cancer Cells. *Cancers (Basel)*. 2019 Dec 1;11(12).
5. Nakazawa A, Hirata T, Arakawa T, Nagashima N, Fukuda S, Neriishi K, Harada M, Hirota Y, Koga K, Wada-Hiraike O, Koizumi Y, Fujii T, Irahara M, Osuga Y. A survey of public attitudes toward uterus transplantation, surrogacy, and adoption in Japan. *PLoS One*. 2019 Oct 30;14(10):e0223571.
6. Makii C, Ikeda Y, Oda K, Uehara Y, Nishijima A, Koso T, Kawata Y, Kashiyama T, Miyasaka A, Sone K, Tanikawa M, Tsuruga T, Mori-Uchino M, Nagasaka K, Matsumoto Y, Wada-Hiraike O, Kawana K, Hasegawa K, Fujiwara K, Aburatani H, Osuga Y, Fujii T. Anti-tumor activity of dual inhibition of phosphatidylinositol 3-kinase and MDM2 against clear cell ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol*. 2019 Nov;155(2):331-339.
7. Aotsuka A, Matsumoto Y, Arimoto T, Kawata A, Ogishima J, Taguchi A, Tanikawa M, Sone K, Mori-Uchino M, Tsuruga T, Oda K, Kawana K, Osuga Y, Fujii T. Interleukin-17 is associated with expression of programmed cell death 1 ligand 1 in ovarian carcinoma. *Cancer Sci*. 2019 Oct;110(10):3068-3078.
8. Takeuchi M, Nagasaka K, Yoshida M, Kawata Y, Miyagawa Y, Tago S, Hiraike H, Wada-Hiraike O, Oda K, Osuga Y, Fujii T, Ayabe T, Kim SH, Fujii T. On-chip immunofluorescence analysis of single cervical cells using an electroactive microwell array with barrier for cervical screening. *Biomicrofluidics*. 2019 Jul 30;13(4):044107
9. Terao H, Wada-Hiraike O, Nagumo A, Kunitomi C, Azhary JMK, Harada M, Hirata T, Hirota Y, Koga K, Fujii T, Osuga Y. Role of oxidative stress in follicular fluid on embryos of patients undergoing assisted reproductive technology treatment. *J Obstet Gynaecol Res*. 2019

- Sep;45(9):1884-1891
10. Takeuchi A, Koga K, Satake E, Makabe T, Taguchi A, Miyashita M, Takamura M, Harada M, Hirata T, Hirota Y, Yoshino O, Wada-Hiraike O, Fujii T, Osuga Y. Endometriosis Triggers Excessive Activation of Primordial Follicles via PI3K-PTEN-Akt-Foxo3 Pathway. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019 Nov 1;104(11):5547-5554
 11. Kojima M, Sone K, Oda K, Hamamoto R, Kaneko S, Oki S, Kukita A, Machino H, Honjoh H, Kawata Y, Kashiyama T, Asada K, Tanikawa M, Mori-Uchino M, Tsuruga T, Nagasaka K, Matsumoto Y, Wada-Hiraike O, Osuga Y, Fujii T. The histone methyltransferase WHSC1 is regulated by EZH2 and is important for ovarian clear cell carcinoma cell proliferation. *BMC Cancer.* 2019 May 15;19(1):455.
