

不妊治療をアシストする 卵子の硬さ／柔らかさの 定量評価技術

京都大学 高等研究院
医学物理・医工計測グローバル拠点
特定助教 山本暁久

2022年6月28日

背景

体外受精や顕微授精といった**生殖補助医療**は、超高齢社会となった我が国にとって**非常に重要な社会的課題**で、今後社会のニーズや国からの支援が飛躍的に高まる成長分野である。

「卵子の硬さと顕微授精の成否の間に関連があるらしい」ことは顕微授精を行う胚培養士らの経験則として知られているが、**非侵襲的に卵子の硬さを評価する技術**は未だ実現できていなかった。

従来技術とその問題点

これまでに提案された技術は

- マイクロプローブによる挟み込みやマニピュレーターによる吸引で生じる卵子の変形を測定
- 微小力センサーやマイクロ触覚センサーを用いた卵子の剛性・弾性を検出・推定

など**全て侵襲的な処理を追加**することが必要なもので、これを不妊治療へ導入するには**倫理上の問題**があり実用化できていない。

本発明の概要

本技術は、従来の顕微授精操作に変更を加えることなく、目的の**卵子の硬さを数値データ化**して、卵子の質を評価することを可能にした。

この数値指標を活用すれば、顕微受精の成功率を高め、卵子培養コストが下がることで**より多くの人が先端医療を享受**することができる。

卵子の評価方法

本技術では、顕微授精操作における観察を2ステップに分け、卵子の硬さ／柔らかさを評価する。

ステップ1:

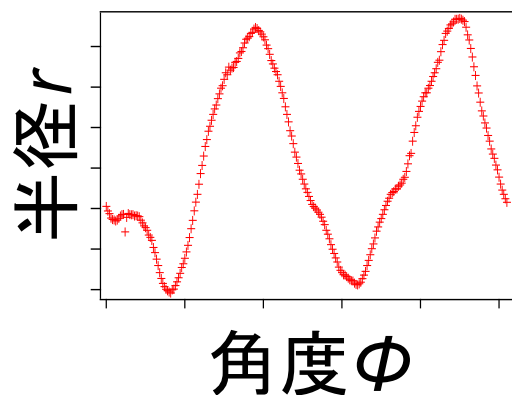
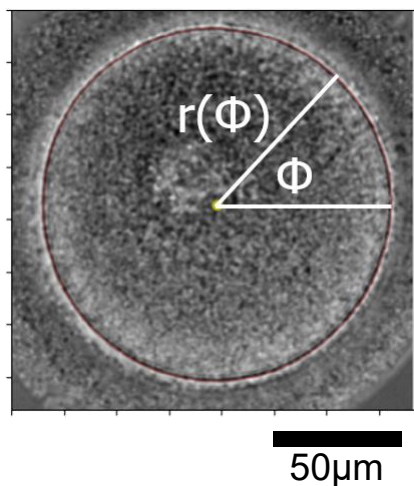
穿刺前の卵子の硬さを「形状ゆらぎ」から算出

ステップ2:

穿刺中の卵子の「変形と緩和」を数値データ化

評価ステップ1: 形状揺らぎ(1)

- 穿刺直前の卵子を顕微鏡で数十秒撮影し、各時刻での輪郭を重心から角度 ϕ 方向への距離 $r(\phi)$ で取得する
- 輪郭の揺らぎの程度を表す平均二乗変位を計算する

