

[研究助成 (A)]

AI を用いた顕微授精アシストシステムの開発

2241035



研究代表者
(助成金受領者)
共同研究者

山梨大学
発生工学研究センター

准教授

若 山 清 香

千葉工業大学 人工知能・ソフトウェア
技術研究センター (STAIR Lab)

所長・教授

竹 内 彰 一

山梨大学
発生工学研究センター

センター長・
教授

若 山 照 彦

千葉工業大学 STAIR Lab

主席研究員

新 保 仁

千葉工業大学 STAIR Lab

主席研究員

重 藤 優太郎

千葉工業大学 STAIR Lab

上級研究員

吉 川 友 也

山梨大学 大学院生命環境学専攻

博士課程

山 地 莞 梧

[研究の目的]

現在日本は少子化の深刻な課題に直面しており、出産年齢の高齢化に伴い不妊の患者数が増加している。また、保険診療の適用により不妊治療の受診者数も急増してきた。実際の不妊治療の現場では、医師の診察に加えて、胚培養士と呼ばれる専門職員が患者の卵子や精子を取り扱っている。胚培養士の技術は、妊娠成績に大きく影響するため、高度な研修と経験が必要であり、特に、顕微授精という不妊治療法では、顕微鏡下で卵子の中に精子を直接注入するという非常に難しい操作を行う必要がある。この操作を行うことができる胚培養士は限られており、不妊治療の需要に対して供給が追いついていないのが現状である。

本研究では、顕微授精法における胚培養士の操作を AI・ソフトウェア技術により支援する新規のシステムを開発することを目的とした。

本研究において具体的にを行った項目は顕微授精の簡便化を目指したアシストシステムの構築である。

不妊治療の現場では、顕微授精を行う時、顕微鏡下で卵子の中に精子を直接注入することで受精をさせるが、卵子の核（母側核）を傷つけないように精子を注入する必要がある。なぜなら卵子の核を傷つけると、受精後の胚の発育に悪影響を及ぼす可能性が高まるからである。また、卵子の核の位置を見つけるには、卵子を回転させたり触ったりする必要があるが、これも卵子にストレスを与え、出産率の低下につながる。したがって、卵子の核の位置を素早く正確に把握することは、顕微授精法の効率化や安全性の向上に寄与すると考えられることから、本研究において卵子の核の位置を AI・ディープラーニング技術により自動的に検出し、画面上で提示できるアプリケーションソフトウェアを開発することにした。

このシステムは、マイクロマニピュレータという顕微授精法で使用される装置の操作を AI で補助することで、胚培養士の技術向上や作業効率化に貢献できると期待する。

〔研究の内容、成果〕

〈本研究の方法〉

セグメンテーションモデルに、マルチタスク学習を取り入れ、精度を向上させる。すなわち、卵子核検出モデルの訓練時に、同時に（より簡単かつ訓練データの準備が容易な）卵子検出タスクをサブタスクとして同時に解く。予備実験において、その効果は確認済みである。ヒト用モデルについては、訓練データ不足の影響軽減のため、マウス用モデルからの転移学習を活用する。また、下で説明する、訓練データを効率的・自動的に収集するアプローチを採用する。

■**学習データの収集方法** 山梨大の専門家が核位置を顕微鏡画像上にアノテーションした高品質な手動作成データに加え、以下の方法 i)、ii) によって自動的に訓練データを収集する。

- i) **蛍光染色による自動データ作成。** 蛍光タンパク質で核を染色し、紫外線照射して撮影した画像（＝核が光る）と、非照射時の通常画像をアラインすることで、自動的に核位置をアノテートした訓練データを収集する（図 1）。通常の顕微鏡では、紫外線照射画像と明視野画像の同時撮影ができないため画像間にずれがあり、蛍光輝度も撮影ごとにばらつきが生ずる。このため、これらを自動補正し、学習データ作成を完全自動化する技術を開発する。



図 1

- ii) **偏光顕微鏡による自動データ作成。** 蛍光染色による上述の手法は、染色・紫外線照射により卵子が損傷をうけるため、たとえばヒト人工授精には使えないという制限がある。このため、アプローチを発展させ、偏

光顕微鏡で撮影した画像（核位置が見える）と通常画像をアラインし、非侵襲的に核位置をアノテートした訓練画像を自動的に・効率的に収集する。

〈結果〉

本研究の目的は、卵子の核の位置を AI・ディープラーニング技術により自動的に検出し、画面上で提示できるアプリケーションソフトウェアを開発することである。このためには、卵子の核の位置を正確に判定できるマザーデータを収集することが必要となるが、卵子の核の位置は、顕微鏡写真の中に多くの“卵子以外のもの”が映りこんでいるため、容易に見つけることができず、さらに、卵子は球体であり、一方、核はラグビーボール状の形をしており、核の上下により形状が変わるため、卵子細胞質の枠の形で決定することは困難であるという点が卵子核を同定するためのハードルとなっていた。

