

令和 5 年 4 月 20 日現在

機関番号：23903

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2022

課題番号：20K18195

研究課題名（和文）人工知能を用いたタイムラプスイメージングの解析による非侵襲的な胚選択法の確立

研究課題名（英文）Noninvasive embryo selection by time-lapse imaging of an embryo using artificial intelligence

研究代表者

澤田 祐季（Sawada, Yuki）

名古屋市立大学・医薬学総合研究院（医学）・助教

研究者番号：90793589

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,100,000円

研究成果の概要（和文）：まずタイムラプスイメージングによって得られた胚画像を、Attention Branch Networkを用いてディープラーニングさせ、生児獲得可否を予測する人工知能(AI)を作成した。作成したAIが算出した成功予測値は、生児獲得の予測に有用であると考えられた。以上の研究成果で得られた手法をもとに、染色体解析を行い染色体異数性の有無が判明している胚の画像をAIに学習させ、染色体異数性の有無を分類するAIの作成を試みた。データセットの選別やデータ拡張を行い精度の向上を目指したが、実用性があるモデルの作成には至らなかった。染色体異数性を胚画像から識別することは、非常に困難であると考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

移植する胚を選択する方法の一つとして、人工知能のディープラーニングの技術を用いることは、非侵襲的に生殖補助医療の治療成績を向上させることができる可能性があると考えられた。しかし胚の染色体異数性の有無を高い精度で識別するまでには至っておらず、非侵襲的な着床前胚染色体異数性検査として、実際の臨床で用いることはできない。現時点では、従来から用いられてる胚の形態学的及び動態学的評価に、人工知能による胚評価を併用して胚を選択することが、より生児獲得に至る可能性が高い胚を選択するための有用な方法であると考えられる。

研究成果の概要（英文）：First, an AI system was created by using the Attention Branch Network associated with deep learning to predict the probability of live birth from images recorded by time-lapse imaging of transferred embryos. We have created the AI system with a confidence score that is useful for non-invasive selection of embryos that could result in live birth. Based on this method, an AI was created to classify aneuploidy from images of embryos that had been identified as euploidy or aneuploid by chromosomal analysis. We tried to improve the accuracy of this AI by selecting datasets and expanding the data, but we could not develop a practical model of the AI. At present, it was found to be difficult to identify aneuploidy in embryos from images of embryos.

研究分野：生殖医療

キーワード：人工知能 ディープラーニング 生殖補助医療 胚染色体異数性 タイムラプスイメージング

1. 研究開始当初の背景

日本では晩婚化による出生数の減少が進む一方、体外受精をはじめとする生殖補助医療 (Assisted Reproductive Technology; ART) による出生数は増加している。2018 年時点では、児の 18 人に 1 人が ART により出生に至っており、不妊治療の需要は高まる一方である。

女性の加齢とともに卵子の染色体異常性は増加する。それにより着床能が低下、流産率が上昇し、生産率は低下する()。生産率の向上のために胚の分割の均一性、フラグメントの有無などで胚を形態学的に評価し、より形態良好な胚を選択することで生産率上昇を目指してきた。しかし、形態学的評価と染色体異常性には明確な相関を認めないため、胚の染色体異常性を予測することは困難である。

欧米では、胚の細胞を採取して比較ゲノムハイブリダイゼーション (Comparative genomic hybridization; CGH)、次世代シーケンサーなどの手技による着床前染色体異常性検査 (Preimplantation Genetic Testing for Aneuploidies; PGT-A) が生産率の改善を目的として行われている。しかし、PGT-A は胚から細胞を採取する点で侵襲的である。本学では日本産科婦人科学会特別臨床研究の代表機関として、PGT-A の有効性を検討する研究に取り組んできた。

近年、タイムラプスイメージングシステム搭載型培養器の普及に伴い、タイムラプスイメージングによって胚の観察や評価が行われるようになってきた。そしてタイムラプスイメージングを用いて、胚の発生动態と生産率や染色体異常性との関係も研究されているが、現在のところ染色体異常性の有無を画像から見分けるには至っていない。

