

# 平成26年度

4月 5月 6月 7月 8月 9月 10月 11月 12月 1月 2月 3月

PMDA相談

①

②

班会議  
(研究会)

①

②

③

機器試作  
仕様決定

随時

余剰卵による  
臨床研究

多施設(8施設)共同研究

共同研究(予備)

学会発表

国際学会

国際学会

国内学会

論文投稿

論文作成・投稿

論文作成・投稿

# 受精卵呼吸測定装置を用いた 生殖補助医療の標準化

代表者：宇都宮裕貴

臨床研究チーム

- 志賀尚美(東北大学)
- 寺田幸弘(秋田大学)
- 阿部宏之(山形大学)

機器開発チーム

- 末永智一(東北大学)
- パナソニックヘルスケア(株)
- 北斗電工(株)
- クリノ(株)

1) 研究背景

2) 研究目的

3) 研究計畫

4) 研究成果

## 採択からこれまでの進捗状況

平成24年8月22日 PMDA相談(薬事戦略相談)

平成24年9月 5日 研究費採択

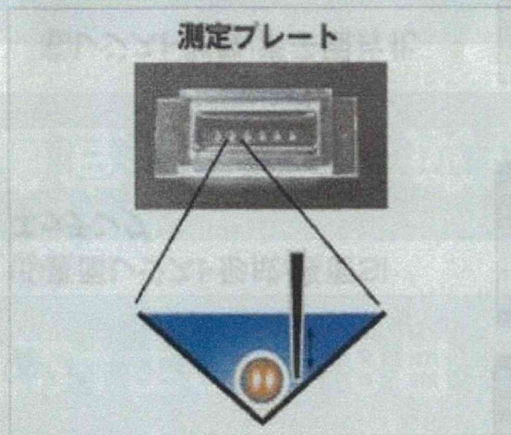
平成24年9月 6日 開発相談(東京)

平成24年9月 8日 研究会(班会議)開催(山形)

