

# 日本医療研究開発機構 医療分野研究成果展開事業

## 産学連携医療イノベーション創出プログラム

### セットアップスキーム (ACT-MS)

#### 事後評価報告書

公開

## I 基本情報

研究開発課題名： (日本語) マイクロロボティクスによる生殖補助医療の革新  
(英語) Innovation in Assisted Reproductive Technology by Micro-robotics

研究開発実施期間：2016年11月1日～2018年3月31日

研究開発代表者 氏名：(日本語) 池内 真志  
(英語) Masashi Ikeuchi

研究開発代表者 所属機関・部署・役職：

(日本語) 東京大学・大学院情報理工学系研究科・講師  
(英語) The University of Tokyo, Graduate School of Information Science and Technology, Assistant Professor/Lecturer

## II 研究開発の概要

### 研究背景及び目的

近年、出産年齢の高齢化に伴い生殖補助医療、とりわけ体外受精の利用者が急増している。体外受精とは、卵巣から取り出した卵子を体外で受精させ、その胚を一定期間、生体外で培養した後に、カテーテルを用いて子宮内に戻す治療である。利用者の女性は、卵子を採取するために、定期的な排卵誘発剤の注射、採卵手術といった侵襲を受ける。また、治療費は保険が適用されないため自己負担となる場合が多い。しかし、胚移植から妊娠に至る成功率は35%程度となっており、成功しなかった6割近くの利用者とその家族にとっては、心身及び経済面で大きな負担となる状況が続いている。

また、幸いにして妊娠に至っても、子宮外妊娠や前置胎盤の発生率が、自然妊娠と比べて5倍程度高いことも問題となっている。子宮外妊娠は、大量出血により死に至るリスクが高い疾患であり、多くは手術による外科的治療を要する。また、前置胎盤は、突然の出血から母児の命を奪う緊急性の高い疾患である。従って、体外受精により増加するこれらのリスクを低減できれば、妊娠患者の生命予後を大きく改善するのみならず、産科医療体制の危機的状況をも救うことになる。低い着床率や、子宮外妊娠などの重篤な事象の主な原因として、子宮内での胚の位置が制御されていないことが考えられる。現在の胚移植プロセスでは、カテーテルを用いて、子宮内に培養液とともに胚を注入するが、その後、胚は子宮内で受動的に移動しやすい状態にあると考えられ、適切な位置に着床するか否かは確率的である。よって、何らかの手段で、着床までの数日程度の期間、胚を子宮壁の適切な位置に精密に保持することができれば、これらの問題の多くが解決されると期待できる。

## プロトタイプ開発

そこで我々は、マイクロ加工・マイクロ操作技術を基盤として、子宮内へ胚を安全に搬送し、適切な位置に着床するまで胚を一定範囲内に留めておく、新概念のマイクロロボットの開発を進めてきた。本事業期間内に、胚収納部と、着床時の胚保護機構、遠隔からの位置制御機構を備えたマイクロロボット及び、マイクロロボットを子宮内に導入・回収するための専用カテーテルを開発した。マイクロロボットは上段に強力なリング型マイクロ磁石を搭載し、中段に胚収容部、下段に着床脚を備える。また、胚収容部の着床脚側には、胚がハッチングできるように微細孔が設けられている。着床脚を含めても、従来の胚移植カテーテルの直径（ $\phi 3\text{ mm}$ ）に収まるサイズとなっている。導入用カテーテルは、従来の胚移植用カテーテルのガイドの内部に、樹脂製のガイドワイヤを通して、ガイドワイヤの先端部に強力なマイクロ磁石を搭載し、このマイクロ磁石と、胚移植マイクロロボットの磁石との間に働く磁力により、カテーテル先端に胚移植マイクロロボットを固定する機構とした。子宮内へ搬送した後は、ガイドワイヤを引き抜くことで、胚移植マイクロロボットを子宮内へ放出することができる。また、回収時はガイドワイヤを装着したカテーテルを、子宮内の胚移植マイクロロボット近傍に挿入することで、再度、胚移植マイクロロボットをカテーテル先端に固定し、体外へ回収することができる。

## 実験による原理検証

実際にヒトの下腹部模型を用いて、カテーテルによる経腔的マイクロロボットの導入と、外部磁石による位置制御、カテーテルによる回収の一連の工程がスムーズに実施できることを確認した。さらに、カテーテル先端にコイルを設置し、磁石を内蔵したマイクロロボットがカテーテル先端に吸着するとコイルのインダクタンスが低下することを利用して、マイクロロボットの脱着状態を判別するシステムも開発した。

