

研究・事業名

# 非侵襲法による染色体異常・出産予測AI開発

研究・事業実施期間

令和2年4月1日～令和5年3月31日

交付決定額

10,000,000円

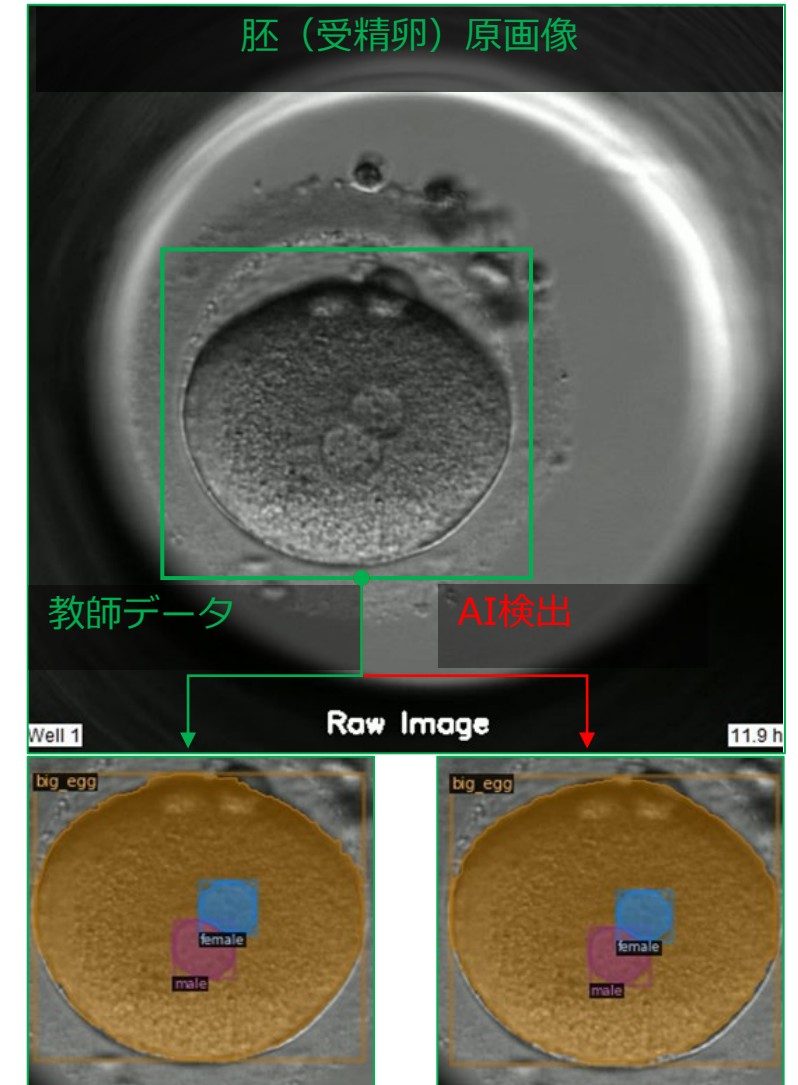
(企業・法人名) ネクスジェン株式会社  
(研究・事業を共同で実施する法人等)

岡山大学生殖補助医療技術教育研究センター / 岡山大学大学院環境生命自然科学研究科 / 岡山大学病院リプロダクションセンター  
医療法人社団 英ウィメンズクリニック

# 1. 研究・事業の概要（イメージ図）

## 非侵襲法による染色体異常・出産予測AI開発

- 不妊治療において、胚(受精卵)に染色体異常があると流産の可能性が高いとされる。
- 着床前診断(PGT-A)なる方法もあるが、胚の組織採取が必要となり、倫理面等で課題がある。
- 胚画像解析による診断方法が提唱されるも、人手による解析は長時間を要し実用化困難だった
- 胚の雌雄前核の解析により、染色体異常を予測する。