適宜、機器作成・改良に関する打ち合わせ

平成24年11月中 随意契約

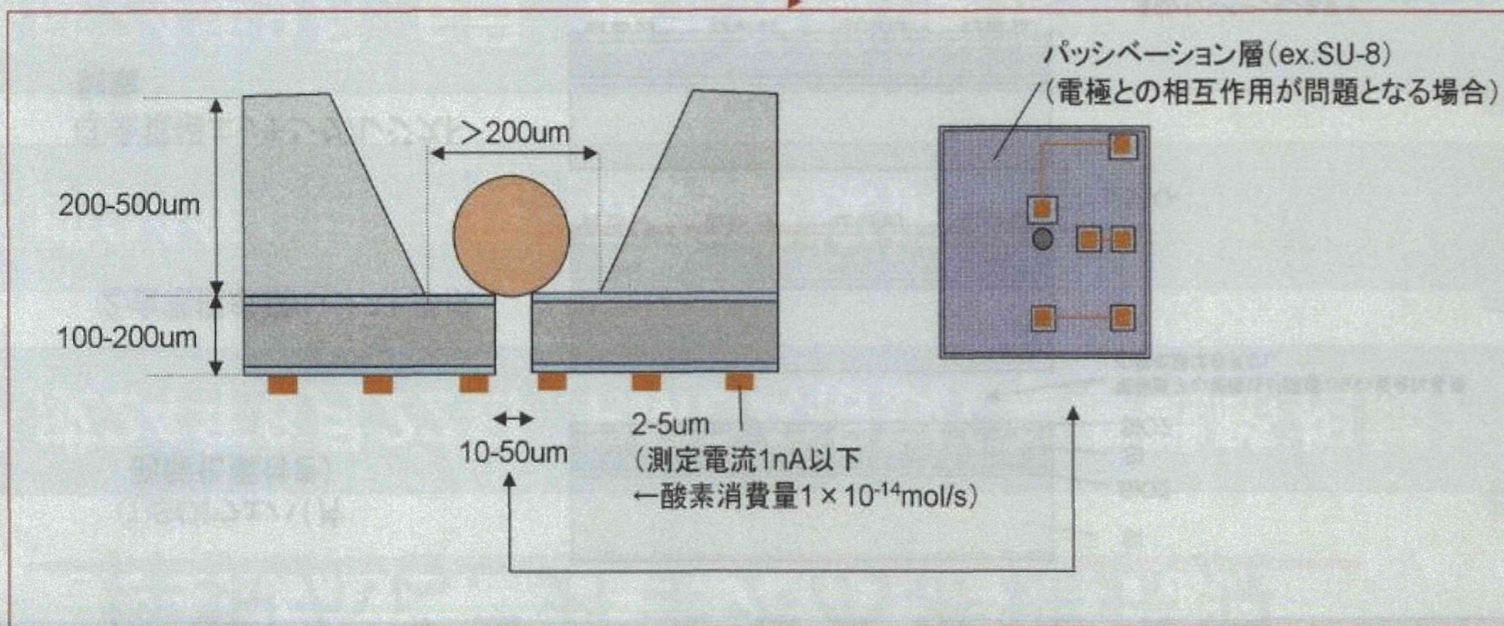
# 受精卵活性測定デバイス案①



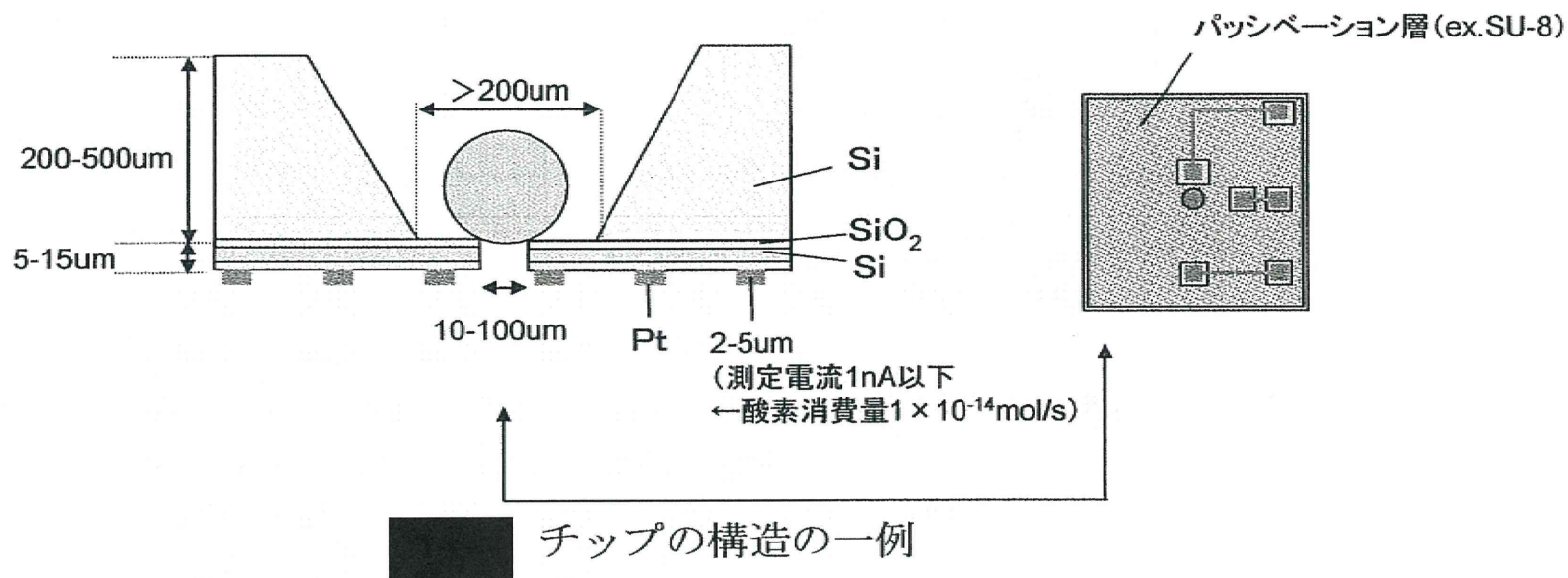
現行チップ



PIDチップ



# 受精卵呼吸測定デバイス(現行案)

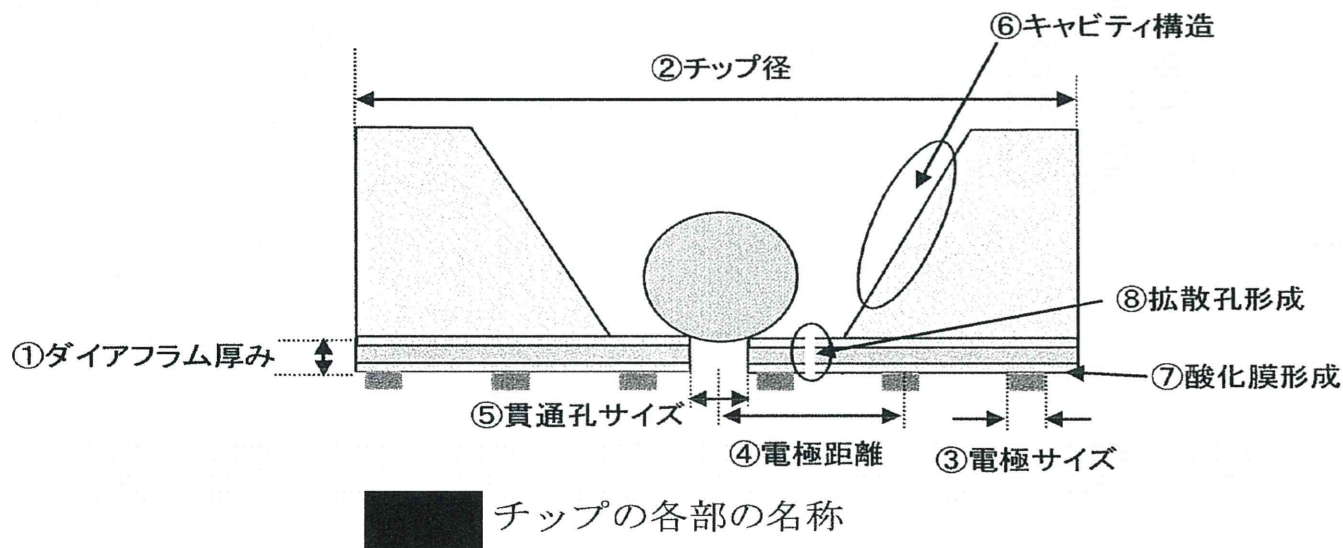


- 機器開発統括 : クリノ社  
チップの試作開発 : パナソニックヘルスケア社  
電気化学的検証 : 北斗電工社  
測定アルゴリズム : 末永研究室(東北大学工学部)

## チップ評価項目

ターゲットとなる構造（各部の寸法等）を絞り込むため、以下の構造に関して最適化を行う予定。各部の名称に関して図2に示す。それぞれの寸法を持つチップパターンを評価用プロセスマスクに組み込んでおり、一括でそれぞれのチップを作成することができるため、迅速な構造絞込みが可能であると目論んでいる。

- ①ダイアフラム厚み (5~15um)
- ②チップ径 ( $\phi$  1mm、 $\phi$  2mm、 $\phi$  5mm)
- ③電極サイズ (2um 角, 5um 角)
- ④電極距離 (受精卵位置からの距離) (5~300um)
- ⑤貫通孔サイズ (10, 20, 50, 100um)
- ⑥キャビティ構造 (垂直、テーパ、受精卵からの距離)
- ⑦酸化膜形成 (有り、無し)
- ⑧拡散孔形成 (有り、無し、拡散孔配置および大きさ)



受精卵呼吸機能測定装置により  
単一受精卵移植後の早期単胎妊娠の成立



不妊診療期間  
の短縮化

未熟児の減少

母体合併症の  
減少



医療費削減

医師不足解消

少子化改善

医療施設不足解消



(資料 4)