一方、医療画像を含んだ多様な画像認識分野でディープラーニングと呼ばれる人工知能 (AI) の学習技術が利用され、優れた性能を発揮している。ディープラーニングは、多層のニューラルネットワークによる機械学習手法であり、「どのような特徴が、同一群内で共通し、異なる群間で識別的であるかが不明」というような問題においても、様々な可能性の中から必要な特徴を発見することに適している。しかし、ネットワークからの出力は何を根拠に決定されたのかが分からないという問題がある。判断根拠を解釈することは、誤認識の理由を明確にするために重要であり、その手法の一つとして画像中の注視領域である Attention を生成しつつ、認識結果を出力する Attention Branch Network (ABN) が提案されている。ABN により注視領域の可視化および認識精度を高精度化することが可能である。

2. 研究の目的

これらの背景を元に本研究では、タイムラプスイメージングの解析に AI のディープラーニングを応用することにより、胚の染色体異常性と関連する特徴を見出し、PGT-A を実施せずに染色体正常胚を選択できる、非侵襲的方法を確立することを目的とした。

3. 研究の方法

AI の学習技術であるディープラーニングを用いて、タイムラプスイメージングによって得られた胚画像の学習を行った。ネットワークの構造には ABN を用いて、下記の(1),(2)の学習をおこなった(図 1)。

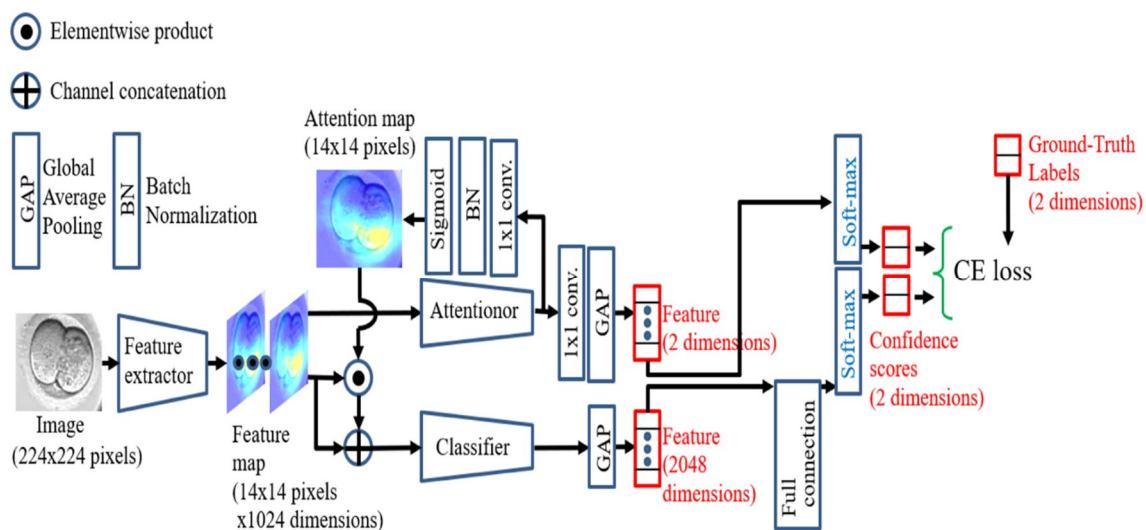


図 1 構築した Attention Branch Network

(1)健児の出生に至った成功胚 91 個と妊娠が成立しなかった不成功胚 379 個の計 470 個の移植胚の画像を対象とし、1つの胚あたり約 70~700 枚、計 140,000 枚の画像それぞれに生児獲得成功か生児獲得不成功の正解のみを与えたうえで、ABN を用いてディープラーニングさせた。そして作成された AI が算出した各胚の成功予測値で、生児獲得を予測できるかを後方視的に検討した。また AI の生児獲得予測の判断根拠を可視化することで、生児獲得可否に関連する胚の特徴を見出すことも試みた。