 12. D'Hooghe T, Fukaya T, Osuga Y, Besuyen R, López B, Holtkamp GM, Miyazaki K, Skillern L. Efficacy and safety of ASP1707 for endometriosis-associated pelvic pain: the phase II randomized controlled TERRA study. *Hum Reprod.* 2019 May 1;34(5):813-823
 13. Kukita A, Sone K, Oda K, Hamamoto R, Kaneko S, Komatsu M, Wada M, Honjoh H, Kawata Y, Kojima M, Oki S, Sato M, Asada K, Taguchi A, Miyasaka A, Tanikawa M, Nagasaka K, Matsumoto Y, Wada-Hiraike O, Osuga Y, Fujii T. Histone methyltransferase SMYD2 selective inhibitor LLY-507 in combination with poly ADP ribose polymerase inhibitor has therapeutic potential against high-grade serous ovarian carcinomas. *Biochem Biophys Res Commun.* 2019 May 28;513(2):340-346
 14. 大須賀 穰 (第 1 章)総論 GnRH アナログ製剤の種類と特徴 【新時代のホルモン療法マニュアル】産科と婦人科 (0386-9792)86 巻 Suppl. Page6-12(2019.04)
 15. Azhary JMK, Harada M, Kunitomi C, Kusamoto A, Takahashi N, Nose E, Oi N, Wada-Hiraike O, Urata Y, Hirata T, Hirota Y, Koga K, Fujii T, Osuga Y. Androgens Increase Accumulation of Advanced Glycation End Products in Granulosa Cells by Activating ER Stress in PCOS. *Endocrinology.* 2020 Feb 1;161(2).
 16. Takahashi N, Harada M, Oi N, Izumi G, Momozawa K, Matsuzawa A, Tokunaga Y, Hirata T, Fujii T, Osuga Y. Preclinical validation of the new vitrification device possessing a feature of absorbing excess vitrification solution for the cryopreservation of human embryos. *J Obstet Gynaecol Res.* 2020 Feb;46(2):302-309.
 17. Kunitomi C, Harada M, Takahashi N, Azhary JMK, Kusamoto A, Nose E, Oi N, Takeuchi A, Wada-Hiraike O, Hirata T, Hirota Y, Koga K, Fujii T, Osuga Y. Activation of endoplasmic reticulum stress mediates oxidative stress-induced apoptosis of granulosa cells in ovaries affected by endometrioma. *Mol Hum Reprod.* 2020 Jan 1;26(1):40-52
 18. Sanada Y, Harada M, Kunitomi C, Kanatani M, Izumi G, Hirata T, Fujii T, Suzuki N, Morishige KI, Aoki D, Irahara M, Tsugawa K, Tanimoto M, Nishiyama H, Hosoi H, Sugiyama K, Kawai A, Osuga Y. A Japanese nationwide survey on the cryopreservation of embryos, oocytes and ovarian tissue for cancer patients. *J Obstet Gynaecol Res.* 2019 Oct;45(10):2021-2028.
 19. Sasaki H, Kawamura K, Kawamura T, Odamaki T, Katsumata N, Xiao JZ, Suzuki N, Tanaka M. Distinctive subpopulations of the intestinal microbiota are present in women with unexplained chronic anovulation. *Reprod*

- Biomed Online. 2019; 38(4): 570-578.
20. Takae S, Lee JR, Mahajan N, Wiweko B, Sukcharoen N, Novero V, Anazodo AC, Gook D, Tzeng CR, Doo AK, Li W, Le CTM, Di W, Chian RC, Kim SH, Suzuki N. Fertility Preservation for Child and Adolescent Cancer Patients in Asian Countries. *Front Endocrinol*. 2019; eCollection 2019: 1-10.
 21. Sato T, Sugishita Y, Suzuki Y, Kashiwagi M, Furuyama S, Nishimura S, Uekawa A, Koizumi T, Awaji M, Sawa T, Tozawa A, Komatsu V, Suzuki N. Radiofrequency identification tag system improves the efficiency of closed vitrification for cryopreservation and thawing of bovine ovarian tissues. *J Assist Reprod Genet*. 2019; 36(11): 2251-2257.
 22. Shiraishi E, Sugimoto K, Shapiro JS, Ito Y, Kamoshita K, Kusuhara A, Haino T, Koizumi T, Okamoto A, Suzuki N. Study of the Awareness of Adoption as a Family-Building Option Among Oncofertility Stakeholders in Japan. *Journal of Global Oncology*. 2020; 6: 350-355.
 23. 高江正道, 鈴木直. 若年がんと妊孕性温存, *日本女性医学学会雑誌*, 2019; 26(2): 212-216.
