

〈新技術特集〉

AMH (anti-Müllerian hormone : 抗ミュラー管ホルモン)

西村 和子

AMH (anti-Müllerian hormone)

Kazuko Nishimura

Summary Anti-Müllerian hormone (AMH) is a glycoprotein belonging to the transforming growth factor- β family. AMH was named for its first described function in fetal sex differentiation: a regression of the Müllerian ducts during early male fetal life. In males, AMH is secreted by Sertoli cells of the testes; AMH concentrations are high until puberty, and then decrease slowly to residual post-puberty levels. In females, AMH is produced by granulosa cells of the preantral and small antral ovarian follicles until menopause. AMH concentrations reflect the number of small follicles entering the growth phase of their life cycle, which is indicative of the number of primordial follicles that still remain in the ovary. Recently, the AMH assay is used along with other reproductive testing to evaluate a woman's ovarian reserve before starting fertility therapy with controlled ovarian stimulation (COS). In the future, AMH may become a more accurate assay for the detection of polycystic ovarian morphology (PCOM).

Key words: anti-Müllerian hormone, sex differentiation, ovarian reserve, Access AMH, age-specific AMH values

I. はじめに

抗ミュラー管ホルモン (Anti-Müllerian Hormone : AMH) は TGF- β (Transforming growth factor- β) スーパーファミリーに属する、分子量 140kDa の糖タンパク質である。その名称は、胎生期に男性へと性分化する過程で、精巢存在下に女性内性器 (膣・子宮・卵管) 原基であるミュラー管を退縮させる機能をもつ物質として発見されたことに由来し、ミュラー管抑制物質 (Müllerian

Inhibiting Substance : MIS)、ミュラー管阻害因子 (Müllerian Inhibiting Factor : MIF) とも呼ばれる。性分化分野で 1940 年代に発見された AMH は、1990 年代に AMH が女性の卵胞で発見され、2002 年に卵巣予備能の反映を示唆することが報告されて以降、卵巣予備能の指標のひとつとして生殖補助医療の分野で注目を集めている。AMH の発見から約 70 年が経過した現在でも、その機能などについては解明されていない点も多く、関連する研究報告数は 2000 年以降、

ベックマン・コールター株式会社 西村和子
〒135-0063 東京都江東区有明3-5-7
TOC有明ウエストタワー
Tel: 03-6745-4704
Fax: 03-5530-8646
E-mail: knishimura@beckman.com

Beckman Coulter Japan, Kazuko Nishimura
TOC Ariake West Tower, 3-5-7 Ariake, Koto-ku, Tokyo
135-0063, Japan
Tel: +81-3-6745-4704
Fax: +81-3-5530-8646

著しく増加している (Fig. 1)。2014年後半には自動分析装置で測定可能となり、測定法の向上に伴い、新たな知見が得られつつある。本稿ではAMHの研究史、科学的、臨床的側面からみたAMHの有用性と臨床応用などについて、これまでの報告をもとに解説する。

II . AMH の発見

内性器の性分化において、胎生期初期には雌雄ともに男性内性器（前立腺・射精管・精囊・精管・精巣上体）原基であるウォルフ管と女性内性器原基であるミュラー管をもつ。男性化、すなわち精巣が分化すると、ウォルフ管は存続し、ミュラー管は消失する (Fig. 2)¹⁾。1940年代当時、雄性への分化はテストステロンに主導された結果と考えられていたが、フランスの Alfred Jost (1916-1991) は、イエウサギ胎仔の性分化に重要な時期に精巣を除去（去勢）し、精巣の代わりにテストステロン・ペレットを植えると、ウォルフ管は発達して射精管、精囊、精管、精巣上体になる一方、ミュラー管の発達は抑制しないことを1947年に報告し、精巣から分泌されるテストステロンとは別の因子がミュラー管を退縮させることを示唆した²⁾。そして、雌胎仔の内性器原基の片側に精巣を移植すると、移植側のミュラー管が退縮することから、その物質の存在を証明し、1953年にAMHの概念を確立した³⁾。その後、Jostの教え子である JossoらによりAMHは分離精製され、AMHは70 kDaの分子がジスルフィド結合で連結したホモ二量体（分子量 140 kDa）の糖タンパク質であることが示された⁴⁾。さらに1986年にはCateらにより、AMHのウシおよびヒトの遺伝子およ

