日本 A-PART 学術講演会 2016

会 期

2016 年 3 月 20 日(日) 10:00~19:00

会 場

品川インターシティホール (東京都港区港南)

「ART 最新 Topics」

「がん患者に対する妊孚性温存」

「出生前診断の現状と着床前診断における課題」

問い合わせ先： 日本 A-PART 事務局
〒160-0023 東京都新宿区西新宿 7-20-3
電話 03-3366-1073 FAX 03-3366-3908

日本A-PART

開催概要

日本 A-PART 学術講演会 2016

会　期　2016 年 3 月 20 日 (日曜日)10 時 ～ 19 時

会　場　品川インターシティホール
〒108-0075　東京都港区港南 2-15-4
TEL　03-3474-0461

主　催　日本 A-PART

理事会　2016 年 3 月 20 日 (日曜日)12 時～
会場 2 階「控え室 2」

事務局　日本 A-PART 事務局
〒160-0023　東京都新宿区西新宿 7-20-3
電話 03-3366-1073　FAX 03-3366-3908
ホームページ：http://a-part.jp/

目　次

ごあいさつ	1
プログラム	2
ご案内、会場案内図	4
日本 A-PART 学術講演会 2016 講演要旨	5

ごあいさつ

皆様におかれましては、益々ご健勝の段お慶び申し上げます。

また平素より、日本 A-PART の活動に多大なるご協力を賜り、厚く御礼申し上げます。

本講演会では、3 テーマ「ART 最新 Topics」「がん患者に対する妊孕性温存」「出生前診断の現状と着床前診断における課題」のシンポジウム、ランチョンセミナーでは「甲状腺機能異常と妊娠」を予定しております。どれも大変興味深い演題ばかりでございます。これらの講演を通して生殖補助医療における新技術、並びに新しい可能性について多くの観点より参加者の皆様と議論を交わしたく存じます。

また、日本 A-PART からは「悪性腫瘍未婚女性患者における卵子採取ならびに凍結保存の臨床研究」の年次報告と、多くの施設にご協力を賜りました、がん患者卵子・胚凍結に関するアンケートの集計結果をご報告させていただきます。アンケートにつきましては今年度が初めての実施となる新しい取り組みですが、妊孕能温存に取り組まれている先生方から大変貴重な意見をいただきました。

スタッフ一同、参加していただいた皆様にとって有意義な会となるよう努めてまいりたいと思います。本日は年度末のお忙しい中、本学術講演会にご参加頂き誠にありがとうございました。

2016 年 3 月 20 日

日本 A-PART
理事長　神谷 博文
副理事長 寺元 章吉

プログラム

10:00~10:05　**開会の辞**

神谷 博文 (神谷レディースクリニック)

シンポジウム 1

「ART 最新 Topics」

胚培養 Topics　座長　荒川 修 (荒川大桃エンゼルマザークリニック)

座長　河内谷 敏　(神戸元町夢クリニック)

10:05~10:40　**「哺乳動物における受精メカニズム」**

伊藤 潤哉 (麻布大学 獣医学部)

10:40~11:00　**「1step と 2step medinm の臨床成績の比較」**

森田 博文 (加藤レディスクリニック 培養部)

11:00~11:20　**「1step と 2step medinm の発生能比較」**

武田 信好 (FERTILITY CLINIC TOKYO 培養室)

ライブイメージング 座長　矢野 浩史 (矢野産婦人科)

11:20~12:00　**「卵子の染色体数異常の原因**

～マウス卵母細胞のライブイメージングを用いた研究から」

北島 智也 (理化学研究所　多細胞システム形成研究センター)

ランチョンセミナー

12:00~12:50　**「甲状腺機能異常と妊娠」**

吉村 弘 (伊藤病院 内科)

座長　瀬川 智也 (新橋夢クリニック)

共催：あすか製薬株式会社・栄研化学株式会社

13:00~13:15　――――――**総会**――――――

シンポジウム 2

「がん患者に対する妊孕性温存」

座長 神谷 博文 (神谷レディースクリニック)

座長 薮内 晶子 (加藤レディスクリニック)

13:15~13:35 **「日本 A-PART 臨床研究年次報告」**

宇津宮 隆史 (セント・ルカ産婦人科)

13:35~13:55 **「がん患者卵子凍結アンケートまとめ」**

神谷 博文 (神谷レディースクリニック)

「乳がん治療に対する妊孕性温存シンポジウム」

座長 吉田 仁秋 (仙台 ART クリニック)

座長 加藤 恵一 (加藤レディスクリニック)

13:55~14:15 **「乳がん患者に対する妊孕性温存の現状」**

高井 泰 (埼玉医科大学総合医療センター 産婦人科)

14:15~14:35 **「乳腺治療と生殖医療の円滑な連携を目指して」**

清水 千佳子 (国立がん研究センター中央病院 乳腺・腫瘍内科)

14:35~14:55 **「乳がん患者への情報提供」**

杉本 公平 (東京慈恵会医科大学病院 産婦人科)

14:55~15:15 **「がん専門医と生殖医療医の連携」**

古井 辰郎 (岐阜大学大学院 産婦人科学)