# 受精卵活性測定デバイス 打合せ及び議事録

## 打合せ項目

2013年1月24日 13:00～14:30

### 1. チップ試作

進捗報告

評価方針、スケジュール

ディスカッション

### 2. EmbryoScope (Unisence社製) タイムラプス法への見解

### 3. Alberto Tejera (バレンシア大)の知財調査状況報告

### 4. 打合せ議事録

# 受精卵活性測定デバイス 打合せ

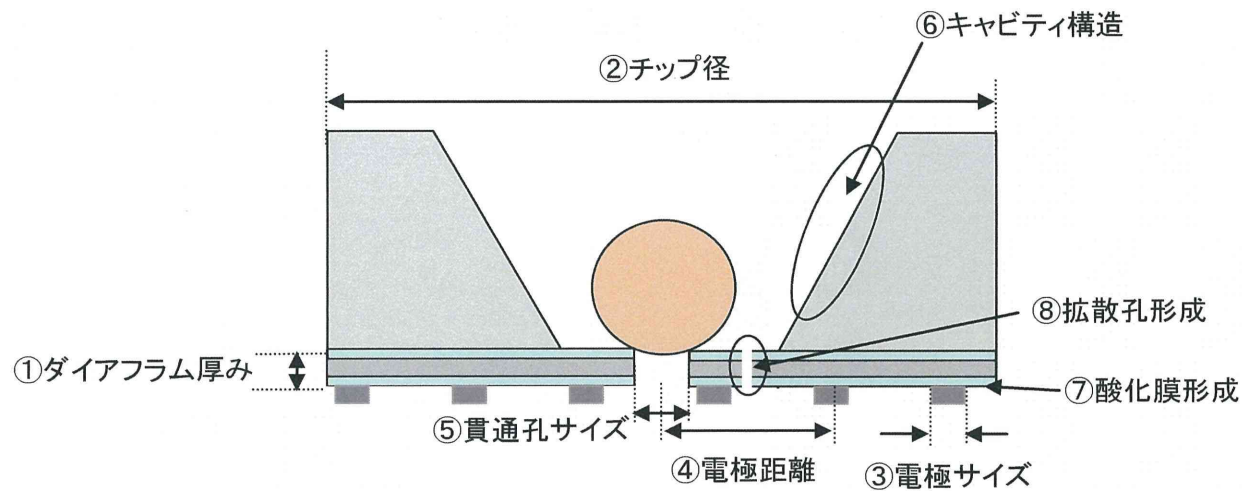
## 1. チップ試作

進捗報告

評価方針、スケジュール

ディスカッション