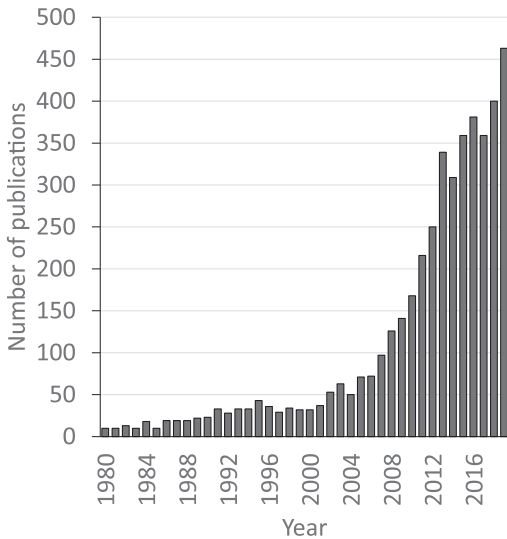


Fig. 1 Increasing the number of publications of AMH. The PubMed search was performed using the keywords 'anti-Müllerian hormone', 'Müllerian Inhibiting Substance' and 'Müllerian Inhibiting Factor'.

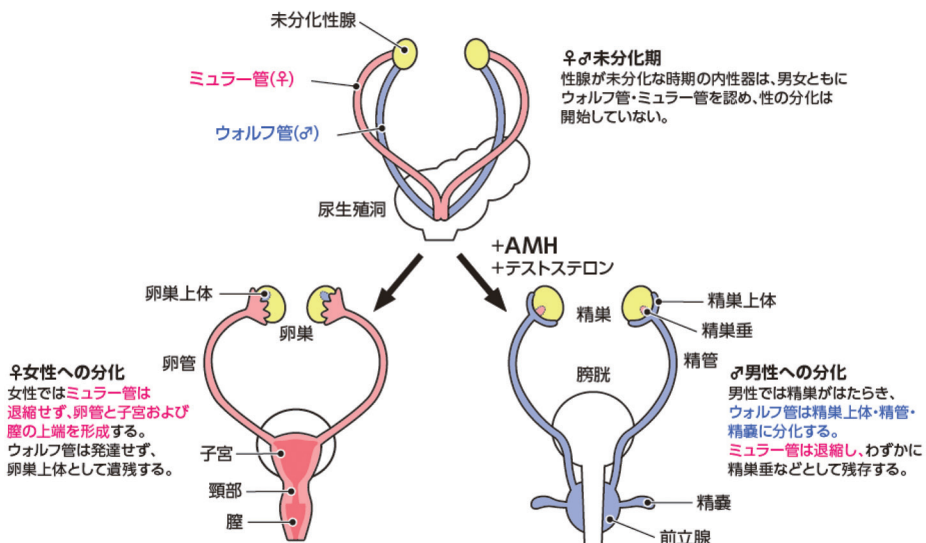


Fig. 2 Sex differentiation (ヒト胎児における性分化) (文献1より作図)

びアミノ酸配列が決定され、AMHがTGF- β スーパーファミリーに属することが報告された⁵⁾。AMHは1980年代に男性では精巣のセルトリ細胞で⁶⁾、1990年代に女性では卵巣の発育初期の卵胞の顆粒膜細胞で発現していることが報告された⁷⁾。

Ⅲ．AMHの生合成

ヒトAMH遺伝子は19番染色体短腕（19p13.3）に存在し⁸⁾、560個のアミノ酸から成る分子量70 kDaの単量体、preproAMHをコードしている⁵⁾。AMHは、まず560個のアミノ酸からなるプレプロタンパク質として生成され、アミノ酸24個のシグナルペプチドが離脱後、分子はグリコシル化され、アミノ酸536個の70 kDaの分子量を有する2つの同一のサブユニットがジスルフィド結合を介して二量体化し、140 kDaのproAMH（AMH₂₅₋₅₆₀）となる⁹⁾。このproAMHはAMH受容体を活性化しない¹⁰⁾。proAMHはアミノ酸Arg451/Ser452位（アミノ酸1は開始コドンメチオニン）で切断され、分子量約110 kDaのN末端フラグメントAMH_N（AMH₂₅₋₄₅₁）二量体であるproregion（プロ領域）と、約25 kDaのC末端フラグメントAMH_C（AMH₄₅₂₋₅₆₀）二量体で生物活性をもつmature region（成熟領域）を生じるが、AMH_NおよびAMH_Cは非共有結合したまま存在する（AMH_{Nc}）¹¹⁾。TGF- β スーパーファミリーと相同性のあるAMH_Cは、このタンパク分解による切断で構造が変化し活性化されて受容体に結合可能となり、AMH_Nはその活性を安定化する役割を果たす¹⁰⁾。血中AMHにはproAMHとAMH_{Nc}の2種類しか存在せず、AMHに特異的な受容体（AMH type 2受容体：AMHR2）と結合するのはAMH_{Nc}のみである¹²⁾。