15:15~15:45 **総合討論**

15:45~16:00 ――――――**休憩**――――――

シンポジウム 3

「出生前診断の現状と着床前診断における課題」

座長 宇津宮 隆史 (セント・ルカ産婦人科)

座長 黒田 知子 (加藤レディスクリニック)

16:00~16:35 **「NIPT における課題と遺伝カウンセリング」**

左合 治彦 (国立成育医療研究センター周産期・母性診療センター)

16:35~17:10 **「着床前スクリーニングに関する問題点**

網羅的解析手法における有効性と技術的問題点」

末岡 浩 (慶應義塾大学医学部 産婦人科教室)

17:10 **閉会の辞**

寺元 章吉(医療法人社団永遠幸)

ご案内

新規入会・年会費受付

会場受付にて新規入会、年会費支払い等の手続きを承ります。（入会金￥2,000、年会費￥3,000）

日本産科婦人科学会専門医出席証明

今回より日本産科婦人科学会専門医研修出席証明シールの発行に代わり、「e 医学会カード」による専門医研修出席証明にも対応いたします。

<e 医学会カードご持参の会員の方>

E 医学会カード(UMIN カード)を日本産科婦人科学会シール受付にて御提示ください。

<e 医学会カードをお持ちでない会員の方>

参加登録時に、e 医学会カードをお持ちでない方は従来の研修出席証明シールを発行いたします。

※専門医研修出席シールはご本人様のみに発行いたします。

※専門医研修出席シールの再発行はできません。

懇親会

【場所】品川インターシティホール ホワイエ

【日時】3 月 20 日 (日) 17:15~19:00

【参加費】無料

ドリンクサービス

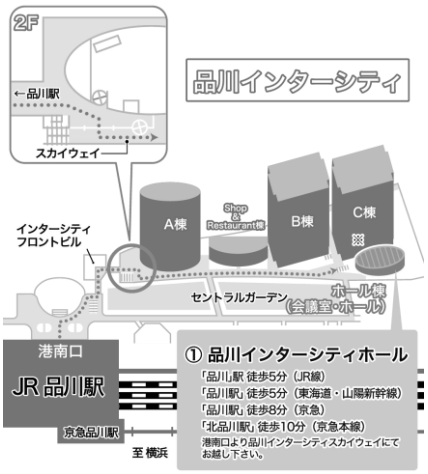
ホワイエにてお飲み物をご用意しております。

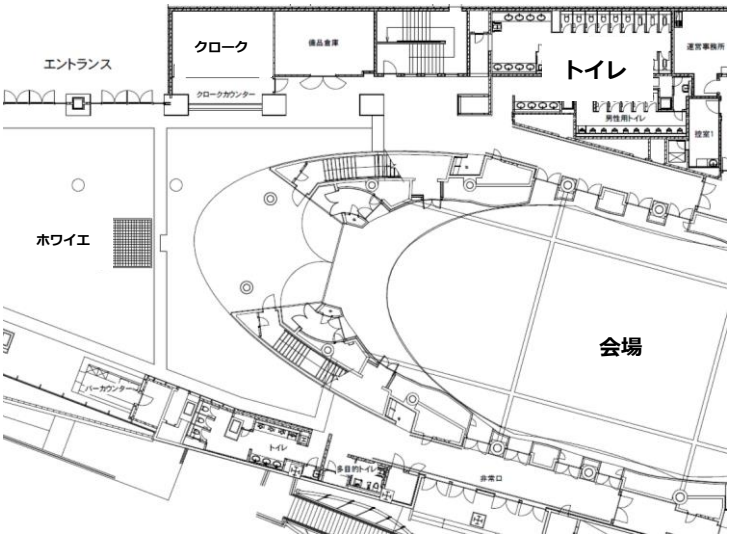
その他

・会場内での撮影(ビデオを含む)、ならびに録音を固くお断りいたします。

・会場内では携帯電話・PHS 等の電源はお切りいただくか、マナーモードに設定してください。

会場案内図





日本 A-PART

学術講演会 2016

講演要旨

基礎系「哺乳動物における受精メカニズム」～種特異的な受精関連分子の動態～

伊藤 潤哉 (麻布大学 獣医学部)

ほとんどの動物において、受精により精子が卵細胞質内に進入すると卵内カルシウムイオンの上昇が起こる。特に哺乳類では、反復的なカルシウムイオンの上昇(カルシウムオシレーション)が起こり、この現象は、表層顆粒の放出や卵の第二減数分裂からの減数分裂再開等の「卵活性化」に重要であると考えられている。さらに初期胚における母性 mRNA の分解や胚性遺伝子の発現といった現象にも関わることが知られている。

哺乳類の受精時における Ca^{2+}オシレーションは、精子内に存在する精子内卵活性化因子が卵細胞質内に進入することによりイノシトール 3 リン酸(IP3)を産生し、IP3 が小胞体(ER)上の IP3 受容体(IP3R)に結合し ER に蓄えられた Ca^{2+}を卵細胞質内へ放出させることにより起こる。このことから、精子内に存在する卵活性化因子(Sperm factor, SF)の正体を突き止めるため、多くの研究が行われてきた。2002 年に Sunders らのグループは、マウスにおいて精子特異的に発現している phospholipase C zeta(PLCζ)が SF であると報告した。その後、多くの動物において PLCζの存在が確認されるとともに、動物種特異的に局在・活性等が異なることも報告されてきた。一方で IP_3R の局在および動態が Ca^{2+}オシレーションの制御にとって重要であることも明らかになりつつある。