## 2. 研究・事業の内容

### ・研究・事業の目的および意義

#### ■目的・必要性

- 我が国では少子高齢化が深刻な問題となっている。その一因に女性の晩婚化があるが、挙児希望女性の高齢化が深刻で、妊娠する事に窮する女性にとって唯一の拠り所となる生殖補助医療の発展が重要である。
- 同分野の進歩は目覚ましく、新しい知見や技術が次々登場し、その高度化に伴い医師が患者に適切な情報を伝え、全検査結果を適切に判断し治療法を選択する事が難しい局面も増えている。
- 流産の主因とされる染色体異常性は、着床前診断(以下、PGT-A)と呼ばれる遺伝子検査により明らかとなるが、胚への侵襲的処置が必要となり、実施には課題が残る。
- PGT-Aにより染色体正常と診断された胚移植にても出産率は 50~60% に留まる。
- 岡山大学は胚動態を持続観察可能なタイムラプス画像解析により染色体異常性がなく出産可能性が高い胚を非侵襲的に選別できる事を確認した。(Ootsuki et al. Fertil Steril. 2019)。
- しかし人的手段による胚観察が必要で、臨床現場への適用は非現実的であった。
- 本研究でネクスジェン株式会社(代表機関)の持つ画像認識・検知技術を用いて省力・効率化し、非侵襲的手法で染色体異常性がなく出産可能性の高い胚を選別できるAI予測モデルを確立し、臨床現場へ導入を目指す。

#### ■特色・独創性

- 海外ではバイオ技術とAI技術の融合が急速に進み、画像情報とバイオ情報等の組み合わせた超高次元解析により解析精度を向上させる研究が進みつつある。
- タイムラプス画像と染色体異常性を対象としたものは未だなく、世界初の、非侵襲法によるAI判定モデル構築を目指す(新規性)。
- 生殖補助医療に深い学術的知見を持つ岡山大学(分担機関A)と、日本で屈指の症例数かつ良質な臨床・画像データを有する英ウィメンズクリニック(分担機関B)と、最新の画像認識・物体検知AI技術を有する代表機関が強く連携する事で初めて実現可能となる。

## 2. 研究・事業の内容

### ・研究・事業の方法および手段

- 雌雄前核形成から消失までの過程の動態解析を行い、  
(①∪③) ∩ ② を満たす胚を染色体異数性のない正常胚と判断する。

#### <条件>

- ① 雌雄前核消失直前の面積差がカットオフ値以下
- ② 前核形成の8時間前時点で、雄性前核面積 > 雌雄前核面積
- ③ 前核消失の8時間前時点で、前核面積差 > 直前観察時点の前核面積差  
(Ootsuki et al. Fertil Steril. 2019)

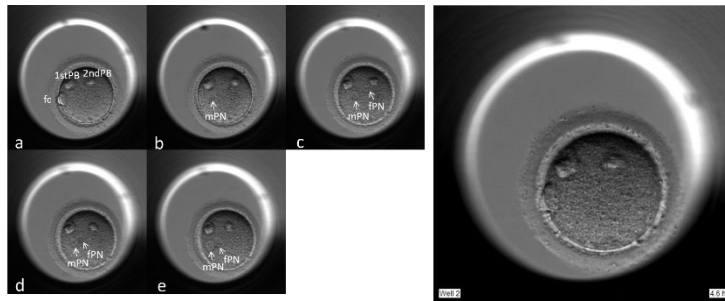


図1：雌性前核、雄性前核の判別例

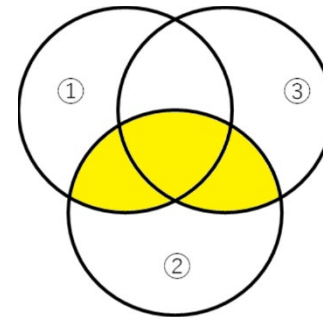


図2：染色体異数性のない正胚の条件

## 2. 研究・事業の内容

### ・研究・事業の特徴（新規性、独自性 等）

#### ■新規性

- 胚への侵襲がないタイムラプス胚観察画像を用いて、染色体異常を事前に判別することができる点（従来、着床前診断と呼ばれる遺伝子検査で胚への侵襲的処置が必要だった）
- 岡山大学にてタイムラプス画像解析により染色体異数性がなく出産可能性が高い胚を非侵襲的に選別できる事を確認した臨床研究の実用化を行う点 (Ootsuki et al. Fertil Steril.2019)
- ネクスジェン社の持つ画像認識・物体検知技術を用いて省力・効率化した、実用化改良を行い、AI予測モデルを世界に先駆け確立、クラウドシステム提供し臨床現場へ導入する点。

#### ■独自性

- 本研究成果のAI搭載クラウドシステムは、医療機器メーカーに依存せずに利用できる点
- 各社のタイムラプス画像形式に対応する変換モジュールをネクスジェン社が提供し実現する事で医療機関での対応機器選択肢を広げる形での提供できる点。