AMHR2は膜貫通型膜蛋白で、内性器関連組織ではミュラー管、セルトリ細胞、ライディッヒ細胞、顆粒膜細胞上に発現している。AMH_{Nc}のAMH_CがAMHR2に結合するとAMH type 1受容体（AMHR1）を誘導する。AMHR1は同じTGF- β スーパーファミリーである骨形成因子（bone morphogenetic protein：BMP）、成長分化因子（growth differentiation factor：GDF）と共通で、Smad1/5/8をリン酸化することによりAMHのシグナルを細胞内に伝達する¹³⁾。

胎児精巣におけるAMHの発現は、セルトリ細胞のSOX9（SOX9発現はY染色体上のSex-determining region Yにより誘導される）によって活性化され、ステロイド産生因子1（SF1）、GATA4、DAX1およびFSH（Follicle stimulating hormone, 卵胞刺激ホルモン）によって調節されることが報告されている¹⁴⁾。卵巣におけるAMHの発現調節の詳細は明らかでない。FOXL2は性腺の卵巣への分化において重要な役割を担っている転写因子で、AMHのプロモーター活性を促進することが報告されている¹⁵⁾。

Ⅳ．AMHの生理学的機能

男性では、AMHは胎生7週目ごろから、精巣分化の開始時にセルトリ細胞から分泌され、女性内性器原基であるミュラー管を不可逆的に退縮させる。血中AMH濃度は思春期までは高く、思春期前後からのテストステロンの上昇に伴い、低下する。出生後のAMHの機能の詳細は解明されていないが、ライディッヒ細胞上の受容体に結合してアンドロゲンの産生を抑制することが知られている。小児の年齢別AMH濃度報告例をTable 1に示す¹⁶⁾。

女性では、胎生36週ごろから⁷⁾、直径8 mm程度までの発育段階早期の卵胞（一次卵胞～小胞状卵胞）の顆粒膜細胞によって産生される¹⁷⁾。そのうち、約60%は直径6mmまでの卵胞から分泌されると報告されている。血中AMH濃度は思春期から20代前半にピークを迎え、その後、加齢に伴い低下し、閉経後はほぼ検出されなくなる¹⁸⁾、¹⁹⁾。Table 2、Fig. 3に示すように、AMHは個人差が大きい²⁰⁾。

AMHは卵巣に存在する卵胞（卵子）数を間接的に反映すると報告されている²¹⁾。ヒトの卵子数は出生後に増えることはない。卵子に分化する卵母細胞数は、胎生5か月に最大約700万個と最大になり、出生時に約100万～200万個、初経時に約30万個、閉経時には約2000～5000個と減少する。生殖寿命全体を通じて、最終的に完全な成熟と排卵に達するのはわずか数百である²²⁾。

AMHの女性における機能はAMHノックアウトマウスの実験により明らかにされた。雌のAMHノックアウトマウスでは、妊孕性に大き

Table 1 Male and Female paediatric AMH reference ranges for different age ranges.