本講演では哺乳類の受精時に特異的な Ca^{2+}オシレーションに関して、精子側の因子(PLCζ)および卵側の因子(IP_3R)に焦点を当て、哺乳類の動物種間でそれらの機能を比較することで動物種特異的な受精機構について考察したい。

伊藤 潤哉 (いとう じゅんや)

麻布大学獣医学部准教授

最終学歴：広島大学大学院生物圏科学研究科博士課程修了(博士(農学))

日本学術振興会特別研究員およびUniversity of Massachusetts, Department of Veterinary & Animal Sciences, Visiting Researcher (Dr. Rafael A. Fissore)を経て現職

サバティカルとして Cincinnati Children’s Hospital Medical Center, Division of Reproductive Sciences, Visiting Scientist (Dr. SK Dey)として研究に従事

臨床系「1 Step と 2 Step Medium の臨床成績の比較」

森田 博文 (加藤レディスクリニック 培養部)

ヒト胚において発育初期と胚盤胞形成時の発育後期ではグルコースやアミノ酸など要求栄養素が異なることから、1998 年、Gardner らは sequential media（2step）による胚盤胞培養・移植により高い妊娠率を示し、その有用性を報告した。それに対して 2000 年、Biggers らは胚自らが胚発生に必要な栄養素を選択し摂取することをコンセプトとした single step medium（1step）を開発した。

1step は、培地交換を必要とせず胚盤胞までの発生が可能なことから、IVF ラボにおける培養業務の煩雑さの軽減に寄与すると考えられる。近年では、タイムラプス観察型インキュベータの導入により、培地交換が不要な 1step を用いる施設が増加傾向にある。

当院では、インキュベータ庫内の胚を直接観察できるマイクロスコープを独自開発し、準閉鎖型の胚培養環境を作ることで、胚培養環境の恒常性の維持に努めているが、胚培養環境のさらなる安定化を目的として 1step の導入を試みた。1step については 3 種類の培地における胚盤胞発生率を比較し、当院の培養環境に適した培地を選定した。また、従来の 2step と選定した 1step における胚盤胞発生率および移植後の妊娠率を比較し、1step の有用性を検討した。3 種類の 1 Step（A vs. B vs. C）の比較においては良好胚盤胞凍結率で 43.9% vs. 52.2% vs. 58.1%と C で有意に高率であった($p<0.05$)。2 Step と 1 Step（C）の比較検討においては、良好胚盤胞凍結率は 50.1% vs. 60.5%と有意に 1 Step が高くなった($p<0.05$)。当院基準に基づく媒精から胚盤胞凍結に要する時間も 128.3hr vs. 125.0hr と有意に短縮し($p<0.05$)、5 日目での胚盤胞凍結の比率が 57.2%から 65.5%へと増加した。凍結融解単一胚盤胞移植後の臨床妊娠率は 46.1% vs. 52.1%と 1 Step が高率傾向を認めた。胎嚢確認後からの流産率は 14.7% vs. 9.5% と有意差は見られなかった。以上の結果から、胚盤胞培養において 1step が有用である可能性が示唆された。

本発表では、当院において 1step を用いた経緯とその臨床成績を紹介し、1step が胚発生に及ぼす効果および 1step を用いた胚培養環境下で予測される懸念について考察したい。

森田 博文 (もりた ひろふみ)

平成 18 年　摂南大学薬学部卒業

平成 20 年　摂南大学大学院薬学研究科博士前期課程修了

平成 20 年　加藤レディスクリニック　培養部　入職

臨床系「1 Step と 2 Step Medium の発生能比較」

武田 信好 (FERTILITY CLINIC TOKYO 培養室)

【目的】近年、胚の成育に伴い「栄養要求は変化する」という概念に基づいた Sequential Medium と、胚の成育状況によって「栄養素を選択的に必要なだけ代謝させる」という概念に基づいた Single Step Medium (SSM) が発売されている。SSM は培養液交換の必要がなく、胚へのストレス低減による良好胚の作出が期待されている。そこで我々は SSM 導入に向け、その有効性を検討した。

【方法】IVF または ICSI を施行し、胚盤胞発生に絞ってデータに反映させるため、受精確認後から胚盤胞までの胚（1PN, 2PN, 3PN, 0PN は胚盤胞に達した胚とした）を対象に、①Cook Sequential Medium(39 歳以下 n=460, 40 歳以上 n=163, 以下同順)、②Quin's Advantage Sequential Medium (n=645, n=268)、③Irvine Single Step™ Medium (n=103, n=26), ④NAKA ONESTEP Medium® (n=1410, n=636), ⑤SAGE 1-Step™ (n=1233, n=676)を比較した。

【結果】胚盤胞到達率は 39 歳以下①70.0%, ②68.4%, ③70.9%, ④70.6%, ⑤68.3%、40 歳以上①61.3%, ②54.9%, ③46.2%, ④59.7%, ⑤57.0%、有意差なし。胚利用率は 39 歳以下①63.0, ②60.8%, ③61.2%, ④61.1%, ⑤59.0%、40 歳以上①53.4%, ②48.1%, ③38.5%, ④50.9%, ⑤45.1%、有意差なし。

