

日本医療研究開発機構 成育疾患克服等総合研究事業 事後評価報告書

公開

I. 基本情報

研究開発課題名：（日本語）体外受精卵（胚）の着床率向上を目的とした胚のタイムラプス画像機械学習に基づく良好胚および正常核型胚スクリーニング法の開発

（英語）Development of a screening method for embryo selection using machine learnings on embryo time lapse movies

研究開発実施期間：令和4年4月1日～令和7年3月31日

研究開発代表者 氏名：（日本語）杉野 法広

（英語）Norihiro Sugino

研究開発代表者 所属機関・部署・役職：

（日本語）国立大学法人 山口大学 大学院医学系研究科 産科婦人科学講座

（英語）Yamaguchi University Graduate School of Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology

II. 研究開発の概要

(和文) 2 ページ以上

1. 研究開発の概要

我が国の生殖補助医療（ART）による妊娠は近年増加し、2022 年には分娩数が年間 7 万件を超過した。これは年間分娩数の約 10%に相当する。ART では一般に複数卵が採卵され、受精 5 日後の胚盤胞まで培養し、良好胚を選別して子宮に移植する。以前は複数胚移植が行われていたが、2008 年に日本産科婦人科学会から単一胚移植を原則とする見解が出され、最良の胚を選択する技術向上が不可欠となった。胚の評価には胚盤胞に対するガードナー分類による評価法が用いられる。評価結果と妊娠率に一定の相関は認めるものの、主観的な観察のため評価者によるばらつきが大きいことが課題であった。

一方で、高い質的評価を得た胚移植で着床しても流産に至る例も少なくない。その原因の多くは染色体異常（核型異常）である。この問題に対応すべく、習慣流産や反復 ART 不成功例を対象として、着床前遺伝学的検査（PGT-A）が施行されている。PGT-A 施行胚での我々の検討では、核型異常は高齢妊娠（40 歳以上）で顕著であり、70%以上の胚に認められる。即ち、高齢妊娠では胚の質的診断とともに核型異常の評価が生児獲得に重要である。核型は従来のガードナー分類といった評価法では判定できない。PGT-A が唯一の方法であるが、胚への侵襲性や高額な費用が課題である。特に我が国の特殊な事情として、諸外国では高齢女性に対して提供卵子を用いた移植が行われているのに対し、文化的背景や医療制度の特性から本人の卵子を用いた不妊治療が基本であるため、核型異常のリスクは高い。

そこで我々は、体外受精（IVF）における胚選択の精度を向上させるため、IVF 実施施設で既に広く利用されているタイムラプスインキュベーターを活用し、タイムラプス画像と母体年齢情報から、妊娠成立が期待できる良好胚、および移植可能な染色体正倍数性胚を予測する人工知能（AI）モデルを開発した。特に、非侵襲的に胚の染色体異常の有無を推定できる正倍数性胚予測モデルについて、日本では PGT-A の適応範囲が限定されているため、既存の設備で活用できる AI 技術の臨床的意義は極めて高い。

1) データ収集と前処理（2022 年度）

複数の医療機関と連携して、タイムラプスインキュベーターで撮影された胚発生全期間を記録した動画と母体年齢データを収集した。移植後の妊娠の成否が判明しているの受精胚（2,494 胚）と、PGT-A が実施済みで染色体異常の有無が判明している受精胚（1,645 胚）について、タイムラプス画像および年齢情報を取得した。これらのデータについて、それぞれ妊娠の成否を予測する良好胚予測器と染色体異常の有無を予測する正倍数性胚予測器に用いた。これらの動画データを学習に投じる前処理として、ROI（関心領域）の抽出、標準サイズへのリサイズなどの前処理パイプラインを構築し、モデル学習に適した統一フォーマットのデータセットを整備した。

2) 初期型予測器および改良型予測器の開発（2022～2023 年度）

2022 年度末から 2023 年度にかけて、機械学習手法（PyTorch 実装による X3D アーキテクチャ）を用いて、初期型の良好胚予測器および正倍数性胚予測器を開発した。より効果的な学習が可能となるように、入力画像の前処理として、動画中の胚の位置のぶれを補正して画像の中心に安定化するアルゴリズム（胚画像スタビライズプログラム）を開発した。このアルゴリズム導入したことで、入力画像の一貫性が向上し、予測精度の向上に寄与した。更に、有効な予測が可能な画像の時間帯を明らかにするため、培養中の各時間でのスコアを算出するようにプログラムを改良して検討したところ、良好胚予測器においては、培養開始から 50 時間までの短時間動画を用いた時に最も高い精度で予測が可能であることを明らかにした。一方、正倍数性胚予測器では、胚発生全期間を通じて情報を取得した方が予測性能が高くなることを見出した。これらの改善策により、予測精度を改善した改良型予測器を作成した。