# 受精卵活性測定デバイス（一次試作計画）

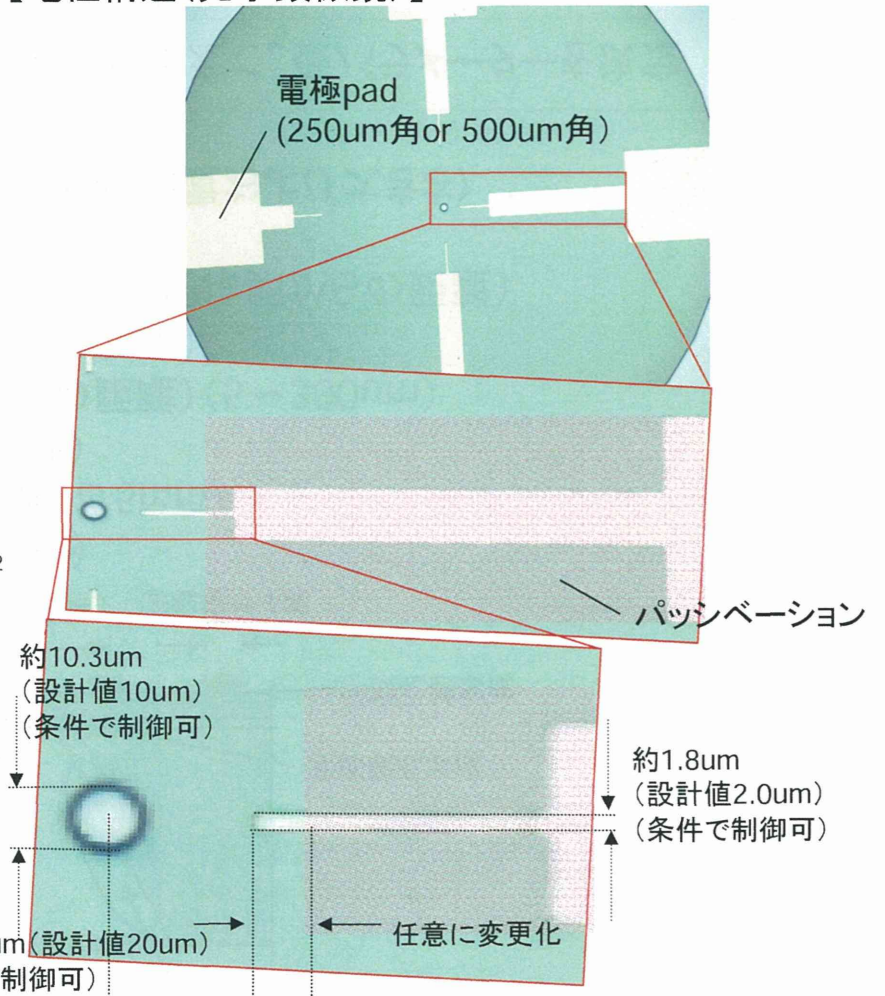
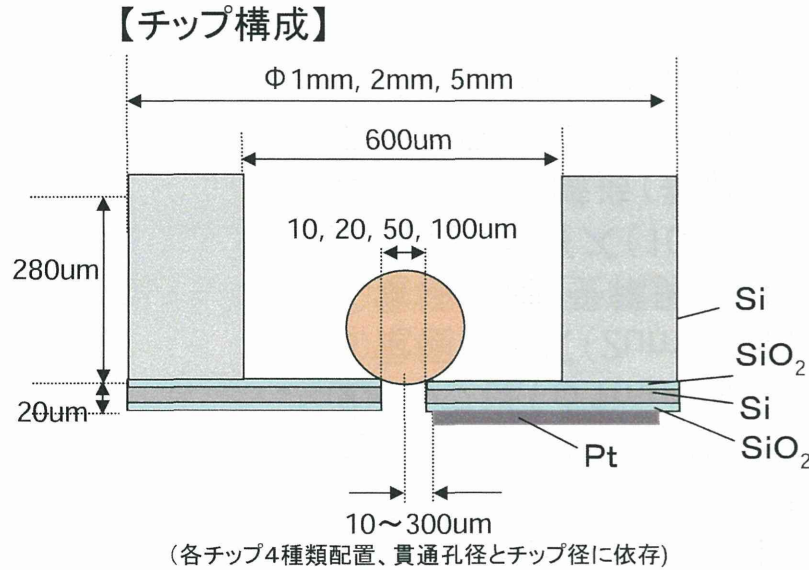


- ①ダイアフラム厚み (5~15um)
- ②チップ径 (φ1mm、φ2mm、φ5mm)
- ③電極サイズ (2um角, 5um角)
- ④電極距離 (受精卵位置からの距離) (5~300um)
- ⑤貫通孔サイズ (10, 20, 50, 100um)
- ⑥キャビティ構造 (垂直、テーパ、受精卵からの距離)
- ⑦酸化膜形成 (有り、無し)
- ⑧拡散孔形成 (有り、無し、拡散孔配置および大きさ)

