

研究課題	思春期の年齢変化による卵子の質の検討 —エビデンスのある小児妊孕性温存療法を目指して—
キーワード	①生殖医療、②小児がん、③妊孕性温存

研究者の所属・氏名等

フリガナ 氏名	クスハラ アツコ 楠原 淳子	所属等	東京慈恵会医科大学 医学部 産婦人科学講座 助教
プロフィール	2004 年 杏林大学 医学部卒業 2006 年 同附属病院にて初期臨床研修終了 2006 年 東京慈恵医大 産婦人科所属 2016 年より 2 年間、アメリカの Northwestern 大学の大学院、Master of Science and Medicine in Reproductive Medicine にて生殖分野における科学研究を学び、修士課程を修了 2018 年 9 月より東京慈恵医大附属病院 産婦人科にて勤務		

1. 研究の概要

近年小児がんは化学療法や放射線治療法などでその予後は改善している。しかし卵巣機能の低下や将来の不妊が懸念され、その対策として現在、臨床研究段階で卵巣組織凍結や、未受精卵の凍結が試みられている。一方、卵の質は年齢による影響が大きいとされ、高齢卵子における研究が進められているが、思春期を含む若年の卵の質は不明な点が多い。今回この時期の卵の質を明らかにするため、マウスモデルを用いた基礎実験を行った。思春期前後の若年マウスから得た卵を *in vitro* で成熟し (IVM)、各年齢における卵の染色体異常の発生率とその要因を検討した。

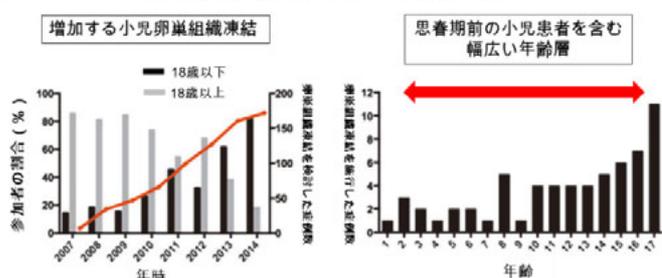
2. 研究の動機、目的

小児がんは 15 歳未満に発生する悪性腫瘍で、日本で年間 2000～2500 人が発症する。化学療法、外科的治療や放射線療法の併用療法および骨髄救済目的の造血幹細胞移植の改良により、現在その生存率は 80% を超え、その将来の生活を考えられるまでになっている。一方、複数の大規模コホート研究による小児がんサバイバーの晩期合併症が報告され、原疾患もしくはがん治療の影響による生殖機能の低下が明らかになった。そのため、各腫瘍学会主導でがんの治療開始時から妊孕性温存法の選択について患者に情報提示をすることが推奨されている (Loren et al. 2013)。思春期以降の女性に対して確立された妊孕性温存療法として用いられている卵子凍結および受精卵凍結は、思春期前の若年女兒には卵巣機能の未発達により用いることが出来ない。それゆえ、新たな方法として卵巣組織凍結もしくは IVM (In Vitro Maturation) が若年女兒の妊孕性温存療法として臨床試験として用いられている。卵巣組織凍結は卵巣切除され、原始卵胞のある卵巣皮質を小切片に薄く裁断し、将来のために凍結する (図 1)。これらの凍結卵巣組織は、後に妊孕性および卵巣機能回復のために解冻され、骨盤内に移植される。この方法はがん治療により妊孕性喪失のリスクの高い小児がん患者および成人女性に対し、がん治療を遅らせることなく妊孕性を温存する方法として、欧米を中心に 4000 件を超える症例が行われ、移植した卵巣を用いて既に 80 件以上の出生児が報告されている (Silber 2016)。2000 年代初頭から小児がん患者に対しての妊孕性温存治療が盛んになり、その対象年齢は 0 歳から 15 歳まで幅広く、また白血病に代表される血液疾患や固形腫瘍など原疾患も多岐に渡る (図 2)。アメリカのがん生殖医療を提供する多施設における研究報告では、2013 年以降、卵

卵巣組織凍結は 18 歳以上の女性に対する症例よりも小児がんにおいて検討され、実際に卵巣組織凍結を施行した 63 例の小児がん患者の平均年齢は 11.7 ± 0.6 歳であった (Duncan et al. 2015)。日本国内でも数施設が小児がん生殖を臨床試験として開始しており、今後症例数の増加が推測される。