そこで、image segmentation や anomaly detection などを用いて、卵子細胞質と透明体を見分けるセグメンテーションを行った。その結果、卵子細胞質を円とし、囲む手法をとることで、核が見えないときは真円に重なり、核があるときは細胞膜表面に丘のような盛り上がりが見られることが分かった（図 2 中）。しかしいくつかの卵は真円に見えるにも関わらず核が見えているものもあり（図 2 下）、結果。この手法だけでは核の位置を正確に検出することはできなかった。

次に、方法を変えて、顕微鏡操作者が核の位置を判断している“核の色の違い”をもとにディープラーニングにかけてみることにした。

“核の色”とは、未受精卵はヒアルロニダーゼで卵丘細胞を取り除いたのち、倒立顕微鏡下で観察すると、核が存在する箇所は少し周りの細胞質と色が薄く透明に見える。熟練した顕微鏡操作者は人の目でその微かな色の違いを瞬時に読み取り、核の位置を同定する。

そこで、その手法と全く同じ方法を AI に学



図2

習させるために、数百枚の卵子の手動作成データ、すなわち、専門家による核位置のアノテーションを卵子の顕微鏡画像に行ったものを供試データとしてAIに読み込ませることにした。

教師データには、卵子の元画像と、それに対応するセグメンテーションマスク（背景、細胞質、紡錘体）を使用した。セグメンテーションには、Segment Anything Model (SAM) を用い、円検出を基に各卵子を識別し、マスク画像を生成した。

作成した教師データセットを用いて分類モデルを訓練し、IoU スコアを指標として評価を行った。segmentation_models_pytorch ライブラリ内の複数のモデルを訓練し、その中で本モデルに最も適したものを選択した。

○実証実験結果

初期のモデルでは、極体を紡錘体と誤認識する事例が確認されたが、モデルの改良を重ねた結果、すべての卵子において紡錘体を正確に識別できるようになった。さらに、映像取得から推論、結果の出力までの一連の処理を最適化することで、タイムラグを感じることなく、リアルタイムで紡錘体の位置を特定しながら ICSI を実施することが可能となった。また、ピントが大きくずれてしまわない限り、紡錘体の正確

な認識が可能であった。

また、AI が特定した紡錘体位置に基づいて実施した ICSI の生存率 (85%) および産仔率 (45%) は、熟練者が AI を用いずに実施した場合 (生存率 82%, 産仔率 50%) と同程度であり、AI の使用が卵子の生存および発生能に与える影響は認められなかった。

本研究では、マウス卵子の紡錘体を迅速かつ正確に識別する AI モデルを開発し、その実用性を検証した。実証実験の結果、初学者が本 AI モデルを用いることで、熟練者と同程度の精度で紡錘体を識別し、ICSI の生存率や産仔率に悪影響を与えないことが確認された。

現在、生殖補助医療の ICSI 時における紡錘体の視認には PolScope を用いた偏光顕微鏡観察が主流となっている。しかし、PolScope は高価で導入可能な施設が限られるうえ、映像の判読には熟練を要する。これに対し本研究では、明視野画像のみを用いて紡錘体を識別する AI モデルを開発し、比較的安価な PC を導入するだけで実装可能なシステムを構築した。さらに、卵子の経時的な品質低下を最小限に抑えるため、リアルタイム推論を可能とした。

また、近年、生殖補助医療における AI 技術の応用例として、精子や胚の品質分類、胚盤胞の異数性診断などが報告されている。しかし、ICSI に特化したリアルタイム支援システムの開発は進んでいない。本研究は、AI を用いた安価なリアルタイム紡錘体識別を実現した点で、既存研究にはない新たなアプローチを提供できるだろう。

今後は、本研究を継続し、実際の倒立顕微鏡に搭載し、アシストシステムを構築することで、最終的に、新たに顕微授精を学ぶ初心者に、顕微授精の技術を学ぶ時間の短縮になるかの実証実験を行う。

現在はマウスの顕微授精における教師データ、並びにシステムの構築までであるが、今後はヒトの不妊治療クリニックの協力の元、ヒト

卵子の紡錘体検出のシステムの構築を目指したい。そして、不妊治療の現場において、高度な技術を学ぶための近道となることを希望する。

[成果の発表, 論文など]

2025 年 8 月 日本受精着床学会にて発表予定