酸素濃度勾配感度シミュレーションの結果を踏まえて、仮パラメーターを決定

# 受精卵活性測定デバイス（一次試作現状）

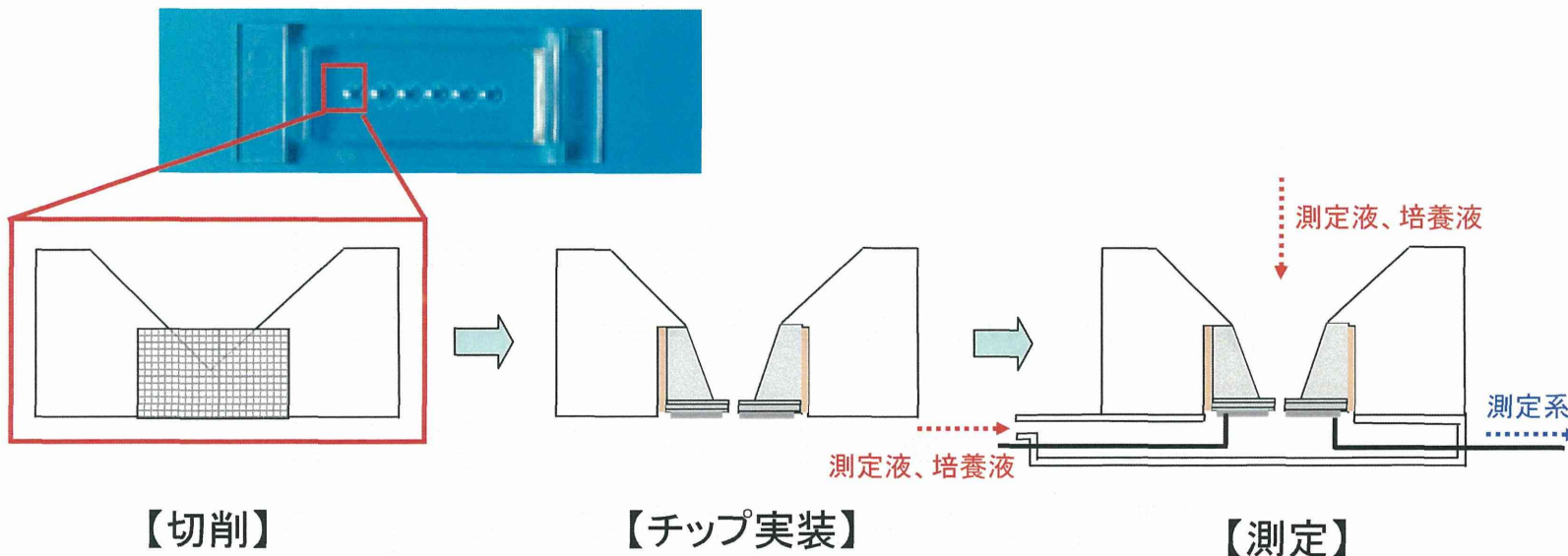
【電極構造（光学顕微鏡）】



ほぼ狙い通りの形状を有したチップが完成  
北斗電工様での試作評価に向け、実装検討中、他の形状に関しては並行して作製

# 受精卵活性測定デバイス（試作測定評価）

従来の樹脂プレートを切削加工して、試作チップを実装、評価



10mmol/L フェロシアン化カリウムを含む0.1 mol/L塩化カリウム溶液中で、サイクリックボルタンメトリー(CV)を比較し、電気化学的性能を確認予定。

項目/日程	1月	2月	3月
チップ試作	1次試作	2次試作	他構造試作/検討
CV評価		弊社内部検討	北斗電工様測定
樹脂プレート試作		試作/実装検討	

# 受精卵活性測定デバイス 打合せ

2. EmbryoScope (Unisence社製)  
タイムラプス法への見解
3. Alberto Tejera (バレンシア大)の  
知財調査状況報告

## ■タイムラプス法への見解



UNSENSE社 Embryoscope に搭載されている12チャンバープレートを6プレート同時に無加湿環境で培養(計72チャンネル)  
卵の時系列画像記録機能=タイムラプス法

2012年、株式会社ナカメディカルが輸入販売開始した。

2012年11月の日本生殖医学会にて機器の実物確認。関連発表及び宇都宮先生の評価として、臨床価値がないとの認識が広がっているとのこと。画像による患者、学生へのアピール、教育効果はあるとの認識。