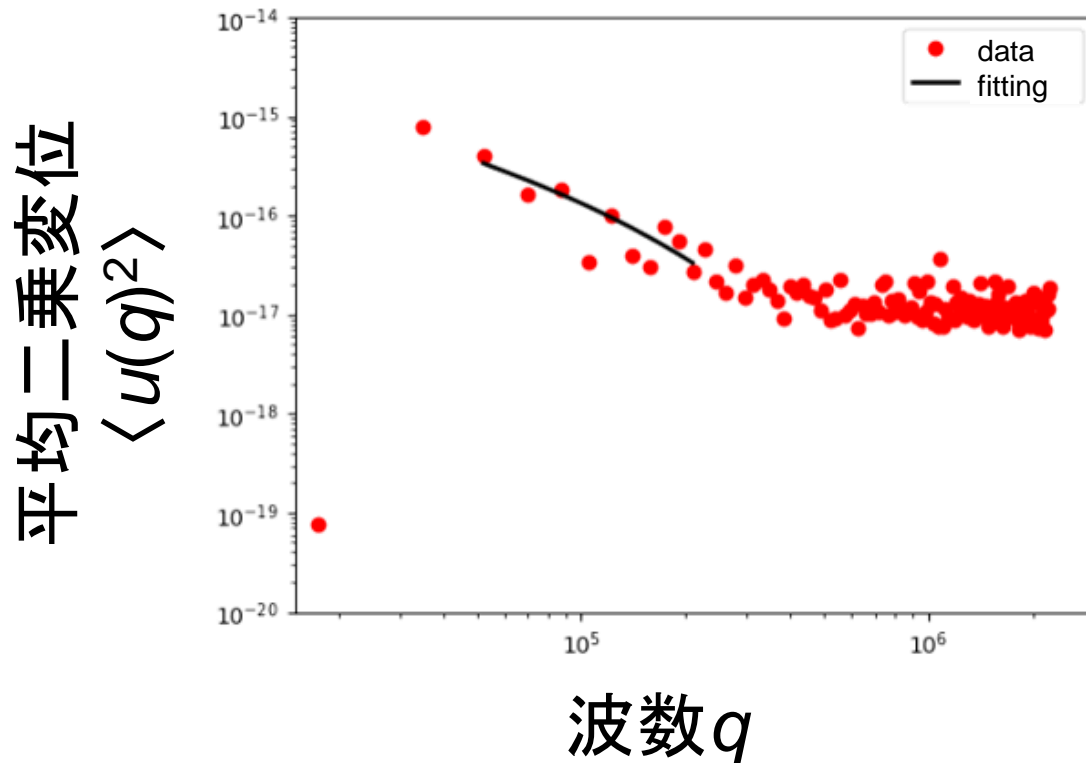


平均二乗変位 $\langle u(q)^2 \rangle$

$$\langle u(q)^2 \rangle = \left\langle \left| \frac{2}{N} \sum_{n=0}^{N-1} \{r(n\Delta\theta) - \langle r(n\Delta\theta) \rangle\} e^{2\pi i q n / N} \right|^2 \right\rangle$$

評価ステップ1: 形状揺らぎ(2)

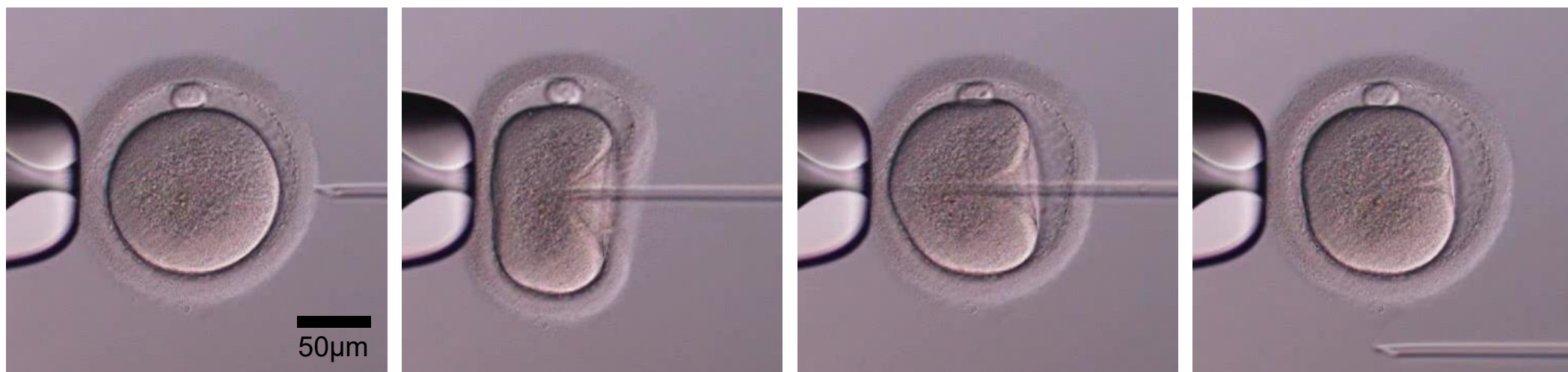
細胞の弾性を記述する理論式を用いて、
平均二乗変位に対してフィッティングを行う



細胞の弾性を記述する
理論式に含まれる複数の
パラメーターを算出し、
細胞の硬さ／柔らかさを
あらわす

評価ステップ2: 穿刺による変形(1)