# 3. 目的達成状況

岡山大学(分担機関A)  
英ウィメンズクリニック(分担機関B)

## ■申請時の計画

### 1. 後向き観察研究（精度向上）

(ア) 分担機関 B の臨床データ・タイムラプス画像の調査・整備  
(代表機関)

(イ) 匿名化加工済の臨床データ・タイムラプス画像の提供（分担機関 B）

(ウ) タイムラプス画像を用いた臨床結果 予測手法と教師データ提供 分担機関 A

(エ) タイムラプス画像を用いた臨床結果 AI 予測 モデルの 設計と構築（代表機関）

### 2. 後向き観察研究（汎用性確認）

(ア) 匿名化加工済の臨床データ・タイムラプス画像の追加提供  
(分担機関B)

(イ) タイムラプス画像を用いた臨床結果AI予測モデルの精度向上と汎用性確認（代表機関）

### 3. 前向き観察研究

(ア) AI予測モデルを含む医療機器プログラムの開発  
(代表機関)

(イ) 試験の Protokol 確立（分担機関B）

(ウ) 前向き観察試験実施（分担機関B）

(エ) PMDA承認に向けた活動（代表機関）

## ■達成状況（理由）

- 胚観察画像から、以下の内容を判定できる画像認識・物体検知AIを構築できたため。
  - 胚（受精卵）内部の雌雄前核を検出する。
  - 培養過程（細胞分裂の過程）で核の出現と消失が起こるため、その時点を捉える。
  - 画像認識AIモデルが、雌雄前核を検出できる事を確認する。
- 分担機関から臨床データの追加提供を受け、モデルの精度向上と汎用性確認を行ったため。
- AI予測モデルを含むクラウドシステムを構築した。
- 分担機関Bと前向き観察試験のProtokolを確定し、2022年4月から9月まで、患者同意が得られた症例を対象に前向き観察試験を実施した。
- 本研究開発成果については、タイムラプスを活用した新たな取り組みであり、厚生労働省「不妊治療に対する支援について」における推奨度Cの生殖補助医療に分類される。
- 先進医療Aとしての実施が推奨されている。既に他の生殖補助医療で先進医療Aの申請をしている分担機関Bと連携し、先進医療Aの申請を目指す。

## 4. 研究・事業により期待される効果／神戸医療産業都市の発展に与える効果

### • 非侵襲法の導入による診断の高度化・患者負担の軽減

- 従来の侵襲を伴うPGT-Aから、本申請提案のタイムラプス画像を活用した非侵襲へ切り替える事で、より高品質な生殖補助医療の提供に貢献する。
- PGT-Aの実施には、胚の生検による施術費用と、次世代シークセンサー(以下、NGS) 装置を保有する企業への外部委託が必要であったが、タイムラプスを保有するクリニックであれば本成果物の活用のみで判定が可能のため、費用面でも有利になると考えている。
- 人的手段による胚観察では、臨床現場への適用は非現実的だが代表機関の持つ画像認識・物体検知技術により、大幅に省力・効率化できるため、実用的な医療の効率化に向けて大きく前進できる。

### • 臨床成績向上による患者への貢献（染色体異数性の無い出産率の向上）

- 本申請で用いる評価方式での出産率は、体外受精の場合68%、顕微授精の場合64%となり、PGT-Aによる正常胚を移植した出産率50～60% を上回る結果となっている（Ootsuki et al. Fertil Steril. 2019）。
- タイムラプス画像のみならず、各種検査値（エストロゲン、プロゲステロン、子宮内膜の厚さ、胚形成以前の検査値(AMHなど)）を活用することで、個々の患者にあった最適な生殖補助医療を提供できる可能性が高い。

### • 少子高齢化に課題を抱える海外地域への日本発、医療機器システム事業展開も可能

- 染色体異数性に関する診断手技や課題、開発製品に類似したソリューションの不在は本邦のみならず海外においても同様であり、アジア周辺諸国への開発製品の展開も期待され、その場合の獲得市場規模は上記の10倍程度と見込んでおり、将来的にはより大きな事業規模の獲得が期待される(欧米は欧州メーカーが先行しており除外する戦略)。

## 5. 今後の展開

- 複数施設での、前向き観察研究の結果、開発システムの継続的な精度向上が必要である事が判明したため、更なる精度向上を目指し、前向き観察試験での有用性立証を継続する。