パナソニックヘルスケアとしても、呼吸測定機能のような新たな卵の評価指標提示にはならないと評価した。



# Alberto Tejera (バレンシア大)の知財調査状況報告

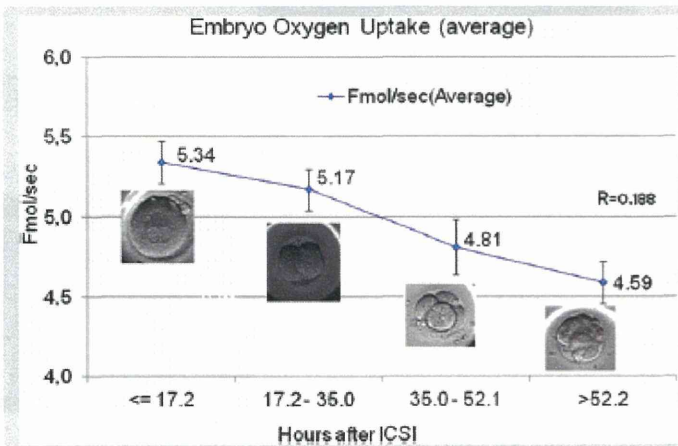
ORIGINAL ARTICLES: ASSISTED REPRODUCTION

## Time-dependent O<sub>2</sub> consumption patterns determined optimal time ranges for selecting viable human embryos

Alberto Tejera, Ph.D., Javier Herrero, Ph.D., Tamara Vilorio, Ph.D., Josep Lluís Romero, M.D., Pilar Gamiz, Ph.D., and Marcos Meseguer, Ph.D.

Instituto Valenciano de Infertilidad, Universidad de Valencia, Valencia, Spain

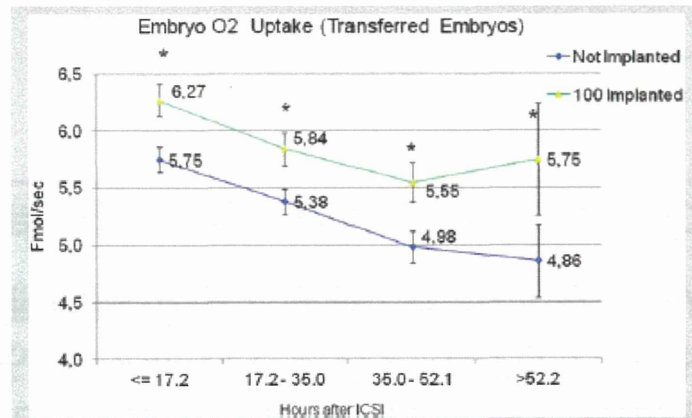
FIGURE 1



Time-dependent embryo O<sub>2</sub> consumption. Averages in each of four time ranges.

Tejera. O<sub>2</sub> consumption changes depending on embryo stage. *Fertil Steril* 2012.

FIGURE 2



Time-dependent embryo O<sub>2</sub> consumption. Averages from transferred embryos in each of the four time ranges depending on implantation success. \*Significant difference ( $P < .05$ ) between implanted embryos and nonimplanted embryos.

Tejera. O<sub>2</sub> consumption changes depending on embryo stage. *Fertil Steril* 2012.

## ■ Alberto Tejera (バレンシア大)の知財調査状況報告

This study used automated OC rate measurements with microsensors to characterize individual human embryos from fertilization to immediately before transfer. The instrument (Embryoscope, version C; Unisense Fertilitech) is an incubator system with control of temperature and gas composition. This instrument has an optional microsensor, (OX50, tip diameter 40–60 mm; Unisense Fertilitech). It is a miniaturized Clark-type oxygen sensor with insignificant OC. Calibration was performed by first submerging the microsensor in 0.1 mol/L alkaline sodium ascorbate (0% O<sub>2</sub>) and then in the medium inside the beaker (20% O<sub>2</sub>). This kind of sensor facilitates automatic measurements of the OC for each individual embryo based on a steady-state respirometer principle.