 24. 鈴木由妃, 杉下陽堂, 鈴木直. 早発卵巣不全, *産科と婦人科 新時代のホルモン療法マニュアル*, 2019; 86(Suppl.): 121-127.
 25. Takae S, Suzuki N. Current state and future possibilities of ovarian tissue transplantation, *Reproductive Medicine and Biology*, 2019; 18(3): 217-224.
 26. 中村健太郎, 高江正道, 鈴木直. 小児・AYA 世代がん診療ガイドラインのわが国と世界における現状, *保健の科学*, 2019; 61(8): 514-520.
 27. Uemura N, Takai Y, Mikami Y, Ogasawara M, Saitoh M, Baba K, Tamaru J, Hara M, Seki H: Molecular cytogenetic analysis of a hydatidiform mole with coexistent fetus: a case report. *J Med Case Rep* 2019; 13 (1): 256.
 28. Sakai A, Matsunaga S, Nakamura E, Samejima K, Ono Y, Yamamoto K, Takai Y, Maeda H, Seki H: Optimal preoperative autologous blood storage volume required in surgeries for placenta previas and low-lying placentas. *J Obstet Gynaecol Res* 2019; 45 (9): 1843-1850.
 29. Nakamura E, Mikami Y, Era S, Ono Y, Matsunaga S, Nagai T, Takai Y, Saitoh M, Baba K, Seki H: Differences in the prognosis of preeclampsia according to the initial symptoms: A single-center retrospective report. *Pregnancy Hypertens* 2019; 16: 126-130.
 30. Mikami Y, Takai Y, Obata-Yasuoka M, Kumagai R, Yagyu H, Shigematsu K, Huang H, Uemura N, Shinsaka M, Saitoh M, Baba K, Seki H: Diagnosis of female 17alpha-hydroxylase deficiency after gonadectomy: a case report. *J Med Case Rep* 2019; 13 (1): 235.
 31. Matsunaga S, Takai Y, Seki H: Fibrinogen for the management of critical obstetric hemorrhage. *J Obstet Gynaecol Res* 2019; 45 (1): 13-21.
 32. MacDonald JA, Takai Y, Ishihara O, Seki H, Woods DC, Tilly JL: Extracellular matrix signaling activates differentiation of adult ovary-derived oogonial stem cells in a species-specific manner. *Fertil Steril* 2019; 111 (4): 794-805.
 33. Kawaguchi R, Matsumoto K, Akira S, Ishitani K, Iwasaku K, Ueda Y, Okagaki R, Okano H, Oki T, Koga K, Kido M, Kurabayashi T, Kuribayashi Y, Sato Y, Shiina K, Takai Y, Tanimura S, Chaki O, Terauchi M, Todo Y, Noguchi Y, Nose-Ogura S, Baba T, Hirasawa A, Fujii T, Fujii T, Maruyama T, Miyagi E, Yanagida K, Yoshino O, Iwashita M, Maeda T, Minegishi T, Kobayashi H: Guidelines for office gynecology in Japan: Japan Society of Obstetrics and

- Gynecology (JSOG) and Japan Association of Obstetricians and Gynecologists (JAOG) 2017 edition. J Obstet Gynaecol Res 2019; 45 (4): 766-786.
34. Huang H, Mikami Y, Shigematsu K, Uemura N, Shinsaka M, Iwatani A, Miyake F, Kabe K, Takai Y, Saitoh M, Baba K, Seki H: Kagami-Ogata syndrome in a fetus presenting with polyhydramnios, malformations, and preterm delivery: a case report. J Med Case Rep 2019; 13 (1): 340.
35. Furui T, Takai Y, Kimura F, Kitajima M, Nakatsuka M, Morishige KI, Higuchi A, Shimizu C, Ozawa M, Ohara A, Tataru R, Nakamura T, Horibe K, Suzuki N: Fertility preservation in adolescent and young adult cancer patients: From a part of a national survey on oncofertility in Japan. Reprod Med Biol 2019; 18 (1): 97-104.
