

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 基本スキーム (ACT-M)  
事後評価報告書

公開

## I 基本情報

研究開発課題名: (日本語) 着床改善に資する胚移植マイクロロボット

(英語) Embryo Transfer Micro-robot for Improvement of Implantation

研究開発実施期間: 平成30年11月1日～令和3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) Lecturer, Graduate School of Information Science and Technology, The University of Tokyo

## II 研究開発の概要

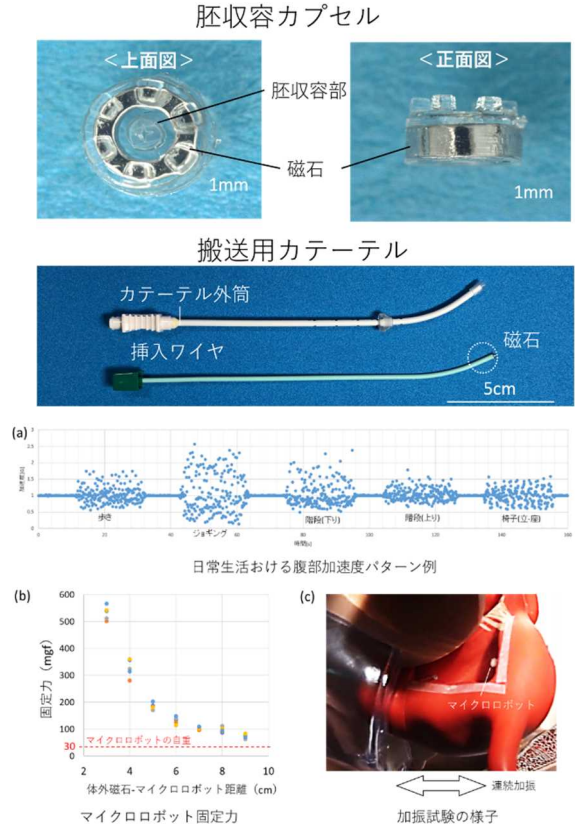
### (i) 研究背景

近年、出産年齢の高齢化に伴い体外受精の利用が急増している。体外受精は培養した受精卵を、カテーテルを用いて子宮内に移植する治療である。しかし、妊娠に至る成功率は約3割であり、女性の心身、経済、キャリアの面で大きな負担となっている。この原因として、子宮内での胚の位置が制御できないことが挙げられる。体外受精では、子宮内に移植された胚は浮遊状態にあり、着床に適した領域に接触できるか否かは確率的である。その結果、着床率の低下だけでなく、異所性妊娠、前置胎盤等の母子の生命に関わるリスクも上昇する。移植後の胚を子宮内膜上の着床性の高い領域に一定期間保持できれば、着床率の改善と、生命リスクの低減が期待できる。

そこで、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、着床までの一定期間、子宮内での胚の位置を制御する、革新的胚移植マイクロロボットを開発する。これにより、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す。すでに、ACT-MS事業でプロトタイプを完成させ、産科模型によるカテーテルによる経腔的導入および子宮内位置制御を実証しているため、本事業では、当該新規治療法が母体および子に及ぼす影響を検証し、本治療法の安全性について検証する。

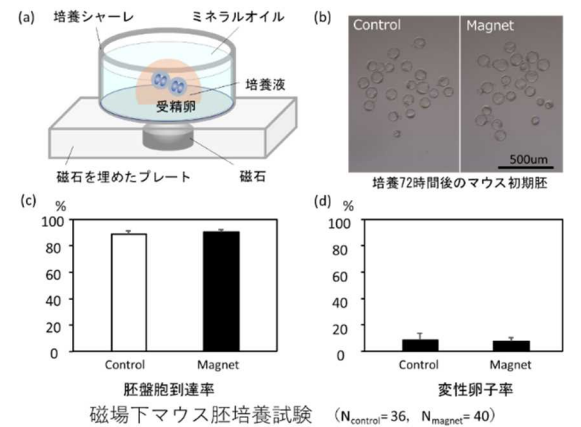
**(ii) 日常生活における位置保持性**

ヒトでの経膈カテーテルによるマイクロロボット導入・固定プロトコールの詳細を立案するために、被験者 46 名の腹部体表面から子宮内壁のマイクロロボット着床位置（想定）の距離を計測した。その結果、おおよそ 8 cm 以内の距離でマイクロロボットの位置制御ができれば、85%以上の患者に適用できることが明らかとなった。この結果をもとに、マイクロロボットならびに搬送用カテーテル、固定磁石の試作機一式を用いて、産科用超音波ファントムでの実技デモンストレーションを実施し、本提案手法が産婦人科医の手技的に可能であることを実証した。さらに装置一式を、ヒト下腹部模型に装着し、日常生活における加速度上限（3G）の振動を与えて、マイクロロボットの位置が保持できることを実証した。また、ヒトの平均的な腹部表面-子宮内壁距離のデータは他に類例がなく、本研究開発のフィージビリティを検証するために必須のデータであった。今後の様々な生殖補助医療分野の医療機器開発にも役立つと考えられる。