UNSENSE社 Embryoscope  
Version C (酸素代謝測定機能  
搭載)による測定がなされている。

同装置は2009年 EU, 2011年  
FDA(510K)取得

宇都宮先生より、Version D で本  
機能削除とのこと。

### Questions and Answers - EmbryoScope™

*The EmbryoScope™ is a time-lapse system developed to improve IVF treatments. Recent clinical results revealed novel embryo selection criteria that will be evaluated in prospective trials. The instrument is based on more than 7 years of research and uses several proprietary technologies; it was approved for clinical use in EU in June 2009, and has recently been cleared by FDA (510k) for use by US clinics.*



## ■Alberto Tejera (バレンシア大)の知財調査状況報告

### ■特許調査

#### (ガラス電極様の電気化学による酸素濃度測定に関する技術調査)

PCT出願公開なしを確認後、USPで拡大調査

式No.	登録件数	検索項目	条件式
S001	47,001	全文	embryo
S002	1,188,633	全文	quality
S003	715,872	全文	oxygen
S004	586,731	全文	consumption
S005	303,857	全文	evaluate
S006	491,349	全文	evaluation
S007	169,748	全文	oval
S008	60,458	全文	egg
S009	2,445	論理式	(S001+S007+S008)*S002*S003*S004*(S005+S006)

2013年1月時点で出願情報なし、但し、

クラーク電極方式によるメタン濃度測定特許あり(既調査済み)

ルミノホア層による酸素濃度依存発色測定による特許あり(既調査済み)

関連キーワードによるUSP網羅調査 2,445件中にも該当開示情報なし

試作チップに関連するUNISENSE社知財の存在確認できず。

# ■Alberto Tejera (バレンシア大)の知財調査状況報告

## ■特許調査

### クラーク電極方式によるメタン濃度測定特許あり(既調査済み)

【出願】 68,202 (1996/11/22) 【公開】  
【特許】 6,030,828 (2000/02/29) 【優先権】 1313/95 (1995/11/22)  
【発明の名称】 Microsensor and use of such microsensor  
【出願人/権利者】 UNISENSE APS.  
【発明者】 Damgaard Lars Riis ; Revsbech Niels Peter  
【IPC】 C12M003/00  
【筆頭旧USC】 435/287.1  
【筆頭新USC】 435/287.1

【要約】 The invention relates to a microsensor for determining the concentration of a primary substrate by measuring the concentration of a secondary substrate. The microsensor comprises a transducer (1) for measuring the secondary substrate. The transducer (1) is surrounded by a first casing (8), which has an opening (9) with a barrier (10). The first casing (8) surrounds a second casing (11), also with an opening (12) with a barrier (13). In the first casing (8) between the barrier (10) and barrier (13), a reaction space (15) is formed. In the reaction space (15) an environment with catalytic components is contained. By measuring the concentration of the secondary substrate, the presence of the primary substrate can be determined.

【和文抄録】 この発明は、液体、気体、又はマトリクスに含まれる環境物質中の基本物質濃度を測定するためのマイクロセンサに関する。この発明によるマイクロセンサは、環境にある物質の転換又はその転換に伴うコファクターの転換をする触媒物質を含む反応スペース、反応スペースと境界を画する拡散浸透性外部壁、外部壁から離れた位置にあるコファクターの検出器からなる。このマイクロセンサは、微生物生態系、医学、廃水プラントを含む産業プロセスなどにおけるエタノール、メタノール、アンモニア、メタンの濃度測定に有用である。検出器は電気化学検出器、または光学的検出器からなる。実施例をFig. 1により説明する。Fig. 1は、マイクロセンサの先端部分の略図である。マイクロセンサは、測定しようとする最初の物質が転換した第二物質を測定するためのトランジューサー1を持つ。トランジューサー1は、露出した先端4を持つカソード2のあるClark型の酸素電極1であり、開口部9のあるプラグ10を持つ第一外包8で囲まれている。カソード2は、チューブ5に納められ、先端6は拡散浸透性プラグ7の上方にプラグ10の表面から距離Aの所に位置している。第一外包8は、開口部12のあるプラグ13を持つ第二外包11を囲んでいる。プラグ10とプラグ13の間にある第一外包8の中に反応スペース15が作られている。このスペース15は、触媒成分を含む液体を保持している。この例では、触媒成分は、測定しようとする第一物質メタンを酸化するある種の培養細菌である。ある一定の%濃度で含まれている酸素が、スペース16から反応スペース15へ第二プラグ13を経て拡散する。外包8の外部17にあるメタンはプラグ10を経て反応スペースに拡散し、反応ゾーンで酸化される。消費された酸素量からメタン濃度を測定する。