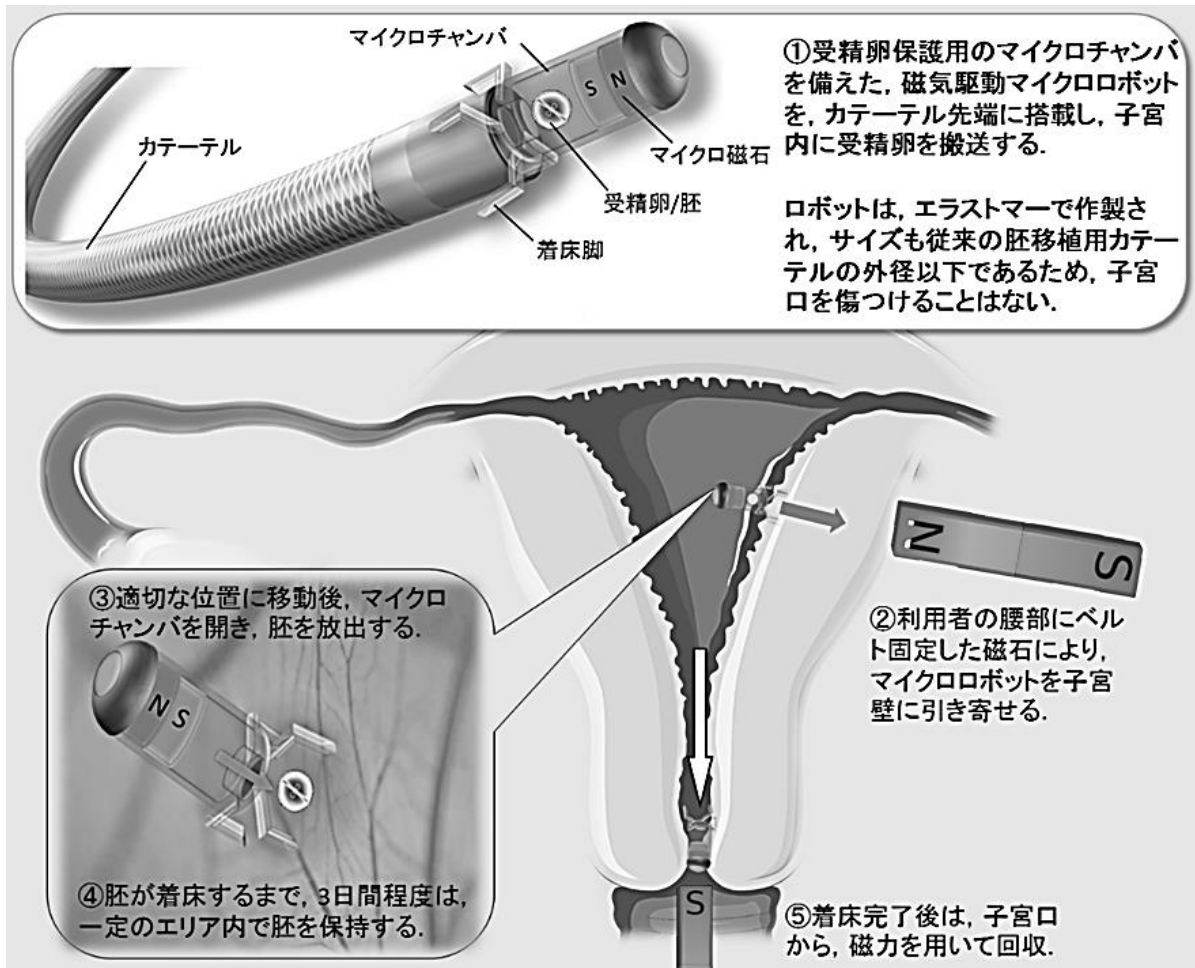
また、マイクロロボットに用いる素材とマウスの2細胞期の胚を共培養し、ハッチング後に偽妊娠マウスの子宮内に移植し、出生したマウスの数と体重について通常の方法による胚移植と比較した結果、出産数および出生した子マウスの体重のいずれもコントロールと比べて同等の成績が得られた。この結果から、マイクロロボットに用いる素材が子マウスに及ぼす短期的影響については問題無いことが示された。さらに出生したマウスは飼育を続け、行動異常がないこと、正常な妊孕性を有することも確認した。