【結論】今回の検討において、各培養液の胚盤胞発生能に差はなく、SSM の優位性は確認できなかった。しかし、培養液の交換なしに培養ができることは、コスト削減や作業の省略による事故発生リスクの回避など、我々に多大な恩恵をもたらすものと考えられた。

武田 信好 (たけだ のぶよし)

昭和 61 年　埼玉医科大学付属医学技術専門学校臨床検査科卒業

医療法人社団スズキ病院入社

平成　9 年　ファティリティクリニック東京入社

平成 24 年　東北大学大学院農学研究科応用生命科学専攻動物生殖科学分野終了

＜資格＞

昭和 61 年　臨床検査技師免許

平成 21 年　臨床エンブリオロジスト

平成 24 年　博士（農学）東北大学

平成 25 年　生殖補助医療管理胚培養士

臨床系「卵子の染色体数異常の原因～マウス卵母細胞のライブイメージングを用いた研究から」

北島 智也 （理化学研究所 多細胞システム形成研究センター 染色体分配研究チーム）

染色体数異常の卵子は受精しても正常に発生せず、出産まで至った場合にはダウン症（21 番トリソミー）などの先天性疾患を引き起こす。卵子における染色体数異常は、卵母細胞の減数第一分裂における染色体分配のエラーに起因する。この染色体分配のエラー頻度は母体の年齢とともに上昇することが知られており、社会的関心の高い「卵子の老化」の重大側面の一つである。

最近我々は、自然老化したマウスの卵母細胞を用いて、染色体分配エラーに至る過程を高解像度ライブイメージングした。減数第一分裂における染色体の動態を完全に三次元追跡して解析したところ、ほとんどの染色体分配エラーは、二価染色体が一価染色体に早期分離することを経て起こることを明らかにした。また、ヒト卵母細胞においても同様の一価染色体が観察された。これらのことから、老化にともなって引き起こされる二価染色体の早期分離が、卵子の染色体数異常の主要な原因であると考えられた。本講演ではさらに、マウスをモデルとした最新の研究結果にもとづき、卵母細胞の染色体分配エラーを起こしやすい性質について議論したい。

北島 智也 (きたじま ともや)

平成 16 年　東京大学分子細胞生物学研究所　助手

平成 18 年　東京大学大学院理学系研究科生物化学専攻　博士

平成 19 年　European Molecular Biology Laboratory (EMBL) Heidelberg　博士研究員

平成 24 年　理化学研究所　多細胞システム形成研究センター　染色体分配研究チーム　チームリーダー

京都大学大学院生命科学研究科　招聘准教授

大阪大学大学院理学研究科　招聘准教授

「甲状腺機能異常と妊娠」

吉村 弘 (伊藤病院)

胎児の成長には甲状腺ホルモンが非常に重要である。甲状腺機能検査としては TSH が最も鋭敏であり、FT3、FT4 よりも個人の甲状腺機能を良く反映する。近年、欧米のガイドラインでは妊娠初期の TSH を 2.5μIU/ml 以下にコントロールすることが推奨されるようになった。欧米と日本では、甲状腺機能に大きな影響を及ぼす無機ヨウ素の摂取量が異なる。また、TSH の測定キットによって基準値は異なる。このような状況で海外の推奨値をそのまま日本で使用することには疑問が残る。また、日本国内の様々な TSH キットでの基準値は概ね 0.2～5.0μIU/ml に設定されている。この事は妊娠初期では個人の甲状腺機能を基準値内で高めにコントロールすることが推奨されていることを意味している。この推奨は児の成長と妊娠転帰の二つの面から検討する必要がある。児の成長に関しては 1999 年 N Engl J Med に報告された Haddow らの論文で、軽い甲状腺機能低下症母体から生まれた児で知能指数、注意力、言語能力が低下すると報告されている。妊娠転帰に関しては、妊娠初期の母体 TSH が 2.5μIU/ml 以下の群と 2.5～5.0μIU/ml 群の 2 群を比較して、有意に 2.5μIU/ml 以下の群の方が、流産率が減少したと報告されている。これらはいずれも海外の成績であり、本邦では報告がほとんどない。我々は retrospective study であるが、妊娠初期 TSH 基準値内の患者を対象に検討したところ、TSH 1.5μIU/ml 以下で流産率が減少することを見いだした。この結果から我々は妊娠初期の TSH>2.5μIU/ml の妊婦にチラーヂン S を投与する prospective study を行った。TSH が 2.5μIU/ml 以下になった群とならなかった群で流産率を検討したところ 2.5μIU/ml 以下群の方が、流産率が有意に低下した。以上の結果は日本人でも妊娠初期は TSH を基準値内でも低めにコントロールすることが流産の減少につながることを示している。今講演では海外での RCT であるが、潜在性甲状腺機能低下症患者に L-T4 を投与すると不妊治療の成功率が上がるのかを検討した論文も紹介する予定である。

吉村 弘 (よしむら ひろし)