顕微授精の操作中に、マイクロマニピュレーターとインジェクションピペットによる卵子の変形を撮影する



0

8

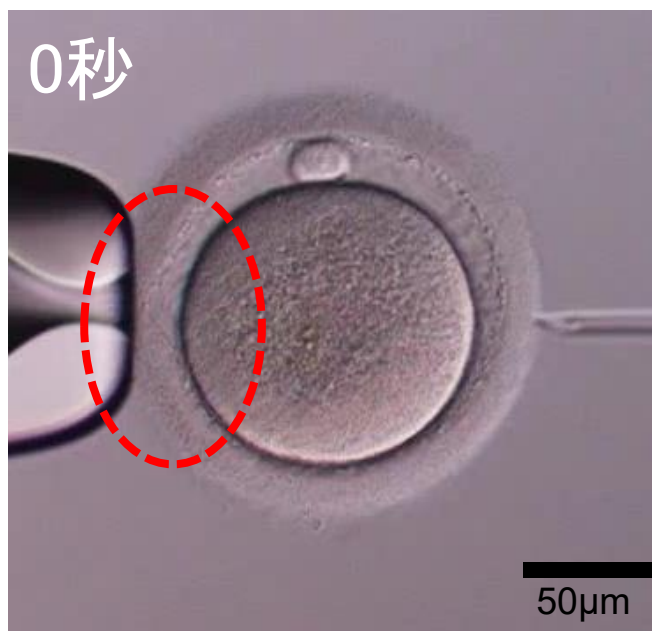
12

30 秒

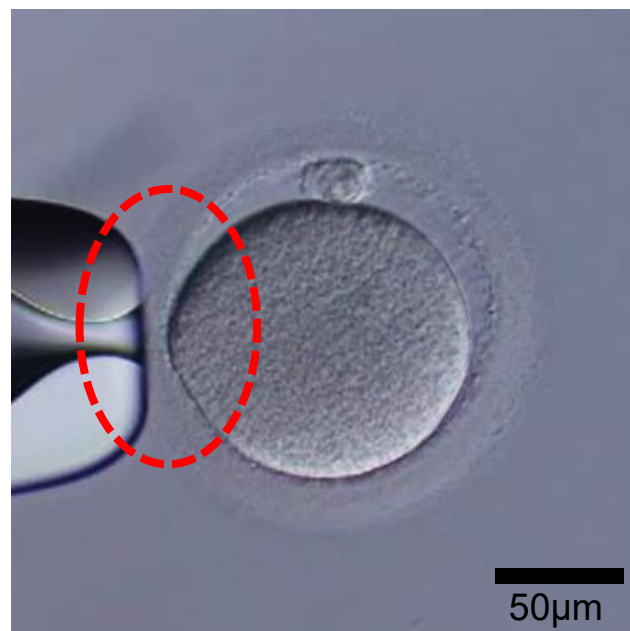
評価ステップ2: 穿刺による変形(2)