さらに、マイクロロボット及び外部磁石から発生する静磁場が、胚の発育にもたらす影響を評価するため、実際の条件と同等の強度の磁場下で胚の培養試験を実施した。過剰排卵処理させたICR雌マウスを雄と交配させた後、卵管灌流によって2細胞期胚を回収し、M16培地の微小ドロップ内で72時間培養した。通常の培養区を対照区とし、胚盤胞発生率と、胚盤胞を構成する細胞数を計測した。胚盤胞発生率は、対照区88.1%（37個/42個）、試験区は90.5%（38個/42個）であった。発生した胚盤胞のうち、無作為に20個を選び、胚盤胞の細胞数を計測したところ、対照区 $99.1 \pm 5.0$ 個、試験区 $97.1 \pm 4.8$ 個であった。これらの結果から、マウス初期胚の発生に対して、マイクロロボットによる磁場の影響は少ないことを確認した。

## 結語

本研究開発では、体外受精での着床率を改善するとともに、子宮外妊娠や、前置胎盤など母子の生命に関わるリスクを自然妊娠以下に抑えることを目指し、代表者が培ってきたマイクロロボティクス技術を用いて、子宮内の至適位置へ胚を搬送し、着床するまでの一定期間、所定の位置に胚を留置する、胚移植マイクロロボットを開発してきた。これまでブラックボックスであった着床プロセスを、人工的に制御するというコンセプト自体、新規性が高く、研究開発は容易ではなかったが、実用モデルに近い試作機を完成させることができた。また、マウス実験により、材料レベルでの安全性については確認できた。今後、本研究開発成果の社会実装に取り組み、子供を望む人々が、身体的にも、経済的にも安心して生殖補助医療を受けられる社会

の実現に貢献したい。



## Background and Purpose

Although assisted reproductive technology (ART) has enabled many couples who would otherwise be unable to conceive, the low pregnancy rate after embryo transfer (ET) remains as a serious problem. The failure of pregnancy after ET is caused mainly by the poor quality of the embryo or the implantation of the embryo at inappropriate position in the uterus. Preimplantation genetic screening has been developed to solve the former problem. However, there is no countermeasure to prevent the inappropriate positioning of the embryo in the uterus. After ET, the embryo is floating or passively moving in the uterus, and likely to leave the area suitable for implantation, thus causing a failure of pregnancy or an ectopic pregnancy. Therefore, our purpose is to keep the embryo at the right position in the uterus after ET.

## Description of the New Method

To solve the issue, we propose a novel ET system composed of a microrobot, a catheter, and a guiding magnet. In this system, at first, an embryo is contained in the microrobot, and the microrobot is attached to the tip of the catheter. Next, the catheter is inserted in the patient's uterus, and the microrobot is released at the position suitable for implantation. Then, the direction and the position of the microrobot is adjusted on the uterus wall by the guiding magnet placed outside of the body. While the embryo hatches from the microrobot and finishes implantation in a few days, the microrobot mechanically keeps the embryo in the suitable area. After all, the guiding magnet is detached, and the microrobot is released and collected from the uterus by using the catheter.

## Prototypes and Experimental Results

We have developed several prototypes of the catheter and the microrobot. The catheter has two parts, an outer catheter and an inner wire. The outer catheter is made of polymer and a coil is placed at the tip for monitoring the attachment state of the microrobot. The inner wire is made of super-elastic alloy with a tip of soft magnetic material (permalloy). The microrobot has a magnet and an embryo container, which is fabricated by using hybrid micro-stereolithography. The catheter has a mechanism to catch and release a microrobot as follows. When the inner wire is inserted in the outer catheter, the catheter can catch a microrobot by the magnetic attractive force between the microrobot and the tip of the inner wire. When the tip of the inner wire made of permalloy is magnetized by the attached microrobot, the magnetic permeability of the tip decreases, which is detected as the change of coil inductance. The microrobot can be released by just extracting the inner wire. Lastly, the proposed ET method was verified by using a female reproductive organ model. The microrobot on the catheter was inserted and released in the uterus, and then attached on the uterus wall with the embryo hatching side facing the right direction. After all, the microrobot was smoothly collected by the catheter.

## Conclusion

We have proposed a new magnetically controlled microrobot system for embryo transfer in ART. The first prototype of the system composed of a microrobot and a catheter was successfully developed. The microrobot accommodates and transports an embryo into the patient's uterus and controls the position of implantation by using magnetic field. The catheter has a mechanism for catching and releasing a microrobot with a sensing system for the state of catch/release. By using a human phantom, transport of the microrobot into/ out of the uterus and the position control of the microrobot were successfully demonstrated. This minimally invasive system will increase the pregnancy rate and prevent ectopic pregnancy in ART.