昭和 55 年　大阪市立大学医学部卒業

昭和 58 年　大阪市立大学医学部大学院医学部研究科入学

昭和 55 年　大阪市立大学医学部付属病院第 2 内科　臨床研修医

昭和 57 年　大阪掖済会病院勤務

昭和 59 年　伊藤病院勤務

平成 13 年　同　診療技術部部長

平成 15 年　同　内科部長

平成 19 年　東京医科歯科大学臨床教授

平成 25 年　日本甲状腺学会理事

「日本 A-PART 臨床研究年次報告」

宇津宮 隆史（セント・ルカ産婦人科 院長）

生殖補助医療（ART）の進歩に伴い、未受精卵子の凍結保存が可能となった。一方、がん治療も格段の進歩を遂げ、完全治癒率も格段に上昇した。この双方の進歩により、未婚女性のがん患者でも将来の挙児に希望が持てることになった。日本 A-PART は日本産科婦人科学会倫理委員会の承認のもと 2007 年 2 月から 2015 年 1 月まで血液疾患未婚患者を対象とした未受精卵子凍結保存の臨床研究を行った。卵子凍結実施人数は 155 人(採卵当時平均年齢 25.7 歳)、人当たり平均採卵周期数は 1.5 周期、平均卵子凍結数は 6.43 個であった。それらのうち 4 例は源疾患治療後完治し、結婚、挙児希望のため凍結卵子を融解、受精、うち 3 例は胚移植を行い、2 例で健康な児を授かった。
現在(2016 年 3 月)、118 名(平均年齢 30.9 歳)が卵子を継続保管中であり、33 名は卵子保管を終了された(逝去 17 名、自然妊娠 3 名、生理再開 1 名、経済的理由 1 名、原因不明 11 名)。本発表では、日本 A-PART が血液疾患未婚患者の臨床研究実施に至った経緯ならびに本年度の保管卵子の使用状況についてご報告したい。

宇津宮 隆史（うつのみや たかふみ）
昭和 48 年　熊本大学医学部卒業
昭和 63 年　九州大学生体防御医学研究所講師
平 成 元 年　大分県立病院がんセンター産婦人科部長
平成　4 年　セント・ルカ産婦人科開設
平成 10 年　セント・ルカ生殖医療研究所開設
日本受精着床学会常務理事、日本生殖心理学会常務理事、日本生殖再生医学会理事、
JISART（日本生殖補助医療標準化機関）監事、社会福祉法人別府平和園理事長
＜資格＞
日本産科婦人科学会産婦人科専門医、日本生殖医学会生殖医療専門医、
日本産科婦人科内視鏡学会腹腔鏡技術認定医、日本内視鏡外科学会技術認定医

「がん患者卵子凍結アンケートまとめ」

神谷　博文 (神谷レディースクリニック)

日本 A-PART は、2007 年より血液がん患者妊孕性温存のため卵子凍結保存の臨床研究を行い、2015 年 1 月に患者登録を終え、研究を終了した。一方で現在も、日本 A-PART 会員各施設においてはがん患者の卵子・胚の保存が行われている。

今回、各施設における妊孕性温存を目的とする卵子及び胚保存の実施状況を把握し今後の対応について考えるため、2015 年 12 月から 2016 年 2 月にかけて「がん患者の卵子・胚の凍結保存」についてのアンケートを実施した。アンケートは対象患者について、排卵誘発方法など治療内容について、患者への説明、疾患別対応策、がん専門医との連携に関して質問した。アンケート対象施設は、日本 A-PART 会員所属施設の中で、以下のいずれかに該当する 39 施設とした。

・日本 A-PART 臨床研究(血液がん患者妊孕性保存のための卵子凍結保存)に参加した施設
・日本 A-PART 理事・監事の所属施設
・日本産科婦人科学会の ART 登録施設の中で、「医学的適応による未受精卵子および卵巣組織の採取・凍結・保存に関する登録申請」のある施設

アンケートの回答率は 94.9%(37 施設)で、うち 33 施設でがん患者の卵子または胚の凍結保存が行われていた。また、乳がん患者の卵子・胚の保存を実施している施設が最も多く 32 施設であった。過去 5 年間でがん患者の保存された卵子および胚を用いて移植を行った症例は 70 例(卵子：13 例、8 施設、胚： 57 例、16 施設)、出産に至った症例は計 18 例、8 施設であった。

本報告ではアンケート集計結果と併せて、生殖医療医が現在抱えている問題点や改善案、患者の年齢制限や、がん専門医と生殖医療医の連携などについてのコメントを紹介したい。今後の妊孕性温存への取り組みの発展のためにも、会場から活発なご意見をいただきたい。

神谷 博文 (かみや ひろぶみ)
昭和 48 年　札幌医科大学医学部医学科卒業
札幌医科大学医学部麻酔科学講座
昭和 51 年　札幌医科大学医学部産婦人科学講座
昭和 54 年　札幌医科大学医学部第一病理学講座
昭和 57 年　国家公務員共済組合連合会　斗南病院　産婦人科（医師）
昭和 62 年　国家公務員共済組合連合会　斗南病院　産婦人科（科長）
平成 10 年　神谷レディースクリニック開業

「乳がん患者に対する妊孕性温存の現状」

高井　泰 (埼玉医科大学総合医療センター 産婦人科)