Female AMH (ng/mL)				
Age group	n	2.5th percentile (90% CI)	Median	97.5th percentile (90% CI)
0-28 d	24	0.00 (0.00 - 0.00)	0.05	0.57 (0.00 - 1.06)
29-364 d	17	0.01 (0.00 - 0.01)	1.03	5.40 (2.80 - 8.99)
1-4.9 y	42	0.18 (0.00 - 0.30)	2.04	7.11 (5.45 - 8.98)
5-7.9 y	42	0.11 (0.00 - 0.20)	1.60	7.19 (4.42 - 9.63)
8-11.9 y	47	0.32 (0.00 - 0.58)	2.86	9.55 (5.77 - 12.67)
12-14.9 y	33	0.45 (0.00 - 0.82)	2.50	7.76 (4.79 - 9.70)
15-18.9 y	30	0.34 (0.00 - 0.53)	2.96	10.39 (6.26 - 14.41)
Male AMH (ng/mL)				
Age group	n	2.5th percentile (90% CI)	Median	97.5th percentile (90% CI)
0-2 d	51	10.19 (5.59 - 13.54)	36.15	88.03 (67.96 - 105.32)
3-7 d	45	16.71 (2.02 - 19.35)	68.08	155.76 (148.74 - 196.38)
8-10 d	14	27.06 (0.00 - 43.31)	78.91	150.45 (101.32 - 217.34)
11-20 d	37	29.57 (23.32 - 42.10)	73.15	138.31 (86.69 - 151.99)
21-28 d	26	28.16 (15.38 - 39.92)	70.69	147.81 (106.09 - 173.15)
29-364 d	66	40.33 (34.35 - 56.09)	92.84	174.01 (108.62 - 204.78)
1-4.9 y	58	39.51 (25.47 - 47.32)	96.77	213.71 (193.15 - 253.54)
5-8.9 y	39	30.98 (21.02 - 36.05)	72.45	148.83 (123.22 - 177.67)
9-11.9 y	49	11.80 (0.00 - 12.25)	53.35	155.40 (147.15 - 206.70)
12-14.9 y	36	0.50 (0.00 - 0.72)	9.06	62.25 (48.06 - 98.70)
15-18.9 y	48	2.26 (1.16 - 2.82)	7.79	16.86 (12.15 - 19.96)

The 95% confidence interval at 2.5th and 97.5th centiles were generated using a robust fit to a gamma distribution. In the female cohort, all samples from the neonatal period were grouped together due to the limited number of participants¹⁶⁾ (converted concentrations from pmol/L (pM) to ng/mL, divided pM by division factor 7.14)

Table 2 Age-specific female AMH values by Access AMH ~ JISART Multicenter Study²⁰⁾

Age (y)	Median AMH (ng/mL)	n
≤27	4.69	558
28	4.27	387
29	4.14	555
30	4.02	663
31	3.85	865
32	3.54	872
33	3.32	959
34	3.14	1,064
35	2.62	1,191
36	2.50	1,122
37	2.27	1,154
38	1.90	1,230
39	1.80	1,176
40	1.47	1,057
41	1.30	888
42	1.00	715
43	0.72	509
44	0.66	309
45	0.41	144
46≤	0.30	127
全群	2.36	15,545

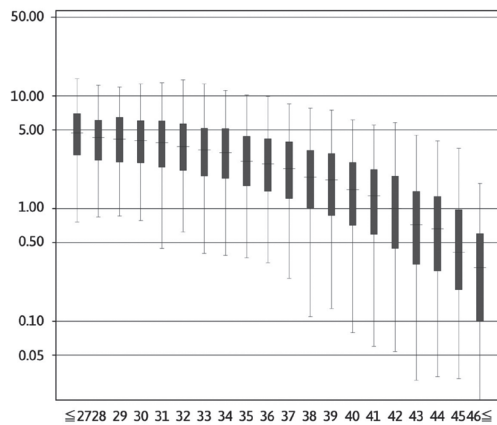


Fig. 3 Age-specific female AMH values by Access AMH ~ JISART Multicenter Study²⁰⁾

な変化はないが、原始卵胞のリクルートメントが亢進しており、早期に卵胞の枯渇が起こる²³⁾。AMHは原始卵胞のリクルートメントを抑制するといえる。また、AMHは胞状卵胞以降のFSH依存性卵胞発育を抑制する。この卵胞

発育過程では、小胞状卵胞のFSH感受性を低下させ、アロマトラーゼ産生を抑制して顆粒膜細胞によるエストロゲン産生を阻害し、卵胞発育を抑制して、主席卵胞（最終的に排卵までたどりつく1つの卵胞）の選択に作用している。卵巣におけるAMHの機能は、二重に卵胞発育を抑制することによる（Fig. 4）^{24）}。

V . AMH の臨床的意義

国内におけるAMHの体外診断用医薬品の定義は、「主に、臨床上の疾病等の診断補助、調節卵巣刺激法（controlled ovarian stimulation : COS）の治療の方法又はその効果の程度の予測補助等に使用される。」である。2020年1月時点で保険適用はない。

性分化の分野では、血中AMH値は思春期前の精巣のセルトリ細胞機能の指標となり、男児の低値は精巣分化異常を示唆する。AMH値は、正常では思春期以降テストステロンの分泌増加とともに低下してくるため、思春期以降は年齢と性成熟度を考慮して値を評価する必要があり、判断が難しい^{25）}。