**(iii) 磁場が胚培養にもたらす影響**

ヒト適用環境相当の磁場が胚の発育にもたらす影響を検証するため、ヒト適用時のマイクロロボット中心部の磁束密度（200mT）に相当する磁場を発生する培養プレートを作製し、磁場下での胚培養を行った。その結果、磁場下に置かれた胚は対照群と比べて、培養中の外観上の相違は見られず、さらに胚盤胞到達率および変性率にも有意差はなかった。得られた胚盤胞を母体に移植した結果、受胎率は 100%で、出産した子の形態、行動異常も見られなかった。また、それら子マウスの妊孕性についても異常は見られなかった。



**(iv) 磁場が妊娠にもたらす影響**

ヒト適用環境相当の磁場下で、妊娠から出産までの過程への影響の有無を検討するため、磁場印加デバイスを、ウサギ（日本白色種 メス）2 頭の、左側腹部皮下に留置した。ウサギの場合、双角子宮で左右に 1 対の子宮を持つため、磁石を留置していない右側の子宮をコントロールとみなすことができる。術後 10 日間、留置部の炎症等は見られず健康状態に変化がなかったため、オスと交配させた。交配後 12 日目に正中切開し、妊娠を確認した結果、1 頭目については磁場あり（左）、磁場なし（右）いずれも 5 体ずつ、2 頭目については、磁場あり（左）5 体、磁場なし（右）0



体，という結果となった。交配後 30 日目に出産し，

1 頭目については 6 匹，2 頭目については 4 匹の仔ウサギが得られた。いずれも正常体重で，その後も正常な発育過程を経て，さらに孫の世代の妊娠も確認した。以上の結果により，磁場による母体側への影響として，妊娠率・流産率の低下，および少なくとも形態上の遺伝的影響は見られないといえる。

#### (v) 導入操作の検証

ヒトと同じ単一子宮を持つ動物であるサルにおいて，経腔的にマイクロロボットを導入する操作の妥当性と可視性を検証した。死亡個体を用いて，摘出前の子宮に胚移植デバイスを挿入し超音波診断装置による観察を行った。デバイスの挿入は，樹脂製チューブの先端にデバイスを設置し子宮頸管部近くの子宮を 5 mm 程度切開してチューブを挿入，子宮腔の子宮底部近くに達したことを確認して内筒でデバイスを押し出した。その後，筋層，皮膚を閉じて超音波診断装置によりデバイスを確認した。使用する超音波診断装置，また，その設定により見え方が異なることが判明したが，マイクロロボットの磁石に起因するハレーションにより位置が確認できることがわかった。その後，腔から子宮までを摘出し，いずれの個体でもマイクロロボットが子宮底部に挿入できていることを確認した。以上の結果より，カテーテルのようなチューブを利用したマイクロロボットの子宮内導入操作が可能であること，導入操作中も超音波画像によりマイクロロボットの位置が可視化できることを確認した。



マイクロロボット導入に用いたツール



サル子宮内のマイクロロボット像

#### (vi) まとめ

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。ACT-MS 事業で開発したプロトタイプを発展させ，量産仕様の治療機器一式を完成させた。また，in vitro, in vivo での安全試験を実施し，新規治療の安全性を示すという最大の目標はおおむね達成した。さらに，ヒトとサイズは異なるものの，同形状の単一子宮を持つサルで，経腔的にマイクロロボットの導入・可視化・回収ができることを実証した。