がん・生殖医療の重要性が認識され、卵子や卵巣の凍結保存は重要な妊孕性温存技術の一つとしてわが国でもガイドラインが策定され、普及しつつある。卵巣組織の凍結保存は、低侵襲な腹腔鏡下手術を用いて比較的早期に検体が採取でき、得られる卵子の数、妊娠率が飛躍的に高くなることも期待できる。融解した卵巣組織の自家移植によって既に 60 名以上の生児が得られているが、移植後の生着率の改善や移植卵巣に残存する腫瘍細胞（MRD）の検出など解決すべき問題も多い。

一方、卵子の凍結保存では、日本 A-PART による臨床研究が行われ、出産例も報告されている。しかし、多くとも 20 個程度の卵子しか得られず、卵子 1 個あたりの妊娠率は 10%程度に過ぎず、加齢とともに成績が悪化することが問題である。現状では卵子凍結・卵巣凍結それぞれに一長一短があるため、個々の症例ごとに対応することが望ましいと考えられている。また、受精卵の凍結では出生児体重を増加させるというエビデンスがほぼ確立しているため、卵子凍結が出生児に及ぼす影響についても十分な検証が不可欠である

乳がんなどのエストロゲン依存性腫瘍に罹患した患者に対する排卵誘発では、aromatase 阻害剤である letrozole を併用して血中エストラジオール濃度の上昇を避けることが一般的である。最近では月経周期に関係なく排卵誘発を開始する「ランダム・スタート法」によって 2 週間以内に採卵が可能であり、採卵数や受精卵数は同等で、妊娠率も遜色なかったとの報告もある。

がん・生殖医療では原疾患の治療成績を悪化させないことが大前提である。化学療法前の乳がん患者に対する排卵誘発は無再発生存期間を悪化させないという報告もあるが、がん・生殖医療を施行した症例のがん治療成績に関する報告はいまだ乏しいため、適応やガイドラインを慎重に議論しながら症例を登録・追跡し、がんの予後だけでなく妊娠予後を含めた更なる解析・検証を継続していくことが不可欠である。

高井 泰 (たかい やすし)

平成　3 年　東京大学医学部医学科卒業

平成 10 年　東京大学大学院医学系研究科　博士課程　卒業

平成 9 年　日本学術振興会特別研究員

平成 13 年　日本学術振興会海外特別研究員

米国マサチューセッツ総合病院 Research Fellow

平成 16 年　埼玉医科大学総合医療センター　産婦人科　講師

平成 19 年　同　准教授

平成 27 年　同　教授

＜役職＞

日本がん・生殖医療学会副理事長

日本生殖医学会代議員

日本産科婦人科内視鏡学会監事

日本受精着床学会評議員

日本卵子学会代議員

「乳癌治療と生殖医療の円滑な連携を目指して」

清水 千佳子（国立がん研究センター中央病院　乳腺・腫瘍内科）

2015 年に報告されたがん診療拠点病院がん登録のデータでは、2007 年に登録された乳癌罹患者の約 8 割の診断時の病期 I-II 期であり、5 年相対生存率は 90%を越える。そのうち生殖年齢にある若年女性は 7-8%程度存在すると考えられるが、そのような患者に将来の挙児希望に関してスクリーニングを行うとともに、ニーズがあれば生殖医療医に紹介し妊孕性温存を検討する機会を提供することは重要である。

一方、若年女性であっても、挙児に関するニーズは個人差がある。また、たとえ強い挙児希望があったとしても妊孕性温存そのものが目的化することは望ましくなく、患者には、がんの予後なども踏まえた自分自身の生き方の文脈のなかで、子供を持つことの価値や子供を育てる責任を解釈してもらう必要がある。そのためには、がんの予後や病状、治療効果や副作用、治療前・治療後に推定される妊孕能などに関する、医療者からの率直で客観的な情報提供が重要である。2014 年に刊行した「乳がん患者の妊娠出産と生殖医療に関する診療の手引き 2014」は、もともと、乳がん患者の妊孕性の問題に関わる可能性のある異なる領域・職種の医療従事者の情報共有を目的として作成したものであるが、実際には、患者読者からの反響もある。

エビデンスという観点では、乳癌患者における生殖医療の安全性は十分に検証されているとは言いがたく、症例検討や、データベース構築、臨床試験等の協働作業を通じて、乳癌治療と生殖医療より円滑な連携が進むことを期待している。

清水 千佳子（しみず ちかこ）

平成 8 年　東京医科歯科大学卒業。東京医科歯科大学第 2 外科での初期研修
国立がん研究センター中央病院レジデント・がん専門修練医研修を経て、

平成 15 年　同乳腺・腫瘍内科医員。

平成 25 年　現職。専門は乳癌薬物療法。役職は日本乳癌学会評議員、日本臨床腫瘍学会評議員、
日本がんサポーティブケア学会妊孕性部会長、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ガイドライン作成ワーキンググループ協力委員等

「乳がん患者への情報提供」

杉本 公平 (東京慈恵会医科大学　産婦人科学講座)