生殖補助医療の分野では、AMHは主に卵巣

予備能の評価において測定される。加齢に伴う妊孕性の低下の主な原因は、卵巣に存在する卵の質的・量的低下であると考えられている。卵巣予備能とは、卵巣における卵の量と質を反映し、加齢とともに低下し、女性の生殖機能に影響を与える概念である^{26）}。AMHは卵巣内に残存する卵胞（卵子）数とほぼ相関すると考えられている。しかし、妊孕性の観点では、染色体の異数性が無いなどの卵の質の関与のほうが大きく、自然妊娠や不妊治療における妊娠時の生産予測因子としての有用性は限定的である。

AMHは生殖補助医療の治療周期において、卵巣刺激に対する低反応、および卵巣過剰刺激症候群（ovarian hyperstimulation syndrome : OHSS）のリスク予測に有用である。排卵周期を有する不妊女性の採卵において、卵巣刺激における卵巣の反応性には個人差があることから、一定の採卵数を得るためには、排卵誘発剤を用いて発育卵胞数を至適範囲内になるよう調節を図り複数の卵胞発育を促すCOSに工夫が必要である。治療方針を決める際、採卵数を適正化し、胚移植キャンセルとOHSSの発症リスクを減少させる目的で、AMH値を指標としてCOSの個別化を図る、individualized COS（iCOS）

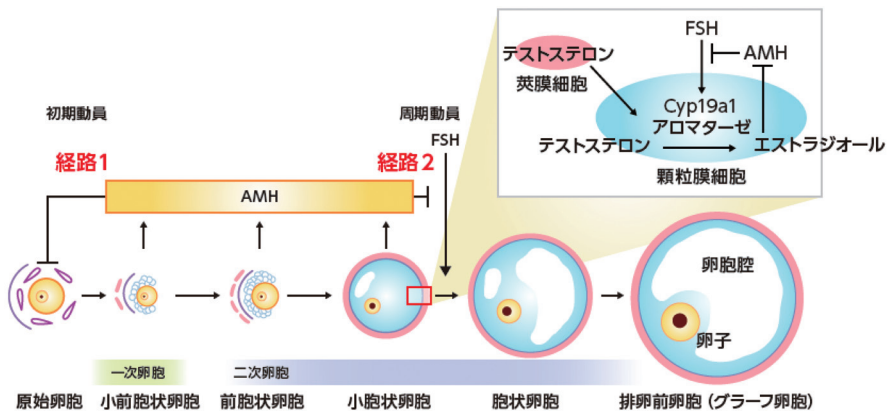


Fig. 4 Schematic model of AMH actions in the ovary. AMH, produced by the granulosa cells of small growing follicles, inhibits initial follicle recruitment and FSH-dependent growth and selection of pre-antral and small antral follicles. In addition, AMH remains highly expressed in cumulus cells of mature follicles.

The inset shows in more detail the inhibitory effect of AMH on FSH-induced CYP19a1 expression leading to reduced estradiol (E2) levels, and the inhibitory effect of E2 itself on AMH expression. Figure modified from Dewailly et al. (2014)^{24）}.

が主流となっている²⁷⁾。

AMHが高値を示す疾患として多嚢胞性卵巣症候群 (polycystic ovarian syndrome, PCOS) があげられる。PCOSは生殖年齢女性の約8～13%にみられ、遺伝的背景に加え、高アンドロゲン血症、LH (Luteinizing hormone) 高値、インスリン抵抗性などが関与し、無排卵あるいは希発月経などの月経異常、多毛、不妊、両側卵巣の嚢胞状腫大などを伴う多様な病態を示す疾患である。PCOSの診断基準は国内外で複数報告されているが、2018年の国際的なPCOSガイドライン²⁸⁾では、AMH値単独でPCOSの診断するのは時期尚早であり、さらなるエビデンスの蓄積が必要だが、将来的にはAMH測定で多嚢胞性卵巣形態 (PCOM) が検出できるようになるだろう、との期待が示されている。

尚、AMHは他の性ホルモン、FSHやLH、エストロジオール、プロゲステロンなどと異なり、月経周期内の変動が比較的少ないため、採血時期に特別な配慮は必要とされない²⁹⁾。