36. Furui T, Takai Y, Kimura F, Kitajima M, Nakatsuka M, Morishige KI, Higuchi A, Shimizu C, Ozawa M, Ohara A, Tataru R, Nakamura T, Horibe K, Suzuki N: Problems of reproductive function in survivors of childhood- and adolescent and young adult-onset cancer revealed in a part of a national survey of Japan. Reprod Med Biol 2019; 18 (1): 105-110.
37. 高井泰: 【新時代に入ったがん・生殖医療】世界のがん・生殖医療の現状と今後の展望 世界のがん・生殖医療とわが国の補助金制度・登録制度の取り組み. 産科と婦人科 2019; 86 (4): 411-416.
38. 高井泰: AYA がん患者の生殖機能温存 Up-to-date がん・生殖医療の総論・課題. 日本産科婦人科学会雑誌 2019; 71 (11): 2406-2411.
39. 高井泰: 遺伝性乳癌卵巣癌(HBOC)に対する新たな産婦人科診療 HBOC 患者に対するがん・生殖医療. 母性衛生 2019; 59 (4): 学 3-学 12.
40. 高井泰: 【ミトコンドリアと疾患・老化細胞内代謝プラントとしての役割を知り、ミトコンドリアを標的とした創薬に挑む】(第 2 章)ミトコンドリアと疾患・老化 老化関連疾患(がん・糖尿病・生殖) 卵子老化とミトコンドリア. 実験医学 2019; 37 (12): 1993-1998.
41. 鈴木直, 高井泰, 野澤美江子, 渡邊知映. ヘルスケアプロバイダーのためのがん・生殖医療. 大阪: メディカ出版; 2019.
42. 重松幸佑, 高井泰: 思春期 (AYA) 血液がん×未受精卵子凍結保存. ヘルスケアプロバイダーのためのがん・生殖医療, 鈴木直, 高井泰, 野澤美江子, 渡邊知映編. 大阪, メディカ出版, 176-181, 2019
- [著書]
1. 原田美由紀、大須賀穰。総論 Q-1. 拳児希望を有する女性がん患者に対して、どのような生殖補助医療が勧められるか？青木大輔、大須賀穰編，がん患者の妊孕性・生殖機能温存のための診療手引き p4-5. 金原出版
 2. 原田美由紀、大須賀穰 各論 Q-2. 拳児希望を有する白血病患者に勧められる妊孕性温存療法にはどのようなものがあるか？青木大輔、大須賀穰編，がん患者の妊孕性・生殖機能温存のための診療手引き p44-45. 金原出版
 3. 高井泰: 月経異常 d. 早発卵巣不全. 産科婦人科疾患 最新の治療 2019-2021, 吉川史隆, 平松祐司, 大須賀穰編. 東京, 南江堂, 157-159, 2019
 4. 高井泰: Q2-2 疾患別に適した排卵誘発法は？. がん患者の妊孕性温存のための診療マニュアル, 生殖機能温存がん治療法の革新的発展にむけた総合的プラットフォームの形成研究班編. 東京, 金原出版, 6-8, 2019
 5. 高井泰: Q4-2 がんを取り扱う診療施設と同一施設内でがん・生殖医療を行っていないばあいの対応は？. がん患者の妊孕性温存のための診療マニュアル, 生殖機能温存がん治療法の革新的発展にむけた総合的プラットフォームの形成研究班編. 東京, 金原出版, 77-76, 2019

[学会発表]

1. Osuga Y. ADVANCES IN ENDOMETRIOSIS-RELATED INFERTILITY: Pathogenesis. 4th Congress of SEUD. 2019. May
2. Osuga Y. Endometriosis and Myoma in ART. 12th Pacific Society for Reproductive Medicine. 2019 Sep.
3. Osuga Y. Endometriosis-associated ovarian cancer: a challenging disease. 25th annual symposium of KSGO. 2019 Oct.
4. Osuga Y. Fertility preservation for female cancer patients. 6th Asian Society of Gynecologic Oncology. 2019 Oct.
5. Osuga Y. Endometriosis-associated infertility: how to prevent, how to treat? 22nd Endometriosis in Rio. 2019. Oct.
6. Osuga Y. ART in endometriosis patients. The 26th Asia and Oceania Federation of Obstetrics and Gynecology (AOFOG) Congress. 2019 Nov.