がん・生殖医療の患者は「生命」と「妊孕性」の危機を同時に迎えている。適切なタイミングで適切な情報提供行うことは患者の心理的な負担を減少させることに有用であるとの報告もあり、限られた時間の中での意思決定を求められる患者に対する情報提供の重要性は極めて高いものと考えられる。提供される情報としては妊孕性温存療法である胚凍結保存や卵子凍結保存などのプロセスと成功率、そして、副作用や料金などがあげられる。乳がん患者に対しては、排卵誘発とエストロゲン・レセプターの有無の関連性についての説明が必要なことがその特性としてあげられる。患者家族歴によっては HBOC についても言及する必要があるかもしれない。このような特色を持つ乳がん患者に対する情報提供に対して、その担当を誰が担うのか、どこまで話すべきなのかについては定まった形式はなく、各々の施設の環境に応じた対応をしているのが現状である。がん・生殖医療に対して先進的な取り組みを行っている米国シカゴの Northwestern 大学にある Oncofertility Consortium では多くの情報を掲載したインターネットサイトを用いたり、ファーストタッチから妊孕性温存療法に至るまで患者をサポートする Patient Navigator という専門の職種を配置することによって患者への情報提供を充実させている。

本講演ではがん・生殖医療の患者に対する精神的側面の問題点と乳がん患者に特有な問題、さらには情報提供の内容について解説するとともに、どのようなサイコソーシャル・ケア体制を構築していくかについて Oncofertility Consortium を一つのモデルとして、日本のがん・生殖医療の現状を比較検討しながら議論していきたいと考えている。

杉本 公平 (すぎもと こうへい)

平成　7 年　東京慈恵会医科大学医学部医学科卒

平成 12 年　日本産科婦人科学会専門医取得

平成 22 年　日本生殖医学会生殖医療専門医取得

平成 23 年　臨床遺伝専門医制度専門医取得

平成 24 年　東京慈恵会医科大学本院講師

平成 26 年　日本産科婦人科内視鏡学会　腹腔鏡技術認定医取得

平成 27 年　米国 Northwestern 大学留学

「がん専門医と生殖医療医の連携」

古井　辰郎 (岐阜大学大学院 産婦人科学)

若年がん患者の増加と、診断および集学的治療の進歩はがんサバイバーの増加をもたらし、これらがんサバイバーのQOL 向上により注目が集まるようになってきている。こういった問題を考える上で、手術、化学療法、放射線療法によって生じる生殖機能の障害、とりわけ妊孕性の低下は大きな問題である。一方、これら若年がん患者は診断されてから治療までの短い期間に同時進行で多くの自己決定を強いられている。しかしながら、がん治療と妊孕性に関しては、それを専門として扱う施設や医療従事者が異なるため、患者に最適な提案を迅速に提供することを困難にしている。がん治療と生殖医療の進歩によって、がん・生殖医療の重要性はますます増加しており、国内外でも治療前の情報提供、適切な妊孕性温存の提供の必要性が認識されるようになってきている。2006 年には ASCO（米国臨床腫瘍学会）が ASRM（米国生殖医学会）と共同でがん患者に対する妊孕性温存ガイドラインを発表した。一方、がん診療の現場では、がん・生殖医療に関する情報を適切に伝えることに関して、がん治療開始までの時間が限られていること、生殖医療に関する情報不足などから、必要な患者に適切ながん・生殖医療の情報提供や妊孕性温存治療がなされるには至っていない。これらの状況を改善するため、2006 年にはドイツ語圏を中心にした FertiPROTEKT が 2007 年には米国の Oncofertility Consortium が設立された。本邦でも、2007 年から A-PART の臨床研究という形式での血液疾患患者の卵子保存を端緒として、2013 年にはがん治療の現場と生殖医療の現場の連携を図るための日本がん・生殖医療研究会（現学会）が設立され、岐阜での取り組みを開始として全国の地域がん・生殖医療連携モデルが構築されつつある。本講演では、これらの経験をもとに、現状や課題について言及したい。

古井 辰郎 (ふるい たつろう)

所属：岐阜大学大学院医学系研究科・産科婦人科学分野

平成 2 年	岐阜大学医学部卒業
平成 2 年	岐阜大学病院研修医
平成 3 年	県立岐阜病院産婦人科
平成 7 年	岐阜大学大学院にて学位取得
平成 7 年 9 月	米国テキサス大学 M.D.Anderson Cancer Center
平成 11 年 2 月～	岐阜大学病院、岐阜大学医学部、現職

「NIPT における課題と遺伝カウンセリング」

左合　治彦 (国立成育医療研究センター周産期・母性診療センター)

NIPT とは Non-Invasive Prenatal genetic Testing（非侵襲的出生前遺伝学的検査）の略で、母体血を用いた新しい出生前遺伝学的検査である。次世代シークエンサーを用いて母体血漿中に存在する胎児由来の cell-free DNA を網羅的に解析して胎児が 21 トリソミー、18 トリソミー、13 トリソミーであるかどうかを判定する検査で、感度と特異度は高いがあくまで非確定的検査である。