近年、卵巣組織凍結に加えて、同時に卵巣髄質の胞状卵胞より卵子卵丘細胞複合体を採取し、体外培養を行い、得られた成熟卵子を凍結する方法が新たな妊孕性温存療法として試みられている (Revel et al. 2003)。この方法は白血病など血液疾患や卵巣がんにより卵巣組織移植により、がんの再移植のリスクが高い疾患でも安全に妊孕性温存が行える方法である。すでに施行されている臨床では、5 歳の女児からその将来の妊孕性のための卵子凍結がされていることが報告されている (Fasano et al. 2017)。**小児がん治療の改善と共に小児患者の妊孕性温存症例は増加すると予想されている。しかし、その治療法の結果を決定づける重大な因子となる卵子の質は、未知数である。**生殖医療の結果はその妊娠率、および生児獲得率で示され、母体高齢妊娠では年齢と共に低下することが示されている。小児に対しては生殖年齢外であるため、思春期前の女児の卵子の質は知られていない。加えて、この実際の臨床結果を知るのは、現在

図 2 卵巣組織凍結温存療法を希望した患者背景



(Francoise E. Duncan, et al Pediatric and Teen Ovarian Tissue Removed for Cryopreservation Contains Follicles Irrespective of Age, Disease Diagnosis, Treatment History, and Specimen Processing Methods 2015)

5 歳の女児が妊娠を目指す 20 年後である。我々は、この期間にエビデンスを求めた小児がん生殖医療を追求する必要がある。思春期前の若年患者より妊孕性温存のために得られた卵の質は低下すると考えられるが、その具体的なマーカーとなるものは知られていない。また動物モデルでは卵子の染色を行い、その染色体配列を評価できるが、臨床段階での関連性を示すものはない。特にがん生殖における小児患者では、原疾患治療の重要性と緊急性から性成熟の評価は難しい。しかし、**エビデンスのある妊孕性温存療法が求められている中、小児期の年齢移行による卵の質の変化を知ることは重要な課題である。**

3. 研究の結果

マウスモデルを用いて、思春期前後の生殖機能の変化と妊孕性を評価した。本研究は今回の基金を元に、未発表実験データの解析として行われた。卵の獲得数、卵子の大きさ等生殖機能は、思春期発来時期に向けて年齢とともに増加した。成熟卵は思春期来直前に獲得され始め、思春期発来後一定となる。しかしながら、思春期発来の初期である特定の時期の卵子に高い染色体異常が認められた。原因として、紡錘体と細胞質の大きさの比は思春期発来に向けて減少傾向となることや細胞質の遺伝子発現の変容があげられる。

結論として、思春期移行の中で卵子成熟卵が獲得可能になる一定の時期があるが、その時期は染色体異常の増加する時期ともほぼ一致し、結果的には卵の質の低下と関連することが示唆された。これらの結果は、若年女性患者の妊孕性温存法における、年齢による卵の質の変化を理解する重要な手がかりとなる可能性がある。

4. 研究者としてのこれからの展望

臨床医として小児がん患者の妊孕性温存やその後の生殖機能についての臨床的な統計や要望の追求と、小児の生殖機能に関する基礎実験の知識と研究を継続し、引き続き小児妊孕性温存治療分野の研究を続けていく予定である。

がん生殖治療を行う大学病院で産婦人科医として勤務する上で、将来的に少しでも多くの小児がん患者にエビデンスのある妊孕性温存治療を提供したいが、小児の生殖機能温存という倫理面のハードルが高い分野で、臨床研究は慎重であるべきと考え、まずは本基金を活かして動物モデルでの評価が行えることを願っております。

5. 社会に対するメッセージ

小児がんは治療の改良によりその生存率は改善し、将来の生活を考えられるまでになっている。妊孕性（妊娠する力）は男女ともにライフプランの中で重要であり、がん治療によるその機能の低下が知られている今、可能な限り妊孕性を温存する方法の検討が必要である。しかし通常、妊娠を目指す年齢の対象外である小児の生殖機能は未知である。生殖分野の技術の発展とともに、小児を含めた妊孕性温存療法はがんサバイバーにとって大きな希望であり、同時に確かな技術への検証が必要である。