(2)染色体解析を行い染色体異常性の有無が判明している 234 個の胚に対して胚の画像を染色体正常と異常性の正解を与えたうえで、AI に学習させた。

4. 研究成果

(1)成功胚群の成功予測値は不成功胚群に比べて有意に高かった($p < 0.01$)。成功予測値の生児獲得有無に対する ROC 曲線(図 2)から算出したカットオフ値より成功予測値が高い場合は、低い場合に比べて、生児獲得に至った胚の割合が有意に高かった($p < 0.01$)。

以上の結果により、我々が作成した AI が算出した成功予測値は生児獲得の予測に有用であると考えられた(図 3)。またすべての胚画像を可視化することはできたが、AI が生児獲得成功や不成功を予測できた胚に共通する特徴を、我々が認識できるまでには至らず、生児獲得の予測に有用な胚の特徴を見出すことはできなかった。しかし判断根拠を可視化した胚画像の全体を通して、透明帯周辺に AI の注目が集まっている画像を多く認めたため、AI が透明帯の何らかの特徴を認識し、生児獲得を予測している可能性が考えられた(図 4)。

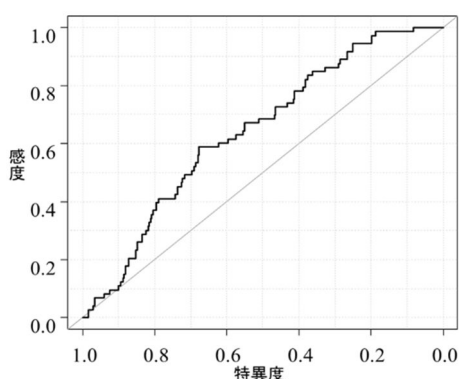


図 2 成功予測値の生児獲得有無に対する ROC 曲線
AUC:0.642

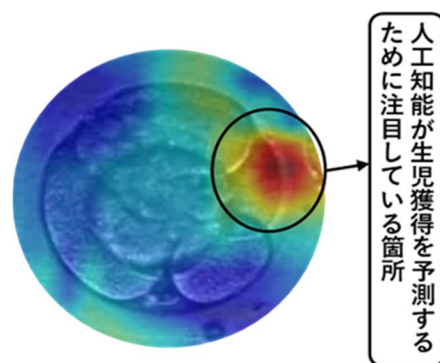


図 4 胚の可視化画像例

	25h	45h	85h	115h	成功予測値	
生児獲得成功胚群	胚①					0.70
	胚②					0.67
生児獲得不成功胚群	胚③					0.31
	胚④					0.26

図 3 AI が生児獲得予測に成功した胚の画像例(成功予測値のカットオフ値:0.34)

(2)学習結果は accuracy:0.59,precision:0.44,recall:0.44,f-measure:0.44 と非常に精度が悪く実用性のないモデルとなった。次に時間が十分に経過していない、特徴が少ない胚画像を除去するためある経過時間後以降の胚画像を使用し、さらにデータの少なさのカバーと過学習抑制のためデータ拡張を行った。様々な条件を試した結果、受精後 100 時間後以降の画像を使い、Crop のデータ拡張を行った場合に精度の向上を認めたが、accuracy の最大値は 0.61 となり、auc-roc も 0.6

以上には至らなかった。

以上の結果からは、胚の染色体異数性を胚画像から識別するのは非常に困難であり、精度を向上させるにはモデルを変えるなどの抜本的な改善が必要だと考えられた。また今回使用した画像は可視光によって撮影されたものであり、近赤外などの可視光でない、非接触、非破壊の測定方法を用いることにより新しい情報が得られれば、胚の染色体異数性を識別できる可能性もあると考えられた。

(1),(2)の研究結果により、我々が作成した AI は非侵襲的な着床前胚染色体異数性検査として、実際の臨床で用いる段階までには至らなかったが、より生児獲得に至る可能性が高い胚を非侵襲的に選択するための方法の一つとして有用な方法であると考えられた。

現時点では、従来から用いられている胚の形態学的及び動態学的評価に、人工知能による胚評価を併用して移植胚を選択することが、生殖補助医療の治療成績を向上させる方法であると考ええる。