VI. AMHの測定法 (アッセイ) の変遷

最初の血中ヒトAMHアッセイは1990年にBakerら、Hudsonら、Jossoらによって報告された^{30) - 32)}。いずれもELISA (Enzyme linked Immunosorbent Assay) 法で、血中濃度が女性よりも著しく高い男児の精巣機能のマーカーとしてAMHを測定するためのものであり、感度が十分でなかった。JossoのグループのCarré-EusèbeらはさらにAMHのproregionとmature regionの各エピトープを認識するモノクローナルおよびポリクローナル抗体を用いたサンドイッチELISA法を開発し、感度を向上させた³³⁾。これはその後、各regionを認識する2種のモノクローナル抗体に変更することでさらに感度が改善され³⁴⁾、1999年にImmunotech-Beckman Coulter社から最初のAMH測定用市販試薬「EIA AMH / MIS」(IOT, Marseille, France)として発売された。

2000年代に入ると、AMHが卵巣予備能の指標として注目を集め、より高感度なアッセイが求められるようになった。遺伝子組換えヒトAMHでAMHノックアウトマウスを免疫感作することによりAMHのproregionに非常に特異的な抗体が開発され、そのproregionを認識する2

種類のモノクローナル抗体を用いたアッセイが報告された³⁵⁾。このアッセイはproregionおよびmature regionの各エピトープを認識する高度に特異的なモノクローナル抗体 (F2B/7Aはproregion、F2B/12Hはmature regionを認識) を用いて改良され³⁶⁾、DSL社から「Active MIS/AMH ELISA」(DSL, Webster, TX, USA)として2004年に発売された。これら2つの市販試薬に用いられた抗体はAMHの異なるエピトープを認識し、相関関係は良好なものの、値が異なるものだった。Beckman Coulter社はDSL社を吸収し、両試薬を統合した第二世代試薬「AMH Gen II ELISA」(Beckman Coulter, Chaska, MN, USA)を2009年に発売した。これはDSL社試薬の2種の抗体F2B/7AとF2B/12Hを用い、IOTの値付けを継承するもので³⁷⁾、AMH研究に用いられる主流のアッセイとなった。その後、このアッセイは検体の保存条件の影響を受けることが報告され、その原因が検体中の補体の測定系への干渉であることが判明し、2013年に操作プロトコルが変更され (premix protocol)、AMH値の検体保存の影響の問題は解決された³⁸⁾。

さらに2014年には、「AMH Gen II ELISA」(premix protocol)の2種の抗体を用い、値付けを継承した、化学発光法を原理とする自動分析装置用の「Access AMH」(Beckman Coulter)が発売された。「AMH Gen II ELISA」ではウシAMHをキャリブレーションに用いていたが、本アッセイでは遺伝子組換えヒトAMHを用いている。現在市販されている自動分析装置用AMH測定試薬は複数あるが、主に「AMH Gen II ELISA」と同じ2つの抗体を使用している。

尚、現時点のAMH測定用市販試薬はproAMHとAMH_{nc}の両方をとらえている。

VII. AMHの今後の展望

近年、がんの治療法の進歩とともに、がんサバイバーシップの向上が求められ、特に思春期、若年成人世代のがん患者に対して、妊孕性に関する情報提供と妊孕性温存の提案が重要と考えられるようになり、治療前後の妊孕性の評価指標としてAMHの測定が考慮されている³⁹⁾。卵巣毒性の強い抗がん剤であるシクロフォスファミドについては、発育卵胞の減少によるAMH

濃度の低下がさらなる原始卵胞のリクルートメントを引き起こし、ひいては卵巣枯渇をもたらすバーンアウトセオリーが提唱されている⁴⁰⁾が、これに対し、AMHの卵胞発育を抑制する機能によりAMHを抗がん剤からの卵巣保護剤として用いることができないか、という研究が進められている⁴¹⁾。このように、AMHには多様な可能性があり、用手法から自動化へ測定法が進歩し、短時間での測定が可能となり精度・感度が向上したことにより、今後、さらなる新たな知見が得られることが期待される。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