3) 最終型予測器の完成と外部検証 (2024 年度)

2024 年度は予測制度の更なる向上を図った。通常、AI 予測器の作成においては、複数の学習済みモデルを作成し、これらの中で最も精度が高いモデルを採用することが一般的である。我々は、作成した複数のモデルを組み合わせることで予測に用いる手法を開発し、アンサンブルモデルと命名した。このアンサンブルモデルにより予測精度を向上させ、最終型の良好胚予測器および正倍数性胚予測器とした。これらの精度は、開発用検証データにおいて、良好胚予測器で AUC 0.702、正倍数性胚予測器で AUC 0.719 を達成した。

更に、この最終型予測器について、外部検証用データを収集して評価を行った。その結果、良好胚予測器で 0.602、正倍数性胚予測器で AUC 0.755 を達成した。これらは既存の報告モデルと同等あるいはそれを上回る予測精度である。特に、正倍数性胚においては、極めて良好な予測精度である。このモデルは、臨床現場での胚選択において有用な意思決定支援ツールとなる可能性が示された。

研究課題期間中に、開発したモデルの社会実装に向けた活動を実施しており、既に独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (PMDA) より、我々の予測器が医療機器プログラム (SaMD) に該当するとの判断を得た。更に、本課題で分担研究者である奈良県立医科大学 前川亮が、2025-2026 年度 AMED 研究費 橋渡しプログラム preF にて研究課題「体外受精卵 (胚) の着床率向上を目的とした胚のタイムラプス画像機械学習に基づく良好胚および正常核型胚スクリーニング法の開発」の研究開発代表者として採択され、臨床試験の実施に向けた試験プロトコルの作成を開始している。また、本研究で開発したタイムラプス画像を用いた非侵襲的胚選別 AI 技術について、日本で特許出願済である (特願 2022-105764)。

2. 顕著な成果

(1) 人工知能による良好胚予測モデルの開発 (医療の進展・社会的ニーズ対応)

概要：タイムラプス動画と母体年齢を用いて、妊娠成立が期待される良好胚を非侵襲的に予測する AI モデルを開発した。特に受精後 50 時間までの画像に限定して用い、更に複数の学習モデルを統合するアンサンブルモデルとすることで、最終型予測器では開発用検証データ、内部検証データでそれぞれ AUC 0.702、0.704 を達成した。これは既報の AI モデルを上回る精度であり、国内外の研究と比較しても高水準である。非侵襲的・即時導入可能な AI ツールとして、形態学的評価を補完し得る実用的技術であると考えられる。

(2) 非侵襲的 AI による正倍数性胚予測モデルの開発 (医療の進展・社会的ニーズ対応)

概要：PGT-A 結果をラベルとした教師あり学習により、胚の染色体正倍数性 (euploid) を予測する AI モデルを開発した。全胚発生過程のタイムラプス動画と母体年齢を入力とし、開発用検証データ、内部検証データでそれぞれ AUC 0.719、0.648 を達成した。本モデルは生検や遺伝学的検査を必要としない非侵襲的技術であり、PGT-A が適応外となる日本の臨床現場においても、染色体正常胚の優先選択を支援できる新たな選択肢となる可能性を示した。

(3) 外部妥当性検証による正倍数性胚予測モデルの有効性確認 (医療の進展・社会実装)

概要：PGT-A 結果をラベルとした教師あり学習により、染色体正倍数性 (euploid) を高精度で予測する AI モデルを開発。全胚発生過程のタイムラプス動画と母体年齢を入力とし、外部検証データで AUC 0.755 を達成した。侵襲的処置を必要とせず、PGT-A が倫理的・制度的に制限される日本の臨床現場において、染色体異常リスクの高い高齢の症例に対して有用な選別支援技術となり得る。既存研究を上回る精度と臨床への高い導入性を両立した点で、社会実装への展開が極めて現実的な成果である。