## Outline of Research and Development

In recent years, the use of in vitro fertilization (IVF) has increased rapidly as the childbearing age has become older. In vitro fertilization is a treatment in which cultured fertilized eggs are implanted into the uterus using a catheter. However, the success rate in achieving pregnancy is only about 30%, and this places a heavy burden on women in terms of their physical and mental health, finances, and career. One of the reasons for this is the inability to control the position of the embryo in the uterus. In IVF, the embryo implanted in the uterus is in a floating state, and whether or not it can come into contact with an area suitable for implantation is probabilistic. If the embryo after implantation can be kept in a highly implantable area on the endometrium for a certain period of time, the implantation rate can be improved. Therefore, we have developed an innovative embryo transfer microrobot that transports the embryo to the optimal position in the uterus and controls the position of the embryo in the uterus for a certain period of time until implantation. We have already completed a prototype in the ACT-MS project, and demonstrated vaginal introduction and intrauterine position control in an obstetric model. In this project, we verify the effects of this new treatment method on the mother and child, and verify the safety of this treatment method.

Firstly, in order to study the introduction and fixation method of the microrobot in detail, we measured the distance from the surface of the abdomen to the inner wall of the uterus in 46 subjects. As a result, it was found that this treatment could be applied to more than 85% of patients if the microrobot could be positioned and controlled within a distance of approximately 8 cm. Based on these results, we fabricated a prototype set consisting of a microrobot, a transport catheter, and a fixed magnet. This complete set was mounted on a model of a human lower abdomen, and vibrations of the maximum acceleration (3G) in daily life were applied to demonstrate that the microrobot could maintain its position.

Secondly, in order to verify the effect of magnetic field on the development of embryos, we prepared culture plates that generated a magnetic field equivalent to the magnetic flux density at the center of the microrobot (200 mT), and cultured embryos under the magnetic field. As a result, the embryos placed under the magnetic field did not show any difference in appearance during culture compared to the control group. There was also no significant difference in the blastocyst arrival rate and oocyte degeneration rate. When the resulting blastocysts were transferred to the mothers, the conception rate was 100%, and there were no morphological or behavioral abnormalities in the offspring.

Thirdly, in order to study the effect of magnetic field on the process from gestation to delivery, a magnetic field device was implanted under the skin of the left side of the abdomen in two female rabbits. Since rabbits have a pair of uterus on each side, the right side of the uterus without the magnet can be regarded as a control. After 10 days of implantation, there was no inflammation at the implantation site and no change in health status, so the rabbits were mated with male rabbits. The first rabbit had five pregnancies on both the magnetic field side and the non-magnetic field side, and the second rabbit had five pregnancies on the magnetic field side but none on the non-magnetic field side. The rabbits gave birth on the 30th day after mating, and the first rabbit had 6 litters and the second rabbit had 4 litters. All of them were of normal weight and underwent a normal developmental process, and we also confirmed the pregnancy of the grandchild generation.

Lastly, we verified the validity and visibility of the microrobot introduction operation in monkeys, which, like humans, are animals with a single uterus. Using deceased individuals, we inserted an embryo transfer robot into the uterus and observed it using an ultrasound system. As a result, we found that the position of the robot could be confirmed by halos caused by the magnet of the microrobot. We also confirmed that the microrobot could be inserted near the bottom of the uterus as aimed in each individual.

In conclusion, we improved the prototype developed in the ACT-MS project and completed a set of treatment devices with mass production specifications. In addition, in vitro and in vivo safety tests were conducted, and the primary goal of demonstrating the safety of the new treatment was largely achieved. Furthermore, we demonstrated that the microrobot can be introduced, visualized, and retrieved vaginally in a monkey with a single uterus of the same shape, although the size differs from that of humans.

### III 事後評価総合所見

ACT-MS で基盤を築いたハードウェアを基に、当初の計画に基づいて胚移植を目的としたマイクロロボットの技術開発とデバイスの試作を実施し、さらに量産仕様の器具一式を完成させた。In vitro や小・中動物での in vivo 安全性試験を実施するという目標もおおむね達成し、これまで懸案であった臨床研究に向けた PMDA との相談も実施しプロジェクトは着実に前進した。さらに、産婦人科医にて手技的に施行可能なシステムであることが実証できたことも高く評価された。

一方で、マイクロロボットを用いた胚の着床、正常発生、出産、正常発育が進行するのにかについて、現時点の非臨床試験の結果では明らかにされていない。また、何らかの有用性、有効性を早急に示す必要があると思われる。今後は臨床適用に対し、想定されるいくつかの壁を乗り越えていくための高度な論理構築が求められる。各分野の専門家の参画もしくは助言を得ながら、薬事戦略の策定と知財の確保を確実に進め、臨床および社会的ニーズの高い本課題の実用化を期待したい。