マイクロマニピュレーターによって保持された卵子が変形しているかどうかを計測する

変形無し

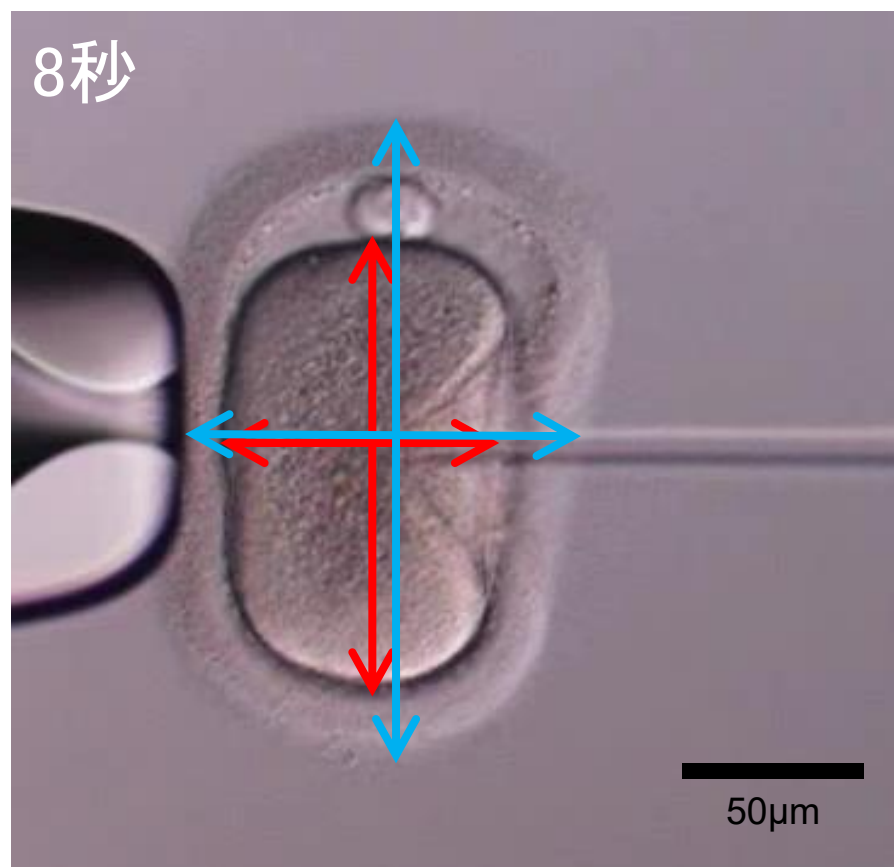


変形有り



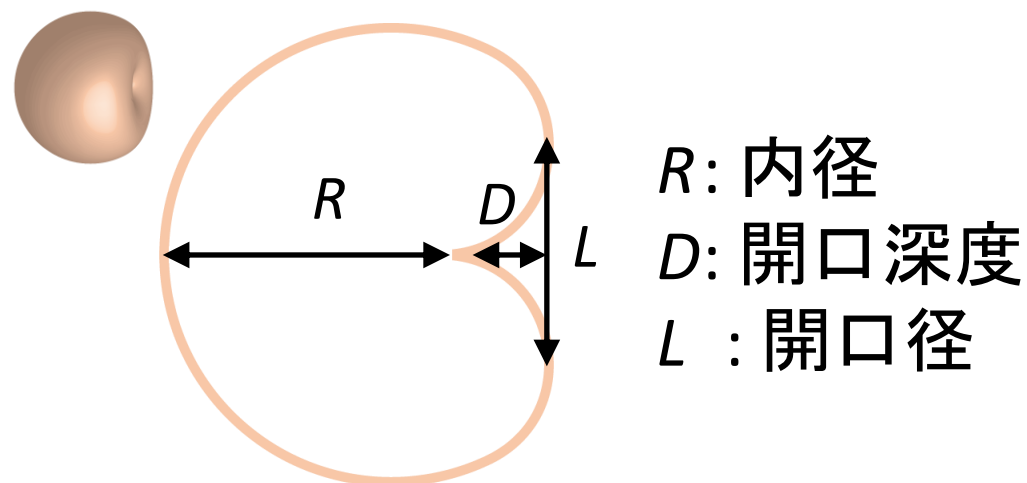
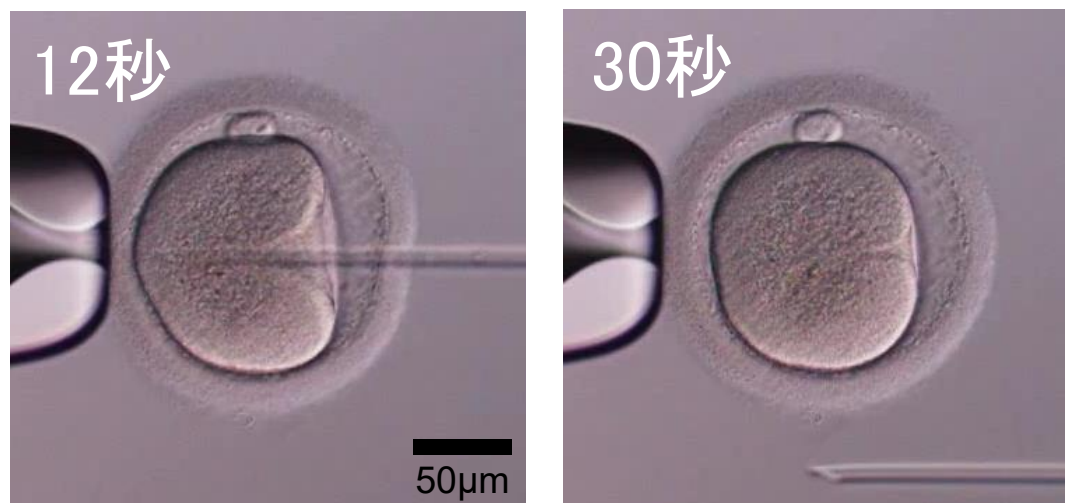
評価ステップ2: 穿刺による変形(3)