引用文献

日本産婦人科学会 ART データブック 2016

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Yuki Sawada, Takeshi Sato, Masashi Nagaya, Chieko Saito, Hiroyuki Yoshihara, Chihiro Banno, Yosuke Matsumoto, Yukino Matsuda, Kaori Yoshikai, Tomio Sawada, Norimichi Ukita, Mayumi Sugiura-Ogasawara	4. 巻 43
2. 論文標題 Evaluation of artificial intelligence using time-lapse images of IVF embryos to predict live birth	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Reproductive Biomedicine Online	6. 最初と最後の頁 843-852
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.rbmo.2021.05.002	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 宮田陸、澤田祐季、佐藤剛、澤田富夫、杉浦真弓、浮田宗伯	4. 巻 2022-CVIM-23
2. 論文標題 胚画像からの染色体異常の識別予測の可能性検証	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 情報処理学会研究報告	6. 最初と最後の頁 1-8
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計6件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 澤田祐季、佐藤剛、長屋雅士、齋藤知恵子、吉原紘行、伴野千尋、松本洋介、松田有希野、吉貝香里、澤田富夫、浮田宗伯、杉浦真弓
2. 発表標題 人工知能を用いた胚画像の解析による非侵襲的な胚選択法の確立
3. 学会等名 第42回中部生殖医学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 澤田祐季、佐藤剛、長屋雅士、吉原紘行、伴野千尋、松本洋介、澤田富夫、浮田宗伯、杉浦真弓
2. 発表標題 人工知能を用いた胚画像の解析による非侵襲的な胚選択法の確立
3. 学会等名 第73回日本産科婦人科学会学術講演会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 澤田祐季、佐藤剛、長屋雅士、齋藤知恵子、吉原紘行、伴野千尋、松本洋介、松田有希野、吉貝香里、澤田富夫、浮田宗伯、杉浦真弓
2. 発表標題 人工知能を用いたタイムラプスイメージングの解析による非侵襲的な胚選択法の確立
3. 学会等名 第38回日本受精着床学会総会・学術講演会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 澤田祐季、佐藤剛、長屋雅士、吉原紘行、伴野千尋、松本洋介、松田有希野、吉貝香里、澤田富夫、浮田宗伯、杉浦真弓
2. 発表標題 人工知能を用いたタイムラプスイメージングの解析による非侵襲的な胚選択法の確立
3. 学会等名 第65回日本生殖医学会学術講演会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 澤田祐季、佐藤剛、長屋雅士、吉原紘行、伴野千尋、松本洋介、澤田富夫、浮田宗伯、杉浦真弓
2. 発表標題 人工知能を用いた胚画像の解析による非侵襲的な胚選択法の確立
3. 学会等名 第73回日本産科婦人科学会学術講演会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 澤田祐季、佐藤剛、長屋雅士、齋藤知恵子、吉原紘行、伴野千尋、松本洋介、松田有希野、吉貝香里、澤田富夫、浮田宗伯、杉浦真弓
2. 発表標題 人工知能を用いた胚画像の解析による非侵襲的な胚選択法の確立
3. 学会等名 第18回東海ARTカンファレンス
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	佐藤 剛 (Sato Takeshi)		
研究協力者	浮田 宗伯 (Ukita Norimichi)		
研究協力者	齋藤 知恵子 (Saito Chieko)		
研究協力者	杉浦 真弓 (Sugiura-Ogasawara Mayumi)		
研究協力者	長屋 雅士 (Masashi Nagaya)		
研究協力者	宮田 陸 (Miyata riku)		
研究協力者	澤田 富夫 (Sawada Tomio)		

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	伴野 千尋 (Banno Chihiro)		
研究協力者	吉原 紘行 (Yoshihara Hiroyuki)		
研究協力者	松本 洋介 (Matsumoto Yosuke)		
研究協力者	松田 有希野 (Matsuda Yukino)		
研究協力者	吉貝 香里 (Yoshikai Kaori)		

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関