7. Osuga Y. Current status of oncofertility in Japan. The 6th INTERNATIONAL SOCIETY FOR FERTILITY PRESERVATION. 2019 Nov.
8. 原田美由紀. シンポジウム 2 妊孕性改善と生児獲得を目指した preconception care 「妊孕性改善を目的とした卵巣小胞体ストレス機構の解明と治療戦略の開発」第 71 回日本産科婦人科学会学術講演会. 2019.4 月
9. 原田美由紀 特別講演「生殖治療施設でのがん患者の胚・卵子・卵巣保存の現状と課題」岐阜県がん・生殖医療ネットワーク GPOFs 2019 ミーティング 2019.7 月
10. 原田美由紀 教育講演「がん・生殖医療の普及から均てん化へ 生殖医療医の視点から 」第 64 回日本生殖医学会学術講演会 2019.11 月
11. 森嶋かほる、原田美由紀、大井なぎさ、矢神智美、眞田裕子、松尾光徳、眞壁友子、矢野倫子、宮下真理子、原口広史、金谷真由子、秋山育美、能瀬さやか、廣田泰、甲賀かをり、平池修、大須賀穰、藤井知行. 当院における妊孕性温存療法の現状 第 64 回日本生殖医学会学術講演会 2019.11 月
12. 矢神智美 原田美由紀 大井なぎさ 原口広史 眞田裕子 松尾光徳 眞壁友子 矢野倫子 宮下真理子 秋山育美 金谷真由子 森嶋かほる 田辺真彦 大須賀穰 藤井知行 東京大学医学部附属病院における妊孕性温存外来開設と医療チーム連携 妊孕性温存を希望する乳がん患者の患者支援を始めて 第 64 回日本生殖医学会学術講演会 2019.11 月
13. 原田美由紀 シンポジウム 生殖内分泌とプレコンセプションケア ~妊孕性改善と生児獲得を目指して~ 「生活習慣と卵巣機能」 第 24 回生殖内分泌学会 2020.1 月
14. 矢神智美、原田美由紀、原口広史、森嶋かほる、田辺真彦、大須賀穰、藤井知行 東京大学医学部附属病院における妊孕性温存外来開設と医療チーム連携 妊孕性温存を希望する乳がん患者の患者支援を始めて 第 10 回日本がん・生殖医療学会学術集会 2020.2 月
15. Yoshikawa N, Sugimoto K, Iwahata T, Takakura S, Okada H, Shigematsu K, Takai Y, Ishihara O, Saeki T: Current status and future prospects of Saitama Oncology Reproduction Network (SORNET). Oncofertility Conference 2019, Chicago, 11 月 11-13 日, 2019
16. Takai Y, Shigematsu K, Itaya Y, Seki H: JAPAN ONCOFERTILITY REGISTRY: MONITERING AND ELIMINATING REGIONAL DISPARITIES AND FUTURE PROSPECTS IN FERTILITY PRESERVATION STRATEGIES IN JAPAN. Oncofertility Conference 2019, Chicago, 11 月 11-13 日, 2019
17. Shigematsu K, Takai Y, Samejima K, Itaya Y, Seki H: JAPAN ONCOFERTILITY REGISTRY: MONITERING AND ELIMINATING

- REGIONAL DISPARITIES AND FUTURE PROSPECTS IN FERTILITY PRESERVATION STRATEGIES IN JAPAN. The 6th World Congress of the INTERNATIONAL SOCIETY FOR FERTILITY PRESERVATION, New York, 11月14-16日, 2019