2013 年 3 月に日本産科婦人科学会より「母体血を用いた新しい出生前遺伝学的検査に関する指針」が出され，「その実施は、まず臨床研究として認定・登録された施設において、慎重に開始されるべきである」とされた。我々は NIPT コンソーシアムとして 2013 年 4 月より多施設共同臨床研究を開始し，1 年間で 7740 件の検査が行われた．検査適応は高年妊娠 95.4%が最も多く、陽性は 141 人(1.8%)であった。陽性例のうち 15 例は子宮内胎児死亡となり、侵襲的確定検査を行った 126 例中の陽性的中率は 90%であった。2014 年 4 月から 2015 年 3 月までの 1 年間の検査総数は 10,597 件で、2 年間の検査総数は 18,337 件となった。2015 年 12 月現在、全国 63 の施設が認定を受けて月間約 900 件が実施されている。

NIPT は母体の採血のみで行うもので今までの出生前診断のあり方を根底からくつがえす可能性がある．また NIPT は染色体検査のみならず近い将来には種々の遺伝子検査に応用される可能性がある。しかし、NIPT の遺伝カウンセリングは特別のものではなく、出生前診断の遺伝カウンセリングに NIPT の選択肢が加わったにすぎない。

日本においては 1970 年代には羊水検査が、1990 年代には母体血清マーカー検査が社会問題となった。NIPT が出生前診断について国民が深く考える機会となることを期待したい。

左合 治彦（さごう はるひこ）

昭和 57 年	東京慈恵会医科大学卒業
昭和 52-62 年	三井記念病院外科レジデント、チーフレジデント
昭和 62-平成 5 年	東京慈恵会医科大学産婦人科助手
平成 5-6 年	米国南カルフォルニア大学医学部留学
平成 6-10 年	米国カルフォルニア大学サンフランシスコ校医学部留学
平成 11 年	東京慈恵会医科大学産婦人科講師
平成 14 年	国立成育医療センター周産期診療部胎児診療科医長
平成 20 年	同周産期診療部長
平成 25 年	国立成育医療研究センター周産期・母性診療センター長

「着床前スクリーニングに関する問題点網羅的解析手法における有効性と技術的問題点」

末岡 浩 (慶應義塾大学医学部 産婦人科学教室)

着床前遺伝子診断（PGD）が長い議論を経て、わが国で開始されてから既に 13 年が経過した。この間に特に遺伝学的解析技術の分野においてめざましい技術的発展が遂げられた。その成果として多様な遺伝子を対象とした解析を可能とし、さらに精度の高い技術へと進化してきた。

PGD の目的として狭義の PGD が遺伝病の疾患遺伝子の保因者を対象に行われるのに対し、非保因者の胚に対して行われるスクリーニング検査を着床前スクリーニング（PGS）として区別されるに至った。その目的の多くが，初期胚に多く発生していると考えられてきた染色体の数的異常に対して行われるものであった。しかし、PGS は単一遺伝病を多く抱える民俗にとっても重要な意味を持ち、コーカシアンの嚢胞性線維症やアシュケナージの Tay Sachs 病などに代表される遺伝病もその対象である。

PGD で用いる生検胚細胞は稀少数であるため基本的な技術として解析方法の前段階で、遺伝子増幅が必要となる。この際に用いられる方法として、特定の遺伝子部分のみを増幅するポリメラーゼ連鎖反応（PCR）法が PGD の開発当初から頻用されてきた。この基本技術が現代の遺伝子解析の基礎を築いたと言っても過言ではないが、特定の遺伝子領域に対してのみの増幅であり、多用性に制限がある。また、PGD では 2 度の PCR 操作が必要となり、そのための条件設定の難しさや増幅できないことによる解析効率の低下も課題である。

近年、頻少の DNA からでも全体の遺伝子を網羅的に増幅する全ゲノム増幅（whole genome amplification: WGA）法が開発され、PGD もそれによって新たな時代を迎えることになった。その一つが、胚の異数性診断であり、解析プラットフォームは多様化しており、生殖医療分野で必要と考えられてきた異数性診断が臨床の現場で期待する声が高い。技術的にもなお課題が少なくないが、遺伝学分野の立場からはさらなる詳細な遺伝情報が解析されることによる利益と不利益に関する懸念が議論される。技術の発展は後戻りすることなく、新たな医療分野を開拓し、そのためのルール作りも必要である。

末岡 浩 (すえおか こう)

昭和 61 年　米国ジョンズ・ホプキンス大学 post-doctoral fellow

平成　2 年　済生会神奈川県病院　医長

平成　8 年　慶應義塾大学　専任講師

平成　9 年　慶應義塾大学病院　診療副部長（産科）

平成 12 年　慶應義塾大学　准教授

平成 13 年　慶應義塾大学病院　遺伝相談外来運営委員会　委員長

平成 23 年　慶應義塾大学病院　臨床遺伝学センター　副部長

平成 26 年　一般社団法人 Medical Excellence JAPAN　推進委員

Memo

協賛

あすか製薬株式会社

栄研化学株式会社

株式会社北里コーポレーション

正晃株式会社

フェリング・ファーマ株式会社

富士製薬工業株式会社

メルクセローノ株式会社

持田製薬株式会社

(五十音順)

連絡先

日本 A-PART 事務局
〒160-0023 東京都新宿区西新宿 7-20-3
ウエストゲート新宿ビル 6F
加藤レディスクリニック内
Tel: 03-3366-1073
Fax: 03-3366-3908
E-mail: info@a-part.jp