文 献

- 1) Matzuk MM, Lamb DJ: The biology of infertility: research advances and clinical challenges. *Nat Med*, 11: 1197-1213, 2008.
- 2) Jost A: The age factor in the castration of male rabbit fetuses. *Proc Soc Exp Biol Med*, 66: 302-303, 1947.
- 3) Jost A: Problems of fetal endocrinology: the gonadal and hypophysal hormones. *Recent Prog Horm Res*, 8: 379-418, 1953.
- 4) Picard JY, Tran D, Jossen N: Biosynthesis of labelled anti-Mullerian hormone by fetal testes: evidence for the glycoprotein nature of the hormone and for its disulfide-bonded structure. *Mol Cell Endocrinol*, 12: 17-30, 1978.
- 5) Cate RL, Mattaliano RJ, Hession C, et al : Isolation of the bovine and human genes for Müllerian inhibiting substance and expression of the human gene in animal cells., *Cell*, 45: 685-698, 1986.
- 6) Tran D, Picard JY, Campargue J, Jossen N: Immunocytochemical detection of anti-müllerian hormone in Sertoli cells of various mammalian species including human. *J Histochem Cytochem*, 35: 733-743, 1987.
- 7) Rajpert-De Meyts E, Jorgensen N, Graem N, et al.: Expression of anti-Mullerian hormone during normal and pathological gonadal development: association with differentiation of Sertoli and granulosa cells. *J Clin Endocrinol Metab*, 84: 3836-3844, 1999.
- 8) Cohen-Haguenuer O, Picard JY, Mattéi MG, et al.: Mapping of the gene for anti-müllerian hormone to the short arm of human chromosome 19. *Cytogenet Cell Genet*, 44: 2-6, 1987.
- 9) Budzik GP, Swann DA, Hayashi A, Donahoe PK: Enhanced purification of Mullerian inhibiting substance by lectin affinity chromatography. *Cell*, 21: 909-915, 1980.
- 10) MacLaughlin DT, Hudson PL, Graciano AL, et al.: Mullerian duct regression and antiproliferative bioactivities of mullerian inhibiting substance reside in its carboxy-terminal domain. *Endocrinology*, 131: 291-296, 1992.
- 11) Pepinsky RB, Sinclair LK, Chow EP, et al.: Proteolytic processing of mullerian inhibiting substance produces a transforming growth factor-beta-like fragment. *J Biol Chem*, 263: 18961-18964, 1988.
- 12) Pankhurst MW, McLennan IS.: Human blood contains both the uncleaved precursor of anti-Mullerian hormone and a complex of the NH₂- and COOH-terminal peptides. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 305: E1241-1247, 2013.
- 13) di Clemente N, Jamin SP, Lugovskoy A, et al.: Processing of anti-mullerian hormone regulates receptor activation by a mechanism distinct from TGF-beta. *Mol Endocrinol*, 24: 2193-2206, 2010.
- 14) Lasala C, Carre-Eusebe D, Picard JY, Rey R: Subcellular and molecular mechanisms regulating anti-Mullerian hormone gene expression in mammalian and nonmammalian species. *DNA Cell Biol*, 23: 572-585, 2004.
- 15) Park M, Suh DS, Lee K, Bae J: Positive cross talk between FOXL2 and antimullerian hormone regulates ovarian reserve. *Fertil Steril*, 102: 847-855, 2014.
- 16) Jopliling H, Yates A, Burgoyne N, et al.: Paediatric Anti-Müllerian Hormone measurement: Male and female reference intervals established using the automated Beckman Coulter Access AMH assay. *Endocrinol Diabetes Metab*, 18: 1: e00021, 2018.
- 17) Weenen C, Laven JS, Von Bergh AR, et al.: Anti-Müllerian hormone expression pattern in the human ovary: potential implications for initial and cyclic follicle recruitment. *Mol Hum Reprod*, 10: 77-83, 2004.
- 18) Seifer DB, Baker VL, Leader B: Age-specific serum anti-Müllerian hormone values for 17,120 women presenting to fertility centers within the United States. *Fertil Steril*, 95: 747-750, 2011.
- 19) Segawa T, Omi K, Watanabe Y, et al.: Age-specific values of Access anti-Müllerian hormone immunoassay carried out on Japanese patients with infertility: a retrospective large-scale study. *BMC Womens Health*, 19: 57, 2019.
- 20) 山本貴寛, 小澤順子, 岩見菜々子, 他: 新試薬アクセスAMHの解析結果～ JISART多施設共同研究. *日生殖医学会誌*, 61: 487, 2016.
- 21) de Vet A, Laven JS, de Jong FH, et al. Antimüllerian hormone serum levels: a putative marker for ovarian aging. *Fertil Steril*, 77: 357-362. 2002.