インジェクションピペット
によって卵子が最も変
形した瞬間において、**細
胞膜**と**透明帯**の「縦横
比(=アスペクト比)」を
計測する



評価ステップ2: 穿刺による変形(4)

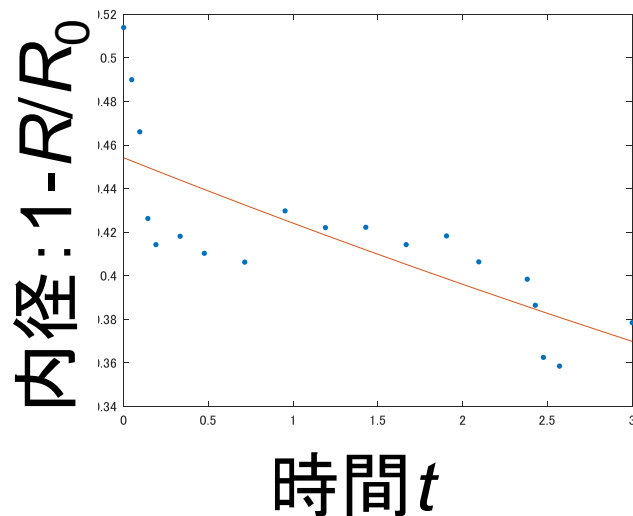
マイクロマニピュレーター先端が細胞質に到達してからの細胞形状の時間変化を計測する



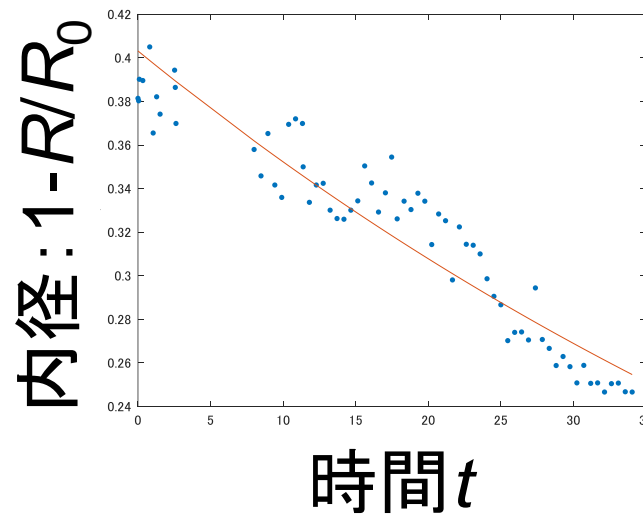
評価ステップ2: 穿刺による変形(5)

卵子の変形を表す R , D , L が時間と共に緩和する様子を指数減衰関数 $y = A_i \cdot \exp\left(-\frac{t}{\tau_i}\right)$ でフィッティングして、変形強度・緩和時間を測定する