18. Shigematsu K, Takai Y, Huang H, Samejima K, Ichinose S, Itaya Y, Matsunaga S, Saitou M, Aoyama K, Seki H: JAPAN ONCOFERTILITY REGISTRY - MONITORING AND ELIMINATING REGIONAL DISPARITIES IN FERTILITY PRESERVATION STRATEGIES IN JAPAN. The 9th Congress of the Asia Pacific Initiative on Reproduction (ASPIRE 2019), Hong Kong, 5月2-5日, 2019
 19. Huang H, Takai Y, Shigematsu K, Samejima K, Ichinose S, Itaya Y, Matsunaga S, Saitou M, Aoyama K, Seki H: FERTILITY PRESERVATION/ONCOFERTILITY NETWORK IN JAPAN. The 9th Congress of the Asia Pacific Initiative on Reproduction (ASPIRE 2019), Hong Kong, 5月2-5日, 2019
 20. 高井泰: 女性の生殖機能 がん治療が生殖機能に及ぼす影響 女性(薬物・放射線・手術療法). 第4回 がん患者妊孕性支援スキルアップセミナー(e-learning), 東京, 2月24日, 2020
 21. 高井泰: ワークショップ「がん・生殖医療の量的・質的均てん化と公的助成・登録制度」 がん・生殖医療の均てん化とは?. 第10回日本がん・生殖医療学会学術集会, さいたま, 2月16日, 2020
 22. 高井泰: がん患者に対する妊孕性温存 がん・生殖医療 update. 埼玉県「小児・AYA世代のがん妊孕性温存治療」研修会, 日高, 1月28日, 2020
 23. 高井泰: がん患者に対する妊孕性温存 がん・生殖医療 update. 埼玉県「小児・AYA世代のがん妊孕性温存治療」研修会, さいたま, 10月4日, 2019
 24. 高井泰: AUBの診断と女性ホルモン製剤の使い分け. 川越クリニカルカンファレンス, 川越, 11月1日, 2019
 25. 高井泰: AUBの診断と女性ホルモン製剤の使い分け. 第166回東部ブロック産婦人科講演会, 越谷, 9月4日, 2019
 26. 高井泰: パネルディスカッション2「最適ながん・生殖医療の実践をめざして」 わが国のがん・生殖医療における経済的支援と患者登録制度の現状 第57回日本癌治療学会学術集会, 福岡, 10月24日, 2019
 27. 高井泰: 若年がん患者さんが将来子どもを持つために-最新の情報をわかりやすく解説. リレー・フォー・ライフ・ジャパン川越, 川越, 9月14日, 2019
 28. 高井泰: がん患者に対する妊孕性温存 がん・生殖医療 update. 埼玉県「小児・AYA世代のがん妊孕性温存治療」研修会, 川越, 6月11日, 2019
 29. 高井泰: 妊孕性部会 Year in Review-がん・生殖医療の現状と課題-. 第4回日本がんサポーターブケア学会学術集会, 青森, 9月6日, 2019
 30. 高井泰: わが国におけるがん・生殖医療体制の現状と課題. 第37回日本受精着床学会総会・学術講演会, 東京, 8月1日, 2019
 31. 高井泰: シンポジウム14「Cancer Survivor へのヘルスケア」若年女性がん患者に対する妊孕性温存の現状と課題. 第19回日本抗加齢医学会総会, 横浜, 6月15日, 2019
 32. 高井泰: イブニングセミナー12 一般産婦人科医ができる、安全で効果的な不妊治療. 第71回日本産科婦人科学会学術講演会, 名古屋, 4月13日, 2019
 33. 高井泰: 生涯研修プログラム2「AYA がん患者の生殖機能温存 Up-to-date」 がん・生殖医療の総論・課題. 第71回日本産科婦人科学会学術講演会, 名古屋, 4月12日, 2019
 34. 高井泰: 血液腫瘍患者の妊孕性温存のための生殖医療の実際. Novartis Oncofertility Forum in Tokyo, 東京, 11月

29日, 2019

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)
なし