- 22) te Velde ER, Scheffer GJ, Dorland M, et al.: Developmental and endocrine aspects of normal ovarian aging. *Mol Cell Endocrinol*, 145: 67-73, 1998.
- 23) Durlinger AL, Kramer P, Karels B, et al.: Control of primordial follicle recruitment by anti-Müllerian hormone in the mouse ovary. *Endocrinology*, 140: 5789-5796, 1999.
- 24) Dewailly D, Andersen CY, Balen A, et al.: The physiology and clinical utility of anti-Müllerian hormone in women. *Hum Reprod Update*, 20: 370-385, 2014.
- 25) 日本小児内分泌学会 性分化・副腎疾患委員会: Webtext : 性分化疾患の診断と治療, 2017. http://jspe.umin.jp/medical/files/webtext_170104.pdf (参照 2020-01-30) .
- 26) 岩瀬 明: 卵巣予備能の評価 クリニカルカンファレンス5. *日産婦会誌*, 61: N330-340, 2009.
- 27) 柴原浩章, 都築たまみ: 産婦人科処方実践マニュアル 第3章 生殖内分泌分野 調節卵巣刺激法. *産科と婦人科*, 83: 293-297, 2016.
- 28) Teede HJ, Misso ML, Costello MF, et al. International PCOS Network: International evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. 2018. https://www.monash.edu/_data/assets/pdf_file/0004/1412644/PCOS_Evidence-Based-Guidelines_20181009.pdf (参照 2020-01-30)
- 29) Infertility Workup for the Women's Health Specialist: ACOG Committee Opinion, Number 781. *Obstet Gynecol*, 133: e377-e384, 2019.
- 30) Baker ML, Metcalfe SA, Hutson JM.: Serum levels of müllerian inhibiting substance in boys from birth to 18 years, as determined by enzyme immunoassay. *J Clin Endocrinol Metab*, 70: 11-15, 1990.
- 31) Hudson PL, Douglas I, Donahoe PK, et al.: An immunoassay to detect human müllerian inhibiting substance in males and females during normal development. *J Clin Endocrinol Metab*, 70: 16-22, 1990.
- 32) Josso N, Legeai L, Forest MG, et al.: An enzyme linked immunoassay for anti-müllerian hormone: a new tool for the evaluation of testicular function in infants and children. *J Clin Endocrinol Metab*, 70: 23-27, 1990.
- 33) Carré-Eusèbe D, Imbeaud S, Harbison M, et al.: Variants of the anti-Müllerian hormone gene in a compound heterozygote with the persistent Müllerian duct syndrome and his family. *Hum Genet*, 90: 389-394, 1992.
- 34) Rey RA, Belville C, Nihoul-Fékété C, Michel-Calemard L, et al.: Evaluation of gonadal function in 107 intersex patients by means of serum antimüllerian hormone measurement. *J Clin Endocrinol Metab*, 84: 627-631, 1999.
- 35) Al-Qahtani A, Muttukrishna S, Appasamy M, et al.: Development of a sensitive enzyme immunoassay for anti-Müllerian hormone and the evaluation of potential clinical applications in males and females. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 63: 267-273, 2005.
- 36) Kevenaar ME, Meerasahib MF, Kramer P, et al.: Serum anti-müllerian hormone levels reflect the size of the primordial follicle pool in mice. *Endocrinology*, 147: 3228-3234, 2006.
- 37) Kumar A, Kalra B, Patel A, et al.: Development of a second generation anti-Müllerian hormone (AMH) ELISA. *J Immunol Methods*, 362: 51-59, 2010.
- 38) Craciunas L, Roberts SA, Yates AP, et al.: Modification of the Beckman-Coulter second-generation enzymelinked immunosorbent assay protocol improves the reliability of serum antimüllerian hormone measurement. *Fertil Steril*, 103: 554-559, 2015.
- 39) 日本癌治療学会編: 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 2017年版. 金原出版, 2017.
- 40) Kalich-Philosoph L, Roness H, Carmely A, et al.: Cyclophosphamide triggers follicle activation and "burn-out"; AS101 prevents follicle loss and preserves fertility. *Sci Transl Med*, 5: 185ra62, 2013.
- 41) Park SH, Chung YJ, Song JY, et al.: Müllerian inhibiting substance inhibits an ovarian cancer cell line via β -catenin interacting protein deregulation of the Wnt signal pathway. *Int J Oncol*, 50: 1022-1028, 2017.