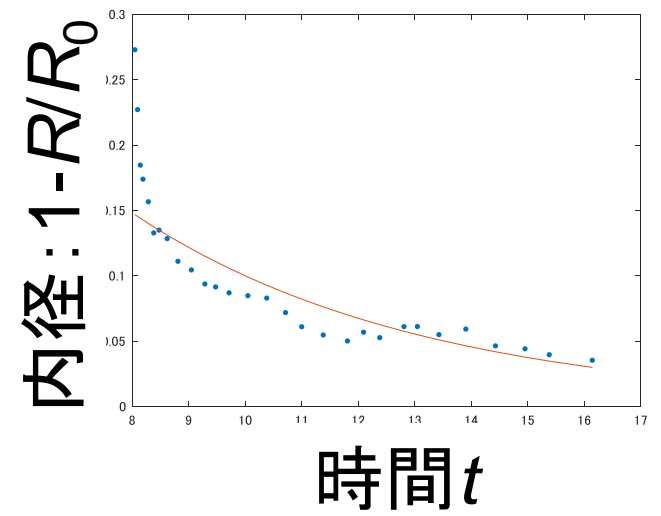
膜／開孔直後



膜／針除去後



透明帯／開孔直後



測定した硬さによる卵子の品質評価

評価ステップ1・2で取得した指標から、機械学習を用いて有効な指標の組み合わせを探索した。

- ある指標の組み合わせを用いることで、臨床の最終判断となる「体内に戻す卵子」を**70%**の精度で予測
- また別の指標を用いることで、「授精3日後での指標(Veeck分類)」を**85%**の精度で予測

本発明の利点(1)

- 客観的な**数値指標**で**卵子の質**を**非侵襲的に評価**することで、生殖再生医療の信頼性を向上できる。

顕微授精の過程で記録する画像を使用することで侵襲性を回避。さらに「熟練した胚培養士の感覚」を数値指標として共有することで、**現在よりもさらに信頼性の高い医療を、より多くの人を受けられることを可能に。**

本発明の利点(2)

- **医療の効率アップに貢献**し、胚培養士の作業負担を軽減でき、費用対効果の向上が期待できる。

指標によって受精確率が高いと判断された卵子を集中的に培養することで、不妊治療の効率を飛躍的に向上。**胚培養士の負担を軽減**できるだけでなく、効率向上によって高額な**不妊治療のコストを削減**。

新技術の特徴・従来技術との比較

- 従来技術の侵襲的な過程を経ず、定量的な基準で**卵子の質を正確に評価**できる。
- 本来の顕微授精操作に何ら変更を加えないので、**卵子を損傷するリスクがない(非侵襲)**。
- 胚培養士の作業の負担を軽減、低コスト化を実現して**医療の高効率化を実現**。
- 記録画像とセットでデータを保存し、判定精度や治療効果の**客観的な検証がいつでも可能**。

想定される用途

- 不妊治療の効率と信頼性を大きく向上させる、定量的な指標による**不妊治療に用いる卵子の品質管理システム**。
- 地域や医療機関の格差を低減させる、**熟練医療技術者のコツを共有できるソフトウェア**。
- 畜産事業への応用や絶滅危惧種保全などの社会貢献などの**新事業展開**。

実用化に向けた課題

- 臨床研究の結果、経験則による判定に近い水準で受精成功／失敗を予測できたが、**指標の信頼性をさらに高めたい**。
- そのためには、より多くの臨床データを取得し、複数の指標の組み合わせを機械学習を駆使した**指標の組み合わせのさらなる最適化**が必要。
- クリニックごとに異なる顕微鏡やシステムにどう対応して実用化するかの検討。

企業への期待

- 我が国の重要課題である不妊治療をサポートする本技術を、装置やシステムといったハード面から活用するか、人材育成などのソフト面から活用するか、**展開についての助言をいただきたい。**
- ヒトの不妊治療という枠を超えて、畜産事業や絶滅種の保全などの**新分野への展開についてご相談したい。**

本技術に関する知的財産権

- 発明の名称 : 卵子評価方法、卵子評価装置、及び卵子評価用プログラム
- 出願番号 : 特願2021-168634
- 出願人 : 京都大学、古賀文敏ウイメンズクリニック、他1機関
- 発明者 : 田中求、山本暁久、古賀文敏、北上茂樹、他1名

お問い合わせ先

株式会社TLO京都 京大技術移転部

TEL 075-753-9150

e-mail event@tlo.kyoto-co.jp