(4) PMDA による医療機器 (SaMD) 該当性判断の獲得と、社会実装への進展 (社会的ニーズ、社会実装)

概要：2024 年 3 月に、医薬品医療機器総合機構 (PMDA) との対面助言を通じて、本 AI モデルが医療機器プログラム (SaMD) に該当するとの正式見解を得た。これを受けて、研究開発分担者である前川が研究開発代表者となり、2025 年度から新たな AMED 研究課題 (2024-2025 年度 橋渡し研究プログラム preF 研究課

題「体外受精卵（胚）の着床率向上を目的とした胚のタイムラプス画像機械学習に基づく良好胚および正常核型胚スクリーニング法の開発」）として、医療機器承認を見据えた臨床試験の準備と多施設での実証研究を開始している。

（５）知的財産権の確保（新技術創出・産業的展開）

概要：本研究で開発したタイムラプス画像を用いた非侵襲的胚選別 AI 技術について、日本で特許出願済である（特願 2022-105764）。画像処理・学習手法・装置構成を網羅した独自性の高い内容であり、医療 AI 分野での基盤技術となり得る。現在、アジアを含む複数国での国際特許出願も準備中であり、グローバルな市場展開と産業競争力の確保を見据えた知財戦略を推進している。

II. Summary of Research and Development

1) Overview of Research and Development

Assisted reproductive technology (ART) accounts for over 10% of annual births in Japan. To reduce multiple pregnancies, the Japan Society of Obstetrics and Gynecology recommends single embryo transfer, making accurate embryo selection crucial. However, current morphological assessments, such as the Gardner classification, are subjective and prone to interobserver variability. Moreover, in women over 40, more than 70% of embryos are chromosomally abnormal (aneuploid), and morphology alone cannot detect such abnormalities. Preimplantation genetic testing for aneuploidy (PGT-A) can identify euploid embryos but is invasive, costly, and has limited availability in Japan. To address these issues, we developed a noninvasive artificial intelligence (AI) model that predicts implantation potential and chromosomal euploidy using time-lapse videos of embryonic development and maternal age. Since time-lapse incubators are already widely used in IVF clinics, this approach offers high clinical feasibility and scalability. Our dataset comprised 2,494 embryos with known pregnancy outcomes and 1,645 embryos with confirmed PGT-A results. We implemented a standardized preprocessing pipeline and developed prediction models using deep learning (X3D architecture). For implantation prediction, we found that videos limited to the first 50 hours post-fertilization were sufficient. For euploidy prediction, the entire developmental timeline improved accuracy. We constructed ensemble models to enhance robustness, achieving AUCs of 0.704 (implantation) and 0.648 (euploidy) in internal validation. External validation using independent datasets confirmed generalizability, with AUCs of 0.602 and 0.755, respectively.

During the project, we received formal recognition from the Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA) that our AI system qualifies as a Software as a Medical Device (SaMD). In parallel, we launched a new AMED-funded project to prepare for regulatory submission and clinical trials. Intellectual property was secured through a Japanese patent filing, with international applications in progress.

2) Key Achievements

(1) Noninvasive AI Model for Predicting Implantation-Competent Embryos

We developed an AI model that predicts embryo implantation potential using time-lapse imaging (first 50 hours) and maternal age. Employing ensemble learning, the final model achieved an AUC of 0.704, exceeding previous models and providing a practical, noninvasive complement to morphological assessment.

(2) Noninvasive AI Model for Predicting Euploid Embryos

Using PGT-A results as labels, we trained a deep learning model to predict chromosomal euploidy from full-cycle embryo videos and maternal age. The model reached an AUC of 0.648, serving as a supportive, biopsy-free tool for embryo selection, particularly relevant in Japan where access to PGT-A is limited.

(3) External Validation of Model Generalizability

We validated both models using independent datasets from other IVF centers. The euploidy model achieved an AUC of 0.755, confirming strong generalizability and potential for wide clinical use.

(4) Regulatory Progress: SaMD Recognition by PMDA

In March 2024, Japan's Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA) officially recognized our AI as a Software as a Medical Device (SaMD). This led to the launch of an AMED-funded project to develop clinical trial protocols and begin multi-center validation toward regulatory approval.

(5) Intellectual Property for Future Commercialization

We filed a Japanese patent (JP2022-105764) covering our AI's architecture algorithms, and training methods. International patent applications are underway to secure competitiveness and support global commercialization.